



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110300755 B

(45) 授权公告日 2022.10.04

(21) 申请号 201880010175.7

S·彼得斯

(22) 申请日 2018.02.02

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(65) 同一申请的已公布的文献号

专利代理师 封新琴

申请公布号 CN 110300755 A

(51) Int.Cl.

(43) 申请公布日 2019.10.01

C07D 491/048 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 3/10 (2006.01)

17155191.4 2017.02.08 EP

A61K 31/4355 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2019.08.05

WO 2010143733 A1, 2010.12.16

(86) PCT国际申请的申请数据

CN 105001212 A, 2015.10.28

PCT/EP2018/052620 2018.02.02

WO 2017042121 A1, 2017.03.16

(87) PCT国际申请的公布数据

CN 104321319 A, 2015.01.28

WO2018/146008 EN 2018.08.16

CN 104822675 A, 2015.08.05

(73) 专利权人 勃林格殷格翰国际有限公司

WO 2015078802 A1, 2015.06.04

地址 德国殷格翰

WO 2012072691 A1, 2012.06.07

审查员 房长进

(72) 发明人 M·埃克哈特 H·瓦格纳

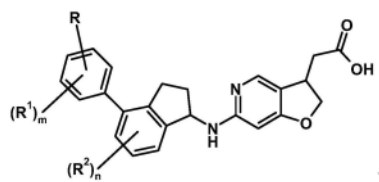
权利要求书4页 说明书40页

(54) 发明名称

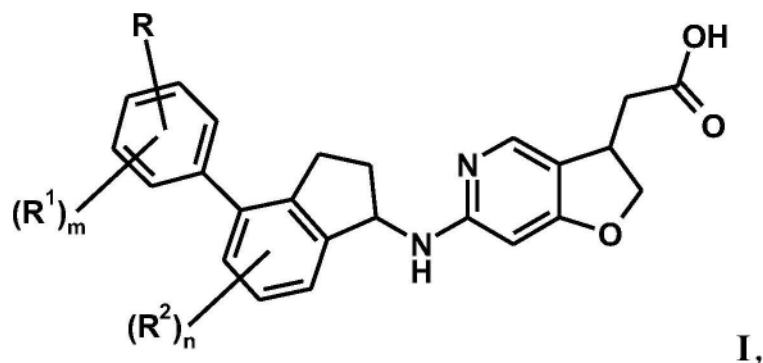
茚满基氨基氮杂二氢苯并呋喃乙酸、用于治疗糖尿病的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及通式(I)的化合物,其中基团R、 R^1 、 R^2 、m和n如权利要求1所限定,其具有有价值的药理学性质,特别是与GPR40受体结合并调节其活性。所述化合物适用于治疗和预防可受该受体影响的疾病,例如代谢疾病,特别是II型糖尿病。而且,本发明涉及新颖的中间体,其可用于合成式(I)的化合物。



1. 式 (I) 的化合物或其盐



其中R选自：

经C₁₋₄-烷基、氧杂环丁烷基或四氢呋喃基单取代的H₃C-O-，

其中连接至H₃C-O-的C₁₋₄-烷基任选地经HO-单取代，和

其中所述氧杂环丁烷基和四氢呋喃基任选地经H₃C-单取代；

四氢呋喃基-O-和四氢吡喃基-O-；和

杂芳基，其选自四唑基、吡啶-2-酮基、吡嗪基、嘧啶-2-酮基和嘧啶-4-酮基，

其中各个所述杂芳基任选地经H₃C-单取代，和

其中所述杂芳基中的各个H-N基团任选地经H₃C-N或(H₃C)₂C(OH)-H₂C-N替代；

R¹是H、F、Cl、H₃C-、H₃C-H₂C-、(H₃C)₂CH-、F₃C-或H₃C-O-；

R²是H或F；

m是2；且

n是1；

其中在上文所提及的任一定义中，若未另外指明，则任一烷基基团或子基团可为直链或支链。

2. 权利要求1的化合物或其盐，其中R¹是H₃C-。

3. 权利要求1的化合物或其盐，其中

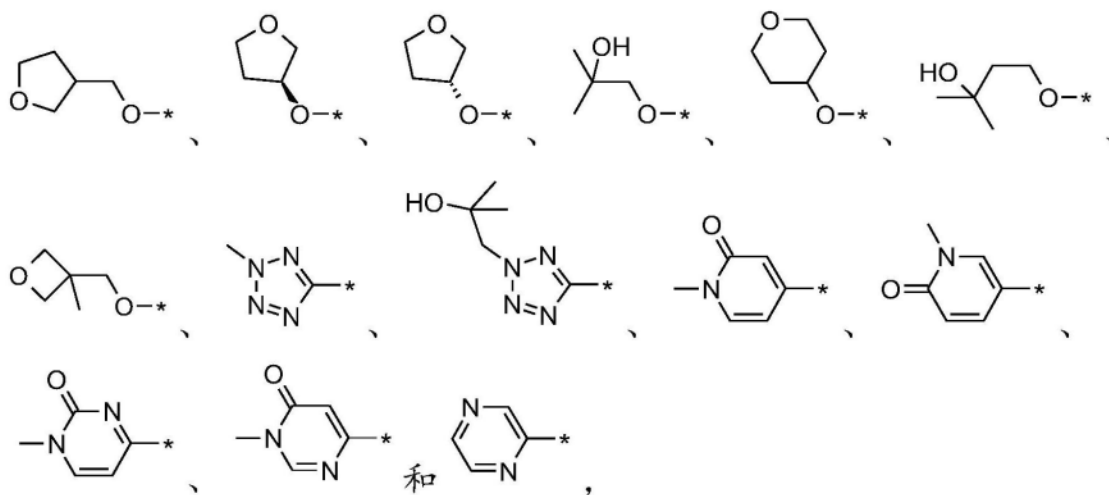
R¹是H₃C-；

R²是H或F；

m是2；且

n是1。

4. 权利要求1的化合物或其盐，其中R选自



其中星号 (-*) 表示连接位点/点;

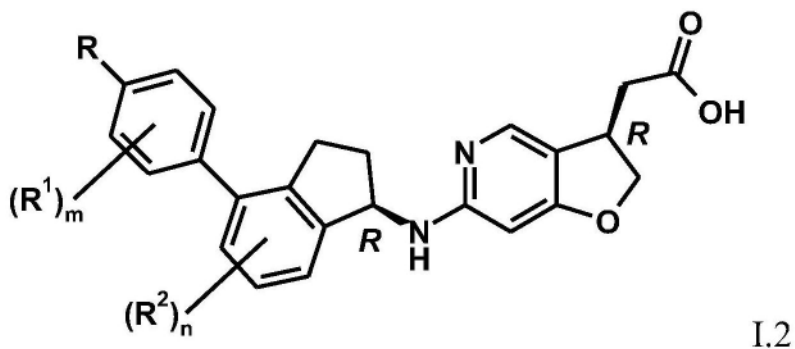
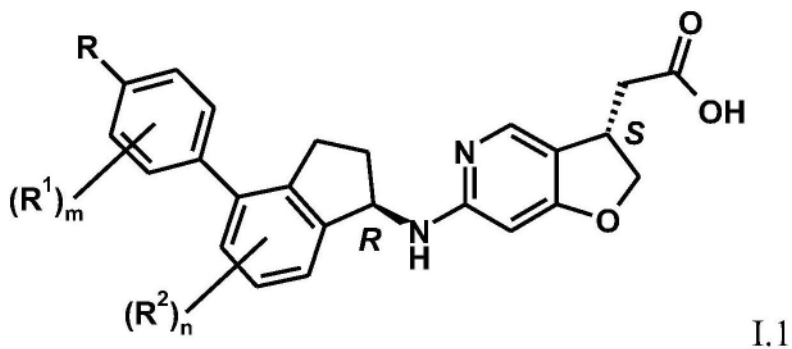
R^1 是 H_3C- ;

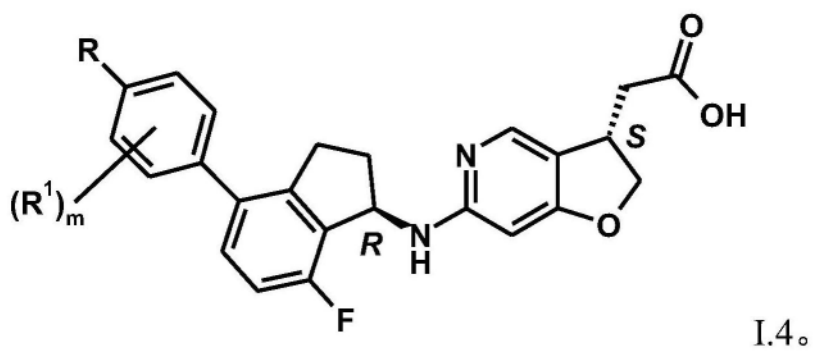
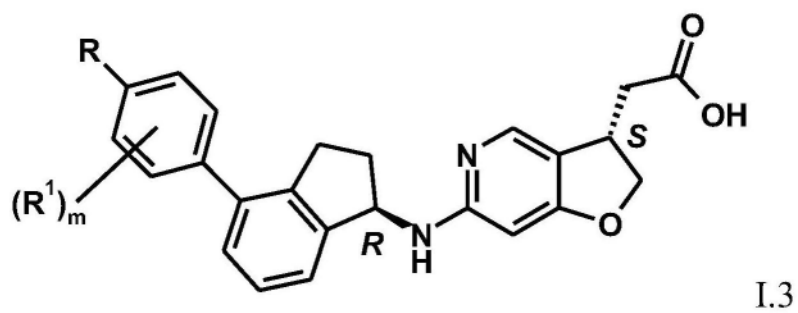
m是2;

 R^2 是H或F;且

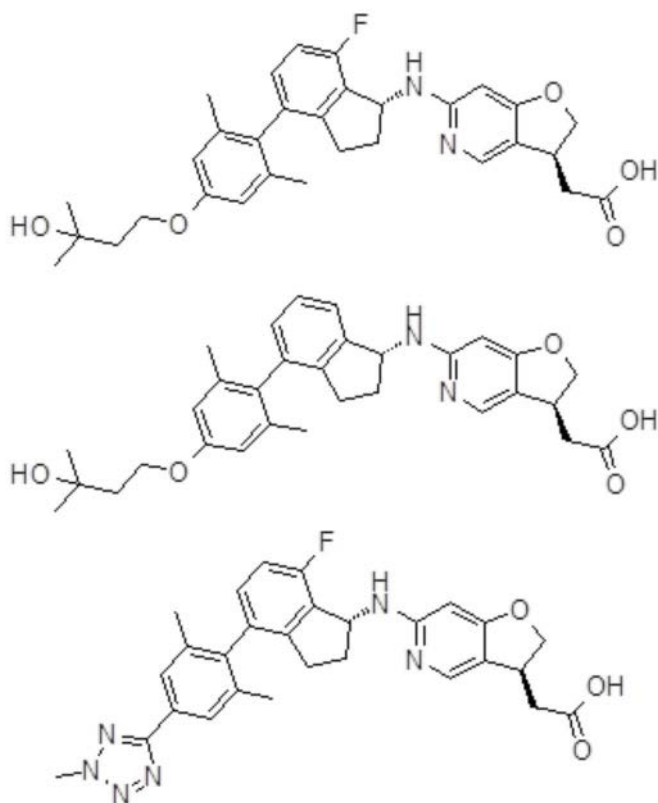
n是1。

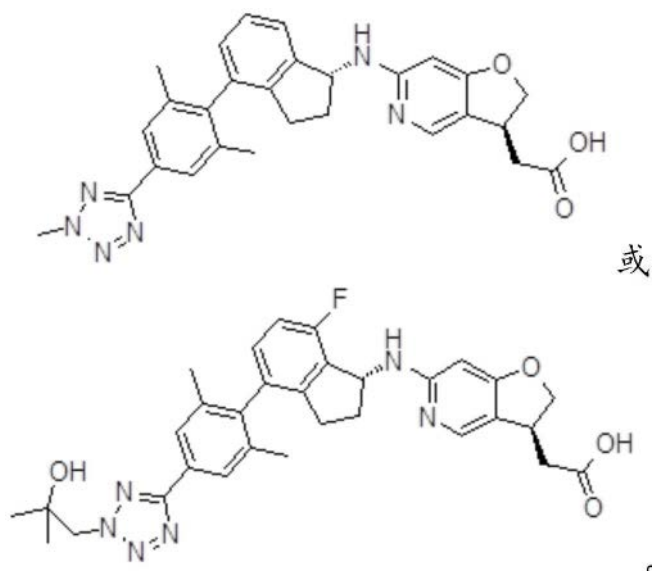
5. 权利要求1-4中任一项的化合物或其盐,其具有在式I.1、I.2、I.3或I.4中示出的结构和立体化学





6. 一种化合物或其盐,其具有下列结构中的一种:





7. 权利要求1-6中任一项的化合物的药物上可接受的盐。

8. 一种药物组合物,其包含权利要求1-6中任一项的一种或多种化合物或其一种或多种药学上可接受的盐,以及任选的一种或多种惰性载剂和/或稀释剂。

9. 权利要求1-6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用作药物。

10. 权利要求1-6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于预防和/或治疗代谢疾病和与所述疾病相关的病症。

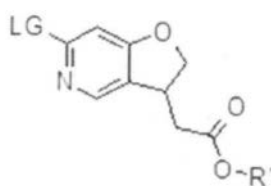
11. 权利要求10所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述代谢疾病或和与所述疾病相关的病症是糖尿病、胰岛素抵抗、肥胖、心血管疾病及血脂障碍。

12. 权利要求10所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述代谢疾病是II型糖尿病。

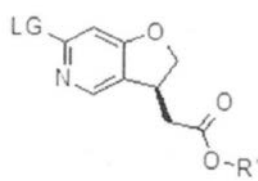
13. 一种药物组合物,其包含权利要求1-6中任一项的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐及一种或多种其他治疗剂,以及任选的一种或多种惰性载剂和/或稀释剂。

14. 权利要求13的药物组合物,其中所述其他治疗剂选自抗糖尿病剂,用于治疗超重和/或肥胖症的药物,及用于治疗高血压、心脏衰竭和/或动脉粥样硬化的药物。

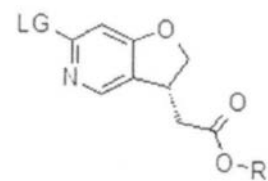
15. 一种化合物或其盐,其具有下式中示出的结构和立体化学:



外消旋体



S 对映异构体



R 对映异构体

其中R' 是H或C₁₋₄-烷基,和

LG是F、Cl、Br或I。

茚满基氨基氮杂二氢苯并呋喃乙酸、用于治疗糖尿病的药物组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及作为G蛋白偶联受体40 (GPR40, 亦称作游离脂肪酸受体FFAR 1) 的激动剂的新颖的茚满基氨基氮杂二氢苯并呋喃乙酸、其制备方法、其制备中间体、含有所述化合物的药物组合物及其用于预防和/或治疗可受GPR40的功能调节影响的疾病的医学用途。特别是, 本发明药物组合物适用于预防和/或治疗代谢疾病(例如糖尿病, 更特别是II型糖尿病) 及与该疾病相关的病症(包括胰岛素抵抗、肥胖、心血管疾病及血脂障碍)。

[0002] 发明背景

[0003] 代谢疾病为由异常代谢过程引起的疾病, 且可为由于遗传性酶活性异常导致的先天性疾病, 或由于内分泌器官疾病或具有重要代谢功能的器官(例如肝或胰脏) 衰竭而导致的获得性疾病。

[0004] 糖尿病为源自多种致病因素的疾病状态或过程, 且其定义为与所导致器官损伤及代谢过程功能异常相关的慢性高血糖症。根据病因来区分由于绝对(胰岛素分泌缺乏或减少) 或相对缺乏胰岛素而引起的数种糖尿病形式。I型糖尿病(IDDM, 胰岛素依赖型糖尿病) 通常发生于小于20岁的青少年中。假定其具有自体免疫病因, 导致胰岛炎, 结果为负责胰岛素合成的胰岛 β 细胞遭到破坏。另外, 在成人潜在自体免疫糖尿病(LADA; Diabetes Care. 8: 1460-1467, 2001) 中, β 细胞由于自体免疫攻击而遭到破坏。剩余胰岛细胞产生的胰岛素的量太低, 导致血液葡萄糖含量升高(高血糖症)。II型糖尿病通常发生于年长的人中。其首先与肝及骨骼肌中的胰岛素抵抗相关, 且亦与胰岛缺陷相关。高血液葡萄糖含量(以及高血液脂质含量) 又导致 β 细胞功能缺损及 β 细胞凋亡增加。

[0005] 持续性或控制不足的高血糖症与多种病理相关。糖尿病为严重致残性疾病, 这是因为当前常见抗糖尿病药不能很好地控制血糖含量以致无法完全防止发生高及低血糖含量。超出血糖含量范围会中毒, 且造成长期并发症, 例如视网膜病变、肾病变、神经病变及外周血管疾病。亦有许多例如肥胖、高血压、中风、心脏疾病及高脂血症等相关病症, 为此, 患有糖尿病的人相当危险。

[0006] 肥胖与例如心脏血管疾病、高血压、糖尿病、高脂血症等后续疾病的风险增加及死亡率增加相关。糖尿病(胰岛素抵抗) 及肥胖为“代谢综合征”的一部分, 代谢综合征定义为数种疾病间的组合(亦称为X综合征、胰岛素抵抗综合征或致命四重奏(deadly quartet))。所述疾病通常发生在相同患者中, 且为发生II型糖尿病及心脏血管疾病的重要风险因素。已提出, 治疗II型糖尿病、心脏病及代谢综合征的其他事件需要控制脂质含量及葡萄糖含量(参见, 例如, Diabetes 48:1836-1841, 1999; JAMA288:2209-2716, 2002)。

[0007] 游离脂肪酸受体GPR40(亦称作FFAR、FFAR1或FFA1) 为细胞表面受体且为G蛋白偶联受体的基因超家族的成员, 基于在相应蛋白质中预测存在7个推定跨膜区, 其首先识别为所谓孤儿受体, 即无已知配体的受体(Sawzdamo等人, (1997) Biochem. Biophys. Res. Commun. 239:543-547)。发现GPR40在若干特定细胞类型中高度表达: 胰脏 β 细胞及胰岛素分泌细胞系、以及肠内分泌细胞、味觉细胞, 且据报导在免疫细胞、

脾细胞中及在人类及猴脑中表达。同时,认为不同链长度的脂肪酸代表GPR40的内源配体,其活化主要与细胞内信号传导G蛋白的Gq家族的调节及升高钙含量的伴随诱导相关联,但亦已报导活化Gs-蛋白及Gi-蛋白可调节cAMP的细胞内含量。GPR40尤其由长链FFA(特别是油酸盐)以及PPAR- γ 激动剂罗格列酮(rosiglitazone)活化。

[0008] 已认识到,用作GPR40的活化剂的脂肪酸经由在胰岛素分泌细胞中表达的GPR40受体由血浆葡萄糖的升高所诱导的胰岛素分泌(Itoh等人,(2003) Nature 422:173-176; Briscoe等人,(2003) J. Biol. Chem. 278:11303-11311; Kotarsky等人,(2003) Biochem. Biophys. Res. Commun. 301:406-410)。尽管最初有争议,但使用GPR40激动剂似乎适于增加胰岛素释放用于治疗糖尿病(例如,参见Diabetes 2008, 57, 2211; J. Med. Chem. 2007, 50, 2807)。长期糖尿病疗法通常导致胰岛活性逐渐减少,以致于在延长时段治疗后,II型糖尿病患者需要用每日注射胰岛素代替治疗。GPR40激动剂可具有恢复或保持胰岛功能的潜能,因此,GPR40激动剂的益处亦可在于其可延迟或防止II型糖尿病患者中的胰岛功能的减少及损失。

[0009] 已充分验证,肠降血糖素GLP-1(高血糖素样肽-1)及GIP(葡萄糖依赖型促胰岛素肽;亦称作胃抑制肽)刺激胰岛素分泌且通过DPP-4在活体内快速灭活。所述肽基激素由位于小肠上皮中的内分泌细胞分泌。在所述内分泌细胞感觉葡萄糖于消化道内腔中的浓度增加时,其起肠降血糖素释放的触发剂作用。肠降血糖素经由循环携载至胰脏中的 β 细胞且引起 β 细胞分泌更多胰岛素,预期到因消化食物产生的血液葡萄糖增加。表明GPR40对肠降血糖素自肠内分泌细胞(包括CCK、GLP-1、GIP、PYY及可能其他细胞)释放的调节作用的其他研究提出,GPR40调节剂可亦通过(例如)GLP-1(以及可能是GIP)对胰岛素释放的协同效应间接促使增强自胰脏 β 细胞释放胰岛素,且其他释放肠降血糖素亦可促使GPR40调节对代谢疾病的整体有益贡献。可通过共给药负责肠降血糖素降解的酶的抑制剂(例如DPP-4的抑制剂)进一步加强通过升高肠降血糖素的血浆含量而进行的GPR40调节对胰岛素释放的间接贡献。

[0010] 胰岛素失衡导致例如II型糖尿病(一种严重代谢疾病)等病症。调节胰岛素分泌中的GPR40功能的调节表明,能够调节GPR40功能的治疗剂可用于治疗例如糖尿病等病症及与该疾病相关的病症,包括胰岛素抵抗、肥胖、心血管疾病及血脂障碍。

[0011] 发明目的

[0012] 本发明的目的为提供新的化合物(下文称作式I化合物),特别是新的茚满基氨基氮杂二氢苯并呋喃乙酸,其对于G蛋白偶联受体GPR40有活性,尤其是作为G蛋白偶联受体GPR40的激动剂。

[0013] 本发明的又一目的为提供新的化合物,特别是新的茚满基氨基氮杂二氢苯并呋喃乙酸,其对G蛋白偶联受体GPR40具有活体外和/或活体内活化效应且具有适宜药理学及药物代谢动力学性质以将其用作药物。

[0014] 本发明的又一目的为提供有效的GPR40激动剂,特别是用于治疗代谢病症,例如糖尿病、血脂障碍和/或肥胖。

[0015] 本发明的又一目的为提供治疗患者中通过活化G蛋白偶联受体GPR40介导的疾病或病症的方法。

[0016] 本发明的又一目的为提供包含至少一种本发明化合物的药物组合物。

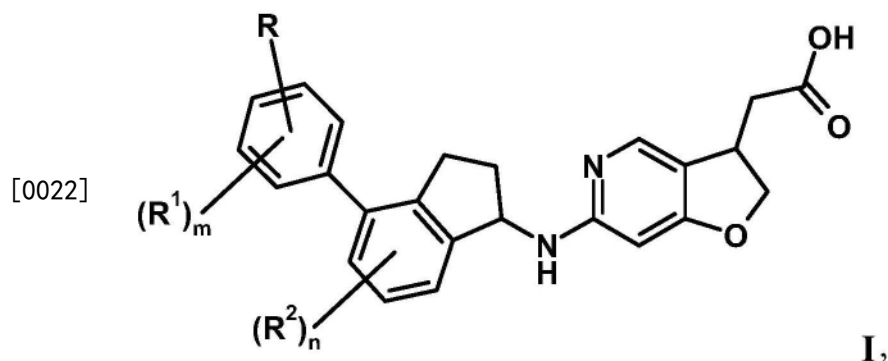
[0017] 本发明的又一目的为提供至少一种本发明化合物与一或多种其他治疗剂的组合。

[0018] 本领域技术人员通过上文及下文说明及通过实施例可易知本发明的其他目的。

[0019] 本领域已知GPR40调节剂,例如WO 2004/041266 (EP 1559422)、WO2007/033002、WO 2009/157418和WO 2013/178575中公开的化合物。本发明的茚满基氨基氮杂二氢苯并呋喃乙酸可提供若干优势,例如增强功效、高代谢性和/或化学稳定性、高选择性及耐受性、增强的溶解性及形成稳定盐的可能性。

[0020] 发明概述

[0021] 在第一方面中,本发明涉及下式的化合物



[0023] 其中

[0024] R选自由下列构成的组R-G1: H、F、Cl、Br、I、C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、C₃₋₆-环烷基、NC-、HNR^N-C(=O)-、C₁₋₄-烷基-NR^N-C(=O)-、C₃₋₆-环烷基-NR^N-C(=O)-、杂环基-NR^N-C(=O)-、杂芳基-NR^N-C(=O)-、HOOC-、C₁₋₄-烷基-O-C(=O)-、O₂N-、HR^NN-、C₁₋₄-烷基-R^NN-、C₁₋₄-烷基-C(=O)NR^N-、C₃₋₆-环烷基-C(=O)NR^N-、杂环基-C(=O)-NR^N-、杂芳基-C(=O)NR^N-、C₁₋₄-烷基-S(=O)₂NR^N-、C₃₋₆-环烷基-S(=O)₂NR^N-、杂环基-S(=O)₂NR^N-、杂芳基-S(=O)₂NR^N-、HO-、C₁₋₆-烷基-O-、HOOC-C₁₋₃-烷基-O-、杂环基-C₁₋₃-烷基-O-、苯基-C₁₋₃-烷基-O-、C₃₋₆-环烷基-O-、杂环基-O-、杂芳基-O-、C₁₋₄-烷基-S-、C₃₋₆-环烷基-S-、杂环基-S-、C₁₋₄-烷基-S(=O)-、C₃₋₆-环烷基-S(=O)-、杂环基-S(=O)-、C₁₋₄-烷基-S(=O)₂-、C₃₋₆-环烷基-S(=O)₂-、杂环基-S(=O)₂-、苯基-S(=O)₂-、杂芳基-S(=O)₂-、HNR^N-S(=O)₂-、C₁₋₄-烷基-NR^N-S(=O)₂-、杂环基、苯基和杂芳基,

[0025] 其中对于R提及的残基的基团中的各个烷基、环烷基和杂环基基团或子基团(sub-group)任选地经1个或多个F原子取代并任选地经1至3个独立地选自Cl、C₁₋₃-烷基、NC-、(R^N)₂N-、HO-、C₁₋₃-烷基-O-和C₁₋₃-烷基-S(=O)₂-的基团取代;和

[0026] 其中对于R提及的残基的基团中的各个苯基和杂芳基基团或子基团任选地经1至5个独立地选自F、Cl、C₁₋₃-烷基、HF₂C-、F₃C-、NC-、(R^N)₂N-、HO-、C₁₋₃-烷基-O-、F₃C-O-和C₁₋₃-烷基-S(=O)₂-的取代基取代;

[0027] 其中对于R提及的残基的基团中的各个杂环基基团或子基团选自

[0028] 环丁基,其中1个CH₂基团经-NR^N-或-O替代;

[0029] C₅₋₆-环烷基,其中1个CH₂基团经-C(=O)-、-NR^N-、-O-、-S-或-S(=O)₂-替代和/或1个CH基团经N替代;

[0030] C₅₋₆-环烷基,其中1个CH₂基团经-NR^N-或-O替代,第二个CH₂基团经-NR^N-、-C(=O)-或-S(=O)₂-替代和/或1个CH基团经N替代;和

[0031] C_{5-6} -环烷基,其中2个 CH_2 基团经 $-NR^N$ -替代或1个 CH_2 基团经 $-NR^N$ -替代和另一个经-O-替代并且第三个 CH_2 基团经 $-C(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ 替代和/或1个CH基团经N替代;

[0032] 其中对于R提及的残基的基团中的各个杂芳基基团或子基团选自

[0033] 四唑基和5-或6-元杂芳环,其包含1、2或3个彼此独立地选自 $=N-$ 、 $-NR^N-$ 、 $-O-$ 和 $-S-$ 的杂原子,其中在包含 $-HC=N-$ 单元的杂芳基中,该单元任选地经 $-NR^N-C(=O)-$ 替代;

[0034] 其中在含有一个或多个NH基团的杂芳基或杂环基环中,各个所述NH基团经 NR^N 替代;

[0035] R^1 选自由下列构成的组 R^1-G1 :H、F、Cl、 C_{1-4} -烷基、 C_{3-6} -环烷基、 $-HO-C_{1-4}$ -烷基、 C_{1-4} -烷基-O- C_{1-4} -烷基、 $NC-$ 、 $HO-$ 、 C_{1-4} -烷基-O-、 C_{3-6} -环烷基-O-、 C_{1-4} -烷基-S-、 C_{1-4} -烷基-S(O)-和 C_{1-4} -烷基-S(O)₂-;

[0036] 其中对于 R^1 提及的残基的基团中的任一烷基和环烷基基团或子基团任选地经1个或多个F原子取代,并且其中如果m是2、3或4,则多个 R^1 可以是相同或不同的;

[0037] m是选自1、2、3和4的整数;

[0038] R^2 选自由H、F、Cl、 C_{1-4} -烷基、 $NC-$ 和 C_{1-4} -烷氧基构成的组 R^2-G1 ,

[0039] 其中对于 R^2 提及的残基的基团中的任一烷基基团或子基团任选地经1个或多个F原子取代,并且其中如果n是2或3,则多个 R^2 可以是相同或不同的;

[0040] n是选自1、2和3的整数;

[0041] R^N 彼此独立地选自由下列构成的组 R^N-G1 :H、 C_{1-4} -烷基、 $HO-C_{1-4}$ -烷基、 $(H_2C)-$ 、 C_{1-3} -烷基-O- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基-C(=O)-、 C_{1-4} -烷基-NH-C(=O)-、 C_{1-4} -烷基-N(C_{1-4} -烷基)-C(=O)-、 C_{1-4} -烷基-O-C(=O)-和 C_{1-4} -烷基-S(=O)₂-;

[0042] 其中对于 R^N 提及的残基的基团中的各个烷基基团或子基团任选地经1个或多个F原子取代;

[0043] 其中在上文所提及的任一定义中且若未另外指明,则任一烷基基团或子基团可为直链或支链,

[0044] 其同种型、互变异构体、立体异构体、代谢物、前药、溶剂合物、水合物及盐,特别是其与无机或有机酸或碱形成的生理上可接受的盐,或其组合。

[0045] 定义内所使用的后缀-Gn是指识别各取代基的种类n。例如,R-G1定义取代基R的种类1。

[0046] 表述“任选地经一或多个F原子取代”是指连接至各基团或子部分的碳原子的H原子可未经替代或一个至多个、直至所有H原子可由F原子替代,优选地1至5个H原子、或更优选地1至3个H原子可由F原子替代。

[0047] 在另一方面中,本发明涉及药物组合物,其包含本发明的一或多种通式I的化合物或其一或多种药学上可接受的盐,以及任选的一或多种惰性载剂和/或稀释剂。

[0048] 在另一方面中,本发明涉及在有需要的患者中治疗由活化G蛋白偶联受体GPR40介导的疾病或病症的方法,其特征在于向患者给药通式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0049] 根据本发明的另一方面,提供在有需要的患者中治疗代谢疾病或病症(例如糖尿病、血脂障碍和/或肥胖)的方法,其特征在于向患者给药治疗有效量的通式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0050] 根据本发明的另一方面,提供通式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于

如上文及下文所阐述的治疗方法的药物中的用途。

[0051] 根据本发明的另一方面,提供通式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于如上文及下文所阐述的治疗方法中。

[0052] 在另一方面中,本发明涉及在患者中治疗由G蛋白偶联受体GPR40的活化介导的疾病或病症的方法,该方法包括向需要该治疗的患者给药治疗有效量的通式I的化合物或其药学上可接受的盐以及治疗有效量的一或多种其他治疗剂的步骤。

[0053] 在另一方面中,本发明涉及通式I的化合物或其药学上可接受的盐与一或多种其他治疗剂组合用于治疗由G蛋白偶联受体GPR40的活化介导的疾病或病症的用途。

[0054] 在另一方面中,本发明涉及药物组合物,其包含通式I的化合物或其药学上可接受的盐及一或多种其他治疗剂,以及任选的一或多种惰性载剂和/或稀释剂。

[0055] 本领域技术人员自如上文及下文所阐述的说明书及实验部分可明了本发明的其他方面。

[0056] 发明详述

[0057] 除非另有说明,否则基团、残基及取代基,特别是 R 、 R^1 、 R^2 、 m 和 n 为如上文及下文所定义。如果残基、取代基或基团在化合物中出现若干次,则其可具有相同或不同的含义。将在下文中给出本发明化合物的各基团及取代基的一些优选含义。可将所述定义中的任一者及每一者彼此组合。

[0058] R :

[0059] R -G1:

[0060] 基团 R 优选地选自上文定义的组 R -G1。

[0061] R -G2:

[0062] 在另一个实施方案中,基团 R 选自由下列构成的组 R -G2: H 、 F 、 Cl 、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-6} -环烷基、 NC -、 $HNR^N-C(=O)$ -、 C_{1-4} -烷基- $NR^N-C(=O)$ -、 C_{3-6} -环烷基- $NR^N-C(=O)$ -、杂环基- $NR^N-C(=O)$ -、 $HOOC$ -、 HR^N -、 C_{1-4} -烷基- R^N -、 C_{1-4} -烷基- $C(=O)NR^N$ -、 C_{3-6} -环烷基- $C(=O)NR^N$ -、杂环基- $C(=O)NR^N$ -、 C_{1-4} -烷基- $S(=O)_2NR^N$ -、 HO -、 C_{1-6} -烷基- O -、 $HOOC$ -(C_{1-2} -烷基)- O -、杂环基- C_{1-2} -烷基- O -、苯基- C_{1-2} -烷基- O -、 C_{3-6} -环烷基- O -、杂环基- O -、杂芳基- O -、 C_{1-4} -烷基- $S(=O)_2$ -、 C_{3-6} -环烷基- $S(=O)_2$ -、杂环基- $S(=O)_2$ -、 $HNR^N-S(=O)_2$ -、 C_{1-4} -烷基- $NR^N-S(=O)_2$ -、杂环基和杂芳基,

[0063] 其中对于 R 提及的残基的基团中的各个烷基、环烷基和杂环基基团或子基团任选地经1个或多个 F 原子取代并任选地经1至2个独立地选自 Cl 、 H_3C -、 NC -、 R^NHN -、 HO -、 H_3C-O -和 $H_3C-S(=O)_2$ -的基团取代;

[0064] 其中对于 R 提及的残基的基团中的各个杂芳基基团或子基团任选地经1至3个独立地选自 F 、 Cl 、 H_3C -、 F_3C -、 NC -、 $(R^N)_2N$ -、 HO -、 H_3C-O -、 F_3C-O -和 $H_3C-S(=O)_2$ -的取代基取代;

[0065] 其中对于 R 提及的残基的基团中的各个杂环基基团或子基团选自

[0066] 环丁基,其中1个 CH_2 基团经- NR^N -或- O -替代;

[0067] C_{5-6} -环烷基,其中1个 CH_2 基团经- $C(=O)$ -、- NR^N -、- O -、- S -或- $S(=O)_2$ -替代和/或1个 CH 基团经 N 替代;

[0068] C_{5-6} -环烷基,其中1个 CH_2 基团经- NR^N -或- O -替代,第二个 CH_2 基团经- NR^N -、- $C(=O)$ -或- $S(=O)_2$ -替代和/或1个 CH 基团经 N 替代;

[0069] 其中对于R提及的残基的基团中的各个杂芳基基团或子基团选自：

[0070] 四唑基，包含1、2或3个彼此独立地选自=N-、-NH-、O和S的杂原子的5-元杂芳环，和包含1或2个=N-原子的6-元杂芳环，其中-HC=N-单元任选地经-NH-C(=O)-替代；

[0071] 并且其中在包含一个或多个NH的上述杂芳基和杂环基基团或子基团的各个中，所述NH基团经NR^N替代。

[0072] R-G3：

[0073] 在另一个实施方案中，基团R选自由下列构成的组R-G3：H、F、Cl、C₁₋₄-烷基、C₃-环烷基、NC-、H₂N-C(=O)-、C₁₋₃-烷基-NR^N-C(=O)-、HOOC-、H₂N-、C₁₋₃-烷基-C(=O)NR^N-、C₁₋₄-烷基-S(=O)₂NR^N-、HO-、C₁₋₅-烷基-O-、HOOC-CH₂-O-、杂环基-CH₂-O-、苯基-CH₂-O-、C₃₋₆-环烷基-O-、杂环基-O-、杂芳基-O-、杂环基-S(=O)₂-、杂环基和杂芳基，

[0074] 其中对于R提及的残基的基团中的各个烷基、环烷基和杂环基基团或子基团任选地经1个或多个F原子取代并任选地经1个选自Cl、H₃C-、NC-、R^NHN-、HO-、H₃C-O-和H₃C-S(=O)₂-的基团取代；

[0075] 其中对于R提及的残基的基团中的各个杂芳基基团或子基团任选地经1至2个独立地选自F、Cl、H₃C-、F₃C-、NC-、(R^N)₂N-、HO-、H₃C-O-、F₃C-O-和H₃C-S(=O)₂-的取代基取代；

[0076] 其中对于R提及的残基的基团中的各个杂环基基团或子基团选自

[0077] 环丁基，其中1个CH₂基团经-NR^N-或-O-替代；

[0078] C₅₋₆-环烷基，其中1个CH₂基团经-C(=O)-、-NR^N-、-O-、-S-或-S(=O)₂-替代和/或1个CH基团经N替代；

[0079] 其中对于R提及的残基的基团中的各个杂芳基基团或子基团选自四唑基，包含1、2或3个彼此独立地选自=N-、-NH-、O和S的杂原子的5-元杂芳环，和包含1或2个=N-原子的6-元杂芳环，其中-HC=N-单元任选地经-NH-C(=O)-替代；

[0080] 并且其中在对于R提及的包含一个或多个NH的各个杂芳基和杂环基基团或子基团中，所述NH基团经NR^N替代。

[0081] R-G4：

[0082] 根据另一个实施方案，基团R选自由下列构成的组R-G4：

[0083] 经C₁₋₄-烷基、氧杂环丁烷基或四氢呋喃基单取代的H₃C-O-，

[0084] 其中连接至H₃C-O-的C₁₋₄-烷基任选地经HO-单取代，和

[0085] 其中所述氧杂环丁烷基和四氢呋喃基任选地经H₃C-单取代；

[0086] 四氢呋喃基-O-和四氢吡喃基-O-；和

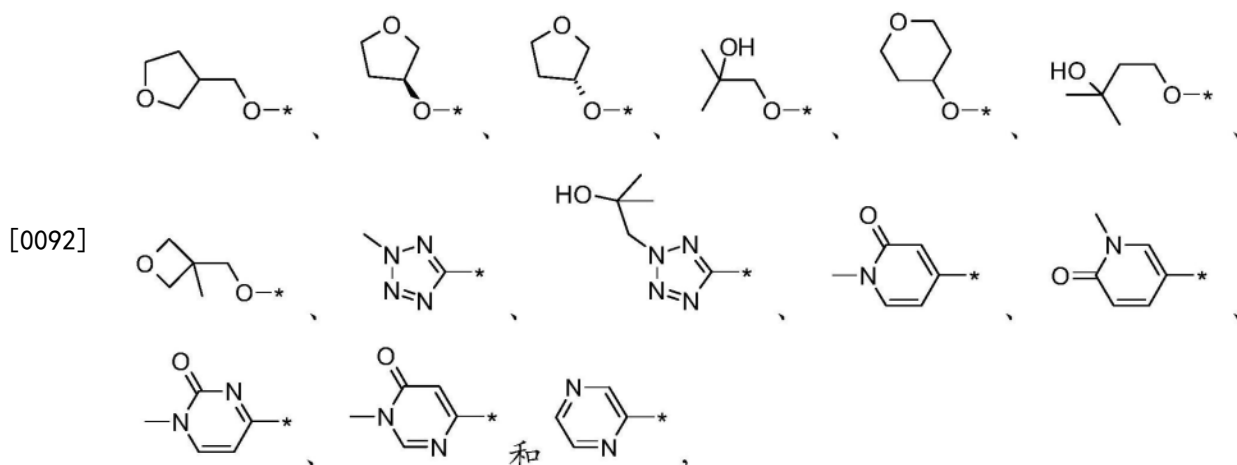
[0087] 杂芳基，其选自四唑基、吡啶-2-酮基、吡嗪基、嘧啶-2-酮基和嘧啶-4-酮基，

[0088] 其中所述各个杂芳基任选地经H₃C-单取代，和

[0089] 其中所述杂芳基中的各个H-N基团任选地经H₃C-N或(H₃C)₂C(OH)-H₂C-N替代。

[0090] R-G5：

[0091] 在另一个实施方案中，基团R选自由下列构成的组R-G5：



[0093] 其中星号(-*)表示连接位点/点。

[0094] R¹:

[0095] R¹-G1:

[0096] 基团R¹优选地选自上文定义的组R¹-G1。

[0097] R¹-G2:

[0098] 根据一个实施方案,基团R¹选自由下列构成的组R¹-G2:H、F、Cl、C₁₋₃-烷基、环丙基、NC-、HO-和C₁₋₃-烷基-O-,

[0099] 其中对于R¹提及的残基的基团中的各个烷基基团或子基团任选地经1个或多个F原子取代。

[0100] R¹-G3:

[0101] 根据一个实施方案,基团R¹选自由下列构成的组R¹-G3:H、F、Cl、H₃C-、H₃C-H₂C-、(H₃C)₂CH-、F₂C-和H₃C-O-。

[0102] R¹-G4:

[0103] 根据一个实施方案,基团 R^1 选自由 H_3C- 构成的组 R^1 -G4。

[0104] R^2 :

[0105] R²-G1:

[0106] 基团R²优选地选自上文定义的组R²-G1。

[0107] R²-G2:

[0108] 在另一个实施方案中,基团R²选自由H、F、Cl、H₃C-、F₃C-、NC-和H₃CO-构成的组R²-G₂。

[0109] R²-G3:

[0110] 在另一个实施方案中,基团 R^2 选自由H和F构成的组 R^2 -G3。

[0111] R²-G4:

[0112] 在另一个实施方案中,基团R²选自由H构成的组R²-G4。

[0113] R²-G5:

[0114] 在另一个实施方案中,基团R²选自由F构成的组R²-G5。

[0115] R^N :

[0116] R^N-G1:

[0117] 基团 R^N 优选地选自上文定义的组 R^N -G1。

[0118] R^N -G2:

[0119] 在另一个实施方案中,基团 R^N 选自由下列构成的组 R^N -G2:H、 C_{1-3} -烷基、 $HO-C_{1-4}$ -烷基- $(H_2C)-$ 、 H_3C-O-C_{1-4} -烷基-、 C_{1-3} -烷基- $C(=O)-$ 和 C_{1-3} -烷基- $S(=O)_2-$ 。

[0120] R^N -G3:

[0121] 在另一个实施方案中,基团 R^N 选自由下列构成的组 R^N -G3:H、 H_3C- 、 $HO-C_3$ -烷基- $(H_2C)-$ 、 $H_3C-C(=O)-$ 和 $H_3C-S(=O)_2-$ 。

[0122] m :

[0123] m 是选自1、2、3和4的整数。

[0124] 优选地, m 是选自1和2的整数。

[0125] 更优选地, m 是2。

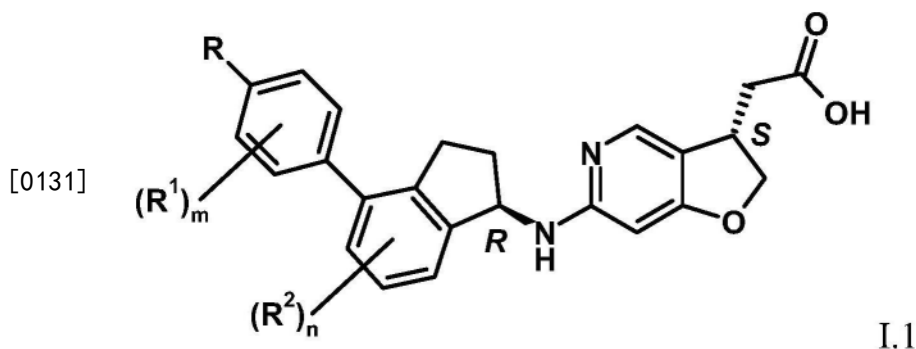
[0126] n :

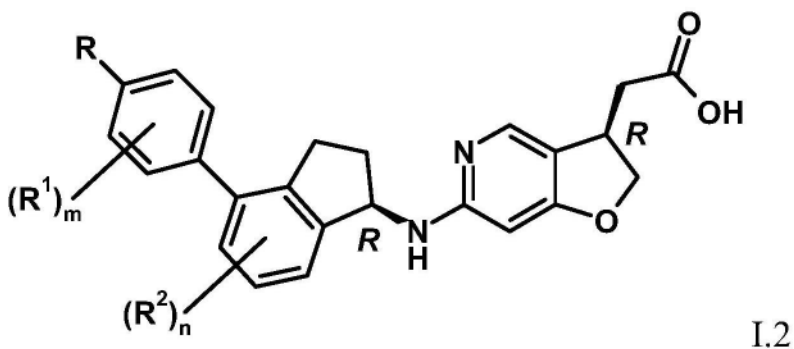
[0127] n 是选自1、2和3的整数。

[0128] 优选地, n 是选自1和2的整数。

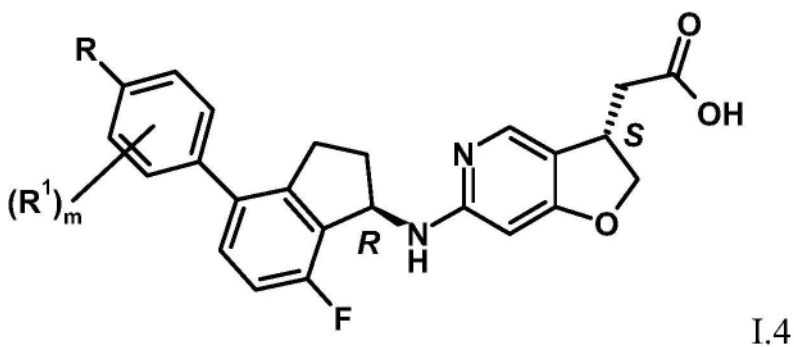
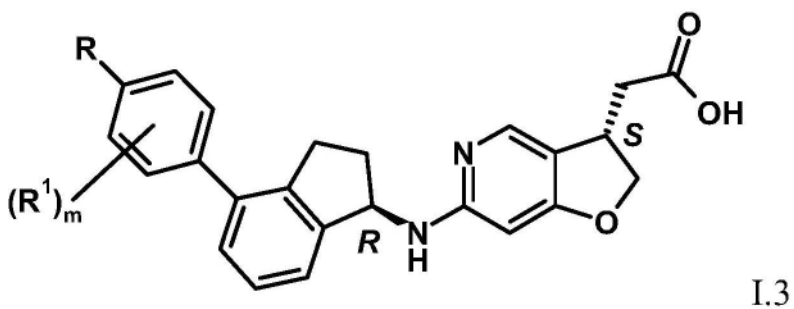
[0129] 更优选地, m 是1。

[0130] 使用通式I.1、I.2、I.3和I.4阐述式I化合物的下列优选的实施方案,其中涵盖其任一互变异构体、溶剂合物、水合物及盐,特别是其药学上可接受的盐。





[0132]



[0133] 本发明的优选的分属实施方案(E)的实施例阐述于下表1中,其中根据上文所述定义来定义各实施方案的各取代基,且其中根据上文所述定义来定义式I、I.1、I.2、I.3和I.4的所有其他取代基。例如,R-列和E1行中的条目-G1意思是在实施方案E1中,取代基R选自指定为R-G1的定义。这同样适用于通式中包含的其它变量。

[0134] 表1:

[0135]

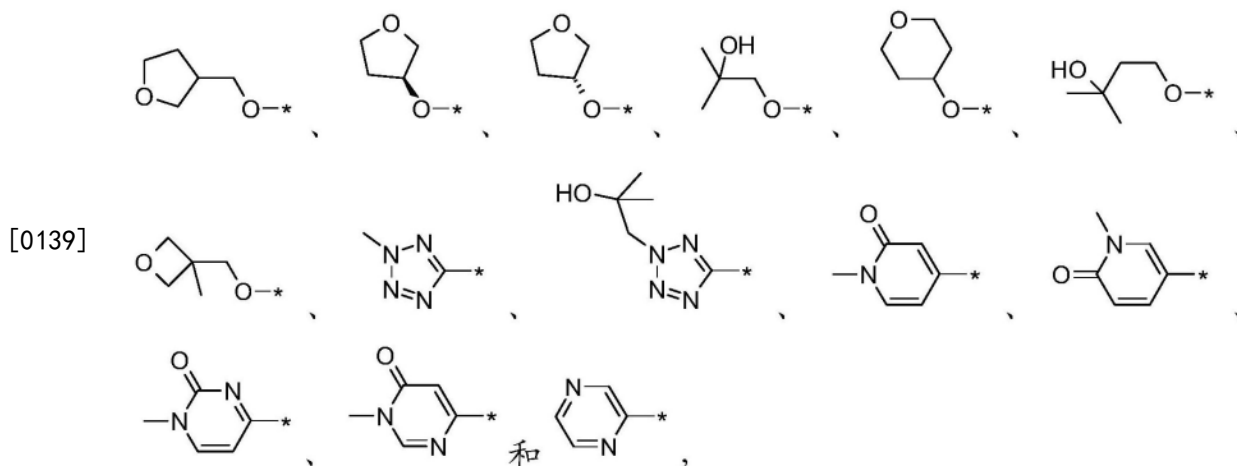
E	R-	R ¹ -	R ² -	R ^N -	m	n
E1	-G1	-G1	-G1	-G1	1,2,3,4	1,2,3
E2	-G1	-G1	-G1	-G2	1,2	1,2
E3	-G1	-G1	-G1	-G3	1,2	1,2
E4	-G1	-G1	-G2	-G3	1,2	1,2

[0136]

E	R-	R¹-	R²-	R^N-	m	n
E5	-G1	-G2	-G2	-G1	1,2	1,2
E6	-G1	-G2	-G2	-G2	1,2	1,2
E7	-G1	-G2	-G2	-G3	1,2	1,2
E8	-G2	-G1	-G1	-G1	1,2	1,2
E9	-G3	-G1	-G1	-G1	1,2	1,2
E10	-G3	-G1	-G2	-G2	1,2	1,2
E11	-G3	-G2	-G2	-G2	1,2	1,2
E12	-G2	-G2	-G2	-G3	1,2	1,2
E13	-G3	-G2	-G2	-G3	1,2	1,2
E14	-G1	-G3	-G2	-G3	1,2	1,2
E15	-G1	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E16	-G1	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E17	-G1	-G4	-G3	-G3	1,2	1,2
E18	-G2	-G3	-G2	-G3	1,2	1,2
E19	-G2	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E20	-G2	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E21	-G2	-G4	-G3	-G3	1,2	1,2
E22	-G3	-G3	-G2	-G3	1,2	1,2
E23	-G3	-G2	-G3	-G3	1,2	1,2
E24	-G3	-G3	-G3	-G3	1,2	1,2
E25	-G3	-G4	-G3	-G3	1,2	1,2
E26	-G4	-G3	-G2	-	2	1,2
E27	-G4	-G2	-G3	-	2	1
E28	-G4	-G3	-G3	-	2	1
E29	-G4	-G4	-G3	-	2	1
E30	-G5	-G3	-G2	-	2	1,2
E31	-G5	-G2	-G3	-	2	1
E32	-G5	-G3	-G3	-	2	1
E33	-G5	-G4	-G3	-	2	1

[0137] 另一个实施方案涉及式I的那些化合物,其中

[0138] R选自



[0140] 其中星号(-*)表示连接位点/点;

[0141] R^1 是 H_3C- ;

[0142] m是2;

[0143] R^2 是H或F;

[0144] n是1。

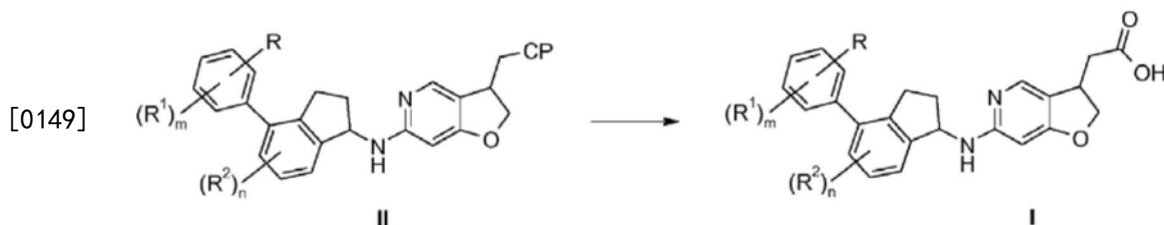
[0145] 下文实验部分中阐述特别优选的化合物(包括其互变异构体及立体异构体、其盐、或其任一溶剂合物或水合物)。

[0146] 本发明化合物及其中间体可使用本领域技术人员已知且阐述于有机合成文献中的合成方法,例如使用阐述于“Comprehensive Organic Transformations”,2nd Edition, Richard C.Larock, John Wiley&Sons, 2010和“March’s Advanced Organic Chemistry”, 7th Edition, Michael B.Smith, John Wiley&Sons, 2013中的方法获得。优选地,所述化合物由类似于下文更全面地加以解释的制备方法,特别是如实验部分中阐述的制备方法获得。在一些情形下,用于实施反应式的顺序可有所变化。亦可使用本领域技术人员已知但此处未详细阐述的所述反应的变化形式。本领域技术人员在研究以下反应式后将明了制备本发明化合物的一般方法。起始化合物为市售,或可通过文献或本文中阐述的方法制备或可以类似或相似方式制备。在实施反应之前,可使用常规保护基团保护化合物中的任一相应官能团。所述保护基团可在反应顺序内的适宜阶段使用本领域技术人员公知的并且阐述于文献例如“Protecting Groups”, 3rd Edition, Philip J.Kocienski, Thieme, 2005和“Protective Groups in Organic Synthesis”, 4th Edition, Peter G.M.Wuts, Theodora W.Greene, John Wiley&Sons, 2006中的方法再次裂解。

[0147] 本发明的化合物I优选地如反应式1中概述由具有保护或掩蔽形式的羧酸官能团的前体II获得;R、R¹、R²、m和n具有如上文及下文定义的含义。羧酸的适合前体基团可以是例如羧酸酯、羧酰胺、氰基、烯炔、噁唑或噻唑。所有所述基团已经通过阐述于有机化学文献且本领域技术人员已知的不同方式转化为羧酸官能团。优选的前体基团是羧酸C₁₋₄-烷基酯或羧酸苄基酯,其各个可以另外地经氟、甲基和/或甲氧基单或多取代。所述酯基团可以利用酸(例如盐酸或硫酸)或碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾)水解以产生羧酸官能团。水解优选地在水性溶剂(例如水和四氢呋喃、1,4-二噁烷、醇(例如甲醇、乙醇及异丙醇)或二甲基亚砜)中于0℃至120℃进行。叔丁基酯优选地在酸性条件(例如三氟乙酸或盐酸)下在溶剂(例如二氯甲烷、1,4-二噁烷、异丙醇或乙酸乙酯)中裂解。苄基酯有利

地使用氢在过渡金属,优选钯炭存在下裂解。芳环上具有供电子基团(例如甲氧基)的苄基酯亦可在氧化条件下移除;硝酸铈铵(CAN)或2,3-二氯-5,6-二氰基醌(DDQ)为此方法的两种常用试剂。也可以在合成的更早阶段引入羧酸基团,例如,在氮杂二氢苯并呋喃部分与茚满基氨基残基的偶联或两个苯基基团的C-C偶联之前,如实验部分中阐述的。

[0148] 反应式1:释放羧酸官能团以获得本发明的化合物



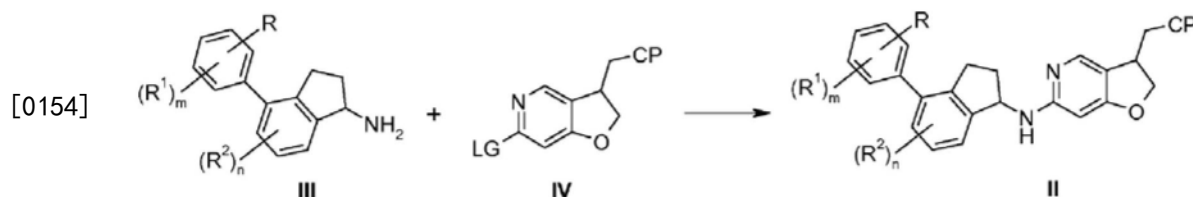
[0150] CP=掩蔽或保护形式的COOH,例如, $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ -烷基、 CO_2CH_2 芳基、 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}\text{-烷基})_2$ 、 CN 、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、噻唑-2-基、噁唑-2-基

[0151] 化合物II又可由茚满基胺III及具有羧酸基团或其前体基团和离去基团的化合物IV获得(反应式2);反应式2中的 R 、 R^1 、 R^2 、 m 和 n 具有如上文及下文定义的含义。IV中的离去基团IV经III中的NH基团经由在吡啶环上的亲核取代反应替代;适合的LG可以是F、Cl、Br和I。该反应通常在碱(例如三乙胺、乙基二异丙基胺、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一烯、碳酸盐(例如 Li_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 及 Cs_2CO_3)、氢氧化物(例如 LiOH 、 NaOH 及 KOH)、醇化物(例如 NaOMe 、 NaOEt 及 KOtBu)及氧化物(例如 CaO 及 Ag_2O))存在下实施。添加物(例如银盐(例如 AgNO_3 、 $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$ 及 Ag_2CO_3))对进行的反应有益或至关重要。优选的溶剂为二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、乙腈、1,4-二噁烷、四氢呋喃、甲苯、醇(例如乙醇或异丙醇)、水或其混合物,在20至220℃的温度进行。

[0152] 可选地,通过过渡金属催化剂介导茚满基胺III和化合物IV的偶联。该方法的适合的化合物IV含有Cl、Br或I作为LG,并且催化剂优选地来源于Cu、Ni或Pd。其催化剂或前体可以是过渡金属与配体(例如膦类(例如三叔丁基膦、三环己基膦、任选地取代的联苯基-二环己基-膦、任选地取代的联苯基-二叔丁基膦、Xantphos、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁、三苯基膦、三甲基膦或三呋喃基膦)、亚磷酸盐、1,3-二取代的咪唑碳烯、1,3-二取代的四氢咪唑碳烯、乙二酰胺、二苄叉丙酮、烯丙基或腈)的络合物、过渡金属的元素形式(例如钯碳或钯的纳米颗粒)或可以与分开加入的配体组合的过渡金属的盐(例如氟化物、氯化物、溴化物、乙酸盐、三氟甲烷磺酸盐、乙酰丙酮化物或三氟乙酸盐)。该反应优选地在碱(例如,醇化物(例如, LiOtBu 、 NaOtBu 、 KOtBu 、 NaOtPent 和 KOtPent)、氢氧化物(例如, LiOH 、 NaOH 和 KOH)、六甲基二硅基胺基锂(lithium hexamethyldisilazide)、 K_3PO_4 、碳酸盐(例如 Cs_2CO_3)或酚盐(例如2,6-二叔丁基-4-甲基-酚钠))的存在下进行。添加物(例如银盐(例如 AgNO_3 、 $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$ 及 Ag_2CO_3))对进行的一些反应有益或至关重要。偶联反应优选地在苯、甲苯、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、醇(例如 tBuOH 或 tPentOH)、水或其混合物中于20至180℃范围内的温度进行。对于采用氯-化合物IV作为羧酸酯($\text{LG}=\text{Cl}$ 和 $\text{CP}=\text{COOCH}_3$ 或 $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$),特别适合的反应条件包括氯[2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基][2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)作为催化剂前体及叔丁醇钠或叔戊醇钠作为碱,在1,4-二噁烷、甲苯、叔丁醇或叔戊醇中于60至110℃;任选地加入其它等价的2-(二环己基膦基)-3,6-二

甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基。

[0153] 反应式2:前体II的制备



[0155] LG=离去基团,例如F、Cl、Br、I;

[0156] CP=COOH或掩蔽或保护形式的COOH,例如,CO₂C₁₋₄-烷基、CO₂CH₂芳基、CON(C₁₋₄-烷基)₂、CN、CH=CH₂、噻唑-2-基、噁唑-2-基

[0157] 中间体III由茚满醇V便利地获得,所述茚满醇V又由茚满酮VI或VI' 制备(反应式3);反应式3中的R、R¹、R²、m和n具有如上文及下文定义的含义。

[0158] 化合物VI或VI' 中的酮基团的还原为有机合成中的标准转换,其可利用硼氢化锂、硼氢化钠、氢化铝锂或二异丁基氢化铝完成。尽管硼氢化钠通常在水性或醇溶液中于0℃至60℃使用,但所述的其他还原剂优选于惰性溶剂(例如四氢呋喃、乙醚、二氯甲烷及甲苯)中于-80℃至60℃使用。酮基团的还原亦可以提供呈对映异构体富集或纯形式的醇的立体选择性方式实施。适合的手性还原剂为在对映异构体纯过渡金属催化剂存在下硼烷与对映异构体纯[1,3,2]氧氮硼杂环戊烷(oxazaborolane)(Corey-Bakshi-Shibata还原或Corey-Itsuno还原)或甲酸、甲酸盐、氢或硅烷的组合。前一方法的典型反应条件包括硼烷(例如,硼烷二甲硫醚络合物)及(R)-或(S)-3,3'-联苯基-1-甲基四氢-1H,3H-吡咯并[1,2-c][1,3,2]氧氮硼杂环戊烷于例如二氯甲烷、甲苯、甲醇、四氢呋喃或其混合物中于-10℃至60℃反应。使用手性过渡金属催化剂(例如钨络合物,例如{[(1S,2S)-(-)-2-氨基-1,2-联苯基乙基](4-甲氧基)-酰氨基}-(均三甲苯)氯化钨(II))可使用氢化物来源(例如甲酸)在碱(例如三乙胺)存在下在二氯甲烷中于-20℃至60℃反应,得到具有高对映异构体过量的羟基化合物。

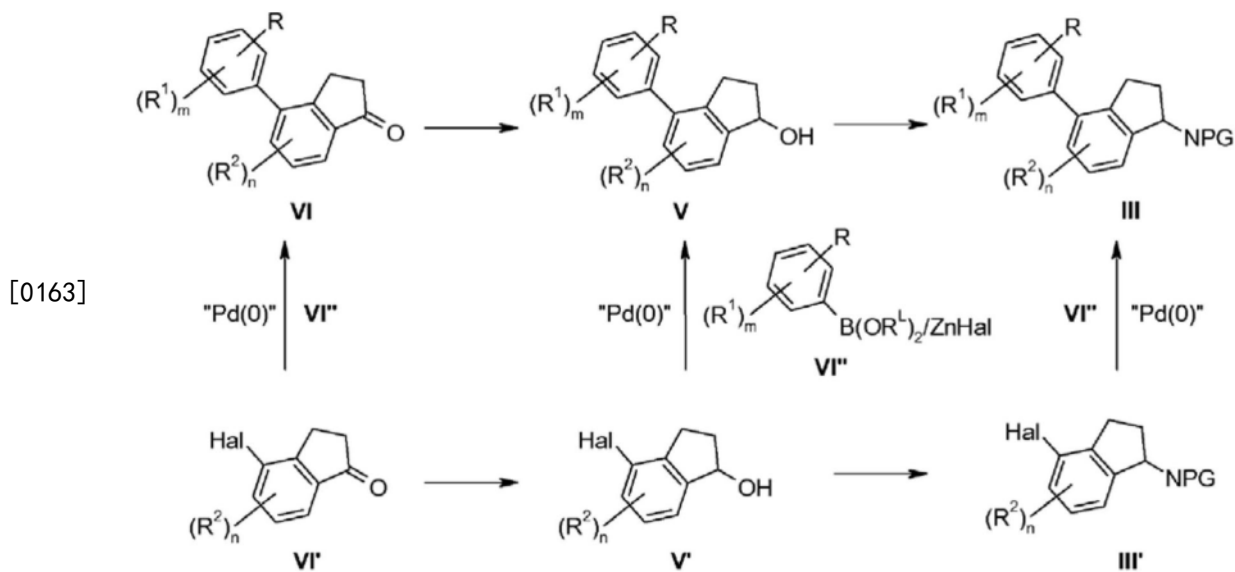
[0159] 化合物V中的OH基团可以在两步过程之后经由保护的(例如,作为邻苯二甲酰亚胺)或掩蔽的(例如,作为叠氮化物)氨基衍生物经NH₂替代。可以使用Mitsunobu反应的条件引入邻苯二甲酰亚胺。利用邻苯二甲酰亚胺、膦及偶氮二羧酸酯或酰胺在四氢呋喃、1,4-二噁烷、乙醚、甲苯、苯、二氯甲烷或其混合物中于-30至100℃常规进行。通常使用的膦类是三苯基膦和三丁基膦,其通常与偶氮二甲酸二甲基酯、偶氮二甲酸二乙基酯、偶氮二甲酸二异丙基酯、偶氮二甲酸二-(4-氯苄基)酯、偶氮二甲酸二苄基酯、偶氮二甲酸二-叔丁基酯、偶氮二甲酸双-(二甲基酰胺)、偶氮二甲酸二胡椒酯或偶氮二甲酸二酰吗啉组合。可以使用肼(在乙醇中)、乙烯-1,2-二胺(在正丁醇中)或1-丁胺(在正丁醇中)从邻苯二甲酰亚胺释放氨基。

[0160] 可以由羟基前体V和V' 使用叠氮酸或叠氮磷酰(phosphoryl azide)和上述的Mitsunobu反应的条件或其变化形式引入叠氮化物基团。在四氢呋喃或甲苯中于-10至80℃将叠氮磷酰与碱(例如1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一烯)组合也可以完成所述转化。使用例如氢在过渡金属(例如钯碳)的存在下将叠氮化物转化为氨基官能团。当由同分异构体纯前体V或V' 起始时,两种过程可以得到呈对映异构体纯形式的氨基茚满III。

[0161] 茚满III上的苯基残基经由过渡金属催化的偶联反应连接,该偶联反应可以在如

反应式3中描绘的和实验部分中阐述的合成顺序的各个阶段实施。过渡金属催化剂优选地来源于钯、镍、铜或铁,更优选地钯。活性催化剂可以是过渡金属与配体(例如膦类(例如三叔丁基膦、三环己基膦、任选地取代的联苯基-二环己基-膦、任选地取代的联苯基-二叔丁基-膦、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁、三苯基膦、三甲苯基膦或三咪唑基膦)、亚磷酸盐、1,3-二取代的咪唑碳烯、1,3-二取代的四氢咪唑碳烯、二苄叉丙酮、烯丙基或膦)的络合物、过渡金属的元素形式(例如钯碳或者铁或钯的纳米颗粒)或盐(例如氟化物、氯化物、溴化物、乙酸盐、三氟甲烷磺酸盐或三氟乙酸盐)。苯基优选地被用作硼酸或酯、三氟硼酸盐或卤化锌(亲核反应配偶体(VI'')),和茚满衍生物用作氯化物、溴化物或碘化物(亲电反应配偶体(III'、V'或VI'')).取决于亲核试剂,反应优选地在苯、甲苯、醚、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、醇、水或其混合物中于0至160℃进行。使用硼酸或酯或三氟硼酸盐的反应通常在碱(例如,醇化物、氢氧化物(例如,LiOH、NaOH和KOH)、K₃PO₄、碳酸盐(例如Li₂CO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃和Cs₂CO₃)、胺或氟化物(例如KF)的存在下进行。添加物(例如卤盐(例如氯化锂)、银盐(例如氧化银和三氟甲基磺酸银)和/或铜盐(例如氯化铜和噻吩-2-羧酸铜))对进行的反应有益或甚至至关重要。所述的反应配偶体(反应碳)的反应性可以是相反的,即苯基衍生物是亲电的并且茚满基衍生物是亲核反应配偶体,在相同或相似条件下提供相同产物。

[0162] 反应式3:中间体III的制备

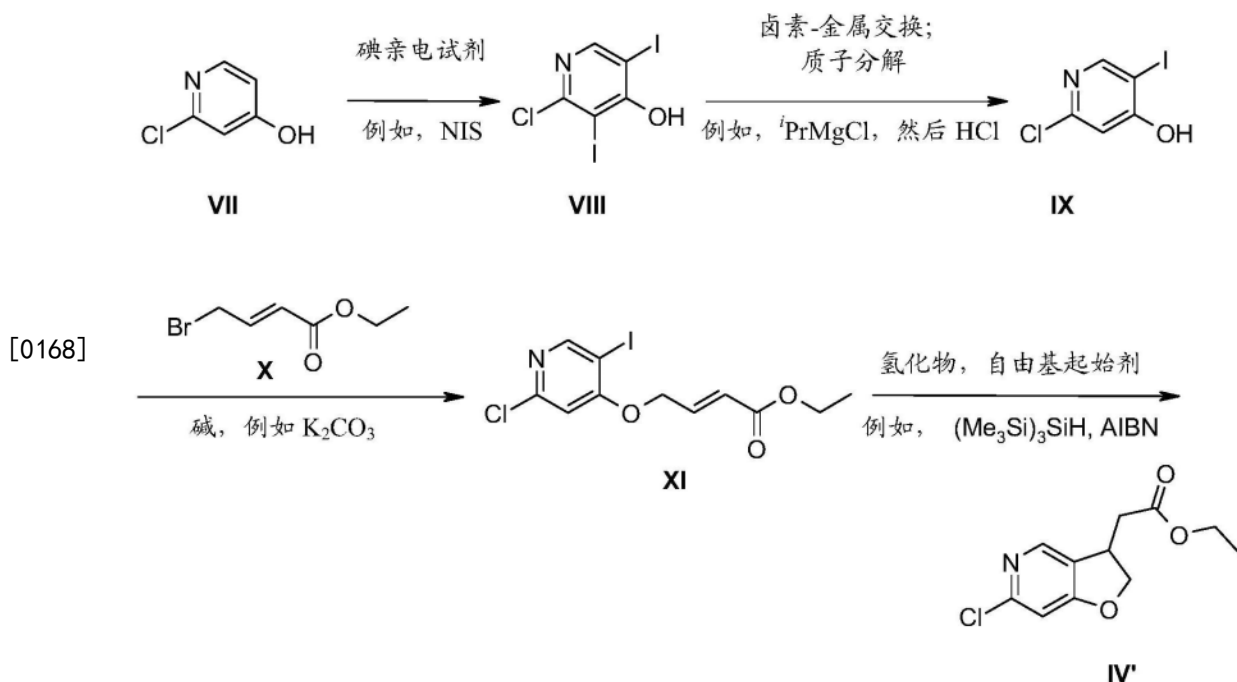


[0164] Hal = Cl、Br、I; B(OR^L)₂ = B(OH)₂、B(OCMe₂CMe₂O)

[0165] NPG = NH₂或保护或掩蔽的NH₂例如N₃、邻苯二甲酰亚胺或NHC(O)OtBu

[0166] 通式IV的化合物可以如实验部分中阐述及反应式4中总结的来合成。以吡啶VII起始,在利用过量的碘亲核试剂(例如N-碘琥珀酰亚胺(NIS))处理之后获得吡啶VIII。吡啶VIII的单还原可以经由使用烷基金属化合物(例如格氏试剂(例如ⁱPrMgCl))的选择性碘-金属交换反应,以及所得吡啶基-金属化合物的质子分解完成。吡啶酚IX与溴-巴豆酸酯(例如X)在碱的存在下的烷基化得到环化前体XI。化合物XI可以在从C-I单元生成碳自由基之后经由自由基环化,以及环化的自由基种类与例如三(三甲基甲硅烷基)硅烷或三正丁基硅烷和自由基引发剂的氢拦截转化为化合物IV'。

[0167] 反应式4:中间体IV的制备



[0169] 所提出的合成路径可取决于保护基团的使用。例如,存在的潜在反应基团(例如羟基、羰基、羧基、氨基、烷基氨基或亚氨基)可在反应期间经常规保护基团保护,所述保护基团在反应后会再次裂解。适用于各官能团及其移除的保护基团已为本领域技术人员所熟知且阐述于有机合成的文献,例如“Protecting Groups”, 3rd Edition, Philip J. Kocienski, Thieme, 2005和“Protective Groups in Organic Synthesis”, 4th Edition, Peter G.M. Wuts, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, 2006中。

[0170] 通式I化合物可拆分成其对映异构体和/或非对映异构体,如下文所述。因而,例如,顺式/反式混合物可拆分成其顺式及反式异构体,且外消旋化合物可分离成其对映异构体。

[0171] 顺式/反式混合物可(例如)通过色谱拆分成其顺式及反式异构体。作为外消旋物出现的通式I化合物可通过本身已知的方法分离成其光学对映体且通式I化合物的非对映异构混合物可通过利用其不同的物理-化学性质使用本身已知的方法(例如色谱和/或分级结晶)拆分成其非对映异构体;如果其后所获得的化合物为外消旋物,则其可拆分成对映异构体,如下文所述。

[0172] 外消旋物优选地通过柱色谱在手性相上或通过自光学活性溶剂结晶或通过光学活性物质(其与外消旋化合物形成盐或衍生物,例如酯或酰胺)反应来拆分。碱性化合物与对映异构纯酸和酸性化合物与对映异构纯碱可形成盐。用对映异构体纯辅助化合物(例如酸)、其活化衍生物或醇形成非对映异构衍生物。如此获得盐或衍生物的非对映异构混合物的分离可通过利用其不同的物理-化学性质(例如溶解度的差异)达成;游离对映体可通过适宜试剂的作用自纯非对映异构盐或衍生物释放。常用于该目的的光学活性酸以及可用作辅助残余物的光学活性醇已为本领域技术人员所知。

[0173] 如上文所述,可将式I化合物转化为盐,特别是针对药物用途转化为药学上可接受的盐。本文所用“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸盐或碱盐加以修饰。

[0174] 有利地,亦可使用以下实施例中所阐述的方法获得本发明化合物,出于此目的所述方法亦可与熟练技术人员根据文献所公知的方法组合。

[0175] 术语及定义

[0176] 本文未具体定义的术语应给出本领域技术人员根据公开内容及上下文可给出的含义。然而,除非说明相反的情形,否则说明书中所用的以下术语具有指示含义且遵守以下约定。

[0177] 术语“本发明化合物”(“compound(s) according to this invention”)、“式(I)化合物”、“本发明化合物”(“compound(s) of the invention”)等表示本发明的式(I)化合物,包括其互变异构体、立体异构体及其混合物及其盐(特别是其药学上可接受的盐)、及所述化合物的溶剂合物及水合物(包括所述互变异构体、立体异构体及其盐的溶剂合物及水合物)。

[0178] 术语“治疗”(“treatment”及“treating”)涵盖防止性(即预防性)或治疗性(即治愈性和/或姑息性)治疗。因此,术语“治疗”(“treatment”及“treating”)包含已出现该病症(特别是呈表达形式)的患者的治疗性治疗。治疗性治疗可为减轻特定适应症症状的对症治疗或逆转或部分逆转适应症病症或停止或减缓疾病进展的对因治疗。因此,本发明组合物及方法可用作(例如)一段时间的治疗性治疗以及用于慢性疗法。另外,术语“治疗”(“treatment”及“treating”)包含预防性治疗,即处于出现上文所述病症的风险的患者的治疗,由此降低该风险。

[0179] 当本发明提及需要治疗的患者时,其主要涉及哺乳动物(特别是人类)中的治疗。

[0180] 术语“治疗有效量”是指本发明化合物(i)治疗或防止特定疾病或病症,(ii)减弱、改善或消除特定疾病或病症的一或多种症状,或(iii)防止或延迟本文所述特定疾病或病症的一或多种症状发作的量。

[0181] 除非另外指明,否则本文所用术语“调节”(“modulated”或“modulating”或“modulate(s)”)是指利用本发明的一或多种化合物活化G蛋白偶联受体GPR40。

[0182] 除非另外指明,否则本文所用术语“介导”(“mediated”或“mediating”或“mediate”)是指(i)治疗(包括防止)特定疾病或病症,(ii)减弱、改善或消除特定疾病或病症的一或多种症状,或(iii)防止或延迟本文所述特定疾病或病症的一或多种症状的发作。

[0183] 本文所用术语“经取代”是指指定原子、基团或部分上的任一或多个氢可经选自指定基团的基团替代,条件是不超过原子的正常价且该取代产生可接受的稳定的化合物。

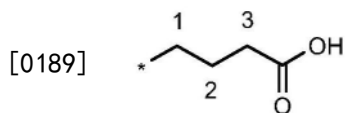
[0184] 在下文定义的基团(group, radical)或部分中,经常在基团之前指定碳原子的数量,例如C₁₋₆-烷基是指具有1至6个碳原子的烷基。一般而言,对于包含两个或更多个子基团的基团而言,最后命名的子基团为基团连接点,例如,取代基“芳基-C₁₋₃-烷基-”是指连接至C₁₋₃-烷基-基团的芳基,C₁₋₃-烷基-基团连接至核心或连接取代基的基团。

[0185] 在以化学名称形式及以化学式形式描述本发明化合物的情形下,在任一差异情形下,应以化学式为准。

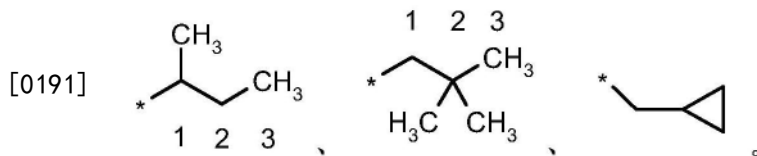
[0186] 星号可在子式中用于指示与如所定义核心分子连接的键。

[0187] 取代基的原子编号始于最靠近核心或连接取代基的基团的原子。

[0188] 例如,术语“3-羧基丙基-基团”代表以下取代基:



[0190] 其中羧基连接至丙基的第三碳原子。术语“1-甲基丙基-”、“2,2-二甲基丙基-”或“环丙基甲基-”代表以下基团：



[0192] 星号可在子式中用于指示与如所定义核心分子连接的键。

[0193] 在基团的定义中,术语“其中各X、Y及Z基团皆任选经……取代”等表示各自作为单独基团或各自作为构成基团的部分的各基团X、各基团Y及各基团Z可如所定义经取代。例如,定义“R^{ex}表示H、C₁₋₃-烷基、C₃₋₆-环烷基、C₃₋₆-环烷基-C₁₋₃-烷基或C₁₋₃-烷基-0-”,其中各烷基任选经一或多个L^{ex}取代”或类似定义是指在包含术语烷基的上文所述基团的各者中,即在基团C₁₋₃-烷基、C₃₋₆-环烷基-C₁₋₃-烷基及C₁₋₃-烷基-0-的各者中,烷基部分可如所定义经L^{ex}取代。

[0194] 除非具体指明,否则在整个说明书及随附权利要求中,给定化学式或名称应涵盖互变异构体及所有立体、光学及几何异构体(例如对映异构体、非对映异构体、E/Z异构体等)及其外消旋物以及不同比例的单独对映异构体的混合物、非对映异构体的混合物、或所述异构体及对映异构体存在的上述形式中的任一者的混合物、以及盐(包括其药学上可接受的盐)及其溶剂合物(例如水合物,包括游离化合物的溶剂合物或化合物的盐的溶剂合物)。

[0195] 本文所用术语“药学上可接受的”是指如下所述化合物、材料、组合物和/或剂型:在合理医学诊断范畴内、适于与人类及动物组织接触使用而无过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症、及与合理效益/风险比相称。

[0196] 本文所用“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸或碱加以修饰。

[0197] 除上文所述的酸之外的酸的盐,例如用于纯化或分离本发明化合物的盐(例如,三氟乙酸盐)亦构成本发明的一部分。

[0198] 术语卤素通常表示氟、氯、溴及碘。

[0199] 术语“C_{1-n}-烷基”(其中n为1至n的整数)单独或与另一基团组合表示具有1至n个C原子的非环状、饱和、支链或直链烃基团。例如,术语C₁₋₅-烷基涵盖基团H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-C(CH₃)₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-、H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-及H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-。

[0200] 术语“C_{1-n}-亚烷基”(其中n为1至n的整数)单独或与另一基团组合表示含有1至n个碳原子的非环状、直链或支链二价烷基。例如,术语C₁₋₄-亚烷基包括-(CH₂)-、-(CH₂-CH₂)-、-(CH(CH₃))-、-(CH₂-CH₂-CH₂)-、-(C(CH₃)₂)-、-(CH(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₃)-CH₂)-、-(CH₂-CH(CH₃))-、-(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-、-(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-、-(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-、-(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-。

(CH₃)-CH₂)-、-(CH₂-C(CH₃)₂)-、-(C(CH₃)₂-CH₂)-、-(CH(CH₃)-CH(CH₃))-、-(CH₂-CH(CH₂CH₃))-、-(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-、-(CH(CH₂CH₂CH₃))-、-(CHCH(CH₃)₂)-及-C(CH₃)(CH₂CH₃)-。

[0201] 术语“C_{2-n}-烯基”用于具有至少两个碳原子的如“C_{1-n}-烷基”的定义中所定义的基团,条件是该基团的至少两个所述碳原子通过双键彼此连接。例如,术语C₂₋₃-烯基包括-CH=CH₂、-CH=CH-CH₃、-CH₂-CH=CH₂。

[0202] 术语“C_{2-n}-炔基”用于具有至少两个碳原子的如“C_{1-n}-烷基”的定义中所定义的基团,条件是该基团的至少两个所述碳原子通过叁键彼此连接。例如,术语C₂₋₃-炔基包括-C≡CH、-C≡C-CH₃、-CH₂-C≡CH。

[0203] 术语“C_{3-n}-环烷基”(其中n为4至n的整数)单独或与另一基团组合表示具有3至n个C原子的环状、饱和、非支链烃基团。环状基团可为单-、二-、三-或螺环,最优选地为单环。所述环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环十二烷基、二环[3.2.1]辛基、螺[4.5]癸基、降蒎烷基、降冰片基、降薹基、金刚烷基等。

[0204] 上文给出的许多术语可重复用于式或基团的定义中且在各情形下彼此独立地具有上文给出的含义之一。

[0205] 药理学活性

[0206] 可使用以下分析证实本发明化合物的活性:

[0207] 使用IPOne分析系统的IP₁累积测量-在分析之前24h将稳定表达人类GPR40受体的1321N1细胞(Euroscreen,Belgium)接种于含有10%FCS、1%丙酮酸Na及400μg/mL G418的培养基中的白色384孔板中。根据制造商的说明书分析IP₁(Cisbio Bioassays,France)。简言之,通过用刺激缓冲液(10mM Hepes、1mM CaCl₂、0.5mM MgCl₂、4.2mM KCl、146mM NaCl、5.5mM葡萄糖及50mM LiCl,pH 7.4)替代培养基开始分析。通过添加稀释于含有LiCl的刺激缓冲液中的化合物将细胞于37℃、5%CO₂下刺激1小时。通过添加由制造商提供的HTRF-缀合物(IP1-d2及抗IP1穴状化合物Tb)及溶解缓冲液停止分析。在室温培育1小时后,使用EnVision™,Perkin Elmer对板进行测量。随后使用665/615nm所得荧光比使用Assay Explorer 3.3软件(Accelrys公司),使用IP₁参考曲线,随后使用允许可变希尔斜率的S型曲线拟合,通过内插法计算pEC₅₀值。

[0208] 本发明化合物的EC₅₀值通常在约1nM至约10μM范围内,优选小于1μM,更优选小于100nM。

[0209] 本发明化合物的EC₅₀值示于下表中。化合物的编号对应于实验部分中的实施例的编号。

[0210] 表2:

实施例	EC ₅₀ [nM]	实施例	EC ₅₀ [nM]	实施例	EC ₅₀ [nM]	实施例	EC ₅₀ [nM]
1	15	2	764	3	21	4	751
5	6	6	382	7	7	8	378
9	57	10	56	11	37	12	73
13	35	14	27	15	9	16	27
17	12	18	14	19	27	20	9

[0211]

[0212] 溶解度

[0213] 通过比较溶解在缓冲液中的量与乙腈/水 (1/1) 溶液中的量来确定本发明化合物的水溶解度。从10mM DMSO原液开始,分别用乙腈/水 (1/1) 或缓冲液稀释等分试样。摇动24小时后,过滤溶液并通过LC-UV分析。将溶解在缓冲液中的量与乙腈溶液中的量进行比较。

[0214] 在DMSO浓度为2.5%时,溶解度通常由0.001至0.125mg/mL测量。如果超过90%的化合物溶解在缓冲液中,则该值用“>”标记。

[0215] 与在W02013/144098中明确公开的其直接结构对应物相比,本发明的化合物在低pH值(pH 2.2)下显示出更高的溶解度。因此,其开发和应用更加方便可靠。在“CYP-2C9的抑制”这一部分之后的汇编提供了本发明所选化合物及来自W02013/144098的其直接结构对应物的数据。

[0216] CYP-2C8的抑制

[0217] 测试化合物对细胞色素P450 2C8-同工酶催化的阿莫地喹的脱乙基化的抑制于37℃用人肝微粒体分析。所有分析均在96孔板中的机器人系统上实施。最终孵育体积含有TRIS缓冲液(0.1M)、MgCl₂(5mM)、人肝微粒体(0.05mg/mL)、阿莫地喹(1μM)和五种不同浓度的测试化合物或无化合物(高对照),一式两份(例如最高浓度10-50μM,随后连续1:4稀释)。在短暂的预孵育期后,用辅因子(NADPH,1mM)开始反应,并通过将孵育冷却至8℃并随后通过加入一体积的乙腈来终止反应。在淬灭孵育后加入内标溶液-稳定的同位素d5-脱乙基阿莫地喹(desethylamodiaquine)。通过LC-MS/MS测定峰面积分析物(=形成的代谢物)和内标。将这些孵育中分析物与内标的得到的峰面积比与不含测试化合物的对照活性进行比较。在各个分析试验中,测定阳性对照抑制剂(孟鲁司特)的IC₅₀。实验IC₅₀值通过最小二乘回归根据以下等式计算:

[0218] %对照活性 = (100%对照活性 / (1 + (I/IC₅₀) S)) - B

[0219] 其中 I = 抑制剂浓度; S = 斜率; B = 背景活性(抑制曲线的下高点(lower plateau))

[0220] 如果在测试化合物的最低浓度下反应的抑制已经>50%,则IC₅₀被指定为“<测试的最低浓度”(通常<0.4μM)。如果在测试化合物的最高浓度下反应的抑制仍然<50%,则IC₅₀被指定为“>测试的最高浓度”(通常>50μM)。

[0221] 与在W02013/144098中明确公开的其直接结构对应物相比,本发明的化合物显示出对细胞色素P450 2C8-同工酶的较低抑制。因此降低了它们引起不希望的副作用的可能性。“抑制CYP-2C9”这一部分之后的汇编显示了本发明所选化合物及来自W02013/144098的其直接结构对应物的数据。

[0222] CYP-2C9的抑制

[0223] 于37℃,使用人肝微粒体对测试化合物对于细胞色素P450 2C9-同工酶催化的双氯芬酸的羟基化的抑制进行测定。所有分析均在96孔板中的机器人系统上实施。最终孵育体积含有TRIS缓冲液(0.1M)、MgCl₂(5mM)、人肝微粒体(0.1mg/mL)、双氯芬酸(10μM)和五种不同浓度的测试化合物或无化合物(高对照),一式两份(例如最高浓度10-50μM,随后连续1:4稀释)。在短暂的预孵育期后,用辅因子(NADPH,1mM)开始反应,并通过将孵育冷却至8℃并随后通过加入一体积的乙腈来终止反应。在淬灭孵育后加入内标溶液-稳定的同位素¹³C6-羟基双氯芬酸。通过LC-MS/MS测定峰面积分析物(=形成的代谢物)和内标。将这些孵

育中分析物与内标的得到的峰面积比与不含测试化合物的对照活性进行比较。在各个分析试验中,测定阳性对照抑制剂(磺胺苯吡唑)的 IC_{50} 。实验 IC_{50} 值通过最小二乘回归根据以下等式计算:

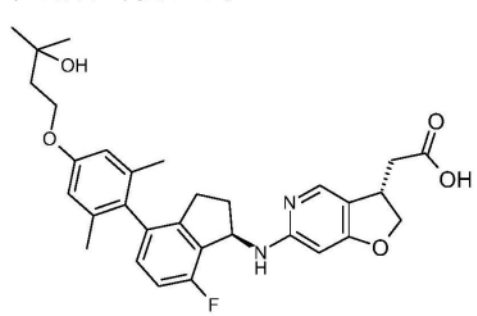
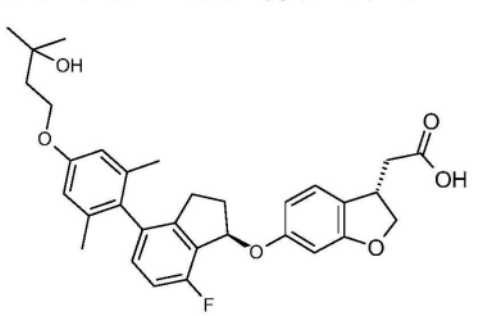
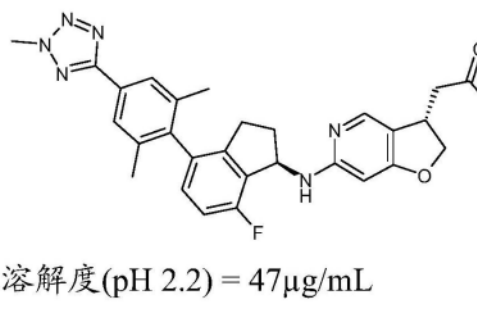
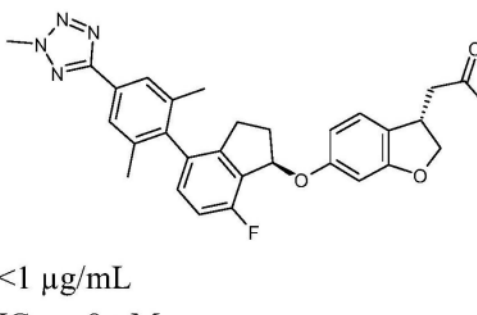
[0224] $\% \text{对照活性} = (100\% \text{对照活性} / (1 + (I/IC_{50})^S)) - B$

[0225] 其中I=抑制剂浓度;S=斜率;B=背景活性(抑制曲线的下稳定水平(lower plateau))

[0226] 如果在测试化合物的最低浓度下反应的抑制已经 $>50\%$,则 IC_{50} 被指定为“<测试的最低浓度”(通常 $<0.4\mu\text{M}$)。如果在测试化合物的最高浓度下反应的抑制仍然 $<50\%$,则 IC_{50} 被指定为“>测试的最高浓度”(通常 $>50\mu\text{M}$)。

[0227] 与在W02013/144098中明确公开的其结构对应物相比,本发明的化合物显示出对细胞色素P450 2C9-同工酶的较低抑制。因此降低了它们引起不希望的可能性的副作用。下面的汇编显示了本发明所选化合物及来自W02013/144098的其直接结构对应物的数据。

[0228] 下面的汇编显示了的本发明所选化合物与来自W02013/144098的化合物相比在溶解度、CYP-2C8抑制和CYP-2C9抑制方面的优越性(通过其直接结构类似物的头对头比较)。

<p>本发明的实施例 1</p>  <p>溶解度(pH 2.2) $>94\mu\text{g/mL}$ Cyp 2C8: $IC_{50} = 30\mu\text{M}$ Cyp 2C9: $IC_{50} > 50\mu\text{M}$</p>	<p>WO 2013/144098 的实施例 16</p>  <p>$<1\mu\text{g/mL}$ $IC_{50} = 5\mu\text{M}$ $IC_{50} = 21\mu\text{M}$</p>
<p>本发明的实施例 5</p>  <p>溶解度(pH 2.2) $= 47\mu\text{g/mL}$ Cyp 2C8: $IC_{50} = 35\mu\text{M}$ Cyp 2C9: $IC_{50} > 50\mu\text{M}$</p>	<p>WO 2013/144098 的实施例 138</p>  <p>$<1\mu\text{g/mL}$ $IC_{50} = 9\mu\text{M}$ $IC_{50} = 19\mu\text{M}$</p>

[0230] 由于本发明的通式I化合物能够调节G蛋白偶联受体GPR40的活性,特别是激动活性,因此本发明的通式I化合物(包括其相应盐)理论上适用于治疗可受G蛋白偶联受体

GPR40活化影响或由G蛋白偶联受体GPR40活化所介导的所有疾病或病症。

[0231] 因此,本发明涉及通式I化合物,其用作药物。

[0232] 此外,本发明涉及本发明的通式I化合物或药物组合物用于治疗 and/或预防患者(优选为人类)中由G蛋白偶联受体GPR40活化所介导的疾病或病症的用途。

[0233] 在另一方面,本发明涉及治疗哺乳动物中由G蛋白偶联受体GPR40活化所介导的疾病或病症的方法,该方法包括向需要该治疗的患者(优选为人类)给药治疗有效量的本发明化合物或药物组合物的步骤。

[0234] 由G蛋白偶联受体GPR40的激动剂介导的疾病及病症涵盖代谢疾病或病症。根据一个方面,本发明化合物及药物组合物特别适用于治疗糖尿病(尤其是II型糖尿病、I型糖尿病)、糖尿病并发症(如视网膜病变、肾病变或神经病变、糖尿病足、溃疡或大血管病变)、代谢性酸中毒或酮症、反应性低血糖、高胰岛素血症、葡萄糖代谢障碍、胰岛素抵抗、代谢综合征、不同起因的血脂异常、动脉粥样硬化及相关疾病、肥胖症、高血压、慢性心脏衰竭、水肿及高尿酸血症。

[0235] 本发明化合物及药物组合物也适用于预防 β -细胞退化症,如胰腺 β 细胞凋亡或坏死。本发明化合物及药物组合物也适用于改善或恢复胰脏细胞的功能以及增加胰腺 β 细胞的数目及大小。

[0236] 因此,根据另一方面,本发明涉及本发明的式I化合物及药物组合物,其用于预防、延缓、减慢代谢疾病的进展和/或用于治疗代谢疾病,特别是用于改善患者的血糖控制和/或 β 细胞功能。

[0237] 在另一方面,本发明涉及本发明的式I化合物及药物组合物,其用于预防、延缓、减慢II型糖尿病、超重、肥胖症、糖尿病并发症及相关病理性病症的进展和/或治疗II型糖尿病、超重、肥胖症、糖尿病并发症及相关病理性病症。

[0238] 此外,本发明的化合物及药物组合物适用于一或多种以下治疗性方法中:

[0239] -用于预防、延缓、减慢代谢疾病的进展或治疗代谢疾病,例如I型糖尿病、II型糖尿病、葡萄糖耐量不足、胰岛素抵抗、高血糖症、高脂血症、高胆固醇血症、血脂异常、X综合征、代谢综合征、肥胖症、高血压、慢性全身性炎症、视网膜病变、神经病变、肾病变、动脉粥样硬化、内皮功能障碍或骨相关疾病(如骨质疏松症、类风湿性关节炎或骨关节炎);

[0240] -用于改善血糖控制和/或降低空腹血糖、餐后血糖和/或糖基化血红蛋白HbA1c;

[0241] -用于预防、延缓、减慢或逆转葡萄糖耐受性受损、胰岛素抵抗性和/或代谢综合征向II型糖尿病进展;

[0242] -用于预防、延缓、减慢选自糖尿病并发症的病症或疾病的进展或治疗选自糖尿病并发症的病症或疾病,如视网膜病变、肾病变或神经病变、糖尿病足、溃疡或大血管病变;

[0243] -用于减轻体重或预防体重增加或促进体重减轻;

[0244] -用于预防或治疗胰腺 β 细胞降解和/或改善和/或恢复胰腺 β 细胞的功能和/或恢复胰脏胰岛素分泌的功能;

[0245] -用于维持和/或改善胰岛素敏感性和/或预防或治疗高胰岛素血症和/或胰岛素抵抗。

[0246] 特别地,本发明的化合物及药物组合物适用于治疗肥胖症、糖尿病(包括I型糖尿病及II型糖尿病,优选为II型糖尿病)和/或糖尿病并发症(例如视网膜病变、肾病变或神经

病变、糖尿病足、溃疡或大血管病变)。

[0247] 本发明化合物最特别适用于治疗II型糖尿病。

[0248] 每天可给药的通式I化合物的剂量范围通常为每公斤体重0.001mg至10mg,例如每公斤患者体重0.01mg至8mg。各剂量单元宜含有0.1mg至1000mg,例如0.5mg至500mg。

[0249] 实际治疗有效量或治疗剂量当然将取决于本领域的技术人员已知的因素,如患者的年龄及体重、给药途径及疾病严重程度。在任一情况下,均应根据患者的独特病症以允许递送治疗有效量的剂量及方式给药该化合物或组合物。

[0250] 可通过口服、经皮、吸入、非经肠或舌下途径给药本发明的化合物、组合物,包括与一或多种其他治疗剂的任一组合。在可能的给药方法中,优选经口或静脉内给药。

[0251] 药物组合物

[0252] 本领域的普通技术人员将明了适合给药式I化合物(任选与一或多种其他治疗剂组合)的制剂,且包括例如片剂、丸剂、胶囊、栓剂、口含片、糖衣片、溶液、糖浆、酏剂、药囊、注射剂、吸入剂及散剂等。优选为口服调配物,特别是固体形式,例如片剂或胶囊。药学活性化合物的含量宜在整个组合物的0.1重量%至90重量%范围内,例如1重量%至70重量%。

[0253] 适合片剂可通过例如混合一或多种式I化合物与已知赋形剂(例如惰性稀释剂、载剂、崩解剂、佐剂、表面活性剂、黏合剂和/或润滑剂)而获得。片剂也可由若干层构成。技术人员根据其专业知识将熟知适用于所要制剂的特定赋形剂、载剂和/或稀释剂。优选适用于所需要的特定调配物及给药方法的赋形剂、载剂和/或稀释剂。本发明的制剂或调配物可使用本身已知且为技术人员所熟知的方法来制备,如通过混合或组合至少一种本发明的式I化合物或该化合物的药学可接受的盐与一或多种赋形剂、载剂和/或稀释剂。

[0254] 组合法

[0255] 本发明化合物可进一步与一或多种、优选一种其他治疗剂组合。根据一个实施方案,其他治疗剂选自适用于治疗上述疾病或病症(特别是与代谢疾病或病症相关的,如糖尿病、肥胖症、糖尿病并发症、高血压、高脂血症)的治疗剂。适合这些组合的其他治疗剂尤其包括例如加强一或多种活性物质对于所提及的适应症之一的治疗作用和/或允许减少一或多种活性物质的剂量的治疗剂。

[0256] 因此,本发明化合物可与一或多种选自以下的其他治疗剂组合:抗糖尿病剂、用于治疗超重和/或肥胖症的药物,及用于治疗高血压、心脏衰竭和/或动脉粥样硬化的药物。

[0257] 抗糖尿病剂例如二甲双胍、磺酰脲类、那格列奈(nateglinide)、瑞格列奈(repaglinide)、噻唑烷二酮、PPAR-(α , γ 或 α/γ)激动剂或调节剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、DPP-IV抑制剂、SGLT2抑制剂、胰岛素及胰岛素类似物、GLP-1及GLP-1类似物或淀粉素及淀粉素类似物、塞克洛瑟(cycloset)、11 β -HSD抑制剂。其他适合组合搭配物为蛋白质酪氨酸磷酸酶1抑制剂、影响肝脏中失调的葡萄糖产生的物质(例如葡萄糖-6-磷酸酶或果糖-1,6-二磷酸酶、糖原磷酸化酶的抑制剂)、胰高血糖素受体拮抗剂及磷烯醇丙酮酸羧激酶、糖原合成酶激酶或丙酮酸脱氢酶抑制剂、 α 2-拮抗剂、CCR-2拮抗剂或葡萄糖激酶活化剂。一或多种降脂剂也适合作为组合搭配物,如HMG-辅酶A还原酶抑制剂、纤维酸酯(fibrates)、烟酸及其衍生物、PPAR-(α , γ 或 α/γ)激动剂或调节剂、PPAR- δ 激动剂、ACAT抑制剂或胆固醇吸收抑制剂,如胆汁酸结合物质,如回肠胆汁酸转运抑制剂、MTP抑制剂,或HDL升高化合物,如CETP抑制剂或ABC1调节剂。

[0258] 用于治疗超重和/或肥胖症的治疗剂为例如大麻素1(cannabinoid 1)受体拮抗剂、MCH-1受体拮抗剂、MC4受体激动剂、NPY5或NPY2拮抗剂、B3-激动剂、瘦素或瘦素模拟物、5HT_{2c}受体激动剂。

[0259] 用于治疗高血压、慢性心脏衰竭和/或动脉粥样硬化的治疗剂为例如A-II拮抗剂或ACE抑制剂、ECE抑制剂、利尿剂、 β -阻断剂、Ca²⁺-拮抗剂、中枢作用性抗高血压药、 α -2-肾上腺素能受体拮抗剂、中性肽链内切酶抑制剂、血小板聚集抑制剂及其他适合药剂或其组合。血管收缩素II受体拮抗剂优选用于治疗或预防高血压及糖尿病并发症,该拮抗剂通常与利尿剂(例如氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide))组合。

[0260] 上文所提及的组合搭配物的剂量通常为正常推荐的最低剂量的1/5至正常推荐剂量的1/1。

[0261] 优选地,本发明化合物和/或包含本发明化合物(任选与一或多种其他治疗剂组合)的药物组合物优选配合运动和/或饮食给予。

[0262] 因此,在另一方面,本发明涉及本发明化合物与一或多种如上下文所述的其他治疗剂的组合用于治疗可受G蛋白偶联受体GPR40活化影响或由G蛋白偶联受体GPR40活化所介导的疾病或病症,特别是上下文中所述的疾病或病症的用途。

[0263] 在另一方面,本发明涉及治疗患者中由G蛋白偶联受体GPR40活化所介导的疾病或病症的方法,该方法包括向需要该治疗的患者(优选为人类)给药治疗有效量的本发明化合物与治疗有效量的一或多种如上下文中所述的其他治疗剂的组合的步骤。

[0264] 本发明化合物与其他治疗剂的组合可同时或错时使用。

[0265] 本发明化合物及一或多种其他治疗剂可一起存在于一种调配物中,例如片剂或胶囊,或分别存在于两种相同或不同调配物中,例如呈所谓分装部分试剂盒的形式。

[0266] 因此,在另一方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含本发明化合物及一或多种如上下文中所述的其他治疗剂,以及任选的一或多种惰性载剂和/或稀释剂。

[0267] 本发明的其他特征及优点根据说明(例如)本发明原理的以下更详细实施例而将变得清楚。

实施例

[0268] 术语“常温”及“室温”可互换使用且表示约20℃的温度。

[0269] 一般来说,已经获得所制备化合物的¹H-NMR和/或质谱。

[0270] 根据所用的纯化方法和条件,在下面报道的具有碱性或酸性基团的中间体和实施例可以获得为相应的盐或中性化合物。可以通过本领域技术人员已知的标准方法将盐转化为其中性对应物。

[0271] 用于表征产物使用的分析型HPLC参数(TFA表示三氟乙酸):

[0272]

方法:	1			
设备:	具有 DA 和 MS 检测器的 Agilent 1200			
柱:	XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μ m			
柱供应商:	Waters			
梯度/溶剂 时间[min]	%溶剂 [H ₂ O,0.1%TFA]	%溶剂[乙腈]	流速[mL/min]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3.0	60
1.40	0	100	3.0	60

[0273]

方法:	2			
设备:	具有 DA 和 MS 检测器的 Agilent 1200			
柱:	XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μ m			
柱供应商:	Waters			
梯度/溶剂 时间[min]	%溶剂 [H ₂ O,0.1%HCO ₂ H]	%溶剂[乙腈]	流速[mL/min]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3.0	60

[0274]

1.40	0	100	3.0	60
------	---	-----	-----	----

[0275]

方法:	3			
设备:	Waters Acquity, QDa 检测器			
柱:	XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μ m			
柱供应商:	Waters			
梯度/溶剂 时间[min]	%溶剂 [H ₂ O,0.1%NH ₃]	%溶剂[乙腈]	流速[mL/min]	温度[°C]
0.0	95	5	1.5	40
1.3	0	100	1.5	40
1.5	0	100	1.5	40
1.6	95	5	1.5	40

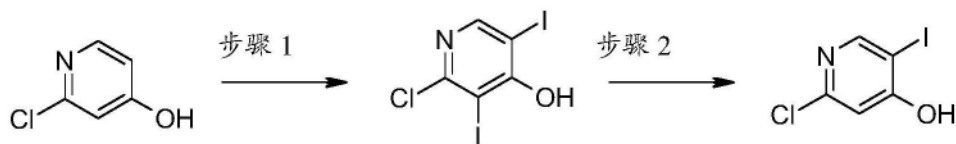
[0276]

方法:	4			
设备:	具有 DA 和 MS 检测器的 Agilent 1200			
柱:	XBridge C18, 3 x 30 mm, 2.5 μ m			
柱供应商:	Waters			
梯度/溶剂 时间[min]	%溶剂 [H ₂ O,0.1%NH ₄ OH]	%溶剂[乙 腈]	流速[mL/min]	温度[°C]
0.00	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3.0	60
1.40	0	100	3.0	60

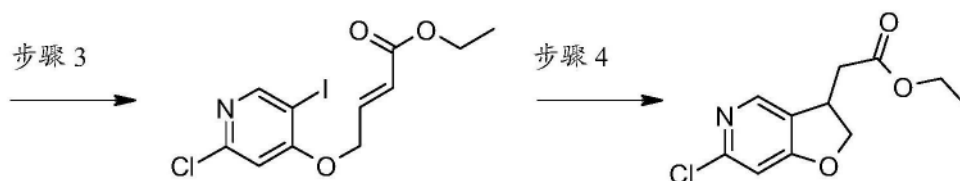
[0277] 下面的实施例意欲阐明本发明,而非限制:

[0278] 中间体1

[0279] (6-氯-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸乙酯



[0280]



[0281] 步骤1:2-氯-3,5-二碘吡啶-4-醇

[0282] 将N-碘琥珀酰亚胺(23.3g)加入到2-氯-吡啶-4-醇(7.0g)在水中(150mL)于冰浴中冷却的溶液中。在室温下搅拌混合物1h。滤出沉淀并在真空中干燥以得到标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=382/384$ (C1) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0283] 步骤2:2-氯-5-碘吡啶-4-醇

[0284] 将 $^i\text{Pr-MgCl}$ (36.8mL,在四氢呋喃中2mol/L)逐滴加入到装有搅拌子、2-氯-3,5-二碘吡啶-4-醇(10g)和冷却至 -78°C 的四氢呋喃(150mL)的烧瓶中。将混合物在 -78°C 搅拌1h并在 -20°C 搅拌12h。在 0°C 逐滴加入盐酸(18.8mL,在水中4M)在1,4-二噁烷(70mL)中的溶液。滤出沉淀,并浓缩滤液以得到标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=256/258$ (C1) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0285] 步骤3:(E)-4-(2-氯-5-碘-吡啶-4-基氧基)-丁-2-烯酸乙酯

[0286] 将4-溴-巴豆酸乙酯(14.2mL)逐滴加入到装有搅拌子、2-氯-5-碘吡啶-4-醇(9.9g)、 K_2CO_3 (21.3g)和在冰浴中冷却的N,N-二甲基甲酰胺(100mL)的烧瓶中。移除冰浴,并将混合物在室温搅拌2h。加入水,并利用甲基叔丁基醚萃取所得混合物。利用水和盐水洗涤合并的有机相,干燥(MgSO_4),并浓缩。在硅胶上对残余物实施色谱(环己烷/乙酸乙酯70:30 \rightarrow 20:80)以得到标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=368/370$ (C1) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

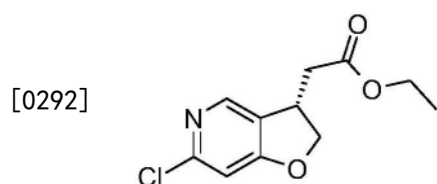
[0287] 步骤4: (6-氯-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸乙酯

[0288] 将(E)-4-(2-氯-5-碘-吡啶-4-基氧基)-丁-2-烯酸乙酯(5.8g)、三-(三甲基甲硅烷基)-硅烷(20mL)、偶氮二异丁腈(AIBN;1.3g)和甲苯(20mL)的混合物在90℃搅拌30min。蒸发溶剂,在硅胶上对残余物实施色谱(环己烷/甲基叔丁基醚90:10→0:100)以得到标题化合物。 R_f 值(乙酸乙酯/石油醚1:4):0.45;LC(方法1): $t_R=0.89\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=242/244$ (C1) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0289] 通过手性相HPLC将标题化合物拆分为其对映异构体(柱:Chiralpak AD-H,250x30mm;溶剂: CO_2 /甲醇60:40;流速:100.0g/min;温度:25℃)。

[0290] 中间体1a

[0291] ((S)-6-氯-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸乙酯



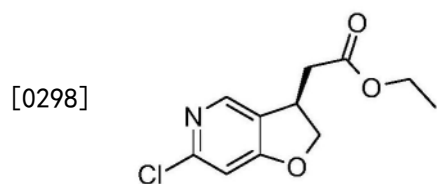
[0293] 进行反相HPLC(柱:Chiralpak IB,250x 4.6mm,5 μm ;溶剂:己烷/乙醇85:15;流速:1.0ml/min;温度:25℃): $t_R=6.70\text{min}$;

[0294] 质谱(ES^+): $m/z=242/244$ (C1) $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0295] 基于文献中阐述的类似化合物的数据指定手性C中心的构型。

[0296] 中间体1b

[0297] ((R)-6-氯-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸乙酯



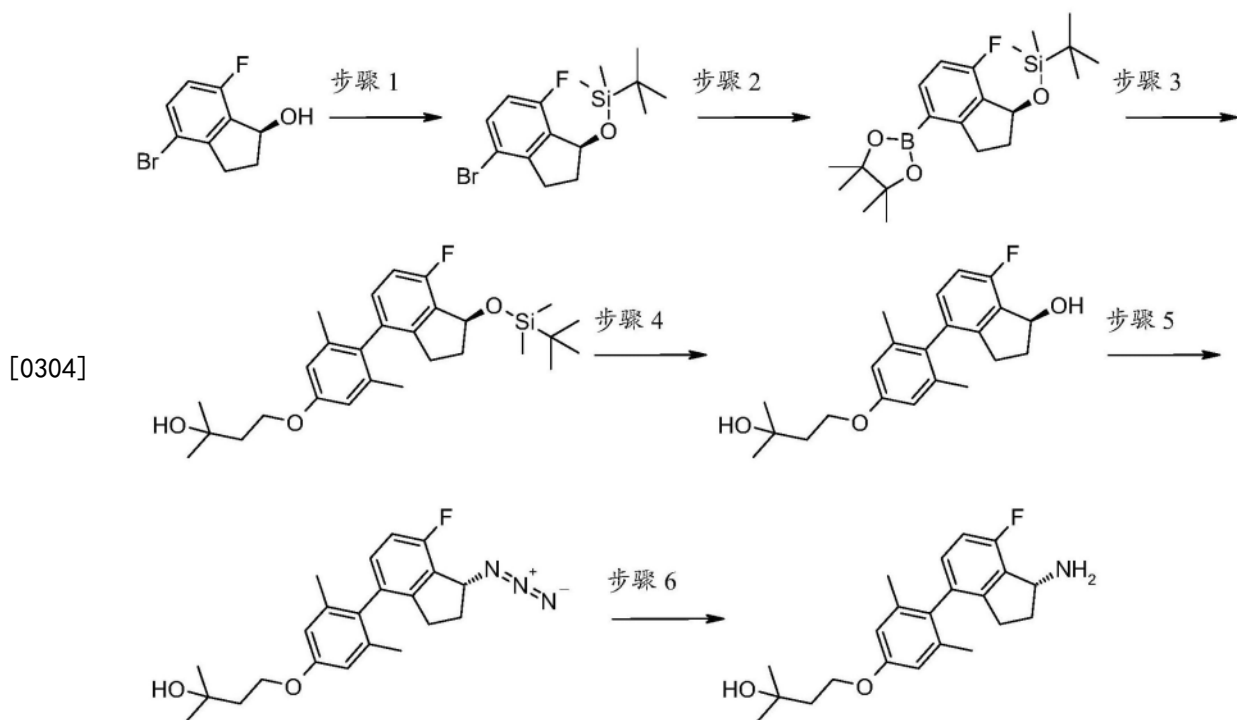
[0299] 进行反相HPLC(柱:Chiralpak IB,250x 4.6mm,5 μm ;溶剂:己烷/乙醇85:15;流速:1.0ml/min;温度:25℃): $t_R=7.12\text{min}$;

[0300] 质谱(ES^+): $m/z=242/244$ (C1) $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0301] 基于文献中阐述的类似化合物的数据指定手性C中心的构型。

[0302] 中间体2

[0303] 4-[4-((R)-1-氨基-7-氟-茚满-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇



[0305] 步骤1: ((S)-4-溴-7-氟-茚满-1-基氧基)-叔丁基-二甲基-硅烷

[0306] 将咪唑(4.5g)和叔丁基-二甲基-氯硅烷(5.3g)在0℃加入到(S)-4-溴-7-氟-茚满-1-醇(7.0g)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)的溶液中。在室温搅拌混合物12h。加入水,并搅拌混合物10min。加入盐酸(在水中1mol/L),并利用乙醚萃取所得混合物。利用盐水洗涤合并的有机相并干燥(MgSO₄)。蒸发溶剂,并且在硅胶上对残余物实施色谱(环己烷/乙酸乙酯97:3→80:20)以得到标题化合物。质谱(ESI⁺):m/z=345/347(Br)[M+H]⁺。

[0307] 步骤2:2-[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-7-氟-茚满-4-基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷

[0308] 将装有搅拌子、((S)-4-溴-7-氟-茛满-1-基氧基)-叔丁基-二甲基-硅烷(10.1g)、双(频哪醇合)二硼(9.9g)、乙酸钾(7.2g)和1,4-二噁烷(50mL)的烧瓶用氩气吹扫10min。加入[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]-二氯化钡(II)(0.64g),并且在100℃搅拌混合物6h。在冷却至室温之后,加入饱和的 NH_4Cl 水溶液,并且利用乙醚萃取所得混合物。干燥(MgSO_4)并浓缩合并的有机相。在硅胶上对残余物实施色谱(环己烷/乙酸乙酯95:5→60:40)以得到标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=415[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0309] 步骤3:4-{4-[(S) -1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-7-氟-茚满-4-基]-3,5-二甲基-苯氧基}-2-甲基-丁-2-醇

[0310] 将装有搅拌子、2-[(S) -1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-7-氟-茚满-4-基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷(2.0g)、4-(4-溴-3,5-二甲基苯氧基)-2-甲基丁-2-醇(1.6g)、K₃PO₄(3.3g)、1,4-二噁烷(20mL)和水(3mL)的小瓶用氩气吹扫。加入乙酸铯(II)(35mg)和二环己基(2',6'-二甲氧基联苯基-2-基)膦(S-Phos)(130mg),密封小瓶,并在80℃搅拌混合物2h。在冷却至室温之后,在硅藻土上过滤混合物。浓缩滤液,并且在硅胶上对残余物实施色谱(环己烷/乙酸乙酯60:40)以得到标题化合物。质谱(ESI⁺):m/z=455[M+H₂O]⁺。

[0311] 步骤4: (S)-7-氟-4-[4-(3-羟基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-茚满-1-醇

[0312] 在室温将四丁基氟化铵 (7.6mL, 在四氢呋喃中1mol/L) 加入到装有搅拌子、4-[4-(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-7-氟-茚满-4-基]-3,5-二甲基-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇 (2.2g) 和四氢呋喃 (30mL) 的烧瓶中。搅拌混合物3h。加入水, 并用乙酸乙酯萃取所得混合物。利用盐水洗涤合并的有机萃取物, 干燥 (MgSO_4), 并浓缩。在硅胶上对残余物实施色谱 (环己烷/乙酸乙酯60:40 \rightarrow 0:100) 以得到标题化合物。质谱 (ESI^+): $m/z=376[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 。

[0313] 步骤5: 4-[4-((R)-1-叠氮基-7-氟-茚满-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇

[0314] 将1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯 (DBU, 0.9mL) 在甲苯 (8mL) 中的溶液逐滴加入到装有搅拌子、(S)-7-氟-4-[4-(3-羟基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-茚满-1-醇 (1.5g)、联苯基膦酰基叠氮化物 (1.1mL) 和冷却至0℃的甲苯 (12mL) 的烧瓶中。在10℃搅拌混合物2h。加入水, 并且利用乙酸乙酯萃取所得混合物。利用盐水洗涤合并的有机萃取物, 干燥 (MgSO_4), 并浓缩。在硅胶上对残余物实施色谱 (环己烷/乙酸乙酯60:40 \rightarrow 40:60) 以得到标题化合物。质谱 (ESI^+): $m/z=366[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 。

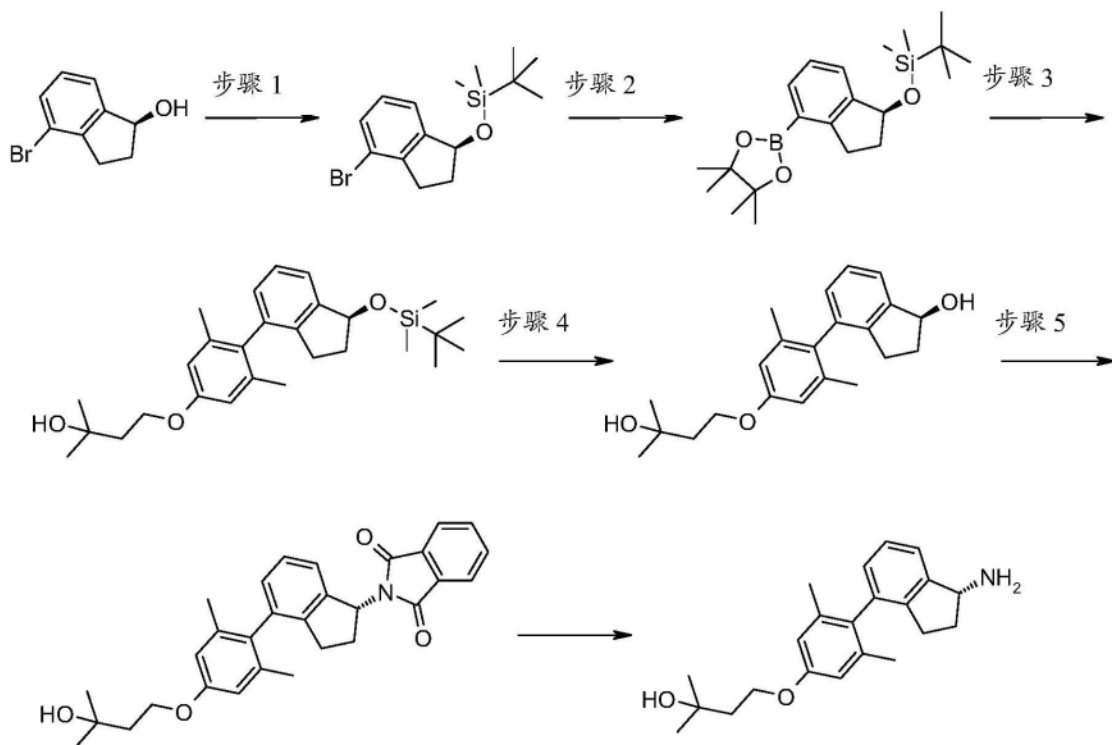
[0315] 步骤6: 4-[4-((R)-1-氨基-7-氟-茚满-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇

[0316] 将10%钯碳 (100mg)、4-[4-((R)-1-叠氮基-7-氟-茚满-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇 (1.2g) 和乙醇 (20mL) 的混合物在氢气氛 (2巴) 下在室温摇动1h。滤出催化剂并用乙醇洗涤。浓缩合并的滤液, 并且在硅胶上对残余物实施色谱 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{甲醇}/7\text{N NH}_4\text{OH水溶液} 50:48:2) 90:10\rightarrow 10:90$) 以得到标题化合物。质谱 (ESI^+): $m/z=358[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0317] 中间体3

[0318] 4-[4-((R)-1-氨基-茚满-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇

[0319]



[0320] 步骤1: ((S)-4-溴-茚满-1-基氧基)-叔丁基-二甲基-硅烷

[0321] 按照与中间体2的步骤1中阐述的类似的过程由(S)-4-溴-茚满-1-醇制备标题化合物。

[0322] 步骤2: 2-[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-茚满-4-基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷

[0323] 按照与中间体2的步骤2中阐述的类似的过程由((S)-4-溴-茚满-1-基氧基)-叔丁基-二甲基-硅烷制备标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=397[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0324] 步骤3: 4-{4-[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-茚满-4-基]-3,5-二甲基-苯氧基}-2-甲基-丁-2-醇

[0325] 按照与中间体2的步骤3中阐述的类似的过程由2-[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-茚满-4-基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷制备标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=477[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0326] 步骤4: (S)-4-[4-(3-羟基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-茚满-1-醇

[0327] 按照与中间体2的步骤4中阐述的类似的过程由4-{4-[(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-茚满-4-基]-3,5-二甲基-苯氧基}-2-甲基-丁-2-醇制备标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=363[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0328] 步骤5: 2-{ (R)-4-[4-(3-羟基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-茚满-1-基}-异吲哚-1,3-二酮

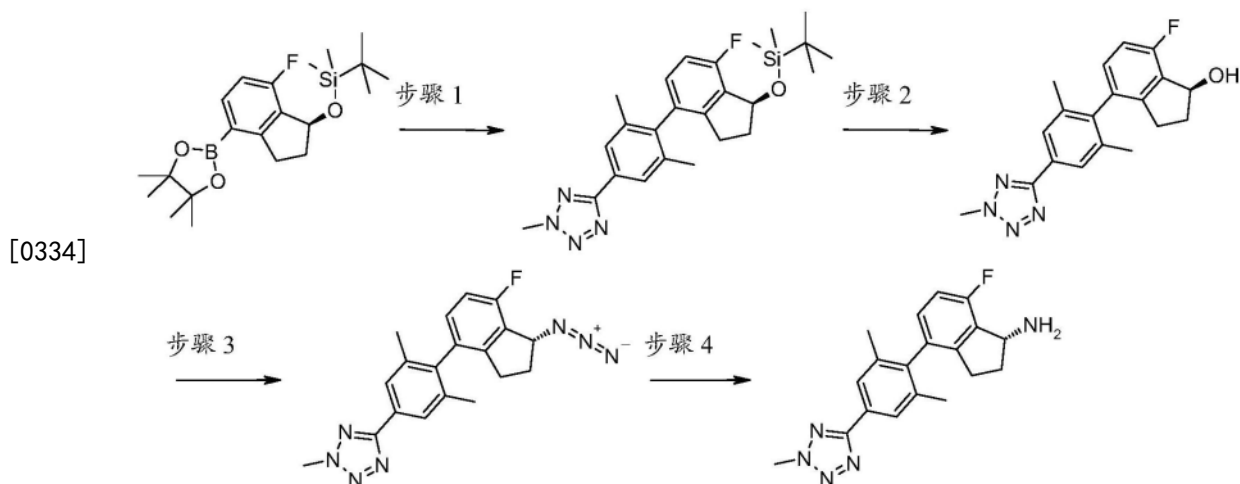
[0329] 将偶氮二羧酸二叔丁酯(0.71g)在0℃分批加入到装有搅拌子、(S)-4-[4-(3-羟基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-茚满-1-醇(1.0g)、邻苯二甲酰亚胺(0.45g)、三苯基膦(0.81g)和四氢呋喃(20mL)的烧瓶中。在室温搅拌所得混合物4h。浓缩混合物,并在硅胶上对残余物实施色谱(环己烷/乙酸乙酯80:20→40:60)以得到标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=452[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 。

[0330] 步骤6: 4-[4-((R)-1-氨基-茚满-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇

[0331] 将水合肼(3.0mL)在室温加入到2-{ (R)-4-[4-(3-羟基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-茚满-1-基}-异吲哚-1,3-二酮(0.65g)在甲醇(25mL)的溶液中。搅拌混合物5h,然后浓缩。在硅胶上对残余物实施色谱(CH_2Cl_2 /(CH_2Cl_2 /甲醇/7N NH_4OH 水溶液50:48:2)90:10→60:40)以得到标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=323[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 。

[0332] 中间体4

[0333] (R)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-7-氟-茚满-1-基胺



[0335] 步骤1: 5- {4- [(S) -1- (叔丁基-二甲基-硅烷基氧基) -7-氟-茚满-4-基] -3,5-二甲基-苯基} -2-甲基-2H-四唑

[0336] 按照与中间体2的步骤3中阐述的类似的过程由2- [(S) -1- (叔丁基-二甲基-硅烷基氧基) -7-氟-茚满-4-基] -4,4,5,5-四甲基- [1,3,2] 二氧杂环戊硼烷和5- (4-溴-3,5-二甲基-苯基) -2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑制备标题化合物。质谱 (ESI^+): $m/z = 453 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0337] 步骤2: (S) -4- [2,6-二甲基-4- (2-甲基-2H-四唑-5-基) -苯基] -7-氟-茚满-1-醇

[0338] 按照与中间体3的步骤4中阐述的类似的过程由5- {4- [(S) -1- (叔丁基-二甲基-硅烷基氧基) -7-氟-茚满-4-基] -3,5-二甲基-苯基} -2-甲基-2H-四唑制备标题化合物。质谱 (ESI^+): $m/z = 339 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0339] 步骤3: (R) -4- [2,6-二甲基-4- (2-甲基-2H-四唑-5-基) -苯基] -7-氟-茚满-1-基胺

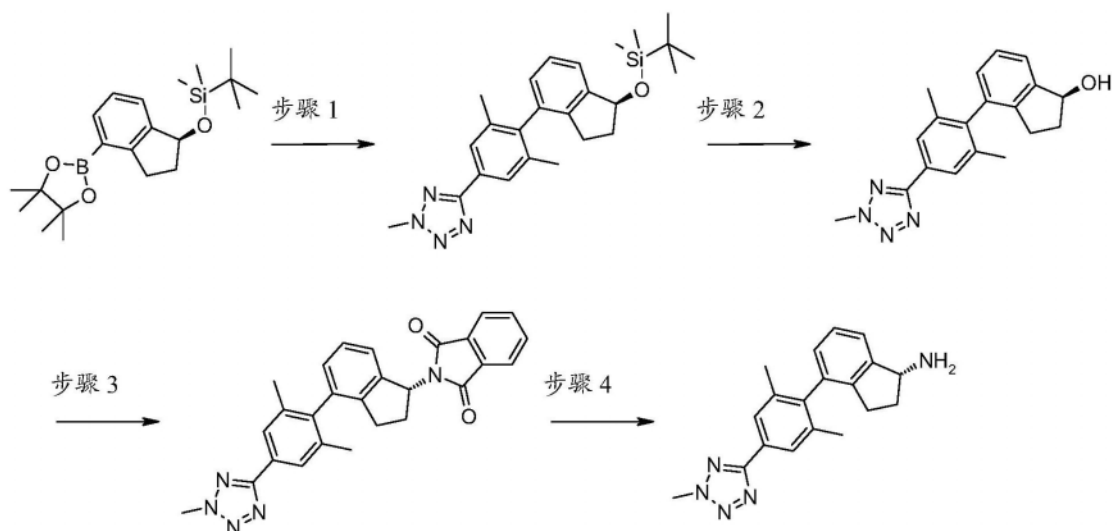
[0340] 按照与中间体2的步骤5中阐述的类似的过程由 (S) -4- [2,6-二甲基-4- (2-甲基-2H-四唑-5-基) -苯基] -7-氟-茚满-1-醇制备标题化合物。质谱 (ESI^+): $m/z = 364 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0341] 步骤4: (R) -4- [2,6-二甲基-4- (2-甲基-2H-四唑-5-基) -苯基] -7-氟-茚满-1-基胺

[0342] 按照与中间体2的步骤6中阐述的类似的过程由 (R) -4- [2,6-二甲基-4- (2-甲基-2H-四唑-5-基) -苯基] -7-氟-茚满-1-基胺制备标题化合物。质谱 (ESI^+): $m/z = 338 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0343] 中间体5

[0344] (R) -4- [2,6-二甲基-4- (2-甲基-2H-四唑-5-基) -苯基] -茚满-1-基胺



[0345]

[0346] 步骤1: 5- {4- [(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-茚满-4-基]-3,5-二甲基-苯基}-2-甲基-2H-四唑

[0347] 按照与中间体2的步骤3中阐述的类似的过程由2- [(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-茚满-4-基]-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧化杂环戊硼烷和5-(4-溴-3,5-二甲基苯基)-2-甲基-2H-1,2,3,4-四唑制备标题化合物。质谱 (ESI⁺): m/z = 435 [M+H]⁺。

[0348] 步骤2: (S)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-茚满-1-醇

[0349] 按照与中间体3的步骤4中阐述的类似的过程由5- {4- [(S)-1-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-茚满-4-基]-3,5-二甲基-苯基}-2-甲基-2H-四唑制备标题化合物。质谱 (ESI⁺): m/z = 321 [M+H]⁺。

[0350] 步骤3: 2- { (R)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-茚满-1-基}-异吲哚-1,3-二酮

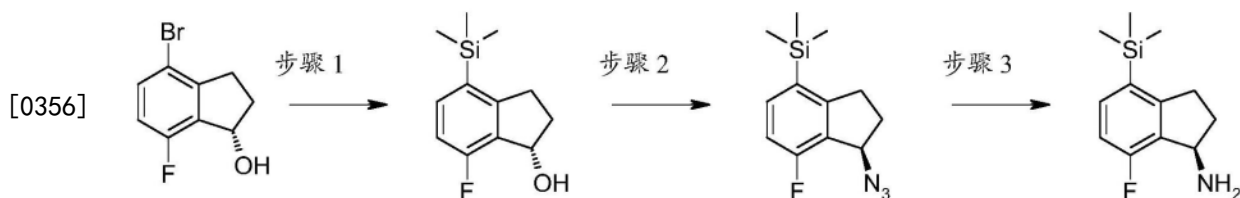
[0351] 按照与中间体3的步骤5中阐述的类似的过程由(S)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-茚满-1-醇和邻苯二甲酰亚胺制备标题化合物。质谱 (ESI⁺): m/z = 450 [M+H]⁺。

[0352] 步骤4: (R)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-茚满-1-基胺

[0353] 按照与中间体3的步骤6中阐述的类似的过程由2- { (R)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-茚满-1-基}-异吲哚-1,3-二酮制备标题化合物。质谱 (ESI⁺): m/z = 320 [M+H]⁺。

[0354] 中间体6

[0355] (R)-7-氟-4-三甲基硅烷基-茚满-1-基胺



[0356]

[0357] 步骤1: (S)-7-氟-4-三甲基甲硅烷基-茚满-1-醇

[0358] 将正丁基锂(在己烷中1.6mol/L;60mL)逐滴加入到装有搅拌子、(S)-4-溴-7-氟-茚满-1-醇(10.0g)和冷却至-75℃的四氢呋喃(80mL)的烧瓶中。在加入氯三甲基硅烷

(12mL)之前,在低于-70℃搅拌混合物45min。使混合物升温至室温过夜。使混合物冷却至-50℃,利用4M HCl水溶液(25mL)处理,并升温至室温。浓缩混合物,并在硅胶上对残余物实施色谱(环己烷/乙酸乙酯3:1→2:3)以得到标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=207[\text{M}-\text{OH}]^+$ 。

[0359] 步骤2: (R)-1-叠氮基-7-氟-茚满-4-基)-三甲基-硅烷

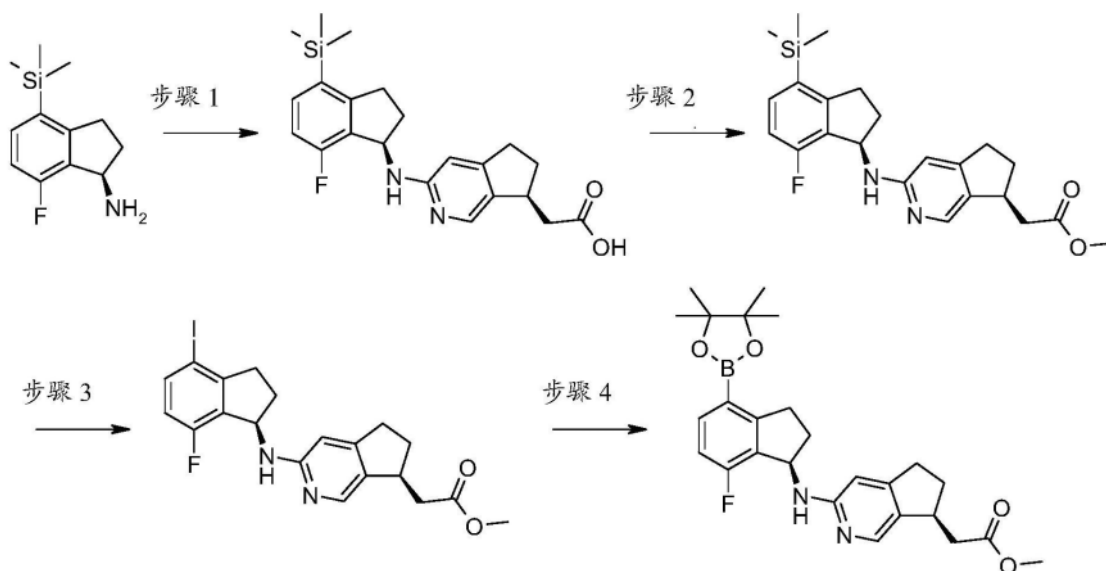
[0360] 按照与中间体8的步骤2中阐述的类似的过程由(S)-7-氟-4-三甲基硅烷基-茚满-1-醇制备标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=207[\text{M}-\text{N}_3]^+$ 。

[0361] 步骤3: (R)-7-氟-4-三甲基甲硅烷基-茚满-1-基胺

[0362] 按照与中间体8的步骤3中阐述的类似的过程由(R)-1-叠氮基-7-氟-茚满-4-基)-三甲基-硅烷制备标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=224[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0363] 中间体7

[0364] {(S)-3-[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-茚满-1-基氨基]-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-7-基}-乙酸乙酯



[0366] 步骤1: [(S)-3-((R)-7-氟-4-三甲基硅烷基-茚满-1-基氨基)-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-7-基]-乙酸

[0367] 将装有搅拌子、(R)-7-氟-4-三甲基甲硅烷基-茚满-1-基胺(0.90g)、[(S)-3-氯-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-7-基]-乙酸乙酯(1.17g)和1,4-二噁烷(15mL)的小瓶利用Ar吹扫10min。加入叔丁醇钠(0.97g)和[2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基][2-(2-氨基乙基)苯基]氯化钯(II) (BRETTPHOS Pd G1甲基叔丁基醚加合物; 64mg),并在微波炉中在100℃搅拌混合物40min。在冷却至室温之后,加入甲醇,并利用HCl在1,4-二噁烷中中和所得混合物。加入木炭,并在搅拌5min之后过滤混合物。浓缩滤液以得到在下一步反应步骤中使用的粗品标题化合物。

[0368] 步骤2: [(S)-3-((R)-7-氟-4-三甲基硅烷基-茚满-1-基氨基)-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-7-基]-乙酸甲酯

[0369] 在室温将HCl(在1,4-二噁烷中4mol/L;1.5mL)加入到[(S)-3-((R)-7-氟-4-三甲基硅烷基-茚满-1-基氨基)-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-7-基]-乙酸(1.42g)在甲醇(12mL)中的溶液中。在室温搅拌混合物过夜。浓缩混合物,并在硅胶上对残余物实施色谱(二氯甲烷/甲醇97:3→3:1)以得到标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=415[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0370] 步骤3: [(S)-3-((R)-7-氟-4-碘-茚满-1-基氨基)-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-7-基]-乙酸甲酯

[0371] 将一氯化碘(在二氯甲烷中1mol/L;14mL)加入到在冰浴中冷却的[(S)-3-((R)-7-氟-4-三甲基硅烷基-茚满-1-基氨基)-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-7-基]-乙酸甲酯(2.90g)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中。在冷却浴中搅拌溶液10min。利用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液和 NaHCO_3 水溶液稀释混合物,并且利用二氯甲烷萃取所得混合物。利用盐水洗涤合并的萃取物,干燥(MgSO_4)并浓缩。在硅胶上对残余物实施色谱(二氯甲烷/甲醇98:2→3:1)以得到标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=469[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

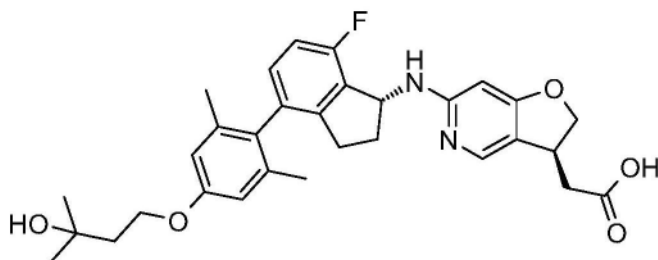
[0372] 步骤4: {(S)-3-[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-茚满-1-基氨基]-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-7-基}-乙酸甲酯

[0373] 将装有搅拌子、[(S)-3-((R)-7-氟-4-碘-茚满-1-基氨基)-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-7-基]-乙酸甲酯(2.64g)、双(频哪醇合)二硼(1.88g)、乙酸钾(1.38g)和二甲基亚砜(20mL)的烧瓶用氩气吹扫10min。加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.50mg),并且在110℃搅拌混合物2h。在冷却至室温之后,加入 NaHCO_3 水溶液,并在硅藻土上过滤混合物。利用二氯甲烷萃取滤液,利用盐水洗涤合并的萃取物并浓缩。在硅胶上对残余物实施色谱(二氯甲烷/甲醇96:4)以得到标题化合物。质谱(ESI^+): $m/z=469[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0374] 实施例1

[0375] ((S)-6-{(R)-7-氟-4-[4-(3-羟基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-茚满-1-基氨基}-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸

[0376]

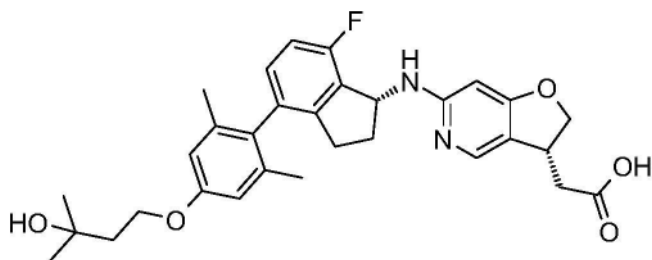


[0377] 将装有搅拌子、4-[4-((R)-1-氨基-7-氟-茚满-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇(40mg)、(S)-6-氯-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸乙酯(32mg)、叔丁醇钠(27mg)和1,4-二噁烷(3mL)的小瓶利用氩气吹扫10min。加入BrettPhos Pd G1甲基叔丁基醚加合物(4.5mg),密封小瓶,并在100℃搅拌混合物40min。在冷却至室温之后,加入10N KOH水溶液(0.5mL),并在45℃搅拌混合物30min。对混合物实施色谱(HPLC)以得到标题化合物。LC(方法1): $t_R=0.97\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=535[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0378] 实施例2

[0379] ((R)-6-{(R)-7-氟-4-[4-(3-羟基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-茚满-1-基氨基}-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸

[0380]

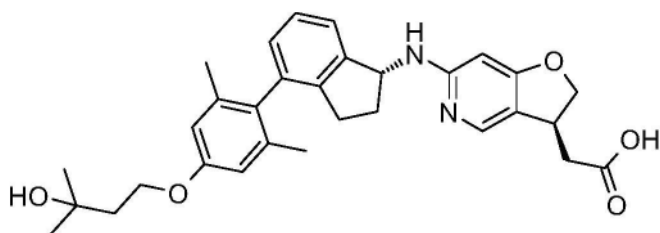


[0381] 按照与实施例1阐述的类似的过程由4-[4-((R)-1-氨基-7-氟-茚满-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇和(R)-6-氯-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸乙酯制备标题化合物。LC(方法1): $t_R=0.96\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=535[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0382] 实施例3

[0383] ((S)-6-{(R)-4-[4-(3-羟基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-茚满-1-基氨基}-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸

[0384]

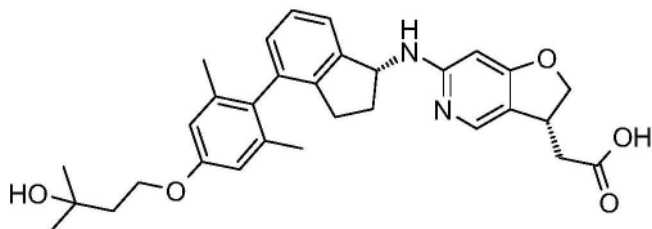


[0385] 按照与实施例1阐述的类似的过程由4-[4-((R)-1-氨基-茚满-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇和(S)-6-氯-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸乙酯制备标题化合物。LC(方法1): $t_R=0.96\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=517[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0386] 实施例4

[0387] ((R)-6-{(R)-4-[4-(3-羟基-3-甲基-丁氧基)-2,6-二甲基-苯基]-茚满-1-基氨基}-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸

[0388]

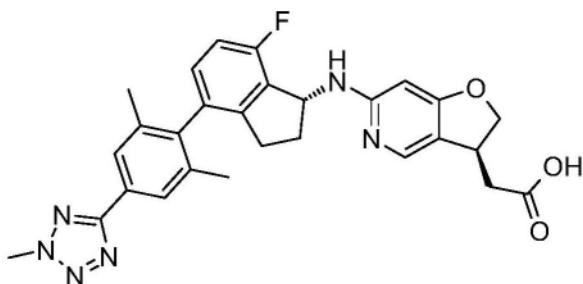


[0389] 按照与实施例1阐述的类似的过程由4-[4-((R)-1-氨基-茚满-4-基)-3,5-二甲基-苯氧基]-2-甲基-丁-2-醇和(R)-6-氯-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸乙酯制备标题化合物。LC(方法1): $t_R=0.96\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=517[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0390] 实施例5

[0391] ((S)-6-{(R)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-7-氟-茚满-1-基氨基}-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸

[0392]

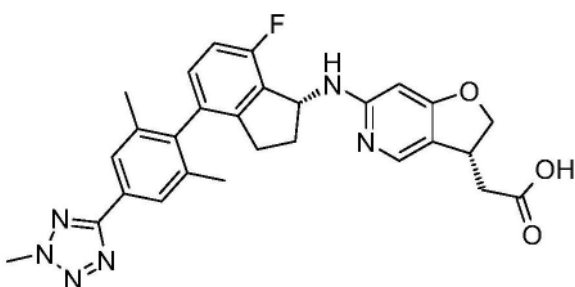


[0393] 按照与实施例1阐述的类似的过程由(R)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-7-氟-茛满-1-基胺和(S)-6-氯-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸乙酯制备标题化合物。LC(方法1): $t_R=0.95\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=515[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0394] 实施例6

[0395] ((R)-6-{(R)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-7-氟-茛满-1-基氨基}-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸

[0396]

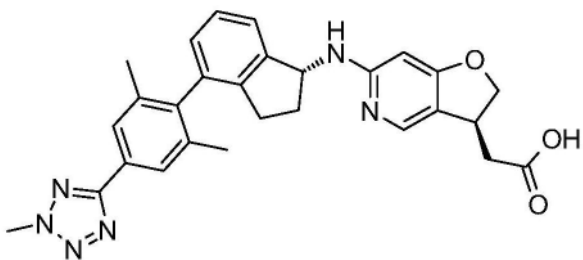


[0397] 按照与实施例1阐述的类似的过程由(R)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-7-氟-茛满-1-基胺和(R)-6-氯-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸乙酯制备标题化合物。LC(方法1): $t_R=0.94\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=515[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0398] 实施例7

[0399] ((S)-6-{(R)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-茛满-1-基氨基}-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸

[0400]

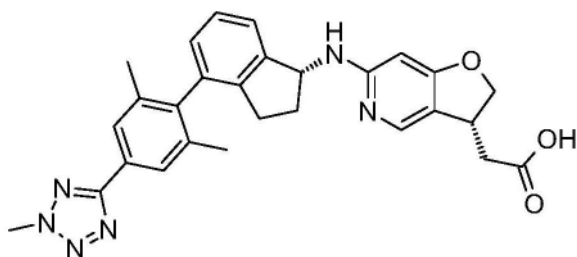


[0401] 按照与实施例1阐述的类似的过程由(R)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-茛满-1-基胺和乙基(S)-6-氯-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸乙酯制备标题化合物。LC(方法1): $t_R=0.94\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=497[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0402] 实施例8

[0403] ((R)-6-{(R)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-茛满-1-基氨基}-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸

[0404]

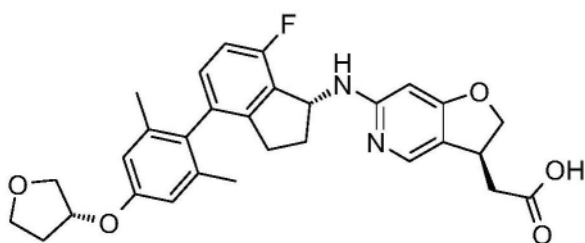


[0405] 按照与实施例1阐述的类似的过程由(R)-4-[2,6-二甲基-4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基]-茚满-1-基胺和乙基(R)-6-氯-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸乙酯制备标题化合物。LC(方法2): $t_R=0.87\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=497[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0406] 实施例9

[0407] [(S)-6-((R)-4-{2,6-二甲基-4-[(R)-(四氢呋喃-3-基)氧基]-苯基}-7-氟-茚满-1-基氨基)-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸

[0408]

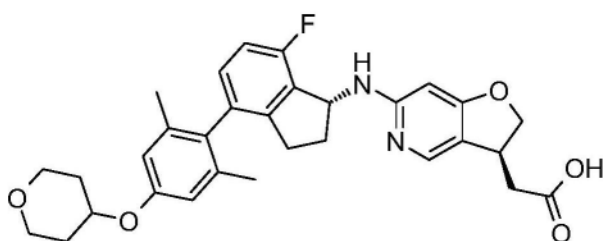


[0409] 将装有搅拌子、{(S)-3-[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-茚满-1-基氨基]-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-7-基)-乙酸甲酯(50mg)、(R)-3-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-四氢呋喃(43mg)和N,N-二甲基甲酰胺(1mL)的小瓶用氩气吹扫10min。加入 Cs_2CO_3 (在水中2mol/L;0.16mL)和1,1'-双(二叔丁基膦基)-二茂铁-二氯化钡(7mg),并在110℃搅拌混合物1h。在冷却至室温之后,加入4N KOH水溶液(0.2mL),并在50℃搅拌混合物3h。对混合物实施色谱(HPLC;乙腈/水/氢氧化铵)以得到标题化合物。LC(方法3): $t_R=0.59\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=519[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0410] 实施例10

[0411] [(S)-6-{(R)-4-[2,6-二甲基-4-(四氢吡喃-4-基氧基)-苯基]-7-氟-茚满-1-基氨基}-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸

[0412]



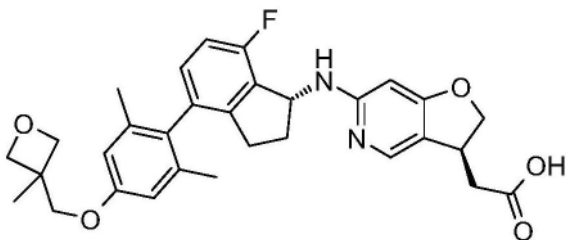
[0413] 按照与实施例9阐述的类似的过程由{(S)-3-[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-茚满-1-基氨基]-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-7-基)-乙酸甲酯和4-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-四氢吡喃制备标题化合物。LC(方法3): $t_R=0.62\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=533[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0414] 实施例11

[0415] [(S)-6-{(R)-4-[2,6-二甲基-4-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-苯基]-7-

氟-茚满-1-基氨基}-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸

[0416]

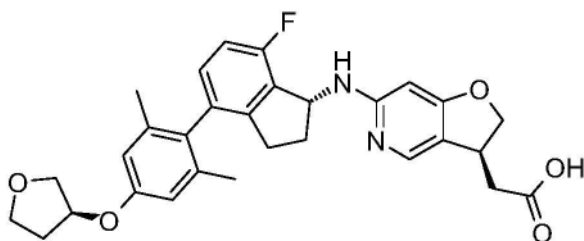


[0417] 按照与实施例9阐述的类似的过程由{(S)-3-[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-茚满-1-基氨基]-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-7-基}-乙酸甲酯和3-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基甲基)-3-甲基-氧杂环丁烷制备标题化合物。LC(方法3): $t_R=0.63\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=533[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0418] 实施例12

[0419] [(S)-6-((R)-4-{2,6-二甲基-4-[(S)-(四氢呋喃-3-基)氧基]-苯基}-7-氟-茚满-1-基氨基)-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸

[0420]

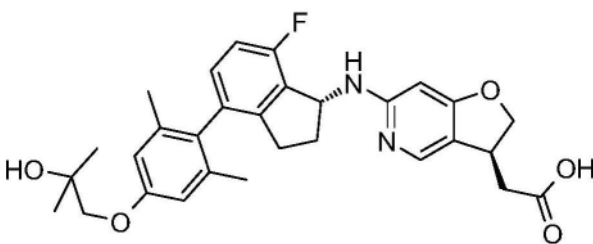


[0421] 按照与实施例9阐述的类似的过程由{(S)-3-[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-茚满-1-基氨基]-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-7-基}-乙酸甲酯和(S)-3-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-四氢呋喃制备标题化合物。LC(方法3): $t_R=0.59\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=519[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0422] 实施例13

[0423] ((S)-6-((R)-7-氟-4-[4-(2-羟基-2-甲基-丙氧基)-2,6-二甲基-苯基]-茚满-1-基氨基)-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸

[0424]

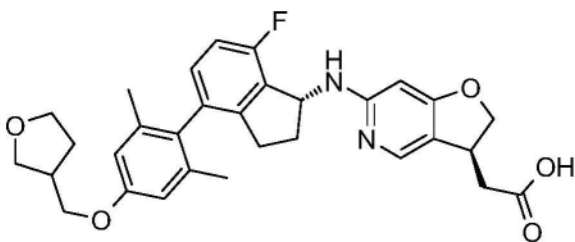


[0425] 按照与实施例9阐述的类似的过程由{(S)-3-[(R)-7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-茚满-1-基氨基]-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-7-基}-乙酸甲酯和1-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基)-2-甲基-丙-2-醇制备标题化合物。LC(方法4): $t_R=0.82\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=521[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0426] 实施例14

[0427] ((S)-6-((R)-4-[2,6-二甲基-4-(四氢呋喃-3-基甲氧基)-苯基]-7-氟-茚满-1-基氨基)-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸

[0428]

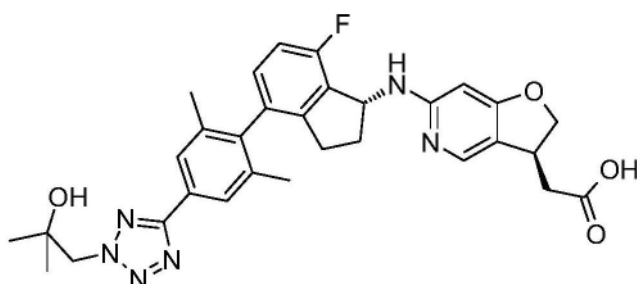


[0429] 按照与实施例9阐述的类似的过程由(R)-7-氟-1-((S)-7-甲氧基羰基甲基-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-3-基氨基)-茛满-4-硼酸和3-(4-溴-3,5-二甲基-苯氧基甲基)-四氢呋喃制备标题化合物。LC(方法3): $t_R=0.73\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=533[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0430] 实施例15

[0431] [(S)-6-((R)-7-氟-4-{4-[2-(2-羟基-2-甲基-丙基)-2H-四唑-5-基]-2,6-二甲基-苯基}-茛满-1-基氨基)-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基]-乙酸

[0432]

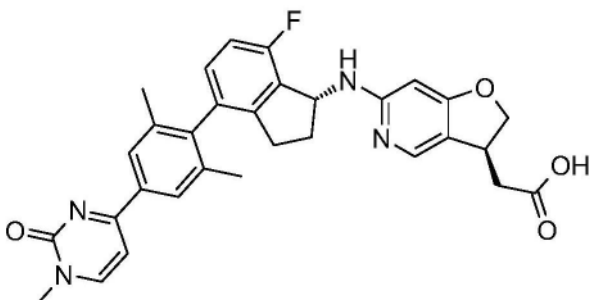


[0433] 按照与实施例9阐述的类似的过程由(R)-7-氟-1-((S)-7-甲氧基羰基甲基-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-3-基氨基)-茛满-4-硼酸和1-[5-(4-溴-3,5-二甲基-苯基)-四唑-2-基]-2-甲基-丙-2-醇制备标题化合物。LC(方法3): $t_R=0.56\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=573[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0434] 实施例16

[0435] [(S)-6-{(R)-4-[2,6-二甲基-4-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-嘧啶-4-基)-苯基]-7-氟-茛满-1-基氨基}-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基]-乙酸

[0436]

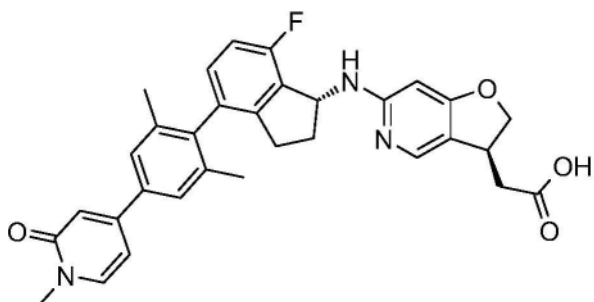


[0437] 按照与实施例9阐述的类似的过程由(R)-7-氟-1-((S)-7-甲氧基羰基甲基-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-3-基氨基)-茛满-4-硼酸和4-(4-碘-3,5-二甲基-苯基)-1-甲基-1H-嘧啶-2-酮制备标题化合物。LC(方法3): $t_R=0.48\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=541[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0438] 实施例17

[0439] [(S)-6-{(R)-4-[2,6-二甲基-4-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基)-苯基]-7-氟-茛满-1-基氨基}-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基]-乙酸

[0440]

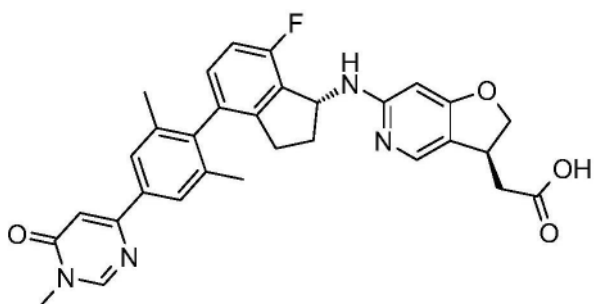


[0441] 按照与实施例9阐述的类似的过程由(R)-7-氟-1-((S)-7-甲氧基羰基甲基-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-3-基氨基)-茚满-4-硼酸和4-(4-溴-3,5-二甲基-苯基)-1-甲基-1H-吡啶-2-酮制备标题化合物。LC(方法3): $t_R=0.52\text{min}$; 质谱(ESI^+): $m/z=540[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0442] 实施例18

[0443] ((S)-6-{(R)-4-[2,6-二甲基-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-嘧啶-4-基)-苯基]-7-氟-茚满-1-基氨基}-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸

[0444]

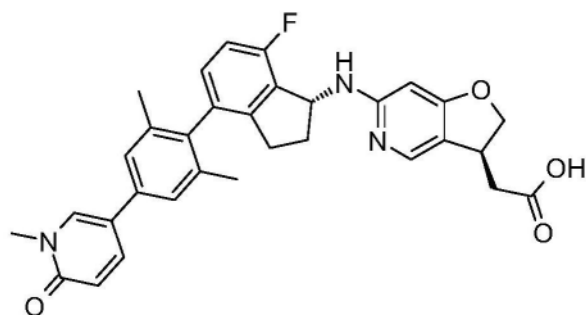


[0445] 按照与实施例9阐述的类似的过程由(R)-7-氟-1-((S)-7-甲氧基羰基甲基-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-3-基氨基)-茚满-4-硼酸和6-(4-碘-3,5-二甲基-苯基)-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮制备标题化合物。LC(方法4): $t_R=0.76\text{min}$; 质谱(ESI^+): $m/z=541[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0446] 实施例19

[0447] ((S)-6-{(R)-4-[2,6-二甲基-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-苯基]-7-氟-茚满-1-基氨基}-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基)-乙酸

[0448]

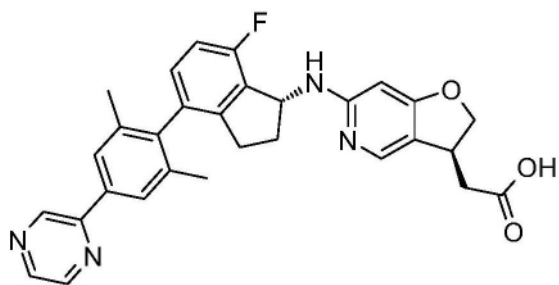


[0449] 按照与实施例9阐述的类似的过程由(R)-7-氟-1-((S)-7-甲氧基羰基甲基-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-3-基氨基)-茚满-4-硼酸和5-(4-溴-3,5-二甲基-苯基)-1-甲基-1H-吡啶-2-酮制备标题化合物。LC(方法4): $t_R=0.78\text{min}$; 质谱(ESI^+): $m/z=540[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0450] 实施例20

[0451] {(S)-6-[(R)-4-(2,6-二甲基-4-吡嗪-2-基-苯基)-7-氟-茚满-1-基氨基]-2,3-二氢-呋喃并[3,2-c]吡啶-3-基}-乙酸

[0452]



[0453] 按照与实施例9阐述的类似的过程由(R)-7-氟-1-((S)-7-甲氧基羰基甲基-6,7-二氢-5H-[2]吡啶-3-基氨基)-茚满-4-硼酸和2-(4-氯-3,5-二甲基-苯基)-吡嗪制备标题化合物。LC(方法4): $t_R=0.81\text{min}$;质谱(ESI^+): $m/z=511[\text{M}+\text{H}]^+$ 。