



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105073111 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201380053095. 7

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22) 申请日 2013. 10. 11

代理人 温宏艳 万雪松

(30) 优先权数据

61/712534 2012. 10. 11 US

61/731625 2012. 11. 30 US

(51) Int. Cl.

A61K 31/438(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 04. 10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/064472 2013. 10. 11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/059232 EN 2014. 04. 17

(71) 申请人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 M. 谢利亚 褚董红 J. M. 科克斯

J. S. 德本汉 K. 伊根 兰萍

C. 伦敦 M. A. 普罗特金 U. 莎

C. J. 辛斯 孙忠香 H. M. 瓦卡罗

S. 文卡特拉曼

权利要求书13页 说明书58页

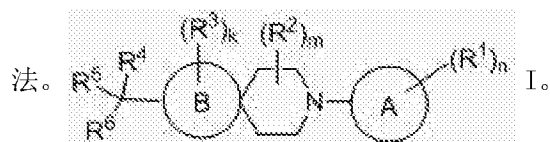
序列表2页

(54) 发明名称

用作 GPR120 激动剂的取代的螺哌啶基化合物

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 代表的化合物:及其药学上可接受的盐,其被公开为用于治疗或预防糖尿病、高脂血症、肥胖症、炎症相关病症以及相关疾病和病况。所述化合物可用作 G 蛋白偶联受体 GPR120 的激动剂。还包括药物组合物和治疗方



1. 根据下式的化合物：



I

或其药学上可接受的盐，其中：

环 A 是苯基、吡啶基或嘧啶基；

环 B 是 (C₅₋₆) 环烷基、环己烯基或含有 1 个 O 环原子的 5- 或 6- 元杂环烷基，其中环 B 与邻接哌啶基环形成螺环体系；

每个 R¹ 是

- (1) 卤素，
- (2) (C₁₋₆) 烷基，
- (3) 卤代 (C₁₋₆) 烷基，
- (4) (C₁₋₆) 烷氧基，
- (5) 卤代 (C₁₋₃) 烷氧基，
- (6) 羟基 (C₁₋₃) 烷基，
- (7) (C₁₋₂) 烷氧基 - (C₁₋₆) 烷氧基，
- (8) (C₁₋₆) 烷基 -S(O)_q-，
- (9) 卤代 (C₁₋₆) 烷基 -S(O)_q-，
- (10) (C₃₋₇) 环烷基 -S(O)_q-，
- (11) 硝基，
- (12) (C₃₋₇) 环烷基，
- (13) (C₃₋₇) 环烷基 -O-
- (14) 氰基，
- (15) 羟基，
- (16) (C₁₋₆) 烷基 C(O)-，
- (17) 氨基
- (18) (C₁₋₆) 烷基 N(H)-，
- (19) ((C₁₋₆) 烷基)₂N-
- (20) 苯基；
- (21) 苯氧基，
- (22) 4- 至 7- 元杂环烷基环，其含有 1-3 个 O、N 和 S 环原子，或
- (23) 5- 或 6- 元杂芳基环，其含有 1-3 个 O、N 和 S 环原子，
- (24) 5- 或 6- 元杂芳基氧基环，其含有 1-3 个 O、N 和 S 环原子，

其中苯基、苯氧基、杂芳基、杂芳基氧基、杂环烷基被 1-3 个 (C₁₋₆) 烷基、卤代 (C₁₋₆) 烷基或卤素任选地取代，或者可替代地，两个 R¹ 基团与它们都连接的碳连接在一起以形成含有 1-3 个 O、N 和 S 环原子的 5-6 元单环杂环，其中所述杂环被 1-3 个 (C₁₋₆) 烷基、卤代 (C₁₋₆) 烷基或卤素基团任选地取代，

每个 R^2 和 R^3 独立地是

- (1) (C_{1-6}) 烷基,
- (2) 卤代 (C_{1-6}) 烷基,
- (3) (C_{1-6}) 烷氧基,
- (4) 卤代 (C_{1-6}) 烷氧基,
- (5) 羟基或
- (6) 卤素;

R^4 和 R^5 独立地是

- (1) 氢,
- (2) (C_{1-6}) 烷基,
- (3) 卤代 (C_{1-6}) 烷基或
- (4) 卤素;

R^6 是

- (1) $COOH$,
- (2) 四唑基,
- (3) $-(C_{1-3})$ 烷基 $COOH$,
- (4) (C_{1-4}) 烷基 NH_2 , 或
- (5) (C_{1-4}) 烷基 OH ;

q 是 0、1 或 2;

k 是 0、1、2 或 3;

m 是 0、1、2 或 3; 且

n 是 0、1、2、3 或 4。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环 A 是苯基。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环 B 是 (C_{5-6}) 环烷基, 其中环烷基与邻接哌啶基环形成螺环体系。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环 B 是环己烯基, 其中环己烯基与邻接哌啶基环形成螺环体系。

5. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环 B 是含有 1 个 O 环原子的 5- 或 6- 元杂环烷基, 其中杂环烷基与邻接哌啶基环形成螺环体系。

6. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环 A 是吡啶基或嘧啶基。

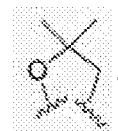
7. 权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环 B 是 (C_{5-6}) 环烷基, 其中环烷基与邻接哌啶基环形成螺环体系。

8. 权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环 B 是环己烯基, 其中环己烯基与邻接哌啶基环形成螺环体系。

9. 权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中环 B 是含有 1 个 O 环原子的 5- 或 6- 元杂环烷基, 其中杂环烷基与邻接哌啶基环形成螺环体系。

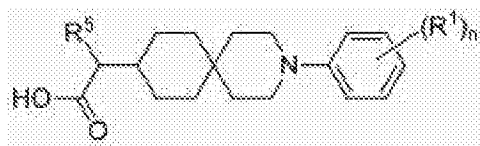
10. 权利要求 1-9 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中每个 R^1 是氯、氟、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、二氟甲基、氰基、甲氧基、甲基-S-、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基-S-、甲基-O- 乙氧基-、羟基甲基、异丙氧基、环丁氧基、环丙氧基、环戊基氧基、乙

基 C(0)-、二甲基胺、羟基、硝基、3-甲基-吡啶基-0-、6-甲基-吡啶基-0-、5-甲基-吡啶基-0- 或苯基,或者两个 R¹基团与它们都连接的碳连接在一起以形成



11. 权利要求 1-8 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R⁴是氢。

12. 根据下式的化合物:



I-A

或其药学上可接受的盐,其中:

每个 R¹是

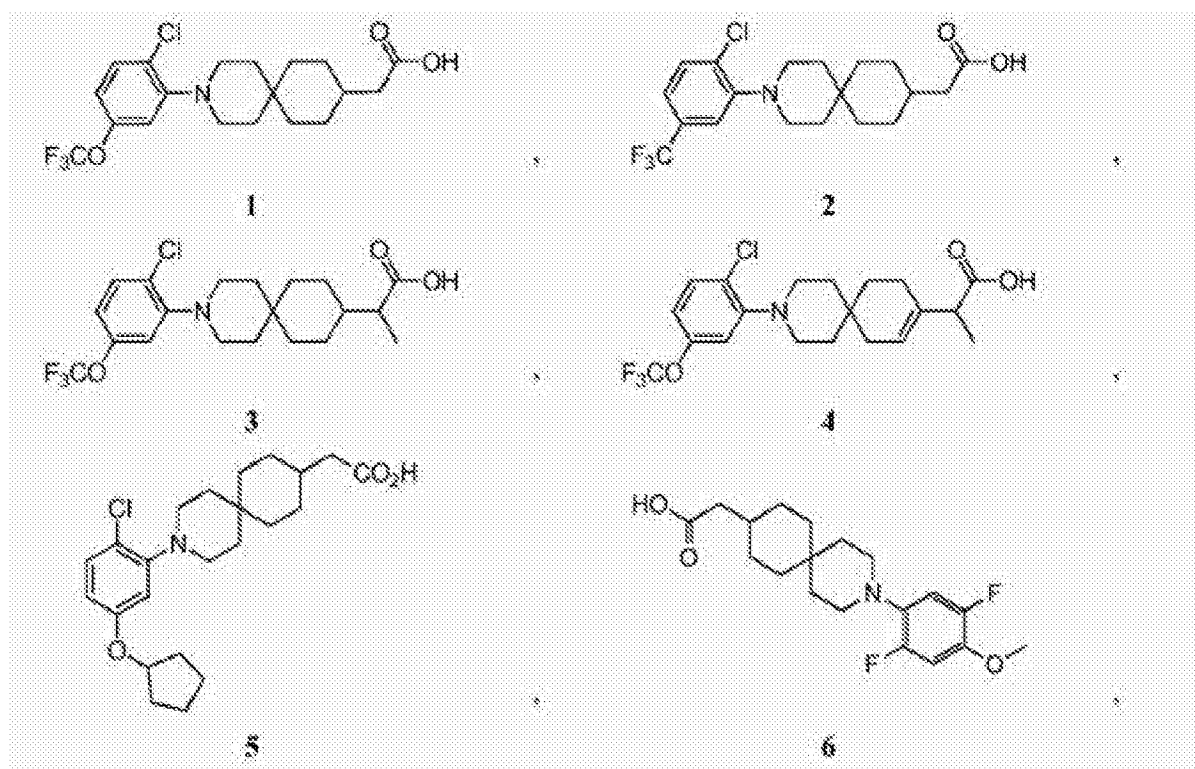
- (1) 卤素,
- (2) (C₁₋₆) 烷基,
- (3) 卤代 (C₁₋₆) 烷基,
- (4) 羟基 (C₁₋₆) 烷基,
- (5) (C₁₋₆) 烷氧基,
- (6) 卤代 (C₁₋₆) 烷氧基,
- (7) (C₁₋₂) 烷氧基-(C₁₋₆) 烷氧基,
- (8) (C₁₋₆) 烷基-S-,
- (9) 卤代 (C₁₋₆) 烷基-S-,
- (10) 硝基,
- (11) (C₃₋₇) 环烷基-0-,
- (12) 氰基,
- (13) 羟基,
- (14) (C₁₋₆) 烷基 C(0)-,
- (15) ((C₁₋₆) 烷基)₂N-,
- (16) 苯基,
- (17) 5- 或 6- 元杂芳基氧基环,其含有 1-3 个 O、N 和 S 环原子,其中苯基和杂芳基氧基被 1 至 2 个 (C₁₋₆) 烷基、卤代 (C₁₋₆) 烷基或卤素任选地取代;

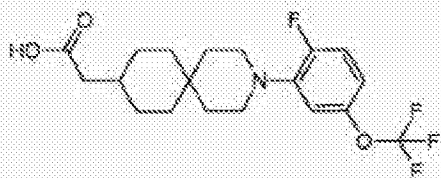
或者可替代地,两个 R¹基团与它们都连接的碳连接在一起以形成含有 1-3 个 O、N 和 S 环原子的 5-6 元单环杂环,其中所述杂环被 1-3 个烷基任选地取代;

R⁵是氢或 (C₁₋₆) 烷基;且

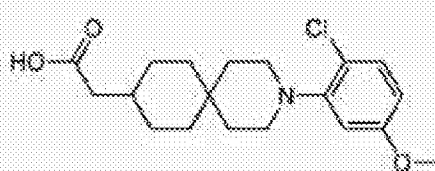
n 是 0、1、2、3 或 4。

13. 权利要求 1 的化合物,其选自:

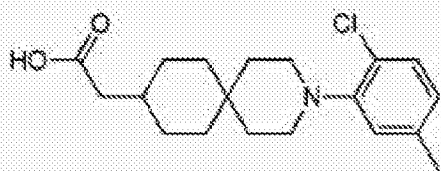




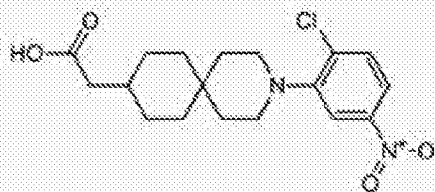
7



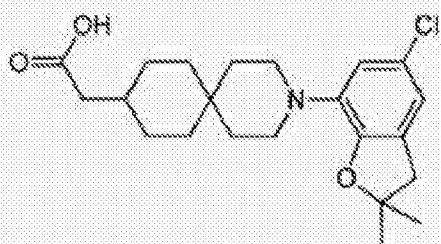
8



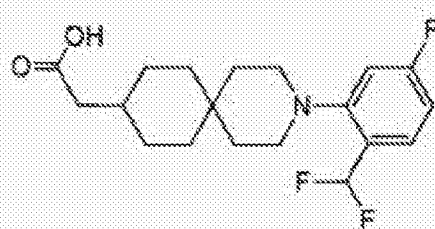
9



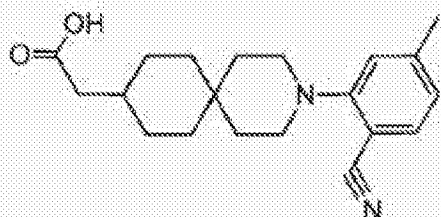
10



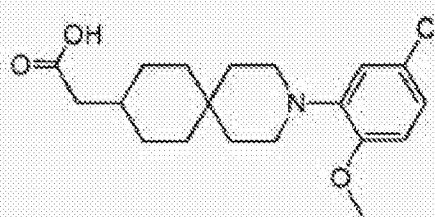
11



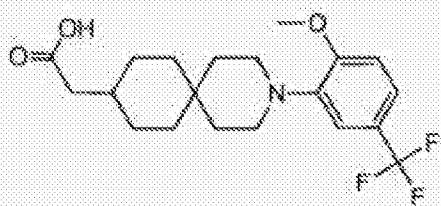
12



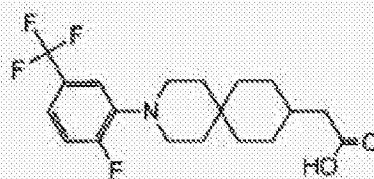
13



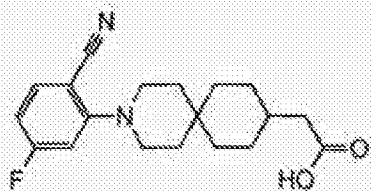
14



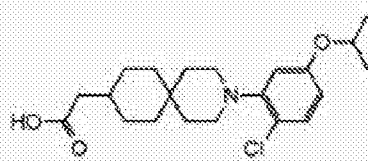
15



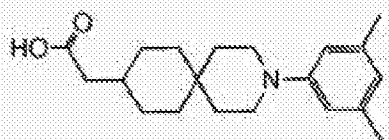
16



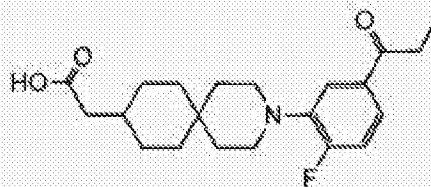
17



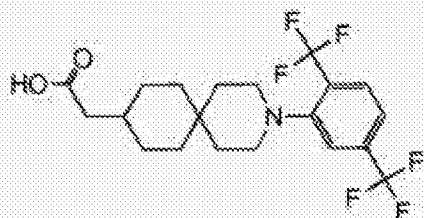
18



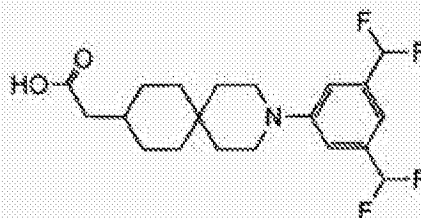
19



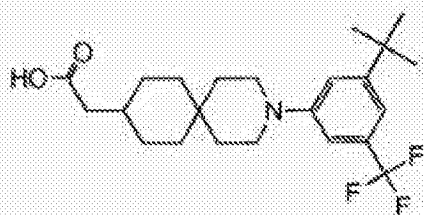
20



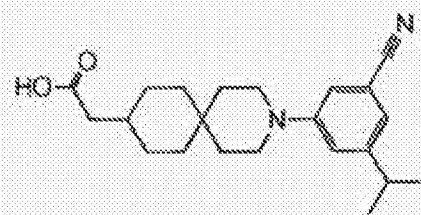
21



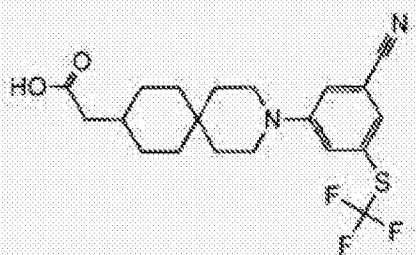
22



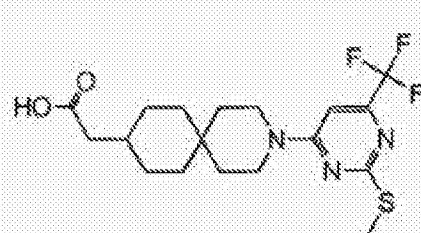
23



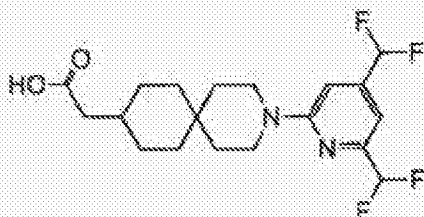
24



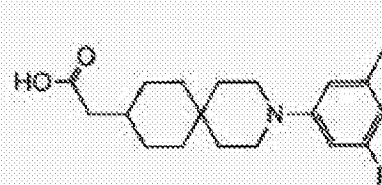
25



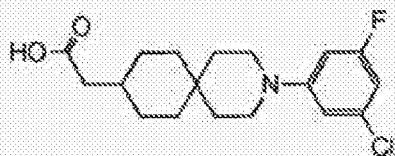
26



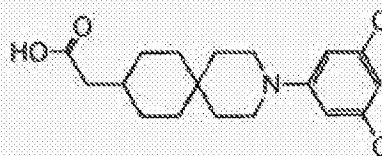
27



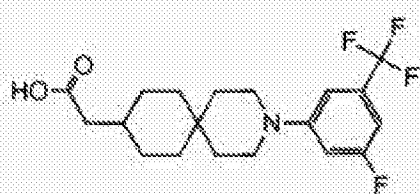
28



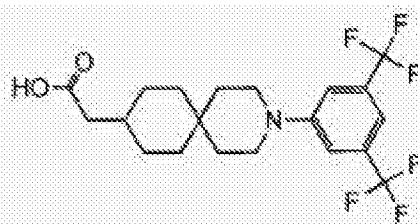
29



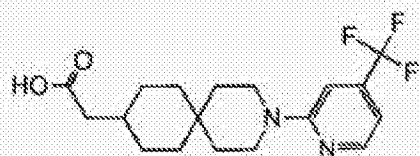
30



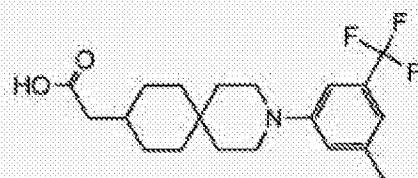
31



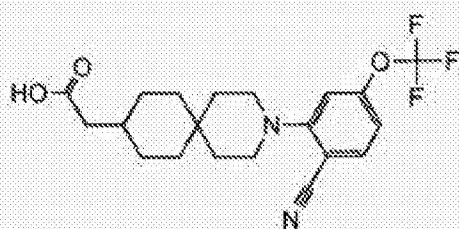
32



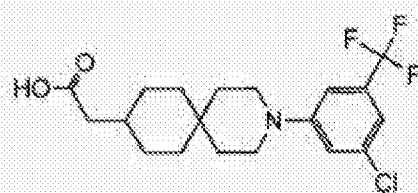
33



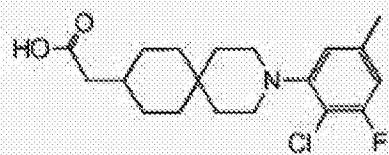
34



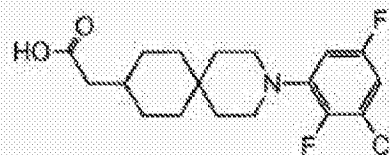
35



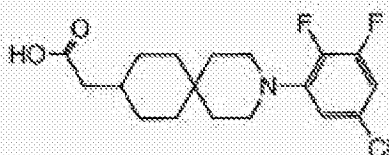
36



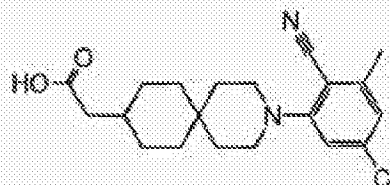
37



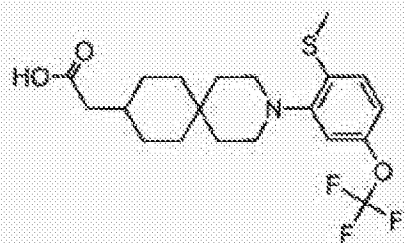
38



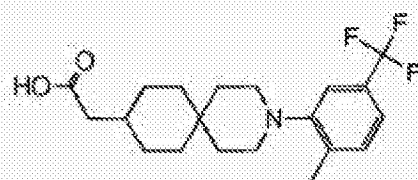
39



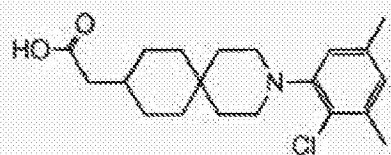
40



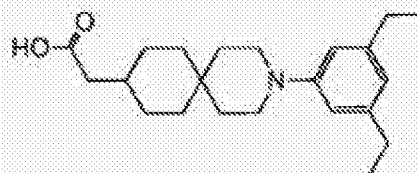
41



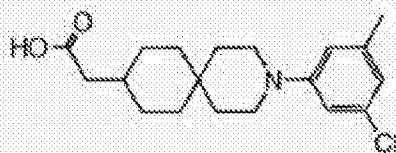
42



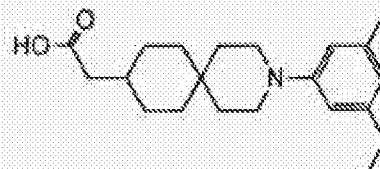
43



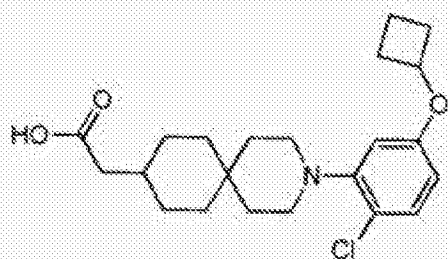
44



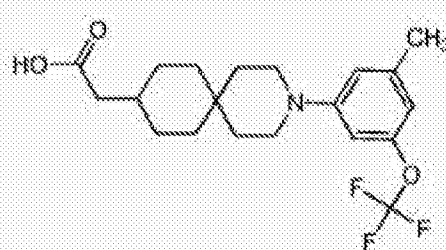
45



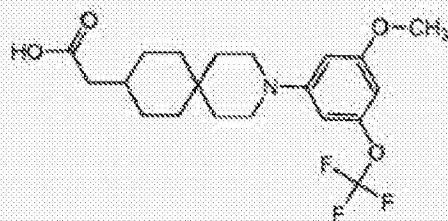
46



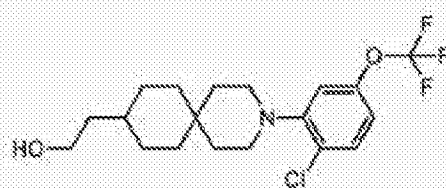
47



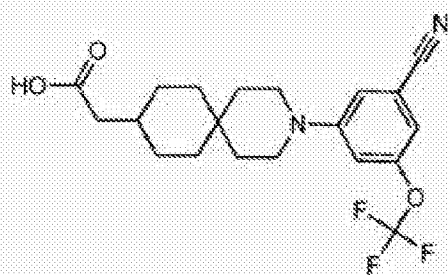
48



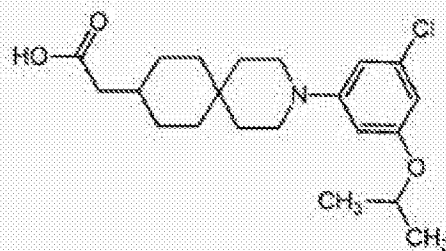
49



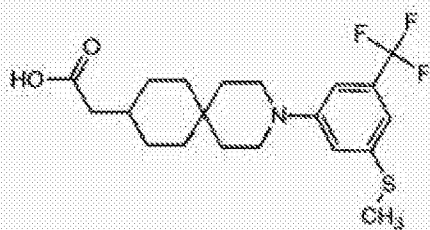
50



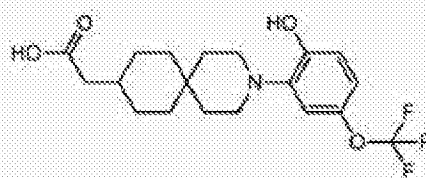
51



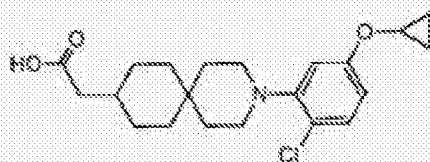
52



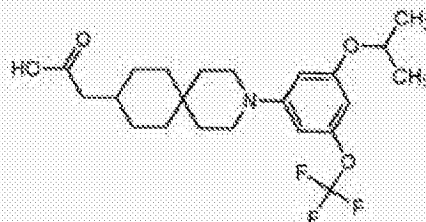
53



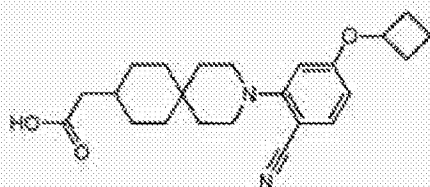
54



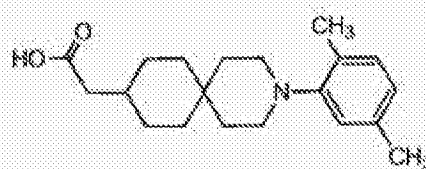
55



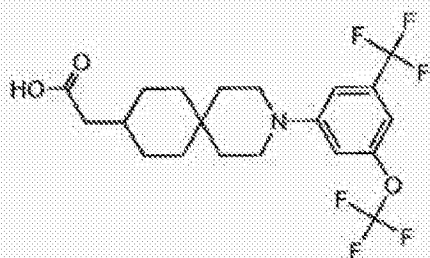
56



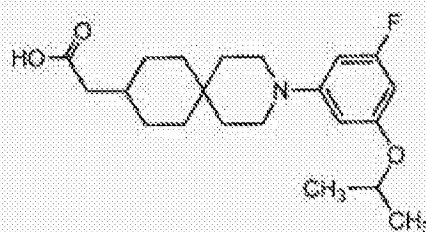
57



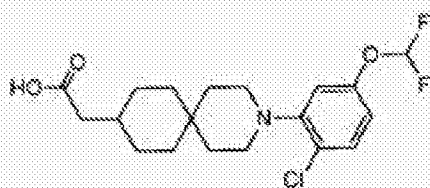
58



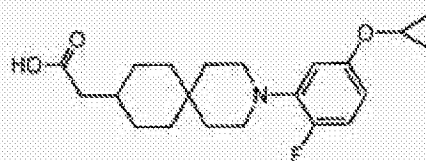
59



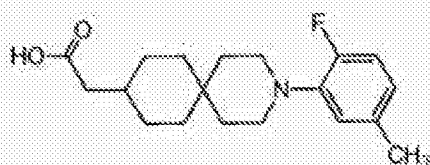
60

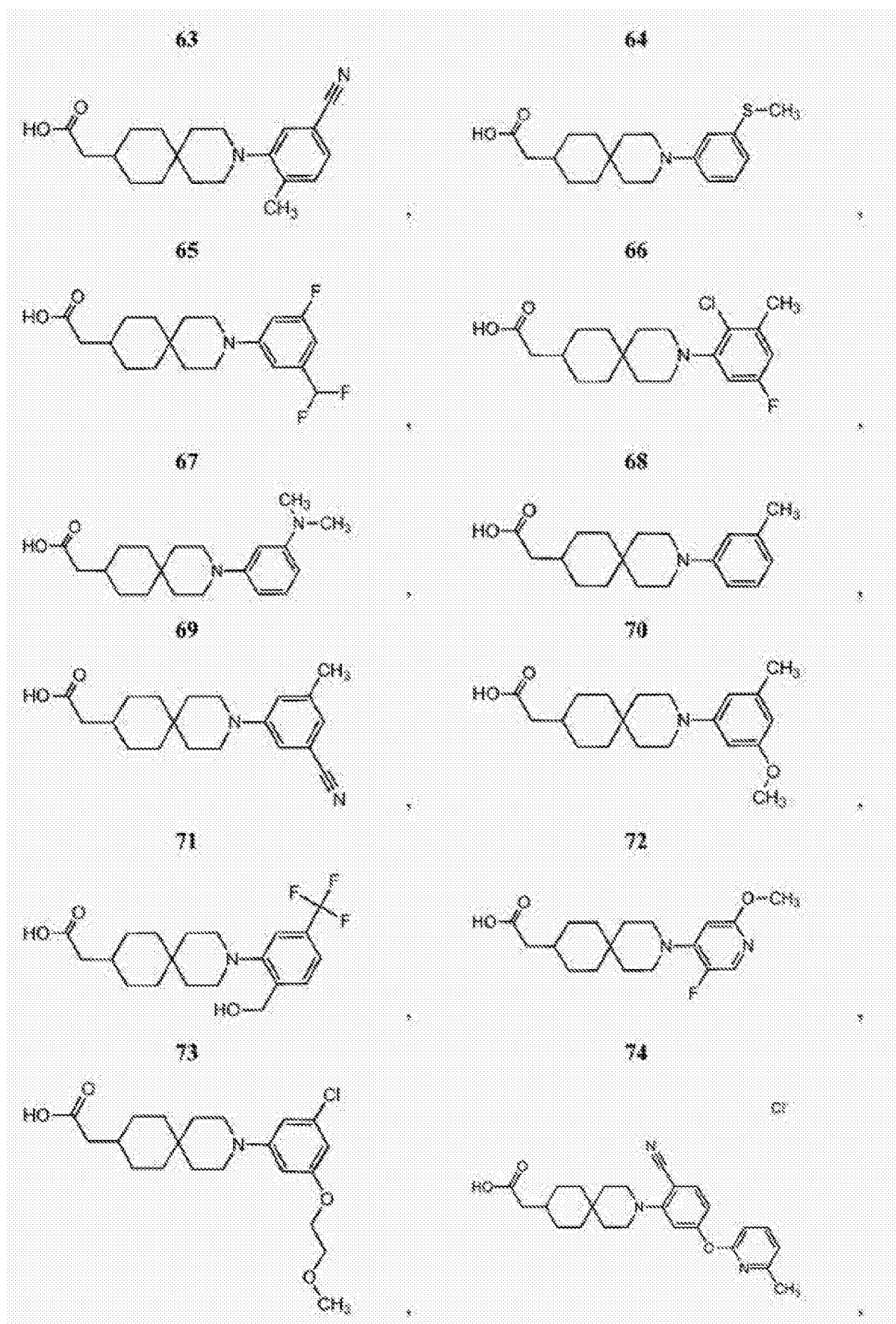


61

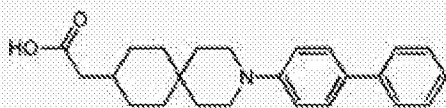


62

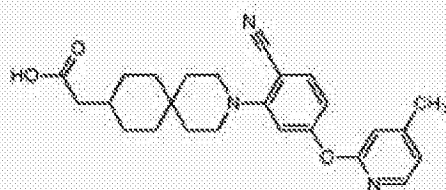




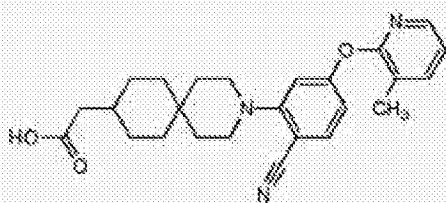
75



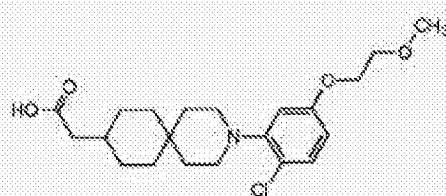
76



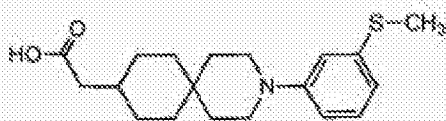
77



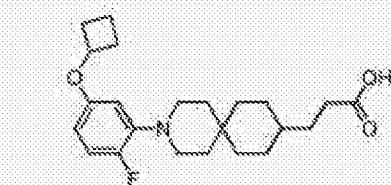
78



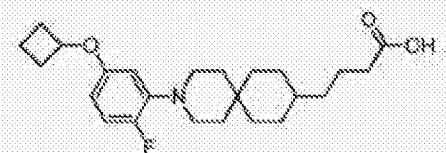
79



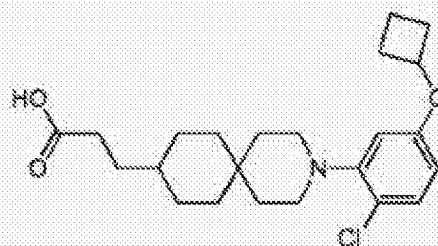
80



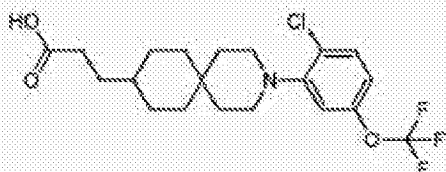
81



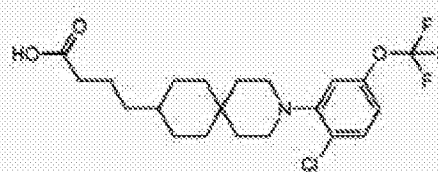
82



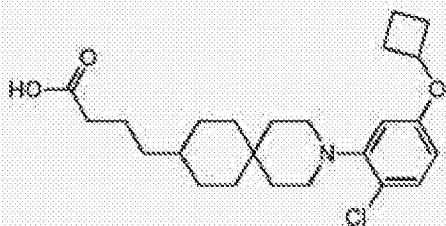
83



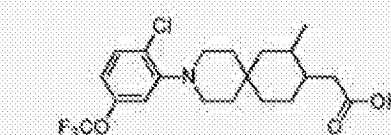
84

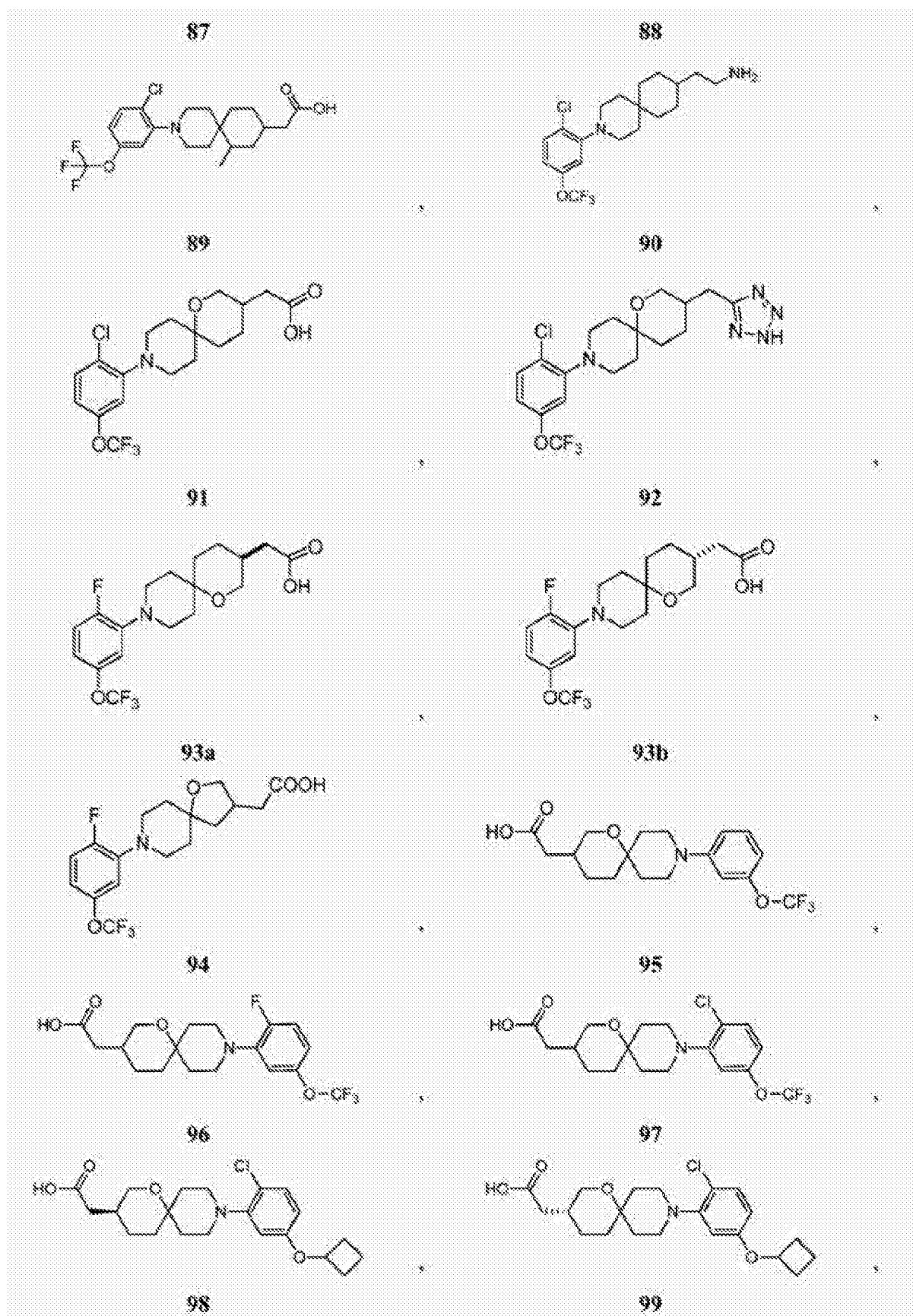


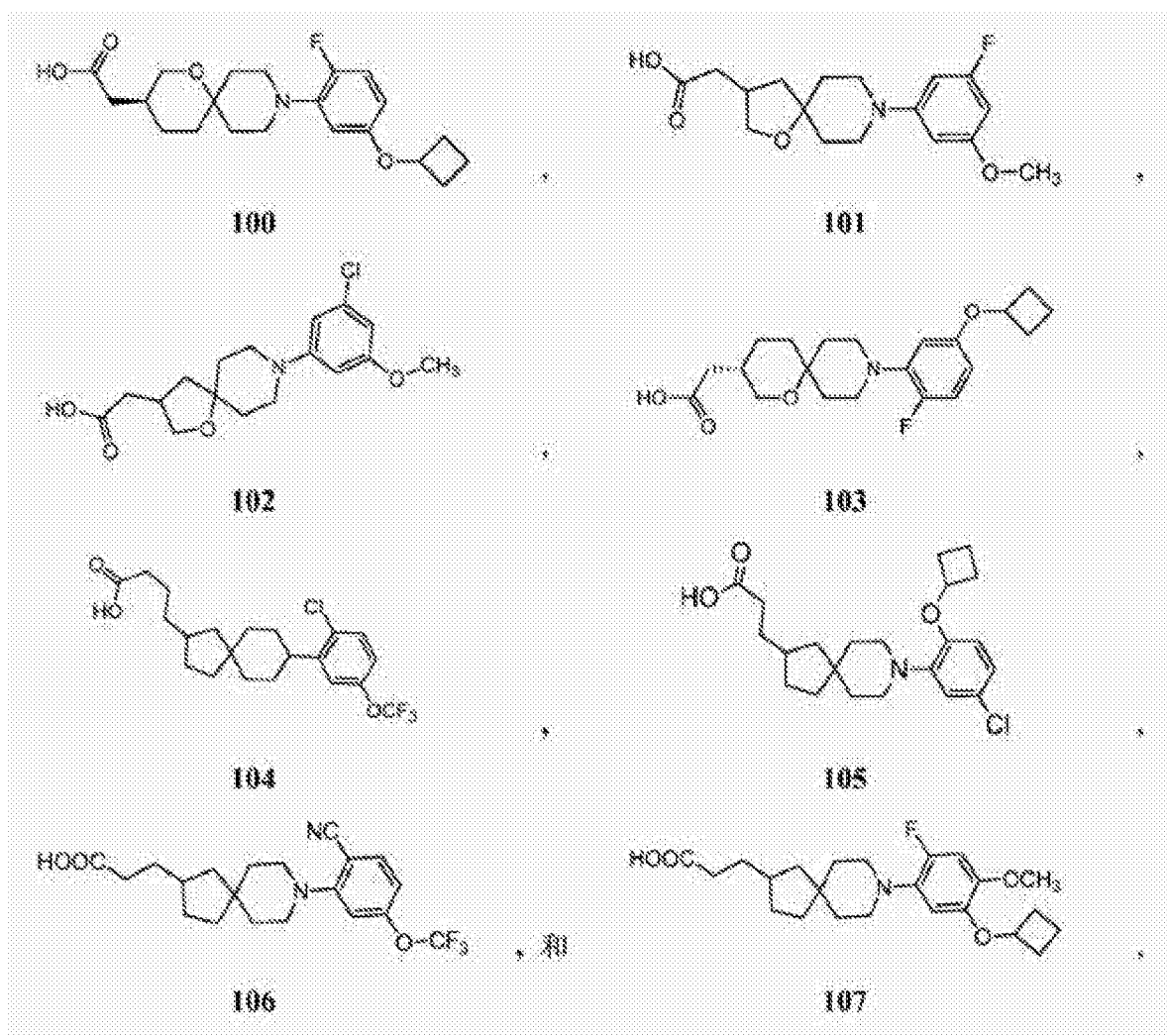
85



86







14. 药物组合物,其包含权利要求 1-13 中任一项的化合物以及药学上可接受的载体。

15. 根据权利要求 1-13 中任一项的化合物,其用作药物。

16. 根据权利要求 1-13 中任一项的化合物,其用于治疗糖尿病、肥胖症、高脂血症或炎症相关病症。

17. 权利要求 1-13 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗选自糖尿病、高脂血症、肥胖症和炎症相关病症的病况。

18. 用于治疗选自糖尿病、高脂血症、肥胖症和炎症相关病症的病况的方法,其包括向个体施用包含权利要求 1-13 中任一项的化合物的药物组合物。

用作 GPR120 激动剂的取代的螺哌啶基化合物

[0001] 发明背景

本发明涉及在药物领域中有用的取代的螺哌啶基衍生物。所述化合物充当 GPR120 受体功能调控剂(调节剂),其可用于治疗 and / 或预防糖尿病、肥胖症、高脂血症和炎症相关病症的药物。

[0002] GPR120(一种 G 蛋白偶联受体)通过与不饱和长链脂肪酸(诸如 α -亚油酸)结合引起细胞内信号传导以诱导各种生物反应。已报道 GPR120 及其配体的作用促进胰高血糖素样肽-1 (“GLP-1”) 功能的分泌以降低胃肠细胞系中的血糖水平。参见 Nature Medicine, 2005, 11(1), 90-94。已发现作为肽激素的 GLP-1 根据血糖水平诱导胰岛素分泌。还表明 GLP-1 对于延迟 II 型糖尿病中的 β 细胞的凋亡是有效的。

[0003] GPR120 在脂肪细胞中表达。已经发现 GPR120 通过脂肪分化诱导渐增地表达。此外,已经报道 GPR120 及其推定配体之一的作用抑制脂肪分化细胞中的脂肪分解。已知高血脂水平是胰岛素抵抗的原因之一。因此预期 GPR120 激动剂对脂肪分解的抑制降低血液游离脂肪酸的水平以使得血脂水平正常化,导致胰岛素抵抗的改善。

[0004] GPR120 也在脑垂体中表达,并且报道 GPR120 配体抑制促肾上腺皮质激素分泌。促肾上腺皮质激素促进其下游的糖皮质激素分泌以诱导以下作用,诸如肝脏中糖原生成作用的促进、针对肌肉和外周组织中的葡萄糖摄取的抑制作用、脂肪组织中的脂肪分解或脂肪酸或甘油的释放。因此,GPR120 被认为经由针对促肾上腺皮质激素分泌(甚至在中枢神经系统中)的抑制作用表现出降血糖作用或血脂降低作用。

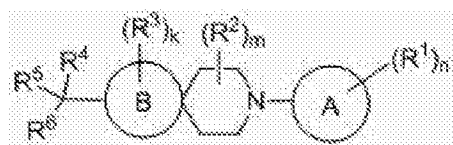
[0005] 最近,已经显示 GPR120 在小鼠和人两者中的肥胖中发挥作用。饲喂高脂肪膳食的 GPR120 敲除小鼠发展出肥胖症、葡萄糖不耐受和脂肪肝(具有降低的脂肪细胞分化和脂肪生成和增强的肝脏脂肪生成)。在该研究中,此类小鼠中的胰岛素抵抗与脂肪组织中降低的胰岛素信号传导和增强的炎症相关。在人中,脂肪组织中的 GPR120 表达在肥胖个体中显著高于在瘦对照中。参见 Ichimura, 等人, Nature, 2012, 483, 350-54;和 Cintra, 等人, Plos One, 2012, 7(1), 1-15。

[0006] 也已经显示 GPR120 在炎症中发挥作用。用 ω -3 脂肪酸处理的野生型小鼠抑制巨噬细胞诱导的组织炎症且增强全身性胰岛素敏感性。然而,在 GPR120 敲除小鼠中没有观察到该效果。参见 Oh, 等人, Cell, 2010, 142, 687;和 Talukar, 等人, Trends in Pharmacological Sciences, 2011, 32(9), 543-550。

[0007] 鉴于以上描述,具有 GPR120 激动剂活性的化合物被认为可用于治疗 and / 或预防糖尿病、肥胖症、高脂血症和炎症相关病症的药剂。

[0008] 发明概述

本发明涉及式 I 代表的化合物:



I

以及其药学上可接受的盐,和包含式 I 的化合物的药物组合物。

[0009] 本发明进一步涉及治疗糖尿病、肥胖症、高血脂症、炎症相关病症和相关的疾病和病况的方法,其包括向有需要的患者施用式 I 的化合物。

[0010] 发明详述

本发明涉及式 I 代表的化合物:



I

或其药学上可接受的盐,其中:

环 A 是苯基、吡啶基或嘧啶基;

环 B 是 (C_{5-6}) 环烷基、环己烯基、或含有一个 O 环原子的 5- 或 6- 元杂环烷基,其中环 B 与邻接哌啶基环形成螺环体系;

每个 R^1 是

- (1) 卤素,
- (2) (C_{1-6}) 烷基,
- (3) 卤代 (C_{1-6}) 烷基,
- (4) (C_{1-6}) 烷氧基,
- (5) 卤代 (C_{1-6}) 烷氧基,
- (6) 羟基 (C_{1-3}) 烷基,
- (7) (C_{1-2}) 烷氧基 - (C_{1-6}) 烷氧基,
- (8) (C_{1-6}) 烷基 - $S(O)_q-$,
- (9) 卤代 (C_{1-6}) 烷基 - $S(O)_q-$,
- (10) (C_{3-7}) 环烷基 - $S(O)_q-$,
- (11) 硝基,
- (12) (C_{3-7}) 环烷基,
- (13) (C_{3-7}) 环烷基 - O-,
- (14) 氰基,
- (15) 羰基,
- (16) (C_{1-6}) 烷基 C(O)-,
- (17) 氨基
- (18) (C_{1-6}) 烷基 N(H)-,
- (19) ((C_{1-6}) 烷基) $_2$ N-,
- (20) 苯基;
- (21) 苯氧基,
- (22) 4- 至 7- 元杂环烷基环,其含有 1-3 个 O、N 或 S 环原子,或
- (23) 5- 或 6- 元杂芳基环,其含有 1-3 个 O、N 或 S 环原子,
- (24) 5- 或 6- 元杂芳基氧基环,其含有 1-3 个 O、N 或 S 环原子,

其中苯基、苯氧基、杂芳基、杂芳基氧基、杂环烷基被 1-3 个 (C_{1-6}) 烷基、卤代 (C_{1-6}) 烷

基或卤素任选地取代,或者可替代地,两个 R^1 基团与它们都连接的碳连接在一起以形成含有 1-3 个 O、N 和 S 环原子的 5- 或 6- 元单环杂环,其中所述杂环被 1-3 个 (C_{1-6}) 烷基、卤代 (C_{1-6}) 烷基或卤素基团任选地取代。

[0011] 每个 R^2 和 R^3 独立地是

- (1) (C_{1-6}) 烷基,
- (2) 卤代 (C_{1-6}) 烷基,
- (3) (C_{1-6}) 烷氧基,
- (4) 卤代 (C_{1-6}) 烷氧基,
- (5) 羟基或
- (6) 卤素;

R^4 和 R^5 独立地是

- (1) 氢,
- (2) (C_{1-6}) 烷基,
- (3) 卤代 (C_{1-6}) 烷基,或
- (4) 卤素;

R^6 是

- (1) COOH,
- (2) 四唑基,
- (3) $-(C_{1-3})$ 烷基 COOH,
- (4) (C_{1-4}) 烷基 NH_2 , 或
- (5) (C_{1-4}) 烷基 OH;

q 是 0、1 或 2;

k 是 0、1、2 或 3;

m 是 0、1、2 或 3; 且

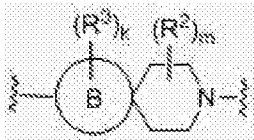
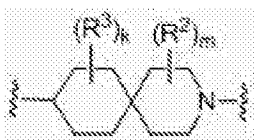
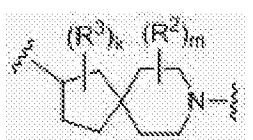
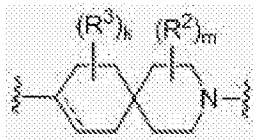
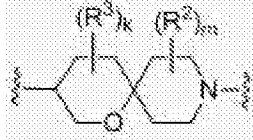
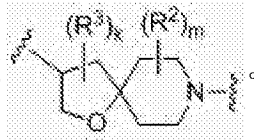
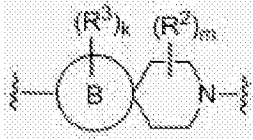
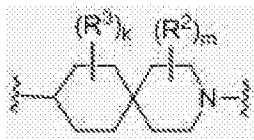
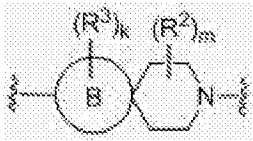
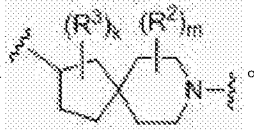
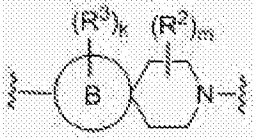
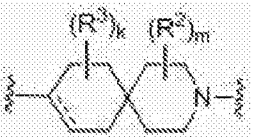
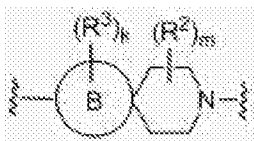
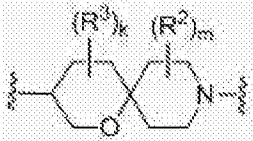
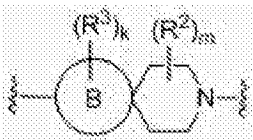
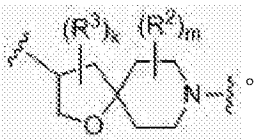
n 是 0、1、2、3 或 4。

[0012] 在一个实施方案中,环 A 是苯基。在一个实施方案中,环 A 是吡啶基或嘧啶基。在一个实施方案中,环 A 是吡啶基。在一个实施方案中,环 A 是嘧啶基。

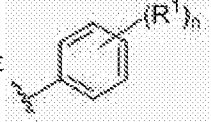
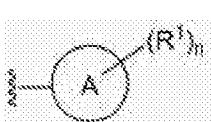
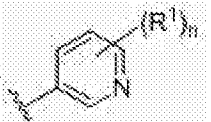
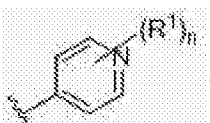
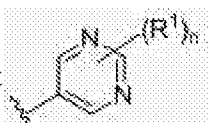
[0013] 在一个实施方案中,环 B 是 (C_{5-6}) 环烷基,其中环 B 与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该实施方案的一个类型中,k 是 0。在该实施方案的一个类型中,环 B 是环戊基环,其中环戊基环与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该类型的一个亚类中,k 是 0。在该实施方案的一个类型中,环 B 是环己基环,其中环己基环与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该类型的一个亚类中,k 是 0。

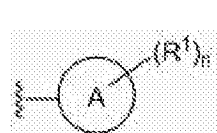
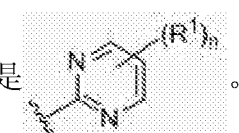
[0014] 在一个实施方案中,环 B 是环己烯基环,其中环己烯基环与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该实施方案的一个类型中,k 是 0。

[0015] 在一个实施方案中,环 B 是含有 1 个 O 环原子的 5- 或 6- 元杂环烷基。在该实施方案的一个类型中,k 是 0。在该实施方案的一个类型中,环 B 是四氢吡喃基环,其中四氢吡喃基环与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该类型的一个亚类中,k 是 0。在该实施方案的一个类型中,环 B 是四氢呋喃基环,其中四氢呋喃基环与邻接哌啶基环形成螺环体系。在这种类型的一个亚类中,k 是 0。

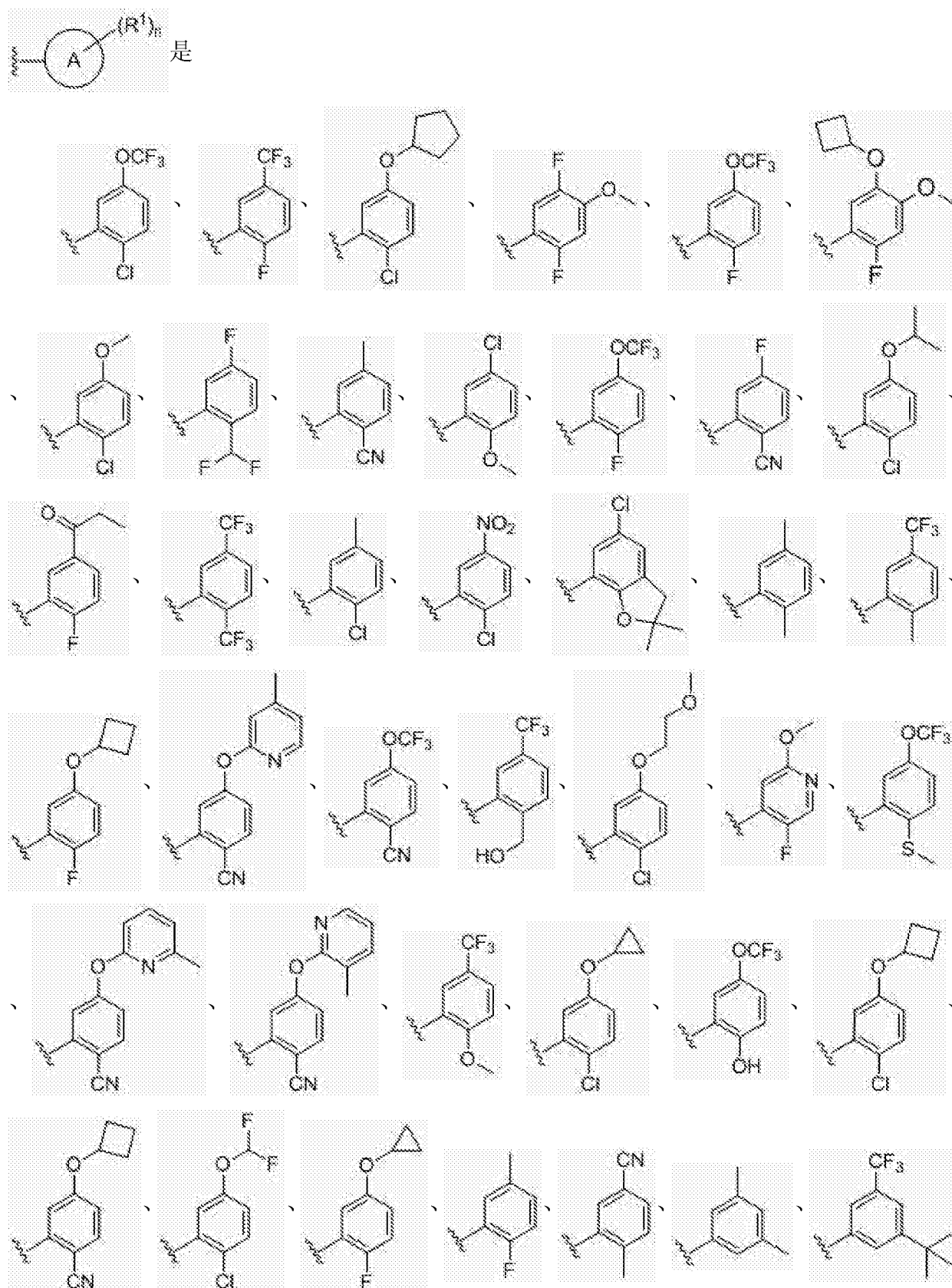
[0016] 在一个实施方案中,  是 ,  , ,  或  。在该实施方案的一个类型中, k 和 m 是 0。在该实施方案的一个类型中,  是  。在该类型的一个亚类中, k 和 m 是 0。在该实施方案的一个类型中,  是  。在该类型的一个亚类中, k 和 m 是 0。在该实施方案的一个类型中,  是  。在该类型的一个亚类中, k 和 m 是 0。在该实施方案的一个类型中,  是  。在该类型的一个亚类中, k 和 m 是 0。在该实施方案的一个类型中,  是  。在该类型的一个亚类中, k 和 m 是 0。

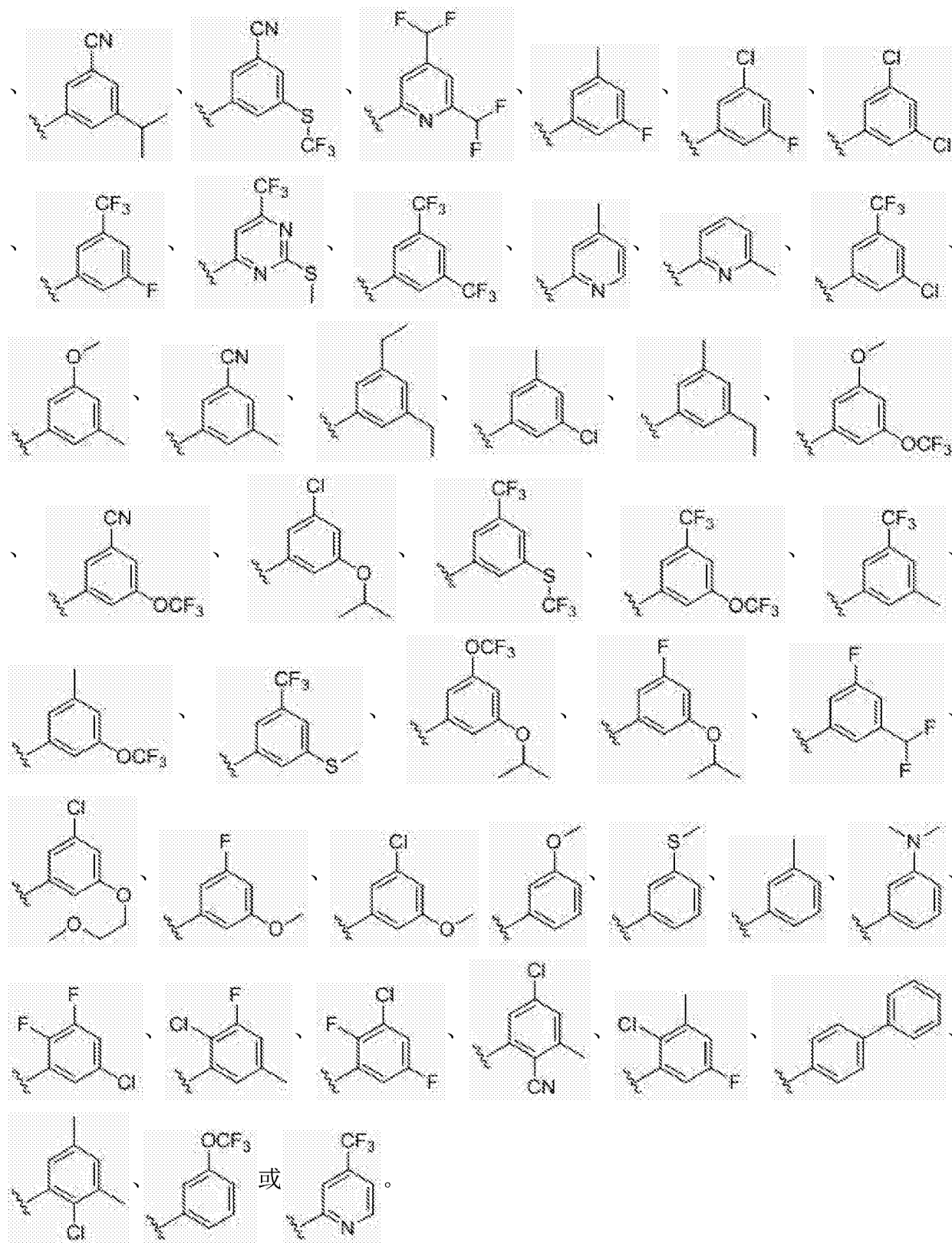
[0017] 在一个实施方案中, 本发明涉及式 I 的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中

 是  。在一个实施方案中,  是  。在一个实施方案中,  是  。在一个实施方案中,  是  。在一个实施方案中,  是  。在一个实施方案中,

 是 。在一个实施方案中， 是 。

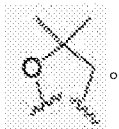
[0018] 在一个实施方案中，本发明涉及式 I 的化合物，或其药学上可接受的盐，其中



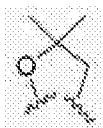


[0019] 在一个实施方案中,每个R¹是卤素、(C₁₋₆)烷基、卤代(C₁₋₆)烷基、羟基(C₁₋₆)烷基、(C₁₋₆)烷氧基、卤代(C₁₋₆)烷氧基、(C₁₋₂)烷氧基-(C₁₋₆)烷氧基、(C₁₋₆)烷基-S-、卤代(C₁₋₆)烷基-S-、硝基、(C₃₋₇)环烷基-O-、氰基、羟基、(C₁₋₆)烷基C(=O)-、((C₁₋₆)烷基)₂N-、苯基、含有1-3个O、N和S环原子的5-或6-元杂芳基氧基环,其中苯基和杂芳基氧基基团被1-3个(C₁₋₆)烷基、卤代(C₁₋₆)烷基或卤素基团任选地取代;或者可替代地,两个R¹基团与它们

都连接的碳连接在一起以形成含有 1 至 3 个 O、N 和 S 环原子的 5- 或 6- 元单环杂环, 其中该杂环被 1-3 个 (C_{1-6}) 烷基、卤代 (C_{1-6}) 烷基、卤素任选地取代。在该实施方案的一个类型中, 两个 R^1 基团与它们都连接的碳连接在一起以形成



[0020] 在一个实施方案中, 每个 R^1 是氯、氟、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、二氟甲基、氰基、甲氧基、甲基-S-、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基-S-、甲基-O- 乙氧基-、羟基甲基、异丙氧基、环丁氧基、环丙氧基、环戊基氧基、乙基 C(O)-、二甲基胺、羟基、硝基、3- 甲基-吡啶基-O-、6- 甲基-吡啶基-O-、5- 甲基-吡啶基-O- 或苯基, 或者两个 R^1 基团与它们都连接的碳连接在一起以形成



。在该实施方案的一个类型中, 环 A 是苯基。在该实施方案的一个类型中, 环 A 是吡啶基。在该实施方案的一个类型中, 环 A 是嘧啶基。

[0021] 在一个实施方案中, 每个 R^2 和 R^3 独立地是甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟或羟基。

[0022] 在一个实施方案中, R^6 是 COOH。在该实施方案的一个类型中, R^4 是氢且 R^5 是氢。在该实施方案的一个类型中, R^4 是氢, 且 R^5 是甲基。在一个实施方案中, R^6 是四唑基。在该实施方案的一个类型中, R^4 是氢, 且 R^5 是氢。在该实施方案的一个类型中, R^4 是氢, 且 R^5 是甲基。在一个实施方案中, R^6 是 $-(C_{1-2})$ 烷基 COOH。在该实施方案的一个类型中, R^4 是氢, 且 R^5 是氢。在该实施方案的一个类型中, R^4 是氢, 且 R^5 是甲基。在一个实施方案中, R^6 是 CH_2OH 。在该实施方案的一个类型中, R^4 是氢, 且 R^5 是氢。在该实施方案的一个类型中, R^4 是氢, 且 R^5 是甲基。在一个实施方案中, R^6 是 CH_2NH_2 。在该实施方案的一个类型中, R^4 是氢, 且 R^5 是氢。在该实施方案的一个类型中, R^4 是氢, 且 R^5 是甲基。

[0023] 在一个实施方案中, R^4 是氢。在该实施方案的一个类型中, R^5 是氢、甲基、氟或三氟甲基。

[0024] 在一个实施方案中, q 是 0。在一个实施方案中, q 是 1。在一个实施方案中, q 是 2。

[0025] 在一个实施方案中, k 是 0。在一个实施方案中, k 是 1。在一个实施方案中, k 是 2。在另一个实施方案中, k 是 3。

[0026] 在一个实施方案中, m 是 0。在一个实施方案中, m 是 1。在一个实施方案中, m 是 2。在另一个实施方案中, m 是 3。

[0027] 在一个实施方案中, n 是 1、2 或 3。在一个实施方案中, n 是 0。在一个实施方案中, n 是 1。在一个实施方案中, n 是 2。在一个实施方案中, n 是 3。在另一个实施方案中, n 是 4。

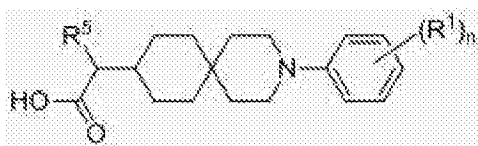
[0028] 在一个实施方案中, 环 A 是苯基, 且环 B 是 (C_{5-6}) 环烷基, 其中环 B 与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该实施方案的一个类型中, R^6 是 COOH。在一个实施方案中, 环 A 是苯基, 且环 B 是环戊基环, 其中环戊基环与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该实施方案的一个类型中, R^6 是 COOH。在一个实施方案中, 环 A 是苯基, 且环 B 是环己基环, 其中环己基环与邻接

哌啶基环形成螺环体系。在该实施方案的一个类型中, R^6 是 COOH。在一个实施方案中, 环 A 是苯基, 且环 B 是环己烯基环, 其中环己烯基环与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该实施方案的一个类型中, R^6 是 COOH。在一个实施方案中, 环 A 是苯基, 且环 B 是四氢吡喃基环, 其中四氢吡喃基环与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该实施方案的一个类型中, R^6 是 COOH。在一个实施方案中, 环 A 是苯基, 且环 B 是四氢呋喃基环, 其中四氢呋喃基环与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该实施方案的一个类型中, R^6 是 COOH。

[0029] 在一个实施方案中, 环 A 是吡啶基, 且环 B 是 (C_{5-6}) 环烷基, 其中环 B 与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该实施方案的一个类型中, R^6 是 COOH。在一个实施方案中, 环 A 是吡啶基, 且环 B 是环戊基环, 其中环戊基环与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该实施方案的一个类型中, R^6 是 COOH。在一个实施方案中, 环 A 是吡啶基, 且环 B 是环己基环, 其中环己基环与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该实施方案的一个类型中, R^6 是 COOH。在一个实施方案中, 环 A 是吡啶基, 且环 B 是环己烯基环, 其中环己烯基环与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该实施方案的一个类型中, R^6 是 COOH。在一个实施方案中, 环 A 是吡啶基, 且环 B 是四氢吡喃基环, 其中四氢吡喃基环与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该实施方案的一个类型中, R^6 是 COOH。在一个实施方案中, 环 A 是吡啶基, 且环 B 是四氢呋喃基环, 其中四氢呋喃基环与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该实施方案的一个类型中, R^6 是 COOH。

[0030] 在一个实施方案中, 环 A 是嘧啶基, 且环 B 是 (C_{5-6}) 环烷基, 其中环 B 与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该实施方案的一个类型中, R^6 是 COOH。在一个实施方案中, 环 A 是嘧啶基, 且环 B 是环戊基环, 其中环戊基环与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该实施方案的一个类型中, R^6 是 COOH。在一个实施方案中, 环 A 是嘧啶基, 且环 B 是环己基环, 其中环己基环与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该实施方案的一个类型中, R^6 是 COOH。在一个实施方案中, 环 A 是嘧啶基, 且环 B 是环己烯基环, 其中环己烯基环与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该实施方案的一个类型中, R^6 是 COOH。在一个实施方案中, 环 A 是嘧啶基, 且环 B 是四氢吡喃基环, 其中四氢吡喃基环与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该实施方案的一个类型中, R^6 是 COOH。在一个实施方案中, 环 A 是嘧啶基, 且环 B 是四氢呋喃基环, 其中四氢呋喃基环与邻接哌啶基环形成螺环体系。在该实施方案的一个类型中, R^6 是 COOH。

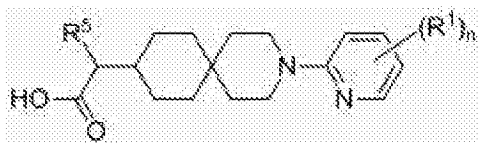
[0031] 在一个实施方案中, 本发明涉及式 I-A 的化合物:



I-A

或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 、 R^5 或 n 如先前所定义。

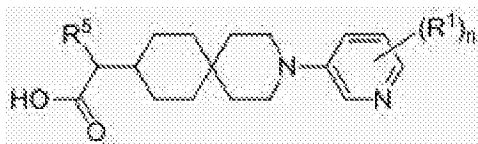
[0032] 在一个实施方案中, 本发明涉及式 I-B 的化合物:



I-B

或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 、 R^5 或 n 如先前所定义。

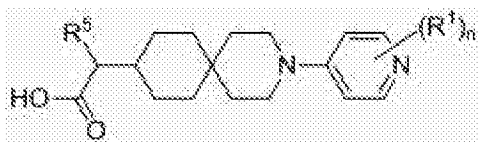
[0033] 在一个实施方案中,本发明涉及式 I-C 的化合物:



I-C

或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^5 或 n 如先前所定义。

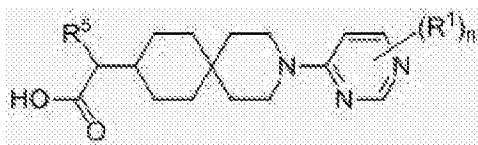
[0034] 在一个实施方案中,本发明涉及式 I-D 的化合物:



I-D

或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^5 或 n 如先前所定义。

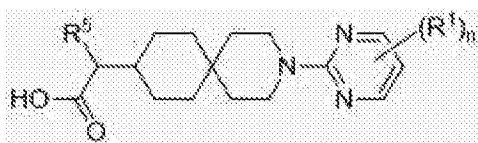
[0035] 在一个实施方案中,本发明涉及式 I-E 的化合物:



I-E

或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^5 或 n 如先前所定义。

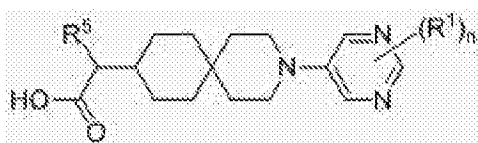
[0036] 在一个实施方案中,本发明涉及式 I-F 的化合物:



I-F

或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^5 或 n 如先前所定义。

[0037] 在一个实施方案中,本发明涉及式 I-G 的化合物:



I-G

或其药学上可接受的盐,其中 R^1 、 R^5 或 n 如先前所定义。

[0038] 本发明还涉及含有式 I 代表的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分的 GPR120 功能调节剂。具体地,本发明涉及含有式 I 代表的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分的 GPR120 激动剂。

[0039] 本发明还涉及用于治疗 and / 或预防糖尿病、肥胖症、高脂血症或炎症相关病症的药剂,其含有式 I 代表的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0040] 此外,本发明涉及含有式 I 代表的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0041] 本发明还涉及式 I 代表的化合物,其用作药物。

[0042] 本发明涉及式 I 代表的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述

药物用于治疗选自糖尿病、高脂血症、肥胖症和炎症相关病症的病况。

[0043] 本发明涉及选自糖尿病、高脂血症、肥胖症和炎症相关病症的病况的治疗,其包括向个体施用包含式 I 代表的化合物的药物组合物。

[0044] 根据本发明的实施方案的化合物或其药学上可接受的盐具有强 GPR120 功能调节作用,特别是激动剂作用,并且可用于治疗和 / 或预防糖尿病、肥胖症、高脂血症或炎症相关病症。

[0045] 在本文中本发明使用以下定义的术语详细描述,除非另外指明。

[0046] “烷基”以及具有前缀“烷”的其它基团,诸如烷氧基等,是指可以为直链或支链或其组合的碳链,其含有指定数目的碳原子。如果没有指定数目,则 1-6 个碳原子意欲用于直链烷基,且 3-7 个碳原子意欲用于支链烷基。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基和壬基等。

[0047] “烷氧基”是指连接至氧的烷基。

[0048] “卤素”(卤代)包括氟、氯、溴和碘。

[0049] “环烷基”是指具有指定的碳原子数目(如果没有指定原子数目,则意欲 3-7 个碳原子),形成稠合的 1-3 个碳环的饱和环状烃基。“环烷基”还包括与芳基稠合的单环,其中连接点在非芳族部分上。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、四氢萘基、十氢萘基、茚满基等。

[0050] “环烷氧基”和“环烷基 -O”可互换使用并且是指连接至氧的如上所定义环烷基。

[0051] “卤代烷基”包括单取代的以及多个卤素取代的烷基(至多为全卤素取代的烷基)。例如,包括三氟甲基。

[0052] “卤代烷氧基”和“卤代烷基 -O”可互换使用并且是指通过氧原子连接的卤素取代的烷基。卤代烷氧基包括单取代的以及多个卤素取代的烷氧基(至多为全卤素取代的烷氧基)。例如,包括三氟甲氧基。

[0053] “杂环基”、“杂环”或“杂环的”是指非芳族环状环结构,其中环中的一个或多个原子,杂原子(一个或多个),是除了碳以外的元素。杂原子通常是 O、S 或 N 原子。杂环基的实例包括:哌啶、哌嗪、吗啉、吡咯烷、四氢呋喃、氮杂环丁烷、环氧乙烷或氮丙啶等。

[0054] “杂芳基”是指芳族或部分芳族的环状环结构,其中环中的一个或多个原子,杂原子(一个或多个),是除了碳以外的元素。杂原子通常是 O、S 或 N 原子。杂芳基的实例包括:吡啶、嘧啶基、吡咯、哒嗪、异噻唑、吡啶或咪唑。

[0055] “烷基 -S(O)_q”是指连接至硫原子的烷基。根据变量 q 的定义,硫原子连接 0-2 个氧原子。当 q 是 0 时,该基团是硫代 - 烷氧基(烷基 -S-)。当 q 是 1 时,该基团是烷基 - 亚砷(烷基 -S(O)-)。当 q 是 2 时,该基团是烷基砷(烷基 -S(O)₂-)。

[0056] “卤代烷基 -S(O)_q”是指如上文定义的“烷基 -S(O)_q”,由此烷基上的一个或多个氢原子被卤素基团替代。

[0057] “环烷基 -S(O)_q”是指连接至硫原子的环烷基。根据变量 q 的定义,硫原子连接至 0-2 个氧原子。当 q 是 0 时,该基团是硫代 - 环烷氧基(环烷基 -S-)。当 q 是 1 时,该基团是环烷基 - 亚砷(环烷基 -S(O)-)。当 q 是 2 时,该基团是环烷基 - 砷(环烷基 -S(O)₂-)。

[0058] “烷基 C(O)”是指连接至羰基的烷基。

[0059] “烷氧基 - 烷氧基”是指连接至另一个烷氧基的烷氧基。非限制性实例是 2- 甲氧

基乙氧基。

[0060] 在本文所述的化合物中,原子可以表现出其天然同位素丰度,或者一个或多个原子可人工富集特定的同位素,所述特定的同位素具有相同的原子序数,但原子质量或质量数不同于自然界中主要存在的原子质量或质量数。本发明意图包括本文所述式的化合物的所有合适的同位素变体。例如,氢(H)的不同同位素形式包括氕(¹H)和氘(²H)。氕是自然界中主要存在的氢同位素。富集氘可提供某些治疗益处,诸如增加体内半衰期或降低剂量需求,或可提供可用作生物样品表征的标准品的化合物。无需过度实验,通过本领域技术人员众所周知的常规技术或通过与本文的方案和实施例中所述的那些类似的方法,使用适当的同位素富集的试剂和/或中间体,可制备本文所述式内的同位素富集的化合物。

[0061] 本文所述式的化合物的个别互变异构体以及其混合物包括在本文所述式的化合物内。互变异构体被定义为经历从化合物的一个原子至化合物的另一个原子的快速质子移位的化合物。一些本文所述的化合物可以作为具有不同的氢连接点的互变异构体存在。此类实例可以是酮和它的被称为酮-烯醇互变异构体的烯醇形式。

[0062] 本文所述式的化合物可以通过,例如,从合适溶剂分步结晶,从而分离成对映异构体的非对映异构体对。因此获得的对映异构体对可以通过常规方式,例如,通过使用旋光活性胺或酸作为拆分试剂或者在手性 HPLC 柱上,分离成个别立体异构体。

[0063] 可替代地,本文所述式的化合物的任何对映异构体可以通过立体有择合成,使用光学纯的起始原料或已知构型的试剂来获得。

[0064] 通常优选施用作为对映异构体纯制剂的本发明的化合物。外消旋混合物可以通过多种常规方法中的任一种分离成它们的个别对映异构体。这些包括手性色谱法,用手性助剂衍生化、随后通过色谱法或结晶分离,和非对映异构体盐的分步结晶。

[0065] 本文所述的化合物可以含有不对称中心,因此可以作为对映异构体存在。当根据本发明的化合物具有两个或更多个不对称中心时,它们此外可以作为非对映异构体存在。当与手性碳的键被描绘为本发明式中的直线时,应理解,手性碳的(R)和(S)构型两者,以及由此带来的其对映异构体和混合物两者,包含在所述式内。本发明包括作为基本上纯的拆分对映异构体、其外消旋混合物以及非对映异构体的混合物的所有此类可能的立体异构体。除了另外指明的情况,包括本发明化合物的式在某些位置没有确定立体化学的情况下显示。因此,本发明可以理解为包括式 I 的化合物的所有立体异构体及其药学上可接受的盐。

[0066] 对映异构体的非对映异构体对可以通过,例如,从合适溶剂分步结晶进行分离,并且因此获得的对映异构体对可以通过常规方法,例如,通过使用旋光活性酸或碱作为拆分试剂或者在手性 HPLC 柱上,分离成个别立体异构体。此外,通式 I 的化合物的任何对映异构体或非对映异构体可以通过立体有择合成使用光学纯的起始原料或已知构型的试剂来获得。

[0067] 而且,本发明的化合物的一些结晶形式可以作为多晶型物存在,因此意欲包括在本发明中。此外,一些本发明的化合物可以与水或常用有机溶剂形成溶剂化物。本文所述的结构式的化合物的溶剂化物,和具体地,水合物也包括在本发明中。

[0068] 本发明的化合物是 GPR120 受体的有效激动剂。这些化合物及其药学上可接受的盐是被称为 GPR120 的受体的调节剂,并且因此可用于治疗由 GPR120 配体和激动剂调节的

疾病。许多这些疾病总结如下。所述化合物可用于制备药物,所述药物用于治疗一种或多种疾病或病况,包括但不限于:

- (1) 非胰岛素依赖的糖尿病(2型糖尿病);
- (2) 高血糖症;
- (3) 代谢综合征 /X 综合征;
- (4) 肥胖症;
- (5) 缺血和心肌梗塞;
- (6) 神经病症,诸如阿尔茨海默氏病、精神分裂症和认知受损;
- (7) 高胆固醇血症;
- (8) 高甘油三酯血症(富含甘油三酯的脂蛋白水平升高);
- (9) 混合性或糖尿病性血脂异常;
- (10) 低 HDL 胆固醇;
- (11) 高 LDL 胆固醇;
- (12) 高载脂蛋白 β 脂蛋白血症;
- (13) 动脉粥样硬化;
- (14) 炎症相关病症;
- (15) 1 型糖尿病;和
- (16) 胰岛素抵抗。

[0069] 因为所述化合物是 GPR120 受体的激动剂,所以所述化合物将可用于在糖尿病患者和具有葡萄糖耐量降低和 / 或处于前驱糖尿病病况的非糖尿病患者中降低葡萄糖、脂质和胰岛素抵抗,和增加胰岛素敏感性。所述化合物可用于通过调节在这些患者中经常发生的血清葡萄糖水平的波动来改善在糖尿病或前驱糖尿病患者中经常发生的超高胰岛素血症。所述化合物可用于治疗或降低胰岛素抵抗。所述化合物可用于增加胰岛素敏感性。所述化合物可用于治疗或预防妊娠糖尿病。

[0070] 此外,通过保持高血糖症处于控制之下,所述化合物可用于延迟或预防血管再狭窄和糖尿病视网膜病变。

[0071] 本发明的化合物可用于改善或恢复 β 细胞功能,使得它们可用于治疗 1 型糖尿病或延迟或预防具有 2 型糖尿病的患者(使其免于需要胰岛素治疗)。

[0072] 本发明的化合物可用于治疗炎症相关病症,诸如肥胖症、糖尿病、癌症和心血管疾病。

[0073] 如本文所述的化合物、组合物和药物进一步可用于降低与代谢综合征或 X 综合征相关的不良后遗症的风险,和降低发展动脉粥样硬化的风险,延缓动脉粥样硬化的发作,和 / 或降低动脉粥样硬化的后遗症的风险。动脉粥样硬化的后遗症包括心绞痛、跛行、心脏病发作、中风等。

[0074] 所述化合物可用于降低肥胖对象中的食欲和体重,并且因此可用于降低与肥胖相关的共存病(诸如高血压、动脉粥样硬化、糖尿病和血脂异常)的风险。

[0075] 通过升高体内活性 GLP-1 的水平,所述化合物可用于治疗神经病症,诸如阿尔茨海默氏病、多发性硬化和精神分裂症。本发明的一个方面提供了用于治疗和控制混合性或糖尿病性血脂异常、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、低 HDL 水平、高 LDL 水平、高脂血症

和 / 或高甘油三酯血症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用治疗有效量的本文所述式的化合物或其药学上可接受的盐。所述化合物可以单独使用或有利地可以与胆固醇生物合成抑制剂,特别是 HMG-CoA 还原酶抑制剂(例如,辛伐他汀,阿托伐他汀等)一起施用。所述化合物也可以有利地与其它降脂药诸如胆固醇吸收抑制剂(例如,甾烷醇酯、甾醇苷或氮杂环丁酮类如依泽替米贝)、ACAT 抑制剂(例如,阿伐麦布)、CETP 抑制剂(例如,anacetrapib)、烟酸、胆汁酸多价螯合剂、微粒体甘油三酯转运抑制剂和胆汁酸再摄取抑制剂组合使用。此类组合治疗可用于治疗或控制病况,诸如高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高脂血症、高甘油三酯血症、血脂异常、高 LDL 和低 HDL。

[0076] 本发明的另一个方面提供治疗和控制肥胖症或代谢综合征的方法,其包括向需要此种治疗的患者施用治疗有效量的具有本文所述式的化合物或其药学上可接受的盐。所述化合物可以单独使用,或者有利地可以与抗肥胖剂,诸如脂肪酶抑制剂(例如,奥利司他)或单胺神经递质摄取抑制剂(例如,西布曲明或芬特明)一起施用。所述化合物也可以有利地与 CB-1 反向激动剂或拮抗剂(例如,利莫那班或他拉纳班)组合使用。

[0077] 本发明进一步涉及治疗需要此类治疗的哺乳动物患者的高血糖症、糖尿病或胰岛素抵抗的方法,其包括向所述患者施用有效治疗高血糖症、糖尿病或胰岛素抵抗的量的根据本文所述式的化合物或其药学上可接受的盐。

[0078] 感兴趣的本发明又另一个方面涉及治疗需要此类治疗的哺乳动物患者的动脉粥样硬化的方法,其包括向所述患者施用有效治疗动脉粥样硬化的量的根据本文所述式的化合物或其药学上可接受的盐。

[0079] 感兴趣的本发明的又另一个方面涉及延迟有需要的哺乳动物患者中上述病况和病症(其中胰岛素抵抗是组成部分)之一的发作的方法,其包括向患者施用有效延迟所述病况的发作的量的根据本文所述式的化合物或其药学上可接受的盐。

[0080] 感兴趣的本发明的又另一个方面涉及降低有需要的哺乳动物患者中发展上述病况和病症(其中胰岛素抵抗是组成部分)之一的风险的方法,其包括向患者施用有效降低发展所述病况的量的根据本文所述式的化合物或其药学上可接受的盐。

[0081] 感兴趣的本发明的又另一个方面涉及在需要此类治疗的哺乳动物患者中治疗病况或降低发展病况的风险或延迟病况的发作的方法,所述病况选自(1) 高血糖症、(2) 葡萄糖耐量降低、(3) 胰岛素抵抗、(4) 肥胖症、(5) 脂质病症、(6) 血脂异常、(7) 高脂血症、(8) 高甘油三酯血症、(9) 高胆固醇血症、(10) 低 HDL 水平、(11) 高 LDL 水平、(12) 动脉粥样硬化及其后遗症、(13) 血管再狭窄、(14) 胰腺炎、(15) 腹部肥胖、(16) 神经变性疾病、(17) 视网膜病变、(18) 肾病变、(19) 神经病变、(20) X 综合征、(21) 高血压和其中胰岛素抵抗是组成部分的其它病况和病症,其包括向患者施用有效治疗所述病况的量的根据本文所述式的化合物或其药学上可接受的盐和选自以下的化合物:

- (a) DPP-IV 抑制剂(例如,西格列汀、阿格列汀、MK-3102、利格列汀、维格列汀);
- (b) 选自(i) PPAR 激动剂和(ii) 双胍类的胰岛素增敏剂;
- (c) 胰岛素和胰岛素模拟物(例如,德谷胰岛素、甘精胰岛素、赖脯胰岛素);
- (d) 磺酰脲类和其它胰岛素促分泌剂;
- (e) α -葡萄糖苷酶抑制剂;
- (f) 胰高血糖素受体拮抗剂;

(g) GLP-1、GLP-1 模拟物和 GLP-1 受体激动剂（例如，dulaglutide、艾塞那肽、司美鲁肽、阿比鲁肽、利拉鲁肽、利司那肽、他司鲁肽）；

(h) GIP、GIP 模拟物和 GIP 受体激动剂；

(i) PACAP、PACAP 模拟物和 PACAP 受体 3 激动剂；

(j) 选自以下的降胆固醇剂：

(i) HMG-CoA 还原酶抑制剂、(ii) 多价螯合剂、(iii) 烟醇、烟酸及其盐、(iv) PPAR α 激动剂、(v) PPAR α / γ 双重激动剂（例如，阿格列扎）、(vi) 胆固醇吸收的抑制剂、(vii) 酰基 CoA: 胆固醇酰基转移酶抑制剂和 (viii) 抗氧化剂；

(k) PPAR δ 激动剂；

(l) SGLT 抑制剂（例如，empagliflozin、达格列净、坎格列净、BI-10773、tofogliflozin、ipragliflozin、LX-4211、PF-4971729、remogliflozin、TS-071）；

(m) 抗肥胖化合物；

(n) 回肠胆汁酸转运蛋白抑制剂；

(o) 除了糖皮质激素以外的抗炎剂；

(p) 蛋白酪氨酸磷酸酶 -1B (PTP-1B) 抑制剂；和

(q) 抗高血压药，包括作用于血管紧张素或肾素系统的那些，诸如血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂或肾素抑制剂（例如，赖诺普利、氯沙坦）；将所述化合物以有效治疗所述病况的量施用于患者。

[0082] 出于给药目的，可以采用任何合适的施用途径，用于为哺乳动物，尤其是人，提供有效量的本发明的化合物。剂型可以包括片剂、含锭、分散体、混悬剂、溶液剂、胶囊、乳膏、软膏、气雾剂等。最优选地，本文所述式的化合物或其药学上可接受的盐口服施用。采用的活性成分的有效剂量可以根据所采用的具体化合物、施用模式、所治疗的病况和所治疗的病况的严重程度而变化。此类剂量可以由本领域技术人员容易地确定。

[0083] 当治疗或控制本文所述式的化合物指示的糖尿病或其它疾病时，当本发明的化合物以约 0.1 毫克至约 100 毫克 / 千克动物体重的每日剂量施用，优选作为单一每日剂量或以分剂量一天两至六次或以缓释形式给予时，获得总体令人满意的结果。对于大多数大型哺乳动物，总每日剂量为约 1.0 毫克至约 1000 毫克。在 70 kg 成年人的情况下，总每日剂量将通常为约 1 毫克至约 350 毫克。对于特别有效的化合物，用于成年人的剂量可低至 0.1 mg。剂量方案可以在该范围内或甚至在该范围之外调整，以提供最佳治疗响应。口服施用将通常使用片剂或胶囊进行。片剂和胶囊中的剂量的实例是 0.1 mg、0.25 mg、0.5 mg、1 mg、1.5 mg、2 mg、2.5 mg、3 mg、3.5 mg、4 mg、4.5 mg、5 mg、5.5 mg、6 mg、6.5 mg、7 mg、7.5 mg、8 mg、8.5 mg、9 mg、9.5 mg、10 mg、12 mg、15 mg、20 mg、25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、350 mg、500 mg、700 mg、750 mg、800 mg 和 1000 mg。其它口服形式也可以具有相同或相似的剂量。

[0084] 感兴趣的本发明的另一个方面是由本文所述式的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体构成的药物组合物。本发明的药物组合物包含作为活性成分的本文所述式的化合物或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和任选的其它治疗成分。术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒的碱或酸，包括无机碱或酸和有机碱或酸制备的盐。

[0085] 术语“药学上可接受的盐”内包括的碱性化合物的盐是指通常通过使游离碱与合适的有机或无机酸反应而制备的本文所述的化合物的无毒盐。本文所述的碱性化合物的代表性盐包括但不限于下述：乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐 (edisylate)、丙酸酯十二烷基硫酸盐 (estolate)、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、己基间苯二酚盐 (hexylresorcinate)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐 (hydroxynaphthoate)、碘化物、异硫代硫酸盐 (isothionate)、乳酸盐、乳糖醛酸盐 (lactobionate)、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡糖胺铵盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐 (帕莫酸盐)、泛酸盐、磷酸盐 / 二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、8-氯茶碱盐 (teoclolate)、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物 (triethiodide) 和戊酸盐。此外,当本文所述的化合物携带酸性部分时,其合适的药学上可接受的盐包括但不限于衍生自无机碱的盐,包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、三价铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、三价锰盐、二价锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。特别优选的是铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括以下碱的盐:伯胺、仲胺和叔胺、环胺和碱性离子交换树脂,诸如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、异丙胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

[0086] 如果施用前药,则药物组合物还可以包含前药,或其药学上可接受的盐。

[0087] 所述组合物通常适合于口服、直肠、局部、肠胃外 (包括皮下、肌内和静脉内)、眼部 (眼)、肺 (鼻或颊吸入) 或鼻施用,尽管在任何给定情况下最合适的途径将取决于所治疗的病况的性质和严重程度以及所选的具体活性成分。它们可方便地以单位剂型呈现,并且通过本领域众所周知的任何方法来制备。

[0088] 在实际应用中,根据常规药物复合技术,本文所述式的化合物或其药学上可接受的盐可以作为活性成分与药用载体紧密混合而组合。所述载体可以采取多种多样的形式,这取决于对于施用所期望的制剂的形式,例如,口服或肠胃外 (包括静脉内)。在制备用于口服剂型的组合物时,可以采用任何常用的药物介质,诸如,例如,水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等 (在口服液体制剂的情况下);诸如,例如,混悬剂、酏剂和溶液剂;或载体,诸如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等 (在口服固体制剂的情况下),诸如,例如,粉剂、硬和软胶囊和片剂,其中固体口服制剂相比于液体制剂是优选的。

[0089] 因为其易于施用,所以片剂和胶囊代表了最有利的口服剂型。因此通常采用固体药用载体。如果需要,片剂可以通过标准水性或非水性技术包衣。此类组合物和制剂通常包含至少约 0.1% 的活性化合物,所述组合物的剩余部分是载体。这些组合物中活性化合物的百分比当然可以改变,并且可以方便地为所述剂型的重量的约 2% 至约 60%。此类治疗有用的组合物中活性化合物的量使得将递送有效剂量。

[0090] 可替代地,活性化合物可以鼻内施用,作为例如液体滴剂或喷雾剂的形式。

[0091] 片剂、胶囊等还通常含有粘合剂。合适的粘合剂的实例包括黄蓍胶、阿拉伯胶、明

胶和合成或半合成的淀粉衍生物,诸如羟丙基甲基纤维素(HPMC);赋形剂,诸如磷酸二钙;崩解剂,诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸;润滑剂,诸如硬脂酸镁;和在一些情况下,甜味剂,诸如蔗糖、乳糖或糖精。当所采用的剂型是胶囊时,除了上述组分以外,它可以含有液体载体,诸如脂肪油。

[0092] 各种其它材料可以作为包衣存在或用于改变剂量单位的物理形式。例如,片剂可以用虫胶、糖或两者包衣。除了活性成分以外,糖浆和酏剂通常含有蔗糖作为甜味剂,对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯作为防腐剂,染料和调味剂诸如樱桃或橙调味剂。

[0093] 本文所述式的化合物或其药学上可接受的盐也可以肠胃外施用。这些活性化合物的溶液或混悬液可以制备在水、盐水或另一种生物相容的媒介物中,其合适地与表面活性剂、缓冲剂等混合。分散体也可以制备在甘油、液体聚乙二醇及其在油中的混合物中。在普通储存和使用条件下,这些制剂也可以含有防腐剂以防止微生物的生长。

[0094] 适合于注射使用的药物形式包括无菌水溶液和分散体和用于临时制备无菌可注射溶液和分散体的无菌粉末。制剂应当在无菌条件下制备,而且应当是液体,其程度为存在容易的可注射性。它应当在制备和储存条件下足够稳定,并且应当在防止微生物诸如细菌和真菌的生长的条件下保藏。载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、其合适的混合物和合适的油的溶剂或分散介质。

[0095] 组合法

本发明的化合物进一步可用于与其它治疗剂组合来预防或治疗上述疾病、病症和病况的方法中。

[0096] 本发明的化合物可以与一种或多种其它药物组合用于治疗、预防、抑制或改善式 I 的化合物或其它药物可能具有效用的疾病或病况,其中药物组合在一起比任一单独的药物更安全或更有效。此类其它药物(一种或多种)可以通过其常用的途径和量与式 I 的化合物同时或相继施用。当式 I 的化合物与一种或多种其它药物同时使用时,优选在单位剂型中含有此类其它药物和式 I 的化合物的药物组合物。然而,所述组合法也可包括其中式 I 的化合物与一种或多种其它药物以不同的重叠时间表施用的治疗。还考虑当与一种或多种其它活性成分组合使用时,本发明的化合物和所述其它活性成分可以以比各自单独使用时更低的剂量使用。相应地,本发明的药物组合物包括除了式 I 的化合物以外还含有一种或多种其它活性成分的那些。

[0097] 可以分开施用或在相同药物组合物中与本文所述式的化合物组合施用的其它活性成分的实例包括,但不限于:

(1) 二肽基肽酶-IV (DPP-4) 抑制剂(例如,西格列汀、阿格列汀、omarigliptin、利格列汀、维格列汀);

(2) 胰岛素敏化剂,包括 (i) PPAR γ 激动剂,诸如格列酮类(例如匹格列酮、AMG 131、MBX2044、mitoglitazone、洛贝格列酮、IDR-105、罗格列酮和巴格列酮)和其它 PPAR 配体,包括 (1) PPAR α / γ 双重激动剂(例如 ZYH2、ZYH1、GFT505、西格列他、莫格列他、阿格列扎、索格列扎和那格列扎);(2) PPAR α 激动剂,诸如非诺贝酸衍生物(例如吉非贝齐、氯贝特、环丙贝特、非诺贝特、苯扎贝特), (3) 选择性 PPAR γ 调节剂 (SPPAR γ M's), (例如,诸如 WO 02/060388、WO 02/08188、WO 2004/019869、WO 2004/020409、WO 2004/020408 和 WO 2004/066963 中公开的那些);和 (4) PPAR γ 部分激动剂;(ii) 双胍类,诸如二甲双胍

及其药学上可接受的盐,尤其是盐酸二甲双胍,以及其缓释 (extended-release) 制剂,诸如 Glumetza™、Fortamet™和 GlucophageXR™;和 (iii) 蛋白酪氨酸磷酸酶 -1B (PTP-1B) 抑制剂 (例如, ISIS-113715 和 TTP814);

(3) 胰岛素或胰岛素类似物 (例如,地特胰岛素、谷赖胰岛素、德谷胰岛素、甘精胰岛素、赖脯胰岛素及各自的可吸入制剂);

(4) 瘦素和瘦素衍生物和激动剂;

(5) 淀粉不溶素和淀粉不溶素类似物 (例如,普兰林肽);

(6) 磺酰脲类和非磺酰脲类胰岛素促分泌素 (例如,甲糖宁、格列本脲、格列吡嗪、格列美脲、米格列奈、氯茴苯酸类、那格列奈和瑞格列奈);

(7) α -葡萄糖苷酶抑制剂 (例如,阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇);

(8) 胰高血糖素受体拮抗剂 (例如, MK-3577、MK-0893、LY-2409021 和 KT6-971);

(9) 肠降血糖素模拟物,诸如 GLP-1、GLP-1 类似物、衍生物和模拟物;和 GLP-1 受体激动剂 (例如, dulaglutide、司美鲁肽、阿比鲁泰、艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽、他司鲁肽、CJC-1131 和 BIM-51077,包括其鼻内、透皮和每周一次的制剂);

(10) 降 LDL 胆固醇剂,诸如 (i) HMG-CoA 还原酶抑制剂 (例如,辛伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、crivastatin、氟伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀和罗舒伐他汀), (ii) 胆汁酸多价螯合剂 (例如,考来替兰、colestimide、盐酸考来维仑、考来替泊、消胆胺和交联葡聚糖的二烷基氨基烷基衍生物), (iii) 胆固醇吸收抑制剂 (例如,依泽替米贝), 和 (iv) 酰基 CoA: 胆固醇酰基转移酶抑制剂 (例如,阿伐麦布);

(11) HDL- 升高药物 (例如,烟酸和烟酸受体激动剂及其缓释形式; MK-524A, 其为缓释烟酸和 DP-1 拮抗剂 MK-524 的组合);

(12) 抗肥胖化合物;

(13) 意欲用于炎性病况的药剂,诸如阿司匹林、非甾体抗炎药或 NSAID、糖皮质激素和选择性环氧合酶 -2 或 COX-2 抑制剂;

(14) 抗高血压药,诸如 ACE 抑制剂 (例如,赖诺普利、依那普利、雷米普利、卡托普利、喹那普利和坦度普利 (tandolapril), A-II 受体阻断剂 (例如,洛沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦、奥美沙坦酯、缬沙坦、替米沙坦和依普沙坦), 肾素抑制剂 (例如,阿利吉仑), β 阻断剂和钙通道阻断剂;

(15) 葡萄糖激酶活化剂 (GKAs) (例如, AZD6370);

(16) 1 型 11 β -羟基类固醇脱氢酶的抑制剂 (例如,诸如美国专利号 6,730,690 中公开的那些和 LY-2523199);

(17) CETP 抑制剂 (例如,安塞曲匹和托彻普);

(18) 果糖 1,6-二磷酸酶的抑制剂 (例如,诸如美国专利号 6,054,587 ;6,110,903 ;6,284,748 ;6,399,782 ;和 6,489,476 中公开的那些);

(19) 乙酰 CoA 羧化酶 -1 或 2 (ACC1 或 ACC2) 的抑制剂;

(20) AMP- 活化的蛋白激酶 (AMPK) 活化剂;

(21) G 蛋白偶联受体的其它激动剂: (i) GPR-109, (ii) GPR-119 (例如, MBX2982 和 PSN821) 和 (iii) GPR-40 (例如, TAK875);

(22) SSTR3 拮抗剂 (例如,诸如 WO 2009/001836 中公开的那些);

(23) 神经调节肽 U 受体激动剂 (例如,诸如 WO 2009/042053 中公开的那些,包括但不限于神经调节肽 S (NMS));

(24) SCD 抑制剂;

(25) GPR-105 拮抗剂 (例如,诸如 WO 2009/000087 中公开的那些);

(26) SGLT 抑制剂 (例如,ASP1941、SGLT-3、empagliflozin、达格列净、坎格列净、BI-10773、PF-04971729、remogliflozin、TS-071、tofogliflozin、ipragliflozin 和 LX-4211);

(27) 乙酰辅酶 A: 二酰基甘油酰基转移酶 1 和 2 (DGAT-1 和 DGAT-2) 的抑制剂;

(28) 脂肪酸合成酶的抑制剂;

(29) 乙酰辅酶 A: 单酰基甘油酰基转移酶 1 和 2 (MGAT-1 和 MGAT-2) 的抑制剂;

(30) TGR5 受体 (也称为 GPBAR1、BG37、GPCR19、GPR131 和 M-BAR) 的激动剂;

(31) 回肠胆汁酸转运蛋白抑制剂;

(32) PACAP、PACAP 模拟物和 PACAP 受体 3 激动剂;

(33) PPAR 激动剂;

(34) 蛋白酪氨酸磷酸酶 -1B (PTP-1B) 抑制剂;

(35) IL-1b 抗体, (例如, XOMA052 和卡那奴单抗); 和

(36) 甲磺酸溴隐亭及其速释制剂。

[0098] 特别感兴趣的是可以与本发明的化合物组合使用的二肽基肽酶 -IV (DPP-4) 抑制剂。此类抑制剂包括,但不限于,西格列汀 (在美国专利号 6,699,871 中公开)、MK-3102、SYR-472、替格列汀、KRP104、TS021、AMG222、SK0403、LC15-0444、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、美格列汀、利格列汀、及其药学上可接受的盐,和这些化合物与盐酸二甲双胍、吡格列酮、罗格列酮、辛伐他汀、阿托伐他汀或磺酰脲类的固定剂量组合。

[0099] 可以与本文所述式的化合物组合使用的其它 GPR-40 激动剂包括但不限于:

(1) 5-[4-[[(1R)-4-[6-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-2-甲基吡啶-3-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯基]异噻唑-3-醇 1-氧化物

(2) 5-(4-((3-(2,6-二甲基-4-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)苯基)苯基)甲氧基)苯基)异噻唑-3-醇 1-氧化物;

(3) 5-(4-((3-(2-甲基-6-(3-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-甲基苯基)甲氧基)苯基)异噻唑-3-醇 1-氧化物; 和

(4) 5-[4-[[3-[4-(3-氨基丙氧基)-2,6-二甲基苯基]苯基]甲氧基]苯基]异噻唑-3-醇 1-氧化物, 和

其药学上可接受的盐。

[0100] 可以与本文所述式的化合物组合使用的其它二肽基肽酶 -IV (DPP-4) 抑制剂包括但不限于:

(1) (2R,3S,5R)-5-(1-甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-基)-2-(2,4,5-三氟苯基)四氢-2H-吡喃-3-胺;

(2) (2R,3S,5R)-5-(1-甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-基)-2-(2,4,5-三氟苯基)四氢-2H-吡喃-3-胺;

(3) (2R,3S,5R)-2-(2,5-二氟苯基)四氢)-5-(4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡

唑-5(1*H*)-基)四氢-2*H*-吡喃-3-胺;

(4) (3*R*)-4-[(3*R*)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基]-六氢-3-甲基-2*H*-1,4-二氮杂草-2-酮;

(5) 4-[(3*R*)-3-氨基-4-(2,5-二氟苯基)丁酰基]六氢-1-甲基-2*H*-1,4-二氮杂草-2-酮盐酸盐;和

(6) (3*R*)-4-[(3*R*)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基]-六氢-3-(2,2,2-三氟乙基)-2*H*-1,4-二氮杂草-2-酮;和

其药学上可接受的盐。

[0101] 可以与式 I 的化合物组合的抗肥胖化合物包括托吡酯、唑尼沙胺、纳曲酮、苯丁胺、丁胺苯丙酮、丁胺苯丙酮和纳曲酮的组合、丁胺苯丙酮和唑尼沙胺的组合、托吡酯和苯丁胺的组合、氟苯丙胺、右芬氟拉明、西布曲明、脂肪酶抑制剂,诸如奥利司他和西替司他、黑皮质素受体激动剂,特别是黑皮质素-4 受体激动剂、CCK-1 激动剂、黑色素聚集激素(MCH)受体拮抗剂、神经肽 Y₁或 Y₅拮抗剂(诸如 MK-0557)、CB1 受体反向激动剂和拮抗剂(诸如利莫那班和他拉纳班)、β₃肾上腺素能受体激动剂、胃饥饿素拮抗剂、铃蟾肽受体激动剂(诸如铃蟾肽受体亚型-3 激动剂)和 5-羟色胺-2c (5-HT_{2c}) 激动剂,诸如氯卡色林。关于可与本发明的化合物组合的抗肥胖化合物的综述,参见 S. Chaki 等人,“Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity,” Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001); D. Spanswick 和 K. Lee, “Emerging antiobesity drugs,” Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217-237 (2003); J.A. Fernandez-Lopez, 等人, “Pharmacological Approaches for the Treatment of Obesity,” Drugs, 62: 915-944 (2002); 和 K.M. Gadde, 等人, “Combination pharmaceutical therapies for obesity,” Exp. Opin. Pharmacother., 10: 921-925 (2009)。

[0102] 可以与式 I 的化合物组合使用的胰高血糖素受体拮抗剂包括但不限于:

(1) *N*-[4-((1*S*)-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[6-(三氟甲氧基)-2-萘基]-1*H*-吡唑-1-基}乙基)苯甲酰基]-β-丙氨酸;

(2) *N*-[4-((1*R*)-1-{3-(3,5-二氯苯基)-5-[6-(三氟甲氧基)-2-萘基]-1*H*-吡唑-1-基}乙基)苯甲酰基]-β-丙氨酸;

(3) *N*-(4-{1-[3-(2,5-二氯苯基)-5-(6-甲氧基-2-萘基)-1*H*-吡唑-1-基]乙基}苯甲酰基)-β-丙氨酸;

(4) *N*-(4-{(1*S*)-1-[3-(3,5-二氯苯基)-5-(6-甲氧基-2-萘基)-1*H*-吡唑-1-基]乙基}苯甲酰基)-β-丙氨酸;

(5) *N*-(4-{(1*S*)-1-[(*R*)-(4-氯苯基)(7-氟-5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基]丁基}苯甲酰基)-β-丙氨酸;和

(6) *N*-(4-{(1*S*)-1-[(4-氯苯基)(6-氯-8-甲基喹啉-4-基)甲基]丁基}苯甲酰基)-β-丙氨酸;和

其药学上可接受的盐。

[0103] 在本发明的另一个方面,公开了包含一种或多种以下药剂的药物组合物:

(a) 结构式 I 的化合物;

(b) 一种或多种选自下述的化合物：

(1) 二肽基肽酶-IV (DPP-4) 抑制剂；

(2) 胰岛素敏化剂, 包括 (i) PPAR γ 激动剂, 诸如格列酮类 (例如 AMG 131、MBX2044、mitoglitazone、洛贝格列酮、IDR-105、匹格列酮、罗格列酮和巴格列酮) 和其它 PPAR 配体, 包括 (1) PPAR α / γ 双重激动剂, 诸如 ZYH1、YYH2、西格列他、GFT505、莫格列他、阿格列扎、索格列扎和那格列扎, (2) PPAR α 激动剂, 诸如非诺贝酸衍生物 (例如吉非贝齐、氯贝特、环丙贝特、非诺贝特和苯扎贝特), (3) 选择性 PPAR γ 调节剂 (SPPAR γ M's), 和 (4) PPAR γ 部分激动剂; (ii) 双胍类, 诸如二甲双胍及其药学上可接受的盐, 尤其是盐酸二甲双胍, 以及其缓释制剂, 诸如 Glumetza[®]、Fortamet[®] 和 GlucophageXR[®]; (iii) 蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 抑制剂, 诸如 ISI-113715 和 TTP814;

(3) 磺酰脲类和非磺酰脲类胰岛素促分泌素 (例如甲糖宁、格列本脲、格列吡嗪、格列美脲、米格列奈, 和氯茴苯酸类, 诸如那格列奈和瑞格列奈);

(4) α -葡萄糖苷酶抑制剂 (例如阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇);

(5) 胰高血糖素受体拮抗剂;

(6) 降 LDL 胆固醇剂, 诸如 (i) HMG-CoA 还原酶抑制剂 (例如洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀和罗舒伐他汀), (ii) 胆汁酸多价螯合剂 (例如考来替兰、考来烯胺、colestimide、盐酸考来维仑、考来替泊和交联葡聚糖的二烷基氨基烷基衍生物), (iii) 胆固醇吸收抑制剂 (例如依泽替米贝), 和 (iv) 酰基 CoA: 胆固醇酰基转移酶抑制剂 (例如阿伐麦布);

(7) HDL-升高药物, 诸如烟酸或其盐和其缓释形式; MK-524A (其为缓释烟酸和 DP-1 拮抗剂 MK-524 的组合); 和烟酸受体激动剂;

(8) 抗肥胖化合物;

(9) 意欲用于炎性病况的药剂, 诸如阿司匹林、非甾体抗炎药 (NSAIDs)、糖皮质激素和选择性环氧合酶-2 (COX-2) 抑制剂;

(10) 抗高血压药, 诸如 ACE 抑制剂 (例如依那普利、赖诺普利、雷米普利、卡托普利、喹那普利和坦度普利), A-II 受体阻断剂 (例如洛沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦、奥美沙坦酯、缬沙坦、替米沙坦和依普沙坦), 肾素抑制剂 (例如阿利吉仑), β 阻断剂 (例如钙通道阻断剂);

(11) 葡萄糖激酶活化剂 (GKAs) (例如 AZD6370);

(12) 1 型 11 β -羟基类固醇脱氢酶的抑制剂 (例如, 诸如美国专利号 6, 730, 690; WO 03/104207; 和 WO 04/058741 中公开的那些);

(13) 胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 的抑制剂 (例如托彻普和 MK-0859);

(14) 果糖 1, 6-二磷酸酶的抑制剂 (例如, 诸如美国专利号 6, 054, 587; 6, 110, 903; 6, 284, 748; 6, 399, 782; 和 6, 489, 476 中公开的那些);

(15) 乙酰 CoA 羧化酶-1 或 2 (ACC1 或 ACC2) 的抑制剂;

(16) AMP-活化的蛋白激酶 (AMPK) 活化剂;

(17) G 蛋白偶联受体的激动剂: (i) GPR-109、(ii) GPR-119 (例如, MBX2982 和 PSN821), 和 (iii) GPR-40 (例如, TAK875、5-[4-[(1R)-4-[6-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-2-甲基吡啶-3-基]-2, 3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯基]异噻唑-3-醇 1-氧化

物、5-(4-((3-(2,6-二甲基-4-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)苯基)苯基)甲氧基)苯基)异噻唑-3-醇 1-氧化物、5-(4-((3-(2-甲基-6-(3-羟基丙氧基)吡啶-3-基)-2-甲基苯基)甲氧基)苯基)异噻唑-3-醇 1-氧化物、和 5-[4-[[3-[4-(3-氨基丙氧基)-2,6-二甲基苯基]苯基]甲氧基]苯基]异噻唑-3-醇 1-氧化物)；

(18) SSTR3 拮抗剂(例如,诸如 WO 2009/011836 中公开的那些)；

(19) 神经调节肽 U 受体激动剂(例如,诸如 WO2009/042053 中公开的那些,包括但不限于神经调节肽 S (NMS))；

(20) 硬脂酰辅酶 A δ -9 去饱和酶 (SCD) 抑制剂；

(21) GPR-105 拮抗剂(例如,诸如 WO 2009/000087 中公开的那些)；

(22) 葡萄糖摄取抑制剂,诸如钠-葡萄糖转运蛋白 (SGLT) 抑制剂及其各种异型体,诸如 SGLT-1 ;SGLT-2 (例如,ASP1941、TS071、BI10773、tofogliflozin、LX4211、坎格列净、达格列净和瑞格列净 ;和 SGLT-3)；

(23) 酰基辅酶 A: 二酰基甘油酰基转移酶 1 和 2 (DGAT-1 和 DGAT-2) 的抑制剂；

(24) 脂肪酸合成酶的抑制剂；

(25) 酰基辅酶 A: 单酰基甘油酰基转移酶 1 和 2 (MGAT-1 和 MGAT-2) 的抑制剂；

(26) TGR5 受体(也称为 GPBAR1、BG37、GPCR19、GPR131 和 M-BAR) 的激动剂；

(28) 甲磺酸溴隐亭及其速释制剂 ;和

(29) IL-1b 抗体(例如,XOMA052 和卡那奴单抗) ;和

(c) 药学上可接受的载体。

[0104] 当本发明的化合物与一种或多种其它药物同时使用时,优选除了本发明的化合物以外还含有此类其它药物的药物组合物。相应地,本发明的药物组合物包括除了本发明的化合物以外还含有一种或多种其它活性成分的那些。

[0105] 本发明的化合物与第二种活性成分的重量比可以变化并取决于各成分的有效剂量。通常,使用各自的有效剂量。因此,例如,当本发明的化合物与另一种药剂组合时,本发明的化合物与其它药剂的重量比的通常范围为约 1000:1 至约 1:1000,优选约 200:1 至约 1:200。本发明的化合物与其它活性成分的组合通常也在上述范围内,但在每种情况下,应当使用各活性成分的有效剂量。

[0106] 在此类组合中,本发明的化合物与其它活性药剂可以分开或组合施用。此外,一种要素的施用可在其它药剂(一种或多种)施用之前、同时或之后进行。

[0107] 测定

式 (I) 包括的化合物用于药物的有用性显示于下述测试中。

[0108] 根据本发明的实施方案的化合物用于药物的有用性通过以下体外测试所述的方法进行评价：

FLIPR 测定

所有化合物在 FLIPR 测定下测试,除非另外指出。

[0109] 测试 1:基因的克隆

在 GenBank 登录号 NM 181745(人)和 NM 181748(小鼠)中已知的 GPCR 和 GPR120 的 ORF 的碱基序列的相对侧上的结构域中合成引物,并且基因通过 RT-PCR 克隆。所用引物的碱基序列如下描述。将限制性酶 BamHI 和 EcoRI 识别位点分别引入用于亚克隆。

hGPR120_F01: AGGATCCGCCGCCATGTCCCCTGAATGCGCGCGGGCAG (SEQ ID NO: 1)

hGPR120_R01: CGAATTCTTAGCCAGAAATAATCGACAAGTCATTTTC (SEQ ID NO: 2)

mGPR120_F01: AGGATCCGCCGCCATGTCCCCTGAGTGTGCACAGACGAC (SEQ ID NO: 3)

mGPR120_R01: CGAATTCTTAGCTGGAAATAACAGACAAGTCATTTTC (SEQ ID NO: 4)。

[0110] 作为用于 PCR 的样品,人小肠 Marathon- 即用 cDNA (CLONTECH, 目前公司名: TaKaRa) 和通过小鼠 BAT 衍生的 RNA 的逆转录获得的 cDNA 分别用于人和小鼠 GPR120 受体基因。

[0111] 使用 KOD Plus (TOYOBO) 用于 PCR,实施 30 个循环的 94℃持续 2 分钟、94℃持续 15 秒、55℃持续 30 秒和 68℃持续 1 分钟以实现反应,随后添加 0.5 单位 ExTaq (TaKaRa),并在 72℃孵育 10 分钟以实施对末端的 A- 添加反应。对于小鼠 PCR,35 个循环在 2% 的最终 DMSO 浓度的条件下实施。

[0112] 扩增的 PCR 产物的克隆使用 pCR2.1-TOPO TA 克隆试剂盒 (Invitrogen) 实施。为了验证碱基序列,使用 BigDye 终止循环测序即用反应试剂盒 (Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit) Ver. 3.0 和 377 DNA 测序仪 (Applied Biosystems) 实施电泳以测定碱基序列。人 GPR120 基因比作为 GenBank 登录号 NM 181745 登记的序列短 16 个氨基酸。

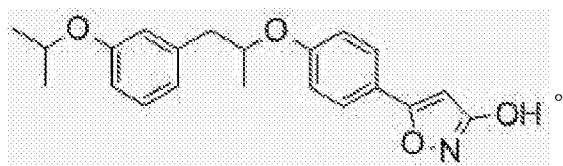
[0113] 将克隆进 pCR2.1-TOPO 载体中的 GPR120 受体基因 (向其中引入限制性酶 BamHI 和 EcoRI 识别位点) 通过酶从载体切离,并亚克隆至真核表达载体 EF1/V5-His B (Invitrogen) 的 BamHI 和 EcoRI 识别位点中。

[0114] 测试 2:表达细胞的产生

使用 Lipofectamine 2000 (Invitrogen),将 GPR120 受体的 cDNA 转染至 CHO/NFAT-BLA 细胞中,并且分离耐药细胞以获得 GPR120 稳定表达株。将表达 GPR120 的 CHO 细胞在含有 10%胎牛血清、100 个单位/ml 青霉素、0.1 mg/ml 硫酸链霉素、250 μ g/ml Zeocin、500 μ g/ml 遗传霉素和 15 mM HEPES 的 DMEM/F12 培养基中培养。

[0115] 测试 3:细胞内钙浓度的测量

在测量日的前一天,将表达人 GPR120 的 CHO 细胞以每孔 10000 个细胞铺板在 384- 孔黑板 (#3702, Corning) 中,并在 CO₂培养箱中孵育过夜。在测量当天,在 CO₂培养箱中,在 0.08% Pluronic F-127 存在的情况下,将 4 μ M Fluo-4 AM (荧光钙指示剂试剂) 孵育 90 分钟,以引入人 GPR120 表达 CHO 细胞中。向细胞中添加用含有 20 mM HEPES 和 2.5 mM 丙磺舒的 HBSS 溶液稀释的测试化合物。细胞内钙浓度的变化通过荧光成像读板仪 (FLIPR; Molecular Devices) 测量以检查激动剂作用,并且计算 EC₅₀值。以下化合物 (美国专利号 8,367,708) 用于测定 100%活化:



[0116] 实施例化合物的 EC₅₀值提供在以下实施例和下表中。

[0117] IP1 测定

通过调整 C. Bergsdorf, 等人, Assay Drug Dev. Technol., 2008, 6(1), 39-53 中描述的 GPR120 测定获得 IP1 测定结果。

[0118] 通用方案

本发明的化合物可以使用本文所述的合成方案以及对于本领域熟练的化学家将显而易见的若干种替代方法中的任一种来制备。

[0119] 以下缩写可用于合成方案或实施例：

aq. 是水性的 / 含水的 ;BOC 是叔丁基氧基羰基 ;Boc₂O 是二 (叔丁基氧基) 羰基 ;C 是摄氏度 ;Calc'd 是计算值 ;Cbz 是羧基苄基 ;DCM 是二氯甲烷 ;DEA 是 N,N-二异丙基乙胺 ;DMF 是二甲基甲酰胺 ;DMAP 是二甲基氨基吡啶 ;DMEDA 是 N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺 ;DMSO 是二甲基亚砷 ;EtOAc 是乙酸乙酯 ;EtOH 是乙醇 ;ent 是对映异构体 ;g 是克 ;h 是小时 ;HPLC 是高效液相色谱法 ;*i*-PrOH 是异丙醇 ;KOH 是氢氧化钾 ;L 是升 ;LC 是液相色谱法 ;LCMS 是液相色谱法-质谱法 ;M 是摩尔的 ;min 是分钟 ;mg 是毫克 ;mL 是毫升 ;mmol 是毫摩尔 ;MTBE 是甲基叔丁基醚 ;MVK 是甲基乙烯基酮 ;NMP 是 N-甲基-2-吡咯烷酮 ;Pd₂(dba)₃ 是三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (0) ;rt 是室温 ;SPHos 是二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯 ;TEA 是三乙胺 ;TFA 是三氟乙酸 ;THF 是四氢呋喃 ;UV 是紫外线 ;且 *t*-BuOK 是叔丁醇钾。

[0120] 以下反应方案举例说明了式 I 的本发明的化合物的合成中采用的方法。所有取代基如上所定义,除非另外指出。本发明的新型化合物的合成可以通过本文所述的合成方案中的一种或多种来完成。

[0121] 方案 1

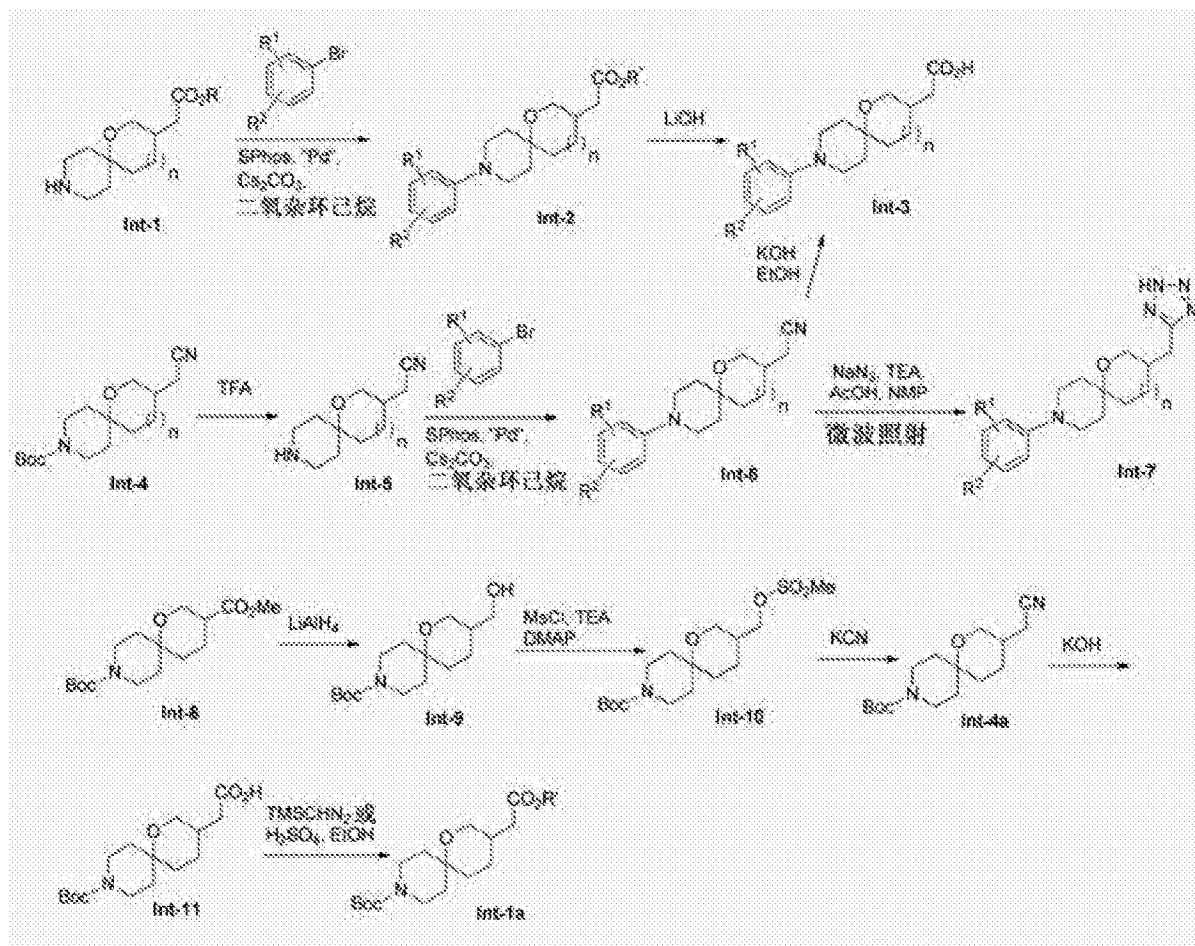
化合物可以使用对于普通技术人员从本文教导将变得显而易见的各种方法来制备,一

种此类途径示于方案 1 中。在零至 30℃ 的温度下,在溶剂(诸如 MTBE)中,在碱(诸如叔丁醇钾)存在的情况下,将甲酰基哌啶 1 用 MVK 处理。将反应再搅拌 30 分钟,然后用水性后处理(work-up)分离中间体 2。

[0122] 在 0℃ 至 50℃ 的温度下使 2 与通过碱(诸如 NaH)脱质子的膦酸酯碳负离子(phosphonate carbanions)在溶剂(诸如 THF)中反应以生成中间体 3。在用例如氢和钯催化剂还原和在酸性条件(诸如 4 N HCl)下 Boc 脱保护后,容易制备螺环中间体 5。在膦配位体(诸如 Sphos)、钯催化剂前体(诸如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)和碱(诸如碳酸铯)存在的情况下,使 5 与取代的芳基溴化物在溶剂(诸如二氧杂环己烷)中进行碳-氮交叉偶联(在加热的情况下),随后使用极性溶剂(诸如 THF、MeOH、水或类似溶剂的混合物)中的碱(诸如氢氧化钾)使酯 6 皂化,得到所需化合物 7。

[0123] C-N 交叉偶联伴侣芳基溴化物是市售的,或由本领域技术人员容易制备,例如通过在碱(诸如碳酸钾)存在的情况下用例如烷基溴化物使相应的溴苯酚 O-烷基化。

[0124] 方案 2



如方案 2 中所示,在升高温度下,在钯催化剂、配位体(诸如 Sphos)和碱(诸如碳酸铯)存在的情况下,使氧杂螺哌啶(oxaspiropiperidine) Int-1 与芳基卤化物(诸如芳基溴化物)在溶剂(诸如二氧杂环己烷)中反应,以得到 N-芳基化的氧杂螺哌啶 Int-2。在皂化后,将酯 Int-2 转化为羧酸产物 Int-3。

[0125] 可替代地,化合物 Int-3 可以通过以下制备:在去除化合物 Int-4 的 Boc 保护基团后,使氰基甲基取代的氧杂螺哌啶 Int-5 与芳基卤化物(诸如芳基溴化物)在类似的 C-N 交

叉偶联条件下反应,以提供化合物 Int-6,然后将其水解以形成羧酸。对于一些情况,如果需要,中间体 Int-6 可以进一步修饰,例如,通过与叠氮化钠在升高温度(例如微波照射)下反应,以提供四唑最终化合物 Int-7。

[0126] 所述氧杂螺哌啶 Int-1 可以商业获得,是文献中已知的(Tetrahedron Lett., 2011, 52, 6457),并且可以通过多种方法由本领域技术人员制备。用于形成 Int-1a 的一个此类实例显示在方案 2 中,其涉及将甲酯 Int-8 还原为亚甲基醇 Int-9。通过用 MsCl 和碱(诸如三乙胺)和 DMAP 处理使醇甲磺酰化以得到 Int-10,随后用氰化钾进行氰基置换,可以提供 Int-4a。用碱(诸如氢氧化钾)水解可以容易地将 Int-4a 转化为相应的羧酸 Int-11,然后,当在醇(诸如乙醇)存在的情况下接触(三甲基甲硅烷基)重氮基甲烷或硫酸时,可以将羧酸 Int-11 方便地转化为酯 Int-1a。

[0127] 如本领域技术人员将知道的那样,在所有方案中,式 I 的产物和所有合成中间体可以通过以下手段从不需要的副产物、试剂和溶剂纯化:重结晶、研磨、制备型薄层色谱法、如 W. C. Still 等人, J. Org. Chem. 1978, 43, 2923 所述的硅胶上的快速色谱法或反相 HPLC。通过 HPLC 纯化的化合物可以分离为相应的盐。

[0128] 此外,在一些情况下,式 I 的最终化合物和合成中间体可以由顺式和反式异构体、对映异构体或非对映异构体的混合物构成。如本领域技术人员将知道的那样,此类顺式和反式异构体,对映异构体和非对映异构体可以通过各种方法分离,所述方法包括结晶,使用纯手性固定相的色谱法,以及正相和反相色谱法(在顺/反异构体和非对映异构体的情况下)。

[0129] 化学反应通过 LCMS 监测,并且反应产物的纯度和身份通过 LCMS(电喷雾电离)和 NMR 测定。将 ^1H NMR 谱内部参考至残留质子溶剂信号。对于 ^1H NMR 的数据用以下报道:化学位移(δ ppm)、多重性(s = 单峰, d = 双峰, t = 三重峰, q = 四重峰, m = 多重峰, br s = 宽单峰, br m = 宽多重峰)、偶合常数(Hz)和积分(integration)。除非另有指出,否则所列的所有 LCMS 离子都是 $[\text{M} + \text{H}]$ 。所有温度都是摄氏度,除非另外指出。

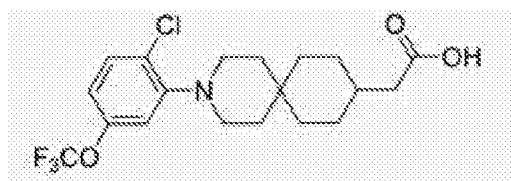
[0130] 在实施例中,具有手性碳的一些中间体和最终化合物被制备为外消旋体。术语“外消旋(rac)”是指外消旋混合物。

[0131] 制备型 HPLC 在 YMC-Pack Pro C18 柱(100 x 20 mm i.d.)或 Waters XBridge C18 柱(100 x 19 mm i.d.)或 Waters Sunfire C18 柱(100 x 19 mm i.d.)上进行。

[0132] 硅胶上的快速色谱法使用配备 UV 检测器的 Biotage Horizon 或 Biotage SP-1 仪器上的预装硅胶柱进行。

[0133] 提供以下实施例,使得可以更全面地理解本发明。它们不应被视为形成被认为是本发明的唯一属类,也不应被视为以任何方式限制本发明。

[0134] 实施例 1



2-(3-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)乙酸的制备步骤 A. 9-氧代-3-氮杂螺[5.5]十一碳-7-烯-3-甲酸苄酯: 在 10~12℃ 下向溶

解于 MTBE (11.4 L) 中的 4-甲酰基哌啶-1-甲酸苄酯 (660 g, 2.67 mol) 的溶液中持续 0.5 小时逐滴添加溶解于 MTBE (900 mL) 中的丁-3-烯-2-酮 (187.4 g, 2.67 mol) 的溶液, 然后搅拌 5min。在低于 30℃ 下向反应混合物中持续 1 小时逐滴添加溶解于 i-PrOH (2.3 L) 中的 t-BuOK (39.7 g, 0.35 mol), 并再搅拌 0.5 小时。反应用 AcOH (21.3 g) 淬灭。将有机层用 H₂O (4 L × 2)、然后用盐水 (4 L × 2) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在真空中浓缩至干燥。将残余物经由硅胶柱 (戊烷:EtOAc = 8:1 至 5:1) 纯化以获得标题化合物。LCMS m/z 322.3 [M + Na]⁺ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.27 (m, 5 H), 6.78 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5.95 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5.13 (s, 2H), 3.67-3.57 (m, 2 H), 3.52-3.44 (m, 2 H), 2.44 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.95 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.70-1.51 (m, 4 H)。

[0135] 步骤 B. 9-(2-甲氧基-2-氧代亚乙基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-7-烯-3-甲酸苄酯: 在氮气保护下, 在 0 ~ 5℃ 下向 THF (15 L) 中的 NaH (156 g, 3.89 mol) 的混悬液中经 1 小时逐滴添加溶解于 THF (5 L) 中的 2-(二甲氧基磷酰基) 乙酸甲酯 (730 g, 4.0 mol)。添加后, 将冰浴去除。然后将混合物在 25 ~ 30℃ 下搅拌 0.5 小时。将混悬液加热至 40 ~ 45℃。在该温度下持续 0.5-1 小时逐滴添加溶解于 THF (3.5 L) 中的来自实施例 1 步骤 A 的标题化合物 (580 g, 1.94 mol)。将混合物在 45 ~ 50℃ 下搅拌 20 小时。将所得混合物冷却至 10 ~ 15℃, 然后用 EtOAc (10 L) 稀释, 用 1 N HCl 淬灭直至 pH 3-4, 并搅拌 15 分钟。将混合物用 NaHCO₃ 水溶液 (5 L × 2)、然后用盐水 (5 L × 2) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在真空中浓缩至干燥。将残余物通过硅胶色谱法 (戊烷:EtOAc = 0 至 12:1) 纯化以获得标题化合物。

[0136] 步骤 C. 9-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯: 在 50 psi 氢气下在 35~40℃ 下将溶解于 MeOH (1400 mL) 中的来自实施例 1 步骤 B 的标题化合物 (140 g, 0.40 mol)、10% Pd/C (14 g, H₂O ≤ 1%) 和 Boc₂O (127.5 g, 0.59 mol) 的混合物搅拌 24 小时。然后将混合物通过 CELITE™ 硅藻土过滤, 用 MeOH 洗涤, 并在真空中浓缩至干燥。将残余物溶解在 DCM (100 mL) 中, 然后将溶液冷却至 0 ~ 5℃, 用 DMEDA (51 g, 0.57 mol) 逐滴淬灭, 在 20℃ 下搅拌 15-30 分钟。将溶液用 1 N HCl (100 mL × 2)、然后用盐水 (100 mL × 2) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在真空中浓缩, 以得到标题化合物。LCMS m/z 326 [M + H]⁺ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.67 (s, 3H), 3.39-3.31 (m, 4 H), 2.22 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.81-1.72 (m, 1 H), 1.68-1.63 (m, 2 H), 1.60-1.54 (m, 2 H), 1.48-1.43 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.32-1.26 (m, 2 H), 1.19-1.10 (m, 4 H)。

[0137] 步骤 D. 2-(3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基) 乙酸甲酯: 向圆底烧瓶中添加 MeOH (120 mL) 中的来自实施例 1 步骤 C 的标题化合物 (20 g, 61.4 mmol), 然后添加二氧杂环己烷 (48 mL) 中的 4 M HCl 的溶液。将混合物在环境温度搅拌 3 小时。在减压下去除溶剂, 以得到作为粗产物的灰白色固体。向粗产物中添加饱和 NaHCO₃, 直至碱性。将水层用 DCM (2 x 300 mL) 萃取, 将有机层合并, 并用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并干燥以获得标题化合物, 所述标题化合物直接用于下一步骤。

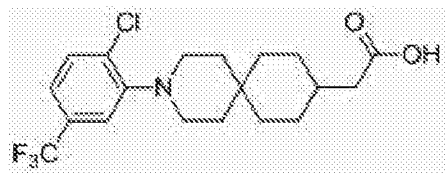
[0138] 步骤 E. 2-(3-(2-氯-5-(三氟甲氧基) 苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基) 乙酸甲酯: 向压力管中添加二氧杂环己烷 (3 mL) 中的 2-溴-1-氯-4-(三氟甲氧基) 苯

(230 mg, 0.84 mmol)、来自实施例 1 步骤 D 的标题化合物 (100 mg, 0.42 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38 mg, 0.042 mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯 (51 mg, 0.125 mmol) 和碳酸铯 (408 mg, 1.25 mmol)。通过 N_2 脱气 5 分钟, 然后在 100°C 下加热 1.5 天。将混合物冷却至环境温度。将反应混合物通过 CELITE™ 硅藻土垫过滤并用 DCM 洗涤。浓缩滤液, 并将得到的残余物通过硅胶上的柱色谱法纯化, 用 EtOAc/己烷洗脱, 以得到标题化合物。LCMS m/z 420.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 3.67 (s, 3H), 2.97 (m, 4 H), 2.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.84-1.73 (m, 3 H), 1.72-1.67 (m, 2 H), 1.62-1.52 (m, 4 H), 1.24-1.14 (m, 4 H)。

[0139] 步骤 F. 2-(3-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)乙酸: 向来自实施例 1 步骤 E 的标题化合物 (108 mg, 0.25 mmol) 中添加 THF/MeOH (3 mL/2 mL), 然后添加 LiOH 的 2 M 水溶液 (1.25 mL)。将反应在室温下搅拌过夜。去除溶剂, 并将残余物通过反相 HPLC (60%-100% 乙腈/ H_2O , 每种中 0.05% TFA) 纯化, 以得到标题化合物。

[0140] LCMS m/z 406.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 3.12-3.03 (m, 4 H), 2.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.86-1.72 (m, 5 H), 1.68-1.57 (m, 4 H), 1.27-1.16 (m, 4 H)。人 GPR120 EC_{50} : 790 nM。

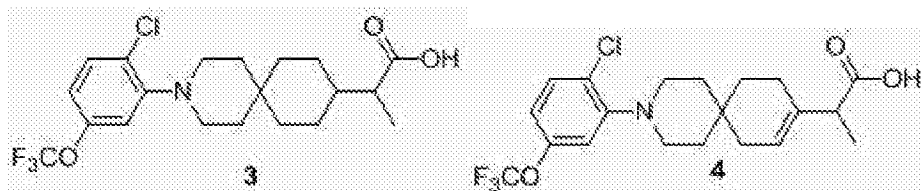
[0141] 实施例 2



2-(3-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)乙酸的制备

步骤 A. 2-(3-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)乙酸: 向 2 打兰小瓶 (dram vial) 中添加来自实施例 1 步骤 D 的标题化合物 (30 mg, 0.125 mmol)、SPhos 预催化剂 (precatalyst) (2.58 mg, 3.76 μmol)、碳酸铯 (123 mg, 0.376 mmol) 和 2-溴-1-氯-4-(三氟甲基)苯 (10.01 mg, 0.125 mmol)。将反应混合物转移至手套箱, 并添加 1,4-二氧杂环己烷 (1 mL)。将混合物在 100°C 下搅拌。18 小时后, 将混合物冷却至环境温度。添加四氢呋喃 (1 mL) 和氢氧化钠 (0.5 mL, 0.125 mmol), 并将所得混合物在 50°C 下搅拌。4 小时后, 将反应混合物冷却至环境温度, 添加 HCl 水溶液 (1 mL, 1 N 水溶液, 1 mmol) 并在 Genevac 中在减压下去除溶剂。通过反相 HPLC (水中的 30% 至 100% 乙腈, 各自含有 0.1% v/v TFA) 纯化, 提供标题化合物。LCMS m/z 390.15 $[\text{M} + \text{H}]^+$ ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 3.11 (五重峰, $J = 6.0$ Hz, 4 H), 2.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.86-1.73 (m, 5 H), 1.69-1.57 (m, 4 H), 1.28-1.18 (m, 4 H)。人 GPR120 EC_{50} : 900 nM。

[0142] 实施例 3 & 4



(外消旋) 2-(3-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)丙酸 3 和 (外消旋) 2-(3-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基)丙酸 4 的制备

步骤 A. (1-乙氧基-1-氧代丙烷-2-亚基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-7-烯-3-甲酸苄酯: 将 THF (10 mL) 中的 NaH (120 mg, 3.01 mmol) 的混悬液冷却至 0℃, 逐滴添加 2-磷酸基丙酸三乙酯 (716 mg, 3.01 mmol), 升温至室温, 并搅拌 30 分钟。逐滴滴加 10 mL THF 中的来自实施例 1 步骤 A 的标题化合物 (600 mg, 2.004 mmol) 的溶液, 在 60℃ 下搅拌。2 天后, 将混合物浓缩以去除溶剂, 所得物用 1 N HCl 中和, 用 EtOAc 萃取。将有机溶液分离, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩, 以得到作为油状物的粗品。通过硅胶上的正相色谱法 (己烷中的 0 至 100% EtOAc) 纯化, 得到标题化合物。

[0143] 步骤 B. (外消旋) 2-(3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)丙酸乙酯和 (外消旋) 2-(3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-9-基)丙酸乙酯: 向烧瓶中添加乙醇 (10 mL) 中的来自实施例 3 步骤 A 的标题化合物 (400 mg, 1.043 mmol) 的溶液和 Pd/C (38.9 mg, 0.365 mmol)。将混合物在 80℃ 下在 H₂ 气氛下加热。过夜后, LCMS 显示作为混合物的期望产物 (m/z 254) 和部分氢化产物 (m/z 252)。终止反应, 并将混合物通过 CELITE™ 硅藻土垫过滤。浓缩滤液以得到粗残余物。

[0144] 步骤 C. (外消旋) 2-(3-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-7-烯-9-基)丙酸乙酯和 (外消旋) 2-(3-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-7-烯-9-基)丙酸乙酯: 向两打兰小瓶中添加 2-溴-1-氯-4-(三氟甲氧基)苯 (100 mg, 0.363 mmol)、来自实施例 3 步骤 B 的标题化合物 (100 mg) 和 SPhos 联芳预催化剂 (precatalysis) (26.2 mg, 0.036 mmol)、碳酸铯 (237 mg, 0.726 mmol), 随后添加 1,4-二氧杂环己烷 (2 mL)。将混合物通过 N₂ 脱气 5 分钟, 然后在 100℃ 下加热 24 小时。浓缩以去除溶剂。将得到的粗品用正相硅胶色谱法 (1:1 混合的己烷/DCM 中的 0 至 100% EtOAc) 纯化以得到所需产物 (作为 2 的混合物)。

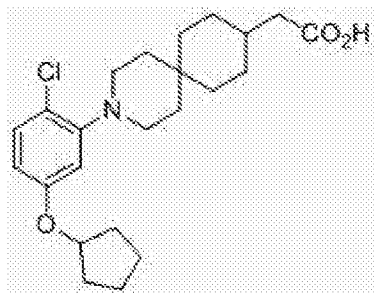
[0145] 步骤 D. (外消旋) 2-(3-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)丙酸和 2-(3-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-9-基)丙酸: 将 LiOH (8.69 mg, 0.363 mmol) 添加至来自实施例 3 步骤 C 的产物, 随后添加 MeOH、THF 和水 (各 0.3 mL)。在 50℃ 下搅拌过夜。浓缩以去除溶剂。将残余物通过反相 HPLC (水中的 10 至 100% 乙腈, 各自含有 0.1% v/v TFA) 纯化, 以得到两种产物, 其中实施例 4 作为部分氢化产物 (第一峰) 且实施例 3 作为氢化产物 (第二峰)。

[0146] 实施例 3: LCMS m/z 418.1 [M + H]⁺ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.4 (宽单峰, 1 H), 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.59 (s, 1 H), 3.31-3.10 (m, 5 H), 2.18-1.99 (m, 4 H), 1.77-1.67 (m, 4 H), 1.65-1.58 (m, 2 H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)。人 GPR120 EC₅₀: 3400 nM。

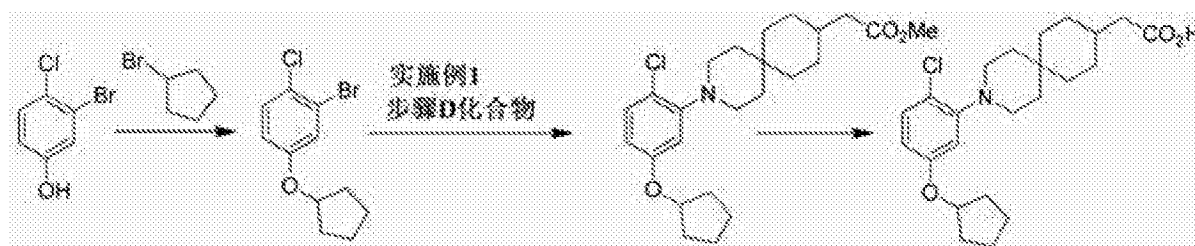
[0147] 实施例 4: LCMS m/z 420.1 [M + H]⁺ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.29 (宽

单峰, 1 H), 7.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 3.31-3.20 (m, 4 H), 2.35 (五重峰, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 1.88-1.77 (m, 4 H), 1.70-1.54 (m, 5 H), 1.35-1.14 (m, 7 H)。人 GPR120: 在 8300 nM 37% 活化。

[0148] 实施例 5



2-(3-(2-氯-5-(环戊基氧基)苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)乙酸的制备



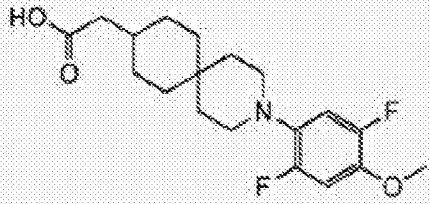
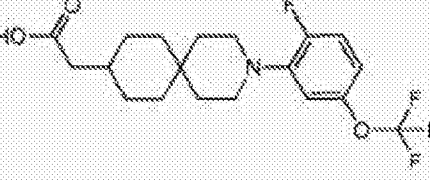
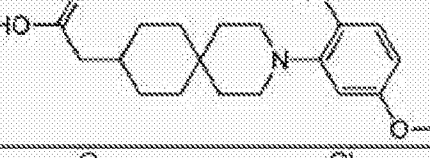
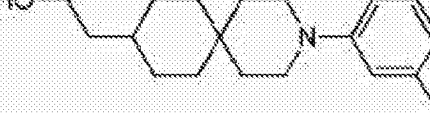
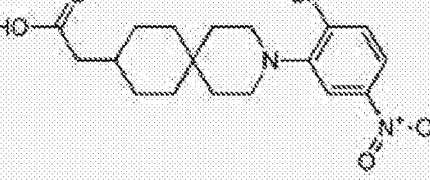
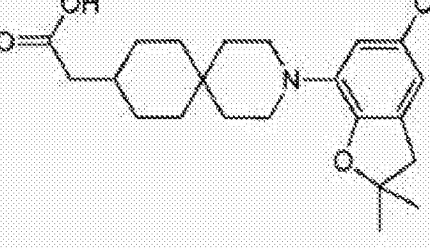
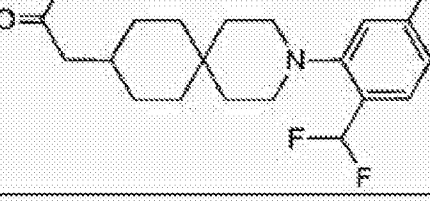
步骤 A. 2-溴-1-氯-4-(环戊基氧基)苯: 向小瓶中添加 DMF (10 mL) 中的 3-溴-4-氯苯酚 (380 mg, 1.832 mmol)、溴环戊烷 (0.216 mL, 2.015 mmol)、碳酸钾 (506 mg, 3.66 mmol)。然后将混合物在 80°C 下加热 4 小时。使混合物冷却至环境温度, 去除溶剂, 并将所得残余物通过在硅胶上的快速色谱法 (EtOAc/ 己烷) 纯化, 以得到标题化合物。

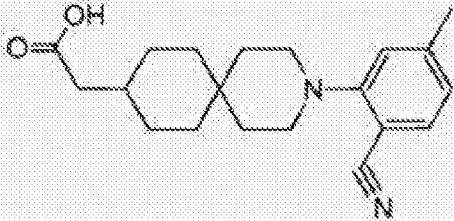
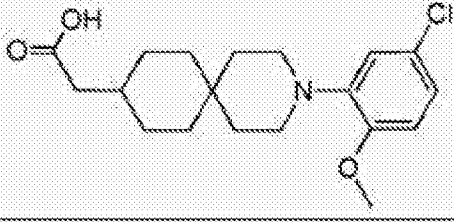
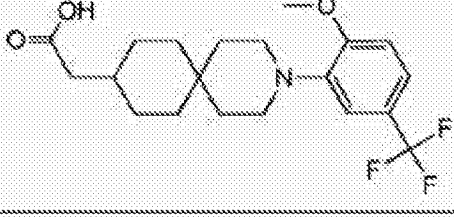
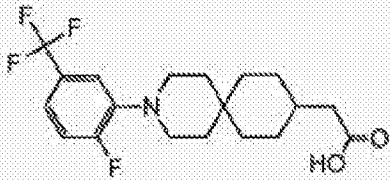
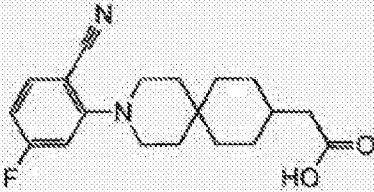
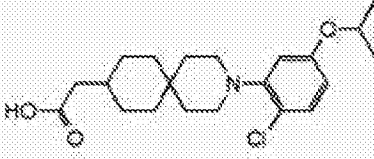
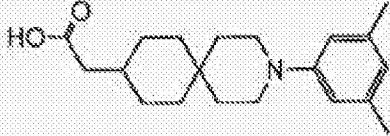
[0149] 步骤 B. 2-(3-(2-氯-5-(环戊基氧基)苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)乙酸乙酯: 向小瓶中添加二氧杂环己烷 (3 mL) 中的 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40.6 mg, 0.044 mmol)、2-溴-1-氯-4-(环戊基氧基)苯 (来自实施例 5 步骤 A 的标题化合物) (135 mg, 0.488 mmol)、来自实施例 1 步骤 D 的标题化合物 (100 mg, 0.444 mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯 (54.7 mg, 0.133 mmol) 和碳酸铯 (434 mg, 1.331 mmol)。将混合物通过 N_2 脱气 2 分钟, 然后在 100°C 下加热 24 小时。使反应混合物冷却至环境温度, 然后通过 CELITE™ 硅藻土垫过滤以去除任何固体, 并用 EtOAc 洗涤。将合并的滤液浓缩, 以得到标题化合物。

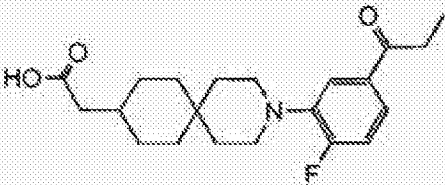
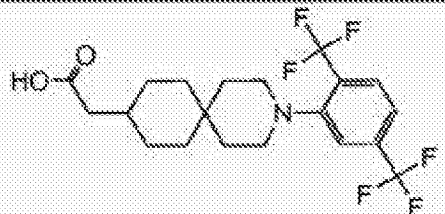
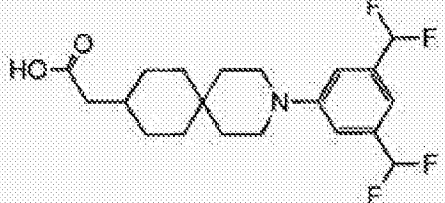
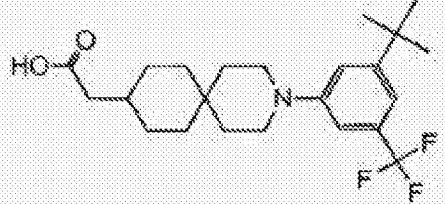
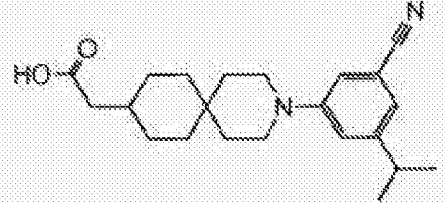
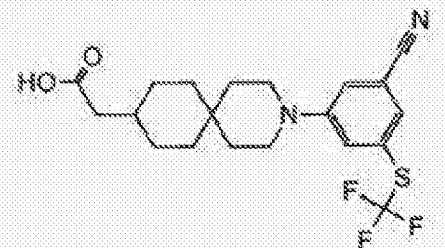
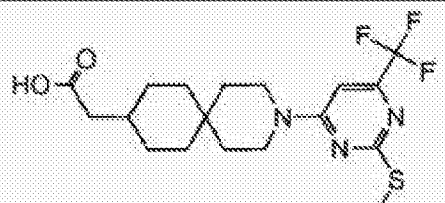
[0150] 步骤 C. 2-(3-(2-氯-5-(环戊基氧基)苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)乙酸: 向来自实施例 5 步骤 B 的标题化合物中添加 THF/MeOH/ H_2O (2 mL/1 mL/0.5 mL), 随后添加 LiOH (53.1 mg, 2.219 mmol)。将反应在 50°C 下加热 4 小时。去除溶剂, 并将残余物通过反相 HPLC (乙腈/ H_2O , 0.05% TFA) 纯化, 以得到标题化合物。LCMS m/z 406.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 6.71 (dd, $J = 3$ Hz, 3 Hz, 1 H), 4.83-4.80 (m, 1 H), 3.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 4 H), 2.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 1.98-1.24 (m, 21 H)。人 GPR120 EC_{50} : 1100 nM。

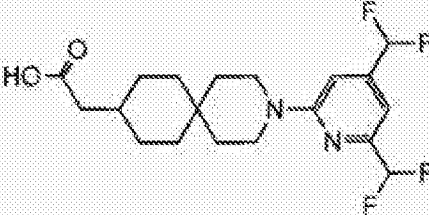
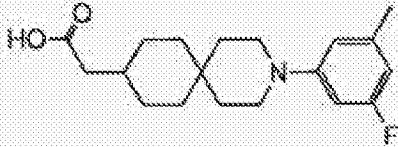
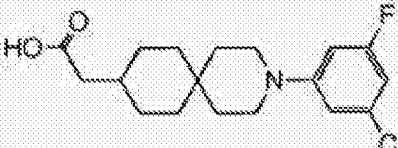
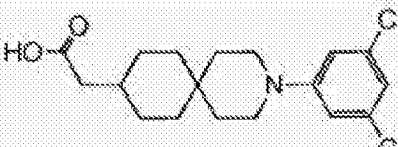
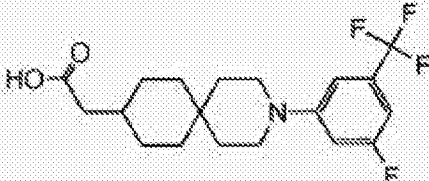
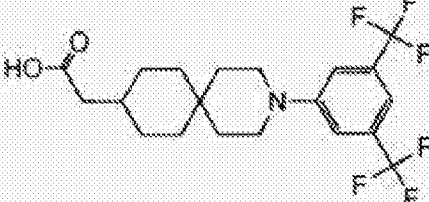
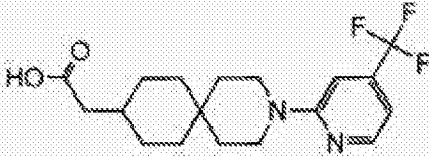
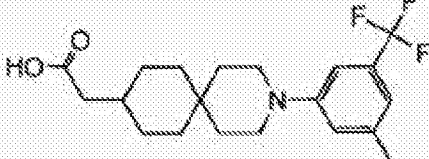
[0151] 表 1 中的实施例使用先前描述的化学法制备。

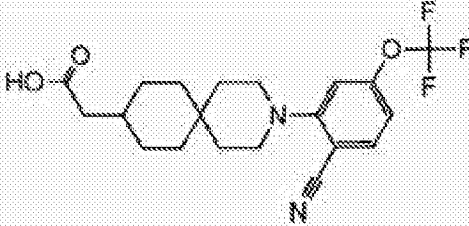
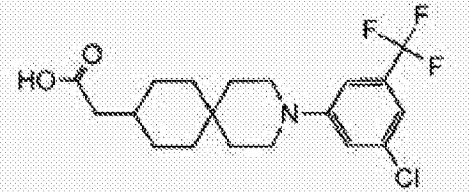
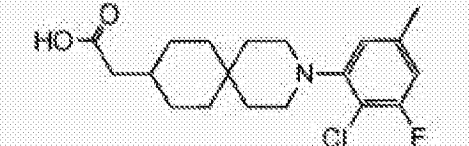
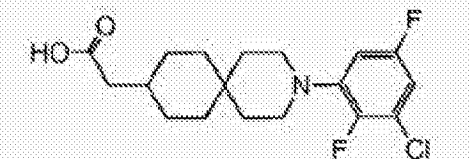
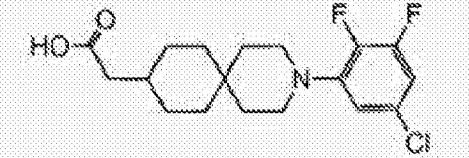
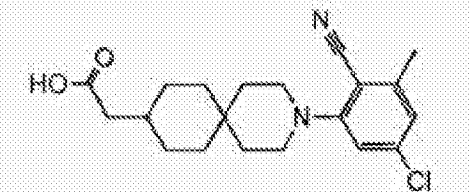
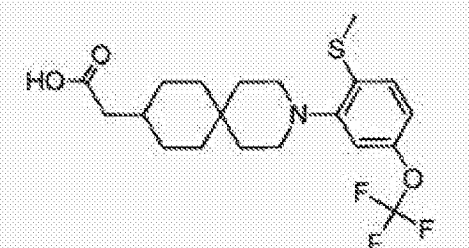
表1

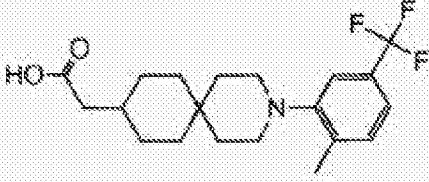
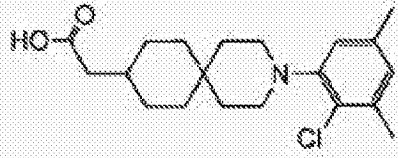
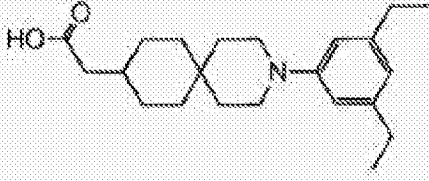
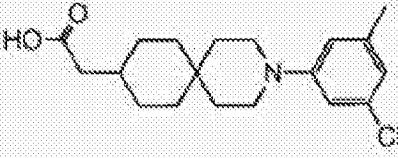
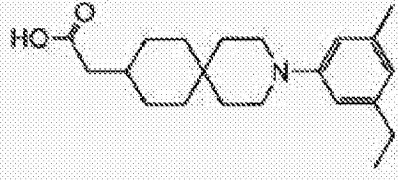
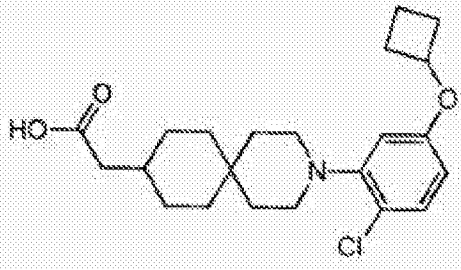
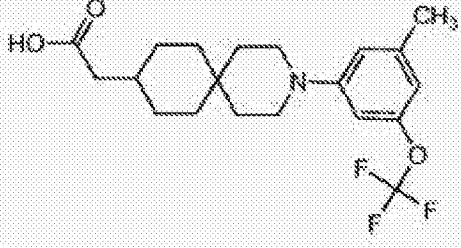
实施例 编号	结构	LCMS [M+H] ⁺	GPR120 人 EC ₅₀ (nM)
6		354.1	2420
7		390.1	410
8		352.1	1670
9		336.2	2175
10		367.1	1700
11		392.2	2850
12		356.2	2422

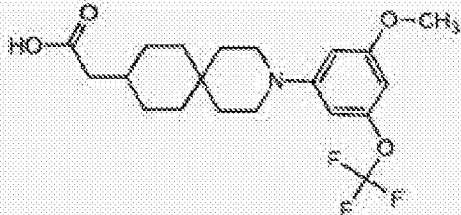
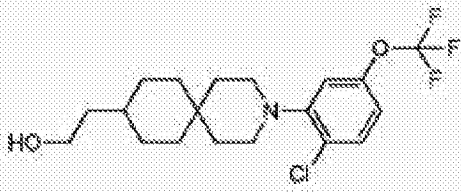
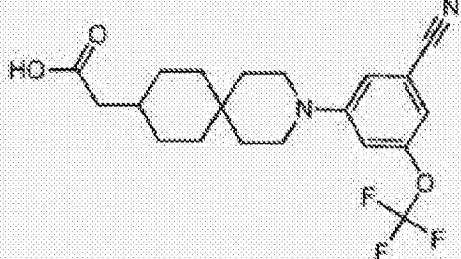
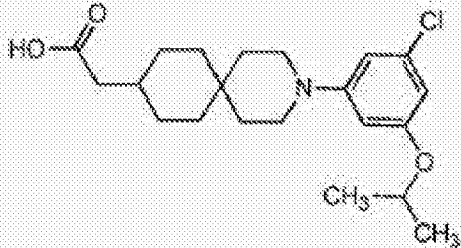
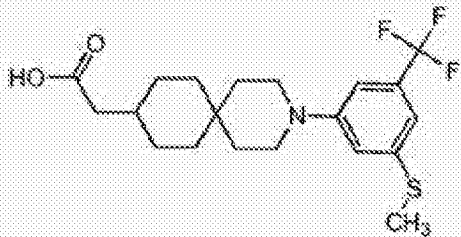
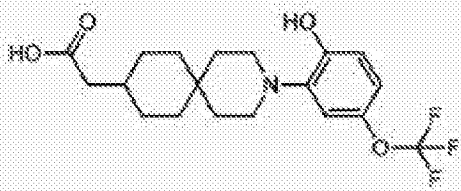
实施例 编号	结构	LCMS [M+H] ⁺	GPR120 人 EC ₅₀ (nM)
13		327.2	2142
14		352.2	3101
15		386.2	2355
16		374.2	652
17		331.2	2364
18		380.2	530
19		316.2	948

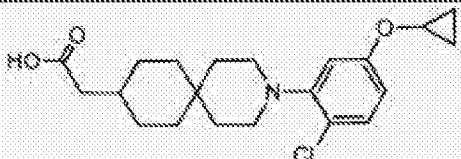
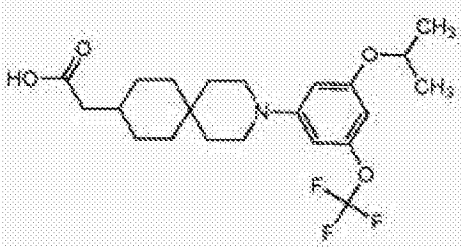
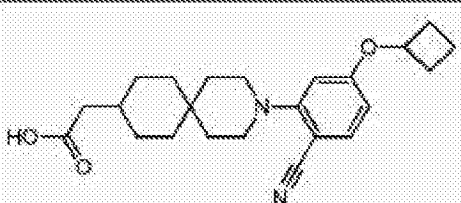
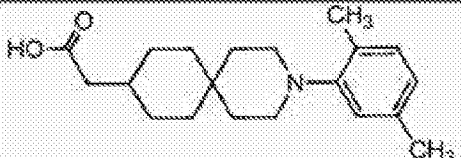
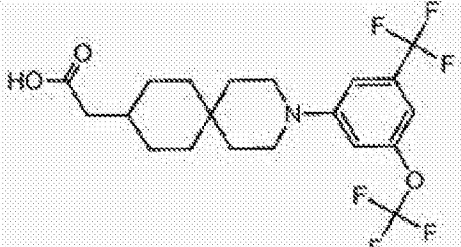
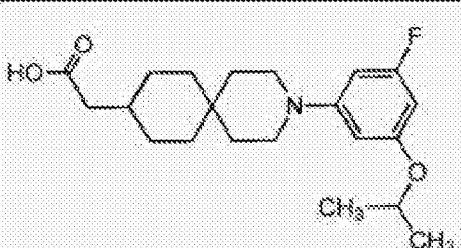
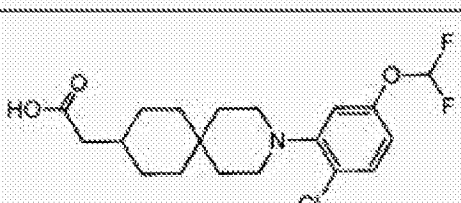
实施例 编号	结构	LCMS [M+H] ⁺	GPR120 人 EC ₅₀ (nM)
20		362.2	1658
21		424.2	3273
22		388.2	3006
23		412.2	3753
24		355.2	3459
25		413.2	1154
26		404.2	8300 (62% 活化)

实施例 编号	结构	LCMS [M+H] ⁺	GPR120 人 EC ₅₀ (nM)
27		389.2	2993
28		320.2	3040
29		340.1	1786
30		356.1	878
31		374.2	1216
32		424.2	2152
33		357.2	3060
34		370.2	671

实施例 编号	结构	LCMS [M+H] ⁺	GPR120 人 EC ₅₀ (nM)
35		397.2	431
36		390.1	832
37		354.2	2171
38		358.1	2148
39		358.1	1799
40		361.2	2535
41		418.2	1690

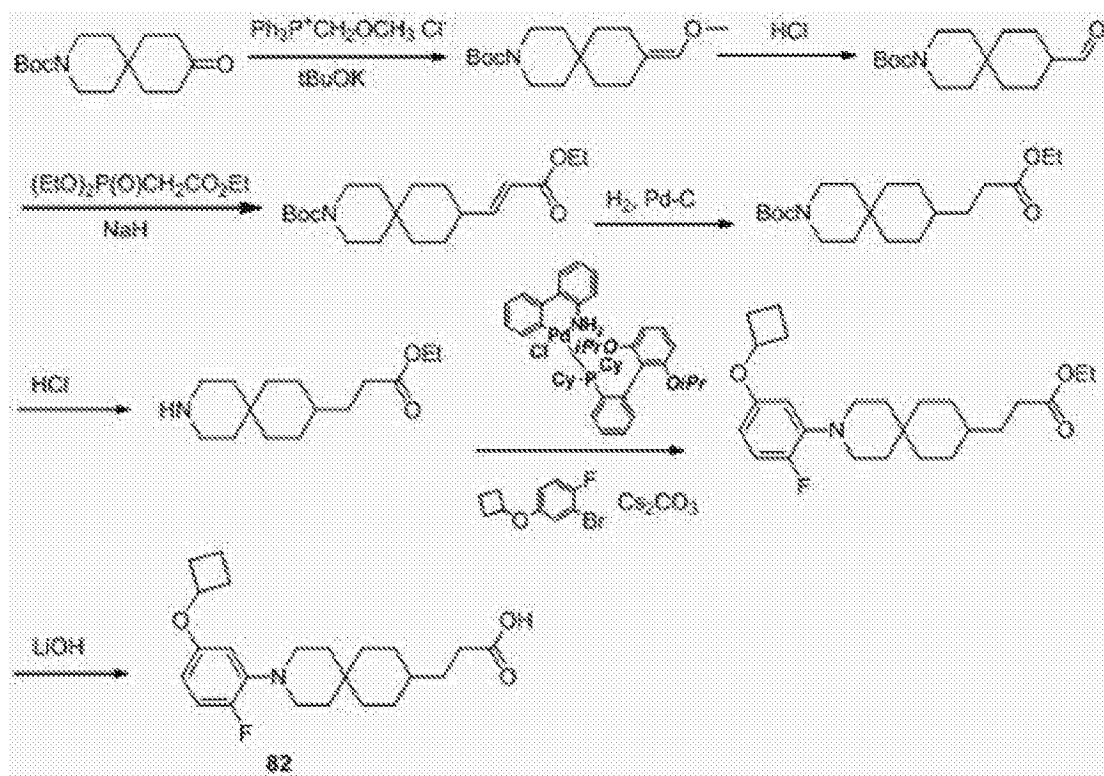
实施例 编号	结构	LCMS [M+H] ⁺	GPR120 人 EC ₅₀ (nM)
42		370.2	749
43		350.2	2518
44		344.3	2582
45		336.2	1171
46		330.2	1288
47		392.2	330
48		386.2	377

实施例 编号	结构	LCMS [M+H] ⁺	GPR120 人 EC ₅₀ (nM)
49		402.2	449
50		393.1	472
51		397.2	617
52		380.2	641
53		402.2	667
54		388.52	681

实施例 编号	结构	LCMS [M+H] ⁺	GPR120 人 EC ₅₀ (nM)
55		378.2	869
56		430.2	1215
57		383.5	1328
58		316.2	1442
59		440.2	1488
60		364.2	1551
61		388.1	1955

实施例 编号	结构	LCMS [M+H] ⁺	GPR120 人 EC ₅₀ (nM)
62		362.2	2149
63		320.2	2315
64		318.2	2399
65		327.2	2505
66		361.2	2578
67		332.2	2636
68		354.2	2864
69		331.2	2935
70		302.2	2953

实施例 编号	结构	LCMS [M+H] ⁺	GPR120 人 EC ₅₀ (nM)
71		327.2	2955
72		332.2	3062
73		386.2	3172
74		337.2	3420
75		396.2	3630
76		420.85	4219
77		364.32	4940



步骤 A. 9-(甲氧基亚甲基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯：在室温下向 THF (70 ml) 中的 (甲氧基甲基) 三苯基氯化磷 (5.13 g, 14.96 mmol) 的混悬液中以一份添加叔丁醇钾 (1.679 g, 14.96 mmol)。混合物立即变成深棕色。将混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后以一份添加作为固体的 9-氧代-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯 (2 g, 7.48 mmol)。将混合物搅拌约 1 小时, 然后用氯化铵水溶液稀释。将浆液用乙醚萃取 3 次, 将合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发至干燥。将粗产物通过色谱法纯化, 用 0-10%-30% 乙酸乙酯-己烷 (hex) 洗脱, 以得到 1.71g 9-(甲氧基亚甲基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯。

[0153] 步骤 B. 9-甲酰基-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯：在室温下向 THF (20 ml) 中的 9-(甲氧基亚甲基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯 (1.7g, 5.75 mmol) 的溶液中添加 HCl (2 ml, 2.00 mmol) 的 1M 水溶液, 并将混合物在室温下搅拌。搅拌 30 分钟后, 再添加 4ml 1N HCl, 并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用碳酸氢钠水溶液稀释, 并用乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发至干燥, 以得到 9-甲酰基-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯。

[0154] 步骤 C. (E)-9-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯：在室温下向 THF (20 ml) 中的 60% 的氢化钠 (0.438 g, 10.95 mmol) 在矿物油中的分散体的混悬液中添加膦酰基乙酸三乙酯 (2.172 ml, 10.95 mmol) 并将混合物搅拌约 10 分钟。将澄清溶液在冰浴中冷却, 并向其中添加 THF (10 ml) 中的 9-甲酰基-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯 (1.54 g, 5.47 mmol) 的溶液, 并将混合物在 0°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物用氯化铵水溶液稀释, 并用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发至干燥。将粗产物通过色谱法纯化, 用 0-10%-50% 乙酸乙酯-己烷 (hex) 洗脱, 以得到 (E)-9-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯。LCMS m/z 352.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0155] 步骤D. 9-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯：将乙酸乙酯 (30 ml) 中的 (E)-9-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯 (1.7 g, 4.84 mmol) 和 10% Pd-C (300 mg, 0.282 mmol) 的混合物在氢气囊下搅拌 3 小时。将混悬液通过 CELITE™ 硅藻土垫过滤, 并将滤液蒸发至干燥, 以得到 9-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯。

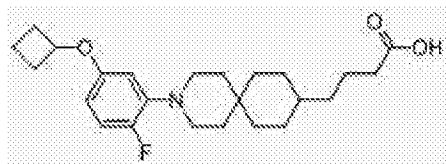
[0156] 步骤E. 3-(3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)丙酸乙酯：将 4N HCl (20 ml, 80 mmol) 的二氧杂环己烷溶液中的 9-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯 (1.61 g, 4.55 mmol) 的溶液在室温下搅拌 3 小时。将溶剂蒸发至干燥, 并将残余物从乙醚蒸发 2 次, 以得到 1.32g 白色固体。将 240 mg 该固体添加至碳酸钾的水溶液中, 并用二氯甲烷萃取 3 次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发至干燥, 以得到 3-(3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)丙酸乙酯。将其与甲苯一起蒸发, 并原样用于下一步骤。LCMS m/z 254.28 [M+H]⁺。

[0157] 步骤F. 3-(3-(5-环丁氧基-2-氟苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)丙酸乙酯：将微波反应小瓶中的 1,4-二氧杂环己烷 (2 ml) 中的 3-(3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)丙酸乙酯 (100 mg, 0.395 mmol)、碳酸铯 (386 mg, 1.184 mmol) 和 RuPhos 联苯预催化剂 (precatalyst) (30.7 mg, 0.039 mmol) 的混合物用氮气鼓泡, 并密封小瓶。将混合物在保持在 110℃ 下的油浴中搅拌 3 天。将混合物用氯化铵水溶液稀释, 并用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发至干燥。将粗产物通过色谱法纯化, 用 0-10%-30% 乙酸乙酯-己烷 (hex) 洗脱, 以得到 3-(3-(5-环丁氧基-2-氟苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)丙酸乙酯。LCMS m/z 419.47 [M+H]⁺。

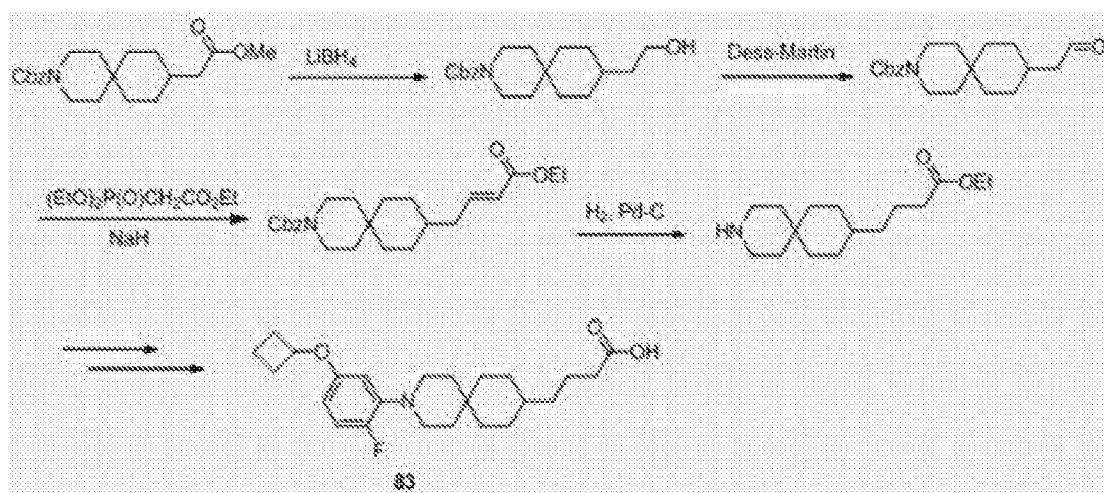
[0158] 步骤G. 3-(3-(5-环丁氧基-2-氟苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)丙酸

将 THF (0.75 ml)、MeOH (0.750 ml) 和水 (0.750 ml) 中的 3-(3-(5-环丁氧基-2-氟苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)丙酸乙酯 (63 mg, 0.151 mmol) 和氢氧化锂 (18.07 mg, 0.754 mmol) 的混合物在 60℃ 下搅拌 1 小时。将混合物冷却至室温, 用水稀释, 用 1N HCl 溶液酸化, 并用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发至干燥。将粗产物通过 HPLC 纯化, 以得到 82。LCMS m/z 390.44 [M+H]⁺, 人 PR120 EC₅₀: 1255 nM。

[0159] 实施例 83



4-(3-(5-环丁氧基-2-氟苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)丁酸的制备



步骤 A. 9-(2-羟基乙基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯：在室温下向 THF (20 ml) 中的 9-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯 (2 g, 6.15 mmol) 的溶液中添加硼氢化锂 (9.22 ml, 18.44 mmol) 的 2M THF 溶液。搅拌 1 小时后, 添加另一部分硼氢化锂 (9.22 ml, 18.44 mmol), 并且将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用氯化铵水溶液稀释, 并用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发至干燥, 以得到 9-(2-羟基乙基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯。

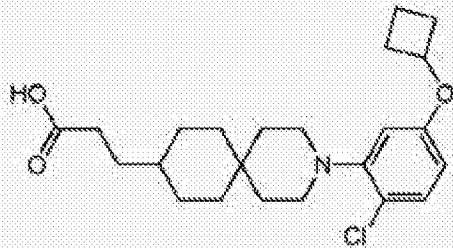
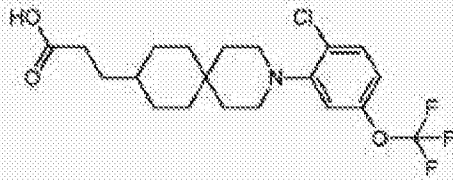
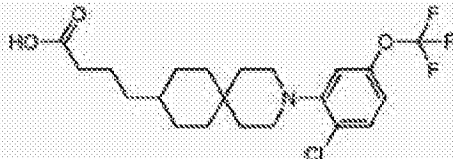
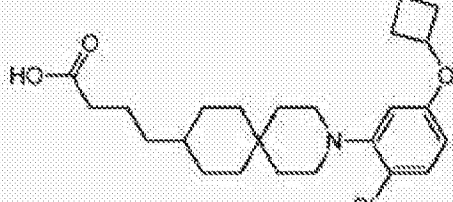
[0160] 步骤 B. 9-(2-氧代乙基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯：将 DCM (30 ml) 中的 9-(2-羟基乙基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯 (1.65 g, 5.55 mmol) 和 Dess-Martin 氧化剂 (3.53 g, 8.32 mmol) 的混合物在室温下搅拌 2 小时。将混合物用乙醚稀释, 用硫酸钠水溶液和碳酸氢钠水溶液剧烈搅拌。将有机相分离, 并将水相用乙醚萃取 2 次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发至干燥, 以得到 9-(2-氧代乙基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯。

[0161] 步骤 C. (E)-9-(4-乙氧基-4-氧代丁-2-烯-1-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯：在室温下向 THF (20 ml) 中的 60% 氢化钠 (0.43 g, 10.90 mmol) 矿物油溶液的混悬液中添加膦酰基乙酸三乙酯 (2.16 ml, 10.90 mmol), 并将混合物搅拌 20 分钟, 然后冷却至 0°C 。向其中添加 THF (10 ml) 中的 9-(2-氧代乙基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯 (1.61 g, 5.45 mmol) 的溶液, 并将混合物在 0°C 下搅拌 2 小时。将溶液用氯化铵水溶液稀释, 并用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发至干燥。将粗产物通过色谱法纯化, 用 0-10%-40% 乙酸乙酯-己烷 (hex) 洗脱, 以得到 (E)-9-(4-乙氧基-4-氧代丁-2-烯-1-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯。LCMS m/z 310.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

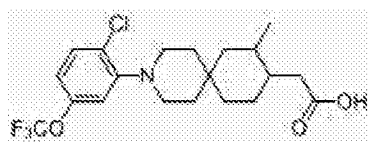
[0162] 步骤 D. 9-(4-乙氧基-4-氧代丁基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯：将乙酸乙酯 (30 ml) 中的 (E)-9-(4-乙氧基-4-氧代丁-2-烯-1-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯 (1.53 g, 4.19 mmol) 和 10% Pd-C (300 mg, 0.282 mmol) 的混悬液在氢气囊下搅拌 4 小时。将混合物通过 CELITE™ 硅藻土垫过滤, 用乙酸乙酯冲洗并蒸发至干燥。将粗产物通过色谱法纯化, 用 0-10%-50% 乙酸乙酯-己烷 (hex) 洗脱, 以得到 9-(4-乙氧基-4-氧代丁基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸叔丁酯。LCMS m/z 368.44 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0163] 步骤 E. 4-(3-(5-环丁氧基-2-氟苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)丁酸：将上述产物使用类似于制备实施例 82 的程序转化为 83。LCMS m/z 404.44 $[M+H]^+$ 。人 GPR120 EC_{50} : 791 nM。

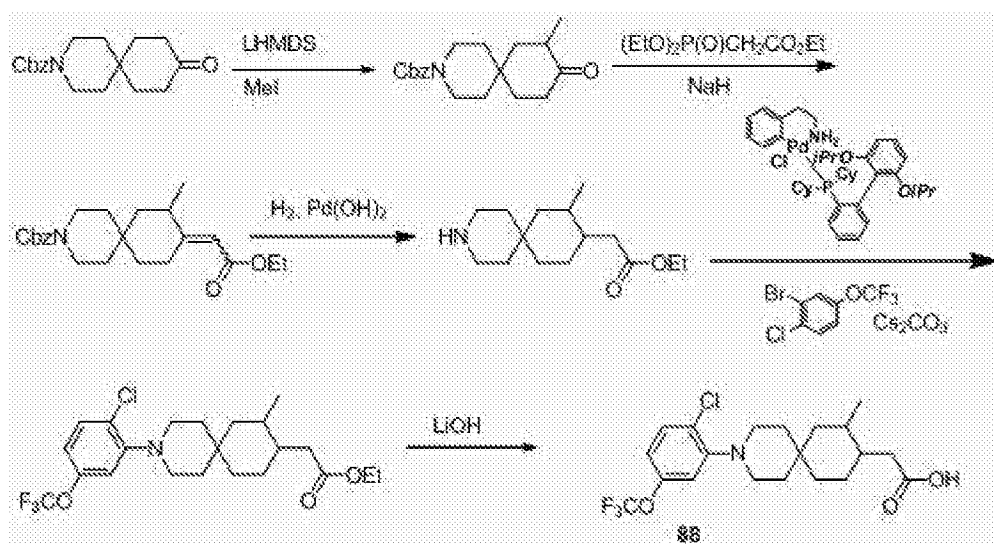
[0164] 表 2 中的实施例使用先前描述的类似化学法制备。

表 2.			
实施例编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	GPR120 人 EC_{50} (nM)
84		406.4	1352
85		420.3	1788
86		434.4	2020
87		420.4	2255

[0165] 实施例 88



2-(3-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-8-甲基-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)乙酸 (异构体的混合物) 的制备



步骤A. 8-甲基-9-氧代-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸苄酯：向含有 THF (10 ml) 的烧瓶中添加 THF (1.825 ml, 1.825 mmol) 中的双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂的 1M 溶液, 并将混合物冷却至 -78°C 。向其中逐滴添加 THF (5 ml) 中的 9-氧代-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸苄酯 (500 mg, 1.659 mmol) 的溶液。将混合物在 -78°C 下搅拌 30 分钟, 并添加碘甲烷 (0.207 ml, 3.32 mmol)。将反应混合物搅拌约 2 小时, 在此期间, 将其缓慢地温热至 $\sim 0^{\circ}\text{C}$, 并在室温下再搅拌 30 分钟。将其用 NH_4Cl 水溶液稀释, 并用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发至干燥。将粗产物通过色谱法纯化, 用 0-30%-50% 乙酸乙酯-己烷 (hex) 洗脱, 以得到 8-甲基-9-氧代-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸苄酯。LCMS $m/z = 316.12$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0166] 步骤B. 9-(2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8-甲基-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸苄酯：在室温下向 THF (8 ml) 中的氢化钠 (148 mg, 3.71 mmol) 的混悬液中添加膦酰基乙酸三乙酯 (0.736 ml, 3.71 mmol), 混悬液立即变成澄清溶液。将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后在室温下添加 THF (4 ml) 中的 8-甲基-9-氧代-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸苄酯 (390 mg, 1.236 mmol) 的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入 NH_4Cl 水溶液, 并用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发至干燥。将粗产物通过色谱法纯化, 用 0-15%-40% 乙酸乙酯-己烷 (hex) 洗脱, 以得到 9-(2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8-甲基-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸苄酯 (E/Z 异构体的混合物)。LCMS m/z 386.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

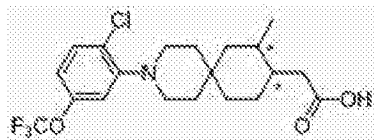
[0167] 步骤C. 2-(8-甲基-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)乙酸乙酯：向乙酸乙酯 (10 ml) 中的 9-(2-乙氧基-2-氧代亚乙基)-8-甲基-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸苄酯 (435 mg, 1.128 mmol) 的溶液中添加 20% 碳载氢氧化钡 (90 mg, 0.128 mmol), 并将混悬液在氢气囊下搅拌过夜。将混悬液通过 CELITE™ 硅藻土垫过滤, 用甲醇清洗, 并蒸发至干燥, 以得到 2-(8-甲基-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)乙酸乙酯。LCMS m/z 254.18 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0168] 步骤D. 2-(3-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-8-甲基-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)乙酸乙酯：将微波反应小瓶中的 1,4-二氧杂环己烷 (3 ml) 中的 2-(3-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-8-甲基-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)乙酸乙

酯 (140 mg, 0.553 mmol)、碳酸铯 (540 mg, 1.66 mmol), 2-溴-1-氯-4-(三氟甲氧基)苯 (0.175 ml, 1.105 mmol) 和 (RuPhos) 钯 (II) 苯乙胺氯化物 (40.3 mg, 0.055 mmol) 的混悬液用氮气鼓泡。将小瓶密封, 并将混合物在保持在 100℃ 的油浴中搅拌过夜。将混合物用 NH_4Cl 水溶液稀释, 并用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发至干燥。将粗产物通过色谱法纯化, 用 0-10%-20% 乙酸乙酯-己烷 (hex) 洗脱, 以得到 2-(3-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-8-甲基-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)乙酸乙酯。LCMS m/z 448.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0169] 步骤 E. 2-(3-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-8-甲基-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)乙酸: 将 THF-MeOH- H_2O (各 1 mL) 中的 2-(3-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-8-甲基-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)乙酸乙酯 (120 mg, 0.268 mmol) 和氢氧化锂一水合物 (45 mg, 1.07 mmol) 的溶液在保持在 60℃ 的油浴中搅拌 1 小时。将混合物冷却至室温, 用水稀释, 并用 1N HCl 酸化至 $\sim\text{pH}2$ 。将浆液用乙酸乙酯萃取 3 次, 将合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发至干燥, 以得到作为对映异构体 / 非对映异构体的混合物的标题混合物。LCMS m/z 420.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0170] 实施例 88a-d



实施例 88 的手性拆分。

[0171] 使 2-(3-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-8-甲基-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)乙酸 (实施例 88) 通过 Chiralpak AD 上的 SFC-HPLC (30x250mm, 18% MeOH+0.2%DEA, 70ml/min, 10mg/ml, MeOH 中) 进行手性分离, 以得到:

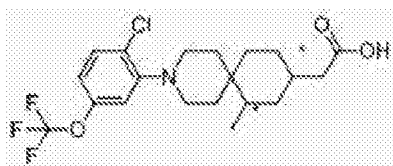
实施例 88a: 异构体 1. LCMS m/z 420.23 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 88b: 异构体 2. LCMS m/z 420.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$

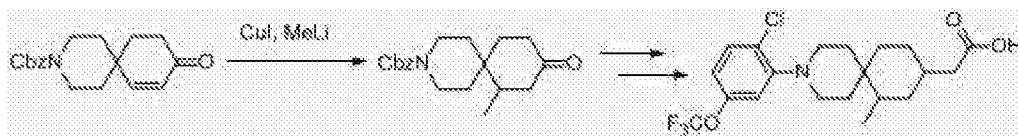
实施例 88c: 异构体 3. LCMS m/z 420.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 88d: 异构体 4. LCMS m/z 420.22 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0172] 实施例 89



2-(3-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-7-甲基-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)乙酸的制备

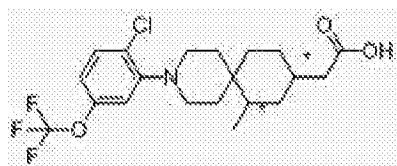


步骤 A. 7-甲基-9-氧代-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸苄酯: 在 $\sim-40^\circ\text{C}$ (浴温) 下向 THF (5 mL) 中的碘化亚铜 (477 mg, 2.505 mmol) 的混悬液中逐滴添加乙醚 (3.13 mL, 5.01 mmol) 中的甲基锂的 1.6M 溶液。随着添加进行, 灰色混悬液变成黄色混悬液, 其

再次变为灰色。将混合物在 $\sim -40^{\circ}\text{C}$ 下搅拌约 20 分钟,然后冷却至 -78°C 。向其中逐滴添加 THF (3 ml+2 ml 冲洗) 中的 9-氧代-3-氮杂螺[5.5]十一碳-7-烯-3-甲酸苄酯 (500 mg, 1.670 mmol) 的溶液。将混合物搅拌 4 小时,在此期间使温度从 -78°C 温热至 0°C 。将其通过添加 NH_4Cl 水溶液淬灭,并将浆液用乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并蒸发至干燥。将粗产物通过色谱法纯化,用 0-30%-60% 乙酸乙酯-己烷(hex)洗脱,以得到 7-甲基-9-氧代-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸苄酯。LCMS m/z 316.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0173] 步骤 B. 2-(3-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-7-甲基-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)乙酸: 将上述步骤 A 的产物使用类似于制备 88 的程序转化为实施例 89 化合物(对映异构体/非对映异构体的混合物)。LCMS m/z = 420.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。人 GPR120 EC_{50} : 2488 nM。

[0174] 实施例 89a-c



实施例 90 的手性拆分。

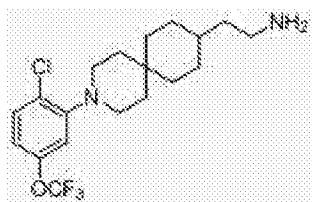
[0175] 使 2-(3-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-7-甲基-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)乙酸(实施例 19)通过 Chiralpak AD 上的 SFC-HPLC(30x250mm, 20% MeOH+0.2% NH_4OH , 70ml/min, 10mg/ml, MeOH 中)进行手性分离。

实施例 89a: 异构体 1. LCMS m/z 420.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 人 GPR120 EC_{50} : 2756 nM

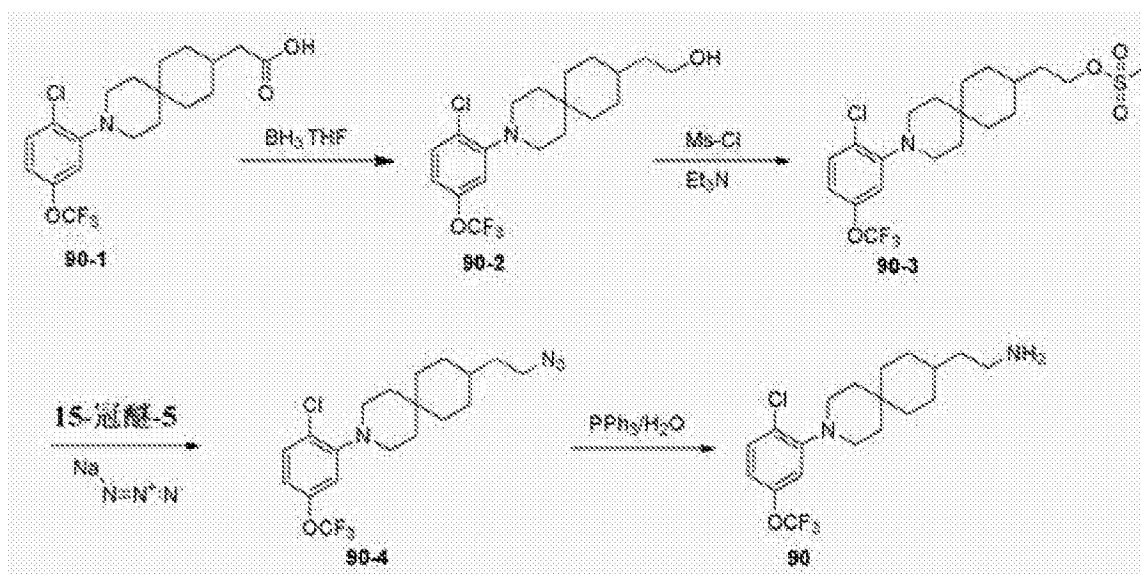
实施例 89b: 异构体 2 和 3 的混合物. LCMS m/z 420.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 人 GPR120 EC_{50} : 3125 nM

实施例 89c: 异构体 3. LCMS m/z 420.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。人 GPR120 EC_{50} : 2488 nM。

[0176] 实施例 90



2-(3-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-基)乙胺的制备



步骤 A: 将硼烷四氢呋喃络合物 (18.48 mL, 18.48 mmol) 逐滴添加至 THF (37.000 mL) 中的 90-1 (5.0 g, 12.32 mmol) 的搅拌的冷却 (0℃) 混合物中, 并将混合物在氮气下搅拌过夜, 同时缓慢温热至室温。将反应混合物倒至碳酸氢钠水溶液上, 并用乙酸乙酯萃取 (3x)。将合并的萃取物用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发至干燥, 以得到粗产物。将残余物通过在硅胶 (Isco 80g 柱) 上的柱色谱法纯化, 用己烷 / 乙酸乙酯 ((0% 至 25 %)) 洗脱, 以得到 90-2。LCMS m/z 394.57 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

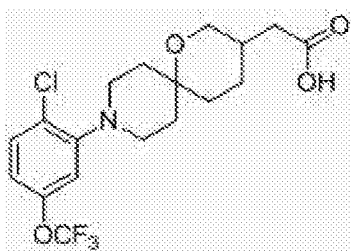
[0177] 步骤 B 将三乙基胺 (3.12 mL, 22.39 mmol) 添加至 DCM (44.8 mL) 中的 90-2 (3.51 g, 8.96 mmol) 的搅拌的冷却的 (-10℃) 混合物中, 随后添加甲磺酰氯 (1.396 mL, 17.91 mmol) 并将混合物在氮气下搅拌 1 小时。将反应混合物倒至碳酸氢钠水溶液上, 并用二氯甲烷萃取 (3x)。将合并的萃取物用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物通过在硅胶 (Isco 80g 柱) 上的柱色谱法纯化, 用己烷 / 乙酸乙酯 ((0% 至 20%)) 洗脱, 以得到 90-3。LCMS m/z 472.29 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

[0178] 步骤 C 向 DMF (33.0 mL) 中的 90-3 (3.1 g, 6.60 mmol) 中添加 15-冠醚-5 (0.145 g, 0.660 mmol) 和叠氮化钠 (0.643 g, 9.89 mmol), 并将混合物加热至 50℃, 同时在氮气下搅拌 2 小时。

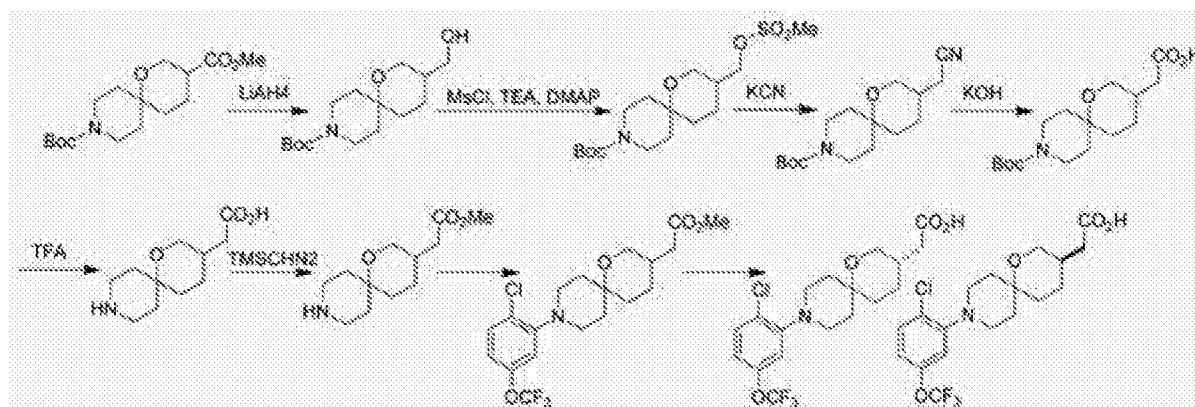
[0179] 将反应混合物倒至水上, 并用乙酸乙酯萃取 (3x)。将合并的萃取物用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残余物通过在硅胶 (Isco 40g 柱) 上的柱色谱法纯化, 用己烷 / 乙酸乙酯 ((0% 至 10 %)) 洗脱, 以得到 90-4。LCMS m/z 417.75 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

[0180] 步骤 D: 将三苯基膦 (2.171 g, 8.28 mmol) (2.76g 树脂结合的三苯基膦, 3mmols/g) 添加至 THF (13.79 mL) 中的 90-4 (1.15 g, 2.76 mmol), 随后添加水 (0.149 mL, 8.28 mmol), 并将混合物在室温下在氮气下搅拌过夜。将反应混合物过滤, 并将树脂用 THF 冲洗。将滤液蒸发至干燥, 并置于高真空, 得到 90。LCMS m/z 391.57 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 人 GPR120 EC_{50} : 5607 nM。

[0181] 实施例 91



2-(9-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-基)乙酸的制备



步骤 A. 外消旋的 3-(羟基甲基)-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-甲酸叔丁酯：经 30 分钟在室温下向 THF (50 mL) 中的 1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3,9-二甲酸 9-叔丁酯 3-甲酯 (23 g, 73.4 mmol) (对于该试剂的合成路线,参见:Cernak, T.; Dykstra, K.; Levorse, D.; Verras, A.; Balkovec, J.; Nargund, R.; DeVita, R. Tetrahedron Lett. 2011, 52, 6457-6459.) 的溶液中缓慢地添加 THF (55.0 mL, 110 mmol) 中的氢化铝锂。将所得物在室温下搅拌 0.5 小时。将混合物冷却至 0°C,用 5 mL 水逐滴淬灭,直至混合物像冷冻固体,然后添加 5 mL 5 N NaOH。将混合物在室温下搅拌 40 分钟,滤出固体并用 EtOAc 洗涤。将合并的有机溶液经无水 MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到标题化合物。

[0182] 步骤 B. 外消旋的 3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-甲酸叔丁酯：在约 -10°C 下向二氯甲烷 (100 mL) 中的来自实施例 91 步骤 A 的标题化合物 (18.37 g, 64.4 mmol) 的溶液中添加甲磺酰氯 (6.50 mL, 84 mmol),随后添加 TEA (13.46 mL, 97 mmol) 和 DMAP 的部分 (0.786 g, 6.44 mmol)。将混合物搅拌 5 分钟。将反应混合物用乙醚 (150 mL) 稀释,用 KHSO₄溶液淬灭。将有机相用盐水洗涤,经 Na₂SO₄干燥,浓缩,以得到标题化合物。

[0183] 步骤 C. 外消旋的 3-(氰基甲基)-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一碳烷-9-甲酸叔丁酯：向 DMSO (250 mL) 中的来自实施例 91 步骤 B 的标题化合物 (18.75 g, 51.6 mmol) 中添加氰化钾 (13.44 g, 206 mmol)。将反应在 90°C 下加热 1.5 天。使混合物冷却至室温,倒至 ~150 g 冰上,然后添加 500 mL 乙醚。将有机相分离,用盐水洗涤,经 Na₂SO₄干燥,并浓缩以得到标题化合物。

[0184] 步骤 D. 外消旋的 2-(9-(叔丁氧基羰基)-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-基)乙酸：向乙醇 (3 mL) 中的来自实施例 91 步骤 C 的标题化合物 (1 g, 3.40 mmol) 中添加 KOH (3 mL, 30.0 mmol)。将混合物在 100°C 下加热 2 小时。使反应冷却至环

境温度并浓缩以去除溶剂。添加乙腈,并将所得物用冰浴冷却,用 6 N HCl 酸化至 pH ~4-5,随后添加少量的水,以形成两层。分离顶层。将水层用乙腈萃取两次。将合并的有机层在真空中浓缩以得到标题化合物。

[0185] 步骤 E. 外消旋的 2-(1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-基)乙酸: 向来自实施例 91 步骤 D 的产物中添加 1:1 的 DCM/TFA,并搅拌 1 小时。去除溶剂,并将残余物通过使用 Varian 离子交换树脂柱脱盐,以得到作为白色固体的标题化合物。

[0186] 步骤 F. 外消旋的 2-(1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-基)乙酸甲酯: 向在干燥 MeOH (8 ml) 和 DCM (8.00 ml) 的混合溶剂中的来自实施例 91 步骤 E 的化合物 (580 mg, 2.72 mmol) 的溶液中添加 (三甲基甲硅烷基)重氮基甲烷 (2.72 ml, 5.44 mmol)。将混合物搅拌 1 小时。添加 AcOH (1 ml) 以淬灭反应。在真空中去除挥发物。将所得残余物溶解在 DCM 中,并通过硅胶上的柱色谱法 (DCM/MeOH/NH₃(水溶液)), 然后 EtOAc/MeOH/NH₃(水溶液) 纯化,以得到作为浅黄色固体的标题化合物。

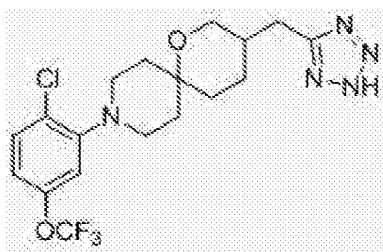
[0187] 步骤 G. 外消旋的 2-(9-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-基)乙酸甲酯: 向压力管中添加 2-溴-1-氯-4-(三氟甲氧基)苯 (485 mg, 1.760 mmol)、来自实施例 91 步骤 F 的标题化合物 (200 mg, 0.880 mmol)、Pd₂(dba)₃ (81 mg, 0.088 mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯 (108 mg, 0.264 mmol) 和碳酸铯 (860 mg, 2.64 mmol),随后添加 1,4-二氧杂环己烷 (3 mL)。将混合物通过 N₂脱气 5 分钟,然后在 100°C 下加热 20 小时。将混合物通过 CELITE™硅藻土过滤,并用乙腈洗涤,浓缩。将得到的残余物通过硅胶上的柱色谱法 (EtOAc/己烷) 纯化以得到标题化合物。

[0188] 步骤 H. (S)-2-(9-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-基)乙酸或 (R)-2-(9-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-基)乙酸: 向 THF/MeOH 的 3:2 混合物中的来自实施例 91 步骤 G 的标题化合物 (106.4 mg, 0.252 mmol) 的溶液中添加氢氧化锂一水合物 (1.261 mL, 2.52 mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。通过添加 TFA 酸化。去除溶剂。溶解在乙腈/H₂O/MeOH 中,将残余物通过制备型 HPLC 反相 (乙腈/H₂O + 0.1% TFA) 纯化,以得到标题化合物的外消旋产物。手性分离 (AD 柱, 30 % MeOH(0.2% DEA)/CO₂, 70 mL/min, 100 巴) 得到作为产物 ent A 的第一对映异构体和作为产物 ent B 的第二对映异构体。每种异构体用反向 HPLC 再次纯化以得到产物的酸形式。

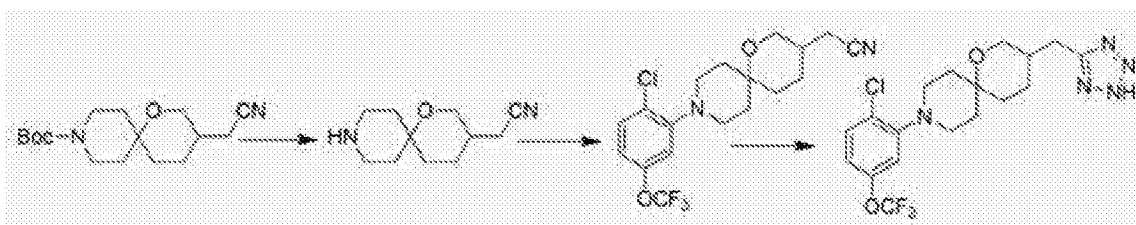
[0189] 产物对映异构体 91A: LCMS m/z 408.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 3.39 (m, 1 H), 3.05 (m, 3 H), 2.93 (m, 1 H), 2.22 (m, 3 H), 1.99 (m, 1 H), 1.77 (m, 3 H), 1.65 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H)。人 GPR120 EC₅₀: 636 nM。

[0190] 产物对映异构体 91B: LCMS m/z 408.1 [M + H]⁺. ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 3.39 (m, 1 H), 3.05 (m, 3 H), 2.92 (m, 1 H), 2.22 (m, 3 H), 1.99 (m, 1 H), 1.77 (m, 3 H), 1.65 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H)。人 GPR120 EC₅₀: 1020 nM。

[0191] 实施例 92



外消旋的 3-((2H-四唑-5-基)甲基)-9-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一碳烷的制备

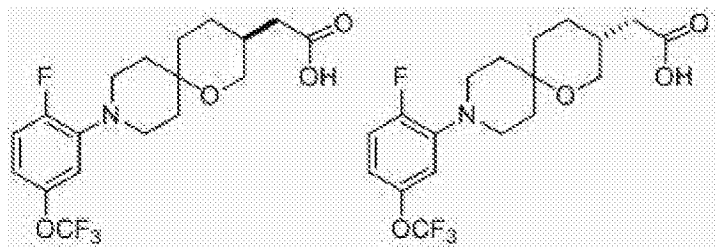


步骤 A. 外消旋的 2-(1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-基)乙腈：将来自实施例 91 步骤 C 的标题化合物 (1 g, 3.4 mmol) 溶解在 1:1 的 TFA/DCM 的混合溶剂中, 并搅拌 30 分钟。将溶液在真空中浓缩, 并将所得残余物通过使用 Varian 离子交换树脂柱脱盐, 以得到作为游离碱形式的标题化合物。

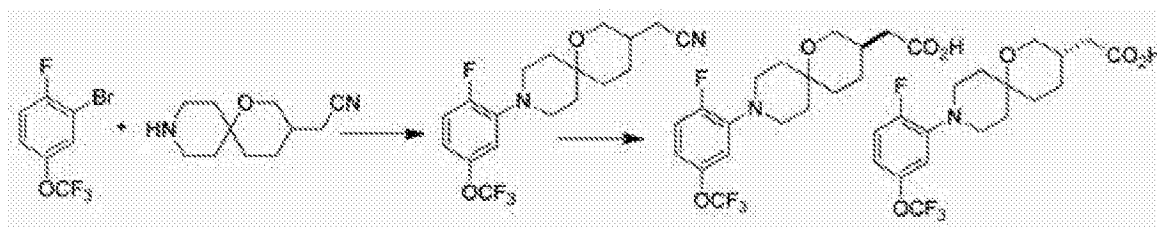
[0192] 步骤 B. 外消旋的 2-(9-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-基)乙腈：向压力管中添加 2-溴-1-氯-4-(三氟甲氧基)苯 (567 mg, 2.059 mmol)、来自实施例 92 步骤 A 的标题化合物 (200 mg, 1.029 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (94 mg, 0.103 mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯 (127 mg, 0.309 mmol) 和碳酸铯 (1006 mg, 3.09 mmol), 随后添加 1,4-二氧杂环己烷 (3 ml)。通过 N_2 脱气 5 分钟, 然后在 100℃ 下加热 2 天。将混合物通过 CELITE™ 硅藻土过滤, 并用 DCM 洗涤。将残余物通过硅胶上的快速色谱法 (EtOAc/己烷) 纯化以得到标题化合物。

[0193] 步骤 C. 外消旋的 3-((2H-四唑-5-基)甲基)-9-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一碳烷：向 NMP (1.4 mL)、乙酸 (0.400 mL) 和 H_2O (0.200 mL) 中的来自实施例 92 步骤 B 的标题化合物 (54 mg, 0.139 mmol) 的混合物中添加叠氮化钠 (181 mg, 2.78 mmol) 和三甲基胺盐酸盐 (66.4 mg, 0.694 mmol)。将得到的混合物在 220℃ 下微波照射 9 分钟。然后通过添加浓 HCl 将所得混合物酸化。将混合物浓缩, 并将所得残余物通过硅胶上的快速色谱法 (DCM/MeOH/ NH_3 (水溶液)) 纯化以得到标题化合物。LCMS m/z 432.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.42 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.90 (d, $J = 10.2$ Hz, 1 H), 3.71 (m, 1 H), 3.47 (m, 1 H), 3.04 (m, 3 H), 2.90 (m, 3 H), 2.26 (m, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 1.79 (m, 2 H), 1.67 (m, 3 H), 1.50 (m, 2 H)。人 GPR120 EC_{50} : 2630 nM。

[0194] 实施例 93a 和 93b



(R) 或 (S) 2-(9-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-基)乙酸的制备



步骤 A. 外消旋的 2-(9-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-基)乙腈

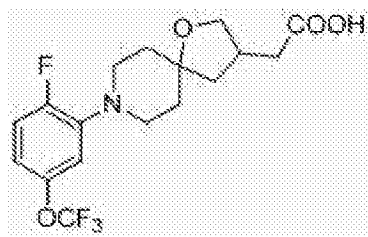
-基)乙腈: 向压力管中添加 2-溴-1-氟-4-(三氟甲氧基)苯 (0.327 mL, 2.059 mmol)、来自实施例 92 步骤 A 的标题化合物 (200 mg, 1.029 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (94 mg, 0.103 mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯 (127 mg, 0.309 mmol) 和碳酸铯 (1006 mg, 3.09 mmol), 随后添加 1,4-二氧杂环己烷 (3 mL)。通过 N_2 脱气 5 分钟, 然后在 100°C 下加热 2 天。将混合物通过 CELITE™ 硅藻土过滤, 并用 DCM 洗涤。将残余物通过硅胶上的快速色谱法 (EtOAc/己烷) 纯化以得到标题化合物。

[0195] 步骤 B. (S)-2-(9-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-基)乙酸或 (R)-2-(9-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一碳烷-3-基)乙酸: 向 EtOH (1 mL) 中的来自实施例 93 步骤 A 的标题化合物 (43 mg, 0.115 mmol) 中添加氢氧化钾 (1 mL, 10.00 mmol), 在 100°C 下加热 4.5 小时。使混合物冷却至环境温度, 用乙腈稀释, 用浓 HCl 酸化至 pH ~2。然后添加少量的水以形成两层。分离顶层。将水层用乙腈萃取两次。将有机层合并, 且在真空中减少体积。将溶液通过制备型 HPLC (乙腈/水 - 0.1% TFA) 纯化, 以得到作为棕色油状物的外消旋产物。使外消旋产物进行手性分离 (AD 柱, 25% MeOH (0.2% DEA)/ CO_2 , 70 mL/min, 100 巴), 以得到作为 ent A 的第一对映异构体和作为 ent B 的第二对映异构体。

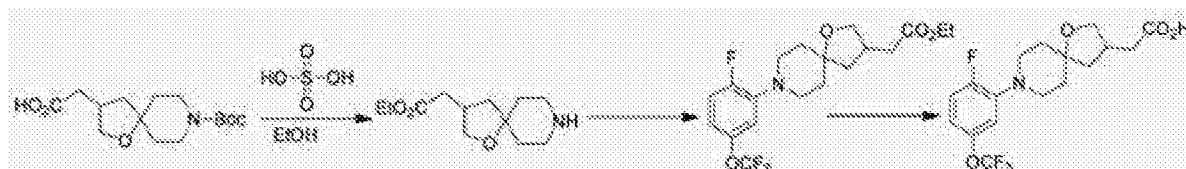
[0196] 产物对映异构体 93a: LCMS m/z 392.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.13 (dd, $J = 12.0, 8.4$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 3.18 (m, 3 H), 3.04 (m, 1 H), 2.22 (m, 3 H), 1.99 (m, 1 H), 1.78 (m, 3 H), 1.62 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H)。人 GPR120 EC_{50} : 1300 nM。

[0197] 产物对映异构体 93b: LCMS m/z 392.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.13 (dd, $J = 12.0, 8.4$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.73 (m, 1 H), 3.37 (dd, 10.2, 10.2 Hz, 1 H), 3.17 (m, 3 H), 3.04 (m, 1 H), 2.23 (m, 3 H), 1.99 (m, 1 H), 1.78 (m, 3 H), 1.62 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H)。人 GPR120 EC_{50} : 750 nM。

[0198] 实施例 94



外消旋的 2-(8-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)乙酸的制备



步骤 A. 外消旋的 2-(1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)乙酸乙酯：向 EtOH (8 mL) 中的 2-(8-(叔丁氧基羰基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)乙酸 (500 mg, 1.670 mmol) 的溶液中添加硫酸 (0.098 mL, 1.837 mmol)。将得到的溶液在 85℃ 下加热 70 分钟。将混合物在真空中浓缩, 然后通过使用 Varian 离子交换树脂柱脱盐, 以得到作为游离碱形式的标题化合物。

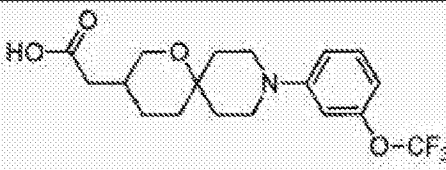
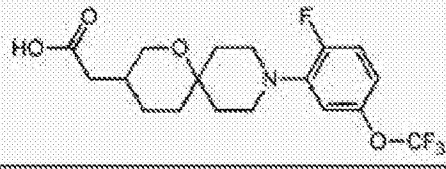
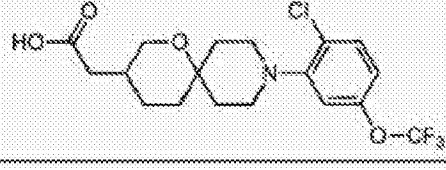
[0199] 步骤 B. 外消旋的 2-(8-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)乙酸乙酯：向压力管中添加 2-溴-1-氟-4-(三氟甲氧基)苯 (228 mg, 0.880 mmol)、来自实施例 94 步骤 A 的标题化合物 (100 mg, 0.440 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40.3 mg, 0.044 mmol) 和 2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯 (54.2 mg, 0.132 mmol) 和碳酸铯 (430 mg, 1.320 mmol), 随后添加 1,4-二氧杂环己烷 (3 mL)。通过 N_2 脱气 5 分钟, 然后在 100℃ 下加热过夜。使混合物冷却至环境温度, 通过 CELITE™ 硅藻土过滤, 并用 DCM 洗涤。将残余物通过硅胶上的快速色谱法 (EtOAc/己烷) 纯化以得到标题化合物。

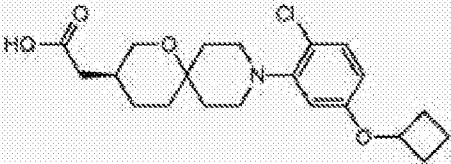
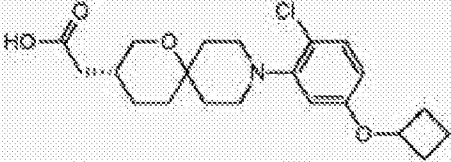
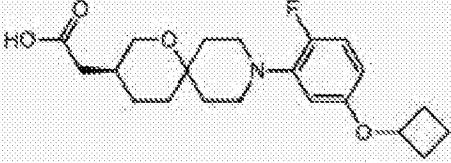
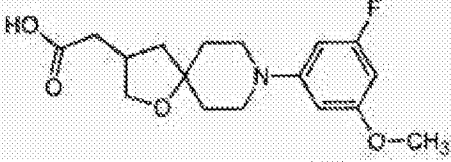
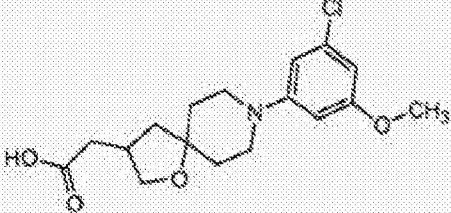
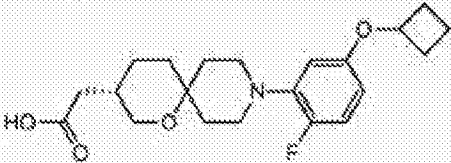
[0200] 步骤 C. 外消旋的 2-(8-(2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)-1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-3-基)乙酸：向 THF/MeOH 的 3:2 混合物中的来自实施例 94 步骤 B 的标题化合物 (63.4 mg, 0.156 mmol) 的溶液中添加 LiOH (1.564 mL, 1.564 mmol), 在室温下搅拌 2 天。将溶液通过添加 TFA 酸化。在真空中去除溶剂, 并将所得残余物溶解在乙腈/ H_2O /MeOH 中。将得到的溶液通过制备型 HPLC 反相 (乙腈/ H_2O + 0.1% TFA) 纯化以得到标题化合物。

[0201] LCMS m/z 378.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.10 (dd, $J = 12.0, 8.4$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 3.48 (dd, 8.4, 8.4 Hz, 1 H), 3.16 (m, 2 H), 3.09 (m, 2 H), 2.70 (m, 1 H), 2.41 (m, 2 H), 2.13 (m, 1 H), 1.82 (m, 4 H), 1.45 (m, 1 H)。人 GPR120 EC_{50} : 1477 nM。

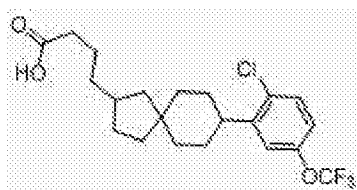
[0202] 表 3 中的实施例使用先前描述的化学法制备。

表 3.

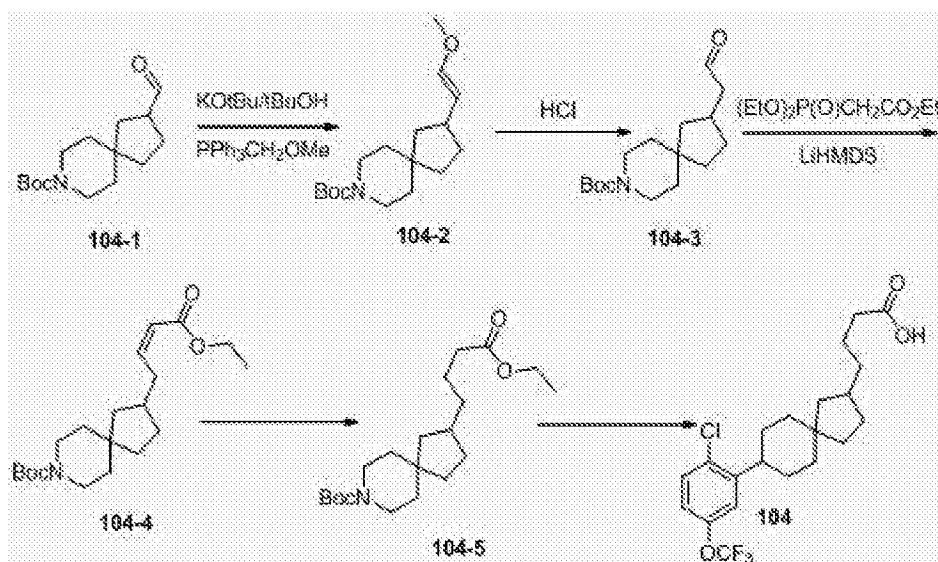
实施例编号	结构	LCMS [M+H] ⁺	GPRI20 人 EC ₅₀ (nM)
95		374.1	1895
96		391.4	1209
97		407.8	1294

实施例编号	结构	LCMS [M+H] ⁺	GPR120 人 EC ₅₀ (nM)
98		394.6	1533
99		395.6	1645
100		378.3	4281
101		323.4	2378
102		339.8	8096
103		378.8	3245

[0203] 实施例 104



4-(8-(2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基)螺[4.5]癸-2-基)丁酸的制备



步骤A: 将(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(385 mg, 1.122 mmol)分份添加至THF(1870 μ l)中的叔丁醇钾(1122 μ l, 1.122 mmol)和^tBuOH(107 μ l, 1.122 mmol)的搅拌的冷却的(-78 $^{\circ}$ C)混合物中,并将混合物在氮气下搅拌10分钟。然后将混合物温热至-10 $^{\circ}$ C并搅拌30分钟。将混合物冷却至-78 $^{\circ}$ C,并逐滴添加104-1(100mg, 0.374 mmol)(作为0.5mL THF中的溶液),并且,10分钟后,将混合物温热至-10 $^{\circ}$ C并搅拌2小时。将反应混合物倒至水上,并用乙酸乙酯萃取(3x)。将合并的萃取物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将残余物通过在硅胶(Isco 12g柱)上的柱色谱法纯化,用己烷/丙酮((0%至15%))洗脱,以得到104-2。LCMS m/z 296.51 [M + H]⁺。

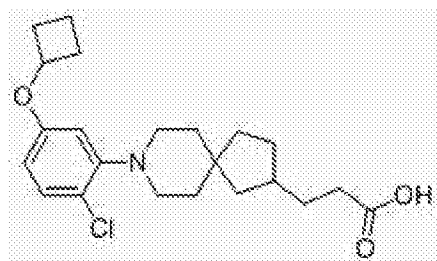
[0204] 步骤B: 将浓HCl水溶液(284 μ l, 0.284 mmol)添加至THF(711 μ l)中的104-2(42 mg, 0.142 mmol)的搅拌的冷却的(-10 $^{\circ}$ C)混合物中,并且将混合物在与此同时温热至室温的情况下在氮气下搅拌过夜。将反应混合物倒至碳酸氢钠水溶液上,并用二氯甲烷萃取(3x)。将合并的萃取物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥,得到104-3。LCMS m/z 282.47 [M + H]⁺。

[0205] 步骤C: 将LiHMDS(160 μ l, 0.160 mmol)添加至四氢呋喃(500 μ l)中的膦酰基乙酸三乙酯(38.1 μ l, 0.192 mmol)的搅拌的冷却的(-10 $^{\circ}$ C)混合物中,并在氮气下将混合物搅拌15分钟。然后添加作为四氢呋喃(500 μ l)中的溶液的104-3(36 mg, 0.128 mmol),并将混合物继续搅拌过夜,同时缓慢温热至室温。将反应混合物倒至氯化铵水溶液上,并用乙酸乙酯萃取(3x)。将合并的萃取物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将粗产物通过制备型TLC纯化,用己烷/乙酸乙酯(4:1)洗脱,得到104-4。LCMS m/z 352.59 [M + H]⁺。

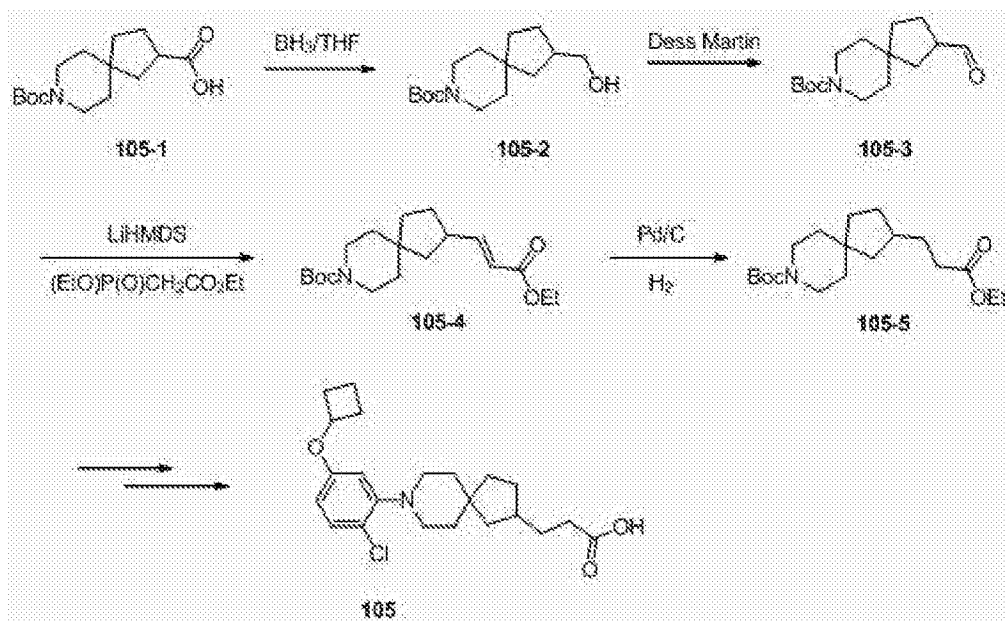
[0206] 步骤D: 将Pd/C(5 mg, 4.70 μ mol)添加至MeOH(2 ml)中的104-4(15 mg, 0.043 mmol),并将混合物在室温下在氢气囊下搅拌1小时。将反应混合物通过celite过滤并蒸发至干燥,得到104-5。LCMS m/z 354.60 [M + H]⁺。

[0207] 步骤E: 使用实施例1步骤D至步骤F中所述的条件将化合物104-5转化为实施例104。LCMS m/z 354.60 [M + H]⁺。

[0208] 实施例105



3-(8-(2-氯-5-环丁氧基苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸-2-基)丙酸的制备



步骤 A. 2-(羟基甲基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯：将硼烷-四氢呋喃络合物（7.06 mL THF 中的 1M 溶液，7.06 mmol）添加至 THF（35 mL）中的 8-(叔丁氧基羰基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸（2.0 g，7.06 mmol）的搅拌的冷却（-10℃）混合物中，并将混合物在氮气下搅拌过夜，同时温热至室温。将反应混合物倒至碳酸氢钠水溶液上，并用乙酸乙酯萃取（3x）。将合并的萃取物用盐水洗涤，经 MgSO_4 干燥，过滤并蒸发至干燥，得到 105-2。LCMS m/z 270.53 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

[0209] 步骤 B. 2-甲酰基-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯：将 Dess-Martin 氧化剂（3.8 g，8.91 mmol）添加至 DCM（37 mL）中的 105-2（2.0 g，7.42 mmol）的搅拌的冷却的（-10℃）混合物中，并且将混合物在氮气下搅拌 5 分钟，然后温热至室温，并再搅拌 2 小时。将反应混合物用乙醚稀释，然后添加碳酸氢钠水溶液和硫代硫酸钠水溶液，并将混合物快速搅拌 10 分钟。然后将混合物用乙醚萃取（3x）。将合并的萃取物用盐水洗涤，经 MgSO_4 干燥，过滤并蒸发至干燥，得到 105-3。LCMS m/z 268.49 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

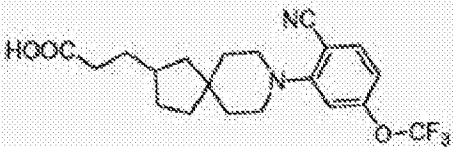
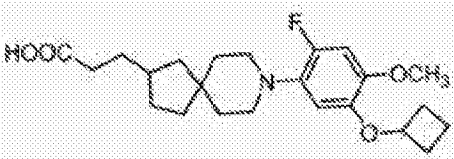
[0210] 步骤 C. (E)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯：将 LiHMDS（3.74 mL THF 中的 1M 溶液，3.74 mmol）添加至 THF（15.000 mL）中的膦酰基乙酸三乙酯（1006 mg，4.49 mmol）的搅拌的冷却的（-10℃）混合物中，并将混合物在氮气下搅拌 15 分钟。添加 THF（3mL）中的 3（800 mg，2.99 mmol）的溶液，并将混合物温热至室温，并再搅拌 1 小时。将反应混合物倒至氯化铵水溶液上，并用乙酸乙酯萃取（3x）。将合并的萃取物用盐水洗涤，经 MgSO_4 干燥，过滤并蒸发至干燥。将残余物通过在硅胶（Isco 24g 柱）上的柱色谱法纯化，用己烷/丙酮（0% 至 10%）洗脱，以得到 105-4。

LCMS m/z 360.63 $[M + Na]^+$ 。

[0211] 步骤D. 2-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯：将Pd/C (120 mg, 0.056 mmol) (10%碳载钯, 50%水)添加至MeOH (15 ml)中的105-4 (620 mg, 1.837 mmol),并将混合物在室温下在氢气囊下搅拌45分钟。然后将混合物过滤并蒸发至干燥,得到105-5。LCMS m/z 262.66 $[M + Na]^+$ 。

[0212] 步骤E. 3-(8-(2-氯-5-环丁氧基苯基)-8-氮杂螺[4.5]癸烷-2-基)丙酸：按照实施例1步骤D至F中所述的程序将化合物5转化为实施例105。LCMS m/z 392.6 $[M+H]^+$ 。
hGPR120 EC_{50} = 44.8 nM (IP1 测定)。

[0213] 表4中的实施例使用先前描述的化学法制备。

表 4.			
实施例 编号	结构	LCMS $[M+H]^+$	GPR120 人 $EC_{50}(nM)$ (IP1 测定)
106		397.5	220
107		406.6	202

[0214] 药物制剂的实施例

作为本发明化合物的口服组合物的具体实施方案,将50 mg的任一实施例与足够细碎的乳糖一起配制以提供580至590 mg的总量以填充0号硬明胶胶囊。

[0215] 尽管本发明已经参照其具体实施方案进行描述和说明,但在不脱离本发明的情况下可以在其中进行各种改变、修改和取代。例如,基于所治疗的患者的响应性,可替代的有效剂量可能是适用的。同样,药理学响应可以基于所选择的具体活性化合物、制剂和施用模式而不同。所有此类变化都包括在本发明内。

序列表

<110> Merck Sharp & Dohme Corp.
Chelliah, Mariappan
Chu, Hong Dong
Cox, Jason M.
Davies, Ian
Debenham, John S.
Eagen, Keith
Lan, Ping
London, Clare
Plotkin, Michael A.
Shah, Unmesh
Sinz, Christopher J.
Sun, Zhongxiang
Vaccaro, Henry M.
Venkatraman, Skikanth

<120> 用作 GPR120 激动剂的取代的螺哌啶基化合物

<130> 23331 PCT

<150> 61/712,534

<151> 2012-10-11

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 38

<212> DNA

<213> 智人

<400> 1

aggatccgcc gccatgtccc ctgaatgcgc gcgggcag

38

<210> 2

<211> 36

<212> DNA

<213> 智人

<400> 2

cgaattctta gccagaaata atcgacaagt catttc

36

<210> 3

<211> 39

<212> DNA

<213> 智人

<400> 3	
aggatccgcc gccatgtccc ctgagtgtgc acagacgac	39
<210> 4	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 4	
cgaattctta gctggaaata acagacaagt catttc	36