



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101827832 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 07

(21) 申请号 200880109615. 0

代理人 程伟

(22) 申请日 2008. 10. 07

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

2266/CHE/2007 2007. 10. 08 IN

C07D 277/46(2006. 01)

A61K 31/427(2006. 01)

A61P 3/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 03. 31

A61P 3/06(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IN2008/000650 2008. 10. 07

A61K 31/426(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/047798 EN 2009. 04. 16

(56) 对比文件

WO 03055482 A1, 2003. 07. 10, 第 1-6 页, 权利要求 1.

(73) 专利权人 阿德维纳斯治疗私人有限公司

地址 印度班加罗尔

WO 0208209 A1, 2002. 01. 31, 第 53 - 55 页.

CN 1568185 A, 2005. 01. 19, 说明书第 1-33 页.

(72) 发明人 D·本尼亚 S·B·博萨莱

G·S·卡普提 V·P·帕列 S·德

K·A·穆凯蒂亚尔 B·戴夫

A·德什潘德 S·库尔哈德

B·科巴尔 K·奈克 S·坎达卡尔

审查员 云益鸣

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司

11314

权利要求书7页 说明书38页

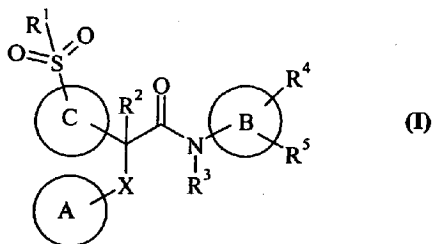
(54) 发明名称

作为葡糖激酶活化剂的乙酰胺衍生物、其制备方法及应用

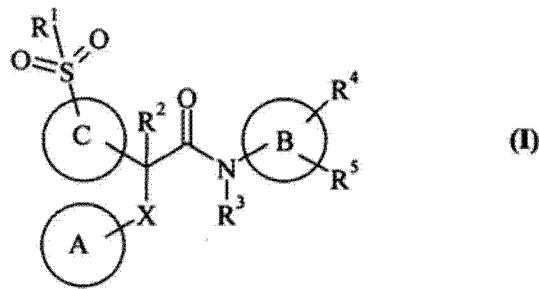
(57) 摘要

本发明公开了式 (I) 的乙酰胺衍生化合物, 它们的立体异构体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、多形体、溶剂化物和制剂, 其用于预防、处理、治疗、控制发展或辅助治疗其中葡糖激酶的活化是有利的疾病和 / 或医学状况。本公开也提供了这些乙酰胺衍生化合物的制备方法。

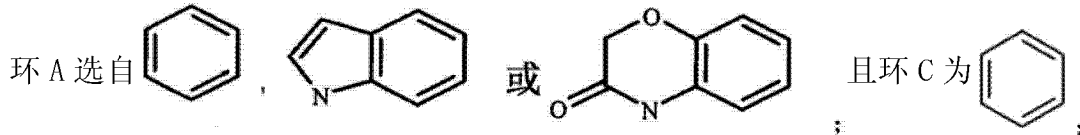
CN 101827832 B



1. 一种式(I)的化合物



或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐和制剂,其中,



其中环 A 任选地由 1 至 4 个取代基取代,所述取代基独立地选自如下基团:卤素、单卤代 C_{1-10} 烷基、双卤代 C_{1-10} 烷基、全卤代 C_{1-10} 烷基、氰基、硝基、 C_{1-10} 烷基、烯基、炔基、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)_pNR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-OS(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)R^6$ 、 C_{3-15} 环烷基或环烷基烷基;

环 C 任选地由 1 至 4 个取代基取代,所述取代基独立地选自如下基团:卤素、单卤代 C_{1-10} 烷基、双卤代 C_{1-10} 烷基、全卤代 C_{1-10} 烷基、氰基、硝基、 C_{1-10} 烷基、烯基、炔基、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-NR^6S(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)R^6$ 、 C_{3-15} 环烷基或环烷基烷基;

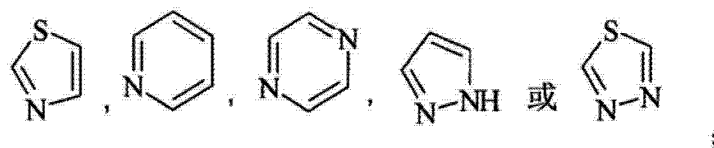
$p=0-2$; $n=0-4$;

R^6 和 R^7 独立地选自如下基团:氢、 C_{1-10} 烷基、烯基或炔基;

R^8 和 R^9 独立地选自氢、氟、 OR^6 、 C_{1-10} 烷基或全氟 C_{1-10} 烷基;

X 代表 O;

环 B 选自



R^1 为 C_3-C_6 环烷基;

R^2 为氢;

R^3 为氢;

R^4 和 R^5 独立地选自如下基团:氢、卤素、 C_{1-10} 烷基、烯基、炔基、 $-OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nOR^6$ 或 $-C(R^8R^9)_nCO(R^6)$;

其中 $n=0-4$;

R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如上所述;

其中烯基为含有 3 至 10 个碳原子,并具有 1 至 4 个双键的直链或支链的单环或多环不饱和和烃;且炔基为含有 3 至 10 个碳原子并含有 1 至 3 个三键的直链或支链的烃。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物,该化合物为

2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺,
(+)2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺,
(-)2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺,
N-(5-氯噻唑-2-基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰胺,
(+)N-(5-氯噻唑-2-基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰胺,
(-)N-(5-氯噻唑-2-基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰胺,
2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺,
(+)2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺,
(-)2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺,
2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺,
(+)2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺,
(-)2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺,
2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺,
(+)2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺,
(-)2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺,
2-(4-氯苯氧基)-2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺,
(+)2-(4-氯苯氧基)-2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺,
(-)2-(4-氯苯氧基)-2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺,
2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-[1,3,4]噻二唑-2-基-乙酰胺,
(+)2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-[1,3,4]噻二唑-2-基-乙酰胺,
胺,
(-)2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-[1,3,4]噻二唑-2-基-乙酰胺,
胺,
2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-[1,3,4]噻二唑-2-基-乙酰胺,
(+)2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-[1,3,4]噻二唑-2-基-乙酰胺,
胺,
(-)2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-[1,3,4]噻二唑-2-基-乙酰胺,
胺,
2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-(1H-吡啶-5-基氧基)-乙酰胺,
(+)2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-(1H-吡啶-5-基氧基)乙酰胺,
胺,
(-)2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-(1H-吡啶-5-基氧基)乙酰胺,
胺,
2-(3-乙酰氨基苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺,
(+)2-(3-乙酰氨基苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺,
胺,
(-)2-(3-乙酰氨基苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺,
胺,
2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-吡啶-2-基-乙酰胺,

- (+)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-吡啶-2-基-乙酰胺,
(-)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-吡啶-2-基-乙酰胺,
2-(3-氯-4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟-噻唑-2-基)乙酰胺,
(+)-2-(3-氯-4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟-噻唑-2-基)乙酰胺,
(-)-2-(3-氯-4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟-噻唑-2-基)乙酰胺,
2-(3-氯-4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(1H-吡唑-3-基)乙酰胺,
(+)-2-(3-氯-4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(1H-吡唑-3-基)乙酰胺,
(-)-2-(3-氯-4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(1H-吡唑-3-基)乙酰胺,
2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酰胺,
(+)-2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酰胺,
(-)-2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酰胺,
2-(4-氯-2-氟苯氧基)-N-(5-氯吡啶-2-基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰胺,
(+)-2-(4-氯-2-氟苯氧基)-N-(5-氯吡啶-2-基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰胺,
(-)-2-(4-氯-2-氟苯氧基)-N-(5-氯吡啶-2-基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰胺,
2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺,
(+)-2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺,
(-)-2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺,
2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(5-甲基噻唑-2-基)乙酰胺,
(+)-2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(5-甲基噻唑-2-基)乙酰胺,
(-)-2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(5-甲基噻唑-2-基)乙酰胺,
2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(1H-吡唑-3-基)乙酰胺,
(+)-2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(1H-吡唑-3-基)乙酰胺,
(-)-2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(1H-吡唑-3-基)乙酰胺,
2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酰胺,

酰胺，

(+)2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)

乙酰胺，

(-)2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)

乙酰胺，

2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-吡嗪-2-基-乙酰胺，

(+)2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-吡嗪-2-基-乙酰胺，

(-)2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-吡嗪-2-基-乙酰胺，

{5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-乙酰氨基]噻唑-4-基}

乙酸乙酯，

(+) {5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-乙酰氨基]噻唑-4-基} 乙酸乙酯，

(-) {5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-乙酰氨基]噻唑-4-基} 乙酸乙酯，

{2-[2-(4-环丙烷磺酰基-苯基)-2-(4-氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基} 乙酸，

(+) {2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(4-氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基} 乙酸，

(-) {2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(4-氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基} 乙酸，

{5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}

乙酸，

(+) {5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基} 乙酸，

(-) {5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-噻唑-4-基} 乙酸，

{5-氯-2-[2-(4-氯苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]噻唑-4-基} 乙酸，

(+) {5-氯-2-[2-(4-氯苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]-噻唑-4-基} 乙酸，

(-) {5-氯-2-[2-(4-氯苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]-噻唑-4-基} 乙酸，

{5-氯-2-[2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基} 乙酸，

(+) {5-氯-2-[2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基} 乙酸，

(-) {5-氯-2-[2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基} 乙酸，

{2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基} 乙酸，

(+) {2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基} 乙

酸，

(-) {2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基} 乙

酸,

2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸,

(+)-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸,

(-)-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸,

{2-[2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸,

(+){2-[2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸,

(-){2-[2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸,

{5-氯-2-[2-(4-环己烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸,

(+){5-氯-2-[2-(4-环己烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸,

(-){5-氯-2-[2-(4-环己烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸,

{2-[2-(4-环己烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸,

(+){2-[2-(4-环己烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸,

(-){2-[2-(4-环己烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸,

{5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(1H-吡啶-5-基氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸,

(+){5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(1H-吡啶-5-基氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸,

(-){5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(1H-吡啶-5-基氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸,

{2-[2-(3-乙酰氨基苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]-5-氯噻唑-4-基}乙酸,

(+){2-[2-(3-乙酰氨基苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]-5-氯噻唑-4-基}乙酸,

(-){2-[2-(3-乙酰氨基苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]-5-氯噻唑-4-基}乙酸,

{2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-5-乙氧基-噻唑-4-基}乙酸,

(+){2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-5-乙氧基-噻唑-4-基}乙酸,

(-) {2-[2-(4- 环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4- 二氟苯氧基) 乙酰氨基]-5- 乙氧基 - 噻唑 -4- 基} 乙酸,

2-[2-(4- 氯 -2- 氟苯氧基)-2-(4- 环丙烷磺酰基苯基) 乙酰氨基] 噻唑 -4- 羧酸,

(+) 2-[2-(4- 氯 -2- 氟苯氧基)-2-(4- 环丙烷磺酰基苯基) 乙酰氨基] 噻唑 -4- 羧酸,

(-) 2-[2-(4- 氯 -2- 氟苯氧基)-2-(4- 环丙烷磺酰基苯基) 乙酰氨基]- 噻唑 -4- 羧酸。

3. 根据权利要求 1 至 2 任一项所述的式(I) 的化合物,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐和制剂在制备通过葡糖激酶的活化来治疗疾病的药物中的用途。

4. 根据权利要求 1 至 2 任一项所述的式(I) 的化合物,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐和制剂在制备通过葡糖激酶的抑制解除来治疗疾病的药物中的用途。

5. 根据权利要求 1 至 2 任一项所述的式(I) 的化合物,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐和制剂在制备预防或治疗高血糖症或糖尿病的药物中的用途。

6. 根据权利要求 1 至 2 任一项所述的式(I) 的化合物,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐和制剂在制备在显示出前糖尿病高血糖症或葡萄糖耐量降低的人体中预防糖尿病的药物中的用途。

7. 根据权利要求 1 至 2 任一项所述的式(I) 的化合物,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐和制剂在制备联合治疗或预防糖尿病和肥胖症的药物中的用途。

8. 根据权利要求 1 至 2 任一项所述的式(I) 的化合物,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐和制剂在制备治疗或预防肥胖症的药物中的用途。

9. 根据权利要求 1 至 2 任一项所述的式(I) 的化合物,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐和制剂在制备治疗或预防血脂异常的药物中的用途。

10. 根据权利要求 1 至 2 任一项所述的式(I) 的化合物,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐和制剂在制备联合治疗或预防糖尿病、肥胖症和血脂异常的药物中的用途。

11. 根据权利要求 1 至 2 任一项所述的式(I) 的化合物,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐和制剂在制备治疗高血糖症、IGT、X 综合征、2 型糖尿病、1 型糖尿病、血脂异常或高血脂、高血压,治疗或预防肥胖症,减少食物摄取,食欲调节,调节进食行为的药物中的用途。

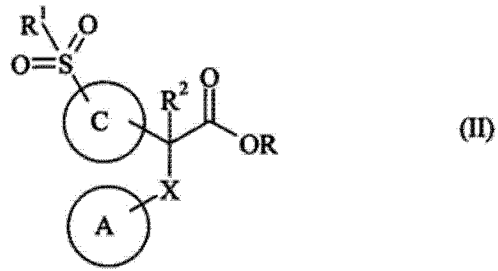
12. 一种药物组合物,其包含作为活性成分的至少一种根据权利要求 1 至 2 任一项所述的式(I) 的化合物,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

13. 一种药物组合物,其包含作为活性成分的至少一种根据权利要求 1 至 2 任一项所述的式(I) 的化合物,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的治疗活性剂。

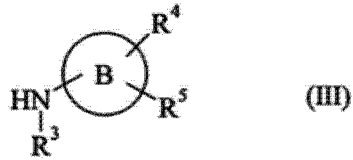
14. 根据权利要求 13 所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的治疗活性剂选自抗糖尿病剂、抗高血糖剂、抗肥胖症剂、抗高血压剂或抗血脂肪异常剂。

15. 一种根据权利要求 1 至 2 任一项所述的式(I) 的化合物,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐的制备方法,所述方法包含:

在合适的酰胺偶联剂的存在下,将式(II) 的酸



其中 R 为氢，
与式(III)的化合物反应，



任选进行水解并任选进一步与式 NHR^6R^7 的胺偶联以获得式(I)的化合物。

作为葡糖激酶活化剂的乙酰胺衍生物、其制备方法及其医药应用

技术领域

[0001] 本公开涉及一系列乙酰胺衍生物，它们的立体异构体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、多形体、溶剂化物和制剂。本公开也涉及乙酰胺衍生物的制备方法以及它们的葡糖激酶活化效果，该葡糖激酶活化效果有利于其中葡糖激酶的活化是有利的疾病和 / 或医学状况的预防、处理、治疗、控制进展或辅助治疗，所述疾病和 / 或医学状况为例如糖尿病、代谢综合征，和 / 或糖尿病 - 相关的并发症（包括视网膜病、肾病、神经病、缺血性心脏病、动脉硬化、 β -细胞功能紊乱），以及作为治疗和 / 或预防肥胖症的试剂。

[0002] 本公开也涉及具有肝脏选择性葡糖激酶活化的化合物，所述化合物可用于治疗哺乳动物中的高血糖症、糖尿病、肥胖症、血脂异常、代谢综合征等，并具有最小低血糖可能性。

背景技术

[0003] 糖尿病是一种代谢紊乱，其特征在于反复性的或持久的高血糖症（高血液葡萄糖）和其他症状，这不同于单个疾病或状况。葡萄糖水平异常会导致严重的长期并发症，所述长期并发症包括心血管疾病、慢性肾衰竭、视网膜损害、神经损害（数种）、微血管损害和肥胖症。

[0004] 1 型糖尿病，也称作胰岛素依赖型糖尿病（IDDM），特征在于胰腺胰岛的产胰岛素 β -细胞的损失，导致胰岛素的缺乏；2 型糖尿病，之前称作成年发病型糖尿病、成熟发病型糖尿病，或非胰岛素依赖型糖尿病（NIDDM），是源于增加的肝糖输出、有缺陷的胰岛素分泌和胰岛素抵抗或降低的胰岛素敏感性（组织对胰岛素的有缺陷的反应性）的联合作用。

[0005] 血糖水平的慢性升高导致血管的损害。在糖尿病中，将所产生的问题归类为“微血管疾病”（源于小血管的损害）和“大血管疾病”（源于动脉的损害）。微血管疾病的例子包括糖尿病视网膜病、神经病和肾病，而大血管疾病的例子包括冠状动脉疾病、中风、外周血管疾病和糖尿病肌坏死。

[0006] 特征在于视网膜中弱化的血管的生长以及黄斑水肿（黄斑的膨胀）的糖尿病视网膜病会导致严重的视觉丧失或失明。视网膜损害（来自微血管病）是美国非老年的成年人中失明的最常见的起因。糖尿病性神经病变的特征在于下肢的受损神经功能。当与受损血管联合时，糖尿病性神经病变会导致糖尿病足。糖尿病性神经病变的其他形式可表现为单神经炎或自主神经病。糖尿病性肾病的特征在于肾脏损害，这会导致慢性肾衰竭，最终需要透析。糖尿病是全世界成人肾衰竭的最常见的起因。已知高血糖饮食（即由提供餐后高血糖的食物组成的饮食）是促成肥胖症产生的致病因素的一种。

[0007] 葡糖激酶（GK），也称为己糖激酶 IV 或 D，为在脊椎动物组织中的四种称作己糖激酶的葡萄糖 - 磷酸化激酶之一，其催化糖酵解的第一步，所述糖酵解为葡萄糖至葡萄糖 -6-磷酸盐（G6P）的转化。GK 起双重作用，在胰腺和肝脏中的作用不同：(a) 作为在胰岛素产生胰腺 β -细胞中的分子葡萄糖传感器，以及 (b) 作为引发糖原形式的葡萄糖在肝脏

中的储存和高血糖症中葡萄糖的摄取的高容量酶步骤。因此, GK 通过肝脏中的磷酸化以及和胰腺中的胰岛素分泌的调节, 从而在葡萄糖体内平衡中起到关键作用 (Postic, C. 等人 (1999) *J Biol. Chem.* 274 :305-315)。GK 也作为其他胃肠道的神经内分泌细胞中和各种脑细胞 (包括下丘脑中的特定细胞) 中的传感器 (Jetton, T. A. 等人 (1994) *J. Biol. Chem.* 269 : 3641-3654)。

[0008] 人血浆中的葡萄糖生理浓度在空腹条件下为大约 5.5mM, 并在饱腹状态增加至约 12mM。该浓度取决于检测葡萄糖并控制关键细胞类型中的代谢流量的 GK 的活性并由其保持。在 GK 活性为其最大速度或 V_{max} 下一半的葡萄糖浓度定义为 GK 的 $S_{0.5}$ 。葡萄糖的 GK 的 $S_{0.5}$ 处于葡萄糖生理浓度范围的中央, 为大约 8mM, 这使得该酶可充当对于葡萄糖体内平衡很重要的分子葡萄糖传感器。GK 的受限的组织分布和独特的动力学性能使其在胰腺 β -细胞胰岛素分泌和肝脏葡萄糖利用中起到关键作用。GK 与哺乳动物己糖激酶族的其他成员的不同在于其相对于葡萄糖的独特的反曲动力学、处于葡萄糖生理浓度范围内的高 $S_{0.5}$ (其他三个哺乳动物己糖激酶具有 0.5mM 以下的 $S_{0.5}$ 值)、不存在通过 G6P 的产物抑制, 以及其在细胞类型 (认为所述组织类型对变化的血浆葡萄糖水平有响应) 中组织分布。

[0009] 在 GK 在肝脏和胰腺中的调节之间观察到组织特异的差异。在肝脏中, GK 被葡萄糖激酶调控蛋白 (GKRP) 变构抑制, 这导致其在细胞核中的隔绝和随后不受到解蛋白降解的保护。该抑制通过高浓度葡萄糖以及通过果糖-1-磷酸盐而被逆转, 且通过果糖-6-磷酸盐而被增强。在胰腺 β -细胞中, 认为 GK 表达是组成性的。也已知 GK 在下丘脑中表达, 其中 GK 可对进食行为产生影响, 且在肠 K 和 L 细胞中, GK 可有助于如胰高血糖素-类肽-1 (GLP-1)、葡萄糖依赖的促胰岛素肽 (GIP) 的肠降血糖素的分泌 (Matschinsky F. M. 等人 (2006) *Diabetes* 55 :1-12; Theodorakis M. J. 等人 (2006) *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 290 : E550-E559)。考虑到 GK 作为分子葡萄糖传感器的作用, GK 突变对于葡萄糖体内平衡具有深远影响并不令人惊讶。已在人体中确定的约 2000 种 GK 突变导致受损的葡萄糖介导的胰岛素分泌和成熟发病型青幼年 2 型糖尿病 (MODY-2)。这些突变的一些导致降低的肝糖原积聚, 而其他通过降低酶的稳定性或通过减少酶的 V_{max} 而降低 GK 活性。导致 GK 活化的突变牵涉到婴儿的持续高胰岛素低血糖症 (PHHI) 的发作。在不同于酶的基底连结位置的区域中的单点突变 (例如 V62M、D158A、Y214A、V455M 和 F456V) 导致 GK 活性的调节 (Glaser, B. 等人 (1998) *N. Engl. J. Med.* 338 :226-230; Gloyn, A. L. (2003) *Hum. Mutat.* 22 :353-362; Gloyn, A. L. 等人 (2003) *Diabetes* 52 :2433-2440)。这些观察强调 GK 活性可通过变构调节进行调控。

[0010] 在老鼠中 GK 的同型结合基因敲除导致严重的糖尿病和死亡, 而异型结合基因破裂导致温和的糖尿病表型、降低的肝糖摄取和削弱的作为对葡萄糖的反应的胰岛素分泌。相反, 在脂肪引起的糖尿病以及非糖尿病老鼠中 GK 的过度表达导致提高的葡萄糖耐受性。在肝脏中过度表达 GK 的转基因老鼠显示空腹 GK 活性的中等 (20%) 增加, 这与较低的空腹血浆葡萄糖和胰岛素, 以及提高的葡萄糖耐受性相关 (Hariharan, N. 等人 (1997) *Diabetes* 46 :11-16)。

[0011] GK 的酶性质可以其速度 (即其将葡萄糖转化为 G6P 的速率) 和其葡萄糖的 $S_{0.5}$ (即 GK 在其最大速度的一半下将葡萄糖转化为 G6P 时的表观葡萄糖浓度) 进行描述。在酶基试验中葡萄糖的人 GK 的 $S_{0.5}$ 大约为 8mM。通过降低葡萄糖的 GK 的 $S_{0.5}$, 增加其 V_{max} , 或者通过

两者的结合, GKAs 引起葡萄糖由 GK 向 G6P 转化的增加, 并能潜在地将血糖浓度降低至低血糖水平。

[0012] 几个专利申请和出版物描述了变构调节或活化 GK 活性的小分子葡糖激酶活化剂 (GKAs) 的发现 (Kamata, K. 等人 (2004) *Structure* 12 :429-438 ;WO 2003/055482A1 ;WO 2005/123132A2 ;WO 2004/002481A2 ;US 6, 486, 184B2 ;WO 2006/040528A1 ;Fyfe, M. C. T. (2007) *Diabetologia*, 50 :1277-1287 ;McKerrecher, D. 等人 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15(2005)2103-2106 ;Efanov, A. M. 等人 (2005) *Endocrinology* 146 :3696-3701 ;Printz, R. L. 和 Granner, D. K. (2005) *Endocrinology* 146 :3693-3695 ;Brocklehurst, K. J. 等人 (2004) *Diabetes*, 53 :535-541 ;Grimsby, J. 等人 (2003) *Science* 301 :370-373)。这些 GKAs 通过降低其葡萄糖的 $S_{0.5}$, 且在一些情况中也增加其 V_{max} 从而增加 GK 活性。然而, 对于许多这些化合物, 已在动物研究中报道低血糖症, 其可能源自过量的 GK 活化。例如, 如 Ro-28-1675 的 GK 活化剂在动物效力模型中引起低血糖症 (Kamata, K. 等人 (2004) *Structure* 12 :429-438)。类似的低血糖可在较高剂量的另一 GK 活化剂 PSN-GK1 中见到 (Fyfe, M. C. T. (2007) *Diabetologia*, 50 :1277-1287)。

[0013] 大鼠肝脏葡糖激酶被长链酰基 -CoA 抑制。这种抑制的解除可导致葡糖激酶的活化 (Tippett P. S. 等人 (1982) *J. Biol. Chem.* 257:12839-12845, Tippett P. S. 等人 (1982) *J. Biol. Chem.* 257, 12846-12852)。

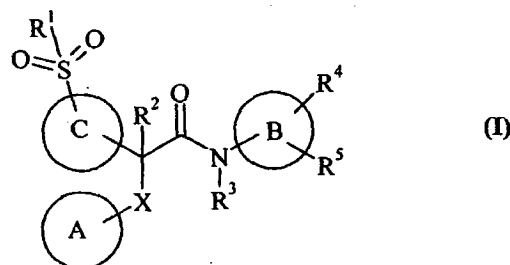
[0014] 通过肝脏选择性葡糖激酶活化使低血糖可能性最小化的概念在专利申请号 WO 2005/123123 中提及, 其中, 描述于 WO2004/002481 中的化合物被确定为肝脏选择性葡糖激酶活化剂, 其增加肝脏中的葡萄糖利用而不会引发作为对葡萄糖的反应的胰岛素分泌的增加。

[0015] 本公开提供一类新的作为葡糖激酶活化剂或调节剂的化合物, 以及它们作为预防或治疗高血糖症、糖尿病、肥胖症、血脂异常、代谢综合征等的药物的潜在用途。

发明内容

[0016] 本公开涉及作为葡糖激酶活化剂 (GKAs) 的一系列由式 (I) 描述的乙酰胺衍生物, 它们的立体异构体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、多形体、溶剂化物和制剂;

[0017]



[0018] 其中:

[0019] 环 A 和 C 各自为选自芳基、杂芳基或杂环基的单环或双环;

[0020] 其中芳基和杂芳基任选地由 1 至 4 个取代基取代, 所述取代基独立地选自如下基团: 卤素、单卤代烷基、双卤代烷基、全卤代烷基、单卤代烷氧基、双卤代烷氧基或全卤代烷氧基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、亚甲二氧基、脒基 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)$

$p\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烯基、芳基氧基或杂芳基氧基；

[0021] 杂环基任选地由 1 至 4 个取代基取代，所述取代基独立地选自如下基团：卤素、单卤代烷基、双卤代烷基、全卤代烷基、单卤代烷氧基、双卤代烷氧基、全卤代烷氧基、氧代、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、亚甲二氧基、脒基 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基氧基或杂芳基氧基；

[0022] $p = 0-2$; $n = 0-4$;

[0023] R^6 和 R^7 独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基，或者

[0024] R^6 和 R^7 在一起形成饱和的或部分不饱和的且任选地具有选自 O、N 或 S 的另外的杂原子的单环或双环，所述环体系进一步任选地由 1 至 4 个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、氧代、烷基磺酰基、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，

[0025] 其中 R^6 和 R^7 如上所述；

[0026] R^8 和 R^9 独立地选自氢、氟、 OR^6 、烷基或全氟烷基，或者

[0027] R^8 和 R^9 在一起形成饱和的或部分不饱和的且任选地具有选自 O、N 或 S 的另外的杂原子的单环或双环，所述环体系进一步任选地由 1 至 4 个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、氧代、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、烷基磺酰基、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，

[0028] 其中 R^6 和 R^7 如上所述；

[0029] X 代表 O、 NR^6 、 $\text{S}(\text{O})_p$

[0030] 其中

[0031] R^6 如上所述；

[0032] $p = 0-2$;

[0033] R^1 选自环烷基或杂环基，各自任选地由如下基团取代：卤素、单卤代烷基、双卤代烷基、全卤代烷基、单卤代烷氧基、双卤代烷氧基、全卤代烷氧基、氧代、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、亚甲二氧基、脒基 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基氧基或杂芳基氧基；

[0034] R^2 为氢；

[0035] R^3 选自氢、烷基或全氟烷基；

[0036] 环 -B 为含有 1-4 个选自 N、O 或 S 的杂原子且在环中具有至少一个氮的任选取代的 4-12 元单环或双环；

[0037] R^4 和 R^5 独立地选自如下基团：氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、单、二或三取代的卤代烷基、腈、硝

基、氧代、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n(\text{CO})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{OR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8\text{R}^9)_n\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8\text{R}^9)_n\text{CO}(\text{R}^6)$ 或 $-\text{S}(\text{O})_p\text{C}(\text{R}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ ；其中 R^4 和 R^5 各自任选地由一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、直链或支链烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、烷基磺酰基、氧代、硝基、氰基、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ；

[0038] 其中 $n = 0-4$ ；

[0039] R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如上所述；

[0040] 除了 R^4 和 R^5 之外，环 -B 进一步任选地由一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、直链或支链烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烷基磺酰基、氧代、硝基、氰基、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 或 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 。

[0041] 本公开也涉及式 -I 的乙酰胺衍生物的制备方法。

[0042] 这些 GKAs 有利于其中葡糖激酶的活化是有利的疾病和 / 或医学状况的预防、处理、治疗、控制进展或辅助治疗，所述疾病和 / 或医学状况为如 I 型和 II 型糖尿病、肥胖症、血脂异常、代谢综合征和 / 或糖尿病 - 相关的并发症（包括视网膜病、肾病、神经病、缺血性心脏病、动脉硬化、 β -细胞功能紊乱），以及作为治疗和 / 或预防肥胖症的试剂。

[0043] 本公开也涉及作为肝脏选择性 GK 活化剂的式 (I) 的化合物。这种肝脏选择性 GK 活化剂可用于治疗哺乳动物中的高血糖症、糖尿病、肥胖症、血脂异常、代谢综合征等，并具有最小的低血糖可能性。

[0044] 令人惊讶地，发现本发明的化合物比待审中的申请 409/CHE/2007 所公开的化合物具有更加优异的葡糖激酶活化性能。

[0045] 参照如下说明书和随附的权利要求书将更好地理解本发明主题的这些和其他特征、方面和优势。提供本概要以介绍简化形式的一系列概念。本概要不意图确定所保护主题的关键特征和必要特征，也不意图用于限制所保护主题的范围。

具体实施方式

[0046] 定义

[0047] 在本文给出的结构式中以及整个公开中，如下术语具有所指含义：

[0048] 本文所用的术语“任选取代的”指所述基团未取代，或者由一个或多个特定取代基取代。当所述基团由多于一个取代基取代时，取代基可为相同的或不同。

[0049] 术语“单环或双环”指碳环、芳基、杂环或杂芳基，其可为芳族的或非芳族的，饱和的或不饱和的包括 0 至 5 个独立地选自 S、N、O 的杂原子的 3 至 18 环原子体系；所述环为任选取代的。

[0050] 术语“芳基”，单独的或与任何其他术语结合，指含有碳环原子的单环或多环芳香环体系，如任选地带有一个或多个取代基（优选一至四个）的苯基、二苯基、萘基或蒽基，所述取代基各自独立地选自卤素、单、二或全卤代烷基、单、二或全卤代烷氧基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、亚甲二氧基、脒基 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烯

基、芳基氧基、杂芳基氧基等。

[0051] “杂芳基”，单独的或与任何其他术语结合，指含有 5 或 6 个环原子的单环芳香环结构或者具有 8 至 12 个原子的双环芳香基团，所述杂芳基含有一个或多个独立地选自 O、S 或 N 的杂原子，并任选地由 1 至 4 个基团或取代基取代，所述基团或取代基各自独立地选自卤素、单、二或全卤代烷基、单、二或全卤代烷氧基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、亚甲二氧基、脒基 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)_pNR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-OS(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)R^6$ 、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烯基、芳基氧基、杂芳基氧基等。“杂芳基”也意图包括氧化的 S 或 N，如亚磺酰基、磺酰基和环叔氮的 N-氧化物。碳或杂原子为杂芳基环结构的连接点，使得稳定的芳香环得以保持。杂芳基基团的例子为氮杂卓基 (azepinyl)、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并呋喃基 (benzofurazanyl)、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、噌嗪基、吡啶基、吡嗪基、吡嗪基、喹啉基、嘌呤基、咪唑基、嘧啶基、吡咯基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻吩基、异噁唑基、噁噻二唑基、异噻唑基、四唑基、咪唑基、三嗪基、呋喃基、苯并呋喃基、萘啶基、噁二唑基、三唑基、噁唑吡啶基、咪唑吡啶基、噻唑吡啶基、噻唑三嗪基、噻唑吡嗪基、喹噁啉基等。取代的杂芳基含有连接至可用的碳或杂原子的取代基以生成稳定的化合物。“杂芳基”也意图涵盖其中杂芳基连接至另一非芳香环基或杂环基环的化合物。非限制性的例子包括苯并二氢吡喃基、二氢苯并呋喃基、二氢吡啶基、二氢苯并噻吩基、苯并二噁唑基二氢苯并噻吩基、二氢苯并噻喃基、异苯并二氢吡喃基、二氢苯并噻喃基、1,3-二氧戊环基、苯并呋喃基等。

[0052] 如本文所使用的“杂环”或“杂环基”指稳定的 4 至 7 元单环或稳定的 8 至 12 元双环杂环非芳香环，其为饱和或不饱和的，且由碳原子和 1 至 5 个选自 N、O 或 S 的杂原子组成，并可任选地由 1 至 4 个基团或取代基取代，所述基团或取代基各自独立地选自卤素、单、二或全卤代烷基、单、二或全卤代烷氧基、氧代、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、亚甲二氧基、脒基 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)_pNR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-OS(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)R^6$ 、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基氧基、杂芳基氧基等。“杂环基”也意图包括氧化的 S 或 N，如亚磺酰基、磺酰基和环叔氮的 N-氧化物。取代的杂环含有连接至可用的碳或杂原子的取代基以生成稳定的化合物。杂环可连接在任意杂原子或碳原子上，从而产生稳定结构。非限制性的例子包括咪唑烷基、咪唑啉基、吡啶基、异吡啶基、异噻啉基、噻唑烷基、噻唑啉基、吗啉基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、吡咯烷基、喹啉基、二氢咪唑-酮 (dihydroimidazole-one)、四氢呋喃基、四氢异噻啉基、四氢噻啉基、四氢噻噁啉基、噻吗啉亚砷、噻唑啉基、噻唑烷基、苯并噁嗪酮、苯并噻嗪酮 (benzothiazinone)、异噁唑啉、噁唑烷、二氢吡嗪基、二氢苯并噁嗪基、二氢苯并噻嗪基、苯并二氧戊环基、二氢苯并二氧戊环基、二氢吡啶基和二氢苯并二氮杂酮。

[0053] “烷基”指进一步被取代的具有 1 至 10 个碳原子的直链或支链。烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基等。

[0054] “环烷基”指进一步被取代的含有 3 至 15 个碳原子的单环或多环烷基基团。环烷基基团的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、二环 [4.4.0] 癸烷、金刚烷基等。“环

烷基”也意图涵盖连接至芳基基团的环烷基如 1,2,3,4-四氢萘基、二氢茛基等。

[0055] 单独或结合的“烯基”指优选含有 3 至 10 个碳原子,并具有 1 至 4 个双键且优选具有 1 个双键的直链或支链的单环或多环不饱和烃。烯基基团的例子包括但不限于丙烯基、异丙烯基、丁烯基、二环 [2.2.1] 庚烯等。

[0056] “炔基”,单独的或与任何其他术语结合,指含有 3 至 10 个碳原子并含有 1 至 3 个三键和至少一个三键的直链或支链的烃。炔基基团的例子包括但不限于丙炔基、丁炔基等。

[0057] 如上定义的烷基、烯基、炔基、环烷基可任选由 1 至 5 个取代基取代,所述取代基独立地选自如下基团:烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、环烷基氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨基羰基、烷氧基羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、巯基、烷巯基、芳基、芳基氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳基氧基、杂环基、杂环氧基、硝基、-SO- 烷基、-SO- 芳基、-SO- 杂芳基、-SO₂- 烷基、SO₂- 芳基和 -SO₂- 杂芳基。

[0058] “卤”或“卤素”,单独的或与任何其他术语结合,指如氯 (Cl)、氟 (F)、溴 (Br) 和碘 (I) 的卤素。

[0059] 本公开的化合物可具有以多于一种形式结晶的能力(称作多形性的特性),且所有这种多形体形式(“多形体”)涵盖于本公开的范围。多形性通常作为对温度或压力或两者的变化的反应而发生,也可能源于结晶过程中的变化。多形体以各种物理特性而区别,通常使用化合物的 x 射线衍射图样、溶解性行为 and 熔点区别多形体。

[0060] 本文所述的化合物可含有一个或多个手性中心和 / 或双键,因此可作为如几何异构体、对映体或非对映体的立体异构体存在。相应地,本文描述的化学结构涵盖说明或确定的化合物的所有可能的对映体和立体异构体,所述化合物包括立体异构体纯形式(例如几何异构纯、对映体纯或非对映体纯)和对映体及立体异构体混合物。对映体及立体异构体混合物可使用本领域技术人员公知的分离技术或手性合成技术拆分为它们组分的对映体或立体异构体。所述化合物也可以数种互变异构体形式存在,所述互变异构体形式包括烯醇形式、酮形式和其混合物。相应地,本文描述的化学结构涵盖说明或确定的化合物的所有可能的互变异构体形式。

[0061] 化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式(包括水合形式)存在。通常,化合物可为水合的、溶剂化的或 N-氧化物。特定化合物可以多晶或无定形形式存在。化合物的同属物、同型物、水解产物、代谢物和前体或前药也考虑在本公开的范围。通常,除非另有说明,所有物理形式对于本文考虑的用途是等价的,且意图落入本公开的范围。

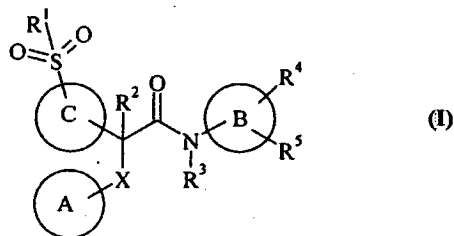
[0062] “前药”指药物分子的衍生物,例如要求体内的转化以释放活性药物的酯、碳酸盐、氨基甲酸盐、脲、酰胺或磷酸盐。尽管不是必需的,前药常常为药学上非活性的直至转化为母体药物。前药可通过引入基团(promoiety)(本文限定的)通常经由官能团连结至药物而获得。

[0063] “引入基团”指经由在特定使用条件下可分裂的键连结至药物的基团,通常是连结至药物的官能团。药物和引入基团之间的键可通过酶或非酶方式分裂。在使用条件下,例如在施用给病人之后,药物和引入基团之间的键可被分裂以释放母体药物。引入基团的分裂可自发进行,如经由水解反应,或者其可通过另一试剂,如通过酶、通过光、通过酸,或通过暴露于物理或环境参数的变化(如温度、pH 等的变化)而得以催化或引发。所述试剂可

内生自使用条件,如存在于施用前药的体循环或胃的酸性条件的酶,或者所述试剂可外源性供给。

[0064] 本公开涉及一系列作为葡糖激酶活化剂的以式 (I) 描述的乙酰胺衍生物,它们的立体异构体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、多形体、溶剂化物和制剂

[0065]



[0066] 其中;

[0067] 环 A 和 C 各自为独立地选自芳基、杂芳基或杂环基的单环或双环;

[0068] 其中芳基和杂芳基任选地由 1 至 4 个取代基取代,所述取代基独立地选自如下基团:卤素、单卤代烷基、双卤代烷基、全卤代烷基、单卤代烷氧基、双卤代烷氧基、全卤代烷氧基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、亚甲二氧基、脒基 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烯基、芳基氧基或杂芳基氧基;

[0069] 杂环基任选地由 1 至 4 个取代基取代,所述取代基独立地选自如下基团:卤素、单卤代烷基、双卤代烷基、全卤代烷基、单卤代烷氧基、双卤代烷氧基、全卤代烷氧基、氧代、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、亚甲二氧基、脒基 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_p\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-(\text{CR}^8\text{R}^9)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基氧基或杂芳基氧基;

[0070] $p = 0-2$; $n = 0-4$;

[0071] R^6 和 R^7 独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基,进一步取代的;或者

[0072] R^6 和 R^7 在一起形成饱和的或部分不饱和的且任选地具有选自 O、N 或 S 的另外的杂原子的单环或双环体系;所述环体系可进一步任选地由 1 至 4 个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、氧代、烷基磺酰基、 $-\text{COOR}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,

[0073] 其中 R^6 和 R^7 如上所述;

[0074] R^8 和 R^9 独立地选自氢、氟、 OR^6 、烷基或全氟烷基,或者

[0075] R^8 和 R^9 在一起形成饱和的或部分不饱和的且任选地具有选自 O、N 或 S 的另外的杂原子的单环或双环体系;所述环体系进一步任选地由 1 至 4 个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、烷基、烯基、炔基、硝基、氰基、氧代、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、烷基磺酰基、 COOR^6 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,

[0076] 其中 R^6 和 R^7 如上所述；

[0077] X 代表 O、 NR^6 、 $S(O)_p$

[0078] 其中

[0079] R^6 如上所述；

[0080] $p = 0-2$ ；

[0081] R^1 选自环烷基或杂环基，各自任选地由如下基团取代：卤素、单卤代烷基、双卤代烷基、全卤代烷基、单卤代烷氧基、双卤代烷氧基、全卤代烷氧基、氧代、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、亚甲二氧基、脞基 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)_pNR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-OS(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-NR^6C(O)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)R^6$ 、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基氧基或杂芳基氧基；

[0082] R^2 为氢；

[0083] R^3 选自氢、烷基或全氟烷基；

[0084] 环 -B 为含有 1-4 个选自 N、O 或 S 的杂原子且在环中具有至少一个氮的任选取代的 4-12 元单环或双环；

[0085] R^4 和 R^5 独立地选自如下基团：氢、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、单、二或三取代的卤代烷基、腈、硝基、氧代、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-S(O)PR^6$ 、 $-S(O)_pNR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-OS(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_n(CO)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nS(O)_pNR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nN(R^6)C(O)R^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nOR^6$ 、 $-C(R^8R^9)_nNR^6R^7$ 、 $-C(R^8R^9)_nCO(R^6)$ 或 $-S(O)_pC(R^8R^9)_nC(O)OR^6$ ；其中 R^4 和 R^5 各自任选地由一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、直链或支链烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、烷基磺酰基、氧代、硝基、氰基、 $-COOR^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 或 $-NR^6R^7$ ；

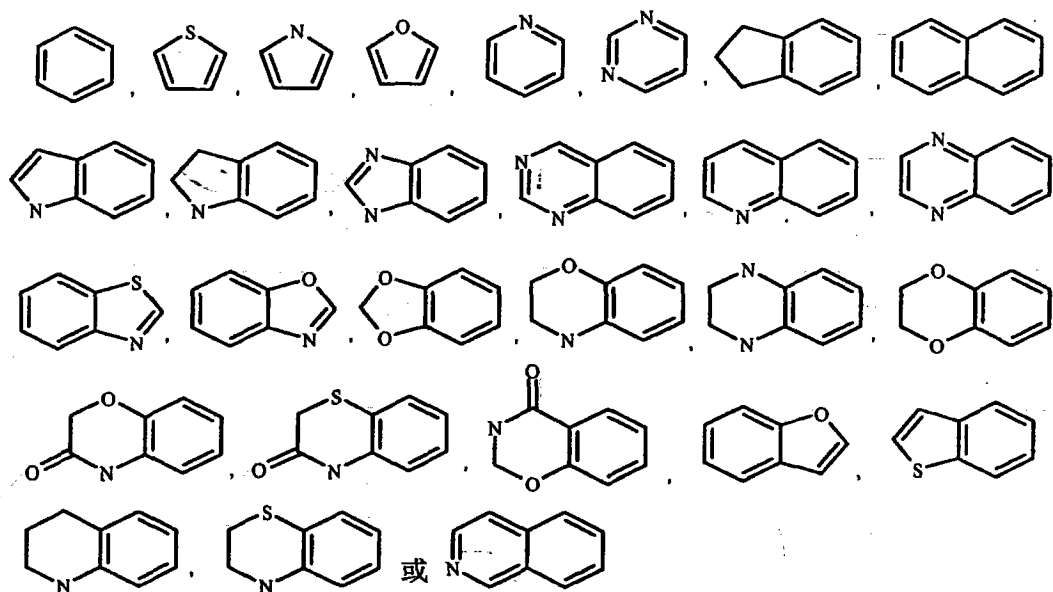
[0086] 其中 $n = 0-4$ ；

[0087] R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 如上所述；

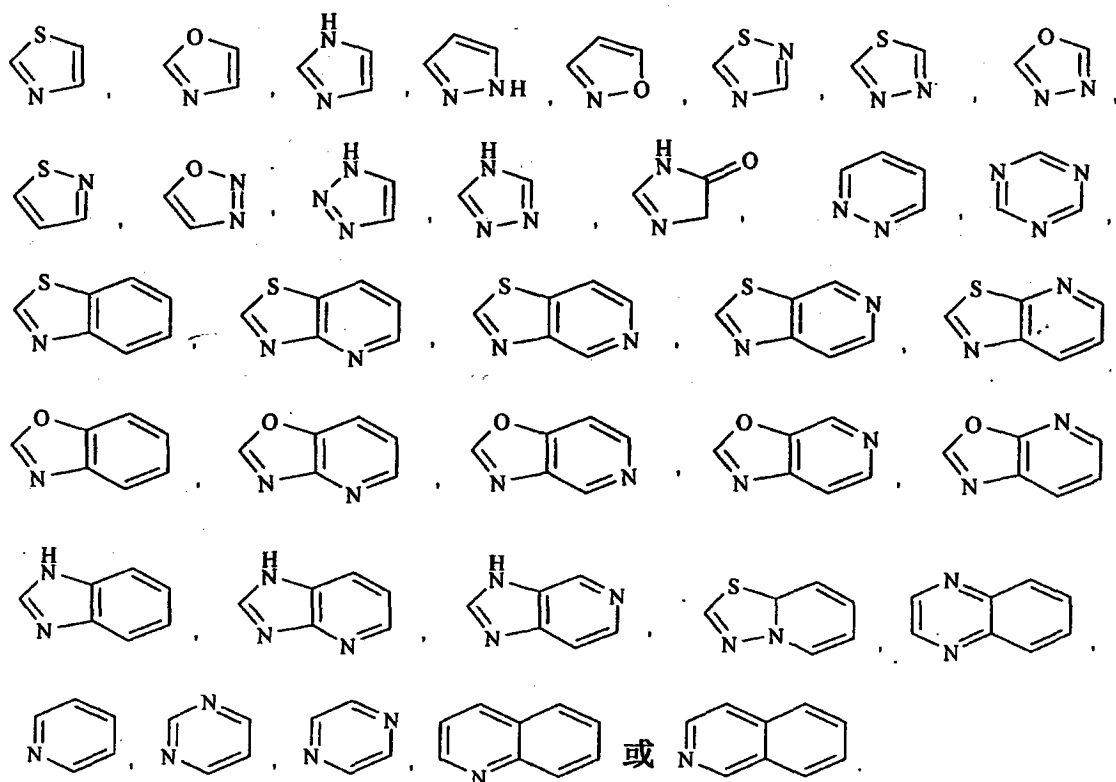
[0088] 除了 R^4 和 R^5 之外，环 -B 进一步任选地由一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、直链或支链烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、烷基磺酰基、氧代、硝基、氰基、 $-COOR^6$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 或 $-NR^6R^7$ 。

[0089] 根据一个具体实施方案，本公开涉及式 (I) 的化合物，其中环 A 选自

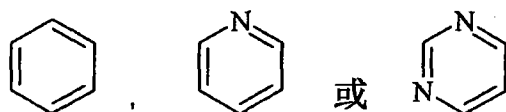
[0090]



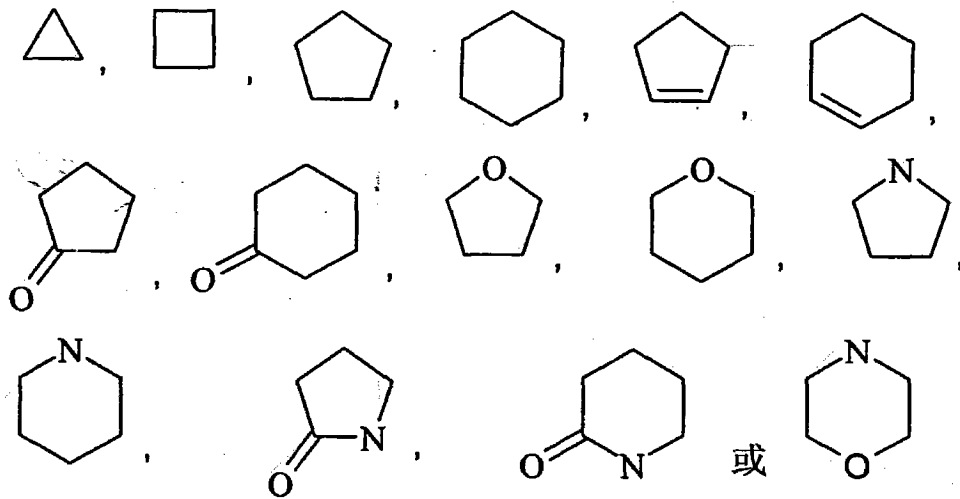
[0091] 根据另一具体实施方案,本公开涉及式 (I) 的化合物,其中环 B 选自
[0092]



[0093] 根据另一具体实施方案,本公开涉及式 (I) 的化合物,其中环 C 选自
[0094]

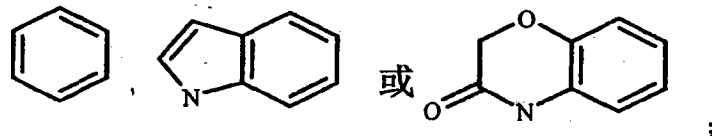


[0095] 在另一具体实施方案中,本公开涉及式 (I) 的化合物,其中 R¹ 选自
[0096]



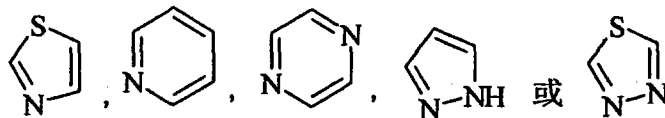
[0097] 根据另一具体实施方案,本公开涉及式(I)的化合物,或其立体异构体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、多形体、溶剂化物和制剂,其中环-A选自

[0098]



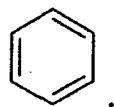
[0099] 环-B选自

[0100]



[0101] 环-C为

[0102]



[0103] 环A任选地由1至4个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、单、二或全卤代烷基、腈、硝基、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-S(O)_pR^6$ 、 $-S(O)_pNR^6R^7$ 、 $-NR^6S(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-OS(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)R^6$ 、环烷基、环烷基烷基;

[0104] 环C任选地由1至4个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基、烯基、炔基、卤素、单、二或全卤代烷基、腈、硝基、 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^6$ 、 $-NR^6S(O)_pR^7$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)NR^6R^7$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)R^6$ 、环烷基、环烷基烷基;

[0105] 其中 $p = 0-2$; $n = 0-4$;

[0106] X为0;

[0107] R^1 为 C_3-C_6 环烷基;

[0108] R^2 和 R^3 为氢,

[0109] R^4 和 R^5 独立地选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、 $-OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nC(O)OR^6$ 、 $-(CR^8R^9)_nOR^6$

或 $-C(R^8R^9)_nCO(R^6)$, 其中 $n = 0-4$;

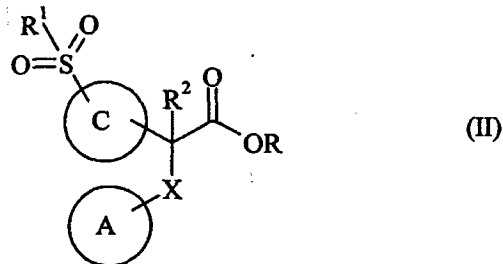
[0110] R^6 和 R^7 独立地选自氢、烷基、烯基或炔基;

[0111] R^8 和 R^9 独立地选自氢、氟、 OR^6 、烷基或全氟烷基。

[0112] 根据一个具体实施方案, 本公开涉及式 (I) 的化合物, 其立体异构体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、多形体和溶剂化物的制备方法, 所述方法包含:

[0113] 在合适的酰胺偶联剂的存在下, 将式 (II) 的酸

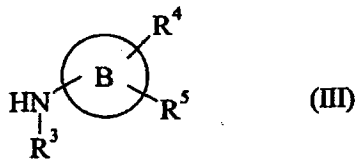
[0114]



[0115] 其中 R 为氢、烷基或芳基烷基,

[0116] 与式 (III) 的化合物反应,

[0117]



[0118] 任选进行水解并任选进一步与式 NHR^6R^7 的胺偶联以获得式 (I) 的化合物。

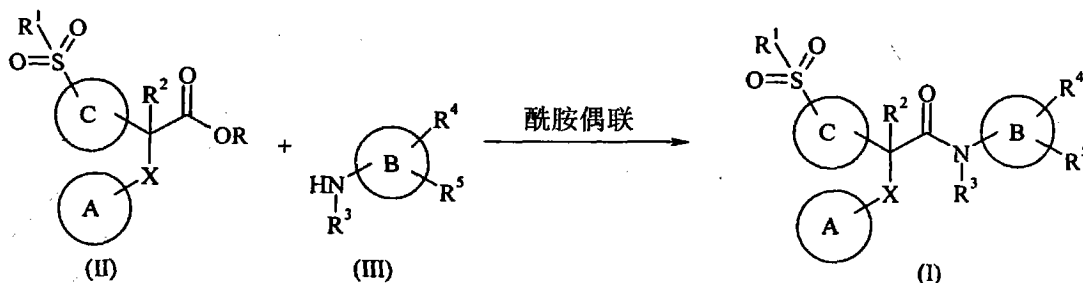
[0119] 式 I 的化合物可依据下文的反应方案和其描述, 以及本领域技术人员可使用的相关文献步骤制得。这些反应的示例性试剂和步骤在下文和工作实施例中出现。如下方案中的保护和脱保护可通过本领域通常已知的步骤进行 (参见, 例如 Greene, T. W. 和 Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, 1999 [Wiley])。

[0120] 式 (I) 的化合物可根据如方案 1-4 中所列的独立的一般合成路线制得:

[0121] 方案 1: 合成式 (I) 的化合物的一般路线。

[0122] 式 (II) 的化合物, 其中 R 为氢、烷基或芳基烷基, 可与式 (III) 的化合物根据酰胺偶联反应条件进行反应以获得式 (I) 的化合物, 如下所示:

[0123]

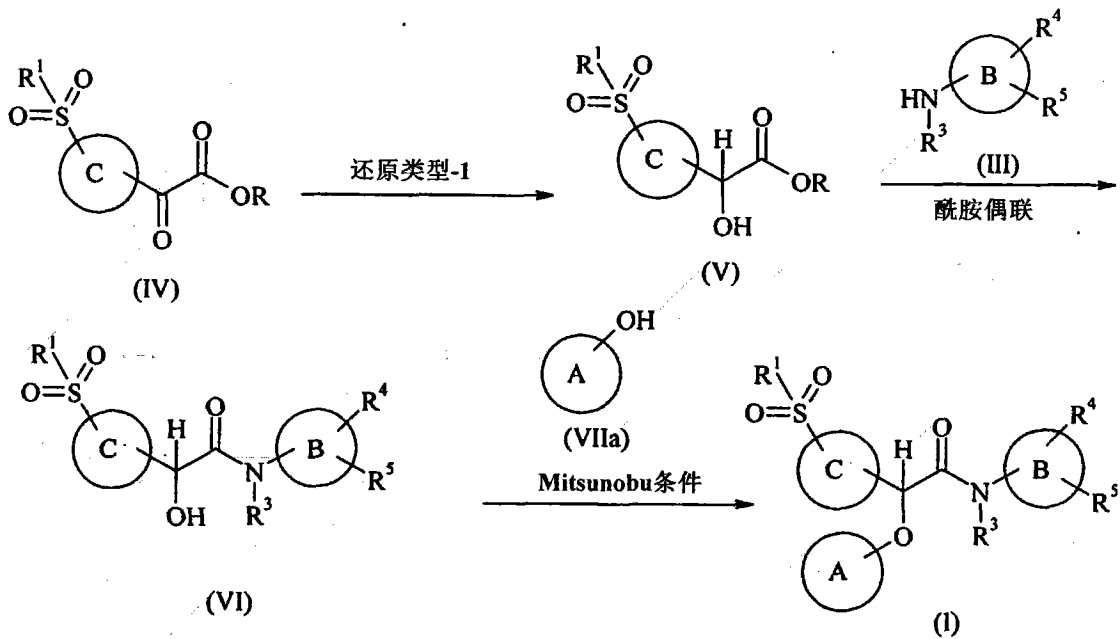


[0124] 方案 2: 合成式 (I) 的化合物的另一路线。

[0125] 根据 WO2004072031 获得的式 (IV) 的化合物 (其中 R 为氢、烷基或芳基烷基) 可被还原至式 (V) 的化合物, 式 (V) 的化合物可与式 (III) 的化合物在酰胺偶联条件下反应

以提供式 (VI) 的化合物。式 (VI) 的化合物可与式 (VIIa) 的化合物在 Mitsunobu 条件下反应以提供式 (I) 的化合物。

[0126]



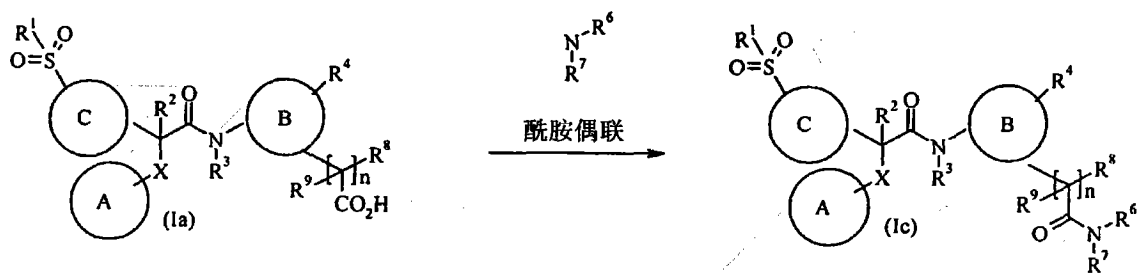
[0127] 方案 3: 由式 (Ib) 的化合物 (其中 R^4 或 R^5 的任一为 $-(CR^8R^9)_n(CO)OR$, 其中 R 为合适的烷基基团) 在酯水解的如下条件下合成式 (Ia) 的化合物 (其中式 (I) 的 R^4 或 R^5 的任一为 $-(CR^8R^9)_n(CO)OH$) 的一般路线。

[0128]



[0129] 方案 4: 由式 (Ia) 的化合物 (其中 R^4 或 R^5 的任一为 $-(CR^8R^9)_n(CO)OH$) 在酰胺偶联的如下条件下合成式 (Ic) 的化合物 (其中式 (I) 的 R^4 或 R^5 的任一为 $-(CR^8R^9)_nC(O)NR^6R^7$)。

[0130]

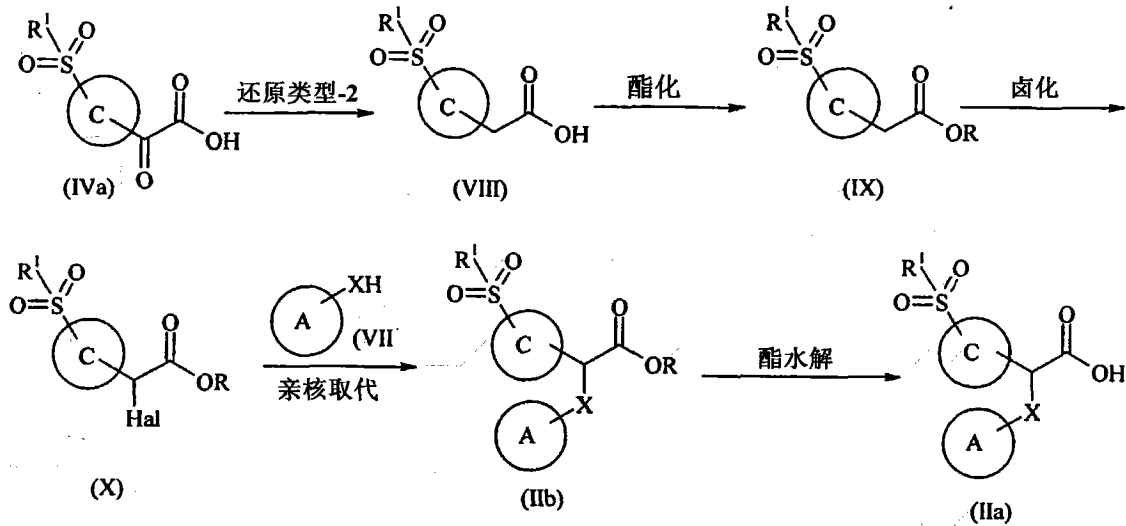


[0131] 方案 1 中所用的式 (II) 的化合物可根据如方案 5-6 所列的独立合成路线制得。

[0132] 方案 5: 合成式 (IIa) 的化合物 (其中 R^2 为氢) 的一般路线。

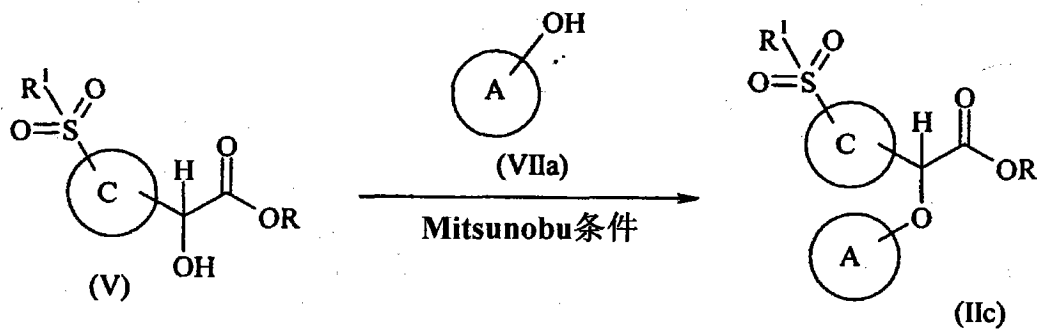
[0133] 式 (IVa) 的化合物可被还原至式 (VIII) 的化合物,接着进行酯化以获得式 (IX) 的化合物,式 (IX) 的化合物可被卤化以获得式 (X) 的化合物。式 (X) 的化合物可与式 (VII) 的化合物在亲核取代条件下反应以获得式 (IIb) 的化合物,其中 R 为烷基或芳基烷基,式 (IIb) 的化合物可被水解以获得式 (IIa) 的中间体。

[0134]



[0135] 方案 6:合成式 (IIc) 的化合物的一般路线。式 (V) 的化合物 (其中 R 为氢、烷基或芳基烷基) 与式 (VIIa) 的化合物可在 Mitsunobu 条件下反应以获得式 (IIc) 的化合物 (其为式 (II),其中 X 为 O 且 R² 为 H)。

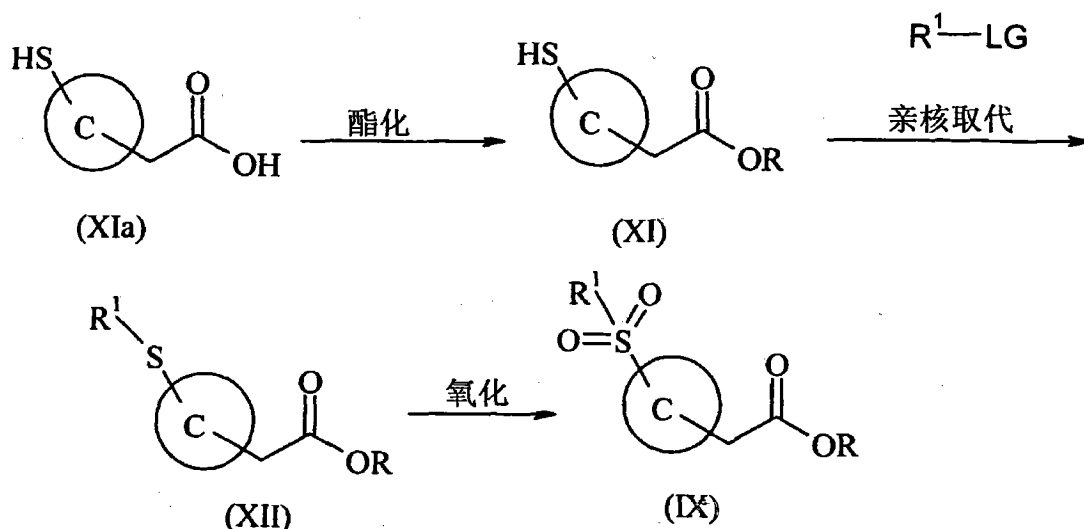
[0136]



[0137] 在方案 5 中所用的通式 (IX) 的化合物也可通过方案 7 所列的独立路线获得。

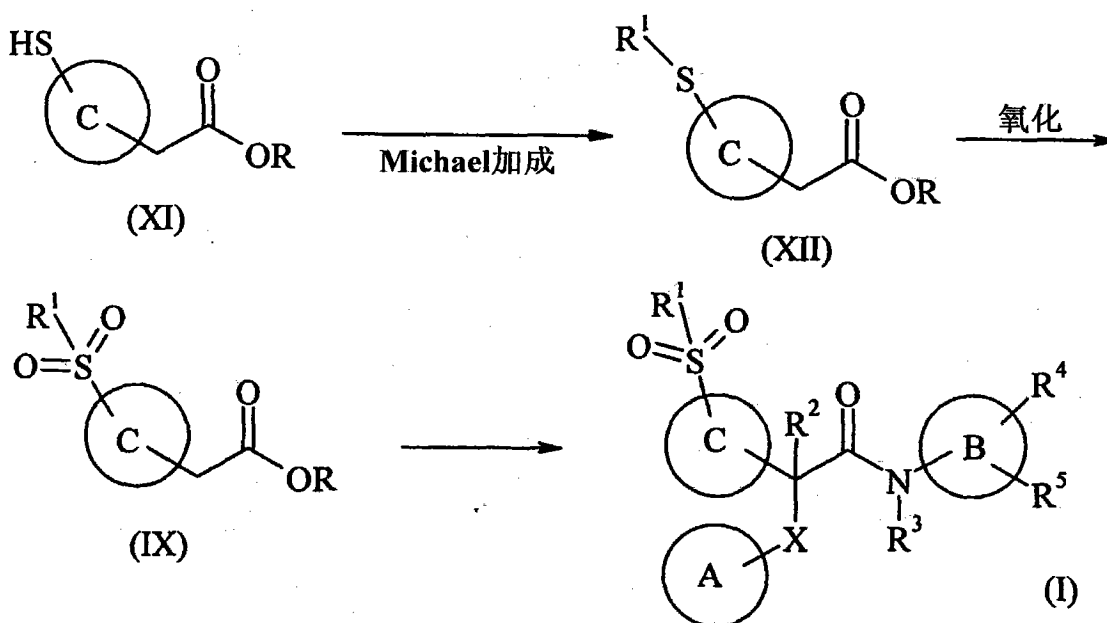
[0138] 方案 7:合成式 (IX) 的化合物的一般路线:可商购的式 (XI) 的化合物可与 R¹-LG (其中 LG 为合适的离去基团) 使用亲核取代的反应条件进行反应以获得式 (XII) 的 S-烷基化的化合物。式 (XII) 的化合物可被氧化 (硫至砷) 以获得式 (IX) 的化合物。

[0139]



[0140] 方案8:合成式(I)的化合物(其中R¹为环烷酮-3-基)的一般路线:式(XI)的化合物可与如环己-2-烯酮或环戊-2-烯酮的环烷-2-烯酮在Michael加成条件下反应以提供式(XII)的化合物,式(XII)的化合物接着被氧化以获得式(IX)的化合物。式(IX)的化合物可根据方案5和1中所述路线而被转化为式(I)的化合物(其中R¹为环烷酮-3-基)。

[0141]



[0142] 酰胺偶联条件:条件-I:当R=H时,酰胺偶联可使用合适的酰胺偶联剂在有机非亲核碱的存在下进行,所述酰胺偶联剂为如草酰氯、亚硫酰氯、BOP-Cl、DCC、HOBT、HOAt、HATU、EDCI、烷基氯甲酸酯等,所述有机非亲核碱为如三乙胺、二-异丙基乙胺、吡啶、N-甲基吡咯烷、N,N-二甲基氨基吡啶、DBU、DABCO、其他受阻胺和吡啶。酰胺偶联反应可在溶剂存在下进行,所述溶剂为如二氯甲烷、二氯乙烷、DMF、二甲基乙酰胺、THF、乙腈或它们的混合物,且可在-5至150°C的温度下使用。反应可任选地在催化量的DMF的存在下进行。条件-II:当R不为H时,酰胺偶联可或者在不存在溶剂下,或者在高沸点溶剂(如甲苯、二甲苯、DMSO)存在下通过加热酯和胺进行。酰胺偶联可在三烷基铝的存在下进行(Chem. Commun., 2008, 1100-1102)。

[0143] 卤化条件: 卤化反应可使用如 N- 卤代丁二酰亚胺、二卤等的试剂在如过氧化物 (如过氧化苯甲酰) 的自由基产生试剂的存在下进行。用于该反应的溶剂包括但不限于四氯化碳和醚或其混合物。反应可在 -5 至 80°C 的温度下进行。

[0144] 亲核取代的条件: 亲核取代反应可使用任何合适的有机或无机碱进行。有机碱可选自单、二或三烷基胺, 特别是甲胺、乙胺、二甲胺、二乙胺或三乙胺。无机碱可选自碱金属和碱土金属氢氧化物、氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐或其混合物。用于该反应的溶剂可选自低级醇、丙酮、乙腈、DMSO、DMF、二甲基乙酰胺、THF 和甲苯, 或其混合物。反应可在 0 至 150°C 的温度下进行。

[0145] 酯水解的条件: 羧酸的酯水解可使用利用无机碱的常规皂化条件, 在如水、甲醇、乙醇、THF、乙醚或其混合物的溶剂的存在下进行, 所述无机碱为如碱金属和碱土金属氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐, 例如氢氧化锂、氯化钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等。这些反应可在 0°C 至回流温度下完成。

[0146] 酯化条件: 由上述羧酸的酯形成可使用利用如甲醇、乙醇的适当的醇和选自 HCl 、 H_2SO_4 或亚硫酸酐的合适的无机酸的常规酯化条件进行, 或者使用碱催化的酯形成在如丙酮、乙腈、DMF、DMSO、THF、乙醚或其混合物的溶剂的存在下进行, 所述碱催化的酯形成使用卤代烷和如氯化钠、氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸铯等的合适的碱。

[0147] 氧化条件: 硫基至磺酰基的氧化可使用如 H_2O_2 、过苯甲酸、mCPBA、臭氧、双环氧乙烷等的适当的氧化试剂在如 DCM、DCE、DMF、DMSO、THF、乙醚或其混合物的溶剂的存在下进行。如 OsO_4 、 KMnO_4 、PCC 的试剂也能用于这种氧化过程。

[0148] 还原类型 -1 的条件: 还原类型 -1 可使用利用还原剂的用于将羰基转化为二级醇的合适的还原条件 (如氢化) 在如 Pd/C、Pt/C、 PtO_2 等的催化剂的存在下进行。这种通过氢化的还原也可使用有机金属络合物作为催化剂, 所述有机金属络合物的金属为如铁、铈、钆, 磷基有机配体如三苯基磷、双齿磷配体如双 (二苯基磷) 乙烷。若利用如手性 2,2'-双 (二苯基磷)-1,1'-联萘 (BINAP) 的适当的手性磷配体形成有机金属络合物, 则这种基于氢化的还原也可在不对称还原条件下完成以生成手性产物 (单独的对映体形式和对映体富集形式)。这种还原也可使用如硼氢化钠、铝氢化锂、硼烷试剂等的金属氢化物完成。这种基于金属氢化物或硼烷试剂的还原也可通过使用如酒石酸盐 (EP 0320096)、手性 1,1'-二-2-萘酚 (BINOL)、噁唑硼烷的适当的手性配体以不对称方式完成以生成手性产物 (单独的对映体形式和对映体富集形式)。

[0149] 还原类型 -2 的条件: 还原类型 -2 可使用已知用于将芳基羰基基团转化为相应的芳基烷基官能团的特定条件进行。这种还原可使用已知的 WolfKishner (KOH 、 $\text{NH}_2\text{-NH}_2$) 或 Clemmensen (Zn/HCl) 还原条件完成。

[0150] Mitsunobu 反应条件: 为获得相应的醚, 在醇和酚之间的 Mitsunobu 反应可使用三苯基磷 (TPP) 和偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD) 或偶氮二甲酸二异丙酯 (DIAD) 作为试剂在 THF 中进行。

[0151] 用于各自官能团转化的上述条件仅用于说明合成的类型。用于上述转化的更特定的条件在文献 (R. C. Larock in *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH Publication; B. M. Trost 和 I. Fleming Ed. *Comprehensive Organic Synthesis*, Elsevier Publication) 中很好地报道和提及。

[0152] 当需要或必需时,在任意上述过程中,任意式 (I) 的化合物可被转化至药学上可接受的盐或相反,或者将一种盐形式转化至另一药学上可接受的盐形式。

[0153] 根据一个具体实施方案,本公开涉及式 (I) 的化合物,它们的立体异构体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、多形体、溶剂化物和制剂,其作为葡糖激酶活化剂,用于预防、处理、治疗、控制进展或辅助治疗其中葡糖激酶的活化是有利的疾病和 / 或医学状况的,所述疾病和 / 或医学状况为如糖尿病、血脂异常、代谢综合征,和 / 或糖尿病 - 相关的并发症 (包括视网膜病、肾病、神经病、缺血性心脏病、动脉硬化、 β - 细胞功能紊乱),以及作为治疗和 / 或预防肥胖症的试剂。

[0154] 根据再一具体实施方案,本公开涉及式 (I) 的化合物,它们的立体异构体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、多形体、溶剂化物和制剂,其作为肝脏选择性葡糖激酶活化剂,用于治疗哺乳动物中的高血糖症、糖尿病、肥胖症、血脂异常、代谢综合征等,并具有最小的低血糖可能性。

[0155] 本公开的又一具体实施方案包括治疗葡糖激酶活化剂介导的疾病的方法,该方法包括给需要这种治疗的哺乳动物施用治疗有效量的式 (I) 的化合物。

[0156] 本文所用的“药学上可接受的盐”涵盖由药学上可接受的非毒性碱或酸制得的式 (I) 的化合物的盐,所述非毒性碱或酸包括无机或有机碱和无机或有机酸。无机碱盐包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰盐、锰、钾、钠、锌等。衍生自药学上可接受的有机非毒性碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺 (包括天然取代的胺、环胺),和碱离子交换树脂的盐,如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N, N' - 二苄基乙二胺、二乙胺、2- 二乙基氨基乙醇、2- 二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N- 乙基 - 吗啉、N- 乙基哌啶、还原葡糖胺、葡糖胺、组氨酸、海巴明、异丙胺、赖氨酸、甲基还原葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。固体形式的盐可以多于一种晶体结构存在,也可为水合物的形式。当本公开的化合物为碱性时,盐可由药学上可接受的非毒性酸制得,所述药学上可接受的非毒性酸包括无机和有机酸,如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、氢氯酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、苯乙醇酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、亚甲基双羟萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲基苯磺酸等。特别优选氢氯酸、马来酸、磷酸、柠檬酸、氢溴酸、硫酸、富马酸和酒石酸。

[0157] 本公开中的“治疗有效量”指足以有效治疗肥胖症和 / 或 II 型糖尿病的式 (I) 的化合物,其多形体、立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的量。本公开的化合物的治疗有效量或剂量可在较广范围内变化。剂量取决于每个特定情况中的个体要求,包括待施用的特定化合物、施用方式、治疗状况的严重性,以及治疗的病人,这对本领域技术人员而言容易确定。

[0158] 为了治疗性或预防性目的使用式 (I) 的化合物,其多形体、立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药时,如果需要分次剂量,通常施用上述物质使得接受的每日剂量为例如约 0.01 毫克至 100 毫克 / 千克体重。当利用肠道途径时,通常施用较低剂量。因此,例如,对于静脉施用,通常使用例如约 0.01 毫克至 30 毫克 / 千克体重的剂量。类似地,对于吸入施用,使用约 0.01 毫克至 30 毫克 / 千克体重的剂量。

[0159] 本公开也涉及用于通过葡糖激酶的活化来治疗疾病的式 (I) 的化合物,或其多形体、立体异构体、前药、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0160] 本公开也涉及用于通过葡糖激酶的调整或调节来治疗疾病的式 (I) 的化合物,或其多形体、立体异构体、前药、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0161] 本公开也涉及用于通过葡糖激酶的抑制解除来治疗疾病的式 (I) 的化合物,或其多形体、立体异构体、前药、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0162] 本公开也涉及用于预防或治疗高血糖症或糖尿病,特别是 II 型糖尿病的式 (I) 的化合物,或其多形体、立体异构体、前药、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0163] 本公开也涉及用于在显示出前糖尿病高血糖症或葡萄糖耐量降低的人体中预防糖尿病,特别是 II 型糖尿病的式 (I) 的化合物,或其多形体、立体异构体、前药、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0164] 本公开也涉及用于联合治疗或预防糖尿病和肥胖症的式 (I) 的化合物,或其多形体、立体异构体、前药、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0165] 本公开也涉及用于联合治疗或预防糖尿病、肥胖症和血脂异常的式 (I) 的化合物,或其多形体、立体异构体、前药、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0166] 本公开也涉及用于治疗或预防肥胖症的式 (I) 的化合物,或其多形体、立体异构体、前药、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0167] 本公开也涉及用于增加如 GLP-1 和 GIP 的肠降血糖素的分泌,由此处理与肠 降血糖素分泌的调整相关的疾病或紊乱如高血糖症、胰岛素抵抗、葡萄糖耐量降低、肥胖症、胃排空、胃轻瘫、饱腹感、瘦素抵抗、血脂异常、创伤愈合、糖尿病并发症如肾病、视网膜病、神经病和白内障的式 (I) 的化合物,或其多形体、立体异构体、前药、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0168] 本公开也涉及式 (I) 的化合物,或其多形体、立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药在预防或治疗血脂异常中的用途。

[0169] 本公开也涉及用于治疗高血糖症、IGT、X 综合征、2 型糖尿病、1 型糖尿病、血脂异常或高血脂、高血压,用于治疗或预防肥胖症,用于减少食物摄取,用于食欲调节,用于调节进食行为的式 (I) 的化合物,或其立体异构体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、多形体、溶剂化物和制剂。

[0170] 本公开也涉及鉴定式 (I) 的化合物,其多形体、立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其有利于预防、处理、治疗、控制进展或辅助治疗其中葡糖激酶的活化是有利的疾病和 / 或医学状况,并作为肥胖症、X 代谢综合征 (包括 II 型糖尿病、肥胖症、血脂异常、高血压和动脉硬化等) 的治疗性和 / 或预防性试剂,所述疾病和 / 或医学状况为如糖尿病 (I 型和 II 型)、肥胖症、血脂异常、X 代谢综合征,和 / 或糖尿病 - 相关的并发症。

[0171] 本公开进一步涉及式 (I) 的化合物,其多形体、立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药在制备用于治疗糖尿病、肥胖症、X 代谢综合征、胰岛素抵抗、葡萄糖耐量降低和血脂异常的药物中的用途。

[0172] 本公开也涉及式 (I) 的化合物,其多形体、立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药在制备用于葡糖激酶活化的药物中的用途。

[0173] 本公开也涉及式 (I) 的化合物,其多形体、立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药在制备在显示出前糖尿病高血糖症或葡萄糖耐量降低的人体中用于预防糖尿病,特别是 II 型糖尿病的药物中的用途。

[0174] 本公开也涉及预防或治疗高血糖症或糖尿病,特别是 II 型糖尿病的方法,所述方法包含施用有效量的式 (I) 的化合物,其多形体、立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的步骤。

[0175] 本公开也涉及在显示出前糖尿病高血糖症或葡萄糖耐量降低的人体中预防糖尿病,特别是 II 型糖尿病的方法,所述方法包含施用有效预防量的式 (I) 的化合物,其多形体、立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的步骤。

[0176] 本公开也涉及联合治疗或预防糖尿病、肥胖症和血脂异常的方法,该方法包括给予需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的式 (I) 的化合物,其多形体、立体异构体、前药、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0177] 本公开也涉及联合治疗糖尿病和肥胖症的方法,该方法包括给予需要这种治疗的哺乳动物施用有效量的式 (I) 的化合物,其多形体、立体异构体、前药、溶剂化物或药学上可接受的盐。

[0178] 本公开也涉及式 (I) 的化合物,其多形体、立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药在显示出前糖尿病高血糖症或葡萄糖耐量降低的人体中预防糖尿病,特别是 II 型糖尿病的用途。

[0179] 本公开也涉及式 (I) 的化合物,其多形体、立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药作为用于预防或治疗高血糖症或糖尿病,特别是 II 型糖尿病的药物用途。

[0180] 本公开也涉及式 (I) 的化合物,其多形体、立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药在制备用于预防或治疗高血糖症或糖尿病,特别是 II 型糖尿病的药物中的用途。

[0181] 本公开也涉及式 (I) 的化合物,它们的立体异构体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、多形体和溶剂化物在制备用于联合治疗或预防糖尿病和肥胖症的药物中的用途。

[0182] 本公开也涉及式 (I) 的化合物,它们的立体异构体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、多形体、溶剂化物和制剂在预防和治疗疾病中的用途,所述疾病选自需要葡糖激酶活化的疾病、需要葡糖激酶抑制解除的疾病、高血糖症、IGT、X 综合征、2 型糖尿病、1 型糖尿病、血脂异常、高血脂、高血压、胰岛素抵抗、葡萄糖耐量降低、肥胖症、胃排空、胃轻瘫、饱腹感、瘦素抵抗、血脂异常、创伤愈合、肾病、视网膜病、神经病或白内障。

[0183] 本公开也涉及式 (I) 的化合物,它们的立体异构体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、多形体、溶剂化物和制剂用于减少食物摄取,用于食欲调节,用于调节进食行为,用于增加如 GLP-1 和 GIP 的肠降血糖素分泌的用途。

[0184] 本公开也涉及式 (I) 的化合物,它们的立体异构体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、多形体、溶剂化物和制剂在显示出前糖尿病高血糖症或葡萄糖耐量降低的人体中用于预防糖尿病,特别是 II 型糖尿病的用途,在预防肥胖症和预防血脂异常的用途。

[0185] 本公开也涉及式 (I) 的化合物,它们的立体异构体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、多形体、溶剂化物和制剂在用于联合治疗或预防糖尿病和肥胖症中的用途。

[0186] 本公开也涉及药物组合物,其包含作为活性成分的至少一种式 (I) 的化合物,或其立体异构体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、多形体和溶剂化物,以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0187] 本公开的化合物和组合物在目前或将来的治疗中可任选地与一种或多种其他抗糖尿病剂或抗高血糖剂联合使用,所述抗糖尿病剂或抗高血糖剂包括,例如(a)胰岛素分泌促进剂,如磺酰脲(例如亚莫利、优降糖、格列美脲、格列吡啶(glipyride)、格列吡嗪等);(b)促胰岛素磺酰脲受体配体,如美格列奈(例如那格列奈、瑞格列奈);(c)双胍(例如二甲双胍、苯乙双胍、丁双胍等);(d)胰高血糖素拮抗剂(例如肽或非肽胰高血糖素拮抗剂);(e)葡糖苷酶抑制剂(例如阿卡波糖、米格列醇等);(f)葡糖敏感的促胰岛素试剂(例如GLP-1、GLP-1模拟,例如Exendin-4);(g)胰岛素敏化剂(例如曲格列酮、罗格列酮、吡格列酮等);(h)二肽胺酶-IV抑制剂(例如西他列汀、维达列汀)等。所述另外的治疗剂以约0.01毫克至100毫克/千克体重的剂量加入。

[0188] 本公开的化合物和组合物在目前或将来的治疗中也可任选地与一种或多种抗肥胖症试剂(例如西布曲明、奥利司他、利莫那班等)等联合使用。

[0189] 本公开的化合物和组合物在目前或将来的治疗中也可任选地与一种或多种血脂异常试剂联合使用,所述血脂异常试剂包括例如:(a)纤维酸类(例如二甲苯氧庚酸、非诺贝特);(b)烟酸;(c)他汀类(例如罗伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀);(d)胆固醇吸收抑制剂(例如依泽替米贝);(e)胆汁酸螯合剂(例如消胆胺)等。

[0190] 本公开的化合物和组合物在目前或将来的治疗中也可任选地与一种或多种抗高血压试剂联合使用,所述抗高血压试剂为如:(a)利尿剂(例如氢氯噻嗪、甘露醇、呋达帕胺、速尿灵);(b)血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂(例如卡托普利、依那普利);(c)血管紧张素-II受体I型阻滞剂(ARB)(例如氯沙坦、厄贝沙坦);(d)凝乳酶抑制剂(例如阿利克仑);(e) β -肾上腺素能受体阻滞剂(例如阿替洛尔、美托洛尔);(f)钙通道阻滞剂(例如氨氯地平、硝苯地平);(g)醛固酮受体拮抗剂(例如螺内酯);(h)醛固酮合酶抑制剂(例如FAD286)。所述另外的治疗剂以约0.01毫克至100毫克/千克体重的剂量加入。

[0191] 本公开的化合物和组合物和例如如上所述的其他治疗剂可同时地、连续地或分别施用。

[0192] 本公开的药物组合物包含作为活性成分的式(I)的化合物,其多形体、立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,药学上可接受的载体和以任何合适比例任选的其他治疗活性剂。

[0193] 本公开也涉及包含作为活性成分的至少一种式(I)的化合物,或其立体异构体、互变异构体、前药、药学上可接受的盐、多形体和溶剂化物的药物组合物,其中药学上可接受的治疗活性剂选自抗糖尿病剂、抗高血糖剂、抗肥胖症剂、抗高血压剂或抗血脂异常剂。

[0194] 包含式(I)的化合物,其多形体、立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的本公开的药物组合物可以本领域公知的方式制得,例如通过常规混合、密封、溶解、造粒、乳化、包封、滚糖衣制造或冻干法。这些药物制剂可与作为片剂、包衣的片剂、糖衣和硬胶囊的载体的治疗惰性的无机或有机载体(如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐)一起配制。软胶囊的合适的载体包括植物油、蜡和脂肪。用于制备溶液和糖浆的合适载体为水、多元醇、蔗糖、转化糖和葡萄糖。注射剂的合适载体为水、醇、多元醇、甘油、植物油、磷脂和表面活性剂。栓剂的合适载体为天然油或硬化油、蜡、脂肪和半液体多元醇。

[0195] 所述药物制剂也可含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、

增味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲液、包衣剂或抗氧化剂。它们也可含有其他治疗有用的物质,包括除了式(I)的化合物,其多形体、立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药之外的另外的活性成分。

[0196] 含有式(I)的化合物,其多形体、立体异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的活性成分的药物组合物可为适于口服的形式,例如片剂、锭剂、含片、水性或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳状液、硬胶囊或软胶囊,或糖浆或酞剂;无菌可注射水性或油质悬浮液;栓剂;适于局部使用的形式,例如乳剂、软膏、凝胶、溶液或悬浮液等,包括漱口剂和漱口药。这些组合物可通过任何本领域公知的方法用活性成分结合非毒性药学上可接受的赋形剂制得。

[0197] 尽管参照特定的优选具体实施方案描述和说明了本公开,本领域技术人员应认识到在不偏离本公开的本质和范围下可进行各种改变、调整和替代。例如,观察到的特定药理反应可根据并取决于所选的特定活性化合物、是否存在药物载体,以及制剂类型和所用的施用方式而变化,且根据本公开的目的和实践考虑结果中的这种预期的变化或差异。

[0198] 缩写

[0199] 实施例和本文其他部分使用如下缩写:

[0200] DMF:二甲基甲酰胺

[0201] DMSO:二甲基亚砷

[0202] DCM:二氯甲烷

[0203] DCE:二氯乙烷

[0204] THF:四氢呋喃

[0205] mCPBA:间氯过氧苯酸

[0206] BOP-Cl:双(2-氧-3-噁唑烷基)次磷酰氯

[0207] DABCO:1,4-重氮二环[2.2.2]辛烷

[0208] DBU:1,8-重氮二环[5.4.0]十一碳-7-烯

[0209] DMAP:N,N-二甲基氨基吡啶

[0210] DCC:N,N-二环己基碳二亚胺

[0211] EDCI:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[0212] HOBT:1-羟基苯并三唑

[0213] HOAT:1-羟基-7-氮杂苯并三唑

[0214] HBTU:0-(苯并三唑-1-基)-四甲基脒六氟磷酸盐

[0215] HATU:0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-四甲基脒六氟磷酸盐

[0216] TPP:三苯基磷

[0217] DEAD:偶氮二羧酸二乙酯

[0218] DIAD:偶氮二羧酸二异丙酯

[0219] 实施例

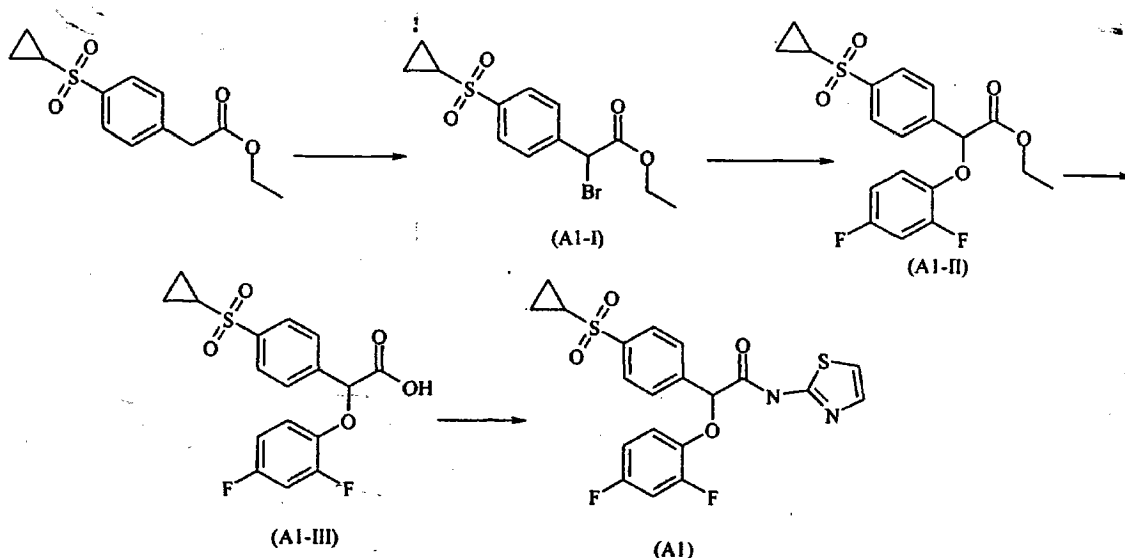
[0220] 本公开进一步通过如下实施例进行说明,所述实施例不理解为进一步的限定。本领域技术人员易于理解所述的特定方法和结果仅仅是说明性的。考虑本公开的化合物的所有的立体异构体或者为混合物,或者为纯或基本上纯的形式。本公开的化合物可在任意碳原子上具有不对称中心,因此,式(I)的化合物可以对映体,或非对映体形式,或其混合物

存在。制备过程可使用外消旋体、对映体或非对映体作为起始物。当非对映体或对映体产物以混合物获得时，它们可通过常规方法（例如色谱分离或分馏结晶或通过非对映体盐形成）进行分离。需要时，所需对映体或非对映体也可通过如下适当的对映体选择性或非对映体选择性反应获得。

[0221] 中间体以及最终化合物的结构通过质子 (^1H NMR) 核磁共振谱和 LCMS 确定。

[0222] 实施例 (A1) 2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟-苯氧基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺：

[0223]



[0224] 步骤 I :合成乙基 2-溴-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酸酯, (A1-I) :

[0225] 向根据 WO2004072031 获得的乙基 2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酸酯在四氯化碳中的溶液中加入 N-溴代琥珀酰亚胺,接着加入催化量的过氧化苯甲酰。然后使该反应混合物回流 4 小时。结束之后,将反应混合物冷却至室温,过滤;滤液用水洗涤,接着用饱和食盐溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,减压下去除溶剂从而提供作为粘性物的化合物 A1-I,其用于下一步而无需进一步纯化。

[0226] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 1.04-1.10 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.36-1.40 (m, 2H), 2.45-2.49 (m, 1H), 4.23-4.32 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.91 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H)。

[0227] MS(EI)m/z :346.9 (M+1)

[0228] 步骤 II :合成乙基 2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟-苯氧基)乙酸酯 (A1-II) :

[0229] 向 2,4-二氟苯酚在乙腈中的溶液中加入碳酸钾,接着加入溴代-(4-环丙烷磺酰基-苯基)-乙酸乙酯(在步骤 I 中获得)并搅拌 10-14 小时。结束之后,过滤反应混合物;浓缩滤液以获得残留物,将该残留物溶解于乙酸乙酯;该溶液用水洗涤,接着用饱和食盐溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,减压下去除溶剂从而提供粗产物,该粗产物通过柱色谱纯化而提供化合物 A1-II。

[0230] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 1.03-1.10 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.36-1.41 (m, 2H), 2.46-2.50 (m, 1H), 4.19-4.26 (m, 2H), 5.66 (s, 1H), 6.77-6.81 (m, 1H),

6.88-6.93(m, 1H), 6.97-7.03(m, 1H), 7.80(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.96(d, J = 8.4Hz, 2H)。

[0231] MS(EI)w/z :397 (M+1)

[0232] 步骤 III :合成 2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酸 (A1-III) :

[0233] 在室温下向 A1-II (在步骤 II 中获得) 在四氢呋喃中的搅拌的溶液中加入 NaOH 水溶液并搅拌 4 小时。在反应结束之后,在减压下去除 THF。残余物用乙醚洗涤。水层使用 HCl 酸化并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥,在减压下蒸发溶剂以获得所需化合物 A1-III。

[0234] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 1.06-1.09(m, 2H), 1.36-1.39(m, 2H), 2.46-2.49(m, 1H), 5.69(s, 1H), 6.78-6.79(m, 1H), 6.91-6.99(m, 2H), 7.80(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.96(d, J = 8.4Hz, 2H)。

[0235] MS(EI)m/z :369 (M+1)

[0236] 步骤 IV :合成 2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺 (A1) :

[0237] 程序 -A :

[0238] 向 2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酸 (在步骤 III 中获得)、2-氨基噻唑、HOBt 和 EDCI 在二氯甲烷中的混合物加入三乙胺。所得混合物在室温下搅拌过夜,接着用二氯甲烷稀释。将反应混合物倒入水中,有机层用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,蒸发有机溶剂以获得残留物,该残留物通过制备 TLC 或柱色谱纯化,从而提供标题化合物。

[0239] 化合物 (A1) 也可使用程序 -B 制得

[0240] 程序 B :将 2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酸 (在步骤 III 中获得) 溶解于 DCM 中。向该溶液加入 DMF 并冷却至 0°C,接着在搅拌下加入草酰氯。在 0°C 向该混合物逐滴加入 2-氨基噻唑和吡啶在 DCM 中的溶液并在室温下另外搅拌 4 小时。在搅拌下将反应混合物倒入 1N 含水 HCl,有机层再次用 1N HCl 洗涤,接着用 5% 盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,在减压下去除溶剂以得到粗化合物,该粗化合物通过快速色谱纯化,从而得到标题产物。

[0241] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 1.03-1.05(m, 2H), 1.33-1.36(m, 2H), 2.40-2.46(m, 1H), 5.76(s, 1H), 6.75-6.77(m, 1H), 6.84-6.95(m, 2H), 7.04(d, J = 3.2Hz, 1H), 7.51(d, J = 3.6Hz, 1H), 7.77(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.94(d, J = 8.4Hz, 2H)。

[0242] MS(EI)m/z :450.9 (M+1)

[0243] 实施例 A2 至 A73 以与实施例 (A1) 类似的方式由适当的中间体制得

[0244]

实施例号	IUPAC 名称
A2	N-(5-氯噻唑-2-基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰胺
A3	2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺
A4	2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(4-氟苯氧基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺
A5	2-(4-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺
A6	2-(3-氟-4-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺
A7	N-(5-氯噻唑-2-基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(4-氟苯氧基)乙酰胺
A8	2-(4-氟苯氧基)-N-(5-氯噻唑-2-基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰胺
A9	2-(3-氟-4-氟苯氧基)-N-(5-氯噻唑-2-基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰胺
A10	2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺
A11	2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺
A12	2-(4-氟苯氧基)-2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺
A13	2-(4-氟苯氧基)-2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺
A14	2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-甲基噻唑-2-基)乙酰胺
A15	2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(4-甲基噻唑-2-基)乙酰胺
A16	2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-[1,3,4]噻二唑-2-基-乙酰胺
A17	2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(3,4-二氟苯氧基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺
A18	2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(4-氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺
A19	2-(3-氟-4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺
A20	2-(3-氟-4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺
A21	2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-吡嗪-2-基-乙酰胺
A22	2-(4-氟苯氧基)-2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺
A23	2-(4-环己烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺
A24	2-(3-氟-4-环戊烷磺酰基苯基)-N-(5-氯噻唑-2-基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰胺
A25	N-(5-氯噻唑-2-基)-2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰胺
A26	2-[2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-乙氨基]-噻唑-4-羧酸乙酯

[0245]

A27	2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-[1,3,4]噻二唑-2-基-乙酰胺
A28	2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-(1H-咪唑-5-基氧基)乙酰胺
A29	2-(3-乙酰氨基苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺
A30	N-(5-氯吡啶-2-基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰胺
A31	2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(1H-吡唑-3-基)乙酰胺
A32	2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-吡啶-2-基-乙酰胺
A33	6-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-乙酰氨基]烟酸甲酯
A34	{2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-乙酰氨基]-5-乙氧基-噻唑-4-基}乙酸乙酯
A35	2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-基氧基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺
A36	2-(3-氯-4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺
A37	2-(3-氯-4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(1H-吡唑-3-基)乙酰胺
A38	2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酰胺
A39	2-(4-氯-2-氟苯氧基)-N-(5-氯噻唑-2-基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰胺
A40	2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-噻唑-2-基-乙酰胺
A41	2-(4-氯-2-氟苯氧基)-N-(5-氯吡啶-2-基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-乙酰胺
A42	2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺
A43	2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(5-甲基噻唑-2-基)乙酰胺
A44	2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-[1,3,4]噻二唑-2-基-乙酰胺
A45	2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(1H-吡唑-3-基)乙酰胺
A46	2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙酰胺
A47	2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-N-吡嗪-2-基-乙酰胺

[0246]

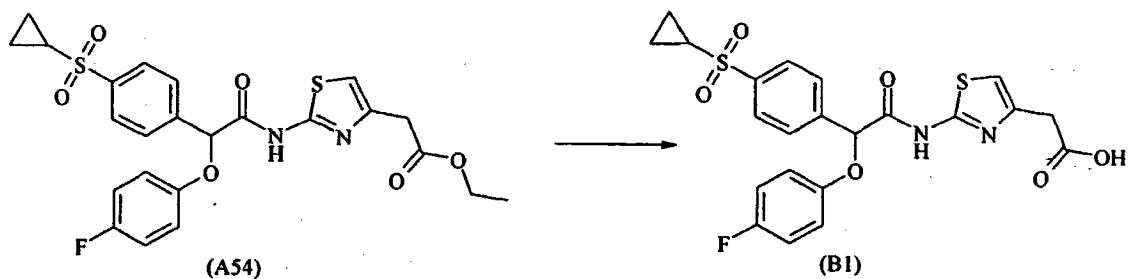
A48	{2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(4-氟-苯氧基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}乙酸
A49	{5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}乙酸乙酯
A50	{2-[2-(4-氯苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}乙酸乙酯
A51	{2-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}乙酸乙酯
A52	{5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(4-氟苯氧基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}乙酸乙酯
A53	{5-氯-2-[2-(4-氯苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}乙酸乙酯
A54	{5-氯-2-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}乙酸乙酯
A55	{5-氯-2-[2-(3-氯-4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}乙酸乙酯
A56	{5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基-苯基)-2-(2,4-二氟-苯氧基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}乙酸乙酯
A57	{2-[2-(3-氯-4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}乙酸乙酯
A58	{2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}乙酸乙酯
A59	2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯
A60	{5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}乙酸乙酯
A61	{2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}乙酸乙酯
A62	{5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}乙酸乙酯
A63	{2-[2-(4-环丙烷磺酰基-苯基)-2-(2,-二氟苯氧基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}乙酸乙酯
A64	{2-[2-(3-氯-4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}乙酸乙酯
A65	{5-氯-2-[2-(3-氯-4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-

[0247]

	噻唑-4-基}乙酸
A66	{5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基-苯基)-2-(1H-吡唑-5-基氧基)-乙酰氨基]-噻唑-4-基}乙酸乙酯
A67	{2-[2-(3-乙酰氨基苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]-5-氯噻唑-4-基}乙酸乙酯
A68	{2-[2-(3-氯-4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}羧酸乙酯
A69	{2-[2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}乙酸乙酯
A70	{5-氯-2-[2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-乙酰氨基]-噻唑-4-基}乙酸乙酯
A71	2-[2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]-噻唑-4-羧酸乙酯
A72	{2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}乙酸乙酯
A73	3-[2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}丙酸乙酯

[0248] 实施例 (B1) : {2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(4-氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸

[0249]



[0250] 向 {2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(4-氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸乙酯 (在实施例 A54 中获得) 在 THF 中的溶液中加入 LiOH 的水溶液并在室温下搅拌 1-4 小时。在反应结束之后,加入水和 DCM 并搅拌 5 分钟。水层用 1N HCl 酸化并用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,并用无水硫酸钠干燥。在减压下去除溶剂从而得到标题化合物。

[0251] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.00-1.03 (m, 2H), 1.32-1.35 (m, 2H), 2.42-2.46 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 6.86-6.92 (m, 5H), 7.76 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.89 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H) ;

[0252] MS (ES+) m/z 490.9 (M+1) ; M.P : 72-73°C。

[0253] 实施例 B2 至 B28 以与实施例 (A1) 类似的方式由适当的中间体制得

[0254]

B2	{5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
B3	{2-[2-(4-氯-苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
B4	{2-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
B5	{5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(4-氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
B6	{5-氯-2-[2-(4-氯苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
B7	{5-氯-2-[2-(3-氯-4-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
B8	{5-氯-2-[2-(3-氯-4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
B9	{5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
B10	{2-[2-(3-氯-4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
B11	{2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
B12	2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-4-甲基羧酸
B13	{5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(3,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
B14	{2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)-乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
B15	{5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
B16	{2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
B17	{2-[2-(3-氯-4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
B18	{5-氯-2-[2-(3-氯-4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
B19	{5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(1H-吡唑-5-基氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
B20	{2-[2-(3-乙酰氨基苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]-5-氯-噻唑-4-基}乙酸
B21	2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-羧酸
B22	{2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-5-乙氧基-噻唑-4-基}乙酸
B23	2-[2-(3-氯-4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-羧酸

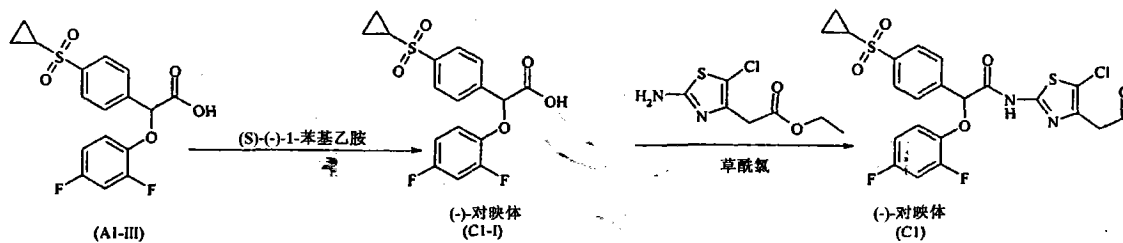
[0255]

B24	{2-[2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
B25	{5-氯-2-[2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
B26	2-[2-(4-氯-2-氟苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]噻唑-4-羧酸

B27	{2-[2-(4-环丙烷磺酰基-苯基)-2-(2,4-二氟-苯氧基)乙酰氨基]-噻唑-4-基硫基}乙酸
B28	3-{2-[2-(4-环丙烷磺酰基-苯基)-2-(2,4-二氟-苯氧基)乙酰氨基]-噻唑-4-基}丙酸

[0256] 实施例 C1 : (-)-{5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}-乙酸乙酯

[0257]



[0258] 步骤 I : 制备 (-)-(4-环丙烷磺酰基苯基)-(2,4-二氟苯氧基)乙酸 (C1-I) :

[0259] 在 -15°C 向 (4-环丙烷磺酰基苯基)-(2,4-二氟苯氧基)乙酸 (在实施例 A1-步骤 III 中获得) 在乙酸乙酯中的溶液中逐滴加入 (S)-(-)-1-苯基乙胺。在添加结束之后搅拌反应 4-6 小时。过滤固体并用乙酸乙酯洗涤。然后将该固体加入 1N HCl 并用乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。在减压下去除溶剂从而获得 (-)-(4-环丙烷磺酰基苯基)-(2,4-二氟苯氧基)乙酸。对映体富集通过重复进行非对映体结晶完成。

[0260] $[\alpha]_{589}^{23} = -107.1^{\circ}$ ($c = 2\%$ 氯仿)

[0261] 对映体纯度 $> 99. \%$ (手性 HPLC)

[0262] 步骤 II : (-)-{5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}-乙酸乙酯 :

[0263] 向 (-)-4-环丙烷磺酰基苯基)-(2,4-二氟苯氧基)乙酸 (C1-I) 在 DCM 中的溶液中加入 DMF 并冷却至 0°C , 接着在搅拌下加入草酰氯。在相同温度下持续搅拌 1 小时。将所得混合物进一步冷却至 -35°C , 并向该混合物中逐滴加入过量 (2-氨基-5-氯噻唑-4-基)乙酸乙酯在 DCM 中的溶液。在反应结束之后, 在搅拌下将反应混合物倒入 1N 含水 HCl 中, 有机层用 1N HCl 洗涤、接着用 5% 盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 在减压下去除溶剂从而得到粗化合物, 该粗化合物通过制备 TLC 纯化以得到标题化合物。

[0264] $[\alpha]_{589}^{23} = -ve$ ($c = 2\%$ 氯仿)

[0265] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.06-1.08 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.33-1.38 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 2\text{Hz}$, 2H), 4.22 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 5.75 (s, 1H), 6.76-6.77 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 6.90-6.98 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 9.96 (bs, 1H).

[0266] MS(EI) m/z : 571.1 和 573.1 (M+1 ; 分别对应 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl)。

[0267] 实施例 C2 和 C3 以与实施例 (C1) 类似的方式由适当的手性中间体制得 :

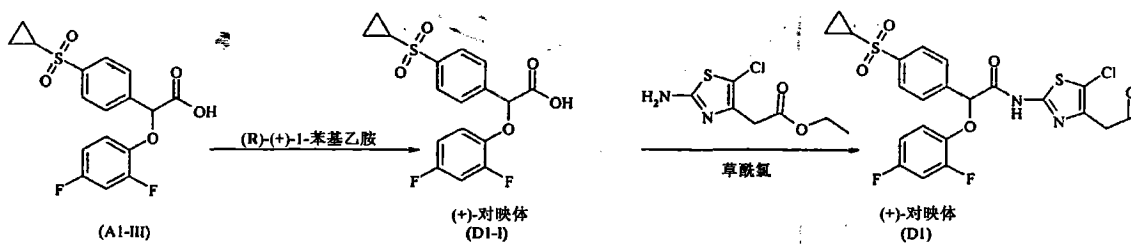
[0268]

实施例号	IUPAC 名称
C2	(-)-{5-氯-2-[2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸乙酯
C3	(-)-{2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸乙酯

[0269] 实施例 D1 : (+)-{5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙

酰氨基]噻唑-4-基}乙酸乙酯

[0270]



[0271] 制备 (+)-(4-环丙烷磺酰基苯基)-(2,4-二氟苯氧基)乙酸 (D1-I) :

[0272] 在 -15°C 向 (4-环丙烷磺酰基苯基)-(2,4-二氟苯氧基)乙酸 (在实施例 A1-步骤 III 中获得) 在乙酸乙酯中的溶液中逐滴加入 (R)-(+)-1-苯基乙胺。在添加结束之后, 反应搅拌 4-6 小时。过滤固体并用乙酸乙酯洗涤。然后将该固体加入 1N HCl 并用乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。在减压下去除溶剂从而获得 (+)-(4-环丙烷磺酰基苯基)-(2,4-二氟苯氧基)乙酸。对映体富集通过重复进行非对映体结晶完成。

[0273] $[\alpha]_{589}^{23} = +93.07^{\circ}$ ($c = 2\%$ 氯仿)

[0274] 对映体纯度 $> 99. \%$ (通过手性 HPLC)

[0275] (+)-(4-环丙烷磺酰基苯基)-(2,4-二氟苯氧基)乙酸乙酯 (D1)

[0276] 使用 (+)-4-环丙烷磺酰基苯基)-(2,4-二氟苯氧基)乙酸 (D1-I), 并根据如实施例 C1 所述的酰胺偶联的相同反应条件而制得实施例 D1,

[0277] $[\alpha]_{589}^{23} = +ve$ ($c = 2\%$ 氯仿)

[0278] 实施例 D2 和 D3 以与实施例 (D1) 类似的方式由适当的手性中间体制得:

[0279]

实施例号	IUPAC 名称
D2	(+)-{5-氯-2-[2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸乙酯
D3	(+)-{2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸乙酯

[0280] 使用实施例 (B1) 的方法进行实施例 (C' s) 和 (D' s) 的水解, 提供如下实施例。

[0281]

实施例号	IUPAC 名称
E1	(-)-{5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
E2	(-)-{5-氯-2-[2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
E3	(-)-{2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
F1	(+)-{5-氯-2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
F2	(+)-{5-氯-2-[2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸
F3	(+)-{2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]噻唑-4-基}乙酸

[0282] 以下列出的实施例,但不限于这些,也可根据如上所述的一般合成进行合成:

[0283] (5-氯-2-{2-(2,4-二氟苯氧基)-2-[4-(四氢吡喃-4-磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸

[0284] (+)(5-氯-2-{2-(2,4-二氟苯氧基)-2-[4-(四氢吡喃-4-磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸

[0285] (-)(5-氯-2-{2-(2,4-二氟苯氧基)-2-[4-(四氢吡喃-4-磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸

[0286] (5-氯-2-{2-(4-氯苯氧基)-2-[4-(四氢吡喃-4-磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸

[0287] (+)(5-氯-2-{2-(4-氯苯氧基)-2-[4-(四氢吡喃-4-磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸

[0288] (-)(5-氯-2-{2-(4-氯苯氧基)-2-[4-(四氢吡喃-4-磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸

[0289] 2-(4-氯苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(四氢吡喃-4-磺酰基)苯基]乙酰胺

[0290] (+)2-(4-氯苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(四氢吡喃-4-磺酰基)苯基]乙酰胺

[0291] (-)2-(4-氯苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(四氢吡喃-4-磺酰基)苯基]乙酰胺

[0292] 2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(四氢吡喃-4-磺酰基)苯基]乙酰胺

[0293] (+)2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(四氢吡喃-4-磺酰基)苯基]乙酰胺

[0294] (-)2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(四氢吡喃-4-磺酰基)苯基]乙酰胺

[0295] (5-氯-2-{2-(2,4-二氟苯氧基)-2-[4-(3-氧代环戊烷磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸

[0296] (+)(5-氯-2-{2-(2,4-二氟苯氧基)-2-[4-(3-氧代环戊烷磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸

[0297] (-)(5-氯-2-{2-(2,4-二氟苯氧基)-2-[4-(3-氧代环戊烷磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸

[0298] 2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(3-氧代环戊烷磺酰基)苯基]乙酰胺

[0299] (+)2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(3-氧代环戊烷磺酰基)苯基]乙酰胺

[0300] (-)2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(3-氧代环戊烷磺酰基)苯基]乙酰胺

[0301] 2-(4-氯苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(3-氧代环戊烷磺酰基)苯基]乙酰胺

- [0302] (+)2-(4-氯苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(3-氧代环戊烷磺酰基)苯基]乙酰胺
- [0303] (-)2-(4-氯苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(3-氧代环戊烷磺酰基)苯基]乙酰胺
- [0304] (5-氯-2-{2-(4-氯苯氧基)-2-[4-(3-氧代环戊烷磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸
- [0305] (+) (5-氯-2-{2-(4-氯苯氧基)-2-[4-(3-氧代环戊烷磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸
- [0306] (-) (5-氯-2-{2-(4-氯苯氧基)-2-[4-(3-氧代环戊烷磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸
- [0307] 5-氯-2-{2-(2,4-二氟苯氧基)-2-[4-(2-哌啶酮-4-磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸
- [0308] (+) (5-氯-2-{2-(2,4-二氟苯氧基)-2-[4-(2-哌啶酮-4-磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸
- [0309] (-) (5-氯-2-{2-(2,4-二氟苯氧基)-2-[4-(2-哌啶酮-4-磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸
- [0310] (5-氯-2-{2-(4-氯苯氧基)-2-[4-(2-哌啶酮-4-磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸
- [0311] (+) (5-氯-2-{2-(4-氯苯氧基)-2-[4-(2-哌啶酮-4-磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸
- [0312] (-) (5-氯-2-{2-(4-氯苯氧基)-2-[4-(2-哌啶酮-4-磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸
- [0313] 2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(2-哌啶酮-4-磺酰基)苯基]乙酰胺
- [0314] (+)2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(2-哌啶酮-4-磺酰基)苯基]乙酰胺
- [0315] (-)2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(2-哌啶酮-4-磺酰基)苯基]乙酰胺
- [0316] 2-(4-氯苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(2-哌啶酮-4-磺酰基)苯基]乙酰胺
- [0317] (+)2-(4-氯苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(2-哌啶酮-4-磺酰基)苯基]乙酰胺
- [0318] (-)2-(4-氯苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(2-哌啶酮-4-磺酰基)苯基]乙酰胺
- [0319] {5-氯-2-[2-[4-(环己-1-烯磺酰基)苯基]-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基}噻唑-4-基}乙酸
- [0320] (+) {5-氯-2-[2-[4-(环己-1-烯磺酰基)苯基]-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基}噻唑-4-基}乙酸
- [0321] (-) {5-氯-2-[2-[4-(环己-1-烯磺酰基)苯基]-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基}噻唑-4-基}乙酸

基] 噻唑-4-基} 乙酸

[0322] (5-氯-2-{2-(4-氯苯氧基)-2-[4-(环己-1-烯磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)-乙酸

[0323] (+)(5-氯-2-{2-(4-氯苯氧基)-2-[4-(环己-1-烯磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)-乙酸

[0324] (-)(5-氯-2-{2-(4-氯苯氧基)-2-[4-(环己-1-烯磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)-乙酸

[0325] 2-[4-(环己-1-烯磺酰基)苯基]-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺

[0326] (+)2-[4-(环己-1-烯磺酰基)苯基]-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺

[0327] (-)2-[4-(环己-1-烯磺酰基)苯基]-2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺

[0328] 2-(4-氯苯氧基)-2-[4(环己-1-烯磺酰基)苯基]-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺

[0329] (+)2-(4-氯苯氧基)-2-[4(环己-1-烯磺酰基)苯基]-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺

[0330] (-)2-(4-氯苯氧基)-2-[4(环己-1-烯磺酰基)苯基]-N-(5-氟噻唑-2-基)乙酰胺

[0331] (5-氯-2-{2-(2,4-二氟苯氧基)-2-[4-(四氢呋喃-3-磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)-乙酸

[0332] (+)(5-氯-2-{2-(2,4-二氟苯氧基)-2-[4-(四氢呋喃-3-磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)-乙酸

[0333] (-)(5-氯-2-{2-(2,4-二氟苯氧基)-2-[4-(四氢呋喃-3-磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)-乙酸

[0334] (5-氯-2-{2-(4-氯苯氧基)-2-[4-(四氢呋喃-3-磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸

[0335] (+)(5-氯-2-{2-(4-氯苯氧基)-2-[4-(四氢呋喃-3-磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸

[0336] (-)(5-氯-2-{2-(4-氯苯氧基)-2-[4-(四氢呋喃-3-磺酰基)苯基]乙酰氨基}噻唑-4-基)乙酸

[0337] 2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(四氢呋喃-3-磺酰基)苯基]乙酰胺

[0338] (+)2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(四氢呋喃-3-磺酰基)苯基]乙酰胺

[0339] (-)2-(2,4-二氟苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(四氢呋喃-3-磺酰基)苯基]乙酰胺

[0340] 2-(4-氯苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(四氢呋喃-3-磺酰基)苯基]乙酰胺

[0341] (+)2-(4-氯苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(四氢呋喃-3-磺酰基)苯基]乙酰胺

[0342] (-)2-(4-氯苯氧基)-N-(5-氟噻唑-2-基)-2-[4-(四氢呋喃-3-磺酰基)苯基]乙酰胺

[0343] {2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-5-氟噻唑-4-基}乙酸

[0344] (+) {2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-5-氟噻唑-4-基}乙酸

[0345] (-) {2-[2-(4-环丙烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-5-氟噻唑-4-基}乙酸

[0346] {2-[2-(4-氯苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]-5-氟噻唑-4-基}乙酸

[0347] (+) {2-[2-(4-氯苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]-5-氟噻唑-4-基}乙酸

[0348] (-) {2-[2-(4-氯苯氧基)-2-(4-环丙烷磺酰基苯基)乙酰氨基]-5-氟噻唑-4-基}乙酸

[0349] {2-[2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-5-氟噻唑-4-基}乙酸

[0350] (+) {2-[2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-5-氟噻唑-4-基}乙酸

[0351] (-) {2-[2-(4-环戊烷磺酰基苯基)-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰氨基]-5-氟噻唑-4-基}乙酸

[0352] 葡糖激酶活性试验：

[0353] 葡糖激酶 (GK) 试验为偶联酶试验。GK 催化糖酵解的第一步，所述糖酵解为在 ATP 的存在下葡萄糖至葡萄糖-6-磷酸盐 (G6P) 的转化。G6P 依次被葡萄糖-6-磷酸盐脱氢酶 (G6PD) 转化至 6-磷酸葡萄糖酸，该过程需要 NAD，从而导致 NADH 的形成。由于 GK-催化步骤为该偶联酶过程的限速步骤，6-磷酸葡萄糖酸和 NADH 的积聚速率直接正比于通过 GK 的葡萄糖磷酸化速率。因此 GK-催化反应的速率可通过监测在 340 纳米的 NADH 吸收的增加得以测定。

[0354] 试验根据在 Hariharan 等人 (1997), Diabetes 46:11-16 中列出的方法进行。简单地说，将测试化合物在含有 25mM HEPES (pH 7.2)、10mM MgCl₂、100mMKCl、5mM ATP、2mM DTT、0.5mM NAD、1U/ml 肠膜明串珠菌 G6PD、0.3U/ml 纯化的人重组 GK 和不同浓度的葡萄糖的反应混合物中培养。酶活性由初始反应速度计算，由 NADH 吸收随时间的变化测得。

[0355] 浓度为 1.0nM 至 500 μM 的式 (I) 所述的化合物在上述纯化的人重组葡糖激酶试验中进行试验。

[0356] 若浓度为可测量范围内的化合物在特定葡萄糖浓度 (例如 5mN 葡萄糖) 下，相比于不存在该化合物时产生更高的葡萄糖磷酸化速率，则认为该化合物为葡糖激酶活化剂。

[0357] 得自体外葡糖激酶试验的葡糖激酶活化剂的表征：

[0358] 在体外 GK 酶试验中测试通式 (I) 的化合物以监控在各种葡萄糖浓度下对葡糖激

酶活化（动力学方式）的依赖剂量的影响（如上所述）。每一个所述化合物在不同葡萄糖浓度下的葡糖激酶的 $S_{0.5}$ 由如下 Michaelis-Menten 方程式的修改形式计算： $v = V_{\max} [S]^n / (S_{0.5}^n + [S]^n)$ ，其中 $[S]$ 为葡萄糖浓度且 n 为 Hill 系数（取 1.7 以计算葡糖激酶相对于葡萄糖的反曲型动力学）。 $S_{0.5}$ 相对化合物浓度的 \log 作图。葡萄糖的葡糖激酶的 $S_{0.5}$ 的变化（ $\Delta S_{0.5}$ ）通过溶剂对照中的 $S_{0.5}$ 减去在每个化合物浓度下的 $S_{0.5}$ 计算。然后将 $\Delta S_{0.5}$ 归一化为百分比范围，其中将溶剂对照中的 $S_{0.5}$ 设定为 0%，并将 0mM 葡萄糖设定为 100%。然后将 % $\Delta S_{0.5}$ 相对于化合物浓度的 \log 作图。 $S_{0.5}$ 的 % 变化的 EC_{50} 和 E_{\max} 由数据的反曲拟合 (sigmoidal fit) 获得。详细的方法描述于我们待审中的申请号 409/CHE/2007，在此以引用方式并入本文。说明性而非限定性的本公开的一些代表性的葡糖激酶活化剂的特征数据在如下表 I 中列出。

[0359] 表 I :GK 活化剂的 EC_{50} 和 E_{\max} （相对于 % $\Delta S_{0.5}$ ）

[0360]

ADV 号	EC_{50} (μ M)	% E_{\max}
A2	0.13	95
A3	0.2	95
A10	0.11	95
A11	0.11	95
A12	0.17	90
A16	7.1	90
A27	1.27	90
A28	0.64	90
A29	0.59	90
A32	0.87	90
A36	0.11	95
A37	2.0	90
A38	0.39	95
A41	0.46	90
A42	0.12	95
A43	0.15	95

[0361]

A45	1.3	90
A46	1.37	90
A47	1.2	90
B6	0.83	90
B12	> 10	
B14	1.6	90
B15	0.67	95
B16	1.0	90
B19	3.3	95
B20	6.8	90
B22	> 10	
B26	> 10	
E1	1.55	95
E2	0.37	95
E3	2.37	90
F1	1.27	90
F2	0.67	95
F3	2.47	90

[0362] 在原代大鼠肝细胞中糖原合成的测量

[0363] 原代肝细胞自雄性 Wistar 大鼠收集,并通过台盼蓝拒染法测试存活率。选择存活率大于 95% 的原代肝细胞菌种用于糖原合成试验。将细胞在 250 微升的含有 10% 胎牛血清 (FCS) 和 1.7 μ M 胰岛素的最小必需培养基 (MEM) 中以 200,000 细胞 / 孔的密度在 48 孔细胞培养板中播种,并在 37°C 培养 4 小时以允许附着。将介质用含有 10% FCS、1.7 μ M 胰岛素和 10nM 地塞米松的新鲜 MEM 替换,细胞在 37°C 培养 16 小时。然后将介质用含有 2 μ Ci/ml D-[14 C]-葡萄糖以及 10 μ M 化合物的新鲜 MEM (不含血清) 以 0.1% 的最终 DMSO 浓度替换。通过加入 D-葡萄糖 (MEM 已含有 5mM 葡萄糖) 使最终葡萄糖浓度变为 10mM。细胞在 37°C 培养 3 小时。细胞用 150mM NaCl 洗涤两次,用 0.1N NaOH 溶解,溶解产物用 8% w/v 三氯乙酸 (TCA) 和 1 毫克 / 孔的作为载体的未标记的糖原沉淀。细胞碎片通过离心结团,去除上清液,糖原用 63% 的乙醇沉淀。在另一轮的离心之后,去除上清液,并将含有沉淀的糖原的团球干燥过夜。从头合成的糖原在闪烁计数器 (MicroBeta Trilux, Perkin Elmer) 中测定,并表达为相对 DMSO 对照的倍数增加。

[0364] 糖原试验的方法是基于描述于“Biochem J. 1990 年 2 月 15 日 ;266(1) :91-102”中的方法,并具有一些小修改。分离原代大鼠肝细胞的方法是基于描述于“Methods in Enzymology, Vol. III. pp 34-50, S. P. Colowick 和 N. O. Kaplan 编辑, New York, Academic Press, 1957”中的方法,并具有一些小修改。

[0365] 浓度为 1.0nM 至 500 μ M 的式 (I) 的化合物在上述糖原合成试验中进行测试。

[0366] 若化合物表现出相比于 DMSO 对照的糖原合成的显著增加,如上述糖原合成试验中所述,则认为该化合物在细胞环境中为葡糖激酶活化剂。

[0367] 说明性的但非限制性的本发明的一些代表性化合物的糖原合成数据在如下表中列出。

[0368] 表 2 :糖原合成数据

[0369]

实施例	在 10 μ M 化合物浓度下糖原合成的倍数增加
A3	2.9
A10	4.3
A15	3.7
B6	8.6
B16	5.5
B19	3.3
B20	6.8
E1	8.1
E2	8.8
E3	9.5
F1	4.5
F2	7.2
F3	7.0

[0370] 尽管参照某些优选的具体实施方案相当详细地描述了主题,但是其他具体实施方案是可能的。因此,随附权利要求书的本质和范围不局限于本文优选具体实施方案的描述。