

公告本
-----

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：*a2-115417* *507D>49/08* (2006.01)  
 ※ 申請日期：*a2-b-b* ※IPC 分類：*A61K31/496* (2006.01)  
**壹、發明名稱：**(中文/英文) *A61P 31/0* (2006.01)

用於治療糖尿病、肥胖及血脂異常之 11-β-羥基類固醇脫氫酶 1 抑制劑  
 11-BETA-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE 1 INHIBITORS  
 USEFUL FOR THE TREATMENT OF DIABETES, OBESITY AND  
 DYSLIPIDEMIA

**貳、申請人：**(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美國默克大藥廠

MERCK & CO., INC.

代表人：(中文/英文)

唐娜 L. 瑪吉歐圖

DONNA L. MARGIOTTO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州雷維市東林肯大道 126 號

126 EAST LINCOLN AVENUE RAHWAY, NJ 07065 U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 史帝文 H. 歐森

STEVEN H. OLSON

2. 卓尤平

YUPING ZHU

3. 詹姆士 M. 波克維客

JAMES M. BALKOVEC

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國新澤西州雷維市東林肯大道 126 號

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065 U.S.A.

2. 美國新澤西州雷維市東林肯大道 126 號

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065 U.S.A.

3. 美國新澤西州雷維市東林肯大道 126 號

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065 U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1.、3. 美國 U.S.A.

2. 中國 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

**肆、聲明事項：**

本案係符合專利法第二十條第一項  第一款但書或  第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國；2002 年 06 月 10 日；60/387,385
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002 年 06 月 10 日；60/387,385
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.
- 3.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於酵素11- $\beta$ -羥基類固醇脫氫酶類型I (11 $\beta$ -HSD-1或HSD-1)之抑制劑，及利用此化合物的治療方法。此化合物有用於治療糖尿病，如非胰島素依賴類型2糖尿病(NIDDM, noninsulin-dependent diabetes mellitus)、胰島素抗阻、肥胖、血脂異常及其他疾病及症狀。

### 【先前技術】

糖尿病係由多重因素引起，其最簡單的特徵為在空腹狀態中高血漿葡萄糖濃度(高血糖症)。糖尿病有兩種普遍承認的形式：類型1糖尿病，或胰島素依賴型糖尿病(IDDM, insulin-dependent diabetes mellitus)，其中患者產生少量或無胰島素(調節葡萄糖利用的荷爾蒙)，及類型2糖尿病，或非胰島素依賴型糖尿病(NIDDM, noninsulin-dependent diabetes mellitus)，其中患者產生胰島素且甚至呈現高胰島素血症(血漿胰島素濃度與非糖尿病對象比較為相同或甚至更高)，而同時顯現高血糖症。類型1糖尿病通常經由注射給予外生的胰島素治療。然而，類型2糖尿病通常患有「胰島素抗阻」，使得胰島素在主要胰島素敏感的組織，換言之，肌肉、肝臟及脂肪組織中刺激葡萄糖及脂質代謝的效果減少。為胰島素抗阻而無糖尿病的患者具有提高的胰島素濃度彌補其胰島素抗阻，故血清葡萄糖濃度未升高。於具有NIDDM的患者中，血漿胰島素濃度，即使當其已升高，不足以克服顯著的胰島素抗阻，造成高血糖症。

胰島素抗阻主要由於受體結合缺陷，其尚未完全了解。對胰島素的抗阻造成不充分活化葡萄糖吸收，減少葡萄糖氧化反應及儲藏肝醣於肌肉中，於脂肪組織中不充分胰島素抑制脂肪分解作用及不充分由肝臟產生及分泌葡萄糖。

發生於糖尿病之持續或未受控制的高血糖症與增加的發病率及過早死亡率相關。異常葡萄糖體內平衡也與肥胖、高血壓及於脂質、脂蛋白及脂蛋白原 (apolipoprotein) 代謝之改變直接及間接相關。類型2糖尿病有增加風險之心血管併發症，如動脈硬化、冠狀動脈心臟病、中風、週邊血管疾病、高血壓、腎臟病、神經病變及視網膜病變。所以，葡萄糖體內平衡、脂質代謝、肥胖及高血壓的治療控制於臨床管理及治療糖尿病上非常重要。

許多具有胰島素抗阻但未顯現類型2糖尿病的患者也有逐漸產生稱為「X症候群」或「代謝症候群」之症狀的危險。X症候群的特徵為胰島素抗阻，伴隨腹部肥胖、高胰島素血症、高血壓、低HDL及高VLDL。此等患者，無論其是否呈現明顯的糖尿病，有增加風險之逐漸產生上列心血管併發症。

類型2糖尿病的治療通常包括身體運動及指定飲食。藉由服用磺醯尿素類(如甲糖寧 (tolbutamide)及泌樂得 (glipizide))或非磺醯尿素類 (meglitinide)，其刺激胰臟的 $\beta$ 細胞分泌更多胰島素，及/或當磺醯尿素類或非磺醯尿素類變成無效時，藉由注射胰島素，增加胰島素血漿濃度可造成胰島素濃度高至足以刺激胰島素抗阻的組織。然而，血漿葡萄糖的危險低

濃度可產生，且最終會發生胰島素抗阻的程度增加。

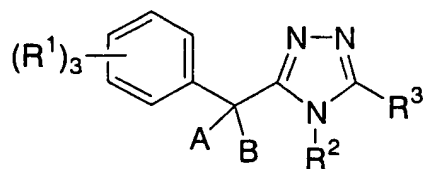
雙胍類增加胰島素敏感度，造成高血糖症的一些修正。然而，許多雙胍類，如芬法敏 (phenformin) 及減糖敏 (metformin) 引起乳酸性酸中毒 (lactic acidosis)、噁心及腹瀉。

噻唑烷二酮 (glitazones) (即 5-苯甲基噻唑啉-2,4-二酮) 形成一個較新類型化合物，具有潛力改善類型 2 糖尿病的高血糖症及其他症狀。此等藥劑實質上增加肌肉、肝臟及之脂肪組織中胰島素敏感度，造成部份或完全修正提高的葡萄糖血漿濃度而不造成血糖過少。目前上市的噻唑烷二酮 (glitazones) 為過氧化體增生活化受體 (PPAR, Peroxisome Proliferation Activated Receptor)  $\gamma$  亞型的促效藥。一般相信 PPAR- $\gamma$  的促效作用 (agonism) 是以噻唑烷二酮 (glitazones) 觀察到的改善胰島素敏化作用之原因。發展來治療類型 2 糖尿病及 / 或血脂異常之較新 PPAR 促效藥為一或多種之 PPAR $\alpha$ 、 $\gamma$  及  $\delta$  亞型的促效藥。

持續有需要新的治療糖尿病及相關症狀之方法。本發明符合此等及其他需要。

### 【發明內容】

本發明係關於以式 I 代表之化合物：



I

或其醫藥上可接受的鹽類或溶劑合物，其中：

A 及 B 可為分開或在一起；

當為分開，

A代表鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $OC_{1-6}$ 烷基或苯基，將該烷基、苯基及 $OC_{1-6}$ 烷基的烷基部分視情況以1-3個鹵素基團取代；及

B代表H、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-SC_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、苯基或萘基，將該烷基、烯基、苯基、萘基、及 $-OC_{1-6}$ 烷基及 $-SC_{1-6}$ 烷基的烷基部分視情況以1-3個選自鹵素、OH、 $CH_3O$ 、 $CF_3$ 及 $OCF_3$ 之基團取代；及

當為一起，

A及B一起代表(a)  $C_{1-4}$ 伸烷基視情況以1-3個鹵素基團，及1-2個 $R^a$ 基團取代，其中 $R^a$ 代表 $C_{1-3}$ 烷基、 $OC_{1-3}$ 烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、 $C_{1-6}$ 伸烷基或苯基，視情況以1-3個鹵素基團取代，或(b)  $C_{2-5}$ 烷二基使其與所連接之碳原子形成3-6員環，該環視情況含有一個雙鍵或1-2個選自O、S及N的雜原子，將該3-6員環視情況以 $C_{1-4}$ 伸烷基、酮基、伸乙二氧基或伸丙二氧基取代，且進一步視情況以1-4個選自鹵素、 $C_{1-4}$ 烷基、鹵素 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 醯基、 $C_{1-3}$ 醯氧基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基 $OC(O)-$ 、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{1-3}$ 烷氧基 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基 $C_{1-3}$ 烷氧基、苯基、CN、OH、D、 $NH_2$ 、 $NHR^a$ 及 $N(R^a)_2$ 之基團取代，其中 $R^a$ 為如上述定義；

各 $R^1$ 代表H或獨立地由：OH、鹵素、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基及 $C_{6-10}$ 芳基組成的族群選出，將該 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{6-10}$ 芳基及 $C_{1-6}$ 烷氧基的烷基部分視情況以1-3個鹵素、OH、 $OC_{1-3}$ 烷基、苯基或萘基取代，該苯基及萘基視情況以1-3個獨立選自鹵素、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 及苯基之取代基取代，其中將該苯基

視情況以 1-3 個鹵素基團取代，

或兩個  $R^1$  基團一起代表稠合的  $C_{5-6}$  烷基或芳基環，可視情況將其以 1-2 個 OH 或  $R^a$  基團取代，其中  $R^a$  為如上述定義；

$R^2$  及  $R^3$  為在一起或分開；

當在一起， $R^2$  及  $R^3$  代表 (a)  $C_{3-8}$  烷二基形成一稠合的 5-10 員非芳族環，視情況插入 1-2 個雙鍵，及視情況插入 1-2 個選自 O、S 及 N 的雜原子；或 (b) 一個稠合的 6-10 員芳族單環或雙環基團，將該烷二基及芳族單環或雙環基團視情況以 1-6 個鹵素原子，及 1-4 個 OH、 $C_{1-3}$  烷基、 $OC_{1-3}$  烷基、鹵素  $C_{1-3}$  烷基、鹵素  $C_{1-3}$  烷氧基、及苯基取代，將該苯基視情況以 1-4 個獨立選自鹵素、 $C_{1-3}$  烷基、 $OC_{1-3}$  烷基之基團取代，且將該  $C_{1-3}$  烷基及  $OC_{1-3}$  烷基之  $C_{1-3}$  烷基部分視情況以 1-3 個鹵素基團取代；

當為分開，

$R^2$  係由 (a)  $C_{1-14}$  烷基視情況以 1-6 個鹵素基團及 1-3 個選自 OH、 $OC_{1-3}$  烷基、及苯基之取代基取代，將該苯基視情況以 1-4 個獨立選自鹵素、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $CH_3$ 、及  $CF_3$  之基團取代，且將  $OC_{1-3}$  烷基之該  $C_{1-3}$  烷基部份視情況以 1-3 個鹵素基團取代；(b) 苯基或吡啶基視情況以 1-3 個鹵素、OH 或  $R^a$  基團取代，其中  $R^a$  為如上述定義；(c)  $C_{2-10}$  烯基，視情況以 1-3 個獨立選自鹵素、OH 及  $OC_{1-3}$  烷基之取代基取代，將  $OC_{1-3}$  烷基之該  $C_{1-3}$  烷基部份視情況以 1-3 個鹵素基團取代；(d)  $CH_2CO_2H$ ；(e)  $CH_2CO_2C_{1-6}$  烷基；(f)  $CH_2C(O)NHR^a$ ，其中  $R^a$  為如上述定義；(g)  $NH_2$ 、 $NHR^a$  及  $N(R^a)_2$ ，其中  $R^a$  為如上述定義；組成之族群選出；

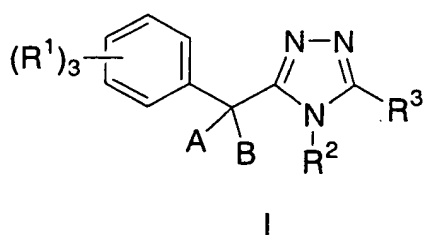
及  $R^3$  係由  $C_{1-14}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $SC_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、雜環

基及雜芳基組成族群選出，將該烷基、烯基、芳基、雜環基、雜芳基及 $SC_{1-6}$ 烷基的烷基部分視情況以(a)R；(b)1-6個鹵素基團及(c)1-3個選自OH、 $NH_2$ 、 $NHC_{1-4}$ 烷基、及 $N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $OC_{1-4}$ 烷基、CN、 $C_{1-4}$ 烷基 $S(O)_x$ -（其中x為0、1或2）、 $C_{1-4}$ 烷基 $SO_2NH$ -、 $H_2NSO_2$ -、 $C_{1-4}$ 烷基 $NHSO_2$ -及 $(C_{1-4}烷基)_2NSO_2$ -之基團取代，將該 $C_{1-4}$ 烷基及該基團的 $C_{1-4}$ 烷基部分視情況以苯基及1-3個鹵素取代，及

R係由雜環基、雜芳基及芳基選出，將該基團視情況以1-4個選自鹵素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基 $S(O)_x$ -（其中x為如上述定義）、 $C_{1-4}$ 烷基 $SO_2NH$ -、 $H_2NSO_2$ -、 $C_{1-4}$ 烷基 $NHSO_2$ -、 $(C_{1-4}烷基)_2NSO_2$ -、CN、OH、 $OC_{1-4}$ 烷基之基團取代，且將該 $C_{1-4}$ 烷基及該基團的 $C_{1-4}$ 烷基部分視情況以1-5個鹵素及1個選自OH及 $OC_{1-3}$ 烷基之基團取代。

### 【實施方式】

本發明係關於以式I代表之化合物：



或其醫藥上可接受的鹽類或溶劑合物，其中：

A及B可為分開或在一起；

當為分開，

A代表鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $OC_{1-6}$ 烷基或苯基，將該烷基、苯基及 $OC_{1-6}$ 烷基的烷基部分視情況以1-3個鹵素基團取代；及

B代表H、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-SC_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、苯基或萘基，將該烷基、烯基、苯基、萘基、及 $-OC_{1-6}$ 烷基及 $-SC_{1-6}$ 烷基的烷基部分視情況以1-3個選自鹵素、OH、 $CH_3O$ 、 $CF_3$ 及 $OCF_3$ 之基團取代；及

當為一起，

A及B一起代表(a)  $C_{1-4}$ 伸烷基視情況以1-3個鹵素基團，及1-2個 $R^a$ 基團取代，其中 $R^a$ 代表 $C_{1-3}$ 烷基、 $OC_{1-3}$ 烷基、 $C_{6-10}$ 芳基 $C_{1-6}$ 伸烷基或苯基，視情況以1-3個鹵素基團取代，或(b)  $C_{2-5}$ 烷二基使其與所連接之碳原子形成3-6員環，該環視情況含有一個雙鍵或1-2個選自O、S及N的雜原子，將該3-6員環視情況以 $C_{1-4}$ 伸烷基、酮基、伸乙二氧基或伸丙二氧基取代，且進一步視情況以1-4個選自鹵素、 $C_{1-4}$ 烷基、鹵素 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 醯基、 $C_{1-3}$ 醯氧基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基 $OC(O)-$ 、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{1-3}$ 烷氧基 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基 $C_{1-3}$ 烷氧基、苯基、CN、OH、D、 $NH_2$ 、 $NHR^a$ 及 $N(R^a)_2$ 之基團取代，其中 $R^a$ 為如上述定義；

各 $R^1$ 代表H或獨立地由： $OH$ 、鹵素、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基及 $C_{6-10}$ 芳基組成的族群選出，將該 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{6-10}$ 芳基及 $C_{1-6}$ 烷氧基的烷基部分視情況以1-3個鹵素OH、 $OC_{1-3}$ 烷基、苯基或萘基取代，該苯基及萘基視情況以1-3個獨立選自鹵素、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 及苯基之取代基取代，其中將該苯基視情況以1-3個鹵素基團取代，

或兩個 $R^1$ 基團一起代表稠合的 $C_{5,6}$ 烷基或芳基環，可視情況將其以1-2個OH或 $R^a$ 基團取代，其中 $R^a$ 為如上述定義；

$R^2$ 及 $R^3$ 為在一起或分開；

當在一起， $R^2$ 及 $R^3$ 代表(a)  $C_{3-8}$ 烷二基形成一稠合的5-10員非芳族環，視情況插入1-2個雙鍵，及視情況插入1-2個選自O、S及N的雜原子；或(b)一個稠合的6-10員芳族單環或雙環基團，將該烷二基及芳族單環或雙環基團視情況以1-6個鹵素原子，及1-4個OH、 $C_{1-3}$ 烷基、 $OC_{1-3}$ 烷基、鹵素 $C_{1-3}$ 烷基、鹵素 $C_{1-3}$ 烷氧基、及苯基取代，將該苯基視情況以1-4個獨立選自鹵素、 $C_{1-3}$ 烷基、 $OC_{1-3}$ 烷基之基團取代，且將該 $C_{1-3}$ 烷基及 $OC_{1-3}$ 烷基之 $C_{1-3}$ 烷基部分視情況以1-3個鹵素基團取代；

當為分開，

$R^2$ 係由(a)  $C_{1-14}$ 烷基視情況以1-6個鹵素基團及1-3個選自OH、 $OC_{1-3}$ 烷基、及苯基之取代基取代，將該苯基視情況以1-4個獨立選自鹵素、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $CH_3$ 、及 $CF_3$ 之基團取代，且將 $OC_{1-3}$ 烷基之該 $C_{1-3}$ 烷基部份視情況以1-3個鹵素基團取代；(b)苯基或吡啶基視情況以1-3個鹵素、OH或 $R^a$ 基團取代，其中 $R^a$ 為如上述定義；(c)  $C_{2-10}$ 烯基，視情況以1-3個獨立選自鹵素、OH及 $OC_{1-3}$ 烷基之取代基取代，將 $OC_{1-3}$ 烷基之該 $C_{1-3}$ 烷基部份視情況以1-3個鹵素基團取代；(d)  $CH_2CO_2H$ ；(e)  $CH_2CO_2C_{1-6}$ 烷基；(f)  $CH_2C(O)NHR^a$ ，其中 $R^a$ 為如上述定義；(g)  $NH_2$ 、 $NHR^a$ 及 $N(R^a)_2$ ，其中 $R^a$ 為如上述定義；組成之族群選出；

及 $R^3$ 係由 $C_{1-14}$ 烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $SC_{1-6}$ 烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、雜環基及雜芳基組成族群選出，將該烷基、烯基、芳基、雜環基、雜芳基及 $SC_{1-6}$ 烷基的烷基部分視情況以(a) R；(b) 1-6個鹵素基團及(c) 1-3個選自OH、 $NH_2$ 、 $NHC_{1-4}$ 烷基、及 $N(C_{1-4}烷基)_2$ 、

$C_{1-4}$  烷基、 $OC_{1-4}$  烷基、CN、 $C_{1-4}$  烷基  $S(O)_x$ - (其中  $x$  為 0、1 或 2)、 $C_{1-4}$  烷基  $SO_2NH$ -、 $H_2NSO_2$ -、 $C_{1-4}$  烷基  $NHSO_2$ - 及  $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2NSO_2$ - 之基團取代，將該  $C_{1-4}$  烷基及該基團的  $C_{1-4}$  烷基部分視情況以苯基及 1-3 個鹵素基團取代，及

R 係由雜環基、雜芳基及芳基選出，將該基團視情況以 1-4 個選自鹵素、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基  $S(O)_x$ - (其中  $x$  為如上述定義)、 $C_{1-4}$  烷基  $SO_2NH$ -、 $H_2NSO_2$ -、 $C_{1-4}$  烷基  $NHSO_2$ -、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2NSO_2$ -、CN、OH、 $OC_{1-4}$  烷基之基團取代，且將該  $C_{1-4}$  烷基及該基團的  $C_{1-4}$  烷基部分視情況以 1-5 個鹵素及 1 個選自 OH 及  $OC_{1-3}$  烷基之基團取代。

如使用於本文中適用下列定義。

「Ac」為乙醯基，其為  $CH_3C(O)$ -。

「烷基」，以及具有字首「烷」的基團，如烷氧基，意指可為直鏈或支鏈，及其組合的碳鏈，除非另外定義碳鏈。烷基之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、二級及三級丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基等。碳原子數目許可的話，如  $C_3$ - $C_{10}$  中，用詞烷基也包括環烷基，及直鏈或支鏈烷基鏈與環烷基結構組合之組合物。當碳原子無指定數目時，意指  $C_{1-6}$ 。

「烯基」意指含有至少一個碳-碳雙鍵之碳鏈，且其可為直鏈或支鏈或其組合，除非另有定義碳鏈。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、異丙烯基、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。碳原子數目許可的話，如自  $C_5$ - $C_{10}$ ，用詞烯基也包括環烯基，及直鏈、支鏈

及環狀結構的組合。碳原子無指定數目時，意指 $C_{2-6}$ 。

「炔基」意指含有至少一個碳-碳參鍵之碳鏈，且其可為直鏈或支鏈或其組合。炔基之實例包括乙炔基、丙炔基、3-甲基-1-戊炔基、2-庚炔基等。

「烷二基」意指為雙官能基的碳鏈，如 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 等。烷二基為直鏈或支鏈，除非另有指示。作為比較，烷基為單官能基。

使用「伸烷基」於本文中意指經由雙鍵連接的碳原子或碳鏈。

「環烷基」為烷基的一個子集合，意指具有指定數目碳原子之飽和碳環。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等。除非另外說明，環烷基一般為單環。除非另外定義，環烷基為飽和。

「芳基」意指含有碳環原子之單或多環芳族環系統。較佳的芳基為單環或雙環6-10員芳族環系統。苯基及萘基為較佳的芳基。最佳的芳基為苯基。

「雜環」及「雜環基」意指含有至少一個選自O、S及N的雜原子之飽和或不飽和非芳族環或環系統，更包含硫的氧化形式(SO及 $SO_2$ )。雜環之實例包括四氫呋喃(THF, tetrahydrofuran)、二氫呋喃、1,4-二氧陸園、嗎福啉、1,4-二噻烷、哌啶、哌啶、1,3-二氧伍園、四氫咪唑、二氫咪唑、吡咯啉、吡咯啉、四氫哌喃、二氫哌喃、噁噻雜環戊烷、二噻雜環戊烷、1,3-二氧陸園、1,3-二噻烷、噁噻烷、硫代嗎福啉等。

「雜芳基」意指含有至少一個選自O、S及N，(包括SO)的環雜原子之芳族或部分芳族雜環。因此雜芳基包括與他種環，如芳基、環烷基及非芳族的雜環結合的雜芳基。雜芳基之實例包括吡咯基、異噁唑基、異噻唑基、吡唑基、吡啶基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、咪唑基、三氮唑基、四唑基、呋喃基、三吡基、噻吩基、噻啶基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、二氫苯并呋喃基、二氫吲哚基、噻吡基、吲唑基、異吲哚基、二氫苯并噻吩基、吲哚基、喹吡基、喹啉基、吡嗪基、喹啉基、茶啶基、吡唑基、苯并二噁茂基(benzodioxolyl)、喹啉基、噻啉基、噻吩基、異苯甲基呋喃基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(包括S-氧化物)、噻啉基、吲哚基、異噻啉基、二苯并呋喃基、茶啶基等。對於雜環基及雜芳基基團，包括含有3-15個原子之環及環系統，形成1-3個環。

「鹵素」意指氟、氯、溴及碘。氯及氟通常為較佳。當鹵素取代於烷基或烷氧基上氟為最佳(如 $\text{CF}_3\text{O}$ 及 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ )。

用詞「醫藥組合物」包括含有活性成分及載體之產品，以及直接或間接由組合、複合或凝集任何二或多種成分或由分離或另一類一或多種成分反應而形成之任何產品。於是，本發明之醫藥組合物包括由混合本發明之化合物及醫藥上可接受的載體而製成者。

式I之化合物可含有一或多個不對稱中心，因而可生成為外消旋化合物及外消旋混合物、單一鏡像異構物、非鏡像

異構物混合物及個別非鏡像異構物。所有如此之異構物形式皆包含。

一些說明於本文中的化合物含有烯烴系雙鍵。E及Z幾何異構物以純質形式或以混合物皆包括。

一些說明於本文中的化合物可以互變體存在，其伴隨一或多個雙鍵位移具有不同氫連接點。例如，酮及其烯醇形式為酮-烯醇互變體。個別互變體以及其混合物皆包含。

視需要，可將式I化合物之外消旋混合物分離以便將個別鏡像異構物單離。可將分離藉技藝中已熟知的方法進行，如將式I化合物之外消旋混合物偶合至鏡像異構物純的化合物以形成非鏡像異構物混合物，而後藉由標準方法，如分餾結晶或層析法，將其分離成個別非鏡像異構物。偶合反應通常利用鏡像異構物純的酸或鹼形成鹽類。而後藉由自非鏡像異構物切斷加入的光學活性部分可將非鏡像異構物衍生物轉變成大致純的鏡像異構物。

利用光學活性固定相藉由層析方法也可將式I化合物之外消旋混合物直接分離，此方法為技藝中已熟知。

或者，藉由利用光學上純的起始物或試劑藉由立體選擇性合成法可得到通式I化合物之鏡像異構物。

本發明特別有興趣的一個觀點係關於式I之化合物其中A及B為在一起且代表C<sub>2-5</sub>烷二基使得與其連接的碳形成3-6員環，該環視情況含有1個雙鍵或1-2個選自O、S及N之雜原子，視情況將該3-6員環以C<sub>1-4</sub>伸烷基、酮基、乙二醇基、丙二醇基取代，且進一步視情況以1-4個選自鹵素、C<sub>1-4</sub>烷基、鹵C<sub>1-4</sub>

烷基、 $C_{1-3}$  醜基、 $C_{1-3}$  醜氧基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基  $OC(O)-$ 、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、 $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{1-3}$  烷氧基、苯基、 $CN$ 、 $OH$ 、 $D$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^a$  及  $N(R^a)_2$  之基團取代，其中  $R^a$  代表  $C_{1-3}$  烷基、 $OC_{1-3}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基  $C_{1-6}$  伸烷基或苯基，視情況以 1-3 個鹵素基團取代。於本發明的本觀點內，所有其他變數為如關於式 I 所定義。

本發明更有興趣的另一個觀點為如上述之化合物其中 A 及 B 為在一起且代表  $C_{2-4}$  員烷二基基團使得與其連接的碳形成 3 至 5 員環，視情況以 1-2 個選自鹵素、 $C_{1-4}$  烷基、鹵  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基  $C_{1-3}$  烷氧基及苯基之基團取代。於本發明的本觀點內，所有其他變數為如關於式 I 所定義。

再更特別的是，本發明有興趣的一個觀點係關於如上述之化合物其中 A 及 B 為在一起且代表  $C_{2-4}$  烷二基基團使得與其連接的碳原子形成 3-5 員環，該環為未經取代或以 1-2 個鹵素基團取代。於本發明的本觀點內，所有其他變數為如關於式 I 所定義。

再更特別的是，本發明有興趣的一個觀點係關於如上述之化合物其中 1-2 個鹵素基團為氟基團。於本發明的本觀點內，所有其他變數為如關於式 I 所定義。

於本發明有興趣的另一個觀點中，揭示式 I 之化合物，其中兩個  $R^1$  基團代表 H 及一個  $R^1$  係由： $OH$ 、鹵素、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基及  $C_{6-10}$  芳基組成的族群選出，將該  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基及  $C_{1-6}$  烷氧基的烷基部分視情況以 1-3 個鹵素、 $OH$ 、 $OC_{1-3}$  烷基、

苯基或萘基取代，將該苯基及萘基視情況以1-3個選自：鹵素、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CH}_3$ 、及 $\text{CF}_3$ 及苯基之取代基取代，其中將該苯基視情況以1-3個鹵素基團取代。於本發明的本觀點內，所有其他變數為如關於式I所定義。

更特別的是，本發明有興趣的一個觀點係關於式I之化合物，其中一個 $\text{R}^1$ 基團代表H而兩個 $\text{R}^1$ 基團係由：OH、鹵素、 $\text{C}_{1-10}$ 烷基及 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基組成的族群選出，將該 $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基的烷基部分視情況以1-3個鹵素基團取代。於本發明的本觀點內，所有其他變數為如關於式I所定義。

再更特別的是，本發明有興趣的一個觀點係關於式I之化合物，其中兩個 $\text{R}^1$ 基團代表鹵素或甲基。於本發明的本觀點內，所有其他變數為如關於式I所定義。

於本發明的另一個觀點中，揭示式I之化合物，其中 $\text{R}^2$ 與 $\text{R}^3$ 為分開且係由：(a)  $\text{C}_{1-14}$ 烷基視情況以1-6個鹵素基團及1-3個選自OH、 $\text{OC}_{1-3}$ 烷基、及苯基之取代基取代，將該苯基視情況以1-4個獨立選自鹵素、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CH}_3$ 、及 $\text{CF}_3$ 之基團取代，且將 $\text{OC}_{1-3}$ 烷基之該 $\text{C}_{1-3}$ 烷基部份視情況以1-3個鹵素基團取代；(b) 苯基或吡啶基視情況以1-3個鹵素、OH或 $\text{R}^a$ 基團取代；(c)  $\text{C}_{2-10}$ 烯基，視情況以1-3個獨立選自鹵素、OH及 $\text{OC}_{1-3}$ 烷基之取代基取代，將 $\text{OC}_{1-3}$ 烷基之該 $\text{C}_{1-3}$ 烷基部份視情況以1-3個鹵素基團取代；(d)  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ；(e)  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基；(f)  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 及(g)  $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHR}^a$ 及 $\text{N}(\text{R}^a)_2$ 組成之族群選出，及

$\text{R}^a$ 代表 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $\text{OC}_{1-3}$ 烷基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基 $\text{C}_{1-6}$ 伸烷基或苯基，視情況以1-3個鹵素基團取代。於本發明的本觀點內，所有

其他變數為如關於式I所定義。

更特別的是，揭示本發明的一個觀點，其中 $R_2$ 與 $R_3$ 為分開且為 $C_{1-14}$ 烷基視情況以1-6個鹵素基團及1-3個選自OH、 $OC_{1-3}$ 烷基、及苯基之取代基取代，將該苯基視情況以1-4個獨立選自鹵素、 $OCH_3$ 、 $OCF_3$ 、 $CH_3$ 、及 $CF_3$ 之基團取代，且將 $OC_{1-3}$ 烷基之烷基部份視情況以1-3個鹵素基團取代。於本發明的本觀點內，所有其他變數為如關於式I所定義。

再更特別的是，本發明特別有興趣的一個觀點係關於式I之化合物，其中 $R^2$ 與 $R^3$ 為分開且代表甲基或環丙基。於本發明的本觀點內，所有其他變數為如關於式I所原始定義。

於本發明的不同觀點中，有興趣的化合物為根據式I定義，其中 $R^3$ 與 $R^2$ 為分開且係由： $C_{1-14}$ 烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $SC_{1-6}$ 烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、雜環基及雜芳基組成族群選出，將該烷基、烯基、芳基、雜環基、雜芳基及 $SC_{1-6}$ 烷基的烷基部分視情況以(a) R；(b) 1-6個鹵素基團及(c) 1-3個選自OH、 $NH_2$ 、 $NHC_{1-4}$ 烷基、及 $N(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $OC_{1-4}$ 烷基、CN、 $C_{1-4}$ 烷基 $S(O)_x$ - (其中x為0、1或2)、 $C_{1-4}$ 烷基 $SO_2NH$ -、 $H_2NSO_2$ -、 $C_{1-4}$ 烷基 $NHSO_2$ -及 $(C_{1-4} \text{烷基})_2NSO_2$ -之基團取代，將該 $C_{1-4}$ 烷基及該基團的 $C_{1-4}$ 烷基部分視情況以苯基及1-3個鹵素基團取代，及R係由雜環基、雜芳基及芳基選出，將該基團視情況以1-4個選自鹵素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基 $S(O)_x$ - (其中x為如上述定義)、 $C_{1-4}$ 烷基 $SO_2NH$ -、 $H_2NSO_2$ -、 $C_{1-4}$ 烷基 $NHSO_2$ -、 $(C_{1-4} \text{烷基})_2NSO_2$ -、CN、OH、 $OC_{1-4}$ 烷基之基團取代，且將該 $C_{1-4}$ 烷基及該基團的 $C_{1-4}$ 烷基部分視情況以1-5個鹵素及1個選自OH及 $OC_{1-3}$ 烷基之基團取代。

於本發明的本觀點內，所有其他變數為如關於式I所原始定義。

更特別的是，有興趣的化合物為根據式I定義，其中 $R^3$ 與 $R^2$ 為分開且係由： $C_{1-14}$ 烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、雜環基及雜芳基組成族群選出，將該基團視情況以(a)R；(b)1-6個鹵素基團及(c)1-3個選自OH、 $NH_2$ 、 $NHC_{1-4}$ 烷基、 $N(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $OC_{1-4}$ 烷基、CN、 $C_{1-4}$ 烷基 $S(O)_x$ - (其中x為0、1或2)、 $C_{1-4}$ 烷基 $SO_2NH$ -、 $H_2NSO_2$ -、 $C_{1-4}$ 烷基 $NHSO_2$ -及 $(C_{1-4} \text{烷基})_2NSO_2$ -之基團取代，將該 $C_{1-4}$ 烷基及該基團的 $C_{1-4}$ 烷基部分視情況以苯基及1-3個鹵素基團取代。於本發明的本觀點內，所有其他變數為如關於式I所原始定義。

再更特別的是，有興趣的化合物為根據式I定義，其中 $R^3$ 為分開且係由：環丙基視情況以甲基或苯基取代；苯基視情況以鹵素、OH、 $OCH_3$ 或 $OCF_3$ 取代；雜芳基選自苯并咪唑基、吲哚基、苯并呋喃、及二氫苯并呋喃，該雜芳基基團視情況以：(a)R；(b)1-6個鹵素基團或(c)1-3個選自OH、 $NH_2$ 、 $NHC_{1-4}$ 烷基、 $N(C_{1-4} \text{烷基})_2$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $OC_{1-4}$ 烷基、CN、 $C_{1-4}$ 烷基 $S(O)_x$ - (其中x為0、1或2)、 $C_{1-4}$ 烷基 $SO_2NH$ -、 $H_2NSO_2$ -、 $C_{1-4}$ 烷基 $NHSO_2$ -、 $(C_{1-4} \text{烷基})_2NSO_2$ -之基團取代，將該 $C_{1-4}$ 烷基及該基團的 $C_{1-4}$ 烷基部分視情況以苯基及1-3個鹵素基團取代，且R係由雜環基、雜芳基及芳基選出，將該基團視情況以1-4個選自鹵素、 $C_{1-4}$ 烷基、OH、 $OC_{1-4}$ 烷基之基團取代，且將該 $C_{1-4}$ 烷基及該基團的 $C_{1-4}$ 烷基部分視情況以1-5個鹵素基團及1個選自OH及 $OC_{1-3}$ 烷基之基團取代。於本發明的本觀點內，所

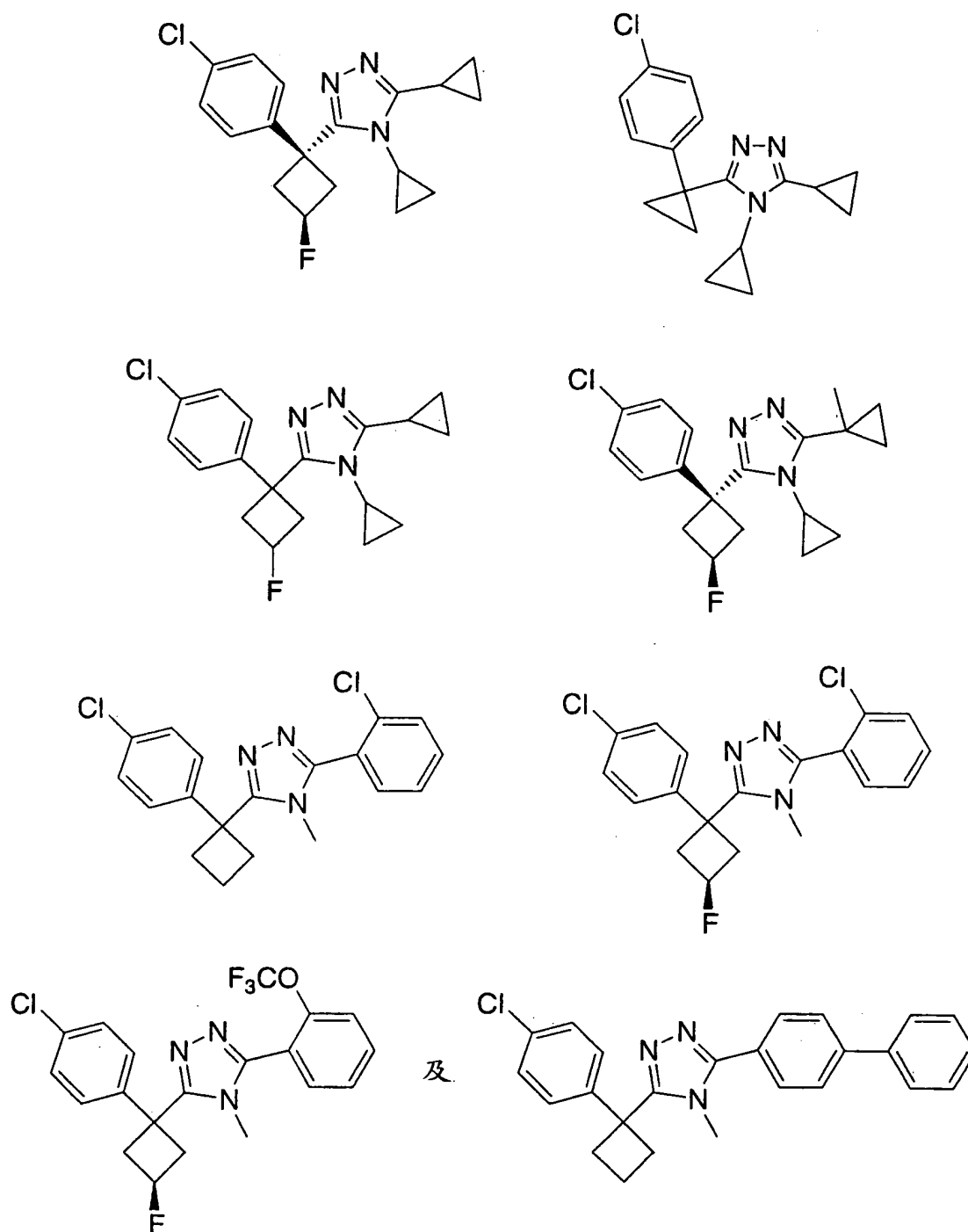
有其他變數為如關於式I所原始定義。

於本發明有興趣的不同觀點中，揭示式I之化合物，其中 $R^2$ 及 $R^3$ 為在一起且代表：(a)  $C_{3-8}$ 烷二基形成一稠合的5-10員非芳族環，視情況插入1個雙鍵，及視情況插入1個選自O、S及N的雜原子；或(b)一個稠合的6-10員芳族單環或雙環基團，

將該烷二基及芳族單環或雙環基團視情況以1-3個鹵素原子，及1-2個OH、 $C_{1-3}$ 烷基、 $OC_{1-3}$ 烷基、鹵素 $C_{1-3}$ 烷基、鹵素 $C_{1-3}$ 烷氧基、及苯基取代，將該苯基視情況以1-2個獨立選自鹵素、 $C_{1-3}$ 烷基、 $OC_{1-3}$ 烷基之基團取代，且將該 $C_{1-3}$ 烷基及 $OC_{1-3}$ 烷基之 $C_{1-3}$ 烷基部分視情況以1-3個鹵素基團取代。於本發明的本觀點內，所有其他變數為如關於式I所原始定義。

更特別的是，本發明有興趣的觀點係關於式I之化合物，其中R係由雜環基、雜芳基及芳基選出，將該基團視情況以1-4個鹵素基團及1-2個選自 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷基 $S(O)_x$ -（其中x為0、1或2）、 $C_{1-4}$ 烷基 $SO_2NH$ -、 $H_2NSO_2$ -、 $C_{1-4}$ 烷基 $NHSO_2$ -、 $(C_{1-4}$ 烷基) $_2NSO_2$ -、CN、OH及 $OC_{1-4}$ 烷基之基團取代，將該 $C_{1-4}$ 烷基及該基團的 $C_{1-4}$ 烷基部分視情況以1-3個鹵素基團及1個選自OH及 $OC_{1-3}$ 烷基之基團取代。於本發明的本觀點內，所有其他變數為如關於式I所原始定義。

於本發明範圍內的種類包括揭示於實例中者。為 $11\beta$ -HSD-1的抑制劑之本發明舉例性但非限制性實例為下列結構式者：



及其醫藥上可接受的鹽類及溶劑合物。

於本發明的不同觀點中，說明一種醫藥組合物，包含有根據式I之化合物或其鹽類或水合物，與醫藥可接受載體組合。

於本發明另一觀點中，說明於哺乳類患者中需要治療高

血糖症、糖尿病或胰島素抗阻者的治療方法，其包含給予該患者有效量之根據式I化合物或其鹽類或溶劑合物。

於本發明另一觀點中，揭示於哺乳類患者中需要治療非胰島素依賴型糖尿病者的治療方法，其包含給予該患者抗糖尿病有效量之根據式I化合物。

於本發明另一觀點中，揭示於哺乳類患者中需要治療肥胖者的治療方法，其包含給予該患者有效治療肥胖之量的根據式I化合物。

於本發明另一觀點中，揭示於哺乳類患者中需要治療X症候群者的治療方法，其包含給予該患者有效治療X症候群之量的根據式I化合物。

於本發明另一觀點中，揭示於哺乳類患者中需要治療由血脂異常、高血脂症、高三酸甘油血症、高膽固醇血症、低HDL及高LDL組成的族群選出之脂肪異常者的治療方法，包含給予該患者有效治療該脂肪異常之量的根據式I化合物。

於本發明另一觀點中，揭示於哺乳類患者中需要治療動脈硬化者的治療方法，包含給予該患者有效治療動脈硬化之量的根據式I化合物。

於本發明另一觀點中，揭示於哺乳類患者中需要治療由下列組成之族群選出的症狀：(1)高血脂症，(2)低葡萄糖耐受性，(3)胰島素抗阻，(4)肥胖，(5)脂肪異常，(6)血脂異常，(7)高血脂症者，(8)高三酸甘油血症，(9)高膽固醇血症，(10)低HDL量，(11)高LDL量，(12)動脈硬化及其後遺症，(13)血管

的再阻塞，(14)胰臟炎，(15)異常肥胖，(16)神經退化疾病，(17)視網膜病變，(18)腎病變，(19)神經病變，(20) X症候群，及其他胰島素抗阻為一成份之症狀及失調者的治療方法，包含給予患者有效治療該症狀之量的根據式I化合物。

於本發明另一觀點中，於哺乳類患者中需要治療由下列組成之族群選出的症狀：(1)高血脂症，(2)低葡萄糖耐受性，(3)胰島素抗阻，(4)肥胖，(5)脂肪異常，(6)血脂異常，(7)高血脂症者，(8)高三酸甘油脂血症，(9)高膽固醇血症，(10)低HDL量，(11)高LDL量，(12)動脈硬化及其後遺症，(13)血管的再阻塞，(14)胰臟炎，(15)異常肥胖，(16)神經退化疾病，(17)視網膜病變，(18)腎病變，(19)神經病變，(20) X症候群，及其他胰島素抗阻為一成份之症狀及失調者的治療方法，包含給予患者有效量之於式I中定義的化合物及由下列組成之族群選出的化合物：

(a) DP-IV抑制劑；

(b) 胰島素敏感度提升劑，由(i)PPAR促效藥及(ii)雙胍類組成的族群選出；

(c) 胰島素及胰島素類似物；

(d) 磺醯尿素類及其他胰島素促泌劑；

(e)  $\alpha$ -糖苷酶抑制劑；

(f) 升糖素受體拮抗劑；

(g) GLP-1、GLP-1類似物、及GLP-1受體促效藥；

(h) GIP、GIP類似物、及GIP受體促效藥；

(i) PACAP、PACAP類似物、及PACAP受體3促效藥；

(j)膽固醇降低劑，由(i)HMG-CoA還原酶抑制劑，(ii)結合劑，(iii)菸鹼醇、菸鹼酸及其鹽，(iv)PPAR $\alpha$ 促效藥，(v)PPAR $\alpha/\gamma$ 雙重促效藥，(vi)膽固醇吸收的抑制劑，(vii)乙醯CoA：膽固醇轉乙醯酶抑制劑，及(viii)抗氧化劑組成的族群選出；

(k) PPAR $\delta$ 促效藥；

(l)抗肥胖化合物；

(m)迴腸膽酸輸送抑制劑；

(n)除醣皮質素外的抗發炎劑；及

(o)蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B (PTP-1B, protein tyrosine phosphatase-1B)抑制劑，

將該化合物以有效於治療該症狀之量給予患者。

於本發明另一觀點中，揭示於哺乳類患者中需要治療由高膽固醇血症、動脈硬化、低HDL量、高LDL量、高血脂症、高三酸甘油脂血症及血脂異常組成的族群選出之症狀者的治療方法，包含給予患者治療有效量之式I中定義之化合物及HMG-CoA還原酶抑制劑。

更特別的是，於本發明另一觀點中，揭示於哺乳類患者中需要治療由高膽固醇血症、動脈硬化、低HDL量、高LDL量、高血脂症、高三酸甘油脂血症及血脂異常組成的族群選出之症狀者的治療方法，其中HMG-CoA還原酶抑制劑為斯達汀(statin)。

再更特別的是，於本發明另一觀點中，揭示於哺乳類患者中需要治療由高膽固醇血症、動脈硬化、低HDL量、高LDL量、高血脂症、高三酸甘油脂血症及血脂異常組成的族群

選出之症狀者的治療方法，其中HMG-CoA還原酶抑制劑為由羅瓦斯達汀(Lovastatin)、辛伐斯達汀(Simvastatin)、普伐斯達汀(Pravastatin)、氟伐斯達汀(Fluvastatin)、阿托伐斯達汀(Atorvastatin)、一他伐斯達汀(itavastatin)、ZD-4522及瑞伐斯達汀(Rivastatin)組成的族群選出之斯達汀(statin)。

於本發明另一觀點中，揭示於人類患者中需要治療動脈硬化者的治療方法，其中HMG-CoA還原酶抑制劑為斯達汀(statin)且更包含給予膽固醇吸收抑制劑。

更特別的是，於本發明另一觀點中，揭示於人類患者中需要治療動脈硬化者的治療方法，其中HMG-CoA還原酶抑制劑為斯達汀(statin)且膽固醇吸收抑制劑為ezetimibe。

於本發明的另一觀點中，揭示一種醫藥組合物，其包含有：

(1)根據式I之化合物，

(2)一種化合物由下列組成之族群選出：

(a) DP-IV抑制劑；

(b)胰島素敏感度提升劑，由(i) PPAR促效藥及(ii)雙胍類組成的族群選出；

(c)胰島素及胰島素類似物；

(d)磺醯尿素類及其他胰島素促泌劑；

(e)  $\alpha$ -糖苷酶抑制劑；

(f)升糖素受體拮抗劑；

(g) GLP-1、GLP-1類似物、及GLP-1受體促效藥；

(h) GIP、GIP類似物、及GIP受體促效藥；

(i) PACAP、PACAP類似物、及PACAP受體3促效藥；

(j) 膽固醇降低劑，由(i) HMG-CoA還原酶抑制劑，(ii) 結合劑，(iii) 菸鹼醇、菸鹼酸及其鹽，(iv) PPAR $\alpha$ 促效藥，(v) PPAR $\alpha/\gamma$ 雙重促效藥，(vi) 膽固醇吸收的抑制劑，(vii) 乙醯CoA：膽固醇轉乙醯酶抑制劑，及(viii) 抗氧化劑組成的族群選出；

(k) PPAR $\delta$ 促效藥；

(l) 抗肥胖化合物；

(m) 迴腸膽酸輸送抑制劑；

(n) 除糖皮質素外的抗發炎劑；及

(o) 蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B (PTP-1B, protein tyrosine phosphatase-1B) 抑制劑；

及

(3) 醫藥上可接受的載體。

用詞「醫藥上可接受的鹽」意指由醫藥上可接受的鹼或酸包括無機或有機鹼及無機或有機酸所製備的鹽類。由無機鹼衍生的鹽類包括鋁、銨、鈣、銅、鐵、亞鐵、鋰、鎂、錳鹽、亞錳、鉀、鈉、鋅等。特別較佳的是銨、鈣、鎂、鉀及鈉鹽。於固體形式存在的鹽類可以多於一種結晶結構存在，也可以水合物或多水合物的形式存在。

由醫藥上可接受的有機鹼衍生的鹽類包括一級、二級及三級胺、經取代胺包括天然產生的經取代胺、環胺、及鹼性離子交換樹脂之鹽類，如精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、膽鹼、N,N'-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基-嗎福啉、N-乙基哌啶、

葡萄糖胺、組胺酸、hydrabamine、異丙胺、離胺酸、甲基葡萄糖胺、嗎福啉、六氫吡啶、哌啶、聚胺樹脂、普羅卡因(procaine)、嘌呤、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、tromethamine等。

當本發明的化合物為鹼性，可將鹽類由醫藥上可接受的酸製備，包括無機及有機酸。此酸包括醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、麩胺酸、氫溴酸、氫氯酸、2-羥乙基磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、杏仁酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、pamoic、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、對甲苯磺酸等。特別較佳的醫藥上可接受的酸包括檸檬酸、氫溴酸、氫氯酸、順丁烯二酸、磷酸、硫酸、及酒石酸。大部分情況中，本發明的化合物為鹼性因為三氮唑環為鹼性。於合成期間將其用於製造醫藥前，也可將本發明的三氮唑化合物製備及處理成非醫藥上可接受的鹽類(如三氟醋酸鹽)。

應了解，如用於本文中，關於式I化合物意指也包括醫藥上可接受的鹽類，以及當其作為游離化合物或其醫藥上可接受的鹽類或於其他合成操作中之前驅物也包括非醫藥上可接受的鹽類。

溶劑合物，特別是式I化合物之水合物也包括於本發明中。

本發明化合物的代謝物，其為治療活性及也由式I定義，也於本發明的範圍內。先驅藥物為當將其施予患者時或將其給予患者後轉變成治療活性化合物的化合物。先驅藥物

本身不具有本文主張的結構，但是於給予哺乳類患者期間或之後轉變成由式I定義的活性化合物，為先驅藥物且為本發明之化合物，如其活性代謝物為由式I所定義。

說明於本文的化合物為 $11\beta$ -HSD1酵素的選擇性抑制劑。因此，本發明係關於利用 $11\beta$ -HSD1抑制劑來抑制 $11\beta$ -羥基類固醇脫氫酶的還原酶活性，其造成皮質酮(cortisone)轉變成皮質醇(cortisol)。過量皮質醇伴隨許多疾病，包括NIDDM、肥胖、血脂異常、胰島素抗阻及高血壓。給予化合物降低皮質醇及其他 $11\beta$ -羥基類固醇於標的組織的量，因而降低過量皮質醇及其他 $11\beta$ -羥基類固醇的作用。可用 $11\beta$ -HSD1的抑制來治療及控制由異常高濃度皮質醇及其他 $11\beta$ -羥基類固醇引起的疾病，如NIDDM、肥胖、高血壓及血脂異常。

本發明包括利用 $11\beta$ -HSD1抑制劑來治療、控制、改善、預防、延遲發生或降低可能發展說明於本文之疾病或症狀，如由過量或未受控制量之皮質醇及/或其他皮質類固醇於哺乳類患者(特別是人類)所引起的疾病，藉由給予有效量之式I化合物或其醫藥上可接受的鹽類或溶劑合物。 $11\beta$ -HSD1酵素的抑制限制皮質酮(其通常為惰性)轉變成皮質醇，若其以過量存在，可造成或促成此等疾病及症狀的徵兆。

#### NIDDM及高血壓

本發明之化合物為對 $11\beta$ -HSD1超過 $11\beta$ -HSD2的選擇性抑制劑。雖然 $11\beta$ -HSD1的抑制有用於降低皮質醇量及治療相關症狀， $11\beta$ -HSD2的抑制伴隨嚴重的副作用，如高血壓。

皮質醇為重要且已公認之抗發炎荷爾蒙，其也作用為對

肝臟中胰島素作用的拮抗劑，使得胰島素敏感度降低，造成增加的糖質新生及於肝臟中葡萄糖濃度升高。已具有受損的葡萄糖耐受性之患者在異常高濃度皮質醇存在中有更大可能顯現類型2糖尿病。

在礦物皮質酮受體存在的組織中，高濃度皮質醇常導致高血壓。11 $\beta$ -HSD1的抑制於特定組織中改變皮質醇及皮質酮的比例偏向皮質酮。

給予治療有效量之11 $\beta$ -HSD1抑制劑有效於治療、控制及改善NIDDM徵狀，持續及經常給予治療有效量之11 $\beta$ -HSD1抑制劑延遲或避免NIDDM的發生，特別是人類。

#### 肥胖、代謝症候群、血脂異常

過量皮質醇已伴隨肥胖，或許由於增加的肝臟糖質新生。異常肥胖密切伴隨葡萄糖不耐性、高胰島素血症、高三酸甘油脂血症、及X症候群的其他因子，如高血壓、升高的VLDL及降低的HDL。(Montague等人於Diabetes, 2000, 49: 883-888)。因此，給予有效量11 $\beta$ -HSD1抑制劑有用於治療或控制肥胖。以11 $\beta$ -HSD1抑制劑長期治療也有用於延遲或避免肥胖的發生，特別是若患者使用11 $\beta$ -HSD1抑制劑與控制的飲食及運動結合。

藉由降低胰島素抗阻及保持血清葡萄糖於正常濃度，本發明化合物也有用於治療及預防伴隨類型2糖尿病及胰島素抗阻的症狀，包括代謝症候群(X症候群)、肥胖、反應性低血糖及糖尿病血脂異常。

#### 動脈硬化

如上述， $11\beta$ -HSD1活性的抑制及降低皮質醇的量有利於治療或控制高血壓。因為高血壓及血脂異常促成動脈硬化的生成，給予治療有效量之本發明 $11\beta$ -HSD1抑制劑可為特別有利於治療、控制、延遲發生或避免動脈硬化。

#### 其他用途

藉由以本發明化合物治療，可將下列疾病、失調及症狀治療、控制、預防或延緩：(1)高血脂症，(2)低葡萄糖耐受性，(3)胰島素抗阻，(4)肥胖，(5)脂肪異常，(6)血脂異常，(7)高血脂症者，(8)高三酸甘油脂血症，(9)高膽固醇血症，(10)低HDL量，(11)高LDL量，(12)動脈硬化及其後遺症，(13)血管的再阻塞，(14)胰臟炎，(15)異常肥胖，(16)神經退化疾病，(17)視網膜病變，(18)腎病變，(19)神經病變，(20) X症候群，及其他胰島素抗阻為一成份之症狀。

利用式I之化合物可將上述疾病及症狀治療，或可給予此化合物以預防或降低顯現本文中說明的疾病或症狀之風險。因為同時抑制 $11\beta$ -HSD2可能具有有害的副作用或可能實際上增加皮質醇於希望降低皮質醇之標的組織中的量，希望 $11\beta$ -HSD1之選擇性抑制劑具有無或少量抑制 $11\beta$ -HSD2。

式I之 $11\beta$ -HSD1抑制劑一般具有抑制常數 $IC_{50}$ 小於約500 nM，較佳小於約100 nM。一般而言，一化合物之 $11\beta$ -HSD2對 $11\beta$ -HSD1之 $IC_{50}$ 比至少為約2或以上，較佳約10或以上。再更佳的是化合物具有 $11\beta$ -HSD2對 $11\beta$ -HSD1之 $IC_{50}$ 比為約100或以上。例如，對於具有 $IC_{50}$ 之化合物，化合物理想上對 $11\beta$ -HSD2呈現抑制常數 $IC_{50}$ 大於約500 nM，較佳大於1000 nM。

可使用式I之化合物與一或多種其他藥物組合於治療、預防、壓抑或改良式I化合物或其他藥物具有功效的疾病或症狀。通常藥物的組合比單獨藥物更安全及更有效，或組合比基於個別藥物加成性質所預期的更安全及更有效。可給予此其他藥物，藉由與式I化合物同時或之後的路徑及量。當同時使用式I之化合物與一或多種其他藥物，含有此其他藥物及式I化合物之組合產品為較佳。然而，組合療法也包含將式I化合物與一或多種其他藥物於不同重疊時間表服用的療法。吾人認為當與其他活性成分一起使用，本發明化合物或其他活性成分或兩者可以較低於單獨使用的劑量有效地使用。於是，本發明的醫藥組合物包括含有除了式I化合物外一或多種活性成分者。

可與式I化合物一起服用(分開地服用或於相同醫藥組合物中)的其他活性成分之實例包括(但不限於)：

- (a) 二肽基肽酶IV (DP-IV, dipeptidyl peptidase IV) 抑制劑；
- (b) 胰島素敏感度提升劑，包括(i) PPAR $\gamma$ 促效藥如噻唑烷二酮 (glitazones)(如曲格列酮 (troglitazone)、匹格列酮 (pioglitazone)、安格列酮 (englitazone)、MCC-555、羅格列酮 (rosiglitazone)等和其他PPAR配位體，包括PPAR $\alpha/\gamma$ 雙重促效藥，如KRP-297，及PPAR $\alpha$ 促效藥如吉非貝齊 (gemfibrozil)、氯貝特 (clofibrate)、非諾貝特 (fenofibrate)及苯紮貝特 (bezafibrate)，及(ii) 雙胍類，如減糖敏 (metformin)及芬法敏 (phenformin)；
- (c) 胰島素或胰島素類似物；
- (d) 磺醯尿素類及其他胰島素促泌劑如甲糖寧 (tolbutamide)及

泌樂得 (glipizide)，非磺醯尿素類 (meglitinide) 及相關物質；

(e)  $\alpha$ -糖苷酶抑制劑 (如糖祿錠 (acarbose))；

(f) 升糖素受體拮抗劑如揭示於世界專利 98/04528，99/01423，00/39088 及 00/69810 者；

(g) GLP-1、GLP-1 類似物、及 GLP-1 受體促效藥如揭示於世界專利 00/42026 及 00/59887 者；

(h) GIP、GIP 類似物如揭示於世界專利 00/58360 者，及 GIP 受體促效藥；

(i) PACAP、PACAP 類似物、及 PACAP 受體 3 促效藥如揭示於世界專利 01/23420 者；

(j) 膽固醇降低劑，如 (i) HMG-CoA 還原酶抑制劑 (羅瓦斯達汀 (lovastatin)、辛伐斯達汀 (simvastatin)、普伐斯達汀 (pravastatin)、氟伐斯達汀 (fluvastatin)、阿托伐斯達汀 (atorvastatin)、瑞伐斯達汀 (rivastatin)、一他伐斯達汀 (itavastatin)、羅素伐斯達汀 (rosuvastatin)、及其他斯達汀 (statin))，(ii) 結合劑 (消膽胺 (cholestyramine)、colestipol、及交聯葡萄糖的二烷胺基烷基衍生物)，(iii) 菸鹼醇、菸鹼酸及其鹽，(iv) 膽固醇吸收的抑制劑，如例如 ezetimibe 及  $\beta$ -谷甾醇 ( $\beta$ -sitosterol)，(v) 乙醯 CoA：膽固醇轉乙醯酶抑制劑，如例如阿伐麥布 (avasimibe)，及 (vi) 抗氧化劑如剖巴可 (probucol)；

(k) PPAR $\delta$  促效藥，如揭示於世界專利 97/28149 者；

(l) 抗肥胖化合物如芬氟拉明 (fenfluramine)、右芬氟拉明 (dexfenfluramine)、芬他命 (phentermine)、諾美婷 (sibutramine)、讓你酷 (orlistat)、神經胜 Y (neuropeptide Y) 5 抑制劑、CB1 受體反促

效藥及拮抗劑，及 $\beta$ 3腎上腺性接受體 (adrenergic receptor) 促效藥；

(m)迴腸膽酸輸送抑制劑；

(n)除糖皮質素外的抗發炎劑，如阿司匹靈 (aspirin)、非類固醇抗發炎藥、水楊酸偶氮磺胺 (azulfidine)、及環氧酵素 2 (cyclooxygenase 2) 選擇性抑制劑，及

(o)蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B (PTP-1B, protein tyrosine phosphatase-1B) 抑制劑。

上述組合包含式 I 之化合物，或其醫藥可接受的鹽、水合物或溶劑合物，不僅與一或多種其他活性化合物。不限定之實例包括式 I 之化合物與二或多種選自雙胍類 (biguanide)、磺醯尿素類 (sulfonyleurea)、HMG-CoA 還原酶抑制劑、PPAR 促效藥、PTP-1B 抑制劑、DP-IV 抑制劑及抗肥胖化合物之活性化合物之組合。

可使用任何適當的給予途徑以提供哺乳類 (特別是人類) 有效劑量之本發明化合物。例如，可利用口服、直腸、表面、非口服、眼、肺、鼻等。藥劑形式包括藥片、錠劑、分散體、懸浮液、溶液、膠囊、乳液、軟膏、噴霧等。較佳的是口服給予式 I 之化合物。

活性成分的有效劑量視使用的特定化合物、給予方式、治療的症狀及症狀的嚴重性而變化。此劑量可輕易地由本技藝者確定。

當以式 I 之化合物治療或預防本文中說明的疾病及症狀時，當以每日劑量為約 0.1 至 100 毫克/每公斤 (mpk) 體重給予本

發明化合物，可得到滿意的結果，較佳以單一每日劑量或以每日約2至6次之分開的劑量給予。因此總每日劑量範圍為約0.1毫克至約1000毫克，較佳約1毫克至約50毫克。在典型70公斤成人的情況，總每日劑量範圍為約7毫克至約350毫克。可將此劑量調整已提供最佳治療效果。

本發明的另一個觀點係關於一種醫藥組合物，其包含式I之化合物，或其醫藥可接受的鹽、水合物或溶劑合物，與一種醫藥上可接受載體組合。

組合物包括適於口服、直腸、表面、非口服(包括皮下、肌肉內、及靜脈內)、眼(眼用)、穿透皮膚、肺(鼻或口吸入)、或鼻給予的組合物，雖然於任何特定情況中最適當的途徑將視治療症狀的嚴重性及活性成分的性質而定。可將其以單位劑量形式便利地呈現並由製藥技藝中已熟知的方法製備。

根據習見醫藥調配技術，可將式I之化合物與醫藥載體合併。載體有許多形式。例如，口服液體組合物的載體包括如水、二醇類、油、醇類、調味劑、防腐劑、著色劑及其他用於口服液體懸浮液、液劑及溶液的製造中之成分。使用載體如澱粉、糖及微晶纖維素、稀釋劑、造粒劑、潤滑劑、黏合劑、分散劑等以製備口服劑量形式如粉末、硬及軟膠囊及藥片。固體口服藥劑比口服液體為佳。

口服固體劑量形式也可包含黏合劑如黃耆膠、刺槐(acacia)、玉米澱粉或明膠；賦形劑如磷酸二鈣；分散劑如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、海藻酸；潤滑劑如硬脂酸鎂；及甜

味劑如蔗糖、乳糖或糖精。膠囊也可含有液體載體如脂肪油。

許多其他材料可存在以作用為塗層或改良劑量單位的物理形式。例如，可將藥片塗佈蟲膠片、糖或兩者。

可將藥片藉由標準水性或非水性技術塗佈。活性化合物於此等組合物中的典型比例當然可自約2重量%至約60重量%變化。因此，藥片含有式I之化合物或其鹽或水合物量之範圍最低約為0.1毫克至最高約為1.5克，較佳最低約為1.0毫克至最高約為500毫克，更佳最低約為10毫克至最高約為100毫克。

口服液體如糖漿或液劑除了活性成分可含有蔗糖作為甜味劑，甲基及丙基對羥基苯酸酯作為防腐劑，染料或調味劑如櫻桃或橘子口味。

非口服通常為溶液或懸浮液的形式，通常與水製備，視情況包括界面活性劑如羥丙基纖維素。可將分散體製備於甘油、液體聚乙二醇及其混合物於油中。通常以稀釋形式的藥劑也含有防腐劑。

醫藥可注射劑量形式，包括水性溶液及分散體及用於可注射溶液或分散體臨時配製之粉末，也為無菌且必須為簡單可注射存在程度之流動性；其必須於製造及儲存條件下為安定且通常為可保存。因此載體包括溶劑或分散介質含有，例如，水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇)、其適當的混合物、及植物油。

分析：抑制常數的測量

經由閃爍近似分析 (SPA, Scintillation Proximity Assay) 評估測試化合物的試管內酵素活性。簡而言之，將氘化皮質酮受質、NADPH 輔因子及滴定過的化合物於 37°C 與 11 $\beta$ -HSD1 酵素一起培養以使轉變成皮質醇進行。於此培養後，將與抗皮質醇單株抗體及非專一 11 $\beta$ -HSD 抑制劑預先混合的蛋白質 A 塗佈之 SPA 珠加至各孔中。將混合物於 15°C 搖動而後於適用於 96 孔盤的液體閃爍計數器上讀值。抑制比例係相對於無抑制控制孔計算，產生 IC<sub>50</sub> 曲線。將此分析類似地運用到 11 $\beta$ -HSD2，藉由使用氘化皮質醇及 NAD 分別作為受質及輔因子。開始分析，將 40  $\mu$ L 受質 (25 nM <sup>3</sup>H-皮質酮+1.25 mM NADPH 於 50 mM HEPES 緩衝液，pH 7.4) 加至 96 孔盤上之指定孔。將固體化合物以 10 mM 溶於 DMSO 中，之後再以 50 倍稀釋於 DMSO 中。而後將稀釋的材料滴定 4 倍，七次。而後將各滴定後化合物 1  $\mu$ L 二重複加至受質。開始反應，將 10  $\mu$ L 來自 CHO 轉基因細胞之 11 $\beta$ -HSD1 微粒體以適當濃度加至各孔以生產大約 10% 起始物轉變。為了最後計算抑制比例，加入代表分析最小值及最大值的孔系列：一組含有受質而無化合物或酵素 (背景)，另一組含有受質及酵素而無任何化合物 (最大訊號)。將盤短暫地於離心機中以低速旋轉以淤積試劑，以膠帶密封，溫和混合，並於 37°C 培養 2 小時。培養後，將 45  $\mu$ L 與抗皮質醇單株抗體及非專一 11 $\beta$ -HSD 抑制劑預先懸浮的 SPA 珠加至各孔中。將盤再密封並於 15°C 溫和搖動超過 1.5 小時。將數據收集於適用於盤的液體閃爍計數器如 Topcount。為了控制抗-皮質醇抗體/皮質醇結合的抑制，將摻入 1.25 nM [3]H 皮

質醇的受質加至指定的單一孔中。將1  $\mu\text{L}$  200  $\mu\text{M}$ 化合物各加至此等孔內，與10  $\mu\text{L}$ 緩衝液代替酵素一起加入。任何計算的抑制係由於化合物受SPA珠上皮質醇結合至抗體的干擾。

#### 分析：活體內抑制的測量

一般而言，將測試化合物口服給藥至哺乳類且允許一指定時間間隔經過，通常於1及24小時之間。將氙化的皮質酮靜脈注射，數分鐘之後收集血液。自分離的血漿萃取類固醇並以HPLC分析。對化合物及基劑-服藥的控制組測定 $^3\text{H}$ -皮質酮及其還原產物 $^3\text{H}$ -皮質醇的相對量。由此等數值計算絕對轉變率以及抑制比例。

更明確而言，藉由溶解化合物於基劑(5%羥丙基- $\beta$ -環狀糊精 v/v  $\text{H}_2\text{O}$ ，或相等物)中將其製備成理想濃度之口服藥劑以使每公斤服入10毫克。在隔夜禁食後，將溶液藉由口服管餵法給藥至ICR鼠(自查理斯河實驗室(Charles River)購得)，每隻每劑量0.5毫升，每測試族群3隻。

在理想時間經過後，通常為1或4小時，藉尾靜脈將0.2 mL 3  $\mu\text{M}$   $^3\text{H}$ -皮質酮於dPBS中注入。將動物關2分鐘後於 $\text{CO}_2$ 室中安樂死。在死亡時，將老鼠移出並由心臟穿刺收集血液。將血液於室溫在血漿分離管中靜置不超過30分鐘以使充分凝結。培養期後，將血液藉由於3000 Xg， $4^\circ\text{C}$ 離心10分鐘分離成血漿。

為了分析血漿中的類固醇，將其首先以有機溶劑萃取。將0.2 mL體積血漿轉移至乾淨微量離心管中。將1.0 mL乙酸乙酯加入此中，之後劇烈漩渦搖動1分鐘。快速旋轉於微量

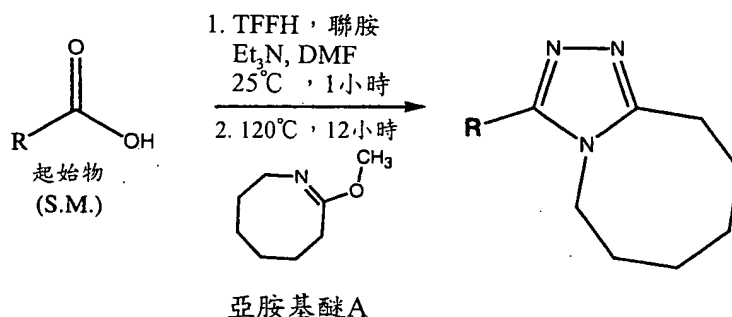
離心機將水性血漿蛋白質成沉澱顆粒而澄清有機上層液。將 0.85 mL 上有機層轉移至乾淨的微量離心管中並乾燥。將乾燥的樣品再懸浮於 0.250 mL DMSO 中，含有高濃度皮質酮及皮質醇，用 HPLC 分析。

將 0.200 mL 樣品注入至於 30% 甲醇平衡的 Metachem Inertsil C-18 層析管柱中。緩慢直線梯度至 50% 甲醇分離目標類固醇；同時由 UV 於 254 nm 監測於再懸浮溶液中冷標準品作為內標。將訊號由輻射層析偵測器收集，其上載數據至分析軟體。<sup>3</sup>H-皮質酮至<sup>3</sup>H-皮質醇的轉變比例由皮質醇的 AUC 對皮質酮及皮質醇合併的 AUC 之比例計算而得。

下列實例僅為舉例用，不應視為限制本發明。

### 實例 1

#### 一般途徑



受質	量	濃度	Mmol
S.M.於DMF中	714 μL	0.14 M於DMF中	0.1
TFFH於DMF中	200 μL	0.5 M於DMF中	0.1
三乙胺於DMF中	400 μL	0.5 M於DMF中	0.2
聯胺於DMF中	240 μL	0.5 M於DMF中	0.12
亞胺基醚A於DMF中	600 μL	0.25 M於DMF中	0.15

下列合成一度空間、單一、純的化合物資料庫係於馬利

德核心系統(Myriad Core System)上進行。所有反應器皆於使用前在氮氣流下120℃乾燥12小時。溶劑於使用前經分子篩乾燥至少12小時。試劑及次單元(羧酸及8-甲氧化-2,3,4,5,6,7-六氫氮吡(亞胺基醚A)於使用前立即溶解於適當溶劑中。

### 合成

將示於下表作為起始物的羧酸於氮氣下加至乾燥，10 mL 多孔馬利德(Myriad)反應器(714  $\mu$ L，0.1 mmol, 0.14 M於N,N-二甲基甲醯胺(DMF)中)。將氟-N,N,N',N'-四甲基formamidinium六氟磷酸(TFFH, tetramethylformamidinium hexafluorophosphate)(200  $\mu$ L，0.1 mmol, 0.5 M於DMF中)接著三乙胺(400  $\mu$ L，0.2 mmol, 0.5 M於DMF中)及聯胺(240  $\mu$ L，0.12 mmol, 0.5M於DMF中)於氮氣下加入反應器。將反應於25℃反應1小時；反應期間將反應氣體攪動(每5分鐘有1秒脈衝)。將8-甲氧化-2,3,4,5,6,7-六氫氮吡(亞胺基醚A，600  $\mu$ L，0.15 mmol, 0.25 M於DMF中)於氮氣下加入反應器。將反應於120℃反應12小時同時氣體攪動(每5分鐘有1秒脈衝)，而後冷卻至室溫。冷卻後，將粗反應混合物以LC-MS分析(方法1)。將粗反應利用質譜為主的偵測藉由製備型HPLC純化(方法2)。而後將收集的分液以LC-MS分析純度(方法1)；將發現大於90%純度的分液收集至經秤重的40 mL EPA瓶並冷凍乾燥。

### HPLC條件

#### 分析LC方法1：

管柱： MetaChem Polaris C-18A, 30 mm $\times$ 4.6 mm, 5.0  $\mu$ m

沖提液A： 0.1%三氟乙酸(TFA)於水中

沖提液B： 0.1% TFA於乙腈中  
梯度： 5% B至95% B於3.3分鐘中，於0.3分鐘中回到5% B  
流速： 2.5 mL/分鐘  
管柱溫度： 50°C  
注射量： 5 µL未經稀釋的粗反應混合物或純化的分液  
偵測： UV於220及254 nm。  
MS： API-ES離子化形式，質量掃描範圍(100-600 amu)  
ELSD： 光散射檢測器

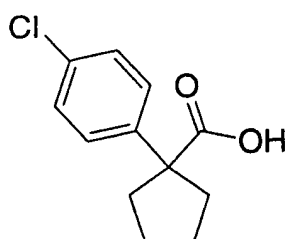
### 製備 LC 方法 2：

管柱： MetaChem Polaris C-18A, 100 mm×21.2 mm, 10 µm  
沖提液A： 0.1% TFA於水中  
沖提液B： 0.1% TFA於乙腈中  
注射前平衡： 1.0分鐘  
注射後維持： 1.0分鐘  
梯度： 10% B至100% B於6.0分鐘中，維持於100% B再2.0分鐘，  
於1.5分鐘中自100% B回到10% B  
流速： 20 mL/分鐘  
管柱溫度： 室溫  
注射量： 1.5 mL未經稀釋的粗反應混合物  
偵測： MS： API-ES離子化形式，質量掃描範圍(100-600 amu)，  
分液收集受M+1的偵測引發  
冷凍乾燥參數  
起始冷凍設定點： 1小時於-70°C  
乾燥相冷凝器設定點： -50°C

乾燥相表：

擱板溫度(°C)	期間(分鐘)	真空設定點(mTorr)
-60	240	25
-40	240	25
5	480	25
20	1000	25

實例 1-1 的起始物為

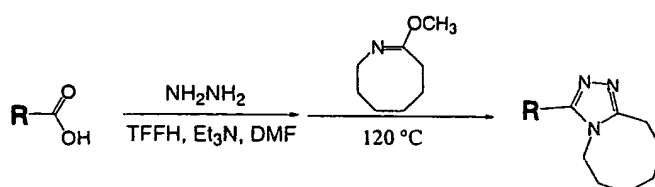


化合物	結構	名稱	滯留時間 (分鐘)	MS ESI (m/z)
1-1		3-[1-(4-氯苯基)環戊基] -5,6,7,8,9,10-六氫 [1,2,4]三氮唑并[4,3-a] 氮吡三氟乙酸鹽	1.77	329.87

### 實例 2

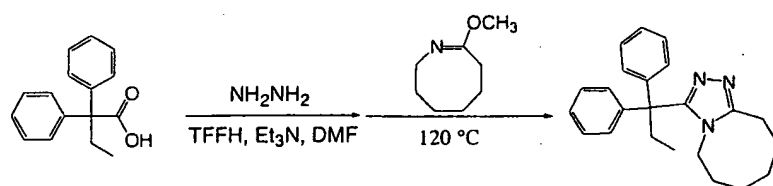
#### 程序 2A

#### 一般途徑



3-(1,1-二苯基丙基)-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡(2-

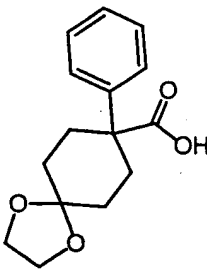
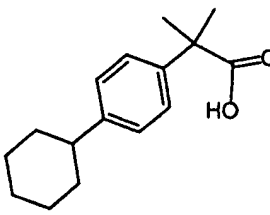
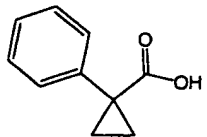
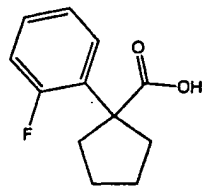
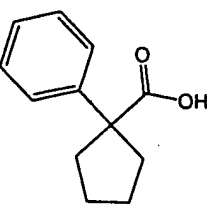
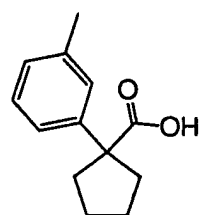
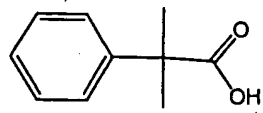
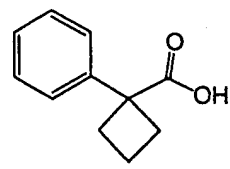
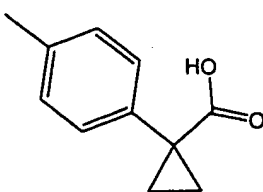
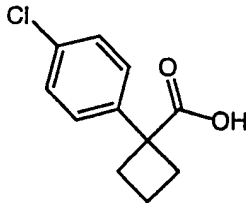
## 1) 的製備

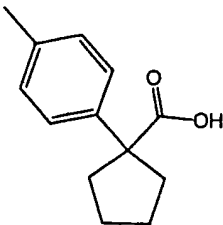
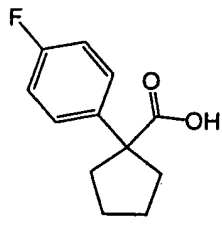
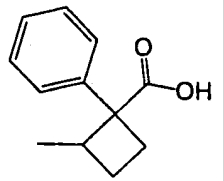
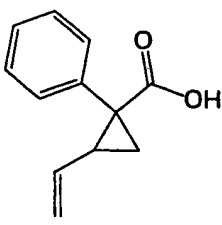
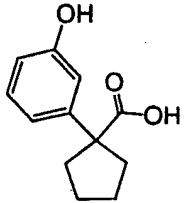
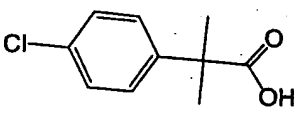
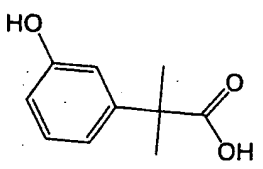
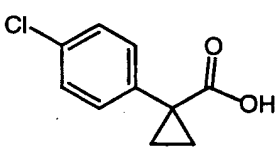


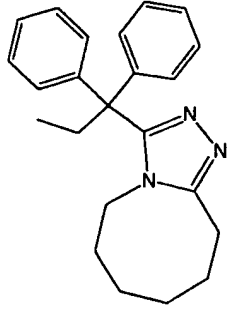
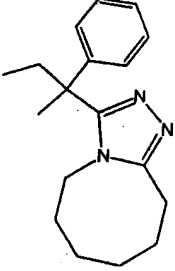
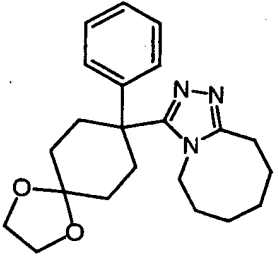
將 2,2-二苯基丁酸 (39.6 mg, 0.166 mmol) 溶解於 DMF (0.33 mL) 中。將 氟 -N,N,N',N'-四甲基 formamidinium 六氟磷酸 (TFFH, tetramethylformamidinium hexafluorophosphate, 43.6 mg) 及無水三乙胺 (46.4  $\mu$ L) 加入並將溶液冷卻至 0 $^{\circ}$ C。10 分鐘後，將聯胺單水合物 (6.5  $\mu$ L) 加入。於室溫攪拌 30 分鐘後，HPLC/MS 顯示完全轉變成 2,2-二苯基丁醯肼。將 8-甲氧化 -2,3,4,5,6,7-六氫氮唑 (38 mL, 0.249 mmol) 加入，將溶液於 120 $^{\circ}$ C 攪拌隔夜。冷卻至室溫後，將產物以製備 HPLC 純化並分離為三氟乙酸鹽。將鹽加至飽和碳酸氫鈉溶液並以乙酸乙酯萃取而產生游離鹼。將萃取物經硫酸鎂乾燥，過濾及濃縮而得到純化的三氮唑 (2-1) 為白色固體；MS ESI (m/z) 346.3。

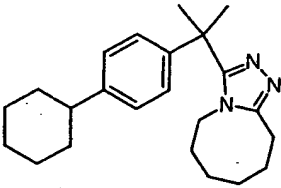
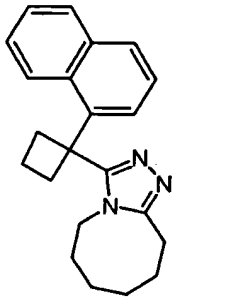
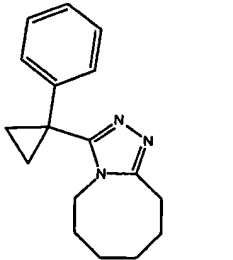
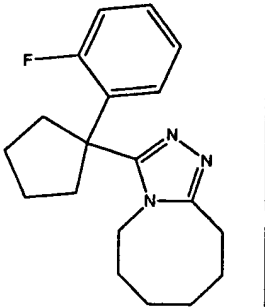
利用適當的羧酸 S.M. 藉由大致相同程序將化合物 2-2 至 2-23 製備。產物形成係由 HPLC/MS 偵測。

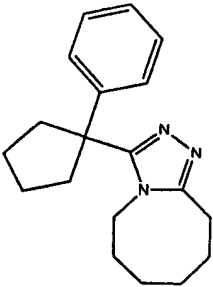
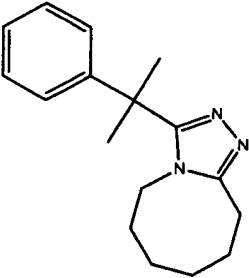
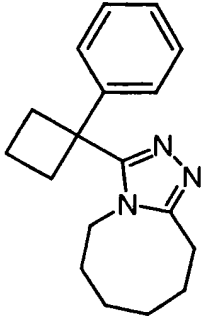
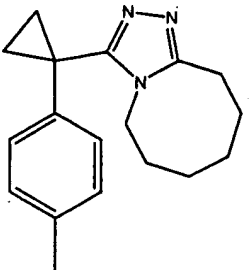
S.M. 用於形成：	起始物 R-COOH	S.M. 用於形成：	起始物 R-COOH
2-2		2-3	
2-4		2-5	

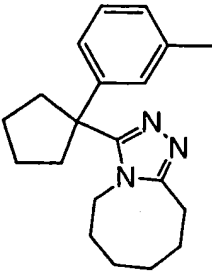
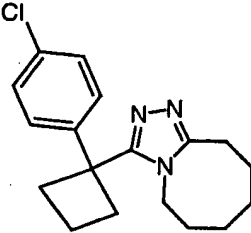
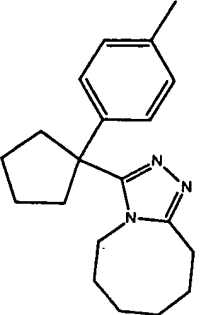
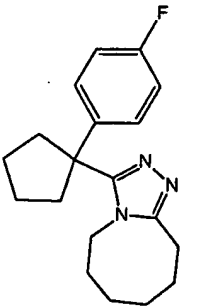
2-6		2-7	
2-8		2-9	
2-10		2-11	
2-12		2-13	
2-14		2-15	

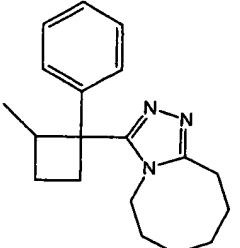
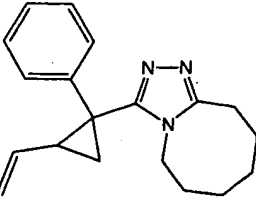
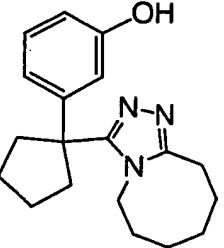
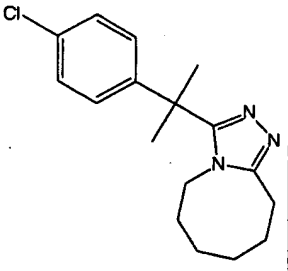
2-16		2-17	
2-18		2-19	
2-20		2-21	
2-22		2-23	

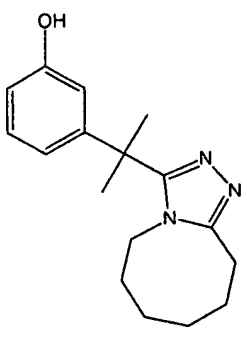
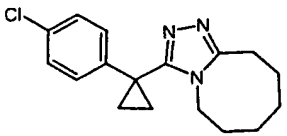
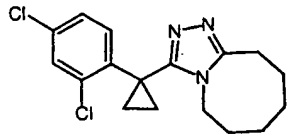
化合物	結構	名稱	滯留時間 (分鐘)	MS ESI (m/z)
2-2		3-(1,1-二苯基 丙基)- 5,6,7,8,9,10-六 氫[1,2,4]三氮 唑并[4,3-a]氮 吡	2.77	346.3
2-5		3-(1-甲基-1-苯 基丙基)- 5,6,7,8,9,10-六 氫[1,2,4]三氮 唑并[4,3-a]氮 吡	2.24	284.3
2-6		3-(8-苯基-1,4- dioxaspiro[4.5] 癸-8-基)- 5,6,7,8,9,10-六 氫[1,2,4]三氮 唑并[4,3-a]氮 吡	2.22	368.2

2-7		3-[1-(4-環己基 苯基)-1-甲基乙 基]- 5,6,7,8,9,10-六 氫[1,2,4]三氮 唑并[4,3-a]氮 吡	3.16	352.3
2-3		3-[1-(1-萘基)環 丁基]- 5,6,7,8,9,10-六 氫[1,2,4]三氮 唑并[4,3-a]氮 吡	2.51	332.3
2-8		3-(苯基環丙 基)- 5,6,7,8,9,10-六 氫[1,2,4]三氮 唑并[4,3-a]氮 吡	1.91	268.2
2-9		3-[1-(2-氟苯基) 環戊基]- 5,6,7,8,9,10-六 氫[1,2,4]三氮 唑并[4,3-a]氮 吡	2.15	314.2

2-10		3-(1-苯基環戊基)- 5,6,7,8,9,10-六 氫[1,2,4]三氮 唑并[4,3-a]氮 吡	2.29	296.3
2-12		3-(1-甲基-1-苯 基乙基)- 5,6,7,8,9,10-六 氫[1,2,4]三氮 唑并[4,3-a]氮 吡	1.97	270.3
2-13		3-(1-苯基環丁 基)- 5,6,7,8,9,10-六 氫[1,2,4]三氮 唑并[4,3-a]氮 吡	2.13	282.3
2-14		3-[1-(4-甲基苯 基)環丙基]- 5,6,7,8,9,10-六 氫[1,2,4]三氮 唑并[4,3-a]氮 吡	2.21	282.2

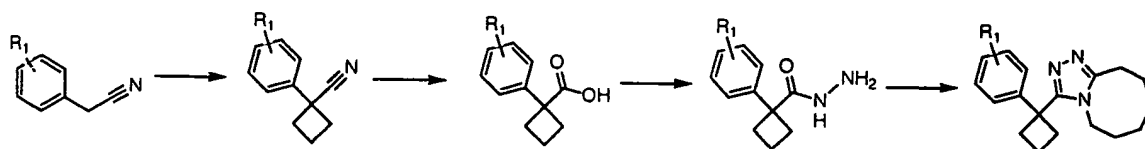
2-11		3-[1-(3-甲基苯基)環戊基]-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡啶	2.53	310.2
2-15		3-[1-(4-氯苯基)環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡啶	2.47	316.2
2-16		3-[1-(4-甲基苯基)環戊基]-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡啶	2.53	310.2
2-17		3-[1-(4-氟苯基)環戊基]-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡啶	2.45	314.2

2-18		3-(2-甲基-1-苯基环丁基)-5,6,7,8,9,10-六氢[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡啶	2.27	296.2
2-19		3-(1-苯基-2-烯基环丙基)-5,6,7,8,9,10-六氢[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡啶	2.25	294.2
2-20		3-[1-(5-羟基苯基)环戊基]-5,6,7,8,9,10-六氢[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡啶	1.91	312.2
2-21		3-[1-(4-氯苯基)-1-甲基乙基]-5,6,7,8,9,10-六氢[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡啶	2.09	304.2

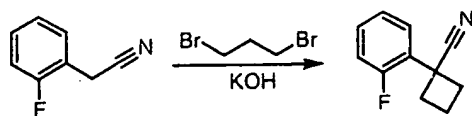
2-22		3-[1-(5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]azocin-3-yl)-1-甲基乙基]酚	1.63	286.2
2-23		3-[1-(4-氯苯基)環丙基]-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡	2.25	302.2
2-4		3-[1-(2,4-二氯苯基)環丙基]-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡	2.32	336.2

程序 2B

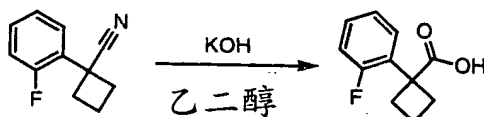
一般途徑



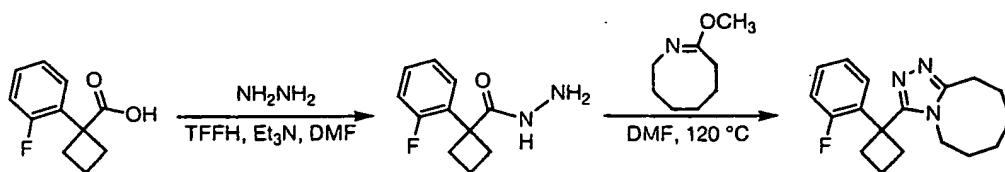
3-[1-(2-氟苯基)環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡(2-24)的製備

步驟 1

將氫氧化鉀 (1.78 g) 溶解於 DMSO (5.8 mL) 中 [1]。將 (2-氟苯基) 乙腈 (0.97g, 7.2 mmol) 及 1,3-二溴丙烷 (0.95 mL, 9.3 mmol) 溶解於乙醚 (2 mL) 中，將此混合物逐滴加至氫氧化鉀溶液中同時於室溫劇烈攪拌。在室溫攪拌 1 小時後，藉加入冰水 (3.8 mL) 將反應停止。將混合物經矽藻土墊過濾並以醚 (20 mL) 清洗。將濾液加至分液漏斗，將水層以醚 (3×10 mL) 萃取。將有機層合併，經硫酸鎂乾燥，過濾，及濃縮而得到淡黃色油 (1.0 g)。在矽膠層析後得到純的 1-(2-氟苯基) 環丁烷羰乙腈 (0.45 g)。

步驟 2

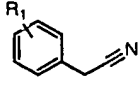
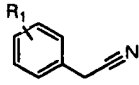
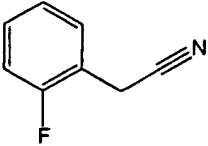
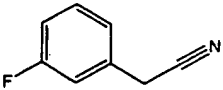
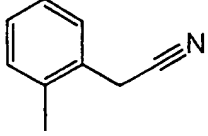
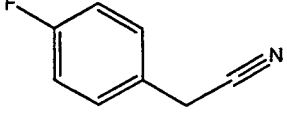
將 1-(2-氟苯基) 環丁烷羰乙腈 (0.21g, 1.15 mmol) 及氫氧化鉀 (0.194 g) 溶解於乙二醇 (2 mL) 中。在 198°C 回流 3 小時後，將反應混合物倒入水 (5 mL) 中並以醚 (2×5 mL) 萃取。將水溶液以 HCl 酸化並以醚 (3×5 mL) 萃取。將萃取液合併，經硫酸鎂乾燥，過濾及濃縮而得到粗羧酸。

步驟 3

將 1-(2-氟苯基)環丁烷羧酸 (51.3 mg, 0.264 mmol) 溶解於 DMF (0.52 ml) 中。將 氟-N,N,N',N'-四甲基 formamidinium 六氟磷酸 (TFFH, tetramethylformamidinium hexafluorophosphate, 74.6 mg, 0.282 mmol) 及 無水三乙胺 (71.0  $\mu$ L, 0.509 mmol) 於室溫加入。5 分鐘後，將 無水聯胺 (10  $\mu$ L, 0.319 mmol) 加入。於室溫攪拌 30 分鐘後，HPLC-MS 顯示以良好產率形成 1-(2-氟苯基)-環丁烷-醯肼。

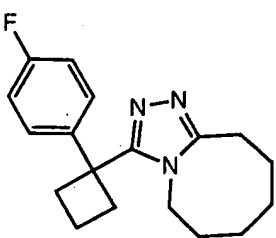
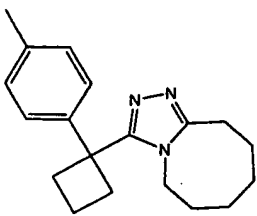
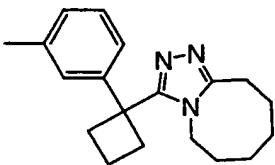
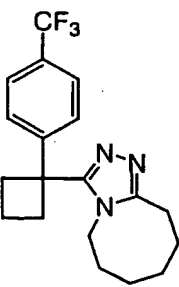
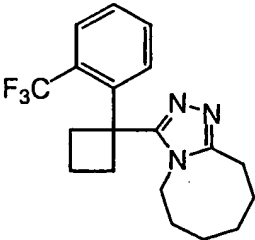
將 8-甲氧化-2,3,4,5,6,7-六氫氮吡 (47  $\mu$ L, 0.412 mmol) 加入至 1-(2-氟苯基)環丁烷醯肼的溶液，將反應於 120 $^{\circ}$ C 攪拌隔夜。冷卻後，將溶液濃縮，將產物以製備 HPLC 純化為三氟乙酸鹽。將鹽加至飽和碳酸氫鈉溶液並以乙酸乙酯萃取而產生游離鹼。將萃取物經硫酸鎂乾燥，過濾及蒸發而得到純化的三氫唑 (2-24) 為固體。

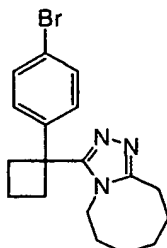
利用適當的苯基乙腈藉由大致相同程序將化合物 2-25 至 2-32 製備。產物形成係由 HPLC/MS 偵測。

S.M. 用於形成 化合物：	起始物 	S.M. 用於形成 化合物：	起始物 
2-24		2-25	
2-26		2-27	

2-28		2-29	
2-30		2-31	
2-32			

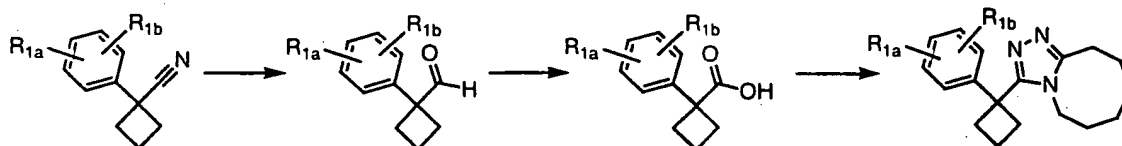
化合物	結構	名稱	滯留時間 (分鐘)	MS ESI (m/z)
2-24		3-[1-(2-氟苯基) 環丁基]- 5,6,7,8,9,10-六氫 [1,2,4]三氮唑并 [4,3-a]氮吡	2.10	300.2
2-25		3-[1-(3-氟苯基) 環丁基]- 5,6,7,8,9,10-六氫 [1,2,4]三氮唑并 [4,3-a]氮吡	2.24	300.2
2-26		3-[1-(2-甲基苯 基)環丁基]- 5,6,7,8,9,10-六氫 [1,2,4]三氮唑并 [4,3-a]氮吡	2.32	296.2

2-27		3-[1-(4-氟苯基)環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡	2.26	300.2
2-28		3-[1-(4-甲基苯基)環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡	2.44	296.2
2-29		3-[1-(3-甲基苯基)環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡	2.45	296.2
2-30		3-{1-[4-(三氟甲基)苯基]環丁基}-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡	2.62	350.3
2-31		3-{1-[2-(三氟甲基)苯基]環丁基}-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡	2.29	350.3

2-32		3-[1-(4-溴苯基)環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡	2.50	360.2
------	---	--	------	-------

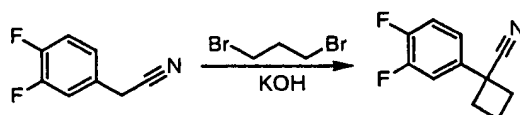
程序 2C

一般途徑



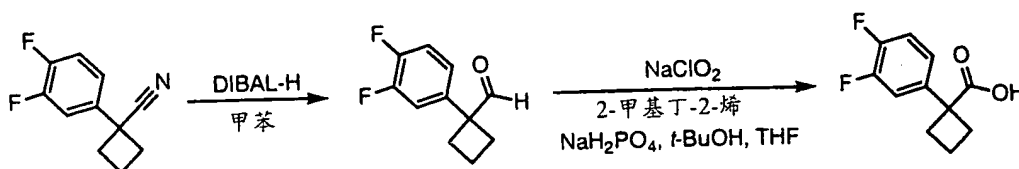
3-[1-(3,4-二氟苯基)環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫  
[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡 (2-33) 的製備

步驟 1



根據說明於程序 2B，步驟 1 中的方法將 (3,4-二氟苯基) 乙腈轉變成 1-(3,4-二氟苯基) 環丁烷羧乙腈。

步驟 2

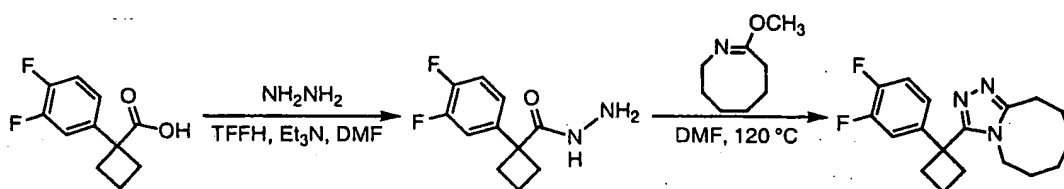


將 1-(3,4-二氟苯基) 環丁烷羧乙腈 (384.5 mg, 1.99 mmol) 溶解於甲苯 (30 mL) 中，並冷卻至 -78°C。將二異丁基氫化鋁 (DIBAL-H, diisobutylaluminum hydride) (1.0 M 溶液於己烷中) (3.98 mL, 3.98 mmol)

逐滴加入。在  $-78^{\circ}\text{C}$  攪拌 30 分鐘後，將 5% 硫酸 (2 mL) 加入。將反應升溫至室溫，攪拌 20 分鐘，並經矽藻土墊過濾。將墊以乙酸乙酯清洗，將整個濾液加至分液漏斗並以水清洗。將有機層經硫酸鈉乾燥及濃縮而產生理想的醛。


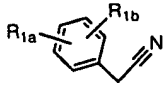
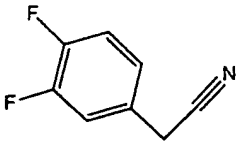
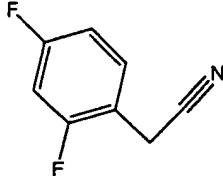
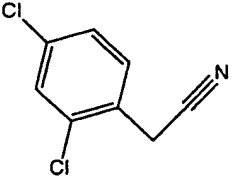
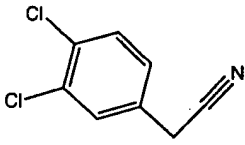
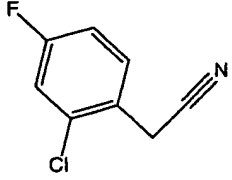
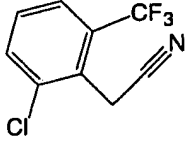
將 1-(3,4-二氟苯基)環丁烷羧醛 (240.0 mg, 1.22 mmol) 溶解於四級丁醇/四氫呋喃/2-甲基丁-2-烯 (3.0 mL/1.0 mL/1.0 mL) 中，並於室溫劇烈攪拌。將亞氯酸鈉 (243.4 mg, 2.69 mmol) 及二氫磷酸鈉 (370.4 mg, 2.68 mmol) 溶解於水 (1.2 mL) 中並逐滴加入上述溶液。在攪拌 1 小時後，TLC 顯示反應完全。於真空將揮發性溶劑去除並將產物以水稀釋，而後以己烷 (3 mL) 清洗。將水溶液以 6 N 鹽酸水溶液酸化至 pH 2。在以乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取後。將合併的有機層以鹽水 (5 mL) 清洗，經硫酸鎂乾燥，過濾，及濃縮而得到理想的羧酸 (125 mg)。

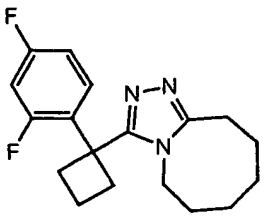
### 步驟 3



根據說明於程序 2B，步驟 3 中的方法將 1-(3,4-二氟苯基)環丁烷羧酸轉變成 3-[1-(3,4-二氟苯基)環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡 (2-33)；MS ESI (m/z) 318.2。

利用適當的二取代苯基乙腈藉由大致相同程序將化合物 2-34 至 2-38 製備。產物形成係由 HPLC/MS 偵測。

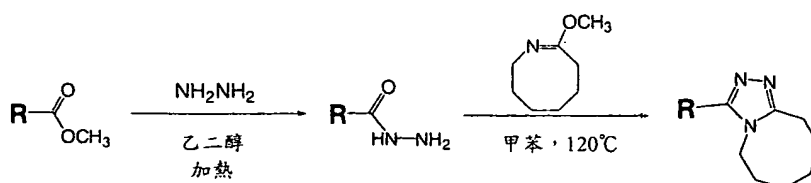
S.M. 用於形成：	起始物 	S.M. 用於形成：	起始物 
2-33		2-34	
2-35		2-36	
2-37		2-38	

化合物	結構	名稱	滯留時間 (分鐘)	MS ESI (m/z)
2-34		3-[1-(2,4-二氟苯基)環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡	2.16	318.2

2-35		3-[1-(2,4-二氯苯基)環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡	2.51	350.1
2-36		3-[1-(3,4-二氯苯基)環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡	2.65	350.1
2-37		3-[1-(2-氯-4-氟苯基)環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡	2.29	334.2
2-38		3-[1-(2-氯-6-(三氟甲基)苯基)環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡	2.56	384.2

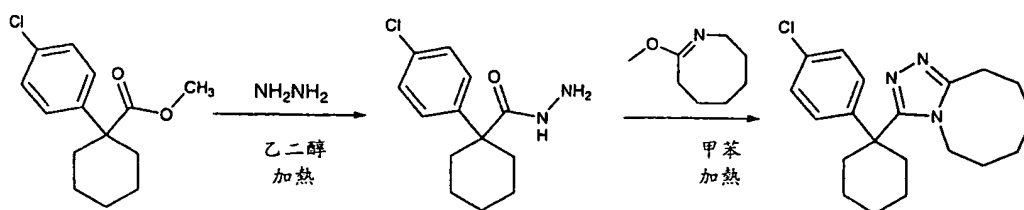
### 程序 2D

#### 一般途徑



3-(1-(4-氯苯基)環己基)-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮

### 吡(2-39)的製備



將1-(4-氯苯基)環己烷羧酸甲酯(277 mg)及聯胺水合物(0.30 mL)溶解於乙二醇(5 mL)中並加熱至150°C 15小時。將溶液冷卻並將水(5 mL)加入。將形成的沉澱藉過濾收集並於真空乾燥而得到醯基肼(108 mg)為白色固體。

將無水甲苯加至1-(4-氯苯基)環己烷醯肼(62 mg)及8-甲氧化-2,3,4,5,6,7-六氫氮吡(40.1 mg)的混合物。將反應器加熱至120°C 隔夜，之後將其冷卻至室溫並將溶劑蒸發。藉管柱層析法將粗產物純化而得到3-(1-(4-氯苯基)環己基)-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡(2-39)為白色固體。

#### 實例2之製備LC方法：

管柱： YMC-PACK ODS, 100 mm×20 mm, 5.0 μm

沖提液A： 0.05% TFA於水中

沖提液B： 0.05% TFA於乙腈中

注射前平衡：1.0分鐘

注射後維持：1.0分鐘

梯度： 10% B至100% B：於1及16分鐘之間回到50% B；

於16及21分鐘之間升高至100% B並維持於100% B 2分鐘；於1分鐘中自100% B回到10% B。

流速： 20 mL/分鐘

管柱溫度： 室溫

注射量： 5.0 ml

偵測： 光電二極管陣列

實例 2 之分析 LC 方法：

管柱： Waters-Xterra C18, 5  $\mu\text{m}$ , 4.6 $\times$ 50 mm

沖提液 A： 0.60% TFA 於水中

沖提液 B： 0.50% TFA 於乙腈中

梯度： 10% B 至 90% B 於 4.5 分鐘中，維持 0.5 分鐘，於 0.5 分鐘中回到 10% B

流速： 2.5 mL/分鐘(進入 MS=250  $\mu\text{L}$ )

管柱溫度： 30 $^{\circ}\text{C}$

注射量： 10  $\mu\text{L}$  未經稀釋的粗反應混合物

偵測： DAD:190-600 nm。

MS：API-ES 正離子化形式，

可變質量掃描範圍：

LC1-極低=50-500 amu

LC1-低=150-750 amu

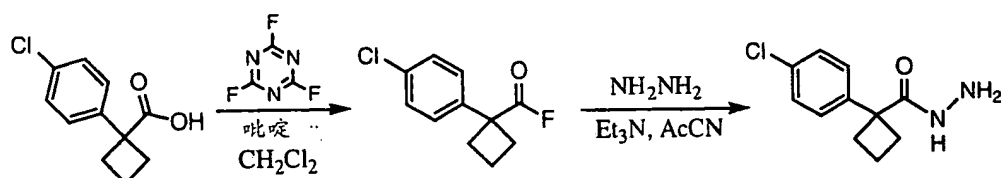
LC1-中等=300-1000 amu

LC1-高=500-2000 amu

### 實例 3

#### 程序 3A

1-(4-氯苯基)環丁醯肼的製備



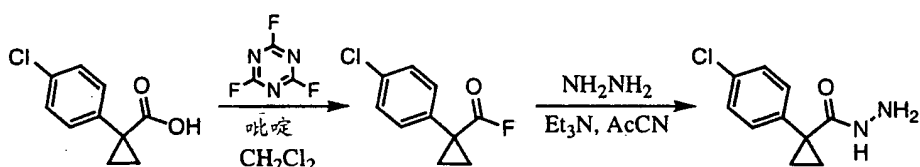
將 1-(4-氯苯基)環丁烷羧酸(10.0 g)溶解於二氯甲烷(150 ml)中並於冰/鹽水浴中冷卻至 -10 $^{\circ}\text{C}$ 。將吡啶(3.84 mL)加入，接著

加入三聚氟氰(8.9 mL於25 mL二氯甲烷中)。於室溫攪拌1小時後，TLC顯示反應完全。將溶液加至含有冰(150 mL)的分液漏斗。劇烈搖動後，將有機層移出，經硫酸鎂乾燥，過濾及濃縮而得到碳醯氟。

將無水聯胺(2.02 mL)溶於乙腈(100 mL)中，並冷卻至0°C。將三乙胺(12.8 mL)加入，接著加入1-(4-氯苯基)環丁醯氟(10 g)於乙腈(25 mL)中。於室溫攪拌1小時後，藉蒸發將乙腈去除。矽膠層析後得到產物。

### 程序 3B

1-(4-氯苯基)環丙醯肼的製備

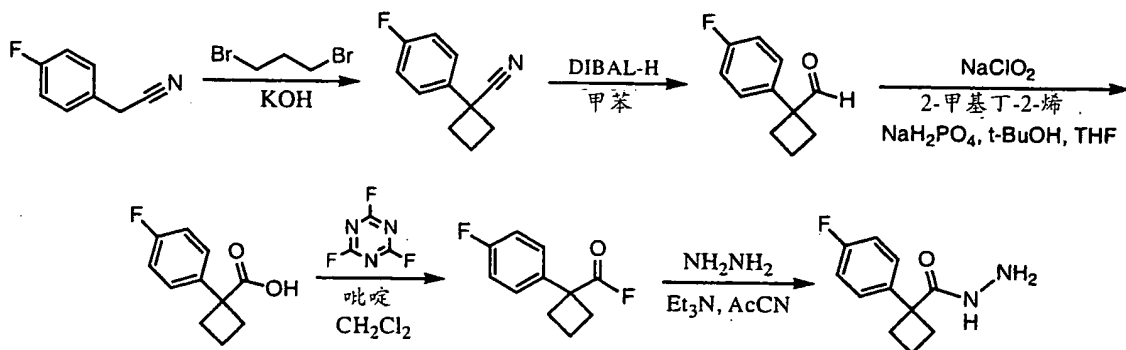


利用1-(4-氯苯基)環丙烷羧酸根據程序3A，將1-(4-氯苯基)環丙醯肼製備。

### 程序 3C

1-(4-氟苯基)環丁醯肼的製備

#### 步驟 1



將氫氧化鉀(8.2g, 146.1mmol)溶解於DMSO(100mL)中[1]。將(4-

氟苯基)乙腈(6.87g, 50.8 mmol)及1,3-二溴丙烷(5.4 mL, 53.3 mmol)溶解於乙醚(10 mL)中，將此混合物逐滴加至氫氧化鉀溶液中同時於室溫劇烈攪拌。攪拌2小時後，藉加入冰水(10 mL)將反應停止。將混合物經矽藻土墊過濾並以醚(100 mL)清洗。將濾液加至分液漏斗，將水層以醚(3×100 mL)萃取。將有機層合併，經硫酸鎂乾燥，過濾及濃縮而得到呈淡黃色油之產物(8.85 g)。

### 步驟 2

將粗1-(4-氟苯基)環丁烷羧乙腈(8.85g, 50.5 mmol)溶解於無水甲苯(100 mL)中，並冷卻至 $-78^{\circ}\text{C}$ 。將二異丁基氫化鋁(DIBAL-H, diisobutylaluminum hydride)(1.0 M溶液於己烷中，60.6 mL)逐滴加入。藉TLC監測反應(己烷：乙酸乙酯9:1)。在 $-78^{\circ}\text{C}$ 攪拌1小時後，將5%硫酸(20 mL)加入。將反應升溫至室溫，攪拌20分鐘，並經矽藻土墊過濾。將墊以乙酸乙酯清洗，將整個濾液加至分液漏斗並以水清洗。將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮而產生理想的醛。

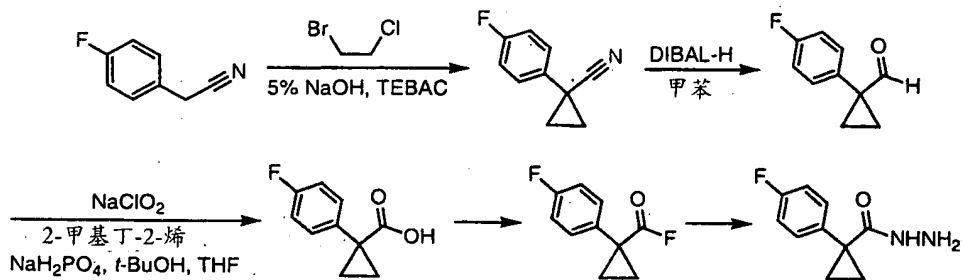
將1-(4-氟苯基)環丁烷羧醛(8.8g, 49.4 mmol)溶解於四級丁醇(90 mL)、四氫呋喃(30 mL)及2-甲基丁-2-烯(30 mL)中，並於室溫劇烈攪拌。將亞氯酸鈉(9.8g, 108.7 mmol)及二氫磷酸鈉(15.0g, 108.7 mmol)溶解於水(54 mL)中並逐滴加入上述溶液。在攪拌1小時後，TLC顯示反應完全。於真空將揮發性溶劑去除並將產物以水稀釋，而後以己烷(3 mL)清洗。將水溶液以6 N鹽酸水溶液酸化至pH 2。在以乙酸乙酯(3×150 mL)萃取後。將合併的有機層以鹽水(20 mL)清洗，經硫酸鎂乾燥，過濾及濃縮而

得到 1-(4-氟苯基)環丁烷羧酸 (8.0g)。

利用程序 3A，將此羧酸轉變成 1-(4-氟苯基)環丁醯肼。

### 程序 3D

1-(4-氟苯基)環丙醯肼的製備

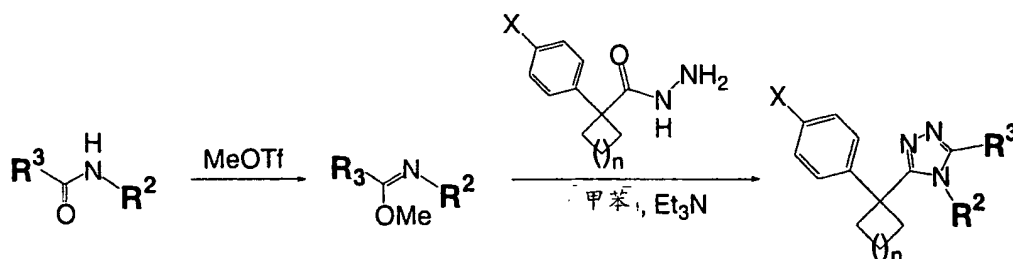


將 1-(4-氟苯基)乙腈 (3.77 g, 27.9 mmol)、1-溴-2-氯乙烷 (5.0 g, 34.9 mmol) 及氯化苯甲基三乙銨 (TEBAC, 127.6 mg, 0.56 mmol) 加至瓶中並劇烈攪拌 [2]。將氫氧化鉀 (50% 於水中, 195 mmol) 逐滴加入。於 40°C 攪拌 5 小時後及之於室溫隔夜後，將反應以水稀釋並以二氯甲烷萃取。收集有機層，以 1 N 鹽酸水溶液清洗，以水清洗，及經硫酸鎂乾燥。過濾及蒸發二氯甲烷後，得到粗產物 (4.5 g)。

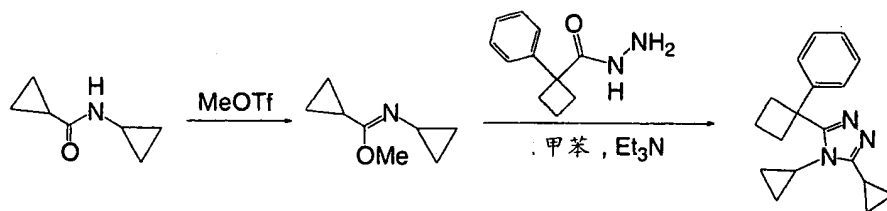
利用說明於程序 3C，步驟 2 中的方法自粗 1-(4-氟苯基)環丙羧乙腈製備 1-(4-氟苯基)環丙烷羧酸。利用程序 3A，將此羧酸轉變成 1-(4-氟苯基)環丙醯肼。

### 程序 3E

一般途徑



## 3,4-二環丙基-5-(1-苯基環丁基)-4H-1,2,4-三氮唑(3-1)的製備

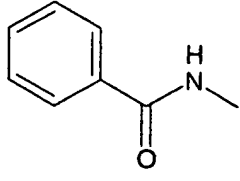
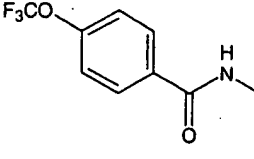
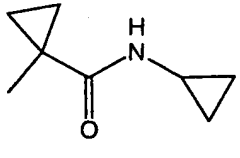
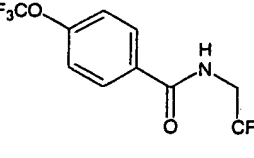
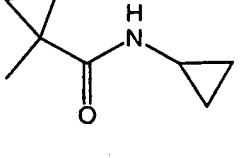
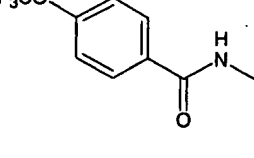
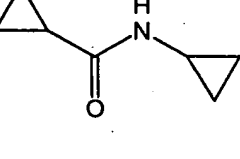
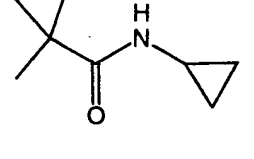
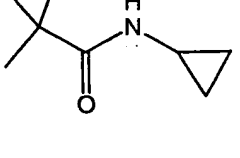
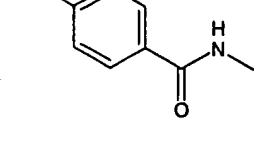
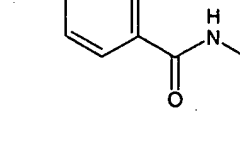
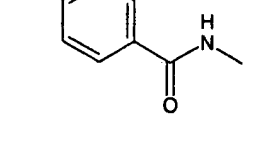


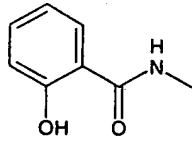
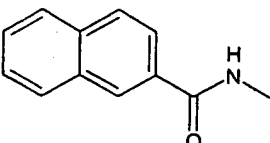
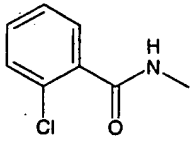
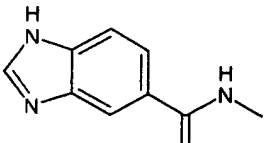
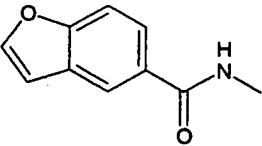
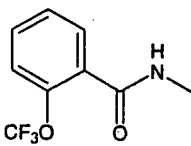
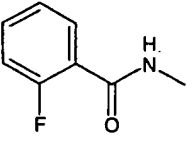
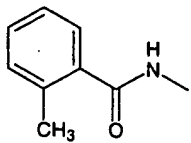
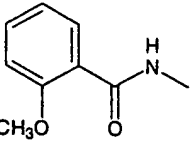
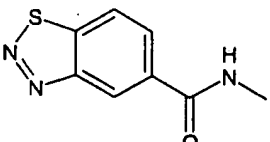
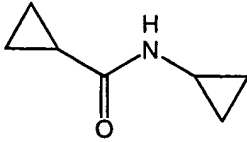
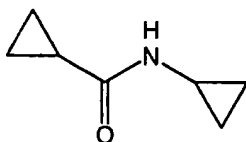
將三氟甲烷磺酸甲酯 (89.1  $\mu\text{L}$ ) 加至環丙基環丙烷甲醯胺 (98.6 mg, 0.788 mmol)。於  $60^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘後，NMR 顯示完全轉變成 N-環丙基環丙烷 carboximidoate 甲酯。

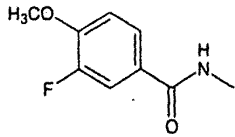
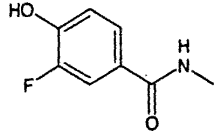
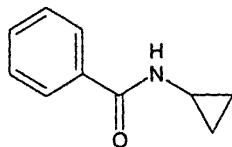
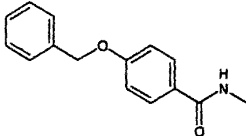
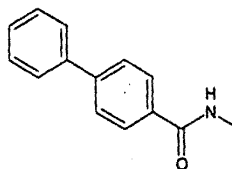
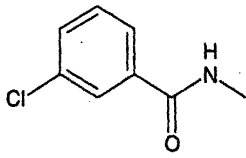
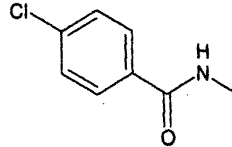
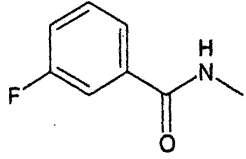
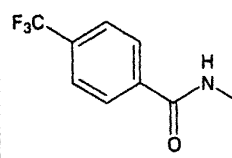
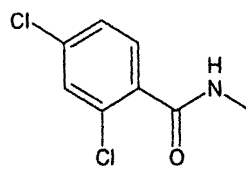
將甲苯 (2 mL)、三乙胺 (223  $\mu\text{L}$ ) 及 1-苯基環丁醯肼 (90 mg) 加至 N-環丙基環丙烷 carboximidoate 甲酯並於  $60^\circ\text{C}$  攪拌 3 小時及  $110^\circ\text{C}$  1 小時。冷卻後，將反應濃縮，將殘餘物藉製備 HPLC 純化並以三氟乙酸鹽單離。將鹽加至飽和碳酸氫鈉溶液並以乙酸乙酯萃取而產生游離鹼。將有機萃取物經 3,4-二環丙基-5-(1-苯基環丁基)-4H-1,2,4-三氮唑 (3-1)；MS ESI(m/z) 280.2。

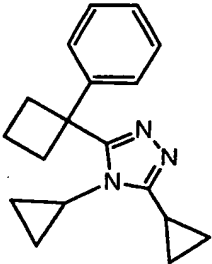
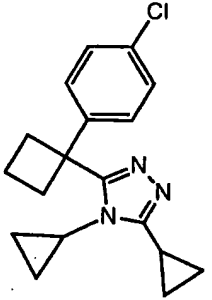
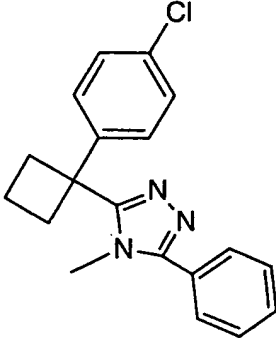
利用相對應的甲醯胺及醯肼藉由大致相同程序將實例 3 的其他化合物製備。於 3-2 的製備中使用乙腈作為溶劑。將化合物 3-19 分離為 3-18 的合成中之副產物。甲基醯胺係利用已建立良好的方法自其相對應的甲基酯及甲胺製備。其他的醯胺係利用 1-(二甲基胺丙基)-3-乙基羰二亞胺鹽酸鹽作為試劑及發表的程序自市售羧酸及胺方便地製備。醯肼的製備係說明於程序 3A、3B、3C 及 3D 中。

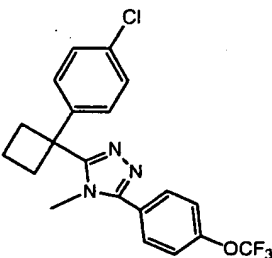
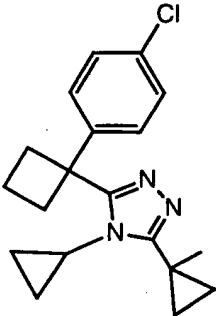
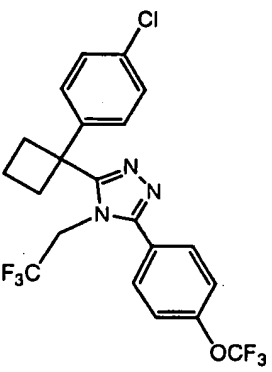
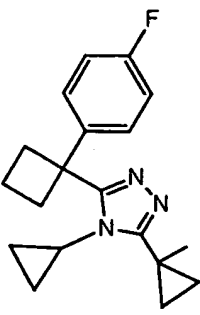
S.M. 用於形成：	起始甲醯胺	醯肼		S.M. 用於形成：	起始甲醯胺	醯肼	
		X	n			X	n
3-1		H	1	3-2		Cl	1

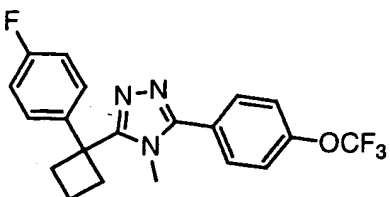
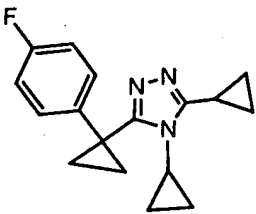
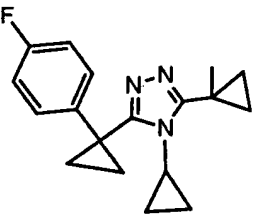
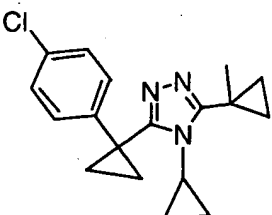
3-3		Cl	1	3-4		Cl	1
3-5		Cl	1	3-6		Cl	1
3-7		F	1	3-8		F	1
3-9		F	0	3-10		F	0
3-11		Cl	0	3-12		Cl	0
3-13		F	0	3-14		Cl	1

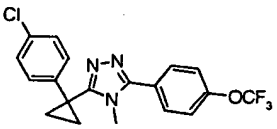
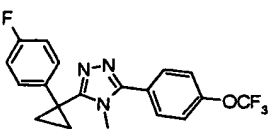
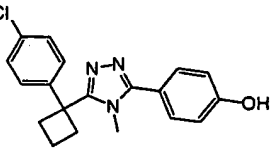
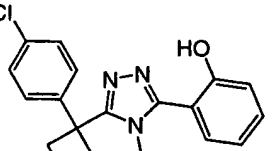
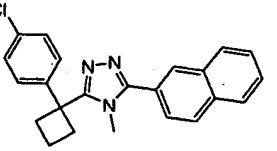
3-15		Cl	1	3-16		Cl	1
3-17		Cl	1	3-18		Cl	1
3-20		Cl	1	3-21		Cl	1
3-22		Cl	1	3-24		Cl	1
3-25		Cl	1	3-26		Cl	1
3-27		Cl	0	3-30		F	1

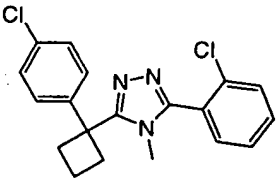
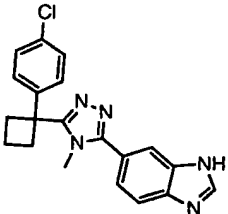
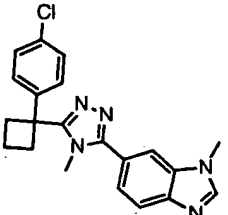
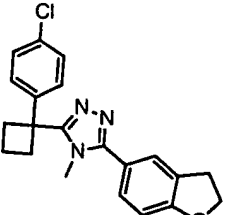
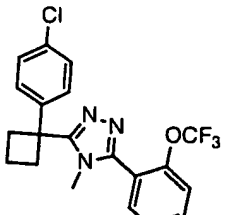
3-31		Cl	1	3-32		Cl	1
3-33		Cl	1	3-34		Cl	1
3-35		Cl	1	3-36		Cl	1
3-37		Cl	1	3-38		Cl	1
3-39		Cl	1	3-40		Cl	1

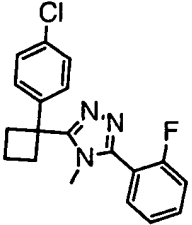
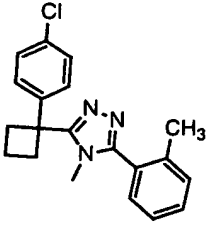
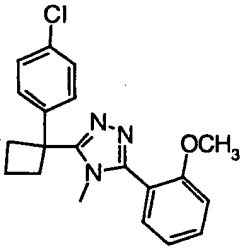
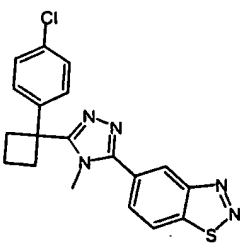
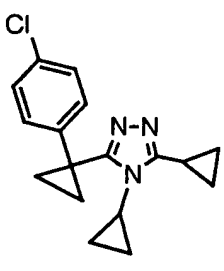
化合物	結構	名稱	滯留時間 (分鐘)	MS ESI (m/z)
3-1		3,4-二環丙基- 5-(1-苯基環丁 基)-4H-1,2,4- 三氮唑	2.17	280.2
3-2		3-[1-(4-氯苯 基)環丁基]- 4,5-二環丙基- 4H-1,2,4-三氮 唑	2.52	314.2
3-3		3-[1-(4-氯苯 基)環丁基]-4- 甲基-5-苯基- 4H-1,2,4-三氮 唑	2.75	324.2

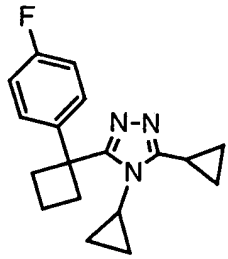
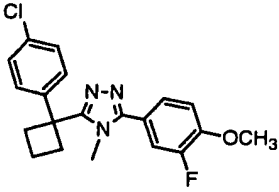
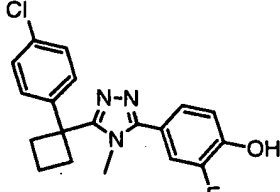
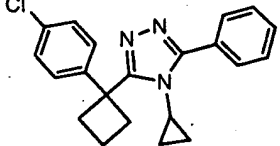
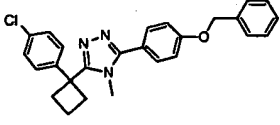
3-4		3-[1-(4-氯苯基)環丁基]-4-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4H-1,2,4-三氮唑	3.33	408.1
3-5		3-[1-(4-氯苯基)環丁基]-4-環丙基-5-(1-甲基環丙基)-4H-1,2,4-三氮唑	2.59	328.3
3-6		3-[1-(4-氯苯基)環丁基]-4-(2,2,2-三氟乙基)-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4H-1,2,4-三氮唑	3.85	476.0
3-7		4-環丙基-3-[1-(4-氟苯基)環丁基]-5-(1-甲基環丙基)-4H-1,2,4-三氮唑	2.34	312.3

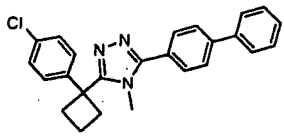
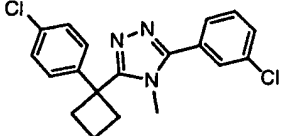
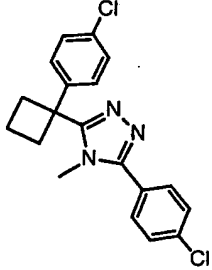
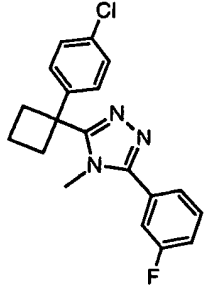
3-8		3-[1-(4- 氟 苯基)環丁基]-4-甲基-5-[4-(三 氟 甲 氧 基) 苯 基 ]-4H-1,2,4-三 氮 唑	3.04	392.1
3-9		3,4-二環丙基-5-[1-(4- 氟 苯基)環丙基]-4H-1,2,4-三 氮 唑	2.07	284.2
3-10		4-環丙基-3-[1-(4- 氟 苯 基)環丙基]-5-(1-甲基環丙基)-4H-1,2,4-三 氮 唑	2.28	298.2
3-11		3-[1-(4- 氯 苯 基)環丙基]-4-環丙基-5-(1-甲基環丙基)-4H-1,2,4-三 氮 唑	2.47	314.1

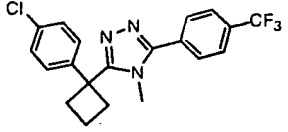
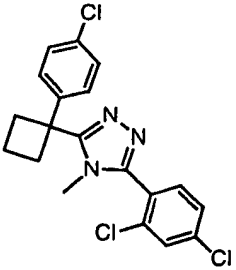
3-12		3-[1-(4-氯苯基)環丙基]-4-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4H-1,2,4-三氮唑	3.16	394.1
3-13		3-[1-(4-氟苯基)環丙基]-4-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-4H-1,2,4-三氮唑	2.49	378.1
3-14		4-{5-[1-(4-氯苯基)環丙基]-4-甲基-4H-1,2,4-三氮唑-3-基}酚	2.41	340.1
3-15		2-{5-[1-(4-氯苯基)環丙基]-4-甲基-4H-1,2,4-三氮唑-3-基}酚	2.48	340.1
3-16		3-[1-(4-氯苯基)環丁基]-4-甲基-5-(2-萘基)-4H-1,2,4-三氮唑	3.12	374.1

3-17		3-(2- 氯 苯 基)5-[1-(4- 氯 苯基)環丁基]- 4- 甲 基 -4H- 1,2,4-三氮唑	2.94	358.0
3-18		6-{5-[1-(4- 氯 苯基)環丁基]- 4- 甲 基 -4H- 1,2,4-三氮唑- 3- 基 }-1H- 苯 并咪唑	2.01	364.1
3-19		6-{5-[1-(4- 氯 苯基)環丁基]- 4- 甲 基 -4H- 1,2,4-三氮唑- 3-基}-1-甲 基- 1H-苯并咪唑	2.37	378.1
3-20		3-[1-(4- 氯 苯 基)環丁基]-5- (2,3- 二 氫 -1- 苯 并 呋 喃 -5- 基 )-4- 甲 基 - 4H-1,2,4-三氮 唑	2.55	366.1
3-21		3-[1-(4- 氯 苯 基)環丁基]-4- 甲 基 -5-[2-(三 氟 甲 氧 基) 苯 基 ]-4H-1,2,4- 三氮唑	3.11	408.1

3-22		3-[1-(4-氯苯基)環丁基]-5-(2-氟苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三氮唑	2.66	342.1
3-24		3-[1-(4-氯苯基)環丁基]-4-甲基-5-(2-甲基苯基)-4H-1,2,4-三氮唑	2.84	338.1
3-25		3-[1-(4-氯苯基)環丁基]-5-(2-甲氧基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三氮唑	2.70	354.1
3-26		5-{5-[1-(4-氯苯基)環丁基]-4-甲基-4H-1,2,4-三氮唑-3-基}-1,2,3-苯并塞二唑	2.82	382.1
3-27		3-[1-(4-氯苯基)環丙基]-4,5-二環丙基苯-4H-1,2,4-三氮唑	2.33	300.1

3-30		3,4-二環丙基-5-[1-(4-氟苯基)環丁基]-4H-1,2,4-三氮唑	2.17	298.2
3-31		3-[1-(4-氯苯基)環丁基]-5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三氮唑	2.80	372.1
3-32		4-{5-[1-(4-氯苯基)環丁基]-4-甲基-4H-1,2,4-三氮唑-3-基}-2-氟酚	2.51	358.1
3-33		3-[1-(4-氯苯基)環丁基]-4-環丙基-5-苯基-4H-1,2,4-三氮唑	2.92	350.2
3-34		3-[4-(苯甲氧基)苯基]苯基]-5-[1-(4-氯苯基)環丁基]-4-甲基-4H-1,2,4-三氮唑	3.32	430.1

3-35		3-(1,1'-聯苯-4-基)-5-[1-(4-氯苯基)環丁基]-4-甲基-4H-1,2,4-三氮唑	3.30	400.1
3-36		3-(3-(氯苯基)-5-[1-(4-氯苯基)環丁基]-4-甲基-4H-1,2,4-三氮唑	3.09	358.1
3-37		3-(4-(氯苯基)-5-[1-(4-氯苯基)環丁基]-4-甲基-4H-1,2,4-三氮唑	3.04	358.1
3-38		3-[1-(4-氯苯基)環丁基]-5-(3-氟苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三氮唑	2.78	342.1

3-39		3-[1-(4-氯苯基)環丁基]-4-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三氮唑	3.30	392.1
3-40		3-[1-(4-氯苯基)環丁基]-5-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三氮唑	3.40	392.1

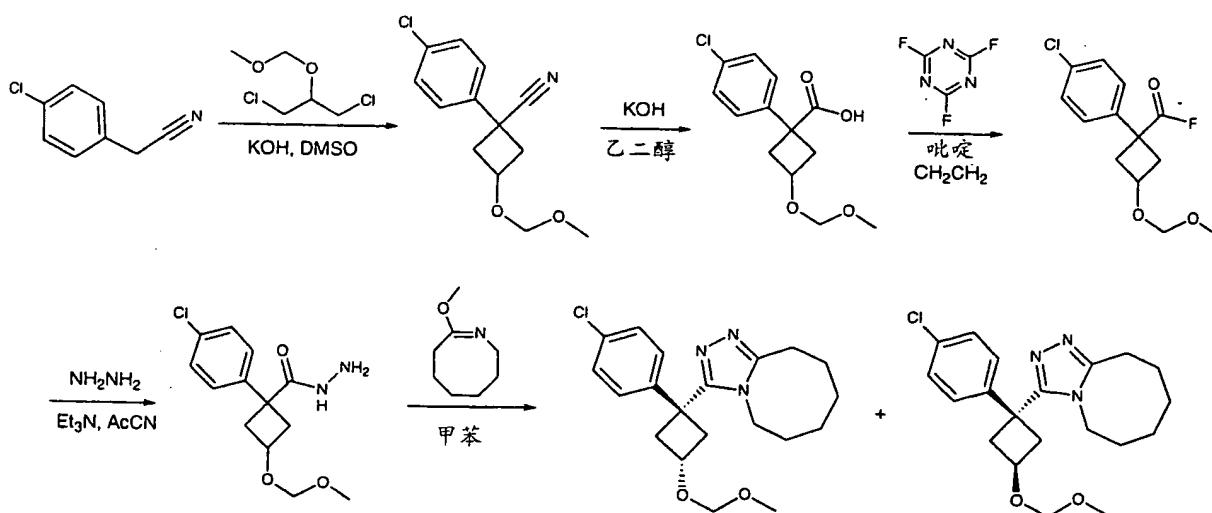
實例3之製備 HPLC方法：使用實例2中說明的程序。

實例3之分析 LC方法：使用的程序相同於說明於實例2中的程序。

#### 實例4

##### 程序4A

3-[1-(4-氯苯基)-(Z)-3-(甲氧基甲氧基)環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡(4-1)及3-[1-(4-氯苯基)-(E)-3-(甲氧基甲氧基)環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡(4-2)的製備



將氫氧化鉀 (2.57 g) 溶解於 DMSO (8.0 mL) 中。將 (4-氯苯基) 乙腈 (1.58g, 10.4 mmol) 及 1,3-二氯-2-(甲氧基甲氧基) 丙烷 (1.993 g) 溶解於乙醚 (3 mL) 中，將此混合物於室溫逐滴加至劇烈攪拌的氫氧化鉀溶液中。在室溫攪拌 1 小時後，藉加入冰水 (5.5 mL) 將反應停止。將混合物經矽藻土墊過濾並以醚 (30 mL) 清洗。將濾液加至分液漏斗，將水層以醚 (3×15 mL) 萃取。將有機層合併，經硫酸鎂乾燥，過濾，及濃縮。將產物藉矽膠層析純化而得到 1-(4-氯苯基)-3-(甲氧基甲氧基) 環丁烷羧乙腈 (1.28 g) 為異構物混合 (約 2:1)。

將腈 (1.28 g) 及氫氧化鉀 (2.2 g) 溶解於乙二醇 (13 mL) 中。在 198 °C 加熱 6 小時後，將反應混合物冷卻至室溫，倒入水 (15 mL) 中，並以醚 (2×20 mL) 清洗。將水溶液以鹽酸水溶液小心地酸化並以醚 (2×20 mL) 萃取。將有機層合併，經硫酸鎂乾燥，過濾及濃縮而得到產物為棕色油 (0.9068 g)。

將 1-(4-氯苯基)-3-(甲氧基甲氧基) 環丁烷羧酸 (0.9068 g) 及吡啶 (0.40 mL) 溶解於二氯甲烷 (12 mL) 中並冷卻至 -10 °C。將三聚氟氰 (1.0 mL) 溶解於二氯甲烷 (2 mL) 中並逐滴加至反應混合物

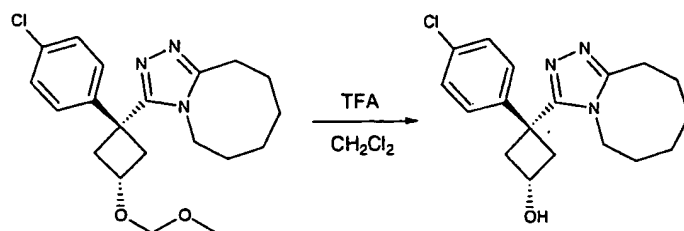
中。30分鐘後，將反應加至含有冰(10 mL)的分液漏斗。劇烈搖動後，將二氯甲烷層移出，經硫酸鎂乾燥，過濾及濃縮。

將粗碳醯氟溶於乙腈(3 mL)中並於0°C加至無水聯胺(140 μL)、三乙胺(1.0 mL)、及乙腈(15 mL)的攪拌溶液中。10分鐘後由HPLC/MS知反應完全，於真空下乾燥。

將部分粗1-(4-氯苯基)-3-(甲氧基甲氧基)環丁烷醯肼(456.1 mg)溶於無水甲苯(7 mL)並與8-甲氧基-2,3,4,5,6,7-六氫氮吡(228 μL)混合。將溶液加熱至120°C 3小時而後逐漸冷卻至室溫。將產物藉矽膠管柱層析法(100%乙酸乙酯→5%甲醇於乙酸乙酯中→10%甲醇於乙酸乙酯中)部分純化而得到4-1及4-2分別為62:38之比例的混合物。將異構物藉製備HPLC分離及單離為其三氟醋酸鹽。將各鹽分別加至飽和碳酸氫鈉溶液並以乙酸乙酯萃取。將純化的游離鹼3-[1-(4-氯苯基)-順-3-(甲氧基甲氧基)環丁基]-r-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡(4-1)及3-[1-(4-氯苯基)-反-3-(甲氧基甲氧基)環丁基]-r-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡(4-2)經硫酸鎂乾燥，過濾及濃縮。將異構物(4-1及4-2)藉由對掌性製備HPLC(ChiralPak OD(Daicel Chemical Industries)2公分×25公分管柱，20%異丙醇/庚烷，6毫升/分鐘)更有效地分離；MS ESI (m/z) 376.2。

#### 程序 4B

3-(4-氯苯基)-順-3-(5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]azocin-3-基)-環丁-r-醇(4-3)的製備

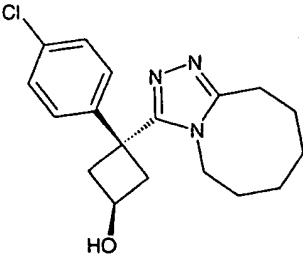


將 3-[1-(4-氯苯基)-順-3-(甲氧基甲氧基)環丁基]-r-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡(4-1)(53 mg) 溶解於二氯甲烷(1 mL)中並於室溫中攪拌。將三氟醋酸(0.2 mL)加入，將溶液於室溫攪拌隔夜。於真空下將揮發物移除，將殘餘物以矽膠層析純化而得到 3-(4-氯苯基)-順-3-(5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]azocin-3-基)-環丁-r-醇(4-3) 為白色固體。

利用表異構(epimeric)起始物(4-2)藉由大致相同程序將 3-(4-氯苯基)-反-3-(5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]azocin-3-基)-環丁-r-醇(4-4) 製備。

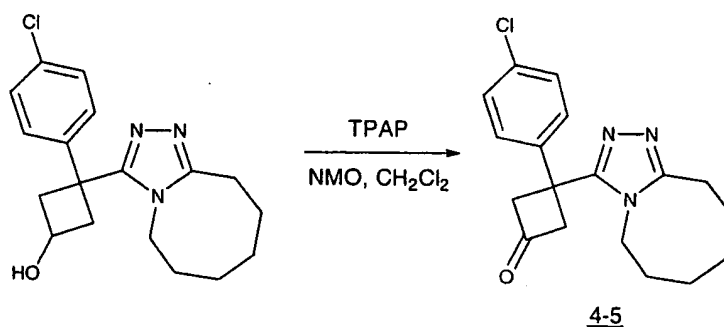
S.M. 用於形成：	起始物	S.M. 用於形成：	起始物
4-3		4-4	

化合物	結構	名稱	滯留時間 (分鐘)	MS ESI (m/z)
4-3		3-(4-氯苯基)-順-3-(5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]azocin-3-基)-環丁-r-醇	1.95	332.2

4-4		3-(4-氯苯基)-反-3-(5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡-3-基)-環丁-r-醇	1.97	332.2
-----	---	--	------	-------

#### 程序 4C

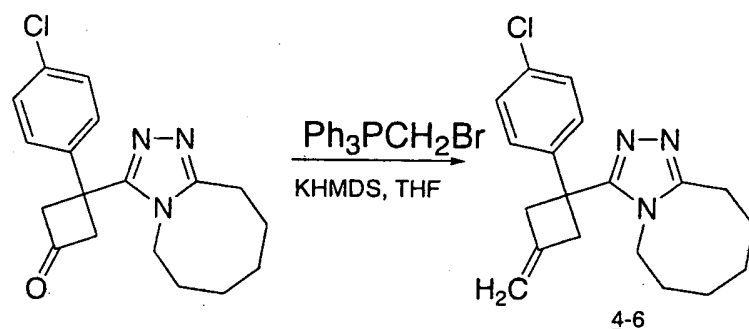
3-(4-氯苯基)-3-(5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡-3-基)-環丁酮(4-5)的製備



將醇(4-3及4-4)之混合物(114.1 mg)溶解於二氯甲烷(5 mL)中並於冷卻至0°C。將過鈳酸四丙基銨(TPAP, tetrapropylammonium perruthenate, 12.1 mg)及N-氧化-4-甲基嗎啉(60.4 mg)加入，將反應加熱至室溫。3小時後，將粗反應直接加入矽膠管柱中並純化(100%二氯甲烷→5%甲醇於二氯甲烷中→10%甲醇於二氯甲烷中)而得到3-(4-氯苯基)-3-(5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]azocin-3-基)環丁酮(4-5)；MS ESI (m/z) 330.1。

#### 程序 4D

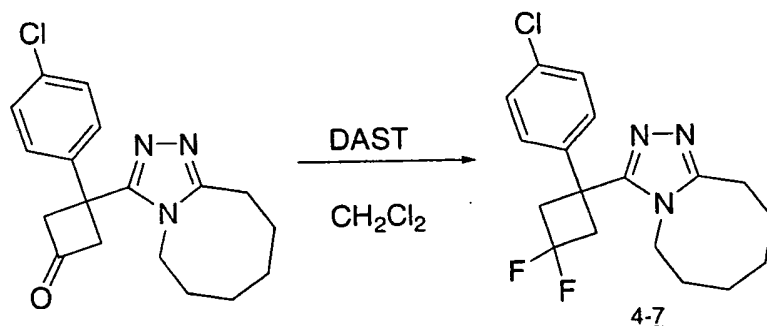
3-[1-(4-氯苯基)-3-亞甲基環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮吡(4-6)的製備



將 3-(4-氯苯基)-3-(5,6,7,8,9,10-六氫 [1,2,4] 三氮唑并 [4,3-a] azocin-3-基) 環丁酮 (4-5) (52 mg) 溶解於新鮮蒸餾的四氫呋喃 (2 mL) 中。將溴化甲基三苯基磷 (281 mg) 加入，接著加入雙(三甲基矽烷基) 醯胺鉀 (KHMDS, potassium bis(trimethylsilyl)amide, 0.5M 於甲苯中，1.25 mL)。於室溫攪拌 24 小時後，將粗產物加至飽和碳酸氫鈉溶液並以乙酸乙酯萃取。收集有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾及濃縮。將產物藉矽膠管柱層析法純化而得到 3-[1-(4-氯苯基)-3-亞甲基環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫 [1,2,4] 三氮唑并 [4,3-a] 氮吡 (4-6)；MS ESI (m/z) 328.2。

#### 程序 4E

3-[1-(4-氯苯基)-3,3-二氟環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫 [1,2,4] 三氮唑并 [4,3-a] 氮吡 (4-7) 的製備

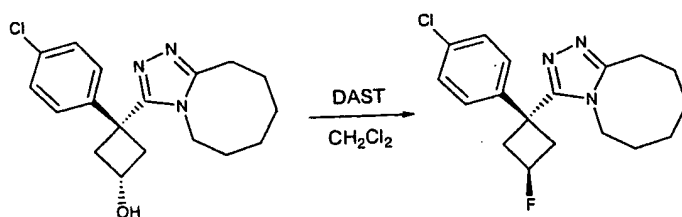


將 3-(4-氯苯基)-3-(5,6,7,8,9,10-六氫 [1,2,4] 三氮唑并 [4,3-a] azocin-3-基) 環丁酮 (4-5) (11.4 mg) 溶解於二氯甲烷 (1 mL) 中。將三氟化

(二乙基胺基)硫 (DAST, (Diethylamino) sulfur trifluoride, 73  $\mu\text{L}$ ) 加入，將溶液於室溫攪拌 24 小時。將溶液倒入飽和碳酸氫鈉水溶液並以二氯甲烷萃取。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉矽膠管柱層析法 (100% 二氯甲烷  $\rightarrow$  1% 甲醇於二氯甲烷中  $\rightarrow$  5% 甲醇於二氯甲烷中) 純化而得到 3-[1-(4-氯苯基)-3,3-二氟環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫 [1,2,4] 三氮唑并 [4,3-a] 氮呋 (4-7)；MS ESI ( $m/z$ )：352.1。

#### 程序 4F

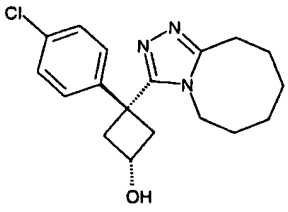
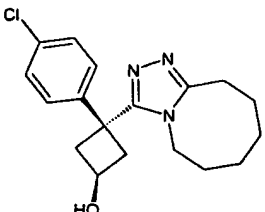
3-[1-(4-氯苯基)-反-3-氟環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫 [1,2,4] 三氮唑并 [4,3-a] 氮呋 (4-8) 的製備

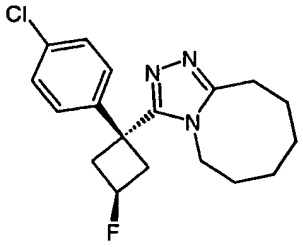
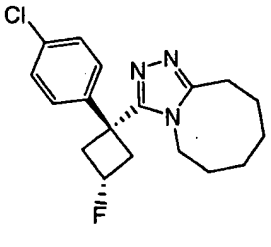


將 3-(4-氯苯基)-順-3-(5,6,7,8,9,10-六氫 [1,2,4] 三氮唑并 [4,3-a] azocin-3-基)-環丁-r-醇 (4-3) (21.3 mg) 溶解於無水二氯甲烷 (1.5 mL) 中並冷卻至  $0^{\circ}\text{C}$ 。將三氟化(二乙基胺基)硫 (DAST, (Diethylamino) sulfur trifluoride, 80  $\mu\text{L}$ ) 加入。將溶液加熱至室溫並攪拌隔夜。將產物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液並以二氯甲烷萃取。將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾及濃縮。將殘餘物藉矽膠管柱層析法 (100% 二氯甲烷  $\rightarrow$  1% 甲醇於二氯甲烷中  $\rightarrow$  5% 甲醇於二氯甲烷中) 純化而得到 3-[1-(4-氯苯基)-反-3-氟環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫 [1,2,4] 三氮唑并 [4,3-a] 氮呋 (4-8)。

利用表異構 (epimeric) 起始物 (4-4) 藉由大致相同程序將 3-[1-

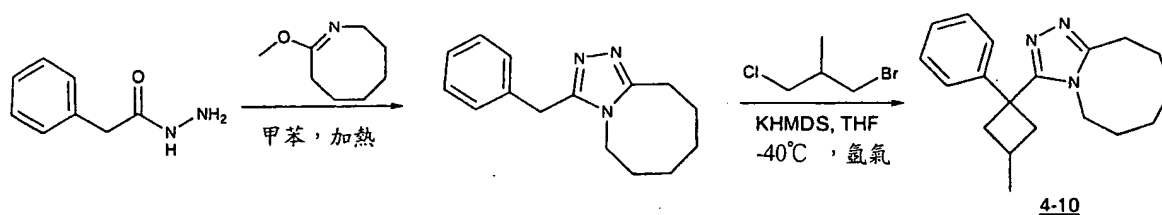
(4-氯苯基)-順-3-氟環丁基]-r-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮呓(4-9)製備。

S.M. 用於形成：	起始物	S.M. 用於形成：	起始物
4-8		4-9	

化合物	結構	名稱	滯留時間 (分鐘)	MS ESI (m/z)
4-8		3-[1-(4-氯苯基)-反-3-氟環丁基]-r-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮呓	2.47	334.1
4-9		3-[1-(4-氯苯基)-順-3-氟環丁基]-r-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮呓	2.39	334.1

程序 4G

3-(3-甲基-1-苯基環丁基)-5,6,7,8,9,10-六氫[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]氮呓(4-10)的製備

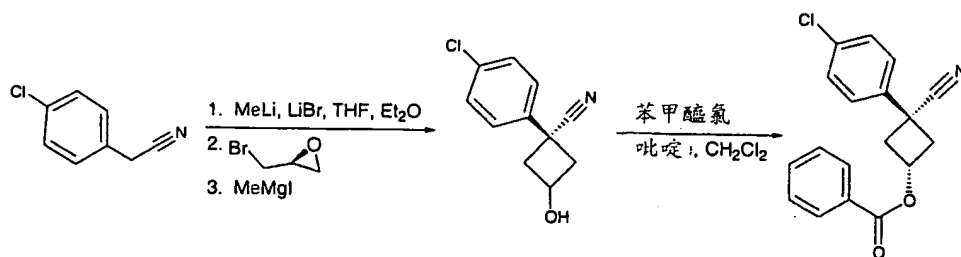


將 2-苯基乙醯肼 (1.01 g) 加至無水甲苯 (11 mL) 與 8-甲氧化-2,3,4,5,6,7-六氫氮吡 (0.96 mL) 的溶液中。將混合物加熱至 60°C 3 小時及加熱至 110°C 隔夜。將溶液冷卻至室溫並濃縮。將殘餘物藉矽膠管柱層析法純化而得到 3-苯甲基-5,6,7,8,9,10-六氫 [1,2,4] 三氮唑并 [4,3-a] 氮吡為白色固體。

將 3-苯甲基-5,6,7,8,9,10-六氫 [1,2,4] 三氮唑并 [4,3-a] 氮吡 (287.6 mg) 及 1-溴-3-氯-2-甲基丙烷 (140  $\mu$ L) 溶解於無水脫氧的四氫呋喃中，於氫氣下將溶液冷卻至 -40°C。將雙(三甲基矽烷基)醯胺鉀 (KHMDS, potassium bis(trimethylsilyl)amide, 0.5 M 於甲苯中, 2.5 mL) 逐滴加入。30 分鐘後，將第二批 KHMDS (2.5 mL) 加入。再 30 分鐘後，將 KHMDS (2.15 mL) 再度加入，使溶液緩慢回溫至室溫。1 小時後，將反應以水停止並加至鹽水中。以乙酸乙酯萃取後將有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，蒸發及藉矽膠管柱層析法純化而得到 3-[1-(4-氯苯基)-(Z)-3-(甲氧化甲氧化)環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫 [1,2,4] 三氮唑并 [4,3-a] 氮吡 (4-10) 為異構物約 1.2:1 之混合物；MS ESI (m/z) 296.2。

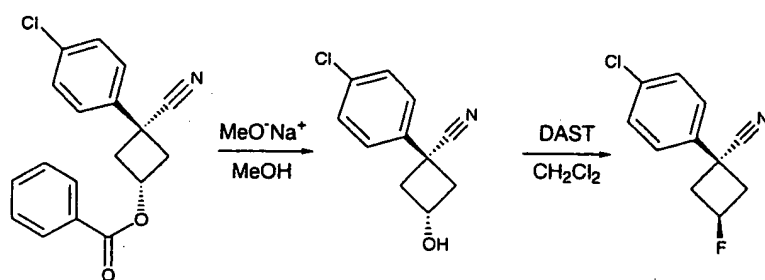
#### 程序 4H

1-(4-氯苯基)-反-3-氟環丁烷-r-羰醯肼的製備



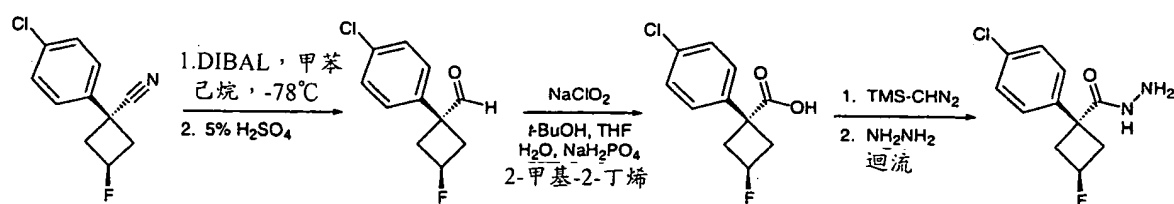
將(4-氯苯基)乙腈(14.04 g)溶解於新鮮蒸餾的四氫呋喃(250 mL)中並於氬氣下於 $-78^{\circ}\text{C}$ 攪拌[1]。將甲基鋰(LiBr錯合物, 1.5 M 於乙醚中, 62 mL, 1 eq.)逐滴加入使得反應溫度保持低於 $-66^{\circ}\text{C}$ 。將溶液於 $-78^{\circ}\text{C}$ 攪拌1小時並由黃色轉為深紅色。將環氧溴丙烷逐滴加入並將溶液再攪拌90分鐘。將甲基碘化鎂(3.0 M 於乙醚中, 31 mL)加入, 當將其緩慢回溫至室溫並攪拌隔夜, 溶液轉為淡棕色。將反應以水(75 mL)停止並以5 N鹽酸水溶液(約30 mL)酸化至pH 2。將鹽水加入直到分層。收集有機層並將水層以乙醚(2×50 mL)萃取。將有機層合併, 以硫酸鎂乾燥, 過濾及濃縮。

將粗1-(4-氯苯基)-3-羥環丁烷-1-羧乙腈(約4.2:1比例之順:反異構物)溶解於二氯甲烷(150 mL)中並於 $0^{\circ}\text{C}$ 攪拌。將吡啶(11.3 mL)及而後苯甲醯氯(10.8 mL)加入並將溶液加熱至室溫並攪拌2.5小時。將另外的吡啶(2 mL)及苯甲醯氯(2 mL)加入並將反應於 $30^{\circ}\text{C}$ 攪拌隔夜。將反應加至飽和碳酸氫鈉溶液並以二氯甲烷萃取。將有機層以飽和氯化銨清洗, 經硫酸鎂乾燥, 過濾及濃縮而得到紅色油。藉矽膠管柱層析法(25%二氯甲烷/己烷→33%二氯甲烷/己烷→50%二氯甲烷/己烷→100%二氯甲烷)將二異構物分離而得到理想3-(4-氯苯基)-順-3-氰環丁基苯甲酸酯(18.63 g)。



將 3-(4-氯苯基)-順-3-氰環丁基苯甲酸酯 (6.42 g) 溶解於甲醇/四氫呋喃 (10 mL/20 mL) 中並於室溫攪拌。將氫氧化鋰單水合物 (1.1 g) 溶於水 (10 mL) 中並加至苯甲酸酯溶液中。10 分鐘後，將固體氯化銨 (約 2 g) 加入並由蒸發將揮發性溶劑去除。將剩餘水溶液混合物以乙醚萃取，將有機層以硫酸鎂乾燥，過濾，及濃縮而得到理想環丁醇。

將部份 1-(4-氯苯基)-順-3-羥環丁烷-r-羧乙腈 (1.13 g) 溶解於無水二氯甲烷中並於 0°C 攪拌。將三氟化(二乙基胺基)硫 (DAST, (Diethylamino) sulfur trifluoride, 1.43 g) 加入並將溶液加熱至 40°C 10 小時。將另外的 DAST (0.5 mL) 加入並將反應於 40°C 攪拌隔夜。將溶液冷卻，加至飽和碳酸氫鈉水溶液，並以二氯甲烷萃取兩次。將有機萃取物合併，以硫酸鎂乾燥，過濾及濃縮。將粗殘餘物小心地於矽膠上管柱層析 (10% 乙酸乙酯/己烷 → 20% 乙酸乙酯/己烷 → 25% 乙酸乙酯/己烷) 而得到 1-(4-氯苯基)-反-3-氟環丁烷-r-羧乙腈 (1.024 g)。



將 1-(4-氯苯基)-反-3-氟環丁烷-r-羧乙腈 (1.65 g) 溶解於無水

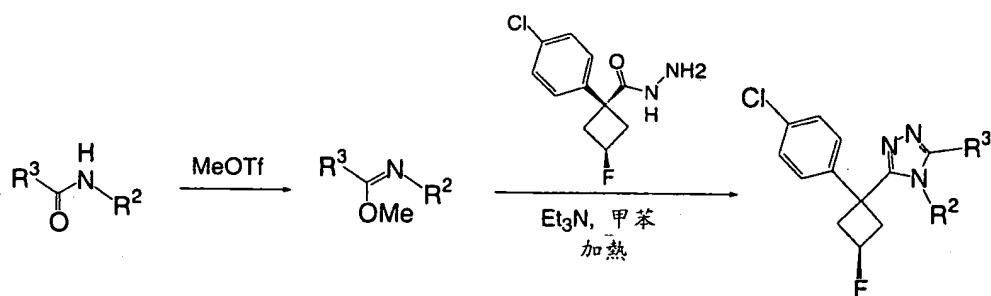
甲苯 (30 mL) 中並冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。將二異丁基氫化鋁之溶液 (DIBAL, diisobutylaluminum hydride, 1 M 於己烷中, 9.4 mL) 於 10 分鐘期間加入, 將溶液攪拌 30 分鐘。藉由加入 5% 硫酸 (2.5 mL) 將反應停止並升溫至室溫。1 小時後, 將混合物經矽藻土墊過濾。將墊以乙酸乙酯清洗, 將整個濾液倒入水 (20 mL) 中。分層後, 將水溶液以乙酸乙酯萃取。將有機層合併, 以硫酸鎂乾燥, 過濾及濃縮。

將粗醛溶解於四級丁醇 / 四氫呋喃 / 2-甲基丁-2-烯 (15 mL/5 mL/5 mL) 中, 並於室溫攪拌。將亞氯酸鈉 (1.56 g) 及二氫磷酸鈉 (2.39 g) 溶解於水 (7 mL) 中, 並加入劇烈攪拌溶液中。80 分鐘後, 於真空下將揮發性溶劑去除並將混合物以 1 N 鹽酸水溶液酸化至 pH 2。將產物以乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取。將萃取液合併, 經硫酸鎂乾燥, 過濾, 及蒸發而得到理想的羧酸。

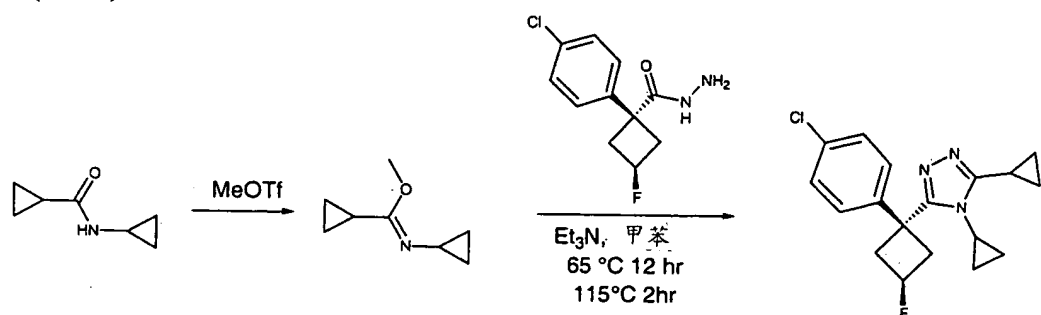
將 1-(4-氯苯基)-反-3-氟環丁烷-r-羧酸 (5.68 g) 溶解於二氯甲烷 / 甲醇 (40 mL/10 mL) 中。將 (三甲基矽烷基) 重氮基甲烷 (15 mL, 2.0 M 於己烷中) 加入直到保持黃色。於室溫攪拌 1 小時後, TLC 顯示反應完全。將醋酸 (2 mL) 加入以消滅 (三甲基矽烷基) 重氮基甲烷, 將溶液濃縮而得到 1-(4-氯苯基)-反-3-氟環丁烷-r-羧酸甲酯。

將粗甲基酯 (5.8 g) 溶解於甲苯 (15 mL) 中。將無水聯胺 (3.1 mL, 98.8 mmol) 加入並將反應迴流兩天。冷卻至室溫並於真空下去除甲苯後, 將產物藉矽膠管柱層析法 (100% 乙酸乙酯) 純化而得到 1-(4-氯苯基)-反-3-氟環丁烷-r-羧酸甲酯為白色固體 (4.82 g)。

## 程序 4I

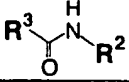
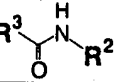
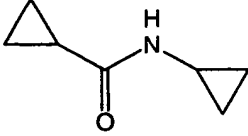
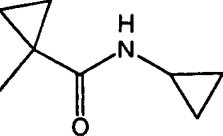
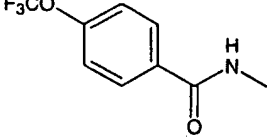
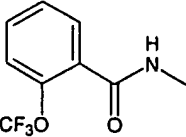
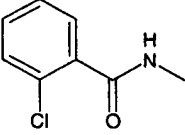
一般途徑

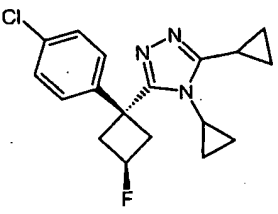
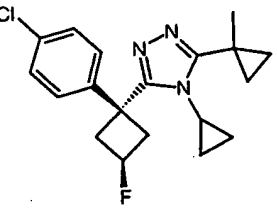
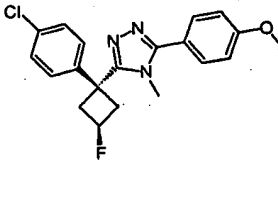
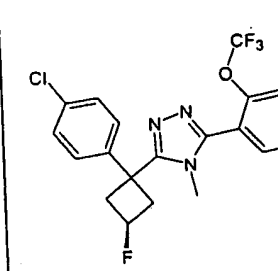
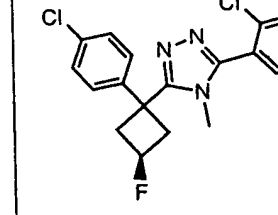
3-[1-(4-氯苯基)-反-3-氟環丁基]-4,5-二環丙基-r-4H-1,2,4-三氮唑(4-11)的製備



將三氟甲磺酸甲酯(84.1  $\mu\text{L}$ )加至N-環丙基環丙烷甲醯胺(93.0 mg)。於加熱至65°C 2分鐘後，將反應冷卻至室溫。將甲苯(1 mL)、三乙胺(207  $\mu\text{L}$ )，及1-(4-氯苯基)-反-3-氟環丁烷-r-羧醯肼(108 mg)加至N-環丙基環丙烷 carboximidoate 甲酯並於60°C 攪拌隔夜及115°C 2小時。冷卻後，將溶液濃縮，將殘餘物藉矽膠管柱層析法(100%乙酸乙酯 $\rightarrow$ 1%甲醇於乙酸乙酯中 $\rightarrow$ 3%甲醇於乙酸乙酯中 $\rightarrow$ 5%甲醇於乙酸乙酯中)純化而得到純的3-[1-(4-氯苯基)-反-3-氟環丁基]-4,5-二環丙基-r-4H-1,2,4-三氮唑(4-11)。

利用相對應的甲醯胺起始物及1-(4-氯苯基)-反-3-氟環丁烷-r-羧醯肼藉由大致相同程序將化合物4-12至4-15製備。

S.M. 用於形成：	起始物 	S.M. 用於形成：	起始物 
4-11		4-12	
4-13		4-14	
4-15			

化合物	結構 :	名稱	滯留時間 (分鐘)	MS ESI (m/z)	方法
4-11		3-[1-(4-氯苯基)-反-3-氟環丁基]-4,5-二環丙基-r-4H-1,2,4-三氮唑	2.45	332.1	5I
4-12		3-[1-(4-氯苯基)-反-3-氟環丁基]-4-環丙基-5-(1-甲基環丙基)-r-4H-1,2,4-三氮唑	2.60	346.1	5I
4-13		3-[1-(4-氯苯基)-反-3-氟環丁基]-4-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-r-4H-1,2,4-三氮唑	3.58	426.0	5I
4-14		3-[1-(4-氯苯基)-反-3-氟環丁基]-4-甲基-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]-r-4H-1,2,4-三氮唑	3.32	426.2	5I
4-15		3-(2-氯苯基)-5-[1-(4-氯苯基)-反-3-氟環丁基]-4-甲基-r-4H-1,2,4-三氮唑	3.14	376.1	5I

實例4之製備 HPLC 方法：使用的製備 HPLC 方法與實例2中說明的程序相同。

分析 LC 方法相同於說明於實例2中的程序。

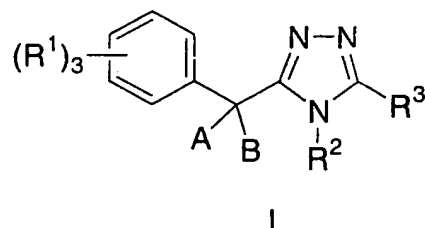
#### 參考資料

1. Jeffery, J.E.; Kerrigan, F.; Miller, T.K.; Smith, G.J.; Tometzki, G.B.; J.Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1996 (21), 2583-2589.
2. Fedorynski, M.; Jonczyk, A. Org Prep. Proced Int., 1995, 27 (3), 355-359
3. Suzuki, H.; Tsutsui, H.; Kano, A.; Katoh, S.; Morita, T.; Matsuda, K.; libuchi, N.; Ogawa, M. Heterocycles, 1997, 45 (9), 1657-61

雖然本文中已詳細說明本發明的一些較佳具體實施例，許多其他具體實施例視為於申請專利範圍內。因此，本發明比本文中提供的明確具體實施例更寬廣。

## 伍、中文發明摘要：

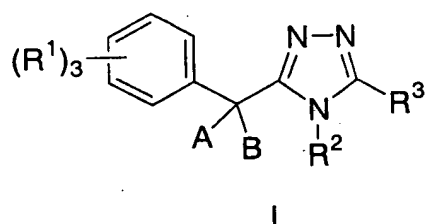
具有式I之化合物，包括其醫藥上可接受的鹽類、水合物及溶劑合物：



為 11 $\beta$ -HSD1 酶的選擇性抑制劑。此化合物有用於治療糖尿病，如非胰島素依賴型糖尿病 (NIDDM, noninsulin-dependent diabetes)、高血糖症、肥胖、胰島素抗阻、血脂異常、高血壓、X 症候群、及其他關於 NIDDM 的症候群。

## 陸、英文發明摘要：

Compounds having Formula I, including pharmaceutically acceptable salts, hydrates and solvates thereof:



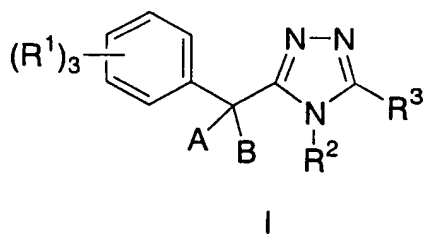
are selective inhibitors of the 11 $\beta$ -HSD1 enzyme. The compounds are useful for the treatment of diabetes, such as noninsulin-dependent diabetes (NIDDM), hyperglycemia, obesity, insulin resistance, dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertension, Syndrome X, and other symptoms associated with NIDDM.

**柒、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第( )圖。

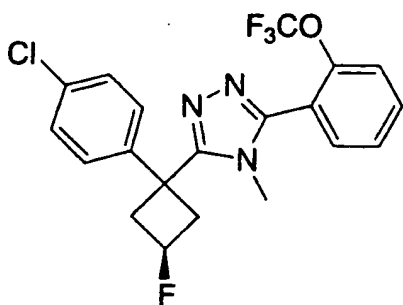
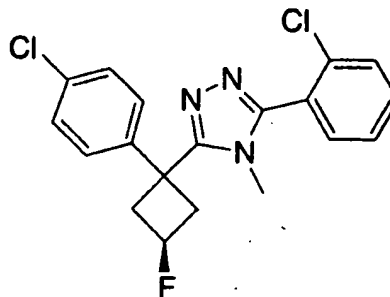
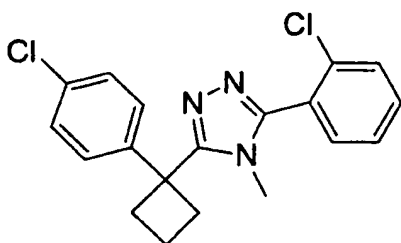
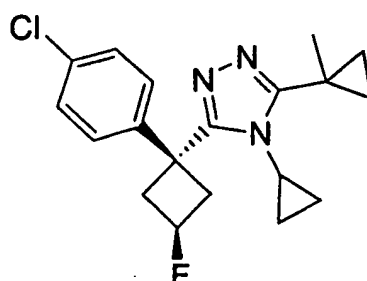
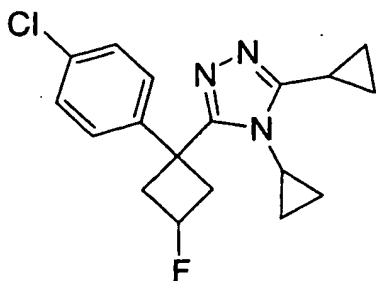
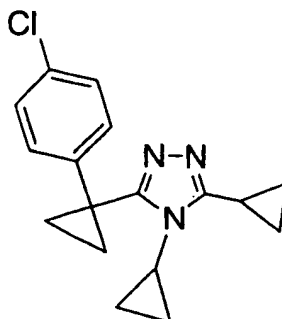
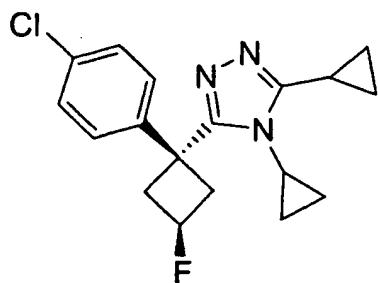
(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

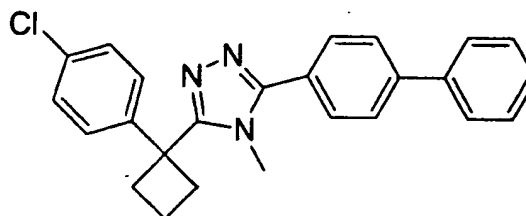


## 拾、申請專利範圍：

1. 一種化合物，由下列組成之族群選出：

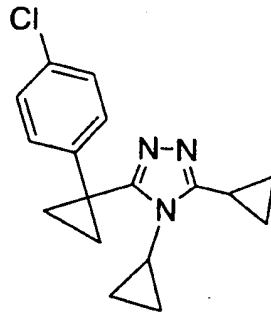


及



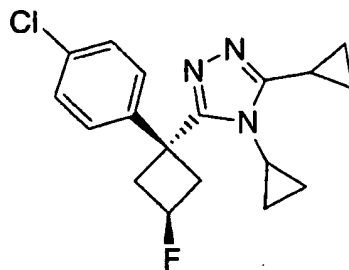
或其醫藥上可接受的鹽類或溶劑合物。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，具有以下結構式：



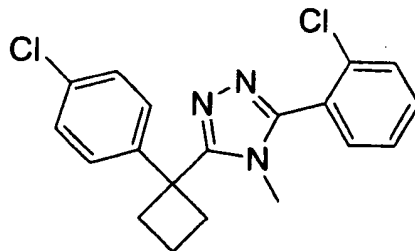
或其醫藥上可接受的鹽類或溶劑合物。

3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，具有以下結構式：



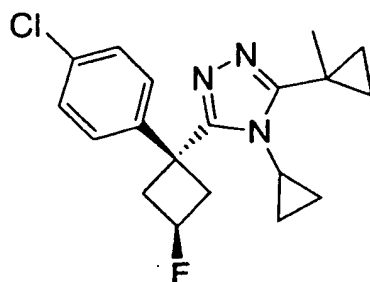
或其醫藥上可接受的鹽類或溶劑合物。

4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，具有以下結構式：



或其醫藥上可接受的鹽類或溶劑合物。

5. 根據申請專利範圍第1項之化合物，具有以下結構式：



或其醫藥上可接受的鹽類或溶劑合物。

6. 一種醫藥組合物，包含根據申請專利範圍第1項之化合物與醫藥上可接受的載體組合。
7. 一種根據申請專利範圍第1項之化合物之用途，其係用於製造供治療哺乳類患者之高血糖症、糖尿病或胰島素抗阻者的醫藥組合物。
8. 一種根據申請專利範圍第1項之化合物之用途，其係用於製造供治療哺乳類患者之非胰島素依賴型糖尿病的醫藥組合物。
9. 一種根據申請專利範圍第1項之化合物之用途，其係用於製造供治療哺乳類患者之肥胖症的醫藥組合物。
10. 一種根據申請專利範圍第1項之化合物之用途，其係用於製造供治療哺乳類患者之X症候群的醫藥組合物。
11. 一種根據申請專利範圍第1項之化合物之用途，其係用於製造供治療哺乳類患者之由血脂異常、高血脂症、高三酸甘油脂血症、高膽固醇血症、低HDL及高LDL組成的族群選出之脂肪疾病的醫藥組合物。
12. 一種根據申請專利範圍第1項之化合物之用途，其係用於製造供治療哺乳類患者之動脈硬化的醫藥組合物。