



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109641852 B

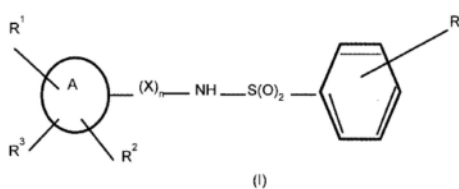
(45) 授权公告日 2022.08.26

(21) 申请号 201780047761.4	C07C 311/16 (2006.01)
(22) 申请日 2017.08.07	C07C 311/21 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 109641852 A	C07C 311/51 (2006.01)
(43) 申请公布日 2019.04.16	C07D 235/30 (2006.01)
(30) 优先权数据 16183294.4 2016.08.09 EP	C07D 249/04 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2019.01.31	C07D 249/08 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/EP2017/069958 2017.08.07	C07D 249/14 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据 W02018/029150 EN 2018.02.15	C07D 257/06 (2006.01)
(73) 专利权人 东佩制药股份公司 地址 意大利, 米兰	C07D 261/16 (2006.01)
(72) 发明人 M·德皮佐尔 A·西里科 M·齐波利 G·比安基尼 A·贝卡里 A·阿拉米尼 C·R·M·利贝拉蒂	C07D 263/30 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314 专利代理师 程伟 李媛	C07D 275/03 (2006.01)
(51) Int. Cl.	C07D 277/52 (2006.01)
	C07D 285/04 (2006.01)
	C07D 285/135 (2006.01)
	C07D 263/50 (2006.01)
	A61P 3/00 (2006.01)
	A61K 31/18 (2006.01)
	A61K 31/415 (2006.01)
	A61K 31/42 (2006.01)
	A61K 31/425 (2006.01)
	A61K 31/433 (2006.01)
	A61K 31/41 (2006.01)
	A61K 31/4184 (2006.01)
	A61K 31/4192 (2006.01)
	A61K 31/4196 (2006.01)
	审查员 陈翠翠
	C07D 231/42 (2006.01)

权利要求书4页 说明书23页

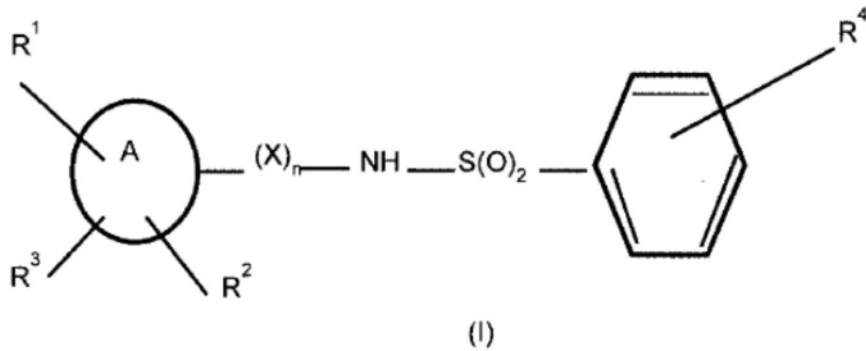
(54) 发明名称
作为GPR40-和GPR120-激动剂的磺酰胺

(57) 摘要
本发明涉及作为G蛋白偶联受体120 (GPR120) 和/或40 (GPR40) 的激动剂且具有式(I) 的化合物。所述化合物用于治疗由GPR120和/或GPR40调节的疾病或病症,如糖尿病(特别是2型糖尿病)、口服葡萄糖耐量受损、胰岛素抵抗、肥胖、肥胖相关疾病、代谢综合征、血脂异常、LDL升高、甘油三酯升高、肥胖诱发的炎症、骨质疏松症和肥胖相关的心血管病症。



CN 109641852 B

1. 一种式 (I) 化合物:



及其药学上可接受的盐,

其中:

A为苯基、萘基、联苯基或具有五个环原子的饱和的或不饱和的五元环杂环,其中1、2、3或4个环原子独立地选自N、O和S;

R^1 、 R^2 、 R^3 独立地选自-H、-卤素、-CF₃、-CN、-CH₂CN、-OMe、-OCF₃、-OH、苯基、-OPh、-OCH₂Ph、-OCH₂OMe、-OCH₂CN、-NO₂、-NR' R''、直链或支链C₁-C₆烷基、-O(CH₂)_p-S(O)₂Me和五元环杂环;

其中R'和R''独立地为-H或C₁-C₄烷基;

其中苯基和五元环杂环独立地为未取代的,或被选自直链或支链C₁-C₄烷基、卤素、-OMe和-OH的基团取代;

p为1至4;

X为-CH₂或-C(O);

n为0或1;

R^4 为-Y-C(O)OH,其中Y为饱和的直链C₅或C₆烃;

R^4 位于芳环的间位或对位;

或者其中所述式 (I) 化合物为7-(3-(N-(3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中五元环杂环选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,3,4-噁二唑基和苯并咪唑,任选部分饱和的。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 独立地选自-H、-卤素、-CF₃、-OMe、-OH、苯基、-OPh、-OCH₂Ph、-OCH₂OMe、-OCH₂CN、-NO₂、-NH₂、-NMe₂、直链或支链C₁-C₆烷基和-O(CH₂)_p-S(O)₂Me。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^4 位于芳环的间位。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其选自:

- 1) 7-(3-(N-(4-氟-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
- 2) 7-(3-(N-(2,4,6-三甲基苄基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
- 3) 7-(3-(N-(4-异丙基-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
- 4) 7-(3-(N-(4-氯-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸;

- 5) 7-(3-(N-(4-(二甲基氨基)-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 6) 7-(3-(N-(2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 7) 7-(3-(N-(4-溴-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 8) 7-(3-(N-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 9) 7-(3-(N-(6-氟-4-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 10) 7-(3-(N-(5-氟-3-甲基-[1,1'-联苯基]-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 11) 6-{3-[(2,4,6-三甲基苯基)氨磺酰基]苯基}己酸;
 - 12) 7-(3-(N-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 13) 7-(3-(N-(2,4-二甲基噁唑-5-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 14) 7-(3-(N-(4,5-二甲基噁唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 15) 7-(3-(N-(4,5-二甲基噁唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 16) 7-(3-(N-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 17) 7-(3-(N-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 18) 7-(3-(N-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 19) 7-(3-(N-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 20) 7-(3-(N-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 21) 7-(3-(N-(3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 22) 7-(3-(N-(3-苯基异噁唑-5-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 23) 7-{3-[(5-羟基萘-1-基)氨磺酰基]苯基}庚酸;
 - 24) 7-{3-[(4-氟-2,6-二甲基苯甲酰基)氨磺酰基]苯基}庚酸;
 - 25) 7-{4-[(4-氟-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基]苯基}庚酸;
 - 26) 7-(3-(N-(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 27) 7-(3-(N-(2-甲基-2H-四唑-5-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 28) 7-(3-(N-(4-甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 29) 7-(3-(N-(3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 30) 7-(3-(N-(3-苯基异噁唑-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 31) 7-(3-(N-(4-羟基-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 32) 7-(3-(N-(3,5-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 33) 7-(3-(N-(2,6-二甲基-4-苯氧基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 34) 7-(3-(N-(4-(苄氧基)-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 35) 7-(3-(N-(2,6-二甲基-4-(3(甲磺酰基)丙氧基)苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸。
6. 根据权利要求5所述的化合物,其选自:
- 1) 7-(3-(N-(4-氟-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 2) 7-(3-(N-(2,4,6-三甲基苄基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 3) 7-(3-(N-(4-异丙基-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 4) 7-(3-(N-(4-氯-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 6) 7-(3-(N-(2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸;
 - 7) 7-(3-(N-(4-溴-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸
 - 9) 7-(3-(N-(6-氟-4-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;

10) 7-(3-(N-(5-氟-3-甲基-[1,1'-联苯基]-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸;

11) 6-{3-[(2,4,6-三甲基苯基)氨磺酰基]苯基}己酸;

33) 7-(3-(N-(2,6-二甲基-4-苯氧基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物在制备药物中的用途。

8. 根据权利要求7所述的用途,其中所述药物用于预防和/或治疗由GPR120和/或GPR40调节的疾病或病症。

9. 根据权利要求8所述的用途,其中所述疾病或病症选自糖尿病、口服葡萄糖耐量受损、胰岛素抵抗、肥胖、肥胖相关疾病、代谢综合征、血脂异常、LDL升高、甘油三酯升高、骨质疏松症。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中所述糖尿病为2型糖尿病。

11. 根据权利要求9所述的用途,其中所述肥胖相关疾病选自肥胖诱发的炎症和肥胖相关的心血管病症。

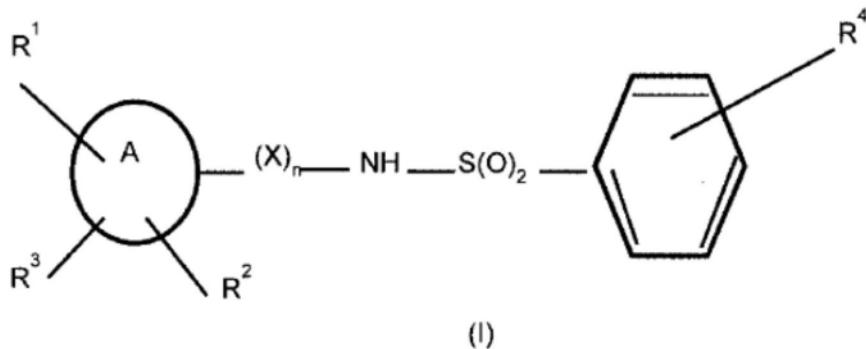
12. 一种药物组合物,其包含作为活性成分的至少一种根据权利要求1至6中任一项所述的化合物以及生理学上可接受的赋形剂。

13. 根据权利要求12所述的药物组合物,其适用于通过静脉内、腹膜内、吸入、局部或口服途径施用。

14. 根据权利要求12所述的药物组合物,其为液体或固体的形式。

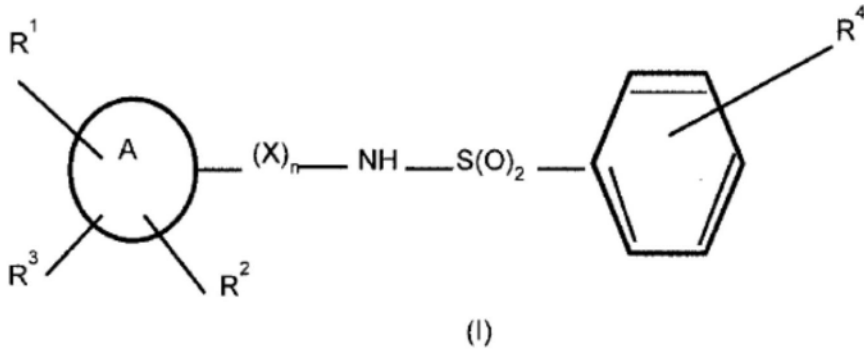
15. 根据权利要求14所述的药物组合物,其为胶囊、片剂、包衣片剂、糖浆、粉末、颗粒、霜剂、洗剂,喷雾剂或软膏的形式。

16. 一种式(I)化合物在制备用于预防和/或治疗由GPR120和/或GPR40调节的疾病或病症的药物中的用途,



其中A为苯基, R^1 、 R^2 和 R^3 为氢, n 为0,且 R^4 为 $-(CH_2)_4-C(O)OH$ 。

17. 一种式(I)化合物在制备用于预防和/或治疗由GPR120和/或GPR40调节的疾病或病症的药物中的用途,



其中A为苯基, R^1 和 R^2 为氢, R^3 为在芳环对位的Cl, n 为0, 且 R^4 为 $-(CH_2)_4-C(O)OH$ 。

18. 根据权利要求16或17所述的用途, 其中所述疾病或病症选自糖尿病、口服葡萄糖耐量受损、胰岛素抵抗、肥胖、肥胖相关疾病、代谢综合征、血脂异常、LDL升高、甘油三酯升高、骨质疏松症。

19. 根据权利要求18所述的用途, 其中所述糖尿病为2型糖尿病。

20. 根据权利要求18所述的用途, 其中所述肥胖相关疾病选自肥胖诱发的炎症和肥胖相关的心血管病症。

作为GPR40-和GPR120-激动剂的磺酰胺

技术领域

[0001] 本发明涉及作为G蛋白偶联受体120 (GPR120) 和/或40 (GPR40) 激动剂的化合物,含有它们的药物组合物,及其在治疗由所述GPR调节的疾病或病症中的用途,所述疾病或病症如糖尿病(特别是2型糖尿病)、口服葡萄糖耐量受损、胰岛素抵抗、肥胖、肥胖相关疾病、代谢综合征、血脂异常、LDL升高、甘油三酯升高、肥胖诱发的炎症、骨质疏松症和肥胖相关的心血管疾病。

背景技术

[0002] G蛋白偶联受体(GPCR)超家族由涉及探测多种化学物质(包括营养素、激素和神经递质)的受体组成。GPR40和GPR120也被称为游离脂肪酸受体1和4(FFA1-4),它们均通过来源于膳食甘油三酯的中链和长链饱和的和不饱和的脂肪酸来活化(Hudson B.D.等人,Adv Pharmacol (2011),62:175-218页)。在人类和啮齿动物中,GPR40最初显示在脑的不同区域和胰腺β细胞中表达(Briscoe C.P.等人,J Biol Chem(2003),278(13):11303-11页),其中GPR40活化引起细胞内钙水平升高和随之而来的胰岛素分泌。GPR40也由肠内分泌细胞表达(Edfalk,S.等人,Diabetes(2008),57(9):2280-7页;Liou A.P.等人,Gastroenterology(2011),140(3):903-12页),其中受体通过脂肪酸活化,产生肠促胰岛素激素如胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的释放。GPR120在肠(结肠的肠内分泌L细胞和细胞系如STC-1)中高表达,也在肺、胸腺、脾和胰腺中高表达(Hirasawa A.等人,Nat Med(2005),11(1):90-4页;Taneera J.等人,Cell Metab(2012),16(1):122-34页;Tanaka T.等人,Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol(2008),377(4-6):523-7页)。

[0003] 对于GPR40,在肠内分泌细胞中GPR120的活化有助于细胞内钙水平的增加,引起GLP-1的分泌。

[0004] GLP-1为在餐后由肠L-细胞分泌的肠源性肽。GLP-1在调节血糖、刺激葡萄糖依赖性胰岛素分泌、促胰岛素基因表达和β细胞增殖通路中发挥重要作用(Drucker D.J.,Cell Metab(2006),3(3):153-65页)。在患有2型糖尿病的患者中GLP-1分泌减少,这可以部分地引起在这些个体中观察到的高血糖症(Mannucci E.等人,Diabet Med(2000),17(10):713-9页)。已证实GLP-1成功降低血糖,使得GLP-1受体激动剂exendin-4(Byetta)和利拉鲁肽(Victoza)以及GLP-1肽酶抑制剂二肽基肽酶-4(DPP-4)被批准用于2型糖尿病(T2D)患者的治疗。

[0005] 至少在最初,患有T2D的个体不需要胰岛素治疗,因为β细胞通过增加其胰岛素产量来补偿。随着疾病的进展,补偿反应不再产生胰岛素和维持正常葡萄糖水平,导致患者需要药物治疗。

[0006] 目前针对胰岛素抵抗(二甲双胍、噻唑烷二酮类)或β细胞的胰岛素释放(磺脲类、艾塞那肽(exanatide))的治疗与发生低血糖的风险相关。因此,需要基于葡萄糖依赖性作用机制来诱导β细胞分泌胰岛素的治疗。

[0007] GPR-40和/或GPR-120的选择性活化可以提供治疗T2D及其相关病症的潜在治疗益

处,并具有最小的低血糖风险。

[0008] GPR120还在脂肪细胞中表达,在分化和成熟中发挥重要作用。在脂肪形成的体外模型以及人脂肪组织中描述了脂肪细胞分化期间mRNA水平的增加(Gotoh C. 等人, *Biochem Biophys Res Commun* (2007), 354 (2) :591-7页)。已显示,在肥胖个体中,人脂肪组织中的GPR120表达显著高于对照,提示可以通过膳食脂质的积累来增强GPR120的表达。同一项研究揭示,GPR120缺陷型HFD小鼠发生肥胖 (Ichimura A. 等人, *Nature* (2012), 483 (7389) :350-4页)。这些数据显示,GPR120 作为脂质传感器,并且GPR120激动剂对脂质分解的抑制将降低血液中FFA的浓度,使脂质水平正常化,并实质上引起胰岛素抵抗的改善。

[0009] 基于临床研究(其将身体脂肪质量与骨密度降低和骨折风险增加相关联),脂质被认为对骨骼有直接作用。因此,测试了GPR120/40激动剂作为骨代谢调节的治疗分子的作用(Cornish J. 等人, *Endocrinology* (2008), 149 (11) :5688-95页)。

[0010] 最后,已经显示,巨噬细胞上的GPR120可以被 ω -3脂肪酸活化,用于抑制炎症细胞因子的释放。GPR120抗炎作用由 β -抑制蛋白信号传导来介导(Oh D.Y. 等人, *Cell* (2010), 142:687-98页)。在使用口服GPR120激动剂处理肥胖小鼠的体内实验中,证明了GPR120活化的有效抗炎作用,和随之而来的葡萄糖耐量改善、高胰岛素血症减轻、胰岛素敏感性增加和肝脂肪变性减少(Oh D.Y. 等人, *Nat Med* (2014), 20:942-7页)。

[0011] W02014/073904公开了一种具有GPR40受体激动剂活性的新型化合物,其制备方法和含有它们作为活性成分的药物组合物,所述化合物促进胰岛素分泌并抑制葡萄糖摄入后的血糖升高,从而用于治疗糖尿病及其并发症。

[0012] W02014/209034公开了作为GPR120激动剂的新型联芳基衍生物,其制备方法,包含其作为活性组分的药物组合物及其用于预防或治疗糖尿病、糖尿病的并发症、肥胖、非酒精性脂肪肝、脂肪性肝炎、骨质疏松症或炎症的用途。

[0013] US2011184031公开了一种新型苯基化合物,特别是芳烷基羧酸化合物,其对GPR120和/或GPR40具有激动活性。

[0014] W02016/057731涉及作为GPR40激动剂的新型化合物,其用于治疗各种疾病、综合征和病症,包括II型糖尿病、肥胖、肥胖相关疾病、葡萄糖耐量受损、胰岛素抵抗、代谢综合征、其他心血管危险因素(如高血压和与未管理的胆固醇和/或脂质水平有关的心血管危险因素)、骨质疏松症、炎症和湿疹。

[0015] US20150274672报道了作为GPR120调节剂的化合物,其用于治疗 and/或预防糖尿病、肥胖、高脂血症、炎症和相关病症。

发明内容

[0016] 本发明的目的在于提供GPR120和/或GPR40的新型激动剂。

[0017] 本发明人现已发现作为GPR120和/或GPR40的激动剂的一类新的取代苯磺酰胺。

[0018] 这些化合物用于治疗由所述GPR调节的疾病或病症。

[0019] 定义

[0020] 除非另外定义,本文所使用的所有术语、符号和其他科学术语旨在具有本公开所属领域的技术人员通常理解的含义。在一些情况下,为了清楚和/或为了便于参考,在本文中定义了具有通常理解的含义的术语;因此,在本文中包含这些定义不应被解释为代表与

本领域通常理解的实质性差异。

[0021] 术语“生理学上可接受的赋形剂”在本文中是指其自身没有任何药理学作用的物质,并且当将其施用至哺乳动物(优选人)时不产生不良反应。生理学上可接受的赋形剂是本领域熟知的,并且例如在Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第六版2009中公开,其通过引用并入本文。

[0022] 术语“药学上可接受的盐”在本文中是指那些具有被盐化的化合物的生物有效性和性质的盐,并且当将其施用至哺乳动物(优选人)时不产生不良反应。药学上可接受的盐可以是无机盐或有机盐;药学上可接受的盐的示例包括但不限于:碳酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、三氟乙酸盐、2-萘磺酸盐和对甲苯磺酸盐。关于药学上可接受的盐的进一步信息可以在Handbook of pharmaceutical salts, P. Stahl, C. Wermuth, WILEY-VCH, 127-133, 2008中找到,其通过引用并入本文。

[0023] 术语“卤素”在本文中是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

[0024] 术语“C₁-C₆烷基”在本文中是指含有1至6个碳原子的支链或直链烃。C₁-C₆烷基的示例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基。

[0025] 术语“芳基”在本文中是指芳香族单-和多-碳环系统,其中多碳环系统中的各个碳环可以经由单键彼此耦合或连接。合适的芳基包括但不限于苯基、萘基和联苯基。

[0026] 术语“杂环”在本文中是指饱和的或不饱和的4-、5-、6-、7-或8-元单环,其由碳原子和一个或多个选自N、O和S的杂原子组成,其中氮和硫杂原子可以任选地被氧化,且氮杂原子可以任选地被季铵化。杂环可以连接到任何杂原子或碳原子上,条件是连接导致稳定结构的产生。该术语还包括任何双环系统,其中任何上述杂环与芳基或另一个杂环耦合。当杂环为芳香杂环时,其可以定义为“杂芳环”。

[0027] 术语“五元环杂环”在本文中是指具有五个环原子的饱和或不饱和环,其中1、2、3或4个环原子独立地选自N、O和S。该术语还包括任何双环系统。

[0028] 示例性的五元环杂环为噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,3,4-噁二唑基、苯并咪唑等。

[0029] 术语“不饱和环”在本文中是指部分或完全不饱和的环。例如,不饱和单环 C₆环是指环己烯、环己二烯和苯。

[0030] 术语“取代的”在本文中是指被具名的(或未定义的)取代基的单取代或多取代,达到在化学上允许这种单取代或多取代的程度。例如,被一个以上取代基取代的碳环或杂环可以在相同环原子上具有多个取代基,达到化学上允许的程度。饱和杂环中的环硫原子可以例如通常被一个(-S(=O)-)或两个氧代基团(-SO₂-)取代。

[0031] 术语“大约(approximately)”和“约(about)”在本文中是指实验误差的范围,其可以在测量中产生。

[0032] 术语“包含(comprising)”、“具有(having)”、“包括(including)”和“含有(containing)”应被解释成开放式术语(即表示“包括但不限于”),并且还理解成为术语如“基本上由.....组成(consist essentially of)”、“基本上由.....组成

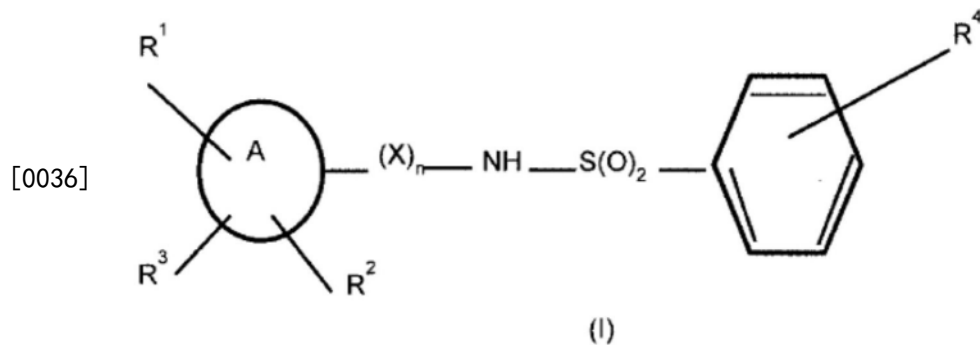
(consisting essentially of)”、“由.....组成 (consist of)”或“由.....组成 (consisting of)”提供支持。

[0033] 术语“基本上由.....组成 (consist essentially of)”、“基本上由.....组成 (consisting essentially of)”应被理解成半封闭术语,表示不包括实质上影响本发明的基本和新颖特征的其他成分(因此可以包括任选的赋形剂)。

[0034] 术语“由.....组成 (consist of)”、“由.....组成 (consisting of)”应被理解成封闭术语。

具体实施方式

[0035] 本发明的第一目的为式(I)化合物:



[0037] 及其药学上可接受的盐,

[0038] 其中:

[0039] A为任选部分或完全不饱和的单或二碳环残基,其包含碳原子和任选的一个或多个选自N、S或O的杂原子;

[0040] R^1 、 R^2 、 R^3 独立地选自-H、-卤素、-CF₃、-CN、-CH₂CN、-OMe、-OCF₃、-OH、苯基、-OPh、-OCH₂Ph、-OCH₂OMe、-OCH₂CN、-NO₂、-NR' R''、直链或支链C₁-C₆烷基、-O(CH₂)_p-S(O)₂Me和五元环杂环;

[0041] 其中R'和R''独立地为-H或C₁-C₄烷基;

[0042] 其中苯基和五元环杂环独立地为未取代的,或被选自直链或支链C₁-C₄烷基、卤素、-OMe和-OH的基团取代;

[0043] p为1至4;

[0044] X为-CH₂或-C(O);

[0045] n为0、1或2;

[0046] R⁴为-Y-C(O)OH,其中Y为饱和的或不饱和的直链C₄-C₁₈烃,优选具有6-10个碳原子;

[0047] R⁴位于芳环的间位或对位;

[0048] 其中当A为苯基时,n为0,Y为C₄烃,所述R¹、R²、R³中的至少一个不为氢;

[0049] 其中当A为苯基时,n为0,Y为C₄烃,R¹和R²为氢,R³不为在芳环对位的Cl。

[0050] 优选A为苯基、萘基、联苯基或具有五个环原子的五元环杂环,其中1、2、3或4个环原子独立地选自N、O和S。

[0051] 更优选地,五元环杂环选自噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑

基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,3,4-噁二唑基和苯并咪唑,任选部分饱和的。

[0052] 根据一个优选的实施方案, R^1 、 R^2 、 R^3 独立地选自-H、-卤素、-CF₃、-OMe、-OH、苯基、-OPh、-OCH₂Ph、-OCH₂OMe、-OCH₂CN、-NO₂、-NH₂、-NMe₂、直链或支链C₁-C₆烷基和-O(CH₂)_p-S(O)₂Me。

[0053] 在根据本发明的一个实施方案中,n为0或1。

[0054] 在根据本发明的另一个实施方案中, R^4 位于芳环的间位。

[0055] 根据本发明的优选的式(I)化合物选自:

[0056] 7-(3-(N-(4-氟-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(1);

[0057] 7-(3-(N-(2,4,6-三甲基苄基)氨磺酰基)苯基)庚酸(2);

[0058] 7-(3-(N-(4-异丙基-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(3);

[0059] 7-(3-(N-(4-氯-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(4);

[0060] 7-(3-(N-(4-(二甲基氨基)-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(5);

[0061] 7-(3-(N-(2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(6);

[0062] 7-(3-(N-(4-溴-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(7);

[0063] 7-(3-(N-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(8);

[0064] 7-(3-(N-(6-氟-4-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(9);

[0065] 7-(3-(N-(5-氟-3-甲基-[1,1'-联苯基]-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(10);

[0066] 6-{3-[(2,4,6-三甲基苯基)氨磺酰基]苯基}己酸(11);

[0067] 7-(3-(N-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(12);

[0068] 7-(3-(N-(2,4-二甲基噻唑-5-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(13);

[0069] 7-(3-(N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(14);

[0070] 7-(3-(N-(4,5-二甲基噁唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(15);

[0071] 7-(3-(N-(5-苯基-1,2,4-噻二唑-3-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(16);

[0072] 7-(3-(N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(17);

[0073] 7-(3-(N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(18);

[0074] 7-(3-(N-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(19);

[0075] 7-(3-(N-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(20);

[0076] 7-(3-(N-(3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(21);

[0077] 7-(3-(N-(3-苯基异噻唑-5-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(22);

[0078] 7-{3-[(5-羟基萘-1-基)氨磺酰基]苯基}庚酸(23);

[0079] 7-{3-[(4-氟-2,6-二甲基苯甲酰基)氨磺酰基]苯基}庚酸(24);

[0080] 7-{4-[(4-氟-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基]苯基}庚酸(25);

[0081] 7-(3-(N-(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(26);

[0082] 7-(3-(N-(2-甲基-2H-四唑-5-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(27);

[0083] 7-(3-(N-(4-甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(28);

[0084] 7-(3-(N-(3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(29);

- [0085] 7-(3-(N-(3-苯基异噻唑-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(30)；
[0086] 7-(3-(N-(4-羟基-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(31)；
[0087] 7-(3-(N-(3,5-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(32)；
[0088] 7-(3-(N-(2,6-二甲基-4-苯氧基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(33)；
[0089] 7-(3-(N-(4-(苄氧基)-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(34)；
[0090] 7-(3-(N-(2,6-二甲基-4-(3(甲磺酰基)丙氧基)苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(35)。

[0091] 根据本发明的更优选的式(I)化合物选自：

- [0092] 7-(3-(N-(4-氟-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(1)；
[0093] 7-(3-(N-(2,4,6-三甲基苄基)氨磺酰基)苯基)庚酸(2)；
[0094] 7-(3-(N-(4-异丙基-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(3)；
[0095] 7-(3-(N-(4-氯-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(4)；
[0096] 7-(3-(N-(2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(6)；
[0097] 7-(3-(N-(2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(7)；
[0098] 7-(3-(N-(6-氟-4-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(9)；
[0099] 7-(3-(N-(5-氟-3-甲基-[1,1'-联苯基]-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(10)；
[0100] 6-{3-[(2,4,6-三甲基苯基)氨磺酰基]苯基}己酸(11)；
[0101] 7-(3-(N-(2,6-二甲基-4-苯氧基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(33)。

[0102] 如实验部分所示,上述化合物通过测量在GPR120和GPR40受体介导的钙动员试验中的效力,并评价肠内分泌细胞中GLP-1的分泌来表征。

[0103] 如将在实施例36中详细描述,本发明人已经发现上述化合物1-35是GPR120和/或GPR40的有效激动剂。在体外通过测量稳定表达人GPR120或GPR40的CHO-k1细胞中的细胞内钙水平,来测定所有化合物的GPR激动活性。如表1所示,所有化合物均产生细胞内钙的浓度依赖性增加,其中对于GPR120的AC50为2至18 μ M,对于GPR40的AC50为5至13 μ M。这些对每种化合物的响应反映了GPR120和GPR40的活化,因为在野生型细胞中没有观察到响应。

[0104] 此外,如将在实施例37中详细描述,在体外测试所有上述化合物,以评价在小鼠STC-1和人NCI-H716肠内分泌细胞系中的GLP-1分泌。

[0105] 用化合物的处理提供了GLP-1的良好增加:该系列中最好的分子为化合物9(在STC-1和NCI-H716中在DMSO中分别增加14.5和6.2倍)和化合物10(在STC-1和NCI-H716中在DMSO中分别增加4.7和2.5倍)(表1)。

[0106] 因此,本发明的第二目的在于上述式(I)化合物,其作为GPR120和/或GPR40的激动剂的用途。

[0107] 因此,本发明的第三目的在于上述化合物,其作为药物的用途。

[0108] 本发明的第四目的在于上述化合物,其用于预防和/或治疗由GPR120和/或GPR40调节的疾病或病症的用途,所述疾病或病症优选为糖尿病(特别是2型糖尿病)、口服葡萄糖耐量受损、胰岛素抵抗、肥胖、肥胖相关疾病、代谢综合征、血脂异常、LDL升高、甘油三酯升高、肥胖诱发的炎症、骨质疏松症和肥胖相关的心血管病症。

[0109] 本发明的第五目的在于药物组合物,其包含至少一种上述式(I)化合物以及生理学上可接受的赋形剂。

[0110] 根据一个实施方案,所述药物组合物含有至少一种上述式(I)化合物作为唯一的

活性成分。根据一个替代实施方案,所述药物组合物含有至少一种上述式(I)化合物以及至少一种其他活性成分。

[0111] 根据本发明的一个优选的实施方案以及前述实施方案,药物组合物可以用于静脉内、腹膜内、吸入、局部或口服施用。

[0112] 使用常规技术和赋形剂(如在“Remington’s Pharmaceutical Sciences Handbook”, MACK Publishing, 纽约, 第18版, 1990中描述的那些), 将本发明的式(I)化合物方便地配制为药物组合物。

[0113] 本发明的第六目的在于一种用于预防由GPR120和/或GPR40调节的所述疾病或病症, 降低由GPR120和/或GPR40调节的所述疾病或病症的风险, 改善和/或治疗由GPR120和/或GPR40调节的所述疾病或病症的治疗方法, 其包括在需要其的受试者中施用上述式(I)化合物, 所述疾病或病症优选为糖尿病(特别是2型糖尿病)、口服葡萄糖耐量受损、胰岛素抵抗、肥胖、肥胖相关疾病、代谢综合征、血脂异常、LDL升高、甘油三酯升高、肥胖诱发的炎症、骨质疏松症和肥胖相关的心血管病症。

[0114] 本发明的化合物可以作为唯一的活性成分施用, 或与其他治疗活性化合物组合施用。

[0115] 本发明化合物的施用可以通过静脉内或腹膜内注射(如推注), 在皮肤病制剂(霜剂、洗剂、喷雾和软膏)中, 通过吸入, 以及以胶囊、片剂、糖浆、控释制剂等的形式口服来实现。

[0116] 平均每日剂量取决于多种因素, 如患者的疾病严重程度、病情、年龄、性别和体重。剂量通常为1至1500mg式(I)化合物每天, 任选地分为多次施用。

[0117] 本发明的第七目的在于一种式(I)化合物, 其用于预防和/或治疗由GPR120和/或GPR40调节的疾病或病症的用途, 其中A为苯基, R^1 、 R^2 和 R^3 为氢, n 为0, 且 R^4 为 $-(CH_2)_4-C(O)OH$ 。

[0118] 本发明的第八目的在于一种式(I)化合物, 其用于预防和/或治疗由GPR120和/或GPR40调节的疾病或病症的用途, 其中A为苯基, R^1 和 R^2 为氢, R^3 为在芳环对位的Cl, n 为0, 且 R^4 为 $-(CH_2)_4-C(O)OH$ 。

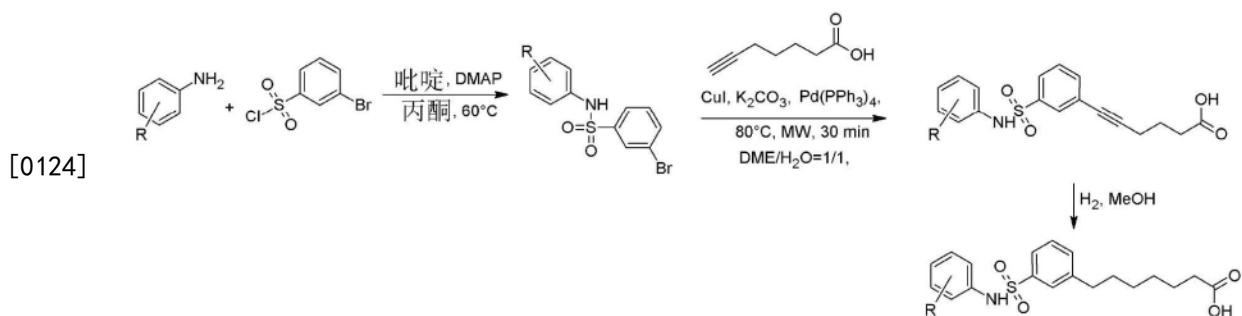
[0119] 优选地, 所述疾病或病症选自糖尿病(特别是2型糖尿病)、口服葡萄糖耐量受损、胰岛素抵抗、肥胖、肥胖相关疾病、代谢综合征、血脂异常、LDL升高、甘油三酯升高、肥胖诱发的炎症、骨质疏松症和肥胖相关的心血管病症。

[0120] 将利用以下实施例阐明本发明, 所述实施例不应被视为限制本发明的范围。

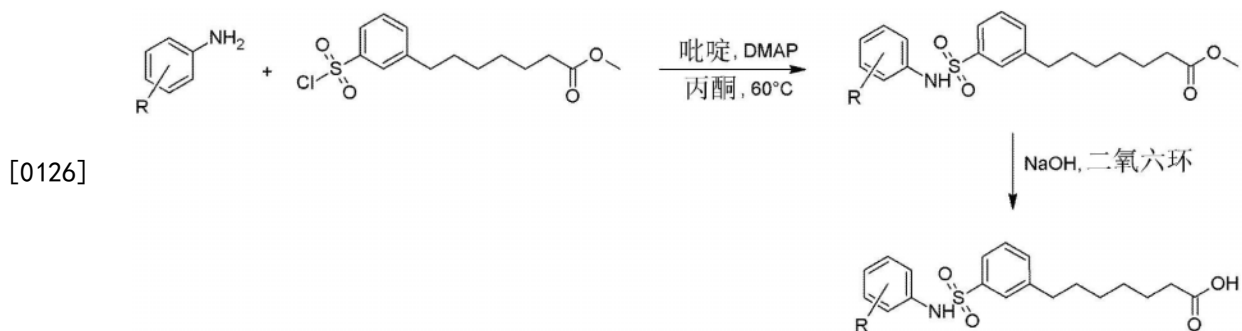
[0121] 实施例

[0122] 化合物1-35的合成

[0123] 表1中列出的化合物已按照以下方案和实施例中描述的程序合成。



[0125] 方案1:用于合成化合物的程序A



[0127] 方案2:用于合成化合物的程序B

[0128] 材料和方法

[0129] 所有试剂均购自Sigma-Aldrich、Fluorochem和Alfa Aesar,不做进一步纯化而使用。在Bruker Avance3 400MHz仪器上,以四甲基硅烷(TMS)作为内标,在所示溶剂中记录核磁共振(NMR)谱。化学位移以相对于内标的百万分率(ppm)记录。缩写使用如下:s=单峰,d=双峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰,dd=双重双峰,bs=宽信号。耦合常数(J值)以赫兹(Hz)给出。分析HPLC-MS谱在Thermo Finnigan Surveyor上记录,其与Thermo Finnigan LCQ DECA XP-PLUS装置偶联,并配备有C18(10 μ M,4.6mm \times 150mm)Phenomenex Gemini反相柱。洗脱液混合物由10mM(pH 4.2)甲酸铵/甲酸缓冲液和乙腈组成,其按照90:10至10:90的梯度使用,流速为0.200mL/min。所有MS实验均使用电喷雾电离(ESI)以正离子和负离子模式进行。

[0130] 通过薄层色谱法(TLC)监测所有反应,所述薄层色谱法在Grace Resolv Davisil硅胶板(厚度250 μ m,60F254)上进行,通过使用UV(254nm)或染色剂(如KMnO₄、对茴香醛和钼酸铈铵(CAM))进行可视化。用Grace Resolv Davisil硅胶60在硅胶柱上进行色谱纯化。将所有有机溶液经无水Na₂SO₄或MgSO₄干燥,并在旋转蒸发器上浓缩。除非另有说明,用于生物测试的所有化合物至少具有98%的纯度(基于用220和254nm波长监测的HPLC分析结果)。

[0131] 通过HPLC-UV进行半制备型纯化,所述HPLC-UV配备泵Gilson 321、UV池Gilson 152、流分收集器Gilson 202、系统接口Gilson 506C。柱:Phenomenex Gemini-NX AXIA 150x 21.2mm,5 μ m,110 Å。

[0132] 一般程序

[0133] 程序A

[0134] 7-(3-(N-(4-氟-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸甲酯(中间体a)的合成

[0135] 将4-氟-2,6-二甲基苯胺(74.2mg,0.533mmol)溶解于无水丙酮(1.5mL)中。加入

吡啶 (0.65mL, 8.0mmol)、DMAP (130mg, 1.07mmol) 和7-(3-(氯磺酰基)苯基)庚酸甲酯 (170mg, 0.533mmol), 并将混合物回流过夜。将混合物减压浓缩, 并通过半制备型HPLC(用含有三氟乙酸的水/乙腈梯度洗脱)纯化残余物, 以得到作为无色油状物的产物 (66mg, Y=29%)。MS (ESI⁺) m/z: 422.2 [M+H]⁺。

[0136] 实施例1

[0137] 7-(3-(N-(4-氟-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(1)的合成

[0138] 将7-(3-(N-(4-氟-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸甲酯(中间体a, 66mg, 0.16mmol)溶解在二氧六环(3mL)中。加入NaOH 2M水溶液(1.2mL, 2.4mmol), 并将混合物在室温下搅拌。在完全转化(2小时; HPLC-UV-MS监测)后, 将混合物减压浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(5mL)中, 并用HCl 0.3M水溶液(3×5 mL)和盐水(3×5mL)洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄)并浓缩, 以得到作为白色固体的1 (56mg, Y=88%)。¹H-NMR(氯仿-d): δ 1.22-1.43 (m, 4H) 1.51-1.67 (m, 4H) 1.99 (s, 6H) 2.35 (t, J=7.02Hz, 2H) 2.62 (t, J=7.11Hz, 2H) 6.24 (br s, 1H) 6.71 (d, J=9.2Hz, 2H) 7.34-7.40 (m, 2H) 7.46-7.54 (m, 2H)。MS (ESI⁺) m/z: 408.2 [M+H]⁺

[0139] 程序B

[0140] 3-溴-N-(2,4,6-三甲基苄基)苯磺酰胺(中间体b)的合成

[0141] 通过三甲基苄基甲胺(mesityl methaneamine) (160mg, 1.07mmol)与3-溴苯磺酰氯(271mg, 1.07mmol)的反应, 如程序A所描述获得3-溴-N-(2,4,6-三甲基苄基)苯磺酰胺(221mg, Y=56%)。MS (ESI⁺) m/z: 390.1 [M+Na]⁺。

[0142] 7-(3-(N-(2,4,6-三甲基苄基)氨磺酰基)苯基)庚-6-炔酸(中间体c)的合成

[0143] 将3-溴-N-(2,4,6-三甲基苄基)苯磺酰胺(中间体b, 302mg, 0.820mmol)、碳酸钾(397mg, 2.87mmol)、四(三苯基膦基)钯(95mg, 0.082mmol)和碘化铜(I) (15.63mg, 0.082mmol)悬浮在DME/H₂O混合物(体积1/1) (2mL)中。将所得的混合物在氮气下搅拌5分钟, 并加入庚-6-炔酸(0.212mL, 1.64mmol)。将混合物在80°C用微波照射1小时。在减压下除去DME后, 将残余物用AcOEt (15mL)提取, 并用HCl水溶液2M (2×10mL)和盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层, 通过半制备型HPLC-UV纯化残余物, 以得到作为无色油状物的产物(206mg, Y=61%)。MS (ESI⁺) m/z: 279.1 [M+H]⁺。

[0144] 实施例2

[0145] 7-(3-(N-(2,4,6-三甲基苄基)氨磺酰基)苯基)庚酸(2)的合成

[0146] 将10重量%的钯碳(273mg, 0.256mmol)悬浮在甲醇(10mL)中, 并加入7-(3-(N-(2,4,6-三甲基苄基)氨磺酰基)苯基)庚-6-炔酸(中间体c, 530mg, 1.28 mmol)。将氢气鼓泡通过混合物持续15分钟, 然后在氢气氛下将混合物在室温下搅拌1小时。此时, 转化完成(HPLC-UV-MS)。将混合物通过Celite®垫过滤, 并用甲醇(30mL)洗涤。减压浓缩混合物, 并通过半制备型HPLC-UV纯化残余物, 以得到作为无色油状物的产物(390mg, Y=73%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.20 (d, J=7.03Hz, 6H) 1.27-1.40 (m, 4H) 1.48-1.70 (m, 4H) 1.99 (s, 6H) 2.35 (t, J=7.58Hz, 2H) 2.60 (t, J=7.58Hz, 2H) 2.79 (spt, J=7.03Hz, 1H) 6.21 (br s, 1 H) 6.85 (s, 2H) 7.31-7.43 (m, 2H) 7.48 (s, 1H) 7.53-7.64 (m, 1H)。MS (ESI⁺) m/z: 440.2 [M+Na]⁺。

[0147] 化合物3-35的合成

[0148] 实施例3

[0149] 7-(3-(N-(4-异丙基-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(3)的合成

[0150] 由4-异丙基-2,6-二甲基苯胺盐酸盐(31mg,0.16mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(4-异丙基-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸甲酯(25mg,Y=36%)。MS (ESI⁺) m/z:446.3[M+H]⁺。

[0151] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(25mg,0.056mmol)的水解得到作为黄色蜡状固体的化合物3(22mg,Y=91%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δppm 1.20(d,J=7.03Hz,6H) 1.27-1.40(m,4H) 1.48-1.70(m,4H) 1.99(s,6H) 2.35(t,J=7.58Hz,2H) 2.60(t,J=7.58Hz,2H) 2.79(spt,J=7.03Hz,1H) 6.21(br s,1H) 6.85(s,2H) 7.31-7.43(m,2H) 7.48(s,1H) 7.53-7.64(m,1H) MS (ESI⁺) m/z:432.2[M+H]⁺。

[0152] 实施例4

[0153] 7-(3-(N-(4-氯-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(4)的合成

[0154] 由4-氯-2,6-二甲基苯胺(1.50g,9.64mmol)开始,如程序B所描述合成3-溴-N-(4-氯-2,6-二甲基苯基)苯磺酰胺,得到单-和二-磺酰胺的混合物,所述二-磺酰胺通过用NaOH水溶液/二氧六环水解完全转化为单-磺酰胺(3.00g,Y=83%)。MS (ESI⁺) m/z:395.9[M+Na]⁺。

[0155] 然后如程序B所描述将磺酰胺(2.90g,7.74mmol)与庚-6-炔酸(2.00mL,15.5mmol)偶联,以得到7-(3-(N-(4-氯-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚-6-炔酸(980mg,Y=32%)。MS (ESI⁺) m/z:420.1[M+H]⁺。

[0156] 然后如化合物2所描述,通过炔烃衍生物(980mg,2.33mmol)的还原,得到作为白色固体的化合物4(158mg,Y=16%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δppm 1.27-1.43(m,4H) 1.51-1.69(m,4H) 1.99(s,6H) 2.37(t,J=7.31Hz,2H) 2.62(t,J=7.59Hz,2H) 6.56(s,1H) 7.01(s,2H) 7.37-7.41(m,2H) 7.48-7.57(m,2H)。MS (ESI⁺) m/z:446.1[M+Na]⁺。

[0157] 实施例5

[0158] 7-(3-(N-(4-(二甲基氨基)-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(5)的合成

[0159] 由N1,N1,3,5-四甲基苯-1,4-二胺(19.7mg,0.120mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(4-(二甲基氨基)-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸乙酯(21mg,Y=38%)。MS (ESI⁺) m/z:461.3[M+H]⁺。

[0160] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(21mg,0.046mmol)的水解,得到作为米色固体的化合物5(19mg,Y=97%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δppm 1.26-1.40(m,4H) 1.48-1.69(m,4H) 1.95(s,6H) 2.34(t,J=7.30Hz,2H) 2.61(t,J=7.58Hz,2H) 2.90(s,6H) 6.01(s,1H) 6.37(s,2H) 7.30-7.41(m,2H) 7.47-7.61(m,2H)。MS (ESI⁺) m/z:433.2[M+H]⁺。

[0161] 实施例6

[0162] 7-(3-(N-(2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(6)的合成

[0163] 由2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯胺盐酸盐(34mg,0.15mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸乙酯(11.4mg,Y=16%)。MS (ESI⁺) m/z:486.2[M+H]⁺。

[0164] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(5.7mg,0.012mmol)的水解得到作为米色蜡状固体的化合物6(2.0mg,Y=37%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δppm 1.29-1.43(m,4H) 1.53-

1.70 (m, 4H) 2.17 (s, 6H) 2.41 (t, $J=7.36\text{Hz}$, 2H) 2.64 (t, $J=7.44\text{Hz}$, 2H) 6.47 (s, 1H) 7.13-7.42 (m, 4H) 7.46-7.70 (m, 2H)。MS (ESI⁺) m/z : 480.2[M+Na]⁺。

[0165] 实施例7

[0166] 7-(3-(N-(4-溴-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(7)的合成

[0167] 由4-溴-2,6-二甲基苯胺(24mg, 0.12mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(4-溴-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸乙酯(9.5mg, $Y=16\%$)。MS (ESI⁺) m/z : 496.1[M+H]⁺。

[0168] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(8.5mg, 0.017mmol)的水解,得到作为白色固体的化合物7(8.0mg, $Y=99\%$)。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 1.20-1.44 (m, 4H) 1.48-1.69 (m, 4H) 1.98 (s, 6H) 2.36 (t, $J=7.30\text{Hz}$, 2H) 2.62 (t, $J=7.58\text{Hz}$, 2H) 6.29 (br s, 1H) 7.16 (s, 2H) 7.33-7.42 (m, 2H) 7.46-7.55 (m, 2H)。MS (ESI⁺) m/z : 468.2[M+H]⁺。

[0169] 实施例8

[0170] 7-(3-(N-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(8)的合成

[0171] 在氩气氛下,将4-氨基-3,5-二甲苯酚(50mg, 0.36mmol)和2-甲基丙-2-醇钠(52mg, 0.55mmol)溶解于干燥DMF(1ml)中。加入碘甲烷(0.021ml, 0.33 mmol),并将混合物搅拌过夜。加入DCM(20mL),并将溶液用NaOH水溶液1M(2×15mL)和盐水(2×15mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残余物在硅胶(silica)(己烷/AcOEt 2/1)上纯化,以得到4-甲氧基-2,6-二甲基苯胺(24mg, $Y=43\%$)。MS (ESI⁺) m/z : 152.1[M+H]⁺。

[0172] 由4-甲氧基-2,6-二甲基苯胺(24mg, 0.16mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸甲酯(12mg, $Y=17\%$)。MS (ESI⁺) m/z : 456.2[M+Na]⁺。

[0173] 如程序A所描述,将酯衍生物(12mg, 0.028mmol)水解,以得到作为橙色油状物的化合物8(11mg, $Y=95\%$)。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 1.22-1.36 (m, 4H) 1.49-1.66 (m, 4H) 1.97 (s, 6H) 2.30 (t, $J=6.76\text{Hz}$, 2H) 2.61 (t, $J=7.58\text{Hz}$, 2 H) 3.75 (s, 3H) 6.53 (s, 1H) 7.31-7.39 (m, 3H) 7.46-7.57 (m, 3H)。MS (ESI⁺) m/z : 442.2[M+Na]⁺。

[0174] 实施例9

[0175] 7-(3-(N-(6-氟-4-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(9)的合成

[0176] 将(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)-二氯化钨(II)(234mg, 0.286mmol)、苯基硼酸(907mg, 7.44mmol)和5-溴-4-氟-2-甲基苯胺(1.17g, 5.72mmol)溶解于DME(10ml)中。加入2M碳酸钠水溶液(5.7mL, 11mmol),并将混合物在120°C用微波照射2小时。在减压下除去DME后,将残余物用AcOEt(15mL)提取,并用盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,通过半制备型HPLC-UV纯化残余物,以得到作为深色油的6-氟-4-甲基-[1,1'-联苯基]-3-胺(812mg, $Y=70\%$)。MS (ESI⁺) m/z : 202.1[M+H]⁺。

[0177] 由6-氟-4-甲基-[1,1'-联苯基]-3-胺(751mg, 3.73mmol)开始,如程序B所描述合成3-溴-N-(6-氟-4-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)苯磺酰胺,得到单-和二-磺酰胺的混合物,所述二-磺酰胺通过用NaOH水溶液/二氧六环水解完全转化为单-磺酰胺(1.41g, $Y=89\%$)。MS (ESI⁺) m/z : 442.0[M+Na]⁺。

[0178] 然后如程序B所描述,将磺酰胺(1.03g, 2.46mmol)与庚-6-炔酸(0.63mL, 4.92mmol)偶联,以得到7-(3-(N-(6-氟-4-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨磺酰基)苯基)

庚-6-炔酸(290mg, Y=25%)。MS (ESI⁺) m/z: 466.2 [M+H]⁺。

[0179] 然后如化合物2所描述,通过炔烃衍生物(290mg, 0.623mmol)的还原,得到作为白色固体的化合物9(235mg, Y=80%)。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δppm 1.20-1.33(m, 4H) 1.47-1.59(m, 4H) 2.01(s, 3H) 2.31(t, J=7.34Hz, 2H) 2.58(t, J=7.56Hz, 2H) 6.88(d, J=10.96Hz, 1H) 7.00(s, 1H) 7.27(d, J=7.45Hz, 1H) 7.32-7.43(m, 7H) 7.51-7.60(m, 2H)。MS (ESI⁺) m/z: 470.2 [M+H]⁺。

[0180] 实施例10

[0181] 7-(3-(N-(5-氟-3-甲基-[1,1'-联苯基]-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(10)的合成

[0182] 由2-溴-4-氟-6-甲基苯胺(360mg, 1.76mmol)开始,如化合物9所描述,通过铃木(Suzuki)偶联合成5-氟-3-甲基-[1,1'-联苯基]-2-胺(336mg, Y=94%)。MS (ESI⁺) m/z: 202.1 [M+H]⁺。

[0183] 由5-氟-3-甲基-[1,1'-联苯基]-2-胺(266mg, 1.32mmol)开始,如程序B所描述合成3-溴-N-(5-氟-3-甲基-[1,1'-联苯基]-2-基)苯磺酰胺,得到单-和二-磺酰胺的混合物,所述二-磺酰胺通过用NaOH水溶液/二氧六环水解完全转化为单-磺酰胺(540 mg, Y=97%)。MS (ESI⁺) m/z: 442.1 [M+Na]⁺。

[0184] 然后如程序B所描述,将磺酰胺(540mg, 1.28mmol)与庚-6-炔酸(0.33mL, 2.57mmol)偶联,以得到7-(3-(N-(5-氟-3-甲基-[1,1'-联苯基]-2-基)氨磺酰基)苯基)庚-6-炔酸(290mg, Y=41%)。MS (ESI⁺) m/z: 466.2 [M+H]⁺。

[0185] 然后如化合物2所描述,通过炔烃衍生物(250mg, 0.537mmol)的还原,得到作为白色固体的化合物10(75mg, Y=30%)。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δppm 1.24-1.42(m, 4H) 1.51(tt, J=7.34, 7.34Hz, 2H) 1.64(tt, J=7.23, 7.23Hz, 2H) 2.36(t, J=7.34Hz, 2H) 2.48(t, J=7.67Hz, 2H) 2.52(s, 3H) 6.65(s, 1H) 6.70(dd, J=8.66, 2.96Hz, 1H) 6.78(d, J=6.58Hz, 2H) 6.95-7.28(m, 8H)。MS (ESI⁺) m/z: 470.2 [M+H]⁺。

[0186] 实施例11

[0187] 6-{3-[(2,4,6-三甲基苯基)氨磺酰基]苯基}己酸(11)的合成

[0188] 由2,4,6-三甲基苯胺(15mg, 0.16mmol)开始,如程序A所描述得到6-{3-[(2,4,6-三甲基苯基)氨磺酰基]苯基}己酸甲酯(20mg, Y=34%)。MS (ESI⁺) m/z: 404.4 [M+H]⁺。

[0189] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(20mg, 0.053mmol)的水解,得到作为米色固体的化合物11(12mg, Y=61%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d) δppm 1.21-1.32(m, 2H) 1.42-1.65(m, 4H) 1.81-2.05(s, 6H) 2.11-2.23(m, 5H) 2.65-2.71(m, 2H) 6.84(s, 2H) 7.41(s, 1H) 7.52-7.61(m, 3H) 9.1(br s, 1H) 11.9(br s, 1H)。MS (ESI⁺) m/z: 390.3 [M+H]⁺。

[0190] 实施例12

[0191] 7-(3-(N-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(12)的合成

[0192] 由3,5-二甲基-1H-吡唑-4-胺(300mg, 2.70mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸甲酯(380mg, Y=35%)。MS (ESI⁺) m/z: 394.2 [M+H]⁺。

[0193] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(380mg, 0.966mmol)的水解,得到作为白色固体的化合物12(257mg, Y=70%)。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δppm 1.30-1.45(m, 4H) 1.52-1.71(m, 4H) 2.14(s, 6H) 2.31(t, J=7.23Hz, 2H) 2.66(t, J=7.41Hz, 2H) 7.02(s, 1H) 7.37-

7.44 (m, 2H) 7.50-7.66 (m, 2H)。MS (ESI⁺) m/z: 380.3 [M+H]⁺。

[0194] 实施例13

[0195] 7-(3-(N-(2,4-二甲基噻唑-5-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(13)的合成

[0196] 由2,4-二甲基噻唑-5-胺(250mg, 1.95mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(2,4-二甲基噻唑-5-基)氨磺酰基)苯基)庚酸甲酯(372mg, Y=46%)。MS (ESI⁺) m/z: 411.2 [M+H]⁺。

[0197] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(372mg, 0.907mmol)的水解,得到作为白色固体的化合物13(257mg, Y=71%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δppm 1.28-1.41 (m, 4H) 1.50-1.72 (m, 4H) 2.06 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.34 (t, J=7.26Hz, 2H) 2.71 (t, J=7.37Hz, 2H) 6.94 (s, 1H) 7.12-7.31 (m, 2H) 7.48-7.56 (m, 2H)。MS (ESI⁺) m/z: 397.2 [M+H]⁺。

[0198] 实施例14

[0199] 7-(3-(N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(14)的合成

[0200] 由4,5-二甲基噻唑-2-胺(15mg, 0.12mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸乙酯(17mg, Y=35%)。MS (ESI⁺) m/z: 425.2 [M+H]⁺。

[0201] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(17mg, 0.040mmol)的水解,得到作为白色固体的化合物14(4.3mg, Y=27%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δppm 1.05-1.43 (m, 4H) 1.53-1.72 (m, 4H) 2.13 (s, 6H) 2.30 (t, J=6.49Hz, 2H) 2.68 (t, J=7.03Hz, 2H) 7.06 (s, 1H) 7.30-7.37 (m, 2H) 7.68-7.73 (m, 2H)。MS (ESI⁺) m/z: 397.1 [M+H]⁺。

[0202] 实施例15

[0203] 7-(3-(N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(15)的合成

[0204] 由4,5-二甲基噻唑-2-胺(13.5mg, 0.120mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸乙酯(18mg, Y=37%)。MS (ESI⁺) m/z: 409.2 [M+H]⁺。

[0205] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(3mg, 7μmol)的水解得到作为橙色蜡状固体的化合物15(2mg, Y=71%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δppm 1.07-1.44 (m, 4H) 1.56-1.72 (m, 7H) 1.99 (s, 3H) 2.28 (t, J=6.76Hz, 2H) 2.61 (t, J=6.94 Hz, 2H) 6.97 (s, 1H) 7.28-7.34 (m, 2H) 7.56-7.71 (m, 2H)。MS (ESI⁺) m/z: 381.2 [M+H]⁺。

[0206] 实施例16

[0207] 7-(3-(N-(5-苯基-1,2,4-噻二唑-3-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(16)的合成

[0208] 由5-苯基-1,2,4-噻二唑-3-胺(17mg, 0.094mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(5-苯基-1,2,4-噻二唑-3-基)氨磺酰基)苯基)庚酸甲酯(7.5mg, Y=17%)。MS (ESI⁺) m/z: 460.2 [M+H]⁺。

[0209] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(2.5mg, 5.4μmol)的水解,得到作为白色固体的化合物16(2.3mg, Y=94%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δppm 1.12-1.45 (m, 4H) 1.55-1.68 (m, 4H) 2.21 (t, J=7.01Hz, 2H) 2.48 (t, J=6.90Hz, 2H) 7.03 (s, 1H) 7.39-7.70 (m, 5H) 7.84-7.98 (m, 4H)。MS (ESI⁺) m/z: 446.2 [M+H]⁺。

[0210] 实施例17

[0211] 7-(3-(N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(17)的合成

[0212] 由3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-胺(14mg,0.12mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨磺酰基)苯基)庚酸甲酯(8.1mg,Y=16%)。MS (ESI⁺) m/z:398.2[M+H]⁺。

[0213] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(2.7mg,6.8 μ mol)的水解得到作为黄色蜡状固体的化合物17(0.6mg,Y=23%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ ppm 1.10-1.46(m,4H) 1.55-1.73(m,4H) 2.11(s,3H) 2.31(t,J=6.91Hz,2H) 2.60(t, J=7.06Hz,2H) 6.88(br s,1H) 7.30-7.35(m,2H) 7.54-7.70(m,2H)。MS (ESI⁺) m/z:384.2[M+H]⁺。

[0214] 实施例18

[0215] 7-(3-(N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(18)的合成

[0216] 由5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-胺(14mg,0.12mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸甲酯(12mg,Y=25%)。MS (ESI⁺) m/z:398.2[M+H]⁺。

[0217] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(1.5mg,3.8 μ mol)的水解,得到作为白色固体的化合物18(1.3mg,Y=90%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ ppm 1.11-1.49(m,4H) 1.56-1.74(m,4H) 2.28(t,J=6.86Hz,2H) 2.53(s,3H) 2.62(t,J=7.00 Hz,2H) 7.02(s,1H) 7.36-7.47(m,2H) 7.64-7.74(m,2H)。MS (ESI⁺) m/z:384.1 [M+H]⁺。

[0218] 实施例19

[0219] 7-(3-(N-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(19)的合成

[0220] 由3,5-二甲基异噁唑-4-胺(14mg,0.12mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸甲酯(11mg,Y=22%)。MS (ESI⁺) m/z:395.2[M+H]⁺。

[0221] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(11mg,0.027mmol)的水解得到作为黄色蜡状固体的化合物19(4.0mg,Y=39%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ ppm 1.24-1.46(m,4H) 1.55-1.71(m,4H) 1.82(s,3H) 2.06(s,3H) 2.36(t,J=7.03Hz,3 H) 2.67(t,J=7.58Hz,3H) 7.37-7.45(m,2H) 7.48-7.53(m,1H) 7.58(s,1H)。MS (ESI⁺) m/z:381.2[M+H]⁺。

[0222] 实施例20

[0223] 7-(3-(N-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(20)的合成

[0224] 由5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-胺(50mg,0.509mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)氨磺酰基)苯基)庚酸甲酯(77mg,Y=40%)。MS (ESI⁺) m/z:381.2[M+H]⁺。

[0225] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(50mg,0.131mmol)的水解,得到作为白色固体的化合物20(17mg,Y=35%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ ppm 1.16-1.42(m,4H) 1.54-1.72(m,4H) 2.25(s,3H) 2.30(t,J=6.88Hz,2H) 2.58(t, J=7.02Hz,2H) 7.36-7.48(m,3H) 7.66(s,1H)。MS (ESI⁺) m/z:367.1[M+H]⁺。

[0226] 实施例21

[0227] 7-(3-(N-(3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(21)的合成

[0228] 由3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-胺(40mg,0.357mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸甲酯(60mg, Y=43%)。MS (ESI⁺) m/z:395.2[M+H]⁺。

[0229] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(60mg,0.152mmol)的水解,得到作为白色固体的化合物21(23mg,Y=40%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ ppm 1.20-1.45(m,4H) 1.56-1.72(m,4H) 2.44(s,6H) 2.32(t,J=6.90Hz,2H) 2.59(t, J=7.06Hz,2H) 7.35-7.43(m,2H) 7.73-7.81(m,2H)。MS(ESI⁺) m/z:381.1 [M+H]⁺。

[0230] 实施例22

[0231] 7-(3-(N-(3-苯基异噻唑-5-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(22)的合成

[0232] 由3-苯基异噻唑-5-胺(22mg,0.12mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(3-苯基异噻唑-5-基)氨磺酰基)苯基)庚酸甲酯(11mg,Y=20%)。MS(ESI⁺) m/z:459.2[M+H]⁺。

[0233] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(11mg,0.025mmol)的水解,得到作为米色固体的化合物22(6.0mg,Y=53%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ ppm 1.15-1.43(m,4H) 1.49-1.73(m,4H) 2.34(t,J=7.03Hz,2H) 2.65(t,J=7.03Hz,2 H) 7.08(s,1H) 7.35-7.42(m,5H) 7.68-7.88(m,4H)。MS(ESI⁺) m/z:445.2 [M+H]⁺。

[0234] 实施例23

[0235] 7-{3-[(5-羟基萘-1-基)氨磺酰基]苯基}庚酸(23)的合成

[0236] 由5-氨基萘-1-醇(24mg,0.15mmol)开始,如程序A所描述得到7-{3-[(5-羟基萘-1-基)氨磺酰基]苯基}庚酸甲酯(34mg,Y=51%)。MS(ESI⁺) m/z:442.3 [M+H]⁺。

[0237] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(3.2mg,8.4 μ mol)的水解得到作为蜡状黄色固体的化合物23(2.2mg,Y=71%)。¹H NMR(300MHz,甲醇-d) δ ppm 1.11-1.20(m,2H) 1.22-1.40(m,5H) 1.55-1.78(m,2H) 2.21-2.41(m,2H) 2.43-2.56(m,2H) 6.73-6.74(m,1H) 7.04-7.09(m,1H) 7.19-7.22(m,1H) 7.28-7.34(m,5H) 7.53-7.54(m,1H) 8.09-8.11(m,1H)。MS(ESI⁺) m/z:428.4[M+H]⁺。

[0238] 实施例24

[0239] 7-{3-[(4-氟-2,6-二甲基苯甲酰基)氨磺酰基]苯基}庚酸(24)的合成

[0240] 由4-氟-2,6-二甲基苯甲酰胺(18mg,0.11mmol)开始,如程序A所描述得到7-{3-[(4-氟-2,6-二甲基苯甲酰基)氨磺酰基]苯基}庚酸甲酯(13mg,Y=26%),其中用氢化钠代替吡啶,且反应在干燥DMF中进行。MS(ESI⁺) m/z:450.4[M+H]⁺。

[0241] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(3.9mg,8.6 μ mol)的水解得到作为黄色蜡状固体的化合物24(3.3mg,Y=88%)。¹H-NMR(氯仿-d): δ 1.20-1.43(m,4H) 1.53-1.57(m,4H) 1.90(s,6H) 2.34(t,J=7.03Hz,2H) 2.54(t,J=7.08Hz,2H) 6.21(br s,1H) 6.67(d,J=9.2Hz,2H) 7.33-7.41(m,2H) 7.47-7.54(m,2H)。MS(ESI⁺) m/z:436.5[M+Na]⁺。

[0242] 实施例25

[0243] 7-{4-[(4-氟-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基]苯基}庚酸(25)的合成

[0244] 由4-氟-2,6-二甲基苯胺(74.2mg,0.533mmol)开始,如程序A所描述但由7-[4-(氨磺酰基)苯基]庚酸甲酯开始,得到7-{4-[(4-氟-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基]苯基}庚酸甲酯(81mg,Y=36%)。MS(ESI⁺) m/z:422.4[M+H]⁺。

[0245] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物的水解得到作为棕色蜡状固体的化合物25(71mg,Y=91%)。¹H-NMR(氯仿-d): δ 1.21-1.45(m,4H) 1.50-1.59(m,4 H) 1.98(s,6H) 2.37(t,J=7.02Hz,2H) 2.63(t,J=7.11Hz,2H) 6.25(br s,1H) 6.69(d, J=9.2Hz,2H) 7.32-7.38(m,2H) 7.45-7.54(m,2H)。MS(ESI⁺) m/z:408.3 [M+H]⁺。

[0246] 实施例26

[0247] 7-(3-(N-(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(26)的合成

[0248] 由2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-胺(17mg,0.15mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸甲酯(16mg,Y=26%)。MS (ESI⁺) m/z:395.2[M+H]⁺。

[0249] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(16mg,0.041mmol)的水解,得到作为米色固体的化合物26(12mg,Y=77%)。¹H NMR(400MHz,丙酮-d6) δppm 1.29-1.42(m,7H) 1.49-1.65(m,4H) 2.28(t,J=7.31Hz,2H) 2.69(t,J=7.63Hz,2H) 4.25(q,J=7.31Hz,2H) 7.40-7.51(m,3H) 7.58-7.69(m,2H)。MS (ESI⁺) m/z: 381.2[M+H]⁺。

[0250] 实施例27

[0251] 7-(3-(N-(2-甲基-2H-四唑-5-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(27)的合成

[0252] 由2-甲基-2H-四唑-5-胺(15mg,0.15mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(2-甲基-2H-四唑-5-基)氨磺酰基)苯基)庚酸甲酯(10mg,Y=17%)。MS (ESI⁺) m/z:382.2[M+H]⁺。

[0253] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(3.6mg,9.4μmol)的水解,得到作为白色固体的化合物27(2.0mg,Y=58%)。¹H NMR(400MHz,丙酮-d6) δppm 1.33-1.44(m,4H) 1.49-1.69(m,4H) 2.28(t,J=6.68Hz,2H) 2.81(t,J=7.14Hz,2H) 3.58(s,3H) 7.03(s,1H) 7.48-7.53(m,2H) 7.77-7.96(m,1H)。MS (ESI⁺) m/z: 368.2[M+H]⁺。

[0254] 实施例28

[0255] 7-(3-(N-(4-甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(28)的合成

[0256] 由4-甲基-4,5-二氢噁唑-2-胺(15mg,0.15mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(4-甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸甲酯(9.5mg,Y=16%)。MS (ESI⁺) m/z:383.2[M+H]⁺。

[0257] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(3.6mg,9.4μmol)的水解,得到作为白色固体的化合物28(3.0mg,Y=87%)。¹H NMR(400MHz,丙酮-d6) δppm 1.23-1.43(m,5H) 1.53-1.69(m,4H) 2.28(t,J=7.30Hz,2H) 2.70(t,J=9.50Hz,2H) 3.98-4.12(m,1H) 4.24-4.37(m,1H) 4.57-4.66(m,1H) 7.43(m,1H) 7.56-7.77(m,2H) 8.18(br s,1H)。MS (ESI⁺) m/z: 369.2[M+H]⁺。

[0258] 实施例29

[0259] 7-(3-(N-(3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(29)的合成

[0260] 由3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(18mg,0.13mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨磺酰基)苯基)庚酸2-乙基己酯(31mg,Y=45%)。MS (ESI⁺) m/z:520.4[M+H]⁺。

[0261] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(4.0mg,7.7μmol)的水解,得到作为白色固体的化合物29(3.0mg,Y=96%)。¹H NMR(400MHz,溶剂) δppm 1.56-1.71(m,4H) 1.74-1.84(m,6H) 2.01-2.16(m,6H) 2.26(t,J=7.02Hz,2H) 2.70(t,J=6.82Hz,2H) 3.16(br d,J=8.27Hz,1H) 3.57-3.64(m,1H) 7.02-7.06(m,1H) 7.12(br s,1H) 7.38-7.41(m,1H) 7.63-7.72(m,2H)。MS (ESI⁺) m/z:408.2[M+H]⁺。

[0262] 实施例30

[0263] 7-(3-(N-(3-苯基异噻唑-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(30)的合成

[0264] 由3-苯基异噻唑-4-胺(23mg,0.13mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(3-苯基异噻唑-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸2-乙基己酯(23mg,Y=31%)。MS(ESI⁺)m/z:557.3[M+H]⁺。

[0265] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(3.0mg,5.4μmol)的水解,得到作为黄色固体的化合物30(2.0mg,Y=84%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm 1.16-1.43(m,4H)1.55-1.71(m,4H)2.22(t,J=7.00Hz,2H)2.46(t,J=6.69Hz,2H)7.00(s,1H)7.39-7.70(m,6H)7.84-7.98(m,4H)。MS(ESI⁺)m/z:445.2[M+H]⁺。

[0266] 实施例31

[0267] 7-(3-(N-(4-羟基-2,6-二甲基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(31)的合成

[0268] 将化合物8(11mg,0.026mmol)溶解于干燥DCM(0.5ml)中。将混合物冷却至0℃,并加入在DCM中的1M三溴化硼(0.072mL,0.072mmol)。将混合物升温至室温,并搅拌5小时。加入水(1mL),并将混合物搅拌10分钟。减压浓缩有机层,并将残余物在硅胶上纯化(DCM/MeOH 95/5),以得到作为黄色液体的31(2.6mg,Y=24%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm 1.16-1.70(m,8H)1.85(s,6H)2.38(t,J=7.03Hz,2H)2.57(t,J=7.46Hz,2H)6.03(br s,1H)6.48(s,2H)7.30-7.46(m,3H)7.52-7.76(m,1H)。MS(ESI⁺)m/z:406.2[M+H]⁺。

[0269] 实施例32

[0270] 7-(3-(N-(3,5-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸(32)的合成

[0271] 由4-溴-2,6-二甲基苯胺(1.0g,5.0mmol)开始,如化合物9所描述,通过铃木偶联合成3,5-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-胺(354mg,Y=36%)。MS(ESI⁺)m/z:198.2[M+H]⁺。

[0272] 由3,5-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-胺(30.9mg,0.157mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(3,5-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)氨磺酰基)苯基)庚酸甲酯(13mg,Y=17%)。MS(ESI⁺)m/z:480.2[M+H]⁺。

[0273] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(13mg,0.027mmol)的水解,得到作为棕色油状物的化合物32(11mg,Y=87%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δppm 1.22-1.36(m,4H)1.49-1.69(m,4H)2.08(s,6H)2.29(t,J=7.30Hz,2H)2.60(t,J=7.30Hz,2H)6.32(br s,1H)7.22-7.27(m,2H)7.31-7.46(m,5H)7.48-7.62(m,4H)。MS(ESI⁺)m/z:488.3[M+Na]⁺。

[0274] 实施例33

[0275] 7-(3-(N-(2,6-二甲基-4-苯氧基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸(33)的合成

[0276] 将4-溴-2,6-二甲基苯胺(500mg,2.50mmol)、苯酚(282mg,3.00mmol)、碘化铜(I)(47.6mg,0.250mmol)、1-丁基-1H-咪唑(0.164mL,1.25mmol)和碳酸钾(691mg,5.00mmol)悬浮在干燥甲苯(2.5ml)中。将混合物在150℃用微波照射2小时。在减压下除去溶剂后,将残余物用AcOEt(15mL)提取,并用盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,通过半制备型HPLC-UV纯化残余物,以得到作为棕色固体的2,6-二甲基-4-苯氧基苯胺(280mg,Y=52%)。MS(ESI⁺)m/z:214.1[M+H]⁺。

[0277] 由2,6-二甲基-4-苯氧基苯胺(33.4mg,0.157mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(2,6-二甲基-4-苯氧基苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸甲酯(17mg,Y=22%)。MS(ESI⁺)m/z:518.2[M+Na]⁺。

[0278] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(17mg,0.034mmol)的水解,得到作为棕色油状物的化合物33(16mg,Y=97%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ ppm 1.23-1.37(m,4H) 1.52-1.68(m,4H) 1.97(s,6H) 2.33(t,J=7.30Hz,2H) 2.63(t, J=7.30Hz,2H) 6.21(br s,1H) 6.63(s,2H) 6.99(d,J=8.12Hz,2H) 7.05-7.19(m,1 H) 7.29-7.43(m,4H) 7.45-7.60(m,2H)。MS(ESI⁺) m/z:504.2[M+Na]⁺。

[0279] 实施例34

[0280] 7-(3-(N-(4-(苄氧基)-2,6-二甲基苯基)氨基磺酰基)苯基)庚酸(34)的合成

[0281] 将4-氨基-3,5-二甲基苯酚(400mg,2.92mmol)和二碳酸二叔丁酯溶解在丙酮(3mL)中,并将混合物搅拌22小时。减压除去溶剂,并向残余物中加入己烷(10mL)。将混合物搅拌70小时,然后过滤。将固体残余物在硅胶上纯化(Hex/AcOEt 9/1),以得到作为白色固体的(4-羟基-2,6-二甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯(433mg,Y=63%)。MS(ESI⁺) m/z:260.1[M+Na]⁺。

[0282] 将(4-羟基-2,6-二甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯(380mg,1.60mmol)溶解于干燥N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中。加入(溴甲基)苯(0.381ml,3.20mmol)、碳酸钾(885mg,6.41mmol)和碘化钾(798mg,4.80mmol),并将混合物在100℃用微波照射2小时。加入AcOEt(20mL),并将混合物用盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,通过半制备型HPLC-UV纯化残余物,以得到(4-(苄氧基)-2,6-二甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯(353mg,Y=67%)。MS(ESI⁺) m/z:350.2[M+Na]⁺。

[0283] 将(4-(苄氧基)-2,6-二甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯(353mg,1.08mmol)溶解于干燥二氯甲烷(2mL)中。加入在二氧六环中的4M氯化氢(0.54mL,2.16mmol),并将混合物搅拌12小时。减压除去溶剂,以得到作为米色固体的4-(苄氧基)-2,6-二甲基苯胺盐酸盐(285mg,Y=定量)。MS(ESI⁺) m/z:228.2[M+H]⁺。

[0284] 由4-(苄氧基)-2,6-二甲基苯胺盐酸盐(41.4mg,0.157mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(4-(苄氧基)-2,6-二甲基苯基)氨基磺酰基)苯基)庚酸甲酯(27mg, Y=34%)。MS(ESI⁺) m/z:532.3[M+Na]⁺。

[0285] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(27mg,0.053mmol)的水解,得到作为米色固体的化合物34(23mg,Y=87%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ ppm 1.24-1.38(m,4H) 1.50-1.70(m,4H) 1.97(s,6H) 2.33(t,J=7.30Hz,2H) 2.61(t, J=7.58Hz,2H) 5.00(s,2H) 6.19(br s,1H) 6.62(s,2H) 7.31-7.45(m,7H) 7.50-7.58(m,2H)。MS(ESI⁺) m/z:496.2[M+H]⁺。

[0286] 实施例35

[0287] 7-(3-(N-(2,6-二甲基-4-(3-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)氨基磺酰基)苯基)庚酸(35)的合成

[0288] 在氮气氛下,将4-甲基苯-1-磺酰氯(759mg,3.98mmol)、3-(甲磺酰基)丙-1-醇(500mg,3.62mmol)和三乙胺(0.555mL,3.98mmol)溶解在干燥二氯甲烷中(5mL),并将混合物搅拌12小时。减压去除溶剂,通过半制备型HPLC-UV 纯化残余物,以得到作为白色固体的4-甲基苯磺酸3-(甲磺酰基)丙酯(881mg, Y=83%)。MS(ESI⁺) m/z:293.1[M+H]⁺。

[0289] 将(4-羟基-2,6-二甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯(其如在化合物34的合成中所报道来合成)(269mg,1.13mmol)、4-甲基苯磺酸3-(甲磺酰基)丙酯(398mg,1.36 mmol)和碳酸钾(188mg,1.36mmol)溶解于干燥N,N-二甲基甲酰胺(2.5ml)中,并将混合物在80℃和氮气

氛下搅拌12小时。加入AcOEt (20mL),并将混合物用盐水(2×10mL)洗涤。减压浓缩有机层,通过半制备型HPLC-UV纯化残余物,以得到作为白色固体的(2,6-二甲基-4-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(375mg, Y=93%)。MS (ESI⁺) m/z:380.2[M+Na]⁺。

[0290] 由(2,6-二甲基-4-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(375mg, 1.05 mmol)开始,如化合物34的合成所报道来得到2,6-二甲基-4-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)苯胺盐酸盐(309mg, Y=定量)。MS (ESI⁺) m/z:258.1[M+H]⁺。

[0291] 由2,6-二甲基-4-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)苯胺盐酸盐(46.1mg, 0.157mmol)开始,如程序A所描述得到7-(3-(N-(2,6-二甲基-4-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)苯基)氨磺酰基)苯基)庚酸甲酯(33mg, Y=39%)。MS (ESI⁺) m/z:562.3[M+Na]⁺。

[0292] 然后如化合物1所描述,通过酯衍生物(20mg, 0.046mmol)的水解,得到作为白色固体的化合物35(23mg, Y=83%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 1.24-1.43 (m, 4H) 1.51-1.67 (m, 4H) 1.96 (s, 6H) 2.26-2.41 (m, 4H) 2.61 (t, J=7.58Hz, 2H) 2.97 (s, 3H) 3.22-3.31 (m, 2H) 4.04 (t, J=5.68Hz, 2H) 6.32 (br s, 1 H) 6.52 (s, 2H) 7.33-7.41 (m, 2H) 7.48-7.58 (m, 2H) 9.36 (br s, 2H)。MS (ESI⁺) m/z:526.2[M+H]⁺。

[0293] 实施例36

[0294] GPR120/40活化:体外Ca²⁺动员

[0295] 通过使用Ca²⁺敏感性荧光染料测量细胞内钙水平的变化,来确定所有化合物对GPR120/40的活化。

[0296] 使用稳定表达人GPR120或GPR40的CHO-k1细胞进行实验。将细胞以10000个细胞/孔接种于完全介质中的384孔板中,并在37°C, 5%CO₂下生长过夜。在接种后24小时,去除细胞培养介质,并向细胞加载荧光Ca²⁺指示剂(台氏(Tyrode's)缓冲液中的Fluo-8NW染料)。将加载染料的细胞板在室温下在黄光钠灯下孵育1小时。

[0297] 用10、30和60μM的测试化合物和对照处理细胞。在7分钟的时间内监测动力学响应(使用FLIPRTETRA系统)。然后,向细胞施用~EC₅₀的3X浓缩的参比激动剂的第二次注射,并在另外的3分钟时间内测量发射荧光的信号。激动剂作用被表示为活化百分比,其中100%活化为测试孔的响应值达到与刺激物对照之一(α亚麻酸参比激动剂EC₁₀₀)相同的水平的结果。0%活化为测试孔的响应值达到与AGO_KRV(激动剂动力学响应值)响应值中的中性对照之一(测试缓冲液)相同的水平的结果。表1报告了用每种化合物获得的结果。

[0298] 实施例37

[0299] GPR120/40活化:体外GLP-1分泌

[0300] 将2×10⁵个STC-1细胞接种在12孔板中,并在24小时后用所选化合物处理。使1×10⁶个NCI-H716细胞在涂布有基质胶的12孔板中分化,并在48小时后处理。

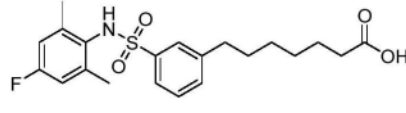
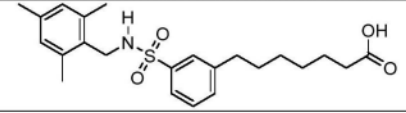
[0301] 在实验当天,用1ml PBS洗涤孔一次,然后在STC1中用含有30μM所选化合物和在分化的NCIH716中用含有100μM所选化合物的0.5ml DMEM(无血清,无酚红)刺激细胞持续30分钟。使用DMSO作为阴性对照,α-亚麻酸(ALA)(内源性激动剂)作为阳性对照。在刺激后,收集上清液,在4°C以4000rpm离心4分钟,并用于通过ELISA检测GLP1。

[0302] 在STC1细胞中测试了芳基磺酰胺化合物,结果显示在表1中。

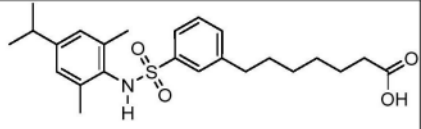
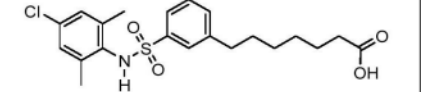
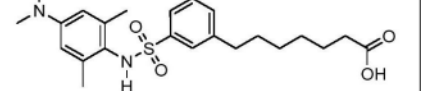
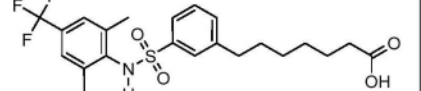
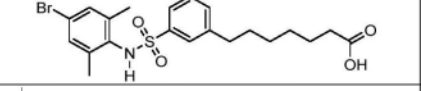
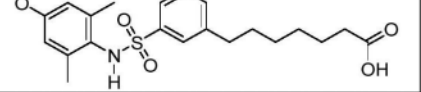
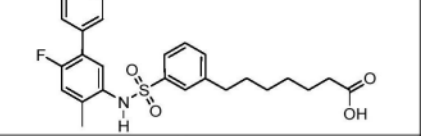
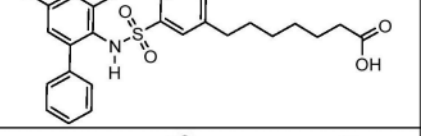
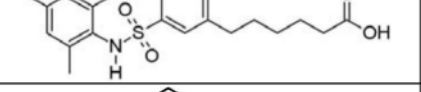
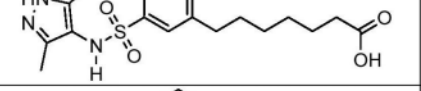
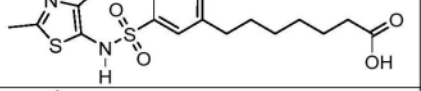
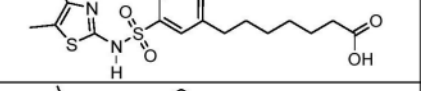
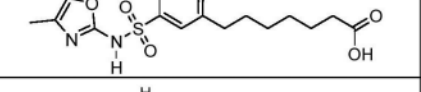
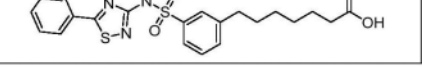
[0303] 活性最高的化合物1、2、3、4、6、7、9、10、11和33在低微摩尔范围内显示出对GPR120和GPR40的显著激动活性(在钙动员测试中以AC₅₀值测量)。还发现相同的化合物对于STC1

(小鼠)和NCI-H716(人)肠内分泌细胞中的GLP-1 分泌均是有效的,因此证实了化合物用于进一步表征的潜力。

[0304] 表1

实施例	结构	化学名称	Ca ²⁺ hGPR120	Ca ²⁺ hGPR40	GLP-1 释放 STC-1*	GLP-1 释放 NCI**
[0305] 1		7-(3-(N-(4-氟-2,6-二甲苯基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50= 5.24 μM	AC50= 140 μM	1.87±0.5	1.08±0.10
2		7-(3-(N-(2,4,6-三甲苯基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50= 7.09 μM	AC50= 11.2 μM	3.2±0.47	2.1±0.52

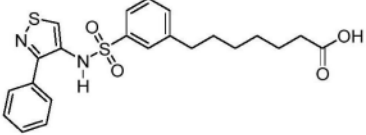
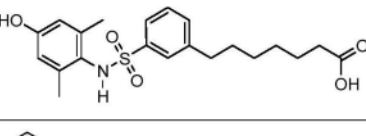
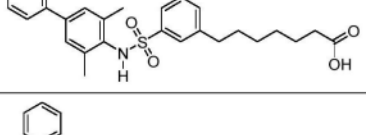
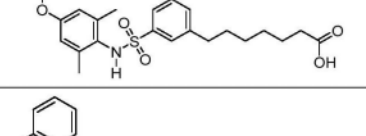
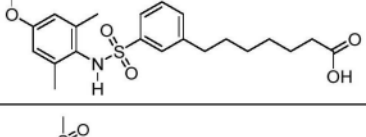
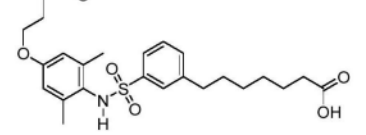
[0306]

3		7-(3-(N-(4-异丙基-2,6-二甲基苯基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=1.98 μ M	AC50=12.9 μ M	2.7 \pm 0.31	2.5 \pm 0.11
4		7-(3-(N-(4-氯-2,6-二甲基苯基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=4.36 μ M	AC50=41.3 μ M	4.1 \pm 0.54	1.92 \pm 0.57
5		7-(3-(N-(4-(二甲基氨基)-2,6-二甲基苯基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=7.9 μ M	AC50=10.4 μ M	4.0 \pm 0.27	1.92 \pm 0.14
6		7-(3-(N-(2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=6 μ M	AC50=11.7 μ M	4.2 \pm 0.45	2.54 \pm 0.52
7		7-(3-(N-(4-溴-2,6-二甲基苯基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=5.72 μ M	AC50=19.8 μ M	1.8 \pm 0.24	1.9 \pm 0.15
8		7-(3-(N-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=11.7 μ M	AC50=4.7 μ M	1.7 \pm 0.12	2.1 \pm 0.08
9		7-(3-(N-(6-氟-4-甲基-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=11.2 μ M	AC50=8.9 μ M	14.5 \pm 1.24	6.23 \pm 1.12
10		7-(3-(N-(5-氟-3-甲基-[1,1'-联苯基]-2-基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=16.5 μ M	AC50=12.8 μ M	4.74 \pm 1.54	2.46 \pm 0.48
11		6-(3-[(2,4,6-三甲苯基)氨基磺酰基]苯基)己酸	AC50=6.2 μ M	无活性	1.71 \pm 0.21	1.87 \pm 0.27
12		7-(3-(N-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=13.1 μ M	AC50=10.7 μ M	1.04 \pm 0.32	1.41 \pm 0.36
13		7-(3-(N-(2,4-二甲基噻唑-5-基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=15.2 μ M	AC50=23.9 μ M	1.13 \pm 0.15	1.03 \pm 0.17
14		7-(3-(N-(4,5-二甲基噻唑-2-基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=17.4 μ M	AC50=20.8 μ M	1.37 \pm 0.11	1.81 \pm 0.67
15		7-(3-(N-(4,5-二甲基异噁唑-2-基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=24.1 μ M	AC50=27.5 μ M	1.19 \pm 0.89	1.80 \pm 0.91
16		7-(3-(N-(5-苯基-1,2,4-噻唑-3-基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=25.9 μ M	AC50=17.2 μ M	1.31 \pm 0.32	1.69 \pm 0.14

[0307]

17		7-(3-(N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=22.3 μ M	AC50=13.9 μ M	1.90 \pm 0.51	2.19 \pm 1.22
18		7-(3-(N-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=27.8 μ M	AC50=22.4 μ M	1.98 \pm 0.37	1.25 \pm 0.80
19		7-(3-(N-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=17.6 μ M	AC50=12.1 μ M	2.57 \pm 0.56	2.24 \pm 0.39
20		7-(3-(N-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=6.5 μ M	AC50=8.2 μ M	3.36 \pm 0.37	3.31 \pm 0.28
21		7-(3-(N-(3,5-二甲基-4H-1,2,4-三唑-4-基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=17.0 μ M	AC50=7.9 μ M	2.23 \pm 0.98	2.57 \pm 0.91
22		7-(3-(N-(3-苯基异噻唑-5-基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=10.2 μ M	AC50=11.7 μ M	3.13 \pm 1.26	3.71 \pm 0.67
23		7-(3-[(5-羟基萘-1-基)氨基磺酰基]苯基)庚酸	AC50=7.1 μ M	AC50=8.2 μ M	4.34 \pm 0.51	4.69 \pm 0.41
24		7-(3-[(4-氟-2,6-二甲基苯甲酰基)氨基磺酰基]苯基)庚酸	AC50=5.9 μ M	AC50=13.3 μ M	4.19 \pm 0.72	5.01 \pm 0.99
25		7-(4-[(4-氟-2,6-二甲基苯基)氨基磺酰基]苯基)庚酸	AC50=4.3 μ M	AC50=6.1 μ M	4.1 \pm 0.78	3.2 \pm 0.31
26		7-(3-(N-(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=18.9 μ M	AC50=20.1 μ M	1.82 \pm 0.41	2.81 \pm 0.72
27		7-(3-(N-(2-甲基-2H-四唑-5-基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=10.1 μ M	AC50=10.7 μ M	1.99 \pm 0.51	2.89 \pm 0.55
28		7-(3-(N-(4-甲基-4,5-二氢噻唑-2-基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=16.1 μ M	AC50=7.1 μ M	3.64 \pm 0.43	3.88 \pm 1.96
29		7-(3-(N-(3a,4,5,6,7,7a-六氢-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基磺酰基)苯基)庚酸	AC50=12.4 μ M	AC50=8.4 μ M	1.12 \pm 0.40	2.89 \pm 0.81

[0308]

30		7-(3-(N-(3-苯基异噻唑-4-基)磺酰基)苯基)庚酸	AC50=37.1 μ M	AC50=31.2 μ M	2.94 \pm 1.12	2.13 \pm 1.83
31		7-(3-(N-(4-羟基-2,6-二甲基苯基)磺酰基)苯基)庚酸	AC50=9.3 μ M	AC50=3.2 μ M	3.55 \pm 0.87	3.70 \pm 0.56
32		7-(3-(N-(3,5-二甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)磺酰基)苯基)庚酸	AC50=11.1 μ M	AC50=23.7 μ M	3.67 \pm 0.90	4.51 \pm 0.59
33		7-(3-(N-(2,6-二甲基-4-苯氧基苯基)磺酰基)苯基)庚酸	AC50=18 μ M	无活性	3.0 \pm 1.82	1.58 \pm 1.27
34		7-(3-(N-(4-(苄氧基)-2,6-二甲基苯基)磺酰基)苯基)庚酸	AC50=7.0 μ M	AC50=12.4 μ M	5.5 \pm 0.73	4.58 \pm 0.26
35		7-(3-(N-(2,6-二甲基-4-(甲磺酰基)丙氧基)苯基)磺酰基)苯基)庚酸	AC50=6.1 μ M	AC50=2.3 μ M	4.3 \pm 0.61	4.2 \pm 0.25

[0309] *在DMSO中以30 μ M测试30分钟的化合物的增加的倍数 (ALA=6.61 \pm 2.45)[0310] **在DMSO中以100 μ M测试30分钟的化合物的增加的倍数 (ALA=1.52 \pm 0.19) 。