



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201006802 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：098123640

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 13 日

(51)Int. Cl.：

C07D237/26 (2006.01)

A61K31/502 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/15 歐洲專利局 08160446.4

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：艾克曼 珍 ACKERMANN, JEAN (CH)；亞雷 科特 AMREIN, KURT (CH)；庫恩 柏諾 KUHN, BERND (DE)；麥威 亞歷山卓 V MAYWEG, ALEXANDER V. (DE)；尼德哈特 華納 NEIDHART, WERNER (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 54 頁

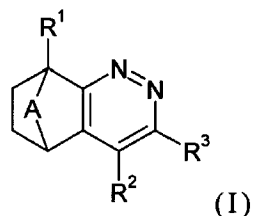
(54)名稱

作為用於糖尿病之 11 beta-HSD1 抑制劑之四氫吡啶

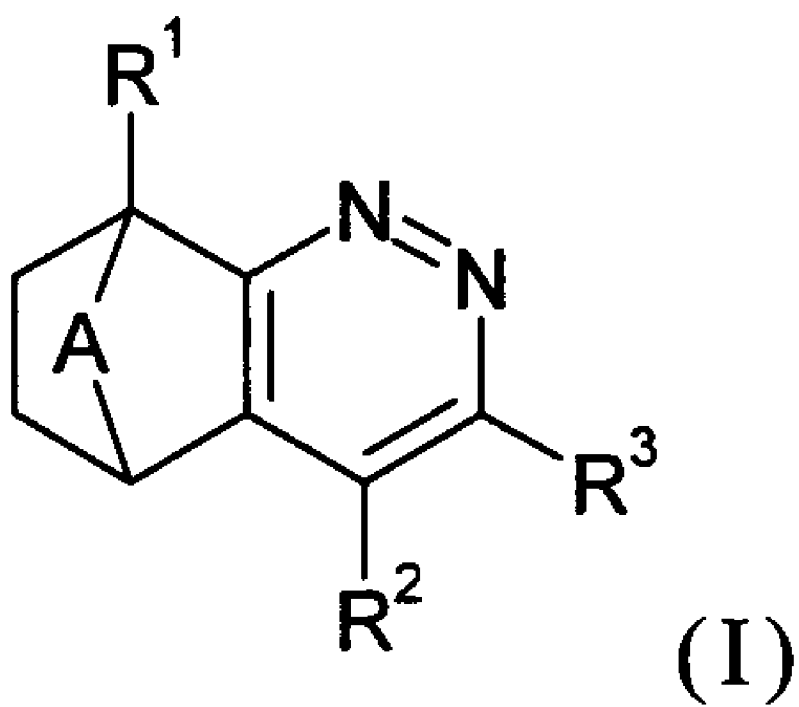
TETRAHYDROCINNOLINES AS 11 BETA HSD1 INHIBITORS FOR DIABETES

(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物：



以及其醫藥學上可接受之鹽及酯，其中 A 及 R¹ 至 R³ 具有如請求項 1 中所給出之含義，該等化合物可呈醫藥組合物形式使用。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201006802 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：098123640

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 07 月 13 日

(51)Int. Cl.：

C07D237/26 (2006.01)

A61K31/502 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

(30)優先權：2008/07/15 歐洲專利局 08160446.4

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：艾克曼 珍 ACKERMANN, JEAN (CH)；亞雷 科特 AMREIN, KURT (CH)；庫恩 柏諾 KUHN, BERND (DE)；麥威 亞歷山卓 V MAYWEG, ALEXANDER V. (DE)；尼德哈特 華納 NEIDHART, WERNER (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 54 頁

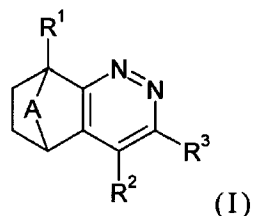
(54)名稱

作為用於糖尿病之 11 beta-HSD1 抑制劑之四氫吡啶

TETRAHYDROCINNOLINES AS 11 BETA HSD1 INHIBITORS FOR DIABETES

(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物：



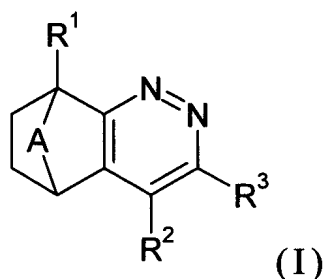
以及其醫藥學上可接受之鹽及酯，其中 A 及 R¹ 至 R³ 具有如請求項 1 中所給出之含義，該等化合物可呈醫藥組合物形式使用。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於適用作11 β -HSD1抑制劑(T2D)之新穎四氫吡啶衍生物。

本發明詳言之係關於式(I)化合物：



其中：

A為 CR^aR^b或 -CH₂-CH₂-；

R¹為 氫或烷基；

R²為 氫或烷基；

R³為 烷基、環烷基、環烷基-烷基、芳基、經取代之芳基、1H-吡啶基或經取代之1H-吡啶基，其中經取代之芳基為經1至3個獨立地選自烷基、鹵素及鹵烷基之取代基取代的芳基，且其中經取代之1H-吡啶基為經1至3個獨立地選自烷基及芳基之取代基取代的1H-吡啶基；

R^a為 氫或甲基；

R^b為 氫或甲基；或

R^a及R^b與其所連接之碳原子一起形成環丙基、環丁基或環戊基；

其限制條件為：若R^a及R^b同時均為氫或均為甲基，則R³

為(1-甲基環丙基)甲基；

以及其醫藥學上可接受之鹽及酯。

【先前技術】

糖皮質激素(在人類中為皮質醇，在小鼠及大鼠中為皮質酮)為重要的一類腎上腺皮質類固醇，其調節許多代謝及內穩定過程且形成應激反應之關鍵組分。糖皮質激素經由細胞內糖皮質激素受體及某些組織中之鹽皮質激素受體起作用；該兩種受體均為核轉錄因子。糖皮質激素對標靶組織之作用不僅依賴於循環類固醇濃度及受體之細胞表現，而且依賴於關鍵性地決定著糖皮質激素接近活性形式之受體至何種程度的細胞內酶。11 β -羥基類固醇脫氫酶(11 β -HSD)可催化主要活性11-羥基-糖皮質激素(人類中之皮質醇)與其非活性11-酮基代謝物(人類中之皮質酮)之互變。

酶11 β -羥基類固醇脫氫酶1型(11 β -HSD1)使非活性糖皮質激素與活性糖皮質激素互相轉化，進而在標靶組織中細胞促效劑濃度之局部調節及因此之皮質類固醇受體之活化方面起主要作用。在近來由F. Hoffmann-La Roche進行之一項研究中，使用基因陣列技術來分析瘦人與胖人之基因表現差異，以便鑑別可能與胰島素抵抗或代謝改變相關之基因表現的特定變化。此項研究顯示在肥胖個體之脂肪組織中11 β -HSD1之mRNA上調約兩倍。此外，在小鼠脂肪細胞中過度表現11 β -HSD1導致內臟肥胖及類X症候群表型(Masuzaki H等人，Science. 2001年12月7日；294(5549):

2166-70)。總之，此等資料極其強有力地支持 11β -HSD1在誘發肥胖以及損害葡萄糖內穩定及脂質參數方面之重要作用。因此，選擇性地抑制此酶可降低2型糖尿病患者之血糖含量，使升高之脂質參數正常化及/或減輕肥胖個體之體重。

藉由使用生胃酮(carbenoxolone)來獲得關於 11β -HSD1抑制在人類中可能具有有益作用的第一藥理學指示，其中該生胃酮為一種可抑制 11β -HSD1及相關酶 11β -HSD2兩者之抗潰瘍藥物。用生胃酮治療導致胰島素敏感性增加，此表明抑制 11β -HSD1可降低細胞皮質醇含量且因此使其某些有害作用降至最低程度。(Walker等人1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 31155-3159)。

11β -HSD1在許多組織中有表現，該等組織包括肝、脂肪組織、血管平滑肌、胰腺及腦。其活性依賴於NADP(H)，且其對其受質之親和力相對較低(與 11β -HSD2相比)。 11β -HSD1在組織勻漿中及當純化時係雙向的，展現 11β -脫氫酶與 11β -還原酶反應，其中脫氫酶活性具較大穩定性(P.M. Stewart及Z.S. Krozowski, Vitam. Horm. 57 (1999)，第249-324頁)。然而，當在完整細胞中測試酶活性時， 11β -還原酶活性佔優勢，其自惰性11-酮基形式再生出活性糖皮質激素。該糖皮質激素再生將使有效細胞內糖皮質激素含量增加，且進而增強糖皮質激素活性。正是此升高之細胞皮質醇濃度可能導致肝葡萄糖產生增加、脂肪細胞分化及胰島素抵抗。

11 β -HSD1之抑制不僅應減輕典型X症候群/糖尿病相關之症狀，而且亦應為安全的且無嚴重副作用。關於非特異性抑制劑生胃酮之研究突顯出開發特異性11 β -HSD1抑制劑之重要性。11 β -HSD2酶之抑制耐受不良且導致血壓增高。相反，11 β -HSD1之抑制竟然耐受性良好，此係因為已發現11 β -HSD1基因剔除小鼠係健康的且能抵抗由肥胖或壓力引起之高血糖症(Kotelevtsev Y.等人，Proc Natl Acad Sci U S A. 1997年12月23日；94(26):14924-9)。類似地，在挨餓之後，此等小鼠體內與葡糖新生有關之關鍵性肝酶的活化即有所減弱。此外，此等小鼠之脂質及脂蛋白概況亦有所改善，此表明HSD1之抑制可能為高度有效且安全的。近期報導指出，11 β -HSD1抑制劑亦可有益於降低高血壓(Masuzaki H.等人，J Clin Invest. 2003年7月；112(1):83-90；Rauz S.等人，QJM. 2003年7月；96(7):481-90)以改善認知力(Sandeep TC.等人，Proc Natl Acad Sci U S A. 2004年4月27日；101(17):6734-9)或改善阿茲海默氏相關性缺陷(Alzheimer associated deficit)。總之，11 β -HSD1抑制可為治療糖尿病、肥胖及其他疾病之症狀的安全且有效之方法。

【發明內容】

式(I)化合物以及其醫藥學上可接受之鹽及酯為新穎的且具有重要的藥理學性質。詳言之，其為11 β -HSD1抑制劑(T2D)且其顯示優先於相關之11 β -HSD2酶之選擇性。因此，作為特異性11 β -HSD1抑制劑(T2D)之化合物代表一種

藉由調節標靶組織(肝、脂肪組織)中活性糖皮質激素皮質醇之局部濃度而(例如)在2型糖尿病患者中降低血糖含量且使脂質參數正常化的方法。

本發明化合物可用於預防及/或治療代謝失調、肥胖症、血脂異常及/或糖尿病，尤其II型糖尿病。

本發明化合物可進一步用於預防及/或治療高眼壓症、認知疾病、高血壓、阿茲海默氏症及/或神經退化症。

此外，本發明化合物可特定言之藉由局部應用而用於促進傷口癒合。此外，本發明化合物可用以改善認知障礙(尤其隨年齡增長逐漸顯現之障礙)及改善記憶。

本發明之目標為式(I)化合物及其上述鹽及酯本身，及其作為治療活性物質之用途；製造該等化合物、中間物之方法；含有該等化合物、其醫藥學上可接受之鹽及酯之醫藥組合物、藥物；該等化合物、酯及鹽用於預防及/或治療疾病、特定言之用於治療或預防飲食障礙、肥胖症、血脂異常及/或糖尿病(尤其II型糖尿病)的用途；及該等化合物、鹽及酯用於製造用以治療或預防代謝失調、肥胖症、血脂異常及/或糖尿病(尤其II型糖尿病)之藥物的用途。

本發明化合物可進一步與PPAR(α 、 γ 及 δ)促效劑、DHEA(脫氫表雄固酮)、DPPIV抑制劑、胰島素及/或脂肪酶抑制劑(尤其羅氏鮮(orlistat))組合。

在本說明書中，單獨或組合形式之術語「烷基」表示具有1至8個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，較佳為具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基，且尤佳為具有1至5個碳原子

之直鏈或分支鏈烷基。直鏈及分支鏈 C_1 - C_8 烷基之實例為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基之異構物、己基之異構物、庚基之異構物及辛基之異構物，較佳為甲基、2,2-二甲基丙基及第三丁基。

單獨或組合形式之術語「環烷基」表示具有3至8個碳原子之環烷基環，且較佳為具有3至6個碳原子之環烷基環。 C_3 - C_8 環烷基之實例為環丙基、甲基環丙基、二甲基環丙基、環丁基、甲基環丁基、環戊基、甲基環戊基、環己基、甲基環己基、二甲基環己基、環庚基及環辛基。較佳環烷基為環丙基、甲基環丙基且尤其為1-甲基-環丙基。

單獨或組合形式之術語「芳基」表示苯基或萘基，較佳為視情況帶有一或多個(較佳為1、2或3個)各自獨立地選自鹵素、鹵烷基及烷基之取代基的苯基。實例為視情況經1至3個、較佳1或2個獨立地選自甲基、氟、氯及三氟甲基之取代基取代的苯基。

單獨或組合形式之術語「鹵素」(例如，在鹵烷基中)表示氟、氯、溴或碘，較佳為氟或氯。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保留游離鹼或游離酸之生物有效性及性質、在生物學上或其他方面均無不良之處的彼等鹽。該等鹽係由諸如以下之無機酸形成：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似酸，較佳為鹽酸；或係由諸如以下之有機酸形成：乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、

乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、N-乙醯基半胱胺酸及其類似酸。此外，可藉由向游離酸中添加無機鹼或有機鹼來製備此等鹽。源自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似鹽。源自有機鹼之鹽包括(但不限於)下列各物之鹽：一級胺、二級胺及三級胺；經取代之胺，包括天然存在之經取代之胺；環胺；及鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、離胺酸、精胺酸、N-乙基哌啶、哌啶、聚乙烯亞胺樹脂(polyamine resin)及其類似物。式(I)化合物亦可以兩性離子形式存在。式(I)化合物之特別較佳的醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽。

式(I)化合物亦可為溶劑合物，例如水合物。溶合可在製造過程期間實現或可例如由於最初無水式(I)化合物之吸濕性質而發生(水合)。術語「醫藥學上可接受之鹽」亦包括生理學上可接受之溶合物。

「醫藥學上可接受之酯」意謂通式(I)之化合物可在官能基處衍生化以提供能夠在活體內轉化回母體化合物的衍生物。該等化合物之實例包括生理學上可接受且代謝上不穩定之酯衍生物，諸如甲氧基甲酯、甲硫基甲酯及特戊醯氧基甲酯。此外，類似於能夠在活體內產生通式(I)之母體化合物的代謝上不穩定之酯，通式(I)之化合物的任何生理學上可接受之等效物均屬於本發明之範疇內。

式(I)化合物可含有數個不對稱中心，且可以光學純對映異構體、對映異構體之混合物(諸如外消旋體)、光學純非

對映異構體、非對映異構體之混合物、非對映異構外消旋體或非對映異構外消旋體之混合物的形式存在。

術語「不對稱碳原子」意謂具有四個不同取代基之碳原子。根據 Cahn-Ingold-Prelog 規則，不對稱碳原子可具有「R」或「S」構型。

較佳為式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽，尤其式(I)化合物。

尤佳為 R^a 為氫或甲基之式(I)化合物。

R^b 為氫或甲基之式(I)化合物亦較佳。

此外，較佳為 R^a 及 R^b 同時均為氫或均為甲基之式(I)化合物。

較佳為 R^a 及 R^b 與其所連接之碳原子一起形成環丙基或環戊基之式(I)化合物。

尤佳為 R^a 及 R^b 與其所連接之碳原子一起形成環丙基之式(I)化合物。

更佳為 R^a 及 R^b 與其所連接之碳原子一起形成環丁基之式(I)化合物。

R^a 及 R^b 與其所連接之碳原子一起形成環戊基之式(I)化合物亦較佳。

A 為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 之式(I)化合物亦更佳。

此外，較佳為 R^1 為氫或甲基之式(I)化合物，且尤其為 R^1 為氫之式(I)化合物。

R^2 為氫或甲基之式(I)化合物亦較佳。尤佳為 R^2 為氫之式(I)化合物。

較佳為 R^3 為烷基、環烷基或環烷基-烷基之式(I)化合物。

R^3 為二甲基丙基、第三丁基、環丙基、甲基環丙基或(甲基環丙基)甲基之式(I)化合物亦較佳。

更佳為 R^3 為 2,2-二甲基丙基、第三丁基、環丙基、1-甲基環丙基或(1-甲基環丙基)甲基之式(I)化合物。

較佳為 R^3 為苯基、經取代之苯基、1H-吡唑基或經取代之1H-吡唑基的式(I)化合物，其中經取代之苯基為經1至3個獨立地選自烷基、鹵素及鹵烷基之取代基取代的苯基，且其中經取代之1H-吡唑基為經1至3個獨立地選自烷基及苯基之取代基取代的1H-吡唑基。

如下之式(I)化合物亦較佳，其中 R^3 為苯基、經取代之苯基、1H-吡唑基或經取代之1H-吡唑基，其中經取代之苯基為經1至3個獨立地選自甲基、氟、氯及三氟甲基之取代基取代的苯基，且其中經取代之1H-吡唑基為經1至3個獨立地選自甲基、第三丁基及苯基之取代基取代的1H-吡唑基。

更佳為如下之式(I)化合物，其中 R^3 為烷基、環烷基、環烷基-烷基、芳基、經取代之芳基、1H-吡唑基或經取代之1H-吡唑基，其中經取代之芳基為經1至3個獨立地選自甲基、氟、氯及三氟甲基之取代基取代的芳基，且其中經取代之1H-吡唑基為經1至3個獨立地選自甲基、第三丁基及苯基之取代基取代的1H-吡唑基。

較佳為如下之式(I)化合物，其中 R^3 為烷基、環烷基、環

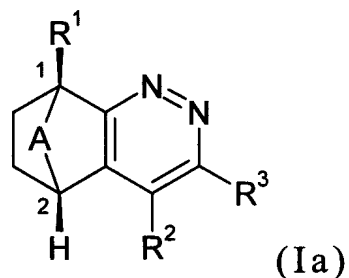
烷基-烷基、苯基、經取代之苯基、1H-吡唑基或經取代之1H-吡唑基，其中經取代之苯基為經1至3個獨立地選自烷基、鹵素及鹵烷基之取代基取代的苯基，且其中經取代之1H-吡唑基為經1至3個獨立地選自烷基及苯基之取代基取代的1H-吡唑基。

如下之式(I)化合物亦較佳，其中 R^3 為二甲基丙基、第三丁基、環丙基、甲基環丙基、(甲基環丙基)甲基、苯基、經取代之苯基、1H-吡唑基或經取代之1H-吡唑基，其中經取代之苯基為經1至3個獨立地選自甲基、氟、氯及三氟甲基之取代基取代的苯基，且其中經取代之1H-吡唑基為經1至3個獨立地選自甲基、第三丁基及苯基之取代基取代的1H-吡唑基。

較佳為如下之式(I)化合物，其中 R^3 為二甲基丙基、第三丁基、環丙基、甲基環丙基、(甲基環丙基)甲基、苯基、經甲基取代之苯基、經三氟甲基取代之苯基、經氟基及三氟甲基取代之苯基、經氯基及三氟甲基取代之苯基、經氯基及氟基取代之苯基、經甲基及苯基取代之1H-吡唑基或經第三丁基及甲基取代之1H-吡唑基。

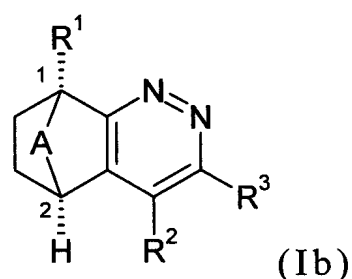
如下之式(I)化合物亦較佳，其中 R^3 為2,2-二甲基丙基、第三丁基、1-甲基環丙基、(1-甲基環丙基)甲基、環丙基、(三氟甲基)苯基、氟-(三氟甲基)苯基、氯-(三氟甲基)苯基、5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基、1-第三丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基、氯-氟苯基或甲基苯基。

如下之式(Ia)化合物亦較佳：



其中 A、R¹、R²及 R³如上文所定義。在 (Ia) 中，根據 Cahn-Ingold-Prelog 規則，不對稱碳 1 具有 (S) 構型且不對稱碳 2 具有 (R) 構型。

如下之式 (Ib) 化合物亦較佳：



其中 A、R¹、R²及 R³如上文所定義。在 (Ib) 中，根據 Cahn-Ingold-Prelog 規則，不對稱碳 1 具有 (R) 構型且不對稱碳 2 具有 (S) 構型。

較佳為選自以下之式 (I) 化合物：

(5'RS,8'SR)-3'-(2,2-二甲基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'R,8'S)-3'-(2,2-二甲基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'S,8'R)-3'-(2,2-二甲基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-第三丁基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-

[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'R,8'S)-3'-第三丁基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']
二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'S,8'R)-3'-第三丁基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']
二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-[(1-甲基環丙基)甲基]-5',6',7',8'-四氫螺[環
丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-(1-甲基環丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙
烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-環丙基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']
二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'R,8'S)-3'-環丙基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二
氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'S,8'R)-3'-環丙基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二
氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-環丙基-4'-甲基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙
烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

3-環丙基-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶；

3-[(1-甲基環丙基)甲基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶；

3-(2,2-二甲基丙基)-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶；

3-第三丁基-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶；

(5'RS,8'SR)-3'-(1-甲基環丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環戊
烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-[(1-甲基環丙基)甲基]-5',6',7',8'-四氫螺[環

戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶；

(5'RS,8'SR)-3'-(2,2-二甲基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環戊

烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶；

(5'RS,8'SR)-3'-第三丁基-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-環丙基-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5RS,8SR)-9,9-二甲基-3-[(1-甲基環丙基)甲基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋吡啶；

(5R,8S)-8,9,9-三甲基-3-[(1-甲基環丙基)甲基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋吡啶；

(5RS,8SR)-3-[(1-甲基環丙基)甲基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋吡啶；

(5'RS,8'SR)-3'-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-(2-氟-4-氟苯基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-[2-(三氟甲基)苯基]-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

3-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶；

(5'RS,8'SR)-3'-(2-甲基苯基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-(2-氯-4-氯苯基)-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-(2-甲基苯基)-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-(5-甲基-1-苯基-1H-吡啶-4-基)-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；及

(5'RS,8'SR)-3'-[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]。

尤佳為選自以下之式(I)化合物：

(5'RS,8'SR)-3'-(2,2-二甲基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'R,8'S)-3'-(2,2-二甲基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'S,8'R)-3'-(2,2-二甲基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-第三丁基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'R,8'S)-3'-第三丁基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'S,8'R)-3'-第三丁基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-[(1-甲基環丙基)甲基]-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-(1-甲基環丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-環丙基-4'-甲基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

3-環丙基-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶；

3-[(1-甲基環丙基)甲基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶；

3-(2,2-二甲基丙基)-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶；及

3-第三丁基-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶。

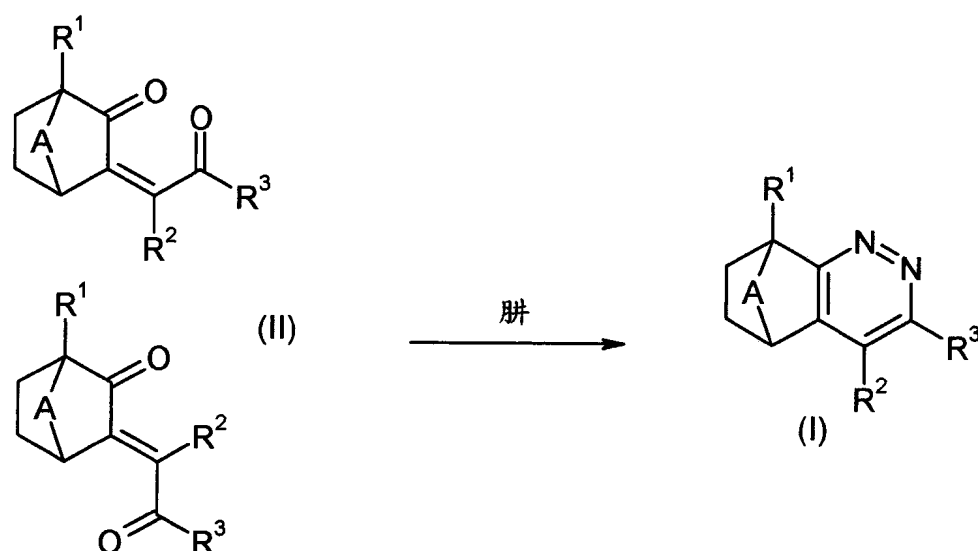
本發明之式(I)化合物之製備可以依序或彙集成途徑進行。本發明之合成展示於以下流程中。進行反應及純化所得產物所需之技術為熟習此項技術者所知。以下對過程之說明中所使用之取代基及指數具有上文所給出之含義。

通常，可容易地藉由以肼處理式(II)化合物來獲得式(I)化合物：可使用不同的反應條件來進行該縮合反應，例如：(i)在諸如對甲苯磺酸之酸存在下在甲苯中加熱(II)與單水合肼；(ii)在回流溫度下在水/乙酸之混合物中加熱(II)

及單水合肼；(iii)在諸如三乙胺之鹼存在下在回流溫度下於諸如乙醇之溶劑中加熱(II)及單水合肼。

不同條件之應用取決於所使用之相應起始物質且在實驗部分中給予概述。(II)型化合物之雙鍵的幾何結構可為E或Z，或E與Z之混合物。與雙鍵幾何結構無關，可藉由選擇上文所概述及實驗部分中所例示之最適當的反應條件使(II)轉化成(I)。

流程 1



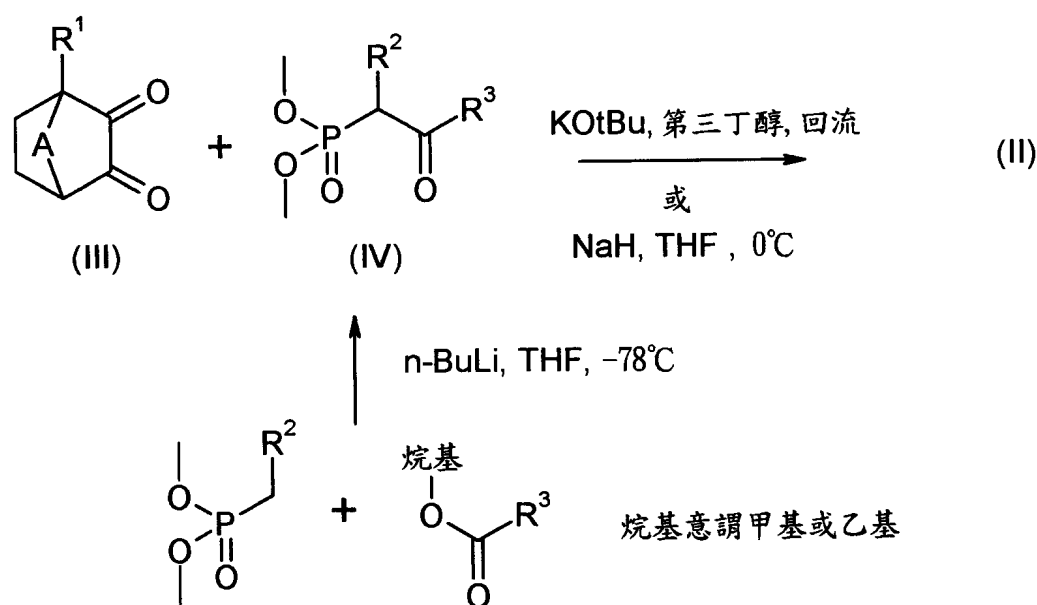
流程 1 中用作起始物質之 II 型化合物可如流程 2 中所概述來製備。

因而，在使式 (III) 之 1,2-二酮與式 (IV) 之膦酸酯發生霍納 - 埃蒙斯 (Horner-Emmons) (或維蒂希 - 霍納 (Wittig-Horner)) 反應後，此舉產生式 (II) 化合物。可使用之條件為 (例如)：(i) 在回流條件下在第三丁醇溶劑中以第三丁醇鉀作為鹼；或 (ii) 在 0℃ 下在 THF 溶劑中以 NaH 作為鹼。

視 R^1 、 R^2 、 R^3 基團及反應條件而定，式(II)化合物之雙鍵幾何結構可為 E、Z 或 E 與 Z 之混合物。在大多數情況下，獲得混合物，其可藉由層析法來分離或用作成環反應中之混合物。可藉由 NMR 來確定式(II)化合物之雙鍵的立體化學。亦有可能使用相應的 α -鹵代酮類似物替代(IV)型磷酸酯，且進行雷福馬斯基反應(Reformatsky reaction)，接著消除水(關於該類反應之一個實例，請參看：Huang, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1989, 2397)。

對於 R^1 為烷基之式(III)化合物而言，式(II)化合物較佳係作為主產物獲得，此係由於鄰近於 R^1 之羰基的反應性因位阻而較低。在獲得混合物之情況下，可容易地藉由層析法來分離此等混合物且相應地作進一步處理。

流程 2

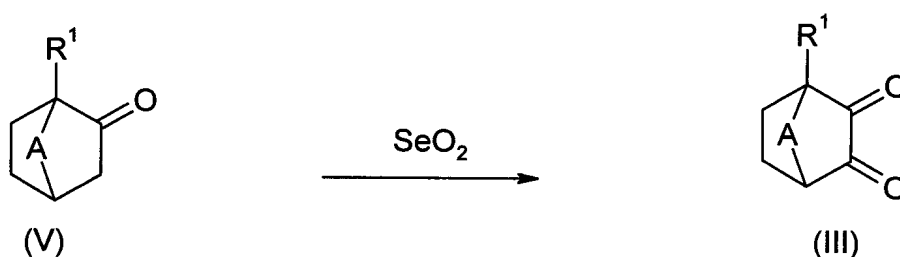


式(IV)之磷酸酯在文獻中係已知的或可藉由標準程序來製備。製備化合物(IV)之一個實例係由以下步驟組成：

在 -78°C 下在溶劑 THF 中以諸如正丁基鋰之鹼處理烷基-膦酸二甲酯，且隨後與烷基羧酸酯反應以獲得(IV)。或者，可在反應中使用甲基-膦酸二甲酯($\text{R}^2=\text{H}$)，隨後進行烷基化步驟以引入 R^2 ；在諸如第三丁醇鉀或正丁基鋰或碳酸鉀之鹼存在下使(IV)($\text{R}=\text{H}$)與烷基化試劑(R^2 -鹵基)反應(關於類似反應，請參看：B. Kirschberger, *Synthesis*, 1986, 11, 926)。

流程2中使用之1,2-二酮(III)為市售者、文獻中之已知者或可藉由此項技術中已知之方法的組合(流程3)來製備。製備二酮(III)之較佳方法係由在回流溫度下在乙酸中以 SeO_2 氧化相應一元酮(V)組成。或者，可藉由首先使(V)與烷基亞硝酸酯反應以產生相應肟且隨後使該肟水解成式(III)化合物來進行轉化(關於一般方法，請參看：B. E. Love等人 *Synth. Communications*; 1999; 16; 2831)。

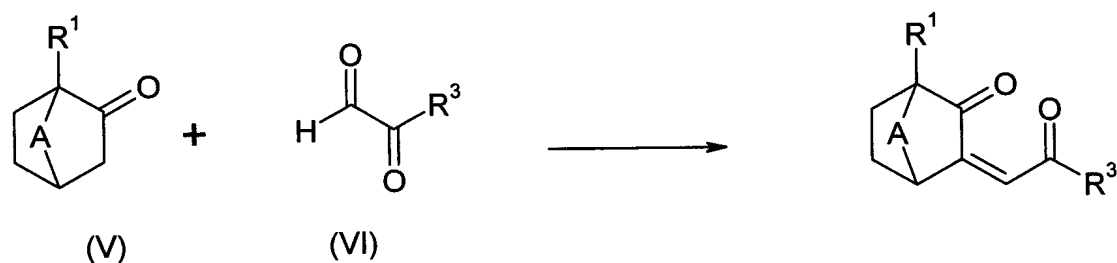
流程3



製備式(II)化合物(其中 R^2 為H)之替代途徑係由根據流程4使式(V)之酮與式(VI)之化合物反應組成。該反應可類似於由Mukaiyama(*J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 7503)描述之方法經由交叉醛醇反應達成；使(V)在四氯化鈦存在下經

由其預形成之矽烷基烯醇醚與式(IV)之甲醯基羰基反應，以在主要偶合產物脫氫之後獲得(II)(其中 R^2 為H)。化合物(VI)為市售者或類似於文獻中描述之方法來製得，例如來自相應甲基酮及 SeO_2 氧化(關於文獻實例，請參看：K.C. Joshi, *Heterocycles*, 1981, 16, 1545)或來自 α -鹵代酮及Swern氧化(關於實例，請參看：D. Swern, *Synthesis*, 1981, 165)。

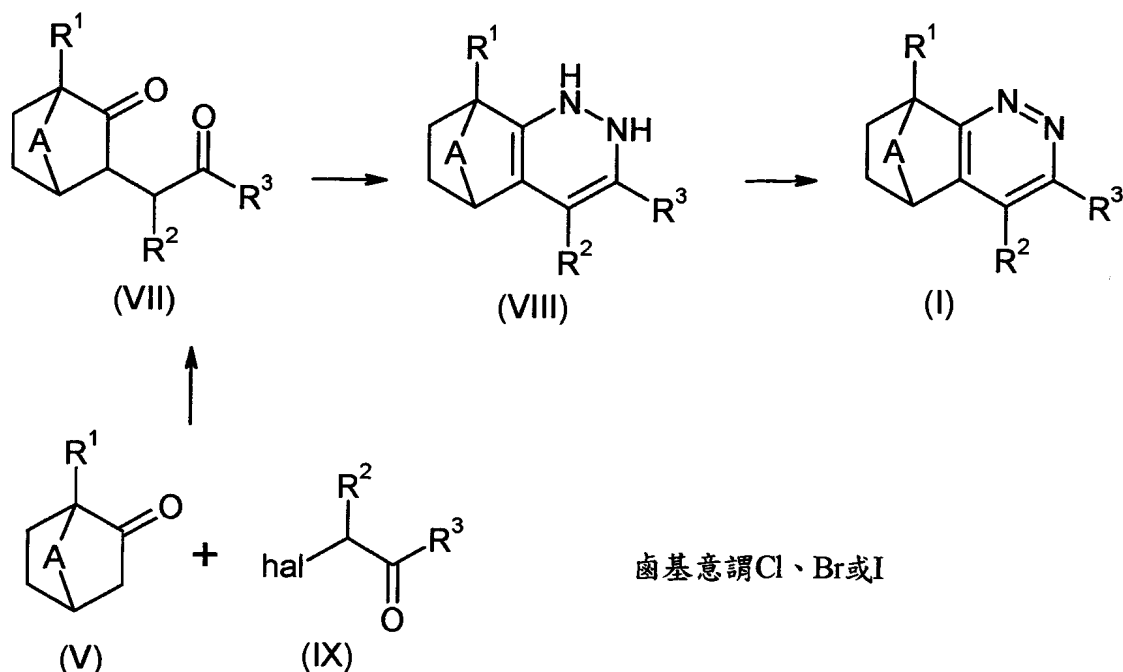
流程 4



在流程5中概述製備式(I)化合物之另一替代途徑：其在於使式(VII)之1,4-二酮與肼在上文論述之條件下反應以獲得式(VIII)之二氫噻嗪(圖示若干可能之異構形式中之一者)。接著，可例如用鈹/木炭或諸如 Br_2 之另一氧化試劑使此等二氫噻嗪芳族化(關於類似程序，請參看：Baumgarten, *J. Am. Chem. Soc.* 1958, 80, 6609)以獲得式(I)化合物。式(VII)之1,4-二酮為廣泛使用之合成建構體(building block)，且在文獻中已知許多用於其製備之方法(例如：Corey *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 4926；Katritzky, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 6917)。製備此等化合物之更新實例為使用由A. Baba公開之程序(*J. Org. Chem.*,

1997, 62, 8282): 其係由在催化量之 ZnCl_2 存在下在預先使酮(V)轉化成相應烯醇化錫之後與 α -鹵代酮(IX)反應組成。

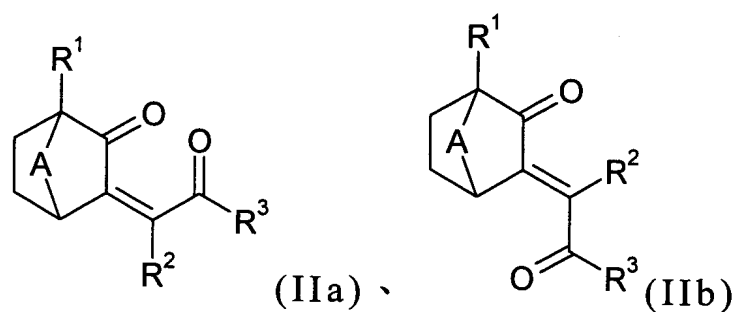
流程 5



製造式(I)化合物之方法為本發明之一個目標。

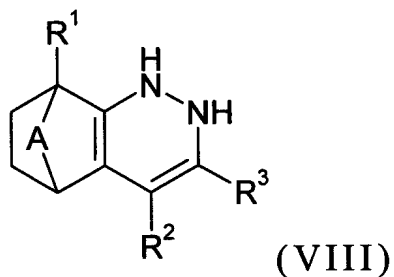
尤佳為包含下列步驟中之一者的製備式(I)化合物之方法：

a)使式(IIa)或式(IIb)化合物：



在胼存在下反應以獲得式(I)化合物；或

b)使式(VIII)化合物：



在氧化試劑存在下反應以獲得式(I)化合物；

其中 A、R¹、R²及R³如上文所定義。

步驟b)之氧化試劑可例如為鈹/木炭或Br₂。

上述用作治療活性物質之式(I)化合物為本發明之另一目標。

此外，本發明之一目標為用於製備用以預防及治療由與酶11β-羥基類固醇脫氫酶1(11βHSD1)相關之病症引起的疾病之藥物的如上文所述之式(I)化合物。

同樣，本發明之一目標為包含如上文所述之式(I)化合物及治療學惰性載劑的醫藥組合物。

本發明之另一較佳實施例為如上文所述之式(I)化合物用於製備用以治療或預防糖尿病、肥胖症、飲食障礙或血脂異常之藥物的用途。

本發明之另一較佳目標為用作用以治療或預防糖尿病、肥胖症、飲食障礙或血脂異常之藥物的式(I)化合物。

尤佳為如上文所述之式(I)化合物用於製備用以治療或預防II型糖尿病之藥物的用途。

尤佳為用作用以治療或預防II型糖尿病之藥物的式(I)化合物。

本發明之另一目標包含根據任何所述方法製造的如上文

所述之式(I)化合物。

此外，本發明之一目標為一種治療或預防糖尿病、肥胖症、飲食障礙及血脂異常之方法，該方法包含投與有效量的如上文所述之式(I)化合物。

尤佳為一種治療或預防II型糖尿病之方法，該方法包含投與有效量的如上文所述之式(I)化合物。

檢定程序

過渡表現及部分純化

將編碼人類11 β -HSD1蛋白之cDNA選殖至表現載體pcDNA3(Stratagene)中。採用此構築體(關於詳情請參看：Alex Odermatt等人；J Biol Chem., 1999，第274卷，第40期，28762-28770)，利用脂質轉染胺(lipofectamine)於HEK293細胞中(ATCC編號：CRL-1573，描述於Graham, F.L., Smiley, J., Russell, W.C., Nairn, R.; (1977)中)過渡表現該蛋白質。在轉染後48 h，以冰冷PBS(磷酸鹽緩衝鹽水)洗滌細胞兩次。向1體積於PBS中之細胞懸浮液中添加2體積冰冷溶解緩衝液(50 mM Tris；pH 7.5；1 mM EDTA；100 mM NaCl)。藉由波特(Potter)均質器(20次)來使細胞溶解。用尖端音波處理器(tip sonicator)(10%輸出；2×30秒)對所得勻漿作超音波處理，且藉由低速離心(10 min×9000 g；4°C)使其澄清。藉由高速離心(60 min×110,000 g)收集微粒體部分。使所得離心塊再懸浮於儲存緩衝液(20 mM Tris，pH 7.5；1 mM EDTA；10%甘油)中，且重複離心操作。將含有微粒體部分之所得離心塊再次溶解於儲存緩衝

液中，且使等分試樣保持冷凍於液態氮中，直至使用。

表現11 β -HSD1之穩定細胞株的產生

亦採用過渡表現人類11 β -HSD1之同一構築體建立穩定表現該蛋白質之細胞株。簡言之，根據製造商之說明，使用脂質轉染胺試劑(Gibco BRL)，以11 β -HSD1構築體轉染(HEK293)細胞。在轉染後兩天，開始使用遺傳黴素(geneticin)選擇(0.8 mg/ml)，且分離出若干穩定純系。將其中一個純系進一步用於判別藥理學特徵。

微粒體檢定

在檢定緩衝液(100 mM NaCl；1 mM EDTA；1 mM EGTA；1 mM MgCl；250 mM蔗糖；20 mM Tris，pH 7.4；皮質酮50-200 nM；及NADPH 1 mM)中，由不同濃度之測試物質與自過渡表現人類11 β -HSD1之HEK293細胞分離的微粒體(關於詳情，請參見上文)一起培育。在37°C下培育60 min後，藉由加熱至80°C(5 min)且藉由添加抑制劑生胃酮(1 μ M)來停止檢定。使用市售之基於ELISA的皮質醇偵測套組(由Assay Design, Inc.經銷)來測定此檢定中所產生之皮質醇的量。用IC₅₀值(例如，皮質醇之產生減少50%時的濃度)來判別抑制劑。

細胞檢定

為了量測抑制劑在完整細胞中之作用，在96孔盤中於DMEM中培養穩定表現人類11 β -HSD1之HEK293細胞(參見上文)。首先向細胞添加抑制劑，且60 min後添加皮質酮。在37°C下於5% CO₂氛圍中培育60 min後，移除部分培養

基，且使用市售ELISA套組(由 Assay Design, Inc. 經銷)來量測皮質酮形成皮質醇之轉化率。

在微粒體檢定中使用本發明之代表性化合物作為測試化合物獲得的結果展示於下表中。

化合物 實例	h 11 β -HSD 1 IC ₅₀ (nM)
1	0.003
1a	0.004
1b	0.001
2	0.02
2a	0.011
2b	0.013
3	0.006
4	0.058
5	0.603
5a	0.566
5b	0.382
6	0.035
7	0.047
8	0.006
9	0.001
10	0.002
11	0.002
12	0.001

13	0.001
14	0.002
15	0.013
16	0.001
17	0.001
18	0.037
19	0.002
20	0.089
21	0.007
22	0.001
23	0.095
24	0.04
25	0.001
26	0.005
27	0.001
28	0.001
29	0.001
30	0.062
31	0.013
32	0.006

如上文所述之化合物具有低於1 nM之 IC_{50} 值。較佳化合物具有介於0.1 nM與0.001 nM之間的 IC_{50} 值。更佳化合物具有介於0.06 nM與0.001 nM之間的 IC_{50} 值。

式(I)化合物以及其醫藥學上可接受之鹽及酯可用作藥物

(例如，以醫藥製劑形式)。醫藥製劑可經體內，諸如經口(例如，以錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸、硬明膠膠囊及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液形式)、經鼻(例如，以鼻噴霧劑形式)或經直腸(例如以栓劑形式)投與。然而，投藥亦可以非經腸方式，諸如經肌肉內或靜脈內(例如以注射溶液形式)來實現。

式(I)化合物以及其醫藥學上可接受之鹽及酯可用醫藥學上惰性之無機或有機佐劑加工以便製造錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸及硬明膠膠囊。可例如將乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其鹽等作為該等佐劑用於錠劑、糖衣藥丸及硬明膠膠囊。

適用於軟明膠膠囊之佐劑為(例如)植物油、蠟、脂肪、半固體物質及液體多元醇等。

適用於製造溶液及糖漿之佐劑為(例如)水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖等。

適用於注射溶液之佐劑為(例如)水、醇類、多元醇、甘油、植物油等。

適用於栓劑之佐劑為(例如)天然或硬化油、蠟、脂肪、半固體或液體多元醇等。

此外，醫藥製劑可含有防腐劑、增溶劑、增黏物質、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、用於改變滲透壓之鹽、緩衝劑、掩蔽劑或抗氧化劑。其亦可含有其他有治療價值之物質。

根據本發明，式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可用

於預防及治療關節炎、心血管疾病、糖尿病、腎衰竭且尤其用於預防及治療飲食障礙及肥胖症。劑量可在較寬範圍內變化，且當然將會適合於各特定情況下之個體需求。通常，在經口投藥之情況下，每公斤體重約0.1 mg至20 mg、較佳每公斤體重約0.5 mg至4 mg(例如，每人約300 mg)且分成可例如由相同量組成之較佳1-3份個別劑量的每日劑量應較為適當。然而，應清楚的是當已展示有相關指示時，可超過上文所給出之上限。

【實施方式】

在下文中利用不具限制性特徵之實例來說明本發明。

實例

實例1

(5'RS,8'SR)-3'-(2,2-二甲基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氫雜[5',8']甲橋吡啶]

步驟A]: (4,4-二甲基-2-側氧基-戊基)-膦酸二甲酯

在氬氣氛圍下將甲基膦酸二甲酯(9.53 g)於THF(50 mL)中之溶液冷卻至-65°C，且用48 mL正丁基鋰於己烷中之1.6 M溶液逐滴處理，同時保持反應混合物之溫度低於-65°C。在攪拌15分鐘之後，緩慢添加3,3-二甲基-丁酸甲酯(5 g於5 mL THF中)，且攪拌該混合物30分鐘(保持反應溫度低於-65°C)。使反應混合物溫熱至0°C，以1 N HCl水溶液中止反應，且接著在ACOEt與水之間分溶。分離各層，以水洗滌有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且蒸發以獲得淡黃色液體狀4,4-二甲基-2-側氧基-戊基)-膦酸二甲酯(9.21

g)。MS (ESI): 223.2 (MH^+)。

步驟B]: 螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環丙烷]-2,3-二酮

在室溫下以 SeO_2 (16.15 g) 處理 8.6 g 螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環丙烷]-2-酮(外消旋)(合成: N. J. Turro, JACS, 1980, 102, 6056)於 38 ml 乙酸中之溶液, 且接著在回流下加熱該懸浮液 12 h。使反應混合物冷卻至室溫, 過濾且以乙酸乙酯洗滌濾餅。用 3 N NaOH 水溶液使濾液呈鹼性, 且再添加 AcOEt。分離各層, 使有機層經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並蒸發。藉由急驟層析法(庚烷/AcOEt: 100%至90%)純化殘餘物以獲得黃色固體狀螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環丙烷]-2,3-二酮 (2.5 g)。MS (ESI): 168 ($M+NH_4^+$)。

步驟C]: (3E)-3-(4,4-二甲基-2-側氧基亞戊基)螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環丙烷]-2-酮及(3Z)-3-(4,4-二甲基-2-側氧基亞戊基)螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環丙烷]-2-酮

在氫氣氛圍下將(4,4-二甲基-2-側氧基-戊基)-膦酸二甲酯 (1.249 g)於 THF (40 ml)中之溶液冷卻至 $0^\circ C$, 且以4份添加氫化鈉 (0.268 g)。接著, 向反應混合物中逐滴添加溶解於 THF (30 ml)中之螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環丙烷]-2,3-二酮 (1.023 g)。接著, 再在 $0^\circ C$ 下攪拌混合物 15 分鐘(根據 TLC 分析, 直至反應完畢)。使反應混合物在水/3 N HCl 與 AcOEt 之間分溶, 分離各層, 用飽和 NaCl 水溶液洗滌有機層, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且蒸發。藉由急驟層析法以庚烷/AcOEt: 100%至95%作為溶離劑來純化殘餘物, 以分別獲得呈黃色油狀之(3E)-3-(4,4-二甲基-2-側氧基亞戊基)螺[二

環[2.2.1]庚烷-7,1'-環丙烷]-2-酮(0.284 g)及(3Z)-3-(4,4-二甲基-2-側氧基亞戊基)螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環丙烷]-2-酮(0.287 g)，其直接用於下一步中。藉由NMR來確定E/Z異構體。

步驟D]：(5'RS,8'SR)-3'-(2,2-二甲基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]

在室溫下以單水合肼(0.237 g)及三乙胺(0.234 g)處理(3E)-3-(4,4-二甲基-2-側氧基亞戊基)螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環丙烷]-2-酮(0.284 g)於乙醇(15 ml)中之溶液，且接著將該混合物加熱至回流歷時12 h(油浴溫度：105°C)。使反應混合物在水與AcOEt之間分溶。接著分離各層；使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且蒸發。藉由急驟層析法(庚烷/AcOEt：100%至65%)純化殘餘物以獲得呈淡黃色固體狀之(5'RS,8'SR)-3'-(2,2-二甲基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶](0.188 g)。MS (ESI): 243.1 (MH⁺)。

在與上文相同之反應條件下，使(3Z)-3-(4,4-二甲基-2-側氧基亞戊基)螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環丙烷]-2-酮(0.287 g)轉化成所要化合物(5'RS,8'SR)-3'-(2,2-二甲基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶](0.191 g)。

實例 1a、實例 1b

(5'R,8'S)-3'-(2,2-二甲基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]及(5'S,8'R)-3'-(2,2-二甲

基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]

使實例1之化合物經受製備HPLC，其中使用對掌性管柱 Chiralpak AD以庚烷/異丙醇：95/2作為溶離劑，從而獲得兩種呈光學純形式的白色固體狀對映異構體。

根據實例1步驟A]至D]製備下列化合物。

實例2

(5'RS,8'SR)-3'-第三丁基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]

灰白色固體MS (ESI): 229.0 (MH⁺)。由螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環丙烷]-2,3-二酮、(3,3-二甲基-2-側氧基-丁基)-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例2a、實例2b

(5'R,8'S)-3'-第三丁基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]及(5'S,8'R)-3'-第三丁基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]

使實例2之化合物經受製備HPLC，其中使用對掌性管柱 Chiralpak AD以庚烷/異丙醇：95/2作為溶離劑，從而獲得兩種呈光學純形式的白色固體狀對映異構體。

實例3

(5'RS,8'SR)-3'-[(1-甲基環丙基)甲基]-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]

淡黃色固體MS (ESI): 241.1 (MH⁺)。由螺[二環[2.2.1]庚

烷-7,1'-環丙烷]-2,3-二酮、[3-(1-甲基-環丙基)-2-側氧基-丙基]-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

起始物質之製備：

3.1) 3-(1-甲基-環丙基)-2-側氧基-丙基]-膦酸二甲酯之製備：

根據實例1步驟A]由甲基-膦酸二甲酯(7.44 g)、正丁基鋰(1.6 M, 37.5 ml)及(1-甲基-環丙基)-乙酸乙酯(4.266 g)進行製備，在藉由急驟層析法以庚烷/AcOEt：60%至40%作為溶離劑來純化之後獲得呈淡黃色液體狀的此化合物(2.4 g)。

3.2)(1-甲基-環丙基)-乙酸乙酯之製備：

在室溫下在氬氣氛圍下以CH₂I₂(14.86 g)及3-甲基-丁-3-烯酸乙酯(3.9 g)處理懸浮於乙醚(20 ml)中之Zn-Cu偶合物(10.726 g)，且在60°C下於閉合反應瓶中加熱20 h。接著，將該混合物冷卻至室溫，添加AcOEt(50 ml)且過濾反應混合物。以AcOEt洗滌濾餅，以水洗滌合併之濾液(125 ml)，經MgSO₄乾燥且接著進行蒸發(施加40毫巴之真空)。此舉獲得棕色液體狀的所要(1-甲基-環丙基)-乙酸乙酯(4.4 g)，其基本上為純的(根據NMR)且直接用於下一反應步驟。

實例4

(5'RS,8'SR)-3'-(1-甲基環丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']]二氫雜[5',8']甲橋吡啶]

淡黃色固體MS (ESI): 227.0 (MH⁺)。由螺[二環[2.2.1]庚

烷-7,1'-環丙烷]-2,3-二酮、[2-(1-甲基-環丙基)-2-側氧基-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 5

(5'RS,8'SR)-3'-環丙基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]

淡黃色黏性油 MS (ESI): 213.0 (MH^+)。由螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環丙烷]-2,3-二酮、(2-環丙基-2-側氧基-乙基)-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 5a、實例 5b

(5'R,8'S)-3'-環丙基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]及(5'S,8'R)-3'-環丙基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]

使實例 5 之化合物經受製備 HPLC，其中使用對掌性管柱 Chiralpak AD 以庚烷/異丙醇：95/5 作為溶離劑，從而獲得兩種呈光學純形式的白色固體狀對映異構體。

實例 6

(5'RS,8'SR)-3'-環丙基-4'-甲基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]

淡黃色油 MS (ESI): 227.2 (MH^+)。由螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環丙烷]-2,3-二酮、(2-環丙基-1-甲基-2-側氧基-乙基)-膦酸二乙酯、單水合肼製得。

實例 7

3-環丙基-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶

白色固體 MS (ESI): 201.1 (MH^+)。由二環[2.2.2]辛烷-

2,3-二酮、(2-環丙基-2-側氧基-乙基)-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

起始物質之製備

7.1) 二環[2.2.2]辛烷-2,3-二酮之製備

類似於實例1步驟B]：使二環[2.2.2]辛-2-酮(1.416 g)(合成：JOC., 1993, 58, 7622)、SeO₂(2.218 g)於乙酸(8 ml)中在130°C下加熱12 h後，藉由急驟層析法(庚烷/AcOEt 100%至75%)來純化粗產物，獲得黃色固體狀二環[2.2.2]辛烷-2,3-二酮(0.396 g)。MS (ESI): 156 (M+ NH₄)⁺。

實例8

3-[(1-甲基環丙基)甲基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶

淡黃色固體MS (ESI): 229.2 (MH⁺)。由二環[2.2.2]辛烷-2,3-二酮、[3-(1-甲基-環丙基)-2-側氧基-丙基]-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例9

3-(2,2-二甲基丙基)-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶

白色固體MS (ESI): 231.1 (MH⁺)。由二環[2.2.2]辛烷-2,3-二酮、(4,4-二甲基-2-側氧基-戊基)-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例10

3-第三丁基-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶

白色固體MS (ESI): 217.1 (MH⁺)。由二環[2.2.2]辛烷-2,3-二酮、(3,3-二甲基-2-側氧基-丁基)-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 11

(5'RS,8'SR)-3'-(1-甲基環丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氫雜[5',8']甲橋吡啶]

淡黃色固體 MS (ESI): 255.2.1 (MH^+)。由螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環戊烷]-2,3-二酮、2-(1-甲基-環丙基)-2-側氧基-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

起始物質之製備：

11.1)螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環戊烷]-2-酮之製備

以 10% Pd/C(35 mg)處理二環[2.2.1]庚-5-烯-2-酮-7-螺-1'-環戊烷(1.063 g)(合成：A.P. Marchand 等人，JOC, 1985, 50, 396)於乙醇(15 ml)中之溶液，且接著在室溫下在大氣壓下氫化 12 h。藉由過濾移除催化劑，且在真空中濃縮濾液(30°C，85 巴)以獲得無色油狀的所要螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環戊烷]-2-酮(1.05 g)，其基本上為純的且直接用於下一步。

11.2)螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環戊烷]-2,3-二酮之製備

如實例 1 步驟 B]中所描述：使螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環戊烷]-2-酮(1.05 g)、SeO₂(1.56 g)於乙酸(5 ml)中在 120°C 下加熱 12 h 後，藉由急驟層析法(庚烷/AcOEt 100%至 90%)來純化粗產物，獲得黃色固體狀螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環戊烷]-2,3-二酮(0.88 g)。MS (ESI): 196.2 ($M + NH_4^+$)。

實例 12

(5'RS,8'SR)-3'-[(1-甲基環丙基)甲基]-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氫雜[5',8']甲橋吡啶]

灰白色固體 MS (ESI): 269.1 (MH^+)。由螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環戊烷]-2,3-二酮、[3-(1-甲基-環丙基)-2-側氧基-丙基]-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 13

(5'RS,8'SR)-3'-(2,2-二甲基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氫雜[5',8']甲橋吡啶]

灰白色固體 MS (ESI): 271.1 (MH^+)。由螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環戊烷]-2,3-二酮、(4,4-二甲基-2-側氧基-戊基)-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 14

(5'RS,8'SR)-3'-第三丁基-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氫雜[5',8']甲橋吡啶]

灰白色固體 MS (ESI): 257.1 (MH^+)。由螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環戊烷]-2,3-二酮、(3,3-二甲基-2-側氧基-丁基)-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 15

(5'RS,8'SR)-3'-環丙基-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氫雜[5',8']甲橋吡啶]

灰白色油 MS (ESI): 241.2 (MH^+)。由螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環戊烷]-2,3-二酮、(2-環丙基-2-側氧基-乙基)-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 16

(5RS,8SR)-9,9-二甲基-3-[(1-甲基環丙基)甲基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋吡啶

淡黃色固體 MS (ESI): 243.1 (MH^+)。由 7,7-二甲基-二環 [2.2.1]庚烷-2,3-二酮 (R. F. Childs 等人, J. Am. Chem. Soc.; 1980; 102; 4159)、[3-(1-甲基-環丙基)-2-側氧基-丙基]-磷酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 17

(5R,8S)-8,9,9-三甲基-3-[(1-甲基環丙基)甲基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋吡啶

淡黃色固體 MS (ESI): 257.1 (MH^+)。由 (1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環 [2.2.1]庚烷-2,3-二酮 (市售)、[3-(1-甲基-環丙基)-2-側氧基-丙基]-磷酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 18

(5RS,8SR)-3-[(1-甲基環丙基)甲基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋吡啶

淡黃色固體 MS (ESI): 215.2 (MH^+)。由 (1S,4R)-二環 [2.2.1]庚烷-2,3-二酮 (M. Hanack 等人, Justus Liebigs Annalen der Chemie; 1973; 1557)、[3-(1-甲基-環丙基)-2-側氧基-丙基]-磷酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 19

(5'RS,8'SR)-3'-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5',6',7',8'-四氫螺 [環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜 [5',8']甲橋吡啶]

灰白色固體 MS (ESI): 335.1 (MH^+)。由螺 [二環 [2.2.1]庚烷-7,1'-環丙烷]-2,3-二酮、[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-側氧基-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 20

(5'RS,8'SR)-3'-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氫雜[5',8']甲橋吡啶]

黃色泡沫MS (ESI): 329.1 (MH^+)。由螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環丙烷]-2,3-二酮、[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-側氧基-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 21

(5'RS,8'SR)-3'-(2-氯-4-氯苯基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氫雜[5',8']甲橋吡啶]

黃色固體MS (ESI): 301.1 (MH^+)。由螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環丙烷]-2,3-二酮、[2-(2-氯-4-氯-苯基)-2-側氧基-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 22

(5'RS,8'SR)-3'-[2-(三氯甲基)苯基]-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氫雜[5',8']甲橋吡啶]

淡黃色固體MS (ESI): 317.1 (MH^+)。由螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環丙烷]-2,3-二酮、2-側氧基-2-(2-三氯甲基-苯基)-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 23

(5'RS,8'SR)-3'-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氫雜[5',8']甲橋吡啶]

黃色固體MS (ESI): 309.2 (MH^+)。由螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環丙烷]-2,3-二酮、[2-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-側氧基-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 24

(5'RS,8'SR)-3'-[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氫雜[5',8']甲橋吡啶]

黃色非晶形固體 MS (ESI): 351.1 (MH^+)。由螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環丙烷]-2,3-二酮、[2-(5-氯-2-三氟甲基-苯基)-2-側氧基-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 25

3-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶

白色固體 MS (ESI): 323.1 (MH^+)。由二環[2.2.2]辛烷-2,3-二酮、[2-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-2-側氧基-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 26

(5'RS,8'SR)-3'-(2-甲基苯基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氫雜[5',8']甲橋吡啶]

淡黃色油 MS (ESI): 363.0 (MH^+)。由螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環丙烷]-2,3-二酮、(2-側氧基-2-鄰甲苯基-乙基)-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 27

(5'RS,8'SR)-3'-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氫雜[5',8']甲橋吡啶]

灰白色固體 MS (ESI): 363.2 (MH^+)。由螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環戊烷]-2,3-二酮、[2-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-2-側氧基-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 28

(5'RS,8'SR)-3'-(2-氯-4-氯苯基)-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-

1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]

灰白色固體MS (ESI): 329.1 (MH⁺)。由螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環戊烷]-2,3-二酮、[2-(2-氯-4-氯-苯基)-2-側氧基-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 29**(5'RS,8'SR)-3'-(2-甲基苯基)-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]**

灰白色固體MS (ESI): 291.0 (MH⁺)。由螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環戊烷]-2,3-二酮、(2-側氧基-2-鄰甲苯基-乙基)-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 30**(5'RS,8'SR)-3'-(5-甲基-1-苯基-1H-吡啶-4-基)-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]**

淡白色固體MS (ESI): 357.2 (MH⁺)。由螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環戊烷]-2,3-二酮、[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡啶-4-基)-2-側氧基-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 31**(5'RS,8'SR)-3'-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]**

黃色固體MS (ESI): 337.2 (MH⁺)。由螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環戊烷]-2,3-二酮、[2-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-側氧基-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 32**(5'RS,8'SR)-3'-[5-氯-2-(三氯甲基)苯基]-5',6',7',8'-四氫螺**

[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]

黃色非晶形固體 MS (ESI): 379.1 (MH⁺)。由螺[二環[2.2.1]庚烷-7,1'-環戊烷]-2,3-二酮、[2-(5-氯-2-三氟甲基-苯基)-2-側氧基-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼製得。

實例 A

式(I)化合物可以本身已知之方式作為活性成份用於製造以下組成之錠劑。

	每一錠劑
活性成份	200 mg
微晶纖維素	155 mg
玉米澱粉	25 mg
滑石粉	25 mg
羥丙基甲基纖維素	20 mg
	425 mg

實例 B

式(I)化合物可以本身已知之方式作為活性成份用於製造以下組成之膠囊。

	每一膠囊
活性成份	100.0 mg
玉米澱粉	20.0 mg
乳糖	95.0 mg
滑石粉	4.5 mg
硬脂酸鎂：	0.5 mg
	220.0 mg

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：98123640

C07D 237/26

※申請日：98.7.13

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/502 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

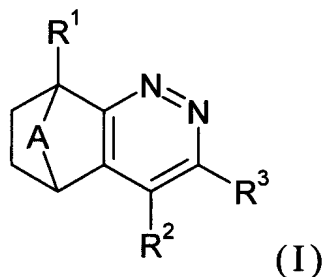
一、發明名稱：(中文/英文)

作為用於糖尿病之11 β -HSD1抑制劑之四氫吡啶

TETRAHYDROCINNOLINES AS 11 BETA HSD1 INHIBITORS FOR
DIABETES

二、中文發明摘要：

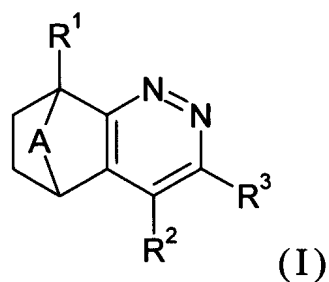
本發明係關於式(I)化合物：



以及其醫藥學上可接受之鹽及酯，其中A及R¹至R³具有如請求項1中所給出之含義，該等化合物可呈醫藥組合物形式使用。

三、英文發明摘要：

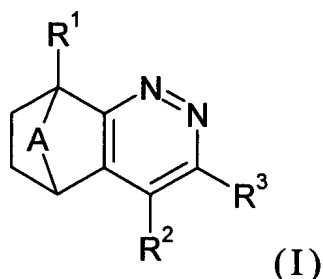
Compounds of formula (I)



as well as pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, wherein A and R¹ to R³ have the significance given in claim 1 can be used in the form of pharmaceutical compositions.

七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)化合物：



其中：

A為 CR^aR^b 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ；

R^1 為 氫或烷基；

R^2 為 氫或烷基；

R^3 為 烷基、環烷基、環烷基-烷基、芳基、經取代之芳基、1H-吡唑基或經取代之1H-吡唑基，其中經取代之芳基為經1至3個獨立地選自烷基、鹵素及鹵烷基之取代基取代的芳基，且其中經取代之1H-吡唑基為經1至3個獨立地選自烷基及芳基之取代基取代的1H-吡唑基；

R^a 為 氫或甲基；

R^b 為 氫或甲基；或

R^a 及 R^b 與其所連接之碳原子一起形成環丙基、環丁基或環戊基；

其限制條件為若 R^a 及 R^b 同時均為氫或均為甲基，則 R^3 為(1-甲基環丙基)甲基；

以及其醫藥學上可接受之鹽及酯。

2. 如請求項1之化合物，其中A為 CR^aR^b ，且其中 R^a 及 R^b 與

其所連接之碳原子一起形成環丙基。

3. 如請求項1或2之化合物，其中A為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。
4. 如請求項1或2之化合物，其中 R^1 為氫或甲基。
5. 如請求項1或2之化合物，其中 R^2 為氫或甲基。
6. 如請求項1或2之化合物，其中 R^3 為烷基、環烷基、環烷基-烷基、苯基、經取代之苯基、1H-吡唑基或經取代之1H-吡唑基，其中經取代之苯基為經1至3個獨立地選自烷基、鹵素及鹵烷基之取代基取代的苯基，且其中經取代之1H-吡唑基為經1至3個獨立地選自烷基及苯基之取代基取代的1H-吡唑基。
7. 如請求項1或2之化合物，其中 R^3 為二甲基丙基、第三丁基、環丙基、甲基環丙基、(甲基環丙基)甲基、苯基、經取代之苯基、1H-吡唑基或經取代之1H-吡唑基，其中經取代之苯基為經1至3個獨立地選自甲基、氟、氯及三氟甲基之取代基取代的苯基，且其中經取代之1H-吡唑基為經1至3個獨立地選自甲基、第三丁基及苯基之取代基取代的1H-吡唑基。
8. 如請求項1或2之化合物，其中 R^3 為二甲基丙基、第三丁基、環丙基、甲基環丙基、(甲基環丙基)甲基、苯基、經甲基取代之苯基、經三氟甲基取代之苯基、經氟基及三氟甲基取代之苯基、經氯基及三氟甲基取代之苯基、經氯基及氟基取代之苯基、經甲基及苯基取代之1H-吡唑基或經第三丁基及甲基取代之1H-吡唑基。
9. 如請求項1或2之化合物，其係選自：

(5'RS,8'SR)-3'-(2,2-二甲基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'R,8'S)-3'-(2,2-二甲基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'S,8'R)-3'-(2,2-二甲基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-第三丁基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'R,8'S)-3'-第三丁基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'S,8'R)-3'-第三丁基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-[(1-甲基環丙基)甲基]-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-(1-甲基環丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-環丙基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'R,8'S)-3'-環丙基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'S,8'R)-3'-環丙基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-環丙基-4'-甲基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

3-環丙基-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶；

3-[(1-甲基環丙基)甲基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶；

3-(2,2-二甲基丙基)-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶；

3-第三丁基-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶；

(5'RS,8'SR)-3'-(1-甲基環丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-[(1-甲基環丙基)甲基]-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-(2,2-二甲基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-第三丁基-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-環丙基-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5RS,8SR)-9,9-二甲基-3-[(1-甲基環丙基)甲基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋吡啶；

(5R,8S)-8,9,9-三甲基-3-[(1-甲基環丙基)甲基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋吡啶；

(5RS,8SR)-3-[(1-甲基環丙基)甲基]-5,6,7,8-四氫-5,8-甲橋吡啶；

(5'RS,8'SR)-3'-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-(2-氯-4-氟苯基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-[2-(三氟甲基)苯基]-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

3-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶；

(5'RS,8'SR)-3'-(2-甲基苯基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-[4-氟-2-(三氟甲基)苯基]-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-(2-氯-4-氟苯基)-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-(2-甲基苯基)-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-5',6',7',8'-四氫螺[環戊烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；及

(5'RS,8'SR)-3'-[5-氯-2-(三氟甲基)苯基]-5',6',7',8'-四氫

螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]。

10. 如請求項1或2之化合物，其係選自：

(5'RS,8'SR)-3'-(2,2-二甲基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'R,8'S)-3'-(2,2-二甲基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'S,8'R)-3'-(2,2-二甲基丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-第三丁基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'R,8'S)-3'-第三丁基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'S,8'R)-3'-第三丁基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-[(1-甲基環丙基)甲基]-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-(1-甲基環丙基)-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

(5'RS,8'SR)-3'-環丙基-4'-甲基-5',6',7',8'-四氫螺[環丙烷-1,9'-[1',2']二氮雜[5',8']甲橋吡啶]；

3-環丙基-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶；

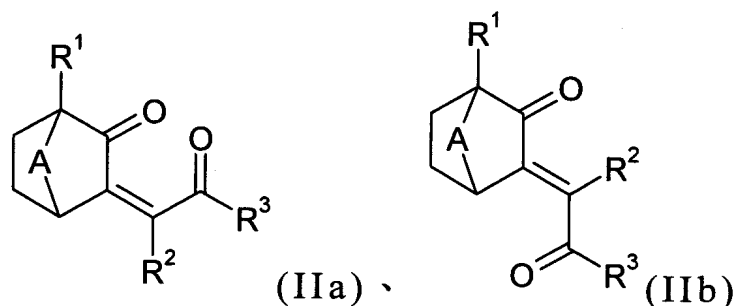
3-[(1-甲基環丙基)甲基]-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶；

3-(2,2-二甲基丙基)-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶；及

3-第三丁基-5,6,7,8-四氫-5,8-乙橋吡啶。

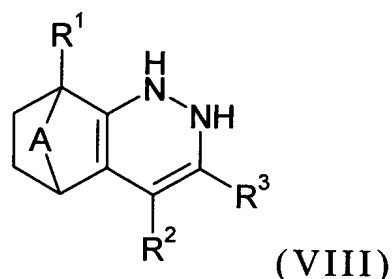
11. 一種製備如請求項1至10中任一項之化合物的方法，其包含以下步驟中之一者：

a)使式(IIa)或式(IIb)之化合物：



在胼存在下反應，獲得如請求項1至10中任一項之式(I)化合物；或

b)使式(VIII)化合物：



在氧化試劑存在下反應，以獲得如請求項1至10中任一項之式(I)化合物；

其中A、R¹、R²及R³係如請求項1中所定義。

12. 如請求項1或2之化合物，其係用作治療活性物質。

13. 如請求項1或2之化合物，其係用於製備用以預防及治療由與酵素11 β -羥基類固醇脫氫酶1相關之病症引起之疾病的藥物。

14. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至10中任一項之化

合物及治療上惰性之載劑。

15. 一種如請求項1至10中任一項之化合物的用途，其係用於製備用以治療或預防糖尿病、肥胖症、飲食障礙或血脂異常之藥物。
16. 一種如請求項1至10中任一項之化合物的用途，其係用於製備用以治療或預防II型糖尿病之藥物。
17. 如請求項1或2之化合物，其係用作用以治療或預防糖尿病、肥胖症、飲食障礙或血脂異常之藥物。
18. 如請求項1或2之化合物，其係用作用以治療或預防II型糖尿病之藥物。
19. 如請求項1或2之化合物，其係如請求項11之方法來製造。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

