



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201217339 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100125055

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 15 日

(51)Int. Cl. : **C07D231/20 (2006.01)**

A61K31/4152(2006.01)

A61P25/22 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/15 日本

2010-160705

(71)申請人：大日本住友製藥股份有限公司(日本)DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.
(JP)

日本

(72)發明人：佐佐木泉 SASAKI, IZUMI (JP)；豐田知宏 TOYODA, TOMOHIRO (JP)；吉永英史 YOSHINAGA, HIDEFUMI (JP)；夏谷格 NATSUTANI, ITARU (JP)；高橋洋子 TAKAHASHI, YOKO (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 280 頁

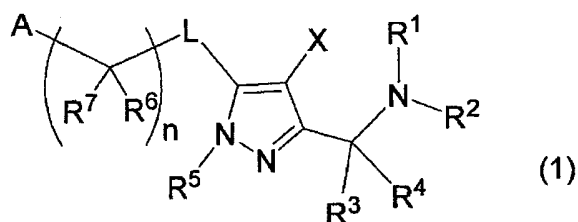
(54)名稱

吡唑化合物

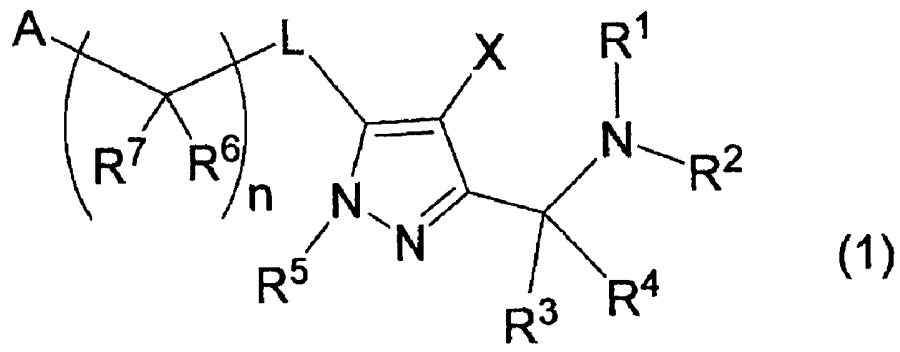
A PYRAZOLE COMPOUND

(57)摘要

本發明是關於一種含有以下式(1)表示的化合物或其藥學上可容許的鹽的新血清素再吸收抑制劑，係合併有抗憂鬱作用及抗焦慮作用的 5-HT_{2C} 拮抗作用，特別是 5-HT_{2C} 逆運作作用。



[式中，R¹、R²、R³及R⁴是互相獨立的氫原子、C₁₋₆烷基等，R⁵是C₄₋₇烷基或-(CR⁸R⁹)_r-E，R⁶、R⁷、R⁸及R⁹是互相獨立的氫原子、氟原子或C₁₋₆烷基，A是C₆₋₁₀芳基或雜芳基等，r是1、2、3或4，E是C₃₋₈環烷基、C₆₋₁₀芳基等，L是氧原子、硫原子或-NR¹⁰-，n是1、2或3，R¹⁰是氫原子、C₁₋₆烷基等，X是氫原子、鹵原子等]。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201217339 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：100125055

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 07 月 15 日

(51)Int. Cl. : **C07D231/20 (2006.01)**

A61K31/4152(2006.01)

A61P25/22 (2006.01)

A61P25/24 (2006.01)

(30)優先權：2010/07/15 日本

2010-160705

(71)申請人：大日本住友製藥股份有限公司(日本) DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.
(JP)

日本

(72)發明人：佐佐木泉 SASAKI, IZUMI (JP)；豐田知宏 TOYODA, TOMOHIRO (JP)；吉永英史 YOSHINAGA, HIDEFUMI (JP)；夏谷格 NATSUTANI, ITARU (JP)；高橋洋子 TAKAHASHI, YOKO (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 280 頁

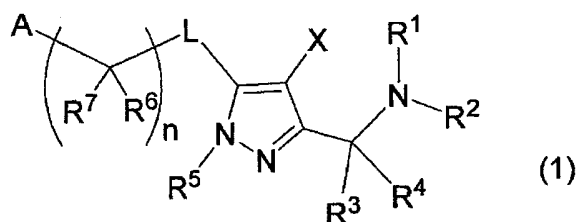
(54)名稱

吡唑化合物

A PYRAZOLE COMPOUND

(57)摘要

本發明是關於一種含有以下式(1)表示的化合物或其藥學上可容許的鹽的新血清素再吸收抑制劑，係合併有抗憂鬱作用及抗焦慮作用的 5-HT_{2C} 拮抗作用，特別是 5-HT_{2C} 逆運作作用。



[式中，R¹、R²、R³及R⁴是互相獨立的氫原子、C₁₋₆烷基等，R⁵是C₄₋₇烷基或-(CR⁸R⁹)_r-E，R⁶、R⁷、R⁸及R⁹是互相獨立的氫原子、氟原子或C₁₋₆烷基，A是C₆₋₁₀芳基或雜芳基等，r是1、2、3或4，E是C₃₋₈環烷基、C₆₋₁₀芳基等，L是氧原子、硫原子或-NR¹⁰-，n是1、2或3，R¹⁰是氫原子、C₁₋₆烷基等，X是氫原子、鹵原子等]。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是關於含有新穎的吡唑衍生物或其藥學上可容許的鹽做為有效成分的醫藥。具體而言是有關具有 5-HT_{2C} 拮抗作用，特別是 5-HT_{2C} 逆運作作用，及血清素(serotonin)再吸收抑制作用的憂鬱症或焦慮症的治療或再發預防藥。

【先前技術】

憂鬱症是對所有年齡的人有影響的慢性病。現在被使用的各種抗憂鬱症藥中最成功的是，選擇性血清素再吸收抑制劑(Selective serotonin reuptake inhibitor，以下有時簡稱為 SSRI)。SSRI 具有較多巴胺(dopamine)及正腎上腺素(noradrenaline)再吸收抑制作用更高的血清素再吸收抑制作用。SSRI 而言，例如，可舉氟伏沙明(flvoxamine)、景普朗(citalopram)、舍曲林(Sertraline)及帕羅西汀(paroxetine)等，在對憂鬱症的藥物治療上扮演中心的角色。

此類 SSRI 是被做為比古典的抗憂鬱藥的三環系抗憂鬱藥(以下有時簡稱為 TCA)副作用少，安全性較高的憂鬱症治療藥而被廣泛使用，但被指出一些問題點。其問題點被舉出有：要出現充分的抗憂鬱作用需要 3 至 8 週之久的期間，尤其是 SSRI 投藥初期會有嘔氣、嘔吐及下痢等的消化器系症狀及，惹起或惡化焦慮症狀或焦躁感等的被稱為活性化障礙(activation syndrome)的副作用的出現，SSRI 單劑治療的寬解率是約為 1/3，單獨以 SSRI 則不能得到充

分的治療效果。即，SSRI 是，一方面其抗憂鬱作用的表現緩慢且不充分，其副作用則會立即發生，大多在投藥初期對服藥的遵守即給予不良影響。再者，由於抗憂鬱作用的表現緩慢，在經驗到充分的憂鬱症狀的改善前會恢復自發性(initiative)，所以產生在投藥初期的自殺的危險性提高的問題。因此，需要有抗憂鬱作用表現快，發揮強力的抗憂鬱作用的抗憂鬱藥的開發。

已知在大鼠大腦皮質血清素 2C(以下有時簡稱為 5-HT_{2C})配位子會對血清素或多巴胺的釋放有影響(例如，Neuropsychopharmacology, (2004), 29, 1782-1789 (5-HT), Synapse, (2000), 36, 205-221 (DA))。經由 5-HT_{2C} 受體的血清素或多巴胺等的單胺游離控制的機制是被認為如下。血清素神經元(serotonin neuron)、多巴胺神經元是，在各起始核的背側縫線核及腹側被蓋區受到 GABA(γ -胺基丁酸, γ -aminobutyric acid)神經元的抑制性的控制。5-HT_{2C} 受體於此 GABA 神經元上表現，由於該受體被刺激而 GABA 游離被促進，結果是血清素、多巴胺神經元受到抑制。即，拮抗 5-HT_{2C} 受體，則在起始核的 GABA 游離被抑制，在各神經元的投射對象的前額區(prefrontal area)或海馬的血清素或多巴胺等單胺的游離被促進。又，有報告指出對 5-HT_{2C} 受體有逆運作性的化合物，比只有拮抗作用的化合物對單胺游離促進之作用較強(例如 The Journal of Neuroscience, (2004), 24, 3235-3241)。

有報告指出，SSRI 與 5-HT_{2C} 拮抗藥或逆運作藥的併

用，比單投藥 SSRI 時，可將大鼠前額區的血清素水準在較早期上昇(例如，Neuropsychopharmacology, (2004), 29, 1782-1789)。對合併有血清素再吸收抑制作用與 5-HT_{2c} 拮抗作用或逆運作作用的化合物，可期待其對憂鬱症病患在早期即出現抗憂鬱症作用。

另一方面，做為抗憂鬱作用增強的嘗試，有 SSRI 與碳酸鋰或三碘酪胺酸等情緒安定劑的併用療法，同時有 TCA 或 SSRI 等具有血清素吸收抑制作用的以往抗憂鬱藥與溴隱亭(Bromocryptine)等多巴胺促效劑(agonist)的併用療法的實施，對 SSRI 單獨治療呈抵抗性的憂鬱症病患有效的報告(例如，Biol Psychiatry (1996), 40, 152)。因此，藉由同時將血清素神經元與多胺神經元活化，可期待對廣泛的憂鬱症病患發揮強力抗憂鬱作用。

在臨床上 SSRI 做為抗焦慮藥也是有用的，但與憂鬱症治療時同樣治療效果表現需要數週的投藥期間成為問題。

另一方面，有 5-HT_{2c} 拮抗藥或逆運作藥對各種焦慮模式動物也會表現類抗焦慮作用的報告(例如，British Journal of Pharmacology, (1996), 117, 427-434, European Journal of Pharmacology, (2006), 553, 171-184)，同時具有血清素再吸收抑制作用與 5-HT_{2c} 拮抗作用或逆運作作用的化合物可期待有強力的抗焦慮活性。

又對憂鬱症同時有焦慮症狀的憂鬱症病患的比率高，加上同時有焦慮症狀的憂鬱症容易產生症狀的遷延化，對 SSRI 的治療容易呈現抵抗性(例如，Psychological

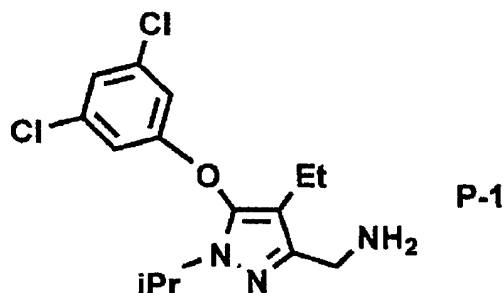
Medicine, (2004), 34, 1299-1308)。因此，同時有強力的抗焦慮作用的抗憂鬱劑可認為對憂鬱症治療上也會非常有用的。

由這些知識，可以認為，同時具有血清素再吸收抑制作用、5-HT_{2c} 拮抗作用，特別是 5-HT_{2c} 逆運作作用的化合物，由血清素再吸收抑制作用的血清素游離量的增加，及由 5-HT_{2c} 拮抗作用的間接的多巴胺游離量的增加，可以同時達成血清素神經元及多巴胺神經元的活化，因而要到作用表現的期間短，有強力的抗憂鬱作用及抗焦慮作用，可以認為能成為對廣泛的憂鬱症病患有效的新抗憂鬱藥，有需要做將這樣的化合物做為藥劑的開發。例如，美國公開發明專利 2007/0105843 中，有說明使用具有血清素再吸收抑制作用的藥劑與具有 5-HT_{2c} 拮抗作用的藥劑併用做為抗憂鬱劑或抗焦慮劑，但對同時具有血清素再吸收抑制活性與 5-HT_{2c} 拮抗作用，特別是有 5-HT_{2c} 逆運作作用的化合物則未具體揭示。

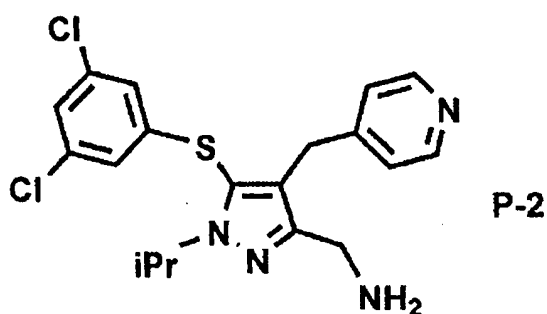
關於吡唑環的第 3 位有胺甲基的化合物，例如，後述專利文獻 1 至 5 的文獻有報告。

在專利文獻 1 中，例如，有下述式 P-1 表示的 3-胺甲基吡唑衍生物的具體說明，但該化合物是在吡唑環上的第 1 位取代基為異丙基，第 5 位取代基為有取代的苯氧基，因而與本發明的化合物在構造上有不同。又該專利文獻是，關於 HIV 逆轉錄酶抑制劑，對於血清素再吸收作用、5-HT_{2c} 拮抗作用及 5-HT_{2c} 逆運作作用則完全沒有記述也沒

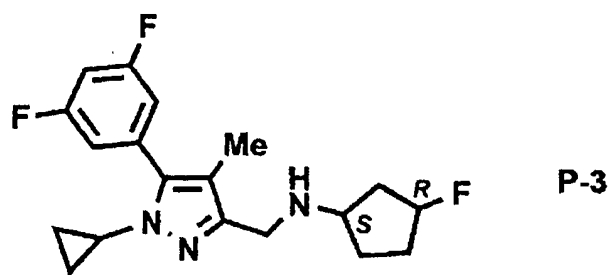
有提示。



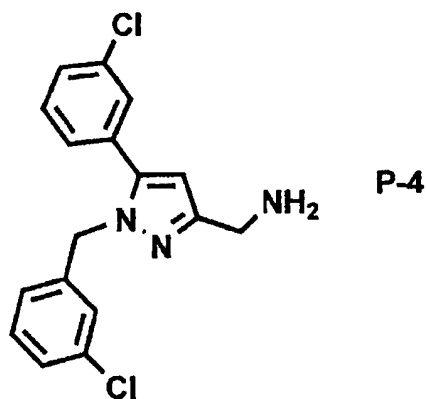
在專利文獻 2 中，例如，有具體說明下述 P-2 表示的 3-胺甲基吡唑衍生物，但該化合物在吡唑環上的第 1 位取代基為異丙基，第 4 位取代基為吡啶甲基，第 5 位取代基是有取代的苯硫基，因而與本發明化合物在構造上有不同。又該專利文獻是，關於 HIV 逆轉錄酶抑制劑，對於血清素再吸收作用、5-HT_{2C} 拮抗作用及 5-HT_{2C} 逆運作作用則完全沒有記述也沒有提示。



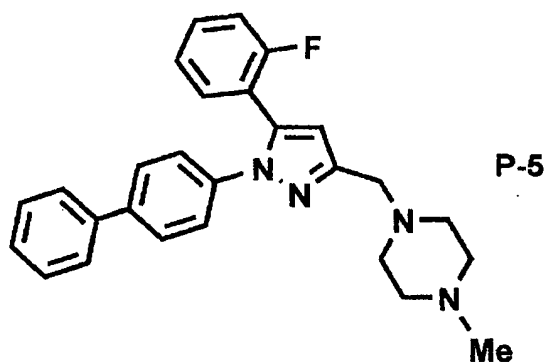
在專利文獻 3 中，例如，有具體說明下述 P-3 表示的 3-胺甲基吡唑衍生物，但該化合物在吡唑環上的第 1 位取代基為環丙基，第 5 位取代基是有取代的苯基，因而與本發明化合物在構造上有不同。又該專利文獻是，關於孤啡肽(nociceptin)抑制劑，對於血清素再吸收作用、5-HT_{2C} 拮抗作用及 5-HT_{2C} 逆運作作用則完全沒有記述也沒有提示。



在專利文獻 4 中，例如，有具體說明下述 P-4 表示的 3-胺甲基吡唑衍生物，但該化合物在吡唑環上的第 5 位取代基是有取代的苯基，因而與本發明化合物在構造上有不同。又該化合物是做為合成中間體而記述，對於血清素再吸收作用、5-HT_{2C} 拮抗作用及 5-HT_{2C} 逆運作作用則完全沒有記述也沒有提示。



在專利文獻 5 及專利文獻 6 中，例如，有具體說明下述 P-5 表示的 3-六氫吡啶基甲基吡唑衍生物，但該化合物在吡唑環上的第 1 位取代基為聯苯基，第 5 位取代基是有取代的苯基，因而與本發明化合物在構造上有不同。又在專利文獻 6 則有說明該化合物是同時有 5-HT_{2C} 拮抗作用及 5-HT_{2A} 拮抗作用，但對於血清素再吸收作用則完全沒有記述也沒有提示。



[參考文獻]

[專利文獻]

[專利文獻 1] 國際公開第 2004/074257 號小冊

[專利文獻 2] 國際公開第 2002/100853 號小冊

[專利文獻 3] 國際公開第 2007/037513 號小冊

[專利文獻 4] 國際公開第 2009/004171 號小冊

[專利文獻 5] 國際公開第 2003/031435 號小冊

[專利文獻 6] 國際公開第 2004/089931 號小冊

【發明內容】

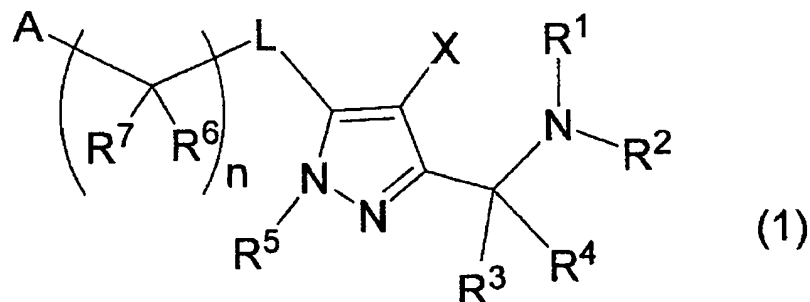
本發明要解決的課題是，提供對憂鬱症及焦慮症(焦慮障礙)等的治療藥或再發預防藥而有用的同時有 5-HT_{2c} 拮抗作用、5-HT_{2c} 逆運作作用的新的血清素再吸收抑制劑。

[解決課題的手段]

本發明者等對上述課題精心反覆研究的結果，發現有吡唑骨架的化合物或其藥學上可容許的鹽同時具有 5-HT_{2c} 拮抗作用，特別是 5-HT_{2c} 逆運作作用及血清素再吸收抑制活性，而可用於作為憂鬱症及焦慮症的治療藥或再發預防劑，而完成本發明。即，本發明如下。

[1] 一種以下式(1)表示的化合物(以下有時稱為式(1))

表示的化合物或化合物(1)或其藥學上可容許的鹽，



[式中， R^1 及 R^2 互相獨立並表示氫原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基，

R^3 及 R^4 互相獨立並表示氫原子或 C_{1-6} 烷基，

R^5 表示可具有取代基的 C_{4-7} 烷基或 $-(CR^8R^9)_r-E$ ，

R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 互相獨立並表示氫原子、氟原子或可具有取代基的 C_{1-6} 烷基，

A 是表示可具有取代基的 C_{6-10} 芳基或可以有取代基的 5 至 10 員雜芳基，

r 表示 1、2、3 或 4，

E 表示可具有取代基的 C_{3-8} 環烷基、可具有取代基的 C_{4-8} 環烯基、可具有取代基的 5 至 10 員飽和雜環基(該飽和雜環基含有由氧原子及硫原子所成群組中獨立選擇的 1 至 3 個雜原子作為環的構成原子)、可具有取代基的 C_{6-10} 芳基或可具有取代基的 5 至 10 員雜芳基，

L 表示氧原子、硫原子或 $-NR^{10}-$ ，

n 表示 1、2 或 3，

R^{10} 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基，

X 表示氫原子、可經氟原子取代的 C_{1-6} 烷基或鹵原子。]

[2] 上述[1]所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其

中， R^1 、 R^2 及 R^3 是互相獨立並表示氫原子或甲基， R^4 為氫原子。

[3] 如上述[1]或[2]所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中，A 是可具有取代基的 C_{6-10} 芳基。

[4] 上述[1]至[3]中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中，X 為氫原子。

[5] 上述[1]至[4]項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中，L 為氧原子。

[6] 上述[1]至[6]項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中，n 為 1。

[7] 上述[1]至[6]項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中， R^1 、 R^3 及 R^4 為氫原子， R^2 為甲基。

[8] 上述[1]至[7]項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 為氫原子。

[9] 上述[1]至[8]項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中，E 為可具有取代基的 C_{3-8} 環烷基、可具有取代基的 5 至 10 員飽和雜環基(該飽和雜環基的環的構成原子包含 1 至 3 個氧原子)或可具有取代基的苯基。

[10] 上述[1]至[9]項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中，E 為可具有取代基的 C_{3-8} 環烷基。

[11] 上述[1]至[10]項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中，r 是 1 或 2。

[12] 上述[1]至[8]項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中， R^5 為可具有取代基的 C_{4-7} 烷基。

[13] 上述[1]至[4]項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中，式(1)表示的化合物為下述化合物中之任一者：

1-[5-(苄氧基)-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺；實施例 5

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 20

1-{1-(環己基甲基)-5-[(3-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 21

1-{1-(環己基甲基)-5-[(4-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 22

1-{5-[(2-氟苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 23

1-{5-[(3-氟苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 24

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 26

1-{1-(環己基甲基)-5-[(3-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 27

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 29

1-{5-[(2-氟-4-氟苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 30

1-{1-(環己基甲基)-5-[(4-氟-2-甲基苄基)氧基]-1H-吡

唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 31

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 33

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 34

1-{1-(環己基甲基)-5-[2-氯-5-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 35

1-{5-[(2-氯-5-氟苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 37

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2,5-二氯苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 38

1-{5-[(2-氯-5-甲基苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 39

1-[5-(苄氧基)-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺；實施例 4

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 135

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(3-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 136

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(4-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 137

1-{5-[(2-氯苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 138

1-{5-[(3-氯苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}

-N-甲基甲胺；實施例 139

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 141

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(3-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 142

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 144

1-{5-[(2-氯-4-氟苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 145

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(4-氟-2-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 146

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(3,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 147

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 148

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2-氯-5-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 149

1-{5-[(2-氯-5-氟苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 150

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,5-二氯苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 151

1-{5-[(2-氯-5-甲基苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 152

1-{5-(苄氧基)-1-(3,3-二甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-

甲基甲胺；實施例 264

1-{5-[(3-氯苄基)氧基]-1-(3,3-二甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 265

1-{5-[(2,5-二氯苄基)氧基]-1-(3,3-二甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 266

1-{5-[(5-氯-2-氯苄基)氧基]-1-(3,3-二甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 267

1-{5-(苄氧基)-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 268

1-{5-[(2,5-二氯苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 269

1-{5-[(5-氯-2-氯苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 270

1-{5-[(2,5-二氯苄基)氧基]-1-(3-甲氧基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 274

1-{5-[(5-氯-2-氯苄基)氧基]-1-(3-甲氧基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 275

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,4,5-三氯苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 280

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2,4,5-三氯苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(2-環戊基乙基)-5-[(2,5-二氯苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 315

N-甲基-1-{1-(3-甲基丁基)-5-[(2,4,5-三氯苄基)氧基]}

-1H-吡唑-3-基}-甲胺；實施例 283

1-{1-(3,3-二甲基丁基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 284

1-{1-(4-氟苄基)-5-[(2-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 218

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 219

1-{1-(4-氟苄基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(2-氟苄基)氧基]-1-[(4-甲基苄基)]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 228

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(4-甲基苄基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 230

N-甲基-1-{1-(4-甲基苄基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-甲胺；實施例 286

1-{5-[2,5-二氟苄基)氧基]-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；未實施

1-{1-(4-甲氧基苄基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 285

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 131

1-{5-[(4-氟苄基)氧基]-1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 369

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑

-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 256

1-{1-(2,2-二甲基丙基)-5-[(4-氟苄基)氧基]-1H-吡啶-3-基}-甲胺；實施例 375

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(2,2-二甲基丙基)-1H-吡啶-3-基}-N-甲基-甲胺；實施例 258

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(2,2-二甲基丙基)-1H-吡啶-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 259

1-{5-[(2-氟苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 381

1-{5-[(4-氟苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 383

1-5-[(4-氟苄基)氧基]-1-{[1-(三氟甲基)環戊基]甲基}-1H-吡啶-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 446

1-(5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-{[1-(三氟甲基)環戊基]甲基}-1H-吡啶-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 447

1-5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-{[1-(三氟甲基)環戊基]甲基}-1H-吡啶-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 448

(-)-1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-1H-吡啶-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 474

(+)-1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-1H-吡啶-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 475

(-)-1-{1-(2-環戊基乙基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡啶-3-基}-N-甲基乙胺；實施例 476

(+)-1-{1-(2-環戊基乙基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-

吡啶-3-基}-N-甲基乙胺；實施例 477

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(3-氟-3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 481 或

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(3-氟-3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 482。

[14] 一種醫藥，係含有上述[1]至[13]項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽作為有效成分。

[15] 如上述[14]所述的醫藥，係為憂鬱症或焦慮症的治療藥或再發預防藥。

[16] 一種血清素再吸收抑制劑，係含有上述[1]至[13]項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽作為有效成分。

[17] 一種醫藥組成物，係含有上述[1]至[13]項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽及醫藥上可容許的載體。

[發明的效果]

本發明可以提供一種血清素再吸收抑制劑，係含有吡啶衍生物或其藥學上可容許的鹽做為有效成分的具有 5-HT_{2C} 拮抗作用，特別是同時具有 5-HT_{2C} 逆運作作用者。本發明的血清素再吸收抑制劑具有抗憂鬱作用及抗焦慮作用，有用於做為憂鬱症或焦慮症的治療藥或再發預防藥。

【實施方式】

在本說明書中，例如，C₁₋₆ 是表示碳數為 1 至 6，C₁₋₄ 是表示碳數 1 至 4，C₆ 是表示碳數為 6。其他的數字時也是

同樣。

「鹵原子」而言，可舉氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

「C₁₋₆ 烷基」表示碳數為 1 至 6 的直鏈或支鏈的飽和脂肪族烴基，具體而言可舉甲基、乙基、丙基、正丁基、正戊基、正己基、異丙基、二級丁基、異丁基、三級丁基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1-乙基丙基等。理想的 C₁₋₆ 烷基而言可舉 C₁₋₄ 烷基，較理想的是可舉 C₁₋₃ 烷基。

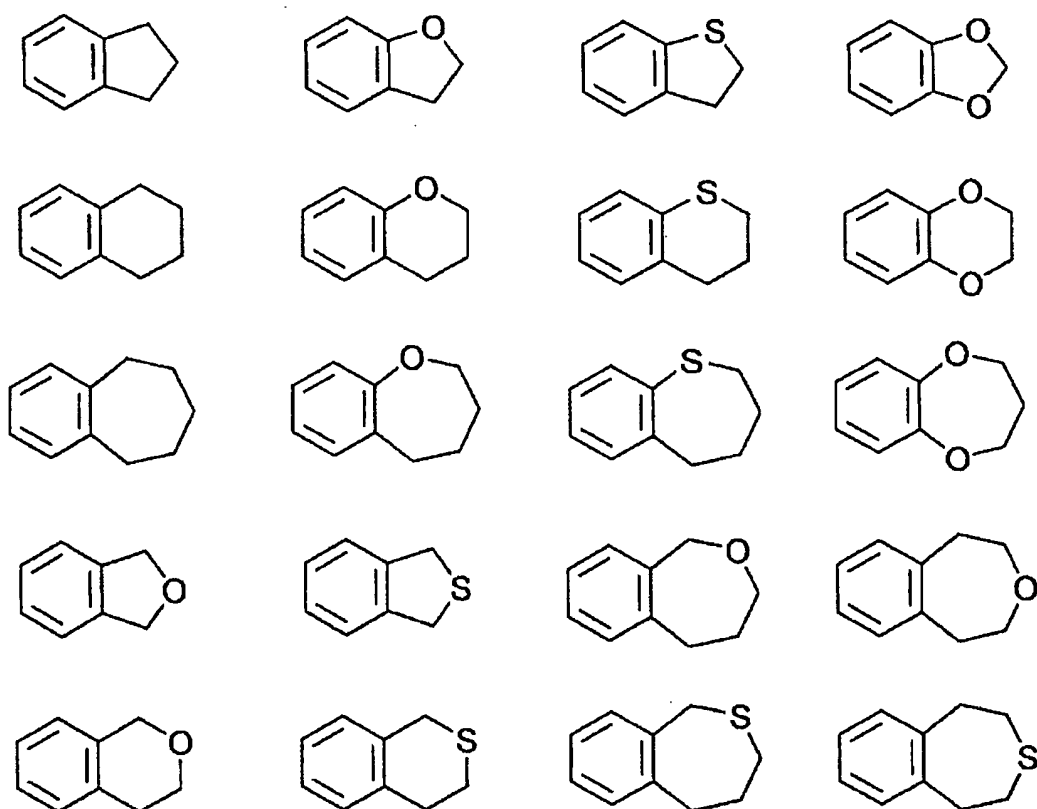
「C₄₋₇ 烷基」表示碳數為 4 至 7 的直鏈或支鏈的飽和脂肪族烴基，具體而言可舉正丁基、正戊基、正己基、正庚基、1-乙基丙基、1,1-二甲基丙基、1-甲基-1-乙基丙基、1,1-二乙基丙基、2,2-二甲基丙基、二級丁基、異丁基、三級丁基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-乙基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-甲基-2-乙基丁基。理想的 C₄₋₇ 烷基而言可舉 C₄₋₆ 烷基。具體而言，可舉異丁基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基。

「C₆₋₁₀ 芳基」表示碳數為 6 至 10 的單環或 2 環的芳香族烴環基，理想的是可舉 C₆ 或 C₁₀ 的芳基。具體而言可舉苯基、1-或 2-萘基等。

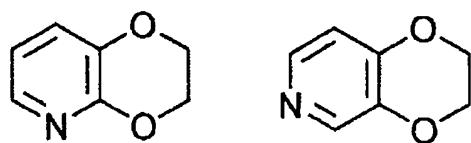
「5 至 10 員雜芳基」表示含有由氮原子、氧原子及硫原子所成的群組中獨立選擇的 1 至 3 個雜原子的 5 至 10 員的單環或 2 環的芳香族雜環基(該雜芳基環上的雜原子

的位置及鍵結位置只要化學上是安定的則無特別的限定)，具體而言，可舉呋喃基、噻吩基(thienyl)、吡咯基、噁唑基(oxazolyl)、異噁唑基、噻唑基(thiazolyl)、異噻唑基、咪唑基(imidazolyl)、吡唑基、呋咕基(furazanyl)、噁二唑基(oxadiazolyl)、三唑基(triazolyl)、四唑基、吡啶基、嘧啶基、嗒吡基(pyridazinyl)、吡嗪基(pyrazinyl)、吲哚基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基(quinazolinyl)、咪唑並[2,1-b][1,3]噻唑基(imidazo[2,1-b][1,3]thiazolyl)、苯並呋喃基(benzofuryl)、吲哚吡基(indolizinyll)、吲唑基(indazolyl)等。理想的雜芳基而言，可舉 5 員或 6 員的單環的雜芳基或 9 員或 10 員的 2 環雜環基。該雜環基上的氮原子被氧化的 N-氧化物體也包含在該雜芳基內。

又該 C₆₋₁₀ 芳基及該 5 至 10 員雜芳基可與 C₃₋₈ 環烷基、C₄₋₈ 環烯基或 5 至 10 員飽和雜環形成縮合環。這時的縮合 C₆₋₁₀ 芳基的具體例而言，可舉下列式表示的基：



(式中，苯環上的鍵合位置只要是化學上安定則無特別的限定)。又該縮合 5 至 10 員雜芳基的具體例而言，可舉下列式表示的基：



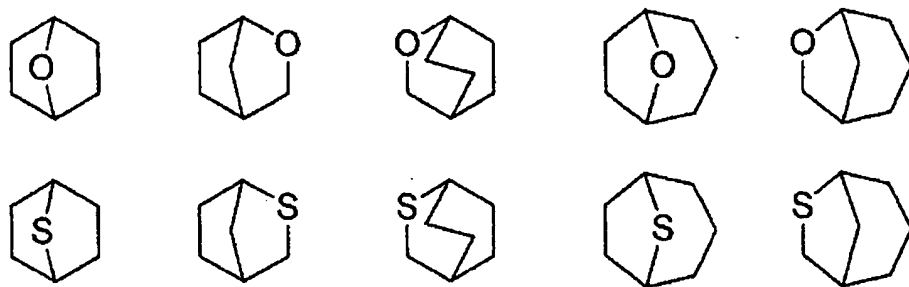
(式中，吡啶環上的鍵合位置只要是化學上安定則無特別的限定)。這裏的縮合環可具有下文例示的取代基作為形成縮合環的各環的取代基。

「 C_{3-8} 環烷基」是指碳數 3 至 8 的單環或 2 環的飽和脂肪族烴環基，具體而言可舉環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[3.2.0]庚基等。理想的 C_{3-8} 環烷基而言，可舉單環的 C_{3-6} 環烷基。

「 C_{4-8} 環烯基」是指具有 1 個或 2 個雙鍵的碳數 4 至 8

的單環或 2 環的不飽和脂肪族烴環基，具體而言可舉環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基。環上雙鍵的位置並無特別的限定。理想的環烯基而言，可舉 C_5 或 C_6 的環烯基。

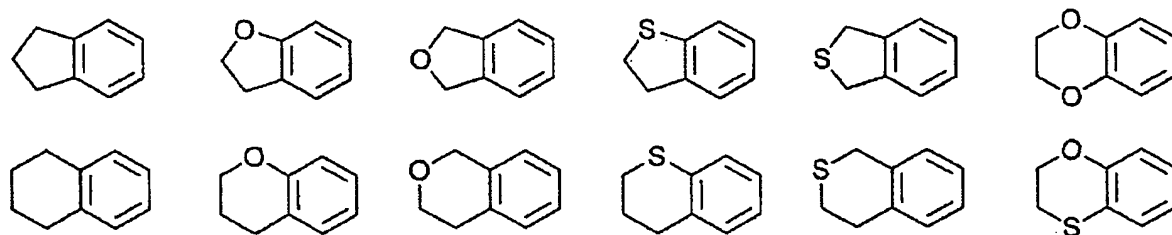
「5 至 10 員飽和雜環基(該飽和雜環基含有由氧原子及硫原子所成的群組中獨立選擇的 1 至 3 個雜原子作為環構成原子)」是指含有由氧原子及硫原子所成的群組中獨立選擇的 1 至 3 個雜原子的 5 至 10 員的單環或 2 環的飽和脂肪族雜環基(該環上的雜原子的位置及鍵結位置是只要在化學上安定則並無特別的限定)。理想的飽和雜環基而言，可舉 5 至 8 員飽和雜環基，更理想的是可舉 5 或 6 員飽和雜環基。5 至 10 員飽和雜環基的具體例而言，可舉四氫呋喃基、四氫-2H-吡喃基、1,4-二噁烷基、四氫噻吩基、四氫-2H-噻喃基、及下列式



表示之雙環基(該環上的結合位置只要是化學上安定則無特別的限定)。5 至 10 員飽和雜環基而言，以在環內含有氧原子 1 個或 2 個的飽和雜環基較為理想，例如可舉四氫呋喃基、四氫-2H-吡喃基、1,4-二噁烷基、7-噁雙環[2.2.1]庚基、2-噁雙環[2.2.2]辛基。

該 C_{3-8} 環烷基、 C_{4-8} 環烯基及該 5 至 10 雜環基可與 C_{6-10}

芳基或 5 至 10 員雜芳基形成縮合環。該縮合環的具體例而言，可舉下列式表示的基：



(式中， C_{3-8} 環烷基、 C_{4-8} 環烯基及 5 至 10 員飽和雜環基的鍵結位置是只要在化學上安定則並無特別的限定)。這裏的縮合環可具有以下例示的取代基作為形成縮合環的各環的取代基。

「可具有取代基的 C_{6-10} 芳基」及「可具有取代基的 5 至 10 員雜芳基」的取代基而言，可舉例如鹵原子、可經氟原子取代的 C_{1-6} 烷基，可經氟原子取代的 C_{1-6} 烷氧基、羥基、 C_{1-6} 烷硫基， C_{6-10} 芳氧基、 C_{6-10} 芳硫基、氰基、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-OSO_2R^{11}$ 、 $-COR^{12}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $-CONR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{10}CONR^{12}R^{13}$ 、 $-NR^{10}COR^{12}$ 、 $-CR^{12}=N(OR^{11})-$ 、肟(oxime)基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基等(R^{10} 與前述[1]所述之定義相同， R^{11} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基或雜芳基， R^{12} 及 R^{13} 是互相獨立而表示氫原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、芳基或雜芳基。在 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 的芳基、雜芳基、芳氧基及芳硫基可以再經鹵原子、 C_{1-6} 烷基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基取代)。理想的取代基而言可舉鹵原子、可經氟原子取代的 C_{1-6} 烷基、可經氟原子取代的 C_{1-6} 烷氧基、羥基、 C_{1-6} 烷硫基、氰基，更理想的取代基而言可舉氟原子、氯原子、溴原子、甲基、乙基、異丙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧

基、異丙氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、氟基。這些取代基可以在取代可能的任意位置具有 1 個或相同或不同的 2 個以上的取代。

「可具有取代基的 C_{1-6} 烷基」及「可具有取代基的 C_{4-7} 烷基」的取代基而言，例如可舉氟原子、羥基、可經氟原子取代的 C_{1-6} 烷氧基。這些取代基可以在取代可能的任意位置具有 1 個或相同或不同的 2 個以上的取代。

「可具有取代基的 C_{3-8} 環烷基」及「可具有取代基的 C_{4-8} 環烯基」及「可具有取代基的 5 至 10 員飽和雜環基」的取代基而言，例如可舉氟原子、可經氟原子取代的 C_{1-6} 烷基、羥基、可經氟原子取代的 C_{1-6} 烷氧基。這些取代基可以在取代可能的任意位置具有 1 個或相同或不同的 2 個以上的取代。

「 C_{1-6} 烷氧基」是指經前述「 C_{1-6} 烷基」取代的氧基的意思，具體而言可舉甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、1-甲基乙氧基、正丁氧基、二級丁氧基、三級丁氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基、1,1-二甲基乙氧基、戊氧基、己氧基。理想的 C_{1-6} 烷氧基而言，可舉 C_{1-4} 烷氧基，例如可舉甲氧基、乙氧基、異丙氧基。

「 C_{1-6} 烷硫基」是指經前述「 C_{1-6} 烷基」取代的硫基的意思，具體而言可舉甲硫基、乙硫基、丙硫基、1-甲基乙硫基、丁硫基、1-甲基丙硫基、2-甲基丙硫基、1,1-二甲基乙硫基、戊硫基、己硫基。理想的 C_{1-6} 烷硫基而言，可舉 C_{1-4} 烷硫基。

「 $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 」而言，例如可舉胺甲醯基(carbamoyl)、甲基胺甲醯基、乙基胺甲醯基、丙基胺甲醯基、異丙基胺甲醯基、二甲基胺甲醯基、二乙基胺甲醯基、甲基乙基胺甲醯基。

「 $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 」而言，例如可舉甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基、三級丁氧羰基。

「 $-\text{COR}^{12}$ 」而言，例如可舉乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、正戊醯基(valeryl)、異戊醯基(isovaleryl)、三甲基乙醯基(pivaloyl)、戊醯基(pentanoyl)、異戊醯基(isopentanoyl)、新戊醯基(neopentanoyl)、己醯基。

「 $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 」而言，例如可舉甲磺醯基、乙磺醯基、丙磺醯基、丁磺醯基、三級丁磺醯基。

「 $-\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 」而言，例如可舉甲磺醯胺基、乙磺醯胺基、丙磺醯胺基、丁磺醯胺基、三級丁磺醯胺基。

「 $-\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 」而言，例如可舉甲脲基(methyl ureido)、乙脲基、丙脲基。

「 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 」而言，例如可舉胺基、甲胺基、乙胺基、丙胺基、二甲胺基、二乙胺基、甲基乙基胺基。

「 $-\text{NR}^{10}\text{COR}^{12}$ 」而言，例如可舉乙醯胺基、乙羰基胺基(ethylcarbonylamino)、丙羰基胺基、異丙羰基胺基、丁羰基胺基、異丁羰基胺基、苄醯胺基、1-或 2-萘醯胺基。

「 $-\text{OSO}_2\text{R}^{11}$ 」而言，例如可舉，甲磺醯氧基，乙磺醯氧基、丙磺醯氧基、丁磺醯氧基、三級丁磺醯氧基。

「 $-\text{SO}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 」而言，例如可舉，甲胺基磺醯基、乙胺

基磺醯基、丙胺基磺醯基、丁胺基磺醯基、三級丁胺基磺醯基。

「 $-\text{CR}^{12}=\text{N}(\text{OR}^{11})-$ 」而言，例如可舉，N-羥亞胺基乙基、N-羥基-1-亞胺基丙基、N-甲氧基亞胺基乙基、N-甲氧基-1-亞胺基丙基、N-乙氧基亞胺基乙基、N-乙氧基-1-亞胺基丙基。

式(1)表示的本發明的化合物中，合適的取代基如下。

R^1 及 R^2 是互相獨立而為氫原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基，理想是互相獨立而為氫原子或 C_{1-3} 烷基，較理想的是 R^1 及 R^2 的任何一方為氫原子，另一方為 C_{1-3} 烷基

R^1 及 R^2 的具體例而言，可舉甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基。 R^1 及 R^2 的任何一方為氫原子，另一方為甲基時為理想。

R^3 及 R^4 是互相獨立而為氫原子或 C_{1-6} 烷基，理想是互相獨立而為氫原子或 C_{1-3} 烷基。

R^3 及 R^4 的具體例而言，可舉甲基、乙基， R^3 及 R^4 的雙方為氫原子時為理想。

R^5 表示可具有取代基的 C_{4-7} 烷基或 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_r-\text{E}$ 。

R^5 的 C_{4-7} 烷基的具體例而言，可舉正丁基、正戊基、正己基、正庚基、1-乙基丙基、1,1-二甲基丙基、1-甲基-1-乙基丙基、1,1-二乙基丙基、2,2-二甲基丙基、二級丁基、異丁基、三級丁基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-乙基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-甲基-2-乙基丁基等，理想的可舉異丁基、2,2-二甲基丙

基、3-甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基。

R^8 及 R^9 是互相獨立而為氫原子、氟原子或可具有取代基的 C_{1-6} 烷基，理想是互相獨立而為氫原子或 C_{1-3} 烷基，較理想的是 R^8 及 R^9 的雙方為氫原子。 R^8 及 R^9 的具體例而言，可舉氫原子、甲基、乙基、羥甲基。

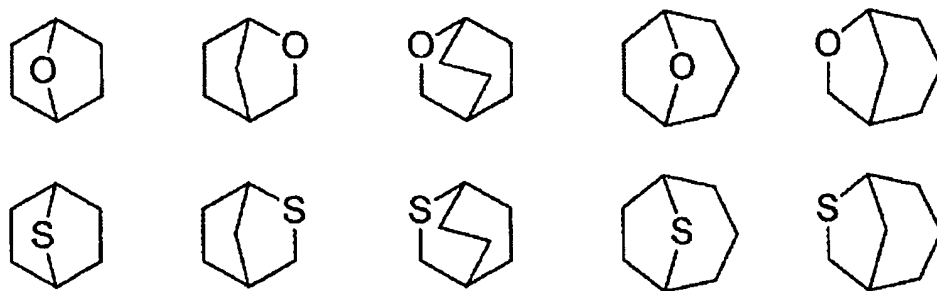
r 是 1、2、3 或 4，理想是 1、2 或 3，較理想的是 1 或 2，更理想是 1。

E 是可具有取代基的 C_{3-8} 環烷基、可具有取代基的 C_{4-8} 環烯基、可具有取代基的 5 至 10 員環的飽和雜環基(該飽和雜環基含有由氧原子及硫原子所成的群組中獨立選擇的 1 至 3 個雜原子作為環的構成原子)、可具有取代基的 C_{6-10} 芳基或可具有取代基的 5 至 10 員環的雜環芳基，理想的是可具有取代基的 C_{3-8} 環烷基、可具有取代基的 5 至 10 員環的飽和雜環基(該飽和雜環基含有由氧原子及硫原子所成的群組中獨立選擇的 1 至 3 個雜原子作為環的構成原子)、可具有取代基的 C_{6-10} 芳基或可具有取代基的 5 至 10 員環的雜環芳基，較理想是可具有取代基的 C_{3-8} 環烷基、可具有取代基的 5 至 10 員環的飽和雜環基(該飽和雜環基含有由氧原子及硫原子所成的群組中獨立選擇的 1 至 3 個雜原子作為環的構成原子)或可具有取代基的 C_{6-10} 芳基，更理想是可具有取代基的 C_{3-8} 環烷基或可具有取代基的 C_{6-10} 芳基。

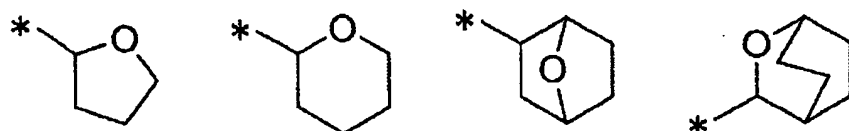
E 的 C_{6-10} 芳基或 5 至 10 員環的雜環芳基的取代基而言，例如可舉，(i)氟原子或氯原子等鹵原子，(ii)甲基、乙基、丙基等 C_{1-6} 烷基，(iii)甲氧基、乙氧基、丙氧基等

C₁₋₆ 烷氧基，(iv) 甲硫基、乙硫基等 C₁₋₆ 烷硫基，(v) 氰基，(vi) 三氟甲基，(vii) 三氟甲氧基，(viii) 羥基，(ix) 二氟甲氧基，理想的可舉氟原子、氯原子、甲基及甲氧基。這些取代基是在可取代的任意位置可具有 1 個或相同或不相同的 2 個以上的取代。

E 的具體例而言，可舉經由選自鹵原子、氰基、可具有取代基的 C₁₋₆ 烷基及可具有取代基的 C₁₋₆ 烷氧基所成群組的取代基所取代的苯基(理想是 4 位經取代的苯基)、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、四氫呋喃基、四氫-2H-吡喃基、1,4-二噁烷基、四氫噻吩基、四氫-2H-噻喃基，及下述式



表示的雙環基(上述式中的雙環上的鍵結位置是在化上安定則無特別的限定)，理想是苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、4-異丙氧基苯基、4-三氟甲基苯基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基，或下述式表示之基：



(上述式中，* 是表示鍵結位置)。

R⁶ 及 R⁷ 是互相獨立而為氫原子、氟原子或可具有取代

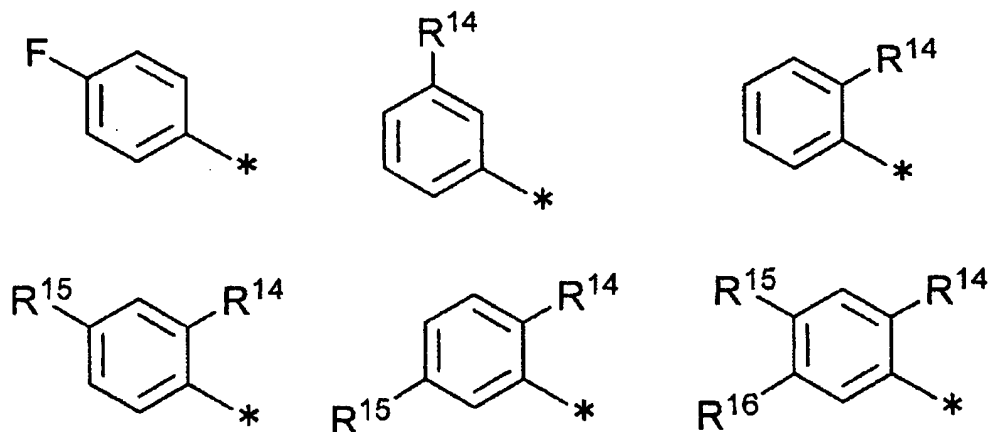
基的 C_{1-6} 烷基，理想是互相獨立而為氫原子或氟原子，較理想是 R^6 及 R^7 雙方為氫原子。 R^6 及 R^7 的具體例而言，可舉氫原子、氟原子、甲基。

A 是可具有取代基的 C_{6-10} 芳基或可具有取代基的 5 至 10 員環的雜環芳基，理想是可具有取代基的 C_{6-10} 芳基。該可具有取代基的 C_{6-10} 芳基理想的是可具有取代基的 C_6 或 C_{10} 芳基，較理想是 C_6 芳基。該可具有取代基的 5 至 10 員環的雜芳基理想的是可具有取代基的 5 或 6 員或 9 或 10 員雜芳基，較理想是可具有取代基的 5 或 6 員雜芳基。

A 的理想具體例而言，可舉可具有取代基的苯基或可具有取代基的 1-或 2-萘基，較理想是可具有取代基的苯基。

A 的可具有取代基的 C_{6-10} 芳基，可具有取代基的 5 至 10 員雜芳基、可具有取代基的苯基或可具有取代基的 1-或 2-萘基的取代基而言，例如可舉(i)氟原子或氯原子等鹵原子，(ii)甲基、乙基、丙基、三氟甲基等可經氟原子取代的 C_{1-6} 烷基，(iii)甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟甲氧基等可經氟原子取代的 C_{1-6} 烷氧基及(iv)甲硫基、乙硫基等 C_{1-6} 烷硫基，(v)氰基，(vi)羥基等，理想的是氟原子、氯原子、甲基及甲氧基，較理想的是可舉氟原子及氯原子。這些取代基是在可取代的任意位置有 1 個或相同或不相同的 2 個以上的取代。又，該 C_{6-10} 芳基及 5 至 10 員雜芳基可與 C_{3-8} 環烷基、 C_{4-8} 環烯基或 5 至 10 員飽和雜環基形成縮合環。

該可具有取代基的苯基而言，例如可舉下述式



(式中， R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 是互相獨立而為可經鹵原子、氟原子取代的 C_{1-6} 烷基，可經氟取代的 C_{1-6} 烷氧基、氰基，* 表示鍵結位置。)

L 是氧原子、硫原子或 $-NR^{10}-$ ，理想是氧原子或硫原子，較理想是氧原子。

R^{10} 是氫原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基，理想是氫原子或 C_{1-6} 烷基，較理想是氫原子或 C_{1-3} 烷基。

R^{10} 的具體例而言可舉氫原子、甲基、乙基、正丙基、丁基、戊基、庚基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基，理想是氫原子、甲基。

X 可舉氫原子、可經氟原子取代的 C_{1-6} 烷基，或鹵原子，例如可舉氫原子、氟原子、氯原子、甲基。理想的 X 是氫原子或鹵原子，較理想的是氫原子。

n 是 1、2 或 3，理想是 1 或 2，較理想是 1。

本發明的化合物中，合適化合物而言，可舉以下所舉的化合物或其藥學上可容許的鹽。

一種合適的樣態可列舉下述化合物：

R^1 及 R^2 互相獨立而為氫原子或 C_{1-6} 烷基，

R^3 及 R^4 互相獨立而為氫原子或甲基，

R^5 為可具有取代基的 C_{4-7} 烷基或 $-(CR^8R^9)_r-E$ ，

R^6 及 R^7 為氫原子，

R^8 及 R^9 互相獨立而為氫原子、氟原子或可具有取代基的 C_{1-6} 烷基，

A 為可具有取代基的 C_{6-10} 芳基或可具有取代基的 5 至 10 員雜芳基，

r 為 1 或 2，

E 為可具有取代基的 C_{3-8} 環烷基、可具有取代基的 C_{4-8} 環烯基、可具有取代基的 5 至 10 員飽和雜環基(該飽和雜環基含有由氧原子及硫原子所成群組中各獨立選擇的 1 至 3 個雜原子作為環的構成原子)、可具有取代基的 C_{6-10} 芳基或可具有取代基的 5 至 10 員雜芳基，

L 為氧原子或硫原子，

n 為 1，

X 表示氫原子、可經氟原子取代的 C_{1-6} 烷基或鹵原子之化合物。

理想的化合物可舉，

R^1 及 R^2 互相獨立而為氫原子或 C_{1-6} 烷基，

R^3 及 R^4 為氫原子，

R^5 為可具有取代基的 C_{4-7} 烷基或 $-(CR^8R^9)_r-E$ ，

R^6 及 R^7 為氫原子，

R^8 及 R^9 互相獨立而為氫原子、氟原子或可具有取代基的 C_{1-6}

烷基，

A 為可具有取代基的 C_{6-10} 芳基，

r 為 1 或 2，

E 為可具有取代基的 C_{3-8} 環烷基，可具有取代基的 5 至 10 員飽和雜環基(該飽和雜環基含有 1 至 3 個氧原子作為環的構成原子)或可具有取代基的 C_{6-10} 芳基，

L 為氧原子，

n 為 1，

X 表示氫原子者。

較理想的化合物可列舉如下：

R^1 及 R^2 的任何一方為氫原子，另一方為 C_{1-6} 烷基(理想是甲基)，

R^5 為可具有取代基的 C_{4-7} 烷基(理想是異丁基、2,2-二甲基丙基、3-甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基)或 $-CH_2-E$ ，

R^3 、 R^4 、 R^6 及 R^7 為氫原子，

A 為可具有取代基的 C_{6-10} 芳基(理想是苯基、萘基)，

r 為 1，

E 為可具有取代基的 C_{3-8} 環烷基(理想是環丙基、環丁基、環戊基、環己基)或可具有取代基的 C_{6-10} 芳基(理想是苯基、萘基)，

L 為氧原子，

n 為 1，

X 表示氫原子之化合物。

又，另外的合適的化合物可舉下列的化合物。

1-[5-(苄氧基)-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺；實施例 5

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 20

1-{1-(環己基甲基)-5-[(3-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 21

1-{1-(環己基甲基)-5-[(4-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 22

1-{5-[(2-氟苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 23

1-{5-[(3-氟苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 24

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 26

1-{1-(環己基甲基)-5-[(3-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 27

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 29

1-{5-[(2-氟-4-氟苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 30

1-{1-(環己基甲基)-5-[(4-氟-2-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 31

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑

-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 33

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑

-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 34

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2-氯-5-甲基苄基)氧基]-1H-吡

唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 35

1-{5-[(2-氯-5-氟苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑

-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 37

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2,5-二氯苄基)氧基]-1H-吡唑

-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 38

1-{5-[(2-氯-5-甲基苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡

唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 39

1-[5-(苄氧基)-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基

甲胺；實施例 4

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}

-N-甲基甲胺；實施例 135

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(3-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}

-N-甲基甲胺；實施例 136

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(4-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}

-N-甲基甲胺；實施例 137

1-{5-[(2-氯苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}

-N-甲基甲胺；實施例 138

1-{5-[(3-氯苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}

-N-甲基甲胺；實施例 139

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-

基}-N-甲基甲胺；實施例 141

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(3-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 142

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 144

1-{5-[(2-氟-4-氟苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 145

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(4-氟-2-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 146

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 147

1-{5-[(5-氟-2-氟苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 148

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2-氟-5-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 149

1-{5-[(2-氟-5-氟苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 150

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 151

1-{5-[(2-氟-5-甲基苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 152

1-[5-(苄氧基)-1-(3,3-二甲基丁基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺；實施例 264

1-{5-[(3-氟苄基)氧基]-1-(3,3-二甲基丁基)-1H-吡唑

-3-基]-N-甲基甲胺；實施例 265

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(3,3-二甲基丁基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺；實施例 266

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(3,3-二甲基丁基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺；實施例 267

1-[5-(苄氧基)-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺；實施例 268

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺；實施例 269

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 270

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(3-甲氧基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 274

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(3-甲氧基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 275

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 280

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(2-環戊基乙基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 315

N-甲基-1-{1-(3-甲基丁基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-甲胺；實施例 283

1-{1-(3,3-二甲基丁基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-

吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 284

1-{1-(4-氟苄基)-5-[(2-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}
-N-甲基甲胺；實施例 218

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-3-基}
-N-甲基甲胺；實施例 219

1-{1-(4-氟苄基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑
-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(2-氟苄基)氧基]-1-(4-甲基苄基)-1H-吡唑-3-基}
-N-甲基甲胺；實施例 228

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(4-甲基苄基)-1H-吡唑
-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 230

N-甲基-1-{1-(4-甲基苄基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]
-1H-吡唑-3-基}-甲胺；實施例 286

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(4-甲基苄基)-1H-吡唑
-3-基}-N-甲基甲胺；未實施

1-{1-(4-甲氧基苄基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡
唑-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 285

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(環丙基甲基)-1H-吡唑
-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 131

1-{5-[(4-氟苄基)氧基]-1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-3-基}
-N-甲基甲胺；實施例 369

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑
-3-基}-N-甲基甲胺；實施例 256

1-{1-(2,2-二甲基丙基)-5-[(4-氟苄基)氧基]-1H-吡唑

-3-基]-N-甲基甲胺；實施例 375

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(2,2-二甲基丙基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺：實施例 258

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(2,2-二甲基丙基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺：實施例 259

1-{5-[(2-氟苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺：實施例 381

1-{5-[(4-氟苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺：實施例 383

1-(5-[(4-氟苄基)氧基]-1-{[1-(三氟甲基)環戊基]甲基}-1H-吡唑-3-基)-N-甲基甲胺：實施例 446

1-(5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-{[1-(三氟甲基)環戊基]甲基}-1H-吡唑-3-基)-N-甲基甲胺：實施例 447

1-(5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-{[1-(三氟甲基)環戊基]甲基}-1H-吡唑-3-基)-N-甲基甲胺：實施例 448

(-)-1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺：實施例 474

(+)-1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺：實施例 475

(-)-1-{1-(2-環戊基乙基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺：實施例 476

(+)-1-{1-(2-環戊基乙基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺：實施例 477

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(3-氯-3-甲基丁基)-1H-

吡唑-3-基}-N-甲基甲胺：實施例 481 或，

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(3-氯-3-甲基丁基)-1H-

吡唑-3-基}-N-甲基甲胺：實施例 482

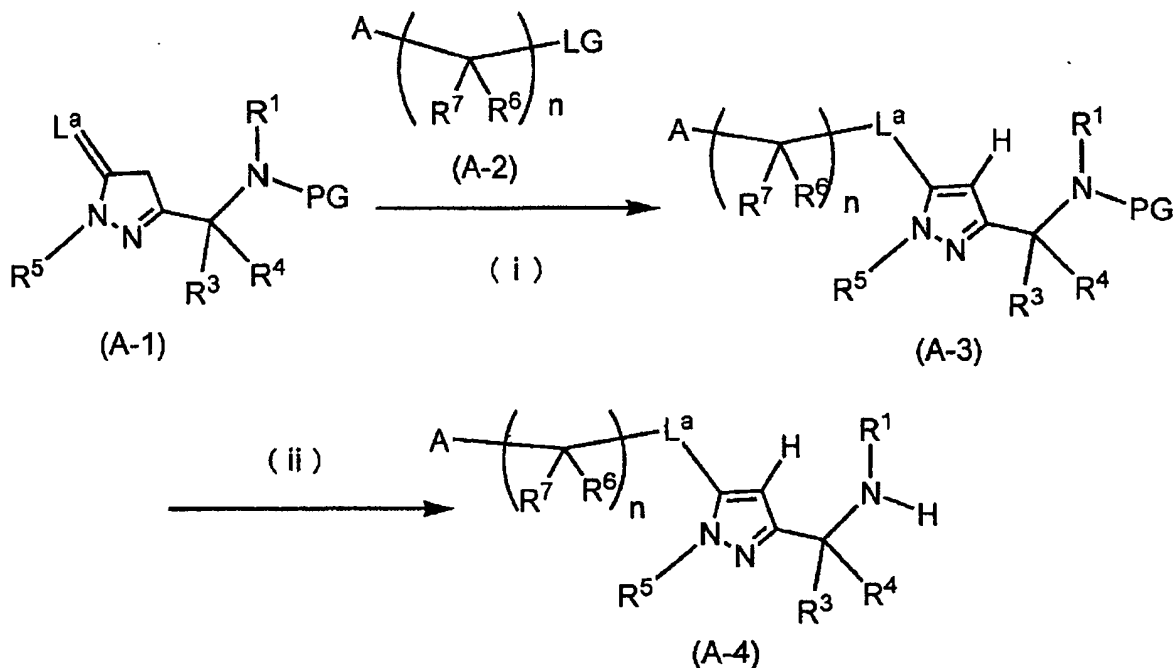
化合物(1)的製造方法

將本發明的化合物(1)的製造方法說明如下。

本發明的吡唑化合物可由公知的化合物，以依據下述製造方法或以下述製造方法為基準的方法，亦可適當組合本業者周知的合成方法而製造。原料化合物是使用公知的化合物，或依據後述實施例所述的方法，或以後述實施例的方法為基準，也可適當組合本業者周知的合成方法而製造。

製造方法 1

以式(1)表示的化合物中，R²及X為氫原子的式(A-4)表示的化合物或其鹽例如可以下述的方法製造。



[式中，R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、A及n是與前述[1]所述的

定義相同，La 表示氧原子或硫原子，LG 表示碘原子、溴原子、氯原子、對甲苯磺醯氧基、苯磺醯氧基及甲磺醯氧基等的取代磺醯氧基等脫離基，PG 表示三級丁氧羰基或苄氧羰基等的胺基保護基。

製程(i)

化合物(A-3)或其鹽可由使化合物(A-1)或其鹽與化合物(A-2)反應而得。該反應可視必要而可在鹼及/或相間移動觸媒的存在下，在適當的惰性溶媒中於約-20℃至所用溶媒的沸點之範圍的溫度內，反應 10 分鐘至 48 小時即可實行。

鹼是例如可舉三乙胺、吡啶等有機鹼，碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氫化鈉、氫氧化鉀、氧化銀、碳酸銀等無機鹼，三級丁醇鉀等金屬烷氧化物等。

相間移動觸媒而言，可舉例如硫酸氫四丁銨等。

惰性溶媒而言，例如可舉苯、甲苯等芳香族烴、二乙醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷等醚系溶媒，甲醇、乙醇、異丙醇等低級醇，N,N-二甲基甲醯胺(DMF)或 N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)及乙腈等非質子性極性溶媒或該等之混合溶媒。理想的可舉 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)及乙腈。脫離基 LG 是氯原子或溴原子及碘原子等鹵原子及，對甲苯磺醯氧基、苯磺醯氧基及甲磺醯氧基等取代磺醯氧基為理想。氯原子或溴原子及碘原子等鹵原子較理想。

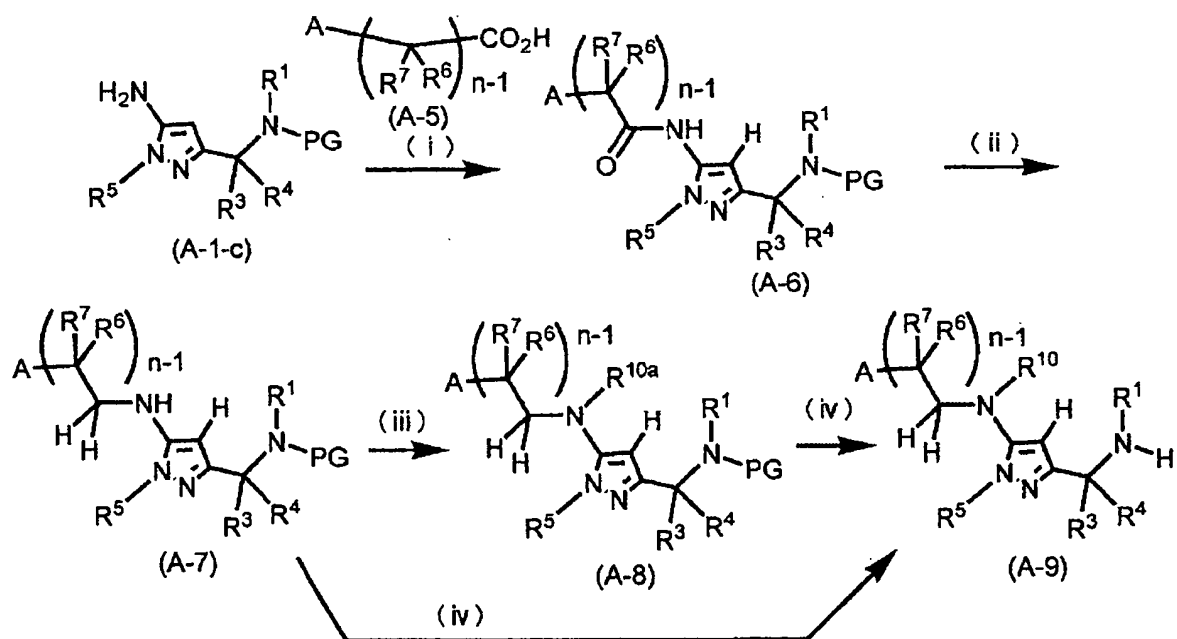
製程(ii)

將化合物(A-3)的胺基的保護基 PG 以適當的方法脫保護而可得目的化合物(A-4)。胺基的保護基 PG 是 Boc 時，在適當的惰性溶媒中於約-20℃至所使用溶媒沸點範圍內的溫度，以鹽酸或硫酸等無機酸或三氟乙酸等有機酸處理即可脫保護。惰性溶媒而言，例如可舉苯、甲苯等芳香族烴，二乙醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷等醚系溶媒，甲醇、乙醇、異丙醇等低級醇，N,N-二甲基甲醯胺(DMF)或 N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)等的非質子性極性溶媒或其等的混合溶媒。

PG 是表示苄氧基羰基時，在適當的惰性溶媒中於約-20℃至所使用溶媒沸點範圍內的溫度，使用鈀碳或氫氧化鈀等鈀觸媒進行加氫反應即可脫保護。惰性溶媒而言，例如可舉苯、甲苯等芳香族烴，二乙醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷等醚系溶媒，甲醇、乙醇、異丙醇等低級醇，N,N-二甲基甲醯胺(DMF)或 N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)等的非質子性極性溶媒或其等的混合溶媒。

製造方法 2

在式(1)表示的化合物中，L 為胺基， R^2 及 X 為氫原子的式(A-9)表示的化合物或其鹽例如可以由下述的方法製造。



[式中， R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 A 、 PG 及 n 是與前述所述的定義相同， R^{10a} 表示 C_{1-6} 烷基。]

製程(i)

化合物(A-6)是可由化合物(A-1-c)或其鹽與化合物(A-5)或其鹽反應形成醯胺鍵結而得。醯胺鍵結形成反應是將化合物(A-5)的羧基，以使用亞硫醯氯、草醯氯等的醯基氯法，或使用氯碳酸酯或三甲基乙醯氯(pivaloyl chloride)的混合酸酐法及，以二環己基碳二亞胺(DCC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亞胺(EDC 或 WSC)或1,1'-羰二咪唑(CDI)等縮合劑活性化後，與化合物(A-1-c)反應即可實行。

製程(ii)

將化合物(A-6)在適當的惰性溶媒中於約 $-20^{\circ}C$ 至所使用溶媒沸點範圍內的溫度，使用適當的還原劑反應10分鐘至48小時而可得化合物(A-7)。適當的還原劑而言，可

舉氫化鋰鋁、二硼烷等。適當的惰性溶媒而言，例如可舉苯、甲苯等芳香族烴，二乙醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷等醚系溶媒。

製程(iii)

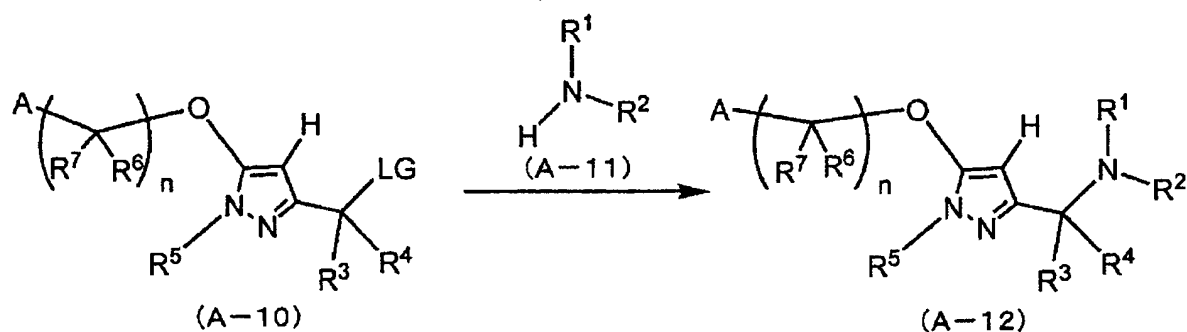
將化合物(A-7)在適當的惰性溶媒中於約 -20°C 至所使用溶媒沸點範圍內的溫度，在適當的鹼的存在下，使用與 R^{10a} 對應的烷鹵化物的烷基反應而可得化合物(A-8)。適當的惰性溶媒而言，例如可舉苯、甲苯等芳香族烴，二乙醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷等醚系溶媒，甲醇、乙醇、異丙醇等低級醇，N,N-二甲基甲醯胺(DMF)或N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)等的非質子性極性溶媒或其等的混合溶媒。適當的鹼而言，可舉碳酸鉀或碳酸鈉、碳酸銨、氫化鈉及氫化鉀等的無機鹽，三級丁氧化鉀等的金屬烷氧化物等。

製程(iv)

由化合物(A-7)或化合物(A-8)，與製造方法1的製程(ii)同樣操作進行胺基的脫保護即可得目的化合物(A-9)。

製造方法3

在以式(1)表示的化合物中，以式(A-12)表示的化合物或其鹽可以由下述的方法製造。



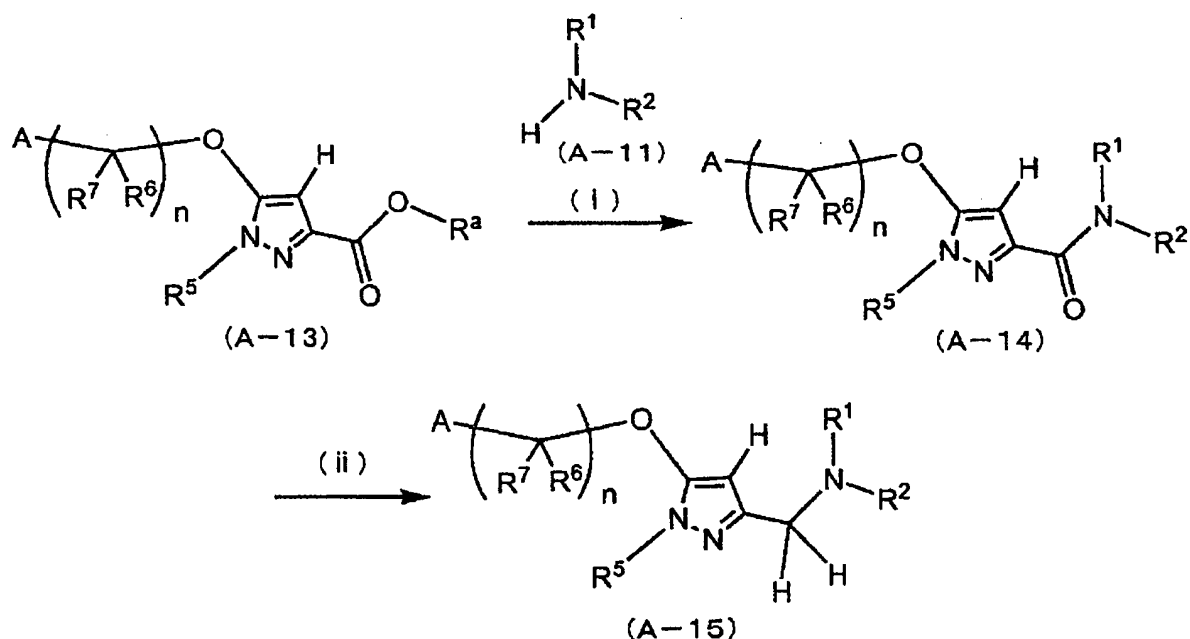
[式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、A、n及LG是與前述

同義。]

化合物(A-12)或其鹽可由化合物(A-10)或其鹽與化合物(A-11)或其鹽反應而得。反應是視必要而在鹼的存在下，又，視必要而在相間移動觸媒的存在下，在適當的惰性溶媒中於約 -20°C 至所使用溶媒沸點範圍內的溫度，反應10分鐘至48小時即可實行。鹼是例如可舉三乙胺、吡啶等的有機鹼，碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氫化鈉、氫氧化鉀等的無機鹼，甲氧化鈉、三級丁氧化鉀等的金屬烷氧化物等。相間移動觸媒而言，可舉例如硫酸氫四丁銨等。惰性溶媒而言，例如可舉苯、甲苯等芳香族烴、二乙醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷等醚系溶媒，甲醇、乙醇、異丙醇等低級醇，N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)及乙腈等的非質子性極性溶媒或其等的混合溶媒。脫離基LG是氯原子或溴原子及碘原子等鹵原子及對甲苯磺醯氧基、苯磺醯氧基及甲磺醯氧基等取代磺醯氧基為理想。

製造方法 4

在式(1)表示的化合物中， R^3 、 R^4 及X為氫原子的(A-15)表示的化合物或其鹽例如可由下述的方法製造。



[式中， R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 A 及 n 是與前述同義。 R^a 表示氫原子或 C_{1-6} 烷基。]

製程(i)

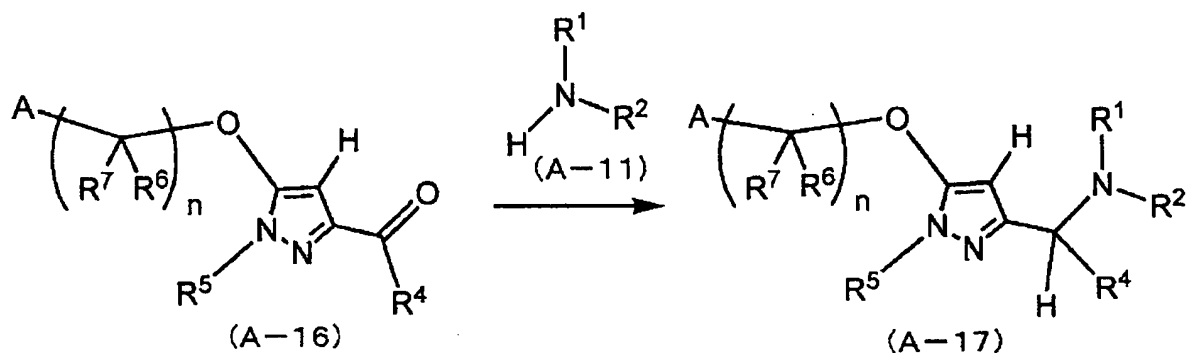
化合物(A-14)或其鹽是使化合物(A-13)或其鹽與化合物(A-11)或其鹽反應，形成醯胺鍵結而得。 R^a 為氫原子時，醯胺鍵結形成反應是將化合物(A-13)的羧基，以使用亞硫酸氯、草醯氯等的醯基氯法，或使用氯碳酸酯或三甲基乙醯氯的混合酸酐法及以二環己基碳二亞胺(DCC)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(EDC 或 WSC)或 1,1'-羰二咪唑(CDI)等縮合劑活性化後，與化合物(A-11)反應即可實行。又， R^a 是表示 C_{1-6} 烷基時，醯胺鍵結形成反應是將化合物(A-13)與化合物(A-11)或其鹽，視必要而在適當的鹼的存在下，於適當的惰性溶媒中或無溶媒下於約 -20°C 至所使用溶媒沸點範圍內的溫度，反應 10 分鐘至 48 小時即可實行。適當的鹼而言，例如可舉三乙胺、吡啶等的有機鹼，碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氫化鈉、氫氧化鉀等的無機鹼。

適當的酸而言，可舉對甲苯磺酸、乙酸、三氟乙酸等有機酸，及鹽酸及硫酸等無機酸，如氯化鋁的路易氏酸。適當的惰性溶媒而言，例如可舉苯、甲苯等芳香族烴、二乙醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷等醚系溶媒，甲醇、乙醇、異丙醇等低級醇，N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)及乙腈等非質子性極性溶媒或其等的混合溶媒。製程(ii)

使用適當的還原劑在適當的惰性溶媒中或無溶媒下，於約 -78°C 至所使用溶媒沸點的溫度範圍內，使化合物(A-14)反應10分鐘至48小時即可實行。適當的還原劑而言，可舉氫化鋰鋁、二硼烷等。適當的惰性溶媒而言，例如可舉苯、甲苯等芳香族烴，二乙醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷等醚系溶媒。

製造方法 5

在式(1)表示的化合物中， R^3 及X為氫原子的(A-17)表示的化合物或其鹽例如可由下述的方法製造。



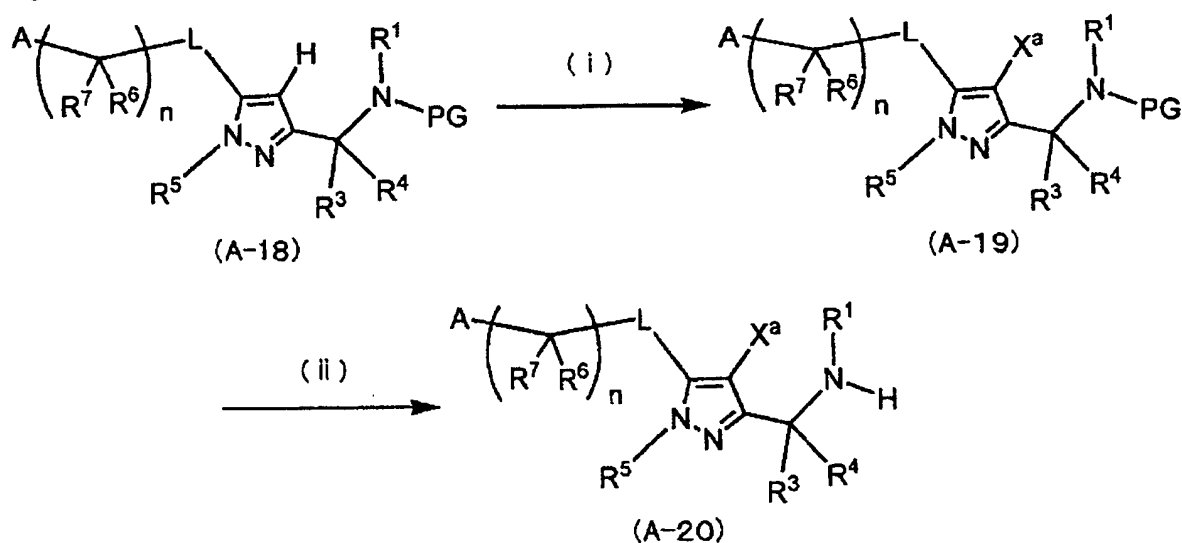
[式中， R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、A及n是與前述同義。]

目的化合物(A-17)或其鹽是將化合物(A-16)與與化合物(A-11)或其鹽在適當的惰性溶媒中，視必要而在適當的

酸的存在下，於約 -78°C 至所使用溶媒沸點的溫度範圍內，使用適當的還原劑在還原性胺化條件下反應即可獲得。適當的惰性溶媒而言，例如可舉苯、甲苯等芳香族烴、二乙醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷等醚系溶媒，甲醇、乙醇、異丙醇等低級醇，N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)及乙腈等非質子性極性溶媒或其等的混合溶媒。適當的酸而言，可舉磷酸、鹽酸及硫酸等無機酸，乙酸或三氟乙酸等有機酸。適當的還原劑而言，可舉氰基硼氫化鈉(sodium cyanoborohydride)、三乙醯氧基硼氫化鈉(sodium triacetoxyborohydride)及硼氫化鈉(sodium borohydride)等。使化合物(A-16)與化合物(A-11)或其鹽直接混合而反應也可以，或預先形成亞胺後反應也可以。

製造方法 6

在式(1)表示的化合物中，吡唑環的第4位經鹵原子取代的式(A-20)表示的化合物或其鹽例如可由下述的方法製造。



[式中， R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 A 、 L 、 n 及 PG 是與前述同

義， X^a 表示氟原子、氯原子及溴原子等鹵原子]。

製程(i)

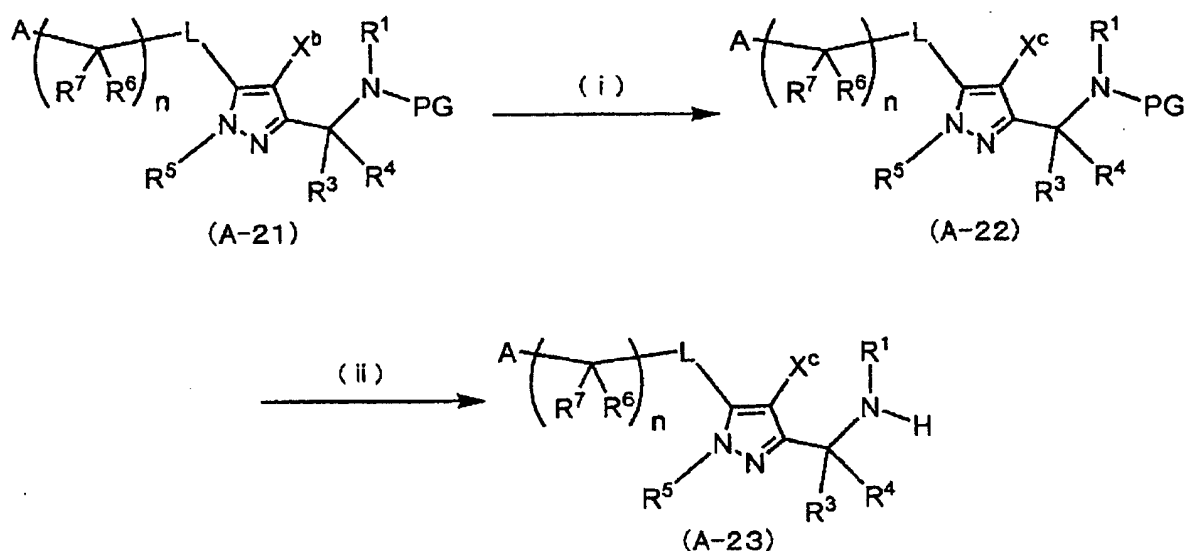
化合物(A-19)是將化合物(A-18)在適的溶媒中，於約-78℃至所使用溶媒沸點的溫度範圍內，與適當的鹵化劑反應而可得。適當的惰性溶媒而言，例如甲醇、乙醇、異丙醇等低級醇，N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)等非質子性極性溶媒或其等的混合溶媒。適當的鹵化劑而言， X^a 表示氯原子時可舉 N-氯琥珀醯亞胺(NCS)， X^a 表示溴原子時可舉 N-溴琥珀醯亞胺(NBS)及 5,5-二甲基-1,3-二溴海因(5,5-dimethyl-1,3-dibromohydantoin)， X^a 表示碘原子時可舉 N-碘琥珀醯亞胺(NIS)， X^a 表示氟原子時可舉 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸)鹽(1-chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo [2.2.2]-octane bis(tetrafluoroborate), Selectfluor(註冊商標))。

製程(ii)

與製造方法 1 的製程(ii)同樣的方法進行胺基的脫保護而可得目的化合物(A-20)。

製造方法 7

在式(1)表示的化合物中，吡唑環的第 4 位有經烷基取代的式(A-23)表示的化合物或其鹽例如可由下述的方法製造。



[式中， R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 A 、 L 、 n 及PG是與前述同義， X^b 表示氯原子、溴原子或碘原子， X^c 表示甲基或三氟甲基等可經氟原子取代的 C_{1-6} 烷基。]

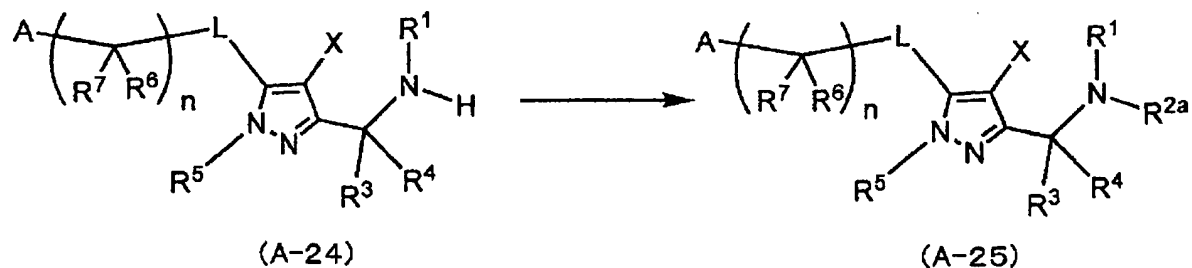
製程(i)

X^c 表示甲基時，將化合物(A-21)在適當的惰性溶媒中，於約 -78°C 至所使用溶媒沸點的溫度範圍內，在四(三苯基膦)鈀(0)、雙(二亞苄基丙酮)鈀(0)或雙(三-三級丁基膦)鈀(0)等0價的鈀觸媒存在下，與甲基硼酸等烷基硼酸、三甲基鋁等烷基鋁或氯化甲基鋅等烷基鋅反應而可得化合物(A-22)。 X^c 表示三氟甲基時，以文獻(J Fluorine Chem. 2007, 128(10), 1318.或Eur. J. Org. Chem. 1998, (2), 335.)所述的方法等而可得化合物(A-22)。具體而言將(A-21)在碘化亞銅等1價銅鹽的存在下，與三氟乙酸甲酯或三氟乙酸鈉鹽反應而可得。

製程(ii)

與製造方法1的製程(ii)同樣的方法進行胺基的脫保護而可得目的化合物(A-23)。

製造方法 8(在胺基導入取代基)

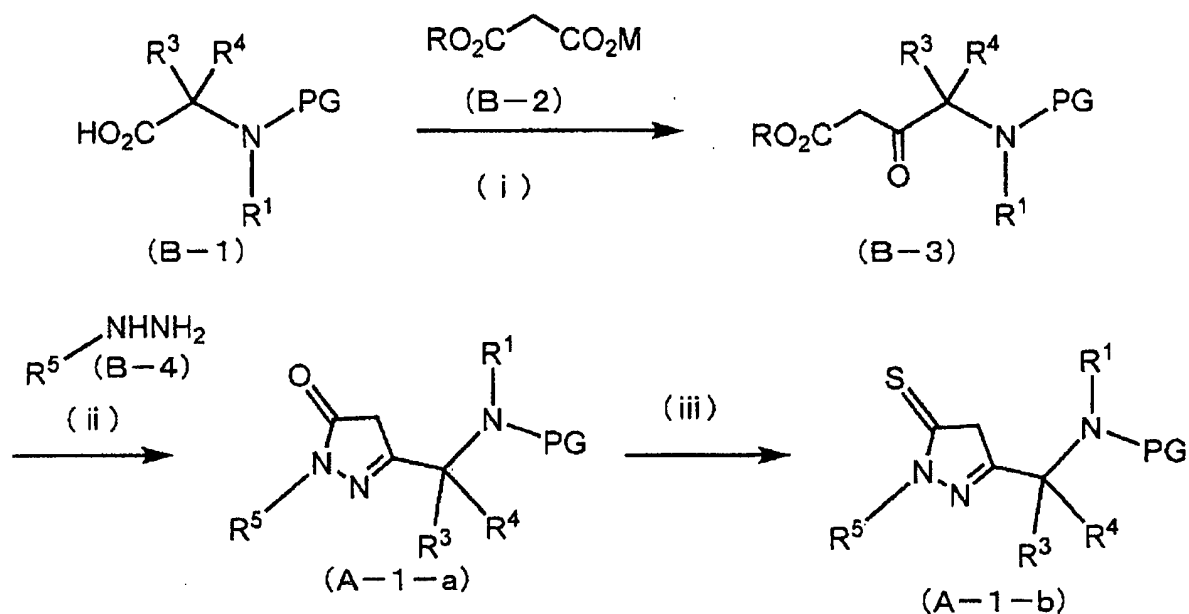


[式中， R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、A、L、X 及 n 是與前述同義， R^{2a} 表示 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基。]

化合物(A-25)是將相對於化合物(A-24)之與 R^{2a} 對應的烷化劑、醛、酮、羧酸及酯以與上述的製造方法 3 至 5 所述的方法同樣反應即可製造。

製造方法 9

在製造方法 1 所述的化合物(A-1)中，L 表示氧原子的化合物(A-1-a)或 L 表示硫原子的化合物(A-1-b)是可如下述的方法製造。



[式中， R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 PG 是與前述同義，M 表示鈉、鉀等鹼金屬及鎂、鈣等鹼土金屬，R 表示 C_{1-6} 烷基。]

製程(i)至(ii)

化合物(B-3)是例如與文獻所述的方法(Tetrahedron, 60(2004), 1731-1848)同樣操作而可由化合物(B-1)與化合物(B-2)或其鹽製造。具體而言，將化合物(B-1)在適當的惰性溶媒中，於約 -20°C 至 30°C 的溫度範圍，以羰二咪唑(CDI)活性化，繼而在適當的酸或鹼的存在下於約 -20°C 至所用的溶媒的沸點的溫度範圍，與化合物(B-2)反應而可得化合物(B-3)。適當的惰性溶媒而言，可舉苯、甲苯等芳香族烴、二乙醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷等醚系溶媒或其等混合溶媒。適當的酸而言可舉氯化鎂。將化合物(B-3)與化合物(B-4)在適當的酸或鹼的存在下，於約 -20°C 至所用的溶媒的沸點的溫度範圍，反應10分鐘至48小時而可製造化合物(A-1-a)。適當的鹼而言，例如可舉三乙胺、吡啶等有機鹼，或三級丁氧化鉀等金屬烷氧化物，碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等無機鹼。適當的酸而言可舉對甲苯磺酸或甲磺酸、乙酸及三氟乙酸等有機酸或鹽酸、硫酸及磷酸等無機酸。適當的惰性溶媒而言，可舉苯、甲苯等芳香族烴、二乙醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷等醚系溶媒，甲醇、乙醇、異丙醇等低級醇，N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)等的非質子性極性溶媒或其等的混合溶媒。

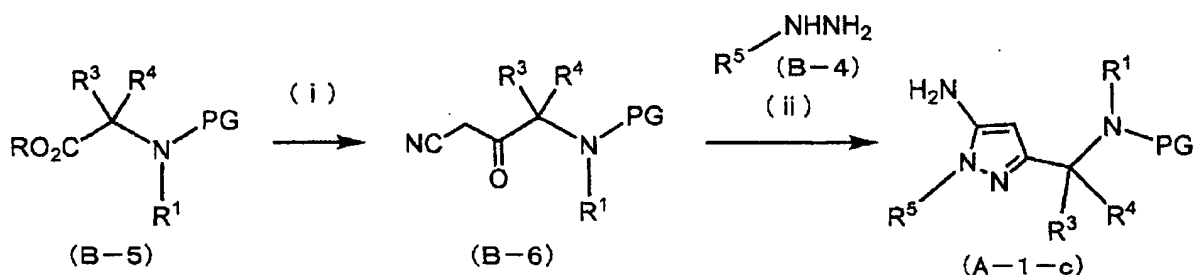
製程(iii)

將化合物(A-1-a)在適當的惰性溶媒中或無溶媒下於約 -20°C 至所用的溶媒的沸點的溫度範圍，與勞森試劑(Lawesson's reagent)反應而可製造化合物(A-1-b)。適當

的惰性溶媒而言，例如可舉苯、甲苯等芳香族烴、二乙醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷等醚系溶媒。

製造方法 10

製造方法 2 所述的化合物(A-1-c)可參考文獻所述的方法(Journal of Heterocyclic Chemistry, 2009, 30)而以如下的方法製造。



[式中， R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、PG 及 R 是與前述同義。]

製程(i)

對化合物(B-5)，在適當的惰性溶媒中，於約 -78°C 至所用溶媒的沸點的溫度範圍，與使乙腈與適當的鹼作用而發生的陰離子反應而可得化合物(B-6)。適當的惰性溶媒而言，可舉苯、甲苯等芳香族烴、二乙醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷等醚系溶媒。適當的鹼而言可舉氫化鈉、氫氧化鉀等的無機鹼，甲氧化鈉、三級丁氧化鉀等的金屬烷氧化物。

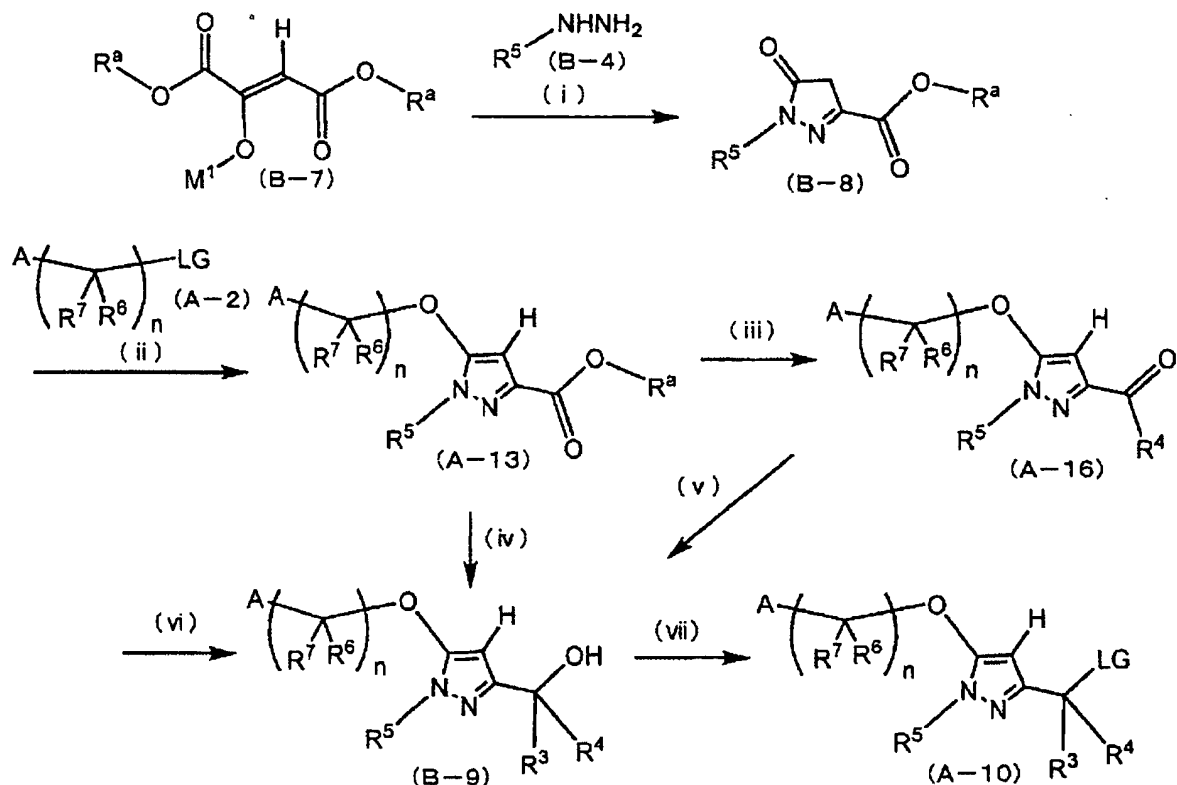
製程(ii)

化合物(A-1-c)是與製造法(9)的製程(ii)同樣，可由化合物(B-6)與化合物(B-4)的反應而得。

製造方法 11

製造方法 3 至 5 所述的化合物(A-10)、化合物(A-13)

及化合物(A-16)是可由如下述的方法製造。



[式中，R³、R⁴、R⁵、LG、n、A 及 R^a 是與前述同義。M¹ 表示氫原子、鈉、鉀等的鹼金屬及鎂、鈣等的鹼土金屬。]

製程(i)

參照文獻所述的方法(Bioorganic & Medicinal chemistry Letters, 17 (2007), 5567)，使化合物(B-7)在適當的酸或鹼的存在下，在適當的惰性溶媒中或無溶媒，於約-20℃至所用的溶媒的沸點的溫度範圍，與化合物(B-4)反應 10 分鐘至 48 小時而可製造化合物(B-8)。適合的鹼而言，例如可舉三乙胺、吡啶等的有機鹼，碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨等的無機鹼。適當的酸而言可舉對甲苯磺酸或甲磺酸、乙酸及三氟乙酸等有機酸或鹽酸、硫酸及磷酸等無機酸。適當的惰性溶媒而言，例如可舉苯、甲苯等芳香族烴、二乙醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷等醚系溶

媒，甲醇、乙醇、異丙醇等低級醇，N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)等的非質子性極性溶媒或其等的混合溶媒。

製程(ii)

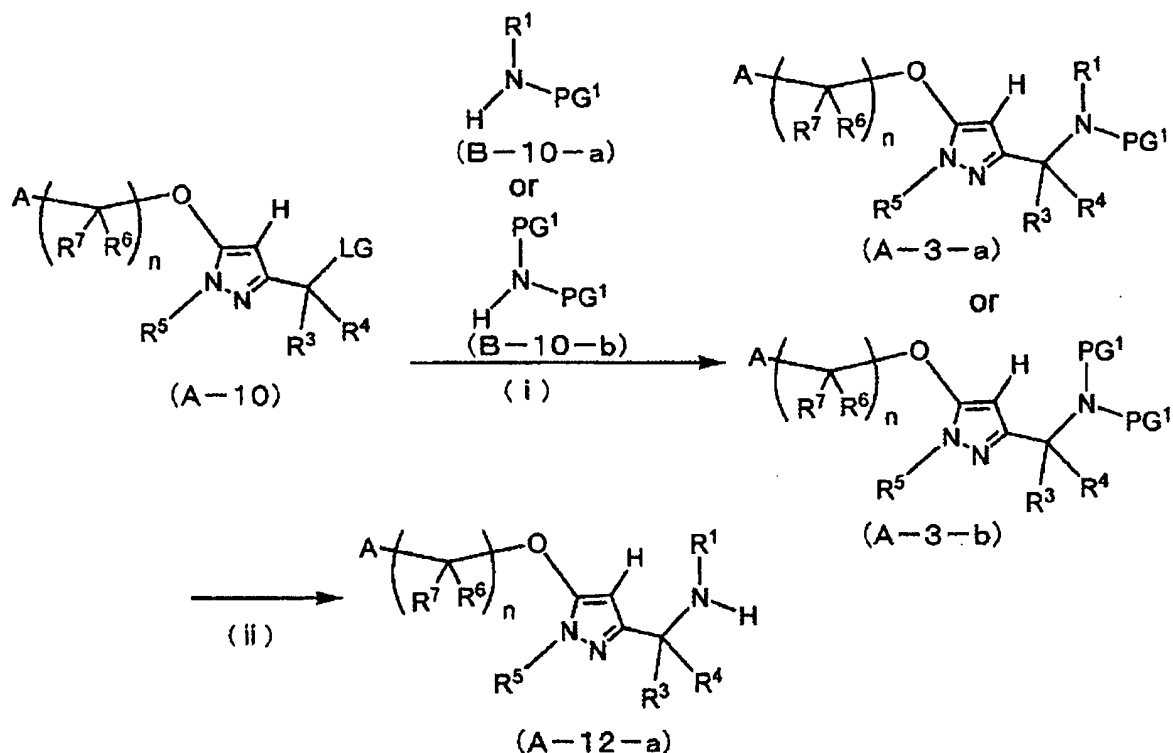
將化合物(B-8)與化合物(A-2)以製造方法1的製程(i)所述的同樣的方法反應而可得化合物(A-13)。

製程(iii)至(vii)

將化合物(A-13)以通常採用的一般方法(例如參照 Comprehensive Organic Transformations, R.C. Larock, (1989))適宜轉變，即可轉變為化合物(A-10)或化合物(A-16。)

製造方法12

式(1)表示的化合物中，式(A-12-a)表示的化合物或其鹽可以由下述的方法製造。



[式中， R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、LG、n、A 是與前述同義。
 PG^1 表示三級丁氧基羰基或苄氧羰基等的胺基保護基，或在
 同一氮原子上存在的 2 個 PG^1 基與氮原子共同形成環而表
 示酞醯亞胺或琥珀醯亞胺。]

製程(i)

化合物(A-3-a)或化合物(A-3-b)或其等的鹽可由化合物(A-10)或其鹽與化合物(B-10-a)或化合物(B-10-b)或其等的鹽反應而得。反應是視必要而在鹼的存在下，又，視必要而在相間移動觸媒的存在下，在適當的惰性溶媒中於約 -20°C 至所用的溶媒的沸點的溫度範圍，反應 10 分鐘至 48 小時即可實行。適合的鹼而言，例如可舉三乙胺、吡啶等的有機鹼，碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫化鈉、氫化鉀等的無機鹼，甲氧化鈉、三級丁氧化鉀等的金屬烷氧化物等。相間移動觸媒而言，例如可舉硫酸氫四丁基銨等。惰性溶媒而言，例如可舉苯、甲苯等芳香族烴，二乙醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷等醚系溶媒，甲醇、乙醇、異丙醇等低級醇，N,N-二甲基甲醯胺(DMF)或 N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)等的非質子性極性溶媒或其等的混合溶媒。脫離基 LG 而言以氯原子或溴原子及碘原子等的鹵原子或對甲苯磺醯氧基、苯磺醯氧基或甲磺醯氧基等的取代磺醯氧基為理想。

製程(ii)

以製造方法 1 的製程(ii)同樣進行胺基的脫保護而可得目的化合物(A-12-a)。在同一氮原子上存在的 2 個 PG^1

基與氮原子共同形成環而表示酞醯亞胺或琥珀醯亞胺時，與聯胺一合物或甲胺等的胺基化合物在適當的惰性溶媒中於約 -20°C 至所用的溶媒的沸點的溫度範圍，反應 10 分鐘至 48 小時而可實行。惰性溶媒而言，例如可舉苯、甲苯等芳香族烴，二乙醚、四氫呋喃(THF)、1,4-二噁烷等醚系溶媒及，甲醇、乙醇、異丙醇等低級醇或這些的混合溶媒。

在前述的製造方法中使用的原料或試藥等，如無特別註明，是市售的化合物，或可以公知的方法製造。又，在前述(1)的化合物中，由官能基適宜的轉換，變成式(1)的另外一種化合物也可以。官能基的轉換是以通常採用的一般的方法[例如，參照 Comprehensive Organic Transformations, R.C.Larock, (1989)等]即可實行。

在前述的製造方法中，反應點以外的任何官能基會在以上說明的反應條件下變化或實施所說明的方法有不適切時，可將該官能基預先以適當的保護基保護之後，實施反應，之後脫保護而得目的化合物。保護基而言，可使用例如在 Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., (1981)等所述的通常的保護基。具體而言，做為胺基的保護基而言，可舉乙氧基羰基、三級丁氧基羰基、苄氧基羰基、乙醯基、苯甲醯基或苄基等，羥基的保護基可舉三烷基矽烷基(trialkyl silyl)、乙醯基、苯甲醯基或苄基等。酮的保護基而言可舉二甲基縮醛(dimethyl acetal)、1,3-二噁烷、1,3-二氧戊烷(1,3-dioxolane)、S,S'-二甲基二硫縮醛、1,3-二噻

烷(1,3-dithiane)、肟等。

保護基的導入及脫保護可以由有機合成化學上常用的方法(例如，參照在上述的 Protective Groups in Organic Synthesis)或遵照其等的方法而實行。

在前述製造方法中的中間體及目的化合物可使用有機合成化學上常用的精製方法，例如中和、過濾、抽出、清洗、乾燥、濃縮、再結晶、各種層析法等而單離精製。又，中間體是可以不特別精製而提供於後續的反應。

以式(1)表示的化合物或其藥學上可容許的鹽中，也可存在互變異構體(tautomers)的化合物。互變異構的例而言，可舉下述式等。



本發明是包含該互變異構體，包含光學異構體、立體異構體、位置異構體、旋轉異構體等所有可能的異構體及其等的混合物。例如，式(1)表示的化合物有光學異構體存在時，各別的光學異構體也都包含在式(1)中。這些異構體是可以由層析法或再結晶等的公知的合成手段、分離方法而分離／精製。

化合物(1)的各光學異構體的分離可使用本業者公知的光學分割法，例如使用光學活性的酸以常法形成非鏡像異構物(diastereomer)鹽後，分離為2種的非鏡像異構物鹽，繼而將其轉變為游離鹼即可實行。光學活性的酸而言，例如可舉苦杏仁酸(mandelic acid)、N-苄氧基丙胺酸、乳

酸等單羧酸類，酒石酸、鄰二異亞丙基酒石酸

(*o*-diisopropylidene tartaric acid)、蘋果酸等二羧酸類，樟腦磺酸(camphor sulfonic acid)、溴化樟腦磺酸等磺酸類。形成鹽的溫度而言，可舉由室溫到溶媒的沸點的範圍。

式(1)表示的化合物中，也包含以 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等同位素標識的化合物及， ^1H 變換為 $^2\text{H}(\text{D})$ 的重氫取代體。

式(1)表示的在藥學上可容許的鹽是慣用的無毒性鹽，如有機酸鹽(例如乙酸鹽、丙酸鹽、三氟乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、檸檬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲酸鹽、甲苯磺酸鹽)或無機酸鹽(例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽)等的酸加成鹽，與胺基酸(例如精胺酸、天冬胺酸、谷胺酸)所成的鹽，鹼金屬鹽(例如鈉鹽、鉀鹽)或鹼土金屬鹽(例如鈣鹽、鎂鹽)等的金屬鹽，銨鹽，或有機鹼鹽(例如三甲胺鹽、三乙胺鹽、吡啶鹽、甲吡啶鹽(picolate)、二環己胺鹽、*N,N'*-二苄基乙二胺鹽)。

要取得式(1)表示的化合物的在藥學上可容許的鹽，如化合物(1)是以在藥學上可容許的鹽的形式得到時，直接精製就可以，另一方面，以游離的形式得到時，將其溶解或懸浮於適當的有機溶媒，加酸或鹼而以通常的方法形成鹽即可。例如在甲醇、乙醇、丙酮等溶媒中，與在藥學上可容許的酸或鹼混合即可成為鹽。

又，式(1)表示的化合物及其藥學上可容許的鹽有時會

與水成為水合物或與乙醇等的各種溶媒形成溶媒合物而存在，而這些水合物或溶媒合物也包含在本發明中。

以結晶而得的式(1)表示的化合物及其藥學上可容許的鹽，有結晶多形存在的時候，其結晶多形也包含在本發明中。

本發明的吡唑化合物及其藥學上可容許的鹽，具有血清素再吸收抑制作用及 5-HT_{2C} 拮抗作用，特別是具有逆運作性。因此，該化合物及其鹽有用於做為與血清素神經系關連的疾病的治療藥或再發生預防藥。與血清素關連的疾病而言。例如可舉憂鬱症或焦慮等。憂鬱症是在精神疾病的分類上是包含在情緒障礙中。這個情緒障礙中，主要有憂鬱性障礙與雙極性障礙。做為一般性的憂鬱症而言，更詳細可舉(i)包含大憂鬱症性障礙，情緒變調性障礙或特定不能的憂鬱症障礙，(ii)憂鬱症，或(iii)季節性情動障礙等。該化合物及其鹽是有用於做為這些的治療藥或再發預防藥。再者，做為在(iv)雙極性障礙中的大憂鬱症事件的治療藥或再發預防藥，該化合物及鹽是有用的。另一方面，在焦慮(焦慮障礙)中，主要有焦慮障礙與恐慌症。該化合物及鹽做為治療藥或再發預防藥而有用的焦慮(焦慮障礙)而言，可舉(v)驚慌障礙、強迫性障礙、外傷後壓力(stress)障礙、急性壓力障礙、全般性焦慮障礙或一般身體疾病引起的焦慮障礙，(vi)包含物質誘發性焦慮障礙的焦慮障礙，(vii)廣場恐慌症，(viii)社會性恐慌症，(ix)回避性人格異常，或(x)心身症等。又，對於因其他疾病(統合失

調症、認知症等)引起的憂鬱症症狀或焦慮症狀，該化合物及鹽是有用的。再者，該化合物及鹽對癡呆、健忘症及包含高齡關聯的記憶障礙的記憶障礙；包含神經性食慾不良及神經性飢餓的攝食行動的障礙；肥胖症；睡眠障礙；統合失調症；酒精、菸、尼古丁、麻藥、興奮劑、向精神藥等的藥物依賴症；群發性頭痛；偏頭痛；疼痛；阿茲海默症；慢性發作偏頭痛；關連於血管障礙的頭痛；巴金森病的癡呆、抑鬱、焦慮、包含神經弛緩藥誘導巴金森症候群及晚發性運動障礙(dyskinesia)的巴金森病；高泌乳血症(hyperprolactinemia)等的內分泌異常；血管痙攣(特別是腦血管系的)；高血壓症；運動性及分泌的變化有關聯的胃腸道的障礙；包含早發射精的性機能不全等的治療或再發預防也有用。

本發明的吡唑化合物及其藥學上可容許的鹽的用量是視病患的年齡及狀態而增減，但一般而言對人投藥時，可以投藥 1 日 0.1mg/個體乃至 1,000mg/個體，理想是 1 日 1mg/個體乃至約 100mg/個體之量。1 日的投藥次數是，1 日 1 次或 1 日數次，例如每次投藥 1、2 或 3 用量。

本發明的吡唑化合物及其藥學上可容許的鹽是，在使用於治療時，做為醫藥組成物，可經口或非經口(例如，靜脈內、皮下、筋肉內、髓腔內、局部性的、經直腸的、經皮的、經鼻或經肺的)投藥。經口投藥用的投藥形態而言，例如可舉錠劑、膠囊劑、丸劑、顆粒劑、細粒劑、散劑、液劑、糖漿劑、懸液劑等的劑型，非經口投藥的投藥形態

而言，例如可舉水性注射劑、非水性注射劑、坐劑、經鼻劑、經皮吸收劑[膠凍劑(lotion)、乳液劑、軟膏劑、乳霜劑(cream)、糊狀劑(jelly)、凝膠劑、貼付劑(膠布劑、經皮貼片製劑、濕布劑等)、外用散劑等]等的形態的製劑。這些製劑是，以傳統公知的技術調製，可以含有在製劑領域通常使用的無毒性且惰性的載體或賦形劑。

醫藥上可容許載體的製劑用載體而言，是使用在製劑領域常用，且與式(1)表示的化合物或其藥學上可容許的鹽不反應的物質。即，含有式(1)表示的化合物或其藥學上可容許的鹽的醫藥組成物，可以含有賦形劑、黏合劑、滑澤劑、安定劑、崩壞劑、緩衝劑、溶解補助劑、等滲透壓劑、pH調整劑、界面活性劑、乳化劑、懸浮劑、分散劑、沉澱防止劑、增黏劑、黏度調節劑、凝膠化劑、止痛劑、保存劑、可塑劑、經皮吸收促進劑、老化防止劑、保濕劑、防腐劑、香料等的製劑用載體，也可以適宜選擇2種以上的製劑用承載添加物。

如錠劑的固體製劑是將有效成分與乳糖、蔗糖、玉米澱粉等通常在藥理上可容許的載體或賦形劑，結晶纖維素、羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、羥丙基甲基纖維素等黏合劑，羧甲基纖維素鈉或澱粉二醇酸鈉等崩壞劑，硬脂酸鎂等滑澤劑，或保存劑等混合而調製。

非經口投藥時，有效成分是溶解或懸浮於水、生理食鹽水、油、葡萄糖水溶液等的在生理上可容許的載體，視必要也可以含有做為補助劑的乳化劑、安定化劑、滲透壓

調整用鹽，或緩衝劑。

將本發明的吡唑化合物及其藥學上可容許的鹽，使用於如上述的醫藥用途時，通常，以與製劑用載體混合而調製的製劑形態投藥，該製劑是以通常的方法調製。例如，將本發明的吡唑化合物及其藥學上可容許的鹽做為有效成分而成為含有 0.05 至 99 重量%，理想是 0.05 至 80 重量%，較理想是 0.1 至 70%，更理想是 0.1 至 50 重量%的醫藥組成物。這些製劑又可含有在治療上有價值的其他成分。

本發明的化合物的製劑例如是錠劑時，可將實施例 1 的化合物 20mg、乳糖 100mg、結晶性纖維素 25mg、硬脂酸鎂 1mg 混合，將所得混合物打錠製造。

本發明的吡唑化合物及其藥學上可容許的鹽為了增強其作用之目的，可以與抗憂鬱藥、抗焦慮藥、統合失調症治療藥、多巴胺受體運作藥、巴金森病治療藥、抗癲癇藥、抗痙攣藥、鎮痛藥、荷爾蒙製劑、偏頭痛治療藥、腎上腺素 β 受體拮抗藥、認知症治療藥、情緒障礙治療藥等藥劑（併用藥劑）組合而使用。又，以抑制其副作用為目的，也可以與制吐劑、睡眠導入劑、抗痙攣藥等的藥劑（併用藥劑）組合而使用。本發明化合物與併用藥劑的投予時期並無特別限定，該等可同時投予投藥對象，亦可以時間差而投予。又，本發明化合物亦可與併用藥物亦可作成合劑。併用藥劑的投藥量可依臨床上所使用的用量為基準而適宜選擇。又，本發明化合物與併用藥劑的配合比是視投藥對象、投藥路徑、對象疾病、症狀、組合等而可適宜選擇。例如投

藥對象是人時，對本發明化合物 1 重量份，使用併用藥劑 0.01 至 1000 重量份即可。

[實施例]

以下將本發明以參考例、實施例及試驗例更詳細說明，但本發明的技術性範圍並不受這些實施例的任何限定。又，以下的參考例及實施例中所示的化合物名並不一定遵從 IUPAC 的命名法。

實施例及參考例中有時使用以下的略號。

Me：甲基

Et：乙基

n-Bu：正丁基

n-Pent：正戊基

n-Hex：正己基

n-Hep：正庚基

Boc：三級丁氧基羰基

DMSO：二甲亞砜

THF：四氫呋喃

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

CDI：1,1'-羰基二咪唑

Ms：甲磺醯基

Bn：苄基

TFA：三氟乙酸

DBU：1,8-二雜氮雙環[5.4.0]十一碳-7-烯

PTLC：製備薄層層析法

ObsMS[M+1]：觀測到的質子化分子

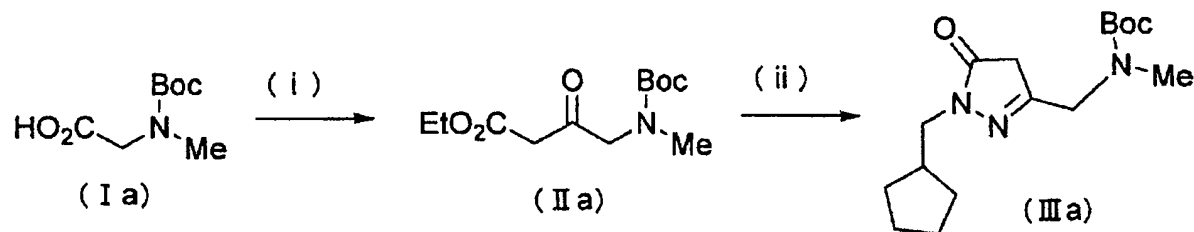
在檢定化合物時使用質子核磁共振吸收光譜($^1\text{H-NMR}$ spectra)或質譜(LC-MS)。在 OLC-MS 分析時，是觀測以電噴灑離子化法(electrospray ionization, ESI)而受質子化的分子的質譜。

吡唑化合物的製造：

參考例 1

{[1-(環戊基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]甲基}甲基胺基甲酸三級丁酯

tert-Butyl {[1-(cyclopentylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]-methyl}methylcarbamate



製程(i)

在化合物(Ia)(142g, 0.75mol)的 THF(750mL)溶液中，在 21 至 23°C 下將 CDI(134g, 0.83mol)費 15 分鐘緩緩加入。將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 小時後，加氯化鎂(92.8g, 0.98mol)及丙二酸單乙酯鉀鹽(ethyl potassium malonate)(166g, 0.98mmol)，將反應混合物在 50°C 下攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，在冷卻維持內溫 25°C 以下之下加水(1.5L)。將溶液以甲苯(2L)抽出，全部有機層以 5%碳酸鉀(1.5L)，水(1.5L 兩次)、5%硫酸氫鉀(1.5L 及 1.0L 的 2 次)之次序清洗。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，將溶液

減壓濃縮而得化合物(IIa)(183g, 91%)的黃褐色油狀物。
製程(ii)

將(環戊基甲基)聯胺二鹽酸鹽(82.1g, 0.43mol)及三乙胺(108g, 1.1mol)的乙醇(855mL)溶液在 55°C 下攪拌確認成為均勻溶液後，加化合物(IIa)(108.5g, 0.41mol)，將反應混合物在 65°C 下攪拌約 1 小時。冷卻至室溫後，加 5%硫酸氫鉀(584g)，再加水(876mL)，減壓餾去乙醇到全體重量達 1567g。將濃縮殘渣以乙酸乙酯(1.4L 及 0.95L 的兩次)抽出，將全部有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶媒。在所得濃縮殘渣中加乙酸乙酯(332mL)並加溫，確認固形物的溶解後，冷卻至 45°C，加化合物(IIIa)的種晶。使混合溶液的內溫為 43 至 45°C 並攪拌 1 小時後，將正己烷(332mL)在保持內溫在 43 至 45°C 下以 45 分鐘滴下，將混合溶液再攪拌 1 小時。之後，在 3 小時內於攪拌下緩緩冷卻至 10°C，繼續在內溫 4 至 10°C 下攪拌 1 小時，濾取所生的沉澱，將濾斗上物以冷卻的正己烷/乙酸乙酯(1:1)混合溶液(116mL)清洗 2 次，將所得粉末減壓乾燥而得化合物(IIIa)(92.5g, 70%)的白色固體。

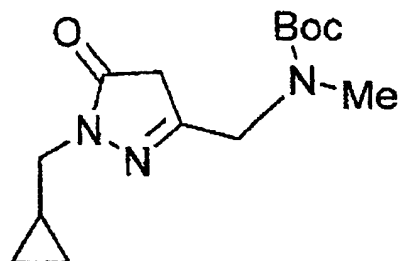
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.20-1.75 (8H, m), 1.46 (9H, s), 2.23-2.35 (1H, m), 2.84 (3H, br s), 3.20 (2H, s), 3.55 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.10 (2H, br s).

與參考例 1 同樣的方法製造以下的參考例 2 至 30 的化合物。

參考例 2

{[1-(環丙基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]甲基} 甲基甲酸三級丁酯

tert-Butyl {[1-(cyclopropylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]-methyl}methylcarbamate

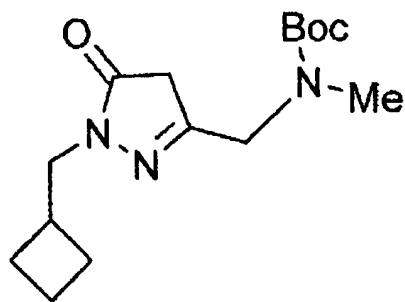


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.29–0.38 (2H, m), 0.49–0.55 (2H, m), 1.08–1.29 (1H, m), 1.47 (9H, s), 2.88 (3H, br s), 3.23 (2H, s), 3.51 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.14 (2H, br s).

參考例 3

{[1-(環丁基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]甲基} 甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl {[1-(cyclobutylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]-methyl}methylcarbamate



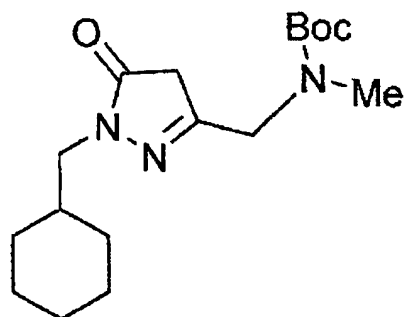
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.72–1.94 (4H, m), 1.98–2.09 (2H, m), 2.62–2.77 (1H, m), 2.86 (3H, br s), 3.21 (2H, s), 3.67 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.11 (2H, br s).

參考例 4

{[1-(環己基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]甲基} 甲基胺甲酸三級丁酯

基} 甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl {[1-(cyclohexylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]-methyl} methylcarbamate

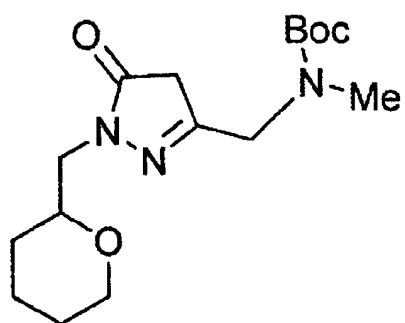


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.87-1.06 (2H, m), 1.10-1.31 (4H, m), 1.47 (9H, s), 1.61-1.81 (5H, m), 3.12 (3H, s), 3.23 (2H, s), 3.48 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.11 (2H, s).

參考例 5

甲基 {[5-側氧基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基] 甲基} 胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl {[5-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]-methyl} methylcarbamate



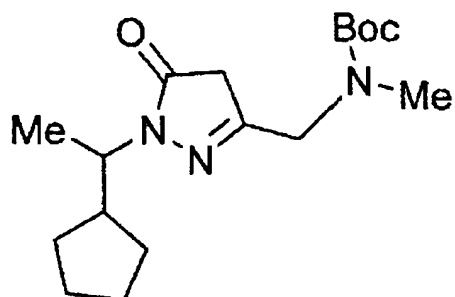
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.21-1.72 (14H, m), 1.79-1.93 (1H, m), 2.86 (3H, brs), 3.24 (1H, s), 3.32-3.44 (1H, m), 3.52-3.67 (2H, m), 3.70-3.83 (1H, m), 3.94-4.31 (4H, m).

參考例 6

{[1-(1-環戊基乙基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]

甲基}甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl {[1-(cyclopentylethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]-methyl}methylcarbamate



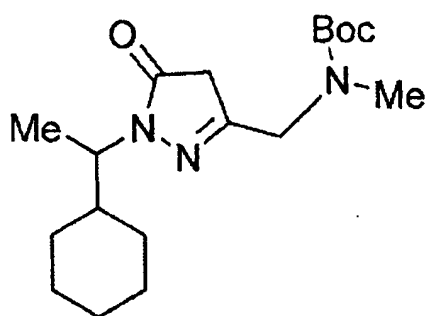
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.10-1.23 (3H, m), 1.25 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.37-1.66 (13H, m), 1.72-1.83 (1H, m), 2.16 (1H, tdd, $J = 16.9, 7.7, 2.1$ Hz), 2.83 (3H, br s), 3.20 (2H, s), 3.90-4.00 (1H, m), 4.03-4.17 (2H, m).

參考例 7

{[1-(1-環己基乙基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]

甲基}甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl {[1-(1-cyclohexylethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]-methyl}methylcarbamate



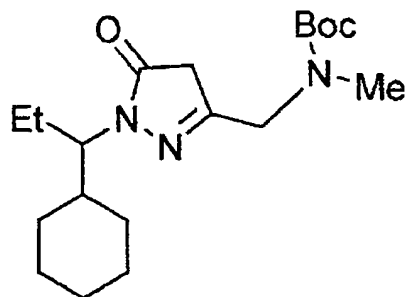
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.88-1.06 (2H, m), 1.07-1.23 (4H, m), 1.26 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.52-1.88 (5H, m), 2.86 (3H, s), 3.23 (2H, s), 3.89-4.00 (1H, m), 4.11 (2H, s).

參考例 8

{[1-(1-環己基丙基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]

甲基}甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl {[1-(1-cyclohexylpropyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]-methyl}methylcarbamate

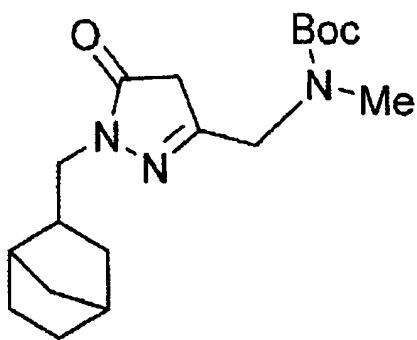


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.78 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.88-1.26 (5H, m), 1.47 (9H, s), 1.55-1.88 (8H), 2.85 (3H, s), 3.26 (2H, s), 3.73 (1H, m), 4.12 (2H, s).

參考例 9

{[1-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]甲基}甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl {[1-(bicycle[2.2.1]hepto-2-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]-methyl}methylcarbamate

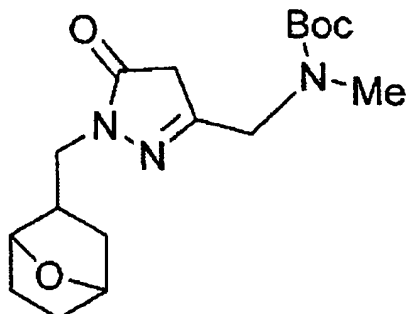


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.07-1.20 (4H, m), 1.31-1.55 (13H, m), 1.87-1.96 (1H, m), 2.03-2.07 (1H, m), 2.22-2.26 (1H, m), 2.87 (3H, br s), 3.22 (2H, br s), 3.43 (2H, ddd, $J = 36.3, 13.8, 7.8$ Hz), 4.07-4.16 (2H, m).

參考例 10

甲基{[1-(7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]甲基}胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl methyl[1-(7-oxabicyclo[2.2.1]hepto-2-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]-methyl}lcarbamate

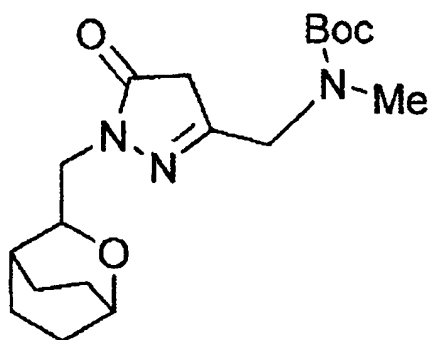


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.34-1.74 (15H, m), 2.13-2.22 (1H, m), 2.88 (3H, br s), 3.23 (2H, s), 3.53 (2H, br ddd, $J = 38.7, 13.8, 7.5$ Hz), 4.11 (2H, br s), 4.41 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 4.58 (1H, t, $J = 4.6$ Hz).

參考例 11

甲基{[1-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛烷-3-基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]甲基}胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl methyl[1-(oxabicyclo[2.2.2]oct-3-ylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]-methyl}carbamate



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.43-1.76 (15H, m), 1.94-2.04 (3H, m), 2.86 (3H, br s), 3.23 (2H, br s), 3.64-3.92 (3H, m), 4.02-4.24 (3H, m).

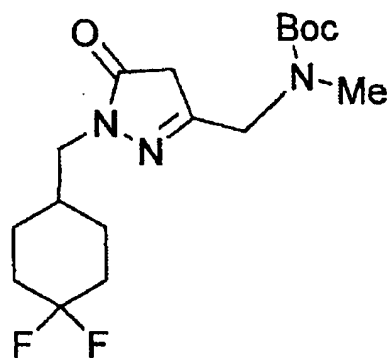
參考例 12

{[1-(4,4-二氟環己基)甲基]-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡

唑-3-基}甲基}甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl ({1-[(4,4-difluorocyclohexyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl}-methyl)

methylcarbamate

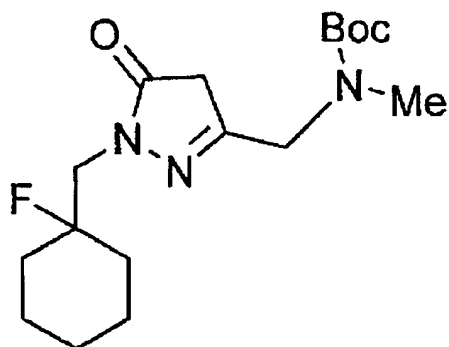


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.59-1.90 (5H, m), 2.09 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.24 (2H, s), 3.56 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.11 (2H, br s).

參考例 13

({1-[(1-氟環己基)甲基]-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基}甲基)甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl ({1-[(1-fluorocyclohexyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl}methyl)methylcarbamate



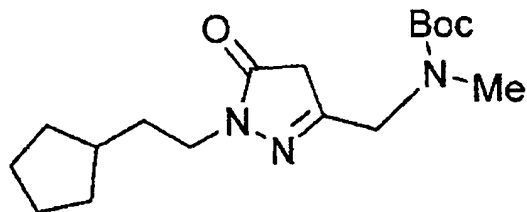
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.15-1.69 (17H, m), 1.74-1.88 (2H, m), 2.86 (3H, brs), 3.25 (2H, s), 3.79 (2H, d, $J = 19.5$ Hz), 4.13 (2H, brs).

參考例 14

([1-(2-環戊基乙基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]

甲基)甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl {[1-(2-cyclopentylethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]methyl}methylcarbamate

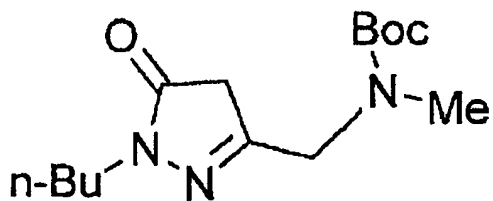


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.12 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.47-1.88 (9H, m), 2.87 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.65 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.12 (2H, s).

参考例 15

[(1-丁基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)甲基]甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl [(1-butyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)methyl]methylcarbamate

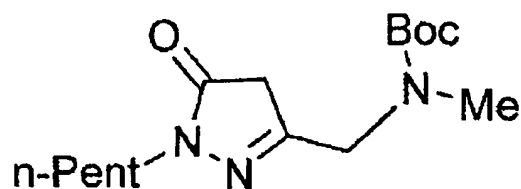


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.34 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.66 (2H, quin, $J = 7.3$ Hz), 2.87 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.64 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.12 (2H, s).

参考例 16

甲基[(5-側氧基-1-戊基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)甲基]甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl [(1-hexyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)methyl]methylcarbamate

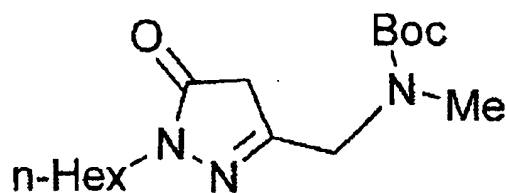


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.24-1.40 (4H, m), 1.47 (9H, s), 1.67 (2H, quin, $J = 7.2$ Hz), 2.87 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.63 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.12 (2H, s).

參考例 17

[(1-己基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)甲基]甲基
胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl [(1-hexyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)methyl]methylcarbamate

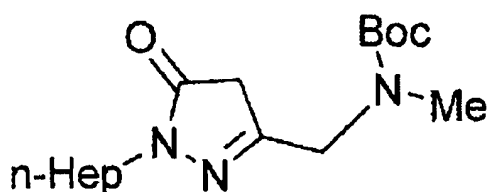


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.22-1.36 (6H, m), 1.47 (9H, s), 1.61-1.73 (2H, m), 2.87 (3H, br s), 3.22 (2H, s), 3.63 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.07-4.17 (2H, m).

參考例 18

[(1-庚基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)甲基]甲基
胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl [(1-heptyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)methyl] methylcarbamate

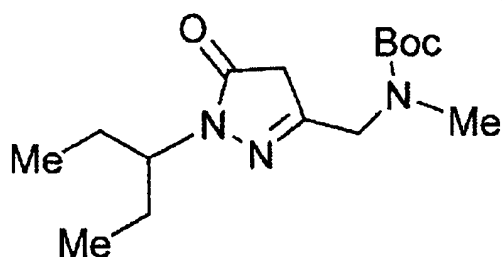


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.24–1.35 (8H, m), 1.47 (9H, s), 1.66 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.63 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.12 (2H, s).

參考例 19

甲基{[(5-側氧基-1-(戊烷-3-基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)甲基]胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl methyl{[5-oxo-1-(pentan-3-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]methyl}carbamate

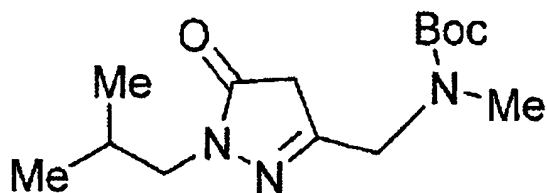


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.83 (6H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.68 (4H, m), 2.86 (3H, br s), 3.27 (2H, s), 3.91 (1H, tt, $J = 8.8, 4.0$ Hz), 4.12 (2H, br s).

參考例 20

甲基{[1-(2-甲基丙基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]甲基}胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl methyl{[1-(2-methylpropyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]methyl}carbamate

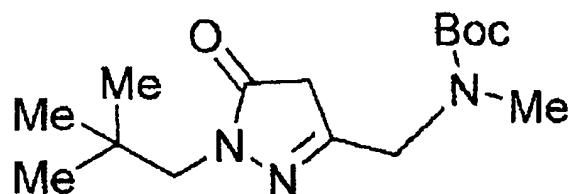


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.47 (9H, s), 2.03–2.12 (1H, m), 2.87 (3H, br s), 3.24 (2H, s), 3.46 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.07–4.16 (2H, m).

參考例 21

{[1-(2,2-二甲基丙基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]甲基}甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl {[1-(2,2-dimethylpropyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]methyl}methyl carbamate

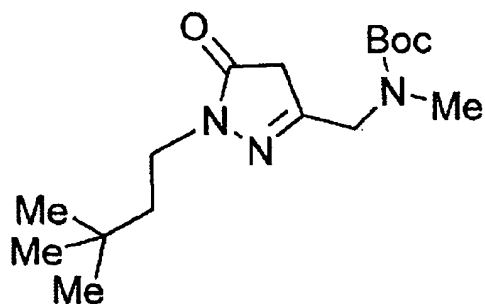


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (9H, s), 1.47 (9H, s), 2.87 (3H, br s), 3.22 (2H, s), 3.45 (2H, s), 4.07-4.14 (2H, m).

參考例 22

{[1-(3,3-二甲基丁基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]甲基}甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl {[1-(3,3-dimethylbutyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]methyl}methylcarbamate



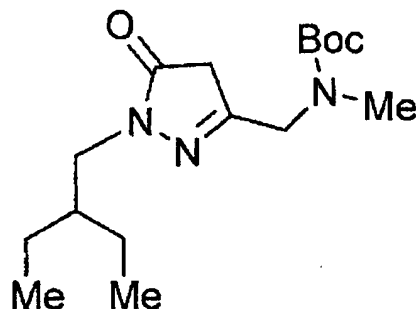
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.56-1.61 (2H, m), 2.87 (3H, br s), 3.20 (2H, br s), 3.63-3.69 (2H, m), 4.12 (2H, br s).

參考例 23

{[1-(2-乙基丁基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]甲基}甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl {[1-(2-ethylbutyl)-5-oxo-4,5-dihydro

-1H-pyrazol-3-yl]methyl}methylcarbamate

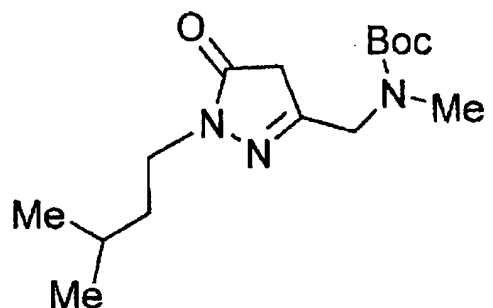


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (6H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.26-1.38 (4H, m), 1.47 (9H, s), 1.67-1.77 (1H, m), 2.86 (3H, br s), 3.22 (2H, br s), 3.54 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.11 (2H, br s).

參考例 24

甲基{[1-(3-甲基丁基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]甲基}胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl methyl{[1-(3-methylbutyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]methyl}carbamate

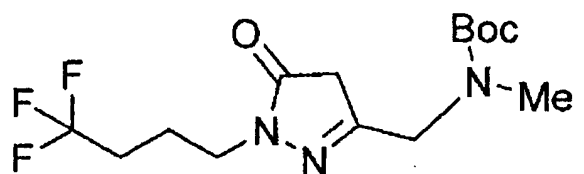


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.47 (9H, s), 1.53-1.68 (3H, m), 2.87 (3H, br s), 3.22 (2H, br s), 3.66 (2H, br t, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (2H, br s).

參考例 25

甲基{[5-側氧基-1-(4,4,4-三氟丁基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]甲基}胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl methyl{[5-oxo-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]methyl}carbamate

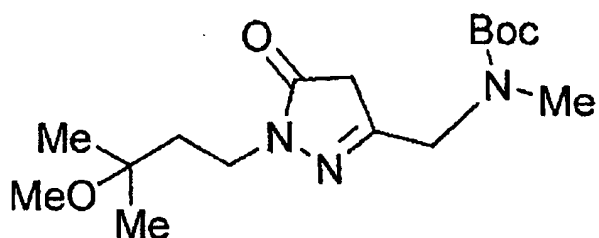


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.90–2.23 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.25 (2H, s), 3.72 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.12 (2H, s).

參考例 26

{[1-(3-甲氧基-3-甲基丁基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]甲基}甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl {[1-(3-methoxy-3-methylbutyl)-5-oxo-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]methyl}methylcarbamate

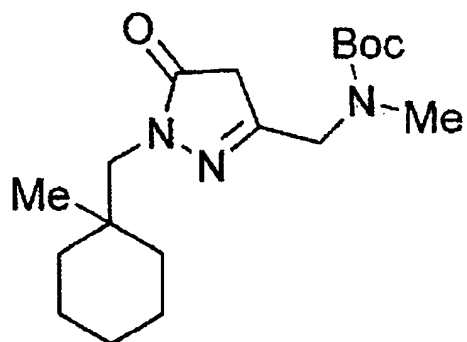


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (6H, s), 1.47 (9H, s), 1.82–1.88 (2H, m), 2.86 (3H, br s), 3.17–3.26 (5H, m), 3.68–3.77 (2H, m), 4.08–4.14 (2H, m).

參考例 27

甲基({1-[(1-甲基環己基)甲基]-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基}甲基)胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl methyl({1-[(1-methylcyclohexyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl}methyl)carbamate

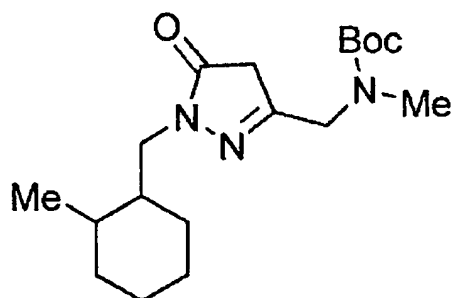


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (3H, s), 1.24-1.56 (19H, m), 2.87 (3H, s), 3.21 (2H, s), 3.48 (2H, s), 4.11 (2H, s).

參考例 28

甲基({1-[(2-甲基環己基)甲基]-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基}甲基)胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl methyl({1-[(2-methylcyclohexyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)methyl carbamate



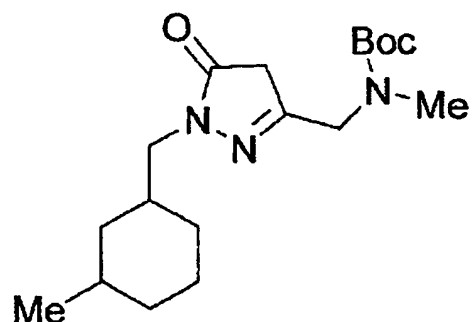
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.14-1.45 (7H, m), 1.47 (9H, s), 1.65 (1H, m), 1.81 (1H, m), 2.01 (1H, m), 2.86 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 12.3, 5.9$ Hz), 3.57 (1H, dd, $J = 12.3, 6.9$ Hz), 4.11 (2H, s).

參考例 29

甲基({1-[(3-甲基環己基)甲基]-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基}甲基)胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl methyl({1-[(3-methylcyclohexyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)methyl carbamate

carbamate



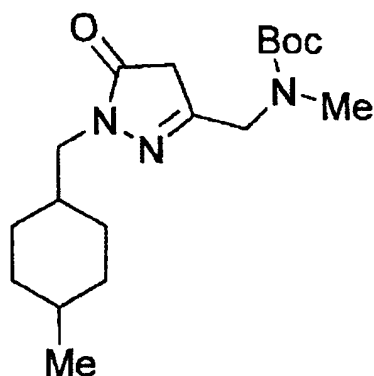
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.63 (1H, m), 0.74-0.95 (5H, m), 1.13-1.42 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.55-1.85 (5H, m), 2.87 (3H, s), 3.23 (2H, s), 3.47 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (2H, br s).

参考例 30

甲基({1-[(4-甲基環己基)甲基]-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基}甲基)胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl methyl({1-[(4-methylcyclohexyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl}methyl)

carbamate

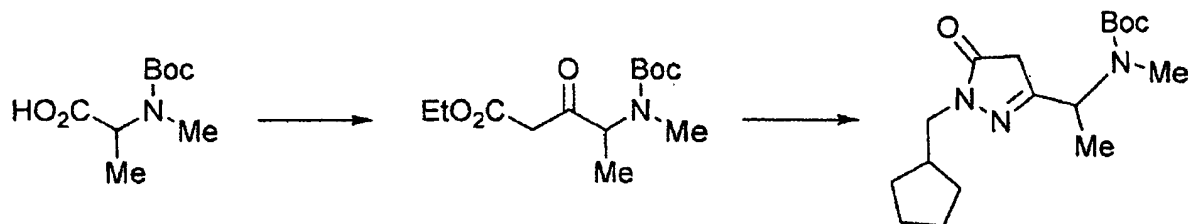


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.24-1.73 (18H, m), 1.97 (1H, m), 2.86 (3H, s), 3.23 (2H, s), 3.59 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 4.12 (2H, br s).

参考例 31

{1-[1-(環戊基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]乙基}甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl ({1-[1-(cyclopentylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]ethyl}methylcarbamate



使用 N-三級丁氧基羰基-N-甲基丙胺酸與參考例 1 同樣的方法製造標題化合物。

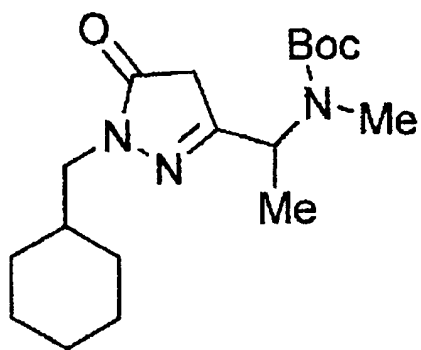
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.14-1.87 (20H, m), 2.32 (1H, m), 2.68 (3H, s), 3.17 (2H, m), 3.58 (2H, d, J = 7.5 Hz), 5.11 (1H, br s).

與參考例 31 同樣的方法製造參考例 32 至 35 的化合物。

參考例 32

{1-[1-(環己基甲基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]乙基}甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl {1-[1-(cyclohexylmethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]ethyl}methylcarbamate

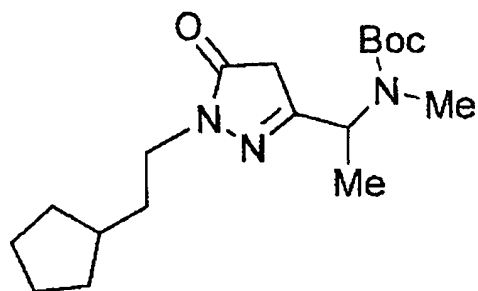


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.97 (2H, m), 1.20 (4H, m), 1.39 (3H, d, 7.0 Hz), 1.47 (9H, s), 1.68 (5H, m), 2.69 (3H, s), 3.17 (2H, m), 3.45 (1H, dd, J = 14.0, 7.1 Hz), 3.51 (1H, dd, J = 14.0, 7.4 Hz), 5.09 (1H, br s).

參考例 33

{1-[2-(環戊基乙基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]乙基}甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl {1-[1-(cyclopentylethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]ethyl}methylcarbamate

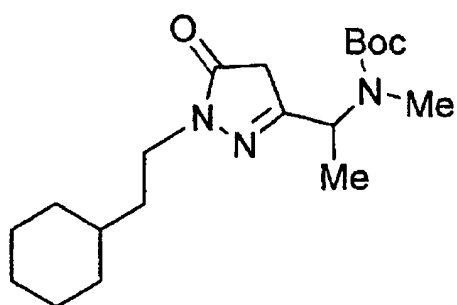


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.12 (2H, m), 1.40 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.47-1.87 (18H, m), 2.69 (3H, s), 3.16 (2H, m), 3.62 (1H, dt, $J = 14.3, 7.1$ Hz), 3.68 (1H, dt, $J = 14.3, 7.1$ Hz), 4.95 (1H, br s).

參考例 34

{1-[1-(2-環己基乙基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]乙基}甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl {1-[1-2-(cyclohexylethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]ethyl}methylcarbamate



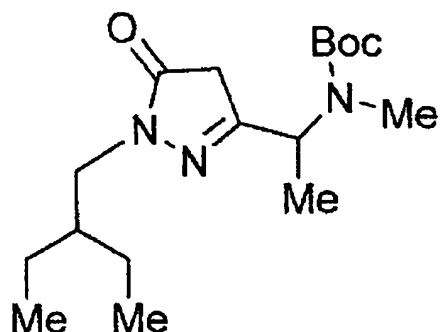
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.81-1.81 (25H, m), 2.68 (3H, s), 3.16 (2H, m), 3.64 (1H, dt, $J = 14.5, 7.2$ Hz), 3.70 (1H, dt, $J = 14.5, 7.5$ Hz), 4.96 (1H, br s).

參考例 35

{1-[1-(2-乙基丁基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]

乙基}甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl {1-[1-(2-ethylbutyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]ethyl}methylcarbamate

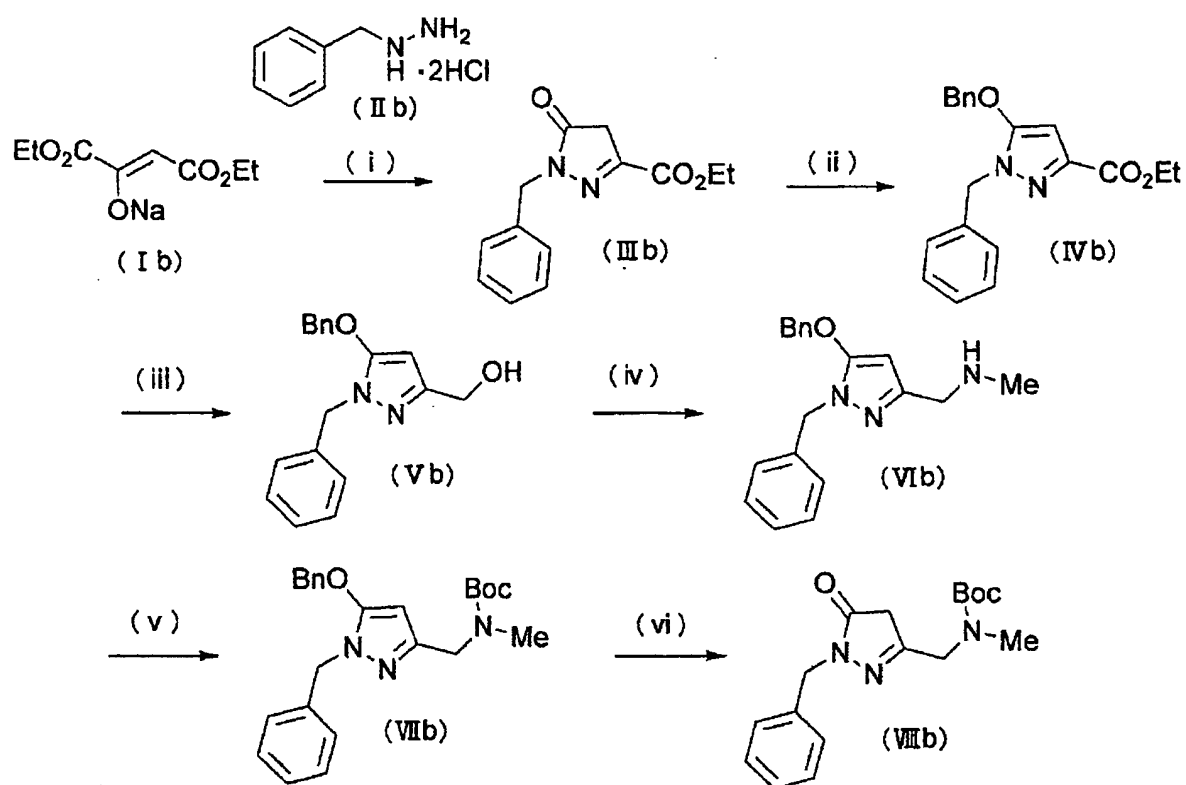


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (6H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.29 (4H, m), 1.36 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.45 (9H, s), 1.71 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.14 (2H, m), 3.53 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 5.05 (1H, br s).

參考例 36

[(1-苄基-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)甲基]甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl [(1-benzyl-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)methyl]methylcarbamate



製程(i)

在化合物(Ib)(1.32g, 6.3 mmol)的乙酸(13mL)及甲苯(6.3mL)混合溶液中，加化合物(IIb)(1.00g, 6.3mmol)的水(6.3mL)溶液，將反應混合物在 80°C 下攪拌 4 小時， 120°C 下 3 小時， 130°C 下 3 小時。減壓餾去溶媒後，在濃縮殘渣中加水(3mL)而濾取產生的固體，在所得固體中加甲苯(5mL)加熱回流 1 小時後，緩緩冷卻至 0°C 並在 0°C 攪拌 1 小時後，濾取固形物，減壓乾燥而得化合物(IIIb)(919mg, 59%)。

製程(ii)至(iii)

在化合物(IIIb)(710mg, 2.9mmol)及碳酸鉀(418mg, 3.0mmol)的二甲基甲醯胺(8.6mL)溶液中，在室溫下加苄基溴(benzyl bromide)(360 μL , 3.0mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。將鹽過濾，減壓餾去溶媒而得的濃縮

殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯)精製,得化合物(IVb)的粗生成物。繼而將化合物(IVb)不經過精製而溶解於四氫呋喃(14mL),在室溫下分少量多次緩緩加入氫化鋰鋁(131mg, 3.4mmol),將反應混合物攪拌 30 分鐘。在反應混合物加水(150 μ L), 2mol/L 氫氧化鈉水溶液(150 μ L)及水(450 μ L),在室溫下攪拌 20 分鐘而將生成的沉澱以矽藻土(celite)過濾除去。將濾液濃縮後,將所得濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷:乙酸乙酯=1:1 至乙酸乙酯)精製,得化合物(Vb)(608mg, 72%)。

製程(iv)至(v)

在化合物(Vb)(607mg, 2.1mmol)及三乙胺(282 μ L, 4.2mmol)的二氯甲烷(6.2mL)溶液在 0°C 下加甲磺醯氯(239 μ L, 3.1mmol),將反應混合物在現狀下攪拌 30 分鐘。繼而將 40%的甲胺-甲醇溶液(6.2mL)分少量多次緩緩加入,將反應混合物緩緩昇溫到室溫中並攪拌 1 夜。加飽和碳酸氫鈉水溶液並以 10%甲醇-三氯甲烷抽出,將有機層以無水硫酸鈉乾燥後,餾去溶媒而得化合物(VIb)的粗生成物。將此不經過精製而與三乙胺(282 μ L, 4.2mmol)一起溶解於二氯甲烷(10mL),在室溫下加二碳酸二(三級丁基)酯(900mg, 4.1mmol),將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。加飽和碳酸氫鈉水溶液並以三氯甲烷抽出,將有機層以無水硫酸鈉乾燥後,減壓餾去溶媒並將所得的濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷:乙酸乙酯=95:5 至 60:40)精製,得化合物(VIIb)(643mg, 76%)。

製程(vi)

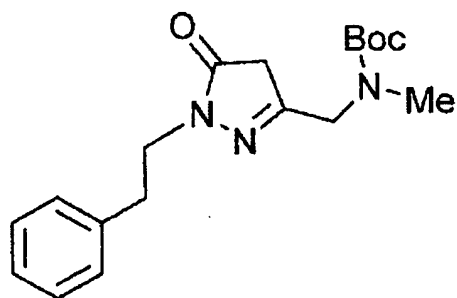
將化合物(VIIb)(300mg, 0.74mmol)在甲醇(2mL)中使用 10%鈀碳(30mg)在室溫下實施常壓加氫反應 1 小時。過濾除去觸媒，將濾液濃縮而得標題化合物(VIIIb)(243mg, 定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.84 (3H, br s), 3.25 (2H, br s), 4.09 (2H, br s), 4.82 (2H, s), 7.27-7.37 (5H, m).

參考例 37

甲基{[5-側氧基-1-(2-苯基乙基)-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]甲基}胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl methyl{1-[5-oxo-1-(2-phenylethyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]methyl}carbamate



以與參考例 36 同樣的方式製造標題化合物。

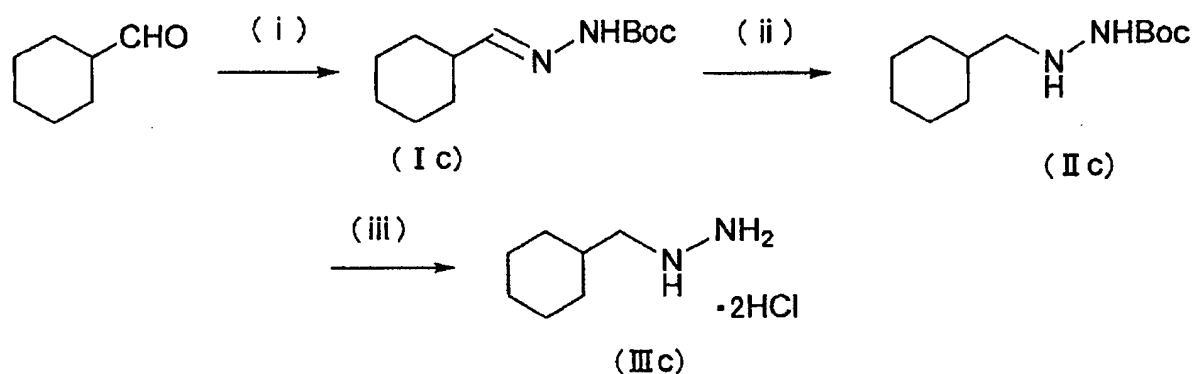
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.85 (3H, br s), 2.99 (2H, br t, $J = 7.6$ Hz), 3.17 (2H, br s), 3.87-3.92 (2H, m), 4.12 (2H, br s), 7.18-7.32 (5H, m).

聯胺化合物的製造：

參考例 38

(環己基甲基)聯胺 二鹽酸鹽

(Cyclohexylmethyl)hydrazine dihydrochloride



製程(i)

在環己醛(38g, 339mmol)的甲醇(677mL)溶液中在室溫下加 N-Boc-聯胺(44.8g, 339mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。減壓餾去溶媒，在所得濃縮殘渣中加己烷(100mL)使懸浮，濾取產生的沉澱而得化合物(Ic)(55.9g)的白色固體。將濾液濃縮，在濃縮殘渣中加正己烷(30mL)而濾取生成的沉澱，將濾取物以正己烷清洗而得化合物(Ic)(14.3g, 合計 70.2g, 91%)。

製程(ii)至(iii)

在氰基硼氫化鈉(12.5g, 189mmol)的甲醇(430mL)及乙酸(40mL)溶液中，在冰浴中冷卻保持內溫 15°C 以下中費 10 分鐘加化合物(Ic)(42.8g, 189mmol)，將反應混合物攪拌 30 分鐘後，緩緩在昇溫至室溫中攪拌 30 分鐘。再度以冰浴冷卻下以 2mol/L 氫氧化鈉水溶液(50mL)調整為 pH8 而以三氯甲烷(300mL 及 50mL 的 2 次)抽出。將全部有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液(200mL)及飽和食鹽水(200mL)清洗，以無水硫酸鈉乾燥後，餾去溶媒而得化合物(IIc)(46.3g)的油狀粗生成物。將此不經過精製而溶解於甲醇(400mL)，在 55°C 下費 30 分鐘將濃鹽酸(100mL)滴入其中。將反應混

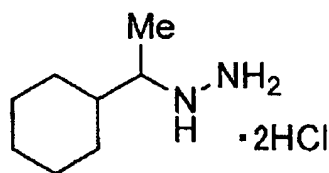
合物在 55 至 60°C 下攪拌 1 小時後，冷卻至室溫而減壓濃縮。在濃縮殘渣中加甲醇(200mL)而減壓濃縮，反覆進行 2 次後，在濃縮殘渣中加乙酸乙酯(200mL)在室溫下攪拌，過濾生成的沉澱而得標題化合物(IIIc)(39.4g)的白色粉末。
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.90 (2H, br dd, $J = 22.6, 11.7$ Hz), 1.09–1.26 (3H, m), 1.55–1.78 (6H, m), 2.72 (2H, br d, $J = 4.4$ Hz).

以下的聯胺化合物是使用相對應的酮化合物以參考例 38 同樣的方法製造。

參考例 39

(1-環己基乙基)聯胺二鹽酸鹽

(1-Cyclohexylethyl) hydrazine dihydrochloride

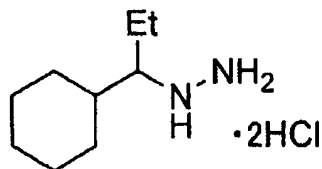


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.85–1.32 (8H, m), 1.53–1.80 (6H, m), 2.92 (1H, dq, $J = 6.8, 5.4$ Hz), 8.37 (5H, br s).

參考例 40

(1-環己基丙基)聯胺二鹽酸鹽

(1-Cyclohexylpropyl) hydrazine dihydrochloride

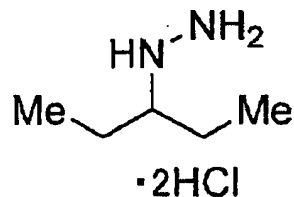


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.96–1.28 (5H, m), 1.50 (2H, m), 1.55–1.76 (6H, m), 2.64 (1H, dt, $J = 5.6, 5.6$ Hz), 7.06 (5H, br s).

參考例 41

戊烷-3-基聯胺二鹽酸鹽

Pentan-3-ylhydrazine dihydrochloride

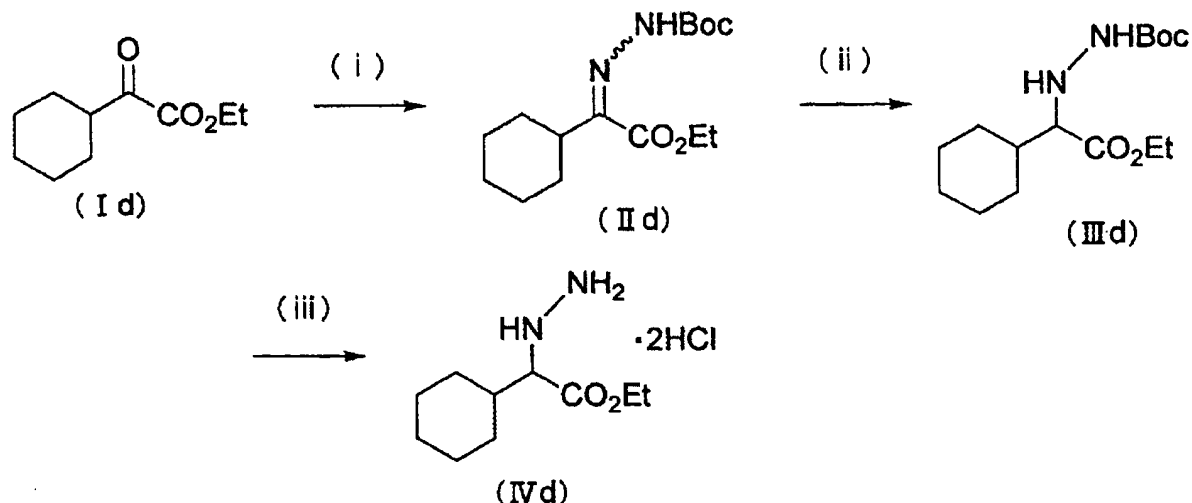


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.85 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.54 (4H, m), 2.81 (1H, quin, $J = 5.9$ Hz).

參考例 42

環己基(聯胺基)乙酸乙酯二鹽酸鹽

Ethyl cyclohexyl(hydrazinyl)acetate dihydrochloride



製程(i)至(2)

將以文獻記載的方法(Tetrahedron, 1996, 52(42), 13513)製造的 α -酮酯(Id)(887mg, 4.8mmol)與肼基甲酸三級丁酯(tert-butyl carbazate)的甲苯(5mL)溶液加熱回流1日。冷卻至室溫後，減壓餾去溶媒而得化合物(IId)的粗生成物。將此不再經過精製而溶解於甲醇(24mL)與乙酸(2.4mL)，以水浴保持室溫並加氰化氫化鈉(603mg, 9.6mmol)，將反應混合物加熱回流1夜。將反應溶液於冰

浴冷卻中加水(10mL)，再加飽和碳酸氫鈉水溶液並以三氯甲烷抽出。將有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾去溶媒而得的濃縮殘渣以矽膠層析法(正己烷：乙酸乙酯=4：1)精製，得化合物(IIId)(482mg, 33%)的無色油狀物。

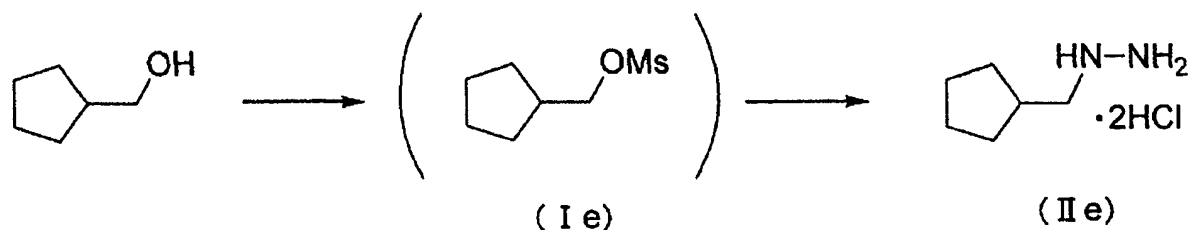
製程(iii)

在化合物(IIId)(377mg, 1.3mmol)的乙醇(2.5mL)溶液在室溫下加 4mol/L HCl 之 1,4-二噁烷溶液(1.9mL)，將反應液在 50℃ 下攪拌 35 分鐘。再加 4mol/L HCl 之 1,4-二噁烷(0.3mL)溶液將反應溶液在 50℃ 下攪拌 30 分鐘。將反應溶液冷卻至室溫後，將溶液減壓濃縮而得的濃縮殘渣加二乙醚並傾瀉乙醚而得標題化合物(IVd)238mg, 80%)的白色固體。

參考例 43

(環戊基甲基)聯胺二鹽酸鹽

(Cyclohpentylmethyl) hydrazine dihydrochloride



在環戊基甲醇(51.1g, 0.51mol)及三乙胺(82.6g, 0.82mol)的四氫呋喃(510mL)溶液中，在保持 10℃ 以下而費 55 分鐘滴入甲磺醯氯(67.2g, 0.59mmol)，將反應混合物攪拌 1 小時。在保持內溫在 10℃ 以下中加水(380mL)，將混合溶液以甲苯(765mL)抽出。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，將溶媒以減壓餾去而得化合物(Ie)的粗生成物

(86.9g)。將化合物(Ie)的粗生成物(50g, 相當於 0.28mol)與聯胺一合水物(84.3g, 1.7mol)溶解於乙醇(281mL), 將反應混合物在 45°C 至 55°C 下攪拌 7 小時。冷卻至室溫後, 加水(94mL)而以三氯甲烷(562mL)抽出。將有機層以水(94mL)清洗 2 次後, 以無水硫酸鈉乾燥。在溶液中在內溫 10°C 以下加濃鹽酸(85g), 加甲醇(190mL)確認固形物溶解後, 減壓餾去溶媒。濃縮殘渣中加 2-丙醇(234mL)而減壓濃縮並反覆 4 次。在所得濃縮殘渣中加 2-丙醇(85mL), 將混合溶液加溫至 40°C 而將正己烷(170mL)在 40°C 下 30 分鐘內滴入, 將混合溶液在 40°C 下攪拌 1 小時。繼而費 1 小時冷卻至 10°C 後, 保持內溫在 10°C 以下攪拌 1 小時。濾取生成的沉澱, 將濾斗上物以冷卻的正己烷/2-丙醇(2:1)混合溶液(36mL)清洗後, 減壓濃縮而得標題化合物(33.6g, 64%)的白色粉末。

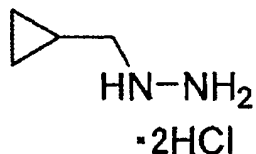
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.12-1.26 (2H, m), 1.42-1.65 (4H, m), 1.67-1.81 (2H, m), 2.02-2.17 (1H, m), 2.84 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.16 (5H, br s).

參考例 44 至 60 的化合物是使用對應的氯化烷、溴化烷、碘化烷或甲磺酸烷酯, 與參考例 43 同樣的方法製造。

參考例 44

(環丙基甲基)聯胺二鹽酸鹽

(Cyclopropylmethyl)hydrazine dihydrochloride

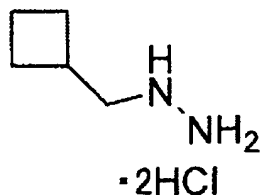


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.32 (2H, br dt, $J = 8.1, 3.1$ Hz), 0.53 (2H, br ddd, $J = 9.4, 5.0, 3.1$ Hz), 0.94–1.09 (1H, m), 2.81 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.21 (5H, br s).

參考例 45

(環丁基甲基)聯胺二鹽酸鹽

(Cyclobutylmethyl)hydrazine dihydrochloride

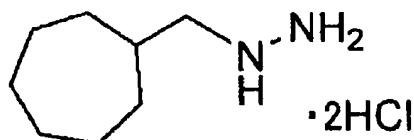


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.67–1.92 (4H, m), 1.98–2.07 (2H, m), 2.52–2.61 (1H, m), 2.94 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.68 (5H, br s).

參考例 46

(環庚基甲基)聯胺二鹽酸鹽

(Cycloheptylmethyl)hydrazine dihydrochloride

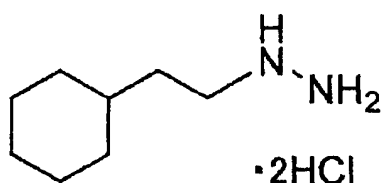


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.11–1.23 (2H, m), 1.33–1.82 (11H, m), 2.73 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.51 (5H, br s).

參考例 47

(2-環己基乙基)聯胺二鹽酸鹽

(2-Cyclohexylethyl)hydrazine dihydrochloride

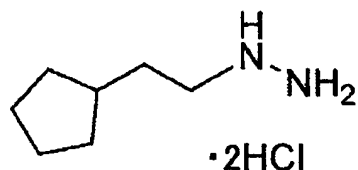


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 0.99 (2H, m), 1.15–1.40 (4H, m), 1.52 (2H, m), 1.63–1.79 (5H, m), 3.06 (2H, m).

參考例 48

(2-環戊基乙基)聯胺二鹽酸鹽

(2-Cyclopentylethyl)hydrazine dihydrochloride

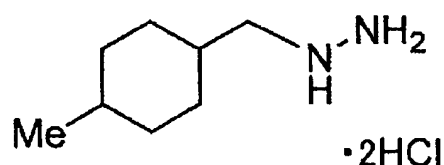


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.05 (2H, m), 1.38-1.63 (6H, m), 1.65-1.82 (3H, m), 2.87 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 5.73 (5H, br s).

參考例 49

[(4-甲基環己基)甲基]聯胺二鹽酸鹽

● [(4-Methylcyclohexyl)methyl]hydrazine dihydrochloride

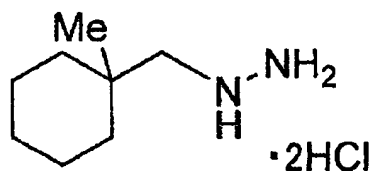


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.87 (3H, d, $J = 7.7$ Hz), 0.85-1.85 (10H, m), 2.83 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.46 (3H, br s).

參考例 50

[(1-甲基環己基)甲基]聯胺二鹽酸鹽

● [(1-Methylcyclohexyl)methyl]hydrazine dihydrochloride

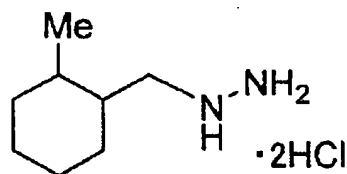


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.91 (3H, s), 1.16-1.50 (10H, m), 2.72 (2H, s), 7.62 (3H, br s).

參考例 51

[(2-甲基環己基)甲基]聯胺二鹽酸鹽

[(2-Methylcyclohexyl)methyl]hydrazine
dihydrochloride

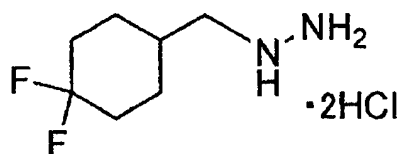


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.30–1.74 (8H, m), 2.02 (1H, m), 2.22 (1H, m), 3.52 (2H, m), 4.75 (5H, br s).

參考例 52

[(4,4-二氟環己基)甲基]聯胺二鹽酸鹽

[(4,4-Difluorocyclohexyl)methyl]hydrazine
dihydrochloride

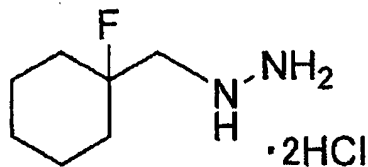


$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ : 1.34 (2H, m), 1.66–1.93 (5H, m), 2.06 (2H, m) 2.90 (2H, d, $J = 6.8$ Hz).

參考例 53

[(1-氟環己基)甲基]聯胺二鹽酸鹽

[(1-Fluorocyclohexyl)methyl]hydrazine
dihydrochloride

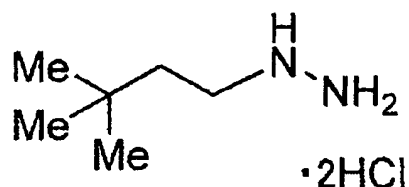


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.14–1.86 (10H, m), 3.00 (2H, d, $J = 21.1$ Hz).

參考例 54

(3,3-二甲基丁基)聯胺二鹽酸鹽

(3,3-Dimethylbutyl)hydrazine dihydrochloride

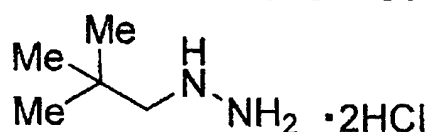


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.87 (9H, s), 1.47 (2H, br dd, $J = 10.4, 7.0$ Hz), 2.86-2.93 (2H, m), 8.95 (5H, br s).

參考例 55

(2,2-二甲基丙基)聯胺二鹽酸鹽

(2,2-Dimethylpropyl)hydrazine dihydrochloride

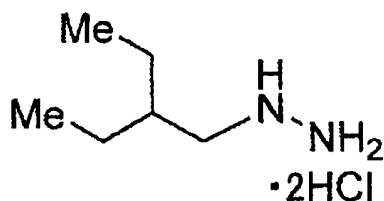


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.90 (9H, s), 2.65 (2H, s), 7.43 (5H, br s).

參考例 56

(2-乙基丁基)聯胺二鹽酸鹽

(2-Ethylbutyl)hydrazine dihydrochloride

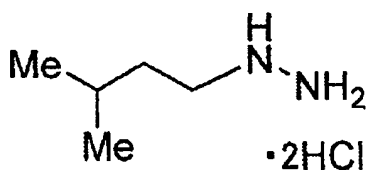


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.83 (6H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.24-1.40 (4H, m), 1.52 (1H, dq, $J = 25.6, 6.5$ Hz), 2.80 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 8.54 (5H, br s).

參考例 57

(3-甲基丁基)聯胺二鹽酸鹽

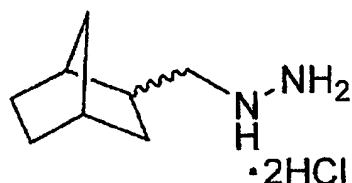
(3-Methylbutyl)hydrazine dihydrochloride



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.87 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.46 (2H, tt, $J = 6.5, 3.0$ Hz), 1.61 (1H, dq, $J = 26.8, 6.6$ Hz), 2.89-2.94 (2H, m), 6.47 (5H, s).

參考例 58

(雙環[2.2.1]庚-2-基甲基)聯胺二鹽酸鹽

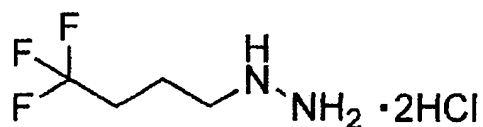
(bicyclo[2.2.1] hept-2-ylmethyl)hydrazine
dihydrochloride

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.00-1.18 (4H, m), 1.21-1.53 (4H, m), 1.64-1.75 (1H, m), 2.18 (2H, br s), 2.58-2.90 (2H, m), 6.98 (3H, br s).

參考例 59

(4, 4, 4-三氟丁基)聯胺二鹽酸鹽

(4, 4, 4-Trifluorobutyl)hydrazine dihydrochloride

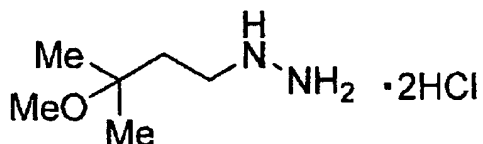


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.76 (2H, m), 2.34 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 8.80 (5H, br s).

參考例 60

(3-甲氧基-3-甲基丁基)聯胺二鹽酸鹽

(3-Methoxy-3-methylbutyl)hydrazine dihydrochloride



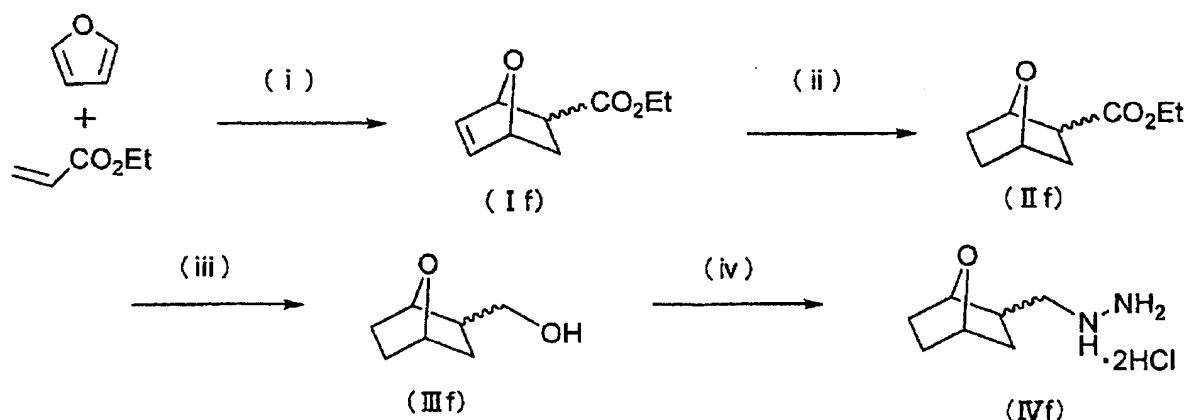
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.10 (6H, s), 1.72-1.80 (2H, m), 2.91-2.99 (2H, m), 3.09 (3H, s), 5.18 (5H, br s).

參考例 61

(7-氧雜雙環[2.2.1]庚-2-基甲基)聯胺二鹽酸鹽

(7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-2-ylmethyl)hydrazine

dihydrochloride



製程(i)至(iii)

參考文獻所述的方法(Tetrahedron Letters, 23(50), 5299)製造。將呋喃(3.0mL, 41mmol)、丙烯酸乙酯(3.00g, 30mmol)及碘化鋅(2.87g, 9.0mmol)的混合溶液在 40°C 下攪拌 1 日。以乙酸乙酯稀釋，以矽膠及矽藻土的混合物過濾後，將濾液濃縮而得化合物(If)的粗生成物(6.34g)。將其不再精製而在甲醇(30mL)中使用 5% 鈀碳(700mg)在常壓進行加氫反應 1 夜。將觸媒以矽藻土過濾除去，將濾液減壓濃縮而得化合物(IIf)的粗生成物(3.70g)。將其不再精製而溶解於四氫呋喃(90mL)，在 0°C 下分少量多次緩緩加入氫化鋰鋁(1.20g, 32mmol)，將反應混合物原樣在 0°C 下攪拌 30 分鐘。在反應溶液中依序加入水、2mol/L 氫氧化鈉水溶液及水，在室溫下攪拌而將所生成的沉澱以矽藻土過濾除去。將濾液濃縮後，所得濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯)精製而得化合物(IIIIf)(2.40g, 63%)。

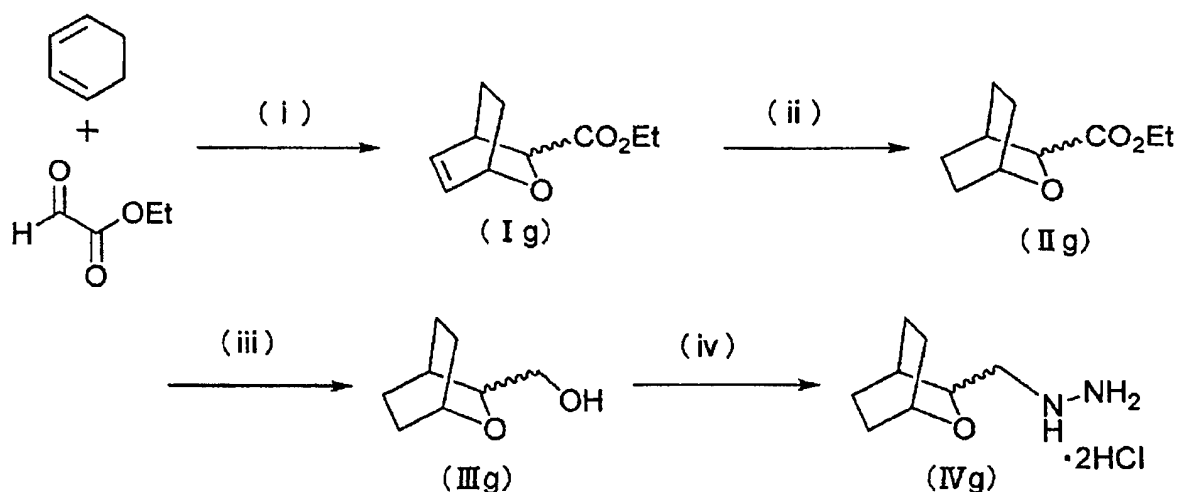
製程(iv)

在化合物(III f)(2.40g, 19mmol)及三乙胺(5.2mL, 38mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中在 0°C 下加甲磺醯氯(2.2 mL, 28mmol), 將反應溶液在 0°C 下攪拌 30 分鐘。加飽和碳酸氫鈉水溶液並以三氯甲烷抽出, 將全部有機層以無水硫酸鈉乾燥後, 將溶媒減壓濃縮。將濃縮殘渣溶解於乙醇(19mL), 加聯胺一合水物(5.63g, 113mmol), 將反應物在室溫下攪拌 5 日, 在 60°C 下攪拌 8 小時。冷卻至室溫後, 減壓餾去溶媒, 在所得濃縮殘渣中加飽和碳酸氫鈉水溶液並以三氯甲烷抽出, 將全部有機層以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓餾去溶媒。將所得濃縮殘渣溶解於四氫呋喃(16mL), 在室溫下加 4mol/L HCl 之 1,4-二噁烷溶液(16mL), 將混合溶液在室溫下攪拌 1 夜。濾取所生的沉澱, 將濾取物減壓乾燥而得標題化合物(IV f)(2.91g, 87%)的白色粉末。
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.15-2.07 (7H, m), 2.59-2.82 (1H, m), 2.92-3.72 (1H, m), 4.44-4.49 (2H, m), 5.74 (5H, s).

參考例 62

(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-3-基甲基)聯胺二鹽酸鹽

(2-Oxabicyclo[2.2.2]oct-3-ylmethyl)hydrazine dihydrochloride



製程(i)至(ii)

參考文獻所述的方法(Tetrahedron, 52 (21), 7321)製造。

在三氟甲磺酸銅(copper(II)trifluoromethanesulfonate; copper triflate)(88mg, 0.24mmol)與2,2'-異亞丙基雙[(4S)-4-三級丁基-2-噁唑啉](108mg, 0.37mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中在室溫下加環己二烯(4.7mL, 49mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液，繼而加調整好的乙醛酸乙酯(ethyl glyoxylate)單體(5.0g, 49mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌1夜。以二乙醚稀釋而以矽膠過濾，將濾液濃縮而得化合物(Ig)的粗生成物(2.65g)。將其不再精製而使用1.58g，用10%鈀碳(158mg)，在甲醇(10mL)中，室溫下進行常壓加氫反應2.5小時。將觸媒以矽藻土過濾除去，將濾液濃縮後，將所得濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=90：10至75：25)精製，得化合物(IIg)(460mg, 9%)。

製程(iii)

在化合物(IIg)(199mg, 1.1mmol)的四氫呋喃(10mL)溶液中在室溫下加硼氫化鋰(70mg, 3.2mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。將反應溶液在 0℃ 下滴入於氯化銨水溶液中，以乙酸乙酯抽出。將全部有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾去溶媒，將所得濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=70：30 至 30：70)精製，得化合物(IIIg)(120mg, 78%)。

製程(iv)

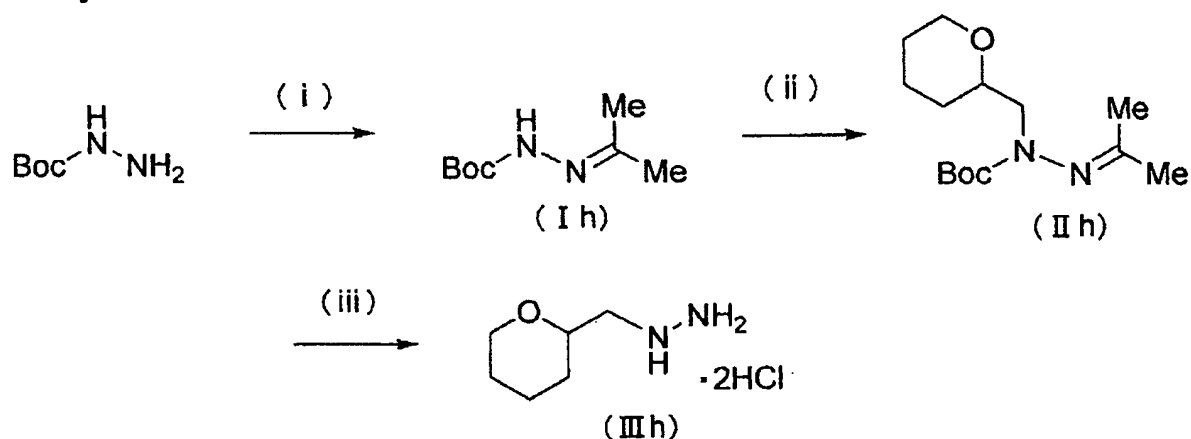
在化合物(IIIg)(440mg, 3.0mmol)及三乙胺(878 μ L, 6.3mmol)的二氯甲烷(9mL)溶液中在 0℃ 下加甲磺醯氯(366 μ L, 4.7mmol)，將反應溶液在 0℃ 下攪拌 30 分鐘。以飽和碳酸氫鈉水溶液並以三氯甲烷抽出，將全部有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓濃縮。將濃縮殘渣溶解於乙醇(3mL)，加聯胺一合水物(946mg, 19mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌 1 夜、在 100℃ 下攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，將溶媒以減壓餾去，所得濃縮殘渣加飽和碳酸氫鈉水溶液並以三氯甲烷抽出，將全部有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾去溶媒。將所得濃縮殘渣溶解於四氫呋喃(5mL)，在室溫下加 4mol/L HCl 之二噁烷溶液(3.5mL)，將混合溶液在室溫下攪拌 30 分鐘。濾取所生成的沉澱，將濾取物減壓乾燥而得標題化合物(IVg)(220mg, 31%)的白色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.45–1.92 (9H, m), 2.91 (1H, dd, $J = 12.0, 4.7$ Hz), 3.07 (1H, dd, $J = 11.9, 8.6$ Hz), 3.53 (5H, br s), 3.68–3.74 (1H, m), 3.93–3.99 (1H, m).

參考例 63

(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)聯胺二鹽酸鹽

(Tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)hydrazine
dihydrochloride



製程(i)

參考文獻(Synlett, 2004, 13, 2355)的方法製造。將 N-Boc-聯胺(50g, 378mmol)、無水硫酸鎂(10g)、乙酸(25 滴)的丙酮(375mL)溶液加熱回流 2 小時。冷卻至室溫後，過濾所生成的沉澱，將濾液濃縮而得化合物(Ih)(65.1g, 定量的)的白色固體。

製程(ii)至(iii)

將化合物(Ih)(10g, 58mmol)、2-(四氫吡喃基)甲基溴(10mL, 81mmol)、氫氧化鉀(4.89g, 87mmol)及硫酸四丁基銨(1.97g, 5.8mmol)的甲苯(200mL)溶液加熱回流 9 小時。在反應混合物加水(200mL)並分液，將水層以乙酸乙酯(200mL)抽出。將全部有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾

去溶媒。將所得濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯)精製,得化合物(IIh)(9.30g)。將其溶解於甲醇(65mL)及三氯甲烷(30mL)的混合溶媒,在室溫下加 4mol/L HCl 之二噁烷溶液(65mL),將混合溶液在 50°C 下攪拌 1 小時。減壓餾去溶媒後,於所得的濃縮殘渣中加乙酸乙酯(100mL)在室溫下攪拌 1 小時,濾取所生成的沉澱,以乙酸乙酯(5mL)清洗 2 次後,減壓乾燥而得標題化合物(IIIh)(6.79g, 70%)的白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.12-1.28 (1H, m), 1.37-1.59 (4H, m), 1.70-1.85 (1H, m), 2.83-2.94 (2H, m), 3.30-3.42 (1H, m), 3.49-3.60 (1H, m), 3.84-3.94 (1H, m), 7.69 (5H, brs).

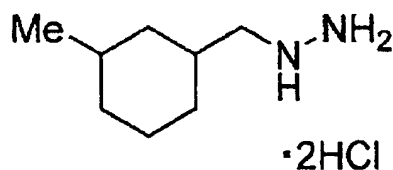
以下的聯胺化合物是,使用相對應的氯化烷、溴化烷、碘化烷及甲磺酸酯等,與參考例 63 同樣的方法製造。

參考例 64

[(3-甲基環己基)甲基]聯胺二鹽酸鹽

[(3-Methylcyclohexyl)methyl]hydrazine

dihydrochloride

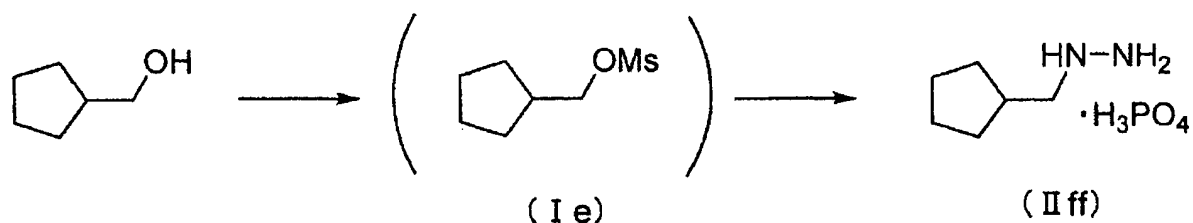


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.05-2.05 (10H, m), 3.13 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.86 (3H, br s).

參考例 65

(環戊基甲基)聯胺磷酸鹽

(Cyclopentylmethyl)hydrazine phosphate



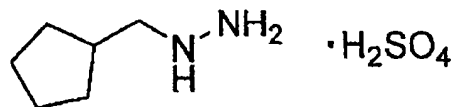
在環戊基甲醇(22.3g, 0.22mol)及三乙胺(33.8g, 0.33mol)的四氫呋喃溶液中，在保持 15℃ 以下將甲磺醯氯(29.3g, 0.26mol)費 50 分鐘滴入，反應混合物在原狀下攪拌 1 小時。在保持內溫 15℃ 以下，將水(134g)費 10 分鐘滴入，再加甲苯(232g)而抽出。將有機層以水(134g)清洗後，減壓餾去溶媒而得化合物(Ie)的粗生成物(40.0g)。將其不經過精製而與聯胺一合水物(66.9g, 1.34mol)一起溶解於乙醇(178g)，將反應混合物在內溫 60 至 65℃ 下攪拌 7 小時。冷卻至室溫後，加三氯甲烷(674g)及水(71.5g)並分液，將三氯甲烷層以水(71.5mL×2)清洗而得化合物(IIf)的游離鹼的三氯甲烷溶液(808g)。在此溶液(202g, 相當於 55mmol)中，在室溫下加 85%磷酸(6.42g, 60mmol)，再加 2-丙醇(30g)，減壓餾去溶媒。在所得殘渣中加入 2-丙醇(36.7g)並減壓餾去，重覆 4 次後，在所得濃縮殘渣(24g)加 2-丙醇調整全量為 45g 後，在 40℃ 下攪拌 1 小時。之後，費 1.5 小時冷卻到 5℃，在 5℃ 下攪拌 1 小時。濾取析出物，以 2-丙醇(1.98g)及正己烷(3.47g)的混合溶液清洗後，減壓乾燥而得化合物(IIf)(9.33g, 80%)的白色結晶性固體。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.14-1.19 (2H, m), 1.40-1.55 (4H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 2.74 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.15 (6H, br).

參考例 66

(環戊基甲基)聯胺硫酸鹽

(Cyclopentylmethyl)hydrazine sulfate



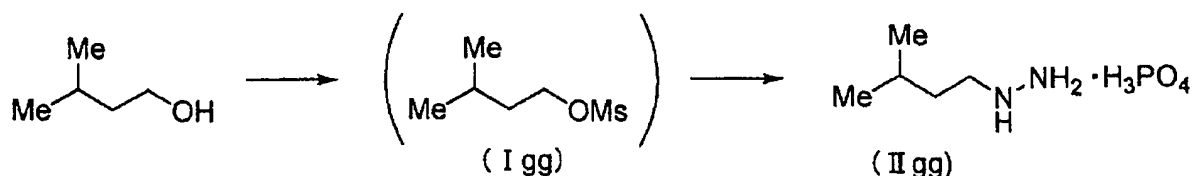
在參考例 65 所述的化合物(IIf)的游離鹼的三氯甲烷溶液(202g, 相當於 55mmol))中, 在室溫下加濃硫酸(98%, 5.57g, 60mmol), 再加 2-丙醇(30g), 減壓餾去溶媒。在所得的濃縮殘渣中加 2-丙醇(36.7g)而減壓濃縮反覆 4 次後, 在所得的濃縮殘渣(24.9g)中加 2-丙醇調整全量為 45g 後, 在 40℃下攪拌 1 小時。之後, 費 1.5 小時冷卻到 5℃, 在 5℃下攪拌 1 小時。濾取析出物, 以 2-丙醇(1.98g)及正己烷(3.47g)的混合溶液清洗後, 減壓乾燥而得標題化合物(8.77g, 75%)的白色結晶性固體。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.14-1.21 (2H, m), 1.46-1.58 (4H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 1.99-2.07 (1H, m), 2.82 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.95 (5H, br).

參考例 67

(3-甲基丁基)聯胺磷酸鹽

(3-Methylbutyl)hydrazine phosphate



在異戊醇(100g, 1.13mol)及三乙胺(173mL, 1.25mol)的四氫呋喃(1.13L)溶液在保持 17℃以下而費 1 小時滴入甲磺醯氯(136g, 1.19mmol), 將反應混合物在此狀態下攪

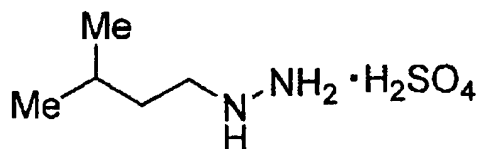
拌 1 小時。在保持內溫在 13°C 以下中滴入水(1.0L)，再加甲苯(1.7L)而抽出。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，將溶媒以減壓餾去而得化合物(Igg)的粗生成物(198g)。將此不經過精製而與聯胺一合水物(339g, 6.77mol)一起溶解於乙醇(1.13L)，將反應混合物於內溫 50°C 下攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，加三氯甲烷(2.26L)及水(339mL)並分液，將三氯甲烷層以水(339mL×2)清洗。繼而在三氯甲烷溶液中在室溫下加磷酸(85%, 130g, 1.13mol)，減壓餾去溶媒後，在所得白色固體中加 2-丙醇(300mL)而減壓濃縮，反覆 3 次。在所得濃縮殘渣中加 2-丙醇(1.13mL)，在內溫 45°C 下攪拌 1.5 小時後，緩緩冷卻至室溫並攪拌 1 夜。濾取生成的沉澱，以冷卻的 2-丙醇(100mL×2)清洗後，減壓濃縮而得標題化合物(IIgg)(181g, 80%)的白色粉末。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ : 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.39 (dd, J = 15.2, 7.2 Hz, 2H), 1.59 (sept, J = 6.6 Hz, 1H), 2.68-2.84 (m, 2H), 7.13 (br s, 6H).

參考例 68

(3-甲基丁基)聯胺硫酸鹽

(3-Methylbutyl)hydrazine sulfate



將參考例 57 所述的化合物(3.50g, 2mmol)溶解於 10% 碳酸鉀水溶液中，以三氯甲烷(30mL×2+10mL)抽出。將三氯甲烷層以飽和食鹽水清洗後，以無水硫酸鈉乾燥，餾去溶媒而得(聯胺游離體)(470mg)的黃色油狀物。將其中的

235mg(相當於 4.60mmol)溶解於 2-丙醇(5g)，在室溫下加濃硫酸(230mg, 2.3mmol)，再加正己烷(5mL)並濾取所產生的沉澱，減壓乾燥而得標題化合物(81mg)的白色固體。

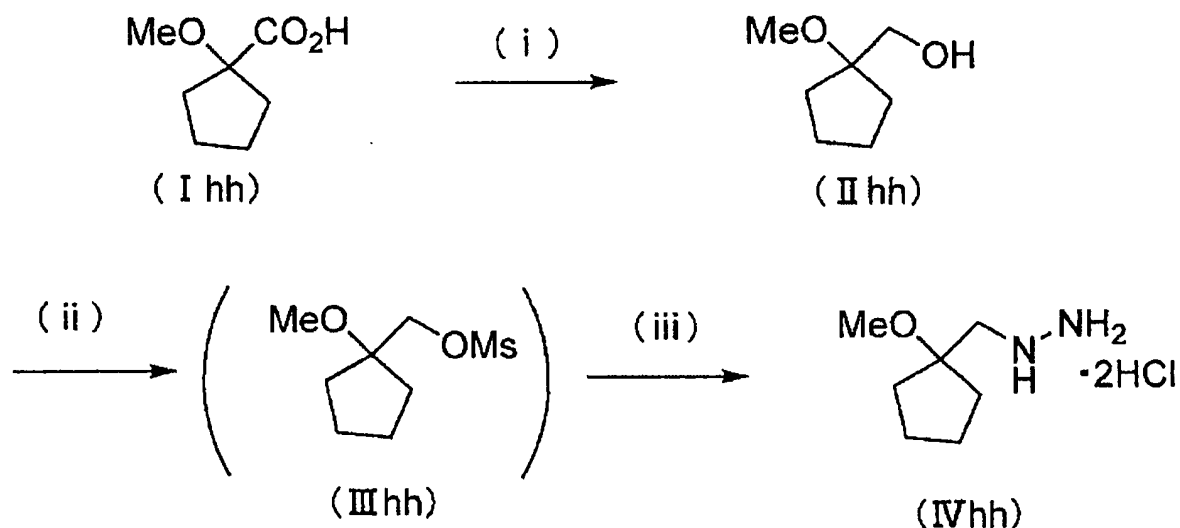
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.87 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.36–1.42 (2H, m), 1.55–1.63 (1H, m), 2.88 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.85 (5H, br).

參考例 69

[(1-甲氧基環戊基)甲基]聯胺二鹽酸鹽

[(1-Methoxycyclopentyl)methyl]hydrazine

dihydrochloride



製程(i)

在依文獻所述(Organometallics, 6(10), 1987, 2079)的方法合成的化合物(Ihh)(637mg, 3.8mmol)的四氫呋喃(8.7mL)溶液中在室溫下加硼烷·四氫呋喃錯合體(1.1mol/L, 8.7mL, 9.6mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌 1 夜。加甲醇(5mL)，停止發泡後減壓餾去溶媒，將所得濃縮殘渣溶解於三氯甲烷與甲醇的混合溶液(9:1)並以矽膠過濾，將濾液濃縮。所得濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(三氯甲烷：

甲醇=99:1→90:10)精製而得化合物(IIhh)(420mg, 84%)
的無色油狀物。

製程(ii)至(iii)

與參考例 43 同樣的方法而得化合物(IVhh)。

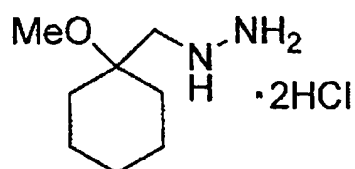
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 1.51-1.80 (6H, m), 1.93 (2H, m), 3.16 (2H, m),
3.23 (3H, s). 5H消失(NH, NH_2 , 2HCl)

參考例 70

[(1-甲氧基環己基)甲基]聯胺二鹽酸鹽

[(1-Methoxycyclohexyl)methyl]hydrazine

dihydrochloride



與參考例 69 同樣的方法而得標題化合物。

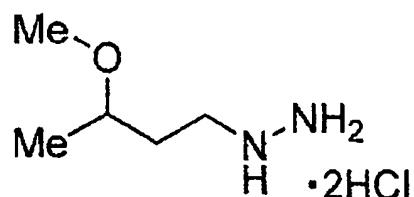
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 1.36-1.61 (8H, m), 1.79 (2H, m), 3.07 (2H, s),
3.22 (3H, s). 5H消失(NH, NH_2 , 2HCl)

參考例 71、72 所述的化合物是使用相對應的氯化烷、
溴化烷、烷基甲磺酸鹽，與參考例 43 同樣的方法製造。

參考例 71

(3-甲氧基丁基)聯胺二鹽酸鹽

(3-Methoxybutyl)hydrazine dihydrochloride

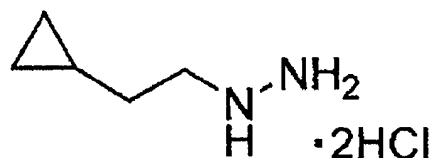


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ : 1.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.52-1.94 (m, 2H), 2.80-3.05
(m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.28-3.45 (m, 1H), 6.59 (br s, 5H).

參考例 72

(2-環丙基乙基)聯胺二鹽酸鹽

(2-Cyclopropylethyl)hydrazine dihydrochloride



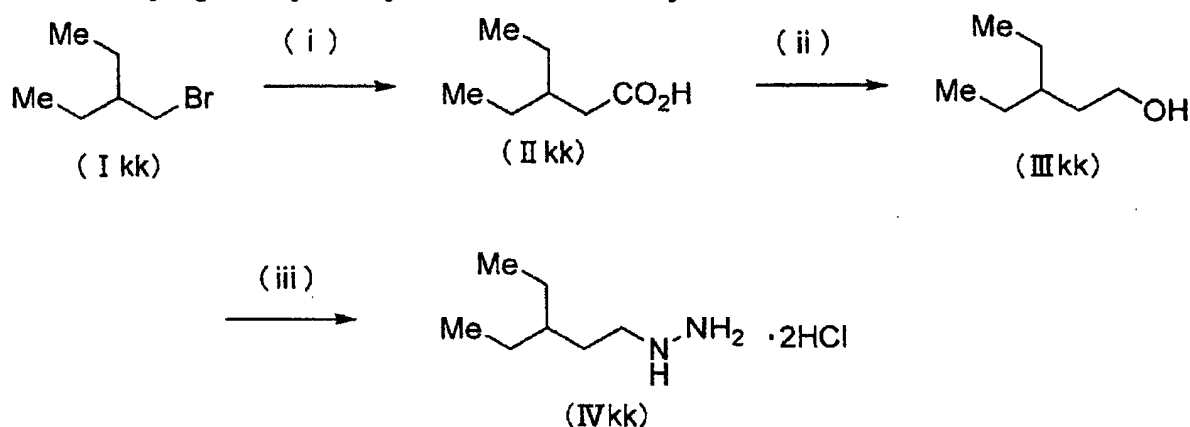
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.05 (2H, m), 0.41 (2H, m), 0.71 (1H, m), 1.43 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 7.6$ Hz). 5H 消失 (NH, NH_2 , 2HCl)

參考例 73

3-Et-戊基聯胺

(3-乙基戊基)聯胺二鹽酸鹽

(3-Ethylpentyl)hydrazine dihydrochloride



製程(i)

在鎂(729mg, 33mmol)的四氫呋喃(3mL)懸液上加化合物(Ikk)(1.5g)。繼而將化合物(Ikk)(3.45g)的無水四氫呋喃(40mL)溶液滴入，攪拌 40 分鐘。在反應混合物加乾冰(5g)，緩緩讓反應混合物昇溫至室溫同時一邊攪拌 3 小時。加 1N 鹽酸，以乙酸乙酯抽出，將有機層以飽和食鹽水清洗後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓餾去溶媒而得化合物

(IIkk)的粗生成物(3.80g)的無色油狀物。

製程(ii)至(iii)

將化合物(IIkk)的粗生成物(2.6g, 相當於20mmol)溶解於四氫呋喃(40mL), 在冰冷下加硼烷·四氫呋喃錯合物(0.9N-四氫呋喃溶液, 相當於60mmol), 將反應混合物在現狀下攪拌1小時。加1N鹽酸並將四氫呋喃減壓餾去, 將所得濃縮殘渣以乙酸乙酯抽出。將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水之順序清洗, 以無水硫酸鎂乾燥後, 減壓餾去溶媒而得化合物(IIIkk)的粗生成物(2.96g)。將此不經過精製而與三乙胺(3.5mL, 25mmol)一起溶解於四氫呋喃(40mL), 在冰冷下加甲磺醯氯(1.7mL, 22mmol), 將反應混合物攪拌30分鐘。加水, 以乙酸乙酯抽出, 將有機層以無水硫酸鎂乾燥後, 減壓餾去溶媒。將所得殘渣(4.35g)與聯胺一合水物(6.0g, 120mmol)一起溶解於乙醇(20mL), 在50°C下攪拌3小時。冷卻至室溫後, 加水並以三氯甲烷抽出, 將有機層以水清洗後, 以無水硫酸鈉乾燥。在有機層加4N HCl之1,4-二噁烷溶液並減壓餾去溶媒, 在所得濃縮殘渣中加2-丙醇(10mL)及正己烷(100mL)並以超音波照射。濾取所得沉澱而得化合物(IVkk)(612mg, 10%)的白色粉末。

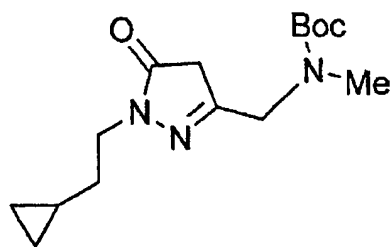
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.80 (6H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.18-1.35 (5H, m), 1.45-1.55 (2H, m), 2.86 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.00 (5H, br).

參考例74至78的化合物是使用參考例69至73的化合物而與參考例1同樣的方法製造。

參考例 74

{[1-(2-環丙基乙基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]
甲基}甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl {[1-(2-cyclopropylethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]methyl}methylcarbamate

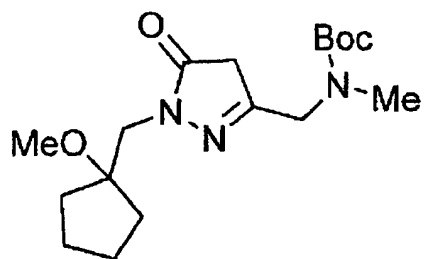


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.04 (2H, m), 0.44 (2H, m), 0.67 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.57 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.74 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (2H, s).

參考例 75

({1-[(1-甲氧基環戊基)甲基]-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基}甲基)甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl ({1-[(1-methoxycyclopentyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl}methyl)methylcarbamate



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 1.55-1.86 (8H, m), 2.87 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.27 (3H, s), 3.79 (2H, s), 4.11 (2H, br s).

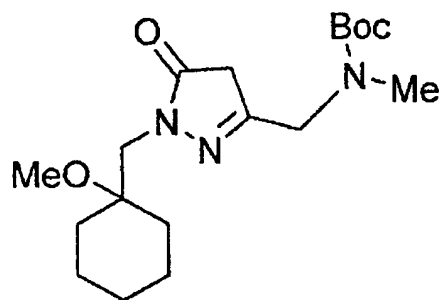
參考例 76

({1-[(1-甲氧基環己基)甲基]-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡

唑-3-基}甲基)甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl ({1-[(1-methoxycyclohexyl)methyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl}methyl)

methylcarbamate

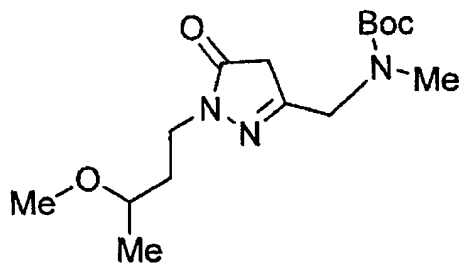


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.13–1.80 (10H, m), 1.46 (9H, s), 2.86 (3H, s), 3.21 (2H, s), 3.28 (3H, s), 3.64 (2H, s), 4.10 (2H, br s).

參考例 77

{[1-(3-甲氧基丁基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]甲基}甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl {[1-(3-methoxybutyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]methyl}methylcarbamate



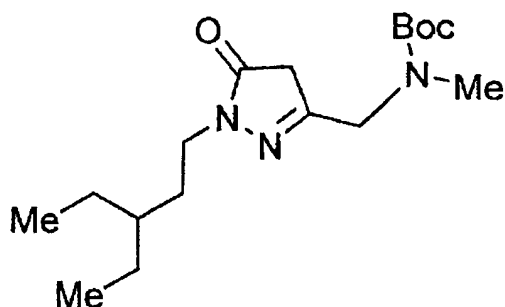
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.71–1.92 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.28–3.40 (m, 4H), 3.75 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.12 (br s, 2H).

參考例 78

{[1-(3-乙基戊基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]甲基}甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl {[1-(3-ethylpentyl)-5-oxo-4,5-dihydro-

1H-pyrazol-3-yl]methyl}methylcarbamate

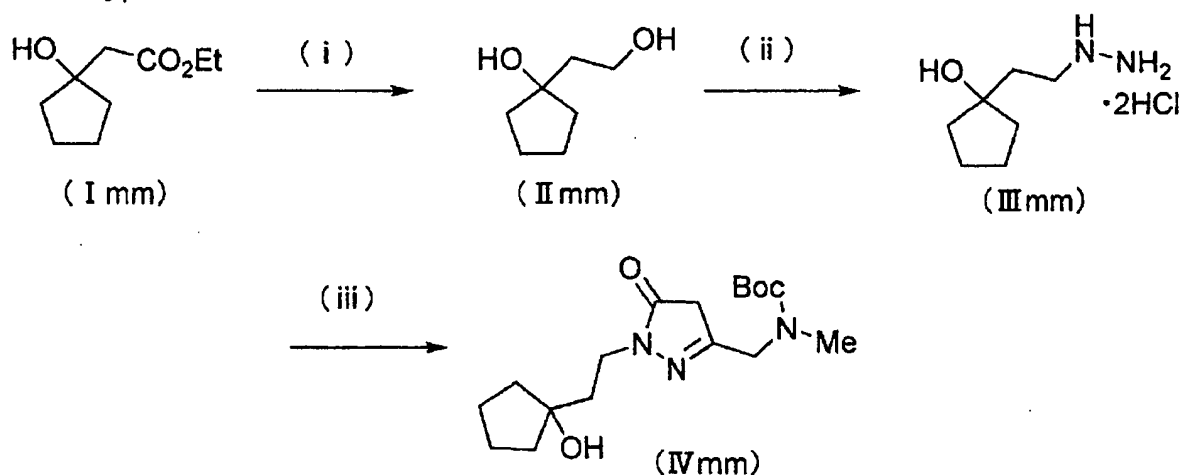


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.83 (6H, t, $J = 8.0$ Hz), 1.14–1.33 (5H, m), 1.44 (9H, s), 1.56–1.62 (2H, m), 2.83 (3H, s), 3.19 (2H, s), 3.62 (2H, t, $J = 8.0$ Hz, 8.0 Hz), 4.07–4.10 (2H, m).

參考例 79

((1-[2-(1-羥基環戊基)乙基]-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基}甲基)甲基胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl ((1-[2-(1-hydroxycyclopentyl)ethyl]-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)methyl)methylcarbamate



製程(i)

在氫化鋰鋁(1.83g, 48mmol)的無水四呋喃(mL)懸液中，在加熱回流下滴入以文獻所述的方法(Journal of Organic Chemistry, 69(3), 2004, 997)所合成化合物(Imm)

(4.16g, 24mmol)的無水四氫呋喃(mL)溶液，將反應混合液加熱環流 1 小時。在冰浴冷卻下加飽和硫酸鈉水溶液(7.3mL)，緩緩昇溫到室溫同時邊攪拌 2 小時。再加無水硫酸鈉並過濾固形物，將濃縮濾液而得的濃縮殘渣以氧化矽管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=1：4→乙酸乙酯→三氯甲烷：甲醇=10：1)精製而得化合物(IImm)(1.04g, 66%)的無色油狀物。

製程(ii)至(iii)

在化合物(IImm)(0.97g, 7.5mmol)與三乙胺(1.56g, 11mmol)的二氯甲烷(15mL)溶液中在冰冷下費 5 分鐘加甲磺醯氯(692 μ L, 8.9mmol)，將反應混合物在冰冷下攪拌 20 分鐘。加水，以三氯甲烷抽出，將有機層以飽和食鹽水清洗後，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾去溶媒。所得濃縮殘渣(1.59g)不經過精製而與聯胺一合水物(2.2mL, 45mmol)一起溶解於乙醇(7.5mL)，在 50°C 下攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，加水(1mL)並以三氯甲烷抽出，將有機層以水清洗後，以無水硫酸鈉乾燥。在有機層加 4N-HCl 之 1,4-二噁烷溶液(7.5mL)並減壓餾去溶媒而得化合物(IIImm)的粗生成物(2.05g)。將此不經過精製與三乙胺(1.3mL, 9.0mmol)一起溶解於乙醇(7mL)並在 50°C 下攪拌 10 分鐘後，加參考例 1 所述的化合物(IIa)(1.35g, 5.2mmol)，將反應混合物在 70°C 下攪拌 30 分鐘。冷卻至室溫後，加 5% 硫酸氫鉀水溶液(50mL)並以乙酸乙酯抽出，將有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾去溶媒。將所得濃縮殘渣以矽膠

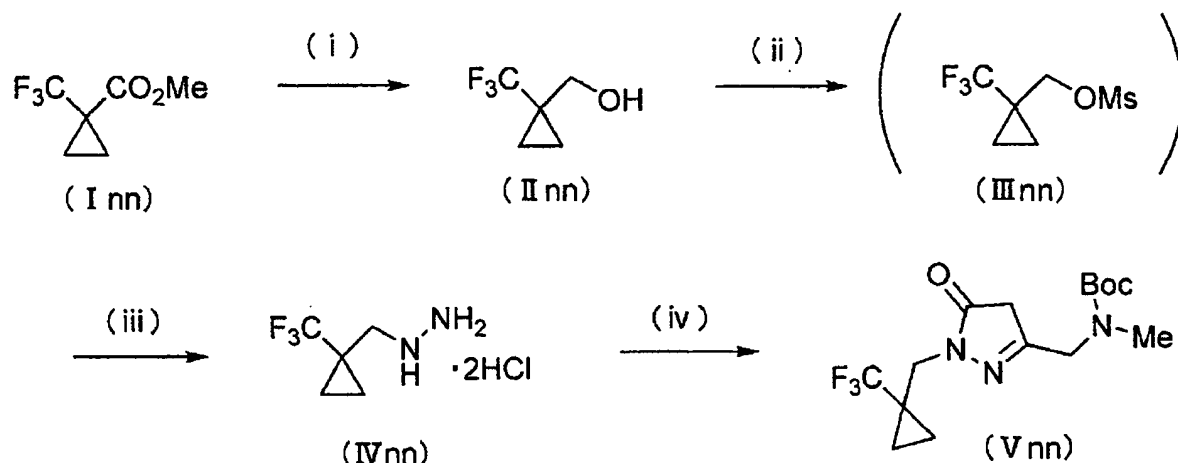
管柱層析法精製而得標題化合物(IVmm)(217 mg, 37%)的淡褐色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43-1.88 (8H, m), 1.47 (9H, s), 1.95 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.87 (3H, s), 3.23 (2H, s), 3.87 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.12 (2H, br s). 1H 消失 (OH)

參考例 80

甲基[(5-側氧基-1-{[1-(三氟甲基)環丙基]甲基}-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)甲基]胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl methyl[(5-oxo-1-{[1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]methyl}-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)methyl]carbamate



製程(i)至(iii)

在氫化鋰鋁(903mg, 23.8mmol)的無水四呋喃(40mL)懸液中，在冰冷下滴入化合物(Inn)(2.00g, 11.9mmol)，將反應混合液在冰冷下攪拌 1 小時。在反應混合液加水(0.9mL)，15%氫氧化鈉水溶液(0.9mL)，再加水(4.5mL)，緩緩昇溫至室溫同時一邊攪拌，過濾生成的固形物。將濾液以無水硫酸鈉乾燥後，將溶媒減壓濃縮而得化合物(Inn)

的粗生成物(1.31g, 9.4mmol)。將此不經過精製而與三乙胺(2.0mL, 14mmol)一起溶解於四氫呋喃(19mL)，在冰冷下加甲磺醯氯(871 μ L, 11mmol)，將反應混合物在現狀下攪拌 1.5 小時。加乙酸乙酯及水並分液，將有機層以飽和食鹽水清洗後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾去溶媒而得化合物(IIInn)的粗生成物(1.77g)。將此不經過精製而與聯胺一合物(2.2mL, 45mmol)一起溶解於乙醇(7mL)，將反應混合物在 $^{\circ}$ C下攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，加三氯甲烷(40mL)及水(2mL)並分液，將三氯甲烷層以水(2mL)清洗，以無水硫酸鈉乾燥。繼而在濃縮殘渣中加二乙醚(3mL)並濾取沉澱，減壓乾燥而得化合物(IVnn)(1.00g, 44%)。

製程(iv)

與參考例 1 所述的同樣的方法而得化合物(Vnn)。

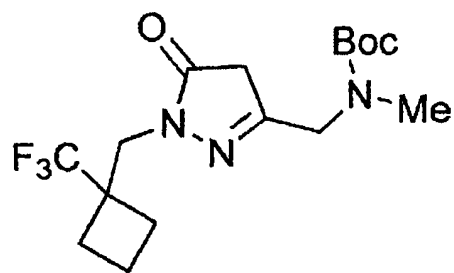
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.87-0.95 (m, 2H), 1.00-1.08 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 2.86 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.11 (br s, 2H).

與參考例 80 同樣的方法製造參考例 81 至 82 的化合物。

參考例 81

甲基[(5-側氧基-1-{[1-(三氟甲基)環丁基]甲基}-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)甲基]胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl methyl[(5-oxo-1-{[1-(trifluoromethyl)cyclobutyl]methyl}-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)methyl]carbamate

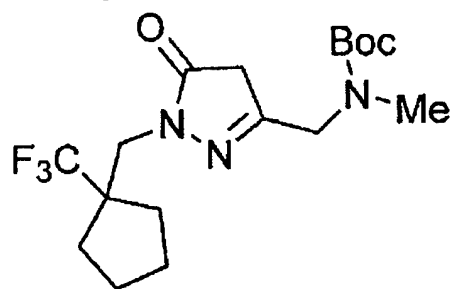


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H), 1.81-2.04 (m, 2H), 2.14-2.39 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H).

參考例 82

甲基[(5-側氧基-1-{[1-(三氟甲基)環戊基]甲基}-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基)甲基]胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl methyl[(5-oxo-1-{[1-(trifluoromethyl)cyclopentyl]methyl}-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)methyl]carbamate



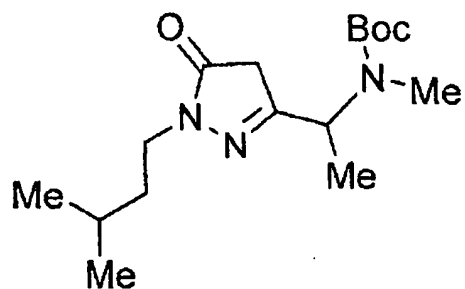
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H), 1.54-1.76 (m, 4H), 1.79-1.99 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H).

參考例 83、84 所述的化合物是與參考例 31 同樣的方法製造。

參考例 83

甲基{1-[1-(3-甲基丁基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]乙基}胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl methyl{1-[1-(3-methylbutyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]ethyl}carbamate

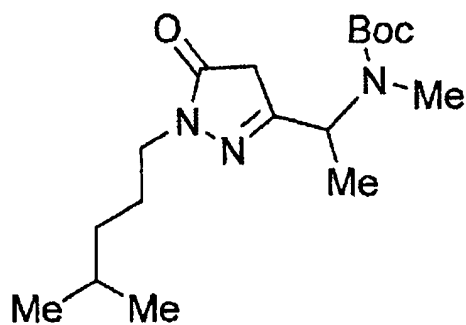


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (6H, d, $J = 8.0$ Hz), 1.37 (3H, d, $J = 8.0$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.51-1.60 (3H, m), 2.65 (3H, s), 3.13 (2H, br s), 3.60-3.66 (2H, m), 4.78 and 5.06 (1H, br s).

參考例 84

甲基{1-[1-(4-甲基戊基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]乙基}胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl methyl{1-[1-(4-methylpentyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]ethyl}carbamate

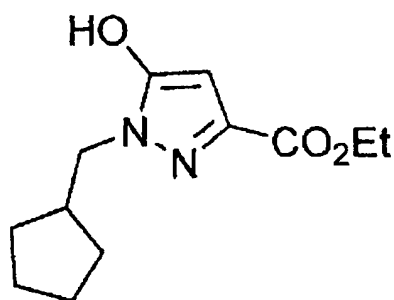


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.85 (6H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.12-1.18 (2H, m), 1.37 (3H, d, $J = 8.0$ Hz), 1.44 (9H, s), 1.50-1.57 (1H, m), 1.60-1.68 (2H, m), 2.65 (3H, s), 3.14 (2H, br s), 3.56-3.61 (2H, m), 4.78 and 5.07 (1H, br).

參考例 85

1-(環戊基甲基)-5-羥基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

Ethyl 1-(cyclopentylmethyl)-5-hydroxy-1H-pyrazole-3-carboxylate



在參考例 65 所述的化合物(IIff)(77.6g, 370mmol)的乙醇溶液(504g)中在室溫下費 10 分鐘滴入三乙胺(92.5g, 910 mmol)，繼而加入後述實施例 1 所述的化合物(Ib)(92.2g, 440mmol)，將反應混合物在 30°C 下攪拌 5.5 小時。繼而將反應混合物的內溫保持在 30°C 以下同時一邊加水(481g)及濃鹽酸(36%, 100g)並將乙醇減壓餾去。在所得濃縮殘渣中加三級丁基甲基醚(660g)並分液，將有機層以水(489g)清洗後，將有機層減壓濃縮。在所得濃縮殘渣(123g)加乙腈(310g)並加溫至 70°C，以目視確認固形物溶解後，冷卻至 60°C 而確認有析出物後在 60°C 下攪拌 1 小時，繼而費 2 小時將內溫冷卻至 5°C，在 5°C 下攪拌 1 小時。將所生成的沉澱過濾，以冷乙腈(23g×3)清洗而得標題化合物(52.2g, 60%)的淡褐色粉末。

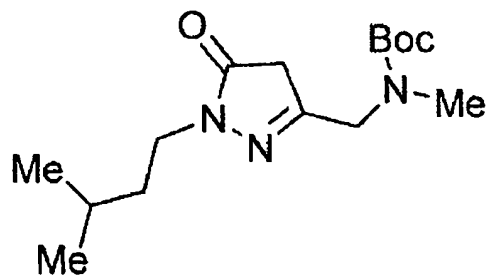
¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ : 1.16-1.37 (m, 5H), 1.39-1.68 (m, 6H), 2.22-2.43 (m, 1H), 3.82 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 11.34 (br s, 1H).

參考例 86

甲基{[1-(3-甲基丁基)-5-側氧基-4,5-二氫-1H-吡唑-3-基]甲基}胺甲酸三級丁酯

tert-Butyl methyl{[1-(3-methylbutyl)-5-oxo-4,5-

dihydro-1H-pyrazol-3-yl]methyl}carbamate

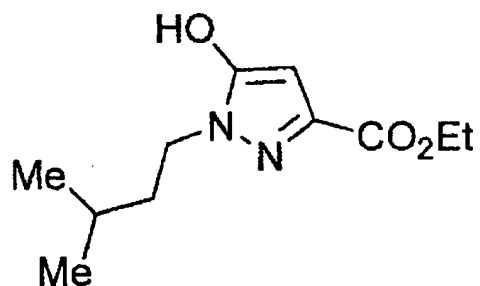


將參考例 67 的標題化合物(6.00g, 30mmol)及三乙胺(10.5mL, 75mmol)的乙醇(60mL)溶液，在室溫下攪拌 10 分鐘，繼而在 60℃ 下加參考例 1 所述的化合物(IIa)(8.19g, 30mmol)，將反應混合物在 70℃ 下攪拌 1 小時。冷卻至室溫後，加 5%硫酸氫鉀(140mL)將 pH 調整為 pH 4 左右，將乙醇減壓餾去而得濃縮殘渣(160g)。在此加乙酸乙酯(120mL)並分液，將水層以乙酸乙酯(20mL)再抽出，將全部有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶媒。在所得濃縮殘渣中加乙酸乙酯(30mL)並昇溫至 70℃，以目視確認成為均勻的溶液後，將正己烷(60mL)在 70℃ 下滴入。將溶液緩緩冷卻至室溫後，加標題化合物的種晶(5mg)並在室溫下攪拌 1 小時，繼而在冰冷下攪拌 1 小時後，濾取生成的沉澱，以冷卻的乙酸乙酯-正己烷混合溶液(1：2, 12mL)清洗，減壓乾燥而得標題化合物(6.33g, 71%)的白色固體。

參考例 87

5-羥基-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

Ethyl 5-hydroxy-1-(3-methylbutyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate



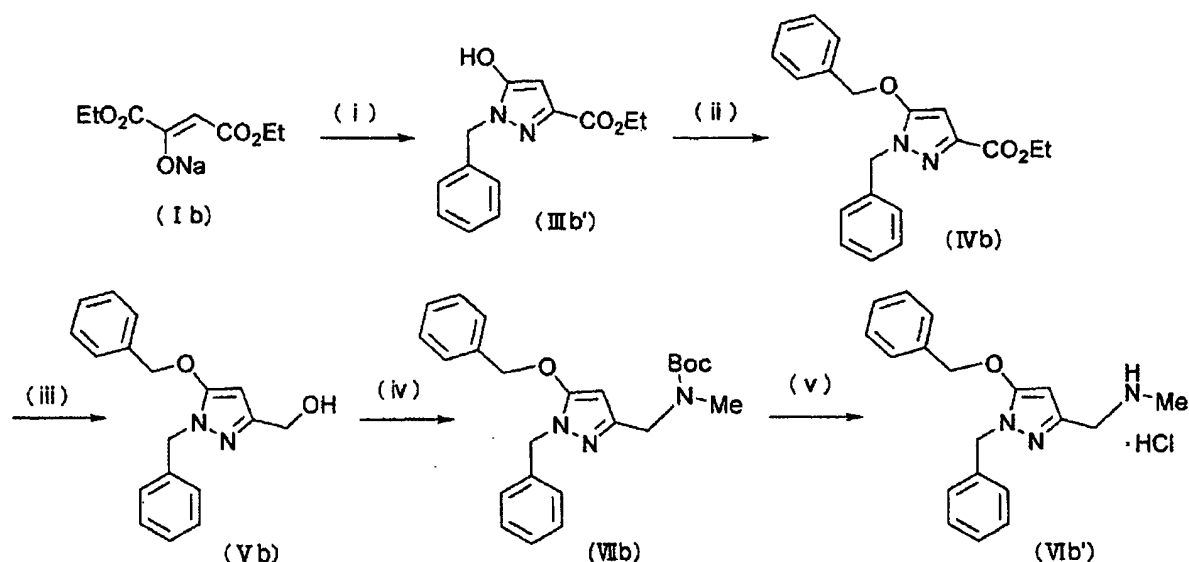
將參考例 67 的化合物(50g, 250mmol)與三乙胺(87mL, 620mmol)的乙醇溶液(500mL)在室溫下攪拌，以目視確認成為均勻的溶液後，加後述實施例 1 所述的化合物(Ib)(63g, 300mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。繼而將反應混合物在冰冷下，滴入於同時保持內溫在 20°C 以下之 1N-HCl(600mL)及水(500mL)的混合溶液中，繼而在保持內溫在 5°C 下攪拌 1 小時後，濾取所生成的沉澱，以冷水(100mL)清洗。在所得固形物在 50°C 下減壓乾燥而得的標題化合物的粗結晶(44.8g)加乙腈(200mL)並在 75°C 下攪拌 1 小時，繼而費 3 小時冷卻至室溫一邊繼續攪拌，再冰冷 1 小時。濾取所生的沉澱，以冷乙腈(20mL)清洗而得標題化合物(38.3g, 68%)的淡褐色粉末。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO) δ : 0.88 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.37-1.53 (m, 1H), 1.57 (dd, J = 14.3, 7.2 Hz, 2H), 3.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 11.37 (br s, 1H).

實施例 1

1-[1-苄基-5-(苄氧基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-[1-Benzyl-5-(benzyloxy)-1H-pyrazol-3-yl]-N-methylmethanamine hydrochloride



製程(i)至(iii)

在使用苄基聯胺與化合物(Ib)與參考例 31 的製程(i)同樣的方法製造的化合物(IIIb')(710mg, 2.9mmol)及碳酸鉀(418mg, 3.0mmol)的 DMF(8.6mL)溶液中在室溫下加苄基溴(360 μ L, 3.0mmol), 將反應混合物在室溫下攪拌 1 夜。將鹽過濾, 將濾液減壓餾去而得化合物(IVb)的粗生成物。將此不經過精製而溶解於四氫呋喃(14mL), 在 0°C 下分少量多次緩緩加入氫化鋰鋁(131mg, 3.5mmol), 將反應混合物攪拌 30 分鐘。在反應溶液中加水(150 μ L)、2mol/L 氫氧化鈉水溶液(150 μ L)及水(450 μ L), 在室溫下攪拌而以矽藻土濾去所生成的沉澱。將濾液濃縮後, 將所得濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷: 乙酸乙酯=50: 50 至乙酸乙酯)精製而得化合物(Vb)(608mg, 72%)。

製程(iv)

在化合物(Vb)(607mg, 2.1mmol)及三乙胺(282 μ L, 2.0mmol)的二氯甲烷(6.2mL)溶液中在 0°C 下加甲磺醯氯

(239 μ L, 3.1mmol), 將反應混合物在現狀下攪拌 30 分鐘。繼而分少量多次緩緩加入 40%甲胺-甲醇溶液(6.2mL), 將反應混合物緩緩昇溫至室溫同時一邊攪拌 1 夜。加飽和碳酸氫鈉水並以三氯甲烷抽出。將有機層以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓餾去溶媒而得粗生成物。再不經過精製而在粗生成物與三乙胺(282 μ L, 2.0mmol)的二氯甲烷(10mL)混合溶液中在室溫下加二碳酸二(三級丁)酯(900mg, 4.1mmol), 將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。加飽和碳酸氫鈉水溶液並以三氯甲烷抽出, 將有機層以無水硫酸鈉乾燥後, 減壓餾去溶媒而所得濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷:乙酸乙酯=95:5 至 60:40)精製而得化合物(VIIb)(643mg, 76%)。

製程(v)

在化合物(VIIb)(120mg, 0.29mmol)的三氯甲烷(0.3mL)溶液中在室溫下加 4mol/L HCl-二噁烷溶液(0.9mL), 將反應溶液在室溫下攪拌 1 小時。減壓餾去溶媒, 在濃縮殘渣中加二乙醚並傾瀉之, 將所得固體進行減壓餾去而得標題化合物(Vib')(102mg, 定量的)白色粉末。
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD₃OD) δ : 2.67 (3H, s), 4.05 (2H, br s), 5.17 (2H, br s), 5.18 (2H, br s), 5.85 (1H, s), 7.17 (2H, dd, $J = 7.3, 2.2$ Hz), 7.25-7.31 (3H, m), 7.33 (5H, br s).

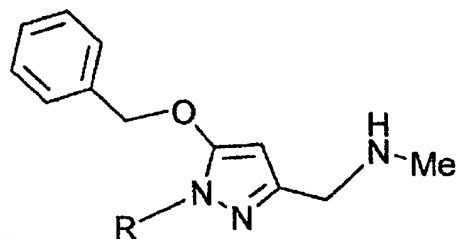
Obs MS $[M+1]$: 308.4

實施例 2 至 7:

與實施例 1 同樣的方法製造如第 1 表所示的實施例 2

至 7 的化合物。

[第 1 表]



實施例	R	鹽
2		游離鹼
3		游離鹼
4		游離鹼
5		游離鹼
6		游離鹼
7		游離鹼

(*表示鍵結位置)

實施例 2

1-[5-(苄氧基)-1-(2-苯乙基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲
胺

1-[5-(Benzyloxy)-1-(2-phenylethyl)-1H-pyrazol-3-
yl]-N-methylmethanamine

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.47 (3H, s), 3.06 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.67 (2H, s), 4.15 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.88 (2H, s), 5.49 (1H, s), 7.08 (2H, dt, J = 7.1, 2.3 Hz), 7.17-7.28 (4H, m), 7.32-7.41 (4H, m).

Obs MS [M+1]: 322.4

實施例 3

1-[5-(苄氧基)-1-(3-苯丙基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲
胺

1-[5-(Benzyloxy)-1-(3-phenylpropyl)-1H-pyrazol-3-
yl]-N-methylmethanamine

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.04-2.14 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.56-2.62 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.96 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.05 (2H, s), 5.55 (1H, s), 7.12-7.44 (10H, m).

實施例 4

1-[5-(苄氧基)-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基
甲胺

1-[5-(Benzyloxy)-1-(cyclopentylmethyl)-1H-pyrazol-
3yl]-N-methylmethanamine

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.20-1.29 (2H, m), 1.47-1.69 (6H, m), 2.35-2.44 (1H, m), 2.45 (3H, br s), 3.64 (2H, s), 3.84 (2H, d, J = 7.6 Hz), 5.05 (2H, s), 5.53 (1H, s), 7.34-7.42 (5H, m).

Obs MS [M+1]: 300.3

實施例 5

1-[5-(苄氧基)-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基
甲胺

1-[5-(Benzyloxy)-1-(cyclohexylmethyl)-1H-pyrazol-
3yl]-N-methylmethanamine

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.94 (2H, dd, J = 23.6, 11.5 Hz), 1.13-1.20 (3H, m), 1.53-1.72 (5H, m), 1.79-1.91 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.75 (2H, d, J = 7.3 Hz), 5.05 (2H, s), 5.52 (1H, s), 7.35-7.40 (5H, m).

Obs MS [M+1]: 314.3

實施例 6

1-[5-(苄氧基)-1-(環庚基甲基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基
甲胺

1-[5-(Benzyloxy)-1-(cycloheptylmethyl)-1H-pyrazol-
3yl]-N-methylmethanamine

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.12-1.21 (2H, m), 1.41-1.57 (10H, m), 2.06-2.10
(1H, m), 2.45 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.73 (2H, d, J = 7.5 Hz), 5.05 (2H, s),
5.52 (1H, s), 7.35-7.41 (5H, m).

Obs MS [M+1]: 328.6

實施例 7

1-[5-(苄氧基)-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-1H-吡唑-3-
基]-N-甲基甲胺

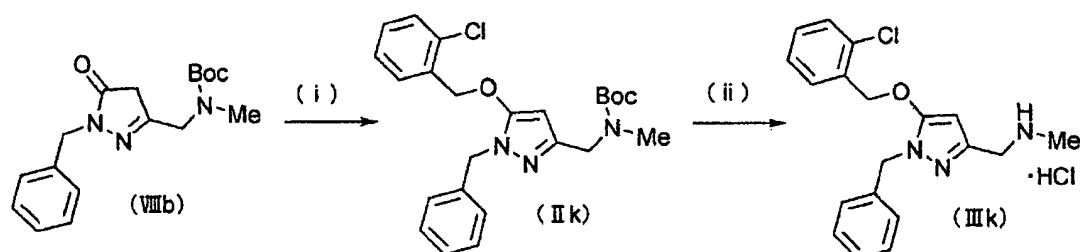
1-[5-(Benzyloxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-
ylmethyl)-1H-pyrazol-3yl]-N-methylmethanamine

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.21-1.34 (1H, m), 1.37-1.61 (4H, m), 1.81 (1H,
br d, J = 10.1 Hz), 2.45 (3H, br s), 3.39 (1H, td, J = 11.4, 2.6 Hz), 3.64
(2H, s), 3.66-3.78 (1H, m), 3.85 (1H, dd, J = 13.9, 5.9 Hz), 3.93-4.00 (1H,
m), 4.06 (1H, dd, J = 13.8, 6.9 Hz), 5.07 (2H, s), 5.52 (1H, s), 7.33-7.41
(5H, m).

實施例 8

1-{1-苄基-5-[(2-氯苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基
甲胺鹽酸鹽

1-{1-Benzyl-5-[(2-chlorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-
3yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



製程(i)

在參考例 36 製造的化合物(VIIIb)(20mg, 0.063 mmol)與碳酸鉍(31mg, 0.95mmol)的 DMF(0.2mL)溶液中在 0°C 加 2-氯苄基氯(12 μ L, 0.095mmol), 將反應混合物緩緩昇溫至室溫同時一邊攪拌 1 夜。將鹽濾去後, 將濾液濃縮, 將所得濃縮殘渣以 PTLC(甲苯: 乙酸乙酯=30: 70)精製, 得標題化合物(IIk)(24mg, 85%)。

製程(ii)

在化合物(IIk)(24mg, 0.054mmol)的三氯甲烷(0.5mL)溶液中在室溫下加 4mol/L HCl 之 1,4-二噁烷溶液(0.5mL), 將反應溶液在室溫下攪拌 30 分鐘。減壓餾去溶媒, 在濃縮殘渣中加二乙醚並傾瀉之, 將所得固體減壓餾去而得標題化合物(IIIk)(20mg, 97%)的白色粉末。

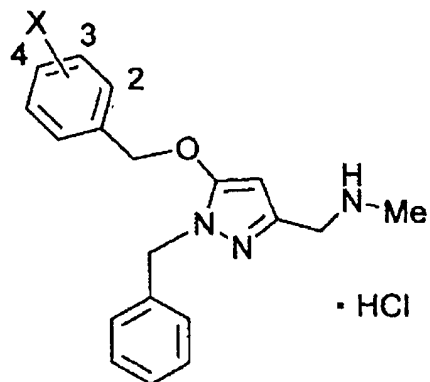
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.54 (3H, br s), 4.00 (2H, s), 5.15 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.00 (1H, s), 7.15 (2H, td, 3.9, 2.0 Hz), 7.24-7.45 (5H, m), 7.53 (2H, dt, $J = 7.5, 1.7$ Hz), 8.91 (2H, br s).

Obs MS $[\text{M}+1]$: 342.3

實施例 9 至 13:

使用對應之苄基溴或苄基氯, 與實施例 8 同樣的方法製造如第 2 表所示之實施例 9 至 13 的化合物。

[第 2 表]

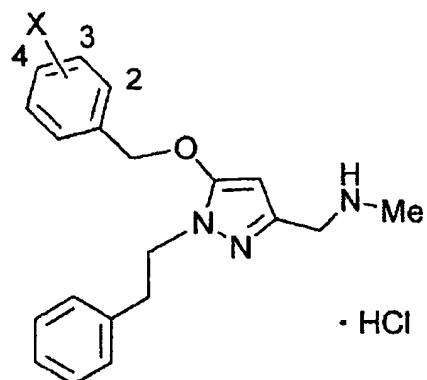


實施例	X	Obs MS [M+1]
9	3-Cl	342.3
10	4-Cl	342.3
11	2-Me	322.4
12	3-Me	322.4
13	4-Me	322.4

實施例 14 至 19：

使用在參考例 37 所得的化合物及對應的苄基溴或苄基氯，與實施例 8 同樣的方法製造如第 3 表所示之實施例 14 至 19 的化合物。

[第3表]



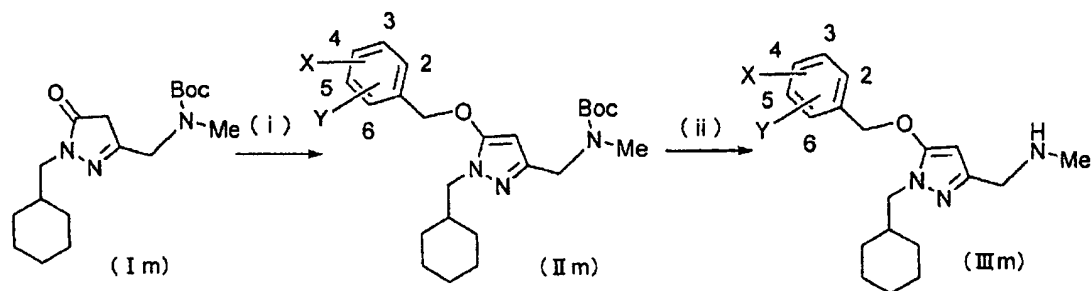
實施例	X	Obs MS [M+1]
14	2-Cl	356.3
15	3-Cl	356.3
16	4-Cl	356.3
17	2-Me	336.4
18	3-Me	336.4
19	4-Me	336.4

實施例 20 至 40：

依照下述的一般製造法，如第 4 表所示製造實施例 20 至 40 的化合物。

化合物(III_m)的一般製造法

使用在參考例 4 所得的化合物(I_m)及對應的苄基溴或苄基氯而製造化合物(III_m)。製程(i)是使用 A、B、C 中之任 1 種方法即可實行。



製程(i) 烷基化反應

方法 A：

在參考例 4 製造的化合物(Im)(20mg, 0.063mmol)與碳酸鉍(1.5 當量, 31mg, 0.095mmol)的二甲基甲醯胺(0.2mL)溶液在 0°C 下加對應的苄基氯(1.5 當量, 0.095mmol)而將反應混合物緩緩昇溫到室溫同時邊攪拌 2 日。將鹽濾去後, 減壓餾去溶媒而得化合物(IIm)的粗生成物。將化合物的粗生成物視需要而以矽膠管柱層析法(正己烷: 乙酸乙酯=50: 50)或 PTLC(甲苯: 乙酸乙酯=70: 30)精製。

方法 B：

在化合物(Im)(100mg, 0.31mmol)與氧化銀(79mg, 0.34mmol)的乙腈(1mL)溶液中, 在室溫下加對應苄基溴(1.5 當量, 0.46mmol)的乙腈(2mL)溶液, 將反應混合物在室溫下攪拌 2 小時。在溶液中加乙酸乙酯並將鹽濾去後, 將濾液濃縮而得化合物(IIm)的粗生成物。將化合物(IIm)的粗生成物視需要而以矽膠管柱層析法(正己烷: 乙酸乙酯=50: 50)或 PTLC(甲苯: 乙酸乙酯=70: 30)精製。

方法 C：

在化合物(Im)(100mg, 0.31mmol)與碳酸鉍(1.5 當量, 151mg, 0.46mmol)的乙腈(1mL)溶液中, 在室溫下加對應苄基溴(1.5 當量, 0.46mmol)的乙腈(2mL)溶液, 將反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。在溶液加乙酸乙酯並濾去鹽後, 將濾液濃縮而得化合物(IIm)的粗生成物。將化合物(IIm)的粗生成物視需要而以矽膠管柱層析法(正己烷: 乙酸乙酯=50: 50)或 PTLC(甲苯: 乙酸乙酯=70: 30)精製。

製程(ii) 脫 N-Boc 化反應

將化合物(IIm)溶解於三氯甲烷(1mL)，在室溫下加 4mol/L HCl 之 1,4-二噁烷溶液(2mL)，將反應混合物攪拌 2 小時後，減壓餾去溶媒。在所得殘渣加二乙醚，傾瀉後，將所得固形物減壓濃縮而得(IIIm)的鹽酸鹽。又，濃縮殘渣則視需要而以逆相液體層析法(0.05%三氟乙酸-乙腈/0.05%三氟乙酸/水)精製，將所得化合物(IIIm)的部分以通常的手法游離化而得化合物(IIIm)的游離鹼。

逆相液體層析法是例如以下述的條件實施。

裝置：Parallex Flex (註冊商標)(Biotage, Inc.)

管柱：YMC Combiprep ODS-A 50x30mm I.D.

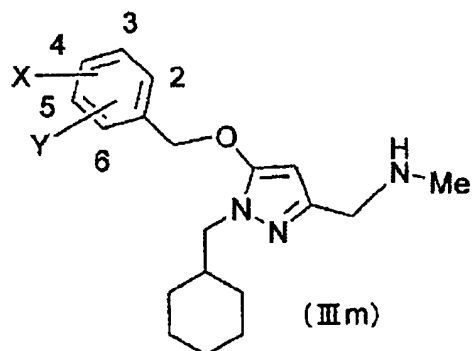
移動層 A 液：0.07%三氟乙酸-乙腈

B 液：0.1%三氟乙酸-H₂O

以由 A 液與 B 液的混合比 A：B=1：99 開始，在 11 分鐘成為 A：B=95：5 的方式使 A 液的比率每分鐘上昇 8.55%。

移動層流速：40mL/分。

[第4表]



實施例	X	Y	苄基化方法	鹽	Obs MS [M+1]
20	2-F	H	C	游離鹼	332.5
21	3-F	H	C	游離鹼	332.5
22	4-F	H	C	游離鹼	332.5
23	2-Cl	H	A	鹽酸鹽	348.5
24	3-Cl	H	A	鹽酸鹽	348.5
25	4-Cl	H	A	鹽酸鹽	348.5
26	2-Me	H	A	鹽酸鹽	328.3
27	3-Me	H	A	鹽酸鹽	328.6
28	4-Me	H	A	鹽酸鹽	328.6
29	2-F	4-F	C	游離鹼	350.2
30	2-Cl	4-F	C	游離鹼	366.2
31	2-Me	4-F	C	游離鹼	346.2
32	2-CN	4-F	C	鹽酸鹽	357.4
33	2-F	5-F	B	鹽酸鹽	350.7
34	2-F	5-Cl	B	鹽酸鹽	366.1
35	2-F	5-Me	B	鹽酸鹽	346.2
36	2-F	5-MeO	B	鹽酸鹽	362.5
37	2-Cl	5-F	B	鹽酸鹽	366.1
38	2-Cl	5-Cl	B	鹽酸鹽	382.4
39	2-Cl	5-Me	C	游離鹼	362.5
40	2-Cl	5-MeO	C	游離鹼	378.5

實施例 20

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}
-N-甲基甲胺

1-{1-(Cyclohexylmethyl)-5-[(2-fluorobenzyl)oxy]
-1H-pyrazol-3-yl}-N-methyl-methanamine

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (ddd, 1H, $J = 7.5, 7.5, 1.7$ Hz), 7.39 – 7.30 (m, 1H), 7.17 (ddd, 1H, $J = 7.5, 7.5, 1.1$ Hz), 7.10 (ddd, 1H, $J = 9.7, 8.4, 1.1$ Hz), 5.60 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.74 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.67 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.06 (brs, 1H), 1.92 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.51 (m, 5H), 1.29 – 1.04 (m, 3H), 1.02 – 0.84 (m, 2H).

實施例 21

1-{1-(環己基甲基)-5-[(3-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}
-N-甲基甲胺

1-{1-(Cyclohexylmethyl)-5-[(3-fluorobenzyl)oxy]
-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (ddd, 1H, $J = 7.9, 7.9, 5.8$ Hz), 7.18 – 7.00 (m, 3H), 5.56 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.76 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 3.68 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.94 – 1.76 (m, 1H), 1.75 – 1.54 (m, 5H), 1.30 – 1.05 (m, 3H), 1.03 – 0.86 (m, 2H).

實施例 22

1-{1-(環己基甲基)-5-[(4-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}
-N-甲基甲胺

1-{1-(Cyclohexylmethyl)-5-[(4-fluorobenzyl)oxy]
-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (dd, 2H, $J = 8.8, 5.3$ Hz), 7.09 (dd, 2H, $J = 8.8, 8.8$ Hz), 5.56 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.73 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.67 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (brs, 1H), 1.92 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.52 (m, 5H), 1.28 – 1.04 (m, 3H), 1.01 – 0.84 (m, 2H).

實施例 23

1-{5-[(2-氯苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}
-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(2-Chlorobenzyl)oxy]-1-(cyclohexylmethyl)}

-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine
hydrochloride

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.89 (2H, br dd, J = 23.2, 12.0 Hz), 1.06-1.15 (3H, m), 1.47 (2H, d, J = 12.7 Hz), 1.60 (3H, t, J = 10.4 Hz), 1.71-1.74 (1H, m), 2.52 (3H, br s), 3.71 (2H, d, J = 7.1 Hz), 3.96 (2H, br s), 5.21 (2H, s), 5.93 (1H, s), 7.38-7.45 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J = 7.3, 1.5 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 6.8, 2.4 Hz), 8.92 (2H, s).

實施例 24

1-{5-[(3-氯苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}
-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(3-Chlorobenzyl)oxy]-1-(cyclohexylmethyl)-
-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine
hydrochloride

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.92 (2H, br q, J = 11.5 Hz), 1.06-1.19 (3H, m), 1.49 (2H, d, J = 12.4 Hz), 1.56-1.68 (3H, m), 1.69-1.79 (1H, m), 2.51 (3H, br s), 3.75 (2H, d, J = 7.1 Hz), 3.95 (2H, br s), 5.19 (2H, s), 5.89 (1H, s), 7.42-7.46 (3H, m), 7.52 (1H, br s), 9.04 (2H, br s).

實施例 25

1-{5-[(4-氯苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}
-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(4-Chlorobenzyl)oxy]-1-(cyclohexylmethyl)-
-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine
hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.89 (2H, br dd, $J = 23.2, 12.0$ Hz), 1.06–1.15 (3H, m), 1.47 (2H, d, $J = 12.7$ Hz), 1.60 (3H, t, $J = 10.4$ Hz), 1.71–1.74 (1H, m), 2.52 (3H, br s), 3.71 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.96 (2H, br s), 5.21 (2H, s), 5.93 (1H, s), 7.38–7.45 (2H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz), 8.92 (2H, s).

實施例 26

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclohexylmethyl)-5-[(2-methylbenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.90 (2H, br q, $J = 10.9$ Hz), 1.03–1.19 (3H, m), 1.49 (2H, br d, $J = 13.2$ Hz), 1.54–1.78 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.53 (3H, br s), 3.71 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.97 (2H, s), 5.15 (2H, s), 5.96 (1H, s), 7.19–7.33 (3H, m), 7.40 (1H, br d, $J = 7.3$ Hz), 9.01 (2H, br s).

實施例 27

1-{1-(環己基甲基)-5-[(3-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclohexylmethyl)-5-[(3-methylbenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.92 (2H, br q, $J = 11.2$ Hz), 1.08–1.21 (3H, m), 1.49 (2H, br d, $J = 13.2$ Hz), 1.56–1.80 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.50 (3H, br s), 3.73 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.95 (2H, br t, $J = 5.0$ Hz), 5.12 (2H, s), 5.87 (1H, s), 7.16–7.32 (4H, m), 8.97 (2H, br s).

實施例 28

1-{1-(環己基甲基)-5-[(4-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-

基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclohexylmethyl)-5-[(4-methylbenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 0.90 (2H, br dd, J = 23.0, 11.6 Hz), 1.05-1.17 (3H, m), 1.48 (2H, br d, J = 12.7 Hz), 1.55-1.75 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.51 (3H, br s), 3.71 (2H, d, J = 7.1 Hz), 3.95 (2H, br s), 5.10 (2H, s), 5.89 (1H, s), 7.22 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.0 Hz), 9.01 (2H, br s).

實施例 29

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺

1-{1-(Cyclohexylmethyl)-5-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.83-1.02 (2H, m), 1.05-1.29 (3H, m), 1.49-1.91 (6H, m), 2.46 (3H, s), 3.66 (2H, s), 3.72 (2H, d, J = 7.3 Hz), 5.06 (2H, s), 5.57 (1H, s), 6.80-6.96 (2H, m), 7.34-7.46 (1H, m).

實施例 30

1-{5-[(2-氯-4-氟苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺

1-{5-[(2-Chloro-4fluorobenzyl)oxy]-1-(cyclohexylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.87-1.01 (2H, m), 1.07-1.28 (3H, m), 1.53-1.94 (6H, m), 2.48 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.75 (2H, d, J = 7.3 Hz), 5.10 (2H, s), 5.60 (1H, s), 7.00-7.07 (1H, m), 7.16-7.1 (1H, m), 7.42-7.48 (1H, m).

實施例 31

1-{1-(環己基甲基)-5-[(4-氟-2-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺

1-{1-(Cyclohexylmethyl)-5-[(4-fluoro-2-methylbenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.84-0.99 (2H, m), 1.05-1.27 (3H, m), 1.50-1.90 (6H, m), 2.36 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.71 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.98 (2H, s), 5.58 (1H, s), 6.87-6.99 (2H, m), 7.28-7.34 (1H, m).

實施例 32

1-[(1-(環己基甲基)-3-[(甲胺基)甲基]-1H-吡唑-5-基)氧基)甲基]-5-氟苯甲腈鹽酸鹽

1-[(1-(Cyclohexylmethyl)-3-[(methylamino)methyl]-1H-pyrazol-5-yl)oxy)methyl]-5-fluorobenzonitrile hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.77-1.00 (2H, m), 1.01-1.22 (3H, m), 1.41-1.53 (2H, m), 1.53-1.68 (3H, m), 1.68-1.82 (1H, m), 2.54 (3H, t, J = 5.3 Hz), 3.73 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.98 (2H, t, J = 5.7 Hz), 5.30 (2H, s), 5.97 (1H, s), 7.68 (1H, ddd, J = 8.6, 8.6, 2.8 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.6, 5.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.6, 2.8 Hz), 8.95 (2H, brs).

實施例 33

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclohexylmethyl)-5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.80-0.98 (2H, m), 1.03-1.21 (3H, m), 1.42-1.52 (2H, m), 1.54-1.80 (4H, m), 2.52 (3H, t, J = 5.3 Hz), 3.72 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.97 (2H, t, J = 5.6 Hz), 5.20 (2H, s), 5.96 (1H, s), 7.26-7.48 (3H, m), 9.03 (2H, brs).

實施例 34

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-(cyclohexylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.81-1.00 (2H, m), 1.04-1.22 (3H, m), 1.41-1.53 (2H, m), 1.54-1.80 (4H, m), 2.52-2.56 (3H, m), 3.72 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.94-4.03 (2H, m), 5.22 (2H, s), 5.93 (1H, s), 7.36 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.49-7.57 (1H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 8.92 (2H, br s).

實施例 35

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2-氟-5-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclohexylmethyl)-5-[(2-fluoro-5-methylbenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.79-0.99 (2H, m), 1.02-1.21 (3H, m), 1.40-1.52 (2H, m), 1.52-1.79 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.53 (3H, brs), 3.70 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.96 (2H, t, J = 5.5 Hz), 5.15 (2H, s), 5.96 (1H, s), 7.15 (1H, dd, J = 10.0, 8.5 Hz), 7.21-7.28 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J = 7.2, 1.8 Hz), 9.06 (2H, brs).

實施例 36

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2-氟-5-甲氧基苄基)氧基]-1H-

吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclohexylmethyl)-5-[(2-fluoro-5-methoxybenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.83-0.97 (2H, m), 1.03-1.19 (3H, m), 1.43-1.52 (2H, m), 1.53-1.78 (4H, m), 2.53 (3H, brs), 3.71 (2H, d, J = 7.1 Hz), 3.75 (3H, s), 3.97 (2H, t, J = 5.6 Hz), 5.17 (2H, s), 5.94 (1H, s), 6.98 (1H, ddd, J = 8.9, 8.9, 3.7 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 6.0, 3.3 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 9.3, 9.3 Hz), 8.99 (2H, brs).

實施例 37

1-{5-[(2-氯-5-氟苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(2-Chloro-5-fluorobenzyl)oxy]-1-(cyclohexylmethyl)-H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.84-1.01 (2H, m), 1.04-1.22 (3H, m), 1.43-1.54 (2H, m), 1.55-1.83 (4H, m), 2.53 (3H, brs), 3.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.97 (2H, t, J = 5.0 Hz), 5.22 (2H, s), 5.95 (1H, s), 7.33 (1H, ddd, J = 8.5, 8.5, 3.0 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 9.1, 3.0 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 8.9, 5.0 Hz), 8.97 (2H, brs).

實施例 38

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2,5-二氯苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclohexylmethyl)-5-[(2,5-dichlorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.83-1.00 (2H, m), 1.05-1.22 (3H, m), 1.43-1.54 (2H, m), 1.54-1.83 (4H, m), 2.53 (3H, brs), 3.74 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.98 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 5.22 (2H, s), 5.95 (1H, s), 7.52 (1H, dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.98 (2H, brs).

實施例 39

1-{5-[(2-氯-5-甲苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺

1-{5-[(2-Chloro-5-methylbenzyl)oxy]-1-(cyclohexylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-

methylmethanamine

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.28 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.26 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 5.59 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.77 (d, 2H, $J = 7.3$ Hz), 3.68 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.99 (brs, 1H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 5H), 1.29-1.05 (m, 3H), 1.05-0.88 (m, 2H).

實施例 40

1-{5-[(2-氯-5-甲基苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺

1-{5-[(2-Chloro-5-methylbenzyl)oxy]-1-(cyclohexylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-

methylmethanamine

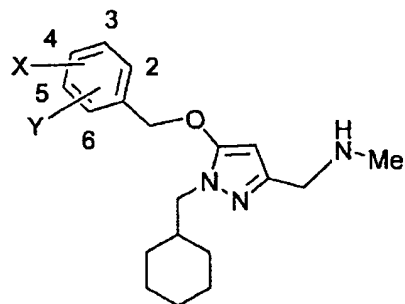
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.91-1.02 (2H, m), 1.08-1.27 (3H, m), 1.59-1.74 (5H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.65 (2H, s), 3.78 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.80 (3H, s), 5.11 (2H, s), 5.56 (1H, s), 6.83 (1H, dd, $J = 8.8, 3.1$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

實施例 41 至 91:

使用在參考例 4 所得的化合物及對應的苄基溴或苄基氯，以上述實施例 20 至 40 所述的方法製造如第 5 表所示

之實施例 41 至 91 的化合物。

[第 5 表]



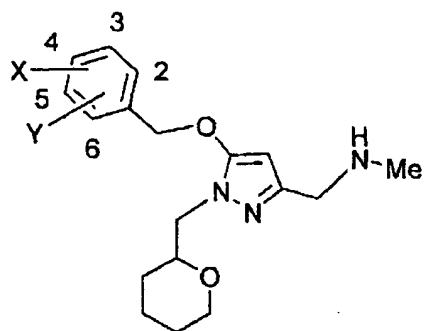
實施例	X	Y	苄基化方法	鹽	Obs MS [M+1]
41	2-MeO	H	A	鹽酸鹽	344.3
42	3-MeO	H	A	鹽酸鹽	344.3
43	4-MeO	H	A	鹽酸鹽	344.3
44	2-CF ₃	H	A	鹽酸鹽	382.4
45	3-CF ₃	H	A	鹽酸鹽	382.4
46	4-CF ₃	H	A	鹽酸鹽	382.4
47	2-CN	H	C	鹽酸鹽	339.2
48	3-CN	H	C	游離鹼	339.2
49	4-CN	H	C	游離鹼	339.2
50	2-F	3-F	B	鹽酸鹽	350.4
51	2-F	3-Cl	B	鹽酸鹽	366.1
52	2-F	3-Me	B	鹽酸鹽	346.5
53	2-F	3-MeO	B	鹽酸鹽	362.5
54	2-Cl	3-F	B	鹽酸鹽	366.1
55	2-Cl	3-Cl	C	游離鹼	382.4
56	2-Cl	3-Me	B	鹽酸鹽	362.2
57	2-Cl	3-MeO	B	鹽酸鹽	378.5
58	2-Me	3-F	B	鹽酸鹽	346.2
59	2-Me	3-Cl	B	鹽酸鹽	362.2
60	2-Me	3-Me	B	鹽酸鹽	342.3
61	2-MeO	3-F	B	鹽酸鹽	362.5
62	2-MeO	3-Cl	B	鹽酸鹽	378.5
63	2-Me	5-F	B	鹽酸鹽	346.2
64	2-Me	5-Cl	C	游離鹼	362.2
65	2-Me	5-Me	C	游離鹼	342.3
66	2-MeO	5-F	B	鹽酸鹽	362.2
67	2-MeO	5-Cl	C	游離鹼	378.5

68	2-F	5-CN	C	游離鹼	357.2
69	2-CN	5-F	C	游離鹼	357.4
70	2-F	6-F	B	鹽酸鹽	350.4
71	2-F	6-Cl	C	游離鹼	367.5
72	2-Cl	6-Cl	B	鹽酸鹽	382.4
73	2-Me	6-F	C	游離鹼	346.5
74	2-Me	6-Cl	C	游離鹼	362.2
75	2-Me	6-Me	C	鹽酸鹽	342.3
76	2-MeO	6-F	B	鹽酸鹽	363.6
77	2-MeO	6-Cl	B	鹽酸鹽	378.5
78	3-F	4-F	C	游離鹼	350.4
79	3-Cl	4-F	C	游離鹼	342.3
80	3-Me	4-F	C	游離鹼	346.2
81	3-MeO	4-F	C	游離鹼	362.5
82	3-CN	4-F	C	游離鹼	357.4
83	3-F	5-F	C	游離鹼	350.2
84	3-F	5-Cl	C	游離鹼	367.0
85	3-Cl	5-Cl	C	游離鹼	384.3
86	3-Me	5-F	C	游離鹼	346.5
87	3-Me	5-Cl	B	鹽酸鹽	362.2
88	3-Me	5-Me	C	游離鹼	342.3
89	3-MeO	5-F	C	游離鹼	362.2
90	3-MeO	5-Cl	C	游離鹼	378.5
91	3-MeO	5-MeO	C	游離鹼	374.3

實施例 92 至 114：

使用在參考例 5 所得的化合物及對應的苄基溴或苄基氯，以上述實施例 20 至 40 所述的方法製造如第 6 表所示之實施例 92 至 114 的化合物。

[第 6 表]



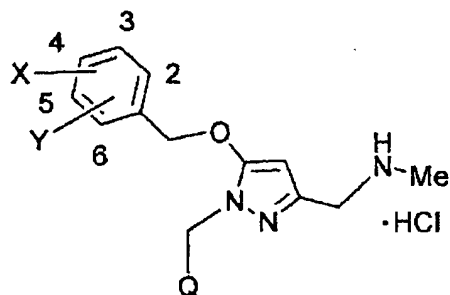
實施例	X	Y	苄基化方法	鹽	Obs MS [M+1]
92	2-F	H	C	游離鹼	334.5
93	3-F	H	C	游離鹼	334.5
94	4-F	H	C	游離鹼	334.5
95	2-Cl	H	A	鹽酸鹽	350.4
96	3-Cl	H	A	鹽酸鹽	350.4
97	4-Cl	H	A	鹽酸鹽	350.4
98	2-Br	H	A	游離鹼	394.1
99	3-Br	H	A	游離鹼	394.1
100	2-Me	H	A	鹽酸鹽	330.3
101	3-Me	H	A	鹽酸鹽	330.3
102	4-Me	H	A	鹽酸鹽	330.3
103	2-CF ₃	H	A	鹽酸鹽	384.3
104	3-CF ₃	H	A	鹽酸鹽	384.3
105	4-CF ₃	H	A	鹽酸鹽	384.3
106	2-F	4-F	C	游離鹼	352.1
107	2-Cl	4-F	C	游離鹼	368.1
108	2-Me	4-F	C	游離鹼	348.2
109	2-F	5-F	C	游離鹼	352.1
110	2-F	5-Cl	C	游離鹼	368.1
111	2-F	5-Me	C	游離鹼	348.2
112	2-Cl	5-F	C	鹽酸鹽	368.4
113	2-Cl	5-Cl	C	鹽酸鹽	384.3
114	2-Cl	5-Me	C	游離鹼	364.2

參考例 115 至 134：

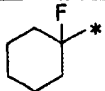
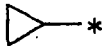
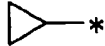
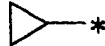
使用在參考例 2、3 或 9 至 13 所得的化合物及對應的苄基溴或苄基氯，以上述實施例 20 至 40 所述的方法製造

如第 7 表所示之實施例 115 至 134 的化合物。

[第 7 表]



實施例	Q	X	Y	苄基化 方法	Obs MS [M+1]
115		H	H	B	326.4
116		3-Cl	H	B	360.5
117		2-F	5-F	B	362.5
118		2-F	5-Cl	B	378.5
119		H	H	C	328.3
120		3-Cl	H	C	362.5
121		2-F	5-Cl	C	380.4
122		3-Cl	H	C	376.5
123		H	H	C	350.4
124		2-F	5-F	C	386.6
125		2-F	5-Cl	C	402.5
126		H	H	C	332.5
127		2-F	5-F	C	368.4

128		2-F	5-Cl	C	384.3
129		H	H	C	272.3
130		2-F	5-F	C	308.4
131		2-F	5-Cl	C	324.4
132		H	H	C	286.3
133		2-F	5-F	C	322.4
134		2-F	5-Cl	C	338.4

(*表示鍵結位置)

實施例 129

1-[5-(苄氧基)-1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基
甲胺鹽酸鹽

1-[5-(Benzyloxy)-1-(cyclopropylmethyl)-1H-
pyrazol-3-yl]-N-methyl-methanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.28-0.34 (2H, m), 0.47-0.54 (2H, m), 1.15-1.27
(1H, m), 2.63 (3H, br s), 3.81 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.09 (2H, br s), 5.09
(2H, s), 6.11 (1H, s), 7.35-7.42 (5H, m), 9.77 (2H, br s).

實施例 130

1-{1-(環丙基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑
-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclopropylmethyl)-5-[(2,5-
difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methyl-meth
anamine hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.28-0.34 (2H, m), 0.49-0.55 (2H, m), 1.15-1.28 (1H, m), 2.64 (3H, br s), 3.81 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.10 (2H, br s), 5.12 (2H, s), 6.14 (1H, s), 7.02-7.10 (2H, m), 7.11-7.18 (1H, m), 9.78 (2H, br s).

實施例 131

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-(cyclopropylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.28-0.35 (2H, m), 0.48-0.56 (2H, m), 1.14-1.27 (1H, m), 2.64 (3H, br s), 3.81 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.10 (2H, br s), 5.11 (2H, s), 6.15 (1H, s), 7.06 (1H, br t, $J = 9.0$ Hz), 7.32 (1H, br ddd, $J = 8.7, 4.5, 2.7$ Hz), 7.41 (1H, br dd, $J = 6.1, 2.7$ Hz), 9.79 (2H, br s).

實施例 132

1-[5-(苄氧基)-1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-[5-(Benzyloxy)-1-(cyclobutylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-N-methyl-methanamine hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.67-1.84 (4H, m), 1.86-1.95 (2H, m), 2.50 (3H, br s), 2.59-2.72 (1H, m), 3.91 (2H, br d, $J = 7.2$ Hz), 3.93 (2H, br t, $J = 5.6$ Hz), 5.14 (2H, s), 5.91 (1H, s), 7.33-7.48 (5H, m), 9.10 (2H, br s).

實施例 133

1-{1-(環丁基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclobutylmethyl)-5-[(2,5-fluorophenyl)

oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methyl-methanamine
hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.70-1.92 (4H, m), 1.92-2.06 (2H, m), 2.61 (3H, br s), 2.73 (1H, br td, J = 14.8, 7.3 Hz), 3.95 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.09 (2H, br s), 5.11 (2H, s), 6.13 (1H, s), 7.01-7.11 (2H, m), 7.11-7.19 (1H, m), 9.79 (2H, s).

實施例 134

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(環丁基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

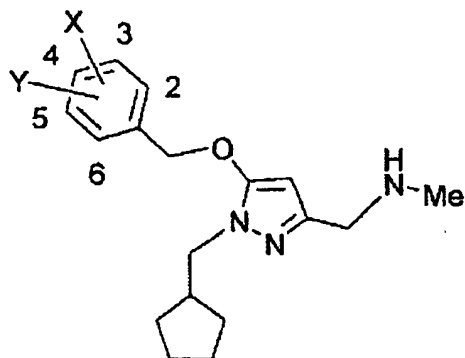
1-{5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-(cyclobutylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methyl-methanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.70-1.92 (4H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 2.61 (3H, br s), 2.69-2.78 (1H, m), 3.95 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.09 (2H, br s), 5.10 (2H, s), 6.13 (1H, s), 7.06 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.33 (1H, ddd, J = 8.8, 4.5, 2.7 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 6.2, 2.6 Hz), 9.79 (2H, br s).

參考例 135 至 191：

使用在參考例 1 所得的化合物(IIIa)及對應的苄基溴或苄基氯，以上述實施例 20 至 40 所述的方法製造如第 8 表所示之實施例 135 至 191 的化合物。

[第8表]



實施例	X	Y	苄基化方法	鹽	Obs MS [M+1]
135	2-F	H	C	TFA鹽	317.9
136	3-F	H	A	鹽酸鹽	318.2
137	4-F	H	C	TFA鹽	318.0
138	2-Cl	H	C	TFA鹽	333.9
139	3-Cl	H	A	鹽酸鹽	334.2
140	4-Cl	H	C	游離鹼	333.9
141	2-Me	H	C	TFA鹽	313.9
142	3-Me	H	A	鹽酸鹽	314.3
143	4-Me	H	C	TFA鹽	313.9
144	2-F	4-F	C	TFA鹽	335.9
145	2-Cl	4-F	C	TFA鹽	351.8
146	2-Me	4-F	C	TFA鹽	331.8
147	2-F	5-F	B	鹽酸鹽	336.4
148	2-F	5-Cl	B	鹽酸鹽	352.4
149	2-F	5-Me	C	TFA鹽	331.9
150	2-Cl	5-F	C	TFA鹽	351.9
151	2-Cl	5-Cl	C	TFA鹽	367.7
152	2-Cl	5-Me	C	TFA鹽	348.1
153	2-Br	H	C	TFA鹽	379.6
154	3-Br	H	C	TFA鹽	377.8
155	4-Br	H	C	游離鹼	379.6
156	2-CF ₃	H	C	TFA鹽	367.8
157	3-CF ₃	H	C	TFA鹽	367.8
158	4-CF ₃	H	C	游離鹼	368.2
159	2-CF ₃ O	H	C	TFA鹽	383.7
160	3-CF ₃ O	H	C	TFA鹽	383.8
161	4-CF ₃ O	H	C	TFA鹽	383.8

162	2-CN	H	C	TFA鹽	324.8
163	3-CN	H	C	TFA鹽	324.8
164	4-CN	H	C	TFA鹽	325.1
165	2-F	3-F	C	TFA鹽	335.9
166	2-F	3-Cl	C	游離鹼	351.9
167	2-F	3-Me	C	TFA鹽	331.9
168	2-Cl	3-F	C	TFA鹽	351.8
169	2-Cl	3-Cl	C	TFA鹽	367.8
170	2-Cl	3-Me	C	TFA鹽	348.0
171	2-Me	3-F	C	TFA鹽	331.9
172	2-Me	3-Cl	C	TFA鹽	348.0
173	2-Me	3-Me	C	TFA鹽	328.1
174	2-Me	5-F	C	TFA鹽	332.1
175	2-Me	5-Cl	C	TFA鹽	348.0
176	2-Me	5-Me	C	TFA鹽	328.1
177	2-F	6-F	C	TFA鹽	335.9
178	2-F	6-Cl	C	TFA鹽	351.9
179	2-Cl	6-Cl	C	TFA鹽	367.7
180	2-Me	6-F	C	TFA鹽	332.0
181	2-Me	6-Cl	C	TFA鹽	347.8
182	2-Me	6-Me	C	TFA鹽	327.9
183	3-F	4-F	C	TFA鹽	335.7
184	3-Cl	4-F	C	游離鹼	351.9
185	3-Me	4-F	C	TFA鹽	331.8
186	3-F	5-F	C	TFA鹽	336.1
187	3-F	5-Cl	C	TFA鹽	352.0
188	3-Cl	5-Cl	C	TFA鹽	368.0
189	3-Me	5-F	C	TFA鹽	332.0
190	3-Me	5-Cl	C	TFA鹽	348.0
191	3-Me	5-Me	C	TFA鹽	328.0

實施例 135

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}
-N-甲基甲胺三氟乙酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(2-fluorobenzyl)
oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine
trifluoroacetate

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.11-1.26 (2H, m), 1.46-1.68 (6H, m), 2.24-2.37 (1H, m), 2.70 (3H, s), 3.86 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.14 (2H, s), 5.15 (2H, s), 5.91 (1H, s), 7.10 (1H, dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.33-7.44 (2H, m), 9.15 (2H, brs).

實施例 136

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(3-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}
-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(3-fluorobenzyl)
oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine
hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.16-1.27 (2H, m), 1.44-1.61 (6H, m), 2.22-2.34 (1H, m), 2.51 (3H, s), 3.82 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.95 (2H, br t, $J = 5.7$ Hz), 5.18 (2H, s), 5.85 (1H, s), 7.19 (1H, ddt, $J = 12.5, 6.9, 2.3$ Hz), 7.26-7.31 (2H, m), 7.42-7.50 (1H, m), 8.94 (2H, br s).

實施例 137

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(4-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}
-N-甲基甲胺三氟乙酸鹽

1-{1-(Cyclobutylmethyl)-5-[(4-fluorobenzyl)
oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine
trifluoroacetate

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.12-1.28 (2H, m), 1.44-1.70 (6H, m), 2.25-2.39 (1H, m), 2.67 (3H, s), 3.86 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.10 (2H, s), 5.03 (2H, s), 5.85 (1H, s), 7.08 (2H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz), 7.35 (2H, dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz), 9.58 (2H, brs).

實施例 138

1-{5-[(2-氯苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}
-N-甲基甲胺三氟乙酸鹽

1-{5-[(2-Chlorobenzyl)oxy]-1-(cyclopentylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine
trifluoroacetate

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.13-1.30 (2H, m), 1.44-1.71 (6H, m), 2.27-2.40 (1H, m), 2.68 (3H, s), 3.88 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.12 (2H, s), 5.16 (2H, s), 5.90 (1H, s), 7.24-7.37 (2H, m), 7.38-7.48 (2H, m), 9.42 (2H, brs).

實施例 139

1-{5-[(3-氯苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(3-Chlorobenzyl)oxy]-1-(cyclobutylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine
hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.17-1.27 (2H, m), 1.44-1.61 (6H, m), 2.25-2.34 (1H, m), 2.51 (3H, br s), 3.82 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.96 (2H, br t, J = 5.7 Hz), 5.18 (2H, s), 5.84 (1H, s), 7.39-7.45 (3H, m), 7.51 (1H, br s), 8.89 (2H, br s).

實施例 140

1-{5-[(4-氯苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(4-Chlorobenzyl)oxy]-1-(cyclopentylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.11-1.29 (2H, m), 1.40-1.68 (6H, m), 2.26-2.42 (1H, m), 2.58 (3H, s), 3.82 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.03 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.02 (1H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.4 Hz).

實施例 141

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-

基}-N-甲基甲胺三氟乙酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(2-methylbenzyl)oxy]}

-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

trifluoroacetate

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.11-1.28 (2H, m), 1.46-1.71 (6H, m), 2.25-2.43

(1H, m), 2.34 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.88 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.16 (2H, s),

5.09 (2H, s), 5.93 (1H, s), 7.17-7.37 (4H, m), 9.23 (2H, brs).

實施例 142

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(3-甲基苄基)氧基]}-1H-吡唑-3-

基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(3-methylbenzyl)oxy]}

-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.17-1.27 (2H, m), 1.44-1.61 (6H, m), 2.24-2.34

(4H, m), 2.51 (3H, s), 3.80 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.95 (2H, br t, J = 5.7 Hz),

5.11 (2H, s), 5.86 (1H, s), 7.15-7.31 (4H, m), 8.95 (2H, br s).

實施例 143

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(4-甲基苄基)氧基]}-1H-吡唑-3-

基}-N-甲基甲胺三氟乙酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(4-methylbenzyl)oxy]}

-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

trifluoroacetate

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.11-1.27 (2H, m), 1.44-1.71 (6H, m), 2.25-2.42

(1H, m), 2.34 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.88 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.13 (2H, s),

5.05 (2H, s), 5.87 (1H, s), 7.20 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.8

Hz), 9.18 (2H, brs).

實施例 144

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺三氟乙酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine trifluoroacetate

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.04-1.22 (2H, m), 1.36-1.60 (6H, m), 2.17-2.32 (1H, m), 2.59 (3H, s), 3.76 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.01 (2H, s), 5.00 (2H, s), 5.80 (1H, s), 6.76-6.90 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 14.4, 8.4 Hz), 9.36 (2H, brs).

實施例 145

1-{5-[(2-氯-4-氟苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺三氟乙酸鹽

1-{5-[(2-Chloro-4-fluorobenzyl)oxy]-1-(cyclopentylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine trifluoroacetate

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.07-1.23 (2H, m), 1.38-1.63 (6H, m), 2.21-2.35 (1H, m), 2.59 (3H, s), 3.78 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.01 (2H, s), 5.04 (2H, s), 5.79 (1H, s), 6.96 (1H, ddd, J = 8.6, 8.6, 2.6 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.6, 6.0 Hz), 9.43 (2H, brs).

實施例 146

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(4-氟-2-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺三氟乙酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(4-fluoro-2-methylbenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine trifluoroacetate

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.05-1.23 (2H, m), 1.37-1.61 (6H, m), 2.20-2.37 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.75 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.99 (2H, s), 4.93 (2H, s), 5.78 (1H, s), 6.78-6.91 (2H, m), 7.23 (1H, dd, $J = 8.4, 6.0$ Hz), 9.46 (2H, brs).

實施例 147

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(2,5-fluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.10-1.30 (2H, m), 1.45-1.72 (6H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 2.51 (3H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.79 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.96 (2H, t, $J = 5.7$ Hz), 5.19 (2H, s), 5.94 (1H, s), 7.24-7.48 (3H, m), 9.00 (2H, br s).

實施例 148

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-(cyclopentylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.15-1.27 (2H, m), 1.46-1.59 (6H, m), 2.27 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.54 (3H, br t, $J = 5.6$ Hz), 3.80 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.99 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 5.22 (2H, s), 5.91 (1H, s), 7.36 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 7.51-7.56 (1H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 6.5, 2.7$ Hz), 8.81 (2H, br s).

實施例 149

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2-氟-5-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺三氟乙酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(2-fluoro-5-methylbenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine trifluoroacetate

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.10-1.30 (2H, m), 1.42-1.71 (6H, m), 2.20-2.42 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.85 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.10 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.88 (1H, s), 6.97 (1H, dd, $J = 9.6, 9.6$ Hz), 7.11-7.23 (2H, m), 9.30 (2H, brs).

實施例 150

1-{5-[(2-氯-5-氟苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺三氟乙酸鹽

1-{5-[(2-Chloro-5-fluorobenzyl)oxy]-1-(cyclopentylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine trifluoroacetate

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.12-1.33 (2H, m), 1.43-1.71 (6H, m), 2.27-2.45 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.87 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.10 (2H, s), 5.10 (2H, s), 5.81 (1H, s), 7.00 (1H, ddd, $J = 8.5, 8.5, 3.0$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 8.5, 4.8$ Hz), 9.55 (2H, brs).

實施例 151

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,5-二氯苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺三氟乙酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(2,5-dichlorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine trifluoroacetate

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.11–1.33 (2H, m), 1.40–1.72 (6H, m), 2.27–2.45 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.86 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.03 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.83 (1H, s), 7.26 (1H, dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 9.57 (2H, brs).

實施例 152

1-{5-[(2-氯-5-甲基苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺三氟乙酸鹽

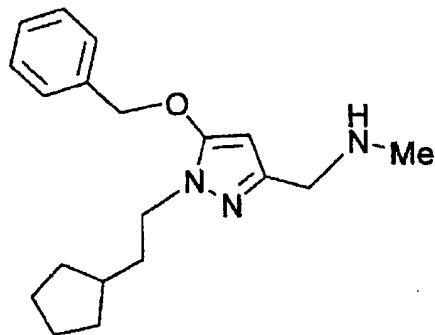
1-{5-[(2-Chloro-5-methylbenzyl)oxy]-1-(cyclopentylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine trifluoroacetate

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.16–1.31 (2H, m), 1.50–1.73 (6H, m), 2.28–2.43 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.89 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.13 (2H, s), 5.04 (2H, s), 5.87 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.33 (2H, brs).

實施例 192

1-[5-(苄基氧)-1-(2-環戊基乙基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺

1-[5-(Benzyloxy)-1-(2-cyclopentylethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-N-methylmethanamine



使用在參考例 14 所得的化合物與實施例 20 至 40 所述的方法同樣操作，製造標題化合物。製程(i)的苄基化是使

用實施例 20 至 40 的一般製造法所述的方法 B。

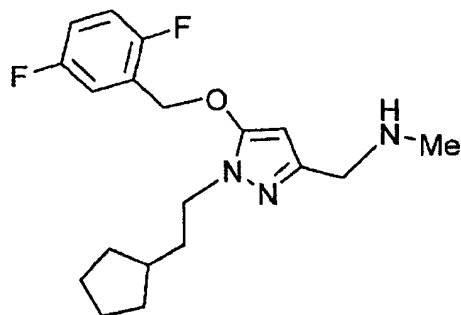
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.09 (2H, m), 1.41-1.89 (9H, m), 2.67 (3H, s), 4.04 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.20 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.42-7.39 (5H, m), 10.06 (2H, s).

Obs MS $[M+1]$: 314.3

實施例 193

1-{1-(2-環戊基乙基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺

1-{1-(2-Cyclopentylethyl)-5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine



與實施例 192 同樣的操作，製造標題化合物。

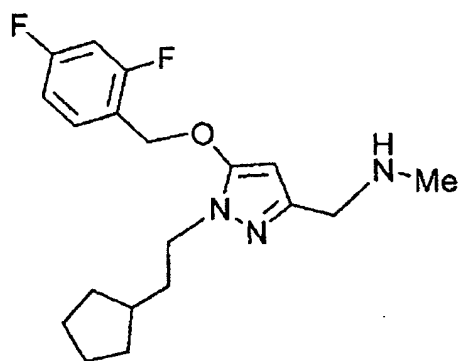
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (2H, m), 1.42-1.84 (9H, m), 2.63 (3H, br s), 3.96 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.11 (2H, br s), 5.13 (2H, s), 6.20 (1H, s), 7.05 (2H, m), 7.15 (1H, m), 9.85 (2H, br s).

Obs MS $[M+1]$: 350.4

實施例 194

1-{1-(2-環戊基乙基)-5-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺

1-{1-(2-Cyclopentylethyl)-5-[(2,4-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine



與實施例 192 同樣的操作，製造標題化合物。

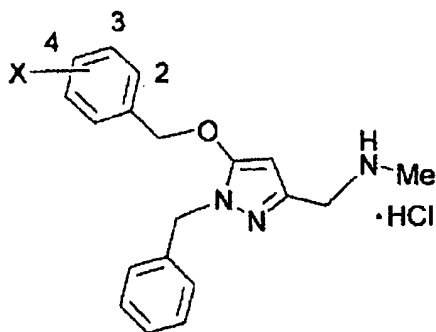
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (2H, s), 1.37-1.80 (7H, m), 1.88 (2H, m), 2.78 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.40 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.92 (3H, m), 7.49 (1H, dd, $J = 14.7, 8.4$ Hz), 10.38 (2H, br s).

Obs MS $[M+1]$: 350.4

實施例 195 至 197:

使用在參考例 36 所得的化合物及對應的苄基溴，以上述實例 20 至 40 所述的方法製造如第 9 表所示之實施例 195 至 197 的化合物。製程(i)的苄基化反應是使用實施例 20 至 40 的一般製造法所述的方法 B 而實施。

[第 9 表]

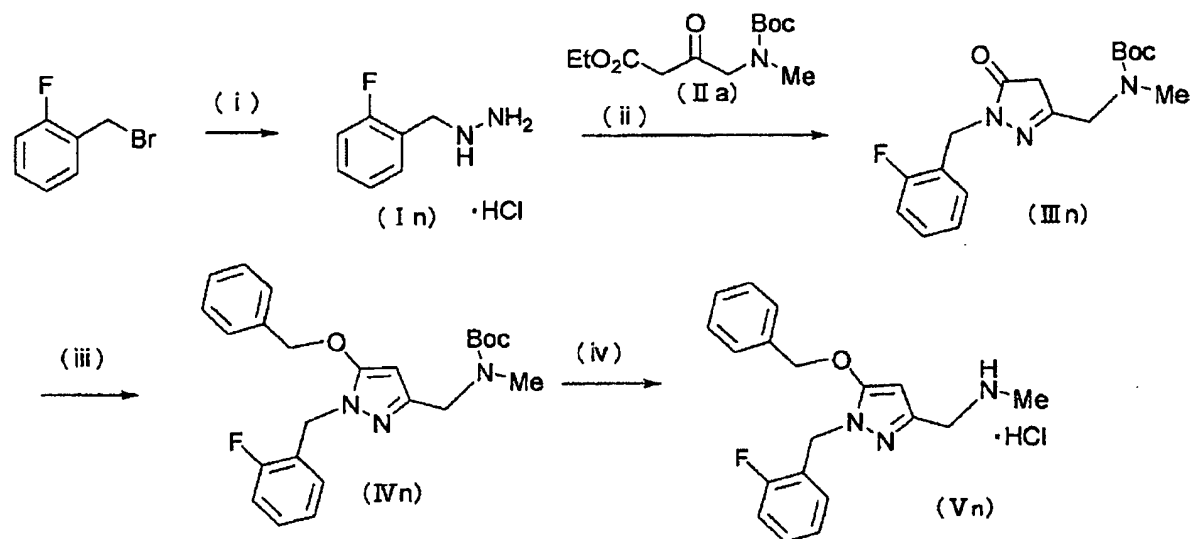


實施例	X	Obs MS [M+1]
195	2-F	326.4
196	3-F	326.4
197	4-F	326.4

實施例 198

1-[5-(苄基氧)-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲
胺鹽酸鹽

1-[5-(Benzyloxy)-1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazol
-3-yl]-N-methylmethanamine hydrochloride



製程(i)

將 2-氟苄基溴 (2.0g, 11mmol) 與聯胺一合水物 (3.1mL, 63mmol) 的乙醇溶液 (10mL) 在 60°C 下攪拌 18 小時。減壓餾去溶媒，將所得濃縮殘渣以三氯甲烷 (40mL) 稀釋並以水 (6mL) 清洗 2 次，將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶媒。將所得濃縮殘渣溶解於三氯甲烷 (6mL)，在室溫下加 4mol/L HCl 之 1,4-二噁烷溶液 (12mL)，將溶液在室溫下攪拌 30 分鐘後，減壓餾去溶媒。在所得濃縮殘渣中加乙酸乙酯：正己烷 (2：1) 混合溶液 (20mL) 使懸浮，濾取所產生的沉澱，減壓乾燥而得化合物 (In) (1.68g, 75%)。

製程(ii)

將化合物 (In) (1.0g, 4.7mmol)、參考例 1 的製程(i)

製造的化合物(IIa)(1.22g, 4.7mmol)及三乙胺(1.6mL, 11mmol)的乙醇(9mL)溶液在 80°C 下攪拌 5 小時。將反應混合物冷卻至室溫後，在濃縮殘渣中加 5%硫酸氫鉀水溶液並以乙酸乙酯抽出，將全部有機層以飽和食鹽水清洗後，以無水硫酸鎂乾燥，將溶媒餾去。將所得濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷:乙酸乙酯=50:50)精製而得化合物(IIIn)(970mg, 62%)的淡褐色油狀物。

製程(iii)至(iv)

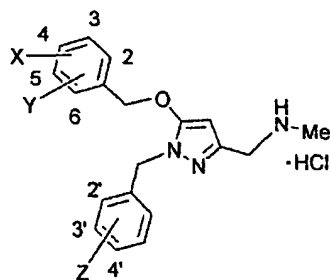
在化合物(IIIn)(100mg, 0.30mL)及碳酸鉍(146mg, 0.45mmol)的乙腈(1.5mL)溶液中，在室溫下加苺基氯(41mg, 0.33mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌 17 小時。將反應混合物以乙酸乙酯稀釋，濾去鹽後，濾液經減壓餾去。將所得濃縮殘渣不再經過精製而溶解於三氯甲烷(1mL)，在室溫下加 4mol/L HCl 之 1,4-二噁烷溶液，將溶液在室溫下攪拌 30 分鐘後，將溶媒餾去。在所得濃縮殘渣中加乙酸乙酯:正己烷(5:1)混合溶液使懸浮，濾取沉澱，減壓乾燥而得標題化合物(62mg, 59% 2 個製程的收率)的淡褐色粉末。

Obs MS [M+1]: 350.4

實施例 199 至 240:

使用對應的苺基氯或苺基溴以與實施例 198 同樣的方法，製造如第 10 表所示之實施例 199 至 240。

[第 10 表]



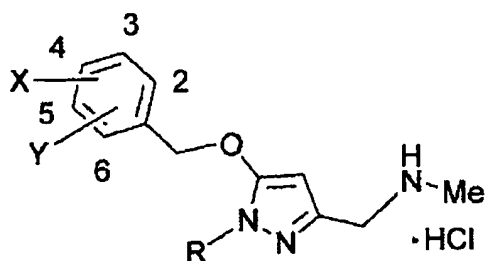
實施例	X	Y	Z	Obs MS [M+1]
199	H	H	3' -F	326.2
200	H	H	4' -F	326.2
201	H	H	2' -Cl	342.3
202	H	H	3' -Cl	342.3
203	H	H	4' -Cl	342.3
204	H	H	2' -Me	322.2
205	H	H	3' -Me	322.2
206	H	H	4' -Me	322.2
207	H	H	2' -CF ₃	376.5
208	H	H	4' -CF ₃	376.5
209	H	H	2' -CN	333.4
210	H	H	3' -CN	333.4
211	H	H	4' -CN	333.4
212	H	H	4' -MeO	338.4
213	H	H	2' -CF ₃ O	392.2
214	H	H	3' -CF ₃ O	392.2
215	H	H	4' -CF ₃ O	392.2
216	2-F	H	2' -F	344.1
217	2-F	5-F	2' -F	362.1
218	2-F	H	4' -F	344.1
219	2-F	5-F	4' -F	362.1
220	2-F	H	2' -Cl	360.3
221	2-F	5-F	2' -Cl	378.5
222	2-F	H	4' -Cl	360.3
223	3-Me	H	4' -Cl	356.3
224	2-F	5-F	4' -Cl	378.5
225	2-F	5-Me	4' -Cl	374.3
226	2-F	H	2' -Me	340.4
227	2-F	5-F	2' -Me	358.6
228	2-F	H	4' -Me	340.4
229	3-Me	H	4' -Me	336.4
230	2-F	5-F	4' -Me	358.3
231	2-F	5-Me	4' -Me	354.4
232	2-F	H	2' -CN	351.6
233	4-F	H	2' -CN	351.6
234	2-F	5-F	2' -CN	369.2

235	2-F	5-Cl	2'-CN	385.2
236	2-F	5-Me	2'-CN	365.3
237	2-F	5-F	4'-CN	369.2
238	2-F	5-Cl	4'-CN	385.2
239	2-F	H	4'-CF ₃ O	410.4
240	2-F	5-F	4'-CF ₃ O	428.3

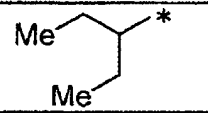
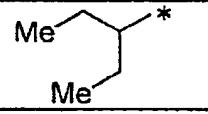
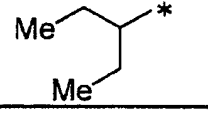
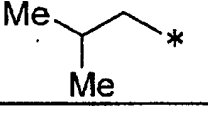
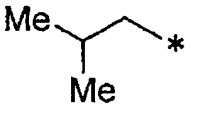
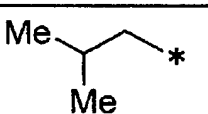
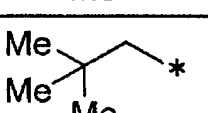
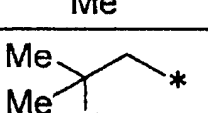
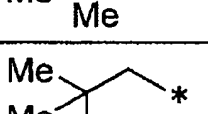
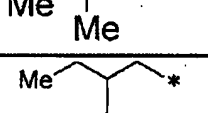
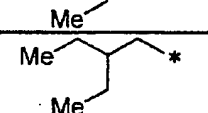
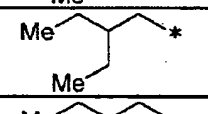
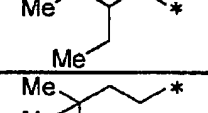
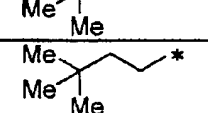
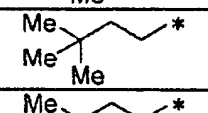
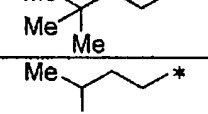
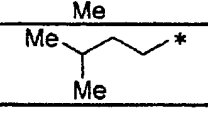
實施例 241 至 275：

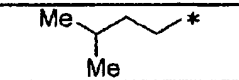
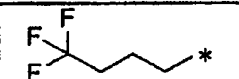
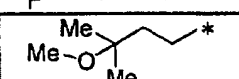
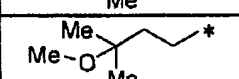
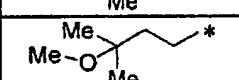
使用參考例 15 至 26 所得的化合物及對應的苄基氯或苄基溴，並使用實施例 24 至 40 的一般製造法所述的 B 或 C 方法而實施。

[第 11 表]



實施例	R	X	Y	苄基化方法
241	n-Bu	H	H	C
242	n-Bu	2-F	5-F	C
243	n-Pent	H	H	C
244	n-Pent	2-F	5-F	C
245	n-Hex	H	H	C
246	n-Hex	2-F	5-F	C
247	n-Hex	2-F	5-Cl	C
248	n-Hep	H	H	C
249	n-Hep	2-F	5-F	C
250		H	H	C

251		2-F	5-F	C
252		2-F	4-F	C
253		2-Cl	4-F	C
254		H	H	C
255		2-F	5-F	C
256		2-F	5-Cl	C
257		H	H	C
258		2-F	5-F	C
259		2-F	5-Cl	C
260		H	H	B
261		3-Cl	H	C
262		2-F	5-F	C
263		2-F	5-Cl	C
264		H	H	B
265		3-Cl	H	C
266		2-F	5-F	C
267		2-F	5-Cl	C
268		H	H	C
269		2-F	5-F	C

270		2-F	5-Cl	C
271		H	H	C
272		2-F	5-F	C
273		H	H	C
274		2-F	5-F	C
275		2-F	5-Cl	C

(*表示鍵結位置)

實施例 241

Obs MS [M+1] : 274.5

實施例 242

Obs MS [M+1] : 310.4

實施例 243

Obs MS [M+1] : 288.3

實施例 244

Obs MS [M+1] : 324.4

實施例 245

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.77-0.84 (3H, m), 1.14-1.25 (6H, m), 1.59-1.69 (2H, m), 2.53 (3H, br t, $J = 5.3$ Hz), 3.88 (2H, br t, $J = 7.0$ Hz), 3.96 (2H, br t, $J = 5.9$ Hz), 5.16 (2H, s), 5.85 (1H, s), 7.35-7.47 (5H, m), 8.84 (2H, br s).

Obs MS [M+1] : 302.5

實施例 246

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.76–0.83 (3H, m), 1.12–1.23 (6H, m), 1.57–1.68 (2H, m), 2.53 (3H, br t, J = 5.3 Hz), 3.87 (2H, br t, J = 6.8 Hz), 3.97 (2H, br t, J = 5.5 Hz), 5.20 (2H, s), 5.92 (1H, s), 7.26–7.39 (2H, m), 7.40–7.47 (1H, m), 8.91 (2H, br s).

Obs MS $[M+1]$: 338.4

實施例 247

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.75–0.83 (3H, m), 1.10–1.24 (6H, m), 1.57–1.68 (2H, m), 2.52 (3H, br s), 3.86 (4H, br t, J = 6.8 Hz), 3.97 (4H, br s), 5.20 (2H, s), 5.92 (1H, s), 7.35 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.49–7.56 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J = 6.2, 2.6 Hz), 8.90 (2H, br s).

Obs MS $[M+1]$: 354.5

實施例 248

Obs MS $[M+1]$: 316.6

實施例 249

Obs MS $[M+1]$: 352.4

實施例 250

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.73 (6H, t, J = 7.3 Hz), 1.75 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.62 (3H, s), 4.06 (1H, m), 4.17 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.25 (1H, s), 7.39 (5H, m), 9.89 (2H, br s).

實施例 251

Obs MS $[M+1]$: 324.4

實施例 252

Obs MS $[M+1]$: 324.7

實施例 253

Obs MS $[M+1]$: 340.4

實施例 254

1-[5-(苄氧基)-1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基
甲胺鹽酸鹽

1-[5-(Benzyloxy)-1-(2-methylpropyl)-1H-pyrazol-3-
yl]-N-methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.82 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.98-2.09 (1H, m),
2.52 (3H, br s), 3.71 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.96 (2H, br s), 5.14 (2H, d, J
= 12.5 Hz), 5.84 (1H, s), 7.35-7.46 (5H, m), 8.80 (2H, s).

Obs MS [M+1]: 274.5

實施例 255

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑
-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(2,5-Difluorobenzyl)oxy]-1-(2-methylpropyl)-
1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.79 (7H, d, J = 6.6 Hz), 1.96-2.09 (1H, m),
2.52 (3H, br t, J = 5.3 Hz), 3.69 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.97 (2H, br t, J =
5.5 Hz), 5.19 (2H, s), 5.94 (1H, s), 7.26-7.39 (2H, m), 7.40-7.47 (1H, m),
8.95 (2H, s).

Obs MS [M+1]: 310.4

實施例 256

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(2-甲基丙基)-1H-1-吡
唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-(2-
methylpropyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine
hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.79 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.97–2.08 (1H, m), 2.54 (3H, br t, $J = 5.1$ Hz), 3.69 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.98 (2H, br t, $J = 5.0$ Hz), 5.20 (2H, s), 5.91 (1H, s), 7.35 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 7.49–7.56 (1H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 6.4, 2.9$ Hz), 8.83 (2H, br s).

Obs MS $[M+1]$: 326.4

實施例 257

1-[5-(苄氧基)-1-(2,2-二甲基丙基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-[5-(Benzyloxy)-1-(2,2-dimethylpropyl)-1H-pyrazol-3-yl]-N-methylmethanamine hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.89 (9H, s), 2.52 (3H, br t, $J = 5.0$ Hz), 3.68 (2H, br s), 3.96 (2H, br t, $J = 4.7$ Hz), 5.14 (2H, s), 5.90 (1H, s), 7.32–7.48 (5H, m), 8.99 (2H, br s).

Obs MS $[M+1]$: 288.3

實施例 258

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(2,2-二甲基丙基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(2,5-Difluorobenzyl)oxy]-1-(2,2-dimethylpropyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.86 (9H, s), 2.52 (3H, br t, $J = 5.1$ Hz), 3.67 (2H, s), 3.96 (2H, br t, $J = 5.1$ Hz), 5.17 (2H, s), 5.98 (1H, s), 7.26–7.39 (2H, m), 7.41–7.47 (1H, m), 9.07 (2H, br s).

Obs MS $[M+1]$: 324.4

實施例 259

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(2,2-二甲基丙基)-1H-

吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-(2,2-dimethylpropyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.86 (9H, s), 2.52 (3H, br d, J = 5.1 Hz), 3.66 (2H, s), 3.96 (2H, br t, J = 5.3 Hz), 5.18 (2H, s), 5.98 (1H, s), 7.35 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.49-7.55 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J = 6.1, 2.6 Hz), 9.06 (2H, br s).

Obs MS [M+1]: 340.4

實施例 260

1-[5-(苄氧基)-1-(2-乙基丁基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-[5-(Benzyloxy)-1-(2-ethylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl]-N-methyl methanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.81 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.14-1.28 (4H, m), 1.65-1.79 (1H, m), 2.53 (3H, br s), 3.79 (2H, br d, J = 6.8 Hz), 3.97 (2H, br t, J = 5.8 Hz), 5.16 (2H, s), 5.87 (1H, s), 7.36-7.47 (5H, m), 8.87 (2H, br s).

Obs MS [M+1]: 302.5

實施例 261

1-{5-[(3-氯苄基)氧基]-1-(2-乙基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(3-Chlorobenzyl)oxy]-1-(2-ethylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

Obs MS [M+1]: 336.4

實施例 262

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(2-乙基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(2,5-Difluorobenzyl)oxy]-1-(2-ethylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

Obs MS [M+1]: 338.4

實施例 263

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(2-乙基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-(2-ethylbutyl)-3-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

Obs MS [M+1]: 354.4

實施例 264

1-[5-(苄氧基)-1-(3,3-二甲基丁基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-[5-(Benzyloxy)-1-(3,3-dimethylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl]-N-methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.88 (9H, s), 1.53-1.58 (2H, m), 2.52 (3H, br s), 3.88-3.98 (4H, m), 5.18 (2H, s), 5.89 (1H, s), 7.37-7.48 (5H, m), 8.94 (2H, br s).

Obs MS [M+1]: 302.5

實施例 265

1-{5-[(3-氯苄基)氧基]-1-(3,3-二甲基丁基)-1H-吡唑

-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(3-Chlorobenzyl)oxy]-1-(3,3-dimethylbutyl)}

-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.90 (9H, s), 1.53-1.59 (2H, m), 2.52 (3H, br s), 3.90-3.97 (4H, m), 5.20 (2H, s), 5.90 (1H, br s), 7.40-7.47 (3H, m), 7.53 (1H, br s), 9.04 (2H, br s).

Obs MS [M+1]: 336.4

實施例 266

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(3,3-二甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(2,5-Difluorobenzyl)oxy]-1-(3,3-

dimethylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-

methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.87 (9H, s), 1.51-1.56 (2H, m), 2.52 (3H, br s), 3.86-3.92 (2H, m), 3.96 (2H, br t, J = 5.1 Hz), 5.22 (2H, s), 5.96 (1H, br s), 7.27-7.39 (2H, m), 7.40-7.47 (1H, m), 9.01 (2H, br s).

Obs MS [M+1]: 338.4

實施例 267

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(3,3-二甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-(3,3-

dimethylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-

methylmethanamine hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.87 (9H, s), 1.51–1.56 (2H, m), 2.53 (3H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.87–3.92 (2H, m), 3.97 (2H, br t, $J = 5.7$ Hz), 5.23 (2H, s), 5.95 (1H, s), 7.37 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 7.50–7.56 (1H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 6.3, 2.7$ Hz), 8.95 (2H, br s).

Obs MS $[M+1]$: 354.3

實施例 268

1-[5-(苄氧基)-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-[5-(Benzyloxy)-1-(3-methylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl]-N-methylmethanamine hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.44–1.57 (1H, m), 1.59–1.65 (2H, m), 2.61 (3H, br s), 3.95 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.09 (2H, br s), 5.09 (2H, s), 6.11 (1H, s), 7.34–7.41 (5H, m), 9.78 (2H, br s).

Obs MS $[M+1]$: 288.3

實施例 269

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(2,5-Difluorobenzyl)oxy]-1-(3-methylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.45–1.68 (3H, m), 2.63 (3H, br s), 3.96 (2H, br t, $J = 7.3$ Hz), 4.10 (2H, br s), 5.13 (2H, s), 6.15 (1H, s), 7.02–7.10 (2H, m), 7.12–7.18 (1H, m), 9.80 (2H, s).

Obs MS $[M+1]$: 324.4

實施例 270

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-(3-methylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.91 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.47-1.67 (3H, m), 2.63 (3H, br s), 3.95 (2H, br t, J = 7.2 Hz), 4.10 (2H, br s), 5.11 (2H, s), 6.11 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.03-7.09 (1H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J = 6.2, 2.4 Hz), 9.77 (2H, d, J = 0.9 Hz).

Obs MS [M+1]: 340.4

實施例 271

1-[5-(苄氧基)-1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-[5-(Benzyloxy)-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-pyrazol-3-yl]-N-methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.04 (4H, m), 2.62 (3H, s), 4.01 (2H, m), 4.09 (2H, br s), 5.10 (2H, s), 6.15 (1H, s), 7.39 (5H, m), 9.81 (2H, br s).

Obs MS [M+1]: 328.3

實施例 272

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(2,5-Difluorobenzyl)oxy]-1-(4,4,4-trifluorobutyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.04 (4H, m), 2.62 (3H, s), 4.01 (2H, m), 4.09 (2H, br s), 5.13 (2H, s), 6.18 (1H, br s), 7.03-7.09 (2H, m), 7.14 (1H, m), 9.86 (2H, br s)

Obs MS [M+1]: 364.2

實施例 273

1-[5-(苄氧基)-1-(3-甲氧基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-[5-(Benzyloxy)-1-(3-methoxy-3-methylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl]-N-methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.08 (6H, s), 1.76-1.83 (2H, m), 2.52 (3H, br t, J = 5.5 Hz), 3.05 (3H, s), 3.88-3.97 (4H, m), 5.16 (2H, s), 5.87 (1H, s), 7.35-7.47 (5H, m), 8.93 (2H, br s).

Obs MS [M+1]: 318.2

實施例 274

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(3-甲氧基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(2,5-Difluorobenzyl)oxy]-1-(3-methoxy-3-methylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.07 (6H, s), 1.75-1.83 (2H, m), 2.53 (3H, br t, J = 4.4 Hz), 3.04 (3H, s), 3.87-3.99 (4H, m), 5.21 (2H, s), 5.93 (1H, s), 7.29-7.38 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J = 8.7, 5.6 Hz), 8.94 (2H, s).

Obs MS [M+1]: 354.4

實施例 275

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(3-甲氧基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-(3-methoxy-3-methylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

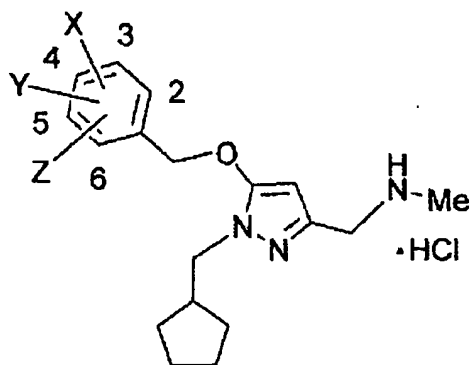
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.08 (6H, s), 1.75–1.82 (2H, m), 2.53 (3H, br t, $J = 5.1$ Hz), 3.04 (3H, s), 3.86–3.99 (4H, m), 5.21 (2H, s), 5.93 (1H, s), 7.35 (1H, t, $J = 9.3$ Hz), 7.49–7.56 (1H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 6.3, 2.7$ Hz), 8.94 (2H, s).

Obs MS $[M+1]$: 370.3

實施例 276 至 282:

使用在參考例 1 所得的化合物及對應的苺基氯或苺基溴，以上述實施例 20 至 40 所述的方法製造如第 12 表之實施例 276 至 282 的化合物。製程(i)是依實施例 20 至 40 的一般製造法所述的方法 C 而實施。

[第 12 表]



實施例	X	Y	Z	Obs MS [M+1]
276	2-F	3-F	4-F	354.4
277	2-F	3-F	5-F	354.4
278	2-F	3-F	6-F	354.4
279	2-F	3-Me	6-F	350.4
280	2-F	4-F	5-F	354.4
281	2-F	4-F	6-F	354.4
282	2-Cl	4-F	5-F	370.3

實施例 276

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,3,4-三氟苺基)氧基]-1H-吡唑

-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(2,3,4-trifluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.19 (2H, m), 1.60-1.75 (6H, m), 2.41 (1H, m), 2.69 (3H, s), 3.95 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.24 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.05 (1H, m), 7.25 (1H, m), 10.14 (2H, br s).

實施例 277

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,3,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(2,3,5-

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.20 (2H, m), 1.45-1.70 (6H, m), 2.36 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.86 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.11 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.22 (1H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 9.82 (2H, br s).

實施例 278

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,3,6-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(2,3,6-trifluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.16 (2H, m), 1.44-1.65 (6H, m), 2.31 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.78 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.09 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.19 (1H, s), 6.89 (1H, m), 7.18 (1H, m), 9.78 (2H, br s).

實施例 279

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,6-二氟-3-甲基苄基)氧基]}

-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(2,6-difluoro-3-methylbenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.16 (2H, m), 1.40-1.65 (6H, m), 2.23 (3H, s), 2.31 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.78 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.10 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.20 (1H, s), 6.79-6.85 (1H, m), 7.13-7.22 (1H, m), 9.82 (2H, br s).

實施例 280

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.19 (2H, m), 1.50-1.70 (6H, m), 2.38 (1H, m), 2.63 (3H, s), 3.88 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.15 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.94-7.02 (1H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 9.97 (2H, br s).

實施例 281

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,4,6-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(2,4,6-trifluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.16 (2H, m), 1.45-1.70 (6H, m), 2.30 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.77 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.08 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.15 (1H, s), 6.71 (2H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 9.76 (2H, br s).

實施例 282

1-{5-[(2-氯-4,5-二氟苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

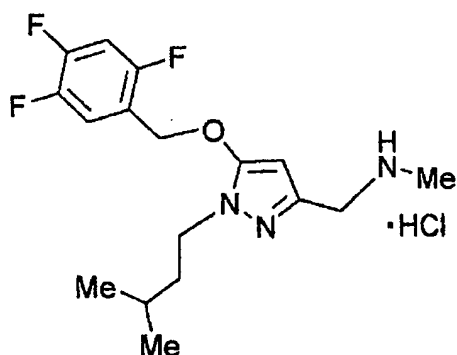
1-{5-[(2-Chloro-4,5-difluorobenzyl)oxy]-1-(cyclopentylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (2H, m), 1.45-1.70 (6H, m), 2.32 (1H, m), 2.63 (3H, s), 3.88 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.12 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.24 (1H, s), 7.24-7.38 (2H, m), 9.89 (2H, br s).

實施例 283

N-甲基-1-{1-(3-甲基丁基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}甲胺鹽酸鹽

N-Methyl-1-{1-(3-methylbutyl)-5-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}methanamine hydrochloride



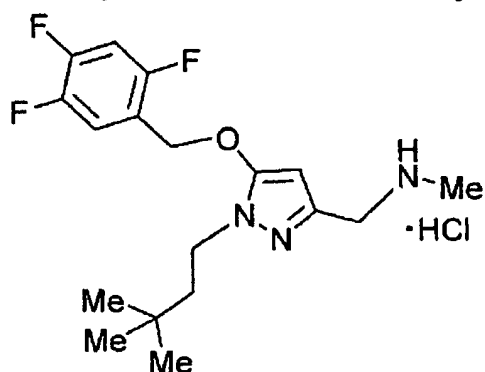
使用參考例 24 所述的化合物與實施例 280 同樣操作，製造標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.40-1.70 (5H, m), 2.59 (3H, s), 3.91 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.06 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.11 (1H, s), 6.93-7.01 (1H, m), 7.22-7.35 (1H, m).

實施例 284

1-{1-(3,3-二甲基丁基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(3,3-Dimethylbutyl)-5-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



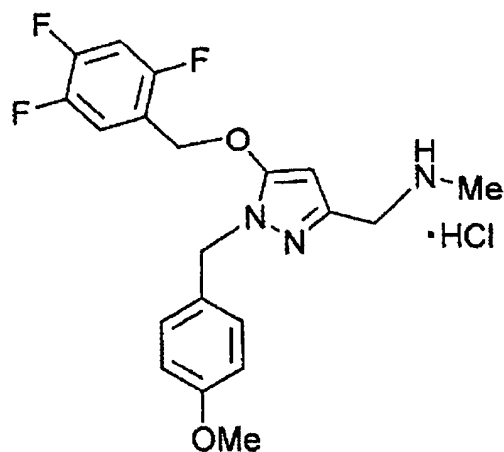
使用在參考例 22 所得的化合物與實施例 280 同樣的操作，製造標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (9H, s), 1.60-1.65 (2H, m), 2.59 (3H, s), 3.89-3.94 (2H, m), 4.07 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.13 (1H, s), 6.93-7.02 (1H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 9.77 (2H, br s).

實施例 285

1-{1-(4-甲氧基苄基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(4-Methoxybenzyl)-5-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



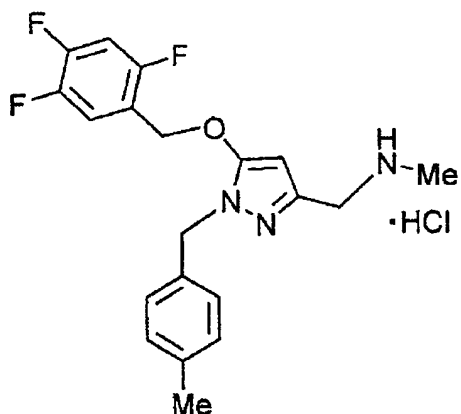
與實施例 198 同樣的操作，製造標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.58 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.06 (2H, s), 5.03 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.13 (1H, s), 6.80 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.90-6.96 (1H, m), 7.08 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.23-7.29 (1H, m), 9.79 (2H, br s).

實施例 286

N-甲基-1-{1-(4-甲基苄基)-5-[2,4,5-三氟苄基]氧基]-1H-吡唑-3-基}甲胺鹽酸鹽

N-Methyl-1-{1-(4-methylbenzyl)-5-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}methanamine hydrochloride



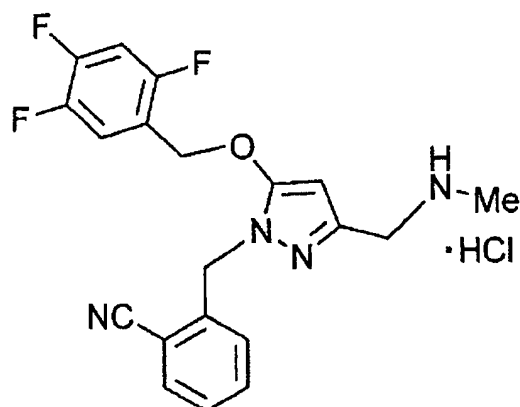
與實施例 198 同樣操作，製造標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 2.58 (3H, s), 4.06 (2H, s), 5.03 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.14 (1H, s), 6.88-6.96 (1H, m), 7.01 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.21-7.26 (1H, m), 9.80 (2H, br s).

實施例 287

2-({3-[(甲胺基)甲基]-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-1-基}甲基)苯甲腈鹽酸鹽

2-({3-[(Methylamino)methyl]-5-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-yl}methyl)benzonitrile hydrochloride



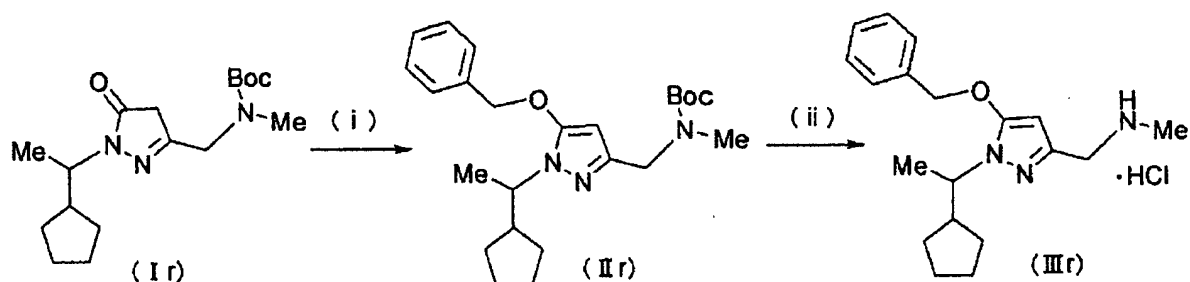
與實施例 198 同樣操作，製造標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.61 (3H, s), 4.07 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.19 (1H, s), 6.88-6.96 (1H, m), 7.06-7.16 (2H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 9.85 (2H, br s).

實施例 288

1-[5-(苄氧基)-1-(1-環戊基乙基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-[5-(Benzyloxy)-1-(1-cyclopentylethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-N-methylmethanamine hydrochloride



製程(i)

將在參考例 6 所得的化合物(Ir)(40mg, 0.12mmol)與碳酸鉍(81mg, 0.25mmol)的乙腈(0.6mL)溶液，在室溫下加對應的苄基氯(21 μ L, 0.19mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌 3 小時。將鹽過濾後，將濾液濃縮，將所得濃縮殘渣以 PTLC(正己烷:乙酸乙酯=70:30)精製，得到化合物(IIr)(33 mg, 64%)。

製程(ii)

將化合物(IIr)溶解於三氯甲烷(0.6mL)，在室溫下加 4mol/L HCl 1,4-二噁烷溶液(0.6mL)，將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘後，減壓餾去溶媒。在殘渣加二乙醚並傾瀉之，將所得固體減壓乾燥而得標題化合物(IIIr)(26mg, 95%)的淡褐色粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.90-1.03 (1H, m), 1.14-1.27 (2H, m), 1.31 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.34-1.63 (4H, m), 1.67-1.80 (1H, m), 2.16-2.30 (1H, m), 2.50 (3H, br s), 3.95 (2H, br, $J = 5.6$ Hz), 3.99-4.08 (1H, m), 5.14 (2H, s), 5.86 (1H, s), 7.32-7.46 (5H, m), 8.92 (2H, br s).

實施例 289 至 291:

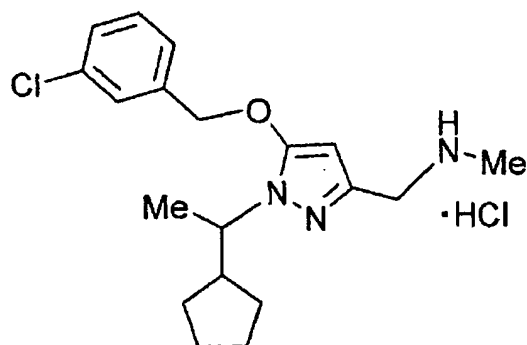
使用在參考例 6 所得的酮化合物及對應的苄基氯與實施例 288 同樣的方法，製造實施例 289 至 291 的化合物。

實施例 289

1-{5-[(3-氯苄基)氧基]-1-(1-環戊基乙基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(3-Chlorobenzyl)oxy]-1-(1-cyclopentylethyl)-

1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride

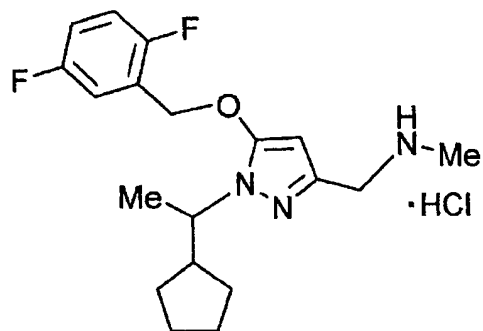


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.90–1.02 (1H, m), 1.17–1.27 (2H, m), 1.32 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.35–1.65 (4H, m), 1.69–1.80 (1H, m), 2.16–2.30 (1H, m), 2.50 (3H, br s), 3.94 (2H, br t, $J = 5.6$ Hz), 3.99–4.09 (1H, m), 5.17 (2H, s), 5.87 (1H, s), 7.39–7.47 (3H, m), 7.50 (1H, br s), 9.03 (2H, br s).

實施例 290

1-{1-(1-(1-環戊基乙基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基)-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(1-(1-Cyclopentylethyl)-5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl)-N-methylmethanamine hydrochloride

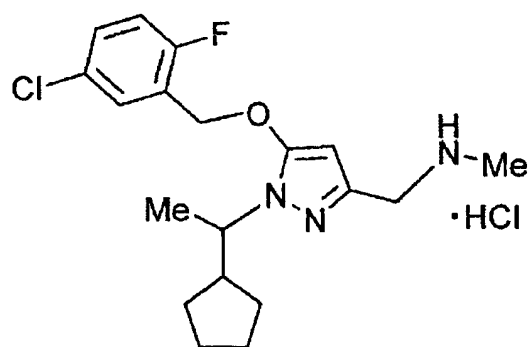


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.87–0.99 (1H, m), 1.12–1.27 (2H, m), 1.30 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.34–1.60 (4H, m), 1.66–1.80 (1H, m), 2.21 (1H, br dt, $J = 25.6, 8.2$ Hz), 2.50 (3H, br s), 3.94–4.05 (3H, m), 5.18 (2H, s), 5.93 (1H, s), 7.25–7.38 (2H, m), 7.40–7.46 (1H, m), 8.98 (2H, br s).

實施例 291

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(1-環戊基乙基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-(1-cyclopentylethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.86-0.98 (1H, m), 1.12-1.26 (2H, m), 1.29 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.33-1.60 (4H, m), 1.65-1.77 (1H, m), 2.20 (1H, br td, $J = 17.1, 8.9$ Hz), 2.50 (3H, br s), 3.91-4.03 (3H, m), 5.18 (2H, s), 5.93 (1H, s), 7.34 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 7.51 (1H, ddd, $J = 8.8, 4.4, 2.8$ Hz), 7.63 (1H, br dd, $J = 6.2, 2.8$ Hz), 8.99 (2H, br s).

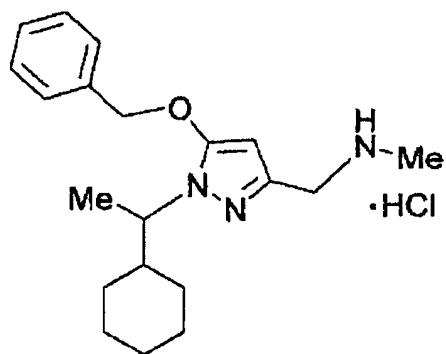
實施例 292 至 295：

由參考例 7 所得化合物及對應的苄基氯或苄基溴，以與實施例 288 同樣的方法製造實施例 292 至 295 的化合物。

實施例 292

1-[5-(苄氧基)-1-(1-環己基乙基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-[5-(Benzyloxy)-1-(1-cyclohexylethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-N-methylmethanamine hydrochloride

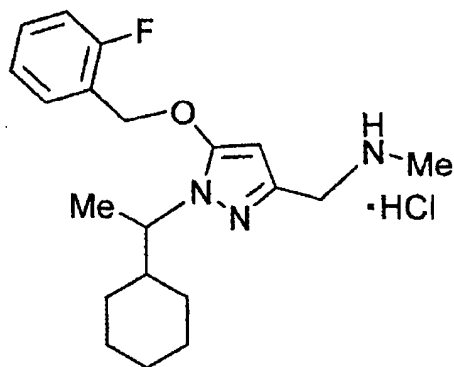


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.71-1.23 (6H, m), 1.30 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.55-1.80 (5H, m), 2.51 (3H, br s), 3.93-4.04 (2H, m), 4.12-4.25 (1H, m), 5.15 (2H, br s), 5.84-5.93 (1H, m), 7.34-7.46 (5H, m), 8.83-9.13 (2H, m).
Obs MS $[M+1]$: 328.3

實施例 293

1-{1-(1-環己基乙基)-5-[(2-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(1-Cyclohexylethyl)-5-[(2-fluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



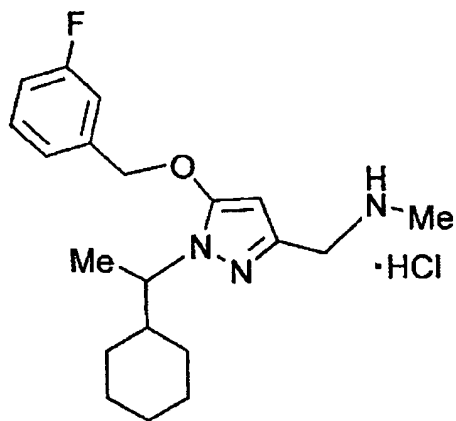
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.74-1.00 (2H, m), 1.03-1.28 (4H, m), 1.39 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.61-1.88 (5H, m), 2.45 (3H, s), 3.65 (2H, s), 3.91-4.02 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.56 (1H, s), 7.06-7.13 (1H, m), 7.17 (1H, ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.1$ Hz), 7.31-7.39 (1H, m), 7.43 (1H, ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.8$ Hz)

Obs MS $[M+1]$: 346.5

實施例 294

1-{1-(1-環己基乙基)-5-[(3-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(1-cyclohexylethyl)-5-[(3-Benzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



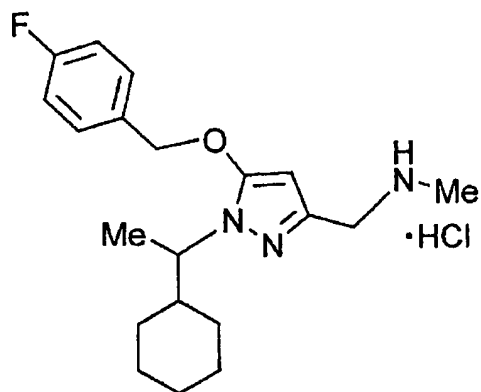
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.73-1.32 (6H, m), 1.40 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.56-1.90 (5H, m), 2.61 (3H, s), 3.97-4.23 (3H, m), 5.09 (2H, s), 6.13 (1H, s), 7.01-7.21 (3H, m), 7.31-7.42 (1H, m), 9.75 (2H, br s).

Obs MS $[M+1]$: 346.2

實施例 295

1-{1-(1-環己基乙基)-5-[(4-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(1-Cyclohexylethyl)-5-[(4-fluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



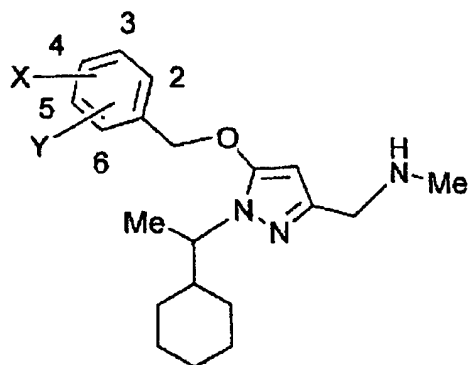
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.69–1.35 (6H, m), 1.43 (3H, d, $J = 5.3$ Hz), 1.53–1.89 (5H, m), 2.65 (3H, s), 3.98–4.35 (3H, m), 5.12 (2H, s), 6.34 (1H, s), 7.03–7.17 (2H, m), 7.31–7.50 (2H, m), 9.92 (2H, br s).

Obs MS $[\text{M}+1]$: 346.2

實施例 296 至 308:

使用參考例 7 所得的化合物及對應的苄基溴或苄基氯，以上述實施例 20 至 40 所述的方法同樣操作，製造如第 13 表所示之實施例 296 至 308 的化合物。

[第 13 表]



實施例	X	Y	苄基化方法	鹽	Obs MS [M+1]
296	2-Cl	H	C	游離鹼	362.2
297	3-Cl	H	C	鹽酸鹽	362.5
298	2-Me	H	C	游離鹼	342.3
299	3-Me	H	B	鹽酸鹽	342.3
300	2-F	4-F	B	鹽酸鹽	364.5
301	2-Cl	4-F	B	鹽酸鹽	380.2
302	2-Me	4-F	B	鹽酸鹽	360.5
303	2-F	5-F	C	游離鹼	364.2
304	2-F	5-Cl	C	游離鹼	380.4
305	2-F	5-Me	C	游離鹼	360.2
306	2-Cl	5-F	C	游離鹼	380.2
307	2-Me	5-F	C	游離鹼	360.5
308	3-Me	5-Me	B	鹽酸鹽	356.2

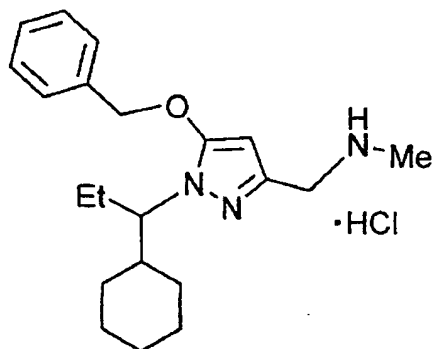
實施例 309 及 310：

與實施例 288 同樣的方法，製造實施例 309 及 310 的化合物。

實施例 309

1-[5-(苄氧基)-1-(1-環己基丙基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-[5-(Benzyloxy)-1-(1-cyclohexylpropyl)-N-pyrazol-3-yl]-N-methylmethanamine hydrochloride



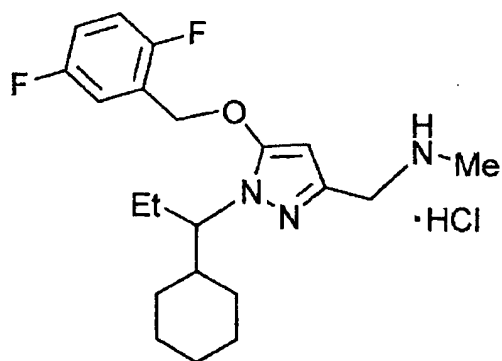
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.64 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.74-1.00 (2H, m), 1.04-1.31 (4H, m), 1.62 (2H, m), 1.68-1.93 (5H, m), 2.62 (3H, s), 3.84 (1H, dt, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 4.16 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.23 (1H, s), 7.40 (5H, m), 9.90 (2H, br s).

Obs MS $[M+1]$: 342.3

實施例 310

1-{1-(1-環己基丙基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(1-Cyclohexylpropyl)-5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



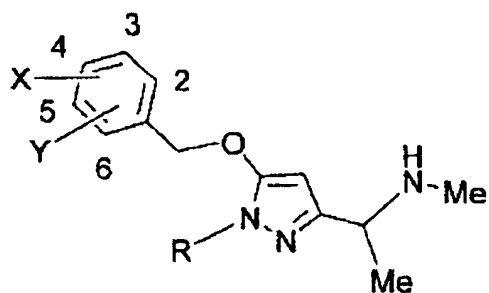
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.63 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.73–1.00 (2H, m), 1.04–1.32 (4H, m), 1.56–1.91 (7H, m), 2.59 (3H, s), 3.77 (1H, dt, $J = 8.0, 8.0$ Hz), 4.12 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.14 (1H, s), 7.05 (2H, m), 7.14 (1H, m), 9.80 (2H, br s).

Obs MS $[M+1]$: 378.5

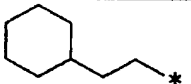
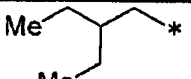
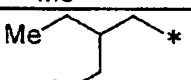
實施例 311 至 327:

使用參考例 31 至 35 所得的化合物與對應的苄基氯或苄基溴，以實施例 20 至 40 所述的方法同樣的方法，製造如第 14 表所示之製造實施例 311 至 327 的化合物。製程(i)的苄基化是以實施例 20 至 40 的一般製造法所述的方法 C 同樣操作實施。

[第 14 表]



實施例	R	X	Y	鹽	Obs MS [M+1]
311		2-F	5-F	鹽酸鹽	350.4
312		H	H	鹽酸鹽	328.6
313		2-F	5-F	鹽酸鹽	364.2
314		2-F	5-Cl	鹽酸鹽	380.4
315		2-F	5-F	鹽酸鹽	364.5
316		H	H	鹽酸鹽	342.3
317		2-Cl	H	游離鹼	376.5
318		3-Cl	H	游離鹼	376.5
319		4-Cl	H	游離鹼	376.5
320		2-F	3-F	游離鹼	378.5
321		2-F	4-F	游離鹼	378.5
322		2-F	5-F	鹽酸鹽	378.5
323		2-F	6-F	游離鹼	378.5
324		3-F	4-F	游離鹼	378.5

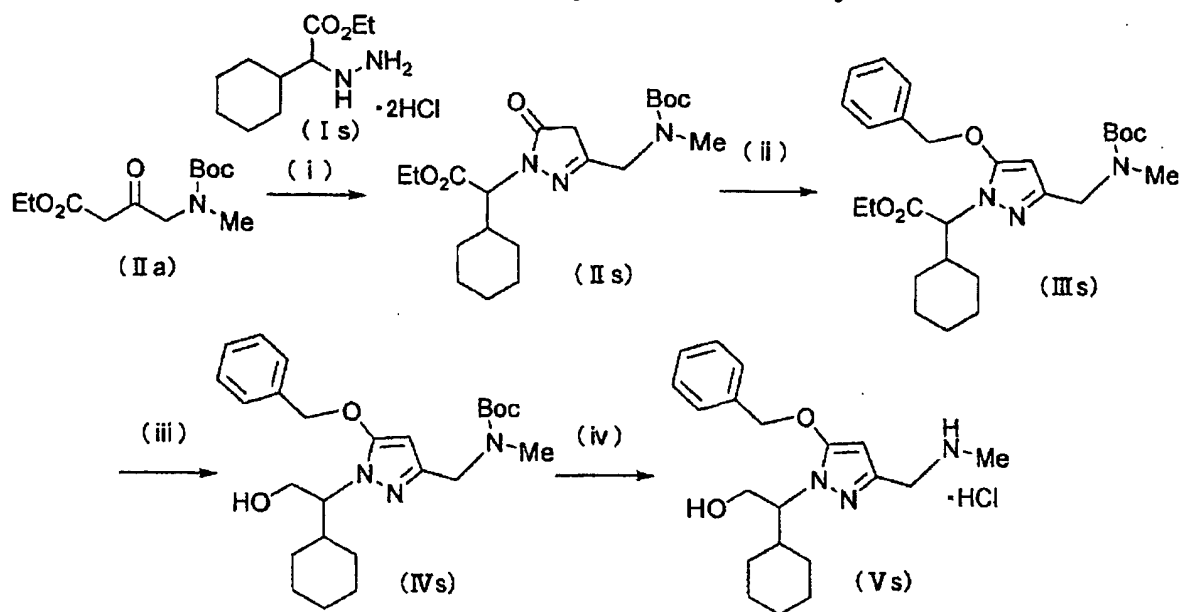
325		3-F	5-F	游離鹼	378.5
326		H	H	鹽酸鹽	316.6
327		2-F	5-F	鹽酸鹽	352.4

(*表示鍵結位置)

實施例 328

2-{5-(苄氧基)-3-[(甲基氨基)甲基]-1H-吡唑-1-基}-2-環己基乙醇鹽酸鹽

2-{5-(Benzyloxy)-3-[(methylamino)methyl]-1H-pyrazol-1-yl}-2-cyclohexylethanol hydrochloride



製程(i)

在參考例 42 所得的化合物(Is)(238mg, 1.0mmol)與三乙基胺(147 μ L, 1.1mmol)的乙醇(8mL)溶液中，在室溫下加參考例 1 的製程(i)所得的化合物(IIa)(262mg, 1.0mmol)，將反應混合物在 80°C 下攪拌 16 小時後，再加三乙基胺(147 μ L, 1.1mmol)，將溶液注入於 5%硫酸氫鉀水溶

液(20mL)中，以乙酸乙酯抽出。將有機層乾燥後，減壓餾去溶媒，將所得濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=50：50)精製，得到化合物(IIs)(189mg, 47%)的褐色油狀物。

製程(ii)

在化合物(IIs)(50mg, 0.13mmol)與碳酸鉍(82mg, 0.25mmol)的乙腈(0.65mL)溶液中在室溫下加苄基氯(22 μ L, 0.19mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌 2.5 小時。以乙酸乙酯稀釋，將鹽過濾後，將濾液濃縮，將所得的濃縮殘渣以 PTLC(正己烷：乙酸乙酯=7：3)精製，而得化合物(IIIs)(26mg, 42%)。

製程(iii)

在化合物(IIIs)(26mg, 0.054mmol)的四氫呋喃(0.3 mL)溶液中在 0°C 下加氫化鋰鋁(7mg, 0.18mmol)，將反應混合物攪拌 10 分鐘後，再在 0°C 下加氫化鋰鋁(12mg, 0.32 mmol)，將反應混合物攪拌 10 分鐘後，在 0°C 下加氫化鋰鋁(10mg, 0.31mmol)，將反應混合物攪拌 40 分鐘後，加飽和硫酸鈉水溶液。過濾，將濾液濃縮後，將所得濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(乙酸乙酯)精製，得化合物(IVs)(29mg, 定量的)。

製程(iv)

在化合物(IVs)(29mg, mmol)的三氯甲烷(0.5mL)溶液中在室溫下加 4mol/L HCl 1,4-二噁烷溶液(0.5mL)，將反應溶液在室溫下攪拌 1 小時。減壓餾去溶媒而得到標題化

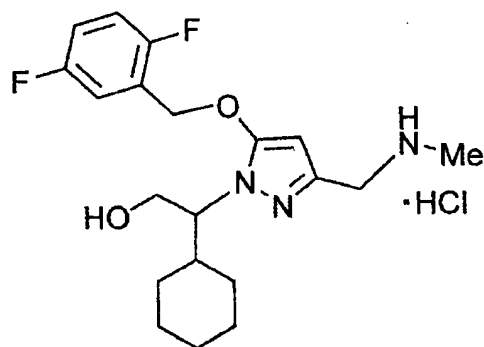
合物(Vs)(8.3mg, 40%)的褐色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.71-1.83 (11H, m), 2.53 (3H, br s), 3.76 (2H, m), 3.92-4.01 (3H, m), 4.58 (1H, br s), 5.14 (2H, s), 5.79 (1H, s), 7.35-7.45 (5H, m), 8.73 (2H, br s).

實施例 329

2-環己基-2-{5-(2,5-二氟苄基)氧基}-3-[(甲基胺基)甲基]-1H-吡唑-1-基}-2-環己基乙醇鹽酸鹽

2-Cyclohexyl-2-{5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-3-[(methylamino)methyl]-1H-pyrazol-1-yl}ethanol hydrochloride



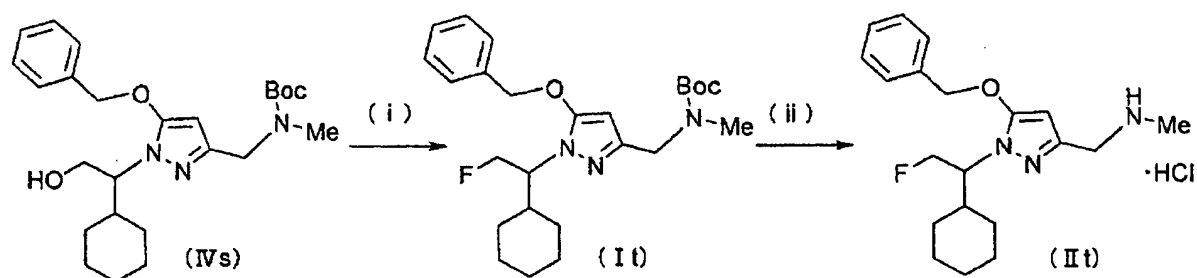
與實施例 328 同樣操作，而得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.76-1.33 (6H, m), 1.55-1.99 (5H, m), 2.65 (3H, s), 3.82 (1H, m), 3.95-4.17 (4H, m), 5.12 (2H, s), 6.05 (1H, s), 7.05 (2H, m), 7.14 (1H, m), 9.57 (1H, br s), 9.81 (1H, br s).

實施例 330

1-[5-(苄氧基)-1-(1-環己基-2-氟乙基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-[5-(Benzyloxy)-1-(1-cyclohexyl-2-fluoroethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-N-methylmethanamine hydrochloride



製程(i)

在實施例 328 的製程(iii)製造的化合物(Ns)(40mg, 0.090mmol)的四氫呋喃(1mL)溶液中，在 0°C 下加全氟丁磺醯氯(32 μ L, 0.18mmol)，繼而將 DBU(27 μ L, 0.18mmol)在 0°C 下加入，將反應混合物在 0°C 下攪拌 80 分鐘，緩緩昇溫至室溫同時一邊攪拌 3 小時。加飽和碳酸氫鈉水並以乙酸乙酯抽出，將有機層以 5%硫酸氫鉀清洗後，減壓餾去溶媒。將所得濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=4：1)精製而得化合物(It)(31mg, 59%)的油狀物。

製程(ii)

在化合物(It)(31mg, 0.070mmol)的三氯甲烷(0.4mL)溶液中在室溫下加 4mol/L HCl 1,4-二噁烷溶液(0.5mL)，將反應溶液在室溫下攪拌 1 小時。在減壓餾去溶媒而得的濃縮殘渣加二乙醚並傾瀉之，而得標題化合物(IIt)(24mg, 90%)的白色粉末。

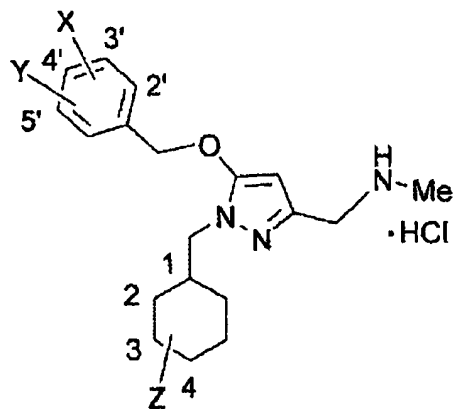
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (1H, m), 0.96-1.33 (5H, m), 1.57-1.96 (5H, m), 2.59 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.27 (1H, m), 4.71 (1H, ddd, $J = 45.8, 9.7, 4.0$ Hz), 4.82 (1H, ddd, $J = 48.2, 8.9, 8.9$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.10 (1H, s), 7.39 (5H, m), 9.77 (2H, br s).

實施例 331 至 339：

使用參考例 27 至 30 所得的化合物及對應的苄基溴或

苄基氯，用上述實施例 20 至 40 所述的方法製造如第 15 表所示之實施例 331 至 339 的化合物。

[第 15 表]

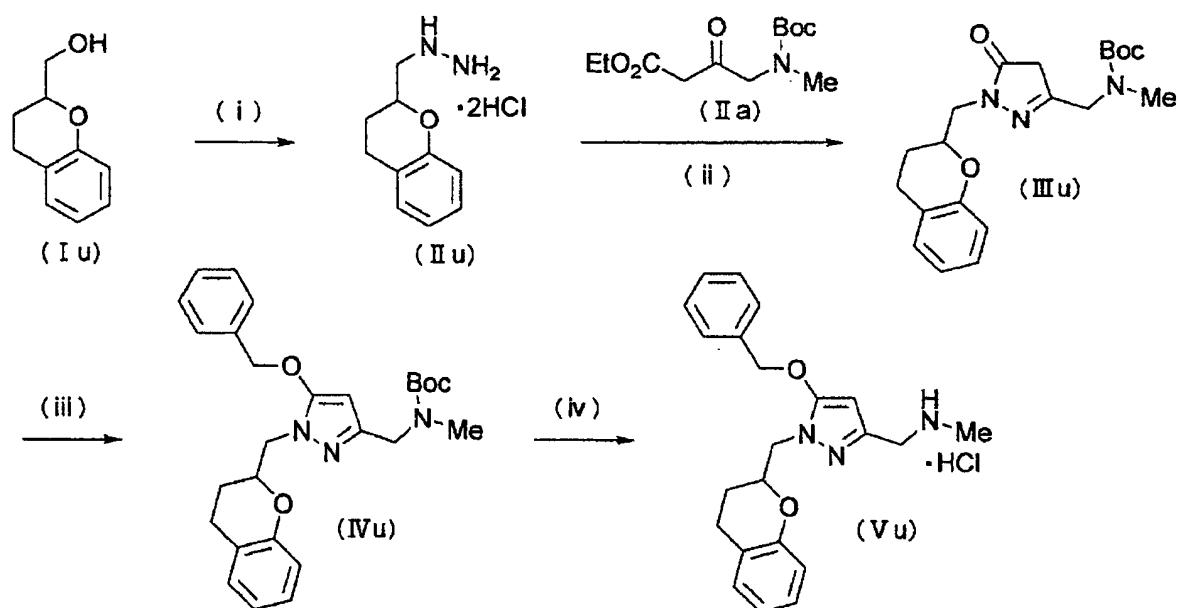


實施例	Z	X	Y	苄基化方法	Obs MS [M+1]
331	1-Me	H	H	B	328.6
332	1-Me	3' -Cl	H	B	362.5
333	1-Me	2' -F	5' -F	C	364.5
334	2-Me	H	H	B	328.3
335	2-Me	3' -Cl	H	B	362.2
336	3-Me	H	H	B	328.3
337	3-Me	3' -Cl	H	B	362.5
338	4-Me	H	H	B	328.6
339	4-Me	3' -Cl	H	B	362.5

實施例 340

1-[5-(苄氧基)-1-(3,4-二氫-2H-吡啶-2-基甲基)-1H-吡啶-3-基]-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-[5-(Benzyloxy)-1-(3,4-dihydro-2H-chromen-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl]-N-methylmethanamine hydrochloride



製程(i)

使用吡啶-2-基甲醇(Iu)，與參考例 42 所述的方法同樣操作而得化合物(IIu)。

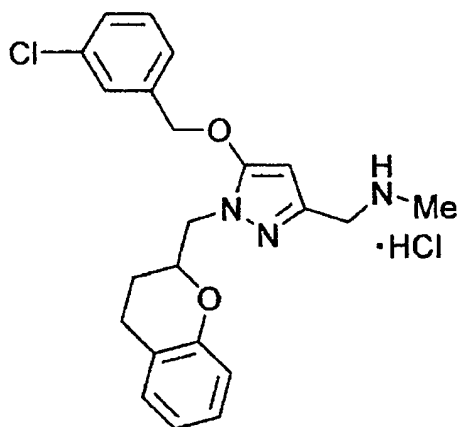
製程(ii)至(iv)

與實施例 198 的製程(ii)至(iv)所述的方法同樣操作而得目的化合物(Vu)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.62-1.73 (1H, m), 1.94-2.02 (1H, m), 2.54 (3H, br t, $J = 5.2$ Hz), 2.66-2.83 (2H, m), 3.99 (2H, br t, $J = 5.6$ Hz), 4.13 (1H, dd, $J = 14.1, 5.1$ Hz), 4.25 (1H, dd, $J = 14.3, 6.7$ Hz), 4.32-4.39 (1H, m), 5.20 (2H, s), 5.91 (1H, s), 6.65 (1H, br d, $J = 8.0$ Hz), 6.81 (1H, br t, $J = 7.0$ Hz), 7.05 (2H, br t, $J = 7.6$ Hz), 7.33-7.48 (5H, m), 8.96 (2H, br s).

實施例 341

1-{5-[(3-氯苄基)氧基]-1-(3,4-二氫-2H-吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽
 1-{5-[(3-Chlorobenzyl)oxy]-1-(3,4-dihydro-2H-chromen-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



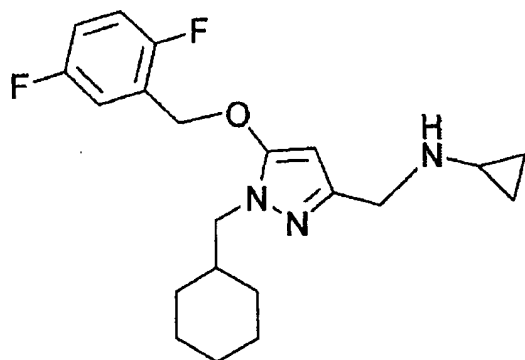
與實施例 340 所述的方法同樣操作而得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.64-1.74 (1H, m), 1.96-2.03 (1H, m), 2.54 (3H, br t, $J = 4.3$ Hz), 2.69-2.84 (2H, m), 3.98 (2H, br t, $J = 5.2$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 14.0, 5.0$ Hz), 4.26 (1H, dd, $J = 14.4, 6.8$ Hz), 4.33-4.40 (1H, m), 5.21 (2H, s), 5.90-5.96 (1H, m), 6.65 (1H, br d, $J = 8.0$ Hz), 6.81 (1H, br t, $J = 7.4$ Hz), 7.01-7.08 (2H, m), 7.41-7.47 (3H, m), 7.54 (1H, s), 9.01 (2H, br s).

實施例 342

N-({1-(環己基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基)甲基)環丙胺

N-({1-(Cyclohexylmethyl)-6-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-methyl)cyclopropanamine



代替參考例 36 的製程(iii)中的氫化鋰鋁而使用硼氫化鋰，與參考例 36 的製程(i)至(iv)同樣操作而得標題化合物(39mg, 52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.35-0.46 (4H, m), 0.87-1.04 (2H, m), 1.09-1.30 (3H, m), 1.54-1.94 (6H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 3.73-3.79 (4H, m), 5.09 (2H, s), 5.53 (1H, s), 6.97-7.18 (3H, m).

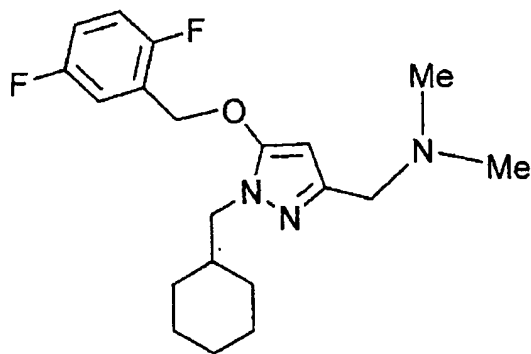
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.35-0.46 (4H, m), 0.87-1.04 (2H, m), 1.09-1.30 (3H, m), 1.54-1.94 (6H, m), 2.15-2.25 (1H, m), 3.73-3.79 (4H, m), 5.09 (2H, s), 5.53 (1H, s), 6.97-7.18 (3H, m).

以下的實施例化合物 343 至 346 是以與實施例 342 同樣的方法製造。

實施例 343

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N,N-二甲基甲胺

1-{1-(Cyclohexylmethyl)-5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N,N-dimethylmethanamine

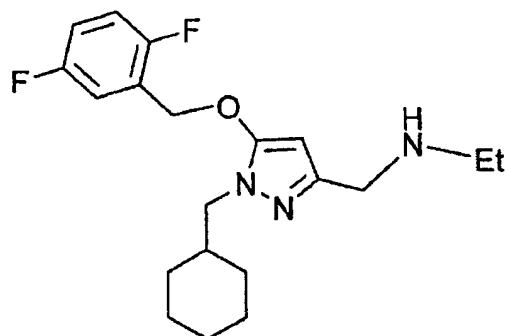


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.87-1.04 (2H, m), 1.09-1.30 (3H, m), 1.50-1.97 (6H, m), 2.27 (6H, s), 3.37 (2H, s), 3.77 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.10 (2H, s), 5.59 (1H, s), 6.97-7.18 (3H, m).

實施例 344

N-({1-(環己基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}甲基)乙胺

N-({1-(Cyclohexylmethyl)-5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-methyl)ethanamine

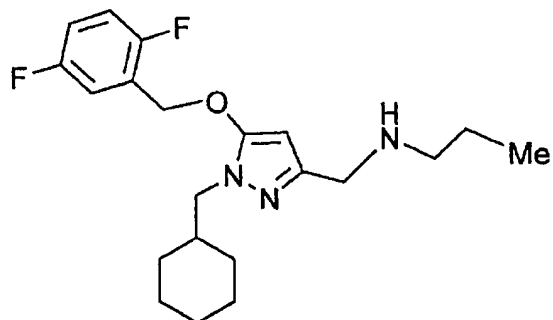


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.86-1.02 (2H, m), 1.07-1.29 (6H, m), 1.44-1.94 (6H, m), 2.70 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.69 (2H, s), 3.75 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.10 (2H, s), 5.56 (1H, s), 6.97-7.18 (3H, m).

實施例 345

N-({1-(環己基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}甲基)丙烷-1-胺

N-({1-(Cyclohexylmethyl)-5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-methyl)propan-1-amine

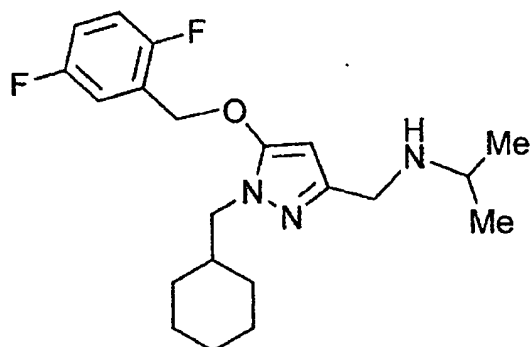


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.84-1.03 (5H, m), 1.08-1.30 (3H, m), 1.43-1.93 (8H, m), 2.61 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.69 (2H, s), 3.75 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.10 (2H, s), 5.55 (1H, s), 6.96-7.18 (3H, m).

實施例 346

N-({1-(環己基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}甲基)丙烷-2-胺

N-({1-(Cyclohexylmethyl)-5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-methyl)propan-2-amine

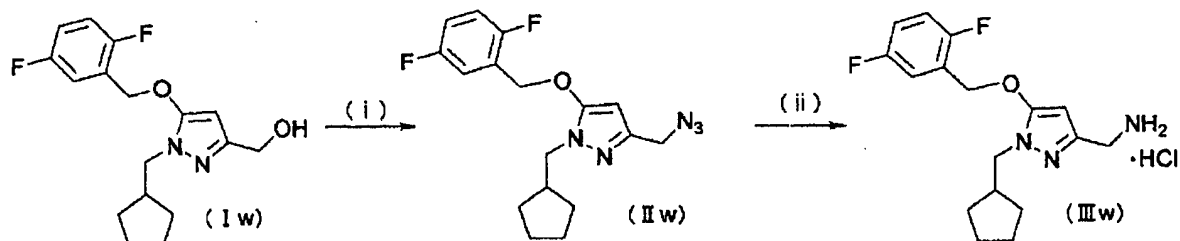


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.85-1.03 (2H, m), 1.09 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.13-1.28 (3H, m), 1.48-1.93 (6H, m), 2.81-2.91 (1H, m), 3.68 (2H, s), 3.75 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 5.09 (2H, s), 5.55 (1H, s), 6.97-7.18 (3H, m).

實施例 347

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-methanamine hydrochloride



製程(i)至(iii)

在與實施例 1 的製程(i)至(iii)所述的方法同樣操作而得的化合物(Iw)(190mg, 0.59mmol)與三乙基胺(164 μL , 1.2mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液，在 0°C 下加甲磺醯氯(68 μL , 0.88 mmol)，將反應混合物在 0°C 下攪拌 25 分鐘後，再加甲磺醯氯(9 μL , 0.12mmol)而在 0°C 下攪拌 5 分鐘。在反應混合物中加飽和碳酸氫鈉水，以乙酸乙酯抽出。全

部有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾去溶媒而得濃縮殘渣，將其原狀不經過精製而溶解於 DMF(1.2mL)，在室溫下加疊氮化鈉(sodium azide. 77mg, 1.2mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。在反應溶液加水(5mL)並以甲苯抽出，將全部有機層以水清洗後，減壓餾去溶媒而得化合物(IIw)的粗生成物(186mg)。將化合物(IIw) 溶解於四氫呋喃(3mL)，在室溫下加三苯膦(186mg, 0.7 mmol)及水(0.6 mL)，將反應混合物在室溫下攪拌 1 夜。減壓餾去溶媒後，將所得之濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(三氯甲烷：甲醇= 99：1 至 10：1)精製而得化合物(IIIw)的游離鹼(61mg)。將其溶解於三氯甲烷(0.4mL)並加 4mol/L HCl 之 1,4-二噁烷溶液(0.4mL)。減壓餾去溶媒後，在濃縮殘渣中加二乙醚(10mL)而濾取生成的沉澱，將沉澱以二乙醚(10mL)清洗後，減壓乾燥而得標題化合物(IIIw)(70mg, 33%)的淡褐色固體。

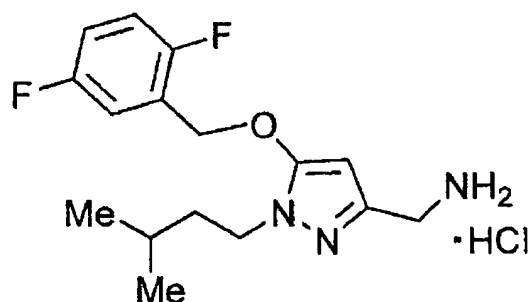
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.21 (2H, m), 1.45-1.77 (6H, m), 2.50 (1H, m), 4.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.60 (2H, br s), 5.40 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.07 (2H, m), 7.26 (1H, m), 9.16 (3H, br s).

Obs MS $[M+1]$: 322.4

實施例 348

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1-(3-methylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl}-methanamine hydrochloride



與實施例 347 同樣操作，製造標題化合物。

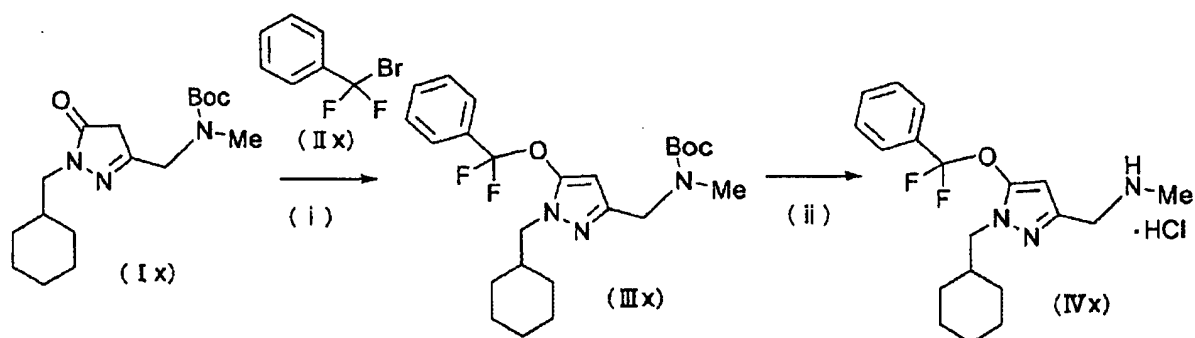
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.50 (1H, m), 1.67 (2H, m), 4.07 (2H, m), 4.43 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.59 (1H, s), 7.06 (2H, m), 7.26 (1H, m), 8.98 (3H, s).

Obs MS $[M+1]$: 310.4

實施例 349

1-{1-(環己基甲基)-5-[二氟(苯基)甲氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclohexylmethyl)-5-[difluoro(phenyl)methoxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



製程(i)

在參考例 4 所得的化合物(Ix)(100mg, 0.31mmol)與碳酸鉍(151mg, 0.46mmol)的乙腈(2mL)溶液中，加入以文獻所述的方法(Synthetic Communications, 1999, 855-862.)製造的化合物(IIx)(96mg, 0.46mmol)的乙腈(1mL)溶液，

將反應混合物在 50°C 下攪拌 1 日。冷卻至室溫後，以乙酸乙酯稀釋，將鹽過濾後，將濾液濃縮，將所得濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷:乙酸乙酯=94:6 至 73:27)精製，得化合物(IIIx)(49mg, 36%)的黃色油狀物。

製程(ii)

在化合物(IIIx)(47mg, 0.11mmol)的三氯甲烷(1mL)溶液中，在室溫下加 4mol/L HCl 之 1,4-二噁烷溶液(1mL)，將反應溶液攪拌 30 分鐘。將溶液減壓濃縮，得標題化合物(IVx)(43mg, 定量的)的黃色油狀物。

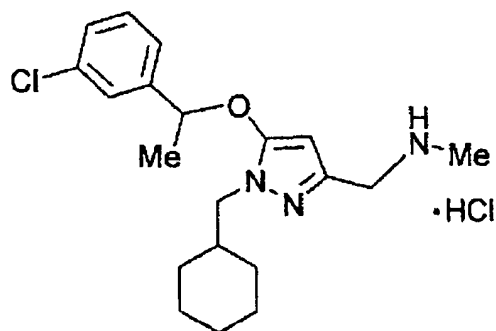
¹H-NMR (300 MHz, CD3OD) δ : 0.90-1.07 (2H, m), 1.13-1.27 (3H, m), 1.51-1.77 (5H, m), 1.81-1.96 (1H, m), 2.72 (3H, s), 3.88 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.13 (2H, s), 6.19 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.51-7.66 (3H, m), 7.68-7.76 (2H, m).

Obs MS [M+1]: 350.4

實施例 350

1-{5-[1-(3-氯苯基)乙氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[1-(3-Chlorophenyl)ethoxy]-1-(cyclohexylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



製程(i)

使用在參考例 4 製造的化合物，以實施例 20 至 40 的一般製造方法，得到標題化合物(55mg, 45%)的淡黃色油狀物。苄基化是使用實施例 20 至 40 的一般製造方法所述的方法 B。

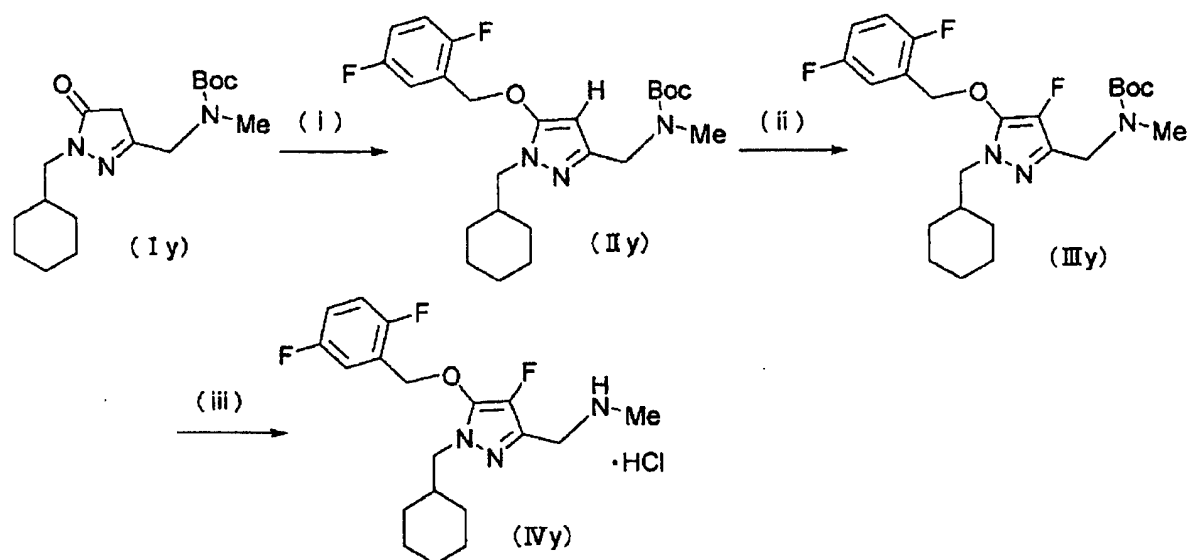
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 0.93-1.10 (2H, m), 1.15-1.31 (3H, m), 1.49-1.93 (6H, m), 1.66 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.63 (3H, s), 3.84 (2H, dd, $J = 7.3, 3.1$ Hz), 3.97 (2H, s), 5.32 (1H, q, $J = 6.5$ Hz), 5.58 (1H, s), 7.26-7.39 (3H, m), 7.40-7.43 (1H, m).

Obs MS $[M+1]$: 362.5

實施例 351

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-4-氟-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclohexylmethyl)-5-[2,5-difluorobenzyl]oxy}-4-fluoro-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



製程(i)

在參考例 4 製造的化合物(Iy)(500mg, 1.6mmol)與碳

酸鉍(756mg, 2.3mmol)的乙腈(3mL)溶液，在室溫下加 2,5-二氟苄基溴(377mg, 2.3mmol)的乙腈(3mL)溶液，將反應混合物在室溫攪拌 15 小時。在溶液加乙酸乙酯並將鹽濾去後，將濃縮濾液而得的濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷至正己烷：乙酸乙酯=80:20)精製，得化合物(IIy)(518mg, 74%)的淡黃色油狀物。

製程(ii)

在化合物(IIy)(40mg, 0.089mmol)的二甲基甲醯胺(5mL)溶液中在冰冷下加 Selectfluor(註冊商標)(38mg, 0.11mmol)的水(0.5mL)溶液，將反應混合物在冰冷下攪拌 1 小時後，緩緩昇溫至室溫同時一邊攪拌 1 夜。加水(20mL)並以乙酸乙酯抽出，將全部有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶媒。將所得的濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=96:4 至 75:25)精製，得化合物(IIIy)(19mg, 44%)的無色油狀物。

製程(iii)

在化合物(IIIy)(19mg, 0.040mmol)的三氯甲烷(0.5 mL)溶液中，在室溫下加 4mol/L HCl 之 1,4-二噁烷溶液(1mL)，將反應溶液攪拌 30 分鐘。將溶液減壓濃縮而得標題化合物(17mg, 定量的)的白色固體。

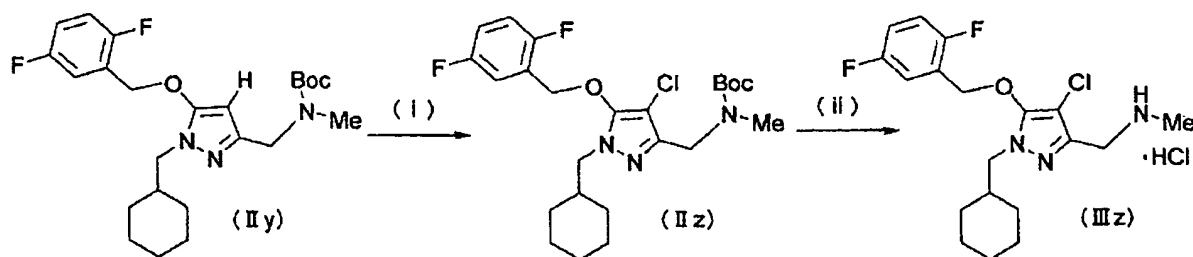
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ : 0.82-1.00 (2H, m), 1.07-1.25 (3H, m), 1.44-1.55 (2H, m), 1.59-1.82 (4H, m), 2.72 (3H, s), 3.71 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.15 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.13-7.30 (3H, m).

Obs MS [M+1]: 368.4

實施例 352

1-{4-氯-1-(環己基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{4-Chloro-1-(cyclohexylmethyl)-5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



製程(i)

在實施例 351 的製程(i)所得的化合物(IIy)(40mg, 0.089mmol)的 DMF(0.5mL)溶液中，在冰冷下，加 N-氯琥珀醯亞胺(14mg, 0.11mmol)，將反應混合物在冰冷下攪拌 1 小時後，緩緩昇溫至室溫同時一邊攪拌 1 夜。加水(20mL)以乙酸乙酯抽出，將全部有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶媒。將所得的濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷至正己烷：乙酸乙酯=83：17)精製，得化合物(IIz)(33mg, 76%)的無色油狀物。

製程(ii)

在化合物(IIz)(33mg, 0.067mmol)的三氯甲烷(0.5 mL)溶液中，在室溫下加 4mol/L HCl 之 1,4-二噁烷溶液(1mL)，將反應溶液攪拌 30 分鐘。將溶液減壓濃縮而得標題化合物(IIIz)(28mg, 定量的)的無色油狀物。

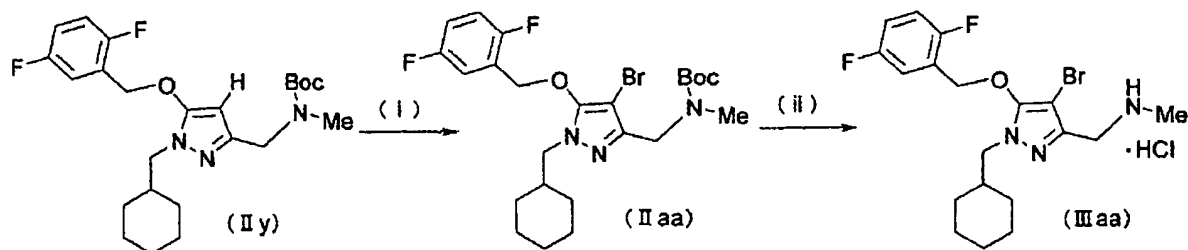
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 0.73-0.90 (2H, m), 0.99-1.16 (3H, m), 1.36-1.47 (2H, m), 1.49-1.71 (4H, m), 2.66 (3H, s), 3.62 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.05 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.06-7.20 (3H, m).

Obs MS $[\text{M}+1]$: 384.3

實施例 353

1-{4-溴-1-(環己基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{4-Bromo-1-(cyclohexylmethyl)-5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



製程(i)

在化合物(IIy)(400mg, 0.89mmol)的 DMF(4mL)溶液中，在冰冷下，加 N-溴琥珀醯亞胺(174mg, 0.98mmol)，將反應混合物緩緩昇溫至室溫同時一邊攪拌 1 夜。加水(40mL)並以乙酸乙酯抽出，將全部有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶媒。將所得的濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷至正己烷：乙酸乙酯=83：17)精製，得化合物(IIaa)(333mg, 71%)的無色油狀物。

製程(ii)

在化合物(IIaa)(25mg, 0.047mmol)的三氯甲烷(0.5 mL)溶液中，在室溫下加 4mol/L HCl 之 1,4-二噁烷溶液

(1mL)，將反應溶液攪拌 30 分鐘。將溶液減壓濃縮而得標題化合物(IIIaa)(23mg, 定量的)的無色油狀物。

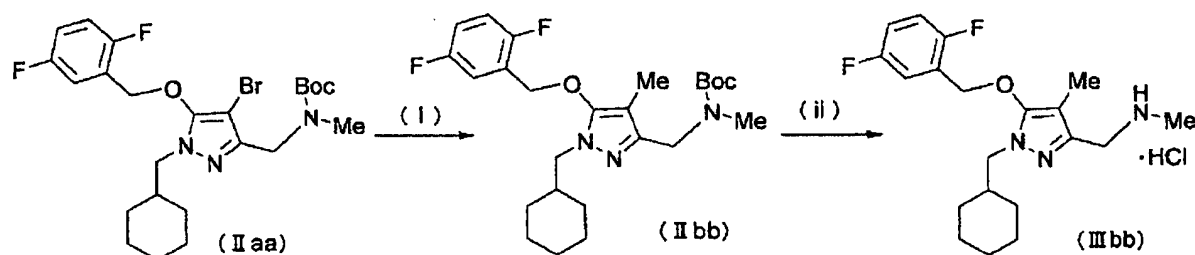
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 0.82-1.03 (2H, m), 1.09-1.26 (3H, m), 1.45-1.57 (2H, m), 1.59-1.82 (4H, m), 2.75 (3H, s), 3.73 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.13 (2H, s), 5.39 (2H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.14-7.29 (3H, m).

Obs MS $[M+1]$: 428.3

實施例 354

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-4-甲基-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclohexylmethyl)-5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-4-methyl-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



製程(i)

將在實施例 353 的製程(i)製造的化合物(IIaa)(50mg, 0.095mmol)及雙(三(三級丁基)膦)鈹(0)(9.7mg, 0.019 mmol)的四氫呋喃(1mL)溶液中，在室溫下加甲基氯化鋅(2.0mol/L 四氫呋喃溶液, 62 μL , 0.12mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。加水及飽和氯化銨水溶液(10mL)，以乙酸乙酯抽出。將全部有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶媒而得的濃縮殘渣以逆相液體層析法精製，得化合物(IIbb)(23mg, 51%)的無色油狀物。逆相層析

法的精製是使用實施例 20 至 40 所述的條件而實施。

製程(ii)

在化合物(IIbb)(23mg, 0.049mmol)的三氯甲烷(0.5 mL)溶液中，在室溫下加 4mol/L HCl 之 1,4-二噁烷溶液(1mL)，將反應溶液攪拌 30 分鐘。將溶液減壓濃縮而得標題化合物(IIIbb)(19mg, 97%)的白色固體。

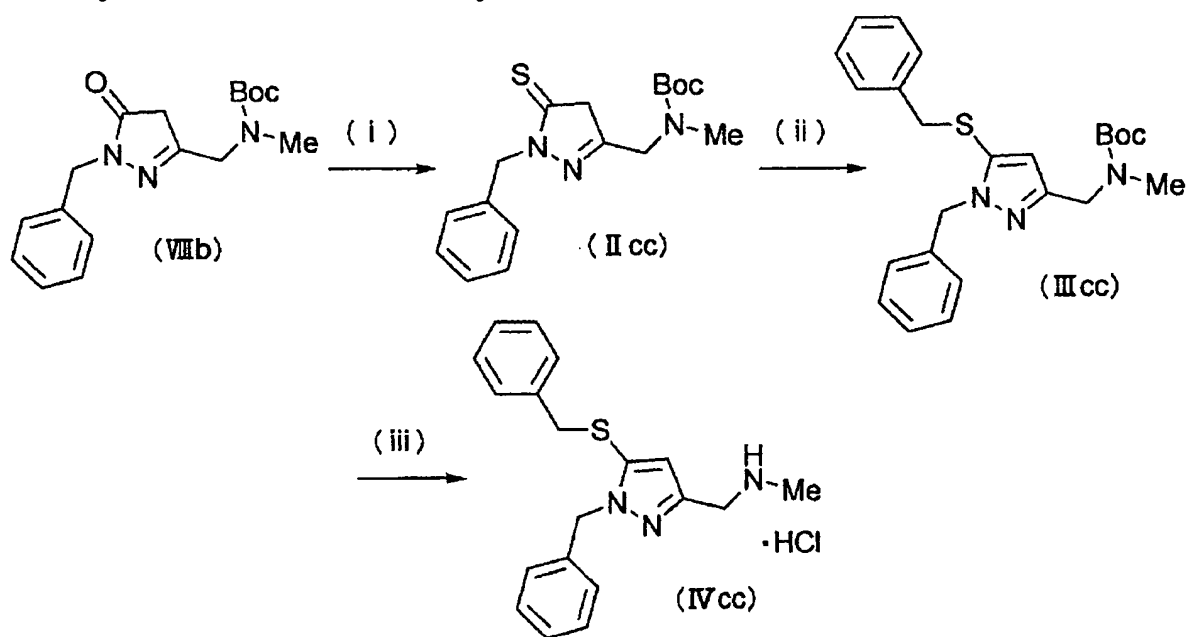
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 0.82-1.01 (2H, m), 1.09-1.28 (3H, m), 1.46-1.57 (2H, m), 1.60-1.83 (4H, m), 2.02 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.69 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.08 (2H, s), 5.17 (2H, d, $J = 1.1$ Hz), 7.13-7.27 (3H, m).

Obs MS $[M+1]$: 364.5

實施例 355

1-[1-苄基-5-(苄基硫基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-[1-Benzyl-5-(benzylsulfanyl)-1H-pyrazol-3-yl]-N-methyl methanamine hydrochloride



製程(i)至(ii)

在參考例 36 所得的化合物(VIIb)(100mg, 0.32mmol)與勞森試劑(Lawesson's reagent)2,4-二硫化(2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3-二氮雜-2,4-二磷雜環丁烷)(127mg, 0.32mmol)的甲苯(2mL)溶液在 100°C 下攪拌 30 分鐘。繼而加苄基溴(56 μ L, 0.47mmol)與碳酸鉀(131mg, 0.95mmol), 將反應混合物在 100°C 下攪拌 1 小時。冷卻至室溫後, 將鹽濾去, 將濾液濃縮後, 將所得的濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷:乙酸乙酯=4:1)精製, 得化合物(IIIc)(40mg, 30%)。

製程(iii)

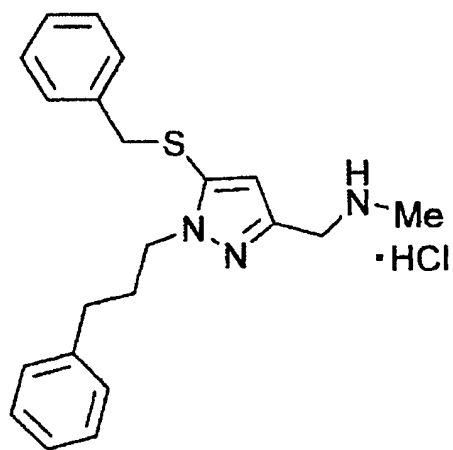
在化合物(IIIc)(20mg, 0.047mmol)的三氯甲烷(0.5 mL)溶液中在室溫下加 4mol/L HCl 之 1,4-二噁烷溶液(1mL), 將反應混合物攪拌 30 分鐘。減壓餾去溶媒, 在濃縮殘渣中加二乙醚並傾瀉, 將所得的固形物減壓乾燥而得標題化合物(IVc)(19mg, 定量的)的白色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.13 (brs, 2H), 7.37-7.23 (m, 6H), 7.14 (brd, 1H, $J = 6.4$ Hz), 7.06 (brd, 2H, $J = 6.8$ Hz), 6.59 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.53-2.47 (s, 3H).

實施例 356

1-[5-(苄基硫基)-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-[5-(Benzylsulfanyl)-1-(3-phenylpropyl)-1H-pyrazol-3-yl]-N-methylmethanamine hydrochloride



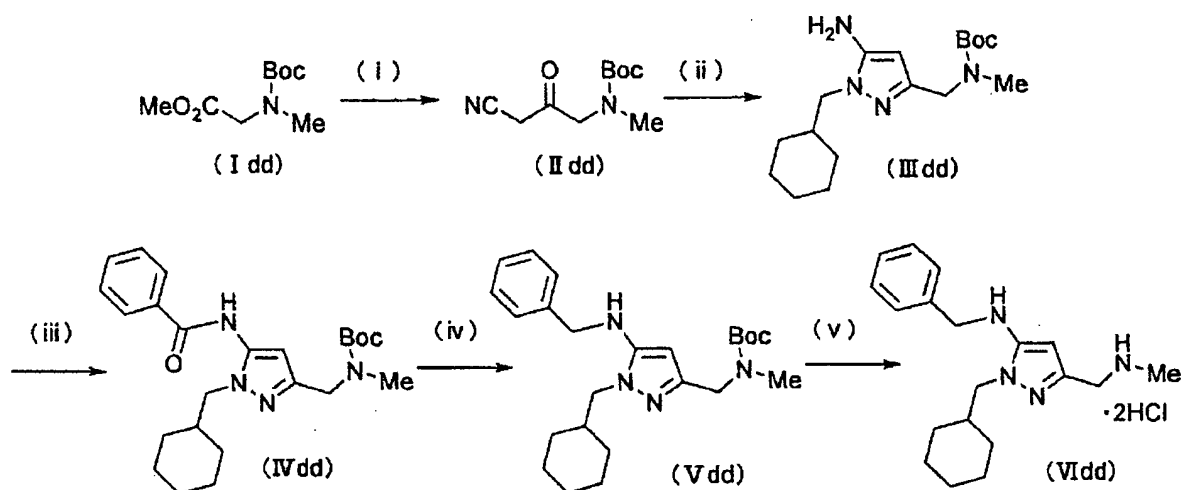
與實施例 355 與同樣操作，製造標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.87 (brs, 2H), 7.32–7.16 (m, 6H), 7.15–7.08 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.85 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.58 (s, 3H), 2.49 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 1.94 (tt, 2H, $J = 7.2, 7.2\text{Hz}$).

實施例 357

N-苄基-1-(環己基甲基)-3-[(甲基胺基)甲基]-1H-吡唑-5-胺二鹽酸鹽

N-Benzyl-1-(cyclohexylmethyl)-3-[(methylamino)methyl]-1H-pyrazol-5-amine dihydrochloride



製程(i)

在三級丁氧基鉀(9.90g, 88mmol)的 THF(170mL)懸浮溶液中，在 0°C 下加乙腈(3.62g, 88 mmol)，將反應溶液

緩緩昇溫至室溫同時一邊攪拌 30 分鐘。再冷卻至 0℃ 並加化合物(Idd)(13.8g, 68mmol)的四氫呋喃(50mL)溶液，將反應混合物緩緩昇溫至室溫同時一邊攪拌 2 小時。再加三級丁氧化鉀(2.28g, 26 mmol)而將反應混合物攪拌 4 小時後，在 50℃ 下攪拌 30 分。將溶液冷卻至 0℃ 後，加 5%硫酸氫鉀水溶液(300mL)並以乙酸乙酯抽出。以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾去溶媒，將所得濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯)精製，得化合物(IIdd)(10.2g, 72%)的黃色油狀物。

製程(ii)

在室溫下的環己基甲基聯胺二鹽酸鹽(948mg, 4.7 mmol)及碳酸鉀(1.43g, 19.4mmol)的乙醇(10mL)溶液中，在室溫下加化合物(IIdd)(1.00g, 4.7mmol)的乙醇(15mL)溶液，將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時後，在 50℃ 下攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，在混合物加水並以乙酸乙酯抽出，將有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水清洗後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾去溶媒，將所得的濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯)精製，得化合物(IIIdd)(923mg, 61%)的淡黃色固體。

製程(iii)

在化合物(IIIdd)(88mg, 0.27mmol)及吡啶(65mg, 0.82mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中在室溫下加苯甲醯氯(46mg, 0.33mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌 1 夜。將反應溶液以乙酸乙酯稀釋，以 5%硫酸氫鉀水溶液，飽和碳

酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水清洗後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾去溶媒後，將所得的濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯)精製，得化合物(IVdd)(105mg, 90%)的黃色油狀物。

製程(iv)

在化合物(IVdd)(63mg, 0.15mmol)的 THF(3mL)溶液中在 0℃ 下加硼烷·二甲基硫錯合物(0.59mmol)，將反應溶液在 70℃ 下攪拌 3.5 小時。將反應溶液冷卻至 0℃ 而加甲醇，加熱回流 30 分鐘。冷卻至室溫後，減壓餾去溶媒，在所得的濃縮殘渣中加 5%硫酸氫鉀水溶液，以乙酸乙酯抽出，將全部有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水依序清洗而以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾去溶媒後，將所得的濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷/酢酸乙酯)精製，得化合物(Vdd)(31mg, 51%)的無色油狀物。

製程(v)

在化合物(vdd)(31mg, 0.075mmol)的三氯甲烷(0.5 mL)溶液中在室溫下加 4mol/L HCl 之 1,4-二噁烷溶液(1mL)，將反應溶液在室溫下攪拌 25 分鐘。減壓餾去溶媒，在所得的濃縮殘渣中加少量的二乙醚並傾瀉之，而得標題化合物(Vldd)(30mg, 定量的)的白色粉末。

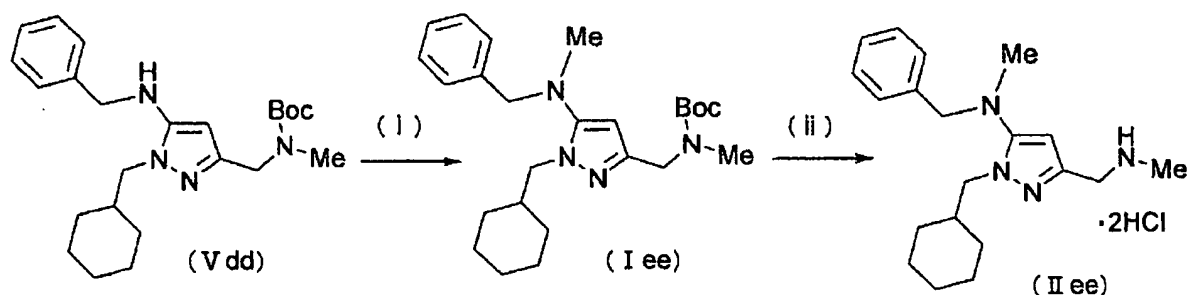
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.90-1.25 (5H, m), 1.50-1.90 (6H, m), 2.50 (3H, br s), 3.78 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.82-3.90 (2H, m), 4.20 (2H, s), 5.39 (1H, s), 5.80 (2H, br s), 7.20-7.36 (5H, m), 8.87 (2H, br s).

Obs MS $[M+1]$: 313.8

實施例 358

N-苄基-1-(環己基甲基)-N-甲基-3-[(甲基胺基)甲基]-1H-吡唑-5-胺二鹽酸鹽

N-Benzyl-1-(cyclohexylmethyl)-N-methyl-3-[(methylamino)methyl]-1H-pyrazol-5-amine dihydrochloride



製程(i)

在實施例 357 的製程(iv)製造的化合物(Vdd)(47mg, 0.11mmol)的 DMF(1mL)溶液中，在室溫下加氫化鈉(60%油狀懸液，6.8mg, 0.17mmol)與碘化甲烷(24mg, 0.17 mmol)，將反應溶液在室溫下攪拌 1 夜。加 5%硫酸氫鉀水溶液並以乙酸乙酯抽出，將全部有機層以水，飽和食鹽水清洗後，以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾去溶媒後，將濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷/乙酸乙酯)精製，得化合物(Iee)(41mg, 86%)的無色油狀物。

製程(ii)

在化合物(Iee)(41mg, 0.097mmol)的三氯甲烷(0.5mL)溶液中，在室溫下加 4mol/L HCl 之 1,4-二噁烷溶液(1mL)，將反應溶液在室溫下攪拌 1 小時。減壓餾去溶媒而得標題化合物(IIee)(44mg, 定量的)的無色油狀物。

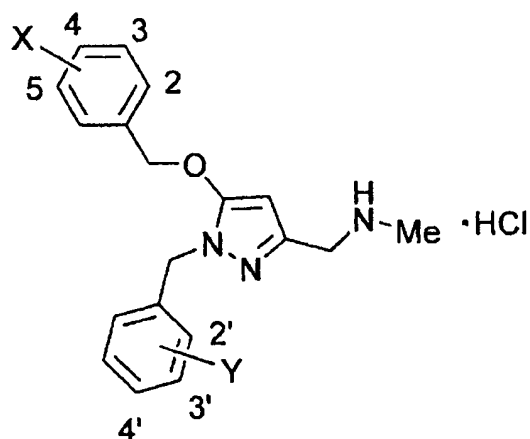
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.90–1.05 (2H, m), 1.10–1.30 (3H, m), 1.43–1.55 (2H, m), 1.60–1.80 (3H, m), 1.95–2.10 (1H, m), 2.67 (3H, br s), 2.73 (3H, s), 3.90 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.13 (2H, s), 4.24 (2H, br s), 6.57 (1H, s), 7.23–7.40 (5H, m), 10.12 (2H, br s).

Obs MS $[M+1]$: 327.5

實施例 359 至 368:

使用對應的苄基氯或苄基溴以與實施例 198 同樣的方法，製造如第 16 表所示之實施例 359 至 368。

[第 16 表]

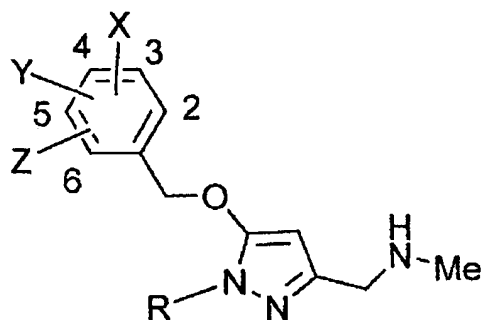


實施例	X	Y	Obs MS [M+1]
359	H	4' -Et	336.4
360	H	4' -i-Pr	350.4
361	H	4' -t-Bu	364.5
362	H	2' -F, 4' -Me	340.4
363	H	4' -CHF ₂ O	374.3
364	2, 5-F	4' -Et	372.3
365	2, 5-F	4' -i-Pr	386.3
366	2, 5-F	4' -t-Bu	400.3
367	2, 5-F	2' -F, 4' -Me	376.5
368	2, 5-F	4' -CHF ₂ O	410.4

實施例 369 至 402：

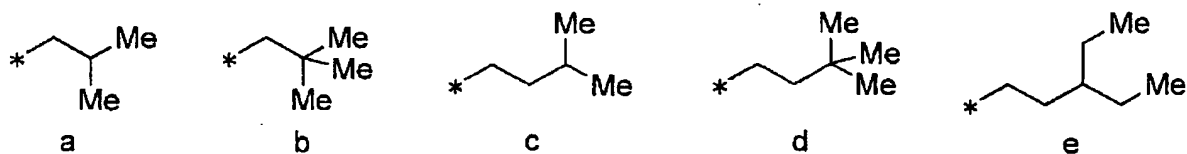
使用在參考例 20、21、22、24、78 所述的化合物及對應的苺基氯或苺基溴，以與實施例 20 至 40 所述的方法同樣的方法，製造如第 17 表所示之實施例 369 至 402 的化合物。

[第 17 表]



實施例	R	X	Y	Z	鹽	Obs MS [M+1]
369	a	4-F	H	H	TFA鹽	292.3
370	a	2-F	4-F	H	游離鹼	310.5
371	a	2-Cl	4-F	H	游離鹼	326.4
372	a	2-Me	4-F	H	游離鹼	306.5
373	a	2-F	5-Me	H	游離鹼	306.5
374	a	2-F	4-F	5-F	鹽酸鹽	328.6
375	b	4-F	H	H	TFA鹽	306.5
376	b	2-F	4-F	H	游離鹼	324.6
377	b	2-Cl	4-F	H	游離鹼	340.4
378	b	2-Me	4-F	H	TFA鹽	320.4
379	b	2-F	5-Me	H	游離鹼	320.4
380	b	2-F	4-F	5-F	鹽酸鹽	342.2
381	c	2-F	H	H	鹽酸鹽	306.4
382	c	3-F	H	H	鹽酸鹽	306.4
383	c	4-F	H	H	游離鹼	306.4
384	c	2-Cl	H	H	游離鹼	322.4
385	c	2-Me	H	H	游離鹼	302.5
386	c	3-Me	H	H	游離鹼	302.5
387	c	4-Me	H	H	游離鹼	302.5
388	c	2-CN	H	H	游離鹼	313.5
389	c	2-F	4-F	H	游離鹼	324.4
390	c	2-Cl	4-F	H	TFA鹽	340.4
391	c	2-Me	4-F	H	游離鹼	320.5
392	c	2-F	5-Me	H	游離鹼	320.5
393	d	4-F	H	H	TFA鹽	320.4
394	d	2-F	4-F	H	TFA鹽	338.4
395	d	2-Cl	4-F	H	TFA鹽	354.6
396	e	4-F	H	H	鹽酸鹽	334.5
397	e	2-F	4-F	H	鹽酸鹽	352.6
398	e	2-Cl	4-F	H	鹽酸鹽	368.1
399	e	2-Me	4-F	H	鹽酸鹽	348.6
400	e	2-F	5-F	H	鹽酸鹽	352.6
401	e	2-F	5-Me	H	鹽酸鹽	348.6
402	e	2-F	4-F	5-F	鹽酸鹽	370.5

在第 17 表中，記號 a 至 e 表示下述的基。



實施例 375

1-{1-(2,2-二甲基丙基)-5-[(4-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺三氟乙酸鹽

1-{1-(2,2-Dimethylpropyl)-5-[(4-fluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

trifluoroacetate

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (9H, s), 2.67 (3H, s), 3.73 (2H, s), 4.08 (2H, s), 5.01 (2H, s), 5.82 (1H, s), 7.08 (2H, m), 7.35 (2H, m), 9.39 (2H, br s).

實施例 376

1-{5-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2,2-二甲基丙基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺

1-{5-[(2,4-Difluorobenzyl)oxy]-1-(2,2-dimethylpropyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-

methylmethanamine

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.93 (9H, s), 1.92 (1H, br s), 2.46 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.69 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.60 (1H, s), 6.83-6.94 (2H, m), 7.40 (1H, m).

實施例 377

1-{5-[(2-氯-4-氟苄基)氧基]-1-(2,2-二甲基丙基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺

1-{5-[(2-Chloro-4-fluorobenzyl)oxy]-1-(2,2-

dimethylpropyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.95 (9H, s), 2.47 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.73 (2H, s), 5.10 (2H, s), 5.59 (1H, s), 7.03 (1H, td, J = 8.3, 2.6 Hz), 7.18 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.5, 6.0 Hz). 1H消失(NH)

實施例 378

1-{1-(2,2-二甲基丙基)-5-[(4-氟-2-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺三氟乙酸鹽

1-{1-(2,2-Dimethylpropyl)-5-[(4-fluoro-2-methylbenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine trifluoroacetate

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.91 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.70 (2H, s), 4.11 (2H, s), 5.00 (2H, s), 5.87 (1H, s), 6.87-6.96 (2H, m), 7.30 (1H, m), 9.48 (2H, s).

實施例 379

1-{1-(2,2-二甲基丙基)-5-[(2-氟-5-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺

1-{1-(2,2-Dimethylpropyl)-5-[(2-fluoro-5-methylbenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (9H, s), 2.33 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.66 (2H, s), 3.71 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.59 (1H, s), 6.97 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.13 (1H, m), 7.21 (1H, m). 1H消失(NH)

實施例 380

1-{1-(2,2-二甲基丙基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-

吡唑-3-基}-N-甲基甲胺

1-{1-(2,2-Dimethylpropyl)-5-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.93 (9H, s), 2.64 (3H, s), 3.74 (2H, s), 4.13 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.24 (1H, s), 7.00 (1H, m), 7.30 (1H, m), 9.88 (2H, br s).

實施例 381

1-{5-[(2-氟苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(2-Fluorobenzyl)oxy]-1-(3-methylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methyl-methanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.52 (1H, m), 1.72 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.73 (3H, t, J = 5.1 Hz), 4.10 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.31 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.67 (1H, s), 7.13 (1H, t, J = 9.3 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.38-7.49 (2H, m), 10.22 (2H, br s).

實施例 382

1-{5-[(3-氟苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(3-Fluorobenzyl)oxy]-1-(3-methylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methyl-methanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.91 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.52 (1H, m), 1.65 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.62 (3H, s), 3.98 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.11 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.18 (1H, s), 7.03-7.18 (3H, m), 7.36 (1H, m), 9.82 (2H, s).

實施例 383

1-{5-[(4-氟苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺

1-{5-[(4-Fluorobenzyl)oxy]-1-(3-methylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.53 (1H, m), 1.63 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 7.4 Hz), 5.01 (2H, s), 5.52 (1H, s), 7.08 (2H, t, J = 8.2 Hz), 7.36 (2H, m). 1H消失(NH)

實施例 389

1-{5-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺

1-{5-[(2,4-Difluorobenzyl)oxy]-1-(3-methylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.89 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.53 (1H, m), 1.63 (2H, m), 1.83 (1H, br s), 2.46 (3H, s), 3.66 (2H, s), 3.91 (2H, t, J = 7.4 Hz), 5.07 (2H, s), 5.58 (1H, s), 6.84-6.93 (2H, m), 7.40 (1H, m).

實施例 390

1-{5-[(2-氯-4-氟苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺三氟乙酸鹽

1-{5-[(2-chloro-4-fluorobenzyl)oxy]-1-(3-methylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine trifluoroacetate

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.89 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.50 (1H, m), 1.62 (2H, dt, J = 6.8, 6.8 Hz), 2.66 (3H, s), 3.94 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.07 (2H, s), 5.11 (2H, s), 5.84 (1H, s), 7.02 (1H, td, J = 8.3, 2.5 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.6, 6.1 Hz), 9.46 (2H, br s).

實施例 391

1-{5-[(4-氟-2-甲基苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺

1-{5-[(4-fluoro-2-methylbenzyl)oxy]-1-(3-methylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.89 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.53 (1H, m), 1.62 (2H, m), 1.85 (1H, br s), 2.37 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.90 (2H, t, J = 7.4 Hz), 5.00 (2H, s), 5.59 (1H, s), 6.87-6.96 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 5.9 Hz).

實施例 392

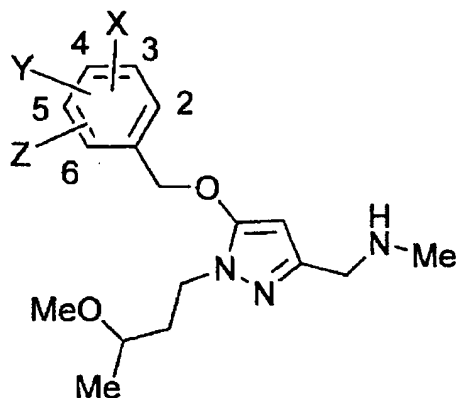
1-{5-[(2-氟-5-甲基苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺

1-{5-[(2-fluoro-5-methylbenzyl)oxy]-1-(3-methylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.91 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.55 (1H, m), 1.64 (2H, dt, J = 6.8, 6.8 Hz), 1.75 (1H, br s), 2.35 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.65 (2H, s), 3.93 (2H, t, J = 7.4 Hz), 5.08 (2H, s), 5.58 (1H, s), 6.97 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.10-7.14 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J = 7.0, 1.8 Hz).

實施例 403 至 406：

使用在參考例 77 所述的化合物及對應的苄基氯或苄基溴，以與實施例 20 至 40 所述的方法同樣的方法，製造如第 18 表所示的實施例 403 至 406 的化合物。

[第 18 表]

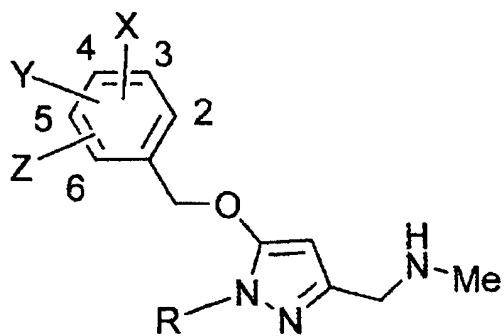


實施例	X	Y	Z	鹽	Obs MS [M+1]
403	H	H	H	TFA 鹽	304.0
404	2-F	5-F	H	TFA 鹽	339.9
405	2-F	5-Cl	H	TFA 鹽	356.0
406	2-F	4-F	5-F	游離鹼	358.0

實施例 407 至 426：

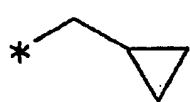
使用參考例 2、3 及 74 所述的化合物及對應的苄基氯或苄基溴，以與實施例 20 至 40 所述的方法同樣的方法，製造第 19 表所示的實施例 407 至 426 的化合物。

[第 19 表]

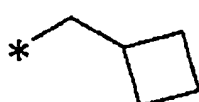


實施例	R	X	Y	Z	鹽	Obs MS [M+1]
407	f	4-F	H	H	TFA鹽	289.9
408	f	2-F	4-F	H	TFA鹽	307.9
409	f	2-Cl	4-F	H	TFA鹽	323.9
410	f	2-Me	4-F	H	TFA鹽	303.9
411	f	4-F	5-Me	H	TFA鹽	304.0
412	f	2-F	4-F	5-F	TFA鹽	325.9
413	g	4-F	H	H	游離鹼	304.5
414	g	2-F	4-F	H	鹽酸鹽	322.7
415	g	2-Cl	4-F	H	游離鹼	338.4
416	g	2-Me	4-F	H	鹽酸鹽	318.4
417	g	2-F	5-Me	H	鹽酸鹽	318.3
418	g	2-F	4-F	5-F	TFA鹽	340.4
419	h	4-F	H	H	游離鹼	304.4
420	h	2-F	4-F	H	鹽酸鹽	321.4
421	h	2-Cl	4-F	H	TFA鹽	338.4
422	h	2-Me	4-F	H	TFA鹽	318.4
423	h	2-F	5-F	H	鹽酸鹽	322.5
424	h	2-F	5-Cl	H	鹽酸鹽	338.4
425	h	2-F	5-Me	H	鹽酸鹽	318.4
426	h	2-F	4-F	5-F	TFA鹽	340.4

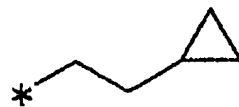
表中，符號 f 至 h 表示下式的基。



f



g



h

實施例 423

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : -0.02 (2H, m), 0.38 (2H, m), 0.60 (1H, m), 1.63 (2H, m), 2.63 (3H, s), 4.00 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.11 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.17 (1H, s), 7.02-7.10 (2H, m), 7.21 (1H, m), 9.81 (2H, br s).

實施例 424

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : -0.02 (2H, m), 0.38 (2H, m), 0.60 (1H, m), 1.63 (2H, m), 2.63 (3H, s), 4.00 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.11 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.16 (1H, s), 7.06 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.32 (1H, m), 7.42 (1H, m), 9.78 (2H, br s).

實施例 425

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : -0.03 (2H, m), 0.36 (2H, m), 0.59 (1H, m), 1.64 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.66 (3H, s), 4.05 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.16 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.98 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.15 (1H, m), 7.23 (1H, m), 9.90 (2H, br s).

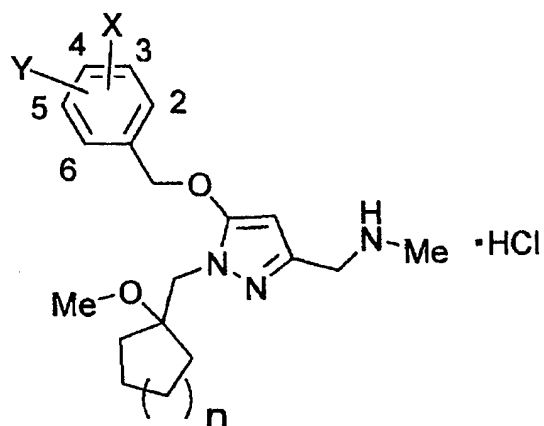
實施例 426

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : -0.05 (2H, m), 0.38 (2H, m), 0.58 (1H, m), 1.62 (2H, m), 2.67 (3H, s), 4.01 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.07 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.99 (1H, td, $J = 9.6, 6.4$ Hz), 7.26 (1H, m), 9.48 (2H, br s).

實施例 427 至 434:

使用參考例 69 及 70 所述的化合物及對應的苄基氯或苄基溴，以與實施例 20 至 40 所述的方法同樣的方法，製造如第 20 表所示的實施例 427 至 434 的化合物。

[第 20 表]

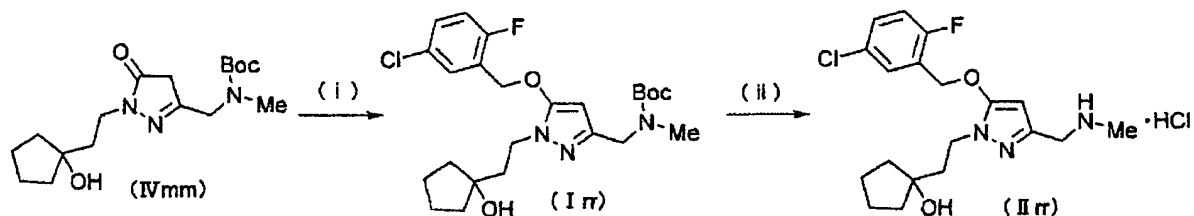


實施例	n	X	Y	Obs MS [M+1]
427	1	2-Cl	4-F	382.3
428	1	2-F	5-F	366.3
429	1	2-F	4-Cl	382.3
430	2	H	H	344.4
431	2	2-F	4-F	380.5
432	2	2-Cl	4-F	396.3
433	2	2-F	5-F	380.5
434	2	2-F	5-Cl	396.3

實施例 435

1-(2-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-3-[(甲基胺基)甲基]-1H-吡唑-1-基}乙基)環戊醇鹽酸鹽

1-(2-{5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-3-[(methylamino)methyl]-1H-pyrazol-1-yl}ethyl)cyclopentanol hydrochloride



製程(i)

在參考例 79 所述的化合物(IVmm) (100mg, 0.30mmol)

與碳酸鉍(163mg, 0.50mmol)的乙腈(1.2mL)溶液中，在室溫下加 2-氟-5-氯苄基氯($70\mu\text{l}$, 0.44mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌 4 日。以乙酸乙酯稀釋並濾去鹽，減壓餾去溶媒而將所得的濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷:乙酸乙酯=1:2)精製，而得化合物(Irr)(53mg, 37%)的無色油狀物。

製程(ii)

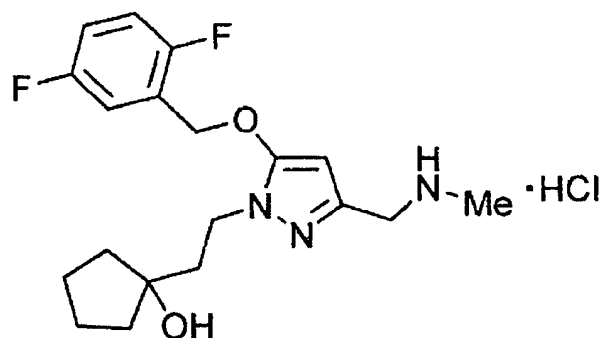
在化合物(Irr)(21mg, 0.044mmol)的三氯甲烷(0.4mL)溶液中，在室溫下加 4N-HCl 之 1,4-二噁烷溶液(0.6mL)，將反應混合物在室溫下攪拌 50 分鐘。減壓餾去溶媒，在所得的濃縮殘渣中加二乙醚並濾取析出物，減壓乾燥而得標題化合物(IIrr)(16mg, 87%)的淡褐色固體。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.80 (4H, m), 2.03 (2H, t, $J = 6.5\text{ Hz}$), 2.64 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.7\text{ Hz}$), 5.12 (2H, s), 6.15 (1H, s), 7.06 (1H, t, $J = 9.0\text{ Hz}$), 7.32 (1H, m), 7.43 (1H, m), 9.79 (2H, br s). 1H消失(OH)

實施例 436

1-(2-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-3-[(甲基胺基)甲基]-1H-吡唑-1-基}乙基)環戊醇鹽酸鹽

1-(2-{5-[(2,5-Difluorobenzyl)oxy]-3-[(methylamino)methyl]-1H-pyrazol-1-yl}ethyl)cyclopentanol
hydrochloride



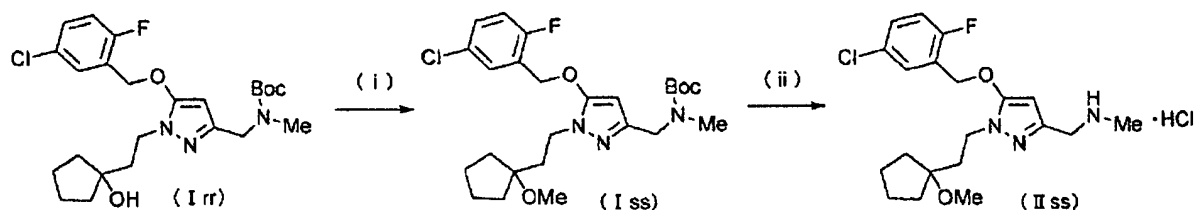
與在實施例 435 所述的方法同樣操作製造。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.33 (2H, m), 2.64 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.16 (2H, m), 5.14 (2H, s), 6.18 (1H, s), 7.03-7.09 (2H, d, m), 7.18 (1H, m), 9.81 (2H, br s). 1H 消失(OH)

實施例 437

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-[2-(1-甲氧基環戊基)乙基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-[2-(1-methoxycyclopentyl)ethyl]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



製程(i)

在實施例 435 所述的化合物(Irr)(38mg)0.079mmol)的二甲基甲醯胺(0.4mL)溶液中，在室溫下加氫化鈉(55%懸液，12mg, 0.28mmol)，再將碘化甲烷($20\mu\text{L}$, 0.31mmol)在室溫下加入，將反應混合物在室溫下攪拌 1 夜。加 5%硫酸氫鉀水溶液，以乙酸乙酯抽出，將有機層以無水硫酸鈉

乾燥後，減壓餾去溶媒。將所得的濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷:乙酸乙酯=1:2)精製而得化合物(Iss)(26mg, 66%)的淡黃色油狀物。

製程(ii)

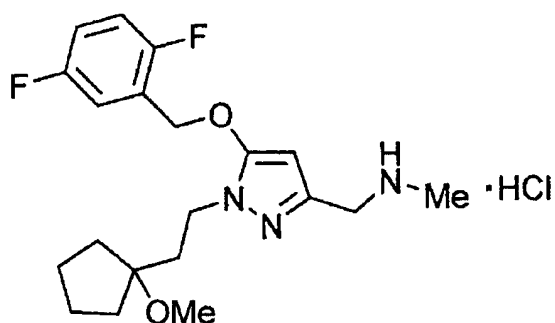
與實施例 1 的製程(v)所述的方法同樣操作而得標題化合物(IIss)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (2H, m), 1.55-1.74 (4H, m), 1.83 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.63 (3H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.13 (3H, s), 4.01 (2H, m), 4.09 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.15 (1H, s), 7.05 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.29-7.34 (1H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 6.2, 2.4$ Hz), 9.82 (2H, br s).

實施例 438

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-[2-(1-甲氧基環戊基)乙基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(2,5-Difluoroben. zyl)oxy]-1-[2-(1-methoxycyclopentyl)ethyl]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



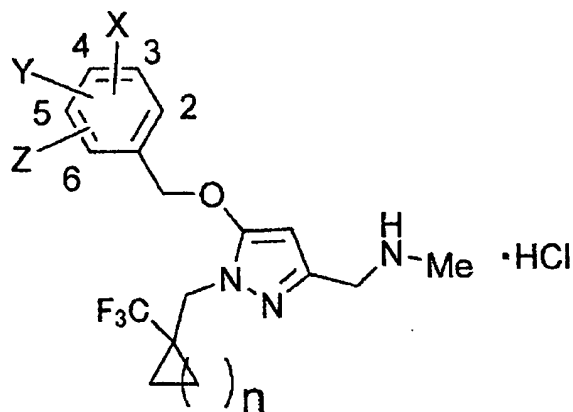
與實施例 437 所述的方法同樣操作製造。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.62 (3H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.12 (3H, s), 4.01 (2H, m), 4.09 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.15 (1H, s), 7.00-7.11 (2H, dd, m), 7.18 (1H, m), 9.82 (2H, br s).

實施例 439 至 449：

使用參考例 80 至 82 所述的化合物及對應的苄基氯或苄基溴，以與實施例 20 至 40 所述的方法同樣的方法，製造如第 21 表所示之實施例 439 至 449 的化合物。

[第 21 表]



實施例	n	X	Y	Z	鹽	Obs MS [M+1]
439	1	H	H	H	TFA鹽	339.9
440	1	4-F	H	H	TFA鹽	358.0
441	1	2-F	5-F	H	TFA鹽	392.0
442	1	2-F	5-Cl	H	TFA鹽	376.0
443	1	2-F	4-F	5-F	鹽酸鹽	394.0
444	2	2-F	5-Cl	H	鹽酸鹽	406.0
445	3	H	H	H	鹽酸鹽	368.2
446	3	4-F	H	H	鹽酸鹽	386.4
447	3	2-F	5-F	H	鹽酸鹽	404.6
448	3	2-F	5-Cl	H	鹽酸鹽	420.2
449	3	2-F	4-F	5-F	鹽酸鹽	422.3

實施例 439

1-[5-(苄氧基)-1-{[1-(三氟甲基)環丙基]甲基}-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺三氟乙酸鹽

1-[5-(Benzoyloxy)-1-{[1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]methyl}-1H-pyrazol-3-yl]-N-methylmethanamine trifluoroacetate

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.82-0.91 (m, 2H), 0.97-1.10 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 7.32-7.48 (m, 5H), 9.56 (br s, 2H).

實施例 440

1-([5-[(4-氟苄基)氧基]-1-{[1-(三氟甲基)環丙基]甲基}-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺三氟乙酸鹽

1-([5-[(4-Fluorobenzyl)oxy]-1-{[1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]methyl}-1H-pyrazol-3-yl]-N-methylmethanamine trifluoroacetate

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.82-0.92 (m, 2H), 0.97-1.08 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.77 (s, 1H), 7.08 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 8.6, 5.3 Hz, 2H), 9.51 (br s, 2H).

實施例 441

1-5(-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-{[1-(三氟甲基)環丙基]甲基}-1H-吡唑-3-基)-N-甲基甲胺三氟乙酸鹽

1-(5-[(2,5-Difluorobenzyl)oxy]-1-{[1-(trifluoromethyl)cyclopropyl]methyl}-1H-pyrazol-3-yl)-N-methylmethanamine trifluoroacetate

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.83-0.93 (m, 2H), 0.97-1.06 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 6.99-7.19 (m, 3H), 9.51 (br s, 2H).

實施例 442

1-(5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-{[1-(三氟甲基)環丙基]甲基}-1H-吡唑-3-基)-N-甲基甲胺三氟乙酸鹽

1-(5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-{[1-

(trifluoromethyl)cyclopropyl]-methyl}-1H-pyrazol-3-yl)-N-methylmethanamine trifluoroacetate

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.84-0.94 (m, 2H), 0.99-1.08 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 7.06 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 9.56 (br s, 2H).

實施例 443

N-甲基-1-(5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1-{[1-(三氟甲基)環丙基]甲基}-1H-吡唑-3-基)甲胺鹽酸鹽

N-Methyl-1-(5-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]-1-{[1-(trifluoromethyl)cyclo-propyl]methyl}-1H-pyrazol-3-yl)methanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.85-0.95 (m, 2H), 0.98-1.07 (m, 2H), 2.60 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 4.09 (br s, 2H), 4.16 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 7.00 (dt, J = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 7.28-7.37 (m, 1H), 9.84 (br s, 2H).

實施例 444

N-甲基-1-(5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-{[1-(三氟甲基)環丁基]甲基}-1H-吡唑-3-基)甲胺鹽酸鹽

N-methyl-1-(5-[(5-chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-{[1-(trifluoromethyl)cyclobutyl]methyl}-1H-pyrazol-3-yl)methanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.53-2.01 (m, 2H), 2.19-2.37 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 7.06 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 9.83 (br s, 2H).

實施例 445

1-[5-(苄氧基)-1-{[1-(三氟甲基)環戊基]甲基}-1H-吡唑

-3-基]-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-[5-(Benzyloxy)-1-{[1-(trifluoromethyl)
cyclopentyl]methyl}-1H-pyrazol-3-yl]-N-
methylethylamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.36-1.77 (m, 4H), 1.80-2.08 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 4.09 (s, 4H), 5.09 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.35-7.46 (m, 5H), 9.56 (br s, 2H).

實施例 446

1-(5-[(4-氟苄基)氧基]-1-{[1-(三氟甲基)環戊基]甲基}-
1H-吡唑-3-基)-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-(5-[(4-Fluorobenzyl)oxy]-1-{[1-(trifluoromethyl)
cyclopentyl]methyl}-1H-pyrazol-3-yl)-N-
methylethylamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.36-1.77 (m, 4H), 1.79-2.05 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 3.96-4.19 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.09 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32-7.44 (m, 2H), 9.73 (br s, 2H).

實施例 447

1-(5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-{[1-(三氟甲基)環戊基]
甲基}-1H-吡唑-3-基)-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-(5-[(2,5-Difluorobenzyl)oxy]-1-{[1-
(trifluoromethyl)cyclopentyl]methyl}-1H-pyrazol-3-
yl)-N-methylethylamine hydrochloride

。 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.39-1.73 (m, 4H), 1.80-2.07 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 4.09 (s, 4H), 5.13 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.01-7.22 (m, 3H), 9.82 (br s, 2H).

實施例 448

1-(5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-{[1-(三氟甲基)環戊基]甲基}-1H-吡唑-3-基)-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-(5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-{[1-(trifluoromethyl)cyclopentyl]-methyl}-1H-pyrazol-3-yl)-N-methylmethanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.38-1.71 (m, 4H), 1.78-2.03 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 4.09 (s, 4H), 5.12 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.06 (t, J=9.0 Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 1H), 9.73 (br s, 2H).

實施例 449

N-甲基-1-(5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1-{[1-(三氟甲基)環戊基]甲基}-1H-吡唑-3-基)甲胺

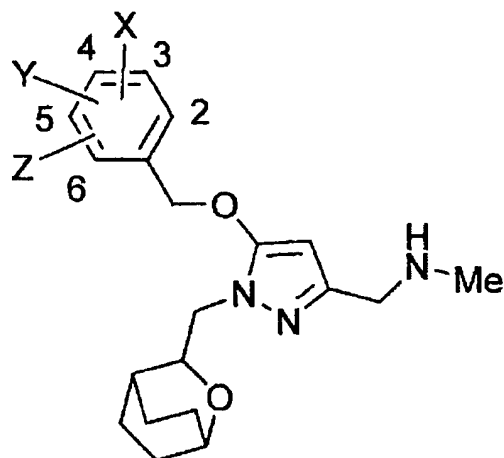
N-Methyl-1-(5-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]-1-{[1-(trifluoromethyl)cyclopentyl]methyl}-1H-pyrazol-3-yl)methanamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.40-1.73 (m, 4H), 1.81-2.01 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.88-7.08 (m, 2H), 9.78 (br s, 2H).

實施例 450 至 453:

使用參考例 11 所述的化合物及對應的苄基氯或苄基溴，以與實施例 20 至 40 所述的方法同樣的方法，製造如第 22 表所示的實施例 450 至 453 的化合物。

[第 22 表]



實施例	X	Y	Z	Obs MS [M+1]
450	2-F	4-F	H	378.6
451	2-F	5-F	H	378.7
452	2-F	5-Cl	H	394.2
453	2-F	4-F	5-F	396.3

實施例 450

1-{5-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-3-基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺

1-{5-[(2,4-Difluorobenzyl)oxy]-1-(2-oxabicyclo[2.2.2]oct-3-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.43-1.68 (6H, m), 1.87-2.05 (3H, m), 2.46 (3H, brs), 3.65 (2H, brs), 3.76 (1H, brs), 3.94 (1H, dd, J = 13.4, 7.0 Hz), 4.06-4.21 (2H, m), 5.08 (2H, s), 5.57 (1H, s), 6.81-6.95 (2H, m), 7.37-7.47 (1H, m).

實施例 451

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-3-基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(2,5-Difluorobenzyl)oxy]-1-(2-oxabicyclo[2.2.2]oct-3-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-

methylethanolamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 1.48-1.81 (6H, m), 1.86-2.01 (3H, m), 2.70 (3H, brs), 3.71 (1H, brs), 4.00 (1H, dd, J = 17.3, 9.8 Hz), 4.07 (2H, brs), 4.12-4.22 (2H, m), 5.24 (2H, s), 5.90 (1H, s), 7.10-7.24 (2H, m), 7.28-7.35 (1H, m).

實施例 452

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-3-基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-(2-oxabicyclo[2.2.2]oct-3-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylethanolamine hydrochloride

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 1.49-1.78 (6H, m), 1.87-2.03 (3H, m), 2.71 (3H, brs), 3.72 (1H, brs), 4.00 (1H, dd, J = 17.6, 9.9 Hz), 4.06 (2H, brs), 4.11-4.22 (2H, m), 5.24 (2H, s), 5.89 (1H, s), 7.19 (1H, dd, J = 9.2, 9.2 Hz), 7.38-7.45 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J = 6.2, 2.6 Hz).

實施例 453

N-甲基-1-{1-(2-氧雜雙環[2.2.2]辛-3-基甲基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}甲胺鹽酸鹽

N-Methyl-1-{1-(2-oxabicyclo[2.2.2]oct-3-ylmethyl)-5-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}methanolamine hydrochloride

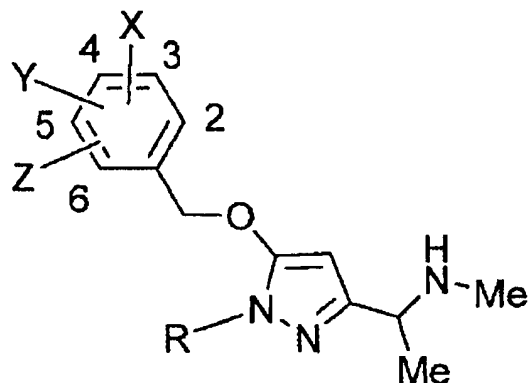
¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ: 1.47-1.80 (6H, m), 1.85-2.02 (3H, m), 2.71 (3H, brs), 3.70 (1H, brs), 3.98 (1H, dd, J = 17.3, 9.6 Hz), 4.06 (2H, brs), 4.10-4.21 (2H, m), 5.21 (2H, s), 5.90 (1H, s), 7.21-7.33 (1H, m), 7.48-7.58 (1H, m).

實施例 454 至 469:

使用參考例 33、83 及 84 所述的化合物及對應的苄基

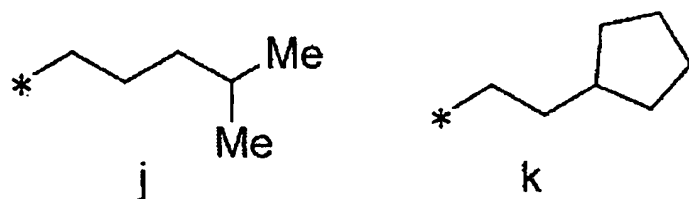
氯或苄基溴，以與實施例 20 至 40 所述的方法同樣的方法，製造如第 23 表所示之實施例 454 至 469 的化合物。

[第 23 表]



實施例	R	X	Y	Z	鹽	Obs MS [M+1]
454	c	2-Cl	H	H	鹽酸鹽	336.7
455	c	2-Me	H	H	鹽酸鹽	316.5
456	c	3-F	H	H	鹽酸鹽	320.5
457	c	2-F	5-F	H	鹽酸鹽	338.4
458	c	2-Me	5-F	H	游離鹼	334.6
459	c	2-F	5-MeO	H	鹽酸鹽	350.8
460	c	2-F	4-F	5-F	鹽酸鹽	356.3
461	j	2-F	5-F	H	鹽酸鹽	352.7
462	j	2-F	5-Cl	H	鹽酸鹽	368.1
463	j	2-F	5-MeO	H	鹽酸鹽	364.6
464	j	2-F	4-F	5-F	鹽酸鹽	370.4
465	k	2-F	4-F	H	鹽酸鹽	364.5
466	k	2-F	5-Cl	H	鹽酸鹽	380.4
467	k	2-Me	5-F	H	鹽酸鹽	360.5
468	k	2-MeO	5-F	H	游離鹼	376.6
469	k	2-F	4-F	5-F	鹽酸鹽	382.4

在第 23 表中，符號 c、j、k 表示第 17 表及下式所述的基。



實施例 470

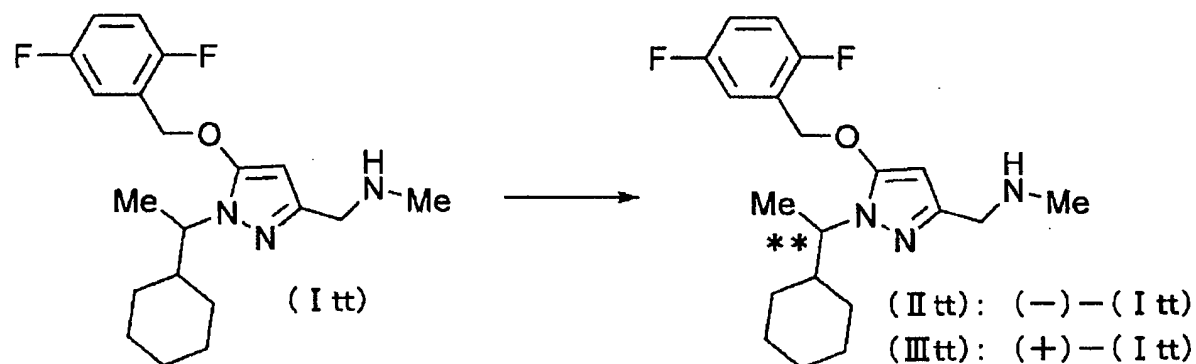
(-)-1-{1-(1-環己基乙基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺

(-)-1-{1-(1-Cyclohexylethyl)-5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

實施例 471

(+)-1-{1-(1-環己基乙基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺

(+)-1-{1-(1-Cyclohexylethyl)-5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine



(式中，不對稱碳原子以**表示的化合物是表示光學活性體)

將實施例 303 所述的化合物(I tt)，用以下的條件實施液相管柱層析法，得到之以較短保持時間溶出的化合物(II tt)及相繼而溶出的化合物(III tt)，均為淡褐色油狀物。

液相管柱層析法條件如下述。

管柱：CHIRALCEL(註冊商標)0Z-H

5cm I.D. × 25cm

移動相：乙腈：二異丙胺=100：0.1(v/v)

流速：47mL/分

溫度：30℃

觀測 UV 波長：268nm

化合物(IIItt)：

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.83 (1H, m), 0.96 (1H, m), 1.06-1.33 (4H, m), 1.41 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.57-1.90 (6H, m), 2.46 (3H, s), 3.66 (2H, s), 3.92-4.02 (1H, m), 5.09 (2H, s), 5.55 (1H, s), 6.98-7.17 (3H, m).

比旋光度：[α]_{D²⁶} -17.3 (c. 1.47, CHCl₃)

化合物(IIIItt)：

比旋光度：[α]_{D²⁶} +19.2 (c. 1.03, CHCl₃)

實施例 472

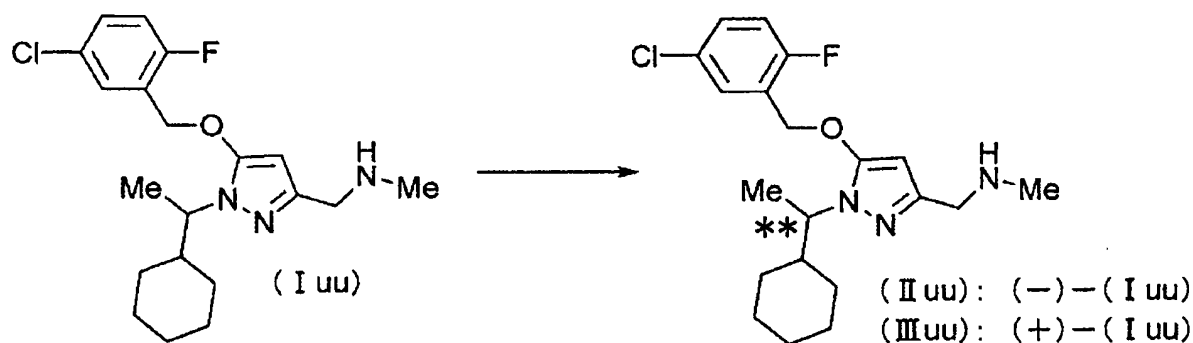
(-)-1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(1-環己基乙基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺

(-)-1-{5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-(1-cyclohexylethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine

實施例 473

(+)-1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(1-環己基乙基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺

(+)-1-{5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-(1-cyclohexylethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine



(式中，**表示與前述同義)

將實施例 304 中所述的化合物(Iuu)，以下述的條件實施液相管柱層析法，得到之在較短保持時間溶出的化合物(IIuu)及相繼而溶出的化合物(IIIuu)，均為淡褐色油狀物。

液相管柱層析法條件如下。

管柱：CHIRALCEL(註冊商標)0Z-H

5cm I.D. × 25cm

移動相；乙腈：二異丙基胺=100：0.1(v/v)

流速：47mL/分

溫度：25℃

觀測 UV 波長：272nm

化合物(IIuu)：

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.81 (1H, m), 0.96 (1H, m), 1.06-1.28 (4H, m), 1.41 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.48-1.90 (6H, m), 2.46 (3H, s), 3.65 (2H, s), 3.96 (1H, m), 5.08 (2H, s), 5.54 (1H, s), 7.05 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.29 (1H, m), 7.41 (1H, dd, $J = 6.2, 2.8$ Hz).

比旋光度： $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -13.1$ (c. 1.13, CHCl_3)

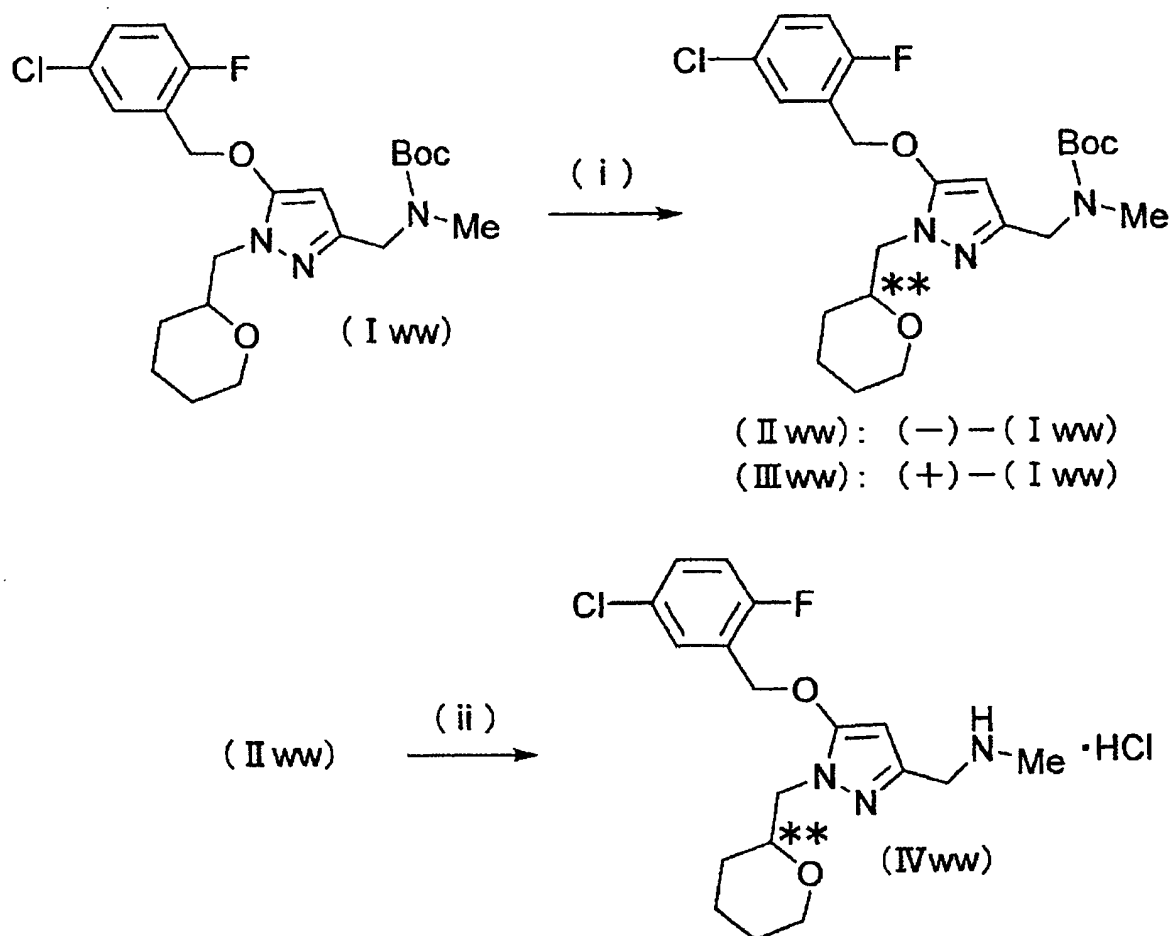
化合物(IIIuu)：

比旋光度： $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +11.6$ (c. 2.04, CHCl_3)

實施例 474

(-)-1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

(-)-1-{5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}-1-N-methylmethanamine hydrochloride



(式中，**表示與前述同義)

製程(i)

使用實施例 92 至 114 所述的方法製造的化合物 (Iww)，實施以下述條件的液相管柱層析，得到之在較短保持時間溶出的化合物 (IIww) 及相繼而溶出的化合物 (IIIww)，均為淡褐色油狀物。

液相管柱層析法條件如下。

管柱：CHIRALCEL(註冊商標)0Z-H

5cm I.D. × 25cm.

移動相：乙腈

流速：47mL/分

溫度：40°C

觀測 UV 波長：271nm

化合物 (IIww)：

比旋光度： $[\alpha]_{D^{26}} -5.0$ (c. 1.04, CHCl₃)

化合物 (IIIww)：

比旋光度： $[\alpha]_{D^{26}} +3.7$ (c. 1.07, CHCl₃)

製程(ii)

使用化合物(IIww)，以與實施例 1 的製程(v)所述的同樣的方法而得化合物(IVww)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.29 (1H, m), 1.43-1.67 (4H, m), 1.84 (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.36 (1H, t, J = 10.8 Hz), 3.67 (1H, m), 3.88 (1H, dd, J = 14.1, 4.4 Hz), 3.97 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.09 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.11 (1H, s), 7.04 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.30 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J = 6.0, 2.5 Hz), 9.78 (2H, br s).

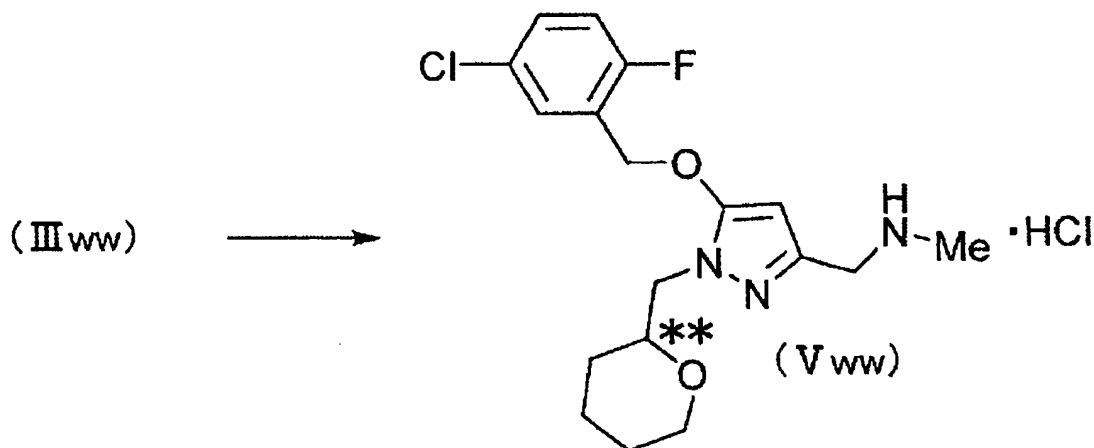
比旋光度： $[\alpha]_{D^{26}} -6.6$ (c. 1.21, CHCl₃)

實施例 475

(+)-1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

(+)-1-{5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-1H-pyrazol-3-yl}

-N-methylmethanamine hydrochloride



(式中，**表示與前述同義)

使用實施例的製程(i)所述的化合物(III_{ww})，以與實施例1的製程(v)所述的方法同樣操作而得化合物(V_{ww})。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.28 (1H, m), 1.41-1.65 (4H, m), 1.84 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.36 (1H, t, J = 11.1 Hz), 3.66 (1H, m), 3.88 (1H, dd, J = 13.9, 4.8 Hz), 3.97 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.09 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.11 (1H, s), 7.04 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.29 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J = 6.1, 2.6 Hz), 9.79 (2H, br s).

比旋光度: $[\alpha]_D^{26} +6.0$ (c. 1.14, CHCl₃)

實施例 476

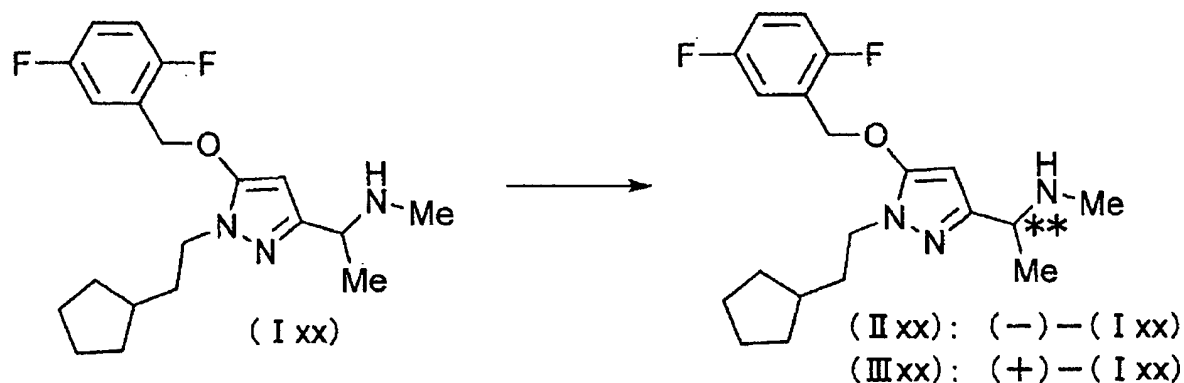
(-)-1-{1-(2-環戊基乙基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基乙胺

(-)-1-{1-(2-Cyclopentylethyl)-5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylethanamine

實施例 477

(+)-1-{1-(2-環戊基乙基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基乙胺

(+)-1-{1-(2-Cyclopentylethyl)-5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylethanamine



(式中，**表示與前述同義)

將實施例 315 所述的化合物(Ixx)的游離物，實施下述條件的液相管柱層析，得到之較短保持時間溶出的化合物(IIxx)及相繼而溶出的化合物(IIIxx)，均為淡褐色油狀物。

液相管柱層析法條件如下。

管柱：CHIRALPAK(註冊商標)AY-H

5cm I.D. × 25cm

移動相：正己烷：乙醇：二乙胺=95：5：0.1(v/v)

流速：47mL/分

溫度：40℃

觀測 UV 波長：268nm

化合物(IIxx)：

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.09 (2H, m), 1.35 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.44-1.63 (5H, m), 1.69-1.83 (5H, m), 2.37 (3H, s), 3.64 (1H, q, J = 6.7 Hz), 3.94 (2H, t, J = 7.2 Hz), 5.10 (2H, s), 5.52 (1H, s), 6.98-7.11 (2H, m), 7.15 (1H, m).

比旋光度： $[\alpha]_{D^{26}} -25.4$ (c. 1.42, CHCl_3)

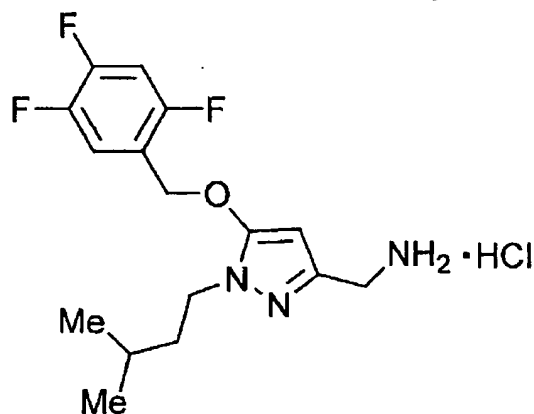
化合物(III_{xx})：

比旋光度： $[\alpha]_{D^{26}} +25.0$ (c. 1.60, CHCl_3)

實施例 478

1-{1-(3-甲基丁基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}甲胺鹽酸鹽

1-{1-(3-Methylbutyl)-5-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-methanamine hydrochloride



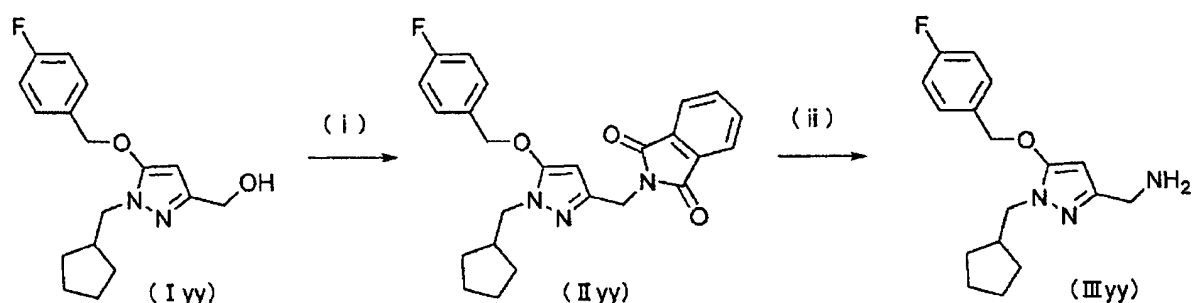
以與實施例 347 所述的方法同樣操作，製造標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.85 (6H, t, $J=6.4$ Hz), 1.42-1.52 (1H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 4.15 (2H, br s), 4.60 (2H, br s), 5.37 (2H, br s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 9.06 (3H, br s).

實施例 479

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(4-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}甲胺

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(4-fluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-methanamine



製程(i)

於以與實施例 1 的製程(i)至(iii)所述的方法同樣操作製造的化合物(Iyy)(300mg, 0.99mmol)、三苯基膦(310 mg, 1.2mmol)及酞醯亞胺(160mg, 1.1mmol)的四氫呋喃(5mL)溶液中，在室溫下加二異丙基偶氮二羧酸酯(248 μ L, 1.2mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌 1 夜。將溶媒減壓留去，將所得的濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=3：1)精製而得化合物(IIyy)(550mg)。

製程(ii)

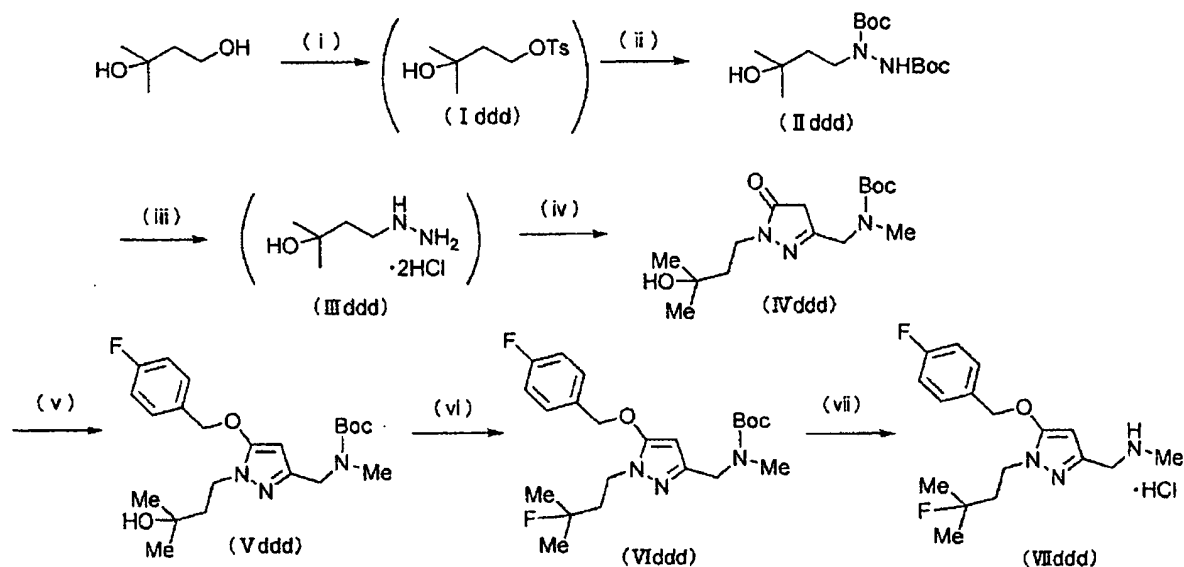
在化合物(IIyy)(550mg, 相當於 0.99mmol)中加甲胺(40%甲醇溶液, 5mL)，將反應混合物在 40°C 下攪拌 30 分鐘。減壓餾去溶媒後，將所得的濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(三氯甲烷：甲醇=10：1)精製而得化合物(IIIyy)(156mg, 52%(二步驟))的淡褐色油狀物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.16–1.34 (m, 2H), 1.43–1.75 (m, 6H), 2.30–2.48 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 7.09 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 2H).

實施例 480

1-{5-[(4-氟苄基)氧基]-1-(3-氟-3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(4-Fluorobenzyl)oxy]-1-(3-fluoro-3-methylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



製程(i)至(ii)

在 3-甲基-1,3-丁二醇(2.5g, 24mmol)及 4-N,N-二甲基氨基吡啶(3.08g, 25mmol)的二氯甲烷(96mL)溶液中，在水浴中冷卻下滴入對甲苯磺醯氯(4.80g, 25mmol)的二氯甲烷(32mL)溶液，將反應混合物在室溫下攪拌 22 小時。再加三乙胺(3.3mL, 24mmol)，將反應混合物攪拌 100 分鐘。加水(50mL)及三氯甲烷(30mL)並分液，將有機層以水(50mL×2)、飽和食鹽水(50mL)清洗後，以無水硫酸鈉乾燥並將有機溶媒減壓餾去而得化合物(Iddd)的粗生成物(6.43g)。將其不經過精製，與疊氮二羧酸二(三級丁基)酯(di-tert-butyl hydrazodicarboxylate)(5.57g, 24mmol)及碳酸鉍(9.38g, 29mmol)一起溶解於二甲基甲醯胺(24mL)，將反應混合物在 60°C 下攪拌 3 小時。冷卻至室溫後，以乙酸乙酯(100mL)稀釋，濾去鹽，在濾液加乙酸乙酯(100mL)並以水

(40mL)清洗。減壓餾去溶媒後，將所得的濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=1：1)精製而得化合物(IIddd)(3.40g, 44%)的無色油狀物。

製程(iii)至(iv)

在化合物(IIddd)(3.40g, 10.7mmol)的甲醇(11mL)溶液中加濃鹽酸(5.3mL)，將反應混合物在室溫下攪拌3小時。將甲醇減壓餾去後，在濃縮殘渣中加甲苯並減壓餾去溶媒，反覆3次而得化合物(IIIddd)的粗生成物(700mg)。將其不經過精製，與三乙胺(1.2mL, 8.7mmol)一起溶解於甲醇(7.3mL)而在45°C下攪拌，再加在參考例1中所述的化合物(IIa)(863mg, 3.3mmol)的乙醇(2mL)溶液，將反應混合物在80°C下攪拌2小時。冷卻至室溫後，加5%硫酸氫鉀水溶液並以乙酸乙酯抽出。將有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶媒，將所得的濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(正己烷：乙酸乙酯=1：2→乙酸乙酯→三氯甲烷：甲醇=10：1)精製而得化合物(IVddd)(474mg, 45%)的淡黃色固體。

製程(v)

使用化合物(IVddd)及4-氟苄基氯，以與實施例20至40所述的方法同樣的方法得化合物(Vddd)的淡黃色油狀物。

製程(vi)

在化合物(Vddd)(58mg, 0.14mmol)及DBU(62 μ L, 0.41mmol)的二氯甲烷(0.7mL)溶液中，在冰冷下加XtalFluor-E(註冊商標)(79mg, 0.35mmol)，將反應混合物在冰冷下攪拌20分，繼而在室溫下再攪拌30分鐘。加飽和碳酸氫鈉

水溶液並以三氯甲烷抽出，將有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾去溶媒。將所得的濃縮殘渣以 PTLC(正己烷：乙酸乙酯=1:1)精製而得化合物(VIddd)(17mg, 29%)的無色油狀物。

製程(vii)

使用化合物(VIddd)，以與實施例 1 的製程(v)所述的方法同樣操作而得化合物(VIIddd)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (6H, d, $J = 21.3$ Hz), 2.06 (2H, dt, $J = 19.5$, 7.5 Hz), 2.61 (3H, s), 4.07 (4H, m), 5.06 (2H, s), 6.13 (1H, s), 7.08 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.38 (2H, m), 9.77 (2H, br s).

Obs MS $[M+1]$: 324.6

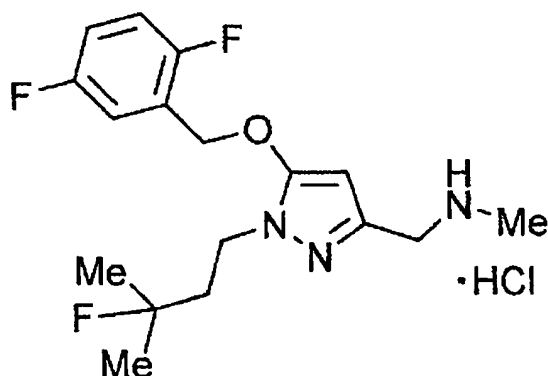
實施例 481 至 483：

以與實施例 480 所述的方法同樣的方法，製造實施例 481 至 483 的化合物。

實施例 481

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(3-氟-3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(2,5-Difluorobenzyl)oxy]-1-(3-fluoro-3-methylbuty)-1H-pyrazol-3yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



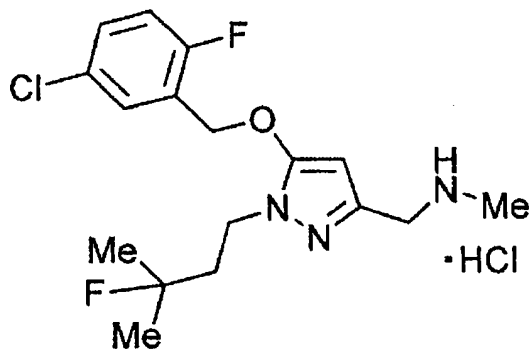
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (6H, d, $J = 21.3$ Hz), 2.08 (2H, dt, $J = 19.5$, 7.5 Hz), 2.62 (3H, s), 4.09 (4H, m), 5.13 (2H, s), 6.15 (1H, s), 7.06 (2H, m), 7.16 (1H, m), 9.80 (2H, br s).

Obs MS $[M+1]$: 342.3

實施例 482

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(3-氟-3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{5-[(5-Chloro-2-fluorobenzyl)oxy]-1-(3-fluoro-3-methylbutyl)-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethananiine hydrochloride



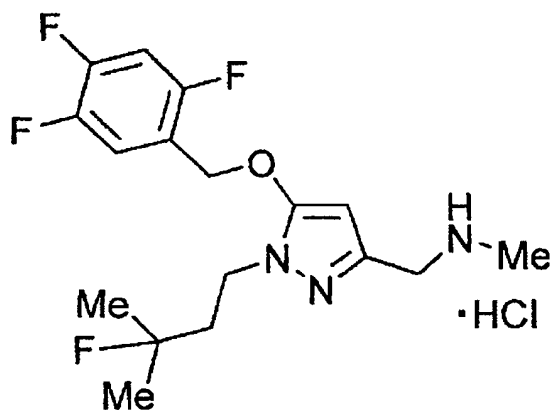
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (6H, d, $J = 21.5$ Hz), 2.09 (2H, dt, $J = 19.5$, 7.7 Hz), 2.62 (3H, s), 4.09 (4H, m), 5.12 (2H, s), 6.15 (1H, s), 7.06 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.32 (1H, m), 7.44 (1H, m), 9.80 (2H, br s).

Obs MS $[M+1]$: 358.2

實施例 483

1-{1-(3-氟-3-甲基丁基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(3-Fluoro-3-methylbutyl)-5-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



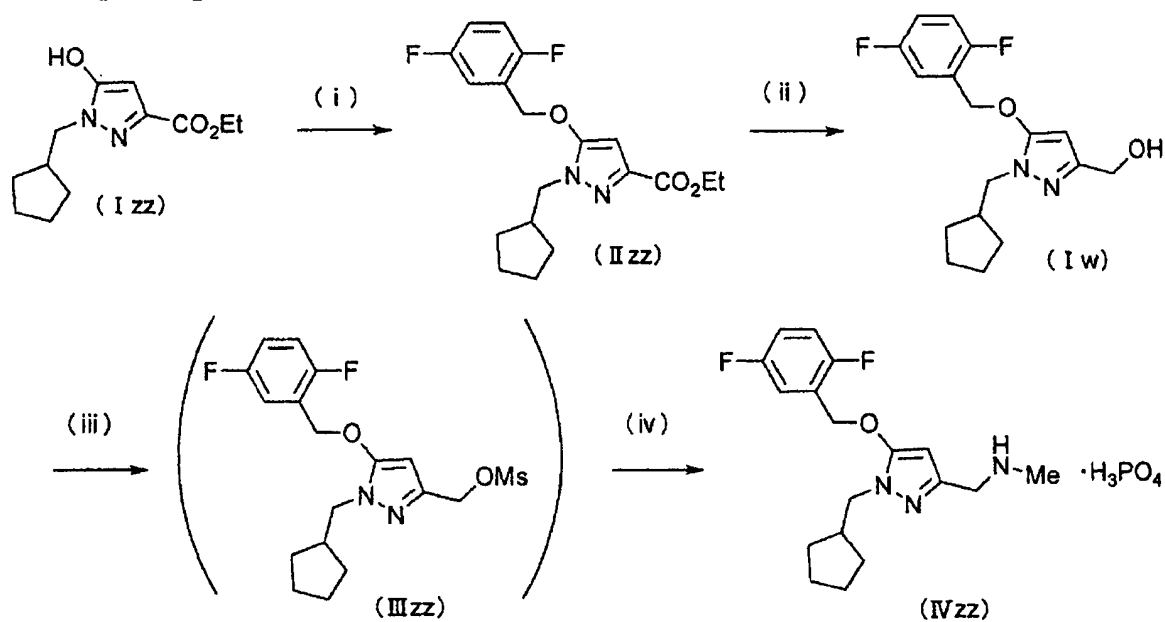
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (6H, d, $J = 21.5$ Hz), 2.08 (2H, dt, $J = 19.8$, 7.7 Hz), 2.63 (3H, s), 4.08 (4H, m), 5.10 (2H, s), 6.15 (1H, s), 6.98 (1H, m), 7.31 (1H, m), 9.69 (2H, br s).

Obs MS $[M+1]$: 360.3

實施例 484

1-{-((環戊基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基)-N-甲基甲胺磷酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine monophosphate



製程(i)

在參考例 85 所述的化合物(Izz)(48.0g, 200mmol)及碳酸鉀(41.8g, 300mmol)的二甲基甲醯胺(192g)混合溶液中，在室溫下滴入 2,5-二氟苄基氯(36.0g, 220mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 5.5 小時。濾去所生成的鹽後，將濾取物以二甲基甲醯胺(48g)清洗。將所得的濾液(293g)中的 73.3g(1/4 量)在 35°C 下費 1 小時滴入於水(1.80g)，在該狀態下攪拌 1 小時後，冷卻至 15°C 再攪拌 1 小時。濾取析出物，以二甲基甲醯胺(8.4g)與水(25g)的混合溶媒清洗，再以 2-丙醇(15.6g×2)清洗後，減壓乾燥而得化合物(IIzz)(16.6g, 90%)。

製程(ii)

在化合物(IIzz)(35.0g, 100mmol)及硼氫化鈉(7.99g, 210mmol)的四氫呋喃(175g)懸浮溶液中在 35 至 45°C 下費 15 分鐘滴入甲醇(30.8g)，將反應混合物攪拌 2 小時。冷卻至室溫後，加甲苯(262.5g)，保持 40°C 以下同時一邊費 15 分鐘滴入 3.6%鹽酸(262.5g)後，分液。將有機層以水(262.5g×2)清洗後，減壓濃縮而得化合物(Iw)的粗生成物(32.1g)。

製程(iii)至(iv)

在化合物(Iw)(5.00g, 15.5mmol)及三乙胺(2.35g, 23mmol)的四氫呋喃(45.5g)溶液中，保持在 10°C 以下同時一邊滴入甲磺醯氯(2.13g, 18.6mmol)，將反應混合物在 5°C 附近攪拌 1 小時後，緩緩昇溫至室溫並將析出物濾去，得到的化合物(IIIzz)的溶液以該狀態直接用於下一個反

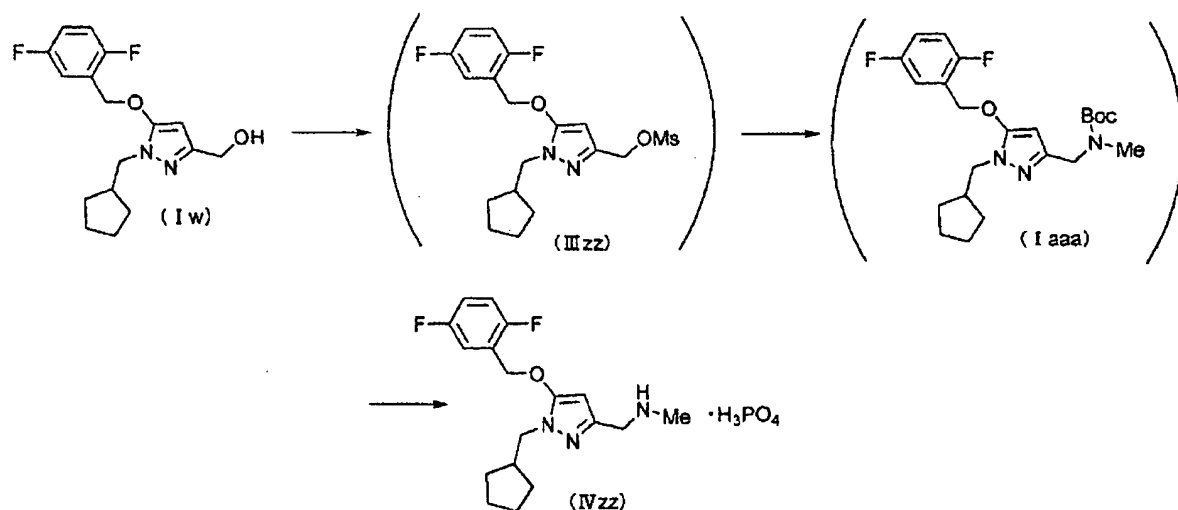
應。在冰冷下在 40% 甲基胺甲醇溶液(36g)中將化合物(IIIzz)的溶液費 30 分鐘滴入，將反應混合物在該狀態下攪拌 1 小時。加甲苯(50g)及水(40g)緩緩昇溫至室溫後分液，將有機層於減壓下濃縮。在所得的濃縮殘渣(5.09g)加 2-丙醇(39g)及磷酸(75%, 2.10g)，將混合溶液昇溫至 80°C，以目視確認固形物溶解後，在 60 至 65°C 下攪拌，確認固形物的析出後，在 60 至 65°C 下攪拌 1 小時。繼而將混合溶液費 6 小時冷卻至 3°C 後，在 3°C 下攪拌 7 小時，濾取生成的析出物，以冷 2-丙醇(5g)清洗後，減壓乾燥而得標題化合物(IVzz)(4.81g, 72%)的白色結晶性固體。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.07-1.30 (m, 2H), 1.35-1.64 (m, 6H), 2.15-2.32 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 6.96 (br s, 4H), 7.22-7.51 (m, 3H).

實施例 485

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺磷酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine monophosphate



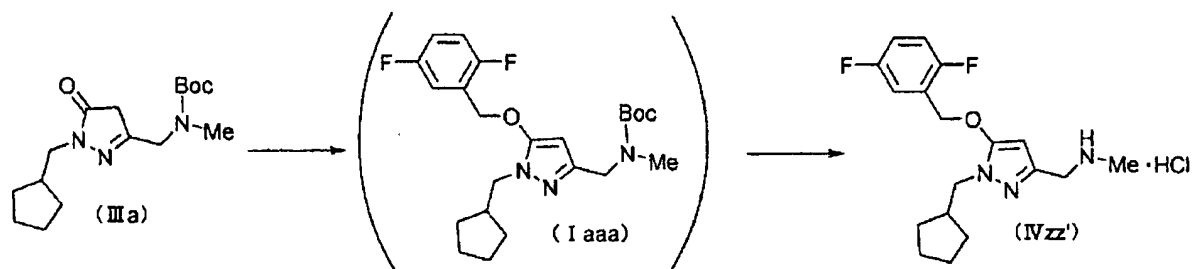
在實施例 480 所述的化合物(Iw)(7.00g, 21.7mmol)及三乙胺(2.64g, 36.0mmol)的四氫呋喃(28g)溶液中，在冰冷中滴入甲磺醯氯(2.99g, 26.1mmol)，將反應混合物在 5°C 附近攪拌 1 小時。以四氫呋喃(8.4g)稀釋並緩緩昇溫至室溫，濾去析出物，將濾液以該狀態直接用於下面的反應。在三級丁氧基鉀(4.39g, 39.1mmol)的四氫呋喃(28g)懸浮溶液中，在室溫下費 15 分鐘滴入 N-Boc-甲基胺(5.70g, 43.5mmol)。在此溶液中，保持內溫在 15°C 以下並一邊將上述的濾液費 40 分鐘滴入，將反應混合物在 15°C 以下攪拌 1 小時。緩緩昇溫至室溫後，在室溫下費 5 分鐘滴入濃鹽酸(36%，21g)，將混合溶液在 40°C 下攪拌 4 小時。冷卻至室溫後，加 27%氫氧化鈉水溶液(11.9g)及甲苯(17.5g)並分液，將有機層以水(31.5g)清洗後，減壓餾去溶媒而得的濃縮殘渣(7.86g)中加甲苯而調整全重量為 32.5g 後再加 2-丙醇(63g)。將此混合溶液昇溫至 50°C，將磷酸(85%，2.58g)的 2-丙醇(9.10g)溶液的 1.17g 在 50°C 下費 3 分鐘滴入，在 50°C 下加標題化合物的種晶(40mg)，再將剩下的

10.52g 費 1 小時滴入。將混合溶液在 50℃ 下攪拌 30 分鐘後，以每 1 小時 20℃ 的速度冷卻，在 5℃ 下攪拌 1 小時。濾取析出物，以冷的甲苯(4g)與 2-丙醇(12g)的混合溶液清洗 2 次後，減壓乾燥而得標題化合物(IVzz)(7.76g, 83%)的白色粉末。

實施例 486

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1.H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺鹽酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine hydrochloride



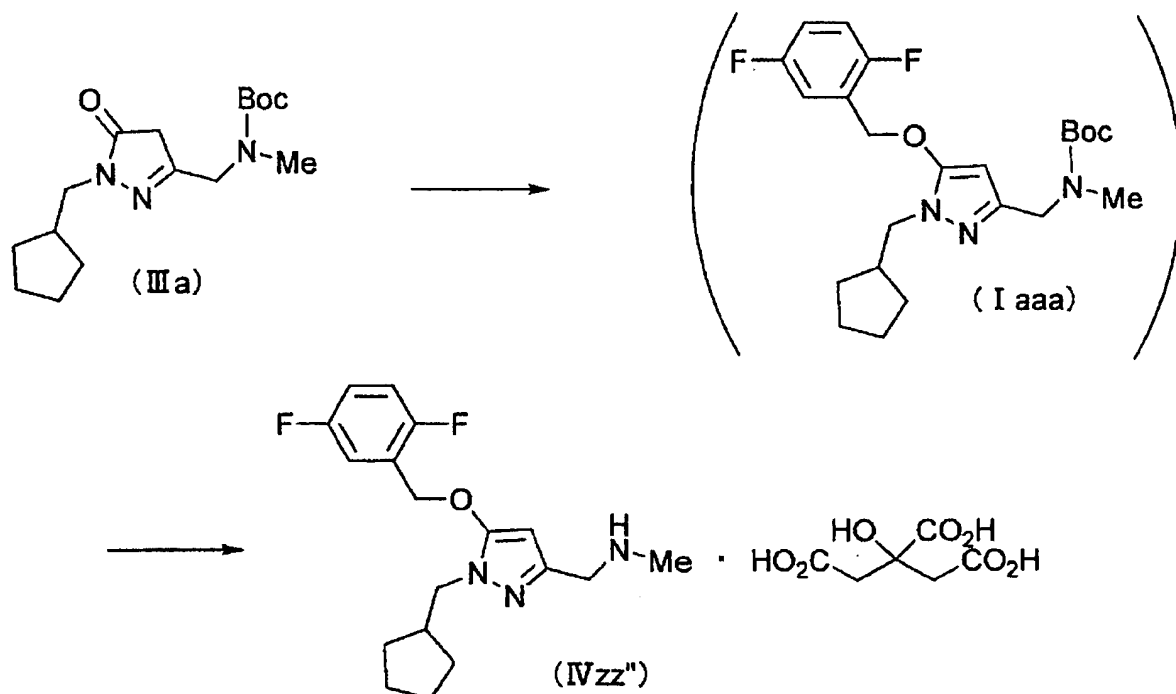
在參考例 1 所述的化合物(IIIa)(108g, 349mmol)及碳酸鉍(171g, 524mmol)的二甲基甲醯胺(1081mL)混合溶液中，在室溫下滴入 2,5-二氟苄基氯(68.1g, 419mmol)的二甲基甲醯胺(81mL)溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 14 小時後，在冰冷中加水(1729mL)，再加甲苯(2579mL)並分液。將有機層以水(562mL)清洗，將減壓餾去甲苯而得的濃縮殘渣(146g)不經精製而溶解於甲醇(394mL)，在 50℃ 下加濃鹽酸(36%, 120g)，將反應混合物在 50℃ 下攪拌 1.5 小時。冷卻至室溫後，減壓餾去溶媒，在所得的濃縮殘渣中加 2-

丙醇(394mL)並減壓餾去溶媒，反覆操作 3 次而得濃縮殘渣(182g)的淡褐色固體。在其中加 2-丙醇(591mL)，目視確認固形物溶解後，在室溫下費 1 小時滴入正-己烷(1183mL)。將混合溶液在室溫下攪拌 1 夜後，在冰冷下攪拌 3 小時，濾取析出物，以冷 2-丙醇(31mL)與冷正己烷(92mL)的混合溶液清洗後，減壓乾燥而得標題化合物(IVzz')(68.7g, 53%)的白色結晶性固體。

實施例 487

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺檸檬酸鹽

1-{1-(Cyclopentylmethyl)-5-[(2,5-difluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}-N-methylmethanamine monocitrate



在參考例 1 所述的化合物(IIIa)(10g, 32 mmol)及碳酸鉀(15.8g, 48.5 mmol)的二甲基甲醯胺(27mL)混合溶液

中，在室溫下滴入 2,5-二氟苄基氯(6.31g, 38.8mmol)的二甲基甲醯胺(5mL)溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 17 小時後，加水(64mL)，再加甲苯(96mL)並分液。將有機層以水(32mL)清洗，將甲苯減壓餾去後，加甲醇(20mL)並減壓餾去，反覆操作 3 次而得化合物(Iaaa)的粗生成物(14.8g)的褐色油狀物。其不再經過精製而溶解於甲醇(32mL)，在 50°C 下加濃鹽酸(36%, 9.8g)，將反應混合物在 50°C 下攪拌 1.5 小時。冷卻至室溫後，減壓餾去溶媒，加 20%碳酸氫鉀水溶液(25mL)及甲苯(80mL)並分液，將有機層以水(20mL)清洗後，減壓餾去溶媒，再加 2-丙醇(20mL)並減壓餾去，反覆操作 2 次而得化合物的游離鹼(14.5g)。將其一半量(相當於 16.2mmol)與檸檬酸酐(3.10g, 16.2mmol)一起加於 2-丙醇(83mL)，昇溫至 80°C 附近目視確認固形物溶解後，冷卻至 50°C 並加標題化合物(Ivzz'')的種晶(5mg)，在 45°C 附近攪拌 2 小時後，緩緩冷卻至室溫中攪拌 1 夜。繼而冰冷 2 小時，濾取析出物，減壓乾燥而得標題化合物(Ivzz'')(6.17g, 72%)的白色結晶性固體。

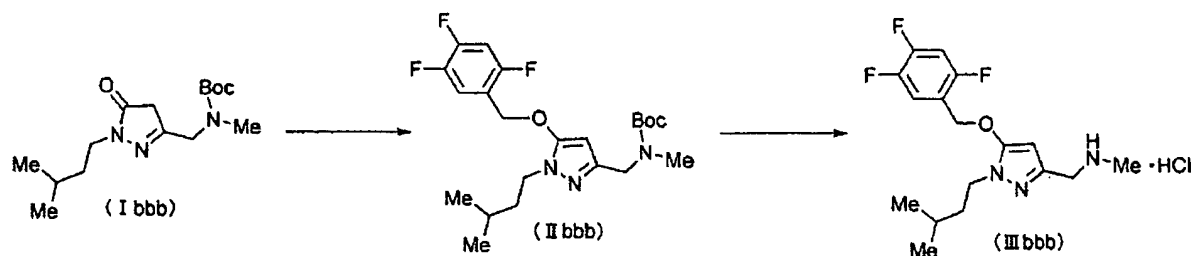
¹H-NMR (300 MHz, CD3OD) δ : 1.17-1.35 (m, 2H), 1.46-1.69 (m, 6H), 2.29-2.47 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.72 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 7.09-7.32 (m, 3H).

實施例 488

N-甲基-1-{1-(3-甲基丁基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}甲胺鹽酸鹽

N-Methyl-1-{1-(3-methylbutyl)-5-[(2,4,5-

trifluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}methanamine
hydrochloride



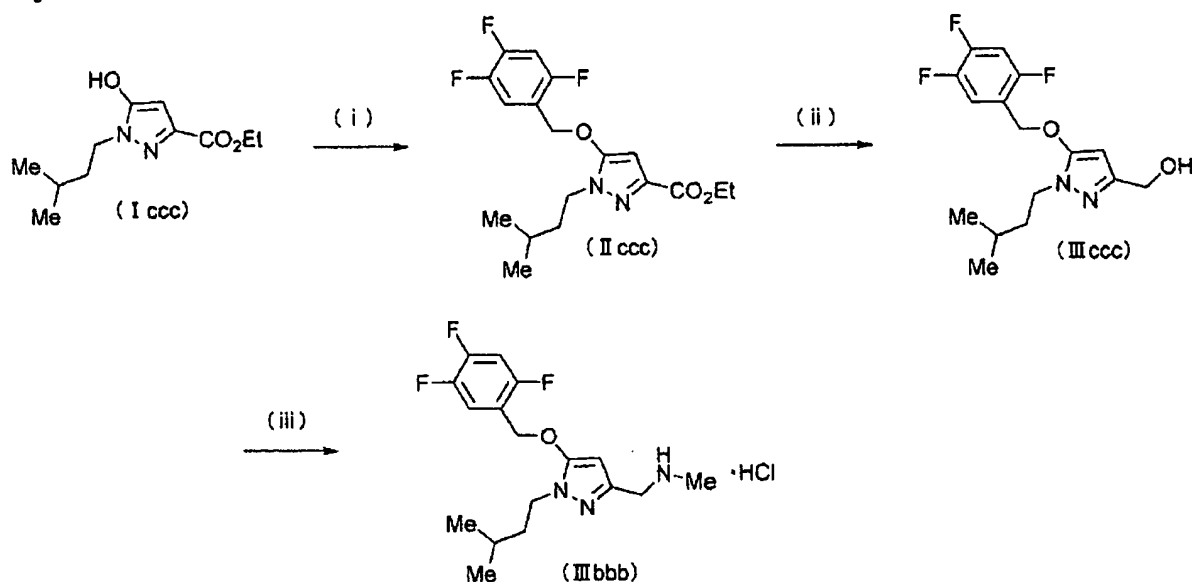
在參考例 24 的標題化合物(Ibbb)(11.9g, 40mmol)及碳酸鉍(1.95g, 60mmol)的二甲基甲醯胺(123mL)溶液中，在室溫下加 2,4,5-三氟苄基氯(8.70g, 48mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。在室溫下加水(190mL)及甲苯(190mL)並分液，將有機層以水(62mL)清洗，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾去溶媒。加甲苯(39mL)而減壓餾去後，加甲醇(39mL)而減壓餾去，反覆操作 2 次後，得化合物(IIbbb)的粗生成物(18.0g)的褐色油狀物。將此濃縮殘渣不再精製直接溶解於甲醇(38mL)，在 50℃下加濃鹽酸(11.7g)，將反應混合物在 50℃下攪拌 2 小時。減壓餾去溶媒後，在所得的濃縮殘渣中加 2-丙醇(40mL)並減壓餾去，反覆操作 2 次，再加 2-丙醇(20mL)並減壓餾去而得淡黃色固體。在此濃縮殘渣加 2-丙醇(57mL)，將混合溶液昇溫至 50℃，目視確認固形物溶解後，緩緩冷卻至 30℃附近。確認固形物的析出後，繼而在 25 至 30℃下費 1 小時滴入正己烷(114mL)。將混合溶液在 25 至 30℃下攪拌 30 分鐘後，費 1 小時冷卻至 5℃，將混合溶液在冰冷下攪拌 1 小時。濾取生成的析出物，以冷卻的 2-丙醇與正己烷的混

合溶液(1:5, 12mL)清洗後，減壓乾燥而得化合物(IIIbbb)的白色固體。

實施例 489

N-甲基-1-{1-(3-甲基丁基)-5-[2,4,5-三氟苄基]氧基}-1H-吡唑-3-基}甲胺鹽酸鹽

N-Methyl-1-{1-(3-methylbutyl)-5-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]-H-pyrazol-3-yl}methanamine hydrochloride



製程(i)

在參考例 87 所述的化合物(Iccc)(5.00g, 22mmol)及碳酸鉀(4.58g, 33mmol)的二甲基甲醯胺(22mL)混合溶液中，在室溫下加 2,4,5-三氟苄基氯(4.79g, 26.5 mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌 15 小時。濾去鹽，將濾取物以二甲基甲醯胺(15mL)清洗後，將濾液在 40℃下費 15 分鐘滴入於水(111mL)中。將混合溶液在 40℃下攪拌 1 小時後，費 2 小時冷卻至 6℃並攪拌 1 小時後，濾取析出物，以冷

卻的二甲基甲醯胺與水的混合溶液(1:3, 10mL)，以冷卻的 2-丙醇(10mL)及正己烷(20mL)的順序清洗，減壓乾燥而得化合物(IIccc)(6.56g, 80%)的淡褐色粉末。

製程(ii)

在氫化鋰鋁(768mg, 20mmol)的四氫呋喃(20mL)懸液中，將化合物(5.00g, 13.5mmol)的四氫呋喃(12mL)溶液在保持內溫在 15°C 以下費 15 分鐘滴入後，將反應混合物以該狀態攪拌 1 小時。將水(0.77mL)，15%氫氧化鈉(0.77mL)及水(2.31mL)的順序依序加入，將析出物以矽藻土濾去，於濾液減壓濃縮而得的濃縮殘渣(4.22g)中加甲苯(15mL)並減壓餾去，反覆操作 2 次。在所得的濃縮殘渣中加甲苯(25mL)及正己烷(45mL)，使混合溶液的內溫在 40°C 下攪拌 1 小時，確認析出物後，費 2 小時冷卻至冰溫而攪拌 1 小時後，將析出物濾取，以甲苯與正己烷的混合溶液(1:4, 4mL)清洗後，減壓乾燥而得化合物(IIIccc)(3.76g, 85%)的白色固體。

製程(iii)

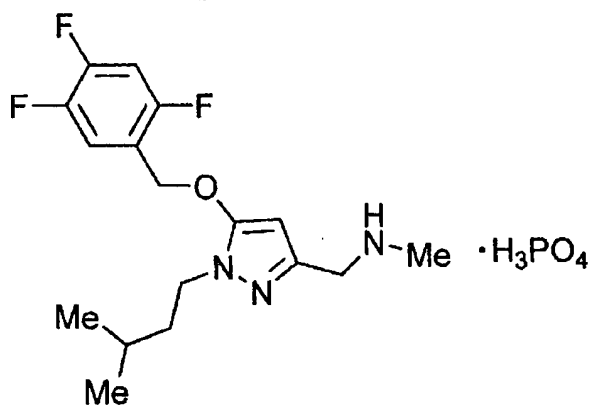
化合物(IIIccc)(5.00g, 15mmol)及三乙胺(2.54mL, 18mmol)的四氫呋喃(30mL)溶液中，保持內溫 15°C 以下同時一邊費 15 分鐘滴入甲磺醯氯(1.3mL, 16.8mmol)，將反應混合物緩緩昇溫至室溫同時一邊攪拌 2 小時。濾去鹽，將濾取物以四氫呋喃(5mL×2)清洗。所得的濾液中，在 5 至 8°C 下費 15 分鐘滴入 40%甲胺-甲醇溶液，將反應混合物攪拌 1 小時。加甲苯(40mL)及水(30mL)，昇溫至室溫並分液，

於有機層減壓濃縮而得的濃縮殘渣中加 2-丙醇(15mL)並減壓濃縮，反覆操作 2 次。將所得的濃縮殘渣(5.54g) 溶解於 2-丙醇(15mL)，在室溫下加 36%濃鹽酸(3.08g, 30.5mmol)而減壓餾去溶媒，在濃縮殘渣中加 2-丙醇(15mL)並減壓濃縮，反覆操作 2 次。在所得的濃縮殘渣(6.16g)中加 2-丙醇(20mL)，加溫至內溫 50℃確認固形物溶解後，冷卻至 35℃而確認析出物後，在內溫 35℃附近費 1 小時滴入正己烷(40mL)。將混合溶液在 35℃下攪拌 1 小時後，費 2 小時冷卻至內溫 5℃並在該狀態下攪拌 1 小時後，濾取析出物，以冷卻的 2-丙醇與正己烷的混合溶液(1：4, 5mL)清洗，減壓乾燥而得標題化合物(IIIbbb)(3.22g, 56%)的白色結晶性固體。

實施例 490

N-甲基-1-{1-(3-甲基丁基)-5-[2,4,5-三氟苄基]氧基}-1H-{-吡唑-3-基}甲胺磷酸鹽

N-Methyl-1-{1-(3-methylbutyl)-5-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}methanamine monophosphate



在實施例 488 所述的化合物(IIIbbb)(3.6g, 9.5mmol)

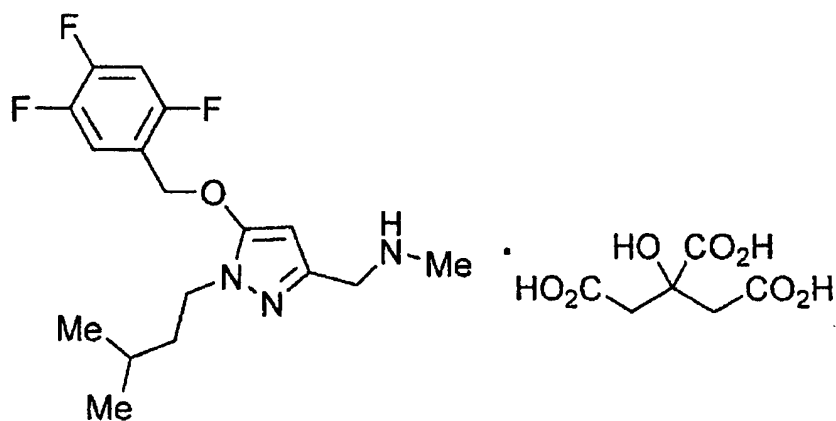
加入於 10%碳酸鉀水溶液(50mL)，以三氯甲烷(100mL)抽出。將有機層以無水硫酸鈉乾燥後，將減壓餾去溶媒而得的濃縮殘渣以矽膠管柱層析法(三氯甲烷：甲醇=10：1)精製而得化合物(IIIbbb)的游離鹼(3.02g)的淡褐色油狀物。將化合物(IIIbbb)的游離鹼(200mg, 0.59mmol)與磷酸(75%, 77mg, 0.59mmol)的 2-丙醇(2mL)混合溶液在 80℃ 下攪拌 30 分鐘後，緩緩冷卻至室溫並一邊攪拌。濾取生成的析出物，減壓乾燥而得標題化合物(219mg, 84%)的白色結晶性固體。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.82 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.38-1.42 (1H, m), 1.49 (2H, dt, $J = 7.1$ Hz, $J = 7.1$ Hz), 2.37 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.83 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.14 (2H, s), 5.93 (1H, s), 6.13 (4H, br), 7.62-7.69 (1H, m), 7.74-7.78 (1H, m).

實施例 491

N-甲基-1-{1-(3-甲基丁基)-5-[2,4,5-三氟苄基]氧基]-1H-吡唑-3-基}甲胺檸檬酸鹽

N-Methyl-1-{1-(3-methylbutyl)-5-[(2,4,5-trifluorobenzyl)oxy]-1H-pyrazol-3-yl}methanamine monocation



在以與實施例 490 所述的方法同樣操作而得的化合物 (IIIbbb) 的游離鹼 (相當於 1.0 mmol) 中，加檸檬酸鹽一合物 (210mg, 1.0mmol) 的水 (1.5mL) 溶液，再加 2-丙醇 (20mL) 而減壓餾去溶媒，反覆操作 2 次，得濃縮殘渣 (546mg)。在其中加 2-丙醇 (4mL) 並在 50°C 下攪拌，確認固形物溶解後，緩緩冷卻至室溫。再將冰冷下滴入正己烷 (8mL)，將混合溶液在冰冷下攪拌 30 分鐘後，濾取析出物，以冷卻的正己烷/2-丙醇混合溶液 (2:1, 5mL) 清洗後，減壓乾燥而得標題化合物 (325mg) 的白色結晶性固體。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.83 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.38-1.45 (1H, m), 1.51 (2H, dt, $J = 6.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz), 2.44-2.56 (7H, m), 3.31 (4H, br), 3.87 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.96 (2H, s), 5.17 (2H, s), 5.89 (1H, s), 7.63-7.77 (2H, m), 10.62 (1H, br).

試驗例 1：用於評估人血清素再吸收抑制作用的 [^3H] (景普朗 (citalopram)) 黏合試驗

1-1. 使用之細胞及膜標品的調製

用於實驗的是表現 (expression) 人血清素轉運體 (transporter)-(h-SERT) 的 CHO 細胞 (h-SERT/CHO)。細胞是在 5% CO_2 恆溫箱中，以含有 10% FCS, 500 $\mu\text{g/mL}$ 遺傳黴素 (Geneticin) 及 100U/mL 盤尼西林-100 $\mu\text{g/mL}$ 鏈黴素 F12 (均為 Sigma Aldrich 製) 培養，將以含 SERT buffer (120 mmol/L NaCl 及 5mmol/L KCl 的 50mmol/L Tris-HCl (pH=7.4)) 剝離／採取的細胞以鐵弗龍 (註冊商標) 製均質器均質化後，實施離心操作 (50,000 $\times$ g, 30min, 4°C)。沈渣是

以適量的 SERT buffer 再懸浮，使用前保存在 -80°C 。膜標品中的蛋白質量是使用牛血清白蛋白(Sigma Aldrich)做為標準物質，以 Dye Reagent Concentrate(BIO-RAD)定量。

1-2. h-SERT 黏合實驗

$[^3\text{H}]$ 景普朗黏合的測定是依照 Owens 等的方法(Owens M. J. et al., J. Pharm. Exp. Ther., 283, 1305-1322 (1997))而實施。即，添加 SERT buffer 稀釋的 $[^3\text{H}]$ 景普朗(GE Healthcare 製)(最終濃度約 2nmol/L) $50\mu\text{L}$ ，h-SERT/CHO 膜標品(蛋白量 $40\mu\text{g/well}$) $149\mu\text{L}$ ，及溶解於二甲亞砜的被驗藥溶液 $1\mu\text{L}$ 而使全量成為 $200\mu\text{L}$ 。將此溶液在室溫下反應 60 分鐘後，以 0.05%聚乙烯亞胺(polyethyleimine)水溶液被覆的玻璃纖維濾紙迅速低壓吸引過濾。將玻璃纖維濾紙以 SERT buffer $250\mu\text{L}$ 清洗 2 次後，移入於液體閃爍器(ACS-II, (Amersham 製))或 Ecosinti A(National Diagnostics 公司製) 4mL 容量的塑膠製小瓶中，將在濾紙上殘存的放射活性使用液體閃爍計數器測定。 $[^3\text{H}]$ 景普朗的非專一性的黏結是在 $1\mu\text{mol/L}$ 氯丙咪啉(clomipramine (Sigma Aldrich 製))存在下的黏結量。

IC_{50} 值的算出是依 Hill 解析(Hill A. V., J. Physiol, 40, 190-200 (1910))，黏結抑制常數(K_i)的算出是依下式算出：

$$\text{黏結抑制常數}(K_i) = \text{IC}_{50} / (1 + S/K_d)$$

式中，S 是表示添加的 $[^3\text{H}]$ 景普朗濃度。又， K_d 值是 $[^3\text{H}]$

景普朗的黏結解離常數，是使用另外由使用同一細胞膜實施的飽和黏結實驗算出的值。h-SERT 黏結抑制常數 K_i 值越小，表示人血清素再吸收抑制作用越強之意。

試驗例 2：用於評估對人 5-HT_{2c} 受體的親和性的 [³H] mesulergine binding 試驗

2-1. 使用之細胞及膜標品的調製

用於實驗的是表現人血清素 2C 受體(h-5-HT_{2c})的 CHO 細胞(h-5-I-IT_{2c}/CHO)。細胞是在 5% CO₂ 恆溫箱中，以含 1% FBS, 400 μ g/mL 遺傳黴素 100U/mL 盤尼西林-100 μ g/mL 鏈黴素(以上均為 Sigma Aldrich 製)及 250 μ g/mL Zeosin (Invivo Gen)的 Ultra CHO Liquid(註冊商標)(BioWhittaker 製)培養，將以 50 mmol/L Tris-HCl(pH=7.4)剝離／採取的細胞，以鐵弗龍(註冊商標)製均質器均質化後，離心操作(48,000 $\times$ g, 25 分鐘, 4°C)實施。沈渣是以適量的 50 mmol/L Tris-HCl(pH=7.4)中再懸浮，使用前保存於-80°C。膜標品中的蛋白質量是以牛血清白蛋白(Sigma Aldrich 製)為標準物質，使用 Dye Reagent Concentrate(BIO-RAD 製)定量。

2-2. 5-HT_{2c} 受體黏結實驗

添加以 50mmol/L Tris-HCl(pH=7.4)稀釋的 [³H] mesulergine(GE Healthcare 製)(最終濃度約 2nM) 50 μ L, h-5-HT_{2c}/CHO 膜標品(蛋白量 20 μ g/well) 149 μ L, 及溶解於二甲亞砜的被驗藥溶液 1 μ L 使全量成為 200 μ L。將此溶液在 37°C 下反應 30 分鐘後，使用以 1%牛血清白蛋白水

溶液被覆的玻璃纖維濾紙迅速低壓吸引過濾。將玻璃纖維紙以 50 mmol/L Tris-HCl(pH=7.4) 250 μ L 清洗 2 次後，移入於液體閃爍器(ACS-II(Amersham 製))或 Ecosinti A (NationalDiagnostics 社製) 4mL 容量的塑膠小瓶中，將在濾紙上殘存的放射性以液體閃爍計數器測定。

[3 H]mesulergine 的非專一性的黏結是 10 μ mol/L SB206553(Sigma Aldrich 製)存在下的黏結量。IC₅₀ 值的算出是依 Hill 解析²⁾，黏結抑制常數(Ki)的算出是依下式算出：

$$\text{黏結抑制常數}(K_i) = IC_{50} / (1 + S/K_d)$$

式中，S 表示添加的 [3 H] 景普朗濃度。又，K_d 值是 [3 H] 景普朗的黏結解離常數，是另外使用由同一細胞膜實施的飽和黏結實驗算出的值。5-HT_{2C} 黏結抑制常數 Ki 值越小，表示對人血清素 2C 受體之親和性越高之意。

試驗例 3：5-HT_{2C} 受體運作性試驗

3-1. 使用之細胞及細胞播種

用於實驗的是表現人血清素 2C 受體(h-5-HT_{2C})的 CHO 細胞(h-5-HT_{2C}/CHO)。細胞在 5%CO₂ 恆溫箱中，以含 1% FBS，400 μ g/mL 遺傳黴素，100U/mL 盤尼西林-100 μ g/mL 鏈黴素(以上均為 Sigma Aldrich 製)及 250 μ g/mL Zeosin (Invivo Gen 製)的 UltraCHO Lipid(註冊商標)(BiO Whitakker 製)培養。在使用前日，將以 250 μ g/mL 胰蛋白酶(Trypsin)溶液(Nacalai Tesque 製)剝離／採取之細胞，在 96 well 黑色底透板經聚苯乙烯處理的微板(flat clear

bottom black polystyrene TC-treated microplates) (Corning 製)，以 40000 cells/well/60 μ L 播種，在 5% CO₂ 恆溫箱中保溫 16 至 24 小時。

3-2. 5-HT_{2c} 受體運作性實驗

5-HT_{2c} 受體運作性的評估是使用 FLIPR Calcium 4 Assay kit(Molecular Devices)而實施。即，在播種細胞的培養盤，將 FLIPR Calcium 4 Assay kit 的 Component A 溶解於 100mL 的 HHBP buffer (1xHanks buffer, 20 mmol/L HEPES(均為 Gibeco 製)而以 40 μ L/well 添加，在 5% CO₂ 恆溫箱中，保溫 1 小時。之後，裝設於 FLIPR TETRA(註冊商標)(Molecular Devices 製)，添加以 HHBP buffer, 2.5 mmol/L Probenecid(Sigma 製)稀釋的被驗物質(添加後的濃度 10 μ mol/L)，以 20 μ L/well 方式添加，測定螢光。繼而，為確認被驗物質的拮抗作用，再將 5-HT 溶液(Sigma 製，最終濃度 0.1nmol/L)以 20 μ L/well 方式添加，測定螢光。

各被驗物質的 5-HT_{2c} 受體運作性是以 10 μ mol/L 的 5-HT 螢光增強做為 100%時的增強率而算出。又，5-HT_{2c} 受體逆運作性是 10 μ mol/L 的 SB206553(Sigma Aldrich 製)的減弱率做為-100%時的減弱率而算出。被驗物質的 5-HT_{2c} 受體運作性的數值越低表示拮抗作用越高，特別是被驗物質的 5-HT_{2c} 受體運作性的數值在 0%以下時，表示對 5-HT_{2c} 受體具有逆運作作用。

對實施例所得的本發明的吡唑化合物，進行上述試驗

例 1、2 及 3 之試驗，結果示於第 24 表。由這些試驗結果可知本發明的吡唑化合物或其藥學上可容許的鹽係兼具人血清素再吸收抑制作用及對人 5-HT_{2c} 受體之黏結親和性，而對於人 5-HT_{2c} 受體具有逆運作作用。

[第 24 表]

化合物 (實施例編號)	試驗例1： h-SERT黏結抑制常數 Ki [nM]	試驗例2 5-HT _{2c} 受體 黏結抑制常數 Ki [nM]	試驗例3 5-HT _{2c} 受體 運作性[%]
1	4.9	26	-86
3	12	5.4	-91
5	1.5	4.4	-91
31	0.92	5.2	-66
33	0.34	2.9	-115
42	4.9	31	-106
108	1.9	18	-117
115	1.5	5.4	-103
122	8.1	7.7	-117
124	0.71	16	-82
131	3.7	10	-70
137	6.6	7.9	-94
144	8.3	2.2	-127
147	0.71	4.8	-105
148	4.6	1.9	-102
162	7.8	14	-66
192	0.91	3.9	-90
218	9.7	10	-111
219	1.6	10	-127
230	2.3	4.9	-105
242	0.52	34	-95
248	4.3	9.4	-100
253	1.5	31	-86
256	1.6	12	-97
258	0.66	16	-118
259	2.4	6.2	-119
266	0.69	4.5	-86
269	0.59	6.7	-77
275	22	11	-88
280	1.9	9.7	-81
283	1.1	6.3	-89
284	5.7	7.9	-97
286	5.5	6.6	-117
288	0.86	19	-80
315	11	3.6	-84
328	3.6	193	-116
330	0.96	17	-82
331	1.3	5.9	-103
341	23	12	-71
342	8.5	14	-99
344	33	6.7	-82

347	13	31	-114
349	3.0	18	-82
350	53	11	-92
351	0.98	43	-102
355	32	17	-72
357	10	74	-120
381	3.4	10	-125
400	0.54	5.3	-115
405	11	23	-90
426	0.99	14	-99
434	4.5	8.1	-87
435	0.60	4.4	-125
442	4.9	11	-95
446	7.4	19	-89
447	0.50	13	-86
448	3.8	8.8	-94
458	5.1	21	-87
474	11	16	-111
475	9.2	19	-95
476	14	2.3	-72
477	9.9	3.1	-94
481	0.85	22	-109
482	2.9	2.6	-116

本發明化合物是兼具 5-HT_{2c} 拮抗作用，特別是 5-HT_{2c} 逆運作作用的新血清素再吸收抑制劑，與分別具有單獨作用的化合物相較，可期望能提早顯現治療效果。

[產業上利用的可能性]

本發明的化合物是兼具 5-HT_{2c} 拮抗作用，特別是 5-HT_{2c} 逆運作作用的血清素再吸收抑制劑，有強力的抗憂鬱作用及抗焦慮作用，有用於做為憂鬱症或焦慮症的治療藥或再發預防藥。

【圖式簡單說明】

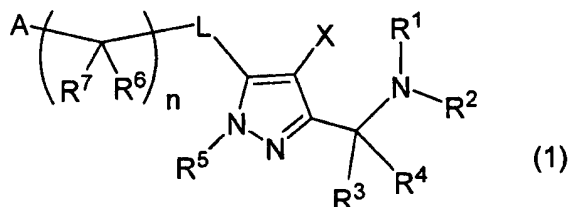
無。

【主要元件符號說明】

無。

三、英文發明摘要：

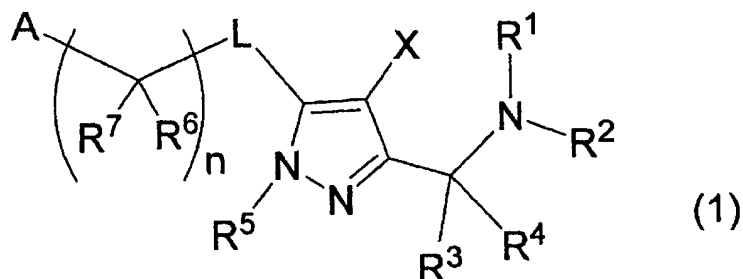
The present invention relates to a novel serotonin reuptake inhibitor comprising a compound of the following formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which has 5-HT_{2c} antagonism acting as anti-depression and anti-anxiety, in particular, together with 5-HT_{2c} inverse agonism,



wherein R¹, R², R³ and R⁴ are independently hydrogen, C₁₋₆ alkyl, or other; R⁵ is C₄₋₇ alkyl or -(CR⁸R⁹)_r-E; R⁶, R⁷, R⁸ and R⁹ are independently hydrogen, fluorine, C₁₋₆ alkyl; A is C₆₋₁₀ aryl, heteroaryl, or other; r is 1, 2, 3 or 4; E is C₃₋₈ cycloalkyl, C₆₋₁₀ aryl, or other; L is oxygen, sulfur or -NR¹⁰-; n is 1, 2 or 3; R¹⁰ is hydrogen, C₁₋₆ alkyl, or other; and X is hydrogen, halogen, or other.

七、申請專利範圍：

1. 一種以下式(1)表示的化合物或其藥學上可容許的鹽：



[式中， R^1 及 R^2 互相獨立並表示氫原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基，

R^3 及 R^4 互相獨立並表示氫原子或 C_{1-6} 烷基，

R^5 表示可具有取代基的 C_{4-7} 烷基或 $-(CR^8R^9)_r-E$ ，

R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 互相獨立並表示氫原子、氟原子或可具有取代基的 C_{1-6} 烷基，

A 是表示可具有取代基的 C_{6-10} 芳基或可具有取代基的 5 至 10 員雜芳基，

r 表示 1、2、3 或 4，

E 表示可具有取代基的 C_{3-8} 環烷基、可具有取代基的 C_{4-8} 環烯基、可具有取代基的 5 至 10 員飽和雜環基(該飽和雜環基包含由氧原子及硫原子所成的群組中各獨立選擇的 1 至 3 個雜原子作為環構成原子)、可具有取代基的 C_{6-10} 芳基或可具有取代基的 5 至 10 員雜芳基，

L 表示氧原子、硫原子或 $-NR^{10}-$ ，

n 表示 1、2 或 3，

R^{10} 表示氫原子、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 環烷基，

X 表示氫原子、可經氟原子取代的 C_{1-6} 烷基或鹵原

子]。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中， R^1 、 R^2 及 R^3 是互相獨立並表示氫原子或甲基， R^4 為氫原子。
3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中，A 是可具有取代基的 C_{6-10} 芳基。
4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中，X 為氫原子。
5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中，L 為氧原子。
6. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中，n 為 1。
7. 如申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中， R^1 、 R^3 及 R^4 為氫原子， R^2 為甲基。
8. 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 為氫原子。
9. 如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中，E 為可具有取代基的 C_{3-8} 環烷基、可具有取代基的 5 至 10 員飽和雜環基(該飽和雜環基包含 1 至 3 個氧原子作為環構成原子)或可具有取代基的苯基。
10. 如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項所述的化合物

或其藥學上可容許的鹽，其中，E 為可具有取代基的 C₃₋₈ 環烷基。

11. 如申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中，r 是 1 或 2。
12. 如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中，R⁵ 為可具有取代基的 C₄₋₇ 烷基。
13. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽，其中，式(1)表示的化合物為下述化合物中之任 1 種：

1-[5-(苄氧基)-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺；

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(環己基甲基)-5-[(3-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(環己基甲基)-5-[(4-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(2-氟苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(3-氟苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(環己基甲基)-5-[(3-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(2-氯-4-氟苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(環己基甲基)-5-[(4-氯-2-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(環己基甲基)-5-[2-氟-5-甲基苄基]氧基}-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(2-氯-5-氟苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2,5-二氯苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(2-氯-5-甲基苄基)氧基]-1-(環己基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-[5-(苄氧基)-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基]-N-甲基甲胺；

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(3-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(4-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(2-氟苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(3-氟苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(3-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,4-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(2-氟-4-氟苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(4-氟-2-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(5-氟-2-氟苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2-氟-5-甲基苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(2-氯-5-氟苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,5-二氯苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(2-氯-5-甲基苄基)氧基]-1-(環戊基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-(苄氧基)-1-(3,3-二甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(3-氯苄基)氧基]-1-(3,3-二甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(3,3-二甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(3,3-二甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-(苄氧基)-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(3-甲氧基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(3-甲氧基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(環戊基甲基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(環己基甲基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(2-環戊基乙基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

N-甲基-1-{1-(3-甲基丁基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-甲胺；

1-{1-(3,3-二甲基丁基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(4-氟苄基)-5-[(2-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(4-氟苄基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(2-氟苄基)氧基]-1-[(4-甲基苄基)]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(4-甲基苄基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

N-甲基-1-{1-(4-甲基苄基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-甲胺；

1-{5-[2,5-二氟苄基]氧基}-1-(4-甲氧苄基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

1-{1-(4-甲氧基苄基)-5-[(2,4,5-三氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺;

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺;

1-{5-[(4-氟苄基)氧基]-1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺;

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(2-甲基丙基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺;

1-{1-(2,2-二甲基丙基)-5-[(4-氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺;

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(2,2-二甲基丙基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺;

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(2,2-二甲基丙基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺;

1-{5-[(2-氟苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺;

1-{5-[(4-氟苄基)氧基]-1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺;

1-(5-[(4-氟苄基)氧基]-1-{[1-(三氟甲基)環戊基]甲基}-1H-吡唑-3-基)-N-甲基甲胺;

1-(5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-{[1-(三氟甲基)環戊基]甲基}-1H-吡唑-3-基)-N-甲基甲胺;

1-(5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-{[1-(三氟甲基)環戊基]甲基}-1H-吡唑-3-基)-N-甲基甲胺;

(-)-1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

(+)-1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(四氫-2H-吡喃-2-基甲基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

(-)-1-{1-(2-環戊基乙基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基乙胺；

(+)-1-{1-(2-環戊基乙基)-5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1H-吡唑-3-基}-N-甲基乙胺；

1-{5-[(2,5-二氟苄基)氧基]-1-(3-氟-3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺；

或

1-{5-[(5-氯-2-氟苄基)氧基]-1-(3-氟-3-甲基丁基)-1H-吡唑-3-基}-N-甲基甲胺。

14. 一種醫藥，係含有如申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽作為有效成分。
15. 如申請專利範圍第 14 項所述的醫藥，係作為憂鬱症或焦慮症的治療藥或再發預防藥。
16. 一種血清素再吸收抑制劑，係含有如申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽作為有效成分。
17. 一種醫藥組成物，係含有如申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項所述的化合物或其藥學上可容許的鹽及醫藥上可容許的載體。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：本案無圖式。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

