



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201625605 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：104110619

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 01 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2014/04/04

歐洲專利局

14305494.8

(71)申請人：賽諾菲公司 (法國) SANOFI (FR)

法國

(72)發明人：舒溫克 駱勒 SCHWINK, LOTHAR (DE)；班恩 克利斯坦 BUNING, CHRISTIAN

(DE)；格隆畢克 漢納 GLOMBIK, HEINER (DE)；戈索 馬修斯 GOSSEL,

MATTHIAS (DE)；卡德瑞特 戴特 KADEREIT, DIETER (DE)；哈蘭德 尼斯

HALLAND, NIS (DE)；洛曼 馬修斯 LOHMANN, MATTHIAS (DE)；波洛蘭恩

克里斯托福 POEVERLEIN, CHRISTOPH (DE)；里特 柯特 RITTER, KURT (DE)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：0 共 92 頁

(54)名稱

用於治療糖尿病、肥胖、血脂異常及相關病症之作為 GPR 119 調節劑的經取代之稠合雜環類
SUBSTITUTED FUSED HETEROCYCLES AS GPR119 MODULATORS FOR THE TREATMENT OF
DIABETES, OBESITY, DYSLIPIDEMIA AND RELATED DISORDERS

(57)摘要

本發明涉及取代的稠合雜環化合物。所述取代的稠合雜環化合物為 GPR119 調節劑且可用於預防和/或治療糖尿病、肥胖、血脂障礙及相關障礙。本發明還涉及作為藥物中活性成分的取代的稠合雜環化合物的用途，以及包含它們的藥物組合物。

The present invention relates to substituted fused heterocyclic compounds.

The substituted fused heterocyclic compounds are GPR119 modulators and useful for the prevention and/or treatment of diabetes, obesity, dyslipidemia and related disorders. The invention furthermore relates to the use of substituted fused heterocyclic compounds as active ingredients in pharmaceuticals, and pharmaceutical compositions comprising them.

發明摘要

※ 申請案號： 104110619

※ 申請日： 104.4.1

【發明名稱】(中文/英文)

CoD471/24 (2006.01)
 A61K31/437 (2006.01)
 ※IPC 分類：A61K31/404 (2006.01)
 A61P3/04 (2006.01)
 A61P3/06 (2006.01)
 A61P3/10 (2006.01)

用於治療糖尿病、肥胖、血脂異常及相關病症之作為GPR119

調節劑的經取代之稠合雜環類

SUBSTITUTED FUSED HETEROCYCLES AS GPR119

MODULATORS FOR THE TREATMENT OF DIABETES,

OBESITY, DYSLIPIDEMIA AND RELATED DISORDERS

【中文】

本發明涉及取代的稠合雜環化合物。所述取代的稠合雜環化合物為GPR119調節劑且可用於預防和/或治療糖尿病、肥胖、血脂障礙及相關障礙。本發明還涉及作為藥物中活性成分的取代的稠合雜環化合物的用途，以及包含它們的藥物組合物。

【英文】

The present invention relates to substituted fused heterocyclic compounds.

The substituted fused heterocyclic compounds are GPR119 modulators and useful for the prevention and/or treatment of diabetes, obesity, dyslipidemia and related disorders. The invention furthermore relates to the use of substituted fused heterocyclic compounds as active ingredients in pharmaceuticals, and pharmaceutical compositions comprising them.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

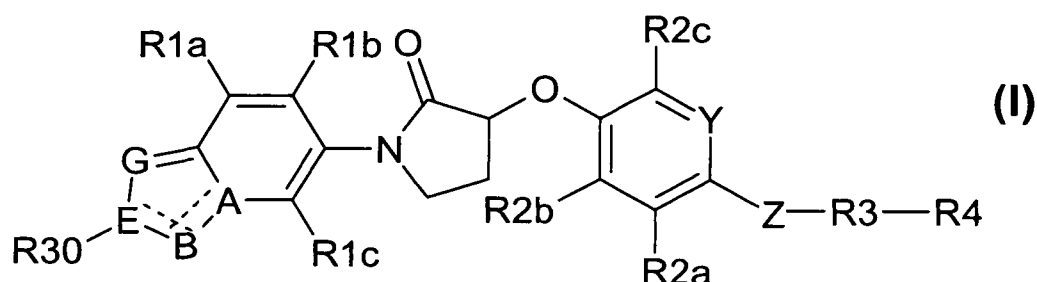
【發明名稱】(中文/英文)

用於治療糖尿病、肥胖、血脂異常及相關病症之作為GPR119調節劑的經取代之稠合雜環類

SUBSTITUTED FUSED HETEROCYCLES AS GPR119
MODULATORS FOR THE TREATMENT OF DIABETES,
OBESITY, DYSLIPIDEMIA AND RELATED DISORDERS

【技術領域】

本發明涉及式I的雜環化合物



其中 R1a、R1b、R1c、R2a、R2b、R2c、R3、R4、R30、A、B、E、G、Y 和 Z 如下文中所定義。所述稠合雜環化合物 I 為 GPR119 調節劑且用於預防和/或治療糖尿病、肥胖、血脂異常及相關障礙。本發明還涉及所述式 I 的稠合雜環化合物作為藥物中活性成分的用途，以及包含它們的藥物組合物。

【先前技術】

GPR119 為 G-蛋白偶聯受體，其主要表達在胰臟的 β 細胞及腸的 K-和 L-細胞中。體外研究顯示 GPR119 的激動劑通過在腸和胰臟衍生細胞系活化 cAMP 途徑分別介導 GLP-1 和胰島素的分泌。這支援了以下假說：GPR119 調節劑(具體地為激動劑)通過增加胰島素和腸激素(如 GIP、GLP-1 和 PYY)的分泌可用於治療糖尿病及相關障礙。由於已發現胰島素的分泌嚴格地為葡萄糖依賴性的，因此可極大地避免低血糖症發作。此外，可從腸肽的釋放預期有益效應，如減少進食。通過活化 GPR119 而刺激 β 細胞也可改善 β 細胞功能和 β 細胞質量。齧齒類中 GPR119 激動劑的研究顯示所預測的降低葡萄糖效應。對於一些此類動物研究，報導了進食減少和體重減輕。最近，使用 GPR119 激動劑的臨床試驗增加證據支援對脂質參數的陽性效應，即提高人類的 HDL 並降低 LDL 和甘油三酯。WO2013/070463A2 披露了 GPR119 激動劑可用於治療血脂異常。總之，GPR119 的調節劑(具體地為激動劑)可具有預防和/或治療哺乳動物尤其是人類的代謝性障礙的治療效用(therapeutic utility)。所述障礙和疾病的實例包括 2 型糖尿病、1 型糖尿病、糖耐量減低(impaired glucose tolerance)、胰島素耐受(insulin resistance)、 β 細胞功能喪失、高血糖症(hyperglycemia)、高膽固醇血症(hypercholesterolemia)、血脂異常、高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia)、X 綜合征、代謝綜合征、肥胖、脂肪肝(fatty liver)、脂肪變性、脂肪性肝(steatohepatitis)、肝硬化、微血管和大血管障礙、高血壓、慢性低度炎症、視網膜病(retinopathy)、神經病(neuropathy)、腎病(nephropathy)、動脈粥樣硬化、冠心病、內

皮功能障礙和骨骼相關性疾病例如骨質疏鬆症、類風濕性關節炎或骨關節炎。

已知數種 GPR119 的調節劑。例如 WO2011146335 和 WO2012037393 描述了作為 GPR119 調節劑的呋啉取代的內醯胺。WO2010048149 描述了用於治療疾病的雜環 GPR119 調節劑及其製備。WO2004110994 描述了作為 5-HT1B 配體的呋嗪基-芳基氧基和呋嗪基-雜芳基氧基-N-芳基內醯胺的製備。

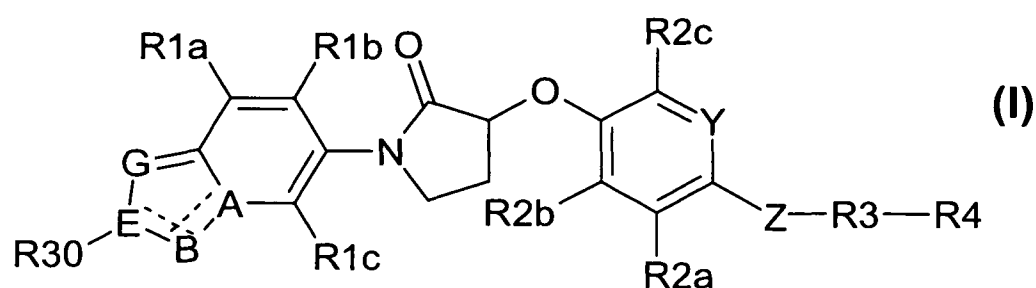
【發明內容】

本發明的一個目的在於提供作為藥物活性成分的新化合物。

本發明的另一個目的在於提供新化合物，其可降低哺乳動物的血糖且適於預防和/或治療糖尿病、肥胖、血脂異常及相關障礙。

另一個目的是提供新 GPR119 調節劑，尤其是激動劑，其可治療性地用於預防和/或治療糖尿病、肥胖、血脂異常及相關障礙。

因此，本發明的主題為式 I 化合物



其中

A 為 N 或 C；

B 為 CO、N 或 CH；

E 為 N 或 C；

G 為 N 或 CR30；

其中基團 A、B、E 或 G 中的至少一個為 N；

R30 為 H 或(CR11R12)_n-R32；

R11、R12 彼此獨立地為 H 或(C1-C6)-烷基；

n 為 0、1、2 或 3；

R32 為(C1-C6)-烷基、(C3-C8)-環烷基、COOR13、CONR14R15、SO2R16 或 OH；

R13 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R14、R15 彼此獨立地為 H、(C1-C6)-烷基、取代有 OR17 的(C1-C6)-烷基，或(C3-C6)-環烷基；

或者 R14、R15 與它們所連接的 N-原子一起形成 4-、5-或 6-元雜環，其任選地含有選自 O、S 和 NR18 的另外的雜原子；

其中所述 4-、5-或 6-元雜環可任選地取代有 1 至 3 個選自(C1-C4)-烷基和 OR17 的基團；

R16 為(C1-C6)-烷基；

R17 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R18 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R1a、R1b、R1c 彼此獨立地為 H、F、Cl、Br、(C1-C6)-烷基或 CN；

R2a、R2b、R2c 彼此獨立地為 H、F、Cl、Br、(C1-C6)-烷基或 CN；

Y 為 N 或 CH；

Z 為鍵、O、CR5R5'、NR6、C=O、S、SO 或 SO2；

R5、R5'、R6 彼此獨立地為 H 或(C1-C4)-烷基；

R3 為鍵或(CR7R7')_p；

p 為 0、1、2、3 或 4；

R7、R7'彼此獨立地為 H 或(C1-C6)-烷基；

R4 為(C1-C6)-烷基、OR8、(C3-C8)-環烷基、(C5-C8)-二環烷基、4-、5-或 6-元雜環、苯基或 5-或 6-元雜芳基環；

其中基團(C3-C8)-環烷基、(C5-C8)-二環烷基、4-、5-或 6-元雜環、苯基、5-或 6-元雜芳基環可任選地取代有 1 至 3 個選自以下的基團：(C1-C4)-烷基、(C1-C4)-烷醯基、羥基、羥基-(C1-C4)-烷基、(C1-C3)-烷基氧基-(C1-C4)-烷基、氧代、F 或 Cl；

R8 為 H、(C1-C6)-烷基、羥基-(C1-C4)-烷基或(C1-C3)-烷基氧基-(C1-C4)-烷基；

其中在每次出現時烷基的氫原子可部分或全部被氟原子替代；

呈其任一種立體異構形式，或任意比例的立體異構形式的混合物，或其生理學上可接受的鹽。

在另一組實施方案中，中心吡咯烷酮環的 3-位具有(R)-構型。

在另一組實施方案中，A 為 N，B 為 CO，E 為 N 且 G 為 N。

在另一組實施方案中，A 為 C，B 為 N，E 為 N 且 G 為 N。

在另一組實施方案中，R11 和 R12 為 H。

在另一組實施方案中，R32 為 COOR13、CONR14R15 或 OH。

在另一組實施方案中，R32 為 COOR13、CONR14R15。

在另一組實施方案中，R32 為 CONR14R15。

在另一組實施方案中，R14、R15 彼此獨立地為 H、(C1-C6)-烷基或取代有 OR17 的(C1-C6)-烷基。

在另一組實施方案中，R16 為 CH₃。

在另一組實施方案中，R1a、R1c 彼此獨立地為 H、F 或 CH₃。

在另一組實施方案中，R1b 為 H。

在另一組實施方案中，R1a 為 H 或 F。

在另一組實施方案中，R1b 和 R1c 為 H。

在另一組實施方案中，R2a 為 H、F 或 CH₃。

在另一組實施方案中，R2b 和 R2c 為 H，Y 為 N。

在另一組實施方案中，Z 為 O。

在另一組實施方案中，R7、R7' 為 H。

在另一組實施方案中，p 為 0、1 或 2。

在另一組實施方案中，R4 為(C1-C6)-烷基、OR8、(C3-C8)-環烷基或苯基；其中基團(C3-C8)-環烷基和苯基可任選地取代有 1 至 3 個基團 F。

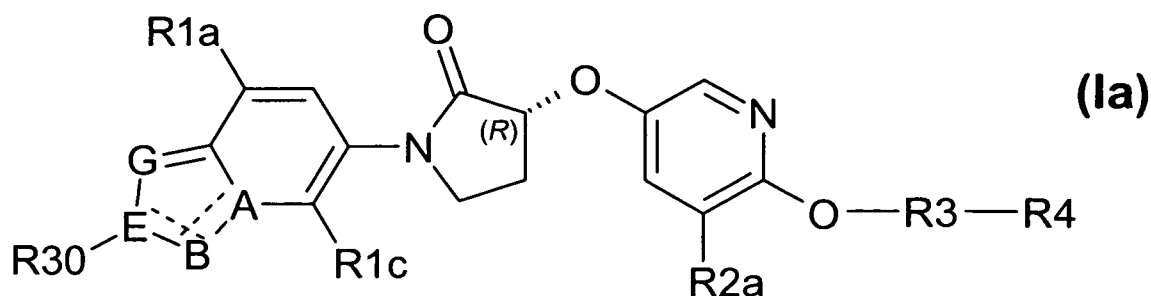
在另一組實施方案中，R3 為鍵。

在另一組實施方案中，R3 為 CH₂ 或 CH₂-CH₂。

在另一組實施方案中，R3 為 CH₂。

在另一組實施方案中，R4 為(C3-C6)-環烷基。

在另一組實施方案中，式 I 化合物為式 Ia 化合物



其中

A 為 N 或 C；

B 為 CO、N 或 CH；

E 為 N 或 C；

G 為 N 或 CR₃₀；

其中基團 A、B、E 或 G 中的至少一個為 N；

R₃₀ 為 H 或(CR₁₁R₁₂)_n-R₃₂；

R₁₁、R₁₂ 彼此獨立地為 H 或(C1-C6)-烷基；

n 為 0、1、2 或 3；

R₃₂ 為(C1-C6)-烷基、(C3-C8)-環烷基、COOR₁₃、CONR₁₄R₁₅、SO₂R₁₆ 或 OH；

R₁₃ 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R₁₄、R₁₅ 彼此獨立地為 H、(C1-C6)-烷基、取代有 OR₁₇ 的(C1-C6)-烷基，或(C3-C6)-環烷基；

或者 R₁₄、R₁₅ 與它們所連接的 N-原子一起形成 4-、5-或 6-元雜環，其任選地含有選自 O、S 和 NR₁₈ 的另外的雜原子；

其中所述 4-、5-或 6-元雜環可任選地取代有 1 至 3 個選自(C1-C4)-烷基和 OR₁₇ 的基團；

R₁₆ 為(C1-C6)-烷基；

R₁₇ 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R₁₈ 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R_{1a}、R_{1c} 彼此獨立地為 H、F、Cl、Br、(C1-C6)-烷基或 CN；

R_{2a} 為 H、F、Cl、Br、(C1-C6)-烷基或 CN；

R₃ 為鍵或(CR₇R_{7'})_p；

p 為 0、1、2、3 或 4；

R7、R7'彼此獨立地為 H 或(C1-C6)-烷基；

R4 為(C1-C6)-烷基、OR8、(C3-C8)-環烷基、(C5-C8)-二環烷基、4-、5-或 6-元雜環、苯基或 5-或 6-元雜芳基環；

其中基團(C3-C8)-環烷基、(C5-C8)-二環烷基、4-、5-或 6-元雜環、苯基、5-或 6-元雜芳基環可任選地取代有 1 至 3 個選自以下的基團：(C1-C4)-烷基、(C1-C4)-烷醯基、羥基、羥基-(C1-C4)-烷基、(C1-C3)-烷基氧基-(C1-C4)-烷基、氧代、F 或 Cl；

R8 為 H、(C1-C6)-烷基、羥基-(C1-C4)-烷基或(C1-C3)-烷基氧基-(C1-C4)-烷基；

其中在每次出現時烷基的氫原子可部分或全部被氟原子替代；

呈其任一種立體異構形式，或任意比例的立體異構形式的混合物，或其生理學上可接受的鹽。

在另一組實施方案中，式 I 化合物為式 Ia 化合物，其中

A 為 N 或 C；

B 為 CO、N 或 CH；

E 為 N 或 C；

G 為 N 或 CR₃₀；

其中基團 A、B、E 或 G 中的至少一個為 N；

R₃₀ 為(CR₁₁R₁₂)_n-R₃₂；

R₁₁、R₁₂ 彼此獨立地為 H 或(C1-C6)-烷基；

n 為 0、1 或 2；

R32 為(C1-C6)-烷基、(C3-C8)-環烷基、COOR13、CONR14R15
或 OH；

R13 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R14、R15 彼此獨立地為 H、(C1-C6)-烷基、取代有 OR17 的
(C1-C6)-烷基，或(C3-C6)-環烷基；

或者 R14、R15 與它們所連接的 N-原子一起形成 4-、5-或 6-
元雜環，其任選地含有選自 O、S 和 NR18 的另外的雜原子；

其中所述 4-、5-或 6-元雜環可任選地取代有 1 至 3 個選自
(C1-C4)-烷基和 OR17 的基團；

R16 為(C1-C6)-烷基；

R17 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R18 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R1a、R1c 彼此獨立地為 H、F、Cl、Br、(C1-C6)-烷基或 CN；

R2a 為 H、F、Cl、Br、(C1-C6)-烷基或 CN；

R3 為 CH2；

R4 為(C3-C8)-環烷基，其可任選地取代有 1 至 3 個選自以下
的基團：(C1-C4)-烷基和 F；

其中在每次出現時烷基的氫原子可部分或全部被氟原子替
代；

呈其任一種立體異構形式，或任意比例的立體異構形式的混合
物，或其生理學上可接受的鹽。

在另一組實施方案中，式 I 化合物為式 Ia 化合物，其中
A 為 N 或 C；

B 為 CO、N 或 CH；

E 為 N 或 C；

G 為 N 或 CR₃₀；

其中基團 A、B、E 或 G 中的至少一個為 N；

R₃₀ 為 (CR₁₁R₁₂)_n-R₃₂；

R₁₁、R₁₂ 彼此獨立地為 H 或 (C₁-C₆)-烷基；

n 為 0、1 或 2；

R₃₂ 為 (C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、COOR₁₃、CONR₁₄R₁₅ 或 OH；

R₁₃ 為 H 或 (C₁-C₆)-烷基；

R₁₄、R₁₅ 彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基、取代有 OR₁₇ 的 (C₁-C₆)-烷基，或 (C₃-C₆)-環烷基；

或者 R₁₄、R₁₅ 與它們所連接的 N-原子一起形成 4-、5-或 6-元雜環，其任選地含有選自 O、S 和 NR₁₈ 的另外的雜原子；

其中所述 4-、5-或 6-元雜環可任選地取代有 1 至 3 個選自 (C₁-C₄)-烷基和 OR₁₇ 的基團；

R₁₆ 為 (C₁-C₆)-烷基；

R₁₇ 為 H 或 (C₁-C₆)-烷基；

R₁₈ 為 H 或 (C₁-C₆)-烷基；

R_{1a}、R_{1c} 彼此獨立地為 H、F、Cl、Br、(C₁-C₆)-烷基或 CN；

R_{2a} 為 H、F、Cl、Br、(C₁-C₆)-烷基或 CN；

R₃ 為 CH₂；

R₄ 為 (C₃-C₈)-環烷基；

其中在每次出現時烷基的氫原子可部分或全部被氟原子替

代；

呈其任一種立體異構形式，或任意比例的立體異構形式的混合物，或其生理學上可接受的鹽。

在另一組實施方案中，式 I 化合物為式 Ia 化合物，其中

A 為 N 或 C；

B 為 CO、N 或 CH；

E 為 N 或 C；

G 為 N 或 CR₃₀；

其中基團 A、B、E 或 G 中的至少一個為 N；

R₃₀ 為 CH₂CONR₁₄R₁₅；

R₁₄、R₁₅ 彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基、取代有 OR₁₇ 的 (C₁-C₆)-烷基，或(C₃-C₆)-環烷基；

R₁₇ 為 H 或(C₁-C₆)-烷基；

R_{1a}、R_{1c} 彼此獨立地為 H 或 F；

R_{2a} 為 H；

R₃ 為 CH₂；

R₄ 為(C₃-C₈)-環烷基；

呈其任一種立體異構形式，或任意比例的立體異構形式的混合物，或其生理學上可接受的鹽。

取決於 E、B 和 A 的定義，式 I 和 Ia 中 E 與 B 之間或 B 與 A 之間的虛線表示在這些位置可存在雙鍵(例如，參見實施例 1-01 的片段 C=N-N，參見實施例 1-03 的片段 C=C-N，參見實施例 1-04 的片段 N-CO-N，參見實施例 1-05 的片段 N=C-N和參見實施例 1-15

在 E 和 B 通過雙鍵連接且 E 為 N 的情況下，式 I、Ia 或 Ib 中不存在基團 R30。

(Ib)

Chemical structure (Ib) is a pyridine ring substituted with a 2-oxo-2-(4-((R)-1-(2,6-dialkyl-4-(alkylamino)-1H-pyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)phenoxy)ethyl group and a 4-alkoxyphenyl group. The pyridine ring is substituted at the 2-position with a 2-oxo-2-(4-((R)-1-(2,6-dialkyl-4-(alkylamino)-1H-pyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)phenoxy)ethyl group and at the 4-position with a 4-alkoxyphenyl group. The pyridine ring is substituted at the 2-position with a 2-oxo-2-(4-((R)-1-(2,6-dialkyl-4-(alkylamino)-1H-pyridin-3-yl)pyrrolidin-1-yl)phenoxy)ethyl group and at the 4-position with a 4-alkoxyphenyl group.

或者 R14、R15 與它們所連接的 N-原子一起形成 4-、5-或 6-

元雜環，其任選地含有選自 O、S 和 NR18 的另外的雜原子；

其中所述 4-、5-或 6-元雜環可任選地取代有 1 至 3 個選自 (C1-C4)-烷基和 OR17 的基團；

R16 為(C1-C6)-烷基；

R17 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R18 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R1a、R1c 彼此獨立地為 H、F、Cl、Br、(C1-C6)-烷基或 CN；

R2a 為 H、F、Cl、Br、(C1-C6)-烷基或 CN；

R3 為鍵或(CR7R7')_p；

p 為 0、1、2、3 或 4；

R7、R7'彼此獨立地為 H 或(C1-C6)-烷基；

R4 為(C1-C6)-烷基、OR8、(C3-C8)-環烷基、(C5-C8)-二環烷基、4-、5-或 6-元雜環、苯基或 5-或 6-元雜芳基環；

其中基團(C3-C8)-環烷基、(C5-C8)-二環烷基、4-、5-或 6-元雜環、苯基、5-或 6-元雜芳基環可任選地取代有 1 至 3 個選自以下的基團：(C1-C4)-烷基、(C1-C4)-烷酯基、羥基-、羥基-(C1-C4)-烷基-、(C1-C3)-烷基氧基-(C1-C4)-烷基、氧代、F 或 Cl；

R8 為 H、(C1-C6)-烷基、羥基-(C1-C4)-烷基或(C1-C3)-烷基氧基-(C1-C4)-烷基；

其中在每次出現時烷基的氫原子可部分或全部被氟原子替代；

呈其任一種立體異構形式，或任意比例的立體異構形式的混合物，或其生理學上可接受的鹽。

在另一組實施方案中，式 I 化合物為式 Ib 化合物，其中

R30 為 $(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_n\text{-R}_{32}$ ；

R11、R12 彼此獨立地為 H 或 (C1-C6)-烷基；

n 為 1；

R32 為 $\text{CONR}_{14}\text{R}_{15}$ ；

R14、R15 彼此獨立地為 H、(C1-C6)-烷基、取代有 OR17 的 (C1-C6)-烷基，或 (C3-C6)-環烷基；

或者 R14、R15 與它們所連接的 N-原子一起形成 4-、5-或 6-元雜環，其任選地含有選自 O、S 和 NR18 的另外的雜原子；

其中所述 4-、5-或 6-元雜環可任選地取代有 1 至 3 個選自 (C1-C4)-烷基和 OR17 的基團；

R17 為 H 或 (C1-C6)-烷基；

R18 為 H 或 (C1-C6)-烷基；

R1a、R1c 彼此獨立地為 H、F、Cl、Br、(C1-C6)-烷基或 CN；

R2a 為 H、F、Cl、Br、(C1-C6)-烷基或 CN；

R3 為 CH_2 ；

R4 為 (C3-C8)-環烷基；

其中在每次出現時烷基的氫原子可部分或全部被氟原子替代；

呈其任一種立體異構形式，或任意比例的立體異構形式的混合物，或其生理學上可接受的鹽。

在另一組實施方案中，式 I 化合物為式 Ib 化合物，其中

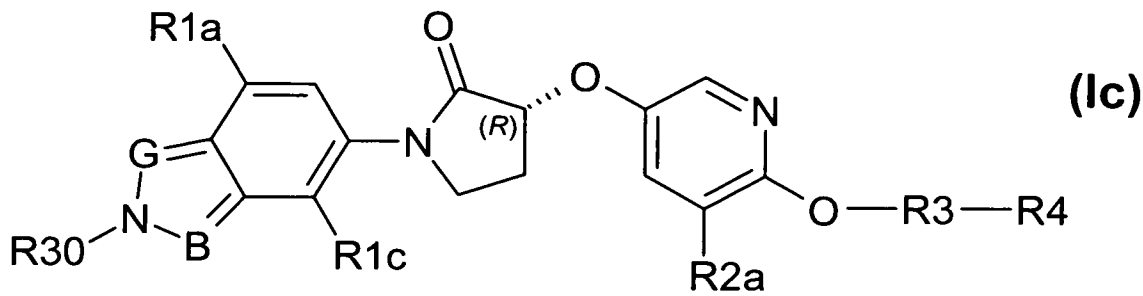
B 為 CO、N 或 CH；

E 為 N 或 C ；

G 為 N 或 CR₃₀ ；

其中基團 B、E 或 G 中的至少兩個為 N。

在另一組實施方案中，式 I 化合物為式 Ic 化合物



其中

B 為 N 或 CH ；

G 為 N 或 CR₃₀ ；

其中基團 B 或 G 中的至少一個為 N ；

R₃₀ 為 H 或 (CR₁₁R₁₂)_n-R₃₂ ；

R₁₁、R₁₂ 彼此獨立地為 H 或 (C₁-C₆)-烷基 ；

n 為 0、1、2 或 3 ；

R₃₂ 為 (C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、COOR₁₃、CONR₁₄R₁₅、SO₂R₁₆ 或 OH ；

R₁₃ 為 H 或 (C₁-C₆)-烷基 ；

R₁₄、R₁₅ 彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基、取代有 OR₁₇ 的 (C₁-C₆)-烷基，或 (C₃-C₆)-環烷基 ；

或者 R₁₄、R₁₅ 與它們所連接的 N-原子一起形成 4-、5-或 6-元雜環，其任選地含有選自 O、S 和 NR₁₈ 的另外的雜原子 ；

其中所述 4-、5-或 6-元雜環可任選地取代有 1 至 3 個選自 (C1-C4)-烷基和 OR17 的基團；

R16 為(C1-C6)-烷基；

R17 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R18 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R1a、R1c 彼此獨立地為 H、F、Cl、Br、(C1-C6)-烷基或 CN；

R2a 為 H、F、Cl、Br、(C1-C6)-烷基或 CN；

R3 為鍵或(CR7R7')_p；

p 為 0、1、2、3 或 4；

R7、R7'彼此獨立地為 H 或(C1-C6)-烷基；

R4 為(C1-C6)-烷基、OR8、(C3-C8)-環烷基、(C5-C8)-二環烷基、4-、5-或 6-元雜環、苯基或 5-或 6-元雜芳基環；

其中基團(C3-C8)-環烷基、(C5-C8)-二環烷基、4-、5-或 6-元雜環、苯基、5-或 6-元雜芳基環可任選地取代有 1 至 3 個選自以下的基團：(C1-C4)-烷基、(C1-C4)-烷醯基、羥基、羥基-(C1-C4)-烷基、(C1-C3)-烷基氧基-(C1-C4)-烷基、氧代、F 或 Cl；

R8 為 H、(C1-C6)-烷基、羥基-(C1-C4)-烷基或(C1-C3)-烷基氧基-(C1-C4)-烷基；

其中在每次出現時烷基的氫原子可部分或全部被氟原子替代；

呈其任一種立體異構形式，或任意比例的立體異構形式的混合物，或其生理學上可接受的鹽。

在另一組實施方案中，式 I 化合物為式 Ic 化合物，其中

R30 為 CH₂CONR₁₄R₁₅；

R₁₄、R₁₅ 彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基、取代有 OR₁₇ 的 (C₁-C₆)-烷基，或(C₃-C₆)-環烷基；

R₁₇ 為 H 或(C₁-C₆)-烷基；

R_{1a}、R_{1c} 彼此獨立地為 H 或 F；

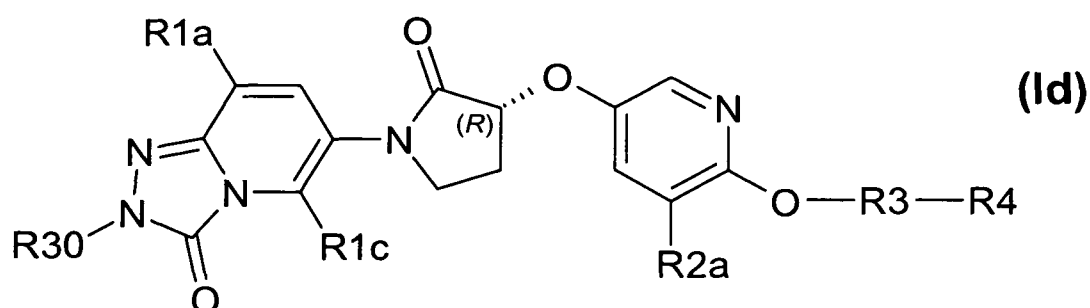
R_{2a} 為 H；

R₃ 為 CH₂；

R₄ 為(C₃-C₈)-環烷基；

呈其任一種立體異構形式，或任意比例的立體異構形式的混合物，或其生理學上可接受的鹽。

在另一組實施方案中，式 I 化合物為式 Id 化合物



其中

R₃₀ 為 H 或(CR₁₁R₁₂)_n-R₃₂；

R₁₁、R₁₂ 彼此獨立地為 H 或(C₁-C₆)-烷基；

n 為 0、1、2 或 3；

R₃₂ 為(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、COOR₁₃、CONR₁₄R₁₅、SO₂R₁₆ 或 OH；

R₁₃ 為 H 或(C₁-C₆)-烷基；

R14、R15 彼此獨立地為 H、(C1-C6)-烷基、取代有 OR17 的 (C1-C6)-烷基，或(C3-C6)-環烷基；

或者 R14、R15 與它們所連接的 N-原子一起形成 4-、5-或 6-元雜環，其任選地含有選自 O、S 和 NR18 的另外的雜原子；

其中所述 4-、5-或 6-元雜環可任選地取代有 1 至 3 個選自 (C1-C4)-烷基和 OR17 的基團；

R16 為(C1-C6)-烷基；

R17 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R18 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R1a、R1c 彼此獨立地為 H、F、Cl、Br、(C1-C6)-烷基或 CN；

R2a 為 H、F、Cl、Br、(C1-C6)-烷基或 CN；

R3 為鍵或(CR7R7')_p；

p 為 0、1、2、3 或 4；

R7、R7'彼此獨立地為 H 或(C1-C6)-烷基；

R4 為(C1-C6)-烷基、OR8、(C3-C8)-環烷基、(C5-C8)-二環烷基、4-、5-或 6-元雜環、苯基或 5-或 6-元雜芳基環；

其中基團(C3-C8)-環烷基、(C5-C8)-二環烷基、4-、5-或 6-元雜環、苯基、5-或 6-元雜芳基環可任選地取代有 1 至 3 個選自以下的基團：(C1-C4)-烷基、(C1-C4)-烷醯基、羥基-、羥基-(C1-C4)-烷基-、(C1-C3)-烷基氧基-(C1-C4)-烷基、氧代、F 或 Cl；

R8 為 H、(C1-C6)-烷基、羥基-(C1-C4)-烷基或(C1-C3)-烷基氧基-(C1-C4)-烷基；

其中在每次出現時烷基的氫原子可部分或全部被氟原子替代；

呈其任一種立體異構形式，或任意比例的立體異構形式的混合物，或其生理學上可接受的鹽。

在另一組實施方案中，式 I 化合物為式 Id 化合物，其中

R30 為 CH₂CONR₁₄R₁₅；

R₁₄、R₁₅ 彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基、取代有 OR₁₇ 的 (C₁-C₆)-烷基，或(C₃-C₆)-環烷基；

R₁₇ 為 H 或(C₁-C₆)-烷基；

R_{1a}、R_{1c} 彼此獨立地為 H 或 F；

R_{2a} 為 H；

R₃ 為 CH₂；

R₄ 為(C₃-C₈)-環烷基；

呈其任一種立體異構形式，或任意比例的立體異構形式的混合物，或其生理學上可接受的鹽。

在另一實施方案中，式 I 化合物包括選自實施例 1-01 至 1-30 和 2-01 至 2-05 的化合物。

在另一實施方案中，式 I 化合物包括選自下列的化合物：

(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-1-(2-環丙基-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-2-酮、

(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-1-([1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-6-基)吡咯烷-2-酮、

(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-1-咪唑並[1,2-a]吡

啖-6-基-吡咯烷-2-酮、

2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-1-甲基-3-氧代-咪唑並[1,5-a]吡啶-2-基]乙酸甲酯、

(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-1-([1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-6-基)吡咯烷-2-酮、

2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-基]乙酸、

2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-基]乙酸甲酯、

6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯、

2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺、

8-氟-6-[(3R)-3-[[6-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-2H-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-酮、

2-[6-[(3R)-3-[[6-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺、

2-[6-[(3R)-3-[4-(2-環丙基乙醯基)苯氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺、

2-[6-[(3R)-3-[4-(2-環丙基乙醯基)苯氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-8-氟-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺、

6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-2H-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-酮、

2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-2-基]乙酸甲酯、

2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]吡啶-2-基]乙酸、

2-[5-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]苯並三唑-2-基]乙酸、

2-[5-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]苯並三唑-2-基]乙酸甲酯、

2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基]乙酸、

2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基]乙酸甲酯、

(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-1-(2-甲基苯並三唑-5-基)吡咯烷-2-酮、

2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-4-氟-苯並三唑-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺、

6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-2-甲基-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-酮、

2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]乙酸、

6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-8-氟-2H-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-酮、

2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]乙酸甲酯、

6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-8-氟-2-甲基-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3-酮、

2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-8-氟-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]乙酸甲酯、

(R)-2-(6-(3-((6-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基)氧基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-8-氟-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙酸、

2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-8-氟-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺、

N-環丙基-2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-8-氟-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]乙醯胺、

2-[5-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]苯並三唑-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺、

2-[5-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]苯並三唑-2-基]-N-(2-羥基乙基)乙醯胺和

2-[5-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]苯並三唑-2-基]乙醯胺。

在另一實施方案中，式 I 化合物包括選自下列的化合物：

2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯

胺、

2-[6-[(3R)-3-[[6-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺、

2-[6-[(3R)-3-[4-(2-環丙基乙醯基)苯氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺、

2-[6-[(3R)-3-[4-(2-環丙基乙醯基)苯氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-8-氟-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺、

2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-8-氟-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺和

N-環丙基-2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-8-氟-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]乙醯胺。

在另一實施方案中，式 I 化合物為 2-[6-[(3R)-3-[[6-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺。

在另一實施方案中，式 I 化合物為 N,N-二甲基-2-[3-氧代-6-[(3R)-2-氧代-3-[[6-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]氧基]吡咯烷-1-基]-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]乙醯胺。

在另一實施方案中，式 I 化合物為 2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-8-氟-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺。

在另一實施方案中，式 I 化合物為 N-環丙基-2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-8-氟-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]乙醯胺。

可在式 I 化合物中出現數次的結構要素例如基團、取代基、雜環成員、數目或其它特徵，例如烷基，如 R5、R5'、R7、R7'等基團，其均可彼此獨立地具有任意所示的含義且在每種情況下可彼此相同或不同。例如，二烷基氨基中的烷基可相同或不同。

本申請所用的術語“包括”和“包含”以其開放的、沒有限制的方式使用。本申請所用的術語“(C1-C6)”等分別是指具有 1 至 6 個碳原子的部分等。在術語如“羥基-(C0-C4)-烷基”中，“(C0)-烷基”是指鍵(即在該情況下是指直接鍵合的羥基)，或者在未取代的“(C0)-烷基”情況下，其是指氫。

本申請所用的術語“烷基”是指飽和的、單價羥基。本申請所用的術語“烯基”是指含有至少一個碳-碳雙鍵的單價羥基，其中每個雙鍵可具有 E-或 Z-構型。本申請所用的術語“炔基”是指含有至少一個碳-碳三鍵的單價羥基。烷基、烯基和炔基可為線性的(即直鏈的)或支鏈的。當它們是其它基團(例如烷基氧基(=烷氧基、O-烷基)、烷基氧基羰基或烷基取代的氨基)的部分時，或者當它們被取代時，這同樣適用。取決於各自的定義，烷基中的碳原子數目可為 1、2、

3、4、5 或 6 個，或者 1、2、3 或 4 個。烷基的實例為甲基、乙基、丙基(包括正丙基和異丙基)、丁基(包括正丁基、仲丁基、異丁基和叔丁基)、戊基(包括正戊基、1-甲基丁基、異戊基、新戊基和叔戊基)、己基(包括正己基、3,3-二甲基丁基和異己基)。烯基和炔基中的雙鍵和三鍵可分別存在於任意位置。烯基和炔基的實例為乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基(=烯丙基)、丁-2-烯基、2-甲基丙-2-烯基、3-甲基丁-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基、丙-2-炔基(=炔丙基)、丁-2-炔基、丁-3-炔基、己-4-炔基或己-5-炔基。取代的烷基、烯基和炔基可在任意位置被取代，條件是各個化合物足夠穩定且適用於期望目標諸如用作藥物物質。具體基團和式 I 化合物足夠穩定且適用於期望目標諸如用作藥物物質的前提條件一般適用於式 I 化合物中所用基團的定義。

彼此獨立且獨立於任意其它取代基，烷基、二價烷基、烯基、炔基、環烷基和雜環烷基任選地被一個或多個可位於任意位置的氟取代基取代，即所述基團可未被氟取代基取代或者被氟取代基取代，例如被 1、2 或 3 個，被 1 或 2 個或者被 1 個氟取代基取代。氟取代的所述基團的實例為三氟甲基、二氟甲基和氟甲基。

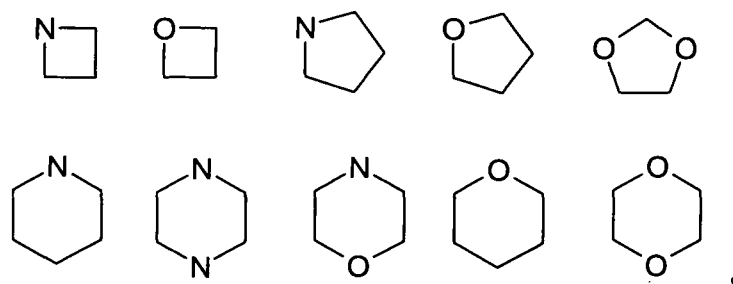
本申請所用的術語“烷二基”或“亞烷基”是指飽和的二價烴基。本申請所用的術語“烯二基”是指含有至少一個碳-碳雙鍵的二價烴基，其中每個雙鍵可具有 E-或 Z-構型。本申請所用的術語“炔二基”是指含有至少一個碳-碳三鍵的二價烴基。至於適用，先前關於烷基、烯基和炔基的解釋相應地適用於烷二基、烯二基和炔二基，它們由此可同樣地為直鏈和支鏈的。二價烷基的實例為-CH₂- (=亞甲基)、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、

-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH(CH₃)-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-、
-C(CH₃)₂-CH₂-、-CH₂-C(CH₃)₂-。

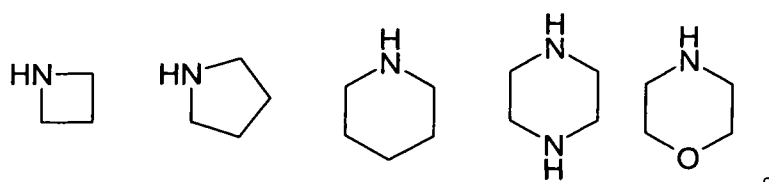
除非另有說明，本申請所用的術語“環烷基”是指飽和的或部分飽和的烴環系統的單價基團，其可為單環的。在單環環烷基中，環碳原子的數目可為例如 3、4、5、6、7 或 8 個。在本發明的一個實施方案中，獨立於任何其它環烷基中環碳原子的數目，環烷基中環碳原子的數目為 3、4、5 或 6 個，在另一個實施方案中為 3 或 4 個，在另一個實施方案中為 3 個，在另一個實施方案中為 5 或 6 個，在另一個實施方案中為 5 個，在另一個實施方案中為 6 個。環烷基的實例為環丙基、環丁基、環戊基和環己基。

除非另有說明，本申請所用的術語“雜環(heterocycle)”是指上文所定義的環烷基，其中 1、2、3 或 4 個碳原子被氮或氧原子替代，條件是雜環烷基系統是穩定的且適於作為用於式 I 化合物的期望目標諸如用作藥物物質的亞組。取決於各雜環基的定義，在本發明的一個實施方案中，獨立於任何其它雜環基中環雜原子的數目，可存在於雜環基中的環雜原子數目為 1 或 2 個，在另一個實施方案中為 2 個，在另一個實施方案中為 1 個，其中環雜原子可相同或不同。雜環烷基可通過除螺原子或橋頭原子之外的任意環碳原子或飽和的環氮原子連接。

示例性單環雜環烷基衍生自但不限於下列環系統：氮雜環丁烷、氧雜環丁烷、吡咯烷、四氫呋喃、1,3-二氧雜環戊烷、吡啶、吡嗪、嗎啉、四氫吡喃或 1,4-二噁烷：



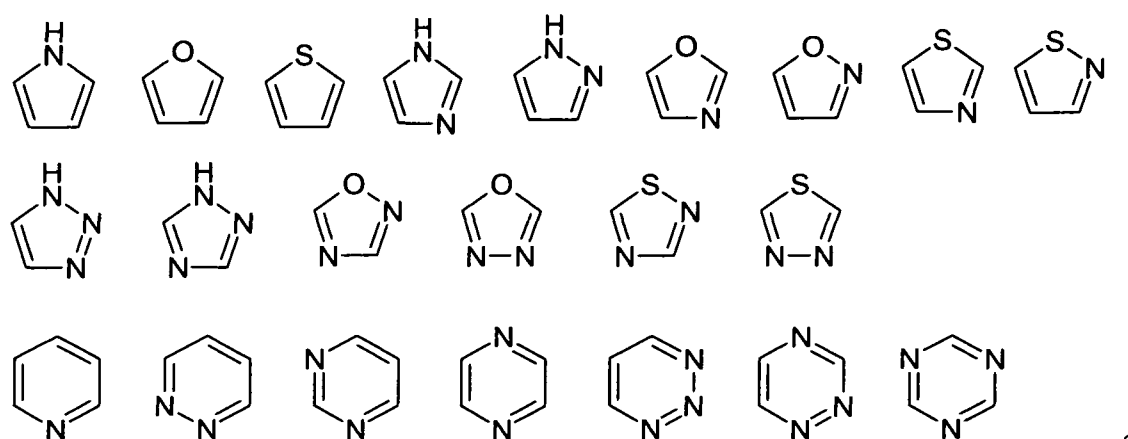
在一個實施方案中，單環雜環烷基衍生自氮雜環丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪或嗎啉：



本申請所用的術語“芳基”是指通過脫去一個氫從芳族烴中衍生的基團，諸如苯基。

本申請所用的術語“雜芳基”是指衍生自完全不飽和的單環環系統的基團，其中 1、2 或 3 個碳原子被雜原子替代。環雜原子通常選自 N、O 和 S，其中 N 包括攜帶氫原子或取代基的環氮原子以及不攜帶氫原子或取代基的環氮原子。環雜原子可位於任意位置，條件是雜環系統是穩定的且適於作為用於式 I 化合物的期望目標諸如用作藥物物質的亞組。雜芳基衍生自 5 元或 6 元單環。

示例性雜芳基系統衍生自但不限於下列環系統：吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑(=[1,3]噁唑)、異噁唑(=[1,2]噁唑)、噻唑(=[1,3]噻唑)、異噻唑(=[1,2]噻唑)、[1,2,3]三唑、[1,2,4]三唑、[1,2,4]噁二唑、[1,3,4]噁二唑、[1,2,4]噻二唑、[1,3,4]噻二唑、吡啶、噻嗪、嘧啶、吡嗪、[1,2,3]三嗪、[1,2,4]三嗪或[1,3,5]三嗪：



任選地被一個或多個取代基取代的基團(如苯基)和芳族雜環的殘基可為未取代的或取代的，例如或者被 1、2 或 3 個，或者被 1 或 2 個，或者被 1 個相同或不同的可位於任意位置的取代基取代。母環系統在 5 元環的環氮原子上攜帶氫原子的芳族氮雜環，諸如吡咯或咪唑環，可在環碳原子和/或在上述環氮原子上被取代。在本發明的一個實施方案中，上述環氮原子上的取代基選自(C1-C4)-烷基，即上述芳族雜環的環氮原子攜帶氫原子或(C1-C4)-烷基取代基。當就芳族雜環和任何其它雜環中的環氮原子而言，它們可攜帶氫原子或取代基時，上述環氮原子攜帶氫原子或取代基，或者它們不攜帶氫原子或取代基。攜帶氫原子或取代基的環氮原子出現在含氮 5 元環中，如存在於吡咯或咪唑中，並且出現在非芳族環(包括飽和環)中。不攜帶氫原子或取代基的環氮原子，除非它們以帶正電形式存在，包括除了攜帶氫原子或取代基的環氮原子之外的任何其它環氮原子，出現在芳族環中，如存在於噻唑、咪唑或吡啶那樣，以及出現在非芳族環中，其中它們為雙鍵的部分，以及它們作為環經由其鍵合的環氮原子出現。式 I 化合物中芳族雜環的適合環氮原子諸如吡啶環的環氮原子，通常還可以 N-氧化物

或以季銨鹽形式存在，例如以 N-(C1-C4)-烷基鹽諸如 N-甲基鹽形式存在，其中在本發明的一個實施方案中，上述季銨鹽中的抗衡離子為生理學上可接受的陰離子，其衍生自形成生理學上可接受鹽的酸。

在單取代的苯基中，取代基可位於 2-位、3-位或 4-位。在二取代的苯基中，取代基可位於 2,3-位、2,4-位、2,5-位、2,6-位、3,4-位或 3,5-位。在三取代的苯基中，取代基可位於 2,3,4-位、2,3,5-位、2,3,6-位、2,4,5-位、2,4,6-位或 3,4,5-位。

環雜原子可位於任意位置，條件是雜環系統是本領域中已知的且是穩定的且適於作為用於式 I 化合物的期望目標諸如用作藥物物質的亞組。在本發明的一個實施方案中，兩個環氧原子不可存在於任何雜環的相鄰環位置，在另一個實施方案中，兩個選自氧和硫的環雜原子不可存在於任何雜環的相鄰環位置。雜環基上的取代基可位於任意位置。例如，在吡啶-2-基中，取代基可位於 3-位和/或 4-位和/或 5-位和/或 6-位，在吡啶-3-基中，取代基可位於 2-位和/或 4-位和/或 5-位和/或 6-位，在吡啶-4-基中，取代基可位於 2-位和/或 3-位和/或 5-位和/或 6-位。

當氧代基團與碳原子鍵合時，其替代母體系統碳原子上的兩個氫原子。因此，如果鏈或環中的 CH₂ 基團被氧代取代，即被雙重鍵合的氧原子取代，其成為 CO 基團。明顯的是，氧代基團不可作為芳族環(例如苯基)碳原子上的取代基出現。

本發明包括式 I 化合物的所有立體異構形式及其鹽和溶劑化物。對於每個手性中心，獨立於其它任何手性中心，式 I 化合物可以 S 構型或基本上以 S 構型，或者以 R 構型或基本上以 R 構型，

或者以呈任意比例的 S 異構體和 R 異構體的混合物形式存在。本發明包括所有可能的對映異構體和非對映異構體及呈所有比例的兩種或多種立體異構體的混合物，例如對映異構體和/或非對映異構體的混合物。因此，可以對映異構體存在的本發明化合物可以對映異構體純的形式(均為左旋和右旋對映體)存在，並且呈所有比例的兩種對映異構體的混合物(包括外消旋體)的形式。在 E/Z 異構或順/反異構的情況下，例如在雙鍵或環(諸如環烷基環)上的 E/Z 異構或順/反異構，本發明包括 E 形式和 Z 形式，或者順式形式和反式形式，以及呈所有比例的這些形式的混合物。在本發明的一個實施方案中，可以兩種或多種立體異構體形式出現的化合物為純的或基本上純的單獨的立體異構體。單獨的立體異構體的製備可如下進行，例如在合成中使用立體化學均一的起始物質或者在立體選擇性合成中，通過慣常方法(色譜或結晶)分離異構體的混合物。任選地，可在分離立體異構體之前進行衍生化。立體異構體混合物的分離可在式 I 化合物階段或者在起始物質或合成期間的中間體階段進行。本發明還包括式 I 化合物的所有互變異構形式及其鹽和溶劑化物。

如果式 I 化合物含有一個或多個酸性和/或鹼性基團，即成鹽基團，本發明還包括它們相應的生理學上或毒理學上可接受的鹽，即無毒鹽，具體地為它們的藥學上可接受的鹽。

本發明還包括式 I 化合物的所有溶劑化物，例如水合物或與醇諸如(C1-C4)-烷醇的加合物、式 I 化合物的活性代謝物以及式 I 化合物的前藥和衍生物(其在體外未必展現出藥理學活性但在體內可轉化成藥理學活性化合物)，例如羧酸基團的酯或醯胺。

本發明化合物可與其它藥理學活性化合物廣泛地組合使用，諸如 Rote Liste 2014 中所提到的所有藥物，例如 Rote Liste 2014 第 12 章中所提到的所有抗糖尿病藥、Rote Liste 2014 第 06 章中所提到的所有減肥藥或食欲抑制劑、Rote Liste 2014 第 58 章中所提到的所有降脂藥、Rote Liste 2014 第 17 章中所提到的所有抗高血壓藥、Rote Liste 中所提到的所有腎保護藥或 Rote Liste 2014 第 36 章中所提到的所有利尿劑。

所述活性成分組合可通過對患者分開給藥活性成分或者以組合產物(其中在一種藥物製劑中存在多種活性成分)形式施用。當分開給藥時，可同時或按任意次序依序給藥。為了達到所需組合的治療效應，可選擇本發明化合物和(一種或多種)其它藥學活性成分的量以及給藥的相對時機。可在(1)包括所有藥學活性成分的單位藥物組合物；或(2)各自包含至少一種藥學活性成分的單獨藥物組合物中同時進行所述組合的給藥。可替換地，所述組合物可依序分開給藥，其中先給予一種治療劑，然後再給予第二種，反之亦然。上述依序給藥在時間上可以是接近的或遠離的。

下文提到最多的活性成分披露在 USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2014 中。

適於組合的治療劑包括，例如抗糖尿病藥，諸如：

胰島素和胰島素衍生物，例如：甘精胰島素(insulin glargine) (例如 Lantus®)，高於 100U/mL 濃縮的甘精胰島素，例如 270 - 330U/mL 甘精胰島素或 300U/mL 甘精胰島素(如 EP 2387989 中所披露)；賴穀胰島素(insulin glulisine) (例如 Apidra®)；地特胰島素(insulin detemir) (例如 Levemir®)；賴脯胰島素(insulin lispro) (例

如 Humalog®、Liprolog®)；德穀胰島素(insulin degludec) (例如 DegludecPlus®、IdegLira (NN9068))；門冬胰島素(insulin aspart) 和門冬胰島素製劑(例如 NovoLog®)；基礎胰島素(basal insulin)及類似物(例如 LY2605541、LY2963016、NN1436)；PEG 化賴脯胰島素(PEGylated insulin lispro) (例如 LY-275585)；長效胰島素(long-acting insulin) (例如 NN1436、Insumera (PE0139)、AB-101、AB-102、Sensulin LLC)；中效胰島素(intermediate-acting insulin) (例如 Humulin®N、Novolin®N)；速效(fast-acting)和短效胰島素(short-acting insulin) (例如 Humulin®R、Novolin®R、Linjeta® (VIAject®)、PH20 胰島素、NN1218、HinsBet®)；預混胰島素(premixed insulin)；SuliXen®；NN1045；胰島素加 Symlin®；PE-0139；ACP-002 水凝膠胰島素(hydrogel insulin)以及口服的、可吸入的、經皮的和含服的或經舌下的胰島素(例如 Exubera®、Nasulin®、Afrezza®、insulin tregopil、TPM-02 胰島素、Capsulin®、Oral-lyn®、Cobalamin®口服胰島素、ORMD-0801、Oshadi 口服胰島素、NN1953、NN1954、NN1956、VIAtab®)。

可適合的還有那些通過雙官能連接物與白蛋白或另一種蛋白鍵合的胰島素衍生物。

胰高血糖素樣肽 1 (Glucagon-like-peptide 1) (GLP-1)、GLP-1 類似物和 GLP-1 受體激動劑，例如：利司那肽(lixisenatide) (例如 Lyxumia®)、艾塞那肽(exenatide) (例如 exendin-4、rExendin-4、Byetta®、Bydureon®、艾塞那肽 NexP)、利拉魯肽(liraglutide) (例如 Victoza®)、索馬魯肽(semaglutide)、他泊魯肽(taspoglutide)、阿比魯肽(albiglutide)、杜拉魯肽(dulaglutide)、ACP-003、CJC-1134-PC、

GSK-2374697、PB-1023、TTP-054、蘭格拉肽(langlenatide) (HM-11260C)、CM-3、GLP-1 Eligen、AB-201、ORMD-0901、NN9924、NN9926、NN9927、Nodexen、Viador-GLP-1、CVX-096、ZYOG-1、ZYG-1、ZP-3022、CAM-2036、DA-3091、DA-15864、ARI-2651、ARI-2255、艾塞那肽-XTEN (VRS-859)、艾塞那肽-XTEN + 胰高血糖素-XTEN (VRS-859 + AMX-808)和聚合物結合的 GLP-1 及 GLP-1 類似物。

雙重 GLP-1/GIP 激動劑(例如 RG-7697 (MAR-701)、MAR-709、BHM081、BHM089、BHM098)。

雙重 GLP-1/胰高血糖素受體激動劑(例如 BHM-034、OAP-189 (PF-05212389、TKS-1225)、TT-401/402、ZP2929、LAPS-HMOXM25、MOD-6030)。

雙重 GLP-1/胃泌素激動劑(例如 ZP-3022)。

其它合適的組合配對物(partner)為：

其它胃腸肽，諸如肽 YY 3-36 (PYY3-36)或其類似物和胰多肽 (PP)或其類似物。

胰高血糖素受體激動劑或拮抗劑、葡萄糖依賴型促胰島素多肽 (GIP)受體激動劑或拮抗劑、饑餓素(ghrelin)拮抗劑或反向激動劑、xenin 及其類似物。

二肽基肽酶-IV (DPP-4)抑制劑，例如：阿格列汀(alogliptin) (例如 Nesina®、Kazano®)、利格列汀(linagliptin) (例如 Ondero®、Trajenta®、Tradjenta®、Trayenta®)、沙格列汀(saxagliptin) (例如 Onglyza®、Komboglyze XR®)、西格列汀(sitagliptin) (例如 Januvia®、Xelevia®、Tesavel®、Janumet®、Velmetia®、Juvisync®、Janumet

XR®)、阿納列汀(anagliptin)、特力列汀(teneligliptin) (例如 Tenelia®)、曲格列汀(trelagliptin)、維格列汀(vildagliptin) (例如 Galvus®、Galvumet®)、吉格列汀(gemigliptin)、奧格列汀(omarigliptin)、evogliptin、度格列汀(dutogliptin)、DA-1229、MK-3102、KM-223、KRP-104、PBL-1427、鹽酸呱諾沙星(Pinoxacin hydrochloride)和 Ari-2243。

鈉依賴型葡萄糖轉運體 2 (SGLT-2)抑制劑，例如：卡格列淨(canagliflozin)、達格列淨(dapagliflozin)、瑞格列淨(remogliflozin)、依碳酸瑞格列淨(remogliflozin etabonate)、舍格列淨(sergliflozin)、恩格列淨(empagliflozin)、依格列淨(ipragliflozin)、托格列淨(tofogliflozin)、魯格列淨(luseogliflozin)、埃格列淨(ertugliflozin)、EGT-0001442、LIK-066、SBM-TFC-039 和 KGA-3235 (DSP-3235)。

雙重 SGLT-2 和 SGLT-1 抑制劑(例如 LX-4211、LIK066)。

SGLT-1 抑制劑(例如 LX-2761、KGA-3235)或 SGLT-1 抑制劑與抗肥胖藥的組合，諸如回腸膽汁酸轉移(IBAT)抑制劑(例如 GSK-1614235 + GSK-2330672)。

雙胍類(例如二甲雙胍(metformin)、丁福明(buformin)、苯乙雙胍(phenformin))。

噻唑烷二酮類(例如吡格列酮(pioglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone))、格列酮類似物(例如洛貝格列酮(lobeglitazone))。

過氧化物酶體增植物啟動受體(Peroxisome proliferator-activated receptor) (PPAR-)(α 、 γ 或 α/γ)激動劑或調節劑(例如薩格列紫(saroglitazar) (例如 Lipaglyn®)、GFT-505)，或 PPAR γ 部分激動劑(例如 Int-131)。

磺醯脲類(例如甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列美脲(glimepiride)、Amaryl®、格列吡嗪(glipizide))和氯茴苯酸類(meglitinides) (例如那格列奈(nateglinide)、瑞格列奈(repaglinide)或米格列奈(mitiglinide))。

α -糖苷酶抑制劑(例如阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)、伏格列波糖(voglibose))。

胰澱素(Amylin)和胰澱素類似物(例如普蘭林肽(pramlintide)、Symlin®)。

G-蛋白偶聯受體 119 (GPR119)激動劑(例如 GSK-1292263、PSN-821、MBX-2982、APD-597、ARRY-981、ZYG-19、DS-8500、HM-47000、YH-Chem1)。

GPR40 激動劑(例如 TUG-424、P-1736、P-11187、JTT-851、GW9508、CNX-011-67、AM-1638、AM-5262)。

GPR120 激動劑和 GPR142 激動劑。

全身性或低吸收性 TGR5 (GPBAR1 = G-蛋白偶聯的膽汁酸受體 1)激動劑(例如 INT-777、XL-475、SB756050)。

其它合適的組合配對物為：

糖尿病免疫治療劑，例如：口服 2 型 C-C 趨化因數受體(CCR-2)拮抗劑(例如 CCX-140、JNJ-41443532)、白介素 1 β (IL-1 β)拮抗劑(例如 AC-201)或口服單克隆抗體(MoA) (例如 methalozamide、VVP808、PAZ-320、P-1736、PF-05175157、PF-04937319)。

用於治療代謝綜合征和糖尿病的抗炎藥，例如：核因數 κ B 抑制劑(例如 Triolex®)。

腺苷酸活化蛋白激酶(Adenosine monophosphate-activated

protein kinase) (AMPK)刺激劑(stimulant)，例如：伊格列明 (Imeglimin) (PXL-008)、Debio-0930 (MT-63-78)、R-118。

11- β -羥基類固醇脫氫酶 1 (11- β -HSD-1)的抑制劑(例如 LY2523199、BMS770767、RG-4929、BMS816336、AZD-8329、HSD-016、BI-135585)。

葡糖激酶的活化劑(例如 PF-04991532、TTP-399 (GK1-399)、GKM-001 (ADV-1002401)、ARRY-403 (AMG-151)、TAK-329、TMG-123、ZYGK1)。

二醯基甘油 O-醯基轉移酶(DGAT)的抑制劑(例如 pradigastat (LCQ-908))、蛋白酪氨酸磷酸酶 1 的抑制劑(例如曲度奎明 (trodusquemine))、葡萄糖-6-磷酸酶的抑制劑、果糖-1,6-二磷酸酶的抑制劑、糖原磷酸化酶的抑制劑、磷酸烯醇丙酮酸羧激酶的抑制劑、糖原合酶激酶的抑制劑、丙酮酸脫氫酶激酶的抑制劑。

葡萄糖轉運體-4 的調節劑、生長抑素受體 3 激動劑(例如 MK-4256)。

一種或多種降脂藥也適於用作組合配對物，例如：3-羥基-3-甲基戊二醯基-輔酶-A-還原酶(HMG-CoA-還原酶)抑制劑，諸如辛伐他汀(simvastatin) (例如 Zocor®、Inegy®、Simcor®)、阿托伐他汀(atorvastatin) (例如 Sortis®、Caduet®)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin) (例如 Crestor®)、普伐他汀(pravastatin) (例如 Lipostat®、Selipran®)、氟伐他汀(fluvastatin) (例如 Lescol®)、匹伐他汀(pitavastatin) (例如 Livazo®、Livalo®)、洛伐他汀(lovastatin) (例如 Mevacor®、Advicor®)、美伐他汀(mevastatin) (例如 Compactin®)、立伐他汀(rivastatin)、西立伐他汀(cerivastatin) (Lipobay®); 貝特類(fibrate)，

諸如苯紮貝特(bezafibrate) (例如 Cedur® retard)、環丙貝特(ciprofibrate) (例如 Hyperlipen®)、非諾貝特(fenofibrate) (例如 Antara®、Lipofen®、Lipanthyl®)、吉非羅齊(gemfibrozil) (例如 Lopid®、Gevilon®)、依託貝特(etofibrate)、雙貝特(simfibrate)、氯煙貝特(ronifibrate)、克利貝特(clinofibrate)、氯貝胺(clofibrade)、煙酸及其衍生物(例如尼克酸(niacin), 其包括尼克酸的緩釋製劑); 煙酸受體 1 激動劑(例如 GSK-256073); PPAR- δ 激動劑; 乙醯基-CoA-醯基轉移酶(ACAT)抑制劑(例如阿伐麥布(avasimibe)); 膽固醇吸收抑制劑(例如依折麥布(ezetimibe)、Ezetrol®、Zetia®、Liptruzet®、Vytorin®、S-556971); 膽汁酸結合性物質(例如考來烯胺(cholestyramine)、考來維侖(colesevelam)); 回腸膽汁酸轉運體(IBAT)抑制劑(例如 GSK-2330672、LUM-002); 微粒體甘油三酯轉移蛋白(MTP)抑制劑(例如洛美他派(lomitapide) (AEGR-733)、SLx-4090、granotapide); 9 型前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶/kexin (PCSK9)的調節劑(例如 alirocumab (REGN727/SAR236553)、AMG-145、LGT-209、PF-04950615、MPSK3169A、LY3015014、ALD-306、ALN-PCS、BMS-962476、SPC5001、ISIS-394814、1B20、LGT-210、1D05、BMS-PCSK9Rx-2、SX-PCK9、RG7652); LDL 受體正調控劑(up-regulator), 例如肝選擇性甲狀腺激素受體 β 激動劑(例如伊泊替羅(eprotirome) (KB-2115)、MB07811、蘇比替羅(sobetirome) (QRX-431)、VIA-3196、ZYT1); 提高 HDL 的化合物, 諸如: 膽固醇酯轉運蛋白(CETP)抑制劑(例如安塞曲匹(anacetrapib) (MK0859)、達塞曲匹(dalcetrapib)、依賽曲匹(evacetrapib)、JTT-302、DRL-17822、TA-8995、R-1658、LY-2484595、DS-1442); 或雙重

CETP/PCSK9 抑制劑(例如 K-312)；ATP-結合盒(ABC1)調控劑；脂質代謝調節劑(例如 BMS-823778、TAP-301、DRL-21994、DRL-21995)；磷脂酶 A2 (PLA2)抑制劑(例如 darapladib、Tyrisa®、伐瑞拉地(varespladib)、利拉地(rilapladib))；ApoA-I 增強劑(例如 RVX-208、CER-001、MDCO-216、CSL-112)；膽固醇合成抑制劑(例如 ETC-1002)；脂質代謝調節劑(例如 BMS-823778、TAP-301、DRL-21994、DRL-21995)和 ω -3 脂肪酸及其衍生物(例如二十五碳五烯酸乙酯(icosapent ethyl) (AMR101)、Epanova®、AKR-063、NKPL-66、PRC-4016、CAT-2003)。

其它合適的組合配對物為一種或多種用於治療肥胖的活性物質，諸如，例如：

溴隱亭(Bromocriptine) (例如 Cycloset®、Parlodel®)；芬特明(phentermine)和芬特明製劑或組合(例如 Adipex-P、Ionamin、Qsymia®)；苄非他明(benzphetamine) (例如 Didrex®)、安非拉酮(diethylpropion) (例如 Tenuate®)、苯甲曲秦(phendimetrazin) (例如 Adipost®、Bontril®)、安非他酮(bupropion)及組合(例如 Zyban®、Wellbutrin XL®、Contrave®、Empatic®)；西布曲明(sibutramine) (例如 Reductil®、Meridia®)、托吡酯(topiramate) (例如 Topamax®)、唑尼沙胺(zonisamide) (例如 Zonegran®)、替索芬辛(tesofensine)；阿片類拮抗劑，諸如納曲酮(naltrexone) (例如 Naltrexin®、納曲酮+安非他酮)；大麻素受體 1 (CB1)拮抗劑(例如 TM-38837)；黑素濃縮激素(MCH-1)拮抗劑(例如 BMS-830216、ALB-127158(a))；MC4 受體激動劑和部分激動劑(例如 AZD-2820、RM-493)；神經肽 Y5 (NPY5)或 NPY2 拮抗劑(例如維奈呱利(velneperit)、S-234462)；

NPY4 激動劑(例如 PP-1420)； β -3-腎上腺素能受體激動劑；瘦素或瘦素模擬物；5-羥基色胺 2c (5HT_{2c})受體的激動劑(例如氯卡色林(lorcaserine)、Belviq®)；普蘭林肽/美曲普汀(pramlintide/metreleptin)；脂肪酶抑制劑，諸如西替司他(cetilistat)(例如 Cametor®)、奧利司他(orlistat)(例如 Xenical®、Calobalin®)；血管生成抑制劑(例如 ALS-L1023)；倍他司汀(betahistidin)和組氨酸 H3 拮抗劑(例如 HPP-404)；AgRP (刺鼠相關蛋白)抑制劑(例如 TTP-435)；血清素再攝取抑制劑，諸如氟西汀(fluxoxetine)(例如 Fluctine®)、度格西汀(duloxetine)(例如 Cymbalta®)；雙重或三重單胺攝取抑制劑(多巴胺、去甲腎上腺素和血清素重攝取)，諸如舍曲林(sertraline)(例如 Zoloft®)、替索芬辛(tesofensine)；甲硫氨酸氨基肽酶 2 (MetAP2)抑制劑(例如貝洛拉尼(beloranib))和對抗產生纖維細胞生長因數受體 4 (FGFR4)的反義寡核苷酸(例如 ISIS-FGFR4Rx)或抑制素(prohibitin)靶向肽-1 (例如 Adipotide®)。

此外，還適於與影響高血壓、慢性心力衰竭或動脈粥樣硬化的藥物組合，所述藥物例如：一氧化氮供體、AT₁ 拮抗劑或血管緊張素 II (AT₂)受體拮抗劑，諸如替米沙坦(telmisartan)(例如 Kinzal®、Micardis®)、坎地沙坦(candesartan)(例如 Atacand®、Blopress®)、缬沙坦(valsartan)(例如 Diovan®、Co-Diovan®)、洛沙坦(losartan)(例如 Cosaar®)、依普羅沙坦(eprosartan)(例如 Teveten®)、厄貝沙坦(irbesartan)(例如 Aprovel®、CoAprovel®)、奧美沙坦(olmesartan)(例如 Votum®、Olmetec®)、他索沙坦(tasosartan)、阿齊沙坦(azilsartan)(例如 Edarbi®)；雙重血管緊張素受體阻斷劑(雙重 ARB)；血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑；ACE-2

活化劑；腎素抑制劑；前腎素(prorenin)抑制劑；內皮肽轉化酶(ECE)抑制劑；內皮肽受體(ET1/ETA)阻斷劑；內皮肽拮抗劑；利尿劑；醛固酮拮抗劑；醛固酮合酶抑制劑； α -阻斷劑； α -2 腎上腺素能受體的拮抗劑； β -阻斷劑；混合型 α/β 阻斷劑；鈣拮抗劑；鈣通道阻斷劑(CCB)、鈣通道阻斷劑地爾硫草(diltiazem)的鼻製劑(例如 CP-404)；雙重鹽皮質激素/CCB；中樞作用性抗高血壓藥；中性內肽酶的抑制劑；氨肽酶-A 抑制劑；血管肽抑制劑；雙重血管肽抑制劑，諸如腦啡肽酶(neprilysin)-ACE 抑制劑或腦啡肽酶-ECE 抑制劑；雙重作用性 AT 受體-腦啡肽酶抑制劑；雙重 AT1/ETA 拮抗劑；高級糖基化終產物(advanced glycation end-product) (AGE)阻斷劑(breaker)；重組腎胺酶；血壓疫苗，諸如抗-RAAS (腎素-血管緊張素-醛固酮系統)疫苗；AT1-或 AT2-疫苗；基於高血壓藥物基因組學的藥物，諸如具有抗高血壓反應的遺傳多態性的調節劑；血小板凝集抑制劑；以及其它或它們的組合。

在另一個方面中，本發明涉及本發明化合物或其生理學上可接受的鹽與至少一種上述作為組合配對物的活性物質組合用於製備適於治療或預防可通過與 GPR119 結合並調節其活性而起作用的疾病或病況的藥物的用途。上下文中優選的疾病為代謝綜合征，具體地是上文所列疾病或病況中的一種，更具體地是糖尿病或肥胖或它們的併發症。

本發明化合物或其生理學上可接受的鹽與一種或多種活性物質組合可同時、分開或依序使用。

本發明化合物或其生理學上可接受的鹽與一種或多種活性物質組合可同時使用或在錯開的時間使用，但具體是指在短的時間

間隔內使用。如果同時給藥，將所述兩種活性物質一起給予患者；如果在錯開的時間使用，則在小於或等於 12 小時，但具體是指在小於或等於 6 小時的期間內，將所述兩種活性物質給予患者。

因此，在另一個實施方案中，本發明涉及這樣的藥物，其包含本發明化合物或上述化合物的生理學上可接受的鹽和至少一種上述作為組合配對物的活性物質，任選地與一種或多種惰性載體和/或稀釋劑一起。

本發明化合物或其生理學上可接受的鹽和將要與其組合的其它活性物質可一起形成一種製劑，例如片劑或膠囊劑，或者分開配製成兩種相同或不同的製劑，例如所謂的試劑盒元件 (kit-of-parts)。

本發明化合物可以其本身、彼此混合或以藥物組合物的形式作為藥物給予動物，優選給予包括人類的哺乳動物。給藥方式可以為：口服給藥，例如其為片劑、薄膜包衣片劑、糖包衣片劑、顆粒劑、硬和軟明膠膠囊、溶液(包括水、醇和油性溶液)、汁劑、滴劑、糖漿劑、乳劑或混懸液的形式；直腸給藥，例如其為栓劑的形式；或者腸胃外給藥，例如其為皮下注射、肌肉注射或靜脈注射或輸注的溶液劑的形式，具體地為水溶液的形式。

用於口服給藥的合適藥物化合物可為單獨單元的形式，例如膠囊、扁膠囊(cachet)、錠劑(lozenge)或片劑，每種含有規定量的式 I 化合物；為粉末劑或顆粒劑；為在水性或非水性液體中的溶液或混懸液；或者為水包油型或油包水型乳劑。如已經提到的，可通過任何合適的藥學方法製備這些組合物，所述方法包括其中使活性成分和載體(其可由一種或多種其它成分組成)相接觸的步驟。組

合物一般通過將活性成分與液體和/或細碎的固體載體均勻(uniform)且均質(homogeneous)混合來製備，此後需要時使產物成型。因此，例如，片劑可通過壓制或模塑化合物的粉末或顆粒來製備，適當時與一種或多種其它成分一起製備。壓制的片劑可通過將呈自由流動形式(例如粉末或顆粒)的化合物在合適的機器中製成片劑來製備，適當時與粘合劑、助流劑、惰性稀釋劑和/或一種(或多種)表面活性劑/分散劑一起混合。模塑的片劑可通過將呈粉末形式且已經用惰性液體稀釋劑潤濕的化合物在合適的機器中模塑來製備。

適於經口(舌下)給藥的藥物組合物包含錠劑和軟錠劑(pastille)，所述錠劑含有式 I 化合物與矯味劑(通常為蔗糖和阿拉伯膠或黃蓍膠)，所述軟錠劑包含在惰性基(例如明膠和甘油或蔗糖和阿拉伯膠)中的化合物。

包衣的製劑和包衣的緩釋製劑，尤其是耐酸且耐胃液製劑，也屬於本發明的框架內。耐胃液的合適包衣包括乙酸鄰苯二甲酸纖維素(cellulose acetate phthalate)、聚乙酸乙烯鄰苯二甲酸酯(polyvinyl acetate phthalate)、羥基丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯(hydroxypropylmethylcellulose phthalate)和甲基丙烯酸(methacrylic acid)和甲基丙烯酸甲酯(methyl methacrylate)的陰離子聚合物。

適於直腸給藥的藥物組合物優選呈單劑量栓劑的形式。這些可如下製備：將式 I 化合物與一種或多種常規固體載體(例如可哥脂)混合，並使所得混合物成型。

適於胃腸外給藥的藥物組合物優選地包括式 I 化合物的無菌水性製劑，其優選地與預定接受者的血液等滲。雖然優選靜脈內

給藥這些製劑，但是還可進行皮下、肌內或皮內注射給藥。這些製劑可優選地如下製備：將化合物與水混合，使所得溶液無菌且與血液等滲。可注射的本發明組合物一般含有 0.1 重量%至 5 重量%的活性化合物。

其它合適的給藥形式為例如經皮或表面給藥，例如呈軟膏劑、乳膏劑、酏劑、噴霧劑、粉末劑或透皮治療系統的形式；或者吸入性給藥，例如呈鼻噴霧劑或氣霧劑混合物的形式，或者例如微囊、植入物(implant)或棒(rod)的形式。

適於在皮膚表面使用的藥物組合物優選地呈軟膏劑、乳膏劑、洗劑、糊劑、噴霧劑、氣霧劑或油的形式。所用的載體可為凡士林油(petrolatum)、羊毛脂、聚乙二醇、醇和兩種或多種這些物質的組合。活性成分一般呈現的濃度為組合物的 0.1 重量%至 15 重量%，例如 0.5 重量%至 2 重量%。

還可經皮給藥。適於經皮給藥的藥物組合物可呈適於與患者表皮長期緊密接觸的單一貼劑的形式。上述貼劑適當地含有在水溶液中的活性成分，所述水溶液適當時為緩衝過的、溶解和/或分散在膠黏劑(adhesive)中或者分散在聚合物中。合適的活性成分濃度為約 1%至 35%，優選為 3%至 15%。具體的選擇是為了通過電轉運(electrotransport)或離子電滲(iontophoresis)釋放的活性成分，如(例如) Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986)中所述。

本發明化合物另外可用於局部藥物遞送的系統，例如在用於預防或減少支架內再狹窄(in-stent restenosis)的鍍層支架(coated stent)，或者借助於導管(catheter)進行局部施用。其中，適當的給藥形式取決於所要治療的疾病及其嚴重度。

達到期望治療效果的本發明化合物的劑量取決於許多因素，例如所選擇的具體化合物、預期用途、給藥模式和患者的臨床狀況。日劑量範圍通常為 0.3 mg 至 100 mg (典型地為 3 mg 至 50 mg)/天/千克體重，例如 3-10 mg/kg/天。靜脈內劑量範圍可為例如 0.3 mg 至 1.0 mg/kg，其適於以 10 ng 至 100 ng/千克/分鐘的輸注形式給藥。為此目的，合適的輸注溶液可含有例如每毫升 0.1 ng 至 100 mg，典型地為 1 ng 至 100 mg。單劑量可含有例如 1 mg 至 10 g 活性成分。因此，注射用安瓿可含有例如 1 mg 至 100 mg，並且可口服給藥的單劑量製劑例如片劑或膠囊可含有例如 1.0 至 1000 mg，典型地為 10 至 600 mg。為了預防和/或治療上述疾病，式 I 化合物本身可作為化合物使用，但是它們優選與相容性載體呈現為藥物組合物的形式。當然，載體在與組合物的其它成分是相容的且對患者健康無害的意義上來講必須是可接受的。載體可為固體或液體或此二者且優選地與化合物配製為單劑量，例如片劑，其可含有 0.05 重量%至 95 重量%的活性成分。同樣可存在包括其它式 I 化合物的其它藥學活性物質。本發明的藥物組合物可通過已知藥學方法中的一種來製備，所述方法大體上包括將成分與藥理學上可接受的載體和/或賦形劑混合。

本發明的另一個主題為式 I 化合物及其鹽和溶劑化物的製備方法，通過該方法可獲得化合物並將該方法概述如下。

縮寫

除非本申請另有說明，否則本文件中的縮寫具有其常見含義。

所用的示例性列表如下。

縮寫	含義
Ac	乙醯基
amu	原子品質單位
atm	大氣壓(壓強單位, 101325 Pa)
BSA	牛血清白蛋白
cAMP	環腺苷酸
cat.	催化劑/催化的
CDI	羰基二咪唑
dba	二亞苺基丙酮
DCM	二氯甲烷
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯
DIPEA	二異丙基乙基胺
DMEM	Dulbecco 改良的 eagle 培養基
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲基亞砷
dppf	二苯基膦基二茂鐵
EA	乙酸乙酯
EC50	引起 50%最大回應的濃度
EDCI	乙基二甲基氨基丙基碳二亞胺
ESI	電噴霧離子化
FA	甲酸
FCS	胎牛血清
GPR119	G-蛋白偶聯受體 119
h	小時
Hal	鹵素(原子)
HATU	O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基-脲鎢六氟磷酸鹽
HBSS	Hank 緩衝鹽溶液
HEK 293	人胚腎 293
HEPES	4-(2-羥基乙基)-1-哌嗪基-乙磺酸
HOBt	1-羥基-苯並三唑

縮寫	含義
HPLC	高壓液相色譜
HTRF	均相時間分辨螢光
IBMX	1-甲基-3-(2-甲基丙基)-7H-嘌呤-2,6-二酮
LCMS	液相色譜偶聯的質譜
LG	離去基團
MeCN	甲基氰(乙腈)
min	分鐘
MS	質譜
MTBE	甲基叔丁基醚
NMP	N-甲基吡咯烷-2-酮
NMR	核磁共振(譜)
PBS	磷酸鹽緩衝鹽水
PE	石油醚
PMBCl	對甲氧基苄基氯
Rt	保留時間
RT	室溫
SGC	矽膠色譜
SiO ₂	矽膠(供色譜用)
TBAF	四正丁基氟化銨
TFA	三氟乙酸
THF	四氫呋喃
TM	過渡金屬
TMS	四甲基甲矽烷
TMSCHN ₂	三甲基甲矽烷基重氮甲烷
Ts	對甲苯基磺醯基
UV	紫外線(譜)

合成方法

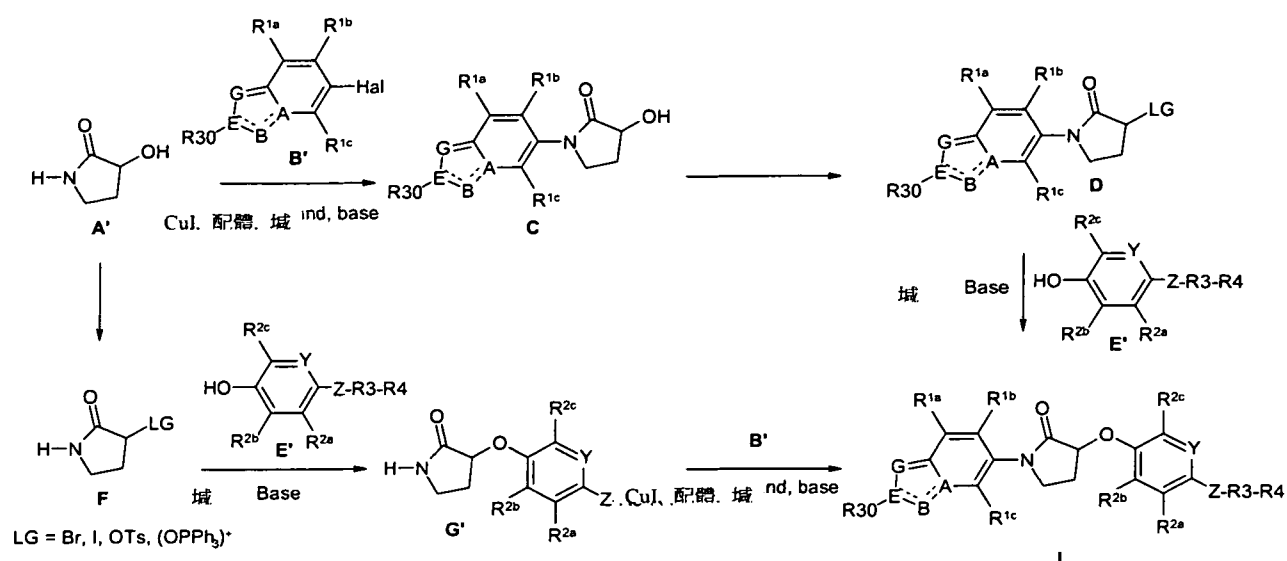
除非給出其它含義，否則方案的式中的變數代表上文所定義的部分。

本部分所提及的典型操作的詳細說明可參見實施例部分。

本發明式 I 化合物可採用已知的合成操作來製備。在第一種方法中，3-羥基-吡咯烷-2-酮(A') (市售為外消旋混合物且呈兩種對映異構體形式)與芳基鹵化物 B' (通常 Hal 為 Br 或 I)偶聯，得到中間體 C。合適的偶聯條件的實例(CuI、N,N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺、碳酸鉍)可參見典型操作 1。將 C 中的羥基轉化成合適的離去基團(LG 為例如 Br、I、OTs 或 OPPh₃+)可採用多種已知的試劑(例如 PPh₃/I₂、PPh₃/CBr₄、PPh₃/DIAD 或 TsCl/NEt₃)來進行，得到中間體 D，其可經過分離或者不經分離與 E'型的羥基-芳基構建模組使用適當的堿(例如 Na₂CO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃ 或 NaH)進行反應。例如可採用典型操作 3 中的條件偶聯中間體 C 和 E'，得到化合物 I。

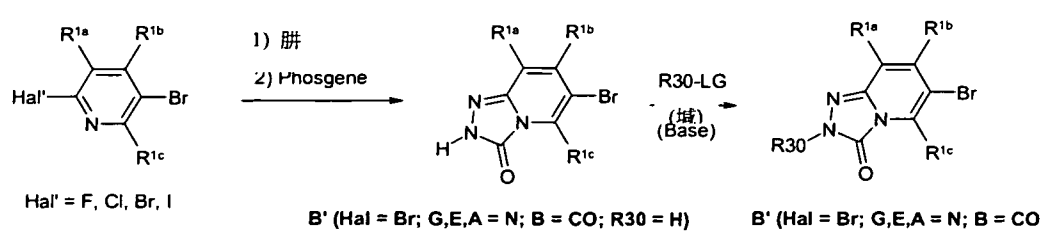
第二種合成化合物 I 的方法從 3-位取代有離去基團(LG)的吡咯烷-2-酮(結構 F)開始，其可通過使 A'與上述試劑進行反應來製備。其它製備結構 F 的操作是已知的(例如 2,4-二溴-丁醯胺的堿促進環化)。中間體 F 可分離或原位生成，與羥基-芳基化合物 E' (通常在上述堿存在下)進行反應，得到中間體 G'。作為最後一步，例如與芳基鹵化物 B'進行銅催化偶聯，得到期望的化合物 I (方案 1)。

方案 1.



芳基鹵化物 B' 為市售的或通過已知的合成操作來獲得。例如 6-溴-2H-1,2,4-三唑並[4,3-a]吡啶-3-酮(中間體 B'，其中 Hal = Br；G、E、A = N；B = CO)可如下製備：對最終取代的(5-溴-吡啶-2-基)-肼(例如從 5-溴-2-鹵代-吡啶和肼獲得)與光氣或光氣等價物(如 CDI)進行環化反應。烷基化，例如與 R30-LG 進行的烷基化，進一步得到如方案 2 所示的中間體 B' (Hal = Br；G、E、A = N；B = CO)。

方案 2.



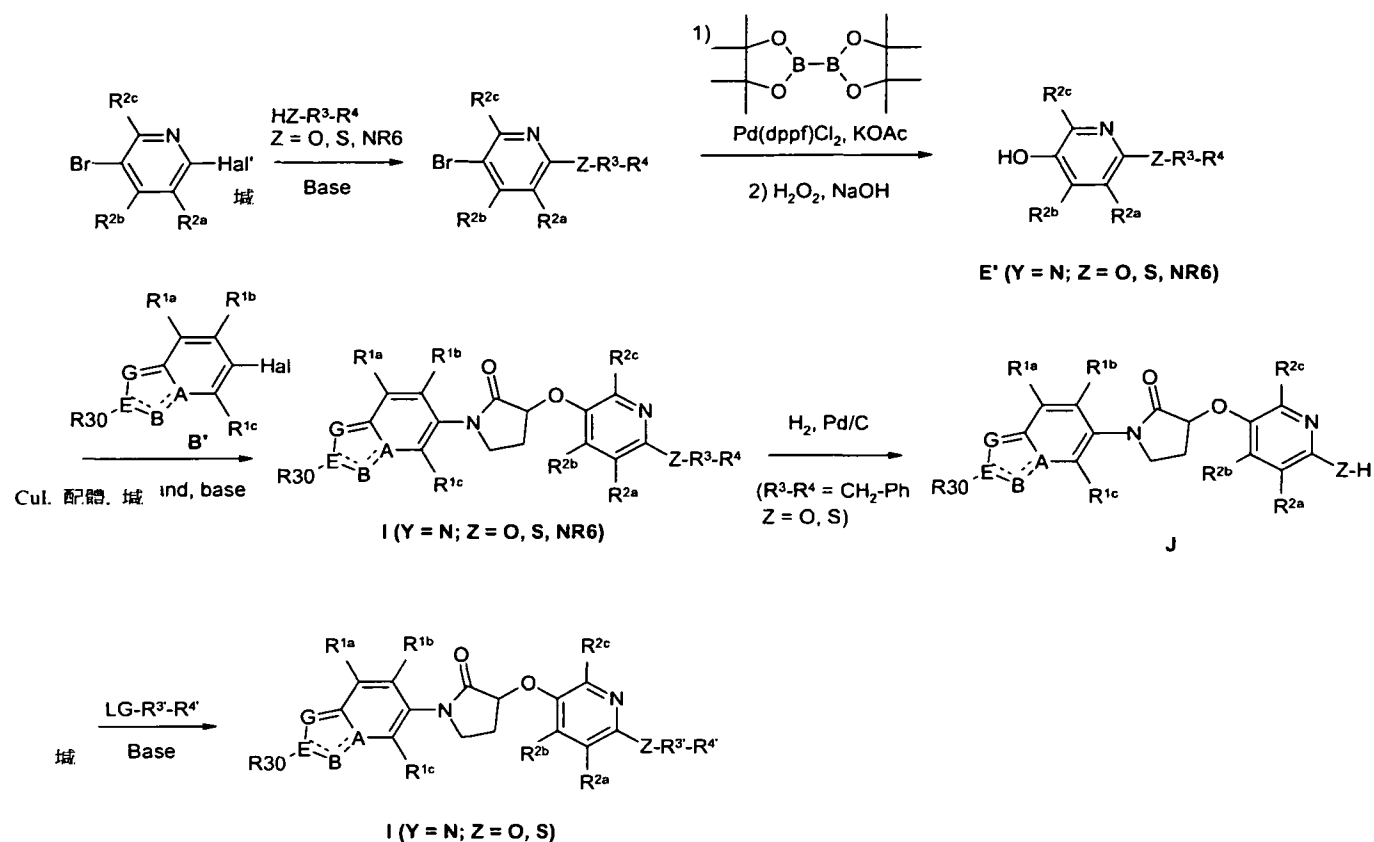
某些化合物 I (Y = N ; Z = O、S、NR6)可通過使芳基鹵化物 B' 與羥基-吡啶 E' (Y = N ; Z = O、S、NR6)進行偶聯來製備。所述羥基-吡啶 E'可如下製備：使用 HZ-R3-R4 型(Z = O、S、NR6)的親核體替代取代有 R2a、R2b 和 R2c 的 5-溴-2-鹵代-吡啶 2-位的鹵素(F、Cl、Br 或 I)，接著將 5-溴-取代基轉化成羥基(例如將通過與雙頻哪醇合二硼進行鈀催化偶聯引入的硼酸酯基團氧化)。參見典型操作 6 中有關親核取代反應的示例性條件，典型操作 5 中有關硼酸酯-氧化條件的實例，典型操作 4 中有關引入硼酸酯基團條件的實例和方案 3 中有關整體方法的說明。

化合物 I (Y = N，Z = O、S)中的苄基(R3-R4 = CH2-Ph)可通過例如氫解裂解，得到中間體 J，其可被 LG-R3'-R4' (R3'和 R4'分別如 R3 和 R4 所定義)烷基化，得到化合物 I (Y = N ; Z = O、S)。

例如，結構 J 可為 2-羥基-吡啶(Z = O)，其可在光延(Mitsunobu)條件(PPh3/DIAD；參見例如典型操作 3)下，用醇 HO-R3'-R4'開始進行烷基化。

可將三苯基磷以聚合物引入反應中。DIAD 可用其它偶氮二甲酸酯(例如 DEAD)來替代。

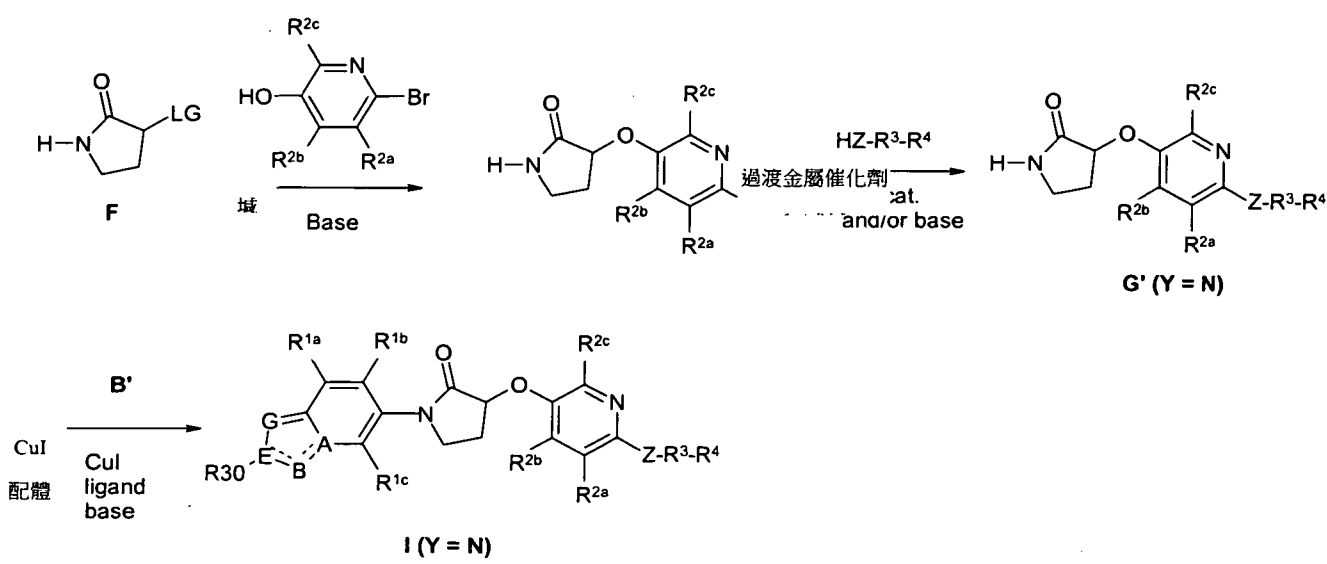
方案 3.



某些其它本發明化合物可如下製備：使經基-吡咯烷酮 C 與 6-溴-吡啶-3-醇在光延條件下進行反應，隨後 Br-原子經過渡金屬催化替換為 Z-R³-R⁴。

合成序列中步驟次序的變化提供製備化合物 I 的其它方法。例如中間體 F 可與 6-溴-吡啶-3-醇反應，隨後可將溴-取代基置換為 Z-R³-R⁴，得到中間體 G' (Y = N)。在最後的步驟中，如方案 4 中所示，再次與芳基鹵化物 B' 偶聯，得到化合物 I (Y = N)。

方案 4.



其它式 I 化合物(例如其中 R30 = CH₂COOH)可通過裂解結構 I 中的酯官能團(R30 = CH₂COO(C1-C6)-烷基)來獲得。還可如下得到其它化合物 I (R30 = CH₂CONR₁₄R₁₅)：使用例如 EDCI 作為偶聯試劑，使所述酸與具有結構 HNR₁₄R₁₅ 的胺進行反應(參見典型操作 7 中的示例性條件)。

分析方法

通過標準分析方法來表徵實例。其包括至少兩種方法(例如選自 HPLC、MS、¹H-NMR 的方法)。具體地，通過組合的分析型 HPLC/MS (LCMS)可得到 MS 和 HPLC 資料。例如使用下列 LCMS 方法。

方法 A

柱：Waters UPLC BEH C18 2.1*50 mm, 1.7 μm；流動相：(H₂O + 0.05% FA)：(MeCN + 0.035% FA) 98:2 (0 min)至 5:95 (2 min)至

5:95 (2.6 min)至 95:5 (2.7 min)至 95:5 (3 min); 流速: 0.9 mL/min;
溫度: 55°C; 離子化方法: ES+; UV 波長: 220 nm。

方法 B

柱: Waters UPLC BEH C18 2.1*50 mm, 1.7 μ m; 流動相: (H₂O + 0.05% FA): (MeCN + 0.035% FA) 95:5 (0 min)至 5:95 (2 min)至 5:95 (2.6 min)至 95:5 (2.7 min)至 95:5 (3 min); 流速: 0.9 mL/min;
溫度: 55°C; 離子化方法: ES+; UV 波長: 220 nm。

方法 C

柱: Waters XBridge C18 4.6*50 mm, 2.5 μ m, 流動相: (H₂O + 0.1% FA): (MeCN + 0.1% FA) 97:3 (0 min)至 40:60 (3.5 min)至 2:98 (4 min)至 2:98 (5 min)至 97:3 (5.2 min)至 97:3 (6.5min); 流速: 0.9 mL/min; 溫度: 55°C; 離子化方法: ES+; UV 波長: 220 nm。

通常, HPLC 資料以保留時間(R_t; 以分鐘為單位)表示; MS 資料以離子[M+H]⁺ (如果存在的話)的實測質量數表示而 ¹H-NMR 資料以實測信號的化學位移(以相對於 TMS 的 ppm 為單位)表示(使用各信號下面積確定氫原子的數目; 信號多樣性表徵如下: s = 單峰, d = 二重峰, dd = 雙二重峰, t = 三重峰, dt = 雙三重峰, q = 四重峰, m = 多重峰, br = 寬峰; 偶合常數 J 以赫茲(Hz)表示)。在 NMR 光譜中採用氘代溶劑。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

實施例

下列實施例具體說明本發明。它們部分說明而非限制本發明的範圍。

除非另有說明，否則縮寫和化學符號具有其通常和習慣的含義。

所述實施例通過給出的操作和方法來進行製備、分離和分析。或者它們可通過上文詳述的通用合成方法來進行製備。本領域技術人員可提出合成操作的其它變化形式。

當在反相柱材料上通過 HPLC 純化含有鹼性基團的實施例化合物並且洗脫劑照例為含三氟乙酸(TFA)的水和乙腈梯度混合物時，它們部分以與 TFA 的加成鹽的形式獲得，這取決於後處理的細節例如蒸發或凍幹條件。以實施例化合物及其結構式的名義，並未具體說明任何上述 TFA。

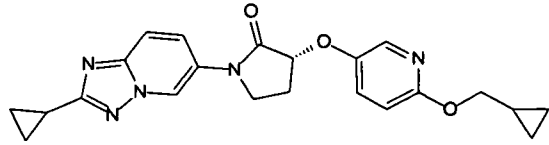
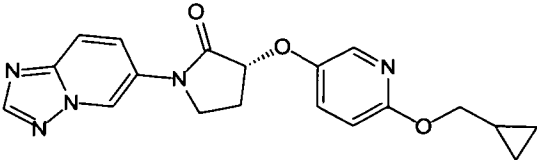
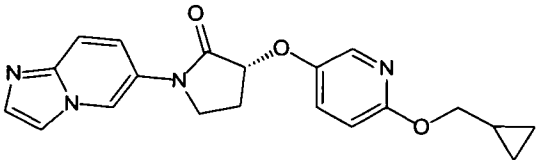
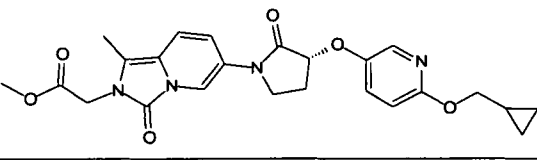
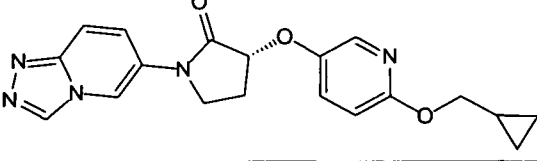
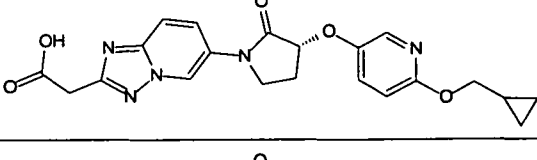
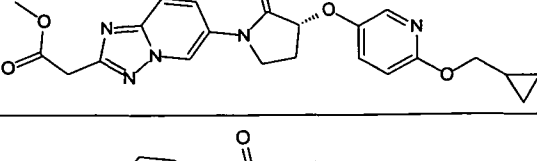
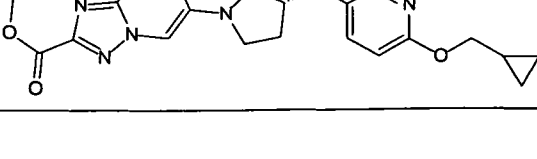
實施例 1 的製備

實施例 1-01 (典型操作 1)

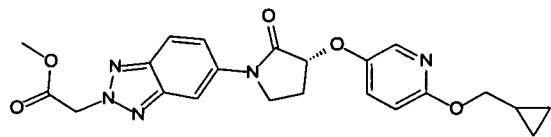
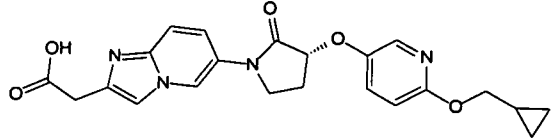
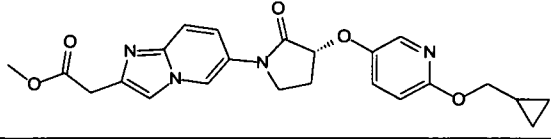
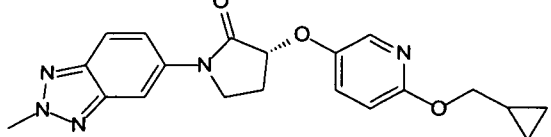
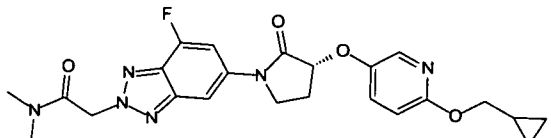
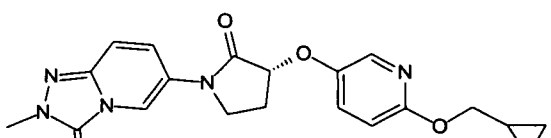
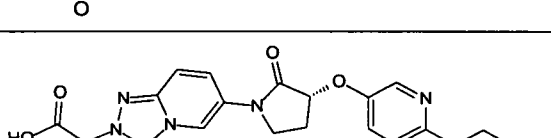
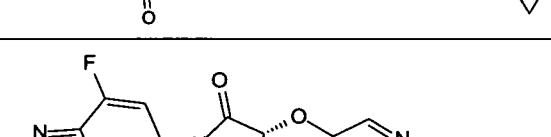
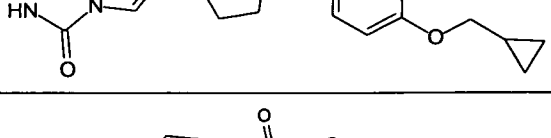
向 6-溴-2-環丙基-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶(77 mg)、(R)-3-((6-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基)氧基)吡咯烷-2-酮(80 mg)和 1,4-二噁烷(1 mL)的混合物中加入 N,N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺(243 μ L)和碳酸鉀(262 mg)。將混合物用氬氣氣流吹掃 5 分鐘，然後加入 CuI (4.3 mg)。將混合物在 80°C 加熱 30 分鐘。冷卻至室溫後，經由過濾除去不可溶性物質並將濾液濃縮。通過製備型 HPLC 純化殘餘物，得到實施例 1-01。

實質上遵循典型操作 1，使用相應的芳基溴化物和 3-取代的吡咯烷酮，製備表 1 中的實施例 1。

表 1.

實施例	結構	LCMS 方法	Rt [min]	ESI+ m/z [amu]
1-01		A	1.78	406.4
1-02		A	1.51	366.1
1-03		A	1.22	365.1
1-04		A	1.67	467.3
1-05		A	1.42	366.1
1-06		A	1.60	424.4
1-07		A	1.73	438.3
1-08		A	1.74	424.3

實施例	結構	LCMS 方法	Rt [min]	ESI+ m/z [amu]
1-09		A	1.52	467.5
1-10		A	1.64	440.1
1-11		A	1.59	507.2
1-12		B	1.72	478.2
1-13		B	1.78	496.1
1-14		B	1.49	382.1
1-15		A	1.69	437.2
1-16		A	1.59	423.2
1-17		A	1.56	424.2

實施例	結構	LCMS 方法	Rt [min]	ESI+ m/z [amu]
1-18		A	1.72	438.3
1-19		C	2.86	423.2
1-20		A	1.33	437.3
1-21		A	1.70	380.3
1-22		A	1.68	469.2
1-23		A	1.50	396.2
1-24		A	1.45	440.2
1-25		A	1.52	400.2
1-26		A	1.56	454.2

實施例	結構	LCMS 方法	Rt [min]	ESI+ m/z [amu]
1-2 7		A	1.67	414.2
1-2 8		A	1.64	472.1
1-2 9		A	1.53	458.1
1-3 0		B	1.56	495.1

由於(部分的)酯水解反應(例如，遵循典型操作 1，在 2-(6-溴-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-基)乙酸甲酯、6-溴-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯、2-(6-溴-8-氟-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙酸甲酯、2-(6-溴-2H-吡啶-2-基)乙酸甲酯、2-(5-溴-2H-苯並[d][1,2,3]三唑-2-基)乙酸甲酯、2-(6-溴咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)乙酸乙酯、2-(6-溴-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙酸甲酯和 2-(6-溴-8-氟-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙酸甲酯分別與(R)-3-[6-(2-環丙基-甲氧基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯烷-2-酮的反應中)，由反應混合物偶然得到作為額外產物的羧酸(分別例如實施例 1-06、1-16、1-17、1-19、1-24 和 1-29)。如下可將所得羧酸轉化成甲酯(分別例如實施例 1-07、1-08、1-15、1-18、1-20、

1-26 和 1-28)：將相應的酸溶於 DCM (5 mL/mmol)和甲醇(0.5 mL/mmol)中，然後加入 TMSCHN₂ (1.5 當量)。氣體放出停止後，蒸發反應混合物，得到期望的甲酯(典型操作 2)。

3-取代的吡咯烷-2-酮的製備

(R)-3-[6-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯烷-2-酮(典型操作 3)

在氬氣下，向 THF (200 mL)和 DCM (100 mL)的混合物中加入三苯基膦(聚合物，1.8 mmol/g，20 g)。加入 DIAD (8.87 g)。5 分鐘後，加入(S)-3-羥基-吡咯烷-2-酮(3.1 g)和 6-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-醇(6.0 g)。30 分鐘後，過濾混合物並濃縮濾液。經由色譜(SiO₂; DCM/MeOH 15:1)純化殘餘物，得到標題化合物。MS ESI⁺: m/z = 289 [M+H]⁺。

6-(4-氟-苯氧基)-吡啶-3-醇

將 6-溴-吡啶-3-醇(8.0 g)、4-氟苯酚(15.5 g)和碳酸銨(30 g)的混合物加熱至 170°C 並保持 6 小時。混合物達到室溫後，將其在水和 MTBE 之間分配。將有機相乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。經由色譜(SiO₂; EA/庚烷 1:1.5)純化殘餘物，得到標題化合物。MS ESI⁺: m/z = 206 [M+H]⁺。

(R)-3-[6-(2-環丙基-甲氧基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯烷-2-酮

向(S)-3-羥基-吡咯烷-2-酮(3.00 g)、6-(2-環丙基-甲氧基)-吡啶-3-醇(4.90 g)、三苯基膦(聚合物，8.56 g)、DCM (30 mL)和 THF (50

mL)中的混合物中加入 DIAD (6.60 g)，保持反應溫度低於 30°C。12 小時後，過濾混合物並蒸發濾液。經由 SGC (洗脫劑：EA/MeOH 9:1)純化殘餘物，得到標題化合物。MS ESI+: $m/z = 249 [M+H]^+$ 。

6-環丙基甲氧基-吡啶-3-醇(典型操作 4)

將 5-溴-2-環丙基甲氧基-吡啶(8.00 g)、雙(頻哪醇合)二硼(8.91 g)和 1,4-二噁烷(53 mL)的混合物用氬氣吹掃。加入乙酸鉀(3.44 g)和 Pd(dppf)Cl₂ (2.57 g)並通過微波輻照將混合物加熱至 100°C 並保持 1 小時。過濾混合物，然後將濾液用 EA 稀釋，用水洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)並濃縮。經由 SGC (洗脫劑：EA/庚烷 1:6)純化殘餘物，得到粗制的硼酸酯。MS ESI+: $m/z = 276 [M+H]^+$ 。

典型操作 5

將上述硼酸酯溶於 THF (60 mL)中。在 0°C 加入 NaOH 水溶液 (5 M)。慢慢加入過氧化氫(30%的水溶液，30 mL)。將混合物溫熱至室溫並攪拌 4 小時。用 MTBE 萃取混合物。通過加入稀 HCl 將水相調節至 pH 3-4，然後用 EA 萃取。將有機相乾燥(Na₂SO₄)並濃縮，得到副標題化合物。MS ESI+: $m/z = 166 [M+H]^+$ 。

5-溴-2-環丙基甲氧基-吡啶(典型操作 6)

在 0°C，向 2-環丙基-甲醇(6.15 g)和 DMF (12 mL)的混合物中加入 NaH (60%分散於礦物油中，1.5 g)。在室溫攪拌 4 小時後，將混合物用 DMF (5 mL)稀釋，然後慢慢加入 5-溴-2-氟-吡啶(6.00 g)，保持反應溫度低於 30°C。在室溫 30 分鐘後，通過微波輻照將混合

物加熱至 130°C 並保持 1 小時。冷卻至室溫後，將混合物用 EA 稀釋並用水洗滌(3 x)。將有機相乾燥(Na₂SO₄)並濃縮。通過 SGC 純化殘餘物，得到副標題化合物。MS ESI+: $m/z = 228$ [M+H]⁺。

(R)-3-(4-(2-環丙基乙醯基)苯氧基)吡咯烷-2-酮

將 2-環丙基-1-(4-羥基苯基)乙酮(1.1 g)、(S)-3-羥基吡咯烷-2-酮(947 mg)、PPh₃ (2.78 g)和 DIAD (2.15 g)在 THF (5 mL)中的溶液在 4°C 攪拌 15 小時。將反應混合物用 EA (200 mL)稀釋，然後用水(100 mL x 2)和鹽水(100 mL)洗滌。將有機層以無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。經由使用 DCM/MeOH = 50:1 洗脫的矽膠柱色譜純化殘餘物，得到標題化合物。MS ESI+: $m/z = 260$ [M+H]⁺。

2-環丙基-1-(4-羥基苯基)乙酮

向 1-(4-(叔丁基二甲基甲矽烷基氧基)苯基)-2-環丙基乙酮(3.8 g)在 THF (50 mL)中的溶液中加入 TBAF (6.65 g)在 THF (10 mL)中的溶液。將反應混合物在室溫攪拌 4 小時。減壓除去溶劑，然後將殘餘物溶於 EA (100 mL)中，用 HCl (0.5 N, 20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌並以 Na₂SO₄ 乾燥。經由用 DCM/MeOH = 200:1 洗脫的矽膠柱色譜純化殘餘物，得到副標題化合物。MS ESI+: $m/z = 177$ [M+H]⁺。

1-(4-(叔丁基二甲基甲矽烷基氧基)苯基)-2-環丙基乙酮

在 -78°C，向(4-溴苯氧基)(叔丁基)二甲基甲矽烷(3.15 g)在 THF (20 mL)中的溶液中逐滴加入 t-BuLi (6.8 mL, 10.9 mmol)的溶液。

將反應混合物在 -78°C 攪拌 20 min，然後慢慢加入 2-環丙基-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(1.3 g)在無水 THF (5 mL)中的溶液。將反應混合物溫熱至室溫並攪拌 4 小時。將反應混合物傾入水(100 mL)中，然後減壓除去揮發物。用水 EA (50 mL x 3)萃取水相。將有機相用鹽水洗滌並以 Na_2SO_4 乾燥。過濾後，減壓除去溶劑，得到副標題化合物。MS ESI+: $m/z = 291 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(4-溴苯氧基)(叔丁基)二甲基甲矽烷

在室溫，向 4-溴苯酚(5 g)在 DMF (25 mL)中的溶液中分份加入叔丁基二甲基氯矽烷(5 g)和咪唑(5 g)。將混合物攪拌 3 小時，然後傾入水(200 mL)中。用 Et_2O (80 mL x 3)萃取混合物。用水(30 mL x 4)、 HCl (1 N, 30 mL)、飽和 NaHCO_3 (30 mL)和鹽水(30 mL)洗滌有機相。以 Na_2SO_4 乾燥有機相。過濾後，減壓除去溶劑，得到副標題化合物。

2-環丙基-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺

在室溫，向 2-環丙基乙酸(1 g)在 DCM (30 mL)中的攪拌溶液中加入 CDI (1.86 g)。將混合物在室溫攪拌 2 小時，然後加入 O,N-二甲基羥基胺鹽酸鹽(1.07 g)。將反應混合物在室溫攪拌 20 小時。將反應混合物傾入水(100 mL)中，然後用 DCM (30 mL x 3)萃取。將有機相用水(50 mL)、 HCl (1 N, 30 mL)、飽和 NaHCO_3 (30 mL)洗滌，然後以 Na_2SO_4 乾燥。過濾後，減壓除去溶劑，得到副標題化合物。

(R)-3-[6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-3-基氧基]-吡咯烷-2-酮

遵循典型操作 3，使 6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-醇與(S)-3-羥基-吡咯烷-2-酮進行反應，得到標題化合物。MS ESI+: $m/z = 277$ [M+H]⁺。

6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-醇

遵循典型操作 4 和 5，將 5-溴-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶轉化成硼酸酯，然後氧化，得到副標題化合物。MS ESI+: $m/z = 194$ [M+H]⁺。

5-溴-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶

遵循典型操作 6，使 5-溴-2-氟-吡啶與 2,2,2-三氟乙醇進行反應，得到副標題化合物。MS ESI+: $m/z = 256$ [M+H]⁺。

芳基溴化物的製備**6-溴-2-環丙基-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶**

將 5-溴-1,2-二氨基-吡啶鎂 2,4,6-三甲基-苯磺酸鹽(3.0 g)和環丙基甲醯氯(1.6 g)在吡啶(20 mL)中的混合物在 100°C 攪拌 5 小時。冷卻後，蒸發溶劑，將橙色殘餘物溶于水(40 mL)中並用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌並以 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並蒸發溶劑後，在柱色譜(矽膠，PE: EA = 5: 1)上純化所得殘餘物，得到標題化合物。MS ESI+: $m/z = 238$ [M+H]⁺。

5-溴-1,2-二氨基-吡啶鎂 2,4,6-三甲基-苯磺酸鹽

將 O-2,4,6-三甲基苯基磺醯基-羥基胺(6.33 g)在 CHCl_3 (200 mL)中的溶液冷卻至 0°C 。加入 5-溴-吡啶-2-基胺(9.0 g)，然後將混合物在室溫攪拌 3 小時。反應完成後，經由過濾分離沉澱物，然後在真空下乾燥。

2-(6-溴-1-甲基-3-氧代咪唑並[1,5-a]吡啶-2(3H)-基)乙酸甲酯
在 0°C ，向 2-(1-(5-溴吡啶-2-基)乙基氨基)乙酸甲酯(2.9 g)和 N,N-二乙基苯胺(5.86 g)在甲苯(50 mL)中的溶液中分份加入三光氣(4.72 g)。將混懸液溫熱至室溫並攪拌 2 小時，然後將混合物用水(150 mL)淬滅並用 EA (50 mL x 3)萃取。將合併的有機相用鹽水洗滌並以 Na_2SO_4 乾燥。過濾後，減壓除去溶劑，然後經由用 $\text{DCM}/\text{MeOH} = 99:1$ 洗脫的矽膠柱色譜純化殘餘物，得到標題化合物。MS ESI+: $m/z = 299$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

2-(1-(5-溴吡啶-2-基)乙基氨基)乙酸甲酯

在室溫，向 1-(5-溴吡啶-2-基)乙胺(3 g)在 DMF (20 mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (2.1 g)和 2-溴乙酸甲酯(2.3 g)並將混懸液攪拌 3 小時，然後將混合物傾入水(100 mL)中。用 EA (40 mL x 3)萃取水相。將合併的有機相用鹽水洗滌並以 Na_2SO_4 乾燥。過濾後，減壓除去溶劑，然後通過用 $\text{DCM}/\text{MeOH} = 99:1$ 洗脫的矽膠柱色譜純化殘餘物，得到副標題化合物。MS ESI+: $m/z = 273$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

1-(5-溴吡啶-2-基)乙胺

在 -20°C ，向 5-溴吡啶-2-甲腈(10 g)在無水 THF (150 mL)中的

攪拌溶液中加入甲基溴化鎂(20 mL, 3 M 的 THF 溶液)。加入後，將混合物溫熱至室溫，攪拌 30 分鐘。然後將反應混合物用 MeOH (200 mL)和 NaBH₄ (4 g)處理。將反應混合物在室溫攪拌 15 小時，然後傾入 NaOH 的水溶液(200 mL, 1 M)中。減壓除去有機溶劑，然後用 EA (100 mL x 3)萃取水相。將合併的有機相用鹽水(50 mL)洗滌並以 Na₂SO₄ 乾燥。過濾後，減壓除去溶劑，然後通過用 DCM/MeOH = 99:1 洗脫的矽膠色譜殘餘物，得到副標題化合物。MS ESI+: m/z = 201 [M+H]⁺。

2-(6-溴-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-基)乙酸甲酯

將 5-溴-1,2-二氨基-吡啶鎬 2,4,6-三甲基-苯磺酸鹽(2.8 g)和氯羰基-乙酸甲酯(2.2 g)在吡啶(25 mL)中的混合物在 100°C 攪拌 5 小時。冷卻後，除去揮發物。將橙色殘餘物溶于水(50 mL)中並用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌並以 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並蒸發溶劑後，通過柱色譜(矽膠，PE/EA = 5:1)純化所得殘餘物，得到標題化合物。MS ESI+: m/z = 270 [M+H]⁺。

6-溴-[1,2,4]三唑並[1,5-a]吡啶-2-甲酸甲酯

向 5-溴-1,2-二氨基-吡啶鎬 2,4,6-三甲基-苯磺酸鹽(3.0 g)在吡啶(30 mL)中的溶液中加入氯-氧代-乙酸甲酯(1.9 g)。將混合物在 100°C 攪拌 5 小時。冷卻後，在真空中除去揮發物，將橙色殘餘物溶于水(50 mL)中並用乙酸乙酯(50 mL x 3)萃取。將有機萃取物用鹽水洗滌並以 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並蒸發溶劑後，通過柱色譜(矽膠 PE/EA = 4:1)純化所得殘餘物，得到標題化合物。MS ESI+: m/z

= 256 [M+H]⁺。

2-(6-溴-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N,N-二甲基乙醯胺

向 6-溴-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(1.0 g)、碳酸銨(3.0 g)和 DMF (10 mL)的混合物中加入 2-溴-N,N-二甲基-乙醯胺(776 mg)。12 小時後，將反應混合物在水和 EA 之間分配。用 EA 萃取水相。將合併的有機相用鹽水洗滌，以 Na₂SO₄ 乾燥並蒸發。將殘餘物用甲醇(2 mL)和丙酮(10 mL)打漿。經由過濾分離所得沉澱物，得到標題化合物。MS ESI⁺: m/z = 299 [M+H]⁺。

2-(6-溴-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙酸甲酯

在室溫，向 6-溴-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(5.5 g)在 DMF (100 mL)中的溶液中加入 K₂CO₃ (7.1 g)。將混懸液攪拌 30 分鐘，然後加入 2-溴乙酸甲酯(5.9 g)。將混合物在室溫攪拌 20 分鐘。將反應混合物在水(500 mL)和 EA (100 mL x 3)之間分配。將合併的有機相用水(50 mL x 2)和鹽水(30 mL)洗滌，然後以 Na₂SO₄ 乾燥。過濾後，在減壓下出去溶劑並用正己烷洗滌殘餘物。在高真空下乾燥殘餘物，得到標題化合物。MS ESI⁺: m/z = 286 [M+H]⁺。

6-溴-2-甲基-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

在室溫，向 6-溴-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(3 g)在 DMF (50 mL)中的溶液中加入 K₂CO₃ (3.87 g)。將混懸液攪拌 30

分鐘，然後加入碘甲烷(3.98 g)。將混合物在室溫攪拌 20 小時。將反應混合物在水(300 mL)和 EA (100 mL x 3)之間分配。將有機相用鹽水洗滌並以 Na₂SO₄ 乾燥。過濾後，減壓除去溶劑，得到標題化合物。MS ESI+: $m/z = 228$ [M+H]⁺。

6-溴-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

將 5-溴-2-胍基吡啶(6.0 g)和 1,1'-羰基二咪唑(5.69 g)在乙腈(75 mL)中的混懸液回流加熱 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫。經由過濾收集沉澱物並用乙腈(25 mL)洗滌，得到標題化合物。MS ESI+: $m/z = 214$ [M+H]⁺。

5-溴-2-胍基吡啶

在室溫，將一水合胍(10 mL)加入到 2,5-二溴吡啶(10 g)在吡啶(100 mL)中的溶液中，然後將混合物回流加熱 16 小時。冷卻至室溫後，在減壓下蒸發揮發物。向殘餘物中加入氫氧化鈉(100 mL, 0.5 N)和 DCM (100 mL)，然後將兩相分離。用 DCM (100 mL x 4)萃取水相。將合併的有機相以無水硫酸鈉乾燥。過濾後，在減壓下蒸發溶劑，得到副標題化合物。MS ESI+: $m/z = 188$ [M+H]⁺。

2-(6-溴-8-氟-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)-N,N-二甲基乙醯胺

在 0°C，向 6-溴-8-氟-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(1.0 g)和 DMF (10 mL)中的混合物中加入 NaH (207 mg, 50%分散於礦物油中)。20 分鐘後，加入 2-溴-N,N-二甲基-乙醯胺(716 mg)。將混

合物溫熱至室溫並攪拌 2 小時。將混合物傾入氯化銨(10%水溶液)中並用 EA (3 x)萃取。用鹽水洗滌合併的有機層，以 Na₂SO₄ 乾燥，然後蒸發。將殘餘物用 MTBE 打漿，然後經由過濾分離所得固體，得到標題化合物。MS ESI+: $m/z = 317$ [M+H]⁺。

2-(6-溴-8-氟-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙酸甲酯

向 6-溴-8-氟-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(6.90 g)在 DMF (70 mL)中的混懸液中加入 2-氯乙酸甲酯(6.48 g)和 K₂CO₃ (8.24 g)。加入後，將所得混合物在室溫攪拌過夜。將反應混合物用水(150 mL)稀釋並用 EA (100 mL x 3)萃取。將合併的有機層用水(50 mL x 3)和鹽水(50 mL)洗滌，以 Na₂SO₄ 乾燥，然後濃縮。通過用 EA/DCM/PE (1:12:6)洗脫的柱色譜純化殘餘物，得到標題化合物。MS ESI+: $m/z = 304$ [M+H]⁺。

6-溴-8-氟-2-甲基-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

向 6-溴-8-氟-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(3.0 g)在 DMF (50 mL)中的混懸液中加入 MeI (1.62 mL)和 K₂CO₃ (3.60 g)。加入後，將所得混合物在室溫攪拌過夜。將反應混合物用水(150 mL)稀釋並用 EA (100 mL x 3)萃取。將合併的有機層用水(50 mL x 3)和鹽水(50 mL)洗滌，以 Na₂SO₄ 乾燥，然後濃縮。通過用 EA/DCM/PE (1:12:6)洗脫的矽膠柱色譜純化殘餘物，得到標題化合物。MS ESI+: $m/z = 246$ [M+H]⁺。

6-溴-8-氟-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

向 5-溴-3-氟-2-胍基吡啶(53.25 mmol)在 MeCN (100 mL)中的混懸液中加入 CDI (10.36 g)。加入後，將所得混合物在 100°C 攪拌 5 小時。濃縮反應混合物。將殘餘物用水(50 mL)稀釋，經超聲處理粉碎，然後過濾。將濾餅在真空中乾燥，然後用 DCM 和 MeOH 重結晶，得到標題化合物。MS ESI+: $m/z = 232$ $[M+H]^+$ 。

5-溴-3-氟-2-胍基吡啶

向 5-溴-2,3-二氟吡啶(12.0 g)在 EtOH (100 mL)中的溶液中加入水合胍(85%, 30 mL)。加入後，將所得混合物在室溫攪拌過夜。濃縮反應混合物。將殘餘物用水(50 mL)稀釋，通過超聲處理粉碎，然後過濾。將濾餅在真空中乾燥，得到副標題化合物。MS ESI+: $m/z = 206$ $[M+H]^+$ 。

2-(6-溴-2H-吡啶-2-基)乙酸甲酯

向 6-溴-1H-吡啶(2.5 g)和 DMF (20 mL)的混合物中加入 NaH (716 mg, 50%分散於礦物油中)。10 分鐘後，加入溴乙酸甲酯(2.16 g)，然後將混合物攪拌 3 小時。將混合物在水和乙酸乙酯之間分配。將有機層以 Na₂SO₄ 乾燥，然後濃縮。通過用 EA/庚烷(2:1)洗脫的矽膠柱色譜純化殘餘物，得到標題化合物。MS ESI+: $m/z = 269$ $[M+H]^+$ 。

2-(5-溴-2H-苯並[d][1,2,3]三唑-2-基)乙酸甲酯

向 2-(5-溴-2H-苯並[d][1,2,3]三唑-2-基)乙酸(1.92 g)和甲醇(90

mL)的混合物中加入 TMSCHN₂ (6.5 mL, 2 M 的己烷溶液)。蒸發混合物，得到殘餘物，通過 SGC (EA/庚烷= 1:2 to 1:1)將其分離，得到標題化合物。MS ESI+: $m/z = 270$ [M+H]⁺。

2-(5-溴-2H-苯並[d][1,2,3]三唑-2-基)乙酸

將 NaOH (747 mg)和 EtOH (20 mL)的混合物加熱直至所有 NaOH 均溶解。在室溫，加入 5-溴-1H-苯並三唑(2.65 g)，然後將混合物加熱至回流。逐份加入氯乙酸鈉(2.22 g)。回流 12 小時後，將混合物冷卻至室溫，然後經由過濾收集沉澱物。將粗物質溶于水(50 mL)中，然後通過加入濃 HCl 將 pH 調節至 3。經由過濾分離所得固體，然後用水洗滌，得到副標題化合物(區域異構體的混合物)。MS ESI+: $m/z = 256$ [M+H]⁺。

2-(6-溴-4-氟-2H-苯並[d][1,2,3]三唑-2-基)-N,N-二甲基乙醯胺

向 5-溴-7-氟-1H-苯並[d][1,2,3]三唑(1.98 g)、碳酸鉀 (5.97 g)和 DMF (30 mL)的混合物加入 2-溴-N,N-二甲基-乙醯胺(1.60 g)。2 天后，過濾混合物，然後蒸發揮發物。通過製備型 HPLC 分離殘餘物，得到標題化合物。MS ESI+: $m/z = 301$ [M+H]⁺。

5-溴-7-氟-1H-苯並[d][1,2,3]三唑

在 0°C，向 5-溴-3-氟苯-1,2-二胺(650 mg)、乙酸(4.5 mL)和水 (1.5 mL)的混合物中加入 HCl (0.2 mL, 35%) 和 NaNO₂ (280 mg 在 1.5 mL 水中的溶液)。30 分鐘後，將混合物在水和乙酸乙酯之間分配。將水相用乙酸乙酯萃取兩次。將合併的有機層以 Na₂SO₄ 乾燥，

然後濃縮，得到副標題化合物。MS ESI+: $m/z = 216 [M+H]^+$ 。

2-(6-溴咪唑並[1,2-a]吡啶-2-基)乙酸乙酯

將中性氧化鋁(14.7 g)、4-溴乙酸乙酯(3.02 g)和 2-氨基-4-溴吡啶(2.5 g)的混合物靜置過夜。加入 DCM (25 mL)，然後將混合物攪拌 24 小時。經由在用 DCM/MeOH 洗脫的矽膠墊上過濾除去不可溶物質。將濾液濃縮，然後通過製備型 HPLC 純化，得到標題化合物。MS ESI+: $m/z = 283 [M+H]^+$ 。

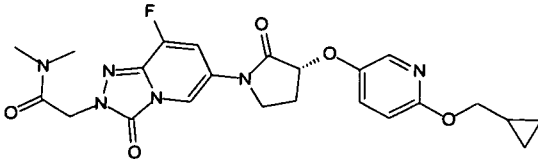
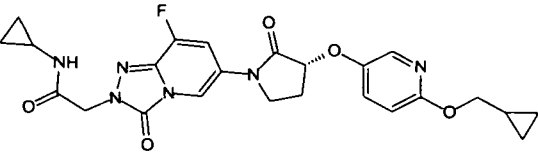
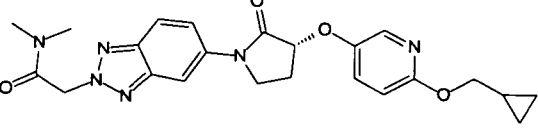
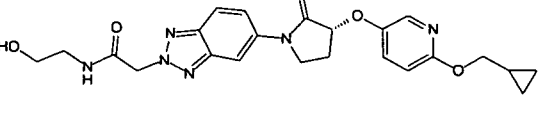
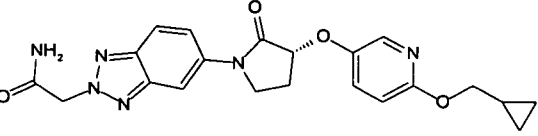
實施例 2 的製備

實施例 2-01 (典型操作 7)

向(R)-2-(6-(3-((6-(環丙基甲氧基)吡啶-3-基)氧基)-2-氧代吡咯烷-1-基)-8-氟-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2(3H)-基)乙酸(100 mg)、DIPEA (85 mg)和 DMF (2 mL)的混合物中加入 EDCI (46 mg)和 HOBt (32 mg)。30 分鐘後，加入二甲胺(120 μ L, 2 M 的 THF 溶液)，然後將混合物攪拌 12 小時。蒸發反應混合物，得到殘餘物，通過製備型 HPLC 將其純化，得到實施例 2-01。

實質上遵循該操作，使適當的酸與相應的胺進行偶聯，得到表 2 中的實施例 2。

表 2.

實施例	結構	LCMS 方法	Rt [min]	ESI+ m/z [amu]
2-01		A	1.68	485.4
2-02		A	1.76	497.4
2-03		A	1.63	451.3
2-04		A	1.53	467.3
2-05		A	1.55	423.3

藥理學效用

本發明化合物的生物學活性可通過已知的體外測定法來證實。實施例包括如下所述用於重組和非重組 GPR119 的體外細胞測定法。

測量 GPR119-介導的 cAMP 釋放的功能性細胞測定法

本發明化合物作為 GPR119 激動劑如下進行表徵：測量來自人類、小鼠或大鼠的穩定表達重組 GPR119 的 HEK-293 細胞系的 cAMP 回應的功能性測定法，或者使用內源性表達 GPR119 的倉鼠細胞系 HIT-T15。使用來自 Cisbio Corp. (目錄編號 62AM4PEC) 的基於均相時間分辨螢光(HTRF)的試劑盒確定 cAMP 含量。對於製備，將細胞分入 T175 培養瓶中並在培養基(對於 HEK-293 細胞使用 DMEM/10% FCS，而對於 HIT-T15 細胞使用 F-12K 介質/10% 馬血清/2.5% FCS)中生長至接近匯合。然後除去培養基，使用不含鈣和鎂離子的 PBS 洗滌細胞，接著使用(Sigma-Aldrich，目錄編號 A6964)進行蛋白酶處理。洗滌剝離的細胞，將其重新混懸在測定緩衝液(1 x HBSS；20 mM HEPES，0.1% BSA，2 mM IBMX)中並測定細胞密度。然後將其稀釋至 400000 個細胞/mL 並將 25 μ L 等分試樣分配至 96 孔板的孔中。測量時，加入 25 μ L 含測試化合物的測定緩衝液並在室溫溫育 30 分鐘。加入稀釋在溶胞緩衝液中的 HTRF 試劑後，將培養板溫育 1 小時，接著測量 665 nm 相對於 620 nm 的螢光比。通過確定引起 50%最大回應/活化的濃度(EC₅₀)來定量激動劑的效力。使用表達人類 GPR119 的細胞系所得到的示例性資料可參見表 3。

本發明化合物顯示 EC₅₀ 值範圍，通常為約 0.001 至 100 μ M，優選為約 0.001 至 10 μ M，更優選為約 0.001 至 1 μ M 且最優選為約 0.001 至 0.3 μ M。

表 3.

實施例	EC50 [μM]	實施例	EC50 [μM]	實施例	EC50 [μM]
1-01	11.300	1-13	0.179	1-25	0.249
1-02	0.851	1-14	0.701	1-26	0.113
1-03	7.620	1-15	0.924	1-27	1.870
1-04	0.155	1-16	12.000	1-28	0.070
1-05	7.990	1-17	2.110	1-30	0.203
1-06	17.300	1-18	0.034	2-01	0.126
1-07	1.580	1-19	>100	2-02	0.123
1-08	5.540	1-20	9.920	2-03	0.127
1-09	0.191	1-21	2.050	2-04	0.343
1-10	0.658	1-22	0.182	2-05	0.196
1-11	0.206	1-23	4.200	空白	空白
1-12	0.269	1-24	6.170	空白	空白

基於所證實的本發明化合物活化 GPR119 的能力，可預期所述化合物可用於治療由 GPR119 調節的疾病和/或預防由 GPR119 調節的病況。

本發明化合物尤其可用於治療人類當中的 GPR119 相關性疾病和/或預防人類當中的 GPR119 介導的病況。

本發明化合物尤其適用於治療和/或預防：

- 1a) 脂肪酸代謝紊亂和葡萄糖利用障礙
- 1b) 其中涉及胰島素耐受的障礙

2) 糖尿病，尤其是 2 型糖尿病，包括與其相關的後遺症。本文中的具體方面為：

- a) 改善高血糖症(hyperglycemia)
- b) 改善胰島素耐受(insulin resistance)
- c) 改善葡萄糖耐受(glucose tolerance)
- d) 保護胰腺 β 細胞
- e) 改善 β 細胞功能
- f) 預防微血管和大血管障礙，諸如
 - a. 視網膜病
 - b. 動脈粥樣硬化
 - c. 腎病和微量白蛋白尿症(microalbuminuria)
 - d. 神經病
 - g) 慢性低度炎症

3) 可能與代謝綜合征或 X 綜合征相關的多種其它病況，諸如

- a) 腹圍增大(Increased abdominal girth)
- b) 肥胖
- c) 肝病
 - a. 脂肪肝
 - b. 脂肪變性
 - c. 脂肪肝病
 - d. 肝硬化

d) 血脂異常(例如高甘油三酯血症、高膽固醇血症、高脂蛋白血症和/或低 HDL)

- e) 胰島素耐受

f) 凝血性過高(Hypercoagulability)

g) 高尿酸血症(Hyperuricemia)

h) 血栓症、過度凝血和易血栓狀態(動脈和靜脈)

i) 高血壓

j) 內皮功能障礙(Endothelial dysfunction)

k) 心力衰竭，例如(但不限於)下列：心肌梗塞、高血壓心臟病或心肌病

4) 心血管疾病，例如(但不限於)心肌梗塞和中風

5) 特徵在於骨量減少的骨相關性疾病和障礙，諸如：

a) 骨質疏鬆症

b) 類風濕性關節炎

c) 骨關節炎。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

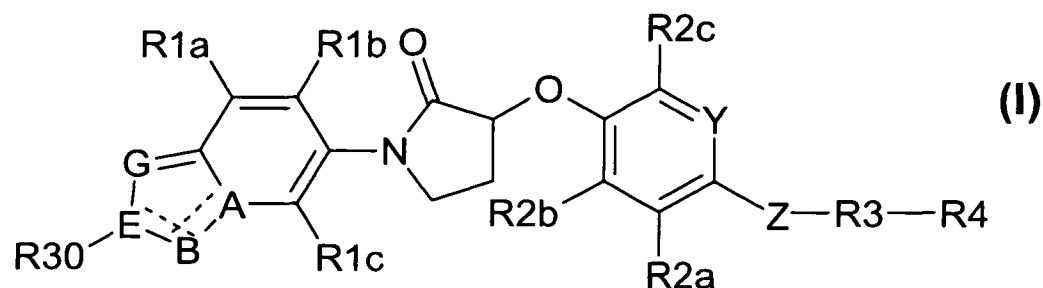
無

【序列表】(請換頁單獨記載)

無

申請專利範圍

1. 式 I 化合物



其中

A 為 N 或 C；

B 為 CO、N 或 CH；

E 為 N 或 C；

G 為 N 或 CR₃₀；

其中基團 A、B、E 或 G 中的至少一個為 N；

R₃₀ 為 H 或(CR₁₁R₁₂)_n-R₃₂；

R₁₁、R₁₂ 彼此獨立地為 H 或(C1-C6)-烷基；

n 為 0、1、2 或 3；

R₃₂ 為(C1-C6)-烷基、(C3-C8)-環烷基、COOR₁₃、CONR₁₄R₁₅、SO₂R₁₆ 或 OH；

R₁₃ 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R₁₄、R₁₅ 彼此獨立地為 H、(C1-C6)-烷基、取代有 OR₁₇ 的(C1-C6)-烷基，或(C3-C6)-環烷基；

或者 R₁₄、R₁₅ 與它們所連接的 N-原子一起形成 4-、5-或 6-元雜環，其任選地含有選自 O、S 和 NR₁₈ 的另外的雜原子；

其中所述 4-、5-或 6-元雜環可任選地取代有 1 至 3 個選自

(C1-C4)-烷基和 OR17 的基團；

R16 為(C1-C6)-烷基；

R17 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R18 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R1a、R1b、R1c 彼此獨立地為 H、F、Cl、Br、(C1-C6)-烷基或 CN；

R2a、R2b、R2c 彼此獨立地為 H、F、Cl、Br、(C1-C6)-烷基或 CN；

Y 為 N 或 CH；

Z 為鍵、O、CR₅R₅'、NR₆、C=O、S、SO 或 SO₂；

R₅、R₅'、R₆ 彼此獨立地為 H 或(C1-C4)-烷基；

R₃ 為鍵或(CR₇R₇')_p；

p 為 0、1、2、3 或 4；

R₇、R₇'彼此獨立地為 H 或(C1-C6)-烷基；

R₄ 為(C1-C6)-烷基、OR₈、(C3-C8)-環烷基、(C5-C8)-二環烷基、4-、5-或 6-元雜環、苯基或 5-或 6-元雜芳基環；

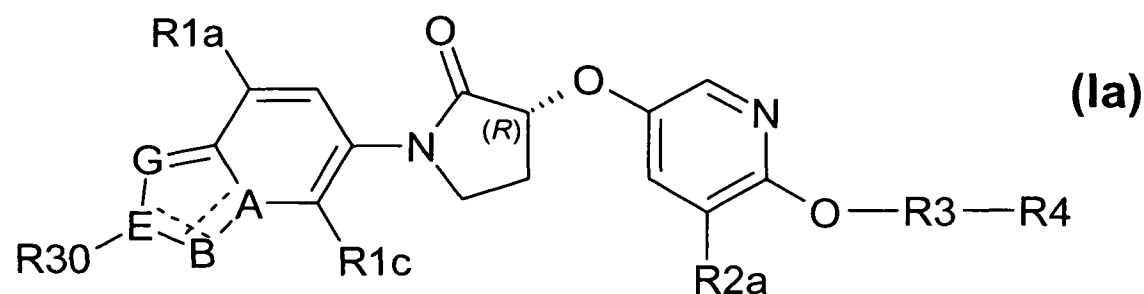
其中基團(C3-C8)-環烷基、(C5-C8)-二環烷基、4-、5-或 6-元雜環、苯基、5-或 6-元雜芳基環可任選地取代有 1 至 3 個選自以下的基團：(C1-C4)-烷基、(C1-C4)-烷醯基、羥基、羥基-(C1-C4)-烷基、(C1-C3)-烷基氧基-(C1-C4)-烷基、氧代、F 或 Cl；

R₈ 為 H、(C1-C6)-烷基、羥基-(C1-C4)-烷基或(C1-C3)-烷基氧基-(C1-C4)-烷基；

其中在每次出現時烷基的氫原子可部分或全部被氟原子替代；

呈其任一種立體異構形式，或任意比例的立體異構形式的混合物，或其生理學上可接受的鹽。

2. 請求項 1 的式 I 化合物，其中吡咯烷酮環的 3-位具有(R)-構型。
3. 請求項 1 或 2 的式 I 化合物，其中 Y 為 N。
4. 請求項 1 至 3 中任一項的式 I 化合物，其中 Z 為 O。
5. 請求項 1 至 4 中任一項的式 I 化合物，其中 R3 為 CH₂。
6. 請求項 1 至 4 中任一項的式 I 化合物，其中 R4 為(C3-C8)-環烷基。
7. 請求項 1 至 4 中任一項的式 I 化合物，其為式 Ia 化合物



其中

A 為 N 或 C；

B 為 CO、N 或 CH；

E 為 N 或 C；

G 為 N 或 CR₃₀；

其中基團 A、B、E 或 G 中的至少一個為 N；

R₃₀ 為 H 或(CR₁₁R₁₂)_n-R₃₂；

R₁₁、R₁₂ 彼此獨立地為 H 或(C1-C6)-烷基；

n 為 0、1、2 或 3；

R₃₂ 為(C1-C6)-烷基、(C3-C8)-環烷基,COOR₁₃、CONR₁₄R₁₅、SO₂R₁₆ 或 OH；

R₁₃ 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R₁₄、R₁₅ 彼此獨立地為 H、(C1-C6)-烷基、取代有 OR₁₇ 的(C1-C6)-烷基，或(C3-C6)-環烷基；

或者 R₁₄、R₁₅ 與它們所連接的 N-原子一起形成 4-、5-或 6-元雜環，其任選地含有選自 O、S 和 NR₁₈ 的另外的雜原子；

其中所述 4-、5-或 6-元雜環可任選地取代有 1 至 3 個選自(C1-C4)-烷基和 OR₁₇ 的基團；

R₁₆ 為(C1-C6)-烷基；

R₁₇ 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R₁₈ 為 H 或(C1-C6)-烷基；

R_{1a}、R_{1c} 彼此獨立地為 H、F、Cl、Br、(C1-C6)-烷基或 CN；

R_{2a} 為 H、F、Cl、Br、(C1-C6)-烷基或 CN；

R₃ 為鍵或(CR₇R_{7'})_p；

p 為 0、1、2、3 或 4；

R7、R7'彼此獨立地為 H 或(C1-C6)-烷基；

R4 為(C1-C6)-烷基、OR8、(C3-C8)-環烷基、(C5-C8)-二環烷基、4-、5-或 6-元雜環、苯基或 5-或 6-元雜芳基環；

其中基團(C3-C8)-環烷基、(C5-C8)-二環烷基、4-、5-或 6-元雜環、苯基、5-或 6-元雜芳基環可任選地取代有 1 至 3 個選自以下的基團：(C1-C4)-烷基、(C1-C4)-烷醯基、羥基、羥基-(C1-C4)-烷基、(C1-C3)-烷基氧基-(C1-C4)-烷基、氧代、F 或 Cl；

R8 為 H、(C1-C6)-烷基、羥基-(C1-C4)-烷基或(C1-C3)-烷基氧基-(C1-C4)-烷基；

其中在每次出現時烷基的氫原子可部分或全部被氟原子替代；

呈其任一種立體異構形式，或任意比例的立體異構形式的混合物，或其生理學上可接受的鹽。

8. 請求項 7 的式 I 化合物，其中

A 為 N 或 C；

B 為 CO、N 或 CH；

E 為 N 或 C；

G 為 N 或 CR₃₀；

其中基團 A、B、E 或 G 中的至少一個為 N；

R₃₀ 為(CR₁₁R₁₂)_n-R₃₂；

R₁₁、R₁₂ 彼此獨立地為 H 或(C1-C6)-烷基；

n 為 0、1 或 2；

R32 為 (C1-C6)-烷基、(C3-C8)-環烷基、COOR13、CONR14R15 或 OH；

R13 為 H 或 (C1-C6)-烷基；

R14、R15 彼此獨立地為 H、(C1-C6)-烷基、取代有 OR17 的 (C1-C6)-烷基，或 (C3-C6)-環烷基；

或者 R14、R15 與它們所連接的 N-原子一起形成 4-、5-或 6-元雜環，其任選地含有選自 O、S 和 NR18 的另外的雜原子；

其中所述 4-、5-或 6-元雜環可任選地取代有 1 至 3 個選自 (C1-C4)-烷基和 OR17 的基團；

R16 為 (C1-C6)-烷基；

R17 為 H 或 (C1-C6)-烷基；

R18 為 H 或 (C1-C6)-烷基；

R1a、R1c 彼此獨立地為 H、F、Cl、Br、(C1-C6)-烷基或 CN；

R2a 為 H、F、Cl、Br、(C1-C6)-烷基或 CN；

R3 為 CH2；

R4 為 (C3-C8)-環烷基，其可任選地取代有 1 至 3 個選自以下的基團：(C1-C4)-烷基和 F；

其中在每次出現時烷基的氫原子可部分或全部被氟原子替代；呈其任一種立體異構形式，或任意比例的立體異構形式的混合物，或其生理學上可接受的鹽。

9. 請求項 7 或 8 的式 Ia 化合物，其中

A 為 N 或 C；

B 為 CO、N 或 CH；

E 為 N 或 C；

G 為 N 或 CR₃₀；

其中基團 A、B、E 或 G 中的至少一個為 N；

R₃₀ 為 (CR₁₁R₁₂)_n-R₃₂；

R₁₁、R₁₂ 彼此獨立地為 H 或 (C₁-C₆)-烷基；

n 為 0、1 或 2；

R₃₂ 為 (C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-環烷基、COOR₁₃、CONR₁₄R₁₅ 或 OH；

R₁₃ 為 H 或 (C₁-C₆)-烷基；

R₁₄、R₁₅ 彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基、取代有 OR₁₇ 的 (C₁-C₆)-烷基，或 (C₃-C₆)-環烷基；

或者 R₁₄、R₁₅ 與它們所連接的 N-原子一起形成 4-、5-或 6-元雜環，其任選地含有選自 O、S 和 NR₁₈ 的另外的雜原子；

其中所述 4-、5-或 6-元雜環可任選地取代有 1 至 3 個選自 (C₁-C₄)-烷基和 OR₁₇ 的基團；

R₁₆ 為 (C₁-C₆)-烷基；

R₁₇ 為 H 或 (C₁-C₆)-烷基；

R₁₈ 為 H 或 (C₁-C₆)-烷基；

R_{1a}、R_{1c} 彼此獨立地為 H、F、Cl、Br、(C₁-C₆)-烷基或 CN；

R_{2a} 為 H、F、Cl、Br、(C₁-C₆)-烷基或 CN；

R₃ 為 CH₂；

R₄ 為 (C₃-C₈)-環烷基；

其中在每次出現時烷基的氫原子可部分或全部被氟原子替代；

呈其任一種立體異構形式，或任意比例的立體異構形式的混合物，或其生理學上可接受的鹽。

10. 請求項 7 至 9 的式 Ia 化合物，其中

A 為 N 或 C；

B 為 CO、N 或 CH；

E 為 N 或 C；

G 為 N 或 CR₃₀；

其中基團 A、B、E 或 G 中的至少一個為 N；

R₃₀ 為 CH₂CONR₁₄R₁₅；

R₁₄、R₁₅ 彼此獨立地為 H、(C₁-C₆)-烷基、取代有 OR₁₇ 的 (C₁-C₆)-烷基，或(C₃-C₆)-環烷基；

R₁₇ 為 H 或(C₁-C₆)-烷基；

R_{1a}、R_{1c} 彼此獨立地為 H 或 F；

R_{2a} 為 H；

R₃ 為 CH₂；

R₄ 為(C₃-C₈)-環烷基；

呈其任一種立體異構形式，或任意比例的立體異構形式的混合物，或其生理學上可接受的鹽。

11. 化合物，其選自：

2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺、

2-[6-[(3R)-3-[[6-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺、

2-[6-[(3R)-3-[4-(2-環丙基乙醯基)苯氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺、

2-[6-[(3R)-3-[4-(2-環丙基乙醯基)苯氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-8-氟-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺、

2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-8-氟-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺和

N-環丙基-2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-8-氟-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]乙醯胺

或其藥學上可接受的鹽。

12. 請求項 11 的化合物，其為

2-[6-[(3R)-3-[[6-(4-氟苯氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺、

或其藥學上可接受的鹽。

13. 請求項 11 的化合物，其為

2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯

烷-1-基]-8-氟-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基-乙醯胺，
或其藥學上可接受的鹽。

14. 請求項 11 的化合物，其為

N-環丙基-2-[6-[(3R)-3-[[6-(環丙基甲氧基)-3-吡啶基]氧基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-8-氟-3-氧代-[1,2,4]三唑並[4,3-a]吡啶-2-基]乙醯胺，
或其藥學上可接受的鹽。

15. 藥物組合物，其包含至少一種請求項 1 至 14 中任一項的化合物或其中任一種的生理學上可接受的鹽，用作藥物。

16. 請求項 15 的藥物組合物，其另外包含一種或多種選自以下活性成分：

胰島素和胰島素衍生物；GLP-1、GLP-1 類似物和 GLP-1 受體激動劑；聚合物結合的 GLP-1 和 GLP-1 類似物；雙重 GLP-1/GIP 激動劑；雙重 GLP-1/胰高血糖素受體激動劑；PYY3-36 或其類似物；胰多肽或其類似物；胰高血糖素受體激動劑或拮抗劑；GIP 受體激動劑或拮抗劑；饑餓素拮抗劑或反向激動劑；xenin 及其類似物；DPP-IV 抑制劑；SGLT-2 抑制劑；雙重 SGLT-2 和 SGLT-1 抑制劑；雙胍類；噻唑烷二酮類；PPAR 激動劑；PPAR 調節劑；磺醯脲類；氯茴苯酸類； α -糖苷酶抑制劑；胰澱素和胰澱素類似物；GPR119 激動劑；GPR40 激動劑；GPR120 激動

劑；GPR142 激動劑；TGR5 激動劑；AMPK 刺激劑；AMPK 活化劑；11- β -HSD 的抑制劑；葡糖激酶的活化劑；DGAT 的抑制劑；蛋白酪氨酸磷酸酶 1 的抑制劑；葡萄糖-6-磷酸酶的抑制劑；果糖-1,6-二磷酸酶的抑制劑；糖原磷酸化酶的抑制劑；磷酸烯醇丙酮酸羧激酶的抑制劑；糖原合酶激酶的抑制劑；丙酮酸脫氫酶激酶的抑制劑；CCR-2 拮抗劑；葡萄糖轉運體-4 的調節劑；生長抑素受體 3 激動劑；HMG-CoA-還原酶抑制劑；貝特類；煙酸及其衍生物；煙酸受體 1 激動劑；ACAT 抑制劑；膽固醇吸收抑制劑；膽汁酸結合性物質；IBAT 抑制劑；MTP 抑制劑；PCSK9 的調節劑；LDL 受體正調節劑(肝選擇性甲狀腺激素受體 β 激動劑)；提高 HDL 的化合物；脂質代謝調節劑；PLA2 抑制劑；ApoA-I 增強劑；膽固醇合成抑制劑； ω -3 脂肪酸及其衍生物；治療肥胖的活性物質；CB1 受體拮抗劑；MCH-1 拮抗劑；MC4 受體激動劑和部分激動劑；NPY5 或 NPY2 拮抗劑；NPY4 激動劑； β -3-腎上腺素能受體激動劑；瘦素或瘦素模擬物；5HT2c 受體激動劑；脂肪酶抑制劑；血管生成抑制劑；H3 拮抗劑；AgRP 抑制劑；三重單胺攝取抑制劑；MetAP2 抑制劑；對抗產生纖維細胞生長因數受體 4 的反義寡核苷酸或抑制素靶向肽-1；影響高血壓、慢性心力衰竭或動脈粥樣硬化的藥物；血管緊張素 II 受體拮抗劑；雙重血管緊張素受體阻斷劑(ARB)；血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑；血管緊張素轉化酶 2 (ACE-2)活化劑；腎素抑制劑；前腎素抑制劑；內肽轉化酶(ECE)抑制劑；內肽受體阻斷劑；內肽拮抗劑；利尿劑；醛固酮拮抗劑；醛固酮合酶抑制劑； α -阻斷劑； α -2 腎上腺素能受體的拮抗劑；

β -阻斷劑；混合型 α/β 阻斷劑；鈣拮抗劑/鈣通道阻斷劑(CCB)、
雙重鹽皮質激素/CCB；中樞作用性抗高血壓藥；中性內肽酶的
抑制劑；氨肽酶-A 抑制劑；血管肽抑制劑；雙重血管肽抑制劑；
腦啡肽酶-ACE 抑制劑；腦啡肽酶-ECE 抑制劑；雙重作用性血
管緊張素(AT)受體-腦啡肽酶抑制劑；雙重 AT1/內皮肽-1 (ETA)
拮抗劑；高級糖基化終產物阻斷劑；重組腎胺酶；血壓疫苗；
抗-RAAS 疫苗；AT1-或 AT2-疫苗；具有抗高血壓反應的遺傳
多態性的調節劑和血小板凝集抑制劑。

17. 請求項 15 的藥物組合物，其另外包含二甲雙胍。

18. 請求項 15 的藥物組合物，其另外包含至少一種 DPP-IV 抑制劑。

19. 請求項 18 的藥物組合物，其中所述 DPP-IV 抑制劑選自阿格列汀、利格列汀、沙格列汀、西格列汀、阿納列汀、特力列汀、曲格列汀、維格列汀、吉格列汀、奧格列汀、evogliptin 和度格列汀。

20. 請求項 15 的藥物組合物，其另外包含至少一種 SGLT-2 抑制劑。

21. 請求項 20 的藥物組合物，其中所述 SGLT-2 抑制劑選自卡格列淨、達格列淨、瑞格列淨、依碳酸瑞格列淨、舍格列淨、恩格列淨、依格列淨、托格列淨、魯格列淨和埃格列淨。

22. 請求項 15 的藥物組合物，其另外包含至少一種 GPR40 激動劑。

23. 請求項 22 的藥物組合物，其中所述 GPR40 激動劑選自 TUG-424、P-1736、P-11187、JTT-851、GW9508、CNX-011-67、AM-1638 和 AM-5262。

24. 請求項 15 的藥物組合物，其另外包含依折麥布。

25. 請求項 15 的藥物組合物，其另外包含至少一種 HMG-CoA 還原酶抑制劑。

26. 請求項 25 的藥物組合物，其中 HMG-CoA 還原酶抑制劑選自辛伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、立伐他汀和西立伐他汀。

27. 請求項 15 的藥物組合物，其另外包含至少一種 PPAR 激動劑或 PPAR 調節劑。

28. 請求項 27 的藥物組合物，其中所述 PPAR 激動劑或 PPAR 調節劑為薩格列紮。

29. 請求項 27 的藥物組合物，其中所述 PPAR 激動劑或 PPAR 調節劑選自吡格列酮、羅格列酮和洛貝格列酮。

30. 請求項 15 的藥物組合物，其另外包含阿卡波糖。

31. 請求項 1 至 14 中任一項的式 I 化合物，其用作藥物。
32. 請求項 1 至 14 中任一項的式 I 化合物，其用於預防和/或治療糖尿病、肥胖、血脂障礙及相關障礙。
33. 請求項 1 至 14 中任一項的式 I 化合物，其用於預防和/或治療糖尿病。
34. 請求項 1 至 14 中任一項的式 I 化合物，其用於預防和/或治療肥胖。
35. 請求項 1 至 14 中任一項的式 I 化合物，其用於預防和/或治療血脂障礙。
36. 請求項 1 至 14 中任一項的式 I 化合物，其用於預防和/或治療與 GPR119 相關的疾病。
37. 治療患者的糖尿病、肥胖或血脂障礙的方法，所述方法包括對所述患者給藥治療有效量的至少一種請求項 1 至 14 任一項的式 I 化合物。
38. 治療患者的糖尿病、肥胖、血脂障礙或高血壓的方法，所述方法包括對所述患者給藥治療有效量的至少一種請求項 1 至 14 任一項的式 I 化合物和治療有效量的至少一種用於治療糖尿病、肥胖、血脂

異常或高血壓的其它化合物。

39. 請求項 38 的方法，其中對所述患者同時給藥治療有效量的至少一種請求項 1 至 14 任一項的式 I 化合物和其它活性成分。

40. 請求項 38 的方法，其中對所述患者依序給藥治療有效量的至少一種請求項 1 至 14 任一項的式 I 化合物和其它活性成分