



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113784953 A

(43) 申请公布日 2021.12.10

(21) 申请号 202080032751.5

(22) 申请日 2020.03.20

(30) 优先权数据

1903827.2 2019.03.20 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.11.01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2020/050762 2020.03.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/188301 EN 2020.09.24

(71) 申请人 阿托基公司

地址 瑞典斯德哥尔摩

(72) 发明人 B·佩尔卡曼 T·本特松

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

72003

代理人 于磊 吴小瑛

(51) Int.Cl.

C07D 211/22 (2006.01)

C07D 207/08 (2006.01)

C07D 209/54 (2006.01)

C07D 205/04 (2006.01)

C07D 211/26 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 5/50 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

权利要求书6页 说明书54页

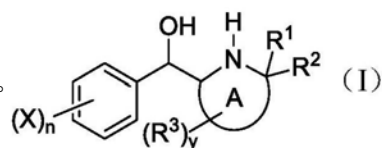
(54) 发明名称

可用于治疗高血糖症的杂环基(苯基)甲醇化合物

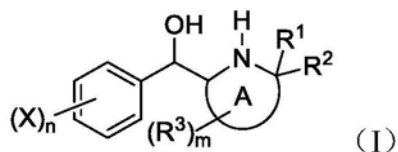
(57) 摘要

本文提供了一种式I化合物或其药学上可接受的盐,其中X、R¹、R²、R³、环A、n和y具有如说明书

中提供的含义。



1. 一种式I化合物



或其药学上可接受的盐,其中:

环A表示4元到8元杂环烷基;

每个R¹和R²独立地表示任选地被一个或多个卤基取代的C₁₋₆烷基;

或者可替代地,R¹和R²能够连接在一起以一起形成以形成3元到6元环,所述环任选地被独立地选自卤基和任选地被一个或多个卤基取代的C₁₋₆烷基的一个或多个基团取代;

每个R³独立地表示卤基或任选地被一个或多个卤基取代的C₁₋₆烷基;

每个X独立地表示卤基、R^a、-CN、-N₃、-N(R^b)R^c、-NO₂、-ONO₂、-OR^d、-S(O)_pR^e或-S(O)_qN(R^f)R^g;

R^a表示任选地被独立地选自G¹的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基;

每个R^b、R^c、R^d、R^e、R^f和R^g独立地表示H或任选地被独立地选自G²的一个或多个基团取代的C₁₋₆烷基;

或者可替代地,R^b和R^c和/或R^f和R^g中的任何一个能够连接在一起以与其所连接的氮原子一起形成4元到6元环,所述环任选地含有一个另外的杂原子,并且所述环任选地被独立地选自卤基、任选地被一个或多个卤基取代的C₁₋₃烷基和=O的一个或多个基团取代;

G¹和G²表示卤基、-N(R^{a1})R^{b1}、-OR^{c1}、-S(O)_pR^{d1}、-S(O)_qN(R^{e1})R^{f1}或=O;

每个R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{e1}和R^{f1}独立地表示H或任选地被一个或多个卤基取代的C₁₋₆烷基;

或者可替代地,R^{a1}和R^{b1}和/或R^{e1}和R^{f1}中的任何一个能够连接在一起以与其所连接的氮原子一起形成4元到6元环,所述环任选地含有一个另外的杂原子,并且所述环任选地被独立地选自卤基、任选地被一个或多个卤基取代的C₁₋₃烷基和=O的一个或多个基团取代;

n表示0到5;

每个p独立地表示0、1或2;

每个q独立地表示1或2;

视情况而定,m表示0到11,

但前提条件是所述式I化合物不是选自由以下组成的列表的化合物:

(S) - ((S) - 5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (4- (甲硫基) 苯基) 甲醇;

(3,4-二氯苯基) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇;

(5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (对甲苯基) 甲醇;

(4-氯苯基) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇;

3- ((5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (羟基) 甲基) 苯甲腈;

(5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (间甲苯基) 甲醇;

(5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (3- (三氟甲基) 苯基) 甲醇;

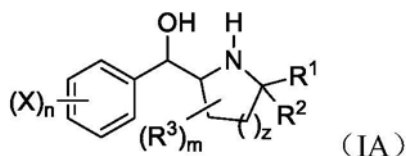
(5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (苯基) 甲醇;

(2,4-二氯苯基) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇;

(2,6-二氯苯基) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇;

(3,4-二氯苯基) (6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇;
 (3-氯苯基) (6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇;
 (2,4-二甲基苯基) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇;
 (3-氯苯基) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇;
 (4-氯苯基) (6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇;
 (R^*) - (4-氯苯基) ((S^*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇;
 (R^*) - (4-氯苯基) ((R^*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇;
 (R^*) - (3,4-二氯苯基) ((S^*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇;
 (R^*) - (3,4-二氯苯基) ((R^*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇;
 (R^*) - (3-氯苯基) ((S^*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇;
 (R^*) - (3-氯苯基) ((R^*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇;
 (R^*) - (3-氯苯基) ((R^*) -6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇;
 (R^*) - ((S^*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (3-(三氟甲基)苯基) 甲醇;
 (R^*) - ((R^*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (3-(三氟甲基)苯基) 甲醇;
 (R^*) - ((S^*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (苯基) 甲醇;
 (R^*) - ((R^*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (苯基) 甲醇;
 (R^*) - ((S^*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (间甲苯基) 甲醇;
 (R^*) - ((R^*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (间甲苯基) 甲醇;
 (R^*) - (2,6-二氯苯基) ((S^*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇;
 (R) - (2,6-二氯苯基) ((R) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇;
 (R^*) - (3,4-二氯苯基) ((S^*) -6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇;
 (R^*) - (3,4-二氯苯基) ((R^*) -6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇;
 (R^*) - (3-氯苯基) ((S^*) -6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇;
 (R^*) - (2,4-二氯苯基) ((S^*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇;
 (R^*) - (2,4-二氯苯基) ((R^*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇;以及
 3-(((R^*) - ((R^*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (羟基) 甲基) 苯) 甲腈。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物是式 (IA) 化合物



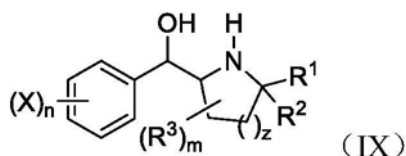
或其药学上可接受的盐, 其中:

R^1 、 R^2 、 R^3 、X和n如本文所定义;

z表示1或2; 并且

当z表示1时, 则m表示0到5, 并且当z表示2时, 则m表示0到7。

3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物是式 (IX) 化合物



或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 、 R^2 、 R^3 、X和n如本文所定义;

z表示0;并且

m表示0到3。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中每个 R^1 和 R^2 独立地表示任选地被一个或多个卤基取代的 C_{1-3} 烷基。

5. 根据权利要求1或2中任一项所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 连接在一起以形成3元到5元环,所述环任选地被独立地选自卤基和任选地被一个或多个卤基取代的 C_{1-6} 烷基的一个或多个基团取代。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中每个X独立地表示卤基、OH、CN、 CF_3 或 NH_2 。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中每个X独立地表示卤基(例如,F)或 NH_2 。

8. 根据权利要求1到4中任一项所述的化合物,其中每个X独立地表示卤基、OH、CN或 CF_3 。

9. 根据权利要求1到4或8中任一项所述的化合物,其中每个X独立地表示卤基(例如,F)。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中n表示2。

11. 根据权利要求1到9中任一项所述的化合物,其中n表示1。

12. 根据权利要求1到9中任一项所述的化合物,其中n表示3。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中m表示0。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的但不具有前提条件的化合物,其用于药品中。

15. 一种药物组合物,其包括根据前述权利要求中任一项所述的但不具有前提条件的化合物以及任选地一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂和/或载体。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的但不具有前提条件的化合物,其用于治疗高血糖症或以高血糖症为特征的病症。

17. 一种根据前述权利要求中任一项所述的但不具有前提条件的化合物用于制造用于治疗高血糖症或以高血糖症为特征的病症的药物的用途。

18. 一种治疗高血糖症或以高血糖症为特征的病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据前述权利要求中任一项所述的但不具有前提条件的化合物。

19. 根据权利要求15所述的药物组合物,其用于治疗高血糖症或以高血糖症为特征的病症。

20. 根据权利要求16到19中任一项所述的供使用的化合物或组合物、方法或用途,其中所述高血糖症或所述以高血糖症为特征的病症是患者表现出严重的胰岛素抵抗或以患者表现出严重的胰岛素抵抗为特征。

21. 根据权利要求16到20中任一项所述的供使用的化合物或化合物、方法或用途,其中所述以高血糖症为特征的病症选自由以下组成的组:2型糖尿病;Rabson-Mendenhall综合征、多诺霍氏综合征(矮怪病)、A型和B型胰岛素抵抗综合征、HAIR-AN(雄激素过多症、胰岛素抵抗和黑棘皮病)综合征、假肢端肥大症和脂肪营养不良。

22. 一种组合产品,其包括:

(a) 根据前述权利要求中任一项所述的但不具有前提条件的化合物;以及

(b) 一种或多种其它治疗剂,所述一种或多种其它治疗剂可用于治疗高血糖症或以高血糖症为特征的病症,

其中组分(a)和(b)中的每种组分任选地与一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合在一起进行调配。

23. 一种成套试剂盒,其包括:

(a) 药物组合物,所述药物组合物包括根据前述权利要求中任一项所述的但不具有前提条件的化合物以及任选地一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂和/或载体;以及

(b) 一种或多种其它治疗剂,任选地与一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合在一起,所述一种或多种其它治疗剂可用于治疗高血糖症或以高血糖症为特征的病症,

所述组分(a)和(b)各自以适合于与彼此结合施用的形式提供。

24. 根据权利要求1到13中任一项所述的但不具有前提条件的化合物,其用于治疗非酒精性脂肪性肝病。

25. 一种根据权利要求1到13中任一项所述的但不具有前提条件的化合物用于制造用于治疗或预防非酒精性脂肪性肝病的药物的用途。

26. 一种治疗或预防如所定义的非酒精性脂肪性肝病的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据权利要求1到13中任一项所述的但不具有前提条件的化合物。

27. 根据权利要求15所述的药物组合物,其用于治疗或预防非酒精性脂肪性肝病。

28. 一种组合产品,其包括:

(a) 根据权利要求1到13中任一项所述的化合物;以及

(b) 一种或多种其它治疗剂,所述一种或多种其它治疗剂可用于治疗或预防非酒精性脂肪性肝病,

其中组分(a)和(b)中的每种组分任选地与一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合在一起进行调配。

29. 一种成套试剂盒,其包括:

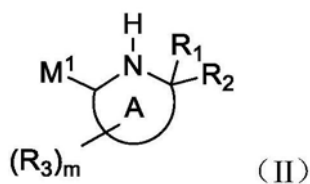
(a) 药物组合物,所述药物组合物包括根据权利要求1到13中任一项所述的化合物以及任选地一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂和/或载体;以及

(b) 一种或多种其它治疗剂,任选地与一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂和/或载体混合在一起,所述一种或多种其它治疗剂可用于治疗或预防非酒精性脂肪性肝病,

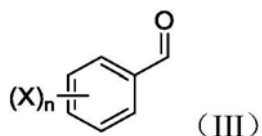
所述组分(a)和(b)各自以适合于与彼此结合施用的形式提供。

30. 一种用于制备根据权利要求1到13中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

(i) 在本领域的技术人员已知的条件下,使式II化合物与式III化合物反应

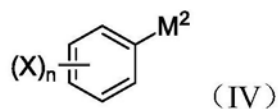


其中环A、 R^1 、 R^2 、 R^3 和m如权利要求1所定义,并且其中 M^1 表示合适的金属或金属卤化物,

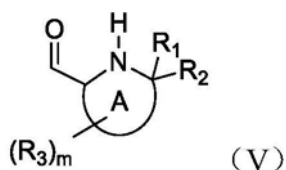


其中n和X如权利要求1所定义;

(ii) 在本领域的技术人员已知的条件下,使式IV化合物与式V化合物反应

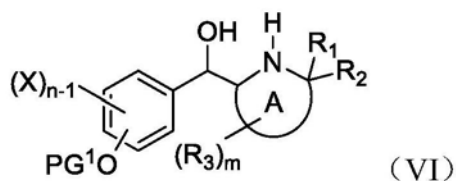


其中n和X如权利要求1所定义,并且其中 M^2 表示合适的金属或金属卤化物,



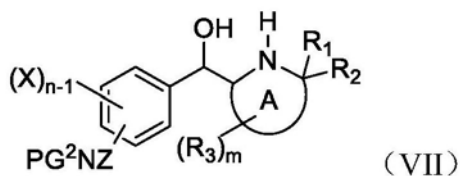
其中环A、 R^1 、 R^2 、 R^3 和m如权利要求1所定义;

(iii) 对于其中存在至少一个X并且所述X表示-OH的化合物,在本领域的技术人员已知的条件下对式VI化合物进行脱保护



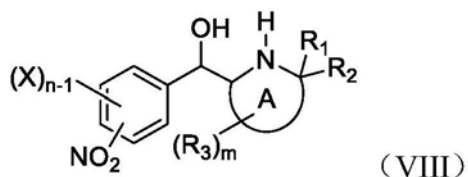
其中环A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、n和m如权利要求1所定义,并且PG¹表示如本领域的技术人员已知的合适的保护基;

(iv) 对于其中存在至少一个X并且所述X表示NH₂的化合物,在本领域的技术人员已知的条件下对式VII化合物进行脱保护



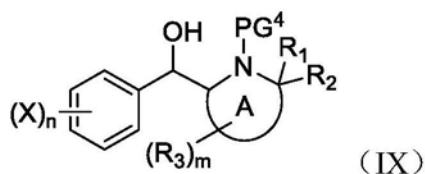
其中环A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、n和m如权利要求1所定义,并且Z表示H或PG³,其中PG²和PG³各自表示如本领域的技术人员已知的合适的保护基;

(v) 对于其中存在至少一个X并且所述X表示NH₂的化合物,在本领域的技术人员已知的条件下还原式VIII化合物



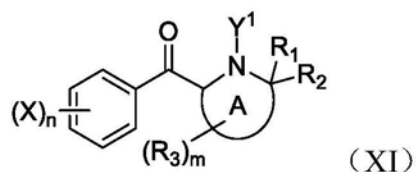
其中环A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、n和m如权利要求1所定义;

(vi) 在本领域的技术人员已知的条件下对式IX化合物进行脱保护



其中环A、X、R¹、R²、R³、n和m如权利要求1所定义,并且PG⁴表示如本领域的技术人员已知的合适的保护基;或者

(vii) 在存在合适的催化剂(如对于在携带必要的OH基的碳处具有立构中心的化合物,例如式IA¹⁻⁴化合物,合适的催化剂可能是介于(1S,2S) - (+) -N- (4-甲苯磺酰基) -1,2-二苯乙烯二胺与[Ru(伞花烃)Cl₂]₂之间的络合物)的情况下、在存在氢或合适的氢供体(如甲酸)的情况下以及任选地在存在碱(例如,Et₃N)的情况下和在存在合适的溶剂(如CH₂Cl₂)的情况下,还原式XI化合物



其中环A、X、R¹、R²、R³、n和m如权利要求1所定义,并且Y¹表示H或PG⁵,其中PG⁵为本领域的技术人员已知的合适的保护基。

可用于治疗高血糖症的杂环基(苯基)甲醇化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及新型的化合物和组合物,及其在治疗高血糖症和以高血糖症为特征性疾病(如2型糖尿病)中的用途。具体地,本发明涉及新型的化合物、组合物以及用于通过激活 β_2 -肾上腺素能受体来治疗病症(如2型糖尿病)的方法。重要的是,认为此类化合物具有有益的副作用谱,因为所述化合物并非通过显著的cAMP释放发挥其作用。

背景技术

[0002] 在本说明书中对于一份显然在前公开的文件列举或者讨论不应必然地被视为是承认所述文件是现有技术的一部分或者是公知常识。

[0003] 高血糖症或高血糖是血浆中过量葡萄糖循环的病状。如果不加以治疗,高血糖症可能是一个严重的问题,其有可能发展为威胁生命的病症(如酮症酸中毒)。例如,慢性高血糖症可以在没有冠心病或无心衰史的受试者中导致心脏受损,并且与心脏病发作和死亡密切相关。高血糖症有多种起因,包含糖尿病和严重的胰岛素抵抗。

[0004] 严重的胰岛素抵抗(SIR)是患者对胰岛素的反应水平非常低(在极端情况下,没有显著的反应)的病症。存在几种以SIR为特征的综合征,包含Rabson-Mendenhall综合征、多诺霍氏综合征(Donohue's syndrome)(矮怪病)、A型和B型胰岛素抵抗综合征、HAIR-AN(雄激素过多症、胰岛素抵抗和黑棘皮病)综合征、假肢端肥大症和脂肪营养不良。这些病症中的大多数具有遗传原因,如胰岛素受体基因中的突变。据报道,多诺霍氏综合征、黑棘皮-多毛综合征和A型胰岛素抵抗综合征的患病率在所报道的总病例中从每10万例中约50例到1例不等。然而,由于一些疾病非常严重且极为罕见,因此许多患者有可能在死亡之前并未得到诊断,特别是在世界上欠发达地区。因此,难以评估这些综合征患者的确切数量。

[0005] 用于SIR患者高血糖症治疗的当前标准是控制饮食,并补充有影响胰岛素受体敏感性的药物,如二甲双胍或胰岛素补充剂。然而,特别是对于由胰岛素受体基因突变引起的疾病,这种治疗效果不佳,并且最终被证明是不成功的。

[0006] 糖尿病包括两种截然不同的疾病,即1型(或胰岛素依赖型糖尿病)和2型(胰岛素非依赖型糖尿病),这两种疾病均涉及葡萄糖体内平衡的失调。2型糖尿病在世界范围内影响着超过4亿人,并且这一数字正在迅速上升。2型糖尿病的并发症包含严重的心血管问题、肾衰竭、周围神经病变、失明以及在疾病的晚期甚至丧失肢体并最终导致死亡。2型糖尿病的特征在于骨骼肌和脂肪组织中的胰岛素抵抗,目前尚无确切的治愈方法。当今使用的大多数治疗方法都集中在补救功能障碍的胰岛素信号传导或抑制肝脏的葡萄糖输出,但是其中许多治疗方法都有一些缺点和副作用。因此,非常关注确定治疗2型糖尿病的新型非胰岛素依赖方式。

[0007] 具体地,已知在2型糖尿病中胰岛素信号传导路径在如脂肪组织和骨骼肌等周围组织中变钝。用于治疗2型糖尿病的方法通常包含改变生活方式,以及注射胰岛素或口服药物以调节葡萄糖体内平衡。处于疾病晚期的2型糖尿病患者会发展出“ β 细胞衰竭”,即胰腺无法响应高血糖水平而释放胰岛素。此类患者通常需要胰岛素注射与口服药物相结合来管

控其糖尿病。此外,大多数普通药物具有副作用,包含胰岛素途径的下调或脱敏和/或促进脂肪组织、肝脏和骨骼肌中脂质的掺入。因此,非常需要确定不包含这些副作用的治疗2型糖尿病等代谢疾病的新型方法。

[0008] 进餐后,血糖水平升高会刺激胰岛素从胰腺释放。胰岛素介导血糖水平的正常化。胰岛素对葡萄糖代谢的重要作用包含促进骨骼肌和脂肪细胞摄取葡萄糖,并增加肝脏中糖原的储存。在进食状态下,骨骼肌和脂肪细胞负责胰岛素介导的葡萄糖摄取和利用,这使其成为葡萄糖代谢的重要部位。

[0009] 一直难以详细了解胰岛素受体下游的信号通路。简而言之,控制胰岛素对葡萄糖的摄取涉及激活胰岛素受体(IR)、胰岛素受体底物(IRS)、磷酸肌醇3-激酶(PI3K),从而刺激磷脂酰肌醇(3,4,5)-三磷酸(PIP3)、雷帕霉素的哺乳动物靶标(也被称为雷帕霉素的机械靶标,mTOR)、Akt/PKB(Akt)和TBC1D4(AS160),从而导致葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)易位至质膜。认为Akt激活对于GLUT4易位是必要的。

[0010] 应当指出,骨骼肌是哺乳动物体重的主要组成部分,并且在调节全身性葡萄糖代谢中起着至关重要的作用,其负责的全身葡萄糖处置量达85%。骨骼肌中的葡萄糖摄取受到几种细胞内和细胞外信号的调节。胰岛素是研究最深入的介体,但也存在其它介体。例如,AMP激活的激酶(AMPK)充当细胞中的能量传感器,其可以增加葡萄糖摄取和脂肪酸氧化。由于骨骼肌对葡萄糖体内平衡具有很大的影响,因此可能存在另外的机制。鉴于2型糖尿病的患病率增加,寻找并表征新型胰岛素非依赖性机制以增加肌肉细胞中葡萄糖的摄取备受关注。

[0011] 血糖水平可以由胰岛素和儿茶酚胺二者调节,但其会响应不同的刺激而在体内释放。胰岛素响应于血糖水平的升高而释放(例如餐后),而肾上腺素和去甲肾上腺素响应于各种内部和外部刺激(例如运动、情绪和压力)而释放,并且还用于维持组织的体内平衡。胰岛素是一种合成代谢激素,其刺激许多与生长有关的过程,包含葡萄糖的摄取、糖原和甘油三酸酯的形成,而儿茶酚胺主要是分解代谢的。

[0012] 尽管胰岛素和儿茶酚胺通常具有相反的作用,但已表明二者对骨骼肌中的葡萄糖摄取具有相似的作用(Nevzorova等人,《英国药理学杂志(Br.J.Pharmacol)》,137,9,(2002))。具体地,据报道儿茶酚胺通过肾上腺素能受体刺激葡萄糖的摄取(Nevzorova等人,《英国药理学杂志》,147,446,(2006);Hutchinson、Bengtsson,《内分泌学(Endocrinology)》,146,901,(2005)),从而为肌肉细胞提供能量丰富的底物。因此,在哺乳动物(包含人类)中,肾上腺素体系和胰岛素体系可以独立发挥作用,以调节不同情况下骨骼肌的能量需求。由于胰岛素还刺激许多合成代谢过程,包含一些促进不良作用(如刺激脂质掺入组织中从而导致例如肥胖)的过程,因此能够通过其它手段刺激葡萄糖摄取将是有益的;例如,通过刺激肾上腺素能受体(AR)。

[0013] 所有AR都是定位在细胞膜上的G蛋白偶联受体(GPCR),其特征在于:细胞外N端,随后为由三个细胞内环(IL-1到IL-3)和三个细胞外环(EL-1到EL-3)连接的七个横跨膜 α -螺旋(TM-1到TM-7),最后为细胞内C端。存在三种不同类别的AR,其具有不同的表达模式和药理学特性: α_1 -、 α_2 -和 β -AR。 α_1 -AR包括 α_{1A} 亚型、 α_{1B} 亚型和 α_{1D} 亚型,而 α_2 -AR分为 α_{2A} 、 α_{2B} 和 α_{2C} 。 β -AR也分为亚型 β_1 、 β_2 和 β_3 ,其中 β_2 -AR是骨骼肌细胞中的主要同种型。AR是G蛋白偶联受体(GPCR),其可以通过经典的二级信使(如环磷酸一腺苷(cAMP)和磷脂酶C(PLC))进行信号传

导。

[0014] 在骨骼肌中的AR下游发生的许多作用都归因于经典的二级信使信号传导,如cAMP水平、PLC活性和钙水平的增加。涉及经典的二级信使的刺激在不同组织中具有许多作用。例如,刺激会增加心率、血液流量、肺中的气流以及肝脏中葡萄糖的释放,如果应将AR的刺激视为2型糖尿病治疗,那么所有这些都可能有有害或被视为有害的副作用。经典的AR激动剂的副作用是例如心跳过速、心悸、震颤、出汗、激动和血液中葡萄糖水平升高(从肝脏输出葡萄糖)。因此,能够在不激活这些经典的二级信使(如cAMP)的情况下激活AR,以增加周围组织中的葡萄糖摄取而不会刺激有害的副作用,将是有益的。

[0015] 主要通过介导大多数细胞摄取葡萄糖的促进性葡萄糖转运蛋白(GLUT)来刺激葡萄糖摄取。GLUT是转运蛋白,其在浓度梯度上介导葡萄糖和/或果糖在质膜上的转运。GLUT家族有十四个已知成员,名为GLUT1-14,根据其底物特异性和组织表达分为三类(I类、II类和III类)。GLUT1和GLUT4是研究最深入的同种型,与GLUT2和GLUT3一起属于I类,I类主要转运葡萄糖(相比之下II类还转运果糖)。GLUT1被普遍表达,并负责基础葡萄糖的转运。GLUT4仅在周围组织(如骨骼肌、心肌)和脂肪组织中被表达。还已经报道了GLUT4在例如脑、肾和肝脏中被表达。GLUT4是参与胰岛素刺激的葡萄糖摄取的主要同种型。胰岛素信号传导增加葡萄糖摄取的机制主要是通过GLUT4从细胞内储存转移到质膜。已知通过刺激 β_2 -肾上腺素能受体诱导GLUT4易位。

[0016] 因此,对涉及哺乳动物体内葡萄糖体内平衡失调或葡萄糖摄取失调的病症(如2型糖尿病)的可能的治疗将涉及激活 β_2 -肾上腺素能受体,从而导致GLUT4易位至质膜并促进骨骼肌中的葡萄糖摄取,从而导致全身葡萄糖体内平衡的正常化。另外,如果治疗不涉及通过cAMP的信号传导,则将是有益的,因为这将导致有益的副作用谱。

[0017] WO 99/65308描述了各种5,5-二甲基吡咯烷作为以供在用于制止害虫的非治疗方法中使用的组合物的组分。

具体实施方式

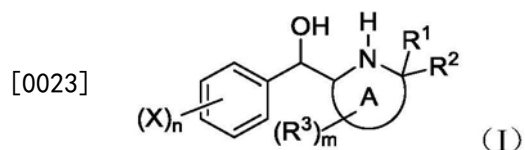
[0018] 现在惊奇地发现,在 β_2 -肾上腺素能受体处充当激动剂的某些杂环基(苯基)甲醇增加骨骼肌中的葡萄糖摄取。

[0019] 另外,我们发现此作用不是通过显著的cAMP释放来介导的,因此,可以减少传统 β_2 -肾上腺素能激动剂中常见的许多通常描述的副作用(例如心跳过速、心悸、震颤、出汗、激动等)。

[0020] 此类化合物在医学中的用途代表了用于治疗以高血糖水平(即高血糖症)为特征的疾病(如2型糖尿病)的有前景的策略。

[0021] 本发明的化合物

[0022] 在本发明的第一方面中,提供了一种式I化合物



[0024] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0025] 环A表示4元到8元杂环烷基；

[0026] 每个 R^1 和 R^2 独立地表示任选地被一个或多个卤基取代的 C_{1-6} 烷基；

[0027] 或者可替代地， R^1 和 R^2 能够连接在一起以一起形成以形成3元到6元环，所述环任选地被独立地选自卤基和任选地被一个或多个卤基取代的 C_{1-6} 烷基的一个或多个基团取代；

[0028] 每个 R^3 独立地表示卤基或任选地被一个或多个卤基取代的 C_{1-6} 烷基；

[0029] 每个X独立地表示卤基、 R^a 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-N(R^b)R^c$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO_2$ 、 $-OR^d$ 、 $-S(O)_pR^e$ 或 $-S(O)_qN(R^f)R^g$ ；

[0030] R^a 表示任选地被独立地选自 G^1 的一个或多个基团取代的 C_{1-6} 烷基；

[0031] 每个 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 和 R^g 独立地表示H或任选地被独立地选自 G^2 的一个或多个基团取代的 C_{1-6} 烷基；

[0032] 或者可替代地， R^b 和 R^c 和/或 R^f 和 R^g 中的任一个可以连接在一起以与其所附接的氮原子一起形成4元到6元环，所述环任选地含有一个另外的杂原子，并且所述环任选地由独立地选自卤基、任选地由一个或多个卤基取代的 C_{1-3} 烷基和 $=O$ 的一个或多个基团取代；

[0033] G^1 和 G^2 表示卤基、 $-CN$ 、 $-N(R^{a1})R^{b1}$ 、 $-OR^{c1}$ 、 $-S(O)_pR^{d1}$ 、 $-S(O)_qN(R^{e1})R^{f1}$ 或 $=O$ ；

[0034] 每个 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{e1} 和 R^{f1} 独立地表示H或任选地由一个或多个卤基取代的 C_{1-6} 烷基；

[0035] 或者可替代地， R^{a1} 和 R^{b1} 和/或 R^{e1} 和 R^{f1} 中的任一个可以连接在一起以与其所附接的氮原子一起形成4元到6元环，所述环任选地含有一个另外的杂原子，并且所述环任选地由独立地选自卤基、任选地由一个或多个卤基取代的 C_{1-3} 烷基和 $=O$ 的一个或多个基团取代；

[0036] n表示0到5；

[0037] 每个p独立地表示0、1或2；

[0038] 每个q独立地表示1或2；并且

[0039] 视情况而定，m表示0到11，

[0040] 所述化合物(包含药学上可接受的盐)在本文中可以被称为“本发明的化合物”。

[0041] 为避免疑义，技术人员将理解，本文中对本发明特定方面的化合物(如本发明的第一方面，例如式I化合物)的提及将包含对所有实施方案及其特定特征的提及，所述实施方案和特定特征可以组合以形成另外的实施方案。

[0042] 除非另外指示，否则本文中使用的全部技术术语与科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。

[0043] 药学上可接受的盐包含酸加成盐和碱加成盐。可以通过常规途径形成这种盐，例如通过任选地在溶剂或盐不可溶的培养基中，使游离酸或游离碱形式的本发明的化合物与一种或多种当量的适当的酸或碱，反应，然后使用标准技术(例如在真空中，通过冷冻干燥或通过过滤)移除所述溶剂或所述培养基来形成这种盐。盐还可以通过将盐形式的本发明的化合物的反离子与另一种反离子交换来制备，例如使用适合的离子交换树脂。

[0044] 可以提及的特定酸加成盐包含羧酸盐(例如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、异丁酸盐、庚酸盐、癸酸盐(decanoate)、癸酸盐(caprate)、辛酸盐、硬脂酸盐、丙烯酸盐、己酸盐、丙炔酸盐、抗坏血酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、 α -羟基丁酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、苯基乙酸盐、扁桃酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻乙酰氧基-苯甲

酸盐、水杨酸盐、烟酸盐、异烟酸盐、肉桂酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、马尿酸盐、邻苯二甲酸盐或对苯二甲酸盐)、卤化物盐(例如氯化物盐、溴化物盐或碘化物盐)、磺酸盐(例如苯磺酸盐、甲基-苯磺酸盐、溴-苯磺酸盐或氯-苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、甲烷磺酸盐(methanesulphonate)、乙二磺酸盐、乙烷磺酸盐、丙烷磺酸盐、羟基-乙烷磺酸盐、1-或2-萘-磺酸盐或1,5-萘二磺酸盐)或硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐或硝酸盐等。

[0045] 可以提及的特定酸加成盐包含乙酸盐、硫酸氢盐、富马酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、马来酸盐和硫酸盐。

[0046] 可以提及的更特定的酸加成盐包含硫酸氢盐、盐酸盐和马来酸盐。

[0047] 为避免疑义,技术人员将理解,酸加成盐可以包含二酸盐(例如二盐酸盐)。

[0048] 可提及的特定碱加成盐包含用碱金属(如Na盐和K盐)、碱土金属(如Mg盐和Ca盐)、有机碱(如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇和赖氨酸)和无机碱(如氨和氢氧化铝)形成的盐。更具体地,可提及的碱加成盐包含Mg盐、Ca盐,以及最特别地,K盐和Na盐。

[0049] 为避免疑义,本发明的第一方面的化合物可以以固体形式存在,并且因此本发明的范围包含其所有无定形形式、结晶形式和部分结晶形式,并且还可以以油形式存在。当本发明的第一方面的化合物以结晶形式和部分结晶形式存在时,此类形式可以包含溶剂化物,所述溶剂化物包含在本发明的范围内。本发明的第一方面的化合物还可以以溶液形式存在。

[0050] 本发明的第一方面的化合物可以含有双键,并且因此可以以关于每个单独双键的E(异侧)和Z(同侧)几何异构体形式存在。所有此类异构体及其混合物都包含在本发明的范围内。

[0051] 本发明的第一方面的化合物还可以展示出互变异构现象。所有互变异构形式及其混合物都包含在本发明的范围内。

[0052] 本发明的第一方面的化合物还可以含有一个或多个不对称碳原子,并且因此可以展示出旋光 and/或非对映异构现象。可以使用常规技术(例如色谱法或分级结晶)分离非对映异构体。可以通过使用常规技术(例如分步结晶或HPLC)对外消旋或化合物的其它混合物进行分离,从而隔离各种立体异构体(即对映异构体)。可替代地,可以通过使适当的起始材料与“手性助剂”反应,在不会引起外消旋化或差向异构化的条件下从适当的光学活性起始材料中获得期望的旋光异构体(即“手性池”法),所述手性助剂可以随后在适当阶段通过衍生化(即归结,包含动态归结)移除;例如,在技术人员已知的条件下,用纯手性酸,然后通过如色谱法等常规方法,或通过合适的手性试剂或手性催化剂反应,分离非对映异构体衍生物。所有立体异构体及其混合物都包含在本发明的范围内。

[0053] 如本文所使用的,术语杂环烷基可以指环中包括的至少一个原子是杂原子的非芳香族、饱和的且单环的基团(即饱和杂环基)。具体地,此类基团可以包括1到4个杂原子,如选自O、S和N的杂原子,其中N可以以二级或三级取代度存在。

[0054] 为避免疑义,如式I化合物所述的环A含有必需的氮原子和如环A的2位(即A环的必需氮原子和携带必需的-OH基团的碳两者的 α 位)所表示的两个必需的碳原子以及位于必需的氮原子的 α 位其它环位置的碳原子。因此,为避免疑义,在特定实施方案中,环A将被理解

为含有作为必需的N原子的一个杂原子。

[0055] 为避免疑义,环A可以由如本文所定义的多个 R^3 基团取代,所述基团的数目由本文所定义的m定义。技术人员将理解,此类取代基的(最大)数目和位置将由杂环的性质决定,如由环的大小以及环中包括的杂原子的数目和类型决定。因此,在m被定义为0到11的情况下,将理解的是,当考虑可能存在为环A的杂环时,值11表示理论最大值,并且对于表示环A的某些杂环基而言,m的实际最大值可能更低,如技术人员将容易确定的。此外,技术人员将理解,此类取代基可以存在于环A内包括的合适的部分上,如C(碳)部分和二级N(氮)部分。

[0056] 具体地,本文所定义的环A可以包括一个或两个杂原子(包含必需的NH部分),所述杂原子可以选自(除了必需的NH部分之外)O、S和N(例如O和N,如N)。因此,除必需的NH部分外,本文所定义的环A可以包括至多一个另外的杂原子,所述杂原子可以选自O、S和N(例如O和N,如N)。

[0057] 具体地,本文所定义的环A可以是4元到6元的。例如,如本文所定义的环A可以是4元到6元的,其包括一个或两个杂原子(即4元环可以包括至多一个杂原子,并且5元或6元环可以包括至多1或2个杂原子),所述一个或两个杂原子可以选自O、S和N(例如O和N,如N)。

[0058] 更具体地,本文所定义的环A可以是5元或6元的。例如,本文所定义的环A可以是5元或6元的,其包括一个或两个杂原子(即,至多一个另外的杂原子),所述杂原子可以选自O、S和N(例如O和N,如N)。

[0059] 更具体地,如本文所定义的环A可以是4元的。例如,如本文所定义的环A可以是4元的,其包括作为必需的N原子的一个杂原子。

[0060] 可以提及的特定杂环烷基(例如相对于针对式I化合物(包含其所有实施方案)所定义的环A)包含氮杂环丁烷基(例如氮杂环丁烷-2-基,其中位置1是N原子)、吡咯烷基(例如吡咯烷-2-基)、哌啶基(例如哌啶-2-基)和氮杂基(例如氮杂-2-基)。

[0061] 可以提及的更特定的杂环烷基(例如相对于环A)包含氮杂环丁烷基(例如氮杂环丁烷-2-基)、吡咯烷基(例如吡咯烷-2-基)和哌啶基(例如哌啶-2-基)。

[0062] 更特定的杂环烷基可以是氮杂环丁烷基(例如氮杂环丁烷-2-基)。

[0063] 更特定的杂环烷基可以是吡咯烷基(例如吡咯烷-2-基)。

[0064] 更特定的杂环烷基可以是哌啶基(例如哌啶-2-基)。

[0065] 如本文所使用的,对卤基和/或卤素基团的提及将各自独立地指氟、氯、溴和碘(例如,氟(F)和氯(Cl),如F)。

[0066] 除非另外指明,否则本文所定义的 C_{1-z} 烷基(其中z是范围的上限)可以是直链的,或当存在足够数目(即最少三个)的碳原子时,其可以是支链的和/或环状的(因此形成 C_{3-z} 环烷基)。当存在足够数目(即最少四个)的碳原子时,此类基团还可以是部分环状的。可提及的部分环状的烷基包含环丙基甲基和环己基乙基。当存在足够数目的碳原子时,此类基团还可以是多环的(例如双环或三环)或螺环的。此类烷基还可以是饱和的,或当存在足够数目(即最少两个)的碳原子时,其可以是不饱和的(例如,形成 C_{2-z} 烯基或 C_{2-z} 炔基)。可提及的特定烷基包含饱和的烷基。

[0067] 为避免疑义,如本文所使用的,对杂原子的提及将采用本领域技术人员所理解的正常含义。可提及的特定杂原子包含磷、硒、碲、硅、硼、氧、氮和硫(例如氧、氮和硫)。

[0068] 为避免疑义,对多环(例如双环或三环)基团的提及(例如,当在环烷基的上下文中

使用时)是指将此类环转化为直链需要至少两次断裂的环体系,此类断裂的最小数目对应于所定义的环的数目(例如,术语双环可以表示将环转化成直链需要最少两次断裂)。为避免疑义,术语双环(例如,当在烷基的上下文中使用时)可以指在第一环的两个相邻原子之间形成双环体系的第二环的基团,并且还可以指两个不相邻的原子通过亚烷基连接的基团,后面的基团可以被称为桥接的。

[0069] 本发明还涵盖同位素标记的本发明的化合物,所述同位素标记的化合物与本文中所述述的化合物相同,除了一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常在自然界发现(或在自然界中发现最丰富的)的原子的质量或质量数的原子取代之外。设想了本文所说明的任何具体原子或元素的所有同位素都在本发明的化合物的范围内。因此,本发明的化合物还包含氘代化合物,即其中一个或多个氢原子被氢同位素氘取代。

[0070] 为避免疑义,在本发明的化合物中两个或更多个取代基的同一性可能相同的情况下,各个取代基的实际同一性不以任何方式相互依赖。例如,在存在两个或更多个X基团的情况下,所述X基团可以是相同的或不同的。类似地,当存在两个或更多个X基团并且每个X基团表示卤基时,所讨论的卤基可以是相同的或不同的。同样,当存在多于一个R^a并且其各自独立地表示由一个或多个G基团取代的C₁₋₆烷基时,每个G的同一性绝不是相互依赖的。

[0071] 技术人员将理解,作为本发明的主题的本发明的化合物包含稳定的化合物。也就是说,本发明的化合物包含足够坚固以在分离中存活下来的化合物,例如,从反应混合物到有用的纯度。

[0072] 在不脱离本发明的公开内容的情况下,本发明的所有实施方案和本文所提到的具体特征可以单独使用或与本文所提到的任何其它实施方案和/或具体特征组合(因此描述更多如本文所公开的具体实施方案和具体特征)。

[0073] 在本发明的第一方面的特定实施方案中,所述式I化合物不是选自由以下组成的列表的化合物:

[0074] (1) (S) - ((S) - 5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (4- (甲硫基) 苯基) 甲醇

[0075] (2) (3,4-二氯苯基) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇

[0076] (3) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (对甲苯基) 甲醇

[0077] (4) (4-氯苯基) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇

[0078] (5) 3- ((5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (羟基) 甲基) 苯甲腈

[0079] (6) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (间甲苯基) 甲醇

[0080] (7) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (3- (三氟甲基) 苯基) 甲醇

[0081] (8) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (苯基) 甲醇

[0082] (9) (2,4-二氯苯基) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇

[0083] (10) (2,6-二氯苯基) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇

[0084] (11) (3,4-二氯苯基) (6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇

[0085] (12) (3-氯苯基) (6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇

[0086] (13) (2,4-二甲基苯基) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇

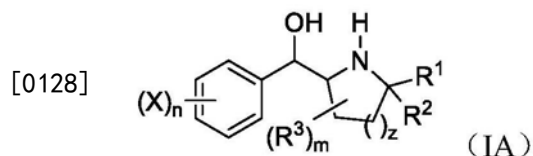
[0087] (14) (3-氯苯基) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇

[0088] (15) (4-氯苯基) (6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇

[0089] (16) (R^{*}) - (4-氯苯基) ((S^{*}) - 5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇

- [0090] (17) (R*) - (4-氯苯基) ((R*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇
- [0091] (18) (R*) - (3,4-二氯苯基) ((S*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇
- [0092] (19) (R*) - (3,4-二氯苯基) ((R*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇
- [0093] (20) (R*) - (3-氯苯基) ((S*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇
- [0094] (21) (R*) - (3-氯苯基) ((R*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇
- [0095] (22) (R*) - (3-氯苯基) ((R*) -6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇
- [0096] (23) (R*) - ((S*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (3-(甲硫基) 苯基) 甲醇
- [0097] (24) (R*) - ((R*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (3-(三氟甲基) 苯基) 甲醇
- [0098] (25) (R*) - ((S*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (苯基) 甲醇
- [0099] (26) (R*) - ((R*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (苯基) 甲醇
- [0100] (27) (R*) - ((S*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (间甲苯基) 甲醇
- [0101] (28) (R*) - ((R*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (间甲苯基) 甲醇
- [0102] (29) (R*) - (2,6-二氯苯基) ((S*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇
- [0103] (30) (R) - (2,6-二氯苯基) ((R) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇
- [0104] (31) (R*) - (3,4-二氯苯基) ((S*) -6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇
- [0105] (32) (R*) - (3,4-二氯苯基) ((R*) -6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇
- [0106] (33) (R*) - (3-氯苯基) ((S*) -6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇
- [0107] (34) (R*) - (2,4-二氯苯基) ((S*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇
- [0108] (35) (R*) - (2,4-二氯苯基) ((R*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇
- [0109] (36) 3-((R*) -((R*) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (羟基) 甲基) 苯甲腈
- [0110] 本领域的技术人员将理解用*表示的手性中心表示立体化学是相对的。
- [0111] 在本发明第一方面的一个更特定的实施方案中,式I化合物不是选自以下组成的列表的化合物:
- [0112] (1) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (4-(甲硫基) 苯基) 甲醇
- [0113] (2) (3,4-二氯苯基) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇
- [0114] (3) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (对甲苯基) 甲醇
- [0115] (4) (4-氯苯基) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇
- [0116] (5) 3-(5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (羟基) 甲基) 苯甲腈
- [0117] (6) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (间甲苯基) 甲醇
- [0118] (7) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (3-(三氟甲基) 苯基) 甲醇
- [0119] (8) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (苯基) 甲醇
- [0120] (9) (2,4-二氯苯基) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇
- [0121] (10) (2,6-二氯苯基) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇
- [0122] (11) (3,4-二氯苯基) (6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇
- [0123] (12) (3-氯苯基) (6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇
- [0124] (13) (2,4-二氯苯基) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇
- [0125] (14) (3-氯苯基) (5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇
- [0126] (15) (4-氯苯基) (6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇
- [0127] 在本发明第一方面的某些实施方案中,提供了一种式IA化合物(即所述式I化合物

可以是式IA化合物)



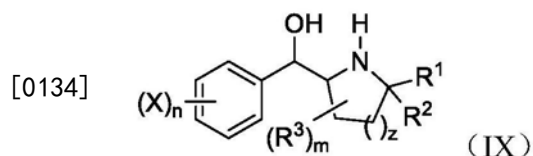
[0129] 或其药学上可用的盐,其中:

[0130] R^1 、 R^2 、 R^3 、X、n和m如本文所定义(即包含其所有实施方案);

[0131] z表示1或2;并且

[0132] 当z表示1时,则m表示0到5,并且当z表示2时,则m表示0到7。

[0133] 进一步地,在本发明第一方面的某些实施方案中,提供了一种式IX化合物(即式I化合物可以是式IX化合物)



[0135] 或其药学上可用的盐,其中:

[0136] R^1 、 R^2 、 R^3 、X、n和m如本文所定义(即包含其所有实施方案);

[0137] z表示0;并且

[0138] m表示0到3。

[0139] 为避免疑义,技术人员将理解:

[0140] 当z表示0(即含有必需的氮原子的环是氮杂环丁烷环)时,则m可以是0、1、2、3、4或5(例如0或1),如1、2、3、4或5(即1到5);

[0141] 当z表示1(即含有必需的氮原子的环是吡咯烷-2-基环)时,则m可以是0、1、2、3、4或5(例如0或1,如0);并且

[0142] 当z表示2(即含有必需的氮原子的环是哌啶环)时,则m可以是0、1、2、3、4、5、6或7(例如0或1,如0)。

[0143] 在某些实施方案中,z表示0。

[0144] 在某些实施方案中,z表示1。

[0145] 在某些实施方案中,z表示2。

[0146] 在某些实施方案中,z表示1或2。

[0147] 在某些实施方案中,提供了本发明的化合物,其中每个X独立地表示卤基(例如Cl或F,如F)OH、 NH_2 、CN或 CF_3 。

[0148] 在某些实施方案中,提供了本发明的化合物,其中每个X独立地表示卤基(例如Cl或F)或 NH_2 。

[0149] 在特定实施方案中,每个X独立地表示卤基(例如Cl或F,如F)。

[0150] 在更特定的实施方案中,至少一个(例如一个)X表示Cl或F(具体地是F)。

[0151] 在更特定的实施方案中,存在至少一个(例如一个)X基团并所述X基团表示F。

[0152] 在特定实施方案中,n表示1。

[0153] 在某些特定实施方案中,当n表示1时,X在邻位。

[0154] 在某些特定实施方案中,当n表示1时,X在间位。

- [0155] 在特定实施方案中,n表示2。
- [0156] 在某些特定实施方案中,当n表示2时,一个X在邻位,而一个X在间位。
- [0157] 在特定实施方案中,n表示3。
- [0158] 在某些特定实施方案中,当n表示3时,X取代基中的两个取代基在间位,而一个X在对位。
- [0159] 在特定实施方案中,m表示0。
- [0160] 在某些实施方案中,每个 R^1 和 R^2 独立地表示任选地被一个或多个卤基(例如一个或多个F)取代的 C_{1-3} 烷基(例如甲基、乙基、正丙基,如甲基或正丙基)。
- [0161] 在特定实施方案中,每个 R^1 和 R^2 独立地表示任选地由一个或多个F取代的 C_1 烷基(例如甲基)。
- [0162] 在另外的实施方案中,每个 R^1 和 R^2 独立地表示任选地被一个或多个F取代的 C_3 烷基(例如正丙基)。
- [0163] 在可以提及的特定实施方案中(特别是在 R^1 和 R^2 未连接的情况下), R^1 和 R^2 是相同的基团(即 R^1 和 R^2 相同)。
- [0164] 在某些实施方案中, R^1 和 R^2 还可以连接在一起以形成3元到5元环,所述环任选地被独立地选自卤基和任选地被一个或多个卤基取代的 C_{1-6} 烷基的一个或多个基团取代。
- [0165] 在特定实施方案中, R^1 和 R^2 连接在一起以形成任选地由一个或多个F取代的3元到5元环烷基。
- [0166] 在特定实施方案中, R^1 和 R^2 连接在一起以形成任选地由一个或多个F取代的3元环烷基。
- [0167] 在特定实施方案中, R^1 和 R^2 连接在一起以形成任选地由一个或多个F取代的5元环烷基。
- [0168] 在某些实施方案中,每个 R^1 和 R^2 独立地表示任选地由一个或多个卤基(例如一个或多个F)取代的 C_{1-3} 烷基(例如甲基、乙基、正丙基,如甲基或正丙基),或者 R^1 和 R^2 可以连接在一起以形成任选地被独立地选自卤基和任选地被一个或多个卤基取代的 C_{1-6} 烷基的一个或多个基团取代的3元到5元环。
- [0169] 可提及的本发明的第一方面的具体化合物包含本文提供的实施例的化合物及其药学上可接受的盐。为避免疑义,作为盐的实例的化合物也可以以其非盐形式或其任何(其它)药学上可接受的盐的形式提供。
- [0170] 例如,可提及的式I化合物包含:
- [0171] (1) (R) - ((R) -6,6-二甲基哌啶-2-基) (3-氟苯基) 甲醇;
- [0172] (2) (S) - ((R) -6,6-二甲基哌啶-2-基) (3-氟苯基) 甲醇;
- [0173] (3) 3 - ((R) - ((R) -6,6-二甲基哌啶-2-基) (羟基) 甲基) 苯酚(例如3 - ((R) - ((R) -6,6-二甲基哌啶-2-基) (羟基) 甲基) 苯酚乙酸盐);
- [0174] (4) 3 - ((S) - ((R) -6,6-二甲基哌啶-2-基) (羟基) 甲基) 苯酚(例如3 - ((S) - ((R) -6,6-二甲基哌啶-2-基) (羟基) 甲基) 苯酚乙酸盐);
- [0175] (5) (R) - (2-氯苯基) ((R) -6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇(例如(R) - (2-氯苯基) ((R) -6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇盐酸盐);
- [0176] (6) (S) - (2-氯苯基) ((R) -6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇(例如(S) - (2-氯苯基)

((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇盐酸盐)；

[0177] (7) ((R)-(2-氯苯基)((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇 (例如 ((R)-(2-氯苯基)((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇盐酸盐)；

[0178] (8) ((S)-(2-氯苯基)((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇 (例如 ((S)-(2-氯苯基)((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇盐酸盐)；

[0179] (9) ((R)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基) 甲醇 (例如 ((R)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基) 甲醇盐酸盐)；

[0180] (10) ((S)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基) 甲醇 (例如 ((S)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基) 甲醇盐酸盐)；

[0181] (11) ((R)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(3-氟苯基) 甲醇 (例如 ((R)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(3-氟苯基) 甲醇盐酸盐)；

[0182] (12) ((S)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(3-氟苯基) 甲醇 (例如 ((S)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(3-氟苯基) 甲醇盐酸盐)；

[0183] (13) ((R)-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(3-氟苯基) 甲醇 (例如 ((R)-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(3-氟苯基) 甲醇盐酸盐)；

[0184] (14) ((S)-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(3-氟苯基) 甲醇 (例如 ((S)-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(3-氟苯基) 甲醇盐酸盐)；

[0185] (15) ((R)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(羟基)甲基) 苯酚 (例如 ((R)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(羟基)甲基) 苯酚乙酸盐)；

[0186] (16) ((S)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(羟基)甲基) 苯酚 (例如 ((S)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(羟基)甲基) 苯酚乙酸盐)；

[0187] (17) ((R)-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(羟基)甲基) 苯酚；

[0188] (18) ((S)-((S)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(羟基)甲基) 苯酚；

[0189] (19) ((R)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(2-氟苯基) 甲醇 (例如 ((R)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(2-氟苯基) 甲醇盐酸盐)；

[0190] (20) ((S)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(2-氟苯基) 甲醇 (例如 ((S)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(2-氟苯基) 甲醇盐酸盐)；

[0191] (21) ((R)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(4-氟苯基) 甲醇 (例如 ((R)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(4-氟苯基) 甲醇盐酸盐)；

[0192] (22) ((S)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(4-氟苯基) 甲醇 (例如 ((S)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(4-氟苯基) 甲醇盐酸盐)；

[0193] (23) ((R)-(2-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇 (例如 ((R)-(2-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇盐酸盐)；

[0194] (24) ((S)-(2-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇 (例如 ((S)-(2-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇盐酸盐)；

[0195] (25) ((R)-(3-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇 (例如 ((R)-(3-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇盐酸盐)；

[0196] (26) ((S)-(2-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇 (例如 ((S)-(2-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇盐酸盐)；

[0197] (27) (R) - ((R) -5,5-二丙基吡咯烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇 (例如 (R) - ((R) -5,5-二丙基吡咯烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇盐酸盐) ;

[0198] (28) (S) - ((R) -5,5-二丙基吡咯烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇 (例如 (S) - ((R) -5,5-二丙基吡咯烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇盐酸盐) ;

[0199] (29) (R) - (3-氟苯基) ((R) -4-氮杂螺[2.4]庚-5-基) 甲醇 (例如 (R) - (3-氟苯基) ((R) -4-氮杂螺[2.4]庚-5-基) 甲醇盐酸盐) ;

[0200] (30) (S) - (3-氟苯基) ((R) -4-氮杂螺[2.4]庚-5-基) 甲醇 (例如 (S) - (3-氟苯基) ((R) -4-氮杂螺[2.4]庚-5-基) 甲醇盐酸盐) ;

[0201] (31) (R) - (3-氟苯基) ((R) -1-氮杂螺[4.4]壬-2-基) 甲醇 (例如 (R) - (3-氟苯基) ((R) -1-氮杂螺[4.4]壬-2-基) 甲醇马来酸盐) ;以及

[0202] (32) (S) - (3-氟苯基) ((R) -1-氮杂螺[4.4]壬-2-基) 甲醇 (例如 (S) - (3-氟苯基) ((R) -1-氮杂螺[4.4]壬-2-基) 甲醇马来酸盐) ,

[0203] 和其药学上可接受的盐。

[0204] 可提及的另外的式I化合物包含:

[0205] (33) (R) - ((R) -4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇 (例如 (R) - ((R) -4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇盐酸盐) ;

[0206] (34) (S) - ((S) -4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) (2-氟苯基) 甲醇 (例如 (S) - ((S) -4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) (2-氟苯基) 甲醇盐酸盐) ;

[0207] (35) (R) - ((R) -4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) (2-氟苯基) 甲醇 (例如 (R) - ((R) -4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) (2-氟苯基) 甲醇盐酸盐) ;

[0208] (36) (S) - ((R) -4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) (2-氟苯基) 甲醇 (例如 (S) - ((R) -4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) (2-氟苯基) 甲醇盐酸盐) ;

[0209] (37) (R) - ((S) -4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) (2-氟苯基) 甲醇 (例如 (R) - ((S) -4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) (2-氟苯基) 甲醇盐酸盐) ;

[0210] (38) (S) - ((R) -4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) (2-氟苯基) 甲醇 (例如 (S) - ((R) -4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) (2-氟苯基) 甲醇盐酸盐) ;

[0211] (39) (R) - ((S) -4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇 (例如 (R) - ((S) -4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇盐酸盐) ;

[0212] (40) (S) - ((S) -4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇 (例如 (S) - ((S) -4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇盐酸盐) ;

[0213] (41) (R) - ((S) -6,6-二甲基哌啶-2-基) (2-氟苯基) 甲醇 (例如 (R) - ((S) -6,6-二甲基哌啶-2-基) (2-氟苯基) 甲醇盐酸盐) ;

[0214] (42) (S) - ((S) -6,6-二甲基哌啶-2-基) (2-氟苯基) 甲醇 (例如 (S) - ((S) -6,6-二甲基哌啶-2-基) (2-氟苯基) 甲醇盐酸盐) ;

[0215] (43) (S) - ((S) -6,6-二甲基哌啶-2-基) (3-氟苯基) 甲醇 (例如 (S) - ((S) -6,6-二甲基哌啶-2-基) (3-氟苯基) 甲醇盐酸盐) ;

[0216] (44) (R) - ((S) -6,6-二甲基哌啶-2-基) (3-氟苯基) 甲醇 (例如 (R) - ((S) -6,6-二甲基哌啶-2-基) (3-氟苯基) 甲醇盐酸盐) ;

[0217] (45) (R) - (3-氯苯基) ((R) -4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) 甲醇 (例如 (R) - (3-氯苯

基) ((R)-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) 甲醇马来酸盐);

[0218] (46) (S)-(3-氯苯基) ((R)-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) 甲醇 (例如 (S)-(3-氯苯基) ((R)-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) 甲醇马来酸盐);

[0219] (47) (R)-(3-氯苯基) ((S)-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) 甲醇 (例如 (R)-(3-氯苯基) ((S)-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) 甲醇马来酸盐);

[0220] (48) (S)-(3-氯苯基) ((S)-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) 甲醇 (例如 (S)-(3-氯苯基) ((S)-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) 甲醇马来酸盐);

[0221] (49) (R)-(3-氨基-2-氟苯基) ((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇 (例如 (R)-(3-氨基-2-氟苯基) ((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇盐酸盐);

[0222] (50) (S)-(3-氨基-2-氟苯基) ((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇 (例如 (S)-(3-氨基-2-氟苯基) ((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇盐酸盐); 以及

[0223] (51) (S)-(4-氨基-3,5-二氟苯基) ((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇 (例如 (S)-(4-氨基-3,5-二氟苯基) ((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇盐酸盐),

[0224] 和其药学上可接受的盐。

[0225] 具体地, 可以提及的式I化合物包含:

[0226] (a) (S)-(2-氯苯基) ((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇 (例如 (S)-(2-氯苯基) ((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇盐酸盐);

[0227] (b) (S)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基) (2-氟苯基) 甲醇 (例如 (S)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基) (2-氟苯基) 甲醇盐酸盐);

[0228] (c) (R)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇 (例如 (R)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇盐酸盐);

[0229] (d) (R)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (羟基) 甲基 苯酚 (例如 (R)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (羟基) 甲基 苯酚乙酸盐);

[0230] (e) (R)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (2-氟苯基) 甲醇 (例如 (R)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (2-氟苯基) 甲醇盐酸盐);

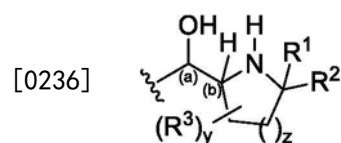
[0231] (f) (R)-(2-氯苯基) ((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇 (例如 (R)-(2-氯苯基) ((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇盐酸盐); 和/或

[0232] (g) (R)-(3-氯苯基) ((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇 (例如 (R)-(3-氯苯基) ((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇盐酸盐),

[0233] 和其药学上可接受的盐。

[0234] 如本文所描述的, 本发明的第一方面的化合物还可以含有一个或多个不对称碳原子, 并且因此可以展示出旋光和/或非对映异构现象。此外, 已经发现, 某些此类旋光和/或非对映异构体可以在治疗高血糖症或以高血糖症为特征的疾病 (如2型糖尿病) 中显示出增加的效用, 如本文所描述的。

[0235] 在本发明第一方面的某些实施方案中, 化合物的右手侧可以描述如下



[0237] 其中被必需的-OH基团取代的碳 (用(a)表示) 是手性的并且可以呈(R)或(S)构型,

并且羟基的 β 位并且与环A邻接的碳(用(b)表示)是手性的并且可以呈(R)或(S)构型。

[0238] 在特定实施方案中,其中z表示1(在此情况下,技术人员将理解环A是吡咯烷-2-基),并且碳(a)呈(R)构型。

[0239] 在特定实施方案中,其中z表示1,碳(a)呈(R)构型并且碳(b)呈(R)构型。

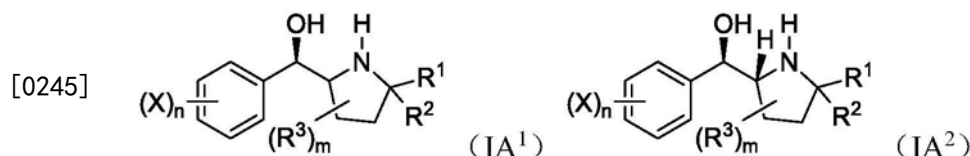
[0240] 在另外的实施方案中,其中z表示2(在此情况下,环A是哌啶-2-基),碳(a)呈(S)构型。

[0241] 在更特定的实施方案中,其中z表示2,碳(a)呈(S)构型并且碳(b)呈(R)构型。

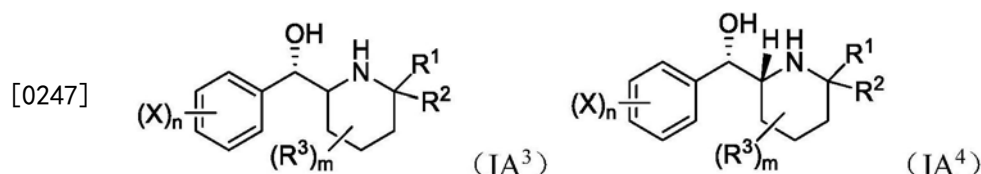
[0242] 在特定实施方案中,其中z表示0(在此情况下,技术人员将理解环A是氮杂环丁烷-2-基),并且碳(a)呈(R)构型。

[0243] 在特定实施方案中,其中z表示0,碳(a)呈(R)构型并且碳(b)呈(R)构型。

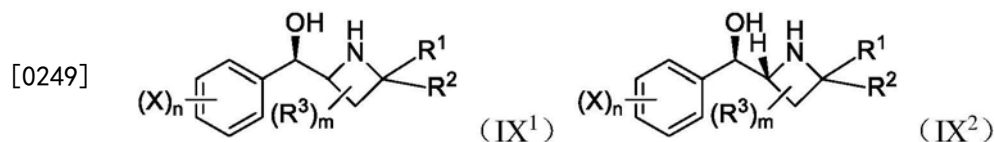
[0244] 在特定实施方案中,其中z表示1,式IA化合物可以描绘为IA¹和IA²



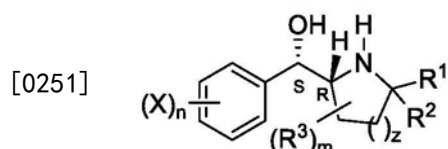
[0246] 在特定实施方案中,其中z表示2,式IA化合物可以描绘为IA³和IA⁴



[0248] 在特定实施方案中,其中z表示0,式IX化合物可以描绘为IX¹和IX²



[0250] 为避免疑义,在本文中描绘为具有某种立体化学的化合物也可以用标记的相关立体化学来描绘。例如,式IA⁴化合物可以描绘如下:



[0252] 技术人员将理解,在本发明的化合物被称为具有具体立体化学的情况下,在基本上不存在其它立体异构体的情况下提供所述化合物。

[0253] 如本文所使用的,提及基本上不存在其它立体异构体将指期望的立体异构体(例如,在式IA化合物的情况下,当碳(a)呈(R)构型时)相对于相反立体异构体(例如,在式I化合物的情况下,当碳(b)呈(S)构型时)以至少80%(例如至少90%,如至少95%)的纯度存在。可替代地,在此类情况下,可以表明在基本上不存在呈其它构型(即例如(S)构型)的化合物的情况下存在化合物,这可以表明呈相关构型的化合物以至少90%(如至少95%、至少98%或具体地至少99%,例如至少99.9%)的对映体过量(e.e.)或非对映体过量(d.e.)存在。

[0254] 为避免疑义,被称为在定义位置处具有具体立体化学的化合物(例如,在式I化合物的情况下,碳(a)呈(R)构型或(S)构型)也可以在一个或多个其它位置处具有立体化学,并且因此可以以关于立体化学的对映异构体或非对映异构体的混合物的形式存在于那些位置处。

[0255] 技术人员将理解,本发明的化合物是 β_2 -肾上腺素能受体的激动剂。在特定实施方案中,此类化合物可以使用本领域的技术人员已知的如本文在以下的生物实施例1中描述的测定等技术鉴定,其中激动剂可以被鉴定为显示在相同测定中其活性比异丙肾上腺素的活性高25%(例如高50%,具体地高75%)的化合物。

[0256] 技术人员还将理解,本发明的化合物可以在不诱导cAMP产生(或仅具有最小影响)的情况下起作用。在特定实施方案中,此类化合物可以使用本领域的技术人员已知的如本文在以下的生物实施例2中描述的测定等技术鉴定,其中在没有诱导cAMP产生(或仅具有最小影响)的情况下起作用的化合物可以被鉴定为显示在相同测定中,其活性比异丙肾上腺素的活性低75%(例如低50%,具体地低25%)的化合物。

[0257] 医疗用途

[0258] 如本文所指示,本发明的化合物并且因此包含本发明的化合物的组合物和试剂盒用作药物。

[0259] 因此,根据本发明的第二方面,提供了如上文所定义的本发明的第一方面的化合物(即,如本发明的第一方面所定义的化合物,包含其所有实施方案和具体特征),其用作药物(或用于药品中)。

[0260] 为了避免疑义,对本发明的第一方面所定义的化合物的提及将包含对式I化合物(包含其所有实施方案)及其药学上可接受的盐的提及。

[0261] 如本文所表明的,本发明的化合物可以具体用于治疗高血糖症或以高血糖症为特征的疾病。

[0262] 因此,在本发明的第三方面,提供了如上文所定义的本发明的第一方面的化合物,其用于治疗高血糖症或以高血糖症为特征的疾病。

[0263] 在可替代的本发明的第三方面,提供了一种式I化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗高血糖症或以高血糖症为特征的疾病的药物中的用途。

[0264] 在另外的可替代的本发明的第三方面,提供了一种治疗高血糖症或以高血糖症为特征的疾病的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0265] 为了避免疑义,本领域技术人员将理解,如本文所使用的,术语“高血糖症(hyperglycaemia)”是指过量的葡萄糖在经历所述病症的受试者的血浆中循环的病症。具体地,高血糖症可以指血糖水平高于约10.0mmol/L(如高于约11.1mmol/L,例如高于约15mmol/L)的受试者(例如,人类受试者),但高血糖症也可以指血糖水平在较长时间内(例如大于24小时,如大于48小时)高于约7mmol/L的受试者(例如,人类受试者)。

[0266] 技术人员将理解,对特定病症的治疗(或类似地,治疗所述病症)的提及在医学领域中采用其正常含义。具体地,术语可以指实现与病症相关联的一种或多种临床症状的严重性的降低。例如,在2型糖尿病的情况下,术语可以指实现血糖水平的降低。在具体的实施方案中,在治疗高血糖症或以高血糖症为特征的病症的情况下,术语可以指实现血糖水平

的降低(例如,达到或低于约10.0mmol/mL(例如,达到约4.0mmol/L到约10.0mmol/L范围内的水平),如达到或低于约7.5mmol/mL(例如,达到约4.0mmol/L到约7.5mmol/L范围内的水平)或者达到或低于约6mmol/mL(例如,达到约4.0mmol/L到约6.0mmol/L范围内的水平))。

[0267] 如本文所使用的,对患者的提及将指被治疗的活体,包含哺乳动物(例如人)患者。因此,在本发明的第一方面的具体实施方案中,所述治疗在哺乳动物(例如,人)中进行。

[0268] 如本文所使用的,术语治疗有效量将指赋予治疗患者治疗效果的化合物的量。效果可以是客观的(即,可通过一些测试或标志物测量)或者主观的(即,受试者给出指示和/或感到效果)。

[0269] 尽管本发明的第一方面的化合物本身可以具有药理活性,但本发明的化合物的某些药学上可接受的(例如“受保护的”)衍生物可能存在或被制备成可能不具有此类活性,但是可以肠胃外或口服施用,并且然后在体内代谢形成本发明的化合物。此类化合物(其可能具有一些药理活性,前提条件是这种活性明显低于其代谢的活性化合物的活性)因此可以被描述为本发明的化合物的“前药”。

[0270] 如本文所使用的,对前药的提及将包含在肠内或肠胃外施用(例如,口服或肠胃外施用)后,在预定时间内以实验可检测的量形成本发明的化合物的化合物。本发明的第一方面的化合物的所有前药都包含在本发明的范围内。

[0271] 为避免疑义,本发明的第一方面的化合物是有用的,因为所述化合物具有药理活性,和/或在口服或肠胃外施用后在体内代谢形成具有药理活性的化合物。具体地,如本文所描述的,本发明的第一方面的化合物可用于治疗高血糖症或以高血糖症为特征的疾病(如2型糖尿病),本领域技术人员将容易理解所述术语高血糖症(如本文所描述的)。

[0272] 在具体的实施方案中,所述治疗针对以高血糖症为特征的疾病(也可以被称为病症或疾病)。

[0273] 在具体的实施方案中,本发明的化合物(即式I化合物,包含其所有实施方案)用于治疗2型糖尿病(或可用于制造用于这种治疗的药物,或可用于用于这种治疗的方法,如本文所描述的)。

[0274] 在本发明的第一方面的具体实施方案中,所述疾病是2型糖尿病,如选自由以下组成的列表的子类型的2型糖尿病:成人发病型糖尿病(MODY)、成人酮症起病的糖尿病、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)和妊娠糖尿病。

[0275] 在另外的具体实施方案中,在非肥胖患者中治疗2型糖尿病。

[0276] 为避免疑义,技术人员将理解,体重指数(BMI)大于30的患者被认为是肥胖的。

[0277] 在具体的实施方案中,所述治疗可以针对具有患2型糖尿病风险的患者中的高血糖症,所述病症可以被定义为前驱糖尿病。因此,本发明的化合物可以用于预防2型糖尿病(例如,在患有前驱糖尿病的患者中)。

[0278] 如本文所使用的,术语预防(prevention)(以及类似地,预防(preventing))包含对疾病或病症的预防(prophylaxis)的提及(反之亦然)。因此,提及预防(prevention)也可以指预防(prophylaxis),反之亦然。具体地,术语可以指实现降低患者(或健康受试者)患病的可能性(例如,降低至少10%,如降低至少20%、30%或40%,例如降低至少50%)。

[0279] 在更具体的实施方案中,2型糖尿病的特征在于患者表现出严重的胰岛素抵抗(SIR)。

[0280] 在另外的实施方案中,所述治疗可以针对患有1型糖尿病的患者的血糖症。因此,本发明的化合物可以用于治疗1型糖尿病的血糖症。

[0281] 技术人员将理解,本发明的化合物可以用于治疗患有胰岛素分泌受损的患者(如患有囊性纤维化的患者)的血糖症。因此,在另外的实施方案中,以血糖症为特征性疾病是囊性纤维化相关的糖尿病。

[0282] 在可提及的具体实施方案中,以血糖症为特征性疾病是(或特征在于)严重的胰岛素抵抗(SIR),本领域技术人员可以将其理解是指这样的疾病:其中受试者通常具有正常的胰岛素分泌,或在某些情况下具有增加的胰岛素分泌但胰岛素敏感性显著降低。在具体情况下,此类患者可以是非肥胖的(例如,具有健康体重)。因此,在具体的实施方案中,在未被定义为肥胖的患者中(例如,在被定义为具有健康体重的患者中)进行此类治疗。

[0283] 例如,可以基于患者的空腹胰岛素 $>150\text{pmol/L}$ 和/或在葡萄糖耐量测试中胰岛素峰值 $>1,500\text{pmol/L}$,在所述患者中识别SIR,特别是在 $\text{BMI}<30\text{kg/m}^2$ 的患者(所述患者可以以其它方式具有正常的葡萄糖耐量)中识别SIR。

[0284] 更具体地,SIR的特征可以在于患者对胰岛素的存在没有显著的反应,这可能是由于胰岛素受体功能的缺陷(例如,遗传缺陷)引起的。

[0285] 可以以SIR为特征的具体的疾病包含:Rabson-Mendenhall综合征、多诺霍氏综合征(矮怪病)、A型和B型胰岛素抵抗综合征、HAIR-AN(雄激素过多症、胰岛素抵抗和黑棘皮病)综合征、假肢端肥大症和脂肪营养不良。

[0286] 可以以SIR为特征的更具体的疾病包含多诺霍氏综合征和A型胰岛素抵抗综合征,但更具体地,Rabson-Mendenhall综合征。

[0287] 技术人员将理解,对于同一病症,用本发明的第一方面的化合物治疗可以进一步包括另外的(即额外的/其它的)一种或多种治疗,即与所述另外的一种或多种治疗组合。具体地,使用本发明的化合物的治疗可以与其它用于治疗2型糖尿病的手段组合,如用一种或多种本领域技术人员已知的可用于治疗2型糖尿病的其它治疗剂进行治疗,如包括要求患者改变饮食和/或进行运动方案的疗法,和/或旨在促进体重减轻的外科手术(如胃带手术)。

[0288] 具体地,使用本发明的化合物的治疗可以与以下一种或多种(例如,一种)另外的化合物(即治疗剂)组合进行(例如,在还用所述另外的化合物进行治疗的患者中):

[0289] (i) 能够降低血糖水平的化合物;和/或

[0290] (ii) 作为胰岛素增敏剂的化合物;和/或

[0291] (iii) 增强胰岛素释放的化合物,

[0292] 所有这些化合物均在下文中进行描述。

[0293] 在替代性实施方案中,本发明第一方面的化合物(即本发明的化合物)可以用于治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)。

[0294] 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是由肝脏中甘油三酸酯形式的脂肪过多积聚(脂肪变性)(组织学上被定义为大于5%的肝细胞积聚)所限定的。非酒精性脂肪性肝病是发达国家中最常见的肝病(例如,影响约30%的美国成年人),大多数患者无症状。如果不加以治疗,病症可能会逐渐恶化,并最终导致肝硬化。NAFLD在肥胖患者中特别普遍,大约80%的肥胖患者患有所述疾病。

[0295] 一个NAFLD患者亚组(例如,介于2%和5%之间的美国成年人)除了过多的脂肪积聚外,还表现出肝细胞损伤和炎症。这种被称为非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的病症在组织学上实际上与酒精性脂肪性肝炎没有区别。虽然在NAFLD中观察到的单纯脂肪变性与短期发病率或死亡率增加没有直接关系,但此种病症发展为NASH会大大增加肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌的风险。实际上,NASH现在被认为是发达国家中肝硬化(包含隐源性肝硬化)的主要原因之一。

[0296] NASH的确切病因尚未阐明,几乎可以肯定每个患者的病因都不相同。NASH与胰岛素抵抗、肥胖症和代谢综合征(包含与2型糖尿病、胰岛素抵抗、中枢(躯干)肥胖症、高脂血症、低高密度脂蛋白(HDL)胆固醇、高甘油三酸酯血症和高血压有关的疾病)密切相关。然而,并非所有患有这些病症的患者都患有NASH,并且并非所有患有NASH的患者都患有这些病症之一。然而,考虑到NASH是潜在的致命病症,会导致肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌,因此显然需要有效的治疗方法。

[0297] 在特定实施方案中,本发明的化合物(即式I化合物,包含其所有实施方案)用于治疗非酒精性脂肪性肝病(或可用于制造用于此类治疗的药物,或可用于用于此类治疗的方法,如本文所描述的)。

[0298] 甘油三酸酯脂肪在肝细胞中积聚的过程被称为脂肪变性(即肝脂肪变性)。技术人员将理解,术语“脂肪变性”涵盖脂肪(即脂质)在细胞内的异常滞留。因此,在本发明的第一方面的具体实施方案中,治疗或预防针对以脂肪变性为特征的脂肪性肝病。

[0299] 在脂肪变性期间,多余的脂质会积聚在囊泡中,所述囊泡取代细胞的细胞质。随着时间的流逝,囊泡会增长到足以使细胞核变形的程度,这种病症被称为大泡性脂肪变性。或者,这种病症可以被称为微囊性脂肪变性。在轻度情况下,脂肪变性很大程度上是无害的;然而,肝脏中大量脂肪的积聚会引起显著的健康问题。与脂肪变性相关的危险因素包含糖尿病、蛋白质营养不良、高血压、肥胖症、缺氧、睡眠呼吸暂停和细胞内存在毒素。

[0300] 如本文所描述的,脂肪性肝病最常见地与酒精或代谢综合征(例如,糖尿病、高血压、肥胖症或血脂异常)相关。因此,根据根本原因,脂肪性肝病可以被诊断为酒精相关性脂肪性肝病或非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)。

[0301] 与非酒精性脂肪性肝病相关的特定疾病或病症包含代谢性病症,如糖尿病、高血压、肥胖症、血脂异常、无 β -脂蛋白血症、糖原贮积病、韦贝尔-克里期琴病(Weber-Christian disease)、妊娠急性脂肪肝和脂肪营养不良。与脂肪性肝病相关的其它非酒精性因素包含营养不良、全胃肠外营养、严重的体重减轻、再进食综合征、空肠回肠旁路、胃旁路、多囊卵巢综合征和肠憩室病。

[0302] 已经发现本发明的化合物在治疗或预防NAFLD(其可以被称为与酒精无关的脂肪性肝病)方面特别有用。可以诊断出“与酒精无关”的脂肪性肝病,其中不认为患者饮酒是主要的病因。用于将脂肪性肝病诊断为“与酒精无关”的典型阈值是:女性受试者的每日摄入量少于20g,男性受试者的每日摄入量少于30g。

[0303] 如果不加以治疗,患有脂肪性肝病的受试者可能会开始遭受肝脏炎症(肝炎)。据推测,这种炎症的可能原因之一可能是脂质对肝细胞膜的过氧化损伤。脂肪肝的炎症可能导致许多严重的病症,因此,在炎症发生之前治疗或预防脂肪性肝病是合乎需要的。因此,在本发明第一方面的特定实施方案中,治疗或预防针对与炎症相关的NAFLD。

[0304] 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 是 NAFLD 的最严重的形式, 并且是脂肪过多积聚 (脂肪变性) 并伴有肝脏炎症的病症。如果到晚期, NASH 会导致肝脏疤痕组织的发展 (纤维化), 并最终导致肝硬化。如上所述, 已经发现本发明的化合物可用于治疗或预防 NAFLD, 特别是在伴随肝脏炎症时。因此, 本发明的化合物也可用于治疗或预防 NASH。因此, 在本发明的第一方面的另外的实施方案中, 治疗或预防针对非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。

[0305] 技术人员将理解, 对于同一病症, 用本发明的第一方面的化合物治疗可以进一步包括另外的 (即额外的/其它的) 一种或多种治疗, 即与所述另外的一种或多种治疗组合。具体地, 使用本发明的化合物的治疗可以与本文所述的用于治疗脂肪性肝病的其它手段组合, 如用一种或多种本领域技术人员已知的可用于治疗脂肪性肝病的其它治疗剂进行治疗; 例如, 包括要求患者改变饮食和/或进行运动方案的疗法, 和/或旨在促进体重减轻的外科手术 (如胃带手术)。

[0306] 具体地, 使用本发明的化合物的治疗可以与一种或多种 (例如, 一种) 能够降低肝脏中脂肪 (例如, 甘油三酸酯) 水平的另外的化合物 (即治疗剂) 组合进行 (例如, 在还用所述另外的化合物进行治疗的患者中)。

[0307] 提及脂肪性肝病的治疗可以是指肝细胞中实现治疗上显著的脂肪 (例如, 甘油三酸酯水平) 减少 (如重量减少至少 5%, 例如减少至少 10%、或至少 20% 或甚至 25%)。

[0308] 药物组合物

[0309] 如本文所描述的, 本发明的第一方面的化合物可用作药物。这类化合物可单独施用或可借助于已知的药物组合物/配制物的形式施用。

[0310] 在本发明的第四方面, 提供了一种药物组合物, 所述药物组合物包括根据本发明的第一方面所述的化合物 (即本发明的化合物), 以及任选地一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂和/或载剂。

[0311] 技术人员将理解, 本文提及的用于特定用途的本发明的第一方面的化合物 (以及类似地, 提及涉及本发明的化合物的用途和使用方法) 还可以适用于包括如本文所描述的本发明的化合物的药物组合物。

[0312] 在本发明的第五方面, 提供了一种用于治疗高血糖症或以高血糖症为特征的疾病 (如本文所定义的, 如 2 型糖尿病) 的药物组合物, 所述药物组合物包括根据本发明的第一方面所述的化合物, 以及任选地一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂和/或载剂。

[0313] 在可替代的本发明的第五方面, 提供了一种用于治疗或预防如本文所定义的非酒精性脂肪性肝病的药物组合物。

[0314] 技术人员将理解, 本发明的第一方面 (以及因此第二和第三方面) 的化合物可以全身和/或局部地 (即在特定部位) 起作用。

[0315] 技术人员将理解, 根据本发明的第一到第五方面所述的化合物和组合物将通常通过口服、静脉内、皮下、口腔、直肠、皮肤、鼻、气管、支气管、舌下、鼻内、局部、任何其它肠胃外途径或通过吸入, 以药学上可接受的剂量形式施用。本文所描述的药物组合物将包含片剂、胶囊或酞剂形式的用于口服施用的组合物、用于直肠施用的栓剂、用于肠胃外或肌肉施用的无菌溶液或悬浮液等。替代地, 特别是在本发明的这类化合物局部起作用的情况下, 可配制药物组合物用于局部施用。

[0316] 因此, 在本发明的第四和第五方面的具体实施方案中, 药物调配物以药学上可接

受的剂量形式提供,包含片剂或胶囊、口服或注射的液体形式、栓剂、乳膏、凝胶剂、泡沫剂、吸入剂(例如鼻内施加)或适用于局部施用的形式。为避免疑义,在此类实施方案中,本发明的化合物可作为固体(例如,固体分散体)、液体(例如,溶液)或如以胶束的形式等其它形式存在。

[0317] 举例来说,在制备用于口服施用的药物配制物时,可将化合物与固体粉状成分(如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、支链淀粉、纤维素衍生物、明胶或其它合适的成分)混合,以及与崩解剂和润滑剂(如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂富马酸钠和聚乙二醇蜡)混合。然后可将混合物加工成颗粒或压制成片剂。

[0318] 可用含有一种或多种活性化合物(例如,本发明的第一方面以及因此第二和第三方面的化合物,以及任选地另外的治疗剂)的胶囊以及例如植物油、脂肪或其它适用于软明胶胶囊的载体制备软明胶胶囊。类似地,硬明胶胶囊可以含有与固体粉末成分(如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、马铃薯淀粉、玉米淀粉、支链淀粉、纤维素衍生物或明胶)组合的这种或这些化合物。

[0319] 可将用于直肠施用的剂量单位制备为:(i) 栓剂形式,其含有与中性脂肪基质混合的一种或多种化合物;(ii) 明胶直肠胶囊的形式,其含有与植物油、石蜡油或其它适用于明胶直肠胶囊的载体混合的活性材料;(iii) 现成的微型灌肠剂形式;或(iv) 在即将施用前在合适的溶剂中重构的干燥的微灌肠配制物的形式。

[0320] 可将用于口服的液体制剂制备成糖浆剂或混悬剂的形式,例如溶液或悬浮液,所述糖浆剂或混悬剂含有一种或多种化合物以及配制物的其余部分,所述配制物由糖或糖醇以及乙醇、水、甘油、丙二醇和聚乙二醇的混合物组成。如果需要的话,这种液体制剂可以含有着色剂、调味剂、糖精和羧甲基纤维素或其它增稠剂。也可以将用于口服施用的液体制剂制备成干粉的形式,在使用前用合适的溶剂复溶。

[0321] 可以将用于肠胃外施用的溶液制备成一种或多种化合物于药学上可接受的溶剂中的溶液。这些溶液还可以含有稳定成分和/或缓冲成分,并以安瓿或小瓶的形式分配成单位剂量。也可以将用于肠胃外施用的溶液制备成干燥制剂,在使用前即时用合适的溶剂复溶。

[0322] 技术人员将理解,可以按不同剂量施用(例如,以上文所述的调配物形式)本发明的化合物和其药学上可接收的盐,适当的剂量由本领域技术人员容易地确定。口服剂量、肺剂量和局部剂量(以及皮下剂量,但这些剂量可能相对较低)可以处于约0.01 μ g/kg体重/天(μ g/kg/天)到约200 μ g/kg/天(优选地约0.01 μ g/kg/天到约10 μ g/kg/天,并且更优选地约0.1 μ g/kg/天到约5.0 μ g/kg/天)的范围内。例如,当经口服施用,用此类化合物治疗可以包括施用通常含有约0.01 μ g到约2000mg之间的一种或多种活性成分的调配物,例如约0.1 μ g到约500mg之间、或1 μ g到约100mg之间(例如约20 μ g到约80mg)。当静脉内施用,在恒定速率输注期间,最优的剂量范围将是约0.001 μ g/kg/小时到约10 μ g/kg/小时。有利地,治疗可以包括以单日剂量施用此类化合物和组合物,或者可以以每天两次、三次或四次的分剂量施用每日总剂量(例如参考本文所描述的剂量,每天两次,如剂量为10mg、20mg、30mg或40mg,每天两次,或剂量为10 μ g、20 μ g、30 μ g或40 μ g,每天两次)。

[0323] 在任何情况下,技术人员(例如内科医生)将能够确定最适用于个体患者的实际剂量,所述实际剂量可能随施用途径、待治疗的病症的类型和严重性、以及待治疗的特定患者

的种类、年龄、体重、性别、肾功能、肝功能和应答而变化。以上所提及的剂量在一般情况下是示例性的；当然，在个别情况下，可能需要更高或更低的剂量范围，并且此类剂量范围都处于本发明的范围内。

[0324] 如上文所描述的，技术人员将理解，对于同一病症，用本发明的第一方面的化合物治疗可以进一步包括另外的（即额外的/其它的）一种或多种治疗，即与所述另外的一种或多种治疗组合。具体地，使用本发明的化合物的治疗可以与用于治疗高血糖症或以高血糖症为特征的疾病（如本文所定义的，如2型糖尿病）的其它手段组合，如用一种或多种可用于治疗高血糖症或以高血糖症为特征的疾病（如本文所定义的，如2型糖尿病）的其它治疗剂进行治疗。

[0325] 在本发明的第四和第五方面的具体实施方案中，药物组合物可以进一步包括一种或多种另外的（即，其它的）治疗剂。

[0326] 在更特定的实施方案中，所述一种或多种另外的治疗剂是本领域的技术人员已知的用于治疗2型糖尿病的药剂，如二甲双胍（metformin）、磺酰脲类（sulfonylurea）（例如磺胺丁脲（carbutamide）、乙酰己酰胺（acetohexamide）、氯丙酰胺（chlorpropamide）、甲苯磺丁酰胺（tolbutamide）、格列吡嗪（glipizide/glucotrol）、格列齐特（gliclazide）、格列苯脲（glibenclamide）、格列本脲（glyburide）（优降糖（Micronase））、格列波脲（glibornuride）、格列喹酮（gliquidone）、格列派特（glisoxepide）、格列吡脲（glyclopamide）、格列美脲（glimepiride）（亚莫利（Amaryl））、格列美酯（glimiprime）、JB253或JB558）、噻唑烷二酮类（thiazolidinedione）（例如吡格列酮（pioglitazone）、罗格列酮（rosiglitazone）（文迪雅（Avandia））、洛贝格列酮（lobeglitazone）（Duvie）和曲格列酮（troglitazone）（Rezulin））、二肽基肽酶-4抑制剂（例如西格列汀（sitagliptin）、维格列汀（vildagliptin）、沙格列汀（saxagliptin）、利那列汀（linagliptin）、安格列汀（anagliptin）、立格列汀（teneligliptin）、阿格列汀（alogliptin）、曲格列汀（trelagliptin）、吉格利汀（gemigliptin）、杜拓格列普汀（dutogliptin）和奥格列汀（omarigliptin））、SGLT2抑制剂（例如达格列净（dapagliflozin）、依帕列净（empagliflozin）、卡格列净（canagliflozin）、伊普拉列净（ipragliflozin）、托格列净（tofogliflozin）、依碳酸舍格列净（sergliflozin etabonate）、依碳酸瑞格列净（remogliflozin etabonate）和依替格列净（ertugliflozin））和胰高血糖素样肽-1（GLP-1）类似物（例如艾塞那肽（exenatide）、利拉鲁肽（liraglutide）、利西拉来（lixisenatide）、阿必鲁泰（albiglutide）、度拉糖肽（dulaglutide）和索马鲁肽（semaglutide））。

[0327] 技术人员将理解，治疗剂的组合也可以被描述为组合产品和/或作为成套试剂盒提供。

[0328] 在本发明的第六方面，提供了一种组合产品，其包括：

[0329] (A) 根据本发明的第一方面所述的化合物；以及

[0330] (B) 一种或多种另外的治疗剂，

[0331] 其中组分(A)和(B)中的每种组分任选地与一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合在一起进行调配。。

[0332] 在本发明的第七方面，提供一种成套试剂盒，其包含：

[0333] (a) 根据本发明的第一(或第二和/或第三方面所述的化合物(或包括所述化合物的药物组合物)或根据本发明的第四或第五方面所述的药物组合物;以及

[0334] (b) 一种或多种其它治疗剂,其任选地与一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载剂掺和,

[0335] 所述组分(a)和(b)各自以适合于与彼此结合施用的形式提供。

[0336] 在具体实施方案中(例如在本发明的第六和第七方面的具体实施方案中),另外的治疗剂是本领域技术人员已知的可用于治疗高血糖症或以高血糖症为特征的疾病(例如2型糖尿病)的治疗剂(如本文所描述的治疗剂)。

[0337] 例如,在本发明的第四到第五方面的具体实施方案中,所述另外的治疗剂是以下药剂:

[0338] (i) 能够降低血糖水平的化合物;和/或

[0339] (ii) 作为胰岛素增敏剂的化合物;和/或

[0340] (iii) 能够增强胰岛素释放的药剂,

[0341] 所述药剂将被本领域技术人员容易地识别,并且具体地包含可商购的此类治疗剂(例如,在一个或多个区域获得市场授权的对象,如欧洲或美国市场授权的药剂)。

[0342] 技术人员将理解,当与用相关化合物治疗之前的血糖水平相比时,提及能够降低血糖水平的治疗剂可以指能够将血液水平降低至少10%(如至少20%、至少30%或至少40%,例如至少50%、至少60%、至少70%或至少80%,例如至少90%)的化合物。

[0343] 在本发明的第六和第七方面的可替代的实施方案中,所述另外的治疗剂是用于治疗或预防非酒精性脂肪性肝病(如NASH)的药剂,所述药剂将容易被本领域技术人员识别,并且具体地包含可商购的此类治疗剂(例如,在一个或多个区域获得场授权的对象,如欧洲或美国市场授权的药剂)。

[0344] 化合物/组合物的制备

[0345] 可以根据标准和/或可接受的药物实践来制备本文所述的药物组合物/调配物、组合产品和试剂盒。

[0346] 因此,在本发明的另外的方面中,提供了一种用于制备如上文所定义的药物组合物/调配物的方法,所述方法包括使如上文所定义的本发明的化合物与一种或多种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载剂相关联。

[0347] 在本发明的另外的方面,提供了一种用于制备如上文所定义的组合产品或成套试剂盒的方法,所述方法包括使如上文所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐与可用于治疗高血糖症或以高血糖症为特征的病症(例如2型糖尿病)的其它治疗剂和至少一种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体相关联。

[0348] 如本文所使用,对使...相关联的提及将意指使得两种组分适用于彼此结合施用。

[0349] 因此,关于用于通过使两种组分彼此“相关联”从而制备如上文所定义的成套试剂盒的方法,我们包含了成套试剂盒的两种组分可以:

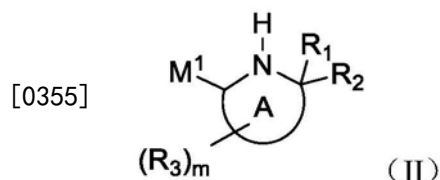
[0350] (i) 以单独调配物的形式(即彼此独立地)提供,所述单独调配物随后被组合在一起,以在组合疗法中彼此结合使用;或

[0351] (ii) 被包装并作为“组合包”的单独组分一起呈现,以在组合疗法中彼此结合使用。

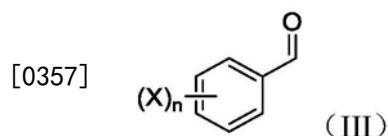
[0352] 可以根据本领域技术人员熟知的技术(如下文提供的实施例中描述的技术)制备根据本发明的第一方面(以及因此第二和第三方面)所述的化合物(即本发明的化合物)。

[0353] 例如,提供了一种用于制备根据本发明的第一方面所述的式I化合物或其药学上可接受的盐的方法(其可以用于制备例如根据本发明的第二方面所述的化合物),所述方法包括:

[0354] (i) 在本领域的技术人员已知的条件下,使式II化合物与式III化合物反应

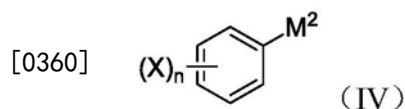


[0356] 其中环A、R¹、R²、R³和m如本文所定义,并且其中M¹表示合适的金属或金属卤化物

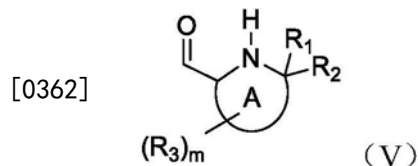


[0358] 其中n和X如本文所定义;

[0359] (ii) 在本领域的技术人员已知的条件下,使式IV化合物与式V化合物反应

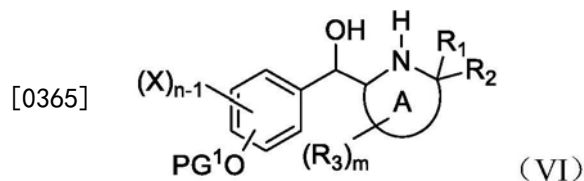


[0361] 其中n和X如本文所定义,并且其中M²表示合适的金属或金属卤化物,



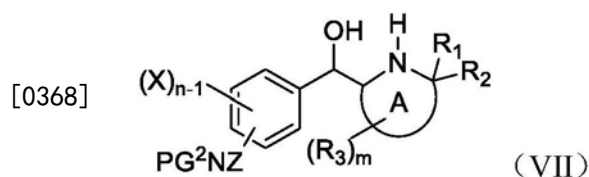
[0363] 其中环A、R¹、R²、R³和m如本文所定义;

[0364] (iii) 对于其中存在至少一个X并且所述X表示-OH的化合物,在本领域的技术人员已知的条件下对式VI化合物进行脱保护



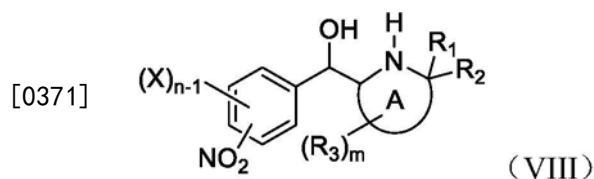
[0366] 其中环A、R¹、R²、R³、n和m如本文,并且PG¹表示如本领域的技术人员已知的合适的保护基;

[0367] (iv) 对于其中存在至少一个X并且所述X表示NH₂的化合物,在本领域的技术人员已知的条件下对式VII化合物进行脱保护



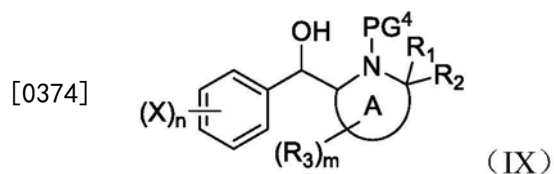
[0369] 其中环A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、n和m如本文所定义,并且Z表示H或 PG^3 ,其中 PG^2 和 PG^3 各自表示如本领域的技术人员已知的合适的保护基;

[0370] (v) 对于其中存在至少一个X并且所述X表示 NH_2 的化合物,在本领域的技术人员已知的条件下还原式VIII化合物



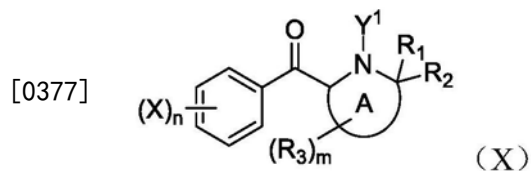
[0372] 其中环A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、n和m如本文所定义;

[0373] (vi) 在本领域技术人员已知的条件下对式IX化合物进行脱保护



[0375] 其中环A、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、n和m如本文所定义,并且 PG^4 表示如本领域的技术人员已知的合适的保护基;或者

[0376] (vii) 在存在合适的催化剂(如对于在携带必要的OH基的碳处具有立构中心的化合物,例如式 IA^{1-4} 化合物,合适的催化剂可能是介于(1S,2S) - (+) -N-(4-甲苯磺酰基) -1,2-二苯乙烯二胺与 $[Ru(\text{伞花烩})Cl_2]_2$ 之间的络合物)的情况下、在存在氢或合适的氢供体(如甲酸)的情况下以及任选地在存在碱(例如, Et_3N)的情况下和在存在合适的溶剂(如 CH_2Cl_2)的情况下,还原式X化合物



[0378] 其中环A、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、n和m如本文所定义,并且 Y^1 表示H或 PG^5 ,其中 PG^5 为本领域的技术人员已知的合适的保护基。

[0379] 式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX和X化合物可商购获得、在文献中是已知的、或可以通过类似于本文所述方法的方法或通过常规合成程序根据标准技术使用适当的试剂和反应条件从可用的起始材料(例如,经适当取代的苯甲醛、苯乙烯或苯甲酰溴(或苯甲酰氯等))中获得。在这方面,技术人员尤其参考B.M.Trost和I.Fleming,佩加蒙出版社(Pergamon Press),1991的《综合有机合成(Comprehensive Organic Synthesis)》。可以采用的另外的参考文献包含《合成科学(Science of Synthesis)》,第9-17卷(Heteroarenes和相关的环系统),Georg Thieme Verlag,2006。

[0380] 如上文所定义的取代基X和 R^1 可以通过本领域的技术人员熟知的方法,在上述用于制备式I化合物的方法之后或期间被修饰一次或多次。这类方法的实例包括取代、还原、氧化、脱氢、烷基化、脱烷基、酰化、水解、酯化、醚化、卤化和硝化。在反应顺序期间的任何时间,前体基团可以改变为不同的此类基团,或改变为式I中所定义的基团。技术人员还可以参考A.R.Katritzky,O.Meth-Cohn和C.W.Rees的《综合有机官能团变换(Comprehensive

Organic Functional Group Transformations)》,佩加蒙出版社,1995和/或R.C.Larock的《综合有机变换(Comprehensive Organic Transformations)》,Wiley-VCH出版社,1999。

[0381] 此类化合物可以从其反应混合物中分离,并且如果需要的话,使用本领域技术人员已知的常规技术进行纯化。因此,用于制备如本文所描述的本发明的化合物的工艺可以包含分离并任选地纯化本发明的化合物作为最终步骤(例如,分离并任选地纯化式I化合物)。

[0382] 技术人员将理解,可以通过在本文所述的工艺中使具有所需立体化学的合适的起始材料反应,从而提供具有特定立体化学的式I化合物。进一步地,技术人员将理解,可以通过类似于本文所述工艺的工艺来制备具有所需立体化学的合适的起始材料。

[0383] 本领域技术人员将理解,在上文和下文所描述的工艺中,中间体化合物的官能团可能需要由保护基团保护。可以在上述方案中的反应之前或之后对官能团进行保护和脱保护。

[0384] 可以根据本领域技术人员熟知的且如下文所描述的技术来施加保护基团和去除保护基团。例如,可以使用标准的脱保护技术,将本文所描述的受保护的化合物/中间体以化学方法转化为未保护的化合物。所涉及的化学类型将指示保护基团的需求和类型,以及用于完成合成的顺序。在T.W.Greene和P.G.M.Wutz的《有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)》,第3版,威利国际科学(Wiley-Interscience)(1999)中充分地描述了保护基团的用途。

[0385] 本文所描述的化合物(具体地说,本发明的第一方面以及因此第二和第三方面所定义的化合物)可以具有以下优点:所述化合物可能比现有技术中已知的化合物更有效、毒性更小、作用时间更长、效力更大、产生的副作用更少、更容易吸收和/或具有更好的药代动力学特征(例如,更高的口服生物利用度和/或更低的清除率)和/或具有其它有用的药理学、物理或化学性质,无论是否用于或以其它方式用于上述适应症。具体地,此类化合物可以具有以下优点:所述化合物在体内更有效和/或表现出有利的性质。

[0386] 不希望被理论所束缚,本文所描述的化合物被认为是 β_2 -肾上腺素能受体的有效激动剂,其允许骨骼肌细胞中葡萄糖的摄取增加。

[0387] 另外,本文所描述的化合物在不诱导cAMP产生(或仅具有最小作用)的情况下被认为是 β_2 -肾上腺素能受体的激动剂。据认为,这可以使骨骼肌细胞中的葡萄糖摄取增加,并且与其它治疗相比,副作用水平较低。此外,认为将本文所描述的化合物与能够降低血糖水平的治疗剂组合可以提供有效的组合疗法。

[0388] 实施例

[0389] 通过以下实施例的方式说明本发明。

[0390] 除非另外说明,否则化学品和试剂均购自商业供应商,并按原样使用。所有涉及水分敏感性试剂的反应均在氮气或氩气的正压下,在烘箱或火焰干燥的玻璃器皿中进行。

[0391] 缩写

[0392] 本文所使用的缩写对于本领域技术人员而言将是已知的。具体地,本文可以使用以下缩写。

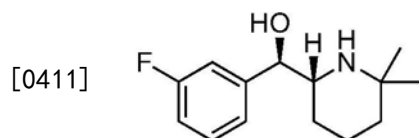
[0393] AcOH 乙酸

[0394] aq 水性

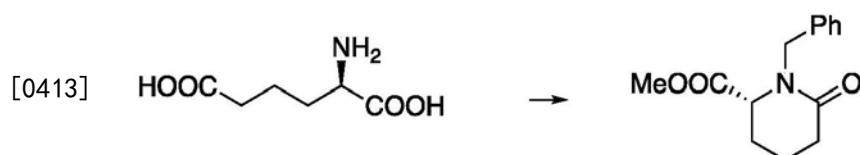
- [0395] Boc 叔丁氧基羰基
 [0396] Boc_2O 二碳酸二叔丁酯
 [0397] DMF 二甲基甲酰胺
 [0398] DMSO 二甲亚砜
 [0399] EtOAc 乙酸乙酯
 [0400] iPrOH 异丙醇
 [0401] MeCN 乙腈
 [0402] MeOH 甲醇
 [0403] Pd-C 钯碳
 [0404] rt 室温
 [0405] sat 饱和的
 [0406] TBDMS 叔丁基二甲基硅基
 [0407] THF 四氢呋喃
 [0408] 示例化合物

[0409] 如以图表形式所描述的,如果命名法与化合物的结构之间存在差异,则后者作决定(除非与可能给出的任何实验细节相矛盾和/或除非从上下文中清楚)。

[0410] 实施例1: (R) - ((R) - 6,6-二甲基哌啶-2-基) (3-氟苯基) 甲醇

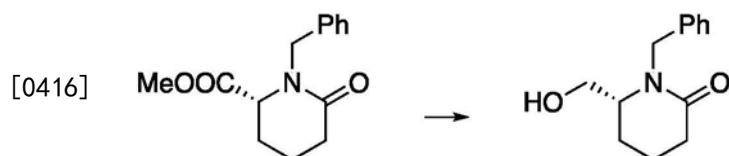


[0412] (a) (R) - 1-苄基-6-氧代哌啶-2-甲酸甲酯



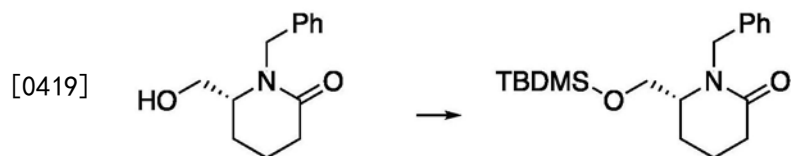
[0414] 将三甲基氯硅烷(8.3mL,65mmol)逐滴添加到(R)-2-氨基己二酸(3.0g,18.6mmol)于MeOH(35mL)中的冰冷却的溶液中。将混合物在室温下搅拌18小时并浓缩。将残余物溶解于 CH_2Cl_2 (30mL)中。在0℃下添加苯甲醛(2.08mL,20.5mmol)、三乙胺(3.37mL,24.2mmol)和 MgSO_4 (1.12g,9.3mmol),并且将混合物在室温下搅拌4小时并浓缩。添加 Et_2O (50mL),并将混合物过滤。将滤液浓缩并溶解于MeOH(40mL)中。在0℃下分部分添加 NaBH_4 (1.27g,33.5mmol),并且将混合物在室温下搅拌3小时并浓缩。添加 H_2O ,并用 CH_2Cl_2 萃取混合物。将合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。添加EtOH(7mL)和AcOH(3滴),并且将混合物在80℃下加热24小时并浓缩。通过色谱法对残余物进行纯化得到小标题产物(2.9g,63%)。

[0415] (b) (R) - 1-苄基-6-(羟甲基)哌啶-2-酮



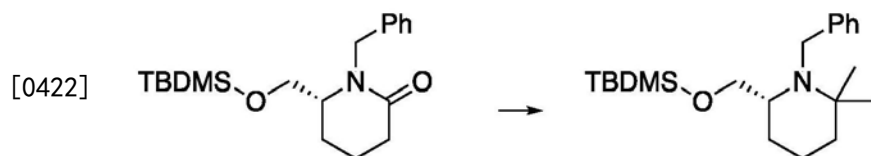
[0417] 在0℃下含(R)-1-苄基-6-氧代哌啶-2-甲酸甲酯(1.2g, 4.85mmol)的THF(40mL)中添加三乙基硼氢化锂(含1.7M的THF, 6.3mL, 10.7mmol), 并且将混合物在0℃下搅拌1小时。用冰水淬灭反应, 并用CH₂Cl₂萃取水相。将合并的有机相(Na₂SO₄)干燥并浓缩。通过色谱法对残余物进行纯化得到小标题产物(1.0g, 94%)。

[0418] (c) (R)-1-苄基-6-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)哌啶-2-酮



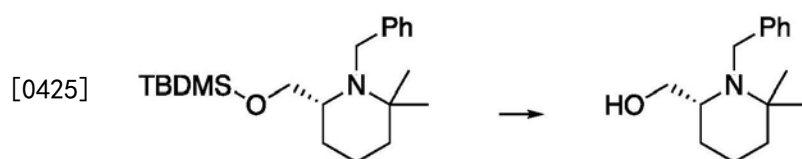
[0420] 在室温下向(R)-1-苄基-6-(羟甲基)哌啶-2-酮(980mg, 4.47mmol)和DMF(8mL)的混合物添加咪唑(456mg, 6.70mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(808mg, 5.36mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜, 并且添加Et₂O和H₂O。分离各层, 并用Et₂O萃取含水相。将合并的萃取物用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并浓缩。通过色谱法对残余物进行纯化得到小标题产物(1.20g, 81%)。

[0421] (d) (R)-1-苄基-6-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶



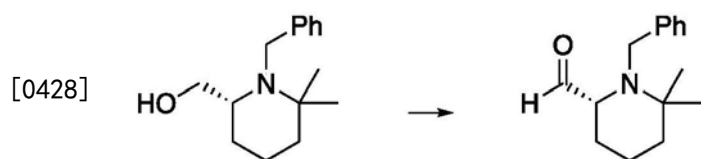
[0423] 在-78℃下向(R)-1-苄基-6-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)哌啶-2-酮(900mg, 2.7mmol)、2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶(665mg, 3.24mmol)和CH₂Cl₂(20mL)的混合物逐滴添加新蒸馏的三氟乙酸酐(531μl, 3.24mmol)。将混合物在-78℃下搅拌1小时, 并且逐滴添加溴化甲基镁(含3M的Et₂O, 2.7mL, 8.1mmol)。在3小时内使经搅拌混合物缓慢地达到室温, 用NH₄Cl(饱和水溶液, 10mL)淬灭, 并用CH₂Cl₂萃取。将合并的有机相(Na₂SO₄)干燥并浓缩。通过色谱法对残余物进行纯化得到小标题产物(731mg, 78%)。

[0424] (e) (R)-1-苄基-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇



[0426] 在室温下, 向(R)-1-苄基-6-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶(200mg, 0.58mmol)于THF(8mL)的溶液中添加氟化四丁基铵(含1M的THF, 1.15mL, 1.15mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜, 用H₂O稀释并用EtOAc萃取。将合并的萃取物用H₂O、盐水洗涤、干燥(Na₂SO₄)并浓缩。通过色谱法对残余物进行纯化得到小标题产物(105mg, 78%)。

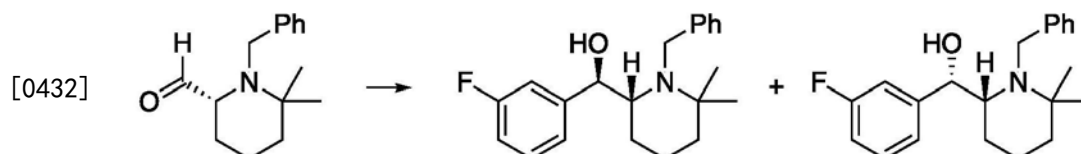
[0427] (f) (R)-1-苄基-6,6-二甲基哌啶-2-甲醛



[0429] 在-78℃下向含草酰氯(56μL, 0.64mmol)的CH₂Cl₂(1mL)中逐滴添加DMSO(95μL, 1.14mmol)于CH₂Cl₂(1mL)中的溶液。30分钟后,在-78℃下添加(R)-(1-苄基-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇(125mg, 0.54mmol)于CH₂Cl₂(1.2mL)中的溶液。在-78℃下30分钟后,逐滴添加三乙胺(373μL, 2.68mmol)。在-78℃下10分钟后,将烧瓶置于冰水浴中并搅拌1小时,允许加热到室温并在室温下搅拌30分钟。添加H₂O,并分离各相。用CH₂Cl₂洗涤含水相,并且使合并的萃取物干燥(MgSO₄)并浓缩得到在没有纯化的情况下在下一步中使用的小标题产物(120mg, 97%)。

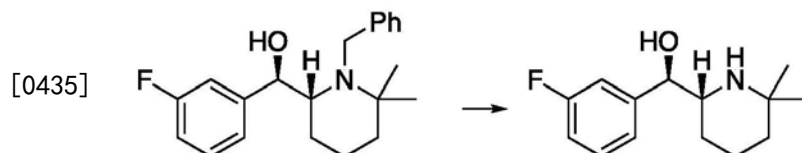
[0430] (g) (R)-(R)-1-苄基-6,6-二甲基哌啶-2-基(3-氟苯基)甲醇和

[0431] (S)-(R)-1-苄基-6,6-二甲基哌啶-2-基(3-氟苯基)甲醇



[0433] 在-78℃下向CeCl₃(226mg, 0.92mmol)于THF(1mL)中的悬浮液逐滴添加由1-溴-3-氟苯和Mg在THF中在80℃下通过微波辐射20分钟制备的3-氟苯基溴化镁(含0.9M的THF, 1.02mL, 0.92mmol)。在-78℃下1小时后,逐滴添加(R)-1-苄基-6,6-二甲基哌啶-2-甲醛(85mg, 0.37mmol)于THF(2mL)中的溶液。在4小时内使温度达到室温。添加NH₄Cl(饱和水溶液),并用CH₂Cl₂萃取混合物。将合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。通过色谱法对残余物进行纯化得到(R)-(R)-1-苄基-6,6-二甲基哌啶-2-基(3-氟苯基)甲醇(34mg, 28%) and (S)-(R)-1-苄基-6,6-二甲基哌啶-2-基(3-氟苯基)甲醇(67mg, 56%)。

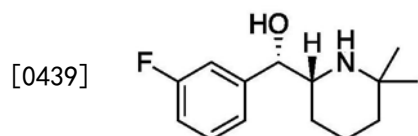
[0434] (h) (R)-(R)-6,6-二甲基哌啶-2-基(3-氟苯基)甲醇



[0436] 向含(R)-(R)-1-苄基-6,6-二甲基哌啶-2-基(3-氟苯基)甲醇(25mg, 0.076mmol)的iPrOH(1mL)的混合物中添加Pd-C(10%, 8.1mg, 0.008mmol)和甲酸铵(48mg, 0.76mmol),并且将混合物在70℃下搅拌1小时。混合物通过硅藻土过滤并将滤液浓缩。将残余物从Et₂O/戊烷中结晶得到小标题化合物(10mg, 55%)。

[0437] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.33-7.27(m, 1H), 7.13-7.05(m, 2H), 7.00-6.93(m, 1H), 4.29(d, J=6.8Hz, 1H), 2.84(ddd, J=11.6, 6.7, 2.8Hz, 1H), 1.66-1.57(m, 1H), 1.51-1.35(m, 3H), 1.22(td, J=13.3, 4.2Hz, 1H), 1.12(s, 3H), 1.11-1.00(m, 1H), 1.07(s, 3H)。

[0438] 实施例2: (S)-(R)-6,6-二甲基哌啶-2-基(3-氟苯基)甲醇

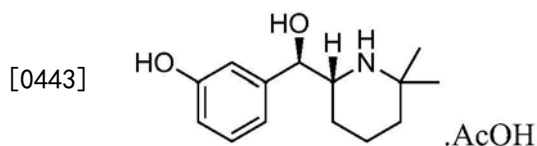


[0440] 根据实施例1步骤(h)中的程序从(S)-(R)-1-苄基-6,6-二甲基哌啶-2-基(3-氟苯基)甲醇中分离标题化合物,参见实施例1步骤(g)。

[0441] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.36-7.23(m, 1H), 7.11-7.06(m, 2H), 6.98-6.91(m, 1H),

4.59 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 3.04 (ddd, $J=11.6, 4.0, 3.0\text{Hz}$, 1H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.49-1.35 (m, 2H), 1.29-1.15 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.11-1.00 (m, 1H)。

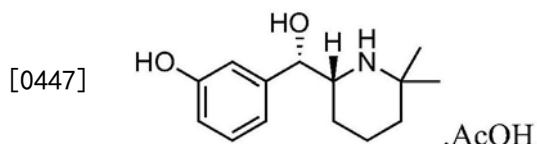
[0442] 实施例3:3-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(羟基)甲基苯酚乙酸盐



[0444] 标题化合物是根据实施例1步骤(g)和(h)中的程序由(R)-1-苄基-6,6-二甲基哌啶-2-甲醛和3-苄氧基苯基溴化镁制备并且通过反相色谱法以2%AcOH/MeCN到100%MeCN的梯度洗脱进行纯化的。

[0445] ^1H NMR (400MHz, D_2O): δ 7.38-7.32 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 4.92 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 3.60 (ddd, $J=12.4, 3.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

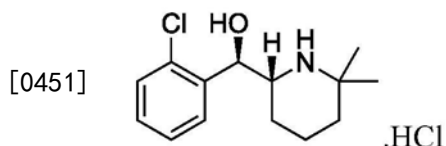
[0446] 实施例4:3-((S)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(羟基)甲基苯酚乙酸盐



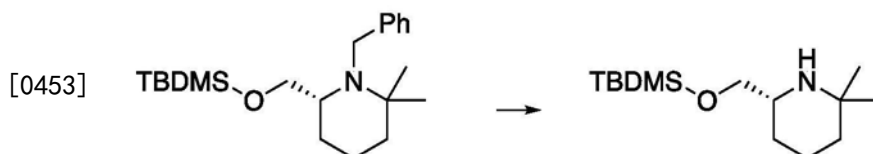
[0448] 标题化合物是根据实施例1步骤(g)和(h)中的程序由(S)-1-苄基-6,6-二甲基哌啶-2-甲醛和3-苄氧基苯基溴化镁制备并且通过反相色谱法以2%AcOH/MeCN到100%MeCN的梯度洗脱进行纯化的。

[0449] ^1H NMR (400MHz, D_2O): δ 7.38-7.32 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 4.92 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 3.60 (ddd, $J=12.4, 3.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

[0450] 实施例5:(R)-(2-氯苯基)(R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇盐酸盐

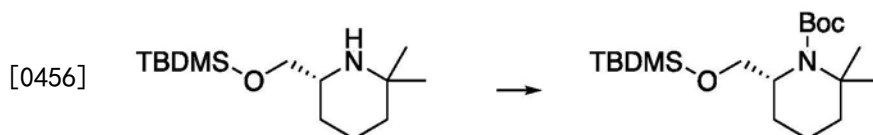


[0452] (a) (R)-6-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶



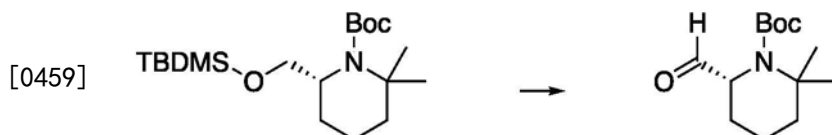
[0454] 将(R)-1-苄基-6-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶(1g, 2.9mmol)参见实施例1步骤(d), C上的Pd(OH)₂ (20%wt, 2.0g, 1.4mmol)和新蒸馏的EtOAc (25mL)的混合物在环境温度下氢化并加压1小时,并且通过硅藻土过滤。将固体用EtOAc洗涤,并将滤液通过Na₂SO₄干燥并浓缩得到小标题化合物(0.66g, 89%),所述化合物在不经另外纯化的情况下用于下一步中。

[0455] (b) (R)-6-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯



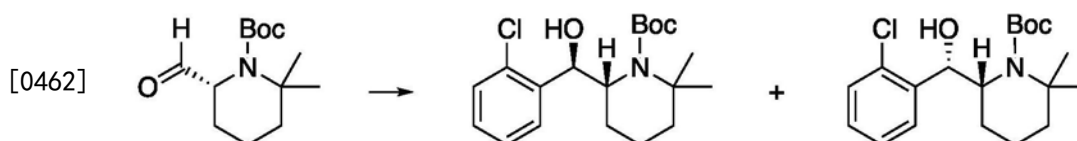
[0457] 将(R)-6-((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶(0.66g, 2.6mmol)和Boc₂O(0.67g, 3.1mmol)的混合物在60℃下加热72小时、冷却并通过色谱法纯化得到小标题产物(0.77g, 84%)。

[0458] (c) (R)-6-甲酰基-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯



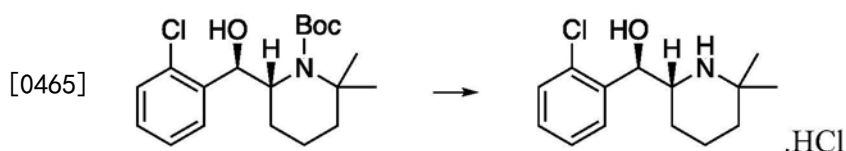
[0460] 将(R)-6-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.77g, 2.2mmol)、NH₄F(1.6g, 44mmol)和无水MeOH(50mL)的混合物在40℃下搅拌16小时,用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的萃取物用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物溶解于CH₂Cl₂中,并且通过注射器添加含戴斯-马丁高碘烷(0.96g, 2.3mmol)的CH₂Cl₂(30mL)。将混合物在室温下搅拌1小时,并添加NaOH(含水1M, 30mL)。将混合物剧烈搅拌10分钟并分离各层。用CH₂Cl₂洗涤含水相,并将合并的有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过色谱法对残余物进行纯化得到小标题产物(0.24g, 49%)。

[0461] (d) (R)-6-((R)-(2-氯苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯和(R)-6-((S)-(2-氯苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0463] 在-20℃下,向(R)-6-甲酰基-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(96mg, 0.40mmol)于THF(5mL)中的溶液逐滴添加2-氯苯基溴化镁(含1M的THF, 0.49mL, 0.49mmol, 在0℃下由1-溴-2-氯苯和iPrMgCl·LiCl络合物中新鲜制备)。在20分钟后,添加NH₄Cl(饱和水溶液),并用CH₂Cl₂萃取混合物。将合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。通过色谱法对残余物进行纯化得到小标题产物(65mg, 46%)。在色谱法期间,还分离(R,S)-异构体(60mg, 43%)。

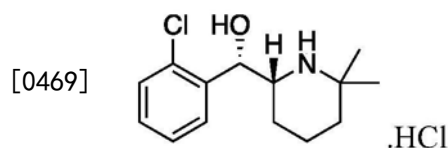
[0464] (e) (R)-(2-氯苯基)((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)甲醇盐酸盐



[0466] 将(R)-6-((R)-(2-氯苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(50mg, 0.14mmol)、CeCl₃·7H₂O(79mg, 0.21mmol)、NaI(28mg, 0.18mmol)和MeCN(1.5mL)的混合物在100℃下搅拌1小时并冷却到室温。添加EtOAc和NaOH(含水, 1M),并摇动混合物直到其变成无色。分离各层,并将有机相用水洗涤、经Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物溶解于干燥的Et₂O(5mL)中,并逐滴添加HCl(含2M的Et₂O, 78μL, 0.16mmol)。将混合物在室温下搅拌15分钟,并收集固体,用Et₂O洗涤,只有用MeCN洗涤并进行干燥得到标题化合物(30mg, 73%)。

[0467] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 7.69-7.64 (m, 1H) , 7.46-7.39 (m, 2H) , 7.38-7.31 (m, 1H) , 5.23 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H) , 3.45-3.37 (m, 1H) , 1.80-1.71 (m, 1H) , 1.71-1.56 (m, 3H) , 1.56-1.47 (m, 1H) , 1.50 (s, 3H) , 1.44-1.37 (m, 1H, 重叠) , 1.43 (s, 3H) 。

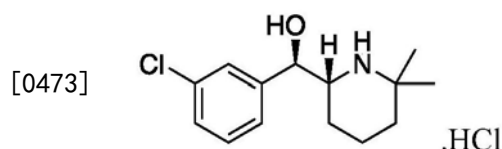
[0468] 实施例6: (S) - (2-氯苯基) ((R) -6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇盐酸盐



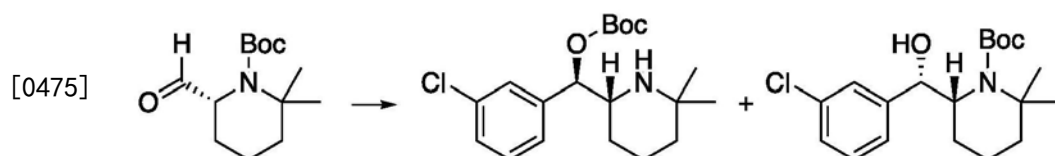
[0470] 根据实施例5步骤(e)中的程序,由在实施例5步骤(d)中分离的(R) -6-((R) - (2-氯苯基) (羟基) 甲基) -2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯制备标题化合物。

[0471] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 7.69 (dd, $J=7.7, 1.8\text{Hz}$, 1H) , 7.46-7.38 (m, 2H) , 7.34 (td, $J=7.6, 1.8\text{Hz}$, 1H) , 5.35 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H) , 3.63 (dt, $J=12.5, 2.7\text{Hz}$, 1H) , 1.81-1.55 (m, 5H) , 1.50 (s, 3H) , 1.43 (s, 3H) , 1.40-1.32 (m, 1H) 。

[0472] 实施例7: (R) - (2-氯苯基) ((R) -6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇盐酸盐

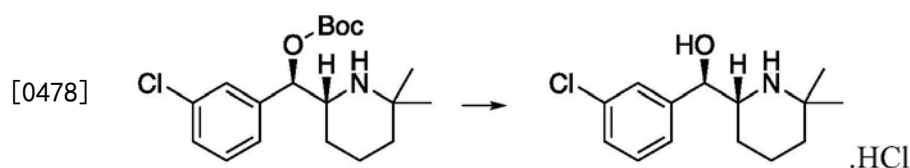


[0474] (a) (R) -6-((S) - (3-氯苯基) (羟基) 甲基) -2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯和(R) - (3-氯苯基) ((R) -6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲基 甲酸叔丁酯



[0476] 根据实施例5步骤(d)从(R) -6-甲酰基-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯和3-氯苯基溴化镁获得小标题化合物的混合物并通过色谱法进行分离。

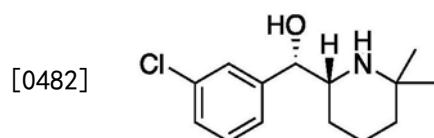
[0477] (b) (R) - (3-氯苯基) ((R) -6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇盐酸盐



[0479] 根据实施例5步骤(e),由(R) - (3-氯苯基) ((R) -6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲基 甲酸叔丁酯制备标题化合物。

[0480] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 9.59 (br s, 1H) , 8.09 (br s, 1H) , 7.41-7.36 (m, 1H) , 7.30-7.19 (m, 3H) , 6.13 (dd, $J=8.8, 6.1\text{Hz}$, 1H) , 5.20-5.05 (m, 1H) , 3.40-3.23 (m, 1H) , 1.97 (td, $J=13.8, 3.9\text{Hz}$, 1H) , 1.79-1.61 (m, 5H) , 1.61-1.44 (m, 2H) , 1.41 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 3H) , 1.30-1.18 (m, 1H) 。

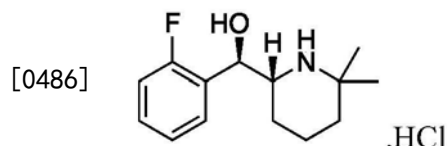
[0481] 实施例8: (S) - (2-氯苯基) ((R) -6,6-二甲基哌啶-2-基) 甲醇盐酸盐



[0483] 根据实施例5步骤(e),由(R)-6-((S)-(3-氯苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(参见实施例7步骤(a))制备标题化合物。

[0484] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.96 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 5.64 (br s, 1H), 5.49 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 3.30 (t, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 5H)。

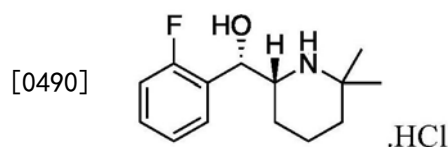
[0485] 实施例9: (R)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇盐酸盐



[0487] 根据实施例5,使用步骤(d)中的2-氟苯基溴化镁制备标题化合物。

[0488] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.3-7.57 (m, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 4.98 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 3.47-7.37 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.48-1.38 (m, 2H)。

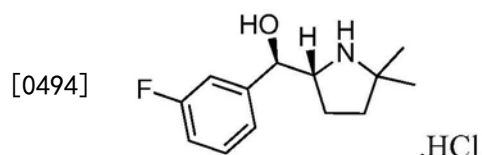
[0489] 实施例10: (S)-((R)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇盐酸盐



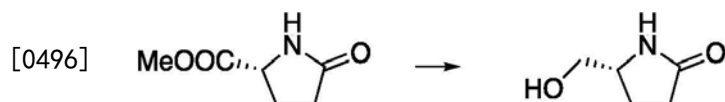
[0491] 根据实施例5,使用步骤(d)中的2-氟苯基溴化镁制备标题化合物。

[0492] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.66-7.59 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 5.32 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 3.59-3.47 (m, 1H), 1.77-1.61 (m, 5H), 1.49 (s, 3H), 1.47-1.44 (m, 1H), 1.43 (s, 3H)。

[0493] 实施例11: (R)-((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)(3-氟苯基)甲醇盐酸盐

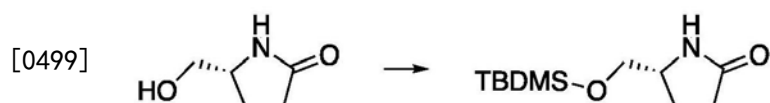


[0495] (a) (R)-5-(羟甲基)吡咯烷-2-酮



[0497] 在0℃下,将 NaBH_4 (132mg, 3.49mmol)分部分添加到(R)-5-氧代吡咯烷-2-甲酸甲酯(250mg, 1.75mmol)和MeOH (2mL)的混合物中。将混合物在0℃下搅拌90分钟并浓缩。通过色谱法纯化残余物得到小标题化合物(190mg, 95%)。

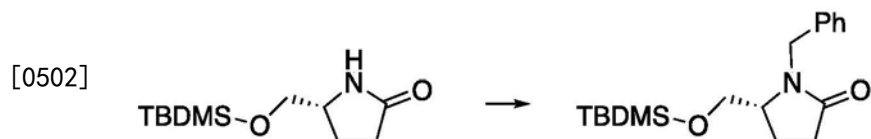
[0498] (b) (R)-5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮



[0500] 根据实施例1步骤(c)中的程序在没有进行色谱纯化的情况下制备小标题化合物

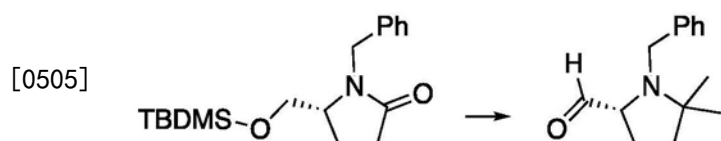
并原样用于下一步中。

[0501] (c) (R) -1-苄基-5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮



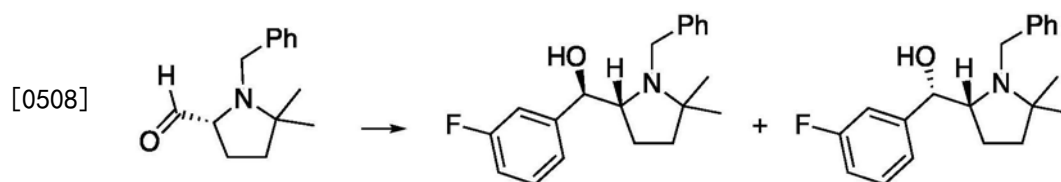
[0503] 在0℃下向NaH(矿物油中的60%分散体,325mg,8.13mmol,用戊烷进行洗涤)和THF(7ml)的混合物逐滴添加含(R)-5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(1.24g,5.42mmol)的THF(18.5mL)。将混合物在0℃下搅拌10分钟并添加苄基溴(0.97mL,8.13mmol)。除去冰浴,并将混合物在室温下搅拌10分钟,并回流90分钟。用H₂O小心地淬灭反应。添加EtOAc,并用EtOAc萃取含水相。将合并的有机相用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。通过色谱法纯化残余物得到小标题化合物(1.35g,78%)。

[0504] (d) ((R)-1-苄基-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇



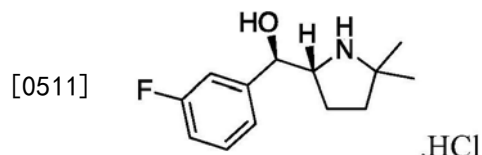
[0506] 根据实施例1步骤(d)到(f)中的程序制备小标题化合物。

[0507] (e) (R) - ((R)-1-苄基-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇和(S) - ((R)-1-苄基-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇



[0509] 根据实施例1步骤(g)中的程序制备小标题化合物并通过色谱法分离。

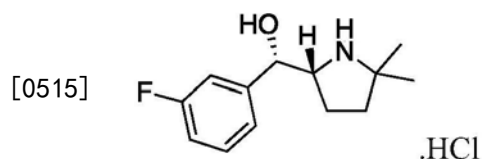
[0510] (f) (R) - ((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇盐酸盐



[0512] 根据实施例1步骤(h)中的程序,之后添加如实施例5步骤(e)中描述的含HCl的Et₂O由(R) - ((R)-1-苄基-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇制备标题化合物。

[0513] ¹H NMR (400MHz, D₂O) : δ7.54-7.44 (m, 1H) , 7.33-7.23 (m, 2H) , 7.23-7.15 (m, 1H) , 4.88 (d, J=8.5Hz, 1H) , 4.10-3.99 (m, 1H) , 2.05-1.81 (m, 4H) , 1.56 (s, 3H) , 1.47 (s, 3H) 。

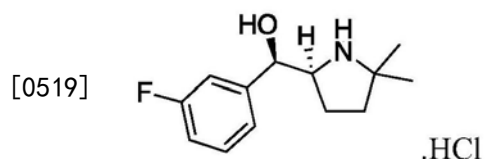
[0514] 实施例12: (S) - ((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇盐酸盐



[0516] 根据实施例1步骤(h)中的程序,之后添加如实施例5步骤(e)中描述的含HCl的Et₂O由(S) - ((R)-1-苄基-5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇制备标题化合物。

[0517] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.32-7.22 (m, 1H) , 7.16-7.06 (m, 2H) , 6.97-6.86 (m, 1H) , 4.72 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H) , 3.39-2.79 (br s, 2H) , 1.80-1.65 (m, 1H) , 1.65-1.45 (m, 2H) , 1.45-1.30 (m, 2H) , 1.26 (s, 3H) , 1.23 (s, 3H) 。

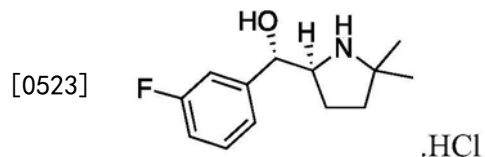
[0518] 实施例13: (R) - ((S) - 5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇盐酸盐



[0520] 由(S) - 1-苄基-5,5-二甲基吡咯烷-2-甲醛(由(S) - 5-氧代吡咯烷-2-甲酸甲酯根据实施例11步骤(a)到(d)中的程序制备)和3-氟苯基溴化镁根据实施例11步骤(e)和(f)中的程序制备标题化合物。

[0521] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.52-7.43 (m, 1H) , 7.30-7.20 (m, 2H) , 7.20-7.11 (m, 1H) , 5.06 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H) , 4.15-4.07 (m, 1H) , 2.18-2.06 (m, 1H) , 2.06-1.88 (m, 3H) , 1.49 (s, 3H) , 1.43 (s, 3H) 。

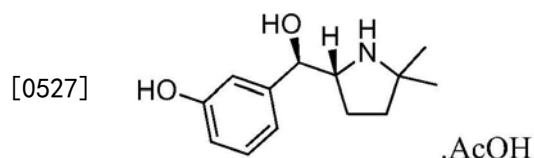
[0522] 实施例14: (S) - ((S) - 5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (3-氟苯基) 甲醇盐酸盐



[0524] 由(S) - 1-苄基-5,5-二甲基吡咯烷-2-甲醛(由(S) - 5-氧代吡咯烷-2-甲酸甲酯根据实施例11步骤(a)到(d)中的程序制备)和3-氟苯基溴化镁根据实施例11步骤(e)和(f)中的程序制备标题化合物。

[0525] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 7.51-7.43 (m, 1H) , 7.31-7.21 (m, 2H) , 7.21-7.14 (m, 1H) , 4.86 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H) , 4.10-3.99 (m, 1H) , 2.05-1.81 (m, 4H) , 1.53 (s, 3H) , 1.45 (s, 3H) 。

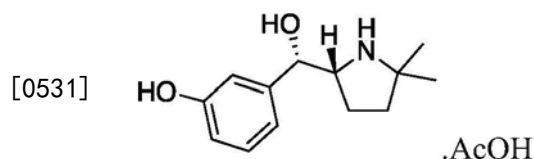
[0526] 实施例15: (R) - ((R) - 5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (羟基) 甲基 苯酚乙酸盐



[0528] 由(R) - 1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-甲醛(参见实施例11, 步骤(d))和3-苄氧基溴化镁根据实施例11步骤(e)和(f)中的程序制备标题化合物并且通过反相色谱法以2% AcOH/MeCN到100% MeCN的梯度洗脱进行纯化。

[0529] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 7.41-7.30 (m, 1H) , 7.07-6.99 (m, 1H) , 6.99-6.88 (m, 2H) , 4.86-4.73 (m, 1H, 重叠) , 2.07-1.77 (m, 7H) , 1.53 (s, 3H) , 1.45 (s, 3H) 。

[0530] 实施例16: (S) - ((R) - 5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (羟基) 甲基 苯酚乙酸盐

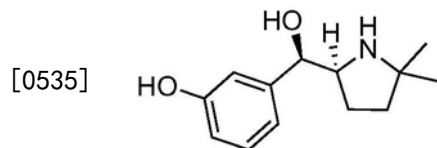


[0532] 由(R) - 1-苄基-5-氧代吡咯烷-2-甲醛(参见实施例11, 步骤(d))和3-苄氧基溴化

镁根据实施例11步骤(e)和(f)中的程序制备标题化合物并且通过反相色谱法以2%AcOH/MeCN到100%MeCN的梯度洗脱进行纯化。

[0533] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 7.22-7.15 (m, 1H) , 6.87-6.81 (m, 1H) , 6.81-6.76 (m, 1H) , 6.76-6.71 (m, 1H) , 4.81 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H) , 3.96-3.87 (m, 1H) , 2.00-1.80 (m, 2H) , 1.80-1.73 (m, 5H) , 1.31 (s, 3H) , 1.26 (s, 3H) 。

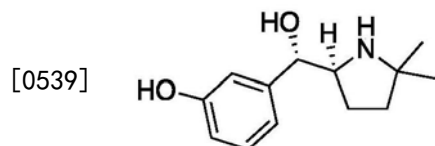
[0534] 实施例17: (R) - ((S) - 5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (羟基) 甲基 苯酚



[0536] 由(S) - 1-苄基-5,5-二甲基吡咯烷-2-甲醛(由(S) - 5-氧代吡咯烷-2-甲酸甲酯根据实施例11步骤(a)到(d)中的程序制备)和3-苄氧基溴化镁根据实施例11步骤(e)和(f)中的程序制备标题化合物。

[0537] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 7.18-7.11 (m, 1H) , 6.87-6.80 (m, 2H) , 6.70-6.64 (m, 1H) , 4.65 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H) , 3.44-3.37 (m, 1H) , 1.93-1.81 (m, 1H) , 1.70-1.51 (m, 3H) , 1.25 (s, 3H) 。

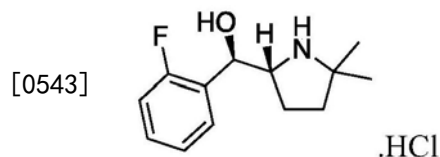
[0538] 实施例18: (S) - ((S) - 5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (羟基) 甲基 苯酚



[0540] 由(S) - 1-苄基-5,5-二甲基吡咯烷-2-甲醛(由(S) - 5-氧代吡咯烷-2-甲酸甲酯根据实施例11步骤(a)到(d)中的程序制备)和3-苄氧基溴化镁根据实施例11步骤(e)和(f)中的程序制备标题化合物。

[0541] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.17-7.09 (m, 1H) , 6.97-6.92 (m, 1H) , 6.78-6.69 (m, 2H) , 4.77-4.40 (br. s, 3H) , 4.33 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H) , 3.52-3.42 (m, 1H) , 1.86-1.52 (m, 4H) , 1.24 (s, 3H) , 1.18 (s, 3H) 。

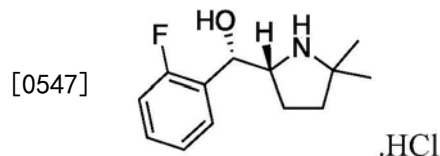
[0542] 实施例19: (R) - ((R) - 5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (2-氟苯基) 甲醇盐酸盐



[0544] 根据实施例11中的程序使用2-氟苯基溴化镁制备标题化合物。

[0545] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 7.59-7.40 (m, 2H) , 7.34-7.14 (m, 2H) , 5.15 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) , 4.21-4.14 (m, 1H) , 2.07-1.79 (m, 4H) , 1.54 (s, 3H) , 1.46 (s, 3H) 。

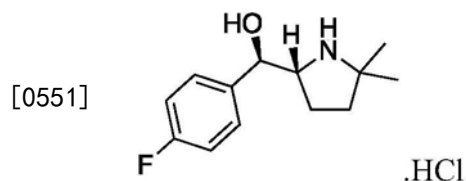
[0546] 实施例20: (S) - ((R) - 5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (2-氟苯基) 甲醇盐酸盐



[0548] 根据实施例11中的程序使用2-氟苯基溴化镁制备标题化合物。

[0549] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 7.62-7.51 (m, 1H) , 7.49-7.40 (m, 1H) , 7.35-7.26 (m, 1H) , 7.25-7.14 (m, 1H) , 5.33 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H) , 4.26-4.11 (m, 1H) , 2.22-1.88 (m, 4H) , 1.51 (s, 3H) , 1.45 (s, 3H) 。

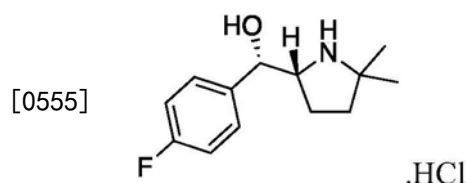
[0550] 实施例21: (R) - ((R) - 5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (4-氟苯基) 甲醇盐酸盐



[0552] 根据实施例11中的程序使用4-氟苯基溴化镁制备标题化合物。

[0553] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 7.49-7.46 (m, 2H) , 7.23-7.17 (m, 2H) , 4.84 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) , 4.05 (q, $J=8.4\text{Hz}$, 1H) , 2.13-1.74 (m, 4H) , 1.53 (s, 3H) , 1.45 (s, 3H) 。

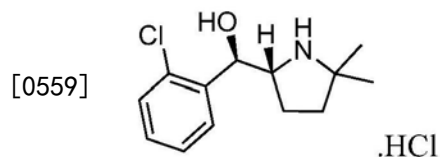
[0554] 实施例22: (S) - ((R) - 5,5-二甲基吡咯烷-2-基) (4-氟苯基) 甲醇盐酸盐



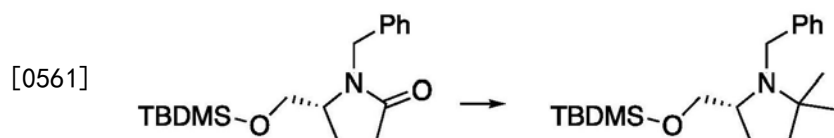
[0556] 根据实施例11中的程序使用4-氟苯基溴化镁制备标题化合物。

[0557] ^1H NMR (400MHz, D_2O) : δ 7.55-7.42 (m, 2H) , 7.33-7.09 (m, 2H) , 5.03 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H) , 4.13-4.07 (m, 1H) , 2.22-1.86 (m, 4H) , 1.48 (s, 3H) , 1.43 (s, 3H) 。

[0558] 实施例23: (R) - (2-氯苯基) ((R) - 5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇盐酸盐

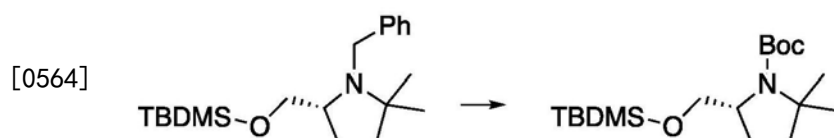


[0560] (a) (R) - 1-苄基-5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二甲基吡咯烷



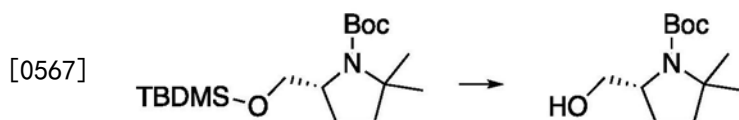
[0562] 根据实施例1步骤(d)中的程序,由(R) - 1-苄基-5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(参见实施例11步骤(c))制备小标题化合物。

[0563] (b) (R) - 5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



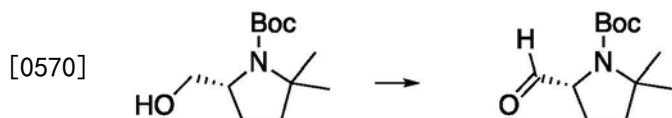
[0565] 向碳载 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20%, 1.56g, 1.11mmol)、 Boc_2O (0.58g, 2.66mmol) 和 EtOAc (9.6mL) 的混合物添加(R) - 1-苄基-5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二甲基吡咯烷 (0.74g, 2.22mmol) 于 EtOAc (24.4mL) 中的溶液。将混合物在环境温度和压力下氢化20小时、通过硅藻土过滤并浓缩。通过色谱法对残余物进行纯化得到小标题产物 (0.61g, 81%) 。

[0566] (c) (R) - 5-(羟甲基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



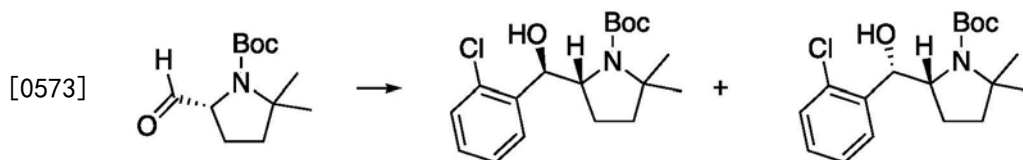
[0568] 在室温下,向(R)-5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.61g,1.79mmol)于THF(4.5mL)中的溶液添加氟化四丁基铵于THF中的溶液(含1M的THF,3.58mL,3.58mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时,用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的萃取物用水、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过色谱法纯化残余物得到小标题化合物(0.40g,99%)。

[0569] (d) (R)-5-甲酰基-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



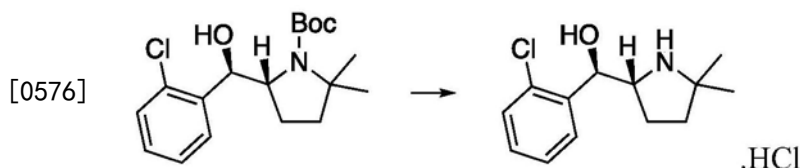
[0571] 在 -78°C 下向草酰氯(0.18mL,2.12mmol)和 CH_2Cl_2 (1.9mL)的经搅拌混合物添加二甲基亚砜(0.31mL,4.41mmol)于 CH_2Cl_2 (1.9mL)中的溶液。在 -78°C 下30分钟后,在 -78°C 下逐滴添加(R)-5-(羟甲基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.40g,1.76mmol)于 CH_2Cl_2 (3.6mL)中的溶液。在 -78°C 下30分钟后,添加三乙胺(1.23mL,8.83mmol),并使混合物升温到 0°C ,在 0°C 下搅拌1小时,使其升温到室温并在室温下搅拌30分钟。添加水并收集有机相。用 CH_2Cl_2 萃取含水相,并将合并的有机相经 MgSO_4 干燥并浓缩。通过色谱法对残余物进行纯化得到小标题产物(0.35g,87%)。

[0572] (e) (R)-5-((R)-(2-氯苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和(R)-5-((S)-(2-氯苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



[0574] 根据实施例1步骤(g)中的程序之后通过色谱法分离由(R)-5-甲酰基-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和2-氯苯基溴化镁制备小标题化合物。

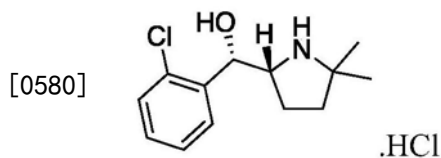
[0575] (f) (R)-(2-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)甲醇盐酸盐



[0577] 根据实施例5步骤(e)中的程序,由(R)-5-((R)-(2-氯苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯制备标题化合物。

[0578] ^1H NMR(300MHz, D_2O): δ 7.69-7.36(m,4H),5.41(d, $J=8.1\text{Hz}$,1H),4.23-4.12(m,1H),2.11-1.84(m,4H),1.56(s,3H),1.46(s,3H)。

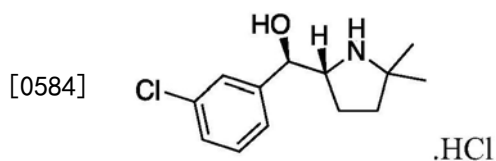
[0579] 实施例24: (S)-(2-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)甲醇盐酸盐



[0581] 根据实施例5中的程序,由参见实施例23步骤(e)的(S)-5-((R)-(2-氯苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯制备标题化合物。

[0582] ^1H NMR (300MHz, D_2O): δ 7.67 (dd, $J=7.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.35 (m, 3H), 5.44 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 2.31-2.10 (m, 1H), 2.06-1.70 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)。

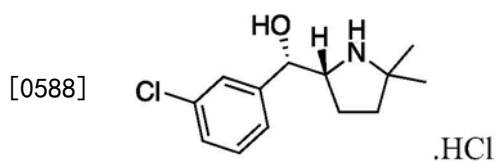
[0583] 实施例25: (R)-(3-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)甲醇盐酸盐



[0585] 根据实施例23,使用步骤(e)中的3-氯苯基溴化镁制备标题化合物。

[0586] ^1H NMR (400MHz, D_2O): δ 7.58-7.30 (m, 4H), 4.82 (与 D_2O 重叠, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 2.00-1.77 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)。

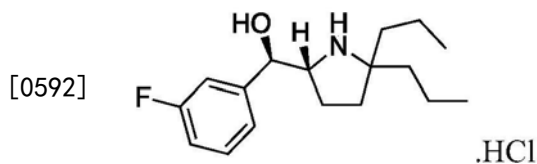
[0587] 实施例26: (S)-(2-氯苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)甲醇盐酸盐



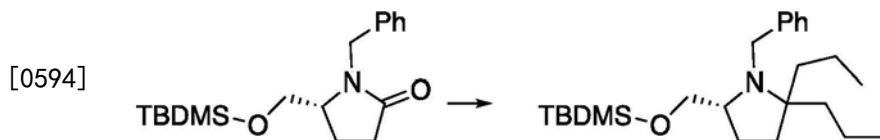
[0589] 根据实施例23,使用步骤(e)中的3-氯苯基溴化镁制备标题化合物。

[0590] ^1H NMR (400MHz, D_2O): δ 7.49-7.48 (m, 1H), 7.46-7.32 (m, 3H), 5.04 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 2.17-1.86 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)。

[0591] 实施例27: (R)-((R)-5,5-二丙基吡咯烷-2-基)(3-氟苯基)甲醇盐酸盐

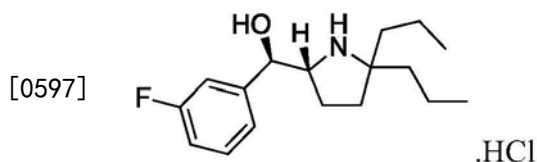


[0593] (a) (R)-1-苄基-5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二丙基吡咯烷



[0595] 根据实施例1步骤(d)中的程序,由(R)-1-苄基-5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(参见实施例11步骤(c))和丙基溴化镁制备小标题化合物。

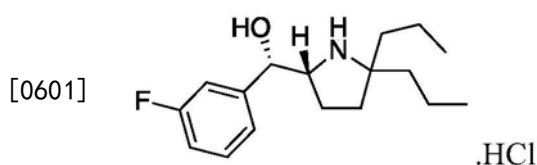
[0596] (b) (R)-((R)-5,5-二丙基吡咯烷-2-基)(3-氟苯基)甲醇盐酸盐



[0598] 根据实施例1步骤(e)到(h)中的程序,之后添加如实施例5步骤(e)中描述的含HCl的Et₂O由(R)-1-苄基-5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二丙基吡咯烷制备标题化合物。

[0599] ¹H NMR (300MHz, D₂O) : δ7.55-7.41 (m, 1H) , 7.33-7.12 (m, 3H) , 4.85 (d, J=8.8Hz, 1H) , 4.04-3.90 (m, 1H) , 2.08-1.61 (m, 8H) , 1.53-1.25 (m, 4H) , 1.07-0.85 (m, 6H) 。

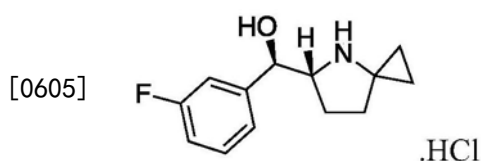
[0600] 实施例28: (S) - ((R) - 5,5-二丙基哌啶-2-基) (3-氟苯基) 甲醇盐酸盐



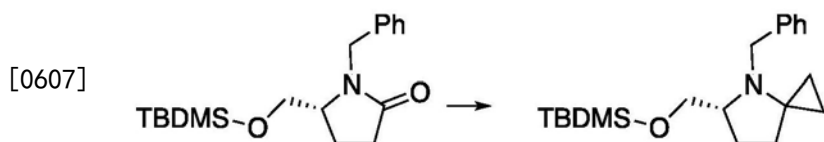
[0602] 根据实施例1步骤(e)到(h)中的程序,之后添加如实施例5步骤(e)中描述的含HCl的Et₂O由(R)-1-苄基-5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二丙基吡咯烷(参见实施例27步骤(a))制备标题化合物。

[0603] ¹H NMR (300MHz, D₂O) : δ7.55-7.41 (m, 1H) , 7.32-7.09 (m, 3H) , 5.12 (d, J=4.1Hz, 1H) , 4.12-3.98 (m, 1H) , 2.18-1.58 (m, 8H) , 1.52-1.23 (m, 4H) , 1.06-0.83 (m, 6H) 。

[0604] 实施例29: (R) - (3-氟苯基) ((R) - 4-氮杂螺[2.4]庚-5-基) 甲醇盐酸盐

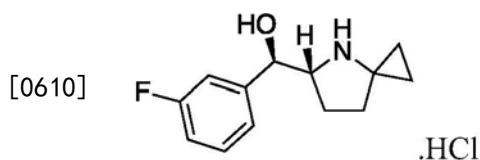


[0606] (a) (R) - 4-苄基-5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-4-氮杂螺[2.4]庚烷



[0608] 在冰冷却下向Ti(OiPr)₄ (5.76mL, 19.37mmol) 逐滴添加TiCl₄ (含1M的甲苯, 6.46mL, 6.46mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,并在冰浴中冷却。逐滴添加MeLi (含1.6M的Et₂O, 16.1mL, 25.82mmol),并将混合物在室温下搅拌1小时。添加((R)-1-苄基-5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(参见实施例11步骤(c)) (2.75g, 8.61mmol)于THF (27ml)中的溶液,并在搅拌5分钟后,用注射泵 (0.8毫升/分钟) 逐滴添加EtMgBr (含0.9M的THF, 28.69mL, 25.82mmol),并在室温下将混合物搅拌16小时。添加水并将混合物剧烈搅拌2小时并通过硅藻土过滤。用EtOAc洗涤固体,并用EtOAc萃取滤液。将合并的有机相用盐水洗涤,经NaSO₄干燥并浓缩。通过色谱法纯化残余物得到小标题化合物 (0.74g, 26%) 。

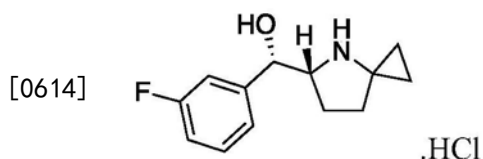
[0609] (b) (R) - (3-氟苯基) ((R) - 4-氮杂螺[2.4]庚-5-基) 甲醇盐酸盐



[0611] 根据实施例1步骤(e)到(h)中的程序,之后添加如实施例5步骤(e)中描述的含HCl的Et₂O由(R)-4-苄基-5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-4-氮杂螺[2.4]庚烷制备标题化合物。

[0612] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ7.49-7.40 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.15-7.06 (m, 1H), 4.82 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.02-3.90 (m, 1H), 2.20-1.94 (m, 4H), 1.31-1.14 (m, 2H), 0.99 (ddd, J=9.7, 6.1, 5.3Hz, 1H), 0.89 (ddd, J=10.6, 6.5, 5.3Hz, 1H)。

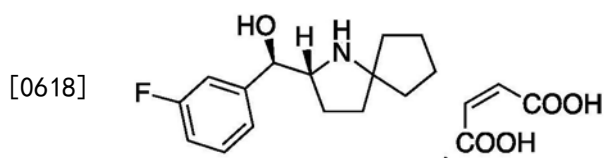
[0613] 实施例30: (S)-(3-氟苯基)((R)-4-氮杂螺[2.4]庚-5-基)甲醇盐酸盐



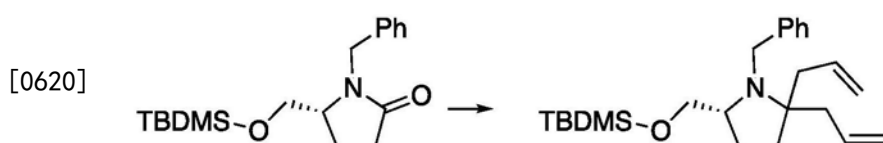
[0615] 根据实施例1步骤(e)到(h)中的程序,之后添加如实施例5步骤(e)中描述的含HCl的Et₂O由(R)-4-苄基-5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-4-氮杂螺[2.4]庚烷(参见实施例29步骤(a))制备标题化合物。

[0616] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ7.47-7.37 (m, 1H), 7.31-7.19 (m, 2H), 7.12-7.00 (m, 1H), 5.08 (d, J=3.7Hz, 1H), 4.06 (ddd, J=9.7, 7.6, 3.7Hz, 1H), 2.32-2.16 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.28-1.13 (m, 2H), 1.00-0.84 (m, 2H)。

[0617] 实施例31: (R)-(3-氟苯基)((R)-1-氮杂螺[4.4]壬-2-基)甲醇马来酸盐

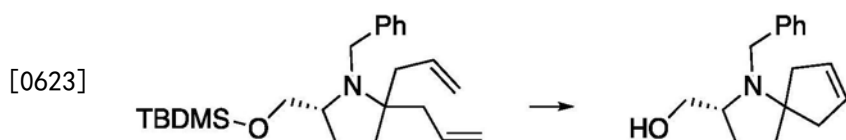


[0619] (a) (R)-2,2-二烯丙基-1-苄基-5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)吡咯烷



[0621] 根据实施例1步骤(d)中的程序,由(R)-1-苄基-5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(参见实施例11步骤(c))和烯丙基溴化镁制备小标题化合物。

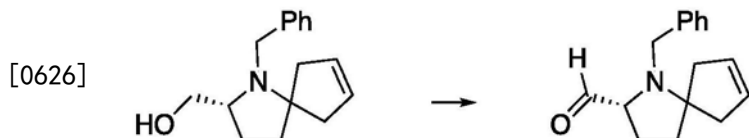
[0622] (b) (R)-(1-苄基-1-氮杂螺[4.4]壬-7-烯-2-基)甲醇



[0624] 将(R)-2,2-二烯丙基-1-苄基-5-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)吡咯烷(1.00g, 2.59mmol)、Grubbs第2代催化剂(0.11g, 0.13mmol)和CH₂Cl₂(20ml)的混合物在回流下加热2小时。使混合物冷却、浓缩并通过色谱法纯化。将材料溶解于THF(6mL)中并添加氟

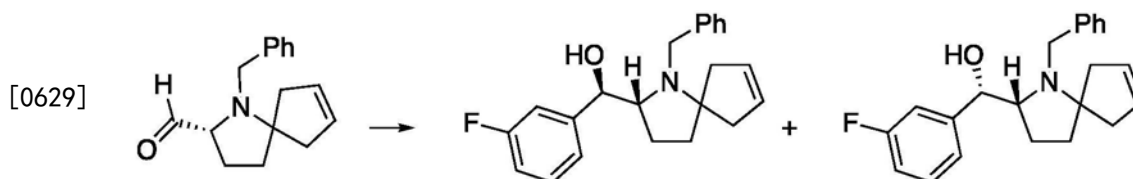
化四丁基铵(含1M的THF,3.91mL,3.91mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。添加水,并且用EtOAc萃取混合物。将合并的萃取物用水、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过反相色谱法纯化残余物得到小标题化合物(0.31g,58%)。

[0625] (c) (R)-1-苄基-1-氮杂螺[4.4]壬-7-烯-2-甲醛



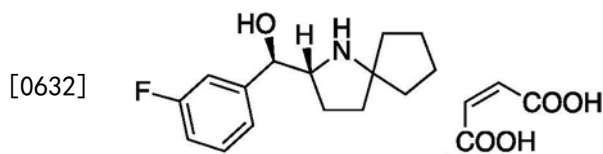
[0627] 根据实施例1步骤(f)中的程序制备小标题化合物。

[0628] (d) (R)-((R)-1-苄基-1-氮杂螺[4.4]壬-7-烯-2-基)(3-氟苯基)甲醇和(S)-((R)-1-苄基-1-氮杂螺[4.4]壬-7-烯-2-基)(3-氟苯基)甲醇



[0630] 根据实施例1步骤(g)中的程序之后通过色谱法分离由(R)-1-苄基-1-氮杂螺[4.4]壬-7-烯-2-甲醛和3-氟苯基溴化镁制备小标题化合物。

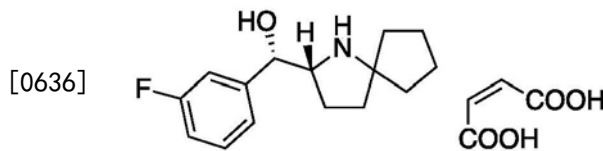
[0631] (e) (R)-((R)-1-苄基-1-氮杂螺[4.4]壬-2-基)(3-氟苯基)甲醇马来酸盐



[0633] 将(R)-((R)-1-苄基-1-氮杂螺[4.4]壬-7-烯-2-基)(3-氟苯基)甲醇(40mg, 0.12mmol)、Pd-C(10%, 25mg, 0.024mmol)和iPrOH(2mL)的混合物在8巴和室温下氢化2小时30分钟、通过硅藻土过滤并浓缩。将残余物溶解于MeCN(3mL)中并添加马来酸(13mg, 0.11mmol)。将混合物浓缩,并将残余物通过反相色谱法纯化得到标题化合物(13mg, 32%)。

[0634] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.36(m, 1H), 7.32-7.22(m, 2H), 7.12-7.03(m, 1H), 6.26(s, 2H), 4.75(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.77(m, 1H), 2.19-1.63(m, 12H)。

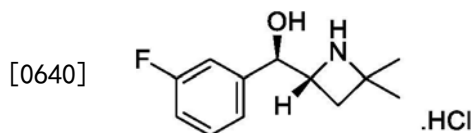
[0635] 实施例32: (S)-((R)-1-苄基-1-氮杂螺[4.4]壬-2-基)(3-氟苯基)甲醇马来酸盐



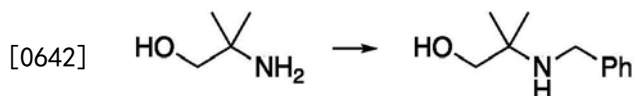
[0637] 根据实施例31步骤(e)中的程序由(S)-((R)-1-苄基-1-氮杂螺[4.4]壬-7-烯-2-基)(3-氟苯基)甲醇(参见实施例31步骤(d))制备标题化合物。

[0638] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.36(m, 1H), 7.29-7.16(m, 2H), 7.09-6.98(m, 1H), 6.26(s, 2H), 5.06(d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 4.02-3.89(m, 1H), 2.28-2.08(m, 2H), 2.08-1.61(m, 10H)。

[0639] 实施例33: (R)-((R)-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基)(3-氟苯基)甲醇盐酸盐

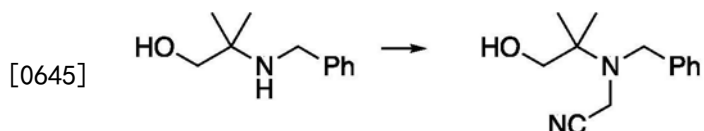


[0641] (a) 2-(苄氨基)-2-甲基丙-1-醇



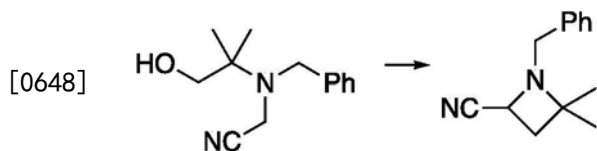
[0643] 在室温下向2-氨基-2-甲基丙-1-醇 (3.0g, 33.7mmol)、5 Å 分子筛 (5g) 和CH₂Cl₂ (30mL) 的经搅拌混合物逐滴添加苯甲醛 (3.4mL, 33.7mmol)。将混合物在室温搅拌3小时, 通过棉垫过滤并浓缩。添加MeOH (20mL), 然后添加NaBH₄ (1.5g, 40.4mmol), 并将混合物在室温下搅拌1小时。添加NH₄Cl (饱和水溶液, 10mL), 并对混合物进行浓缩, 用NaOH (1M, 20mL) 处理, 并用EtOAc萃取。将合并的萃取物干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩得到小标题化合物 (5.8g, 33, 3mmol, 96%), 将所述化合物在不经另外的纯化的情况下用于下一步中。

[0644] (b) (2-(苄基(1-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基)乙腈)乙腈



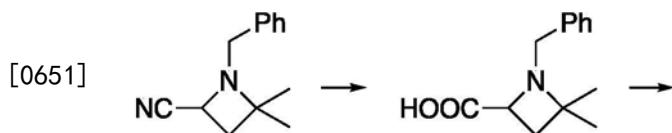
[0646] 在室温下向2-(苄氨基)-2-甲基丙-1-醇 (5.0g, 27.9mmol) 于MeCN (40mL) 的溶液添加溴乙腈 (5.3mL, 78.1mmol) 和K₂CO₃ (5.8g, 41.8mmol)。将混合物在100℃的密封的小瓶中加热16小时并浓缩。将残余物用H₂O处理并Et₂O萃取。将合并的萃取物干燥 (Na₂SO₄)、浓缩并通过色谱法对残余物进行纯化得到小标题化合物 (5.0g, 22.8mmol, 82%)。

[0647] (c) 1-苄基-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-腈



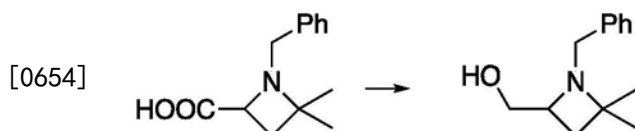
[0649] 在-20℃下向2-(苄基(1-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基)乙腈 (3.0g, 13.7mmol) 于THF (30mL) 中的溶液逐滴添加氯磷酸二乙酯 (2.1mL, 14.4mmol)。逐滴添加双(三甲基硅基)酰胺钾 (含1M的THF, 28.9mL, 28.9mmol), 从而将温度保持在-15℃以下, 并将混合物在-20℃下搅拌1小时。添加H₂O, 并用EtOAc萃取混合物。将合并的萃取物干燥 (Na₂SO₄)、浓缩并通过色谱法对残余物进行纯化得到小标题化合物 (2.1g, 10.5mmol, 76%)。

[0650] (d) 1-苄基-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-甲酸



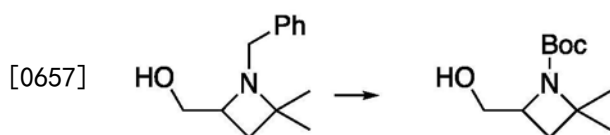
[0652] 在室温下, 向1-苄基-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-腈 (2.0g, 9.1mmol) 于EtOH (10mL) 中的溶液添加H₂O (5mL), 之后添加NaOH (0.8g, 20mmol)。将混合物在密封小瓶中在80℃下加热24小时并使其冷却。用HCl (含水1M) 将pH调节到7, 并将混合物浓缩。用CH₂Cl₂萃取残余物。过滤和浓缩得到小标题化合物 (2.1g, 9.6mmol, 96%), 所述小标题化合物在未经任何另外的纯化的情况下用于下一步中。

[0653] (e) (1-苄基-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) 甲醇



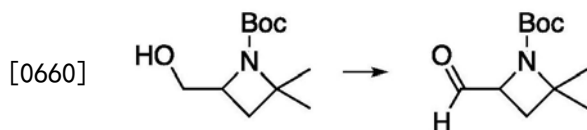
[0655] 在0℃下,向1-苄基-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-甲酸(2.1g,9.6mmol)和THF(40mL)的混合物逐滴添加LiAlH₄(含2.4M的THF,7.6mL,18.2mmol)。将混合物在0℃下搅拌10分钟,除去冷却浴,并继续搅拌15分钟。通过添加NH₄Cl(饱和水溶液,10mL)并用CH₂Cl₂萃取小心地使混合物淬灭。将合并的萃取物干燥(Na₂SO₄)并浓缩得到小标题化合物(1.4g,6.8mmol,75%),将所述化合物在不经另外的纯化的情况下用于下一步中。

[0656] (f) 4-(羟甲基)-2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



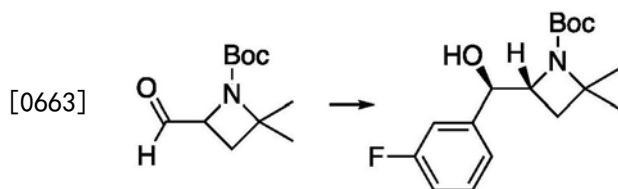
[0658] 在正常压力和温度下对(1-苄基-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) 甲醇(1.4g,6.8mmol)、Boc₂O(2.4mL,10.2mmol)、Pd-C(10%,0.72g,0.7mmol)和EtOH(15mL)的混合物进行氢化16小时,并且通过硅藻土过滤。将固体用EtOH洗涤,并将合并的液体浓缩并通过色谱法纯化得到小标题化合物(1.1g,5.1mmol,75%)。

[0659] (g) 4-甲酰基-2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[0661] 在室温下,通过注射器向4-(羟甲基)-2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,2.34mmol)于CH₂Cl₂(20mL)中的溶液缓慢添加戴斯-马丁高碘烷(1.18g,2.79mmol)于CH₂Cl₂(10mL)中的悬浮剂。将混合物在室温下搅拌1小时并用Na₂S₂O₃(含水10%) 和NaHCO₃(饱和水溶液)淬灭,搅拌10分钟并用CH₂Cl₂萃取。将合并的萃取物用NaHCO₃(饱和水溶液)洗涤、干燥(Na₂SO₄)并浓缩得到小标题化合物(495mg,2.32mmol,99%),所述化合物在不经另外的纯化的情况下用于下一步中。

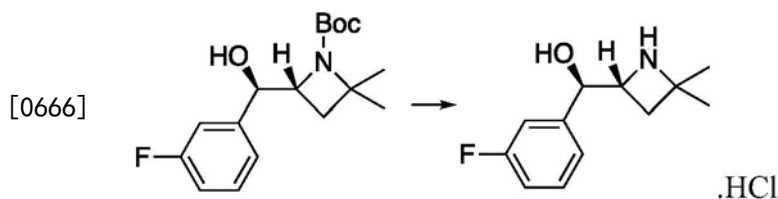
[0662] (h) (R)-4-((R)-(3-氟苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[0664] 在-20℃下,向4-甲酰基-2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(450mg,2.11mmol)于THF(12mL)中的溶液逐滴添加由1-溴-2-氟苯和iPrMgCl·LiCl(含1M的THF,3.17mL,3.17mmol)新制备的3-氟苯基溴化镁。将混合物在-20℃下搅拌30分钟,并且然后在室温下搅拌1小时。添加NH₄Cl(饱和水溶液,20mL),并用Et₂O萃取混合物。将合并的萃取物干燥(Na₂SO₄)并浓缩,并且通过色谱法将残余物纯化得到立体异构体的混合物,所述立体异构体通过制备性手性色谱分离得到小标题化合物(100mg,0.32mmol,15%)以及(S,S)-异构体

(102mg, 0.33mmol, 16%)、(S,R)-异构体(49mg, 0.16mmol, 8%)和(R,S)-异构体(49mg, 0.16mmol, 8%)。

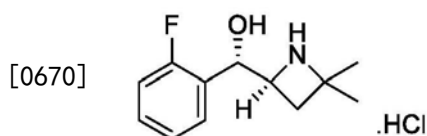
[0665] (i) (R)-((R)-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基)(3-氟苯基)甲醇盐酸盐



[0667] 在室温下向(R)-4-((R)-(3-氟苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(80mg, 0.26mmol)于EtOH(2mL)中的溶液添加H₂O(1mL),然后添加NaOH(414mg, 10.3mmol)。将混合物在密封的小瓶中在130℃下加热48小时、冷却到室温并浓缩。将残余物用EtOAc萃取。将萃取物浓缩并通过色谱法进行纯化。将产物溶解于Et₂O(3mL)中。在室温下逐滴添加HCl(含2M的Et₂O, 0.11mL, 0.22mmol),并且在室温下搅拌混合物15分钟并过滤得到标题化合物(42mg, 0.20mmol, 66%)。

[0668] ¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ7.47-7.38(m, 1H), 7.35-7.25(m, 2H), 7.12-7.02(m, 1H), 4.93(d, J=4.4Hz, 1H), 4.50(td, J=8.9, 4.4Hz, 1H), 2.58(dd, J=11.9, 8.9Hz, 1H), 2.27(dd, J=11.9, 8.9Hz, 1H), 1.63(s, 3H), 1.62(s, 3H)。

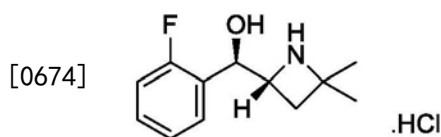
[0669] 实施例34: (S)-((S)-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基)(2-氟苯基)甲醇盐酸盐



[0671] 根据实施例33步骤(i)中的程序,由(S)-4-((S)-(2-氟苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(参见实施例33步骤(h))制备标题化合物。

[0672] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.73-7.64(m, 1H), 7.43-7.35(m, 1H), 7.30-7.24(m, 1H), 7.15(ddd, J=10.8, 8.2, 1.2Hz, 1H), 5.20(d, J=4.5Hz, 1H), 4.51(tdd, J=8.9, 4.6, 0.7Hz, 1H), 2.55(dd, J=11.9, 8.9Hz, 1H), 2.29(dd, J=11.9, 8.9Hz, 1H), 1.63(s, 3H), 1.62(s, 3H)。

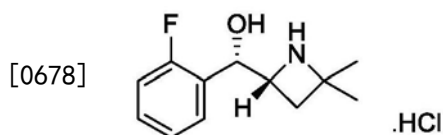
[0673] 实施例35: (R)-((R)-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基)(2-氟苯基)甲醇盐酸盐



[0675] 根据实施例33步骤(h)到(i)中的程序,由2-氟苯基溴化镁和4-甲酰基-2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯制备标题化合物。

[0676] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.73-7.64(m, 1H), 7.43-7.35(m, 1H), 7.30-7.24(m, 1H), 7.15(ddd, J=10.8, 8.2, 1.2Hz, 1H), 5.20(d, J=4.5Hz, 1H), 4.51(tdd, J=8.9, 4.6, 0.7Hz, 1H), 2.55(dd, J=11.9, 8.9Hz, 1H), 2.29(dd, J=11.9, 8.9Hz, 1H), 1.63(s, 3H), 1.62(s, 3H)。

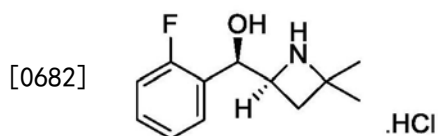
[0677] 实施例36: (S)-((R)-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基)(2-氟苯基)甲醇盐酸盐



[0679] 根据实施例33步骤(i)中的程序,由(S)-4-((R)-(2-氟苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(参见实施例33步骤(h))制备标题化合物。

[0680] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.62 (td, $J=7.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.35 (td, $J=7.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 4.93-4.88 (m, 与 CD_3OD 重叠, 1H), 4.72 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.48 (dd, $J=13.6, 7.0\text{Hz}$, 1H), 2.11 (dd, $J=13.6, 6.1\text{Hz}$, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)。

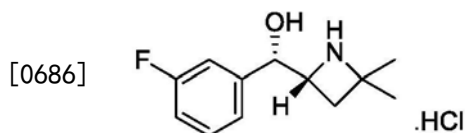
[0681] 实施例37: (R)-((S)-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基)(2-氟苯基)甲醇盐酸盐



[0683] 根据实施例33步骤(i)中的程序,由(R)-4-((S)-(2-氟苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(参见实施例33步骤(h))制备标题化合物。

[0684] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.62 (td, $J=7.6, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.35 (td, $J=7.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 4.93-4.88 (m, 与 CD_3OD 重叠, 1H), 4.72 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.48 (dd, $J=13.6, 7.0\text{Hz}$, 1H), 2.11 (dd, $J=13.6, 6.1\text{Hz}$, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)。

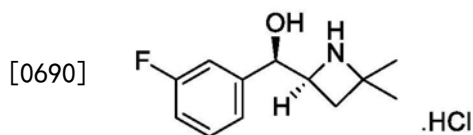
[0685] 实施例38: (S)-((R)-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基)(2-氟苯基)甲醇盐酸盐



[0687] 根据实施例33步骤(h)到(i)中的程序,由3-氟苯基溴化镁和4-甲酰基-2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯制备标题化合物。

[0688] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.59-7.54 (m, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 1H), 4.78 (td, $J=7.6, 6.4\text{Hz}$, 1H), 4.61 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 2.46 (dd, $J=13.6, 7.5\text{Hz}$, 1H), 2.08 (dd, $J=13.6, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.56 (s, 3H)。

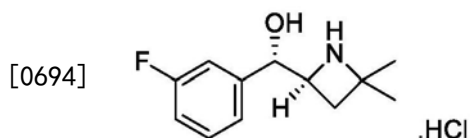
[0689] 实施例39: (R)-((S)-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基)(3-氟苯基)甲醇盐酸盐



[0691] 根据实施例33步骤(h)到(i)中的程序,由3-氟苯基溴化镁和4-甲酰基-2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯制备标题化合物。

[0692] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.59-7.50 (m, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 1H), 4.77 (td, $J=7.6, 6.4\text{Hz}$, 1H), 4.61 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 2.46 (dd, $J=13.6, 7.5\text{Hz}$, 1H), 2.08 (dd, $J=13.6, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.56 (s, 3H)。

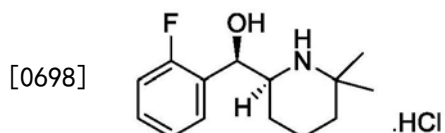
[0693] 实施例40: (S)-((S)-4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基)(3-氟苯基)甲醇盐酸盐



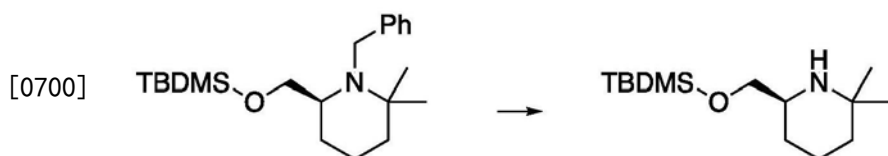
[0695] 根据实施例33步骤(h)到(i)中的程序,由3-氟苯基溴化镁和4-甲酰基-2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯制备标题化合物。

[0696] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.38 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.12-6.99 (m, 1H), 4.93 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.50 (td, $J=8.9, 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.58 (dd, $J=11.9, 8.9\text{Hz}$, 1H), 2.26 (dd, $J=11.9, 9.0\text{Hz}$, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)。

[0697] 实施例41: (R)-((S)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇盐酸盐

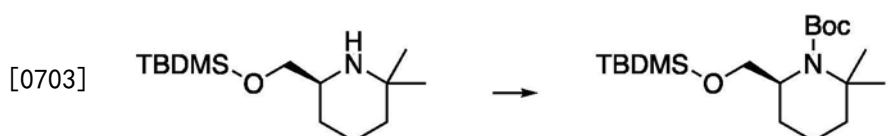


[0699] (a) (S)-6-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶



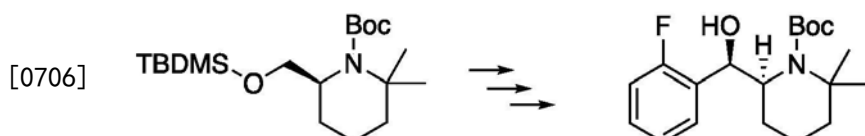
[0701] 在正常压力和温度下对根据实施例1步骤(a)到(d)由(S)-2-氨基己二酸制备的(S)-1-苄基-6-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶(1.64g, 4.72mmol)、碳载Pd(OH)₂(20%, 3.31g, 2.36mmol)和EtOAc(30mL)的混合物进行氢化1小时,并且通过硅藻土过滤。将固体用EtOAc洗涤,并将合并的液体干燥(Na_2SO_4)并浓缩得到小标题化合物(1.07g, 4.16mmol, 88%),所述化合物在不经另外的纯化的情况下用于下一步中。

[0702] (b) (S)-6-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯



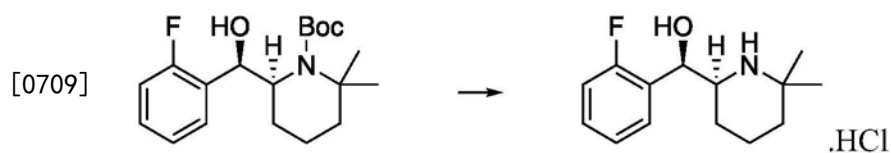
[0704] 在60℃下加热(S)-6-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶(1.07g, 4.16mmol)和Boc₂O(1.09g, 4.99mmol)的混合物120小时。将混合物溶解于EtOH中并添加咪唑(0.51g, 7.48mmol)。将混合物在室温下搅拌15分钟、浓缩并溶解于 CHCl_3 中。用冰冷HCl(含水, 1M)、盐水洗涤混合物并干燥(Na_2SO_4)并且浓缩。通过色谱法纯化残余物得到小标题化合物(1.06g, 2.95mmol, 71%)。

[0705] (c) (S)-6-((R)-2-氟苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0707] 根据实施例5步骤(c)和(d)由(S)-6-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯和2-氟苯基溴化镁制备小标题化合物。

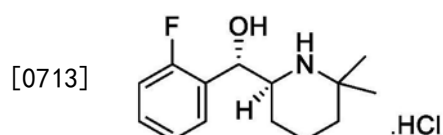
[0708] (d) (R)-((S)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇盐酸盐



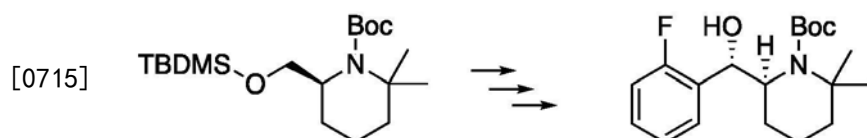
[0710] 根据实施例5步骤(e)由(S)-6-((R)-(2-氟苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯制备标题化合物。

[0711] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.64-7.58 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.25 (td, $J=7.6$, 1.2Hz, 1H), 7.12 (ddd, $J=10.7, 8.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.29 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 3.57-3.46 (m, 1H), 1.77-1.56 (m, 5H), 1.47 (s, 3H), 1.44 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 1.41 (s, 3H)。

[0712] 实施例42: (S)-((S)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇盐酸盐

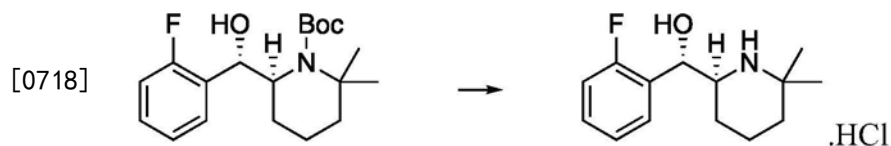


[0714] (a) (S)-6-((S)-(2-氟苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0716] 根据实施例5步骤(c)和(d)由(S)-6-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯和2-氟苯基溴化镁制备小标题化合物。

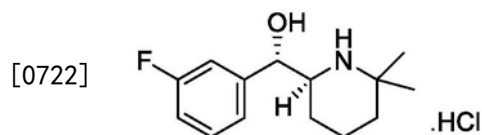
[0717] (b) (S)-((S)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(2-氟苯基)甲醇盐酸盐



[0719] 根据实施例5步骤(e)由(S)-6-((R)-(2-氟苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯制备标题化合物。

[0720] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.59 (td, $J=7.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.27 (td, $J=7.5, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.12 (ddd, $J=10.6, 8.3, 1.2\text{Hz}$, 1H), 4.96 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 3.46-3.35 (m, 1H), 1.82-1.55 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.45-1.27 (m, 5H)。

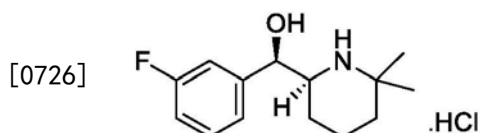
[0721] 实施例43: (S)-((S)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇盐酸盐



[0723] 根据实施例5步骤(c)、(d)和(e)由(S)-6-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯使用适当步骤中的3-氟苯基溴化镁制备标题化合物。

[0724] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.38 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.14-7.05 (m, 1H), 4.53 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 1.83-1.53 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.44-1.20 (m, 5H)。

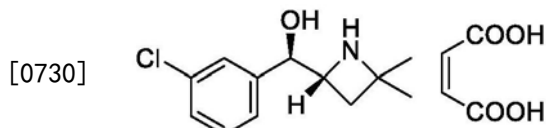
[0725] 实施例44: (R)-((S)-6,6-二甲基哌啶-2-基)(3-氟苯基)甲醇盐酸盐



[0727] 根据实施例41使用适当步骤中的3-氟苯基溴化镁制备标题化合物。

[0728] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.34 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 2H), 7.08-7.00 (m, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 1.75-1.54 (m, 5H), 1.47 (s, 3H), 1.46-1.36 (m, 4H)。

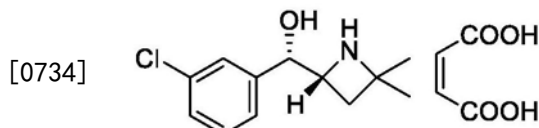
[0729] 实施例45: (R) - (3-氯苯基) ((R) - 4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) 甲醇马来酸盐



[0731] 根据实施例35步骤(h)中的程序由5-甲酰基-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和3-氯苯基溴化镁制备(R) - 4-((R) - (3-氯苯基) (羟基) 甲基) - 2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯及其(S,S)、(R,S)和(S,R)异构体。在室温下,将(R,R)异构体(78mg, 0.24mmol)溶解于 CH_2Cl_2 (1mL)中,并添加二甲基吡啶(0.17mL, 1.44mmol)和三氟甲磺酸三甲基硅酯(0.22mL, 1.20mmol)。将混合物在室温下搅拌20小时并添加 NaHCO_3 (饱和水溶液)。用 CH_2Cl_2 萃取混合物,并且将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将残余物溶解于iPrOH (1mL)中。添加马来酸(26.4mg, 0.23mmol)并将混合物在60℃下搅拌过夜并使其冷却。收集沉淀物以得到标题化合物(60mg, 0.18mmol, 73%)。

[0732] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.59-7.54 (m, 1H), 7.43-7.28 (m, 3H), 6.25 (s, 2H), 4.89 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 4.48 (td, $J=8.9, 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.56 (dd, $J=11.9, 8.9\text{Hz}$, 1H), 2.24 (dd, $J=11.8, 8.9\text{Hz}$, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)。

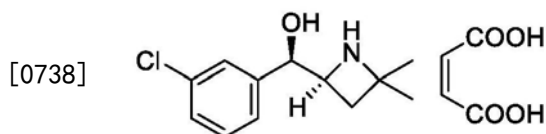
[0733] 实施例46: (S) - (3-氯苯基) ((R) - 4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) 甲醇马来酸盐



[0735] 根据实施例45中的程序由(S) - 4-((R) - (3-氯苯基) (羟基) 甲基) - 2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯制备标题化合物。

[0736] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) 7.48-7.44 (m, 1H), 7.41-7.29 (m, 3H), 6.26 (s, 2H), 4.98 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 4.54 (td, $J=8.9, 3.4\text{Hz}$, 1H), 2.63 (dd, $J=11.8, 8.8\text{Hz}$, 1H), 1.95 (dd, $J=11.8, 9.0\text{Hz}$, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)。

[0737] 实施例47: (R) - (3-氯苯基) ((S) - 4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) 甲醇马来酸盐

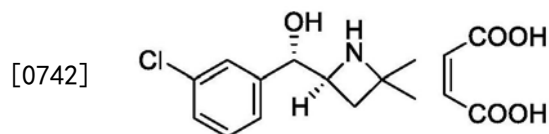


[0739] 根据实施例45中的程序由(R) - 4-((S) - (3-氯苯基) (羟基) 甲基) - 2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯制备标题化合物。

[0740] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) 7.48-7.44 (m, 1H), 7.42-7.27 (m, 3H), 6.26 (s, 2H), 4.98 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 4.55 (td, $J=8.9, 3.4\text{Hz}$, 1H), 2.62 (dd, $J=11.8, 8.8\text{Hz}$, 1H), 1.95 (dd, $J=$

11.8, 9.0Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)。

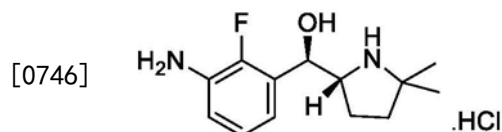
[0741] 实施例48: (S) - (3-氯苯基) ((S) - 4,4-二甲基氮杂环丁烷-2-基) 甲醇马来酸盐



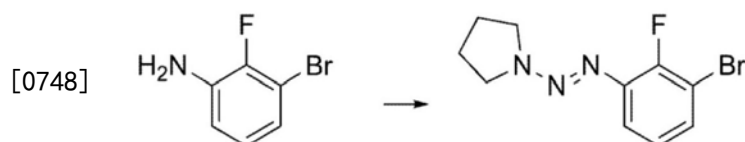
[0743] 根据实施例45中的程序由 (S) - 4-((S) - (3-氯苯基) (羟基) 甲基) -2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯制备标题化合物。

[0744] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.59-7.54 (m, 1H), 7.43-7.27 (m, 3H), 6.25 (s, 2H), 4.89 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.48 (td, $J=8.9, 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.56 (dd, $J=11.9, 8.9\text{Hz}$, 1H), 2.24 (dd, $J=11.8, 8.9\text{Hz}$, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)。

[0745] 实施例49: (R) - (3-氨基-2-氟苯基) ((R) - 5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇盐酸盐

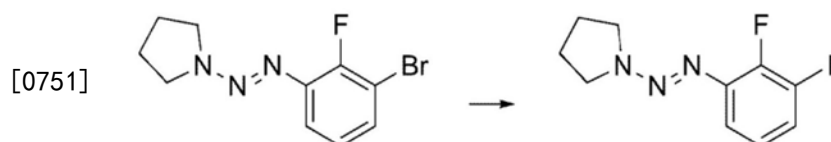


[0747] (a) (E) - 1-((3-溴-2-氟苯基) 二氮烯基) 吡咯烷



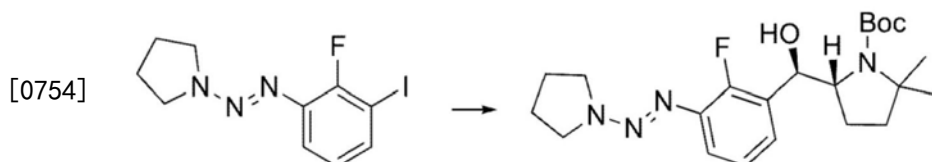
[0749] 将3-溴-2-氟苯胺 (1.00g, 5.26mmol) 和HCl (含水, 浓, 4.0mL, 132mmol) 的混合物用加热枪加热20秒并使其冷却到室温, 并且然后在冰浴中冷却。快速添加 NaNO_2 (508mg, 7.37mmol) 于 H_2O (2.5mL) 中的冰冷溶液, 并且将冰冷混合物搅拌15分钟。快速添加吡咯烷 (2.19mL, 26.3mmol) 于KOH (含水2M, 16mL) 中的冰冷溶液, 并且将冰冷混合物搅拌40分钟。收集固体、干燥并从EtOH中结晶得到小标题化合物 (1.20g, 4.36mmol, 83%)。

[0750] (b) (E) - 1-((2-氟-3-碘苯基) 二氮烯基) 吡咯烷



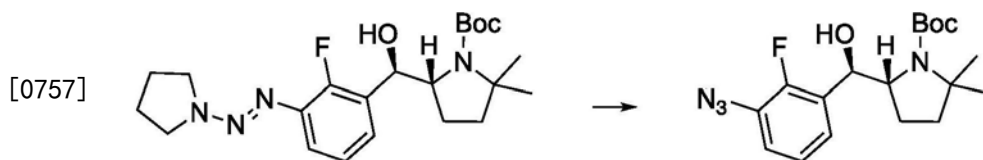
[0752] 在 140°C 下将 (E) - 1-((3-溴-2-氟苯基) 二氮烯基) 吡咯烷 (1.20g, 4.36mmol)、CuI (125mg, 0.65mmol)、NaI (1.31g, 8.72mmol)、N,N'-二甲基乙二胺 (94 μL , 0.87mmol) 和二噁烷 (4mL) 的混合物搅拌3小时。添加CuI (60mg, 0.32mmol)、NaI (0.60g, 4.0mmol)、N,N'-二甲基乙二胺 (50 μL , 0.46mmol) 和二噁烷 (4mL), 并将混合物在 140°C 下搅拌1小时, 使其冷却, 用 CH_2Cl_2 稀释并用 H_2O 洗涤。用 CH_2Cl_2 萃取含水相, 并将合并的有机相用盐水洗涤、干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。通过色谱法纯化残余物得到小标题化合物 (1.07g, 3.43mmol, 77%)。

[0753] (c) (R) - 5-((R) - (2-氟-3-((E) - 吡咯烷-1-基二氮烯基) 苯基) (羟基) 甲基) -2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



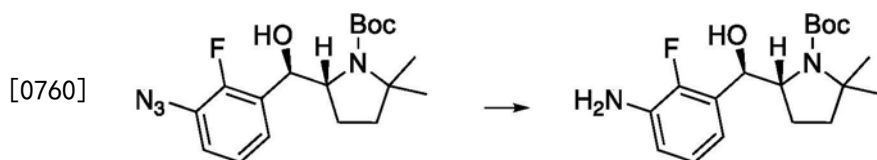
[0755] 向(E)-1-((2-氟-3-碘苯基)二氮烯基)吡咯烷(380mg, 1.19mmol)的混合物添加*i*PrMgCl(含2M的THF, 0.59mL, 1.19mmol)并将混合物在-60℃下搅拌2.5小时。在-60℃下逐滴添加(R)-5-甲酰基-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(参见实施例23步骤(d)(180mg, 0.79mmol))于THF(5.4mL)中的溶液。使混合物达到室温,在室温下搅拌1小时,用NH₄Cl(饱和水溶液, 5mL)淬灭,并用H₂O和EtOAc稀释。分离各相,并用EtOAc萃取含水相。将合并的有机相用盐水洗涤并且干燥(Na₂SO₄)并浓缩。通过色谱法纯化残余物得到小标题化合物(70mg, 0.17mmol, 21%)以及对应(R,S)异构体(218mg, 0.52mmol, 66%)。

[0756] (d) (R)-5-((R)-(3-叠氮基-2-氟苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



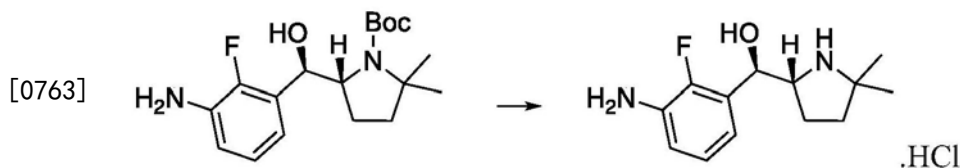
[0758] 向(R)-5-((R)-(2-氟-3-((E)-吡咯烷-1-基二氮烯基)苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(65mg, 0.15mmol)于CH₂Cl₂(2.4mL)中的冰冷溶液添加三甲基硅烷叠氮化物(0.10mL, 0.77mmol),然后添加三氟乙酸(0.12mL, 1.54mmol)。除去冰浴,并将混合物在室温下搅拌1小时,用NaHCO₃(饱和水溶液, 3mL)淬灭并在室温下搅拌10分钟。分离各相,并用CH₂Cl₂萃取含水相。将合并的有机相干燥(MgSO₄)并浓缩得到小标题化合物(44mg, 0.12mmol, 78%),所述化合物在不经另外的纯化的情况下用于下一步中。

[0759] (e) (R)-5-((R)-(3-氨基-2-氟苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



[0761] 在室温下向(R)-5-((R)-(3-叠氮基-2-氟苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(44mg, 0.12mmol)于THF(1.2mL)中的溶液逐滴添加SmI₂(含43mM的THF, 8.4mL, 0.36mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟。添加H₂O,之后添加Na₂CO₃(饱和水溶液)分离各层,并用EtOAc萃取含水相。将合并的有机相用盐水洗涤并且干燥(Na₂SO₄)并浓缩。通过色谱法纯化残余物得到小标题化合物(35mg, 0.10mmol, 86%)。

[0762] (f) (R)-(3-氨基-2-二氟苯基)((R)-5,5-二甲基吡咯烷-2-基)甲醇盐酸盐

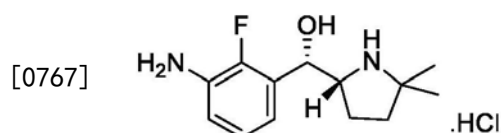


[0764] 向(R)-5-((R)-(3-氨基-2-氟苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁

酯 (25mg, 74 μ mol) 于CH₂Cl₂ (2mL) 中的冰冷溶液添加三氟乙酸 (0.11mL, 81 μ mol)。除去冰浴, 并将混合物在室温下搅拌2小时。添加另一份三氟乙酸 (0.05mL, 40 μ mol) 并将混合物在室温搅拌18小时并浓缩。将残余物溶解于EtOAc中, 并将混合物用NaOH (1M, 1mL) 和盐水洗涤、干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。将残余物溶解于Et₂O (2.5mL) 中, 并添加HCl (含2M的Et₂O, 41 μ L, 81 μ mol)。收集固体并干燥得到标题化合物 (15mg, 55 μ mol, 74%)。

[0765] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.25-7.12 (m, 3H), 5.15 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.21-4.09 (m, 1H), 2.08-1.77 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。

[0766] 实施例50: (S) - (3-氨基-2-氟苯基) ((R) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇盐酸盐

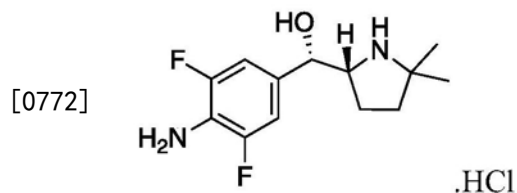


[0768] 根据实施例49步骤(d)到(f)中描述的程序由(R) -5-((S) - (2-氟-3-((E) -吡咯烷-1-基二氮烯基) 苯基) (羟甲基) -2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(参见实施例49步骤(c))制备标题化合物。

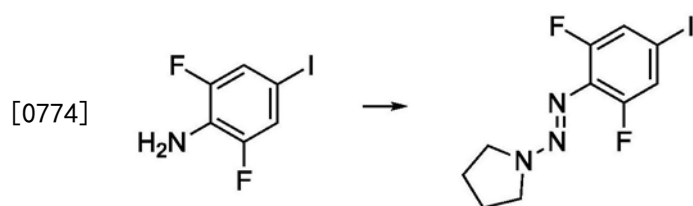
[0769] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 7.18-7.10 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 5.30 (d, J=4.8Hz, 1H),

[0770] 4.24-4.11 (m, 1H), 2.22-2.07 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)。

[0771] 实施例51: (S) - (4-氨基-3,5-二氟苯基) ((R) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇盐酸盐

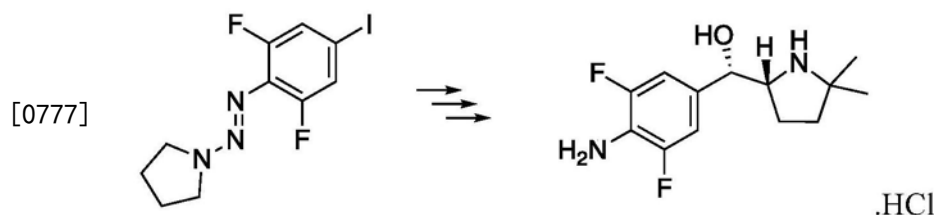


[0773] (a) (E) -1-((2,6-二氟-4-碘苯基) 二氮烯基) 吡咯烷



[0775] 根据实施例49步骤(a)中的程序, 由2,6-二氟-4-碘苯胺制备小标题化合物。

[0776] (b) (R) - (4-氨基-3,5-二氟苯基) ((R) -5,5-二甲基吡咯烷-2-基) 甲醇盐酸盐



[0778] 根据实施例49步骤(c)到(f)中的程序制备标题化合物。

[0779] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.04-6.86 (m, 2H), 4.97-4.78 (1H, 与H₂O重叠), 3.91 (ddd,

J=8.8, 7.8, 4.0Hz, 1H), 2.23-2.10 (m, 1H), 1.99-1.74 (m, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)。

[0780] 生物实施例

[0781] 使L6-成肌细胞在含有补充有10%胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、50U/ml青霉素、50μg/ml链霉素和10mM HEPES的4,5g/l葡萄糖的杜尔贝科改良的伊格尔培养基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium) (DMEM) 中生长。将细胞以每毫升 1×10^5 个细胞的量平板接种在24孔板中。在达到90%汇合后,使细胞在含有2%FBS的培养基中生长7天,然后细胞在所述培养基中分化为肌管。

[0782] 生物实施例1:葡萄糖的摄取

[0783] 将分化的L6-肌管在含有0.5%无脂肪酸的BSA的培养基中进行血清饥饿过夜,并用激动剂(终浓度为 1×10^{-5})刺激。1小时40分钟后,将细胞用温的不含葡萄糖的培养基或PBS洗涤,并将另一份激动剂添加到不含葡萄糖的培养基中。20分钟后,将细胞再暴露于50nM的 ^3H -2-脱氧葡萄糖中10分钟,然后在冰冷的不含葡萄糖的培养基或PBS中洗涤,并在60℃中于0.2M NaOH中溶解1小时。将细胞裂解液与闪烁缓冲液(Emulsifier Safe, 珀金埃尔默公司(Perkin Elmer))混合,并在β-计数器(Tri-Carb 2800TR, 珀金埃尔默公司)中检测到放射性。将每种化合物的活性与异丙肾上腺素的活性进行比较。如果化合物的活性超过异丙肾上腺素活性的75%,则用+++表示活性;如果活性介于75%和50%之间,则用++表示;如果活性介于50%和25%之间,则用+表示;如果活性低于25%,则用-表示。

[0784] 生物实施例2:细胞内cAMP水平的测量

[0785] 将分化的细胞血清饥饿过夜,并在刺激缓冲液(补充有1%BSA、5mM HEPES和1mM IBMX的HBSS, pH 7.4) 中用终浓度为 1×10^{-5} 的激动剂刺激15分钟。然后吸出培养基,并且为了使反应结束,将100μL的95%EtOH添加到24孔板的每个孔,并将细胞保持在-20℃下一整夜。使EtOH蒸发,将500μL裂解缓冲液(1%的BSA、5mM的HEPES和0.3%的Tween-20, pH 7.4) 添加到每个孔中,置于-80℃下30分钟,然后保持在-20℃。使用α筛选cAMP试剂盒(珀金埃尔默公司的6760635D) 检测细胞内cAMP水平。将每种化合物的活性与异丙肾上腺素的活性进行比较。如果化合物的活性超过异丙肾上腺素活性的75%,则用+++表示活性;如果活性介于75%和50%之间,则用++表示;如果活性介于50%和25%之间,则用+表示;如果活性低于25%,则用-表示。

[0786] 使用生物实施例1和2中描述的测定,获得了下表1和2中所示的结果(na=没有获得)。

[0787]

化合物实施例号	生物实施例1	生物实施例2
1	++	-
2	-	-
3	+	-
4	+	-
5	+	-
6	+++	-
7	+	-
8	++	-
9	++	-

10	+++	+
11	+++	-
12	+	-
13	-	-
14	+	-
15	+++	-
16	++	-
17	+	-
18	-	-
19	+++	-
20	+	-
21	++	-
22	-	-
23	+++	-
24	-	-
25	+++	-
26	+	-
27	++	-
28	-	-
29	++	-
30	+	-
31	++	+
32	-	-

[0788] 表1

[0789]

化合物实施例号	生物实施例3	生物实施例4
33	+++	++
34	+	-
35	+++	+
36	+	-
37	-	-
38	-	-
39	-	-
40	+	-
41	+++	+
42	+	-
43	+	-
44	++	-
45	+++	-
46	-	-

47	++	-
48	+	-
49	+++	-
50	+	-
51	+++	na

[0790] 表2。