

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97135608

※ 申請日期：97.9.17

※IPC 分類：

C07D 31/66 (2006.01)

A61K 31/415

一、發明名稱：(中文/英文)

5-芳基-4,5-二氫-(1H)-吡唑作為大麻素CB₁受體激動劑

5-ARYL-4,5-DIHYDRO-(1H)-PYRAZOLINES AS CANNABINOID CB₁ RECEPTOR AGONISTS

(2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

索維伊製藥股份有限公司 / SOLVAY PHARMACEUTICALS B.V.

代表人：(中文/英文)

維哈吉 瑪里努斯 / VERHAGE, MARINUS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

荷蘭威斯普·豪登拉安 36 號

C. J. van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, The Netherlands

國 籍：(中文/英文)

荷蘭 / THE NETHERLANDS

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 蘭居 喬瑟夫 H. M. / LANGE, JOSEPHUS H. M.

2. 利勞特 西洽姆 / ZILAOUT, HICHAM

3. 范弗力特 柏納德 J. / VAN VLIET, BERNARD J.

國 籍：(中文/英文)

1. 荷蘭 / THE NETHERLANDS

2. 荷蘭 / THE NETHERLANDS

3. 荷蘭 / THE NETHERLANDS

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為：。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. EPO、 2007/09/20、 07116798.5

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明涉及藥學和有機化學領域，並提供了5-(雜)芳基
5 -4,5-二氫-(1H)-吡唑(吡唑啉)衍生物、中間產物、製劑和方法。

【先前技術】

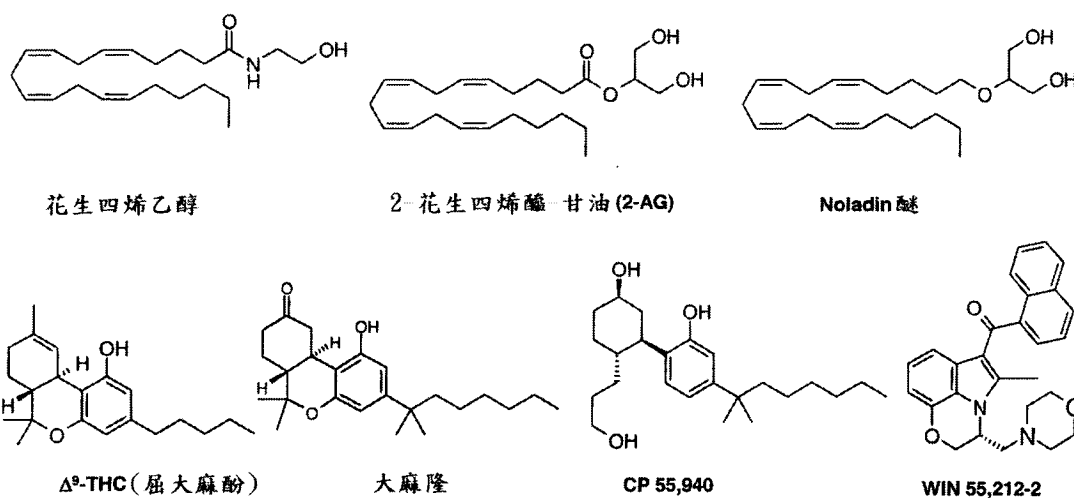
發明背景

內源性大麻素受體激動劑，花生四烯乙醇胺
10 (anandamide)，太不穩定而不具有作為藥物的實際價值。這
對於其他內生大麻素例如2-花生四烯醯-甘油和2-花生酸甘
油醚(noladin ether)是一樣的。除 Δ^9 -四氫大麻酚(Δ^9 -THC，
屈大麻酚，Marinol[®])和大麻隆(Cesamet[®])外，沒有其他大麻
素受體激動劑已作為藥物進行註冊。此外，Sativex[®](來自
15 大麻(*Cannabis sativa* L.)植物的提取物)最近已批准為處方
藥(Barnes, 2006)。化合物如CP 55,940和WIN 55,212-2不是
註冊藥物，但已經並仍然作為藥理學工具使用。

已假定大麻素CB₁受體可以以2種不同狀態存在：激動
劑與之結合的活性‘R^{*}態’，和拮抗劑或反激動劑例如利莫那
20 班與之結合的滅活的‘R態’。2種狀態具有顯著不同的三維
幾何學。大麻素CB₁受體模型(基於Palczewski的牛視紫紅質
的X射線結構)中的關鍵相互作用是例如CB₁受體反激動劑
利莫那班的羰基和CB₁受體的LYS192殘基之間的氫鍵。這
個氫鍵對跨膜螺旋3和6的細胞內末端的Lys192-Asp366鹽

橋具有穩定作用。這個特定鹽橋的存在由在跨膜螺旋6中的 Pro 358上的顯著扭接誘導，所述扭接存在於受體的滅活R態中，但在活性R^{*}態中不存在，所述活性R^{*}態由CB₁受體激動劑結合穩定(Hurst, 2002; Shim, 2002; Reggio, 2003; 5 Pertwee, 2005和Lange, 2005)。因此無法以直接方式應用已知CB₁受體激動劑或反激動劑的結構特徵來設計新型CB₁受體激動劑。

存在大麻素受體激動劑具有作為食欲刺激藥、止吐藥、鎮痛藥、抗青光眼藥(Croxford, 2003; Drysdale, 2003)、
10 腫瘤生長抑制劑(Ligresti, 2003)、和用於治療神經退行性病
病症包括多發性硬化症和阿爾茨海默氏病的試劑(Smith, 2004; Croxford, 2004)的治療可能性的豐富證據。



本發明的目的是開發具有CB₁受體激動劑活性，在結構
15 上與已知大麻素受體激動劑無關的新型化合物。

【發明內容】

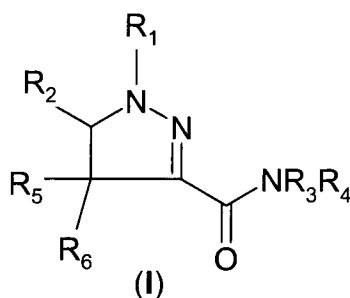
發明概要

令人驚訝地，發現由任選取代的烷基部分替換WO

2005/074920、WO 2005/077911或WO 2007/009689中描述的4,5-二氫-吡唑CB₁受體激動劑中的1-芳基或1-雜芳基，導致對CB₁受體具有高親和力的新型化合物。發現這些化合物中的許多充當CB₁受體的完全或部分激動劑。本發明的大多數

5 化合物也顯示對CB₂受體的親和力。

本發明涉及通式(I)的化合物：



- 或互變異構體、立體異構體、N-氧化物、同位素標記的類似物、或前述任何一種的藥理學上可接受的鹽，其中：
- 10 — R₁選自C₃₋₁₀線性烷基、C₄₋₁₀分支烷基、C₄₋₁₀烯基、C₄₋₁₀炔基、C₃₋₁₀雜烷基、C₅₋₈-環烷基-C₁₋₅-烷基、C₅₋₈-雜環烷基-C₁₋₅-烷基，所述基團任選由1—5個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自甲基、乙基、羥基、氨基、氰基或氟，或
- 15 R₁選自芳基-C₁₋₃-烷基、雜芳基-C₁₋₃-烷基、芳基-C₁₋₃-雜烷基或雜芳基-C₁₋₃-雜烷基，其中所述芳基或雜芳基是未被取代的，或由1—5個取代基Y取代，所述取代基Y可以是相同或不同的，選自C₁₋₃-烷基或烷氧基、羥基、鹵素、三氟甲基、三氟甲硫基、三氟甲氧基、硝基、氨基、單或二
- 20 烷基(C₁₋₂)-氨基、單或二烷基(C₁₋₂)-醯氨基、(C₁₋₃)-烷基磺醯基、二甲基硫醯氨基、C₁₋₃-烷氧羰基、羧基、三氟甲基

磺醯基、氰基、氨基甲醯、氨基磺醯、苯基和乙醯基，或

R_1 是 2-氰基-乙基，

— R_2 是芳基或雜芳基，未被取代的或由 1—5 個取代基 Y 取代，所述取代基 Y 可以是相同或不同的，其中 Y 具有上
5 述含義，

— R_3 選自線性或分支 C_{3-10} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{5-10} -二環烷基、 C_{6-10} -三環烷基或 C_{8-11} 四環烷基，所述基團是未被取代的，或由 1—5 個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自甲基、乙基、羥基、氨基、氟，或

10 R_3 是由芳基或雜芳基取代的 C_{3-8} -環烷基，所述基團是未被取代的或由 1—5 個取代基 Y 取代，所述取代基 Y 可以是相同或不同的，其中 Y 具有上文給出的含義，或

R_3 是 2,2,2-三氟乙基，或 2-氟乙基，或

R_3 選自 C_{5-8} 雜環烷基、 C_{6-10} -二環雜烷基、 C_{7-10} -三環雜
15 烷基，所述基團是未被取代的或由 1—5 個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自甲基、乙基、羥基、氨基或氟，或

R_3 選自 C_{3-8} -環烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{5-10} -二環烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{6-10} -三環烷基- C_{1-3} -烷基，所述基團是未被取代的或由
20 1—5 個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自甲基、乙基、羥基、氨基或氟，或

R_3 選自分支或線性 C_{3-8} -雜環烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{5-10} -二環雜烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{6-10} -三環雜烷基- C_{1-3} -烷基，所述基團是未被取代的或由 1—5 個取代基取代，所述取代基可以是

相同或不同的，選自甲基、乙基、羥基、氨基或氟，或

R_3 是芳基或雜芳基，所述基團是未被取代的或由1—5個取代基Y取代，所述取代基Y可以是相同或不同的，其中Y具有上述含義，或

- 5 R_3 是芳基- C_{1-5} -烷基、雜芳基- C_{1-5} -烷基或二芳基- C_{1-5} -烷基，其中所述芳基或雜芳基是未被取代的或由1—5個取代基Y取代，所述取代基Y可以是相同或不同的，其中Y具有上述含義，或

- R_3 選自線性或分支 C_{4-8} 烯基或 C_{4-8} 炔基，所述基團是未被取代的或由1—3個氟原子取代，或，

R_3 是包含選自N、O或S的1—2個雜原子的分支或線性 C_{2-10} -雜烷基，

- R_4 是氫原子或 C_{1-4} 烷基，
 - R_5 是氫原子或未被取代的或由1—3個氟原子取代
- 15 的 C_{1-2} 烷基，

- R_6 是氫原子或未被取代的或由1—3個氟原子取代的 C_{1-2} 烷基。

在某些實施方案中，本發明還涉及式(I)的化合物，其中：

- 20 — R_1 選自 C_{3-10} 線性烷基、 C_{4-10} 分支烷基、 C_{5-8} -環烷基- C_{1-5} -烷基，所述基團任選由1—3個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自甲基、乙基、氰基或氟，或

R_1 選自芳基- C_{1-3} -烷基，其中所述芳基是未被取代的，或由1—3個取代基Y取代，所述取代基Y可以是相同或不同

的，選自 C_{1-3} -烷基或烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基和苯基，或

R_1 是 2-氰基-乙基，

— R_2 選自苯基、噻吩基、苯並噻吩基或吡啶基，所述
5 基團是未被取代的或由 1 或 2 個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自鹵素、甲基、 CF_3 、 OCH_3 或 OCF_3 ，

— R_3 選自線性或分支 C_{3-10} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{5-10} -二
環烷基或 C_{6-10} -三環烷基，所述基團是未被取代的，或由 1
— 3 個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自
10 甲基、乙基、羥基、氨基、氟或芳基，或

R_3 是 C_{5-8} 雜環烷基，未被取代的或由 1—5 個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自甲基、乙基或氟，或

R_3 選自 C_{3-8} -環烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{5-10} -二環烷基- C_{1-3} -烷
15 基、 C_{6-10} -三環烷基- C_{1-3} -烷基，所述基團是未被取代的或由 1—5 個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自甲基、乙基或氟，或

R_3 是芳基或雜芳基，所述基團是未被取代的或由 1—5
個取代基 Y 取代，所述取代基 Y 可以是相同或不同的，選自
20 C_{1-3} -烷基或烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲硫基、三氟甲氧基、硝基、氰基或苯基，或

R_3 是芳基- C_{1-5} -烷基、雜芳基- C_{1-5} -烷基或二芳基- C_{1-5} -
烷基，其中所述芳基或雜芳基是未被取代的或由 1—5 個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自 C_{1-3} -烷

基或烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲硫基、三氟甲氧基、硝基、氰基或苯基，或

R_3 是包含選自N、O或S的1—2個雜原子的分支或線性 C_{2-10} -雜烷基，

- 5 — R_4 、 R_5 和 R_6 具有如上文給出的含義。

其他實施方案提供了式(I)的一種或多種化合物，其中：

— R_1 選自 C_{3-8} 線性烷基、 C_{4-8} 分支烷基、 C_{5-6} -環烷基- C_{1-5} -烷基，所述基團任選由選自氰基或氟的1—3個取代基取代，或

- 10 R_1 是芳基- C_{1-3} -烷基或

R_1 是2-氟基-乙基，

— R_2 選自苯基、噻吩基、苯並噻吩基或吡啶基，所述基團是未被取代的或由鹵素、甲基、 CF_3 、 OCH_3 或 OCF_3 取代，

- 15 — R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 具有如上文給出的含義。

進一步的實施方案提供了式(I)的一種或多種化合物，其中：

— R_1 選自2-氟基-乙基、正丙基、正丁基、4,4,4-三氟丁基、異丁基、正戊基、環己基甲基或苯乙基，

- 20 — R_2 選自2-氟苯基、3-(三氟甲基)苯基、3-氟苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氟苯基、苯並噻吩-3-基、吡啶-2-基、噻吩-3-基或苯基，

— R_3 選自3-(三氟甲基)苄基、3-(三氟甲基)苄基、1-(4-氟苯基)-1-甲基-乙基、1-苯基-1-甲基-乙基、1-苯基-乙基、

2-節滿基、2-(4-氟苯基)-1,1-二甲基-乙基、2-(三氟甲基)苄基、2,2-二甲丙基、2,2-二苯乙基、2,2-二苯丙基、2-甲氧苄基、2-苯基-丙基、2-苯基-反式-環丙基、2-(三氟甲基)苯基、3,4,5-三甲氧苄基、3,4-二甲氧苄基、3-氟苄基、3-甲氧苄基、
 5 4-氟苄基、4-甲氧苄基、5-甲基-噻唑-2-基、金剛烷-1-基、金剛烷-2-基、金剛烷基甲基、苄基、環庚基、環己基甲基、環辛基、內型-二環[2.2.1]庚-2-基、外型-二環[2.2.1]庚-2-基、節滿-2-基、N,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基、萘-1-基、萘-1-基-甲基、去甲金剛烷-1-基、吡啶-3-基甲基、喹啉-3-基、
 10 叔丁基、(1-乙基)丙基、(1R,2S,5R)-內式-6,6-二甲基二環[3.1.1.]庚-2-甲基、(3-二甲氨基)-2,2-二甲丙基、(呋喃-2-基)甲基、(吡啶-3-基)-甲基、1-(4-氟苯基)-1-甲基-乙基、1-(金剛烷-1-基)-乙基、1-苯基-1-甲基-乙基、2-(4-氟苯基)乙基、2-(7-甲基-吡啶-3-基)乙基、2-(吡啶-3-基)乙基、2-(噻吩-2-
 15 基)乙基、3-(三氟甲基)苄基、3,3-二苯丙基、3,4-二氟苄基、4-(三氟甲基)苄基、內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基、萘-1-基-甲基、苄基、環己基甲基、環戊基、甲基-N-(萘-1-基-甲基)或苯基，

- R₄是氫原子或甲基，
- 20 — R₅是氫原子或甲基，
- R₆是氫原子。

在另一個實施方案中，本發明涉及式(I)的化合物，或互變異構體、立體異構體、N-氧化物、同位素標記的類似物、或前述任何一種的藥理學上可接受的鹽，所述化合物

是旋光對映異構體。

本發明的通式(I)的化合物，及其藥理學上可接受的鹽，具有大麻素CB₁受體激動劑活性。它們在治療其中涉及大麻素受體或可以經由處理那些受體進行治療的病症中有
5 用，例如在多發性硬化症，外傷性腦損傷，疼痛包括慢性痛、神經性疼痛、急性痛和炎性痛，骨質疏鬆症、食欲障礙，癲癇症、阿爾茨海默氏病、圖雷特氏(Tourette's)綜合症、大腦缺血和胃腸道病症的治療中。

本發明的其他實施方案包括但不限於：

10 用於治療例如可以通過啟動大麻素CB₁受體進行治療的病症或病狀的藥學組成物，所述組合物包含式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽，和藥學上可接受的載體；

治療可以通過啟動大麻素CB₁受體進行治療的病症或病狀的方法，所述方法包括給需要此類治療的哺乳動物施
15 用式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽；

用於治療例如選自多發性硬化症，外傷性腦損傷，疼痛包括慢性痛、神經性疼痛、急性痛和炎性痛、骨質疏鬆症、食欲障礙、癲癇症、阿爾茨海默氏病、圖雷特氏(Tourette's)綜合症、大腦缺血和胃腸道病症的病症或病狀
20 的藥學組成物；

治療選自本文列出的病症的病症或病狀的方法，所述方法包括給需要此類治療的哺乳動物施用式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽；

用於治療選自本文列出的病症的病症或病狀的藥學組

成物，所述組合物包含式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽，和藥學上可接受的載體；

- 治療可以通過啟動大麻素CB₁受體進行治療的病症或病狀的方法，所述方法包括給需要此類治療的患者施用式
- 5 (I)的化合物或其藥學上可接受的鹽；

對抗大麻素CB₁受體的方法，所述方法包括給有此需要的受試者施用有效量的式(I)的化合物。

本發明還提供了根據式(I)的化合物或鹽用於製備藥物的用途。

- 10 本發明進一步涉及組合療法，其中本發明的化合物、或其藥學上可接受的鹽、或包含本發明的化合物的藥學組成物或製劑，同時或順次或作為與另外一種或多種治療劑的組合製劑進行施用，用於治療列出的一種或多種病狀。此類其他治療劑可以在本發明的化合物施用之前、之時或
- 15 之後進行施用。

本發明還提供了用於治療可以通過啟動大麻素CB₁受體進行治療的病症或病狀的化合物、藥學組成物、試劑盒和方法，所述方法包括給需要此類治療的患者施用式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽。

- 20 本發明還提供了製備本發明的化合物和在那些方法中使用的中間產物的方法。

必要時，本文描述的化合物和中間產物的分離和純化可以通過任何合適的分開或純化操作來完成，所述操作例如過濾、萃取、結晶、柱層析法、薄層層析法、厚層層析

法、製備型低或高壓液相層析法、或這些操作的組合。合適的分開和分離操作的具體舉例說明可以從製備和實施例中獲得。然而，其他等價分開或分離操作當然也可以使用。

本發明的化合物可以包含一個或多個不對稱中心並因此可以作為外消旋物和外消旋混合物、單一對映異構體、非對映異構體混合物和個別非對映異構體存在。

本發明的所有化合物的確包含至少一個手性中心(在4,5-二氫吡唑環的5-位置上)。另外的不對稱中心可以依賴分子上的各種取代基的性質而存在。每個此類不對稱中心將獨立地產生2種旋光異構體，並且預期混合物中所有可能的旋光異構體和非對映異構體和作為純化或部分純化的化合物包括在本發明的範圍內。

式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽的順式和反式異構體也在本發明的範圍內，並且這也應用於式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽的互變異構體。

關於化合物的某些結晶形式可以作為多晶型物存在，並且像這樣預期包括在本發明中。此外，某些化合物可以與水(即，水合物)或常見的有機溶劑形成溶劑化物，並且此類溶劑化物也預期包含在本發明的範圍內。

同位素標記的式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽，包括可通過PET或SPECT檢測的同位素標記的式(I)化合物也包括在本發明的範圍內，並且這同樣應用於適合於受體結合或代謝研究，用 $[^{13}\text{C}]$ -、 $[^{14}\text{C}]$ -、 $[^3\text{H}]$ -、 $[^{18}\text{F}]$ -、 $[^{125}\text{I}]$ -或其他同位素富集的原子標記的式(I)的化合物。

本發明的化合物還可以用作神經系統功能、功能障礙和疾病的生物化學研究中的試劑或標準。

定義

本文公開的化合物的描述中使用的一般術語具有其通常含義。如本文所使用的，術語烷基指單價飽和分支或直
5 烴鏈。除非另有說明，此類鏈可以包含1—18個碳原子。此類烷基的代表是甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、異戊基、新戊基、叔戊基、己基、異己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十八烷基等。當限定為‘低級’時，烷基將包含1—6
10 個碳原子。相同碳含量應用於親本術語‘烷烴’，及其衍生術語例如‘烷氧基’。包含各種部分的各種烴碳含量由指定部分中最低限度和最大限度數目的碳原子的字首指出，即，字
15 首 C_x-C_y 定義從整數“x”到整數“y”(包括“X”和“Y”在內)存在的碳原子數目。例如‘烷基(C_{1-3})’意指甲基、乙基、正丙基或異丙基，和‘烷基(C_{1-4})’意指‘甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、仲丁基、異丁基或叔丁基’。術語‘烯基’指示具有一個或多個碳-碳雙鍵的直或分支烴原子團，例如乙
20 基、烯丙基、丁烯基等，並例如包含(C_{2-4})烯基。在‘炔基’中，直或分支烴原子團具有一個或多個碳-碳三鍵，例如乙炔基、炔丙基、1-丁炔基、2-丁炔基等，並例如包括(C_{2-4})炔基。除非另有說明，‘炔基’和‘炔基鏈’可以包含1—18個碳原子。

術語‘芳基’包含烷基(C_{1-3})羰基、芳基羰基或芳基-烷基(C_{1-3})羰基。‘芳基’包含單或多環芳基，包括苯基、萘基、1,2,3,4-四氫-萘基、茛基、芴基、蒽基、菲基、丁省基和甘菊環基。‘雜芳基’包含單或多環雜芳基，包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、咪唑並[2,1-b][1,3]噻唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、吲唑基、吲哚基、吲嗪基(indoliziny)l)、異吲哚基、苯並[b]呋喃基、1,2,3,4-四氫異-喹啉基、茛滿基、茛基、苯並[b]噻吩基、2,3-二氫-1,4-苯並二噁烷-5-基、苯並咪唑基、噌啉基、喹啉基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、苯並噻唑基、苯並[1,2,5]硫代-二唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、喹嗪基、酞嗪基(原文為phthalaziny)l，疑為phthalaziny)l)、喹啉基、喹喔啉基、1,8-二氮雜萘基和蝶啶基。

15 ‘鹵’或‘鹵素’意指氯代、氟代、溴代或碘代；‘雜’如在‘雜烷基、雜芳基’等中意指包含一個或多個N、O或S原子。‘雜烷基’包括在任何位置中具有雜原子的烷基，因此包括N結合、O結合或S結合烷基。

20 術語“取代的”意指特定基團或部分具有一個或多個取代基。當任何基團可以攜帶多個取代基和提供各種可能的取代基時，取代基獨立進行選擇，並且無需是相同的。術語“未取代的”意指特定基團不包含取代基。提及取代基，術語“獨立地”意指當可能超過一個此類取代基時，它們可以彼此相同或不同。

‘C₃₋₈-環烷基’意指環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基；‘C₅₋₈雜環烷基’指包含雜原子的環，包括但不限於，哌啶基、嗎啉基、氮雜環庚烷基、吡咯烷基、硫代嗎啉基、哌嗪基、四氫呋喃基、四氫吡喃基；‘C₅₋₁₀-二環烷基’指碳-二環環系統，包括但不限於，二環[2.2.1]庚基、二環[3.3.0]辛基或二環[3.1.1]庚基；‘C₆₋₁₀-三環烷基’指碳-三環環系統，包括但不限於，1-金剛烷基、正金剛烷基或2-金剛烷基。縮寫‘C₈₋₁₁-四環烷基’指碳-四環環系統，包括但不限於，立方烷基、同立方烷基或二同立方烷基。

如本文作為另一個基團的部分所使用的，術語“氧代”、“硫代”和“羰基”分別指充當2個基團之間的接頭的氧原子、硫原子和羰基(C=O)，所述基團例如羥基、氧烷基、硫代烷基、羧烷基等。如本文單獨或作為另一個基團的部分所使用的，術語“氨基”指可以是末端、或2個其他基團之間的接頭的氮原子，其中所述基團可以是伯、仲或叔(分別為2個氫原子與氮原子鍵合，一個氫原子與氮原子鍵合和，無氫原子與氮原子鍵合)胺。如本文作為另一個基團的部分所使用的，術語“亞磺醯基”和“磺醯基”分別指-SO-或-SO₂-基團。

為了提供更簡要的描述，當未明確提及時，術語‘化合物’還包括互變異構體、立體異構體、N-氧化物、同位素標記的類似物、或藥理學上可接受的鹽。

如本文所使用的，術語“離去基團”(L)應意指在取代或置換反應期間脫離的帶電或不帶電的原子或基團。該術語

指可由親核體容易地置換的基團，例如胺、巰基或醇親核體。此類離去基團是本領域衆所周知的(*Smith, 2001*)。例子包括但不限於，N-羥基琥珀醯亞胺，N-羥基苯並三唑，鹵化物(Br、Cl、I)，三氟甲磺酸鹽，甲磺酸鹽，甲苯磺酸鹽等。

上文提及的化合物的N-氧化物屬於本發明。叔胺可以引起或不引起N氧化代謝產物。N-氧化發生的程度從痕量到接近定量轉化不同。N-氧化物可以比其相應的叔胺更有活性，或活性更少。儘管N-氧化物可以通過化學方法容易地還原成其相應的叔胺，但在人體中這在不同程度上發生。某些N-氧化物經歷幾乎定量的還原轉化到相應的叔胺，在其他情況下轉化僅是痕量反應，或甚至完全不存在(*Bickel, 1969*)。

‘形式’是包含所有固體的術語：多晶型物、溶劑化物、無定型。‘晶型’指相同化合物的各種固體形式，例如多晶型物、溶劑化物和無定型。‘共晶體’是具有獨特晶格的多組分晶體：由中性化合物生產的新化學種類。‘無定型’是遠端無序的非晶體物，並且一般不產生特徵性粉末X射線衍射圖形。晶型一般而言已由Byrn (1995)和Martin (1995)進行描述。‘多晶型物’是其中化合物可以以不同晶體堆疊排列結晶的晶體結構，所有這些具有相同的元素組成。多晶型物是經常發生的現象，受幾種結晶條件的影響，所述結晶條件例如溫度、過飽和水平、雜質的存在、溶劑的極性、冷卻速度。不同的多晶型物通常具有不同的X射線衍射圖形、固

態NMR光譜、紅外或拉曼光譜、熔點、密度、硬度、晶體形狀、光學和電學性質、穩定性和溶解性。再結晶溶劑、結晶速率、貯存溫度和其他因素可以引起一種晶型佔優勢。

爲了提供更簡要的描述，本文給出的某些定量表達不由術語“約”限定。應當理解無論術語“約”是否明確使用，
5 本文給出的每個量意指實際給出的值，並且它還意指，基於本領域常規技術可合理推斷的此類給出值的近似值包括由於關於此類給出值的實驗和/或測量條件的近似值。

本說明書的描述和申請專利範圍自始至終單詞“包含”
10 及其變化不意欲排除其他添加物、組分、整數或步驟。

儘管式(I)的化合物可以作爲未加工的化學藥品施用，但優選將其呈現爲‘藥學組成物’。根據一個進一步的方面，本發明提供了藥學組成物，其包含式(I)的化合物，或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物，連同其的一種或多種藥學上
15 可接受的載體，和任選地一種或多種其他治療成分。一種或多種載體必須是在與製劑的其他成分相容和對其接受者無害的意義上‘可接受的’。

如本文所使用的，術語“組合物”包含含有預定量或比例的指定成分的產物，以及直接或間接來自指定量的指定
20 成分組合的任何產物。就藥學組成物而言，這個術語包含含有一種或多種活性成分和含有惰性成分的任選載體的產物，以及直接或間接來自任何2種或多種成分的組合、複合或聚集，或來自一種或多種成分的解離，或來自一種或多種成分的其他類型的反應或相互作用的任何產物。一般而

言，藥學組成物通過使活性成分與液體載體或精細分開的固體載體或兩者均勻且密切地接觸，和隨後必要時使產物成型為所需製劑。藥學組成物包括足夠的活性目的化合物，以對疾病進展或情況產生所需效應。因此，本發明的

5 藥學組成物包含通過使本發明的化合物和藥學上可接受的載體混合而製成的任何組合物。“藥學上可接受的”意指載體、稀釋劑或賦形劑必須與製劑的其他成分相容且對其接受者無害。

在本申請的上下文中，術語‘組合製劑’包含真正的組合，意指式(I)的化合物和其他藥物在物理上組合在一種製劑例如片劑或注射液，以及‘部分試劑盒(kit-of-parts)’，其包含式(I)的化合物和分離劑型的另一種藥物，連同使用說明書，任選連同用於促進關於組分化合物施用的依從的進一步手段，例如標籤或繪圖。對於真正的組合，通過限

10 定的藥物療法是同時的。‘部分試劑盒’的內容物可以同時或以不同時間間隔施用。伴隨或順次的療法將依賴使用的其他藥物的特性，特性如作用的起始和持續時間、血漿水平、清除率等，以及個別患者的疾病、其階段和特性。

15

本發明的化合物對於大麻素CB₁受體的親和力如下文所述的進行測定。根據對於式(I)的給定化合物測量的結合親和力，可以估計理論最低有效劑量。在化合物的濃度等於測量的K_i值的2倍時，幾乎100%的大麻素CB₁受體可能將由化合物佔據。將濃度轉換成mg化合物/kg患者——假定理想生物利用度——導致理論最低有效劑量。藥代動力學、

20

藥效和其他考慮可能使實際施用的劑量改變至更高或更低的值。待施用的化合物的劑量將依賴相關適應症，患者的年齡、重量和性別，並可以由醫生進行確定。劑量將優選在0.01 mg/kg—10 mg/kg的範圍內。活性成分的一般日劑量

5 在廣泛範圍內變化，並且將依賴各種因素如相關適應症，施用途徑，患者的年齡、重量和性別，並可以由醫生進行確定。一般而言，以單次或個別劑量施用於患者的日總劑量可以是例如每天0.001—10 mg/kg體重，和更一般地0.01—1,000 mg/天的總活性分量。此類劑量將每天1—3次施

10 用於需要治療的患者，或每當功效需要時，和對於至少2個月的時間段，更一般地對於至少6個月，或長期地。

如本文所使用的，術語“治療有效量”指治療可通過施用本發明的組合物治療的病狀的治療劑的量。所述量是在組織系統、動物或人中足以顯示出可檢測的治療或改善應

15 答的量。效應可以包括例如治療本文列出的病狀。關於受試者的精確有效量將依賴受試者的大小和健康，待治療的病狀的性質和程度，治療醫生(研究員、獸醫、醫學博士或其他臨床醫生)的建議，以及對於施用選擇的治療或治療組合。因此預先指定確切有效量是沒有用的。

20 ‘藥學鹽’指包含活性藥物成分(API)連同在相同晶體結構中的另外無毒分子種類的酸：鹼複合物。術語“藥學上可接受的鹽”指在合理的醫學判斷範圍內，適合於與人和低等動物的組織接觸使用而無異常毒性、刺激、變應性應答等，並且與合理的利益/風險比相稱的那些鹽。藥學上可接受的

鹽是本領域衆所周知的。它們可以在最終分離和純化本發明的化合物時原位製備，或分別通過使其與藥學上可接受的無毒鹼或酸反應進行製備，包括無機或有機鹼和無機或有機酸(Berge, 1977)。藥學上可接受的鹽中常用的陰離子

5 包括：氯化物、溴化物、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、碳酸氫鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、異硫代硫酸鹽、甲苯磺酸鹽、萘磺酸鹽、苯磺酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、馬來酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、延胡索酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽、雙羥萘酸鹽、琥珀酸鹽、羥乙酸鹽、己

10 酸鹽、辛酸鹽、癸酸鹽、硬脂酸鹽、油酸鹽、天冬氨酸鹽和谷氨酸鹽。在藥學上可接受的鹽中用作抗衡離子的常見陽離子包括：鈉、鉀、鈣、鎂、鋰、鋅、鋁、精氨酸、賴氨酸、組氨酸、三乙胺、乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、普魯卡因和苄星青黴素。

15 ‘游離鹼’形式可以通過使鹽與鹼或酸接觸，並且以常規方式分離母體化合物而進行再生。化合物的母體形式在某些物理性質例如在極性溶劑中的溶解性方面不同於各種鹽形式，但在其他方面爲了本發明的目的鹽等價於化合物的母體形式。

20 如本文所使用的，術語“治療”指哺乳動物例如人病狀或疾病的任何治療，並且包括：(1)抑制疾病或病狀，即阻止其發展，(2)緩解疾病或病狀，即引起病狀退化，或(3)停止疾病的症狀。術語‘抑制’包括其一般公認的含義，這包括遏制、減輕、改善，和減緩、停止或逆轉進展、嚴重度或

所產生的症狀。如本文所使用的，術語“醫學治療”意欲包括在體內或離體對人或其他哺乳動物進行的診斷和治療方案。‘哺乳動物’包括具有經濟重要性的動物例如牛、綿羊和豬科動物，特別是產肉的那些，以及家養動物、運動動物、動物園動物和人，後者是優選的。如本文所使用的，術語“受試者”指已是治療、觀察或實驗物件的動物，優選地哺乳動物，最優選地人。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

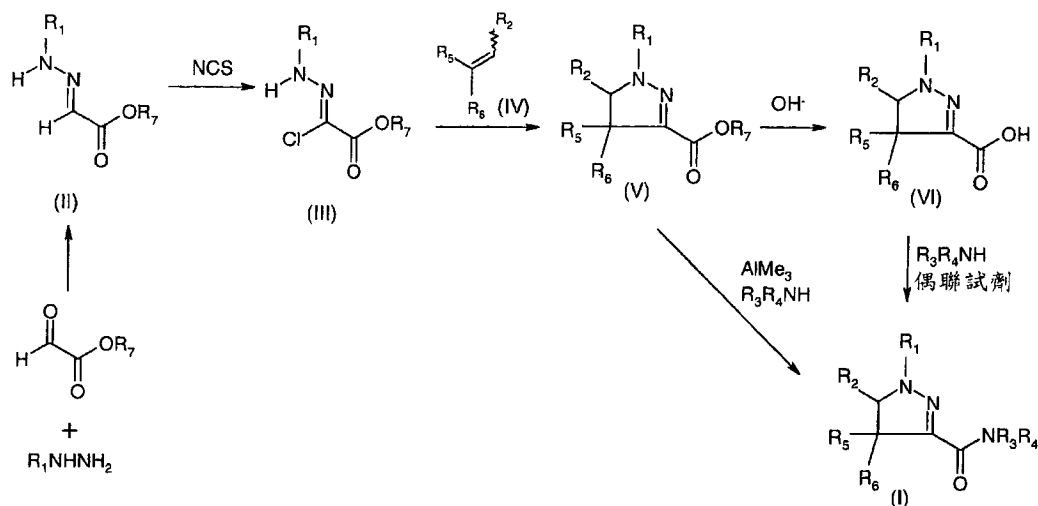
10 實施例1：分析法

^1H NMR光譜在Varian UN400儀器(400 MHz)上進行記錄，使用DMSO- d_6 或 CDCl_3 作為溶劑，而四甲基矽烷作為內標。化學位移以來自四甲基矽烷的ppm (δ 標度)低磁場給出。偶聯常數(J)以Hz表示。快速層析法使用矽膠60 (0.040-0.063 mm, Merck)來進行。柱層析法使用矽膠60 (0.063-0.200 mm, Merck)來進行。Sepacore層析分離使用Supelco設備、VersaFLASHTM柱、VersaPakTM矽石筒、Büchi UV監測器C-630、Büchi Pump模組C-605、Büchi分級收集器C-660和Büchi泵管理器C-615來進行。熔點在Büchi B-545熔點裝置上進行記錄或由DSC(示差掃描量熱法)法進行測定。旋光度($[\alpha]_D$)在光性偏光計上進行測量。除非另有說明，比旋光作為deg/dm給出，濃度值報告為g/100 mL指定溶劑且在23°C時進行記錄。

實施例2：合成的一般方面

吡唑啉衍生物可以通過公開方法(Bach, 1994)而獲得。

具有式(I)的化合物的合成在方案1中概述。關於胺與羧酸的啟動和偶聯法的另外資訊可以在文獻中找到(Bodanszky, 1994; Akaji, 1994; Albericio, 1997; Montalbetti, 2005)。



5

方案1

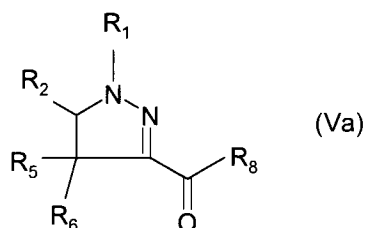
通式(II)的脞衍生物，其中R₁具有上述含義和R₇是C₁₋₃烷基例如乙基，可以得自通式R₁NHNH₂的化合物和乙醛酸乙酯。通式(II)的脞衍生物可以與氯化劑例如次氯酸叔丁酯或N-氯代琥珀醯亞胺(NCS)在惰性溶劑中反應，以產生通式(III)的化合物。通式(III)的化合物，其中R₁具有上述含義和R₇是C₁₋₃烷基，可以與通式(IV)的化合物反應，其中R₂、R₅和R₆具有上述含義，以產生通式(V)的化合物，其中R₁、R₂、R₅、R₆和R₇具有上述含義。通式(V)的化合物可以與鹼例如含水氫氧化鉀或氫氧化鋰反應，以產生通式(VI)的羧酸衍生物，或其鈉、鉀、鋰或銨鹽，其中R₁、R₂、R₅和R₆具有上述含義。通式(VI)的化合物可以與通式R₃R₄NH的胺反應，其中R₃和R₄具有上述含義，在啟動或偶聯試劑的存在下，

例如2-氯-1,3-二甲基咪唑鎧六氟磷酸鹽(CIP)、O-苯並三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸鹽(TBTU)或O-苯並三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(HBTU)，在惰性有機溶劑例如二氯甲烷中，以產生通式(I)的化合物，其中R₁、
 5 R₂、R₃、R₄、R₅和R₆具有上述含義。優選地，鹼例如三乙胺或Hünigs鹼(DIPEA)可以加入此類反應中。

備選地，具有式(V)的酯衍生物可以在所謂的Weinreb醯胺化反應中與通式R₃R₄NH的胺反應，以產生通式(I)的化合物。通過使用三甲基鋁Al(CH₃)₃可以促進此類Weinreb醯
 10 胺化反應(關於鋁介導的酯至醯胺的轉化的更多資訊，參見Levin, 1982)。

另一種備選方案是使用氯化劑例如亞硫醯氯(SOCl₂)或草醯氯使具有式(VI)的羧酸衍生物氯化成相應的醯基氯(Va)，其中R₈是氯原子。形成的醯基氯衍生物隨後可以與通
 15 式R₃R₄NH的胺反應，以產生通式(I)的化合物，其中R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆具有上述含義。

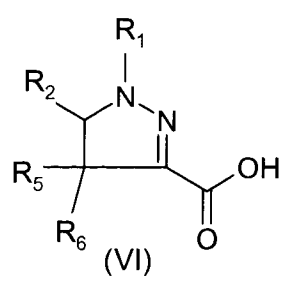
式(Va)的化合物是新型的，



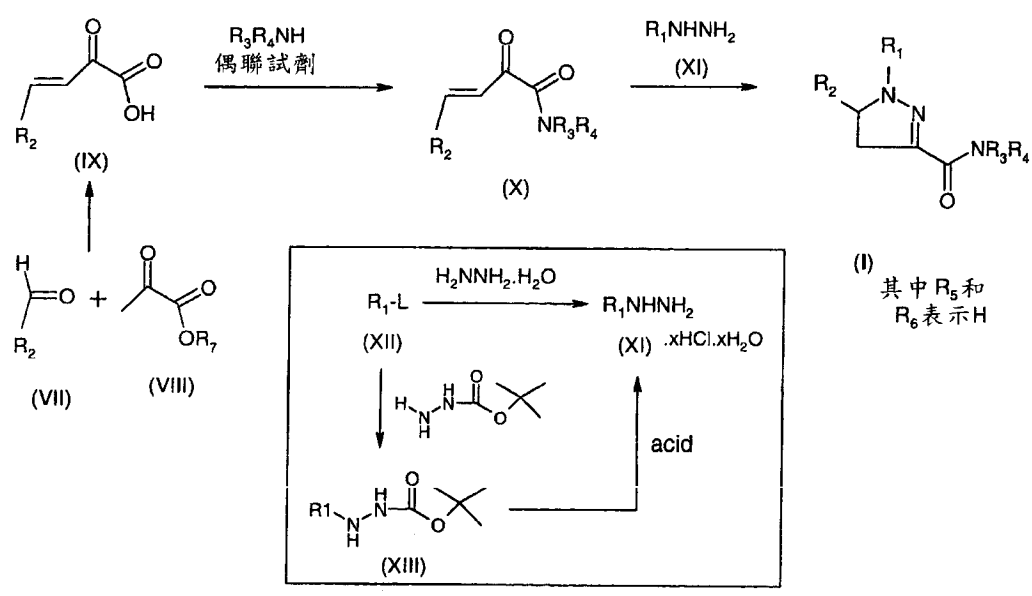
其中R₁、R₂、R₅和R₆具有上述含義，和R₈是基團O-R₇，
 20 其中R₇是C₁₋₃烷基，或R₈是氯原子，條件是當R₂是苯基，和R₁是苄基時，R₇不是乙基。此類化合物在通式(I)的化合物

的合成中有用。

式(VI)的化合物或其鈉、鉀、鋰或鉍鹽也是新型的：



其中R₁、R₂、R₅和R₆具有上述含義，條件是當R₂是苯基時，R₁不是苄基。此類化合物在通式(I)的化合物的合成中有用。



方案2

備選地，通式(I)的化合物，其中R₅和R₆是氫原子，和R₁、R₂、R₃和R₄具有上述含義，可以根據方案2中描述的途徑進行製備。通式(IX)的化合物，其中R₂具有上述含義，可以在鹼例如含水氫氧化鉀或氫氧化鈉的存在下，在溶劑例如乙醇中由通式(VII)的醛和通式(VIII)的化合物獲得(Annan, 1989)。所形成的2-氧代-丁-3-烯酸衍生物(IX)可以

在惰性有機溶劑例如二氯甲烷中在啟動或偶聯劑例如 HBTU 的存在下，與通式 R_3R_4NH 的化合物反應，以產生通式 (X) 的醯胺衍生物，其中 R_2 、 R_3 和 R_4 具有上述含義。優選地，鹼例如三乙胺或 Hünigs 鹼 (DIPEA) 可以加入此類反應

5 中。通式 (X) 的化合物可以與通式 R_1NHNH_2 的胍衍生物或其水合物 $R_1NHNH_2 \cdot H_2O$ 或其鹽反應，其中 R_1 具有上述含義，以產生通式 (I) 的化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 具有上述含義，和 R_5 和 R_6 是氫原子。通式 R_1NHNH_2 (XI) 的胍可以在有機溶劑例如乙醇中由胍或水合胍或其鹽和通式 R_1-L (XII) 的

10 化合物製備，其中 L 是‘離去基團’例如碘化物、溴化物或氯化物，類似於所述方法 (Chem. Ber. 1965)。備選地，通式 R_1NHNH_2 (XI) 的胍或其水合物 $R_1NHNH_2 \cdot H_2O$ 或其鹽，其中 R_1 具有上述含義，可以在有機溶劑例如乙腈中，在與受保護的胍衍生物例如叔丁基吡啶鹽的反應中由通式 R_1-L (XII)

15 的化合物製備，以產生通式 (XIII) 的化合物，所述通式 (XIII) 的化合物隨後與酸例如鹽酸在惰性有機溶劑例如 1,4-二噁烷中反應。

通式 (X) 的化合物，其中 R_2 具有與上文給出相同的含義， R_3 是氫原子，和 R_4 選自 C_{6-10} -二環烷基或 C_{7-10} -三環烷基，所述基團可以由選自甲基、乙基、羥基、氨基或氟的 1

20 基，所述基團可以由選自甲基、乙基、羥基、氨基或氟的 1—5 個取代基取代，或 R_4 選自 2-苯基-1,1-二甲基-乙基或 1-苯基-1-甲基-乙基，其中它們的苯基可以由 1—5 個取代基 Y 取代，其中 Y 具有上述含義，在通式 (I) 的化合物的合成中有用的此類化合物是新型的。

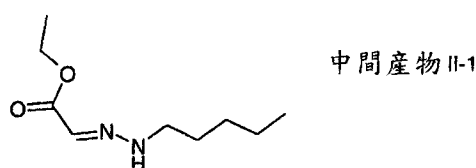
具體合成操作的選擇依賴本領域技術人員已知的因素，例如官能團與使用的試劑的相容性、使用保護基團的可能性、催化劑、啟動和偶聯劑、和製備的最終化合物中存在的最後結構特徵。

- 5 藥學上可接受的鹽可以使用本領域衆所周知的標準操作來獲得，例如通過使本發明的化合物與合適的酸例如無機酸如鹽酸或與有機酸如延胡索酸混合。

根據這些操作，已製備了下文描述的化合物。它們意欲更詳細地進一步舉例說明本發明，並因此不視為以任何
10 方式限制本發明的範圍。根據本文公開的本發明的說明書和實踐的考慮，本發明的其他實施方案對於本領域技術人員將是顯而易見的。因此希望說明書和實施例僅視為示例性的。

實施例3：中間產物的合成和光譜資料

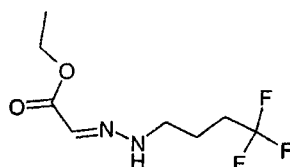
15 中間產物II-1



向溶於乙醇(450 ml)的氧代乙酸乙酯(35.08 ml, 177 mmol; 溶於甲苯的50%溶液)的磁力攪拌溶液中加入正戊肼(21.7 g, 212 mmol)，並且使所得到的溶液於80°C加熱16小
20 時。允許得到的混合物達到室溫並濃縮。將所得到的殘渣吸收在乙酸乙酯和水中。分離有機層並且隨後在MgSO₄上乾燥，過濾並濃縮，以產生紫色油狀的(戊肼叉)乙酸乙酯(中

間產物II-1)(32.2克，93%產量)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)
 δ 0.87-0.94(m, 3H), 1.25-1.42(m, 7H), 1.55-1.68(m, 2H),
 3.17-3.23(m, 1H), 3.35-3.45(m, 1H), 4.28(q, $J = 7$, 2H),
 6.51(br s, 1H), 6.72(s, 1H)。

5 中間產物II-2

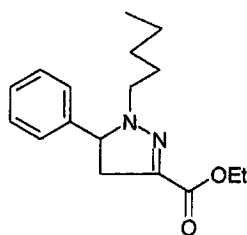


中間產物II-2

中間產物(II-2)類似於中間產物(II-1)的製備，在1.2摩
 爾當量的Hünig's鹼(DIPEA)的存在下，由氧代乙酸乙酯和
 4,4,4-三氟丁腈·HCl·H₂O(中間產物XI-3)以94%產量獲得。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33(t, $J = 7.1$ Hz, 3H),
 1.84-1.97(m, 2H), 2.11-2.27(m, 2H), 3.33-3.40(m, 2H),
 4.28(q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.50(br s, 1H), 6.80(s, 1H)。

中間產物V-1

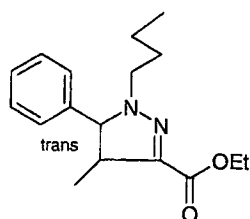


中間產物V-1

15 向溶於乙酸乙酯(450 ml)的(戊腈叉)乙酸乙酯(中間產
 物II-1)(35.16 g, 179 mmol)的磁力攪拌溶液中加入N-氯代
 琥珀醯亞胺(NCS)(26.34 g, 197 mmol)，並且使所得到的混
 合物於60°C在氮大氣中加熱1小時。向反應混合物中加入苯
 乙烯(41.1 ml, 359 mmol)和碳酸氫鉀(89.8 g, 897 mmol)和

水(8 ml)。使所得到的混合物於70°C加熱16小時。允許得到的混合物達到室溫，在真空中濃縮，並且所得到的殘渣使用Sepacore設備(洗脫劑：二氯甲烷/甲醇= 98/2 v/v)進行層析分離，以產生油狀的1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-羧酸乙酯(中間產物(V-1))(12.1 g, 22%產量)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.83(t, J = 7, 3H), 1.13-1.28(m, 4H), 1.35(t, J = 7, 3H), 1.53-1.67(m, 2H), 2.89(dd, J = 16和13, 1H), 3.01-3.09(m, 1H), 3.14-3.22(m, 1H), 3.41(dd, J = 16和12, 1H), 4.31(雙重(非對映異位)四重峰, J ~ 7, 2H), 4.63(dd, J = 13和12, 1H), 7.27-7.39(m, 5H)。

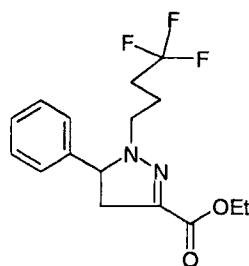
中間產物 V-2



中間產物 V-2

中間產物(V-2)類似於中間產物(V-1)的製備，經由與N-氯代琥珀醯亞胺(NCS)的順次氯化和用反式- β -甲基苯乙烯處理(丁腈叉)乙酸乙酯獲得。使用Sepacore設備(洗脫劑：石油醚(40-60)/乙酸乙酯= 9/1 v/v))的層析純化產生14%產量的1-(正丁基)-反式-4-甲基-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-羧酸乙酯(中間產物(V-2))。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.95(t, J = 7, 3H), 1.18-1.43(m, 8H), 1.49-1.66(m, 2H), 3.03-3.26(m, 3H), 4.09(d, J = 12 Hz, 1H), 4.27-4.37(m, 2H), 7.28-7.40(m, 5H)。

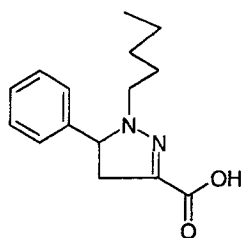
中間產物V-3



中間產物V-3

中間產物(V-3)類似於中間產物(V-1)的製備，經由與N-氯代琥珀醯亞胺(NCS)和苯乙烯的順次反應由(4,4,4-三氟丁基叉)乙酸乙酯(中間產物II-2)獲得，以產生未加工的中間產物(V-3)。這種未加工的材料通過使用快速層析法(洗脫劑梯度：石油醚(40-60)/乙酸乙酯 = 95/5 =>石油醚(40-60)/乙酸乙酯 = 93/7(v/v))進行層析純化，以產生1-(4,4,4-三氟丁基)-5-苯基-4,5-二氫(1H)-吡唑-3-羧酸乙酯(中間產物(V-3)) (34%產量)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.35(t, J = 7 Hz, 3H), 1.75-2.22(m, 4H), 2.93(dd, J = 18和14 Hz, 1H), 3.06-3.21(m, 2H), 3.41(dd, J = 18和12 Hz, 1H), 4.33(雙重(非對映異位)四重峰, J ~ 7, 2H), 4.55(dd, J = 14和12 Hz, 1H), 7.31-7.42(m, 5H)。

15 中間產物VI-1

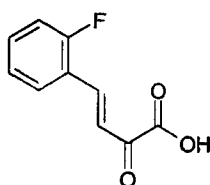


中間產物VI-1

向溶於四氫呋喃(100 ml)和水(100 ml)的1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫(1H)-吡唑-3-羧酸乙酯(中間產物V-1)(11.76

g, 38.74 mmol)的磁力攪拌溶液中加入氫氧化鋰(1.86 g, 77.5 mmol), 並且使所得到的混合物於70°C加熱1小時。允許反應混合物達到室溫, 並加入二乙醚(200 ml)和濃鹽酸(7 ml)。分離有機層, 用水和鹽水洗滌3次, 並隨後在Na₂SO₄上乾燥, 過濾並在真空中濃縮, 以產生油狀的1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-羧酸(中間產物(VI-1))(7.9 g, 74 %產量)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.84(t, J = 7, 3H), 1.15-1.28(m, 4H), 1.53-1.65(m, 2H), 2.92(dd, J = 17和13, 1H), 3.02-3.11(m, 1H), 3.18-3.27(m, 1H), 3.44(dd, J = 17和13, 1H), 4.75 t, J = 13, 1H), 7.31-7.41(m, 5H), 7.42-9.00(br s, 1H)。

中間產物IX-1

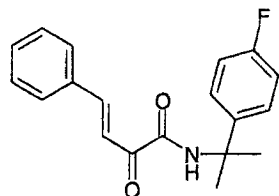


中間產物IX-1

在氮大氣中, 向溶於乙醇(50 ml)的乙基 2-氟苯甲醛(11.7 ml, 110 mmol)和乙醛酸乙酯(11.1 ml, 100 mmol)的磁力攪拌溶液中緩慢加入氫氧化鈉(溶於50 ml水中4.4 g(110 mmol))溶液, 同時使溫度維持在0°C – 10°C。攪拌另外45分鐘後, 允許反應化合物達到室溫並攪拌2小時。形成的沈澱物通過過濾進行收集, 並且順次用乙醇和1N HCl溶液(200 ml)進行洗滌, 並隨後進行乾燥, 以產生E-2-氧代-4-(2-氟苯基)-丁-3-烯酸(11.1克, 57 %產量)。熔點: 100 – 102.5°C。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13-7.27(m, 2H), 7.45-7.53

(m, 1H)7.66-7.74(m, 2H), 8.26(d, J = 16, 1H), 不可見的 - OH 質子。

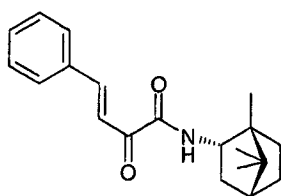
中間產物 X-1



化合物 X-1

- 5 向溶於二氯甲烷(100 ml)的商購可得的E-2-氧代-4-苯基-丁-3-烯酸(4.40克, 25 mmol)的磁力攪拌溶液中順次加入1-(4-氟苯基)-1-甲基-乙胺(3.83 g, 25 mmol)、N-二異丙基乙胺(DIPEA)(8.56 ml, 50 mmol)和O-苯並三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(HBTU)(9.48克, 25
- 10 mmol), 並且使所得到的混合物在室溫下在氮大氣中反應16小時。有機層用水洗滌2次, 並隨後在MgSO₄上乾燥、過濾並在真空中濃縮, 以產生油狀的未加工的E-2-氧代-4-苯基-丁-3-烯酸[1-(4-氟苯基)-1-甲基-乙基]醯胺(中間產物X-I)。
- 使用Sepacore設備(洗脫劑: 石油醚/乙酸乙酯 = 95/5(v/v))
- 15 的進一步層析純化產生油狀的中間產物X-I, 其在靜置後緩慢固化(5.15 g, 65 %產量)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.77(s, 6H), 7.00-7.05(m, 2H), 7.35-7.45(m, 5H), 7.52(br s, 1H), 7.61-7.65(m, 2H), 7.73(d, J = 16, 1H), 7.92(d, J = 16, 1H)。

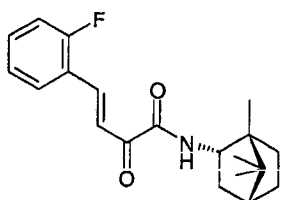
20 中間產物 X-2



中間產物X-2

中間產物 X-2(E-2-氧代-4-苯基-丁-3-烯酸[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環-[2.2.1]庚-2-基醯胺])得自 E-2-氧代-4-苯基-丁-3-烯酸和內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基胺(CAS 32511-34-5)，類似於對於中間產物 X-1描述的操作。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.84-1.00 (m, 10H), 1.21-1.29(m, 1H), 1.38-1.48(m, 1H), 1.53-1.62(m, 1H), 1.70-1.86(m, 2H), 2.33-2.44(m, 1H), 4.22-4.30(m, 1H), 7.20-7.26(m, 1H), 7.39-7.46(m, 3H), 7.65-7.70(m, 2H), 7.78(d, J = 16, 1H), 7.95(d, J = 16, 1H)。

中間產物X-3

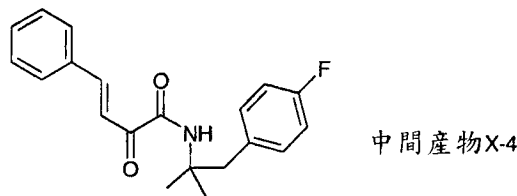


中間產物X-3

中間產物 X-3(E-2-氧代-4-(2-氟苯基)-丁-3-烯酸[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基醯胺])得自 E-2-氧代-4-(2-氟苯基)-丁-3-烯酸(中間產物 IX-1)和內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基胺，類似於對於中間產物 X-1描述的操作。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.84-1.00(m, 10H), 1.21-1.30(m, 1H), 1.38-1.48(m, 1H), 1.53-1.62(m, 1H), 1.70-1.87(m, 2H), 2.34-2.44(m, 1H), 4.21-4.30(m, 1H), 7.10-7.25(m, 3H), 7.38-7.45(m, 1H),

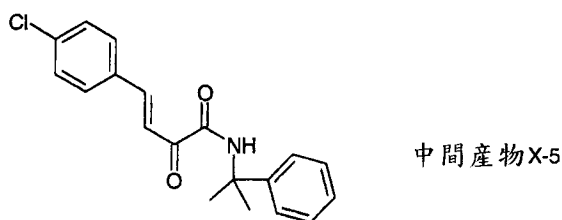
7.70-7.75(m, 1H), 7.85(d, J = 16, 1H), 8.12(d, J = 16, 1H)。

中間產物X-4



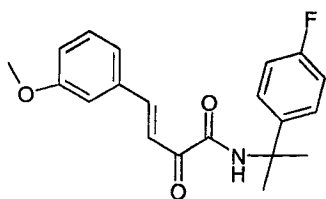
- 5 中間產物X-4 (E-2-氧代-4-苯基-丁-3-烯酸[2-(4-氟苯基)-2,2-二甲基-乙基]醯胺得自E-2-氧代-4-苯基-丁-3-烯酸和2-(4-氟苯基)-2,2-二甲基-乙胺，類似於對於中間產物X-1描述的操作。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.40(s, 6H), 3.08(s, 2H), 6.91-6.99(m, 3H), 7.06-7.11(m, 2H), 7.38-7.47
- 10 (m, 3H), 7.65-7.70(m, 2H), 7.82(d, J = 16, 1H), 7.92(d, J = 16, 1H)。

中間產物X-5



- 中間產物X-5(E-2-氧代-4-(4-氯苯基)-丁-3-烯酸[1-苯基-1-甲基-乙基]醯胺得自E-2-氧代-4-(4-氯苯基)-丁-3-烯酸和1-苯基-1-甲基-乙胺，類似於對於中間產物X-1描述的操作。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.79(s, 6H), 7.23-7.28
- 15 (m, 1H), 7.32-7.43(m, 6H), 7.51-7.57(m, 3H), 7.71(d, J = 16 Hz, 1H), 7.85(d, J = 16 Hz, 1H)。

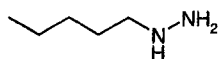
中間產物 X-6



中間產物 X-6

中間產物 X-6(E-2-氧代-4-(3-甲氧基苯基)-丁-3-烯酸
[1-(4-氟苯基)-1-甲基-乙基]醯胺得自 E-2-氧代-4-(3-甲氧基
5 苯基)-丁-3-烯酸和 1-(4-氟苯基)-1-甲基-乙胺，類似於對於
中間產物 X-1 描述的操作。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ
1.77(s, 6H), 3.81(s, 3H), 6.95-7.05(m, 3H), 7.13-7.16(m,
1H), 7.18-7.22(m, 1H), 7.28-7.33(m, 1H), 7.36-7.40(m,
2H), 7.54(br s, 1H), 7.71(d, J = 16 Hz, 1H), 7.88(d, J
10 = 16 Hz, 1H)。

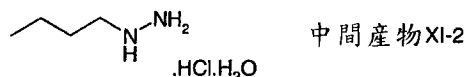
中間產物 XI-1



中間產物 XI-1

向水合肼(243 ml, 5 mol)的磁力攪拌溶液中非常緩慢
地加入溶於乙醇(50 ml)的 1-溴戊烷(62 ml, 0.50 mol)溶液，
15 同時使溫度維持在 20°C。所得到的混合物在室溫下反應 2 小
時。混合物用二乙醚進行萃取。將二乙醚萃取物濃縮，並
向殘渣中加入 BaO(5 克)。在真空中蒸餾在 30—40 毫巴壓力
下於 72°C—78°C 產生正戊肼(中間產物 XI-1)(30.36 克, 48 %
產量)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.90(t, J = 7, 3H),
20 1.27-1.38(m, 4H), 1.45-1.58(m, 2H), 2.76(t, J = 7, 2H),
2.85(br s, 3H)。

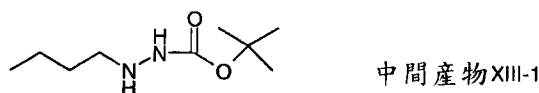
中間產物 XI-2



步驟A：向溶於無水乙腈(300 ml)的叔丁基吡啶鹽(47.5克，359 mmol)的磁力攪拌溶液中順次加入DIPEA(Hünig's 鹼) (37.6 ml，216 mmol)和1-溴丁烷(19.3 ml，180 mmol)。

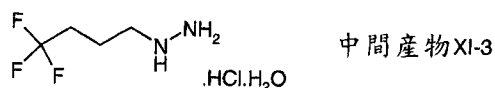
5 所得到的混合物於60°C反應16小時。允許所得到的混合物達到室溫，並隨後在真空中濃縮，並通過Sepacore層析法(洗脫劑：石油醚40-60/乙酸乙酯 = 4/1(v/v))進一步純化，以產生淡黃色油狀的N'-丁肼-羧酸叔丁酯(中間產物XIII-1)(13.2克，39%)：¹H-NMR(400 MHz，CDCl₃) δ 0.91(t，J = 7，
10 3H)，1.30-1.49(m，13H)，2.81-2.87(m，2H)，4.00(br s，1H)，6.20(br s，1H)。

中間產物XIII-1



步驟B：向溶於1,4-二噁烷(100 ml)的N'-丁肼-羧酸叔丁酯(中間產物XIII-1)(13.17克，70 mmol)的磁力攪拌溶液中加入過量的(12 mol當量)鹽酸(12N)，並且所得到的混合物在室溫下反應16小時。允許所得到的混合物在真空中濃縮，並與二乙醚一起研磨，以產生正丁肼.HCl.H₂O(中間產物XI-2)(9.63克，92%產量)。¹H-NMR(400 MHz，DMSO-
20 d₆/CDCl₃ = 4/1(v/v)) δ 0.93(t，J = 7，3H)，1.32-1.43(m，2H)，1.56-1.65(m，2H)，2.92-2.98(m，2H)，7.20(br s，~ 6H)。

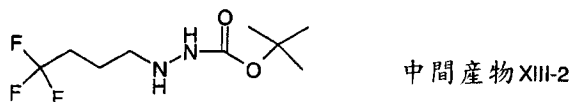
中間產物XI-3



步驟A：中間產物(XI-3)類似於對於中間產物(XI-2)描述的操作，經由N'-(4,4,4-三氟丁基)肼-羧酸叔丁酯(中間產物XIII-2)由叔丁基吡啶鹽和1-溴-4,4,4-三氟丁烷獲得：中間

5 產物XIII-2：¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.46(s, 9H), 1.67-1.76(m, 2H), 2.10-2.24(m, 2H), 2.87-2.94(m, 2H), 3.97(br s, 1H), 6.05(br s, 1H)。

中間產物XIII-2

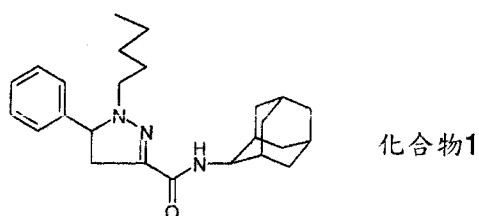


10 步驟B：N'-(4,4,4-三氟丁基)肼-羧酸叔丁酯(中間產物XIII-2)由過量鹽酸轉化成中間產物(XI-3)(4,4,4-三氟丁基肼.HCl.H₂O)，類似於對於中間產物XI-2(B部分)描述的操作。中間產物(XI-3)：¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.77(五重峰, J = 7.7 Hz, 2H), 2.28-2.43(m, 2H), 2.94(t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.95(br s, ~3H)。

15

實施例4：具體化合物的合成

化合物1



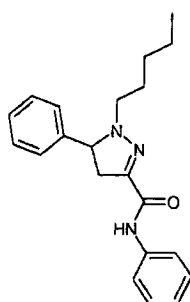
N-(金剛烷-2-基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡啶-3-甲醯胺

20

向溶於二氯甲烷(40ml)的1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫
 -(1H)-吡唑-3-羧酸(中間產物(VI-1))(0.70 g, 2.55 mmol)的磁
 力攪拌溶液中順次加入2-金剛烷胺.HCl(480 mg, 2.55
 mmol)、N-二異丙基乙胺(DIPEA)(1.78 ml, 10.22 mmol)和
 5 2-氯-1,3-二甲基咪唑鎘六氟磷酸鹽(CIP)(853 mg, 3.07
 mol), 並且所得到的混合物在室溫下在氮大氣中反應16小
 時。反應混合物順次用水洗滌2次, 用含水檸檬酸(0.5 M)
 洗滌2次, 用NaHCO₃ (5%水溶液)和鹽水洗滌2次, 並隨後在
 Na₂SO₄上乾燥, 過濾並在真空中濃縮, 以產生橙色油狀的
 10 未加工的N-(金剛烷-2-基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫
 -(1H)-吡唑-3-甲醯胺(1.26 g)。使用Sepacore設備(洗脫劑:
 石油醚/二乙醚= 85/15(v/v))的進一步層析純化產生油狀的
 化合物1 (750 mg, 67%產量)。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃)
 δ 0.85(t, J = 7, 3H), 1.21-1.30(m, 4H), 1.55-1.65 (m,
 15 2H), 1.65-1.70(m, 2H), 1.76(br s, 2H), 1.75-1.92(m, 8H),
 1.97-2.01(m, 2H), 2.82(dd, J = 17和14, 1H), 2.92-2.97 (m,
 2H), 3.42(dd, J = 17和11, 1H), 4.09-4.14(m, 1H), 4.40(dd,
 J = 14和11, 1H), 6.99-7.07(m, 1H), 7.28-7.38(m, 5H)。

類似地製備化合物2—100。

20 化合物2

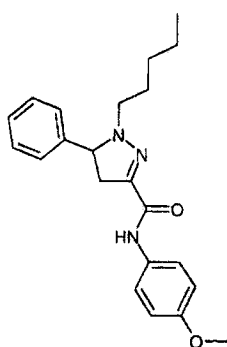


化合物2

N-苯基-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.87(t, $J=7$ Hz, 3 H),
1.17 - 1.34(m, 4 H), 1.55 - 1.73(m, 2 H), 2.85 - 3.08(m,
3 H), 3.49(dd, $J=17$ 和 11.4 Hz, 1 H), 4.53(dd, $J=14$ 和 11.4
5 Hz, 1 H), 7.09(t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.42(m, 7 H),
7.62(d, $J=7.5$ Hz, 2 H), 8.43(s, 1 H)。

化合物3

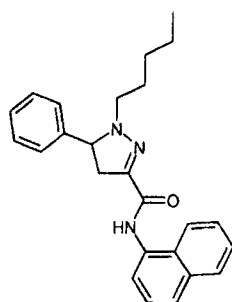


化合物3

N-(4-甲氧基苯基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氢-(1H)-
10 吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),
1.19 - 1.34(m, 4 H) 1.57 - 1.69(m, 2 H), 2.85 - 3.06(m, 3 H),
3.48(dd, $J=17$ 和 11 Hz, 1 H), 3.80(s, 3 H), 4.50(dd, $J=14$
和 11.4 Hz, 1 H), 6.88(d, $J=9$ Hz, 2 H), 7.28-7.40(m, 5
15 H) 7.54(d, $J=9$ Hz, 2 H), 8.35(br s, 1 H)。

化合物4

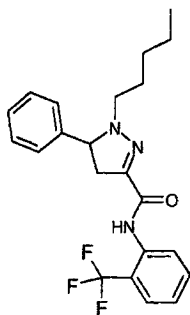


化合物4

N-(萘-1-基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86(t, $J=7$ Hz, 3 H),
1.20 - 1.40(m, 4 H), 1.66-1.77(m, 2 H), 2.92 - 3.14(m, 3 H),
5 3.55(dd, $J=17$ 和11.4 Hz, 1 H), 4.59(dd, $J=14$ 和11.4 Hz,
1 H), 7.30 - 7.44(m, 5 H), 7.46 - 7.61(m, 3 H), 7.67(d,
 $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.88(d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.95(d, $J=8.4$ Hz,
1 H), 8.20(d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 9.05(br s, 1 H)。

化合物5



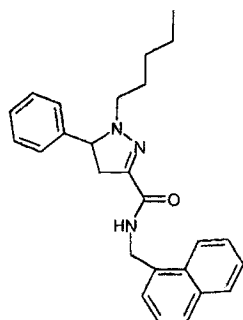
化合物5

10

N-(2-三氟甲基)苯基-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.88(t, $J=7.2$ Hz, 3 H),
1.18 - 1.38(m, 4 H), 1.61 - 1.70(m, 2 H), 2.86 - 3.11(m, 3
15 H), 3.49(dd, $J=17$ 和11.7 Hz, 1 H), 4.59(dd, $J=14$ 和11.4 Hz,
1 H), 7.17(t, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.42(m, 5 H), 7.55(t,
 $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.61(d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.45(d, $J=8.4$ Hz,
1 H), 9.05(br s, 1 H)。

化合物6

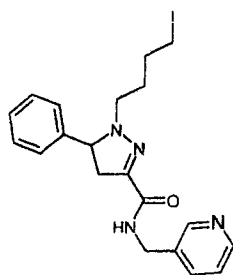


化合物6

N-(1-基甲基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氢
-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.79(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),
5 1.07 - 1.25(m, 4 H), 1.44 - 1.58(m, 2 H), 2.78 - 2.92(m,
3 H), 3.46(dd, $J=17.3$ 和11.3 Hz, 1 H), 4.41(dd, $J=14.3$
和11.3 Hz, 1 H), 5.00(d, $J=5.7$ Hz, 2 H), 6.90(br t, $J=5.6$
Hz, 1 H), 7.27 - 7.37(m, 5 H), 7.42 - 7.60(m, 4 H), 7.83(d,
 $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.88(d, $J=1.2$ Hz, 1 H), 8.10(d, $J=8.1$ Hz,
10 1 H)。

化合物7



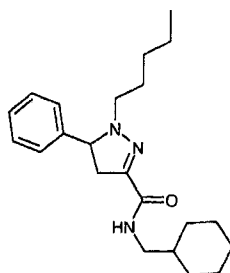
化合物7

N-(吡啶-3-基甲基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氢-(1H)-
吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.83(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),
15 1.14 - 1.30(m, 4 H), 1.51 - 1.64(m, 2 H), 2.81 - 2.99(m,
3 H), 3.44(dd, $J=17.3$ 和11.3 Hz, 1 H), 4.45(dd, $J=14.30$

和 11.29 Hz, 1 H), 4.56(d, $J=6.3$ Hz, 2 H), 7.00(br t, $J=5.9$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.39(m, 6 H), 7.70(br d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.54(dd, $J=4.8$ 和 1.50 Hz, 1 H), 8.60(d, 1 H)。

化合物 8



化合物 8

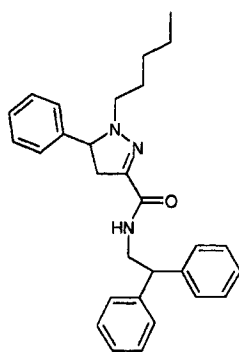
5

N-(環己基甲基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J=6.9$ Hz, 3 H), 0.90 - 1.04(m, 2 H), 1.12 - 1.33(m, 7 H), 1.47 - 1.82(m, 8 H), 2.76 - 2.98(m, 3 H), 3.18(dq, $J=12.9$ 和 6.6 Hz, 2 H), 3.41(dd, $J=17.3$ 和 11 Hz, 1 H), 4.39(dd, $J=14.3$ 和 11 Hz, 1 H), 6.68(br t, $J=5.9$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.41(m, 5 H)。

10

化合物 9



化合物 9

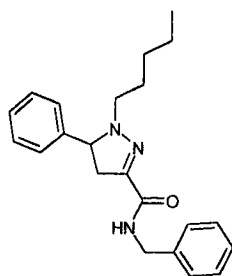
15

N-(2,2-二苯乙基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.83(t, $J=7.07$ Hz, 3 H),

1.09 - 1.28(m, 4 H), 1.43-1.58 m, 2 H), 2.73 - 2.91(m, 3 H),
3.37(dd, $J=17.2$ 和 11.1 Hz, 1 H), 3.98(dd, $J=7.8$ 和 6.2 Hz,
2 H), 4.26(t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 4.36(dd, $J=14.3$ 和 11.3 Hz,
1 H), 6.62(br t, $J=5.9$ Hz, 1 H), 7.18 - 7.37(m, 15 H)。

5 化合物10

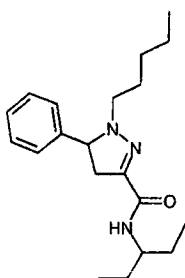


化合物10

N-(苯基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲
酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.83(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),
10 1.13 - 1.29(m, 4 H), 1.49 - 1.64(m, 2 H), 2.81 - 2.96(m,
3 H), 3.44(dd, $J=17.3$ 和 11.3 Hz, 1 H), 4.42(dd, $J=14.5$
和 11.1 Hz, 1 H), 4.54(d, $J=6$ Hz, 2 H), 6.94(br t, $J=5.7$ Hz,
1 H), 7.26 - 7.40(m, 10 H)。

化合物11



化合物11

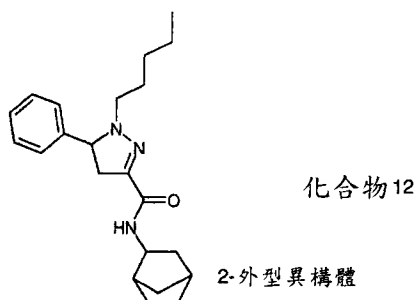
15

N-[(1-乙基)丙基]-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氢-(1H)-吡
唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),

0.94(t, $J = 7$, 6 H), 1.17 - 1.31(m, 4 H), 1.39 - 1.52(m, 2 H), 1.53 - 1.69(m, 4 H), 2.78 - 2.98(m, 3 H), 3.42(dd, $J=17.3$ 和11 Hz, 1 H), 3.79 - 3.90(m, 1 H), 4.40(dd, $J=14.4$ 和11.1 Hz, 1 H), 6.35(d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.40(m, 5 H)。

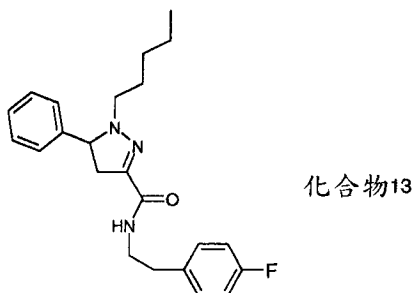
化合物12



N-(外型-二環[2.2.1]庚-2-基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(非對映異構體混合物)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(d, $J=6.9$ Hz, 3 H), 1.10 - 1.65(m, 13 H), 1.83(ddd, $J=13.1$ 和8和2.1 Hz, 1 H), 2.25-2.34(m, 2 H), 2.76 - 2.97(m, 3 H), 3.40-3.41(2x dd, $J=18.4$ 和11.1 Hz, 1 H), 3.79(br td, $J=7.7$ 和3.6 Hz, 1 H), 4.37-4.38(2x dd, $J=14.4$ 和11.1和3.3 Hz, 1 H), 6.46(br d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.40(m, 5 H)。

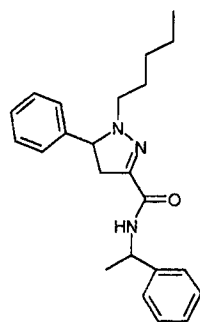
化合物13



N-[2-(4-氟苯基)乙基]-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫
-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),
1.15 - 1.31(m, 4 H), 1.51-1.65(m, 2 H), 2.78 - 2.97(m, 5 H),
5 3.41(dd, $J=17.1$ 和11.1 Hz, 1 H), 3.52 - 3.60(m, 2 H),
4.41(dd, $J=14.3$ 和11.3 Hz, 1 H), 6.69(br t, $J=5.9$ Hz, 1 H),
7.00(br t, $J=8.7$ Hz, 2 H), 7.19(dd, $J=8.4$ 和5.4 Hz, 2 H),
7.27 - 7.40(m, 5 H)。

化合物14



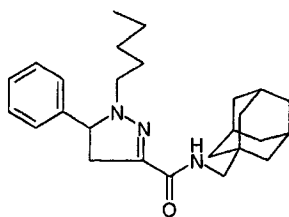
化合物14

10

N-(1-苯基-乙基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡
唑-3-甲醯胺(1:1非對映異構體混合物)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84(t, $J=6.5$ Hz, 3 H),
1.15 - 1.30(m, 4 H), 1.48 - 1.67(m, 5 H), 2.76 - 2.96(m,
15 3 H), 3.39-3.40(2 x dd, $J=17.4$ 和11.1, 1 H), 4.39-4.40(2 x
dd, $J=14.3$ 和11.1 Hz, 1 H), 5.14-5.25(m, 1 H), 6.86(br d,
 $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.26 - 7.41(m, 10 H)。

化合物15

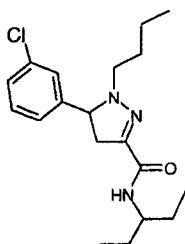


化合物15

N-(金刚烷基甲基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),
 5 1.18 - 1.32(m, 4 H), 1.49 - 1.78(m, 14 H), 2.00(br s, 3 H),
 2.78 - 3.11(m, 5 H), 3.42(dd, $J=17.1$ 和11.1 Hz, 1 H),
 4.40(dd, $J=14.4$ 和11.1 Hz, 1 H), 6.69(br t, $J=6.3$ Hz, 1 H),
 7.26 - 7.40(m, 5 H)。

化合物16



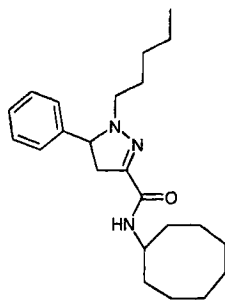
化合物16

10

N-[(1-乙基)丙基]-1-(正丁基)-5-(3-氯苯基)-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.87(t, $J=7.4$ Hz, 3 H),
 0.94(t, $J=7.4$ Hz, 6 H), 1.19 - 1.70(m, 8 H), 2.79(dd, $J=17.3$
 15 和 14.3 Hz, 1 H), 2.89-2.95(m, 2 H), 3.43(dd, $J=17.4$ 和
 11.1 Hz, 1 H), 3.79 - 3.90(m, 1 H), 4.36(dd, $J=14.4$ 和11.1
 Hz, 1 H), 6.33(br d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.36(m, 3 H),
 7.38(br s, 1 H)。

化合物17

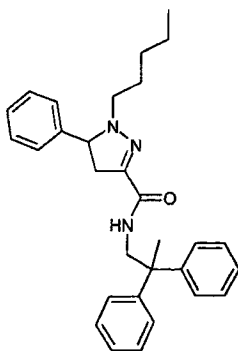


化合物17

N-(環辛基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J=6.92$ Hz, 3 H),
 5 1.16 - 1.31(m, 4 H), 1.48 - 1.75(m, 14 H), 1.82 - 1.94(m, 2 H), 2.76 - 2.97(m, 3 H), 3.40(dd, $J=17.4$ 和11.1 Hz, 1 H), 4.00-4.10(m, 1 H), 4.37(dd, $J=14.3$ 和11 Hz, 1 H), 6.58(br d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.39(m, 5 H)。

化合物18



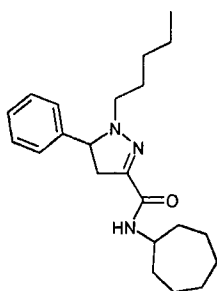
化合物18

10

N-(2,2-二苯丙基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J=7.1$ Hz, 3 H),
 1.10 - 1.28(m, 4 H), 1.44 - 1.55(m, 2 H), 1.71(s, 3 H),
 15 2.71 - 2.87(m, 3 H), 3.37(dd, $J=17.1$ 和11.1 Hz, 1 H), 4.02(d, $J=6.3$ Hz, 2 H), 4.34(dd, $J=14.4$ 和11.1 Hz, 1 H), 6.41(br t, $J=5.87$ Hz, 1 H), 7.19 - 7.37(m, 15 H)。

化合物19

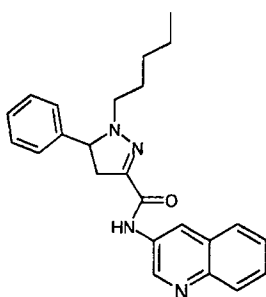


化合物19

N-(環庚基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J=6.9$ Hz, 3 H), 1.15 - 1.31(m, 4 H), 1.45 - 1.72(m, 12 H), 1.91 - 2.03(m, 2 H), 2.76 - 2.97(m, 3 H), 3.40(dd, $J=17.1$ 和11.1 Hz, 1 H), 3.95-4.08(m, 1 H), 4.38(dd, $J=14.3$ 和11 Hz, 1 H), 6.57(br d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.40(m, 5 H)。

10 化合物20



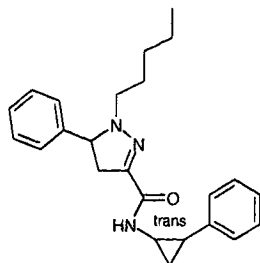
化合物20

N-(喹啉-3-基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.88(t, $J=6.92$ Hz, 3 H), 1.18 - 1.36(m, 4 H), 1.58 - 1.71(m, 2 H), 2.91 - 3.14(m, 3 H), 3.53(dd, $J=17.3$ 和11.6 Hz, 1 H), 4.62(dd, $J=13.8$ 和11.7 Hz, 1 H), 7.29 - 7.45(m, 5 H), 7.53(br t, $J=6.9$ Hz, 1 H), 7.62(dt, $J=7.7$ 和1.50 Hz, 1 H), 7.81(d, $J=7.5$ Hz,

1 H), 8.05(d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 8.69(s, 1 H), 8.83(d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 8.86(d, $J=2.7$ Hz, 1 H)。

化合物21

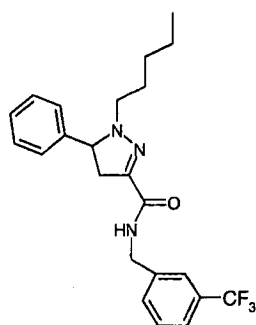


化合物21

5 N-(2-苯基-反式-環丙基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫
-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(非對映異構體混合物)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J=6.92$ Hz, 3 H),
1.15 - 1.33(m, 6 H), 1.52 - 1.68(m, 2 H), 2.11-2.19(m, 1 H),
2.76 - 2.98(m, 4 H), 3.41和3.43(2x dd, $J=17.2$ 和11.2 Hz,
10 1 H), 4.42(dd, $J=14.1$ 和11.1 Hz, 1 H), 6.84(br s, 1 H),
7.15 - 7.39(m, 10 H)。

化合物22



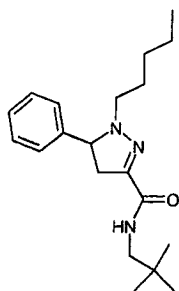
化合物22

N-[3-(三氟甲基)苄基)]-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫
15 -(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.83(t, $J=6.92$ Hz, 3 H),
1.15 - 1.30(m, 4 H), 1.51 - 1.65(m, 2 H), 2.81-2.99(m, 3 H),

3.45(dd, $J=17.3$ 和 11.3 Hz, 1 H), 4.46(dd, $J=14.4$ 和 11.4 Hz, 1 H), 4.59(s, 2 H), 7.28 - 7.39(m, 5 H), 7.43 - 7.50(m, 1 H), 7.52 - 7.60(m, 3 H)。

化合物23



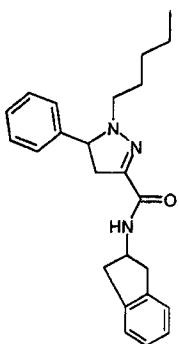
化合物23

5

N-(2,2-二甲丙基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J=7.22$ Hz, 3 H), 0.96(s, 9 H), 1.16 - 1.32(m, 4 H), 1.53 - 1.67(m, 2 H), 2.77 - 2.97(m, 3 H), 3.15(dd, $J=6.6$ 和 1.8 Hz, 2 H), 3.42(dd, $J=17.5$ 和 11.1 Hz, 1 H), 4.41(dd, $J=14.4$ 和 11.1 Hz, 1 H), 6.72(br t, $J=6.2$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.40(m, 5 H)。

化合物24



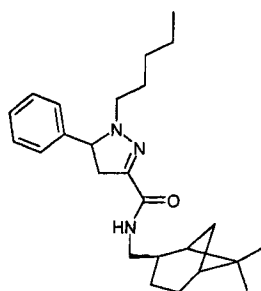
化合物24

15 N-(2-茚满基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),

1.11 - 1.29(m, 4 H), 1.47 - 1.64(m, 2 H), 2.77 - 2.96(m, 4 H), 3.32 - 3.47(m, 3 H), 4.40(dd, $J=14.3$ 和 11.3 Hz, 1 H), 4.76-4.87(m, 1 H), 6.80(br d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.14 - 7.40(m, 10 H)。

5 化合物25



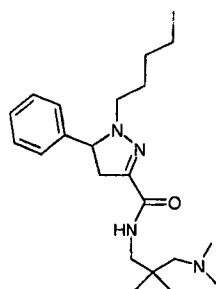
化合物25

N-[(1R,2S,5R)-內式-6,6-二甲基二環[3.1.1]庚-2-甲基]-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(非對映異構體混合物)(來自(-)-順式-myrtanamine (CAS 38235-

10 68-6))

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.80-0.90(m, 3 H), 0.91(d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 1.07(s, 3 H), 1.17 - 1.32(m, 7 H), 1.47 - 1.67(m, 3 H), 1.81 - 2.04(m, 5 H), 2.27 - 2.42(m, 2 H), 2.77 - 2.98(m, 3 H), 3.27 - 3.49(m, 3 H), 4.39(dd, $J=14.4$ 和 11.1 Hz, 1 H), 6.64(br t, $J=5.7$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.39(m, 5 H)。

化合物26

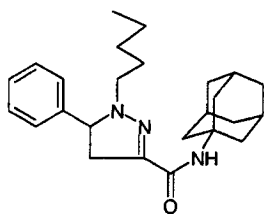


化合物26

N-[(3-二甲氨基)-2,2-二甲丙基]-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J=6.92$ Hz, 3 H), 0.94(s, 3H), 0.95(s, 3H), 1.17 - 1.34(m, 4 H), 1.58 - 1.70(m, 2 H), 2.26(s, 2 H), 2.33(s, 6 H), 2.78 - 2.94(m, 3 H), 3.24(d, $J=5.4$ Hz, 2 H), 3.40(dd, $J=17.1$ 和10.8 Hz, 1 H), 4.35(dd, $J=14.6$ 和11 Hz, 1 H), 7.28 - 7.41(m, 5 H), 8.58(br s, 1 H)。

化合物27



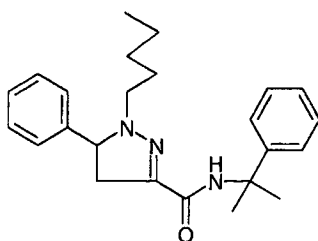
化合物27

10

N-(金剛烷基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84(t, $J=6.92$ Hz, 3 H), 1.15 - 1.32(m, 4 H) 1.49 - 1.64(m, 2 H), 1.65 - 1.76(m, 7 H), 2.08(br s, 8 H), 2.78(dd, $J=17.1$ 和14.4 Hz, 1 H), 2.89(t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 3.37(dd, $J=17.3$ 和11 Hz, 1 H) 4.35(dd, $J=14.6$ 和11 Hz, 1 H), 6.40(br s, 1 H), 7.27 - 7.41(m, 5 H)。

化合物28

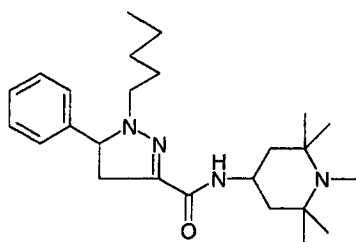


化合物28

N-(1-苯基-1-甲基-乙基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J=6.9$ Hz, 3 H), 1.16-1.33(m, 4 H), 1.51-1.69(m, 2 H), 1.75(s, 3 H), 1.77(s, 3 H), 2.78(dd, $J=17.3$ 和14.6 Hz, 1 H), 2.92(br t, $J=7.1$ Hz, 2 H), 3.35(dd, $J=17.3$ 和11 Hz, 1 H), 4.38(dd, $J=14.4$ 和11.1 Hz, 1 H), 6.97(br s, 1 H), 7.19 - 7.24(m, 1 H), 7.27 - 7.41(m, 7 H), 7.45(br d, $J=7.2$ Hz, 2 H)。

化合物29



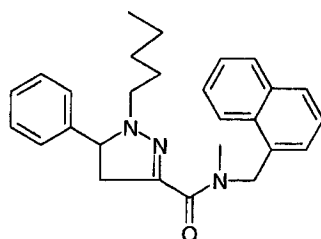
化合物29

10

N-(N,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.10(s, 6 H), 1.16(s, 6 H), 1.19 - 1.30(m, 4 H), 1.37(br t, $J=11.4$ Hz, 2 H), 1.50 - 1.68(m, 2 H), 1.86(dd, $J=12.3$ 和3.3 Hz, 2 H), 2.26(s, 3 H), 2.81(dd, $J=17.5$ 和14.4 Hz, 1 H), 2.86-2.97(m, 2 H), 3.40(dd, $J=17.1$ 和11.1 Hz, 1 H), 4.14 - 4.30(m, 1 H), 4.39(dd, $J=14.4$ 和11.1 Hz, 1 H), 6.39(br d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.40(m, 5 H)。

20 化合物30

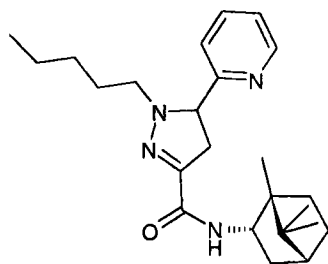


化合物30

N-甲基-N-(萘-1-基-甲基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫
-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)(由於受限制的醯胺鍵旋轉
5 的寬信號) δ 0.56 - 1.78(m, 9 H), 2.48 - 3.08(m, 3 H),
3.10(br s)和3.26(br s: 一起積分爲 3 H), 3.40 - 3.59(m, 1
H), 4.15 - 4.40(m, 1 H), 5.18(br s)和5.50(br d, $J=16$ Hz)
和5.64(br d, $J=16$ Hz; 一起積分爲2 H), 7.26 - 7.58(m, 9
H), 7.80(br s, 1 H), 7.88(br d, $J=7$ Hz, 1 H), 7.92 - 8.17(m,
10 1 H)。

化合物31



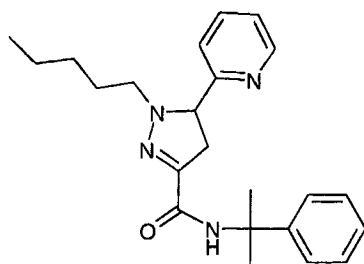
化合物31

N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-
基]-1-(正戊基)-5-(吡啶-2-基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺
15 (非對映異構體混合物)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.81 - 0.95(m, 10
H), 0.97(s, 3 H), 1.16 - 1.35(m, 4 H), 1.35 - 1.66(m, 5 H),
1.69(t, $J=4.4$ Hz, 1 H), 1.74 - 1.87(m, 1 H), 2.32 - 2.44(m,

1 H), 2.91 - 3.11(m, 3 H), 3.44 - 3.59(m, 1 H), 4.24 - 4.35(m, 1 H), 4.54 - 4.67(m, 1 H), 6.69(br d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.20-7.27(m, 1 H), 7.46(dd, $J=7.8$ 和 4.5 Hz, 1 H), 7.72(br t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 8.58(br t, $J=4$ Hz, 1 H)。

5 化合物32

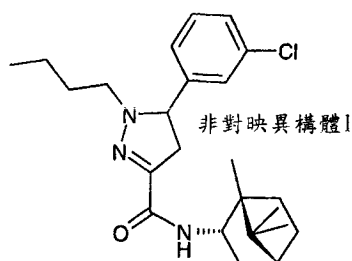


化合物 32

N-(1-苯基-1-甲基-乙基)-1-(正戊基)-5-(吡啶-2-基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.84(t, $J=6.9$ Hz, 3 H), 1.17 - 1.31(m, 4 H), 1.52 - 1.65(m, 2 H), 1.73(s, 3 H), 1.75(s, 3 H), 2.88 - 3.10(m, 3 H), 3.40(dd, $J=17.3$ 和 11.6 Hz, 1 H), 4.59(dd, $J=13.67$ 和 11.6 Hz, 1 H), 7.02(br s, 1 H), 7.19 - 7.28(m, 2 H), 7.33(br t, $J=7.7$ Hz, 2 H), 7.40 - 7.48(m, 3 H), 7.74(dt, $J=7.7$ 和 1.8 Hz, 1 H), 8.57(br d, $J=3.9$ Hz, 1 H)。

化合物33



化合物 33

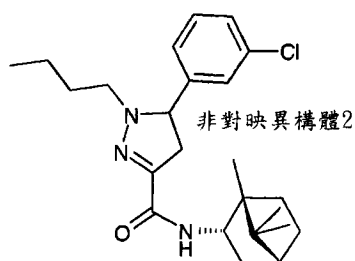
N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-

基]-1-(正丁基)-5-(3-氯苯基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺
(非對映異構體1)

化合物33和34通過快速層析法(矽膠)由相應的非對映
異構體混合物分離。洗脫劑：石油醚(40-60)/二乙醚 = 4/1
5 v/v)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.81 - 0.95(m, 10 H),
0.97(s, 3 H), 1.20 - 1.48(m, 4 H), 1.52 - 1.63(m, 3 H),
1.69(t, $J=4.5$ Hz, 1 H), 1.74 - 1.86(m, 1 H), 2.32 - 2.43(m,
1 H), 2.78(dd, $J=17.4$ 和 14.1 Hz, 1 H), 2.95(t, $J=7.4$ Hz,
10 2 H), 3.38-3.48(m, 1 H) 4.25 - 4.34(m, 1 H), 4.38(dd, $J=14.1$
和 11.4 Hz, 1 H), 6.66(br d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 7.20 - 7.39(m,
4 H)。

化合物34



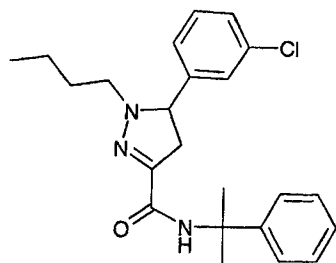
化合物34

15 N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-
基]-1-(正丁基)-5-(3-氯苯基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺
(非對映異構體2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82 - 0.95(m, 10 H),
0.97(s, 3 H), 1.21 - 1.47(m, 4 H) 1.51 - 1.65(m, 3 H), 1.69(t,
20 $J=4.3$ Hz, 1 H), 1.75 - 1.86(m, 1 H), 2.33 - 2.43(m, 1 H),
2.79(dd, $J=17.3$ 和 14.3 Hz, 1 H), 2.94(t, $J=7.2$ Hz, 2 H),

3.42(dd, $J=17.4$ 和 11.1 Hz, 1 H), 4.26 - 4.41(m, 2 H),
6.65(d, $J=9$ Hz, 1 H), 7.23 - 7.31(m, 3 H), 7.39(br s, 1 H)。

化合物35

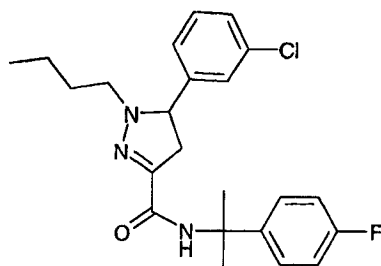


化合物 35

5 N-(1-苯基-1-甲基-乙基)-1-(正丁基)-5-(3-氯苯基)-4,5-
二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.87(t, $J=7.4$ Hz, 3 H),
1.21 - 1.43(m, 2 H), 1.54 - 1.64(m, 2 H), 1.75(s, 3 H),
1.77(s, 3 H), 2.74(dd, $J=17.4$ 和 14.1 Hz, 1 H), 2.93(t, $J=7.3$
10 Hz, 2 H), 3.36(dd, $J=17.1$ 和 11.1 Hz, 1 H), 4.35(dd, $J=14.3$
和 11.3 Hz, 1 H), 6.96(br s, 1 H), 7.21 - 7.30(m, 4 H),
7.31 - 7.38(m, 3 H), 7.45(br d, $J=8.1$ Hz, 2 H)。

化合物36



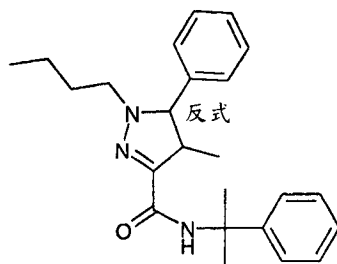
化合物 36

15 N-[1-(4-氟苯基)-1-甲基-乙基]-1-(正丁基)-5-(3-氯苯
基)-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.87(t, $J=7.4$ Hz, 3 H),
1.21 - 1.41(m, 2 H), 1.54 - 1.64(m, 2 H), 1.74(s, 3 H),

1.75(s, 3 H), 2.73(dd, $J=17.4$ 和 14.4 Hz, 1 H), 2.93(t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 3.35(dd, $J=17.3$ 和 11.3 Hz, 1 H), 4.35(dd, $J=14.1$ 和 11.1 Hz, 1 H), 6.93(br s, 1 H), 7.01(br t, $J=8.7$ Hz, 2 H), 7.21 - 7.31(m, 3 H), 7.36 - 7.44(m, 3 H)。

5 化合物37



化合物37

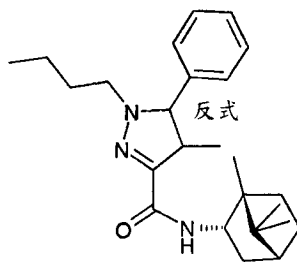
N-(1-苯基-1-甲基-乙基)-1-(正丁基)-反式-4-甲基-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

應用 Sepacore 層析純化以純化未加工的化合物37: 洗脫

10 劑: 二氯甲烷。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86(t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 1.19 - 1.38(m, 5 H), 1.51 - 1.61(m, 2 H), 1.74(s, 3 H), 1.77(s, 3 H), 2.89 - 2.97(m, 2 H), 3.14(dq, $J=13.4$ 和 6.7 Hz, 1 H), 3.84(d, $J=13.2$ Hz, 1 H), 6.98(br s, 1 H), 7.23(br t, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.39(m, 7 H), 7.45(br d, $J=7.2$ Hz, 2 H)。

化合物38



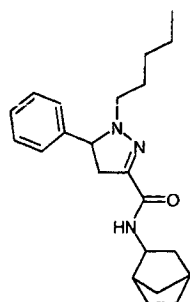
化合物38

N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基]-1-(正丁基)-反式-4-甲基-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(非對映異構體混合物)

應用2次順次Sepacore層析純化以從未加工的反應混合物中分離化合物38：分離A：洗脫劑：石油醚(40-60)/二乙醚 = 80/20。分離B：洗脫劑：石油醚(40-60)/乙酸乙酯 = 90/10。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.81 - 0.94(m, 10 H), 0.97(s, 3 H) 1.21 - 1.47(m, 6 H), 1.50 - 1.67(m, 4 H), 1.69(t, $J=4.5$ Hz, 1 H), 1.74 - 1.86(m, 1 H), 2.32 - 2.44(m, 1 H), 2.88 - 3.02(m, 2 H), 3.13 - 3.25(m, 1 H), 3.81 - 3.90(m, 1 H), 4.22 - 4.36(m, 1 H), 6.64 - 6.73(m, 1 H), 7.29 - 7.41(m, 5 H)。

化合物39



化合物39

2-內型異構體

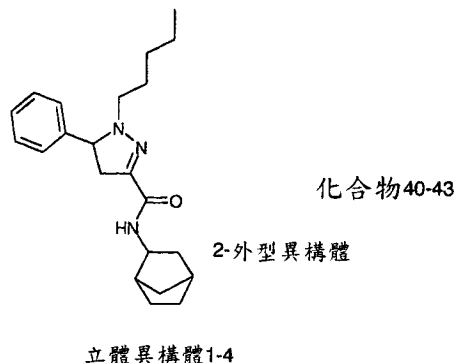
15

N-(內型-二環[2.2.1]庚-2-基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(非對映異構體混合物)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.16 - 1.38(m, 7 H), 1.40-1.68(m, 6 H), 2.06 - 2.17(m, 1 H), 2.24(br s, 1 H), 2.49(br s, 1 H), 2.82(dd, $J=16.5$ 和14.4 Hz, 1 H), 2.88 - 3.01(m, 2 H), 3.41(dd, $J=17.1$ 和11.1 Hz, 1 H),

4.13 - 4.24(m, 1 H), 4.35 - 4.47(m, 1 H), 6.60 - 6.73(m, 1 H), 7.28 - 7.43(m, 5 H)。

化合物40-43



5 化合物12通過製備型手性HPLC分離成4種分開的立體異構體(分別為化合物40、41、42和43)。

N-(外型-二環[2.2.1]庚-2-基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二
 氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(化合物40)(立體異構體1；第一種洗
 脫的非對映異構體；保留時間= 10.29分鐘；非對映異構體
 10 過量= 97 %)： $[\alpha]^{25}_D = +147^\circ$ ，c = 0.9，甲醇。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J = 7$ Hz, 3 H),
 1.10 - 1.66(m, 15 H), 1.83(ddd, $J = 13, 8$ 和2.1 Hz, 1 H),
 2.25 - 2.33(m, 2 H), 2.81(dd, $J = 17.3$ 和14.3 Hz, 1 H), 2.86
 - 2.97(m, 2 H), 3.40(dd, $J = 17.4$ 和11.1 Hz, 1 H), 3.79(br td,
 15 $J = 7.6$ 和3.4 Hz, 1 H), 4.37(dd, $J = 14.30$ 和11 Hz, 1 H), 6.45(br
 d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.40(m, 5 H)。

N-(外型-二環[2.2.1]庚-2-基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二
 氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(化合物41)(立體異構體2；第二種洗
 脫的非對映異構體；保留時間= 12.57分鐘；非對映異構體
 20 過量> 99%)： $[\alpha]^{25}_D = +158^\circ$ ，c = 1.1，甲醇。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J = 7$ Hz, 3 H),
 1.11 - 1.65(m, 15 H), 1.83(ddd, $J=13$, 8和2.1 Hz, 1 H),
 2.26 - 2.33(m, 2 H), 2.81(dd, $J=17.3$ 和14.3 Hz, 1 H), 2.86
 - 2.98(m, 2 H), 3.40(dd, $J=17.4$ 和11.1 Hz, 1 H), 3.79(br td,
 5 $J=7.6$ 和3.4 Hz, 1 H), 4.38(dd, $J=14.4$ 和11.1 Hz, 1 H), 6.45(br
 d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.38(m, 5 H)。

N-(外型-二環[2.2.1]庚-2-基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二
 氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(化合物42)(立體異構體3; 第三種洗
 脫的非對映異構體; 保留時間= 13.71分鐘; 非對映異構體
 10 過量> 99%): $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -173^\circ$, $c = 1.0$, 甲醇。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J = 7$ Hz, 3 H),
 1.10 - 1.66(m, 15 H), 1.83(ddd, $J=13$, 8和2.1 Hz, 1 H),
 2.24 - 2.34(m, 2 H), 2.81(dd, $J=17.3$ 和14.3 Hz, 1 H), 2.86
 - 2.98(m, 2 H), 3.40(dd, $J=17.4$ 和11.1 Hz, 1 H), 3.79(br td,
 15 $J=7.6$ 和3.4 Hz, 1 H), 4.38(dd, $J=14.2$ 和11.1 Hz, 1 H), 6.45(br
 d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.37(m, 5 H)。

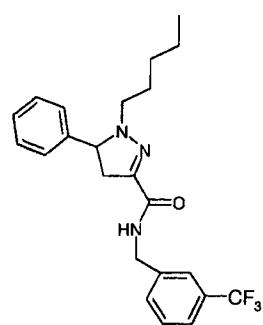
N-(外型-二環[2.2.1]庚-2-基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二
 氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(化合物43)(立體異構體4; 第四種洗
 脫的非對映異構體; 保留時間= 23.01分鐘; 非對映異構體
 20 過量> 99%): $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -162^\circ$, $c = 0.9$, 甲醇。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J = 7$ Hz, 3 H),
 1.10 - 1.66(m, 15 H), 1.83(ddd, $J=12.9$, 8.1和2.1 Hz, 1 H),
 2.25 - 2.34(m, 2 H), 2.81(dd, $J=17.2$ 和14.4 Hz, 1 H), 2.85
 - 2.98(m, 2 H), 3.40(dd, $J=17.2$ 和11.1 Hz, 1 H), 3.79(br td,

$J=7.6$ 和 3.6 Hz, 1 H), 4.37(dd, $J=14.2$ 和 11.1 Hz, 1 H), 6.45(br d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.40(m, 5 H)。

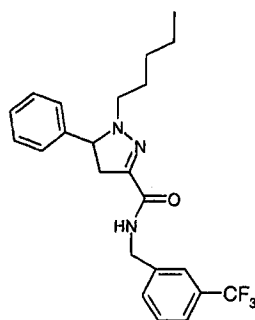
製備型手性HPLC法：第一個步驟：使用250 x 30 mm柱。固定相：CHIRALPAK[®] AD-H 5 μ m。正庚烷/異丙醇= 95/05(v/v)用作移動相。流速：40 ml/分鐘。溫度：21.5°C。檢測UV 325 nm。第二個步驟：使用250 x 30 mm柱。固定相：CHIRALPAK[®] IA 5 μ m。正庚烷/乙酸乙酯= 85/15 (v/v)用作移動相。流速：40 ml/分鐘。溫度：室溫。檢測UV 325 nm。

10 分析型HPLC監測系統：使用250 x 4.6 mm柱。固定相：CHIRALPAK[®] IA-H 5 μ m。正庚烷/乙酸乙酯= 80/20(v/v)用作移動相。流速：1 ml/分鐘。溫度：25°C。檢測UV 300 nm。
化合物44—45



化合物44

相對構型1



化合物45

相對構型2

15 外消旋化合物22(1.88克)通過製備型手性HPLC分離成2種分開的對映異構體(分別為化合物44和45)。

(+)-N-[3-(三氟甲基)苄基]-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(化合物44)

$[\alpha]_D^{25} = 124^\circ$, $c = 1.0$, 甲醇. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

δ 0.83(t, $J=6.92$ Hz, 3 H), 1.15 - 1.30(m, 4 H), 1.51 - 1.65(m, 2 H), 2.81-2.99(m, 3 H), 3.45(dd, $J=17.3$ 和11.3 Hz, 1 H), 4.46(dd, $J=14.4$ 和11.4 Hz, 1 H), 4.59(s, 2 H), 7.28 - 7.39(m, 5 H), 7.43 - 7.50(m, 1 H), 7.52 - 7.60(m, 3 H)。

5 對映異構體過量： $> 98\%$ 。

(-)-N-[3-(三氟甲基)苄基]-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(化合物45)

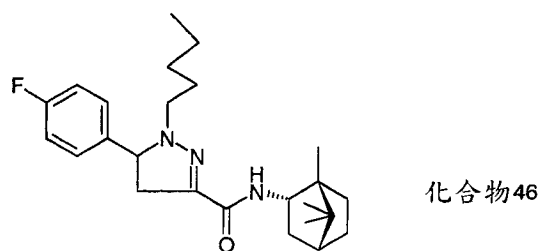
$[\alpha]_D^{25} = -132^\circ$, $c = 0.8$, 甲醇。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.83(t, $J=6.92$ Hz, 3 H), 1.15 - 1.30(m, 4 H),
10 1.51 - 1.65(m, 2 H), 2.81-2.99(m, 3 H), 3.45(dd, $J=17.3$ 和11.3 Hz, 1 H), 4.46(dd, $J=14.4$ 和11.4 Hz, 1 H), 4.59(s, 2 H), 7.28 - 7.39(m, 5 H), 7.43 - 7.50(m, 1 H), 7.52 - 7.60(m, 3 H)。對映異構體過量： $> 98\%$ 。

製備型手性HPLC法：使用250 x 76 mm柱。固定相：
15 CHIRALPAK[®] IA 20 μm 。正庚烷/乙酸乙酯= 75/25(v/v)用作移動相。流速：270 ml/分鐘。溫度：25 $^\circ\text{C}$ 。檢測UV 300 nm。

分析型HPLC監測系統：使用250 x 4.6 mm柱。固定相：
CHIRALPAK[®] IA-H 5 μm 。正庚烷/二氯甲烷= 75/25(v/v)用作移動相。流速：1 ml/分鐘。溫度：25 $^\circ\text{C}$ 。檢測：二極體
20 陣列檢測(DAD)254和300 nm。

對映異構體過量： $> 98\%$

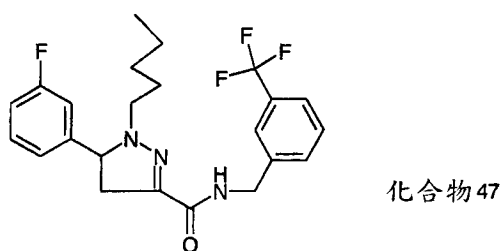
化合物46



N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基]-1-(正戊基)-5-(4-氟苯基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺
(非對映異構體混合物)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.81 - 0.94(m, 10 H),
0.97(s, 3 H), 1.07 - 1.47(m, 7 H), 1.52 - 1.65(m, 2 H),
1.69(t, $J=4.4$ Hz, 1 H), 1.75 - 1.86(m, 1 H), 2.33 - 2.43(m,
1 H), 2.73 - 2.84(m, 1 H), 2.88 - 2.96(m, 2 H), 3.35-3.51(m,
1 H), 4.26 - 4.44(m, 2 H), 6.67(br d, $J=6$ Hz, 1 H), 7.04(t,
10 $J=8.4$ Hz, 2 H), 7.31 - 7.39(m, 2 H)。

化合物47

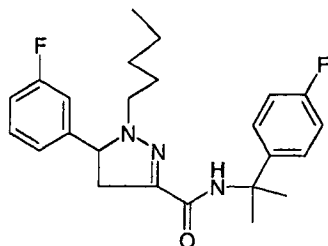


N-[3-(三氟甲基)苄基]-1-(正戊基)-5-(3-氟苯基)-4,5-二
氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.81 - 0.91(m, 3 H), 1.16
- 1.35(m, 4 H), 1.52 - 1.65(m, 2 H), 2.84(dd, $J=17.4$ 和 14.1
Hz, 1 H), 2.87-2.99 m, 2 H), 3.46(dd, $J=17.4$ 和 11.4 Hz,
1 H), 4.45(dd, $J=14.1$ 和 11.4 Hz, 1 H), 4.60(d, $J=6.3$ Hz,

2 H), 7.01(dt, $J=8.1$ 和 2.1 Hz, 2 H), 7.07 - 7.16(m, 2 H),
7.33(dt, $J=7.9$ 和 5.8 Hz, 1 H), 7.43 - 7.50(m, 1 H), 7.51 -
7.61(m, 3 H)。

化合物48



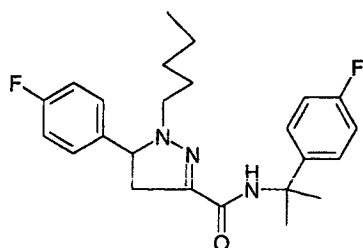
化合物48

5

N-[1-(4-氟苯基)-1-甲基-乙基]-1-(正戊基)-5-(3-氟苯基)-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82 - 0.90(m, 3 H), 1.22 - 1.34(m, 4 H), 1.54 - 1.67(m, 2 H), 1.73(s, 3 H), 1.74(s, 3 H), 2.73(dd, $J=17.4$ 和 14.1 Hz, 1 H), 2.93(t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 3.35(dd, $J=17.4$ 和 11.1 Hz, 1 H), 4.38(dd, $J=14.3$ 和 11.3 Hz, 1 H), 6.94(br s, 1 H), 6.96 - 7.05(m, 3 H), 7.07 - 7.14(m, 2 H), 7.28 - 7.35(m, 1 H), 7.37 - 7.44(m, 2 H)。

15 化合物49

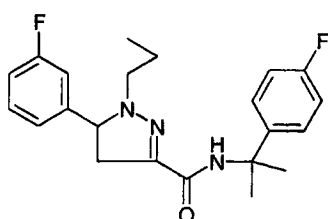


化合物49

N-[1-(4-氟苯基)-1-甲基-乙基]-1-(正戊基)-5-(4-氟苯基)-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82 - 0.90(m, 3 H), 1.20 - 1.31(m, 4 H), 1.53 - 1.67(m, 2 H), 1.73(s, 3 H), 1.74(s, 3 H), 2.73(dd, $J=17.4$ 和 14.4 Hz, 1 H), 2.91(t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 3.33(dd, $J=17.4$ 和 11.1 Hz, 1 H), 4.36(dd, $J=14.1$ 和 11.1 Hz, 1 H), 6.95(br s, 1 H), 6.97 - 7.08(m, 4 H), 7.33(dd, $J=8.7$ 和 5.4 Hz, 2 H), 7.41(dd, $J=8.9$ 和 5.3 Hz, 2 H)。

化合物50

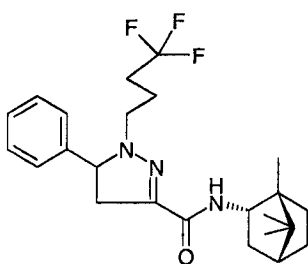


化合物50

N-[1-(4-氟苯基)-1-甲基-乙基]-1-(正丙基)-5-(3-氟苯基)-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.89(t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 1.55 - 1.71(m, 2 H), 1.73(s, 3 H), 1.74(s, 3 H), 2.73(dd, $J=17.3$ 和 14.3 Hz, 1 H), 2.83 - 2.97(m, 2 H), 3.36(dd, $J=17.4$ 和 11.1 Hz, 1 H), 4.38(dd, $J=14.3$ 和 11.3 Hz, 1 H), 6.94(brs, 1 H), 6.96 - 7.05(m, 3 H), 7.07 - 7.15(m, 2 H), 7.28 - 7.35(m, 1 H), 7.40(dd, $J=8.7$ 和 5.4 Hz, 2 H)。

化合物51



化合物51

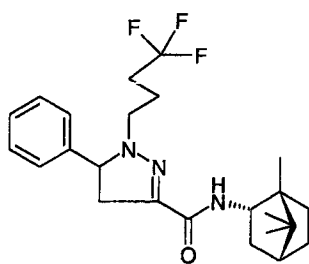
非對映異構體1

N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基]-1-(4,4,4-三氟丁基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(非對映異構體1)。

化合物51和52經由快速層析法(矽膠)由相應的非對映異構體混合物獲得。洗脫劑：石油醚(40-60)/乙酸乙酯 = 90/10(v/v)。化合物52：第二種(最慢的)洗脫的非對映異構體：化合物51：第一種(最快的)洗脫的非對映異構體。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82 - 0.95(m, 7 H), 0.98(s, 3 H), 1.22 - 2.11(m, 8 H), 2.13-2.27(m, 1 H), 2.34 - 2.45(m, 1 H), 2.81 - 2.96(m, 2 H), 2.99-3.08(m, 1 H), 3.44(dd, $J=17.4$ 和 11.1 Hz, 1 H), 4.26 - 4.40(m, 2 H), 6.65(br d, $J=9$ Hz, 1 H), 7.30 - 7.42(m, 5 H)。 $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = 102^\circ$, $c = 1$, 甲醇。

化合物52



化合物52

15

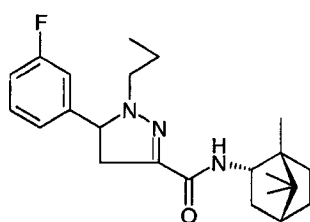
非對映異構體2

N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基]-1-(4,4,4-三氟丁基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(非對映異構體2)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.83 - 0.94(m, 7 H), 0.97(s, 3 H), 1.20 - 1.32(m, 1 H), 1.38 - 1.49(m, 1 H), 1.54

- 1.63(m, 1 H), 1.70(t, $J=4.4$ Hz, 1 H), 1.75 - 1.88(m, 2 H),
 1.89 - 2.08(m, 2 H), 2.13-2.29(m, 1 H), 2.32 - 2.44(m, 1 H),
 2.81 - 2.95(m, 2 H), 2.97-3.07(m, 1 H), 3.42(dd, $J=17.4$
 和 10.8 Hz, 1 H), 4.26 - 4.38(m, 2 H), 6.65(br d, $J=9.3$ Hz,
 5 1 H), 7.29 - 7.41(m, 5 H)。[α^{25}_D] = -102°, c = 1, 甲醇。

化合物 53



化合物 53

非對映異構體 1

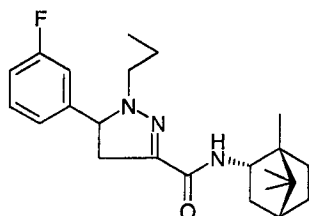
N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-
 基]-1-丙基-5-(3-氟苯基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(非
 10 對映異構體 1)。

化合物 53 和 54 經由快速層析法(矽膠)由相應的非對映
 異構體混合物獲得。洗脫劑：石油醚(40-60)/乙酸乙酯 =
 95/5(v/v) => 石油醚(40-60)/乙酸乙酯 = 90/10(v/v)。化合物
 53：第二種(最慢的)洗脫的非對映異構體；化合物 54：第一
 15 種(最快的)洗脫的非對映異構體。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.83 - 0.94(m, 10 H),
 0.97(s, 3 H), 1.21 - 1.30(m, 1 H), 1.36 - 1.47(m, 1 H),
 1.54 - 1.73(m, 4 H), 1.74 - 1.86(m, 1 H), 2.31 - 2.43(m,
 1 H), 2.80(dd, $J=17.3$ 和 14.3 Hz, 1 H), 2.85 - 2.99(m, 2 H),
 20 3.43(dd, $J=17.4$ 和 11.1 Hz, 1 H), 4.25-4.35(m, 1 H),
 4.38(dd, $J=14.1$ 和 11.1 Hz, 1 H), 6.66(br d, $J=9$ Hz, 1

H)7.00(br t, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.09 - 7.18(m, 2 H), 7.28 - 7.37(m, 1 H)。 $[\alpha]^{25}_D = -122^\circ$, $c = 1$, 甲醇。

化合物54



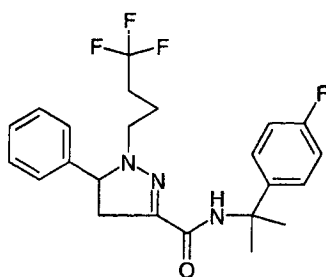
化合物54

非對映異構體2

- 5 N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基]-1-丙基-5-(3-氟苯基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(非對映異構體2)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82 - 0.93(m, 10 H), 0.97(s, 3 H), 1.21 - 1.31(m, 1 H), 1.37 - 1.47(m, 1 H), 1.54 - 1.67(m, 3 H), 1.69(t, $J=4.4$ Hz, 1 H), 1.74-1.86(m, 1 H), 2.31-2.43(m, 1 H), 2.79(dd, $J=17.4$ 和14.1 Hz, 1 H), 2.85 - 2.99(m, 2 H), 3.44(dd, $J=17.1$ 和11.1 Hz, 1 H), 4.30(br tt, $J=9.1$ 和2.4 Hz, 1 H), 4.40(dd, $J=14.0$ 和11.3 Hz, 1 H), 6.66(br d, $J=9$ Hz, 1 H), 7.00(dt, $J=8.3$ 和1.9 Hz, 1 H), 7.08 - 7.15(m, 2 H), 7.31(dd, $J=7.8$ 和6 Hz, 1 H)。 $[\alpha]^{25}_D = 145^\circ$, $c = 1$, 甲醇。

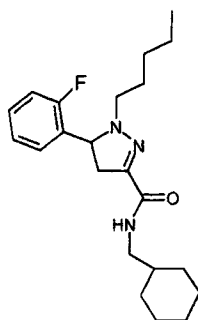
化合物55



化合物55

N-[1-(4-氟苯基)-1-甲基-乙基]-1-(4,4,4-三氟丁基)-5-苯基-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.74(s, 3 H), 1.75(s, 3 H), 1.78-1.88(m, 1 H), 1.89 - 2.06(m, 2 H), 2.14 - 2.26(m, 1 H), 2.80(dd, $J=17.4$ 和 14.4 Hz, 1 H), 2.85 - 2.93(m, 1 H), 2.98 - 3.06(m, 1 H), 3.35(dd, $J=17.4$ 和 10.8 Hz, 1 H), 4.32(dd, $J=14.6$ 和 11 Hz, 1 H), 6.93(br s, 1 H), 7.02(t, $J=8.7$ Hz, 2 H), 7.29 - 7.38(m, 5 H), 7.38 - 7.44(m, 2 H)。
化合物56



化合物56

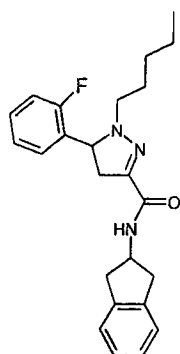
10

N-環己基甲基-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86(t, $J = 7$, 3 H), 0.91 - 1.03(m, 2 H), 1.10 - 1.34(m, 7 H), 1.47 - 1.70(m, 4 H), 1.70 - 1.81(m, 4 H), 2.80(dd, $J=17.1$ 和 13.8 Hz, 1 H), 2.88 - 3.01(m, 2 H), 3.12 - 3.25(m, 2 H), 3.48(dd, $J=17.1$ 和 11.4 Hz, 1 H), 4.73(dd, $J=13.8$ 和 11.4 Hz, 1 H), 6.67(br t, $J \sim 6.5$ Hz, 1 H), 7.05(dd, $J=10.1$ 和 8.6 Hz, 1 H), 7.15(t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.24 - 7.31(m, 1 H), 7.48(dt, $J=7.5$ 和 ~ 2 Hz, 1 H)。

20

化合物 57

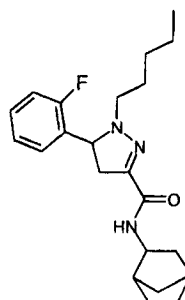


化合物 57

N-(2-(2-氟滿-2-基)-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.81 - 0.86(m, 3 H), 1.13-1.31(m, 4 H) 1.51 - 1.64(m, 2 H), 2.81(dd, $J=17.4$ 和 13.8 Hz, 1 H), 2.86 - 2.97(m, 4 H), 3.32-3.41(m, 2 H), 3.49(dd, $J=17.1$ 和 11.4 Hz, 1 H), 4.74(dd, $J=13.7$ 和 11.6 Hz, 1 H), 4.78-4.87(m, 1 H), 6.78(br d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.01-7.08(m, 1 H) 7.12 - 7.17(m, 1 H), 7.17 - 7.22(m, 2 H), 7.22 - 7.31(m, 3 H), 7.42-7.49(m, 1 H)。
- 10

化合物 58



化合物 58

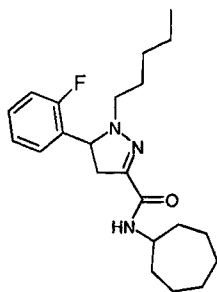
2-內型異構體

- N-(內型-二環[2.2.1]庚-2-基)-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(非對映異構體混合物)
- 15

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.81 - 0.89(m, 4 H), 1.20

- 1.38(m, 6 H), 1.43 - 1.52(m, 2 H), 1.53 - 1.70(m, 4 H),
2.06-2.17(m, 1 H), 2.24(br t, $J=4.5$ Hz, 1 H), 2.49(br t,
 $J=4.3$ Hz, 1 H), 2.79(dd, $J=17.3$ 和 13.7 Hz, 1 H), 2.89 -
3.03(m, 2 H), 3.48(dd, $J=17.4$ 和 11.4 Hz, 1 H), 4.13 -
5 4.23(m, 1 H), 4.70 - 4.78(m, 1 H), 6.63 - 6.69(m, 1 H),
7.02-7.08(m, 1 H), 7.13 - 7.18(m, 1 H), 7.24 - 7.31(m, 1 H),
7.45 - 7.52(m, 1 H)。

化合物59

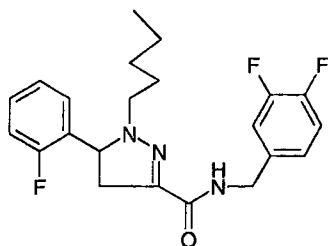


化合物59

10 N-(環庚基)-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氫-(1H)-吡
啶-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86(t, $J=7$ Hz, 3 H),
1.20 - 1.32(m, 4 H), 1.46 - 1.71(m, 11 H), 1.92 - 2.03(m,
2 H), 2.74 - 2.84(m, 2 H), 2.90 - 2.98(m, 2 H), 3.47(dd,
15 $J=17.1$ 和 11.4 Hz, 1 H), 3.96 - 4.07(m, 1 H), 4.72(dd, $J=13.8$
和 11.1 Hz, 1 H), 6.56(br d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.01-7.08(m,
1 H), 7.12 - 7.18(m, 1 H), 7.24 - 7.31(m, 1 H), 7.46-7.51(m,
1 H)。

化合物60

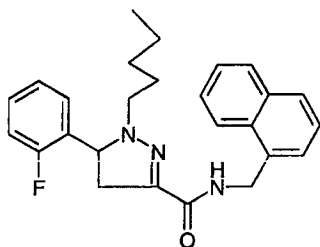


化合物60

N-[3,4-二氟苄基]-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氢
-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),
5 1.17 - 1.33(m, 4 H), 1.54 - 1.70(m, 2 H), 2.84(dd, $J=17.3$
和 13.7 Hz, 1 H), 2.88 - 3.02(m, 2 H), 3.50(dd, $J=17.3$ 和
11.6 Hz, 1 H), 4.43-4.54(m, 2 H), 4.79(dd, $J=13.8$ 和 11.7
Hz, 1 H), 6.96(br t, $J=6.3$ Hz, 1 H), 7.02 - 7.20(m, 5 H),
7.25 - 7.32(m, 1 H), 7.47(dt, $J=7.5$ 和 1.8 Hz, 1 H)。

10 化合物61



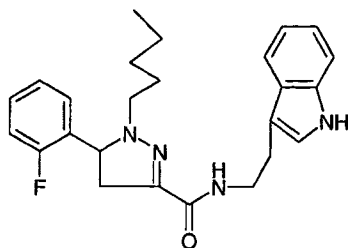
化合物61

N-[萘-1-基甲基]-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氢
-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.80(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),
15 1.21(m, 4 H), 1.49 - 1.61(m, 2 H), 2.79 - 2.97(m, 3 H),
3.53(dd, $J=17.1$ 和 11.4 Hz, 1 H), 4.71-4.80(m, 1 H),
4.95-5.06(m, 2 H), 6.84-6.90(m, 1 H)m 7.02-7.08(m, 1 H),
7.15(t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.24 - 7.31(m, 1 H), 7.42 - 7.61(m,

5 H), 7.83(d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.90(d, $J=8.1$ Hz, 1 H),
8.10(d, $J=8.1$ Hz, 1 H)。

化合物62

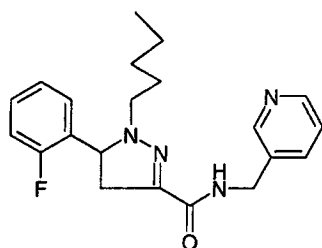


化合物62

5 N-[2-(吲哚-3-基)乙基]-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二
氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),
1.17 - 1.32(m, 4 H), 1.52-1.64(m, 2 H), 2.81(dd, $J=17.3$
和 13.7 Hz, 1 H), 2.86 - 2.98(m, 2 H), 3.04(t, $J=6.9$ Hz,
10 2 H), 3.48(dd, $J=17.1$ 和 11.4 Hz, 1 H), 3.68(q, $J=6.6$ Hz,
2 H), 4.68-4.78(m, 1 H), 6.77(br t, $J=6.2$ Hz, 1 H), 7.01
- 7.10(m, 2 H), 7.14(q, $J=7.1$ Hz, 2 H), 7.21(t, $J=7.5$ Hz,
1 H), 7.24 - 7.31(m, 1 H), 7.38(d, $J=8.1$ Hz, 1 H),
7.43-7.49(m, 1 H), 7.65(d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.06(br s, 1 H)。

15 化合物63

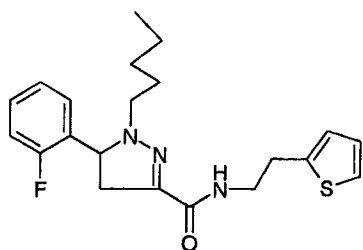


化合物63

N-[(吡啶-3-基)甲基]-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二
氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.81 - 0.89(m, 3 H), 1.15 - 1.33(m, 4 H), 1.53 - 1.69(m, 2 H), 2.84(dd, $J=17.3$ 和13.7 Hz, 1 H), 2.89 - 3.02(m, 2 H), 3.50(dd, $J=17.3$ 和11.6 Hz, 1 H), 4.51-4.60(m, 2 H) 4.79(dd, $J=13.8$ 和11.4 Hz, 1 H), 5 6.98(br t, $J=6.5$ Hz, 1 H), 7.03-7.09(m, 1 H), 7.16(t, $J=7$ Hz, 1 H), 7.24 - 7.34(m, 2 H), 7.46(dt, $J=7.5$ 和2 Hz, 1 H), 7.69(br d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.54(br d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 8.58-8.62(m, 1 H)。

化合物64



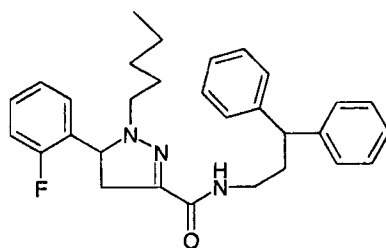
化合物64

10

N-[2-(噻吩-2-基)乙基]-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84 - 0.90(m, 3 H), 1.18 - 1.34(m, 4 H), 1.56 - 1.67(m, 2 H), 2.80(dd, $J=17.1$ 和13.8 Hz, 1 H), 2.86 - 3.01(m, 2 H), 3.10(t, $J=6.9$ Hz, 2 H), 15 3.48(dd, $J=17.1$ 和11.4 Hz, 1 H), 3.62(q, $J=6.6$ Hz, 2 H), 4.75(dd, $J=13.8$ 和11.4 Hz, 1 H), 6.79(br t, $J=6.3$ Hz, 1 H), 6.88(dd, $J=3.2$ 和1 Hz, 1 H), 6.96(dd, $J=5.1$ 和3.3 Hz, 1 H), 7.02 - 7.09(m, 1 H), 7.13 - 7.19(m, 2 H), 7.24 - 7.31(m, 20 1 H), 7.44 - 7.50(m, 1 H)。

化合物65

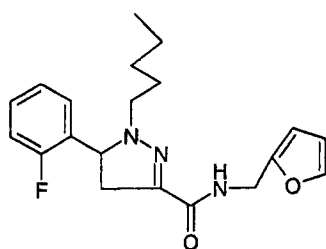


化合物 65

N-[3,3-二苯丙基]-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氢
-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.87(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),
5 1.20 - 1.34(m, 4 H), 1.55-1.69(m, 2 H), 2.31 - 2.39(m, 2 H),
2.77(dd, $J=17.4$ 和13.8 Hz, 1 H), 2.85 - 2.99(m, 2 H),
3.31(q, $J=8$ Hz, 2 H), 3.45(dd, $J=17.1$ 和11.4 Hz, 1 H),
4.00(t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 4.72(dd, $J=14$ 和11.23 Hz, 1 H),
6.59(br t, $J=6.6$ Hz, 1 H), 7.01-7.09(m, 1 H), 7.13 - 7.20(m,
10 3 H), 7.24 - 7.31(m, 9 H), 7.47(dt, $J=7.5$ 和2 Hz, 1 H)。

化合物 66



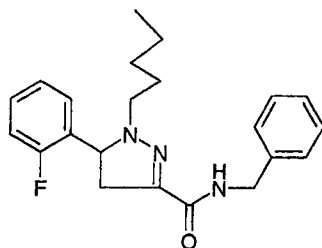
化合物 66

N-[(呋喃-2-基)甲基]-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二
氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82 - 0.90(m, 3 H), 1.17
- 1.35(m, 4 H), 1.54 - 1.69(m, 2 H), 2.82(dd, $J=17.3$ 和13.7
Hz, 1 H), 2.87 - 3.01(m, 2 H), 3.49(dd, $J=17.3$ 和11.6 Hz,
1 H), 4.48-4.60(m, 2 H), 4.76(dd, $J=13.7$ 和11.6 Hz, 1 H),

6.26-6.37(m, 2 H), 6.90(br t, $J=6$ Hz, 1 H), 7.02 - 7.09(m, 1 H), 7.12-7.18(m, 1 H), 7.24 - 7.32(m, 1 H), 7.36 - 7.40(m, 1 H), 7.46(dt, $J=8.2$ 和 2 Hz, 1 H)。

化合物67



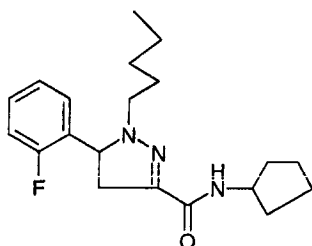
化合物67

5

N-苯基-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84(t, $J=6.9$ Hz, 3 H), 1.17 - 1.32(m, 4 H), 1.54 - 1.66(m, 2 H), 2.84(dd, $J=17.1$ 和 13.8 Hz, 1 H), 2.86 - 3.00(m, 2 H), 3.51(dd, $J=17.4$ 和 11.4 Hz, 1 H), 4.50-4.58(m, 2 H), 4.76(dd, $J=13.8$ 和 11.4 Hz, 1 H), 6.92(br t, $J=6$ Hz, 1 H), 7.02-7.09(m, 1 H), 7.16(dt, $J=7.5$ 和 1.2 Hz, 1 H), 7.25 - 7.32(m, 3 H), 7.33 - 7.39(m, 3 H), 7.47(dt, $J=7.1$ 和 1.3 Hz, 1 H)。

15 化合物68

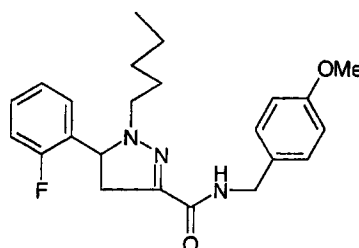


化合物68

N-環戊基-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),
 1.18 - 1.35(m, 4 H), 1.41 - 1.53(m, 2 H), 1.55 - 1.80(m,
 6 H), 1.97 - 2.10(m, 2 H), 2.79(dd, $J=17.4$ 和 13.8 Hz, 1 H),
 2.87 - 3.01(m, 2 H), 3.48(dd, $J=17.4$ 和 11.4 Hz, 1 H), 4.27(六
 5 重峰, $J=7.1$ Hz, 1 H), 4.72(dd, $J=14$ 和 11.3 Hz, 1 H), 6.54(br
 d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.05(dd, $J=11$ 和 7.7 Hz, 1 H), 7.15(t,
 $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.24 - 7.32(m, 1 H), 7.48(dt, $J=7.4$ 和 1.6
 Hz, 1 H)。

化合物 69



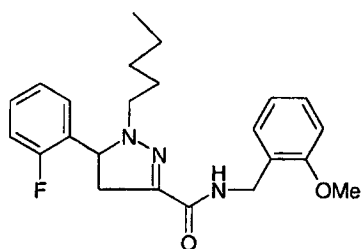
化合物 69

10

N-(4-甲氧苄基)-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氢
 -(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),
 1.17-1.32(m, 4 H), 1.54 - 1.67(m, 2 H), 2.82(dd, $J=17.4$
 15 和 13.8 Hz, 1 H), 2.87 - 2.99(m, 2 H), 3.50(dd, $J=17.1$ 和
 11.4 Hz, 1 H), 3.81(s, 3 H), 4.46-4.49(m, 2 H), 4.75(dd,
 $J=14.1$ 和 11.4 Hz, 1 H), 6.82 - 6.91(m, 3 H), 7.05(dd, $J=11$
 和 7.7 Hz, 1 H), 7.15(t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.24 - 7.31(m, 3
 H), 7.47(dt, $J=7.5$ 和 1.8 Hz, 1 H)。

20 化合物 70

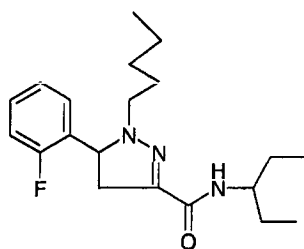


化合物70

N-(2-甲氧苄基)-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氢
-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),
5 1.18 - 1.33(m, 4 H), 1.56 - 1.67(m, 2 H), 2.80(dd, $J=17.1$
和 13.8 Hz, 1 H), 2.86 - 2.99(m, 2 H), 3.49(dd, $J=17.1$ 和
11.4 Hz, 1 H), 3.88(s, 3 H), 4.52-4.56(m, 2 H), 4.73(dd,
 $J=14$ 和 11.3 Hz, 1 H), 6.87 - 6.96(m, 2 H), 7.05(dd, $J=9.8$
和 8.9 Hz, 1 H), 7.08 - 7.18(m, 2 H), 7.23 - 7.34(m, 3 H),
10 7.47(dt, $J=7.6$ 和 2 Hz, 1 H)。

化合物71



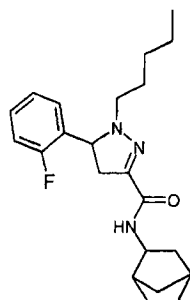
化合物71

N-[(1-乙基)丙基]-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氢
-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82 - 0.89(m, 3 H),
15 0.90-0.98(m, 6 H), 1.19 - 1.34(m, 4 H), 1.39 - 1.53(m, 2 H),
1.54 - 1.70(m, 4 H), 2.81(dd, $J=17.1$ 和 13.8 Hz, 1 H), 2.89
- 3.03(m, 2 H), 3.49(dd, $J=17.3$ 和 11.23 Hz, 1 H), 3.79 -

3.91(m, 1 H), 4.75(dd, $J=13.8$ 和 11.4 Hz, 1 H), 6.38(br d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 7.01 - 7.09(m, 1 H), 7.16(t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.24 - 7.32(m, 1 H), 7.49(dt, $J=7.5$ 和 1.8 Hz, 1 H)。

化合物72



化合物72

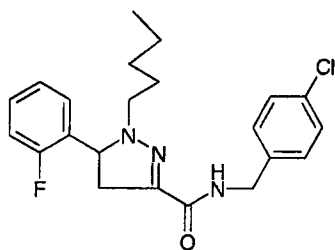
2-外型異構體

5

N-(外型-二環[2.2.1]庚-2-基)-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(非對映異構體混合物)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86(t, $J=6.9$ Hz, 3 H), 1.11 - 1.19(m, 1 H), 1.19 - 1.33(m, 7 H), 1.38 - 1.69(m, 5 H), 1.79 - 1.87(m, 1 H), 2.26 - 2.33(m, 2 H), 2.79(dd, $J=17.4$ 和 13.8 Hz, 1 H), 2.88 - 3.01(m, 2 H), 3.47(dd, $J=17.4$ 和 11.4 Hz, 1 H), 3.79(dt, $J=7.7$ 和 3.4 Hz, 1 H), 4.68-4.77(m, 1 H), 6.48(br d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.05(dd, $J=9.8$ 和 8.6 Hz, 1 H), 7.12 - 7.18(m, 1 H), 7.24 - 7.31(m, 1 H), 7.44 - 7.51(m, 1 H)。

化合物73

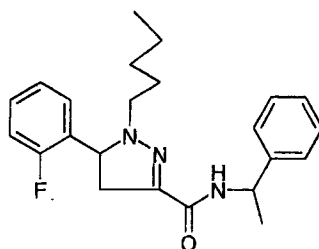


化合物73

N-(4-氯苄基)-1-(正戊基)-5-(2-氟苄基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84(t, $J=6.9$ Hz, 3 H), 1.16 - 1.32(m, 4 H), 1.52 - 1.67(m, 2 H), 2.83(dd, $J=17.3$ 和 13.7 Hz, 1 H), 2.88 - 3.01(m, 2 H), 3.50(dd, $J=17.4$ 和 11.4 Hz, 1 H), 4.46-4.55(m, 2 H), 4.78(dd, $J=13.8$ 和 11.4 Hz, 1 H), 6.95(br t, $J=6.3$ Hz, 1 H), 7.02-7.09(m, 1 H), 7.12 - 7.19(m, 1 H), 7.24 - 7.34(m, 5 H), 7.46(tt, $J=7.5$ 和 2 Hz, 1 H)。

10 化合物74

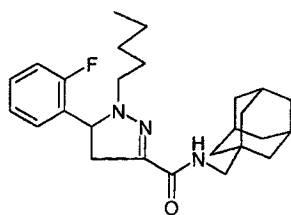


化合物74

N-(1-苄基-乙基)-1-(正戊基)-5-(2-氟苄基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(1:1非對映異構體混合物)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.80-0.90(m, 3 H), 1.17 - 1.33(m, 4 H), 1.53 - 1.70(m, 5 H), 2.73 - 2.87(m, 1 H), 2.88 - 3.02(m, 2 H), 3.42-3.54(m, 1 H), 4.69 - 4.80(m, 1 H), 5.20(五重峰, $J=7.3$ Hz, 1 H), 6.85(br d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.01 - 7.08(m, 1 H), 7.11 - 7.19(m, 1 H), 7.23 - 7.31(m, 2 H), 7.32 - 7.41(m, 4 H), 7.43 - 7.51(m, 1 H)。

20 化合物75

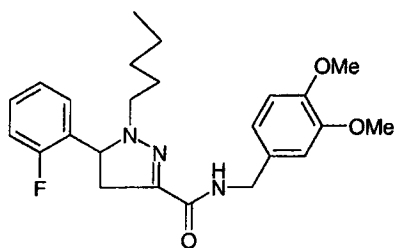


化合物 75

N-(金剛烷基甲基)-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氫
-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84 - 0.89(m, 3 H), 1.21
5 - 1.35(m, 4 H), 1.51 - 1.57(m, 6 H), 1.57 - 1.77(m, 6 H),
2.00(br s, 3 H), 2.81(dd, $J=17.4$ 和 13.8 Hz, 1 H), 2.90 -
3.10(m, 4 H), 3.49(dd, $J=17.1$ 和 11.4 Hz, 1 H), 4.75(dd,
 $J=14$ 和 11.23 Hz, 1 H), 6.69(t, $J=6.8$ Hz, 1 H), 7.02 -
7.08(m, 1 H), 7.16(br t, $J \sim 8$, 1 H), 7.24 - 7.31(m, 1
10 H), 7.49(dt, $J=7.4$ 和 2 Hz, 1 H)。

化合物 76



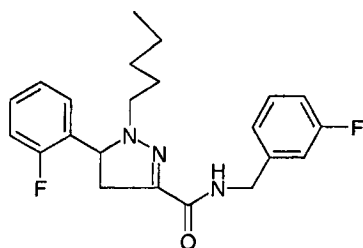
化合物 76

N-(3,4-二甲氧苄基)-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氫
-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),
15 1.15 - 1.32(m, 4 H), 1.54-1.66(m, 2 H), 2.83(dd, $J=17.1$
和 13.8 Hz, 1 H), 2.86 - 3.00(m, 2 H), 3.51(dd, $J=17.3$ 和
 11.6 Hz, 1 H), 3.88(s, 3 H), 3.89(s, 3 H), 4.43-4.52(m,
2 H), 4.76(dd, $J=14$ 和 11.6 Hz, 1 H), 6.82 - 6.92(m, 4 H),

7.03-7.09(m , 1 H) , 7.16(t , $J=7.2$ Hz , 1 H) , 7.25 - 7.32(m , 1 H) , 7.47(dt , $J=7.5$ 和2 Hz , 1 H) 。

化合物77

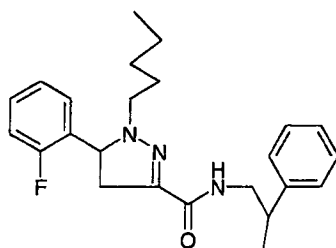


化合物77

5 N-(3-氟苄基)-1-(正戊基)-5-(2-氟苄基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82 - 0.88(m, 3 H) , 1.17 - 1.33(m, 4 H) , 1.53 - 1.71(m, 2 H) , 2.84(dd, $J=17.3$ 和13.7 Hz, 1 H) , 2.90 - 3.03(m, 2 H) , 3.51(dd, $J=17.3$ 和11.6 Hz, 1 H) , 4.48-4.58(m, 2 H) , 4.79(dd, $J=13.8$ 和11.4 Hz, 1 H) , 6.93-7.02(m, 2 H) , 7.02 - 7.13(m, 3 H) , 7.16(t, $J=7.5$ Hz, 1 H) , 7.25 - 7.35(m, 2 H) , 7.47(dt, $J=7.5$ 和2 Hz, 1 H) 。

化合物78



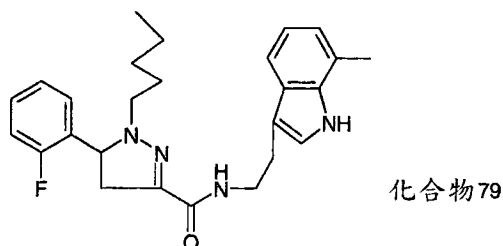
化合物78

15 N-(2-苄基-丙基)-1-(正戊基)-5-(2-氟苄基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(1 : 1非對映異構體混合物)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86(t, $J=7$ Hz, 3 H) , 1.17 - 1.30(m, 4 H) , 1.32(d, $J=6.9$ Hz, 3 H) , 1.52 - 1.63(m ,

2 H), 2.72 - 3.06(m, 4 H), 3.34 - 3.51(m, 2 H), 3.58 - 3.67(m, 1 H), 4.65-4.76(m, 1 H), 6.57(br t, $J=6.3$ Hz, 1 H), 7.04(dd, $J=9.8$ 和 8.9 Hz, 1 H), 7.11 - 7.17(m, 1 H), 7.21 - 7.30(m, 4 H), 7.30 - 7.36(m, 2 H), 7.42 - 7.49(m, 1 H)。

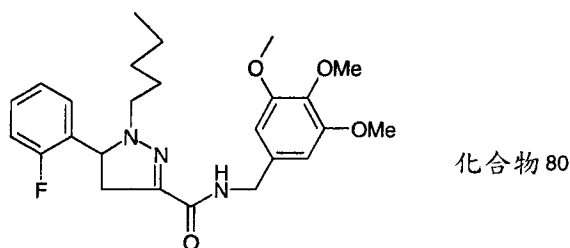
5 化合物79



N-[2-(7-甲基-吲哚-3-基)乙基]-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),
 10 1.18 - 1.31(m, 4 H), 1.53 - 1.65(m, 2 H), 2.49(s, 3 H),
 2.80(dd, $J=17.1$ 和 13.8 Hz, 1 H), 2.83 - 2.97(m, 2 H), 3.03(t,
 $J=7.1$ Hz, 2 H), 3.48(dd, $J=17.1$ 和 11.4 Hz, 1 H), 3.68(q,
 $J=6.9$ Hz, 2 H), 4.72(dd, $J=13.8$ 和 11.4 Hz, 1 H), 6.78(t,
 $J=6.2$ Hz, 1 H), 6.99 - 7.09(m, 4 H), 7.15(t, $J=7.5$ Hz, 1
 15 H), 7.24 - 7.31(m, 1 H), 7.46(dt, $J=7.5$ 和 2 Hz, 1 H), 7.50(d,
 $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.10(br s, 1 H)。

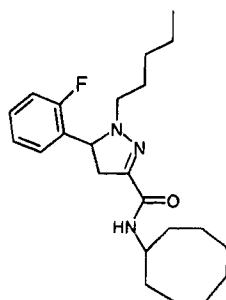
化合物80



N-(3,4,5-三甲氧苄基)-1-(正戊基)-5-(2-氟苄基)-4,5-二
氮-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),
1.18 - 1.31(m, 4 H), 1.55 - 1.66(m, 2 H), 2.84(dd, $J=17.3$
5 和 13.7 Hz, 1 H), 2.89 - 3.01(m, 2 H), 3.52(dd, $J=17.3$ 和
11.6 Hz, 1 H), 3.84(s, 3 H), 3.87(s, 6 H), 4.42-4.52(m,
2 H), 4.78(dd, $J=13.8$ 和 11.4 Hz, 1 H), 6.57(s, 2 H), 6.91(br
t, $J=6.2$ Hz, 1 H), 7.06(dd, $J=9.6$ 和 8.7 Hz, 1 H), 7.16(t,
 $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.25 - 7.32(m, 1 H), 7.44-7.50(m, 1 H)。

10 化合物 81

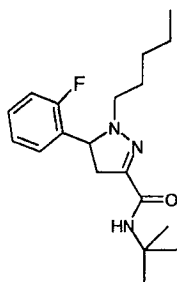


化合物 81

N-(环辛基)-1-(正戊基)-5-(2-氟苄基)-4,5-二氮-(1H)-吡
唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86(t, $J=6.92$ Hz, 3 H),
15 1.18 - 1.34(m, 4 H), 1.50 - 1.75(m, 14 H), 1.82 - 1.95(m,
2 H), 2.79(dd, $J=17.4$ 和 13.8 Hz, 1 H), 2.87-3.02(m, 2 H),
3.47(dd, $J=17.3$ 和 11.3 Hz, 1 H), 4.01 - 4.11(m, 1 H),
4.72(dd, $J=14$ 和 11.3 Hz, 1 H), 6.57(br d, $J=8.4$ Hz, 1 H),
7.01-7.09(m, 1 H), 7.12 - 7.18(m, 1 H), 7.24 - 7.31(m, 1 H),
20 7.45 - 7.51(m, 1 H)。

化合物82

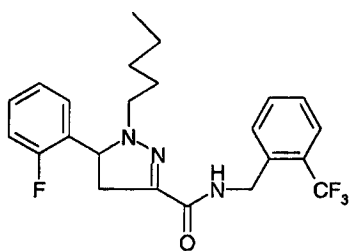


化合物82

N-(叔丁基)-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86(t, $J=7.2$ Hz, 3 H),
 1.20 - 1.33(m, 4 H), 1.42(s, 9 H), 1.56 - 1.68(m, 2 H),
 2.77(dd, $J=17.1$ 和 13.8 Hz, 1 H), 2.92(br t, $J=7.1$ Hz, 2 H),
 3.45(dd, $J=17.3$ 和 11.3 Hz, 1 H), 4.70(dd, $J=14$ 和 11.3 Hz,
 1 H), 6.50(br s, 1 H), 7.01-7.08(m, 1 H), 7.12-7.18(m, 1
 10 H), 7.24-7.31(m, 1 H), 7.48(dt, $J=7.5$ 和 1.8 Hz, 1 H)。

化合物83



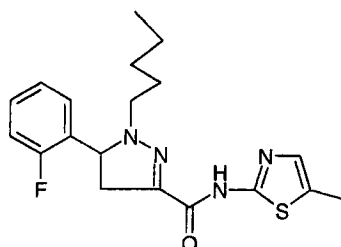
化合物83

N-(2-(三氟甲基)苄基)-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二
 氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),
 1.17 - 1.33(m, 4 H), 1.54 - 1.70(m, 2 H), 2.83(dd, $J=17.1$
 和 13.8 Hz, 1 H), 2.88 - 3.02(m, 2 H), 3.50(dd, $J=17.3$ 和
 11.6 Hz, 1 H), 4.67-4.82(m, 3 H), 6.99(br t, $J=6.6$ Hz, 1

H), 7.02-7.09(m, 1 H), 7.15(t, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.25 - 7.31(m, 1 H), 7.38(t, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.46(dt, $J=7.5$ 和 1.8 Hz, 1 H), 7.54(t, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.60 - 7.68(m, 2 H)。

化合物84



化合物84

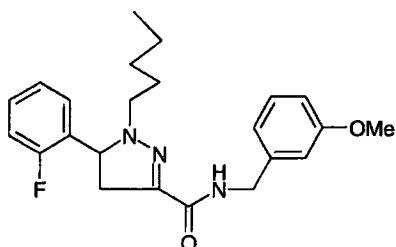
5

N-(5-甲基-噻唑-2-基)-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85 - 0.89(m, 3 H), 1.19 - 1.34(m, 4 H), 1.59 - 1.69(m, 2 H), 2.40(s, 3 H), 2.93(dd, $J=17$ 和 13.1 Hz, 1 H), 2.97 - 3.14(m, 2 H), 3.56(dd, $J=17.1$ 和 12.3 Hz, 1 H), 4.96(t, $J=12.6$ Hz, 1 H), 7.05 - 7.12(m, 2 H), 7.18(t, $J=7.4$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.34(m, 1 H), 7.43(dt, $J=7.5$ 和 1.8 Hz, 1 H), 10.02(br s, 1 H)。

10

化合物85



化合物85

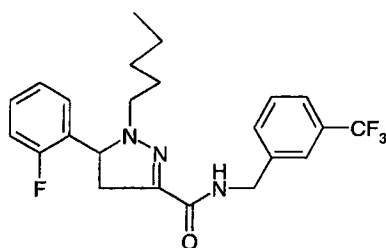
15

N-(3-甲氧苄基)-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),

1.17 - 1.32(m, 4 H), 1.54 - 1.68(m, 2 H), 2.83(dd, $J=17.1$ 和13.8 Hz, 1 H), 2.88 - 3.00(m, 2 H), 3.51(dd, $J=17.3$ 和11.6 Hz, 1 H), 3.81(s, 3 H), 4.48-4.57(m, 2 H), 4.76(dd, $J=13.8$ 和11.4 Hz, 1 H), 6.81-6.85(m, 1 H), 6.87 - 6.95(m, 3 H), 7.02-7.09(m, 1 H), 7.16(t, $J=6.9$ Hz, 1 H), 7.24 - 7.31(m, 2 H), 7.47(dt, $J=7.5$ 和1.8 Hz, 1 H)。

化合物86

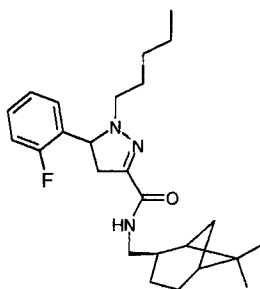


化合物 86

N-[3-(三氟甲基)苄基]-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二
10 氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.80 - 0.88(m, 3 H), 1.16 - 1.33(m, 4 H), 1.53 - 1.69(m, 2 H), 2.85(dd, $J=17.3$ 和13.7 Hz, 1 H), 2.90 - 3.03(m, 2 H), 3.51(dd, $J=17.1$ 和11.7 Hz, 1 H), 4.56-4.64(m, 2 H), 4.81(dd, $J=13.8$ 和11.7 Hz, 1 H), 7.02 - 7.10(m, 2 H), 7.16(t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.25 - 7.33(m, 1 H), 7.43 - 7.50(m, 2 H), 7.52 - 7.57(m, 2 H), 7.58(br s, 1 H)。

化合物87

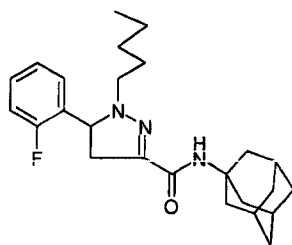


化合物 87

N-[(1R,2S,5R)-內式-6,6-二甲基二環[3.1.1]庚-2-甲基]-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺
(非對映異構體混合物)(來自(-)-順時-myrtanylamine(CAS 38235-68-6))

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84 - 0.93(m, 4 H),
1.06(s, 3 H), 1.21(d, $J=2.4$ Hz, 3 H), 1.22 - 1.34(m, 4 H),
1.48 - 1.69(m, 3 H), 1.82 - 2.03(m, 5 H), 2.22-2.32(m, 1 H),
2.34 - 2.42(m, 1 H), 2.75-2.85(m, 1 H), 2.88 - 3.01(m, 2 H),
3.28 - 3.41(m, 2 H), 3.43-3.53(m, 1 H), 4.74(dd, $J=13.8$
10 和 11.4 Hz, 1 H), 6.64(br t, $J=6.3$ Hz, 1 H), 7.02-7.08(m,
1 H), 7.15(t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.24 - 7.31(m, 1 H),
7.45-7.51(m, 1 H)。

化合物 88

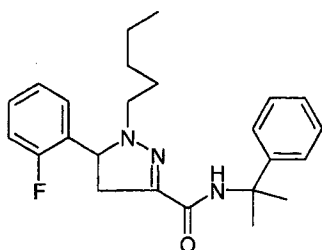


化合物 88

- 15 N-(金剛烷-1-基)-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氫
-(1H)-吡唑-3-甲醯胺
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86(t, $J=7.1$ Hz, 3 H),
1.18 - 1.35(m, 4 H), 1.52 - 1.75(m, 8 H), 2.05 - 2.13(m,
9 H), 2.75(dd, $J=17.3$ 和 14 Hz, 1 H), 2.92(t, $J=7.4$ Hz, 2
20 H), 3.44(dd, $J=17.3$ 和 11.3 Hz, 1 H), 4.69(dd, $J=14$ 和 11.3
Hz, 1 H), 6.39(br s, 1 H), 7.01-7.08(m, 1 H), 7.15(t, $J=7.4$

Hz, 1 H), 7.23 - 7.31(m, 1 H), 7.45-7.51(m, 1 H)。

化合物89

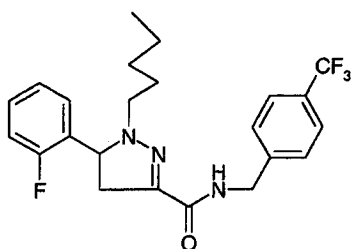


化合物89

N-[1-苯基-1-甲基-乙基]-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-
5 二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),
1.19-1.35(m, 4 H), 1.55 - 1.70(m, 2 H), 1.76(s, 3 H), 1.77(s,
3 H), 2.76(dd, $J=17.5$ 和13.8 Hz, 1 H), 2.91 - 2.99(m, 2 H),
3.42(dd, $J=17.3$ 和11.3 Hz, 1 H), 4.72(dd, $J=14$ 和11.3 Hz,
10 1 H), 6.96(br s, 1 H), 7.01-7.07(m, 1 H), 7.15(t, $J=7.4$ Hz,
1 H), 7.20 - 7.30(m, 2 H), 7.34(t, $J=7.7$ Hz, 2 H), 7.42 -
7.52(m, 3 H)。

化合物90



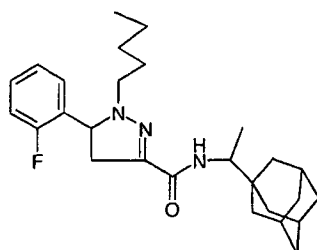
化合物90

15 N-[4-(三氟甲基)苄基]-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二
氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(t, $J=6.9$ Hz, 3 H),
1.15 - 1.34(m, 4 H), 1.53 - 1.69(m, 2 H), 2.85(dd, $J=17.3$

和 13.7 Hz, 1 H), 2.90 - 3.03(m, 2 H), 3.51(dd, $J=17.3$ 和 11.6 Hz, 1 H), 4.54-4.64(m, 2 H), 4.79(dd, $J=13.8$ 和 11.4 Hz, 1 H), 6.98 - 7.10(m, 2 H), 7.16(t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.24 - 7.33(m, 1 H), 7.43 - 7.50(m, 3 H), 7.60(d, $J=8.1$ Hz, 2 H)。

化合物91

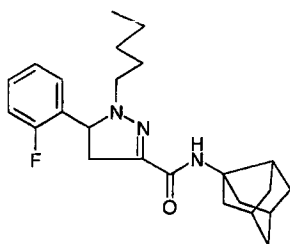


化合物91

N-[1-(金剛烷-1-基)-乙基]-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(非對映異構體混合物)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.83 - 0.90(m, 3 H), 1.06 - 1.13(m, 3 H), 1.20 - 1.36(m, 4 H), 1.49 - 1.77(m, 14 H), 1.98 - 2.04(m, 3 H), 2.81(dd, $J=17.3$ 和 14 Hz, 1 H), 2.89 - 3.03(m, 2 H), 3.49(dd, $J=17.1$ 和 11.1 Hz, 1 H), 3.72 - 3.82(m, 1 H), 4.68 - 4.79(m, 1 H), 6.51(br d, $J=10.2$ Hz, 1 H), 7.01-7.09(m, 1 H), 7.12 - 7.19(m, 1 H), 7.24 - 7.31(m, 1 H), 7.46 - 7.55(m, 1 H)。

化合物92

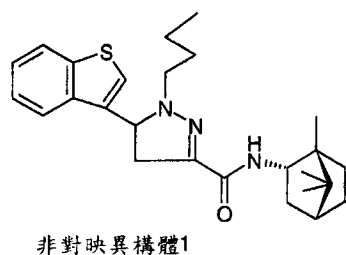


化合物92

N-(去甲金剛烷-1-基)-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二
 氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.83 - 0.90(m, 3 H), 1.17
 - 1.35(m, 4 H), 1.51 - 1.71(m, 6 H), 1.91 - 1.98(m, 2 H),
 5 2.01 - 2.10(m, 2 H), 2.10 - 2.19(m, 2 H), 2.29(br s, 2 H),
 2.50(br t, $J=6.8$ Hz, 1 H), 2.79(dd, $J=17.4$ 和 13.8 Hz, 1 H),
 2.93(t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 3.46(dd, $J=17.3$ 和 11.3 Hz, 1 H),
 4.72(dd, $J=14$ 和 11.3 Hz, 1 H), 6.79(br s, 1 H), 7.05(ddd,
 $J=10.2$, 8.1和 1.2 Hz, 1 H), 7.15(br t, $J=6.9$ Hz, 1 H),
 10 7.24 - 7.32(m, 1 H), 7.48(dt, $J=7.5$ 和 2.1 Hz, 1 H)。

化合物93



化合物 93

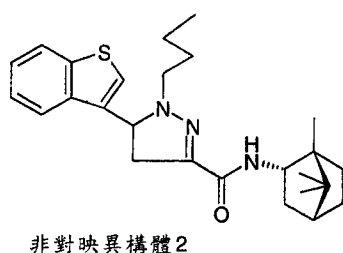
N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-
 基]-1-(正丁基)-5-(苯並噻吩-3-基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲
 15 醯胺(非對映異構體1)

化合物93和94經由Sepacore柱(40x150 mm)層析純化由
 相應的非對映異構體混合物獲得。洗脫劑：石油醚(40-60)/
 二乙醚= 90/10(v/v)=>石油醚(40-60)/二乙醚 = 80/20(v/v)。
 化合物93：第一種(最快的)洗脫的非對映異構體：化合物
 20 94：第二種(最慢的)洗脫的非對映異構體。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82-1.02,(m, 13 H),

1.20 - 1.49(m, 4 H), 1.59 - 1.67(m, 3 H), 1.70(t, $J=4.5$ Hz, 1 H), 1.75 - 1.87(m, 1 H), 2.38(m, 1 H), 2.91 - 3.11(m, 3 H), 3.51(dd, $J=17.4$ 和 11.4 Hz, 1 H), 4.38-4.48(m, 1 H), 4.80(dd, $J=14.4$ 和 11.4 Hz, 1 H), 6.71(br d, $J=9.3$ Hz, 1 H),
 5 7.37(dd, $J=6.2$ 和 3.2 Hz, 2 H), 7.40(s, 1 H), 7.75 - 7.81(m, 1 H), 7.86 - 7.91(m, 1 H)。

化合物94

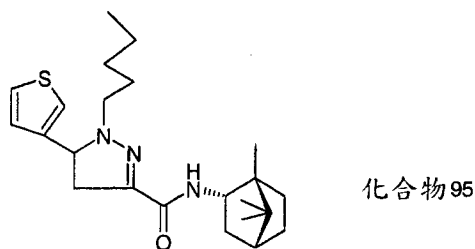


化合物94

N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基]-1-(正丁基)-5-(苯並噻吩-3-基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲
 10 基]-1-(正丁基)-5-(苯並噻吩-3-基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲
 醯胺(非對映異構體2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82-1.03(m, 13 H), 1.20 - 1.51(m, 4 H), 1.62 - 1.68(m, 3 H), 1.70(t, $J=4.4$ Hz, 1 H), 1.76 - 1.88(m, 1 H), 2.34 - 2.47(m, 1 H), 2.90 - 3.11(m, 3 H), 3.50(dd, $J=17.3$ 和 11.3 Hz, 1 H), 4.27-4.37(m, 1 H), 4.78(dd, $J=14.4$ 和 11.4 Hz, 1 H), 6.71(br d, $J=9$ Hz, 1 H),
 15 7.35 - 7.45(m, 3 H), 7.77 - 7.83(m, 1 H), 7.86 - 7.92(m, 1 H)。

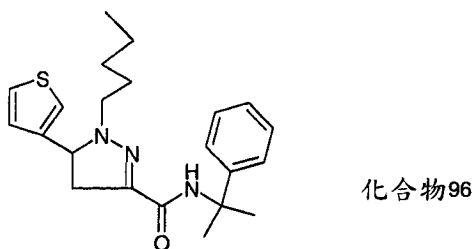
化合物95



N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基]-1-(正戊基)-5-(噻吩-3-基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺
(非對映異構體混合物)

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.83 - 0.93(m, 10 H),
0.97(s, 3 H), 1.20 - 1.34(m, 5 H), 1.36 - 1.46(m, 1 H),
1.54 - 1.65(m, 3 H), 1.69(t, $J=4.5$ Hz, 1 H), 1.73-1.86(m,
1 H), 2.32 - 2.42(m, 1 H), 2.80 - 2.90(m, 1 H), 2.90 -
3.04(m, 2 H), 3.31 - 3.41(m, 1 H), 4.26 - 4.34(m, 1 H),
10 4.46 - 4.56(m, 1 H), 6.66(br d, $J=9$ Hz, 1 H), 7.08 - 7.13(m,
1 H), 7.18-7.22(m, 1 H), 7.31 - 7.35(m, 1 H)。

化合物96

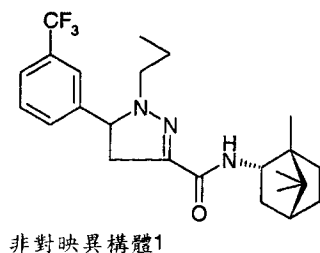


15 N-(1-苯基-1-甲基-乙基)-1-(正戊基)-5-(噻吩-3-基)-4,5-
二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.83 - 0.90(m, 3 H), 1.20
- 1.33(m, 4 H), 1.53 - 1.68(m, 2 H), 1.76(s, 3 H), 1.77(s,
3 H), 2.80(dd, $J=17.1$ 和 14.1 Hz, 1 H), 2.87 - 3.01(m, 2 H),

3.29(dd, $J=17.1$ 和 10.8 Hz, 1 H), 4.49(dd, $J=14.1$ 和 10.8 Hz, 1 H), 6.96(br s, 1 H), 7.08 - 7.12(m, 1 H), 7.18 - 7.21(m, 1 H), 7.23(br t, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.30 - 7.38(m, 3 H), 7.45(br d, $J=7.2$ Hz, 2 H)。

5 化合物97



化合物97

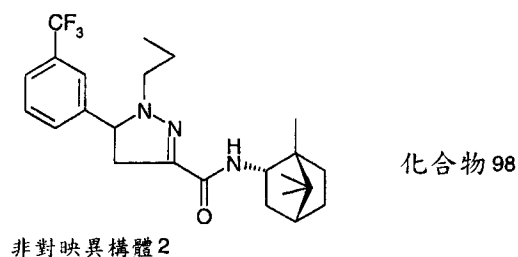
N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基]-1-(n-丙基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(非對映異構體1)

- 10 化合物97和98經由Sepacore柱(40x150 mm)層析純化由相應的非對映異構體混合物獲得。洗脫劑：石油醚(40-60)/二乙醚 = 90/10(v/v) => 石油醚(40-60)/二乙醚 = 60/40(v/v)。
- 化合物97：第二種(最慢的)洗脫的非對映異構體；化合物98：第一種(最快的)洗脫的非對映異構體。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84 - 0.93(m, 10 H), 0.97(s, 3 H), 1.21 - 1.30(m, 1 H), 1.38 - 1.47(m, 1 H), 1.56 - 1.68(m, 3 H), 1.70(t, $J=4.4$ Hz, 1 H), 1.76 - 1.86(m, 1 H), 2.33-2.43(m, 1 H), 2.80(dd, $J=17.4$ 和 14.4 Hz, 1 H), 2.82 - 2.98(m, 2 H), 3.46(dd, $J=17.4$ 和 11.1 Hz, 1 H), 4.26
- 20 - 4.34(m, 1 H), 4.45(dd, $J=14.4$ 和 11.1 Hz, 1 H), 6.67(br d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.46-7.51(m, 1 H), 7.55 - 7.61(m, 2 H),

7.67(br s, 1 H)。

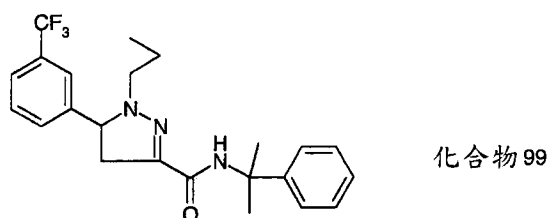
化合物 98



N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基]-1-(正丙基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(非對映異構體 2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82 - 0.94(m, 10 H), 0.97(s, 3 H), 1.20-1.35(m, 1 H), 1.38 - 1.48(m, 1 H), 1.54 - 1.67(m, 3 H), 1.69(t, $J=4.4$ Hz, 1 H), 1.75 - 1.86(m, 1 H), 2.33 - 2.42(m, 1 H), 2.79(dd, $J=17.3$ 和 14.3 Hz, 1 H), 2.85 - 3.00(m, 2 H), 3.48(dd, $J=17.4$ 和 11.4 Hz, 1 H), 4.25-4.35(m, 1 H), 4.47(dd, $J=14.1$ 和 11.1 Hz, 1 H), 6.68(br d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.46 - 7.51(m, 1 H), 7.55 - 7.60(m, 2 H), 7.65(br s, 1 H)。

15 化合物 99

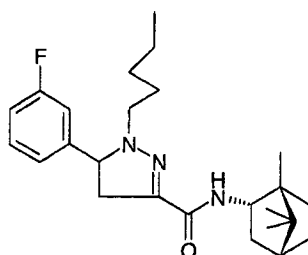


N-(1-苯基-1-甲基-乙基)-1-(正丙基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.88(t, $J=7.4$ Hz, 3 H),

1.55 - 1.71(m, 2 H), 1.76(s, 3 H), 1.77(s, 3 H), 2.75(dd, $J=17.4$ 和 14.4 Hz, 1 H), 2.80 - 2.98(m, 2 H), 3.41(dd, $J=17.4$ 和 11.1 Hz, 1 H), 4.44(dd, $J=14.4$ 和 11.1 Hz, 1 H), 6.97(br s, 1 H), 7.21 - 7.27(m, 1 H), 7.35(br t, $J=7.7$ Hz, 2 H), 7.43 - 7.52(m, 3 H), 7.55 - 7.60(m, 2 H), 7.65(br s, 1 H)。

化合物100

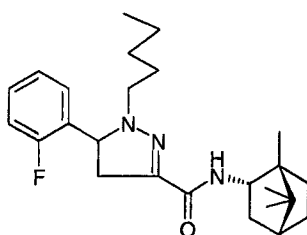


化合物100

N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基]-1-(正戊基)-5-(3-氟苯基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺
10 (1 : 1非對映異構體混合物)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.81 - 0.94(m, 10 H), 0.97(s, 3 H), 1.20-1.35(m, 5 H), 1.37-1.47(m, 1 H), 1.54 - 1.65(m, 3 H), 1.67 - 1.72(m, 1 H), 1.75 - 1.87(m, 1 H), 2.32 - 2.42(m, 1 H), 2.73-2.84(m, 1 H), 2.91-2.99(m, 2 H), 3.38 - 3.49(m, 1 H), 4.26-4.45(m, 2 H), 6.66(br d, $J=6.6$ Hz, 1 H), 7.00(dt, $J=8.4$ 和 2.4 Hz, 1 H), 7.08 - 7.17(m, 2 H), 7.28-7.35(m, 1 H)。

化合物101

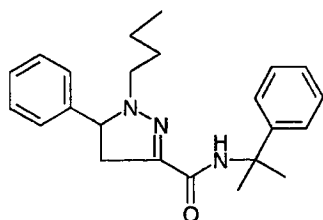


化合物101

N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基]-1-(正戊基)-5-(2-氟苯基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺
(非對映異構體混合物)

向溶於乙醇(50 ml)的E-2-氧代-4-(2-氟苯基)-丁-3-烯酸
5 [內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基醯胺](中間產物X-3)(1.5 g, 4.83 mmol)的磁力攪拌溶液中順次加入
乙酸(660 ml, 11.58 mmol)和正戊肼(中間產物XI-1)(1.45
ml, 9.65 mmol), 並使所得到的混合物在氮大氣中於60°C在
油浴中反應8小時。允許反應混合物達到室溫並在真空中濃
10 縮。將殘渣溶解於二氯甲烷中, 用水洗滌並隨後在MgSO₄
上乾燥, 過濾並在真空中濃縮。使用Sepacore設備(洗脫劑:
石油醚/ 乙酸乙酯 = 95/5(v/v))的進一步層析純化產生作為
油的化合物101(940 mg, 46 %產量)。¹H-NMR(400 MHz,
CDCl₃) δ 0.83-0.94(m, 10H), 1.20-1.85(m, 14H), 2.32-2.42
15 (m, 1H), 2.74-2.85(m, 1H), 2.91-3.02(m, 2H), 3.43-3.54(m,
1H), 4.26-4.36(m, 1H), 4.69-4.80(m, 1H), 6.63-6.70(m,
1H), 7.02-7.09(m, 1H), 7.12-7.19(m, 1H), 7.25-7.31(m,
1H), 7.46-7.54(m, 1H)。

化合物102



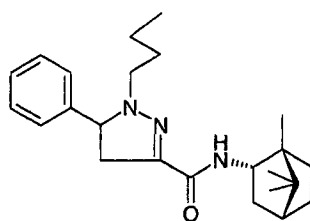
化合物102

20

N-(1-苯基-1-甲基-乙基)-1-(正丁基)-5-苯基-4,5-二氫
-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

化合物102得自E-2-氧代-4-苯基-丁-3-烯酸[1-苯基-1-甲基-乙基]醯胺和正丁胥，類似於對於化合物101描述的操作。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.85(t, J = 7, 3H), 1.20-1.39(m, 2H), 1.53-1.63(m, 2H), 1.76(s, 3H), 1.77(s, 3H), 2.77(dd, J = 17和14, 1H), 2.90-2.96(m, 2H), 3.35(dd, J = 17和11, 1H), 4.37(dd, J = 14和11, 1H), 6.97(br s, 1H), 7.21-7.48(m, 10H)。

化合物103

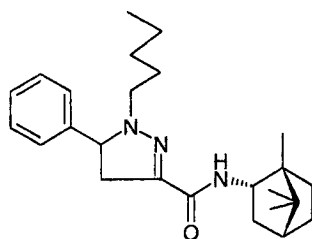


化合物103

10 N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基]-1-(正丁基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(非對映異構體混合物)

化合物103得自E-2-氧代-4-苯基-丁-3-烯酸[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基醯胺](中間產物X-2)和正丁胥，類似於對於化合物101描述的操作。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.83-0.95(m, 10H), 0.97(s, 3H), 1.21-1.86(m, 9H), 2.32-2.42(m, 1H), 2.77-2.88(m, 1H), 2.91-2.99(m, 2H), 3.35-3.46(m, 1H), 4.26-4.46(m, 2H), 6.66(br d, J ~ 8, 1H), 7.28-7.40(m, 5H)。

20 化合物104

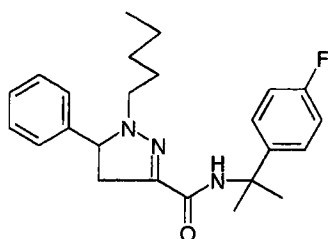


化合物104

N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基]-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(非對映異構體混合物)

5 化合物104得自E-2-氧代-4-苯基-丁-3-烯酸[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基醯胺](中間產物X-2)和正戊肼(中間產物XI-1)，類似於對於化合物101描述的操作。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.83-0.94(m, 10H), 0.97(s, 3H), 1.20-1.47(m, 5H), 1.54-1.65(m, 3H), 10 1.69(t, J ~ 6, 1H), 1.75-1.85(m, 1H), 2.32-2.42(m, 1H), 2.82(dd, J = 17和14, 1H), 2.92-2.98(m, 2H), 3.41(dd, J = 17和11, 1H), 4.26-4.35(m, 1H), 4.41(dd, J = 14和11, 1H), 6.67(br d, J ~ 8, 1H), 7.28-7.39(m, 5H)。

化合物105



化合物105

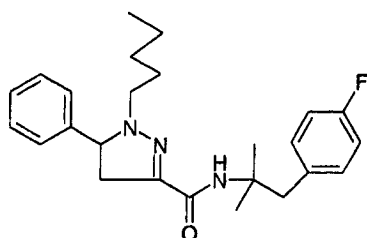
15

N-(1-(4-氟苯基)-1-甲基-乙基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

化合物6得自E-2-氧代-4-苯基-丁-3-烯酸[1-(4-氟苯

基)-1-甲基-乙基]醯胺和正戊肼(中間產物XI-1)，類似於對於化合物101描述的方法。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.85(t, J = 7, 3H), 1.20-1.31(m, 4H), 1.54-1.67(m, 2H), 1.74(s, 3H), 1.75(s, 3H), 2.77(dd, J = 17和14, 1H), 2.90-2.97(m, 2H), 3.35(dd, J = 17和11, 1H), 4.38(dd, J = 14和11, 1H), 6.94(br s, 1H), 6.98-7.04(m, 2H), 7.27-7.43(m, 7H)。

化合物106



化合物106

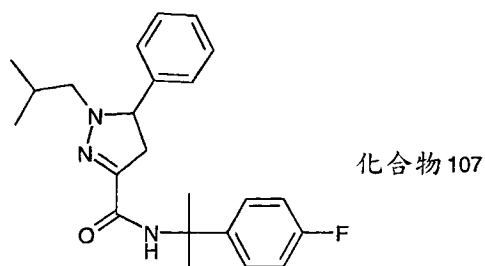
10 N-(2-(4-氟苯基)-1,1-二甲基-乙基)-1-(正戊基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

化合物106得自E-2-氧代-4-苯基-丁-3-烯酸[2-(4-氟苯基)-2,2-二甲基-乙基]醯胺(中間產物X-4)和正戊肼(中間產物XI-1)，類似於對於化合物101描述的操作。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 0.85(t, J = 7, 3H), 1.16-1.27(m, 4H), 1.36(s, 3H), 1.39(s, 3H), 1.50-1.62(m, 2H), 2.77-2.94(m, 4H), 3.04(d, J = 13, 1H), 3.10(d, J = 13, 1H), 3.41(dd, J = 18和12, 1H), 4.39(dd, J = 14和11, 1H), 6.38(br s, 1H), 6.94-7.01(m, 2H), 7.10-7.16(m, 2H), 7.28-7.38(m, 5H)。

此外，化合物107—118類似於對於化合物101描述的方

法獲得。

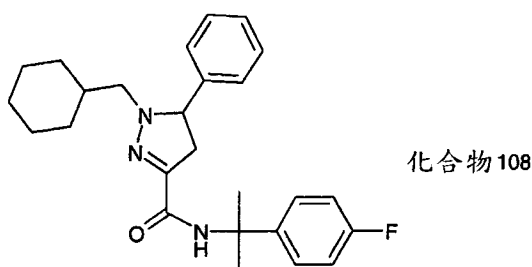
化合物 107



5 N-[1-(4-氟苯基)-1-甲基-乙基]-1-異丁基-5-苯基-4,5-二
氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85(d, $J=6.6$ Hz, 3 H),
0.88(d, $J=6.6$ Hz, 3 H), 1.73(s, 3 H), 1.75(s, 3 H), 1.96
- 2.07(m, 1 H), 2.54(dd, $J=12.6$ 和 9 Hz, 1 H), 2.77(dd,
 $J=17.4$ 和 14.1 Hz, 1 H), 2.84(dd, $J=12.6$ 和 5.1 Hz, 1 H),
10 3.34(dd, $J=17.4$ 和 11.1 Hz, 1 H), 4.34(dd, $J=14.4$ 和 11.1 Hz,
1 H), 6.93(br s, 1 H), 7.01(t, $J=8.9$ Hz, 2 H), 7.27 - 7.37(m,
5 H), 7.38 - 7.44(m, 2 H)。

化合物 108

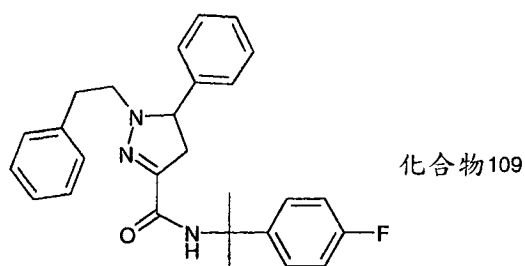


15 N-[1-(4-氟苯基)-1-甲基-乙基]-1-環己基甲基-5-苯基
-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.67 - 0.90(m, 2 H), 1.05
- 1.29(m, 4 H), 1.51 - 1.72(m, 4 H), 1.74(s, 3 H), 1.75(s,

3 H), 1.82 - 1.90(m, 1 H), 2.61(dd, $J=12.8$ 和 8.9 Hz, 1 H),
 2.76(dd, $J=17.3$ 和 14.3 Hz, 1 H), 2.83(dd, $J=12.6$ 和 5.1 Hz,
 1 H), 3.33(dd, $J=17.3$ 和 11 Hz, 1 H), 4.33(dd, $J=14.4$ 和
 11.1 Hz, 1 H), 6.93(br s, 1 H), 7.01(t, $J=8.7$ Hz, 2 H),
 5 7.27 - 7.37(m, 5 H), 7.39-7.43(m, 2 H)。

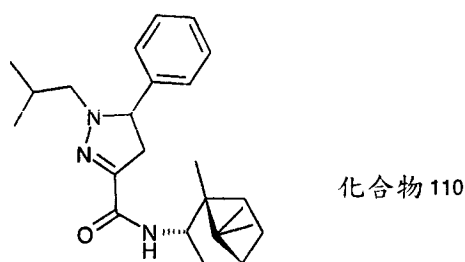
化合物109



N-[1-(4-氟苯基)-1-甲基-乙基]-1-苯乙基-5-苯基-4,5-二
 氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.74(s, 3 H), 1.75(s, 3
 H), 2.77(dd, $J=17.4$ 和 14.4 Hz, 1 H), 2.84 - 2.93(m, 1 H),
 2.95 - 3.03(m, 1 H), 3.13 - 3.29(m, 2 H), 3.33(dd, $J=17.4$
 和 11.1 Hz, 1 H), 4.43(dd, $J=14.4$ 和 11.1 Hz, 1 H), 6.91(br
 s, 1 H), 7.02(t, $J=8.7$ Hz, 2 H), 7.14(d, $J=6.9$ Hz, 2 H),
 15 7.16 - 7.35(m, 8 H), 7.38 - 7.44(m, 2 H)。

化合物110

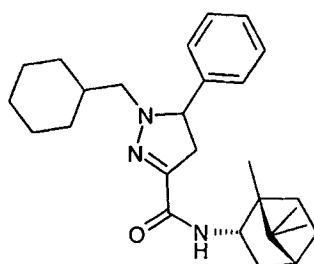


N-[内型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二环[2.2.1]庚-2-

基]-1-異丁基-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(非對映異構體混合物)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.81 - 0.95(m, 13 H), 0.96(s, 3 H), 1.22 - 1.30(m, 1 H), 1.37 - 1.47(m, 1 H),
5 1.55 - 1.67(m, 1 H), 1.69(t, $J=4.5$ Hz, 1 H), 1.75 - 1.85(m, 1 H), 1.96 - 2.08(m, 1 H), 2.32 - 2.43(m, 1 H), 2.52 - 2.60(m, 1 H), 2.78 - 2.88(m, 2 H), 3.36 - 3.46(m, 1 H), 4.26 - 4.41(m, 2 H), 6.67(br d, $J \sim 8$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.40(m, 5 H)。

10 化合物111

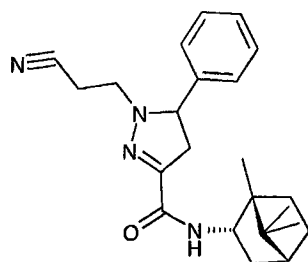


化合物111

N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基]-1-環己基甲基-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(非對映異構體混合物)

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.70 - 0.95(m, 9 H), 0.98(s, 3 H), 1.04 - 1.32(m, 5 H), 1.37 - 1.48(m, 1 H), 1.55 - 1.90(m, 8 H), 2.32 - 2.43(m, 1 H), 2.60 - 2.70(m, 1 H), 2.77 - 2.89(m, 2 H), 3.35 - 3.46(m, 1 H), 4.26 - 4.42(m, 2 H), 6.65(br d, $J \sim 9$ Hz, 1 H), 7.27 - 7.39(m,
20 5 H)。

化合物112

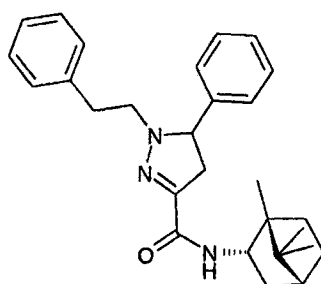


化合物112

N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基]-1-(2-氰基-乙基)-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺
(非對映異構體混合物)

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.82 - 0.95(m, 7 H),
0.97(s, 3 H), 1.22 - 1.32(m, 1 H), 1.38 - 1.49(m, 1 H),
1.54 - 1.65(m, 1 H), 1.70(t, $J=4.7$ Hz, 1 H), 1.75 - 1.88(m,
1 H), 2.34 - 2.44(m, 1 H), 2.61 - 2.77(m, 2 H), 2.88(dd,
10 $J=17.6$ 和 14.3 Hz, 1 H), 3.20(t, $J=6.8$ Hz, 2 H), 3.46(dd,
 $J=17.4$ 和 10.8 Hz, 1 H), 4.26 - 4.35(m, 1 H), 4.39(dd, $J=14.4$
和 10.8 Hz, 1 H), 6.67(br d, $J=9$ Hz, 1 H), 7.31 - 7.44(m,
5 H)。

化合物113



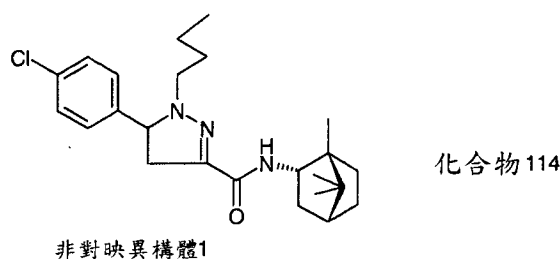
化合物113

15 N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基]-1-苯乙基-5-苯基-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺(非對映
異構體混合物)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85-0.96(m, 7 H),

0.98(s, 3 H), 1.20 - 1.32(m, 1 H), 1.39 - 1.48(m, 1 H),
 1.55-1.65(m, 1 H) 1.70(t, $J=4.5$ Hz, 1 H), 1.76 - 1.88(m,
 1 H) 2.33 - 2.43(m, 1 H), 2.77 - 2.93(m, 2 H), 2.95 - 3.04(m,
 1 H), 3.16 - 3.30(m, 2 H), 3.42(dd, $J=17.4$ 和 11.1 Hz, 1 H),
 5 4.26 - 4.35(m, 1 H), 4.45(dd, $J=14.4$ 和 11.1 Hz, 1 H), 6.65(br
 d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 7.10 - 7.40(m, 10 H)。

化合物 114

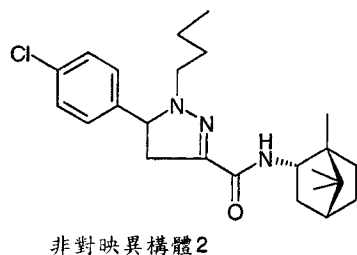


N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-
 10 基]-1-(正丁基)-5-(4-氯苯基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺
 (非對映異構體1)

化合物 114和 115經由快速層析純化由相應的非對映異
 構體混合物獲得。洗脫劑：石油醚(40-60)/二乙醚 = 75/25。
 化合物 115：第一種(最快的)洗脫的非對映異構體：化合物
 15 114：第二種(最慢的)洗脫的非對映異構體。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.81 - 0.93(m, 10 H),
 0.97(s, 3 H), 1.08 - 1.65(m, 7 H), 1.69(t, $J=4.5$ Hz, 1 H),
 1.74 - 1.85(m, 1 H), 2.33 - 2.42(m, 1 H), 2.78(dd, $J=17.1$
 和 14.4 Hz, 1 H), 2.92(t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 3.40(dd, $J=17.4$
 20 和 11.1 Hz, 1 H), 4.26 - 4.34(m, 1 H), 4.36(dd, $J=14.4$ 和
 11.1 Hz, 1 H), 6.65(br d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 7.33(s, 4 H)。

化合物115

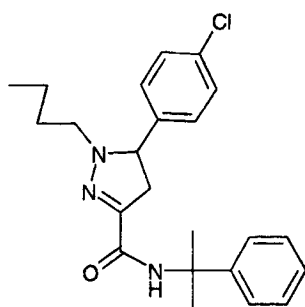


化合物115

N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基]-1-(正丁基)-5-(4-氯苯基)-4,5-二氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺
5 (非對映異構體2)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.82 - 0.93(m, 10 H), 0.97(s, 3 H), 1.18 - 1.63(m, 7 H), 1.69(t, $J=4.5$ Hz, 1 H), 1.75 - 1.85(m, 1 H), 2.32 - 2.42(m, 1 H), 2.77(dd, $J=17.3$ 和 14.3 Hz, 1 H), 2.93(t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 3.37-3.46(m, 1 H), 4.26 - 4.34(m, 1 H), 4.38(dd, $J=14.1$ 和 11.1 Hz, 1 H), 6.66(br d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 7.29-7.35(m, 4 H)。

化合物116



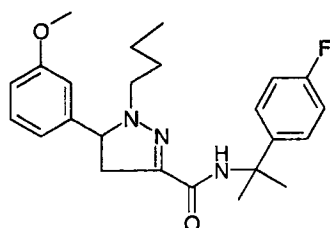
化合物116

N-[1-苯基-1-甲基-乙基]-1-正丁基-5-(4-氯苯基)-4,5-二
15 氫-(1H)-吡唑-3-甲醯胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86(t, $J=7.4$ Hz, 3 H), 1.20 - 1.38(m, 2 H), 1.53 - 1.63(m, 2 H), 1.76(s, 3 H),

1.77(s, 3 H), 2.72(dd, $J=17.3$ 和 14.3 Hz, 1 H), 2.90(t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 3.34(dd, $J=17.4$ 和 11.1 Hz, 1 H), 4.34(dd, $J=14.4$ 和 11.1 Hz, 1 H), 6.95(br s, 1 H), 7.20 - 7.26(m, 1 H), 7.28 - 7.37(m, 6 H), 7.45(d, $J=7.8$ Hz, 2 H)。

5 化合物117

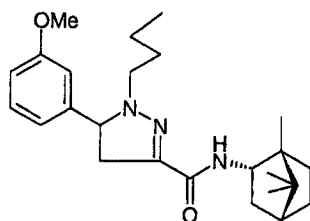


化合物117

N-(1-(4-氟苯基)-1-甲基-乙基)-1-(正丁基)-5-(3-甲氧基苯基)-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲酰胺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.85 - 0.89(m, 3 H), 1.22
10 - 1.39(m, 2 H), 1.55 - 1.66(m, 2 H), 1.73(s, 3 H), 1.74(s, 3 H), 2.76(dd, $J=17.3$ 和 14.5 Hz, 1 H), 2.88-3.01(m, 2 H), 3.33(dd, $J=17.3$ 和 11.1 Hz, 1 H), 3.80(s, 3 H), 4.35(dd, $J=14.5$ 和 11.1 Hz, 1 H), 6.84(ddd, $J=8.12$, 2.4和 1.1 Hz, 1 H), 6.91 - 6.96(m, 3 H), 6.97 - 7.05(m, 2 H), 7.23 - 7.28(m,
15 1 H), 7.38 - 7.44(m, 2 H)。

化合物118



化合物118

N-[內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基]-1-(正丁基)-5-(3-甲氧基苯基)-4,5-二氢-(1H)-吡唑-3-甲

醯胺(1:1非對映異構體混合物)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84 - 0.94(m, 10 H),
 0.97(s, 3 H), 1.22 - 1.47(m, 4 H), 1.54 - 1.66(m, 3 H),
 1.69(t, $J=4.4$ Hz, 1 H), 1.75 - 1.86(m, 1 H), 2.32 - 2.43(m,
 5 1 H), 2.76-2.87(m, 1 H), 2.89 - 3.03(m, 2 H), 3.36-3.45(m,
 1 H), 3.81/3.82(二重峰, 3 H), 4.26 - 4.43(m, 2 H),
 6.63-6.71(m, 1 H), 6.81-6.87(m, 1 H), 6.92 - 6.97(m, 2 H),
 7.23 - 7.30(m, 1 H)。

實施例5：藥理學方法

10 對於大麻素- CB_1 受體的體外親和力

本發明的化合物對於大麻素 CB_1 受體的親和力可以使用中國倉鼠卵巢(CHO)細胞的膜製劑進行測定,其中人大麻素 CB_1 受體與作為放射性配體的 $[\text{}^3\text{H}]\text{CP-55,940}$ 結合進行穩定轉染。新鮮製備的細胞膜製劑與 $[\text{}^3\text{H}]$ -配體一起溫育後,
 15 添加或不添加本發明的化合物,結合和游離配體的分離通過在玻璃纖維濾器上過濾來進行。在濾器上的放射性通過液體閃爍計數進行測量。

對於大麻素- CB_2 受體的體外親和力

本發明的化合物對於大麻素 CB_2 受體的親和力可以使用CHO細胞的膜製劑進行測定,其中人大麻素 CB_2 受體與作為放射性配體的 $[\text{}^3\text{H}]\text{CP-55,940}$ 結合進行穩定轉染。新鮮製備的細胞膜製劑與 $[\text{}^3\text{H}]$ -配體一起溫育後,添加或不添加本發明的化合物,結合和游離配體的分離通過在玻璃纖維濾器上過濾來進行。在濾器上的放射性通過液體閃爍計數進
 20

行測量。

體外大麻素-CB₁受體(反)激動

體外CB₁受體拮抗/激動可以用在CHO細胞中克隆的人CB₁受體進行評估。CHO細胞在補充有10%熱滅活胎牛血清的Dulbecco's Modified Eagle's培養基(DMEM)培養基中生長。吸出培養基並替換為不含胎牛血清但包含[³H]-花生四烯酸的DMEM，並在細胞培養爐(5%CO₂/95%空氣；37°C；水飽和的大氣)中溫育過夜。在這個期間，[³H]-花生四烯酸摻入膜磷脂中。在測試當天，吸出培養基並使用包含0.2%牛血清白蛋白(BSA)的0.5 ml DMEM將細胞洗滌3次。CB₁激動劑刺激導致PLA₂的活化，隨後為[³H]-花生四烯酸釋放到培養基內。這種CB₁激動劑誘導的釋放是被CB₁受體拮抗劑例如利莫那班濃度依賴性拮抗的。

體外大麻素-CB₂受體(反)激動

在大麻素CB₂受體上的功能活性使用福司柯林-刺激的cAMP積聚測定法進行評估。化合物刺激並抑制腺苷酸環化酶活性的能力在表達人CB₂(Euroscreen,Brussel)受體的中國倉鼠卵巢(CHO)K₁細胞中進行評估。CHO細胞在補充有10%熱滅活胎牛血清、2mM穀氨醯胺、400μg/ml潮黴素B和500 μg/ml G418的CHO-S-SFM-II培養基中，於37°C在93%空氣/5%CO₂中生長。對於與測試化合物的溫育，使用在24孔平板中生長的匯合培養物。每種條件或物質一式四份地進行常規測試。將細胞與1mCi [³H]-腺嘌呤一起裝載在0.5 ml培養基/孔中。2小時後，培養物用包含1mM IBMX的0.5

ml PBS洗滌，並與包含1mM IBMX和 3×10^{-7} M福司柯林的0.5 ml PBS，連同或不連同測試化合物一起溫育20分鐘。測試化合物的拮抗效應測定為0.1 μ M JWH-133-減少的 $[^3\text{H}]$ cAMP形成的抑制。抽吸後，反應用1ml三氯乙酸(5%w/v)來終止。在細胞提取物中形成的 $[^3\text{H}]$ -ATP和 $[^3\text{H}]$ -cAMP如下測定：使0.8 ml體積的提取物經過Dowex(50WX-4200- 400網目)和氧化鋁柱，用水和0.1M咪唑(pH=7.5)洗脫。使洗脫物與7 ml Ultima-Flo [AP]混合，並且用液體閃爍計數器來計數 β -放射性。 $[^3\text{H}]$ -ATP至 $[^3\text{H}]$ -cAMP的轉化表示為與cAMP和ATP部分中的組合放射性比較，在cAMP部分中的放射性百分比，並且扣除本底活性以校正自發活性。用於評估大麻素CB₂受體介導的腺苷酸環化酶活性的參考化合物是完全大麻素CB₂受體激動劑JWH-133(Huffman, 1999^b)和WIN 55,212-2(Huffman, 1999^a)，以及反激動劑或拮抗劑SR-144528(Rinaldi-Carmona, 1998)。化合物在 10^{-10} M— 10^{-6} M的濃度範圍中進行研究。 pEC_{50} 和 pA_2 根據Cheng-Prusoff 等式(Cheng和Prusoff, 1973)進行計算。一式三份地進行2次獨立實驗。

實施例6：藥理學測試結果

對於CB₁-和CB₂-受體的親和力，和關於CB₁-受體的體外拮抗活性

	受體結合		功能性CB ₁ 測定法
	人CB ₁	人CB ₂	人CB ₁
	親和力	親和力	激動
Cmp	pK _i	pK _i	pEC ₅₀
1	8.1	8.3	8.1
4	7.5	7.1	7.4
7	6.9	6.3	6.2
12	7.1	7.4	7.4
14	7.5	6.6	6.3
22	7.2	6.5	7.1
27	7.8	8.1	7.9
28	8.2	7.0	8.1
32	8.1	8.0	7.4
37	7.8	7.0	8.1
101	8.2	8.1	8.2
102	7.4	7.4	7.0
103	7.1	7.6	7.5
104	8.2	7.6	8.5
105	7.8	6.9	8.8
108	7.6	7.5	7.8
110	7.3	7.3	6.5

該化合物對於大麻素CB₁和CB₂受體具有高親和力，並且是關於CB₁受體的激動劑。這是令人驚訝的，因為在例如

5 WO 2005/074920、WO 2005/077911和WO 2007/009689中描述為大麻素CB₁受體‘調節’劑的1,3,5-三取代的吡唑啉衍生物總是顯示為拮抗劑，所述‘調節’劑是包含激動劑的定義。

實施例7：藥物製劑

對於臨床用途，將式(I)的化合物配製成藥學組成物，所述藥學組成物是本發明重要和新型的實施方案，因為它們包含化合物、更特別地本文公開的具體化合物。可以使用的藥學組成物的類型包括但不限於，片劑、咀嚼片、膠囊(包括微膠囊)、溶液、注射液、軟膏(乳膏和凝膠)、栓劑、懸浮液，以及本文公開的、或由於本說明書和本領域的一般知識對於本領域技術人員顯而易見的其他類型。活性成分例如還可以在環糊精、其醚或其酯中的包含絡合物的形式。組合物用於口部、靜脈內、皮下、氣管、支氣管、鼻內、肺、經皮、頰、直腸、腸胃外或其他施用方式。藥物製劑包含與藥學上可接受的佐劑、賦形劑和/或載體混合的至少一種式(I)的化合物。活性成分的總量適當地在約0.1%(w/w)－約95%(w/w)製劑的範圍內，適當地0.5%－50%(w/w)，和優選地1%－25%(w/w)。

本發明的化合物可以依靠常規過程使用輔助物質變成適合於施用的形式，例如液體或固體、粉末狀成分，所述輔助物質例如藥學上常規的液體或固體填充劑和增充劑、溶劑、乳化劑、潤滑劑、調味劑、著色劑和/或緩衝物質。常用的輔助物質包括碳酸鎂，二氧化鈦，乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇和其他糖或糖醇，滑石，乳蛋白質，明膠，澱粉，支鏈澱粉，纖維素及其衍生物、動物和植物油例如魚肝油、向日葵、落花生或芝麻油，聚乙二醇和溶劑例如無菌水和單或多元醇例如甘油，以及崩解劑和潤滑劑例如

硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂醯富馬酸鈉和聚乙二醇蠟。混合物隨後可以加工成粒劑或壓縮成片劑。片劑使用下述成分進行製備：

	<u>成分</u>	<u>量(mg/片劑)</u>
5	化合物編號1	10
	纖維素，微晶	200
	二氧化矽，火成	10
	<u>硬脂酸</u>	<u>10</u>
	總計	230

10

將組分摻和並壓縮以形成各重230 mg的片劑。

活性成分可以在混合形成製劑前與其他非活性成分分開預混合。活性成分也可以在在與非活性成分混合形成製劑前彼此相混合。

15 軟明膠膠囊可以用包含本發明的活性成分、植物油、脂肪或軟明膠膠囊的其他合適媒介物的混合物的膠囊進行製備。硬明膠膠囊可以包含活性成分的顆粒。硬明膠膠囊還可以包含活性成分連同固體粉末狀成分例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、支鏈澱粉、纖維素衍生物或明膠。

20

用於直腸施用的劑量單位可以(i)以包含與中性脂肪基混合的活性物質的栓劑形式；(ii)以包含與植物油、石蠟油或明膠直腸膠囊的其他合適媒介物混合的活性物質的明膠直腸膠囊的形式；(iii)以即用型微灌腸劑的形式；或(iv)以

緊在施用前在合適溶劑中重建的乾燥微灌腸劑製劑的形式進行製備。

液體製劑可以以糖漿劑、醃劑、濃縮滴劑或懸液的形式進行製備，例如包含活性成分和其餘部分的溶液或懸浮液，所述其餘部分由例如糖或糖醇以及乙醇、水、甘油、丙二醇和聚乙二醇的混合物組成。必要時，此類液體製劑可以包含著色劑、調味劑、防腐劑、糖精、羧甲基纖維素或其他增稠劑。液體製劑還可以以在使用前用合適溶劑重建的乾燥粉末的形式進行製備。用於腸胃外施用的溶液可以製備為溶於藥學上可接受的溶劑的本發明製劑的溶液。這些溶液還可以包含穩定成分、防腐劑和/或緩衝成分。關於腸胃外施用的溶液還可以製備為在使用前用合適溶劑重建的乾燥製劑。

根據本發明還提供了製劑和‘部分試劑盒’，其包含裝滿本發明的藥學組成物的一種或多種成分的一個或多個容器，用於在醫學治療中使用。與此類容器相關的是各種書面材料，例如使用說明書，或由管理藥物產品的製造、使用或銷售的政府機構規定形式的通告，所述通告反映得到機構用於人或獸醫施用的製造、使用或銷售的批准。本發明的製劑在製備用於在治療病狀中使用的藥物中的用途，在所述病狀中大麻素CB₁受體的啟動是需要或希望的，和醫學治療方法或包括給患者施用治療上有效總量的至少一種式(I)的化合物，所述患者患有或易患有其中大麻素CB₁受體的啟動是需要或希望的病狀。

作為例子而不是限制給出了幾種藥學組成物，所述藥學組成物包含用於全身使用或局部應用的優選活性化合物。本發明的其他化合物或其組合可以代替(或加上)所述化合物而使用。活性成分的濃度可以在如本文討論的廣泛範圍內變動。可以包括的成分的量和類型是本領域已知的。

參考書目

就下述參考文獻對本領域技術人員有用或更充分地描述本發明的程度通過參考將其合併入本文。這些和本文引用的任何其他文件或引證以及任何參考文獻的引用並非承認其為現有技術文件或引用。

Akaji, K.等人, *Tetrahedron Lett.*, 35, 3315-3318, 1994.

Albericio, F.,等人, *Tetrahedron Lett.*, 38, 4853-4856, 1997.

Annan等人, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8895-8901

Bach等人, *Tetrahedron*, 1994, 50, 7543-7556.

Barnes, M. P., *Expert Opin. Pharmacother.* 2006, 7, 607-615).

Berge, S.M.: "*Pharmaceutical salts*", *J. Pharmaceutical Science*, 66, 1-19(1977).

Bickel, M.H., "*The pharmacology and Biochemistry of N-oxides*", *Pharmacological Reviews*, 21(4), 325-355, 1969.

Bodanszky, M.和 A. Bodanszky: *The Practice of Peptide Synthesis*.

Springer-Verlag, New York, ISBN: 0-387-57505-7,

- 1994.
- Byrn 等人, *Pharmaceutical Research*, 12(7), 945-954 ,
1995.
- Chem. Ber. 1965 , 98 , 1588-1597.
- 5 Cheng , Y.和 Prusoff , W.H. , *Biochem. Pharmacol.* , 22 ,
3099-3108 , 1973.
- Croxford , J.L. , “*Therapeutic potential of cannabinoids
in CNS disease*” , CNS Drugs , 17 , 179-202 , 2003.
- Croxford , J.L.和 Miller , S.D. “Towards cannabis and
10 cannabinoid treatment of multiple sclerosis” , Drugs Today
(Barc) , 40 , 663-676 , 2004.
- Drysdale , A.J.和 Platt , B. , “*Cannabinoids : mechanisms
and therapeutic applications in the CNS*” , *Curr. Med.
Chem.* , 10 , 2719-2732 , 2003.
- 15 Dwyer & Meilor, : “*Chelating agents and Metal
Chelates*” , Academic Press , 第7章 , 1964.
- Huffman 等人 , *Curr. Med. Chem.* , 6 , 705-720 , 1999^a.
- Huffman 等人 , *Bioorg. Med. Chem.* , 7 , 2905-2914 , 1999^b.
- Hurst , D.P. 等人 , *Mol. Pharmacol.* , 62 , 1274-1287 ,
20 2002.
- Lange , J.H.M.和 Kruse , C.G. *Drug Discov. Today* , 10 ,
693-702 , 2005.
- Levin , J.I. , Turos , E.和 Weinreb , S.M. , *Synth Commun.* ,
12 , 989-993. , 1982.

Ligresti, A., 等人, “*Possible endocannabinoid control of colorectal cancer growth*”, Gastro-enterology, 125, 677-687, 2003.

Martin, E.W.(編輯), “*Remington : The Science and Practice of Pharmacy*”, Mack Publishing Company, 第19版, Easton, Pa, 第2卷, 第83章, 1447-1462, 1995.

Montalbetti, C.A.G.N.和 V. Falque, *Tetrahedron*, 61, 10827-52. 2005.

Pertwee, R.G., *Life Sci.*, 76, 1307-1324, 2005.

10 Reggio, P.H., *Curr. Pharm. Des.*, 9, 1607-1633, 2003.

Rinaldi-Carmona 等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 284, 644-650, 1998.

Shim, J., 等人, *J. Med. Chem.*, 45, 1447-1459, 2002.

Smith, M.B.和 March, J., “*Advanced organic chemistry , reactions , mechanisms and structure*”, 第5版, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001, 第275頁.

Smith, P.F., “*Medicinal cannabis extracts for the treatment of multiple sclerosis*”, *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 5, 727-730, 2004.

20 WO 2005/074920、WO 2005/077911和 WO 2007/009689.

【圖式簡單說明】

(無)

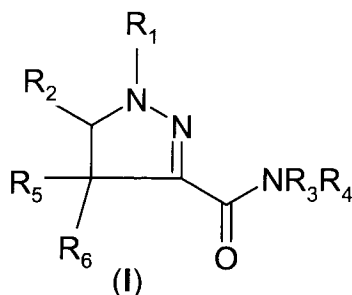
【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

本發明涉及作為大麻素CB₁受體激動劑的5-(雜)芳基-4,5-二氫-(1H)-吡唑(吡唑啉)衍生物，涉及包含這些化合物的藥學組成物，涉及關於其合成的方法、用於製備對其合成有用的新型中間產物的方法、和用於製備組合物的方法。本發明還涉及此類化合物和組合物的用途，特別是在將其施用於患者以在病症中達到療效的用途，所述病症涉及CB₁受體或可以經由處理那些受體進行治療。

所述化合物具有通式(I)

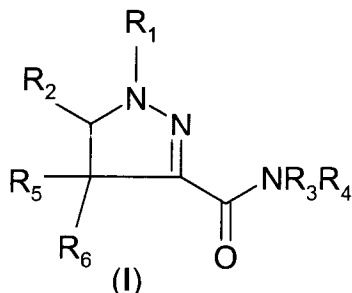


其中所述符號具有說明書中給出的含義。

六、英文發明摘要：

This invention relates to 5-(hetero)aryl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole (pyrazoline) derivatives as cannabinoid CB₁ receptor agonists, to pharmaceutical compositions containing these compounds, to methods for their syntheses, methods for preparing novel intermediates useful for their syntheses, and methods for preparing compositions. The invention also relates to the uses of such compounds and compositions, particularly their use in administering them to patients to achieve a therapeutic effect in disorders in which CB₁ receptors are involved, or that can be treated via manipulation of those receptors.

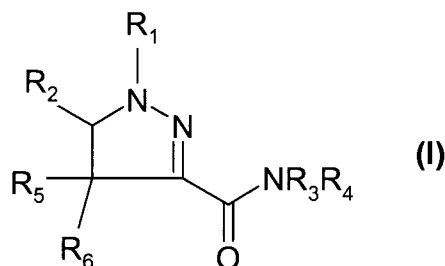
The compounds have the general formula (I)



wherein the symbols have the meanings given in the specification.

十、申請專利範圍：

1. 一種通式(I)的化合物



或互變異構體、立體異構體、N-氧化物、同位素標記的類似物、或前述任何一種的藥理學上可接受的鹽，其中：

— R_1 選自 C_{3-10} 線性烷基、 C_{4-10} 分支烷基、 C_{4-10} 烯基、 C_{4-10} 炔基、 C_{3-10} 雜烷基、 C_{5-8} 環烷基- C_{1-5} -烷基、 C_{5-8} 雜環烷基- C_{1-5} -烷基，所述基團任選地由 1—5 個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自甲基、乙基、羥基、氨基、氰基或氟，或

R_1 選自芳基- C_{1-3} -烷基、雜芳基- C_{1-3} -烷基、芳基- C_{1-3} -雜烷基或雜芳基- C_{1-3} -雜烷基，其中所述芳基或雜芳基是未被取代的，或由 1—5 個取代基 Y 取代，所述取代基 Y 可以是相同或不同的，選自 C_{1-3} -烷基或烷氧基、羥基、鹵素、三氟甲基、三氟甲硫基、三氟甲氧基、硝基、氨基、單或二烷基(C_{1-2})-氨基、單或二烷基(C_{1-2})-鹼氨基、(C_{1-3})-烷基磺鹼基、二甲基硫-鹼氨基、 C_{1-3} -烷氧羰基、羧基、三氟甲基磺鹼基、氰基、氨基甲鹼、氨基磺鹼、苯基和乙鹼基，或

R_1 是 2-氰基-乙基，

— R_2 是芳基或雜芳基，未被取代的或由1—5個取代基Y取代，所述取代基Y可以是相同或不同的，其中Y具有上述含義，

5 — R_3 選自線性或分支 C_{3-10} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{5-10} -二環烷基、 C_{6-10} -三環烷基或 C_{8-11} 四環烷基，所述基團是未被取代的，或由1—5個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自甲基、乙基、羥基、氨基、氟，或

10 R_3 是由芳基或雜芳基取代的 C_{3-8} -環烷基，所述基團是未被取代的或由1—5個取代基Y取代，所述取代基Y可以是相同或不同的，其中Y具有上文給出的含義，或

R_3 是2,2,2-三氟乙基，或2-氟乙基，或

15 R_3 選自 C_{5-8} 雜環烷基、 C_{6-10} -二環雜烷基、 C_{7-10} -三環雜烷基，所述基團是未被取代的或由1—5個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自甲基、乙基、羥基、氨基或氟，或

20 R_3 選自 C_{3-8} -環烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{5-10} -二環烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{6-10} -三環烷基- C_{1-3} -烷基，所述基團是未被取代的或由1—5個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自甲基、乙基、羥基、氨基或氟，或

R_3 選自分支或線性 C_{3-8} -雜環烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{5-10} -二環雜烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{6-10} -三環雜烷基- C_{1-3} -烷基，所述基團是未被取代的或由1—5個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自甲基、乙基、羥基、氨基

或氟，或

R_3 是芳基或雜芳基，所述基團是未被取代的或由1—5個取代基Y取代，所述取代基Y可以是相同或不同的，其中Y具有上述含義，或

5 R_3 是芳基- C_{1-5} -烷基、雜芳基- C_{1-5} -烷基或二芳基- C_{1-5} -烷基，其中所述芳基或雜芳基是未被取代的或由1—5個取代基Y取代，所述取代基Y可以是相同或不同的，其中Y具有上述含義，或

10 R_3 選自線性或分支 C_{4-8} 烯基或 C_{4-8} 炔基，所述基團是未被取代的或由1—3個氟原子取代，或，

R_3 是包含選自N、O或S的1—2個雜原子的分支或線性 C_{2-10} -雜烷基，

— R_4 是氫原子或 C_{1-4} 烷基，

15 — R_5 是氫原子或未被取代的或由1—3個氟原子取代的 C_{1-2} 烷基，

— R_6 是氫原子或未被取代的或由1—3個氟原子取代的 C_{1-2} 烷基。

2. 如申請專利範圍第1項的化合物、或互變異構體、立體異構體、N-氧化物、同位素標記的類似物、或前述任何
20 一種的藥理學上可接受的鹽，其中：

— R_1 選自 C_{3-10} 線性烷基、 C_{4-10} 分支烷基、 C_{5-8} -環烷基- C_{1-5} -烷基，所述基團任選由1—3個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自甲基、乙基、氰基或氟，或

R_1 選自芳基- C_{1-3} -烷基，其中所述芳基是未被取代的，或由1—3個取代基Y取代，所述取代基Y可以是相同或不同的，選自 C_{1-3} -烷基或烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氰基和苯基，或

5 R_1 是2-氰基-乙基，

— R_2 選自苯基、噻吩基、苯並噻吩基或吡啶基，所述基團是未被取代的或由1或2個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自鹵素、甲基、 CF_3 、 OCH_3 或 OCF_3 ，

10 — R_3 選自線性或分支 C_{3-10} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{5-10} -二環烷基或 C_{6-10} -三環烷基，所述基團是未被取代的，或由1—3個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自甲基、乙基、羥基、氨基、氟或芳基，或

15 R_3 是 C_{5-8} 雜環烷基，未被取代的或由1—5個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自甲基、乙基或氟，或

20 R_3 選自 C_{3-8} -環烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{5-10} -二環烷基- C_{1-3} -烷基、 C_{6-10} -三環烷基- C_{1-3} -烷基，所述基團是未被取代的或由1—5個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自甲基、乙基或氟，或

R_3 是芳基或雜芳基，所述基團是未被取代的或由1—5個取代基Y取代，所述取代基Y可以是相同或不同的，選自 C_{1-3} -烷基或烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲硫基、三氟甲氧基、硝基、氰基或苯基，

R_3 是芳基- C_{1-5} -烷基、雜芳基- C_{1-5} -烷基或二芳基- C_{1-5} -烷基，其中所述芳基或雜芳基是未被取代的或由1—5個取代基取代，所述取代基可以是相同或不同的，選自 C_{1-3} -烷基或烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲硫基、三氟甲氧基、硝基、氰基或苯基，

R_3 是包含選自 N、O 或 S 的 1—2 個雜原子的分支或線性 C_{2-10} -雜烷基，

— R_4 、 R_5 和 R_6 具有如申請專利範圍第 1 項中給出的含義。

3. 如申請專利範圍第 2 項的化合物、或互變異構體、立體異構體、N-氧化物、同位素標記的類似物、或前述任何一種的藥理學上可接受的鹽，其中：

— R_1 選自 C_{3-8} 線性烷基、 C_{4-8} 分支烷基、 C_{5-6} -環烷基- C_{1-5} -烷基，所述基團任選由選自氰基或氟的 1—3 個取代基取代，或

R_1 是芳基- C_{1-3} -烷基或

R_1 是 2-氰基-乙基，

— R_2 選自苯基、噻吩基、苯並噻吩基或吡啶基，所述基團是未被取代的或由鹵素、甲基、 CF_3 、 OCH_3 或 OCF_3 取代，

— R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 具有如申請專利範圍第 2 項中給出的含義。

4. 如申請專利範圍第 3 項的化合物、或互變異構體、立體異構體、N-氧化物、同位素標記的類似物、或前述任何

一種的藥理學上可接受的鹽，其中：

— R_1 選自 2-氟基-乙基、正丙基、正丁基、4,4,4-三氟丁基、異丁基、正戊基、環己基甲基或苯乙基，

5 — R_2 選自 2-氟苯基、3-(三氟甲基)苯基、3-氟苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、4-氟苯基、4-氟苯基、苯並噻吩-3-基、吡啶-2-基、噻吩-3-基或苯基，

10 — R_3 選自 3-(三氟甲基)苄基、3-(三氟甲基)苄基、1-(4-氟苯基)-1-甲基-乙基、1-苯基-1-甲基-乙基、1-苯基-乙基、2-茚滿基、2-(4-氟苯基)-1,1-二甲基-乙基、2-(三
 10 氟甲基)苄基、2,2-二甲丙基、2,2-二苯乙基、2,2-二苯丙基、2-甲氧苄基、2-苯基-丙基、2-苯基-反式-環丙基、2-(三氟甲基)苯基、3,4,5-三甲氧苄基、3,4-二甲氧苄基、3-氟苄基、3-甲氧苄基、4-氟苄基、4-甲氧苄基、5-甲基-噻唑-2-基、金剛烷-1-基、金剛烷-2-基、金剛烷基甲基、
 15 苄基、環庚基、環己基甲基、環辛基、內型-二環[2.2.1]庚-2-基、外型-二環[2.2.1]庚-2-基、茚滿-2-基、N,2,2,6,6-五甲基哌啶-4-基、萘-1-基、萘-1-基-甲基、去甲金剛烷-1-基、吡啶-3-基甲基、喹啉-3-基、叔丁基、(1-乙基)丙基、(1R,2S,5R)-內式-6,6-二甲基二環[3.1.1.]庚-2-甲
 20 基、(3-二甲氨基)-2,2-二甲丙基、(呋喃-2-基)甲基、(吡啶-3-基)-甲基、1-(4-氟苯基)-1-甲基-乙基、1-(金剛烷-1-基)-乙基、1-苯基-1-甲基-乙基、2-(4-氟苯基)乙基、2-(7-甲基-吡啶-3-基)乙基、2-(吡啶-3-基)乙基、2-(噻吩-2-基)乙基、3-(三氟甲基)苄基、3,3-二苯丙基、3,4-二氟苄

基、4-(三氟甲基)苄基、內型-(1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基二環[2.2.1]庚-2-基、萘-1-基-甲基、苄基、環己基甲基、環戊基、甲基-N-(萘-1-基-甲基)或苯基，

— R₄是氫原子或甲基，

5 — R₅是氫原子或甲基，

— R₆是氫原子。

5. 如申請專利範圍第1項式(I)的化合物、或互變異構體、立體異構體、N-氧化物、同位素標記的類似物、或前述任何一種的藥理學上可接受的鹽，所述化合物是旋光對映異構體。

6. 一種藥物，其包含如申請專利範圍第1—5項中任一項的化合物、或其藥理學上可接受的鹽。

7. 一種藥學組成物，其除了藥學上可接受的載體和/或至少一種藥學上可接受的輔助物質，還包含藥理學活性量的至少一種申請專利範圍第1—5項之一的化合物、或其藥理學上可接受的鹽，作為活性成分。

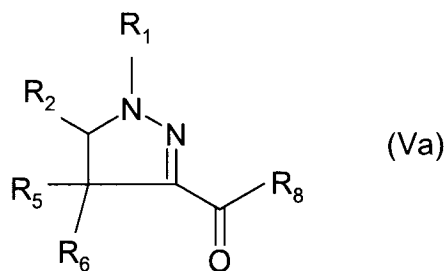
8. 如申請專利範圍第7項的藥學組成物，用於治療多發性硬化症、外傷性腦損傷、疼痛、食欲障礙、癲癇症、阿爾茨海默氏病、圖雷特氏綜合症、大腦缺血或胃腸道病症。

9. 如申請專利範圍第7項的藥學組成物，其進一步包含：至少一種另外的治療劑。

10. 如申請專利範圍第1—5項中任一項的化合物用於製備用於治療由大麻素受體介導的病症或病狀的藥物的用

途，所述病症或病狀選自多發性硬化症，外傷性腦損傷，疼痛包括慢性痛、神經性疼痛、急性痛和炎性痛，骨質疏鬆症，食欲障礙，癲癇症，阿爾茨海默氏病，圖雷特氏綜合症，大腦缺血和胃腸道病症。

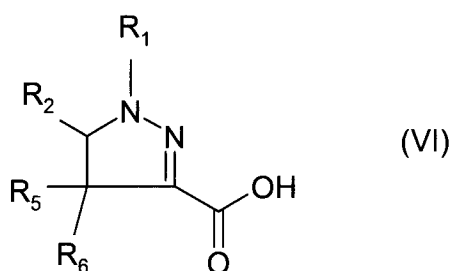
5 11. 一種通式(Va)的化合物



其中R₁、R₂、R₅和R₆具有與申請專利範圍第1項中給出相同的含義，和R₈是基團O-R₇，其中R₇是C₁₋₃烷基，或R₈是氯原子，條件是當R₂是苯基，和R₁是苄基時，R₇不是乙基，化合物可以在一個單一步驟(I)中轉變成式(I)的化合物。

10

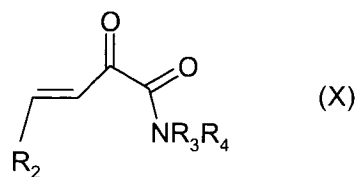
12. 一種通式(VI)的化合物或其鈉、鉀、鋰或鉍鹽



其中R₁、R₂、R₅和R₆具有與申請專利範圍第1項中給出相同的含義，條件是當R₂是苯基時，R₁不是苄基，化合物可以在一個單一步驟(I)中轉變成式(I)的化合物。

15

13. 一種通式(X)的化合物



其中 R_2 具有與申請專利範圍第1項中給出相同的含義， R_4 是氫原子，和 R_3 選自 C_{6-10} -二環烷基或 C_{7-10} -三環烷基，所述基團可以由選自甲基、乙基、羥基、氨基或氟的1—5個取代基取代，或 R_4 選自2-苯基-1,1-二甲基-乙基或1-苯基-1-甲基-乙基，其中它們的苯基可以由1—5個取代基Y取代，其中Y具有如申請專利範圍第1項中給出的含義，化合物可以在一個單一步驟(I)中轉變成式(I)的化合物。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

