



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104812748 B

(45)授权公告日 2017.10.24

(21)申请号 201380059799.5

(22)申请日 2013.11.15

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104812748 A

(43)申请公布日 2015.07.29

(30)优先权数据
61/727,262 2012.11.16 US
61/777,294 2013.03.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.05.15

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/070215 2013.11.15

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/078610 EN 2014.05.22

(73)专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州

(72)发明人 B·A·埃尔斯沃斯 史俊
W·R·尤因 E·A·朱里卡
A·S·埃尔南德斯 吴锡茂

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 郭杰

(51)Int.Cl.
C07D 401/12(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61K 31/4155(2006.01)

(56)对比文件
US 2009286758 A1,2009.11.19,
EP 1743894 A1,2007.01.17,
EP 1637522 A1,2006.03.22,
WO 2009115515 A1,2009.09.24,
WO 2012068529 A2,2012.05.24,

审查员 郝小燕

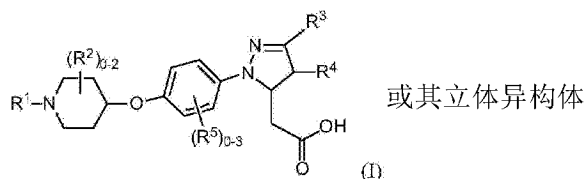
权利要求书9页 说明书107页 附图6页

(54)发明名称

二氢吡唑GPR40调节剂

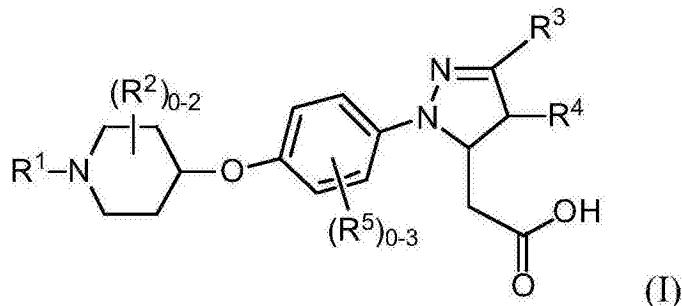
(57)摘要

本发明提供式(I)化合物:



或药用盐,其中所有变量如本文中所定义。这些化合物为可用作药物的GPR40G蛋白偶联受体调节剂。

1. 式 (I) 的化合物或其立体异构体、互变异构体或药用盐,



其中:

R^1 独立地为取代有 0-3 个 R^6 的苯基或取代有 0-3 个 R^6 的吡啶基;

R^2 在每次出现时独立地为卤素或 C_{1-4} 烷基;

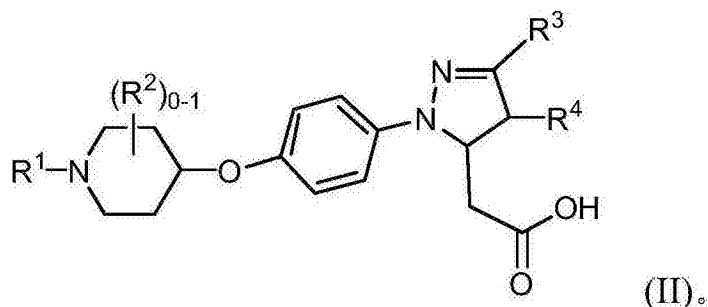
R^3 独立地选自: CF_3 、4-卤基-Ph、4-CN-Ph、4- CO_2 (C_{1-2} 烷基)-Ph、2-卤基-4-CN-Ph 和嘧啶-2-基;

R^4 独立地为 C_{1-4} 烷基或环丙基甲基;

R^5 在每次出现时独立地为卤素; 且

R^6 在每次出现时独立地选自: OH、卤素、CN、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

2. 权利要求 1 的化合物或其立体异构体、互变异构体或药用盐, 其中该化合物具有式 (II):



3. 权利要求 1 或权利要求 2 的化合物, 其中:

R^1 独立地为取代有 0-3 个 R^6 的苯基或取代有 0-2 个 R^6 的吡啶基;

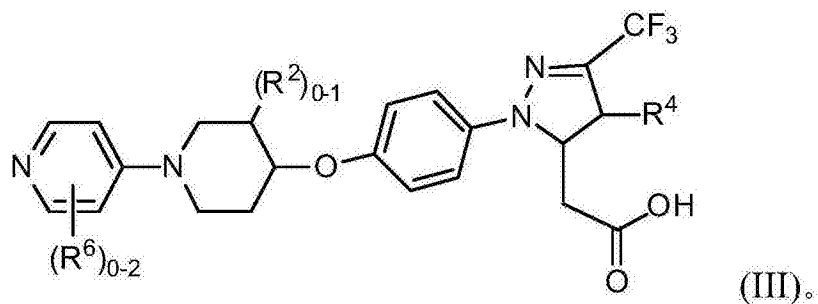
R^2 独立地为卤素或 C_{1-4} 烷基;

R^3 独立地选自: CF_3 、4-卤基-Ph、4-CN-Ph、4- CO_2 (C_{1-2} 烷基)-Ph、2-卤基-4-CN-Ph 和嘧啶-2-基;

R^4 独立地为 C_{1-4} 烷基或环丙基甲基; 且

R^6 在每次出现时独立地选自: 卤素、CN、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

4. 权利要求 1 至 2 中任一项的化合物或其立体异构体、互变异构体或药用盐, 其中该化合物具有式 (III):



5. 权利要求1至2中任一项的化合物,其中:

R^2 独立地为卤素或 C_{1-4} 烷基;

R^4 独立地为 C_{1-4} 烷基;且

R^6 在每次出现时独立地选自:卤素、CN、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

6. 权利要求1至2中任一项的化合物,其中:

R^2 独立地为 C_{1-4} 烷基;

且

R^6 在每次出现时独立地选自:卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

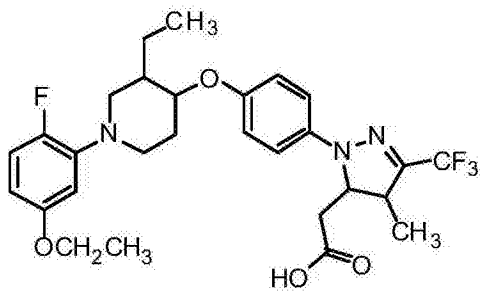
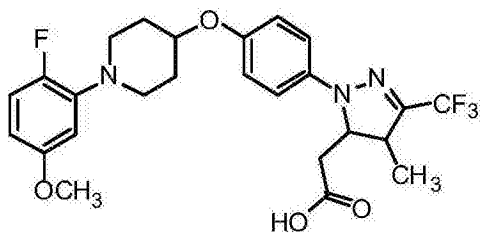
7. 权利要求1至2中任一项的化合物,其中:

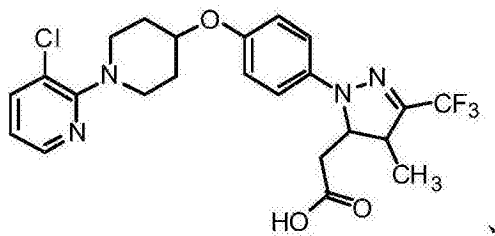
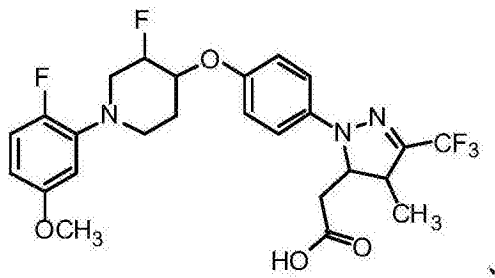
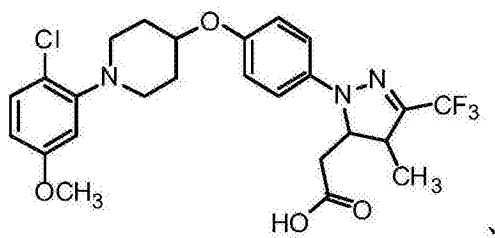
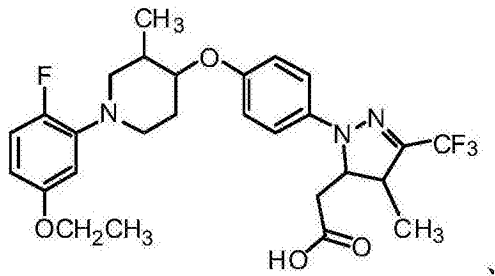
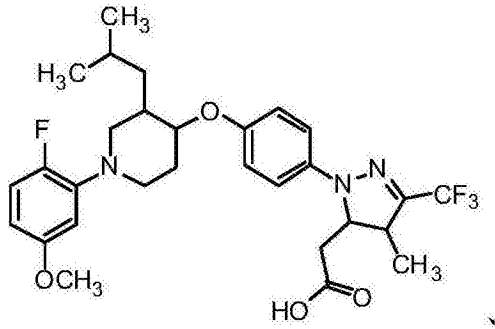
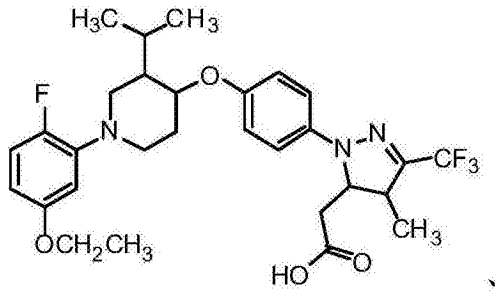
R^2 为甲基;

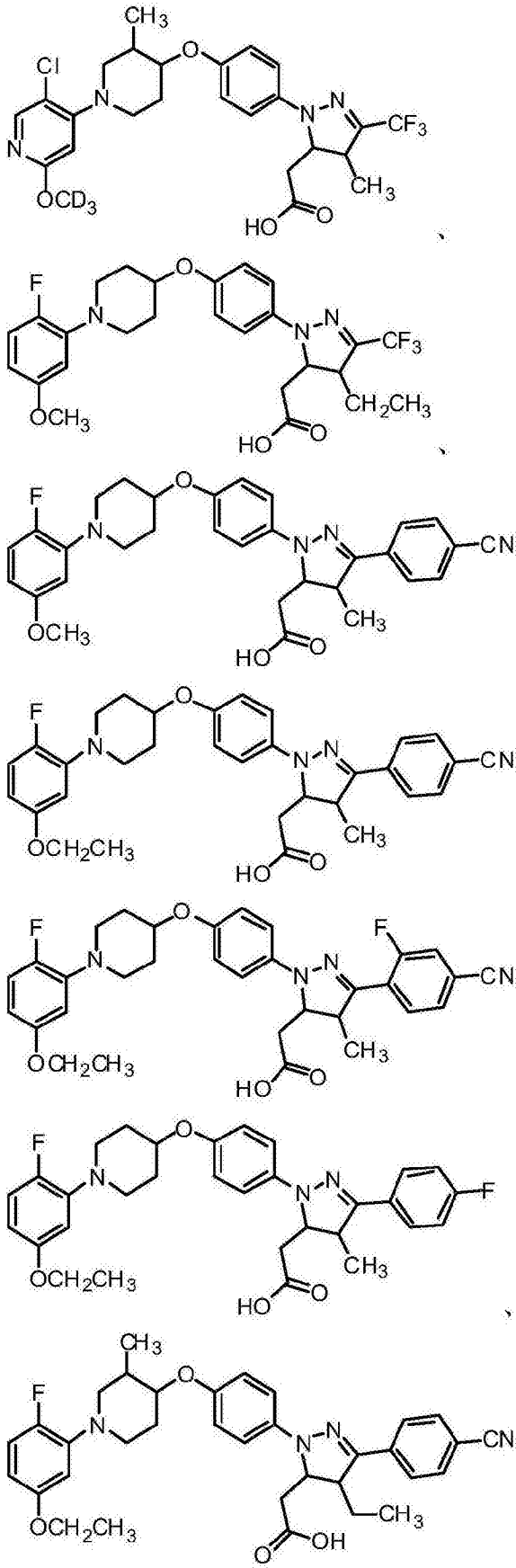
R^4 为甲基;且

R^6 在每次出现时独立地选自:Cl和甲氧基。

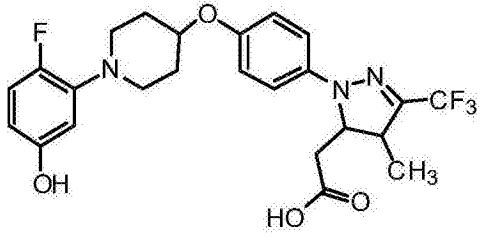
8. 权利要求1的化合物或其立体异构体或药用盐,其中该化合物选自:



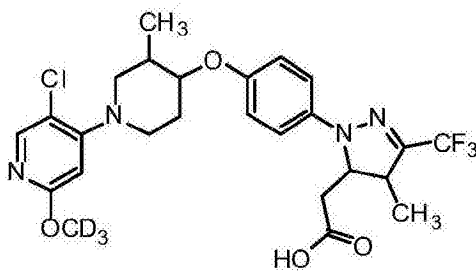
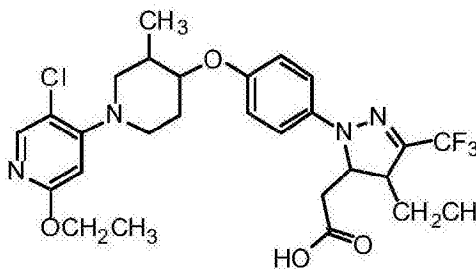
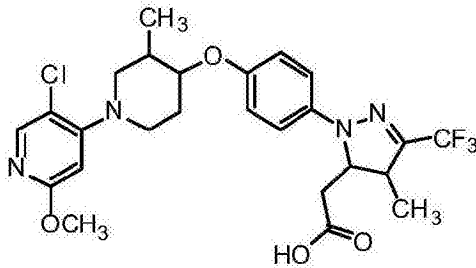
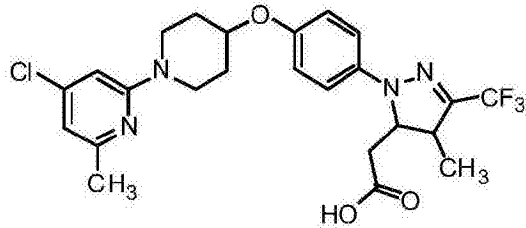
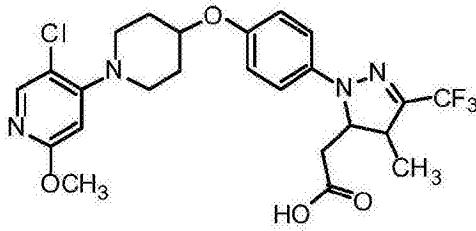
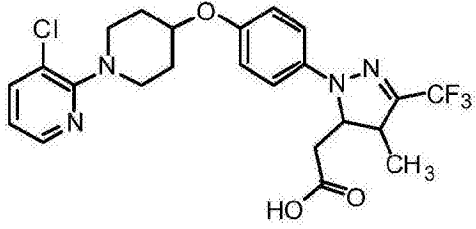


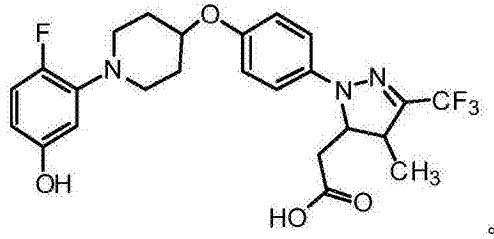
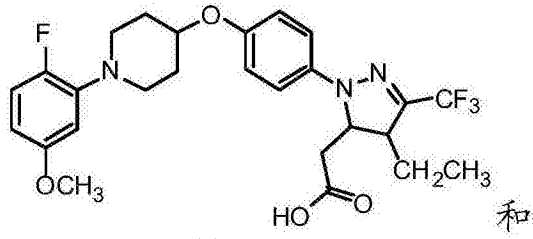


和

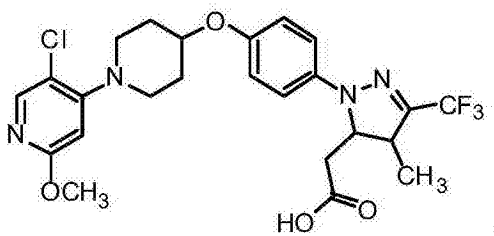
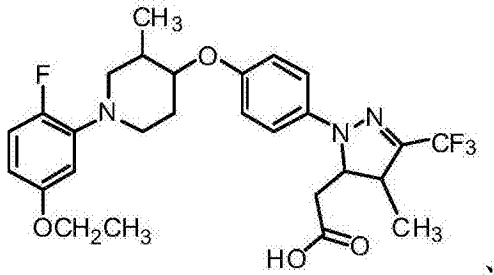
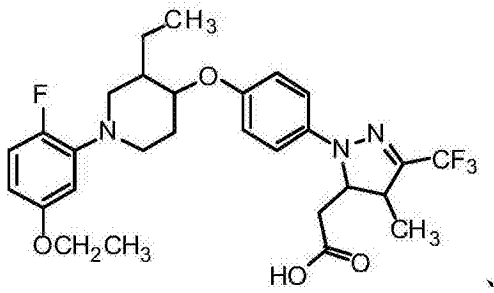
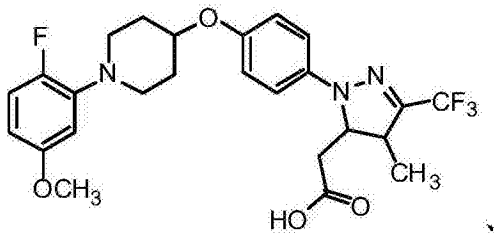


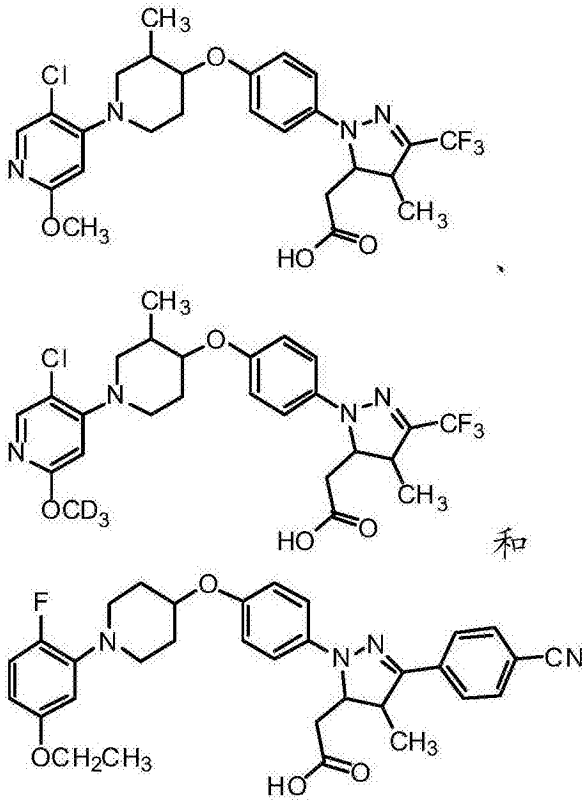
9. 权利要求1的化合物或其立体异构体或药用盐,其中该化合物选自:





10. 权利要求1的化合物或其立体异构体或药用盐,其中该化合物选自:





11. 药物组合物,其包含:药用载体和权利要求1至10中任一项的化合物或其立体异构体、互变异构体或药用盐。

12. 权利要求11的药物组合物,其进一步包含一种或多种其它治疗剂:抗糖尿病剂、抗高血糖剂、抗高胰岛素血症剂、抗视网膜病变剂、抗神经病变剂、抗肾病变剂、抗动脉粥样硬化剂、抗缺血剂、抗高血压剂、抗肥胖剂、抗高甘油三酯血症剂、抗高胆固醇血症剂、抗再狭窄剂、抗胰腺炎剂、厌食剂、记忆增强剂、抗痴呆剂、食欲抑制剂、心力衰竭治疗剂、外周动脉病治疗剂和抗炎剂。

13. 权利要求11的药物组合物,其进一步包含一种或多种其它治疗剂:抗高血脂剂和降脂剂。

14. 权利要求11的药物组合物,其进一步包含二肽基肽酶-IV抑制剂和/或钠-葡萄糖转运体-2抑制剂。

15. 权利要求11的药物组合物,其进一步包含抗血脂异常剂。

16. 权利要求11的药物组合物,其进一步包含认知促进剂。

17. 权利要求1至10中任一项的化合物在制备用于预防、调节或治疗以下疾病的药物中的用途:糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐受不良、胰岛素抗性、高胰岛素血症、视网膜病变、神经病变、肾病变、心肾性综合征、急性冠状动脉综合征、伤口愈合延迟、动脉粥样硬化及其后遗症、充血性心力衰竭、心肌缺血、中风、高血压、肥胖症、脂肪肝疾病、高胆固醇血症、低的高密度脂蛋白、高的低密度脂蛋白、非心脏缺血、胰腺炎、脂质失调症和神经变性疾病。

18. 权利要求1至10中任一项的化合物在制备用于预防、调节或治疗以下疾病的药物中的用途:妊娠糖尿病、糖尿病性肾病、急性肾损伤、高甘油三酯血症、痴呆和肝硬化。

19. 权利要求1至10中任一项的化合物在制备用于预防、调节或治疗以下疾病的药物中的用途:血脂异常。

20. 权利要求1至10中任一项的化合物在制备用于预防、调节或治疗以下疾病的药物中的用途:高血脂和认知损伤。

21. 权利要求1至10中任一项的化合物在制备用于预防、调节或治疗以下疾病的药物中的用途:心功能异常、代谢综合征和肝病。

22. 权利要求17-21中任一项的用途,其中权利要求1至10中任一项的化合物与另一治疗剂同时、分开或依序使用,所述另一治疗剂选自抗糖尿病剂、抗高血糖剂、抗高胰岛素血症剂、抗视网膜病变剂、抗神经病变剂、抗肾病变剂、抗动脉粥样硬化剂、抗缺血剂、抗高血压剂、抗肥胖剂、抗高甘油三酯血症剂、抗高胆固醇血症剂、抗再狭窄剂、抗胰腺炎剂、厌食剂、记忆增强剂、抗痴呆剂、食欲抑制剂、心力衰竭治疗剂、外周动脉病治疗剂和抗炎剂。

23. 权利要求17-21中任一项的用途,其中权利要求1至10中任一项的化合物与另一治疗剂同时、分开或依序使用,所述另一治疗剂为抗血脂异常剂。

24. 权利要求17-21中任一项的用途,其中权利要求1至10中任一项的化合物与另一治疗剂同时、分开或依序使用,所述另一治疗剂为认知促进剂。

二氢吡唑GPR40调节剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据35U.S.C. §119(e), 本申请要求2012年11月16日提交的美国临时专利申请61/727,262和2013年3月12日提交的美国临时专利申请61/777,294的优先权; 将这些申请的全部内容通过引用的方式并入本申请。

技术领域

[0003] 本发明提供新颖的羧酸取代的二氢吡唑化合物及其类似物(其为GPR40蛋白偶联受体调节剂)、含有它们的组合物和使用它们(例如)治疗或预防糖尿病及相关病状的方法。

背景技术

[0004] 糖尿病是愈演愈烈的逐渐使人衰弱的病症,其导致各种微血管和大血管并发症及发病率。糖尿病最常见类型2型糖尿病的特征在于与在一段时间的代偿性高胰岛素血症后胰岛素分泌不足有关的渐增胰岛素抗性。已证明游离脂肪酸(FFA)主要通过增强葡萄糖刺激胰岛素分泌(GSIS)来影响自β细胞的胰岛素分泌。已知β细胞中所表现的G-蛋白偶联受体(GPCR)因应血浆葡萄糖含量的变化来调节胰岛素释放。GPR40(也称为脂肪酸受体1(FFAR1))为膜结合FFA受体,其优先地在胰岛中且具体而言在β细胞中表达并介导中链到长链脂肪酸诱导的胰岛素分泌。GPR40还在其中活化促进诸如GLP-1、GIP、CCK和PYY等肠促胰岛素激素的分泌的肠内分泌细胞中表达。为借助增强的血糖控制降低2型糖尿病的医疗负担,GPR40调节剂化合物有希望发挥肠促胰岛素效应以促进GSIS以及与宽范围的抗糖尿病药物的潜在组合。

[0005] 本发明涉及新颖的具有调节GPR40的能力的取代的二氢吡唑化合物。因此,上述化合物潜在地可用于治疗或预防糖尿病及相关病状。

发明内容

[0006] 本发明提供可用作GPR40调节剂的取代二氢吡唑化合物及其类似物,包括其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂合物。

[0007] 本发明还提供制造本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂合物的方法和中间体。

[0008] 本发明还提供药物组合物,其包括药用载体和至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂合物。

[0009] 本发明还提供一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂合物的结晶形式。

[0010] 本发明化合物可用于治疗和/或预防与GPR40有关的多种疾病或病症,例如糖尿病及相关病况、与糖尿病相关的微血管并发症、与糖尿病相关的大血管并发症、心血管疾病、代谢综合征及其组成病状、葡萄糖代谢障碍、肥胖症及其它疾病(malady)。

[0011] 本发明化合物可用于疗法中。

[0012] 本发明化合物可用于制造用以治疗和/或预防多种与GPR40相关的疾病或病症的

药物。

[0013] 本发明化合物可单独使用、与本发明其它化合物组合使用或与一或多种其它药剂组合使用。

[0014] 由下列详细说明和申请专利范围,可明了本发明的其它特征和优点。

[0015] 附图简述

[0016] 通过参照下文所述附图来阐释本发明。

[0017] 图1显示2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸(实施例81,异构体2)的形式N-1的实验(在室温)和模拟(在约23°C的温度(T))粉末X射线衍射(PXRD)图($\text{CuK}\alpha\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)。

[0018] 图2显示实施例81异构体2的形式N-1的差示扫描量热法(DSC)温度记录图。

[0019] 图3显示实施例81异构体2的形式N-1的热重分析(TGA)温度记录图。

[0020] 图4显示实施例81异构体2的形式N-1的等温吸湿曲线(moisture-sorption isotherm)。

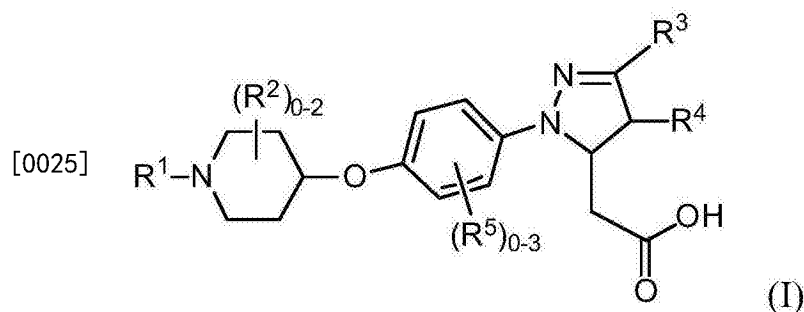
[0021] 图5显示在大鼠中实施例81异构体2与BMS DPP4i的急性组合研究的葡萄糖波动曲线。

[0022] 图6显示来自实施例81异构体2与BMS DPP4i的组合研究在向大鼠给药后的血浆GLP-1水平。

具体实施方式

[0023] I. 本发明化合物

[0024] 在第一方面中,本发明特别提供式(I)化合物:



[0026] 或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂合物,其中:

[0027] R^1 独立地为取代有0-3个 R^6 的苯基或取代有0-3个 R^6 的吡啶基;

[0028] R^2 在每次出现时独立地为卤素或 C_{1-4} 烷基;

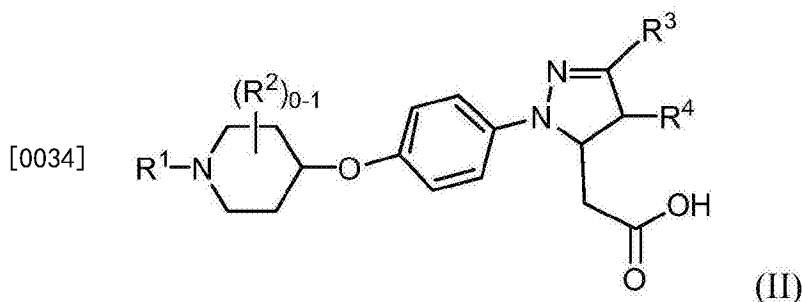
[0029] R^3 独立地选自:CF₃、4-卤基-Ph、4-CN-Ph、4-CO₂(C₁₋₂烷基)-Ph、2-卤基-4-CN-Ph和嘧啶-2-基;

[0030] R^4 独立地为 C_{1-4} 烷基或环丙基甲基;

[0031] R^5 在每次出现时独立地为卤素;且

[0032] R^6 在每次出现时独立地选自:OH、卤素、CN、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

[0033] 在第二方面中,本发明提供在第一方面范围内的式(II)化合物:



[0035] 或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂合物。

[0036] 在第三方面中,本发明提供在第一或第二方面范围内的式(I)、(II)的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂合物,其中:

[0037] R^1 独立地为取代有0-3个 R^6 的苯基或取代有0-2个 R^6 的吡啶基;

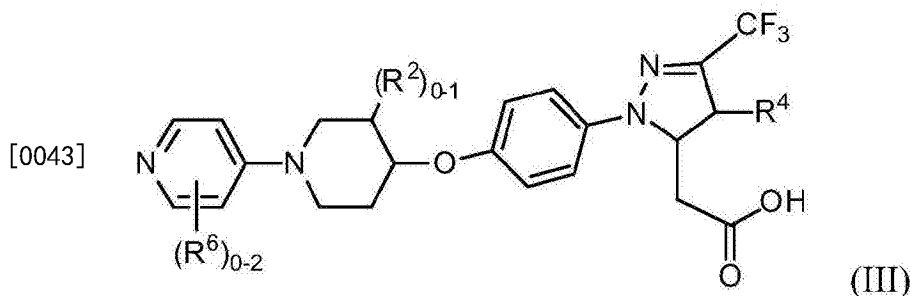
[0038] R^2 独立地为卤素或 C_{1-4} 烷基;

[0039] R^3 独立地选自: CF_3 、4-卤基-Ph、4-CN-Ph、4- CO_2 (C_{1-2} 烷基)-Ph、2-卤基-4-CN-Ph和嘧啶-2-基;

[0040] R^4 独立地为 C_{1-4} 烷基或环丙基甲基;且

[0041] R^6 在每次出现时独立地选自: 卤素、CN、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

[0042] 在第四方面中,本发明提供在第一、第二和第三方面中任一者范围内的式(III)化合物:



[0044] 或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂合物。

[0045] 在第五方面中,本发明包含在任一上述方面范围内的式(I)、(II)或(III)的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂合物,其中:

[0046] R^2 独立地为卤素或 C_{1-4} 烷基;

[0047] R^4 独立地为 C_{1-4} 烷基;且

[0048] R^6 在每次出现时独立地选自: 卤素、CN、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

[0049] 在第六方面中,本发明包括在任一上述方面范围内的式(I)、(II)或(III)的化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂合物,其中:

[0050] R^2 独立地为 C_{1-4} 烷基;且

[0051] R^6 在每次出现时独立地选自: 卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。

[0052] 在第七方面中,本发明包括在任一上述方面范围内的式(III)化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂合物,其中:

[0053] R^2 为甲基;

[0054] R^4 为甲基;且

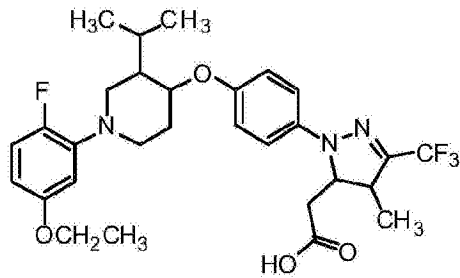
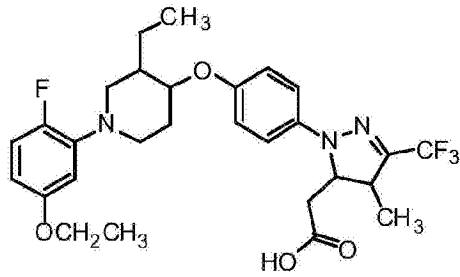
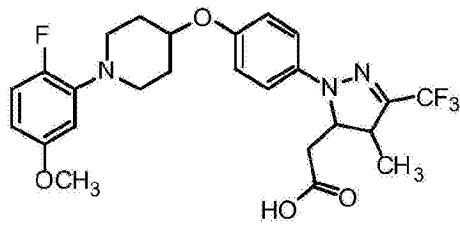
[0055] R^6 在每次出现时独立地选自: Cl和甲氧基。

[0056] 在第七方面中,本发明包括选自示例性实施例的化合物或其立体异构体、互变异

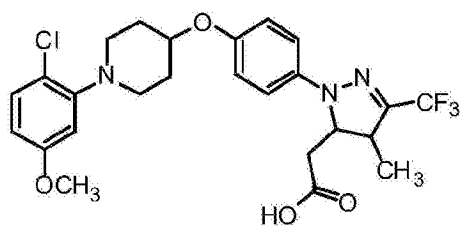
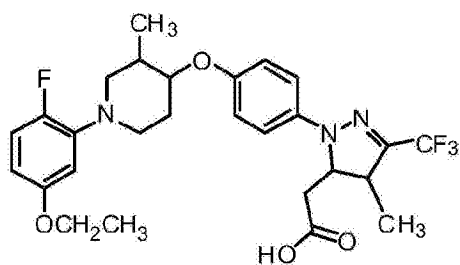
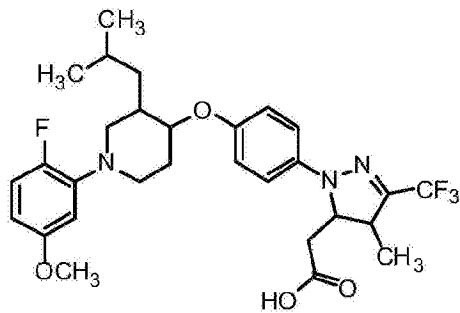
构体、药用盐或溶剂合物。

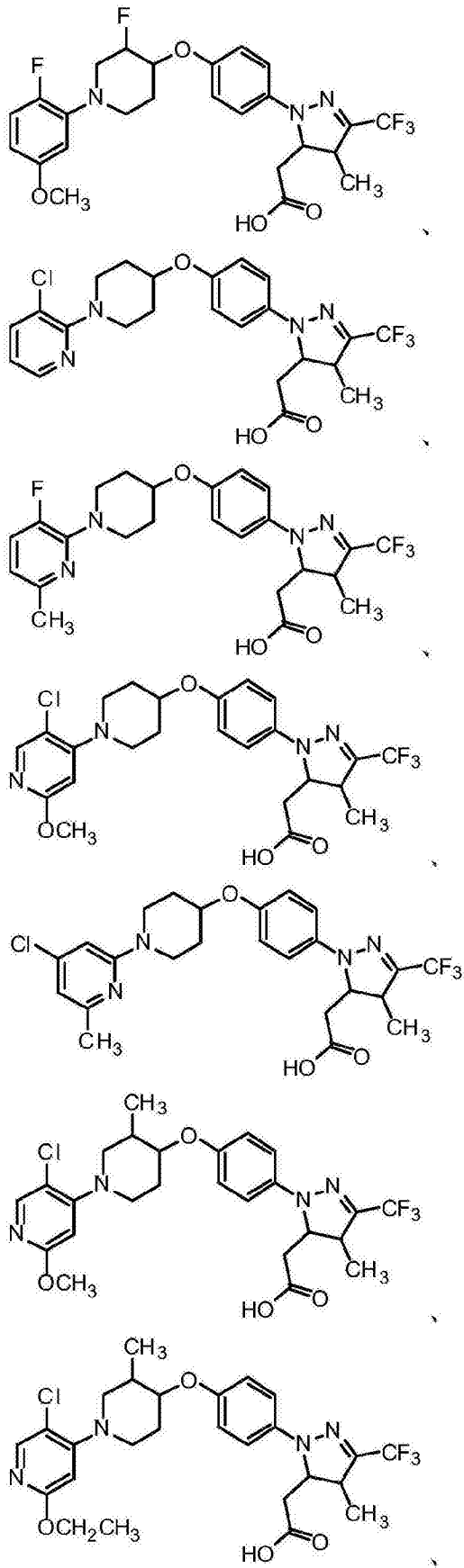
[0057] 在另一方面中,本发明包括选自来自在任一上述方面范围内的示例性实施例的任一化合物亚组列表或单一化合物的化合物。

[0058] 在第八方面中,本发明包括选自以下的化合物:

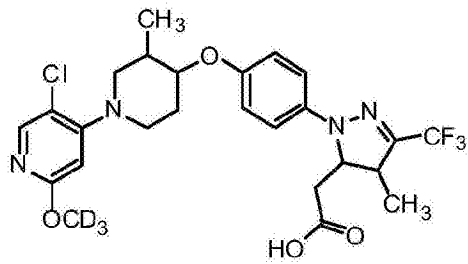
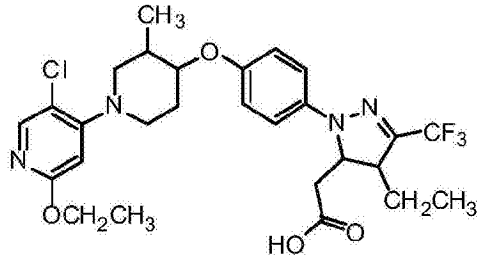
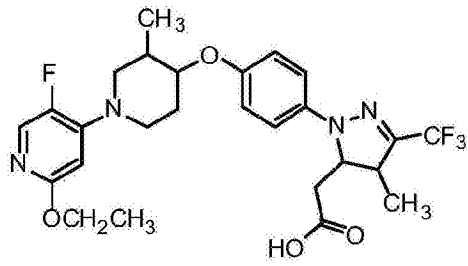


[0059]

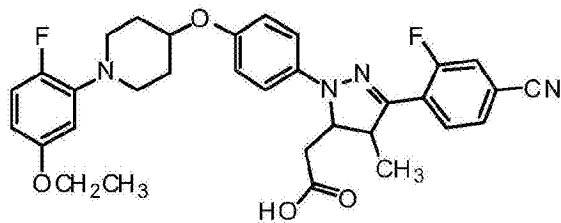
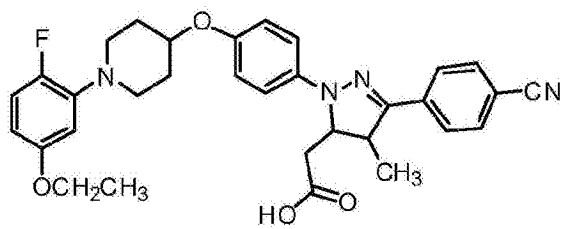
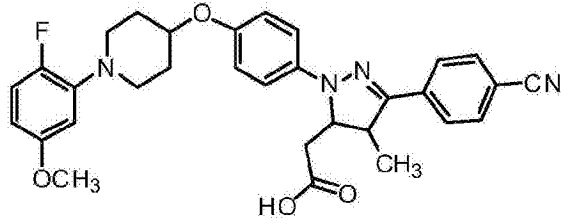
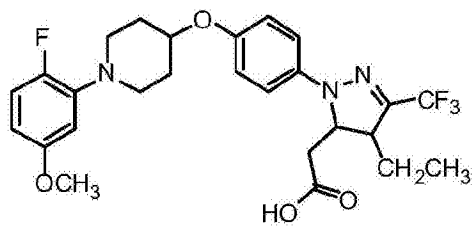


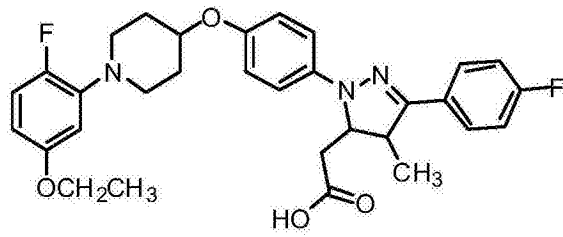


[0060]

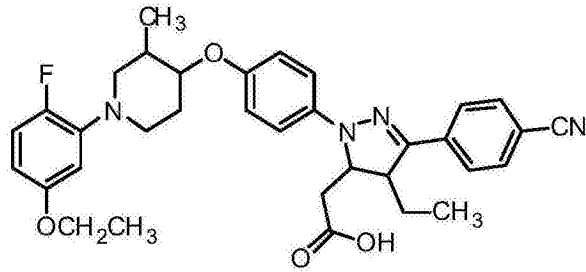


[0061]

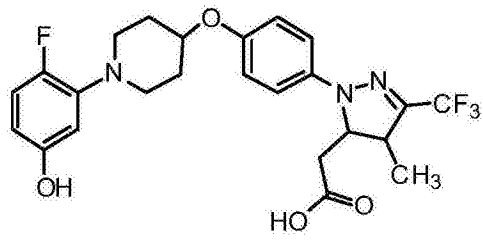




[0062]



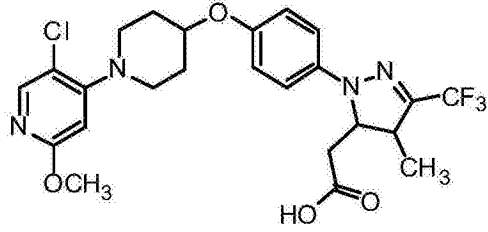
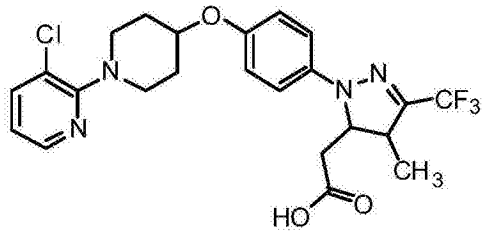
和



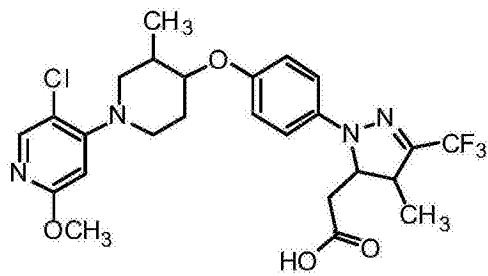
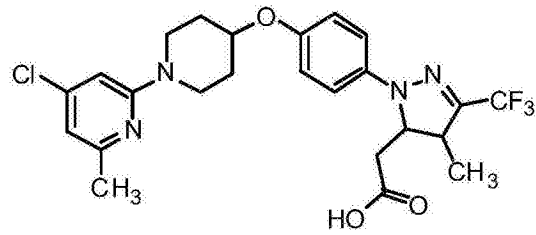
;

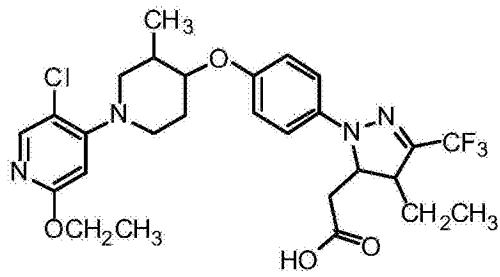
[0063] 或其立体异构体、药用盐或溶剂合物。

[0064] 在第九方面中,本发明包括选自以下的化合物:

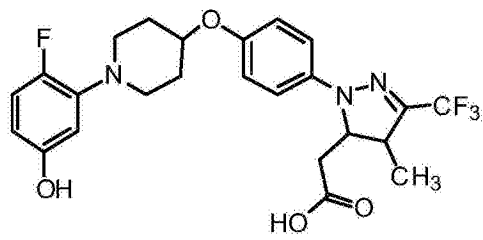
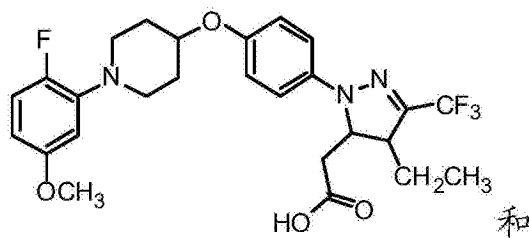
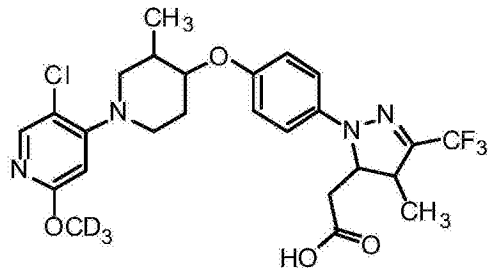


[0065]



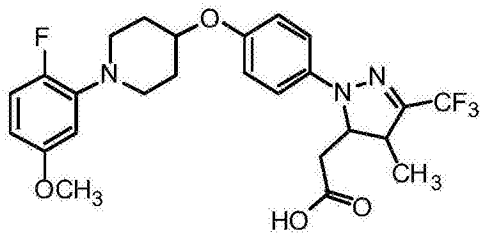


[0066]

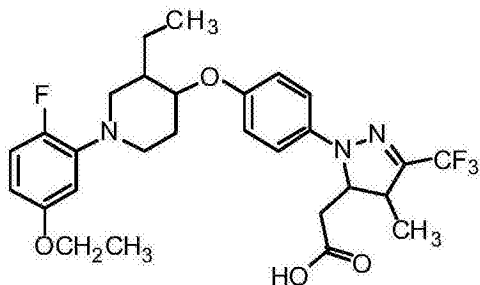


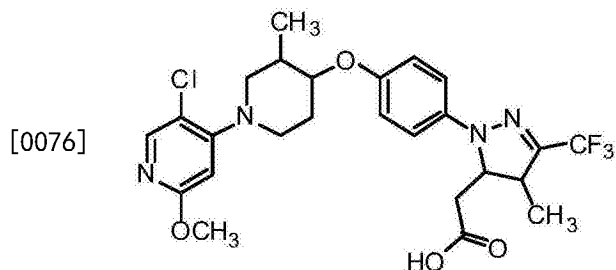
[0067] 或其立体异构体、或药用盐或溶剂合物。

[0068] 在第十方面中,本发明包括选自以下的化合物:



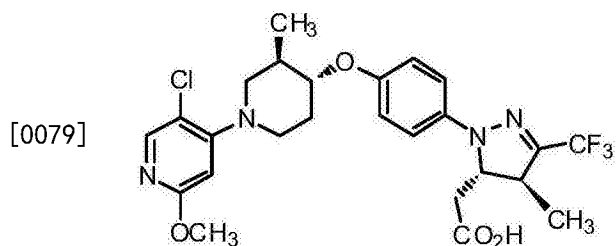
[0069]





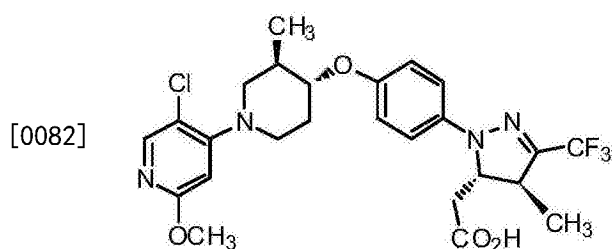
[0077] 或其立体异构体或药用盐。

[0078] 在另一方面中,本发明提供



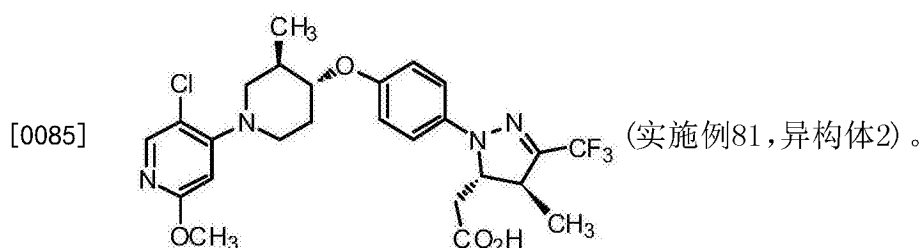
[0080] 或其药用盐。

[0081] 在另一方面中,本发明提供



[0083] 或其药用盐的结晶形式。

[0084] 在另一方面中,本发明提供下式之N-1形式:



[0086] 在另一方面中,本发明提供实施例81异构体2的N-1形式,其特征在于基本上等于以下值的单位晶胞参数:

[0087] 晶胞尺寸:

$$a = 10.1890(3) \text{ \AA}$$

[0088] $b = 13.4473(6) \text{ \AA}$

$$c = 18.8524(7) \text{ \AA}$$

[0089] $\alpha = 90^\circ$

[0090] $\beta = 90^\circ$

[0091] $\gamma = 90^\circ$

- [0092] 空间群:P2₁2₁2₁
- [0093] 分子/不对称单元:1
- [0094] 密度(计算值)=1.391g/cm³
- [0095] 其中所述晶体处于约23℃的温度。
- [0096] 在另一方面中,本发明提供实施例81异构体2的N-1形式,其特征在于基本上与图1中所显示一致的X射线粉末衍射图。
- [0097] 在另一方面中,本发明提供实施例81异构体2的N-1形式,其特征在于在约室温包含四个或更多个选自以下2θ值的X射线粉末衍射图:9.9±0.1、10.9±0.1、11.9±0.1、12.8±0.1、14.4±0.1、17.4±0.1、18.4±0.1、20.4±0.1、21.4±0.1和22.2±0.1。
- [0098] 在另一方面中,本发明提供实施例81异构体2的N-1形式,其特征在于在约室温包含六个或更多个选自以下2θ值的X射线粉末衍射图:9.9±0.1、10.9±0.1、11.9±0.1、12.8±0.1、14.4±0.1、17.4±0.1、18.4±0.1、20.4±0.1、21.4±0.1和22.2±0.1。
- [0099] 在另一方面中,本发明提供实施例81异构体2的N-1形式,其特征在于在约室温包含以下2θ值的X射线粉末衍射图:9.9±0.1、10.9±0.1、11.9±0.1、12.8±0.1、14.4±0.1、17.4±0.1、18.4±0.1、20.4±0.1、21.4±0.1和22.2±0.1。
- [0100] 在另一方面中,本发明提供实施例81异构体2的N-1形式,其特征在于基本上与图2中所显示一致的差示扫描量热法温度记录图,具有高于大约186℃的吸热转变。
- [0101] 在另一方面中,本发明提供实施例81异构体2的N-1形式,其特征在于基本上与图3中所显示一致的热重分析温度记录图。
- [0102] 在另一方面中,本发明提供实施例81异构体2的N-1形式,其特征在于基本上与图4中所显示一致的等温吸湿曲线。
- [0103] 在另一实施例中,R¹取代有0-3个R⁶的苯基。
- [0104] 在另一实施例中,R¹取代有0-2个R⁶的苯基。
- [0105] 在另一实施例中,R¹取代有0-1个R⁶的苯基。
- [0106] 在另一实施例中,R¹取代有0-2个R⁶的吡啶基。
- [0107] 在另一实施例中,R¹取代有0-1个R⁶的吡啶基。
- [0108] 在另一实施例中,R²独立地为卤素。
- [0109] 在另一实施例中,R²独立地为C₁₋₄烷基。
- [0110] 在另一实施例中,R³为CF₃。
- [0111] 在另一实施例中,R³独立地选自:4-卤基-Ph、4-CN-Ph、4-CO₂(C₁₋₂烷基)-Ph、2-卤基-4-CN-Ph和嘧啶-2-基。
- [0112] 在另一实施例中,R³独立地选自:4-卤基-Ph、4-CN-Ph、4-CO₂(C₁₋₂烷基)-Ph和2-卤基-4-CN-Ph。
- [0113] 在另一实施例中,R⁴为C₁₋₄烷基。
- [0114] 在另一实施例中,R⁴为环丙基甲基。
- [0115] 在另一实施例中,R⁶在每次出现时独立地选自:卤素、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基。
- [0116] 在另一实施例中,R⁶在每次出现时独立地选自:卤素和C₁₋₄烷基。
- [0117] 在另一实施例中,R⁶在每次出现时独立地选自:卤素和C₁₋₄烷氧基。
- [0118] 在另一实施例中,本发明化合物具有≤10μM的hGPR40EC₅₀值。

- [0119] 在另一实施例中,本发明化合物具有 $\leq 5\mu\text{M}$ 的hGPR40EC₅₀值。
- [0120] 在另一实施例中,本发明化合物具有 $\leq 1\mu\text{M}$ 的hGPR40EC₅₀值。
- [0121] 在另一实施例中,本发明化合物具有 $\leq 0.5\mu\text{M}$ 的hGPR40EC₅₀值。
- [0122] 在另一实施例中,本发明化合物具有 $\leq 0.2\mu\text{M}$ 的hGPR40EC₅₀值。
- [0123] 在另一实施例中,本发明化合物具有 $\leq 0.1\mu\text{M}$ 的hGPR40EC₅₀值。
- [0124] II. 本发明的其它实施方案
- [0125] 在另一实施方案中,本发明提供包含至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂合物的组合物。
- [0126] 在另一实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含药用载体和至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂合物。
- [0127] 在另一实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含:药用载体和治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂合物。
- [0128] 在另一实施方案中,本发明提供制备本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂合物的方法。
- [0129] 在另一实施方案中,本发明提供用于制备本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐或溶剂合物的中间体。
- [0130] 在另一实施方案中,本发明提供进一步包含其它一种或多种治疗剂的药物组合物。本发明的其它治疗剂的实例包括(但不限于)抗糖尿病剂、抗高血糖剂、抗高胰岛素血症剂、抗视网膜病变剂、抗神经病变剂、抗肾病变剂、抗动脉粥样硬化剂、抗缺血剂、抗高血压剂、抗肥胖剂、抗血脂异常剂、抗高脂血症剂、抗高甘油三酯血症剂、抗高胆固醇血症剂、抗再狭窄剂、抗胰腺炎剂、降脂剂、厌食剂、记忆增强剂、抗痴呆剂、认知促进剂、食欲抑制剂、心力衰竭治疗剂、外周动脉疾病治疗剂和抗炎剂。
- [0131] 在优选实施方案中,本发明提供药物组合物,其中其它治疗剂为(例如)二肽基肽酶-IV (DPP4) 抑制剂(例如,选自沙格列汀(saxagliptin)、西他列汀(sitagliptin)、维格列汀(vildagliptin)、利格列汀(linagliptin)、阿格列汀(alogliptin)和“BMS DPP4i”的成员)和/或钠-葡萄糖转运体-2 (SGLT2) 抑制剂(例如,选自达格列净(dapagliflozin)、卡格列净(canagliflozin)、依帕列净(empagliflozin)和瑞格列净(remagliflozin)的成员)。
- [0132] 在优选实施方案中,本发明提供药物组合物,其中其它治疗剂为(例如) DPP4抑制剂(例如选自沙格列汀、西他列汀、维格列汀、利格列汀、阿格列汀和“BMS DPP4i”的成员)。
- [0133] 在优选实施方案中,本发明提供药物组合物,其中其它治疗剂为(例如) SGLT2抑制剂(例如,选自达格列净、卡格列净、依帕列净和瑞格列净的成员)。
- [0134] 在另一实施方案中,本发明提供用于治疗和/或预防多种与GPR40有关的疾病或病症的方法,其包括向需要上述治疗和/或预防的患者单独或任选地与另一本发明化合物和/或至少一种其它类型治疗剂组合给药治疗有效量的至少一种本发明化合物。
- [0135] 可根据本发明预防、调节或治疗的与GPR40活性有关的疾病或病症的实例包括(但不限于)糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐受不良、妊娠糖尿病、胰岛素抗性、高胰岛素血症、视网膜病变、神经病变、肾病变、糖尿病性肾病、急性肾损伤、心肾性综合征、急性冠状动脉综合征、伤口愈合延迟、动脉粥样硬化及其后遗症、心功能异常、充血性心力衰竭、心肌缺血、中风、代谢综合征、高血压、肥胖症、脂肪肝疾病、血脂异常(dislipidemia)、血脂异常

(dyslipidemia)、高血脂、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低的高密度脂蛋白(HDL)、高的低密度脂蛋白(LDL)、非心脏缺血、胰腺炎、脂质失调症、神经变性疾病、认知损伤、痴呆和诸如NASH(非酒精性脂肪性肝炎)、NAFLD(非酒精性脂肪肝病)及肝硬化等肝病。

[0136] 在另一实施方案中,本发明提供用于治疗 and/或预防糖尿病、高血糖症、妊娠糖尿病、肥胖症、血脂异常、高血压和认知损伤的方法,其包括向需要上述治疗和/或预防的患者单独或任选地与另一本发明化合物和/或至少一种其它类型治疗剂组合给药治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[0137] 在另一实施方案中,本发明提供用于治疗 and/或预防糖尿病的方法,其包括向需要上述治疗和/或预防的患者单独或任选地与另一本发明化合物和/或至少一种其它类型治疗剂组合给药治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[0138] 在另一实施方案中,本发明提供用于治疗 and/或预防高血糖症的方法,其包括向需要上述治疗和/或预防的患者单独或任选地与另一本发明化合物和/或至少一种其它类型治疗剂组合给药治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[0139] 在另一实施方案中,本发明提供用于治疗 and/或预防肥胖症的方法,其包括向需要上述治疗和/或预防的患者单独或任选地与另一本发明化合物和/或至少一种其它类型治疗剂组合给药治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[0140] 在另一实施方案中,本发明提供用于治疗 and/或预防血脂异常的方法,其包括向需要上述治疗和/或预防的患者单独或任选地与另一本发明化合物和/或至少一种其它类型治疗剂组合给药治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[0141] 在另一实施方案中,本发明提供用于治疗 and/或预防高血压的方法,其包括向需要上述治疗和/或预防的患者单独或任选地与另一本发明化合物和/或至少一种其它类型治疗剂组合给药治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[0142] 在另一实施方案中,本发明提供用于治疗 and/或预防认知损伤的方法,其包括向需要上述治疗和/或预防的患者单独或任选地与另一本发明化合物和/或至少一种其它类型治疗剂组合给药治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[0143] 在另一实施方案中,本发明提供用于疗法中的本发明化合物。

[0144] 在另一实施方案中,本发明提供用于在疗法中用于治疗 and/或预防多种与GPR40有关的疾病或病症的本发明化合物。

[0145] 在另一实施方案中,本发明还提供本发明化合物用于制造用以治疗和/或预防多种与GPR40有关的疾病或病症的药物的用途。

[0146] 在另一实施方案中,本发明提供用于治疗 and/或预防多种与GPR40有关的疾病或病症的方法,其包括:向有需要的患者给药治疗有效量的第一和第二治疗剂,其中第一治疗剂为本发明化合物。优选地,第二治疗剂为(例如)DPP4抑制剂(例如选自沙格列汀、西他列汀、维格列汀、利格列汀和阿格列汀的成员)。

[0147] 在另一实施方案中,本发明提供同时、分开或依序用于疗法中的本发明化合物和其它治疗剂的组合制剂。

[0148] 在另一实施方案中,本发明提供同时、分开或依序用于治疗 and/或预防多种与GPR40有关的疾病或病症的本发明化合物和其它治疗剂的组合制剂。

[0149] 如果需要时,则本发明化合物可与一种或多种其它类型抗糖尿病剂和/或一种或

多种其它类型治疗剂组合使用,其可以同一剂型口服给药、以分开的口服剂型给药或通过注射给药。可任选地与本发明的GPR40受体调节剂组合使用的其它类型抗糖尿病剂可为一种、两种、三种或更多种抗糖尿病剂或抗高血糖剂,所述抗糖尿病剂或抗高血糖剂可以同一剂型口服给药、以分开的口服剂型给药或通过注射给药以产生其它药理学益处。

[0150] 与本发明的GPR40受体调节剂组合使用的抗糖尿病剂包括(但不限于)胰岛素促泌素或胰岛素增敏剂、其它GPR40受体调节剂或其它抗糖尿病剂。这些药剂包括(但不限于)DPP4抑制剂(例如,西他列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀和维格列汀);双胍类(例如,二甲双胍和苯乙双胍);磺酰基脲类(例如,格列本脲(glyburide)、格列美脲(glimepiride)和格列吡嗪(glipizide));葡萄糖苷酶抑制剂(例如,阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol));PPAR γ 激动剂,诸如,噻唑烷二酮类(例如,罗格列酮(rosiglitazone)和吡格列酮(pioglitazone));PPAR α/γ 双重激动剂(例如,莫格列扎(muraglitazar)、替格列扎(tesaglitazar)和阿格列扎(aeglitazar));葡糖激酶活化剂;GPR119受体调节剂(例如,MBX-2952、PSN821和APD597);GPR120受体调节剂(例如,如在Shimpukade, B.等人, J. Med. Chem., 55 (9): 4511-4515 (2012)中所述);SGLT2抑制剂(例如,达格列净、卡格列净、依帕列净和瑞格列净);MGAT抑制剂(例如,如在Barlind, J. G.等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 23 (9): 2721-2726 (2013);或US 2013/0143843 A1中所述);胰淀素(amylin)类似物(例如普兰林肽(pramlintide))和/或胰岛素。

[0151] 本发明的GPR40受体调节剂还可任选地与用于治疗糖尿病并发症的药剂组合使用。这些药剂包括PKC抑制剂和/或AGE抑制剂。

[0152] 本发明的GPR40受体调节剂还可任选地与一种或多种降低食欲剂和/或减肥剂组合采用,所述降低食欲剂和/或减肥剂为(例如)安非拉酮(diethylpropion)、苯甲曲秦(phendimetrazine)、芬特明(phentermine)、奥利司他(orlistat)、西布曲明(sibutramine)、氯卡色林(lorcaserin)、普兰林肽、托吡酯(topiramate)、MCHR1受体拮抗剂、胃酸调节素(oxyntomodulin)、纳曲酮(naltrexone)、胰淀素肽、NPY Y5受体调节剂、NPY Y2受体调节剂、NPY Y4受体调节剂、西替司他(cetilistat)、5HT_{2c}受体调节剂等。本发明的GPR40受体调节剂还可与胰高血糖素样肽1受体(GLP-1R)的激动剂(例如艾塞那肽(exenatide)、利拉鲁肽(liraglutide)、GPR-1(1-36)酰胺、GLP-1(7-36)酰胺、GLP-1(7-37))组合使用,所述药剂可经由注射、鼻内或通过经皮或含服装置给药。

[0153] 本发明可以其它具体形式实施,而并不背离其精神或必要特征。本发明涵盖本文所提及的本发明有些暗方面的所有组合。应当理解的是,本发明的任一和所有实施方案可结合任一其它实施方案或多个实施方案来描述其他实施方案。还应当理解的是,实施方案的每一个别要素为其自身独立的实施方案。另外,实施方案的任一要素意欲与任一实施方案的任一和所有其它要素组合以描述其它实施方案。

[0154] III. 化学

[0155] 在说明书和所附权利要求书中,给定化学式或名称应涵盖所有立体和光学异构体及其存在上述异构体的外消旋物。除非另外指明,否则所有手性(对映异构体和非对映异构体)和外消旋形式均在本发明范围内。所述化合物中还可存在C=C双键、C=N双键、环系统等许多几何异构体,且所有上述稳定异构体均涵盖于本发明内。本发明描述了本发明化合物的顺式和反式(或E-和Z-)几何异构体,且其可分离成异构体的混合物或分开的异构体

形式。本发明化合物可以光学活性或外消旋形式加以分离。可通过拆分外消旋形式或通过从光学活性起始物质合成来制备光学活性形式。用于制备本发明化合物和其中制得的中间体的所有方法均视为本发明的部分。在制备对映异构体或非对映异构体产物时,其可通过常规方法(例如通过层析或分段结晶)进行分离。取决于方法条件,以游离(中性)或盐形式获得本发明的最终产物。这些最终产物的游离形式和盐均在本发明范围内。如果需要,则可将化合物的一种形式转化成另一形式。可将游离碱或酸转化成盐;可将盐转化成游离化合物或另一种盐;可将本发明异构体化合物的混合物分离成个别异构体。本发明化合物、其游离形式和盐可以多种互变异构体形式存在,其中氢原子转置至分子的其它部分上且由此分子的原子之间的化学键发生重排。应当理解的是,可存在的所有互变异构体形式均包括在本发明内。

[0156] 本文所用的术语“烷基”或“亚烷基”意欲包括具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂肪族烃基团。例如,“C₁至C₆烷基”或“C₁₋₆烷基”表示具有1个至6个碳原子的烷基。烷基可为未取代的或取代的(其中至少一个氢被另一化学基团替代)。烷基的实例包括(但不限于)甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如,正丙基和异丙基)、丁基(例如,正丁基、异丁基、叔丁基)和戊基(例如,正戊基、异戊基、新戊基)。在使用“C₀烷基”或“C₀亚烷基”时,其意欲表示直接键。

[0157] “烯基”或“亚烯基”意欲包括具有指定碳原子数和一个或多个、优选地一个至两个碳-碳双键(其可存在于沿链的任一稳定点处)的直链或支链构型的烃链。例如,“C₂-C₆烯基”或“C₂₋₆烯基”(或亚烯基)意欲包括C₂、C₃、C₄、C₅和C₆烯基。烯基的实例包括(但不限于)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基和4-甲基-3-戊烯基。

[0158] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指O-烷基。例如,“C₁-C₆烷氧基”或“C₁₋₆烷氧基”(或烷基氧基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆烷氧基。实例性烷氧基包括(但不限于)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如,正丙氧基和异丙氧基)和叔丁氧基。类似地,“烷基硫基”或“硫代烷基”代表具有指定数量碳原子的借由硫桥进行连接的如上文所定义的烷基;例如甲基-S-和乙基-S-。

[0159] “卤基”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”意欲包括具有指定碳原子数且取代有1个或多个卤素的支链和直链饱和脂肪族烃基团。卤代烷基之实例包括(但不限于)氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。卤代烷基的实例还包括意欲包括具有指定碳原子数且取代有一个或多个氟原子的支链和直链饱和脂肪族烃基团的“氟烷基”。

[0160] “卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”代表具有指定数量碳原子的借由氧桥进行连接的如上文所定义的卤代烷基。例如,“C₁₋₆卤代烷氧基”意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆卤代烷氧基。卤代烷氧基的实例包括(但不限于)三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基和五氟乙氧基。类似地,“卤代烷基硫基”或“硫代卤代烷基”代表具有指定数量碳原子的借由硫桥进行连接的如上文所定义的卤代烷基;例如三氟甲基-S-和五氟乙基-S-。

[0161] 术语“环烷基”是指环状烷基,其包括单环、双环或多环系统。例如,“C₃-C₆环烷基”或“C₃₋₆环烷基”意欲包括C₃、C₄、C₅和C₆环烷基。环烷基实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基和降莰烷基。支链环烷基(例如1-甲基环丙基和2-甲基环丙基)包括在“环烷基”的定义中。术语“环烯基”是指环状烯基。C₄₋₆环烯基意欲包括C₄、C₅和C₆环烯基。环烯基实

例包括(但不限于)环丁烯基、环戊烯基和环己烯基。

[0162] 本文所用的“碳环”、“碳环基”或“碳环残基”意欲指任何稳定的3员、4员、5员、6员、7员或8员单环或双环或7员、8员、9员、10员、11员、12员或13员双环或三环,其中任一者可可为饱和的、部分不饱和的、不饱和的或芳族的。上述碳环的实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]双环辛烷、[4.3.0]双环壬烷、[4.4.0]双环癸烷(十氢萘)、[2.2.2]双环辛烷、茛基、苯基、萘基、茛满基、金刚烷基、蒽基和四氢萘基(四氢萘)。如上文所示,桥接环还包括在碳环的定义内(例如,[2.2.2]双环辛烷)。除非另外指定,否则优选的碳环为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、茛满基和四氢萘基。当使用术语“碳环”时,其意欲包括“芳基”。在一个或多个、优选地一个至三个碳原子连接两个非相邻碳原子时,则产生桥接环。优选的桥为一个或两个碳原子。应当注意的是,桥总是将单环转化成三环。当环桥接时,针对环所列举的取代基还可存在于桥上。

[0163] 本文所用的术语“双环碳环”或“双环碳环基团”意欲指含有两个稠合环且由碳原子组成的稳定9员或10员碳环系统。在两个稠合环中,一个环为稠合至第二环的苯并环;且第二环为饱和的、部分不饱和的或不饱和的5员或6员碳环。双环碳环基团可在任一碳原子处连接至其侧基,从而得到稳定结构。如果所得化合物稳定,则本文所述的双环碳环基团可在任一碳上取代。双环碳环基团的实例为(但不限于)萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基和茛满基。

[0164] “芳基”是指单环或双环芳香族烃,其包括(例如)苯基和萘基。芳基部分是公知的且述于(例如)Hawley's Condensed Chemical Dictionary,第13版,Lewis,R.J.编辑,John Wiley&Sons公司,New York(1997)中。“C₆₋₁₀芳基”式指苯基和萘基。

[0165] 本文所用的术语“苄基”式指其中一个氢原子被苯基替代的甲基。

[0166] 本文所用的术语“杂环”、“杂环基”或“杂环基团”意指稳定的3员、4员、5员、6员或7员单环或双环或7员、8员、9员、10员、11员、12员、13员或14员多环杂环,其为饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的,且其含有碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、O和S的杂原子;且包括任一上文所定义杂环稠合至苯环的任何多环基团。氮和硫杂原子可任选地发生氧化(即,N→O和S(O)_p,其中p为0、1或2)。氮原子可为取代的或未取代的(即,如果被定义,则为N或NR,其中R为H或另一取代基)。杂环可在任何杂原子或碳原子处连接至其侧基,从而得到稳定结构。通过所得化合物稳定,则本文所述的杂环基可在碳或氮原子上被取代。杂环中的氮可任选地被季铵化。优选地,如果杂环基中的S和O原子总数超过1,则这些杂原子彼此不相邻。优选地,杂环中的S和O原子总数不大于1。当使用术语“杂环”时,其意欲包括杂芳基。

[0167] 杂环的实施例包括(但不限于)吡啶基、氮杂环丁基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪唑基、色满基(chromanyl)、色烯基(chromenyl)、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢咪唑并[2,3-b]四氢咪唑、咪唑基、咪唑基(furazanyl)、咪唑烷烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、咪唑并吡啶基、假吡啶基(indolenyl)、二氢吡啶基、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、靛红酰基(isatinoyl)、异苯并咪唑基、异色满基、异吡啶基、异二氢吡啶

基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、二氮杂萘基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻唑烷烷基、噻唑基、噻唑并吡啶基、噻唑烷烷基萘嵌间二氮杂苯基(perimidinyl)、羟吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻噻基(phenoxathiinyl)、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡啶烷烷基、吡啶啉基、吡啶并吡啶基、吡啶基、吡嗪基、吡啶并噻唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻葱基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基(thiophenyl)、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。还包括含有(例如)上述杂环的稠合环和螺环化合物。

[0168] 5员至10员杂环的实例包括(但不限于)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑烷烷基、吡啶基、四唑基、异噻唑基、吗啉基、噻唑基、噁二唑基、噻唑烷烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1H-吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻喃基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、羟吡啶基、苯并噻唑啉基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、靛红酰基、异喹啉基、八氢异喹啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、异噻唑并吡啶基、噻唑啉基、喹啉基、异噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、咪唑并吡啶基和吡啶并吡啶基。

[0169] 5员至6员杂环的实例包括(但不限于)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑烷烷基、吡啶基、四唑基、异噻唑基、吗啉基、噻唑基、噁二唑基、噻唑烷烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基和三唑基。还包括含有(例如)上述杂环的稠合环和螺环化合物。

[0170] 本文所用的术语“双环杂环”或“双环杂环基团”意欲指稳定的9员或10员杂环系统,其含有两个稠合环且由碳原子和1个、2个、3个或4个独立地选自N、O和S的杂原子组成。在所述两个稠合环中,一个环为5-或6员单环芳香族环,其包含5员杂芳基环、6员杂芳基环或苯并环且各自稠合至第二环。第二环为饱和的、部分不饱和的或不饱和的5员或6员单环,且包含5员杂环、6员杂环或碳环(条件是当第二环为碳环时第一环并非苯并环)。

[0171] 双环杂环基团可在任何杂原子或碳原子处连接至其侧基,从而得到稳定结构。如果所得化合物稳定,则本文所述的双环杂环基团可在碳或氮原子上被取代。优选地,如果杂环基团中的S和O原子总数超过1,则这些杂原子彼此不相邻。优选地,杂环中的S和O原子总数不大于1。

[0172] 双环杂环基团的实例为(但不限于)喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹啉基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、1H-吡啶基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、色满基、1,2,3,4-四氢-喹啉基和1,2,3,4-四氢-喹啉基。

[0173] 本文所用的术语“芳香族杂环基团”或“杂芳基”意欲指包括至少一个诸如硫、氧或氮等杂原子环成员的稳定单环和多环芳族烃。杂芳基包括(但不限于)吡啶基、嘧啶基、吡嗪

基、吡嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、异噻唑基、嘌呤基、呋唑基、苯并咪唑基、二氢吡啶基、苯并二氧杂环戊基和苯并二噁烷基。杂芳基为取代的或未取代的。氮原子为取代的或未取代的(即,如果被定义,则为N或NR,其中R为H或另一取代基)。氮和硫杂原子可任选地发生氧化(即, $N \rightarrow O$ 和 $S(O)_p$,其中p为0、1或2)。

[0174] 5员至6员杂芳基的实例包括(但不限于)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、咪唑基、咪唑烷烷基、四唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷烷基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基和三唑基。

[0175] 本文所用的术语“芳香族杂环基团”或“杂芳基”意欲指包括至少一个诸如硫、氧或氮等杂原子环成员的稳定单环和多环芳族烃。杂芳基包括(但不限于)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、异噻唑基、嘌呤基、呋唑基、苯并咪唑基、二氢吡啶基、苯并二氧杂环戊基和苯并二噁烷基。杂芳基为取代的或未取代的。氮原子为取代的或未取代的(即,如果被定义,则为N或NR,其中R为H或另一取代基)。氮和硫杂原子可任选地发生氧化(即, $N \rightarrow O$ 和 $S(O)_p$,其中p为0、1或2)。

[0176] 5员至6员杂芳基的实例包括(但不限于)吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、咪唑基、咪唑烷烷基、四唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷烷基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基和三唑基。

[0177] 桥接环也包括在杂环的定义中。当一个或多个、优选地一个至三个原子(即,C、O、N或S)连接两个非相邻碳或氮原子时,产生桥接环。桥接环的实例包括(但不限于)一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子和碳-氮基团。应当注意的是,桥总是将单环转化成三环。当环桥接时,针对环所列举的取代基也可存在于桥上。

[0178] 术语“抗衡离子”为用于代表带负电荷物质(例如氯离子、溴离子、氢氧根、乙酸根和硫酸根)或带正电荷物质(例如钠离子(Na^+)、钾离子(K^+)、钙离子(Ca^{2+})、铵离子($R_nNH_m^+$,其中 $n=0-4$ 且 $m=0-4$))等。

[0179] 在环结构内使用虚线环时,其表明所述环结构可为饱和的、部分饱和的或不饱和的。

[0180] 本文所用的术语“胺保护基团”意指在有机合成技术中已知用于保护胺基团的任一基团,其对于酯还原剂、二取代肼、R4-M及R7-M、亲核试剂、肼还原剂、活化剂、强碱、受阻胺碱和环化剂式稳定的。符合这些标准的上述胺保护基团包括Greene, T. W. 等人, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley (2007) 及 *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, 第3卷, Academic Press, New York (1981) (通过引用方式将披露内容并入本文中)中列举的那些。胺保护基团的实例包括(但不限于)以下类型:(1) 酰基类型,例如甲酰基、三氟乙酰基、邻苯二甲酰基和对甲苯磺酰基;(2) 芳族氨基甲酸酯类型,例如苄基氧基羰基(Cbz)和取代的苄基氧基羰基、1-(对联苯)-1-甲基乙氧基羰基和9-芴基甲基氧基羰基(Fmoc);(3) 脂族氨基甲酸酯类型,例如叔丁基氧基羰基(Boc)、乙氧基羰基、二异丙基甲氧基羰基和烯丙基氧基羰基;(4) 环状烷基氨基甲酸酯类型,例如环戊基氧

基羰基和金刚烷基氧基羰基；(5) 烷基类型，例如三苯基甲基和苄基；(6) 三烷基甲硅烷，例如三甲基甲硅烷；(7) 含有硫醇的类型，例如苯基硫羰基和二硫杂琥珀酰基；和(8) 烷基类型，例如三苯基甲基、甲基及苄基；及取代的烷基类型，例如2,2,2-三氯乙基、2-苯基乙基和叔丁基；及三烷基甲硅烷类型，例如三甲基甲硅烷。

[0181] 如本文中所提及，术语“取代的”意指至少一个氢原子被非氢基团替代，条件是维持正常化合价且该取代得到稳定化合物。本文所用的环双键为在两个相邻环原子之间形成的双键(例如， $C=C$ 、 $C=N$ 或 $N=N$)。

[0182] 在本发明化合物上存在氮原子(例如，胺)的情形下，可藉由使用氧化剂(例如，mCPBA和/或过氧化氢)进行处理来将这些氮原子转化成N-氧化物以获得本发明的其它化合物。因此，所显示和要求保护的氮原子视为均涵盖所显示氮及其N-氧化物($N\rightarrow O$)衍生物。

[0183] 当任何变量在化合物的任何组成或式中出现一次以上时，其每次出现时的定义均独立于其在其它每种情况下出现时的定义。因此，例如，如果显示基团取代有0-3个R，则所述基团可任选地取代有至多三个R基团，且在每次出现时R独立地选自R的定义。

[0184] 当键合至取代基的键显示为与连接环中的两个原子的键交叉时，则上述取代基可键合至该环上之任一原子。当列举取代基但未指明该取代基中键合至具有给定式的化合物的其余部分上的原子时，则上述取代基可经由该取代基中的任一原子来键合。

[0185] 取代基和/或变量的组合仅在上述组合可产生稳定化合物时才容许存在。

[0186] 短语“药用”在本文中用于是指那些如下化合物、物质、组合物和/或剂型：在合理医学判断的范围内，其适于与人类和动物的组织接触使用而无过高毒性、刺激性、过敏反应和/或其它问题或并发症，并与合理的益处/风险比相称。

[0187] 本文所用的“药用盐”是指所披露化合物的衍生物，其中通过制备其酸或碱盐来修饰母体化合物。药用盐的实例包括(但不限于)碱性基团(例如胺)的无机或有机酸盐；及酸性基团(例如羧酸)的碱性或有机盐。药用盐包括由(例如)无毒的无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如，上述常规无毒盐包括衍生自诸如以下无机酸的那些：盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸；及由诸如以下有机酸制备的盐：乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸(pamoic acid)、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸和羟乙磺酸(isethionic acid)等。

[0188] 本发明的药用盐可通过常规化学方法自含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常，可通过在水或有机溶剂或二者的混合物中使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的适合碱或酸反应来制备上述盐；通常，优选如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水性介质。合适盐的列表可参见Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第22版, Allen, L.V. Jr. 编辑; Pharmaceutical Press, London, UK (2012) (通过引用方式将其披露内容并入本文中)。

[0189] 此外，式I化合物可具有前药形式。本发明的范围和精神内的前药为在活体内转化以提供生物活性剂(即，式I化合物)的任一化合物。前药的各种形式是本领域中公知的。上述前药衍生物的实例可参见：

[0190] a) Bundgaard, H. 编辑, Design of Prodrugs, Elsevier (1985) 及 Widder, K. 等人编辑, Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985)；

[0191] b) Bundgaard, H., 第5章, “Design and Application of Prodrugs”, A Textbook of Drug Design and Development, 第113页至第191页, Krosgaard-Larsen, P. 等人编辑, Harwood Academic Publishers (1991);

[0192] c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);

[0193] d) Bundgaard, H. 等人, J. Pharm. Sci., 77:285 (1988);

[0194] e) Kakeya, N. 等人, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984); 和

[0195] f) Rautio, J. 编辑, Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), 第47卷, Wiley-VCH (2011)。

[0196] 含有羧基的化合物可形成生理学上可水解的酯, 所述酯通过在机体中自身水解以产生式I化合物来用作前药。由于在许多情形下主要在消化酶的影响下发生水解, 因此优选地口服给药上述前药。肠胃外给药可用于酯自身具有活性的情形或在血液发生水解的那些情形。式I化合物的生理学上可水解酯的实例包括C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基苄基、4-甲氧基苄基、茛满基、邻苯二甲酰基、甲氧基甲基、C₁₋₆烷酰基氧基-C₁₋₆烷基 (例如, 乙酰氧基甲基、新戊酰基氧基甲基或丙酰基氧基甲基)、C₁₋₆烷氧基羰基氧基-C₁₋₆烷基 (例如, 甲氧基羰基-氧基甲基或乙氧基羰基氧基甲基、甘氨酸基氧基甲基、苄基甘氨酸基氧基甲基、(5-甲基2-氧代-1, 3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基) 的酯和用于 (例如) 青霉素和头孢菌素技术中的其它公知的生理学上可水解酯。可通过本领域中已知的常规技术来制备上述酯。

[0197] 前药的制备是本领域中公知的, 且述于 (例如) King, F. D. 编辑, Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (第2版, 复制, 2006); Testa, B. 等人, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C. G. 编辑, The Practice of Medicinal Chemistry, 第3版, Academic Press, San Diego, CA (2008) 中。

[0198] 本发明还包括本发明的同位素标记化合物, 其中一个或多个原子被具有相同原子数但原子量或质量数与在自然界中通常发现的原子量或质量数不同的原子替代。适于包含在本发明化合物中的同位素的实例包括如下元素的同位素: 氢 (诸如²H (也表示为用于氘的‘D’) 及³H)、碳 (诸如¹¹C、¹³C和¹⁴C)、氮 (诸如¹³N和¹⁵N)、氧 (诸如¹⁵O、¹⁷O和¹⁸O)。本发明的某些同位素标记化合物 (例如引入放射性同位素的那些) 可用于药物和/或底物组织分布研究中。放射性同位素氚 (³H) 和碳-14 (¹⁴C) 因其易于引入且易于检测而尤其可用于此目的。用诸如氘 (²H) 等较重同位素取代可因较强代谢稳定性而提供某些治疗优点, 例如活体内半衰期延长或剂量要求降低, 且因此在某些环境下可优选。用正电子发射同位素 (诸如¹¹C、¹⁵O和¹³N) 取代可在正电子发射断层扫描 (PET) 研究中用于检查底物受体占据情况。本发明的同位素标记化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术来制备, 或可通过与本文所述方法类似的方法使用适当的同位素标记试剂替代原本采用的未经标记试剂来制备。

[0199] 术语“溶剂合物”意指本发明化合物与一种或多种溶剂分子 (无论有机还是无机) 的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情形中, 例如, 当一种或多种溶剂分子纳入结晶固体的晶格中时, 溶剂合物将能够被分离。溶剂合物中的溶剂分子可以规则配置和/或无序配置存在。溶剂合物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂合物”涵盖溶液相和可分离溶剂合物。实例性溶剂合物包括 (但不限于) 水合物、乙醇合物、甲醇合物和异丙醇

合物。溶剂化方法是本领域公知的。

[0200] 本文中用于表征具体形式(例如“N-1”等)的名称并不受限而排除任何其它具有类似或相同物理和化学特征的物质,而上述名称仅用作欲依照本文中所呈现的表征信息解释的标识符。

[0201] 表示成分数量、重量百分比、温度等且前面有单词“约”的所有数值不应理解为仅为近似值,以便高于和低于所述数值的略微变化可用于达成与所述数值基本上相同的结果。因此,除非指示相反情形,否则前面有单词“约”的数值参数为可取决于试图获得的期望性质而变化的近似值。最低限度地,且并非试图限制使用权利要求书范围的等效内容的原则(doctrine),每一数字参数均应至少根据所报告有效数字的数量且通过使用普通舍入技术来解释。

[0202] 所有测量受实验误差约束,且在本发明的涵盖范围内。

[0203] 当通过任一所披露的图或表描述或表征本发明时,应当理解的是,涵盖在实验和技术的限制和/或误差容限内的所有变化形式。

[0204] 本文所用的“多晶型物”是指具有相同化学结构/组成但形成晶体的分子和/或离子具有不同空间配置的结晶形式。

[0205] 本文所用的“非晶形”是指不为结晶的分子和/或离子的固体形式。非晶形固体不展现出具有尖锐最大值的确定X射线衍射图。

[0206] 可以基本上纯的相均质性来提供结晶形式的样品,这表明存在显著量的单晶形式和任选地少量的一种或多种其它结晶形式。可通过诸如粉末X射线衍射(PXRD)或固态核磁共振光谱(SSNMR)等技术来测定样品中一种以上结晶形式的存在。例如,在比较实验测量的PXRD图与模拟的PXRD图时额外峰的存在可指示样品中的一种以上结晶形式。模拟的PXRD可自单晶X射线数据计算。参见Smith,D.K.,“A FORTRAN Program for Calculating X-ray Powder Diffraction Patterns”,Lawrence Radiation Laboratory,Livermore,California,UCRL-7196(1963年4月)。

[0207] 优选地,结晶形式具有基本上纯的相均质性,如由实验测量的PXRD图中小于10%、优选地小于5%且更优选地小于2%的总峰面积是由模拟的PXRD图中不存在的额外峰引起所指示。最优选的为如下结晶形式,其具有基本上纯的相均质性,且在实验测量的PXRD图中小于1%的总峰面积是由模拟的PXRD图中不存在的额外峰引起。

[0208] 本文所用的“基本上纯的”在与结晶形式相关使用时意指如下的化合物:具有大于90重量%(包括大于90重量%、91重量%、92重量%、93重量%、94重量%、95重量%、96重量%、97重量%、98重量%和99重量%)的纯度,且基于所述化合物的重量,还包括等于约100重量%的化合物Ia。剩余物质包含所述化合物的其它形式和/或由其制备引起的反应杂质和/或处理(processing)杂质。例如,如通过当前已知且本领域内通常接受的方式所测量的,由于具有大于90重量%的纯度,因此化合物I的结晶形式可视为基本上纯的,其中小于10重量%的剩余物质包含化合物Ia的其它形式和/或反应杂质和/或处理杂质。

[0209] 反应杂质和/或处理杂质的存在可通过本领域内已知的分析技术(例如色谱、核磁共振光谱、质谱和/或红外光谱)来测定。

[0210] 本文所用的参数“分子/不对称单元”是指不对称单元中结晶化合物的分子数。

[0211] 本文所用的单位晶胞参数“分子/单位晶胞”是指单位晶胞中结晶化合物的分子

数。

[0212] 本文所用的缩写定义如下：“1×”表示一次，“2×”表示两次，“3×”表示三次，“℃”表示摄氏度，“eq”表示当量(equivalent或equivalents)，“g”表示克(gram或grams)，“mg”表示毫克(milligram或milligrams)，“L”表示升(liter或liters)，“mL”表示毫升(milliliter或milliliters)，“μL”表示微升(microliter或microliters)，“N”表示当量浓度(Normal)，“M”表示摩尔浓度(Molar)，“mmol”表示毫摩尔(millimole或millimoles)，“min”表示分钟，“h”表示小时，“rt”表示室温，“RT”表示保留时间，“atm”表示大气压，“psi”表示磅/立方英寸，“conc.”表示浓缩物，“aq”表示“水溶液”，“sat”或“sat’d”表示饱和，“MW”表示分子量，“mp”表示熔点，“MS”或“Mass Spec”表示质谱，“ESI”表示电喷雾电离质谱，“HR”表示高分辨率，“HRMS”表示高分辨率质谱，“LCMS”表示液相色谱质谱，“HPLC”表示高压液相色谱，“RP HPLC”表示反相HPLC，“TLC”或“tlc”表示薄层色谱，“NMR”表示核磁共振光谱，“noe”表示核欧佛豪瑟效应光谱(nuclear Overhauser effect spectroscopy)，“¹H”表示质子，“δ”表示德尔塔(delta)，“s”表示单峰，“d”表示双重峰，“t”表示三重峰，“q”表示四重峰，“m”表示多重峰，“br”表示宽峰，“Hz”表示赫兹(hertz)，且“α”、“β”、“R”、“S”、“E”和“Z”表示本领域技术人员所熟知的立体化学符号。

[0213]	Me	甲基
[0214]	Et	乙基
[0215]	Pr	丙基
[0216]	i-Pr	异丙基
[0217]	Bu	丁基
[0218]	i-Bu	异丁基
[0219]	t-Bu	叔丁基
[0220]	Ph	苯基
[0221]	Bn	苄基
[0222]	Hex	己烷
[0223]	MeOH	甲醇
[0224]	EtOH	乙醇
[0225]	i-PrOH或IPA	异丙醇
[0226]	AcOH或HOAc	乙酸
[0227]	Ag ₂ CO ₃	碳酸银
[0228]	AgOAc	乙酸银
[0229]	ADDP	1,1’-(偶氮二羰基)二哌啶
[0230]	DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
[0231]	DBAD	偶氮二甲酸二-叔丁酯
[0232]	PPh ₃	三苯基膦
[0233]	PBu ₃	三丁基膦
[0234]	CDCl ₃	氘代-氯仿
[0235]	CHCl ₃	氯仿
[0236]	cDNA	互补DNA

[0237]	DMF	二甲基甲酰胺
[0238]	DMSO	二甲亚砜
[0239]	EDTA	乙二胺四乙酸
[0240]	EtOAc	乙酸乙酯
[0241]	Et ₂ O	乙醚
[0242]	AlCl ₃	氯化铝
[0243]	Boc	叔丁基氧基羰基
[0244]	DCM	二氯甲烷
[0245]	CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
[0246]	CH ₃ CN或ACN	乙腈
[0247]	Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
[0248]	HCl	盐酸
[0249]	H ₂ SO ₄	硫酸
[0250]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[0251]	KCN	氰化钾
[0252]	mCPBA或m-CPBA	间氯过氧苯甲酸
[0253]	Pd/C	碳载钯
[0254]	PhSO ₂ Cl	苯磺酰基氯
[0255]	i-Pr ₂ NEt	二异丙基乙胺
[0256]	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯
[0257]	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯
[0258]	Sphos	2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯
[0259]	Sphos pre.cat.	氯(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II)-甲基-叔丁基醚加合物
[0260]		
[0261]		
[0262]	LiHMDS	双(三甲基硅烷基)氨基锂
[0263]	9-BBN	9-硼杂双环[3.3.1]壬烷
[0264]	BBr ₃	三溴化硼
[0265]	H ₂ O ₂	过氧化氢
[0266]	DIEA或Hünig碱	N,N-二异丙基乙胺
[0267]	PS	聚苯乙烯
[0268]	SiO ₂	氧化硅
[0269]	SnCl ₂	氯化锡(II)
[0270]	SELECTFLUOR®	1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)
[0271]	L-selectride	三-仲丁基硼氢化锂
[0272]	TBAF	四-正丁基氟化铵
[0273]	TEA	三乙胺
[0274]	TFA	三氟乙酸
[0275]	TFAA	三氟乙酸酐

[0276]	THF	四氢呋喃
[0277]	TMSCl	三甲基氯硅烷
[0278]	TBSOTf	三氟甲烷磺酸叔丁基二甲基硅烷基酯
[0279]	TBSCl	叔丁基二甲基硅烷基氯
[0280]	TMSCHN ₂	三甲基硅烷基重氮甲烷
[0281]	KOAc	乙酸钾
[0282]	MgSO ₄	硫酸镁
[0283]	MsCl	甲烷磺酰氯
[0284]	MsOH或MSA	甲基磺酸
[0285]	NaCl	氯化钠
[0286]	NaH	氢化钠
[0287]	NaHCO ₃	碳酸氢钠
[0288]	NaOH	氢氧化钠
[0289]	Na ₂ SO ₃	亚硫酸钠
[0290]	Na ₂ S ₂ O ₃	硫代硫酸钠
[0291]	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
[0292]	NH ₃	氨
[0293]	NH ₄ Cl	氯化铵
[0294]	NH ₄ OH	氢氧化铵
[0295]	LG	离去基团
[0296]	PG	保护基团

[0297] 可以有有机合成领域技术人员已知的诸多方式来制备本发明化合物。可使用下述方法以及合成有机化学技术中已知的合成方法或通过本领域技术人员所了解的其变化形式来合成本发明化合物。优选方法包括(但不限于)下文所述的那些方法。在适于所用试剂和物质且适于所实现转变的溶剂或溶剂混合物中实施反应。有机合成领域技术人员应当理解的是,分子上存在的官能团应与所提出的转化保持一致。有时这需要进行判断以修改合成步骤的顺序或选择一种特定制备方案(process scheme)而非另一种以获得本发明的期望化合物。

[0298] 可使用此部分中所述的反应和技术来制备本发明的新颖化合物。同样,在下文所述合成方法的说明中,应当理解的是,所有所提出反应条件(包括溶剂选择、反应氛围、反应温度、实验持续时间和后处理程序)均选择用于该反应的标准条件,所述条件应由本领域技术人员容易地识别。本领域技术人员将易于明了与反应条件相容的取代基的限制且然后必须使用替代方法。

[0299] 合成

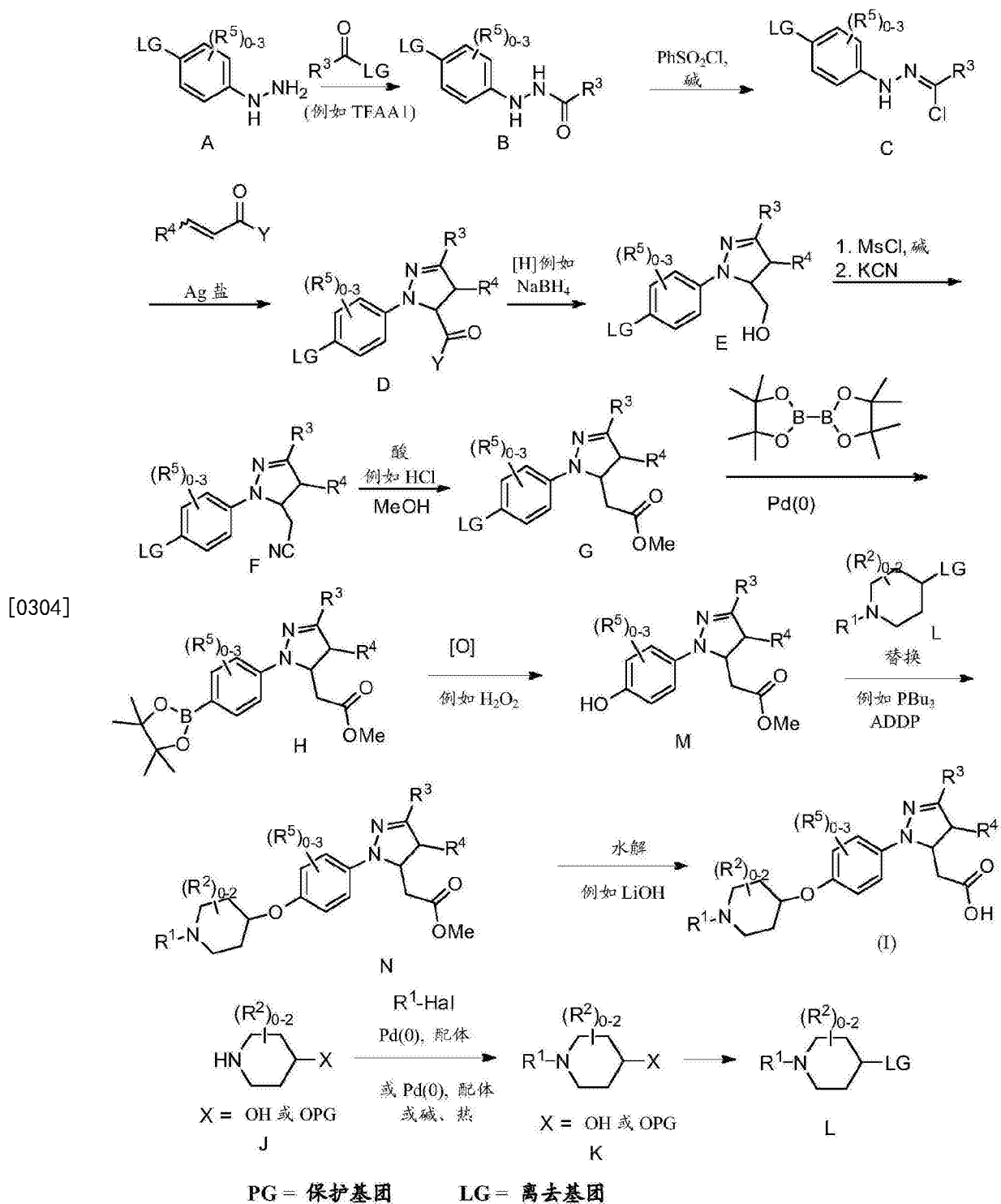
[0300] 可通过在下列方案和工作实施例中所描述的示例性方法和本领域技术人员所使用的相关公开文献程序来制备式(I)化合物。用于这些反应的示例性试剂和程序呈现于下文和工作实施例中。下文方法中的保护和去保护可通过本领域中熟知的程序来实施(例如参见Greene, T.W.等人Protecting Groups in Organic Synthesis, 第4版, Wiley (2007))。有机合成和官能团转变的一般方法参见: Trost, B.M.等人编辑, Comprehensive Organic

Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith, M. B. 等人, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. 第6版, Wiley & Sons, New York, NY (2007); Katritzky, A. R. 等人编辑, Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II, 第2版, Elsevier Science 公司, Tarrytown, NY (2004); Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers 公司, New York, NY (1999) 及其中的参考文献。

[0301] 合成各种用作起始物质制备本发明化合物的取代二氢吡唑化合物的方法是本领域中公知的。用于制备二氢吡唑物质的方法的实例参见以下参考文献及其中的引文: Katritzky 等人编辑, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press 公司, New York (1996); Sibi, M. P. 等人, Organic Letters, 11 (23): 5366 (2009); Sibi, M. P. 等人, J. Am. Chem. Soc., 127 (23): 8276 (2005); Manyem, S. 等人, J. Comb. Chem., 9: 20 (2007); Garanti, L. 等人, Tetrahedron: Asymmetry, 13: 1285 (2002); Molteni, G., Tetrahedron: Asymmetry, 15: 1077 (2004); Benassuti, L. D. 等人, Tetrahedron, 60: 4627 (2004); Shimizu, T. 等人, Bull. Chem. Soc. Jpn., 57: 787 (1984)。

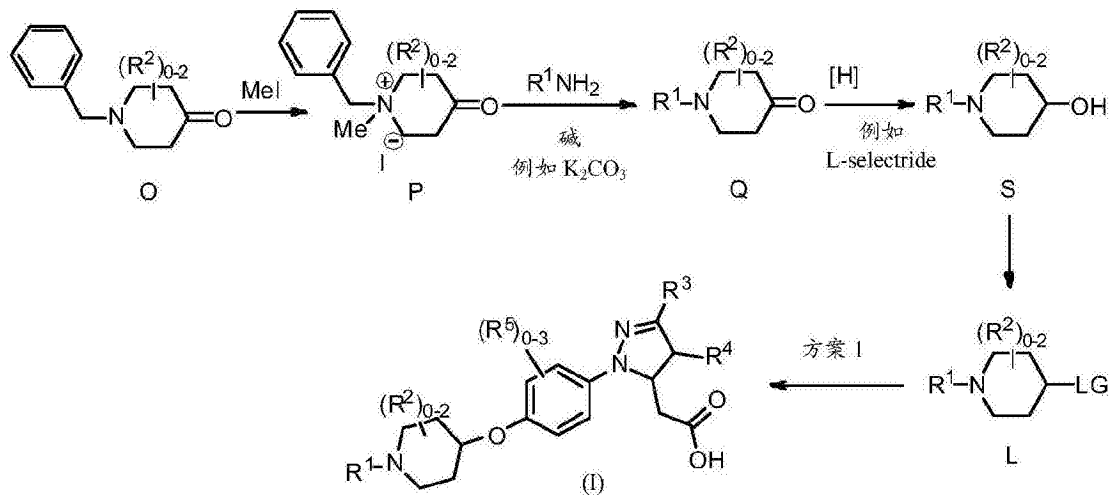
[0302] 式(I)化合物可如方案1中所显示来制备。含有LG(诸如=F、Cl、Br等)的胍A利用三氟乙酸酐转化成酰胍B,接着用苯基磺酰基氯处理,形成脞酰氯C。脞酰氯C可与 α , β -不饱和羰基化合物(其中Y为诸如(4S)-苯基噁唑烷酮等手性助剂或烷氧基)经受[3+2]环加成,从而得到方案1中所绘示的二氢吡唑D。D中的羰基经由还原剂(例如NaBH₄或LiBH₄)的还原,得到羟基E。E的羟基经由(例如)甲烷磺酰氯的活化并利用氰化物试剂(例如氰化钠、氰化钾或三甲基氰硅烷)的替换,得到腈F。腈F可通过酸性甲醇解转化成甲酯G。中间体G可通过金属催化的硼化(例如通过Pd(dppf)Cl₂催化)转化成硼酸酯H。H中的硼酸酯基团经由利用(例如)H₂O₂氧化的裂解,得到酚M。L(合成示于下文)中的羟基与酚M经由(例如)PBu₃和ADDP、或PPh₃和DEAD、或PPh₃和DBAD的替换生成中间体N。中间体N可通过水解经由氢氧化物试剂(例如LiOH或NaOH)转化成式(I)化合物。中间体L可由胺J合成。胺J经由金属催化的胺化或S_NAr反应(例如Pd(0)、Cu(I)或热与碱)转化成中间体K。K中的X基团经由(例如)甲苯磺酰氯的活化,得到中间体L。

[0303] 方案1



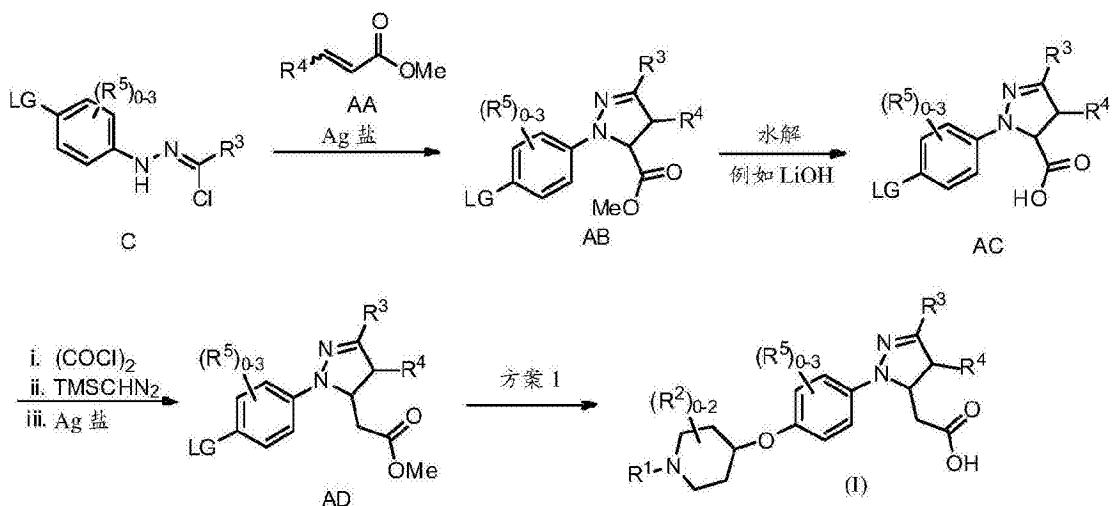
[0305] 可替换地,式(I)化合物可以胺O起始来合成;用MeI处理O,得到铵盐P。利用R¹NH₂和碱将P转化成Q(例如Tortolani,D.R.等人,Organic Letters,1(8):1261-1263(1999)中所述),接着用还原剂(例如L-selectride)处理,形成方案2中所示的醇S。例如经由甲烷磺酰氯,将S中的羟基转换成离去基团,得到中间体L。可根据方案1中所述的合成步骤,将中间体L转化成式(I)化合物。

[0306] 方案2

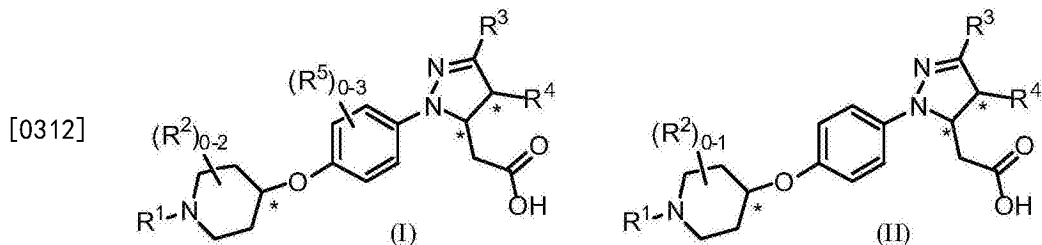


[0308] 可替换地,式(I)化合物可如下合成:使中间体C与取代的丙烯酸AA在Ag盐存在下进行反应,得到方案4中所绘示的二氢吡唑AB。可经由(例如)LiOH将甲酯AB水解,得到羧酸AC。可经由Arndt-Eistert同系化(homologation)将羧酸AC转化成酯AD。可根据方案1中所述的合成步骤,将中间体AD转化成式(I)化合物。

[0309] 方案4



[0311] 本文中所述的本发明化合物可具有不对称中心。例如,如下文所示,式(I)或式(II)中的手性碳原子以S或R构型存在。



[0313] 因此,每一式(I)或式(II)化合物的立体异构体构型均视为本发明的部分。在未指示中间体或最终化合物的立体化学的结构中,其未经测定。

[0314] IV. 生物学

[0315] 糖尿病是影响全世界超过1亿人的严重疾病。其被诊断为一组特征为导致血糖升高的葡萄糖体内平衡异常的病症。糖尿病为具有内在相关的代谢、血管和神经病症状

(component)的综合征。代谢异常的特征通常为高血糖症和由胰岛素分泌缺乏或减少和/或胰岛素作用失效引起的碳水化合物、脂肪和蛋白质代谢变化。血管综合征由导致心血管、视网膜和肾脏并发症的血管异常组成。外周和自主神经系统异常也是糖尿病综合征的部分。显著地,糖尿病是由疾病造成的全球死亡的第四主要病因,是发达国家肾衰竭的最大病因,是工业化国家视力丧失的主要病因,且在发展中国家的流行率增加最快。

[0316] 占糖尿病病例90%的2型糖尿病的特征在于与在一段时间的代偿性高胰岛素血症后胰岛素分泌不足有关的增加的胰岛素抗性。尚未完全了解 β 细胞继发性衰竭的原因。已假设敏感性的获得性胰岛损伤或耗竭和/或引起对胰岛分泌不足的遗传因素。

[0317] 已证明游离脂肪酸(FFA)主要通过增强葡萄糖刺激胰岛素分泌(GSIS)来影响来自 β 细胞的胰岛素分泌。尽管葡萄糖已识别为来自 β 细胞的胰岛素分泌的主要刺激剂,但诸如氨基酸、激素和FFA等其它刺激物也调控胰岛素分泌。因此,在正常环境下,因应食物摄取的来自 β 细胞的胰岛素分泌是由诸如葡萄糖、氨基酸和FFA等营养素和如促胰岛素胰高血糖素样肽1(GLP-1)等激素的复合刺激物诱发。还已知脂肪酸刺激若干肠饱食激素(包括胆囊收缩素(CCK)、GLP-1和肽YY(PYY))的分泌。

[0318] 已知 β 细胞中所表现的G-蛋白偶联受体(GPCR)因应血浆葡萄糖含量的变化来调节胰岛素释放。GPR40(也称为脂肪酸受体1(FFAR1))优先地在胰岛中且具体而言在 β 细胞中表达的膜结合FFA受体。GPR40(例如人类GPR40RefSeq mRNA ID NM_005303;例如小鼠GPR40RefSeq mRNA ID NM_194057)为位于染色体19q13.12处的GPCR。GPR40为由中链到长链脂肪酸活化,且由此诱发信号传导级联,从而导致 β 细胞中 $[Ca^{2+}]_i$ 的水平增加和胰岛素分泌的后续刺激(Itoh等人,Nature,422:173-176(2003))。已显示GPR40的选择性小分子激动剂促进GSIS,并减少小鼠中的血糖(Tan等人,Diabetes,57:2211-2219(2008))。简言之,当在葡萄糖耐受性测试之前向正常小鼠或因遗传突变而易患糖尿病的小鼠给药GPR40的活化剂时,观察到葡萄糖耐受性得以改善。在这些经治疗小鼠中还观测到血浆胰岛素水平短暂增加。还已显示,GPR40激动剂恢复来自新生STZ大鼠胰脏 β 细胞中的GSIS,这表明GPR40激动剂将在具有受损 β 细胞功能和质量的糖尿病中有效。已知脂肪酸刺激若干肠饱食激素(包括胆囊收缩素(CCK)、GLP-1和肽YY(PYY))的分泌,且已显示GPR40与分泌上述激素的细胞共位(Edfalk等人,Diabetes,57:2280-2287(2008);Luo等人,PLoSone,7:1-12(2012))。还已知脂肪酸在神经元发育和功能中起作用,且已报导GPR40为脂肪酸对神经元的效应的潜在调节剂(Yamashima,T.,Progress in Neurobiology,84:105-115(2008))。

[0319] 考虑到全世界受2型糖尿病折磨的患者群体的增加,业内需要有效且具有极少不良事件的新颖疗法。为借助增强的血糖控制降低2型糖尿病的医疗负担,在此研究本发明的GPR40调节剂化合物促进GSIS的促胰岛素效应以及与宽范围之抗糖尿病药物的潜在组合。

[0320] 术语“调节剂”是指具有以下能力的化学化合物:增强(例如“激动剂”活性)或部分地增强(例如“部分激动剂”活性)或抑制(例如“拮抗剂”活性或“反向激动剂”活性)生物活性或过程(例如酶活性或受体结合)的功能性质;所述增强或抑制可取决于具体事件(例如信号转导路径的活化、受体内化)的发生,和/或可仅在特定细胞类型中表现。

[0321] 还期望且优选地寻找与已知抗糖尿病剂相比在一种或多种以下种类中具有有利和改善特性的化合物,所述种类的特性以实例给出且并不意欲具有限制性:(a)药物动力学性质,包括口服生物可用度、半衰期和清除率;(b)药学性质;(c)剂量需求;(d)降低血液药

物浓度峰谷特性的因素；(e) 增加受体处活性药物浓度的因素；(f) 降低临床药物-药物相互作用倾向的因素；(g) 降低不良副作用的可能的因素，包括选择性对其它生物靶标；及(h) 改善治疗指数且具有较小低血糖症倾向。

[0322] 本文所用的术语“患者”涵盖所有哺乳动物物种。

[0323] 本文所用的术语“受试者”是指可潜在地受益于GPR40调节剂治疗的任一人类或非人类有机体。示例性受试者包括具有代谢疾病风险因素的任一年龄的人类。常见风险因素包括(但不限于)年龄、性别、体重、家族史或胰岛素抗性体征(例如黑色棘皮病、高血压、血脂异常或多囊性卵巢综合征(PCOS))。

[0324] 本文所用的“治疗”(treating或treatment)涵盖哺乳动物(具体地为人类)中疾病状态的治疗,且包括:(a) 抑制所述疾病状态,即阻止其发展;和/或(b) 减轻所述疾病状态,即使该疾病状态消退。

[0325] 本文所用的“预防”(prophylaxis或prevention)涵盖哺乳动物(具体地为人类)中亚临床疾病状态的预防性治疗,其旨在减小发生临床疾病状态的概率。基于已知与一般群体相比增加患有临床疾病状态的风险的因素来选择用于预防性疗法的患者。“预防”疗法可分为(a) 初级预防和(b) 二级预防。将初级预防定义为治疗尚未呈现临床疾病状态的个体,而将二级预防定义为预防相同或类似临床疾病状态的二次发生。

[0326] 本文所用的“风险减小”涵盖降低临床疾病状态发生机率的疗法。由此,初级和二级预防疗法为风险减少的实例。

[0327] “治疗有效量”意欲包括在单独或组合给药时可有效调节GPR40和/或预防或治疗本文所列病症的本发明化合物的量。当应用于组合中时,该术语是指活性成分的得到预防性或治疗效应的组合量,不管是组合给药、连续给药或同时给药。

[0328] 体外GPR40分析

[0329] 基于FDSS的细胞内钙测定

[0330] 使用 **pDEST 3xFLAG[®]** 基因表达系统生成表达GPR40的细胞系,并将其在包含以下组分的培养基中培养:F12 (Gibco编号11765)、10%剥夺脂质的胎牛血清、250 μ g/mL博来霉素(zeocin)和500 μ g/mL G418。为实施基于荧光成像板读数仪(FLIPR)的钙通量测定来测量细胞内Ca²⁺反应,以20,000个细胞/20 μ L培养基/孔的密度将表达GPR40的细胞平铺在384孔板(**BD BIOCOAT[®]**编号356697)上的酚红和无血清DMEM(Gibco编号21063-029)中,并温育过夜。使用BD试剂盒编号80500-310或80500-301,在37 $^{\circ}$ C利用20 μ L/孔具有1.7mM丙磺舒(probenecid)和Fluo-3的汉克斯缓冲盐溶液(Hank's buffered salt solution)将细胞温育30min。将化合物溶于DMSO中,并用测定缓冲液稀释至期望浓度,并以3 \times 溶液(20 μ L/孔)添加至细胞中。运行荧光/发光读数仪FDSS(Hamamatsu)来读取细胞内Ca²⁺反应。

[0331] 在上文所述的人类GRP40体外测定中测试下文中披露的示例性实例,且发现所述实例具有hGRP40调节活性(以hGPR40EC₅₀报告)。

[0332] HEK293/GPR40诱导型细胞系中的GPR40IP-One HTRF测定

[0333] 使用稳定地经四环素诱导型人类、小鼠或大鼠GPR40受体转染的人类胚胎肾HEK293细胞确立人类、小鼠和大鼠GPR40介导的细胞内IP-One HTRF测定。在含有DMEM(Gibco目录编号12430-047)、10%合格的血清(FBS(Sigma,目录编号F2442)、200 μ g/ml潮霉素

(Invitrogen, 目录编号16087-010) 和1.5 μ g/ml杀稻瘟菌素(Invitrogen, 目录编号R210-01)的生长培养基中常规培养细胞。将约1200万个至1500万个细胞置于具有生长培养基的T175组织培养摇瓶(BD FALCON[®] 353112)中,并在37 $^{\circ}$ C利用5%CO₂温育16-18小时(过夜)。第二天,用含有1000ng/mL四环素(Fluka Analytical, 目录编号87128)的生长培养基交换测定培养基,以在具有5%CO₂的37 $^{\circ}$ C温育器将GPR40表达诱导18-24小时。诱导后,用PBS(Gibco, 目录编号14190-036)洗涤细胞,并利用Cell Stripper(CELLGRO[®], 目录编号25-056-CL)进行分离。将10-20mL生长培养基添加至摇瓶中,且将细胞收集于50mL管(FALCON[®], 目录编号352098)中,并以1000RPM旋转5分钟。抽吸培养基,且将细胞再悬浮于10mL来自Cisbio IP-One试剂盒(Cisbio, 目录编号62IPAPEJ)的1 \times IP-One刺激缓冲液中。将细胞稀释至在刺激缓冲液中的 1.4×10^6 个细胞/mL中。

[0334] 通过BIOCEL[®](Agilent)将测试化合物在REMP测定板(Matrix目录编号4307)中的DMSO中3倍11点连续稀释。将化合物转移至Echo板(LABCYTE, 目录编号LP-0200)中,且通过Echo acoustic纳米分配器(LABCYTE, 型号ECHO550)将20nL稀释的化合物转移至测定板(来自Perkin Elmer的proxi-plate, 目录编号6008289)中。然后通过Thermo(SN 836330)CombiDrop将14 μ L稀释的细胞添加至该测定板中,并在室温温育45分钟。然后将3 μ L与来自Cisbio IP-One试剂盒的染料D2偶联的IP1添加至该测定板中,接着添加3 μ L来自该试剂盒的Lumi4TM-Tb穴状化合物(cryptate)K。将该板在室温再温育1小时,然后在Envision(Perkin Elmer型号2101)上以HTRF方案读数。以测试化合物的活化百分比(100%=最大响应)对测试化合物在一定浓度范围内的活化数据绘图。针对背景进行校正[(低对照的样品读数平均值)/(高对照的平均值-低对照的平均值)](低对照为不具有任何化合物的DMSO)后,测定EC₅₀值。EC₅₀被定义为产生50%最大响应的测试化合物浓度,并使用4参数逻辑方程拟合数据来进行量化。以0.625 μ M的最终浓度相对于BMS标准参考化合物计算所观测到的最大Y值(Y_{max}%)。

[0335] 在上文所述人类GRP40体外测定中测试一些下文中所披露的示例性实施例,且发现所述实施例具有hGRP40调节活性(报导为hGPR40IP1EC₅₀)。

[0336] 体内GPR40分析

[0337] 急性口服葡萄糖耐受性测试

[0338] 将10周龄的C57BL6小鼠个别圈养,并在研究当天禁食5小时。自带切口尾部实施尾部静脉取样,以获得血浆样品。在t=0时获取基线血浆样品。利用与葡萄糖(2g/kg)共给药的媒介物或化合物口服治疗小鼠。其后在20min、40min、60min、120min和180min时自经治疗小鼠的尾部取样,提供用于生成葡萄糖波动曲线的数据,由所述曲线生成0min至180min血糖波动特性。曲线下面积(AUC)允许评估通过化合物治疗造成的葡萄糖降低。将血液样品收集在经EDTA处理的管(MICROVETTE[®]CB300, Sarstedt, Numbrecht, Germany)中,储存在冰上,并以6000rpm旋转10分钟。在同一天使用AU680临床化学分析仪(Beckman Coulter, Brea, CA)分析血浆葡萄糖。统计学分析系利用Dunnnett事后检验(Dunnnett's post hoc test)的单因素ANOVA或双因素student t检验(two-way student's t test)(如果适宜)。小于0.05的P值视为统计学显著。葡萄糖减少被报导为相对于媒介物治疗组的AUC(0min至180min)变化%。例如,“急性口服葡萄糖耐受性:在0.3mg/kg下-50%”代表上文所述研究的

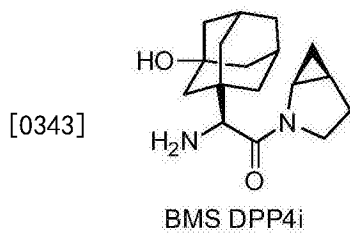
结果,因此给药0.3mg/kg的指定实例导致相对于媒介物治疗动物葡萄糖AUC(0min至180min)减少50%。

[0339] 大鼠中的急性口服葡萄糖耐受性测试

[0340] 使用雄性SPRAGUE DAWLEY[®]大鼠(CRL,Wilmington MA)。将大鼠送至动物饲养所,并适应1周。使大鼠在研究前一晚自5PM开始禁食。在研究时禁食过夜的大鼠为180克至200克。实施尾部静脉取样以获得基线血浆样品。基于通过Accu-Chek血糖测计仪(Roche,Indianapolis,IN)测定的禁食血浆葡萄糖读数将大鼠随机分至治疗组。以4mL/Kg体重,用40%PEG400(Sigma,St.Louis,MO)、10%CREMOPHOR[®](Sigma,St.Louis,MO)和50%蒸馏水,用或不用化合物向大鼠给药。对于接受与GPR40激动剂组合的BMS DPP4i的大鼠,通过共给药化合物来实施给药。在化合物给药后1小时收集血浆样品,以测定在BMS DPP4i存在和不存在下葡萄糖和活性GLP-1水平的基线变化。其后自尾部静脉取样提供时间点数据,来计算AUC_{0-120'}葡萄糖作为2小时葡萄糖降低效力的标记物。将血液样品收集在经EDTA处理的管(MICROVETTE[®]CB300,Sarstedt,Numbrecht,Germany)中,储存在冰上,并以6000rpm旋转10分钟。在同一天使用AU680临床化学分析仪(Beckman Coulter,Brea,CA)分析血浆葡萄糖。统计学分析系利用Dunnett事后检验(Dunnett's post hoc test)的单因素ANOVA或双因素student t检验(two-way student's ttest)(如果适宜)。小于0.05的P值视为统计学显著。葡萄糖减少被报导为相对于媒介物治疗组AUC(0min至120min)变化%。禁食激素反应为给药后1小时相对于基线水平的差异。通过ELISA(Millipore,Billerica,MA)测量活性GLP-1水平(GLP-1(7-36)酰胺和GLP-1(7-37))。

[0341] BMS DPP4i-参考化合物

[0342] BMS DPP4i被披露在Simpkins,L.等人,Bioorganic Medicinal Chemistry Letters,17(23):6476-6480(2007)(化合物48)和WO 2005/012249(实施例3)中。BMS DPP4i具有下式:



[0344] 如图5和图6中所示,以10mg/kg向大鼠单独并与本发明的实施例81异构体2组合给药BMS DPP4i。如图5中所示,BMS DPP4i与实施例81异构体2的组合在口服葡萄糖耐受性测试期间所展示的血浆葡萄糖减少大于单独的实施例81异构体2或BMS DPP4i。如图6中所示,BMS DPP4i与实施例81异构体2的组合在口服葡萄糖耐受性测试期间所显示的活性GLP-1增加大于单独的实施例81异构体2或BMS DPP4i。

[0345] 本发明化合物具有作为GPR40调节剂的活性,且由此可用于治疗与GPR40活性有关的疾病。经由调节GPR40,本发明化合物可优选地用于调节胰岛素和/或肠激素(例如GLP-1、GIP、PYY、CCK和胰淀素)的产生/分泌。

[0346] 因此,可向哺乳动物(优选人类)给药本发明化合物以治疗各种病状和病症,包括(但不限于)治疗、预防或减缓以下疾病的进展:糖尿病及相关病状、与糖尿病有关的微血管

并发症、与糖尿病有关的大血管并发症、心血管疾病、代谢综合征及其各种组成病状、炎性疾病及其它疾病。因此,据信本发明化合物可用于预防、抑制或治疗糖尿病、高血糖症、葡萄糖耐受不良、妊娠糖尿病、胰岛素抗性、高胰岛素血症、视网膜病变、神经病变、肾病变、糖尿病性肾病、急性肾损伤、心肾性综合征、急性冠状动脉综合征、伤口愈合延迟、动脉粥样硬化及其后遗症(急性冠状动脉综合征、心肌梗塞、心绞痛、外周血管疾病、间歇性跛行、心肌缺血、中风、心力衰竭)、代谢综合征、高血压、肥胖症、脂肪肝疾病、血脂异常、高血脂、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低HDL、高LDL、血管再狭窄、外周动脉疾病、脂质失调症、诸如NASH(非酒精性脂肪性肝炎)、NAFLD(非酒精性脂肪肝病)和肝硬化等肝病、神经变性疾病、认知损伤、痴呆及治疗与糖尿病相关的副作用、脂质营养不良及由皮质类固醇治疗造成的骨质疏松症。

[0347] 代谢综合征或“综合征X”述于以下文献中:Ford等人,J. Am. Med. Assoc., 287:356-359 (2002) 和Arbeeny等人,Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents, 1:1-24 (2001)。

[0348] GPR40在神经元细胞中表达,并与脑中神经元死亡的发展和维持有关,如Yamashima, T., Progress in Neurobiology, 84:105-115 (2008)中所述。

[0349] V. 药物组合物、调配物和组合

[0350] 可通过任一合适方式给药本发明化合物以用于任一上述用途,例如,口服,诸如锭剂、胶囊剂(各包括持续释放或定时释放制剂)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酞剂、酞剂、悬浮液(包括纳米悬浮液、微悬浮液、喷雾干燥的分散液)、糖浆和乳液;经舌下;含服;经肠胃外,诸如通过皮下、静脉内、肌内或胸骨内注射或输注技术(例如,以无菌可注射水性或非水性溶液或悬浮液形式);经鼻,包括向鼻膜给药,诸如通过吸入喷雾;局部,例如以乳膏剂或软膏剂形式;或经直肠,诸如以栓剂形式。其可单独给药,但通常使用基于所选给药途径和标准药理学实践选择的药物载体给药。

[0351] 术语“药物组合物”意指包含本发明化合物与至少一种其它药用载体的组合物。“药用载体”是指本领域中通常接受用于将生物活性剂递送至动物(具体为哺乳动物)的介质,包括(即)佐剂、赋形剂或媒介物,诸如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调控剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、增甜剂、矫味剂、芳香剂、抗细菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂,此取决于给药模式和剂型的性质。

[0352] 根据本领域技术人员认识范围内的诸多因素来调配药用载体。这些因素包括(但不限于):所调配活性剂的类型和性质;含有活性剂的组合物所要给药的受试者;组合物的预期给药途径;及所靶向的治疗适应症。药用载体包括水性和非水性液体介质以及各种固体和半固体剂型。上述载体还可包括除活性剂外的诸多不同成分和添加剂,上述其它成分出于本领域技术人员公知的各种原因包括于制剂中,例如,稳定活性剂、粘合剂等。关于合适的药用载体和载体选择中所涉及的因素的描述可参见多个容易获得的来源,例如Allen, L.V. Jr. 等人, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2卷), 第22版, Pharmaceutical Press (2012)。

[0353] 当然,本发明化合物的剂量方案取决于已知因素而有所变化,例如具体药剂的药效学特性及其给药模式和途径;接受者的物种、年龄、性别、健康状况、医学病状和重量;症状的性质和程度;同时治疗的种类;治疗频率;给药途径、患者的肾和肝功能及期望效应。

[0354] 根据一般指导,当用于指定效应时,每一活性成分的日口服剂量应为约0.001mg/

天至约5000mg/天,优选地为约0.01mg/天至约1000mg/天,且最优选地为约0.1mg/天至约250mg/天。在恒速输注期间,静脉内最优选剂量应为约0.01mg/kg/分钟至约10mg/kg/分钟。本发明化合物可以单一日剂量给药,或可以每日两次、三次或四次的分开剂量给药总日剂量。

[0355] 所述化合物通常以与根据预期给药形式(例如,口服锭剂、胶囊剂、酞剂和糖浆剂)适当地选择且与常规药学实践相符合的合适药物稀释剂、赋形剂或载体(在本文中统称为药物载体)的混合物形式进行给药。

[0356] 适于给药的剂型(药物组合物)可含有约1毫克活性成分/剂量单位至约2000毫克活性成分/剂量单位。在这些医药组合物中,以组合物的总重量计,活性成分通常将以约0.1重量%至95重量%的量存在。

[0357] 用于口服给药的典型胶囊剂含有至少一种本发明化合物(250mg)、乳糖(75mg)和硬脂酸镁(15mg)。使该混合物穿过60网目筛,并包装成1号明胶胶囊。

[0358] 通过以无菌方式将至少一种本发明化合物(250mg)置于小瓶中、以无菌方式冻干并密封来产生典型的可注射制剂。为进行使用,将小瓶内容物与2mL生理盐水混合,以产生可注射制剂。

[0359] 本发明范围包括(单独或与药物载体组合)包含治疗有效量的至少一种本发明化合物作为活性成分的药物组合物。任选地,本发明化合物可单独使用、与本发明其它化合物组合使用或与一种或多种其它治疗剂(例如抗糖尿病剂或其它药学活性物质)组合使用。

[0360] 本发明化合物可与其它GPR40调节剂或一种或多种可用于治疗上述病症的其它合适治疗剂组合使用,所述治疗剂包括:抗糖尿病剂、抗高血糖剂、抗高胰岛素血症剂、抗视网膜病变剂、抗神经病变剂、抗肾病变剂、抗动脉粥样硬化剂、抗缺血剂、抗高血压剂、抗肥胖剂、抗血脂异常剂、抗血脂异常剂、抗高血糖剂、抗高甘油三酯血症剂、抗高胆固醇血症剂、抗再狭窄剂、抗胰腺炎剂、降脂剂、厌食剂、记忆增强剂、抗痴呆剂或认知促进剂、食欲抑制剂、心力衰竭治疗剂、外周动脉病治疗剂和抗炎剂。

[0361] 如果需要时,则本发明化合物可与一种或多种其它类型抗糖尿病剂和/或一种或多种其它类型治疗剂组合使用,其可以同一剂型口服给药、以分开的口服剂型给药或通过注射给药。可任选地与本发明的GPR40受体调节剂组合使用的其它类型抗糖尿病剂可为一种、两种、三种或更多种抗糖尿病剂或抗高血糖剂,所述抗糖尿病剂或抗高血糖剂可以同一剂型口服给药、以分开的口服剂型给药或通过注射给药以产生其它药理学益处。

[0362] 与本发明化合物组合使用的抗糖尿病剂包括(但不限于)胰岛素促泌素或胰岛素增敏剂、其它GPR40受体调节剂或其它抗糖尿病剂。这些药剂包括(但不限于)二肽基肽酶IV抑制剂(DPP4i;例如,西他列汀、沙格列汀、阿格列汀、维格列汀)、双胍类(例如,二甲双胍、苯乙双胍)、磺酰基脲类(例如,格列本脲、格列美脲、格列吡嗪)、葡萄糖苷酶抑制剂(例如,阿卡波糖、米格列醇)、PPAR γ 激动剂(例如,噻唑烷二酮类(例如,罗格列酮、吡格列酮)、PPAR α/γ 双重激动剂(例如,莫格列扎、替格列扎、阿格列扎)、葡糖激酶活化剂(如Fyfe, M.C.T.等人, *drugs of the Future*, 34 (8) :641-653 (2009) 中所述,且通过引用方式将其并入本文中)、其它GPR40受体调节剂(例如TAK-875)、GPR119受体调节剂(例如,MBX-2952、PSN821、APD597)、GPR120受体调节剂(例如,如Shimpukade, B.等人, *J. Med. Chem.*, 55 (9) : 4511-4515 (2012) 中所述)、钠-葡萄糖转运体-2 (SGLT2) 抑制剂(例如,达格列净、卡格列净、

依帕列净、瑞格列净)、11b-HSD-1抑制剂(例如,MK-0736、BI35585、BMS-823778和LY2523199)、MGAT抑制剂(例如,如Barlind, J.G.等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23 (9): 2721-2726 (2013);或US 2013/0143843A1中所述)、胰淀素类似物(例如普兰林肽)和/或胰岛素。关于用于治疗糖尿病的当前和新出现疗法的综述可参见: Mohler, M.L.等人, *Medicinal Research Reviews*, 29 (1): 125-195 (2009) 和 Mizuno, C.S.等人, *Current Medicinal Chemistry*, 15: 61-74 (2008)。

[0363] 式I的GPR40受体调节剂还可任选地与用于治疗糖尿病的并发症的药剂组合使用。这些药剂包括PKC抑制剂和/或AGE抑制剂。

[0364] 式I的GPR40受体调节剂还可任选地与一种或多种降低食欲剂组合使用,所述降低食欲剂为(例如)安非拉酮、苯甲曲秦、芬特明、奥利司他、西布曲明、氯卡色林、普兰林肽、托吡酯、MCHR1受体拮抗剂、胃酸调节素、纳曲酮、胰淀素肽、NPY Y5受体调节剂、NPY Y2受体调节剂、NPY Y4受体调节剂、西替司他、5HT_{2c}受体调节剂等。结构I的化合物还可与胰高血糖素样肽1受体(GLP-1R)的激动剂(例如艾塞那肽、利拉鲁肽、GPR-1 (1-36) 酰胺、GLP-1 (7-36) 酰胺、GLP-1 (7-37))组合使用(如Habener的美国专利第5,614,492号中所披露,通过引用方式将该专利的披露内容并入本文中),所述药剂可经由注射、经鼻内或通过经皮或含服装置给药。关于用于治疗肥胖症的当前和新出现疗法的综述可参见: Melnikova, I.等人, *Nature Reviews Drug Discovery*, 5: 369-370 (2006); Jones, D., *Nature Reviews: Drug Discovery*, 8: 833-834 (2009); Obici, S., *Endocrinology*, 150 (6): 2512-2517 (2009); 及 Elangbam, C.S., *Vet. Pathol*, 46 (1): 10-24 (2009)。

[0365] 当与本发明化合物组合使用时,上述其它治疗剂可(例如)以那些在Physicians' Desk Reference中指定、如上述专利中或由本领域技术人员以其它方式确定的量使用。

[0366] 具体地,当以单一剂量单位形式提供时,组合的活性成分之间可能存在化学相互作用。出于该原因,当将本发明化合物和第二治疗剂组合成单一剂量单元时,其调配法应使得尽管将活性成分组合成单一剂量单元,但仍使活性成分之间的物理性接触最小化(即减少)。例如,可对其中一种活性成分包覆肠溶性包衣。通过以肠溶性包衣包覆其中一种活性成分,可能不仅使所组合活性成分间的接触最小化,且还可能控制其中一种组分在胃肠道中的释放,以使得所述其中一种组分不在胃中释放而是在肠中释放。其中一种活性成分还可使用会影响在整个胃肠道内的持续释放且还用于使所组合活性成分间的物理性接触最小化的物质包覆。此外,可另外以肠溶性包衣包覆持续释放的组分,以使得仅在肠中释放此组分。另一方式可涉及调配组合产品,其中一种组分使用持续和/或肠释放聚合物包覆,且另一组分也使用聚合物(例如低粘度等级的羟丙基甲基纤维素(HPMC)或本领域中已知的其它适当物质)包覆,从而进一步分离活性组分。聚合物包衣用于形成阻隔与另一组分交互作用的另一个屏障(barrier)。

[0367] 借助本发明,本领域技术人员将易于明了可使本发明组合产品中各组分(无论以单一剂型给药还是在相同时间通过相同方式以分开形式给药)间的接触最小化的这些形式以及其它形式。

[0368] 本发明化合物可单独给药或与一种或多种其它治疗剂组合给药。“组合给药”或“组合疗法”意指向所治疗哺乳动物同时给药本发明化合物和一种或多种其它治疗剂。在组合给药时,每一组分可同时给药或在不同时间点以任一顺序依序给药。因此,可分开给药每

一组分但时间足够接近以提供期望的治疗效应。

[0369] 本发明化合物还可用作涉及GPR40受体的测试或测定中的标准或参考化合物,例如用作质量标准或对照。上述化合物可提供于商品化试剂盒中以(例如)用于涉及GPR40或抗糖尿病活性的药理学研究。例如,本发明化合物可用作测定中的参考以比较其已知活性与具有未知活性的化合物。这将确保实验者适当实施测定且提供比较依据,尤其在测试化合物为参考化合物的衍生物的情形下。当研发新测定或方案时,可使用本发明化合物测试其有效性。

[0370] 本发明化合物还可用于涉及GPR40的诊断测定中。

[0371] 本发明还涵盖制品。本文所用的制品意欲包括(但不限于)试剂盒和包装。本发明制品包含:(a)第一容器;(b)药物组合物,其位于第一容器内,其中所述组合物包含:第一治疗剂,所述第一治疗剂包含:本发明化合物或其药用盐形式;及(c)药品说明书(package insert),其说明所述药物组合物可用于治疗和/或预防多种与GPR40有关的疾病或病症(如先前所定义)。在另一实施方案中,药品说明书说明所述药物组合物可与第二治疗剂组合使用(如先前所定义)以用于治疗 and/或预防多种与GPR40有关的疾病或病症。所述制品可进一步包含:(d)第二容器,其中组分(a)和(b)位于第二容器内且组分(c)位于第二容器内或位于其外侧。位于第一和第二容器内意指相应容器将物品容纳于其边界内。

[0372] 第一容器为用于容纳药物组合物的贮器(receptacle)。此容器可用于制造、储存、运送和/或个别/整体出售。第一容器意欲涵盖瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(例如,用于乳膏剂制备)或用于制造、容纳、储存或分布药物产物的任一其它容器。

[0373] 第二容器为用于容纳第一容器和任选地药品说明书的容器。第二容器的实例包括(但不限于)盒(例如,纸板或塑料)、板条箱(crate)、纸箱(carton)、袋(例如,纸袋或塑料袋)、小袋(pouch)和包(sack)。药品说明书可经由胶带、胶水、钉或另一连接方法物理连接至第一容器外侧,或其可在与第一容器并无任一物理连接方式下置于第二容器内侧。可替换地,药品说明书位于第二容器外侧。当位于第二容器外侧时,优选地,药品说明书经由胶带、胶水、钉或另一连接方法发生物理连接。可替换地,其可毗邻或接触第二容器外侧且并无物理连接。

[0374] 药品说明书为标记、卷标、标记物等,其列举与位于第一容器内的药物组合物相关的信息。所列举信息通常由管理出售制品的区域的管理机构(例如,美国食品与药物管理局(United States Food and Drug Administration))确定。优选地,药品说明书具体列举已批准使用药物组合物的适应症。药品说明书可由任一材料制得,人们可在该材料上阅读其中或其上所持有的信息。优选地,药品说明书为上面形成(例如,印刷或施加)有期望信息的可印刷材料(例如,纸、塑料、纸板、箔、粘着剂背衬纸或塑料等)。

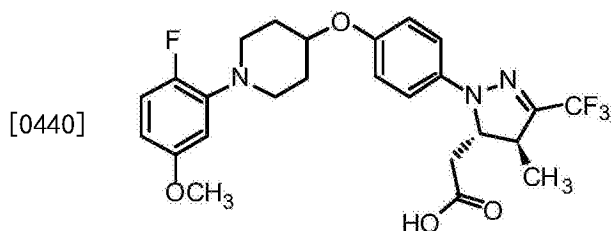
[0375] 在下文所述示例性实施方案的过程中将明了本发明的其它特征,给予所述示例性实施方案以用于说明本发明且并不意欲限制本发明。

[0376] VI. 实施例

[0377] 提供以下实施例以用于说明目的、用作本发明的部分范围和具体实施方案,且并不意欲限制本发明范围。除非另外指明,否则缩写和化学符号具有其常用含义。除非另外指定,否则使用本文所披露的方案和其它方法来制备、分离和表征本文所述的化合物或可使用所述方案和其它方法进行制备。

- [0378] 实施例的表征或纯化中所使用的HPLC/MS和制备型/分析型HPLC方法
- [0379] 使用以下方法在Shimadzu SCL-10A液相色谱仪和Waters MICROMASS[®] ZQ质谱仪(去溶剂化气体:氮气;去溶剂化温度:250℃;离子源温度:120℃;正离子电喷雾条件)上实施分析型HPLC/MS(除非另有说明):
- [0380] 历时2min 0%至100%溶剂B的线性梯度,其中在100%B保持1分钟;
- [0381] 在220nm进行UV可视化;
- [0382] 柱: PHENOMENEX[®] Luna C18 (2) 30mm×4.60mm; 5μm颗粒(加热至40℃的温度);
- [0383] 流速:5mL/min;
- [0384] 溶剂A:10%ACN,90%水,0.1%TFA;或10%MeOH,90%水,0.1%TFA;和
- [0385] 溶剂B:90%ACN,10%水,0.1%TFA;或90%MeOH,10%水,0.1%TFA。
- [0386] 在Shimadzu SCL-10A液相色谱仪上使用20%至100%溶剂B的线性梯度((分别)历时10min或30min,其中在100%溶剂B保持2min或5min)实施制备型HPLC(除非另有说明);
- [0387] 在220nm进行UV可视化;
- [0388] 柱: PHENOMENEX[®] Luna Axia 5μC1830×100mm;
- [0389] 流速:20mL/min;
- [0390] 溶剂A:10%ACN,90%水,0.1%三氟乙酸;和
- [0391] 溶剂B:90%ACN,10%水,0.1%三氟乙酸。
- [0392] 具有以下条件的制备型LC/MS(除非另有说明):
- [0393] 梯度:历时25分钟25%至100%B,然后在100%B保持5分钟;
- [0394] 柱:Waters XBridge C18,19×250mm,5-μm颗粒;
- [0395] 保护柱:Waters XBridge C18,19×10mm,5-μm颗粒;
- [0396] 流动相A:具有10-mM乙酸铵的5:95乙腈:水;
- [0397] 流动相B:具有10-mM乙酸铵的95:5乙腈:水;
- [0398] 流速:20mL/min。
- [0399] 在Shimadzu SIL-10A上使用以下方法实施分析型HPLC(除非另有说明)以测定化合物纯度(除非另有所述,否则实施例中所列示的保留时间是指柱的保留时间1):
- [0400] 正交法:
- [0401] 历时15min 10%至100%溶剂B的线性梯度;
- [0402] 在220nm和254nm的UV可视化;
- [0403] 柱1:SunFire C183.5μm,4.6×150mm;
- [0404] 柱2:Xbridge Phenyl 3.5μm,4.6×150mm;
- [0405] 流速:1mL/min(对于两种柱);
- [0406] 溶剂A:5%MeCN-95%H₂O-0.05%TFA;和
- [0407] 溶剂B:95%MeCN-5%H₂O-0.05%TFA。
- [0408] 或
- [0409] Zorbax方法:
- [0410] 历时8min所述起始百分比至100%溶剂B的线性梯度;

- [0411] 在220nm进行UV可视化；
- [0412] 柱：**ZORBAX**[®] SB C183.5 μ m, 4.6 \times 75mm；
- [0413] 流速：2.5mL/min；
- [0414] 溶剂A：10%MeOH-90%H₂O-0.2%H₃PO₄；和
- [0415] 溶剂B：90%MeOH-10%H₂O-0.2%H₃PO₄。
- [0416] 或
- [0417] 分析型LC/MS方法：
- [0418] 梯度：历时3分钟0%至100%B，然后在100%B保持0.75分钟；
- [0419] 在220nm进行UV可视化；
- [0420] 柱：Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 \times 50mm, 1.7- μ m颗粒；
- [0421] 流动相A：具有10mM乙酸铵的5:95乙腈:水；或具有0.05%TFA的5:95乙腈:水；
- [0422] 流动相B：具有10mM乙酸铵的95:5乙腈:水；或具有0.05%TFA的95:5乙腈:水；
- [0423] 温度：50 $^{\circ}$ C；
- [0424] 流速：1.11mL/min。
- [0425] 在Berger Multigram II SFC色谱仪上使用以下方法实施制备型手性SFC色谱(除非另有说明)：
- [0426] 在220nm进行UV可视化；
- [0427] 柱：**CHIRALPAK**[®] AD-H SFC, 250 \times 21mm ID, 5 μ m；
- [0428] 流速：60.0mL/min, 150巴背压(backpressure)；和
- [0429] 流动相：60/40, CO₂/MeOH。
- [0430] 在Aurora分析型SFC色谱仪上使用以下方法实施分析型手性SFC色谱(除非另有说明)：
- [0431] 在220nm进行UV可视化；
- [0432] 柱：**CHIRALPAK**[®] AD-H, 250 \times 4.6mm ID, 5 μ m；
- [0433] 流速：3mL/min, 150巴背压；和
- [0434] 流动相：60/40, CO₂/MeOH。
- [0435] 实施例的表征中所采用的NMR
- [0436] 使用在400MHz或500MHz下操作的**JEOL**[®]或Bruker **FOURIER**[®]转变光谱仪获得¹H NMR光谱(除非另有说明)。在阐释区域选择性化学的一些情形下,使用400MHz Bruker **FOURIER**[®]转变光谱仪实施¹H-nOe实验。
- [0437] 以化学位移(多重性、氢数、偶合常数(以Hz表示))形式报告光谱数据,且对于¹H NMR光谱而言以相对于内标准物(四甲基甲硅烷=0ppm)的ppm(δ 单位)形式进行报告,或参照残余溶剂峰(CD₃SOCD₂H为2.49ppm, CD₂HOD为3.30ppm, CHD₂CN为1.94, CHCl₃为7.26ppm, CDHCl₂为5.32ppm)。
- [0438] 实施例1
- [0439] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



[0441] 1A.1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-醇:利用氩气吹扫2-溴-1-氟-4-甲氧基苯(650mg,3.2mmol)、哌啶-4-醇(800mg,7.9mmol)和2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯(52mg,0.13mmol)在THF(3.2mL)中的混合物。加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(58mg,0.063mmol),接着加入双(三甲基硅烷基)氨基锂(1N的THF溶液,15.2mL,15.2mmol)。在室温将混合物用氩气吹扫若干分钟,然后在70℃加热2.5h。将反应混合物用NaHCO₃水溶液稀释,并用EtOAc萃取。相继用H₂O和盐水洗涤有机萃取物,干燥(MgSO₄)并浓缩有机层。经由硅胶色谱纯化残余物得到呈油状物的期望产物(330mg,46%产率)。对于C₁₂H₁₆FN₂O₂,LC-MS分析计算值:225.26,实验值[M+H]226.2。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 6.92(1H,dd,J=12.09,8.79Hz),6.51(1H,dd,J=7.15,3.30Hz),6.40(1H,dt,J=8.79,3.02Hz),3.85(1H,td,J=8.52,4.40Hz),3.76(3H,s),3.27-3.46(2H,m),2.74-2.91(2H,m),1.95-2.14(2H,m),1.75(2H,ddd,J=12.85,9.10,9.10,3.57Hz),1.45(1H,d,J=4.40Hz)。

[0442] 1B.4-甲基苯磺酸1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基酯:在室温,向在CH₂Cl₂(10mL)中的1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-醇(1.0g,4.4mmol)和4-甲基苯-1-磺酰氯(1.7g,8.9mmol)中逐滴加入吡啶(3.5g,44mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。用EtOAc稀释反应混合物,相继用H₂O和盐水洗涤有机层。将所得有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。经由硅胶色谱纯化残余物,得到期望产物(浅黄色固体,1.5g,87%产率)。对于C₁₉H₂₂FN₂O₄S,LC-MS分析计算值:379.45,实验值[M+H]380.1。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.91-7.76(m,J=8.2Hz,2H),7.40-7.30(m,J=8.2Hz,2H),6.91(dd,J=12.1,8.8Hz,1H),6.52-6.33(m,2H),4.79-4.58(m,1H),3.75(s,3H),3.22(ddd,J=11.8,7.4,3.8Hz,2H),2.91(ddd,J=11.8,7.4,3.8Hz,2H),2.46(s,3H),2.05-1.84(m,4H)。

[0443] 1C.N'-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙酰肼。在室温,向(4-溴苯基)肼盐酸盐(100g,447mmol)在DCM(1500mL)中经搅拌的悬浮液中逐滴加入TFAA(68.4mL,492mmol)在DCM(150mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌2h,然后将TFAA(45mL,324mmol)缓慢加入到反应混合物中。5min后,不再有固体残留。将反应混合物浓缩至约一半体积,然后用己烷(约1L)稀释混合物,从而产生灰白色结晶沉淀物。过滤混合物且用己烷淋洗固体。在高真空下,将所得固体在50℃干燥12h,得到呈灰白色结晶化合物的N'-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙酰肼(103g,364mmol,81%产率)。将母液浓缩,并再溶于DCM中,然后加入3g N'-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙酰肼。将混合物搅拌20min,然后加入己烷,得到悬浮液,将悬浮液过滤并干燥,得到另外6.3g(+4.96%产率)呈灰白色结晶化合物的N'-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙酰肼。LCMS:RT=2.52min(86.6%),m/z计算值为282,284,实验值为305,307[M+Na]。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ8.10(br.s.,1H),7.46-7.33(m,2H),6.79-6.67(m,2H),6.06(br.s.,1H)。

[0444] 1D.(Z)-N'-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙脞酰氯。在室温,向N'-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙酰肼(111g,393mmol)在EtOAc(1500mL)中的溶液中逐滴加入苯磺酰氯(53.8mL,413mmol)。将混合物冷却至0℃,然后逐滴加入Hunig碱(72.8mL,413mmol)。将所得混合物在

室温搅拌过夜。用EtOAc稀释所得混合物,然后用水(3×2L)洗涤有机层。将合并的有机萃取物以硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈黄色液体的(Z)-N'-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙脞酰氯(119g,393mmol,100%产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。分析型HPLC:RT=3.93min(83.1%)。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.00(br.s.,1H),7.51-7.36(m,2H),7.11-6.94(m,2H)。

[0445] 1E. (S,E)-3-丁-2-烯酰基-4-苯基噁唑烷-2-酮。在-5℃,历时5min向5L 3颈烧瓶中的(S)-(+)-4-苯基-2-噁唑烷酮(84.4g,517mmol)、氯化钾(22.81g,538mmol)和三乙胺(79mL,564mmol)在THF(1200mL)中的溶液中加入巴豆酸酐(76mL,512mmol)。在加入期间反应温度略有增加。将混合物温热至室温,产生白色乳状溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜。经由加入0.2M HCl水溶液(600mL)将反应混合物淬灭,得到pH约为7的水层。将两层分离,然后用EtOAc(400mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,以Na₂SO₄干燥,然后浓缩,得到浅褐色油状物(200mL)。向油状物中加入MeOH(200mL)。晶体从一开始缓慢形成,然后继续形成15min。经由过滤收集产物,并用MeOH(200mL)淋洗固体,得到白色固体。从MeOH滤液中收集更多产物,然后将物质合并并且干燥,得到101.6g呈白色晶体的(S,E)-3-丁-2-烯酰基-4-苯基噁唑烷-2-酮。

[0446] 1F. (S)-3-((4S,5R)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-羰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮。在N₂氛围下,向(Z)-N'-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙脞酰氯(94.3g,313mmol)和(S,E)-3-丁-2-烯酰基-4-苯基噁唑烷-2-酮(65.1g,282mmol)在1,4-二噁烷(782mL)中的溶液中加入碳酸银(103g,375mmol),然后将混合物在50℃搅拌过夜。借助CELITE®过滤反应混合物,然后用EtOAc洗涤滤饼。浓缩滤液,得到油状物,经由硅胶色谱将其纯化,得到黄色油状物。经由从己烷-乙醚(7;3)中结晶纯化残余物,得到呈白色结晶化合物的(S)-3-((4S,5R)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-羰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(72g,145mmol,46.4%产率)。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ7.47-7.31(m,5H),7.29-7.20(m,3H),6.93-6.81(m,2H),5.81(d,J=2.2Hz,1H),5.39(dd,J=8.8,4.2Hz,1H),4.82(t,J=9.0Hz,1H),4.43(dd,J=9.2,4.2Hz,1H),3.16(dd,J=7.0,1.5Hz,1H),1.50(d,J=7.0Hz,3H)。

[0447] 1G. ((4S,5R)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)甲醇。向(S)-3-((4S,5R)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-羰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(93.8g,189mmol)在THF(1420mL)中的溶液中以两份加入NaBH₄(7.15g,189mmol)在水(56.8mL)中的溶液。历时5min缓慢加入第一份,内部温度从20.5℃升至28.9℃,然后更快速地加入第二份。将所得混合物在室温搅拌4h。将反应混合物冷却至2℃,然后加入10%KHSO₄(180mL)同时维持内部温度<10℃。将所得混合物搅拌30min,然后蒸发混合物。用EtOAc(900mL)和水(900mL)稀释残余物。萃取各层,然后用盐水洗涤有机层。以Na₂SO₄干燥有机层,然后将溶液过滤并蒸发,得到102g白色半固体,经由硅胶色谱将其纯化,得到85g呈白色固体的((4S,5R)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)甲醇。LCMS:RT=3.64min(93.6%),m/z计算值为336、338,实验值为337、339[M+H]。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ7.46-7.35(m,2H),7.10-6.95(m,2H),4.07(q,J=4.6Hz,1H),3.90-3.69(m,2H),3.55-3.39(m,1H),1.63-1.49(m,1H),1.36(dd,J=7.2,0.6Hz,3H)。

[0448] 1H. 甲烷磺酸((4S,5R)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡

唑-5-基)甲酯。向((4S,5R)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)甲醇(85g,252mmol)在THF(750mL)中的经冷却(0℃至5℃)溶液中加入三乙胺(70.3mL,504mmol)和甲烷磺酰氯(22.59mL,290mmol)。观测到白色沉淀物。将混合物在室温搅拌30min,然后如通过LCMS监测来判断反应是否完全。用EtOAc(250mL)和NaHCO₃饱和水溶液稀释混合物。萃取各层,然后用EtOAc回萃水层。相继用水和盐水洗涤合并的有机层。以MgSO₄干燥有机层,然后将溶液过滤并蒸发,得到甲烷磺酸((4S,5R)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)甲酯(103g,248mmol,98%产率)。LCMS:保留时间3.60min(94.7%),m/z计算值为414、416,实验值为415、417[M+H]。

[0449] 1I.2-((4S,5S)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈。将KCN(9.89g,147mmol)在DMSO(700mL)中的悬浮液加热至60℃并保持1h,然后冷却至40℃。向该混合物中加入甲烷磺酸((4S,5R)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)甲酯(51g,123mmol)在50mL DMSO中的溶液。将混合物在40℃加热9h,然后将反应混合物在冰浴中冷却,并搅拌过夜。用冰(450g)、EtOAc(500mL)和NaHCO₃饱和水溶液(250mL)稀释反应混合物。将混合物搅拌15分钟,然后分离各层。用EtOAc(200mL)萃取水层,然后用盐水洗涤合并的有机层。将有机层以MgSO₄干燥,过滤并蒸发,得到呈微淡红色油状物的2-((4S,5S)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈(39g,113mmol,92%产率)。LCMS:RT=3.55min(88.3%),m/z计算值为345、347,实验值为368、380[M+Na]。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.53-7.39(m,2H),7.07-6.92(m,2H),4.36-4.24(m,1H),3.56-3.31(m,1H),2.78(dd,J=16.9,3.5Hz,1H),2.50(dd,J=16.9,9.0Hz,1H),1.48-1.36(m,3H)。

[0450] 1J.2-((4S,5S)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯:历时45min,向甲醇(1L)和二氯甲烷(1.5L)的经冷却(0℃)溶液中加入乙酰氯(0.33L,4.7mol)。将所得混合物搅拌1h,加入2-((4S,5S)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈(90g,0.26mol),然后将混合物在室温搅拌2h。在真空下蒸发反应混合物,然后用上文所生成的HCl/甲醇/二氯甲烷溶液处理残余物。将反应混合物在室温搅拌过夜。在真空下蒸发反应混合物,然后将残余物溶于通过如上文所述混合甲醇与乙酰氯(在0℃下用0.33L乙酰氯处理1L甲醇45min)分开形成的HCl/甲醇中。将反应混合物在室温搅拌过夜,并在40℃加热1h。用1L乙腈稀释反应混合物,然后在真空下蒸发混合物。将残余物溶于乙酸乙酯中,然后相继用2×饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤混合物。以Na₂SO₃干燥合并的有机层,过滤混合物,然后蒸发溶液。经由二氧化硅色谱纯化残余物,得到80.5g呈浅黄色油状物的2-((4S,5S)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯。对于C₁₄H₁₄BrF₃N₂O₂,LC-MS分析计算值:378.02,实验值[M+H]379.5、381.5。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.43-7.37(m,2H),7.01-6.94(m,2H),4.45-4.37(m,1H),3.72(s,3H),3.23-3.15(m,1H),2.79(dd,J=3.0,16.3Hz,1H),2.41(dd,J=10.3,16.3Hz,1H),1.34(d,J=7.0Hz,3H)。¹³C NMR(300MHz,CDCl₃) δ170.57,142.50,132.29,129.58,123.02,119.45,115.78,113.60,77.43,65.06,52.08,45.52,34.81,17.70。¹⁹F-NMR(400MHz,CDCl₃) δ-63.25。

[0451] 1K.2-((4S,5S)-4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯:用氩气吹扫2-((4S,5S)-1-

(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯(1.517g, 4.0mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(1.63g, 6.4mmol)、乙酸钾(1.26g, 12.8mmol)和1,1'-(联苯膦基)二茂铁二氯化钡(0.16g, 0.20mmol)在DMF(8mL)中的混合物。将反应混合物在80℃加热2h。用EtOAc稀释反应混合物,然后相继用H₂O和盐水洗涤有机层。将所得有机层干燥(MgSO₄)并浓缩。经由硅胶色谱纯化残余物,得到呈胶状物的期望产物(2.36g)。产物未经进一步纯化即使用。

[0452] 1L. 2-((4S,5S)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯:向2-((4S,5S)-4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯在乙酸乙酯(75mL)中的溶液中逐滴加入过氧化氢(30wt.%的水溶液,15mL)。将反应混合物在室温搅拌。1h后,加入另外的过氧化氢溶液(6.5mL)和15mL EtOAc。将混合物在室温搅拌7h后,用冰水浴冷却反应混合物,然后用亚硫酸钠水溶液使反应缓慢淬灭。用EtOAc萃取混合物。将有机萃取物用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈油状物的期望产物(1.1g,85%产率)。对于C₁₄H₁₅F₃N₂O₃,LC-MS分析计算值:316.28,实验值[M+H]317.2。

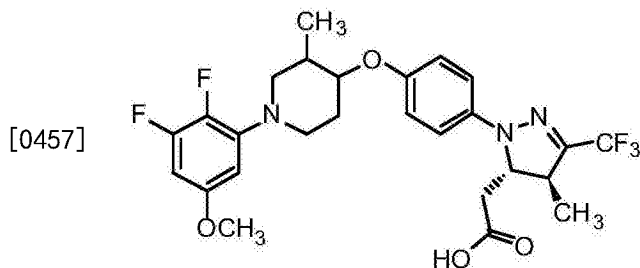
[0453] 1M. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯:向4-甲基苯磺酸1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基酯(1.22g,2.96mmol)和2-((4S,5S)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯(0.94g,3.0mmol)在DMF(7mL)中的溶液中加入碳酸铯(2.22g,6.81mmol)。将反应混合物在60℃加热16h。将反应混合物冷却至室温,用碘甲烷(698mg,4.92mmol)处理,并在室温搅拌1h。将反应混合物用EtOAc稀释,用H₂O、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈胶状物的期望产物(660mg,42%产率)。对于C₂₆H₂₉F₄N₃O₄,LC-MS分析计算值:523.52,实验值[M+H]524.2。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.12-6.99(m,2H),6.99-6.83(m,3H),6.53(dd,J=7.1,3.3Hz,1H),6.41(dt,J=8.8,3.3Hz,1H),4.38(tt,J=7.1,3.6Hz,2H),3.81-3.73(m,3H),3.72-3.67(m,3H),3.33(ddd,J=11.4,7.6,3.6Hz,2H),3.26-3.12(m,1H),2.97(ddd,J=11.7,8.1,3.3Hz,2H),2.80(dd,J=15.9,3.3Hz,1H),2.49-2.33(m,1H),2.19-2.04(m,2H),2.04-1.87(m,2H),1.34(d,J=6.6Hz,3H)。

[0454] 实施例1:向2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯(533mg,1.02mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入氢氧化锂(1N的水溶液,1.43mL,1.43mmol),然后将混合物在室温搅拌。16h后,加入氢氧化锂(1N,2.64mL,2.64mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h。用冰水浴冷却反应混合物,然后用1N HCl使溶液酸化。用CH₂Cl₂萃取混合物。将有机萃取物干燥(MgSO₄),过滤并浓缩,然后经由RP-Prep HPLC纯化残余物。蒸发含有产物的级分,用CH₃CN和1N HCl处理残余物,然后将混合物冻干,得到呈浅黄色固体的2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl(480mg,84%产率)。对于C₂₅H₂₇F₄N₃O₄,LC-MS分析计算值:509.19,实验值[M+H]510.2。¹H NMR(500MHz,CD₃CN) δppm 7.13-7.07(m,2H),7.07-7.03(m,1H),7.01-6.96(m,2H),6.74(dd,J=7.2,3.0Hz,1H),6.61(dt,J=8.9,3.3Hz,1H),5.67(br.s,1H),4.53-4.47(m,1H),4.47-4.42(m,1H),3.79(s,3H),3.46(ddd,J=11.6,7.6,3.6Hz,2H),3.40-3.32(m,

1H), 3.11 (ddd, J=11.9, 8.2, 3.3Hz, 2H), 2.75 (dd, J=16.5, 3.0Hz, 1H), 2.52 (dd, J=16.5, 9.6Hz, 1H), 2.21-2.13 (m, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.33 (d, J=7.2Hz, 3H)。分析型HPLC(正交法): RT=9.1min, HI: 97%。hGPR40EC₅₀=114nM。hGPR40IP1EC₅₀=17nM。急性口服葡萄糖耐受性: 在0.3mg/kg为-47%。

[0455] 实施例8

[0456] 2-((4S, 5S)-1-(4-((1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl(异构体1和异构体2)



[0458] 8A. 4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基哌啶: 将1,2,3-三氟-5-甲氧基苯(530mg, 3.3mmol)与4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-甲基哌啶(300mg, 1.3mmol)在DMSO(3mL)中的混合物在140℃加热20h。将反应混合物用NaHCO₃水溶液淬灭,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用H₂O和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈黄色油状物的4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基哌啶(230mg, 47%产率)。对于C₁₉H₃₁F₂N₂O₂Si, LC-MS分析计算值371.21, 实验值[M+H] 372.1。

[0459] 8B. 1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基哌啶-4-醇: 向顺式-4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基哌啶(230mg, 0.61mmol)在THF(1mL)中的溶液中加入1M四丁基氟化铵(3mL, 3mmol),并在室温搅拌8h。将反应混合物用NaHCO₃水溶液淬灭并用EtOAc萃取。将有机萃取物用H₂O和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈油状物的1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基哌啶-4-醇(105mg, 65%产率)。对于C₁₃H₁₇F₂N₂O₂, LC-MS分析计算值257.12, 实验值[M+H] 258.0。

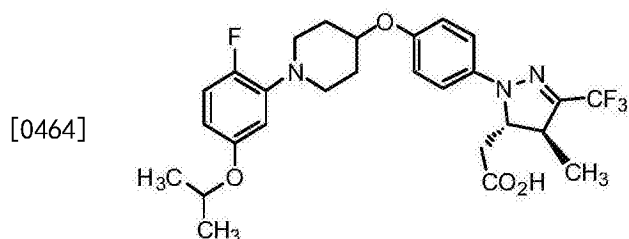
[0460] 8C. 2-((4S, 5S)-1-(4-(((3R, 4R)-1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯: 向在DMF(4mL)中的三苯基膦(140mg, 0.53mmol)中加入(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二乙酯(0.072mL, 0.46mmol)和2-((4S, 5S)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯(1J, 120mg, 0.38mmol),然后将混合物搅拌5min,接着加入1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基哌啶-4-醇(98mg, 0.38mmol),然后在室温搅拌过夜。将反应混合物用NaHCO₃水溶液淬灭,并用EtOAc萃取。将有机萃取物先后用H₂O和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈油状物的2-((4S, 5S)-1-(4-(((3R, 4R)-1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯(40mg, 19%产率)。对于C₂₇H₃₀F₅N₃O₄, LC-MS分析计算值555.22, 实验值[M+H] 556.0。

[0461] 实施例8(异构体1)和(异构体2): 向2-((4S, 5S)-1-(4-(((3R, 4R)-1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡

唑-5-基) 乙酸甲酯 (55mg, 0.099mmol) 在THF (1mL) 及H₂O (0.10mL) 中的经搅拌溶液中加入2M 氢氧化锂 (0.074mL, 0.15mmol)。将混合物在室温搅拌3h, 然后用EtOAc稀释, 并用6N HCl酸化。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 然后浓缩。将其分离开, 得到4种异构体。经由手性制备型SFC分离所得产物, 产生两种呈黄色油状物的非对映异构体: 2-((4S, 5S)-1-(4-((1-(2, 3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基哌啶-4-基) 氧基) 苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4, 5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙酸HCl (11mg, 19% 产率, 异构体1): 对于C₂₆H₂₈F₅N₃O₄, LC-MS分析计算值541.20, 实验值[M+H] 542.2。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.13-6.99 (m, 2H), 6.96-6.85 (m, 2H), 6.40-6.15 (m, 2H), 4.45-4.32 (m, 1H), 3.94-3.81 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.85 (dd, J=16.4, 2.9Hz, 2H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.35 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.6Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 10% 溶剂B开始): RT=11.7min, HI: 95%。hGPR40EC₅₀=796nM。2-((4S, 5S)-1-(4-((1-(2, 3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-甲基哌啶-4-基) 氧基) 苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4, 5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙酸HCl (16mg, 26% 产率, 异构体2): 对于C₂₆H₂₈F₅N₃O₄, LC-MS分析计算值541.20, 实验值[M+H] 542.2。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.13-6.99 (m, 2H), 6.96-6.85 (m, 2H), 6.40-6.15 (m, 2H), 4.45-4.32 (m, 1H), 3.94-3.81 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.85 (dd, J=16.4, 2.9Hz, 2H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.35 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.6Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 10% 溶剂B开始): RT=11.7min, HI: 95%。hGPR40EC₅₀=237nM。

[0462] 实施例9

[0463] 2-((4S, 5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-异丙氧基苯基) 哌啶-4-基) 氧基) 苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4, 5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙酸HCl



[0465] 9A. 1-(2-氟-5-异丙氧基苯基) 哌啶-4-醇: 向1, 2-二氟-4-异丙氧基苯 (950mg, 5.52mmol) 和哌啶-4-醇 (1.1g, 11mmol) 中加入DMSO (7mL)。将混合物在140℃加热过夜。将反应混合物用NaHCO₃水溶液淬灭, 并用EtOAc萃取。将有机萃取物先后用H₂O和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈黄色油状物的1-(2-氟-5-异丙氧基苯基) 哌啶-4-醇 (666mg, 70% 产率)。对于C₁₄H₂₀FN₂O₂, LC-MS分析计算值253.15, 实验值[M+H] 254.2。

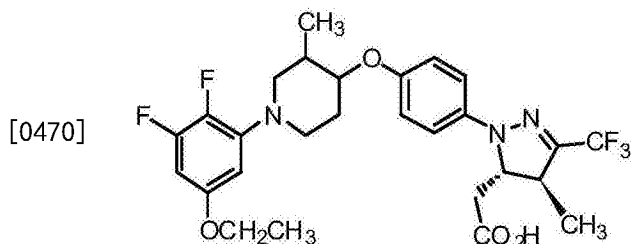
[0466] 9B. 2-((4S, 5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-异丙氧基苯基) 哌啶-4-基) 氧基) 苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4, 5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙酸甲酯: 将三苯基膦 (123mg, 0.47mmol) 与(E)-二氮烯-1, 2-二甲酸二乙酯 (0.064mL, 0.40mmol) 在DMF (0.5mL) 中的混合物搅拌5min, 加入在DMF (0.2mL) 中的2-((4S, 5S)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4, 5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙酸甲酯 (1J, 101mg, 0.32mmol), 接着加入在DMF (0.25mL) 中的1-(2-氟-5-异丙氧基苯基) 哌啶-4-醇 (85mg, 0.34mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用NaHCO₃水溶液淬灭, 并用EtOAc萃取。将有机萃取物先后用H₂O和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈油状物的2-((4S, 5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-异丙氧基苯基) 哌啶-4-基) 氧基) 苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4, 5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙酸甲酯。

基) 哌啶-4-基) 氧基) 苯基) -4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙酸甲酯 (62mg, 33% 产率)。对于 $C_{28}H_{33}F_4N_3O_4$, LC-MS分析计算值551.24, 实验值[M+H] 552.0。

[0467] 遵循与实施例8相同的程序制备实施例9(白色固体, 13mg)。对于 $C_{27}H_{31}F_4N_3O_4$, LC-MS分析计算值537.23, 实验值[M+H] 537.9。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.07 (d, $J=9.1$ Hz, 4H), 6.93 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 6.75-6.65 (m, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.38-3.29 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.18-2.08 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 10H)。分析型HPLC(正交法, 10%溶剂B开始): RT=10.4min, HI: 95%。hGPR40EC₅₀=374nM。

[0468] 实施例10

[0469] 2-((4S, 5S)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2,3-二氟苯基)-3-甲基哌啶-4-基) 氧基) 苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙酸HCl(异构体1和异构体2)



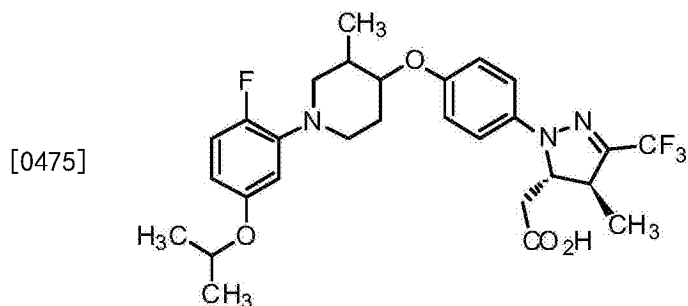
[0471] 10A. 顺式-4-((叔丁基二甲基硅烷基) 氧基)-1-(5-乙氧基-2,3-二氟苯基)-3-甲基哌啶: 将5-乙氧基-1,2,3-三氟苯(403mg, 2.29mmol)与顺式-4-((叔丁基二甲基硅烷基) 氧基)-3-甲基哌啶(350mg, 1.53mmol)在DMSO(2mL)中的混合物在140℃加热18h。将反应混合物用 H_2O 淬灭,并用EtOAc萃取。将有机萃取物先后用 H_2O 和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈黄色油状物的顺式-4-((叔丁基二甲基硅烷基) 氧基)-1-(5-乙氧基-2,3-二氟苯基)-3-甲基哌啶(340mg, 58% 产率)。对于 $C_{20}H_{33}F_2N_2O_2Si$, LC-MS分析计算值385.22, 实验值[M+H] 386.0。

[0472] 实施例10(异构体1和异构体2): 遵循针对实施例8的程序制备异构体1(白色固体, 13mg)和异构体2(白色固体, 17mg)。2-((4S, 5S)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2,3-二氟苯基)-3-甲基哌啶-4-基) 氧基) 苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙酸HCl(异构体1): 对于 $C_{27}H_{30}F_5N_3O_4$, LC-MS分析计算值555.22, 实验值[M+H] 555.9。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.04-7.09 (m, 2H), 6.85-6.91 (m, 2H), 6.22-6.33 (m, 2H), 4.31-4.37 (m, 1H), 3.94 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 3.38-3.47 (m, 2H), 3.22-3.31 (m, 1H), 2.89 (q, $J=7.4$ Hz, 3H), 2.81 (br. s., 1H), 2.72 (dd, $J=15.5, 2.9$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J=12.2, 9.5$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J=15.4, 10.2$ Hz, 1H), 2.08-2.18 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.39 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 1.11 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。分析型HPLC(正交法, 10%溶剂B开始): RT=11.7min, HI: 97%。hGPR40EC₅₀=1203nM。2-((4S, 5S)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2,3-二氟苯基)-3-甲基哌啶-4-基) 氧基) 苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙酸HCl(异构体2): 对于 $C_{27}H_{30}F_5N_3O_4$, LC-MS分析计算值555.2, 实验值[M+H] 555.9。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.04-7.09 (m, 2H), 6.85-6.91 (m, 2H), 6.22-6.33 (m, 2H), 4.31-4.37 (m, 1H), 3.94 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 3.38-3.47 (m, 2H), 3.22-3.31 (m, 1H), 2.89 (q, $J=7.4$ Hz, 3H), 2.81 (br. s., 1H), 2.72 (dd, $J=15.5, 2.9$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J=$

12.2, 9.5Hz, 1H), 2.29 (dd, J=15.4, 10.2Hz, 1H), 2.08-2.18 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.39 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.0Hz, 1H), 1.11 (d, J=6.6Hz, 3H)。分析型HPLC(正交法, 10%溶剂B开始): RT=11.7min, HI: 97%。hGPR40EC₅₀=315nM。

[0473] 实施例12

[0474] 2-((4S, 5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-异丙氧基苯基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl。



[0476] 12A. 4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-1-(2-氟-5-异丙氧基苯基)-3-甲基哌啶: 将4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-甲基哌啶(250mg, 1.09mmol)、1,2-二氟-4-异丙氧基苯(225mg, 1.30mmol)和碳酸氢钠(92mg, 1.09mmol)在DMSO(1mL)中的混合物在140℃加热28h。将反应混合物用H₂O淬灭,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用H₂O,然后用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈油状物的期望产物(50mg, 12.0%产率)。对于C₂₁H₃₆FN₂O₂Si, LC-MS分析计算值381.25, 实验值[M+H] 382.0。

[0477] 12B. 1-(2-氟-5-异丙氧基苯基)-3-甲基哌啶-4-醇: 向4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-1-(2-氟-5-异丙氧基苯基)-3-甲基哌啶(80mg, 0.21mmol)在THF(1mL)中的溶液中加入1M四丁基氟化铵(1.0mL, 1.04mmol),并将混合物在室温搅拌28h。将反应混合物用NH₄Cl水溶液淬灭,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用H₂O,然后用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈黄色油状物的期望产物(25mg, 45%产率)。对于C₁₅H₂₂FN₂O₂, LC-MS分析计算值267.16, 实验值[M+H] 268.0。

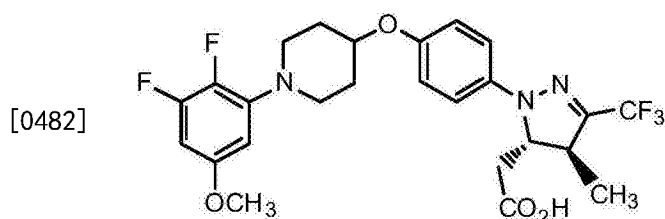
[0478] 12C. 2-((4S, 5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-异丙氧基苯基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯: 对2-((4S, 5S)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯(1J, 30mg, 0.09mmol)、1-(2-氟-5-异丙氧基苯基)-3-甲基哌啶-4-醇(25mg, 0.09mmol)和三苯基膦(37mg, 0.14mmol)在THF(0.8mL)中的混合物进行超声处理10min,然后加入(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二-叔丁酯(32mg, 0.14mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用NaHCO₃水溶液淬灭,并用EtOAc萃取。将有机萃取物先后用H₂O和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈黄色油状物的期望产物(26mg, 49%产率)。对于C₂₉H₃₅F₄N₃O₄, LC-MS分析计算值565.26, 实验值[M+H] 566.0。

[0479] 实施例12: 向2-((4S, 5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-异丙氧基苯基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯(26mg, 0.05mmol)在THF(0.25mL)和H₂O(0.03mL)中的悬浮液中加入2M氢氧化锂(0.04mL, 0.07mmol),然后将混合物在室温搅拌3h。将反应用EtOAc稀释,并用6N HCl酸化。收集有机层,然后将水层用CH₂Cl₂萃取两次。将合并的有机物干燥(Na₂SO₄),然后浓缩。经由手性制备型SFC分离所得产

物,得到2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-异丙氧基苯基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl(油状物,6mg,21%)。对于 $C_{28}H_{33}F_4N_3O_4$,LC-MS分析计算值:551.2,实验值[M+H]552.1。 1H NMR(500MHz,CDCl₃) δ ppm 7.05(d,J=8.8Hz,2H),6.83-6.97(m,3H),6.50(dd,J=7.4,3.0Hz,1H),6.30-6.44(m,1H),4.32-4.51(m,2H),3.83(d,J=3.8Hz,1H),3.36-3.47(m,2H),3.12-3.27(m,1H),2.72-2.89(m,2H),2.56(dd,J=12.0,9.8Hz,1H),2.45(dd,J=16.4,10.3Hz,1H),2.09-2.21(m,2H),1.73-1.90(m,1H),1.29-1.37(m,9H),1.22-1.27(m,2H),1.11(d,J=6.6Hz,3H)。分析型HPLC(正交法,10%溶剂B开始):RT=11.2min,HI:99%。hGPR40EC₅₀=311nM。hGPR40IP1EC₅₀=253nM。

[0480] 实施例16

[0481] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



[0483] 16A.1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-醇:向1,2,3-三氟-5-甲氧基苯(1g,6.17mmol)中加入哌啶-4-醇(1.87g,18.51mmol)和DMSO(10mL)。给反应加盖,并将其置于140℃油浴中3h。过滤反应混合物,然后用2mLEtOAc将固体淋洗至滤液中。将滤液加入到50mL水和50mLEtOAc中,充分搅拌该混合物,使其沉降,然后除去下部水层。用另外3×50mL的水洗涤EtOAc层。使用总共200mLEtOAc,使EtOAc层穿过30mm id×40mm硅胶垫。在真空下浓缩滤液,得到呈棕褐色固体的产物(1.02g,68%产率)。对于 $C_{12}H_{15}F_2NO_2$,LC-MS分析计算值243.11,实验值[M+H]244.1。 1H NMR(500MHz,CDCl₃) δ 6.33(dd,J=5.8,3.0Hz,1H),6.27-6.17(m,1H),3.97-3.80(m,1H),3.75(s,3H),3.53-3.19(m,2H),3.02-2.78(m,2H),2.04(d,J=9.9Hz,2H),1.84-1.69(m,2H),1.61-1.40(m,1H)。

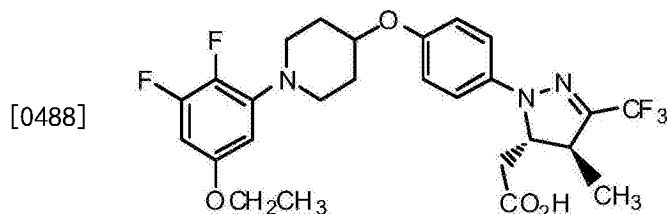
[0484] 16B.2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯:向三苯基膦(107mg,0.407mmol)和DMF(1mL)的溶液中加入(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二乙酯(0.055mL,0.349mmol),且将该混合物在室温搅拌5min。将该混合物加入至粘稠琥珀色油状物2-((4S,5S)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯(1J,92mg,0.291mmol)中,然后将混合物搅拌5分钟。向该琥珀色溶液中加入1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-醇(77mg,0.317mmol),然后将混合物搅拌5小时。用5mL水和20mLEtOAc淬灭反应混合物。用另外3×5mL的水洗涤有机层,然后在真空下从有机层中除去溶剂。经由硅胶色谱纯化残余物,得到呈浅琥珀色油状物的期望产物(39mg,24%产率)。对于 $C_{26}H_{28}F_5N_3O_4$,LC-MS分析计算值541.20,实验值[M+H]542.2。

[0485] 实施例16:向2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯(39mg,0.072mmol)和THF(1mL)中加入水(0.1mL),然后加入氢氧化锂(2M水溶液)(0.090mL,0.18mmol)。3h后,将该反

应混合物加入到10mLEtOAc中,然后加入5mL己烷。振荡混合物,然后使其沉降。乳液已经形成。除去2-3mL上部己烷层,在混合物的顶部留下2-3mL乳液。加入3滴2N HCl水溶液,打破该乳液,然后在下部水层中现出现白色浑浊。除去剩余己烷层。水层pH为2 (pH纸)。用5×3mLCH₂Cl₂萃取水层,将合并的萃取物以Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩,得到2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl (棕褐色泡沫状物,34mg,82%产率)。对于C₂₅H₂₆F₅N₃O₄,LC-MS分析计算值527.18,实验值[M+H]528.2。¹H NMR (500MHz,CDCl₃) δ7.12-7.02 (m,2H),6.98-6.88 (m,2H),6.40-6.22 (m,2H),4.40 (dt,J=10.5,3.3Hz,2H),3.84-3.67 (m,5H),3.35 (ddd,J=11.6,7.9,3.3Hz,2H),3.23 (td,J=3.6,2.5Hz,1H),3.01 (ddd,J=11.6,7.9,3.3Hz,2H),2.86 (dd,J=16.5,3.0Hz,1H),2.46 (dd,J=16.5,10.5Hz,1H),2.19-2.05 (m,2H),2.03-1.80 (m,4H),1.36 (d,J=7.2Hz,3H)。分析型HPLC (正交法,10%溶剂B开始):RT=10.8min,HI:99%。hGPR40EC₅₀=273nM。hGPR40IP1EC₅₀=133nM。

[0486] 实施例17

[0487] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2,3-二氟苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

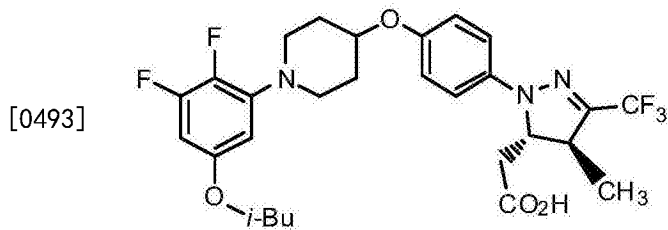


[0489] 17A.5-乙氧基-1,2,3-三氟苯:向在丙酮(33mL)中的3,4,5-三氟苯酚(5g,33.8mmol)和碳酸钾(11.7g,84mmol)中加入溴乙烷(3.8mL,50.6mmol)。在氮气下使混合物回流16小时。过滤反应混合物,然后用5mLCH₂Cl₂洗涤固体,得到稍微浑浊的滤液,将其浓缩以除去CH₂Cl₂,然后过滤,得到呈微黄色液体的产物(4.5g,76%产率)。¹H NMR (500MHz,CDCl₃) δ6.50 (dd,J=9.5,5.6Hz,2H),3.96 (q,J=6.9Hz,2H),1.41 (t,J=7.0Hz,3H)。

[0490] 遵循针对实施例16的程序制备实施例17 (浅棕褐色泡沫状物,52mg)。对于C₂₆H₂₈F₅N₃O₄,LC-MS分析计算值541.20,实验值[M+H]542.2。¹H NMR (500MHz,CDCl₃) δ7.14-7.02 (m,2H),7.00-6.88 (m,2H),6.40-6.21 (m,2H),4.47-4.33 (m,2H),3.96 (q,J=7.2Hz,2H),3.35 (ddd,J=11.6,7.8,3.2Hz,2H),3.28-3.15 (m,1H),3.00 (ddd,J=11.8,7.9,3.4Hz,2H),2.87 (dd,J=16.5,3.0Hz,1H),2.47 (dd,J=16.5,10.5Hz,1H),2.19-2.05 (m,2H),2.02-1.79 (m,2H),1.46-1.30 (m,6H)。分析型HPLC (正交法,10%溶剂B开始):RT=13.4min,HI:98%。hGPR40EC₅₀=286nM。hGPR40IP1EC₅₀=294nM。

[0491] 实施例18

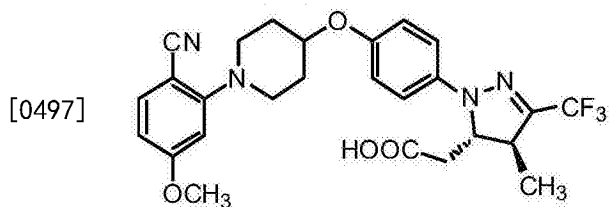
[0492] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-二氟-5-异丁氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



[0494] 遵循针对实施例16的程序制备实施例18(粘性的灰白色泡沫状物,24mg)。对于 $C_{28}H_{32}F_5N_3O_4$,LC-MS分析计算值569.23,实验值[M+H] 570.2。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.15-7.01 (m, 2H), 6.99-6.85 (m, 2H), 6.38-6.24 (m, 2H), 4.46-4.35 (m, 2H), 3.64 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.35 (ddd, $J=11.5, 7.8, 3.3$ Hz, 2H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.01 (ddd, $J=11.7, 7.8, 3.6$ Hz, 2H), 2.87 (dd, $J=16.5, 3.0$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J=16.5, 10.5$ Hz, 1H), 2.19-2.07 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.36 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。分析型HPLC(正交法,10%溶剂B开始):RT=8.5min,HI:98%。hGPR40EC₅₀=4763nM。

[0495] 实施例21

[0496] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氰基-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸TFA



[0498] 21A. 2-(4-羟基哌啶-1-基)-4-甲氧基苯甲腈:将在乙腈(3.31mL)中的2-氟-4-甲氧基苯甲腈(0.5g,3.31mmol)和哌啶-4-醇(1.0g,9.92mmol)与 K_2CO_3 (1.37g,9.92mmol)的反应混合物在70℃搅拌16h。冷却至室温。用水稀释并用二氯甲烷萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,以 $MgSO_4$ 干燥,并在真空中浓缩,得到0.77g黄色油状物。经由硅胶色谱纯化得到呈澄清无色油状物的(0.77g,3.24mmol,98%产率)。对于 $C_{13}H_{16}N_2O_2$,LC-MS分析计算值232.12,实验值[M+H] 233.0。

[0499] 遵循针对实施例1的程序制备实施例21(琥珀色油状物,71mg)。对于 $C_{26}H_{27}F_3N_4O_4$,LC-MS分析计算值516.20,实验值[M+H] 517.1。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.17 (br. s., 1H), 7.65 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.18-6.89 (m, 5H), 6.82 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.61 (br. s., 1H), 4.40 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.97 (t, $J=9.6$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.50-3.32 (m, 2H), 3.31-3.14 (m, $J=5.8, 3.6$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J=16.5, 2.7$ Hz, 1H), 2.59-2.39 (m, $J=16.5, 10.4$ Hz, 1H), 2.38-2.24 (m, 2H), 2.24-2.09 (m, 2H), 1.35 (d, $J=7.1$ Hz, 3H)。分析型HPLC(正交法,0%溶剂B开始):RT=9.3min,HI:98%。hGPR40EC₅₀=680nM。

[0500] 实施例22

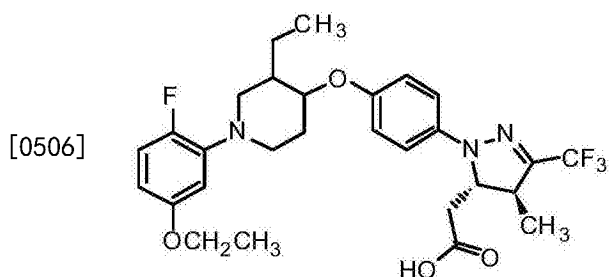
[0501] 2-(1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(咪唑-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸TFA异构体1和异构体2



[0503] 遵循针对实施例1的程序使用丁-2-烯酸甲酯代替1E并利用手性制备型SFC分离制备实施例22(红色油状物,11mg)。异构体1:对于 $C_{28}H_{30}FN_5O_4$,LC-MS分析计算值519.23,实验值 $[M+H] 520.2$ 。 1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 8.86(d, $J=4.7$ Hz, 2H), 7.30(d, $J=4.7$ Hz, 2H), 7.22(t, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.00-6.94(m, 3H), 6.63(dd, $J=7.3, 2.9$ Hz, 1H), 6.47(dt, $J=8.9, 3.1$ Hz, 1H), 4.60(dt, $J=11.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.45-4.39(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.74(qd, $J=7.1, 2.5$ Hz, 1H), 3.41(ddd, $J=11.6, 8.0, 3.6$ Hz, 2H), 3.04(ddd, $J=11.6, 7.7, 3.3$ Hz, 2H), 2.92(dd, $J=16.0, 2.8$ Hz, 1H), 2.51(dd, $J=16.0, 11.0$ Hz, 1H), 2.17(td, $J=8.5, 3.9$ Hz, 2H), 2.06-1.97(m, 2H), 1.43(d, $J=7.2$ Hz, 3H)。分析型HPLC(Zorbax方法,0%溶剂B开始):RT=5.1min,HI:98%。hGPR40EC₅₀=2038nM。异构体2:对于 $C_{28}H_{30}FN_5O_4$,LC-MS分析计算值519.23,实验值 $[M+H] 520.2$ 。 1H NMR(500MHz, $CDCl_3$) δ 8.87(d, $J=4.7$ Hz, 2H), 7.30(d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.23(t, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.02(dd, $J=12.0, 8.9$ Hz, 1H), 6.96(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.80(dd, $J=6.7, 2.9$ Hz, 1H), 6.58(dt, $J=8.8, 3.0$ Hz, 1H), 4.60(d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.48(dt, $J=6.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.80(s, 3H), 3.75-3.68(m, 1H), 3.59-3.51(m, 2H), 3.21-3.11(m, 2H), 2.92(dd, $J=16.1, 2.6$ Hz, 1H), 2.51(dd, $J=16.0, 11.0$ Hz, 1H), 2.30-2.21(m, 2H), 2.12-2.02(m, 2H), 1.43(d, $J=7.2$ Hz, 3H)。分析型HPLC(Zorbax方法,0%溶剂B开始):RT=5.0min,HI:92%。hGPR40EC₅₀=5570nM。

[0504] 实施例25

[0505] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-乙基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl(异构体1和2)



[0507] 25A.1-苄基-3-乙基-4-氧代哌啶-3-甲酸乙酯:向1-苄基-4-氧代哌啶-3-甲酸乙酯(1.0g,3.8mmol)在ACN(9.6mL)中的溶液中加入KOtBu(1N,在THF中)(5.7mL,5.7mmol)和碘乙烷(0.46mL,5.7mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物倾倒入饱和 NH_4Cl 中,并用EtOAc萃取。将有机层用洗涤盐水,以 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到无色油状物为1-苄基-3-乙基-4-氧代哌啶-3-甲酸乙酯的粗物质(0.90g,3.11mmol,81%产率)。对于 $C_{17}H_{23}NO_3$,LC-MS分析计算值289.17,实验值 $[M+H] 290.0$ 。

[0508] 25B.1-苄基-3-乙基哌啶-4-酮:向含有1-苄基-3-乙基-4-氧代哌啶-3-甲酸乙酯(800mg,2.8mmol)的密封小瓶中加入6N HCl(8mL,48mmol)。将反应混合物在100℃加热16h。向反应混合物中倾倒入冷的5N NaOH,以调整pH为约8,然后用EtOAc萃取混合物。将有机层用

盐水洗涤,以Na₂SO₄干燥并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到无色油状物(0.31g,1.427mmol,51.6%产率)。对于C₁₄H₁₉NO,LC-MS分析计算值217.15,实验值[M+H]218.0。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 7.27(s,5H),3.64-3.31(m,2H),3.02-2.70(m,2H),2.53-2.39(m,2H),2.34-2.25(m,2H),2.18(dd,J=11.0,9.5Hz,1H),1.39-0.98(m,2H),0.79(t,J=7.5Hz,3H)。

[0509] 25C.1-苄基-3-乙基-1-甲基-4-氧代哌啶-1-鎓碘盐:向1-苄基-3-乙基哌啶-4-酮(0.46g,2.10mmol)在丙酮(2.10mL)中的溶液中加入碘甲烷(0.16mL,2.60mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。除去溶剂,然后在真空下干燥残余物,得到浅黄色泡沫状1-苄基-3-乙基-1-甲基-4-氧代哌啶-1-鎓碘盐(0.58g,1.60mmol,76%产率)。对于C₁₅H₂₂NO,LC-MS分析计算值232.17,实验值[M+H]232.0。

[0510] 25D.1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-乙基哌啶-4-酮:向5-乙氧基-2-氟苯胺(100mg,0.64mmol)在EtOH(1.3mL)/水(0.6mL)中的溶液中加入1-苄基-3-乙基-1-甲基-4-氧代哌啶-1-鎓碘盐(301mg,0.84mmol)和K₂CO₃(13mg,0.097mmol)。将反应混合物在100℃下加热过夜。将反应混合物倾倒入水中并用二氯甲烷萃取。将有机层用盐水洗涤,以Na₂SO₄干燥,并在真空下浓缩。经由硅胶色谱纯化得到无色油状物1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-乙基哌啶-4-酮(155mg,0.58mmol,91%产率)。¹H NMR(500MHz,CD₃Cl) δppm 6.95(dd,J=12.1,8.8Hz,1H),6.53(dd,J=7.4,3.0Hz,1H),6.44(dt,J=8.8,3.2Hz,1H),4.14-3.88(m,2H),3.74-3.48(m,2H),3.25-3.11(m,1H),2.92(dd,J=11.8,9.4Hz,1H),2.69(dddd,J=14.2,10.0,5.8,1.4Hz,1H),2.60-2.40(m,2H),2.07-1.77(m,1H),1.46-1.29(m,4H),1.04-0.83(m,3H)。

[0511] 25E.1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-顺式-3-乙基哌啶-4-醇:向1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-乙基哌啶-4-酮(0.51g,1.92mmol)在MeOH(7.7mL)中的0℃溶液中加入NaBH₄(0.084g,2.2mmol)。1h后,经由加入1.5M K₂HPO₄将反应混合物淬灭,然后将混合物浓缩以除去MeOH。将所得混合物用水稀释,并用二氯甲烷萃取。将有机层用盐水洗涤,以Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物溶于EtOAc中,并借助硅胶垫过滤。经由硅胶色谱纯化得到1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-顺式-3-乙基哌啶-4-醇(180mg,0.673mmol,35.0%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃Cl) δppm 6.90(dd,J=12.1,8.8Hz,1H),6.55(dd,J=7.3,3.0Hz,1H),6.39(dt,J=8.8,3.2Hz,1H),4.08-3.85(m,3H),3.31-2.96(m,3H),2.82(t,J=11.0Hz,1H),2.02-1.72(m,3H),1.59-1.33(m,5H),0.99(t,J=7.5Hz,3H)。

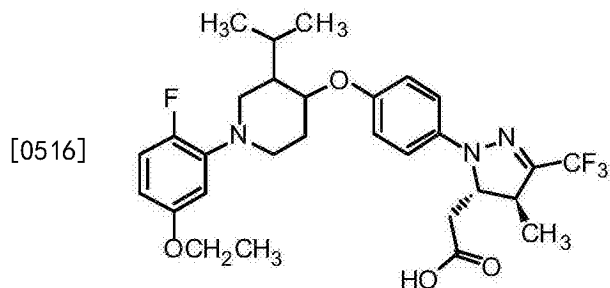
[0512] 25F.2-(1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-乙基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯:向2-((4S,5S)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(1J,56mg,0.18mmol)、PPh₃(70mg,0.27mmol)和偶氮二甲酸二-叔丁酯(61mg,0.27mmol)在甲苯(0.88mL)中的溶液中加入1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-顺式-3-乙基哌啶-4-醇(57mg,0.21mmol)。将反应混合物在60℃搅拌2.5h。将反应混合物装载到硅胶柱上用于纯化,接着装载到RP-Prep HPLC上。将纯化的物质溶于EtOAc中,并用饱和NaHCO₃萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并以Na₂SO₄干燥。浓缩有机层,得到呈无色泡沫状的2-(1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-乙基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(42mg,0.074mmol,41.9%产率)。对于C₂₉H₃₅F₄N₃O₄,LC-MS分析计算值:565.26,实验值[M+H]566.2。

[0513] 实施例25(异构体1和2):向在THF(1.4mL)/水(0.14mL)中的2-((4S,5S)-1-(4-

((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-乙基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯(42mg, 0.074mmol)中加入氢氧化锂(1N的水溶液, 0.22mL, 0.22mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用水稀释,并用1N HCl酸化。用CH₂Cl₂萃取混合物。将有机萃取物干燥(MgSO₄),然后浓缩,得到非对映异构体混合物。通过手性制备型SFC分离非对映异构体,得到2种异构体。获得呈无色泡沫状物的实施例25(异构体1)(17.5mg, 39.0%)。对于C₂₈H₃₃F₄N₃O₄, LC-MS分析计算值:551.24, 实验值[M+H] 552.1。¹H NMR(400MHz, CD₃CN) δppm 7.86-7.72(m, 1H), 7.25-7.15(m, 1H), 7.12-7.02(m, 2H), 7.01-6.94(m, 2H), 6.93-6.84(m, 1H), 4.48-4.38(m, 1H), 4.29-4.19(m, 1H), 4.04(d, J=7.1Hz, 2H), 3.73-3.51(m, 3H), 3.38-3.24(m, 2H), 3.03-2.91(m, 1H), 2.71(d, J=3.0Hz, 1H), 2.51(d, J=9.6Hz, 3H), 2.32(br. s., 3H), 1.37(t, J=6.9Hz, 3H), 1.33-1.22(m, 3H), 0.94(t, J=7.6Hz, 3H)。分析型HPLC(正交法):RT=11.3min, HI:97%。hGPR40EC₅₀=1019nM。获得呈无色泡沫状物的实施例25(异构体2)(17.0mg, 37.1%)。对于C₂₈H₃₃F₄N₃O₄, LC-MS分析计算值551.24, 实验值[M+H] 552.1。¹H NMR(400MHz, CD₃CN) δppm 7.97-7.83(m, 1H), 7.27-7.16(m, 1H), 7.13-7.04(m, 2H), 7.03-6.88(m, 3H), 4.50-4.38(m, 1H), 4.32-4.18(m, 1H), 4.05(d, J=7.1Hz, 2H), 3.77-3.54(m, 4H), 3.44-3.22(m, 3H), 3.04-2.89(m, 1H), 2.71(d, J=3.3Hz, 1H), 2.65-2.56(m, 1H), 2.51(d, J=9.6Hz, 1H), 2.42-2.26(m, 2H), 1.38(t, J=6.9Hz, 3H), 1.33-1.23(m, 3H), 0.94(t, J=7.5Hz, 3H)。分析型HPLC(正交法):RT=11.3min, HI:95%。hGPR40EC₅₀=113nM。hGPR40IP1EC₅₀=21nM。急性口服葡萄糖耐受性:在0.3mg/kg为-38%。

[0514] 实施例26

[0515] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-异丙基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl(异构体1和2)



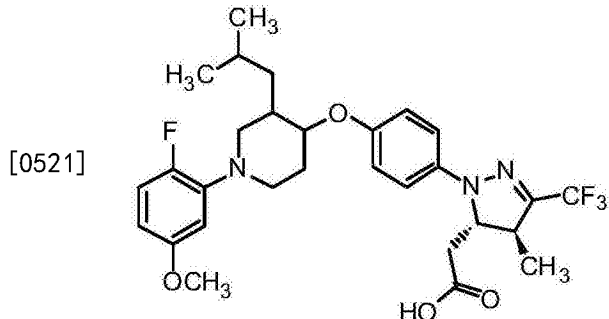
[0517] 遵循针对实施例25的程序制备实施例26(异构体1)(灰棕色泡沫状物, 20mg)。对于C₂₉H₃₅F₄N₃O₄, LC-MS分析计算值:565.26, 实验值[M+H] 566.0。¹H NMR(500MHz, CD₃CN) δppm 7.85-7.74(m, 1H), 7.25-7.15(m, 1H), 7.11-7.04(m, 2H), 6.99(d, J=9.1Hz, 2H), 6.94-6.85(m, 1H), 4.47-4.38(m, 2H), 4.04(d, J=6.9Hz, 2H), 3.65-3.53(m, 3H), 3.41-3.28(m, 2H), 2.76-2.67(m, 1H), 2.54-2.44(m, 1H), 2.37-2.22(m, 4H), 1.37(t, J=7.0Hz, 3H), 1.30(d, J=6.9Hz, 3H), 1.00(d, J=7.2Hz, 3H), 0.90(d, J=6.9Hz, 3H)。分析型HPLC(正交法):RT=11.5min, HI:100%。hGPR40EC₅₀=1904nM。

[0518] 遵循针对实施例25的程序制备实施例26(异构体2)(灰棕色泡沫状物, 21.0mg)。对于C₂₉H₃₅F₄N₃O₄, LC-MS分析计算值:565.24, 实验值[M+H] 566.0。¹H NMR(500MHz, CD₃CN) δppm 8.03-7.87(m, 1H), 7.29-7.18(m, 1H), 7.12-7.04(m, 2H), 7.02-6.98(m, 2H), 6.97-6.91(m, 1H), 4.53-4.36(m, 2H), 4.05(q, J=6.9Hz, 2H), 3.64(d, J=3.3Hz, 3H), 3.47-3.38(m, 1H), 3.37-3.27(m, 1H), 2.73(dd, J=16.5, 3.0Hz, 2H), 2.56-2.45(m, 1H), 2.44-2.23(m, 4H),

1.38 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.30 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.00 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.90 (d, J=7.2Hz, 3H)。分析型HPLC(正交法): RT=11.5min, HI:100%。hGPR40EC₅₀=82nM。

[0519] 实施例27

[0520] 2-((4S,5S)-1-(4-(((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-异丁基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl(异构体1和2)

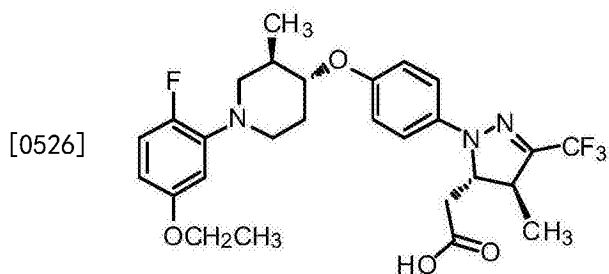


[0522] 遵循针对实施例25的程序制备实施例27(异构体1)(灰棕色泡沫状物,38mg)。对于C₃₀H₃₇F₄N₃O₄, LC-MS分析计算值:579.27, 实验值[M+H]⁺580.3。¹H NMR(500MHz, CD₃CN) δppm 7.92-7.66(m, 1H), 7.30-7.13(m, 1H), 7.13-7.04(m, 2H), 7.02-6.95(m, 2H), 6.92-6.85(m, 1H), 4.53-4.38(m, 1H), 4.20-4.12(m, 1H), 4.04(d, J=7.1Hz, 2H), 3.73-3.46(m, 3H), 3.40-3.18(m, 2H), 2.94(dd, J=12.5, 7.2Hz, 3H), 2.73(dd, J=16.4, 3.3Hz, 1H), 2.51(d, J=9.6Hz, 1H), 2.31(m, 1H), 1.74-1.53(m, 2H), 1.37(t, J=7.1Hz, 3H), 1.31-1.21(m, 3H), 0.92(dd, J=7.3, 6.3Hz, 6H)。分析型HPLC(正交法): RT=14.6min, HI:96%。hGPR40EC₅₀=412nM。hGPR40IP1EC₅₀=90nM。

[0523] 遵循针对实施例25的程序制备实施例27(异构体2)(灰棕色泡沫状物,21mg)。对于C₃₀H₃₇F₄N₃O₄, LC-MS分析计算值:579.27, 实验值[M+H]⁺580.4。¹H NMR(500MHz, CD₃CN) δppm 7.77-7.57(m, 1H), 7.23-7.12(m, 1H), 7.10-7.02(m, 2H), 7.00-6.92(m, 2H), 6.89-6.80(m, 1H), 4.47-4.35(m, 1H), 4.20-4.10(m, 1H), 4.04(d, J=7.1Hz, 2H), 3.66-3.54(m, 2H), 3.53-3.42(m, 1H), 3.37-3.27(m, 1H), 3.25-3.13(m, 1H), 2.70(m, 1H), 2.54-2.43(m, 1H), 2.33-2.23(m, 4H), 1.74-1.54(m, 2H), 1.37(t, J=6.9Hz, 3H), 1.30(d, J=7.1Hz, 3H), 0.92(t, J=6.3Hz, 6H)。分析型HPLC(正交法): RT=14.8min, HI:100%。hGPR40EC₅₀=34nM。hGPR40IP1EC₅₀=84nM。

[0524] 实施例29

[0525] 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl盐



[0527] 29A.5-乙氧基-2-氟苯胺:向(5-乙氧基-2-氟苯基)硼酸(10.1g, 55.0mmol)在MeOH(220mL)中的溶液中加入14.8M NH₄OH水溶液(18.6mL, 275mmol), 然后加入氧化亚铜

(1.57g, 11.0mmol)。将反应混合物在空气下搅拌7h。浓缩反应混合物。将粗物质溶于EtOAc/Hex (2:1) 中。借助CELITE®将所述物质过滤并浓缩。通过快速色谱纯化粗物质,得到呈褐色油状物的5-乙氧基-2-氟苯胺(4.10g, 26.4mmol, 48%产率)。对于C₈H₂₀FN₀, LC-MS分析计算值155.17, 实验值[M+H] 156.1。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.86 (dd, J=10.9, 8.8Hz, 1H), 6.32 (dd, J=7.5, 2.9Hz, 1H), 6.20 (dt, J=8.8, 3.3Hz, 1H), 3.94 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.68 (br. s., 2H), 1.37 (t, J=6.9Hz, 3H)。

[0528] 29B. 1-苄基-1,3-二甲基-4-氧代哌啶-1-鎓碘盐:在室温,向1-苄基-3-甲基哌啶-4-酮(14.0g, 68.9mmol)在丙酮(68.9mL)中的溶液中逐滴加入MeI (8.61mL, 138mmol)。浓缩反应混合物,得到呈浅黄色泡沫状物的1-苄基-1,3-二甲基-4-氧代哌啶-1-鎓碘盐(24g, 69.5mmol, 101%产率)。对于C₁₄H₂₀N₀, LC-MS分析计算值:218.15, 实验值[M+H] 219.2。

[0529] 29C. 1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基哌啶-4-酮:向5-乙氧基-2-氟苯胺(7.87g, 50.7mmol)在EtOH(103mL)中的溶液中加入K₂CO₃ (1.05g, 7.61mmol)、1-苄基-1,3-二甲基-4-氧代哌啶-1-鎓碘盐(26.3g, 76.0mmol)和水(46.6mL)。将反应混合物加热至95℃过夜。将反应混合物冷却至室温,并用EtOAc/水稀释。分离各层,然后用EtOAc (2×) 萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),然后浓缩。通过快速色谱纯化粗产物,得到呈无色油状物的1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基哌啶-4-酮(10.12g, 40.3mmol, 79%产率),将其固化过夜。对于C₁₄H₁₈FN₀₂, LC-MS计算值251.13, 实验值[M+H] 252.2。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.95 (dd, J=12.1, 8.8Hz, 1H), 6.52 (dd, J=7.5, 2.9Hz, 1H), 6.44 (dt, J=8.8, 3.2Hz, 1H), 3.98 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.12 (td, J=11.7, 3.5Hz, 1H), 2.85-2.69 (m, 3H), 2.49 (dt, J=14.1, 3.3Hz, 1H), 1.40 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.09 (d, J=6.1Hz, 3H)。

[0530] 29D. (顺式)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基哌啶-4-醇:在-78℃,向1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基哌啶-4-酮(4.920g, 19.58mmol)在THF(98mL)中的溶液中加入L-Selectride (23.49mL, 23.49mmol)在THF中的1M溶液。1h后,将反应混合物用1M NaOH水溶液(23.49mL, 23.49mmol)淬灭,并温热至0℃。逐滴加入30% H₂O₂水溶液(7.40mL, 72.4mmol),然后将该反应混合物温热至室温,并搅拌1h。用EtOAc/水稀释该反应混合物,然后分离各层。用EtOAc (2×) 萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并浓缩。通过快速色谱纯化粗产物,得到呈无色油状物的(顺式)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基哌啶-4-醇(4.453g, 17.58mmol, 90%产率)。对于C₁₄H₂₀FN₀₂, LC-MS分析计算值:253.31, 实验值[M+H] 254.0。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ6.89 (dd, J=12.1, 8.8Hz, 1H), 6.52 (dd, J=7.3, 2.9Hz, 1H), 6.37 (dt, J=8.8, 3.2Hz, 1H), 3.97 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.90 (br. s., 1H), 3.13-3.02 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.84 (dd, J=11.4, 9.8Hz, 1H), 2.05 (dq, J=10.1, 6.7, 3.6Hz, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.50 (br. s., 1H), 1.38 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.9Hz, 3H)。

[0531] 29E. (3R,4S)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基哌啶-4-醇:通过手性SFC色谱纯化(顺式)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基哌啶-4-醇(29.15g, 115mmol)。浓缩后获得呈无色油状物的(3R,4S)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基哌啶-4-醇(13.54g, 53.50mmol, 47%产率)。对于C₁₄H₁₈FN₀₂, LC-MS分析计算值:251.13, 实验值[M+H] 252.2。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.95 (dd, J=12.1, 8.8Hz, 1H), 6.52 (dd, J=7.5, 2.9Hz, 1H), 6.44 (dt, J=8.8, 3.2Hz, 1H), 3.98 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.12 (td, J=11.7, 3.5Hz, 1H), 2.85-2.69 (m,

3H), 2.49 (dt, $J=14.1, 3.3\text{Hz}$, 1H), 1.40 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.09 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H)。

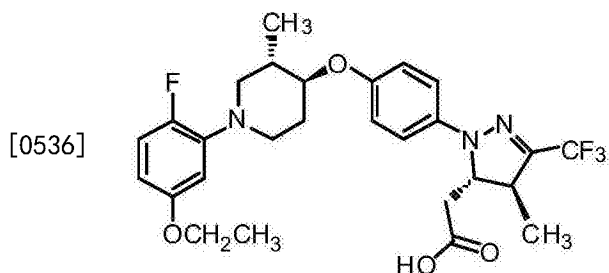
[0532] 29F.2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯:向(3R,4S)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基哌啶-4-醇(2.48g, 9.78mmol)、2-((4S,5S)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(1J, 3.09g, 9.78mmol)和 Bu_3P (3.86mL, 15.6mmol)在甲苯(122mL)中的溶液中加入(E)-二氮烯-1,2-二基双(哌啶-1-基甲酮)(3.95g, 15.6mmol)。对反应混合物进行超声处理2h。将反应混合物倾倒入己烷中并过滤。通过快速色谱纯化粗产物,得到呈无色油状物的2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(2.60g, 4.70mmol, 48%产率)。对于 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$, LC-MS分析计算值: 551.57, 实验值[M+H] 552.4。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7.07-7.00 (m, 2H), 6.95-6.86 (m, 3H), 6.51 (dd, $J=7.3, 2.9\text{Hz}$, 1H), 6.39 (dt, $J=8.8, 3.0\text{Hz}$, 1H), 4.39 (dt, $J=10.1, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.98 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.83 (td, $J=9.1, 4.3\text{Hz}$, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.48-3.36 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 2H), 2.57 (dd, $J=12.1, 9.6\text{Hz}$, 1H), 2.41 (dd, $J=16.1, 10.3\text{Hz}$, 1H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.40 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.34 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.11 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[0533] 实施例29:向2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(2.57g, 4.66mmol)在THF(85mL)和水(8.5mL)中的溶液中加入1M LiOH水溶液(58.2mL, 23.3mmol),然后在室温搅拌反应混合物,直至完成1h为止。浓缩反应混合物以除去THF,然后加入己烷。乳液形成。尽可能分离各层。将盐水加入至乳液中,彻底分离各层。用1M HCl水溶液使合并的水层和盐水水层酸化至pH 2。用 CH_2Cl_2 (3 \times)萃取产物,然后将合并的有机层干燥(MgSO_4)并浓缩,得到呈白色泡沫状物的2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸(2.4720g, 4.60mmol, 99%产率)。向2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸(7.72g, 14.4mmol)在乙腈(50mL)中的溶液中加入3N HCl水溶液(9.57mL, 28.7mmol)。浓缩该溶液。将2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸HCl(8.08g, 14.0mmol, 97%产率)分离为灰白色固体。对于 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$, LC-MS分析计算值: 537.55, 实验值[M+H] 538.3。 ^1H NMR(400MHz, CD_3CN) δ 7.99 (br. s., 1H), 7.24 (ddd, $J=12.0, 9.3, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 7.02-6.93 (m, 3H), 4.47-4.38 (m, 1H), 4.18 (td, $J=10.0, 4.1\text{Hz}$, 1H), 4.04 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.62 (dd, $J=12.4, 4.1\text{Hz}$, 1H), 3.42 (td, $J=11.8, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 2.83 (br. s., 1H), 2.73 (dd, $J=16.5, 3.0\text{Hz}$, 1H), 2.54-2.38 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 1.37 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.30 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.11 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。分析型HPLC(正交法) RT=13.3min, HI:97%。hGPR40EC₅₀=154nM。hGPR40IP1EC₅₀=11nM。急性口服葡萄糖耐受性:在0.3mg/kg为-52%(两个实验的平均值)。

[0534] 实施例30

[0535] 2-((4S,5S)-1-(4-(((3S,4S)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)

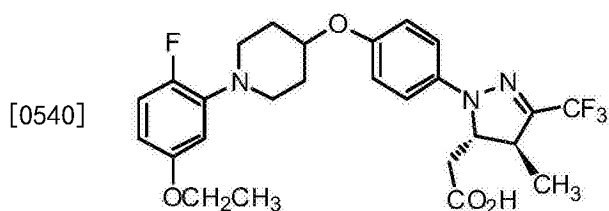
苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0537] 遵循针对实施例25的程序制备实施例30(灰白色固体,26.8mg)。对于 $C_{27}H_{31}F_4N_3O_4$, LC-MS分析计算值:537.55,实验值[M+H]538.3。 1H NMR(500MHz, CD_3CN) δ 7.09-7.03(m, 2H), 6.97-6.90(m, 3H), 6.53(dd, $J=7.4, 3.0$ Hz, 1H), 6.43(dt, $J=8.9, 3.3$ Hz, 1H), 4.46-4.38(m, 1H), 3.98(q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.92(td, $J=9.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.43-3.36(m, 2H), 3.36-3.29(m, 1H), 2.87-2.77(m, 1H), 2.72(dd, $J=16.4, 3.2$ Hz, 1H), 2.58(dd, $J=12.1, 9.9$ Hz, 1H), 2.48(dd, $J=16.4, 9.5$ Hz, 1H), 2.20-2.11(m, 1H), 2.06-1.97(m, 1H), 1.74-1.63(m, 1H), 1.36-1.31(m, 3H), 1.30(d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.07(d, $J=6.6$ Hz, 3H)。分析型HPLC(正交法): 133min, HI:97%。hGPR40EC₅₀=1200nM。

[0538] 实施例32

[0539] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



[0541] 32A. 2-溴-4-乙氧基-1-氟苯:将3-溴-4-氟苯酚(2g, 10.47mmol)、碳酸钾(1.74g, 12.57mmol)和溴乙烷(4mL, 52.4mmol)及乙腈(10.5mL)的混合物在60℃加热过夜。将 $NaHCO_3$ 饱和水溶液(50mL)缓慢加入至反应混合物中。用EtOAc(2×50mL)萃取混合物,然后将合并的有机萃取物用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩,得到2-溴-4-乙氧基-1-氟苯(澄清油状物,1.9g, 8.67mmol, 83%产率)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.05(dt, $J=6.1, 3.4$ Hz, 1H), 7.03-6.98(m, 1H), 6.82-6.76(m, 1H), 3.98(q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.40(t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

[0542] 32B. 1-(5-乙氧基-2-氟苯基)哌啶-4-醇:用氩气吹扫哌啶-4-醇(460mg, 4.5mmol)、2-溴-4-乙氧基-1-氟苯(495mg, 2.26mmol)和Sphos预催化剂(pre.cat.) (15mg, 0.023mmol)在THF(4.5mL)中的混合物,然后加入双(三甲基硅烷基)氨基锂(9.0mL, 9.04mmol)。将反应混合物在70℃加热2.5h。将 $NaHCO_3$ 饱和水溶液(10mL)缓慢加入到反应混合物中。用EtOAc(2×10mL)萃取混合物,然后将合并的有机萃取物用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到1-(5-乙氧基-2-氟苯基)哌啶-4-醇(黄色油状物,254mg, 1.051mmol, 46.5%产率)。对于 $C_{13}H_{18}FNO_2$, LC-MS分析计算值239.13,实验值[M+H]240.2。

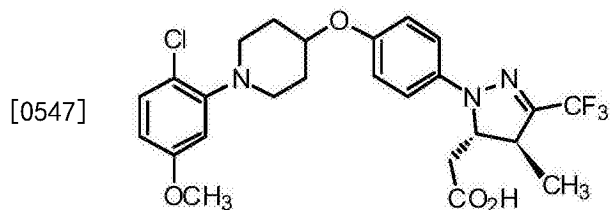
[0543] 遵循针对实施例1的程序制备实施例32。对于 $C_{26}H_{29}F_4N_3O_4$, LC-MS分析计算值

523.52, 实验值 [M+H] 524.1。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δppm 8.00 (dd, J=5.9, 2.6Hz, 1H), 7.29 (dd, J=12.2, 9.2Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 3H), 4.70 (br. s., 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 4.08 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.91 (t, J=9.9Hz, 2H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.44-3.29 (m, 1H), 2.76 (dd, J=16.4, 3.1Hz, 1H), 2.62 (br. s., 2H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 2H), 1.40 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.33 (d, J=7.3Hz, 3H)。分析型HPLC(正交法, 10%溶剂B开始): RT=11.8min, HI:100%。hGPR40EC₅₀=217nM。

[0544] 遵循针对实施例32的程序制备实施例33和实施例35至实施例56。

[0545] 实施例33

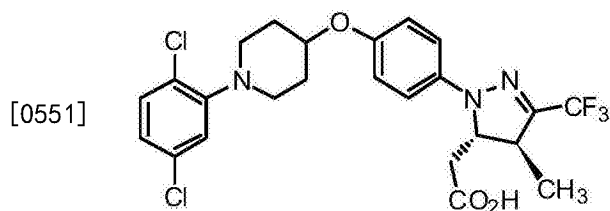
[0546] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氯-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0548] 实施例33 (1.2mg): 对于C₂₅H₂₇ClF₃N₃O₄, LC-MS分析计算值525.95, 实验值 [M+H] 526.1。¹H NMR (500MHz, 1:1MeOD:CDCl₃) δppm 7.24 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.94 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.66 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.54 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 4.51-4.37 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.31-3.18 (m, 3H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 2H), 2.04-1.85 (m, 2H), 1.32 (d, J=7.4Hz, 3H)。分析型HPLC(分析型LC/MS方法, 0%溶剂B开始): RT=2.4min, HI:100%。hGPR40EC₅₀=103nM。

[0549] 实施例35

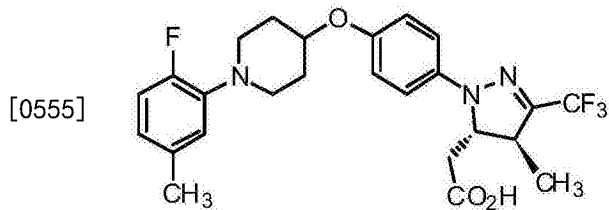
[0550] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,5-二氯苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0552] 实施例35 (2.2mg): 对于C₂₄H₂₄Cl₂F₃N₃O₃, LC-MS分析计算值530.37, 实验值 [M+H] 530.0。¹H NMR (500MHz, 1:1MeOD:CDCl₃) δppm 7.29 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.14-7.05 (m, 3H), 7.01-6.92 (m, 3H), 4.48-4.38 (m, 3H), 3.31-3.20 (m, 2H), 2.95 (ddd, J=11.5, 8.1, 3.2Hz, 2H), 2.77 (dd, J=15.9, 3.0Hz, 1H), 2.33 (dd, J=15.9, 10.9Hz, 1H), 2.18-2.07 (m, 2H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.9Hz, 3H)。分析型HPLC(分析型LC/MS方法, 0%溶剂B开始): RT=2.7min, HI:100%。hGPR40EC₅₀=254nM。

[0553] 实施例36

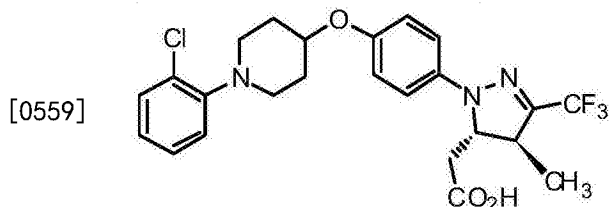
[0554] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0556] 实施例36 (5.9mg) : 对于 $C_{25}H_{27}F_4N_3O_3$, LC-MS分析计算值493.50, 实验值[M+H] 494.2. 1H NMR (500MHz, 1:1MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.10-7.06 (m, 2H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.89 (dd, J=12.4, 8.4Hz, 1H), 6.84 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 4.47-4.36 (m, 2H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.96 (ddd, J=11.5, 8.3, 3.5Hz, 2H), 2.77 (dd, J=15.9, 3.0Hz, 1H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.16-2.08 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.33 (d, J=7.4Hz, 3H)。分析型HPLC(分析型LC/MS方法, 0%溶剂B开始): RT=1.9min, HI:97%。hGPR40EC₅₀=440nM。hGPR40IP1EC₅₀=86nM。

[0557] 实施例37

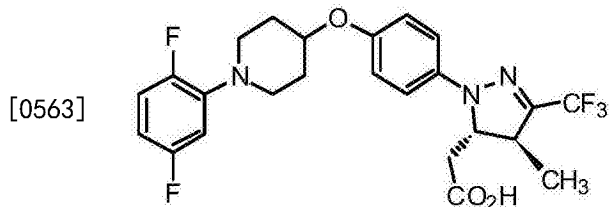
[0558] 2-((4S, 5S)-1-(4-((1-(2-氯苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0560] 实施例37 (3.3mg) : 对于 $C_{24}H_{25}ClF_3N_3O_3$, LC-MS分析计算值495.93, 实验值[M+H] 496.1. 1H NMR (500MHz, 1:1MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.35 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 7.23 (td, J=7.7, 1.5Hz, 1H), 7.14-7.06 (m, 3H), 7.03-6.91 (m, 3H), 4.48-4.38 (m, 2H), 3.31-3.20 (m, 3H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.77 (dd, J=15.9, 3.0Hz, 1H), 2.32 (dd, J=15.6, 10.7Hz, 1H), 2.20-2.07 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.9Hz, 3H)。分析型HPLC(分析型LC/MS方法, 0%溶剂B开始): RT=2.4min, HI:98%。hGPR40EC₅₀=448nM。

[0561] 实施例38

[0562] 2-((4S, 5S)-1-(4-((1-(2,5-二氟苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸

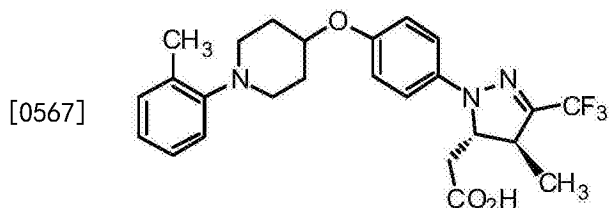


[0564] 实施例38 (2.8mg) : 对于 $C_{24}H_{24}F_5N_3O_3$, LC-MS分析计算值497.46, 实验值[M+H] 498.1. 1H NMR (500MHz, 1:1MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.09 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.01-6.90 (m, 3H), 6.73 (ddd, J=10.3, 7.1, 3.0Hz, 1H), 6.66-6.57 (m, 1H), 4.49-4.37 (m, 3H), 3.28-3.19 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 2H), 2.76 (dd, J=15.4, 3.0Hz, 1H), 2.29 (dd, J=15.6, 10.7Hz, 1H), 2.21-2.10 (m, 2H), 2.02-1.84 (m, 2H), 1.32 (d, J=6.9Hz, 3H)。分析型HPLC(分析型LC/MS方

法,0%溶剂B开始):RT=2.4min,HI:100%。hGPR40EC₅₀=475nM。

[0565] 实施例39

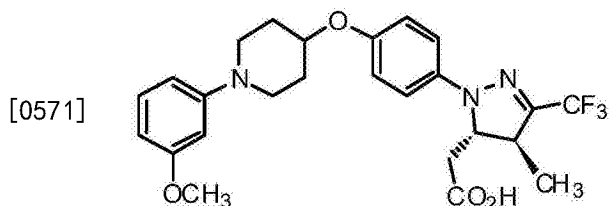
[0566] 2-((4S,5S)-4-甲基-1-(4-((1-(邻甲苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0568] 实施例39 (8.6mg):对于C₂₅H₂₈F₃N₃O₃,LC-MS分析计算值475.51,实验值[M+H] 476.2。¹H NMR (500MHz,1:1MeOD:CDCl₃) δppm 7.19-7.12 (m,2H),7.10-7.03 (m,3H),6.98-6.92 (m,3H),4.46-4.35 (m,2H),3.31-3.21 (m,2H),3.18-3.10 (m,2H),2.85-2.72 (m,2H),2.31 (s,3H),2.16-2.09 (m,2H),2.00-1.88 (m,2H),1.33 (d,J=7.4Hz,3H)。分析型HPLC(分析型LC/MS方法,0%溶剂B开始):RT=1.8min,HI:96%。hGPR40EC₅₀=498nM。

[0569] 实施例40

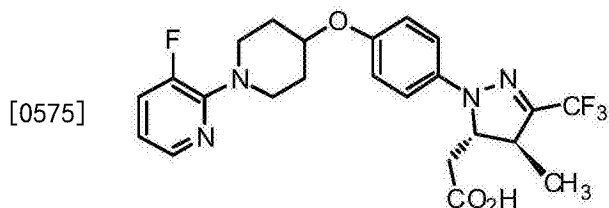
[0570] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0572] 实施例40 (1.2mg):对于C₂₅H₂₈F₃N₃O₄,LC-MS分析计算值491.51,实验值[M+H] 492.2。¹H NMR (500MHz,1:1MeOD:CDCl₃) δppm 7.16 (t,J=8.2Hz,1H),7.09 (d,J=8.9Hz,2H),6.97-6.88 (m,2H),6.61 (dd,J=8.4,2.0Hz,1H),6.53 (t,J=2.2Hz,1H),6.44 (dd,J=7.9,2.0Hz,1H),4.48-4.37 (m,2H),3.79 (s,3H),3.59-3.46 (m,2H),3.25 (d,J=4.0Hz,1H),3.14-3.04 (m,2H),2.76 (dd,J=15.9,3.0Hz,1H),2.26 (dd,J=15.4,10.9Hz,1H),2.15-2.05 (m,2H),1.97-1.84 (m,2H),1.32 (d,J=6.9Hz,3H)。分析型HPLC(分析型LC/MS方法,0%溶剂B开始):RT=1.7min,HI:97%。hGPR40EC₅₀=620nM。hGPR40IP1EC₅₀=107nM。

[0573] 实施例41

[0574] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸

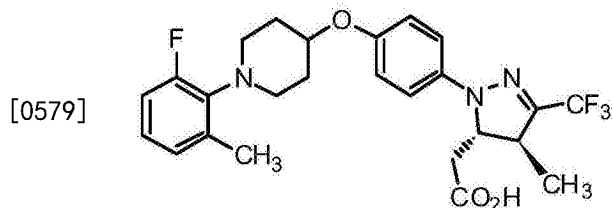


[0576] 实施例41 (5.6mg):对于C₂₃H₂₄F₄N₄O₃,LC-MS分析计算值480.46,实验值[M+H] 481.1。¹H NMR (500MHz,1:1MeOD:CDCl₃) δppm 7.96-7.93 (m,1H),7.32 (ddd,J=13.4,7.9,

1.5Hz, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 7.00-6.89 (m, 2H), 6.82 (ddd, J=7.9, 5.0, 3.0Hz, 1H), 4.53-4.39 (m, 3H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.32-3.21 (m, 2H), 2.77 (dd, J=15.9, 2.5Hz, 1H), 2.32 (dd, J=15.6, 10.7Hz, 1H), 2.10 (ddd, J=9.8, 6.8, 3.7Hz, 2H), 1.89 (dt, J=12.9, 4.0Hz, 2H), 1.33 (d, J=6.9Hz, 3H)。分析型HPLC(分析型LC/MS方法, 0%溶剂B开始): RT=1.9min, HI: 100%。hGPR40EC₅₀=628nM。

[0577] 实施例42

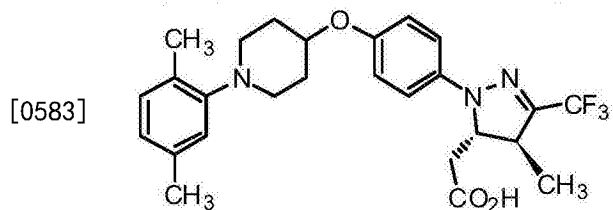
[0578] 2-((4S, 5S)-1-(4-((1-(2-氟-6-甲基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0580] 实施例42 (1.2mg): 对于C₂₅H₂₇F₄N₃O₃, LC-MS分析计算值493.50, 实验值[M+H] 494.1。¹H NMR (500MHz, 1:1MeOD:CDCl₃) δppm 7.07 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.00-6.93 (m, 4H), 6.89-6.79 (m, 1H), 4.46-4.32 (m, 2H), 3.29-3.03 (m, 5H), 2.78 (dd, J=16.1, 2.7Hz, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (br. s., 2H), 1.85 (d, J=7.4Hz, 2H), 1.34 (d, J=6.9Hz, 3H)。分析型HPLC(分析型LC/MS方法, 0%溶剂B开始): RT=2.6min, HI: 100%。hGPR40EC₅₀=796nM。

[0581] 实施例43

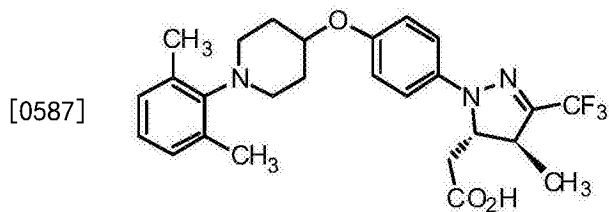
[0582] 2-((4S, 5S)-1-(4-((1-(2,5-二甲基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0584] 实施例43 (8.3mg): 对于C₂₆H₃₀F₃N₃O₃, LC-MS分析计算值489.54, 实验值[M+H] 490.2。¹H NMR (500MHz, 1:1MeOD:CDCl₃) δppm 7.12-7.06 (m, 2H), 7.04 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.77 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.46-4.34 (m, 2H), 3.24 (dd, J=5.4, 4.0Hz, 1H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.85-2.73 (m, 3H), 2.33 (dd, J=16.1, 10.7Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (dd, J=11.9, 3.0Hz, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.9Hz, 3H)。分析型HPLC(分析型LC/MS方法, 0%溶剂B开始): RT=1.9min, HI: 98%。hGPR40EC₅₀=1074nM。

[0585] 实施例44

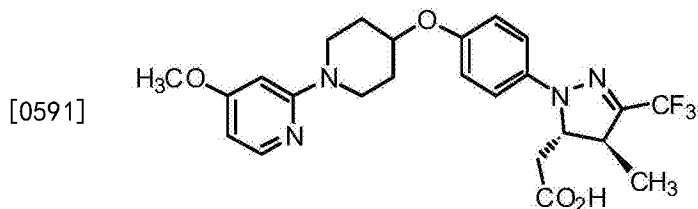
[0586] 2-((4S, 5S)-1-(4-((1-(2,6-二甲基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0588] 实施例44 (5.7mg) : 对于 $C_{26}H_{30}F_3N_3O_3$, LC-MS分析计算值489.54, 实验值[M+H] 490.1。 1H NMR (500MHz, 1:1MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.12-7.06 (m, 2H), 7.03-6.88 (m, 5H), 4.45-4.31 (m, 3H), 3.28-3.08 (m, 5H), 2.78 (dd, J=16.3, 3.0Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (dt, J=8.2, 3.8Hz, 2H), 1.85 (dtd, J=12.7, 8.8, 4.0Hz, 2H), 1.33 (d, J=6.9Hz, 3H)。分析型HPLC (分析型LC/MS方法, 0%溶剂B开始): RT=2.5min, HI:99%。hGPR40EC₅₀=1338nM。

[0589] 实施例45

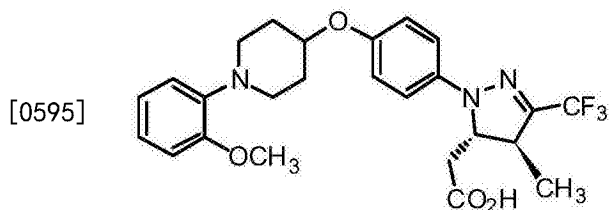
[0590] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-甲氧基吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0592] 实施例45 (4.2mg) : 对于 $C_{24}H_{27}F_3N_4O_4$, LC-MS分析计算值492.50, 实验值[M+H] 493.1。 1H NMR (500MHz, 1:1MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.91 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.14-7.04 (m, 2H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.31 (dd, J=5.9, 2.0Hz, 1H), 6.24 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.48 (tt, J=7.4, 3.5Hz, 1H), 4.42 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.24 (dd, J=5.4, 4.0Hz, 1H), 2.77 (dd, J=15.9, 3.0Hz, 1H), 2.32 (dd, J=15.6, 10.7Hz, 1H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.9Hz, 3H)。分析型HPLC (分析型LC/MS方法, 0%溶剂B开始): RT=1.6min, HI:100%。hGPR40EC₅₀=1523nM。

[0593] 实施例46

[0594] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸

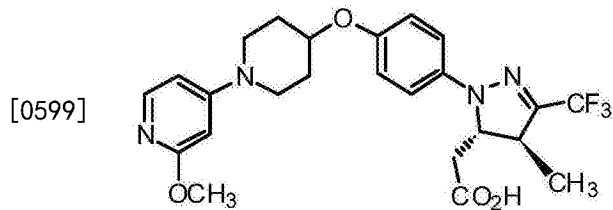


[0596] 实施例46 (3.6mg) : 对于 $C_{25}H_{28}F_3N_3O_4$, LC-MS分析计算值491.51, 实验值[M+H] 492.1。 1H NMR (500MHz, 1:1MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.10-7.06 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.96-6.89 (m, 4H), 4.49-4.34 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.32-3.20 (m, 2H), 2.95-2.88 (m, 3H), 2.77 (dd, J=15.9, 3.0Hz, 1H), 2.30 (dd, J=15.6, 10.7Hz, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.97 (dt, J=12.9, 4.0Hz, 2H), 1.32 (d, J=6.9Hz, 3H)。分析型HPLC (分析型LC/MS方法, 0%溶剂B开始):

RT=1.6min, HI:99%。hGPR40EC₅₀=1697nM。

[0597] 实施例47

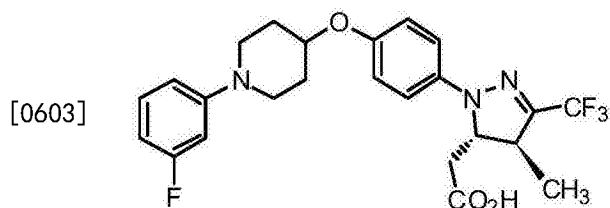
[0598] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0600] 实施例47 (4.8mg): 对于C₂₄H₂₇F₃N₄O₄, LC-MS分析计算值492.50, 实验值[M+H] 493.1。¹H NMR (500MHz, 1:1MeOD:CDCl₃) δppm 7.76 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.52 (dd, J=6.4, 2.0Hz, 1H), 6.14 (d, J=2.5Hz, 1H), 4.51 (tt, J=6.9, 3.5Hz, 1H), 4.42 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.37 (td, J=8.7, 4.0Hz, 2H), 3.25 (dd, J=5.9, 4.0Hz, 1H), 2.76 (dd, J=15.9, 2.5Hz, 1H), 2.32 (dd, J=15.9, 10.4Hz, 1H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.9Hz, 3H)。分析型HPLC(分析型LC/MS方法, 0%溶剂B开始): RT=1.6min, HI:99%。hGPR40EC₅₀=1910nM。

[0601] 实施例48

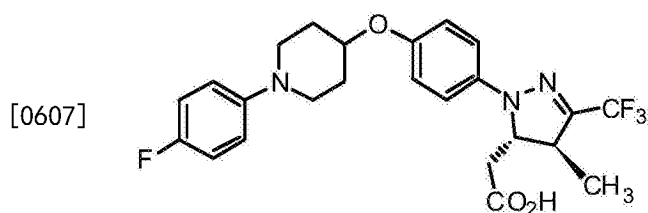
[0602] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-氟苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0604] 实施例48 (7.4mg): 对于C₂₄H₂₅F₄N₃O₃, LC-MS分析计算值479.47, 实验值[M+H] 480.1。¹H NMR (500MHz, 1:1MeOD:CDCl₃) δppm 7.23-7.16 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 2H), 6.74 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H), 6.65 (dt, J=12.6, 2.1Hz, 1H), 6.50 (td, J=8.1, 2.2Hz, 1H), 4.49-4.36 (m, 2H), 3.59-3.45 (m, 2H), 3.24 (dd, J=5.4, 4.0Hz, 1H), 3.12 (ddd, J=12.4, 8.4, 3.5Hz, 2H), 2.77 (dd, J=15.9, 3.0Hz, 1H), 2.34 (dd, J=15.9, 10.4Hz, 1H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.9Hz, 3H)。分析型HPLC(分析型LC/MS方法, 0%溶剂B开始): RT=2.1min, HI:93%。hGPR40EC₅₀=2272nM。

[0605] 实施例49

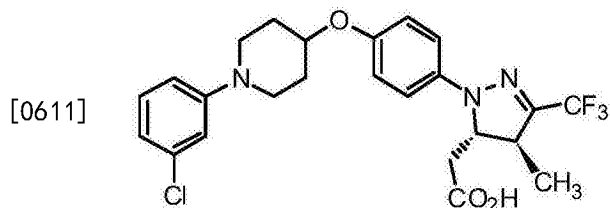
[0606] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-氟苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0608] 实施例49 (1.8mg) : 对于 $C_{24}H_{25}F_4N_3O_3$, LC-MS分析计算值479.47, 实验值[M+H] 480.2。 1H NMR (500MHz, 1:1MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.11-7.04 (m, 2H), 7.01-6.88 (m, 6H), 4.45-4.34 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.24 (dd, J=5.4, 4.0Hz, 1H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.77 (dd, J=15.9, 2.5Hz, 1H), 2.33 (dd, J=15.9, 10.4Hz, 1H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.9Hz, 3H)。分析型HPLC (分析型LC/MS方法, 0%溶剂B开始): RT=1.7min, HI: 98%。hGPR40EC₅₀=2646nM。

[0609] 实施例50

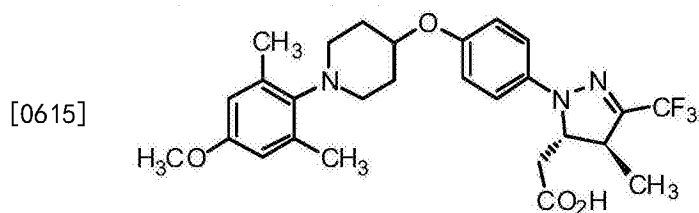
[0610] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-氯苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0612] 实施例50 (7.4mg) : 对于 $C_{24}H_{25}ClF_3N_3O_3$, LC-MS分析计算值495.93, 实验值[M+H] 496.1。 1H NMR (500MHz, 1:1MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.17 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.97-6.91 (m, 3H), 6.87 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H), 6.78 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 2H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.25 (dd, J=5.4, 4.0Hz, 1H), 3.12 (ddd, J=12.4, 8.4, 3.5Hz, 2H), 2.77 (dd, J=15.9, 3.0Hz, 1H), 2.34 (dd, J=16.1, 10.7Hz, 1H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.33 (d, J=7.4Hz, 3H)。分析型HPLC (分析型LC/MS方法, 0%溶剂B开始): RT=2.2min, HI: 97%。hGPR40EC₅₀=2839nM。

[0613] 实施例51

[0614] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-甲氧基-2,6-二甲基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸

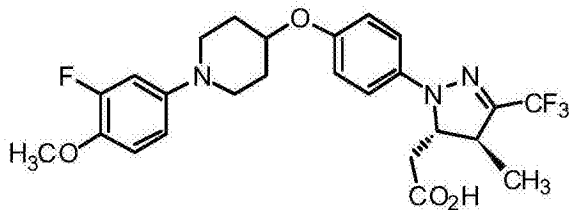


[0616] 实施例51 (0.9mg) : 对于 $C_{27}H_{32}F_3N_3O_4$, LC-MS分析计算值519.56, 实验值[M+H] 520.1。 1H NMR (500MHz, 1:1MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.10-7.04 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.60-6.48 (m, 2H), 4.46-4.32 (m, 2H), 3.76-3.72 (m, 3H), 3.28-3.07 (m, 5H), 2.78 (dd, J=16.3, 3.0Hz, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.08 (br. s., 3H), 1.87 (br. s., 2H), 1.34 (d, J=6.9Hz, 3H)。分析型HPLC (分析型LC/MS方法, 0%溶剂B开始): RT=2.3min, HI: 97%。hGPR40EC₅₀=3063nM。

[0617] 实施例52

[0618] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸

[0619]

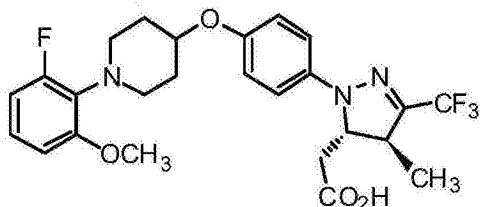


[0620] 实施例52 (4.4mg) : 对于 $C_{25}H_{27}F_4N_3O_4$, LC-MS分析计算值509.50, 实验值[M+H] 510.1。 1H NMR (500MHz, 1:1MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.07 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.97-6.91 (m, 3H), 6.79 (dd, J=14.1, 2.7Hz, 1H), 6.71 (ddd, J=8.8, 2.8, 1.2Hz, 1H), 4.45-4.37 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.23 (d, J=3.5Hz, 1H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.77 (dd, J=16.1, 2.7Hz, 1H), 2.33 (dd, J=15.9, 10.4Hz, 1H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.9Hz, 3H)。分析型HPLC(分析型LC/MS方法, 0%溶剂B开始): RT=1.7min, HI:97%。hGPR40EC₅₀=3621nM。

[0621] 实施例54

[0622] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-6-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸

[0623]

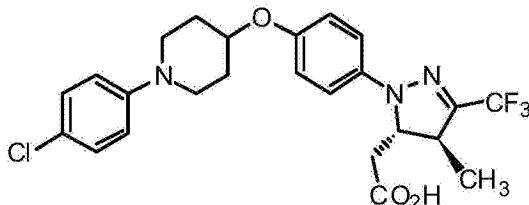


[0624] 实施例54 (0.5mg) : 对于 $C_{25}H_{27}F_4N_3O_4$, LC-MS分析计算值509.50, 实验值[M+H] 510.1。 1H NMR (500MHz, 1:1MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.11 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.98 (td, J=8.3, 6.2Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.73-6.61 (m, 2H), 4.44 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.37-4.28 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.31-3.18 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.74 (d, J=12.4Hz, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H), 2.06 (d, J=12.9Hz, 2H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.31 (d, J=6.9Hz, 3H)。分析型HPLC(分析型LC/MS方法, 0%溶剂B开始): RT=1.8min, HI:100%。hGPR40EC₅₀=5896nM。

[0625] 实施例56

[0626] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-氯苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸

[0627]

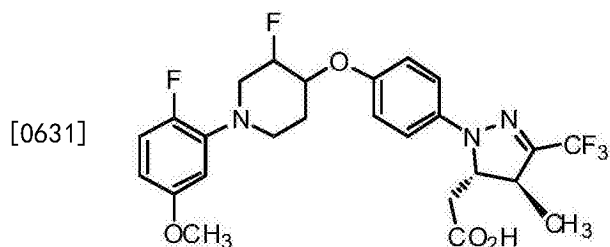


[0628] 实施例56 (9mg) 。对于 $C_{24}H_{25}ClF_3N_3O_3$, LC-MS分析计算值495.93, 实验值[M+H] 496.1。 1H NMR (500MHz, 1:1MeOD:CDCl₃) δ ppm 7.19 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.07 (d, J=9.4Hz, 2H), 6.99-6.89 (m, 4H), 4.42 (dt, J=7.3, 3.5Hz, 2H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.24 (dd, J=5.4, 4.0Hz, 1H), 3.08 (ddd, J=12.3, 8.5, 3.5Hz, 2H), 2.77 (dd, J=16.3, 3.0Hz, 1H), 2.34 (dd, J=15.9, 10.4Hz, 1H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.98-1.78 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.9Hz, 3H)。分析型

HPLC(分析型LC/MS方法,0%溶剂B开始):RT=1.9min,HI:94%.hGPR40EC₅₀=6268nM。

[0629] 实施例57

[0630] 2-((4S,5S)-1-(4-((3-氟-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl(异构体1、2、3和4)



[0632] 57A.4-((三甲基硅烷基)氧基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸苄基酯:向4-氧代哌啶-1-甲酸苄基酯(1.27g,5.44mmol)在DMF(4mL)中的溶液中加入三甲基氯硅烷(0.83mL,6.53mmol),接着加入三乙胺(1.52mL,10.89mmol)。将所得异质混合物温热至80℃,并搅拌16h。将冷却的混合物用己烷(50mL)稀释,用饱和NaHCO₃(30mL)和盐水(30mL)洗涤,然后以MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈澄清油状物的4-((三甲基硅烷基)氧基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸苄基酯(1.5g,4.91mmol,90%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.22-7.08(m,5H),4.98-4.94(m,2H),4.60(br.s.,1H),3.77(q,J=2.3Hz,2H),3.42(t,J=5.6Hz,2H),1.94(br.s.,2H),0.04-0.04(m,9H)。

[0633] 57B.3-氟-4-氧代哌啶-1-甲酸苄基酯:在室温,历时10min,向4-((三甲基硅烷基)氧基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸苄基酯(1.52g,4.98mmol)在乙腈(31mL)中的溶液中逐份加入SELECTFLUOR[®](2.1g,6.0mmol)。将混合物搅拌2h,然后浓缩至干,并在EtOAc与盐水之间分配。用EtOAc萃取水层,然后将合并的有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。经由二氧化硅色谱纯化得到呈固体的3-氟-4-氧代哌啶-1-甲酸苄基酯(1.2g,4.78mmol,96%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.51-7.30(m,5H),5.27-5.16(m,2H),4.97-4.70(m,1H),4.47(br.s.,1H),4.33-4.18(m,1H),3.59-3.28(m,2H),2.72-2.41(m,2H)。

[0634] 57C.3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯:向3-氟-4-氧代哌啶-1-甲酸苄基酯(880mg,3.50mmol)在MeOH(7mL)中的溶液中缓慢加入硼氢化钠(130mg,3.50mmol)。1h后,将10%KHSO₄(10mL)缓慢加入至反应混合物中。用EtOAc(2×30mL)萃取混合物,然后将合并的有机萃取物干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯(870mg,3.44mmol,98%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 7.47-7.27(m,5H),5.13(s,2H),4.75-4.52(m,1H),4.07-3.68(m,3H),3.61-3.04(m,2H),2.22(d,J=5.0Hz,1H),1.93-1.63(m,2H)。

[0635] 57D.4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-氟哌啶-1-甲酸苄基酯:在0℃,向在DCM(1.62mL)中的3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯(410mg,1.62mmol)和三乙胺(670μL,4.86mmol)的溶液中加入三氟甲烷磺酸叔丁基二甲基硅烷基酯(390μL,1.70mmol)。1h后,将NaHCO₃饱和水溶液(10mL)缓慢加入至反应混合物中。用EtOAc(2×30mL)萃取混合物,然后将合并的有机萃取物干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩,得到4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-氟哌啶-1-甲酸苄基酯(450mg,1.22mmol,76%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm7.36-7.20(m,5H),5.05(s,2H),4.43-4.22(m,1H),4.07-3.96(m,1H),3.88-3.62(m,2H),3.59-3.24

(m, 2H), 1.75-1.50 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.02-0.05 (m, 6H)。

[0636] 57E.4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-氟哌啶:将4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-氟哌啶-1-甲酸苄基酯(440mg, 1.20mmol)和活化碳载Pd(127mg, 0.120mmol)在MeOH(12mL)中的混合物用H₂吹扫30min,并在H₂气球下在室温搅拌1h。借助CELITE[®]将混合物过滤,用EtOAc(30mL)和MeOH(30mL)洗涤,然后浓缩,得到呈澄清油状物的4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-氟哌啶(270mg, 1.16mmol, 97%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 4.50-4.27 (m, 1H), 3.97-3.77 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 1H), 2.93 (ddd, J=13.1, 6.3, 4.1Hz, 1H), 2.82-2.65 (m, 2H), 2.62-2.46 (m, 1H), 1.73-1.50 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.00 (d, J=3.8Hz, 6H)。

[0637] 57F.4-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶:用氩气吹扫4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-氟哌啶(194mg, 0.83mmol)、4-溴-5-氯-2-甲氧基吡啶(185mg, 0.83mmol)和Sphos预催化剂(pre.cat.) (6mg, 8μmol)在THF(1.7mL)中的混合物,然后加入双(三甲基硅烷基)氨基锂(1mL, 1.0mmol)。将反应混合物在70℃加热2h。将NaHCO₃饱和水溶液(10mL)缓慢加入至反应混合物中。用EtOAc(2×10mL)萃取混合物,然后将合并的有机萃取物用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到4-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶(182mg, 0.49mmol, 58%产率)。对于C₁₇H₂₈ClFN₂O₂Si, LC-MS分析计算值374.16, 实验值[M+H] 374.9。

[0638] 57G.1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-氟哌啶-4-醇:向4-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶(192mg, 0.51mmol)在THF(1.0mL)中的混合物中加入TBAF(0.6mL, 0.61mmol)。将反应混合物在23℃搅拌2h。将饱和NaHCO₃水溶液(10mL)缓慢加入至反应混合物中。用EtOAc(2×10mL)萃取混合物,然后将合并的有机萃取物用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈白色泡沫状物的1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-氟哌啶-4-醇(110mg, 0.42mmol, 82%产率)。对于C₁₁H₂₄ClFN₂O₂, LC-MS分析计算值260.07, 实验值[M+H] 261.0。

[0639] 57H.4-甲基苯磺酸3-氟-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基酯:向3-氟-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-醇(74mg, 0.30mmol)、4-甲基苯-1-磺酰氯(290mg, 1.52mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(4mg, 0.03mmol)在DCM(600μl)中的溶液中逐滴加入吡啶(245μl, 3.04mmol)。将反应混合物在室温搅拌20h。将反应混合物用EtOAc稀释,并相继用H₂O和盐水洗涤有机层。将有机层干燥并浓缩。通过色谱纯化得到4-甲基苯磺酸3-氟-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基酯(蜡状固体, 74mg, 0.19mmol, 61%产率)。对于C₁₉H₂₁F₂N₂O₄S, LC-MS分析计算值397.12, 实验值[M+H] 398.0。

[0640] 57I.2-((4S, 5S)-1-(4-((3-氟-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯:将4-甲基苯磺酸3-氟-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基酯(96mg, 0.24mmol)、2-((4S, 5S)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯(1J, 80mg, 0.25mmol)和碳酸铯(160mg, 0.48mmol)在DMF(0.48mL)中的溶液在60℃加热48h。用EtOAc(10mL)稀释反应混合物,将有机层用水(10mL)洗涤三次,然后用盐水(10mL)洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。通过色谱和RP-Prep HPLC纯化得到非对映异构体混合物。通过手性制备型SFC分离各非对映

异构体,得到4种异构体。

[0641] 异构体1:对于 $C_{26}H_{28}F_5N_3O_4$,LC-MS分析计算值541.20,实验值[M+H]542.2。

[0642] 异构体2:对于 $C_{26}H_{28}F_5N_3O_4$,LC-MS分析计算值541.20,实验值[M+H]542.2。

[0643] 异构体3:对于 $C_{26}H_{28}F_5N_3O_4$,LC-MS分析计算值541.20,实验值[M+H]542.2。

[0644] 异构体3:对于 $C_{26}H_{28}F_5N_3O_4$,LC-MS分析计算值541.20,实验值[M+H]542.2。

[0645] 遵循针对实施例1的程序制备实施例57的四种异构体。

[0646] 实施例57(异构体1,黄色固体,0.9mg):对于 $C_{25}H_{26}F_5N_3O_4$,LC-MS分析计算值527.49,实验值[M+H]528.1。 1H NMR(400MHz,CD₃CN) δ ppm7.13-7.09(m,3H),7.08-7.01(m,2H),6.95(dd,J=7.2,3.1Hz,1H),6.68(dt,J=9.0,3.3Hz,1H),5.04-4.84(m,1H),4.58-4.42(m,2H),3.80(s,3H),3.79-3.68(m,1H),3.53-3.43(m,2H),3.40-3.25(m,2H),3.13(ddd,J=12.3,9.3,3.0Hz,1H),2.76(dd,J=16.4,3.1Hz,1H),2.53(dd,J=16.6,9.5Hz,1H),2.35(dd,J=8.9,4.1Hz,1H),1.33(d,J=7.0Hz,3H)。分析型HPLC(正交法,30%溶剂B开始):RT=11.5min,HI:99%。hGPR40EC₅₀=292nM。

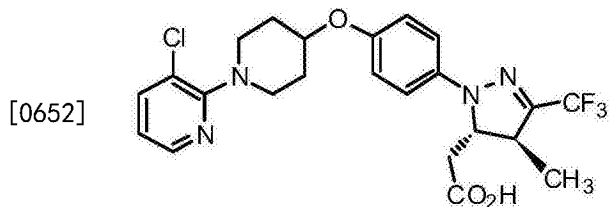
[0647] 实施例57(异构体2,黄色固体,1.2mg):对于 $C_{25}H_{26}F_5N_3O_4$,LC-MS分析计算值527.49,实验值[M+H]528.1。 1H NMR(400MHz,CD₃CN) δ ppm7.14-7.07(m,3H),7.07-7.02(m,2H),6.99(dd,J=7.2,2.9Hz,1H),6.69(dt,J=9.0,3.2Hz,1H),5.06-4.87(m,1H),4.58-4.42(m,2H),3.80(s,3H),3.78-3.70(m,1H),3.53-3.45(m,1H),3.42-3.26(m,2H),3.15(ddd,J=12.3,9.4,3.4Hz,1H),2.76(dd,J=16.4,3.1Hz,1H),2.52(dd,J=16.6,9.5Hz,1H),2.41-2.31(m,1H),2.08-2.01(m,1H),1.33(d,J=7.0Hz,3H)。分析型HPLC(正交法,30%溶剂B开始):RT=11.4min,HI:99%。hGPR40EC₅₀=119nM。

[0648] 实施例57(异构体3,黄色固体,0.9mg):对于 $C_{25}H_{26}F_5N_3O_4$,LC-MS分析计算值527.49,实验值[M+H]528.1。 1H NMR(400MHz,CD₃CN) δ ppm7.18-7.00(m,6H),6.78-6.69(m,1H),5.11-4.91(m,1H),4.61-4.50(m,1H),4.50-4.42(m,1H),3.81(s,3H),3.80-3.72(m,1H),3.58-3.48(m,1H),3.36(dt,J=12.2,7.6Hz,2H),3.21(ddd,J=12.3,9.3,3.3Hz,2H),2.76(dd,J=16.6,3.3Hz,1H),2.53(dd,J=16.6,9.5Hz,1H),2.39(dd,J=9.0,4.5Hz,1H),2.18-2.04(m,1H),1.33(d,J=7.0Hz,3H)。分析型HPLC(正交法,30%溶剂B开始):RT=11.6min,HI:100%。hGPR40EC₅₀=716nM。

[0649] 实施例57(异构体4,黄色固体,1.2mg):对于 $C_{25}H_{26}F_5N_3O_4$,LC-MS分析计算值527.49,实验值[M+H]528.0。 1H NMR(400MHz,CD₃CN) δ ppm7.26-7.20(m,1H),7.19-7.15(m,1H),7.14-7.09(m,2H),7.08-7.02(m,2H),6.83-6.75(m,1H),5.16-4.96(m,1H),4.62-4.53(m,1H),4.51-4.43(m,1H),3.81(s,3H),3.89-3.74(m,1H),3.63-3.53(m,1H),3.48-3.22(m,4H),2.76(dd,J=16.4,3.1Hz,1H),2.53(dd,J=16.6,9.5Hz,1H),2.42(td,J=9.3,4.5Hz,1H),2.20-2.07(m,1H),1.33(d,J=7.0Hz,3H)。分析型HPLC(正交法,30%溶剂B开始):RT=11.4min,HI:97%。hGPR40EC₅₀=66nM。hGPR40IP1EC₅₀=11nM。

[0650] 实施例58

[0651] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



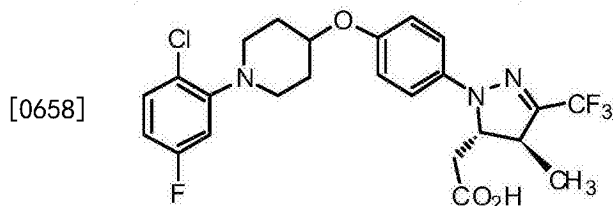
[0653] 58A. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯:在室温,向三苯基膦(43mg,0.16mmol)和(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二乙基酯(22 μ l,0.14mmol)在THF(118 μ l)中的经搅拌溶液中加入2-((4S,5S)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯(37mg,0.12mmol),接着加入1-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-4-醇(遵循针对实施例32的程序合成,25mg,0.12mmol)。将反应混合物在50 $^{\circ}$ C搅拌30min。蒸发溶剂,然后纯化残余物。通过色谱纯化得到2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-氯吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯(54mg,0.11mmol,90%产率)。对于 $C_{24}H_{26}ClF_3N_4O_3$,LC-MS分析计算值510.17,实验值[M+H]511.1。

[0654] 遵循针对实施例32的程序制备实施例58(黄色油状物,9.5mg)。对于 $C_{23}H_{24}ClF_3N_4O_3$,LC-MS分析计算值496.15,实验值[M+H]497.0。 1H NMR(400MHz,CD₃CN) δ ppm 8.26-8.10(m,2H),7.19(dd,J=7.8,6.3Hz,1H),7.10(d,J=9.0Hz,2H),7.04-6.94(m,2H),4.63(dt,J=6.8,3.4Hz,1H),4.51-4.39(m,1H),4.01-3.85(m,2H),3.81-3.58(m,2H),3.35(dd,J=5.5,4.5Hz,1H),2.76(dd,J=16.4,3.1Hz,1H),2.52(dd,J=16.3,9.5Hz,1H),2.26-2.11(m,2H),2.08-2.01(m,2H),1.32(d,J=7.0Hz,3H)。分析型HPLC(正交法,30%溶剂B开始):RT=12.4min,HI:99%。hGPR40EC₅₀=293nM。

[0655] 遵循针对实施例58的程序制备实施例59至实施例64。

[0656] 实施例59

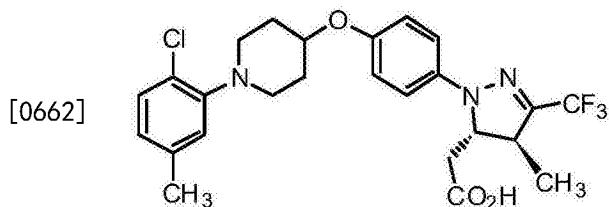
[0657] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氯-5-氟苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



[0659] 实施例59(白色泡沫状物,7mg):对于 $C_{24}H_{24}ClF_4N_3O_3$,LC-MS分析计算值513.14,实验值[M+H]514.0。 1H NMR(400MHz,CD₃CN) δ ppm 7.85(br.s.,1H),7.57(dd,J=8.9,5.6Hz,1H),7.18-7.08(m,3H),7.05-6.99(m,2H),4.64(br.s.,1H),4.50-4.41(m,1H),3.85(br.s.,2H),3.46-3.28(m,3H),2.75(dd,J=16.6,2.5Hz,1H),2.62-2.39(m,3H),2.16(d,J=9.3Hz,2H),1.33(d,J=7.0Hz,3H)。分析型HPLC(正交法,50%溶剂B开始):RT=10.2min,HI:100%。hGPR40EC₅₀=361nM。

[0660] 实施例60

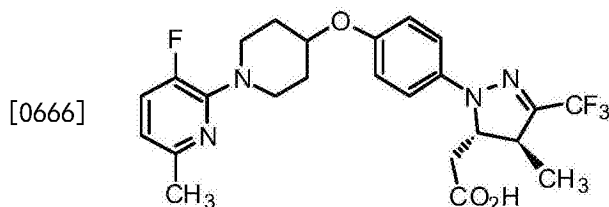
[0661] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氯-5-甲基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



[0663] 实施例60 (澄清油状物, 6mg): 分析对于 $C_{25}H_{27}ClF_3N_3O_3$, LC-MS计算值509.17, 实验值 $[M+H]$ 510.0。 1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ ppm 8.21 (br. s., 1H), 7.52 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 4.74 (br. s., 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.15 (br. s., 2H), 3.63 (br. s., 2H), 3.42-3.31 (m, 1H), 2.81-2.65 (m, 3H), 2.53 (dd, $J=16.6, 9.5$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (d, $J=13.3$ Hz, 2H), 1.33 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 30%溶剂B开始): RT=11.7min, HI:99%。hGPR40EC₅₀=364nM。

[0664] 实施例61

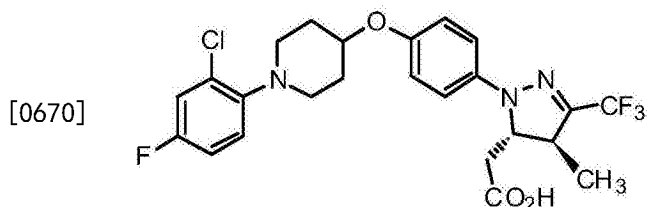
[0665] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-氟-6-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



[0667] 实施例61 (黄色固体, 35mg): 对于 $C_{24}H_{26}F_4N_4O_3$, LC-MS分析计算值494.19, 实验值 $[M+H]$ 495.1。 1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ ppm 7.71 (dd, $J=13.1, 8.3$ Hz, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.80 (dd, $J=8.2, 3.4$ Hz, 1H), 4.67-4.55 (m, 1H), 4.49-4.40 (m, 1H), 4.08-3.94 (m, 2H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.46-3.29 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.51 (dd, $J=16.3, 9.5$ Hz, 1H), 2.27-2.11 (m, 2H), 2.02-1.83 (m, 2H), 1.32 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 30%溶剂B开始): RT=7.6min, HI:99%。hGPR40EC₅₀=366nM。

[0668] 实施例62

[0669] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

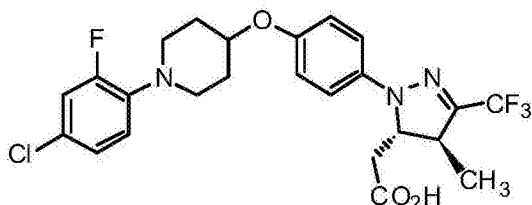


[0671] 实施例62 (白色泡沫状物, 3mg): 对于 $C_{24}H_{24}ClF_4N_3O_3$, LC-MS分析计算值513.14, 实验值 $[M+H]$ 514.0。 1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ ppm 8.08 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.30 (dd, $J=12.2, 8.9$ Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 2H), 4.68-4.60 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.46-3.32 (m, 3H), 2.81-2.67 (m, 1H), 2.58-2.42 (m, 2H), 2.19 (br. s., 1H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.33 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法 (柱2), 50%溶剂B开始): RT=10.0min, HI:97%。hGPR40EC₅₀=382nM。

[0672] 实施例63

[0673] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

[0674]

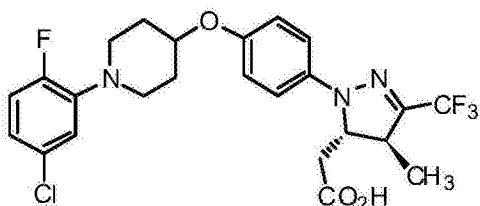


[0675] 实施例63 (白色泡沫状物, 15mg): 对于 $C_{24}H_{24}ClF_4N_3O_3$, LC-MS分析计算值513.14, 实验值[M+H] 514.0。 1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ ppm 8.42 (dd, $J=6.7, 2.6$ Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.38 (dd, $J=12.0, 9.0$ Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 7.07-6.99 (m, 2H), 4.75-4.66 (m, 1H), 4.51-4.36 (m, 1H), 3.97-3.82 (m, 2H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.44-3.28 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.66-2.47 (m, 3H), 2.36-2.22 (m, 2H), 1.33 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法 (柱2), 50%溶剂B开始): RT=6.8min, HI: 99%。hGPR40EC₅₀=398nM。

[0676] 实施例64

[0677] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

[0678]

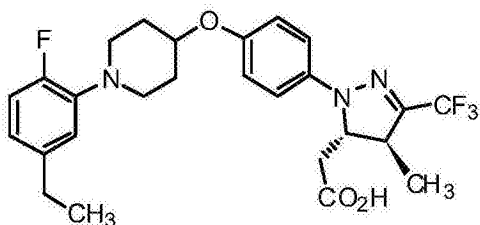


[0679] 实施例64 (白色泡沫状物, 9mg): 对于 $C_{24}H_{24}ClF_4N_3O_3$, LC-MS分析计算值513.14, 实验值[M+H] 514.0。 1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ ppm 7.98 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=9.0, 5.5$ Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 4.04-3.90 (m, 2H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.41-3.30 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.62-2.47 (m, 3H), 2.31-2.18 (m, 2H), 1.33 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 50%溶剂B开始): RT=13.3min, HI: 98%。hGPR40EC₅₀=512nM。

[0680] 实施例65

[0681] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-乙基-2-氟苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

[0682]

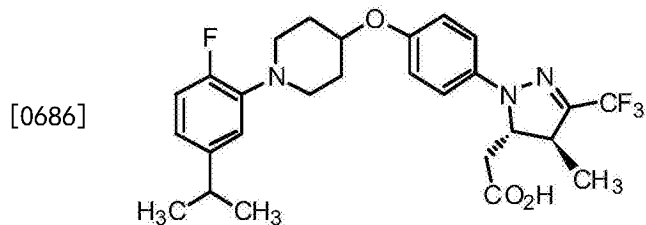


[0683] 遵循针对实施例32的程序制备实施例65 (灰色固体, 26mg)。对于 $C_{26}H_{29}F_4N_3O_3$, LC-MS分析计算值507.22, 实验值[M+H] 508.1。 1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ ppm 8.23 (dd, $J=7.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.30 (dd, $J=12.5, 8.5$ Hz, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 7.06-6.99

(m, 2H), 4.72 (br. s., 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 3.94 (br. s., 2H), 3.61 (br. s., 2H), 3.45-3.31 (m, 1H), 2.81-2.61 (m, 4H), 2.52 (dd, J=16.4, 9.7Hz, 2H), 2.33 (br. s., 2H), 1.32 (d, J=7.3Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.7Hz, 3H)。分析型HPLC(正交法, 10%溶剂B开始): RT=13.5min, HI:100%。hGPR40EC₅₀=583nM。hGPR40IP1EC₅₀=297nM。

[0684] 实施例66

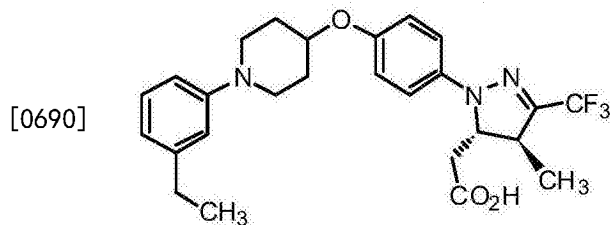
[0685] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-异丙基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



[0687] 遵循针对实施例32的程序制备实施例66(灰色固体, 10mg)。对于C₂₇H₃₁F₄N₃O₃, LC-MS分析计算值521.23, 实验值[M+H] 522.2。¹H NMR(400MHz, CD₃CN) δppm 8.29 (dd, J=7.3, 1.8Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.30 (dd, J=12.4, 8.7Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 2H), 4.72 (br. s., 1H), 4.53-4.40 (m, 1H), 4.07-3.87 (m, 2H), 3.59 (d, J=11.3Hz, 2H), 3.44-3.31 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 1H), 2.81-2.58 (m, 3H), 2.52 (dd, J=16.6, 9.5Hz, 1H), 2.33 (br. s., 2H), 1.33 (d, J=7.3Hz, 3H), 1.27 (d, J=7.0Hz, 6H)。分析型HPLC(正交法, 10%溶剂B开始): RT=13.9min, HI:100%。hGPR40EC₅₀=600nM。

[0688] 实施例71

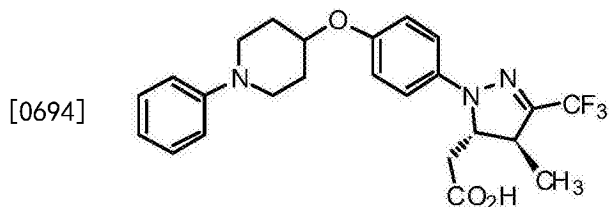
[0689] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-乙基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



[0691] 遵循针对实施例32的程序制备实施例71(灰色固体, 29mg)。对于C₂₆H₃₀F₃N₃O₃, LC-MS分析计算值489.22, 实验值[M+H] 490.0。¹H NMR(400MHz, CD₃CN) δppm 7.98-7.67 (m, 2H), 7.49 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.18-7.04 (m, 3H), 4.74 (br. s., 1H), 4.54-4.42 (m, 2H), 3.80 (br. s., 2H), 3.46 (br. s., 2H), 3.38-3.28 (m, 2H), 2.86-2.66 (m, 5H), 2.53 (dd, J=16.6, 9.5Hz, 2H), 1.33 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.27 (t, J=7.5Hz, 3H)。分析型HPLC(正交法(柱2), 10%溶剂B开始): RT=10.1min, HI:90%。hGPR40EC₅₀=1182nM。hGPR40IP1EC₅₀=224nM。

[0692] 实施例72

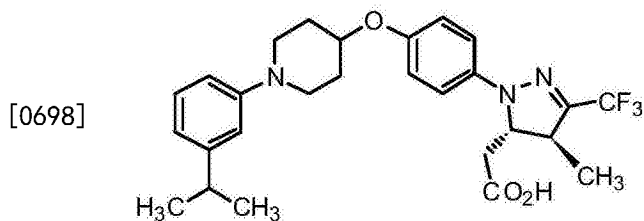
[0693] 2-((4S,5S)-4-甲基-1-(4-((1-苯基哌啶-4-基)氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



[0695] 遵循针对实施例58的程序制备实施例72(微黄色泡沫状物,46mg)。对于 $C_{24}H_{26}F_3N_3O_3$,LC-MS分析计算值461.48,实验值[M+H]462.1。 1H NMR(400MHz, CD_3CN) δ ppm 7.95(d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.70-7.46(m, 3H), 7.22-6.94(m, 4H), 4.72(br. s., 1H), 4.53-4.39(m, 1H), 3.78(br. s., 2H), 3.49(br. s., 1H), 3.36(td, $J=5.6, 1.3$ Hz, 1H), 2.92-2.69(m, 3H), 2.53(dd, $J=16.6, 9.5$ Hz, 3H), 2.23(br. s., 1H), 1.32(d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC(正交法,30%溶剂B开始):RT=6.3min,HI:97%。hGPR40EC₅₀=1932nM。

[0696] 实施例73

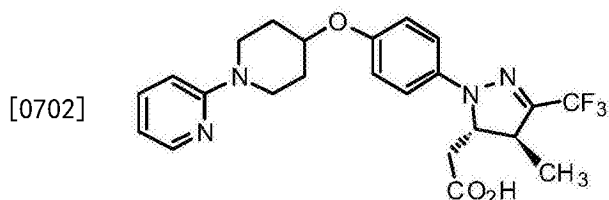
[0697] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-异丙基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



[0699] 遵循针对实施例32的程序制备实施例73(灰色固体,29mg)。对于 $C_{27}H_{32}F_3N_3O_3$,LC-MS分析计算值503.24,实验值[M+H]504.1。 1H NMR(400MHz, CD_3CN) δ ppm 7.84(s, 1H), 7.74(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.54-7.47(m, 1H), 7.46-7.40(m, 1H), 7.17-7.10(m, 2H), 7.06(br. s., 2H), 4.72(br. s., 1H), 4.53-4.38(m, 1H), 3.77(d, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.48(br. s., 2H), 3.36(td, $J=5.7, 1.4$ Hz, 1H), 3.11-2.96(m, 1H), 2.76(dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 2H), 2.52(dd, $J=16.6, 9.5$ Hz, 2H), 2.33-2.15(m, 2H), 1.32(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.29(d, $J=7.0$ Hz, 6H)。分析型HPLC(正交法,10%溶剂B开始):RT=9.5min,HI:100%。hGPR40EC₅₀=2121nM。

[0700] 实施例74

[0701] 2-((4S,5S)-4-甲基-1-(4-((1-(吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

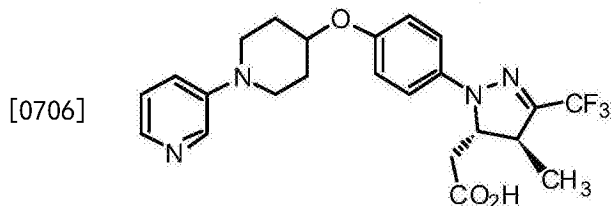


[0703] 遵循针对实施例58的程序制备实施例74(澄清油状物,2.5mg)。对于 $C_{23}H_{25}F_3N_4O_3$,LC-MS分析计算值462.19,实验值[M+H]462.9。 1H NMR(400MHz, CD_3CN) δ ppm 8.03-7.88(m, 1H), 7.20(d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.14-7.07(m, 2H), 7.04-6.96(m, 2H), 6.90(t, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.64(tt, $J=6.7, 3.5$ Hz, 1H), 4.51-4.40(m, 1H), 4.14-3.98(m, 2H), 3.81(ddd, $J=13.7, 7.3, 3.8$ Hz, 2H), 3.41-3.29(m, 2H), 2.76(dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.52(dd, $J=16.4, 9.4$ Hz, 1H), 2.22-2.04(m, 2H), 1.94-1.84(m, 2H), 1.33(d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC(正交

法,30%溶剂B开始):RT=4.9min,HI:99%。hGPR40EC₅₀=2606nM。

[0704] 实施例75

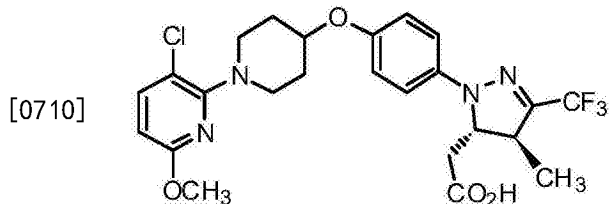
[0705] 2-((4S,5S)-4-甲基-1-(4-((1-(吡啶-3-基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



[0707] 遵循针对实施例58的程序制备实施例75(澄清油状物,2.2mg)。对于C₂₃H₂₅F₃N₄O₃, LC-MS分析计算值462.19,实验值[M+H]463.1。¹H NMR(400MHz,CD₃CN) δppm 8.21(d,J=2.8Hz,1H),8.02-7.92(m,2H),7.76(dd,J=9.0,5.5Hz,1H),7.16-7.07(m,2H),7.02-6.94(m,2H),4.65-4.52(m,1H),4.51-4.39(m,1H),3.79-3.66(m,2H),3.49-3.32(m,3H),2.75(dd,J=16.4,3.1Hz,2H),2.52(dd,J=16.4,9.7Hz,2H),2.14-2.06(m,1H),1.90-1.80(m,1H),1.33(d,J=7.0Hz,3H)。分析型HPLC(正交法,30%溶剂B开始):RT=5.0min,HI:100%。hGPR40EC₅₀=7680nM。

[0708] 实施例76

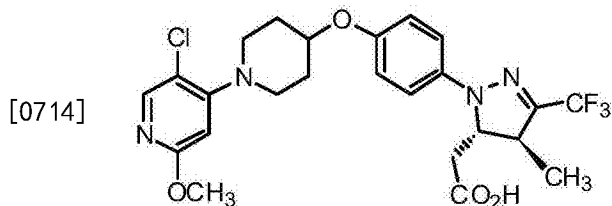
[0709] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



[0711] 遵循针对实施例58的程序制备实施例76(黄色固体,12mg)。对于C₂₄H₂₆ClF₃N₄O₄, LC-MS分析计算值526.16,实验值[M+H]527.0。¹H NMR(400MHz,CD₃CN) δppm 7.88(d,J=8.5Hz,1H),7.14-7.08(m,2H),7.06-6.99(m,2H),6.94(d,J=8.8Hz,1H),6.28(br.s.,1H),4.69(dt,J=6.0,2.9Hz,1H),4.50-4.40(m,1H),4.00(s,3H),3.98-3.90(m,2H),3.76-3.62(m,2H),3.45-3.28(m,1H),2.76(dd,J=16.6,3.0Hz,1H),2.65-2.47(m,3H),2.36-2.25(m,2H),1.33(d,J=7.0Hz,3H)。分析型HPLC(正交法,40%溶剂B开始):RT=11.8min,HI:100%。hGPR40EC₅₀=649nM。

[0712] 实施例77

[0713] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

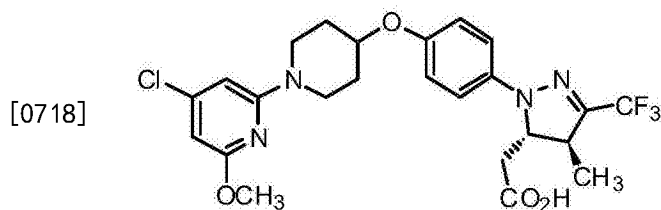


[0715] 遵循针对实施例81(异构体2)的程序制备实施例77(白色固体,4mg)。对于

$C_{24}H_{26}ClF_3N_4O_4$, LC-MS分析计算值526.16, 实验值[M+H] 526.8。 1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.11 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.83 (ddd, $J=12.7, 8.5, 3.6$ Hz, 3H), 3.61-3.52 (m, 3H), 3.42-3.32 (m, 2H), 2.76 (dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J=16.3, 9.5$ Hz, 1H), 2.26-2.10 (m, 2H), 1.33 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 40%溶剂B开始): RT=11.3min, HI: 100%。hGPR40EC₅₀=110nM。hGPR40IP1EC₅₀=20nM。急性口服葡萄糖耐受性: 在0.3mg/kg为-38%。

[0716] 实施例78

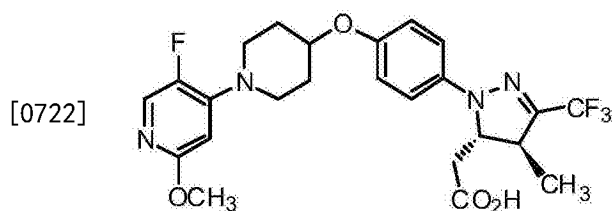
[0717] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-氯-6-甲氧基吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



[0719] 遵循针对实施例58的程序制备实施例78 (白色固体, 1mg)。对于 $C_{24}H_{26}ClF_3N_4O_4$, LC-MS分析计算值526.16, 实验值[M+H] 526.8。 1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ ppm 8.84 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 4.70 (br. s., 1H), 4.46 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.03 (d, $J=11.8$ Hz, 2H), 3.55 (br. s., 2H), 3.37 (br. s., 2H), 2.76 (dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 2H), 2.62-2.50 (m, 3H), 2.29 (br. s., 3H), 1.33 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。分析型HPLC (正交法, 40%溶剂B开始): RT=13.6min, HI: 98%。hGPR40EC₅₀=1990nM。

[0720] 实施例79

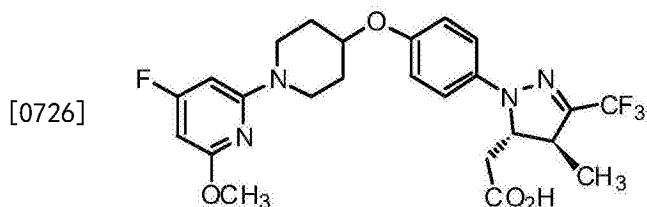
[0721] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



[0723] 遵循针对实施例58的程序制备实施例79 (白色泡沫状物, 5mg)。对于 $C_{24}H_{26}F_4N_4O_4$, LC-MS分析计算值510.19, 实验值[M+H] 511.0。 1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ ppm 7.83 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=9.3$ Hz, 2H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.36 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.68 (ddd, $J=13.7, 7.7, 3.5$ Hz, 2H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.76 (dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J=16.6, 9.5$ Hz, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.33 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。HPLC (正交法, 30%溶剂B开始): RT=7.6min, HI: 98%。hGPR40EC₅₀=163nM。hGPR40IP1EC₅₀=94nM。

[0724] 实施例80

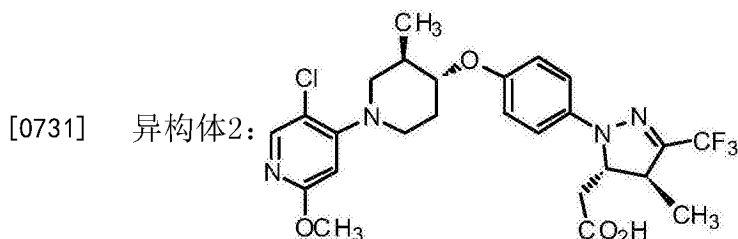
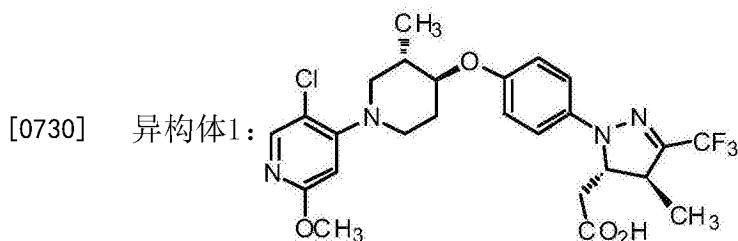
[0725] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-氟-6-甲氧基吡啶-2-基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



[0727] 遵循针对实施例58的程序制备实施例80(白色固体,9mg)。对于 $C_{24}H_{26}F_4N_4O_4$,LC-MS分析计算值510.19,实验值[M+H]511.0。 1H NMR(400MHz, CD_3CN) δ ppm 8.72(dd, $J=8.4, 2.9$ Hz, 1H), 8.24(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.17-7.08(m, 2H), 7.08-7.00(m, 2H), 4.76-4.69(m, 1H), 4.49-4.43(m, 1H), 4.12(s, 3H), 4.09-4.01(m, 2H), 3.59(d, $J=11.5$ Hz, 2H), 3.37(ddd, $J=7.0, 4.3, 1.5$ Hz, 2H), 2.76(dd, $J=16.4, 3.1$ Hz, 1H), 2.63-2.48(m, 3H), 2.30(d, $J=13.1$ Hz, 2H), 1.36-1.31(m, 3H)。HPLC(正交法,40%溶剂B开始):RT=12.2min,HI:99%。hGPR40EC₅₀=2559nM。

[0728] 实施例81

[0729] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0732] 81A.4-溴-5-氯吡啶-2-胺:在 $-20^\circ C$,向4-溴吡啶-2-胺(30g,173mmol)在DMF(350mL)中的经搅拌溶液中加入1-氯吡咯烷-2,5-二酮(24g,182mmol)。将反应混合物在室温搅拌24h。将反应混合物倾倒入1M NaOH(300mL)的冷溶液中,然后用 Et_2O (2×400 mL)萃取混合物。将合并的萃取物用水(3×200 mL)、盐水(200mL)洗涤,以 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。使粗物质从DCM中再结晶,得到呈红色固体的4-溴-5-氯吡啶-2-胺(22g,106mmol,61%产率)。对于 $C_5H_4BrClN_2$,LC-MS分析计算值205.93,实验值[M+H]206.9。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.08(s, 1H), 6.81(s, 1H), 4.49(br. s., 2H)。

[0733] 81B.4-溴-5-氯-2-甲氧基吡啶:在 $0^\circ C$,向MeOH(390mL)中加入三甲基氯硅烷(49mL,386mmol),将溶液温热至室温,并搅拌30min。向所得溶液中加入4-溴-5-氯吡啶-2-胺(20g,96mmol),将混合物搅拌15min。向反应混合物中加入亚硝酸钠(2.7g,40mmol),将溶液在 $50^\circ C$ 搅拌3h。在真空下蒸发反应混合物,用EtOAc稀释残余物。经由加入1N NaOH将水层的pH调整至pH=约12,用EtOAc将溶液萃取3次($3 \times$)。浓缩合并的有机层,然后经由从MeOH和 H_2O 中再结晶来纯化残余物,得到呈白色针状结晶的4-溴-5-氯-2-甲氧基吡啶(18g,

81mmol, 84%产率)。对于C₆H₅BrClNO, LC-MS分析计算值222.92, 实验值[M+H] 223.9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.18 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.94 (s, 4H)。

[0734] 81C. 外消旋-1-苄基-3-顺式-甲基哌啶-4-醇: 在-78℃, 向1-苄基-3-甲基哌啶-4-酮(24.8g, 122mmol) 在THF (102mL) 中的溶液中逐滴加入L-Selectride (183mL, 183mmol) 在THF中的1M溶液。将该反应混合物在-78℃搅拌1h 30min。向该溶液中加入EtOH (22mL)、水(55mL) 和1M NaOH (55mL)。将反应混合物温热至0℃, 然后逐滴加入30% H₂O₂水溶液(55mL)。将反应混合物温热至室温同时搅拌2h。用EtOAc稀释反应混合物, 然后过滤不可溶白色固体。将滤液用饱和NaHCO₃、H₂O/盐水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄) 并浓缩, 得到呈油状物的粗产物。经由硅胶色谱纯化得到呈白色固体的外消旋-(3R, 4S)-1-苄基-3-顺式-甲基哌啶-4-醇(22.2g, 88%产率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.40-7.20 (m, 5H), 3.84 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.60-1.73 (m, 7H), 0.97 (d, 3H)。

[0735] 81D. 外消旋-1-苄基-4-顺式-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-甲基哌啶: 在0℃, 向外消旋-1-苄基-3-顺式-甲基哌啶-4-醇(21.9g, 107mmol) 在CH₂Cl₂ (107mL) 和三乙胺(45mL, 320mmol) 中的溶液中加入三氟甲烷磺酸叔丁基二甲基硅烷基酯(29mL, 130mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1h。将NaHCO₃饱和水溶液(180mL) 缓慢加入到反应混合物中。将溶液浓缩, 用EtOAc稀释, 相继用H₂O和盐水洗涤, 然后将所得有机层干燥(MgSO₄) 并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈油状物的外消旋-1-苄基-4-顺式-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-甲基哌啶(32g, 92%产率)。对于C₁₉H₃₃NOSi, LC-MS分析计算值319.56, 实验值[M+H] 320.3。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.33-7.19 (m, 5H), 3.73 (d, J=3.3Hz, 1H), 3.45 (br. s., 2H), 2.44 (br. s., 1H), 2.34 (br. s., 2H), 2.12 (t, J=9.9Hz, 1H), 1.84-1.50 (m, 3H), 0.92-0.84 (m, 9H), 0.82 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.00 (s, 6H)。

[0736] 81E. 外消旋-顺式-4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-甲基哌啶: 在氢气氛围下(1atm, 气球), 将外消旋-1-苄基-4-顺式-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-甲基哌啶(16g, 49mmol) 和10% 碳载钯(3.2g) 在MeOH (500mL) 中的混合物在室温搅拌24h。借助CELITE[®] 过滤混合物, 然后浓缩滤液, 得到呈油状物的外消旋-4-顺式-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-甲基哌啶(11.3g, 100%产率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ3.80 (s, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.70-2.50 (m, 4H), 1.60-1.50 (m, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.80 (d, 3H), 0.00 (s, 6H)。

[0737] 81F. 外消旋-4-(顺式-4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-甲基哌啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶: 将4-溴-5-氯-2-甲氧基吡啶(9.7g, 44mmol)、外消旋-4-顺式-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-甲基哌啶(10g, 44mmol) 和K₂CO₃ (12g, 87mmol) 在DMSO (15mL) 中的混合物在110℃剧烈搅拌过夜。用水稀释反应混合物, 然后用EtOAc萃取混合物。相继用H₂O和盐水洗涤有机萃取物, 然后将所得有机层干燥(MgSO₄) 并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈油状物的外消旋-4-(顺式-4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-甲基哌啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶(14.3g, 77%产率)。对于C₁₈H₃₁ClN₂O₂Si, LC-MS分析计算值: 370.18, 实验值[M+H] 371.2。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.88 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.83-3.79 (m, 4H), 3.19 (dtd, J=11.7, 3.9, 1.8Hz, 1H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.78 (t, J=11.0Hz, 1H), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H), 0.89-0.82 (m, 12H), 0.00 (s, 6H)。

[0738] 81G. 外消旋-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-顺式-甲基哌啶-4-醇: 向外消旋-4-(顺式-4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-甲基哌啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶(10g,

27mmol) 在 THF (27mL) 中的混合物中加入 TBAF (81mL, 81mmol)。将反应混合物在 23℃ 搅拌 16h。向反应混合物中缓慢加入 NaHCO₃ 饱和水溶液 (100mL), 然后用 EtOAc (2×100mL) 萃取所得混合物。相继用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤合并的有机萃取物, 然后将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈白色泡沫状物的外消旋-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-顺式-甲基哌啶-4-醇 (7g, 99% 产率)。对于 C₁₂H₁₇ClN₂O₂, LC-MS 分析计算值: 256.10, 实验值 [M+H] 257.0。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.93 (dd, J=11.5, 10.0Hz, 1H), 2.08 (qd, J=6.8, 3.1Hz, 1H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.42 (d, J=3.8Hz, 1H), 1.06 (d, J=7.0Hz, 3H)。

[0739] 81H. 2-((4S, 5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-反式-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4, 5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯: 向 2-((4S, 5S)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4, 5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯 (1J, 111mg, 0.35mmol) 和外消旋-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-顺式-甲基哌啶-4-醇 (100mg, 0.39mmol) 在 THF (130μL) 中的溶液中加入三苯基膦 (143mg, 0.55mmol)。然后将反应容器降至超声处理浴中, 进行超声处理若干分钟, 得到澄清且高粘度的溶液。在进行超声处理的同时, 将 (E)-二氮烯-1, 2-二甲酸二乙酯 (74μL, 0.47mmol) 逐滴加入至反应混合物中, 使超声处理继续进行 120min。向反应混合物中缓慢加入 NaHCO₃ 饱和水溶液 (10mL), 然后用 EtOAc (2×10mL) 萃取该混合物。相继用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤合并的有机萃取物, 然后将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。通过色谱纯化得到呈白色泡沫状物的 2-((4S, 5S)-1-(4-((-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-反式-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4, 5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯 (65mg, 0.12mmol, 30% 产率)。对于 C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₄, LC-MS 分析计算值: 554.19, 实验值 [M+H] 555.1。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.41 (d, J=10.1Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 4H), 3.54 (dd, J=12.0, 2.4Hz, 2H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.94-2.64 (m, 3H), 2.43 (dd, J=16.0, 10.2Hz, 1H), 2.20 (dd, J=8.8, 3.8Hz, 2H), 1.92-1.77 (m, 1H), 1.36 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.19-1.13 (m, 3H)。

[0740] 实施例 81 (异构体 1 和 2): 在室温, 向 2-((4S, 5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4, 5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯 (65mg, 0.12mmol) 在 THF (0.53mL) 和水 (53μL) 中的经搅拌溶液中加入 1N LiOH 溶液 (350μL, 0.35mmol)。将反应混合物在室温搅拌 1h。将反应混合物冷却至 0℃, 然后加入 3N HCl (0.4mL) 的溶液。将反应混合物温热至室温。蒸发溶剂, 然后将残余物溶于 CH₃CN 中, 过滤。通过 RP-Prep HPLC 纯化得到非对映异构体混合物。通过手性制备型 SFC 分离非对映异构体。蒸发含有产物的级分, 然后将残余物溶于 DCM 中, 并用 3NHCl (3mL) 处理。浓缩所得混合物, 得到呈单一立体异构体的实施例 81 异构体 1 和异构体 2。实施例 81 异构体 1 (白色泡沫状物, 20mg): 对于 C₂₅H₂₈ClF₃N₄O₄, LC-MS 分析计算值 540.18, 实验值 [M+H] 541.0。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ ppm 8.02-7.92 (m, 1H), 7.18-7.05 (m, 2H), 7.03-6.92 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 4.25 (br. s, 1H), 4.16 (td, J=8.5, 4.0Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.99 (dd, J=13.2, 3.6Hz, 2H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.16 (dd, J=13.3, 9.5Hz, 1H), 2.77 (dd, J=16.4, 3.1Hz, 1H), 2.52 (dd, J=16.4, 9.7Hz, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H),

1.82-1.68 (m, 1H), 1.33 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.8Hz, 3H)。HPLC(正交法, 30%溶剂B开始): RT=11.9min, HI:97%。hGPR40EC₅₀=319nM。实施例81异构体2(白色泡沫状物, 20mg): 对于C₂₅H₂₈ClF₃N₄O₄, LC-MS分析计算值540.18, 实验值[M+H] 541.0。¹H NMR(400MHz, CD₃CN) δppm 8.02-7.92 (m, 1H), 7.18-7.05 (m, 2H), 7.03-6.92 (m, 2H), 6.50 (br. s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 4.16 (td, J=8.5, 4.0Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.99 (dd, J=13.2, 3.6Hz, 2H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.16 (dd, J=13.3, 9.5Hz, 1H), 2.77 (dd, J=16.4, 3.1Hz, 1H), 2.52 (dd, J=16.4, 9.7Hz, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 1H), 1.33 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.8Hz, 3H)。HPLC(正交法, 30%溶剂B开始): RT=11.9min, HI:97%。hGPR40EC₅₀=71nM。

[0741] 81I. (3R, 4S)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-醇: 通过手性制备型SFC分离外消旋-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-顺式-甲基哌啶-4-醇(81G, 9.6g, 37.5mmol) 异构体, 得到呈单一对映异构体的(3R, 4S)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-醇(白色泡沫状物, 4g, 15.6mmol)。对于C₁₂H₁₇ClN₂O₂, LC-MS分析计算值: 256.10, 实验值[M+H] 257.0。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.98 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.93 (dd, J=11.5, 10.0Hz, 1H), 2.08 (qd, J=6.8, 3.1Hz, 1H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.42 (d, J=3.8Hz, 1H), 1.06 (d, J=7.0Hz, 3H)。

[0742] 81J. 2-((4S, 5S)-1-(4-((3R, 4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4, 5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸酯: 向2-((4S, 5S)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4, 5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(1J, 4.6g, 15mmol) 和(3R, 4S)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-醇(3.4g, 13mmol) 在甲苯(166mL) 中的溶液中加入三丁基膦(5.5mL, 21mmol)。在搅拌的同时, 将(E)-二氮烯-1, 2-二基双(哌啶-1-基甲酮)(5.4g, 21mmol) 逐份加入至反应混合物中, 将所得混合物在50℃加热120min。将混合物冷却至室温, 向混合物中加入150mL己烷, 然后白色沉淀物形成。将混合物过滤, 浓缩滤液, 然后经由硅胶色谱将其纯化, 得到2-((4S, 5S)-1-(4-((3R, 4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4, 5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(4.7g, 8.5mmol, 64%产率)。对于C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₄, LC-MS分析计算值554.19, 实验值[M+H] 555.2。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 8.00 (s, 1H), 7.15-7.04 (m, 2H), 7.01-6.89 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.49-4.36 (m, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.62-3.49 (m, 2H), 3.28-3.15 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.82 (dd, J=16.2, 3.2Hz, 1H), 2.67 (dd, J=12.3, 9.0Hz, 1H), 2.43 (dd, J=16.1, 10.3Hz, 1H), 2.26-2.12 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.36 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.16 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0743] 实施例81异构体2(中性形式): 在室温, 向2-((4S, 5S)-1-(4-((3R, 4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4, 5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(5.5g, 9.9mmol) 在THF(90mL) 和水(9mL) 中的经搅拌溶液中加入2N LiOH溶液(12mL, 24mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h, 然后在0℃加入1N HCl(25mL, 25mmol) 至pH=4-5。蒸发溶剂, 然后用EtOAc将残余物萃取3次(3×)。以Na₂SO₄干燥有机萃取物; 将溶液过滤并浓缩。从异丙醇中再结晶残余物, 得到呈白色固体的实施例81异构体2(中性形式)(4.3g, 7.7mmol, 78%产率)。对于C₂₅H₂₈ClF₃N₄O₄, LC-MS分析计算值540.18, 实验值[M+H] 541.0。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δppm 12.52 (br. s., 1H), 8.01 (s, 1H), 7.05 (d, J=

9.1Hz, 2H), 6.96 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.49-4.33 (m, 1H), 4.02 (td, J=8.8, 4.1Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.56-3.39 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.64 (dd, J=16.1, 2.9Hz, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 1H), 2.01-1.86 (m, 1H), 1.68-1.50 (m, 1H), 1.25 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.9Hz, 3H)。HPLC(正交法, 30%溶剂B开始): RT=11.9min, HI: 97%。hGPR40EC₅₀=71nM。hGPR40IP1EC₅₀=9nM。急性口服葡萄糖耐受性: 在0.3mg/kg为-54%。

[0744] 实施例81异构体2的形式N-1

[0745] 通过将3mg实施例81异构体2(中性形式)加入到0.7mL乙酸乙酯中,使适于X射线衍射分析的晶体生长。在室温经过一天缓慢蒸发溶液之后,获得无色棱柱状(prism shaped)晶体。从溶液分离单晶用于X射线分析。

[0746] 在Bruker-AXS APEX2CCD系统上使用Cu K α 辐射($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)收集单晶数据。用APEX2软件包/程序套(program suite)(APEX2数据收集和处理用户界面:APEX2用户手册v1.27;BRUKER AXS公司,5465East Cheryl Parkway Madison,WI 53711USA)实施所测量强度数据的索引和处理。

[0747] 如果需要,在数据收集期间在Oxford低温系统(Oxford Cryosystems Cryostream cooler:Cosier,J.等人,J.Appl.Cryst.,19:105(1986))的冷流中冷却晶体。

[0748] 通过直接方法解析所述结构,并基于观测到反射使用结晶学包SHELXTL(APEX2数据收集和处理用户界面:APEX2用户手册v1.27;BRUKER AXS公司,5465East Cheryl Parkway Madison,WI 53711 USA)进行精修。

[0749] 经由全矩阵最小二乘法(full matrix least-squares)来精修所衍生的原子参数(坐标和温度因素)。精修中最小化的函数为 $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$ 。R被定义为 $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$,而 $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$,其中w系基于所观测强度中的误差的适当加权函数。在所有精修阶段检验差图(difference map)。将氢引入具有各向同性温度因素的理想化位置,但氢参数均不改变。

[0750] 实施例81异构体2的形式N1的晶体结构数据

[0751] 单位晶胞尺寸:

$$a = 10.1890(3) \text{ \AA}$$

[0752] $b = 13.4473(6) \text{ \AA}$

$$c = 18.8524(7) \text{ \AA}$$

[0753] $\alpha = 90^\circ$

[0754] $\beta = 90^\circ$

[0755] $\gamma = 90^\circ$

[0756] 体积 = $2583.05(17) \text{ \AA}^3$

[0757] 晶体系统:斜方结构(Orthorhombic)

[0758] 空间群:P2₁2₁2₁

[0759] 分子/不对称单元:1

[0760] 密度(计算值) = 1.391 g/cm^3

[0761] 在约23℃的温度测量结晶形式。

[0762] 根据Stout等人, X-ray Structure Determination: A Practical Guide, MacMillian (1968) (先前通过引用方式并入本文中) 中所述的程序从单晶X射线结晶学分析获得单位晶胞参数。

[0763] 表1: 在室温实施例81异构体2的形式N1的分数原子坐标 (Fractional Atomic Coordinate)

[0764]

原子	X	Y	Z	原子	X	Y	Z
1 C1	0.8041	0.2154	0.4137	34 H17	0.1774	0.1229	-0.0341
2 C2	0.9001	0.2380	0.3555	35 H18	0.1294	0.0133	-0.0465
3 H1	0.9426	0.3023	0.3640	36 C18	0.1973	0.0361	0.0550
4 C3	0.8049	0.2453	0.2919	37 H19	0.1478	-0.0202	0.0745
5 H2	0.8371	0.2041	0.2527	38 C19	0.3353	-0.0002	0.0394
6 C4	0.7813	0.3516	0.2658	39 H20	0.3315	-0.0561	0.0078
7 H3	0.6987	0.3547	0.2403	40 H21	0.3771	-0.0197	0.0829
8 H4	0.7756	0.3962	0.3062	41 H22	0.3848	0.0523	0.0176
9 C5	0.8909	0.3843	0.2180	42 C20	-0.0942	0.0974	-0.0546
10 C6	1.0036	0.1563	0.3465	43 C21	-0.0565	0.0934	-0.1249
11 H5	1.0554	0.1516	0.3888	44 H23	0.0322	0.0935	-0.1365
12 H6	1.0592	0.1721	0.3070	45 C22	-0.1500	0.0891	-0.1782
13 H7	0.9607	0.0939	0.3379	46 C23	-0.3160	0.0884	-0.0978
14 C7	0.8340	0.2163	0.4898	47 H24	-0.4054	0.0853	-0.0879
15 C8	0.5723	0.1745	0.2834	48 C24	-0.2305	0.0944	-0.0419
16 C9	0.5695	0.1799	0.2100	49 C25	-0.1909	0.0901	-0.3024
17 H8	0.6428	0.2025	0.1855	50 H25	-0.2472	0.0330	-0.3000
18 C10	0.4584	0.1517	0.1729	51 H26	-0.1428	0.0891	-0.3462
19 H9	0.4572	0.1558	0.1236	52 H27	-0.2430	0.1495	-0.3001

[0765]	20 C11	0.3489	0.1176	0.2087	53 CL1	-0.2951	0.0883	0.0430
	21 C12	0.3521	0.1127	0.2816	54 F1	0.7345	0.1997	0.5309
	22 H10	0.2785	0.0900	0.3060	55 F2	0.9228	0.1516	0.5089
	23 C13	0.4616	0.1408	0.3189	56 F3	0.8838	0.3020	0.5093
	24 H11	0.4617	0.1373	0.3682	57 N1	0.6849	0.2017	0.3213
	25 C14	0.1930	0.1193	0.1095	58 N2	0.6882	0.1927	0.3928
	26 H12	0.2501	0.1739	0.0942	59 N3	-0.0048	0.0985	0.0013
	27 C15	0.0540	0.1576	0.1196	60 N4	-0.2780	0.0869	-0.1666
	28 H13	0.0014	0.1067	0.1424	61 O1	0.8794	0.3954	0.1554
	29 H14	0.0555	0.2154	0.1503	62 O2	1.0029	0.3957	0.2518
	30 C16	-0.0076	0.1852	0.0491	63 H28	1.0760	0.4130	0.2247
	31 H15	-0.0976	0.2065	0.0564	64 O3	0.2354	0.0831	0.1775
	32 H16	0.0405	0.2400	0.0278	65 O4	-0.1014	0.0883	-0.2444
	33 C17	0.1295	0.0681	-0.0130				

[0766] 使用Bruker C2GADDS获得X射线粉末衍射 (PXRD) 数据。辐射为Cu K α (40KV, 40mA)。样品-检测器距离为15cm。将粉末样品置于直径为1mm或更小的密封玻璃毛细管中；在数据收集期间旋转毛细管。大约针对 $2^\circ \leq 2\theta \leq 35^\circ$ 收集数据，且样品暴露时间为至少1000秒。对所得二维衍射弧进行积分以产生在 2° 至 $35^\circ 2\theta$ 的近似范围中的传统一维PXRD图，其中步长为 $0.05^\circ 2\theta$ 。

[0767] 在室温的特征性衍射峰位置 ($^\circ 2\theta \pm 0.1$) 是基于高质量图案，所述高质量图案用具有旋转毛细管的衍射仪 (CuK α) 来收集，其中 2θ 经NIST其它合适标准校准。

[0768]

N-1
9.9
10.9
11.9
12.8
14.4
17.4

[0769]

18.4
20.4
21.2
22.2

[0770] 在TA INSTRUMENTS[®]模型Q2000、Q1000或2920中进行差示扫描量热法 (DSC) 实验。将样品 (约1-10mg) 称量至铝盘中并精确记录至百分之一毫克，然后转移至DSC中。用

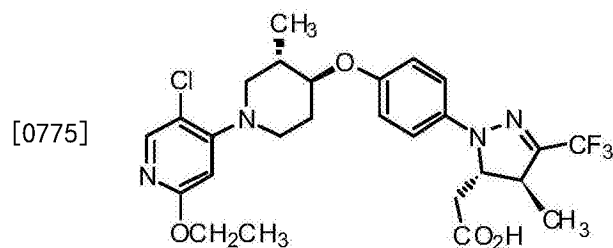
氮气以50mL/min吹扫仪器。在室温至300℃以10℃/min加热速率收集数据。绘制曲线,其中吸热峰指向下。

[0771] 在TA INSTRUMENTS®模型Q5000、Q500或2950中进行热重分析(TGA) TGA实验。将样品(约4mg至30mg)置于预先去皮重的铂盘中。通过仪器精确测量样品的重量并记录至千分之一毫克。使用氮气以100mL/min吹扫炉。在室温至300℃以10℃/min加热速率收集数据。

[0772] 使用大约10mg样品在VTI SGA-100对称蒸气分析仪(Symmetric Vapor Analyzer)中收集等温吸湿曲线。在60℃干燥样品,直至获得0.0005wt. %/min的损失速率并持续10分钟为止。在25℃和3%或4%、5%、15%、25%、35%、45%、50%、65%、75%、85%及95%RH测试样品。当达到0.0003wt%/min的速率35分钟或最长600分钟时,达到各RH的平衡。

[0773] 实施例82

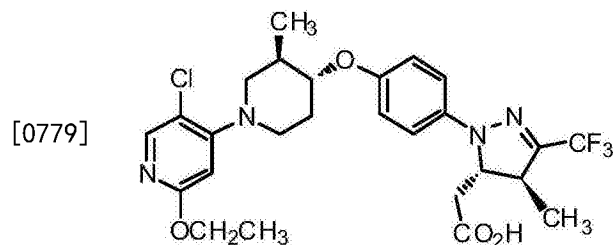
[0774] 2-((4S,5S)-1-(4-(((3S,4S)-1-(5-氯-2-乙氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



[0776] 遵循针对实施例81的程序制备实施例82(白色泡沫状物,15mg)。对于 $C_{26}H_{30}ClF_3N_4O_4$,LC-MS分析计算值554.19,实验值[M+H]555.0。 1H NMR(400MHz, CD_3CN) δ ppm 7.98(s,1H),7.09(d,J=9.0Hz,2H),6.97(d,J=9.0Hz,2H),6.34(s,1H),4.50-4.40(m,1H),4.30(q,J=7.0Hz,2H),4.00(td,J=9.0,4.1Hz,1H),3.61-3.49(m,2H),3.41-3.31(m,1H),2.96-2.86(m,1H),2.79-2.63(m,2H),2.51(dd,J=16.6,9.5Hz,1H),2.19-1.93(m,2H),1.79-1.67(m,1H),1.37-1.31(m,6H),1.12(dd,J=6.5,4.0Hz,3H)。HPLC(正交法,30%溶剂B开始):RT=13.5min,HI:100%。hGPR40EC₅₀=760nM。

[0777] 实施例83

[0778] 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-乙氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

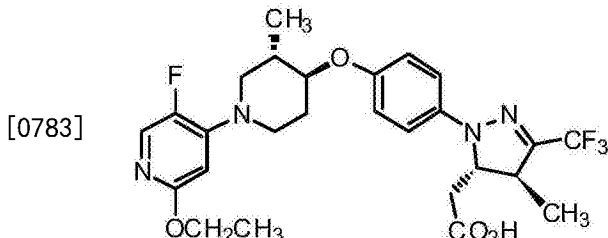


[0780] 遵循针对实施例81的程序制备实施例83(白色泡沫状物,15mg)。对于 $C_{26}H_{30}ClF_3N_4O_4$,LC-MS分析计算值554.19,实验值[M+H]555.0。 1H NMR(400MHz, CD_3CN) δ ppm 7.98(s,1H),7.11-7.06(m,2H),6.99-6.95(m,2H),6.34(s,1H),4.49-4.41(m,1H),4.30(q,J=7.0Hz,2H),4.01(td,J=8.9,4.3Hz,1H),3.61-3.49(m,2H),3.40-3.31(m,1H),2.96-2.87(m,1H),2.79-2.67(m,2H),2.51(dd,J=16.6,9.5Hz,1H),2.19-1.93(m,2H),1.78-

1.67 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 6H), 1.12 (dd, J=6.3, 3.5Hz, 3H)。HPLC (正交法, 30% 溶剂B开始): RT=13.5min, HI:100%。hGPR40EC₅₀=224nM。

[0781] 实施例84

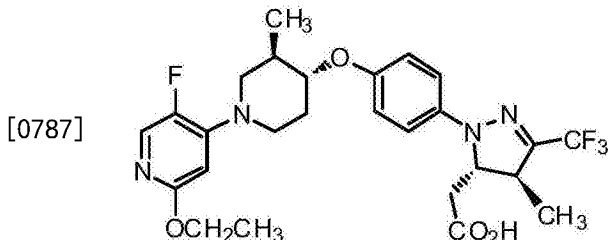
[0782] 2-((4S,5S)-1-(4-(((3S,4S)-1-(2-乙氧基-5-氟吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



[0784] 遵循针对实施例81的程序制备实施例84 (白色泡沫状物, 20mg)。对于C₂₆H₃₀F₄N₄O₄, LC-MS分析计算值538.22, 实验值[M+H] 539.2。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ_{ppm} 7.85-7.69 (m, 1H), 7.17-7.04 (m, 2H), 7.02-6.89 (m, 2H), 6.29-6.12 (m, 1H), 4.44 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.26 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.00 (td, J=9.0, 3.9Hz, 1H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.34 (d, J=5.5Hz, 1H), 3.07-2.93 (m, 2H), 2.86-2.65 (m, 2H), 2.46 (dd, J=16.2, 9.7Hz, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.02 (dt, J=4.8, 2.5Hz, 1H), 1.73-1.58 (m, 1H), 1.38-1.29 (m, 6H), 1.09 (d, J=6.5Hz, 3H)。HPLC (正交法, 30% 溶剂B开始): RT=7.5min, HI:99%。hGPR40EC₅₀=2575nM。

[0785] 实施例85

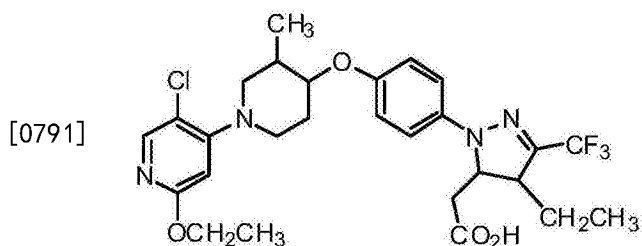
[0786] 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(2-乙氧基-5-氟吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



[0788] 遵循针对实施例81的程序制备实施例85 (白色泡沫状物, 20mg)。对于C₂₆H₃₀F₄N₄O₄, LC-MS分析计算值538.22, 实验值[M+H] 539.2。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ_{ppm} 7.85-7.69 (m, 1H), 7.17-7.04 (m, 2H), 7.02-6.89 (m, 2H), 6.29-6.12 (m, 1H), 4.44 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.26 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.00 (td, J=9.0, 3.9Hz, 1H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.34 (d, J=5.5Hz, 1H), 3.07-2.93 (m, 2H), 2.86-2.65 (m, 2H), 2.46 (dd, J=16.2, 9.7Hz, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.02 (dt, J=4.8, 2.5Hz, 1H), 1.73-1.58 (m, 1H), 1.38-1.29 (m, 6H), 1.09 (d, J=6.5Hz, 3H)。HPLC (正交法, 30% 溶剂B开始): RT=7.6min, HI:100%。hGPR40EC₅₀=277nM。

[0789] 实施例86

[0790] 2-(1-(4-(((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸 (异构体1,2和3)



[0792] 86A. 2,2,2-三氟-N'-(4-甲氧基苯基)乙酰肼:在0℃,向(4-甲氧基苯基)肼(6g, 43.4mmol)在THF(150mL)中的经搅拌悬浮液中逐滴加入TFAA(6.0mL, 43.4mmol)。将所得混合物在0℃搅拌2h。LCMS显示反应完全。然后将混合物浓缩,并通过色谱纯化,得到呈红色固体的2,2,2-三氟-N'-(4-甲氧基苯基)乙酰肼(9g, 38.4mmol, 89%产率)。对于C₉H₉F₃N₂O₂, LC-MS分析计算值234.06,实验值[M+H] 235.0。

[0793] 86B. (Z)-2,2,2-三氟-N'-(4-甲氧基苯基)乙脞酰氯(acetohydrazonoyl chloride):在0℃,向2,2,2-三氟-N'-(4-甲氧基苯基)乙酰肼(5g, 21.4mmol)在EtOAc(100mL)中的经搅拌溶液中逐滴加入苯磺酰氯(3.4mL, 25.6mmol),接着加入N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(5.6mL, 32.0mmol)。然后将所得混合物温热至室温,并在室温搅拌12h。LCMS显示反应完全。然后,将NaHCO₃饱和水溶液(50mL)缓慢加入至反应混合物中。然后用EtOAc(2×50mL)萃取该混合物,将合并的有机萃取物干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。通过色谱纯化得到呈红色油状物的(Z)-2,2,2-三氟-N'-(4-甲氧基苯基)乙脞酰氯(3g, 11.9mmol, 56%产率)。对于C₉H₈ClF₃N₂O, LC-MS分析计算值252.03,实验值[M-H] 251.0。

[0794] 86C. 4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸甲酯:向(Z)-2,2,2-三氟-N'-(4-甲氧基苯基)乙脞酰氯(3.4g, 13.46mmol)和(E)-戊-2-烯酸甲酯(1.5g, 13.5mmol)在1,4-二噁烷(27mL)中的混合物中加入碳酸银(3.7g, 13.5mmol)。用氩气将混合物吹扫三次。然后,将混合物加热至65℃过夜。借助CELITE®将混合物过滤,并用DCM洗涤。浓缩合并的滤液。通过色谱纯化得到呈黄色油状物的4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(2.1g, 6.4mmol, 47%产率)。对于C₁₅H₁₇F₃N₂O₃, LC-MS分析计算值330.12,实验值[M+H] 331.1。

[0795] 86D. 4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)甲醇:将4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(2.3g, 6.96mmol)溶于EtOH(23.2mL)和THF(11.61mL)中,然后在23℃将NaBH₄(0.53g, 13.93mmol)缓慢加入至该溶液中。1小时后,将10%KHSO₄(10mL)缓慢加入至反应混合物中。然后用EtOAc(2×30mL)萃取混合物,将合并的有机萃取物干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈油状物的4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)甲醇(1.8g, 5.95mmol, 86%产率)。对于C₁₄H₁₇F₃N₂O₂, LC-MS分析计算值302.12,实验值[M+H] 303.0。

[0796] 86E. 甲烷磺酸4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)甲酯:在0℃下,向4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)甲醇(2.2g, 7.28mmol)存于在二氯甲烷(14.5mL)中的溶液中加入三乙胺(5.0mL, 36.4mmol)和甲烷磺酰氯(1.7mL, 21.8mmol),然后搅拌30min。LCMS显示反应完成。TLC(1:2EtOAc:己烷)显示起始物质完全消耗。然后,将饱和NaHCO₃(200mL)缓慢加入至反应混合物中。然后用

EtOAc (2×200mL) 萃取该混合物,将合并的有机萃取物干燥 (Na₂SO₄),过滤并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈白色泡沫状物的甲烷磺酸(4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)甲酯(2.4g,6.31mmol,87%产率)。对于C₁₅H₁₉F₃N₂O₄S,LC-MS分析计算值380.10,实验值[M+H]381.0。

[0797] 86F.2-(4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈:在氩气下,将甲烷磺酸4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)甲酯(1.24g,3.26mmol)在DMSO(6.5mL)中的溶液用氰化钾(0.32g,4.89mmol)处理,并在40℃搅拌。通过LC/MS监测反应。16h后,LCMS显示完成。冷却至室温后,将其用NaHCO₃(约200mL)和EtOAc(200mL)稀释。分离各层后,然后用EtOAc(3×200mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用水(3×)、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈油状物的2-(4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈。对于C₁₅H₁₆F₃N₃O,LC-MS分析计算值311.13,实验值[M+H]312.0。

[0798] 86G.2-(4-乙基-1-(4-羟基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈:在-78℃,向2-(4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈(900mg,2.89mmol)在DCM(14mL)中的经搅拌溶液中加入三溴化硼(547μl,5.78mmol)。完成加入后,将反应混合物在-78℃搅拌15min,然后历时2h使其温热至0℃。LCMS显示无起始物质。在0℃,用无水MeOH(10mL)淬灭反应混合物,然后使其温热至室温。蒸发混合物,然后将残余物在0.1M HCl(20mL)与CH₂Cl₂(40mL)之间分配。用CH₂Cl₂(2×20mL)萃取水层,然后将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈黄色油状物的2-(4-乙基-1-(4-羟基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈(600mg,2.02mmol,70%产率)。对于C₁₄H₁₄F₃N₃O,LC-MS分析计算值297.11,实验值[M+H]298.0。

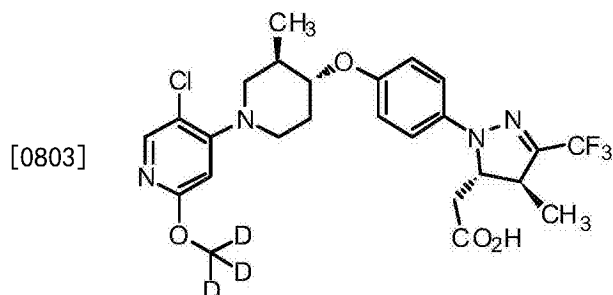
[0799] 86H.2-(1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈:向2-(4-乙基-1-(4-羟基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈(174mg,0.58mmol)和(3R,4S)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-醇(150mg,0.58mmol)在THF(195μl)中的溶液中加入三苯基膦(215mg,0.82mmol)。然后将反应容器降至超声处理浴中,并进行超声处理若干分钟(以允许混合),得到澄清且高粘度的溶液。在进行超声处理的同时,将(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二-叔丁酯(161mg,0.70mmol)逐滴加入至反应混合物中,然后对反应混合物进行超声处理120min。LCMS显示产物的期望质量。然后,将NaHCO₃饱和水溶液(10mL)缓慢加入到反应混合物中。然后用EtOAc(2×10mL)萃取混合物,将合并的有机萃取物用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。通过色谱纯化得到油状物2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈(80mg,0.15mmol,26%产率)。对于C₂₆H₂₉ClF₃N₅O₂,LC-MS分析计算值535.20,实验值[M+H]536.0。

[0800] 实施例86(异构体1、2和3):向3.6M HCl在MeOH/MeOAc(326μL,1.174mmol)中的溶液中加入2-(1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈(37mg,0.069mmol),然后将反应混合物在室温搅拌48h。将反应混合物用乙腈稀释,然后蒸发以除去甲醇和乙腈。将残余物溶于乙酸乙酯中,并用NaHCO₃饱和水溶液(2×100mL)、水和盐水洗涤。然后将有机层干燥(Na₂SO₄),过

滤并浓缩。在室温,将残余物溶于THF (124 μ l) 和水 (13 μ l) 中,加入2M LiOH (345 μ l, 0.69mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h,LCMS显示无起始物质。然后,在0 $^{\circ}$ C加入3N HCl (0.4mL),并使其温热至室温。蒸发溶剂,将残余物溶于CH₃CN中,过滤。通过RP-Prep HPLC纯化得到非对映异构体混合物。通过手性制备型SFC分离非对映异构体,得到呈单一立体异构体的实施例86异构体1、2和3,其遵循针对实施例81的程序制备。实施例86异构体1(灰白色固体,5mg):对于C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₄,LC-MS分析计算值554.19,实验值[M+H] 555.1。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ ppm 8.00 (s, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.60 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.01 (td, J=8.9, 4.3Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.31 (dd, J=3.5, 2.3Hz, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 2H), 2.52 (dd, J=16.2, 9.4Hz, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.79-1.58 (m, 4H), 1.12 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.95 (t, J=7.5Hz, 3H)。HPLC(正交法,30%溶剂B开始):RT=12.5min,HI:98%。hGPR40EC₅₀=73nM。实施例86异构体2(灰白色固体,5mg):对于C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₄,LC-MS分析计算值554.19,实验值[M+H] 555.1。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ ppm 7.89 (s, 1H), 7.01-6.94 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.49 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.89 (td, J=8.9, 4.2Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.51-3.39 (m, 2H), 3.20 (dd, J=3.7, 2.1Hz, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.41 (dd, J=16.3, 9.5Hz, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.96 (dd, J=12.4, 5.8Hz, 1H), 1.71-1.48 (m, 3H), 1.01 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.87-0.80 (m, 3H)。HPLC(正交法,30%溶剂B开始):RT=12.5min,HI:96%。hGPR40EC₅₀=599nM。实施例86异构体3(灰白色固体,5mg):对于C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₄,LC-MS分析计算值554.19,实验值[M+H] 555.1。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ ppm 8.00 (s, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 7.01-6.92 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.60 (d, J=9.8Hz, 1H), 4.01 (td, J=8.8, 4.1Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.31 (dd, J=3.5, 2.0Hz, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.52 (dd, J=16.3, 9.3Hz, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.07 (d, J=6.5Hz, 1H), 1.81-1.59 (m, 3H), 1.12 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.95 (t, J=7.5Hz, 3H)。HPLC(正交法,30%溶剂B开始):RT=12.5min,HI:95%。hGPR40EC₅₀=1932nM。

[0801] 实施例87

[0802] 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-d₃-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl

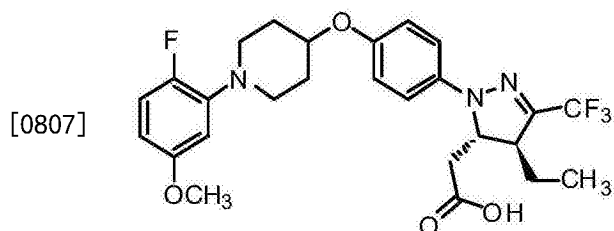


[0804] 遵循针对实施例81的程序制备实施例87(白色泡沫状物,60mg)。对于C₂₅H₂₅D₃ClF₃N₄O₄,LC-MS分析计算值543.19,实验值[M+H] 544.2。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ ppm 7.96 (s, 1H), 7.11 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.99 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.54-4.41 (m, 1H), 4.16 (td, J=8.4, 4.0Hz, 1H), 3.98 (dd, J=12.7, 3.6Hz, 2H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.16 (dd, J=13.2, 9.7Hz, 2H), 2.76 (dd, J=16.3, 3.0Hz, 1H), 2.53 (dd, J=16.3, 9.5Hz, 1H),

2.33-2.20 (m, 1H), 2.12 (br. s., 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.33 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.13 (d, J=6.8Hz, 3H)。HPLC (正交法, 30% 溶剂B开始): RT=11.6min, HI:100%。hGPR40EC₅₀=74nM。hGPR40IP1EC₅₀=6nM。

[0805] 实施例88

[0806] 2-((4S,5S)-和(4R,5R)-4-乙基-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸(异构体1和2)



[0808] 88A. 2,2,2-三氟-N'-(4-甲氧基苯基)乙酰肼:在0℃,向(4-甲氧基苯基)肼(6.0g, 42.1mmol)在THF(150mL)中的经搅拌悬浮液中逐滴加入2,2,2-三氟乙酸酐(6.44mL, 46.3mmol)。将所得混合物在0℃搅拌2.5h,然后再逐滴加入一定量的三氟乙酸酐(2.38mL, 16.9mmol)。在0℃搅拌再5min后,将混合物浓缩,并经由硅胶色谱纯化,得到呈灰白色固体的期望产物(6.48g,65.7%产率):LC-MS[M+Na]257。

[0809] 88B. 2,2,2-三氟-N'-(4-甲氧基苯基)乙脞酰氯:在室温,向2,2,2-三氟-N'-(4-甲氧基苯基)乙酰肼(6.48g,22.14mmol)在EtOAc(120mL)中的经搅拌溶液中加入苯磺酰氯(3.44mL,26.6mmol)。将溶液冷却至0℃,然后向该溶液中逐滴加入N,N-二异丙基乙胺(5.80mL,33.2mmol)。将所得混合物在0℃搅拌20min,然后温热至室温。在室温搅拌过夜后,将混合物用EtOAc稀释,并用饱和NaHCO₃和水洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄)并浓缩,然后经由硅胶色谱(0%至10%EtOAc)纯化粗物质,得到呈淡红色液体的期望产物(4.22g,75%产率):LC-MS[M+H]253、255。

[0810] 88C. (4S,5R)-和(4R,5S)-4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-甲酸甲酯:在真空下对2,2,2-三氟-N'-(4-甲氧基苯基)乙脞酰氯(1.20g, 4.51mmol)、(E)-戊-2-烯酸甲酯(1.593g,13.54mmol)和碳酸银(2.489g,9.03mmol)在二噁烷(20mL)中的经搅拌混合物进行超声处理,然后用氩气再填充三次。将混合物加热至65℃,并在该温度搅拌过夜。然后,过滤混合物,用CH₂Cl₂淋洗滤饼。将合并的滤液浓缩,然后经由硅胶色谱纯化,得到呈淡红色油状物的期望产物(910mg,61.1%产率):LC-MS[M+H]331。

[0811] 88D. ((4S,5R)和(4R,5S)-4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)甲醇:向((4S,5R)和(4R,5S)-4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)甲酸甲酯(910mg,2.76mmol)在THF(5.0mL)和EtOH(10mL)中的经搅拌溶液中加入硼氢化钠(208mg,5.51mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后用1M HCl淬灭。将水性混合物在室温搅拌2.5天。将混合物浓缩,然后经由硅胶色谱纯化,得到呈淡红色油状物的期望产物(705mg,85%产率):LC-MS[M+H]303。

[0812] 88E. 甲烷磺酸((4S,5R)-和(4R,5S)-4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)甲酯:在0℃,向((4S,5R)-和(4R,5S)-4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)甲醇(705mg,2.146mmol)在CH₂Cl₂(10.0mL)中的经搅拌溶液中加入甲烷磺酰氯(0.251mL,3.22mmol),然后加入三乙胺(0.748mL,

5.36mmol)。将所得混合物搅拌过夜,同时使得温度达到室温。将反应混合物用 CH_2Cl_2 稀释,并用饱和 NaHCO_3 和水洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩,然后经由硅胶色谱纯化粗物质,得到呈淡黄色油状物的期望产物(678mg,83%产率):LC-MS[M+H] 381。

[0813] 88F.2-((4S,5S)和(4R,5R)-4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈:向甲烷磺酸((4S,5R)-和(4R,5S)-4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)甲酯(678mg,1.782mmol)的经搅拌溶液中加入氰化钾(239mg,3.56mmol)。将所得混合物加热至 50°C ,并在该温度搅拌19h。在该时间后,将反应混合物冷却至室温,用饱和 NaHCO_3 稀释,然后用 EtOAc 萃取。将有机萃取物用饱和 NaCl 洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈淡橙色油状物的期望产物(512mg,91%产率):LC-MS[M+H] 312。

[0814] 88G.2-((4S,5S)-和(4R,4S)-4-乙基-1-(4-羟基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈:在 -78°C ,在氩气下,向2-((4S,5S)和(4R,5R)-4-乙基-1-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈(512mg,1.628mmol)在 CH_2Cl_2 (4.0mL)中的经搅拌溶液中逐滴加入三溴化硼(0.308mL,3.26mmol)。将所得混合物在 -78°C 搅拌10min,然后使其温热至 0°C 并搅拌1h。此时,将反应混合物用 MeOH (20mL)淬灭,使其温热至室温并搅拌1h。浓缩混合物,然后经由硅胶色谱纯化粗物质,得到呈淡黄色固体的期望产物(427mg,82%产率):LC-MS[M+H] 298。

[0815] 88H.4-甲基苯磺酸1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基酯:在室温,向1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-醇(1.25g,5.55mmol)在 CH_2Cl_2 (25mL)中的经搅拌溶液中加入4-甲基苯-1-磺酰氯(1.270g,6.66mmol),接着加入吡啶(2.244mL,27.7mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后用水洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩,然后经由硅胶色谱纯化粗物质,得到呈白色固体的期望产物(1.38g,65.5%产率):LC-MS[M+H] 380。

[0816] 88I.2-((4S,5S)-和(4R,5R)-4-乙基-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈:向4-甲基苯磺酸1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基酯(390mg,1.0mmol)与2-((4S,5S)-及(4R,5R)-4-乙基-1-(4-羟基苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈(430mg,1.4mmol)在 DMF (10mL)中的经搅拌混合物中加入碳酸铯(1.0g,3.1mmol)。将所得混合物加热至 50°C ,并在该温度下搅拌过夜。然后,将混合物用水稀释并用 EtOAc 萃取。将有机萃取物干燥(Na_2SO_4)并浓缩,然后经由硅胶色谱纯化粗物质,得到呈淡黄色油状物的期望产物(206mg,36.5%产率):LC-MS[M+H] 505。

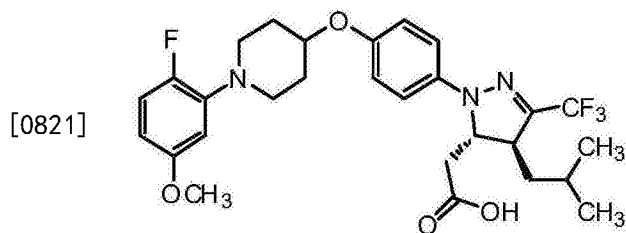
[0817] 88J.2-((4S,5S)-和(4R,5R)-4-乙基-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯:将2-((4S,5S)-和(4R,5R)-4-乙基-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈溶于约3M $\text{HCl}/\text{MeOH}[\text{MeOAc}$ 溶液,6.85mL,通过以下方法制备:在 0°C 将 AcCl (1.45mL)加入到 MeOH (5.4mL)中,然后在室温搅拌30min]中。使所得溶液在室温静置3.5天,然后蒸发。经由硅胶色谱纯化得到呈无色油状物的期望产物(102mg,46.5%产率):LC-MS[M+H] 538。

[0818] 实施例88(异构体1,2):向2-((4S,5S)-和(4R,5R)-4-乙基-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯

(102mg, 0.190mmol) 在 THF (3.0mL) 中的溶液中加入氢氧化锂 (9.1mg, 0.38mmol) 在水 (0.5mL) 中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌过夜。用水稀释混合物, 然后通过逐滴加入 1M 稀 HCl 将水性混合物的 pH 调整至 1。用 CH₂Cl₂ 萃取水性混合物, 然后将有机萃取物干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩, 得到呈粘稠油状物的外消旋产物。通过手性制备型 SFC 分离对映异构体, 得到: 实施例 88 异构体 1 (白色固体, 42mg, 41% 产率): LC-MS [M+H]⁺ 524。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.05 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.96 (m, 1H, 重叠), 6.92 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.70-6.35 (m, 2H), 4.53 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.83 (dd, J=16.0, 3.0Hz, 1H), 2.46 (dd, J=16.1, 10.3Hz, 1H), 2.24-1.88 (m, 4H), 1.75 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.37 (t, J=7.0Hz, 3H)。分析型 HPLC (Zorbax 方法, 50% 溶剂 B 开始): RT=7.45min, HI: 96%。hGPR40EC₅₀=78nM。hGPR40IP1EC₅₀=18nM。实施例 88 异构体 2 (白色固体, 44mg, 44% 产率): LC-MS [M+H]⁺ 524。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.05 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.96 (m, 1H, 重叠), 6.92 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.70-6.35 (m, 2H), 4.53 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.83 (dd, J=16.0, 3.0Hz, 1H), 2.46 (dd, J=16.1, 10.3Hz, 1H), 2.24-1.88 (m, 4H), 1.75 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.37 (t, J=7.0Hz, 3H)。分析型 HPLC (正交法, 0% 溶剂 B 开始): RT=7.45min, HI: 98%。hGPR40EC₅₀=7454nM。

[0819] 实施例 89

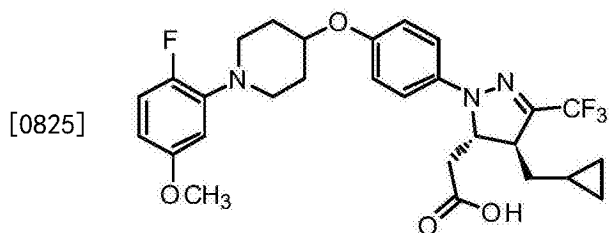
[0820] 2-((4S, 5S)-和(4R, 5R)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-异丁基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸(异构体1和2)



[0822] 遵循针对实施例 88 的程序, 从 (E)-5-甲基己-2-烯酸甲酯制备实施例 89 异构体 1 (白色固体, 15mg) 和异构体 2 (白色固体, 16mg)。实施例 89 异构体 1: LC-MS [M+H]⁺ 552。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.06 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.93 (m, 3H), 6.53 (dd, J=7.2, 3.1Hz, 1H), 6.41 (dt, J=8.8, 3.1Hz, 1H), 4.52 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.95 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 0.94 (t, J=6.4Hz, 3H), 0.92 (t, J=6.2Hz, 3H)。分析型 HPLC (Zorbax 方法, 50% 溶剂 B 开始): RT=8.18min, HI: 96%。hGPR40EC₅₀=7962nM。实施例 89 异构体 2: LC-MS [M+H]⁺ 552。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.06 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.93 (m, 3H), 6.53 (dd, J=7.2, 3.1Hz, 1H), 6.41 (dt, J=8.8, 3.1Hz, 1H), 4.52 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.95 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 0.94 (t, J=6.4Hz, 3H), 0.92 (t, J=6.2Hz, 3H)。分析型 HPLC (Zorbax 方法, 50% 溶剂 B 开始): RT=8.17min, HI: 98%。hGPR40EC₅₀=390nM。

[0823] 实施例 90

[0824] 2-((4S, 5S)-和(4R, 5R)-4-(环丙基甲基)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸(异构体1和2)

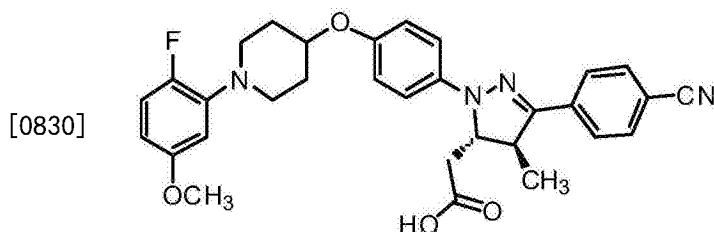


[0826] 90A. (E)-4-环丙基丁-2-烯酸苄基酯:在0℃,在氩气下,向氢氧化钠(0.7g,18mmol)在THF(20mL)中的经搅拌溶液中缓慢加入2-(二甲氧基磷酰基)乙酸苄基酯(3.8g,14mmol)在THF(5.0mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌15min,直至其变成澄清溶液为止,然后逐滴加入2-环丙基乙醛(1.0g,12mmol)在THF(5.0mL)中的溶液。使所得混合物温热至室温并在室温搅拌6h。将反应混合物用水淬灭,并用EtOAc萃取。将有机萃取物干燥(Na₂SO₄)并浓缩,然后经由硅胶色谱纯化粗物质,得到呈无色油状物的期望产物(1.3g,44%产率):LC-MS[M+Na] 239。

[0827] 遵循针对实施例88的程序,从(E)-4-环丙基丁-2-烯酸苄基酯制备实施例90异构体1(白色固体,39mg)和异构体2(白色固体,45mg)。实施例90异构体1:LC-MS[M+H] 550。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ7.06(d,J=9.1Hz,2H),6.92(m,3H),6.54(dd,J=7.2,3.0Hz,1H),6.41(dt,J=8.7,3.0Hz,1H),4.77(d,J=9.9Hz,1H),4.37(m,1H),3.77(s,3H),3.34(m,2H),3.28(m,1H),2.98(m,2H),2.82(dd,J=16.0,2.5Hz,1H),2.46(dd,J=16.0,10.3Hz,1H),2.10(m,2H),1.98(m,2H),1.66(m,1H),1.48(m,1H),0.76(m,1H),0.52(m,1H),0.44(m,1H),0.19-0.08(m,2H)。分析型HPLC(Zorbax方法,50%溶剂B开始):RT=7.89min,HI:98%。hGPR40EC₅₀=1626nM。实施例90异构体2:LC-MS[M+H] 550。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ7.06(d,J=9.1Hz,2H),6.92(m,3H),6.54(dd,J=7.2,3.0Hz,1H),6.41(dt,J=8.7,3.0Hz,1H),4.77(d,J=9.9Hz,1H),4.37(m,1H),3.77(s,3H),3.34(m,2H),3.28(m,1H),2.98(m,2H),2.82(dd,J=16.0,2.5Hz,1H),2.46(dd,J=16.0,10.3Hz,1H),2.10(m,2H),1.98(m,2H),1.66(m,1H),1.48(m,1H),0.76(m,1H),0.52(m,1H),0.44(m,1H),0.19-0.08(m,2H)。分析型HPLC(Zorbax方法,50%溶剂B开始):RT=7.87min,HI:97%。hGPR40EC₅₀=156nM。

[0828] 实施例91

[0829] 2-((4S,5S)-3-(4-氰基苯基)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸TFA



[0831] 91A. 4-((2-(4-甲氧基苯基)亚肼基)甲基)苯甲腈:向4-甲氧基苯基肼盐酸盐(626mg,3.51mmol)和4-氰基苯甲醛(421mg,3.21mmol)在DMF(3.5mL)中的溶液中加入三乙胺(1.0mL,7.14mmol)。在氩气下,将混合物在室温搅拌47h,加入水(6.8mL)并继续搅拌1h。将所得固体过滤,用水(6mL)淋洗,然后溶于CH₂Cl₂(100mL)中。将CH₂Cl₂溶液干燥(Na₂SO₄,过夜)并浓缩,得到呈淡褐色固体的期望产物(857mg,97%产率):LC-MS[M+H] 252。

[0832] 91B. 4-氰基-N'-(4-甲氧基苯基)苯胺酰溴:在0℃,在氩气下,将N-溴代琥珀酰亚胺(612mg, 3.41mmol)加入到4-((2-(4-甲氧基苯基)亚肼基)甲基)苯甲腈(855mg, 3.10mmol)在THF(5.1mL)中的经搅拌溶液中。将混合物在0℃搅拌2.5h,然后在减压下蒸发。经由硅胶色谱纯化得到呈淡褐色固体的期望产物(650mg, 56.6%产率):LC-MS[M+H] 330、332。

[0833] 91C. 4-((4S,5R)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-5-((S)-2-氧代-4-苯基噁唑烷-3-羰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈和4-((4R,5S)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-5-((S)-2-氧代-4-苯基噁唑烷-3-羰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈:将含有4-氰基-N'-(4-甲氧基苯基)苯胺酰溴(416mg, 1.121mmol)和(S,E)-3-(丁-2-烯酰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(300mg, 1.271mmol)在二噁烷(16mL)中的溶液的烧瓶排空并用氩气回填。将碳酸银(877mg, 3.15mmol)加入到该溶液中,将所得悬浮液搅拌并加热至50℃。在该温度下搅拌14.5h后,将反应混合物冷却至室温,并借助CELITE®过滤。用EtOAc(120mL)淋洗滤饼,浓缩合并的滤液和淋洗液。对粗物质进行色谱,得到呈黄色固体的4-((4S,5R)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-5-((S)-2-氧代-4-苯基噁唑烷-3-羰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈(152mg, 28%产率):LC-MS[M+H] 481。进一步的二氧化硅柱洗脱得到非对映异构体的混合物(270mg, 50%产率),接着为呈黄色固体的4-((4R,5S)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-5-((S)-2-氧代-4-苯基噁唑烷-3-羰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈(18mg, 3%产率):LC-MS[M+H] 481。

[0834] 91D. 4-((4S,5R)-5-(羟基甲基)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈:在室温,向4-((4S,5R)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-5-((S)-2-氧代-4-苯基噁唑烷-3-羰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈(171mg, 0.356mmol)在THF(6.0mL)中的溶液中加入硼氢化钠(83mg, 2.172mmol)在水(1.2mL)中的溶液。在室温搅拌4.4h后,将反应混合物冷却至0℃,并用10%KHSO₄(10mL)淬灭。使所得水性混合物温热至室温,并搅拌2h。在减压下将有机溶剂大部分蒸发,然后用CH₂Cl₂(3×30mL)萃取剩余的水性混合物。将合并的有机萃取物干燥(Na₂SO₄)并浓缩。对粗物质进行色谱,得到呈黄色油状物的期望产物(138mg, 99%产率):LC-MS[M+H] 322。

[0835] 91E. 甲烷磺酸((4S,5R)-3-(4-氰基苯基)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)甲酯:在0℃,向4-((4S,5R)-5-(羟基甲基)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈(138mg, 0.35mmol)和甲烷磺酰氯(0.030mL, 0.386mmol)在CH₂Cl₂(3.1mL)中的溶液中加入三乙胺(0.078mL, 0.557mmol)。将混合物在0℃搅拌30min,并在温热至室温的同时搅拌3.2h。然后,将混合物用EtOAc(50mL)稀释,并用饱和NaHCO₃(2×30mL)与饱和NaCl(20mL)洗涤。将EtOAc溶液干燥(Na₂SO₄)并蒸发。在真空下干燥得到呈黄色油状物的期望产物(154mg, 91%产率):LC-MS[M+H] 400。

[0836] 91F. 4-((4S,5S)-5-(氰基甲基)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈:向甲烷磺酸((4S,5R)-3-(4-氰基苯基)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)甲酯(154mg, 0.320mmol)在DMSO(1.4mL)中的溶液中加入氰化钾(25mg, 0.372mmol)。将混合物加热至40℃,并在该温度下搅拌12h,将混合物冷却至室温,用4/1EtOAc/Hex(60mL)稀释,然后用饱和NaHCO₃(2×30mL)、水(2×30mL)与饱和NaCl(30mL)洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄)并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈黄色油状物的期望产物(94mg,

87%产率):LC-MS[M+H] 331。

[0837] 91G.4-((4S,5S)-5-(氰基甲基)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈:在0℃,向4-((4S,5S)-5-(氰基甲基)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈(93mg,0.28mmol)在CH₂Cl₂(0.8mL)中的溶液中加入三氟化硼-二甲硫络合物(0.18mL,1.7mmol)。将反应混合物在0℃搅拌20min,然后在室温搅拌2.7h。将反应混合物冷却至0℃,并用MeOH(6.0mL)、接着用AcCl(0.2mL)将反应淬灭。使混合物温热至室温,搅拌1.5h并蒸发。将残余物吸收在EtOAc(50mL)中,并用5%NaHCO₃(2×25mL)与饱和NaCl(20mL)洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄)并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈黄色油状物的期望产物(87mg,97%产率):LCMS[M+H] 317。

[0838] 91H.甲烷磺酸1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基酯:在0℃,向1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-醇(146mg,0.62mmol)和甲烷磺酰氯(0.067mL,0.86mmol)在CH₂Cl₂(6.2mL)中的溶液中加入三乙胺(0.18mL,1.285mmol)。将混合物在0℃搅拌30min,并在温热至室温的同时搅拌5.0h。然后,将混合物用EtOAc(60mL)稀释,并用饱和NaHCO₃(2×30mL)与饱和NaCl(20mL)洗涤。将EtOAc溶液干燥(Na₂SO₄)并蒸发。在真空下干燥得到呈黄色固体的期望产物(180mg,93%产率):LC MS[M+H] 304。

[0839] 91I.4-((4S,5S)-5-(氰基甲基)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈:向4-((4S,5S)-5-(氰基甲基)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈(41mg,0.128mmol)在DMF(0.25mL)中的溶液中加入碳酸钾(粉末,30mg,0.215mmol)和甲烷磺酸1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基酯(61mg,0.195mmol)。将混合物加热至85℃,并在该温度搅拌24h。然后,将混合物冷却至室温,用1/1EtOAc/Hex(60mL)稀释,并用5%NaHCO₃(2×30mL)、水(30mL)与饱和NaCl(20mL)洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄)并浓缩。通过两次连续色谱(SiO₂,首先95/5CH₂Cl₂/乙醚,然后7/3Hex/EtOAc)纯化得到呈黄色油状物的期望产物(23mg,32.5%产率):LCMS[M+H] 524。

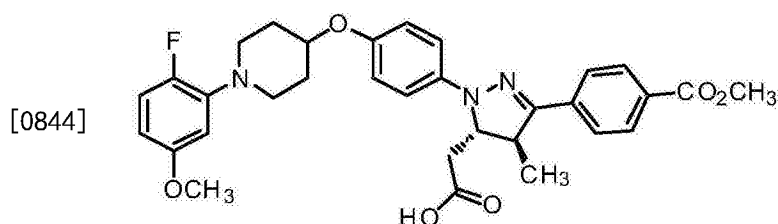
[0840] 91J.2-((4S,5S)-3-(4-氰基苯基)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯和4-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯:将4-((4S,5S)-5-(氰基甲基)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈(22mg,0.040mmol)溶于约3M HCl/MeOH、MeOAc、CH₂Cl₂溶液[6.3mL,通过以下方法制备:在0℃将AcCl(1.3mL)加入到3/2CH₂Cl₂/MeOH(5.0mL)中,然后在室温搅拌30min]中。将所得溶液在室温搅拌12.0h,然后用MeCN(6mL)稀释并蒸发。将残余物吸收在EtOAc(50mL)中,并用5%NaHCO₃(2×30mL)与饱和NaCl(20mL)洗涤。通过制备型RP-HPLC纯化粗物质。将含有较缓慢移动组分的级分合并,用固体NaHCO₃碱化,并在室温部分蒸发,以除去大部分MeCN。用CH₂Cl₂(3×30mL)萃取剩余的水性混合物,然后将合并的萃取物干燥(Na₂SO₄)并浓缩。在真空下干燥得到呈黄色固体的2-((4S,5S)-3-(4-氰基苯基)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯(6mg,27%产率):LC-MS[M+H] 557。将含有较快速移动组分的级分合并,用固体NaHCO₃碱化,并在室温部分蒸发,以除去大部分MeCN。用CH₂Cl₂(3×30mL)萃取剩余的水性混合物,然后将合并的萃取物干燥(Na₂SO₄)并蒸发。将浓缩物溶于1/1CH₂Cl₂/MeOH(4.0mL)中,并使其在室温静置7天,以使能够转化成较缓慢移动的衍生物。

浓缩该溶液,得到呈黄色固体的4-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(10mg,0.015mmol,36.3%产率):LC-MS[M+H]590。

[0841] 实施例91:在室温,向2-((4S,5S)-3-(4-氟基苯基)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯(6.0mg,10 μ mol)在THF(0.4mL)和水(0.04mL)中的经搅拌溶液中加入1.0M氢氧化锂水溶液(0.03mL,0.030mmol)。在室温搅拌5.0h后,将反应混合物部分蒸发,以除去大部分THF。将剩余溶液在水(30mL)与Hex(10mL)之间分配。通过逐滴加入1M HCl使水层酸化至pH 2,并用CH₂Cl₂(3 \times 30mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na₂SO₄)并浓缩。通过制备型RP-HPLC纯化粗物质(5.5mg)。将含有期望酸的级分合并,并在室温部分蒸发,以除去大部分MeCN。用CH₂Cl₂(3 \times 30mL)萃取剩余的水性混合物,然后将合并的萃取物干燥(Na₂SO₄)并蒸发。在真空下干燥得到呈黄色固体的期望产物(3.5mg,51.5%产率):HPLC-50%B开始(RT 6.75,面积%100);LC-MS[M+H]543。¹H NMR(400MHz,CD₂Cl₂) δ 7.82(d,J=8.0Hz,2H),7.66(d,J=8.0Hz,2H),7.14(m,2H),6.96(m,3H),6.69(m,1H),6.50(dt,J=8.9,3.0Hz,1H),4.44(m,2H),3.77(s,3H),3.43(m,3H),3.05(m,2H),2.83(d,J=16.2Hz,1H),2.41(dd,J=16.2,10.6Hz,1H),2.17(m,2H),1.99(m,2H),1.32(d,J=7.2Hz,3H)。分析型HPLC(Zorbax方法,50%溶剂B开始):RT=6.75min,HI:100%。hGPR40EC₅₀=62nM。

[0842] 实施例92

[0843] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸TFA

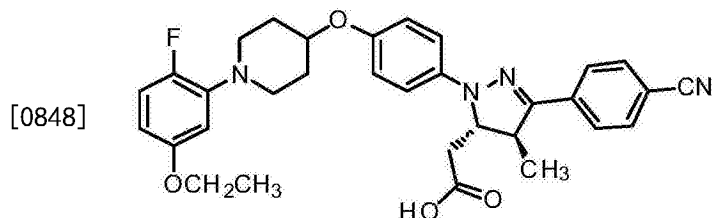


[0845] 在室温,向4-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(10mg,0.015mmol)在THF(0.5mL)和水(0.04mL)中的经搅拌溶液中加入1.0M氢氧化锂水溶液(0.03mL,0.03mmol)。在室温搅拌2.4h后,将混合物冷却至0 $^{\circ}$ C,并用1M HCl(0.04mL)酸化。将水性混合物在CH₂Cl₂(40mL)与水(15mL)之间分配。通过逐滴加入1M HCl将水层pH调整至2,然后振荡双相混合物。收集有机层,用CH₂Cl₂(2 \times 10mL)萃取水层。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),并蒸发。通过制备型RP-HPLC纯化粗物质(8mg)。将含有期望酸的级分合并,并在室温部分蒸发,以除去大部分MeCN。用CH₂Cl₂(3 \times 30mL)萃取剩余的水性混合物,然后将合并的萃取物干燥(Na₂SO₄)并蒸发。在真空下干燥得到呈黄色固体的2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-(甲氧基羰基)苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸TFA(5.0mg,49.0%产率):LC-MS[M+H]576。¹H NMR(500MHz,CD₂Cl₂) δ 8.03(d,J=8.6Hz,2H),7.81(d,J=8.6Hz,2H),7.15(d,J=8.9Hz,2H),7.01(dd,J=12.1,9.0Hz,1H),6.96(d,J=8.9Hz,2H),6.81(m,1H),6.58(dt,J=9.0,3.0Hz,1H),4.45(m,2H),3.90(s,3H),3.77(s,3H),3.55(m,2H),3.47(m,1H),3.14(m,2H),2.83(dd,J=16.3,2.8Hz,

1H), 2.40 (dd, J=16.3, 10.4Hz, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.33 (d, J=7.1Hz, 3H)。分析型HPLC (Zorbax方法, 50%溶剂B开始): RT=7.28min, HI: 99%。hGPR40EC₅₀=139nM。

[0846] 实施例93

[0847] 2-((4S, 5S)-3-(4-氰基苯基)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0849] 93A. 1-(5-乙氧基-2-氟苯基)哌啶-4-醇: 在160℃, 在微波反应器中将哌啶-4-醇(607mg, 5.88mmol)、4-乙氧基-1,2-二氟苯(0.4mL, 2.83mmol)、吡啶(0.6mL)和DMSO(1.2mL)的混合物加热20h。然后, 将混合物在1/4Hex/EtOAc(50mL)与2%NaHCO₃(30mL)之间分配。将有机层用2%NaHCO₃(2×20mL)与饱和NaCl(20mL)洗涤, 干燥(Na₂SO₄)并蒸发。经由硅胶色谱(3/2Hex/EtOAc)纯化得到呈无色油状物的期望产物(222mg, 32.1%产率): LCMS[M+H] 240。

[0850] 93B. 4-((4S, 5S)-5-(氰基甲基)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈: 在室温, 向4-((4S, 5S)-5-(氰基甲基)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈(310mg, 0.970mmol)、1-(5-乙氧基-2-氟苯基)哌啶-4-醇(368mg, 1.492mmol)和三苯基膦(420mg, 1.585mmol)在THF(5.8mL)中的经搅拌溶液中加入偶氮二甲酸二-叔丁酯(375mg, 1.596mmol)。将所得溶液在室温搅拌25h, 然后浓缩。通过两次连续色谱(SiO₂, 首先95/5CHCl₃/乙醚, 然后4/1至3/2Hex/EtOAc)纯化残余物, 得到呈黄色油状物的期望产物(390mg, 74.0%产率): LC-MS[M+H] 538。

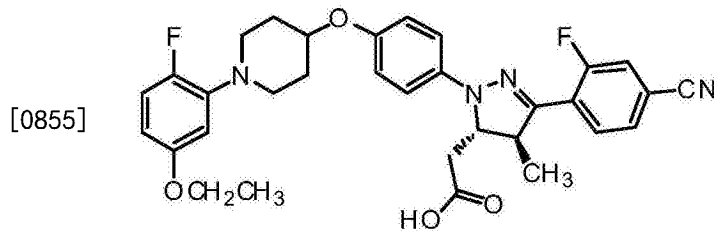
[0851] 93C. 2-((4S, 5S)-3-(4-氰基苯基)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯: 将4-((4S, 5S)-5-(氰基甲基)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈(389mg, 0.716mmol)溶于约2.5M HCl/MeOH、MeOAc、CH₂Cl₂溶液[36.6mL, 通过以下方法制备: 在0℃将AcCl(6.6mL)加入到3/2CH₂Cl₂/MeOH(30.0mL)中, 然后在室温搅拌30min]中。将所得溶液在室温搅拌6.5h, 然后蒸发至约5mL的体积。将油状剩余物自MeOH(2×20mL)汽提(strip), 吸收在EtOAc(100mL)中, 并用5%NaHCO₃(2×50mL)与饱和NaCl(40mL)洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄)并浓缩。经由硅胶色谱纯化得到呈黄色油状物的期望产物(75mg, 18%产率): LC-MS[M+H] 571。

[0852] 实施例93: 在室温, 向2-((4S, 5S)-3-(4-氰基苯基)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯(17mg, 0.03mmol)在THF(0.9mL)和水(0.09mL)中的经搅拌溶液中加入1.0M氢氧化锂水溶液(0.09mL, 0.09mmol)。在室温搅拌4.5h后, 将反应混合物部分蒸发, 以除去大部分THF。将剩余混合物在水(50mL)与Hex(15mL)之间分配。通过逐滴加入1M HCl使水层酸化至pH 2, 然后用CH₂Cl₂(3×30mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na₂SO₄)并浓缩。在真空下干燥残余物, 得到呈黄色固体的期望产物(16.7mg, 92%产率): LC-MS[M+H] 557。¹H NMR(500MHz, CD₂Cl₂) δ 7.82 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.91

(dd, J=12.1, 8.8Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 4.48 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.97 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.85 (dd, J=16.3, 2.8Hz, 1H), 2.41 (dd, J=16.3, 10.5Hz, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.37 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.32 (d, J=7.2Hz, 3H)。分析型HPLC (Zorbax方法, 0%溶剂B开始): RT=8.23min, HI:98%。hGPR40EC₅₀=82nM。hGPR40IP1EC₅₀=7nM。急性口服葡萄糖耐受性: 在0.3mg/kg为-56%。

[0853] 实施例94

[0854] 2-((4S,5S)-3-(4-氰基-2-氟苯基)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸

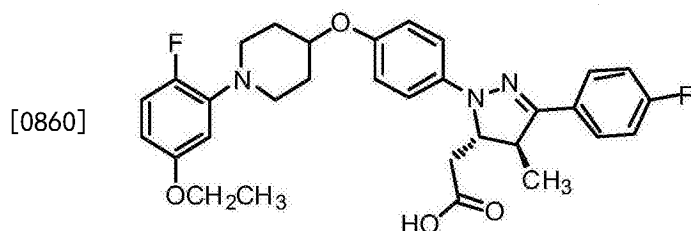


[0856] 94A. 遵循用于制备4-((4S,5S)-5-(氰基甲基)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈(91G)的程序, 由3-氟-4-甲酰基苯甲腈制备4-((4S,5S)-5-(氰基甲基)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲腈: LC-MS[M+H] 335。

[0857] 遵循针对实施例93的程序, 由4-((4S,5S)-5-(氰基甲基)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-3-氟苯甲腈制备实施例94(黄色固体, 11.7mg), 但最终酸的纯化通过反应混合物的酸化、用CH₂Cl₂的萃取和色谱(SiO₂, 95/5CHCl₃/MeOH)来达成。LC-MS[M+H] 575。¹H NMR(500MHz, CD₂Cl₂) δ8.16 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.2, 1.6Hz, 1H), 7.44 (dd, J=11.2, 1.6Hz, 1H), 7.18 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.99 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.95 (dd, J=12.4, 8.8Hz, 1H), 6.55 (dd, J=7.4, 3.0Hz, 1H), 6.44 (dt, J=8.8, 3.0Hz, 1H), 4.53 (d, J=10.3, 2.6Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.01 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.89 (dd, J=16.3, 2.9Hz, 1H), 2.49 (dd, J=16.3, 10.3Hz, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.41 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.32 (d, J=7.2Hz, 3H)。分析型HPLC (Zorbax方法, 0%溶剂B开始): RT=8.16min, HI:100%。hGPR40EC₅₀=59nM。

[0858] 实施例95

[0859] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-乙氧基-2-氟苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0861] 95A. 遵循用于制备4-((4S,5S)-5-(氰基甲基)-1-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈(实施例91G)的程序, 由4-氟苯甲醛及(4-溴苯基)肼制备2-((4S,5S)-1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈。LC-MS[M+H] 372、374。

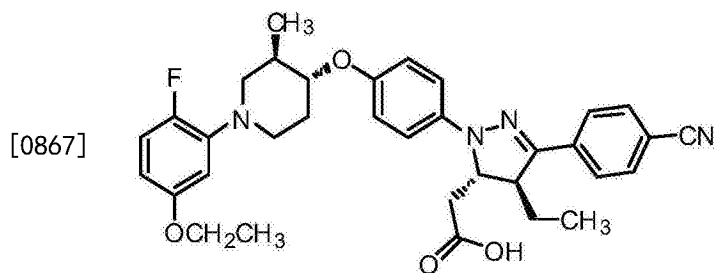
[0862] 95B. 2-((4S,5S)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈:向2-((4S,5S)-1-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈(511mg,1.373mmol)在DMF(15mL)中的经搅拌溶液中加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(558mg,2.196mmol)、乙酸钾(404mg,4.12mmol)和1,1'-双(联苯膦基)二茂铁二氯化钪(II)二氯甲烷络合物(56.5mg,0.069mmol)。用氩气将所得反应混合物吹扫三次,然后加热至80℃。在该温度搅拌过夜后,将反应混合物冷却至室温,用水稀释,并用CH₂Cl₂萃取。将合并的有机萃取物用饱和NaCl洗涤,干燥(Na₂SO₄),并经由硅胶色谱纯化,得到呈淡黄色固体的期望产物(447mg,72.2%产率)。LC-MS[M+H] 420。

[0863] 95C. 2-((4S,5S)-3-(4-氟苯基)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈:在室温,经2min向2-((4S,5S)-3-(4-氟苯基)-4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈(447mg,0.991mmol)在乙酸乙酯(10.0mL)中的经搅拌溶液中加入30%过氧化氢(3.04mL,29.7mmol)。将所得溶液在室温搅拌5h。此时,将反应混合物冷却至0℃,并通过缓慢加入亚硫酸钠水溶液来淬灭。将水性混合物用水稀释,并用CH₂Cl₂萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na₂SO₄),浓缩,并经由硅胶色谱(0%至60%EtOAc/Hex)纯化,得到呈黑色固体的期望产物(226mg,73.7%产率):LC-MS[M+H] 310。

[0864] 遵循针对实施例93的程序,由2-((4S,5S)-3-(4-氟苯基)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈制备实施例95(淡黄色固体,10mg)。将所得TFA盐用当量的LiOH处理,用水稀释,然后通过逐滴加入1M HCl将水性混合物的pH调整至2。用CH₂Cl₂萃取水性混合物,然后将有机萃取物干燥(Na₂SO₄)并浓缩。LC-MS[M+H] 550。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.72(m,2H),7.09(m,4H),6.92(m,3H),6.55(m,1H),6.40(m,1H),4.38(m,2H),3.99(q,J=7.0Hz,2H),3.36(m,3H),2.97(m,2H),2.84(dd,J=16.0,2.9Hz,1H),2.36(dd,J=16.0,10.5Hz,1H),2.11(m,2H),1.98(m,2H),1.40(t,J=7.0Hz,3H),1.32(d,J=7.1Hz,3H)。分析型HPLC(Zorbax方法,0%溶剂B开始):RT=8.81min,HI:97%。hGPR40EC₅₀=108nM。

[0865] 实施例99

[0866] 2-((4S,5S)-3-(4-氰基苯基)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-乙基-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0868] 99A. (E)-戊-2-烯酸酐:向(E)-戊-2-烯酸(5g,48.9mmol)在CH₂Cl₂(50mL)中的经搅拌溶液中加入三乙胺(6.82mL,48.9mmol)。用氩气吹扫所得溶液,然后冷却至0℃。分份缓慢加入三光气(2.90g,9.79mmol),然后在完成加入后,使所得混合物温热至室温,并在氩气下搅拌过夜。通过将氮气吹至反应混合物上来除去溶剂,然后将残余白色固体吸收在EtOAc(20mL)中。过滤所得悬浮液,然后用Et₂O冲洗滤饼。浓缩合并的滤液,得到呈橙色液体的期

望产物 (5.10g, 定量产率): LC-MS [M+Na] 205。

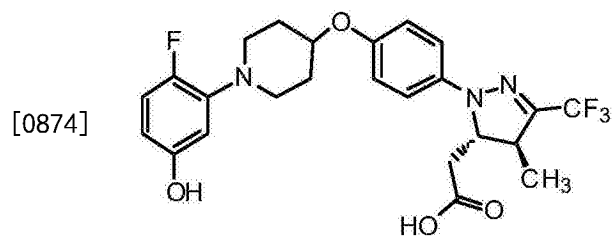
[0869] 99B. (S,E)-3-(戊-2-烯酰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮: 在 -20°C , 向(S)-4-苯基噁唑烷-2-酮(3.8g, 23mmol)、氯化钾(1.017g, 24mmol)和三乙胺(4.32mL, 31mmol)在THF(50mL)中的浅色(light)悬浮液中逐滴加入(E)-戊-2-烯酸酐(5.09g, 27.9mmol)。完成加入后, 移开冷浴, 使混合物温热至室温。将混合物在室温搅拌2.5天, 用EtOAc稀释所得粘稠悬浮液。相继用0.2M HCl、饱和 NaHCO_3 、水与饱和NaCl洗涤混合物。将有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩, 得到橙色液体, 经由硅胶色谱将其纯化, 得到呈白色固体的期望产物(4.37g, 76%产率): LC-MS [M+H] 246。

[0870] 99C. 的程序, 由(S,E)-3-(戊-2-烯酰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮遵循用于制备4-((4S,5S)-5-(氰基甲基)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈(91G)制备4-((4S,5S)-5-(氰基甲基)-4-乙基-1-(4-羟基苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈: LC-MS [M+H] 331。

[0871] 遵循针对实施例93的程序, 由4-((4S,5S)-5-(氰基甲基)-4-乙基-1-(4-羟基苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)苯甲腈和(3R,4S)-1-(5-乙氧基-2-氟苯基)-3-甲基哌啶-4-醇制备实施例99(黄色固体, 5.0mg), 但不需要通过制备型RP-HPLC进行纯化: LC-MS [M+H] 585。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , 选定峰) δ 7.80 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.64 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.91 (1H, 重叠), 6.53 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.98 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.87 (dd, $J=15.8, 3.0\text{Hz}$, 1H), 2.81 (m, 1H, 重叠), 2.39 (dd, $J=15.8, 10.4\text{Hz}$, 1H), 1.40 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.13 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.97 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。分析型HPLC (Zorbax方法, 50%溶剂B开始): RT=8.47min, HI: 98%。hGPR40EC₅₀=25nM。hGPR40IP1EC₅₀=20nM。

[0872] 实施例102

[0873] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-羟基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸

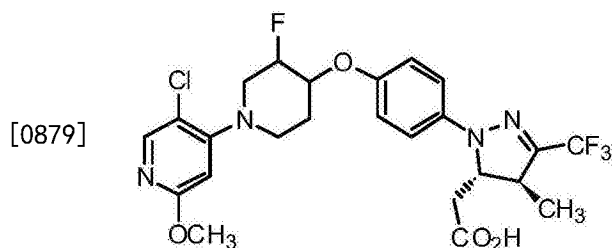


[0875] 102A. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-羟基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸乙酯: 向EtOH(0.86mL)的溶液中加入乙酰氯(0.18mL, 2.6mmol), 以生成无水HCl。加入后, 将混合物温热至室温, 然后加入2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸(实施例1, 0.044g, 0.086mmol)。将混合物在室温搅拌1.5h。将反应混合物蒸发至干。将残余物溶于 CH_2Cl_2 (0.6mL)中, 并冷却至 -78°C , 然后加入 BBr_3 (0.8mL, 8.46mmol)。将反应混合物搅拌2h, 并温热至 -40°C 过夜。将反应溶液倾倒在冰上, 搅动30min后, 用乙酸乙酯萃取该混合物。将有机层用盐水洗涤, 以 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发, 得到85mg黄色油状物, 经由二氧化硅色谱将其纯化, 得到25mg呈澄清油状物的期望产物。对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$, 分析计算值: 523.21, LCMS实验值[M+H]=524.1。

[0876] 实施例102:向2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-羟基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸乙酯(0.01g,0.019mmol)在乙腈(0.3mL)和水(0.2mL)中的溶液中加入氢氧化锂(3mg,0.1mmol),然后将混合物搅拌1h。用乙腈和1N HCl稀释反应混合物,然后经由制备型反相HPLC纯化混合物。蒸发含有产物的级分,以除去乙腈。用CH₂Cl₂将水层萃取2次(2×)。将合并的有机层以Na₂SO₄干燥,然后倾出有机层。蒸发该溶液,得到8mg的白色泡沫状物,将其再溶于乙腈和3M HCl(水溶液)中。将混合物搅拌5min,然后蒸发,并置于泵上过夜,得到8mg呈白色固体的2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-氟-5-羟基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸。对于C₂₄H₂₅F₄N₃O₄,LCMS分析计算值:495.18;实验值[M+H]=496.1。¹H NMR(400MHz,CD₃CN) δ7.61(br.s.,1H),7.12-6.89(m,2H),6.84(d,J=9.1Hz,2H),6.70(br.s.,1H),4.50(br.s.,1H),4.28(d,J=9.6Hz,1H),3.67(br.s.,2H),3.33(br.s.,2H),3.18(br.s.,1H),2.58(dd,J=16.4,3.3Hz,2H),2.34(dd,J=16.4,9.6Hz,4H),1.15(d,J=7.3Hz,3H)。分析型HPLC(正交法):RT=10.2min,HI:98%。hGPR40EC₅₀=190nM。

[0877] 实施例A1(异构体1)和(异构体2)

[0878] 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-氟哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸HCl



[0880] A1A.4-((三甲基硅烷基)氧基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸苄基酯:向4-氧代哌啶-1-甲酸苄基酯(1.3g,5.4mmol)在DMF(4mL)中的溶液中加入三甲基氯硅烷(0.8mL,6.53mmol),接着加入三乙胺(1.5mL,10.89mmol)。将所得异质混合物温热至80℃,并搅拌16h。将冷却的混合物用己烷(50mL)稀释,用饱和NaHCO₃(30mL)和盐水(30mL)洗涤,然后以MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈澄清油状物的4-((三甲基硅烷基)氧基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸苄基酯(1.5g,4.91mmol,90%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.22-7.08(m,5H),4.98-4.94(m,2H),4.60(br.s.,1H),3.77(q,J=2.3Hz,2H),3.42(t,J=5.6Hz,2H),1.94(br.s.,2H),0.04-0.04(m,9H)。

[0881] A1B.3-氟-4-氧代哌啶-1-甲酸苄基酯:在室温,历时10min向4-((三甲基硅烷基)氧基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸苄基酯(1.5g,4.98mmol)在乙腈(31mL)中的溶液中逐份加入SELECTFLUOR[®](2.1g,5.97mmol)。将混合物搅拌2h,然后浓缩至干,并在EtOAc与盐水之间分配。用EtOAc萃取水层,然后将合并的有机相用盐水洗涤,以MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈固体的3-氟-4-氧代哌啶-1-甲酸苄基酯(1.2g,4.78mmol,96%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.51-7.30(m,5H),5.27-5.16(m,2H),4.97-4.70(m,1H),4.47(br.s.,1H),4.33-4.18(m,1H),3.59-3.28(m,2H),2.72-2.41(m,2H)。

[0882] A1C.3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯:向3-氟-4-氧代哌啶-1-甲酸苄基酯(880mg,3.50mmol)在MeOH(7mL)中的溶液中缓慢加入硼氢化钠(130mg,3.50mmol)。1h后,

将10%KHSO₄(10mL)缓慢加入至反应混合物中。用EtOAc(2×30mL)萃取混合物,然后将合并的有机萃取物干燥(Na₂SO₄),过滤,并浓缩,得到3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯(870mg, 3.44mmol, 98%产率)。对于C₁₃H₁₆FN₃, LC-MS分析计算值,实验值[M+H] 253.26254。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.47-7.27 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.75-4.52 (m, 1H), 4.07-3.68 (m, 3H), 3.61-3.04 (m, 2H), 2.22 (d, J=5.0Hz, 1H), 1.93-1.63 (m, 2H)。

[0883] A1D.4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-氟哌啶-1-甲酸苄基酯:在0℃,向3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸苄基酯(410mg, 1.62mmol)在DCM(1.6mL)和三乙胺(670μL, 4.86mmol)中的溶液中加入三氟甲烷磺酸叔丁基二甲基硅烷基酯(390μL, 1.70mmol)。1h后,将NaHCO₃饱和水溶液(10mL)缓慢加入至反应混合物中。用EtOAc(2×30mL)萃取混合物,然后将合并的有机萃取物干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩,得到4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-氟哌啶-1-甲酸苄基酯(450mg, 1.224mmol, 76%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.36-7.20 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.43-4.22 (m, 1H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.88-3.62 (m, 2H), 3.59-3.24 (m, 2H), 1.75-1.50 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.02-0.05 (m, 6H)。

[0884] A1E.4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-氟哌啶:用H₂将4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-氟哌啶-1-甲酸苄基酯(440mg, 1.20mmol)和活化碳载Pd(127mg, 0.120mmol)在MeOH(12mL)中的混合物吹扫30min,并在H₂氛围下在室温搅拌1h。借助CELITE®将混合物过滤,用EtOAc(30mL)和MeOH(30mL)洗涤并浓缩,得到呈澄清油状物的4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-氟哌啶(270mg, 1.157mmol, 97%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ4.50-4.27 (m, 1H), 3.97-3.77 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 1H), 2.93 (ddd, J=13.1, 6.3, 4.1Hz, 1H), 2.82-2.65 (m, 2H), 2.62-2.46 (m, 1H), 1.73-1.50 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.00 (d, J=3.8Hz, 6H)。

[0885] A1F.4-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶:用氬气吹扫4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-氟哌啶(194mg, 0.83mmol)、4-溴-5-氯-2-甲氧基吡啶(185mg, 0.83mmol)和Sphos预催化剂(6mg, 8.3μmol)在THF(1.7mL)中的混合物,然后加入双(三甲基硅烷基)氨基锂(在THF中的1M溶液, 1mL, 1.0mmol)。将反应混合物在70℃加热2h,然后将NaHCO₃饱和水溶液(10mL)缓慢加入至反应混合物中。用EtOAc(2×10mL)萃取混合物,然后将合并的有机萃取物用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。通过色谱纯化得到4-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶(182mg, 0.49mmol, 58%产率)。对于C₁₇H₂₈ClFN₂O₂Si, LC-MS分析计算值374.16, 实验值[M+H] 374.9。

[0886] A1G.1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-氟哌啶-4-醇:向4-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-氟哌啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶(192mg, 0.51mmol)在THF(1.0mL)中的混合物中加入TBAF(0.6mL, 0.61mmol)。将反应混合物在23℃搅拌2h,然后将NaHCO₃饱和水溶液(10mL)缓慢加入至反应混合物中。然后用EtOAc(2×10mL)萃取混合物,将合并的有机萃取物用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。通过色谱纯化得到呈白色泡沫状物的1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-氟哌啶-4-醇(110mg, 0.42mmol, 82%产率)。对于C₁₁H₂₄ClFN₂O₂, LC-MS分析计算值260.07, 实验值[M+H] 261.0。

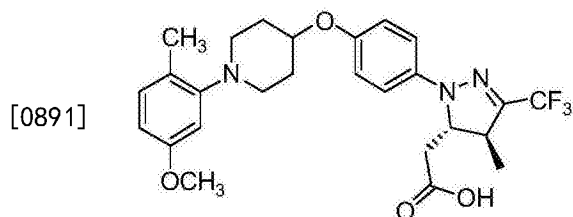
[0887] A1H.2-((4S, 5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-氟哌啶-4-基)氧基)苄基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯:向2-((4S, 5S)-1-(4-羟基苄基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(86mg, 0.27mmol)和1-

(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-氟哌啶-4-醇 (47mg, 0.18mmol) 在甲苯 (2.2mL) 中的溶液中加入三丁基膦 (75 μ L, 0.29mmol)。在搅拌的同时, 将(E)-二氮烯-1,2-二基双(哌啶-1-基甲酮) (73mg, 0.29mmol) 逐份加入至反应混合物中, 然后将反应混合物在50 $^{\circ}$ C加热120min。将混合物冷却至室温, 将6mL己烷加入至混合物中, 然后形成白色固体。过滤混合物, 并浓缩滤液。通过色谱纯化产生呈白色泡沫状物的2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-氟哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯 (20mg, 0.036mmol, 20%产率)。对于C₂₅H₂₇ClF₄N₄O₄, LC-MS分析计算值558.2, 实验值[M+H] 559.2。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.87 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.86-4.61 (m, 1H), 4.31 (ddd, J=10.6, 7.5, 3.6Hz, 2H), 3.87-3.79 (m, 3H), 3.70-3.58 (m, 4H), 3.41-3.26 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.72 (dd, J=16.1, 3.1Hz, 1H), 2.34 (dd, J=16.1, 10.1Hz, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.27 (d, J=7.0Hz, 3H)。

[0888] 实施例A1 (异构体1) 和 (异构体2): 在室温, 向2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-氟哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯 (18mg, 0.032mmol) 在THF (0.3mL) 和水 (30 μ L) 中的经搅拌溶液中加入2N LiOH溶液 (40 μ L, 0.081mmol)。将反应混合物在室温搅拌16h。然后, 在0 $^{\circ}$ C加入1N HCl (80 μ L, 0.081mmol) 至pH=4至5, 接着温热至室温。蒸发溶剂, 将残余物用EtOAc萃取3次。将有机部分以Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过手性制备型SFC分离非对映异构体, 得到呈单一立体异构体的实施例A1异构体1和异构体2。实施例A1异构体1: (白色固体, 5mg)。对于C₂₄H₂₅ClF₄N₄O₄, LC-MS分析计算值544.2, 实验值[M+H] 545.2。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 8.03 (s, 1H), 7.20-6.97 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.94-4.73 (m, 1H), 4.58-4.41 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80-3.69 (m, 1H), 3.48-3.30 (m, 2H), 3.19 (dt, J=12.4, 7.3Hz, 1H), 3.11-3.02 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 3H)。HPLC (正交法, 50%溶剂B开始): RT=9.2min, HI: 100%。hGPR40EC₅₀=184nM。实施例A1异构体2: (白色固体, 5mg)。对于C₂₄H₂₅ClF₄N₄O₄, LC-MS分析计算值544.2, 实验值[M+H] 545.2。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 8.03 (s, 1H), 7.15-6.92 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.92-4.58 (m, 1H), 4.47 (br. s., 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81-3.66 (m, 1H), 3.46-3.30 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.08 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.84 (dd, J=8.7, 3.9Hz, 1H), 1.35-1.30 (m, 3H)。HPLC (正交法, 50%溶剂B开始): RT=9.1min, HI: 100%。hGPR40EC₅₀=218nM。

[0889] 实施例A2

[0890] 2-((4S,5S)-1-(4-(1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)哌啶-4-基氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0892] A2A.1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)哌啶-4-酮。向圆底烧瓶中加入5-甲氧基-2-甲基苯胺 (265mg, 1.93mmol)、K₂CO₃ (40mg, 0.29mmol) 和乙醇 (2.5mL)。在100 $^{\circ}$ C, 历时20min向该混

合物中加入1-苄基-1-甲基-4-氧代哌啶-1-鎓碘盐(960mg, 2.9mmol)在水(1mL)中的浆液, 然后继续搅拌并加热1h。将溶液冷却至室温, 然后将其用CH₂Cl₂(2×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤, 以MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。经由二氧化硅色谱纯化残余物, 得到呈澄清油状物的1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)哌啶-4-酮(120mg, 0.55mmol, 28%产率)。对于C₁₃H₁₇N₂O₂, LC-MS分析计算值: 219.1, 实验值[M+H] 220.1。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.15(d, J=8.1Hz, 1H), 6.69-6.54(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.23(t, J=6.1Hz, 4H), 2.63(t, J=6.1Hz, 4H), 2.33(s, 3H)。

[0893] A2B.1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)哌啶-4-醇。向圆底烧瓶中加入1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)哌啶-4-酮(110mg, 0.49mmol)、THF(2mL)和NaBH₄(19mg, 0.49mmol), 然后将溶液在室温搅拌30min。用水(1mL)淬灭反应, 然后将混合物在EtOAc(30mL)与水(15mL)之间分配。将有机层分离, 用盐水(10mL)洗涤, 以MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。经由二氧化硅色谱纯化粗产物, 得到呈澄清油状物的1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)哌啶-4-醇(95mg, 0.43mmol, 87%产率)。对于C₁₃H₁₉N₂O₂, LC-MS分析计算值: 221.3, 实验值[M+H] 222.2。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 7.09(d, J=8.3Hz, 1H), 6.62(d, J=2.8Hz, 1H), 6.55(dd, J=8.3, 2.5Hz, 1H), 3.86(d, J=3.3Hz, 1H), 3.18-3.06(m, 2H), 2.79-2.65(m, 2H), 2.27-2.23(m, 3H), 2.10-1.99(m, 2H), 1.75(dtd, J=12.7, 9.3, 3.7Hz, 2H), 1.48(br. s., 1H)。

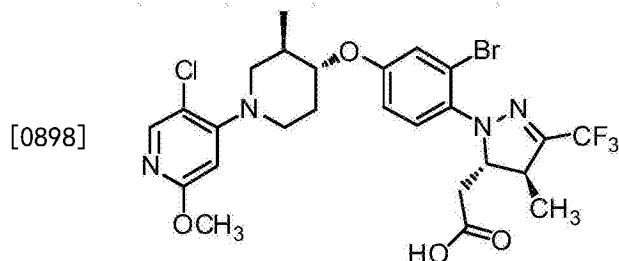
[0894] A2C.2-((4S, 5S)-1-(4-(1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)哌啶-4-基氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯。向圆底烧瓶中加入1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)哌啶-4-醇(35mg, 0.16mmol)、2-((4S, 5S)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(50mg, 0.16mmol)、甲苯(1mL)、Bu₃P(0.062mL, 0.25mmol)和1,1'-((偶氮二羰基)二哌啶(63.8mg, 0.253mmol)。将反应混合物在65℃搅拌1hr。将反应溶液冷却并用庚烷稀释。过滤混合物并浓缩滤液。经由硅胶色谱纯化残余物, 得到呈澄清油状物的2-((4S, 5S)-1-(4-(1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(45mg, 0.087mmol, 55%产率)。对于C₂₇H₃₂F₃N₃O₄, LC-MS分析计算值: 519.2, 实验值[M+H] 520.2。

[0895] 实施例A2: 向圆底烧瓶中加入2-((4S, 5S)-1-(4-(1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸甲酯(45mg, 0.087mmol)、2M LiOH(0.26mL, 0.52mmol)和THF(1mL)。将反应溶液在室温搅拌1.5h, 然后用1N HCl使溶液酸化至pH<4。用EtOAc(10mL)萃取混合物。用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤有机层, 然后将其以MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。通过Prep-HPLC纯化残余物, 得到2-((4S, 5S)-1-(4-(1-(5-甲氧基-2-甲基苯基)哌啶-4-基氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基)乙酸(31mg, 0.062mmol, 71%产率)。对于C₂₆H₃₀F₃N₃O₄, LC-MS分析计算值: 505.2, 实验值[M+H] 506.1。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 7.12-7.03(m, 3H), 6.99(d, J=9.1Hz, 2H), 6.59(br. s., 1H), 6.55(dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 4.45(d, J=3.9Hz, 2H), 3.72(s, 4H), 3.39-3.33(m, 2H), 3.05(d, J=4.4Hz, 2H), 2.78(t, J=9.9Hz, 2H), 2.66(dd, J=16.2, 3.0Hz, 1H), 2.18(s, 3H), 2.05(br. s., 2H), 1.85-1.72(m, 2H), 1.27(d, J=6.9Hz, 3H)。hGPR40EC₅₀=161nM。

[0896] 实施例A3

[0897] 2-((4S, 5S)-1-(2-溴-4-(((3R, 4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-

4-基) 氧基) 苯基) -4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙酸



[0899] A3A. (4S,5R)-1-(4-溴苯基)-5-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑: 在室温, 向((4S,5R)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基) 甲醇(1G, 285mg, 0.845mmol) 和咪唑(151mg, 2.198mmol) 在二氯甲烷(2.7mL) 中的溶液中逐滴加入叔丁基二甲基氯硅烷(171mg, 1.10mmol) 在CH₂Cl₂(1.4mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌19h。在该时间后, 将混合物用EtOAc(70mL) 稀释, 并用饱和NaHCO₃(2×30mL) 与饱和NaCl(20mL) 洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄) 并蒸发。对粗物质进行色谱(SiO₂, 9/1Hex/乙醚) 得到呈无色油状物的(4S,5R)-1-(4-溴苯基)-5-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑(351mg, 92%产率): LC-MS[M+H] 451, 453。

[0900] A3B. (4S,5R)-5-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑: 将含有(4S,5R)-1-(4-溴苯基)-5-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑(351mg, 0.778mmol)、双(频哪醇合)二硼(230mg, 0.897mmol) 和乙酸钾(232mg, 2.340mmol) 在DMF(1.4mL) 中的悬浮液的烧瓶排空, 并用氩气回填。将[1,1-双(联苯膦基)二茂铁]氯化钪(II) 与二氯甲烷(32mg, 0.039mmol) 的络合物加入到悬浮液中, 然后在氩气下通过超声辐照使混合物脱气5min。将混合物加热至80℃, 并在该温度搅拌6.0h。此时, 使反应混合物冷却至室温, 同时再搅拌12h。借助CELTITE[®] 过滤反应混合物, 然后用EtOAc(80mL) 冲洗滤饼。将合并的滤液和淋洗液用10%Na₂CO₃(2×40mL)、水(40mL) 与饱和NaCl(40mL) 洗涤, 干燥(Na₂SO₄) 并蒸发。在室温向残余物和咪唑(116mg, 1.69mmol) 在CH₂Cl₂(2.1mL) 中的溶液中逐滴加入叔丁基二甲基氯硅烷(132mg, 0.85mmol) 在CH₂Cl₂(1.1mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌14h, 然后用EtOAc(80mL) 稀释, 并用饱和NaHCO₃(2×40mL) 与饱和NaCl(40mL) 洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄) 并蒸发。对粗物质进行色谱(SiO₂, 95/5至9/1Hex/乙醚), 得到呈无色油状物的(4S,5R)-5-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑(318mg, 82%产率): LC-MS[M+H] 499。

[0901] A3C. 4-((4S,5R)-5-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基) 苯酚: 在室温, 向(4S,5R)-5-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑(227mg, 0.455mmol) 在EtOAc(2.0mL) 中的经搅拌溶液中逐滴加入30%过氧化氢(0.7mL, 6.85mmol)。将反应混合物在室温搅拌21h。在该时间后, 将混合物冷却至0℃, 并用10%Na₂S₂O₃(11mL) 处理。将所得水性混合物在室温搅拌2h, 然后用EtOAc(3×40mL) 萃取。将有机萃取物用饱和NaCl(20mL) 洗涤, 干燥(Na₂SO₄) 并浓缩。对粗残余物进行色

谱(SiO₂,7/3Hex/EtOAc)得到呈白色固体的4-((4S,5R)-5-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-1-基)苯酚(156mg,88%产率):LC-MS[M+H]389。

[0902] A3D.3-溴-4-((4S,5R)-5-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-1-基)苯酚:在0℃,向4-((4S,5R)-5-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-1-基)苯酚(44.5mg,0.115mmol)在CH₂Cl₂(2.3mL)中的经搅拌溶液中分三份加入溴化过溴化吡啶鎓(pyridinium bromide perbromide)(41mg,0.115mmol)。加入一份后,溶液变成紫色,对其进行搅拌,直至其变回澄清为止,然后加入下一份。加入最后一份后,搅拌反应混合物直至消色为止,然后用10%Na₂S₂O₃(4.0mL)淬灭。使水性混合物温热至室温并搅拌30min。将最终混合物在EtOAc(50mL)与水(10mL)之间分配。将有机层用5%NaHCO₃(2×30mL)与饱和NaCl(20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并蒸发。在室温,向残余物在CH₂Cl₂(0.5mL)中的溶液中逐滴加入叔丁基二甲基氯硅烷(32mg,0.206mmol)在CH₂Cl₂(0.25mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌7.3h。此时,加入另外的咪唑(28mg,0.407mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(32mg,0.206mmol)在二氯甲烷(0.25mL)中的溶液,并在室温再继续搅拌11h。将混合物用EtOAc(50mL)稀释,并用饱和NaHCO₃(2×20mL)与饱和NaCl(20mL)洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄)并蒸发。向所得残余物在DMF(0.45mL)中的溶液中加入水(0.05mL),接着加入碳酸铯(30mg,0.092mmol)。将所得黄色溶液在室温搅拌26h。在该时间后,将溶液用醚(40mL)稀释,并用饱和NaCl(20mL)洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄)并蒸发,然后对粗物质进行色谱(SiO₂,4/1Hex/EtOAc),得到异构体芳基溴化物的混合物(30mg)。通过色谱分离该异构体混合物(SiO₂,96/4CHCl₃/乙醚),得到呈无色油状物的3-溴-4-((4S,5R)-5-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-1-基)苯酚(11mg,14.21%产率):LC-MS[M+H]467、469。

[0903] A3E.4-((3R,4R)-4-(3-溴-4-((4S,5R)-5-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-1-基)苯氧基)-3-甲基哌啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶:在室温,向3-溴-4-((4S,5R)-5-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-1-基)苯酚(10.2mg,0.022mmol)、(3R,4S)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-醇(81I,11mg,0.042mmol)和三苯基膦(13mg,0.049mmol)在THF(0.2mL)中的经搅拌溶液中加入偶氮二甲酸二-叔丁酯(11mg,0.047mmol)。将所得溶液在室温搅拌59h,然后蒸发。对残余物进行色谱(SiO₂,96/4CHCl₃/乙醚),得到呈无色油状物的4-((3R,4R)-4-(3-溴-4-((4S,5R)-5-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-1-基)苯氧基)-3-甲基哌啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶(14mg,66%产率):LC-MS[M+H]705、707、709。

[0904] A3F.((4S,5R)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基)甲醇:将4-((3R,4R)-4-(3-溴-4-((4S,5R)-5-(((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-1-基)苯氧基)-3-甲基哌啶-1-基)-5-氯-2-甲氧基吡啶溶于约1.1M HCl/MeOH、MeOAc溶液[3.25mL,通过以下方法制备:在0℃将AcCl(0.25mL)加入到MeOH(3.0mL)中,然后在室温搅拌30min]中。使所得溶液在室温静置12h。在该时间后,将溶液用MeCN(4mL)稀释并蒸发。将残余物吸收自EtOAc(40mL)中,并用5%NaHCO₃(2×20mL)与饱和

NaCl (20mL) 洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。对粗物质进行色谱 (SiO₂, 4/1 至 7/3Hex/EtOAc) 得到呈无色油状物的 ((4S,5R)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基) 甲醇 (9mg, 82% 产率): LC-MS [M+H] 591、593。

[0905] A3G. 甲烷磺酸 ((4S,5R)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基) 甲酯: 在 0℃, 向 ((4S,5R)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基) 甲醇 (9mg, 0.016mmol) 和甲烷磺酰氯 (2μL, 0.026mmol) 在 CH₂Cl₂ (0.3mL) 中的溶液中加入三乙胺 (5μL, 0.036mmol)。将混合物在 0℃ 搅拌 30min, 并在温热至室温的同时搅拌 3.0h。然后, 将混合物用 EtOAc (30mL) 稀释, 并用饱和 NaHCO₃ (2×15mL) 与饱和 NaCl (15mL) 洗涤。将 EtOAc 溶液干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发。在真空下干燥得到呈淡黄色油状物的甲烷磺酸 ((4S,5R)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基) 甲酯 (10mg, 97% 产率): LC-MS [M+H] 669、671。

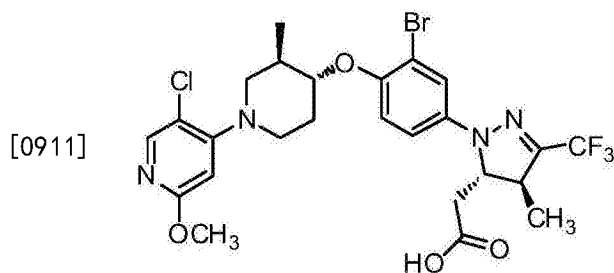
[0906] A3H. 2-((4S,5S)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基) 乙腈: 向甲烷磺酸 ((4S,5R)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基) 甲酯 (10mg, 0.015mmol) 在 DMSO (0.2mL) 中的溶液中加入氰化钾 (2.0mg, 0.030mmol)。将混合物加热至 40℃, 并在该温度在氩气下搅拌 8.5h。此时, 将混合物冷却至室温, 然后再搅拌 12h。将混合物用 EtOAc (40mL) 稀释, 并用饱和 NaHCO₃ (2×15mL)、水 (2×15mL) 与饱和 NaCl (10mL) 洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。对粗物质进行色谱 (SiO₂, 7/3Hex/EtOAc), 得到呈无色油状物的 2-((4S,5S)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基) 乙腈 (7mg, 78% 产率): LC-MS [M+H] 600、602。

[0907] A3I. 2-((4S,5S)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基) 乙酸甲酯: 将 2-((4S,5S)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基) 乙腈 (7mg, 0.012mmol) 溶于约 3M HCl/MeOH、CH₂Cl₂、MeOAc 溶液 [3.8mL, 通过以下方法制备: 在 0℃ 将 AcCl (0.8mL) 加入到 3/2CH₂Cl₂/MeOH 溶液 (3.0mL) 中, 然后在室温搅拌 20min] 中。使所得溶液在室温静置 29h。在该时间后, 蒸发溶液, 然后从 MeOH (2×4mL) 中汽提剩余油状物质。将残余物溶于约 3M HCl/MeOH、MeOAc 溶液 [3.8mL, 通过以下方法制备: 在 0℃ 将 AcCl (0.8mL) 加入到 MeOH (3.0mL) 中, 然后在室温下搅拌 30min] 中。将所得溶液加热至 40℃, 然后使其在该温度静置 23.0h。在该时间后, 将溶液冷却至室温, 用 MeCN (4mL) 稀释并蒸发。将残余物吸收在 EtOAc (40mL) 中, 并用饱和 NaHCO₃ (2×35mL) 与饱和 NaCl (30mL) 洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。对粗物质进行色谱 (SiO₂, 4/1Hex/EtOAc), 得到呈无色油状物的 2-((4S,5S)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡啶-5-基) 乙酸甲酯 (7mg, 89% 产率): LC-MS [M+H] 633、635。

[0908] 实施例A3: 在室温, 向2-((4S,5S)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸甲酯(6.5mg, 10.25 μ mol)在THF(0.5mL)及水(0.04mL)中的经搅拌溶液中加入1.0M 氢氧化锂水溶液(0.04mL, 0.040mmol)。将混合物在室温搅拌13.5h, 然后部分蒸发以除去大部分THF。将剩余溶液在水(40mL)与Hex(15mL)之间分配。通过逐滴加入1M HCl使水层酸化至pH 2, 然后用CH₂Cl₂(3 \times 30mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na₂SO₄)并浓缩。在真空下干燥残余物, 得到呈白色固体的2-((4S,5S)-1-(2-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸(6mg, 89%产率): LC-MS[M+H] 619, 621. ¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 7.96(s, 1H), 7.21(d, J=8.8Hz, 1H), 7.19(d, J=8.8Hz, 1H), 6.91(dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 6.29(s, 1H), 4.63(m, 1H), 3.99(dt, J=4.1, 8.8Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.52(m, 2H), 3.27(m, 1H), 2.89(m, 1H), 2.66(dd, J=12.2, 9.3Hz, 1H), 2.41(m, 2H), 2.18(m, 2H), 1.79(m, 1H), 1.41(d, J=7.1Hz, 3H), 1.10(d, J=6.8Hz, 3H)。分析型HPLC(Zorbax方法, 0%溶剂B开始): RT=8.69min, HI: 97%。hGPR40EC₅₀=844nM。

[0909] 实施例A4

[0910] 2-((4S,5S)-1-(3-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙酸



[0912] A4A. 2-((4S,5S)-4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈: 将含有2-((4S,5S)-1-(4-溴苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈(1I, 645mg, 1.863mmol)、双(频哪醇合)二硼(560mg, 2.183mmol)和乙酸钾(573mg, 5.78mmol)在DMF(3.4mL)中的悬浮液的烧瓶排空, 并用氩气回填。将[1,1-双(联苯膦基)二茂铁]二氯化钨(II)与二氯甲烷(76mg, 0.093mmol)的络合物加入到悬浮液中, 然后在氩气下通过超声辐照5min使混合物脱气。将混合物加热至78 $^{\circ}$ C, 并在该温度搅拌10.8h。在该时间后, 借助CELITE[®]过滤反应混合物, 然后用EtOAc(130mL)冲洗滤饼。用10%Na₂CO₃(50mL)、饱和NaHCO₃(70mL)、水(70mL)与饱和NaCl(50mL)洗涤合并的滤液和淋洗液。将有机层干燥(Na₂SO₄)并蒸发。对粗物质进行色谱(SiO₂, 4/1至7/3Hex/EtOAc), 得到呈无色油状物的2-((4S,5S)-4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈(642mg, 88%产率): LC-MS[M+H] 394。

[0913] A4B. 2-((4S,5S)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈: 在室温, 向2-((4S,5S)-4-甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基)乙腈(572mg, 1.455mmol)在EtOAc(6.4mL)中的经搅拌溶液中逐滴加入30%过氧化氢(2.3mL, 22.52mmol)。将反应混合物在室

温搅拌22h。在该时间后,将混合物冷却至0℃,并用10%Na₂S₂O₃ (35mL) 处理。将所得水性混合物在室温搅拌2h,然后用EtOAc (3x50mL) 萃取。将有机萃取物用饱和NaCl (40mL) 洗涤,干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。对粗物质进行色谱 (SiO₂, 3/2Hex/EtOAc) 得到呈淡黄色油状物的2-((4S,5S)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙腈 (391mg, 94%产率):LC-MS[M+H] 284。

[0914] A4C.2-((4S,5S)-1-(3-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙腈:在室温,向2-((4S,5S)-1-(4-羟基苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙腈 (179mg, 0.489mmol)、(3R,4S)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-醇 (811, 228mg, 0.881mmol) 和三苯基膦 (262mg, 0.988mmol) 在THF (2.9mL) 中的经搅拌溶液中加入偶氮二甲酸二-叔丁酯 (231mg, 0.984mmol)。将所得溶液在室温搅拌24h,然后蒸发。对残余物进行色谱 (SiO₂230-400目, 96/4CHCl₃/乙醚), 得到呈无色油状物的2-((4S,5S)-1-(3-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙腈 (257mg, 87%产率):LC-MS[M+H] 600、602。

[0915] A4D.2-((4S,5S)-1-(3-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙酸甲酯:将2-((4S,5S)-1-(3-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙腈 (258mg, 0.425mmol) 溶于约3M HCl/MeOH、CH₂Cl₂、MeOAc溶液 [12.6mL, 通过以下方法制备:在0℃将AcCl (2.6mL) 加入至3/2CH₂Cl₂/MeOH溶液 (10.0mL) 中,然后在室温搅拌20min] 中。使所得溶液在室温静置18h。蒸发溶液,然后从MeOH (2×10mL) 中汽提剩余油状材料。将残余物溶于约3MHCl/MeOH、MeOAc溶液 [12.6mL, 通过以下方法之别:在0℃将AcCl (2.6mL) 加入至MeOH (10.0mL) 中,然后在室温搅拌30min] 中。将所得溶液加热至40℃,并使其在该温度静置23.0h。在该时间后,将溶液冷却至室温,用MeCN (10mL) 稀释并蒸发。将残余物吸收在EtOAc (60mL) 中,并用饱和NaHCO₃ (2×35mL) 与饱和NaCl (30mL) 洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。对粗物质进行色谱 (SiO₂, 4/1Hex/EtOAc), 得到呈白色固体的2-((4S,5S)-1-(3-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙酸甲酯:2-((4S,5S)-1-(3-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙腈 (247mg, 92%产率):LC-MS[M+H] 633、635。

[0916] 实施例A4:在室温,向2-((4S,5S)-1-(3-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙酸甲酯 (44mg, 0.069mmol) 在THF (2.0mL) 和水 (0.2mL) 中的经搅拌溶液中加入1.0M氢氧化锂水溶液 (0.2mL, 0.200mmol)。在室温搅拌4.5h后,使反应混合物部分蒸发,以除去大部分THF。将剩余溶液在水 (50mL) 与Hex (15mL) 之间分配。通过逐滴加入1M HCl使水层酸化至pH 2,然后用CH₂Cl₂ (3×30mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。在真空下干燥残余物,得到呈白色固体的2-((4S,5S)-1-(3-溴-4-(((3R,4R)-1-(5-氯-2-甲氧基吡啶-4-基)-3-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)-4,5-二氢-1H-吡唑-5-基) 乙酸 (43mg, 100%产率):LC-MS[M+H] 619, 621。¹HNMR (500MHz, CD₂Cl₂) δ7.97 (s, 1H), 7.36

(d, J=2.8Hz, 1H), 7.02 (dd, J=9.0, 2.8Hz, 1H), 6.95 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.02 (dt, J=3.9, 8.3Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.84 (dd, J=16.5, 3.1Hz, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.35 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.17 (d, J=6.7Hz, 3H)。分析型HPLC (Zorbax方法, 50%溶剂B开始): RT=8.55min, HI:100%。hGPR40EC₅₀=45nM。

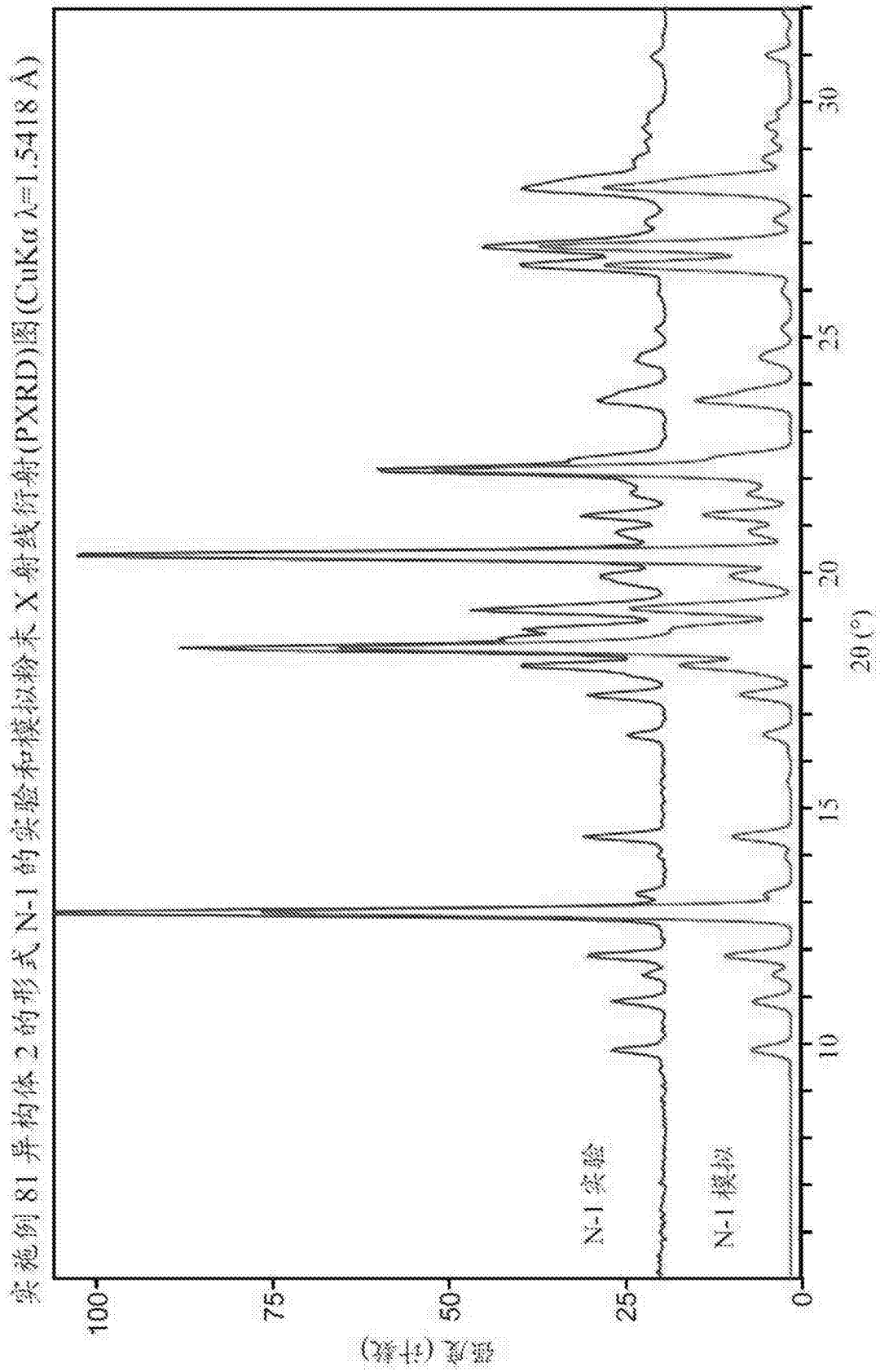


图1

实施例 81 异构体 2 的形式 N-1 的差示扫描量热法(DSC)温度记录图

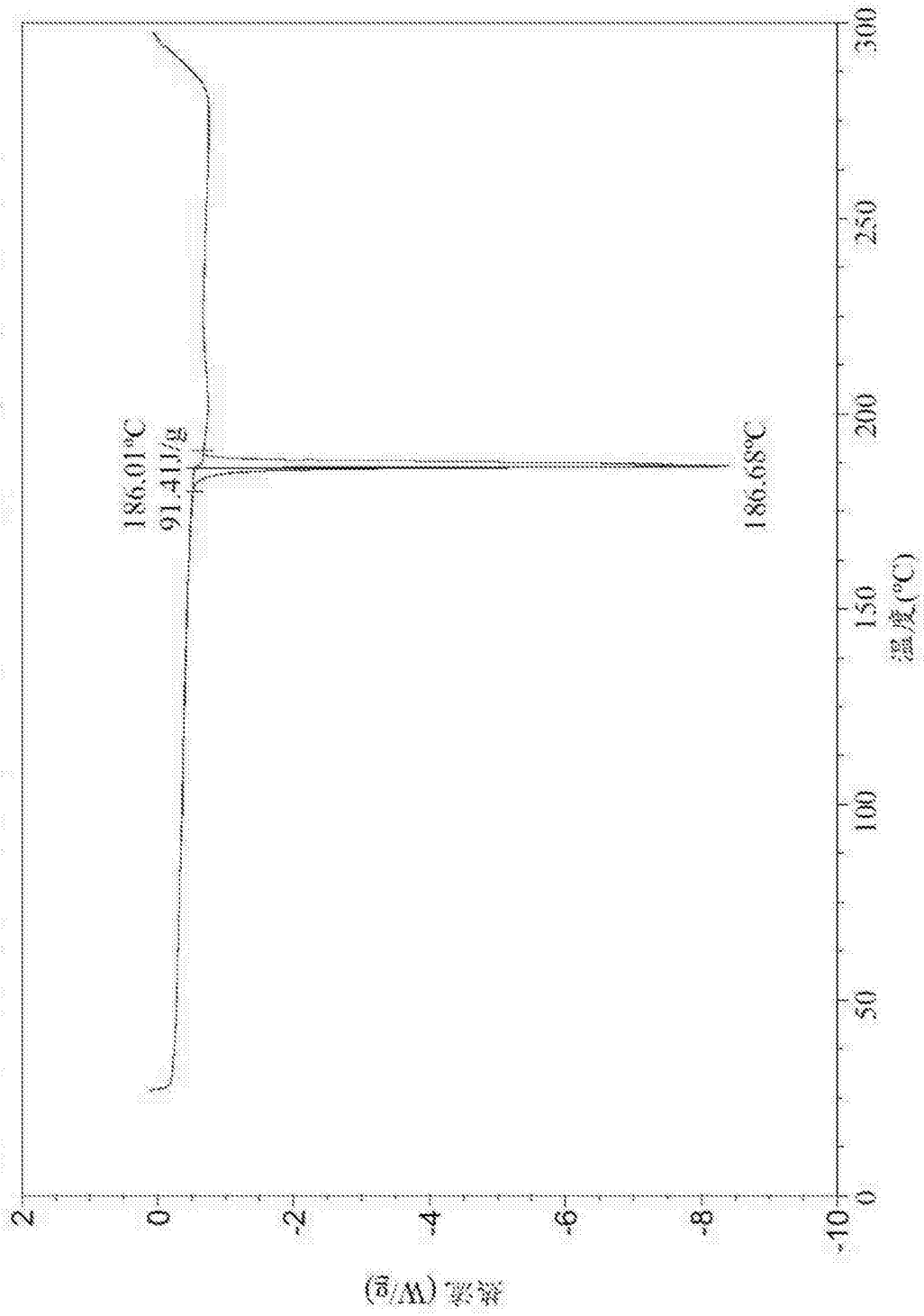


图2

实施例 81 异构体 2 的形式 N-I 的热重分析(TGA)温度记录图

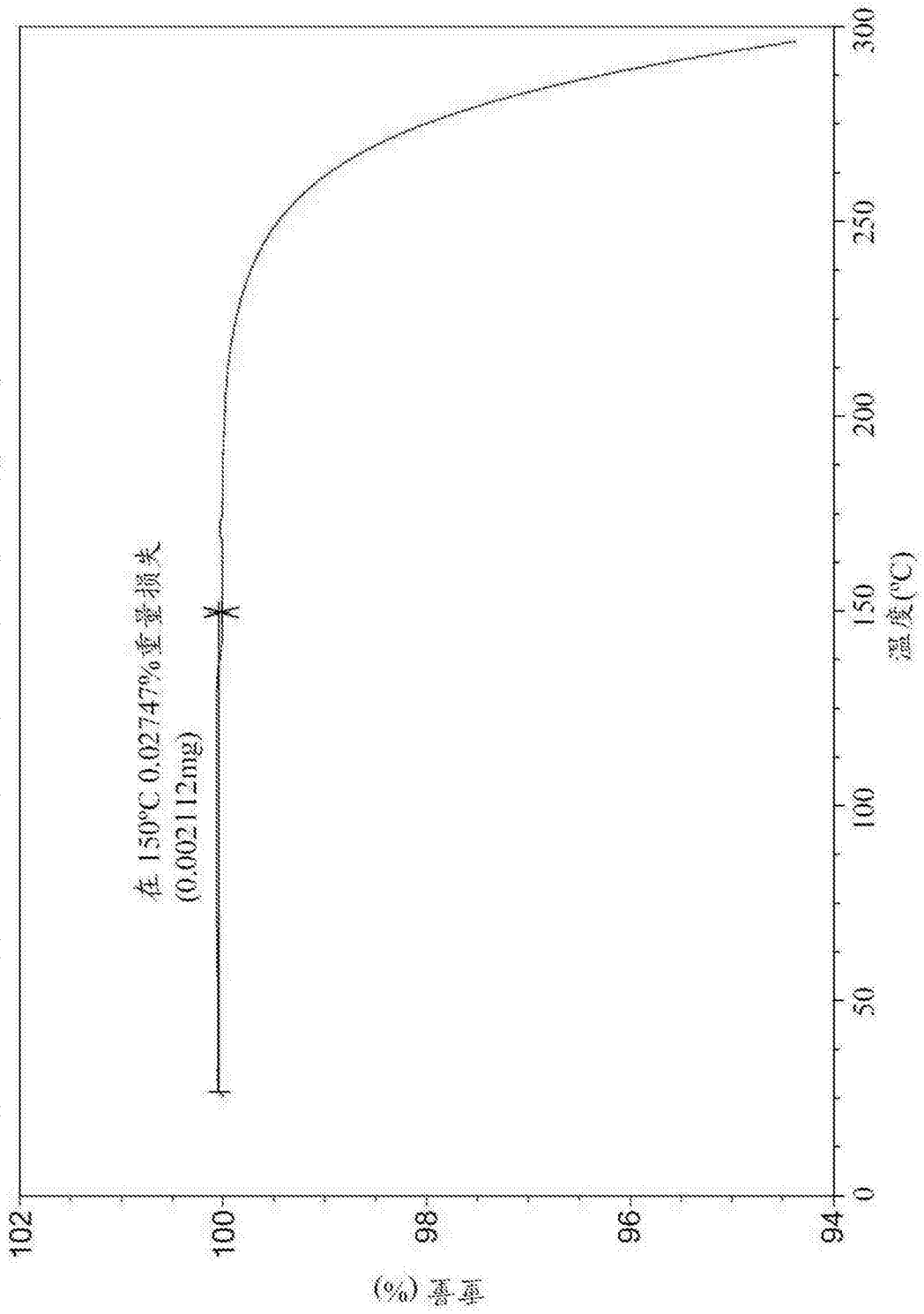


图3

实施例 81 异构体 2 的形式 N-1 的等温吸附曲线

吸附/脱附等温线

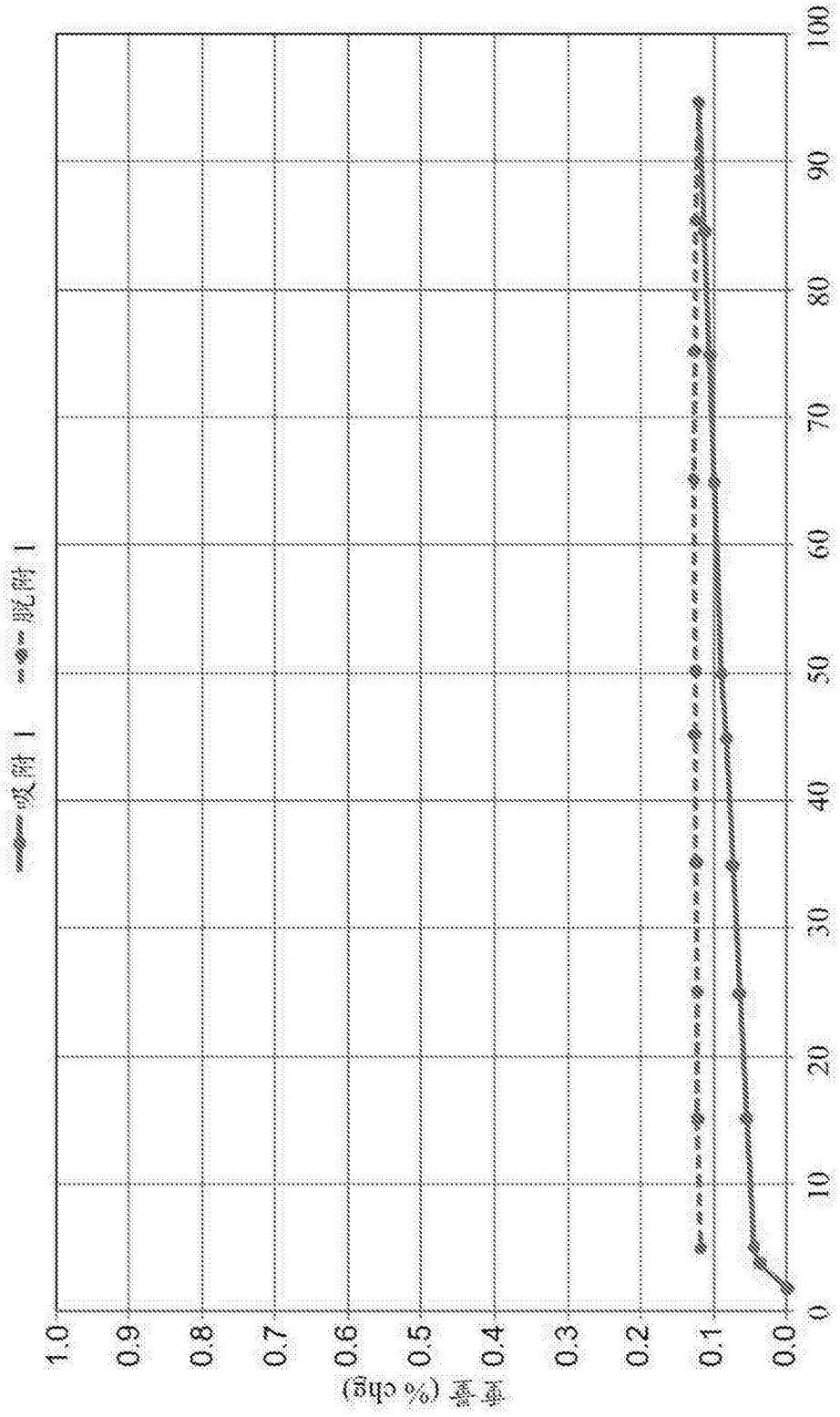


图4

在大鼠中实施例 81 异构体 2 与 BMS DPP4i 的急性组合研究的葡萄糖波动曲线

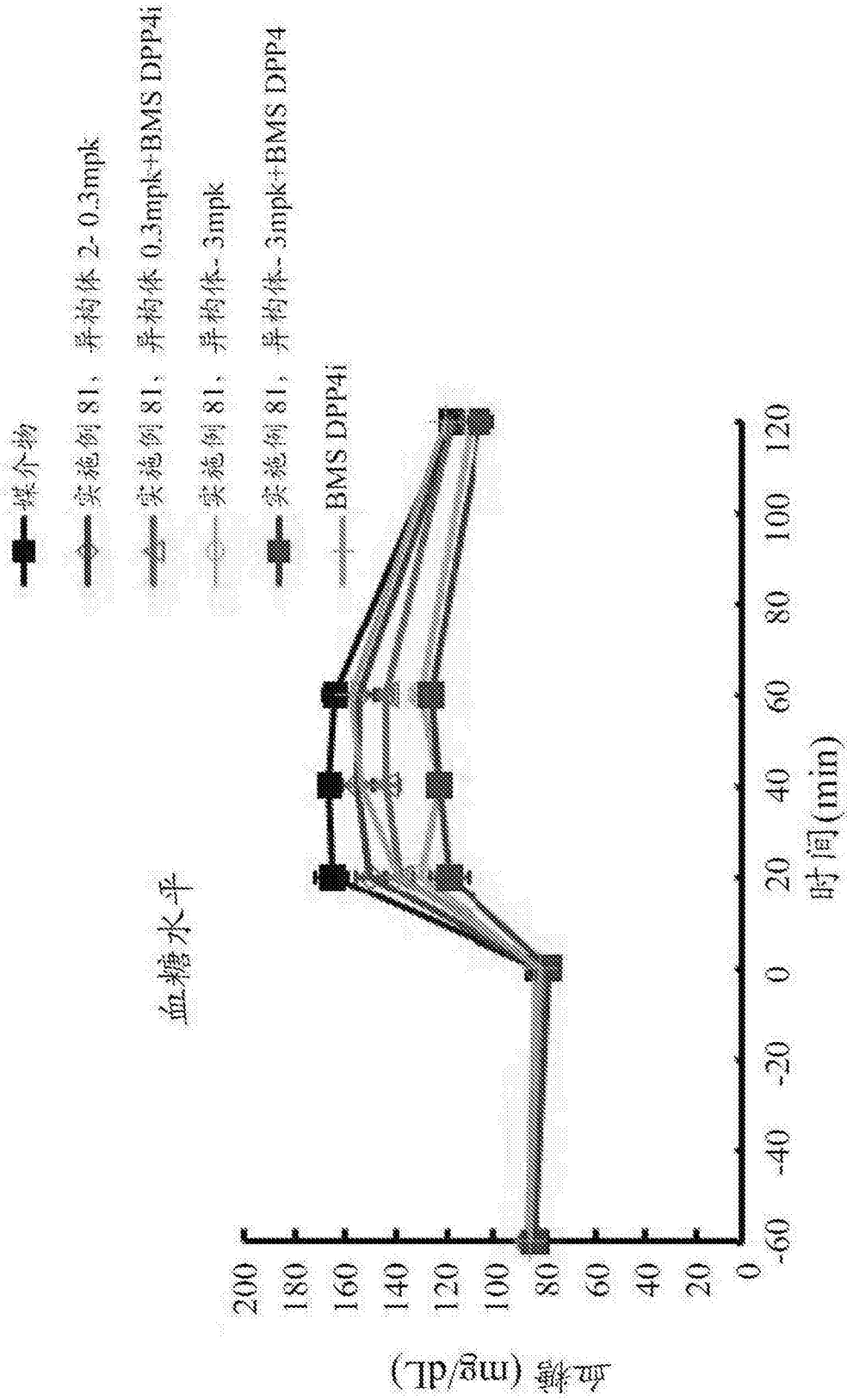
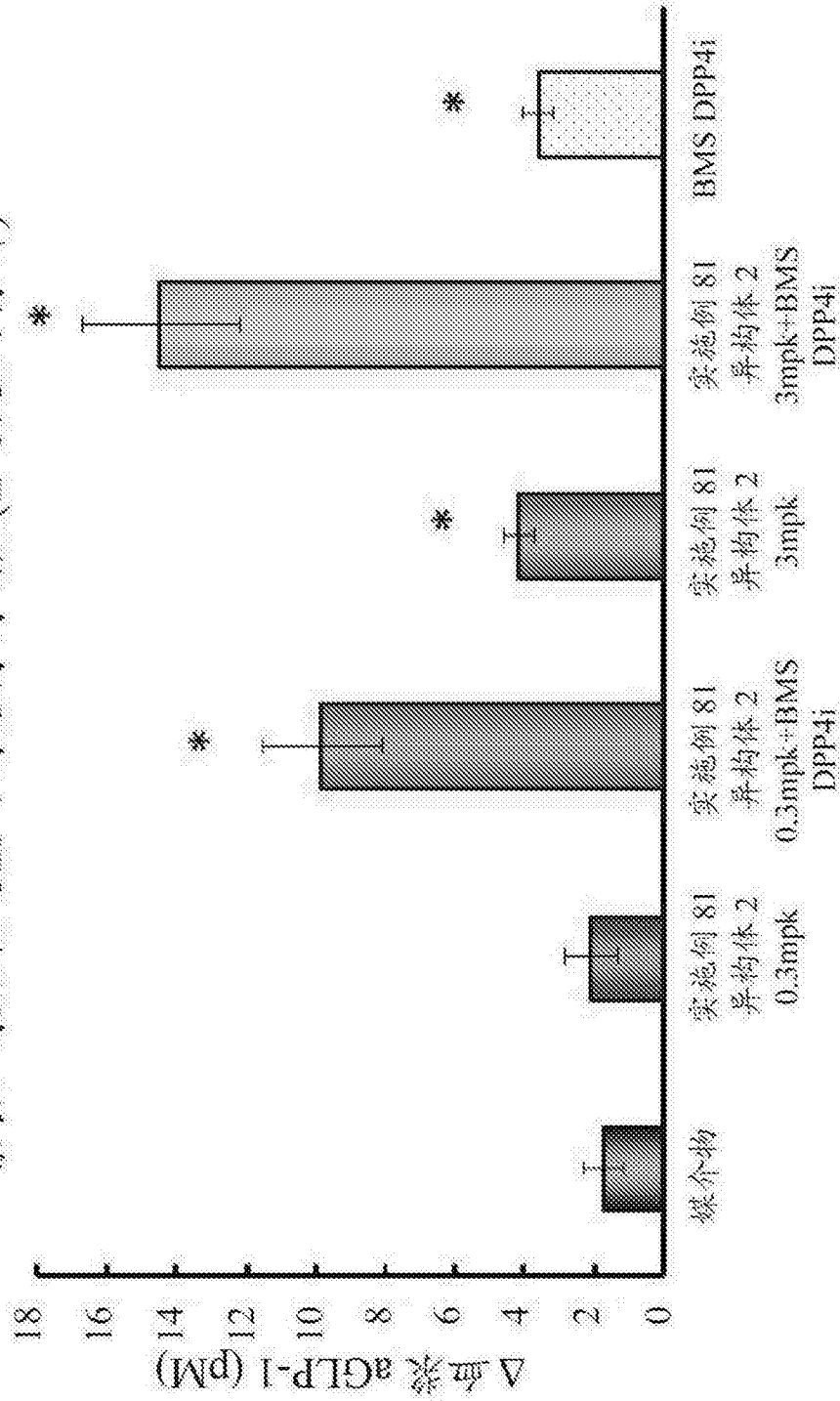


图5

来自实施例 81 异构体 2 与 BMS DPP4i 的组合研究在向大鼠给药后的血浆 GLP-1 水平

禁食血浆活性 GLP-1 对治疗的响应(Δ -60 至 0 分钟)



*-相对于媒介物, P<0.01

图6