

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：95124178

※ 申請日期：95. 7. 03

※IPC 分類：C07D;

A61K 31/501
A61K 31/502 (2006.01)
C07D 237/4 (2006.01)
C07D 237/26 (2006.01)
C07D 237/08
A61P 3/00

一、發明名稱：(中文/英文)

嗒吡衍生物

PYRIDAZINE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街124號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL, SWITZERLAND

國 籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 柯特 艾倫

AMREIN, KURT

2. 丹尼爾 杭基克

HUNZIKER, DANIEL

3. 伯恩德 庫恩

KUHN, BERND

4. 亞歷山大 V 梅威格

MAYWEG, ALEXANDER V.

5. 偉納 尼哈特

NEIDHART, WERNER

國 籍：(中文/英文)

1. 瑞士 SWITZERLAND

2. 瑞士 SWITZERLAND

3. 德國 GERMANY

4. 德國 GERMANY

5. 德國 GERMANY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2005年07月05日；05106098.6

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

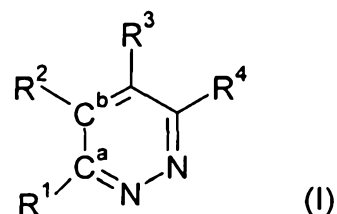
所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於適用作11b-HSD1抑制劑(T2D)之新穎嗒吡衍生物。

本發明尤其係關於式I之化合物，

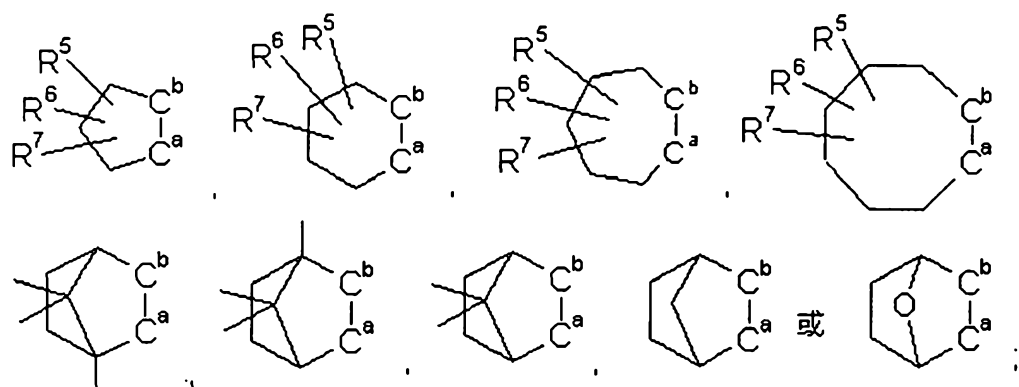


其中

R^1 為環烷基、芳烷基或芳氧烷基；

R^2 為環烷基、芳烷基或芳氧烷基；或

R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成：



R^3 為氫、烷基、環烷基或三氟甲基；

R^4 為苄基、環烷基、芳環烷基、金剛烷基、芳基或雜環基，其中苄基、環烷基、芳環烷基、芳基及雜環基視情況經一至三個獨立選自以下各基之取代基取代：烷基、環烷基、烷氧基、羥基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、苄

基、苯基及經一至三個獨立選自烷基、烷氧基、羥基、環烷基、鹵素及三氟甲基之取代基取代的苯基；

R^5 為氫、烷基、環烷基或烷氧基；

R^6 為氫、烷基、環烷基或烷氧基；

R^7 為氫、烷基、環烷基或烷氧基；

及其醫藥學上可接受之鹽及酯；其限制條件為3-(2-呋喃基)-5,6,7,8-四氫-5-甲基-喹啉係排除在外，且在 R^4 為未經取代之苯基之狀況下， R^5 、 R^6 及 R^7 中之至少一者不為氫或甲基。

【先前技術】

糖皮質激素(人類中之皮質醇，小鼠及大鼠中之皮質酮)為一種調節許多代謝及內環境穩定過程且形成回應應激之關鍵組份的重要類型之腎上腺皮質類固醇。糖皮質激素經由細胞內糖皮質激素受體及在某些組織中經由礦物性皮質素受體起作用，兩種受體均為細胞核轉錄因子。糖皮質激素對目標組織所起之作用不僅視循環類固醇濃度及受體之細胞表現而定，還視細胞內酶而定，該等酶關鍵性地決定以活性形式之糖皮質激素進入受體至何種程度。11 β -羥基類固醇脫氫酶(11 β -HSD)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互變成活性糖皮質激素，藉此在細胞促效劑濃度之局部調變及因而目標組織中皮質類固醇受體之活化中起主

要作用。在一由 F. Hoffmann-La Roche 進行的近期研究中，使用基因陣列技術來分析瘦人與胖人基因表現中之不同以鑒別與胰島素抵抗或經改變之新陳代謝可能相關聯之基因表現中的特定改變。該研究揭示 11β -HSD1 之 mRNA 在肥胖個體之脂肪組織中向上調節約 2 倍。此外，在小鼠脂肪細胞中過度表現 11β -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，該等資料極其強烈地支持 11β -HSD1 在引發肥胖及損害葡萄糖內穩定及脂質參數中所起之重要作用。因此，該酶之選擇性抑制可降低 2 型糖尿病患者中之血糖含量，使升高之脂質參數正常化及/或減少肥胖受檢者之體重。

藉由使用生胃酮(carbenoxolone)獲得第一醫藥學指示，其表明人類中之 11β -HSD1 抑制可能具有有益作用。生胃酮為一種抑制 11β -HSD1 及相關酶 11β -HSD2 之抗潰瘍藥物。以生胃酮來治療導致胰島素敏感性增加，表明抑制 11β -HSD1 可降低細胞皮質醇含量及因此最小化其某些有毒效應。(Walker 等人 1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 31155-3159)

11β -HSD1 係在許多組織中表現，該等組織包括肝臟、脂肪組織、血管平滑肌、胰腺及腦。其活性視 NADP(H) 而定且其具有對其基質之相對低的親和力(與 11β -HSD2 相比)。組織勻漿中及純化時之 11β -HSD1 為雙向的，展示具有脫氫酶活性之更大穩定性的 11β -脫氫酶及 11β -還原酶反

應 (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 -酮基形式再生活性糖皮質激素。該糖皮質激素之再生將增加有效細胞內糖皮質激素含量且藉此增強糖皮質激素活性。正是該升高之細胞皮質醇濃度可能導致增加之肝糖產生、脂肪細胞分化及胰島素抵抗。

11β -HSD1 之抑制不僅應減少與 X 症候群 / 糖尿病關聯之典型症候群，且其亦為安全的且無顯著副作用。以非特定抑制劑生胃酮進行之研究強調開發特定 11β -HSD1 抑制劑之重要性。對 11β -HSD2 酶之抑制的耐受性不佳且導致血壓升高。相反，對 11β -HSD1 之抑制的耐受性良好，此係因為發現 11β -HSD1 剔除之小鼠健康且抵抗肥胖或應激引起之高血糖症 (Kotelevtsev Y. 等人，*Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Dec 23;94(26):14924-9)。類似地，經饑餓之後，該等小鼠具有葡糖新生中所涉及的關鍵肝酶之削弱活性。另外，該等小鼠具有改良之脂質及脂蛋白分佈，此提示 HSD1 之抑制可能高度有效及安全。近期報道指出 11β -HSD1 抑制劑亦可能對降低高血壓有益 (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) 以改良認知 (Sandeep TC. 等人，*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 年 4 月 27 日;101(17):6734-9) 或改良與阿茲海默氏 (Alzheimer) 症相關之缺乏症。總之， 11β -HSD1 抑制劑可為治療糖尿病、肥胖及其它疾病之症狀的

安全及有效方法。

【發明內容】

式I之化合物及其醫藥學上可接受之鹽及酯為新穎的且具有重要醫藥學性質。詳言之，其為 11β -HSD1抑制劑(T2D)且其展示與相關 11β -HSD2酶相反之選擇性。因此，為特定 11β -HSD1抑制劑(T2D)之化合物表示一種藉由調節目標組織(肝臟、脂肪組織)中活性糖皮質激素皮質醇之局部濃度來(例如)降低血糖含量及正常化2型糖尿病患者中之脂質參數的方法。

本發明之化合物可用於預防及/或治療代謝失調、肥胖、血脂異常、高血壓及/或糖尿病尤其是II型糖尿病。

本發明之化合物可進一步用於預防及/或治療高眼壓、認知、阿茲海默氏症及/或神經退化。

此外，本發明之化合物可用於(詳言之)藉由局部用藥來促進傷口癒合。此外，本發明之化合物可用以改善認知障礙(詳言之隨年齡增長而發展之損傷)及改良記憶。

本發明之目標為式I之化合物及其上述本身之鹽及酯及其作為治療活性物質之用途；製造該等化合物、中間物、醫藥組合物、含有該等化合物、其醫藥學上可接受之鹽及酯的藥劑之方法；該等化合物、酯及鹽用於預防及/或治療疾病尤其是治療或預防進食障礙、肥胖、血脂異常、高血壓及/或糖尿病(尤其是II型糖尿病)之用途；及該等化合物、鹽及酯用於製造用於治療或預防代謝障礙、肥胖、血脂異常、高血壓及/或糖尿病(尤其是II型糖尿病)之藥劑的

用途。

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

在本說明書中，單獨或組合之術語"烷基"表示具有1至8個碳原子之直鏈或支鏈烷基，較佳具有1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基且尤佳具有1至4個碳原子之直鏈或支鏈烷基。C₁-C₈直鏈或支鏈烷基之實例為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、異戊基、異己基、異庚基及異辛基，較佳為甲基及乙基且最佳為甲基。

單獨或組合之術語"環烷基"表示具有3至8個碳原子之環烷基環及較佳具有3至6個碳原子之環烷基環。C₃-C₈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。較佳之環烷基為甲基環丙基且尤其是1-甲基-環丙基。尤佳為環丙基。

單獨或組合之術語"烷氧基"表示式烷基-O-之基團，其中術語"烷基"具有先前所列之意義，諸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基，較佳為甲氧基及乙氧基且最佳為甲氧基。

單獨或組合之術語"羥烷基"表示如先前定義之烷基，其中一或多個氫原子、較佳一個氫原子係由羥基取代。羥烷基之實例為羥甲基及羥乙基。

單獨或組合之術語"芳基"表示苯基或萘基，較佳為視情況具有一或多個、較佳一至三個取代基之苯基，該等取代基各自獨立選自鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、胺基、烷基、烷氧基、烷基羰基、氰基、胺甲鹽基、烷氧基胺甲鹽基、亞甲二氧基、羧基、烷氧羰基、胺羰基、烷基胺羰基、二烷基胺羰基、羥基、硝基、烷基-SO₂-、胺基-SO₂-、環烷基及其類似物。實例為苯基或萘基，特定言之視情況經一至三個、較佳一或兩個取代基取代之苯基，該等取代基獨立選自烷基、鹵素、烷氧基、三氟甲氧基、硝基及三氟甲基。

單獨或組合之術語"芳氧基"表示芳基-O-基團，其中術語"芳基"具有先前所列之意義。

單獨或組合之術語"雜環基"表示飽和、部分不飽和或芳族5至10員雜環，其含有一或多個選自氮、氧或硫之雜原子。若需要，則其可在一或多個碳原子上經(例如)鹵素、烷基、烷氧基、酮基等取代及/或在第二氮原子(意即-NH-)上經烷基、環烷基、芳烷氧羰基、烷鹽基、苯基或苯烷基取代或在第三氮原子(意即=N-)上經氧離子基取代，鹵素、烷基、環烷基及烷氧基較佳。該等雜環基之實例為吡咯啶基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、吡唑基、咪唑基(例如吡唑-4-基及1-苄氧羰基-咪唑-4-基)、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、六氫嘧啶基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吲哚基(例如2-吲哚基)、喹啉基(例如2-喹啉基、3-喹啉基及1-氧離子基-喹啉

基)、異喹啉基(例如1-異喹啉基及3-異喹啉基)、四氫喹啉基(例如1,2,3,4-四氫-2-喹啉基)、1,2,3,4-四氫異喹啉基(例如1,2,3,4-四氫-1-氧代-喹啉基)及喹啉基。

單獨或組合之術語"胺基"表示經由氮原子鍵結之第一、第二或第三胺基，第二胺基具有烷基或環烷基取代基且第三胺基具有一起形成環之兩個類似或不同烷基或環烷基取代基或兩個氮取代基，諸如-NH₂、甲胺基、乙胺基、二甲胺基、二乙胺基、甲基乙胺基、吡咯啉-1-基或哌啶基等等，較佳為第一胺基、二甲胺基及二乙胺基且特定言之為二乙胺基。

單獨或組合之術語"鹵素"表示氟、氯、溴或碘且較佳為氟、氯或溴。

單獨或組合之術語"羰基"表示-C(O)-基團。

單獨或組合之術語"氧基"表示-O-基團。

單獨或組合之術語"硝基"表示-NO₂-基團。

單獨或組合之術語"氰基"表示-CN-基團。

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的彼等鹽，該等鹼或酸在生物學或其他方面上係不需要的。該等鹽係用無機酸及有機酸形成，無機酸係諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物，較佳為鹽酸；有機酸係諸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乙醛酸、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、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、N-乙醯半胱胺酸及其

類似物。另外，可自添加無機鹼或有機鹼至游離酸中來製備該等鹽。衍生自無機鹼之鹽包括但不限於鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽及其類似物。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於第一胺、第二胺及第三胺、包括自然產生之經取代胺的經取代胺、環胺及鹼離子交換樹脂(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、多胺樹脂)之鹽及其類似物。式I化合物亦可以兩性離子形式存在。式I化合物之尤佳的醫藥學上可接受之鹽為鹽酸鹽。

式I化合物亦可為溶劑化的，例如水合的。溶劑化反應可在製造過程中實現或可(例如)作為最初無水的式I化合物之吸濕性之結果(水合作用)發生。術語醫藥學上可接受之鹽亦包括醫藥學上可接受之溶劑化物。

"醫藥學上可接受之酯"意謂通式(I)化合物可在官能基上衍生以提供在活體內能轉變回母體化合物之衍生物。該等化合物之實例包括生理學上可接受及新陳代謝上不穩定之酯衍生物，諸如甲氧基甲基酯、甲基硫基甲基酯及特戊醯氧甲基酯。此外，類似於能夠在活體內產生通式(I)之母體化合物的新陳代謝上不穩定之酯的任何生理學上可接受之通式(I)之化合物的等同物均在本發明之範疇內。

式I化合物可含有若干不對稱中心且可以光學純對映異構物、對映異構物(諸如外消旋體)之混合物，視情況純非對映異構物、非對映異構物之混合物、非對映異構物外消旋體或非對映異構物外消旋體混合物之形式存在。

術語"不對稱碳原子"(C*)意謂具有四個不同取代基之碳原子。根據 Cahn-Ingold-Prelog 規定，不對稱碳原子可為 "R" 或 "S" 組態。

較佳為式 I 化合物及其醫藥學上可接受之鹽，特定言之式 I 化合物。

較佳為式 I 化合物，其中 R^4 為環烷基、芳環烷基、金剛烷基、芳基或雜環基，其中芳環烷基、芳基及雜環基視情況經一至三個取代基取代，該等取代基獨立選自烷基、烷氧基、羥基、鹵素、三氟甲基、苯基及經一至三個獨立選自烷基、烷氧基、羥基、環烷基、鹵素及三氟甲基之取代基取代的苯基。

進一步較佳為式 I 化合物，其中 R^3 為氫或烷基。尤佳為彼等式 I 化合物，其中 R^3 為甲基。進一步尤佳為式 I 化合物，其中 R^3 為氫。

較佳為彼等式 I 化合物，其中用於 R^4 定義中之術語"雜環基"表示吡唑基、噻唑基、咪唑基、吡咯基、噻吩基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、氧雜環丁基或吲哚基。尤佳為彼等式 I 化合物，其中用於 R^4 定義中之術語"雜環基"表示吡唑基、噻唑基或吲哚基及特定言之為 1H-吡唑-4-基、噻唑-4-基或 1H-吲哚-3-基。

較佳為式 I 化合物，其中 R^4 為苄基、環烷基、苯基環烷基、金剛烷基、苯基、吲哚基、吡唑基、吡咯基或噻唑基，其中苄基、環烷基、苯基環烷基、苯基、吲哚基、吡唑基及噻唑基視情況經一至三個取代基取代，該等取代基

獨立選自烷基、環烷基、烷氧基、羥基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、苄基、苯基及經一至三個獨立選自烷基、鹵素及三氟甲基之取代基取代的苯基。

進一步較佳為彼等式I化合物，其中 R^4 為苄基、環丙基、甲基環丙基、環丁基、苯基環丙基、苯基環丁基、金剛烷基、苯基、吡啶基、吡唑基、吡咯基或噻唑基，其中苄基、環丙基、苯基環丙基、苯基環丁基、苯基、吡啶基、吡唑基、吡咯基及噻唑基視情況經一至三個取代基取代，該等取代基獨立選自烷基、環烷基、烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、苄基、苯基及經一至三個獨立選自烷基、鹵素及三氟甲基之取代基取代的苯基。

本發明之另一較佳實施例為根據式I之化合物，其中 R^4 為環烷基、苯基環烷基、金剛烷基、苯基、吡啶基、吡唑基、氧雜環丁基或噻唑基，其中苯基環烷基、苯基、吡啶基、吡唑基、氧雜環丁基及噻唑基視情況經一至三個取代基取代，該等取代基獨立選自烷基、烷氧基、羥基、鹵素、三氟甲基、苯基及經一至三個獨立選自烷基、鹵素及三氟甲基之取代基取代的苯基。

進一步較佳為彼等式I化合物，其中 R^4 為氧雜環丁基或經烷基取代之氧雜環丁基。

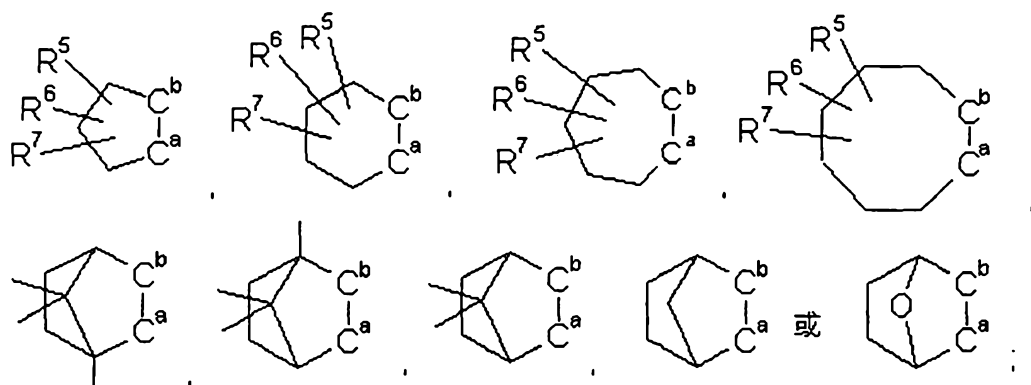
尤佳為彼等式I化合物，其中 R^4 為環丙基、苯基環丙基、苯基環丁基、金剛烷基、苯基、吡啶基、吡唑基或噻唑基，其中苯基環丙基、苯基環丁基、苯基、吡啶基、吡唑基及噻唑基視情況經一至三個取代基取代，該等取代基

獨立選自烷基、烷氧基、鹵素、三氟甲基、苯基及經一至三個獨立選自烷基、鹵素及三氟甲基之取代基取代的苯基。

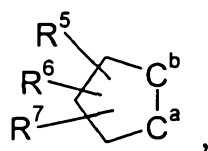
根據式I之其他較佳化合物為彼等化合物，其中 R^2 為環烷基。尤佳為彼等式I化合物，其中 R^2 為環丙基。

進一步較佳為式I化合物，其中 R^1 為環烷基，較佳為環丙基。

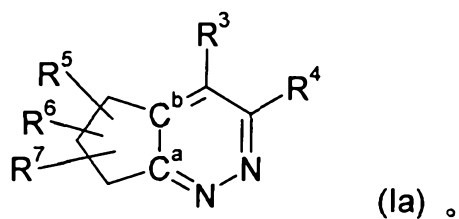
較佳為式I化合物，其中 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成：



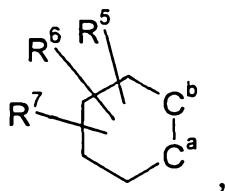
進一步較佳為式I之化合物，其中 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成：



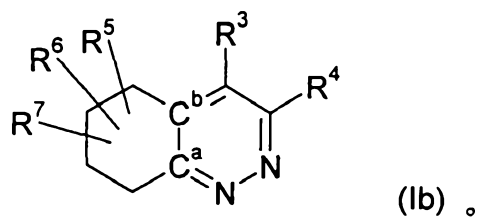
其具有下式：



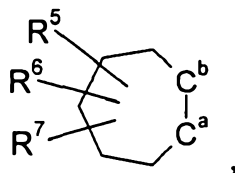
亦較佳為式I化合物，其中 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成：



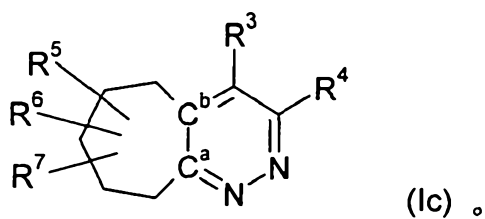
其具有以下式：



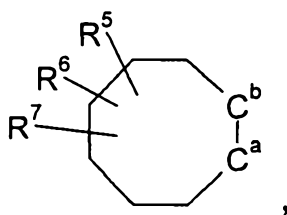
較佳為式I之化合物，其中 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成：



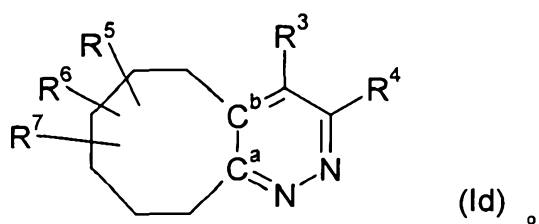
其具有下式：



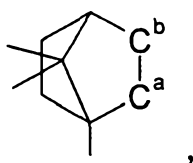
進一步較佳為式I化合物，其中 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成：



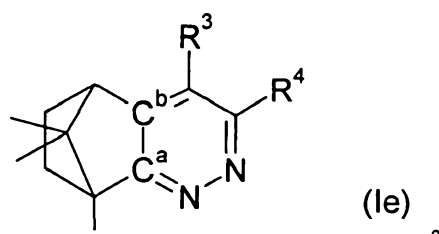
其具有下式：



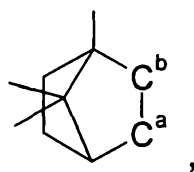
進一步較佳為式I化合物，其中 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成：



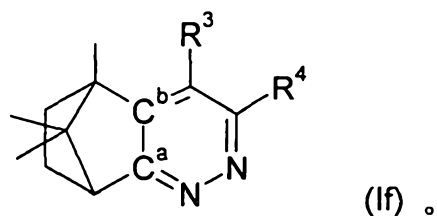
其具有下式：



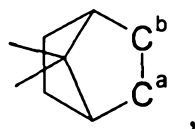
進一步較佳為式I化合物，其中 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成：



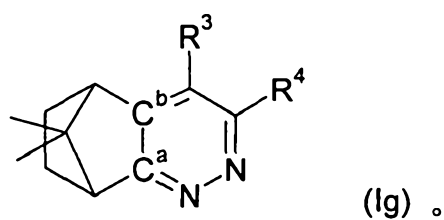
其具有下式：



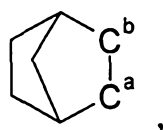
進一步較佳為式I化合物，其中 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成：



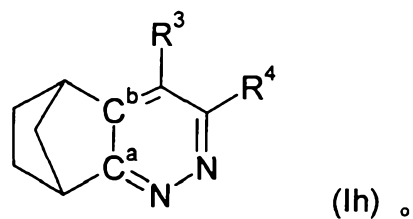
其具有下式：



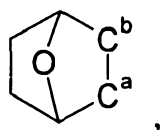
亦較佳為根據式I之化合物，其中 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成：



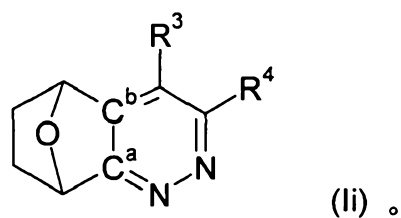
其具有下式：



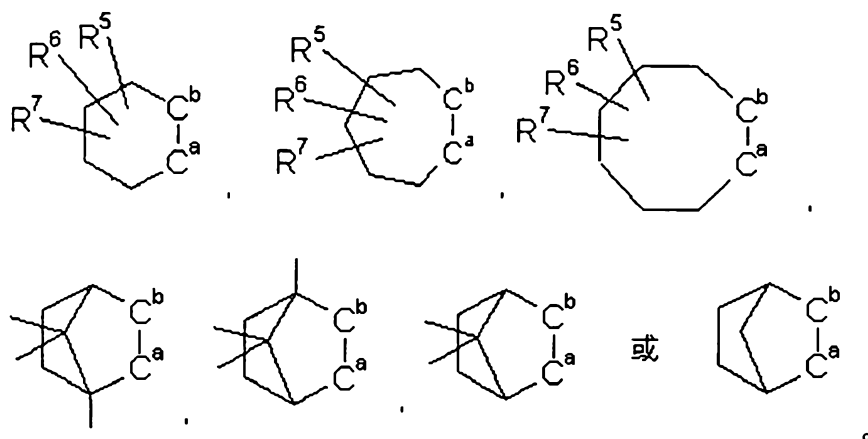
較佳為式I之化合物，其中 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成：



其具有下式：



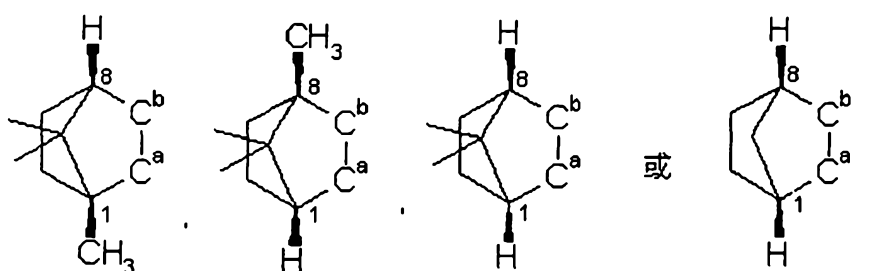
尤佳為式I化合物，其中 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成：



較佳為式I之對掌性化合物。

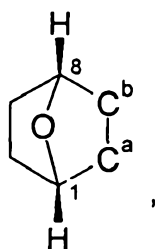
較佳為彼等式I化合物，其中 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b

碳原子一起形成：



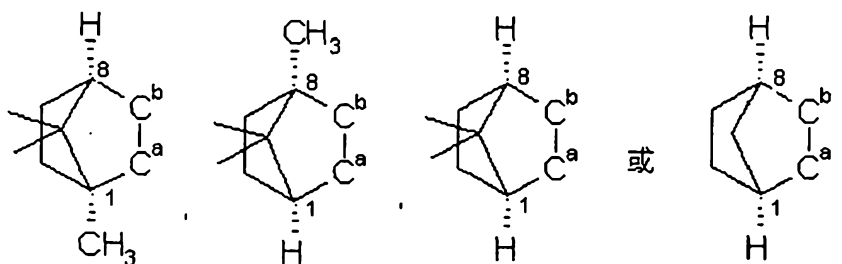
其中1位之碳原子為R組態及8位之碳原子為S組態。

進一步較佳為彼等式I化合物，其中 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成：



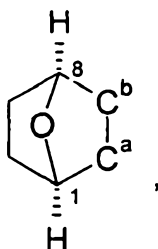
其中1位之碳原子為S組態且8位之碳原子為R組態。

尤佳為彼等式I化合物，其中 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成：



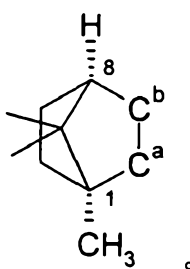
其中1位之碳原子為S組態且8位之碳原子為R組態。

進一步尤佳為彼等式I化合物，其中 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成：



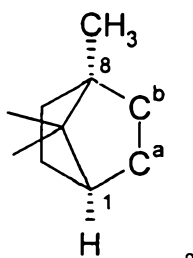
其中1位之碳原子為R組態且8位之碳原子為S組態。

進一步尤佳為根據式I之化合物，其中 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成：



根據上式，1位之碳原子為S組態且8位之碳原子為R組態。

本發明之另一尤佳態樣為根據式I之化合物，其中 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成：



根據上式，1位之碳原子為S組態且8位之碳原子為R組態。

較佳為式I化合物，其中 R^5 、 R^6 及 R^7 獨立選自氫或烷基。尤佳為彼等化合物，其中 R^5 、 R^6 及 R^7 為氫。

較佳之式(I)化合物之實例為：

1. (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(5-甲基-1-苯基-1H-吡

- 唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；
2. (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；
 3. (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；
 4. (1S,8R)-5-金剛烷-1-基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
 5. (1S,8R)-5-[2-(3-氯-苯基)-噻唑-4-基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
 6. (1R,8S)-5-(2-氯-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
 7. (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-苯基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
 8. (1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-苯基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
 9. (1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
 10. (1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
 11. (1S,8R)-5-(4-氯-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
 12. (1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-

- 基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]+1-2,4,6-三烯；
13. (1S,8R)-5-(2-氯-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]+1-2,4,6-三烯；
14. (1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]+1-2,4,6-三烯；
15. (1R,8S)-5-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]+1-2,4,6-三烯；
16. (1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]+1-2,4,6-三烯；
17. (1S,8R)-5-(2,4-二氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]+1-2,4,6-三烯；
18. (1S,8R)-5-(2-氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]+1-2,4,6-三烯；
19. (1S,8R)-5-(2,5-二氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]+1-2,4,6-三烯；
20. (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]+1-2(7),3,5-三烯；
21. (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]+1-2(7),3,5-三烯；
22. (1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]+1-2,4,6-三烯；

23. (1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
24. 3-金剛烷-1-基-5,6,7,8-四氫-吡啶；
25. 3-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-5,6,7,8-四氫-吡啶；
26. 3-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-5,6,7,8-四氫-吡啶；
27. 3-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-5,6,7,8-四氫-吡啶；
28. 3-(2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡；
29. 3-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡；
30. 3-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡；
31. 3-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡；
32. 3-(5-氯-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡；
33. (1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；
34. (1S,8R)-5-環丙基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；
35. 3,4-二環丙基-6-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-嗒吡；
36. 3,4-二環丙基-6-(2-三氟甲基-苯基)-嗒吡；

37. 6-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-3,4-二環丙基-嗒吡；
38. 6-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-3,4-二環丙基-嗒吡；
39. (1SR,8RS)-5-(5-甲基-1-苯基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；
40. (1SR,8RS)-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；
41. 3-(2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氮-環辛[c]嗒吡；
42. (1S,8R)-5-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
43. 3-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氮-5H-環庚[c]嗒吡；
44. (1SR,8RS)-5-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-基]-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
45. (1SR,8RS)-5-(2,4-二氟-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
46. (1SR,8RS)-5-(2-氟-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
47. (1SR,8RS)-5-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
48. 3-(3-三氟甲基-1H-吡啶-4-基)-5,6,7,8,9,10-六氮-環辛[c]嗒吡；
49. 3-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氮-環辛[c]嗒吡；

50. 3-(2-氟-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒咩；
51. (1S,8R)-5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
52. 3-(5-甲基-1-苯基-1H-吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咩；
53. (1S,8R)-5-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
54. 3-(2,5-二氟-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咩；
55. 3-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咩；
56. 3-(2,4-二氟-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咩；
57. 3-(2-氟-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咩；
58. (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(3-三氟甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
59. 3-[1-(4-氟-苯基)-環丙基]-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒咩；
60. (1S,8R)-5-(5-丁氧基-1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
61. 3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咩；
62. 3-[1-(4-氟-苯基)-環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒咩；
63. 3,4-二環丙基-6-(1-苯基-5-丙基-1H-吡啶-4-基)-嗒咩；

64. 3-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咩；及
65. 3-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咩。

較佳之式(I)化合物之另外的實例為：

66. 3-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒咩；
67. (1SR,8RS)-5-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
68. (1SR,8RS)-5-環丙基-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
69. (1SR,8RS)-5-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
70. (1SR,8RS)-5-(1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
71. (1S,8R)-5-(2-氯-4-氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
72. 3-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒咩；
73. 3-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒咩；
74. (1S,8R)-5-(2-氯-4-氟-5-甲氧基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
75. (1S,8R)-5-(2-氯-4,5-二氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-

- 二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
76. 3-環丙基-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡；
77. 3-(5-氯-2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡；
78. (1SR,8RS)-5-(2-氯-4-氟-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；
79. (1SR,8RS)-5-(5-氯-2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；
80. (1SR,8RS)-5-(2-氯-4,5-二氟-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；
81. 3-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡；
82. (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(4-甲基-2-苯基-噁唑-5-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
83. 3-(4-甲基-2-苯基-噁唑-5-基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡；
84. (1SR,8RS)-5-(2-甲氧基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
85. (1SR,8RS)-5-鄰甲苯基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
86. (1S,8R)-5-(2-甲氧基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
87. (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-鄰甲苯基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

88. 3-(2-甲氧基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡；
89. 3-(2-甲氧基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡；
90. 3-鄰甲苯基-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡；
91. 3-(4-氯-2-甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡；
92. 3-(4-氯-2-甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡；
93. (1S,8R)-5-(4-氯-2-甲基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；
94. (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
95. 3-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡；
96. 3-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡；
97. (1SR,8RS)-5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
98. (1S,8R)-5-(4-氯-2-甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；
99. 3-(1-甲基-環丙基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡；
100. (1SR,8RS)-5-(4-氯-2-甲基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；
101. 6,6-二甲基-3-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-6,7-二氫-5H-環戊[c]嗒吡；
102. (1S,8R)-5-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-

二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

103. (1SR,8RS)-5-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

104. 6,6-二甲基-3-(2-三氟甲基-苯基)-6,7-二氮-5H-環戊[c]嗒咩；

105. (1S,8R)-5-(4-氟-2-甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

106. 3-(2-氟-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環戊[c]嗒咩；

107. 3-(2,4-二氟-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環戊[C]嗒咩；

108. (1SR,8RS)-5-(1-第三丁基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

109. (1S,8R)-5-(1-第三丁基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

110. (1SR,8RS)-5-(2-三氟甲氧基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

111. (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-甲基-環丙基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

112. (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(2-三氟甲氧基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

113. (1S,8R)-5-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

—2,4,6-三烯；

114. (1SR,8RS)-5-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

115. 6,6-二甲基-3-(2-三氟甲氧基-苯基)-6,7-二氮-5H-環戊[c]嗒吡；

116. 3-(1-第三丁基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環戊[c]嗒吡；

117. (1SR,8RS)-5-(1-第三丁基-5-環丙基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

118. (1S,8R)-5-(1-第三丁基-5-環丙基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

119. 3-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環戊[c]嗒吡；

120. (1S,8R)-5-(5-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

121. (1SR,8RS)-5-(5-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

122. 3-(5-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環戊[c]嗒吡；

123. (1S,8R)-5-環丁基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

124. (1SR,8RS)-5-環丁基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

125. 3-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環戊[c]噻吩；
126. (1S,8R)-5-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
127. (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
128. (1S,8R)-5-(1-苄基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
129. (1S,8R)-5-(1-苄基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
130. (1S,8R)-5-(1-苄基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
131. (1SR,8RS)-5-環丙基-6-甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
132. (1S,8R)-5-環丙基-1,6,11,11-四甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
133. (1S,8R)-5-(1-第三丁基-5-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
134. (1S,8R)-5-(4-氯-苄基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；
135. (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-三氟甲基-環丙基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

136. 3-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[c]噻吡；
137. (1R,8S)-5-環丙基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；
138. 3-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[c]噻吡；
139. (1SR,8RS)-5-(2,5-二氯-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；
140. (1SR,8RS)-5-(2,3-二甲基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；
141. 3-(2,5-二氯-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[c]噻吡；
142. 3-(2,3-二甲基-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[c]噻吡；
143. (1SR,8RS)-5-(2,4-二氯-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；
144. (1SR,8RS)-5-(2,3-二氯-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；
145. (1SR,8RS)-5-(2,4-二甲基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；
146. (1R,8S)-5-環丙基-8,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；及
147. (1S,8R)-5-環丙基-8,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯。

尤佳之式(I)化合物之實例為：

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-苯基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-(2-氯-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-(2-氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-5,6,7,8-四氫-吡啶；

3-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-5,6,7,8-四氫-吡啶；

3-(2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咩；

3-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咩；

3-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咩；

(1S,8R)-5-環丙基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1SR,8RS)-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

3-(2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒咩；

3-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咩；

(1SR,8RS)-5-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1SR,8RS)-5-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒咩；

(1S,8R)-5-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咩；及

3-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-及)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咩。

另外尤佳之式(I)化合物之實例為：

(1S,8R)-5-環丙基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1SR,8RS)-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]
十一-2(7),3,5-三烯；

3-(2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氮-環辛[c]嗒吡；

(1SR,8RS)-5-(5-氯-2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮-三環
[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-甲基-環丙基)-3,4-二氮-三環
[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-環丙基-1,6,11,11-四甲基-3,4-二氮-三環
[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-三氟甲基-環丙基)-3,4-二氮-
三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環戊[c]
嗒吡；及

(1R,8S)-5-環丙基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]
十一-2(7),3,5-三烯。

製造式I化合物之方法為本發明之一目標。

本發明之式I化合物之製備可以連續或彙集成路徑來進行。本發明之合成係顯示於以下流程中。進行所得產物之反應及純化所需之技術為熟習此項技術者已知。除非相反說明，否則用於以下方法之描述中的取代基及標記具有上文所列之意義。

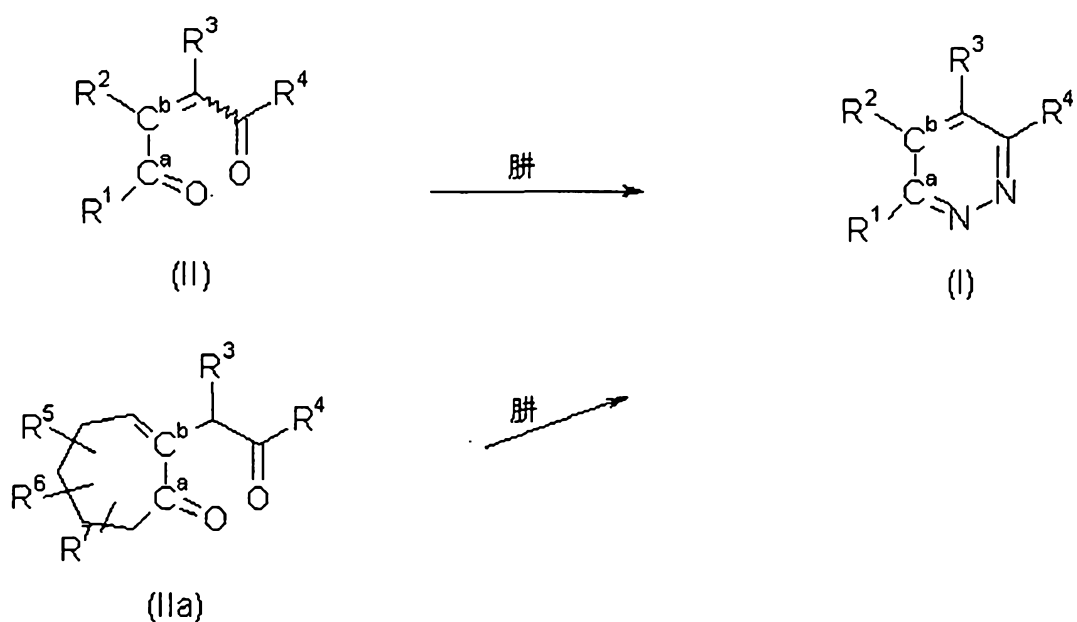
一般而言，I型化合物易於藉由用胍處理式II化合物來獲得：可使用不同反應條件來執行縮合反應，例如：(i)在諸如對甲苯磺酸之酸的存在下，將II與於甲苯中之單水合胍

一起加熱。(ii)在回流溫度下加熱於水/乙酸混合物中之II及單水合肼。(iii)在回流溫度下加熱於水/乙酸混合物中之II及單水合肼，接著在逐漸完成之後，在回流溫度下用於正丁醇中之NaOMe進行鹼處理以完成嗒咩之閉環反應。

不同條件之應用係視所用各別起始物質而定且在實驗部分中概述。II型化合物之雙鍵之幾何學可為E或Z或E與Z之混合物。與雙鍵幾何學無關，可藉由選擇上文略述及在實驗部分中例示之最適合的反應條件來將II型化合物轉變成I。

在 R^1 及 R^2 形成5至8員環之狀況下，，經由Horner-Wittig反應(以下章節)合成該等式II類似物可產生異構化合物，同時雙鍵轉移至環系統且如針對7員環系統在式IIa中所例示的。亦可藉由使用上文略述之反應條件將該等異構物直接轉化成II。

流程 1



流程1中用作起始物質之II型化合物可如流程2中所概述般製得。

因此，使式III之1,2-二酮與式IV之膦酸酯進行Horner-Emmons(或Wittig-Horner)反應，以此產生式II化合物。可使用之條件為(例如)：回流條件下，在作為溶劑之第三丁醇中以第三丁醇鉀作為鹼。視起始物質而定，雙鍵轉移之發生係可能的，如式IIa中 R^1 、 R^2 形成7員環之化合物所示般及實驗部分中所例示般。

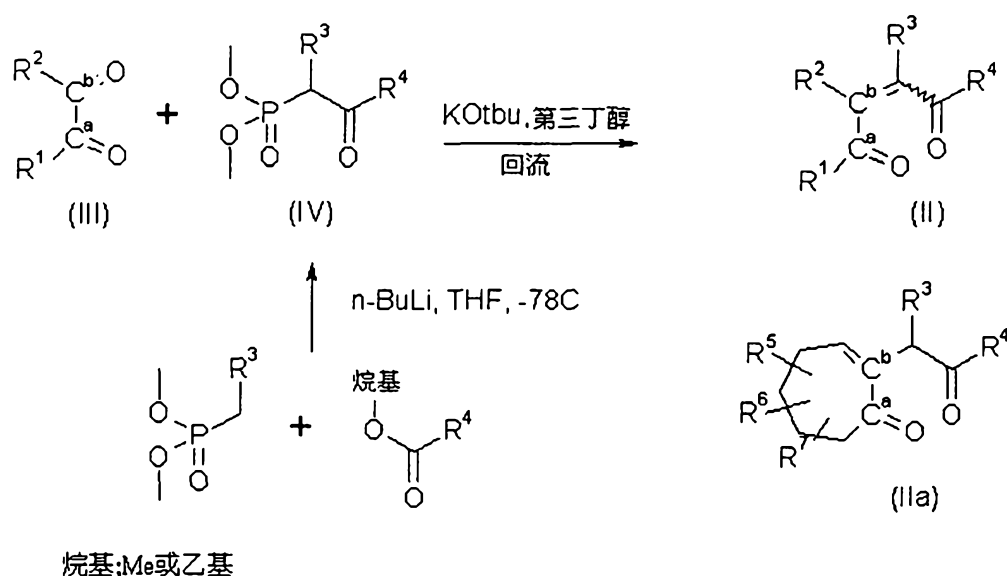
視 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 基團而定，式II化合物之雙鍵幾何學可為E、Z或E與Z之混合物。在許多狀況下，僅主要形成一種異構物(熱力學上更穩定之E異構物)。在獲得混合物之狀況下，這些混合物可藉由層析法分離或以混合物形式用於環形成反應中。可藉由NMR來確定(實驗部分)式II化合物的雙鍵之立體化學，亦可使用對應的 α -鹵代酮類似物以取代IV型膦酸酯且實施Reformatsky反應，接著消除水(該反應類型之實例：Huang, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1989, 2397)。

對於非對稱之式III化合物，在Cb羰基比Ca羰基反應性更強之狀況下，可直接獲得式II化合物。在兩個羰基類似之狀況下，可獲得混合物，該混合物可藉由層析法分離且從而進一步處理之。

關於Horner-Emmons(或Wittig-Horner)反應，在Ca羰基反應性更強之狀況下，可經由若干路徑獲得式II化合物，例如：(i)Ca羰基與(例如)乙-1,2-二醇(類似：Boeckman, J.

Am. Chem. Soc., 1986, 5549)反應轉化成環縮酮基，在Cb上執行 Wittig-Horner反應，接著進行Ca縮酮裂解；或者：
(ii)Ca羰基還原成羥基且(例如)以第三丁基-二甲基-矽烷基酯形式保護之(例如：Boeckman, J. Am. Chem. Soc., 1986, 5549)，接著在Cb上執行 Horner-Wittig反應、去保護之及使用(例如)Swern氧化條件將羥基最終氧化回羰基(該反應之實例：Albright, J. Org. Chem., 1965, 30, 1107)。

流程 2



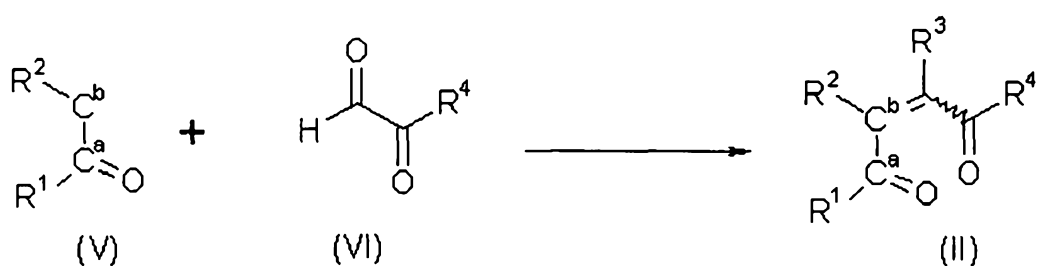
用於流程II中之1,2-二酮III為市售的、在文獻中已知或可藉由此項技術中已知之方法的組合來製備。

式IV之膦酸酯係在文獻中已知或可藉由標準程序來製備。製備化合物IV之實例係由以下操作組成：在-78℃下溶劑THF中用諸如N-丁基鋰之鹼處理烷基-膦酸二甲酯，且隨後與羧酸烷基酯反應以產生IV。或者，甲基-膦酸二甲酯(R³=H)可用於該反應中，以隨後進行之烷基化步驟引入

R^3 -在諸如第三丁醇鉀或N-丁基鋰或碳酸鉀之鹼的存在下使烷基化劑(R^3 -鹵基)與IV($R=H$)反應(類似反應: B. Kirschberger, *Synthesis*, 1986, 11, 926)。

根據流程3, 製備式II化合物之替代方法係由式V之酮與式VI化合物反應所組成。該反應可以類似於Mukaiyama (*J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 7503)描述之方法經由交叉醇醛反應而達成, 使V在四氯化鈦的存在下經由其預先形成矽烷基烯醇醚與式IV之甲醯基羰基反應以在主要偶合產物脫氫之後產生II。化合物VI係市售的或以類似於文獻中描述之方法來製備, 例如自對應的甲基酮及 SeO_2 氧化作用(文獻實例: K.C. Joshi, *Heterocycles*, 1981, 16, 1545)或自 α -鹵基酮及Swern氧化作用(實例: D. Swern, *Synthesis*, 1981, 165)來製備。

流程3



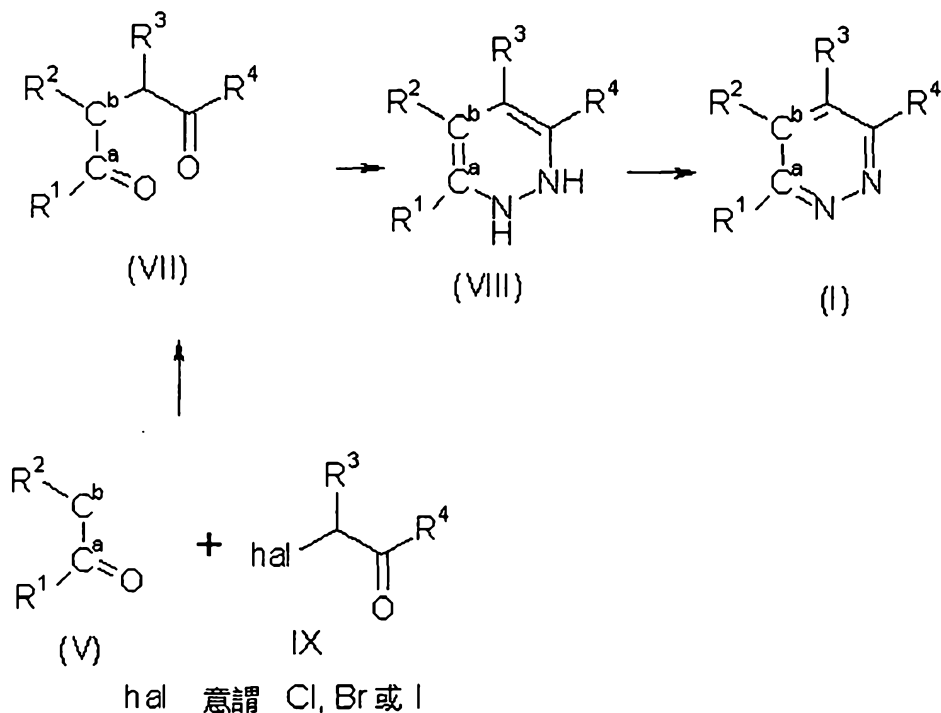
R^3 意謂氫

式V化合物係市售的、於文獻中描述或可應用已知程序來製備。

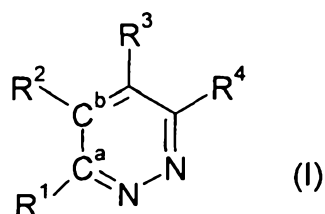
製備式I化合物之另一替代方法係概述於流程4中: 其係由以下操作組成: 將式VII之1,4-二酮與肼在上文討論之條件

下反應以產生式 VIII 之二氫嗒咩(圖示若干可能異構形式之一者)。接著該等式 VIII 之二氫嗒咩可用(如)鉍/木炭或另一諸如 Br_2 之氧化劑來芳構化(類似程序: Baumgarten, J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 6609)從而產生式 I 化合物。式 VII 之 1,4-二酮為廣泛使用之合成架構基塊及用於製備其之大量方法已知於文獻中(例如: Corey J. Am. Chem. Soc. 1969, 91, 4926; Katritzky, J. Org. Chem. 1991, 56, 6917)。製備該等化合物之更近實例為使用 A. Baba 出版之方法(J. Org. Chem, 1997, 62, 8282): 其包括經由在酮 V 轉變成對應烯醇化錫前在催化量之 ZnCl_2 存在下將酮 V 與 α -鹵基酮 IX 反應(流程 4)。

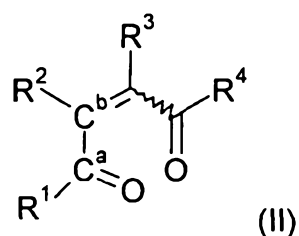
流程 4



製備下式之化合物之一較佳方法：



包含將根據下式之化合物：



與肼反應以獲得根據式I化合物；

其中R¹至R⁴係如先前所定義。

較佳之中間物為：

[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯；

(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮；

2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-磷酸二甲酯；

(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮；

[2-氧代-2-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-磷酸二甲酯；

(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮；

2-金剛烷-1-基-2-氧代-乙基)-磷酸二甲酯；

(1S,4R)-3-[2-金剛烷-1-基-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲

基-二環[2.2.1]庚-2-酮；

{2-[2-(3-氯-苯基)-噻唑-4-基]-2-氧代-乙基}-磷酸二甲酯；

(1S,4R)-3-[2-[2-(3-氯-苯基)-噻唑-4-基]-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮；

[2-(2-氯-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯；

(1R,4S)-3-[2-(2-氯-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮；

(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-苯基-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮及(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-苯基-亞乙-(Z)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮；

(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-苯基-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮及(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧-2-苯基-亞乙-(Z)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮；

(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮；

(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(4-三氟甲基-苯基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮；

[2-(4-氯-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯；

(1S,4R)-3-[2-(4-氯-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮；

{2-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-乙基}-磷酸二甲酯；

(1S,4R)-3-{2-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-亞乙-(E)-基}-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮；

(1S,4R)-3-[2-(2-氯-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮；

(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮；

(1R,4S)-3-{2-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-亞乙-(E)-基}-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮；

(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮；

● [2-(2,4-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯；

(1S,4R)-3-[2-(2,4-二氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮；

[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯；

(1S,4R)-3-[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮；

[2-(2,5-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯；

● (1S,4R)-3-[2-(2,5-二氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮；

[2-氧代-2-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-膦酸二甲酯；

(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮；

[2-(1-M乙基-1H-吡啶-3-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯；

(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮及(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-

- [2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-氧代-亞乙-(Z)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮；
- {2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-乙基}-磷酸二甲酯；
- (1S,4R)-3-[2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮；
- {2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-乙基}-磷酸二甲酯；
- (1S,4R)-3-[2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮；
- 2-[2-金剛烷-1-基-2-氧代-亞乙-(E)-基]-環己酮；
- 2-[2-氧代-2-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-基)-亞乙-(E)-基]-環己酮；
- 2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-乙基}-環己-2-烯酮；
- 2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-乙基}-環己-2-烯酮；
- 2-[2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-環庚-2-烯酮；
- 2-{2-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-基]-2-氧代-乙基}-環庚-2-烯酮；
- 2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-乙基}-環庚-2-烯酮；
- 2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-乙基}-環庚-2-烯酮；
- [2-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯；
- 2-[2-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮；
- {2-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-基]-2-氧代-乙基}-磷酸二甲酯；
- (1S,4R)-3-{2-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-基]-2-氧代-亞乙-(E)-基}-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮；

(2-環丙基-2-氧代-乙基)-磷酸二甲酯；

(1S,4R)-3-[2-環丙基-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮；

(E或Z)-1,2-二環丙基-4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-丁-2-烯-1,4-二酮；

(Z/E)-1,2-二環丙基-4-(2-三氟甲基-苯基)-丁-2-烯-1,4-二酮；

(E/Z)-4-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-1,2-二環丙基-丁-2-烯-1,4-二酮；

(Z/E)-4-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-1,2-二環丙基-丁-2-烯-1,4-二酮；

(1SR,4RS)-3-[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮；

(E或Z)-(1SR,4RS)-3-[2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-亞乙基]-二環[2.2.1]庚-2-酮；

2-[2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-環辛-2-烯酮；

[2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯；

(1S,4R)-3-[2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮；

2-[2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮；

(1S,4R)-3-[2-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮；

(1SR,4RS)-3-[2-(2,4-二氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮；

(1SR,4RS)-3-[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環
[2.2.1]庚-2-酮；

[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯；

(1SR,4RS)-3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-
基]-二環[2.2.1]庚-2-酮；

[2-氧代-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-膦酸二甲
酯；

(Z)-2-[2-氧代-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-環辛-2-
烯酮；

(Z)-2-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-環辛-2-烯
酮；

(Z)-2-[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-環辛-2-烯酮；

(1S,4R)-3-[2-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-
基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮；

2-[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-
烯酮；

(1S,4R)-3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-
基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮；

2-[2-(2,5-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮；

2-{2-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-乙
基}-環庚-2-烯酮；

2-[2-(2,4-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮；

2-[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮；

(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-

基)-亞乙-E-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮；

(Z)-2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-乙基}-環辛-2-烯酮；

[2-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯；

(1S,4R)-3-[2-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮；

2-[2-氧代-2-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-環庚-2-烯酮；

(Z)-2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-乙基}-環辛-2-烯酮；

(E或Z)-1,2-二環丙基-4-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-丁-2-烯-1,4-二酮；

2-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮；

[2-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯；及

2-[2-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮。

上述用作治療活性物質的式 I 化合物為本發明之又一目標。

本發明之一目標亦為上述用於製備預防及治療與 11 β -羥基類固醇脫氫酶(11bHSD1)相關之病症引起之疾病的藥劑之化合物。

同樣地，本發明之一目標為包含上述式 I 化合物及治療

情性之載劑的醫藥組合物。

本發明之又一較佳實施例為上述用於製備治療及預防糖尿病、肥胖、進食障礙、血脂異常及高血壓之藥劑的式I化合物之用途。

尤佳為上述根據式I之化合物用於製備治療及預防II型糖尿病之藥劑的用途。

本發明之又一目標包含當根據所述方法之任一種製造時的上述根據式I之化合物。

本發明之一目標亦為用於治療及預防糖尿病、肥胖、進食障礙、血脂異常及高血壓之方法，該方法包含投與有效量之上述式I化合物。

尤佳為用於治療及預防II型糖尿病之方法，該方法包含投與有效量之上述根據式I之化合物。

【實施方式】

檢定程序

瞬時表現及部分純化：

編碼人類11 β -HSD1蛋白質之cDNA經選殖成為表現載體pcDNA3(Stratagene)。此建構(詳見Alex Odermatt等人；J Biol Chem.,1999, 274卷, 40期, 28762-28770)係用以使用陽離子脂質體來瞬時表現HEK293細胞中之蛋白質(ATCC號碼：CRL-1573, 描述於Graham, F.L., Smiley, J., Russell, W.C., Nairn, R.; (1977)中)。轉染48 h之後，用冰冷的PBS(磷酸鹽緩衝生理食鹽水)洗滌細胞兩次。將2體積冰冷的溶解緩衝液(50 mM Tris; pH7.5; 1 mM EDTA; 100 mM

NaCl)添加至於PBS中之1體積細胞懸浮液中。藉由Potter勻化(20次攪動)來溶解細胞。將所得勻漿以一尖端音波處理器來進行超聲波降解處理(10%輸出；2×30秒)且藉由低速離心來清除(10分鐘×9000 g；4℃)。藉由高速離心來收集微粒體部分(60分鐘×110,000 g)。將所得離心塊在儲存緩衝液(20 mM Tris pH7.5；1 mM EDTA；10%丙三醇)中再懸浮且重複離心。使所得含有微粒體部分之離心塊再次溶於儲存緩衝液中且於液氮中冰凍保持等分試樣直至使用。

● 表現11 β -HSD1之穩定細胞株的產生：

用於人類11 β -HSD1瞬時表現之相同建構亦係用以建立穩定表現蛋白質之細胞株。簡言之，根據製造商說明書使用陽離子脂質體試劑(Gibco BRL)用11 β -HSD1建構轉染(HEK293)細胞。轉染之後兩天，開始遺傳黴素選擇(0.8 mg/ml)且分離若干穩定純系。將一種純系進一步用於醫藥表徵。

● 微粒體檢定

將自HEK293細胞分離之瞬時表現人類11 β -HSD1的微粒體(詳見上文)與不同濃度之測試物質一起在檢定緩衝液(100 mM NaCl；1 mM EDTA；1 mM EGTA；1 mM MgCl；250 mM蔗糖；20 mM Tris pH7.4；皮質酮50-200 nM及NADPH 1 mM)中培養。在37℃下培養60分鐘後藉由加熱至80℃(5分鐘)及添加抑制劑生胃酮(1 uM)來停止檢定。使用市售的基於ELISA之皮質醇偵測套組(由Assay Design, Inc. 經銷)來測定在此檢定中產生的皮質醇之量。藉由此處IC₅₀

值來表徵抑制劑，例如，在該濃度下皮質醇之產生減少50%。

在此測試中，上述較佳之化合物具有低於1000 nM之 IC_{50} 值；更佳化合物具有低於100 nM之 IC_{50} 值。更佳化合物具有低於10 nM之 IC_{50} 值。

細胞檢定

為了量測完整細胞中抑制劑之作用，在96孔板中DMEM中培養穩定表現人類11 β -HSD1之HEK293細胞(見上文)。將第一抑制劑及60分鐘後皮質酮添加至細胞中。在5%CO₂氣氛中37℃下培養60分鐘後移除部分培養基且使用市售之ELISA套組(由Assay Design, Inc.經銷)量測自皮質酮至皮質醇之轉化。

使用本發明之代表化合物作為測試化合物進行之微粒體檢定中獲得的結果係顯示於下表中：

化合物	<i>h</i> 11- β -HSD1 IC_{50} (nM)
實例 1	30
實例 41	3

上述化合物具有低於1000 nM之 IC_{50} 值；較佳之化合物具有低於100 nM之 IC_{50} 值。更佳之化合物具有低於10 nM之 IC_{50} 值。已藉由使用前述測試獲得該等結果。

式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽及酯可用作藥劑(例如以醫藥製劑之形式)。醫藥製劑可內部投與，諸如經口(例如以錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸、硬及軟明膠膠囊、

溶液、乳液或懸浮液之形式)、經鼻(例如以鼻噴霧之形式)或經直腸(例如以栓劑之形式)。然而，投藥亦可非經腸地來實現，諸如肌肉內或靜脈內(例如以注射溶液之形式)。

式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽及酯可用醫藥學上惰性、無機或有機佐劑來處理從而產生錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸及硬明膠膠囊。例如，乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽等可用作錠劑、糖衣藥丸及硬明膠膠囊之佐劑。

軟明膠膠囊之適合佐劑為(例如)植物油、蠟、脂肪、半固體物質及液態多元醇等等。

用於生產溶液及糖漿之適合佐劑為(例如)水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖等等。

注射溶液之適合佐劑為(例如)水、醇類、多元醇、丙三醇、植物油等等。

栓劑之適合佐劑為(例如)天然或硬化油、蠟、脂肪、半固體或液態多元醇等等。

此外，醫藥製劑可含有防腐劑、增溶劑、增強黏性物質、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味佐劑、著色劑、調味料、用於改變滲透壓之鹽、緩衝液、遮蔽劑或抗氧化劑。其亦可含有其它醫藥學上有價值之物質。

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處理關節炎、心血管疾病、糖尿病、腎衰竭及詳言之進食障礙及肥胖。劑量可在廣泛限度內變化且在各特定病例中將滿足個人需要。一般而言，在經口投藥之狀況

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之每日劑量(例如，每人約300 mg)應適合的，較佳將其分成1-3次，每次係由相同量組成。然而，清楚的是當顯示此以說明時，可超過上文所列之上限。

本發明係藉由以下實例來闡明，該等實例不具限制性。

實例

實例1：(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

步驟A]：[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-
 膦酸二甲酯

將甲基膦酸二甲酯(2.1 g)於THF(20 mL)中之溶液在氬氣氮下冷卻至-78℃且用10.98 mL N-丁基鋰於己烷中之1.6 M溶液逐滴處理，保持反應混合物之溫度在-65℃以下。攪拌15分鐘之後，緩慢添加5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(1.9 g於2 mL THF中)且將混合物攪拌30分鐘(低於-65℃之溫度)。使反應混合物溫至0℃，用1 N含水HCl中止，且接著在ACOE_t與水之間分溶。分離該等層，將有機層用水洗滌，經由MgSO₄乾燥，過濾且蒸發以產生呈深褐色油狀之[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯(2.34 g)，其未經進一步純化而用於下一反應中。
 MS(ESI)：309.1(MH⁺)。

步驟B]：(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮

將於第三丁醇中(60 mL)之[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-

基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯(1.1 g)在RT下氫氣氛中用第三丁醇鉀(0.412 g)處理且攪拌混合物30分鐘。接著在RT下添加(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮(0.499 g)且在氫氣氛下於回流中加熱混合物12 h。將反應混合物在水與AcOEt之間分溶，分離該等層，用AcOEt萃取水層兩次。將經組合之有機層用水洗滌，經由Na₂SO₄乾燥，過濾且蒸發。藉由急驟層析(庚烷/AcOEt 100%至80%)純化殘餘物以產生呈淡黃色固體之(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.78 g)。MS(EI)：348.2(M⁺)。

步驟C]：(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

(i)在RT下用水(10 mL)、單水合肼(1.09 mL)及乙酸(10 mL)處理(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.78 g)於乙醇(60 mL)中之溶液，且接著加熱混合物至回流歷時20 h(油浴溫度：105℃)。將反應混合物在水與AcOEt之間分溶。將經組合之有機層用2 M含水KHCO₃洗滌，經由Na₂SO₄乾燥，過濾及蒸發。所得殘餘物包含脛中間物[MS(EI)：362.2(M⁺)]與需要之閉環嗒吡[MS(EI)：344.2(M⁺)]之2：1混合物及某些雜質。雖然可在此程度上藉由層析法分離需要之產物，但更高產量係藉由使混合物經受如下之閉環程序而獲得：

(ii)首先使混合物經受急驟層析(庚烷/AcOEt 100%至75%)

以移除雜質且將所得白色發泡體(0.556 g)溶解於正丁醇(20 mL)中，在RT下用0.56 mL之NaOMe於MeOH中之5.4 M溶液處理且加熱至回流歷時12 h(直至根據TLC及MS分析所有脛中間物係閉環至所想要之嗒吡)。將殘餘物在AcOEt與鹽水之間分溶，分離該等層且將有機層用1 M含水HCl、接著2 M含水KHCO₃洗滌，經由Na₂SO₄乾燥，過濾及蒸發。藉由急驟層析(庚烷/AcOEt 100%至70%)純化殘餘物且自二乙醚/庚烷結晶所得物質以產生0.32 g呈灰白色晶狀固體之(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯。MS(EI): 344.2(M⁺)。

實例 2：(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

步驟A]: 2-氧代-2-(2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基)-膦酸二甲酯

類似於實例1步驟A]自2-三氟甲基-苯甲酸乙酯(5 g)及甲基膦酸二甲酯(5.687 g)獲得此物質以產生呈白色固體之2-氧代-2-(2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基)-膦酸二甲酯(5.8 g)。MS(EI): 296.1(M⁺)。

步驟B]: (1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例1步驟B]，自2-氧代-2-(2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基)-膦酸二甲酯(0.89 g)及(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮(0.5 g)獲得此物質以產生呈黃色油狀之(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-亞

乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.749 g)。MS(EI)：336.1(M⁺)。

步驟C]：(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

類似於實例1步驟C]，自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.13 g)及單水合肼(0.193 g)獲得此物質以產生呈淡黃色晶狀固體之(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯(0.023 g)。MS(EI)：332.0(M⁺)。

實例3：(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

步驟A]：[2-氧代-2-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-磷酸二甲酯

類似於實例1步驟A]，自1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(5 g)及甲基磷酸二甲酯(4.35 g)獲得此物質以產生呈淡棕色油狀之[2-氧代-2-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-磷酸二甲酯(4.384 g)。MS(ESI)：362.9(MH⁺)。

步驟B]：(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例1步驟B]，自[2-氧代-2-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-磷酸二甲酯(1.2 g)及(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮(1.097 g)獲得此

物質以產生呈黃色油狀之(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(1.5 g)。MS(EI)：402.1(M⁺)。

步驟 C]：(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

類似於實例 1 步驟 C]，自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(1.5 g)及單水合肼(1.866 g)獲得此物質以產生呈黃色膠狀之(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯(0.9 g)。MS(EI)：398.1(M⁺)

實例 4：(1S,8R)-5-金剛烷-1-基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟 A]：(2-金剛烷-1-基-2-氧代-乙基)-膦酸二甲酯

類似於實例 1 步驟 A]，自金剛烷-1-甲酸乙酯(5 g)及甲基膦酸二甲酯(5.597 g)獲得此物質以產生呈無色油狀之(2-金剛烷-1-基-2-氧代-乙基)-膦酸二甲酯(8.2 g)，其未經進一步純化而用於下一步中。MS(ESI)：286.9(MH⁺)。

步驟 B]：(1S,4R)-3-[2-金剛烷-1-基-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例 1 步驟 B]，自(2-金剛烷-1-基-2-氧代-乙基)-膦酸二甲酯(1.72 g)及(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮(1 g)獲得此物質以產生呈黃色非晶形固體之

(1S,4R)-3-[2-金剛烷-1-基-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮(1.57 g)。MS(EI)：326.3(M^+)。

步驟C]：(1S,8R)-5-金剛烷-1-基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

根據實例1步驟C]，自(1S,4R)-3-[2-金剛烷-1-基-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.2 g)及單水合肼(0.117 g)製備此物質，且進行以下修改：在對甲苯磺酸(0.117 g)存在下使用甲苯作溶劑(5 mL)，在回流溫度下加熱12 h且藉由層析法分離所要產物(無如實例1步驟C中之進一步NaOMe處理)。以此方式產生呈淡黃色非晶形固體之(1S,8R)-5-金剛烷-1-基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯(0.027 g)。MS(EI)：322.4(M^+)。

實例5：(1S,8R)-5-[2-(3-氯-苯基)-噻唑-4-基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟A]：{2-[2-(3-氯-苯基)-噻唑-4-基]-2-氧代-乙基}-膦酸二甲酯

類似於實例1步驟A]，自2-(3-氯-苯基)-噻唑-4-甲酸乙酯(1.93 g)及甲基膦酸二甲酯(1.789 g)獲得此物質以產生呈暗紅色黏性油狀之{2-[2-(3-氯-苯基)-噻唑-4-基]-2-氧代-乙基}-膦酸二甲酯(2.8 g)。MS(ESI)：346.1(MH^+)。

步驟B]：(1S,4R)-3-[2-[2-(3-氯-苯基)-噻唑-4-基]-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例1步驟B]，自{2-[2-(3-氯-苯基)-噻唑-4-

基]-2-氧代-乙基}-膦酸二甲酯(0.732 g)及(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮(0.35 g)獲得此物質以產生呈淡棕色非晶形固體之(1S,4R)-3-[2-[2-(3-氯-苯基)-噻唑-4-基]-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.643 g)。MS(EI): 385.1(M⁺)。立體化學之試驗性指定步驟C]: (1S,8R)-5-[2-(3-氯-苯基)-噻唑-4-基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例4步驟C], 自(1S,4R)-3-[2-[2-(3-氯-苯基)-噻唑-4-基]-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.2 g)及單水合肼(0.099 g)獲得此物質以產生呈橙色非晶形固體之(1S,8R)-5-[2-(3-氯-苯基)-噻唑-4-基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯(0.021 g)。MS(EI): 381.2(M⁺)。

實例6: (1R,8S)-5-(2-氯-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟A]: [2-(2-氯-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯

類似於實例1步驟A], 自2-氯-苯甲酸甲酯(5 g)及甲基膦酸二甲酯(7.273 g)獲得此物質以產生呈無色液體之[2-(2-氯-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯(10 g), 其可未經進一步純化地使用。MS(EI): 263.1(M⁺)。

步驟B]: (1R,4S)-3-[2-(2-氯-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例1步驟B], 自[2-(2-氯-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯(1.58 g)及(1R,4S)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]

庚-2,3-二酮 (1 g) 獲得此物質以產生呈黃色固體之 (1R,4S)-3-[2-(2-氯-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.772 g)。MS(EI) : 302(M⁺)。

步驟 C] : (1R,8S)-5-(2-氯-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例 1 步驟 C]，自 (1R,4S)-3-[2-(2-氯-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.2 g) 及單水合肼 (0.165 g) 獲得此物質以產生呈淡黃色固體之 (1R,8S)-5-(2-氯-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯 (0.036 g)。MS(EI) : 298.2(M⁺)。

實例 7 : (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-苯基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟 A] : (1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-苯基-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮 及 (1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-苯基-亞乙-(Z)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 (2-氧代-2-苯基-乙基)-磷酸二乙酯 (1.69 g) 及 (1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮 (1 g) 獲得此物質以分別產生呈黃色固體之 (1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-苯基-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.962 g) 及 (1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-苯基-亞乙-(Z)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.672 g)。MS(EI) : 268.2(M⁺)。

步驟 B] : (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-苯基-3,4-二氮-三環

[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例4步驟C]，自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-苯基-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.2 g)及單水合肼(0.187 g)獲得此物質以產生呈黃色固體之(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-苯基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯(0.036 g)。MS(ESI)：265.2(MH⁺)。

實例8：(1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-苯基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟A]：(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-苯基-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮及(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-苯基-亞乙-(Z)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例1步驟B]，自(2-氧代-2-苯基-乙基)-磷酸二乙酯(1.69 g)及(1R,4S)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮(1 g)獲得此物質以分別產生呈黃色固體之(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-苯基-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.515 g)及(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-苯基-亞乙-(Z)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.478 g)。MS(EI)：268.2(M⁺)。

步驟B]：(1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-苯基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例4步驟C]，自(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-苯基-亞乙-(Z)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.2 g)及單水合肼(0.187 g)獲得此物質以產生呈淡黃色固體之(1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-苯基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

—2,4,6-三烯 (0.042 g)。MS(ESI)：265.2(MH⁺)。

實例 9：(1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氫三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟 A]：(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-膦酸二甲酯 (0.312 g) 及 (1R,4S)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮 (0.35 g) 獲得此物質以分別產生呈黃色油狀之 (1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.237 g)。MS(EI)：336.2(M⁺)。

步驟 B]：(1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氫三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例 1 步驟 C]，自 (1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.23 g) 及單水合肼 (0.17 g) 獲得此物質以產生呈淡黃色晶狀固體之 (1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氫三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯 (0.024 g)。MS(ESI)：333.0(MH⁺)。

實例 10：(1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-3,4-二氫三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟 A]：(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(4-三氟甲基-苯基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 2-氧代-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙

基]-膦酸二甲酯(0.534 g, 合成係描述於DE 2322142中)及(1R,4S)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮(0.3 g)獲得此物質以產生呈黃色固體之(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(4-三氟甲基-苯基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.476 g)。MS(EI): 336.1(M⁺)。

步驟B]: (1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例4步驟C], 自(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(4-三氟甲基-苯基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.2 g)及單水合肼(0.149 g)獲得此物質以產生呈淡黃色非晶形固體之(1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯(0.03 g)。MS(EI): 332.1(M⁺)。

實例11: (1S,8R)-5-(4-氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟A]: [2-(4-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯

類似於實例1步驟A], 自4-氟-苯甲酸甲酯(5 g)及甲基膦酸二甲酯(8.05 g)獲得此物質以產生呈無色油狀之[2-(4-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯(7.4 g)。MS(ESI): 246.9(MH⁺)。

步驟B]: (1S,4R)-3-[2-(4-氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例1步驟B], 自[2-(4-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯(0.5 g)及(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-

二酮 (0.675 g) 獲得此物質以產生呈黃色油狀之 (1S,4R)-3-[2-(4-氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環 [2.2.1] 庚-2-酮 (0.46 g)。MS(EI) : 286.1(M⁺)。

步驟 C] : (1S,8R)-5-(4-氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環 [6.2.1.0^{2,7}] 十一-2,4,6-三烯

類似於實例 1 步驟 C]，自 (1S,4R)-3-[2-(4-氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環 [2.2.1] 庚-2-酮 (0.2 g) 及單水合肼 (0.175 g) 獲得此物質以產生呈黃色固體之 (1S,8R)-5-(4-氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環 [6.2.1.0^{2,7}] 十一-2,4,6-三烯 (0.033 g)。MS(ESI) : 282.2 (MH⁺)。

實例 12 : (1S,8R)-5-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環 [6.2.1.0^{2,7}] 十一-2,4,6-三烯

步驟 A] : {2-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-乙基}-膦酸二甲酯

類似於實例 1 步驟 A]，自 1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (2.5 g) 及甲基膦酸二甲酯 (1.94 g) 獲得此物質以產生呈黃色油狀之 {2-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-乙基}-膦酸二甲酯 (3.1 g)，其未經進一步純化而用於下一步中。

步驟 B] : (1S,4R)-3-{2-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-亞乙-(E)-基}-1,7,7-三甲基-二環 [2.2.1] 庚-2-酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 {2-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-乙基}-磷酸二甲酯 (1.69 g) 及 (1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮 (1.468 g) 獲得此物質以產生呈黃色固體之 (1S,4R)-3-{2-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-亞乙-(E)-基}-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮 (1.236 g)。MS(EI) : 436.1(M⁺)。

步驟 C] : (1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例 1 步驟 C]，自 (1S,4R)-3-{2-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-亞乙-(E)-基}-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.87 g) 及單水合肼 (1 g) 獲得此物質以產生呈白色晶狀固體之 (1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯 (0.256 g)。MS(ESI) : 433.0(MH⁺)。

實例 13 : (1S,8R)-5-(2-氯-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟 A] : (1S,4R)-3-[2-(2-氯-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 [2-(2-氯-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯 (0.316 g) 及 (1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮 (0.4 g) 獲得此物質以產生呈黃色油狀之 (1S,4R)-3-[2-(2-氯-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三

基-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.2 g)。MS(EI)：302.2(M^+)。

步驟B]：(1S,8R)-5-(2-氯-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例1步驟C]，自(1S,4R)-3-[2-(2-氯-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.19 g)及單水合肼(0.157 g)獲得此物質以產生呈淡黃色固體之(1S,8R)-5-(2-氯-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯(0.06 g)。MS(EI)：298.0(M^+)。

實例14：(1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯
 步驟A]：(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例1步驟B]，自[2-氧代-2-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-膦酸二甲酯(0.434 g)及(1R,4S)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮(0.166 g)獲得此物質以產生呈淡黃色晶狀固體之(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.32 g)。MS(EI)：402.2(M^+)。

步驟B]：(1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例1步驟C]，自(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.318 g)及單水合肼(0.396 g)獲得此物質

以產生呈淡黃色發泡體之(1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯(0.25 g)。MS(EI)：398.2(M⁺)。

實例 15：(1R,8S)-5-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯
 步驟 A]：(1R,4S)-3-{2-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-亞乙-(E)-基}-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 {2-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-乙基}-膦酸二甲酯(0.459 g)及(1R,4S)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮(0.166 g)獲得此物質以產生呈黃色固體之(1R,4S)-3-{2-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-亞乙-(E)-基}-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.367 g)。MS(EI)：436.2(M⁺)。

步驟 B]：(1R,8S)-5-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例 1 步驟 C]，自(1R,4S)-3-{2-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-亞乙-(E)-基}-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-基(0.18 g)及單水合肼(0.206 g)獲得此物質以產生呈白色晶狀固體之(1R,8S)-5-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯(0.1 g)。MS(EI)：432.2(M⁺)。

實例 16：(1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-(5-甲基-1-苯基-1H-吡

唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟A]：(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例1步驟B]，自[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯(0.296 g)及(1R,4S)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮(0.133 g)獲得此物質以產生呈黃色固體之(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.148 g)。MS(EI)：348.1(M⁺)。

步驟B]：(1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例1步驟C]，自(1R,4S)-1,7,7-三甲基-3-[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.145 g)及水合肼(0.208 g)獲得此物質以產生呈灰白色固體之(1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯(0.033 g)。MS(EI)：344.2(M⁺)。

實例17：(1S,8R)-5-(2,4-二氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟A]：[2-(2,4-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯

類似於實例1步驟A]，自2,4-二氟-苯甲酸乙酯(5 g)及甲基膦酸二甲酯(6.65 g)獲得此物質以產生呈無色液體之[2-(2,4-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯(5.755 g)。MS(ESI)：264.9(MH⁺)。

步驟 B]：(1S,4R)-3-[2-(2,4-二氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 [2-(2,4-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯 (0.38 g) 及 (1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮 (0.2 g) 獲得此物質以產生呈黃色固體之 (1S,4R)-3-[2-(2,4-二氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.324 g)。MS(EI)：304.1 (M^+)。

步驟 C]：(1S,8R)-5-(2,4-二氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例 1 步驟 C]，自 (1S,4R)-3-[2-(2,4-二氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.2 g) 及單水合肼 (0.164 g) 獲得此物質以產生呈灰白色固體之 (1S,8R)-5-(2,4-二氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯 (0.062 g)。MS(EI)：300.2 (M^+)。

實例 18：(1S,8R)-5-(2-氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟 A]：[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯

類似於實例 1 步驟 A]，自 2-氟-苯甲酸乙酯 (5 g) 及甲基膦酸二甲酯 (7.378 g) 獲得此物質以產生呈無色液體之 [2-(2-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯 (4.935 g)。MS(ESI)：246.9 (MH^+)。

步驟 B]：(1S,4R)-3-[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-

基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例1步驟B]，自[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯(0.355 g)及(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮(0.2 g)獲得此物質以產生呈黃色油狀之(1S,4R)-3-[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.321 g)。MS(EI)：286.2(M⁺)。

步驟C]：(1S,8R)-5-(2-氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例1步驟C]，自(1S,4R)-3-[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.3 g)及單水合肼(0.262 g)獲得此物質以產生呈灰白色固體之(1S,8R)-5-(2-氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯(0.1 g)。MS(EI)：282.2(M⁺)。

實例19：(1S,8R)-5-(2,5-二氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟A]：[2-(2,5-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯

類似於實例1步驟A]，自2,5-二氟-苯甲酸甲酯(4.9 g)及甲基膦酸二甲酯(7.122 g)獲得此物質以產生呈淡黃色液體之[2-(2,5-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯(8.166 g)。MS(ESI)：264.9(MH⁺)。

步驟B]：(1S,4R)-3-[2-(2,5-二氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例1步驟B]，自[2-(2,5-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯(0.38 g)及(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環

[2.2.1]庚-2,3-二酮(0.2 g)獲得此物質以產生呈黃色固體之(1S,4R)-3-[2-(2,5-二氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.474 g)。MS(EI)：304.1(M^+)。

步驟C]：(1S,8R)-5-(2,5-二氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例1步驟C]，自(1S,4R)-3-[2-(2,5-二氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.2 g)及單水合肼(0.164 g)獲得此物質以產生呈灰白色固體之(1S,8R)-5-(2,5-二氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯(0.063 g)。MS(EI)：300.2(M^+)。

實例 20：(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

步驟A]：[2-氧代-2-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-膦酸二甲酯

類似於實例1步驟A]，自1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(5 g)及甲基膦酸二甲酯(4.8 g)獲得此物質以產生呈棕色油狀之[2-氧代-2-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-膦酸二甲酯(6.32 g)。MS(ESI)：336.9(MH^+)。

步驟B]：(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例1步驟B]，自2-氧代-2-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-膦酸二甲酯(0.4 g)及(1S,4R)-1,7,7-三甲基-

二環[2.2.1]庚-2,3-二酮(0.198 g)獲得此物質以產生呈黃色油狀之(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.132 g)。MS(ESI): 377.3(MH⁺)。

步驟C]: (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

類似於實例1步驟C], 自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.132 g)及單水合肼(0.088 g)獲得此物質以產生呈淡黃色發泡體之(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯(0.044 g)。MS(EI): 372.2(M⁺)。

實例21: (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

步驟A]: [2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯

類似於實例1步驟A], 自1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸甲酯(0.7 g)及甲基膦酸二甲酯(0.908 g)獲得此物質以產生呈淡黃色液體之[2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯(0.8 g)。MS(ESI): 282.0(MH⁺)。

步驟B]: (1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮及(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-氧代-亞乙-(Z)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例1步驟B]，將[2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯(0.406 g)與(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮(0.2 g)反應分別獲得呈淡黃色油狀之(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.098 g)及呈淡黃色固體之(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-氧代-亞乙-(Z)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.079 g)。MS(EI)：321.3(M⁺)。

● 步驟C]：(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

類似於實例1步驟C]，自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-氧代-亞乙-(Z)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.07 g)及單水合肼(0.055 g)而無NaOMe處理獲得此物質以產生呈白色固體之(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯(0.054 g)。MS(EI)：317.2(M⁺)。

● 實例22：(1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟A]：{2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-乙基}-磷酸二甲酯

類似於實例1步驟A]，自1-(4-氯-苯基)-環丙烷甲酸甲酯(5.29 g)及甲基磷酸二甲酯(6.23 g)獲得此物質以產生呈灰白色油狀之{2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-乙基}-磷酸二甲酯(7.28 g)。MS(ESI)：303.0(MH⁺)。

步驟 B]：(1S,4R)-3-[2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例 1 步驟 B]，將 {2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-乙基}-磷酸二甲酯 (0.437 g) 與 (1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮 (0.2 g) 反應獲得呈黃色油狀之 (1S,4R)-3-[2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.334 g)。MS(EI)：342.1(M⁺)。

● 步驟 C]：(1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例 1 步驟 C]，自 (1S,4R)-3-[2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.32 g) 及單水合肼 (0.234 g) 獲得此物質以產生呈灰白色固體之 (1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯 (0.134 g)。MS(EI)：338.2(M⁺)。

● 實例 23：(1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟 A]：{2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-乙基}-磷酸二甲酯

類似於實例 1 步驟 A]，自 1-(4-氯-苯基)-環丁烷甲酸甲酯 (5.493 g) 及甲基磷酸二甲酯 (6.067 g) 獲得此物質以產生呈灰白色液體之 {2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-乙基}-磷酸二甲酯 (7.458 g)。MS(ESI)：317.3(MH⁺)。

步驟 B]：(1S,4R)-3-[2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例 1 步驟 B]，將 {2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-乙基}-膦酸二甲酯 (0.48 g) 與 (1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮 (0.2 g) 反應獲得呈淡黃色油狀之 (1S,4R)-3-[2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.347 g)。MS(EI)：357.2(MH⁺)。

步驟 C]：(1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例 1 步驟 C]，自 (1S,4R)-3-[2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.33 g) 及單水合肼 (0.231 g) 獲得此物質以產生呈灰白色固體之 (1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯 (0.033 g)。MS(EI)：352.1(M⁺)。

實例 24：3-金剛烷-1-基-5,6,7,8-四氫-吡啶

步驟 A]：2-[2-金剛烷-1-基-2-氧代-亞乙-(E)-基]-環己酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 2-金剛烷-1-基-2-氧代-乙基)-膦酸二甲酯 (0.894 g) 及環己烷-1,2-二酮 (0.35 g) 獲得此物質以產生呈淡黃色非晶形固體之 2-[2-金剛烷-1-基-2-氧代-亞乙-(E)-基]-環己酮 (0.173 g)。MS(EI)：272.3(M⁺)。

步驟 B]：3-金剛烷-1-基-5,6,7,8-四氫-吡啶

類似於實例 4 步驟 C]，自 2-[2-金剛烷-1-基-2-氧代-亞

乙-(E)-基]-環己酮(0.13 g)及單水合肼(0.119 g)獲得此物質以產生呈淡黃色非晶形固體之3-金剛烷-1-基-5,6,7,8-四氫-吡啶(0.037 g)。MS(EI)：268.3(M^+)。

實例 25：3-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-5,6,7,8-四氫-吡啶

步驟 A]：2-[2-氧代-2-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-亞乙-(E)-基]-環己酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 [2-氧代-2-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-膦酸二甲酯(0.646 g)及環己-1,2-二酮(0.4 g)獲得此物質以產生呈淡黃色油狀之2-[2-氧代-2-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-亞乙-(E)-基]-環己酮(0.504 g)。MS(ESI)：348.1(M^+)。

步驟 B]：3-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-5,6,7,8-四氫-吡啶

類似於實例 1 步驟 C]，在無 NaOMe 處理下自 2-[2-氧代-2-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-亞乙-(E)-基]-環己酮(0.48 g)及單水合肼(0.345 g)獲得此物質以產生呈灰白色固體之3-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-5,6,7,8-四氫-吡啶(0.188 g)。MS(EI)：344.1(M^+)。

實例 26：3-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-5,6,7,8-四氫-吡啶

步驟 A]：2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-乙基}-環己-2-烯酮

類似於實例 1 步驟 B]，將 {2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-乙基}-膦酸二甲酯(0.594 g)與環己-1,2-二酮(0.2 g)反應

獲得呈淡黃色油狀之2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-乙基}-環己-2-酮(0.097 g)。MS(EI)：388.1(M⁺)。

步驟B]：3-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-5,6,7,8-四氫-吡啶

類似於實例1步驟C]，在無NaOMe處理下自2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-乙基}-環己-2-烯酮(0.09 g)及單水合肼(0.078 g)獲得此物質以產生呈灰白色固體之3-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-5,6,7,8-四氫-吡啶(0.067 g)。MS(EI)：274.2(M⁺)。

● 實例27：3-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-5,6,7,8-四氫-吡啶

步驟A]：2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-乙基}-環己-2-烯酮

類似於實例1步驟B]，將{2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-乙基}-膦酸二甲酯(0.653 g)與環己-1,2-二酮(0.2 g)反應獲得呈淡黃色油狀之2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-乙基}-環己-2-烯酮(0.078 g)。MS(EI)：303(MH⁺)。

步驟B]：3-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-5,6,7,8-四氫-吡啶

● 類似於實例1步驟C]，在無NaOMe處理下自2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-乙基}-環己-2-烯酮(0.07 g)及單水合肼(0.0588 g)獲得此物質以產生呈灰白色固體之3-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-5,6,7,8-四氫-吡啶(0.045 g)。MS(EI)：298.2(M⁺)。

實例28：3-(2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡

步驟A]：2-[2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-環庚-2-烯酮

類似於實例 1 步驟 B]，將 2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-膦酸二甲酯(0.296 g)與環庚-1,2-二酮(0.252 g)反應-根據 R. W. Vander Haar, J. Org. Chem. 14, 1949, 836 合成-獲得呈黃色油狀之 2-[2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-環庚-2-烯酮(0.03 g)。MS(EI)：296.1(MH⁺)。

步驟 B]：3-(2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]噻吡

類似於實例 1 步驟 C]，在無 NaOMe 處理下自 2-[2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-環庚-2-烯酮(0.03 g)及單水合肼(0.025 g)獲得此物質以產生呈淺棕色油狀之 3-(2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]噻吡(0.017 g)。MS(ESI)：293.2(M⁺)。

實例 29：3-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]噻吡

步驟 A]：2-{2-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-乙基}-環庚-2-烯酮

類似於實例 1 步驟 B]，將 {2-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-乙基}-膦酸二甲酯(0.334 g)與環庚-1,2-二酮(0.2 g)反應獲得呈黃色固體之 2-{2-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-乙基}-環庚-2-烯酮(0.034 g)。MS(EI)：396.0(M⁺)。

步驟 C]：3-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]噻吡

類似於實例 1 步驟 C]，在無 NaOMe 處理下自 2-{2-[1-(4-

氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-乙基}-環庚-2-烯酮(0.03 g)及單水合肼(0.019 g)獲得此物質以產生呈淡棕色油狀之3-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]噻吡(0.007 g)。MS(ESI)：394.1(MH⁺)。

實例 30：3-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]噻吡

步驟 A]：2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-乙基}-環庚-2-烯酮

類似於實例 1 步驟 B]，將{2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-乙基}-磷酸二甲酯(0.319 g)與環庚烷-1,2-二酮(0.631 g)反應獲得呈黃色油狀之2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-乙基}-環庚-2-酮(0.157 g)。MS(ESI)：304.2(M⁺)。

步驟 B]：3-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]噻吡

類似於實例 1 步驟 C]，在無 NaOMe 處理下自2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-乙基}-環庚-2-烯酮(0.14 g)及單水合肼(0.116 g)獲得此物質以產生呈灰白色固體之3-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]噻吡(0.097 g)。MS(EI)：298.2(M⁺)。

實例 31：3-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]噻吡

步驟 A]：2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-乙基}-環庚-2-烯酮

類似於實例1步驟B]，將{2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-乙基}-膦酸二甲酯(0.317 g)與環庚烷-1,2-二酮(0.631 g)反應獲得呈黃色油狀之2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-乙基}-環庚-2-烯酮(0.086 g)。MS(ESI)：317.2(MH⁺)。

步驟B]：3-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡

類似於實例1步驟C]，在無NaOMe處理下自2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-乙基}-環庚-2-烯酮(0.075 g)及單水合肼(0.059 g)獲得此物質以產生呈灰白色固體之3-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡(0.041 g)。MS(EI)：312.2(M⁺)。

實例 32：3-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡

步驟A]：[2-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯

類似於實例1步驟A]，自5-氟-2-三氟甲基-苯甲酸甲酯(3.659 g)及甲基膦酸二甲酯(4.087 g)獲得此物質以產生呈淡黃色油狀之[2-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯(5.418 g)。MS(ESI)：314.9(MH⁺)。

步驟B]：2-[2-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮

類似於實例1步驟B]，將[2-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯(0.598 g)與環庚-1,2-二酮(0.2 g)反應獲得呈黃色油狀之2-[2-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮

基]-環庚-2-烯酮(0.092 g)。MS(EI)：314.1(M⁺)。

步驟C]：3-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]噻吡

類似於實例1步驟C]，在無NaOMe處理下自2-[2-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮(0.07 g)及單水合肼(0.056 g)獲得此物質以產生呈淡黃色固體之3-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]噻吡(0.058 g)。MS(EI)：310.1(M⁺)。

● 實例33：(1S,8R)-5-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氫三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

步驟A]：{2-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-乙基}-膦酸二甲酯

● 類似於實例1步驟A]，自1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(5.0 g)及甲基膦酸二甲酯(3.923 g)獲得此物質以產生呈淡棕色油狀之{2-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-乙基}-膦酸二甲酯(6.635 g)，其未經進一步純化而用於下一步中。MS(ESI)：381.1(MH⁺)。

步驟B]：(1S,4R)-3-{2-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-亞乙-(E)-基}-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例1步驟B]，自{2-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-乙基}-膦酸二甲酯(0.4 g)及

(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮(0.175 g)獲得此物質以產生呈黃色油狀之(1S,4R)-3-{2-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-亞乙-(E)-基}-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.082 g)。MS(ESI)：420.2(MH⁺)。

步驟C]：(1S,8R)-5-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

類似於實例1步驟C]，自(1S,4R)-3-{2-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-亞乙-(E)-基}-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.082 g)及單水合肼(0.049 g)獲得此物質以產生呈黃色固體之(1S,8R)-5-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯(0.025 g)。MS(ESI)：417.0(MH⁺)。

實例34：(1S,8R)-5-環丙基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

步驟A]：(2-環丙基-2-氧代-乙基)-膦酸二甲酯

類似於實例1步驟A]，自環丙烷甲酸甲酯(4.0 g)及甲基膦酸二甲酯(9.914 g)獲得此物質以產生呈無色液體之(2-環丙基-2-氧代-乙基)-膦酸二甲酯(1.546 g)。MS(ESI)：193.0(MH⁺)。

步驟B]：(1S,4R)-3-[2-環丙基-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例1步驟B]，自(2-環丙基-2-氧代-乙基)-膦酸二

甲酯 (0.416 g) 及 (1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮 (0.3 g) 獲得此物質以產生呈黃色油狀之 (1S,4R)-3-[2-環丙基-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.315 g)。MS(EI) : 232.1(M^+)。

步驟 C] : (1S,8R)-5-環丙基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

類似於實例 1 步驟 C]，自 (1S,4R)-3-[2-環丙基-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.3 g) 及單水合肼 (0.323 g) 獲得此物質以產生呈白色固體之 (1S,8R)-5-環丙基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯 (0.168 g)。MS(EI) : 228.2(M^+)。

實例 35 : 3,4-二環丙基-6-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-嗒吡

步驟 A] : (E 或 Z)-1,2-二環丙基-4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-丁-2-烯-1,4-二酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 [2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯 (0.459 g) 及 1,2-二環丙基-乙-1,2-二酮 (0.245 g) 獲得此物質-根據 J. Kelder, Synth. Commun., 2, 1972, 125 製備-以產生呈灰白色晶狀固體之 (E 或 Z)-1,2-二環丙基-4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-丁-2-烯-1,4-二酮 (0.175 g)。MS(ESI) : 321.1(M^+)-及另一雙鍵異構物 : (Z 或 E)-1,2-二環丙基-4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-丁-2-烯-1,4-二酮 (0.053 g)，其係作為極性較小之組份藉由層析法來分離(根據 TLC 分析)。MS(ESI) :

321.1(M⁺)。

步驟B]：3,4-二環丙基-6-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-
嗒吡

類似於實例1步驟C]，在無NaOMe處理下自上文步驟B]之主要異構物(E或Z)-1,2-二環丙基-4-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-丁-2-烯-1,4-二酮-0.17 g及單水合肼(0.266 g)獲得此物質以產生呈灰白色晶狀固體之3,4-二環丙基-6-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-嗒吡(0.12 g)。MS(ESI)：316.9(MH⁺)。

實例36：3,4-二環丙基-6-(2-三氟甲基-苯基)-嗒吡

步驟A]：(Z/E)-1,2-二環丙基-4-(2-三氟甲基-苯基)-丁-2-烯-1,4-二酮

類似於實例1步驟B]，自2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-磷酸二甲酯(0.462 g)及1,2-二環丙基-乙-1,2-二酮(0.18 g)獲得此物質以產生作為Z/E：2.3/1混合物之呈淡黃色晶狀固體之(Z/E)-1,2-二環丙基-4-(2-三氟甲基-苯基)-丁-2-烯-1,4-二酮(0.275 g)(根據NMR分析)。MS(ESI)：308.2。

步驟B]：3,4-二環丙基-6-(2-三氟甲基-苯基)-嗒吡

類似於實例1步驟C]，自(Z/E)-1,2-二環丙基-4-(2-三氟甲基-苯基)-丁-2-烯-1,4-二酮(0.28 g，上述Z/E混合物)及單水合肼(0.455 g)獲得此物質以產生呈灰白色晶狀固體之3,4-二環丙基-6-(2-三氟甲基-苯基)-嗒吡(0.049 g)。MS(ESI)：305.1(MH⁺)。

實例37：6-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-3,4-二環丙基-嗒吡

步驟 A]：(E/Z)-4-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-1,2-二環丙基-丁-2-烯-1,4-二酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 {2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-乙基}-膦酸二甲酯 (0.492 g) 及 1,2-二環丙基-乙-1,2-二酮 (0.18 g) 獲得此物質以產生作為 Z/E：3/1 混合物之呈淡黃色晶狀固體之 (Z/E)-4-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-1,2-二環丙基-丁-2-烯-1,4-二酮 (0.306 g) (根據 NMR 分析)。MS(ESI)：314.2。

步驟 B]：6-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-3,4-二環丙基-嗒吡

類似於實例 1 步驟 C]，在無 NaOMe 處理下，自 (Z/E)-4-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-1,2-二環丙基-丁-2-烯-1,4-二酮 (0.3 g，上述 Z/E 混合物) 及 單水合肼 (0.477 g) 獲得此物質以產生呈白色晶狀固體之 6-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-3,4-二環丙基-嗒吡 (0.164 g)。MS(ESI)：311(MH⁺)。

實例 38：6-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-3,4-二環丙基-嗒吡

步驟 A]：(Z/E)-4-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-1,2-二環丙基-丁-2-烯-1,4-二酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 {2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-乙基}-膦酸二甲酯 (0.494 g) 及 1,2-二環丙基-乙-1,2-二酮 (0.18 g) 獲得此物質以產生作為 Z/E：4/1 混合物之呈淡黃色固體之 (Z/E)-4-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-1,2-二環丙基-丁-2-烯-1,4-二酮 (0.265 g) 混合物 (根據 NMR 分析)。MS(ESI)：329.4。

步驟 B]：6-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-3,4-二環丙基-嗒吡

類似於實例 1 步驟 C]，在無 NaOMe 處理下自 (Z/E)-4-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-1,2-二環丙基-丁-2-烯-1,4-二酮 (0.26 g，上述 Z/E 混合物) 及單水合肼 (0.396 g) 獲得此物質以產生呈白色晶狀固體之 6-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-3,4-二環丙基-噻吡 (0.129 g)。MS(ESI)：325.1(MH⁺)。

實例 39：(1SR,8RS)-5-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

步驟 A]：(1SR,4RS)-3-[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 [2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯 (0.386 g) 及二環[2.2.1]庚-2,3-二酮 (0.135 g) 獲得此物質-藉由 Alder 等人之 Justus Liebigs Ann. Chem., 593, 1955, 1, 17 所述來製備-以產生呈黃色膠狀之 (1SR,4RS)-3-[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.155 g)。MS(ESI)：307.2。

步驟 B]：(1SR,8RS)-5-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

類似於實例 1 步驟 C]，在無 NaOMe 處理下自 (1SR,4RS)-3-[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.15 g) 及單水合肼 (0.245 g) 獲得此物質以產生呈白色晶狀固體之 (1SR,8RS)-5-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯 (0.085 g)。MS(ESI)：303.1(MH⁺)。

實例 40： (1SR,8RS)-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮-三環 [6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

步驟 A]： (E或Z)-(1SR,4RS)-3-[2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-亞乙基]-二環 [2.2.1]庚-2-酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-磷酸二甲酯 (0.573 g) 及二環 [2.2.1]庚-2,3-二酮 (0.2 g) 獲得此物質以產生呈黃色膠狀之 (E或Z)-(1SR,4RS)-3-[2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-亞乙基]-二環 [2.2.1]庚-2-酮 (0.39 g)。MS(EI)：294.1。

步驟 B]： (1SR,8RS)-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮-三環 [6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

類似於實例 1 步驟 C]，在無 NaOMe 處理下自 (E或Z)-(1SR,4RS)-3-[2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-亞乙基]-二環 [2.2.1]庚-2-酮 (0.39 g) 及單水合肼 (0.663 g) 獲得此物質以產生呈淡黃色膠狀之 (1SR,8RS)-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮-三環 [6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯 (0.23 g)。MS(EI): 290.2(M⁺)。

使用對掌性管柱、對掌性 Cel OD，95%庚烷/異丙醇作為溶離劑，使外消旋體經受製備 HPLC，產生以光學上純的形式所分離之兩種鏡像異構物。

實例 41： 3-(2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氮-環辛 [c] 嗒吡

步驟 A]： 2-[2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-環辛-2-烯酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙

基]-膦酸二甲酯(0.634 g)及環辛-1,2-二酮(0.25 g)獲得此物質-藉由H. Meier之Synthesis, 1971, 215所述來製備-以產生呈淡黃色固體之(Z)-2-[2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-環辛-2-烯酮(0.23 g)。MS(EI): 310.1。

步驟B]: 3-(2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡

類似於實例1步驟C], 在無NaOMe處理下自(Z)-2-[2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-環辛-2-烯酮(0.231 g)及單水合肼(0.187 g)獲得此物質以產生呈灰白色固體之3-(2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡(0.128 g)。MS(EI): 306.2(M⁺)。

實例42: (1S,8R)-5-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟A]: [2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯

類似於實例1步驟A], 自3-氟-2-三氟甲基-苯甲酸甲酯(2.4 g)及甲基膦酸二甲酯(2.68 g)獲得此物質以產生呈無色液體之[2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯(2.7 g)。MS(ESI): 315.0(MH⁺)。

步驟B]: (1S,4R)-3-[2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例1步驟B], 自[2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯(0.454 g)及(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮(0.2 g)獲得此物質以產生呈黃色固體

之(1S,4R)-3-[2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.115 g)。MS(EI)：354.2(M⁺)。

步驟C]：(1S,8R)-5-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例1步驟C]，在無NaOMe處理下，自(1S,4R)-3-[2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.105 g)及單水合肼(0.074 g)獲得此物質以產生呈淡灰白色固體之(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯(0.008 g)。MS(EI)：350.1(M⁺)。

實例43：3-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡

步驟A]：2-[2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮

類似於實例1步驟B]，自[2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯(0.598 g)及環庚-1,2-二酮(0.2 g)獲得此物質以產生呈黃色液體之2-[2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-酮(0.216 g)。MS(EI)：314.1(M⁺)。

步驟B]：3-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡

類似於實例1步驟C]，在無NaOMe處理下自2-[2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮(0.2 g)及單水合

肼(0.159 g)獲得此物質以產生呈淡黃色固體之3-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒啉(0.141 g)。

MS(EI) : 310.1(M^+)。

實例 44 : (1SR,8RS)-5-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟 A] : (1S,4R)-3-[2-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 [{2-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-乙基}-磷酸二甲酯(0.418 g)及二環[2.2.1]庚-2,3-二酮(0.125 g)獲得此物質以產生呈黃色固體之(1S,4R)-3-[2-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.26 g)。

MS(EI) : 378.1。

步驟 B] : (1SR,8RS)-5-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例 1 步驟 C]，在無 NaOMe 處理下自 (1S,4R)-3-[2-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.26 g)及單水合肼(0.344 g)獲得此物質以產生呈淡黃色晶狀固體之(1SR,8RS)-5-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯(0.094 g)。MS(EI) : 374.2(M^+)。

實例 45 : (1SR,8RS)-5-(2,4-二氟-苯基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟 A]：(1SR,4RS)-3-[2-(2,4-二氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 [2-(2,4-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯 (0.219 g) 及二環[2.2.1]庚-2,3-二酮 (0.124 g) 獲得此物質以產生呈黃色固體之 (1SR,4RS)-3-[2-(2,4-二氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.18 g)。MS(EI)：262.1。

步驟 B]：(1SR,8RS)-5-(2,4-二氟-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例 1 步驟 C]，在無 NaOMe 處理下自 (1SR,4RS)-3-[2-(2,4-二氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.18 g) 及單水合肼 (0.344 g) 獲得此物質以產生呈淡黃色晶狀固體之 (1SR,8RS)-5-(2,4-二氟-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯 (0.104 g)。MS(EI)：258.1 (M⁺)。

實例 46：(1SR,8RS)-5-(2-氟-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟 A]：(1SR,4RS)-3-[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 [2-(2-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯 (0.27 g) 及二環[2.2.1]庚-2,3-二酮 (0.124 g) 獲得此物質以產生呈黃色膠狀之 (1SR,4RS)-3-[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.20 g)。MS(EI)：244.1。

步驟 B]：(1SR,8RS)-5-(2-氟-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例 1 步驟 C]，在無 NaOMe 處理下自 (1SR,4RS)-3-[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.198 g) 及單水合肼 (0.406 g) 獲得此物質以產生呈黃色晶狀固體之 (1SR,8RS)-5-(2-氟-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯 (0.092 g)。MS(EI)：240.2(M⁺)。

● 實例 47：(1SR,8RS)-5-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟 A]：[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯

類似於實例 1 步驟 A]，自 4-氟-2-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (4.468 g) 及甲基磷酸二甲酯 (4.99 g) 獲得此物質以產生呈灰白色固體之 [2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯 (5.687 g)。MS(ESI)：314.9(MH⁺)。

● 步驟 B]：(1SR,4RS)-3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 [2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯 (0.346 g) 及二環[2.2.1]庚-2,3-二酮 (0.124 g) 獲得此物質以產生呈黃色固體之 (1SR,4RS)-3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.242 g)。MS(EI)：312.1。

步驟 C]：(1SR,8RS)-5-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮-三

環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例1步驟C]，在無NaOMe處理下自(1SR,4RS)-3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.238 g)及單水合肼(0.382 g)獲得此物質以產生呈淡黃色膠狀之(1SR,4RS)-3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.083 g)。
MS(EI)：308(M⁺)。

實例48：3-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡

步驟A]：[2-氧代-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-膦酸二甲酯

類似於實例1步驟A]，自3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(5 g)及甲基膦酸二甲酯(5.585 g)獲得此物質以產生呈灰白色固體之[2-氧代-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-膦酸二甲酯(5.462 g)，其未經進一步純化而用於下一步中。MS(ESI)：286.8(MH⁺)。

步驟B]：(Z)-2-[2-氧代-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-環辛-2-酮

類似於實例1步驟B]，自[2-氧代-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-膦酸二甲酯(0.612 g)及環辛-1,2-二酮(0.25 g)獲得此物質以產生呈淡黃色油狀之(Z)-2-[2-氧代-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-環辛-2-酮(0.069 g)。
MS(EI)：300(M⁺)。

步驟C]：3-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-5,6,7,8,9,10-六氫-

環辛[c]嗒吡

類似於實例1步驟C]，在無NaOMe處理下自(Z)-2-[2-氧代-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-環辛-2-烯酮(0.06 g)及單水合肼(0.05 g)獲得此物質以產生呈灰白色固體之3-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡(0.019 g)。MS(EI)：296.2(M⁺)。

實例49：3-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡

步驟A]：(Z)-2-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-環辛-2-烯酮

類似於實例1步驟B]，自[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯(0.672 g)及環辛-1,2-二酮(0.25 g)獲得此物質以產生呈淡黃色油狀之(Z)-2-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-環辛-2-烯酮(0.224 g)。MS(EI)：328.1(M⁺)。

步驟B]：3-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡

類似於實例1步驟C]，在無NaOMe處理下自(Z)-2-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-環辛-2-烯酮(0.215 g)及單水合肼(0.164 g)獲得此物質以產生呈淡黃色固體之3-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡(0.194 g)。MS(EI)：324.1(M⁺)。

實例50：3-(2-氟-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡

步驟A]：(Z)-2-[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-環辛-2-烯酮

類似於實例1步驟B]，自[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯(0.527 g)及環辛-1,2-二酮(0.25 g)獲得此物質以產生淡黃色油狀之(Z)-2-[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-環辛-2-酮(0.305 g)。MS(EI)：260.2(M^+)。

步驟B]：3-(2-氟-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡

類似於實例1步驟C]，在無NaOMe處理下自(Z)-2-[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-環辛-2-烯酮(0.305 g)及單水合肼(0.294 g)獲得此物質以產生灰白色固體之3-(2-氟-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡(0.171 g)。MS(EI)：256.2(M^+)。

實例 51：(1S,8R)-5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟A]：(1S,4R)-3-[2-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例1步驟B]，自[2-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯(0.416 g)及(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮(0.2 g)獲得此物質以產生呈淡黃色油狀之(1S,4R)-3-[2-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.139 g)。MS(EI)：354.1(M^+)。

步驟B]：(1S,8R)-5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例1步驟C]，在NaOMe處理、氟/甲氧基交換發生下自(1S,4R)-3-[2-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-亞

乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.12 g)及單水合肼(0.082 g)獲得此物質以產生呈淡黃色固體之(1S,8R)-5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯(0.019 g)。MS(EI)：362.2(M⁺)。

實例 52：3-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]噻吡

步驟 A]：2-[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮

類似於實例 1 步驟 B]，自[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯(0.357 g)及環庚-1,2-二酮(0.133 g)獲得此物質以產生呈黃色固體之2-[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮(0.024 g)。MS(ESI)：309.3(MH⁺)。

步驟 B]：3-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]噻吡

類似於實例 1 步驟 C]，在無 NaOMe 處理下自2-[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮(0.024 g)及單水合肼(0.039 g)獲得此物質以產生呈晶狀固體之3-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]噻吡(0.01 g)。MS(ESI)：305.1(MH⁺)。

實例 53：(1S,8R)-5-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟 A]：(1S,4R)-3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-亞

乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例1步驟B]，自[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯(0.416 g)及(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮(0.2 g)獲得此物質以產生呈黃色油狀之(1S,4R)-3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.389 g)。MS(EI)：354.1(M⁺)。

步驟B]：(1S,8R)-5-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例1步驟C]，自(1S,4R)-3-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.38 g)及單水合肼(0.268 g)獲得此物質以產生淡黃色固體之(1S,8R)-5-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯(0.089 g)。MS(EI)：350(M⁺)。

實例54：3-(2,5-二氟-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]噻吡

步驟A]：2-[2-(2,5-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮

類似於實例1步驟B]，將[2-(2,5-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯(0.317 g)與環庚-1,2-二酮(0.126 g)反應獲得呈淡棕色固體之2-[2-(2,5-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮(0.163 g)。MS(EI)：264.1(M⁺)。

步驟B]：3-(2,5-二氟-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]噻吡

類似於實例1步驟C]，在無NaOMe處理下自2-[2-(2,5-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮(0.16 g)及單水合肼

(0.303 g)獲得此物質以產生呈淡黃色固體之3-(2,5-二氟-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡(0.057 g)。MS(EI)：260.2(M⁺)。

實例 55： 3-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡

步驟 A]： 2-{2-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-乙基}-環庚-2-烯酮

類似於實例 1 步驟 B]，將 {2-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-乙基}-磷酸二甲酯(0.456 g)與環庚-1,2-二酮(0.126 g)反應獲得呈黃色固體之2-{2-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-乙基}-環庚-2-烯酮(0.203 g)。MS(EI)：380.1(M⁺)。

步驟 B]： 3-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡

類似於實例 1 步驟 C]，在無 NaOMe 處理下自 2-{2-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-乙基}-環庚-2-烯酮(0.2 g)及單水合肼(0.26 g)獲得此物質以產生呈淡棕色固體之3-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡(0.069 g)。MS(EI)：376.2(M⁺)。

實例 56： 3-(2,4-二氟-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡

步驟 A]： 2-[2-(2,4-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮

類似於實例 1 步驟 B]，將 [2-(2,4-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯(0.503 g)與環庚-1,2-二酮(0.2 g)反應獲得呈黃色油狀之2-[2-(2,4-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-

烯酮 (0.12 g)。MS(EI)：264.1(M^+)。

步驟B]：3-(2,4-二氟-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡

類似於實例1步驟C]，在無NaOMe處理下自2-[2-(2,4-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮 (0.1 g)及單水合肼 (0.104 g)獲得此物質以產生呈淡黃色固體之3-(2,4-二氟-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡 (0.073 g)。MS(EI)：260.2(M^+)。

實例 57：3-(2-氟-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡

步驟A]：2-[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮

類似於實例1步驟B]，將[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯 (0.468 g)與環庚-1,2-二酮 (0.2 g)反應獲得呈黃色油狀之2-[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-酮 (0.075 g)。MS(EI)：246.2(M^+)。

步驟B]：3-(2-氟-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡

類似於實例1步驟C]，在無NaOMe處理下自2-[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-酮 (0.085 g)及單水合肼 (0.086 g)獲得此物質以產生呈灰白色固體之3-(2-氟-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡 (0.048 g)。MS(EI)：242.1(M^+)。

實例 58：(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟A]：(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-亞乙-E-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例1步驟B]，自[2-氧代-2-(3-三氟甲基-1H-吡

唑-4-基)-乙基]-磷酸二甲酯及(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮獲得此物質以產生(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-亞乙-E-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮，其未經進一步純化而使用。MS(EI)：326.3(M⁺)。

步驟B]：(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

類似於實例1步驟C]，自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-3-[2-氧代-2-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-亞乙-E-基]-二環[2.2.1]庚-2-酮及單水合肼獲得此物質以產生呈灰白色固體之(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯。MS(EI)：322.2(M⁺)。

實例59：3-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡

步驟A]：(Z)-2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-乙基}-環辛-2-烯酮

類似於實例1步驟B]，自{2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-乙基}-磷酸二甲酯(0.432 g)及環辛-1,2-二酮(0.2 g)獲得此物質以產生呈黃色油狀之(Z)-2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-乙基}-環辛-2-酮(0.146 g)。MS(EI)：316.2(M⁺)。

步驟B]：3-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡

類似於實例 1 步驟 C]，在無 NaOMe 處理下自 (Z)-2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-2-氧代-乙基}-環辛-2-烯酮 (0.12 g) 及單水合肼 (0.095 g) 獲得此物質以產生呈灰白色固體之 3-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡 (0.067 g)。MS(EI)：312.3(M⁺)。

實例 60： (1S,8R)-5-(5-丁氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

步驟 A]：[2-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯

類似於實例 1 步驟 A]，自 5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (5 g) 及甲基磷酸二甲酯 (6.578 g) 獲得此物質以產生呈灰白色固體之 [2-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯 (2.18 g)。MS(ESI)：266.9(MH⁺)。

步驟 B]：(1S,4R)-3-[2-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 [2-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯 (0.577 g) 及 (1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮 (0.3 g) 獲得此物質以產生呈黃色固體之 (1S,4R)-3-[2-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮 (0.534 g)。MS(EI)：306.1(M⁺)。

步驟 C]：(1S,8R)-5-(5-丁氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三

烯

類似於實例 1 步驟 C]，自 (1S,4R)-1,7,7-(1S,4R)-3-[2-(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-亞乙-(E)-基]-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2-酮(0.52 g)及單水合肼(0.424 g)獲得此物質，而於 NaOMe/丁醇處理步驟中發生氯與丁醇之交換以完成環閉合，從而產生呈淡棕色油狀之(1S,8R)-5-(5-丁氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯(0.068 g)。MS(EI)：342.2 (M⁺)。

實例 61：3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡

步驟 A]：2-[2-氧代-2-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-環庚-2-烯酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 [2-氧代-2-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-膦酸二甲酯(0.37 g)及環庚-1,2-二酮(0.126 g)獲得此物質以產生呈淡黃色固體之 2-[2-氧代-2-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-環庚-2-烯酮(0.15 g)。MS(EI)：336.2(M⁺)。

步驟 B]：3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡

類似於實例 1 步驟 C]，在無 NaOMe 處理下自 2-[2-氧代-2-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-環庚-2-烯酮(0.15 g)及單水合肼(0.223 g)獲得此物質以產生呈灰白色晶狀固體之 3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚

[c] 嗒 咩 (0.059 g)。MS(EI) : 332.3(M^+)。

實例 62 : 3-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛

[c] 嗒 咩

步驟 A] : (Z)-2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-乙基}-環辛-2-烯酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 {2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-乙基}-磷酸二甲酯 (0.475 g) 及 環辛-1,2-二酮 (0.2 g) 獲得此物質以產生呈黃色固體之 (Z)-2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-乙基}-環辛-2-酮 (0.106 g)。MS(ESI) : 331.4(MH^+)。

步驟 B] : 3-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛 [c] 嗒 咩

類似於實例 1 步驟 C]，在無 NaOMe 處理下自 (Z)-2-{2-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-氧代-乙基}-環辛-2-烯酮 (0.1 g) 及 單水合肼 (0.076 g) 獲得此物質以產生呈淡黃色固體之 3-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛 [c] 嗒 咩 (0.04 g)。MS(ESI) : 327.1(MH^+)。

實例 63 : 3,4-二環丙基-6-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-嗒 咩

步驟 A] : (E 或 Z)-1,2-二環丙基-4-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-丁-2-烯-1,4-二酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 [2-氧代-2-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-磷酸二甲酯 (0.525 g) 及 1,2-二環丙基-乙-1,2-二酮 (0.18 g) 獲得此物質以產生呈淡黃色晶體膠狀

之 (E 或 Z)-1,2-二環丙基-4-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-丁-2-烯-1,4-二酮 (0.19 g)。MS(ESI)：349.9(MH⁺)。

步驟 B]：3,4-二環丙基-6-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-嗒吡

類似於實例 1 步驟 C]但無 NaOMe 處理下，自 (E 或 Z)-1,2-二環丙基-4-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-丁-2-烯-1,4-二酮 (0.19 g) 及單水合肼 (0.273 g) 獲得此物質以產生呈淡黃色固體之 3,4-二環丙基-6-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-嗒吡 (0.084 g)。MS(ESI)：345.1(MH⁺)。

實例 64：3-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡

步驟 A]：2-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮

類似於實例 1 步驟 B]，自 [2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯 (0.747 g) 及環庚-1,2-二酮 (0.8 g) 獲得此物質以產生呈淡棕色油狀之 2-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-酮 (0.408 g)。MS(EI)：314.1 (M⁺)。

步驟 B]：3-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡

類似於實例 1 步驟 C]但無 NaOMe 處理下，自 2-[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮 (0.4 g) 及單水合肼 (0.319 g) 獲得此物質以產生呈淡黃色固體之 3-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡 (0.22 g)。

MS(EI) : 310.1(M^+)。

實例 65 : 3-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡

步驟 A] : [2-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯

類似於實例 1 步驟 A]，自 1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(3.3 g)及甲基膦酸二甲酯(3.934 g)獲得此物質以產生呈白色固體之[2-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯(4.48 g)。MS(ESI) : 301.0(MH^+)。

步驟 B] : 2-[2-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮

類似於實例 1 步驟 B]，自[2-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯(0.714 g)及環庚-1,2-二酮(0.25 g)獲得此物質以產生呈淡黃色發泡體之2-[2-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-酮(0.263 g)。MS(EI) : 300.1(M^+)。

步驟 C] : 3-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡

類似於實例 1 步驟 C]在無 NaOMe 處理下，自 2-[2-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-環庚-2-烯酮(0.25 g)及單水合肼(0.208 g)獲得此物質以產生呈淡紅色固體之 3-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡(0.06 g)。MS(EI) : 296.2(M^+)。

根據實例1，步驟A]至C]製備之其他化合物：

實例 66： 3-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡

灰白色固體。MS(EI)：390.1(M^+)。自環辛-1,2-二酮、{2-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-2-氧代-乙基}-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 67： (1SR,8RS)-5-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

淡黃色膠狀物。MS(EI)：308.1(M^+)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 68： (1SR,8RS)-5-環丙基-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

MS(EI)：186.2(M^+)。灰白色晶狀固體。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、(2-環丙基-2-氧代-乙基)-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 69： (1SR,8RS)-5-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

黃色膠狀物。MS(EI)：308.0(M^+)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 70： (1SR,8RS)-5-(1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

灰白色晶狀固體。MS(EI)：294.2(M^+)。自二環[2.2.1]

庚-2,3-二酮、[2-(1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 71：(1S,8R)-5-(2-氯-4-氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

黃色固體。MS(EI)：316.0(M⁺)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(2-氯-4-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 72：3-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]噻吡

MS(EI)：324.2(M⁺)，淡黃色固體。自環辛-1,2-二酮、[2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 73：3-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]噻吡

黃色油狀物。MS(EI)：324.2(M⁺)。自環辛-1,2-二酮、[2-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 74：(1S,8R)-5-(2-氯-4-氟-5-甲氧基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

黃色固體。MS(EI)：347.1(M⁺)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(2-氯-4-氟-5-甲氧基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 75：(1S,8R)-5-(2-氯-4,5-二氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

黃色油狀物。MS(EI)：334.1(M^+)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(2-氯-4,5-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 76： 3-環丙基-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]噻吡

黃色油狀物。MS(ESI)：292.9(MH^+)。自環辛-1,2-二酮、(2-環丙基-2-氧代-乙基)-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 77： 3-(5-氯-2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]噻吡

黃色油狀物。MS(ESI)：340.1(MH^+)。自環辛-1,2-二酮、[2-(5-氯-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 78： (1SR,8RS)-5-(2-氯-4-氟-苯基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

黃色膠狀物。MS(EI)：274.1(MH^+)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(2-氯-4-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 79： (1SR,8RS)-5-(5-氯-2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

黃色膠狀物。MS(EI)：324.1(M^+)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(5-氯-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 80： (1SR,8RS)-5-(2-氯-4,5-二氟-苯基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

黃色固體。MS(EI)：292.1(M^+)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(2-氯-4,5-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 81： 3-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡

淡黃色固體。MS(EI)：372.3(M^+)。自環辛-1,2-二酮、[2-氧代-2-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 82： (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

橙色固體。MS(EI)：361.0(M^+)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 83： 3-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡

淡棕色固體。MS(ESI)：335.1(M^+)。自環辛-1,2-二酮、[2-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 84： (1SR,8RS)-5-(2-甲氧基-苯基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

淡黃色膠狀物。MS(ESI)：253.3(MH^+)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 85： (1SR,8RS)-5-鄰甲苯基-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]

十一-2,4,6-三烯

淡黃色膠狀物。MS(EI)：236.3(M^+)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、(2-氧代-2-鄰甲苯基-乙基)-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 86：(1S,8R)-5-(2-甲氧基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

黃色固體。MS(EI)：294.3(M^+)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 87：(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-鄰甲苯基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

黃色膠狀物。MS(ESI)：278.2(MH^+)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、(2-氧代-2-鄰甲苯基-乙基)-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 88：3-(2-甲氧基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡

黃色油狀物。MS(EI)：268.2(M^+)。自環辛-1,2-二酮、[2-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 89：3-(2-甲氧基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡

淡黃色膠狀物。MS(ESI)：255.2(MH^+)。自環庚-1,2-二酮、[2-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 90：3-鄰甲苯基-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡

淡黃色固體。MS(EI)：238.2(M^+)。自環庚-1,2-二酮、

(2-氧代-2-鄰甲基-苯基-乙基)-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 91： 3-(4-氯-2-甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡

淡黃色固體。MS(EI)：286.1(M^+)。自環辛-1,2-二酮、[2-(4-氯-2-甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 92： 3-(4-氯-2-甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-環庚[c]嗒吡

淡棕色固體。MS(EI)：272.2(M^+)。自環庚-1,2-二酮、[2-(4-氯-2-甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 93： (1S,8R)-5-(4-氯-2-甲基-苯基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

MS(EI)：270.2(M^+)，黃色蠟狀固體。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(4-氯-2-甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 94： (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

淡棕色非晶形固體。MS(EI)：267.2(M^+)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 95： 3-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡

灰白色固體。MS(ESI)：241.2(M^+)。自環辛-1,2-二酮、[2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 96：3-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環辛[c]嗒吡

淡棕色固體。MS(EI)：227.2(M^+)。自環庚-1,2-二酮、[2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 97：(1SR,8RS)-5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

灰白色固體。MS(EI)：225.29(M^+)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 98：(1S,8R)-5-(4-氯-2-甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

黃色固體。MS(EI)：312.2(M^+)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(4-氯-2-甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 99：3-(1-甲基-環丙基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡

淡黃色油狀物。MS(EI)：216.3(M^+)。自環辛-1,2-二酮、[2-(1-甲基-環丙基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 100：(1SR,8RS)-5-(4-氯-2-甲基-苯基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

黃色油狀物。MS(EI)：254.2(M^+)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 101： 6,6-二甲基-3-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-6,7-二氫-5H-環戊[c]噻吩

淡黃色晶狀固體。MS(ESI)：305.2(MH^+)。自4,4-二甲基-環戊-1,2-二酮(合成係描述於J. Chem. Soc., 121, 1922, 第523頁中)、[2-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 102： (1S,8R)-5-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

淡黃色固體。MS(ESI)：312.9(MH^+)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 103： (1SR,8RS)-5-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

黃色固體。MS(ESI)：271.1(MH^+)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 104： 6,6-二甲基-3-(2-三氟甲基-苯基)-6,7-二氫-5H-環戊[c]噻吩

黃色油狀物。MS(EI)：292.2(M^+)。自4,4-二甲基-環戊-1,2-二酮、2-氧代-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 105： (1S,8R)-5-(4-氟-2-甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

黃色固體。MS(ESI)：297.3(MH⁺)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(4-氟-2-甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 106： 3-(2-氟-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環戊[c]噻吡

黃色黏性油狀物。MS(EI)：258.2(M⁺)。自4,4-二甲基-環戊-1,2-二酮、[2-(2-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 107： 3-(2,4-二氟-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環戊[c]噻吡

黃色固體。MS(EI)：260.1(M⁺)。自4,4-二甲基-環戊-1,2-二酮、[2-(2,4-二氟-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 108： (1SR,8RS)-5-(1-第三丁基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

淡黃色晶狀固體。MS(ESI)：336.9(MH⁺)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(1-第三丁基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 109： (1S,8R)-5-(1-第三丁基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

黃色固體。MS(ESI)：379.2(MH⁺)。自1,7,7-三甲基-二

環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(1-第三丁基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 110： (1S,8R)-5-(2-三氟甲氧基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

黃色膠狀物。MS(EI)：306.2(M⁺)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-氧代-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 111： 3(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-甲基-環丙基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

淡黃色油狀物。MS(ESI)：243.2(MH⁺)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(1-甲基-環丙基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 112： (1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(2-三氟甲氧基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

淡黃色固體。MS(EI)：348.0(M⁺)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-氧代-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 113： (1S,8R)-5-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

黃色晶狀固體。MS(ESI)：325.2(MH⁺)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 114：(1SR,8RS)-5-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

淡黃色晶狀固體。MS(ESI)：283.2(MH⁺)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 115：6,6-二甲基-3-(2-三氟甲氧基-苯基)-6,7-二氮-5H-環戊[c]噻吡

淡黃色油狀物。MS(ESI)：309.0(MH⁺)。自4,4-二甲基-環戊-1,2-二酮、[2-氧代-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 116：3-(1-第三丁基-5-三氟甲氧基-1H-吡唑-4-基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環戊[c]噻吡

淡黃色晶狀固體。MS(ESI)：339.0(MH⁺)。自4,4-二甲基-環戊-1,2-二酮、[2-(1-第三丁基-5-三氟甲氧基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 117：(1SR,8RS)-5-(1-第三丁基-5-環丙基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

灰白色固體。MS(ESI)：309.1(MH⁺)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(1-第三丁基-5-環丙基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 118：(1S,8R)-5-(1-第三丁基-5-環丙基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

黃色固體。MS(ESI)：351.2(MH⁺)。自(1S,4R)-1,7,7-三

甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(1-第三丁基-5-環丙基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 119： 3-(5-氯-2-三氟甲基-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[c]噻吡

黃色固體。MS(EI)：326.2(M⁺)。自 4,4-二甲基-環戊-1,2-二酮、[2-(5-氯-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 120： (1S,8R)-5-(5-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

黃色發泡體。MS(ESI)：309.1(MH⁺)。自 (1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(5-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 121： (1SR,8RS)-5-(5-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

黃色發泡體。MS(ESI)：267.1(MH⁺)。自 二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(5-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 122： 3-(5-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[c]噻吡

黃色膠狀物。MS(ESI)：269.2(MH⁺)。自 4,4-二甲基-環戊-1,2-二酮、[2-(5-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 123：(1S,8R)-5-環丁基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

淡黃色固體。MS(EI)：242.2(M⁺)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、(2-環丁基-2-氧代-乙基)-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 124：(1SR,8RS)-5-環丁基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

淡黃色固體。MS(ESI)：200.2(M⁺)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、(2-環丁基-2-氧代-乙基)-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 125：3-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環戊[c]噻吡

黃色晶狀固體。MS(ESI)：285.1(MH⁺)。自4,4-二甲基-環戊-1,2-二酮、[2-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 126：(1S,8R)-5-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

黃色固體。MS(EI)：282.3(M⁺)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 127：(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

黃色油狀物。MS(ESI)：337.0(MH⁺)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(1-甲基-5-三氟甲

基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 128： (1S,8R)-5-(1-苄基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

黃色油狀物。MS(EI)：413.2(M⁺)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(1-苄基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 129： (1S,8R)-5-(1-苄基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

淡棕色非晶形固體。MS(ESI)：359.1(MH⁺)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(1-苄基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 130： (1S,8R)-5-(1-苄基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

黃色固體。MS(ESI)：359.1(MH⁺)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(1-苄基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 131： (1SR,8RS)-5-環丙基-6-甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

灰白色晶狀固體。MS(EI)：200.2(M⁺)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮，(2-環丙基-1-甲基-2-氧代-乙基)-磷酸二甲

酯、單水合肼來製備。

實例 132：(1S,8R)-5-環丙基-1,6,11,11-四甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

淡黃色固體。MS(EI)：242.2(M⁺)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、(2-環丙基-1-甲基-2-氧代-乙基)-磷酸二乙酯、單水合肼來製備。

實例 133：(1S,8R)-5-(1-第三丁基-5-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

淡黃色固體。MS(EI)：386.3(M⁺)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(1-第三丁基-5-苯基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 134：(1S,8R)-5-(4-氯-苄基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

淡黃色油狀物。MS(EI)：313.2(M⁺)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[3-(4-氯-苯基)-2-氧代-丙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 135：(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-三氟甲基-環丙基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

黃色固體。MS(ESI)：297.1(MH⁺)。自(1S,4R)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-氧代-2-(1-三氟甲基-環丙基)-乙基]-磷酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 136：3-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環戊[c]噻吡

淡黃色油狀物。MS(ESI)：311.0(MH⁺)。自4,4-二甲基-環戊-1,2-二酮、[2-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 137：(1R,8S)-5-環丙基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

無色油狀物。MS(EI)：228.3(M⁺)。自(1R,4S)-1,7,7-三甲基-二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、(2-環丙基-2-氧代-乙基)-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 138：3-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環戊[c]噻吡

淡黃色固體。MS(EI)：310.2(M⁺)。自4,4-二甲基-環戊-1,2-二酮、[2-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 139：(1SR,8RS)-5-(2,5-二氯-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

黃色晶狀固體。MS(ESI)：291.0(MH⁺)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(2,5-二氯-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 140：(1SR,8RS)-5-(2,3-二甲基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

淡黃色晶狀固體。MS(ESI)：251.0(MH⁺)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(2,5-二甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 141：3-(2,5-二氯-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環

戊[c]嗒吡

淡黃色晶狀固體。MS(EI)：294.2(MH⁺)。自4,4-二甲基-環戊-1,2-二酮、[2-(2,5-二氯-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例142：3-(2,3-二甲基-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[c]嗒吡

淡黃色晶狀固體。MS(EI)：252.3(M⁺)。自4,4-二甲基-環戊-1,2-二酮、[2-(2,5-二氯-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例143：(1SR,8RS)-5-(2,4-二氯-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

淡黃色晶狀固體。MS(ESI)：291.0(MH⁺)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(2,4-二氯-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例144：(1SR,8RS)-5-(2,3-二氯-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

黃色黏性油狀物。MS(ESI)：291.0(MH⁺)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(2,3-二氯-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例145：(1SR,8RS)-5-(2,4-二甲基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

灰白色固體。MS(ESI)：251.0(MH⁺)。自二環[2.2.1]庚-2,3-二酮、[2-(2,4-二甲基-苯基)-2-氧代-乙基]-膦酸二甲酯、單水合肼來製備。

實例 146：(1R,8S)-5-環丙基-8,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

黃色油狀物。MS(ESI)：229.0(MH⁺)。此化合物係作為製備實例 34 時之微量組份而獲得，作為藉由矽膠層析法分離及純化的實例 34 之對應幾何異構物。

實例 147：(1S,8R)-5-環丙基-8,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯

黃色油狀物。MS(ESI)：229.1(MH⁺)。此化合物係作為製備實例 137 時之微量組份而獲得，作為藉由矽膠層析法分離及純化的實例 137 之對應幾何異構物。

實例 A

式 I 化合物可以一本身已知之方式作為活性成份用於以下組合物之錠劑的生產中：

每錠劑	
活性成份	200 mg
微晶纖維素	155 mg
玉米澱粉	25 mg
滑石	25 mg
羥基丙基甲基纖維素	<u>20 mg</u>
	425 mg

實例 B

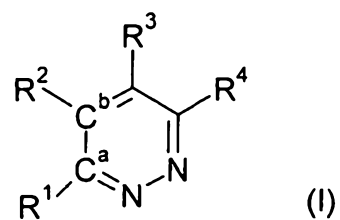
式 I 化合物可以一本身已知之方式作為活性成份用於以下組合物之膠囊的生產中：

每膠囊

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

五、中文發明摘要：

本發明係關於下式之化合物，



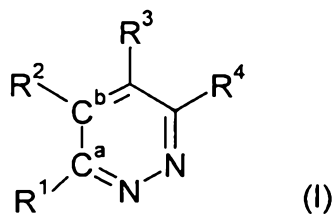
及其醫藥學上可接受之鹽及酯，其中 R^1 至 R^4 具有請求項 1 中所列之意義，該等化合物可以醫藥組合物之形式來使用。

六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

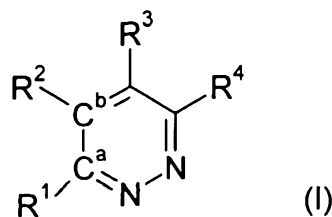
(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

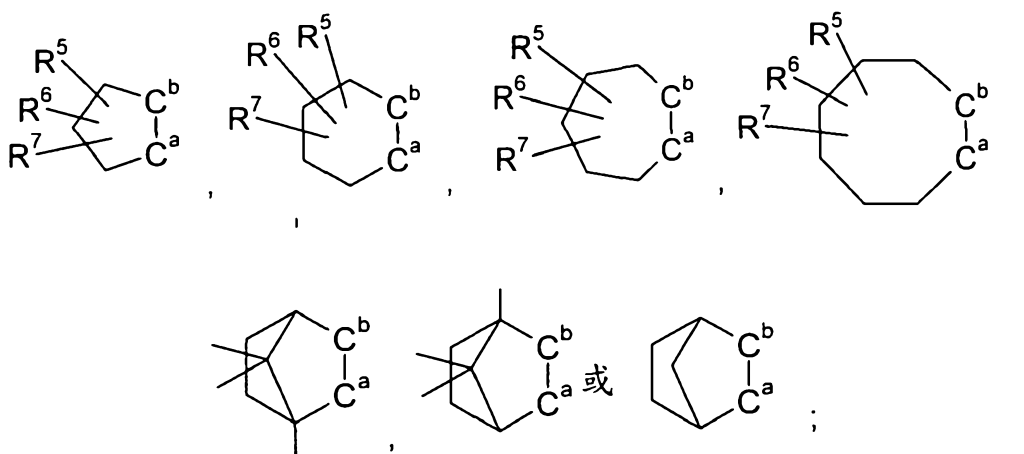
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

十、申請專利範圍：

1. 一種下式之化合物，



其中

 R^1 為環烷基； R^2 為環烷基；或 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成： R^3 為氫或烷基；

R^4 為苄基、環烷基、苯基環烷基、金剛烷基、苯基、吡啶基、吡啶基、吡咯基或噻唑基，其中苄基、環烷基、苯基環烷基、苯基、吡啶基、吡啶基、吡咯基及噻唑基視情況經一至三個獨立選自以下各基之取代基取代：烷基、環烷基、烷氧基、羥基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、苄基、苯基及經一至三個獨立選自

烷基、鹵素及三氟甲基之取代基取代的苯基；

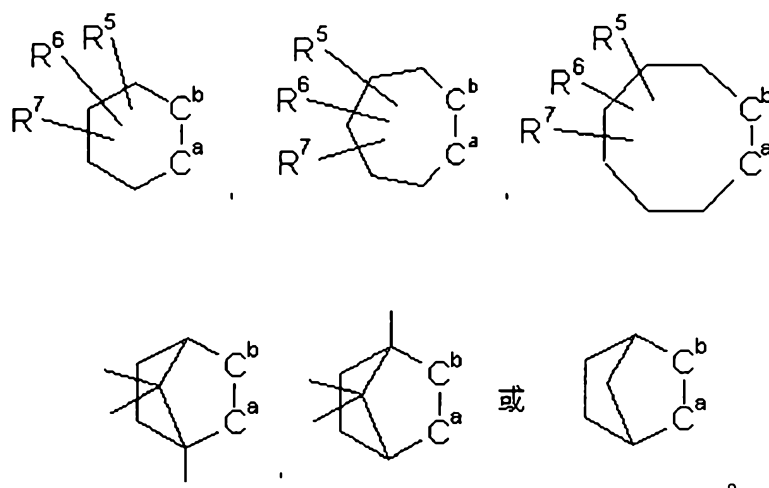
R^5 為氫或烷基；

R^6 為氫或烷基；

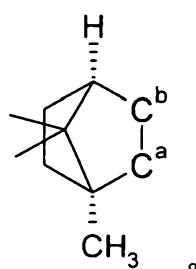
R^7 為氫或烷基；

及其醫藥學上可接受之鹽及酯，其限制條件為在 R^4 為未經取代之苯基的狀況下， R^5 、 R^6 及 R^7 中之至少一者不為氫或甲基。

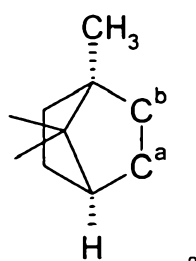
2. 如請求項1之化合物，其中 R^3 為氫。
3. 如請求項1之化合物，其中 R^3 為甲基。
4. 如請求項1之化合物，其中 R^4 為苄基、環丙基、甲基環丙基、環丁基、苯基環丙基、苯基環丁基、金剛烷基、苯基、吡啶基、吡嗪基、吡咯基或噻唑基，其中苄基、環丙基、苯基環丙基、苯基環丁基、苯基、吡啶基、吡嗪基、吡咯基及噻唑基視情況經一至三個獨立選自以下各基之取代基取代：烷基、環烷基、烷氧基、鹵素、三氟甲基、三氟甲氧基、苄基、苯基及經一至三個獨立選自烷基、鹵素及三氟甲基之取代基取代的苯基。
5. 如請求項1之化合物，其中 R^2 為環丙基。
6. 如請求項1之化合物，其中 R^1 為環丙基。
7. 如請求項1之化合物，其中 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成：



8. 如請求項1之化合物，其中 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成



9. 如請求項1之化合物，其中 R^1 及 R^2 與其連接之 C^a 與 C^b 碳原子一起形成



10. 如請求項1之化合物，其中 R^5 、 R^6 及 R^7 為氫。

11. 如請求項1之化合物，其係選自

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1S,8R)-5-金剛烷-1-基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-[2-(3-氯-苯基)-噻唑-4-基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1R,8S)-5-(2-氯-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-苯基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-苯基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-(4-氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-(2-氯-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環

[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1R,8S)-5-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1R,8S)-1,11,11-三甲基-5-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-(2,4-二氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-(2-氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-(2,5-二氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-金剛烷-1-基-5,6,7,8-四氫-吡啶；

3-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-5,6,7,8-四氫-吡

啉；

3-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-5,6,7,8-四氫-吡啉；

3-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-5,6,7,8-四氫-吡啉；

3-(2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咭；

3-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咭；

3-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咭；

3-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咭；

3-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咭；

(1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1S,8R)-5-環丙基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

3,4-二環丙基-6-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-嗒咭；

3,4-二環丙基-6-(2-三氟甲基-苯基)-嗒咭；

6-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-3,4-二環丙基-嗒咭；

6-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-3,4-二環丙基-嗒咭；

(1SR,8RS)-5-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1SR,8RS)-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮-三環

[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

3-(2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡；

(1S,8R)-5-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯

3-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡；

(1SR,8RS)-5-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1SR,8RS)-5-(2,4-二氟-苯基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1SR,8RS)-5-(2-氟-苯基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1SR,8RS)-5-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡；

3-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡；

3-(2-氟-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡；

(1S,8R)-5-(5-甲氧基-2-三氟甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒吡；

(1S,8R)-5-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-

二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-(2,5-二氟-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咭；

3-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咭；

3-(2,4-二氟-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咭；

3-(2-氟-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咭；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-[1-(4-氟-苯基)-環丙基]-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒咭；

(1S,8R)-5-(5-丁氧基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咭；

3-[1-(4-氟-苯基)-環丁基]-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒咭；

3,4-二環丙基-6-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-基)-嗒咭；

3-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咭；及

3-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咭。

12. 如請求項1之化合物，其係選自

3-[1-(4-氟-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒咭；

(1SR,8RS)-5-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮-三環
[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1SR,8RS)-5-環丙基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-
三烯；

(1SR,8RS)-5-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮-三環
[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1SR,8RS)-5-(1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二
氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-(2-氟-4-氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三
環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氮-環辛[c]嗒
吡；

3-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氮-環辛[c]嗒
吡；

(1S,8R)-5-(2-氟-4-氟-5-甲氧基-苯基)-1,11,11-三甲
基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-(2-氟-4,5-二氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二
氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-環丙基-5,6,7,8,9,10-六氮-環辛[c]嗒吡；

3-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氮-環辛[c]嗒
吡；

(1SR,8RS)-5-(2-氟-4-氟-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]
十一-2(7),3,5-三烯；

(1SR,8RS)-5-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮-三環

[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1SR,8RS)-5-(2-氯-4,5-二氯-苯基)-3,4-二氮-三環

[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

3-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒咩；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-(4-甲基-2-苯基-噻唑-5-基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒咩；

(1SR,8RS)-5-(2-甲氧基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1SR,8RS)-5-鄰-甲苯基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-(2-甲氧基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-鄰-甲苯基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-(2-甲氧基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒咩；

3-(2-甲氧基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咩；

3-鄰-甲苯基-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咩；

3-(4-氯-2-甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒咩；

3-(4-氯-2-甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒咩；

(1S,8R)-5-(4-氯-2-甲基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-5,6,7,8,9,10-六氮-環辛[c]嗒吡；

3-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-6,7,8,9-四氮-5H-環庚[c]嗒吡；

(1SR,8RS)-5-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-(4-氟-2-甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

3-(1-甲基-環丙基)-5,6,7,8,9,10-六氮-環辛[c]嗒吡；

(1SR,8RS)-5-(4-氟-2-甲基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

6,6-二甲基-3-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)-6,7-二氮-5H-環戊[c]嗒吡；

(1S,8R)-5-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1SR,8RS)-5-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

6,6-二甲基-3-(2-三氟甲基-苯基)-6,7-二氮-5H-環戊[c]嗒吡；

(1S,8R)-5-(4-氟-2-甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

3-(2-氟-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環戊[c]嗒吡；

3-(2,4-二氟-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環戊[C]嗒

吡啶；

(1SR,8RS)-5-(1-第三丁基-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-(1-第三丁基-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1SR,8RS)-5-(2-三氟甲氧基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-甲基-環丙基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(2-三氟甲氧基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1SR,8RS)-5-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

6,6-二甲基-3-(2-三氟甲氧基-苯基)-6,7-二氮-5H-環戊[c]吡啶；

3-(1-第三丁基-5-三氟甲基-1H-吡啶-4-基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環戊[c]吡啶；

(1SR,8RS)-5-(1-第三丁基-5-環丙基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-(1-第三丁基-5-環丙基-1H-吡啶-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-(5-氯-2-三氟甲基-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[c]噻吩；

(1S,8R)-5-(5-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1SR,8RS)-5-(5-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-(5-環丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[c]噻吩；

(1S,8R)-5-環丁基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1SR,8RS)-5-環丁基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-(1-第三丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[c]噻吩；

(1S,8R)-5-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-(1-苄基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-(1-苄基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-(1-苄基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1SR,8RS)-5-環丙基-6-甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-環丙基-1,6,11,11-四甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-(1-第三丁基-5-苯基-1H-吡唑-4-基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-(4-氟-苄基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-三氟甲基-環丙基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環戊[c]噻吡；

(1R,8S)-5-環丙基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

3-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環戊[c]噻吡；

(1SR,8RS)-5-(2,5-二氟-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1SR,8RS)-5-(2,3-二甲基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

3-(2,5-二氟-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環戊[c]噻吡；

3-(2,3-二甲基-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氮-5H-環戊[c]噻吡；

(1SR,8RS)-5-(2,4-二氯-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]+
十一-2(7),3,5-三烯；

(1SR,8RS)-5-(2,3-二氯-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]+
十一-2(7),3,5-三烯；

(1SR,8RS)-5-(2,4-二甲基-苯基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]+
十一-2(7),3,5-三烯；

(1R,8S)-5-環丙基-8,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環
[6.2.1.0^{2,7}]+十一-2(7),3,5-三烯；及

(1S,8R)-5-環丙基-8,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環
[6.2.1.0^{2,7}]+十一-2(7),3,5-三烯。

13. 如請求項1之化合物，其係選自

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-
基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]+十一-2(7),3,5-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮三
環[6.2.1.0^{2,7}]+十一-2(7),3,5-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-苯基-5-三氟甲基-1H-吡
唑-4-基)-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]+十一-2(7),3,5-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-苯基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]+
十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-
基]-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]+十一-2,4,6-
三烯；

(1S,8R)-5-(2-氯-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環
[6.2.1.0^{2,7}]+十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-(2-氟-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環
[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-苯基-5-丙基-1H-吡唑-4-
基)-3,4-二氮三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-1,11,11-三甲基-3,4-二
氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-1,11,11-三甲基-3,4-二
氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-5,6,7,8-四氮-吡啶；

3-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-5,6,7,8-四氮-吡啶；

3-(2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氮-5H-環庚[c]嗒吡；

3-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基]-6,7,8,9-四
氮-5H-環庚[c]嗒吡；

3-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氮-5H-環庚[c]嗒
吡；

(1S,8R)-5-環丙基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環
[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1SR,8RS)-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮-三環
[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

3-(2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氮-環辛[c]嗒吡；

3-(3-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氮-5H-環庚[c]嗒
吡；

(1SR,8RS)-5-[1-(4-氯-苯基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-
基]-3,4-二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1SR,8RS)-5-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮-三環
[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒
吡；

(1S,8R)-5-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-1,11,11-三甲基-3,4-
二氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,7,8,9-四氫-5H-環庚[c]嗒
吡；及

3-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7,8,9-四氫-5H-環
庚[c]嗒吡。

14. 如請求項1之化合物，其係選自

(1S,8R)-5-環丙基-1,11,11-三甲基-3,4-二氮-三環
[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1SR,8RS)-5-(2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮-三環
[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

3-(2-三氟甲基-苯基)-5,6,7,8,9,10-六氫-環辛[c]嗒吡；

(1SR,8RS)-5-(5-氟-2-三氟甲基-苯基)-3,4-二氮-三環
[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯；

(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-甲基-環丙基)-3,4-二氮-三
環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

(1S,8R)-5-環丙基-1,6,11,11-四甲基-3,4-二氮-三環
[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

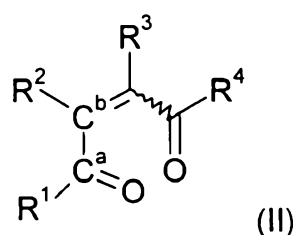
(1S,8R)-1,11,11-三甲基-5-(1-三氟甲基-環丙基)-3,4-二
氮-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2,4,6-三烯；

3-(4-氟-2-三氟甲基-苯基)-6,6-二甲基-6,7-二氫-5H-環戊[c]噻吡；及

(1R,8S)-5-環丙基-1,11,11-三甲基-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯。

15. 如請求項1之化合物，其係(1S,8R)-5-環丙基-1,11,11-三甲基-3,4-二氫-三環[6.2.1.0^{2,7}]十一-2(7),3,5-三烯。

16. 一種用於製備如請求項1至15中任一項之化合物的方法，其包含下式之化合物，



與胼之反應；其中R¹至R⁴係如請求項1中所定義。

17. 如請求項1之化合物，其係用作治療活性物質。

18. 如請求項1之化合物，其係用於製備預防及治療與11β羥基類固醇脫氫酶1相關之病症所引起之疾病的藥劑。

19. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至15中任一項之化合物及治療惰性之載劑。

20. 一種如請求項1至15中任一項之化合物的用途，其係用於製備治療及預防糖尿病、肥胖、進食障礙、血脂異常及高血壓之藥劑。

21. 一種如請求項1至15中任一項之化合物的用途，其係用於製備治療及預防II型糖尿病之藥劑。

22. 如請求項1之化合物，其係根據請求項16之方法來製造。