

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580018794.3

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 5 月 16 日

[11] 公开号 CN 1964973A

[22] 申请日 2005.6.13

[21] 申请号 200580018794.3

[30] 优先权

[32] 2004.6.21 [33] EP [31] 04102837.4

[86] 国际申请 PCT/EP2005/006302 2005.6.13

[87] 国际公布 WO2005/123738 英 2005.12.29

[85] 进入国家阶段日期 2006.12.8

[71] 申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 E·格斯啻 J·威彻曼

T·J·沃尔特林

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隋晓平

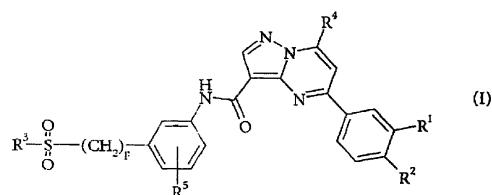
权利要求书 15 页 说明书 83 页

[54] 发明名称

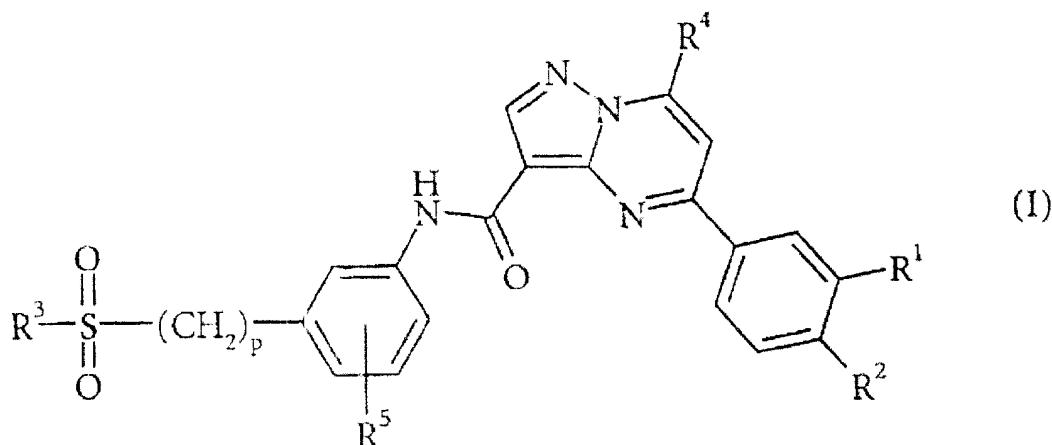
吡唑并嘧啶衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物及其药学上可接受的盐，其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和 p 如说明书和权利要求中所定义，本发明还涉及作为药物活性物质的本发明化合物、它们的生产方法和基于这些化合物的药物及其生产方法，以及本发明化合物在控制或预防上述各种疾病中的用途和在生产相应的药物中的用途。



## 1. 式(I)化合物及其药学上可接受的盐:



其中

$p$  为 0 或 1;

$R^1$  和  $R^2$  分别独立选自: H、卤素、任选被低级烷氧基取代的低级烷基、任选被一个或多个卤素取代的低级烷氧基或  $CF_3$ ;

$R^3$  为低级烷基、羟基-低级烷基或  $NR^aR^b$ ;  $R^a$  和  $R^b$  独立选自下列基团: H、低级烷基、环烷基、芳基、杂芳基, 其中所述低级烷基任选被一个或多个羟基、氟、环烷基芳基、杂芳基或  $NR^cR^d$  取代, 其中  $R^c$  和  $R^d$  独立选自 H 或低级烷基; 或者  $R^a$  和  $R^b$  可以与其所连接的氮原子一起形成任选取代的 5 或 6 元杂环;

$R^4$  为 H、Cl、低级烷氧基、环烷基或直链低级烷基, 它任选被一个或多个 F 取代;

$R^5$  为 H、卤素或低级烷基;

但不包括下列化合物:

吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺, 7-(二氟甲基)-5-(4-甲基苯基)-N-[3-(4-吗啉基磺酰基)苯基];

吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺, 7-(二氟甲基)-N-[3-(4-吗啉基磺酰基)苯基]-5-苯基]; 和

吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺, 7-(二氟甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-N-[3-(4-吗啉

基磺酰基)苯基]。

2. 权利要求 1 的式 I 化合物，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 独立选自下列基团：H、Cl、Me、CF<sub>3</sub>、MeO、EtO 和 CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-；且 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 p 如权利要求 1 所定义。

3. 权利要求 1 的式 I 化合物，其中：

p 为 0 或 1；

R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 独立选自：H、卤素、任选被低级烷氧基取代的低级烷基、任选被一个或多个卤素取代的低级烷氧基或 CF<sub>3</sub>；

R<sup>3</sup> 选自：低级烷基、羟基-低级烷基、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>；其中 R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 独立选自下列基团：H、低级烷基、环烷基、芳基、杂芳基，其中所述低级烷基任选被一个或多个氟、羟基、环烷基、芳基、杂芳基或 NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> 取代，其中 R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 独立选自 H 或低级烷基；或者 R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 与它们所连接的氮原子一起形成 4-吗啉基、1-吡咯烷基或 1-哌嗪基；

R<sup>4</sup> 为 H、环丙基或直链低级烷基，它任选被一个或多个 F 取代；

R<sup>5</sup> 为 H、卤素或低级烷基。

4. 权利要求 3 的式 I 化合物，其中 R<sup>3</sup> 为低级烷基，且 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 p 如权利要求 3 所定义。

5. 权利要求 4 的式 I 化合物，其中所述化合物为选自下列的化合物：

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3,4-二氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-

甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-三氟甲氧基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3,4-二氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

7-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-乙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

7-氯-5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；  
和

5-(4-氯-苯基)-7-甲氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺。

6. 权利要求 3 的式 I 化合物，其中 R<sup>3</sup> 为羟基-低级烷基，且 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 p 如权利要求 3 所定义。

7. 权利要求 6 的式 I 化合物，其中所述化合物选自下列化合物：

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氯磺酰基甲基-苯基)-酰胺； 和

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氯磺酰基甲基-苯基)-酰胺。

8. 权利要求 3 的式 I 化合物，其中 R<sup>3</sup> 为 NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>，其中 R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 独立选自：H、低级烷基、环烷基、芳基、杂芳基，所述低级烷基任选被一个或多个羟基、氟、环烷基、芳基、杂芳基或 NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> 取代，其中 R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 独

立选自 H 或低级烷基；且 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 p 如权利要求 3 所定义。

9. 权利要求 8 的式 I 化合物，其中所述化合物选自下列化合物：

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3,4-二氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-乙磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-乙磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-乙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-二甲基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-乙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-二甲基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-异丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-异丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2,2,2-三氟-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2,2,2-三氟-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3,4-二氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-异丁基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(环丙基甲基-氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-异丁基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(环丙基甲基-氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-苄基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-苯基氨基

磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-苄基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-三氟甲基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-三氟甲基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-c 羧酸[3-(2,2-二甲基-丙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-叔-丁基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2,2-二甲基-丙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-叔-丁基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氯磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氯磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氯磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{3-[(吡啶-3-基甲基)-氨基磺酰基]-苯基}-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{3-[(吡啶-3-基甲基)-氨基磺酰基]-苯基}-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{3-[(吡啶-2-基甲基)-氨基磺酰基]-苯基}-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{3-[(吡啶-2-基甲基)-氨基磺酰基]-苯基}-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-吡啶-4-基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-吡啶-4-基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-三氟甲氧基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3,4-二氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-

二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-三氟甲氧基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-甲基-3-氯磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-甲基-3-氯磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{3-[双-(2-羟基-乙基)-氨基磺酰基]-苯基}-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{3-[双-(2-羟基乙基)-氨基磺酰基]-苯基}-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1-羟基甲基-1-甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1-羟基甲基-1-甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-甲基-5-氯磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-甲基-5-氯磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-氯-5-氯磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-氯-5-氯磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-氯-5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-氯-5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-2-甲基-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-2-甲基-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-二甲基氨基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-二甲基氨基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(1-羟基甲基-环戊基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-乙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-乙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-叔-丁基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(1-羟基甲基-环戊基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-2-甲基-苯基]-酰胺；

7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-叔-丁基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；和

7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-2-甲基-苯基]-酰胺。

10. 权利要求 3 的式 I 化合物，其中 R<sup>3</sup> 为 4-吗啉基，且 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 p 如权利要求 3 所定义。

11. 权利要求 10 的式 I 化合物，其中所述化合物为选自下列的化合物：

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(3,4-二氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺；和

5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺。

12. 权利要求 3 的式 I 化合物，其中 R<sup>3</sup> 为吡咯烷，且 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 p 如权利要求 3 所定义。

13. 权利要求 12 的式 I 化合物，其中所述化合物选自下列化合物：

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺；

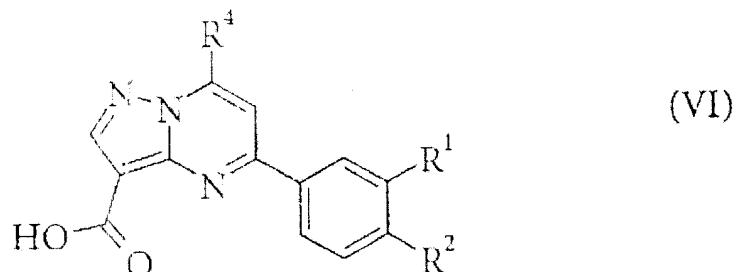
5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-((S)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺；和

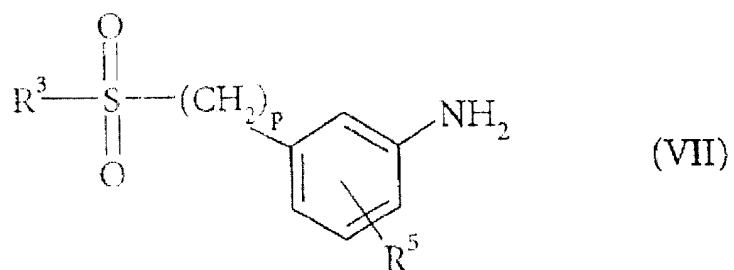
5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-((S)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺。

14. 制备权利要求 1 中所定义的式 I 化合物的方法，所述方法包括下列步骤：

使式 VI 化合物



与式 VII 化合物反应



其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 p 如权利要求 1 所定义；

得到式 I 化合物，如果需要，将式 I 化合物转化为其药学上可接受的加成盐。

15. 根据权利要求 14 所制备的化合物。

16. 用于预防或治疗其中 mGluR2 活化起作用或与之有关的疾病或病症的药用组合物，该药用组合物含有权利要求 1 - 13 中任一项的化合物。

17. 权利要求 16 的药用组合物，其中所述药用组合物用于预防或治疗急性和/或慢性神经疾病，例如精神病、精神分裂症、阿尔茨海默病、认知障碍、记忆缺陷和神经胶质瘤。

18. 权利要求 1 - 13 中任一项的式 I 化合物用于治疗或预防其中 mGluR2 活化起作用或与之有关的疾病或病症的用途，所述化合物包括下列化合物：

吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺,7-(二氟甲基)-5-(4-甲基苯基)-N-[3-(4-吗啉基磺酰基)苯基]；

吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺, 7-(二氟甲基)-N-[3-(4-吗啉基磺酰基)苯

基]-5-苯基]；和

吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺、7-(二氟甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-N-[3-(4-吗啉基磺酰基)苯基]。

19. 权利要求 18 的用途，用于治疗或预防急性和/或慢性神经疾病，包括精神病、精神分裂症、阿尔茨海默病、认知障碍、记忆缺陷和神经胶质瘤。

20. 权利要求 18 的式 I 化合物在生产用于治疗或预防其中 mGluR2 活化起作用或与之有关的疾病的药物中的用途。

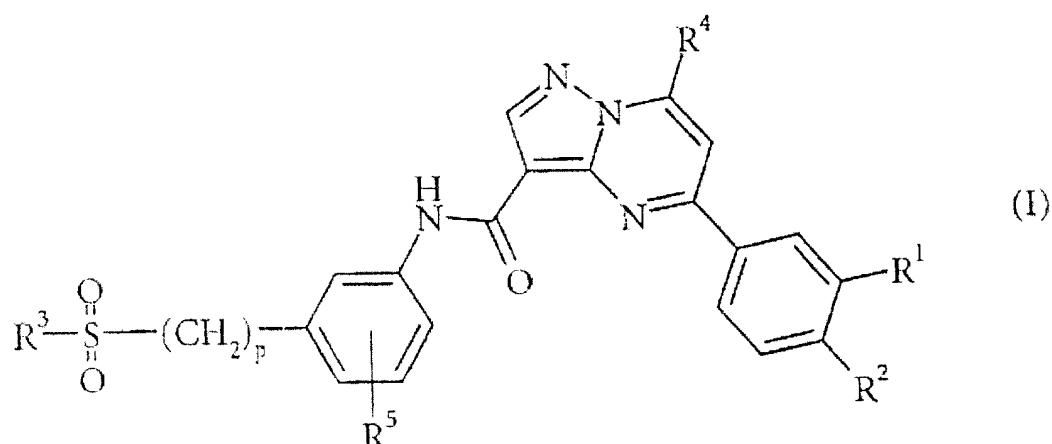
21. 权利要求 20 的用途，用于治疗或预防急性和/或慢性神经疾病，包括精神病、精神分裂症、阿尔茨海默病、认知障碍、记忆缺陷和神经胶质瘤。

22. 如上所述的本发明。

## 吡唑并嘧啶衍生物

本发明涉及吡唑并嘧啶衍生物、其制备方法、其用于治疗或预防代谢型谷氨酸受体介导的疾病的用途、用于制备治疗此类疾病的药物的用途和含有它们的药用组合物。

尤其是，本发明涉及通式 I 的吡唑并嘧啶衍生物及其药学上可接受的盐：



其中

$p$  为 0 或 1；

$R^1$  和  $R^2$  可分别独立选自：H、卤素、任选被低级烷氧基取代的低级烷基、任选被一个或多个卤素取代的低级烷氧基或  $CF_3$ ；

$R^3$  为低级烷基、羟基-低级烷基或  $NR^aR^b$ ； $R^a$  和  $R^b$  独立选自下列基团：H、低级烷基、环烷基、芳基、杂芳基，其中所述低级烷基任选被一个或多个羟基、氟、环烷基芳基、杂芳基或  $NR^cR^d$  取代，其中  $R^c$  和  $R^d$  独立选自 H 或低级烷基；或者  $R^a$  和  $R^b$  可以与其所连接的氮原子一起形成任选取代的 5 或 6 元杂环；

$R^4$  为 H、Cl、低级烷氧基、环烷基或直链低级烷基，它任选被一个或多个 F 取代；

$R^5$  为 H、卤素或低级烷基；

但不包括下列化合物：

吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺, 7-(二氟甲基)-5-(4-甲基苯基)-N-[3-(4-吗啉基磺酰基)苯基];

吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺, 7-(二氟甲基)-N-[3-(4-吗啉基(morpholinyl)磺酰基)苯基]-5-苯基]; 和

吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺, 7-(二氟甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-N-[3-(4-吗啉基磺酰基)苯基]。

排除在式 I 范围之外的三个化合物是化学领域所已知的化合物。所述三个化合物从未公开与代谢型谷氨酸受体有关。

令人惊喜地发现通式 I 化合物为代谢型谷氨酸受体拮抗剂。式 I 化合物的显著特点是具有有价值的治疗性质。

在中枢神经系统(CNS)中, 由于神经元释放的神经递质与神经受体的相互作用而发生刺激的传导。

L-谷氨酸是 CNS 中最常见的神经递质, 它在大量的生理学过程中起到了关键性的作用。谷氨酸盐依赖型刺激受体分为两个主要的组。第一组形成配体控制的离子通道。代谢型谷氨酸受体(mGluR)形成第二组, 而且, 属于 G-蛋白偶联受体家族。

目前, 已知的 mGluR 有八个不同的成员, 并且这些成员中的某些甚至还具有亚型。根据结构参数、对次级代谢物合成的不同影响和对低分子量化合物的不同亲合力, 可以将这八种受体再细分成三个亚组: mGluR1 和 mGluR5 属于第 I 组, mGluR2 和 mGluR3 属于第 II 组, mGluR4、mGluR6、mGluR7 和 mGluR8 属于第 III 组。

可以用属于第 II 组的代谢型谷氨酸受体的配体来治疗或预防急性和/或慢性神经疾病, 例如精神病、精神分裂症、阿尔茨海默病、认知障碍和记忆缺陷。

其它可治疗的与之有关的适应征包括由旁路手术或移植造成的脑功能不足、脑供血不足、脊髓损伤、颅脑损伤、妊娠引起的缺氧症、心脏停搏和低血糖。另外一些可治疗的适应征包括急性和慢性疼痛、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、AIDS 引起的痴呆、眼损伤、视网膜病、自发性

帕金森综合征或由药物引起的帕金森综合征以及导致谷氨酸匮乏的病症，如，例如肌痉挛、惊厥、偏头痛、尿失禁、尼古丁成瘾、阿片制剂成瘾、焦虑、呕吐、运动障碍、抑郁和神经胶质瘤(因为 mGluR2 拮抗剂被发现可以降低人神经胶质瘤细胞中细胞的增殖(J. Neurochem. March 2003, 84(6): 1288-95))。

本发明的目的是式 I 化合物及其药学上可接受的盐、它们作为药物活性物质的用途、它们的生产方法和含有这些化合物的药物及其生产方法，以及本发明的化合物在控制或预防上述各种疾病中的用途和在生产相应的药物的用途。

式 I 化合物也可以以其前药的形式应用。实例为酯类、N-氧化物类、磷酸酯类、glycoamide esters、甘油酯共轭物等。前药可以提高本发明化合物的吸收、分布药物动力学和向脑内的转运。

本发明也涉及本发明式 I 化合物的用途，包括具有下列化合物及其药学上可接受的盐：

吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺,7-(二氟甲基)-5-(4-甲基苯基)-N-[3-(4-吗啉基磺酰基)苯基];

吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺,7-(二氟甲基)-N-[3-(4-吗啉基磺酰基)苯基]-5-苯基; 和

吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酰胺, 7-(二氟甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-N-[3-(4-吗啉基磺酰基)苯基]; 用于治疗或预防上述种类的疾病以及生产相应的药物。

除非另有说明，本说明书中所使用的下列术语具有下面给出的定义。

术语“低级烷基”代表具有 1-7 个碳原子、优选 1-4 个碳原子的直链或支链饱和烃基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基、叔丁基等。

术语“羟基-低级烷基”代表前面所定义的并且其中含有一个、二个、三个或四个羟基、优选一个羟基的低级烷基。“羟基-低级烷基”基团的实例包括甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、3-丙醇、异-丁醇等。

术语“低级链烯基”代表具有 2-7 个碳原子、优选具有 2-4 个碳原子的直链或支链不饱和烃基，例如乙烯基或丙烯基。

术语“低级烷氧基”代表通过氧连接的前面所定义的低级烷基。“低级烷

“氧基”的实例包括甲氧基、乙氧基、异丙氧基等。被一个或多个卤素取代的低级烷氧基的实例包括 2,2,2-三氟乙氧基。

术语“芳基”代表芳族碳环基团，包括单环或一或多个稠合环，其中至少一个环为芳环。优选的芳基为苯基。

术语“杂芳基”是指含有一或多个选自氮、氧或硫的杂原子的 5-或 6-元芳环。优选那些杂原子选自氮的杂芳基。此类杂芳基的实例为吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基。

术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

术语“环烷基”是指含有 3-12(优选 3-6)个碳原子的环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

术语“5 或 6 元杂环”代表包含至少一个环原子为碳原子的具有 5 或 6 个环原子的杂环，它任选具有 1、2 或 3 个另外的选自 N、O 或 S 的杂原子，剩余的环原子为碳原子。5 或 6 杂环包括但不限于 1H-四唑；2H-四唑；1,2,3- 和 1,2,4-三唑；咪唑；吡咯；1,2,3-、1,3,4-或 1,2,5-噻二唑；1,4-噁唑；1,2- 或 1,4-噻唑；4-吗啉基；1-吡咯烷基；1-哌嗪基，优选 4-吗啉基、1-吡咯烷基或 1-哌嗪基。此类 5 或 6 元杂环的取代基包括但不限于卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、羟基-低级烷基、低级烷氧基、低级链烯基、环烷基、低级烷基或 CF<sub>3</sub>，且优选低级烷基或 CF<sub>3</sub>。

术语“药学上可接受的加成盐”是指任何衍生自无机或有机酸或碱的盐。

优选的本发明化合物为下列化合物，其中：

p 为 0 或 1；

R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 独立选自：H、卤素、任选被低级烷氧基取代的低级烷基、任选被一个或多个卤素取代的低级烷氧基或 CF<sub>3</sub>；

R<sup>3</sup> 选自：低级烷基、羟基-低级烷基、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>；其中 R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 独立选自下列基团：H、低级烷基、环烷基、芳基、杂芳基，其中所述低级烷基任选被一个或多个氟、羟基、环烷基、芳基、杂芳基或 NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> 取代，其中 R<sup>c</sup> 和 R<sup>d</sup> 独立选自 H 或低级烷基；或者 R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 与它们所连接的氮原子一起形成 4-吗啉基、1-吡咯烷基或 1-哌嗪基；

$R^4$  为 H、环丙基或直链低级烷基，它任选被一个或多个 F 取代；

$R^5$  为 H、卤素或低级烷基。

其它优选的本发明化合物为下列化合物，其中  $R^1$  和  $R^2$  独立选自：H、Cl、Me、 $CF_3$ 、 $MeO$ 、 $EtO$  和  $CF_3CH_2O^-$ ，且  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和 p 如上文所定义。

其它优选的本发明化合物为下列化合物，其中  $R^3$  为低级烷基；且  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和 p 如上所定义，例如下列化合物：

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3,4-二氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氯磺酰基苯基)-酰胺；

5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-三氟甲氧基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3,4-二氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

7-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-乙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺；

7-氯-5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺； 和

5-(4-氯-苯基)-7-甲氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氯磺酰基-苯基)-酰胺。

其它优选的本发明化合物为下列化合物：其中  $R^3$  为羟基-低级烷基；且  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $p$  如上文所定义，例如下列化合物：

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氯磺酰基甲基-苯基)-酰胺；和

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氯磺酰基甲基-苯基)-酰胺。

其它优选的本发明化合物为下列化合物：其中  $R^3$  为  $NR^aR^b$ ；其中  $R^a$  和  $R^b$  独立选自：H；任选被一个或多个羟基、氟、环烷基、芳基、杂芳基或  $NR^cR^d$  取代的低级烷基；其中  $R^c$  和  $R^d$  独立选自 H 或低级烷基；环烷基；芳基；杂芳基；且  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $p$  如上文所定义，例如，下列化合物：

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氯磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氯磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氯磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氯磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氯磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3,4-二氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氯磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氯磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氯磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氯磺酰基-苯

基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-乙磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-乙磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-乙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-二甲基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-乙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-二甲基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-异丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-异丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2,2,2-三氟-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2,2,2-三氟-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3,4-二氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-异丁基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(环丙基甲基-氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环

丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-异丁基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(环丙基甲基-氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-苄基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-苯基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-苄基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-三氟甲磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-三氟甲磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2,2-二甲基丙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-叔-丁基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2,2-二甲基丙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-叔-丁基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{3-[(吡啶-3-基甲基)-氨基磺酰基]-苯基}-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{3-[(吡啶-3-基甲基)-氨基磺酰基]-苯基}-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{3-[(吡啶-2-基甲基)-氨基磺酰基]-苯基}-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{3-[(吡啶-2-基甲基)-氨基磺酰基]-苯基}-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-吡啶-4-基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-吡啶-4-基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-三氟甲氧基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(3,4-二氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-

乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-三氟甲氧基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-甲基-3-氯磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-甲基-3-氯磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{3-[双-(2-羟基-乙基)-氯磺酰基]-苯基}-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{3-[双-(2-羟基-乙基)-氯磺酰基]-苯基}-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1-羟基甲基-1-甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1-羟基甲基-1-甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-甲基-5-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-甲基-5-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-氯-5-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-氯-5-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-氯-5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-氯-5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-2-甲基-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-2-甲基-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-二甲基氨基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-二甲基氨基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(1-羟基甲基-环戊基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-乙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-乙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-叔-丁基氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(1-羟基甲基-环戊基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-2-甲基-苯基]-酰胺；

7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺；

7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-叔-丁基氨基磺酰基-苯基)-酰胺； 和

7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-2-甲基-苯基]-酰胺。

其它优选的本发明化合物为如下定义的化合物，其中 R<sup>3</sup> 为 4-吗啉基，且 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 p 如上文所定义，例如下列化合物：

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺；

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺；  
 5-(4-氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺；  
 5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺；  
 7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺；  
 5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺；  
 5-(3,4-二氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺；  
 5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺；和  
 5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺。

其它优选的本发明化合物为如下定义的化合物，其中 R<sup>3</sup> 为吡咯烷，且 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 p 如上文所定义，例如下列化合物：

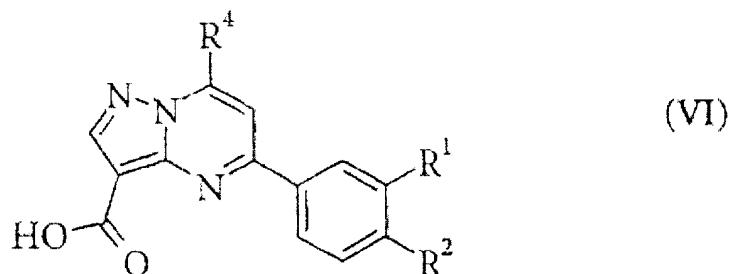
7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺；  
 5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺；  
 7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺；和  
 5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺；  
 5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-((S)-2-羟基甲基-吡

咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺；及

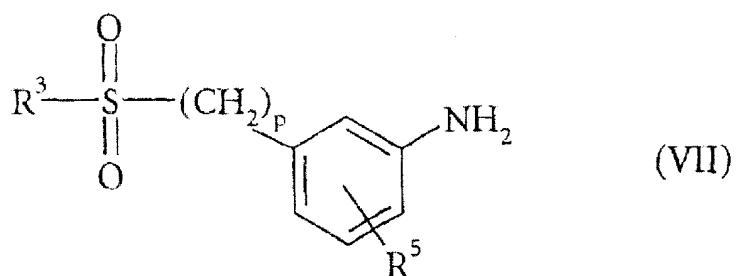
5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-((S)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺。

本发明化合物可以根据下列方法制备：

使式 VI 化合物



与式 VII 化合物反应，



其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 p 如上述式 I 所定义；

得到式 I 化合物，如果需要可以将式 I 化合物转化为其药学上可接受的加成盐。

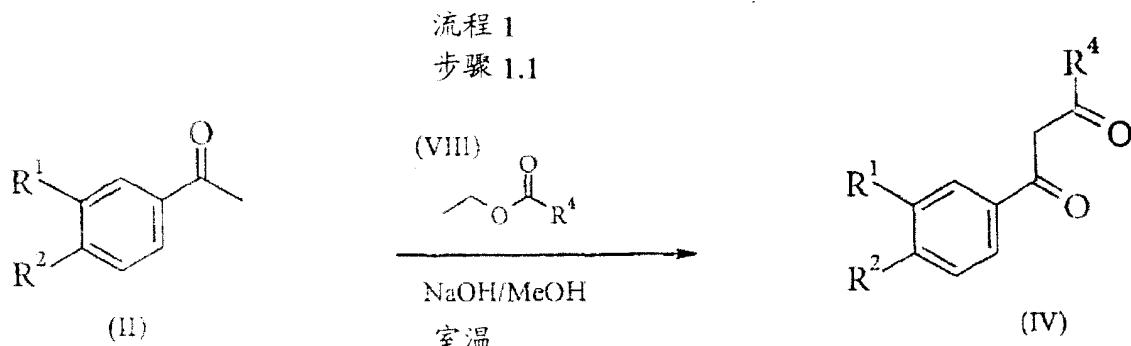
药学上可接受的加成盐可以根据已知的方法并考虑到待转化成的盐的化合物的性质进行生产。适用于形成碱性式 I 化合物的药学上可接受的盐的无机或有机酸如，例如，盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸或柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、p-甲苯磺酸等。

上述式(VI)中间体化合物的合成可以根据下列通用方法 I 和/或 Ia 进行，它们在下面流程 1 和流程 1a 中列出。流程 1 中所给出的方法适用于其中 R<sup>4</sup> 为 CF<sub>3</sub> 或 CHF<sub>2</sub> 的中间体化合物 VI，而对于其中 R<sup>4</sup> 为线性 C<sub>1-3</sub> 烷基或环丙基的中间体化合物 VI，优选下面流程 1a 所列出的方法。

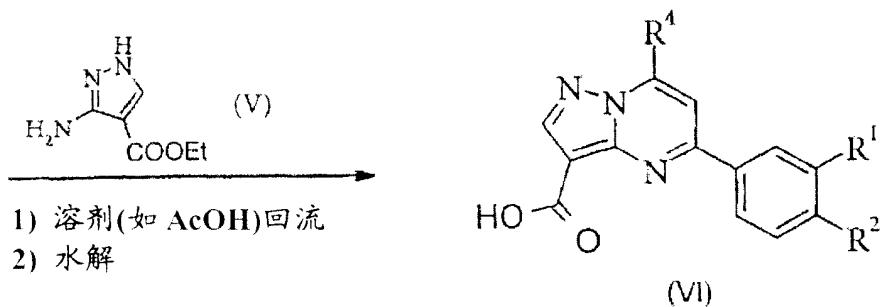
对于式(VII)化合物与式(VI)化合物的反应，可以根据，例如，下面通用方法 II 进行，该方法在下面的流程 2 中列出。在这些流程(1、1a 和 2)

中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $p$  如上述所定义。方法 I/Ia 和 II 适用于所有式 I 化合物的制备。

通用方法 I



### 步骤 1.1



### 步骤 1.1:

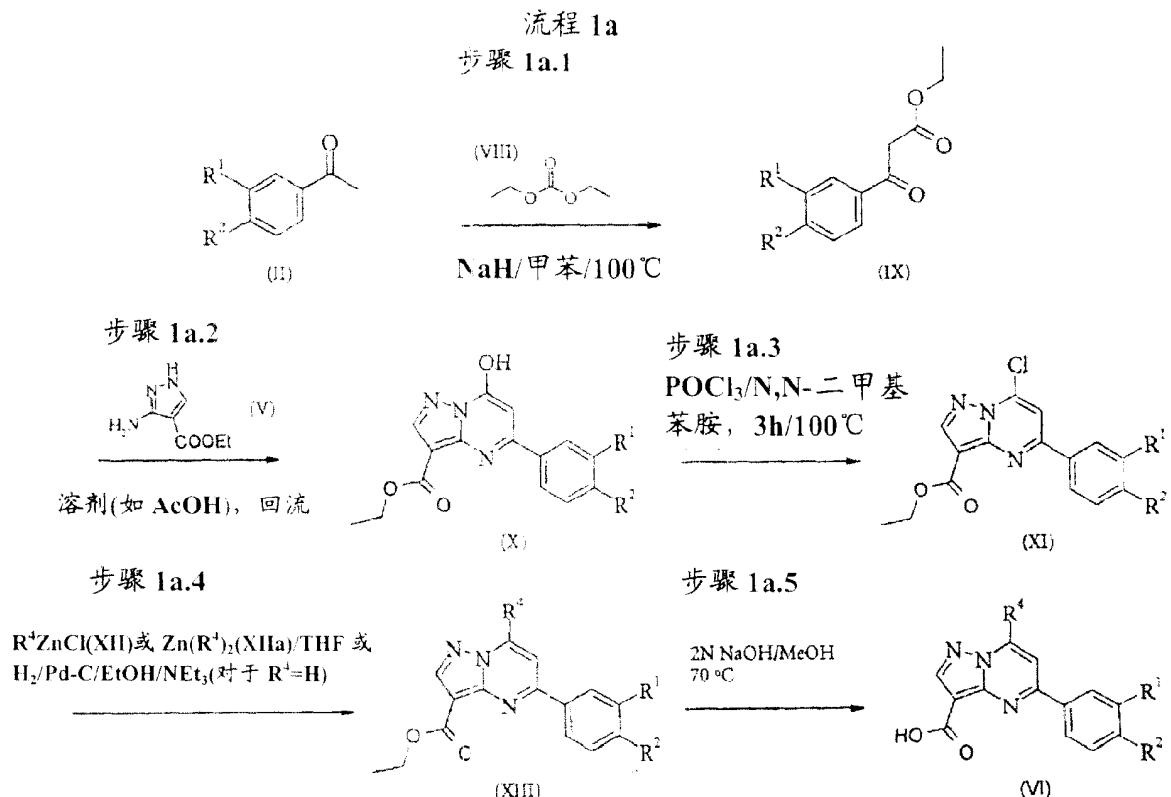
于室温下，向搅拌的式(III)化合物的有机溶剂(如，叔-丁基-甲基-醚)溶液中加入甲醇钠的甲醇溶液，然后加入式(II)化合物的有机溶剂(如，叔-丁基-甲基醚)溶液。将反应混合物于室温下搅拌约 19 小时，冷却，酸化并萃取(如，采用乙醚)。洗涤合并的有机层，干燥(如，采用  $MgSO_4$ )，蒸发得到粗品式(IV)化合物，无需进一步纯化即可使用。

### 步骤 1.2:

将购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑(式(V)化合物)和式(IV)化合物在有机酸(如乙酸)中的搅拌混合物加热回流约 1.5 小时。将反应混合物蒸发，粗品产物溶于浓碱混合物(如，KOH 的甲醇和水的溶液)。将反应混合物于约 60 °C 搅拌 1.5 小时，冷却，酸化并浓缩。过滤收集沉淀物，进一步

纯化(如，通过自己醚/甲醇结晶)得到式(VI)化合物。

### 通用方法 Ia



#### 步骤 1a.1:

向氢化钠的甲苯悬浮液中顺序加入碳酸二乙酯和式(II)化合物。将溶液缓慢加热至 100°C，在该过程中产生氢气。将混合物于回流温度下搅拌 6-15 小时。冷却混合物至 10°C 后，加入乙酸，随后加入冰水和浓盐酸。萃取混合物(如，采用乙酸乙酯)。顺序用碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤有机层，干燥(如，采用硫酸钠)并蒸发。剩余的粗品式(IX)产物可以直接用于下一步，或者，通过蒸馏纯化。

#### 步骤 1a.2:

将式(IX)化合物和 3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑(式(V)化合物)的混合物加热，可以将以上两种物质单独于约 150°C 搅拌 2-6 小时，或者优选在溶剂(例如，乙酸)中加热 8-20 小时。式(X)化合物可以通过常规的操作方法进行

分离，如，产物在水中沉淀或者在水和有机溶剂(如二氯甲烷)之间分配，粗品产物可以进一步纯化，如，通过结晶方法。

#### 步骤 1a.3:

优选在碱性催化剂(如，二甲基苯胺)存在下，将式(X)化合物与  $\text{POCl}_3$  一起于 80-100°C 搅拌加热 1-15 小时。冷却混合物并真空蒸发。残留物在水和有机溶剂(如，二氯甲烷或乙酸乙酯)之间分配，水和盐水洗涤有机层，干燥(如，采用硫酸钠)并蒸发。剩余的粗品式(XI)产物可以直接用于下一步骤，或者优选通过例如结晶纯化。

#### 步骤 1a.4:

其中  $\text{R}^4$  代表线性  $\text{C}_{1-3}$ -烷基或环丙基的式(XIII)化合物的制备可以采用如下方法：将式(XIII)化合物、还原剂  $\text{R}^4\text{ZnCl}$ (XII)或  $\text{Zn}(\text{R}^4)_2$ (XIIb)和 Pd(0) 催化剂(如， $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ )的 THF 溶液于 40-70°C 加热 0.5-6 小时。向冷却的反应混合物中加入饱和的氯化铵水溶液。混合物用乙酸乙酯萃取，水和盐水洗涤有机层，干燥(如，采用硫酸钠)并蒸发。粗品产物可直接用于下一步，或者经过色谱和/或结晶纯化。

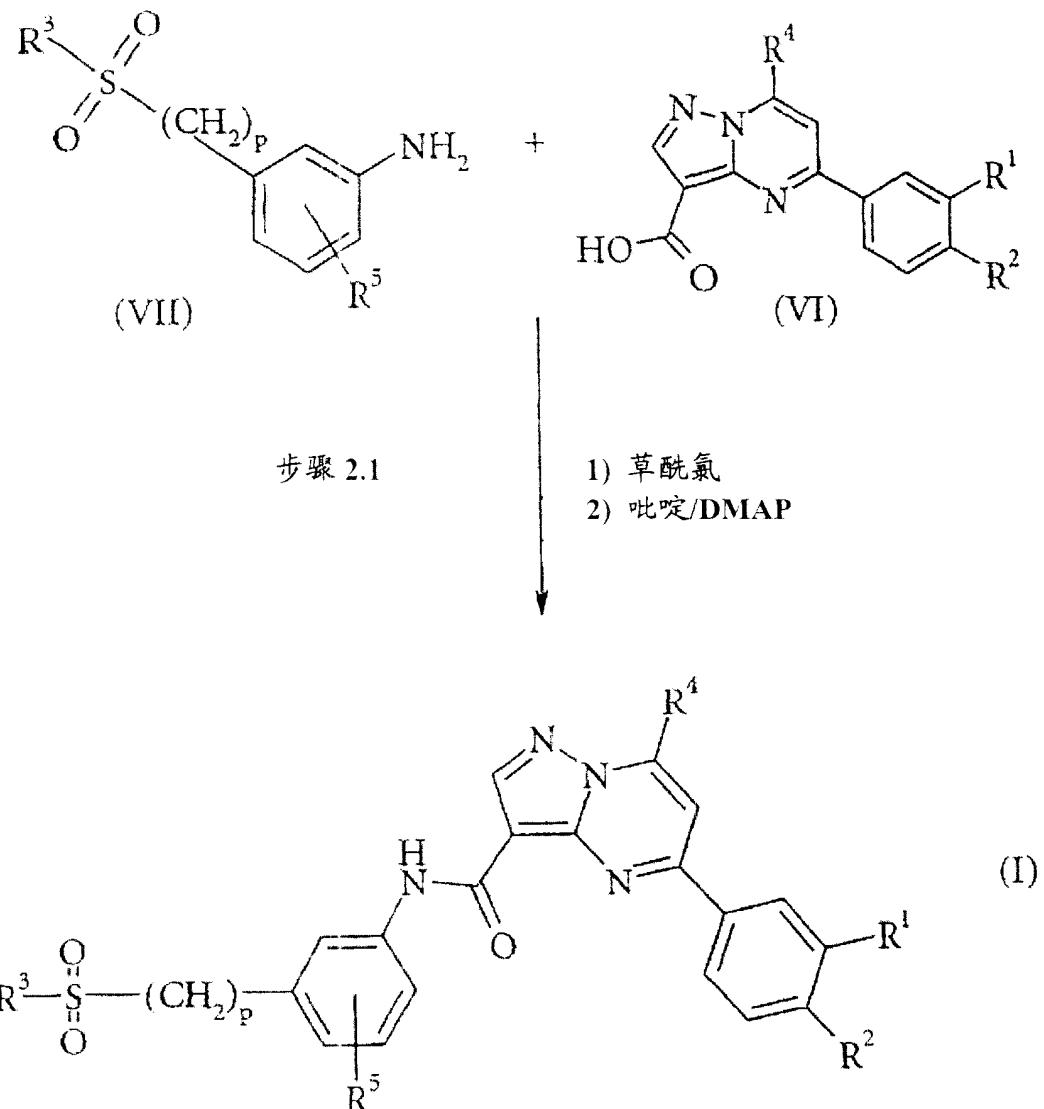
其中  $\text{R}^4$  代表氢的式(XIII)化合物的制备可以采用如下方法：在钯炭和碱(如，三乙胺)存在下，将式(XIII)化合物在溶剂(如，甲醇)中的溶液在氢气环境下于 20°C 搅拌 0.1-0.3 小时。将混合物过滤，蒸发溶剂得到其中  $\text{R}^4$  为氢的式(XIII)化合物。

#### 步骤 1a.5:

任选在共溶剂(如，甲醇)存在下，于 20-70°C，使中间体化合物(XIII) 经过用于水解乙基酯的常规方法，如，采用碱溶液(如，2N 氢氧化钠)处理，可以制备其中  $\text{R}^4$  为线性  $\text{C}_{1-3}$  烷基或环丙基的中间体化合物 VI。

### 通用方法 II

## 流程 2

步骤 2.1:

于室温下，向式(VI)化合物在溶剂(如，THF)中的搅拌的溶液中加入 DMF，将溶液冷却至约 0℃，加入草酰氯。将反应混合物于室温下搅拌 3 小时，蒸发至干。将沉淀物溶于吡啶，于室温下搅拌的同时，加入 4-二甲基氨基-吡啶和式(VII)化合物。将反应混合物于室温下搅拌约 16 小时，蒸发至干，纯化粗品产物(如，通过硅胶快速色谱)得到产物，产物还可以进一步纯化(如，通过自甲醇/己烷中结晶)。

式 I 化合物及其药学上可接受的盐为代谢性谷氨酸受体拮抗剂，可用

于治疗或预防急性和/或慢性神经疾病，例如精神病、精神分裂症、阿尔茨海默病、认知障碍和记忆缺陷。其它可治疗的适应征包括由旁路手术或移植造成的脑功能不足、脑供血不足、脊髓损伤、颅脑损伤、妊娠引起的缺氧症、心脏停搏和低血糖。另外一些可治疗的适应征包括急性和慢性疼痛、亨廷顿舞蹈症、ALS、AIDS 引起的痴呆、眼损伤、视网膜病、自发性帕金森综合征或由药物引起的帕金森综合征以及导致谷氨酸病症的情况，如，例如肌痉挛、惊厥、偏头痛、尿失禁、尼古丁成瘾、精神病、阿片制剂成瘾、焦虑、呕吐、运动障碍、抑郁和神经胶质瘤(因为 mGluR2 拮抗剂被发现可以降低人神经胶质瘤细胞中细胞的增殖(*J. Neurochem.* March 2003, 84(6): 1288-95))。

式 I 化合物及其药学上可接受的盐可用作药物，例如以药物制剂的形式被用作药物。这些药物制剂可以口服给药，例如以片剂、包衣片、糖锭剂、硬明胶胶囊和软明胶胶囊、溶液、乳剂或混悬液的形式口服给药。但是，也可以直肠给药(例如以栓剂的形式)或者胃肠外给药(例如以注射液的形式)。

式 I 化合物及其药学上可接受的盐可以与药学上惰性的无机或有机载体一起加工，用于生产药物制剂。乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等可以用作，例如，片剂、包衣片、糖锭剂和硬明胶胶囊的载体。用于软明胶胶囊的适宜载体有，例如，植物油、蜡类、脂肪类、半固体和液体多元醇等；然而，根据活性物质的性质，在软明胶胶囊中通常不需要载体。用于制备溶液和糖浆的适宜载体有，例如，水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。对于式 I 化合物水溶性盐的注射水溶液而言，可以使用辅助剂，如醇类、多元醇、甘油、植物油等，但是这些辅助剂并非必需的。用于栓剂的适宜载体有，例如，天然或硬化油类、蜡类、脂肪类、半液体或液体多元醇等。

此外，药物制剂还可包含防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。还可以包含其它有治疗价值的物质。

如前所述，含有式 I 化合物或其药学上可接受的盐以及治疗惰性的赋

形剂的药物也是本发明的目的，此外，制备此类药物的方法也是本发明的目的，它包括将一种或多种式 I 化合物和一种或多种其它有治疗价值的物质(如果需要的话)与一种或多种治疗惰性的载体一起制成盖仑制剂剂型。

剂量可以在很宽的限度内变化，并且当然应符合各具体病例的单独的需求。一般而言，对于所述的所有适应症而言，口服或胃肠外给药的有效剂量为 0.01-20 mg/kg/天，优选 0.1-10 mg/kg/天。因此，对于体重为 70 kg 的成人而言，日剂量为每天 0.7-1400 mg，优选为每天 7 至 700 mg。

本发明也涉及式 I 化合物及其药学上可接受的盐用于生产药物的用途，该药物特别用于控制或预防前面所述的各种急性和/或慢性神经疾病。

本发明化合物为 II 组 mGlu 受体拮抗剂。如下面的分析中所测定的，这些化合物在 0.060 $\mu$ M 或以下的浓度表现出活性，通常在 0.025 $\mu$ M 或以下，理想的是在 0.010  $\mu$ M 或以下。下表中给出某些优选的化合物的具体的  $K_i$  值。

实施例编号	1	74	79	88	144
$K_i$ mGlu2( $\mu$ M)	0.03	0.067	0.011	0.015	0.007

### 在 mGlu2 转染的 CHO 细胞膜上结合的 [ $^3$ H]-LY354740

#### 转染和细胞培养

将 pBluescript II 中的编码大鼠 mGlu2 受体蛋白的 cDNA 亚克隆到真核生物表达载体 pcDNA I-amp (得自 Invitrogen Ltd(Paisley, UK)) 中。采用 Chen & Okayama(1988) 所述的磷酸钙方法的改进形式，将这种载体构建体 (pcD1mGR2) 与编码新霉素耐药性基因的 psvNeo 质粒一起共转染到 CHO 细胞中。将这些细胞保存在 Dulbecco 氏改良 Eagle 培养基中，该培养基含有还原型 L-谷氨酰胺(终浓度为 2 mM) 和得自 Gibco-Invitrogen(Carlsbad, CA, USA) 的 10% 的透析的胎牛血清。在存在 G-418(终浓度为 1000 $\mu$ g/ml) 和 MCPG? ?的情况下进行选择。通过 5 $\mu$ g 总 RNA 的逆转录鉴定克隆物，然后在 60 mM Tris HCl (pH 10)、15 mM(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、2 mM MgCl<sub>2</sub>、25 单位 /ml Taq 聚合酶中采用 mGlu2 受体特异性引物 5'-atcaactgttgggttctggcaactg-3' 和

5'-agcateactgtgggtggcataggage-3'进行 PCR 扩增(30 次循环: 在 60℃下退火 1 分钟, 在 72℃下延伸 30 秒, 在 95℃下变性 1 分钟)。

## 膜制备

收获如上所述培养的细胞, 用冷 PBS 将其洗涤三次并于 -80℃ 将其冷冻。将沉淀重新混悬于含有 10mM EDTA 的冷的 20mM HEPES-NaOH 缓冲液(pH 7.4)中, 并用 polytron(Kinematica, AG, Littau, 瑞士)将其在 10000 rpm 下匀化 10 秒。将其在 4℃下离心 30 分钟后, 将沉淀用相同的缓冲液洗涤一次, 并用含有 0.1mM EDTA 的冷的 20mM HEPES-NaOH 缓冲液(pH 7.4)洗涤一次。以牛血清白蛋白作为标准品, 采用 Pierce-Perbio 的微量 BCA 方法(Rockford, IL, USA)测定蛋白含量。

## [<sup>3</sup>H]-LY354740 结合

在融化后, 将该膜重新混悬于含有 2mM MgCl<sub>2</sub> 的冷的 50mM Tris-HCl 缓冲液(pH 7)(结合缓冲液)中。在分析中, 膜的终浓度为 25μg 蛋白/ml。在各种浓度的试验化合物存在下, 将膜与 10 nM [<sup>3</sup>H]-LY354740 一起于室温下温育 1 小时进行抑制实验。所述温育完成后, 将膜过滤到 Whatmann GF/B 玻璃纤维滤膜上, 并用冷的结合缓冲液将其洗涤 5 次。在 10 μM DCG IV 存在下测定非特异性结合。将该滤膜转移到含有得自 Perkin-Elmer 的 10 ml Ultima-gold 闪烁液(Boston, MA, USA)的塑料小瓶中, 然后在 Tri-Carb 2500 TR 计数器(Packard, Zürich, 瑞士)通过液体闪烁计数测量放射性。

## 数据分析

用四参数对数方程对抑制曲线进行拟合, 得到 IC<sub>50</sub> 值和 Hill 系数。

### 实施例

#### 原料的合成

通用方法 I 和 II 中所使用的某些原料可以购自商业。然而, 某些所述

原料可以根据下面所列出的方法进行制备，除非另外特别说明，本文所述中间体化合物为新化合物。通用方法 I 和 II 中其它的原料可以根据下面的制备实施例和采用已知的方法进行制备：

### 苯乙酮衍生物(式 II 的原料)的合成 实施例 A.1

#### 4-甲基-3-三氟甲基-苯乙酮

向冷却( $0^{\circ}\text{C}$ )并搅拌的叔-丁醇钾(1.39g, 12 mmol)的 DMSO(3 ml)溶液中加入丙二酸二乙酯(1.9 ml, 12 mmol)，将反应混合物于室温下搅拌 20 分钟。于室温下向白色悬浮液中加入 4-氟-3-三氟甲基-苯乙酮(1g, 5 mmol)和 DMSO(2 ml)。将反应混合物于  $60^{\circ}\text{C}$  搅拌 6 小时，于室温下搅拌 16 小时。将反应混合物冷却( $0^{\circ}\text{C}$ )，加入氢氧化钾(1.09g, 19 mmol)的水(2 ml)溶液，将混合物于  $100^{\circ}\text{C}$  搅拌 23 小时。将混合物倒入冰/水(40 ml)中，用乙醚( $2 \times 40$  ml)萃取。合并的有机层用水( $3 \times 30$  ml)、盐水(30 ml)洗涤，硫酸镁干燥并蒸发。粗品产物(0.92 g)经硅胶柱层析进一步纯化(庚烷/乙酸乙酯 3 : 1)得到目标化合物(0.76g, 77%)，为淡黄色液体。MS(EI) 202.0 [M]。

#### 实施例 A.2

#### 4-乙氧基-3-三氟甲基-苯乙酮

于室温下，向搅拌的甲醇钾(2.36g, 27 mmol)的甲醇(30 ml)悬浮液中加入 4-氟-3-三氟甲基-苯乙酮(2.5g, 12 mmol)的乙醇(10 ml)溶液。将反应混合物于  $60^{\circ}\text{C}$  搅拌 2 小时并蒸发。加入冰/2N HCl (50 ml)中，水层用乙醚萃取( $2 \times 100$  ml)。合并的有机层用冰水(50 ml)、盐水(50 ml)洗涤，硫酸镁干燥并蒸发得到目标化合物(2.9g, 98%)，为棕色固体，无需进一步纯化即可使用。 MS(EI)232.1 [M]。

#### 实施例 A.3

#### 4-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3-三氟甲基-苯乙酮

于室温下，向搅拌的 4-氟-3-三氟甲基-苯乙酮(2.5g, 12 mmol)的 DMSO(15 ml)溶液中加入 2,2,2-三氟乙醇(1.7g, 17 mmol)和氢氧化钾(1.74g, 27 mmol)。将反应混合物于  $40^{\circ}\text{C}$  搅拌 30 分钟，加入冰/2N HCl (50

ml)中，水层用乙醚萃取(2×100 ml)。合并的有机层用冰水(50 ml)、盐水(50 ml)洗涤，硫酸镁干燥并蒸发得到目标化合物(3.6g, 98%)，为棕色固体，无需进一步纯化即可使用。MS(EI)286.1 [M]。

#### 实施例 A.4

##### 3-甲基-4-三氟甲基-苯乙酮

按下列顺序制备 1-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-乙酮：

##### 步骤 1：5-甲基-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺

在氩气环境下，将叔-丁醇钾(71.6g, 625 mmol)的 DMSO(150 mL)悬浮液置于配有机械搅拌器的 1.5 L 烧瓶中。然后，在冰浴冷却下，于 20-30°C 滴加丙二酸二乙酯(97.9 mL, 625 mmol)。向稠白色悬浮液中加入一份购自商业的固体 5-氯代-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺[CAS-No. 35375-74-7] (60.14g, 250 mmol)，混合物用 DMSO(100 mL)稀释，将红色溶液温热至 60°C，并于 60°C 搅拌 20 小时。将混合物冷却至 23°C，小心地滴加氢氧化钾(85%, 65.24g, 1 mol)的水(100 mL)溶液。然后，将混合物加热至 100°C，再搅拌 4 小时。将混合物冷却至 23°C，用水(ca. 1000 mL)稀释，用 37%HCl 酸化至 pH 3，用叔-丁基甲基醚(TBME)萃取 3 次，有机层用盐水洗涤，硫酸镁干燥并蒸发得到棕色固体，将其用热庚烷研磨，过滤并用庚烷洗涤得到目标化合物，为棕色固体(50.0g, 91%)，无需进一步纯化即可使用。  
MS(ISN)218.9 [M-H]。

##### 步骤 2：1-溴-5-甲基-2-硝基-4-三氟甲基-苯

于 65°C，向快速搅拌的亚硝酸叔-丁酯(45.33 mL, 382 mmol)和溴化铜(II)(76.1g, 341 mmol)的乙腈(450 mL)混合物中小心地加入自步骤 1 中得到的固体 5-甲基-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺(50.0g, 227 mmol)。加入完成后，于 65°C 继续再搅拌 1 小时。将混合物冷却至 23°C，倒入 1N HCl(1000 mL)中，用 TBME 萃取，有机层用盐水洗涤，硫酸镁干燥。真空除去溶剂得到棕色油状物，经硅胶柱色谱纯化，采用庚烷/乙酸乙酯 9:1 洗脱得到目标化合物，为黄色液体(49.8g, 77%)。MS(EI)283.0 [M] 和 285.0 [M<sup>+</sup>2]。

##### 步骤 3：5-甲基-2-硝基-4-三氟甲基-苄睛

将得自步骤 2 的 1-溴-5-甲基-2-硝基-4-三氟甲基-苯(49.80g, 175 mmol)和氯化铜(I)(16.5g, 184 mmol)的 1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)(180 mL)的混合物加热至 150°C, 在氮气环境中搅拌 30 分钟。将混合物冷却至 23°C, 倒入 1N HCl 中, 用 TBME 萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥。真空除去溶剂得到棕色油状物, 经过硅胶柱色谱纯化, 用庚烷/乙酸乙酯 4:1-> 2:1 洗脱得到目标化合物, 为淡黄色固体(35.48g, 88%)。MS(EI)230.1 [M]。

#### 步骤 4: 2-氨基-5-甲基-4-三氟甲基-苄腈

将铁粉(37.42g, 670 mmol)以小份量加到搅拌的得自步骤 3 的微粉化的 5-甲基-2-硝基-4-三氟甲基-苄腈(34.58g, 150 mmol)的甲醇(75 mL)和 37%HCl (93 mL)的悬浮液中。通过外部水浴保持内部温度在 40-60°C 之间。将得到的棕色溶液于 50°C 搅拌 1 小时, 得到绿色悬浮液。将混合物倒入冰水(600 mL)中, 滤出沉淀的固体, 用水洗涤得到绿色固体, 将其溶于沸腾的乙醇(700 mL)中, 加入活性炭(ca. 10 g), 将混合物回流 1 小时。过滤热的溶液, 真空蒸发溶剂得到目标化合物, 为棕黄色固体(23.55g, 78%), 无需进一步纯化即可使用。 MS(EI)200.1 [M]。

#### 步骤 5: 3-甲基-4-三氟甲基-苄腈

向得自步骤 4 的 2-氨基-5-甲基-4-三氟甲基-苄腈(23.34g, 117 mmol)的无水 THF (350 mL)溶液中加入亚硝酸异戊酯(34.3 mL, 257 mmol), 并将混合物回流 20 小时。加入另外的亚硝酸异戊酯(16.6 mL, 129 mmol), 并将混合物再回流 20 小时。将混合物冷却至 23°C, 用 TBME 稀释, 有机层用 1N HCl、饱和的碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 硫酸钠干燥。真空除去溶剂得到棕色油状物(25.82 g), 通过球管蒸馏得到黄色液体(20.11 g), 经蒸馏纯化最终得到目标化合物, 为黄色液体(17.10g, 79%; 于 0.8 mbar 下 bp 为 38-42°C)。MS(EI)185.1 [M]。

#### 步骤 6: 3-甲基-4-三氟甲基-苯甲酸

将得自步骤 5 的 3-甲基-4-三氟甲基-苄腈(16.25g, 88 mmol)和 3N NaOH (88 mL, 264 mmol)的二氧六环(90 mL)的混合物回流 18 小时。将混合物冷却至 23°C, TBME 稀释, 1N HCl 酸化至 pH 1, 用 TBME 萃取 2 次。合并的有机层用盐水洗涤, 硫酸镁干燥。真空除去溶剂得到目标化合

物，为灰白色固体(14.46g, 81%)，无需进一步纯化即可使用。 MS(ISN) 203.1 [M-H]。

#### 步骤 7: N-甲氧基-3,N-二甲基-4-三氟甲基-苯甲酰胺

于 0°C, 向得自步骤 6 的 3-甲基-4-三氟甲基-苯甲酸(14.1g, 69.1 mmol)、N,O-二甲基羟基胺盐酸盐(10.78g, 111 mmol)、N-甲基吗啉(12.14 mL, 111 mmol)和 4-DMAP(844 mg, 691 mmol)的 DCM(230 mL)的悬浮液中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)(15.98g, 82.9 mmol)和 DMF(85 mL)。将混合物温热至 23°C，氮气环境下搅拌 18 小时。用 TBME 稀释混合物，水洗涤 1 次，盐水洗涤 2 次，硫酸钠干燥。真空除去溶剂得到目标化合物，为棕色油状物(16.92g, 99%)，无需进一步纯化即可使用。

MS (ISP) 248.0[M<sup>+</sup>H]。

#### 步骤 8: 1-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-乙酮

于 -5°C，向得自步骤 7 的 N-甲氧基-3,N-二甲基-4-三氟甲基-苯甲酰胺(16.90g, 68.36 mmol)的 THF (280 mL)的溶液中加入 3M 甲基溴化镁的乙醚(45.6 mL, 136.7 mmol)溶液。将混合物于 0°C 搅拌 1 小时，然后温热至 23°C，并在氮气环境下于 23°C 继续再搅拌 1.5 小时。向混合物中滴加 1N HCl (100 mL)，继续搅拌 30 分钟。用 EtOAc 稀释混合物，分离水层，有机层用盐水洗涤，硫酸镁干燥。真空除去溶剂得到目标化合物，为浅棕色液体(12.87g, 93.1%)，无需进一步纯化即可使用。MS(EI)202.1 [M]。

### 实施例 A.5

#### 3-乙氧基-4-三氟甲基-苯乙酮

按下列顺序制备 1-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙酮

#### 步骤 1: 5-乙氧基-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺

向 EtOH(500 mL)中加入金属钾(ca. 21g, ca. 537 mmol)，用冰浴冷却该剧烈的反应物。继续搅拌直到所有的金属钾溶解。加入一份购自商业的固体 5-氯-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺[CAS-No. 35375-74-7] (57.74g, 240 mmol)，将所得的深红色混合物于 55-60°C 搅拌 4 天。将温热的反应混合物慢慢倒入 H<sub>2</sub>O(ca. 2000 mL)中，用浓盐酸调 pH 至 2，滤出黄色沉淀物，

用水洗涤，于 60℃ 空气中干燥得到黄色固体(57.81g, 96%)，无需进一步纯化即可使用。 MS(ISN)249 [M-H]。

#### 步骤 2：1-溴-5-乙氧基-2-硝基-4-三氟甲基-苯

15 分钟内，将得自步骤 1 的固体 5-乙氧基-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺(57.81g, 231 mmol)缓慢加到快速搅拌的亚硝酸叔-丁酯(45.8 mL, 347 mmol)和无水溴化铜(II)(77.4g, 347 mmol)的乙腈(462mL)的混合物中，在油浴中将其加热至 65℃。于 65℃ 继续搅拌 30 分钟，将反应混合物冷却至 23 ℃，倒入 1N HCl 中，用固体 NaCl 饱和，用 TBME 萃取，硫酸镁干燥。真空除去溶剂得到深棕色油状物(74.5 g)。经庚烷/EtOAc 4:1 为洗脱液的硅胶柱色谱纯化得到目标化合物，为黄色固体(63.03g, 87%)。MS(EI) 313.0 [M] 和 315.0 [M<sup>+</sup>2]。

#### 步骤 3：5-乙氧基-2-硝基-4-三氟甲基-苯腈

将得自步骤 2 的 1-溴-5-乙氧基-2-硝基-4-三氟甲基-苯(61.81g, 197 mmol)和 CuCN(18.51g, 207 mmol)的 NMP(197 mL)的混合物于 150℃ 加热 30 分钟。冷却至 23 ℃，倒入 1N HCl 中，用 TBME 萃取，盐水洗涤，硫酸钠干燥。真空除去溶剂得到棕色油状物。硅胶柱色谱纯化，庚烷/EtOAc 4:1 洗脱得到目标化合物，为黄色固体(46.73g, 91%)。MS(EI)260.1 [M]。

#### 步骤 4：2-氨基-5-乙氧基-4-三氟甲基-苯腈

用水浴冷却保持内部温度于 40-50℃，5 分钟内将铁粉(40.96g, 733 mmol)以小份量加到搅拌的微粉化的得自步骤 3 的 5-乙氧基-2-硝基-4-三氟甲基-苯腈(42.79g, 164.5 mmol)的 MeOH(85 mL)和浓 HCl (102 mL)的悬浮液中。所得混合物于约 50℃ 再搅拌 1 小时，然后倒入冰冷的 H<sub>2</sub>O(700 mL)中。滤出沉淀物，水洗涤，溶于沸腾的 EtOH(800 mL)中，加入活性炭(ca. 10 g)，将混合物回流 45 分钟，过滤热溶液并蒸发至干得到黄色固体(31.81g, 84%)，无需进一步纯化即可使用。 MS(EI)230.1 [M]。

#### 步骤 5：3-乙氧基-4-三氟甲基-苯腈

向得自步骤 4 的 2-氨基-5-乙氧基-4-三氟甲基-苯腈(31.62g, 137.4 mmol)的无水 THF (410 mL)溶液中加入亚硝酸异戊酯(40.4 mL, 302 mmol)，将混合物回流 16 小时。真空除去溶剂得到橙色油状物，将其溶于饱和的碳酸氢

钠水溶液，乙醚萃取 3 次，合并的有机层用 1N HCl 和盐水洗涤，硫酸钠干燥，真空除去溶剂得到橙色油状物，将其通过双 Kugelrohr 蒸馏(浴温 160°C, 1.5 mbar)得到目标化合物，为淡黄色固体(25.06g, 85%)。MS(EI)185.1 [M]。

#### 步骤 6: 1-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-乙酮

于 -70°C, 向得自步骤 5 的 3-乙氧基-4-三氟甲基-苯腈(5.00g, 23.2 mmol)、溴化铜(I)(100 mg, 0.7 mmol)、叔-丁基二甲基氯代硅烷(4.20g, 27.9 mmol)的无水 THF (30 mL)溶液中滴加 3M 甲基溴化镁的乙醚(13.2 mL, 39.6 mmol)溶液。将混合物于 -70°C 搅拌 10 分钟，然后温热至 0 °C，再于 0 °C 氮气环境下搅拌 2 小时。将反应混合物倒入冰和饱和的氯化铵溶液，乙醚萃取 3 次，盐水洗涤合并的有机层，硫酸镁干燥。真空除去溶剂得到棕色油状物，将其经硅胶柱色谱纯化，庚烷/EtOAc 4:1 洗脱得到目标化合物，为黄色液体(1.84g, 34%)。MS(EI)232 [M]。

#### 实施例 A.6

##### 3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯乙酮

按下列顺序制备 1-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-乙酮：

##### 步骤 1: 2-硝基-S-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯胺

将购自商业的 5-氯-2-硝基-4-三氟甲基-苯胺 [CAS-No.35375-74-7] (72.2g, 300 mmol)溶于 DMSO(600 mL)，于 23°C 加入 2,2,2-三氟乙醇(270 mL)，冰浴冷却该轻微放热反应物。缓慢加入 KOH(85%, 99.0g, 1500 mmol)，将深红色反应混合物于 23°C 搅拌 4 天。转移到 3L 的烧瓶中，并在冰浴冷却下加入 1500 mL H<sub>2</sub>O, 3N HCl 酸化，于 23°C 搅拌 3 小时，滤出黄色沉淀物，水洗涤，空气中于 60°C 干燥得到目标化合物，为黄色固体(89.47g, 98%)。MS(ISN)303.1 [M+H]<sup>+</sup>。

##### 步骤 2: 1-溴-2-硝基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯

用 15 分钟将得自步骤 1 的固体 2-硝基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯胺(24.28g, 80 mmol)加到快速搅拌的亚硝酸叔丁酯(14.23 mL, 120 mmol)和无水溴化铜(II)(26.75g, 120 mmol)的乙腈(160 mL)混合物中，将其在油浴中加热至 65°C。于 65°C 继续搅拌 2 小时，将反应混合物冷却至

23°C, 倒入 1N HCl 中, 用固体 NaCl 饱和, TBME 萃取, 硫酸镁干燥。真空除去溶剂得到深棕色油状物(35.57 g)。硅胶柱色谱纯化, 庚烷/EtOAc 4:1 洗脱得到目标化合物, 为橙色固体(30.54 g, 104%), 无需进一步纯化即可使用。MS(EI) 367 [M] 和 369 [M<sup>+</sup>2]。

#### 步骤 3: 2-硝基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯腈

将得自步骤 2 的 1-溴-2-硝基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯(30.54g, 83.0 mmol)和 CuCN(7.80g, 87.1 mmol)的 NMP(83 mL)混合物于 150°C 加热 30 分钟。冷却至 23°C, 倒入 1N HCl, EtOAc 萃取, 盐水洗涤, 硫酸钠干燥。真空除去溶剂得到深棕色油状物(33.9 g)。硅胶柱色谱纯化, 庚烷/EtOAc 9:1->4:1 洗脱得到目标化合物, 为黄色固体(22.05g, 85%)。

MS(EI) 314 [M]。

#### 步骤 4: 2-氨基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯腈

用 5 分钟将铁粉(15.80g, 283.0 mmol)以小份量加到搅拌的得自步骤 3 的微粉化的 2-硝基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯腈(19.93g, 63.4 mmol)的 MeOH(32 mL)和浓 HCl(40 mL)的悬浮液中, 同时用水浴冷却, 保持内部温度在 25-35°C。将所得混合物于约 30°C 再搅拌 1 小时, 然后将其倒入冰冷的水(400 mL)。滤出沉淀物, 水洗涤, 干燥并溶于沸腾的 EtOH(400 mL)中, 加入活性炭(ca. 10 g), 将混合物回流 45 分钟, 过滤热溶液并蒸发至干得到深绿色固体(15.96g, 84%), 经硅胶柱色谱纯化进一步纯化, 用庚烷/EtOAc 4:1 洗脱得到目标化合物, 为黄色固体(14.56g, 81%)。MS(ISN)283 [M-H]。

#### 步骤 5: 3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯腈

向得自步骤 4 的 2-氨基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯腈(14.47g, 50.9 mmol)的无水 THF (153 mL)溶液中加入亚硝酸异戊酯(15.0 mL, 112.0 mmol), 混合物回流 20 小时。真空除去溶剂得到橙色油状物, 将其溶于 TBME, 用 1N HCl 盐酸、饱和的碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 硫酸钠干燥。真空除去溶剂得到棕色固体(15.05 g), 经 Kugelrohr 蒸馏(155°C 浴温, 1.2 mbar)得到目标化合物, 为淡黄色固体(10.83g, 79%)。MS(EI)269 [M]。

### 步骤 6: 3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯甲酸

向得自步骤 5 的 3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯腈(8.75g, 33 mmol)和 3M NaOH (3.9g, 98 mmol, 在 33mL 水中)的二氧六环(33 mL)混合物回流 7.5 小时。倒入冰上，用浓 HCl 酸化至 pH 1，用固体 NaCl 饱和，TBME 萃取，硫酸镁干燥。真空除去溶剂得到目标化合物，为灰白色固体(9.22g, 98%)，无需进一步纯化即可使用。 MS(ISN)286.9 [M-H]。

### 步骤 7: N-甲氧基-N-甲基-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟三氟甲基-1-苯甲酰胺

于 0°C，向得自步骤 6 的 3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯甲酸(9.22g, 32 mmol)、N,O-二甲基羟基胺盐酸盐(5.00g, 51 mmol)、N-甲基吗啉(5.62 mL, 51 mmol)和 4-DMAP(391 mg, 3.2 mmol)的 DCM(100 mL)和 DMF(20 mL)的混合物中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)(7.36g, 38 mmol)，将混合物于 23°C 搅拌 18 小时。倒入冰冷的 1N HCl 中，用 TBME 萃取，饱和的碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，硫酸钠干燥。真空除去溶剂得到目标化合物，为棕色油状物(10.555g, 100%), %)，无需进一步纯化即可使用。 MS(EI)331.0 [M]。

### 步骤 8: 1-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-乙酮

于-5°C，向得自步骤 7 的 N-甲氧基-N-甲基-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺(10.467g, 32 mmol)的 THF (100 mL)溶液中加入甲基溴化镁(3 M 的 Et<sub>2</sub>O 溶液, 21.1 mL, 64 mmol)。将混合物于 0°C 搅拌 15 分钟，然后温热至不超过 23 °C，于 23°C 继续再搅拌 1.5 小时，冷却至 0°C，滴加 1N HCl (150 mL)，继续于 23°C 搅拌 15 分钟，将混合物用 TBME 稀释，分层，有机层用水和盐水洗涤，硫酸镁干燥。真空除去溶剂得到黄色固体(9.021g, 100%)，无需进一步纯化即可使用。 MS(EI)286.1 [M]。

## 苯胺衍生物的(式 VII 的原料)合成

### 实施例 B.1

#### 3-氨基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-苯磺酰胺

a) 于室温下，向搅拌的 2,2,2-三氟乙基胺(1.17 ml, 15 mmol)的二氧六环(37 ml)溶液中加入 3-硝基苯磺酰氯(3.0g, 14 mmol)和三乙胺(2.06ml, 15

mmol)。将淡黄色悬浮液于室温下搅拌 4 小时，倒入水(100 ml)中，并用二氯甲烷( $3 \times 75$  ml)萃取。合并的有机层用水(100 ml)和盐水(70 ml)洗涤，硫酸镁干燥并蒸发。粗品产物经硅胶柱色谱进一步纯化(庚烷/乙酸乙酯 1:1 洗脱)得到 3-硝基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-苯磺酰胺(3.18g, 83%)，为淡黄色固体。MS (ISP) 283.9 [(M-H)<sup>-</sup>]。

b) 将 3-硝基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-苯磺酰胺(3.12g, 11 mmol)、连二亚硫酸钠(8.09g, 40 mmol)、水(21.5 ml)和 2-甲氧基乙醇(21.5 ml)的混合物于 100°C 搅拌 2 小时，于 70°C 加入另外的水(18.5 ml)，随后用 10 分钟时间加入 HCl (37%, 18.5 ml)(SO<sub>2</sub> 放出)。将反应混合物于 70°C 搅拌 20 分钟，倒入冰/水(50 ml)中，加入碳酸钠直到溶液呈碱性。用乙酸乙酯( $3 \times 75$  ml)萃取溶液，合并的有机层用盐水(80 ml)洗涤，硫酸镁干燥并蒸发。粗品产物经硅胶柱色谱进一步纯化(庚烷/乙酸乙酯 1:1 洗脱)得到目标化合物(2.05g, 73%)，为白色固体。MS (ISP) 252.9 [(M-H)<sup>-</sup>]； m.p. 131°C。

### 实施例 B.2

#### 3-氨基-N-环丙基甲基-苯磺酰胺

a) 于室温下，向搅拌的环丙基甲基胺(1.28ml, 15 mmol)的二氧六环(37 ml)溶液中加入 3-硝基苯磺酰氯(3.0g, 14 mmol)和三乙胺(2.06ml, 15 mmol)。将淡黄色悬浮液于室温下搅拌 4 小时，倒入水(100 ml)中，并用二氯甲烷( $3 \times 75$  ml)萃取。合并的有机层用水(100 ml)和盐水(70 ml)洗涤，硫酸镁干燥并蒸发。粗品产物经硅胶柱色谱进一步纯化(庚烷/乙酸乙酯 1:1 洗脱)得到 3-硝基-N-环丙基甲基-苯磺酰胺(3.08g, 89%)，为灰白色固体。MS (ISP) 254.9 [(M-H)<sup>-</sup>]； m. p. 91°C。

b) 于室温下，将搅拌的 3-硝基-N-环丙基甲基-苯磺酰胺(2.46g, 10 mmol)的甲醇(167 ml)溶液在钯/炭(10%, 0.25 g)上氢化 1 小时，过滤除去催化剂并蒸发后，得到目标化合物，为淡黄色液体。MS (ISP) 225.1 [(M-H)<sup>-</sup>]。

### 实施例 B.3

#### 3-氨基-N-吡啶-4-基甲基-苯磺酰胺

将 3-硝基-N-(吡啶-4-基甲基)-苯磺酰胺[CAS No. 332942-34-4, 购自商业](1.23g, 4.2 mmol)、连二亚硫酸钠(3.09g, 15.1 mmol)、水(10 ml)和 2-

甲氧基乙醇(10 ml)的混合物于 100℃搅拌 2 小时, 于 70℃加入另外的水(7ml), 随后用 10 分钟时间加入 HCl(37%, 7 ml)(SO<sub>2</sub> 放出)。将反应混合物于 70℃搅拌 20 分钟, 倒入冰/水(50 ml)中, 加入碳酸钠直到溶液呈碱性。用乙酸乙酯/MeOH 9: 1(3×75 ml)萃取溶液, 合并的有机层用盐水(80 ml)洗涤, 硫酸镁干燥并蒸发。粗品产物经硅胶柱色谱进一步纯化(MeOH/乙酸乙酯 1: 9 洗脱)得到目标化合物(0.8g, 72%)为淡黄色固体。MS (ISP) 261.9[(M-H)<sup>-</sup>]; m. p. 139℃。

#### 实施例 B.4

##### 3-氨基-N-(2,2-二甲基-丙基)-苯磺酰胺

a) 于室温下, 向搅拌的新戊胺(0.86 g ml, 9.93 mmol)的二氯六环(25 ml)溶液中加入 3-硝基苯磺酰氯(2.0g, 9.02 mmol)和三乙胺(1.38 ml, 9.93 mmol)。将淡黄色悬浮液于室温下搅拌 17 小时, 倒入水(100 ml)中, 并用二氯甲烷(3×75 ml)萃取。合并的有机层用水(100 ml)和盐水(70 ml)洗涤, 硫酸镁干燥并蒸发。粗品产物自己酸乙酯/己烷中结晶进一步纯化得到 3-硝基-N-(2,2-二甲基-丙基)-苯磺酰胺(2.14g, 87%), 为白色固体。MS (ISP) 271.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 117℃。

b) 于室温下, 将搅拌的 3-硝基-N-(2,2-二甲基-丙基)-苯磺酰胺(2.04g, 7.49 mmol)的甲醇(130 ml)溶液在钯/炭(10%, 0.20 g)上氢化 1 小时, 过滤除去催化剂并蒸发后, 自己烷中结晶得到目标化合物, 为白色固体。MS (ISP) 243.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 99℃。

#### 实施例 B.5

##### 3-氨基-N-吡啶-3-基甲基-苯磺酰胺

a) 于室温下, 将搅拌的 3-硝基-N-吡啶-3-基甲基-苯磺酰胺 [CAS-No.436095-43-1; 购自商业] (1.42g, 4.84 mmol)的甲醇(90 ml)和 THF (50 ml)溶液在钯/炭(10%, 0.14 g)上氢化 2 小时, 过滤除去催化剂并蒸发后, 自己酸乙酯/己烷结晶得到目标化合物(1.15g, 90%), 为淡黄色固体。MS (ISP) 264.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 129℃。

#### 实施例 B.6

##### 3-氨基-N-吡啶-2-基甲基-苯磺酰胺

a) 于室温下, 将搅拌的 3-硝基-N-吡啶-2-基甲基-苯磺酰胺 [CAS-No. 309726-30-5; 购自商业] (1.37g, 4.67 mmol) 的甲醇(140 ml)溶液在钯/炭(10%, 0.14 g)上氢化 2 小时, 过滤除去催化剂并蒸发后, 自乙酸乙酯/己烷结晶得到目标化合物(1.16g, 94%), 为灰白色固体。MS (ISP) 262.0[(M-H)<sup>-</sup>]; mp 124°C。

#### 实施例 B.7

##### 3-氨基-N-(2-吡啶-4-基-乙基)-苯磺酰胺

a) 于室温下, 向搅拌的 4-(2-氨基乙基)-吡啶(1.21g, 9.93 mmol)的二氧六环(25 ml)溶液中加入 3-硝基苯磺酰氯(2.0g, 9.02 mmol)和三乙胺(1.38 ml, 9.93 mmol)。将淡黄色悬浮液于室温下搅拌 6 小时, 倒入水(100 ml)中, 并用二氯甲烷( $6 \times 75$  ml)萃取。合并的有机层用水(100 ml)和盐水(70 ml)洗涤, 硫酸镁干燥并蒸发。粗品产物自甲醇/己烷中结晶进一步纯化, 得到 3-硝基-N-(2-吡啶-4-基-乙基)-苯磺酰胺(1.63g, 59%), 为橙色固体。MS (ISP) 306.1[(M-H)<sup>-</sup>]; mp 153°C。

b) 于室温下, 将搅拌的 3-硝基-N-(2-吡啶-4-基-乙基)-苯磺酰胺(1.52g, 4.95 mmol)的甲醇(95 ml)和 THF (55 ml)溶液在钯/炭(10%, 0.15 g)上氢化 4 小时, 过滤除去催化剂并蒸发后, 自乙酸乙酯/己烷中结晶得到目标化合物, 为淡黄色固体。MS (ISP) 276.0[(M-H)<sup>-</sup>]; mp 138°C。

#### 实施例 B.8

##### 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺

a) 于室温下, 向搅拌的 2-氨基-2-甲基-1-丙醇(0.95 ml, 9.93 mmol)的二氧六环(25 ml)溶液中加入 3-硝基苯磺酰氯(2.0g, 9.02 mmol)和三乙胺(1.38 ml, 9.93 mmol)。将淡黄色悬浮液于室温下搅拌 6 小时, 倒入水(100 ml)中, 并用二氯甲烷( $3 \times 75$  ml)萃取。合并的有机层用水(100 ml)和盐水(70 ml)洗涤, 硫酸镁干燥并蒸发。粗品产物经硅胶柱色谱进一步纯化(庚烷/乙酸乙酯 1:1 洗脱)得到 3-硝基-N-环丙基甲基-苯磺酰胺(1.04g, 42%), 为淡黄色固体。MS (ISP) 273.2 [(M-H)<sup>-</sup>]。

b) 于室温下, 将搅拌的 3-硝基-N-环丙基甲基-苯磺酰胺(4.37g, 15.9 mmol)的甲醇(300 ml)溶液在钯/炭(10%, 0.44 g)上氢化 2 小时, 过滤除去催化剂并

蒸发后，自己酸乙酯/己烷结晶得到目标化合物(3.79g, 97%)，为白色固体。  
MS (ISP) 243.2[(M-H)<sup>-</sup>]； mp 96 °C。

### 实施例 B.9

#### 3-氨基-N-(2-羟基-1-羟基甲基-1-甲基-乙基)-苯磺酰胺

a) 于室温下，向搅拌的 2-氨基-2-甲基-1,3-丙二醇(1.04 ml, 9.93 mmol)的二  
氧六环(25 ml)溶液中加入 3-硝基苯磺酰氯(2.0g, 9.02 mmol)和三乙胺(1.38  
ml, 9.93 mmol)。将淡黄色悬浮液于室温下搅拌 6 小时，倒入水(100 ml)中，  
并用二氯甲烷(3×75 ml)萃取。合并的有机层用水(100 ml)和盐水(70 ml)洗  
涤，硫酸镁干燥并蒸发。粗品产物经硅胶柱色谱进一步纯化(庚烷/乙酸乙  
酯 1:1 洗脱)得到 N-(2-羟基-1-羟基甲基-1-甲基-乙基)-3-硝基-苯磺酰胺  
(0.65g, 25%)，为白色固体。MS (ISP) 289.1[(M-H)<sup>-</sup>]； mp 116 °C。

b) 于室温下，将搅拌的 N-(2-羟基-1-羟基甲基-1-甲基-乙基)-3-硝基-苯磺酰  
胺(0.59g, 2.03 mmol)的甲醇(60 ml)溶液在钯/炭(10%, 0.06 g)上氢化 2.5 小  
时，过滤除去催化剂并蒸发后，自己酸乙酯/己烷结晶得到目标化合物  
(0.22g, 42%)，为橙色固体。MS (ISP) 259.3[(M-H)<sup>-</sup>]； mp 129 °C。

### 实施例 B.10

#### 3-氨基-4-氯-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺

a) 于室温下，向搅拌的 2-氨基-2-甲基-1-丙醇(3.48g, 39 mmol)的 1N NaOH  
(25 ml)溶液中加入 4-氯-3-硝基苯磺酰氯(5.0g, 19.5 mmol)。将反应混合物  
于室温下搅拌 16 小时，倒入盐水(50 ml)中，用乙酸乙酯(3×70 ml)萃取。  
合并的有机层用盐水洗涤(50 ml)，硫酸镁干燥并蒸发。粗品产物经硅胶柱  
色谱进一步纯化(庚烷/乙酸乙酯 1:4 洗脱)，随后自己酸乙酯/庚烷结晶得到  
4-氯-3-硝基-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺(0.93g, 15%)，为灰白色固  
体。MS (ISP) 307.0[(M-H)<sup>-</sup>]； mp 119 °C。

b) 于 100 °C，将 4-氯-3-硝基-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺(0.89g, 2.89  
mmol)、连二亚硫酸钠(2.13g, 10 mmol)、水(9 ml)和 2-甲氧基乙醇(9 ml)  
的混合物搅拌 2 小时，于 70 °C 加入另外的水(6 ml)，随后用 5 分钟时间加  
入 HCl(37%, 6 ml)(SO<sub>2</sub> 放出)。将反应混合物于 70 °C 搅拌 20 分钟，倒入冰  
/水(50 ml)中，加入碳酸钠直到溶液呈碱性。用乙酸乙酯(3×70 ml)萃取溶

液，合并的有机层用盐水(50 ml)洗涤，硫酸钠干燥并蒸发。粗品产物自己烷/乙酸乙酯中结晶得到目标化合物(0.65g, 81%)，为灰白色固体、MS (ISP) 277.1[(M-H)<sup>-</sup>]； mp 108°C。

### 实施例 B.11

#### 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-4-甲基-苯磺酰胺

a) 于室温下，向搅拌的 2-氨基-2-甲基-1-丙醇(3.78g, 42 mmol)的 1N NaOH (25 ml)溶液中加入 4-甲基-3-硝基苯磺酰氯(5.0g, 21 mmol)。将反应混合物于室温下搅拌 6 小时，倒入盐水(50 ml)中，用乙酸乙酯(3 × 70 ml)萃取。合并的有机层用盐水洗涤(50 ml)，硫酸镁干燥并蒸发。粗品产物经硅胶柱色谱进一步纯化(庚烷/乙酸乙酯 1:4 洗脱)，随后自己酸乙酯/庚烷结晶得到(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-4-甲基-3-硝基-苯磺酰胺(1.5g, 25%)，为灰白色固体。MS (ISP) 287.0[(M-H)<sup>-</sup>]； mp 109°C。

b) 于室温下，将搅拌的(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-4-甲基-3-硝基-苯磺酰胺(1.46g, 5.06 mmol)的甲醇(50 ml)溶液在钯/炭(10%, 0.15 g)上氢化 1.5 小时，过滤除去催化剂并蒸发后，自 MeOH/乙醚/己烷结晶得到目标化合物(1.15g, 88%)，为灰白色固体。MS (ISP) 257.2[(M-H)<sup>-</sup>]； mp 133°C。

### 实施例 B.12

#### 3-氨基-N-(2-二甲基氨基-乙基)-苯磺酰胺

于室温下，将搅拌的 N-(2-二甲基氨基-乙基)-3-硝基苯磺酰胺 [CAS-No. 117082-97-0] (1.44g, 5.27 mmol)的甲醇(145 ml)溶液在钯/炭(10%, 0.14 g)上氢化 2.5 小时，过滤除去催化剂并蒸发得到目标化合物(1.25g, 98%)，为淡黄色液体，无需进一步纯化即可使用。MS (ISP) 242.2 [(M-H)<sup>-</sup>]。

### 实施例 B.13

#### 3-氨基-N-(1-羟基甲基-环戊基)-苯磺酰胺

将 3-硝基-苯磺酰氯(0.89g, 4 mmol)和(1-氨基-环戊基)-甲醇(0.46g, 4 mmol)的二氯甲烷(4 mL)/饱和碳酸氢钠溶液(4 mL)的混合物于 20°C 搅拌 20 小时。将混合物用二氯甲烷(20 mL)稀释。分层，有机层用水洗涤，硫酸钠干燥并真空蒸发。固体残留物溶于乙醇(20 mL)，在 5% 钯炭(0.2 g)存在下氢化得到目标化合物(0.64g, 59%)，为灰白色固体。MS (ISP) 271.4

$[(M+H)^+]$ ; mp 130-132 °C。

### 实施例 B.14

(S)-[1-(3-氨基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲醇

使 3-硝基-苯磺酰氯和 L-脯氨酸(prolinol)经过实施例 B.13 所述相似的方法，获得目标化合物。淡黄色油状物。MS (ISP) 257.3  $[(M+H)^+]$ 。

中间体化合物的合成：自苯乙酮合成吡唑并嘧啶羧酸(式 VI 的中间体)

通用方法 I 和 II 中所使用的某些中间体化合物(如，吡唑并嘧啶羧酸)可以购自商业。然而，某些所述中间体可以根据下面所列出的方法自苯乙酮进行制备，除非另外特别说明，这些化合物为新化合物。根据下面的制备实施例，本领域技术人员能够制备通用方法 I 和 II 中所使用的其它的吡唑并嘧啶羧酸衍生物：

### 实施例 C.1

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

a) 于室温下，向搅拌的二氟乙酸乙酯(5.0 ml, 21 mmol)的叔-丁基-甲基-醚(30 ml)溶液中加入 5.4M 甲醇钠的甲醇溶液(4.65 ml, 25 mmol)，然后加入购自商业的 4-三氟甲基-苯乙酮(4.0g, 21 mmol)的叔-丁基-甲基-醚(10 ml)溶液。将反应混合物于室温下搅拌 19 小时，将其倒入冰/水(50 ml)中，用 2N HCl (40 ml)酸化，乙醚( $2 \times 100$  ml)萃取。合并的有机层用盐水洗涤( $2 \times 50$  ml)，硫酸镁干燥并蒸发得到粗品 4,4-二氟-1-(4-三氟甲基-苯基)-丁烷-1,3-二酮(5.87 g)，为黄色液体，无需进一步纯化即可使用。

b) 将搅拌的购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑(3.38g, 22 mmol)和 4,4-二氟-1-(4-三氟甲基-苯基)-丁烷-1,3-二酮(5.8g, 22 mmol)的乙酸(45 ml)混合物加热回流 1.5 小时。蒸发反应混合物，将粗品产物(黄色固体, 8.5g, 22 mmol)溶于 2M KOH 的甲醇(176.5 ml, 0.35 mol)和水(85 ml)的混合物中。将反应混合物于 60 °C 搅拌 1.5 小时，倒入冰/水(200 ml)中，用 3N 硫酸酸化(pH = 4)，室温下搅拌 30 种。过滤收集沉淀物，进一步自己醚/甲醇中结晶纯化得到目标化合物(4.51g, 57%)，为灰白色固体。MS (ISP) 356.1  $[(M-H)^+]$ ; m. p. 261 °C。

### 实施例 C.2

#### 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

根据通用方法 I, 自购自商业的三氟乙酸乙酯、购自商业的 4-三氟甲基-苯乙酮和购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑制备目标化合物。淡黄色固体。MS(EI) 374.9 [M]; mp 248°C。

### 实施例 C.3

#### 5-(4-氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

根据通用方法 I, 自购自商业的二氟乙酸乙酯、购自商业的 4-氯-苯乙酮和购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑制备目标化合物。灰白色固体。MS (ISP) 322.2 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 232°C。

### 实施例 C.4

#### 5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

根据通用方法 I, 自购自商业的三氟乙酸乙酯、购自商业的 4-氯-苯乙酮和购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑制备目标化合物。灰白色固体。MS (ISP) 340.0[(M-H)<sup>-</sup>]; mp 238°C。

### 实施例 C.5

#### 7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

根据通用方法 I, 自购自商业的二氟乙酸乙酯、3-甲基-4-三氟-苯乙酮(实施例 A. 4)和购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑制备目标化合物。灰白色固体。MS (ISP) 370.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 217°C。

### 实施例 C.6

#### 5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

根据通用方法 I, 自购自商业的三氟乙酸乙酯、购自商业的 4-氯-3-甲基-苯乙酮和购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑制备目标化合物。灰白色固体。MS (ISP) 354.0[(M-H)<sup>-</sup>]; mp 243°C。

### 实施例 C.7

#### 5-(3,4-二氟代-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

根据通用方法 I, 自购自商业的二氟乙酸乙酯、购自商业的 3,4-二氟代-苯乙酮和购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑制备目标化合物。灰白色

固体。MS (ISP) 356.0 [(M-H)<sup>-</sup>]； mp 263°C。

#### 实施例 C.8

**5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸**

根据通用方法 I, 自购自商业的三氟乙酸乙酯、3-甲基-4-三氟-苯乙酮(实施例 A. 4)和购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑制备目标化合物。灰白色固体。MS (ISP) 388.1 [(M-H)<sup>-</sup>]； mp 250°C。

#### 实施例 C.9

**5-(3,4-二氯代-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸**

根据通用方法 I, 自购自商业的三氟乙酸乙酯、购自商业的 3,4-二氯代-苯乙酮和购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 374.1 [(M-H)<sup>-</sup>]； mp 264°C。

#### 实施例 C.10

**5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸**

根据通用方法 I, 自购自商业的三氟乙酸乙酯、3-(2,2,2-三氟乙氧基-4-三氟-苯乙酮(实施例 A. 6)和购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑制备目标化合物。灰白色固体。MS (ISP) 471.9 [(M-H)<sup>-</sup>]； mp 264°C。

#### 实施例 C.11

**5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸**

根据通用方法 I, 自购自商业的三氟乙酸乙酯、3-乙氧基-4-三氟-苯乙酮(实施例 A. 5)和购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑制备目标化合物。灰白色固体。MS (ISP) 418.0 [(M-H)<sup>-</sup>]； mp 264 °C。

#### 实施例 C.12

**7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸**

根据通用方法 I, 自购自商业的二氟乙酸乙酯、3-乙氧基-4-三氟-苯乙酮(实施例 A. 5)和购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 400.2 [(M-H)<sup>-</sup>]； mp 247°C。

#### 实施例 C.13

**5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸**

根据通用方法 I, 自购自商业的二氟乙酸乙酯、购自商业 4-氯-3-甲基-苯乙酮和购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 336.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 238°C。

#### 实施例 C.14

**7-二氟甲基-5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸**

根据通用方法 I, 自购自商业的二氟乙酸乙酯、3-(2,2,2-三氟乙氧基-4-三氟-苯乙酮(实施例 A. 6)和购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑制备目标化合物。灰白色固体。MS (ISP) 454.2 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 261°C。

#### 实施例 C.15

**5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸**

根据通用方法 I, 自购自商业的二氟乙酸乙酯、3-氯代-4-三氟甲基-苯乙酮[CAS-No. 129322-80-1]和购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑制备目标化合物。浅红色固体。MS (ISP) 390.2 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 216°C。

#### 实施例 C.16

**7-二氟甲基-5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸**

根据通用方法 I, 自购自商业的二氟乙酸乙酯、购自商业的 3-氟-4-三氟甲基-苯乙酮和购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑制备目标化合物。浅棕色固体。MS (ISP) 374.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 233 °C。

#### 实施例 C.17

**5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸**

根据通用方法 I, 自购自商业的三氟乙酸乙酯、3-氯代-4-三氟甲基-苯乙酮[CAS-No. 129322-80-1]和购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 408.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 244°C。

#### 实施例 C.18

**5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸**

根据通用方法 I, 自购自商业的三氟乙酸乙酯、购自商业的 3-氟-4-三氟甲基-苯乙酮和购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羰基-吡唑制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 392.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 212 °C。

### 实施例 C.19

#### 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

根据通用方法 I, 自购自商业的三氟乙酸乙酯、购自商业的 4-三氟甲氧基-苯乙酮和购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羧基-吡唑制备目标化合物。白色固体。MS (ISP) 390.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 225°C。

### 实施例 C.20

#### 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

根据通用方法 I, 自购自商业的二氟乙酸乙酯、购自商业的 4-三氟甲氧基-苯乙酮和购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羧基-吡唑制备目标化合物。灰白色固体。MS (ISP) 372.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 231°C。

### 实施例 C.21

#### 5-(3,4-二氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

根据通用方法 I, 自购自商业的三氟乙酸乙酯、购自商业的 3,4-二氟-苯乙酮和购自商业的 3-氨基-4-乙氧基羧基-吡唑制备目标化合物。淡黄色固体。 MS (ISP) 342.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 274°C。

### 实施例 C.22

#### 5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

a. 将 3-(4-氯-苯基)-3-氧化-丙酸乙酯(18.1g, 0.080 mol)和 5-氨基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(13.7g, 0.088 mol)的混合物于 160°C 搅拌 3 小时。将乙酸乙酯(40 mL)和己烷(40 mL)顺序加入冷却的混合物中, 继续于 0°C 搅拌 0.5 小时。过滤分离结晶, 用 0.2N HCl (80 mL)研磨 1.2 小时。滤出固体, 用水洗涤, 干燥得到 5-(4-氯-苯基)-7-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(13.3g, 52%)。白色固体。MS(ISN) 316.3 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 190-192°C。

b. 将 5-(4-氯-苯基)-7-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸盐(9.53g, 0.03 mol)、磷酰氯(11.0 mL, 0.12 mol)和 N,N-二甲基苯胺(1.3 mL, 0.01 mol)的混合物于 100°C 搅拌 2 小时。真空蒸发混合物, 残留物在水和二氯甲烷之间分配。用水洗涤有机层, 硫酸钠干燥并真空蒸发。残余固体自己酸乙酯/己烷结晶得到 7-氯-5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶(6.80g, 67%)。淡黄色固体, MS (ISP) 336.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 133-135°C。

c. 于 20°C, 将 7-氯-5-(4-氯-苯基)-吡唑并嘧啶(0.34g, 1.0 mmol)、三乙胺(0.28 mL, 2.0 mmol)和 5% 钯炭(0.03 g)的乙醇(60 mL)混合物在氢气环境下搅拌 12 分钟。过滤除去催化剂并蒸发溶液。残留物在乙酸乙酯和水之间分配，有机层用硫酸钠干燥并真空蒸发。残留物自己酸乙酯/环己烷结晶得到 5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(0.18g, 59%)。灰白色固体; MS (ISP) 301.9 [(M+H)<sup>+</sup>]。

d. 将 5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(0.12g, 0.4 mmol)和 0.5 N 氢氧化钠溶液(4 mL)的甲醇(4 mL)混合物于 70°C 加热 2 小时。冷却混合物，用水(8 mL)稀释并真空浓缩。加入 3N HCl 将水溶液酸化至 pH 2。过滤分离沉淀物，用水洗涤，干燥得到 5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(0.11g, 100%)。灰白色固体。MS(ISN) 272.3 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 309-311°C。

#### 实施例 C.23

##### 5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

使 3-(4-三氟-苯基)-3-氧化-丙酸乙酯经过实施例 C.22 步骤 a-d 中所述的相似的方法，获得目标化合物。白色固体。NMR(DMSO-d6): d 7.97/8.52(2 d, 2 × 2H), 7.98/9.41(2 d, 2 × 1 H), 8.63(s, 1H), 12.46(s, 1H) ppm.

#### 实施例 C.24

##### 5-(4-氯-苯基)-7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

于 20°C, 向 7-氯-5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶(0.34g, 1.0 mmol)和 四(三苯基膦)钯(0.35g, 0.3 mmol)的 THF (15 mL)溶液中加入 2M 二甲基 锌/甲苯溶液(1.3 mL, 3.6 mmol)，将混合物在氩气环境中回流 2 小时。于 0°C, 缓慢加入饱和的氯化铵水溶液(10 mL)，将混合物在乙酸乙酯和水之间分配。真空干燥有机层。残留物经硅胶色谱纯化，乙酸乙酯/己烷(1:2 v/v)洗脱得到 5-(4-氯-苯基)-7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(0.15 g)，为白色固体。采用实施例 C.22. 步骤 d 中所述相似的方法，使该物质皂化，得到目标化合物。白色固体; MS(ISN) 286.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 233-235°C。

#### 实施例 C.25

##### 7-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

使 3-(4-三氟-苯基)-3-氧化-丙酸乙酯经过实施例 C.22 步骤 a-b 中所述

相似的步骤，并使所得产物经过实施例 C. 24 所述相似的步骤，得到目标化合物。白色固体。MS (ISP) 320.3 [(M-H)<sup>-</sup>]； mp 244-245 °C。

### 实施例 C.26

#### 5-(4-氯-苯基)-7-乙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

于 20 °C，向 7-氯-5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶(1.0g, 3.0 mmol)、四(三苯基膦)钯(0.35g, 0.3 mmol)的 THF (5 mL) 溶液中加入 0.4 M 乙基氯化锌/THF 溶液(30 mL, 12 mmol；通过于 0 °C 搅拌 6 mL 的 2 M 乙基氯化镁/THF 和 24 mL 的 0.5 M 氯化锌/THF 的混合物 1 小时、接着于 20 °C 搅拌 1 小时新制备)，将混合物在氩气环境中回流 2 小时。于 0 °C 缓慢加入饱和的氯化铵水溶液(8 mL)，使混合物在乙酸乙酯和 10% 的氯化钠之间分配。真空干燥有机层，残留物经硅胶色谱纯化，采用乙酸乙酯/环己烷(1:4 v/v)洗脱得到 5-(4-氯-苯基)-7-乙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(0.53g, 54%)。采用实施例 C.22、步骤 d 中所述相似的方法，使该物质皂化，得到目标化合物。白色固体； MS(ISN) 330.1 [(M-H)<sup>-</sup>]； mp 227 °C。

### 实施例 C.27

#### 5-(4-氯-苯基)-7-丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

使乙基 7-氯-5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶经过实施例 C. 26 中所述相似的方法，但用 0.4M 丙基氯化锌/THF 溶液(自己基氯化镁和氯化锌新制备)代替乙基氯化锌/THF 溶液，获得目标化合物。白色固体。MS(ISN) 314.1 [(M-H)<sup>-</sup>]； mp 208 °C.

### 实施例 C.28

#### 5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

于 20 °C，向 7-氯-5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶(4.0g, 12.0 mmol)、四(三苯基膦)钯(1.15g, 1.0 mmol)的 THF (20 mL) 溶液中加入 0.25 M 环丙基氯化锌/THF 悬浮液(ca.192 mL, 48 mol；通过于 0 °C 搅拌 96 mL 的 0.5M 环丙基氯化镁/THF 和 96 mL 的 0.5 M 氯化锌/THF (96 mL) 的混合物 1 小时，再于 20 °C 搅拌 1 小时新制备)，将混合物在氩气环境中回流 2.5 小时。于 0 °C 缓慢加入饱和的氯化铵水溶液(30 mL)，使混合物在乙酸乙酯和 10% 的氯化钠之间分配。真空干燥有机层，残留物经硅胶色谱纯化，采用乙酸

乙酯/环己烷(1:4 v/v)洗脱，随后自己酸乙酯结晶得到 5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(2.54g, 62%)，为灰白色固体, mp 141-143 °C。采用实施例 C.22, 步骤 d 中所述相似的方法，使该物质皂化，得到目标化合物。灰白色固体, MS(ISN) 312.3 [(M-H)<sup>-</sup>]； mp 242-243 °C。

### 实施例 C.29

#### 7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

使 3-(4-三氟-苯基)-3-氧化-丙酸乙酯经过实施例 C.22 步骤 a-b 中所述相似的方法，并使所得产物经过实施例 C. 28 所述相似的方法，得到目标化合物。灰白色固体。MS (ISP) 346.3 [(M-H)<sup>-</sup>]； mp 233-235 °C。

### 本发明的化合物的合成

下列实施例用于说明本发明，但是本发明的范围不受这些实施例的限制。

### 实施例 1

#### 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-(吗啉-4-磺酰基)-苯胺 [CAS 22184-97-0; 购自商业]制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 600.3 [(M+H)<sup>+</sup>]； mp 233 °C。

### 实施例 2

#### 5-(4-甲氧基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-甲氧基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 [CAS 333761-72-1; 购自商业]和 3-(吗啉-4-磺酰基)-苯胺 [CAS 22184-97-0; 购自商业]，制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 562.4 [(M+H)<sup>+</sup>]； mp 203 °C。

### 实施例 3

#### 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧

啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-(吗啉-4-磺酰基)-苯胺[CAS 22184-97-0; 购自商业], 制备目标化合物, 方法如下: 于室温下, 向搅拌的吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(1.0 mmol)的 THF (4 ml)溶液中加入 DMF(2 滴), 将溶液冷却至 0℃, 加入草酰氯(1.5 mmol)。反应混合物于室温下搅拌 3 小时并蒸发至干。沉淀物溶于吡啶(6 ml), 同时于室温下搅拌, 加入 4-二甲基氨基吡啶(1 mmol)和苯胺衍生物(1 mmol)。将反应混合物于室温下搅拌 16 小时, 蒸发至干, 粗品产物经硅胶快速色谱纯化(20g, 二氯甲烷/甲醇)得到为淡黄色固体的产物, 它可以进一步自甲醇/己烷中结晶纯化。MS (ISP) 580.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 221℃。

#### 实施例 4

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-(吡咯烷-4-磺酰基)-苯胺[CAS 91619-38-4; 购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 584.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 241℃。

#### 实施例 5

5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.3)和 3-(吡咯烷-4-磺酰基)-苯胺[CAS 91619-38-4; 购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 550.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 252℃。

#### 实施例 6

5-(4-氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.3)和 3-(吡咯烷-4-磺酰基)-苯胺[CAS 91619-38-4; 购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 532.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 227℃。

#### 实施例 7

5-(4-氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰

### 基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.3)和 3-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯胺[CAS 436095-35-1], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 561.5 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 147°C。

### 实施例 8

#### 5-(4-氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.3)和 3-(吗啉-4-磺酰基)-苯胺[CAS 22184-97-0; 购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 548.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 253°C。

### 实施例 9

#### 5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.4)和 3-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯胺[CAS 436095-35-1], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 579.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 195°C。

### 实施例 10

#### 5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺制备

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.4)和 3-(吗啉-4-磺酰基)-苯胺[CAS 22184-97-0; 购自商业], 目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 566.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 144°C。

### 实施例 11

#### 7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.5)和 3-(吡咯烷-4-磺酰基)-苯胺 [CAS 91619-38-4; 购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 580.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 226°C。

### 实施例 12

7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.5)和 3-(吗啉-4-磺酰基)-苯胺[CAS 22184-97-0; 购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 595.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 261 °C。

### 实施例 13

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基磺酰基-苯胺[购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 529.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 155 °C。

### 实施例 14

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.4)和 3-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯胺[CAS 91619-38-4; 购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 564.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 230 °C。

### 实施例 15

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.6)和 3-(吗啉-4-磺酰基)-苯胺[CAS 22184-97-0; 购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 580.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 251 °C。

### 实施例 16

5-(3,4-二氟-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3,4-二氟-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶

-3-甲酸(实施例 C.7)和 3-(吡咯烷-4-磺酰基)-苯胺[CAS 91619-38-4; 购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 567.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 245°C。

### 实施例 17

5-(3,4-二氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3,4-二氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.7)和 3-(吗啉-4-磺酰基)-苯胺[CAS 22184-97-0; 购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 582.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 231°C。

### 实施例 18

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-乙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-N-乙基-苯磺酰胺[CAS 56445-08-0], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 556.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 207°C。

### 实施例 19

5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.9)和 3-(吡咯烷-4-磺酰基)-苯胺[CAS 91619-38-4; 购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 584.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 280°C。

### 实施例 20

5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.9)和 3-(吗啉-4-磺酰基)-苯胺[CAS 22184-97-0; 购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 601.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 239°C。

### 实施例 21

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-二甲基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-NN-二甲基-苯磺酰胺[CAS 6274-18-6; 购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 558.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 210°C。

### 实施例 22

**5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-酰胺**

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.6)和 3-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯胺[CAS 436095-35-1], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 593.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 143°C。

### 实施例 23

**5-(3,4-二氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-酰胺**

根据通用方法 II, 自 5-(3,4-二氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.7)和 3-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯胺[CAS 436095-35-1], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 595.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 229°C。

### 实施例 24

**5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-酰胺**

根据通用方法 II, 自 5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.9)和 3-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯胺[CAS 436095-35-1], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 613.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 181°C。

### 实施例 25

**7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-乙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺**

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N-乙基-苯磺酰胺[CAS 56445-08-0], 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 538.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 259°C。

### 实施例 26

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-二甲基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N,N-二甲基-苯磺酰胺[CAS 6274-18-6; 购自商业], 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 540.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 197°C

### 实施例 27

5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.8)和 3-(吗啉-4-磺酰基)-苯胺[CAS 22184-97-0; 购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 614.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 272°C。

### 实施例 28

5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.8)和 3-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯胺[CAS 436095-35-1], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 627.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 199°C。

### 实施例 29

7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.5)和 3-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-苯胺[CAS 436095-35-1], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 609.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 198°C。

### 实施例 30

5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.10)和 3-(吗啉-4-磺酰基)-苯胺 [CAS 22184-97-0; 购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 642.2 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 235°C。

### 实施例 31

7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.12)和 3-(吗啉-4-磺酰基)-苯胺 [CAS 22184-97-0; 购自商业], 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 624.3 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 231°C。

### 实施例 32

5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.11)和 3-氨基磺酰基-苯胺[购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 572.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 253°C

### 实施例 33

7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.12)和 3-氨基磺酰基-苯胺[购自商业], 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 554.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 254°C。

### 实施例 34

5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-乙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.11)和 3-氨基-N-乙基-苯磺酰胺 [CAS 56445-08-0], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 600.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 226 °C。

### 实施例 35

7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-乙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.12)和 3-氨基-N-乙基-苯磺酰胺 [CAS 56445-08-0], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 582.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 222 °C。

### 实施例 36

7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.5)和 3-氨基磺酰基-苯胺 [购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 524.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 252 °C。

### 实施例 37

5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.8)和 3-氨基磺酰基-苯胺 [购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 542.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 245 °C。

### 实施例 38

5-(3,4-二氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3,4-二氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.7)和 3-氨基磺酰基-苯胺 [购自商业], 制备目标化合物。黄色固体 MS (ISP) 410.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 306 °C。

### 实施例 39

5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.9)和 3-氨基磺酰基-苯胺[购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 528.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 302°C.

### 实施例 40

5-(4-氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.4)和 3-氨基磺酰基-苯胺[购自商业], 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 476.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 278°C.

### 实施例 41

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.6)和 3-氨基磺酰基-苯胺[购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 510.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 275°C.

### 实施例 42

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N-甲基-苯磺酰胺 [CAS 459434-40-3], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 524.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 255°C.

### 实施例 43

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N-环丙基-苯磺酰胺 [CAS 459434-39-0], 制

备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 550.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 252°C。

#### 实施例 44

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-异丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N-异丙基-苯磺酰胺 [CAS 118837-66-4], 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 552.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 229°C。

#### 实施例 45

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基磺酰基-苯胺 [购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 510.2 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 258°C。

#### 实施例 46

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-N-环丙基-苯磺酰胺 [CAS 459434-39-0], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 568.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 232°C。

#### 实施例 47

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-N-甲基-苯磺酰胺 [CAS 459434-40-3], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 542.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 232°C。

#### 实施例 48

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧

啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-甲磺酰基-苯胺[购自商业的盐酸盐], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 511.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 251 °C。

#### 实施例 49

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-异丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-N-异丙基-苯磺酰胺[CAS 118837-66-4], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 570.2 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 222 °C。

#### 实施例 50

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-甲磺酰基-苯胺[购自商业的盐酸盐], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 529.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 259 °C。

#### 实施例 51

5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氯磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.4)和 3-氯磺酰基-苯胺[购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 494.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 260 °C。

#### 实施例 52

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2,2,2-三氟乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)-苯磺酰胺[合成: 参见苯胺衍生物部分], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 592.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 257 °C。

#### 实施例 53

5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰

## 胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.4)和 3-甲磺酰基-苯胺[购自商业的盐酸盐], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 495.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 305°C。

### 实施例 54

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2,2,2-三氟乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.1)制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 610.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 259°C。

### 实施例 55

5-(3,4-二氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.9)和 3-甲磺酰基-苯胺[购自商业的盐酸盐], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 511.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 262°C。

### 实施例 56

5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3,4-二氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.7)和 3-甲磺酰基-苯胺[购自商业的盐酸盐], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 529.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 263°C。

### 实施例 57

7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.5)和 3-甲磺酰基-苯胺[购自商业的盐酸盐], 制备目标化合物。浅棕色固体。MS (ISP) 525.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 261°C。

### 实施例 58

**5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺**

根据通用方法 II, 自 5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.8)和 3-甲磺酰基-苯胺[购自商业的盐酸盐], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 543.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 233 °C。

### 实施例 59

**5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺**

根据通用方法 II, 自 5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.8)和 3-氨基-N-环丙基-苯磺酰胺 [CAS 459434-39-0], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 582.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 201 °C。

### 实施例 60

**5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺**

根据通用方法 II, 自 5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.9)和 3-氨基-N-环丙基-苯磺酰胺 [CAS 459434-39-0], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 567.9 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 248 °C。

### 实施例 61

**5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺**

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.4)和 3-氨基-N-环丙基-苯磺酰胺 [CAS 459434-39-0], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 534.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 257 °C。

### 实施例 62

**5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺**

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]

嘧啶-3-甲酸(实施例 C.6)和 3-氨基-N-环丙基-苯磺酰胺[CAS 459434-39-0]，制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 548.1 [(M-H)<sup>-</sup>]； mp 244°C。

### 实施例 63

7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II，自 7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.5)和 3-氨基-N-环丙基-苯磺酰胺[CAS 459434-39-0]，制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 564.2 [(M-H)<sup>-</sup>]； mp 199°C。

### 实施例 64

5-(3,4-二氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II，自 5-(3,4-二氯-苯基)-7-二氟甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.7)和 3-氨基-N-环丙基-苯磺酰胺[CAS 459434-39-0]，制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 550.0 [(M-H)<sup>-</sup>]； mp 254°C。

### 实施例 65

5-(4-氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II，自 5-(4-二氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.3)和 3-氨基-N-环丙基-苯磺酰胺[CAS 459434-39-0]，制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 516.1 [(M-H)<sup>-</sup>]； mp 262°C。

### 实施例 66

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-异丁基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II，自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-N-异丁基-苯磺酰胺[CAS 608523-95-1]，制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 584.1 [(M-H)<sup>-</sup>]； mp 205°C。

### 实施例 67

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(环丙基甲基-

### 氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-N-环丙基甲基-苯磺酰胺(实施例 B.2)制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 582.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 234°C。

### 实施例 68

#### 5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.11)和 3-甲磺酰基-苯胺[购自商业的盐酸盐], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 573.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 215°C。

### 实施例 69

#### 7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.12)和 3-甲磺酰基-苯胺[购自商业的盐酸盐], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 555.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 211°C。

### 实施例 70

#### 7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.12)和 3-氨基-N-环丙基-苯磺酰胺[CAS 459434-39-0], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 594.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 213°C。

### 实施例 71

#### 5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-环丙基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.11)和 3-氨基-N-环丙基-苯磺酰胺[CAS 459434-39-0], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 612.2 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp

225°C。

### 实施例 72

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-异丁基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N-异丁基-苯磺酰胺[CAS 608523-95-1], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 566.2 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 186°C. .

### 实施例 73

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(环丙基甲基-氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1 )和 3-氨基-N-环丙基甲基-苯磺酰胺(实施例 B.2) 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 564.2 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 238°C.

### 实施例 74

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-苯基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N-苯基-苯磺酰胺[购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 586.2 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 228°C

### 实施例 75

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-苄基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N-苄基-苯磺酰胺[CAS No. 303780-52-1], 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 600.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 230°C.

### 实施例 76

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-苯基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧

啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-N-苯基-苯磺酰胺[购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 604.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 258°C。

### 实施例 77

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-苄基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-N-苄基-苯磺酰胺[CAS No. 303780-52-1], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 618.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 227°C。

### 实施例 78

5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.10)和 3-氨基磺酰基-苯胺[购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 626.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 233°C。

### 实施例 79

7-二氟甲基-5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-[3-(2,2,2-三氟乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.13)和 3-氨基磺酰基-苯胺[购自商业], 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 607.9 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 241°C。

### 实施例 80

5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.10)和 3-甲磺酰基-苯胺[购自商业的盐酸盐], 制备目标化合物。黄色固体。MS(EI)626.3 [M]; mp 227°C。

### 实施例 81

7-二氟甲基-5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.13)和 3-甲磺酰基-苯胺[购自商业的盐酸盐], 制备目标化合物。黄色固体。MS(EI) 608.3 [M]; mp 207 °C。

### 实施例 82

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-N-(2-羟基-乙基)-苯磺酰胺 [CAS 436095-41-9], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 572.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 227 °C。

### 实施例 83

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N-(2-羟基-乙基)-苯磺酰胺 [CAS 436095-41-9], 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 554.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 231 °C。

### 实施例 84

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.14)和 3-氨基磺酰基-苯胺[购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS(EI) 491.1 [M]; mp 264 °C。

### 实施例 85

5-(4-氯-3-甲基-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(3-甲基-4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.14)和 3-甲磺酰基-苯胺[购自商业的盐酸盐], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 488.9 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 270 °C。

### 实施例 86

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-三氟甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-三氟甲磺酰基-苯胺[购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 565.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 207°C。

### 实施例 87

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-三氟甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-三氟甲磺酰基-苯胺[购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 583.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 207°C。

### 实施例 88

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{3-[(吡啶-4-基甲基)-氨基]-苯基}-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N-吡啶-4-基甲基-苯磺酰胺(实施例 B.3), 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 601.2 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 221°C。

### 实施例 89

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{3-[(吡啶-4-基甲基)-氨基]-苯基}-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-N-吡啶-4-基甲基-苯磺酰胺(实施例 B.3), 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 619.2 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 251°C。

### 实施例 90

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基乙磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-(2-羟基-乙磺酰基)-苯胺[购自商业], 制备目标化

合物。黄色固体。MS (ISP) 541.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 205°C。

### 实施例 91

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-乙磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-(2-羟基-乙磺酰基)-苯胺[购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 559.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 237°C。

### 实施例 92

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基甲基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-(2-羟基-乙磺酰基)-苯胺[CAS-Nr. 344750-15-8; 由购自商业的 3-硝基-苯基甲磺酰氯制备], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 524.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 280°C。

### 实施例 93

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基甲基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-(2-羟基-乙磺酰基)-苯胺[CAS-Nr. 344750-15-8; 由购自商业的 3-硝基-苯基甲磺酰氯制备], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 542.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 298°C。

### 实施例 94

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2,2-二甲基-丙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N-(2,2-二甲基-丙基)-苯磺酰胺(实施例 B.4), 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 580.3 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 208°C。

### 实施例 95

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-叔-丁基氨基磺

### 酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N-叔-丁基-苯磺酰胺[CAS 608523-94-0], 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 566.2 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 228 °C.

### 实施例 96

#### 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2,2-二甲基-丙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-N-(2,2-二甲基-丙基)-苯磺酰胺(实施例 B.4), 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 598.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 231 °C.

### 实施例 97

#### 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-叔-丁基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-N-叔-丁基-苯磺酰胺[CAS 608523-94-0], 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 584.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 232 °C.

### 实施例 98

#### 5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.15)和 3-氨基磺酰基-苯胺[购自商业], 制备目标化合物。棕色固体。MS (ISP) 543.9 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 272 °C.

### 实施例 99

#### 7-二氟甲基-5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.16)和 3-氨基磺酰基-苯胺[购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 528.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 262 °C.

### 实施例 100

5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.17)和 3-氨基磺酰基-苯胺[购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 562.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 287°C。

### 实施例 101

5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.18)和 3-氨基磺酰基-苯胺[购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 546.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 259°C。

### 实施例 102

5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.15)和 3-甲磺酰基-苯胺[购自商业的盐酸盐], 制备目标化合物。浅棕色固体。MS (ISP) 543.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 228°C。

### 实施例 103

7-二氟甲基-5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(3-氯-4-三氟甲基苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.16)和 3-甲磺酰基-苯胺[购自商业的盐酸盐], 制备目标化合物。浅棕色固体。MS (ISP) 527.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 238°C。

### 实施例 104

5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.17)和 3-甲磺酰基-苯胺[购自商业的盐酸盐], 制备目

标化合物。黄色固体。MS (ISP) 561.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 268°C。

### 实施例 105

5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.18)和 3-甲磺酰基-苯胺[购自商业的盐酸盐], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 545.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 246°C。

### 实施例 106

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{3-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-苯基}-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N-吡啶-3-基甲基-苯磺酰胺(实施例 B.5), 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 603.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 256°C。

### 实施例 107

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{3-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-苯基}-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-N-吡啶-3-基甲基-苯磺酰胺(实施例 B.5), 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 619.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 257°C。

### 实施例 108

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{3-[(吡啶-2-基甲基)-氨基]-苯基}-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N-吡啶-2-基甲基-苯磺酰胺(实施例 B.6), 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 601.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 208°C。

### 实施例 109

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{3-[(吡啶-2-基甲基)-氨基]-苯基}-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-N-吡啶-2-基甲基-苯磺酰胺(实施例 B.6)，制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 619.3 [(M-H)<sup>-</sup>]；mp 229℃。

### 实施例 110

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-吡啶-4-基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II，自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N-(2-吡啶-4-基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.7)，制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 615.3 [(M-H)<sup>-</sup>]；mp 238℃。

### 实施例 111

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-吡啶-4-基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II，自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-N-(2-吡啶-4-基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.7)，制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 633.0 [(M-H)<sup>-</sup>]；mp 236℃。

### 实施例 112

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II，自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.8)，制备目标化合物。橙色固体。MS (ISP) 582.0 [(M-H)<sup>-</sup>]；mp 232℃。

### 实施例 113

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II，自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.8)，制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 600.1 [(M-H)<sup>-</sup>]；mp 227℃。

### 实施例 114

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.20)和 3-氨基磺酰基-苯胺[购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 526.2 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 231°C。

### 实施例 115

5-(4-三氟甲氧基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.19)和 3-氨基磺酰基-苯胺[购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 544.2 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 257°C。

### 实施例 116

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.20)和 3-甲磺酰基-苯胺[购自商业的盐酸盐], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 527.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 223°C。

### 实施例 117

5-(4-三氟甲氧基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.19)和 3-甲磺酰基-苯胺[购自商业的盐酸盐], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 545.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 245°C。

### 实施例 118

5-(3,4-二氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3,4-二氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.21)和 3-氨基磺酰基-苯胺[购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 498.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 275°C。

### 实施例 119

5-(3,4-二氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-

## 酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3,4-二氟-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.21)和 3-甲磺酰基-苯胺[购自商业的盐酸盐], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 497.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 256°C。

### 实施例 120

5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.4)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.8), 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 566.2 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 271°C。

### 实施例 121

5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3-氯-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.17)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.8), 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 634.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 251°C。

### 实施例 122

5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-三氟甲基-苯基]-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.10)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.8), 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 698.3 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 251°C。

### 实施例 123

5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.8)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺

酰胺(实施例 B.8), 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 614.2 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 230°C。

#### 实施例 124

5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.11)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.8), 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 646.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 268°C。

#### 实施例 125

5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3,4-二氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.9)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.8), 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 599.8 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 269°C。

#### 实施例 126

5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.18)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.8), 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 620.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 221°C。

#### 实施例 127

5-(4-三氟甲氧基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.19)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.8), 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 618.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 212°C。

### 实施例 128

5-(4-氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-二氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.3)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.8), 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 550.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 229°C。

### 实施例 129

7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(3-乙氧基-4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.12)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.8), 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 626.6 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 250°C。

### 实施例 130

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-甲基-3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-6-甲基-苯磺酰胺 [CAS-No. 6973-09-7], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 526.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 249°C。

### 实施例 131

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-甲基-3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-6-甲基-苯磺酰胺 [CAS-No. 6973-09-7], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 544.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 297°C。

### 实施例 132

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{3-[双-(2-羟基-乙基)-氨基磺酰基]-苯基}-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶

-3-甲酸(实施例 C.1)和 N-(2-羟基-1-羟基甲基-1-甲基-乙基)-3-硝基-苯磺酰胺[CAS-No. 6374-97-6; 购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 600.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 208°C。

### 实施例 133

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{3-[双-(2-羟基-乙基)-氨基]-苯基}-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 N-(2-羟基-1-羟基甲基-1-甲基-乙基)-3-硝基-苯磺酰胺[CAS-No. 6374-97-6; 购自商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 618.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 209°C。

### 实施例 134

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1-羟基甲基-1-甲基-乙基氨基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N-(2-羟基-1-羟基甲基-1-甲基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.9), 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 600.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 246°C。

### 实施例 135

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1-羟基甲基-1-甲基-乙基氨基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-N-(2-羟基-1-羟基甲基-1-甲基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.9), 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 616.2 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 248°C。

### 实施例 136

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-甲基-5-氨基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-4-甲基-苯磺酰胺[CAS-No. 6274-28-8; 购自

商业], 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 542.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 310°C。

### 实施例 137

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-甲基-5-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-4-甲基苯磺酰胺 [CAS-No. 6274-28-8; 购自商业], 制备目标化合物。浅棕色固体。MS (ISP) 524.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 293°C。

### 实施例 138

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-氯-5-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-4-氯-苯磺酰胺 [CAS-No. 29092-34-0; 购自商业], 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 563.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 300°C。

### 实施例 139

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-氯-5-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-4-氯-苯磺酰胺 [CAS-No. 29092-34-0; 购自商业], 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 545.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 286°C。

### 实施例 140

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-氯-5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-4-氯-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺 (实施例 B.10), 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 634.0 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 246°C。

### 实施例 141

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-氯-5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.10), 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 616.2 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 234°C。

#### 实施例 142

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-2-甲基-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-4-甲基-苯磺酰胺(实施例 B.11), 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 614.2 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 240°C。

#### 实施例 143

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-2-甲基-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-4-甲基-苯磺酰胺(实施例 B.11), 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 596.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 214°C。

#### 实施例 144

7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-二甲基氨基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-二氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.1)和 3-氨基-N-(2-二甲基氨基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.12), 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 583.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 184°C。

#### 实施例 145

7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-(2-二甲基氨基-乙基氨基磺酰基)-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-三氟甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.2)和 3-氨基-N-(2-二甲基氨基-乙基)-苯磺酰胺(实施例

B.12), 制备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 601.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 224°C。

### 实施例 146

**5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(1-羟基甲基-环戊基  
氨基磺酰基)-苯基]-酰胺**

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸  
(实施例 C.4)和 3-氨基-N-(1-羟基甲基-环戊基)-苯磺酰胺(实施例 B.13), 制  
备目标化合物。黄色固体。MS (ISP) 594.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 253-255°C。

### 实施例 147

**5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-((S)-2-羟基甲基-吡  
咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺**

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸  
(实施例 C.4)和(S)-[1-(3-氨基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲醇(实施例 B.14),  
制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 580.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 227-229°C。

### 实施例 148

**5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺**

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.22)  
和 3-氨基-苯磺酰胺制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 428.3  
[(M+H)<sup>+</sup>]; mp 345°C。

### 实施例 149

**5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺**

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.22)  
和 3-甲磺酰基-苯胺制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 427.4  
[(M+H)<sup>+</sup>]; mp 258-260°C。

### 实施例 150

**5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺**

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-三氟甲基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸  
(实施例 C.23)和 3-氨基-苯磺酰胺制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISN)  
460.1 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 318-320°C。

### 实施例 151

5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.23)和 3-甲磺酰基-苯胺制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 461.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 254-255°C。

### 实施例 152

5-(4-氯-苯基)-7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.24)和 3-氨基-苯磺酰胺制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 442.4 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 308-310°C。

### 实施例 153

5-(4-氯-苯基)-7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.24)和 3-甲磺酰基-苯胺制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 441.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 250-251°C。

### 实施例 154

5-(4-氯-苯基)-7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基  
氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.24)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.8), 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 514.5 [(M+H)<sup>+</sup>]。

### 实施例 155

7-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.25)和 3-氨基-苯磺酰胺, 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 476.5 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 270-272°C。

### 实施例 156

7-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-

## 酰胺

根据通用方法 II, 自 7-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.25)和 3-甲磺酰基-苯胺, 制备目标化合物。淡黄色固体。

MS (ISP) 475.1 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 198-200 °C。

### 实施例 157

#### 5-(4-氯-苯基)-7-乙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基-苯磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-乙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.26)和 3-氨基-苯磺酰胺, 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISN) 454.3 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp 252-253 °C。

### 实施例 158

#### 5-(4-氯-苯基)-7-乙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-乙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.26)和 3-甲磺酰基-苯胺, 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 455.92 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 230-232 °C。

### 实施例 159

#### 5-(4-氯-苯基)-7-乙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基 氨基-苯磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-乙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.26)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.8), 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 528.0 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 239-240 °C。

### 实施例 160

#### 5-(4-氯-苯基)-7-丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基-苯磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.27)和 3-氨基-苯磺酰胺, 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 470.5 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 252-254 °C。

### 实施例 161

#### 5-(4-氯-苯基)-7-丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.27)和 3-甲磺酰基-苯胺, 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP)

$469.5 [(M+H)^+]$ ; mp 214-217°C.

### 实施例 162

5-(4-氯-苯基)-7-丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基  
氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.27)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.8), 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP)  $542.3 [(M+H)^+]$ ; mp 207-208°C.

### 实施例 163

5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.28)和 3-氨基-苯磺酰胺, 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP)  $468.5 [(M+H)^+]$ .

### 实施例 164

5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.28)和 3-甲磺酰基-苯胺, 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP)  $467.4 [(M+H)^+]$ ; mp 235-238°C.

### 实施例 165

5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基  
氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.28)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.8), 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP)  $540.5 [(M+H)^+]$ .

### 实施例 166

5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-叔-丁基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.28)和 3-氨基-N-叔-丁基-苯磺酰胺, 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP)  $524.5 [(M+H)^+]$ ; mp 238-239°C.

### 实施例 167

5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-((S)-2-羟基甲基-吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.28)和(S)-[1-(3-氨基-苯磺酰基)-吡咯烷-2-基]-甲醇(实施例 B.13), 制备目标化合物。淡黄色固体。 Mp 180-182°C。

### 实施例 168

5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(1-羟基甲基-环戊基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.28)和 3-氨基-N-(1-羟基甲基-环戊基)-苯磺酰胺(实施例 B.13), 制备目标化合物。淡黄色固体。 MS (ISP) 566.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 255-257°C。

### 实施例 169

5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-2-甲基-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 5-(4-氯-苯基)-7-环丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.28)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-4-甲基-苯磺酰胺(实施例 B.11), 制备目标化合物。淡黄色固体。 MS (ISP) 554.3 [(M+H)<sup>+</sup>]。

### 实施例 170

7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氯磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.29)和 3-氨基-苯磺酰胺, 制备目标化合物。淡黄色固体。

MS (ISP) 502.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 249-250°C.

### 实施例 171

7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.29)和 3-甲磺酰基-苯胺, 制备目标化合物。淡黄色固体。

MS (ISP) 501.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 231-234°C。

### 实施例 172

7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.29)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-苯磺酰胺(实施例 B.8), 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 574.5 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 228-230°C。

### 实施例 173

7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-叔-丁基氨基磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.29)和 3-氨基-N-叔-丁基-苯磺酰胺, 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 558.2 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 258-259°C。

### 实施例 174

7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基磺酰基)-2-甲基-苯基]-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-环丙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(实施例 C.29)和 3-氨基-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-4-甲基-苯磺酰胺(实施例 B.11), 制备目标化合物。淡黄色固体。Mp 232-233°C。

### 实施例 175

7-氯-5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺

根据通用方法 II, 自 7-氯-5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-碳酸氯和 3-甲磺酰基-苯胺, 制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 461.3 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp 253-255°C。

根据下列方法制备原料:

7-氯代-5-(4-氯-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-碳酸氯

将 5-(4-氯代-苯基)-7-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(1.59g, 5.0

mmol)(实施例 C.22、步骤 a)的二甲基亚砜(30 mL)/2N NaOH (10 mL)的混合物于 80℃加热 1 小时，形成白色沉淀物。向冷却的上述混合物中加入水(100 mL)时，形成澄清的溶液，先用乙醚洗涤，随后通过加入 3N HCl 将其酸化至 pH 2。过滤分离白色沉淀物，干燥得到 5-(4-氯代-苯基)-7-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(1.44g, 99%)。白色固体。MS(ISN)288.0 [(M-H)<sup>-</sup>]；mp 258℃

将该物质与磷酰氯(4.0 mL, 0.15 mol)以及 N,N-二甲基苯胺(0.19 mL, 2 mmol)一起加热至 100℃ 2 小时。真空蒸发混合物，残留物在水和二氯甲烷之间分配。有机层用硫酸钠干燥，真空蒸发得到粗品目标化合物(1.6 g)，为淡黄色固体。

### 实施例 176

**5-(4-氯代-苯基)-7-甲氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺**

通过将 7-氯代-5-(4-氯代-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲磺酰基-苯基)-酰胺(实施例 175)(46 mg)与甲醇钠(11 mg)的甲醇(1.5 mL)溶液于 50℃搅拌 2 小时，随后加入水(10 mL)形成沉淀产物，制备目标化合物。淡黄色固体。MS (ISP) 457.5 [(M+H)<sup>+</sup>]；mp 265℃。

### 含有本发明化合物的药用组合物的制备

#### 实施例 I

根据常规方法制备下列组方的片剂：

	mg/片剂
活性成分	100
粉状乳糖	95
白玉米淀粉	35
聚乙烯吡咯烷酮	8
羧甲基淀粉钠	10
硬脂酸镁	2
片重	250

### 实施例 II

根据常规方法制备下列组方的片剂：

	mg/片剂
活性成分	200
粉状乳糖	100
白玉米淀粉	64
聚乙烯吡咯烷酮	12
羧甲基淀粉钠	20
硬脂酸镁	4
片重	400

### 实施例 III

生产下列组方的胶囊：

	mg/胶囊
活性成分	50
结晶乳糖	60
微晶纤维素	34
滑石粉	5
硬脂酸镁	1
胶囊填充重量	150

将适当颗粒大小的活性成分、结晶乳糖和微晶纤维素混合均匀并过筛，然后与滑石粉和硬脂酸镁混合。将最终的混合物填充到适当大小的硬明胶胶囊内。