

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：95131856

※ 申請日期：95.8.29

※IPC 分類：~~C07D; A61K~~
C07D 231/50 (2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

吡唑啉酮衍生物

PYRAZOLONE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)(簽章)

1. 菲杜林 克勞士納
KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏
STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街 124 號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 柯特 安瑞恩
AMREIN, KURT
2. 丹尼爾 胡茲克
HUNZIKER, DANIEL
3. 布萊德 庫恩
KUHN, BERND
4. 亞歷山大 V 梅威格
MAYWEG, ALEXANDER V.
5. 偉納 尼哈特
NEIDHART, WERNER

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞士 SWITZERLAND
2. 瑞士 SWITZERLAND
3. 德國 GERMANY
4. 德國 GERMANY
5. 德國 GERMANY

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： 年 月 日。

☒ 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. 歐洲專利機構；2005年08月31日；05107970.5

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 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：

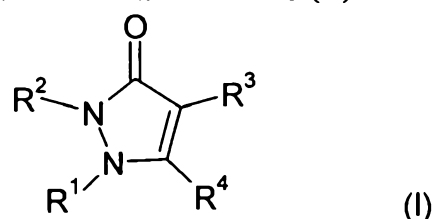
所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於用作11b-HSD1抑制劑(T2D)之新穎吡唑啉酮衍生物。

特定言之，本發明係關於下式(I)之化合物：



其中

R^1 係氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、芳烷基、鹵代烷基、芳基、吡啶基甲基或雜環基；且限制條件係若 R^1 係氫，則 R^3 係金剛烷基或經1至3個獨立地選自烷基、羥基、鹵素及鹵代烷基之取代基取代的金剛烷基；

R^2 係氫、烷基、環烷基、芳基、芳烷基、苯并噻唑基、二環(2.2.1)庚基或二環(2.2.2)辛基，其中二環(2.2.1)庚基及二環(2.2.2)辛基視情況可經1至3個獨立地選自烷基、羥基、鹵素及鹵代烷基之取代基取代；

或者 R^1 及 R^2 連同與二者連接之氮原子可形成吡唑烷、六氫-嗒嗪、(1,2)二氮吡烷或2,3,4,5,四氫-1H-苯并(c)(1,2)二氮吡，其中吡唑烷、六氫-嗒嗪、(1,2)二氮吡烷及2,3,4,5,四氫-1H-苯并(c)(1,2)二氮吡視情況可經1至3個烷基取代；

或者 R^1 與 R^4 一起形成 $-(CH_2)_m-$ ；

m 係3、4、5或6；

R^3 係環丙基、芳基環丙基、異丙基、第三-丁基、金剛烷基或二環(2.2.2)辛基，其中金剛烷基及二環(2.2.2)辛基視情況可經1至3個獨立地選自烷基、羥基、鹵素及鹵代烷基之取代基取代；

R^4 係氫、烷基、環烷基、芳氧基烷基、烷基羰基胺基芳氧基烷基、烷氧基烷基、芳基、芳烷基、鹵代烷基或鹵代環烷基；

或者 R^3 與 R^4 一起形成 $-(CH_2)_n-$ ；

n 係 3、4、5 或 6；

及其醫藥上可接受之鹽和酯；限制條件係若 R^3 及 R^4 一起形成 $-(CH_2)_n-$ ，則 R^1 係烷基且 R^2 不為氫或烷基；且限制條件係若 R^4 係氫或烷基，則 R^3 不為異丙基；且限制條件係 3-環丙基-4-異丙基-2-甲基-1-苯基-3-吡唑啉-5-酮；1,2-二氫-5-甲基-4-三環(3.3.1.1^{3,7})癸-1-基-3H-吡唑-3-酮；1,2,3,4,6,7,8,9-八氫-10H,12H-吲唑并(1,2-a)吲唑-10,12-二酮；1,2,4,5,6,7-六氫-1-甲基-2-苯基-3H-吲唑-3-酮；1,4,5,6-四氫-1-甲基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡唑啉酮；1,4,5,6-四氫-1-苄基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡唑啉酮；1,4,5,6-四氫-1-乙基-2-(4-甲基)-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡唑啉酮；1,4,5,6-四氫-1-乙基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡唑啉酮；及 1,4,5,6,7,8-六氫-1-甲基-2-苯基-3(2H)-環庚三烯并吡唑啉酮除外。

【先前技術】

糖皮質激素(在人類中係皮質醇，在小鼠及大鼠中係皮

質甾酮)係一重要類別之腎上腺皮質類固醇，其可調節許多代謝及穩態過程並對應力響應起關鍵作用。糖皮質激素藉由細胞內糖皮質激素受體及(在某些組織中)鹽皮質激素受體起作用；二者皆為核轉錄因子。糖皮質激素對靶組織之作用不僅取決於循環類固醇濃度及受體之細胞表現，而且取決於對確定糖皮質激素到達呈活性形式之受體的程度起關鍵作用之細胞內酵素。11 β -羥基類固醇脫氫酶(11 β -HSD's)可催化重要的活性11-羥基-糖皮質激素(在人類中係皮質醇)與其非活性11-酮基代謝產物(在人類中係皮質酮)間之相互轉化。

酵素1型11 β -羥基類固醇脫氫酶(11 β -HSD1)可將非活性糖皮質激素轉化成活性糖皮質激素，藉此在細胞激動劑濃度之局部調整並進而在靶組織中腎上腺皮質類固醇受體之活化方面起主要作用。在由F. Hoffmann-La Roche實施的近期研究中，藉助基因陣列技術分析瘦人與胖人之基因表現的不同以確定可能與胰島素耐受性或經改變代謝相關之基因表現的具體變化。此研究表明11 β -HSD1之mRNA在肥胖個體之脂肪組織中上調約2倍。而且，11 β -HSD1在小鼠之脂肪細胞中的過度表現可導致內臟肥胖症及症候群-X樣表現型(Masuzaki H 等人，Science. 2001 Dec 7；294(5549):2166-70.)。綜上所述，此等資料極為有力地證明11 β -HSD1在引發肥胖症及破壞葡萄糖穩態和脂質參數方面具有重要作用。因此，此酵素之選擇性抑制可降低2型糖尿病患者之血糖水平、使升高的脂質參數符合標準及/

或減輕肥胖受試者之重量。

人們已使用甘珀酸(一種可抑制 11β -HSD1及相關酵素 11β -HSD2二者之抗潰瘍藥物)發現了在人類中抑制 11β -HSD1可具有有益作用之第一藥理適應症。使用甘珀酸治療可導致胰島素敏感性升高，表明 11β -HSD1之抑制可降低細胞皮質醇水平從而最小化某些其有害作用。(Walker等人1995；J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 31155-3159)。

11β -HSD1在包括肝臟、脂肪組織、血管平滑肌、胰腺及腦在內的許多組織中受到表現。其活性取決於NADP(H)且 11β -HSD1對其受質具有一較低親和力(與 11β -HSD2相比)。組織勻漿物中之 11β -HSD1(當經純化時)係雙向的，呈現 11β -脫氫酶反應及 11β -還原酶反應，其中脫氫酶活性之穩定性較大(P.M. Stewart及Z.S. Krozowski, Vitam. Horm. 57 (1999)，第249至324頁)。然而，當在完整細胞中測試該酵素活性時， 11β -還原酶活性佔優勢，其自惰性 11 -酮基形式再產生活性糖皮質激素。此糖皮質激素再生會提高有效細胞內糖皮質激素水平從而增強糖皮質激素活性。此升高之細胞皮質醇濃度可能導致肝葡萄糖生成增加、脂肪細胞分化及胰島素耐受性。

11β -HSD1之抑制不僅應能減少典型症候群-X/糖尿病相關病狀，而且應是安全的且不會產生嚴重副作用。對非特異性抑制劑甘珀酸之研究進一步證明研發特異性 11β -HSD1抑制劑之重要性。 11β -HSD2酵素之抑制難以耐受且其可導致血壓升高。相反， 11β -HSD1之抑制可易於耐受，此乃因

吾人已發現11 β -HSD1基因剔除小鼠係健康的且其可抵抗由肥胖症或應激症引起的高血糖症之故(Kotelevtsev Y.等人, Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Dec 23;94(26):14924-9)。類似地, 在饑餓時, 此等小鼠的參與糖原異生作用之關鍵肝酵素具有較弱活化作用。此外, 該等小鼠具有經改良脂質及脂蛋白特性曲線, 表明HSD1之抑制極為有效且安全。近期報道表明11 β -HSD1抑制劑亦可有效地降低高血壓(Masuzaki H.等人, J Clin Invest. 2003 July;112(1):83-90; Rauz S.等人, QJM. 2003 July;96(7):481-90)以改良認知(Sandeep TC.等人, Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Apr. 27;101(17):6734-9)或改良阿茲海默氏(Alzheimer)相關缺陷。綜上所述, 11 β -HSD1抑制可為一治療糖尿病、肥胖症及其他疾病之病狀的安全且有效的方法。

【發明內容】

式I化合物及其醫藥上可接受之鹽和酯係新穎的且其具有有價值的藥理特性。特定言之, 其係11 β -HSD1抑制劑(T2D)且其針對相關11 β -HSD2酵素呈現選擇性。因此, 作為特異性11 β -HSD1抑制劑(T2D)之該等化合物代表一種藉由調節靶組織(肝臟、脂肪組織)中活性糖皮質激素皮質醇之局部濃度而在2型糖尿病患者中降低(例如)血糖水平及使脂質參數符合標準的方法。

本發明之化合物可用於預防及/或治療代謝失調、肥胖症、脂質代謝障礙、高血壓及/或糖尿病, 尤其是II型糖尿病。

本發明之化合物可進一步用於預防及/或治療高眼壓、認知障礙、阿爾茨海默氏症及/或神經變性。

此外，本發明之化合物可用於促使傷口癒合，具體而言係藉由局部施用。而且，本發明之化合物可用於改良認知障礙(具體而言係隨年齡發展之障礙)及記憶改良。

此外，本發明之化合物可用於預防及/或治療動脈粥樣硬化。

本發明之目標係式I化合物以及其上述鹽和酯自身及其作為治療活性物質之用途；一種用於製備該等化合物、中間體、醫藥組合物及含有該等化合物、其醫藥上可接受之鹽和酯之藥物的方法；該等化合物、酯和鹽用於預防及/或治療疾病，尤其是在治療或預防進食症、肥胖症、脂質代謝障礙、高血壓及/或糖尿病(尤其是II型糖尿病)方面的用途；及該等化合物、鹽和酯用於生產用於治療或預防代謝失調、肥胖症、脂質代謝障礙、高血壓及/或糖尿病(尤其是II型糖尿病)之藥物的用途。

本發明之化合物可進一步與PPAR(α 、 γ 、 δ)激動劑、DHEA(脫氫表雄酮)、DPPIV抑制劑、胰島素及/或脂酶抑制劑(尤其是奧利司他(orlistat))混合。

【實施方式】

在本說明書中，術語「烷基」(單獨或呈組合形式)意指一具有1至8個碳原子之直鏈或支鏈烷基，較佳係一具有1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基且尤佳為一具有1至4個碳原子之直鏈或支鏈烷基。直鏈及支鏈C₁-C₈烷基之實例係

甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、同分異構戊基、同分異構己基、同分異構庚基及同分異構辛基，較佳係甲基及乙基且最佳係甲基。

術語「環烷基」(單獨或呈組合形式)意指一具有3至8個碳原子之環烷基且較佳係一具有3至6個碳原子之環烷基。 C_3 - C_8 環烷基之實例係環丙基、甲基-環丙基、二甲基環丙基、環丁基、甲基-環丁基、環戊基、甲基-環戊基、環己基、甲基-環己基、二甲基-環己基、環庚基及環辛基，較佳係環丙基。

術語「烷氧基」(單獨或呈組合形式)意指一其中術語「烷基」具有上述意義之式烷基-O-基團，例如甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基、正-丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基，較佳係甲氧基及乙氧基且最佳係甲氧基。

術語「鹵代烷基」(單獨或呈組合形式)意指一其中1至5個氫原子經鹵素(較佳為氟)取代之上述烷基。較佳實例係五氟乙基及(尤其是)三氟甲基。

術語「鹵代環烷基」(單獨或呈組合形式)意指一其中1至5個氫原子經鹵素(較佳為氟)取代之上述環烷基。較佳實例係2,2-二氟-環丙基及3,3-二氟-環丁基。

術語「羥基烷基」(單獨或呈組合形式)意指一其中1個或多個氫原子(較佳為1個氫原子)經一羥基取代之上述烷基。羥基烷基之實例係羥基甲基及羥基乙基。

術語「芳基」(單獨或呈組合形式)意指一苯基或萘基，

較佳係一視情況攜有1個或多個(較佳係1個至3個)取代基之苯基，各取代基獨立地選自鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基、烷基、烷氧基、烷基羰基、氰基、胺甲鹽基、烷氧基胺甲鹽基、亞甲二氧基、羧基、烷氧基羰基、胺基羰基、烷基胺基羰基、二烷基胺基羰基、羥基、硝基、烷基-SO₂-、胺基-SO₂-、環烷基及諸如此類。實例係苯基或萘基，尤其是視情況經1至3個(較佳為1個或2個)獨立地選自烷基、鹵素、烷氧基、三氟甲氧基、硝基及三氟甲基之取代基取代的苯基。

術語「芳氧基」(單獨或呈組合形式)意指一其中術語「芳基」具有上述含義之芳基-O-基團。

術語「雜環基」(單獨或呈組合形式)意指一含有1個或多個選自氮、氧及硫之雜原子的飽和、部分飽和或芳族5-至10-員雜環。若需要，其在一或多個碳原子上可經(例如)鹵素、烷基、烷氧基、氧代等取代及/或在二級氮原子(即，-NH-)上經烷基、環烷基、芳烷氧基羰基、烷鹽基、苯基或苯基烷基取代或者在三級氮原子(即，=N-)上經氧橋基取代，其中鹵素、烷基、環烷基及烷氧基係較佳。此等雜環基之實例係吡咯啉基、六氫吡啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、吡唑基、咪唑基(例如，咪唑-4-基及1-芳氧基羰基-咪唑-4-基)、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、六氫-嘧啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基(例如，2-吡啶基)、喹啉基(例如，2-喹啉基、3-喹啉基及1-氧橋基-2-喹啉基)、異喹啉基(例如，1-異喹啉基

及3-異喹啉基)、四氫喹啉基(例如, 1,2,3,4-四氫-2-喹啉基)、1,2,3,4-四氫異喹啉基(例如, 1,2,3,4-四氫-1-氧代-異喹啉基)及喹噁啉基。

術語「胺基」(單獨或呈組合形式)意指一藉由氮原子鍵結之一級、二級或三級胺基, 其中二級胺基攜有一烷基或環烷基取代基且三級胺基攜有兩個類似的或不同的烷基或環烷基取代基或該兩個氮取代基一起形成一環, 例如, -NH₂、甲基胺基、乙基胺基、二甲基胺基、二乙基胺基、甲基-乙基胺基、吡咯啉-1-基或六氫吡啶基等, 較佳為一級胺基、二甲基胺基及二乙基胺基且尤其是二甲基胺基。

術語「鹵素」(單獨或呈組合形式)意指氟、氯、溴或碘且較佳為氟、氯或溴。

術語「羰基」(單獨或呈組合形式)意指-C(O)-基團。

術語「芳烷基」(單獨或呈組合形式)意指芳基-烷基, 其中術語「芳基」及「烷基」係如上文所定義。

術語「氧基」(單獨或呈組合形式)意指-O-基團。

術語「硝基」(單獨或呈組合形式)意指-NO₂基團。

術語「氰基」(單獨或呈組合形式)意指基團-CN。

術語「醫藥上可接受之鹽」係指彼等保持游離鹼或游離酸之生物功效及性質之鹽, 其在生物學上或在其他方面係不期望的。該等鹽係使用諸如氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及諸如此類(較佳為氫氯酸)等無機酸及諸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、丁二酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁

酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲基苯磺酸、水楊酸、N-乙醯半胱氨酸及諸如此類等有機酸形成。此外，此等鹽可藉助向游離酸中加入一無機鹼或一有機鹼來製備。衍生自一無機鹼之鹽包括但不限於鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽及諸如此類。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於一級、二級及三級胺之鹽，經取代之胺包括自然生成的經取代胺、環胺及鹼性離子交換樹脂，例如，異丙基胺、三甲基胺、二乙基胺、三乙基胺、三丙基胺、乙醇胺、離胺酸、精胺酸、N-乙基六氫吡啶、六氫吡啶、多胺樹脂及諸如此類。式I化合物亦可以兩性離子形式存在。式I化合物之特別佳的醫藥上可接受之鹽係氫氯酸鹽。

式I化合物亦可經溶劑化，例如，經水化。該溶劑化作用可在實施製備方法的過程中實現或者可作為(例如)一初始無水式I化合物吸濕性質的結果(水化作用)發生。術語醫藥上可接受之鹽亦包括生理學上可接受之溶劑合物。

「醫藥上可接受之酯」意指通式(I)化合物可在官能團處經衍生以提供能夠在體內經轉化回到母體化合物之衍生物。此等化合物之實例包括生理學上可接受且在新陳代謝上穩定之酯衍生物，例如，甲氧基甲酯、甲硫基甲酯及新戊醯基氧基甲酯。此外，能夠在體內生成通式(I)之母體化合物的通式(I)化合物之任何生理學上可接受之等效物(類似於在新陳代謝上穩定之酯)屬於本發明之範圍。

式I化合物可含有若干不對稱中心且可以旋光純對映異構體、對映異構體之混合物(例如外消旋物)、旋光純非對

映異構體、非對映異構體之混合物、非對映異構體外消旋物或非對映異構體外消旋物之混合物的形式存在。

術語「不對稱碳原子」(C^*)意指一具有4個不同取代基之碳原子。按照Cahn-Ingold-Prelog規則，不對稱碳原子可為「R」或「S」構型。

較佳者係式I化合物及其醫藥上可接受之鹽，尤其是式I化合物。

較佳者係彼等如下式I化合物，其中：

R^1 係氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、芳烷基、鹵代烷基、芳基或雜環基；且限制條件係若 R^1 係氫，則 R^3 係金剛烷基或經1至3個獨立地選自烷基、羥基、鹵素及鹵代烷基之取代基取代的金剛烷基；

R^2 係氫、烷基、環烷基、芳基、芳烷基、二環(2.2.1)庚基或二環(2.2.2)辛基，其中二環(2.2.1)庚基及二環(2.2.2)辛基視情況經1至3個獨立地選自烷基、羥基、鹵素及鹵代烷基之取代基取代；

或者 R^1 及 R^2 連同與二者連接之氮原子可形成吡唑烷、六氫-嗒嗪、(1,2)二氮吡烷或2,3,4,5,四氫-1H-苯并(c)(1,2)二氮吡，其中吡唑烷、六氫-嗒嗪、(1,2)二氮吡烷及2,3,4,5,四氫-1H-苯并(c)(1,2)二氮吡視情況可經1至3個烷基取代；

或者 R^1 與 R^4 一起形成 $-(CH_2)_m-$ ；

m係3、4、5或6；

R^4 係氫、烷基、環烷基、芳氧基烷基、烷基羰基胺基芳氧

基烷基、烷氧基烷基、芳基、芳烷基或鹵代烷基；

或者 R^3 與 R^4 可一起形成 $-(CH_2)_n-$ ；且

n 係 3、4、5 或 6。

更佳者係其中 R^3 係環丙基、異丙基、第三-丁基、金剛烷基或 4-甲基-二環(2.2.2)辛基之式 I 化合物。尤佳者係彼等其中 R^3 係環丙基或金剛烷基之式 I 化合物。極佳者係彼等其中 R^3 係金剛烷基之式 I 化合物。

較佳者係其中 R^4 係烷基、環烷基、芳氧基烷基、烷基羰基、胺基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、芳基、芳烷基或鹵代烷基之式 I 化合物。

進言之，較佳者係其中 R^4 係環丙基、環丁基、1-甲基-環丙基、第三-丁基、2,2-二甲基-環丙基、氟-苯氧基甲基、氟-苯基-乙基、氯-苯氧基甲基、二氯-苯氧基甲基、異丙氧基甲基、甲基、氫或三氟甲基之式 I 化合物。尤佳者係其中 R^4 係環丙基、環丁基、1-甲基-環丙基、第三-丁基、2,2-二甲基-環丙基或 4-氟-苯氧基甲基之式 I 化合物。

本發明之另一較佳態樣係其中 R^3 係金剛烷基且 R^4 係氫、甲基或環丙基之式 I 化合物。

較佳者係其中 R^1 係烷基、環烷基、環烷基烷基、芳烷基、鹵代烷基、芳基或雜環基之式 I 化合物。

R^1 定義中所用術語「雜環基」較佳意指吡啶基且尤其是吡啶-2-基。

更佳者係彼等其中 R^1 係氫、甲基、乙基、異丙基、環丙基、苄基、環丙基甲基、苯基、吡啶基或氟苯基之式 I 化

合物。尤佳者係其中 R^1 係甲基或苯基之式I化合物。

較佳者係其中 R^1 及 R^2 連同與二者連接之氮原子形成吡唑烷、六氫-嗒嗪或(1,2)二氮吡烷之式I化合物。

更佳者係彼等其中 R^1 及 R^4 一起形成 $-(CH_2)_m-$ (其中 m 係4或5)之式I化合物。

額外較佳者係其中 R^3 及 R^4 一起形成 $-(CH_2)_n-$ (其中 n 係4或5)之式I化合物。

較佳者係其中 R^2 係烷基、環烷基、芳基、芳烷基、二環(2.2.1)庚基或二環(2.2.2)辛基之式I化合物，其中二環(2.2.1)庚基及二環(2.2.2)辛基視情況可經1至3個獨立地選自烷基、羥基、鹵素及鹵代烷基之取代基取代。

本發明之另一較佳態樣係其中 R^2 係氫、甲基、乙基、1,7,7-三甲基-二環(2.2.1)庚2-基、萘基、苯基或經取代苯基之式I化合物，其中該經取代苯基係經1至3個取代基，較佳1或2個取代基取代之苯基，該(等)取代基獨立地選自氟、氯、三氟甲基及羥基。尤佳者係彼等其中 R^2 係甲基、氟-苯基、氯-苯基或三氟甲基-苯基之式I化合物。

較佳者係其中 m 係3、4或5之式I化合物。尤佳係彼等其中 m 係4或5者。

較佳者係其中 n 係3、4或5之式I化合物。尤佳係彼等其中 n 係4或5者。

較佳式(I)化合物之實例係：

4,5-二環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氮-吡唑-3-

酮；

4,5-二環丙基-2-(4-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-

酮；

4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-

3-酮；

4,5-二環丙基-2-(3-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-

酮；

2-(2-氟-苯基)-4,5-二環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-

酮；

2-(3-氟-苯基)-4,5-二環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-

酮；

4,5-二環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡
唑-3-酮；

4,5-二環丙基-1-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡
唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二
氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-
3-酮；

4,5-二環丙基-1-甲基-2-萘-1-基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-1-乙基-2-(4-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-
酮；

4,5-二環丙基-1-乙基-2-(3-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-
酮；

2-(2-氯-苯基)-4,5-二環丙基-1-乙基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2-(3-氯-苯基)-4,5-二環丙基-1-乙基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-1-乙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

1-苄基-4,5-二環丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-1-環丙基甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2-苄基-4,5-二環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2,3-二環丙基-6,7,8,9-四氫-5H-吡唑并[1,2-a][1,2]二氮呋-1-酮；

5-環丁基-4-環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丁基-4-環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-環丙基-1-甲基-5-(1-甲基-環丙基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-第三-丁基-4-環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-環丙基-5-(2,2-二甲基-環丙基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

3-環丙基-1-苯基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮；

4-環丙基-5-(4-氟-苯氧基甲基)-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-

吡唑-3-酮；

4-環丙基-5-(4-氟-苯氧基甲基)-2-(4-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

N-{4-[4-環丙基-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-5-氧代-2,5-二氫-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯基}-乙醯胺；

N-{4-[4-環丙基-1-(2-氟-苯基)-2-甲基-5-氧代-2,5-二氫-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯基}-乙醯胺；

4-環丙基-5-(4-氟-苯氧基甲基)-2-(2-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-環丙基-2-(4-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-環丙基-2-(2-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-環丙基-1-乙基-5-(4-氟-苯氧基甲基)-2-(4-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-(4-氟-苯氧基甲基)-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-(2,4-二氯-苯氧基甲基)-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-(4-氟-苯氧基甲基)-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-(2-氯-苯氧基甲基)-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-異丙氧基甲基-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡

唑-3-酮；

1-乙基-2-苯基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑-3-酮；

1-甲基-2-苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-2H-環庚吡唑-3-酮；

1-甲基-2-(1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-基)-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑-3-酮；

2-(2,4-二氯-苯基)-1-甲基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑-3-酮；

1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-2H-環庚吡唑-3-酮；

4-第三-丁基-1,5-二甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-第三-丁基-2,5-二甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-5-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2-金剛烷-1-基-3-甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[1,2-a]吡唑-1-酮；

2-金剛烷-1-基-3-甲基-5,6,7,8-四氫-吡唑并[1,2-a]噻嗪-1-酮；

2-金剛烷-1-基-3-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡唑并[1,2-a][1,2]二氫呋-1-酮；

2-金剛烷-1-基-3-環丙基-6,7-二氫-5H-吡唑并[1,2-a]吡唑-1-酮；

4-金剛烷-1-基-1,2,5-三甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-1-苄基-2,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-1-異丙基-5-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-5-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-1,5-二甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-2,5-二甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-5-甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-2-甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-5-甲基-1-吡啶-2-基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-2,5-二甲基-1-吡啶-2-基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-1-(4-氟-苯基)-2,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-2-乙基-5-甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

3-金剛烷-1-基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a]氮呋-2-酮；

3-金剛烷-1-基-1-甲基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a]氮呋-2-酮；

3-金剛烷-1-基-1-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮；

3-金剛烷-1-基-1-乙基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮；

1,5-二甲基-4-(4-甲基-二環[2.2.2]辛-1-基)-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；及

2,5-二甲基-4-(4-甲基-二環[2.2.2]辛-1-基)-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。

特別佳的式(I)化合物之實例係：

4,5-二環丙基-2-(2-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2-(2-氟-苯基)-4,5-二環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丁基-4-環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-環丙基-1-甲基-5-(1-甲基-環丙基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-第三-丁基-4-環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-環丙基-5-(2,2-二甲基-環丙基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-環丙基-5-(4-氟-苯氧基甲基)-2-(2-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2-金剛烷-1-基-3-甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[1,2-a]吡唑-1-酮；

4-金剛烷-1-基-2,5-二甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；及

3-金剛烷-1-基-1-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮。

更佳式(I)化合物之實例係：

4,5-二環丙基-2-(2,3-二氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

1-苄基-4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(2-氟-苄基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(4-氟-苄基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

1-苄基-4,5-二環丙基-2-(2,5-二氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2,5-二氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2-甲磺酰基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-1-(2,4-二氟-苄基)-2-(2,5-二氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(3,3,3-三氟-丙基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-吡啶-2-基甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-1-甲基-2-鄰-甲苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；
2-苯并噁唑-2-基-4,5-二環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；
4,5-二環丙基-2-(2,3-二甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；
4,5-二環丙基-2-(2-乙基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；
4,5-二環丙基-2-(2,5-二氯-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；
4,5-二環丙基-2-(2-氯-3-甲基-6-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；
4-環丙基-1-甲基-5-三氟甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；
4-環丙基-5-(2,2-二氯-環丙基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；
4-環丙基-5-(3,3-二氯-環丁基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；
4,5-二環丙基-2-(2,4-二氯-苯基)-1-(2,2,2-三氯-乙基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；及
4,5-二環丙基-2-(2,2-二甲基-丙基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。

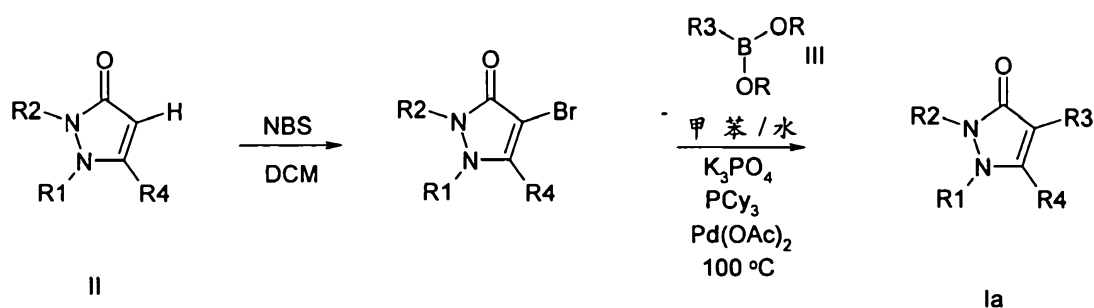
用於製備式I化合物之方法係一本發明之目標。

本發明式I化合物之製備可以在連續或彙集成途徑中實施。本發明之合成法展示於下列反應圖中。實施該反應

及純化所得產物所需技術為彼等熟習此項技術者所知。除非另有說明，否則在該等方法之下列說明中所用取代基及上下標具有上述含義。

式I化合物可藉由使式II化合物以如下方式反應容易地獲得：對於其中R³意指環丙基或芳基環丙基之式Ia化合物而言，首先使用N-溴代琥珀酸亞胺溴化化合物II且隨後於一適宜鈀觸媒、膦配體(例如，三環己基膦)及鹼存在下與適當環丙基硼酸或酯或者芳基環丙基硼酸或酯反應(亦可參見Marsden, S. P.等人，*Synlett* 1996, 893-894及Wallace, D. J.等人，*Tetrahedron Lett.* 2002, 49, 6987-6990)(反應圖1)。該等硼酸或酯有市售或可以類似於彼等熟習此項技術者已知之文獻程序的方式或可按照該等文獻程序製備。R意指(例如)氫或化合物III之兩個R取代基可一起形成-(CH₂)₂-或-(CH₂)₃-。

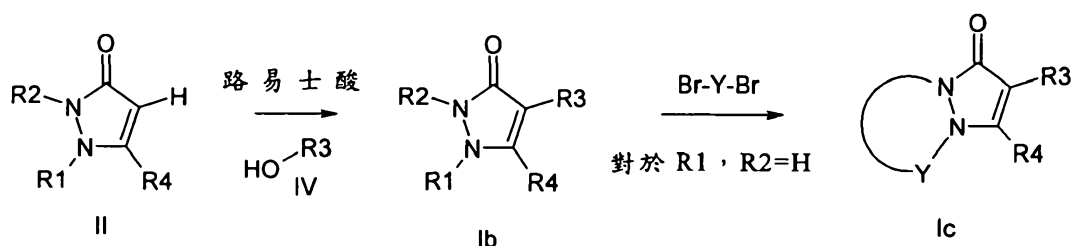
反應圖 1



對於其中R³意指金剛烷基、二環(2.2.2)辛基或第三-丁基之式Ib化合物而言，化合物II係在一諸如戊烷或二氯乙烷等溶劑中使用諸如三氟化硼二乙基醚合物或氯化錫等路易斯酸(Lewis acid)及相應式IV三級醇直接烷基化，如反應圖2所示。對於其中R¹及R²連同與二者連接之氮原子形成

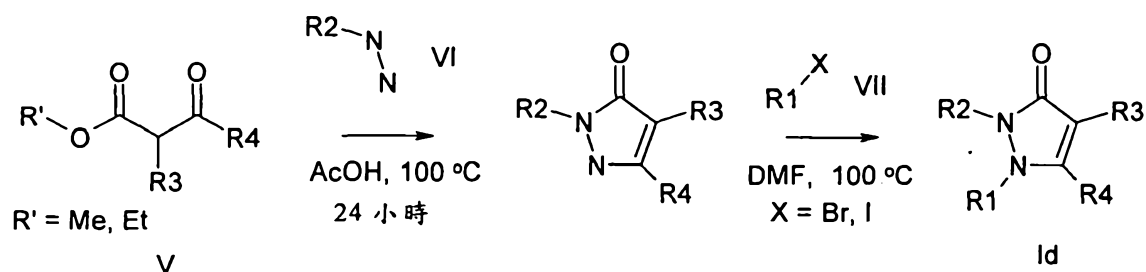
一雜環(特定言之係吡唑烷、六氫-嗒嗪、(1,2)二氮呋或2,3,4,5,四氫-1H-苯并(c)(1,2)二氮呋,視情況經烷基取代)之式Ic化合物而言,化合物Ib(其中 R^1 及 $R^2 = H$)在一步程序中使用一式Br-Y-Br二鹵代烷藉助熱或微波輔助條件於一當量鹼存在下烷基化。或者,該環化反應可使用一式Br-Y-Br化合物經由如下兩步反應實施:對氮原子1或氮原子2實施烷基化反應,繼而藉助鹼性條件或者鈹或銅-介導之偶聯反應實施環閉合。

反應圖2



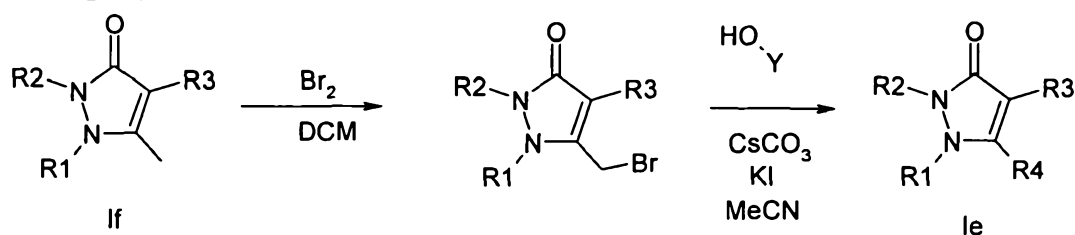
其中 R^3 及 R^4 一起形成 $-(CH_2)_n-$ (其中n係3、4、5或6)或者其中 R^3 意指異丙基之式Id化合物可經由如下兩步反應自式V化合物衍生:於高溫下,在乙酸中使式V化合物與式VI之經適當取代脘縮合;繼而,於熱或微波輔助條件下在DMF中使用適宜式VII鹵化物烷基化該產物,如反應圖3所示。反應圖3中用作初始材料之式V化合物有市售或在文獻中已知或可以類似於文獻程序之方式經由一烷基化反應(藉助一 β -酮基酯陰離子及相應 R^3 -鹵化物親電子試劑)合成,如熟習此項技術者所知。

反應圖3



其中 R^4 意指芳氧基烷基、烷基羰基胺基芳氧基烷基或烷氧基烷基之式Ie化合物可自其中 R^4 意指甲基之式If化合物經由如下反應製備：在二氯甲烷中使用 Br_2 實施溴化反應，繼而於碳酸鉯及碘化鉀存在下，於乙腈中使用相應醇親核劑($\text{HO}-\text{Y}$)實施置換反應，如反應圖4所示。

反應圖4

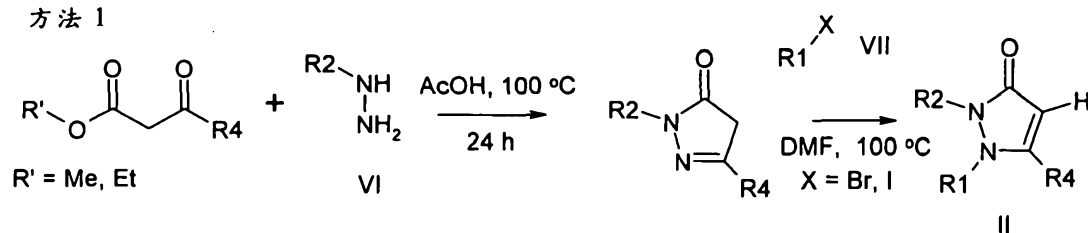


反應圖1及反應圖2中用作初始材料之式II化合物可按照概述於反應圖5中之一般方法製備或者其有市售或在文獻中已知。方法1涉及 β -酮基酯與式VI之經取代肼的縮合，繼而在一密封反應容器中使用式VII化合物實施熱或微波輔助烷基化反應以提供式II化合物。方法2涉及可生成其中 R^1 及 R^2 係H之化合物IIa的 β -酮基酯與水合肼之縮合反應。視情況化合物IIa可藉助熱或微波輔助條件於1當量鹼存在下使用式 $\text{Br}-\text{Y}-\text{Br}$ 之二鹵代烷環化或者經由如下兩步反應環化：對氮原子1或氮原子2實施烷基化反應，繼而藉助鹼性條件或者鈰或銅介導之偶聯反應以類似於文獻程序已知或彼等熟習此項技術者已知之方式實施環閉合。方法3涉

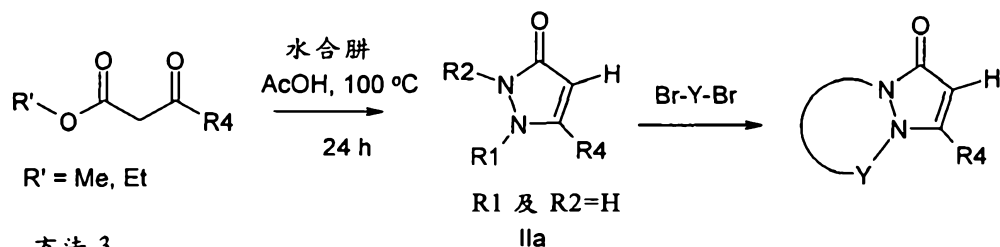
及使用二溴化物通過與LDA形成二價陰離子來烷基化β-酮基酯且所得β-酮基酯溴化物隨後與式VI之肼反應以生成環化吡唑啉酮IIb。方法4涉及於鹼性條件下，炔酯與式VI之經適當取代肼在第三-丁醇中的反應(亦可參見歐洲專利第EP 0680954號)，繼而在上述條件下於氮原子2處烷基化該產物。

反應圖5

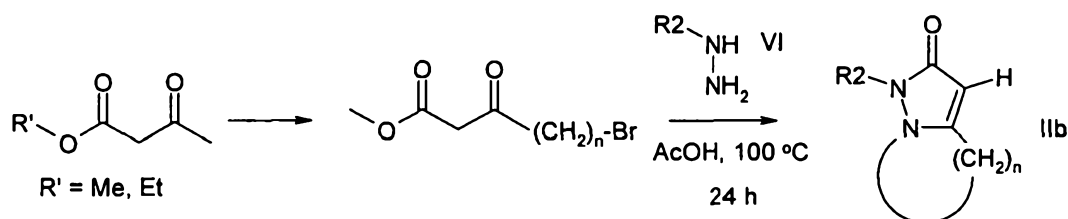
方法 1



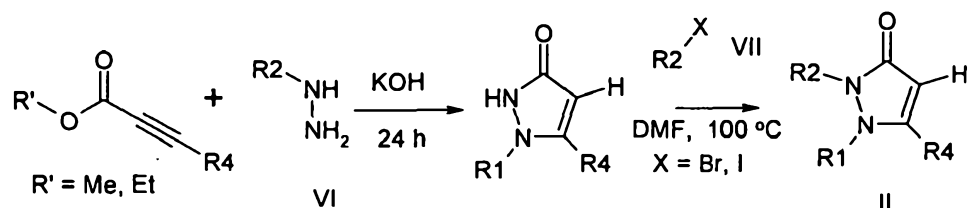
方法 2



方法 3

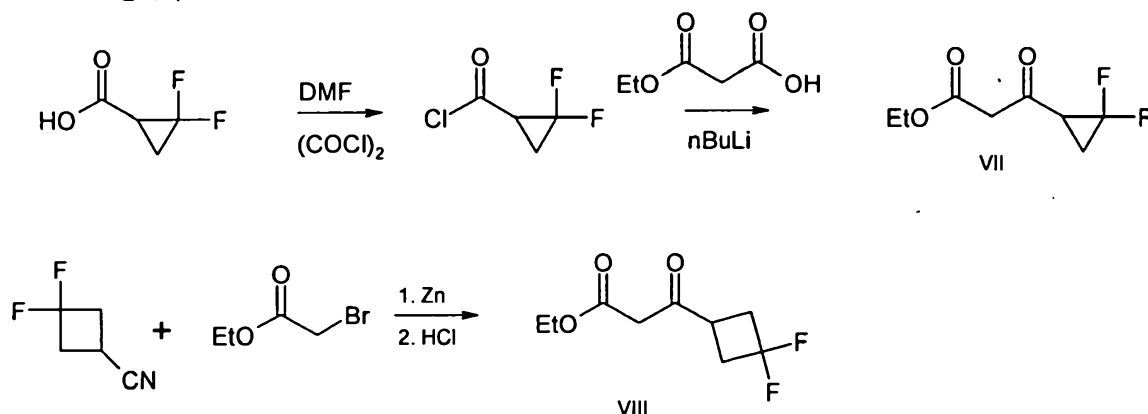


方法 4



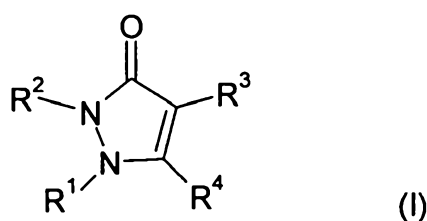
更明確而言，經取代β-酮基酯(例如VII及VIII)按照反應圖6經由丙二酸單乙酯與適當鹵氣衍生物之鹵化反應或者經由烯醇鋅與適當腈化合物之反應繼而實施水解來製備。

反應圖 6



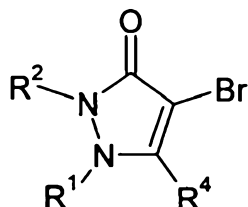
相應式 VI 之經取代脒有市售或在文獻中已知或者可以類似於文獻程序之方式合成(例如，WO 2004/056324; *J. Org. Chem.* 1984, 49, 336-42; *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 7981-4 或 *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 1357-1366)。反應圖 5 所例示之對應 β -酮基酯初始材料有市售或在文獻中已知或者可按照文獻程序(例如，*J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 2882-2889)或以類似於文獻程序之方式自市售或已知初始材料合成。

一種用於製備如上所述式 (I) 化合物之較佳方法

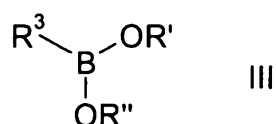


包括下列反應之一，其中 R¹ 至 R⁴ 係如上文所定義且 R' 和 R'' 係氫或 R' 和 R'' 一起形成 -(CH₂)₂- 或 -(CH₂)₃-：

a) 使下式化合物

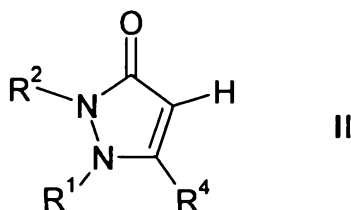


於式III化合物存在下反應



以獲得一式I化合物。尤佳者係彼等其中存在一鈀觸媒之a)反應。較佳者係其中鈀觸媒藉由添加鈀(例如, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、膦配體(例如, 三環己基膦)及鹼(例如, K_3PO_4)形成之以上反應。

b) 使下式II化合物



於 $\text{R}^3\text{-OH}$ 存在下反應以獲得一式I化合物。尤佳者係b)中之彼等反應, 其中路易士酸(例如, 三氟化硼二乙基醚合物或氯化錫)較佳存於一溶劑(例如, 戊烷或二氯乙烷)中。

較佳中間體係:

5-環丙基-2-苯基-2,4-二氫-吡唑-3-酮;

5-環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮;

4-溴-5-環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮;

5-環丙基-2-(2-氟-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮;

5-環丙基-2-(2-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮;

4-溴-5-環丙基-2-(2-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮;

5-環丙基-2-(4-氟-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮;

5-環丙基-2-(4-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮;

4-溴-5-環丙基-2-(4-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-5-環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丙基-2-(3-氟-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丙基-2-(3-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-5-環丙基-2-(3-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2-(2-氟-苯基)-5-環丙基-2,4-二氫-吡唑-3-酮；

2-(2-氟-苯基)-5-環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-2-(2-氟-苯基)-5-環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2-(3-氟-苯基)-5-環丙基-2,4-二氫-吡唑-3-酮；

2-(3-氟-苯基)-5-環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-2-(3-氟-苯基)-5-環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-5-環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丙基-2-(3-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丙基-1-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-5-環丙基-1-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丙基-2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丙基-2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-5-環丙基-2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丙基-2-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-5-環丙基-2-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丙基-2-萘-1-基-2,4-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丙基-1-甲基-2-萘-1-基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-5-環丙基-1-甲基-2-萘-1-基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丙基-1-乙基-2-(4-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-5-環丙基-1-乙基-2-(4-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丙基-1-乙基-2-(3-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-5-環丙基-1-乙基-2-(3-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2-(2-氯-苯基)-5-環丙基-1-乙基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-2-(2-氯-苯基)-5-環丙基-1-乙基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2-(3-氯-苯基)-5-環丙基-1-乙基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-2-(3-氯-苯基)-5-環丙基-1-乙基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丙基-1-乙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-5-環丙基-1-乙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

1-苄基-5-環丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

1-苄基-4-溴-5-環丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丙基-1-環丙基甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-5-環丙基-1-環丙基甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2-苄基-5-環丙基-2,4-二氫-吡唑-3-酮；

2-苄基-5-環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2-苄基-4-溴-5-環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

3-環丙基-6,7,8,9-四氫-5H-吡唑并[1,2-a][1,2]二氮呋-1-酮；

2-溴-3-環丙基-6,7,8,9-四氫-5H-吡唑并[1,2-a][1,2]二氮

呼-1-酮；

5-環丁基-2-苯基-2,4-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丁基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-5-環丁基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丁基-2-(2-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丁基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-5-環丁基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-(1-甲基-環丙基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮；

1-甲基-5-(1-甲基-環丙基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-1-甲基-5-(1-甲基-環丙基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-第三-丁基-2-(2-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮；

5-第三-丁基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-5-第三-丁基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

3-(2,2-二甲基-環丙基)-3-氧代-丙酸乙酯；

5-(2,2-二甲基-環丙基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮；

5-(2,2-二甲基-環丙基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-

二氮-吡唑-3-酮；

4-溴-5-(2,2-二甲基-環丙基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

1-苯基-4,5,6,7-四氮-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮；

3-溴-1-苯基-4,5,6,7-四氮-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮；

4-環丙基-1,5-二甲基-2-苯基-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

5-溴甲基-4-環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

2-(4-氟-苯基)-5-甲基-2,4-二氮-吡唑-3-酮；

2-(4-氟-苯基)-1,5-二甲基-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

4-溴-2-(4-氟-苯基)-1,5-二甲基-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

4-環丙基-2-(4-氟-苯基)-1,5-二甲基-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

5-溴甲基-4-環丙基-2-(4-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

2-(2-氟-苯基)-5-甲基-2,4-二氮-吡唑-3-酮；

2-(2-氟-苯基)-1,5-二甲基-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

4-溴-2-(2-氟-苯基)-1,5-二甲基-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

4-環丙基-2-(2-氟-苯基)-1,5-二甲基-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

5-溴甲基-4-環丙基-2-(2-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

5-(4-氟-苯基)-3-氧代-戊酸甲酯；

2-(4-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-2,4-二氮-吡唑-3-酮；

2-(4-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-2-(4-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2-(2-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-2,4-二氫-吡唑-3-酮；

2-(2-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-2-(2-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

1-乙基-2-(4-氟-苯基)-5-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-溴-1-乙基-2-(4-氟-苯基)-5-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-環丙基-1-乙基-2-(4-氟-苯基)-5-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-溴甲基-4-環丙基-1-乙基-2-(4-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2-(1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-基)-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑-3-酮；

2-(2,4-二氟-苯基)-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑-3-酮；

2-(2-三氟甲基-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-2H-環庚吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-5-環丙基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

1-苄基-2,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-甲基-1-吡啶-2-基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a]氮呋-2-酮；

4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮；及

3-金剛烷-1-基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a]氮呋-2-酮。

上述式I化合物用作為治療活性物質係本發明另一目標。

選自3-環丙基-4-異丙基-2-甲基-1-苯基-3-吡唑啉-5-酮；
1,2-二氫-5-甲基-4-三環(3.3.1.1^{3,7})癸-1-基-3H-吡唑-3-酮；1,2,3,4,6,7,8,9-八氫-10H,12H-吡唑并(1,2-a)吡唑-10,12-二酮；1,2,4,5,6,7-六氫-1-甲基-2-苯基-3H-吡唑-3-酮；1,4,5,6-四氫-1-甲基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡唑啉酮；1,4,5,6-四氫-1-苄基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡唑啉酮；1,4,5,6-四氫-1-乙基-2-(4-甲基)-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡唑啉酮；1,4,5,6-四氫-1-乙基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡唑啉酮；或1,4,5,6,7,8-六氫-1-甲基-2-苯基-3(2H)-環庚三烯并吡唑啉酮之化合物用作為治療活性物質亦係本發明之目標。

本發明又一目標係用於製備用以預防及治療由酵素11 β -羥基類固醇脫氫酶1(11bHSD1)相關性病徵引起疾病之藥物的上述化合物。

本發明另一目標係選自下列之化合物：3-環丙基-4-異丙基-2-甲基-1-苯基-3-吡唑啉-5-酮；1,2-二氫-5-甲基-4-三環(3.3.1.1^{3,7})癸-1-基-3H-吡唑-3-酮；1,2,3,4,6,7,8,9-八氫-10H,12H-吡唑并(1,2-a)吡唑-10,12-二酮；1,2,4,5,6,7-六氫-

1-甲基-2-苯基-3H-吡啶-3-酮；1,4,5,6-四氫-1-甲基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡啶啉酮；1,4,5,6-四氫-1-苄基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡啶啉酮；1,4,5,6-四氫-1-乙基-2-(4-甲基)-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡啶啉酮；1,4,5,6-四氫-1-乙基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡啶啉酮；或1,4,5,6,7,8-六氫-1-甲基-2-苯基-3(2H)-環庚三烯并吡啶啉酮，其用於製備用於預防及治療由酵素11 β -羥基類固醇脫氫酶1(11bHSD1)相關性病徵引起疾病之藥物。

本發明再一目標係包括一上述式I化合物及一治療性惰性載劑之醫藥組合物。

再者，本發明之一目標係包括一選自下列之化合物及一治療性載劑之醫藥組合物：3-環丙基-4-異丙基-2-甲基-1-苯基-3-吡啶啉-5-酮；1,2-二氫-5-甲基-4-三環(3.3.1.1^{3,7})癸-1-基-3H-吡啶-3-酮；1,2,3,4,6,7,8,9-八氫-10H,12H-吡啶并(1,2-a)吡啶-10,12-二酮；1,2,4,5,6,7-六氫-1-甲基-2-苯基-3H-吡啶-3-酮；1,4,5,6-四氫-1-甲基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡啶啉酮；1,4,5,6-四氫-1-苄基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡啶啉酮；1,4,5,6-四氫-1-乙基-2-(4-甲基)-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡啶啉酮；1,4,5,6-四氫-1-乙基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡啶啉酮；或1,4,5,6,7,8-六氫-1-甲基-2-苯基-3(2H)-環庚三烯并吡啶啉酮。

本發明之另一較佳實施例係用於製備用於治療及預防糖尿病、肥胖症、進食症、脂質代謝障礙及高血壓之藥物的上述式I化合物。

本發明之又一較佳實施例係一選自下列之化合物的用途：3-環丙基-4-異丙基-2-甲基-1-苯基-3-吡唑啉-5-酮；1,2-二氫-5-甲基-4-三環(3.3.1.1^{3,7})癸-1-基-3H-吡唑-3-酮；1,2,3,4,6,7,8,9-八氫-10H,12H-吡唑并(1,2-a)吡唑-10,12-二酮；1,2,4,5,6,7-六氫-1-甲基-2-苯基-3H-吡唑-3-酮；1,4,5,6-四氫-1-甲基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡唑啉酮；1,4,5,6-四氫-1-苄基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡唑啉酮；1,4,5,6-四氫-1-乙基-2-(4-甲基)-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡唑啉酮；1,4,5,6-四氫-1-乙基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡唑啉酮；或1,4,5,6,7,8-六氫-1-甲基-2-苯基-3(2H)-環庚三烯并吡唑啉酮，其用於製備用於治療及預防糖尿病、肥胖症、進食症、脂質代謝障礙及高血壓之藥物。

特別佳者係用於製備用於治療及預防II型糖尿病之上述式I化合物的用途。

較佳者係一選自下列之化合物的用途：3-環丙基-4-異丙基-2-甲基-1-苯基-3-吡唑啉-5-酮；1,2-二氫-5-甲基-4-三環(3.3.1.1^{3,7})癸-1-基-3H-吡唑-3-酮；1,2,3,4,6,7,8,9-八氫-10H,12H-吡唑并(1,2-a)吡唑-10,12-二酮；1,2,4,5,6,7-六氫-1-甲基-2-苯基-3H-吡唑-3-酮；1,4,5,6-四氫-1-甲基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡唑啉酮；1,4,5,6-四氫-1-苄基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡唑啉酮；1,4,5,6-四氫-1-乙基-2-(4-甲基)-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡唑啉酮；1,4,5,6-四氫-1-乙基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡唑啉酮；或1,4,5,6,7,8-六氫-1-甲基-2-苯基-3(2H)-環庚三烯并吡唑啉酮，其用於製

備用於治療及預防II型糖尿病之藥物。

當按照任一所述方法製備時，本發明之另一目標包括上述式I化合物。

本發明之又一目標係一種用於治療及預防糖尿病、肥胖症、進食症、脂質代謝障礙及高血壓之方法，該方法包括投與一有效量之上述式I化合物。

本發明之又一目標係一種用於治療及預防糖尿病、肥胖症、進食症、脂質代謝障礙及高血壓之方法，該方法包括投與一有效量之選自下列之化合物：3-環丙基-4-異丙基-2-甲基-1-苯基-3-吡唑啉-5-酮；1,2-二氫-5-甲基-4-三環(3.3.1.1^{3,7})癸-1-基-3H-吡唑-3-酮；1,2,3,4,6,7,8,9-八氫-10H,12H-吡啶并(1,2-a)吡啶-10,12-二酮；1,2,4,5,6,7-六氫-1-甲基-2-苯基-3H-吡啶-3-酮；1,4,5,6-四氫-1-甲基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡啶酮；1,4,5,6-四氫-1-苄基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡啶酮；1,4,5,6-四氫-1-乙基-2-(4-甲基)-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡啶酮；1,4,5,6-四氫-1-乙基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡啶酮；或1,4,5,6,7,8-六氫-1-甲基-2-苯基-3(2H)-環庚三烯并吡啶酮。

特別佳者係一種用於治療及預防II型糖尿病之方法，該方法包括投與一有效量之上述式I化合物。

更佳者係一種用於治療及預防II型糖尿病之方法，該方法包括投與一有效量之選自下列之化合物：3-環丙基-4-異丙基-2-甲基-1-苯基-3-吡唑啉-5-酮；1,2-二氫-5-甲基-4-三環(3.3.1.1^{3,7})癸-1-基-3H-吡唑-3-酮；1,2,3,4,6,7,8,9-八氫-

10H,12H-吡啶并(1,2-a)吡啶-10,12-二酮；1,2,4,5,6,7-六氫-1-甲基-2-苯基-3H-吡啶-3-酮；1,4,5,6-四氫-1-甲基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡啶酮；1,4,5,6-四氫-1-苄基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡啶酮；1,4,5,6-四氫-1-乙基-2-(4-甲基)-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡啶酮；1,4,5,6-四氫-1-乙基-2-苯基-3(2H)-環戊二烯并吡啶酮；或1,4,5,6,7,8-六氫-1-甲基-2-苯基-3(2H)-環庚三烯并吡啶酮。

分析程序

瞬時表現及部分純化：

將編碼人類11 β -HSD1蛋白質之cDNA選殖入表現載體pcDNA3 (Stratagene)中。此構建體(關於詳情參見Alex Odermatt等人；J Biol Chem.,1999，第274卷，第40期，28762-28770)用於藉由脂質轉染胺(lipofectamine)瞬時表現HEK293細胞(ATCC編號：CRL-1573，闡述於Graham, F.L., Smiley, J., Russell, W.C., Nairn, R.; (1977)中)中之蛋白質。轉染後48小時，使用冰冷PBS(磷酸緩衝鹽溶液)洗滌細胞兩次。向1體積存於PBS中之細胞懸浮液中加入2體積冰冷溶菌緩衝液(50mM Tris; pH7.5; 1mM EDTA; 100mM NaCl)。藉由Potter-勻質化(20衝程)溶解該等細胞。使用一微震超聲波儀(10%輸出；2×30秒)對所得勻漿實施超聲處理並藉由低速離心(10分鐘×9000克；4℃)清除。藉由高速離心(60分鐘×110,000克)收集微粒體部分。將所得顆粒重新懸浮於存儲緩衝液(20mM Tris pH 7.5; 1 mM EDTA; 10%甘油)中並重複實施離心。使含有微粒體部分之所得顆粒

再次溶於存儲緩衝液中並在液氮中使等份試樣保持冷凍直至使用。

表現11 β -HSD1之穩定細胞系的生成：

瞬時表現人類11 β -HSD1所用相同構建體亦可用於建立穩定地表現蛋白質之細胞系。簡而言之，按照生產商說明使用脂質轉染胺試劑(Gibco BRL)藉助11 β -HSD1構建體轉染(HEK293)細胞。轉染後兩天，引發遺傳黴素選擇(0.8毫克/毫升)並分離若干穩定的純係。一種選殖物進一步用於藥理表徵。

微粒體分析

在分析緩衝液(100 mM NaCl；1mM EDTA；1mM EGTA；1mM MgCl；250 mM蔗糖；20 mM Tris pH 7.4；皮質酮50-200nM及NADPH 1mM)中培育自瞬時表現人類11 β -HSD1(關於詳情參見上文)之HEK293細胞系分離之微粒體以及不同濃度之測試物質。在於37°C下培育60分鐘後，藉由加熱至80°C(5分鐘)及添加抑制劑甘珀酸(1 uM)來終止該分析。此分析中所生成皮質醇之數量藉助基於ELISA之市售皮質醇檢測套組(由Assay Design公司銷售)測定。抑制劑藉由其IC₅₀值(例如，使皮質醇產生降低50%之濃度)表徵。

在此試驗中，較佳上述化合物具有一低於1000 nM之IC₅₀值，更佳化合物具有一低於100 nM之IC₅₀值。最佳化合物具有一低於10 nM之IC₅₀值。

細胞分析

為量測抑制劑在完整細胞HEK293中之功效，在96孔板中於DMEM中培育穩定地表現人類11 β -HSD1(參見上文)之細胞。向該等細胞中首先加入抑制劑且在60分鐘後加入皮質酮。在37℃下於5% CO₂大氣氛中培育60分鐘之後，移除一部分培養基並使用市售ELISA套組(由Assay Design公司銷售)量測皮質酮至皮質醇之轉化。

使用本發明代表性化合物作為測試化合物之微粒體分析中所獲得結果示於下表中：

化合物	<i>h</i> 11- β -HSD 1 IC ₅₀ (nM)
實例 1	21
實例 51	133

上述化合物具有一低於1000 nM之IC₅₀值；較佳化合物具有一低於100 nM之IC₅₀值。更佳化合物具有一低於10 nM之IC₅₀值。此等結果已藉助上述測試獲得。

式I化合物及其醫藥上可接受之鹽和酯可用作藥物(例如，以醫藥製劑之形式)。該等醫藥製劑可以內服方式投與，例如經口(例如，以錠片、包衣錠片、糖衣藥丸、硬明膠及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液形式)、鼻(例如，以鼻腔噴霧劑形式)或直腸(例如，以栓劑形式)投與。然而，該投藥亦可以非經腸方式生效，例如經肌內或經靜脈內(例如，以注射液形式)。

式I化合物及其醫藥上可接受之鹽和酯可與用於生產錠片、包衣錠片、糖衣藥丸及硬明膠膠囊之醫藥惰性無機或有機佐劑一起加工。乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石

粉、硬脂酸或其鹽等等皆可用作(例如)錠片、糖衣藥丸、硬明膠膠囊之佐劑。

軟明膠膠囊之適宜佐劑係(例如)植物油、石蠟、脂肪、半固體物質及液體多元醇等等。

用於製備溶液及糖漿之適宜佐劑係(例如)水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖等等。

用於注射液之適宜佐劑係(例如)水、醇、多元醇、甘油、植物油等等。

用於栓劑之適宜佐劑係(例如)天然油或硬化油、石蠟、脂肪、半固體及液體多元醇等等。

此外，該等醫藥製劑可包含防腐劑、助溶劑、增黏物質、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、矯味劑、用於改變滲透壓之鹽、緩衝劑、掩蔽劑或抗氧化劑。其亦可包含其他有治療價值的物質。

按照本發明，式I化合物及其醫藥上可接受之鹽可用於預防及治療關節炎、心血管疾病、糖尿病、腎衰竭及(尤其是)進食症及肥胖症。劑量可在寬範圍內變化，當然，其必須適應每一具體病例之個體需要。一般而言，在經口投藥之情形中，約0.1毫克至20毫克每公斤體重，較佳約0.5毫克至4毫克每公斤體重(例如，約300毫克/人)之日劑量，較佳分成1至3次個別劑量可為適當，該(等)個別劑量可包含(例如)相同量之藥物。然而，應理解：當顯示有此需要時，可超出上述上限。

下文藉由不具有限制特性之實例說明本發明。

實例

實例 1

4,5-二環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 A] 5-環丙基-2-苯基-2,4-二氫-吡唑-3-酮

在一處於氫氣氛下之圓底燒瓶中，向一甲基-3-環丙基-3-氧代丙酸酯(17克)存於乙酸(40毫升)之溶液中加入苯肼(12.93克)。將該混合物浸入一油浴中並加熱至120℃過夜。隨後冷卻該反應容器並在真空中蒸發乙酸且將剩餘固體溶於EtOAc及水中。分離各相並用另外EtOAc萃取水性相。用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾並在真空中蒸發且與甲苯(2×)共沸。隨後藉由使用醚/戊烷之1:1混合物研磨來純化粗製殘留物以提供期望淡褐色固體狀5-環丙基-2-苯基-2,4-二氫-吡唑-3-酮(20.8克)。MS (ESI⁺):201.3 ([M+H]⁺)。

步驟 B] 5-環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

向一5-環丙基-2-苯基-2,4-二氫-吡唑-3-酮(5克)存於DMF(25毫升)之溶液中加入碘代甲烷(1.56毫升)且將該混合物置於一高壓反應器中並密封。隨後將該反應容器在一油浴中加熱至100℃，兩天。隨後使該反應容器冷卻並在真空中蒸發DMF。使殘留物溶於EtOAc中且使其呈飽和態並使用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。分離各相並在中性pH下用EtOAc再萃取該水溶液兩次。用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾並在真空中蒸發以提供粗製殘留物。藉助ISCO組合急驟層析使用矽膠實施急驟管柱層析並使用

EtOAc/庚烷及3% AcOH洗脫以提供期望淡褐色固體狀5-環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(3.35克)。

MS(ESI⁺): 215.3([M+H]⁺)。

步驟C] 4-溴-5-環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

向一5-環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(3.35克)存於二氯甲烷(80毫升)之溶液中加入N-溴代琥珀酸亞胺(2.78克)。使該反應容器包裹於鋁箔中並攪拌24小時。在真空中蒸發溶劑並使殘留物溶於EtOAc及水中。分離各相並用更多的EtOAc萃取水相。用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾並在真空中縮減以提供粗製殘留物。藉助ISCO組合急驟層析使用矽膠實施急驟管柱層析並用EtOAc/庚烷洗脫，提供淡褐色固體狀期望4-溴-5-環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(3.89克)。MS(ESI⁺): 293.1([M+H]⁺)。

步驟D] 4,5-二環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

向一處於氬氣氛下之可密封試管中加入4-溴-5-環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(2.59克)、環丙基硼酸(1.23克)、磷酸鉀(8.18克)、三環己基膦(0.30克)、甲苯(50毫升)及水(3.2毫升)。向此混合物中加入乙酸鈹(0.11克)並密封該試管且在100°C下攪拌4天。隨後使反應容器冷卻且然後用水/EtOAc稀釋。分離各相並使用另外EtOAc萃取水性相。用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發以提供粗製殘留物。藉助ISCO組合急驟層析使用矽膠實施急驟管柱層析並用EtOAc/庚烷洗脫，提供期望4,5-二

環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮，其藉由自 EtOAc/戊烷結晶經進一步純化可生成 1.12 克白色結晶固體狀期望標題化合物。MS(ESI⁺): 255.3([M+H]⁺)。

實例 2

4,5-二環丙基-2-(2-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例 1 之方式使用氫氣酸 2-氟苯肼(步驟 A)經由下列中間體獲得：

步驟 A] 5-環丙基-2-(2-氟-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟 B] 5-環丙基-2-(2-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 C] 4-溴-5-環丙基-2-(2-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟 D 後，獲得淡褐色固體狀標題化合物 4,5-二環丙基-2-(2-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 273.3([M+H]⁺)。

實例 3

4,5-二環丙基-2-(4-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例 1 之方式使用氫氣酸 4-氟苯肼(步驟 A)經由下列中間體獲得：

步驟 A] 5-環丙基-2-(4-氟-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟 B] 5-環丙基-2-(4-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 C] 4-溴-5-環丙基-2-(4-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得淡黃色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-2-(4-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 273.1([M+H]⁺)。

實例4

4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用氫氯酸4-氟苯肼(步驟A)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得淡褐色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。(ESI⁺): 291.1([M+H]⁺)。

實例5

4,5-二環丙基-2-(3-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用3-氟苯肼(步驟A)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(3-氟-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-環丙基-2-(3-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-2-(3-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡

唑-3-酮

在步驟D後，獲得灰白色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-2-(3-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 273.0([M+H]⁺)。

實例6

2-(2-氯-苯基)-4,5-二環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用2-氯苯肼(步驟A)經由下列中間體獲得：

步驟A] 2-(2-氯-苯基)-5-環丙基-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 2-(2-氯-苯基)-5-環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-2-(2-氯-苯基)-5-環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得白色固體狀標題化合物2-(2-氯-苯基)-4,5-二環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 289.0([M+H]⁺)。

實例7

2-(3-氯-苯基)-4,5-二環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用3-氯苯肼(步驟A)經由下列中間體獲得：

步驟A] 2-(3-氯-苯基)-5-環丙基-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 2-(3-氯-苯基)-5-環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-2-(3-氯-苯基)-5-環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡

唑-3-酮

在步驟D後，獲得淡黃色固體狀標題化合物2-(3-氯-苯基)-4,5-二環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 289.1([M+H]⁺)。

實例8

4,5-二環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用2-三氟甲基苯肼(步驟A)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得灰白色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 323.5([M+H]⁺)。

實例9

4,5-二環丙基-1-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用3-三氟甲基苯肼(步驟A)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(3-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑

-3-酮

步驟 B] 5-環丙基-1-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 C] 4-溴-5-環丙基-1-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟 D 後，獲得淡黃色固體狀標題化合物 4,5-二環丙基-1-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮。
MS(ESI⁺): 323.5([M+H]⁺)。

實例 10

4,5-二環丙基-2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例 1 之方式使用 4-氟-3-三氟甲基苯肼(以類似於 WO 2004/056324 之方式自 4-氟-2-三氟甲基-苯基胺製得)(步驟 A)經由下列中間體獲得：

步驟 A] 5-環丙基-2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟 B] 5-環丙基-2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 C] 4-溴-5-環丙基-2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟 D 後，獲得白色固體狀標題化合物 4,5-二環丙基-2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。
MS(ESI⁺): 341.2([M+H]⁺)。

實例 11

4,5-二環丙基-2-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用2-甲氧基苯肼(步驟A)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(2-甲氧基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-環丙基-2-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-2-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得淺橙色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-2-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。

MS(ESI⁺): 285.1([M+H]⁺)。

實例12

4,5-二環丙基-1-甲基-2-萘-1-基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用萘-1-基-肼(步驟A)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-萘-1-基-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-環丙基-1-甲基-2-萘-1-基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-1-甲基-2-萘-1-基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得灰棕色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-1-甲基-2-萘-1-基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 305.4([M+H]⁺)。

實例13

4,5-二環丙基-1-乙基-2-(4-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用4-氟苯肼(步驟A)及碘代乙烷(步驟B)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(4-氟-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-環丙基-1-乙基-2-(4-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-1-乙基-2-(4-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得淡黃色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-1-乙基-2-(4-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 287.1([M+H]⁺)。

實例14**4,5-二環丙基-1-乙基-2-(3-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮**

此材料可以類似於實例1之方式使用3-氟苯肼(步驟A)及碘代乙烷(步驟B)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(3-氟-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-環丙基-1-乙基-2-(3-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-二環丙基-1-乙基-2-(3-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得淡黃色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-1-乙基-2-(3-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 287.0([M+H]⁺)。

實例15

2-(2-氯-苯基)-4,5-二環丙基-1-乙基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用2-氯苯肼(步驟A)及碘代乙烷(步驟B)經由下列中間體獲得：

步驟A] 2-(2-氯-苯基)-5-環丙基-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 2-(2-氯-苯基)-5-環丙基-1-乙基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-2-(2-氯-苯基)-5-環丙基-1-乙基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得白色固體狀標題化合物2-(2-氯-苯基)-4,5-二環丙基-1-乙基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 303.1([M+H]⁺)。

實例16

2-(3-氯-苯基)-4,5-二環丙基-1-乙基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用3-氯苯肼(步驟A)及碘代乙烷(步驟B)經由下列中間體獲得：

步驟A] 2-(3-氯-苯基)-5-環丙基-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 2-(3-氯-苯基)-5-環丙基-1-乙基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-2-(3-氯-苯基)-5-環丙基-1-乙基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得白色固體狀標題化合物2-(3-氯-苯基)-4,5-二環丙基-1-乙基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 303.1([M+H]⁺)。

實例17

4,5-二環丙基-1-乙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用3-三氟甲基苯肼(步驟A)及碘代乙烷(步驟B)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-環丙基-1-乙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-1-乙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得淡黃色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-1-乙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮。
MS(ESI⁺): 337.4([M+H]⁺)。

實例18

1-苄基-4,5-二環丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用3-三氟甲基苯肼(步驟A)及苄基溴(步驟B)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 1-苄基-5-環丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 1-苄基-4-溴-5-環丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得淡黃色固體狀標題化合物1-苄基-4,5-二環丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮。
MS(ESI⁺): 399.1([M+H]⁺)。

實例19

4,5-二環丙基-1-環丙基甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用3-三氟甲基苯肼(步驟A)及溴甲基-環丙烷(步驟B)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-環丙基-1-環丙基甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-1-環丙基甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得淡褐色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-1-環丙基甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 363.3([M+H]⁺)。

實例20

2-苄基-4,5-二環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用苄基肼(步驟A)及碘代甲烷(步驟B)經由下列中間體獲得：

步驟A] 2-苄基-5-環丙基-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 2-苄基-5-環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 2-苄基-4-溴-5-環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得淡黃色固體狀標題化合物2-苄基-4,5-二環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 269.5([M+H]⁺)。

實例 21

2,3-二環丙基-6,7,8,9-四氫-5H-吡唑并[1,2-a][1,2]二氮呼-1-酮

步驟A] 3-環丙基-6,7,8,9-四氫-5H-吡唑并[1,2-a][1,2]二氮呼-1-酮

此材料可以類似於實例49之方式使用可生成白色固體狀3-環丙基-6,7,8,9-四氫-5H-吡唑并[1,2-a][1,2]二氮呼-1-酮之5-環丙基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(參見實例52，步驟A)及1,5-二溴戊烷獲得。MS(ESI⁺): 193.5([M+H]⁺)。

步驟B] 2-溴-3-環丙基-6,7,8,9-四氫-5H-吡唑并[1,2-a][1,2]二氮呼-1-酮

此材料以類似於實例1(步驟C)之方式使用可生成淡褐色固體狀2-溴-3-環丙基-6,7,8,9-四氫-5H-吡唑并[1,2-a][1,2]二氮呼-1-酮之3-環丙基-6,7,8,9-四氫-5H-吡唑并[1,2-a][1,2]二氮呼-1-酮獲得。MS(ESI⁺): 271.3([M+H]⁺)。

步驟C] 2,3-二環丙基-6,7,8,9-四氫-5H-吡唑并[1,2-a][1,2]二氮呼-1-酮

此材料以類似於實例1(步驟D)之方式使用可生成淡褐色固體狀2,3-二環丙基-6,7,8,9-四氫-5H-吡唑并[1,2-a][1,2]二氮呼-1-酮之2-溴-3-環丙基-6,7,8,9-四氫-5H-吡唑并[1,2-a][1,2]二氮呼-1-酮獲得。MS(ESI⁺): 233.2([M+H]⁺)。

實例 22

5-環丁基-4-環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例 1 之方式使用 3-環丁基-3-氧代-丙酸甲酯(步驟 A)經由下列中間體獲得：

步驟 A] 5-環丁基-2-苯基-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟 B] 5-環丁基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 C] 4-溴-5-環丁基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟 D 後，獲得淡黃色固體狀標題化合物 5-環丁基-4-環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 269.5([M+H]⁺)。

實例 23

5-環丁基-4-環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例 1 之方式使用 3-環丁基-3-氧代-丙酸甲酯及 2-三氟甲基苯肼(步驟 A)經由下列中間體獲得：

步驟 A] 5-環丁基-2-(2-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟 B] 5-環丁基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 C] 4-溴-5-環丁基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟 D 後，獲得淡黃色固體狀標題化合物 5-環丁基-4-環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 337.4([M+H]⁺)。

實例 24

4-環丙基-1-甲基-5-(1-甲基-環丙基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例1之方式使用3-(1-甲基-環丙基)-3-氧代-丙酸甲酯(按照 *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 2882-2889 獲得)及2-三氟甲基苯肼(步驟A)經由下列中間體獲得。

步驟A] 5-(1-甲基-環丙基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 1-甲基-5-(1-甲基-環丙基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-1-甲基-5-(1-甲基-環丙基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得淡黃色固體狀標題化合物4-環丙基-1-甲基-5-(1-甲基-環丙基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 337.3([M+H]⁺)。

實例25

5-第三-丁基-4-環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例1之方式使用4,4-二甲基-3-氧代-戊酸甲酯及2-三氟甲基苯肼(步驟A)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-第三-丁基-2-(2-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-第三-丁基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-第三-丁基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-

1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得淡黃色固體狀標題化合物5-第三-丁基-4-環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 339.2([M+H]⁺)。

實例 26

4-環丙基-5-(2,2-二甲基-環丙基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟A] 3-(2,2-二甲基-環丙基)-3-氧代-丙酸乙酯

此化合物以類似於 *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 2882-2889之方式使用可生成3-(2,2-二甲基-環丙基)-3-氧代-丙酸乙基酯之淺黃色油狀外消旋混合物的1-(2,2-二甲基-環丙基)-乙酮(按照 *J. Org. Chem.* 1970, 35, 374-379獲得)來製備。

步驟B] 4-環丙基-5-(2,2-二甲基-環丙基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例1之方式使用3-(2,2-二甲基-環丙基)-3-氧代-丙酸甲酯及2-三氟甲基苯肼(步驟A)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-(2,2-二甲基-環丙基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-(2,2-二甲基-環丙基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-(2,2-二甲基-環丙基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得黃色固體狀標題化合物4-環丙基-5-(2,2-二甲基-環丙基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡啶-3-酮。MS(ESI⁺): 351.4([M+H]⁺)。

實例 27

3-環丙基-1-苯基-4,5,6,7-四氫-吡啶并[1,5-a]吡啶-2-酮

步驟A] 7-溴-3-氧代-庚酸甲酯

使一配備有磁力攪拌棒之圓底燒瓶充滿氫氣並於-78℃下向其中加入THF(40毫升)及LDA溶液(17.2毫升存於THF中之2M溶液)。向此混合物中逐滴加入溶於THF(5毫升)中之3-氧代-丁酸甲酯(2克)。隨後使該溶液升溫至0℃並藉由注射器添加溶於THF(5毫升)中之1,3-二溴丙烷(3.47克)。將反應物攪拌1小時且隨後用10毫升2N HCl水溶液淬滅並用醚萃取，且合併有機相用水、碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中蒸發揮發性物質，提供粗製油。藉由ISCO組合急驟層析實施急驟管柱層析(EtOAc/庚烷)，提供期望黃色油狀7-溴-3-氧代-庚酸甲酯(0.9克)。MS(ESI⁺): 251.1 ([M+H]⁺)。

步驟B] 1-苯基-4,5,6,7-四氫-吡啶并[1,5-a]吡啶-2-酮

在處於氫氣氛下之圓底燒瓶中，向一7-溴-3-氧代-庚酸甲酯(0.35克)存於乙醇(80毫升)之溶液中加入苯肼(0.16克)。將該混合物浸入一油浴中並加熱至120℃過夜。隨後冷卻該反應容器並在真空中蒸發乙酸且將剩餘固體溶於EtOAc及水中。分離各相並用另外EtOAc萃取水性相。用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾並在真空中蒸

發且與甲苯(2×)共沸。隨後藉由使用醚/戊烷之1:1混合物研磨來純化粗製殘留物以提供期望淡褐色固體狀1-苯基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮(0.21克)。MS(ESI⁺):215.4([M+H]⁺)。

步驟C] 3-溴-1-苯基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮
向一1-苯基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮(0.21克)存於二氯甲烷(4毫升)之溶液中加入N-溴代琥珀酸亞胺(0.18克)。使該反應容器包裹於鋁箔中並攪拌24小時。在真空中蒸發溶劑並使殘留物溶於EtOAc及水中。分離各相並用更多的EtOAc萃取水相。用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾並在真空中縮減以提供粗製殘留物。藉助ISCO組合急驟層析使用矽膠實施急驟管柱層析並用EtOAc/庚烷洗脫，提供期望淡褐色固體狀3-溴-1-苯基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮(0.15克)。MS(ESI⁺):295.2([M+H]⁺)。

步驟D] 3-環丙基-1-苯基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮

向一處於氫氣氛下之可密封試管中加入3-溴-1-苯基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮(0.11克)、環丙基硼酸(0.064克)、磷酸鉀(0.43克)、三環己基膦(0.016克)及甲苯(1毫升)和水(0.1毫升)。向此混合物中加入乙酸鈹(0.006克)並將該試管密封且在100°C下攪拌2天。隨後使反應容器冷卻並用水/EtOAc稀釋。分離各相並用另外EtOAc萃取水性相。用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥並在真空

中蒸發以提供粗製殘留物。藉助ISCO組合急驟層析使用矽膠實施急驟管柱層析並用EtOAc/庚烷洗脫，提供期望淡黃色固體狀3-環丙基-1-苯基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮。MS(ESI⁺): 255.4([M+H]⁺)。

實例 28

4-環丙基-5-(4-氟-苯氧基甲基)-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 A] 4-環丙基-1,5-二甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此化合物以類似於實例 29 之方式(步驟 A 及 B)使用可生成淡黃色固體狀4-環丙基-1,5-二甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮之3-氧代-丁酸甲酯及苯肼(步驟 A)來獲得。MS(ESI⁺): 229.5([M+H]⁺)。

步驟 B] 5-溴甲基-4-環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在一處於氫氣氛下之圓底燒瓶中，向一存於二氧雜環己烷(1.5毫升)中之4-環丙基-1,5-二甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(0.081克)中加入溴(0.057克)。在環境溫度下將該反應物攪拌2天。該反應物用水及EtOAc稀釋並分離該等相。用更多EtOAc萃取水相且用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾並在真空中蒸發。藉由ISCO組合急驟層析(EtOAc/庚烷)純化粗製材料以提供期望淡褐色固體狀5-溴甲基-4-環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 307.1([M+H]⁺)。

步驟 C] 4-環丙基-5-(4-氟-苯氧基甲基)-1-甲基-2-苯基-

1,2-二氫-吡唑-3-酮

向一5-溴甲基-4-環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(0.094克)存於乙腈(5毫升)之溶液中加入4-氟苯酚(0.034克)、碳酸鉍(0.1克)及碘化鉀(3種晶體)。反應物在環境溫度下攪拌過夜且隨後用水及EtOAc稀釋。分離各相並使用另外EtOAc萃取水性相。用另外HCl溶液、鹽水洗滌合併有機相並用硫酸鈉乾燥。過濾並在真空中蒸發揮發物，提供期望淡灰棕色固體狀4-環丙基-5-(4-氟-苯氧基甲基)-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(0.023克) MS(ESI⁺): 339.1([M+H]⁺)。

實例 29

4-環丙基-5-(4-氟-苯氧基甲基)-2-(4-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 A] 2-(4-氟-苯基)-5-甲基-2,4-二氫-吡唑-3-酮

在處於氫氣氛下之圓底燒瓶中，向一3-氧代-丁酸甲酯(2.8克)存於乙酸(6.5毫升)之溶液中加入4-氟苯肼(3.05克)。將該混合物浸入一油浴中並加熱至120°C過夜。隨後冷卻該反應容器並在真空中蒸發乙酸且將剩餘固體溶於EtOAc及水中。分離各相並用另外EtOAc萃取水性相。用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾並在真空中蒸發且與甲苯(2×)共沸。隨後藉由ISCO組合急驟層析使用EtOAc/庚烷作為洗脫劑純化粗製殘留物以提供期望灰棕色固體狀2-(4-氟-苯基)-5-甲基-2,4-二氫-吡唑-3-酮(3.2克)。MS(ESI⁺): 193.3([M+H]⁺)。

步驟B] 2-(4-氟-苯基)-1,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

向一2-(4-氟-苯基)-5-甲基-2,4-二氫-吡唑-3-酮(1克)存於DMF(5毫升)之溶液中加入碘代甲烷(0.33毫升)並將該混合物置於一高壓反應器並密封。隨後將該反應容器在一油浴中加熱至100°C，兩天。隨後使該反應容器冷卻並在真空中蒸發DMF。使殘留物溶於EtOAc中且使其呈飽和態並使用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。分離各相並在中性pH下用EtOAc再萃取該水溶液兩次。用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾並在真空中蒸發以提供粗製殘留物。藉助ISCO組合急驟層析使用矽膠實施急驟管柱層析並用EtOAc/庚烷及3% AcOH洗脫，提供期望淡褐色固體狀2-(4-氟-苯基)-1,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(0.5克)。MS(ESI⁺): 207.1([M+H]⁺)。

步驟C] 4-溴-2-(4-氟-苯基)-1,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

向一2-(4-氟-苯基)-1,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(0.5克)存於二氯甲烷(10毫升)之溶液中加入N-溴代琥珀酸亞胺(0.43克)。使該反應容器包裹於鋁箔中並攪拌24小時。在真空中蒸發溶劑並使殘留物溶於EtOAc及水中。分離各相並用更多EtOAc萃取水相。用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾並在真空中縮減以生成粗製殘留物。藉助ISCO組合急驟層析使用矽膠實施急驟管柱層析並用EtOAc/庚烷洗脫以提供期望灰白色固體狀4-溴-2-(4-氟-苯基)-1,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(0.43克)。MS(ESI⁺): 287.0([M+H]⁺)。

步驟D] 4-環丙基-2-(4-氟-苯基)-1,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

向一處於氬氣氛下之可密封試管中加入4-溴-2-(4-氟-苯基)-1,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(0.439克)、環丙基硼酸(0.265克)、磷酸鉀(1.75克)、三環己基磷(0.065克)、甲苯(3毫升)及水(0.35毫升)。向此混合物中加入乙酸鈮(0.024克)並密封該試管且於100°C下攪拌2天。隨後使反應容器冷卻且然後用水/EtOAc稀釋。分離各相並用另外EtOAc萃取水性相。用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發以提供粗製殘留物。藉助ISCO組合急驟層析使用矽膠實施急驟管柱層析並用EtOAc/庚烷洗脫以提供期望灰棕色固體狀4-環丙基-2-(4-氟-苯基)-1,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 247.1([M+H]⁺)。

步驟E] 5-溴甲基-4-環丙基-2-(4-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在一處於氬氣氛下之圓底燒瓶中，向一存於二氧雜環己烷(5毫升)中之4-環丙基-2-(4-氟-苯基)-1,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(0.32克)加入溴(0.20克)。在環境溫度下將該反應物攪拌2天。該反應物用水及EtOAc稀釋並分離各相。用更多EtOAc萃取水相且用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾並在真空中蒸發。藉由ISCO組合急驟層析(EtOAc/庚烷)純化粗製材料以提供期望淡褐色固體狀5-溴甲基-4-環丙基-2-(4-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 327.1([M+H]⁺)。

步驟F] 4-環丙基-5-(4-氟-苯氧基甲基)-2-(4-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

向一5-溴甲基-4-環丙基-2-(4-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(0.130克)存於乙腈(5毫升)之溶液中加入4-氟苯酚(0.045克)、碳酸鉍(0.13克)及碘化鉀(3種結晶)。反應物在環境溫度下攪拌過夜且隨後用水及EtOAc稀釋。分離各相並使用另外EtOAc萃取水性相。再次用HCl溶液、鹽水洗滌合併有機相並用硫酸鈉乾燥。過濾並在真空中蒸發揮發物且藉由ISCO組合急驟層析(使用EtOAc/庚烷)純化殘留物，提供期望淡灰棕色固體狀4-環丙基-5-(4-氟-苯氧基甲基)-2-(4-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(0.023克)。MS(ESI⁺): 357.0([M+H]⁺)。

實例 30

N-{4-[4-環丙基-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-5-氧代-2,5-二氫-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯基}-乙醯胺

此材料以類似於實例29之方式使用可生成灰棕色固體狀N-{4-[4-環丙基-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-5-氧代-2,5-二氫-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯基}-乙醯胺之N-(4-羥基-苯基)-乙醯胺(步驟F)來獲得。MS(ESI⁺): 396.3([M+H]⁺)。

實例 31

N-{4-[4-環丙基-1-(2-氟-苯基)-2-甲基-5-氧代-2,5-二氫-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯基}-乙醯胺

此材料以類似於實例29之方式使用2-氟苯肼(步驟A)及N-(4-羥基-苯基)-乙醯胺(步驟F)經由下列中間體獲得：

步驟 A] 2-(2-氟-苯基)-5-甲基-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟 B] 2-(2-氟-苯基)-1,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 C] 4-溴-2-(2-氟-苯基)-1,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 D] 4-環丙基-2-(2-氟-苯基)-1,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 E] 5-溴甲基-4-環丙基-2-(2-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟 F 之後，獲得灰棕色固體狀標題化合物 N-{4-[4-環丙基-1-(2-氟-苯基)-2-甲基-5-氧代-2,5-二氫-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯基}-乙醯胺。MS(ESI⁺): 396.3([M+H]⁺)。

實例 32

4-環丙基-5-(4-氟-苯氧基甲基)-2-(2-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例 29 之方式使用可生成作為灰棕色固體獲得的 4-環丙基-5-(4-氟-苯氧基甲基)-2-(2-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮之 2-氟苯肼 (步驟 A) 獲得。MS(ESI⁺): 357.1([M+H]⁺)。

實例 33

4-環丙基-2-(4-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 A] 5-(4-氟-苯基)-3-氧代-戊酸甲酯

在一充滿氫氣之乾燥圓底燒瓶中，於 -78°C 下，向二異丙基醯胺鋰溶液 (17.2 毫升存於 THF/己烷/乙基苯中之 2 M 溶液) 存於 THF (50 毫升) 之溶液中逐滴加入溶於 THF (5 毫升)

中之3-氧代-丁酸甲酯(2.0克)。隨後使該溶液升溫至0℃並藉由注射器迅速加入一4-氟苄基溴存於THF(5毫升)中之溶液。將該反應物於0℃下再攪拌1小時且隨後使用1N HCl水溶液淬滅之。該混合物用EtOAc(3×)萃取且合併有機相用水、飽和碳酸氫鈉溶液和鹽水洗滌並經硫酸鈉乾燥。過濾並在真空中蒸發揮發物可提供粗製殘留物，其可經由ISCO組合急驟層析純化從而提供期望淺黃色油狀5-(4-氟-苯基)-3-氧代-戊酸甲酯(0.87克)。MS(ESI⁺): 225.3([M+H]⁺)。

步驟B] 2-(4-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-2,4-二氫-吡唑-3-酮

在一可密封試管中，向一5-(4-氟-苯基)-3-氧代-戊酸甲酯(0.43克)存於乙酸(5毫升)之溶液中加入4-氟苄基.HCl(0.31克)。密封該反應容器並使其浸入一100℃下之油浴中18小時。使該反應容器冷卻至環境溫度，打開並將該等內容物注入一EtOAc和水之混合物中。水性相用EtOAc萃取且合併有機相用水洗滌並經硫酸鈉乾燥。過濾並在真空中蒸發揮發物，提供粗製結晶材料。該粗製產物用醚洗滌以提供期望灰棕色結晶固體狀2-(4-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-2,4-二氫-吡唑-3-酮(0.37克)。MS(ESI⁺): 301.1([M+H]⁺)。

步驟C] 2-(4-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

向一2-(4-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-2,4-二氫-吡唑-3-酮(0.34克)存於DMF(2毫升)之溶液中加入碘代甲烷

(0.07 毫升)並將該混合物置於一高壓反應器中並密封。隨後將該反應容器在一油浴中加熱至 100°C，兩天。隨後使該反應容器冷卻並在真空中蒸發 DMF。使殘留物溶於 EtOAc 中且使其呈飽和態並使用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。分離各相並在中性 pH 下用 EtOAc 再萃取該水溶液兩次。用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾並在真空中蒸發以提供粗製殘留物。藉助 ISCO 組合急驟層析使用矽膠實施急驟管柱層析並用 EtOAc/庚烷洗脫，提供期望淡褐色固體狀 2-(4-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮 (0.296 克)。MS(ESI⁺): 315.1([M+H]⁺)。

步驟 D] 4-溴-2-(4-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

向一 2-(4-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮 (0.296 克) 存於二氯甲烷 (5 毫升) 之溶液中加入 N-溴代琥珀酸亞胺 (0.168 克)。使該反應容器包裹於鋁箔中並攪拌 24 小時。在真空中蒸發溶劑並使殘留物溶於 EtOAc 及水中。分離各相並用更多 EtOAc 萃取水相。用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾並在真空中縮減以提供粗製殘留物。藉助 ISCO 組合急驟層析使用矽膠實施急驟管柱層析並用 EtOAc/庚烷洗脫，提供期望白色固體狀 4-溴-2-(4-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮 (0.312 克)。MS(ESI⁺): 395.0([M+H]⁺)。

步驟 E] 4-環丙基-2-(4-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

向一處於氫氣下之可密封試管中加入4-溴-2-(4-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(0.312克)、環丙基硼酸(0.139克)、磷酸鉀(0.924克)、三環己基膦(0.034克)及甲苯(3.0毫升)。向此混合物中加入乙酸鈣(0.013克)並密封試管，並且在100℃下攪拌20小時。隨後將反應容器冷卻並用水/EtOAc稀釋。分離各相並用另外EtOAc萃取水性相。用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥並在真空中蒸發以提供粗製殘留物。藉助ISCO組合急驟層析使用矽膠進行急驟管柱層析並用EtOAc/庚烷洗脫，產生所欲之白色結晶固體狀4-環丙基-2-(4-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(0.055克)。
MS(ESI⁺): 315.1([M+H]⁺)。

實例 34

4-環丙基-2-(2-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例33之方式使用2-氟苯肼(步驟B)經由下列中間體獲得：

步驟B] 2-(2-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)乙基]-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 2-(2-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟D] 4-溴-2-(2-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟E之後，獲得灰白色固體狀標題化合物4-環丙基-

2-(2-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 355.1([M+H]⁺)。

實例 35

4-環丙基-1-乙基-5-(4-氟-苯氧基甲基)-2-(4-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例 29 之方式使用碘代乙烷(步驟 B)經由下列中間體獲得：

步驟 B] 1-乙基-2-(4-氟-苯基)-5-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 C] 4-溴-1-乙基-2-(4-氟-苯基)-5-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 D] 4-環丙基-1-乙基-2-(4-氟-苯基)-5-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 E] 5-溴甲基-4-環丙基-1-乙基-2-(4-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟 F 之後，獲得灰棕色固體狀標題化合物 4-環丙基-1-乙基-5-(4-氟-苯氧基甲基)-2-(4-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 371.4([M+H]⁺)。

實例 36

5-(4-氟-苯氧基甲基)-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 A] 5-溴甲基-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在一處於氫氣氛下之圓底燒瓶中，向存於二氧雜環己烷(15 毫升)中之 4-異丙基-1,5-二甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-

3-酮(0.8克)中加入溴(0.55克)。在環境溫度下將該反應物攪拌5小時。該反應物用水及EtOAc稀釋並分離該等相。用更多EtOAc萃取水相且用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾並在真空中蒸發。粗製材料藉由ISCO組合急驟層析(EtOAc/庚烷)純化以提供期望淡褐色固體狀5-溴甲基-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 309.3([M+H]⁺)。

步驟B] 5-(4-氯-苯氧基甲基)-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

於0℃下，向一氫化鈉(0.023克50%礦物油分散液)存於DMF(2毫升)之懸浮液中加入4-氯苯酚(0.042克)。向此混合物中加入一5-溴甲基-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(0.10克)存於DMF(1毫升)中之溶液並將該反應混合物在環境溫度下攪拌18小時。隨後用水及EtOAc稀釋該反應物。分離各相並使用另外EtOAc萃取水性相。用額外鹽水洗滌合併有機相並經硫酸鈉乾燥。過濾並在真空中蒸發揮發物並藉由ISCO組合急驟層析(使用EtOAc/庚烷)純化殘留物，提供淡黃色固體狀5-(4-氯-苯氧基甲基)-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(0.020克)。MS(ESI⁺): 357.1[M+H]⁺)。

實例 37

5-(2,4-二氯-苯氧基甲基)-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此化合物以類似於實例36之方式使用可生成之白色固體

狀 5-(2,4-二氯-苯氧基甲基)-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮之 2,4-二氯苯酚(步驟B)獲得。MS(ESI⁺): 392.0([M+H]⁺)。

實例 38

5-(4-氟-苯氧基甲基)-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此化合物以類似於實例 36 之方式使用可生成白色固體狀 5-(4-氟-苯氧基甲基)-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮之 4-氟苯酚(步驟B)獲得。MS(ESI⁺): 341.3([M+H]⁺)。

實例 39

5-(2-氯-苯氧基甲基)-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此化合物以類似於實例 36 之方式使用可生成淡褐色固體狀 5-(2-氯-苯氧基甲基)-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮之 2-氯苯酚(步驟B)獲得。MS(ESI⁺): 357.0([M+H]⁺)。

實例 40

5-異丙氧基甲基-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此化合物以類似於實例 36 之方式使用可生成淡褐色固體狀 5-異丙氧基甲基-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮之丙-2-醇(步驟B)獲得。MS(ESI⁺): 289.2([M+H]⁺)。

實例 41

1-乙基-2-苯基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡啶-3-酮

步驟 A] 2-苯基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡啶-3-酮

在一處於氫氣氛下之圓底燒瓶中，向一環己酮-2-羧酸乙酯(0.6克)存於乙酸(1毫升)之溶液中加入苯肼(0.38克)。將該混合物浸入一油浴中並加熱至120°C過夜。隨後冷卻該反應容器並在真空中蒸發乙酸且將剩餘固體溶於EtOAc及水中。分離各相並用另外EtOAc萃取水性相。用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾並在真空中蒸發且與甲苯(2×)共沸。隨後藉由ISCO組合急驟層析(用EtOAc/庚烷洗脫)純化粗製殘留物以提供期望淡褐色固體狀2-苯基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡啶-3-酮(0.56克)。MS(ESI⁺): 215.4([M+H]⁺)。

步驟 B] 1-乙基-2-苯基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡啶-3-酮

向一2-苯基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡啶-3-酮(0.1克)存於DMF(1毫升)之溶液中加入碘代乙烷(0.073毫升)並將該混合物置於向一高壓反應器並密封。隨後將該反應容器在一油浴中加熱至100°C，3天。隨後使該反應容器冷卻並在真空中蒸發DMF。使殘留物溶於EtOAc中且使其呈飽和態並使用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。分離各相並在中性pH下用EtOAc再萃取該水溶液兩次。用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾並在真空中蒸發以提供粗製殘留物。藉助ISCO組合急驟層析使用矽膠實施急驟管柱層析並用EtOAc/庚烷及3% AcOH洗脫，提供期望淡褐色固體狀1-乙基-2-苯基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡啶-3-酮(0.084克)。

MS(ESI⁺): MS(ESI⁺): 243.4 [M+H]⁺。

實例 42

1-甲基-2-苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-2H-環庚吡啶-3-酮

此材料以類似於實例 41 之方式使用 2-氧代-環庚烷羧酸甲酯(步驟 A)及碘代甲烷(步驟 B)經由下列中間體獲得：

步驟 A] 2-苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-2H-環庚吡啶-3-酮

在步驟 B 之後獲得淡褐色固體狀標題化合物 1-甲基-2-苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-2H-環庚基吡啶-3-酮。MS(ESI⁺): 243.4 ([M+H]⁺)。

實例 43

1-甲基-2-(1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-基)-1,2,4,5,6,7-六氫-吡啶-3-酮

此材料以類似於實例 41 之方式使用 2-氧代-環己烷羧酸甲酯(步驟 A)及碘代甲烷(步驟 B)經由下列中間體獲得：

步驟 A] 2-(1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-基)-1,2,4,5,6,7-六氫-吡啶-3-酮

在步驟 B 之後，獲得灰棕色固體狀標題化合物 1-甲基-2-(1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-基)-1,2,4,5,6,7-六氫-吡啶-3-酮。MS(ESI⁺): 289.4 ([M+H]⁺)。

實例 44

2-(2,4-二氯-苯基)-1-甲基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡啶-3-酮

此材料以類似於實例 41 之方式使用 2-氧代-環己烷羧酸甲酯和 2,4-二氯苯肼(步驟 A)及碘代甲烷(步驟 B)經由下列中間體獲得：

步驟A] 2-(2,4-二氯-苯基)-1,2,4,5,6,7-六氫-吡啶-3-酮

在步驟B之後，獲得淡褐色固體狀標題化合物2-(2,4-二氯-苯基)-1-甲基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡啶-3-酮。MS(ESI⁺): 297.4 ([M+H]⁺)。

實例 45

1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-2H-環庚吡啶-3-酮

此材料以類似於實例41之方式使用2-氧代-環庚烷羧酸甲酯和2-三氟甲基苯肼(步驟A)及碘代甲烷(步驟B)經由下列中間體獲得：

步驟A] 2-(2-三氟甲基-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-2H-環庚吡啶-3-酮

在步驟B之後，獲得灰白色固體狀標題化合物1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-2H-環庚基吡啶-3-酮。MS(ESI⁺): 311.3 ([M+H]⁺)。

實例 46

4-第三-丁基-1,5-二甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡啶-3-酮

向一第三-丁醇(800微升)及1,5-二甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡啶-3-酮(0.150克)存於二氯乙烷(1毫升)之溶液中加入三氟化硼二乙基醚合物(400微升)。將該反應物加熱至40℃，7天。隨後使該混合物冷卻並注入冰/水混合物，使用氫氧化鈉溶液鹼化至pH 10並用EtOAc萃取。該溶液用AcOH酸化至pH =4並進一步用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併有機相並經硫酸鈉乾燥。過濾並在真空中蒸發揮發物，提供粗

製殘留物，其經由急驟管柱層析純化生成白色固體狀4-第三-丁基-1,5-二甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(0.025毫克)。MS(ESI⁺): 245.4([M+H]⁺)。

實例 47

4-第三-丁基-2,5-二甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 A] 2,5-二甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此化合物以類似於實例61之方式使用可生成白色固體狀2,5-二甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮之5-甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(*Synthesis* 1979, 4, 283-287)來獲得。MS(ESI⁺): 189.4([M+H]⁺)。

步驟 B] 4-第三-丁基-2,5-二甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此化合物以類似於實例46之方式使用可生成淡褐色固體狀4-第三-丁基-2,5-二甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮之2,5-二甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮獲得。MS(ESI⁺): 245.4 ([M+H]⁺)。

實例 48

4-金剛烷-1-基-5-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

使用冰/水浴將一圓底燒瓶中之5-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(4.0克)及金剛烷-1-醇(5.6克)的懸浮液冷卻至0℃。向該冷卻懸浮液中經10分鐘加入三氟化硼乙基醚合物(9.2毫升)。隨後使該反應混合物升溫至環境溫度並攪拌24小時。隨後使懸浮液再冷卻至0℃並用50% KOH溶液淬滅。隨後用2 N HCl水溶液酸化該混合物並用EtOAc稀釋。隨後

藉由過濾收集所得白色沉澱物並用醚洗滌該固體。該白色固體在一乾燥器中乾燥以生成期望白色固體狀4-金剛烷-1-基-5-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(9.2克)。MS(ESI⁺): 233.3 ([M+H]⁺)。

實例 49

2-金剛烷-1-基-3-甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[1,2-a]吡唑-1-酮

將4-金剛烷-1-基-5-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(3.5克)(如實例48所述)以及1,3-二溴丙烷(6.1克)和DMF(40毫升)及1當量固體碳酸鉀置於一可密封壓力容器中。該反應容器經密封並將該溶液加熱至100℃，20小時。隨後使該反應物冷卻並用EtOAc及飽和碳酸氫鈉溶液稀釋。分離各相並用另外EtOAc萃取水性相。用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾並在真空中蒸發。所獲得殘留物藉由ISCO組合急驟層析(經矽石管柱，使用EtOAc/庚烷洗脫)純化以提供白色固體狀2-金剛烷-1-基-3-甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[1,2-a]吡唑-1-酮(0.821克)。MS(ESI⁺): 273.0 ([M+H]⁺)。

實例 50

2-金剛烷-1-基-3-甲基-5,6,7,8-四氫-吡唑并[1,2-a]嗒嗪-1-酮

此化合物以類似於實例49之方式使用灰白色固體狀2-金剛烷-1-基-3-甲基-5,6,7,8-四氫-吡唑并[1,2-a]嗒嗪-1-酮之1,4-二溴-丁烷來獲得。MS(ESI⁺): 287.3 ([M+H]⁺)。

實例 51

2-金剛烷-1-基-3-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡唑并[1,2-a][1,2]二氮呋-1-酮

此化合物以類似於實例49之方式使用可生成灰白色固體狀2-金剛烷-1-基-3-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡唑并[1,2-a][1,2]二氮呋-1-酮之1,4-二溴-戊烷來獲得。MS(ESI⁺): 301.3 ([M+H]⁺)。

實例52

2-金剛烷-1-基-3-環丙基-6,7-二氫-5H-吡唑并[1,2-a]吡唑-1-酮

步驟A] 5-環丙基-2,4-二氫-吡唑-3-酮

在一處於氫氣氛下之圓底燒瓶中，向一甲基-3-環丙基-3-氧代丙酸酯(10克)和乙酸(28毫升)之溶液中加入水合肼(2.25克)。將該混合物浸入一油浴中並加熱至100°C，過夜。隨後使反應容器冷卻並在真空中蒸發乙酸且將剩餘固體加入1 N氫氧化鈉水溶液中。藉由過濾收集所得沉澱並用水及冷醚洗滌以提供期望灰棕色固體狀5-環丙基-2,4-二氫-吡唑-3-酮(8.2克)。

步驟B] 4-金剛烷-1-基-5-環丙基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此化合物以類似於實例48之方式使用可生成白色固體狀4-金剛烷-1-基-5-環丙基-1,2-二氫-吡唑-3-酮之5-環丙基-2,4-二氫-吡唑-3-酮獲得。MS(ESI⁻): 259.1 ([M-H]⁻)。

步驟C] 2-金剛烷-1-基-3-環丙基-6,7-二氫-5H-吡唑并[1,2-a]吡唑-1-酮

此化合物以類似於實例49之方式使用可生成灰白色固體

狀 2-金剛烷-1-基-3-環丙基-6,7-二氫-5H-吡唑并[1,2-a]吡唑-1-酮之 4-金剛烷-1-基-5-環丙基-1,2-二氫-吡唑-3-酮來獲得。MS(ESI⁺): 299.3([M+H]⁺)。

實例 53

4-金剛烷-1-基-1,2,5-三甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此化合物以類似於實例 48 之方式使用可生成灰白色固體狀 4-金剛烷-1-基-1,2,5-三甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮之 1,2,5-三甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(按照 v. Auwers 及 Niemeyer 在 *J. Prakt. Chem.* 1925, 110, 179 中所述製備)獲得。MS(ESI⁺): 261.4 ([M+H]⁺)。

實例 54

4-金剛烷-1-基-1-苄基-2,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 A] 1-苄基-2,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例 55 之方式使用可生成灰白色固體狀 1-苄基-2,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮之 2,5-二甲基-2,4-二氫-吡唑-3-酮和苄基溴獲得。

步驟 B] 4-金剛烷-1-基-1-苄基-2,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例 48 之方式使用可生成期望灰白色固體狀 4-金剛烷-1-基-1-苄基-2,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮之 1-苄基-2,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮獲得。MS(ESI⁺): 337.4 ([M+H]⁺)。

實例 55

4-金剛烷-1-基-1-異丙基-5-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

向一可密封試管中加入4-金剛烷-1-基-5-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(0.05克)、2-溴丙烷(0.026克)及DMF並使其充滿氫氣並密封。將該反應容器浸入一處於110℃下之加熱油浴中，48小時。隨後使反應容器冷卻並小心地打開之。該反應混合物用EtOAc及NaHCO₃水溶液稀釋並分離該等相。用另外EtOAc萃取水性層且用硫代硫酸鈉洗滌合併有機層。該等相隨後經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中縮減。粗製膠狀物藉由吸附於矽膠上並經受Isco組合急驟層析而實施層析。蒸發期望部分，提供期望灰白色材料產物4-金剛烷-1-基-1-異丙基-5-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(0.01克)。MS(ESI⁺): 275.3 ([M+H]⁺)。

實例 56

4-金剛烷-1-基-5-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此化合物以類似於實例48之方式使用可生成淡黃色固體狀4-金剛烷-1-基-5-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮之5-甲基-2-苯基-2,4-二氫-吡唑-3-酮獲得。MS(ESI⁺): 309.3 ([M+H]⁺)。

實例 57

4-金剛烷-1-基-1,5-二甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此化合物以類似於實例48之方式使用可生成白色固體狀4-金剛烷-1-基-1,5-二甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮之1,5-二甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮獲得。MS(ESI⁺): 323.1 ([M+H]⁺)。

實例 58

4-金剛烷-1-基-2,5-二甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此化合物以類似於實例61之方式使用可生成灰白色固體狀4-金剛烷-1-基-2,5-二甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮之4-金剛烷-1-基-5-甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(參見實例59)獲得。MS(ESI⁺): 323.3 ([M+H]⁺)。

實例 59**4-金剛烷-1-基-5-甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮**

此化合物以類似於實例48之方式使用白色固體狀5-甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(*Synthesis* 1979, 4, 283-287)獲得。MS(ESI⁺): 309.4 ([M+H]⁺)。

實例 60**4-金剛烷-1-基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮**

此化合物以類似於實例48之方式使用可生成白色固體狀4-金剛烷-1-基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮之1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮獲得。MS(ESI⁺): 295.3 ([M+H]⁺)。

實例 61**4-金剛烷-1-基-2-甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮**

向一可密封試管中加入4-金剛烷-1-基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮(0.05克)、碘代甲烷(0.036克)及DMF(1毫升)並使其充滿氫氣並密封。將該反應容器浸於一處於110°C下之加熱油浴中，16小時。隨後使反應容器冷卻並小心地打開之。用EtOAc及碳酸氫鈉水溶液稀釋該反應混合物並分離該等相。用另外EtOAc萃取水性層且用硫代硫酸鈉洗滌合併有機層。該等相隨後經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中縮

減。粗製膠狀物藉由吸附於矽膠上並經受 Isco 組合急驟層析而實施層析。蒸發期望部分，提供期望白色固體狀產物 4-金剛烷-1-基-2-甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮 (0.035 毫克)。MS(ESI⁺): 309.4 ([M+H]⁺)。

實例 62

4-金剛烷-1-基-5-甲基-1-吡啶-2-基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 A] 5-甲基-1-吡啶-2-基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

於 30°C 下，向一吡啶-2-基-肼 (1 克) 存於第三-丁醇 (15 毫升) 之溶液中加入丁-2-炔酸甲酯 (1 克)。隨後使反應容器在冰浴中冷卻並使用第三丁醇鉀 (2 克) 分批處理。於環境溫度下將所得懸浮液攪拌 16 小時。在真空中縮減第三-丁醇並用水吸收殘留物。水層用 DCM 萃取一次。隨後用 AcOH 酸化該水層至 pH = 3 並藉由過濾收集所得沉澱並用水洗滌。收集該固體並在一乾燥器中用 P₂O₅ 乾燥之以生成白色固體狀 5-甲基-1-吡啶-2-基-1,2-二氫-吡唑-3-酮 (0.3 克)。MS(ESI⁺): 176.3 ([M+H]⁺)。

步驟 B] 4-金剛烷-1-基-5-甲基-1-吡啶-2-基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此化合物以類似於實例 48 之方式使用可生成白色固體狀 4-金剛烷-1-基-5-甲基-1-吡啶-2-基-1,2-二氫-吡唑-3-酮之 5-甲基-1-吡啶-2-基-1,2-二氫-吡唑-3-酮獲得。MS(ESI⁺): 310.3 ([M+H]⁺)。

實例 63

4-金剛烷-1-基-2,5-二甲基-1-吡啶-2-基-1,2-二氫-吡唑-

3-酮

此化合物以類似於實例61之方式使用可生成灰白色固體狀4-金剛烷-1-基-2,5-二甲基-1-吡啶-2-基-1,2-二氫-吡啶-3-酮之4-金剛烷-1-基-5-甲基-1-吡啶-2-基-1,2-二氫-吡啶-3-酮獲得。MS(ESI+): 324.5 ($[M+H]^+$)。

實例64

4-金剛烷-1-基-1-(4-氟-苯基)-2,5-二甲基-1,2-二氫-吡啶-3-酮

此化合物以類似於實例62及實例61之方式使用4-氟苯肼(實例62)及使用可生成黃色固體狀4-金剛烷-1-基-1-(4-氟-苯基)-2,5-二甲基-1,2-二氫-吡啶-3-酮之碘代甲烷和4-金剛烷-1-基-1-(4-氟-苯基)-5-甲基-1,2-二氫-吡啶-3-酮(實例61)分兩步獲得。MS(ESI+): 341.3 ($[M+H]^+$)。

實例65

4-金剛烷-1-基-2-乙基-5-甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡啶-3-酮

此化合物以類似於實例61之方式使用可生成淡褐色固體狀4-金剛烷-1-基-2-乙基-5-甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡啶-3-酮之4-金剛烷-1-基-5-甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡啶-3-酮(實例59)和碘代乙烷分兩步獲得。MS(ESI+): 337.5 ($[M+H]^+$)。

實例66

3-金剛烷-1-基-5,6,7,8-四氫-4H-吡啶并[1,5-a]氮呋-2-酮
步驟A] 8-溴-3-氧代-庚酸甲酯

於-78°C下，使一配備有一磁力攪拌棒之圓底燒瓶充滿

氫氣並加入 THF(35 毫升)及 LDA 溶液(17.2 毫升存於 THF 中之 2M 溶液)。向此混合物中逐滴加入溶於 THF(5 毫升)中之 3-氧代-丁酸甲酯(2 克)。隨後使該溶液升溫至 0°C 並藉由注射器加入溶於 THF(5 毫升)中之 1,4-二溴丁烷(3.72)。將反應物攪拌 1 小時且隨後用 10 毫升 2N HCl 水溶液淬滅並用醚萃取，且用水、碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌合併有機相。經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空中蒸發揮發性物質，提供粗製油。藉助 ISCO 組合急驟層析實施急驟管柱層析(EtOAc/庚烷)，提供期望黃色油狀 8-溴-3-氧代-辛酸甲酯(1.5 克)。MS(ESI⁺): 251.1 ([M+H]⁺)。

步驟 B] 5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a]氮呋-2-酮

在一處於氫氣氛下之圓底燒瓶中，向一 8-溴-3-氧代-辛酸甲酯(0.05 克)存於乙醇(2 毫升)之溶液中加入水合肼(0.01 毫升)。將該混合物浸入一油浴中並加熱至 110°C 過夜。隨後冷卻該反應容器並在真空中蒸發乙醇且將剩餘固體溶於 EtOAc 及硫酸鈉水溶液中。分離各相並用另外 EtOAc 萃取水性相。用鹽水洗滌合併有機相、經硫酸鈉乾燥、過濾並在真空中蒸發。隨後藉由使用醚/戊烷之 1:1 混合物研磨來純化粗製殘留物以提供期望白色固體狀 5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a]氮呋-2-酮(0.02 克)。MS(ESI⁻): 153.1 ([M-H]⁻)。

步驟 C] 3-金剛烷-1-基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a]氮呋-2-酮

此化合物以類似於實例 48 之方式使用可生成淡黃色固體狀 3-金剛烷-1-基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a]氮呋-2-酮

之 5,6,7,8-四氫-4H-吡啶并[1,5-a]氮呋-2-酮獲得。
MS(ESI⁺): 287.3 ([M+H]⁺)。

實例 67

3-金剛烷-1-基-1-甲基-5,6,7,8-四氫-4H-吡啶并[1,5-a]氮呋-2-酮

此化合物以類似於實例 61 之方式使用可生成淡黃色固體狀 3-金剛烷-1-基-1-甲基-5,6,7,8-四氫-4H-吡啶并[1,5-a]氮呋-2-酮之 3-金剛烷-1-基-5,6,7,8-四氫-4H-吡啶并[1,5-a]氮呋-2-酮獲得。MS(ESI⁺): 301.5 ([M+H]⁺)。

實例 68

3-金剛烷-1-基-1-甲基-4,5,6,7-四氫-吡啶并[1,5-a]吡啶-2-酮

步驟 A] 7-溴-3-氧代-庚酸甲酯

此化合物闡述於實例 27，步驟 A 中。

步驟 B] 4,5,6,7-四氫-吡啶并[1,5-a]吡啶-2-酮

此化合物以類似於實例 66 步驟 B 之方式使用可生成淡褐色固體狀 4,5,6,7-四氫-吡啶并[1,5-a]吡啶-2-酮之 7-溴-3-氧代-庚酸甲酯獲得。

步驟 C] 3-金剛烷-1-基-5,6,7,8-四氫-4H-吡啶并[1,5-a]氮呋-2-酮

此化合物以類似於實例 66 步驟 C 之方式使用可生成淡褐色固體狀 3-金剛烷-1-基-5,6,7,8-四氫-4H-吡啶并[1,5-a]氮呋-2-酮之 4,5,6,7-四氫-吡啶并[1,5-a]吡啶-2-酮獲得。
MS(ESI⁺): 273.5 ([M+H]⁺)。

步驟D] 3-金剛烷-1-基-1-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮

此化合物以類似於實例61之方式使用可生成淡褐色固體狀3-金剛烷-1-基-1-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮之3-金剛烷-1-基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a]氮呋-2-酮獲得。MS(ESI⁺): 287.3 ([M+H]⁺)。

實例 69

3-金剛烷-1-基-1-乙基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮

此化合物以類似於實例61之方式使用可生成淡褐色固體狀3-金剛烷-1-基-1-乙基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮之3-金剛烷-1-基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a]氮呋-2-酮和碘代乙烷獲得。MS(ESI⁺): 301.5 ([M+H]⁺)。

實例 70

1,5-二甲基-4-(4-甲基-二環[2.2.2]辛-1-基)-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此化合物以類似於實例71步驟B之方式使用可生成白色固體狀1,5-二甲基-4-(4-甲基-二環[2.2.2]辛-1-基)-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮之1,5-二甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮獲得。MS(ESI⁺): 311.3 ([M+H]⁺)。

實例 71

2,5-二甲基-4-(4-甲基-二環[2.2.2]辛-1-基)-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟A] 2,5-二甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此化合物以類似於實例 61 之方式使用白色固體狀 5-甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡啶-3-酮 (*Synthesis* 1979, 4, 283-287) 獲得。MS(ESI⁺): 189.4 ([M+H]⁺)。

步驟 B] 2,5-二甲基-4-(4-甲基-二環[2.2.2]辛-1-基)-1-苯基-1,2-二氫-吡啶-3-酮

在一圓底燒瓶中，用冰/水浴使一 2,5-二甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡啶-3-酮 (0.15 克) 和金剛烷-1-醇 (0.1 克) 之懸浮液冷卻至 0°C。經 10 分鐘向該冷卻懸浮液中加入三氟化硼乙基醚合物 (0.18 毫升)。隨後使該反應混合物升溫至環境溫度並攪拌 20 天。隨後使懸浮液再冷卻至 0°C 並用 50% KOH 溶液淬滅。隨後將該混合物酸化至 pH 6 並用 EtOAc 稀釋。分離各相並用另外 EtOAc 萃取水性相。用鹽水洗滌合併有機相並經硫酸鈉乾燥。過濾並在真空中移除揮發物，提供一粗製殘留物，其經由 ISCO 組合急驟層析 (EtOAc/庚烷) 純化可提供期望白色固體狀 2,5-二甲基-4-(4-甲基-二環[2.2.2]辛-1-基)-1-苯基-1,2-二氫-吡啶-3-酮 (0.032 克)。MS(ESI⁺): 311.4 ([M+H]⁺)。

實例 72

4,5-二環丙基-2-(2,3-二氯-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡啶-3-酮

此材料可以類似於實例 1 之方式使用 (2,3-二氯-苯基)-肼 (步驟 A) 經由下列中間體獲得：

步驟 A] 5-環丙基-2-(2,3-二氯-苯基)-2,4-二氫-吡啶-3-酮

步驟 B] 5-環丙基-2-(2,3-二氯-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡

唑-3-酮

步驟 C] 4-溴-5-環丙基-2-(2,3-二氯-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟 D 後，獲得灰白色固體狀標題化合物 4,5-二環丙基-2-(2,3-二氯-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。
MS(ESI⁺): 323.3([M+H]⁺)。

實例 73

1-苄基-4,5-二環丙基-2-(2,4-二氯-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例 1 之方式使用 (2,4-二氯-苯基)-肼 (步驟 A) 和 苄基溴 (步驟 B) 經由下列中間體獲得：

步驟 A] 5-環丙基-2-(2,4-二氯-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟 B] 1-苄基-5-環丙基-2-(2,4-二氯-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 C] 1-苄基-4-溴-5-環丙基-2-(2,4-二氯-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟 D 後，獲得灰白色固體狀標題化合物 1-苄基-4,5-二環丙基-2-(2,4-二氯-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮。
MS(ESI⁺): 367.1([M+H]⁺)。

實例 74

4,5-二環丙基-2-(2,4-二氯-苯基)-1-(2-氯-苄基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例 1 之方式使用 (2,4-二氯-苯基)-肼 (步驟 A) 和 1-溴甲基-2-氯-苯 (步驟 B) 經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(2-氟-苄基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(2-氟-苄基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得灰白色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(2-氟-苄基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮。
MS(ESI⁺): 385.1([M+H]⁺)。

實例 75

4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(4-氟-苄基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例1之方式使用(2,4-二氟-苯基)-肼(步驟A)及1-溴甲基-4-氟-苯(步驟B)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(4-氟-苄基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(4-氟-苄基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得灰白色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(4-氟-苄基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮。
MS(ESI⁺): 385.3([M+H]⁺)。

實例 76

4,5-二環丙基-2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-肼(步驟A)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-環丙基-2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得白色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。
MS(ESI⁺): 341.1([M+H]⁺)。

實例77

1-苄基-4,5-二環丙基-2-(2,5-二氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例1之方式使用(2,5-二氟-苯基)-肼(步驟A)和苄基溴(步驟B)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(2,5-二氟-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 1-苄基-5-環丙基-2-(2,5-二氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 1-苄基-4-溴-5-環丙基-2-(2,5-二氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得灰白色固體狀標題化合物1-苄基-4,5-二環丙基-2-(2,5-二氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮。
MS(ESI⁺): 367.1([M+H]⁺)。

實例 78

4,5-二環丙基-2-(2,5-二氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例 1 之方式使用 (2,5-二氟-苯基)-苯肼(步驟 A)經由下列中間體獲得：

步驟 A] 5-環丙基-2-(2,5-二氟-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟 B] 5-環丙基-2-(2,5-二氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 C] 4-溴-5-環丙基-2-(2,5-二氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟 D 後，獲得白色固體狀標題化合物 4,5-二環丙基-2-(2,5-二氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 291.1([M+H]⁺)。

實例 79

4,5-二環丙基-2-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例 1 之方式使用 (2-甲烷磺醯基-苯基)-肼(步驟 A)經由下列中間體獲得：

步驟 A] 5-環丙基-2-(2-甲烷磺醯基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟 B] 5-環丙基-2-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 C] 4-溴-5-環丙基-2-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得白色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-2-(2-甲烷磺醯基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。
MS(ESI⁺): 333.3([M+H]⁺)。

實例 80

4,5-二環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用(2-三氟甲氧基-苯基)-肼(步驟A)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得白色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮。
MS(ESI⁺): 339.1 ([M+H]⁺)。

實例 81

4,5-二環丙基-1-(2,4-二氟-苄基)-2-(2,5-二氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例1之方式使用(2,5-二氟-苯基)-肼(步驟A)及1-溴甲基-2,4-二氟-苯(步驟B)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(2,5-二氟-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-環丙基-1-(2,4-二氟-苄基)-2-(2,5-二氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-1-(2,4-二氟-苄基)-2-(2,5-二氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得白色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-1-(2,4-二氟-苄基)-2-(2,5-二氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮。
MS(ESI⁺): 403.4 ([M+H]⁺)。

實例82

4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(3,3,3-三氟-丙基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例1之方式使用(2,4-二氟-苯基)-肼(步驟A)和3-溴-1,1,1-三氟-丙烷(步驟B)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(3,3,3-三氟-丙基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(3,3,3-三氟-丙基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得淡褐色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(3,3,3-三氟-丙基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 373.1 ([M+H]⁺)。

實例83

4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-吡啶-2-基甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例1之方式使用(2,4-二氟-苯基)-肼(步驟A)和2-溴甲基-吡啶(步驟B)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-2,4-二氫-吡啶-3-酮

步驟B] 5-環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-吡啶-2-基甲基-1,2-二氫-吡啶-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-吡啶-2-基甲基-1,2-二氫-吡啶-3-酮

在步驟D後，獲得淡褐色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-吡啶-2-基甲基-1,2-二氫-吡啶-3-酮。MS(ESI⁺): 368.1 ([M+H]⁺)。

實例84

4,5-二環丙基-1-甲基-2-鄰-甲苯基-1,2-二氫-吡啶-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用鄰-甲苯基-苯肼(步驟A)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-鄰-甲苯基-2,4-二氫-吡啶-3-酮

步驟B] 5-環丙基-1-甲基-2-鄰-甲苯基-1,2-二氫-吡啶-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-1-甲基-2-鄰-甲苯基-1,2-二氫-吡啶-3-酮

在步驟D後，獲得灰白色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-1-甲基-2-鄰-甲苯基-1,2-二氫-吡啶-3-酮。MS(ESI⁺): 269.5 ([M+H]⁺)。

實例85

2-苯并噻唑-2-基-4,5-二環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡啶-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用苯并噻唑-2-基-肼

(步驟A)經由下列中間體獲得：

步驟A] 2-苯并噻唑-2-基-5-環丙基-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 2-苯并噻唑-2-基-5-環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 2-苯并噻唑-2-基-4-溴-5-環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得灰白色固體狀標題化合物2-苯并噻唑-2-基-4,5-二環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 312.4 ([M+H]⁺)。

實例 86

4,5-二環丙基-2-(2,3-二甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用(2,3-二甲基-苯基)-肼(步驟A)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(2,3-二甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-環丙基-2-(2,3-二甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-2-(2,3-二甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得白色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-2-(2,3-二甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 283.4 ([M+H]⁺)。

實例 87

4,5-二環丙基-2-(2-乙基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用(2-乙基-苯基)-肼(步驟A)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(2-乙基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-環丙基-2-(2-乙基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-2-(2-乙基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得白色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-2-(2-乙基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 283.5 ([M+H]⁺)。

實例88

4,5-二環丙基-2-(2,5-二氯-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用(2,5-二氯-苯基)-肼(步驟A)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(2,5-二氯-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-環丙基-2-(2,5-二氯-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-2-(2,5-二氯-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得灰白色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-2-(2,5-二氯-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 323.4 ([M+H]⁺)。

實例89

4,5-二環丙基-2-(2-氟-3-甲基-6-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例1之方式使用(2-氟-3-甲基-6-三氟甲基-苯基)-肼(步驟A)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(2-氟-3-甲基-6-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-環丙基-2-(2-氟-3-甲基-6-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-2-(2-氟-3-甲基-6-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得白色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-2-(2-氟-3-甲基-6-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 355.3 ([M+H]⁺)。

實例 90

4-環丙基-1-甲基-5-三氟甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例1之方式(步驟B除外)使用(2-三氟甲基-苯基)-肼和4,4,4-三氟-3-氧代-丁酸乙酯(步驟A)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-三氟甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 1-甲基-5-三氟甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在一反應容器中，向19.5毫升(50.7毫莫耳)硫酸二甲酯

中加入 1.5 克 (5.1 毫莫耳) 1-甲基-5-三氟甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮並攪拌，隨後使該反應物在 120°C 下回流 15 分鐘。隨後使用 (2 × 40 毫升) 水和 (2 × 50 毫升) 乙酸乙酯處理該反應混合物，自水性層分離有機溶液，乾燥 (Na₂SO₄) 並濃縮。分離合併有機組份並藉由管柱層析 (AcOEt 95:5 庚烷) 純化之以產生灰白色固體狀 1-甲基-5-三氟甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮 (918 毫克，58% 產率)。MS(ESI⁺): 311.0 ([M+H]⁺)。

步驟 C] 4-溴-1-甲基-5-三氟甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟 D 後，獲得黃色膠狀標題化合物 4-環丙基-1-甲基-5-三氟甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 351.1 ([M+H]⁺)。

實例 91

4-環丙基-5-(2,2-二氟-環丙基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟 A] 2,2-二氟-環丙烷羧酸酐

向一市售 2,2-二氟環丙酸 (1.0 克，8.2 毫莫耳) 存於 DCM (27.3 毫升) 之溶液中加入 1 滴 DMF 並將該混合物在惰性氮氣氛下攪拌且於一冰浴中冷卻至 0°C。隨後注入草酸酐 (1 當量) 並使該冰浴緩慢升溫至環境溫度並將該溶液攪拌 18 小時。隨後於真空中在減壓下蒸發該溶液且剩餘殘留物無需進一步純化即可用於下一步反應。

步驟 B] 3-(2,2-二氟-環丙基)-3-氧代-丙酸乙酯

在一處於惰性氮氣氛下之圓底燒瓶中，向丙二酸單乙酯 (2.164克，16.4毫莫耳) 中加入60毫升THF並使該容器冷卻至 -78°C 。向此混合物中加入正-丁基鋰溶液 (20.48毫升存於己烷中之1.6 M溶液，32.8毫莫耳) 並使溫度逐漸升高直至其到達 0°C ，15分鐘。隨後使該經鋰化丙二酸酯溶液再冷卻至 -78°C 並經20分鐘加入溶於THF (10毫升) 中之粗製 2,2-二氟-環丙烷羧酸酐且使該反應混合物升溫至 0°C ，此時藉由TLC (高錳酸鉀染劑) 顯示該反應已完成。隨後使用 (2×20毫升) 飽和碳酸氫鈉溶液及 (1×20毫升) 飽和鹽水溶液處理該反應混合物。隨後使用 (2×20毫升) 乙酸乙酯萃取該反應混合物且然後在真空中使該反應混合物之有機部分縮減，接著使其吸附於矽石上並層析 (AcOEt 10:90庚烷)。合併期望部分並蒸發，提供無色液體 3-(2,2-二氟-環丙基)-3-氧代-丙酸乙酯 (678毫克，43%產率)。MS(ESI⁺): 193.3, 4([M+H]⁺)。

步驟C] 5-(2,2-二氟-環丙基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例1之方式使用 3-(2,2-二氟-環丙基)-3-氧代-丙酸乙酯和 (2-三氟甲基-苯基)-肼 (步驟A) 獲得。MS(ESI⁺): 305.1([M+H]⁺)。

步驟D] 5-(2,2-二氟-環丙基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例89 (步驟B) 之方式使用 5-(2,2-二氟-環丙基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮並藉助 5

分鐘反應時間來獲得。MS(ESI⁺): 319.1([M+H]⁺)。

步驟E] 4-溴-5-(2,2-二氟-環丙基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例1(步驟C)之方式使用5-(2,2-二氟-環丙基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮獲得。

步驟F] 4-環丙基-5-(2,2-二氟-環丙基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料獲得以類似於實例1(步驟D)之方式使用可提供期望灰白色固體狀4-環丙基-5-(2,2-二氟-環丙基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮之4-溴-5-(2,2-二氟-環丙基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮獲得。MS(ESI⁺): 359.1([M+H]⁺)。

實例 92

4-環丙基-5-(3,3-二氟-環丁基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟A] 3-(3,3-二氟-環丁基)-3-氧代-丙酸乙酯

在THF(2.5毫升)中攪拌鋅金屬(0.558克，10微米粉塵，8.5毫莫耳)並加入甲烷磺酸(0.04毫莫耳)且在76℃下回流10分鐘。向此混合物中加入3,3-二氟-環丁烷甲腈(500毫克，4.3毫莫耳，按照Elend等人，*Synth Comm*, 2005, 35, 657製備)並將該反應混合物再加熱10分鐘。隨後藉助一注射器邦浦經2小時時間注入溶於THF(0.5毫升)中之溴乙酸乙酯(0.751毫升，6.8毫莫耳)且在該添加後將該混合物再攪

拌30分鐘。在0°C下逐滴加入HCl水溶液(3毫升3 M溶液)且隨後將該反應混合物在0與20°C之間攪拌17小時。藉由可顯示產物形成及初始材料消耗之MS及TLC分析該反應混合物並使用(2×20毫升)水和(2×20毫升)乙酸乙酯處理該反應物，隨後乾燥(Na₂SO₄)有機部分並在真空中縮減。產物經分離並使用急驟層析(AcOEt 7:93庚烷)純化且獲得無色液體3-(3,3-二氟-環丁基)-3-氧代-丙酸乙酯(599毫克，68%產率)。MS(ESI⁺): 207.1([M+H]⁺)。

步驟B] 5-(3,3-二氟-環丁基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例1，步驟A之方式使用3-(3,3-二氟-環丁基)-3-氧代-丙酸乙酯和(2-三氟甲基-苯基)-肼獲得。MS(ESI⁺): 319.0([M+H]⁺)。

步驟C] 5-(3,3-二氟-環丁基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例1，步驟B之方式使用5-(3,3-二氟-環丁基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮獲得。MS(ESI⁺): 333.1([M+H]⁺)。

步驟D] 4-溴-5-(3,3-二氟-環丁基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例1，步驟C之方式使用5-(3,3-二氟-環丁基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮獲得。MS(ESI⁺): 410.9([M+H]⁺)。

步驟E] 4-環丙基-5-(3,3-二氟-環丁基)-1-甲基-2-(2-三氟

甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料獲得以類似於實例1，步驟D之方式使用可生成期望黃色膠狀4-環丙基-5-(3,3-二氟-環丁基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮之4-溴-5-(3,3-二氟-環丁基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮獲得。MS(ESI⁺): 373.1([M+H]⁺)。

實例 93

4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料以類似於實例1之方式使用(2,4-二氟-苯基)-肼(步驟A)及三氟-甲烷磺酸2,2,2-三氟-乙酯(步驟B)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得黃色油狀標題化合物4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮。MS(ESI⁺): 359.0 ([M+H]⁺)。

實例 94

4,5-二環丙基-2-(2,2-二甲基-丙基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

此材料可以類似於實例1之方式使用(2,2-二甲基-丙基)-

肼(步驟A)經由下列中間體獲得：

步驟A] 5-環丙基-2-(2,2-二甲基-丙基)-2,4-二氫-吡唑-3-酮

步驟B] 5-環丙基-2-(2,2-二甲基-丙基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

步驟C] 4-溴-5-環丙基-2-(2,2-二甲基-丙基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮

在步驟D後，獲得灰白色固體狀標題化合物4,5-二環丙基-2-(2,2-二甲基-丙基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。
MS(ESI⁺): 249.3 ([M+H]⁺)。

實例A

式I化合物可以原本已知之方式用作用於製備包含下列組份之錠片的活性成份：

	每片錠片
活性成份	200 毫克
微晶纖維素	155 毫克
玉米澱粉	25 毫克
滑石粉	25 毫克
羥基丙基甲基纖維素	<u>20 毫克</u>
	425 毫克

實例B

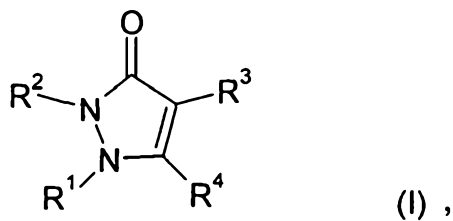
式I化合物可以原本已知之方式用作用於製備包含下列組份之膠囊的活性成份：

每個膠囊

活 性 成 份	100.0 毫 克
玉 米 澱 粉	20.0 毫 克
乳 糖	95.0 毫 克
滑 石 粉	4.5 毫 克
硬 脂 酸 鎂	<u>0.5 毫 克</u>
	220.0 毫 克

五、中文發明摘要：

本發明係關於式(I)化合物



以及其醫藥上可接受之鹽或酯，其中R¹至R⁴具有請求項1中所給出之含義；該等化合物及其醫藥上可接受之鹽或酯可以醫藥組合物形式使用。

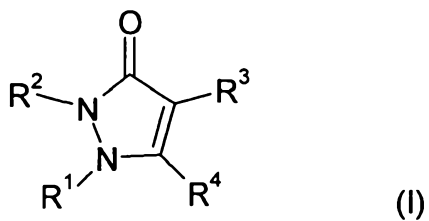
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

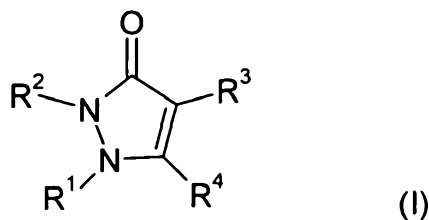
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



十、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物，



及其醫藥上可接受之鹽和酯；

其中

R^1 係氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、芳烷基、鹵代烷基、芳基、吡啶基甲基或雜環基；且限制條件係若 R^1 係氫，則 R^3 係金剛烷基；

R^2 係氫、烷基、環烷基、芳基、芳烷基、苯并噻唑基、二環(2.2.1)庚基或二環(2.2.2)辛基，其中二環(2.2.1)庚基及二環(2.2.2)辛基視情況可經1至3個獨立地選自烷基、羥基、鹵素及鹵代烷基之取代基取代；

或者 R^1 及 R^2 連同與二者連接之氮原子形成吡唑烷、六氫-嗒嗪、(1,2)二氮呋烷或2,3,4,5,四氫-1H-苯并(c)(1,2)二氮呋，其中吡唑烷、六氫-嗒嗪、(1,2)二氮呋及2,3,4,5,四氫-1H-苯并(c)(1,2)二氮呋視情況可經1至3個烷基取代；

或者 R^1 與 R^4 一起形成 $-(CH_2)_m-$ ；

m 係3、4、5或6；

R^3 係環丙基或金剛烷基；

R^4 係氫、烷基、環烷基、芳氧基烷基、烷基羰基胺基芳氧基烷基、烷氧基烷基、芳基、芳烷基、鹵代烷基或

鹵代環烷基；

其中

"芳基"，單獨或呈組合形式，係指視情況經1至3個獨立地選自烷基、鹵素、烷氧基、三氟甲氧基、硝基及三氟甲基之取代基取代的苯基，

在 R^1 中之"雜環基"係指吡啶基，

限制條件係1,2-二氫-5-甲基-4-三環(3.3.1.1^{3,7})癸-1-基-3H-吡唑-3-酮排除在外。

2. 如請求項1之化合物，其中：

R^1 係氫、烷基、環烷基、環烷基烷基、芳烷基、鹵代烷基、芳基或雜環基；且限制條件係若 R^1 係氫，則 R^3 係金剛烷基；

R^2 係氫、烷基、環烷基、芳基、芳烷基、二環(2.2.1)庚基或二環(2.2.2)辛基，其中二環(2.2.1)庚基及二環(2.2.2)辛基視情況經1至3個獨立地選自烷基、羥基、鹵素及鹵代烷基之取代基取代；

或者 R^1 及 R^2 連同與二者連接之氮原子形成吡唑烷、六氫-嗒嗪、(1,2)二氮吡烷或2,3,4,5,四氫-1H-苯并(c)(1,2)二氮吡，其中吡唑烷、六氫-嗒嗪、(1,2)二氮吡烷及2,3,4,5,四氫-1H-苯并(c)(1,2)二氮吡視情況可經1至3個烷基取代；

或者 R^1 與 R^4 一起形成 $-(CH_2)_m-$ ；

m係3、4、5或6；

R^4 係氫、烷基、環烷基、芳氧基烷基、烷基羰基氨基芳

氧基烷基、烷氧基烷基、芳基、芳烷基或鹵代烷基。

3. 如請求項1或2之化合物，其中 R^4 係環丙基、環丁基、1-甲基-環丙基、第三-丁基、2,2-二甲基-環丙基、氟-苯氧基甲基、氟-苯基-乙基、氟-苯氧基甲基、二氟-苯氧基甲基、異丙氧基甲基、甲基、氫或三氟甲基。
4. 如請求項1或2之化合物，其中 R^4 係環丙基、環丁基、1-甲基-環丙基、第三-丁基、2,2-二甲基-環丙基或4-氟-苯氧基甲基。
5. 如請求項1或2之化合物，其中 R^3 係金剛烷基且 R^4 係氫、甲基或環丙基。
6. 如請求項1或2之化合物，其中 R^1 係氫、甲基、乙基、異丙基、環丙基、苄基、環丙基甲基、苯基、吡啶基或氟苯基。
7. 如請求項1或2之化合物，其中 R^1 係甲基或苯基。
8. 如請求項1或2之化合物，其中 R^1 及 R^2 連同與二者連接之氮原子形成吡啶烷、六氫-噻嗪或(1,2)二氮吡烷。
9. 如請求項1或2之化合物，其中 R^1 與 R^4 一起形成 $-(CH_2)_m-$ ，其中 m 係4或5。
10. 如請求項1或2之化合物，其中 R^2 係氫、甲基、乙基、1,7,7-三甲基-二環(2.2.1)庚-2-基、萘基、苯基或經取代苯基，其中該經取代苯基係經1至3個獨立地選自氟、氯、三氟甲基及羥基之取代基取代之苯基。
11. 如請求項1或2之化合物，其中 R^2 係甲基、氟-苯基、氯-苯基或三氟甲基-苯基。

12. 如請求項1或2之化合物，其選自：

4,5-二環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(4-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(3-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2-(2-氟-苯基)-4,5-二環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2-(3-氟-苯基)-4,5-二環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-1-甲基-2-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-1-甲基-2-萘-1-基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-1-乙基-2-(4-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-

酮；

4,5-二環丙基-1-乙基-2-(3-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-

酮；

2-(2-氟-苯基)-4,5-二環丙基-1-乙基-1,2-二氫-吡唑-3-

酮；

2-(3-氟-苯基)-4,5-二環丙基-1-乙基-1,2-二氫-吡唑-3-

酮；

4,5-二環丙基-1-乙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

1-苄基-4,5-二環丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-1-環丙基甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2-苄基-4,5-二環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2,3-二環丙基-6,7,8,9-四氫-5H-吡唑并[1,2-a][1,2]二氮呼-1-酮；

5-環丁基-4-環丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丁基-4-環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-環丙基-1-甲基-5-(1-甲基-環丙基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-第三-丁基-4-環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-環丙基-5-(2,2-二甲基-環丙基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

3-環丙基-1-苯基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮；

4-環丙基-5-(4-氟-苯氧基甲基)-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-環丙基-5-(4-氟-苯氧基甲基)-2-(4-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

N-{4-[4-環丙基-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-5-氧代-2,5-二氫-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯基}-乙醯胺；

N-{4-[4-環丙基-1-(2-氟-苯基)-2-甲基-5-氧代-2,5-二氫-1H-吡唑-3-基甲氧基]-苯基}-乙醯胺；

4-環丙基-5-(4-氟-苯氧基甲基)-2-(2-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-環丙基-2-(4-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-環丙基-2-(2-氟-苯基)-5-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-環丙基-1-乙基-5-(4-氟-苯氧基甲基)-2-(4-氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-(4-氟-苯氧基甲基)-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-(2,4-二氯-苯氧基甲基)-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-(4-氯-苯氧基甲基)-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-(2-氯-苯氧基甲基)-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-異丙氧基甲基-4-異丙基-1-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

1-乙基-2-苯基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑-3-酮；

1-甲基-2-苯基-1,4,5,6,7,8-六氫-2H-環庚吡唑-3-酮；

1-甲基-2-(1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-基)-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑-3-酮；

2-(2,4-二氯-苯基)-1-甲基-1,2,4,5,6,7-六氫-吡唑-3-酮；

1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,4,5,6,7,8-六氫-2H-環庚吡唑-3-酮；

4-第三-丁基-1,5-二甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-第三-丁基-2,5-二甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-5-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2-金剛烷-1-基-3-甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[1,2-a]吡唑-1-酮；

2-金剛烷-1-基-3-甲基-5,6,7,8-四氫-吡唑并[1,2-a]噻嗪-1-酮；

2-金剛烷-1-基-3-甲基-6,7,8,9-四氫-5H-吡唑并[1,2-a][1,2]二氮呋-1-酮；

2-金剛烷-1-基-3-環丙基-6,7-二氫-5H-吡唑并[1,2-a]吡

唑-1-酮；

4-金剛烷-1-基-1,2,5-三甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-1-苄基-2,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-1-異丙基-5-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-5-甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-1,5-二甲基-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-2,5-二甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-5-甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-2-甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-5-甲基-1-吡啶-2-基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-2,5-二甲基-1-吡啶-2-基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-1-(4-氟-苯基)-2,5-二甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-金剛烷-1-基-2-乙基-5-甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

3-金剛烷-1-基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a]氮呋-2-酮；

3-金剛烷-1-基-1-甲基-5,6,7,8-四氫-4H-吡唑并[1,5-a]

氮呋-2-酮；

3-金剛烷-1-基-1-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮；

3-金剛烷-1-基-1-乙基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮；

1,5-二甲基-4-(4-甲基-二環[2.2.2]辛-1-基)-2-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；及

2,5-二甲基-4-(4-甲基-二環[2.2.2]辛-1-基)-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮。

13. 如請求項1或2之化合物，其選自：

4,5-二環丙基-2-(2-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2-(2-氟-苯基)-4,5-二環丙基-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-環丁基-4-環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-環丙基-1-甲基-5-(1-甲基-環丙基)-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

5-第三-丁基-4-環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-環丙基-5-(2,2-二甲基-環丙基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-環丙基-5-(4-氟-苯氧基甲基)-2-(2-氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

2-金剛烷-1-基-3-甲基-6,7-二氫-5H-吡唑并[1,2-a]吡唑-1-酮；

4-金剛烷-1-基-2,5-二甲基-1-苯基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；及

3-金剛烷-1-基-1-甲基-4,5,6,7-四氫-吡唑并[1,5-a]吡啶-2-酮。

14. 如請求項1或2之化合物，其選自：

4,5-二環丙基-2-(2,3-二氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

1-苄基-4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(2-氟-苄基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(4-氟-苄基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

1-苄基-4,5-二環丙基-2-(2,5-二氟-苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2,5-二氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2-甲磺酰基-苯基)-1-甲基-1,2-二

氮-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-1-甲基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-1-(2,4-二氟-苄基)-2-(2,5-二氟-苯基)-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(3,3,3-三氟-丙基)-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-吡啶-2-基甲基-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-1-甲基-2-鄰-甲苯基-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

2-苯并噻唑-2-基-4,5-二環丙基-1-甲基-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2,3-二甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2-乙基-苯基)-1-甲基-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2,5-二氟-苯基)-1-甲基-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2-氟-3-甲基-6-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

4-環丙基-1-甲基-5-三氟甲基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,2-二氮-吡唑-3-酮；

4-環丙基-5-(2,2-二氟-環丙基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-

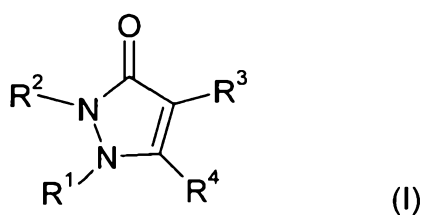
苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4-環丙基-5-(3,3-二氟-環丁基)-1-甲基-2-(2-三氟甲基-
苯基)-1,2-二氫-吡唑-3-酮；

4,5-二環丙基-2-(2,4-二氟-苯基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-
1,2-二氫-吡唑-3-酮；及

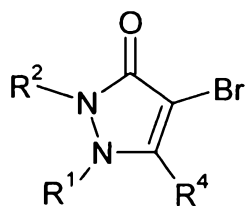
4,5-二環丙基-2-(2,2-二甲基-丙基)-1-甲基-1,2-二氫-吡
唑-3-酮。

15. 一種方法，其係用於製備如請求項1至14中任一項之式
(I)化合物：

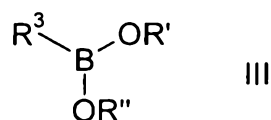


其包括下列其中一個反應：

a) 將化合物

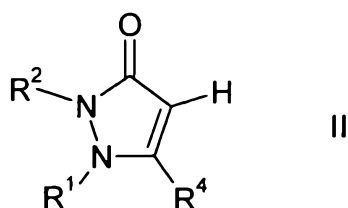


於式 III 化合物



存在下反應，以獲得式(I)化合物；

b) 將式 II 化合物



於 R^3 -OH存在下反應，以獲得式(I)化合物；

其中 R^1 至 R^4 係如請求項1所定義，且 R' 及 R'' 皆為氫或 R' 與 R'' 一起形成 $-(CH_2)_2-$ 或 $-(CH_2)_3-$ 。

16. 如請求項1或2之化合物，其係用作為治療活性物質。
17. 如請求項1或2之化合物，其用於製備用以預防及治療由酵素 11β -羥基類固醇脫氫酶1相關性病徵引起之疾病的藥物。
18. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1至14中任一項之化合物及一治療性情性載劑。
19. 一種如請求項1至14中任一項之化合物的用途，其係用於製備用以治療及預防糖尿病、肥胖症、飲食性疾病、脂質代謝障礙及高血壓之藥物。
20. 如請求項19之用途，其係用於製備用以治療及預防II型糖尿病之藥物。
21. 如請求項1或2之化合物，當其製備時係按照請求項15之方法。