

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 249/08 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580010137.4

[43] 公开日 2007 年 3 月 28 日

[11] 公开号 CN 1938286A

[22] 申请日 2005.3.25

[21] 申请号 200580010137.4

[30] 优先权

[32] 2004.3.29 [33] US [31] 60/557,344

[86] 国际申请 PCT/US2005/009996 2005.3.25

[87] 国际公布 WO2005/097759 英 2005.10.20

[85] 进入国家阶段日期 2006.9.28

[71] 申请人 默克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 S·D·阿斯特 J·M·巴科维

D·W·格拉哈姆 顾新

N·J·科温 G·F·帕特

M·庞皮波

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 邹锋 李连涛

权利要求书 11 页 说明书 47 页

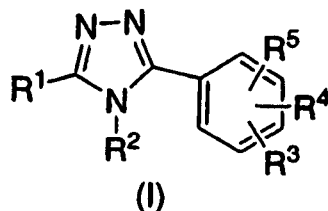
[54] 发明名称

作为 11- β -羟甾类脱氢酶-1 抑制剂的二芳基三唑

[57] 摘要

本发明公开了结构式 I 所示的 2,5-二芳基-1,2,4-三唑衍生物,其是 1 型 11- β -羟甾类脱氢酶类(11 β -HSD-1)的选择性抑制剂。所述化合物可用于治疗糖尿病、高血糖、肥胖症、抗胰岛素性、动脉粥样硬化、脂质异常血症、高脂血症、高血压和代谢综合症。本发明还公开了结构式 II 所示新的化合物,其是 11 β -HSD-1 的抑制剂。

1. 治疗有需要的哺乳动物中的对抑制 11β -羟甾类脱氢酶-1 有反应的病况的方法，其包括对所述哺乳动物给药治疗有效量的结构式 I 所示化合物：



或其可药用盐；其中

每个 n 为 0、1 或 2；

每个 p 为 0、1 或 2；

R^1 为芳基或杂芳基，其中杂芳基选自：

吡啶基，

噻吩基，

呋喃基，

吡唑基，

噻唑基，

噁唑基，

咪唑基，

吲哚基，

苯并噻吩基，

苯并呋喃基，和

苯并咪唑基；

其中芳基和杂芳基被 1-4 个独立地选自 R^3 、 R^4 和 R^5 的取代基取代；

R^2 选自：

C_{1-4} 烷基，

C_{2-4} 烯基，和

$(CH_2)_n - C_{3-6}$ 环烷基；

R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自：

氢，

甲酰基,
C₁₋₆烷基,
C₂₋₆烯基,
(CH₂)_n-芳基,
(CH₂)_n-杂芳基,
(CH₂)_n-杂环基,
(CH₂)_nC₃₋₇环烷基,
卤素,
OR⁷,
(CH₂)_nN(R⁷)₂,
氰基,
(CH₂)_nCO₂R⁷,
NO₂,
(CH₂)_nNR⁷SO₂R⁶,
(CH₂)_nSO₂N(R⁷)₂,
(CH₂)_nS(O)_pR⁶,
(CH₂)_nSO₂OR⁷,
(CH₂)_nNR⁷C(O)N(R⁷)₂,
(CH₂)_nC(O)N(R⁷)₂,
(CH₂)_nNR⁶C(O)R⁶,
(CH₂)_nNR⁶CO₂R⁷,
O(CH₂)_nC(O)N(R⁷)₂,
CF₃,
CH₂CF₃,
OCF₃,
OCHCF₂, 和
OCH₂CF₃;

其中芳基、杂芳基、环烷基和杂环基为未取代的或被1-3个独立地选自卤素、羟基、C₁₋₄烷基、三氟甲基、三氟甲氧基和C₁₋₄烷氧基的取代基取代; 和其中R³、R⁴和R⁵中的任何亚甲基(CH₂)碳原子为未取代的或被1-2个独立地选自卤素、羟基和C₁₋₄烷基的基团取代; 或者当两个取代基在同一个亚甲基(CH₂)碳原子上时, 两个取代基与它们所连接

的碳原子一起形成环丙基;

每个 R^6 独立地选自:

C_{1-8} 烷基,

C_{2-4} 炔基,

$(CH_2)_n$ - 芳基,

$(CH_2)_n$ - 杂芳基, 和

$(CH_2)_n C_{3-7}$ 环烷基;

其中烷基和环烷基为未取代的或被 1-5 个独立地选自卤素、氧代、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、羟基和氨基的取代基取代; 芳基和杂芳基为未取代的或被 1-3 个独立地选自氰基、卤素、羟基、氨基、羧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代; 或者两个 R^6 与它们所连接的原子一起形成 5- 到 8- 元单或双环体系, 其任选包含选自 O、S 和 NC_{0-4} 烷基的另外的杂原子; 和
每个 R^7 为氢或 R^6 .

2. 权利要求 1 的方法, 其中所述病况选自糖尿病、肥胖症、抗胰岛素性、脂质障碍、高血压、动脉粥样硬化和代谢综合症。

3. 权利要求 1 的方法, 其中 R^2 为甲基。

4. 权利要求 1 的方法, 其中 R^3 为氢, R^4 和 R^5 各自独立地选自氨基、卤素、羟基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、 C_{2-3} 炔基氧基、 C_{1-5} 烷基、环丙基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基和 C_{1-4} 烷基磺酰基。

5. 权利要求 1 的方法, 其中 R^1 为苯基或萘基, 其各自被 1-3 个独立地选自 R^3 的取代基取代。

6. 权利要求 5 的方法, 其中 R^3 选自氨基、卤素、羟基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、苯基、苯基氧基、苯硫基和苯基磺酰基, 其中各自的苯基部分为未取代的或被 1-3 个独立地选自氰基、卤素、羟基、氨基、羧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代。

7. 权利要求 6 的方法, 其中 R^2 为甲基。

8. 权利要求 1 的方法, 其中 R^1 为被 1-3 个独立地选自 R^3 的取代基取代的杂芳基。

9. 权利要求 8 的方法, 其中 R^2 为甲基。

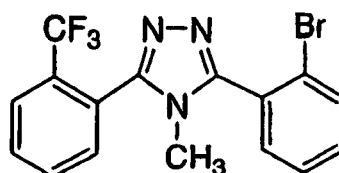
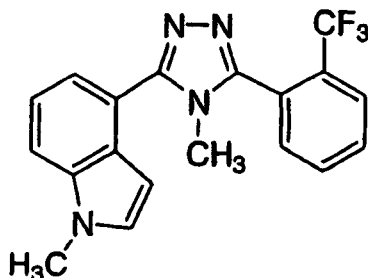
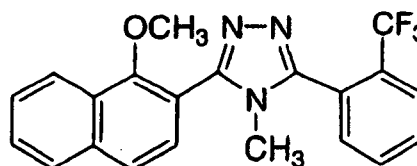
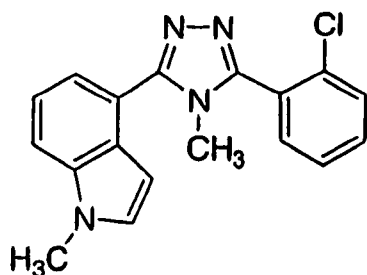
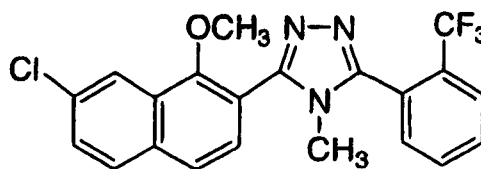
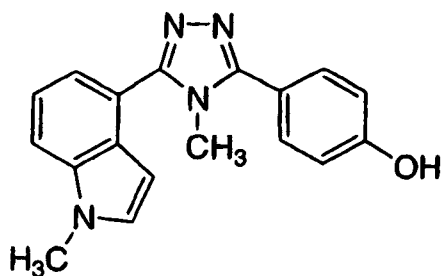
10. 权利要求 8 的方法, 其中杂芳基为吡唑基或吲哚基, 其各自被 1-3 个独立地选自 R^3 的取代基取代。

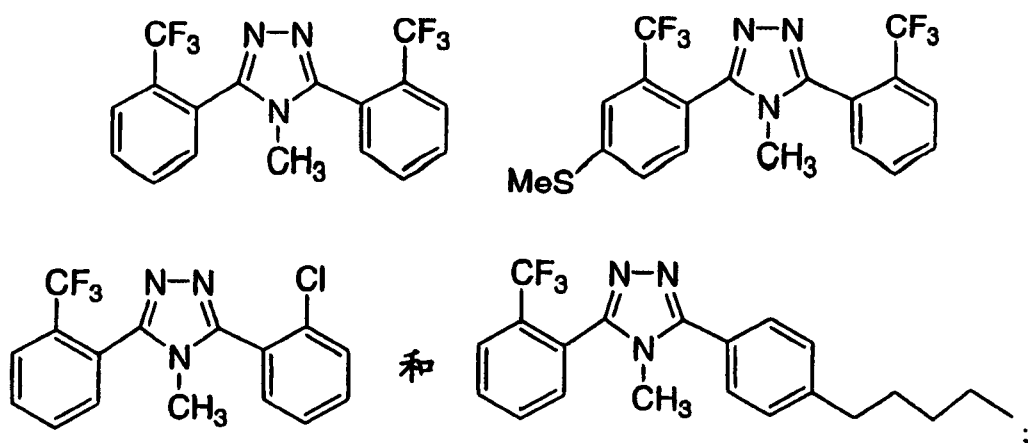
11. 权利要求 10 的方法, 其中 R^2 为甲基。

12. 权利要求 10 的方法, 其中 R^3 选自氨基、卤素、羟基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、苯基、苯基氧基、苯硫基和苯基磺酰基, 其中各自的苯基部分为未取代的或被 1-3 个独立地选自氨基、卤素、羟基、氨基、羧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代。

13. 权利要求 12 的方法, 其中 R^2 为甲基。

14. 权利要求 1 的方法, 其中结构式 I 所示化合物选自:

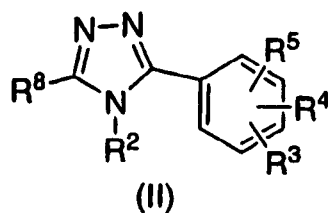




或其可药用盐。

15. 权利要求 2 的方法，其中所述糖尿病为 2 型糖尿病。

16. 结构式 II 所示的化合物：



或其可药用盐；其中：

每个 n 为 0、1 或 2；

每个 p 为 0、1 或 2；

R^8 为萘基或杂芳基，其中杂芳基选自：

吡啶基，

噻吩基，

呋喃基，

吡唑基，

噻唑基，

咪唑基，

咪唑基，

吲哚基，

苯并噻吩基，

苯并呋喃基，和

苯并咪唑基;

其中萘基和杂芳基被 1-3 个独立地选自 R^3 、 R^4 和 R^5 的取代基取代;

R^2 为甲基或环丙基;

R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自:

氢,

甲酰基,

C_{1-6} 烷基,

C_{2-6} 烯基,

$(CH_2)_n$ -芳基,

$(CH_2)_n$ -杂芳基,

$(CH_2)_n$ -杂环基,

$(CH_2)_nC_{3-7}$ 环烷基,

卤素,

OR^7 ,

$(CH_2)_nN(R^7)_2$,

氰基,

$(CH_2)_nCO_2R^7$,

NO_2 ,

$(CH_2)_nNR^7SO_2R^6$,

$(CH_2)_nSO_2N(R^7)_2$,

$(CH_2)_nS(O)_pR^6$,

$(CH_2)_nSO_2OR^7$,

$(CH_2)_nNR^7C(O)N(R^7)_2$,

$(CH_2)_nC(O)N(R^7)_2$,

$(CH_2)_nNR^6C(O)R^6$,

$(CH_2)_nNR^6CO_2R^7$,

$O(CH_2)_nC(O)N(R^7)_2$,

CF_3 ,

CH_2CF_3 ,

OCF_3 ,

$OCHCF_2$, 和

OCH_2CF_3 ;

其中芳基、杂芳基、环烷基和杂环基为未取代的或被1-3个独立地选自卤素、羟基、C₁₋₄烷基、三氟甲基、三氟甲氧基和C₁₋₄烷氧基的取代基取代；和其中R³、R⁴和R⁵中的任何亚甲基(CH₂)碳原子为未取代的或被1-2个独立地选自卤素、羟基和C₁₋₄烷基的基团取代；或者当两个取代基在同一个亚甲基(CH₂)碳原子上时，两个取代基与它们所连接的碳原子一起形成环丙基；

每个R⁶独立地选自：

C₁₋₈烷基，

(CH₂)_n - 芳基，

(CH₂)_n - 杂芳基，和

(CH₂)_nC₃₋₇环烷基；

其中烷基和环烷基为未取代的或被1-5个独立地选自卤素、氧代、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、羟基、氨基的取代基取代；芳基和杂芳基为未取代的或被1-3个独立地选自氰基、卤素、羟基、氨基、羧基、三氟甲基、三氟甲氧基、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基的取代基取代；或者两个R⁶与它们所连接的原子一起形成5-到8-元的单或双环体系，其任选包含选自O、S和NC₁₋₄烷基的另外的杂原子；和

每个R⁷为氢或R⁶。

17. 权利要求16的化合物，其中R²为甲基。

18. 权利要求16的化合物，其中R⁸为被1-3个独立地选自R³的取代基取代的吡啶基或吡唑基。

19. 权利要求18的化合物，其中R²为甲基。

20. 选自以下的化合物：

4-甲基-3,5-双[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑；

4-甲基-3-[4-(甲硫基)-2-(三氟甲基)苯基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑；

4-甲基-3-(4-戊基苯基)-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑；

3-(2-氟苯基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑；

3-(1-甲氧基-2-萘基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑；

4-[5-(2-氯苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1-甲基-1H-吡啶;

4-{4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}-1-甲基-1H-吡啶;

3-(2-溴苯基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-(7-氯-1-甲氧基-2-萘基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑];

4-[4-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯酚;

3-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-(2-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;

3-(2-氯-4-氯苯基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-5-[2-(甲硫基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-5-(2-甲基苯基)-4H-1,2,4-三唑;

3-(2-氯苯基)-5-[5-(2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;

4-[5-(2-甲氧基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1-甲基-1H-吡啶;

4-甲基-3-(2-甲基-1-萘基)-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;

3-(1,4-二氯-2-萘基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-(4-氯-1-甲氧基-2-萘基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-(1-氟-2-萘基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

N-甲基-2-{4-甲基-5-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}萘-1-胺;

3,5-双-(2,4-二甲基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;

3-(2,4-二氟苯基)-5-[2-(乙硫基)苯基]-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;

3-(2-环丙基苯基)-5-(2,4-二氟苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;

3-[(2-氟-4-(乙硫基)苯基)]-5-(2-氟苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;

3-(2-甲氧基苯基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-(2,6-二氟苯基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-(2-氟苯基)-5-[(2-二氟甲氧基)苯基]-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;

3-(2-氟-4-氟苯基)-5-(2-氟苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;

3-(2,4-二氟苯基)-5-[(2-二氟甲氧基)苯基]-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;

4-甲基-3-(2-苯氧基苯基)-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

4-甲基-3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

4-甲基-3-[2-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-{2-[(4-氟苯基)硫基]苯基}-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-[2-(二氟甲氧基)苯基]-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-(2-乙氧基苯基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-

1,2,4-三唑;

4-甲基-3-(2-丙氧基苯基)-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3,5-双(2-氯苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;

3,5-双(2,3-二氯苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;

3-(3-氯-2-萘基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-(5-氯-6-甲氧基-1-萘基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-[2-(4-氯苯氧基)苯基]-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-[4-氯-5-(2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

4-甲基-3-(2,4,6-三氯-1-萘基)-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-(2-氯苯基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-(2-溴苯基)-5-(2-甲氧基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;

3-(2,3-二氯苯基)-4-甲基-5-(2-甲基苯基)-4H-1,2,4-三唑;

3-(2,3-二氯苯基)-5-(2-甲氧基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;

3-(2-溴苯基)-4-甲基-5-(2-甲基苯基)-4H-1,2,4-三唑;

4-甲基-3-(2-甲基苯基)-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-(2-氯苯基)-4-环丙基-5-[(2-(三氟甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑];

3-(4-氯-3-甲氧基-2-萘基)-4-甲基-5-[(2-(甲硫基)

苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-[2-(4-氯苯氧基)苯基]-4-甲基-5-[(2-(甲硫基)苯基)-4H-1,2,4-三唑];

3-[2-(4-氯苯氧基)苯基]-4-甲基-5-[(2-(甲基磺酰基)苯基)-4H-1,2,4-三唑];

3-(2-氯苯基)-5-(2,3-二氯苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;

3-(2-溴苯基)-5-(2-氯苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;

3-[2-(4-氯苯氧基)苯基]-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-(2-氯苯基)-5-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-4H-1,2,4-三唑; 和

4-[4-甲基-5-(1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯酚;

或其可药用盐。

21. 药物组合物, 其包括与可药用载体组合的权利要求 16 的化合物。

22. 药物组合物, 其包括与可药用载体组合的权利要求 20 的化合物。

作为 11- β -羟甾类脱氢酶-1 抑制剂的二芳基三唑

技术领域

本发明涉及作为酶——I 型 11- β -羟甾类脱氢酶(11 β -HSD-1)——的抑制剂的 3,5-二芳基-1,2,4-三唑,其可用于治疗、控制或预防对 11 β -HSD-1 的抑制有反应的病症、疾病和病况,包括糖尿病、抗胰岛素性、肥胖症、脂质障碍、动脉粥样硬化、高血压和其它疾病和病况如代谢综合症。

背景技术

糖尿病由多种因素引起并且以在禁食状态下血浆葡萄糖水平升高(高血糖)为最简明的特征。有两种通常已知的形式的糖尿病:1型糖尿病或胰岛素依赖性糖尿病(IDDM),在1型糖尿病中,患者产生很少产生或不产生胰岛素,胰岛素是一种调节葡萄糖利用的激素;和2型糖尿病,或非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM),在2型糖尿病中,患者产生胰岛素,甚至表现出高胰岛素血症(与非糖尿病患者相比,血浆胰岛素水平一样高甚至更高),但同时表现出高血糖症。1型糖尿病典型地使用经由注射的外源性胰岛素进行治疗。然而,2型糖尿病患者经常形成“抗胰岛素性”,使得在主要的胰岛素敏感组织即肌肉、肝脏和脂肪组织中,胰岛素刺激葡萄糖代谢和脂质代谢的作用减弱。抗胰岛素但无糖尿病的患者具有升高的胰岛素水平,这补偿了它们的抗胰岛素性,使得血清葡萄糖水平不升高。在2型糖尿病患者中,血浆胰岛素水平虽然升高了,但是不足以克服显著的抗胰岛素性,导致高血糖症。

抗胰岛素性主要由于尚未完全了解的受体结合缺陷。对胰岛素的抗性导致了葡萄糖摄取的激活不充分、肌肉中葡萄糖氧化和糖原储存减弱、胰岛素对脂肪组织中脂解作用的抑制不充分和由肝脏进行的葡萄糖产生和分泌不充分。

在糖尿病患者中发生的持续性或无控制的高血糖症与发病率增加和过早死亡率有关。异常的葡萄糖内稳态还直接和间接地与肥胖症;高血压;和脂质、脂蛋白和载脂蛋白代谢的改变相关联。2型糖尿病患者发展成心血管并发症如动脉粥样硬化、冠心病、中风、周围性血管

疾病、高血压、肾病、神经病和视网膜病的危险增加。因此，葡萄糖内稳态、脂质代谢、肥胖症和高血压的治疗学控制在糖尿病的临床处置和治疗中至关重要。

患有抗胰岛素性但是没有发展为 2 型糖尿病的许多患者也处于发展为被称作“X 综合症”或“代谢综合症”的症状的危险中。X 综合症或代谢综合症的特征在于抗胰岛素性，以及腹部肥胖症、高胰岛素血症、高血压、低 HDL 和高 VLDL。这些患者，无论是否发展为明显的糖尿病，都处于形成上述心血管并发症的危险下。

2 型糖尿病的治疗典型地包括体育活动和限定饮食。通过给药磺酰脲类(如，甲苯磺丁脲和格列吡嗪)或美格列奈(其刺激胰腺 β -细胞分泌更多胰岛素)和/或当磺酰脲类或美格列奈无效时通过注射胰岛素增加血浆胰岛素水平可以引起胰岛素浓度足够高，以刺激胰岛素抗性组织。然而，可以产生引起危险的低血浆葡萄糖水平，并且最终可以出现增加抗胰岛素性水平。

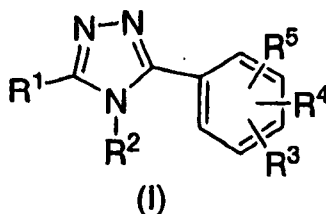
双胍类增加胰岛素敏感性，导致对高血糖进行一定程度的校正。然而，许多双胍，如苯乙双胍和二甲双胍，引起乳酸酸中毒、恶心和腹泻。

格列酮类 (glitazones) (即，5-苄基噻唑烷-2,4-二酮)形成可能用于改善 2 型糖尿病的高血糖症和其它症状的新的化合物类别。这些药物显著增加肌肉、肝脏和脂肪组织中的胰岛素敏感性，引起升高的血浆葡萄糖水平的部分或完全校正而不引起低血糖症。目前上市的格列酮类为过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) γ 亚类的激动剂。PPAR- γ 激动通常被认为负责在使用格列酮类时所观察到的改善的胰岛素敏化。开发用于治疗 2 型糖尿病和/或脂质异常血症的更新的 PPAR 激动剂为 PPAR α 、 γ 和 δ 亚类中一种或多种的激动剂。关于用于治疗 2 型糖尿病的胰岛素敏化剂和其它机制的综述，参见 M. Tadayyon 和 S.A. Smith, "Insulin sensitisation in the treatment of Type 2 diabetes, " Expert Opin. Investig. Drugs, 12: 307 - 324(2003)。

仍然需要治疗糖尿病和相关病况如代谢综合症的新的方法。本发明满足了这些和其它需要。

发明内容

本发明提供了使用结构式 I 所示化合物抑制 1 型 11β -羟甾类脱氢酶类(11β -HSD-1)的方法:



式 I 化合物可用于治疗、控制或预防对抑制 11β -HSD-1 有反应的病症、疾病和病况,如抗胰岛素性、2 型糖尿病、脂质障碍、肥胖症、动脉粥样硬化、高血压和代谢综合症。

本发明还涉及包括本发明的化合物和可药用载体的药物组合物。

本发明还涉及通过给药本发明的化合物和药物组合物而治疗、控制或预防有需要的受试者中的对抑制 11β -HSD-1 有反应的病症、疾病或病况的方法。

本发明还涉及通过给药本发明的化合物和药物组合物而治疗或控制 2 型糖尿病、肥胖症、脂质障碍、动脉粥样硬化、高血压和代谢综合症的方法。

本发明还涉及通过给药与治疗有效量的已知可用于治疗肥胖症的另一种药物组合的本发明的化合物治疗肥胖症的方法。

本发明还涉及通过给药与治疗有效量的已知可用于治疗 2 型糖尿病的另一药物组合的本发明的化合物治疗 2 型糖尿病的方法。

本发明还涉及通过给药与治疗有效量的已知可用于治疗动脉粥样硬化的另一药物组合的本发明的化合物治疗动脉粥样硬化的方法。

本发明还涉及通过给药与治疗有效量的已知可用于治疗脂质障碍的另一药物组合的本发明的化合物治疗脂质障碍的方法。

本发明还涉及通过给药与治疗有效量的已知可用于治疗代谢综合症的另一种药物组合的本发明的化合物治疗代谢综合症的方法。

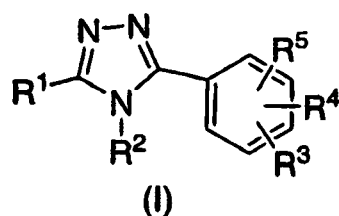
本发明还涉及结构式 I 所示化合物或其可药用盐用于生产药物的应用,所述药物用于治疗、预防或控制有需要的哺乳动物中的被建议使用 11β -HSD-1 的抑制剂的临床病况。所述临床病况包括抗胰岛素

性、2型糖尿病、脂质障碍、肥胖症、动脉粥样硬化、高血压和代谢综合征。

本发明还提供可用作 11β -HSD-1 的抑制剂的新的化合物。

发明详述

本发明涉及治疗、控制或预防有需要的哺乳动物中的对抑制 11β -HSD-1 有反应的病症、疾病和病况的方法，其包括对该哺乳动物给药治疗有效量的结构式 I 所示化合物：



或其可药用盐；其中

每个 n 为 0、1 或 2；

每个 p 为 0、1 或 2；

R^1 为芳基或杂芳基，其中杂芳基选自：

吡啶基，

噻吩基，

呋喃基，

吡唑基，

噻唑基，

咪唑基，

咪唑基，

吡啶基，

苯并噻吩基，

苯并呋喃基，和

苯并咪唑基；

其中芳基和杂芳基被 1-4 个独立地选自 R^3 、 R^4 和 R^5 的取代基取代；

R^2 选自：

C_{1-4} 烷基，

C_{2-4} 烯基, 和

$(CH_2)_n - C_{3-6}$ 环烷基;

R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自:

氢,

甲酰基,

C_{1-6} 烷基,

C_{2-6} 烯基,

$(CH_2)_n$ - 芳基,

$(CH_2)_n$ - 杂芳基,

$(CH_2)_n$ - 杂环基,

$(CH_2)_n C_{3-7}$ 环烷基,

卤素,

OR^7 ,

$(CH_2)_n N(R^7)_2$,

氰基,

$(CH_2)_n CO_2 R^7$,

NO_2 ,

$(CH_2)_n NR^7 SO_2 R^6$,

$(CH_2)_n SO_2 N(R^7)_2$,

$(CH_2)_n S(O)_p R^6$,

$(CH_2)_n SO_2 OR^7$,

$(CH_2)_n NR^7 C(O)N(R^7)_2$,

$(CH_2)_n C(O)N(R^7)_2$,

$(CH_2)_n NR^6 C(O)R^6$,

$(CH_2)_n NR^6 CO_2 R^7$,

$O(CH_2)_n C(O)N(R^7)_2$,

CF_3 ,

$CH_2 CF_3$,

OCF_3 ,

$OCHCF_2$, 和

$OCH_2 CF_3$;

其中芳基、杂芳基、环烷基和杂环基为未取代的或被 1 - 3 个独立地选

自卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代；其中 R^3 、 R^4 和 R^5 中的任何亚甲基(CH_2)碳原子为未取代的或被 1-2 个独立地选自卤素、羟基和 C_{1-4} 烷基的基团取代；或者当两个取代基在同一个亚甲基(CH_2)碳原子上时，两个取代基与它们所连接的碳原子一起形成环丙基；

每个 R^6 独立地选自：

C_{1-8} 烷基，

C_{2-4} 炔基，

$(CH_2)_n$ - 芳基，

$(CH_2)_n$ - 杂芳基，和

$(CH_2)_nC_{3-7}$ 环烷基；

其中烷基和环烷基为未取代的或被 1-5 个独立地选自卤素、氧代、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、羟基和氨基的取代基取代；芳基和杂芳基为未取代的或被 1-3 个独立地选自氰基、卤素、羟基、氨基、羧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代；或者两个 R^6 与它们所连接的原子一起形成 5- 到 8- 元单或双环体系，其任选包含选自 O、S 和 NC_{0-4} 烷基的另外的杂原子；和
每个 R^7 为氢或 R^6 。

在式 I 化合物的一个实施方案中， R^2 为甲基。

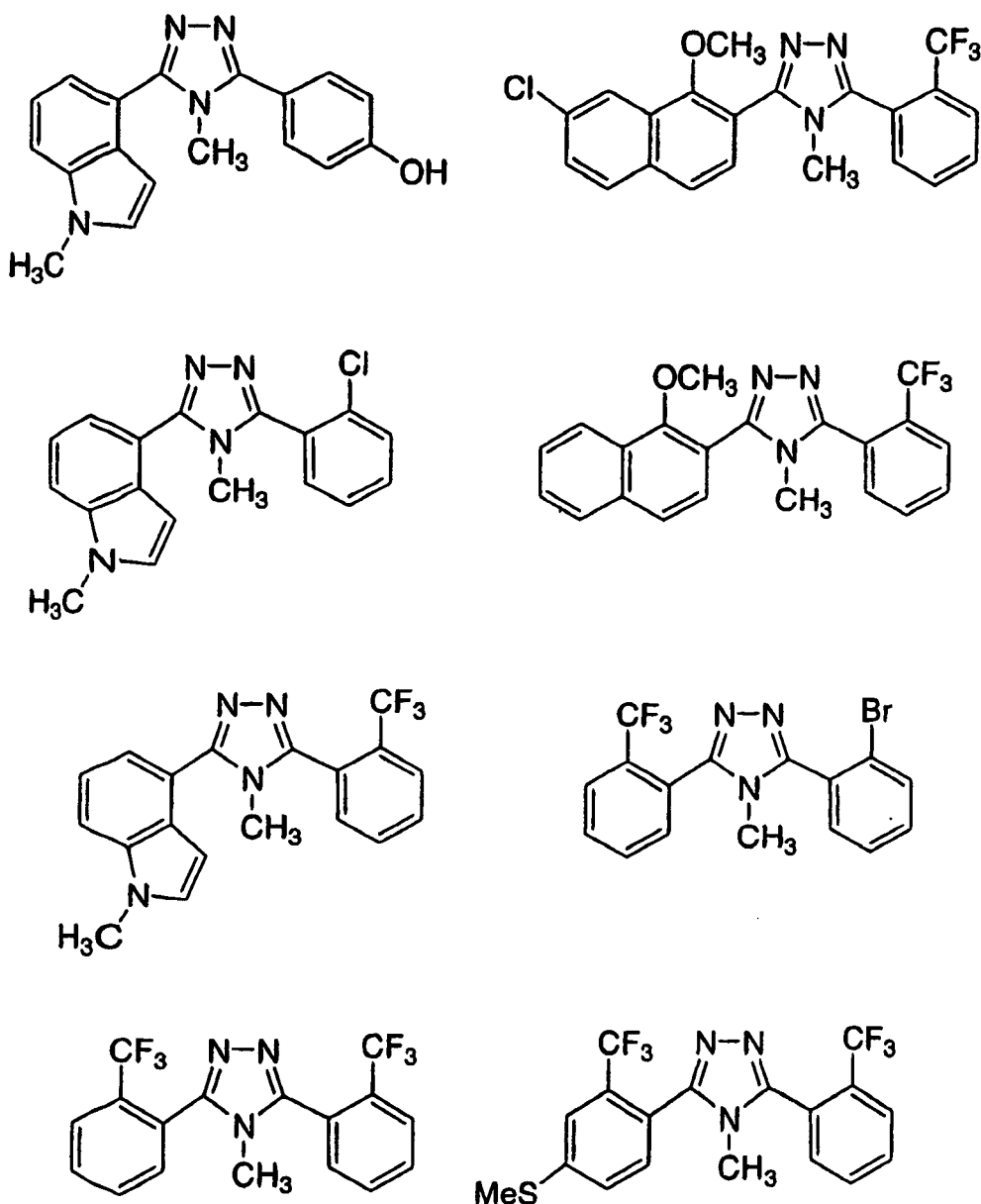
在式 I 化合物的第二实施方案中， R^3 为氢， R^4 和 R^5 各自独立地选自氨基、卤素、羟基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、 C_{2-3} 炔基氧基、 C_{1-5} 烷基、环丙基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基和 C_{1-4} 烷基磺酰基。

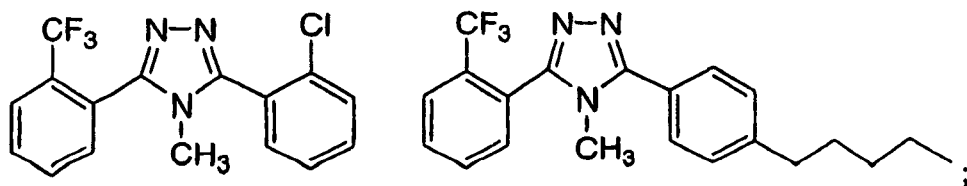
在式 I 化合物的第三实施方案中， R^1 为各自被 1-3 个独立地选自 R^3 的取代基取代的苯基或萘基。在这个实施方案的一个分类中， R^3 选自氨基、卤素、羟基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、苯基、苯基氧基、苯硫基和苯基磺酰基，其中各自的苯基部分为未取代的或被 1-3 个独立地选自氰基、卤素、羟基、氨基、羧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代。在这个分类的子类中， R^2 为甲基。

在式 I 化合物的第四实施方案中， R^1 为被 1-3 个独立地选自 R^3 的取代基取代的杂芳基。在这个实施方案的分类中， R^2 为甲基。在这

个实施方案的第二个分类中, 杂芳基为各自被 1-3 个独立地选自 R^3 的取代基取代的吡唑基或吡啶基。在这个第二分类的子类中, R^2 为甲基。在这个第二分类的另一个子类中, R^3 选自氨基、卤素、羟基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、 C_1-5 烷基、 C_1-4 烷氧基、 C_1-4 烷基磺酰基、苯基、苯基氧基、苯硫基和苯基磺酰基, 其中各自的苯基部分为未取代的或被 1-3 个独立地选自氟基、卤素、羟基、氨基、羧基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_1-4 烷基和 C_1-4 烷氧基的取代基取代。在这个子类的另一个子类中, R^2 为甲基。

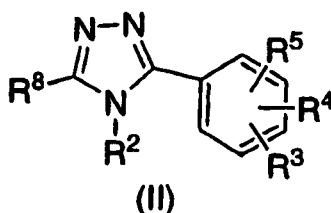
可用于本发明方法中的式 1 化合物的说明性的非限制性例子如下:





或其可药用盐。

本发明另外提供可用作 11β -HSD-1 的抑制剂的结构式 II 所示的新化合物：



或其可药用盐；

其中：

每个 n 为 0、1 或 2；

每个 p 为 0、1 或 2；

R^8 为萘基或杂芳基，其中杂芳基选自：

吡啶基，

噻吩基，

呋喃基，

吡唑基，

噻唑基，

咪唑基，

吡啶基，

吡唑基，

苯并噻吩基，

苯并呋喃基，和

苯并咪唑基；

其中萘基和杂芳基被 1-3 个独立地选自 R^3 的取代基取代；

R^2 为甲基或环丙基；

R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自：

氢，

甲酰基，

C_{1-6} 烷基，

C_{2-6} 烯基，

$(CH_2)_n$ - 芳基，

$(CH_2)_n$ - 杂芳基，

$(CH_2)_n$ - 杂环基，

$(CH_2)_n C_{3-7}$ 环烷基，

卤素，

OR^7 ，

$(CH_2)_n N(R^7)_2$ ，

氰基，

$(CH_2)_n CO_2 R^7$ ，

NO_2 ，

$(CH_2)_n NR^7 SO_2 R^6$ ，

$(CH_2)_n SO_2 N(R^7)_2$ ，

$(CH_2)_n S(O)_p R^6$ ，

$(CH_2)_n SO_2 OR^7$ ，

$(CH_2)_n NR^7 C(O)N(R^7)_2$ ，

$(CH_2)_n C(O)N(R^7)_2$ ，

$(CH_2)_n NR^6 C(O)R^6$ ，

$(CH_2)_n NR^6 CO_2 R^7$ ，

$O(CH_2)_n C(O)N(R^7)_2$ ，

CF_3 ，

$CH_2 CF_3$ ，

OCF_3 ，

$OCHCF_2$ ， 和

$OCH_2 CF_3$ ；

其中芳基、杂芳基、环烷基和杂环基为未取代的或被 1-3 个独立地选自卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代；其中 R^3 、 R^4 和 R^5 中的任何亚甲基(CH_2)碳原子为未取代的

或被 1-2 个独立地选自卤素、羟基和 C₁₋₄ 烷基的基团取代；或者当两个取代基在同一个亚甲基(CH₂)碳原子上时，两个取代基与它们所连接的碳原子一起形成环丙基；

每个 R⁶ 独立地选自：

C₁₋₈ 烷基，

(CH₂)_n - 芳基，

(CH₂)_n - 杂芳基，和

(CH₂)_nC₃₋₇ 环烷基；

其中烷基和环烷基为未取代的或被 1-5 个独立地选自卤素、氧代、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、羟基、氨基的取代基取代；芳基和杂芳基为未取代的或被 1-3 个独立地选自氟基、卤素、羟基、氨基、羧基、三氟甲基、三氟甲氧基、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基的取代基取代；或者两个 R⁶ 与它们所连接的原子一起形成 5- 到 8- 元的单或双环体系，其任选包含选自 O、S 和 NC₁₋₄ 烷基的另外的杂原子；和
每个 R⁷ 为氢或 R⁶。

在式 II 所示新化合物的一个实施方案中，R² 为甲基。

在本发明的新化合物的第二实施方案中，R⁸ 为被 1-3 个独立地选自如上定义的 R³ 的取代基取代的吡啶基或吡唑基。在这个实施方案的分类中，R² 为甲基。

本发明的新的化合物示例如下：

4- 甲基-3,5- 双[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4- 三唑；

4- 甲基-3-[4-(甲硫基)-2-(三氟甲基)苯基]-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4- 三唑；

4- 甲基-3-(4- 戊基苯基)-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4- 三唑；

3-(2- 氯苯基)-4- 甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4- 三唑；

3-(1- 甲氧基-2- 萘基)-4- 甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4- 三唑；

4-[5-(2- 氯苯基)-4- 甲基-4H-1,2,4- 三唑-3- 基]-1- 甲基-1H- 吡啶；

4-{4- 甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4- 三唑-3-

基}-1-甲基-1H-吡啶;

3-(2-溴苯基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-(7-氯-1-甲氧基-2-萘基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑];

4-[4-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯酚;

3-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-(2-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;

3-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-5-[2-(甲硫基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-5-(2-甲基苯基)-4H-1,2,4-三唑;

3-(2-氯苯基)-5-[5-(2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基]-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;

4-[5-(2-甲氧基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1-甲基-1H-吡啶;

4-甲基-3-(2-甲基-1-萘基)-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;

3-(1,4-二氯-2-萘基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-(4-氯-1-甲氧基-2-萘基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

3-(1-氯-2-萘基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;

N-甲基-2-{4-甲基-5-(三氟甲基)苯基}-4H-1,2,4-三唑

- 3 - 基} 萘 - 1 - 胺;

3,5 - 双 - (2,4 - 二甲基苯基) - 4 - 甲基 - 4H - 1,2,4 - 三唑;

3 - (2,4 - 二氯苯基) - 5 - [2 - (乙硫基)苯基] - 4 - 甲基 - 4H - 1,2,4 - 三唑;

3 - (2 - 环丙基苯基) - 5 - (2,4 - 二氯苯基) - 4 - 甲基 - 4H - 1,2,4 - 三唑;

3 - [(2 - 氯 - 4 - (乙硫基)苯基)] - 5 - (2 - 氯苯基) - 4 - 甲基 - 4H - 1,2,4 - 三唑;

3 - (2 - 甲氧基苯基) - 4 - 甲基 - 5 - [2 - (三氟甲基)苯基] - 4H - 1,2,4 - 三唑;

3 - (2,6 - 二氯苯基) - 4 - 甲基 - 5 - [2 - (三氟甲基)苯基] - 4H - 1,2,4 - 三唑;

3 - (2 - 氯苯基) - 5 - [(2 - 二氟甲氧基)苯基] - 4 - 甲基 - 4H - 1,2,4 - 三唑;

3 - (2 - 氯 - 4 - 氯苯基) - 5 - (2 - 氯苯基) - 4 - 甲基 - 4H - 1,2,4 - 三唑;

3 - (2,4 - 二氯苯基) - 5 - [(2 - 二氟甲氧基)苯基] - 4 - 甲基 - 4H - 1,2,4 - 三唑;

4 - 甲基 - 3 - (2 - 苯氧基苯基) - 5 - [2 - (三氟甲基)苯基] - 4H - 1,2,4 - 三唑;

4 - 甲基 - 3 - [2 - (三氟甲氧基)苯基] - 5 - [2 - (三氟甲基)苯基] - 4H - 1,2,4 - 三唑;

4 - 甲基 - 3 - [2 - (丙 - 2 - 炔 - 1 - 基氧基)苯基] - 5 - [2 - (三氟甲基)苯基] - 4H - 1,2,4 - 三唑;

3 - {2 - [(4 - 氯苯基)硫基]苯基} - 4 - 甲基 - 5 - [2 - (三氟甲基)苯基] - 4H - 1,2,4 - 三唑;

3 - [2 - (二氟甲氧基)苯基] - 4 - 甲基 - 5 - [2 - (三氟甲基)苯基] - 4H - 1,2,4 - 三唑;

3 - (2 - 乙氧基苯基) - 4 - 甲基 - 5 - [2 - (三氟甲基)苯基] - 4H - 1,2,4 - 三唑;

4 - 甲基 - 3 - (2 - 丙氧基苯基) - 5 - [2 - (三氟甲基)苯基] - 4H - 1,2,4 - 三唑;

- 3,5-双(2-氯苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;
- 3,5-双(2,3-二氯苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;
- 3-(3-氯-2-萘基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;
- 3-(5-氯-6-甲氧基-1-萘基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;
- 3-[2-(4-氯苯氧基)苯基]-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;
- 3-[4-(4-氯苯氧基)苯基]-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;
- 3-[4-氯-5-(2-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;
- 4-甲基-3-(2,4,6-三氯-1-萘基)-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;
- 3-(2-氯苯基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;
- 3-(2-溴苯基)-5-(2-甲氧基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;
- 3-(2,3-二氯苯基)-4-甲基-5-(2-甲基苯基)-4H-1,2,4-三唑;
- 3-(2,3-二氯苯基)-5-(2-甲氧基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑;
- 3-(2-溴苯基)-4-甲基-5-(2-甲基苯基)-4H-1,2,4-三唑;
- 4-甲基-3-(2-甲基苯基)-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]-4H-1,2,4-三唑;
- 3-(2-氯苯基)-4-环丙基-5-[(2-(三氟甲基)苯基)-4H-1,2,4-三唑];
- 3-(4-氯-3-甲氧基-2-萘基)-4-甲基-5-[(2-(甲硫基)苯基)-4H-1,2,4-三唑];
- 3-[2-(4-氯苯氧基)苯基]-4-甲基-5-[(2-(甲硫基)苯基)-4H-1,2,4-三唑];

3 - [2 - (4 - 氯苯氧基)苯基] - 4 - 甲基 - 5 - [(2 - (甲基磺酰基)苯基] - 4H - 1,2,4 - 三唑;

3 - (2 - 氯苯基) - 5 - (2,3 - 二氯苯基) - 4 - 甲基 - 4H - 1,2,4 - 三唑;

3 - (2 - 溴苯基) - 5 - (2 - 氯苯基) - 4 - 甲基 - 4H - 1,2,4 - 三唑;

3 - [2 - (4 - 氯苯氧基)苯基] - 4 - 甲基 - 5 - [2 - (三氟甲基)苯基] - 4H - 1,2,4 - 三唑;

3 - (2 - 氯苯基) - 5 - [2 - 氯 - 3 - (三氟甲基)苯基] - 4 - 甲基 - 4H - 1,2,4 - 三唑; 和

4 - [4 - 甲基 - 5 - (1,2,3 - 三甲基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基) - 4H - 1,2,4 - 三唑 - 3 - 基]苯酚;

或其可药用盐。

如本文中使用的, 本文应用以下定义。

“烷基”以及具有前缀“烷”的其它基团如烷氧基和烷酰基, 是指可为直链或支链及其组合的碳链, 除非碳链定义为不是这样。烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基等。在指定碳原子的数目允许时, 如 C_{3-10} , 术语烷基还包括环烷基, 以及直链或支链烷基链与环烷基结构的组合。在没有指定碳原子数目时, 意在指 C_{1-6} 。

“烯基”是指包含至少一个碳 - 碳双键的碳链, 并且其可为直链或支链或其组合, 除非碳链定义为不是这样。烯基的例子包括乙烯基、烯丙基、异丙烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、1 - 丙烯基、2 - 丁烯基、2 - 甲基 - 2 - 丁烯基等。在指定的碳原子数目允许时, 如 C_{5-10} , 术语烯基还包括环烯基, 以及直链、支链和环状结构的组合。在没有指定碳原子数目时, 意在指 C_{2-6} 。

“炔基”是指包含至少一个碳 - 碳三键的碳链, 并且其可为直链或支链或其组合。炔基的例子包括乙炔基、炔丙基、3 - 甲基 - 1 - 戊炔基、2 - 庚炔基等。

“环烷基”是烷基的子集, 是指具有指定碳原子数的饱和碳环。环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。除非另有说明, 环烷基通常是单环的。除非另有定义, 环烷基为饱和的。

术语“烷氧基”是指具有指定碳原子数的直链或支链烷氧化物(如, C_{1-6} 烷氧基), 或位于该范围内的任何数目的碳原子的直链或支链烷氧化物[即, 甲氧基($MeO-$)、乙氧基、异丙氧基等]。

术语“烷硫基”是指具有指定碳原子数目的直链或支链烷硫化物(如, C_{1-6} 烷硫基), 或位于该范围内的任何数目的碳原子的直链或支链烷硫化物[即, 甲硫基(MeS)、乙硫基、异丙基硫基等]。

术语“烷基氨基”是指具有指定碳原子数目的直链或支链的烷基胺(如, C_{1-6} 烷基氨基), 或者位于该范围内的任何数目的碳原子的直链或支链的烷基胺[即, 甲基氨基、乙基氨基、异丙基氨基、叔丁基氨基等]。

术语“烷基磺酰基”是指具有指定碳原子数目的直链或支链的烷基磺类(如, C_{1-6} 烷基磺酰基), 或者位于该范围内的任何数目的碳原子的直链或支链的烷基磺类[即, 甲基磺酰基($MeSO_2-$)、乙基磺酰基、异丙基磺酰基等]。

术语“烷基亚硫酰基”是指具有指定碳原子数目的直链或支链烷基亚磺类(如, C_{1-6} 烷基亚硫酰基), 或者位于该范围内的任何数目的碳原子的直链或支链烷基亚磺类[即, 甲基亚硫酰基($MeSO-$)、乙基亚硫酰基、异丙基亚硫酰基等]。

术语“烷氧羰基”是指具有指定碳原子数目的本发明的羧酸衍生物的直链或支链酯(如, C_{1-6} 烷氧羰基), 或位于该范围内任何数目的碳原子数目的本发明的羧酸衍生物的直链或支链酯[即, 甲氧羰基($MeOCO-$)、乙氧羰基或丁氧羰基]。

“芳基”是指包含碳作为环原子的单环或多环的芳环体系。优选的芳基为单环或双环的 6-10 元芳环体系。苯基和萘基为优选的芳基。最优选的芳基为苯基。

“杂环”和“杂环基”是指包含至少一个选自 O、S 和 N 的杂原子的饱和或不饱和的非芳香环或环状体系, 杂原子另外包括硫的氧化形式, 即 SO 和 SO_2 在内。杂环的例子包括四氢呋喃(THF)、二氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、吗啉、1,4-二硫杂环己烷、哌嗪、哌啶、1,3-二氧杂环戊烷、咪唑烷、咪唑啉、吡咯啉、吡咯烷、四氢吡喃、二氢吡喃、氧硫杂环戊烷、二硫杂环戊烷、1,3-二氧杂环己烷、1,3-二硫杂环己烷、氧硫杂环己烷、硫代吗啉等。

“卤素”是指氟、氯、溴和碘。通常优选氟和氯。当卤素在烷基或烷氧基上取代时，最优选氟(如， CF_3O 和 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$)。

术语“组合物”，如在药物组合物中，是指包括活性成分、构成载体的惰性成份的产物，以及从任何两种或多种成分的组合、复合或聚集直接或间接得到的任何产物、或从一种或多种成分的离解、或从一种或多种成分的其它类型的反应或相互作用得到的任何产物。因此，本发明的药物组合物包括通过将本发明的化合物与可药用载体混合得到的任何组合物。

术语“给药”和“对...给药”化合物应该理解是指对有需要的个体提供本发明的化合物或本发明化合物的前药。

结构式 I 所示化合物可包含一个或多个不对称中心，因此可以作为外消旋物和外消旋混合物、单独的对映体、非对映体混合物和单独的非对映体的形式存在。本发明意在包括结构式 I 所示化合物的所有这些异构形式。

本文中所述的一些化合物包含烯属双键，除非另外说明，其包括 E 和 Z 两种几何异构体。

本文中所述的一些化合物可以作为互变异构体存在，例如酮-烯醇互变异构体。单独的互变异构体及其混合物都包括在结构式 I 所示化合物的范围内。

结构式 I 所示化合物可通过例如从适当的溶剂(如甲醇或乙酸乙酯或其混合物)分级结晶或通过使用光学活性固定相的手性色谱法分离为单独的非对映异构体。所有的绝对立体化学可通过结晶产物或结晶中间体的 X-射线晶体衍射法进行测定，所述产物或中间体如果必要可使用含有已知绝对构型的不对称中心的试剂进行衍生化。

或者，可通过使用光学纯的起始原料或已知绝对构型的试剂的立体有择合成得到通式 I 所示化合物的任何立体异构体。

在本发明不同的方面中，提供了药物组合物，其包括与可药用载体组合的结构式 I 所示化合物或其可药用盐或其溶剂合物。术语“溶剂合物”是指结晶的水合物、醇化物或其它溶剂合物。

在本发明的另一个方面中，提供了治疗需要这种治疗的哺乳动物患者中的高血糖症、糖尿病或抗胰岛素性的方法，包括对所述患者给药有效量的结构式 I 所示化合物或其可药用盐或溶剂合物。

在本发明的另一个方面中，公开了治疗需要这种治疗的哺乳动物患者中的 2 型糖尿病的方法，包括对患者给药抗糖尿病有效量的结构式 I 所示化合物。

在本发明的另一个方面中，公开了治疗需要这种治疗的哺乳动物患者中的肥胖症的方法，包括对所述患者给药有效治疗肥胖症的量的结构式 I 所示化合物。

在本发明的另一个方面中，公开了治疗需要这种治疗的哺乳动物患者中的代谢综合症的方法，包括对所述患者给药有效治疗代谢综合症的量的结构式 I 所示化合物。

在本发明的另一个方面中，公开了治疗需要这种治疗的哺乳动物患者中的选自脂质异常血症、高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低 HDL 和高 LDL 的脂质障碍的方法，包括对所述患者给药有效治疗所述脂质障碍的量的结构式 I 所示化合物。

在本发明的另一个方面中，公开了治疗需要这种治疗的哺乳动物患者中的动脉粥样硬化的方法，包括对所述患者给药有效治疗动脉粥样硬化的量的结构式 I 所示化合物。

在本发明的另一个方面中，公开了治疗需要这种治疗的哺乳动物患者中的选自(1)高血糖、(2)低葡萄糖耐量、(3)抗胰岛素性、(4)肥胖症、(5)脂质障碍、(6)脂质异常血症、(7)高脂血症、(8)高甘油三酯血症、(9)高胆固醇血症、(10)低 HDL 水平、(11)高 LDL 水平、(12)动脉粥样硬化及其后遗症、(13)血管再狭窄、(14)胰腺炎、(15)腹部肥胖症、(16)神经变性疾病、(17)视网膜病、(18)肾病、(19)神经病、(20)代谢综合症、(21)高血压和其中抗胰岛素性是组成部分的其它病况和病症的病况的方法，包括对患者给药有效治疗所述病况的量的结构式 I 所示化合物。

在本发明的另一个方面中，公开了延迟需要这种治疗的哺乳动物患者中的选自(1)高血糖、(2)低葡萄糖耐量、(3)抗胰岛素性、(4)肥胖症、(5)脂质障碍、(6)脂质异常血症、(7)高脂血症、(8)高甘油三酯血症、(9)高胆固醇血症、(10)低 HDL 水平、(11)高 LDL 水平、(12)动脉粥样硬化及其后遗症、(13)血管再狭窄、(14)胰腺炎、(15)腹部肥胖症、(16)神经变性疾病、(17)视网膜病、(18)肾病、(19)神经病、(20)代谢综合症、(21)高血压和其中抗胰岛素性是组成部分的其它病况和病症的病况发病的方法，包括对患者给药有效延迟所述病况发病的量的结构式 I 所示

化合物。

在本发明的另一个方面中，公开了降低需要这种治疗的哺乳动物患者中发展为选自(1)高血糖、(2)低葡萄糖耐量、(3)抗胰岛素性、(4)肥胖症、(5)脂质障碍、(6)脂质异常血症、(7)高脂血症、(8)高甘油三酯血症、(9)高胆固醇血症、(10)低 HDL 水平、(11)高 LDL 水平、(12)动脉粥样硬化及其后遗症、(13)血管再狭窄、(14)胰腺炎、(15)腹部肥胖症、(16)神经变性疾病、(17)视网膜病、(18)肾病、(19)神经病、(20)代谢综合症、(21)高血压和其中抗胰岛素性是组成部分的其它病况和病症的病况的危险的方法，包括对患者给药有效降低发展为所述病况的危险的量的结构式 I 所示化合物。

在本发明的另一个方面中，公开了治疗需要这种治疗的哺乳动物患者中的选自(1)高血糖、(2)低葡萄糖耐量、(3)抗胰岛素性、(4)肥胖症、(5)脂质障碍、(6)脂质异常血症、(7)高脂血症、(8)高甘油三酯血症、(9)高胆固醇血症、(10)低 HDL 水平、(11)高 LDL 水平、(12)动脉粥样硬化及其后遗症、(13)血管再狭窄、(14)胰腺炎、(15)腹部肥胖症、(16)神经变性疾病、(17)视网膜病、(18)肾病、(19)神经病、(20)代谢综合症、(21)高血压和其中抗胰岛素性是组成部分的其它病况和病症的病况的方法，包括对患者给药有效量的如结构式 I 所定义的化合物和选自以下的化合物：

- (a) 二肽基肽酶 - IV(DP - IV)抑制剂；
- (b) 选自(i)PPAR γ 激动剂、(ii)PPAR α 激动剂、(iii)PPAR α/γ 双重激动剂和(iv)双胍类的胰岛素敏化剂；
- (c) 胰岛素和胰岛素模拟物；
- (d) 磺酰脲类和其它胰岛素促泌剂；
- (e) α - 葡糖苷酶抑制剂；
- (f) 胰高血糖素受体拮抗剂；
- (g) GLP - 1、GLP - 1 类似物和 GLP - 1 受体激动剂；
- (h) GIP、GIP 模拟物和 GIP 受体激动剂；
- (i) PACAP、PACAP 模拟物和 PACAP 受体 3 激动剂；
- (j) 选自(i)HMG - CoA 还原酶抑制剂、(ii)多价螯合剂、(iii)烟醇、烟酸及其盐、(iv)胆固醇吸收抑制剂、(v)酰基辅酶 A：胆固醇酰基转移酶抑制剂和(vi)抗氧化剂的降胆固醇药；

- (k) PPAR δ 激动剂;
- (l) 抗肥胖症化合物;
- (m) 回肠胆汁酸转运蛋白抑制剂;
- (n) 抗炎药, 不包括糖皮质激素类;
- (o) 蛋白质酪氨酸磷酸酶 1B(PTP-1B)抑制剂; 和

(p) 抗高血压药, 包括作用于血管紧张素或肾素体系的那些, 如血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂或肾素抑制剂, 例如卡托普利、西拉普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、喹那普利、雷米普利、佐芬普利、坎地沙坦、环庚塞、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、他索沙坦、替米沙坦和缬沙坦; 将所述化合物以有效治疗所述病况的量对患者给药。

可与结构式 I 所示化合物组合的二肽基肽酶-IV 抑制剂包括在 WO 03/004498(2003 年 1 月 16 日); WO 03/004496(2003 年 1 月 16 日); EP 1 258 476(2002 年 11 月 20 日); WO 02/083128(2002 年 10 月 24 日); WO 02/062764(2002 年 8 月 15 日); WO 03/000250(2003 年 1 月 3 日); WO 03/002530(2003 年 1 月 9 日); WO 03/002531(2003 年 1 月 9 日); WO 03/002553(2003 年 1 月 9 日); WO 03/002593(2003 年 1 月 9 日); WO 03/000180(2003 年 1 月 3 日); 和 WO 03/000181(2003 年 1 月 3 日) 中公开的那些。具体的 DP-IV 抑制剂化合物包括异亮氨酸噻唑烷化物 (isoleucine thiazolidide); NVP-DPP728; P32/98; 和 LAF 237。

可与结构式 I 所示化合物组合的抗肥胖症化合物包括芬氟拉明、右芬氟拉明、芬特明、西布曲明、奥利司他、神经肽 Y₁ 或 Y₅ 拮抗剂、大麻素 CB 1 受体拮抗剂或反相激动剂、黑皮质素 (melanocortin) 受体激动剂, 特别是黑皮质素-4 受体激动剂、ghrelin 拮抗剂和黑色素聚集激素(MCH)受体拮抗剂。对于可与结构式 I 所示化合物组合的抗肥胖症化合物的综述, 参见 S. Chaki 等人, "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity," Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677 - 1692(2001)。

可与结构式 I 所示化合物组合的神经肽 Y₅ 拮抗剂包括在美国专利 6,335,345(2002 年 1 月 1 日)和 WO 01/14376(2001 年 3 月 1 日)中公开的那些; 以及标明为 GW 59884A; GW 569180A; LY366377; 和 CGP-71683A 的具体化合物。

可与式 I 化合物组合的大麻素 CB 1 受体拮抗剂包括在 PCT 公开 WO 03/007887; 美国专利 5,624,941, 如利莫那班; PCT 公开 WO 02/076949, 如 SLV-319; 美国专利 6,028,084; PCT 公开 WO 98/41519; PCT 公开 WO 00/10968; PCT 公开 WO 99/02499; 美国专利 5,532,237; 和美国专利 5,292,736 中公开的那些。

可与结构式 I 所示化合物组合的黑皮质素受体激动剂包括在 WO 03/009847(2003 年 2 月 6 日); WO 02/068388(2002 年 9 月 6 日); WO 99/64002(1999 年 12 月 16 日); WO 00/74679(2000 年 12 月 14 日); WO 01/70708(2001 年 9 月 27 日); 和 WO 01/70337(2001 年 9 月 27 日)中公开的那些, 以及在 J. D. Speake 等人, "Recent advances in the development of melanocortin-4 receptor agonists, Expert Opin. Ther. Patents, 12: 1631-1638(2002)中公开的那些。

在本发明的另一个方面中, 公开了治疗需要这种治疗的哺乳动物患者中的选自高胆固醇血症、动脉粥样硬化、低 HDL 水平、高 LDL 水平、高脂血症、高甘油三酯血症和脂质异常血症的病况的方法, 其包括对患者给药治疗有效量的结构式 I 定义的化合物和 HMG-CoA 还原酶抑制剂。

更具体地, 在本发明的另一个方面中, 公开了治疗需要这种治疗的哺乳动物患者中的选自高胆固醇血症、动脉粥样硬化、低 HDL 水平、高 LDL 水平、高脂血症、高甘油三酯血症和脂质异常血症的病况的方法, 其中 HMG-CoA 还原酶抑制剂为他汀类。

更具体地, 在本发明的另一个方面中, 公开了治疗需要这种治疗的哺乳动物患者中的选自高胆固醇血症、动脉粥样硬化、低 HDL 水平、高 LDL 水平、高脂血症、高甘油三酯血症和脂质异常血症的病况的方法, 其中 HMG-CoA 还原酶抑制剂为选自洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、伊伐他汀和瑞舒伐他汀的他汀类。

在本发明的另一个方面中, 公开了降低发展为选自高胆固醇血症、动脉粥样硬化、低 HDL 水平、高 LDL 水平、高脂血症、高甘油三酯血症和脂质异常血症的病况和这种病况的后遗症的危险的方法, 包括对需要这种治疗的哺乳动物患者给药治疗有效量的结构式 I 定义的化合物和 HMG-CoA 还原酶抑制剂。

在本发明的另一个方面中，公开了在需要这种治疗的人类患者中延迟动脉粥样硬化发病或降低发展为动脉粥样硬化的危险的方法，包括对所述患者给药有效量的结构式 I 定义的化合物和 HMG - CoA 还原酶抑制剂。

更具体地，公开了在需要这种治疗的人类患者中延迟动脉粥样硬化的发病或降低发展为动脉粥样硬化的危险的方法，其中 HMG - CoA 还原酶抑制剂为他汀类。

更具体地，公开了用于在需要这种治疗的人类患者中延迟动脉粥样硬化发病或降低发展为动脉粥样硬化危险的方法，其中 HMG - CoA 还原酶抑制剂为选自洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、伊伐他汀和瑞舒伐他汀的他汀类。

更具体地，公开了在需要这种治疗的人类患者中延迟动脉粥样硬化的发病或降低发展为动脉粥样硬化的危险的方法，其中他汀类为辛伐他汀。

在本发明的另一个方面中，公开了在需要这种治疗的人类患者中延迟动脉粥样硬化发病或降低发展为动脉粥样硬化的危险的方法，其中 HMG - CoA 还原酶抑制剂为他汀类，并且另外包括给药胆固醇吸收抑制剂。

更具体地，在本发明的另一个方面中，公开了在需要这种治疗的人类患者中延迟动脉粥样硬化发病或降低发展为动脉粥样硬化的危险的方法，其中 HMG - CoA 还原酶抑制剂为他汀类，并且胆固醇吸收抑制剂为依泽替米贝。

在本发明的另一个方面中，公开了药物组合物，其包括：

- (1) 结构式 I 所示化合物，
- (2) 选自以下的化合物：
 - (a) DP - IV 抑制剂；
 - (b) 选自(i)PPAR γ 激动剂、(ii)PPAR α 激动剂、(iii)PPAR α/γ 双重激动剂和(iv)双胍类的胰岛素敏化剂；
 - (c) 胰岛素和胰岛素模仿物；
 - (d) 磺酰脲类和其它胰岛素促泌剂；
 - (e) α - 葡萄糖苷酶抑制剂；
 - (f) 胰高血糖素受体拮抗剂；

- (g) GLP - 1、GLP - 1 类似物和 GLP - 1 受体激动剂;
 - (h) GIP、GIP 模拟物和 GIP 受体激动剂;
 - (i) PACAP、PACAP 模拟物和 PACAP 受体 3 激动剂;
 - (j) 选自(i)HMG - CoA 还原酶抑制剂、(ii)胆汁酸多价螯合剂、(iii)烟醇、烟酸或其盐、(iv)胆固醇吸收抑制剂、(v)酰基 CoA: 胆固醇酰基转移酶抑制剂和(vi)抗氧化剂的降胆固醇药;
 - (k) PPAR δ 激动剂;
 - (l) 抗肥胖症化合物;
 - (m) 回肠胆汁酸转运蛋白抑制剂;
 - (n) 抗炎药, 不包括糖皮质激素类;
 - (o) 蛋白质酪氨酸磷酸酶 1B(PTP - 1B)抑制剂; 和
 - (p) 抗高血压药, 包括作用于血管紧张素或肾素体系的那些, 例如血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂或肾素抑制剂, 例如卡托普利、西拉普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、喹那普利、雷米普利、佐芬普利、坎地沙坦、环庚塞、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、他索沙坦、替米沙坦和缬沙坦; 和
- (3) 可药用载体。

本发明的化合物可作为可药用盐的形式给药。术语“可药用盐”是指从可药用的无毒的碱或酸(包括无机碱或有机碱以及无机酸或有机酸)制备的盐。术语“可药用盐”中包括的碱性化合物的盐是指通常通过使游离碱与适当的有机酸或无机酸反应制备的本发明化合物的无毒盐。本发明的碱性化合物的代表性的盐包括但不限于以下: 乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰胺苯亚砷酸盐(glycollyl arsanilate)、己基间苯二酚盐(hexyl resorcinat)、哈胺盐、氢溴酸盐、盐酸盐、羧基萘甲酸盐、碘化物、羧乙磺酸盐(isothionate)、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、苦杏仁酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N - 甲基葡糖胺铵盐、油酸盐、草酸盐、双羧基萘酸盐、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐、多聚半乳糖醛酸盐、

水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、8-氯茶碱盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物和戊酸盐。此外，在本发明的化合物带有酸性部分时，其适当的可药用盐包括但不限于衍生自无机碱的盐，无机碱包括铝、铵、钙、铜、铁(III)、铁(II)、锂、镁、锰(III)、锰(II)、钾、钠、锌等。特别优选铵、钙、镁、钾和钠的盐。衍生自可药用的无毒有机碱的盐包括伯胺、仲胺、叔胺、环胺和碱离子交换树脂，诸如例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、哈胺、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

此外，在本发明的化合物中存在有羧酸(-COOH)或醇基的情况下，可使用羧酸衍生物的可药用酯如甲酯、乙酯或新戊酰氧基甲基酯；或醇的酰基衍生物，如乙酸酯或马来酸酯。包括本领域中已知用于改变溶出度或水解特征以用作持续释放或前药制剂的那些酯和酰基。

应该理解，如本文中使用的，结构式 I 所示化合物还包括可药用盐，以及不可药用的盐(当它们用作游离化合物或它们的可药用盐的前体或在其它合成操作中)。

结构式 I 所示化合物的溶剂合物，特别是水合物，也包括在本发明中。

本文所述的化合物为 11 β -HSD-1 酶的选择性抑制剂。因此，本发明涉及 11 β -HSD-1 抑制剂在抑制负责可的松到氢化可的松转化的 11 β -羟甾类脱氢酶的还原酶活性中的应用。过量的氢化可的松与许多病症有关，包括 2 型糖尿病、肥胖症、脂质异常血症、抗胰岛素性和高血压。给药本发明的化合物降低目标组织中氢化可的松和其它 11 β -羟基甾类的水平，从而降低过量的氢化可的松和其它 11 β -羟基甾类的影响。11 β -HSD-1 的抑制可用于治疗和控制由异常高水平的氢化可的松和其它 11 β -羟基甾类所介导的疾病，如 2 型糖尿病、肥胖症、高血压和脂质异常血症。抑制脑中 11 β -HSD-1 的活性以降低氢化可的松水平也可用于治疗或减少焦虑症、抑郁症和认知障碍。

本发明包括 11 β -HSD-1 抑制剂在治疗、控制、改善、预防哺乳

动物患者特别是人类中的由过量的或不受控的量的氢化可的松和/或其它皮质类固醇介导的本文所述疾病和病况或者延迟其发病或降低发展为所述疾病和病况危险中的应用,通过给药有效量的结构式 I 所示化合物或其可药用盐或溶剂合物进行。 11β -HSD-1 酶的抑制限制了通常为惰性的可的松转化为过量存在时可以引起或促进这些疾病和病况的症状的氢化可的松。

2 型糖尿病和高血压:

本发明的化合物相对于 11β -HSD-2 是 11β -HSD-1 的选择性抑制剂。 11β -HSD-1 的抑制可用于降低氢化可的松水平和治疗与其有关的病况,而 11β -HSD-2 的抑制率涉严重的副作用如高血压。

氢化可的松是重要的和公知的抗炎激素,其还作为肝脏中胰岛素作用的拮抗剂,使得胰岛素敏感性降低,引起糖原异生增加和肝脏中葡萄糖水平升高。在异常高水平的氢化可的松的存在下,已患有葡萄糖耐量削弱的患者形成 2 型糖尿病的概率更大。

其中存在盐皮质激素受体的组织中高水平的氢化可的松经常引起高血压。 11β -HSD-1 的抑制以有利于可的松的方式改变特定组织中氢化可的松和可的松的比例。

给药治疗有效量的 11β -HSD-1 抑制剂可有效治疗、控制和改善 2 型糖尿病的症状,定期给药治疗有效量的 11β -HSD-1 抑制剂延迟或预防 2 型糖尿病的发病,特别是在人类中。

库兴综合症:

还在库兴综合症患者中观察到升高水平的氢化可的松的作用,库兴综合症为以血流中高水平的氢化可的松为特征的代谢疾病。库兴综合症患者经常发展为 2 型糖尿病。

肥胖症、代谢综合症、脂质异常血症:

过高水平的氢化可的松已经与肥胖症有关,也许是由于增加的肝脏糖原异生。腹部肥胖症与葡萄糖耐受不良、高胰岛素血症、高甘油三酯血症和代谢综合症的其它因素如高血压、VLDL 升高和 HDL 减少密切相关。Montague 等人, *Diabetes*, 2000,49: 883 - 888。因此,给药

有效量的 11β -HSD-1 抑制剂可用于治疗或控制肥胖症。长期使用 11β -HSD-1 抑制剂进行治疗还可用于延迟或预防肥胖症的发病，特别是患者使用与控制饮食和锻炼相结合的 11β -HSD-1 抑制剂。

通过减少抗胰岛素性和维持血清葡萄糖在正常浓度，本发明的化合物还可用于治疗和预防伴随 2 型糖尿病和抗胰岛素性的各病况，包括代谢综合症或 X 综合症、肥胖症、反应性低血糖和糖尿病性脂质异常血症。

认知和痴呆：

脑中过量的氢化可的松水平也可通过神经毒素的增强作用引起神经元损失或机能障碍。已将认知损伤与老化和脑中过量的氢化可的松水平相关联。参见 J. R. Seckl 和 B. R. Walker, *Endocrinology*, 2001, 142: 1371 - 1376 以及其中的参考文献。给药有效量的 11β -HSD-1 抑制剂可导致与老化有关的认知损伤和神经元机能障碍得以减少、改善、控制或预防。 11β -HSD-1 的抑制剂也可用于治疗焦虑症和抑郁症。

动脉粥样硬化：

如上所述， 11β -HSD-1 活性的抑制和氢化可的松的量的降低对于治疗或控制高血压是有利的。因为高血压和脂质异常血症促进动脉粥样硬化的形成，给药治疗有效量的本发明的 11β -HSD-1 抑制剂对于动脉粥样硬化的治疗、控制、延迟发病或预防特别有利。

其它应用：

通过使用本发明化合物进行治疗可使以下疾病、病症和病况得以治疗、控制、预防或延迟：(1)高血糖症、(2)低葡萄糖耐量、(3)抗胰岛素性、(4)肥胖症、(5)脂质障碍、(6)脂质异常血症、(7)高脂血症、(8)高甘油三酯血症、(9)高胆固醇血症、(10)低 HDL 水平、(11)高 LDL 水平、(12)动脉粥样硬化及其后遗症、(13)血管再狭窄、(14)胰腺炎、(15)腹部肥胖症、(16)神经变性疾病、(17)视网膜病、(18)肾病、(19)神经病、(20)代谢综合症、(21)高血压和其中抗胰岛素性是组成部分的其它病症。

上述疾病和病况可使用结构式 I 所示化合物进行治疗，或者可给药该化合物以预防本文中所述的疾病和病况或降低发展为本文中所述的

疾病和病况的危险。因为 11β -HSD-2 的共同抑制可具有有害的副作用或可以实际增加其中期望降低氢化可的松的目标组织中氢化可的松的量, 因此选择性抑制 11β -HSD-1 而对 11β -HSD-2 有很少抑制或无抑制是合乎需要的。

结构式 I 所示的 11β -HSD-1 抑制剂通常具有小于约 500 nM 的抑制常数 IC_{50} , 优选小于约 100 nM。通常, 化合物对 11β -HSD-2 与对 11β -HSD-1 的 IC_{50} 的比最小为约 2 或更大, 优选为约 10 或更大。更优选对 11β -HSD-2 与对 11β -HSD-1 的 IC_{50} 的比为约 100 或更大的化合物。例如, 本发明的化合物理想地表现出大于约 1000 nM 的对抗 11β -HSD-2 的抑制常数 IC_{50} , 并且优选大于 5000 nM。

结构式 I 所示化合物可与一种或多种其它药物组合, 用于治疗、预防、抑制或改善其中结构式 I 所示化合物或其它药物具有实用性的疾病或病况。典型地, 药物组合比单独药物更安全或更有效, 或者药物组合比基于单独药物的相加作用相比更安全或更有效。这种其它药物可通过通常与结构式 I 所示化合物同时或顺序使用的途径和量给药。当将结构式 I 所示化合物与一种或多种其它药物同时使用时, 优选包含所述的其它药物和结构式 I 所示化合物的组合产物。然而, 组合治疗还包括其中将结构式 I 所示化合物和一种或多种其它药物按照不同的交错时间表给药的治疗。考虑了当与其它活性成分组合使用时, 本发明的化合物或其它活性成分或二者可比单独使用每一种药物时的剂量更低的剂量有效地使用。因此, 本发明的药物组合物包括那些除了结构式 I 所示化合物之外还含一种或多种其它活性成分的那些组合物。

可与结构式 I 所示化合物组合给药以及与之分开给药或者在同一药物组合物中给药的其它活性成分的例子包括但不限于:

- (a) 二肽基肽酶 IV(DP-IV)抑制剂;
- (b) 胰岛素敏化剂, 包括(i)PPAR γ 激动剂如格列酮类(如, 曲格列酮、吡格列酮、恩格列酮、MCC-555、罗格列酮等), 和其它 PPAR 配体包括 PPAR α/γ 双重激动剂如 KRP-297, 和 PPAR α 激动剂如吉非贝齐、氯贝丁酯、非诺贝特和苯扎贝特, 和(ii)双胍类如二甲双胍和苯乙双胍;
- (c) 胰岛素或胰岛素模仿物;
- (d) 磺酰脲类和其它胰岛素促泌剂, 如甲苯磺丁脲、格列吡嗪、格

列本脲、格列美脲和美格列奈，如那格列奈和瑞格列奈；

(e) α -葡萄糖苷酶抑制剂，如阿卡波糖；

(f) 如 WO 98/04528、WO 99/01423、WO 00/39088 和 WO 00/69810 中公开的胰高血糖素受体拮抗剂；

(g) GLP-1、GLP-1 模拟物，如艾塞那肽(exenatide)(Exendin-4)和 liraglutide；和 GLP-1 受体激动剂如在 WO 00/42026 和 WO 00/59887 中公开的那些；

(h) GIP、GIP 模拟物，如在 WO00/58360 中公开的那些，和 GIP 受体激动剂；

(i) PACAP、PACAP 模拟物和 PACAP 受体 3 激动剂，如 WO 01/23420 中公开的那些；

(j) 降胆固醇药，如(i)HMG-CoA 还原酶抑制剂(洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、伊伐他汀、瑞舒伐他汀和其它他汀类)、(ii)胆汁酸多价螯合剂(考来烯胺、考来替泊和交联右旋糖酐的二烷基氨基烷基衍生物)、(iii)烟醇、烟酸或其盐、(iv)胆固醇吸收抑制剂如依泽替米贝和 β -谷甾醇、(v)酰基 CoA: 胆固醇酰基转移酶抑制剂，诸如例如 avasimibe，和(vi)抗氧化剂，如普罗布考；

(k) PPAR δ -激动剂，如 WO97/28149 中公开的那些；

(l) 抗肥胖症化合物，如芬氟拉明、右芬氟拉明、芬特明、西布曲明、奥利司他、神经肽 Y₁ 或 Y₅ 拮抗剂、CB1 受体反激动剂和拮抗剂、 β_3 肾上腺素能受体激动剂、黑皮质素受体激动剂(特别是黑皮质素-4 受体激动剂)、ghrelin 拮抗剂和黑色素聚集激素(MCH)受体拮抗剂；

(m) 回肠胆汁酸转运蛋白抑制剂；

(n) 不包括糖皮质激素在内的用于炎症病况的药物，如阿司匹林、非甾体抗炎药、柳氮磺胺吡啶和选择性环加氧酶-2 抑制剂；

(o) 蛋白质酪氨酸磷酸酶 1B(PTP-1B)抑制剂；

(p) 抗高血压药，包括作用于血管紧张素或肾素体系的那些，例如血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂或肾素抑制剂，例如卡托普利、西拉普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、喹那普利、雷米普利、佐芬普利、坎地沙坦、环庚塞、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、他索沙坦、替米沙坦和缬沙坦；和

(q) 葡萄糖激酶活化剂(GKAs).

上述组合包括结构式 I 所示化合物或其可药用盐或溶剂合物,以及一种或多种其它活性物质.非限制性例子包括结构式 I 所示化合物与两种或多种选自双胍类、磺酰脲类、HMG - CoA 还原酶抑制剂、PPAR 激动剂、PTP - 1B 抑制剂、DP - IV 抑制剂和抗肥胖症化合物的活性化合物的组合.

可采用任何适当的给药途径,用于对哺乳动物(特别是人)提供有效剂量的本发明的化合物.例如,可采用口服给药、直肠给药、局部给药、非肠道给药、经眼给药、经肺给药、经鼻给药等.剂型包括片剂、锭剂、分散体、悬浮液、溶液、胶囊、霜剂、膏剂、气雾剂等.优选地,结构式 I 的化合物经口服给药.

活性成分的有效剂量根据使用的具体化合物、给药方式、治疗的病况和该病况的严重纯度而定.这种剂量可由本领域技术人员容易地确定.

当治疗或预防结构式 I 所示化合物适用的本文所述的疾病和病况时,在将本发明的化合物以约 0.1 到约 100 毫克/千克(mpk)体重的日剂量给药时得到令人满意的结果,优选以每日单次剂量或每天分成约二到六次的剂量给用.因此,总的日剂量为约 0.1 mg 到约 1000 mg,优选约 1 mg 到约 50 mg.在典型的 70 kg 成年人的情况中,总的日剂量为约 7 mg 到约 350 mg.这个剂量可进行调节以提供最佳的治疗学响应.

本发明的另一个方面涉及药物组合物,其包括与可药用载体组合的结构式 I 所示化合物或其可药用盐或溶剂合物.

组合物包括适合于口服给药、直肠给药、局部给药、非肠道给药(包括皮下、肌肉内和静脉内)、经眼给药(眼用)、透皮给药、经肺给药(经鼻或口腔吸入)或经鼻给药,虽然在任何情况中最适当的途径根据治疗病况的性质和严重程度以及活性成分而定.它们可方便地作为单位剂型存在并且通过药学领域中公知的任何方法制备.

结构式 I 所示化合物可根据常规的药物配合技术与可药用载体组合.载体可为多种形式.例如,用于口服液体组合物的载体包括如,水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂和在生产口服液体悬浮液、酏剂和溶液中使用的其它组分.载体如淀粉、糖和微晶纤维素;

稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等可用于制备口服固体剂型，如粉末、硬明胶胶囊和软明胶胶囊、以及片剂。固体口服制剂比口服液体制剂更优选。

口服固体剂型还可以包含粘合剂如黄耆胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶；赋形剂例如磷酸二钙；崩解剂例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸；润滑剂例如硬脂酸镁；和甜味剂例如蔗糖、乳糖或糖精。胶囊还可以包含液体载体例如脂油。

可存在多种其它原料作为包衣或用于改变剂量单位的物理外形。例如，片剂可用虫胶、糖或其两者进行包衣。

片剂可通过标准的含水或非水技术进行包衣。当然，这些组合物中的活性化合物的典型百分比以 w/w 基础可为约 2% 到约 60%。因此，片剂包含从低至约 0.1 mg 到高达约 1.5 g 的量的结构式 I 所示化合物或其盐或其水合物，优选从低至约 1.0 mg 到高达约 500 mg，更优选从低到约 10 mg 到高达约 100 mg。

口服液体如糖浆剂或酏剂除活性成分之外还可以包含蔗糖作为甜味剂、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯作为防腐剂、染料和调味剂如樱桃味或橙味调味剂。

非肠道剂型典型地为溶液或悬浮液的形式，通常用水进行配制，并且任选包括表面活性剂如羟丙基纤维素。分散体可在油类中在甘油、液体聚乙二醇及其混合物中制备。典型地，稀释形式的制剂还包含防腐剂。

药用可注射剂型，包括水溶液和分散体和用于临时配制注射液或分散体的粉末还是无菌的，并且必须是达到可容易注射程度的流动态；它们必须在生产和通常用于保存的储存条件下是稳定的。因此，载体包括溶剂或分散介质，其包含例如水、乙醇、多元醇(如，甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、其适当的混合物和植物油。

试验：抑制常数的测量：

通过闪烁亲近测定法(SPA)测定试验化合物的体外酶活性。简而言之，将氟化的可的松底物、NADPH 辅因子和滴定的化合物与 11 β -HSD-1 酶在 37℃ 下培养，以进行向氢化可的松的转化。在培养之后，向各个孔中加入预先与抗-氢化可的松单克隆抗体和结构式 I 所示化合

物混合的涂有蛋白 A 的 SPA 小珠的制品。将混合物在 15℃ 振摇, 然后在适于 96 孔板的液体闪烁计数器上读数。计算相对于未受抑制的对照孔的抑制百分比并产生 IC_{50} 曲线。将这个试验类似地应用于 11 β -HSD-2, 将氘化的氢化可的松和 NAD 分别用作底物和辅因子。为了开始试验, 将 40 μ L 的底物(25 nM 的 3H-可的松+1.25 mM 的 NADPH, 在 50 mM HEPES 缓冲液(pH 7.4)中)加入到 96 孔板的指定孔中。将化合物以 10 mM 溶于 DMSO 中, 随后在 DMSO 中稀释 50 倍。然后将被稀释物 4 倍滴定, 7 次。然后将 1 μ L 的各个滴定化合物一式两份加入到底物中。为了开始反应, 将得自 CHO 转染子的 10 μ L 11 β -HSD-1 微粒体以适当的浓度加入到各个孔中, 以得到起始原料的约 10% 转化。为了最终计算抑制百分比, 加入一系列孔, 表示试验的最小值和最大值: 一套包含底物但是没有化合物或酶(背景), 另一套包含底物和酶而没有任何化合物(最大信号)。将板在离心机中以低速简单离心, 使试剂集中, 用胶带密封, 温和地混合并在 37℃ 下培养 2 h。在培养之后, 向各个孔中加入预先用抗-氢化可的松单克隆抗体和式 I 化合物悬浮的 45 μ L 的 SPA 小珠。将板重新密封并在 15℃ 下温和地振摇超过 1.5 h。在基于板的液体闪烁计数器如 Topcount 上收集数据。为了比照抗氢化可的松抗体/氢化可的松结合的抑制值, 向指定的单独的孔中加入掺有 1.25 nM [3]H 氢化可的松的底物。向这些孔中的每一个中加入 1 μ L 的 200 μ M 化合物, 以及代替酶的 10 μ L 的缓冲液。任何计算的抑制值应归于妨碍氢化可的松结合于 SPA 小珠上的抗体的化合物。

试验: 体内抑制的测量:

一般地说, 将试验化合物对哺乳动物进行口服剂量给药并且经过规定的时间间隔, 通常为 1 到 24 h。静脉内注射氘化可的松, 随后在几分钟之后采血。从分离的血清中提取甾类并通过 HPLC 分析。测定化合物给药组和介质给药对照组的 3 H-可的松及其还原产物 3 H-氢化可的松的相对水平。从这些数值计算绝对转化率以及抑制百分比。

更具体地, 通过将化合物以所需浓度溶解于介质(5%羟丙基- β -环糊精 v/v H_2O , 或等量)制备用于口服剂量的化合物, 以允许典型地剂量给药 10 mg/kg。在禁食过夜之后, 通过口腔填喂法将溶液对 ICR 小鼠(得自 Charles River)剂量给药, 每只动物每次给药 0.5 mL 剂量,

每个试验组三只动物。

在要求的时间之后，通常在1或4小时之后，通过尾静脉注射0.2 mL的含 $3\mu\text{M}$ 的 ^3H -可的松的dPBS。将动物置于笼中二分钟，然后通过 CO_2 室中处以安乐死。在终止时，将小鼠取出并通过心脏穿刺取血。将血液置于血清分离管中，在室温下放置至少30分钟，以允许充分凝固。在培养时间结束后，通过在 $3000\times g$ 、 4°C 下离心10分钟从血液分离出血清。

为了分析血清中的甾类，首先用有机溶剂提取。将0.2 mL的血清转移到洁净的微量离心管中。向其中加入1.0 mL的乙酸乙酯，随后剧烈涡流1分钟。在微量离心机上快速离心将含水血清蛋白制成团粒并使有机上清液澄清。将0.85 mL的上层有机相转移到新鲜的微量离心管中并干燥。将干燥的样品再悬浮在包含高浓度可的松的0.250 mL的DMSO中并通过HPLC分析氢化可的松。

将0.200 mL样品注射到已在30%甲醇中平衡的Metachem Inertsil C-18色谱柱上。使用到达50%甲醇的缓慢的线性梯度分离目标甾类；同时通过UV在254 nm监控作为内标的再悬浮溶液中的冷标准样品。通过放射色谱法检测器收集氚信号并将数据上载到软件用于分析。将氢化可的松的AUC占合并的可的松和氢化可的松的AUC的比计算为 ^3H -可的松到 ^3H -氢化可的松的转化百分比。

本发明的化合物的制备：

本发明的结构式I所示化合物可根据以下图解和实施例的方法、使用适当的材料制备，其进一步通过以下的具体实施例进行示例性说明。然而，不应将实施例中说明的化合物看作是本发明的唯一形式。实施例进一步说明制备本发明化合物的细节。本领域技术人员容易地理解，以下制备方法的条件和方法的已知变体可用于制备这些化合物。本发明的化合物通常以其中性形式被分离，但是可通过溶解于有机溶剂随后加入适当的酸并随后蒸发、沉淀或结晶而进一步将三唑部分转化为可药用盐。除非另作说明，所有的温度为摄氏度。质谱(MS)通过电喷雾离子-质谱法(ESMS)测量。

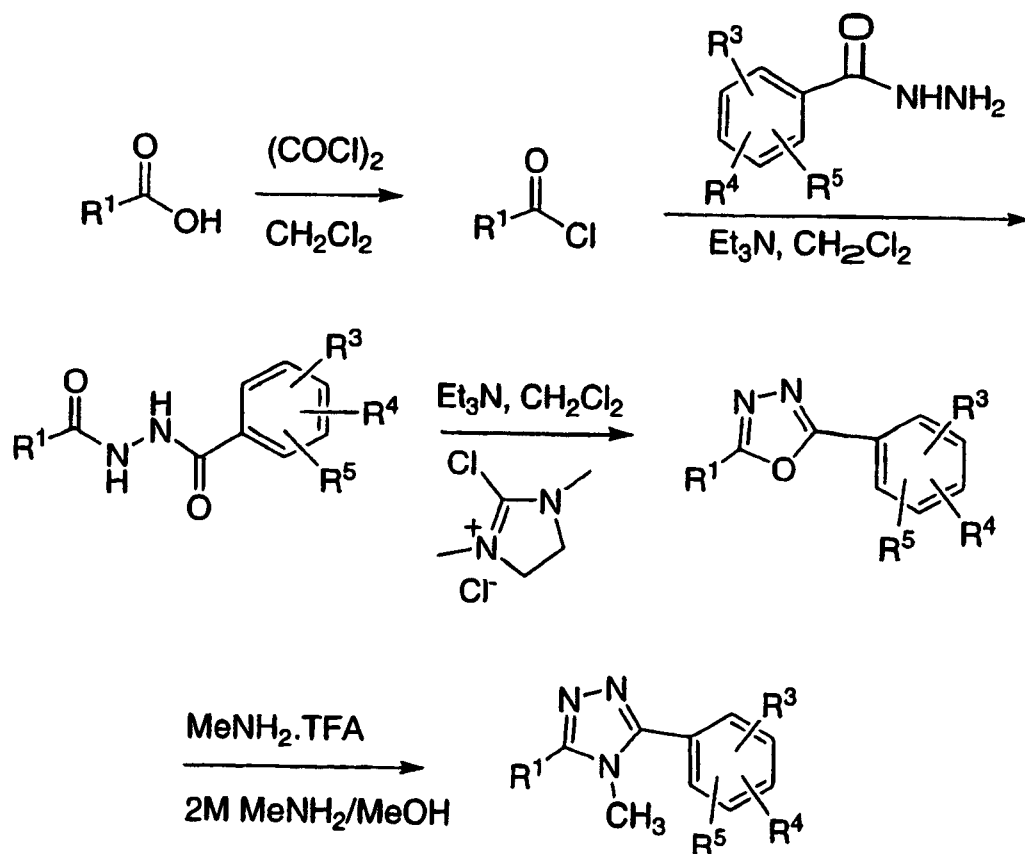
用于描述本发明的化合物的制备的缩写：

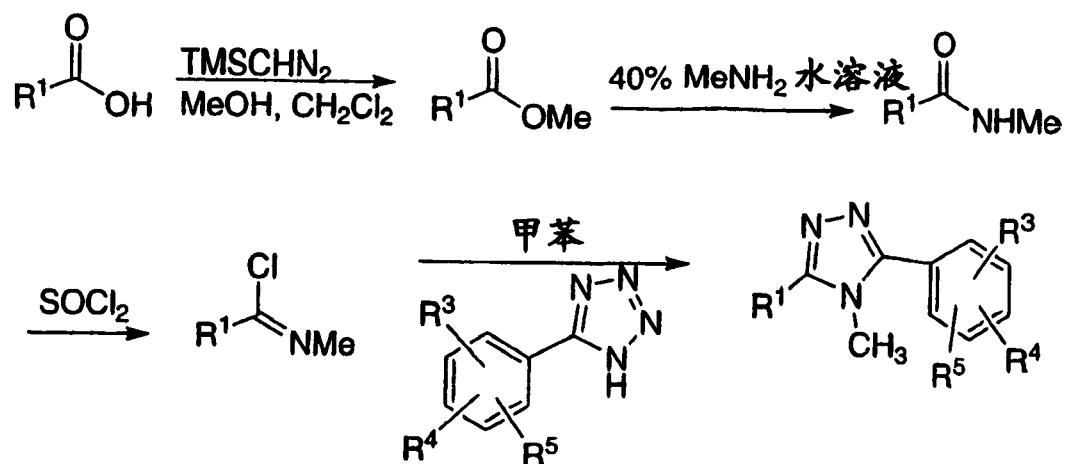
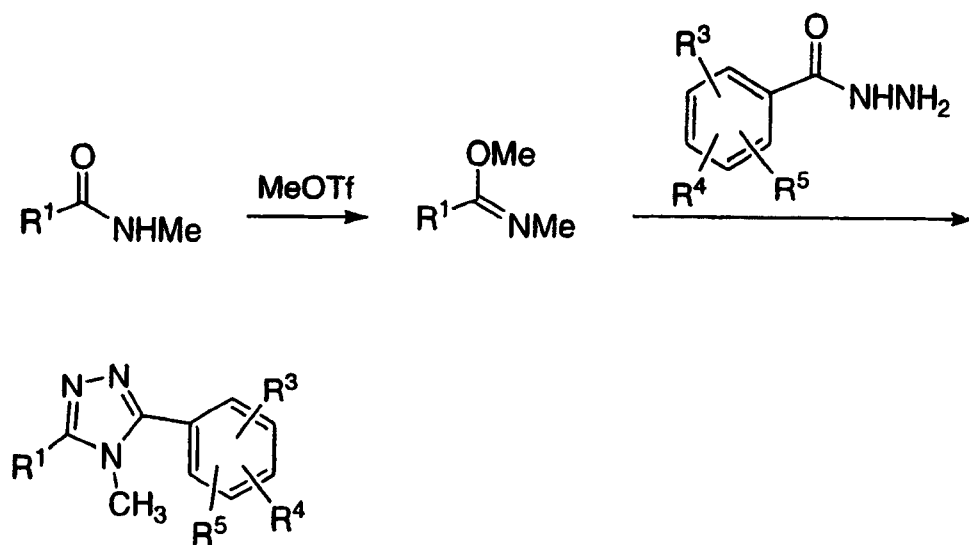
AIBN	2,2'-偶氮二异丁腈
BOC	叔丁氧羰基
BBr₃	三溴化硼
9 - BBN	9 - 硼杂双环[3.3.1]壬烷
Bn	苄基
nBuLi	正丁基锂
Cbz	苄氧羰基
CDI	1,1'-羰基二咪唑
MeOTf	三氟甲磺酸甲酯
CH₂Cl₂	二氯甲烷
CH₂I₂	二碘甲烷
(COCl)₂	草酰氯
CS₂CO₃	碳酸铯
DAST	(二乙基氨基)三氟化硫
DMAP	4-(二甲基氨基)吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
Et	乙基
Et₃N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
Et₂Zn	二乙基锌
H₂O₂	过氧化氢
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
mCPBA	间氯过氧苯甲酸
MS	质谱
NaBH₄	硼氢化钠
NaHCO₃	碳酸氢钠
NaOAc	乙酸钠
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
Ph	苯基

PyBROP	溴代三吡咯烷基磷六氟磷酸盐
PPh₃	三苯膦
pyr	吡啶
SOCl₂	二氯亚砷
TFA	三氟乙酸
TFFH	N,N,N',N' - 四甲基甲酰胺六氟磷酸盐 (N,N,N',N' - tetramethylformamidinium hexafluorophosphate)
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱分离法
TsOH	对甲苯磺酸

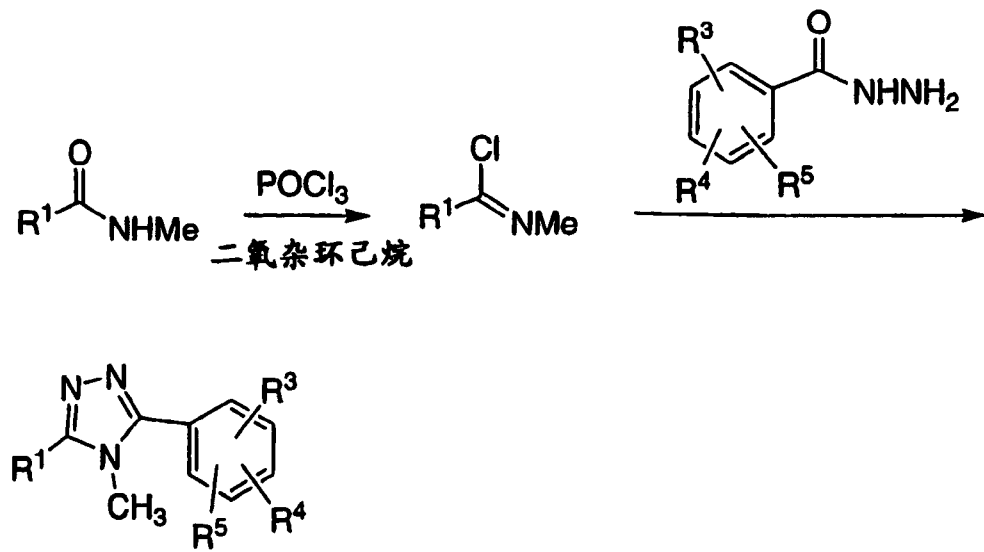
以下反应图解说明用于合成本发明结构式 I 所示化合物的方法。除非另外说明，所有的取代基如上定义。

方法 A:

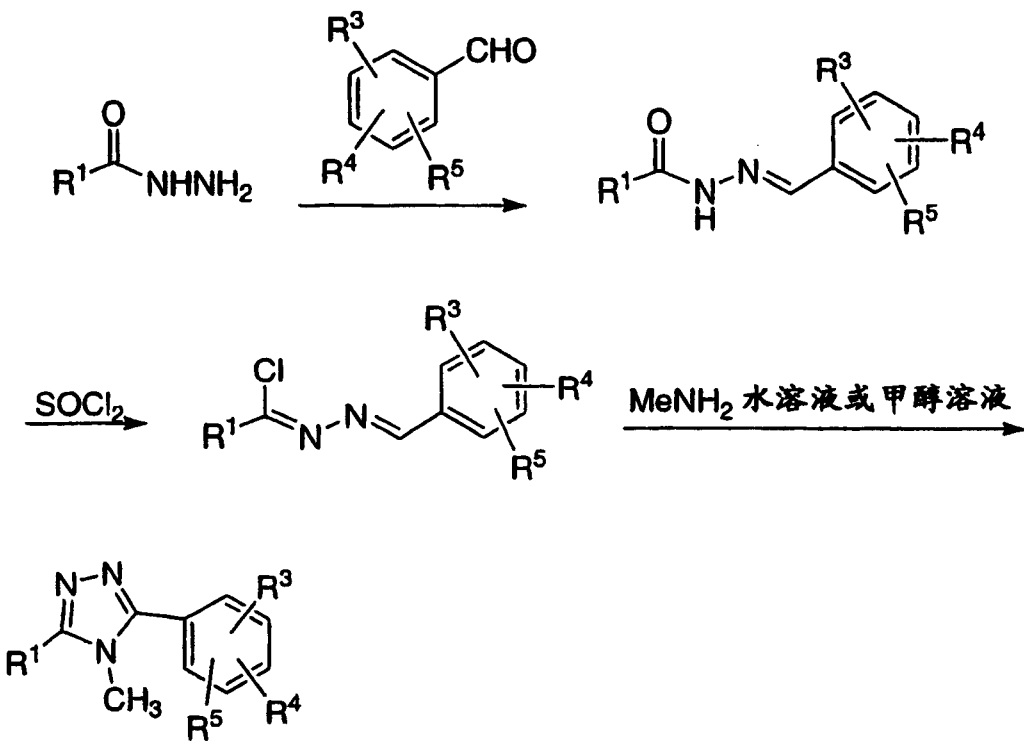


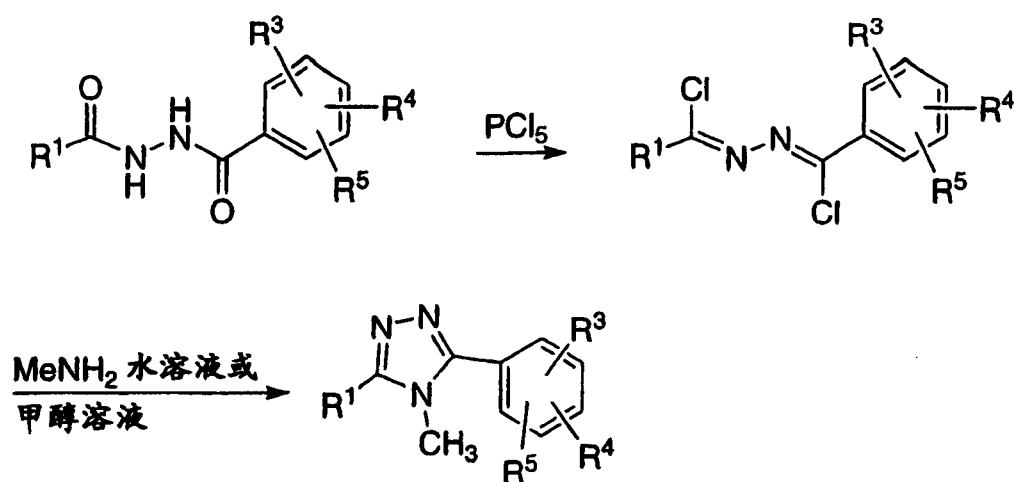
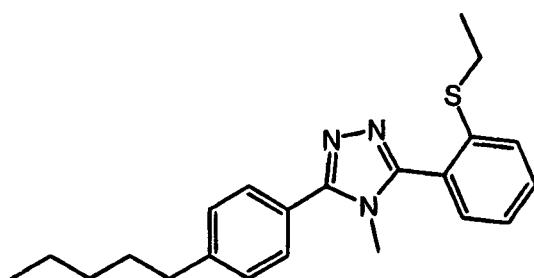
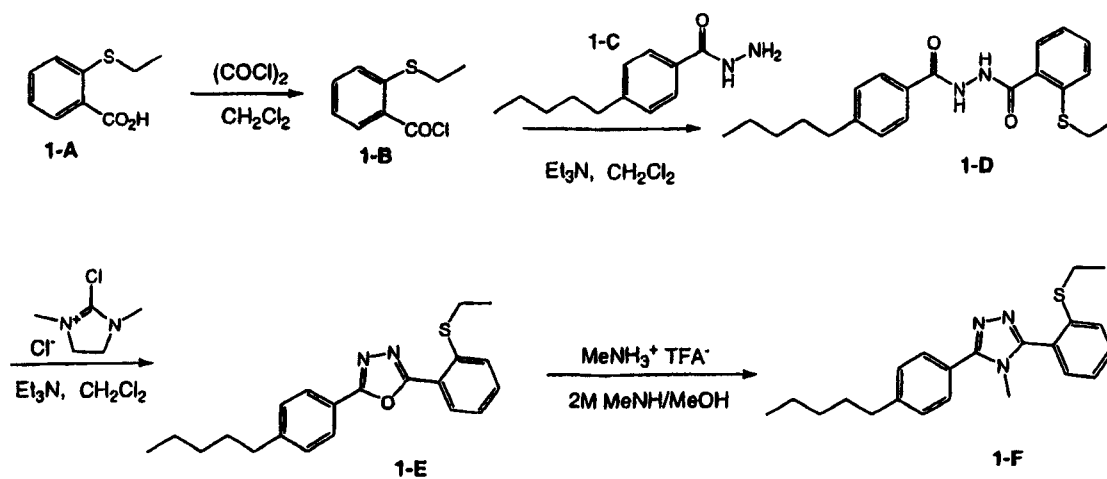
方法 B:方法 C:

方法 D:



方法 E:



方法 F:**实施例 1****3-[2-(乙硫基)苯基]-4-甲基-5-(4-戊基苯基)-4H-1,2,4-三唑(1-F)**

步骤 A:

将草酰氯(113 μ L, 1.3 mmol)缓慢加入到搅拌的 2-(乙硫基)苯甲酸(1-A)(182 mg, 1.0 mmol)和 3 μ L DMF 在二氯甲烷(2 mL)中的悬浮液中。在室温下搅拌 3.5 h 之后, 将混合物真空浓缩, 得到 2-(乙硫基)苯甲酰氯(1-B)。

步骤 B:

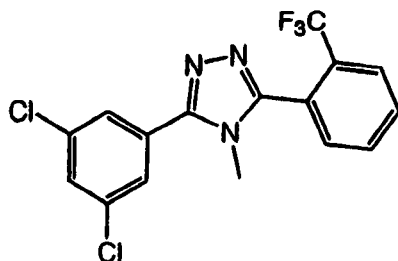
向搅拌的 4-戊基苯甲酰肼(1-C)(206 mg, 1.0 mmol)和三乙胺(153 μ L, 1.1 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入含 2-(乙硫基)苯甲酰氯(1-B)(210 mg, 1.0 mmol)的二氯甲烷(2.0 mL)溶液。在室温下搅拌 18 h 之后, 将混合物用二氯甲烷稀释并用水、10% NaHCO₃、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空蒸发, 得到 2-(乙硫基)-N'-(4-戊基苯甲酰基)苯甲酰肼(1-D)。MS m/z 371(M+1)。

步骤 C:

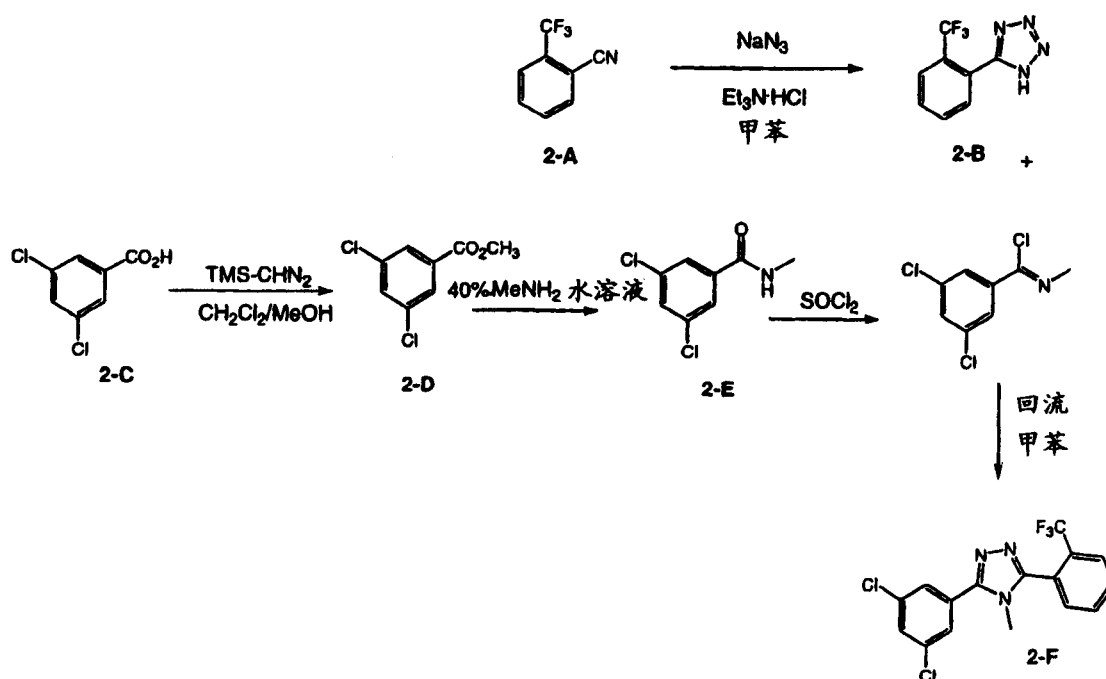
将三乙胺(735 μ L, 5.28 mmol)加入到搅拌的含 2-(乙硫基)-N'-(4-戊基苯甲酰基)苯甲酰肼(1-D)(326 mg, 0.88 mmol)和氯化 2-氯-1,3-二甲基咪唑鎓(448 mg, 2.64 mmol)的二氯甲烷(10 mL)中。在室温下搅拌 18 h 之后, 将混合物用二氯甲烷稀释并用水、1N HCl、10% NaHCO₃、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空蒸发。将油状残余物通过制备性 TLC(硅胶, 己烷:乙酸乙酯, 4:1)纯化, 得到 2-[2-(乙硫基)苯基]-5-(4-戊基苯基)-1,3,4-噁二唑(1-E)。

步骤 D:

在玻璃高压罐中将 2-[2-(乙硫基)苯基]-5-(4-戊基苯基)-1,3,4-噁二唑(1-E)(100 mg, 0.28 mmol)、甲基铵三氟乙酸盐(1.64 g, 11.34 mmol, 通过将等量的甲基胺和三氟乙酸在乙醚中合并随后真空蒸发而制备)和甲基胺(2M/MeOH, 5.68 mL, 11.34 mmol)在 150 $^{\circ}$ C 一起搅拌 2.5 天。将混合物真空蒸发并将残余物在二氯甲烷和水之间分配。有机相用水、盐水洗, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。残余物通过制备性 TLC(硅胶, 乙酸乙酯:己烷, 7:3)纯化, 得到 3-[2-(乙硫基)苯基]-4-甲基-5-(4-戊基苯基)-4H-1,2,4-三唑(1-F)。MS m/z 366(M+1)。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): δ 0.96(t, 3H); 1.29(t, 3H); 1.40(m, 4H); 1.73(m, 2H); 2.73(t, 2H); 2.90(q, 2H); 3.58(s, 3H); 7.37(m, 3H); 7.55(m, 3H); 7.72(d, 2H)。

实施例 2

3-(3,5-二氯苯基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑(2-F)

**步骤 A:**

将剧烈搅拌的 2-(三氟甲基)苯甲腈(2-A)(6.34 g, 37 mmol)、叠氮化钠(4.81 g, 74 mmol)和三乙胺盐酸盐(10.19 g, 74 mmol)在甲苯(70 mL)中的悬浮液在 110℃加热 48 小时。将混合物冷却并用水提取两次。将合并的提取液用己烷洗并用浓 HCl 调节到 pH 约 1。将形成的沉淀物过滤，用水洗并干燥，得到 5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-四唑(2-B)。

步骤 B:

将三甲基甲硅烷基重氮甲烷(2M/乙醚, 3.5 mL)缓慢加入到 3,5-二氯苯甲酸(2-C)(955 mg, 5.0 mmol)在二氯甲烷(5.0 mL)和甲醇(2.0 mL)中的溶液中, 直到黄色持续存在。在搅拌 10 分钟之后, 将混合物真空蒸发, 得到 3,5-二氯苯甲酸甲酯(2-D)。

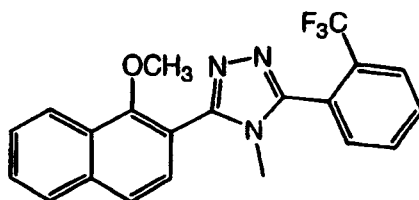
步骤 C:

将 3,5-二氯苯甲酸甲酯(2-D)(1.07 g, 5.0 mmol)悬浮在剧烈搅拌的甲基胺(40%/H₂O, 5.0 mL)溶液中。在温和地加热 10 分钟之后, 将混合物在室温下搅拌 18 h。将混合物用二氯甲烷提取并将提取液干燥(MgSO₄), 得到 3,5-二氯-N-甲基苯甲酰胺(2-E)。

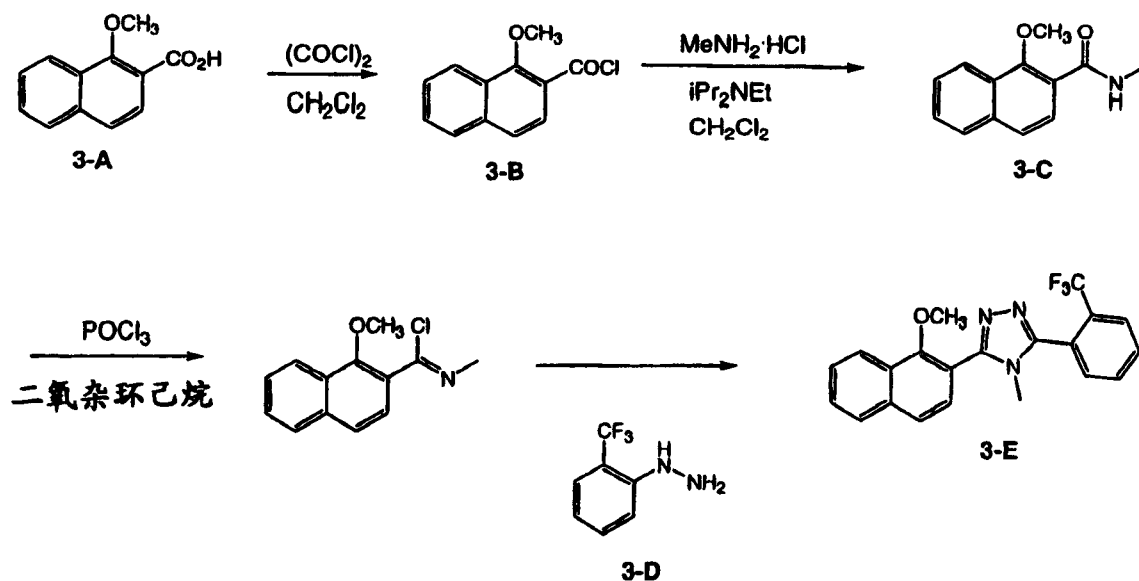
步骤 D:

将二氯亚砷(260 μL, 3.56 mmol)加入到 3,5-二氯-N-甲基苯甲酰胺(2-E)(133 mg, 0.51 mmol)中并将混合物在 70℃ 搅拌 4 h, 然后在室温下搅拌 18 h。在室温下、然后在 70℃ 下真空除去溶剂。加入甲苯(700 μL)随后加入 5-[2-(三氟甲基)苯基]-1H-四唑(2-B)(109 mg, 0.51 mmol)并将混合物在 100℃ 搅拌 5 分钟。混合物起泡, 变澄清, 然后将其在 110℃ 搅拌 18 h。将混合物真空浓缩并将残余物在二氯甲烷和 10% NaHCO₃ 之间分配。有机相用盐水洗, 干燥(MgSO₄)并真空蒸发。残余物通过制备性 TLC(硅胶, 己烷:乙酸乙酯, 1:1)纯化, 得到 3-(3,5-二氯苯基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑(2-F)。MS m/z 373(M+1); ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): δ 3.53(s, 3H); 7.70(m, 2H); 7.77(d, 2H); 7.78(m, 2H); 7.93(m, 1H)。

实施例 3



3-(1-甲氧基-2-萘基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑(3-E)



步骤 A:

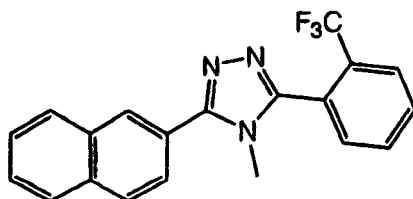
将草酰氯(118 μ L, 1.35 mmol)滴加到 1-甲氧基-2-萘甲酸(3-A)(210 mg, 1.04 mmol)在二氯甲烷(2.0 mL)中的部分溶液中。混合物起泡几分钟, 然后变澄清。在室温下搅拌 3 h 之后, 将混合物真空蒸发, 得到 1-甲氧基-2-萘甲酰氯(3-B)。加入二氯甲烷(5.0 mL)随后加入甲基胺盐酸盐(330 mg, 5.05 mmol)和 N,N-二异丙基乙基胺(441 μ L, 2.53 mmol)并将得到的混合物在室温下搅拌 18 h。加入二氯甲烷, 并将混合物用水、1N HCl、10% NaHCO₃、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩, 得到 1-甲氧基-N-甲基-2-萘甲酰胺(3-C)。

步骤 B:

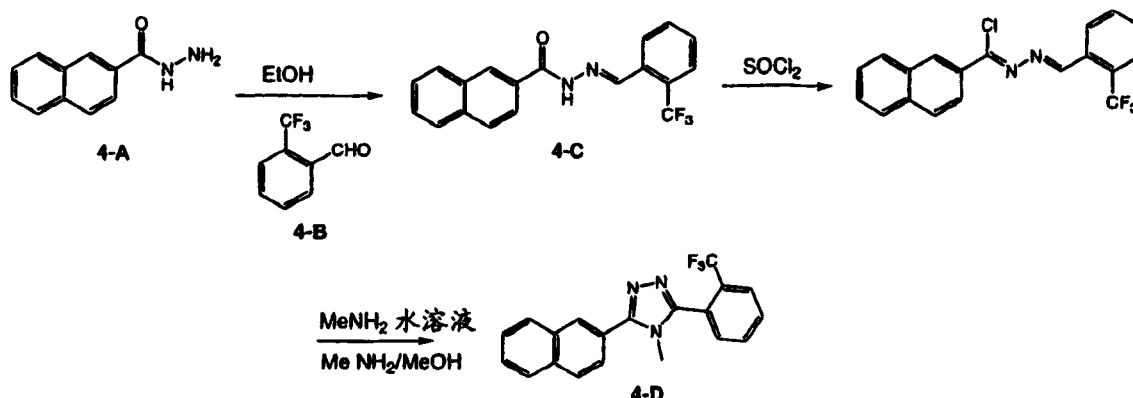
将三氯化磷(163 μ L, 1.75 mmol)加入到 1-甲氧基-N-甲基-2-萘甲酰胺(3-C)(150 mg, 0.70 mmol)的二氧杂环己烷(1.5 mL)溶液中并将混合物在 40 $^{\circ}$ C 下搅拌 3 h。加入[2-(三氟甲基)苯基]肼(3-D)(114 mg, 0.56 mmol)并将混合物在 40 $^{\circ}$ C 下搅拌另外 18 h。用 5N NaOH 调节 pH 到约 6, 并将混合物回流 20 h。在冷却到室温并且真空浓缩之后, 将残余物在二氯甲烷和水之间分配。将有机相干燥(MgSO₄)并真空蒸发。残余物通过制备性 TLC(硅胶, 丙酮:二氯甲烷, 1:9)纯化, 随后通过反相色谱法(CH₃CN/H₂O(含 0.1 %三氟乙酸)梯度)纯化, 得到 3-(1-甲氧基-2-萘基)-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4

- 三唑(3-E). MS m/z 284(M+1); ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3): δ 3.41(s, 3H); 3.79(s, 3H); 7.65(m, 3H); 7.78(m, 4H); 7.94(m, 2 H); 8.29(m, 1H).

实施例 4



4-甲基-3-(2-萘基)-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑 (4-D)



步骤 A:

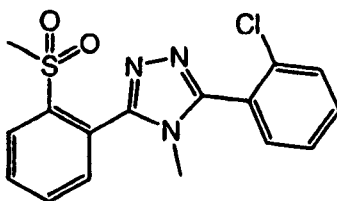
将 2-(三氟甲基)苯甲醛(4-B)(135 μL , 1.0 mmol)加入到 70℃ 的 2-萘甲酰肼(4-A)(186 mg, 1.0 mmol)在乙醇(4 mL)中的部分溶液中并将混合物在 70℃ 搅拌 2 h。将混合物冷却并将粘稠的沉淀物过滤, 用冷的乙醇洗涤并干燥, 得到 N' -{(1E)-[2-(三氟甲基)苯基]-亚甲基}-2-萘甲酰肼(4-C)。

步骤 B:

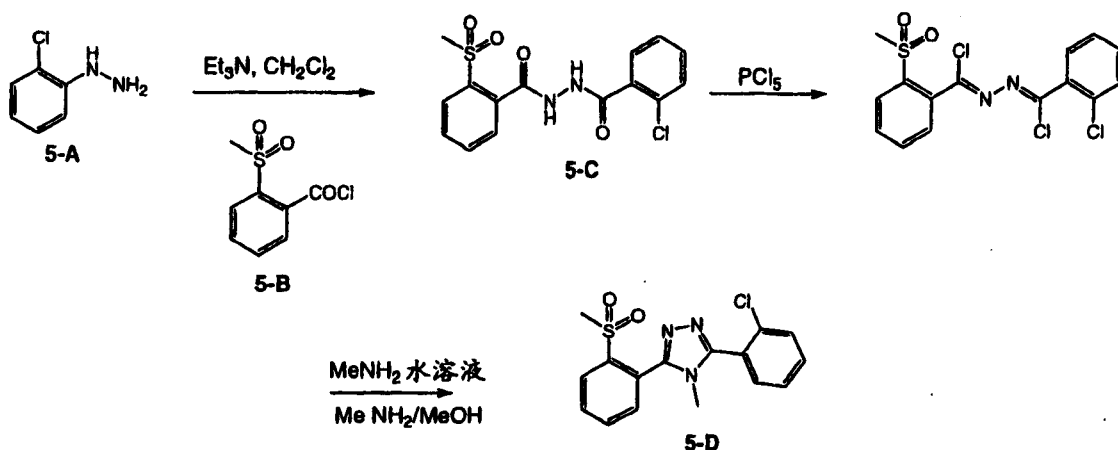
将二氯亚砷(1.0 mL, 13.7 mmol)加入到 N' -{(1E)-[2-(三氟甲基)苯基]-亚甲基}-2-萘甲酰肼(4-C)(171, mg, 0.5 mmol)中并将悬浮液在 75℃ 搅拌 3 h, 得到透明溶液。在室温下、然后在 65℃ 下小心地真空除去二氯亚砷。加入甲基胺(2M/MeOH, 2.0 mL)和甲基胺水溶液

(40%/H₂O, 1.0 mL)并将混合物在 70℃ 搅拌 1.5 h, 然后在室温下搅拌 18 h. 将混合物用水稀释, 然后真空浓缩以除去甲醇. 将残余物用二氯甲烷提取两次, 并将合并的提取物干燥(MgSO₄)并真空蒸发. 残余物通过制备性 TLC(硅胶, 异丙醇:己烷, 1:4)纯化, 得到 4-甲基-3-(2-氯苯基)-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑(4-D). MS m/z 354(M+1); ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): δ 3.59(s, 3H); 7.65(m, 3H); 7.77(m, 2H); 7.95(m, 4H); 8.05(d, 1H); 8.28(s, 1H).

实施例 5



3-(2-氯苯基)-4-甲基-5-[2-(甲基磺酰基)苯基]-4H-1,2,4-三唑(5-D)



步骤 A:

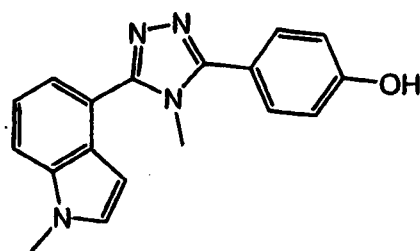
将 2-(甲基磺酰基)苯甲酰氯(5-B)(436 mg, 2.0 mmol)的二氯甲烷(2.0 mL)溶液缓慢地加入到 0℃ 的(2-氯苯基)肼(5-A)(342 mg, 2.0 mmol)和三乙胺(279 μL, 2.0 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中. 在室温下搅拌 2 h 之后, 将混合物用 1N HCl、10% NaHCO₃ 提取, 干燥(MgSO₄)

并真空蒸发, 得到 2-氯-N'-[2-(甲基磺酰基)苯甲酰基]苯甲酰肼(5-C), MS m/z 353(M+1).

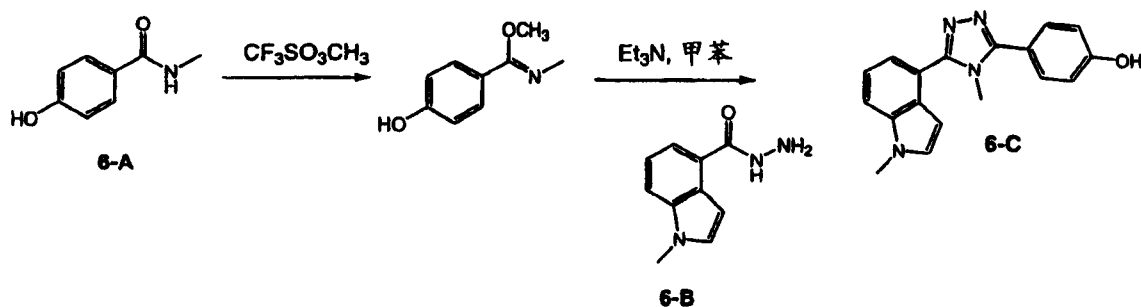
步骤 B:

将五氯化磷(201 mg, 0.98 mmol)加入到 2-氯-N'-[2-(甲基磺酰基)苯甲酰基]苯甲酰肼(5-C)(292 mg, 0.83 mmol)中并将混合物在 125℃ 搅拌 30 分钟, 期间, 在气体放出之后, 固体变为熔融物。将混合物在室温(15 分钟)和 125℃(10 分钟)下减压蒸发。在冷却到室温之后, 加入甲基胺(40%/H₂O)并将混合物在 125℃ 搅拌 15 分钟。再次冷却之后, 加入甲基胺(2M/MeOH)并将混合物在 125℃ 搅拌 2 h。将混合物冷却, 用水稀释并且真空浓缩。将残余物用二氯甲烷提取三次, 并将合并的提取物干燥(MgSO₄)并真空蒸发。残余物通过制备性 TLC(硅胶, 甲醇: 二氯甲烷, 5:95)纯化, 得到 3-(2-氯苯基)-4-甲基-5-[2-(甲基磺酰基)苯基]-4H-1,2,4-三唑(5-D)。MS m/z 335(M+1); ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): δ 3.30(s, 3H); 3.37(s, 3H); 7.53(m, 5H); 7.85(m, 2H); 8.32(dd, 1H).

实施例 6

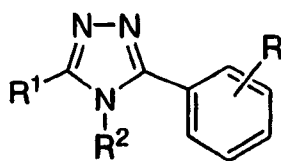


4-[4-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯酚(6-C)



将三氟甲磺酸甲酯(200 μ L, 1.76 mmol)加入到 4-羟基-N-甲基苯甲酰胺(6-A)(133 mg, 0.881 mmol)中并将混合物在 65 $^{\circ}$ C 搅拌 10 分钟。加入甲苯(0.6 mL)并将悬浮液在 65 $^{\circ}$ C 迅速地搅拌 30 分钟。加入甲苯(0.4 mL)、三乙胺(370 μ L, 2.67 mmol)和 1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰肼(6-B)(100 mg, 0.528 mmol)在甲苯(1.0 mL)和 DMF(250 μ L)中的溶液并将混合物在 65 $^{\circ}$ C 搅拌 3 h, 然后在 125 $^{\circ}$ C 搅拌 18 h。将混合物真空蒸发并将残余物通过制备性 TLC(硅胶, 二氯甲烷:甲醇, 95:5)纯化, 得到 4-[4-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]苯酚(6-C). ^1H NMR(500 MHz, CD_3OD): δ 3.63(s, 3H); 3.92(s, 3H); 6.53(d, 1H); 7.00(d, 2H); 7.37(m, 3H); 7.64(m, 3H).

使用方法 A-F 之一并且根据实施例 1-6 中所述的具体条件制备以下的另外的实施例:



R ¹	R ²	R	质谱	方法
5-(2-Cl-苯基)-1-Me 吡唑-3-基	Me	2-Cl	384	A
1-甲基-1H-吡唑-4-基*	Me	4-OH		C
1-甲基-1H-吡唑-4-基*	Me	2-MeO		A

1,2,3-三-Me-1H-吡啶-5-基*	Me	4-OH		C
1-Me-1H-吡啶-4-基*	Me	2-Cl		A
1-Me-1H-吡啶-4-基*	Me	2-CF ₃		A
2,4-二-Cl-苯基	Me	2-CF ₃	372 (M+1)	D
2-Me-萘-1-基	Me	2-CF ₃	368 (M+1)	A
1-F-萘-2-基	Me	2-CF ₃	372 (M+1)	A
1-甲基氨基-萘-2-基	Me	2-CF ₃	383 (M+1)	A
2,4-二-CF ₃ -苯基	Me	2-CF ₃	440 (M+1)	A
2,4-二-Me-苯基	Me	2,4-di-Me	292 (M+1)	D
2,4-二-Cl-苯基	Me	2-Cl	240 (M+2)	E
2-Cl-4-F-苯基	Me	2-CF ₃	356 (M+1)	B
2,4-二-Cl-苯基	Me	2-MeS	350 (M+1)	D
2,4-二-Cl-苯基	Me	2-Me	318 (M+1)	D
2,4-二-Cl-苯基	Me	2-EtS	364 (M+1)	D
1-MeO-7-Cl-萘-2-基	Me	2-CF ₃	418 (M+1)	D
2-MeS-4-CF ₃ -苯基	Me	2-CF ₃	418 (M+1)	D
1-MeO-萘-2-基	Me	2-CF ₃	284 (M+1)	D
2-CF ₃ -苯基	Me	2-CF ₃	372 (M+1)	E
2,5-二-Cl-苯基	Me	2-CF ₃	372	D
1-MeO-4-Cl-萘-2-基	Me	2-CF ₃	418 (M+1)	D
2-Cl-4-EtS-苯基	Me	2-F	348 (M+1)	D
2,4-二-Cl-苯基	Me	2-环丙基	344 (M+1)	D
2-MeO-苯基	Me	2-CF ₃	334 (M+1)	E
2,6-二-Cl-苯基	Me	2-CF ₃	372 (M+1)	E
2-CF ₃ O-苯基	Me	2-CF ₃	388 (M+1)	E
2-Cl-苯基	Me	2-Cl,4-F-	322 (M+1)	E
2-Cl-苯基	Me	2-CHF ₂ O	336 (M+1)	E
4-(正戊基)-苯基	Me	2-CF ₃	374 (M+1)	E
2-(苯氧基)-苯基	Me	2-CF ₃	396 (M+1)	B
2-CF ₃ -苯基	Me	2-(丙-2-炔-1-基氧基)	358 (M+1)	E
2,4-二-Cl-苯基	Me	2-CHF ₂ O	372 (M+1)	E
2-[(4-Cl-苯基)硫基]苯基	Me	2-CF ₃	445 (M+1)	E
2-(正丙基氧基)苯基	Me	2-CF ₃	362 (M+1)	E

2-Cl-苯基	Me	2-Cl	304	E
2-EtO-苯基	Me	2-CF ₃	348 (M+1)	E
2-Br-苯基	Me	2-CF ₃	331 (M+1)	E
2-Cl-苯基	Me	2-CF ₃	338 (M+1)	E
2,3-二-Cl-苯基*	Me	2,3-二-Cl		
4-Cl-5-(2-Cl-苯基)-1-Me-吡唑-4-基	Me	2-CF ₃	452	A
2,4,6-三-Cl-萘-1-基	Me	2-CF ₃	458 (M+2)	F
4-(正戊基)-苯基	Me	2-Cl	340 (M+1)	E
4-(正戊基)-苯基	Me	2-MeSO ₂	384 (M+1)	A
5-Cl-6-MeO-萘-1-基	Me	2-CF ₃		F
3-Cl-萘-2-基	Me	2-CF ₃	388 (M+1)	E
4-(4-Cl-苯氧基)苯基	Me	2-CF ₃	430 (M+1)	E
2-(4-Cl-苯氧基)苯基	Me	2-CF ₃	430 (M+1)	E
2-Me-苯基	Me	2-CF ₃ O	334 (M+1)	E
2-Me-苯基	Me	2-Br	330 (M+2)	E
2-Me-苯基	Me	2,3-二-Cl	318	E
2-MeO-苯基	Me	2-Br	346 (M+2)	E
2-MeO-苯基	Me	2,3-二-Cl	336 (M+2)	E
2-Cl-苯基	Me	2-CF ₃ O	354 (M+1)	E
2-Cl-苯基	Me	2-Br	350 (M+2)	E
2-Cl-苯基	Me	2,3-二-Cl	340 (M+2)	E
2-Cl-苯基	Me	2-Cl,3-CF ₃	372	E
2-(4-F-苯氧基)苯基	Me	2-CF ₃	630 (M+1)	E
3-MeO-4-Cl-萘-2-基	Me	2-CF ₃	418 (M+1)	E
2-(4-Cl-苯氧基)苯基	Me	2-MeS	408 (M+1)	E
2-(4-Cl-苯氧基)苯基	Me	2-MeSO ₂	430 (M+1)	E
2-Cl-苯基	环丙基	2-CF ₃	364 (M+1)	B

*通过 500 MHz 核磁共振谱学表征。

药学制剂的实施例

作为本发明的化合物的口服组合物的具体实施例，将实施例 1-6 中任一个的 50 mg 化合物与充分细碎的乳糖形成制剂，以提供总量 580 到 590 mg，用于填充 0 号硬明胶胶囊。

虽然已经参考本发明的具体实施方案对其进行描述和说明，但是本领域技术人员应该理解，可在其中进行多种改变、修饰和置换而不脱离本发明的精神实质和范围。例如，由于用于治疗具体病况的人的响应性不同，不同于上述提出的优选剂量的有效剂量也可能是适当的。同样地，观察到的药理学响应可根据和取决于选择的具体活性物质或是否存在于药用载体、以及制剂的类型和采用的给药方式而变化，并且根据本发明的目的和实践，考虑了结果中的这种预期的变化或差异。因此，本发明仅由随后的权利要求限制，并且这种权利要求在合理情况下以尽可能宽的范围进行解释。