

發明專利說明書 200424181

(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： 92136175

※申請日期： 92.12.18

※IPC 分類： C07D249/08

壹、發明名稱：(中文/英文)

作為11- β -羥類固醇脫氫酶-1之抑制劑之三唑衍生物

TRIAZOLE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF

11-BETA-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE-1

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美國默克大藥廠

MERCK & CO., INC.

代表人：(中文/英文)

唐娜 L 瑪吉歐圖

MARGIOTTO, DONNA L.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州雷維市東林肯大道126號

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

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 8 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 沙曼 T 瓦迪爾

WADDELL, SHERMAN T.

2. 吉那 M 山多瑞利

SANTORELLI, GINA M.

3. 米蘭娜 M 瑪利堤克

MALETIC, MILANA M.

4. 艾倫 H 理曼

LEEMAN, AARON H.

5. 顧新

GU, XIN

6. 詹姆士 M 鮑寇維克

BALKOVEC, JAMES M.

7. 唐諾 W 葛瑞翰

GRAHAM, DONALD W.

8. 蘇珊 D 艾斯特

ASTER, SUSAN D.

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國新澤西州雷維市東林肯大道126號

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NEW JERSEY 07065,
U.S.A.

2. 美國新澤西州雷維市東林肯大道126號

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NEW JERSEY 07065,

U.S.A.

3. 美國新澤西州雷維市東林肯大道126號

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NEW JERSEY 07065,

U.S.A.

4. 美國新澤西州雷維市東林肯大道126號

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NEW JERSEY 07065,

U.S.A.

5. 美國新澤西州雷維市東林肯大道126號

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NEW JERSEY 07065,

U.S.A.

6. 美國新澤西州雷維市東林肯大道126號

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NEW JERSEY 07065,

U.S.A.

7. 美國新澤西州雷維市東林肯大道126號

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NEW JERSEY 07065,

U.S.A.

8. 美國新澤西州雷維市東林肯大道126號

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NEW JERSEY 07065,

U.S.A.

國籍：(中文/英文)

1.-2.4.6.-8.均美國 U.S.A.

3.南斯拉夫 YUGOSLAVIA

5.中國 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

肆、聲明事項：

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

本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國；2002年12月20日；60/435,074

2. 美國；2003年3月28日；60/458,592

3. 美國；2003年9月16日；60/503,410

4.

5.

主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002年12月20日；60/435,074

2. 美國；2003年3月28日；60/458,592

3. 美國；2003年9月16日；60/503,410

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關作為酵素11- β -羥類固醇脫氫酶類型I(11 β -HSD-1或HSD-1)的抑制劑之三唑衍生物及使用該等化合物治療某些情況之方法。本發明的化合物可用於糖尿病，例如非胰島素依賴性第II型糖尿病(NIDDM)、胰島素阻抗性、肥胖、脂類疾病、高血壓及其他之疾病和情況。

【先前技術】

糖尿病由多重因素引起且以在斷食狀態提高含量之血漿葡萄糖(高血糖)為最簡單特徵。

有二種一般認知的糖尿病形式：第I型糖尿病或胰島素-依賴性糖尿病(IDDM)，其中病人產生很小或甚至沒有胰島素，調節葡萄糖利用的激素，和第II型糖尿病或胰島素-依賴性糖尿病(NIDDM)，其中病人產生胰島素且甚至呈現高胰島素症(與非糖尿病個體比較為相同或甚至提高的血漿胰島素含量)，而同時證明高血糖症。第I型糖尿病典型地經由注射投予外生胰島素治療。然而，第II型糖尿病患者時常發展“胰島素阻抗性”，以致於減少刺激胰島素在主要胰島素-敏感的組織(即，肌肉、肝和脂肪組織中)之葡萄糖和脂類代謝的效果。胰島素阻抗性但不是糖尿病的病人具有補償胰島素阻抗性之提高的胰島素含量，所以血清葡萄糖含量不被提高。在具有NIDDM之病人中，血漿胰島素含量，即使當他們是提高的，不足以克服顯著胰島素阻抗性，造成高血糖症。

胰島素阻抗性主要是由於仍未完全了解之受體結合缺陷。阻抗胰島素造成不足之葡萄糖攝取的活化，減少之葡萄糖氧化作用和醣原在肌肉中之儲存，脂肪組織中的脂類分解之不足的胰島素抑制和葡萄糖被肝之不足的製造和分泌。

發生在糖尿病患者之持續或不受控制的高血糖症與增加的發病率和死亡率有關。不正常葡萄糖恒常性也與肥胖，高血壓及脂類，脂蛋白和脫輔基脂蛋白代謝的改變直接和間接地有關。第II型糖尿病患者有增加之發展心臟血管併發症的危險，例如，動脈硬化、冠狀心臟疾病、狹發、末梢血管疾病、高血壓、腎病、神經病和視網膜病。因此，葡萄糖恒常性、脂類代謝、肥胖和高血壓的治療控制在糖尿病之臨床管理和治療上非常重要。

許多具有胰島素阻抗性但沒有發展第II型糖尿病的病人也有發展稱為“徵候群X”或“新陳代謝徵候群”之症狀的危險。徵候群X或新陳代謝徵候群以胰島素阻抗性，連同腹部肥胖、高胰島素症(hyperinsulinemia)、高血壓、低HDL和高VLDL為特徵。這些病人，無論他們是否發展顯明的糖尿病，有增加之發展上列心臟血管併發症的危險。

第II型糖尿病的治療典型地包括運動和規定飲食。藉由投予磺基脲類(例如甲苯磺丁脲(tolbutamide)和格列吡骨(glipizide))或美格立替尼(meglitinide)的投予增加胰島素的血漿含量，其刺激胰臟的 β -細胞分泌更多的胰島素，及/或當磺基脲類或美格立替尼變成無效時藉由胰島素的注

射，可產生足夠高之刺激胰島素阻抗性組織之胰島素濃度。然而，會產生危險低含量之血漿葡萄糖及最後會發生增加程度的胰島素阻抗性。

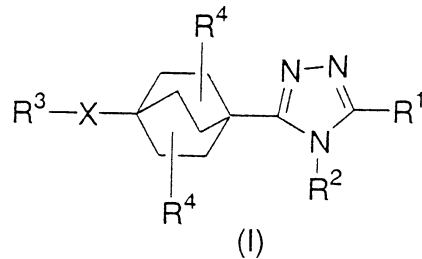
雙胍增加胰島素敏感性，產生一些高血糖症的校正。然而，許多雙胍，例如，苯乙雙胍和二甲雙胍，引起乳酸中毒，反胃和腹瀉。

格列酮類(glitazones)(也就是5-苯甲基唑啉-2,4-二酮)形成一較新種類之具有改善高血糖症和第2型糖尿病的其他症狀之潛力的化合物。這些藥試劑實質上增加肌肉，肝和脂肪組織中的胰島素敏感性，造成提高的葡萄糖血漿含量之部份或完全的校正而實質上沒有引起低血糖症。目前在市場上銷售的格列酮類為peroxisome proliferator活化的受體(PPAR) γ 亞型之促動劑。通常相信PPAR- γ 促動性為反應以格列酮類觀察的改良胰島素致敏作用。欲發展用於治療第II型糖尿病及/或脂肪代謝障礙症的較新PPAR促動劑為一或多種PPAR α 、 γ 和 δ 亞型的促動劑。為了回顧治療第II型糖尿病之胰島素-致敏劑和其他機制，參見M.Tadayyon和S.A.史密斯，“治療第II型糖尿病中之胰島素致敏作用”，Expert Opin. Investig. Drugs, 12: 307-324(2003)。

持續需要治療糖尿病和相關情況(例如新陳代謝徵候群)的新穎方法。本發明符合此及其他需要。

【發明內容】

本發明係有關結構式 I 的雙環[2.2.2]-辛-1-基-1,2,4-三唑，

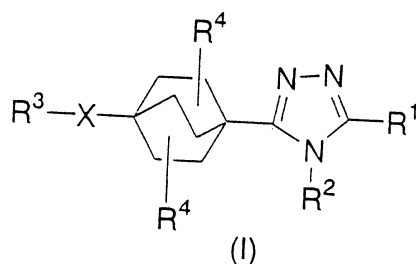


這些雙環[2.2.2]-辛基三唑衍生物可有效作為 11β -羥類固醇脫氫酶第1型(11β -HSD1)之抑制劑。因此他們可使用於治療、控制或預防該等反應 11β -HSD1的抑制作用之疾病，例如高血糖症、胰島素阻抗性、第II型糖尿病、脂類疾病、肥胖、動脈硬化和新陳代謝徵候群。

本發明也有關包含本發明化合物和醫藥上可接受的載體之醫藥組成物。

本發明也有關藉由投予本發明化合物和醫藥組成物治療或控制高血糖症、胰島素阻抗性、第II型糖尿病、肥胖、脂類疾病、動脈硬化和新陳代謝徵候群之方法。

本發明係有關可作為 11β -HSD1之抑制劑之雙環[2.2.2]-辛-1-基-1,2,4-三唑衍生物。本發明的化合物以結構式I描述：

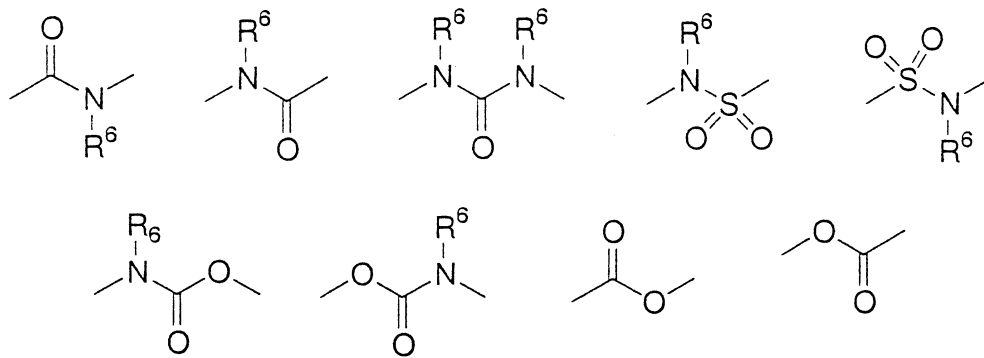


或其醫藥上可接受的鹽；其中

p各獨立為0，1或2；

n各獨立為0，1或2；

X選自由下列所組成之群組：單鍵，O，S(O)_p，NR⁶，



R¹選自由下列所組成之群組：

芳羰基，

(CH₂)_n-芳基，和

(CH₂)_n-雜芳基；

其中芳基和雜芳基未經取代或經一到三個獨立選自R⁵的取代基取代；

R²選自由下列所組成之群組

氫，

C₁₋₈烷基，

C₂₋₆烯基，和

(CH₂)_n-C₃₋₆環烷基；

其中烷基，烯基和環烷基未經取代或經一到三個獨立選自R⁸和酮基的取代基取代；

R^4 各獨立選自由下列所組成之群組

氫，

鹵素，

羥基，

酮基，

C_{1-3} 烷基，和

C_{1-3} 烷氧基；

R^3 選自由下列所組成之群組

氫，

C_{1-10} 烷基，

C_{2-10} 烯基，

$(CH_2)_n-C_{3-6}$ 環烷基，

$(CH_2)_n$ -芳基，

$(CH_2)_n$ -雜芳基，和

$(CH_2)_n$ -雜環基；

其中芳基，雜芳基和雜環基未經取代或經一到三個獨立選自 R^5 的取代基取代；及烷基，烯基和環烷基未經取代或經一到五個獨立選自 R^8 和酮基的取代基取代；

R^5 和 R^8 各獨立選自由下列所組成之群組

氫，

甲醯基，

C_{1-6} 烷基，

$(CH_2)_n$ -芳基，

$(CH_2)_n$ -雜芳基，

$(\text{CH}_2)_n$ -雜環基，
 $(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-7}$ 環烷基，
 鹵素，
 OR^7 ，
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^7)_2$ ，
 氰基，
 $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^7$ ，
 NO_2 ，
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^6$ ，
 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$ ，
 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$ ，
 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{OR}^7$ ，
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ ，
 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ ，
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ ，
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^7$ ，
 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$ ，
 CF_3 ，
 CH_2CF_3 ，
 OCF_3 ，
 OCHCF_2 ，和
 OCH_2CF_3 ；

其中芳基，雜芳基，環烷基和雜環基未經取代或經一到三個獨立選自鹵素，羥基， C_{1-4} 烷基，三氟甲基，三氟甲氧基

和 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代；和其中任何在 R^5 和 R^8 中之亞甲基 (CH_2) 碳原子為未經取代或經一到二個獨立選自鹵素，羥基和 C_{1-4} 烷基之基取代；或二個取代基當在相同的亞甲基 (CH_2) 碳原子上時和他們所連接的碳原子一起形成環丙基； R^6 各獨立選自由下列所組成之群組：

- C_{1-8} 烷基，
- $(CH_2)_n$ -芳基，
- $(CH_2)_n$ -雜芳基，和
- $(CH_2)_n C_{3-7}$ 環烷基；

其中烷基和環烷基未經取代或經一到五個獨立選自鹵素，酮基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷硫基，羥基，胺基之取代基取代；及芳基和雜芳基未經取代或經一到三個獨立選自氟基，鹵素，羥基，胺基，羧基，三氟甲基，三氟甲氧基， C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代；

或二個 R^6 和他們所連接之原子一起形成 5-到 8-員單-或二環環系，其視需要選擇性地包含選自 O，S，和 NC_{1-4} 烷基的額外雜原子；和

R^7 各為氫或 R^6 。

在本發明化合物的一具體實施例中， R^2 為環丙基， C_{1-3} 烷基或 C_{2-3} 烯基及 R^1 為苯基或萘基，其中苯基和萘基未經取代或經一到三個獨立選自 R^5 的取代基取代。在此類具體實施例中， R^5 係選自由鹵素，羥基，三氟甲基，三氟甲氧基， C_{1-3} 烷基， C_{1-3} 烷氧基， C_{1-3} 烷硫基和 C_{1-3} 烷基磺醯基所組成之群組。在此類的亞類中， R^2 為甲基及 R^4 為氫。

在本發明化合物的第二個具體實施例中，

X為單鍵；

R¹為苯基或萘基，其中苯基和萘基未經取代或經一到三個獨立選自R⁵的取代基取代之C₁₋₆烷基；

R²為環丙基，C₁₋₃烷基或C₂₋₃烯基；和

R³為未經取代或經一到三個獨立選自R⁸和酮基的取代基取代之C₁₋₆烷基。

在此第二個具體實施例的類別中，R⁵係選自由鹵素，羥基，三氟甲基，三氟甲氧基，C₁₋₃烷基，C₁₋₃烷氧基，C₁₋₃烷硫基和C₁₋₃烷基磺醯基所組成之群組。在此類的亞類中，R²為甲基及R⁴為氫。在此具體實施例之另一類別中，R⁸選自由鹵素，羥基，酮基，C₁₋₄烷氧基，C₁₋₄烷硫基，C₁₋₄烷基亞磺醯基，C₁₋₄烷基磺醯基和未經取代或經一到三個獨立選自鹵素和三氟甲基之基取代之苯基所組成之群組。在此類的亞類中，R²為甲基及R⁴為氫。在此具體實施例的第三類別中，R⁵係選自由鹵素，羥基，三氟甲基，三氟甲氧基，C₁₋₃烷基，C₁₋₃烷氧基，C₁₋₃烷硫基和C₁₋₃烷基磺醯基所組成之群組；和R⁸係選自由鹵素，羥基，酮基，C₁₋₄烷氧基，C₁₋₄烷硫基，C₁₋₄烷基磺醯基和未經取代或經一到三個選自鹵素和三氟甲基之基取代之苯基。在此類的亞類中，R²為甲基及R⁴為氫。

在本發明化合物的第三個具體實施例中，

X為單鍵；

R¹為苯基或萘基，其中苯基和萘基未經取代或經一到三個

獨立選自 R^5 的取代基取代；

R^2 為環丙基， C_{1-3} 烷基或 C_{2-3} 烯基；和

R^3 為苯基或雜芳基，其中苯基和雜芳基未經取代或經一到三個獨立選自 R^5 的取代基取代。

在此類具體實施例中， R^2 為甲基及 R^4 為氫。

在此具體實施例之另一類別中， R^3 為未經取代或經一到三個獨立選自 R^5 的取代基取代之苯基。在此類的亞類中， R^5 係選自由鹵素，羥基，三氟甲基，三氟甲氧基， C_{1-3} 烷基， C_{1-3} 烷氧基， C_{1-3} 烷硫基和 C_{1-3} 烷基磺醯基所組成之群組。在此類的亞類中， R^2 為甲基及 R^4 為氫。

在此具體實施例的第三類別中， R^3 為嘔二唑基，未經取代或經一到二個獨立選自 R^5 的取代基取代。在此類的亞類中， R^5 為未經取代或經一到三個獨立選自鹵素，羥基， C_{1-4} 烷基，三氟甲基，三氟甲氧基和 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代之苯基。在此類的亞類中， R^2 為甲基及 R^4 為氫。

如使用在本文中，可適用下列定義。

"烷基"，和其他具有字首"烷"的基團，例如烷氧基和烷醯基，表示可為直鏈或支鏈，和其組合的碳鏈，除非碳鏈另有定義。烷基的例子包括甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，二級-和三級-丁基，戊基，己基，庚基，辛基，壬基和相似物。在敘述碳原子目之處允許，例如，從 C_{3-10} ，術語烷基也包括環烷基和直鏈或支鏈烷基鏈與環烷基結構的組合。當沒有敘述碳原子的數目時，意欲為 C_{1-6} 。

"烯基"表示包含至少一個碳-碳雙鍵的碳鏈，且其可為直

鏈或支鏈或其組合，除非碳鏈另有定義。烯基的例子包括乙烯基，烯丙基，異丙烯基，戊烯基，己烯基，庚烯基，1-丙烯基，2-丁烯基，2-甲基-2-丁烯基和相似物。在敘述碳原子目之處，允許，例如，從C₅₋₁₀，術語烯基也包括環烯基，及直鏈、支鏈和環結構的組合。當沒有敘述碳原子的數目時，意欲為C₂₋₆。

"炔基"表示包含至少一個碳-碳三鍵的碳鏈，且其為直鏈或支鏈或其組合。炔基的例子包括乙炔基，炔丙基，3-甲基-1-戊炔基，2-庚炔基和相似物。

"環烷基"為烷基之亞組且表示一種具有所述碳原子數目的飽和碳環。環烷基的例子包括環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基，環辛基和相似物。環烷基通常為單環，除非另有說明。環烷基為飽和的，除非另有定義。

術語"烷氧基"係指所述的碳原子數目(例如，C₁₋₆烷氧基)或任何在此範圍內的數目[也就是，甲氧基(MeO-)，乙氧基，異丙氧基等]的直鏈或支鏈烷氧化物。

術語"烷硫基"係指所述的碳原子數目(例如，C₁₋₆烷硫基)或任何在此範圍內的數目[也就是，甲硫基(MeS-)，乙硫基，異丙硫基等]的直鏈或支鏈烷硫醚。

術語"烷胺基"係指所述的碳原子數目(例如，C₁₋₆烷胺基)或任何在此範圍內的數目[也就是，甲胺基，乙胺基，異丙基，三級-丁胺基等]的直鏈或支鏈烷基胺。

術語"烷基磺醯基"係指所述的碳原子數目(例如，C₁₋₆烷基磺醯基)或任何在此範圍內的數目[也就是，甲基磺醯基

(MeSO₂-)，乙基磺醯基，異丙基磺醯基等]的直鏈或支鏈烷基磺。

術語"烷基亞磺醯基"係指所述的碳原子數目(例如，C₁₋₆烷基亞磺醯基)或任何在此範圍內的數目[也就是，甲基亞磺醯基(MeSO-)，乙基亞磺醯基，異丙基亞磺醯基等]的直鏈或支鏈烷基亞磺。

術語"烷氧羰基"係指所述的碳原子數目(例如，C₁₋₆烷氧羰基)或任何在此範圍內的數目[也就是，甲氧羰基(MeOCO-)，乙氧羰基或丁氧羰基]的本發明羧酸衍生物之直鏈或支鏈酯。

"芳基"表示包含碳環原子之單-或多環芳族環系統。較佳芳基為單環或二環6-10員的芳族環系統。苯基和萘基為較佳芳基。最佳芳基為苯基。

"雜環"和"雜環基"係指包含至少一個選自O，S和N，進一步包括硫之氧化形式(即SO和SO₂)的雜原子之飽和或不飽和非芳族環或環系。雜環之例子包括四氫呋喃(THF)，二氫呋喃，1,4-二噁烷，嗎福啉，1,4-二噻烷，哌啶，哌啶，1,3-二噁茂烷，咪唑啶，咪唑，吡咯，吡咯啶，四氫哌喃，二氫哌喃，氧硫戊烷，二硫戊烷，1,3-二噁烷，1,3-二噻烷，噁噻烷(oxathiane)，硫嗎福啉基和相似物。

"雜芳基"表示包含至少一個選自O，S和N的環雜原子之芳族或部份芳族雜環。雜芳基因此包括稠合到其他種類環(例如芳基，環烷基和不是芳族的雜環)之雜芳基。雜芳基的例子包括：吡咯基，異噁唑基，異噻唑基，吡唑基，吡啶

基，呋唑基，呋二唑基，噻二唑基，噻唑基，咪唑基，三唑基，四唑基，吡喃基，三吡基，噻吩基，嘧啶基，苯并異噻唑基，苯并呋唑基，苯并噻唑基，苯并噻二唑基，二氫苯并吡喃，吲哚基，噻吡基，吲唑基，異吲哚基，二氫苯并噻吩基，吲哚基，喹啉基，吡嗪基，喹唑啉基，嘧啶基，呋唑基，苯并二呋茂基(benzodioxolyl)，喹啉基，嘌呤基，吡嗪基，異苯甲基吡喃基，苯並咪唑基，苯并吡喃基，苯并噻吩基，喹啉基，吲哚基，異喹啉基，二苯并吡喃基和相似物。包括形成1-3個環之包含從3-15個原子的雜環基及雜芳基，環和環系。

"鹵素"係指氟，氯，溴和碘。氯和氟通常為較佳。當鹵素被取代於烷基或烷氧基(例如 CF_3O 和 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$)上時，氟為最佳。

術語"組成物"，如在醫藥組成物中，意欲包含一種包含活性成分(等)之產物，及製造載體的惰性成分(等)，以及任何從任何的二或更多的成分之組合物、錯化合物或聚集體，或從一或更多成分的連合或從一或更多成分之其他類型的反應或交互作用直接地或間接地產生的產物。因此，本發明的醫藥組成物包含藉由混合本發明化合物和醫藥上可接受的載體製造之任何組成物。

術語"之投予"和"投予一"化合物應了解為意謂將本發明之化合物或本發明化合物的前藥提供至需要之個體中。

結構式I的化合物可包含一或更多不對稱中心且因此可發生如消旋物和消旋混合物，單一鏡像異構物，非鏡像異

構混合物和個別非鏡像異構物。本發明意謂包含所有該等結構式I化合物之異構形式。

一些在本文中所述的化合物包含烯雙鍵，和除非另有敘述，否則表示包括E和Z幾何學異構物。

一些在本文中所述的化合物可以互變異構物例如酮烯醇互變異構物存在。個別互變異構物，以及其混合物，包含在結構式I的化合物內。

結構式I的化合物可分開成其個別非鏡像立體異構物，例如，從適當溶劑，例如甲醇或乙酸乙酯或其混合物分結晶，或經由使用光學活性穩定相之掌性色層分析法。絕對立體化學可藉由結晶產物或所衍生的結晶中間物的X光結晶學測定，如果需要的話，與一種包含已知絕對組態的不對稱中心之試劑。

或者，一般結構式I之化合物的任何立體異構物可藉由使用已知絕對組態的光學純起始物質或試劑立體定向合成而獲得。

在一不同的本發明觀點中，提出一種醫藥組成物，其係包含根據結構式I之化合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，與醫藥上可接受的載體組合。術語"溶劑合物"表示結晶的水合物，醇合物或其他溶劑合物。

在本發明另一觀點中，提出一種治療需要該治療之哺乳動物病人的高血糖症、糖尿病或胰島素阻抗性之方法，其包含將有效量的根據結構式I之化合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物投予至該病人中。

在本發明另一觀點中，提出一種治療需要該治療之哺乳動物病人的非胰島素依賴性(第2型)糖尿病之方法，其包含將抗糖尿病有效量的根據結構式 I 之化合物投予到需要該治療之病人中。

在本發明另一觀點中，揭示一種治療需要該治療之哺乳動物病人的肥胖之方法，其包含將有效治療肥胖量的根據結構式 I 之化合物投予到需要該治療之病人中。

在本發明另一觀點中，揭示一種治療需要該治療之哺乳動物病人的新陳代謝徵候群之方法，其包含將有效治療新陳代謝徵候群量的根據結構式 I 之化合物投予到該病人中。

在本發明另一觀點中，揭示一種治療需要該治療之哺乳動物病人的選自由脂肪代謝障礙症、血內脂過多、高三酸甘油脂血症、血膽固醇過多、低HDL、和高LDL所組成之脂類疾病的方法，其包含將有效治療該等脂類疾病之量的根據結構式 I 之化合物投予到該病人中。

在本發明另一觀點中，揭示一種治療需要該治療之哺乳動物病人的動脈硬化之方法，其包含將有效治療動脈硬化之量的根據結構式 I 之化合物投予到該病人中。

在本發明另一觀點中，係有關結構式 I 化合物於治療高血糖症、胰島素阻抗性、第 II 型糖尿病、脂類疾病、肥胖、動脈硬化和新陳代謝徵候群的用途。

然而本發明進一步觀點提供結構式 I 化合物於製造用於治療選自由高血糖症、胰島素阻抗性、第 II 型糖尿病、脂類

疾病、肥胖、動脈硬化和新陳代謝徵候群所組成之情況的藥物之用途。

本發明的化合物可以醫藥上可接受的鹽形式投予。術語"醫藥上可接受的鹽"係指從包括無機或有機鹼和無機或有機酸之醫藥上可接受的非毒性鹼或酸製備之鹽。包含在術語"醫藥上可接受的鹽"內的鹼性化合物之鹽係指本發明化合物的非毒性鹽，其通常藉由反應游離鹼與適當有機或無機酸而製備。本發明之鹼性化合物的代表性鹽包括(但不限制於)下列：乙酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、camsylate、碳酸鹽、氯化物、clavulanate、檸檬酸鹽、二鹽酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、edisylate、estolate、esylate、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽(gluceptate)、葡糖酸鹽、穀胺酸鹽、乙醇醯基阿散酸鹽、己基間苯二酚鹽、hydrabamine、溴酸鹽、鹽酸鹽、羥茶酸鹽、碘化物、isothionate、乳酸鹽、乳糖醛酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸酯、扁桃酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、mucate、napsylate、硝酸鹽、N-甲基還原葡萄糖胺銨鹽、油酸鹽、草酸鹽、pamoate(雙羥茶酸鹽(embonate))、棕櫚酸鹽、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸、聚半乳糖醛酸鹽、柳酸鹽、硬脂酸鹽、硫酸鹽、鹼式乙酸鹽、琥珀酸鹽、單寧酸鹽、酒石酸鹽、8-氯茶鹼鹽、甲苯磺酸鹽、三乙基碘和戊酸鹽。此外、其中本發明具有酸部分的化合物、其適當醫藥上可接受的鹽包括(但不限制於)得自包括鋁、銨、鈣、銅、鐵、亞鐵、鋰、鎂、

錳、亞錳、鉀、鈉、鋅、和相似物之無機鹼的鹽。特佳為鉍、鈣、鎂、鉀、和鈉鹽。得自醫藥上可接受有機非毒性鹼之鹽包括最一級、二級和三級胺、環胺和陽離子交換樹脂的鹽，例如精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽素、N,N-二苯甲基伸乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎福啉、N-乙基哌啶、還原葡萄糖胺、葡萄糖胺、組織胺酸、hydrabamine、異丙胺、賴胺酸、甲基還原葡萄糖胺、嗎福啉、哌啶、哌啶、聚胺樹脂、普魯卡因鹼、嘌呤、可可鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、三甲醇胺基甲烷、和相似物。

亦，在羧酸(-COOH)或醇基存在於本發明化合物的情況中，可使用羧酸衍生物的醫藥上可接受的酯，例如醇的甲基，乙基或戊醯氧基甲基或醯基衍生物，例如乙酸酯或順丁烯二酸酯。包括該等在該技藝中已知用以改良作為緩釋或前藥調配物之溶解度或水解特性的酯和醯基。

應了解，如使用在本文中，稱為結構式I化合物意謂也包括醫藥上可接受的鹽，以及醫藥上不可接受的鹽，當他們以先質到游離化合物或他們的醫藥上可接受的鹽或在其他合成處理中使用時。

結構式I化合物之溶劑合物且特別是水合物可包括在本發明中。

本文所述的化合物為11 β -HSD1酶之選擇性抑制劑。因此，本發明係有關使用11 β -HSD1抑制劑抑制11 β -羥類固醇脫氫酶-1之還原酶活性，其反應可的松到氫基可的松之

轉化。過量氫基可的松與很多疾病，包括NIDDM、肥胖、脂肪代謝障礙症、胰島素阻抗性和高血壓。本發明化合物的投予減少目標組織中的氫基可的松和其他 11β -羥類固醇的含量，藉此減少過量的氫基可的松和其他 11β -羥類固醇的效應。 11β -HSD1的抑制作用可用以治療及控制由反常高含之氫基可的松和其他 11β -羥類固醇媒介的疾病，例如NIDDM、肥胖、高血壓和脂肪代謝障礙症。在腦中 11β -HSD1活性的抑制作用例如降低氫基可的松含量也可有效治療或減少焦慮、抑鬱和認知的損害。

本發明包括使用 11β -HSD1抑制劑治療、控制、改善、預防、延遲發展本文所述之由哺乳動物病人(特別是人)中之過量或不受抑制量的氫基可的松及/或其他皮質類固醇媒介的疾病和情況之發作或減少危險，藉由投予有效量的結構式I化合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物。 11β -HSD1酶之抑制作用限制可的松(其正常為惰性的)至氫基可的松之轉化，其如果以過量存在，可造成或促成該等疾病之症狀及情況。

NIDDM和高血壓：

本發明化合物為優 11β -HSD1超過 11β -HSD2之選擇性抑制劑。而 11β -HSD1的抑制作用可用於減少氫基可的松含量及治療與其有關之情況， 11β -HSD2的抑制作用與嚴重副作用有關，例如高血壓。

氫基可的松為重要且清楚知道之抗發炎激素，其也作用為胰島素在肝中的作用之拮抗劑，致使胰島素致敏性被減

少，造成在肝中增加的葡糖異生作用和葡萄糖之提高含量。已損害葡萄糖耐受性的病人在反常高含量之氫基可的松存在下具有發展第2型糖尿病的較大可能性。

氫基可的松在組織(其中存在礦物皮質激素受體)中的高含量時常導致高血壓。 11β -HSD1的抑制作用在有利於可的松之特定組織中改變氫基可的松和可的松的比例。

投予治療有效量的 11β -HSD1抑制劑在治療，控制及改善NIDDM的症狀上是有效的，和投予治療有效量的 11β -HSD1抑制劑在正常基礎上延遲或預防NIDDM的發作，特別地在人中。

肥胖、新陳代謝徵候群，脂肪代謝障礙症：

過量含量之氫基可的松過度與肥胖有關，也許由於增加之肝臟的葡糖異生作用。腹部肥胖與新陳代謝徵候群的葡萄糖不耐受性、高胰島素症、高三酸甘油脂血症和其他因素有關，例如高血壓，提高之VLDL及減少之HDL。Montague等人，糖尿病，2000，49：883-888。因此，投予有效量的 11β -HSD1抑制劑可有效治療或控制肥胖。長期以 11β -HSD1抑制劑治療也有效延遲或預防肥胖的發作，尤其是如果病人使用 11β -HSD1抑制劑且併用控制飲食和運動。

藉由減少胰島素阻抗性和維持血清葡萄糖在正常濃度，本發明的化合物也具有治療和預防伴隨第II型糖尿病和胰島素阻抗性的情況，包括新陳代謝的徵候群或徵候群X、肥胖、反應性低血糖和糖尿病脂肪代謝障礙症之利用性。

動脈硬化：

如上所述， 11β -HSD1活性的抑制作用和氫基可的松量的減少有益於治療或控制高血壓。因為高血壓和脂肪代謝障礙症有助於動脈硬化的發展，投予治療性有效量之本發明的 11β -HSD1抑制劑可特別有益於治療、控制、延遲動脈硬化之發作或預防動脈硬化。

其他利用性：

下列疾病、病症和情況藉由本發明化合物治療可被治療、控制、預防或延遲：(1)高血糖症，(2)低葡萄糖耐受性，(3)胰島素阻抗性，(4)肥胖，(5)脂類疾病，(6)脂肪代謝障礙症，(7)血內脂過多，(8)高三酸甘油脂血症，(9)血膽固醇過多，(10)低HDL含量，(11)高LDL含量，(12)動脈硬化和其後遺症，(13)血管再狹窄，(14)胰臟炎，(15)腹部肥胖，(16)神經變性疾病，(17)視網膜病，(18)腎病，(19)神經病，(20)新陳代謝徵候群，(21)高血壓和其中胰島素阻抗性為構成要素之其他疾病。

上述疾病和情況可使用結構式1的化合物治療或可投予化合物以預防或減少發展本文所述之疾病及情況的危險。因為 11β -HSD2之同時抑制作用可能有有害副作用或可能實際上增加氫基可的松在需要還原氫基可的松之標的組織中的數量，具有一點點或甚至沒有 11β -HSD2的抑制作用之 11β -HSD1之選擇性抑制劑是令人想要的。

結構式I的 11β -HSD1抑制劑通常具有小於約500 nM，和較佳小於約100 nM之抑制常數 IC_{50} 。通常，化合物的 11β -HSD2對 11β -HSD1之 IC_{50} 比為至少約二或更大，且較佳約

十或更大。甚至較佳為具有約100或更大之 11β -HSD2對 11β -HSD1之 IC_{50} 比的化合物。例如，本發明化合物理想上證明抑制常數 IC_{50} 對 11β -HSD2大於約1000 nM，和較佳大於5000 nM。

任何適當的投予路徑可使用於將有效劑量的本發明化合物提供哺乳動物，尤其是人。例如，可使用口服、直腸、局部、非經腸道、眼、肺、鼻和相似者。劑形包括錠劑、片劑、分散液、懸浮液、溶液、膠囊、乳膏、軟膏、氣溶膠和相似物。較佳結構式I的化合物以口服投予。

活性成分之有效劑量視所使用之特定化合物、投予模態、欲治療之情況和情況的嚴重性而改變。該劑量可由熟習該項技術者快速地確定。

當結構式I的化合物指示治療或預防在本文所述之疾病和情況時

，當本發明化合物以每公斤的體重(mpk)約0.1到約100毫克之每日劑量投予時，獲得滿意的結果，較佳以單一每日劑量或每日大約二到六次之分開劑量給予。總每日劑量因此從約0.1毫克到1000毫克，較佳從1毫克到約50毫克之範圍。在典型70公斤成人的情況中，總每日劑量將從約7毫克到350毫克之範圍。此劑量可被調節以提供最佳的治療反應。

本發明另一觀點係有關一種醫藥組成物，其包含結構式I之化合物，或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，與醫藥上可接受的載體組合。

組成物包括適合於口服、直腸和局部、非經腸道(包括皮下，肌肉內和靜脈內)、經眼(眼睛)、經皮、經肺(經鼻或頰吸入)或經鼻投予之組成物，雖然在任何所給定的情形中最適合的路徑將視欲治療的情況之性質和嚴重性及活性成分而定。他們可方便地以單位劑形存在和藉由該藥房技藝已知的任何方法製備。

結構式I的化合物可依照習知藥劑混合技術與藥劑載體組合。載體可於廣泛變化的形式。例如，口服液態組成物的載體包括，例如，水、二醇類、油類、醇類、調味劑、防腐劑、著色劑和其他用在製造口服液態懸浮液、醃劑和溶液所使用的成分。載體例如澱粉，糖和微晶纖維素、稀釋劑、成粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩散劑和相似物可用以製備口服固體劑形，例如，粉劑、硬和軟膠囊和錠劑。固體口服製劑優於口服液體。

口服固體劑形也可包含黏合劑例如樹膠黃耆膠、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；賦形劑例如磷酸二鈣；崩散劑例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、藻酸；潤滑劑例如硬脂酸鎂；和甜味劑例如蔗糖、乳糖或糖精。膠囊也可包含液態載體例如脂肪油。

可存在各種其他材料當作塗料用或修正劑量單位之物理形式。例如，錠劑可以蟲漆、糖或兩者塗佈。

錠劑可以標準水性或非水性技術塗佈。當然，活性化合物在組成物中的典型百分比可從約2%改變到約60% w/w。因此，錠劑包含從低如約0.1毫克到高如約1.5克，較

佳從低如約1.0毫克到高如約500毫克，和更佳從低如約10毫克到高如約100毫克範圍之結構式 I 化合物或其鹽或水合物。

口服液體例如糖漿或酏劑，除活性成分之外，可包含蔗糖作為甜味劑、對羥基苯甲酸甲基和丙基酯作為防腐劑，染料和調味劑例如櫻桃或橘子滋味。

非經腸道典型地於溶液或懸浮液的形式，典型地以水製備，且可選擇地包括界面活性劑例如羥丙基纖維素。分散液可在甘油、液態聚乙二醇類和其混合物中製備於油形式。稀釋形式之典型製劑也包含防腐劑。

醫藥劑可注射劑形，包括水溶液和分散液及臨時製備可注射的溶液或分散液之粉末，也是滅菌的和必需為液體到容易注射性存在的範圍；他們必需在製造和儲存條件下是穩定的且通常被防腐。載體因此包括溶劑或分散介質，包含例如水，乙醇，多元醇(例如甘油，丙二醇和液態聚乙二醇)，其適當混合物，和植物油類。

化驗：抑制常數的測量：

經由閃爍接近化驗(SPA)評估測試化合物之活體外酵素活性。簡而言之，氘化-可的松受質，NADPH共因子和滴定之結構式I的化合物以11 β -HSD1酵素於37°C培養以允許轉化成氘基可的松進展。在此培養之後，塗佈SPA珠之蛋白質A的製劑，與抗氘基可的松單株抗體和非特異性11 β -HSD抑制劑(例如18 β -甘莫次酸)預混合，加至每井中。混合物於15°C振盪及然後在適合於96井盤的液態閃爍計數器上讀

數。計算相對於非抑制之控制井之百分比抑制及產生 IC_{50} 曲線。此化驗同樣地應用至 11β -HSD2，藉由使用滴定之氫基可的松和NAD分別作為受質和共因子。為了開始化驗，40微升的受質(25 nM³H-可的松+1.25 mM之NADPH在50 Mm HEPES緩衝液中，pH 7.4)加至96-井盤的所指定之井中。化合物溶解在DMSO於10 mM，接著然後50倍稀釋於DMSO中。稀釋的物質然後滴定4倍，七次。1微升之各滴定化合物然後加到受質，二組。為了開始反應，10微升來自CHO轉染物(transfectants)的 11β -HSD1微粒體以產生起始物質的大約10%轉化之適當濃度加至每井中。為了百分比抑制之最終極計算，一連串的井被加入以表現化驗最小量和最大值：一組包含受質而沒有化合物或酵素(背景組)，及另一組包含受質及酵素而沒有任何化合物(最大訊號)。該等盤在分離機中以低速簡短地旋轉以組合試劑，以黏著條密封，輕輕地混合，和於37°C培養2小時。在培養之後，45微升之SPA珠，與抗氫基可的松單株抗體和式I化合物預懸浮，加至每井中。該等盤再密封和於15°C輕輕地振盪1.5小時以上。根據液態閃爍相計數器例如Topcount在盤上收集數據。為了控制抗氫基可的松抗體/氫基可的松結合的抑制作用，以1.25 nM[3]H氫基可的松示蹤的受質加入指定之單一井中。1微升之200 μ M化合物加至該等井之每個井中，連同10微升取代酵素之緩衝液。任何的計算之抑制作用是由於化合物干擾氫基可的松結合至SPA珠上的抗體。

化驗：活體內抑制作用的測量：

以一般的說法，測試化合物口服劑量到哺乳動物，且允許經過規定時間間隔，通常在1和24小時之間。靜脈內注射氫化之可的松，幾分鐘後收集血液。從分離血清萃取類固醇和以HPLC分析。測定化合物和媒液-劑量之控制組之³H-可的松和其還原產物，³H-氫基可的松之相對含量。從這些值計算絕對轉化率以及抑制百分比。

更詳而言之，化合物藉由將其溶解在媒液(5%羥丙基- β -環糊精 v/v H₂O或同等物)中於允許劑量於典型地每公斤10毫克之所要濃度來製備口服劑量。斷食過夜之後，以口服管餵法將溶液劑量至ICR鼠(從查爾斯河獲得)，每隻動物每劑量0.5毫升，且每測試組三隻動物。

經過所要時間之後，例行地4或16個小時，尾靜脈靜脈注射0.2毫升3 μ M在dPBS中的³H-可的松。該動物關進籠內二分鐘，接著在CO₂室中安樂死。一旦呼氣，移出老鼠，且藉由心臟穿刺收集血液。血液在室溫下保留於血清分離管中凝固不少於30分鐘以允許適當的凝血。在培養週期之後，血液以3000Xg，4°C，離心10分鐘分離成血清。

為了分析血清中的類固醇，其首先以有機溶劑萃取。0.2毫升體積的血清轉移到乾淨微離心管。其中加入1.0毫升體積的乙酸乙酯，接著激烈旋轉1分鐘。微離心機上快旋轉將水性血清蛋白質成球狀且澄清有機上澄清液。0.85毫升上有機相轉移到新微離心管和乾燥。為了以HPLC分析，乾燥的樣品再懸浮於0.250毫升之包含高濃度可的松和氫基可的松的DMSO中。

0.200 毫升樣品注射在平衡於 30% 甲醇中之 Metachem Inertsil C-18 色層分析管柱上。慢線性梯度到 50% 甲醇分離該等標的類固醇；以 254 奈米之以在再懸浮溶液中的冷標準品作為內標準品之 UV 同時監測。以上傳資料到於分析之軟體的輻射色離法 (radiochromatography) 檢測器收集氙信號。³H-可的松到³H-氫基可的松之百分比轉化率計算為氫基可的松的 AUC 除以可的松和氫基可的松的合併 AUC 之比例。

本發明化合物的製備：

本發明之結構式 I 化合物可藉由依照下列流程和實例的步驟，使用適當材料製備和進一步以下列特殊實例舉例。然而，在實例中說明之化合物不被解釋為被認為是本發明唯一的種類。該等實例進一步詳細說明本發明化合物之製備。熟習該項技術者將容易地了解下列製備步驟的條件和過程之已知變化可用來製備這些化合物。本化合物通常以其天然形式被單離，但是三唑部份可藉由溶解在有機溶劑中接著加入適當酸和其次蒸發、沈澱或結晶而進一步轉換成醫藥上可接受的鹽。所有溫度為攝氏度，除非另有提示。質譜 (MS) 藉由電動噴霧離子-質譜法 (ESMS) 測量。

片語 "標準肽偶合反應條件" 表示使用酸活化劑例如 EDC、DCC 和 BOP 在惰性溶劑例如二氯甲烷中於催化劑例如 HOBT 存在下偶合一種羧酸與胺。胺與羧酸官能性質的保護基之使用有助於所要反應及將非想要的反應減到最少已良好地證明。除去保護基所要之條件發現於例如 Greene, T,

和 Wuts, P.G.M. 的標準教科書中，有機合成的保護基，約翰維斯父子公司，紐約，NY，1991。Cbz和BOC為有機合成中普遍使用的保護基且他們的除去條件為該熟習該項技術者已知的。

使用在本發明化合物之製備的說明中之縮寫：

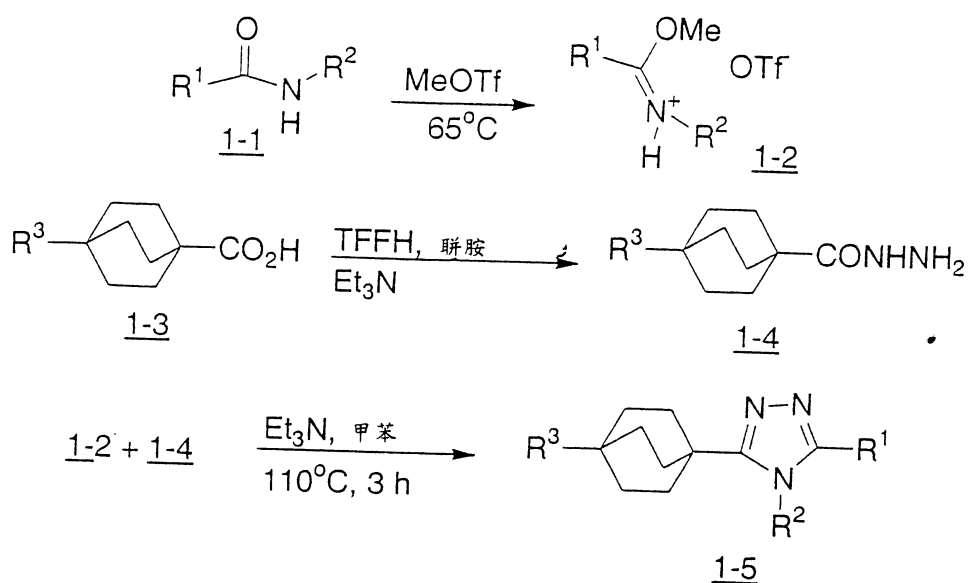
AINB	2,2'-偶氮二異丁腈
BOC	t-丁氧羰基
BBr ₃	三溴化硼
9-BBN	9-硼雙環[3.3.1]壬烷
Bn	苯甲基
NBuLi	n-丁基鋰
Cbz	苄甲氧羰基
CDI	1,1'-羰基二咪唑
MeOTf	三氟甲磺酸甲酯
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
CH ₂ I ₂	二碘甲烷
(COCl) ₂	草酰氯
Cs ₂ CO ₃	碳酸鈯
DAST	(二乙胺基)硫三氟化物
DMAP	4-(二甲胺基)吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
Et	乙基
Et ₃ N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
Et ₂ Zn	二乙基鋅
H ₂ O ₂	過氧化氫
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
mCPBA	間-氯過苯甲酸
MS	質譜
NaBH ₄	硼氫化鈉
NaHCO ₃	碳酸氫鈉
NaOAc	乙酸鈉
NBS	N-溴丁二醯亞胺

Ph	苯基
PyBROP	溴三吡啶基磷六氟磷酸鹽
PPh ₃	三苯基磷
pyr	吡啶
SOCl ₂	硫醯氯
THA	三氟乙酸
TFFH	N,N,N',N'-四甲基甲醯銨六氟磷酸鹽
THF	四氫呋喃
TLC	薄層色層分析
TsOH	p-甲苯磺酸

反應流程 1-5 說明合成本發明的結構式 I 化合物中所使用之方法。所有的取代基如上述定義，除非另有指示。

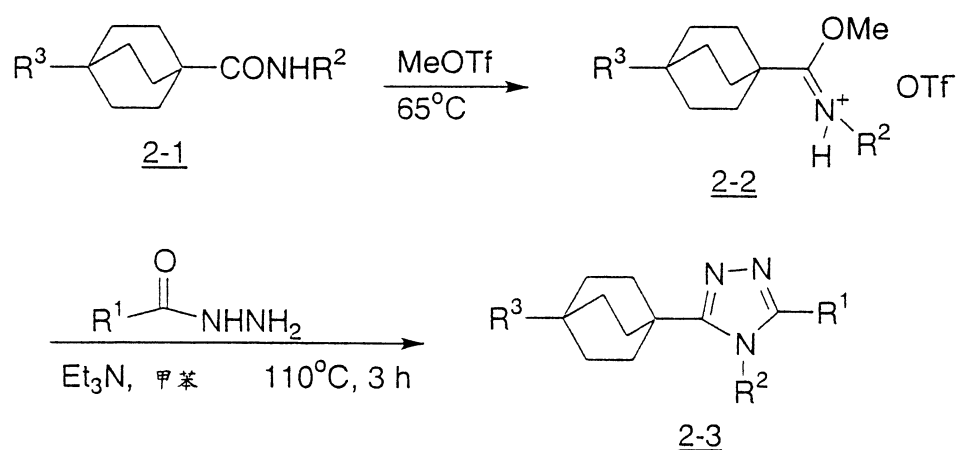
反應流程 1 說明合成本發明結構式 I 之新穎化合物的主要步驟。如反應流程 1 所示，二級醯胺 (1-1) (Me 或 N-Et 較佳) 可藉由與淨三氟甲烷磺酸甲酯一起加熱以提供亞胺醚 (1-2) 而甲基化。或者其他的甲基化試劑例如碘甲烷或硫酸甲酯可以淨或在非親核有機溶劑中使用。如流程 1 所示，雙環 [2.2.2] 辛烷-1-羧酸 (1-3) 可藉由使用偶合劑 TFFH 和聯胺在三級胺鹼例如三乙胺存在下轉換成醯基醯肼 (acyl hydrazide) (1-4)。或者，普遍用來製備醯胺的其他偶合劑可與聯胺一起用於進行此轉變。或者，雙環 [2.2.2] 辛烷-1-羧酸酯可與聯胺一起加熱以製備醯基醯肼 (1-4)。如此產生之醯基醯肼 (1-4) 和亞胺醚 (1-2) 可在三級胺鹼例如三乙胺存在下在惰性高沸點有機溶劑例如甲苯中一起加熱以提供結構式 I 的雙環 [2.2.2] 辛基三唑 (1-5)。

流程 1



或者，反應可如反應流程2所述之逆方式進行。在此步驟中，二級醯胺(2-1)使用一種標準肽偶合反應從雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸製備。將此化合物甲基化以形成亞胺鹽(2-2)且如反應流程1所述與醯基醯肼反應以提供結構式I的雙環[2.2.2]辛基三唑(2-3)。

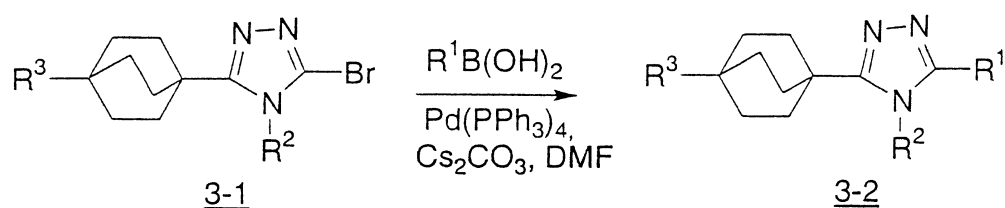
流程2



反應流程3描述一種本發明之結構式1化合物的替代方法，其中主要步驟為雙環[2.2.2]辛基溴三唑(3-1)和芳基硼

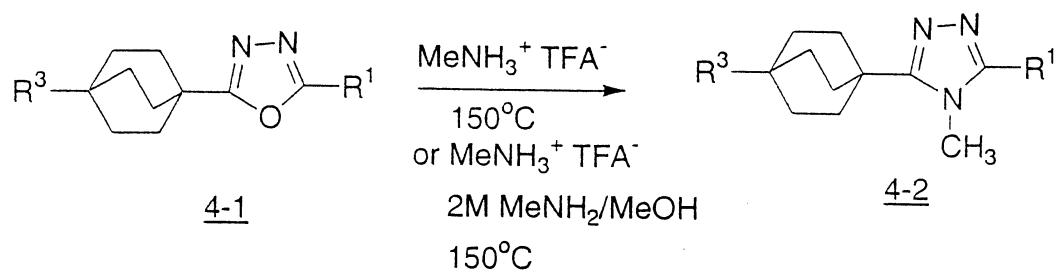
酸之間的鈀催化之 Suzuki 偶合反應以產生結構式 I 的三唑 (3-2)。較佳條件使用肆(三苯基磷)鈀(0)作為催化劑在 DMF 溶劑中與碳酸鈣，但是可使用其他催化劑和條件，如熟習該技術者所認知者。

流程 3



反應流程 4 描述形成結構式 I 化合物之另一合成方法。使用此步驟，4-(雙環 [2.2.2] 辛基)噁二唑 (4-1) 與甲胺或以淨熔體與甲銨三氟乙酸鹽或在緩衝的 MeOH 溶液中脫氫縮合。這些反應是最好在高壓反應器中高溫下進行以避免甲胺的損失。

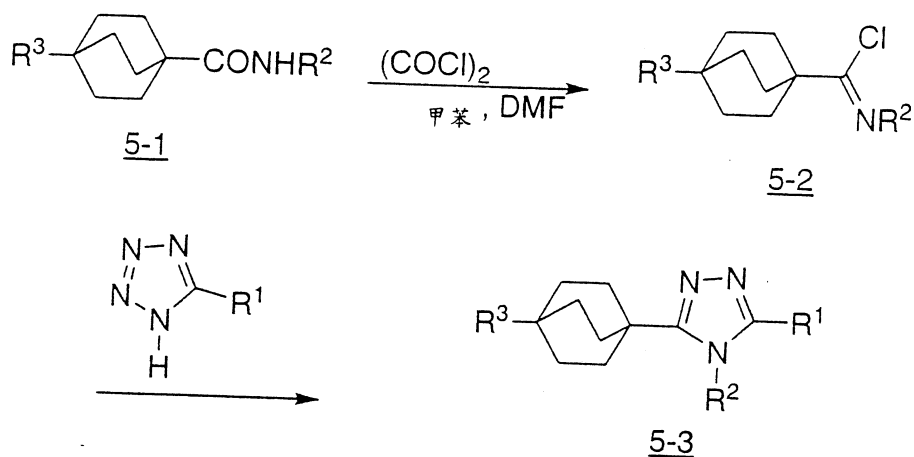
流程 4



反應流程 5 描述形成結構式 I 化合物的另二合成方法。使用此步驟，雙環 [2.2.2] 辛基羧醯胺 (5-1) 轉換成醯亞胺氯化

物(5-2)，使用試劑例如乙二醯氯，亞硫醯氯，氧氯化磷或五氯化磷，可選擇地在DMF存在下。偕氯代亞胺(iminochloride)(5-2)與芳基四唑在高沸點惰性有機溶劑例如甲苯中縮合以提供三唑(5-3)。

流程 5



[2.2.2]雙環辛基中間物之製備：

用於製備本發明化合物之[2.2.2]雙環辛基中間物的製備提供於下。

中間流程1-4描述喹二唑的製備，其為合成結構式I的化合物之重要中間物。他們可使用例如反應流程4中所述之反應轉換成結構式I的化合物。

中間流程1顯示一種製備喹二唑之較佳方法，其係經由使用脫水劑例如亞硫醯氯之二醯基醯肼的脫水作用。或者，可使用其他脫水劑例如氧氯化磷，五氯化磷或乙二醯氯。二醯基醯肼可從醯肼和活化酸，例如醯基氯，在三級胺鹼存在下較佳地製備。或者，標準肽偶合反應可用以從醯肼

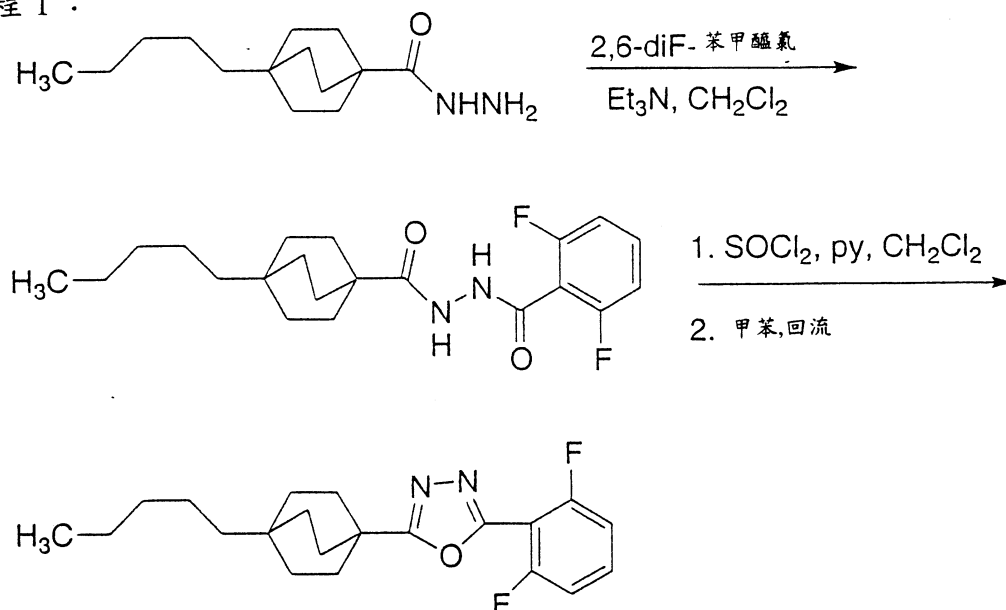
和羧酸製備的二醯基醯肼。

中間流程2顯示一種二醯基醯肼到喹二唑的脫水作用之有效試劑，即，2-氯基-1,3-二甲基-4,5-二氫-1H-咪唑-3-鎊氯化物。此試劑在非極性溶劑(二氯甲烷為較佳)中與三級胺鹼(三乙胺為較佳)以有效率方式產生所要的喹二唑中間物。

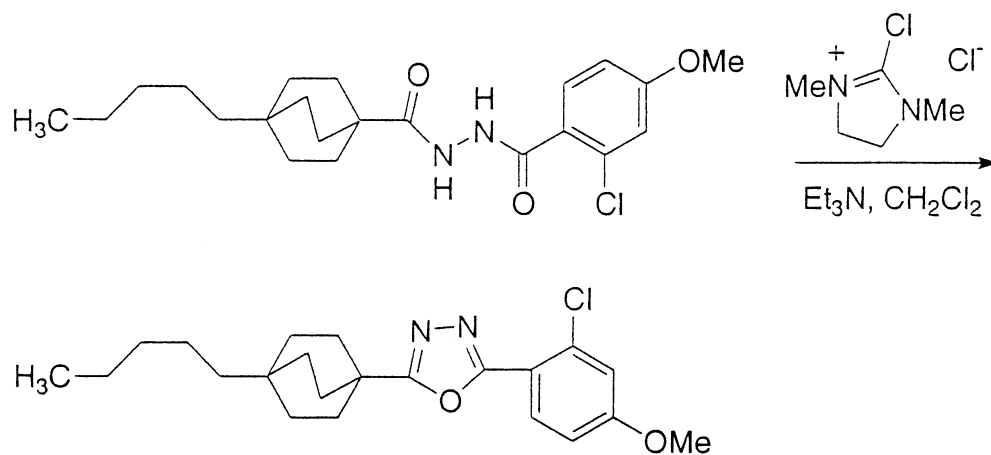
中間流程3顯示一釜形成(從醯肼和羧酸)和二醯基醯肼到喹二唑的脫水作用之較佳試劑：2-氯基-1,3-二甲基-4,5-二氫-1-咪唑-3-鎊氯化物。此試劑在非極性溶劑(二氯甲烷為較佳)中與三級胺鹼(三乙胺為較佳)以有效率方式產生所要的喹二唑中間物。

中間流程4顯示一種從二級醯胺和醯肼形成喹二唑的有效方法。二級醯胺(N-Me或N-Et為較佳)可藉由與淨三氟甲烷磺酸甲酯一起加熱而甲基化以便提供亞胺醚。或者其他的甲基化劑例如碘甲烷或硫酸甲酯可以淨或在非親核有機溶劑中使用。如流程中所示在醯肼存在下於高沸點惰性有機溶劑中加熱如此形成之亞胺醚提供喹二唑。

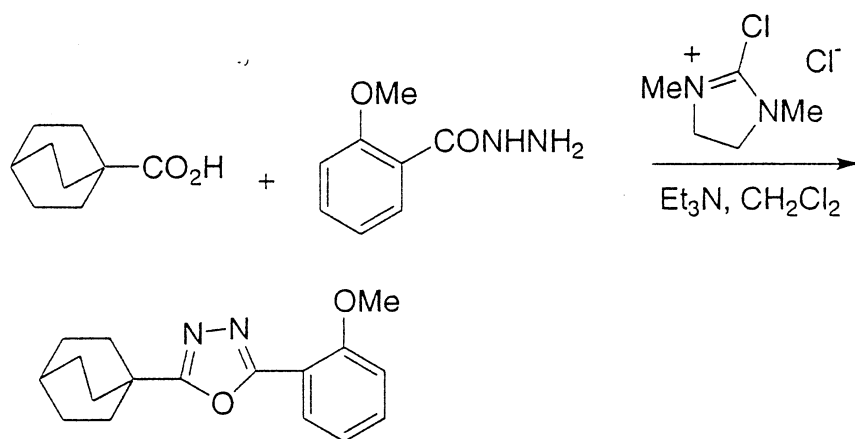
中間流程1：



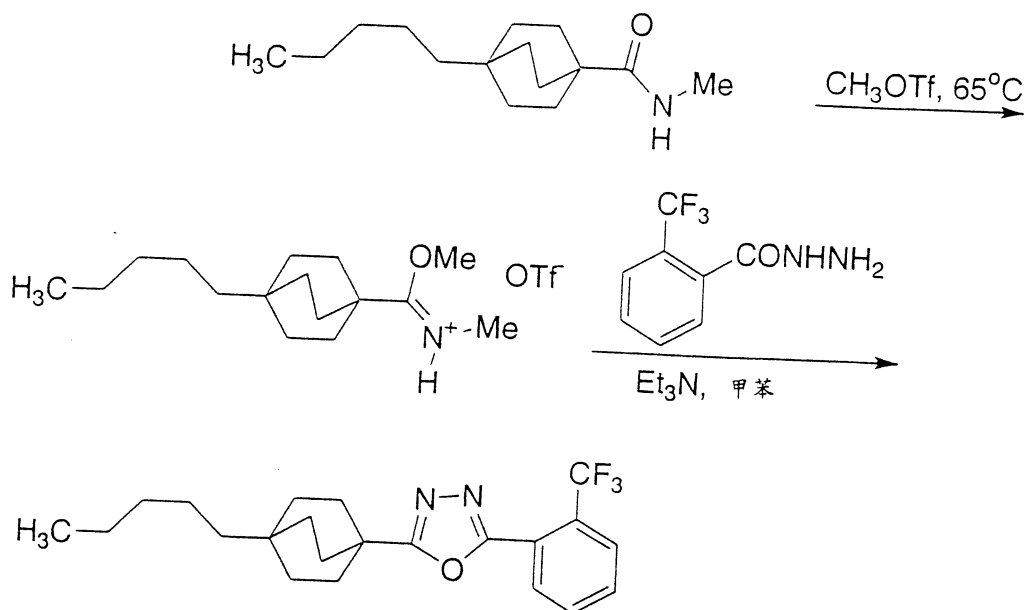
中間流程 2：



中間流程 3：

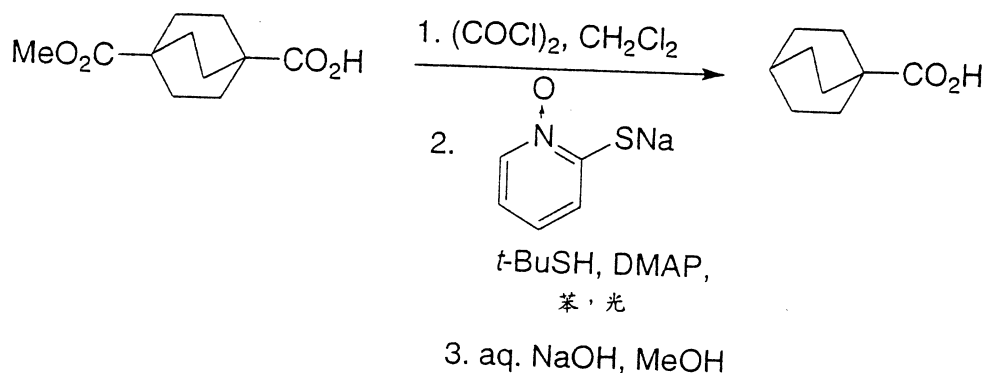


中間流程 4：



中間流程5顯示一種合成雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸之較佳方法。

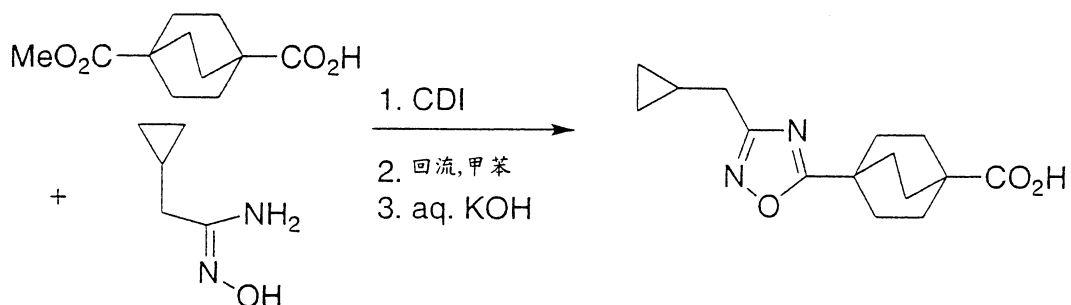
中間流程5：



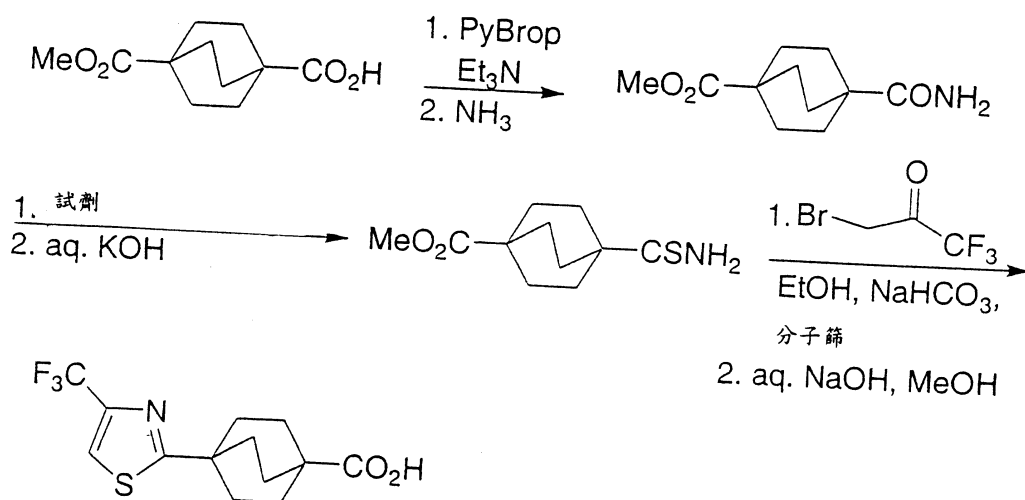
中間流程6和7顯示製備以結構式I給予之在 R^3 位置具有雜芳基的雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸的較佳方法。在 R^3 位置之噁二唑類可如中間流程6所示藉由雙環[2.2.2]辛基-1-羧酸與醯胺肼的縮合作用製備。此偶合的有效試劑為GDI。或者，可使用其他可用於脫水作用的試劑或肽偶合劑。中間流程7說明一種合成在 R^3 位置具噻唑基之結構式I化合物的中間物之較佳方法。

中間物之較佳方法。

中間流程 6：



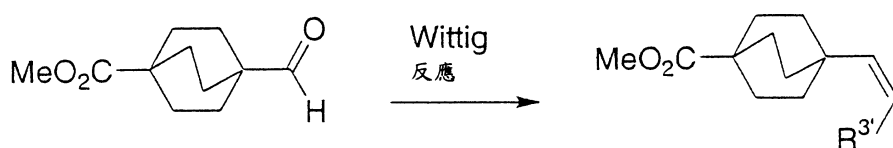
中間流程 7：



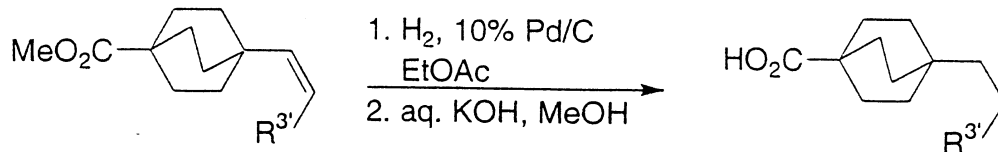
中間流程 8-14 顯示一種製備在合成於 R³ 位置具有各種烷基或烯基或經取代之烷基的結構式 I 化合物的雙環 [2.2.2] 辛烷-1-羧酸中間物的較佳方法。主要反應為雙環 [2.2.2] 辛烷

-1-羧醛上進行威悌反應，如中間流程8所示。在此反應之產物中的雙鍵可被氫化以產生改變長度和特性的烷基(其將變成結構式1中的 R^3 取代基)，視威悌試劑而定，如中間流程9所示。或者，雙鍵可用以引入其他官能性質，例如羥基或氟基，如中間流程10所示。醛它本身可用以提供位置 R^3 之二氟甲基，如中間流程11所示。威悌反應的烯類產物可進行很多其他轉變，例如，環丙烷化作用，如中間流程12所說明。或者，威悌試劑可包含遠端官能基，例如，縮酮，如中間流程13所說明。此官能基可在威悌/還原反應順序之後進行特性官能基轉變，例如，縮酮到酮的水解，如中間流程13所說明或縮酮到醇的還原反應，如中間流程14所說明。以此方式，可獲得具有多種的不同 R^3 取代基的結構式I化合物。所給予的特殊實例意欲傳達一般原則且不意欲限制 R^3 取代基的範圍。

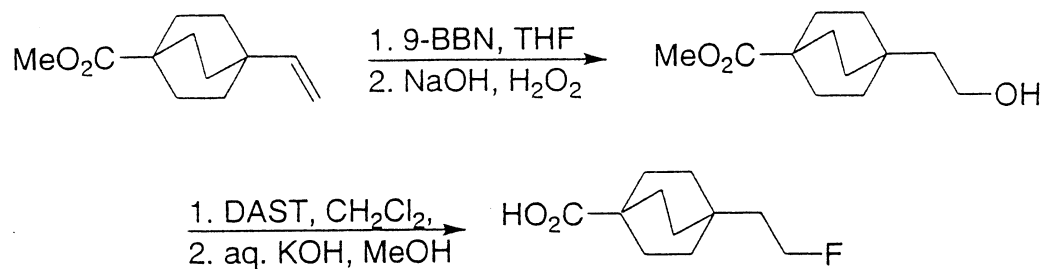
中間流程8：



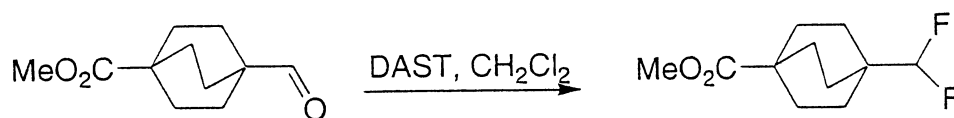
中間流程9：



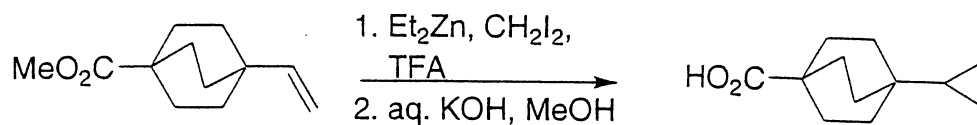
中間流程 10：



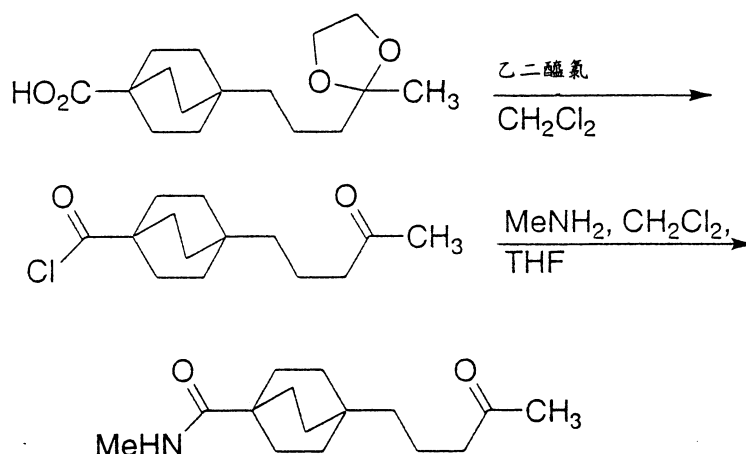
中間流程 11：



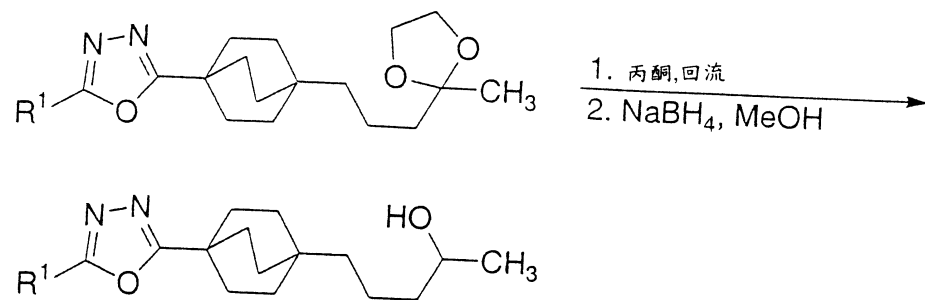
中間流程 12：



中間流程 13：

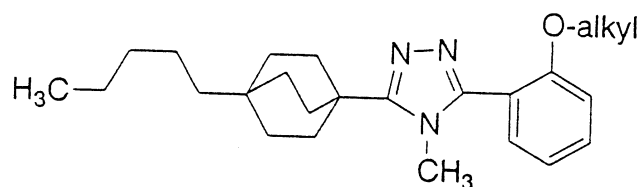
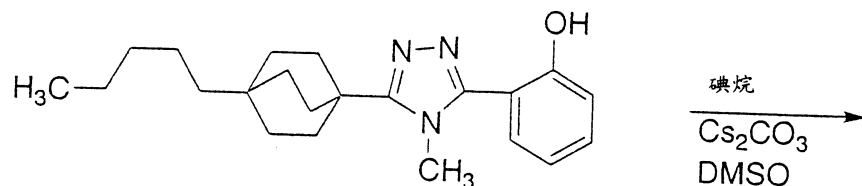
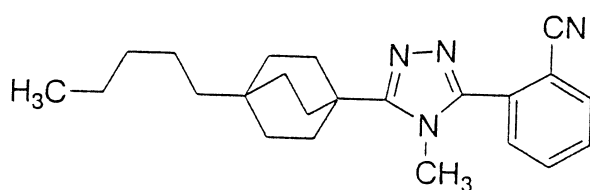
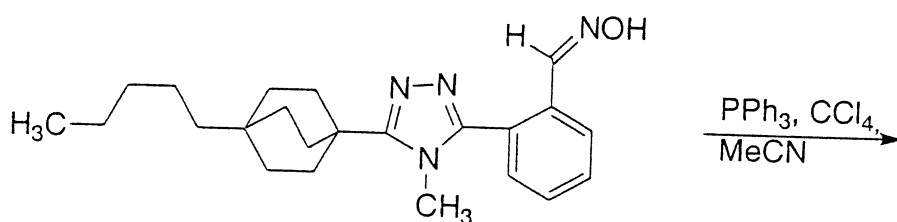
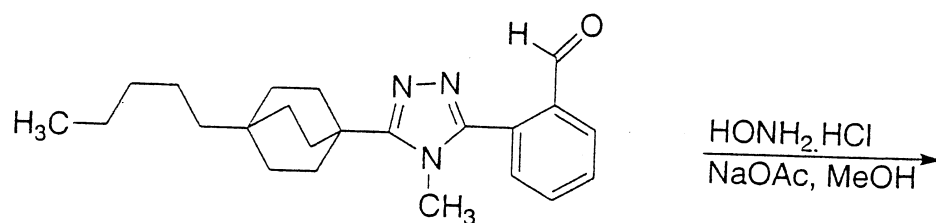


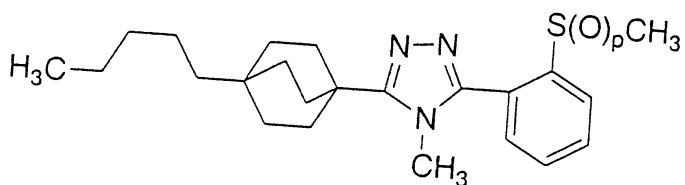
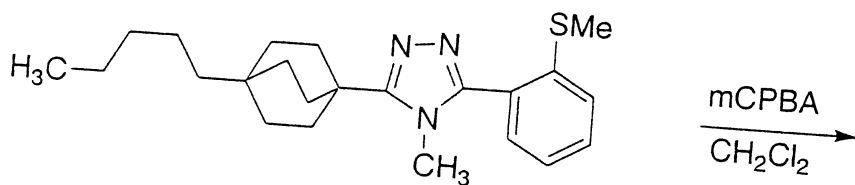
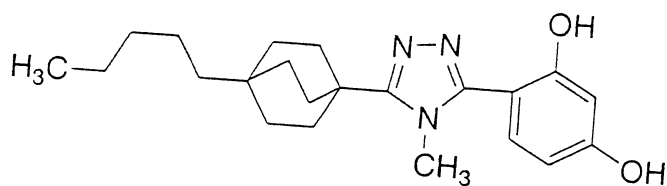
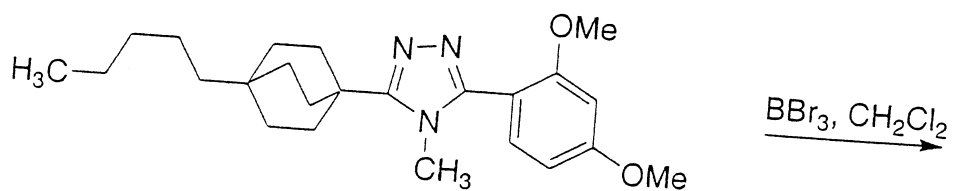
中間流程 14：



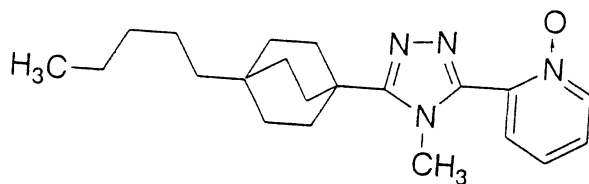
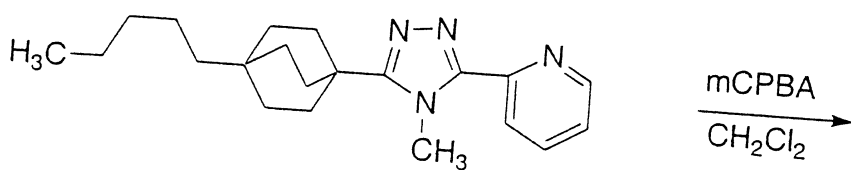
用以製備本發明化合物之一般官能基化學轉變說明於下列本發明特殊化合物的製備中。

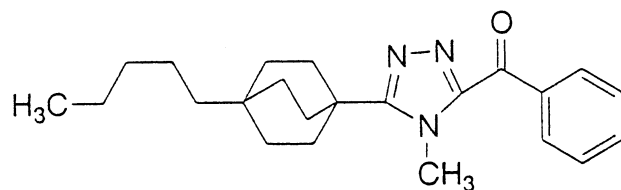
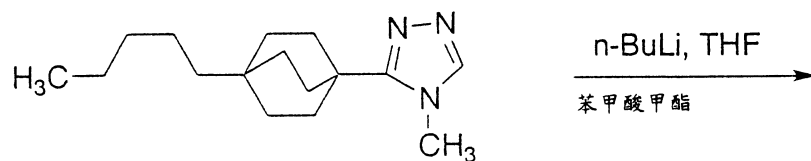
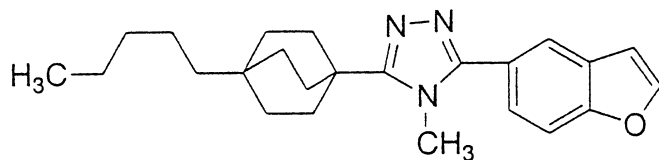
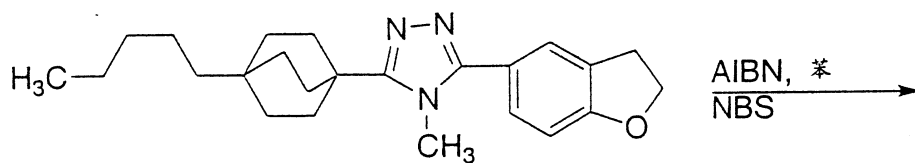
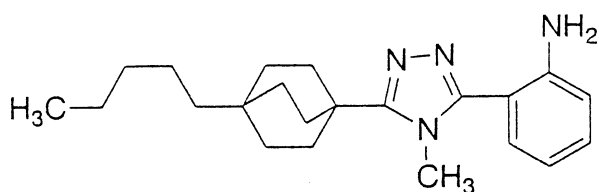
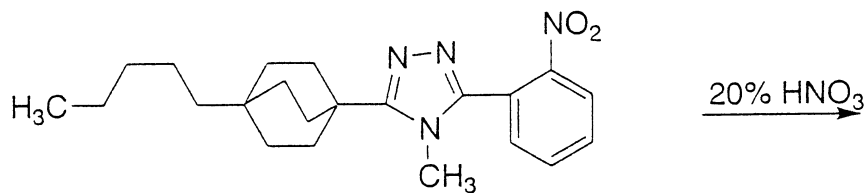
這些官能基轉變具有熟習項技術者所了解之一般變化。

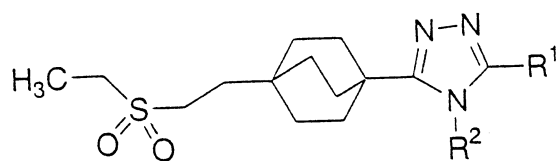
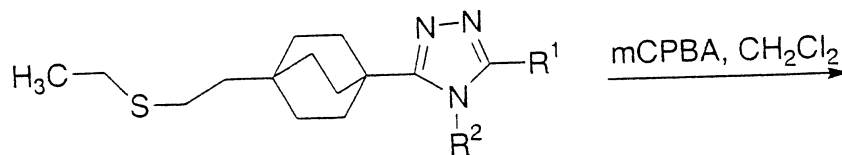
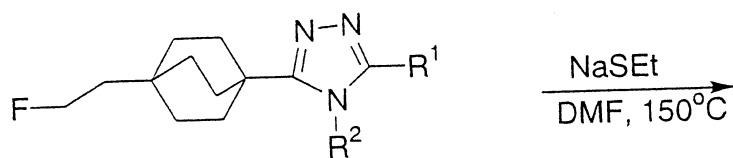
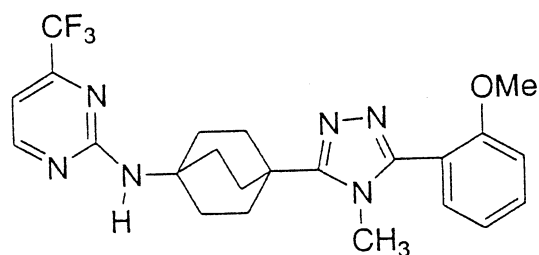
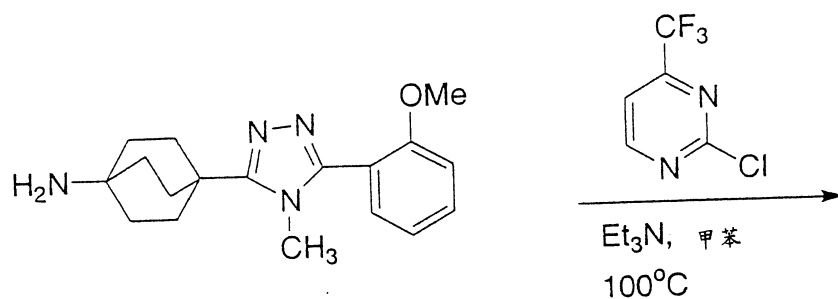
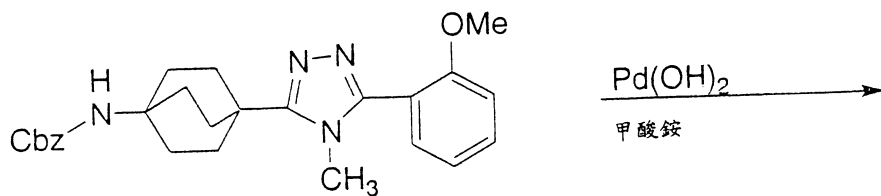


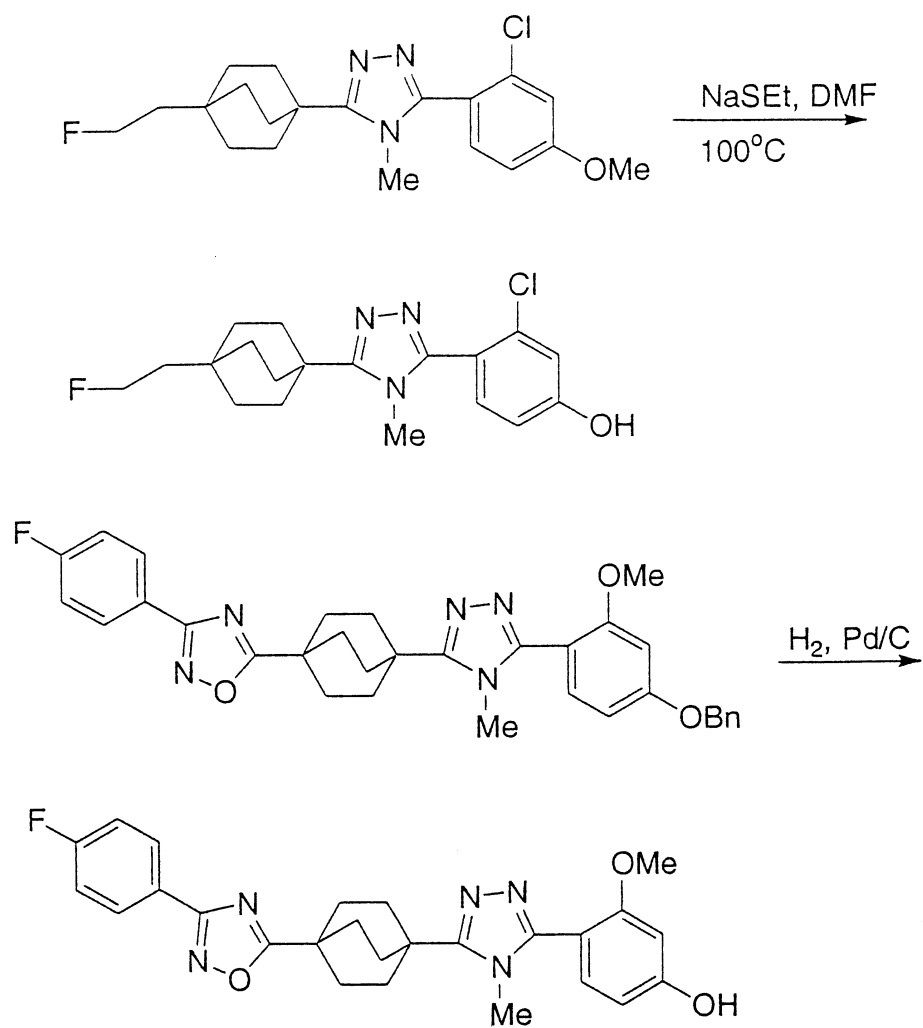


$p = 1 \text{ or } 2$





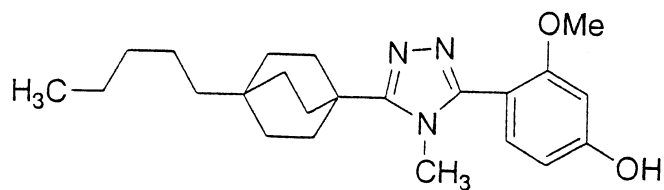




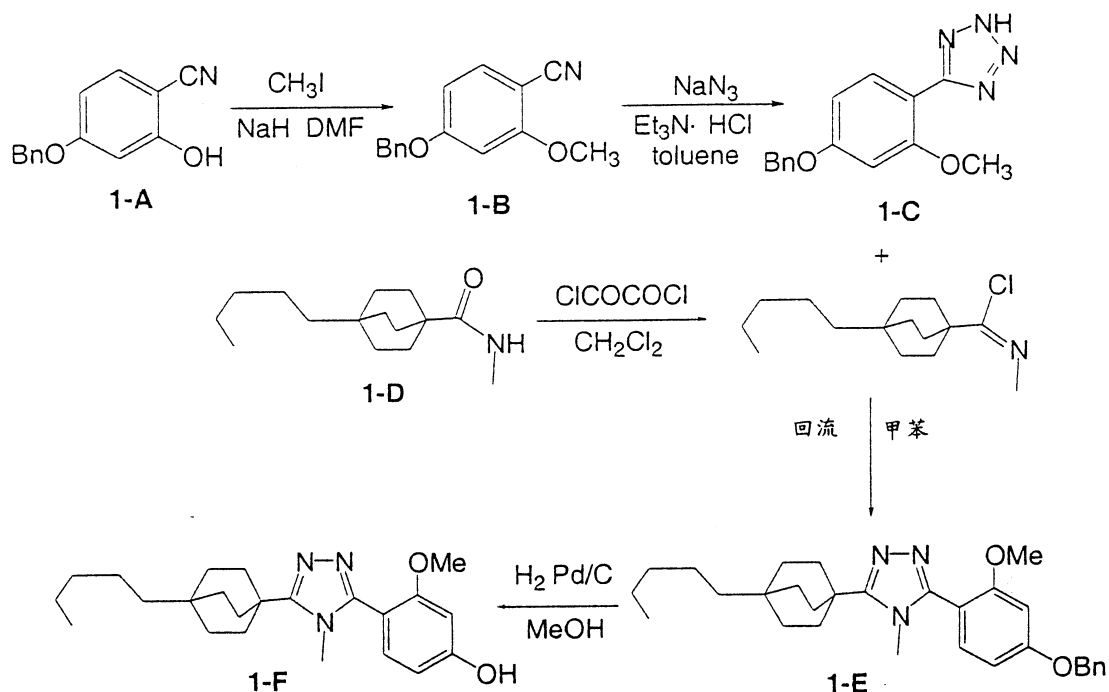
【實施方式】

提供下列實例以說明本發明，且不以任何方式解釋為限制本發明的範圍。

實例 1



3-甲氧基-4-[4-甲基-5-(4-戊基雙環[2.2.2]辛-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]酚(1-F)



步驟 A：

4-苯甲氧基-2-羥苯甲腈(1-A, WO 00/69841)(7.95克, 35.3毫莫耳)和碘甲烷(5.43毫升, 87.2毫莫耳)在冷卻到 -5°C 的DMF(90毫升)中的磁攪拌溶液中一次全部加入氫化鈉(60%分散液, 2.17克, 54.2毫莫耳)。攪拌混合物30分鐘, 加溫到室溫和攪拌額外2小時。在真空中除去大部份DMF, 及將殘餘物分溶在水和乙酸乙酯之間。水相以乙酸乙酯萃取三次。合併之有機相以水和飽和鹽水洗滌及乾燥(MgSO_4)。在真空中除去溶劑之後殘餘物與己烷一起研磨及在矽凝膠上使用己烷- CH_2Cl_2 (2:3)進行色層分析以產生4-苯甲氧基-2-甲氧基苯甲腈(1-B)。MS: m/z 240($M+1$); ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 7.47(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.36-7.45

(m, 5H), 6.58(dd, 1H, J=2.3, 8.4Hz), 6.57(d, 1H, J=2.3Hz), 5.10 (s, 2H), 3.88(s, 3H)ppm。

步驟 B：

4-苯甲氧基-2-甲氧基苯甲腈(1-B)(1.20克，5.0毫莫耳)，疊氮化鈉(732毫克，11.3毫莫耳)，和三乙胺鹽酸鹽(1.54克，11.3毫莫耳)在甲苯(6毫升)中的激烈攪拌懸浮液在110°C下加熱48小時。冷卻棕色懸浮液，加水(15毫升)及攪拌混合物30分鐘。分開有機層且以水(5毫升)萃取。合併的水萃取物以濃HCl酸化到約pH 1。最初沈澱之膠狀物在攪拌30分鐘時固化。過濾固體，以水洗滌，和乾燥以產生5-[4-(苯甲氧基)-2-甲氧基]-2H-四唑(1-C)。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 12.9(vbs, 1H), 7.37(d, 1H, J=8.7Hz), 7.34-7.48(m, 5H), 6.78(dd, 1H, J=2.3, 8.7Hz), 6.70(d, 1H, J=2.3Hz), 5.15(s, 2H), 4.05(s, 3H)ppm。

步驟 C：

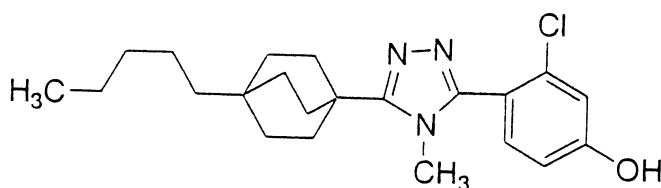
乙二醯氯(3.49毫升，40毫莫耳)逐滴加到N-甲基-4-戊基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧醯胺(1-D)(952毫克，4.0毫莫耳)在室溫下於無水CH₂Cl₂中的溶液內。激烈的氣體放出平息之後，溶液在室溫下攪拌2小時。在室溫下真空中和然後在50°C下小心地除去CH₂Cl₂。透明黏稠殘餘物溶解在甲苯(8毫升)中和加入5-[4-(苯甲氧基)-2-甲氧基]-2-四唑(1.13克，4.0毫莫耳)。混合物於120°C加熱9小時。冷卻混合物及過濾沈澱的固體，以甲苯洗滌和乾燥以提供三唑鹽酸鹽。鹽分溶在CH₂Cl₂和10%K₂CO₃水溶液之間。水相以CH₂Cl₂萃取兩

次。乾燥(MgSO₄)合併的CH₂Cl₂萃取物和真空中蒸發。殘餘物在矽凝膠上使用5% MeOH/CH₂Cl₂進行色層分析以產生3-[4-(苯甲氧基)-2-甲氧苯基]-4-甲基-5-(4-戊基雙環[2.2.2]辛-1-基)-4H-1,2,4-三唑(1-E)。MS:m/z474(M+1);¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 7.33-7.47(m,6H),6.65(dd,1H,J= 2.3,8.5Hz),6.60(d,1H,J=2.3Hz),5.10(s,2H),3.75(s,3H),3.48 (s,3H),2.08(m,6H),1.51(m,6H),1.00-1.35(m,8H),0.89(t,3H,J=7.2)ppm。

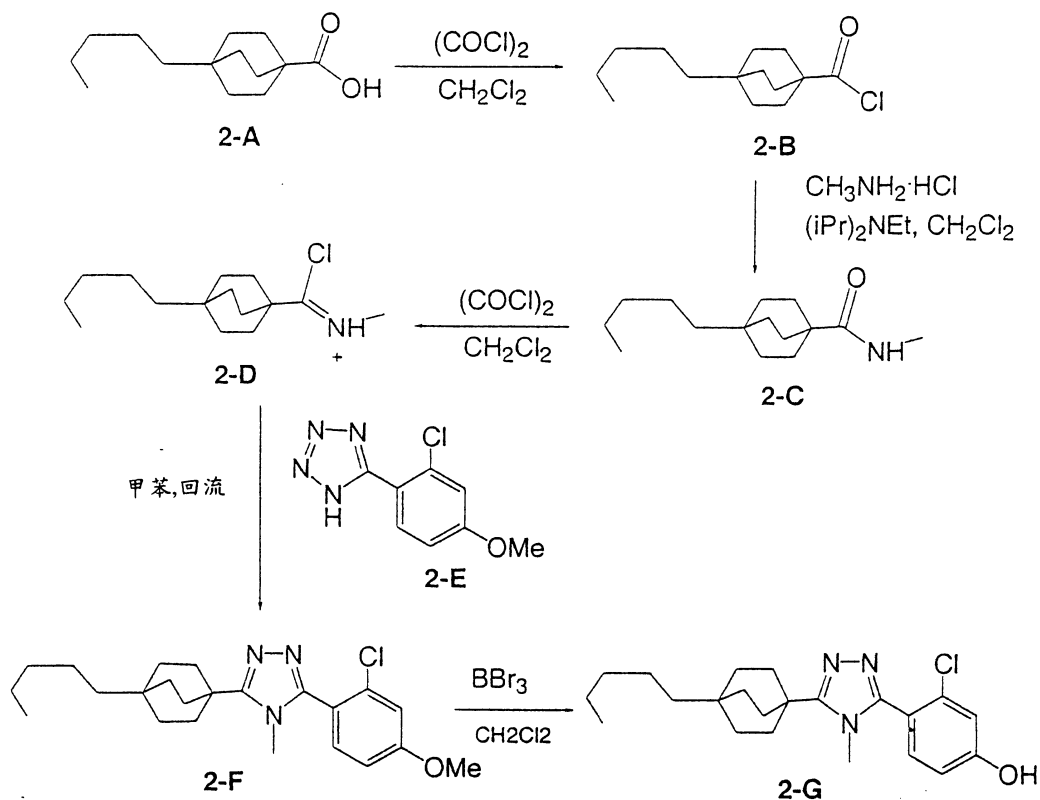
步驟 D :

3-[4-(苯甲氧基)-2-甲氧苯基]-4-甲基-5-(4-戊基雙環[2.2.2]辛-1-基)-4H-1,2,4-三唑(1-E)(272毫克,0.572毫莫耳)在MeOH(8毫升)中的溶液在室溫和大氣壓下以10%Pd/C催化劑(27毫克)氫化19小時。過濾催化劑且以MeOH洗滌。在真空中除去MeOH以產生3-甲氧基-4-[4-甲基-5-(4-戊基雙環[2.2.2]辛-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]酚(1-F)。MS:w/z384(M+1);¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆): δ 9.94(s 1H),7.09(d,1H,J=8.3),6.53(d,1H,J=1.6Hz),6.46(dd,1H,J=2.2,8.2Hz),3.72(s,3H),3.40(s,3H),1.95(m,6H),1.44(m,6H),1.07-1.33(m,8H),0.86(t,3H,J=7.2)。

實例 2



3-氯基-4-[4-甲基-5-(4-戊基雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]酚(2-G)



步驟 A：

乙二醯氯(505微升，5.79毫莫耳)逐滴加到4-戊基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸(2-A)在二氯甲烷(10毫升)中的混合物內。在室溫下攪拌溶液3小時然在真空中濃縮以產生4-戊基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧基氯(2-B)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 0.90(t,3H);1.21(m,8H);1.45(m,6H);1.88(m,6H)ppm。

步驟 B：

N,N-二異丙基乙胺(1.44毫升，11.1毫莫耳)加至4-戊基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸(2-A)(1.09克，4.45毫莫耳)和甲胺鹽酸鹽(1.5克，22.3毫莫耳)在二氯甲烷(10毫升)中的混合物內及

在室溫下攪拌混合物18小時。在以二氯甲烷稀釋之後，混合物以水、鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)和在真空中濃縮以產生N-甲基-4-戊基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧醯胺(2-C)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 0.91(t,3H);1.22(m,8H);1.43(m,6H);1.77(m,6H);2.82(d,3H) ppm。

步驟C：

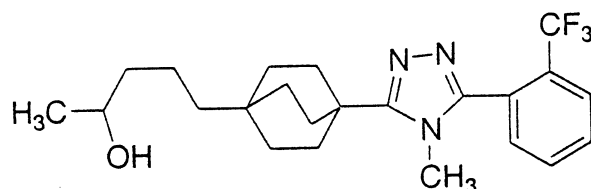
乙二醯氯(846微升，9.7毫莫耳)逐滴加到N-甲基-4-戊基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧醯胺(2-C)(230毫克，0.97毫莫耳)在二氯甲烷(2.0毫升)中的溶液內及在室溫下攪拌混合物4小時。在真空中除去溶劑和過量試劑以提供N-甲基-4-戊基雙環[2.2.2]辛烷-1-羥亞胺氯(2-D)。加入甲苯(1.5毫升)接著5-(2-氯基-4-甲氧苯基)-1H-四唑(2-E)(204毫克，0.97毫莫耳)和回流混合物18小時。反應冷卻到室溫且過濾沈澱物，以冷甲苯，己烷洗滌，溶解在二氯甲烷中，乾燥(MgSO₄)和在真空中濃縮以提供3-(2-氯基-4-甲氧苯基)-4-甲基-5-(4-戊基雙環[2.2.2]辛-1-基)-4H-1,2,4-三唑(2-F)。質譜：402(M+1);¹H NMR (500MHz,CDCl₃): δ 0.94(t,3H); 1.27(m,8H);1.56(m,6H);2.13(m,6H);3.56(s,3H);3.89(s,3H); 6.95(dd,1H);7.07(d,1H);7.43(d,1H)。

步驟D：

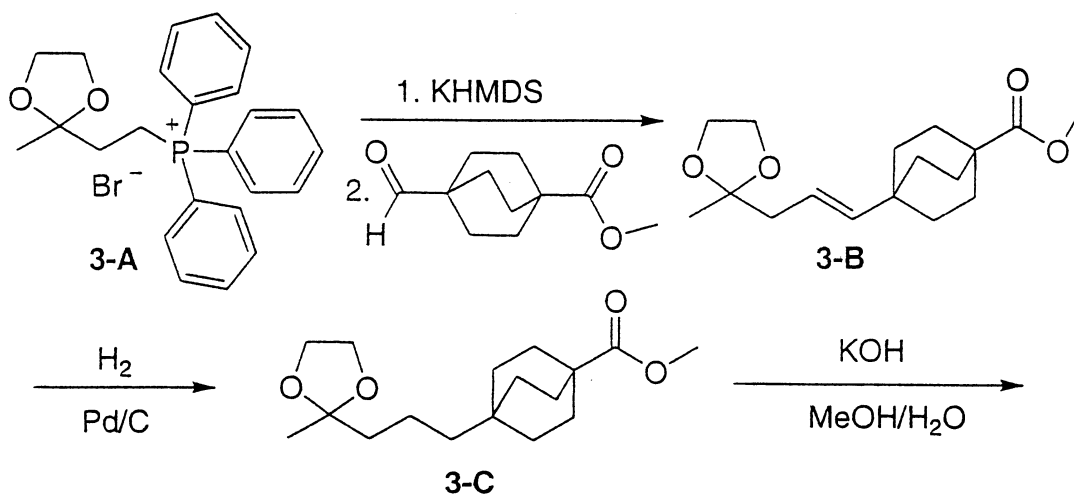
三溴化硼(135微升，1.43毫莫耳)於0°C逐滴加到3-(2-氯基-4-甲氧苯基)-4-甲基-5-(4-戊基雙環[2.2.2]辛-1-基)-4H-1,2,4-三唑(2-F)(287毫克，0.714毫莫耳)在二氯甲烷(5毫升)的溶液內。在室溫下攪拌混合物2.5小時。溶液以

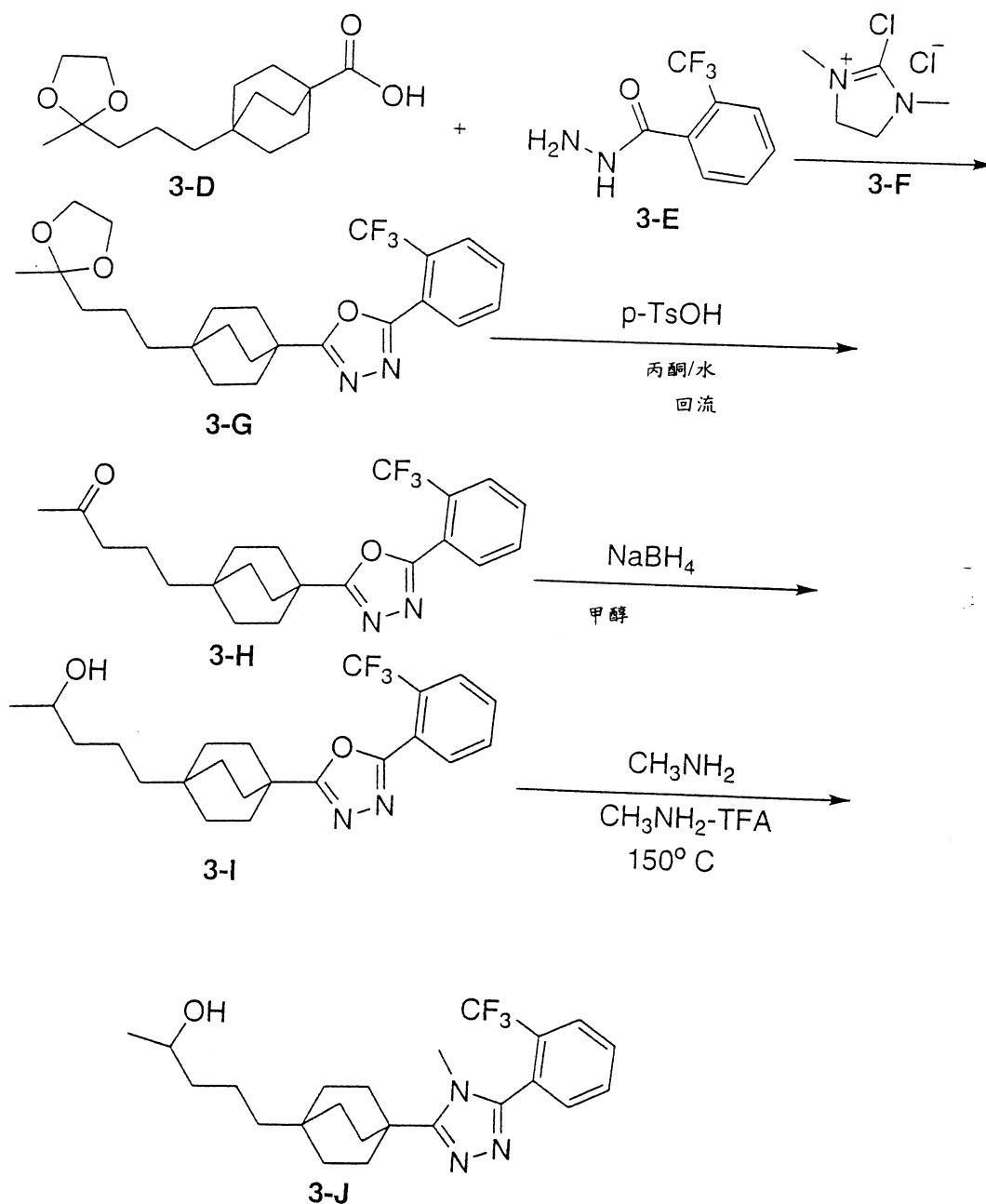
水、10%NaHCO₃洗滌，乾燥(MgSO₄)和在真空中濃縮和藉由管柱色層分析法(矽凝膠，5% MeOH/二氯甲烷)純化以提供 3- 氯基 -4-[4- 甲基 -5-(4- 戊基 雙環 [2.2.2] 辛烷 -1- 基)-4H-1,2,4- 三唑 -3- 基] 酚 (2-G)。質譜：388(M+1);¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 0.93(t,3H);1.26(m,8H);1.56(m,6H); 2.13(m,6H);3.58(s,3H);6.69(dd,1H);6.92(d,1H);7.09(d,1H) ppm。

實例 3



5-(4-{1- 甲基 -5-[2-(三氟甲基) 苯基]-1-H-1,2,4- 三唑 -3- 基} 雙環 [2.2.2] 辛 -1- 基) 戊 -2- 醇 (3-J)





步驟 A :

[2-(2-甲基-1,3-二噁茂烷-2-基)乙基](三苯基)磷溴化物 (3-A, 合成: 532(1986))(5.99克, 12.7毫莫耳)在無水THF(200毫升)中攪拌。加入雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鉀(20.4毫升, 在甲苯中的2M溶液, 10.2毫莫耳)。使反應攪拌30分鐘。反應混合物然後冷卻到 -78°C 。在 -78°C 藉由套管加入4-甲醯基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯。使反應加溫到室溫過夜。藉由在真空中蒸發THF減少體積。加100毫升的水。混合物然

後以100毫升的乙醚分層。萃取乙醚及乾燥(MgSO₄)。產物(4-[(1E)-3-(2-甲基-1,3-二噁茂烷-2-基)丙-1-烯基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(3-B))在矽凝膠上用10/90乙酸乙酯-己烷混合物之急驟色層分析法純化。

步驟 B :

(4-[(1E)-3-(2-甲基-1,3-二噁茂烷-2-基)丙-1-烯基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(3-B))(1.1克)在乙醇(75毫升)中攪拌。加入尖端一匙量之10%Pd/碳(150毫克)。加入氫球形瓶及混合物在氫氣下攪拌3小時。過濾鈀/碳及在真空中除去乙醇以產生4-[3-(2-甲基-1,3-二噁茂烷-2-基)丙基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(3-C)。

步驟 C :

4-[3-(2-甲基-1,3-二噁茂烷-2-基)丙基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(3-C)(1.0克, 3.38毫莫耳)在90%甲醇和10%水的溶液(50毫升)中攪拌。加入過量氫氧化鉀(2.0克)。回流混合物過夜。冷卻混合物以1N鹽酸(100毫升)酸化在和然後以乙酸乙酯(100毫升)洗過兩次。乾燥(MgSO₄)合併之有機層。在真空中除去乙酸乙酯以產生純4-[3-(2-甲基-1,3-二噁茂烷-2-基)丙基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸(3-D)。

步驟 D :

4-[3-(2-甲基-1,3-二噁茂烷-2-基)丙基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸(3-D)(0.200克, 0.708毫莫耳)與2-(三氟甲基)苯醯肼(3-E)(0.173克, 0.847毫莫耳)合併和從甲苯共沸兩次。混合物然後在無水二氯甲烷(10毫升)中攪拌。加入2-氯基-1,3-

二甲基咪唑鎂氯化物(3-F)(0.718克, 4.25毫莫耳)接著1.184毫升之三乙胺。使反應攪拌2小時。反應以二氯甲烷稀釋和以水洗滌。所得喹二唑, 2-{4-[3-(2-甲基-1,3-二噁茂烷-2-基)丙基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-喹二唑(3-G)藉由急驟色層分析法在矽凝膠上以50/50乙酸乙酯-己烷混合物純化。

步驟 E :

2-{4-[3-(2-甲基-1,3-二噁茂烷-2-基)丙基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-喹二唑(3-G)(0.158克)在90%丙酮/10%水的混合物(20毫升)中攪拌。將p-甲苯磺酸(10毫克)加至溶液中。反應加熱到回流經1個小時。藉由在真空中蒸發丙酮減少體積。混合物然後以乙酸乙酯(25毫升)和飽和碳酸氫鈉溶液(25毫升)分層。萃取乙酸乙酯層及乾燥(MgSO₄)。在真空中除去溶劑以提供純5-(4-{5-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-二噁唑-2-基}雙環[2.2.2]辛-1-基)戊-2-酮(3-H)。

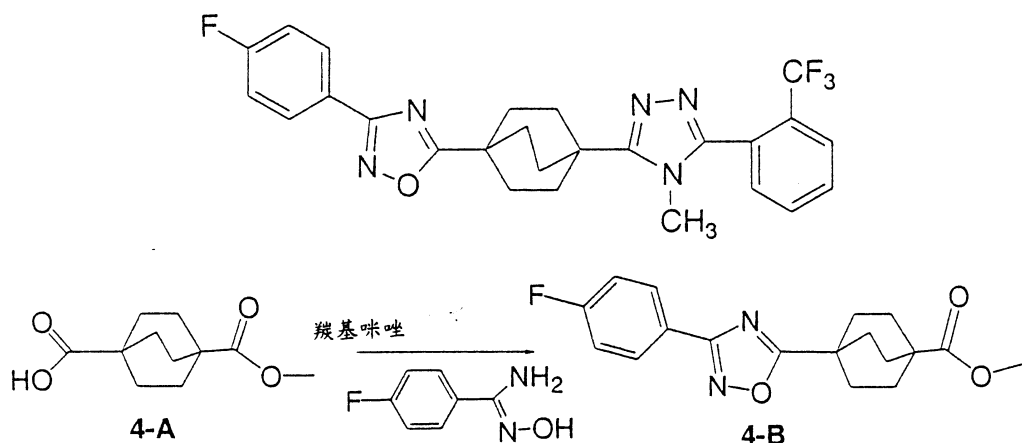
步驟 F :

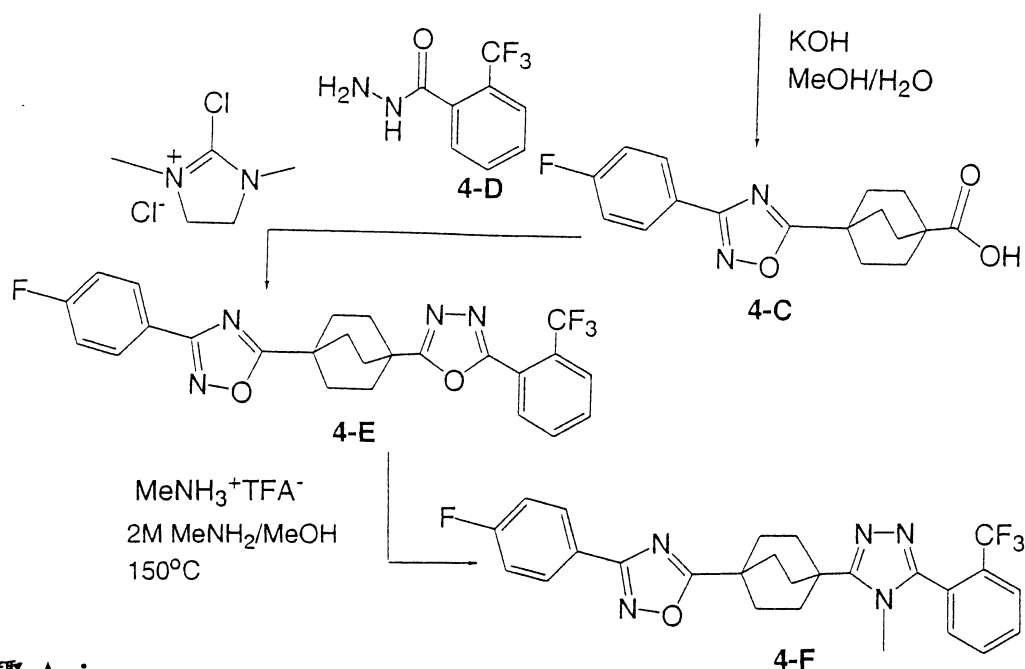
5-(4-{5-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-二噁唑-2-基}雙環[2.2.2]辛-1-基)戊-2-酮(3-H)(0.072克)在甲醇(2毫升)中於0°C下攪拌。加入硼氫化鈉(20毫克)。使反應攪拌到室溫。混合物然後以乙酸乙酯(15毫升)和水(15毫升)分層。萃取乙酸乙酯層及乾燥(MgSO₄)。在真空中除去溶劑以提供純5-(4-{5-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-二噁唑-2-基}雙環[2.2.2]辛-1-基)戊-2-醇(3-I)。

步驟 G :

5-(4-{5-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-二噁唑-2-基}雙環[2.2.2]辛-1-基)戊-2-醇(3-I)(50毫克)以在甲醇中的2M甲胺之溶液(2.5毫升)放置在密封安瓿中。加藥匙一匙量的甲胺TFA鹽且密封安瓿。密封之安瓿加熱到150°C經3天。反應以乙酸乙酯(15毫升)稀釋，以水(15毫升)洗滌，和乾燥(MgSO₄)。在真空中除去乙酸乙酯。產物，5-(4-{1-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1-H-1,2,4-三唑-3-基}雙環[2.2.2]辛-1-基)戊-2-醇(3-J)，藉由製備級逆相HPLC在C-18矽凝膠管柱上使用以0.1%三氟乙酸緩衝的乙腈-水之梯度純化。以10%NaHCO₃將包含純三唑之溶離液成為鹼性，在真空除去大部份乙腈及以二氯甲烷萃取。乾燥(MgSO₄)和蒸發有機萃取物，及在真空中乾燥殘餘物以提供所要的化合物。MS(ESI⁺)=422.5(M+1); ¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 1.21(2H,m),1.23(3H,d,J=6.5Hz),1.29(2H,m),1.57(6H,m),2.13(6H,m),3.47(3H,s),3.85(1H,m),7.51(1H,m),7.70(2H,m),7.85(1H,m)ppm。

實例 4





步驟 A：

1,1'-羰基二咪唑(1.04克, 6.41毫莫耳)加至4-雙環(甲氧羰基)雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸(4-A)(0.906克, 4.27毫莫耳)在二氯甲烷(20毫升)中的懸浮液內。反應立即變成澄清溶液且放出氣體。混合物在室溫下攪拌為1小時之後, 加入4-氟苄胺(1.98克, 12.8毫莫耳)。繼續攪拌過夜。然後濃縮混合物和殘餘物在甲苯中回流16小時。濃縮混合物, 及殘餘物藉由使用使己烷/乙酸乙酯作為溶離劑(7/1)的管柱色層分析法純化以產生白色固體的4-[3-(4-氟苄基)-1,2,4-二咪唑-5-基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(4-B)。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3): δ 1.96-1.99(m, 6H), 2.08-2.14 (m, 6H), 3.71(s, 3H), 7.16-7.20(m, 2H), 8.08-8.10(m, 2H)ppm。ESI-MS m/z (M+H)349.2。

步驟 B：

酯(4-B)(1.01克, 3.06毫莫耳)以在甲醇/水(95/5, 20毫升)中的KOH(0.52克, 9.18毫莫耳)處理。其於 60°C 加熱12小時

之後，濃縮反應混合物，以水稀釋，用乙酸乙酯萃取兩次。以1NHCl水溶液酸化水層和沈澱出白色固體。收集固體4-[3-(4-氟苯基)-1,2,4-二噁唑-5-基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸(4-C)和藉由與甲苯共蒸發進一步乾燥。ESI-MS m/z (M+H)317.2。
步驟 C：

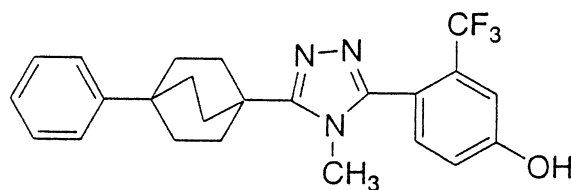
酸(4-C)(138.9毫克，0.439毫莫耳)和2-(三氟甲基)苯醯肼(4-D)(89.7毫克，0.439毫莫耳)的混合物先與甲苯共蒸發三次。二氯甲烷(7毫升)加至混合物中作為溶劑。所得懸浮液中加入2-氯基-1,3-二甲基咪唑鎰氯化物(743毫克，4.39毫莫耳)接著三乙胺(1.2毫升，8.78毫莫耳)。使混合物在室溫氮氣下攪拌48小時以確定反應完成。反應混合物然後以二氯甲烷稀釋，以水，1N HCl，飽和碳酸氫鈉水溶液，和最後鹽水洗滌。有機物經過無水硫酸鈉乾燥，過濾和濃縮。殘餘物藉由使用己烷/乙酸乙酯(3/1)作為溶離劑之管柱色層分析法純化以產生白色固體的3-(4-氟苯基)-5-(4-{5-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-二噁唑-2-基}雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑(4-E)。 ^1H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 2.25(s,12H),7.21(t,J=8.7Hz,2H),7.74-7.76(m,2H),7.91(m,1H),8.11-8.15(m,3H)ppm。ESI-MS m/z (M+H)485.2。

步驟 D：

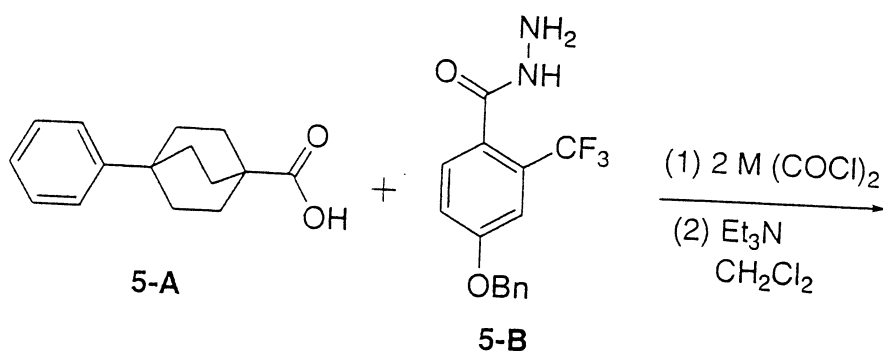
上述1,2,4-噁二唑(4-E)(115.2毫克，0.238毫莫耳)和甲胺的三氟乙酸鹽(1.73克，11.9毫莫耳)在甲胺於甲醇中的2M溶液(4毫升)中的混合物在密封管中於150°C加熱48小時。然後濃縮混合物，和殘餘物溶解在二氯甲烷中，以飽和碳酸氫

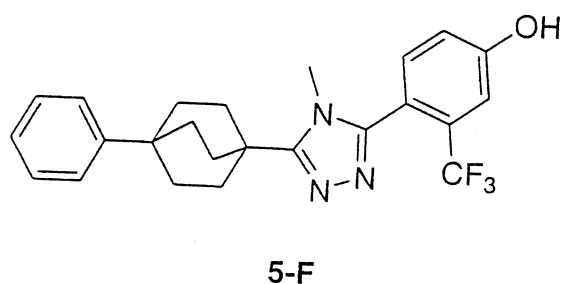
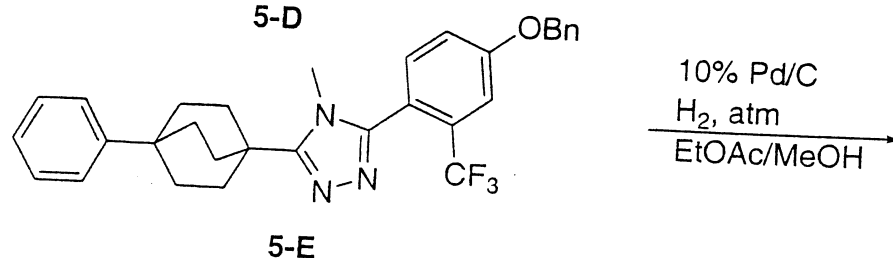
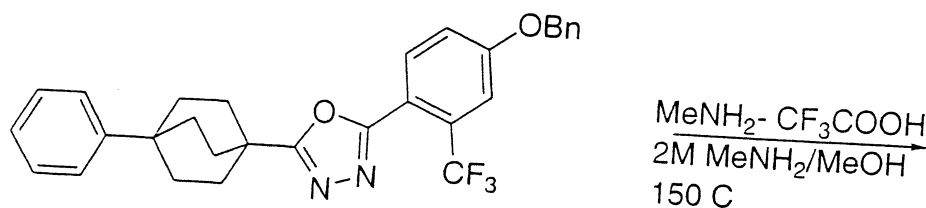
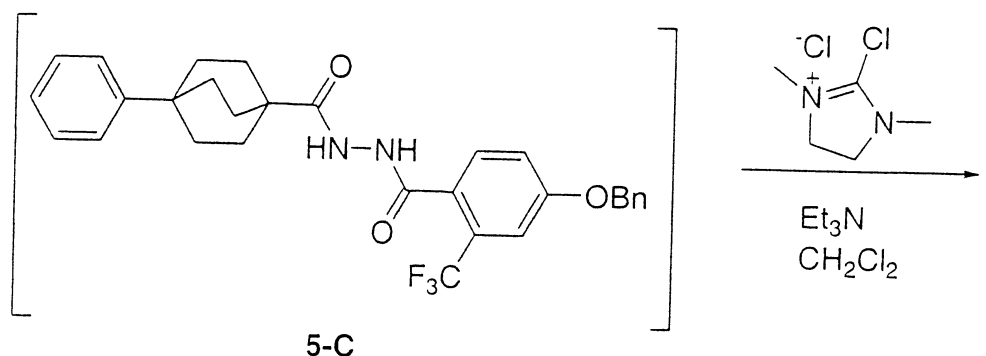
鈉水溶液洗滌。濃縮有機物且殘餘物使用逆相 HPLC 以 TFA-緩衝的乙腈/水 (40-80%) 使作為溶離劑純化。合併包含產物的部份，以飽和碳酸氫鈉水溶液中中和及從乙腈/水冷凍乾燥以提供 3-(4-氟苯基)-5-(4-{4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,2,4-噁二唑(4-F)。¹H NMR(CDCl₃) δ 2.25-2.35(m, 12H), 3.53(s, 3H), 7.21(t, J=8.7Hz, 2H), 7.54(m, 1H), 7.73(m, 2H), 7.88(m, 1H), 8.13(m, 2H). ESI-MS m/z (M+H) 498.2。

實例 5



4-[4-甲基-5-(4-苯基雙環[2.2.2]辛-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3-(三氟甲基)酚 (5-F)





4-苯基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸(5-A)之製備

文獻參考：

Chapman, N.B, Sotheeswaran, S., 和 Toyne, K.J,
J.Org.Chem, 35: 917-923(1970)

步驟 A：

在二氯甲烷(0.61毫升, 1.22毫莫耳)中的2M乙二醯氯在室溫下加到4-苯基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸(5-A)(70毫克, 0.30毫莫耳)在二氯甲烷(1毫升)中的磁攪拌溶液內。加入二滴催化DMF以催化反應。反應攪拌30分鐘和在真空下除去

溶劑和試劑。二氯甲烷(1毫升)加至殘餘物中，接著4-(苯甲氧基)-2-(三氟甲基)苯醯肼(5-B)(141毫克，0.46毫莫耳)和三乙胺(0.07毫升，0.46毫莫耳)。反應在室溫下攪拌過夜以提供中間物5-C，N'-[4-(苯甲氧基)-2-(三氟甲基)苯甲醯基]-4-苯基雙環[2.2.2]辛烷-1-卡巴肼，其不單離。然後粗產物(5-C)中加入2-氯基-1,3-二甲基咪唑鎂氯化物(257毫克，1.52毫莫耳)，更多的三乙胺(0.42毫升，3.04毫莫耳)，和二氯甲烷(2毫升)。反應在室溫下攪拌4小時。反應混合物然後以二氯甲烷(30毫升)稀釋和以水(30毫升)洗滌二次和及鹽水(30毫升)一次。合併的水層以二氯甲烷(25毫升)萃取一次。乾燥(MgSO₄)合併之有機層和在真空中除去溶劑。殘餘物在矽石上以在己烷中之10%乙酸乙酯作為溶離劑進行色層分析以產生2-[4-(苯甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基]-5-(4-苯基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噁二唑(5-D)。MS：m/z505(M+1)。

步驟 B：

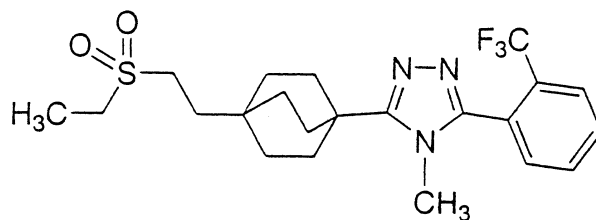
甲胺的三氟乙酸鹽(380毫克，2.61毫莫耳)和2-[4-(苯甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基]-5-(4-苯基雙環[2.2.2]辛-1-基)-1,3,4-噁二唑(5-D)懸浮在甲胺之2 M甲醇溶液(1.3毫升，2.61毫莫耳)中且在150°C加熱過夜。冷卻到室溫之後，將反應混合物分溶在乙酸乙酯(25毫升)和飽和水碳酸氫鈉水溶液(30毫升)之間。分開該等層及水層以乙酸乙酯(25毫升)萃取兩次。合併之有機層以鹽水洗滌，乾燥(MgSO₄)，和在真空中去溶劑。殘餘物然後溶解在甲醇(8毫升)中和藉由逆相色層分析法使用10%乙腈(0.1%TFA)/水(0.1%TFA)到

100%乙腈(0.1%TFA)的梯度溶離經過10分鐘(20毫升/分鐘)化。包含產物之部份分溶在飽和碳酸氫鈉水溶液(25毫升)和二氯甲烷(15毫升)之間。分開該等層及水層以二氯甲烷(15毫升)萃取三次，乾燥(MgSO₄)，和在真空中除去溶劑以提供3-[4-(苯甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-5-(4-苯基雙環[2.2.2]辛-1-基)-4H-1,2,4-三唑(5-E)。MS：m/z518(M+1)。

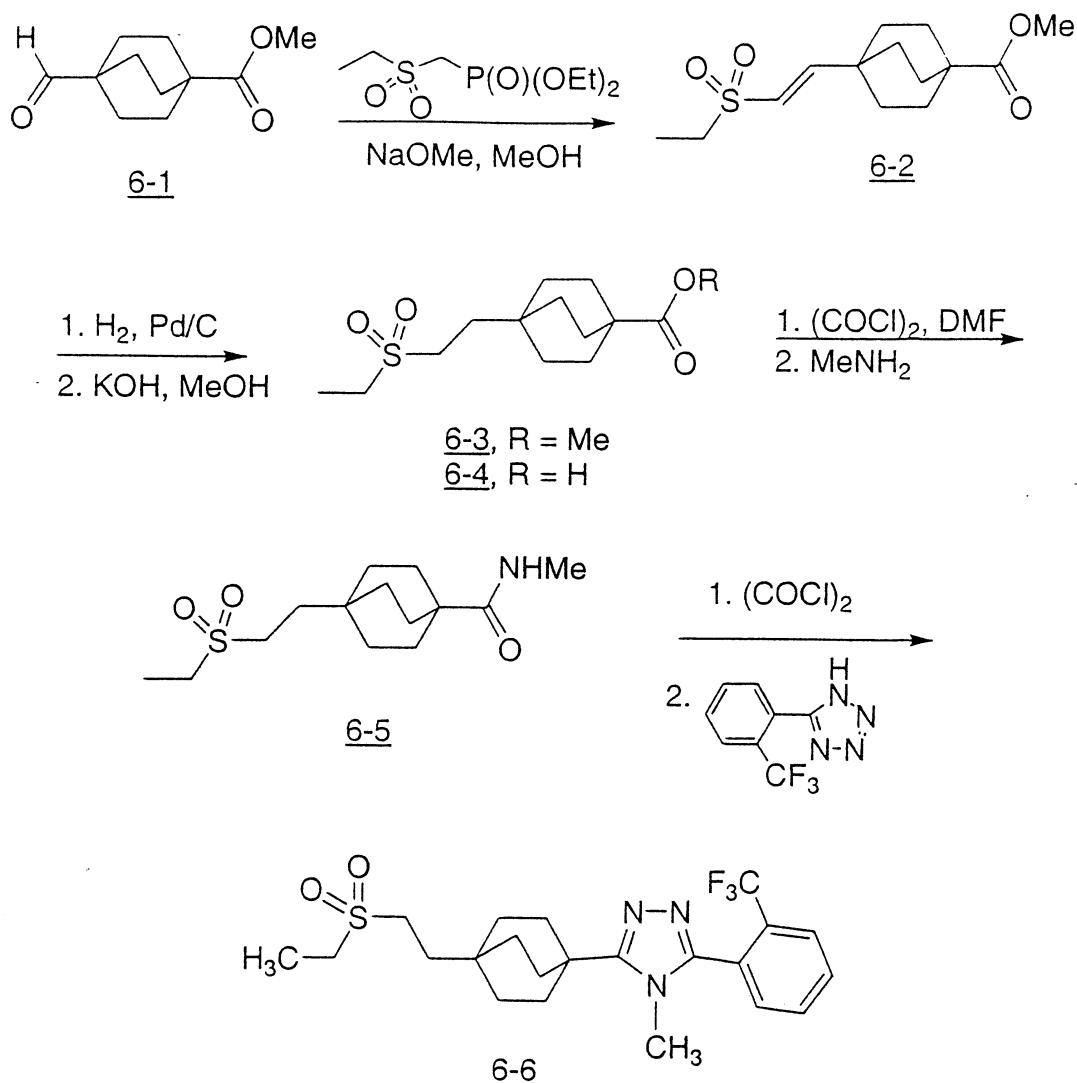
步驟C：

3-[4-(苯甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-5-(4-苯基雙環[2.2.2]辛-1-基)-4H-1,2,4-三唑(5-E)(27毫克，0.05毫莫耳)溶解在乙酸乙酯/甲醇(1：1，4毫升)中，其中加入10%鈀/碳(4毫克)。反應然後放置在氫氣下和在室溫和室壓下攪拌3小時。在適當抽空氫壓之後，鈀用甲醇(40毫升)幫助經過過濾器過濾。收集濾液及在真空中除去溶劑以提供4-[4-甲基-5-(4-苯基雙環[2.2.2]辛-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3-(三氟甲基)酚(5-F)。MS:m/z428(M+1);¹H NMR(500MHz,CDCl₃): δ 1.92(6H,m),2.11(6H,m),3.41(3H,s),7.17(2H,m),7.24 (1H,m), 7.31(2H,m),7.38(3H,m)ppm。

實例6



3-{4-[2-(乙基磺醯基)乙基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑(6-6)



步驟 A：

(乙基磺基甲烷)磷酸二乙酯(1.12克, 4.6毫莫耳)(Popoff, I.C.等人, J. Org. Chem.34: 1128-30(1969))和4-甲酯基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧醛(6-1)(0.82克, 4.2毫莫耳)(Adcock, W.,Kok,G.B.J.Org.Chem.50: 1079-1087(1985))溶解在8毫升絕對甲醇中。混合物放置在氮氣下, 在冰浴中冷卻, 和以甲醇鈉的在甲醇中的0.5M溶液(8.8毫升, 4.4毫莫耳)處理。反應混合物在回流下保持4小時, 然後冷卻到室溫, 在減壓下濃縮, 然後以2毫升的水處理且靜置在冰箱

中過夜。過濾混合物和以很少的冷1:1 MeOH/水洗滌滌固體。收集所得白色固體且在真空乾燥以產生不飽和**6-2**。
MS(ESI⁺) = 287(M+1)。

步驟 B :

6-2(880毫克, 3.08毫莫耳)溶解在乙酸乙酯/甲醇之1:2混合物(30毫升)中, 放置在氮氣下, 然後以10%Pd/C(800毫克)處理。反應放置在氮氣下且激烈攪拌90分鐘。所得溶液經過賽路里過濾, 以甲醇和乙酸乙酯洗滌和蒸發以產生白色固體的4-[2-(乙基磺醯基)乙基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(**6-3**)。

步驟 C :

6-3(880毫克, 3毫莫耳)溶解在10%水/甲醇溶液(100毫升)中且以1克氫氧化鉀處理。反應為於60°C加熱1小時然後在45°C過夜。混合物在真空中濃縮然後以1M HCl酸化到pH 2且以三部分的二氯甲烷萃取。合併有機層, 經過無水硫酸鈉乾燥和蒸發以產生4-[2-(乙基磺醯基)乙基]-雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸(**6-4**)。

步驟 D :

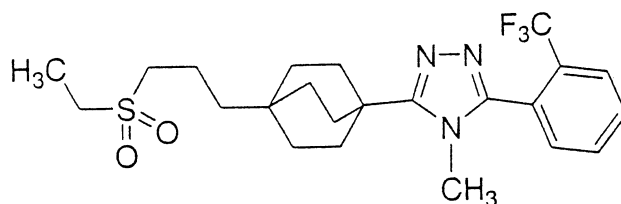
羧酸**6-4**(810毫克, 2.96毫莫耳)在氮氣下溶解在12毫升無水二氯甲烷中, 以乙二醯氯(在二氯甲烷中的2M, 在4.4毫升, 8.8毫莫耳)和後來以5滴DMF處理。反應在室溫氮氣下攪拌在90分鐘, 然後蒸發和在真空下放置20分鐘。醯基氯溶解在無水二氯甲烷(12毫升)中, 在冰浴中冷卻, 然後以甲胺的溶液(在THF中的2M, 8.9毫升, 17.8毫莫耳)逐滴處理。

一旦加入胺，移除冷卻浴，及反應在室溫下攪拌30分鐘。混合物以200毫升的二氯甲烷稀釋和以1N HCl水溶液，碳酸氫鈉飽和水溶液，和鹽水洗滌。有機層經過無水硫酸鈉燥乾和蒸發。殘餘物在矽石上以0到3.5%甲醇在二氯甲烷中之梯度溶離進行色層分析法以產生白色粉末的4-[2-(乙基磺醯基)乙基]-N-甲基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧醯胺 6-5。MS(ESI⁺) = 288(M+1)。

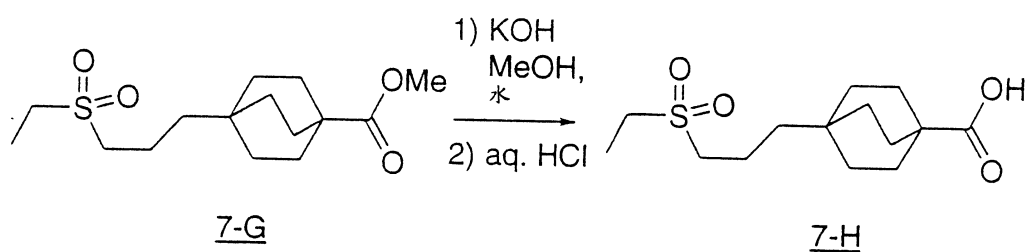
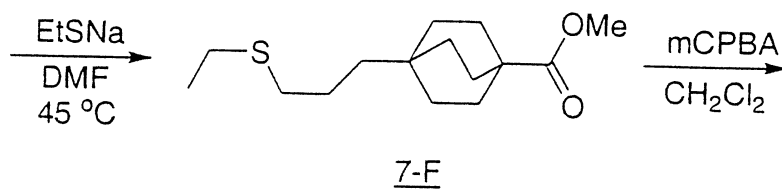
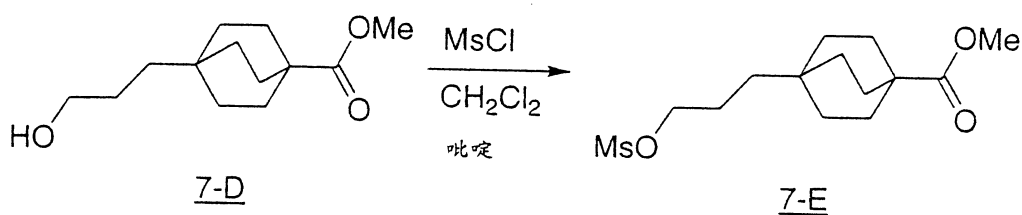
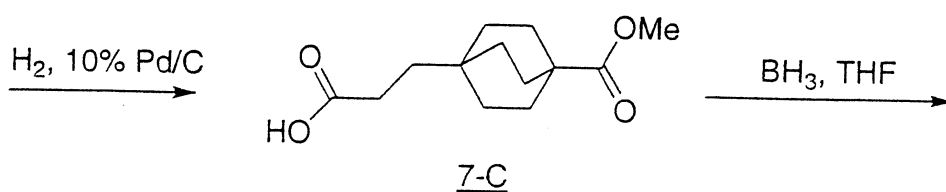
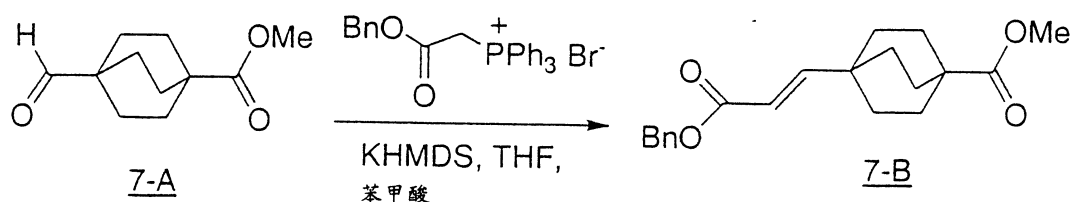
步驟 E：

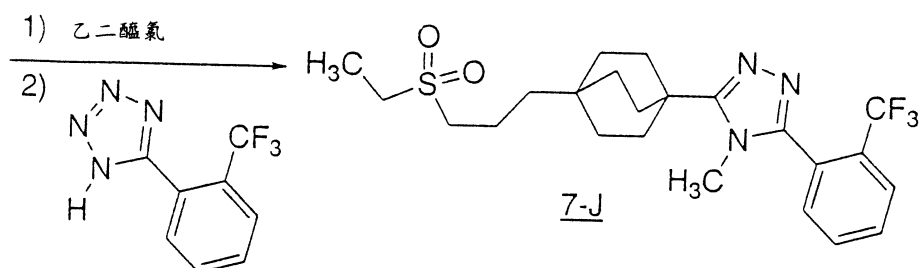
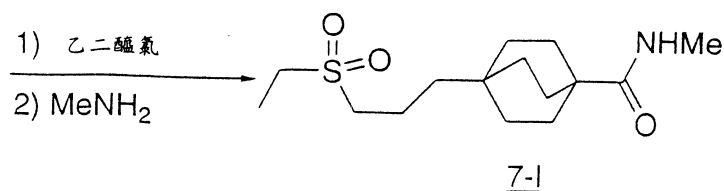
甲基醯胺 6-5(220毫克，0.77毫莫耳)溶解在無水二氯甲烷(2毫升)且以乙二醯氯(在二氯甲烷中的2M，0.77毫升，1.54毫莫耳)和DMF(2滴)處理。溶液在室溫下攪拌1小時，然後在減壓下蒸發除去溶劑。殘餘物再溶解在無水甲苯(2毫升)中且以5[2-(三氟甲基)苯基]1H-四唑(214毫克，1毫莫耳)處理。回流混合物18小時。反應冷卻到室溫且過濾乳狀沈澱物及洗滌以產生300毫克之HCl鹽的粗產物。鹽溶解在二氯甲烷/1N HCl中，且水層以額外部分的二氯甲烷洗滌。合併且蒸發有機層，及殘餘物藉由急驟矽凝膠色層分析法進行色層分析。以0到5%甲醇/二氯甲烷範圍之梯度進行溶離。合併適當部份且蒸發以產生白色粉末的3-{4-[2-(乙基磺醯基)乙基]雙環[2.2.2]辛-1-基}-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑(6-6)。MS(ESI⁺)=456.2(M+1); ¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ 1.46(3H, t, J=7.3Hz), 1.63(6H, m), 1.78(2H, m), 2.19(6H, m), 2.96(2H, m), 3.05(2H, q, J=7.2Hz), 3.50(3H, s), 7.56(1H, m), 7.72(2H, m), 7.87(1H, m)ppm。

實例 7



3-[4-[3-(乙基磺基)丙基]雙環[2.2.2]辛-1-基]-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑 (7-J)





步驟 A :

(苯甲氧羰基甲基)三苯磷溴化物(4.6克, 9.4毫莫耳)從甲苯共沸兩次, 然後懸浮在30毫升無水THF中。在室溫下逐滴加入六甲基二矽疊氮化鉀(在甲苯中0.5 M, 16.8毫升, 8.4毫莫耳), 及使黃色溶液攪拌1小時, 在此時間之後其變成乳白色。在室溫下製備4-甲酯基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧醛(7-A)(0.50克, 2.55毫莫耳)(Adcock, W., Kok, G.B.J.Org. Chem.50: 1079-1087(1985))和苯甲酸(0.015克, 0.13毫莫耳)在2毫升無水THF中的溶液且以注射器逐滴加入。混合物加熱到90°C和在回流溫度下攪拌, 在時間之後混合物以200毫升的乙酸乙酯稀釋和連續地以50毫升部分1N HCl(兩次)、碳酸氫鈉飽和水溶液和鹽水洗滌。使用硫酸鎂乾燥有機層及在減壓下除去溶劑。殘餘物在矽石上進行色層分析, 5%到10%乙酸乙酯在己烷中的梯度溶離以提供無色油狀物的4-[(1E)-3-(苯甲氧基)-3-酮基丙-1-烯-1-基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(7-B)。¹HNMR(500MHz, CDCl₃): δ 7.4(5H,m), 6.94(1H,d,J=17Hz), 5.77(1H,d,J=17Hz), 5.21(2H,s), 3.69(3H,s), 1.86(6H,m), 1.63(6H,m)ppm。

步驟 B :

二酯 7-B (0.625 克, 1.90 毫莫耳) 溶解在乙酸乙酯/甲醇的 1:1 混合物 (30 毫升), 放置在氬氣下, 然後以 10% Pd/C (500 毫克) 和 0.1 毫升乙酸處理。反應放置在氬氣下且激烈地攪拌 2 小時。所得溶液經過賽路里過濾及在減壓下除去溶劑。殘餘物分溶在 200 毫升的乙酸乙酯和 200 毫升之 1N NaOH 溶液之間。分開及中和水層, 然後以 50 毫升的二氯甲烷萃取三次。合併有機層經過硫酸鎂乾燥, 及在減壓下除去溶劑以提供 3-[4-(甲氧羰基)雙環 [2.2.2] 辛 -1-基] 丙酸 (7-C)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.62 (3H, s), 2.20 (2H, 寬 t, J=9 Hz), 1.75 (6H, m), 1.47 (2H, 寬 t, J=9 Hz), 1.38 (6H, m) ppm。

步驟 C:

在室溫下逐滴加入羧酸 7-C (400 毫克, 1.67 毫莫耳) 溶解在四氫呋喃 (5 毫升) 和硼烷 (在 THF 中之 1M 溶液, 2.17 毫升, 1.3 當量)。2 小時之後反應加至 50 毫升 1N HCl 中及然後以 50 毫升的二氯甲烷萃取三次。合併之有機層經過硫酸鎂乾燥, 及在減壓下除去溶劑以提供粗 4-(3-羥丙基)雙環 [2.2.2] 辛烷 -1-羧酸甲酯 (7-D), 其沒有純化而使用於下一個步驟。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 3.66 (3H, s), 3.62 (2H, t, J=6.5 Hz), 1.78 (6H, m), 1.50 (2H, m), 1.41 (2H, m), 1.17 (2H, m) ppm。

步驟 D:

羥酯 7-D (430 毫克, 1.9 毫莫耳) 在氬氣下溶解於 2.5 毫升無水二氯甲烷中, 以吡啶 (0.5 毫升) 和甲磺醯氯 (0.368 毫升, 4.8 毫莫耳) 處理及在室溫下攪拌 4 小時。混合物以 100 毫升乙酸乙酯稀釋和以 1N HCl 水溶液, 碳酸氫鈉飽和水溶液, 和鹽

水洗滌。有機層經過無水硫酸鈉乾燥和蒸發。如此提供的粗 4-{3-[(甲基磺醯基)氧基]丙基}雙環-[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯 (7-E) 沒有純化而使用在下一反應中。¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ 4.22(2H, t, J=7.5 Hz), 3.68(3H, s), 3.04(3H, s), 1.82(6H, m), 1.70 (2H, m), 1.44(6H, m), 1.24(2H, m) ppm。

步驟 E:

甲磺酸酯 7-E(3.30 克, 10.9 毫莫耳)溶解在 DMF(20 毫升)中且以乙硫醇鈉(1.82 克, 21.7 毫莫耳)處理。溶液於 45°C 攪拌 3 小時, 然後混合物以 100 毫升的乙酸乙酯稀釋和以 1N HCl 水溶液兩次洗滌, 然後以碳酸氫鈉飽和水溶液和鹽水洗滌。有機層經過無水硫酸鈉乾燥和蒸發以提供粗油狀物之 4-[3-(乙硫基)丙基]-雙環 [2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯 (7-F), 其沒有純化而使用下一個步驟。¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ 3.68 ppm(3H, s), 2.56(2H, q, J=7 Hz), 2.51 (2H, t, J=7.5 Hz), 1.80(6H, m), 1.52(2H, m), 1.42(6H, m), 1.28 (2H, t, J=7 Hz), 1.02(2H, m)。

步驟 F:

硫化物 7-F(3.0 克, 11 毫莫耳)溶解在二氯甲烷(50 毫升)中及以 m-氯過苯甲酸(75%, 6.2 克)處理。溶液在室溫下攪拌 2 小時, 然後混合物以 100 毫升的二氯甲烷稀釋和以飽和碳酸氫鈉水溶液, 然後以亞硫酸氫鈉飽和水溶液兩次, 然後以飽和碳酸氫鈉水溶液兩次和鹽水洗滌。有機層經過無水硫酸鈉乾燥和蒸發以提供 4-[3-(乙基磺醯基)丙基]雙環 [2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯 (7-G), 其沒有純化而使用在下一反應中。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.68 ppm(3H, s), 2.56(2H, q, $J=7$ Hz), 2.51(2H, t, $J=7.5$ Hz), 1.80(6H, m), 1.52(2H, m), 1.42(6H, m), 1.28(2H, t, $J=7$ Hz), 1.02(2H, m) ppm。

步驟 G :

磺 7-G(3.1 克, 10 毫莫耳)溶解在 9:1 MeOH/水(50 毫升)及以氫氧化鈉(3 克)處理。溶液在室溫下攪拌過夜, 然後混合物以 1N HCl 酸化和以 50 毫升的二氯甲烷萃取四次。有機層經過無水硫酸鈉乾燥和蒸發以提供 4-[3-(乙基磺醯基)丙基]雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸(7-H), 其沒有純化而使用下一個步驟中。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.03(2H, q, $J=7$ Hz), 2.94(2H, dd, $J=7.5$ Hz), 1.84(8H, m), 1.45(8H, m), 1.30(2H, m) ppm。

步驟 H :

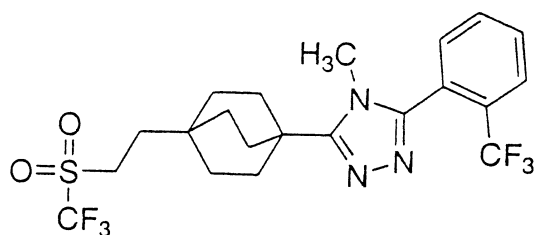
羧酸 7-H(3.0 克, 11 毫莫耳)在氮氣下溶解在 50 毫升無水二氯甲烷中, 以乙二醯氯(在二氯甲烷中的 2M, 16.2 毫升, 32.4 毫莫耳)和後來以 5 滴 DMF 處理。反應在室溫氮氣下攪拌 90 分鐘, 然後蒸發和在真空下放置 20 分鐘。醯基氯溶解在無水二氯甲烷(12 毫升)中, 在冰浴中冷卻, 然後以甲胺的溶液(在 THF 中的 2M, 27 毫升, 54 毫莫耳)逐滴處理。一旦加入甲胺, 移除冷卻浴且反應在室溫下攪拌 30 分鐘。混合物以 200 毫升的二氯甲烷稀釋和以 1N HCl 水溶液、碳酸氫鈉飽和水溶液和鹽水洗滌。有機層經過無水硫酸鈉乾燥和蒸發。殘餘物在矽凝膠上以從 0 到 3% 甲醇在乙酸乙酯之梯度溶離進行色層分析以產生白色粉末的 4-[3-(乙基磺醯基)丙基]-N-甲基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧醯胺 7-I。MS(ESI⁺) =

302(M+1)。¹H NMR(500 MHz,CDCl₃): δ 5.56(1H,brs),3.02(2H,q,J=7 Hz),2.94(2H,dd,J=7.5 Hz),2.82(3H,d,J=4 Hz),1.80(8H,m),1.45(9H,m),1,28(2H,m)ppm。

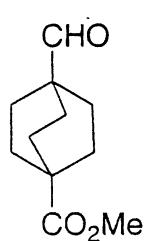
步驟 I :

甲基醯胺 7-I(0.470克, 1.56毫莫耳)溶解在無水二氯甲烷(5毫升)中且以乙二醯氯(在二氯甲烷中的2M, 1.56毫升, 3.12毫莫耳)和DMF(2滴)處理。溶液在室溫下攪拌1小時, 然後藉由在減壓下蒸發除去溶劑。殘餘物再溶解於無水甲苯(7毫升)中且以5[2-(三氟甲基)苯基]1H-四唑(368毫克, 1.72毫莫耳)處理。回流混合物18小時。反應冷卻到室溫及過濾沈澱物且洗滌以產生300毫克之HCl鹽的粗產物。鹽溶解在二氯甲烷/1N HCl中及水層以額外二部分之二氯甲烷洗滌。合併及蒸發有機層且殘餘物藉由急驟矽凝膠色層分析法進行色層分析。以從0到5%甲醇/二氯甲烷範圍之梯度進行溶離。合併適當部份且蒸發以產生白色粉末的3-{4-[3-(乙基磺醯基)丙基]雙環[2.2.2]辛烷-1-基}-4-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑(7-J)。
MS(ESI⁺)=470.4(M+1)。¹H NMR(500 MHz,CDCl₃): δ 7.87(1H,m),7.72(2H,m),7.56(1H,m),3.49(3H,s),3.05(2H,q,J=7.2 Hz),2.96(2H,m),2.18(6H,m),1.86(2H,m),1.62(6H,m),1.46(3H,t,J=7.3 Hz),1.36(2H,m)ppm。

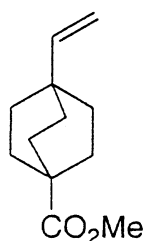
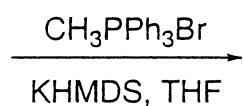
實例 8



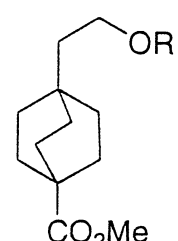
4-甲基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-5-(4-{2-(三氟甲基)磺酰基}乙基}雙環[2.2.2]辛-1-基}-4H-1,2,4-三唑(8-G)



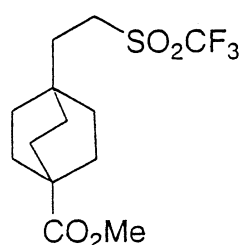
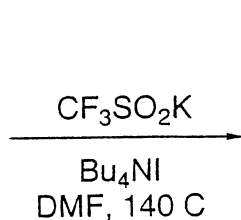
8-A



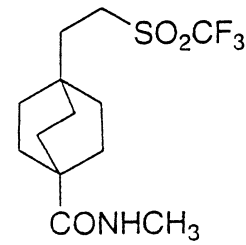
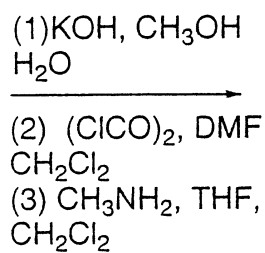
8-B



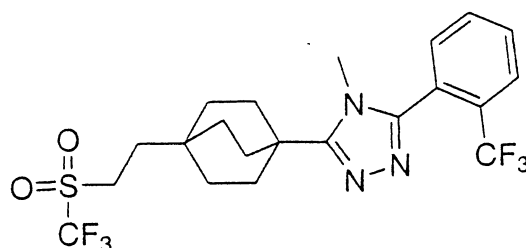
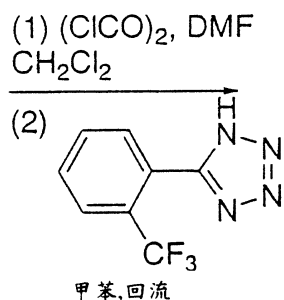
8-C: R = H

8-D: R = SO₂CH₃

8-E



8-F



8-G

步驟 A :

六甲基二矽疊氮化鉀(在甲苯中的0.5M, 48.6毫升)於0°C經過5分鐘逐滴加到甲基三苯基磷溴化物(9.1克, 12.8毫莫耳)在THF(50毫升)中的攪拌溶液內。使所得混合物加溫到室溫經1小時, 然後再次冷卻到0°C和以4-甲醯基雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯8-A(Chapman, N.B.等人, J.Org.Chem., 1970, 35, 917)(2.5克, 12.8毫莫耳)處理。反應混合物在室溫下攪拌18小時然後以EtOAc(350毫升)稀釋。有機相以HCl水溶液(1N), 碳酸氫鈉飽和水溶液, 和鹽水洗滌, 然後乾燥(Na_2SO_4)和在真空中濃縮。所得固體藉由急驟矽凝膠色層分析法, 以0-4%EtOAc/己烷的梯度溶離純化。所得4-乙烯雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯(8-B)單離成澄清無色油狀物。

步驟B:

9-BBN(在THF中的0.5M, 49毫升)逐滴加到烯8-B(1.6克, 8.3毫莫耳)在THF(20毫升)中的攪拌溶液。使溶液在室溫下攪拌18小時, 然後以乙醇(14.5毫升), NaOH水溶液(5N, 5毫升), 和過氧化氫(30%水溶液, 9.7毫升)順續地處理。反應混合物用HCl水溶液(1N)酸化到pH=-2和以 CH_2Cl_2 萃取三次。合併有機層, 以鹽水洗滌, 乾燥(Na_2SO_4), 和汽提。所得醇8-C以30-50%EtOAc/己烷之梯度溶離之矽凝膠色層分析法純化和單離為澄清無色油狀物。

步驟C:

醇8-C(1.5克, 7.1毫莫耳)在 CH_2Cl_2 (7.5毫升), 吡啶(1.5毫升)中的溶液冷卻到0°C和以甲磺醯基氯(1.65毫升, 21.3

毫莫耳)逐滴處理經過5分鐘。使反應混合物加溫到室溫，然後攪拌3小時。加入EtOAc(300毫升)及有機相以HCl水溶液(1N)洗滌三次，碳酸氫鈉飽和水溶液洗滌二次和鹽水洗滌。乾燥(Na_2SO_4)有機層，和汽提以產生白色固體的4-{2-[(甲基磺醯基)氧基]乙基}雙環[2.2.2]辛烷-1-羧酸甲酯8-D。 $^1\text{H NMR}(500\text{ MHz}, \text{CDCl}_3): \delta$ 1.52(6H,m), 1.66 (2H,t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.84(6H,m), 3.04(3H,s), 3.69(3H,s), 4.29 (2H,t, $J=7.2\text{ Hz}$)ppm。

步驟D：

8-D(0.25克，0.86毫莫耳)，三氟甲烷亞磺酸鉀(0.3克，1.72毫莫耳)，和碘化四丁基銨(0.15克，0.4毫莫耳)在DMF(5毫升)中的溶液在氮氣下於 140°C 加熱5小時。溶液然後冷卻到室溫和以EtOAc(100毫升)稀釋和以HCl水溶液(1N)二次和鹽水洗滌。乾燥(Na_2SO_4)有機層，汽提，和在急驟矽凝膠上，以5-20%EtOAc/己烷的梯度溶離進行色層分析。所得三氟甲基磺8-E單離成白色固體。 $^1\text{H NMR}(500\text{ MHz}, \text{CDCl}_3): \delta$ 1.50(6H,m), 1.78(2H,m), 1.82(6H,m), 3.17(2H,m), 3.67 (3H,s)ppm。

步驟E：

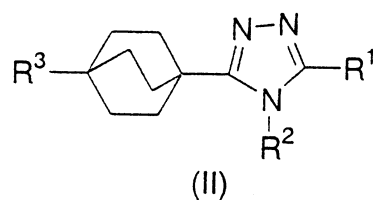
使用實例6中，步驟C和D所述方法將甲酯8-E(0.035克，0.11毫莫耳)轉化成甲基磺胺8-F。N-甲基-4-{2-[(三氟甲基)磺醯基]乙基}雙環[2.2.2]辛烷-1-羧磺胺單離成一種白色的固體； $\text{MS}(\text{ESI}^+) = 328.2(\text{M}+1)$ 。

步驟F：

使用實例6步驟E中所概述之步驟，將甲基醯胺8-F(0.030克，0.092毫莫耳)轉化成三唑8-G。4-甲基-3-[2-(三氟甲基)苯基]-5-(4-{2-[(三氟甲基)磺醯基]乙基}雙環[2.2.2]辛烷-1-基)-4H-1,2,4-三唑(8-G)單離成白色粉末；MS(ESI⁺) = 496.4(M+1)。

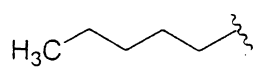
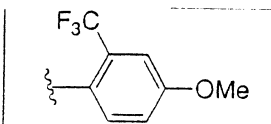
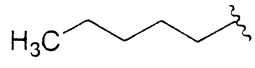
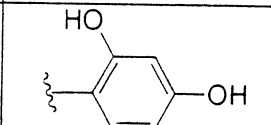
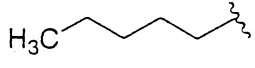
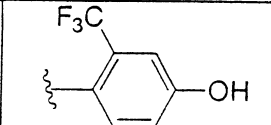
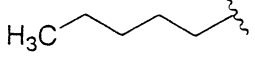
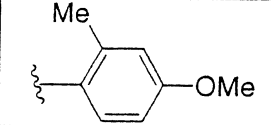
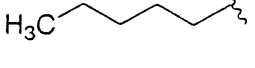
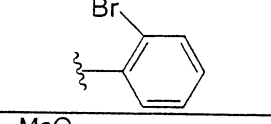
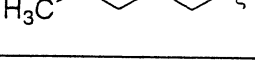
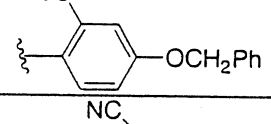
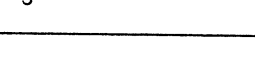
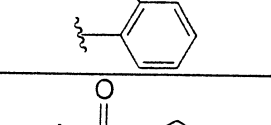
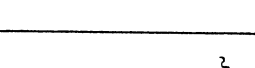
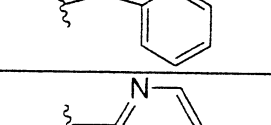
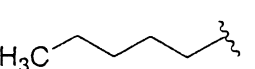
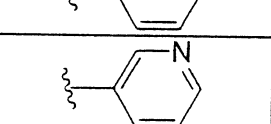
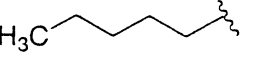
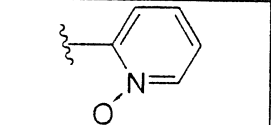
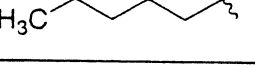
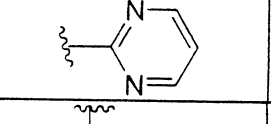
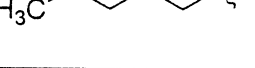
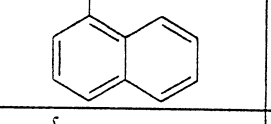
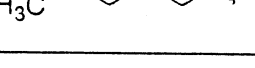
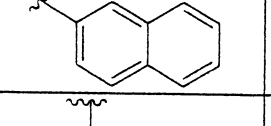
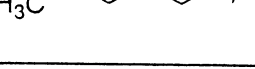
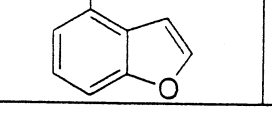


實例9-102

下列步驟類似於上述步驟，也製備下列式II的化合物：

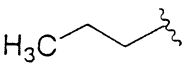
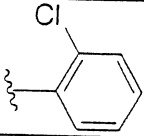
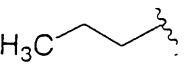
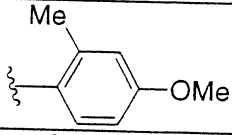
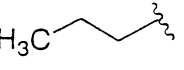
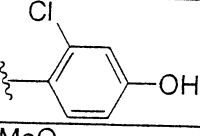
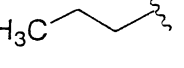
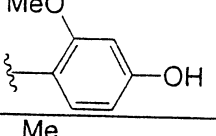
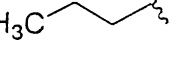
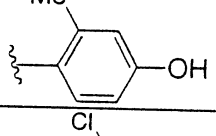
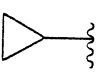
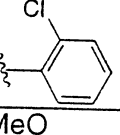
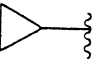
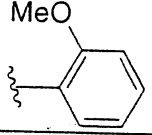
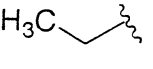
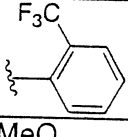
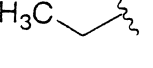
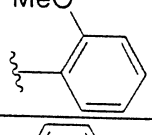
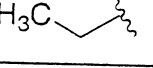
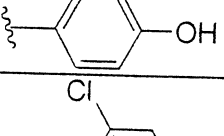
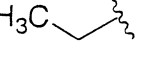
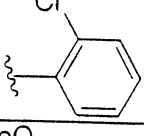
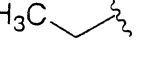
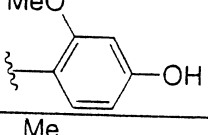
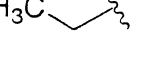
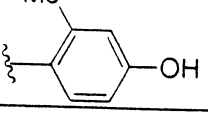


實例	<u>R₃</u>	<u>R₂</u>	<u>R₁</u>	母離子 <i>m/z</i>
9		CH ₃		406
10		CH ₃		352
11		CH ₃		372
12		CH ₃		356
13		CH ₃		368
14		CH ₃		384
15		CH ₃		416

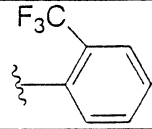
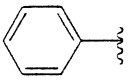
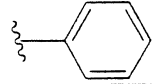
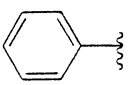
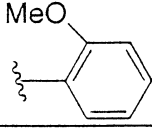
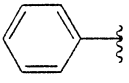
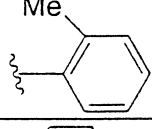
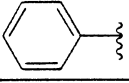
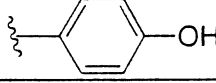
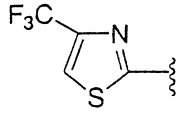
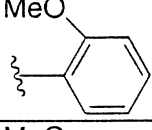
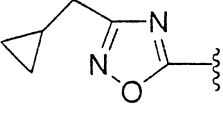
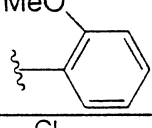
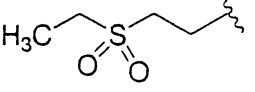
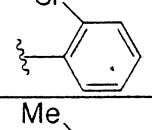
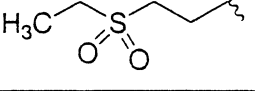
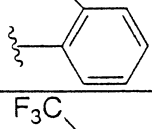
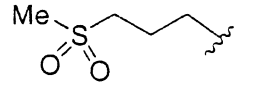
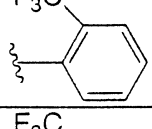
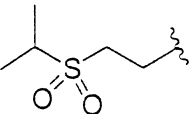
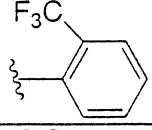
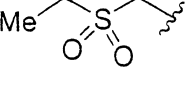
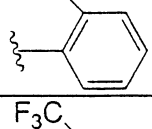
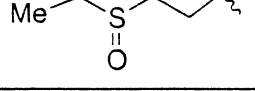
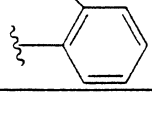
16		CH ₃		422
17		CH ₃		354
18		CH ₃		382
19		CH ₃		422
20		CH ₃		368
21		CH ₃		354
22		CH ₃		372
23		CH ₃		352
24		CH ₃		398
25		CH ₃		382
26		CH ₃		400
27		CH ₃		398
28		CH ₃		374
29		CH ₃		374
30		CH ₃		372
31		CH ₃		402

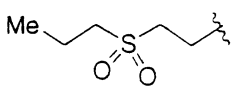
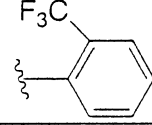
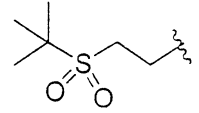
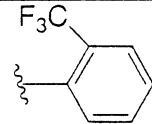
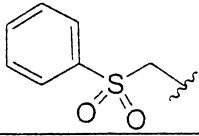
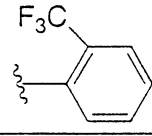
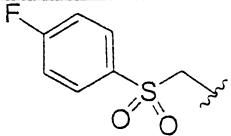
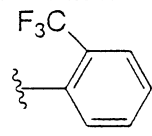
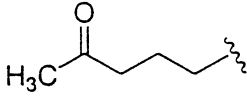
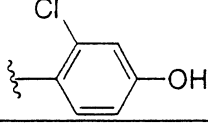
32		CH ₃		436
33		CH ₃		370
34		CH ₃		422
35		CH ₃		382
36		CH ₃		418
37		CH ₃		474
38		CH ₃		363
39		CH ₃		366
40		CH ₃		339
41		CH ₃		339
42		CH ₃		355
43		CH ₃		340
44		CH ₃		388
45		CH ₃		388
46		CH ₃		378

47		CH ₃		377
48		CH ₃		389
49		CH ₃		377
50		CH ₃		378
51		CH ₂ CH ₃		382
52		CH ₂ CH ₃		366
53				364
54		CH ₃		373
55		CH ₃		389
56				365
57		CH ₃		340
58		CH ₃		378

59		CH ₃		345
60		CH ₃		354
61		CH ₃		361
62		CH ₃		356
63		CH ₃		340
64		CH ₃		343
65		CH ₃		338
66		CH ₃		364
67		CH ₃		326
68		CH ₃		312
69		CH ₃		331
70		CH ₃		342
71		CH ₃		326

72		CH ₃		340
73		CH ₃		361
74		CH ₃		356
75		CH ₃		365
76		CH ₃		382
77		CH ₃		358
78		CH ₃		379
79		CH ₃		407
80		CH ₃		438
81	CH ₃	CH ₃		282
82		CH ₃		348
83	H	CH ₃		298
84	H	CH ₃		302

85	H	CH ₃		336
86		CH ₃		344
87		CH ₃		374
88		CH ₃		358
89		CH ₃		360
90		CH ₃		450
91		CH ₃		421
92		CH ₃		422
93		CH ₃		402
94		CH ₃		456
95		CH ₃		470
96		CH ₃		442
97		CH ₃		440

98		CH ₃		470
99		CH ₃		484
100		CH ₃		490
101		CH ₃		508
102		CH ₃		402

醫藥調配物的實例

作為本發明化合物之口服組成物的一個特殊具體實例，50毫克的任何實例1-8與充份磨細之乳糖調配以提供總量為580到590毫克裝滿0號硬明膠膠囊。

而本發明已參考其特殊具體實例描述及說明，該等熟習該項技術者應了解可在沒有離開本發明的精神和範圍下進行各種的變化、修正和替換。例如，由於欲應治療特殊情況之人類的反應性而改變化，除了前述的較佳劑量之外的有效劑量可適用。同樣地，所觀察之藥理反應可依照和視所選擇的特定活性化合物或是否存在藥劑載體，以及所使用之調配物的類型和投予模態而改變，且結果該預期之變化或差異根據本發明的目的和實務被預期。因此意欲本發明只被下列申請專利範圍的範圍限制和該等申請專利範圍意欲被寬廣地解釋是合理的。

伍、中文發明摘要：

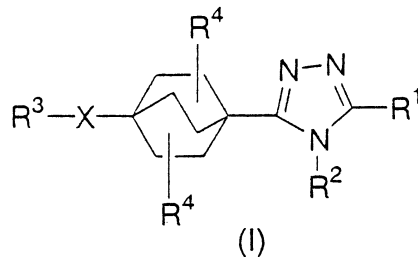
本發明係揭示結構式 I 之三唑衍生物，其為 11β -羥類固醇脫氫酶-1 之選擇性抑制劑。該等化合物可用於治療糖尿病，例如非胰島素依賴性糖尿病 (NIDDM)、高血糖、肥胖、胰島素阻抗性、脂肪代謝障礙症、血內脂過多、高血壓、新陳代謝徵候群和其他與 NIDDM 有關之症狀。

陸、英文發明摘要：

Triazole derivatives of structural formula I are selective inhibitors of the 11β -hydroxysteroid dehydrogenase-1. The compounds are useful for the treatment of diabetes, such as noninsulin-dependent diabetes (NIDDM), hyperglycemia, obesity, insulin resistance, dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertension, Metabolic Syndrome, and other symptoms associated with NIDDM.

拾、申請專利範圍：

1. 一種結構式I之化合物，

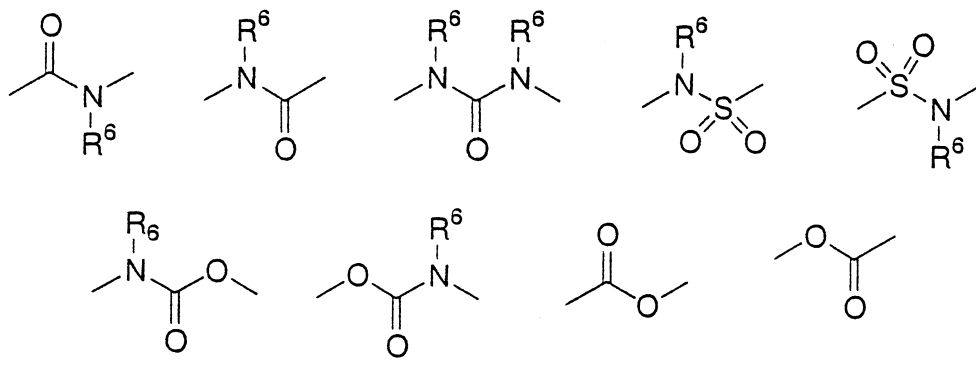


或其醫藥上可接受的鹽；其中

p各獨立為0，1或2；

n各獨立為0，1或2；

X選自由下列所組成之群組：單鍵，O，S(O)_p，NR⁶，



R¹選自由下列所組成之群組：

芳羰基，

(CH₂)_n-芳基，和

(CH₂)_n-雜芳基；

其中芳基和雜芳基係未經取代或經一到三個獨立選自R⁵的取代基所取代；

R²選自由下列所組成之群組：

氫，

C_{1-8} 烷基，

C_{2-6} 烯基，和

$(CH_2)_n-C_{3-6}$ 環烷基；

其中烷基，烯基和環烷基係未經取代或經一到三個獨立選自 R^8 和 酮基的取代基所取代；

R^4 各選自由下列所組成之群組：

氫，

鹵素，

羥基，

酮基，

C_{1-3} 烷基，和

C_{1-3} 烷氧基；

R^3 選自由下列所組成之群組：

氫，

C_{1-10} 烷基，

C_{2-10} 烯基，

$(CH_2)_n-C_{3-6}$ 環烷基，

$(CH_2)_n$ -芳基，和

$(CH_2)_n$ -雜芳基；

$(CH_2)_n$ -雜環基；

其中芳基、雜芳基和雜環基係未經取代或經一到三個獨立選自 R^5 的取代基所取代；及烷基、烯基和環烷基係未經取代或經一到五個獨立選自 R^8 和 酮基的取代基所取代；

R^5 和 R^8 選自由下列所組成之群組

氫，

甲醯基，

C₁₋₆烷基，

(CH₂)_n-芳基，

(CH₂)_n-雜芳基，

(CH₂)_n-雜環基，

(CH₂)_n-C₃₋₇環烷基，

鹵素，

OR⁷，

(CH₂)_nN(R⁷)₂，

氰基，

(CH₂)_nCO₂R⁷，

NO₂，

(CH₂)_nNR⁷SO₂R⁶，

(CH₂)_nSO₂N(R⁷)₂，

(CH₂)_nS(O)_pR⁶，

(CH₂)_nSO₂OR⁷，

(CH₂)_nNR⁷C(O)N(R⁷)₂，

(CH₂)_nC(O)N(R⁷)₂，

(CH₂)_nNR⁶C(O)R⁶，

(CH₂)_nNR⁶CO₂R⁷，

O(CH₂)_nC(O)N(R⁷)₂，

CF₃，

CH₂CF₃，

OCF_3 ,

OCHCF_3 , 和

OCH_2CF_3 ;

其中芳基、雜芳基、環烷基和雜環基係未經取代或經一到三個獨立選自鹵素，羥基， C_{1-4} 烷基，三氟甲基，三氟甲氧基和 C_{1-4} 烷氧基之取代基所取代；且其中任何在 R^5 和 R^8 中之亞甲基(CH_2)碳原子為未經取代或經一到二個獨立選自鹵素，羥基和 C_{1-4} 烷基之基所取代；或二個取代基當在相同的亞甲基(CH_2)碳原子上時和他們所連接的碳原子一起形成環丙基； R^6 各獨立選自由下列所組成之群組：

C_{1-8} 烷基

$(\text{CH}_2)_n$ -芳基，

$(\text{CH}_2)_n$ -雜芳基，和

$(\text{CH}_2)_n\text{C}_{3-7}$ 環烷基；

其中烷基和環烷基係未經取代或經一到五個獨立選自鹵素，酮基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷硫基，羥基，胺基之取代基所取代；及芳基和雜芳基係未經取代或經一到三個獨立選自氟基，鹵素，羥基，胺基，羧基，三氟甲基，三氟甲氧基， C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基之取代基所取代；

或二個 R^6 和他們所連接之原子一起形成5-到8-員單-或二環環系，其視需要選擇性地包含選自O，S，和 NC_{1-4} 烷基的額外雜原子；和

R^7 各為氫或 R^6 。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^2 為環丙基， C_{1-3}

烷基或C₂₋₃烯基及R¹為苯基或萘基，其中苯基和萘基係未經取代或經一到三個獨立選自R⁵的取代基所取代。

3. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中R⁵選自由鹵素，羥基，三氟甲基，三氟甲氧基，C₁₋₃烷基，C₁₋₃烷氧基，C₁₋₃烷硫基和C₁₋₃烷基磺醯基所組成之群組。

4. 如申請專利範圍第3項之化合物，其中R²為甲基及R⁴為氫。

5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中

X為單鍵；

R¹為苯基或萘基，其中苯基和萘基係未經取代或經一到三個獨立選自R⁵的取代基所取代；

R²為環丙基，C₁₋₃烷基或C₂₋₃烯基；和

R³係未經取代或經一到三個獨立選自R⁸和酮基的取代基所取代。

6. 如申請專利範圍第5項之化合物，其中R⁵係選自由鹵素，羥基，三氟甲基，三氟甲氧基，C₁₋₃烷基，C₁₋₃烷氧基，C₁₋₃烷硫基和C₁₋₃烷基磺醯基所組成之群組。

7. 如申請專利範圍第6項之化合物，其中R²為甲基及R⁴為氫。

8. 如申請專利範圍第5項之化合物，其中R⁸係選自由鹵素，羥基，酮基，C₁₋₄烷氧基，C₁₋₄烷硫基，C₁₋₄烷基亞磺醯基，C₁₋₄烷基磺醯基和未經取代或經一到三個選自鹵素和三氟甲基之基取代之苯基所組成之群組。

9. 如申請專利範圍第8項之化合物，其中R²為甲基及R⁴為氫。

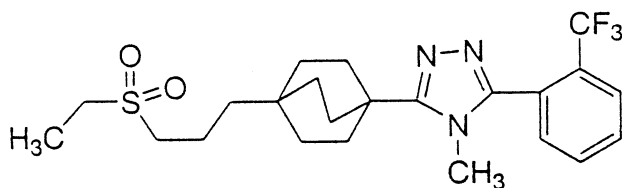
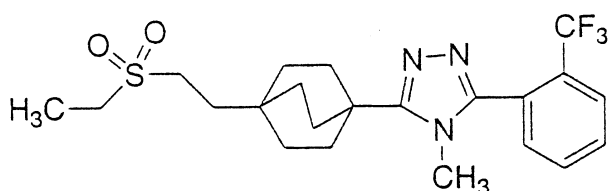
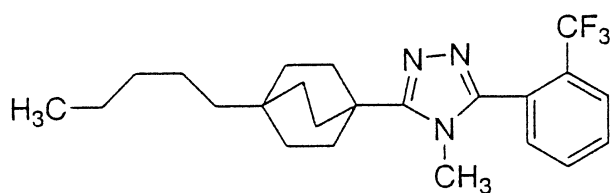
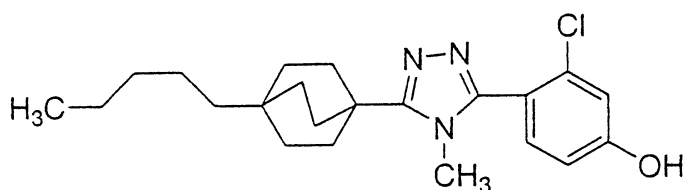
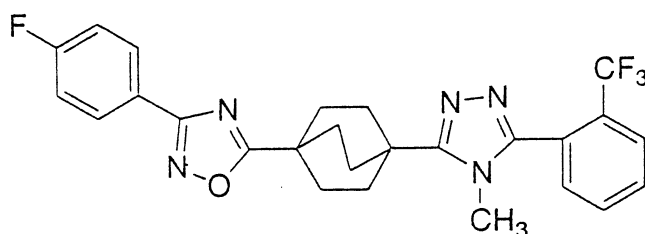
10. 如申請專利範圍第5項之化合物，其中R⁵係選自由鹵素，羥基，三氟甲基，三氟甲氧基，C₁₋₃烷基，C₁₋₃烷氧基，

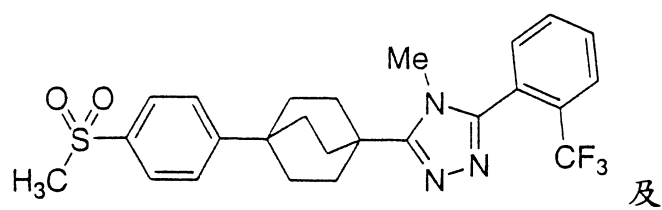
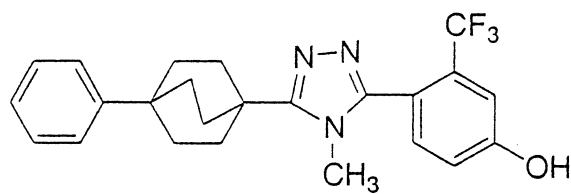
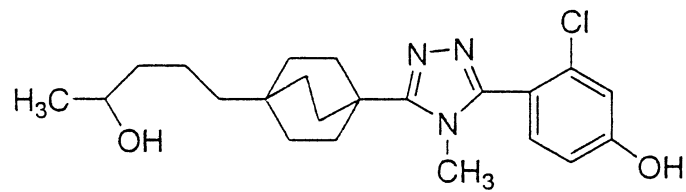
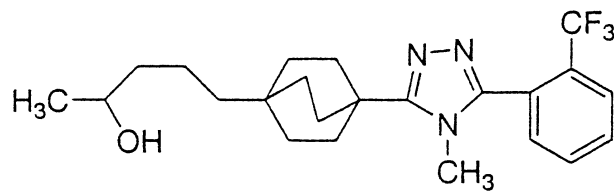
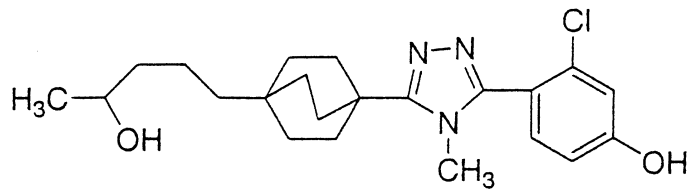
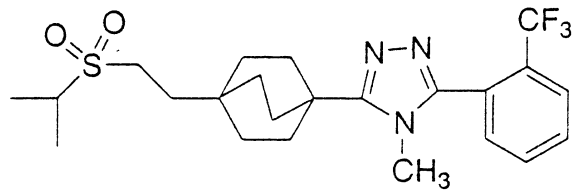
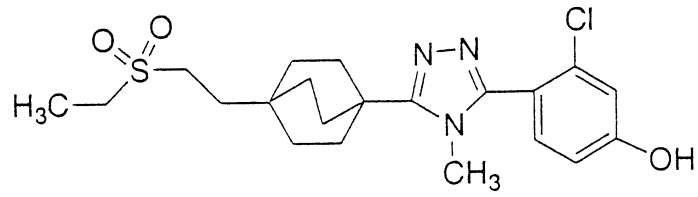
- C_{1-3} 烷硫基和 C_{1-3} 烷基磺醯基所組成之群組；和 R^8 係選自由鹵素，羥基，酮基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷硫基， C_{1-4} 烷基磺醯基和未經取代或經一到三個選自鹵素和三氟甲基之基取代之苯基所組成之群組。
11. 如申請專利範圍第10項之化合物，其中 R^2 為甲基及 R^4 為氫。
12. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中
X為單鍵；
 R^1 為苯基或萘基，其中苯基和萘基係未經取代或經一到三個獨立選自 R^5 的取代基所取代；
 R^2 為環丙基， C_{1-3} 烷基或 C_{2-3} 烯基；和
 R^3 為苯基或雜芳基，其中苯基和雜芳基係未經取代或經一到三個獨立選自 R^5 的取代基所取代。
13. 如申請專利範圍第12項之化合物，其中 R^2 為甲基及 R^4 為氫。
14. 如申請專利範圍第12項之化合物，其中 R^3 為未經取代或經一到三個獨立選自 R^5 的取代基取代之苯基。
15. 如申請專利範圍第14項之化合物，其中 R^5 係選自由鹵素，羥基，三氟甲基，三氟甲氧基， C_{1-3} 烷基， C_{1-3} 烷氧基， C_{1-3} 烷硫基和 C_{1-3} 烷基磺醯基所組成之群組。
16. 如申請專利範圍第15項之化合物，其中 R^2 為甲基及 R^4 為氫。
17. 如申請專利範圍第12項之化合物，其中 R^3 為嘔二唑基，未經取代或經一到二個獨立選自 R^5 的取代基取代。

18. 如申請專利範圍第17項之化合物，其中 R^5 為未經取代或經一到三個獨立選自鹵素，羥基， C_{1-4} 烷基，三氟甲基，三氟甲氧基和 C_{1-4} 烷氧基之取代基取代之苯基。

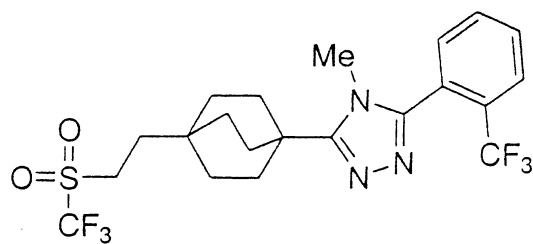
19. 如申請專利範圍第18項之化合物，其中 R^2 為甲基及 R^4 為氫。

20. 一種化合物，其係選自由下列所組成之群組：



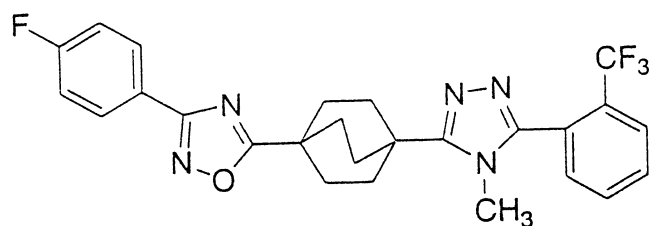


及



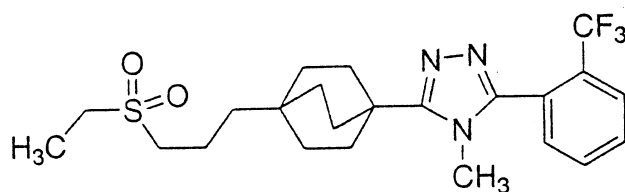
或其醫藥上可接受的鹽。

21. 如申請專利範圍第20項之化合物，其為



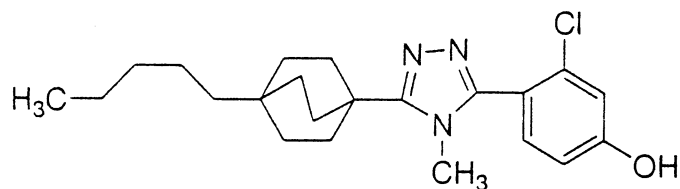
或其醫藥上可接受的鹽。

22. 如申請專利範圍第20項之化合物，其為



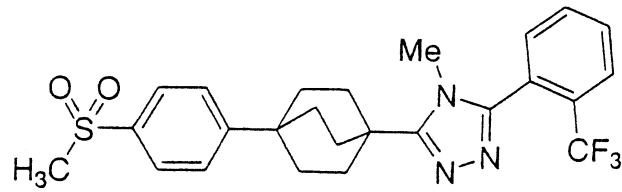
或其醫藥上可接受的鹽。

23. 如申請專利範圍第20項之化合物，其為



或其醫藥上可接受的鹽。

24. 如申請專利範圍第20項之化合物，其為



或其醫藥上可接受的鹽。

25. 一種醫藥組成物，其包含與醫藥上可接受載體併用的如申請專利範圍第 1 項之化合物。
26. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物之用途，其用於製造一種用於治療選自由高血糖症、胰島素阻抗性、第 2 型糖尿病、脂類疾病、肥胖、動脈硬化和新陳代謝徵候群所組成之群組的藥品。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

