



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201141866 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：099138725

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 10 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/10 (2006.01)

C07D405/06 (2006.01)

C07D409/06 (2006.01)

C07D413/06 (2006.01)

C07D417/06 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2009/11/30

美國

61/265,181

(71)申請人：美國禮來大藥廠 (美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)

美國

(72)發明人：漢道區 恰菲 HAMDouchi, CHAFIQ (US)；馬亞堤 普洛納伯 MAITI, PRANAB (IN)；蘭斯瓦拉 賈亞納 潘克傑 LINESWALA, JAYANA PANKAJ (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 50 頁

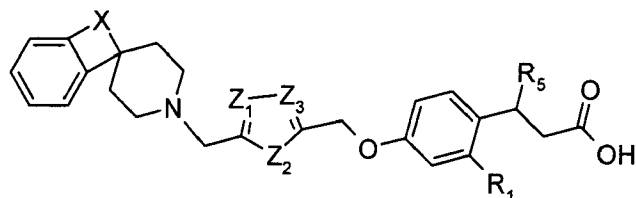
(54)名稱

新穎螺哌啶化合物

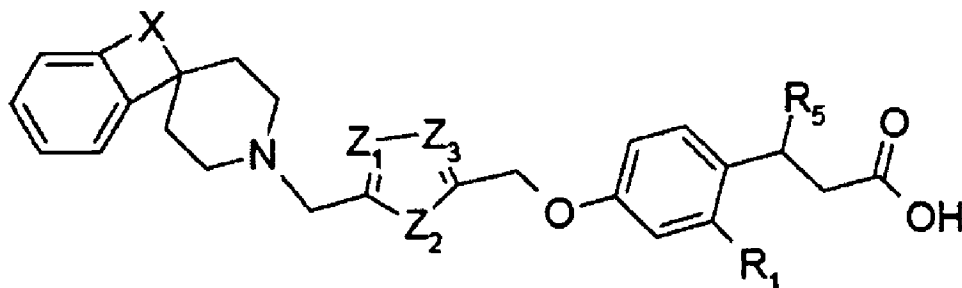
NOVEL SPIROPIPERIDINE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於一種下式化合物：



或其醫藥上可接受鹽，以及一種醫藥組合物，及一種治療糖尿病之方法。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201141866 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：099138725

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 10 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/10 (2006.01)

C07D405/06 (2006.01)

C07D409/06 (2006.01)

C07D413/06 (2006.01)

C07D417/06 (2006.01)

A61K31/438 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2009/11/30

美國

61/265,181

(71)申請人：美國禮來大藥廠 (美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)

美國

(72)發明人：漢道區 恰菲 HAMDouchI, CHAFIQ (US)；馬亞堤 普洛納伯 MAITI, PRANAB (IN)；蘭斯瓦拉 賈亞納 潘克傑 LINESWALA, JAYANA PANKAJ (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 50 頁

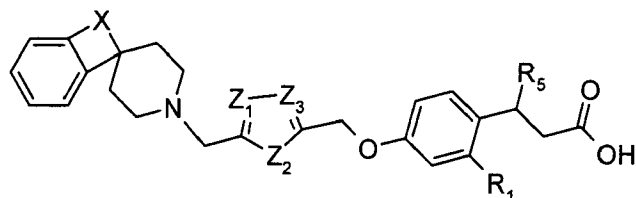
(54)名稱

新穎螺哌啶化合物

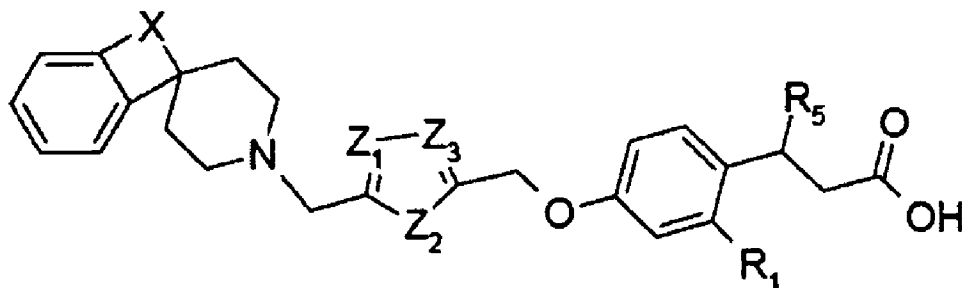
NOVEL SPIROPIPERIDINE COMPOUNDS

(57)摘要

本發明係關於一種下式化合物：



或其醫藥上可接受鹽，以及一種醫藥組合物，及一種治療糖尿病之方法。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

投與目前所認可之治療糖尿病的藥物會產生相關的非所欲之副作用，該副作用有時包括低血糖症、肝損傷、胃腸疾病、體重增加、或與PPAR γ 活性相關之其他非所欲之作用。

【先前技術】

GPR40係一種經報告主要在齧齒動物胰腺 β 細胞、胰島瘤細胞株、及人類胰島中高度表現之G蛋白偶聯受體。此受體係藉由中及長鏈脂肪酸活化，及因此該受體係稱為FFAR1(游離脂肪酸受體1)。胰島素分泌之葡萄糖相依性係活化GPR40之重要特徵，從而使此受體成為有效發展用於治療第2型糖尿病(「T2D」)中之優異靶點。

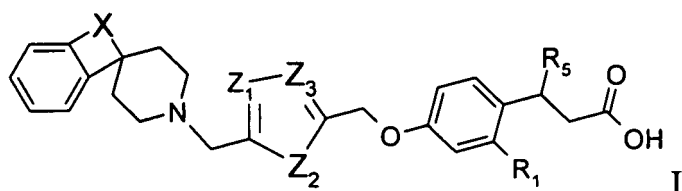
最近公開的美國專利申請案US 2009/0170908 A1(「'908」)一般揭示具有煙螺基團之化合物及描述具有作為G蛋白偶聯受體40(「GPR40」)調節器之活性。該'908揭示案之化合物要求在螺特徵中煙螺基團不含雜原子之化合物。相比較而言，許多目前所主張之螺哌啶化合物可提供不具有可測的PPAR活性之GPR40之所希望的選擇性活化。

本發明化合物係GPR40之強效活化劑。本發明透過藥理學機制提供一種所希望之新穎治療選項，其相較於可自購商品取得之療法而言，係獨特且進一步提供相較於PPAR γ 選擇性活化GPR40之化合物。本發明化合物作為選擇性GPR40活化劑之藥理學特徵，係特別希望用於治療T2D。

此外，該選擇性 GPR40 調節可藉由避免與 PPAR γ 調節相關之作用提供用於治療 T2D 中之特別希望的安全特性。

【發明內容】

本發明係關於一種下式化合物：



或其醫藥上可接受鹽；

其中：

R₁係選自由 H、F 及 Cl 組成之群；

R₅係 H 或 -C $\equiv$ CCH₃；

X 係選自由 -CH₂CH₂-、-CH=CH-、及 -N(R₇)CH₂- 組成之群；

R₇係選自由 H 及 C₁₋₃ 烷基組成之群；

Z₁係選自由 -C(R₃)- 及 -N- 組成之群；

R₃係選自由 H、OCH₃、及 CH₃ 組成之群；

Z₂係選自由 -S- 及 -O- 組成之群；

Z₃係選自由 -C(R₄)- 及 -N- 組成之群；

R₄係選自由 H、OCH₃、及 CH₃ 組成之群；及

其中選自由 Z₁ 及 Z₃ 組成之群之至少一者係 -C(R₃)- 或 -C(R₄)-。

本發明之另一實施例提供如本發明所主張之化合物或其醫藥上可接受鹽用於製造藥劑之用途。本發明之另一實施例係其中該藥劑係用於治療糖尿病。本發明之另一實施例

係如文中所主張之化合物或其醫藥上可接受鹽用作治療之用途。本發明之另一實施例係用於治療糖尿病之本發明所主張之化合物或其醫藥上可接受鹽。此外，本發明係關於一種本發明所主張用作藥劑之化合物。

本發明之另一實施例提供一種治療哺乳動物中之糖尿病之方法，其包括投與如本發明所主張之化合物或其醫藥上可接受鹽至該哺乳動物之步驟。

在另一實施例中，本發明亦係關於一種包括本發明所主張之化合物或其醫藥上可接受鹽，及醫藥上可接受載劑之醫藥組合物。另一實施例係進一步包括第二醫藥試劑之本發明之醫藥組合物。

在本發明之一較佳實施例中，本發明之化合物相對於PPAR γ ，選擇性活化GPR40。所例舉化合物之PPAR活性的相對IC₅₀一般係大於10 μ M，從而表示該化合物並不活化PPAR同功異型物。

當R₅係-C $\equiv$ CCH₃時，式I化合物具有對掌性中心。本發明包括兩種消旋化合物以及各自異構形式。當R₅係-C $\equiv$ CCH₃時，則一般以S異構體較佳。

以其中R₅係-C $\equiv$ CCH₃之式I化合物較佳。此外，以其中R₅係H及R₁係F之化合物較佳。以其中R₁係H且R₅係-C $\equiv$ CCH₃時之化合物較佳。以其中X係選自-CH₂CH₂-及-CH=CH-之化合物較佳。以其中X係-CH=CH-之化合物較佳。以其中Z₂係-S-之化合物較佳。以其中Z₁係-C(R₃)-之化合物較佳。以其中Z₃係-C(R₄)-之化合物較佳。以其中R₃係選自H

及 CH_3 之化合物較佳。以其中 R_4 係 H 之化合物較佳。以其中 X 係 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 之化合物較佳。

本發明之另一實施例提供式 I 化合物或其醫藥上可接受鹽，其中：

R_1 係 H ； R_5 係 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ ； $-\text{X}$ 係 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ， Z_2 係 $-\text{S}-$ 。

本發明之另一實施例提供式 I 化合物或其醫藥上可接受鹽，其中：

R_1 係 H ； R_5 係 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ ； $-\text{X}$ 係 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ， Z_2 係 $-\text{S}-$ ； Z_1 係 $-\text{C}(\text{R}_3)-$ ； Z_3 係 $-\text{C}(\text{R}_4)-$ 。

本發明之另一實施例提供式 I 化合物或其醫藥上可接受鹽，其中：

R_1 係 H ； R_5 係 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ ； $-\text{X}$ 係 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ， Z_2 係 $-\text{S}-$ ； Z_1 係 $-\text{C}(\text{R}_3)-$ ； Z_3 係 $-\text{CH}-$ 。

本發明之另一實施例提供式 I 化合物或其醫藥上可接受鹽，其中：

R_1 係 F 或 Cl ； R_5 係 H ； X 係 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ； Z_2 係 $-\text{S}-$ 。

本發明之另一實施例提供式 I 化合物或其醫藥上可接受鹽，其中：

R_1 係 F ； R_5 係 H ； X 係 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ； Z_2 係 $-\text{S}-$ ； Z_1 係 $-\text{C}(\text{R}_3)-$ ； Z_3 係 $-\text{C}(\text{R}_4)-$ 。

本發明之另一實施例提供式 I 化合物或其醫藥上可接受鹽，其中：

當 R_5 係 H 時， R_1 係 F 或 Cl ；

本發明之另一實施例提供式 I 化合物或其醫藥上可接受

鹽，其中：

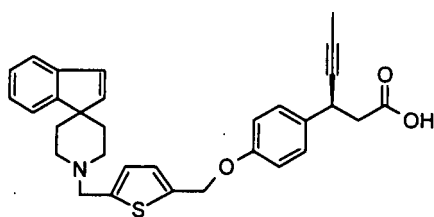
R_1 係 H； R_5 係 $-C\equiv CCH_3$ ； Z_2 係 $-S-$ 及 X 係 $-CH=CH-$ 或 $-N(CH_3)CH_2-$ 。

本發明之另一實施例提供式 I 化合物或其醫藥上可接受鹽，其中：

R_1 係 H； R_5 係 $-C\equiv CCH_3$ ； Z_2 係 $-S-$ 及 X 係 $-CH=CH-$ 或 $-N(CH_3)CH_2-$ ； Z_1 係 $-C(R_3)-$ ； Z_3 係 $-CH-$ 。

本發明之另一較佳實施例係式 I 化合物之 S-異構體，其中 R_5 係 $-C\equiv CCH_3$ 。

本發明之一較佳實施例係下式化合物：



；或其醫藥上可接受鹽。

【實施方式】

本發明之化合物較佳經調配成藉由各種路徑投與之醫藥組合物。最佳地，該等組合物係用於口服投與。該等醫藥組合物及製備其之方法係技藝中眾所周知。參見例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (A. Gennaro 等人，eds.，第 21 版，Mack Publishing Co., 2005)。

「醫藥上可接受鹽」係指可接受用於臨床及/或獸醫之本發明化合物之鹽。醫藥上可接受鹽及製備其之常見方法論係技藝中眾所周知。參見例如 P. Stahl 等人，Handbook

of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002) ; S.M. Berge 等人, 「Pharmaceutical Salts,」 Journal of Pharmaceutical Sciences, 第66卷, 第1期, January 1977。

術語「醫藥上可接受載劑」意指與該組合物之其他成份醫藥上相容之載劑、稀釋劑、賦形劑及鹽。

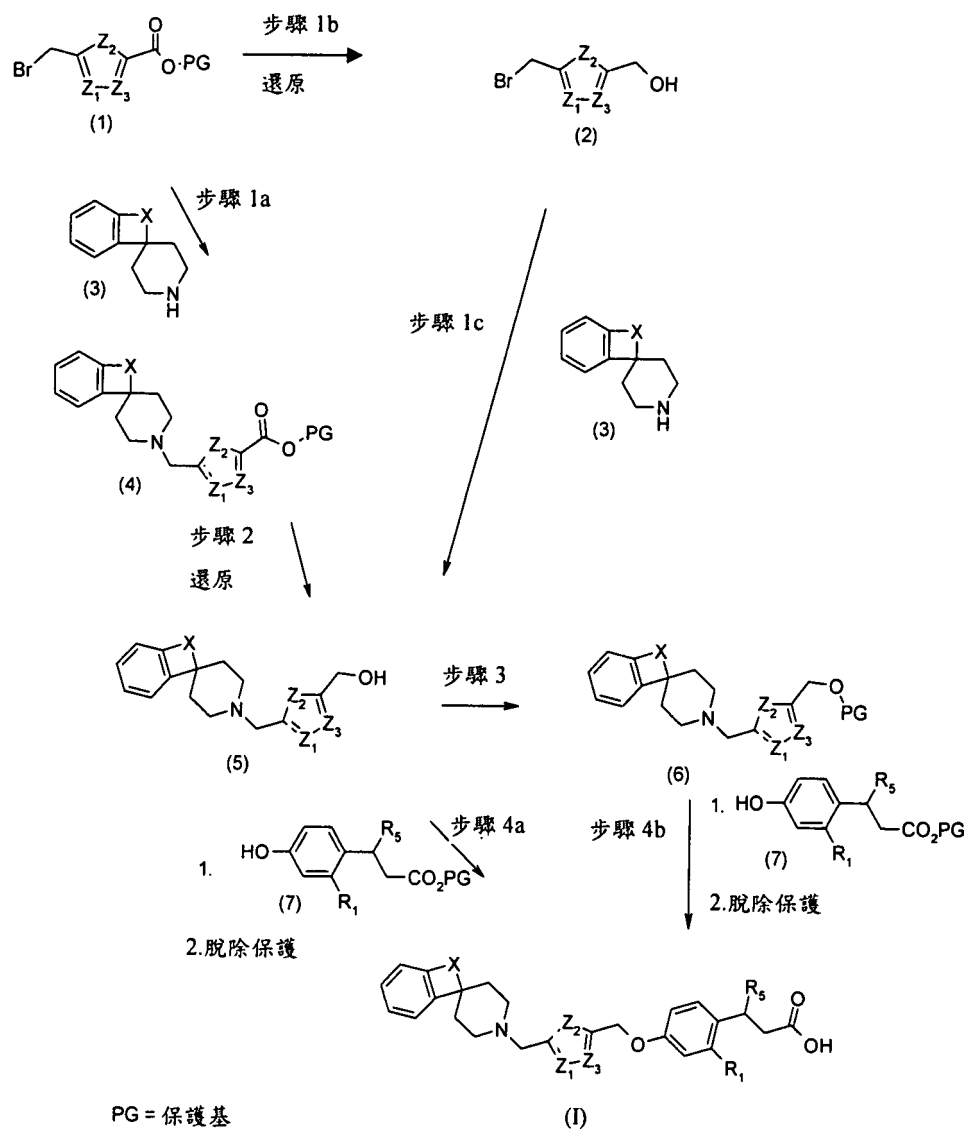
用於文中之簡寫係根據Aldrichimica Acta, 第17卷, 第1期, 1984定義。其他簡寫係如下所定義:「Prep」係指製備;「Ex」係指實例;「min」係指分鐘;「ADDP」係指1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶;「DCM」係指二氯甲烷;「EtOAc」係指醋酸乙酯;「THF」係指四氫呋喃;「T_R」係指滯留時間;「IC₅₀」係指該試劑產生50%的最大抑制反應時之試劑濃度;「DMEM」係指杜氏改良伊格式(Dulbecco's Modified Eagle's)培養基;「DTT」係指二硫蘇糖醇;「F12」係指Ham's F12培養基;「FBS」係指胎牛血清;「HEK」係指人類胚胎腎;「PPAR」係指經過氧化物酶增殖體活化之受體;「PPRE」係指過氧化物酶增殖體反應元素;「RPMI」係指羅斯威爾派克紀念研究所(Roswell Park Memorial Institute);「TK」係指胸腺核苷激酶;「RFU」係指相對螢光單位;及「ESI」係指電噴霧離子化作用。

在以下反應圖中,除非另外指出,否則所有的取代基係如先前所定義。試劑及起始材料一般可經一般技術者容易地獲得。其他的可藉由類似於已知類似化合物之合成法及



包括任何新穎的程序之以下反應圖、製備及實例中所述之程序之有機及雜環化學之標準技術製成。

反應圖 I



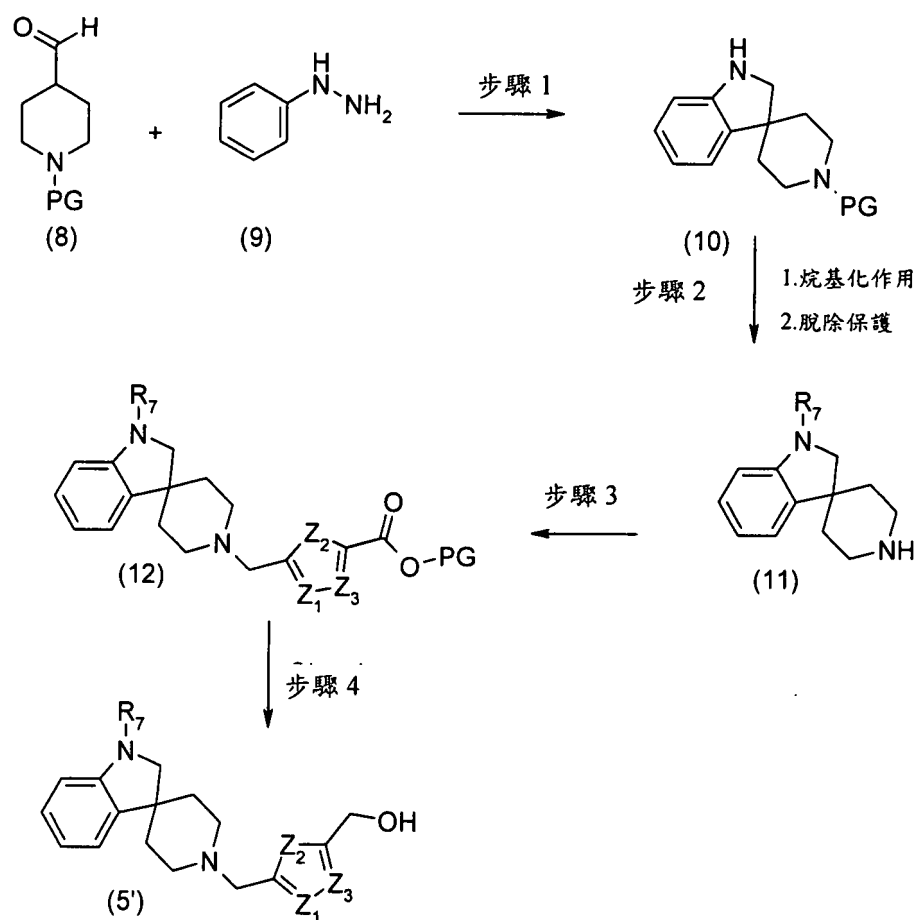
式I化合物可根據反應圖I中所述之反應而製備。反應圖I(步驟1a)闡述經取代或未經取代之芳族雜環溴甲基化合物(1)與適宜的經取代之哌啶(3)之烷基化作用，以在步驟2中之還原之後得到經取代之芳族雜環甲基醇(5)。隨後化合物(5)可經由羥基上之光延(Mitsunobu)反應或烷基化作用而進一步擴展，及脫除保護後，得到式I化合物。PG"係針對

酸(諸如酯)亦及針對胺基(諸如胺基甲酸酯及醯胺)所發展成的保護基。該等保護基係技藝中眾所周知及所瞭解的。參見例如上述文獻 Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis。

式(1)化合物係與式(3)化合物在烷基化條件下反應(步驟1a)。熟悉此項技術者應瞭解，有許多種方法及試劑用於自雜環溴化物與胺反應產生胺烷基化。例如，適宜的式(1)化合物與適宜的式(3)之胺或胺鹽(諸如三氟醋酸鹽或HCl鹽)在鹼(諸如二異丙基乙基胺或碳酸鈉)存在下反應可得到式(4)化合物。式4酯可如步驟2使用還原劑(諸如二異丁基氫化鋁、氫化鋰鋁或硼氫化鈉)還原成醇，得到化合物(5)。化合物(5)可在光延條件下經式(7)化合物進一步烷基化，及脫除保護，得到式(I)化合物(步驟4a)。光延條件係技藝中眾所周知，涉及醇(5)與親核劑(諸如苯酚(7))使用膦(諸如三丁基膦、三苯基膦或三乙基膦)及偶氮二羧基(諸如ADDP)或偶氮二羧酸酯(諸如偶氮二羧酸二乙酯(DEAD))反應。或者，化合物5可經諸如甲基磺醯基之保護基保護，以得到化合物(6，步驟3)。隨後化合物6可與(7)使用鹼(諸如碳酸鈉)反應，繼而該酸脫除保護，得到式I化合物。在另一變化中，式(1)化合物可如步驟1b中所示使用諸如二異丁基氫化鋁之還原劑還原成溴甲基雜環甲基醇(2)，或化合物(2)可自商品購得，以適宜式(3，步驟1c)胺或胺鹽在鹼(諸如二異丙基乙基胺或碳酸鈉)存在下烷基化，得到化合物(5)，隨後如上所述進行獲得式(I)化合物。

在一個可選擇的步驟中，式(I)化合物之醫藥上可接受鹽可由適宜的式(I)酸與適宜的醫藥上可接受鹼在適宜的溶劑中在標準條件下反應而形成。另外，該等鹽之形成可在酯水解時同時發生。該等鹽之形成係技藝中眾所周知及瞭解。

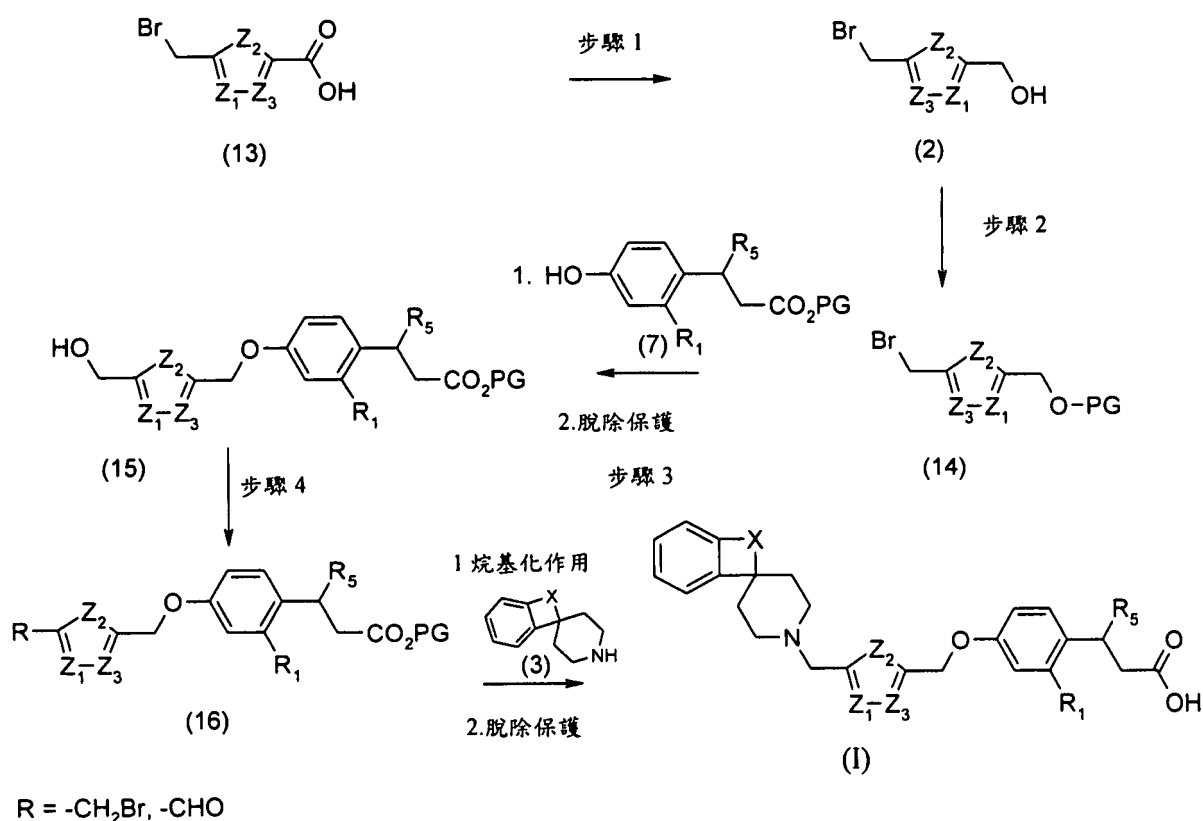
反應圖 II



在反應圖II步驟1中，受保護的哌啶-4-甲醛(8)係在酸催化之環化作用下，與經取代之苯肼(9)反應，獲得經取代之螺[吲哚啉-3,4'-哌啶](10)，其隨後可經烷基化，得到式(I)化合物。例如，將氮受保護之4-甲酯基-哌啶(8)添加至苯肼(9)及諸如三氟醋酸之適宜的酸中。在適當的反應時間之

後，添加還原劑(諸如硼氫化鈉)及醇(諸如甲醇)，以得到所希望之經取代之螺{吡啶-3,4'-受保護之哌啶}(10)。在步驟2中，(10)之吡啶氮可例如：使用適宜的醛及適宜的還原劑(諸如氰基硼氫化鈉)，在適宜的酸(諸如醋酸)及醇(諸如甲醇)中，藉由還原性烷基化作用進行烷基化。哌啶氮上之保護基可在技藝中眾所周知之標準條件(諸如氫化作用或酸性條件)下移除，以得到化合物(11)。步驟3中之化合物(11)隨後可經先前反應圖I步驟1a中所述，與(1)進行烷基化，以得到化合物(12)，及在步驟4中如先前反應圖I(步驟1a及2)中所述還原，得到化合物(5')。隨後化合物(5')可實質上依反應圖I所述與化合物(5)相同之製程進行，得到式(I)化合物。

反應圖 III



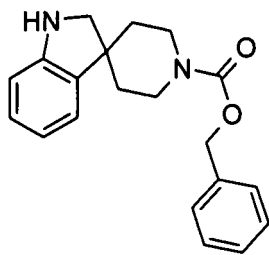
在反應圖III中，經取代之雜環酸係在技藝中眾所周知的條件下，使用諸如DIBAL-H之還原劑還原，以在步驟1中得到化合物(2)。在步驟2中，化合物(2)之甲基醇可使用諸如咪唑及第三丁基氯二甲基矽烷之鹼，經諸如第三丁基-二甲基矽烷之保護基保護，得到(14)。化合物(14)可使用諸如碳酸鉀之鹼，與化合物(7)進行烷基化，及脫除保護，在步驟3中得到化合物(15)。化合物(15)之甲基醇可經諸如戴斯-馬丁(Dess-Martin)過碘烷之氧化劑轉化成醛，以在步驟4中得到化合物(16)，或使用諸如三溴化磷之溴化條件轉化成溴化物，以得到化合物(16)。化合物(16)隨後可經化合物(3)，反應圖I，在技藝中眾所周知的條件下，諸如經氰基硼氫化鈉之還原性烷基化作用烷基化，及繼而脫除保護，得到式(I)化合物。或者，溴化物可使用諸如碳酸銨或N,N-二異丙基乙基胺之鹼烷基化，及脫除保護，得到式(I)化合物。

製備及實例

以下製備及實例進一步闡述本發明及代表式(I)化合物之典型合成法。本發明化合物之名稱一般係由IUPACNAME™、ACDLABS™或Symyx Draw 3.2提供。

製備1

螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯



將含於甲苯/乙腈(50 mL)之49/1溶液中的苯肼(1.29 g, 12.0 mmol)及三氟醋酸(3.0 mL)之溶液在35°C下加熱。將4-甲醯基-吡啶-1-羧酸苄基酯(2.7 g, 10.91 mmol)溶於甲苯/乙腈(10 mL)之49/1溶液中及逐滴添加至該混合物中(WO 2005046682)。將該混合物在35°C下攪拌過夜。將所得溶液冷卻至0°C及添加甲醇(5 mL)。將NaBH₄(0.619 g, 16.38 mmol)緩慢添加至該溶液中及將該混合物攪拌45分鐘。將該混合物用水性NH₄OH(6%, 25 mL)及食鹽水(30 mL)沖洗, 用硫酸鈉乾燥及蒸發至乾, 以得到黃色固體。將粗固體自EtOAc再結晶, 得到淺黃色固體(1.25 g, 第1份產量)。將母液蒸發及藉由急驟層析純化, 用己烷: 醋酸乙酯(8:2)洗提, 得到總產量(2.4 g, 84%)之淺黃色固體(1.2 g, 第2份產量)之標題化合物。ESI/MS m/z 323 (M+H)⁺。

製備 2

1-甲基螺[吲哚啉-3,4'-吡啶]-1'-羧酸苄酯

將氰基硼氫化鈉(184 g, 2.9 mol)以2 h的時間逐份添加至含於甲醇(6.0 L)中之1,2-二氫-1'-H-螺[吲哚-3,4'-吡啶]-1'-羧酸苄酯(315 g, 977.5 mmol)、甲醛(40%水溶液, 138 mL, 4.9 mol)及醋酸(279 mL, 4.9 mol)之0°C溶液中(可觀察到一些起泡)。使反應混合物回溫至室溫及攪拌6 h。用



10% NaHCO_3 溶液調節該混合物之 pH 至約 8 及用 EtOAc ($3 \times 5.0 \text{ L}$) 萃取。將合併的萃液用水 ($2 \times 2.5 \text{ L}$) 及食鹽水 (2.5 L) 沖洗，用硫酸鈉乾燥及蒸發至乾，得到淺黃色固體之標題化合物 (310 g ，98.3%)。ESI/MS m/z 337 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

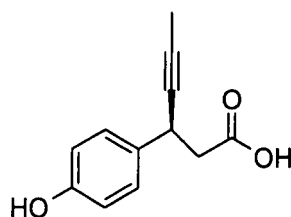
製備 3

1-甲基螺[吡啶-3,4'-哌啶]

將 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (10%，0.15 g) 添加至含於甲醇 (50 mL) 中之 1-甲基螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸苄酯 (0.85 g，2.52 mmol) 之溶液中，混合物使用氫氣球氫化 16 小時。將反應混合物經由矽藻土過濾，用甲醇 (50 mL) 沖洗，及蒸發至乾，以得到標題化合物 (0.5 g，98%)。ESI/MS m/z 203.4 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

製備 4

(3S)-3-(4-羥基苯基)己-4-炔酸

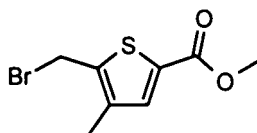


將 3-(4-羥基苯基)己-4-炔酸對映異構體藉由對掌性層析分離 [管柱 chiralpak IA (250 mm $\times$ 4.6 mm)，移動相 (A) 正己烷，移動相 (B) 異丙基醇與 0.01% TFA 之組合物 (85:15)，流速 1.0 mL/min，檢測 225 nm]，得到標題化合物 (4.2 g，50.58%)，滯留時間為 7.96。ESI/MS m/z 203 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。亦

使用 WO 2005086661 中所述之類似方法，將對映異構體之混合物藉由對掌性離析法分離，以得到標題化合物。

製備 5

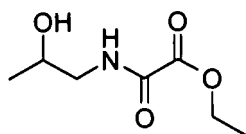
5-(溴甲基)-4-甲基-噻吩-2-羧酸甲酯



將 48% aq. HBr(12 mL)、H₂SO₄(6 mL)、ZnBr₂(5.4 g)、及 HCHO(2.2 mL, 37%) 在 0 至 5°C 下添加至含於二氯甲烷(20 mL)中之 4-甲基噻吩-2-羧酸甲酯(2.7 g, 6.4 mmol)之溶液中。將該混合物在室溫下攪拌 16 小時。將該溶液用水稀釋，用二氯甲烷萃取，用 NaHCO₃ 溶液、飽和食鹽水溶液、水沖洗，用硫酸鈉乾燥，及濃縮，以得到呈米白色固體之標題化合物(3.5 g, 81%)。

製備 6

2-(2-羥基丙基胺基)-2-側氧基-醋酸乙酯

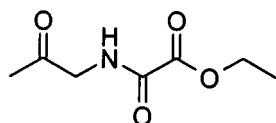


將三乙胺(43.30 mL, 299.56 mmol)在 0°C 下添加至含於 DCM(150.0 mL)中之 1-胺基-丙-2-醇(15.0 g, 199.7 mmol)之攪拌溶液中。將氯-側氧基-醋酸乙酯(22.35 mL, 199.7 mmol)在 0°C 下逐滴添加至該反應混合物中及將反應混合物在室溫下攪拌 16 小時。將該混合物在 0°C 下用水(100 mL)稀釋，用 DCM(2×100 mL)萃取，用水(2×50 mL)及食鹽水

(50 mL)沖洗，用 Na_2SO_4 乾燥，及蒸發至乾。將粗產物藉由矽膠層析純化，用己烷：醋酸乙酯(3.0:7.0)洗提，以得到淺黃色凝膠之標題化合物(10.7 g, 31.0%)。ESI/MS m/z 176.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

製備 7

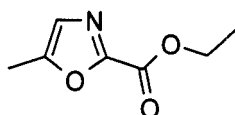
2-(丙酮基胺基)-2-側氧基-醋酸乙酯



將戴斯-馬丁(Dess-Martin)過碘烷(25.9 g, 61.07 mmol)在0℃下添加至含於DCM(100.0 mL)中之2-(2-羥基丙基胺基)-2-側氧基-醋酸乙酯(10.7 g, 61.07 mmol)之攪拌溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌2小時，在0℃下用水(100 mL)稀釋，及用DCM(2×100 mL)萃取。將合併的有機層用水(2×50 mL)及飽和食鹽水(50 mL)沖洗，用 Na_2SO_4 乾燥及在減壓下蒸發。將粗產物藉由矽膠層析純化，用己烷：醋酸乙酯(1:1)洗提，以得到淺黃色油之標題化合物(9.2 g, 87.03%)。ESI/MS m/z 174.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

製備 8

5-甲基噁唑-2-羧酸乙酯



將 POCl_3 (4.95 mL, 53.12 mmol)添加至含於甲苯(100.0 mL)中之2-(丙酮基胺基)-2-側氧基-醋酸乙酯(9.2 g, 53.12

mmol)之攪拌溶液中，及將反應混合物回流16小時。將反應混合物冷卻，分批加至水(100.0 mL)中並劇烈攪拌。將有機層用飽和NaHCO₃溶液(2×50 mL)、水(2×50 mL)沖洗，用Na₂SO₄乾燥及在減壓下蒸發。粗產物經己烷：醋酸乙酯(8.0：2.0)洗提之矽膠層析純化，得到黃色油之標題化合物(5.1 g，61.9%)。ESI/MS m/z 156.2 1 (M+H)⁺。

製備 9

5-(溴甲基)噁唑-2-羧酸乙酯

將苯甲醯過氧化物(0.79 g，3.29 mmol)添加至含於四氯化碳(50.0 mL)中之5-甲基噁唑-2-羧酸乙酯(5.1 g，32.87 mmol)及NBS(8.19 g，46.02 mmol)之攪拌溶液中，及將反應混合物回流16小時。將混合物冷卻至室溫及經由矽藻土過濾。將濾液在真空中濃縮，粗產物經己烷：醋酸乙酯(9.2：0.8)洗提之矽膠層析純化，以得到(4.8 g，62.33%)呈淺棕色油之標題化合物。ESI/MS m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br) 234.1/236.1 [M+H]⁺。

製備 10

3-甲氧基噻吩-2-羧酸甲酯

CH₃I(10.8 mL，173 mmol)在0℃逐滴添加至3-羥基-噻吩-2-羧酸甲基酯(5 g，31.6 mmol)及K₂CO₃(22.2 g，161 mmol)於丙酮(50 mL)中之混合物中。反應混合物在55℃加熱4小時，冷卻至室溫，經由矽藻土過濾，濾液在真空下濃縮。殘餘物用水(100 mL)稀釋及用醋酸乙酯(2×200 mL)萃取。合併的有機層用鹽水溶液(50 mL)洗，用Na₂SO₄乾

燥及在真空下蒸發，以得到棕色固體之標題化合物 (5.9 g)。ESI/MS m/z 173.1 ($M+H$)⁺。

製備 11

5-(溴甲基)-3-甲氧基-噻吩-2-羧酸甲酯

HBr 水溶液 (22 mL, 37%)、98% H_2SO_4 (11 mL)、 $ZnBr_2$ (8.5 g) 及甲醛水溶液 (37%, 3.8 mL) 在 0°C 依次添加至 3-甲氧基-噻吩-2-羧酸甲基酯 (5 g, 29 mmol) 於無水二氯甲烷 (50 mL) 中之溶液中。反應混合物在室溫攪拌 14 h。有機層分離，水層用 DCM (2×200 mL) 萃取。合併的有機層用鹽水溶液 (200 mL) 洗，用 Na_2SO_4 乾燥及在真空下蒸發。粗產物經矽膠層析以己烷：醋酸乙酯 (9.5：0.5) 洗提純化，以得到標題化合物 (4.4 g, 60%)。ESI/MS m/z 267.1 ($M+H$)⁺。

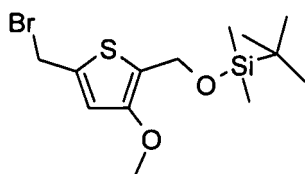
製備 12

(5-溴甲基-3-甲氧基-噻吩-2-基)-甲醇

二異丁基氫化鋁 (1M 於己烷中之溶液, 21.0 mL, 21.1 mmol) 在 -78°C 逐滴添加至 5-溴甲基-3-甲氧基-噻吩-2-羧酸甲基酯 (1.4 g, 5.2 mmol) 於無水二氯甲烷 (50 mL) 中之溶液中。在完成添加之後，混合物溫至室溫及攪拌 2 小時。反應混合物用水 (15 mL) 在 -40°C 淬火，混合物在室溫攪動 30 分鐘。反應混合物經由矽藻土過濾。濾液用硫酸鈉乾燥及濃縮，以得到淺黃色液體之標題化合物 (1.2 g, 96%)。¹H NMR (400 MHz, d_6 DMSO) 7.46 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 2H)。

製備 13

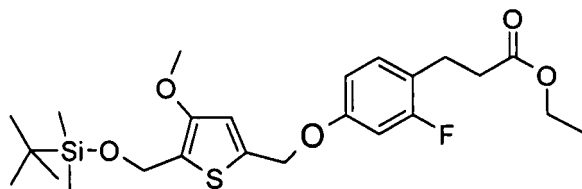
[5-(溴甲基)-3-甲氧基-2-噻吩基]甲氧基-第三丁基-二甲基-矽烷



將咪唑 (0.516 g, 7.59 mmol) 及第三丁基氯二甲基矽烷 (0.412 g, 2.75 mmol) 在 0°C 下添加至含於無水二氯甲烷 (10 mL) 中之 (5-溴甲基-3-甲氧基-噻吩-2-基)-甲醇 (0.6 g, 2.5 mmol) 之溶液中。使反應混合物回溫至室溫及攪拌 1 小時。將反應混合物用水淬火及濃縮。將殘餘物溶於 DCM 中，用水 (25 mL) 及食鹽水 (25 mL) 沖洗，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，及濃縮，以得到標題化合物 (0.9 g)。ESI/MS m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br) 351/353.1 [M+H]⁺。

製備 14

3-[4-[[5-[(第三丁基(二甲基)矽烷基)氧基甲基]-4-甲氧基-2-噻吩基]甲氧基]-2-氟-苯基]丙酸乙酯



將碳酸鉀 (2.31 g, 16.8 mmol) 及 (5-溴甲基-3-甲氧基-噻吩-2-基甲氧基)-第三丁基-二甲基-矽烷 (1.7 g, 4.8 mmol) 在室溫下添加至含於乙腈 (15 mL) 中之 3-(2-氟-4-羥基-苯基)-丙酸乙基酯 (1.03 g, 4.8 mmol) 之溶液中，反應混合物

回流 3 小時。將反應混合物濃縮，用水稀釋，及用 EtOAc(2×30 mL)萃取。將合併的萃液用水(15 mL)及飽和食鹽水(15 mL)沖洗，用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾及濃縮。將粗產物經己烷：醋酸乙酯(9.6:0.4)洗提之矽膠層析純化，以得到標題化合物(0.5 g, 21%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆) δ 7.51 (s, 1H), 7.26-7.2 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.92-6.89 (d, J=12 Hz, 1H), 6.83-6.81 (d, J=7.6 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.10 -4.05 (q, J=6.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.86-2.82 (t, J=16 Hz, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H), 1.21-1.17 (t, J=6.8 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.13 (s, 6H)。

製備 15

3-[2-氟-4-[[5-(羥基甲基)-4-甲氧基-2-噻吩基]甲氧基]苯基]
丙酸乙酯

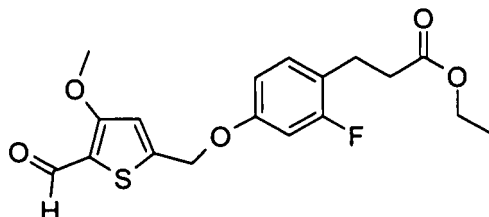
將四-正丁基氟化銨(1 M THF溶液, 2 mL, 2.0 mmol)在 0°C 下添加至含於 THF(5 mL)中之 3-{4-[5-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-4-甲氧基-噻吩-2-基甲氧基]-2-氟-苯基}-丙酸乙基酯(0.5 g, 1.0 mmol)之溶液中及將反應混合物在 25°C 下攪拌 30 分鐘。將反應混合物用水淬火及蒸發，留下殘餘物。將殘餘物用 EtOAc 萃取，用水(15 mL)及食鹽水(15 mL)沖洗，用硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，得到標題化合物(0.4 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆) δ 7.41 (s, 1H), 7.19-7.15 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.85-6.75 (m, 2H), 5.32 (br, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.04-4.00 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (s, 1H) 3.16-3.12 (t, J=15.2 Hz,

3H), 2.79-2.76 (t, J=14.8 Hz, 2H), 2.55-2.51 (t, J=15.2 Hz, 2H), 1.28-1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

製備 16

3-[2-氟-4-[(5-甲氧基-4-甲氧基-2-噻吩基)甲氧基]苯基]丙

酸乙酯

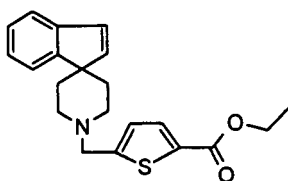


將戴斯-馬丁過碘烷(2.76 g, 6.5 mmol)添加至冷卻至0℃之含於無水二氯甲烷(10 mL)中之3-[2-氟-4-[[5-(羥基甲基)-4-甲氧基-2-噻吩基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯(1.6 g, 4.3 mmol)之溶液中。使反應混合物回溫至室溫及攪拌2小時。將反應混合物用水(15 mL)稀釋，用醋酸乙酯萃取，用水(15 mL)、食鹽水(15 mL)沖洗，用硫酸鈉乾燥、過濾及蒸發至乾。將粗產物經己烷：醋酸乙酯(8.8:1.2)洗提之矽膠層析純化，得到化合物(0.8 g, 50%)。ESI/MS m/z 367.1 (M+H)⁺。

製備 17

5-(螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)噻吩-2-羧酸乙酯

方法 A



將5-(溴甲基)噻吩-2-羧酸甲酯(1.78 g, 7.6 mmol)及二異丙基胺(3.31 mL, 19 mmol)在室溫下添加至含於乙醇(28 mL)中之螺[節-1,4'-哌啶](1.4 g, 6.3 mmol)之溶液中及將反應混合物在90°C下攪拌16小時。將混合物濃縮，用水稀釋，及用醋酸乙酯(2×200 mL)萃取。將合併的萃取物用水(50 mL)及飽和食鹽水(50 mL)沖洗，用硫酸鈉乾燥，過濾，及濃縮，以得到標題化合物(1.5 g, 58%)。ESI/MS m/z 340.1 (M+H)⁺。

方法 B

將螺[節-1,4'-哌啶]鹽酸鹽(128.0 g, 560 mmol)在氮氣氛圍中於30°C下溶於乙醇(1.5 L)中。在30°C下，以10分鐘滴加二異丙基乙基胺(407.4 mL, 1.68 mol)及攪拌20分鐘。在30°C下添加5-(溴甲基)噻吩-2-羧酸甲酯(經LCMS測得~50%純度)(300 g, 1.27 mol)，及在30°C下攪拌10分鐘，及將該混合物加熱至60°C達1小時45分鐘。以TLC監測該反應，顯示仍有起始材料存在。將反應物在30°C下攪拌13小時。將反應混合物濃縮及溶於DCM(10 L)中。伴隨著恒定攪拌，將HCl (1 N, 1.5 L)逐滴添加及收集白色固體沉澱物。將材料溶於DCM(1 L)中，攪拌10分鐘，過濾及在真空(44°C)下乾燥，以得到標題化合物(150.0 g, 76%)。ESI/MS m/z 340.1 (M+H)⁺。

以下化合物係基本上如製備17之方法(方法A)所述製備。

製備編號	化學名稱	ESI/MS (m/z) (M+H)
18	5-(1'H-螺[節-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-1,3-噁唑-2-羧酸乙酯	500
19	2-溴-4-甲基-5-(螺[節-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)噁唑	a
20	2-[(1-甲基螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基]噁唑-5-羧酸乙酯	372
21	5-[(1-甲基螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基]噁吩-2-羧酸乙酯	357
22	4-甲基-5-(螺[節滿-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)噁吩-2-羧酸甲酯	b
23	5-(螺[節滿-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)噁吩-2-羧酸甲酯	342
24	5-(螺[節-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)呋喃-2-羧酸甲酯	324
25	5-(螺[節-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-噁唑-2-羧酸乙酯	355
26	5-(螺[節滿-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)噁唑-2-羧酸乙酯	341
27	5-[(1-甲基螺[吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基]呋喃-2-羧酸甲酯	341

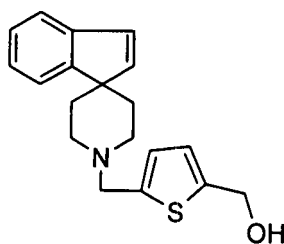
a. 粗產物

b. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 7.53 (s, 0.5H), 7.21-7.12 (m, 2H), 3.76 (s, 1.5H), 3.65 (s, 1H), 2.84-2.82 (d, $J=8$ Hz, 2H), 2.26-2.21 (t, $J=8$ Hz, 1H), 2.16 (s, 1.5H), 1.96-1.92 (d, $J=8$ Hz, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.45-1.42 (m, 1H)。

製備 28

[5-(螺[節-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噁吩基]甲醇

方法 A



將 DIBAL-H (11 mL, 11.06 mmol) 在 -78°C 下添加至含於二氯甲烷 (30 mL) 中之 5-(螺[節-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)噻吩-2-羧酸乙酯 (1.5 g, 4.4 mmol) 之溶液中。使反應混合物回溫至室溫 1 小時，繼而在 0°C 下逐滴添加水。將混合物經由矽藻土過濾，用二氯甲烷萃取，及蒸發至乾，以得到標題化合物 (1.05 g, 76%)。ESI/CMS m/z 312.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

方法 B

將 5-(螺[節-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 (150.0 g, 446.0 mmol) 在氮氣氛圍中於 30°C 下溶於無水二氯甲烷 (3 L) 中。將混合物冷卻至 -78°C 及在氮氣氛圍下伴隨著恒定攪拌，以 1 小時時間，在 -78°C 下滴加 DIBAL-H (1.0 M 甲苯溶液) (1.2 L, 960 mmol)。使反應混合物逐漸回升至 0°C 及在 0°C 下攪拌 3 h 及在 30°C 下攪拌 3 h。將混合物冷卻至 -78°C 及滴加飽和 NH_4OH 水溶液 (1 L)，繼而滴加 DCM (5.0 L)。使混合物回升至室溫及用 DCM 萃取，用水 (2 L) 及飽和食鹽水 (2 L) 沖洗，用硫酸鈉乾燥，及蒸發至乾。將二乙基醚 (500 mL) 添加至殘餘物中，及將混合物攪拌 30 分鐘。將所形成之沉澱物過濾，使濾液蒸發至乾，及與固體組合，得到呈白色固體之標題化合物 (88.0 g, 64%)。ESI/MS m/z 312.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

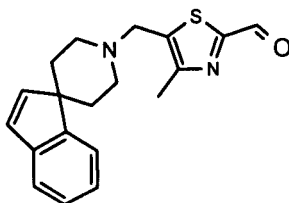
以下化合物基本上係如製備 28 之方法 (方法 A) 所述製

備。

製備編號	化學名稱	ESI/MS (m/z) (M+H)
29	[5-[(1-甲基螺[呔啉-3,4'-吡啶]-1'-基)甲基]-2-呔喃基]甲醇	313
30	[5-(螺[節滿-1,4'-吡啶]-1'-基甲基)噁唑-2-基]甲醇	299
31	[2-(螺[節-1,4'-吡啶]-1'-基甲基)噁唑-5-基]甲醇	313
32	[2-(螺[節滿-1,4'-吡啶]-1'-基甲基)噁唑-5-基]甲醇	315
33	[2-[(1-甲基螺[呔啉-3,4'-吡啶]-1'-基)甲基]噁唑-5-基]甲醇	330
34	[5-[(1-甲基螺[呔啉-3,4'-吡啶]-1'-基)甲基]-2-噁吩基]甲醇	329
35	[4-甲基-5-(螺[節滿-1,4'-吡啶]-1'-基甲基)-2-噁吩基]甲醇	328
36	[5-(螺[節滿-1,4'-吡啶]-1'-基甲基)-2-噁吩基]甲醇	314
37	[5-(螺[節-1,4'-吡啶]-1'-基甲基)-2-呔喃基]甲醇	296
38	[5-(螺[節-1,4'-吡啶]-1'-基甲基)噁唑-2-基]甲醇	297

製備 39

4-甲基-5-(螺[節-1,4'-吡啶]-1'-基甲基)噁唑-2-甲醛



將 n-BuLi(0.713 g, 11.13 mmol) 在 -78°C 下添加至含於 THF 中之 2-溴-4-甲基-5-(螺[節-1,4'-吡啶]-1'-基甲基)噁唑 (3.8 g, 10.12 mmol) 之溶液中。使混合物回升至 -45°C 及攪拌 30 分鐘。將 DMF(1.5 mL) 在 -78°C 下逐滴添加至該混合物中，使該混合物緩慢回溫至室溫及攪拌一小時。將混合物

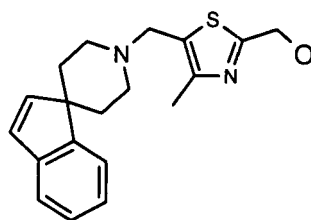
冷卻至 -78°C ，依序用水，繼而用 NH_4Cl 溶液稀釋。將混合物用醋酸乙酯萃取，用 Na_2SO_4 乾燥，及蒸發至乾，以得到標題化合物 (2.8 g, 85%)。ESI/MS m/z 325 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

以下化合物基本上係如製備 39 之方法所述製備。

製備編號	化學名稱	ESI/MS (m/z) ($\text{M}+\text{H}$)
40	5-(螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)噻唑-2-甲醛	311

製備 41

5-(螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-4-甲基-噻唑-2-甲醇



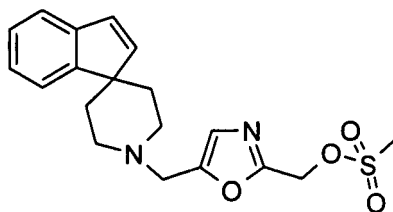
將 DIBAL-H (1 M 己烷溶液, 0.52 g, 3.6 mL, 3.6 mmol) 在 -78°C 下添加至含於 DCM (6 mL) 中之 4-甲基-5-(螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)噻唑-2-甲醛 (0.600 g, 1.8 mmol) 之溶液中及使混合物回溫至室溫及攪拌 1 小時。將混合物冷卻至 -78°C ，用水淬火，過濾，用 DCM 萃取，及蒸發至乾，以得到標題化合物 (0.500 g, 83%)。ESI/MS m/z 327 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

以下化合物基本上係如製備 41 之方法所述製備。

製備編號	化學名稱	ESI/MS (m/z) ($\text{M}+\text{H}$)
42	[5-(螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)噻唑-2-基]甲醇	313

製備 43

甲磺酸[5-(螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)噁唑-2-基]甲基酯



將三乙胺 (0.18 mL, 1.26 mmol) 及甲磺酸酐氯 (0.05 mL, 0.61 mmol) 添加至含於 DCM (10.0 mL) 中之 [5-(螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)噁唑-2-基]甲醇 (0.15 g, 0.51 mmol) 之 0°C 攪拌溶液中。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 小時。將反應混合物用水 (20.0 mL) 及食鹽水 (10.0 mL) 沖洗，用 DCM 萃取，用 Na₂SO₄ 乾燥及蒸發至乾，以得到呈棕色液體之粗產物 (0.18 g)。

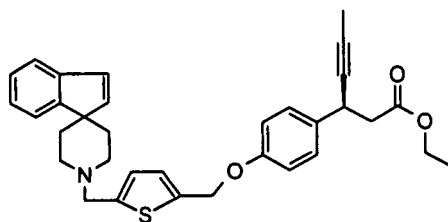
以下化合物基本上係根據製備 43 之方法所述製備。

製備編號	化學名稱	ESI/MS (m/z) (M+H)
44	甲磺酸[5-(螺[茛滿-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)噁唑-2-基]甲基酯	377

製備 45

(3S)-3-[4-[[5-(螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噁吩基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸乙酯

方法 A



將三丁基膦(1.21 g, 6.0 mmol)在0°C下添加至含於THF(5 mL)中之1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.30 g, 5.1 mmol)之溶液中。在0°C下15分鐘之後，添加含於THF(5 mL)中之[5-(螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噻吩基]甲醇(0.8 g, 3.4 mmol)之溶液，反應混合物在0°C下攪拌15分鐘，繼而添加含於THF(5 mL)中之(3S)-3-(4-羥基苯基)己-4-炔酸乙酯(1.07 g, 3.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌16小時，過濾，用水稀釋，及用醋酸乙酯(2×200 mL)萃取。將合併的萃液用水(50 mL)及食鹽水(50 mL)沖洗，用硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮。粗產物經己烷：醋酸乙酯(8.5:1.5)洗提之矽膠層析純化，以得到標題化合物(1.1g, 61%)。ESI/MS m/z 526.2 ($M+H$)⁺。

方法 B

將(3S)-3-(4-羥基苯基)己-4-炔酸乙酯(30.0 g, 129.0 mmol)在氮氣氛圍下溶於THF(600 mL)中及冷卻至0°C。在0°C下緩慢添加DIAD(31.3 g, 154.9 mmol)及將該混合物攪拌30分鐘。將溶於最小量的THF中之PPh₃(40.65 g, 154.9 mmol)及(5-[5-(螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噻吩基]甲醇(48.26 g, 154.9 mmol)之溶液在0°C下添加至該反應混合物中及使該混合物回升至室溫及攪拌12小時。將溶劑蒸發及將殘餘物溶於醋酸乙酯(300 mL)中，用水(2×10體積)及食鹽水(10體積)沖洗，用Na₂SO₄乾燥，及蒸發至乾。粗產物經己烷：醋酸乙酯(9.0:1.0)洗提之矽膠層析純化，以得到標題化合物(33.0 g, 48.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.44-

7.42 (d, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.22-7.12 (m, 2H), 7.03-7.02 (d, 1 H), 6.97-6.92 (m, 3H), 6.89-6.88 (d, 1H), 6.79-6.77 (d, 1H), 6.69-6.67 (d, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.02-4.01 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.94-2.91 (d, 2H), 2.68-2.62 (m, 3H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.39 (s, 1H), 1.27-1.14 (m, 4H), 1.13-1.11 (t, 3H)。

以下化合物基本上係如製備 45 之方法 (方法 A) 所述製備。

製備編號	化學名稱	ESI/MS (m/z) (M+H)
46	(3S)-3-[4-[[5-[(1-甲基螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基]-2-呋喃基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸乙酯	527
47	3-[2-氟-4-[[5-(螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-基)甲基]-2-呋喃基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯	490
48	(3S)-3-[4-[[2-(螺[茚滿-1,4'-哌啶]-1'-基)甲基]噻唑-5-基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸乙酯	529
49	(3S)-3-[4-[[4-甲基-5-(螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-基)甲基]噻唑-2-基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸乙酯	541
50	3-[2-氟-4-[[4-甲基-5-(螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-基)甲基]噻唑-2-基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯	521
51	(3S)-3-[4-[[2-[(1-甲基螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基]噻唑-5-基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸乙酯	544
52	(3S)-3-[4-[[5-(螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-基)甲基]噻唑-2-基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸乙酯	527
53	(3S)-3-[4-[[2-(螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-基)甲基]噻唑-5-基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸乙酯	527
54	(3S)-3-[4-[[5-[(1-甲基螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基]-2-噻吩基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸乙酯	543

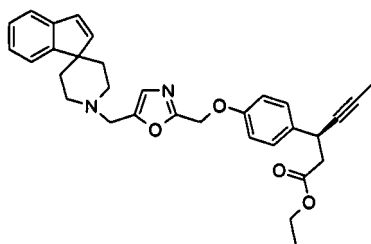
55	3-[2-氟-4-[[5-[(1-甲基螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基]-2-噻吩基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯	523
56	(3S)-3-[4-[[4-甲基-5-(螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噻吩基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸乙酯	540
57	(3S)-3-[4-[[4-甲基-5-(螺[茚滿-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噻吩基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸乙酯	542
58	3-[2-氟-4-[[4-甲基-5-(螺[茚滿-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噻吩基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯	522
59	3-[2-氟-4-[[4-甲基-5-(螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噻吩基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯	520
60	3-[2-氟-4-[[5-(螺[茚滿-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噻吩基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯	a
61	(3S)-3-[4-[[5-(螺[茚滿-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噻吩基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸乙酯	528
62	(3S)-3-[4-[[4-甲基-2-(螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)噻唑-5-基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸乙酯	541
63	(3S)-3-[4-[[5-(螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-呋喃基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸乙酯	510
64	3-[4-[[5-[[[(1Z,2Z)-2-亞烯丙基-1-亞乙基-8-氮雜螺[4.5]癸-3-烯-8-基]甲基]-2-噻吩基]甲氧基]-2-氟-苯基]丙酸乙酯	B

a. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.18-7.14 (m, 4H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.94-6.93 (d, $J=4$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.70-6.66 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.14-4.09 (q, $J=4$ Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.92-2.86 (m, 6H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.24-2.04 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 5H), 1.28-1.23 (m, 6H)。

b. 粗產物

製備 65

(3S)-3-[4-[[5-(螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)噁唑-2-基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸乙酯



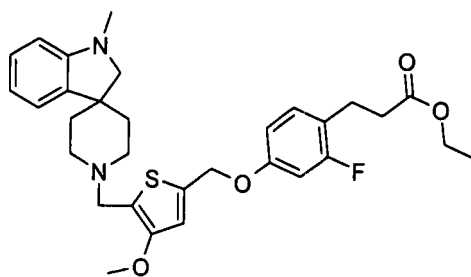
將 Cs_2CO_3 (0.39 g, 1.2 mmol) 及 (3S)-3-(4-羥基苯基)己-4-炔酸乙酯 (0.13 g, 0.57 mmol) 添加至含於乙腈 (10.0 mL) 中之甲磺酸 [5-(1'H-螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-1,3-噁唑-2-基]甲基酯 (0.18 g, 0.48 mmol) 之溶液中。將反應混合物在 80°C 下攪拌 1 小時及經由矽藻土過濾。將濾液蒸發至乾及藉由矽膠層析純化，用己烷：醋酸乙酯 (6.0:4.0) 洗提，以得到淺黃色油之標題化合物 (0.07 g, 28.2%)。ESI/MS m/z 511.5 ($M+1$)。

以下化合物基本上係如製備 65 之方法所述製備。

製備編號	化學名稱	ESI/MS (m/z) ($M+H$)
66	(3S)-3-[4-[[5-(螺[茛滿-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)噁唑-2-基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸乙酯	513

製備 67

3-[2-氟-4-[[4-甲氧基-5-[(1-甲基螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基]-2-噁吩基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯



將 1-甲基螺[吡啶-3,4'-哌啶] (0.258 g, 1.0 mmol) 及 NaCNBH₃ (0.273 g, 4.3 mmol) 添加至含於甲醇中之 3-[2-氟-4-[(5-甲氧基-4-甲氧基-2-噻吩基)甲氧基]苯基]丙酸乙酯 (0.4 g, 1.0 mmol) 之 0°C 溶液中。使反應混合物回溫至室溫及攪拌 12 小時。將混合物用水 (15 mL) 稀釋及用醋酸乙酯萃取。將有機層用水 (10 mL) 及食鹽水 (10 mL) 沖洗，用硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮。將粗材料藉由製備型 TLC 純化，以得到呈無色液體之標題化合物 (0.2 g, 33%)。ESI/MS m/z 553.2 (M+H)⁺。

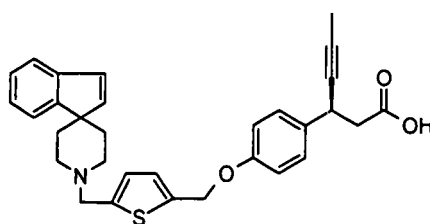
以下化合物基本上係如製備 67 之方法所述製備。

製備編號	化學名稱	ESI/MS (m/z) (M+H)
68	3-[2-氟-4-[[4-甲氧基-5-(螺[茚滿-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噻吩基]甲氧基]苯基]丙酸乙酯	538

實例 1

(3S)-3-[4-[[5-(螺[茚滿-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噻吩基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸

方法 A



將 5 M NaOH(0.83 mL, 4.1 mmol)添加至含於乙醇(6 mL)中之(3S)-3-[4-[[5-(螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噻吩基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸乙酯(1.1 g, 2.0 mmol)之溶液中及將混合物在微波條件、90°C下反應5分鐘。將混合物濃縮，溶於水中，用 2 N HCl酸化，及用氯仿(2×50 mL)萃取。將組合的萃取物用飽和NaHCO₃(2×5 mL)、NH₄Cl(2×5 mL)、水(2×5 mL)及飽和食鹽水(2×5 mL)沖洗，用硫酸鈉乾燥，過濾及濃縮，以得到呈米白色固體之標題化合物(0.746 g, 71%)。 ¹H NMR (DMSO d₆, 400 MHz) δ 12.2 (bs, 1H), 7.43-7.41 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.31-7.25 (dd, J=6.8 Hz, 3H), 7.21-7.13 (m, J=7.2 Hz, 2H), 7.02-7.01 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.96-6.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.92-6.90 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.88-6.87 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.77-6.76 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.94-2.901 (t, J=11.2 Hz, 2H), 2.59-2.57 (d, J=7.6 Hz, 2H), 2.41-2.36 (t, J=11.2 Hz, 2H), 2.08-2.03 (t, J=10.4 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.22 (s, 2H), ESI/MS m/z 498 (M+H)⁺。

方法 B

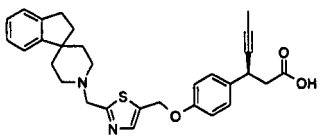
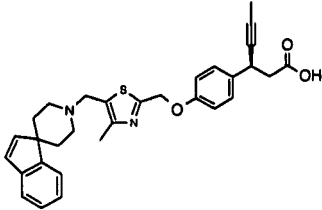
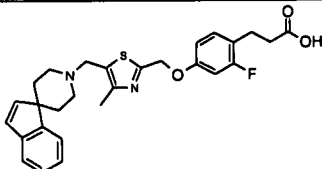
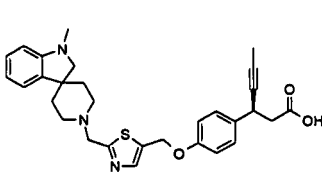
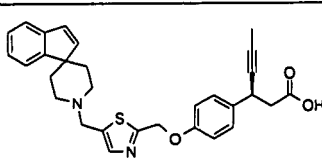
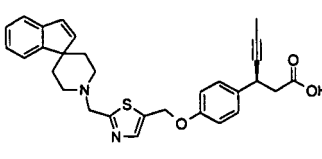
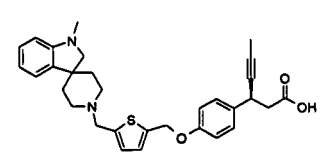
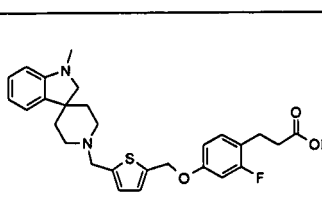
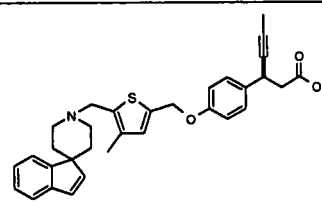
將(3S)-3-[4-[[5-(螺[茛-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噻吩基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸乙酯(33.0 g, 62.7 mol)溶於乙醇(600 mL)中及將混合物冷卻至10至15°C。將 5 M NaOH(5.02 g, 125.5 mmol)緩慢添加及將混合物攪拌10分鐘，繼而加熱至80°C 2小時。將溶劑蒸發及將混合物溶於最少量的水中。用 1 N HCl溶液將pH調節至~7.0。將溶液

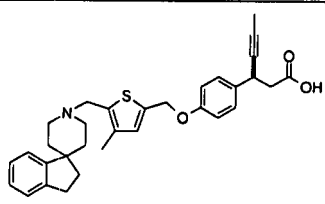
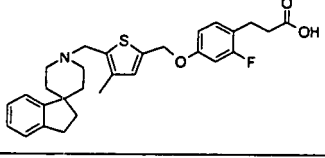
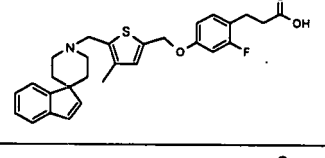
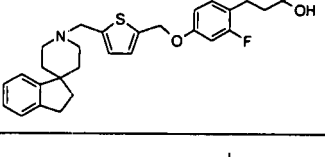
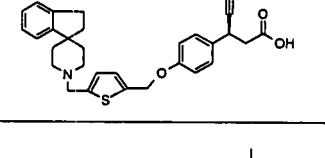
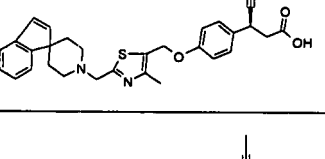
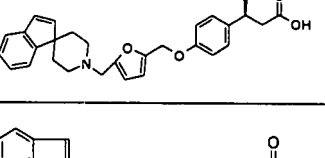
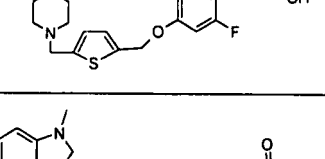
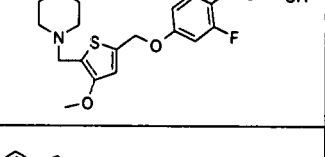
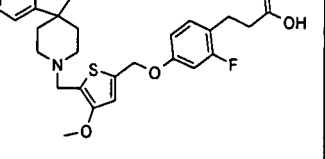


用醋酸乙酯(2×300 mL)萃取，用食鹽水沖洗，用硫酸鈉乾燥及蒸發至乾。將甲基第三丁基醚(300 mL)及0.2%甲醇添加至粗產物中及將混合物攪拌30分鐘。將所得沉澱物過濾及在真空、48℃下乾燥，以得到呈乳色固體之標題化合物(24.0 g, 76%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.217 (s, 1H), 7.438-7.421 (d, 1H), 7.330-7.271 (m, 3H), 7.228-7.126 (m, 2H), 7.046-7.039 (d, 1H), 6.978-6.906 (m, 4H), 6.795-6.781 (d, 1H), 5.213 (s, 2H), 3.972-3.928 (m, 1H), 3.788 (bs, 2H), 2.945 (m, 2H), 2.608-2.589 (d, 2H), 2.422 (m, 2H), 2.107-2.051 (m, 2H), 1.778-1.772 (s, 3H), 1.233-1.148 (m, 2H)。

以下化合物基本上係根據實例1之方法(方法A)所述製備。

實例編號	化學名稱	結構	ESI/MS (m/z) (M+H)
2	(3S)-3-[4-[[5-[(1-甲基螺[吡啶啉-3,4'-吡啶]-1'-基)甲基]-2-呋喃基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸		499
3	(3S)-3-[4-[[5-(螺[茚滿-1,4'-吡啶]-1'-基甲基)噁唑-2-基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸		485
4	(3S)-3-[4-[[5-(螺[茚滿-1,4'-吡啶]-1'-基甲基)噁唑-2-基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸		483
5	3-[2-氟-4-[[5-(螺[茚滿-1,4'-吡啶]-1'-基甲基)-2-呋喃基]甲氧基]苯基]丙酸		461

6	(3S)-3-[4-[[2-(螺[茚满-1,4'-吡啶]-1'-基甲基)噻唑-5-基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸		501
7	(3S)-3-[4-[[4-甲基-5-(螺[茚满-1,4'-吡啶]-1'-基甲基)噻唑-2-基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸		513
8	3-[2-氟-4-[[4-甲基-5-(螺[茚满-1,4'-吡啶]-1'-基甲基)噻唑-2-基]甲氧基]苯基]丙酸		493
9	(3S)-3-[4-[[2-[(1-甲基螺[吲哚啉-3,4'-吡啶]-1'-基)甲基]噻唑-5-基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸		516
10	(3S)-3-[4-[[5-(螺[茚满-1,4'-吡啶]-1'-基甲基)噻唑-2-基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸		499
11	(3S)-3-[4-[[2-(螺[茚满-1,4'-吡啶]-1'-基甲基)噻唑-5-基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸		499
12	(3S)-3-[4-[[5-[(1-甲基螺[吲哚啉-3,4'-吡啶]-1'-基)甲基]-2-噻吩基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸		515
13	3-[2-氟-4-[[5-[(1-甲基螺[吲哚啉-3,4'-吡啶]-1'-基)甲基]-2-噻吩基]甲氧基]苯基]丙酸		495
14	(3S)-3-[4-[[4-甲基-5-(螺[茚满-1,4'-吡啶]-1'-基甲基)-2-噻吩基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸		512

15	(3S)-3-[4-[[4-甲基-5-(螺[茛滿-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噻吩基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸		514
16	3-[2-氟-4-[[4-甲基-5-(螺[茛滿-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噻吩基]甲氧基]苯基]丙酸		494
17	3-[2-氟-4-[[4-甲基-5-(螺[茛滿-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噻吩基]甲氧基]苯基]丙酸		492
18	3-[2-氟-4-[[5-(螺[茛滿-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噻吩基]甲氧基]苯基]丙酸		478
19	(3S)-3-[4-[[5-(螺[茛滿-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噻吩基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸		500
20	(3S)-3-[4-[[4-甲基-2-(螺[茛滿-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)噻唑-5-基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸		513
21	(3S)-3-[4-[[5-(螺[茛滿-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-呋喃基]甲氧基]苯基]己-4-炔酸		482
22	3-[2-氟-4-[[5-(螺[茛滿-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噻吩基]甲氧基]苯基]丙酸		478
23	3-[2-氟-4-[[4-甲氧基-5-[(1-甲基螺[吡啶啉-3,4'-哌啶]-1'-基)甲基]-2-噻吩基]甲氧基]苯基]丙酸		525
24	3-[2-氟-4-[[4-甲氧基-5-(螺[茛滿-1,4'-哌啶]-1'-基甲基)-2-噻吩基]甲氧基]苯基]丙酸		510

T2D之原因據信係兩倍的抗胰島素性，及胰腺β細胞逐

漸衰竭，無法產生適量胰島素來降低循環中之葡萄糖濃度。當正常的胰島素濃度不能將循環血漿葡萄糖釋放至標靶組織(其包括骨骼肌及脂肪組織)中時，即發展出抗胰島素性。隨著胰腺產生更多的胰島素以補償因抗胰島素性所致之過高的葡萄糖濃度，胰腺 β 細胞最終耗盡，及無法再分泌額外的胰島素。隨著時間的推移，胰腺 β 細胞完全失能，及具有T2D之患者變得類似第1型糖尿病患者。高濃度的循環葡萄糖係糖尿病的標誌，及可最終導致嚴重的併發症，諸如心臟病及中風、高血壓、失明、腎及神經損傷、感染及牙齦疾病。因此，儘早用運動；適合的膳食；口服抗糖尿病治療劑；及最終用胰島素控制及治療T2D相當重要。本發明所主張之化合物可提供額外的醫藥治療選項。以選擇性調節GPR40之化合物特別理想。

GPR40：資訊

最近由Nagasumi所報告，使用在胰島素II發動子的控制下過度表現人類基因之基因改造的小鼠的研究結果，尤其在抗胰島素性之齧齒動物模型中，進一步支持GPR40在調節活體內GDIS及血漿葡萄糖濃度中具有重要作用。Nagasumi K等人，Overexpression of GPR40 in pancreatic β -cells augments glucose-stimulated insulin secretion and improves glucose tolerance in normal and diabetic mice Diabetes 58: 1067-1076, 2009。亦參見Briscoe CP等人，The orphan G protein-coupled receptor GPR40 is activated by medium and long chain fatty acids, Journal Biological

Chemistry 278: 11303-11311, 2003。此等發現進一步支持新穎 GPR40 調節劑化合物之發展特別希望用於 T2D 之治療中。

鈣流量初步分析

文中所舉例之混合物基本上係如以下測試，且其對於鈣流量初步分析表現低於 1 μ M 之 EC₅₀ 值。

此分析係藉由測量當配位體結合及活化 GPR40 時產生的細胞內鈣濃度之增加，藉此證實 GPR40 激動劑之效能及效力，用於篩選化合物。過度表現人類 GPR40 cDNA 之 HEK293 細胞保持在 37°C 及 5% CO₂ 下，補充 10% FBS 及 800 μ g/ml 遺傳黴素之依 3:1 之比率之杜氏改良伊格氏 (Dulbecco's modified Eagle's) 培養基與 F12 培養基中，用於研究。激動劑分析係使用鈣 4 染色分析套組 (Molecular Devices)，在無脂肪酸之 BSA 的存在下 (0.1%) 或不存在下，於分析緩衝液 (1X HBSS (漢克平衡鹽溶液 (Hank's Balanced Salt Solution) & 20 mM HEPES (4-(2-羥基乙基)-1-哌嗪乙磺酸)) 中進行。使用螢光成像板讀取器 (FLIPR)，根據細胞內鈣之增加，測定受體活化作用。超過基線之螢光中最大變化則用於測定激動劑反應。該化合物之 EC₅₀ (達最大反應之一半時的有效濃度) 值係使用 Excel Fit 軟體 (第 4 版本; IDBS) 藉由繪製濃度對相對螢光單位 (RFU) 之圖而計算。效力百分比係基於該化合物相較於天然配位體 (亞油酸) 而表現之最大反應而計算。在此分析中，檢測實例 1 之測試化合物具有 114 +/- 93 nM 的 EC₅₀，效力為 91 +/- 9%。

此等結果進一步證實其作為GPR40激動劑之所希望之效能及效力。

葡萄糖依賴性胰島素分泌(GDIS)分析

由於已知GPR40之活化可造成依賴於高葡萄糖濃度之胰島素分泌，因此發展出兩種分開的分析系統(胰島瘤細胞株及初級齧齒動物胰島)，以進一步在以上所論述之GPR40初步分析中判別已知可增加細胞內鈣之化合物。

使用小鼠胰島瘤細胞株Min6進行GDIS分析。Min6細胞係保持於包含非必需胺基酸、10% FBS、50 mM 2-巰基乙醇及1%盤尼西林及鏈黴素及在37°C下添加5% CO₂之杜氏改良伊格氏(Dulbecco's Modified Eagle's)培養基(DMEM)中。在試驗的當天，將細胞用200 μ l不含葡萄糖之預熱克氏-林格氏(Krebs-ringer)緩衝液沖洗兩次。添加200 μ L包含2.5 mM葡萄糖之預熱克氏-林格氏(Krebs-ringer)緩衝液，用於使細胞挨餓，繼而在高濃度的葡萄糖(25 mM)存在下添加化合物。將分析板在37°C下培養2小時。在2 h培養末期，將上清液輕輕地轉移至微孔濾板中及在200 g(重力)下旋轉3分鐘。使用Mercodia胰島素評估套組分析胰島素。添加1 μ M的實例1及25 mM葡萄糖至Min6細胞中，所造成之胰島素分泌比僅添加25 mM葡萄糖時，在統計學上明顯增加兩倍。

亦以使用初級齧齒動物蘭氏(Langerhans)胰島之GDIS分析用於判別所例舉之化合物。藉由膠原酶消化及分離液密度梯度分離法，自雄性SD(Sprague Dawley)大鼠單離出胰

島。胰島在含有 GlutaMAXn(穩定化，L-穀胺醯胺之二肽形式(Invitrogen catalog # 61870-010))之RPMI-1640培養基中培養過夜，以促進自單離製程恢復。在48-孔板中之EBSS(Earle's平衡鹽溶液)中培養90分鐘，測定胰島素分泌。簡言之，將胰島首先在具有2.8 mM葡萄糖之EBSS中預培養30分鐘，之後轉移至包含150 μ l 2.8 mM 葡萄糖之48-孔板(四種胰島/孔)及與含有2.8或11.2 mM葡萄糖之150 μ l EBSS，在測試化合物的存在下或不存在下培養90分鐘。在培養末期，將緩衝液自孔移除及使用大鼠胰島素ELISA套組(Mercodia)分析胰島素濃度。在此分析系統中，投與不同濃度之實例1，造成其胰島素比僅用11.2 mM葡萄糖時增加4倍。

選擇性分析

過氧化物酶增殖體-活化受體(PPAR) α 、 δ 、及 γ 結合性及功能分析：

因為已知GPR40可藉由配位體活化成PPAR，在PPAR α 、PPAR δ 、及PPAR γ 結合及功能分析中檢測實例化合物，以測定實例化合物對GPR40之選擇性。文中所例舉之化合物係基本上如以下PPAR結合性之說明進行測試，及一般在測試化合物之10 μ M濃度下具有大於1000 nM的結合值，及因此認為係負PPAR活性。

化合物對PPAR α 、 δ 、及 γ 受體之結合親和力係使用閃爍近似分析法(SPA)技術評估。採用生物素化寡核苷酸正向複本2(DR2)，將受體結合至經矽酸鈣抗生物鏈菌素蛋白包

覆之 SPA 珠粒上。PPAR α 、 δ 、 γ 及類視黃素 X 受體 (RXR) α 係在 HEK293 細胞中過度表現，且採用包含該特異性受體之細胞溶解產物用於個別分析中。DR2 係以 30 分鐘的時間，於包含 10 mM HEPES pH 7.8、80 mM KCl、0.5 mM MgCl_2 、1 mM DTT、0.5% 3[(3-膽鹼胺基丙基)二甲基胺基]-丙烷磺酸 (CHAPS)、及 4.4% 牛血清之結合緩衝液中附接至 SPA 珠粒上。該細胞溶解產物係在用於 α 及 δ 受體分析之放射性標記 ($\sim 0.033.8 \mu\text{Ci } ^3\text{H}$) PPAR α/δ 雙重激動劑參考化合物、用於 γ 受體分析之放射性標記 ($\sim 0.037.3 \mu\text{Ci } ^3\text{H}$) PPAR γ 激動劑參考化合物、110.3 μg 經釷 SPA 抗生物鏈菌素蛋白包覆之珠粒、0.126 nM HD Oligo DR2、及 0.3 μg PPAR α 與 0.5 μg RXR α 、0.5 μg PPAR δ 與 0.5 μg RXR α 、或 1.25 μg PPAR γ 與 3.03 μg RXR α 之存在下，於添加 14% 甘油及 5 μg 的經剪切之鮭魚精子 DNA 的上述結合緩衝液中，於具有 11 種濃度之一的化合物之各孔中培養。非特異性結合係在用於 α 及 δ 受體分析之 10,000 nM 未經標記之 PPAR α/δ 雙重激動劑參考化合物及用於 γ 受體分析之 PPAR γ 激動劑參考化合物的存在下測定。該結合反應(在 96 孔 [Costar 3632] 板中每孔 100 μl) 培養 10 h，及於 Wallac Microbeta 上計算每分鐘衰變數 (dpm)。化合物之受體結合親和力 (IC_{50}) 係藉由擬合具有 4-參數邏輯程式之 11 點濃度反應曲線而測定。 K_i 係使用 Cheng-Prussoff 程式，自 IC_{50} 測定，及 K_d 係藉由飽和結合性測定。針對實例 1 化合物，在至高 10 μM 的濃度之任何三種 PPAR 結合分析中均未檢測到任何結合性。因

此，文中所述之分析法支持實例1化合物可選擇性地活化GPR40，同時避免非所欲之PPAR活性。實例化合物對於PPAR同功異型物之相對IC₅₀一般大於10 μM，其表示該化合物可避免PPAR活性，同時提供所希望之GPR40活化。

亦採用Gal4 PPAR α 、Gal4 PPAR δ 、及PPAR γ 報告子功能分析法監測實例化合物之選擇性。取衍生自非洲青猴之腎臟組織之CV1細胞，使用Fugene，經不同的受體及報告子質粒轉染。對於Gal4 PPAR α 及PPAR δ 分析法，使用包含酵母轉錄蛋白Gal4反應元素之五種串聯副本(係由腺病毒之主要晚發發動子驅動之螢光蟲螢光素酶基因之經選殖上游)之報告子質粒與經由組成性表現包含Gal4 DNA結合區域(DBD)、及PPAR α 或PPAR δ 配位體結合區之雜交蛋白質質粒驅動之類人猿病毒40(SV40)一起轉染。對於PPAR γ 分析，編碼PPAR γ 及RXR α 之質粒(其皆由巨細胞病毒(CMV)發動子驅動)係與包含由TK發動子及受體反應元素(2X PPRE)驅動之螢光素酶報告子cDNA之質粒一起轉染。細胞係在含有5%經過活性炭吸附之FBS的DMEM培養基之T225cm²細胞培養燒瓶中轉染。在培養過夜之後，轉染細胞係經胰蛋白酶處理，塗佈在包含5%經過活性炭吸附之FBS的DMEM培養基之不透明的96孔培養皿(15,000細胞/孔)中，培養4 h，及暴露至以半對數稀釋之0.17 nM至10 μM的測試化合物或參考化合物。在用化合物培養24小時之後，使細胞裂解，由螢光之受體活化之測量值測定螢光素酶活性。將數據擬合至四參數擬合邏輯模型以測定EC₅₀

值。最大刺激百分比係相對於用10 μ M適宜PPAR激動劑參考化合物所獲得最大刺激性而測定。當在上述特異性PPAR共轉染(CTF)/功能分析中檢測至高10 μ M時，用實例1之化合物未檢測到PPAR α 、PPAR δ 、或PPAR γ 之功能活化。因此，該分析顯示，該實例化合物可如所希望避免PPAR激動劑活性。

活體內效力：腹膜內葡萄糖耐受性測試(IPGTT)

為檢測實例化合物於活體內活化GPR40以產生抗糖尿病效力，即增加胰島素及降低葡萄糖濃度之能力，在IPGTT中，使用各測試化合物，完成4天之腹膜內葡萄糖耐受性測試(ipGTT)研究。

將雄性Balb/c(Albino小鼠)小鼠(8至9周齡)單獨飼養，及用正常的之齧齒動物膳食及水餵養，可隨意取食。將動物稱重及根據體重隨機分組及記錄每天的體重。一旦開始研究，則使用含有甲基纖維素及非離子活性劑tween-80之調配物，對動物每天經口投藥一次，持續三天。在4-天IPGTT研究之前晚，使動物在潔淨的籠中禁食一夜。在IPGTT(第4天)的早晨，僅在IPGTT(葡萄糖2 g/kg, i.p.)之前60分鐘，使動物經口服投與化合物或媒劑。在葡萄糖攻毒之後0、3、7、15、30、及60分鐘，自尾部血液測定血液葡萄糖濃度。將血漿單離及用於評估各胰島素濃度。由各處理之t=0至t=60分鐘之血液葡萄糖偏移分佈之積分值，計算曲綫(AUC)下面積。由化合物之AUC數據相對於媒劑組之AUC，計算葡萄糖之降低百分比。測試化合物係以

0.1、0.3、1.0、3.0、或10 mg/kg經口服投與，及正對照係投與10 mg/kg。在GTT期間，3分鐘時間點處，未見實例1之化合物或正對照之濃度明顯降低葡萄糖濃度。反之，以0.3、1.0、3.0、及10 mg/kg劑量投與實例1之化合物及正對照，在7分鐘時間點時，及以0.1、0.3、1.0、及3.0 mg/kg劑量投與實例1之化合物，在15、30、及60分鐘時間點時，葡萄糖濃度明顯降低。正對照係在30及60分鐘時間點時明顯降低葡萄糖濃度。基於AUC，降低葡萄糖之實例1化合物之ED₅₀係0.21 mg/kg。在此研究中，胰島素濃度係在3.0及10.0 mg/kg劑量的實例1化合物時明顯增加，此點與GPR40之活化作用一致。此研究之結果證實實例1之活化GPR40作用可導致活體內抗糖尿病效力。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記

※ 申請案號：99138725

※ 申請日：99.11.10

※IPC 分類：

C07D	471/10	2006.01
C07D	405/06	2006.01
C07D	409/06	2006.01
C07D	413/06	2006.01
C07D	417/06	2006.01
A61K	31/438	2006.01
A61P	3/10	2006.01

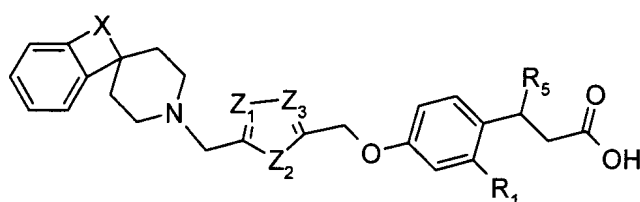
一、發明名稱：(中文/英文)

新穎螺哌啶化合物

NOVEL SPIROPIPERIDINE COMPOUNDS

二、中文發明摘要：

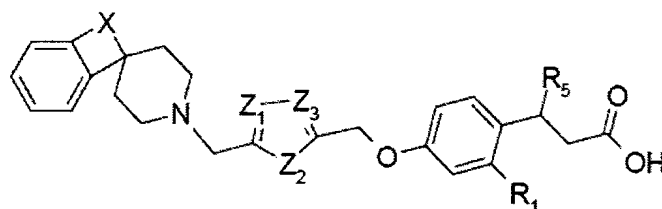
本發明係關於一種下式化合物：



或其醫藥上可接受鹽，以及一種醫藥組合物，及一種治療糖尿病之方法。

三、英文發明摘要：

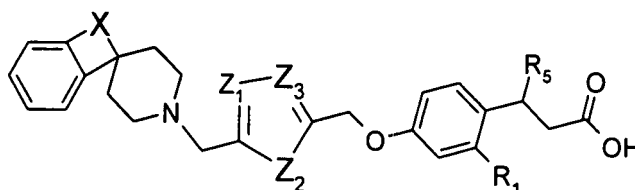
A compound of the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof as well as a pharmaceutical composition, and a method for treating diabetes.

七、申請專利範圍：

1. 一種下式化合物：



或其醫藥上可接受鹽；

其中：

R_1 係選自由H、F及Cl組成之群；

R_5 係H或 $-C\equiv CCH_3$ ；

X係選自由 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、及 $-N(R_7)CH_2-$ 組成之群；

R_7 係選自由H及 C_{1-3} 烷基組成之群；

Z_1 係選自由 $-C(R_3)-$ 及 $-N-$ 組成之群；

R_3 係選自由H、 OCH_3 、及 CH_3 組成之群；

Z_2 係選自由 $-S-$ 及 $-O-$ 組成之群；

Z_3 係選自由 $-C(R_4)-$ 及 $-N-$ 組成之群；

R_4 係選自由H、 OCH_3 、及 CH_3 組成之群；及

其中選自由 Z_1 及 Z_3 組成之群之至少一者係 $-C(R_3)-$ 或 $-C(R_4)-$ 。

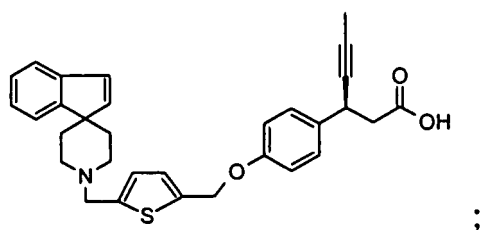
2. 如請求項1之化合物或其鹽，其中 R_1 係H。

3. 如請求項1至2中任一項之化合物或其鹽，其中 R_5 係 $-C\equiv CCH_3$ 。

4. 如請求項3之化合物或其鹽，其中該化合物係S異構體。

5. 如請求項1之化合物或其鹽，其中 R_1 係F及 R_5 係H。

6. 如請求項1、2及5中任一項之化合物，其中 Z_2 係-S-。
7. 如請求項1、2及5中任一項之化合物或其鹽，其中 Z_1 係
-C(R₃)-。
8. 如請求項1、2及5中任一項之化合物或其鹽，其中 R_3 係H
或CH₃。
9. 如請求項1、2及5中任一項之化合物或其鹽，其中 Z_3 係
-C(R₄)-。
10. 如請求項9之化合物或其鹽，其中 R_4 係H。
11. 如請求項1、2及5中任一項之化合物或其鹽，其中X係
-CH=CH-。
12. 如請求項1、2及5中任一項之化合物或其鹽，其中X係
-N(R₇)CH₂-。
13. 如請求項12之化合物或其鹽，其中 R_7 係CH₃。
14. 如請求項1、2及5中任一項之化合物或其鹽，其中該化
合物係醫藥上可接受鹽。
15. 一種下式化合物



或其醫藥上可接受鹽。

16. 如請求項1、2、5及15中任一項之化合物或其醫藥上可
接受鹽，其係用於治療。
17. 如請求項1、2、5及15中任一項之化合物或其醫藥上可

接受鹽，其係用於治療糖尿病。

18. 一種醫藥組合物，其包含醫藥上可接受載劑及至少一種如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥上可接受鹽。
19. 如請求項18之醫藥組合物，其進一步包含另一藥劑。
20. 一種如請求項1至15中任一項之化合物或其醫藥上可接受鹽於製造用於治療糖尿病之藥劑之用途。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：