



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102089301 A

(43) 申请公布日 2011.06.08

(21) 申请号 200980126990.0

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314

(22) 申请日 2009.07.10

代理人 程伟

(30) 优先权数据

0812640.1 2008.07.10 GB

0902796.2 2009.02.20 GB

(51) Int. Cl.

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011.01.10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2009/050826 2009.07.10

(87) PCT申请的公布数据

W02010/004344 EN 2010.01.14

(71) 申请人 普洛希典有限公司

地址 英国牛津郡

(72) 发明人 L·S·伯特伦 M·C·T·法伊夫

R·P·吉瓦兰特纳姆 J·凯利

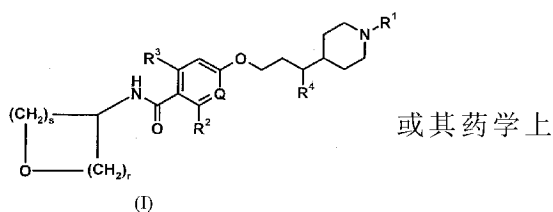
权利要求书 2 页 说明书 30 页

(54) 发明名称

哌啶 GPCR 激动剂

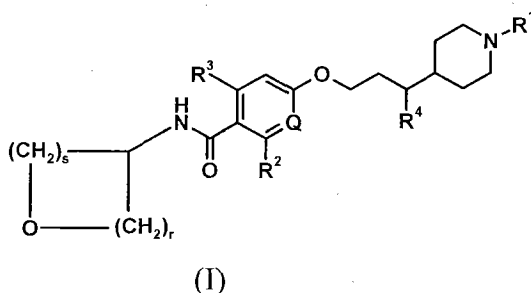
(57) 摘要

通 式 (I) 化 合 物 :

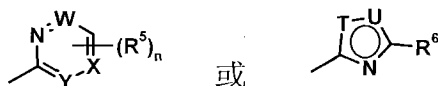


可接受的盐, 是 GPCR 激动剂, 并对治疗糖尿病和肥胖有用。

1. 一种通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐：



其中 R^1 是：



其中 W、X 和 Y 中的一个为 N 或 CH，其它的是 CH，其中当 H 存在时可以用 R^5 替换；且其中 T 和 U 中的一个为 O，另一个为 N；

R^2 和 R^3 独立地选自氢、甲基或氟；

R^4 是氢或甲基；

N 是 0、1 或 2；

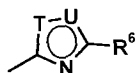
r 和 s 独立地选自 1 或 2，单元 $(CH_2)_r$ 中的一个 CH_2 基团可以任选地被 $CH(OH)$ 、 $CH(CH_3)$ 或 $CH(CF_3)$ 替换；

Q 是 CH 或 N；

R^5 是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氟、氯或 C_{1-3} 氟烷基；和

R^6 是 C_{2-5} 烷基。

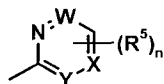
2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^1 是：



3. 根据权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 T 是 O 且 U 是 N。

4. 根据权利要求 2 或 3 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^6 是 C_{2-3} 烷基。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^1 是：



6. 根据权利要求 5 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 W 和 X 是 CH。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 W 和 X 是 CH 且 Y 是 N。

8. 根据权利要求 5 至 7 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 n 是 1。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^5 位于附着到哌啶基氮的点的间位或对位。

10. 根据前述权利要求任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^2 和 R^3 中的一个为甲基，另一个为氢。

11. 根据前述权利要求任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 r 和 s 中的一个为 1，另一个为 2。

12. 根据前述权利要求任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 Q 是 CH。

13. 根据前述权利要求任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^4 是氢。
14. 一种如实施例 1 至 28 中任一个定义的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。
15. 一种含有根据权利要求 1 至 14 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物组合物。
16. 一种用于治疗其中 GPR119 发挥作用的疾病或情况的方法,所述方法包括给予有需要的受试者有效量的根据权利要求 1 至 14 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。
17. 一种用于调控饱腹感的方法,所述方法包括给予有需要的受试者有效量的根据权利要求 1 至 14 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。
18. 一种用于治疗肥胖的方法,所述方法包括给予有需要的受试者有效量的根据权利要求 1 至 14 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。
19. 一种用于治疗糖尿病的方法,所述方法包括给予有需要的受试者有效量的根据权利要求 1 至 14 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。
20. 一种用于治疗代谢综合征(综合征 X)、糖耐量受损、高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低 HDL 水平或高血压的方法,所述方法包括给予有需要的患者有效量的根据权利要求 1 至 14 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。
21. 一种用作药物的根据权利要求 1 至 14 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。
22. 一种根据权利要求 1 至 14 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防如权利要求 16 至 20 任一项定义的疾病或情况的药物中的用途。
23. 一种用于治疗或预防如权利要求 16 至 20 任一项定义的疾病或情况的根据权利要求 1 至 14 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

哌啶 GPCR 激动剂

技术领域

[0001] 本发明针对 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 激动剂。具体地,本发明针对用于治疗肥胖,例如作为饱腹感、代谢综合症的调节剂,和用于治疗糖尿病的 GPR119 的激动剂。

背景技术

[0002] 肥胖的特征为相对于身体大小而言过多的脂肪组织质量。临床上,身体的脂肪量通过身体质量指数 (BMI ;体重 (kg)/ 身高 (m)²) 或腰围来评估。当 BMI 大于 30 时,个体被认为是肥胖的,并且超重有确定的医学后果。一段时间接受的医学观点是体重的增加,特别是作为腹部身体脂肪的结果,与增加的糖尿病、高血压、心脏病和许多其它的健康并发症如关节炎、中风、胆囊病、肌肉和呼吸问题、背痛、甚至某些癌症的风险相关。

[0003] 治疗肥胖的药学方法主要关注通过改变能量的摄入和消耗之间的平衡减少脂肪量。许多研究已经清楚地确定了肥胖和参与调控能量体内稳态的脑通路 (brain circuitry) 之间的联系。直接和间接的证据提示,除了许多神经肽途径 (例如神经肽 Y 和黑皮质素),5-羟色胺能的、多巴胺能的、肾上腺素能的、胆碱能的、内源性大麻的、类阿片的和组胺能的途径牵涉进能量摄取和消耗的中枢控制中。下丘脑中心也能够感知参与体重维持和肥胖程度的外周激素,如胰岛素和瘦素,以及脂肪组织衍生的肽。

[0004] 目标在于与胰岛素依赖的 I 型糖尿病和非胰岛素依赖的 II 型糖尿病相关的病理生理学的药物具有许多潜在的副作用且不足以解决高比例患者中的血脂障碍和高血糖症。治疗经常集中于使用饮食、锻炼、低血糖剂和胰岛素的个体患者的需求,但仍有对新的抗糖尿病剂,特别是具有较小的不良作用、可以更好地耐受的药物的持续需求。

[0005] 相似地,代谢综合征 (综合征 X) 将人们置于冠状动脉疾病的高风险下,其特征为一群风险因素,包括向心性肥胖 (腹部区过多的脂肪组织)、葡萄糖不耐受、高甘油三酯和低 HDL 胆固醇和高血压。心肌缺血和微血管疾病是与未治疗的或控制不佳的代谢综合征相关的确定的病态。

[0006] 存在对新的抗肥胖症和抗糖尿病剂,特别是具有很小的不良作用的很好耐受的药物的持续需求。

[0007] GPR119 (先前被称为 GPR116) 是在公开了人和大鼠受体的 W000/50562 中被鉴定为 SNORF25 的 GPCR, US 6, 468, 756 也公开了小鼠的受体 (登录号 :AAN95194 (人), AAN95195 (大鼠) 和 ANN95196 (小鼠))。

[0008] 在人中, GPR119 在胰腺、小肠、结肠和脂肪组织中表达。人 GPR119 受体的表达图谱表明了其作为治疗肥胖和糖尿病的靶标的潜在用途。

[0009] 国际专利申请 W02005/061489、W02006/070208 和 W02006/067532 公开了作为 GPR119 受体激动剂的杂环衍生物。国际专利申请 W02006/067531、W02007/003960、W02007/003961、W02007/003962 和 W02007/003964、W02007/116230 和 W02007/116229 公开了 GPR119 受体激动剂。

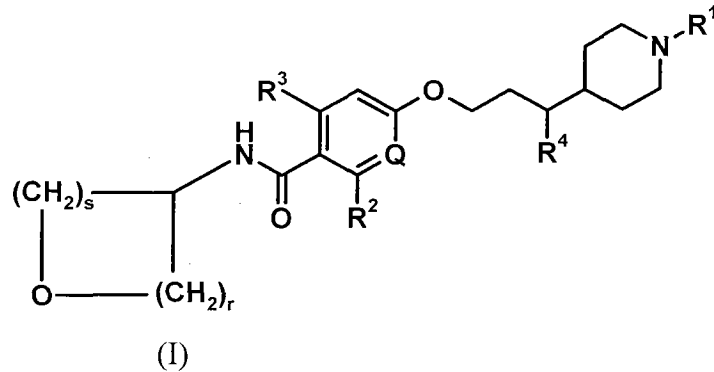
[0010] 本发明涉及用于治疗糖尿病和作为例如用于治疗肥胖和代谢综合症的饱腹感外

周调节剂的 GPR119 的激动剂。

发明内容

[0011] 通式 (I) 化合物：

[0012]

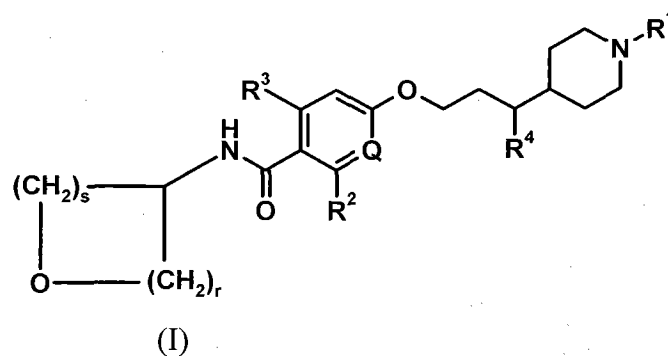


[0013] 或其药学上可接受的盐，是 GPR119 的激动剂，并可以用于预防性或治疗性治疗糖尿病和肥胖。

[0014] 发明详述

[0015] 本发明针对通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐：

[0016]



[0017] 其中 R¹ 是 或

[0018] 其中 W、X 和 Y 中的一个为 N 或 CH，其它的是 CH，当 H 存在时可以用 R⁵ 替换；并且其中 T 和 U 中的一个为 O，另一个为 N；

[0019] R² 和 R³ 独立地选自氢、甲基和氟；

[0020] R⁴ 是氢或甲基；

[0021] n 是 0、1 或 2；

[0022] r 和 s 独立地选自 1 或 2，且单元 (CH₂)_r 的一个 CH₂ 基可以任选地用 CH(OH)、CH(CH₃) 或 CH(CF₃) 替换；

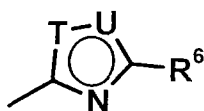
[0023] Q 是 CH 或 N；

[0024] R⁵ 是 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、氟、氯或 C₁₋₃ 氟烷基；和

[0025] R⁶ 是 C₂₋₅ 烷基。

[0026] 在本发明的一个方面, R^1 是:

[0027]



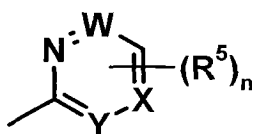
[0028] 在本发明的这一方面的一个具体实施方案中, T 是 O, 在另一个具体实施方案中 U 中是 O。

[0029] T 优选是 O。

[0030] U 优选是 N。

[0031] 在本发明的另外的方面, R^1 是

[0032]



[0033] 在本发明的这一方面, W 和 X 优选是 CH。W、X 和 Y 可以是 CH, 更优选地 W 和 X 是 CH 且 Y 是 N。

[0034] R^2 和 R^3 中的一个或两者优选是甲基, 例如 R^2 和 R^3 中的一个为甲基, 另一个为氢。优选 R^2 和 R^3 不都是氢。

[0035] 在本发明的一个具体实施方案中, R^4 是氢, 在另一个具体实施方案中 R^4 是甲基。 R^4 优选是氢。当 R^4 是甲基时, 产生的立构中心 (stereocentre) 优选具有 (R)- 构型。

[0036] N 优选是 1。

[0037] 当 n 是 1 时, R^5 优选位于附着到哌啶氮的点的间位或对位, 更优选是对位。

[0038] r 和 s 中的一个优选是 1, 另一个是 2。

[0039] 可以提及的一组化合物是那些其中单元 $(CH_2)_r$ 的一个 CH_2 基团不被 $CH(OH)$ 、 $CH(CH_3)$ 或 $CH(CF_3)$ 替换的化合物。

[0040] 可以提及的另外一组化合物是那些其中单元 $(CH_2)_r$ 的一个 CH_2 基团被 $CH(OH)$ 替换的化合物。

[0041] Q 优选是 CH。

[0042] R^5 优选是 C_{1-3} 烷基、氟、氯或 C_{1-3} 氯烷基, 例如 C_{1-3} 烷基、氟或氯, 更优选地 R^5 是氯。

[0043] R^6 优选是 C_{2-4} 烷基, 更优选是 C_{2-3} 烷基, 特别是乙基、正丙基或异丙基。

[0044] 虽然已经在上面分别对每个变量一般性地列出了每个变量的优选基团, 本发明优选的化合物包括那些其中通式 (I) 中的几个或每个变量选自每个变量的优选的、更优选的或特别列出的基团的化合物。因此, 本发明预期包括优选的、更优选的和特别列出的基团的所有组合。

[0045] 可以提及的本发明的具体化合物是那些包括在实施例中的化合物和其药学上可接受的盐。

[0046] 除非另外声明, 否则如本文使用的, “烷基” 的意思是可以是线性的或分支的或其组合的碳链。烷基的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基。

[0047] “氟烷基” 意思是被一个或多个氟原子取代的烷基, 例如 CHF_2 和 CF_3 。

[0048] 本文所述的化合物可以含有一个或多个不对称中心且因此可以产生非对映体和

光学异构体。本发明包括所有这样可能的非对映体以及其消旋混合物、其基本上纯的拆解(resolved)的对映体、所有可能的几何异构体和其药学上可接受的盐。显示上面的通式(I)没有在某些位置的确定的立体化学。本发明包括通式(I)的所有立体异构体和其药学上可接受的盐。另外,还包括立体异构体的混合物以及分离的特定立体异构体。在用于制备这样化合物的合成操作过程中,或在使用本领域技术人员已知的消旋或差向异构过程中,这样的过程的产物可以是立体异构体的混合物。

[0049] 当通式(I)化合物和其药学上可接受的盐以溶剂化物或多晶型物的形式存在时,本发明包括任何可能的溶剂化物和晶型物形式。形成溶剂化物的溶剂类型不是特别限定的,只要溶剂是药学上可接受的。例如可以使用水、乙醇、丙醇、丙酮等。

[0050] 术语“药学上可接受的盐”是指从药学上可接受的无毒的碱或酸制备的盐。源自碱的盐包括那些源自碱的盐,如例如钾盐和钠盐等。源自药学上可接受的无毒的酸的盐包括那些源自无机酸和有机酸的盐,如例如盐酸、甲磺酸、硫酸、对甲苯磺酸等的盐。

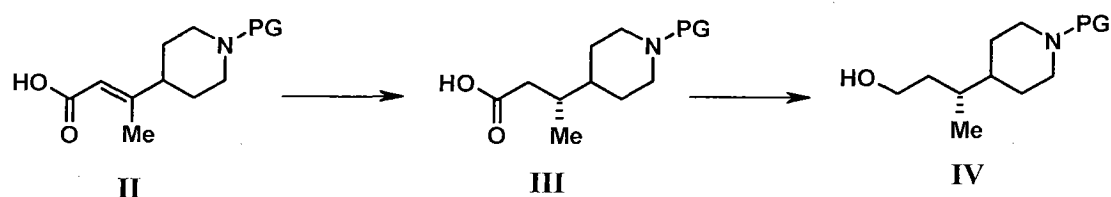
[0051] 因为通式(I)的化合物预期用于制药用途,其优选以基本上纯的形式提供,例如至少60%纯,更合适的为至少75%纯,特别是至少98%纯(%是基于重量:重量)。

[0052] 通式(I)化合物可以按如下所述方法制备。PG代表保护基团, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 以及r如上定义。X是OH或可替换的基团,Ak是 C_{1-2} 烷基。

[0053] 其中 R^4 是Me的通式(I)化合物的单手性结构单元可以容易地从已知的化合物中制备(图解1)。例如,其中PG是Boc的化合物(II)的乙酯先前已经报道过(美国专利6,518,423)。在标准条件下的皂化作用和氢化作用产生通式(III)的消旋化合物。在合适的条件下,如在手性催化剂存在时的氢化作用下,手性还原链烷酸(II),产生对映体高度过量的通式(III)化合物。合适的催化剂的例子是[铈(降冰片二烯) $_2$]BF $_4$ 和(S)-1-[(R)-2-(二-叔丁基膦基)二茂铁基]-乙基二(2-甲基苯基)膦。然后通式(IV)化合物可以通过在标准条件下,例如在合适的溶剂如THF中的硼烷下还原通式(III)的羧酸获得。

[0054] 图解1

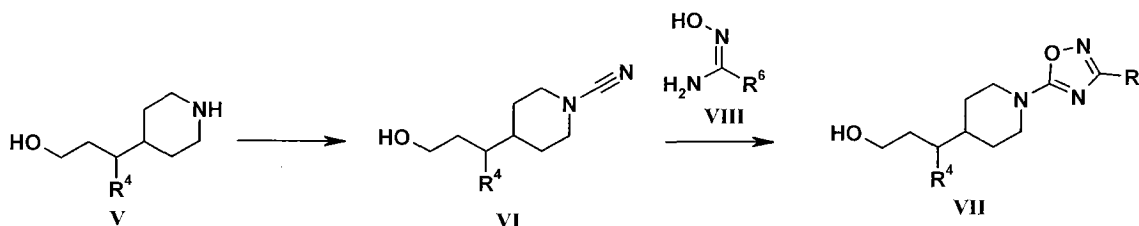
[0055]



[0056] 其中 $R^3 = H$ 的通式(V)化合物是已知的化合物(图解2, Siegel, M.G. 等人 Tetrahedron 1999, 55, 11619-11639)。通式(VII)化合物可以在标准条件下从通式(V)化合物中制备。例如,用溴化氰处理通式(V)化合物,然后在标准条件下通过用通式(VIII)化合物缩合获得的氰胺(VI)产生通式(VII)化合物。通式(VIII)化合物或者是可以从商业上获得,或者使用熟知的技术容易地从相应的羧酸制备。

[0057] 图解2

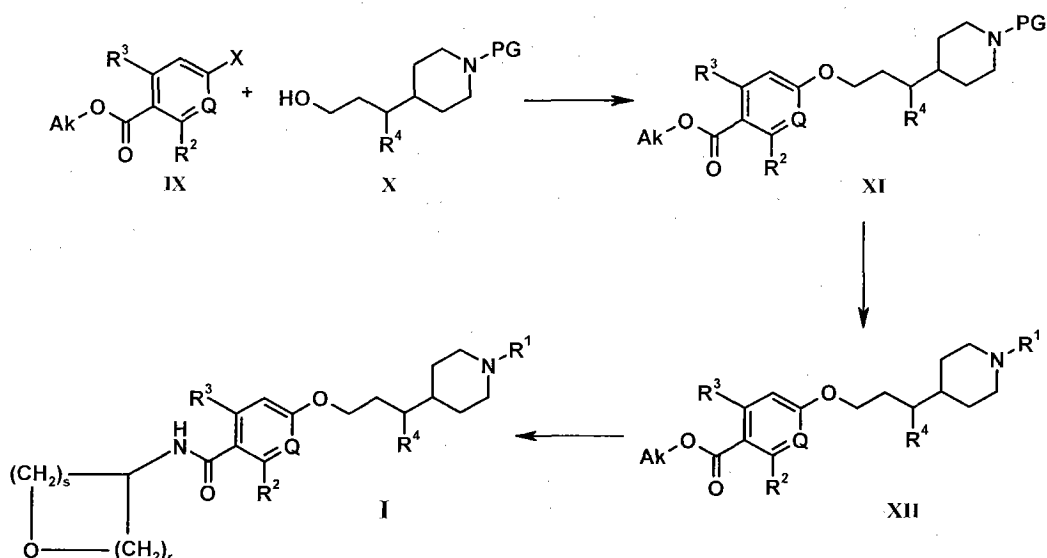
[0058]



[0059] 通式 (I) 化合物可以按如图解 3 中所概括的方法制备。其中 Q 是 CH 的通式 (XI) 化合物可以在例如光延 (Mitsunobu) 条件下通过用通式 (IX) 的酚 (其中 X = OH 且 Q = CH) 与通式 (X) 的醇反应而合成。其中 Q 是 N 的通式 (XI) 化合物可以通过将通式 (X) 化合物的醇盐与通式 (IX) 化合物 (其中 X = 可替换的基团, Q = N) 反应而制备。通过使用本领域技术人员熟知的条件, 随后从通式 (XI) 化合物中去除保护基团, 并与合适的 6 元杂芳香族卤化物反应, 或使用下面图解 4 中概括的化学将未保护的哌啶部分 (moiety) 转化成哌啶噁二唑部分, 产生了通式 (XII) 化合物。在标准的条件下使用本领域技术人员熟知的酯的皂化作用以及随后的酰胺键的形成产生了如上所述的通式 (I) 化合物。

[0060] 图解 3

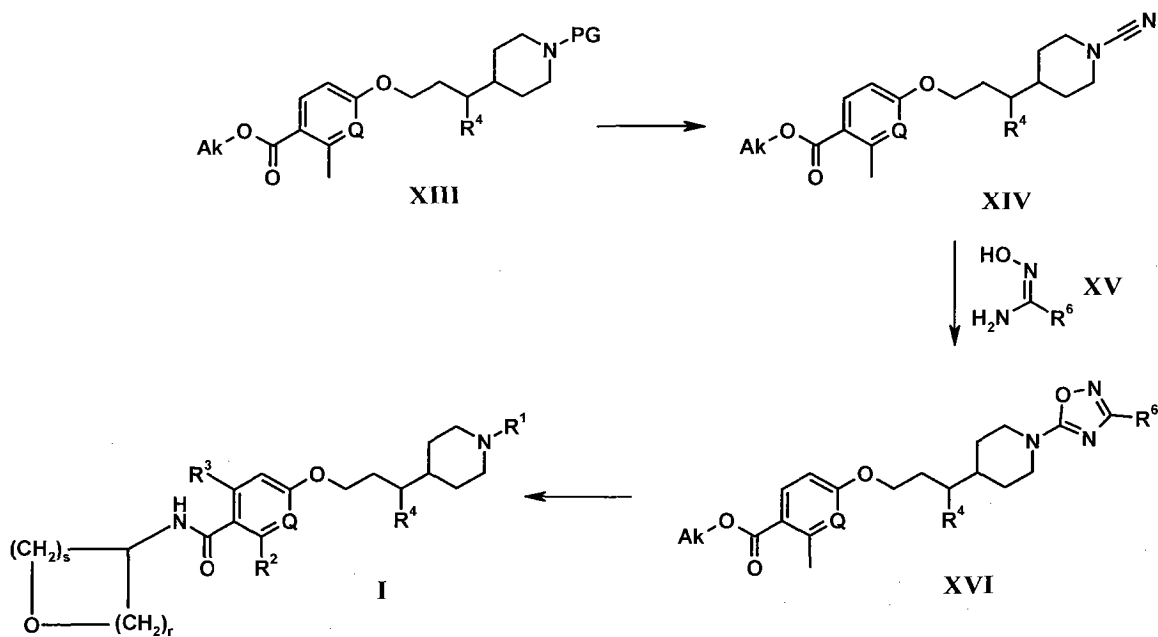
[0061]



[0062] 具体地, 其中 R¹ 是噁二唑基 (T = O, U = N)、R² 是 Me 且 R³ 是 H 的通式 (I) 化合物可以如图解 4 中概括的方法制备。例如, 使用本领域技术人员熟知的条件从通式 (XIII) 化合物中去除保护基团, 然后在标准条件下通过与溴化氰反应, 随后用通式 (XV) 化合物缩合获得的氰胺 (XIV), 产生通式 (XVI) 化合物。通式 (XV) 化合物或者可以从商业上获得, 或者使用熟知的技术从相应的羧酸中容易地制备。在本领域技术人员熟知的标准条件下利用酯的皂化作用及随后的酰胺键的形成产生如上所述的通式 (I) 化合物。

[0063] 图解 4

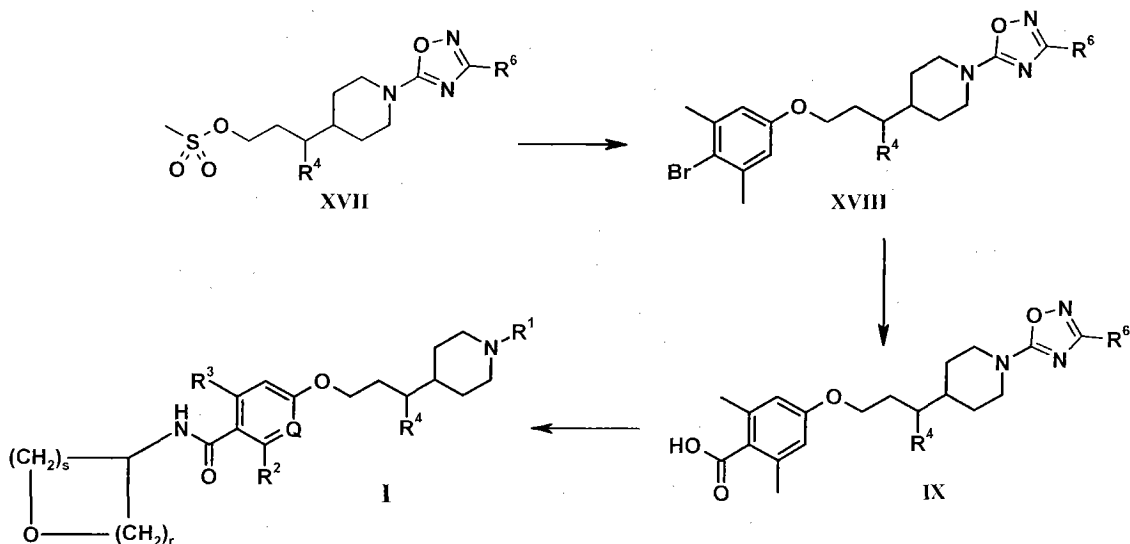
[0064]



[0065] 同时,其中 Q 是 CH、R¹ 是噁二唑基 (T = O, U = N) 且 R² 和 R³ 是 Me 的通式 (I) 化合物可以按图解 5 中概括的方法制备。在 85℃ 将通式 (XVII) 化合物 (其可以容易地从通式 (VII) 化合物中制备) 与含有 K₂CO₃ 的环丁酮中的 4-溴-3,5-二甲基-苯酚反应,产生通式 (XVIII) 化合物。随后在 -78℃ 与 THF 中的正丁基锂反应,然后通过用 CO₂ 淬灭,产生通式 (IX) 化合物。随后在本领域技术人员熟知的标准条件下形成酰胺键,产生了如上所述的通式 (I) 化合物。

[0066] 图解 5

[0067]

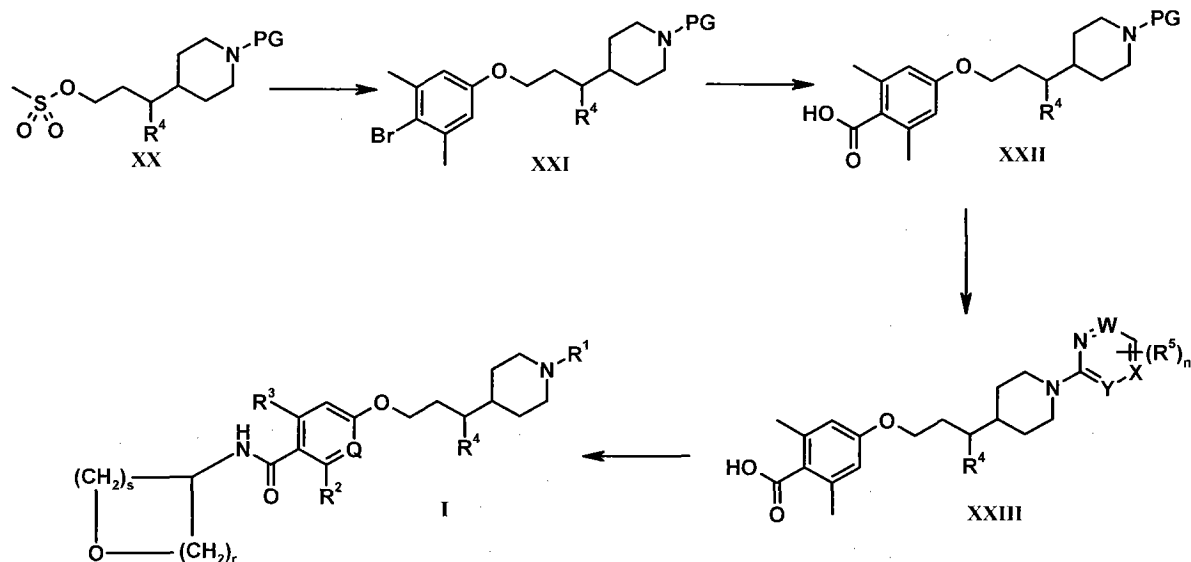


[0068] 同时,其中 Q 是 CH、R¹ 是 6 元杂芳香基且 R² 和 R³ 是 Me 的通式 (I) 化合物,可以按图解 6 中概括的方法制备。在 85℃ 将通式 (XX) 化合物 (其可以容易地从相应的醇制备) 与含有 K₂CO₃ 的环丁酮中的 4-溴-3,5-二甲基苯酚反应,产生通式 (XXI) 化合物。随后在 -78℃ 与 THF 中的正丁基锂反应,然后通过用 CO₂ 淬灭,产生通式 (XXII) 化合物。在合适的条件下将通式 (XXII) 化合物与合适的 6 元杂芳香族卤化物反应,产生通式 (XXIII) 化

合物。合适的条件的例子是 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯存在时, DMSO 中的标准替换条件。随后在本领域技术人员熟知的标准条件下形成酰胺键, 产生如上所述的通式 (I) 化合物。

[0069] 图解 6

[0070]



[0071] 通式 (I) 的其它化合物可以通过与那些上述方法相似的方法或通过本身已知的方法制备。通式 (I) 化合物制备的进一步详情可以在实施例中找到。

[0072] 通式 (I) 化合物可以单独制备或作为含有至少 2 种, 例如 5 至 1000 种化合物和更优选地 10 至 100 种通式 (I) 化合物的化合物库制备。化合物库可以通过使用本领域技术人员已知的操作, 利用组合的“拆分和混合”方法或利用使用溶液或固相化学的多种平行合成而制备。

[0073] 在通式 (I) 化合物的合成过程中, 可以保护中间化合物中的不稳定功能基团, 例如羟基、羧基和氨基。保护基团可以在通式 (I) 化合物合成中的任何阶段去除, 或可以在通式 (I) 的最终化合物中存在。对其中各种不稳定功能基团可以得到保护的方法和对切除获得的被保护的衍生物的方法的全面讨论在例如 *Protective Groups in Organic Chemistry*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, (1991) Wiley-Interscience, 纽约, 第二版中给出。

[0074] 任何新的中间体 (如那些上面定义的) 可以用于通式 (I) 化合物的合成并因此也包括在本发明的范围内, 例如通式 (IX)、(XII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XXII) 和 (XXIII) 中任一个的化合物或其盐或被保护的衍生物。

[0075] 用于制备如上所述的通式 (I) 化合物的方法也代表本发明的另外的方面。

[0076] 如上指出的, 通式 (I) 化合物可以作为 GPR119 的激动剂, 例如用于治疗 and / 或预防肥胖和糖尿病。为了这样的用途, 通常以药物组合物的形式给予通式 (I) 化合物。

[0077] 本发明还提供了用作药物的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

[0078] 本发明还提供了含有与药学上可接受的载体联合的通式 (I) 化合物的药物组合物。

[0079] 优选地,所述组合物由药学上可接受的载体和无毒的治疗上有效量的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐组成。

[0080] 另外,本发明还提供了通过调节 GPR119 用于治疗疾病的药物组合物,例如通过调控饱腹感引起预防性或治疗性治疗肥胖,或用于治疗糖尿病,所述组合物含有药学上可接受的载体和无毒的治疗上有效量的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

[0081] 药物组合物可以任选地含有其它治疗成分或佐剂。组合物包括适于口服、直肠给予、局部给予和胃肠外(包括皮下、肌肉内和静脉内)给予的组合物,虽然在任何给定情况下最合适的途径将取决于特定的宿主以及给予活性成分的情况的性质和严重程度。药物组合物可以以单位剂量形式方便地存在并通过药学领域中熟知的任何方法制备。

[0082] 实际上,根据常规的制药技术,通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐可以在直接的混合物中作为活性成分与药学上的载体结合。载体可以采用广泛的形式,这取决于给药,例如口服或胃肠外(包括静脉内)给药所需的制剂形式。

[0083] 因此,药物组合物可以以适于口服给药的分开的单位给予,如每种均含有预定量的活性成分的胶囊、扁囊剂或片剂。另外,组合物可以以粉末、以颗粒、以溶液、以水溶液中的悬浮液、以非水溶液、以水包油乳剂或以油包水液体乳剂给予。除了上面列出的常见剂量形式,通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐还可以通过控释方式和/或递送装置给药。组合物可以通过任何制药方法制备。通常,这样的方法包括将活性成分与组成一种或多种必需成分的载体联合的步骤。通常,组合物通过均匀地和紧密地将活性成分与液体载体或精细分割的固体载体或两者混合而制备。然后产物可以方便地制成所需呈现的形状。

[0084] 通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐还可以包括在与一种或多种其它治疗活性化合物联合的药物组合物中。

[0085] 采用的药物载体可以是例如固体、液体或气体。固体载体的例子包括乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体的例子是糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体的例子包括二氧化碳和氮气。

[0086] 在制备用于口服剂量形式的组合物中,可以应用任何方便的药物介质。例如,可以使用水、甘油、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等形成口服液体制剂,如悬浮液、酏剂和溶液;而载体,如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等可以用于形成口服固体制剂,如粉末、胶囊和片剂。因为给药容易,片剂和胶囊是优选的口服剂量单位,因而应用了固体药物载体。可选地,片剂可以用标准的水技术或非水技术包被。

[0087] 含有本发明的组合物的片剂可以可选地与一种或多种助剂或佐剂通过压缩或模压制备。压缩的片剂可以通过在合适的机器中压缩可选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂混合的自由流动形式,如粉末或颗粒形式的活性成分而制备。模压的片剂可以通过在合适的机器中模压用惰性液体稀释剂湿润的粉末化合物的混合物而制备。每个片剂优选含有从约 0.05mg 至约 5g 的活性成分,且每个扁囊剂或胶囊优选含有从约 0.05mg 至约 5g 的活性成分。

[0088] 例如,预期用于对人口服给药的制剂可以含有从约 0.5mg 至约 5g 的活性剂,所述活性剂与可以从总组合物的约 5% 至约 95% 变化的适当的和合适的量的载体材料复合。单位剂量形式一般含有从约 1mg 至约 2g 之间的活性成分,通常是 25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg 或 1000mg。

[0089] 适于胃肠外给药的本发明的药物组合物可以以水中的活性化合物的溶液或悬浮液的形式制备。合适的表面活性剂可以包括如,例如羟丙纤维素。分散剂还可以在甘油、液体聚乙二醇和其油中的混合物中制备。另外,可以包括防腐剂以防止微生物的有害生长。

[0090] 适于注射使用的本发明的药物组合物包括无菌的水溶液或分散剂。另外,组合物可以是无菌粉末的形式,用于即时制备这样的无菌注射液或分散剂。在所有的情况下,最终的注射形式必须是无菌的,且必须是用于有简易注射能力的有效流体。药物组合物在制造和储存条件下必须是稳定的;因此,优选地,应该对抗微生物如细菌和真菌的污染作用而保存。载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、植物油和其合适的混合物的溶剂介质或分散介质。

[0091] 本发明的药物组合物可以是适于局部使用的形式,如例如气溶胶、乳膏、软膏、洗剂、扑粉等。另外,组合物可以是适用于透皮装置的形式。这些制剂可以使用通式(I)化合物或其药学上可接受的盐,通过常规的加工方法制备。作为例子,乳膏或软膏通过混合总共是化合物的约5重量%至约10重量%的亲水材料和水而产生具有所需稠度的乳膏或软膏而制备。

[0092] 本发明的药物组合物可以是适于直肠给药的形式,其中载体是固体。优选混合物形成单位剂量的栓剂。合适的载体包括可可脂和本领域中常用的其它材料。栓剂可以首先通过将组合物与软化的或熔化的载体混合,然后通过模具中放冷和成型而方便地形成。

[0093] 除了上述的载体成分,上述的药物制剂可以包括视需要而定的一种或多种另外的载体成分,如稀释剂、缓冲液、调味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂(包括抗氧化剂)等。另外,可以包括其它的佐剂从而使制剂与预期受体的血等渗。含有通式(I)化合物或其药学上可接受的盐的组合物还可以制备成粉末或液体浓缩物的形式。

[0094] 一般地,为0.01mg/kg体重/天至约150mg/kg体重/天范围的剂量水平,或另外可选地约0.5mg至约7g/患者/天的剂量水平,可以用于治疗上面指出的情况。例如,肥胖可以通过给予从约0.01至50mg化合物/公斤体重/天,或另外可选地约0.5mg至约3.5g/患者/天的化合物得到有效治疗。

[0095] 但需要理解的是,任何特定患者的具体剂量水平将取决于各种因素,包括年龄、体重、一般健康、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物组合和进行治疗的特定疾病的严重程度。

[0096] 通式(I)化合物可以用于治疗其中GPR119发挥作用的疾病或情况。

[0097] 因此,本发明还提供了用于治疗其中GPR119发挥作用的疾病或情况的方法,所述方法包括给予有需要的受试者有效量的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐的步骤。其中GPR119发挥作用的疾病或情况包括肥胖和糖尿病。在本申请的上下文中,对肥胖的治疗预期包括通过例如减少食欲和体重、维持重量减少和防止反弹治疗疾病或情况如肥胖和其它与过度食物摄入相关的进食障碍和糖尿病(包括1型和2型糖尿病、糖耐量受损、胰岛素抗性和糖尿病并发症,如神经病变、肾病、视网膜病变、白内障、心血管并发症和血脂异常)。以及具有对摄入的脂肪异常敏感导致功能性消化不良的患者的治疗。本发明的化合物还可以用于治疗代谢疾病,如代谢综合征(综合征X)、糖耐量受损、高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低HDL水平和高血压。

[0098] 本发明的化合物可以提供优于通过治疗上述失调的不同机制发挥作用的化合物

的优点,这在于其可以提供 β 细胞保护、增加 cAMP 和胰岛素的分泌以及减慢胃排空。

[0099] 本发明的化合物还可以用于治疗具有下列特征的情况:低骨量,如骨量减少症、骨质疏松、类风湿关节炎、骨关节炎、牙周疾病、牙槽骨质丢失、截骨术骨质丢失、儿童期特发性骨质丢失、佩吉特氏病 (Paget' s disease)、由于转移癌造成的骨质丢失、溶骨性病变、脊柱弯曲和身高降低。

[0100] 本发明还提供了用于调控饱腹感的方法,包括给予有需要的受试者有效量的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

[0101] 本发明还提供了用于治疗肥胖的方法,包括给予有需要的受试者有效量的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

[0102] 本发明还提供了用于治疗糖尿病,包括 1 型和 2 型糖尿病,特别是 2 型糖尿病的方法,包括给予有需要的患者有效量的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

[0103] 本发明还提供了用于治疗代谢综合征 (综合征 X)、糖耐量受损、高脂血症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低 HDL 水平和高血压的方法,包括给予有需要的患者有效量的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

[0104] 本发明还提供了用于治疗如上所述情况的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

[0105] 本发明还提供了通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗如上定义的情况的药物中的用途。

[0106] 在本发明的方法中,术语“治疗”包括治疗性和预防性治疗。

[0107] 通式 (I) 化合物可以显示与已知的 GPR119 激动剂相比有利的性质,例如,化合物可以显示改善的效能或代谢图谱,或化合物用作药物的其它有利性质。

[0108] 通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐可以单独给予或与一种或多种其它治疗活性化合物联合给予。所述其它治疗活性化合物可以用于治疗与通式 (I) 化合物所治疗疾病或情况相同的疾病或情况或不同的疾病或情况。治疗活性化合物可以同时、顺序或单独给予。

[0109] 通式 (I) 化合物可以与其它用于治疗肥胖和 / 或糖尿病的活性化合物一起给予,所述其它化合物例如胰岛素和胰岛素类似物、胃脂肪酶抑制剂、胰脂肪酶抑制剂、磺酰尿和类似物、双胍类、 α 2 激动剂、格列酮类、PPAR- γ 激动剂、混合的 PPAR- α / γ 激动剂、RXR 激动剂、脂肪酸氧化抑制剂、 α 葡萄糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶 IV 抑制剂、GLP-1 激动剂如 GLP-1 类似物和模拟物、 β 激动剂、磷酸二酯酶抑制剂、降脂剂、糖原磷酸化酶抑制剂、抗肥胖剂例如胰脂肪酶抑制剂、MCH-1 拮抗剂和 CB-1 拮抗剂 (或反向激动剂)、胰淀素拮抗剂、脂氧合酶抑制剂、生长抑素类似物、葡萄糖激酶激活剂、胰高血糖素拮抗剂、胰岛素信号激动剂、PTP1B 抑制剂、糖异生作用抑制剂、抗脂肪分解剂、GSK 抑制剂、甘丙肽受体激动剂、食欲抑制剂、CCK 受体激动剂、瘦素、5-羟色胺能 / 多巴胺能抗肥胖药、再摄入抑制剂如西布曲明、CRF 拮抗剂、CRF 结合蛋白、拟甲状腺素化合物、醛糖还原酶抑制剂、糖皮质激素受体拮抗剂、NHE-1 抑制剂或山梨醇脱氢酶抑制剂。

[0110] 包括给予通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其它的抗肥胖剂的联合治疗代表了本发明的另外的方面。

[0111] 本发明还提供了用于治疗哺乳动物如人的肥胖的方法,所述方法包括给予有需要

的哺乳动物有效量的通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和另一种抗肥胖剂。

[0112] 本发明还提供了通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和另一种抗肥胖剂在治疗肥胖中的用途。

[0113] 本发明还提供了通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于与另一种抗肥胖剂联合治疗肥胖的药物中的用途。

[0114] 通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和另外的抗肥胖剂可以共同给药或按顺序或单独给药。

[0115] 共同给药包括给予同时包括通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和另一种抗肥胖剂的制剂,或同时或单独给予每种试剂的不同制剂。在通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和另一种抗肥胖剂的药学图谱允许时,共同给予两种试剂可以是优选的。

[0116] 本发明还提供了通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和另一种抗肥胖剂在制备用于治疗肥胖的药物中的用途。

[0117] 本发明还提供了含有通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐和另一种抗肥胖剂和药学上可接受的载体的药物组合物。本发明还包括这样的组合物在上述方法中的用途。

[0118] GPR119 激动剂特别地与中枢作用抗肥胖剂联合使用。

[0119] 另一种用于根据本发明这一方面的联合治疗的抗肥胖剂优选是 CB-1 调节剂,如 CB-1 拮抗剂或反向激动剂。CB-1 调节剂的例子包括 SR141716(利莫那班)和 SLV-319((4S)-(-)-3-(4-氯苯基)-N-甲基-N-[(4-氯苯基)磺酰基]-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲酰胺);以及那些在 EP576357、EP656354、WO 03/018060、WO 03/020217、WO 03/020314、WO 03/026647、WO 03/026648、WO 03/027076、WO 03/040105、WO 03/051850、WO 03/051851、WO 03/053431、WO 03/063781、WO 03/075660、WO 03/077847、WO 03/078413、WO 03/082190、WO 03/082191、WO 03/082833、WO 03/084930、WO 03/084943、WO 03/086288、WO 03/087037、WO 03/088968、WO 04/012671、WO 04/013120、WO 04/026301、WO 04/029204、WO 04/034968、WO 04/035566、WO 04/037823 WO 04/052864、WO 04/058145、WO 04/058255、WO 04/060870、WO 04/060888、WO 04/069837、WO 04/069837、WO 04/072076、WO 04/072077、WO 04/078261 和 WO 04/108728 中公开的化合物,且参考文献在其中公开。

[0120] 已经提示其中 GPR119 发挥作用的其它疾病或情况包括那些 WO 00/50562 和 US 6,468,756 中所述的疾病或情况,例如心血管病症、高血压、呼吸病症、妊娠异常、胃肠病症、免疫病症、肌肉骨骼病症、抑郁、恐怖症、焦虑、情感障碍和阿尔茨海默氏病。

[0121] 所有的公开物包括但不限于本说明书中引用的专利和专利申请,通过引用并入本文,就如同每个单独公开物被明确地和单独地指出是以全部列出的形式通过引用并入本文。

[0122] 现在将通过引用下列实施例描述本发明,所述实施例仅为了举例说明的目的,并不应被理解为是对本发明范围的限制。

具体实施方式

[0123] 实施例

[0124] 材料和方法

[0125] 除非另有说明,否则在 SiO₂(40-63 目)上进行柱层析。按如下方法获得 LCMS 数

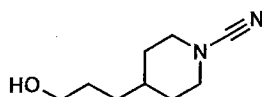
据:方法A:Atlantis 3 \square C₁₈ 柱 (3.0 \times 20.0mm, 流速=0.85mL/分钟) 用含有0.1% HCO₂H 的 H₂O-CH₃CN 溶液洗脱6分钟, 在220nm 进行UV 检测。梯度信息:0.0-0.3分钟 100% H₂O; 0.3-4.25分钟:斜线达10% H₂O-90% CH₃CN; 4.25-4.4分钟:斜线达100% CH₃CN; 4.4-4.9分钟:保持在100% CH₃CN; 4.9-6.0分钟:返回至100% H₂O。使用正(ES⁺) 或负(ES⁻) 离子模式的电喷射电离源获得质谱;方法B:Waters Xterra MS C18, 5 μ m (4.6 \times 50mm, 流速1.5mL/分钟) 用含有0.1% v/v 氨的 H₂O-MeCN 梯度洗脱12分钟, 在215和254nm 进行UV 检测。梯度信息:0.0-8.0分钟:斜线从95% H₂O-5% MeCN 至5% H₂O-95% MeCN; 8.0-9.9分钟:保持在5% H₂O-95% MeCN; 9.9-10.0分钟:返回至95% H₂O-5% MeCN; 10.0-12.0分钟:保持在95% H₂O-5% MeCN。使用正(ES⁺) 或负(ES⁻) 模式的电喷射电离源获得质谱。

[0126] 缩写和首字母缩略词:Ac:乙酰基;t-Bu:叔丁基;DCM:二氯甲烷;DIAD:偶氮二异丁腈;DIPEA:N,N-二异丙基乙胺;DMF:二甲基甲酰胺;EDCI:1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐;Et:乙基;h:小时;min:分钟/s;HOBt:1-羟基苯并三唑;HPLC:高效液相色谱;IH:异己烷;i-Pr:异丙基;Me:甲基;Ph:苯基;RP-HPLC:反向高效液相色谱;RT:保留时间;THF:四氢呋喃。

[0127] 对下列化合物的合成已经在其它地方有描述:6-羟基-2-甲基烟酸乙酯:Tetrahedron, 1974, 30, 623-32; 4-(3-甲磺酰氧基-丙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯:W098/07703; 3-哌啶-4-基丙醇:Tetrahedron 1999, 55, 11619-11639; 叔丁基 4-(3-羟丙基)哌啶-1-羧化物:Tetrahedron 1999, 55, 11619-11639; 4-{3-[1-(3-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基苯甲酸:W02008/081205。所有其它的化合物可以从商业来源获得。

[0128] 制备物1:4-(3-羟丙基)哌啶-1-腈

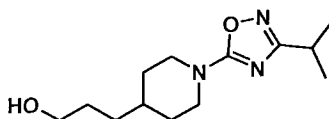
[0129]



[0130] 在0 $^{\circ}$ C将H₂O(70mL) 中的NaHCO₃(35.2g, 0.42摩尔) 浆液加入搅拌的DCM中的3-哌啶-4-基丙醇(20.0g, 0.14摩尔) 溶液。将DCM(19mL) 中的BrCN(17.8g, 0.17摩尔) 溶液加入反应物中1分钟, 然后在0 $^{\circ}$ C继续搅拌0.5小时。然后在用饱和的NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤前, 在20 $^{\circ}$ C搅拌反应物2小时。将DCM 溶液干燥(MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩从而提供溶于少量DCM 的油, 然后穿过SiO₂ 垫过滤, 用EtOAc 洗脱。将滤液在减少的压力下浓缩从而提供标题化合物(title compound):m/z(ES⁺) = 169.1[M+H]⁺(方法A)。

[0131] 制备物2:3-[1-(3-异丙基[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙醇

[0132]

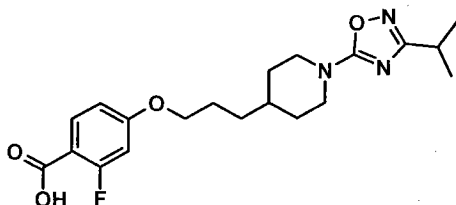


[0133] 将ZnCl₂(在Et²O 中1M, 145mL, 145毫摩尔) 加入搅拌的EtOAc(290mL) 和THF(270mL) 中的4-(3-羟丙基)哌啶-1-腈(制备物1, 20.3g, 121毫摩尔) 和N-羟基异丁脒(14.8g, 145毫摩尔) 的溶液中20分钟。2小时后, 收集形成的白色沉淀并用THF-EtOAc(1:1, 50mL) 洗涤。将这一沉淀溶于EtOH(550mL) 和12M HCl(70mL), 然后加热至

70℃并搅拌溶液 16 小时。在真空中去除 EtOH, 然后剩余物用 H₂O 稀释, 用固体 NaHCO₃ 将 pH 调整至 pH7。用 EtOAc (3×) 萃取混合物, 然后用盐水洗涤合并的萃取物, 然后干燥 (MgSO₄)。过滤和去除溶剂提供了标题化合物: m/z (ES⁺) = 254.1 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0134] 制备物 3: 2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}苯甲酸

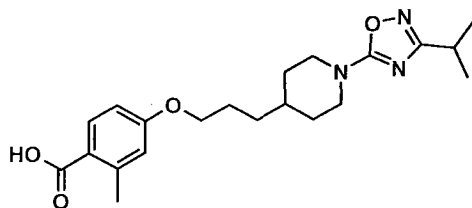
[0135]



[0136] 将 DIAD (20.2 mL, 102.8 毫摩尔) 加入无水 THF 中的搅拌的 2-氟-4-羧基苯酸盐 (13.43 g, 79.1 毫摩尔)、3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙醇 (制备物 2, 20.00 g, 79.1 毫摩尔) 和 PPh₃ (24.85 g, 95.0 毫摩尔) 的溶液中。30 分钟后, 在真空中去除溶剂, 然后用 1H-Et₂O 磨碎残余物。将产生的固体过滤并用 Et₂O 洗涤。减压浓缩合并的洗出物和滤液, 然后通过柱层析 (EtOAc-1H, 1:4) 纯化残渣从而产生甲基 2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}苯甲酸酯。将 MeOH (400 mL) 和 H₂O (100 mL) 中的 LiOH·H₂O (33.2 g, 791 毫摩尔) 和这一化合物搅拌 16 小时。减压蒸发掉 MeOH, 然后用 2M NaOH 和 Et₂O 将剩余物分配。将水相酸化至 pH2, 然后用 EtOAc 萃取。干燥 (MgSO₄)、过滤、在真空中浓缩并从 EtOAc 中重结晶有机萃取物来提供标题化合物: δ_H (CDCl₃) 1.26-1.40 (m, 8H), 1.46-1.62 (m, 3H), 1.81-1.93 (m, 4H), 2.95 (sept, 1H), 3.02-3.12 (m, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.16-4.22 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 8.01 (t, 1H); m/z (ES⁺) = 392.0 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0137] 制备物 4: 4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基苯甲酸

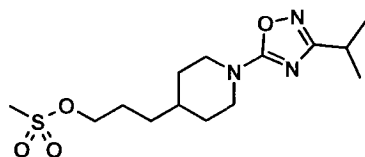
[0138]



[0139] 标题化合物通过光延 (Mitsunobu) 缩合 4-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯和 3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙醇 (制备物 2), 然后应用与制备物 3 中概括的方法相似的方法通过皂化作用合成: δ_H (CDCl₃) 1.26-1.40 (m, 7H), 1.46-1.62 (m, 4H), 1.81-1.92 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.94 (sept, 1H), 3.02-3.13 (m, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.15-4.21 (m, 2H), 6.78-6.81 (m, 2H), 8.07 (d, 1H)。

[0140] 制备物 5: 甲磺酸 3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙酯

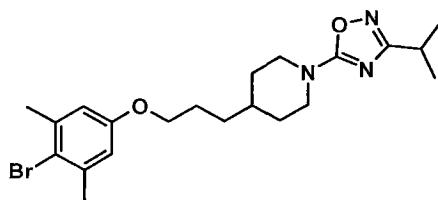
[0141]



[0142] 在 0°C 将 DCM (5mL) 中的甲基磺酰氯 (1.64mL, 21.2 毫摩尔) 逐滴加入 DCM (35mL) 中的 3-[1-(3-异丙基 [1,2,4] 噁二唑 -5-基) 哌啶 -4-基] 丙醇 (制备物 2, 4.46g, 17.6 毫摩尔) 和 NEt_3 (4.9mL, 35.3 毫摩尔) 溶液中。将反应混合物在环境温度下搅拌 0.5 小时, 然后用 EtOAc (250mL) 和 0.5M HCl (150mL) 分配。分离有机层, 用 H_2O 、饱和的 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩从而提供标题化合物: $\text{RT} = 3.32$ 分钟; $m/z(\text{ES}^+) = 332.08[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0143] 制备物 6: 4-[3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)丙基]-1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶

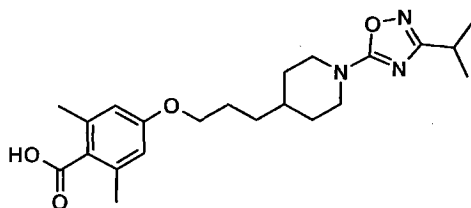
[0144]



[0145] 将 4-溴-3,5-二甲基苯酚 (607mg, 302 微摩尔) 和 K_2CO_3 (1.25g, 906 微摩尔) 加入环丁酮 (10mL) 中的甲磺酸 3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙酯 (制备物 5, 1.00g, 302 微摩尔) 溶液中, 在 85°C 加热获得的溶液 16 小时。用 Et_2O (75mL) 和 H_2O (75mL) 稀释反应混合物, 用 H_2O 、2M NaOH (2×) 和盐水洗涤有机层, 然后干燥 (MgSO_4)。过滤、去除溶剂和通过柱层析纯化 (EtOAc-IH, 22 : 3) 提供了标题化合物: $\text{RT} = 4.96$ 分钟; $m/z(\text{ES}^+) = 436.22[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0146] 制备物 7: 4-[3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基]-2,6-二甲基苯甲酸

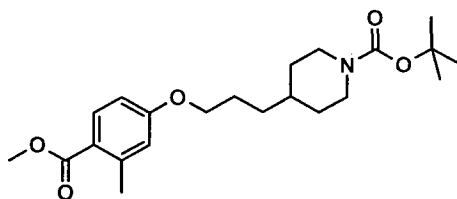
[0147]



[0148] 在 -78°C 和氩气存在下向无水 THF (1.2mL) 中的 1.6M 正丁基锂己烷溶液 (1.72mL, 2.75 毫摩尔) 中加入无水 THF (1.8mL) 中的 4-[3-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)丙基]-1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶 (制备物 6, 600mg, 1.38 毫摩尔) 溶液。在 -78°C 搅拌反应混合物 50 分钟, 然后当反应混合物被加热至环境温度时 (~0.5h), 使 CO_2 气体穿过反应混合物冒泡。反应混合物用 H_2O 淬灭并用 EtOAc 稀释。用 2M HCl 酸化水溶液至 pH 1, 并用 EtOAc (2×) 萃取, 然后用盐水洗涤合并的有机萃取物并干燥 (MgSO_4)。过滤、去除溶剂和通过柱层析纯化 (EtOAc-IH-AcOH, 30 : 69.7 : 0.3) 提供了标题化合物: $\text{RT} = 3.84$ 分钟; $m/z(\text{ES}^+) = 402.42[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0149] 制备物 8: 4-[3-(4-甲氧羰基-3-甲基苯氧基)丙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

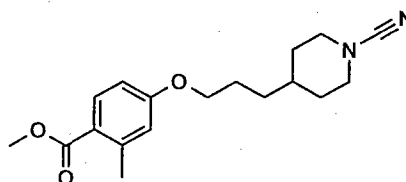
[0150]



[0151] 在环境温度下将 DIAD (8.00mL, 40.9 毫摩尔) 加入无水 THF (60mL) 中搅拌的 4-羟基-2-甲基-苯甲酸甲酯 (6.00g, 37.4 毫摩尔)、叔丁基 4-(3-羟丙基)哌啶-1-羧化物 (8.25g, 34.0 毫摩尔) 和 PPh_3 (10.71g, 40.9 毫摩尔) 溶液中。搅拌 7.5 小时后, 在真空中去除溶剂, 将剩余物溶解在 EtOAc 中并用 2M NaOH (2×) 和盐水洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 减压浓缩, 用 Et_2O 磨碎剩余物。将产生的固体过滤并用 Et_2O 洗涤。合并的洗出物和滤液减压浓缩并通过柱层析纯化 (EtOAc- Et_2O , 1 : 9) 从而提供标题化合物: RT = 4.48 分钟; m/z (ES^+) = 392.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0152] 制备物 9 : 4-[3-(1-氰基哌啶-4-基)丙氧基]-2-甲基苯甲酸甲酯

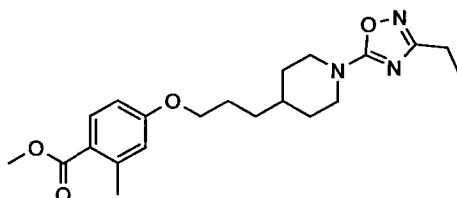
[0153]



[0154] 在环境温度下将二噁烷 (7.7mL) 中的 4M HCl 加入二噁烷 (10mL) 中搅拌的 4-[3-(4-甲氧基羰基-3-甲基苯氧基)丙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (制备物 8, 4.00g, 10.2 毫摩尔) 溶液中。3 小时后, 用 Et_2O 稀释混合物, 形成的固体产物通过过滤收集并用 Et_2O 洗涤, 从而提供 2-甲基-4-(3-哌啶-4-基丙氧基)-苯甲酸甲酯的盐酸盐: RT = 2.65 分钟; m/z (ES^+) = 292.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。在 0°C 向 DCM (140mL) 中搅拌的该化合物溶液 (10.77g, 32.9 毫摩尔) 中加入 H_2O (100mL) 中的 NaHCO_3 (8.30g, 98.7 毫摩尔) 的浆液, 获得的混合物用 DCM (22mL) 中的 BrCN (4.18g, 39.5 毫摩尔) 溶液处理。在环境温度下搅拌反应化合物 3 小时, 然后用 H_2O 和 DCM 分配。分离有机相并干燥 (MgSO_4)。过滤和溶剂蒸发提供了标题化合物: RT = 3.87 分钟; m/z (ES^+) = 317.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0155] 制备物 10 : 4-{3-[1-(3-乙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-苯甲酸甲酯

[0156]

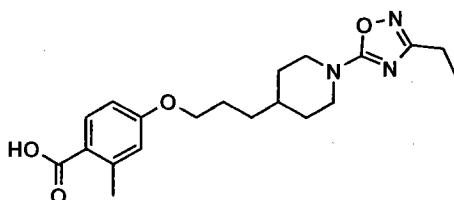


[0157] 将 ZnCl_2 (在 Et_2O 中 1M, 20.2mL, 20.22 毫摩尔) 缓慢地加入 EtOAc (85mL) 中的搅拌的 4-[3-(1-氰基哌啶-4-基)丙氧基]-2-甲基苯甲酸甲酯 (制备物 9, 5.34g, 16.9 毫摩尔) 和 N-羟基丙脒 (1.78g, 20.2 毫摩尔) 溶液中, 并在 60°C 搅拌获得的溶液 16 小时。将反

应冷却至环境温度,收集并用 EtOAc 洗涤形成的白色沉淀。将这一沉淀溶解在 MeOH(80mL) 和 12M HCl(8mL) 中,然后在 65°C 搅拌溶液 5 小时。在真空中去除 MeOH,用饱和的 NaHCO₃ 水溶液将剩余物调整至 pH 7。用 EtOAc(3×) 萃取混合物,然后用盐水洗涤合并的萃取物并干燥 (MgSO₄)。过滤、去除溶剂和通过柱层析纯化 (1H-EtOAc, 3 : 1) 提供了标题化合物 :RT = 4.15 分钟 ;m/z (ES⁺) = 388.21 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0158] 制备物 11 :4-{3-[1-(3-乙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-苯甲酸

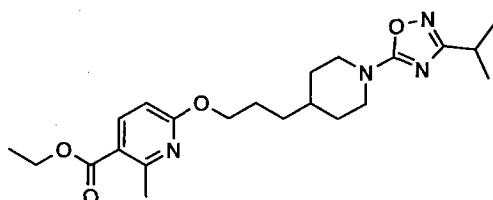
[0159]



[0160] 在 50°C 加热 MeOH(100mL) 和 H₂O(10mL) 中的 LiOH·H₂O(3.60g, 85.7 毫摩尔) 和 4-{3-[1-(3-乙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基苯甲酸甲酯 (制备物 10, 3.32g, 8.57 毫摩尔) 的混合物 72 小时。减压去除 MeOH,然后用 2M HCl 将剩余物酸化至 pH 1,然后用 EtOAc(3×) 萃取。用盐水洗涤合并的有机萃取物,干燥 (MgSO₄),过滤并在真空中浓缩从而提供标题化合物 :RT = 2.85 分钟 ;m/z (ES⁺) = 374.16 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0161] 制备物 12 :6-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基烟酸乙酯

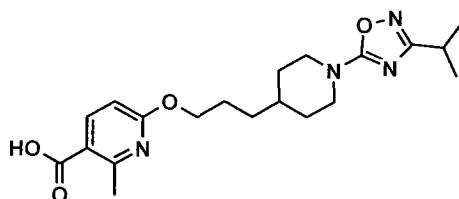
[0162]



[0163] 应用与制备物 3 中概括的光延方法相似的光延方法,从 6-羟基-2-甲基烟酸乙酯 (5.00g, 27.59 毫摩尔) 和 3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙醇 (7.00g, 27.59 毫摩尔) 合成标题化合物 :RT = 4.64 分钟 ;m/z (ES⁺) = 417.19 [M+H]⁺ (方法 A)。

[0164] 制备物 13 :6-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基烟酸

[0165]

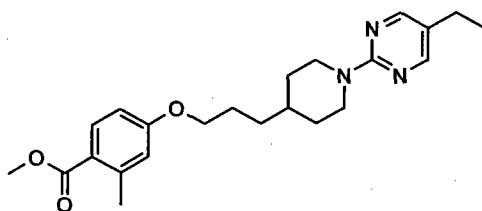


[0166] 应用与制备物 11 中概括的水解方法相似的水解方法从 6-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基烟酸乙酯 (制备物 12, 7.45g, 17.89 毫

摩尔) 中合成标题化合物:RT = 4.07 分钟; m/z (ES^+) = 389.14 [$M+H$] $^+$ (方法 A)。

[0167] 制备物 14:4-{3-[1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基苯甲酸甲酯

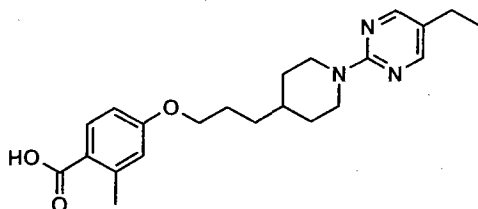
[0168]



[0169] 在环境温度下将二噁烷 (7.7mL) 中的 4M HCl 加入二噁烷 (10mL) 中的搅拌的 4-[3-(4-甲氧羰基-3-甲基苯氧基)丙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (制备物 8, 4.00g, 10.2 毫摩尔) 溶液中。3 小时后, 用 Et_2O 稀释混合物, 通过过滤收集形成的固体产物并用 Et_2O 洗涤从而提供 2-甲基-4-(3-哌啶-4-基丙氧基)-苯甲酸甲酯的盐酸盐:RT = 2.65 分钟; m/z (ES^+) = 292.4 [$M+H$] $^+$ (方法 A)。向 DMSO (12mL) 中的搅拌的这一化合物 (1.27g, 3.89 毫摩尔) 的溶液中加入 2-氯-5-乙基-嘧啶 (555mg, 3.89 毫摩尔) 和 DBU (1.25mL, 8.54 毫摩尔), 在 100°C 搅拌获得的溶液 16 小时。用 H_2O 稀释反应混合物并用 $EtOAc$ (2×) 萃取, 然后用盐水洗涤合并的有机萃取物, 然后干燥 ($MgSO_4$)。过滤、减压去除溶剂并通过柱层析纯化 ($EtOAc$ - $1H$, 1 : 19) 提供了标题化合物:RT = 4.51 分钟; m/z (ES^+) = 398.83 [$M+H$] $^+$ (方法 A)。

[0170] 制备物 16:4-{3-[1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基苯甲酸

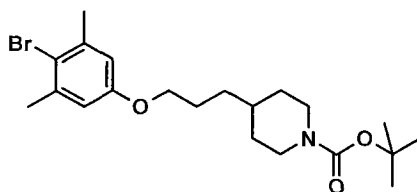
[0171]



[0172] 应用与制备物 11 中概括的水解方法相似的水解方法, 从 4-{3-[1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基苯甲酸甲酯 (制备物 15) 合成标题化合物:RT = 3.80 分钟; m/z (ES^+) = 384.34 [$M+H$] $^+$ (方法 A)。

[0173] 制备物 17:4-[3-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)丙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0174]

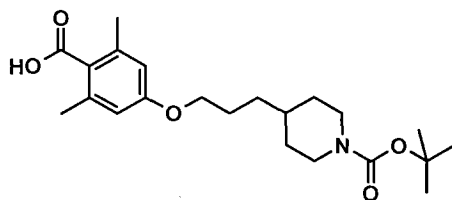


[0175] 将 4-溴-3,5-二甲基苯酚 (13.75g, 68.4 毫摩尔) 和 K_2CO_3 (18.90g, 136.8 毫摩尔) 加入环丁酮 (260mL) 中的 4-(3-甲磺酰氧基丙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (21.98g, 68.4 毫摩尔) 的溶液中, 在 85°C 加热获得的溶液 4 小时。用 Et_2O (500mL) 和 H_2O (500mL) 稀释反应混合物, 用 H_2O (4×)、2M NaOH (2×) 和盐水洗涤有机层, 然后干燥 ($MgSO_4$)。过滤、去除溶剂和通过柱层析 (DCM) 纯化提供了标题化合物:RT = 4.94 分钟; m/z (ES^+) = 426.20 [$M+H$] $^+$ (方

法 A)。

[0176] 制备物 18 :4-[3-(4-羧基-3,5-二甲基苯氧基)丙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

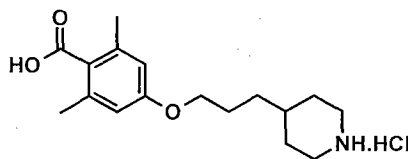
[0177]



[0178] 在 -78°C 、氩气存在下向无水 THF (23mL) 中的己烷 (20.64mL, 51.6 毫摩尔) 中的 1.6M 正丁基锂溶液中加入无水 THF (34mL) 中的 4-[3-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)丙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (制备物 17, 11.00g, 25.8 毫摩尔) 溶液。在 -78°C 搅拌反应混合物 50 分钟, 然后当反应混合物加热至环境温度时 ($\sim 0.5\text{h}$), 使 CO_2 气体穿过反应混合物冒泡。用 H_2O 淬灭反应混合物并用 EtOAc 稀释。用 2M NaOH (2 \times) 萃取有机层, 将合并的碱萃取物与水层合并。用 2M HCl 将水溶液酸化至 pH 1 并用 EtOAc (3 \times) 萃取, 然后用盐水洗涤合并的有机萃取物并干燥 (MgSO_4)。过滤、去除溶剂和通过柱层析纯化 ((EtOAc-1H, 3 : 7)) 提供了标题化合物 :RT = 3.93 分钟 ;m/z (ES^+) = 392.23[M+H] $^+$ (方法 A)。

[0179] 制备物 19 :2,6-二甲基-4-(3-哌啶-4-基丙氧基)苯甲酸盐酸化物

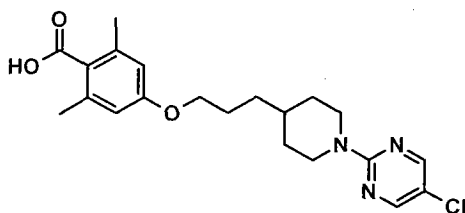
[0180]



[0181] 在环境温度下将二噁烷 (21.95mL) 中的 4M HCl 加入二噁烷 (20mL) 中的搅拌的 4-[3-(4-羧基-3,5-二甲基苯氧基)丙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (制备物 18, 4.91g, 12.5 毫摩尔) 溶液中。2.5 小时后, 通过过滤收集形成的固体产物并用 Et_2O 洗涤从而提供标题化合物 :RT = 2.50 分钟 ;m/z (ES^+) = 291.40[M+H] $^+$ (方法 A)。

[0182] 制备物 20 :4-{3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2,6-二甲基-苯甲酸

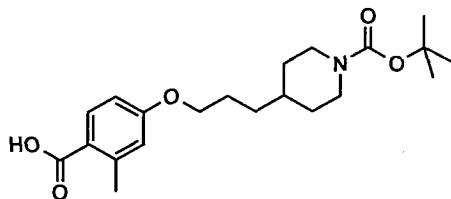
[0183]



[0184] 向 DMSO (850 μL) 中的 2,6-二甲基-4-(3-哌啶-4-基丙氧基)苯甲酸盐酸化物 (制备物 19, 600mg, 1.83 毫摩尔) 中加入 2,5-二氯嘧啶 (327mg, 2.20 毫摩尔)、DBU (960 μL , 6.41 毫摩尔) 和 H_2O (6 滴)。在 130°C 、微波中、封闭的管中加热获得的悬浮液 3 小时。反应混合物用 H_2O 稀释, 用 2M HCl 酸化至 pH 5 并用 EtOAc (3 \times) 萃取, 然后用盐水洗涤合并的有机萃取物, 然后干燥 (MgSO_4)。过滤、减压去除溶剂和通过柱层析纯化 (EtOAc-1H, 2 : 3 至 3 : 2) 提供了标题化合物 :RT = 4.20 分钟 ;m/z (ES^+) = 404.16[M+H] $^+$ (方法 A)。

[0185] 制备物 21 :4-[3-(4-羧基-3-甲基苯氧基)丙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

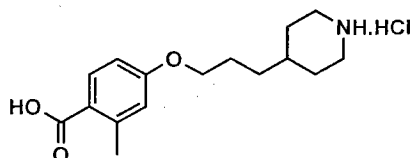
[0186]



[0187] 向 MeOH(200mL) 和 H₂O(20mL) 中的 4-[3-(4-甲氧羰基-3-甲基苯氧基)丙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(制备物 8, 6.00g, 15.3 毫摩尔) 溶液中加入 LiOH·H₂O(6.43g, 153.3 毫摩尔), 在 40℃ 搅拌获得的混合物 16 小时。减压蒸发掉 MeOH, 然后将剩余物溶于 H₂O(200mL) 中, 用 EtOAc 洗涤并用 2M HCl 酸化至 pH 4, 然后用 EtOAc(2×) 萃取。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩从而提供标题化合物 RT = 4.06 分钟; m/z (ES⁺) = 378.22[M+H]⁺(方法 A)。

[0188] 制备物 22 : 2-甲基-4-(3-哌啶-4-基丙氧基)苯甲酸盐氯化物

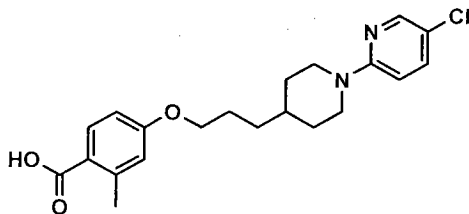
[0189]



[0190] 在环境温度下搅拌 4-[3-(4-羧基-3-甲基苯氧基)丙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(制备物 21), 11.82g, 37.7 毫摩尔) 和二噁烷(150mL) 中的 4M HCl 的混合物 1 小时。在真空去除溶剂, 与甲苯(2×) 共沸从而提供标题化合物: RT = 2.37 分钟; m/z (ES⁺) = 278.17[M+H]⁺(方法 A)。

[0191] 制备物 23 : 4-[3-(5'-氯-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']二吡啶基-4-基)丙氧基]-2-甲基苯甲酸

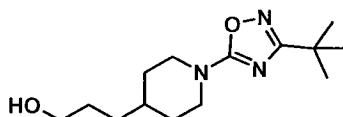
[0192]



[0193] 向 DMSO(850 μL) 中的 2-甲基-4-(3-哌啶-4-基丙氧基)苯甲酸盐氯化物(制备物 22, 574mg, 1.83 毫摩尔) 中加入 5-氯-2-氟吡啶(288mg, 2.20 毫摩尔)、DBU(960 μL, 6.41 毫摩尔) 和 H₂O(6 滴)。在 130℃、微波中、封闭的管中加热获得的悬浮液 3 小时。反应混合物用 H₂O 稀释, 用 2M HCl 酸化至 pH 5 并用 EtOAc(3×) 萃取, 然后用盐水洗涤合并的有机萃取物, 然后干燥 (MgSO₄)。过滤、减压去除溶剂和通过柱层析纯化 (EtOAc-IH, 2 : 3 至 3 : 2) 提供了标题化合物: RT = 3.87 分钟; m/z (ES⁺) = 403.11[M+H]⁺(方法 A)。

[0194] 制备物 24 : 3-[1-(3-异丙基[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙醇

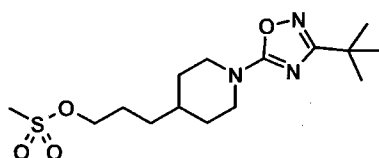
[0195]



[0196] 使用与制备物 2 中概括的方法相似的方法制备标题化合物： $m/z(ES^+) = 268.2[M+H]^+$ (方法 A)。

[0197] 制备物 25：甲磺酸 3-[1-(3-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]-丙酯

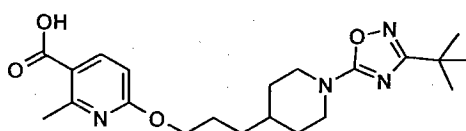
[0198]



[0199] 使用与制备物 5 中概括的方法相似的方法合成标题化合物： $m/z(ES^+) = 346.1[M+H]^+$ (方法 A)。

[0200] 制备物 26：6-[3-[1-(3-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基]-2-甲基烟酸

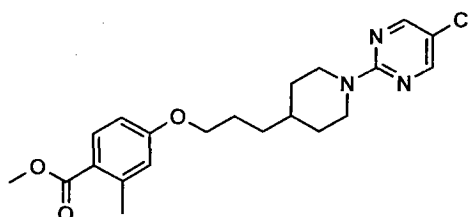
[0201]



[0202] 除了应用丁酮作为溶剂以外，使用与制备物 6 中描绘的方法相似的方法将甲磺酸 3-[1-(3-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙酯 (制备物 25) 与 6-羟基-2-甲基烟酸乙酯缩合。应用与制备物 11 中概括的方法相似的方法水解产物从而提供标题化合物： $RT = 4.15$ 分钟； $m/z(ES^+) = 403.20[M+H]^+$ (方法 A)。

[0203] 制备物 27：4-[3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丙氧基]-2-甲基苯甲酸甲酯

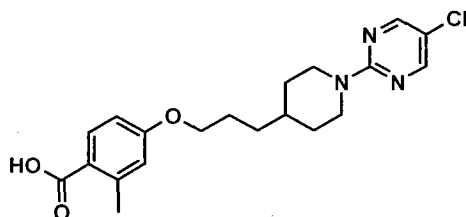
[0204]



[0205] 在环境温度下将二噁烷 (7.7mL) 中的 4M HCl 加入二噁烷 (10mL) 中的搅拌的 4-[3-(4-甲氧羰基-3-甲基苯氧基)丙基]哌啶-1-羧酸叔丁酯 (制备物 8, 4.00g, 10.2 毫摩尔) 溶液中。3 小时后，用 Et₂O 稀释混合物，通过过滤收集形成的固体产物并用 Et₂O 洗涤从而提供 2-甲基-4-(3-哌啶-4-基丙氧基)-苯甲酸甲酯的盐酸盐： $RT = 2.65$ 分钟； $m/z(ES^+) = 292.4[M+H]^+$ (方法 A)。向 DMSO (12mL) 中的这一化合物 (1.27g, 3.89 毫摩尔) 的溶液中加入 2,5-二氯-嘧啶 (580mg, 3.89 毫摩尔) 和 DBU (1.25mL, 8.54 毫摩尔)，在 100°C 搅拌获得的溶液 16 小时。反应混合物用 H₂O 稀释，并用 EtOAc (2×) 萃取，然后用盐水洗涤

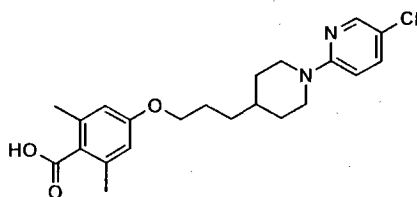
合并的有机萃取物,然后干燥 (MgSO_4)。过滤、减压去除溶剂和通过柱层析纯化 (EtOAc-H , 1 : 19) 提供了标题化合物 :RT = 4.80 分钟 ; $m/z(\text{ES}^+) = 404.15[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0206] 制备物 28 :4- {3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基苯甲酸
[0207]



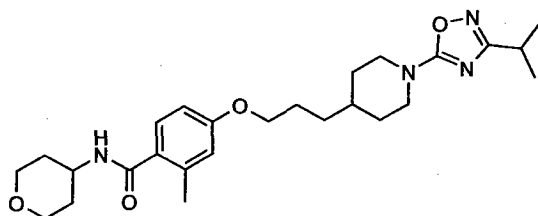
[0208] 在 65°C 加热 THF (48mL) 和 H_2O (4.8mL) 中的 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (308mg, 7.33 毫摩尔) 和 4- {3-[1-(5-氯嘧啶-2-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基苯甲酸甲酯 (制备物 27, 1.41g, 3.49 毫摩尔) 的混合物 96 小时。减压去除 THF, 用 2M NaOH 和 EtOAc 分配剩余物。用 12M HCl 将水相酸化至 pH 1, 然后用 EtOAc (2 \times) 萃取。用盐水洗涤合并的有机萃取物、干燥 (MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩从而提供标题化合物 :RT = 4.27 分钟 ; $m/z(\text{ES}^+) = 390.15[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0209] 制备物 29 :4-[3-(5'-氯-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']二吡啶基-4-基)丙氧基]-2,6-二甲基苯甲酸
[0210]



[0211] 应用与制备物 20 中概括的方法相似的方法,用 5-氯-2-氟吡啶缩合 2,6-二甲基-4-(3-哌啶-4-基丙氧基)苯甲酸盐氯化物 (制备物 19), 提供了标题化合物 :RT = 3.87 分钟 ; $m/z(\text{ES}^+) = 403.11[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

[0212] 实施例 1 :4- {3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-N-(四氢吡喃-4-基)苯甲酰胺
[0213]

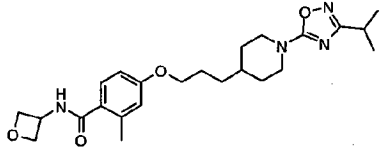


[0214] 将 $\text{HOBt} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (46.0mg, 338 微摩尔) 和 EDCI (65.0mg, 338 微摩尔) 加入 THF (5mL) 中的搅拌的 4- {3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基苯甲酸 (制备物 4, 100mg, 260 微摩尔) 溶液中。15 分钟后, 加入四氢吡喃-4-基胺 (53.0mg, 520 微摩尔), 在环境温度下搅拌获得的混合物 16 小时。在真空中去除 THF, 用 EtOAc 和 2M NaOH 将残渣分配。分离有机相, 并用 2M NaOH、1M HCl 和盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO_4)。过滤和溶剂蒸发提供了标题化合物 :RT = 3.69 分钟 ; $m/z(\text{ES}^+) = 471.28[\text{M}+\text{H}]^+$ (方法 A)。

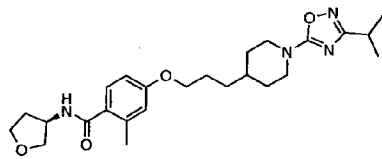
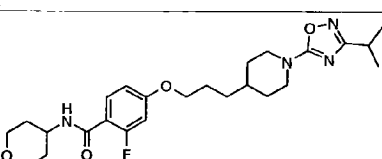
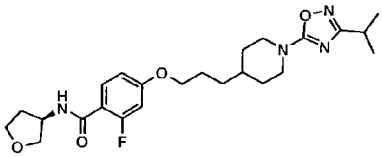
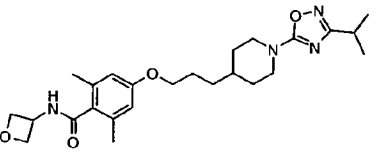
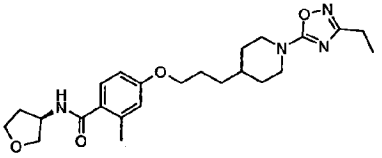
[0215] 应用与实施例 1 中概括的方法相似的方法, 通过用合适的胺缩合合适的酸合成了表 1 中列出的胺。

[0216] 表 1

[0217]

Ex	结构	名称	谱
2		4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基-吡啶-4-基)丙氧基]-2-甲基-N-氧杂环丁烷-3-基-苯甲酰胺	RT = 3.55 分钟; m/z (ES^+) = 443.25 [$M + H$] ⁺ (方法 A)

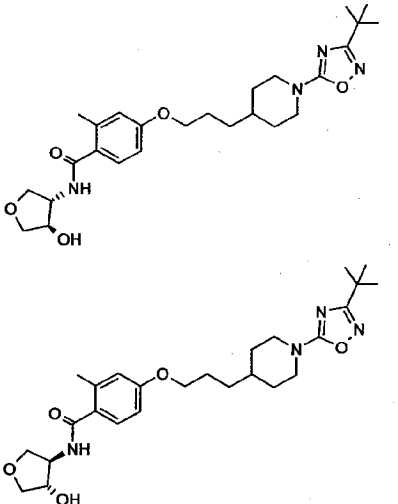
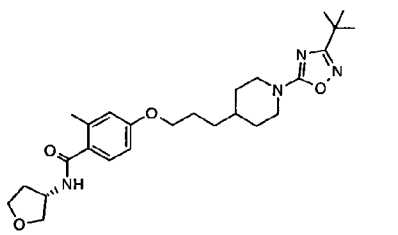
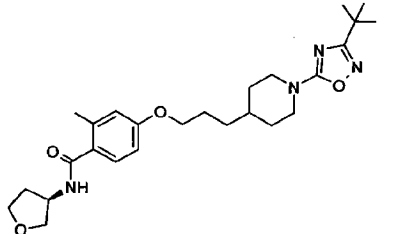
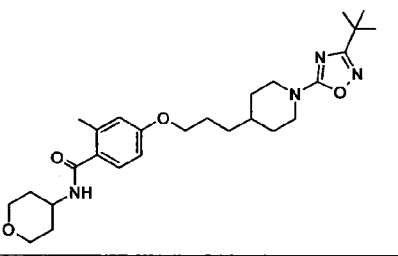
[0218]

3		4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-N-(R)-四氢-呋喃-3-基苯甲酰胺	δ_{H} (CDCl ₃) 1.23–1.37 (m, 8H), 1.41–1.50 (m, 2H), 1.50–1.58 (m, 1H), 1.77–1.95 (m, 5H), 2.30–2.42 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.85–2.94 (m, 1H), 2.99–3.10 (m, 2H), 3.75–4.02 (m, 6H), 4.10–4.19 (m, 2H), 4.65–4.76 (m, 1H), 5.88 (br d, 1H), 6.66–6.76 (m, 2H), 7.31 (d, 1H); RT = 3.60 分钟; m/z (ES ⁺) = 457.27 [M + H] ⁺ (方法 A)
4		2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-N-(四氢-吡喃-4-基)苯甲酰胺	RT = 3.56 分钟; m/z (ES ⁺) = 475.25 [M + H] ⁺ (方法 B)
5		2-氟-4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)哌啶-4-基]丙氧基}-N-(R)-四氢-呋喃-3-基苯甲酰胺	RT = 3.48 分钟; m/z (ES ⁺) = 461.06 [M + H] ⁺ (方法 B)
6		4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2,6-二甲基-N-氧杂环丁烷-3-基-苯甲酰胺	RT = 3.57 分钟; m/z (ES ⁺) = 457.24 [M + H] ⁺ (方法 A)
7		4-{3-[1-(3-乙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-N-(R)-四氢-呋喃-3-基苯甲酰胺	δ_{H} (CDCl ₃) 1.23–1.36 (m, 5H), 1.41–1.49 (m, 2H), 1.50–1.58 (m, 1H), 1.77–1.96 (m, 5H), 2.29–2.43 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.58 (q, 2H), 3.00–3.11 (m, 2H), 3.73–4.01 (m, 6H), 4.09–4.19 (m, 2H), 4.64–4.76 (m, 1H), 5.88 (br d, 1H), 6.66–6.76 (m, 2H), 7.31 (d, 1H); RT = 3.47 分钟; m/z (ES ⁺) = 443.38 [M + H] ⁺ (方法 A)

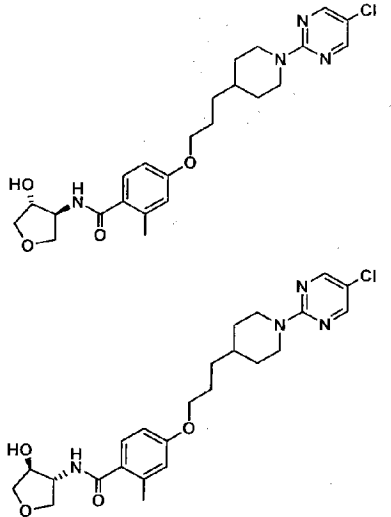
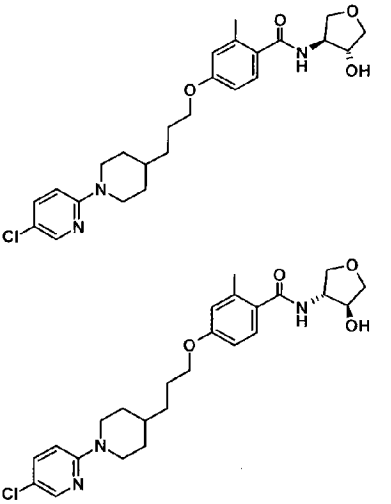
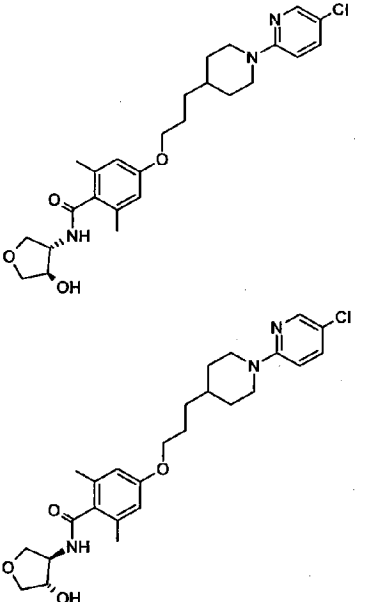
[0219]

8		6-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-N-(R)-四氢呋喃-3-基烟酰胺	RT = 3.42 分钟; m/z (ES^+) = 458.24 $[M + H]^+$ (方法 A)
9		6-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-N-(S)-四氢呋喃-3-基烟酰胺	RT = 3.40 分钟; m/z (ES^+) = 458.21 $[M + H]^+$ (方法 A)
10		4-{3-[1-(5-乙基嘧啶-2-基)哌啶-4-基]-丙氧基}-2-甲基-N-(R)-四氢呋喃-3-基-苯甲酰胺	RT = 3.48 分钟; m/z (ES^+) = 453.26 $[M + H]^+$ (方法 A)
11		4-{3-[1-(5-氯-嘧啶-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}-2,6-二甲基-N-(R)-四氢呋喃-3-基-苯甲酰胺	RT = 4.02 分钟; m/z (ES^+) = 473.19 $[M + H]^+$ (方法 A)
12		4-[3-(5'-氯-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']二吡啶基-4-基)-丙氧基]-2-甲基-N-(R)-四氢呋喃-3-基-苯甲酰胺	RT = 3.65 分钟; m/z (ES^+) = 458.21 $[M + H]^+$ (方法 A)
13 和 14		N-((3S,4R)-4-羟基-四氢呋喃-3-基)-4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基苯甲酰胺 和 N-((3R,4S)-4-羟基-四氢呋喃-3-基)-4-{3-[1-(3-异丙基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基苯甲酰胺	RT = 3.65 分钟; m/z (ES^+) = 473.25 $[M + H]^+$ (方法 A)

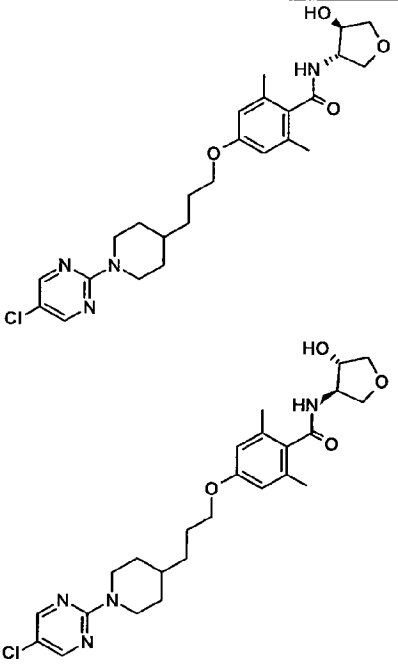
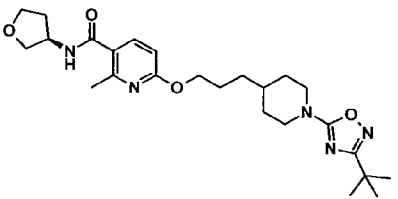
[0220]

15 和 16		<p>4-{3-[1-(3-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-<i>N</i>-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基-四氢呋喃-3-基)-2-甲基苯甲酰胺</p> <p>和</p> <p>4-{3-[1-(3-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-羟基-四氢呋喃-3-基)-2-甲基苯甲酰胺</p>	<p>RT = 3.57 分钟; m/z (ES^+) = 487.24 $[M + H]^+$ (方法 A)</p>
17		<p>4-{3-[1-(3-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-<i>N</i>-(<i>S</i>)-四氢-呋喃-3-基苯甲酰胺</p>	<p>RT = 3.80 分钟; m/z (ES^+) = 471.26 $[M + H]^+$ (方法 A)</p>
18		<p>4-{3-[1-(3-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-<i>N</i>-(<i>R</i>)-四氢-呋喃-3-基苯甲酰胺</p>	<p>RT = 3.80 分钟; m/z (ES^+) = 471.25 $[M + H]^+$ (方法 A)</p>
19		<p>4-{3-[1-(3-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-<i>N</i>-(四氢吡喃-4-基)苯甲酰胺</p>	<p>RT = 3.84 分钟; m/z (ES^+) = 485.26 $[M + H]^+$ (方法 A)</p>

[0221]

20 和 21		<p>4-{3-[1-(5-氯-咪啉-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}-<i>N</i>-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基四氢咪喃-3-基)-2-甲基苯甲酰胺 和 4-{3-[1-(5-氯-咪啉-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-羟基四氢咪喃-3-基)-2-甲基苯甲酰胺</p>	<p>RT = 3.85 分钟; m/z (ES^+) = 475.18 [$M + H$]⁺ (方法 A)</p>
22 和 23		<p>4-[3-(5'-氯-3,4,5,6-四氢-2<i>H</i>-[1,2']二吡啶基-4-基)-丙氧基]-<i>N</i>-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基四氢咪喃-3-基)-2-甲基苯甲酰胺 和 4-[3-(5'-氯-3,4,5,6-四氢-2<i>H</i>-[1,2']二吡啶基-4-基)-丙氧基]-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-羟基四氢咪喃-3-基)-2-甲基苯甲酰胺</p>	<p>RT = 3.45 分钟; m/z (ES^+) = 474.20 [$M + H$]⁺ (方法 A)</p>
24 和 25		<p>4-[3-(5'-氯-3,4,5,6-四氢-2<i>H</i>-[1,2']二吡啶基-4-基)-丙氧基]-<i>N</i>-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基四氢咪喃-3-基)-2,6-二甲基苯甲酰胺 和 4-[3-(5'-氯-3,4,5,6-四氢-2<i>H</i>-[1,2']二吡啶基-4-基)-丙氧基]-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-羟基四氢咪喃-3-基)-2,6-二甲基苯甲酰胺</p>	<p>RT = 3.50 分钟; m/z (ES^+) = 488.21 [$M + H$]⁺ (方法 A)</p>

[0222]

26 和 27		<p>4-{3-[1-(5-氯-咪唑-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}-<i>N</i>-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-羟基四氢咪唑-3-基)-2,6-二甲基苯甲酰胺</p> <p>和</p> <p>4-{3-[1-(5-氯-咪唑-2-基)哌啶-4-基]丙氧基}-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-羟基四氢咪唑-3-基)-2,6-二甲基苯甲酰胺</p>	<p>RT = 3.90 分钟; m/z (ES^+) = 489.19 [$M + H$]⁺ (方法 A)</p>
28		<p>6-{3-[1-(3-叔丁基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]丙氧基}-2-甲基-<i>N</i>-(<i>R</i>)-四氢-咪唑-3-基烟酰胺</p>	<p>RT = 3.77 分钟; m/z (ES^+) = 472.24 [$M + H$]⁺ (方法 A)</p>

[0223] 除了下列使用消旋反式 3 羟基 -4- 氨基四氢咪唑合成的消旋对以外,所有的化合物都制备成单一的对映体:13/14、15/16、20/21、22/23、24/25 和 26/27。这些消旋对可以通过制备型手性 HPLC 分离成单一对映体。例如,在使用 Daicel Chiralpack IA 柱 (250×20mm, 5 μm) 的制备型手性 HPLC 后 (IH : MeOH : EtOH(3 : 1 : 1) 的洗脱液,流速为 13mL/分钟,在 250nm 进行 UV 检测),将 13 和 14 分离成对映体纯的形式。分离的对映体具有 12.3 和 14.6 分钟的保留时间。

[0224] 本发明化合物的生物学活性可以在下列分析系统中测试:

[0225] 酵母报告分析

[0226] 基于酵母细胞的报告分析先前已经在文献中有描述(例如见 Miret J. J. 等人,2002, J. Biol. Chem., 277 :6881-6887 ;Campbell R. M. 等人,1999, Bioorg. Med. Chem. Lett., 9 :2413-2418 ;King K. 等人,1990, Science, 250 :121-123) ;WO 99/14344 ;W000/12704 ;和 US 6, 100, 042)。简而言之,已经工程化了酵母细胞以便删除内源性酵母 G-α(GPA1) 并用使用多种技术构建的 G 蛋白嵌合体替换。另外,已经删除了内源性酵母 GPCR、Ste3 从而允许选择的哺乳动物 GPCR 的异源性表达。在酵母中,在真核细胞中保守的外激素信号传导途径(例如,丝裂原激活的蛋白质激酶途径)的元件驱动 Fus1 的表达。通过将 β 半乳糖苷酶 (LacZ) 置于 Fus1 启动子 (Fus1p) 的控制下,开发了一个系统,其中受体激活引起了酶的读出。

[0227] 利用改造的 Agatep 等人所述的醋酸锂方法 (Agatep, R. 等人 1998, Transformation of *Saccharomyces cerevisiae* by the lithium acetate/single-stranded carrier DNA/polyethylene glycol (LiAc/ss-DNA/PEG) protocol.

Technical Tips Online, Trends Journals, Elsevier) 转化酵母细胞。简而言之,酵母细胞在酵母胰蛋白胨平板(YT)上生长过夜。将载体单链DNA(10 μg)、2 μg两个Fus1p-LacZ报告质粒中的每个(一个具有URA选择标记,一个具有TRP选择标记)、2 μg酵母表达载体(2 μg复制起始)中的GPR119(人或小鼠受体)和醋酸锂/聚乙二醇/TE缓冲液用移液管移至Eppendorf管中。含有受体/无受体的对照的酵母表达质粒具有LEU标记。将酵母细胞接种进入这一混合物中,反应在30°C进行60分钟。然后将酵母细胞在42°C热休克15分钟。然后洗涤细胞并涂布在选择平板上。选择平板是合成的确定的减去LEU、URA和TRP的酵母培养基(SD-LUT)。在30°C孵育2-3天后,然后在LacZ分析中测试生长在选择平板上的菌落。

[0228] 为了进行β-半乳糖苷酶的荧光酶分析,带有人或小鼠GPR119受体的酵母细胞在液体SD-LUT培养基中生长过夜至不饱和的浓度(即细胞仍然是分裂的且还没有达到静止生长期)。在新鲜的培养基中将其稀释至最佳的分析浓度,将90 μl的酵母细胞加入96孔黑色聚苯乙烯平板上(Costar)。将在DMSO中溶解的且在10% DMSO溶液中稀释至10x浓度的化合物加入平板中,将平板于30°C放置4小时。4小时后,将β-半乳糖苷酶的底物加入每个孔中。在这些实验中,使用了荧光素二(β-D-半乳糖苷)(FDG),其是释放荧光素从而允许荧光读出的酶底物。加入20 μl/孔的500 μM FDG/2.5% Triton X100(为了使细胞可渗透,该去污剂是必需的)。在用底物孵育细胞60分钟后,加入20 μl/孔的1M碳酸钠终止反应并增强荧光信号。然后在荧光计中于485/535nm读板。

[0229] 本发明的化合物给出相对于背景信号(即无化合物而存在1% DMSO时获得的信号)增加至少约1.5倍的荧光信号。给出至少5倍增加的本发明的化合物是优选的。

[0230] cAMP分析

[0231] 建立了表达重组人GPR119的稳定细胞系,这一细胞系可以用于研究本发明的化合物对环AMP(cAMP)细胞内水平的影响。用磷酸盐缓冲盐水洗涤细胞单层并在37°C用加了1% DMSO的刺激缓冲液中的各种浓度的化合物刺激30分钟。然后裂解细胞并使用Perkin Elmer AlphaScreen™(放大发光邻近同质分析(Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay))cAMP试剂盒测定cAMP的含量。缓冲液和分析条件如制造商规程中所述。

[0232] 体内饲养研究

[0233] 本发明的化合物对体重以及食物和水的摄入的影响可以在维持在反相照明中的自由进食的雄性Sprague-Dawley大鼠中检查。测试化合物和参考化合物通过合适的给药途径给药(例如腹腔内或口服)且在接下来的24小时中作出测定。在21±4°C的温度和55±20%的湿度下,大鼠单独饲养在具有金属格子底部的聚丙烯笼子中。在每个笼子的下面放置具有笼子垫的聚丙烯托盘从而检出任何食物溢出。动物保持在反相照明暗周期(从09.30-17.30h关掉灯光8小时)中,在这个时间,房间用红色灯光照明。动物在两周的环境适应期间可以自由地接近标准粉末大鼠饮食和自来水。饮食置于带有铝盖的玻璃饲养罐中。每个盖上有3-4cm的孔以允许接近食物。在黑暗期的开始称重动物、饲料罐和水瓶(至最接近的0.1g)。在动物用本发明的化合物给药1、2、4、6和24小时后,随后测定饲料罐和水瓶以及与载体治疗对照相比的任何在基线上的治疗组之间的显著差异。

[0234] 本发明化合物在胰脏β细胞(HIT-T15)的体外模型中的抗肥胖效果

[0235] 细胞培养

[0236] HIT-T15 细胞（传代 60 次）从 ATCC 获得，并在补充了 10% 胎牛血清和 30nM 亚硒酸钠的 RPMI1640 培养基中培养。与文献（其描述了这一细胞系在 81 次以上的传代数时改变的性质 (Zhang HJ, Walseth TF, Robertson RP. Insulin secretion and cAMP metabolism in HIT cells. Reciprocal and serial passage-dependent relationships. Diabetes. 1989 Jan ;38(1) :44-8)）一致，所有的实验都用传代 70 次以下的细胞进行。

[0237] cAMP 分析

[0238] 以 100,000 细胞 /0.1ml/ 孔的量将 HIT-T15 细胞置于 96 孔板中的标准培养基中并培养 24 小时，然后弃去培养基。用 100 μ l 刺激缓冲液 (Hanks 缓冲的盐溶液、5mMHEPES、0.5mM IBMX、0.1% BSA, pH 7.4) 在室温孵育细胞 15 分钟。将其弃去并用存在 0.5% DMSO 的刺激缓冲液中的 0.001、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30 μ M 范围的化合物稀释物替换。在室温孵育细胞 30 分钟。然后每孔加入 75 μ l 裂解缓冲液 (5mM HEPES、0.3% Tween-20、0.1% BSA, pH 7.4)，以 900rpm 摇动平板 20 分钟。通过 3000rpm 离心 5 分钟去除颗粒物质，然后以双份将样品转移至 384 孔板中，并根据 Perkin Elmer AlphaScreen cAMP 分析试剂盒的说明书处理。简而言之，建立含有 8 μ l 样品、5 μ l 受体珠子混合物和 12 μ l 检测混合物的 25 μ l 反应物，以便最终反应成分的浓度与试剂盒说明书中规定的相同。在室温孵育反应物 150 分钟，使用 Packard Fusion 仪器读板。将 cAMP 测定与已知 cAMP 量的标准曲线相比 (0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10、30、100、300、1000nM)，从而将读数转化成 cAMP 的绝对量。使用 Xlfit 3 软件分析数据。

[0239] 发现本发明的代表性化合物以 10 μ M 以下的 EC_{50} 增加 cAMP。在 cAMP 分析中显示 1 μ M 以下 EC_{50} 的化合物是优选的。

[0240] 胰岛素分泌分析

[0241] 以 106 细胞 /1ml/ 孔的量将 HIT-T15 细胞置于 12 孔板中的标准培养基中并培养 3 天，然后弃去培养基。用含有 119mM NaCl、4.74mM KCl、2.54mM CaCl₂、1.19mM MgSO₄、1.19mM KH₂PO₄、25mM NaHCO₃ pH 7.4 的 10mM HEPES 和 0.1% 牛血清白蛋白的补充 Krebs-Ringer 缓冲液 (KRB) 洗涤细胞两次。在 37°C 用 1ml KRB 孵育细胞 30 分钟，然后弃去 KRB。然后用 KRB 第二次孵育 30 分钟，收集 KRB 并用于测定每孔的基本胰岛素分泌水平。然后将化合物稀释物 (0、0.1、0.3、1、3、10 μ M) 加入双孔中补充了 5.6mM 葡萄糖的 1ml KRB 中。在 37°C 孵育 30 分钟后，移出样品用于胰岛素水平的测定。使用 Mercodia 大鼠胰岛素 ELISA 试剂盒并按照制造商的说明书，用已知胰岛素浓度的标准曲线进行胰岛素的测定。每孔的胰岛素水平通过从无葡萄糖时的预孵育中减去基本分泌水平得到校正。使用 Xlfit3 软件分析数据。

[0242] 发现本发明的代表性化合物以 10 μ M 以下的 EC_{50} 增加胰岛素的分泌。在胰岛素分泌分析中显示 1 μ M 以下的 EC_{50} 的化合物是优选的。

[0243] 口服糖耐量测试

[0244] 本发明化合物对口服糖 (Glc) 耐量的影响在雄性 Sprague-Dawley 大鼠中评估。给予 Glc 之前 16 小时撤除食物，并在整个研究中维持撤除。在研究中大鼠可以自由地接近水。在动物的尾上切口，然后取血 (1 滴)，用于测定给予 Glc 加载前 60 分钟的基本 Glc 水平。然后，将大鼠称重并在取另外的血样和用 Glc 加载 (2g kg⁻¹p. o) 处理前 45 分钟用测试

化合物或载体 (20% 羟丙基- β -环糊精水溶液) 口服给药。然后在 Glc 给予后 5、15、30、60、120 和 180 分钟, 从尾的切口顶端取血样。收集后立即使用商业上可获得的葡萄糖计 (OneTouch® Ultra™, 来自 Lifescan) 测定血糖水平。本发明的代表性化合物在统计学上减少了 $\leq 10\text{mg kg}^{-1}$ 的剂量上的 Glc 的偏移。

[0245] 本发明的化合物对口服糖 (Glc) 耐量的影响还可以在雄性 C57B1/6 或雄性 ob/ob 小鼠中评估。给予 Glc 之前 5 小时撤除食物, 并在整个研究中维持撤除。在研究中小鼠可以自由地接近水。在动物的尾上切口, 然后取血 (20 μ l), 用于测定给予 Glc 加载前 45 分钟的基本 Glc 水平。然后, 将小鼠称重并在取另外的血样 (20 μ l) 和用 Glc 加载 (2-5g kg^{-1} p. o.) 处理前 30 分钟用测试化合物或载体 (20% 羟丙基- β -环糊精水溶液或 25% Gelucire 44/14 水溶液) 口服给药。然后在 Glc 给予后 25、50、80、120 和 180 分钟取血样 (20 μ l)。从尾的切口顶端获取用于测定 Glc 水平的 20 μ l 血样, 放入一次性微量吸管 (Dade Diagnostics Inc., Puerto Rico) 中并将样品加入 480 μ l 溶血剂中。然后将稀释的被溶解的血液的双个 20 μ l 等份加入 96 孔分析板中的 180 μ l Trinders 葡萄糖试剂 (Sigma 酶 (Trinder) 比色法) 中。混合后, 将样品置于室温 30 分钟, 然后对 Glc 标准 (Sigma 葡萄糖 / 尿素氮结合的标准组合) 读数。