



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110248929 B

(45) 授权公告日 2023.05.12

(21) 申请号 201880007969.8

C07D 403/12 (2006.01)

(22) 申请日 2018.01.22

C07D 405/12 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07D 409/12 (2006.01)

申请公布号 CN 110248929 A

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

(43) 申请公布日 2019.09.17

A61P 3/04 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 9/04 (2006.01)

17153386.2 2017.01.26 EP

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/497 (2006.01)

2019.07.22

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/EP2018/051385 2018.01.22

WO 2005051890 A1, 2005.06.09

EP 1916234 A1, 2008.04.30

(87) PCT国际申请的公布数据

WO 2013178575 A1, 2013.12.05

W02018/138028 EN 2018.08.02

CN 101553469 A, 2009.10.07

(73) 专利权人 勃林格殷格翰国际有限公司

Rieko Takano et al..Discovery of 3-aryl-3-ethoxypropanoic acids as orally active GPR40 agonists.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2014,第24卷第2949-2953页.

地址 德国殷格翰

(72) 发明人 M·埃克哈特 H·瓦格纳

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

审查员 李虎强

(51) Int.Cl.

C07D 241/20 (2006.01)

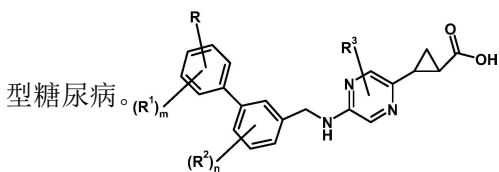
权利要求书4页 说明书41页

(54) 发明名称

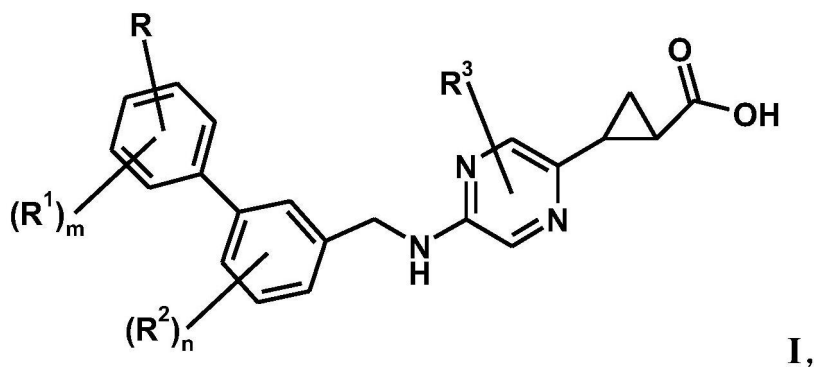
苄基氨基吡嗪基环丙烷甲酸、其药物组合物和用途

(57) 摘要

本发明涉及通式I的化合物,其中基团R、R¹、R²、R³、m和n如权利要求1中定义,所述化合物具有有价值的药理性质,特别是与GPR40受体结合并且调节其活性。所述化合物适于治疗和预防可受该受体影响的疾病,例如代谢性疾病、特别是2



1. 式 (I) 化合物



其中

R选自H, F, Cl, NC-, $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})$ -, $\text{H}_3\text{CNH}-\text{C}(=\text{O})$ -, $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})$ -, HOOC -, H_2N -, HO -;

C_{1-3} 烷基, 其任选地取代有1个或多个F或任选地单取代有 HO -;

环丙基, 其任选地单取代有NC-;

$\text{H}_3\text{C}-\text{O}$ -, 其任选地单取代有 C_{1-4} 烷基, HOOC -, 氧杂环丁基, 四氢呋喃基, 四氢吡喃基, 四氢噻喃基, 1,1-二氧化四氢噻喃基或苯基,

其中任选地连接至 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}$ 的 C_{1-4} 烷基基团任选地单取代有NC-,

HO -或 $\text{H}_3\text{C}-\text{S}(=\text{O})_2$ -, 和

其中所述氧杂环丁基, 四氢呋喃基, 四氢吡喃基, 四氢噻喃基和1,1-二氧化四氢噻喃基基团任选地单取代有 H_3C -或 HO -;

环丙基- $\text{H}_2\text{C}-\text{O}$ -, 环丙基- O -, 四氢呋喃基- O -和四氢吡喃基- O -; 和

杂芳基, 其选自吡唑基, 噁唑基, 噻唑基, 四唑基, 吡啶基, 吡啶-2-酮基, 哒嗪基, 吡嗪基, 嘧啶基, 嘧啶-2-酮基和嘧啶-4-酮基,

其中所述杂芳基基团各自任选地单取代有 H_3C -或 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}$ -, 和

其中所述杂芳基基团中的每个H-N基团任选地由 $\text{H}_3\text{C}-\text{N}$ 或 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}(\text{OH})-\text{H}_2\text{C}-\text{N}$ 替代;

R^1 选自H, F, Cl, H_3C -, $\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}$ -, $(\text{H}_3\text{C})_2\text{HC}$ -, F_3C -和 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}$ -;

m为2;

R^2 为H, F或 F_3C -;

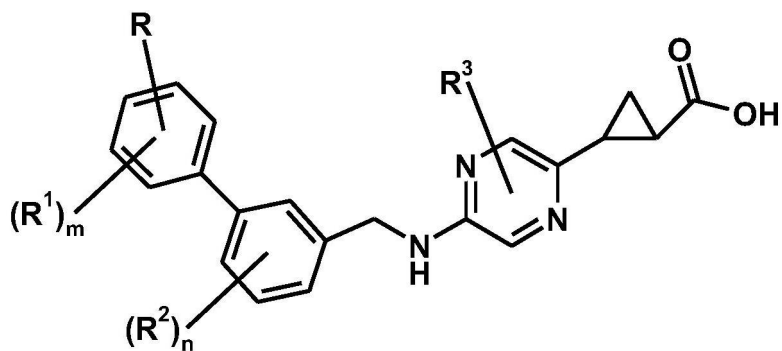
n为2; 和

R^3 为H;

其中在上述提到的任何定义中, 如果没有另外说明, 则任何烷基基团可以是直链或支链的,

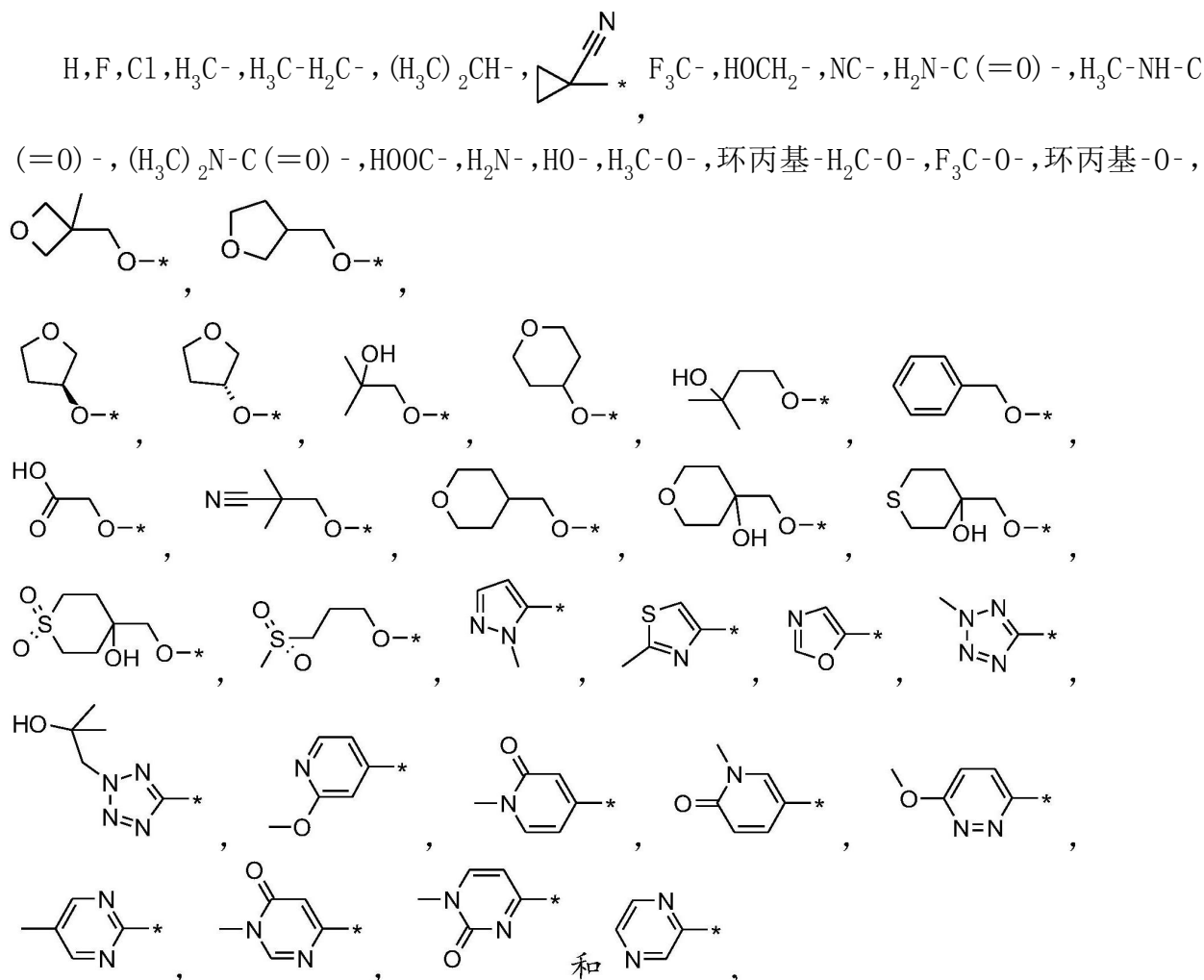
或其药学上可接受的盐。

2. 式 (I) 化合物,



I,

其中R选自



其中星号(-*)表示连接的位点/点；

 R^1 为H或 $\text{H}_3\text{C}-$ ；

m为2；

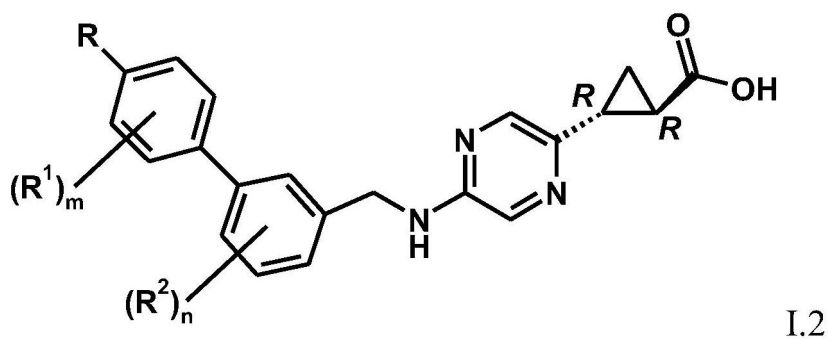
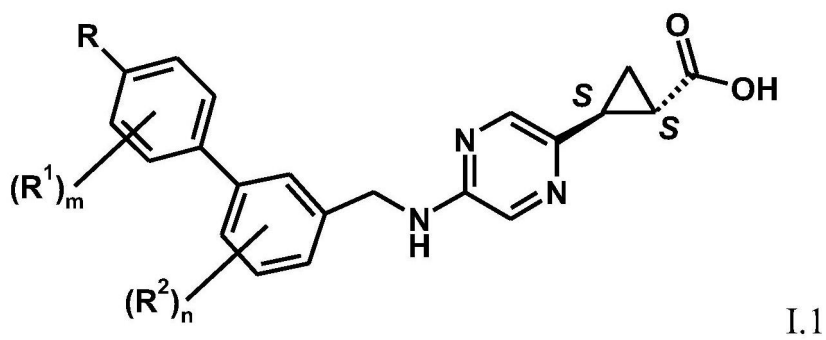
 R^2 为H, F或 $\text{F}_3\text{C}-$ ；

n为2；和

 R^3 为H；

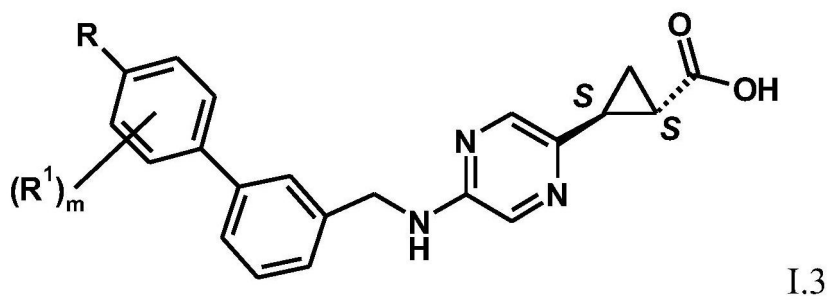
或其药学上可接受的盐。

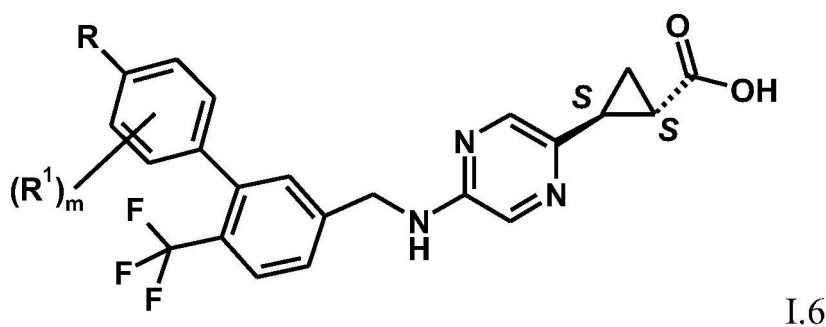
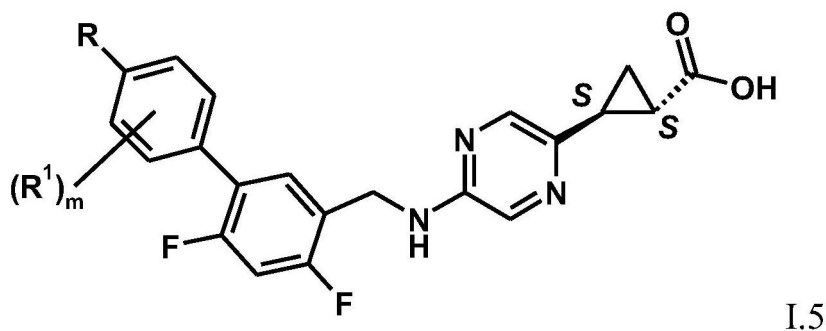
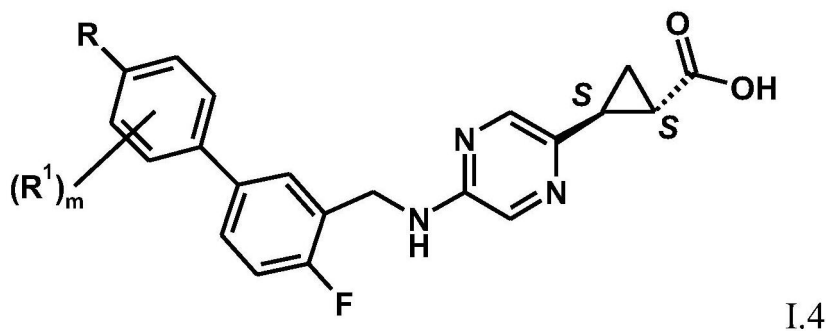
3. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其具有下式I.1或I.2所示的结构和立体化学



或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其具有下式I.3,I.4,I.5或I.6所示的结构和立体化学





或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求1、2或4中任一项所述化合物的药学上可接受的盐。

6. 药物组合物,其包含根据权利要求1至4中任一项所述的一种或多种化合物或其一种或多种药学上可接受的盐,任选地连同一种或多种惰性载体。

7. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防和/或治疗代谢性疾病,和与该疾病相关的病症的药物中的用途。

8. 根据权利要求7所述的用途,其中所述代谢性疾病或所述与该疾病相关的病症为糖尿病,胰岛素抵抗,肥胖症,心血管疾病或血脂异常。

9. 根据权利要求7所述的用途,其中所述代谢性疾病是2型糖尿病。

10. 药物组合物,其包含根据权利要求1至4中任一项所述的一种或多种化合物或其一种或多种药学上可接受的盐和一种或多种其它治疗剂,任选地连同一种或多种惰性载体。

11. 根据权利要求10所述的药物组合物,其中所述其它治疗剂选自抗糖尿病药,用于治疗超重和/或肥胖症的药剂和用于治疗高血压,心力衰竭和/或动脉粥样硬化的药剂。

苄基氨基吡嗪基环丙烷甲酸、其药物组合物和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及新的苄基氨基吡嗪基环丙烷甲酸,苄基氨基吡嗪基环丙烷甲酸,其为G-蛋白偶联受体40(GPR40,也称为游离脂肪酸受体FFAR 1)的激动剂;涉及它们的制备方法,包含这些化合物的药物组合物以及它们用于预防和/或治疗可受到GPR40功能调节影响的疾病的医学用途。特别地,本发明的药物组合物适用于预防和/或治疗代谢性疾病,例如糖尿病、更具体地是2型糖尿病,和与该疾病相关的病症,所述病症包括胰岛素抵抗,肥胖症,心血管疾病和血脂异常。

背景技术

[0002] 代谢性疾病是由异常代谢过程引起的疾病,并且可以是由于遗传性酶异常导致的先天性疾病,或者是由内分泌器官疾病或代谢重要器官如肝脏或胰腺的衰竭导致的后天性疾病。

[0003] 糖尿病是由多种致病因子衍生的疾病状态或过程,并且定义为与所得器官损伤和代谢过程的功能障碍相关的慢性高血糖症。根据其病因,可以区分几种糖尿病形式,这是由于绝对缺乏胰岛素(胰岛素分泌不足或减少)或相对缺乏胰岛素引起的。I型糖尿病(IDDM,胰岛素依赖型糖尿病)通常发生在20岁以下的青少年中。假设其具有自身免疫病因,导致胰岛炎,随后破坏胰岛的β细胞,所述胰岛的β细胞负责胰岛素合成。另外,在成人隐匿性自身免疫性糖尿病中(LADA;Diabetes Care.8:1460-1467,2001),β细胞由于自身免疫攻击受到破坏。剩余的胰岛细胞产生的胰岛素量太低,导致血糖水平升高(高血糖)。II型糖尿病通常发生在年龄较大阶段。II型糖尿病首先与肝脏和骨骼肌中的胰岛素抗性相关,但也与胰岛的缺陷有关。高血糖水平(以及高血脂水平)进而导致β细胞功能受损和β细胞凋亡增加。

[0004] 持续或控制不充分的高血糖症与多种病症有关。糖尿病是一种非常致残的疾病,因为如今常见的抗糖尿病药物不能很好地控制血糖水平从而足以完全预防高血糖和低血糖水平的发生。超出范围的血糖水平是有毒的并且导致长期并发症,例如视网膜病,肾病,神经病和外周血管疾病。也存在许多相关病症,例如肥胖症,高血压,中风,心脏病和高脂血症,糖尿病患者的风险基本上是高风险的。

[0005] 肥胖症与心血管疾病,高血压,糖尿病,高脂血症和死亡率增加等疾病风险增加有关。糖尿病(胰岛素抵抗)和肥胖症是“代谢综合征”的一部分,代谢综合征定义为几种疾病之间的联系(也称为X综合征,胰岛素抵抗综合征或致命四重奏)。这些通常发生在相同患者中,并且是发展II型糖尿病和心血管疾病的主要风险因素。已提议需要控制脂质水平和葡萄糖水平以治疗II型糖尿病,心脏病和其它代谢综合征(参见例如,Diabetes 48:1836-1841,1999;JAMA 288:2209-2716,2002)。

[0006] 游离脂肪酸受体GPR40(也称为FFAR,FFAR1或FFA1)是细胞表面受体和G蛋白偶联受体基因超家族的成员,基于预测的相应蛋白质中7个推定的跨膜区域的存在,游离脂肪酸受体GPR40首先识别为所谓的孤儿受体,即没有已知配体的受体(Sawzdargo等人,(1997) Biochem.Biophys.Res.Comm.239:543-547)。发现GPR40在几种特定细胞类型中高度表

达：胰腺β细胞和胰岛素分泌细胞系以及肠内分泌细胞、味觉细胞，据报道GPR40在免疫细胞、脾细胞以及人和猴脑中表达。同时，认为不同链长的脂肪酸代表GPR40的内源性配体，GPR40的激活主要与细胞内信号传导G蛋白的Gq家族的调节和伴随的钙水平升高的诱导有关，尽管也报道了用于调节细胞内cAMP水平的Gs蛋白和Gi蛋白的激活。GPR40特别是通过长链FFA、特别是油酸以及PPAR-γ激动剂罗格列酮来激活。

[0007] 已经认识到，用作GPR40的激活剂的脂肪酸通过在胰岛素分泌细胞中表达的GPR40受体增强血浆葡萄糖诱导的胰岛素分泌的提高(Itoh等人，(2003) Nature 422:173-176; Briscoe等人，(2003) J. Biol. Chem. 278:11303-11311; Kotarsky等人，(2003) Biochem. Biophys. Res. Commun. 301:406-410)。尽管最初存在争议，但使用GPR40激动剂似乎适当增加胰岛素释放以治疗糖尿病(参见例如Diabetes 2008, 57, 2211; J. Med. Chem. 2007, 50, 2807)。通常，长期糖尿病治疗导致胰岛活动逐渐减少，因此在长期治疗后，2型糖尿病患者需要每日胰岛素注射治疗。GPR40激动剂可具有恢复或保留胰岛功能的潜力，因此，GPR40激动剂也可以是有益的，因为GPR40激动剂可延迟或防止2型糖尿病患者中胰岛功能的减少和丧失。

[0008] 已充分确定肠促胰岛素GLP-1(胰高血糖素样肽-1)和GIP(葡萄糖依赖性促胰岛素肽；也称为胃抑制肽)刺激胰岛素分泌并且在体内通过DPP-4快速激活。这些肽基激素由位于小肠上皮细胞中的内分泌细胞分泌。当这些内分泌细胞感知到消化道内腔中葡萄糖浓度的增加时，所述内分泌细胞作为触发剂用于肠促胰岛素释放。肠促胰岛素通过循环进入胰腺中的β细胞，并且导致β细胞分泌更多的胰岛素，以预期增加从消化餐中产生的血糖。表明GPR40对从肠内分泌细胞(包括CCK, GLP-1, GIP, PYY和可能的其它细胞)释放肠促胰岛素的调节作用的进一步研究，表明GPR40调节剂可有助于也间接地通过例如GLP-1和可能的GIP对胰岛素释放的协同作用来增强从胰腺β细胞的胰岛素释放，并且其它释放肠促血糖素也可有助于GPR40调节对代谢性疾病的总体有益贡献。GPR40通过提高肠促胰岛素的血浆水平来调节胰岛素释放的间接贡献可以通过共同给予负责肠促胰岛素降解的酶抑制剂(例如DPP-4抑制剂)得到进一步增强。

[0009] 胰岛素失衡导致II型糖尿病(一种严重的代谢性疾病)等病症。GPR40功能在调节胰岛素分泌中的调节表明，能够调节GPR40功能的治疗剂可用于治疗糖尿病等疾病和与该疾病相关的病症，所述病症包括胰岛素抵抗，肥胖症，心血管疾病和血脂异常。

[0010] 发明目的

[0011] 本发明的目的是提供新的化合物(下文描述为式I的化合物)，特别是新的苄基氨基吡嗪基-环丙烷甲酸，其对G蛋白偶联受体GPR40具有活性，特别是G蛋白偶联受体GPR40的激活剂。

[0012] 本发明的另一个目的是提供新的化合物，特别是新的苄基氨基吡嗪基环丙烷甲酸，其在体外和/或体内具有对G蛋白偶联受体GPR40的激活作用并且具有适宜的药理学和药代动力学特性以将它们用作药物。

[0013] 本发明的另一个目的是提供有效的GPR40激动剂，特别是用于治疗代谢性疾病，例如糖尿病，血脂异常和/或肥胖症。

[0014] 本发明的另一个目的是提供用于治疗由患者中的G蛋白偶联受体GPR40激活介导的疾病或病症的方法。

[0015] 本发明的另一个目的是提供包含至少一种本发明化合物的药物组合物。

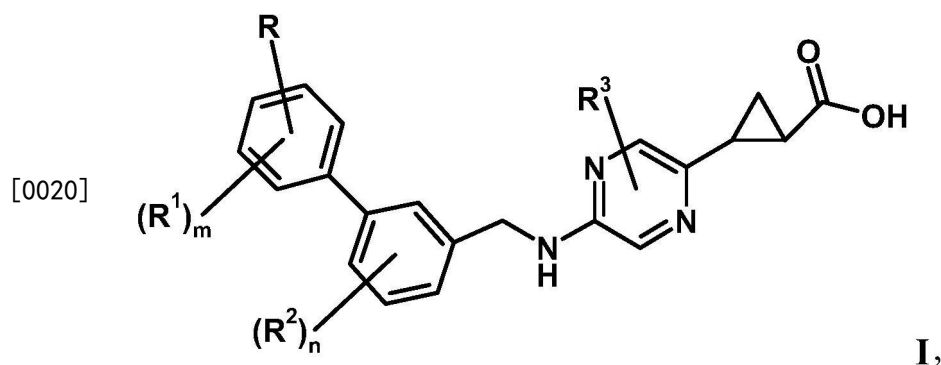
[0016] 本发明的另一个目的是提供至少一种本发明化合物与一种或多种其它治疗剂的组合。

[0017] 本发明的其它目的通过前面描述和以下实施例对本领域技术人员来说变得明显。

[0018] GPR40调节剂在本领域中是已知的,例如,如下文献中公开的化合物:WO 2004/041266 (EP 1 559 422),WO 2007/033002,WO 2009/157418和WO 2013/178575。本发明的苄基氨基吡嗪基环丙烷甲酸可提供若干优点,例如增强的效力,高的代谢和/或化学稳定性,高的选择性和耐受性,增强的溶解性以及形成稳定盐的可能性。

发明内容

[0019] 在另一方面,本发明涉及下式化合物



[0021] 其中

[0022] R选自由以下组成的组R-G1

[0023] H, F, Cl, Br, I, C₁₋₆烷基, C₂₋₆烯基, C₂₋₆炔基, C₃₋₆环烷基, NC-, HNR^N-C(=O)-, C₁₋₄-烷基-NR^N-C(=O)-, C₃₋₆-环烷基-NR^N-C(=O)-, 杂环基-NR^N-C(=O)-, 杂芳基-NR^N-C(=O)-, HOOC-, C₁₋₄-烷基-O-C(=O)-, O₂N-, HR^NN-, C₁₋₄-烷基-R^NN-, C₁₋₄-烷基-C(=O)NR^N-, C₃₋₆-环烷基-C(=O)NR^N-, 杂环基-C(=O)NR^N-, 杂芳基-C(=O)NR^N-, C₁₋₄-烷基-S(=O)₂NR^N-, C₃₋₆-环烷基-S(=O)₂NR^N-, 杂环基-S(=O)₂NR^N-, 杂芳基-S(=O)₂NR^N-, HO-, C₁₋₆-烷基-O-, HOOC-C₁₋₃-烷基-O-, C₃₋₆-环烷基-C₁₋₃-烷基-O-, 杂环基-C₁₋₃-烷基-O-, 苯基-C₁₋₃-烷基-O-, C₃₋₆-环烷基-O-, 杂环基-O-, 杂芳基-O-, C₁₋₄-烷基-S-, C₃₋₆-环烷基-S-, 杂环基-S-, C₁₋₄-烷基-S(=O)-, C₃₋₆-环烷基-S(=O)-, 杂环基-S(=O)-, C₁₋₄-烷基-S(=O)₂-, C₃₋₆-环烷基-S(=O)₂-, 杂环基-S(=O)₂-, 苯基-S(=O)₂-, 杂芳基-S(=O)₂-, HNR^N-S(=O)₂-, C₁₋₄-烷基-NR^N-S(=O)₂-, 杂环基, 苯基和杂芳基,

[0024] 其中形成R的基团中的烷基、环烷基和杂环基基团或子基团各自任选地取代有1个或多个F原子和任选地取代有1个至3个独立地选自以下的基团: Cl, C₁₋₃烷基, NC-, (R^N)₂N-, HO-, C₁₋₃-烷基-O-和C₁₋₃-烷基-S(=O)₂-; 和

[0025] 其中形成R的基团中的苯基和杂芳基基团或子基团各自任选地取代有1个至5个取代基, 所述取代基选自: F, Cl, C₁₋₃烷基, HF₂C-, F₃C-, NC-, (R^N)₂N-, HO-, C₁₋₃-烷基-O-, F₃C-O-和C₁₋₃-烷基-S(=O)₂-;

[0026] 其中形成R的基团中的杂环基基团或子基团各自选自

[0027] 环丁基, 其中1个CH₂基团由-NR^N-或-O-替代;

[0028] C_{5-6} 环烷基,其中1个 CH_2 基团由 $-C(=O)-$ 、 $-NR^N-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-S(=O)_2-$ 替代和/或1个CH基团由N替代;

[0029] C_{5-6} 环烷基,其中1个 CH_2 基团由 $-NR^N-$ 或 $-O-$ 替代,第二 CH_2 基团由 $-NR^N-$ 、 $-C(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ 替代和/或1个CH基团由N替代;和

[0030] C_{5-6} 环烷基,其中2个 CH_2 基团由 $-NR^N-$ 替代,或1个 CH_2 基团由 $-NR^N-$ 替代和另一个 CH_2 基团由 $-O-$ 替代和第三个 CH_2 基团由 $-C(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ 替代和/或1个CH基团由N替代;

[0031] 其中形成R的基团中的杂芳基基团或子基团各自选自

[0032] 四唑基和含有1、2或3个杂原子的5元或6元杂芳环,所述杂原子相互独立地选自 $=N-$ 、 $-NR^N-$ 、 $-O-$ 和 $-S-$,其中在含有 $-HC=N-$ 单元的杂芳基基团中,该单元任选地由 $NR^N-C(=O)-$ 替代;

[0033] 其中在具有一个或多个NH基团的杂芳基或杂环基环中,所述NH基团均由 NR^N 替代;

[0034] R^1 选自由以下组成的组 R^1-G1 :H,F,Cl, C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, $HO-C_{1-4}$ 烷基, C_{1-4} 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基,NC-, $HO-$, C_{1-4} 烷基- $O-$, C_{3-6} 环烷基- $O-$, C_{1-4} 烷基-S-, C_{1-4} 烷基-S(O)-和 C_{1-4} 烷基-S(O)₂-;

[0035] 其中形成 R^1 的基团中的烷基或环烷基基团或子基团任选地取代有1个或多个F原子,并且其中如果m为2、3或4,则多个 R^1 可以相同或不同;

[0036] m为选自1、2、3和4的整数;

[0037] R^2 选自由以下组成的组 R^2-G1 :H,F,Cl, C_{1-4} 烷基,NC-和 C_{1-4} 烷氧基,

[0038] 其中形成 R^2 的基团中的任何烷基基团或子基团任选地取代有1个或多个F原子,并且其中如果n为2或3,则多个 R^2 可以相同或不同;

[0039] R^3 选自由以下组成的组 R^3-G1 :H,F,Cl, C_{1-4} 烷基,NC-和 C_{1-4} 烷基- $O-$,

[0040] 其中形成 R^3 的基团中的烷基基团或子基团各自任选地取代有1个或多个F原子;

[0041] n为选自1、2和3的整数;

[0042] R^N 相互独立地选自由以下组成的组 R^N-G1 :H, C_{1-4} 烷基, $HO-C_{1-4}$ 烷基-(H_2C)-, C_{1-3} 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基-, C_{1-4} 烷基-C(=O)-, C_{1-4} 烷基-NH-C(=O)-, C_{1-4} 烷基-N(C_{1-4} 烷基)-C(=O)-, C_{1-4} 烷基- $O-C(=O)-$ 和 C_{1-4} 烷基-S(=O)₂-;

[0043] 其中形成 R^N 的基团中的烷基基团或子基团各自任选地取代有1个或多个F原子;

[0044] 其中在上文提及的任何定义中,如果没有另外说明,则任何烷基基团或子基团可以是直链或支链的,

[0045] 其同种型,互变异构体,立体异构体,代谢物,前体药物,溶剂合物,水合物,及其盐、特别是其与无机或有机酸或碱的生理学上可接受的盐,或其组合。

[0046] 定义中使用的后缀-Gn意在识别相应取代基的属n。例如,R-G1定义取代基R的属1。

[0047] 表述“任选地取代有1个或多个F原子”是指连接到相应基团或亚部分的碳原子上的所有H原子由F原子取代或1个H原子由F原子取代直至所有H原子由F原子取代,优选1个至5个H原子或更优选1个至3个H原子可由F原子取代。

[0048] 在另一个方面,本发明涉及药物组合物,其包含一种或多种本发明的通式I的化合物或其一种或多种药学上可接受的盐,任选地连同一种或多种惰性载体和/或稀释剂。

[0049] 在另一个方面,本发明涉及用于治疗有此需要的患者的通过G蛋白偶联受体GPR40激活介导的疾病或病症的方法,其特征在于将通式I的化合物或其药学上可接受的盐给药

至患者。

[0050] 根据本发明的另一个方面,提供用于治疗有此需要的患者的代谢性疾病或病症例如糖尿病、血脂异常和/或肥胖症的方法,其特征在于将治疗有效量的通式I的化合物或其药学上可接受的盐给药至患者。

[0051] 根据本发明的另一个方面,提供通式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于上文和下文所述治疗方法的药物中的用途。

[0052] 根据本发明的另一个方面,提供通式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于上文和下文所述治疗方法。

[0053] 在另一个方面,本发明涉及用于治疗患者的由G蛋白偶联受体GPR40激活介导的疾病或病症的方法,其包括如下步骤:向有这种治疗需要的患者给药治疗有效量的通式I的化合物或其药学上可接受的盐与治疗有效量的一种或多种其它治疗剂的组合。

[0054] 在另一个方面,本发明涉及通式I的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种其它治疗剂的组合用于治疗由G蛋白偶联受体GPR40激活介导的疾病或病症。

[0055] 在另一个方面,本发明涉及药物组合物,其包含根据通式I的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种其它治疗剂,任选地连同一种或多种惰性载体和/或稀释剂。

[0056] 本发明的其它方面从上文和下文所述的说明书和实验部分对于本领域技术人员来说是明显的。

具体实施方式

[0057] 除非另有说明,否则基团、残基和取代基,特别地R、R¹、R²、R³、m和n如上述和下文定义。如果残基、取代基或基团在化合物中出现几次,则它们可具有相同或不同的含义。下文中将给出根据本发明的化合物的各个基团和取代基的一些优选含义。这些定义中的任一种和每一种均可以相互组合。

[0058] R:

[0059] R-G1:

[0060] 基团R优选选自如上文定义的组R-G1。

[0061] R-G2:

[0062] 在另一个实施方案中,基团R选自由以下组成的组R-G2

[0063] H, F, Cl, C₁₋₆烷基, C₃₋₆环烷基, NC-, HNR^N-C(=O)-, C₁₋₄-烷基-NR^N-C(=O)-, C₃₋₆-环烷基-NR^N-C(=O)-, 杂环基-NR^N-C(=O)-, HOOC-, HR^NN-, C₁₋₄-烷基-R^NN-, C₁₋₄-烷基-C(=O)NR^N-, C₃₋₆-环烷基-C(=O)NR^N-, 杂环基-C(=O)NR^N-, C₁₋₄-烷基-S(=O)₂NRN-, HO-, C₁₋₆-烷基-O-, HOOC-(C₁₋₂烷基)-O-, C₃-环烷基-H₂C-O-, 杂环基-C₁₋₂-烷基-O-, 苯基-C₁₋₂-烷基-O-, C₃₋₆-环烷基-O-, 杂环基-O-, 杂芳基-O-, C₁₋₄-烷基-S(=O)₂-, C₃₋₆-环烷基-S(=O)₂-, 杂环基-S(=O)₂-, HNR^N-S(=O)₂-, C₁₋₄-烷基-NR^N-S(=O)₂-, 杂环基和杂芳基,

[0064] 其中形成R的基团中的烷基、环烷基和杂环基基团或子基团各自任选地取代有1个或多个F原子并且任选地取代有1个至2个基团,所述基团独立地选自Cl, H₃C-, NC-, R^NHN-, HO-, H₃C-O-和H₃C-S(=O)₂-;

[0065] 其中形成R的基团中的杂芳基基团或子基团各自任选地取代有1个至3个取代基,所述取代基独立地选自F, Cl, H₃C-, F₃C-, NC-, (R^N)₂N-, HO-, H₃C-O-, F₃C-O-和H₃C-S(=O)₂-;

[0066] 其中形成R的基团中的杂环基基团或子基团各自选自

[0067] 环丁基,其中1个CH₂基团由-NR^N-或-O-替代;

[0068] C₅₋₆环烷基,其中1个CH₂基团由-C(=O)-, -NR^N-, -O-, -S-或-S(=O)₂-替代和/或1个CH基团由N替代;

[0069] C₅₋₆环烷基,其中1个CH₂基团由-NR^N-或-O-替代,第二CH₂基团由-NR^N-, -C(=O)-或-S(=O)₂-替代和/或1个CH基团由N替代;

[0070] 其中形成R的基团中的杂芳基基团或子基团各自选自

[0071] 四唑基,含有1个、2个或3个杂原子的5元杂芳环,所述杂原子相互独立地选自=N-, -NH-, O和S,以及含有1个或2个=N-原子的6元杂芳环,其中-HC=N-单元任选地由-NH-C(=O)-替代;

[0072] 并且其中在上述各自含有一个或多个NH的杂芳基和杂环基基团或子基团中,所述NH基团由NR^N替代。

[0073] R-G3:

[0074] 在另一个实施方案中,基团R选自由以下组成的组R-G3:H, F, Cl, C₁₋₄烷基, NC-, H₂N-C(=O)-, C₁₋₃-烷基-NR^N-C(=O)-, H₂N-, C₁₋₃-烷基-C(=O)NR^N-, C₁₋₄-烷基-S(=O)₂NR^N-, HO-, C₁₋₅-烷基-O-, H₂NC(=O)-, C₃-环烷基-H₂C-O-, 杂环基-CH₂-O-, 苯基-CH₂-O-, C₃₋₆-环烷基-O-, 杂环基-O-, 杂芳基-O-, 杂环基-S(=O)₂-, 杂环基和杂芳基,

[0075] 其中形成R的基团中的烷基、环烷基和杂环基基团或子基团各自任选地取代有1个或多个F原子并且任选地取代有1个选自如下的基团:Cl, H₃C-, NC-, R^NHN-, HO-, H₃C-O-和H₃C-S(=O)₂-;

[0076] 其中形成R的基团中的杂芳基基团或子基团各自任选地取代有1个至2个取代基,所述取代基独立地选自:F, Cl, H₃C-, F₃C-, NC-, (R^N)₂N-, HO-, H₃C-O-, F₃C-O-和H₃C-S(=O)₂-;

[0077] 其中形成R的基团中的杂环基或子基团各自选自

[0078] 环丁基,其中1个CH₂基团由-NR^N-或-O-替代;

[0079] C₅₋₆环烷基,其中1个CH₂基团由-C(=O)-, -NR^N-, -O-, -S-或-S(=O)₂-替代和/或1个CH基团由N替代;

[0080] 其中形成R的基团中的杂芳基基团或子基团各自选自四唑基,含有1个、2个或3个杂原子的5元杂芳环,所述杂原子相互独立地选自=N-, -NH-, O和S,以及含有1个或2个=N-原子的6元杂芳环,其中-HC=N-单元任选地由-NH-C(=O)-替代;

[0081] 并且其中在含有一个或多个NH的R-G3下提及的各杂芳基和杂环基基团或子基团中,所述NH基团由NR^N替代。

[0082] R-G4:

[0083] 根据另一个实施方案,基团R选自由以下组成的组R-G4

[0084] H, F, Cl, NC-, H₂NC(=O)-, H₃CNH-C(=O)-, (H₃C)₂N-C(=O)-, H₂NC-, H₂N-, HO-;

[0085] C₁₋₃烷基,其任选地取代有1个或多个F或任选地单取代有HO-;

[0086] 环丙基,其任选地单取代有NC-;

[0087] H₃C-O-,其任选地单取代有C₁₋₄烷基, H₂NC-, 氧杂环丁基, 四氢呋喃基, 四氢吡喃基, 四氢噻喃基, 1,1-二氧化四氢噻喃基或苯基,

[0088] 其中任选地连接至H₃C-O-的C₁₋₄烷基基团任选地单取代有NC-, HO-或H₃C-S(=O)₂-,

[0103] 其中在 R^1 -G2下提及的基团中的各烷基基团或子基团任选地取代有1个或多个F原子。

[0104] R^1 -G3:

[0105] 根据一个实施方案,基团 R^1 选自由以下组成的组 R^1 -G3:H,F,Cl, H_3C^- , $H_3C-H_2C^-$, $(H_3C)_2HC^-$, F_3C^- ,NC-和 H_3C-O^- 。

[0106] R^1 -G4:

[0107] 根据一个实施方案,基团 R^1 选自由以下组成的组 R^1 -G4:H和 H_3C^- 。

[0108] R^2 :

[0109] R^2 -G1:

[0110] 基团 R^2 优选选自如上文定义的基团 R^2 -G1。

[0111] R^2 -G2:

[0112] 在另一个实施方案中,基团 R^2 选自由以下组成的组 R^2 -G2

[0113] H,F,Cl, H_3C^- , F_3C^- ,NC-和 H_3CO^- 。

[0114] R^2 -G3:

[0115] 在另一个实施方案中,基团 R^2 选自由以下组成的组 R^2 -G3:H,F和 F_3C^- 。

[0116] R^2 -G4:

[0117] 在另一个实施方案中,基团 R^2 选自由以下组成的组 R^2 -G4:H。

[0118] R^2 -G5:

[0119] 在另一个实施方案中,基团 R^2 选自由以下组成的组 R^2 -G5:F。

[0120] R^2 -G6:

[0121] 在另一个实施方案中,基团 R^2 选自由以下组成的组 R^2 -G5: F_3C^- 。

[0122] R^3 :

[0123] R^3 -G1:

[0124] 基团 R^3 优选选自如上文定义的基团 R^3 -G1。

[0125] R^3 -G2:

[0126] 在另一个实施方案中,基团 R^3 选自由以下组成的组 R^3 -G2:H, H_3C^- 和 H_3CO^- 。

[0127] R^3 -G3:

[0128] 在另一个实施方案中,基团 R^3 选自由以下组成的组 R^3 -G3:H。

[0129] R^N :

[0130] R^N -G1:

[0131] 基团 R^N 优选选自如上文定义的基团 R^N -G1。

[0132] R^N -G2:

[0133] 在另一个实施方案中,基团 R^N 选自由以下组成的组 R^N -G2:H, C_{1-3} 烷基, $HO-C_{1-4}$ -烷基- H_2C^- , H_3C-O-C_{1-4} -烷基-, C_{1-3} -烷基-C(=O)-和 C_{1-3} -烷基-S(=O)₂-。

[0134] R^N -G3:

[0135] 在另一个实施方案中,基团 R^N 选自由以下组成的组 R^N -G3:H, H_3C^- , $HO-C_3$ -烷基- H_2C^- , $H_3C-C(=O)-$ 和 $H_3C-S(=O)_2-$ 。

[0136] m:

[0137] m为选自1,2,3和4的整数。

[0138] 优选地, m 为选自 1 和 2 的整数。

[0139] 更优选地, m 为 2。

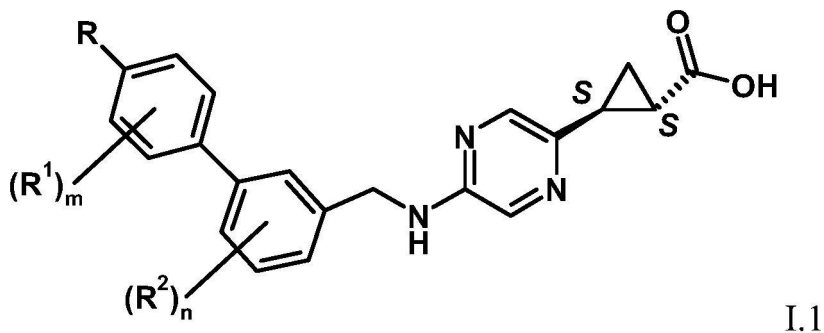
[0140] n :

[0141] n 为选自 1, 2 和 3 的整数。

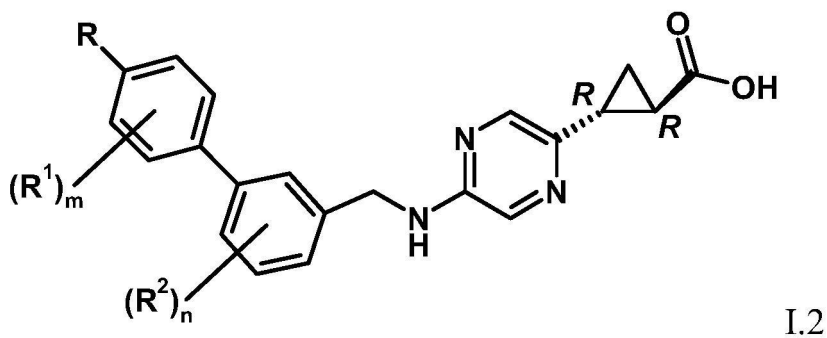
[0142] 优选地, n 为选自 1 和 2 的整数。

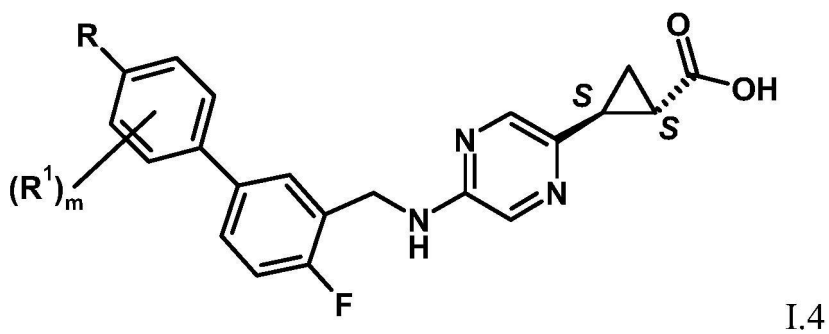
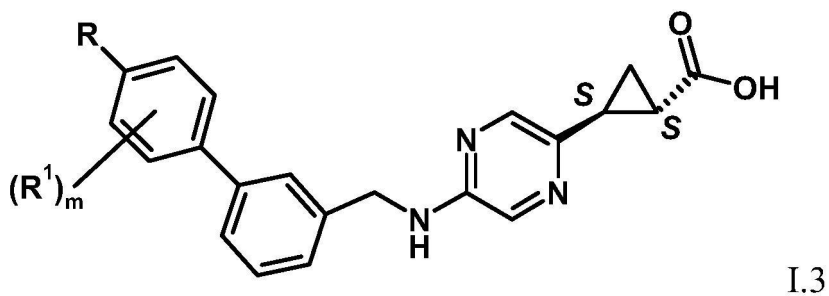
[0143] 更优选地, n 为 2。

[0144] 式 I 的化合物的优选实施方案使用通式 I.1, I.2, I.3, I.4, I.5 和 I.6 描述, 其中包括其任何互变异构体, 溶剂合物, 水合物和盐, 特别是其药学上可接受的盐。

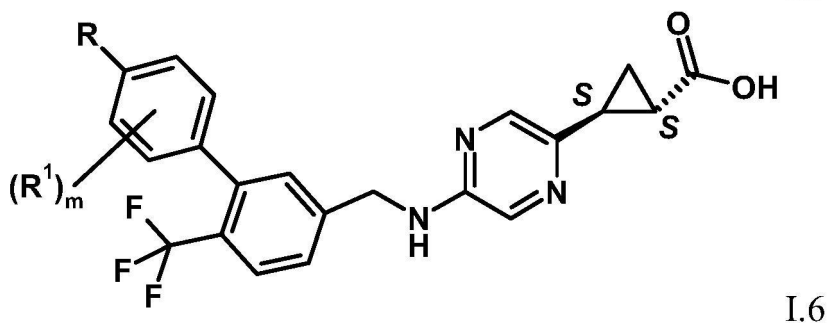
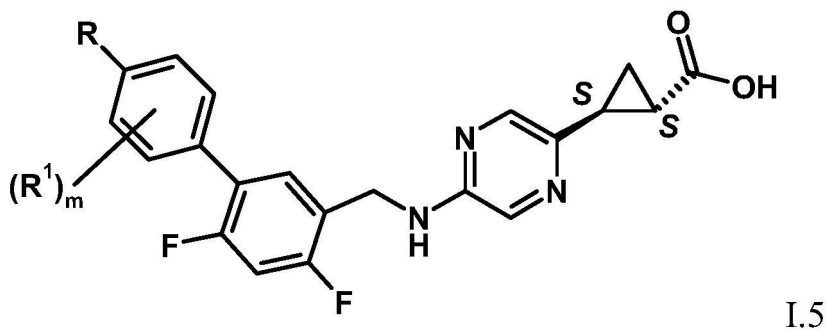


[0145]





[0146]



[0147] 根据本发明的优选子实施方案(E)的实例在下表1中阐述,其中各实施方案的各取代基团根据上文定义,其中式I,I.1,I.2,I.3,I.4,I.5和I.6的所有其它取代基根据上文定义。例如,在R-列和E1行中的条目-G1表示在实施方案E1中,取代基R选自指定定义的R-G1。这同样类似地适用于通式中并入的其它变量。

[0148] 表1:

[0149]

E	R-	R ¹ -	R ² -	R ³ -	R ^N -	m	n
E1	-G1	-G1	-G1	-G1	-G1	1,2,3,4	1,2,3

[0150]

E	R-	R ¹ -	R ² -	R ³ -	R ^N -	m	n
E2	-G1	-G1	-G1	-G2	-G2	1,2	1,2
E3	-G1	-G1	-G1	-G3	-G3	1,2	1,2
E4	-G1	-G1	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E5	-G1	-G2	-G2	-G3	-G1	1,2	1,2
E6	-G1	-G2	-G2	-G2	-G2	1,2	1,2
E7	-G1	-G2	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E8	-G2	-G1	-G1	-G1	-G1	1,2	1,2
E9	-G3	-G1	-G1	-G1	-G1	1,2	1,2
E10	-G3	-G1	-G2	-G2	-G2	1,2	1,2
E11	-G3	-G2	-G2	-G2	-G2	1,2	1,2
E12	-G2	-G2	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E13	-G3	-G2	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E14	-G1	-G3	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E15	-G1	-G2	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E16	-G1	-G3	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E17	-G1	-G4	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E18	-G2	-G3	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E19	-G2	-G2	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E20	-G2	-G3	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E21	-G2	-G4	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E22	-G3	-G3	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E23	-G3	-G2	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E24	-G3	-G3	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E25	-G3	-G4	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E26	-G4	-G3	-G2	-G3	-	2	1,2
E27	-G4	-G2	-G3	-G3	-	2	1,2
E28	-G4	-G3	-G3	-G3	-	2	1,2
E29	-G4	-G4	-G3	-G3	-	2	1,2
E30	-G5	-G3	-G2	-G3	-	2	1,2

	E	R-	R¹-	R²-	R³-	R^N-	m	n
[0151]	E31	-G5	-G2	-G3	-G3	-	2	1,2
	E32	-G5	-G3	-G3	-G3	-	2	1,2
	E33	-G5	-G4	-G3	-G3	-	2	1,2

[0152] 另一个实施方案涉及式I的那些化合物,其中

[0153] R选自

[0154] H, F, Cl, NC-, $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})$ -, $\text{H}_3\text{CNH}-\text{C}(=\text{O})$ -, $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})$ -, HOOC -, H_2N -, HO -;

[0155] C_{1-3} 烷基,其任选地取代有1个或多个F或任选地单取代有 HO -;

[0156] 环丙基,其任选地单取代有NC-;

[0157] $\text{H}_3\text{C}-\text{O}$ -,其任选地单取代有 C_{1-4} 烷基, HOOC -,氧杂环丁基,四氢呋喃基,四氢吡喃基,四氢噻喃基,1,1-二氧化四氢噻喃基或苯基,

[0158] 其中任选地连接至 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}$ -的 C_{1-4} 烷基基团任选地单取代有NC-, HO -或 $\text{H}_3\text{C}-\text{S}(=\text{O})_2$ -,和

[0159] 其中所述氧杂环丁基,四氢呋喃基,四氢吡喃基,四氢噻喃基和1,1-二氧化四氢噻喃基基团任选地单取代有 H_3C -或 HO -;

[0160] 环丙基- $\text{H}_2\text{C}-\text{O}$ -,环丙基- O -,四氢呋喃基- O -和四氢吡喃基- O -;和

[0161] 杂芳基,其选自吡唑基,咪唑基,噻唑基,四唑基,吡啶基,吡啶-2-酮基,哒嗪基,吡嗪基,嘧啶基,嘧啶-2-酮基和嘧啶-4-酮基,

[0162] 其中所述杂芳基基团各自任选地单取代有 H_3C -或 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}$ -和

[0163] 其中所述杂芳基基团中的每个H-N基团任选地由 $\text{H}_3\text{C}-\text{N}$ 或 $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}(\text{OH})-\text{H}_2\text{C}-\text{N}$ 替代;

[0164] R^1 选自H, F, Cl, H_3C -, $\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}$ -, $(\text{H}_3\text{C})_2\text{HC}$ -, F_3C -, NC-和 $\text{H}_3\text{C}-\text{O}$ -;

[0165] m为2;

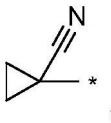
[0166] R^2 为H, F或 F_3C -;

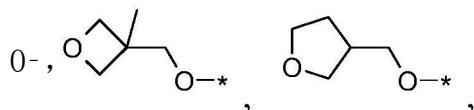
[0167] n为2;和

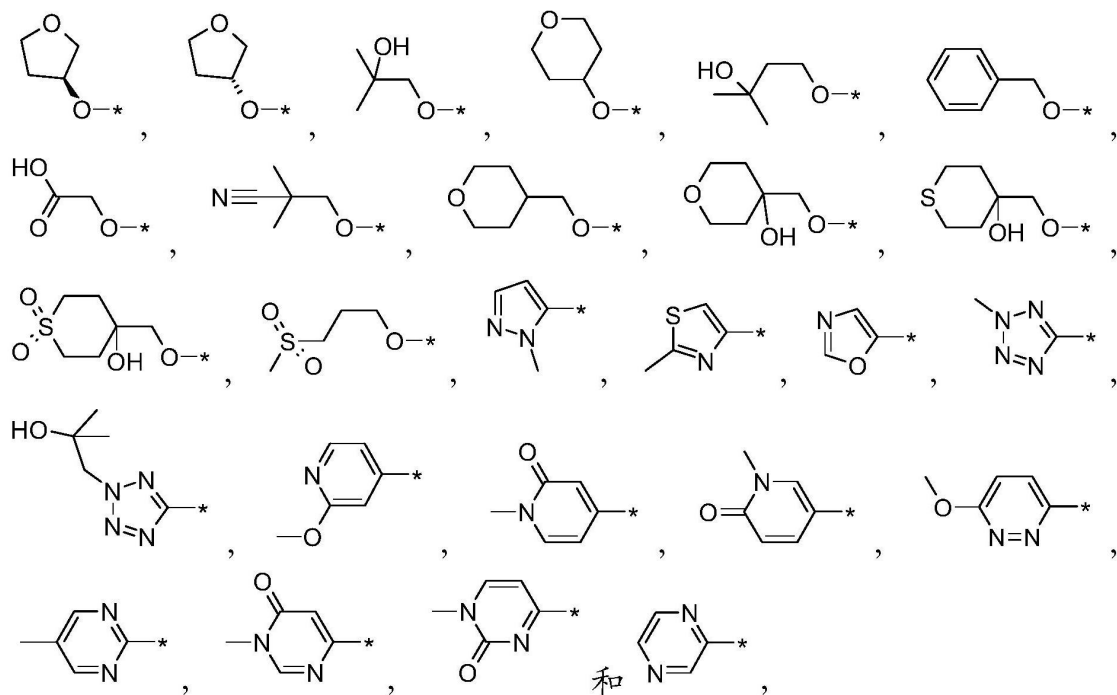
[0168] R^3 为H。

[0169] 另一个实施方案涉及式I的那些化合物,其中

[0170] R选自

[0171] H, F, Cl, H_3C -, $\text{H}_3\text{C}-\text{H}_2\text{C}$ -, $(\text{H}_3\text{C})_2\text{CH}$ -, *, F_3C -, HOCH_2 -, NC-, $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})$ -, $\text{H}_3\text{C}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})$ -, $(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})$ -, HOOC -, H_2N -, HO -, $\text{H}_3\text{C}-\text{O}$ -, 环丙基- $\text{H}_2\text{C}-\text{O}$ -, $\text{F}_3\text{C}-\text{O}$ -, 环丙基-





[0172] 其中星号(-*)表示连接的位点/点;

[0173] R^1 为H或 H_3C- ;

[0174] m为2;

[0175] R^2 为H,F或 F_3C- ;

[0176] n为2;和

[0177] R^3 为H。

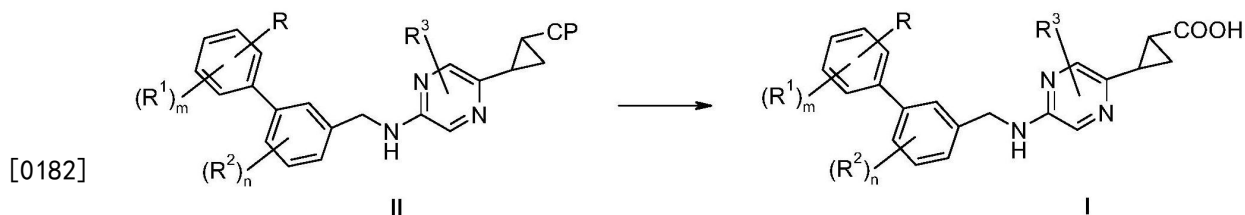
[0178] 下文的实验部分中描述特别优选的化合物,包括它们的互变异构体和立体异构体、其盐或其任何溶剂合物或其水合物。

[0179] 根据本发明的化合物及其中间体可以使用本领域技术人员已知的和有机合成文献中描述的合成方法得到,例如使用以下文献中描述的方法:“Comprehensive Organic Transformations”,2nd Edition,Richard C.Larock,John Wiley&Sons,2010,和“March’s Advanced Organic Chemistry”,7th Edition,Michael B.Smith,John Wiley&Sons,2013。优选地,化合物以类似于下文中更详细说明的、特别是实验部分中描述的制备方法得到。在一些情况下,反应方案采用的顺序可以变化。本领域技术人员已知但在此未详细描述的这些反应的变体也可以使用。制备根据本发明的化合物的一般方法对于研究后续方案的本领域技术人员将变得明显。起始化合物商购可得或可通过文献或本文中描述的方法制备,或者可以以类似或相似的方式制备。在进行反应之前,化合物中的任何相应官能团可以使用常规保护基团来保护。这些保护基团可以使用本领域技术人员熟知的和以下文献中描述的方法在反应序列内的适宜阶段再次断裂:“Protecting Groups”,3rd Edition,Philip J.Kocienski,Thieme,2005,和“Protective Groups in Organic Synthesis”,4th Edition,Peter G.M.Wuts,Theodora W.Greene,John Wiley&Sons,2006。

[0180] 本发明的化合物I优选由前体II如方案1中所示得到,所述前体II携带受保护形式或掩蔽形式的羧酸官能团;R、R¹、R²、R³、m和n具有如上文和下文定义的含义。羧酸的适宜前体基团可以是例如羧酸酯,羧酸酰胺,氰基,烯烃,噁唑或噻唑。所有这些基团已经通过有

机化学文献中描述的和本领域技术人员已知的不同方法转化为羧酸官能团。优选的前体基团是羧酸的 C_{1-4} 烷基或苄基酯,它们各自可以另外单取代有或多取代有氟,甲基和/或甲氧基。这些酯基可以用酸(如盐酸或硫酸)或碱金属氢氧化物(如氢氧化锂,氢氧化钠或氢氧化钾)进行水解,得到羧酸官能团;水解优选在含水溶剂中在 0°C 至 120°C 进行,所述含水溶剂例如水和四氢呋喃,1,4-二氧杂环己烷,醇(例如甲醇,乙醇,和异丙醇)或二甲亚砜。叔丁酯优选在酸性条件下用例如三氟乙酸或盐酸在溶剂如二氯甲烷,1,4-二氧杂环己烷,异丙醇或乙酸乙酯中裂解。苄基酯有利地使用氢在过渡金属、优选钯炭存在下裂解。芳环上携带有给电子基团如甲氧基的苄基酯也可在氧化条件下除去;硝酸铈铵(CAN)或2,3-二氯-5,6-二氰醌(DDQ)是这种方法的两种常用试剂。羧酸基团也可以在合成的早期阶段引入,例如,在吡啶部分与苄基氨基残基偶联之前或两个苯基子基团的C-C偶联之前,如实验部分所述。

[0181] 方案1:释放羧酸官能团以获得本发明的化合物



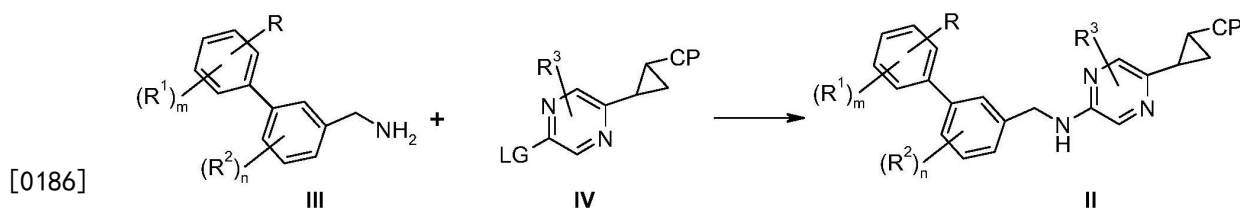
CP = COOH 的掩蔽或保护形式,例如, $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ -烷基, CO_2CH_2 芳基,
 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})_2$, CN, $\text{CH}=\text{CH}_2$, 噻唑-2-基, 咪唑-2-基

[0183] 化合物II进而可以由苄胺III以及带有羧酸基团或其前体基团和离去基团的吡啶IV得到(方案2);方案2中的R、 R^1 、 R^2 、 R^3 、m和n具有如上文和下文中的定义的含义。IV中的离去基团LG由III中的NH基团通过吡啶环上的亲核取代反应进行取代;适宜的LG可以是F, Cl, Br和I。反应通常在碱存在下进行,所述碱例如三乙胺,乙基二异丙胺,1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳烯,碳酸盐例如 Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 和 Cs_2CO_3 ,氢氧化物例如LiOH, NaOH和KOH,醇盐例如NaOMe, NaOEt和KOtBu,和氧化物例如CaO和 Ag_2O 。添加剂如银盐例如 AgNO_3 , $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$ 和 Ag_2CO_3 对于进行反应可以是有益的或必需的。在温度 20°C 至 220°C 的优选溶剂是二甲基亚砜, N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺, N-甲基吡咯烷酮, 乙腈, 1,4-二氧杂环己烷, 四氢呋喃, 甲苯, 醇(例如乙醇或异丙醇), 水, 或其混合物。

[0184] 或者,苄胺III和吡啶IV的偶联由过渡金属催化剂介导。对于这种方法适宜的吡啶IV携带Cl, Br或I作为LG,并且催化剂优选衍生自Cu, Ni和Pd。催化剂或其前体可以是过渡金属与配体如膦的配合物,所述配体例如三叔丁基膦,三环己基膦,任选取代的双苯基-二环己基膦,任选取代的双苯基-二叔丁基膦,1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁,三苯基膦,三甲苯基膦,4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)或三氟膦,亚磷酸酯,1,3-二取代咪唑卡宾,1,3-二取代咪唑烷卡宾,联吡啶,草酰胺,二亚苄基丙酮,烯丙基物质,或腈,过渡金属的单质形式(例如钯炭或钯纳米颗粒)或过渡金属的盐(例如氟化物,氯化物,溴化物,乙酸盐,三氟甲磺酸盐,乙酰丙酮酸盐或三氟乙酸盐)可以与单独加入的配体结合。反应优选在碱存在下进行,所述碱如醇盐例如LiOtBu, NaOtBu, NaOtPent, KOtBu和KOtPent,六甲基二硅氮化锂(lithium hexamethyldisilazide), K_3PO_4 ,碳酸盐如 Cs_2CO_3 ,或酚盐如2,6-二叔丁基-4-甲基-苯酚钠。偶联反应优选在苯,甲苯,四氢呋喃,1,2-二甲氧基乙烷,1,4-二氧杂环己烷, N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺, N-甲基吡咯烷酮,二甲基亚砜,醇如tBuOH

或tPentOH,水或其混合物在20℃至180℃的温度范围内进行。

[0185] 方案2:制备前体II



LG = 离去基团, 例如 Cl, Br, I;

CP = COOH, 或 COOH 的掩蔽或保护形式, 例如 CO₂C₁₋₄-烷基, CO₂CH₂ 芳基,

CON(C₁₋₄-烷基)₂, CN, CH=CH₂, 噻唑-2-基, 咪唑-2-基

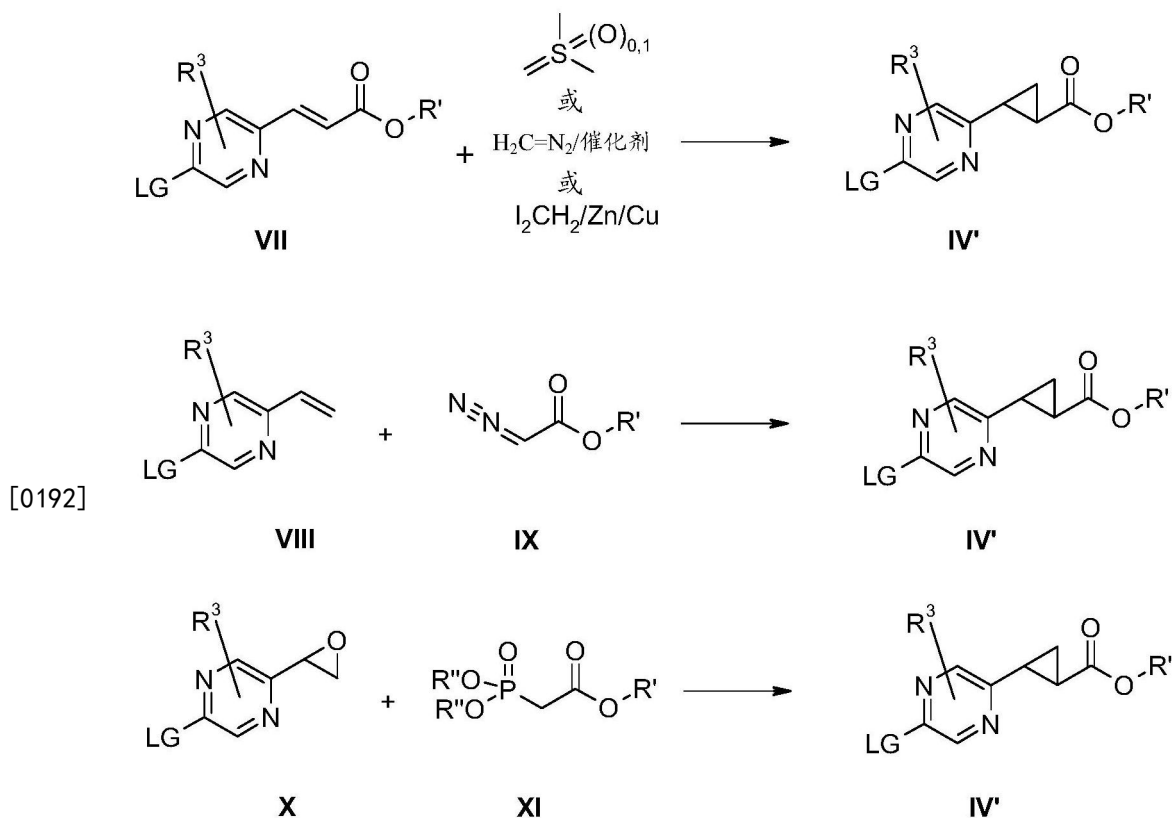
[0187] 一般结构IV的化合物(其中R³具有如上文和下文中定义的含义并且CP是适宜的羧酸酯基团)可如方案4中总结进行合成。

[0188] 将丙烯酸酯VII与亚甲基合成等价物反应,得到酯IV'。对于这种转化适宜的试剂包括在过渡金属催化剂如二乙酸铍存在下的重氮甲烷(参见例如,W02011/94890),在碱如氢化钠存在下的三甲氧基卤代硅(参见例如,W02005/103032),和在铜和锌存在下的二碘甲烷(参见例如,US628476)。通常,在这些反应中使用反式丙烯酸酯导致主要形成反式取代的环丙基酯。文献中报道了这种反应的对映选择性变体,例如使用重氮甲烷和手性铜配合物的变体(参见例如,Tetrahedron Asymmetry 2003,14,867-872)。

[0189] 吡嗪IV'也由乙烯基吡嗪VIII和重氮基乙酸酯IX在过渡金属催化剂存在下得到。对于这种转化适宜的催化剂体系包括例如,二乙酸铍(参见例如,W02007/104717),钌配合物(参见例如,W02006/103503),铈配合物(参见例如,W02006/87169),和铜配合物(参见例如,W02010/51819)。顺式-和反式-环丙基酯的混合物通常主要形成为以反式体系为主,其比例取决于所用的催化剂体系和底物。这种类型的对映选择性反应报道了使用衍生自铜和钴的手性过渡金属催化剂(参见例如,J.Am.Chem Soc.1991,113,726-728)以及其变体。

[0190] 得到化合物IV'的另一个过程是使用环氧化物X和膦酰基乙酸酯XI。反应通常在碱如醇盐,例如NaOEt,NaOtBu,NaOtPent,KOtBu和KOtPent,LiN(iPr)₂,LiN(SiMe₃)₂,NaH或nBuLi存在下在溶剂如乙烷,苯,甲苯,四氢呋喃,1,2-二甲氧基乙烷,1,4-二氧杂环己烷,二甲基亚砜或其混合物中在0℃至160℃进行。环氧化物X使用有机合成中的标准方法得到,所述标准方法例如相应烯烃的环氧化,相应表氯醇衍生物或表溴醇衍生物的碱诱导环化,或相应吡嗪甲醛和适宜硫叶立德的Corey-Chaykovsky反应。

[0191] 方案4:制备中间体IV



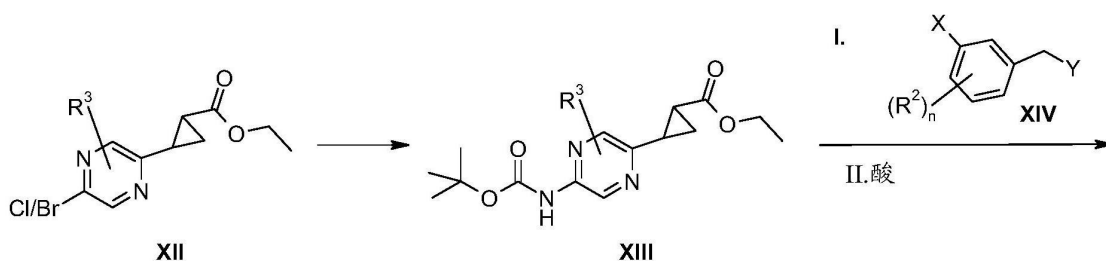
LG = 离去基团, 例如 F, Cl, Br, I;

R' = C₁₋₄-烷基, CH₂ 芳基

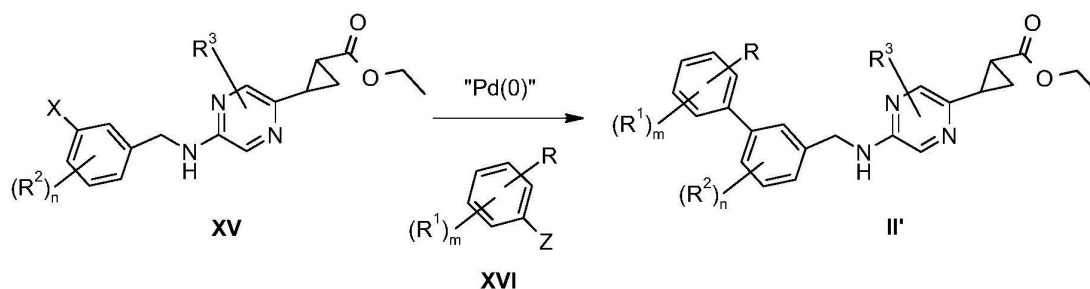
R'' = C₁₋₄-烷基

[0193] 或者,一般结构II的化合物可以如实验部分中所述和方案4中所述得到。从吡嗪XII开始,化合物XIII通过过渡金属催化的与氨基甲酸叔丁酯的偶联反应优选使用Pd催化剂前体例如三(二亚苄基丙酮)二钯与4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽在碱例如Cs₂CO₃存在下在溶剂例如1,4-二氧杂环己烷或N,N-二甲基甲酰胺中在60℃至110℃合成。将产物XIII然后在碱例如氢化钠存在下用在苯环上携带另外基团(X=Cl, Br, I, B(OH)₂, B(OCMe₂CMe₂O))以进一步衍生化的苄基卤化物或拟卤化物XIV(Y=Cl, Br, OSO₂Me)烷基化,在酸性条件下裂解氨基甲酸叔丁酯基团后得到化合物XIII。吡嗪XV与苯XVI的偶联通过应用Suzuki-Miyaura偶联反应得到化合物II'的条件来实现。因此,在Pd催化剂前体例如双[二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)-膦]二氯化钯(II)存在下在1,4-二氧杂环己烷或N,N-二甲基甲酰胺中在60℃至110℃吡嗪XV用作硼酸或酯和苯XVI作为氯化物、溴化物或碘化物。两种偶联配偶体XV和XVI的反应性可以相反,即,化合物XV用作亲电配偶体(X=Cl, Br, I)和化合物XVI用作亲核配偶体(Z=B(OH)₂, B(OCMe₂CMe₂O)),以在类似反应条件下得到化合物II'。带有溴原子的化合物XV的反应性可以通过在Pd催化剂存在下与二硼物质反应得到相应硼酸或酯而得以反转。

[0194] 方案4:用于合成中间体II的替代方法



[0195]

X = Br, Cl, B(OH)₂, B(OCMe₂CMe₂O)Y = Cl, Br, OSO₂MeZ = I, Br, Cl, B(OH)₂, B(OCMe₂CMe₂O)

[0196] 提出的合成路线可以依赖于保护基团的使用。例如,存在的潜在反应性基团例如羟基,羰基,羧基,氨基,烷基氨基或亚氨基可以在反应期间通过常规保护基团来保护,所述保护基团在反应之后再次裂解。对于相应官能团适宜的保护基团及所述保护基团的除去是本领域技术人员公知的并且描述于例如如下的有机合成文献中:“Protecting Groups”, 3rd Edition, Philip J. Kocienski, Thieme, 2005或“Protective Groups in Organic Synthesis”, 4th Edition, Peter G.M. Wuts, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, 2006。

[0197] 如下所述,可以将通式I的化合物拆分成它们的对映异构体和/或非对映异构体。因此,例如,可以将顺式/反式混合物拆分成它们的顺式和反式异构体,并且可以将外消旋化合物分离成它们的对映异构体。

[0198] 顺式/反式混合物可以例如通过色谱法拆分成其顺式和反式异构体。作为外消旋体存在的通式I的化合物可以通过本身已知的方法分离成它们的光学对映异构体,和通式I的化合物的非对映异构体混合物可以通过利用它们不同的物理化学性质使用本身已知的方法例如色谱法和/或分步结晶拆分成它们的非对映异构体;如果之后得到的化合物是外消旋体,则可以如下所述将它们拆分成对映异构体。

[0199] 外消旋体优选通过柱色谱在手性相上或通过从光学活性溶剂结晶或通过光学活性物质反应来拆分,所述光学活性物质与外消旋化合物形成盐或衍生物如酯或酰胺。盐可以用对于碱性化合物对映异构体纯的酸和对于酸性化合物对映异构体纯的碱来形成。非对映异构体衍生物用对映异构体纯的辅助化合物例如酸,酸的活化的衍生物或醇来形成。由此得到的盐或衍生物的非对映异构体混合物的分离可以通过利用它们不同的物理化学性质,例如溶解度的差异来实现。游离的对映异构体可以从纯的非对映异构体盐或衍生物通过适宜试剂的作用来释放。通常用于这样目的的光学活性酸以及可用作辅助残基的光学活性醇是本领域技术人员已知的。

[0200] 如上所述,式I的化合物可以转化为盐,特别地为了药物用途转化为药物上可接受

的盐。本申请使用的“药学上可接受的盐”是指公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸或碱盐进行修饰。

[0201] 本发明的化合物也可有利地使用实施例中描述的方法得到,出于该目的,所述方法也可以与本领域技术人员从文献中已知的方法进行组合。

[0202] 术语和定义

[0203] 本申请未具体定义的术语应该被赋予本领域技术人员根据公开内容和上下文将会赋予它们的含义。然而,如在说明书中使用的,除非相反说明,否则以下术语具有指示的含义并且遵守以下惯例。

[0204] 术语“根据本发明的化合物”,“式(I)的化合物”,“本发明的化合物”等表示根据本发明的式(I)的化合物,包括它们的互变异构体、立体异构体及其混合物及其盐,特别是其药学上可接受的盐,和这些化合物的溶剂合物和水合物,包括这些互变异构体、立体异构体及其盐的溶剂合物和水合物。

[0205] 术语“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”包括预防性(preventative)(即,预防性(prophylactic))或治疗性(即,治愈性和/或缓解性(palliative))两种治疗。因此术语“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”包括治疗性治疗已经发展为所述病症、特别是明显症状的患者。治疗性治疗可以是对症治疗,以减轻特定适应症;或为对因治疗,从而逆转或部分逆转适应症的状况或停止或减缓疾病的进展。因此,本发明的组合物和方法可例如用作一段时间内的治疗性治疗以及用于慢性治疗。另外,术语“治疗(treatment)”和“治疗(treating)”包括预防性治疗,即治疗有发展为前述提及病症的风险的患者,从而降低所述风险。

[0206] 当本发明涉及需要治疗的患者时,它主要涉及哺乳动物、特别是人的治疗。

[0207] 术语“治疗有效量”是指本发明化合物的量,其(i)治疗或预防特定疾病或病症,(ii)减轻、改善或消除特定疾病或病症的一种或多种症状,或(iii)预防或延迟本申请所述特定疾病或病症的一种或多种症状的发作。

[0208] 除非另外说明,否则本申请使用的术语“调节(modulated)”或“调节(modulating)”或“调节(modulate(s))”是指用一种或多种本发明化合物进行G蛋白偶联受体GPR40激活。

[0209] 除非另外说明,否则本申请使用的术语“介导(mediated)”或“介导(mediating)”或“介导(mediate)”是指(i)治疗、包括预防特定疾病或病症,(ii)减轻、改善或消除特定疾病或病症的一种或多种症状,或(iii)预防或延迟本申请所述特定疾病或病症的一种或多种症状的发作。

[0210] 本申请使用的术语“取代”是指指定原子、基团或部分上的任何一个或多个氢原子选择性地替代为指定基团,条件是不超过原子的正常价态,并且取代产生可接受的稳定化合物。

[0211] 在下面定义的基团、残基或部分中,碳原子数通常指定在基团之前,例如, C_{1-6} 烷基表示具有1至6个碳原子的烷基基团或残基。通常,对于包含两个或更多个子基团的基团,最后命名的子基团是残基连接点,例如,取代基“芳基- C_{1-3} 烷基-”表示与 C_{1-3} 烷基基团键合的芳基基团, C_{1-3} 烷基基团与核心键合或与取代基连接的基团键合。

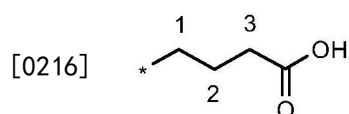
[0212] 在本发明的化合物以化学名称形式和作为结构式进行描述的情况下,如有疑问,

则以结构式为准。

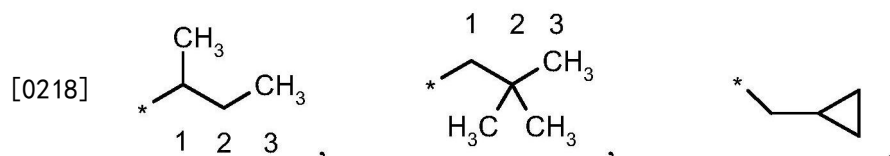
[0213] 星号可以用在子式中以表示与定义的核心分子连接的键。

[0214] 取代基原子的编号从最接近于核心或取代基连接的基团的原子开始。

[0215] 例如,术语“3-羧丙基-基团”代表以下取代基:



[0217] 其中羧基连接在丙基的第三个碳原子上。术语“1-甲基丙基-”,“2,2-二甲基丙基-”或“环丙基甲基-”基团代表以下基团:



[0219] 星号可用于子式中以指示与定义的核心分子连接的键。

[0220] 在基团的定义中,“其中X,Y和Z基团各自任选地取代有”等表示每个基团X,每个基团Y和每个基团Z各自作为单独的基团或各自作为组合基团的一部分如定义那样进行取代。例如定义“R^{ex}表示H,C₁₋₃烷基,C₃₋₆环烷基,C₃₋₆-环烷基-C₁₋₃-烷基或C₁₋₃-烷基-O-,其中每个烷基任选地取代有一个或多个L^{ex}”等是指在包含术语烷基的前述基团的每一个中,即,在基团C₁₋₃烷基,C₃₋₆-环烷基-C₁₋₃-烷基和C₁₋₃-烷基-O-的每一个中,烷基部分可以取代有L^{ex},如定义的。

[0221] 除非明确指出,否则在整个说明书和所附权利要求书中,给定的化学式或名称应该包括互变异构体和所有立体、光学和几何异构体(例如对映异构体,非对映异构体,E/Z异构体等.....)及其外消旋体,以及不同比例的单独对映异构体的混合物,非对映异构体的混合物,或存在这些异构体和对映异构体的任何前述形式的混合物,以及盐,包括其药学上可接受的盐,及其溶剂合物,例如包括游离化合物的溶剂合物或化合物的盐的溶剂合物。

[0222] 本申请中使用短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适用于与人类和动物的组织接触而没有过多毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症并且与合理的效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0223] 本申请使用的“药学上可接受的盐”是指公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸或碱盐进行修饰。

[0224] 除了例如可用于纯化或分离本发明化合物的上述那些之外的其它酸的盐(例如三氟乙酸盐)也构成本发明的一部分。

[0225] 术语卤素一般地表示氟,氯,溴和碘。

[0226] 术语“C_{1-n}烷基”(其中n是1至n的整数,单独地或与另一基团组合)表示具有1个至n个C原子的非环状、饱和、直链或支链的烃基。例如,术语C₁₋₅烷基包括基团H₃C-,H₃C-CH₂-,H₃C-CH₂-CH₂-,H₃C-CH(CH₃)-,H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-,H₃C-CH₂-CH(CH₃)-,H₃C-CH(CH₃)-CH₂-,H₃C-C(CH₃)₂-,H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-,H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-,H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-,H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-,H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-,H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-和H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-。

[0227] 术语“C_{1-n}亚烷基”(其中n是1至n的整数,单独地或与另一基团组合)表示含有1个

至n个碳原子的非环状、直链或支链的二价烷基。例如,术语 C_{1-4} 亚烷基包括 $-(CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2)-$, $-(CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$, $-(C(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_2CH_3))-$, $-(CH(CH_3)-CH_2)-$, $-(CH_2-CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$, $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$, $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$, $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$, $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$, $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$, $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$, $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$, $-(CHCH(CH_3)_2)-$ 和 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ 。

[0228] 术语“ C_{2-n} 烯基”用于具有至少两个碳原子的“ C_{1-n} 烷基”定义中定义的基团,如果所述基团的那些碳原子中的至少两个通过一个双键相互键合。例如术语 C_{2-3} 烯基包括 $-CH=CH_2$, $-CH=CH-CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$ 。

[0229] 术语“ C_{2-n} 炔基”用于具有至少两个碳原子的“ C_{1-n} 烷基”的定义中定义的基团,如果所述基团的那些碳原子中的至少两个通过一个叁键相互键合。例如,术语 C_{2-3} 炔基包括 $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv CH$ 。

[0230] 术语“ C_{3-n} 环烷基”(其中n是整数4至n,单独地或与另一基团组合)表示具有3个至n个C原子的环状、饱和、非支链的烃基。环状基团可以是单环,双环,三环或螺环,最优选是单环的。这种环烷基的实例包括环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,环辛基,环壬基,环十二烷基,双环[3.2.1.]辛基,螺[4.5]癸基,降蒎基(norpinyl),降冰片基(norbornyl),降莈基(norcaryl),金刚烷基,等等。

[0231] 上面给出的许多术语可以在式或基团的定义中重复使用,并且在每种情况下具有上面相互独立地给出的含义中的一个。

[0232] 药理活性

[0233] 本发明化合物的活性可以使用以下测定来证明:

[0234] 使用IPOne测定系统的 IP_1 积累测量-将稳定表达人GPR40受体的1321N1细胞(Euroscreen,Belgium)在测定前24小时接种在白色384孔板中的含有10%FCS,1%丙酮酸钠和400 μ g/mL G418的培养基中。 IP_1 根据制造商的说明书(Cisbio Bioassays,France)进行测定。简而言之,测定通过用刺激缓冲液(Hepes 10mM,CaCl₂ 1mM,MgCl₂ 0.5mM,KCl 4.2mM,NaCl 146mM,葡萄糖5.5mM和LiCl 50mM,pH 7.4)代替培养基开始。将细胞在37 $^{\circ}$ C,5%CO₂通过添加在含有LiCl的刺激缓冲液中稀释的化合物刺激达1h。测定通过添加由制造商提供的HTRF-缀合物(IP_1 -d2和抗- IP_1 穴状化合物Tb)和裂解缓冲液来终止。在室温下1h的孵育时间后,板使用EnVisionTM,Perkin Elmer测量。将得到的在665/615nm的荧光比然后使用Assay Explorer 3.3软件(Accelrys,Inc.)通过内插法利用 IP_1 参考曲线和随后的S形曲线拟合以允许变化的Hill斜率用于计算pEC₅₀值。

[0235] 根据本发明的化合物通常具有的EC₅₀值范围为约1nM至约10 μ M,优选小于1 μ M,更优选小于100nM。

[0236] 对于根据本发明的化合物的EC₅₀值显示在下表中。化合物编号对应于实验部分中的实施例编号。

[0237] 表2:

[0238]

实施例	EC ₅₀ [nM]	实施例	EC ₅₀ [nM]	实施例	EC ₅₀ [nM]	实施例	EC ₅₀ [nM]
1	36	2	6	3	28	4	9
5	310	6	19	7	38	8	126
9	596	10	53	11	18	12	100
13	224	14	34	15	24	16	21
17	154	18	14	19	16	20	22
21	21	22	14	23	14	24	34
25	23	26	6	27	72	28	7
29	68	30	28	31	5	32	20
33	147	34	104	35	278	36	4
37	47	38	389	39	4282	40	51
41	723	42	28	43	25	44	1924
45	34	46	6	47	579	48	24

[0239]

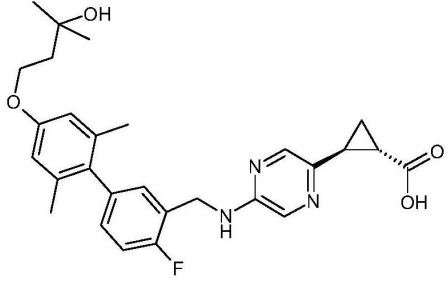
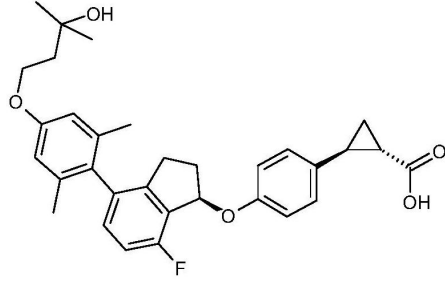
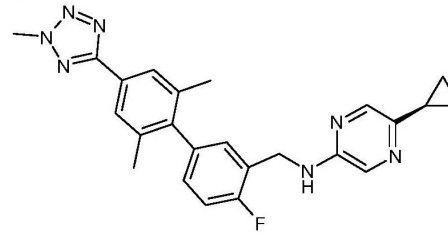
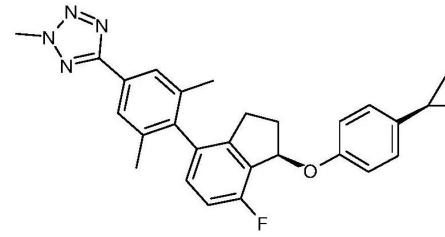
49	10	50	1388	51	51	52	984
53	887	54	11	55	189	56	177
57	>10000	58	896	59	24		

[0240] 溶解度

[0241] 本发明化合物的水溶性通过比较在缓冲液中溶解的量与在乙腈/水 (1/1) 溶液中的量来确定。从10mM DMSO储备溶液开始,将等份试样分别用乙腈/水 (1/1) 或缓冲液稀释。振荡24h后,将溶液过滤并且通过LC-UV分析。将溶解在缓冲液中的量与乙腈溶液中的量进行比较。

[0242] 溶解度通常在DMSO浓度为2.5%时测量为0.001mg/mL至0.125mg/mL。如果大于90%的化合物溶解在缓冲液中,则该值用“>”标记。

[0243] 本发明的化合物与W02013/178575中明确公开的它们的直接结构对应物相比在中等pH值 (pH为6.8) 下显示出较高的溶解度。因此,它们的开发和应用较方便可靠。以下汇编通过比较本发明的所选化合物与来自W0 2013/178575的它们的直接类似物,显示本发明化合物在pH为6.8下的溶解度方面的优越性。

<p>本发明中的实施例 19：</p> 	<p>WO 2013/178575 中的实施例 17:</p> 
<p>[0244] 在 pH 为 6.8 下的溶解度: 72 $\mu\text{g/mL}$</p>	<p>在 pH 为 6.8 下的溶解度: < 1 $\mu\text{g/mL}$</p>
<p>本发明中的实施例 26:</p>  <p>在 pH 为 6.8 下的溶解度: 47 $\mu\text{g/mL}$</p>	<p>WO 2013/178575 中的实施例 45:</p>  <p>在 pH 为 6.8 下的溶解度: < 1 $\mu\text{g/mL}$</p>

[0245] 鉴于它们调节G蛋白偶联受体GPR40活性、特别是激动剂活性的能力,根据本发明的通式I的化合物、包括其相应的盐理论上适用于治疗所有这些可受G蛋白偶联受体GPR40激活影响或由G蛋白偶联受体GPR40激活介导的疾病或病症。

[0246] 因此,本发明涉及通式I的化合物作为药物。

[0247] 此外,本发明涉及根据本发明的通式I的化合物或药物组合物用于治疗 and/或预防患者、优选人的由G蛋白偶联受体GPR40激活介导的疾病或病症的用途。

[0248] 在再一个方面,本发明涉及治疗哺乳动物的由G蛋白偶联受体GPR40激活介导的疾病或病症的方法,其包括如下步骤:向有此治疗需要的患者、优选人给药治疗有效量的本发明的化合物或药物组合物。

[0249] 由G蛋白偶联受体GPR40的激动剂介导的疾病和病症包括代谢性疾病或病症。根据一个方面,本发明的化合物和药物组合物特别适用于治疗糖尿病,特别是2型糖尿病,1型糖尿病,糖尿病并发症(例如视网膜病,肾病或神经病,糖尿病,溃疡或大血管病),代谢性酸中毒或酮症,反应性低血糖,高胰岛素血症,葡萄糖代谢紊乱,胰岛素抵抗,代谢综合征,不同来源的血脂异常,动脉粥样硬化及相关疾病,肥胖症,高血压,慢性心力衰竭,水肿和高尿酸血症。

[0250] 本发明的化合物和药物组合物也适用于预防 β 细胞变性,例如胰腺 β 细胞的细胞凋亡或坏死。本发明的化合物和药物组合物也适用于改善或恢复胰腺细胞的功能,并且也适用于增加胰腺 β 细胞的数量和大小。

[0251] 因此,根据另一个方面,本发明涉及根据本发明的式I的化合物和药物组合物用于预防,延迟,减缓患者的代谢性疾病进展和/或治疗患者的代谢性疾病,特别是改善患者的血糖控制和/或 β 细胞功能。

[0252] 在另一个方面,本发明涉及根据本发明的式I的化合物和药物组合物用于预防,延迟,减缓如下疾病的进展和/或治疗如下疾病:2型糖尿病,超重,肥胖症,糖尿病并发症和相

关病理状况。

[0253] 另外,根据本发明的化合物和药物组合物适用于以下治疗方法中的一种或多种:

[0254] -用于预防,延迟,减缓如下疾病的进展和/或治疗如下疾病:代谢性疾病,例如1型糖尿病,2型糖尿病,葡萄糖耐量不足,胰岛素抵抗,高血糖,高脂血症,高胆固醇血症,血脂异常,X综合征,代谢综合征,肥胖症,高血压,慢性全身性炎症,视网膜病变,神经病,肾病,动脉粥样硬化,内皮功能障碍或骨相关疾病(如骨质疏松症,类风湿性关节炎或骨关节炎);

[0255] -用于改善血糖控制和/或降低空腹血浆葡萄糖,餐后血浆葡萄糖和/或糖基化血红蛋白HbA1c;

[0256] -用于预防,延迟,减缓或逆转葡萄糖耐量中断,胰岛素抵抗和/或代谢综合征进展为2型糖尿病;

[0257] -用于预防,延迟,减缓选自如下的病症或疾病的进展和/或治疗选自如下的病症或疾病:糖尿病的并发症,例如视网膜病,肾病或神经病,糖尿病,溃疡或大血管病;

[0258] -用于减轻体重或预防体重增加或协助减肥;

[0259] -用于预防或治疗胰腺β细胞的降解和/或改善和/或恢复胰腺β细胞的功能和/或恢复胰腺胰岛素分泌的功能;

[0260] -用于维持和/或改善胰岛素敏感性和/或预防或治疗高胰岛素血症和/或胰岛素抵抗。

[0261] 特别地,根据本发明的化合物和药物组合物适用于治疗肥胖症,糖尿病(包括1型和2型糖尿病,优选2型糖尿病)和/或糖尿病并发症(例如视网膜病,肾病或神经病,糖尿病足,溃疡或大血管病)。

[0262] 根据本发明的化合物最特别地适用于治疗2型糖尿病。

[0263] 通式I的化合物每天可施用的剂量范围通常是0.001至10mg每kg患者的体重,例如0.01mg至8mg每kg患者的体重。每个剂量单位通常可含有0.1mg至1000mg,例如0.5mg至500mg。

[0264] 实际治疗有效量或治疗剂量当然将取决于本领域技术人员已知的因素,例如患者的年龄和体重,给药途径和疾病的严重程度。在任何情况下,化合物或组合物将以剂量和允许基于患者的独特条件递送治疗有效量的方式施用。

[0265] 根据本发明的化合物,组合物,包括与一种或多种另外的治疗剂的任何组合可以通过口服,经皮,吸入,肠胃外或舌下途径给药。在可能的给药方法中,优选口服或静脉内给药。

[0266] 药物组合物

[0267] 用于给药式I的化合物(任选地与一种或多种其它治疗剂组合)的适宜制剂对于本领域技术人员来说将是明显的,并且包括例如片剂,丸剂,胶囊,栓剂,糖锭,锭剂,溶液剂,糖浆,酏剂,囊剂,注射剂,吸入剂和粉剂等。口服制剂,特别是固体形式例如片剂或胶囊是优选的。药物活性化合物相对于整个组合物的含量有利地在以下范围内:0.1重量%至90重量%,例如1重量%至70重量%。

[0268] 例如,通过将一种或多种式I化合物与已知的赋形剂例如惰性稀释剂,载体,崩解剂,佐剂,表面活性剂,粘合剂和/或润滑剂混合,可以得到适宜的片剂。片剂也可以由几层构成。适合于所需制剂的特定赋形剂,载体和/或稀释剂对于本领域技术人员来说基于其专

业知识是熟知的。优选的那些是适合于所需特定制剂和给药方法的那些。根据本发明的制剂或配方可以使用本领域技术人员熟知的本身已知的方法制备,例如通过混合或组合至少一种本发明的式I化合物或这种化合物的药学上可接受的盐,和一种或多种赋形剂,载体和/或稀释剂来制备。

[0269] 组合治疗

[0270] 本发明化合物可以进一步与一种或多种其它治疗剂,优选一种其它治疗剂组合。根据一个实施方案,其它治疗剂选自如下组:可用于治疗上述疾病或病症的治疗剂,所述疾病或病症特别是与代谢性疾病或病症例如糖尿病,肥胖症,糖尿病并发症,高血压,高脂血症有关的疾病或病症。适合于这种组合的其它治疗剂特别地包括例如增强一种或多种活性物质对所述适应症之一的治疗效果和/或允许减少一种或多种活性物质的剂量的那些治疗剂。

[0271] 因此,本发明的化合物可以与一种或多种选自如下的其它治疗剂组合:抗糖尿病药剂,用于治疗超重和/或肥胖症的药剂和用于治疗高血压,心力衰竭和/或动脉粥样硬化的药剂。

[0272] 抗糖尿病药例如二甲双胍,磺酰脲类,那格列奈,瑞格列奈,噻唑烷二酮,PPAR-(α , γ 或 α/γ) 激动剂或调节剂, α -葡萄糖苷酶抑制剂,DPPIV抑制剂,SGLT2-抑制剂,胰岛素和胰岛素类似物,GLP-1和GLP-1类似物或糊精和糊精类似物,塞克洛瑟(cycloset),11 β -HSD抑制剂。其它适宜的组合配剂是蛋白酪氨酸磷酸酶1的抑制剂,影响肝脏中失调的葡萄糖产生的物质,例如葡萄糖-6-磷酸酶或果糖-1,6-二磷酸酶、糖原磷酸化酶的抑制剂,胰高血糖素受体拮抗剂,和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶、糖原合酶激酶或丙酮酸脱氢激酶的抑制剂, α 2-拮抗剂,CCR-2拮抗剂,或葡萄糖激酶激动剂。一种或多种降脂剂也适合作为组合配剂,例如HMG-CoA-还原酶抑制剂,贝特类,烟酸及其衍生物,PPAR-(α , γ 或 α/γ) 激动剂或调节剂,PPAR- δ 激动剂,ACAT抑制剂或胆固醇吸收抑制剂,例如胆汁酸结合物质,例如,回肠胆汁酸转运抑制剂,MTP抑制剂,或HDL升高化合物,例如CETP抑制剂或ABC1调节剂。

[0273] 用于治疗超重和/或肥胖症的治疗剂是大麻素1受体拮抗剂,MCH-1受体拮抗剂,MC4受体激动剂,NPY5或NPY2拮抗剂, β 3-激动剂,瘦素或瘦素模拟物,5HT_{2c}受体激动剂。

[0274] 用于治疗高血压,慢性心力衰竭和/或动脉粥样硬化的治疗剂,例如A-II拮抗剂或ACE抑制剂,ECE抑制剂,利尿剂, β -阻断剂,Ca-拮抗剂,中枢作用抗高血压药, α 2-肾上腺素能受体拮抗剂,中性内肽酶抑制剂,血小板聚集抑制剂和其它治疗剂或其组合是适宜的。血管紧张素II受体拮抗剂优选用于治疗或预防高血压和糖尿病的并发症,其经常与利尿剂如氢氯噻嗪组合。

[0275] 上述组合配剂的剂量通常为通常推荐的最低剂量的1/5至通常推荐的剂量的1/1。

[0276] 优选地,本发明的化合物和/或包含本发明的化合物的药物组合物(任选地与一种或多种其它治疗剂组合),与运动和/或饮食配合给药。

[0277] 因此,在另一个方面,本发明涉及根据本发明的化合物与上文和下文中描述的一种或多种其它治疗剂的组合用于治疗可受G蛋白偶联受体GPR40激活影响或由G蛋白偶联受体GPR40激活介导的疾病或病症,特别是上文和下文中描述的疾病或病症的用途。

[0278] 在再一个方面,本发明涉及用于治疗患者的由G蛋白偶联受体GPR40激活介导的疾病或病症的方法,其包括如下步骤:向有此治疗需要的患者、优选人给药治疗有效量的本发

明的化合物与治疗有效量的上文和下文中描述的一种或多种其它治疗剂的组合。

[0279] 根据本发明的化合物与其它治疗剂组合的使用可以同时进行或在交错的时间进行。

[0280] 根据本发明的化合物和一种或多种其它治疗剂可以一起存在于一种制剂例如片剂或胶囊中,或者单独存在于两种相同或不同的制剂例如所谓多组分试剂盒(kit-of-parts)中。

[0281] 因此,在另一方面,本发明涉及药物组合物,其包含根据本发明的化合物和上文和下文中描述的一种或多种另外的治疗剂,任选地连同一种或多种惰性载体和/或稀释剂。

[0282] 本发明的其它特征和优点从以下更详细的实施例将变得明显,通过实施例说明本发明的原理。

[0283] 实施例:

[0284] 术语“环境温度”和“室温”可互换使用,并且指定约20℃的温度。

[0285] 通常,已经获得制备的化合物的¹H-NMR和/或质谱。

[0286] 以下报道的带有碱性或酸性基团的中间体和实施例可以作为相应的盐或中性化合物得到,这取决于所用的纯化方法和条件。盐可以通过本领域技术人员已知的标准方法转化为其中性对应物。

[0287] 用于表征产物的分析HPLC参数(TFA表示三氟乙酸):

[0288]	方法:		1		
	装置		Agilent 1200, 具有 DA-和 MS-检测器		
	柱:		Sunfire C18, 3 x 30 mm, 2.5 μm		
	柱供应商:		Waters		
	梯度/溶剂 时间[min]	%溶剂 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶剂 [乙腈]	流量[ml/min]	温度 [°C]
	0.00	97	3	2.2	60
	0.20	97	3	2.2	60
	1.20	0	100	2.2	60
	1.25	0	100	3	60
	1.40	0	100	3	60

[0289]

方法:	2			
装置	Waters Acquity, QDa 检测器			
柱:	Sunfire C18_3.0 x 30 mm_2.5 μ m			
柱供应商:	Waters			
梯度/溶剂 时间[min]	%溶剂 [H ₂ O, 0.1%TFA]	%溶剂 [乙腈]	流量[ml/min]	温度 [°C]
0.0	95	5	1.5	60

[0290]

1.3	0	100	1.5	60
1.5	0	100	1.5	60
1.6	95	5	1.5	60
0.0	95	5	1.5	60

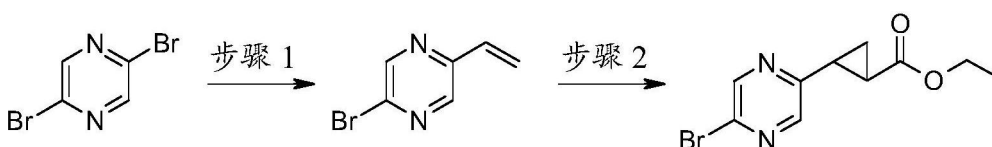
[0291]

方法:	3			
装置	Waters Acquity, QDa 检测器			
柱:	XBridge C18_3.0 x 30 mm_2.5 μ m			
柱供应商:	Waters			
梯度/溶剂 时间[min]	%溶剂 [H ₂ O,0.1%TFA]	%溶剂 [乙腈]	流量[ml/min]	温度 [°C]
0	95	5	1.5	60
1.3	0	100	1.5	60
1.5	0	100	1.5	60
1.6	95	5	1.5	60
0	95	5	1.5	60

[0292] 中间体1

[0293] 反式-2-(5-溴-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸乙酯

[0294]



[0295] 步骤1:2-溴-5-乙烯基-吡嗪

[0296] 在室温将Na₂CO₃溶液(2mol/L,在水中,5.3mL)加入装有搅拌棒,2,5-二溴-吡嗪(1.00g),乙烯基三氟硼酸钾(0.56g),四氢呋喃(6mL)和甲苯(2mL)的烧瓶中。将混合物用Ar吹扫5min,然后加入1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钨(II)(0.15g)。将混合物在80℃搅拌过夜。冷却到室温后,加入水和乙酸乙酯,并将得到的混合物过滤。将有机相分离并且小

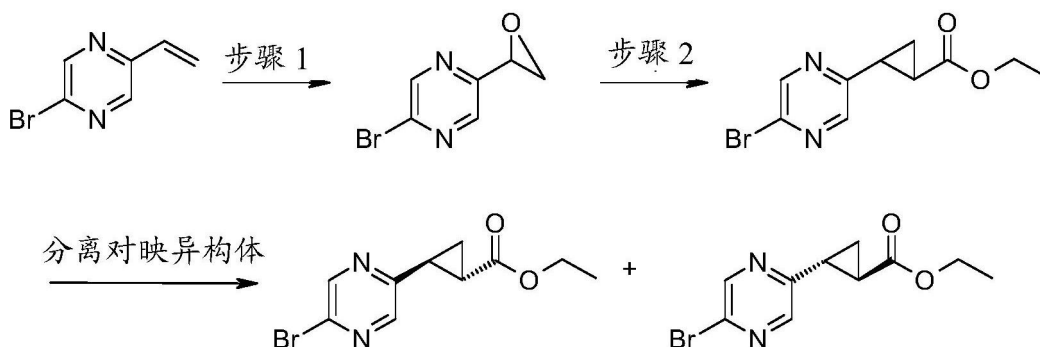
心地浓缩。将残留物在硅胶上进行色谱分离(环己烷/乙酸乙酯49:1→7:3),得到标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=185/187(\text{Br}) [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0297] 步骤2:反式-2-(5-溴-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸乙酯

[0298] 将重氮乙酸乙酯(13%,在二氯甲烷中;2.2mL),2-溴-5-乙烯基-吡嗪(0.45g)和二甲苯(5mL)的混合物在100℃搅拌4h。冷却到室温后,加入1M HCl水溶液,并将所得混合物剧烈搅拌15min。将混合物用乙酸乙酯萃取,和将有机萃取物浓缩。将残留物在硅胶上进行色谱分离(环己烷/乙酸乙酯49:1→4:1),得到外消旋反式构型的标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=271/273(\text{Br}) [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0299] 中间体2和中间体3

[0300] (1S,2S)-2-(5-溴-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸乙酯(中间体2)和(1R,2R)-2-(5-溴-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸乙酯(中间体3)



[0301]

[0302] 步骤1:2-溴-5-环氧乙烷基-吡嗪

[0303] 在室温将N-溴代琥珀酰亚胺(NBS,2.51g)加入装有搅拌棒,2-溴-5-乙烯基-吡嗪(2.50g),叔丁醇(18mL)和水(38mL)的烧瓶中。将混合物在55℃搅拌1.5h。冷却到室温后,将混合物在冰浴中冷却,和逐滴加入NaOH溶液(4mol/L,在水中,10mL)。将混合物在冷却浴中搅拌15min,然后加入水, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液和乙醚。将有机相分离,用水洗涤,和干燥(Na_2SO_4)。将溶剂小心地除去,和将残留物在硅胶上进行色谱分离(环己烷/乙酸乙酯49:1→3:1),得到标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=201/203(\text{Br}) [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0304] 步骤2:反式-2-(5-溴-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸乙酯

[0305] 在室温将叔戊醇钠溶液(30%,在2-甲基四氢呋喃中,6.9mL)逐滴加入装有搅拌棒,膦酰基乙酸三乙酯(3.3mL)和甲苯(50mL)的烧瓶中。将混合物在约35℃搅拌20min,然后加入在甲苯(15mL)中的2-溴-5-环氧乙烷基-吡嗪(3.20g)。将混合物在105℃搅拌1h。冷却到室温后,将混合物用1M H_3PO_4 水溶液和盐水洗涤并且干燥(MgSO_4)。将混合物浓缩,和将残留物在硅胶上进行色谱分离(环己烷/乙酸乙酯49:1→7:3),得到标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=271/273(\text{Br}) [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0306] 对映异构体的色谱分离:

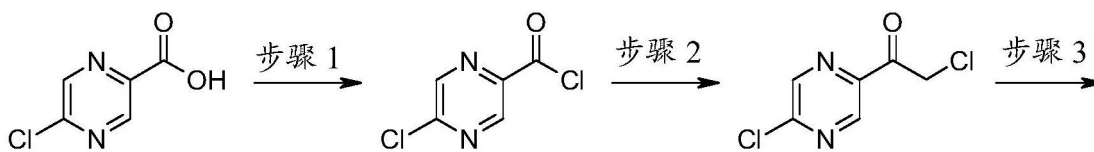
[0307] 在手性相上SFC分离后,从外消旋混合物中得到纯的对映异构体(柱:LUX[®] Amylose-2 (Phenomenex Inc.), 5 μm ,250mm x 20mm;洗脱液: scCO_2 /甲醇95:5,40℃,150bar,60mL/min):

[0308] (1S,2S)-2-(5-溴-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸乙酯: $t_R=2.26\text{min}$

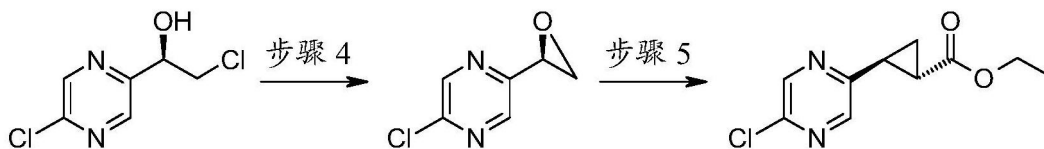
[0309] (1R,2R)-2-(5-溴-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸乙酯: $t_R=2.00\text{min}$

[0310] 中间体4

[0311] (1S,2S)-2-(5-氯-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸乙酯



[0312]



[0313] 步骤1:5-氯-吡嗪-2-羰基氯

[0314] 在室温将N,N-二甲基甲酰胺(1滴)加入装有搅拌棒,5-氯-吡嗪-2-甲酸(13.17g),亚硫酰氯(25mL)和甲苯(200mL)的烧瓶中。将混合物在60℃搅拌过夜。冷却到室温后,将混合物浓缩,和通过用甲苯重复蒸发三次,剩余物不含有挥发性残留物。

[0315] 步骤2:2-氯-1-(5-氯-吡嗪-2-基)-乙酮

[0316] 将三甲基甲硅烷基重氮甲烷(2mol/L,在己烷中,50mL)经3.5h的时间逐滴加入在四氢呋喃中的5-氯-吡嗪-2-羰基氯(11.80g)的在冰浴中冷却的搅拌溶液。原料完全消失后(TLC或HPLC),将混合物冷却至约-15℃,和在1min内加入在1,4-二氧杂环己烷中的HCl(4mol/L,50mL)。将混合物搅拌10min,然后加入水。将有机相分离,和将水相用乙酸乙酯(80mL)萃取。将合并的有机相用水和NaHCO₃水溶液洗涤直至中性并且干燥(MgSO₄)。将混合物过滤,和将干燥剂用乙酸乙酯(80mL)洗涤,得到标题化合物的组合溶液,将其原样用于下一反应步骤。

[0317] 步骤3:(R)-1-(5-氯-吡嗪-2-基)-2-氯-乙醇

[0318] 将(1S,2S)-Cp*RhCl(TsNCHPhCHPhNH₂) (0.33g;由(1S,2S)-(+)-N-(4-甲苯磺酰基)-1,2-二苯基乙二胺和五甲基-环戊二烯基-氯化铑二聚体例如Organometallics 2009,28,1435-1446或Chem.Commun.2015,52,362-365中所述制备;或者,催化剂通过在反应烧瓶中组合两种组分原位制备)加入步骤2中制备的2-氯-1-(5-氯-吡嗪-2-基)-乙酮溶液中,和将所得混合物冷却至-30℃。向该混合物中逐滴加入通过在室温向甲酸(12mL)中加入三乙胺(45mL)制备的三乙胺和甲酸的混合物,并且搅拌混合物持续5min。将混合物搅拌同时温热至室温过夜。加入1M NaHCO₃水溶液,和将混合物剧烈搅拌。将混合物经过硅藻土过滤,和将滤液的有机相分离。将水相用乙酸乙酯萃取,和将有机相合并。将有机相用水和盐水洗涤并且干燥(MgSO₄)。蒸发溶剂,得到标题化合物,将其原样用于下一反应步骤。

[0319] 步骤4:(R)-2-氯-5-环氧乙烷基-吡嗪

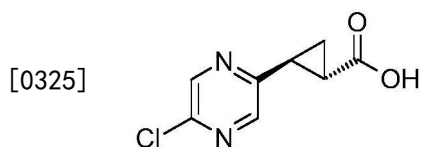
[0320] 在室温将NaOH水溶液(4mol/L,20mL)加入装有搅拌棒,(R)-1-(5-氯-吡嗪-2-基)-2-氯-乙醇(12.9g)和四氢呋喃(80mL)的烧瓶中。将混合物搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯稀释,和将所得混合物用1M H₃PO₄水溶液和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),和浓缩。将残留物在硅胶上进行色谱分离(石油醚/乙酸乙酯),得到标题化合物。质谱(ESI⁺):m/z=157/159(C1)[M+H]⁺。

[0321] 步骤5: (1S,2S)-2-(5-氯-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸乙酯

[0322] 将叔戊醇钠(70g)在四氢呋喃(250mL)中的溶液经15min加入装有搅拌棒和磷酸基乙酸三乙酯(125mL)的在冰浴中冷却的烧瓶中。将混合物在冷却时搅拌15min和在室温搅拌30min。然后将混合物在90℃经45min的时间逐滴加入(R)-2-氯-5-环氧乙烷基-吡嗪(34.3g)在甲苯(125mL)中的溶液中。将混合物在90℃搅拌另外15min和然后在室温搅拌1h。将混合物用1M H_3PO_4 水溶液略微酸化(pH为约5-6)。将有机相分离,和将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用水洗涤和盐水,干燥(MgSO_4),和浓缩。将残留物在硅胶上进行色谱分离(石油醚/乙酸乙酯),得到标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=227/229$ (C1) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0323] 中间体5

[0324] (1S,2S)-2-(5-氯-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸



[0326] 在室温将4M NaOH水溶液(45mL)加入装有搅拌棒,(1S,2S)-2-(5-氯-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸乙酯(27.2g)和四氢呋喃(160mL)的烧瓶中。将混合物在室温搅拌过夜。加入水(80mL),和蒸发大多数四氢呋喃。将含水残留物用乙醚洗涤和然后使用4M HCl水溶液调节至pH值为4-5。将混合物搅拌30min,和将形成的沉淀物通过过滤分离,用水洗涤,和在干燥器中干燥,得到第一批标题化合物。将含水滤液用4M HCl水溶液调节至pH值为1并且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取液用盐水洗涤,干燥(MgSO_4),和浓缩,得到第二批标题化合物。质谱(ESI^-): $m/z=197/199$ (C1) $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0327] 从中间体4和如上所述水解得到的中间体5批次的对映异构体纯度(ee)通常在40%和80%之间。

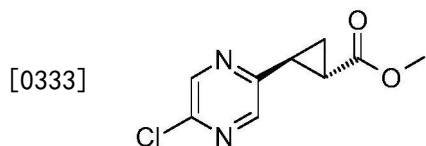
[0328] 中间体5批次的对映异构体纯度可以通过采用以下步骤增至>95% ee:

[0329] 在80℃将(S)-1-苯乙胺(11.6mL)加入(1S,2S)-2-(5-氯-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸(18.1g)在异丙醇(270mL)中的溶液中。将溶液在80℃搅拌15min和然后在室温静置过夜而不搅拌。将沉淀物通过过滤分离,用异丙醇洗涤,和在40℃干燥,得到(S)-1-苯乙铵(1S,2S)-2-(5-氯-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸盐(如果铵盐的非对映异构体纯度不足,则将沉淀物再次从异丙醇中重结晶)。

[0330] (S)-1-苯乙铵羧酸盐(14.8g)悬浮于乙酸乙酯(60mL)中,和加入1M HCl水溶液(47mL)。将混合物搅拌直至所有固体溶解。将有机相分离和用盐水洗涤。有机相干燥(MgSO_4)和浓缩。将残留物从乙醚/戊烷中重结晶,得到达到纯异构体形式的(1S,2S)-2-(5-氯-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸。

[0331] 中间体6

[0332] (1S,2S)-2-(5-氯-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸甲酯

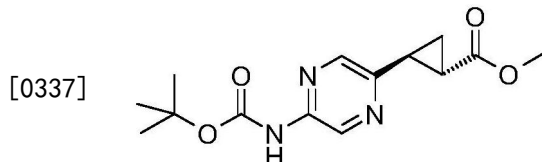


[0334] 将三甲基甲硅烷基重氮甲烷(2mol/L,在己烷中,15.7mL)逐滴加入装有搅拌棒,

(1S,2S)-2-(5-氯-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸(5.00g),二氯甲烷(90mL),和甲醇(10mL)的在冰浴中冷却的烧瓶中。将混合物在冷却浴中搅拌15min和然后在室温搅拌30min。加入甲醇(40mL),和将溶液搅拌20min。将溶液浓缩,得到标题化合物。质谱(ESI^-): $m/z=213/215$ (C1) $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0335] 中间体7

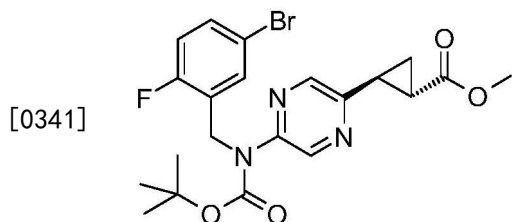
[0336] (1S,2S)-2-(5-叔丁氧基羰基氨基-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸甲酯



[0338] 将装有搅拌棒,氨基甲酸叔丁酯(0.58g), (1S,2S)-2-(5-氯-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸乙酯(1.00g), Cs_2CO_3 (3.07g)和1,4-二氧杂环己烷(50mL)的烧瓶用Ar吹扫10min。加入4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(0.27g)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0.22g),和将混合物在100℃搅拌2h。冷却到室温后,将混合物过滤,和将滤液浓缩。将残留物在硅胶上进行色谱分离(环己烷/乙酸乙酯49:1->4:1),得到标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=294$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0339] 中间体8

[0340] (1S,2S)-2-{5-[(5-溴-2-氟-苄基)-叔丁氧羰基氨基]-吡嗪-2-基}-环丙烷甲酸甲酯



[0342] 将氢化钠(55%,在矿物油中;0.38g)加入装有搅拌棒,(1S,2S)-2-(5-叔丁氧基羰基氨基-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸甲酯(2.30g)和N,N-二甲基甲酰胺(25mL)的在冰浴中冷却的烧瓶中。将混合物搅拌10min,和然后加入4-溴-2-溴甲基-1-氟-苯(2.10g;关于制备参见J. Med. Chem. 1999, 42, 3572-3587)。移除冰浴,和将混合物在室温搅拌1h。加入饱和 NH_4Cl 水溶液,和将所得混合物剧烈搅拌,然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物浓缩,得到粗制标题化合物,原样用于下一反应步骤。

[0343] 中间体9

[0344] (1S,2S)-2-[5-(5-溴-2-氟-苄基氨基)-吡嗪-2-基]-环丙烷甲酸甲酯

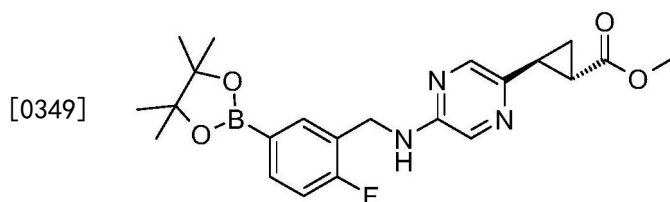


[0346] 将(1S,2S)-2-{5-[(5-溴-2-氟-苄基)-叔丁氧羰基氨基]-吡嗪-2-基}-环丙烷甲酸甲酯(3.50g)悬浮在盐酸溶液(4mol/L,在1,4二氧杂环己烷中;10mL)中。将混合物在40℃搅拌20min。冷却到室温后,加入 NaHCO_3 水溶液,和将所得混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物浓缩,得到粗制标题化合物,原样用于下一反应步骤。质谱(ESI^+): $m/z=380/$

382 (Br) $[M+H]^+$ 。

[0347] 中间体10

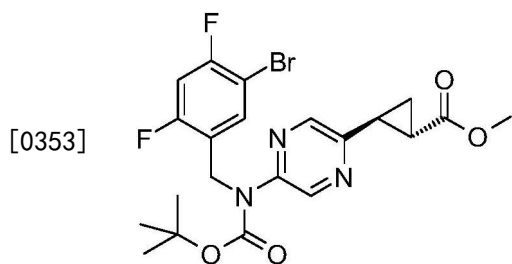
[0348] (1S,2S)-2-[5-[2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-苄基氨基]-吡嗪-2-基]-环丙烷甲酸甲酯



[0350] 将装有搅拌棒, (1S,2S)-2-[5-(5-溴-2-氟-苄基氨基)-吡嗪-2-基]-环丙烷甲酸甲酯 (2.30g), 双(频那醇合)二硼 (1.54g), 乙酸钾 (1.19g) 和1,4-二氧杂环己烷 (50mL) 的烧瓶用Ar吹扫10min。加入1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II) (88mg), 并将混合物在回流温度搅拌1h。冷却到室温后, 混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用木炭处理, 过滤, 和浓缩。将残留物在硅胶上进行色谱分离(环己烷/乙酸乙酯49:1->3:1), 得到标题化合物。质谱 (ESI⁺): $m/z = 428 [M+H]^+$ 。

[0351] 中间体11

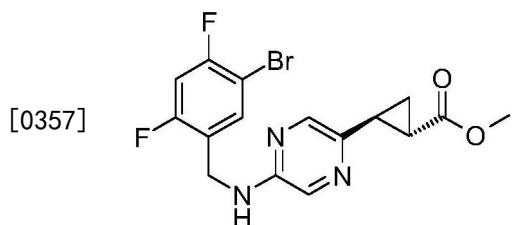
[0352] (1S,2S)-2-[5-[(5-溴-2,4-二氟-苄基)-叔丁氧羰基氨基]-吡嗪-2-基]-环丙烷甲酸甲酯



[0354] 将标题化合物由 (1S,2S)-2-(5-叔丁氧基羰基氨基-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸甲酯和1-溴-5-溴甲基-2,4-二氟-苯(对于制备参见W02015/51725) 按照类似于中间体8所述的步骤制备。质谱 (ESI⁺): $m/z = 498/500 (Br) [M+H]^+$ 。

[0355] 中间体12

[0356] (1S,2S)-2-[5-(5-溴-2,4-二氟-苄基氨基)-吡嗪-2-基]-环丙烷甲酸甲酯

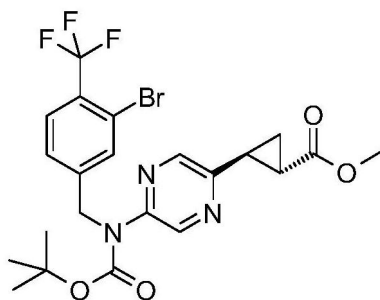


[0358] 将标题化合物由 (1S,2S)-2-[5-[(5-溴-2,4-二氟-苄基)-叔丁氧羰基氨基]-吡嗪-2-基]-环丙烷甲酸甲酯按照类似于中间体9所述的步骤制备。质谱 (ESI⁺): $m/z = 398/400 (Br) [M+H]^+$ 。

[0359] 中间体13

[0360] (1S,2S)-2-[5-[(3-溴-4-三氟甲基-苄基)-叔丁氧羰基氨基]-吡嗪-2-基]-环丙烷甲酸甲酯

[0361]

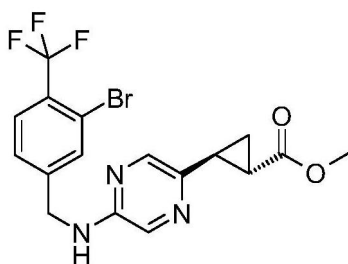


[0362] 将标题化合物由(1S,2S)-2-(5-叔丁氧基羰基氨基-吡啶-2-基)-环丙烷甲酸甲酯和2-溴-4-溴甲基-1-三氟甲基-苯(对于制备参见W02011/146324)按照类似于中间体8所述的步骤制备。质谱(ESI^+): $m/z = 530/532 (\text{Br}) [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0363] 中间体14

[0364] (1S,2S)-2-[5-(3-溴-4-三氟甲基-苄基氨基)-吡啶-2-基]-环丙烷甲酸甲酯

[0365]

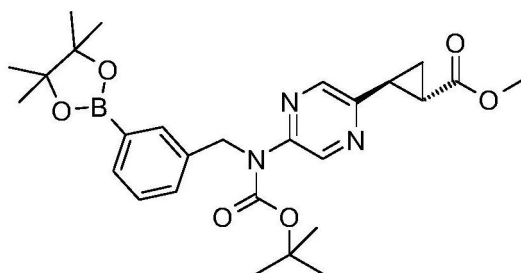


[0366] 将标题化合物由(1S,2S)-2-{5-[3-(3-溴-4-三氟甲基-苄基)-叔丁氧基羰基氨基]-吡啶-2-基}-环丙烷甲酸甲酯按照类似于中间体9所述的步骤制备。质谱(ESI^+): $m/z = 430/432 (\text{Br}) [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0367] 中间体15

[0368] (1S,2S)-2-(5-{叔丁氧基羰基-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-苄基]-氨基}-吡啶-2-基)-环丙烷甲酸甲酯

[0369]

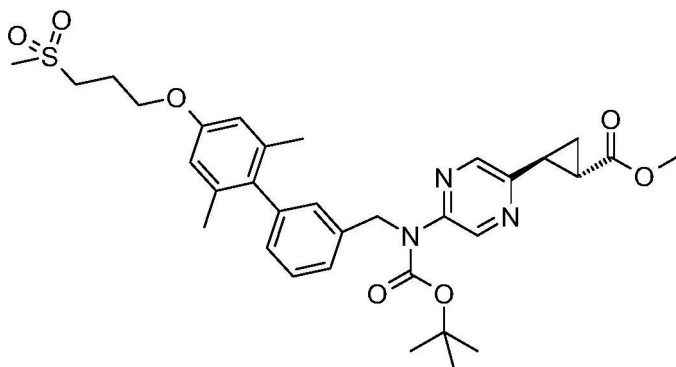


[0370] 将标题化合物由(1S,2S)-2-(5-叔丁氧基羰基氨基-吡啶-2-基)-环丙烷甲酸甲酯和2-(3-溴甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷按照类似于中间体8所述的步骤制备。质谱(ESI^+): $m/z = 510 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0371] 中间体16

[0372] (1S,2S)-2-(5-{叔丁氧基羰基-[4'-(3-甲磺酰基-丙氧基)-2',6'-二甲基-联苯基-3-基甲基]-氨基}-吡啶-2-基)-环丙烷甲酸

[0373]

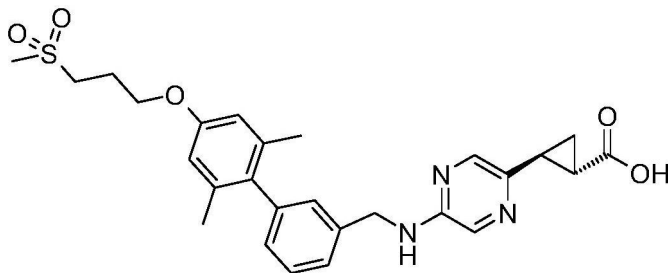


[0374] 将标题化合物由 (1S,2S)-2-(5-{叔丁氧基羰基-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-苄基]-氨基}-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸甲酯 (46% ee) 和 2-溴-5-(3-甲烷磺酰基-丙氧基)-1,3-二甲基-苯按照类似于实施例2所述的步骤制备。质谱 (ESI⁺): m/z = 610 [M+H]⁺。

[0375] 实施例1

[0376] (1S,2S)-2-(5-{[4'-(3-甲烷磺酰基-丙氧基)-2',6'-二甲基-联苯基-3-基甲基]-氨基}-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸

[0377]

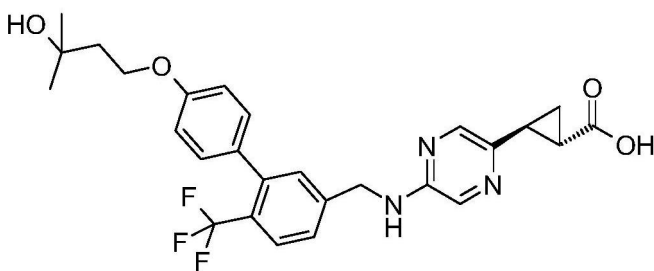


[0378] 将标题化合物由 (1S,2S)-2-(5-{叔丁氧基羰基-[4'-(3-甲烷磺酰基-丙氧基)-2',6'-二甲基-联苯基-3-基甲基]-氨基}-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸 (46% ee) 按照类似于中间体9所述的步骤制备。LC(方法3): t_R=0.48min; 质谱 (ESI⁺): m/z=510 [M+H]⁺。

[0379] 实施例2

[0380] (1S,2S)-2-(5-{[4'-(3-羟基-3-甲基-丁氧基)-6-三氟甲基-联苯基-3-基甲基]-氨基}-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸

[0381]

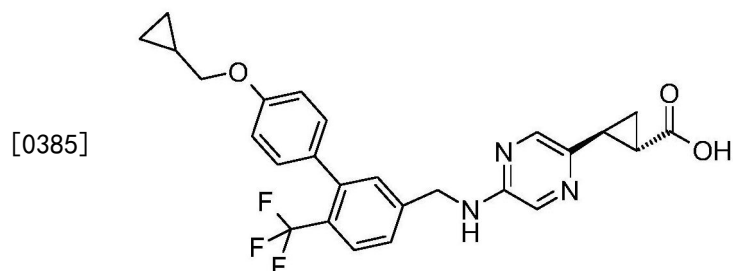


[0382] 将装有搅拌棒, (1S,2S)-2-[5-(3-溴-4-三氟甲基-苄基氨基)-吡嗪-2-基]-环丙烷甲酸甲酯 (46% ee; 47mg), 2-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-苯氧基]-丁-2-醇 (35mg), K₃PO₄ (119mg), 水 (1mL) 和 1,4-二氧杂环己烷 (3mL) 的小瓶用 Ar 吹扫 10min。加入双[二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)-膦]二氯化钯 (II) (PdCl₂ (Amphos)₂; 2mg), 并将混合物在 90℃ 搅拌 1h。冷却到室温后, 加入 4M NaOH 水溶液 (0.5mL), 并将混合物在 45℃ 搅拌 0.5h。将混合物用 50% 含水三氟乙酸酸化, 过滤, 和色谱分离 (HPLC; 乙腈/水/三

氟乙酸), 得到标题化合物。LC (方法2): $t_R=0.52\text{min}$; 质谱 (ESI^+): $m/z=516[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0383] 实施例3

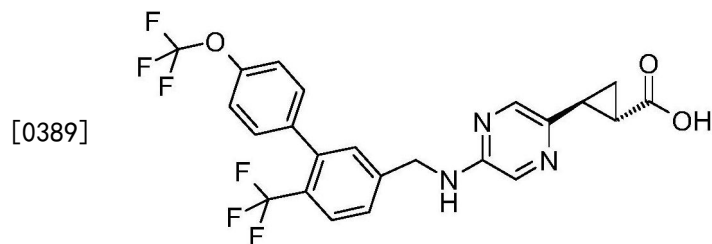
[0384] (1S,2S)-2-{5-[(4'-环丙基甲氧基-6-三氟甲基-联苯基-3-基甲基)-氨基]-吡嗪-2-基}-环丙烷甲酸



[0386] 将标题化合物由 (1S,2S)-2-[5-(3-溴-4-三氟甲基-苄基氨基)-吡嗪-2-基]-环丙烷甲酸甲酯 (46% ee) 和 4-(环丙基甲氧基)-苯基硼酸按照类似于实施例2所述的步骤制备。LC (方法2): $t_R=0.58\text{min}$; 质谱 (ESI^+): $m/z=484[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0387] 实施例4

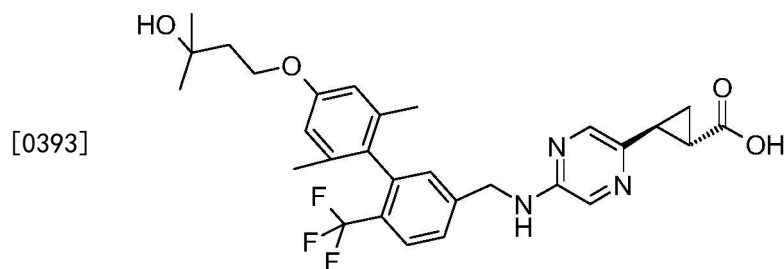
[0388] (1S,2S)-2-{5-[(4'-三氟甲氧基-6-三氟甲基-联苯基-3-基甲基)-氨基]-吡嗪-2-基}-环丙烷甲酸



[0390] 将标题化合物由 (1S,2S)-2-[5-(3-溴-4-三氟甲基-苄基氨基)-吡嗪-2-基]-环丙烷甲酸甲酯 (46% ee) 和 4-三氟甲氧基-苯基硼酸按照类似于实施例2所述的步骤制备。LC (方法3): $t_R=1.00\text{min}$; 质谱 (ESI^+): $m/z=498[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0391] 实施例5

[0392] (1S,2S)-2-(5-{[4'-(3-羟基-3-甲基-丁氧基)-2',6'-二甲基-6-三氟甲基-联苯基-3-基甲基]-氨基}-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸

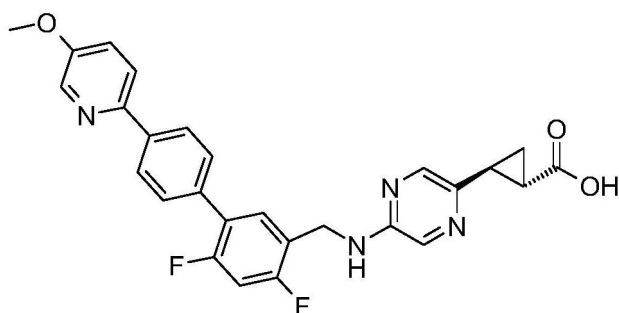


[0394] 将标题化合物由 (1S,2S)-2-[5-(3-溴-4-三氟甲基-苄基氨基)-吡嗪-2-基]-环丙烷甲酸甲酯 (46% ee) 和 4-(3-羟基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基硼酸按照类似于实施例2所述的步骤制备。LC (方法2): $t_R=0.54\text{min}$; 质谱 (ESI^+): $m/z=544[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0395] 实施例6

[0396] (1S,2S)-2-(5-{[4,6-二氟-4'-(5-甲氧基-吡啶-2-基)-联苯基-3-基甲基]-氨基}-吡嗪-2-基)-环丙烷甲酸

[0397]

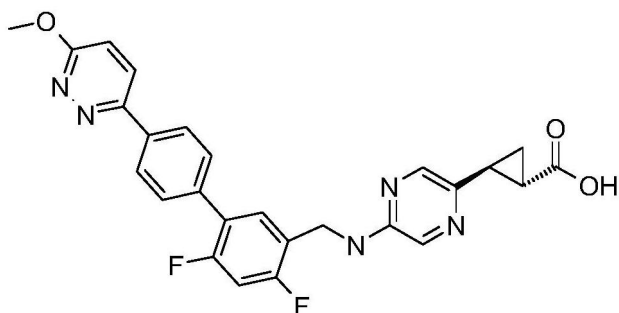


[0398] 将标题化合物由 (1S,2S)-2-[5-(5-溴-2,4-二氟-苄基氨基)-吡啶-2-基]-环丙烷甲酸甲酯 (46% ee) 和 4-(5-甲氧基-2-吡啶基)-苯基硼酸按照类似于实施例2所述的步骤制备。LC (方法3): $t_R = 0.52 \text{ min}$; 质谱 (ESI^+): $m/z = 489 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0399] 实施例7

[0400] (1S,2S)-2-[5-{[4,6-二氟-4'-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-联苯基-3-基甲基]-氨基}-吡啶-2-基]-环丙烷甲酸

[0401]

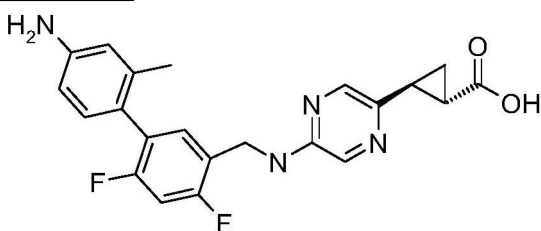


[0402] 将标题化合物由 (1S,2S)-2-[5-(5-溴-2,4-二氟-苄基氨基)-吡啶-2-基]-环丙烷甲酸甲酯 (46% ee) 和 4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基硼酸按照类似于实施例2所述的步骤制备。LC (方法3): $t_R = 0.48 \text{ min}$; 质谱 (ESI^+): $m/z = 490 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0403] 实施例8

[0404] (1S,2S)-2-[5-{[4'-氨基-4,6-二氟-2'-甲基-联苯基-3-基甲基]-氨基}-吡啶-2-基]-环丙烷甲酸

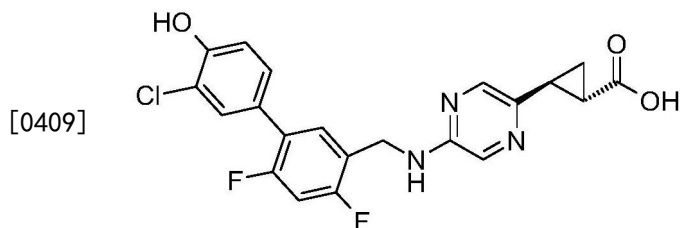
[0405]



[0406] 将标题化合物由 (1S,2S)-2-[5-(5-溴-2,4-二氟-苄基氨基)-吡啶-2-基]-环丙烷甲酸甲酯 (46% ee) 和 4-氨基-2-甲基-苯基硼酸频哪醇酯按照类似于实施例2所述的步骤制备。LC (方法3): $t_R = \text{min}$; 质谱 (ESI^+): $m/z = 411 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0407] 实施例9

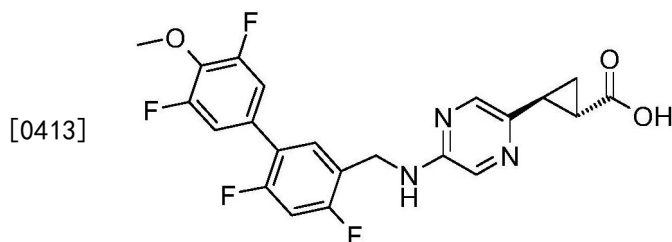
[0408] (1S,2S)-2-[5-{[3'-氯-4,6-二氟-4'-羟基-联苯基-3-基甲基]-氨基}-吡啶-2-基]-环丙烷甲酸



[0410] 将标题化合物由 (1S,2S)-2-[5-(5-溴-2,4-二氟-苄基氨基)-吡嗪-2-基]-环丙烷甲酸甲酯 (46% ee) 和 3-氯-4-羟基-苯基硼酸按照类似于实施例2所述的步骤制备。LC (方法3): $t_R = 0.32 \text{ min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 432/434$ (C1) $[M+H]^+$ 。

[0411] 实施例10

[0412] (1S,2S)-2-[5-[(4,6,3',5'-四氟-4'-甲氧基-联苯基-3-基甲基)-氨基]-吡嗪-2-基]-环丙烷甲酸

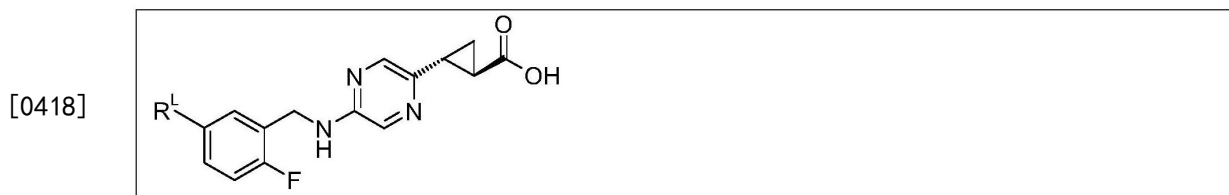


[0414] 将标题化合物由制备 (1S,2S)-2-[5-(5-溴-2,4-二氟-苄基氨基)-吡嗪-2-基]-环丙烷甲酸甲酯 (46% ee) 和 3,5-二氟-4-甲氧基-苯基硼酸按照类似于实施例2所述的步骤。LC (方法3): $t_R = 0.52 \text{ min}$; 质谱 (ESI⁺): $m/z = 448$ $[M+H]^+$ 。

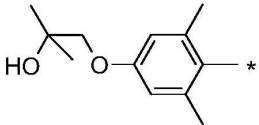
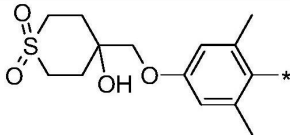
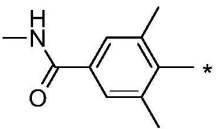
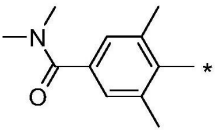
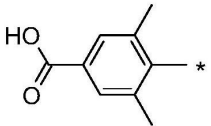
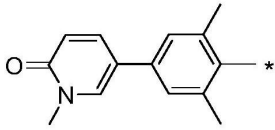
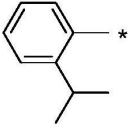
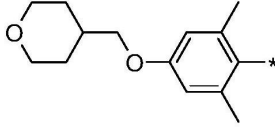
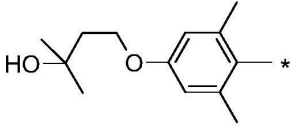
[0415] 随后表中汇编的以下化合物可以由 (1S,2S)-2-[5-[2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-苄基氨基]-吡嗪-2-基]-环丙烷甲酸甲酯和相应偶联配偶体的溴化物 (或氯化物或碘化物) 按照实施例2中所述的主要步骤、伴随酯基的水解或然后通过酯基的水解得到。

[0416] 用于合成下表中汇编的化合物的典型步骤:

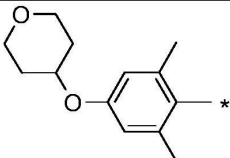
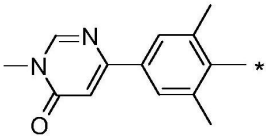
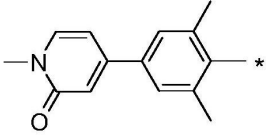
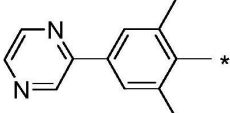
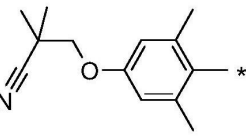
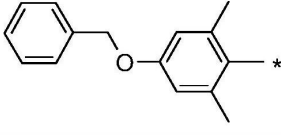
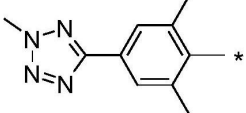
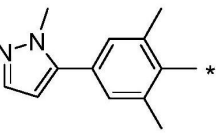
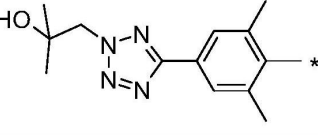
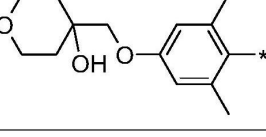
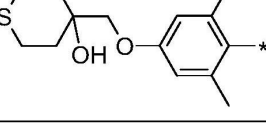
[0417] 将装有搅拌棒, (1S,2S)-2-[5-[2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-苄基氨基]-吡嗪-2-基]-环丙烷甲酸甲酯 (46% ee; 45mg, 0.11mmol, 1.0当量), 作为溴化物的偶联配偶体 (0.11mmol, 1.0当量), 1M K_3PO_4 水溶液 (0.50mmol, 4.7当量) 和 1,4-二氧杂环己烷 (1.5mL) 的小瓶用 Ar 吹扫 10min。加入双[二叔丁基-(4-二甲基氨基苯基)-膦]二氯化钯 (II) ($PdCl_2$ (Amphos)₂; 0.003mmol, 3mol%), 并将混合物在 90°C 搅拌直到起始硼酸酯被完全消耗 (通过 TLC 或 HPLC)。冷却到室温后, 加入甲醇 (1mL) 和 4M NaOH 水溶液 (2.0mmol, 约 19 当量), 并将混合物在 45°C 搅拌 1h。将混合物用 50% 含水三氟乙酸酸化, 过滤, 和色谱分离 (HPLC; 乙腈/水/三氟乙酸), 得到相应的羧酸, 其具有与原料相同的对映异构体纯度。



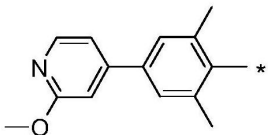
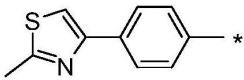
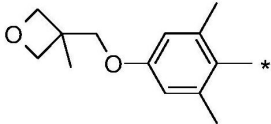
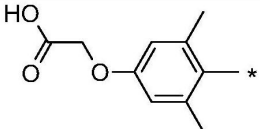
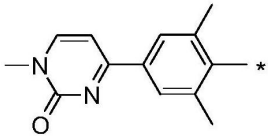
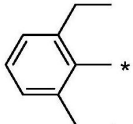
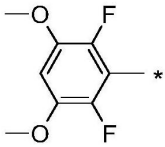
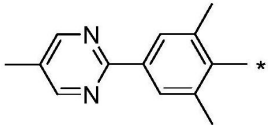
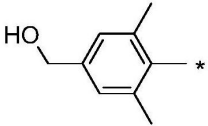
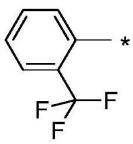
[0419]

实施例	R^L (偶联配偶体为 R^L -Br)	关于 HPLC(方法)的保留时间 质谱(MS)
11		LC(方法 1): $t_R = 1.04$ min MS(ESI^+): $m/z = 480$ $[M+H]^+$
12		LC(方法 3): $t_R = 0.46$ min MS(ESI^+): $m/z = 570$ $[M+H]^+$
13		LC(方法 3): $t_R = 0.41$ min MS(ESI^+): $m/z = 449$ $[M+H]^+$
14		LC(方法 3): $t_R = 0.44$ min MS(ESI^+): $m/z = 463$ $[M+H]^+$
15	 使用的 4-溴-3,5-二甲基苯甲酸甲酯	LC(方法 2): $t_R = 0.76$ min MS(ESI^+): $m/z = 436$ $[M+H]^+$
16		LC(方法 2): $t_R = 0.80$ min MS(ESI^+): $m/z = 499$ $[M+H]^+$
17		LC(方法 2): $t_R = 0.96$ min MS(ESI^+): $m/z = 406$ $[M+H]^+$
18		LC(方法 2): $t_R = 0.96$ min MS(ESI^+): $m/z = 506$ $[M+H]^+$
19		LC(方法 3): $t_R = 0.52$ min MS(ESI^+): $m/z = 494$ $[M+H]^+$

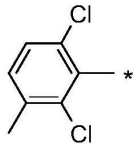
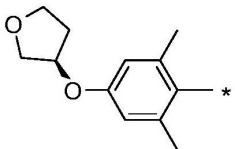
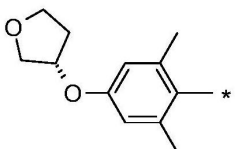
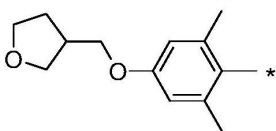
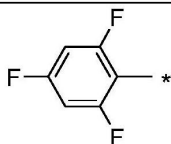
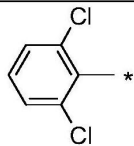
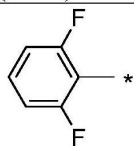
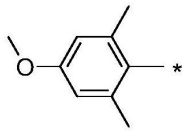
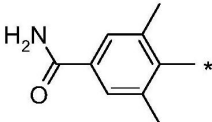
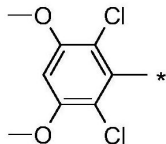
[0420]

20		LC(方法 3): $t_R = 0.53 \text{ min}$ MS(ESI ⁺): $m/z = 492 [M+H]^+$
21		LC(方法 3): $t_R = 0.45 \text{ min}$ MS(ESI ⁺): $m/z = 500 [M+H]^+$
22		LC(方法 3): $t_R = 0.47 \text{ min}$ MS(ESI ⁺): $m/z = 499 [M+H]^+$
23		LC(方法 3): $t_R = 0.50 \text{ min}$ MS(ESI ⁺): $m/z = 470 [M+H]^+$
24		LC(方法 3): $t_R = 0.56 \text{ min}$ MS(ESI ⁺): $m/z = 489 [M+H]^+$
25		LC(方法 3): $t_R = 0.63 \text{ min}$ MS(ESI ⁺): $m/z = 498 [M+H]^+$
26		LC(方法 3): $t_R = 0.50 \text{ min}$ MS(ESI ⁺): $m/z = 474 [M+H]^+$
27		LC(方法 3): $t_R = 0.51 \text{ min}$ MS(ESI ⁺): $m/z = 472 [M+H]^+$
28		LC(方法 3): $t_R = 0.51 \text{ min}$ MS(ESI ⁺): $m/z = 532 [M+H]^+$
29		LC(方法 3): $t_R = 0.48 \text{ min}$ MS(ESI ⁺): $m/z = 522 [M+H]^+$
30		LC(方法 3): $t_R = 0.55 \text{ min}$ MS(ESI ⁺): $m/z = 538 [M+H]^+$

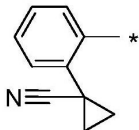
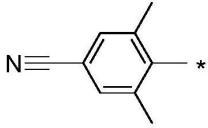
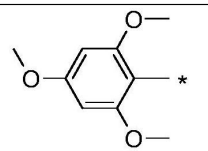
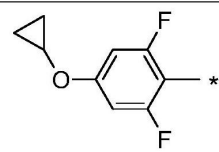
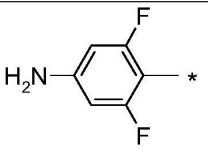
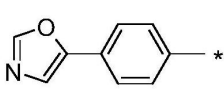
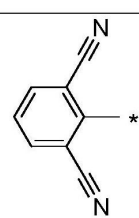
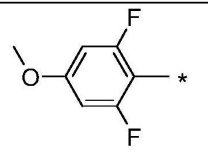
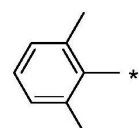
[0421]

31		LC(方法 3): $t_R = 0.58 \text{ min}$ MS(ESI^+): $m/z = 499 [\text{M}+\text{H}]^+$
32		LC(方法 2): $t_R = 0.86 \text{ min}$ MS(ESI^+): $m/z = 461 [\text{M}+\text{H}]^+$
33		LC(方法 2): $t_R = 0.92 \text{ min}$ MS(ESI^+): $m/z = 492 [\text{M}+\text{H}]^+$
34	 使用(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-乙酸甲酯	LC(方法 2): $t_R = 0.76 \text{ min}$ MS(ESI^+): $m/z = 466 [\text{M}+\text{H}]^+$
35	 使用碘化物替代溴化物($\text{R}^{\text{L}}\text{-I}$)	LC(方法 2): $t_R = 0.68 \text{ min}$ MS(ESI^+): $m/z = 500 [\text{M}+\text{H}]^+$
36		LC(方法 2): $t_R = 1.00 \text{ min}$ MS(ESI^+): $m/z = 420 [\text{M}+\text{H}]^+$
37		LC(方法 2): $t_R = 0.83 \text{ min}$ MS(ESI^+): $m/z = 460 [\text{M}+\text{H}]^+$
38		LC(方法 2): $t_R = 0.92 \text{ min}$ MS(ESI^+): $m/z = 484 [\text{M}+\text{H}]^+$
39		LC(方法 2): $t_R = 0.76 \text{ min}$ MS(ESI^+): $m/z = 422 [\text{M}+\text{H}]^+$
40		LC(方法 2): $t_R = 0.91 \text{ min}$ MS(ESI^+): $m/z = 432 [\text{M}+\text{H}]^+$

[0422]

41		LC(方法 3): $t_R = 0.57 \text{ min}$ MS(ESI^+): $m/z = 446/448/450(2 \text{ Cl})[\text{M}+\text{H}]^+$
42		LC(方法 2): $t_R = 0.89 \text{ min}$ MS(ESI^+): $m/z = 478 [\text{M}+\text{H}]^+$
43		LC(方法 2): $t_R = 0.89 \text{ min}$ MS(ESI^+): $m/z = 478 [\text{M}+\text{H}]^+$
44		LC(方法 2): $t_R = 0.93 \text{ min}$ MS(ESI^+): $m/z = 492 [\text{M}+\text{H}]^+$
45		LC(方法 3): $t_R = 0.51 \text{ min}$ MS(ESI^+): $m/z = 418 [\text{M}+\text{H}]^+$
46	 使用碘化物替代溴化物 ($\text{R}^L\text{-I}$)	LC(方法 2): $t_R = 0.91 \text{ min}$ MS(ESI^+): $m/z = 432/434/436(2 \text{ Cl})[\text{M}+\text{H}]^+$
47		LC(方法 2): $t_R = 0.85 \text{ min}$ MS(ESI^+): $m/z = 400 [\text{M}+\text{H}]^+$
48		LC(方法 3): $t_R = 0.55 \text{ min}$ MS(ESI^+): $m/z = 422 [\text{M}+\text{H}]^+$
49		LC(方法 2): $t_R = 0.70 \text{ min}$ MS(ESI^+): $m/z = 435 [\text{M}+\text{H}]^+$
50		LC(方法 2): $t_R = 0.89 \text{ min}$ MS(ESI^+): $m/z = 492/494/496(2 \text{ Cl})[\text{M}+\text{H}]^+$

[0423]

	使用碘化物替代溴化物 (R ^L -I)	
51		LC(方法 2): t _R = 0.82 min MS(ESI ⁺): m/z = 429 [M+H] ⁺
52		LC(方法 1): t _R = 1.05 min MS(ESI ⁺): m/z = 417 [M+H] ⁺
53		LC(方法 2): t _R = 0.81 min MS(ESI ⁺): m/z = 454 [M+H] ⁺
54		LC(方法 2): t _R = 0.95 min MS(ESI ⁺): m/z = 456 [M+H] ⁺
55		LC(方法 2): t _R = 0.74 min MS(ESI ⁺): m/z = 415 [M+H] ⁺
56		LC(方法 2): t _R = 0.81 min MS(ESI ⁺): m/z = 431 [M+H] ⁺
57		LC(方法 2): t _R = 0.71 min MS(ESI ⁺): m/z = 414 [M+H] ⁺
58		LC(方法 2): t _R = 0.88 min MS(ESI ⁺): m/z = 430 [M+H] ⁺
59		LC(方法 2): t _R = 0.94 min MS(ESI ⁺): m/z = 392 [M+H] ⁺