

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880011238.7

[51] Int. Cl.

C07D 239/91 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 2 月 17 日

[11] 公开号 CN 101652353A

[22] 申请日 2008.4.10

[21] 申请号 200880011238.7

[30] 优先权

[32] 2007.4.11 [33] US [31] 60/911,225

[86] 国际申请 PCT/US2008/004632 2008.4.10

[87] 国际公布 WO2008/127615 英 2008.10.23

[85] 进入国家阶段日期 2009.10.9

[71] 申请人 CV 医药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 德米特里·科尔通

埃里克·帕克希尔 梅拉妮·博塞

杰夫·扎布沃茨基

纳塔利娅·瓦西列维奇

安德烈·格卢什科夫 安德鲁·科尔

叶连娜·梅博罗达

杰弗里·奇泽姆

[74] 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司

代理人 吴贵明 张 英

权利要求书 22 页 说明书 102 页

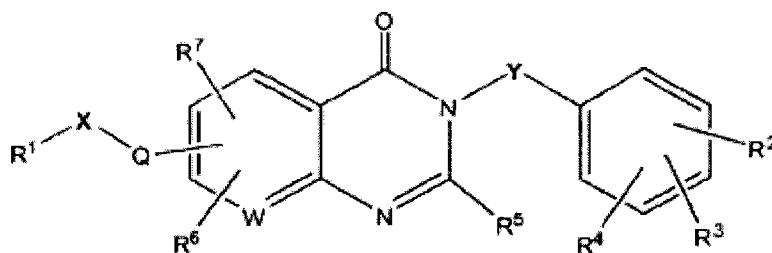
[54] 发明名称

用作硬脂酰 CoA 去饱和酶抑制剂的 3-氢噻唑啉-4-酮衍生物

[57] 摘要

本发明披露了 3-氢噻唑啉-4-酮衍生物，其用作硬脂酰-CoA 去饱和酶的抑制剂。这些化合物可用于治疗和/或预防由硬脂酰-CoA 去饱和酶 (SCD) 介导的各种人类疾病，尤其是与异常脂质水平相关的疾病、癌症、心血管疾病、糖尿病、肥胖症、代谢性综合征等。

1. 一种具有化学式 I 的结构化合物:



式 I

其中:

R^1 是氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 链烯基、 C_{2-15} 炔基、单或双环杂环基、单或双环芳基、或单或双环杂芳基,

其中所述烷基、链烯基、炔基、芳基、杂环基或杂芳基部分可选地被 1 至 3 个取代基取代,所述取代基独立地选自由烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤基、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $S(O)_3R^{20}$ 、 $P(O)(OR^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $OCONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 、以及 $OCON(R^{20})_2$ 组成的组, 以及

进一步其中每个可选的烷基、杂芳基、芳基、以及杂环基取代基进一步可选地被下述基团取代: 卤基、 NO_2 、烷基、 CF_3 、氨基、单或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $OC(O)N(R^{20})_2$ 、 $S(O)_3R^{20}$ 、

$P(O)(OR^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 CN 、或 OR^{20} ;

R^2 、 R^3 、以及 R^4 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、单或双环杂环基、单或双环芳基、单或双环杂芳基、羧基、卤基、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $S(O)_3R^{20}$ 、 $P(O)(OR^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 、 $OCON(R^{20})_2$,

其中所述烷基、链烯基、炔基、芳基、杂环基、或杂芳基部分可选地被 1 至 3 个取代基取代,所述取代基独立地选自由卤基、烷基、 NO_2 、杂环基、芳基、杂芳基、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $S(O)_3R^{20}$ 、 $P(O)(OR^{20})_2$ 、 $SO_2NR^{20}COR^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}CON(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(NR^{20})NHR^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $SO_2NR^{20}CO_2R^{22}$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R^{20}$ 、以及 $OCON(R^{20})_2$ 组成的组; 或

R^2 和 R^3 可与和它们相连的苯基基团连接在一起以形成杂芳基双环基团或双环芳基基团;

R^5 是氢、取代的烷基、 $N(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}COR^{22}$ 、 $NR^{20}CO_2R^{22}$ 、或 $NR^{20}CON(R^{20})_2$;

R^6 和 R^7 独立地是氢或 C_{1-4} 烷基、卤基、氨基、或 CF_3 ;

R^8 是氢、 C_{1-4} 烷基、链烯基、炔基、芳基、杂环基、杂芳基、 COR^{20} 、或 $CON(R^{20})_2$;

其中所述烷基、链烯基、炔基、芳基、杂环基以及杂芳基部分可选地被 1 至 3 个取代基取代,所述取代基独立地选自由卤基、烷基、 NO_2 、杂环基、芳基、杂芳基、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $S(O)R^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $CON(R^{20})_2$ 、 $CONR^{20}SO_2R^{22}$ 、或 $NR^{20}SO_2R^{22}$ 组成的组;

Q 是 $-C(O)-NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、或 $-NH-C(O)-C(O)-$;

W 是 $-CH-$ 或 $-N-$;

X 是共价键或 $-Lk-Lh-$, 其中 Lk 是共价键或可选取代的直链或支链 C_{1-4} 亚烷基而 Lh 选自共价键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、或 $-NR''-$, 其中 R'' 是氢或 C_{1-6} 低级烷基, 只要 Lk 和 Lh 不都是共价键;

Y 是共价键或 $-Lk'-Lh'-$, 其中 Lk' 是共价键或可选取代的直链或支链 C_{1-6} 亚烷基而 Lh' 选自共价键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR''-$ 、 $-NR''-C(O)-$ 、或 $-NR''-S(O)_2-$, 其中 R'' 是氢或 C_{1-6} 低级烷基, 只要 Lk' 和 Lh' 不都是共价键; 以及

R^{20} 和 R^{22} 独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 链烯基、 C_{2-15} 炔基、杂环基、芳基、以及杂芳基组成的组,

其中所述烷基、链烯基、炔基、杂环基、芳基、以及杂芳基部分可选地被 1 至 3 个取代基取代,所述取代基独立地选自卤基、烷基、单或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 CN 、 $O-C_{1-6}$ 烷基、 CF_3 、芳基、以及杂芳基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中

R^1 是氢、单或双环芳基、单或双环杂芳基、 C_{1-8} 烷基、或 C_{2-8} 链烯基,

其中所述芳基、杂芳基、烷基、或炔基部分可以可选地被以下基团取代：卤基、羟基、氧代、氨基、酰氧基、酰氨基、烷氧基、单或双环环烷基、单或双环杂环基、单或双环芳基、或单或双环杂芳基，以及

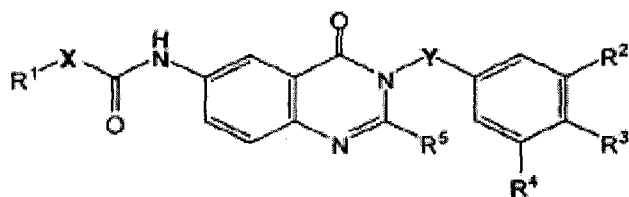
进一步其中所述氨基、酰氧基、酰氨基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基取代基可以进一步被以下基团取代：卤基，羟基，氧代，硝基，氰基，氨基， C_{1-3} 烷氧基，或可选地被卤基、羟基、甲氧基、氧代、硝基、氰基、苯基、或氨基取代的 C_{1-5} 烷基；

R^2 、 R^3 、以及 R^4 是氢、羟基、卤基、可选地被卤基取代的 C_{1-5} 烷基或烷氧基；或

R^2 和 R^3 可与和它们相连的苯基基团连接在一起以形成杂芳基双环基团；以及

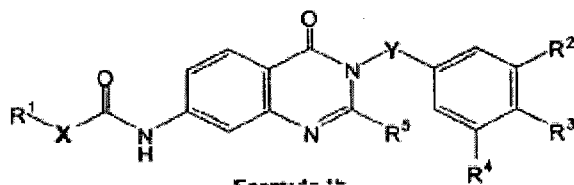
R^5 是氢或甲基。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，所述化合物具有化学式 Ia 的结构：



式 Ia 。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，所述化合物具有化学式 Ib 的结构：



式 Ib。

5. 根据权利要求1所述的化合物，其中，Y是亚甲基。
6. 根据权利要求5所述的化合物，其中，X是共价键。
7. 根据权利要求6所述的化合物，其中，R¹是C₁₋₈烷基。
8. 根据权利要求7所述的化合物，即N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}己酰胺。
9. 根据权利要求6所述的化合物，其中，R¹是用芳基取代的C₁₋₈烷基。
10. 根据权利要求9所述的化合物，选自由下述组成的组：

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-3-苯基丙酰胺；

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-4-氧代-4-苯基丁酰胺；以及

N-(3-(3,4-二氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺。
11. 根据权利要求6所述的化合物，其中，R¹是用氨基取代的C₁₋₈烷基。

12. 根据权利要求 11 所述的化合物, 即 2-(乙酰氨基)-N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}乙酰胺。

13. 根据权利要求 6 所述的化合物, 其中, R^1 是用羟基、羧基、或酰氧基取代的 C_{1-8} 烷基。

14. 根据权利要求 13 所述的化合物, 选自由下述组成的组:

(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-羟基乙酰胺;

(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

(N-{3-[(3-氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

(N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

N-{3-[(3-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-羟基乙酰胺;

(N-{3-[(3-氟苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

(N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

(N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-羟基乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-羟基乙酰胺;

(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}氨基甲酰基)甲基 2-(二甲氨基)乙酸酯;

N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-羟基乙酰胺;

(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基 2-(二甲氨基)乙酸酯;

[N-(4-氧代-3-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-3-氢喹唑啉-6-基)氨基甲酰基]甲基乙酸酯;

2-羟基-N-(4-氧代-3-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}(3-氢喹唑啉-6-基))乙酰胺;

[N-(4-氧代-3-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-3-氢喹唑啉-6-基)氨基甲酰基]甲基乙酸酯;

2-羟基-N-(4-氧代-3-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}(3-氢喹唑啉-6-基))乙酰胺;

(N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-羟基乙酰胺;

(N-{3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

2-羟基-N-{3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}乙酰胺;

(N-{3-[(3,4-二氟苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

N-{3-[(3,4-二氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-羟基乙酰胺;

2-(3-(3,4-二氟苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

2-(3-(4-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(4-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

2-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

2-(3-(3-氯-4-氟苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

2-(3-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

2-(3-(3,4-二甲基苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(3,4-二甲基苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-苄基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

2-氧代-2-(4-氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)乙基乙酸酯;

N-(3-(联苯基-3-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

2-羟基-N-(3-(萘-2-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺; 以及

2-羟基-N-(3-(萘-2-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙酰胺。

15. 根据权利要求 6 所述的化合物, 其中, R^1 是用芳氧基取代的 C_{1-8} 烷基。

16. 根据权利要求 15 所述的化合物, 选自由下述组成的组:

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-苯氧基乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-甲氧基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-氟苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(3,5-二甲基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2,6-二甲基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-甲基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2-甲氧基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2-氟苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(3-氟苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2-氯苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2,3-二氯苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2-硝基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2-萘氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-3-苯氧基丙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2-氯苯氧基)丙酰胺;

N-{3-[(4-溴苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-苯氧基乙酰胺;

N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-苯氧基乙酰胺;

N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-苯氧基乙酰胺;

N-[3-(苯并[b]噻吩-6-基甲基)-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)]-2-苯氧基乙酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(3-氟苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-苯氧基乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-(2-甲氧基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-苯氧基乙酰胺; 以及

N-(3-(4-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-苯氧基乙酰胺。

17. 根据权利要求 6 所述的化合物, 其中, R^1 是用杂芳氧基取代的 C_{1-8} 烷基。

18. 根据权利要求 17 所述的化合物, 选自由下述组成的组:

2-苯并[c]1,2,5-噻二唑-4-基氧基-N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(3-吡啶氧基)乙酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-(3-吡啶氧基)乙酰胺; 以及

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-(3-吡啶氧基)乙酰胺。

19. 根据权利要求 6 所述的化合物, 其中, R^1 是用芳硫基烷基、杂芳硫基烷基、或芳烷基硫基烷基取代的 C_{1-8} 烷基。

20. 根据权利要求 19 所述的化合物, 选自由下述组成的组:

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-氯苯硫基)乙酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-吡啶硫基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-吡啶硫基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-噻啉-2-基硫基乙酰胺; 以及

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(苯基甲硫基)乙酰胺。

21. 根据权利要求 5 所述的化合物, 其中, X 是 NH。

22. 根据权利要求 21 所述的化合物, 选自由下述组成的组:

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(戊基氨基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}[苄氨基]甲酰胺; 以及

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}[(2-甲氧基乙基)氨基]甲酰胺。

23. 根据权利要求 5 所述的化合物，其中，X 是 O。

24. 根据权利要求 23 所述的化合物，其中，R¹ 是用可选取代的烷氧基、可选取代的氨基、环烷基、或羧基可选取代的 C₁₋₈ 烷基或 C₂₋₈ 链烯基。

25. 根据权利要求 24 所述的化合物，选自由下述组成的组：

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(2-甲基丙氧基)甲酰胺；

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(甲基乙氧基)甲酰胺；

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}丙-2-烯氧基甲酰胺；

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}甲氧基甲酰胺；

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}丙-2-烯氧基甲酰胺；

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(2-甲氧基乙氧基)甲酰胺；

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}{2-[甲基苄氨基]乙氧基}甲酰胺；

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(环丙基甲氧基)甲酰胺；

2-(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}氨基甲酰氧基)乙酸乙酯;

2-(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰氧基)乙酸乙酯; 以及

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]甲酰胺。

26. 根据权利要求 23 所述的化合物, 其中, R^1 是用芳基取代的 C_{1-8} 烷基。

27. 根据权利要求 26 所述的化合物, 选自由下述组成的组:

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-甲基-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}[(2-甲氧基苯基)甲氧基]甲酰胺;

N-{3-[(3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(2-苯基乙氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}[(3-氟基苯基)甲氧基]甲酰胺;

N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-[3-(苯并[b]噻吩-5-基甲基)-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)](苯基甲氧基)甲酰胺;

4-氧代-3-(3-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

3-(3,4-二氯苄基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基氨基甲酸苄酯;

3-(3-甲氧基苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

3-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

3-(3,4-二甲基苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

3-(萘-2-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

3-(3-((2,5-二氯苯氧基)甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯。

28. 根据权利要求 23 所述的化合物, 其中, R^1 是可选取代的芳基。

29. 根据权利要求 28 所述的化合物, 选自由下述组成的组:

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(4-甲基苯氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(4-氟苯氧基)甲酰胺; 以及

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(4-氯苯氧基)甲酰胺。

30. 根据权利要求 23 所述的化合物, 其中, R^1 是用杂芳基取代的 C_{1-8} 烷基。

31. 根据权利要求 30 所述的化合物, 选自由下述组成的组:

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(3-吡啶基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(3-吡啶基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(2-呋喃基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(3-吡啶基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(3-吡啶基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(3-吡啶基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(4-吡啶基甲氧基)甲酰胺; 以及

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(2-吡啶基甲氧基)甲酰胺。

32. 根据权利要求1所述的化合物, 其中, Y是-Lk'-Lh'-, 其中Lk'是可选取代的直链或支链C₂₋₆亚烷基而Lh'选自共价键、-O-、-S-、-NR"-、-NR"-C(O)-、或-NR"-S(O)₂-, 其中R"是氢或C₁₋₆低级烷基。

33. 根据权利要求32所述的化合物, 选自由下述组成的组:

N-(3-(4-氯苯乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-氯苯乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(2,4-二氯苯乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

2,5-二氯-N-(2-(6-(2-羟基乙酰氨基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)乙基)苯甲酰胺;

N-(2-(6-(2-羟基乙酰氨基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)乙基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-(2-(2,5-二氯苯基亚磺酰氨基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(2-(2,5-二氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

3-(2-(2-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

N-(3-(2-(2-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(2-(2-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(2-(3-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2-氯苯基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2,5-二氯苯基亚磺酰氨基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-(2-(三氟甲基)苯基亚磺酰氨基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

4-氧代-3-(3-(2-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

N-(3-(3-(2,5-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

3-(3-(2,5-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-(2-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

3-(3-(2-氟苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

2-(3-(3-(2-氟苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(3-(2-氟苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

3-(3-(2-氟基苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

3-(3-(2,5-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基氨基甲酸苄酯;

N-(3-(3-(2,5-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

4-氧代-3-(3-(邻甲苯氧基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-(邻甲苯氧基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

3-(3-(2-氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

N-(3-(3-(2-氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2,3-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2-氯-5-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-苯氧基丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

N-(3-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

3-(4-(2,5-二氯苯氧基)丁基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

N-(3-(4-(2,5-二氯苯氧基)丁基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(5-(2,5-二氯苯氧基)戊基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

(R)-N-(3-(1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

(S)-N-(3-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

(R)-N-(3-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

2-羟基-N-(3-(2-羟基-3-(邻甲苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

2-羟基-N-(4-氧代-3-苯乙基-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

2-氧代-2-(4-氧代-3-(3-苯基丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)乙基乙酸酯;

2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-苯基丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

3-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基氨基甲酸苄酯;

2-(3-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

2-(3-(1-(3,4-二氯苯基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(1-(3,4-二氯苯基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺; 以及

3-(1-(3,4-二氯苯基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯。

34. 一种药物组合物, 包含治疗有效量的权利要求 1 所述的化合物或其药用盐、酯、前药、或水合物。

-
35. 一种用于治疗哺乳动物体内的可以用硬脂酰 CoA 去饱和酶抑制性化合物治疗的疾病或病症的方法,包括给予对其有需要的哺乳动物治疗有效剂量的权利要求 1 所述的化合物、或其药用盐、酯、前药、溶剂合物、或水合物。
36. 根据权利要求 35 所述的方法,其中,所述疾病状态选自由冠状动脉疾病、动脉粥样硬化、心脏病、高血压、周围血管疾病、癌症、脑血管疾病(包括但不限于卒中、缺血性卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)、以及缺血性视网膜病变)、异常脂肪血症、肥胖症、糖尿病、胰岛素抗性、葡萄糖耐量降低、非胰岛素依赖型糖尿病、II 型糖尿病、I 型糖尿病、以及其它糖尿病并发症组成的组。

用作硬脂酰 CoA 去饱和酶抑制剂的 3-氢噻唑啉-4-酮衍生物

本申请要求于 2007 年 4 月 11 日提交的系列号 60/911,225 的美国临时专利申请的优先权，将其全部内容以引用方式结合于本文。

技术领域

本发明总体涉及硬脂酰-CoA 去饱和酶的抑制剂的领域，如 3-氢噻唑啉-4-酮衍生物，以及上述化合物应用于治疗和/或预防由硬脂酰-CoA 去饱和酶（SCD）介导的各种人类疾病，尤其是与高脂质水平相关的疾病、心血管疾病、癌症、糖尿病、肥胖症、代谢性综合征等。

背景技术

硬脂酰 CoA 去饱和酶（或硬脂酰 CoA 脱氢酶，SCD）是 Δ^9 脂肪酸去饱和酶（或 Δ^9 脂肪酸脱氢酶）。哺乳动物酶位于内质网并且在过程中需要分子 O_2 和 NADH 以在 Δ^9 位置使饱和脂肪酸去饱和并产生单不饱和脂肪酸，以及水。这些酶的主要底物是硬脂酸（C18）和棕榈酸（C16）的酰基-CoA 衍生物，其中主要反应是硬脂酸转化成油酸（C18:1）。取决于物种，存在 SCD 的 2-4 个高度同源亚型，其主要差别在于组织分布。

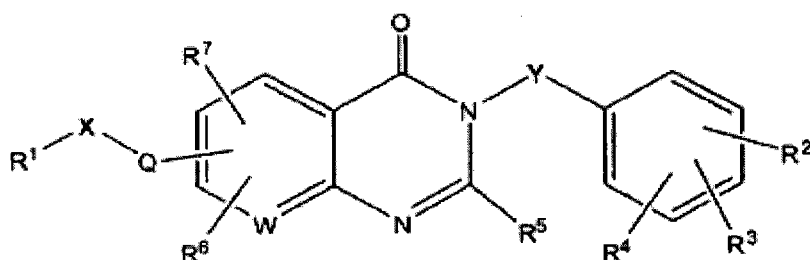
经最好表征的 SCD 同工酶是 SCD1，其主要发现于肝脏、脂肪以及骨骼肌中。在小鼠和大鼠中 SCD1 的缺失、突变或抑制导致减

少的肝甘油三酯分泌,降低的肝脂肪变性、抗体重增加以及胰岛素敏感性和葡萄糖摄取的改善(其综述见 Ntambi et al. (2004) *Prog Lipid Res* 43, 91-104; (2005), *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 73, 35-41; 以及(2005) *Obes. Rev.* 6, 169-174)。这些表明对于 SCD 活性的替代物与代谢性综合征、糖尿病以及肥胖症之间的相关性的研究以及对人类的研究,强烈表明 SCD 抑制可作为一种手段来治疗肥胖症、糖尿病、高甘油三酯血症以及相关的疾病和复合病变。利用反义寡核苷酸抑制剂进行的研究也已表明 SCD 活性与肥胖症以及饮食诱导的肝胰岛素抗性的发生之间的相关性;参见 Jiang et al. (2005) *J. Clin. Invest.* 115:1030-1038G, 以及 Gutierrez-Juarez et al. (2006) *J. Clin. Invest.* 116:1686-1695。

本发明提供了一些化合物,其可用于抑制 SCD 活性,因此调节脂质水平和脂质脂肪酸组成。这些化合物可用于治疗 SCD 介导的疾病,如与异常脂肪血症和脂质代谢障碍相关的疾病,其包括但不限于与升高的脂质水平相关的疾病、心血管疾病、糖尿病、肥胖症、代谢性综合征等。

发明内容

本发明的一个目的是提供一些化合物,其作为硬脂酰-CoA 去饱和酶抑制剂。因此,在第一方面,本发明涉及化学式 I 的化合物:



式 I

或 $-\text{NR}''-\text{S}(\text{O})_2-$ ，其中 R'' 是氢或 C_{1-6} 低级烷基，只要 Lk' 和 Lh' 不都是共价键；以及

R^{20} 和 R^{22} 独立地选自由氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 链烯基、 C_{2-15} 炔基、杂环基、芳基、以及杂芳基组成的组，其中烷基、链烯基、炔基、杂环基、芳基、以及杂芳基部分可选地被1至3个取代基取代，其中上述取代基独立地选自卤基、烷基、单或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 CN 、 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 CF_3 、芳基、以及杂芳基。

在本发明的一些实施方式中， R^1 烷基、链烯基、炔基、芳基、杂环基或杂芳基部分可选地被1至3个取代基取代，其中取代基独立地选自由烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤基、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR^8 、 SR^8 、 $\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{20}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{C}(\text{NR}^{20})\text{NHR}^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、以及 $\text{OCON}(\text{R}^{20})_2$ 组成的组，并且在某些情况下每个可选的烷基、杂芳基、芳基、以及杂环基取代基进一步可选地被下述取代基取代：卤基、 NO_2 、烷基、 CF_3 、氨基、单或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{20}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 CN 、或 OR^{20} 。

在本发明的某些实施方式中， R^1 烷基、链烯基、炔基、芳基、杂环基或杂芳基部分可选地被1至3个取代基取代，其中取代基独立地选自由烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤基、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR^8 、 SR^8 、 $\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、

$\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、以及 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 组成的组，并且在某些情况下每个可选的烷基、杂芳基、芳基、以及杂环基取代基进一步可选地被以下取代基取代：卤基、 NO_2 、烷基、 CF_3 、氨基、单或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 SR^{20} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 CN 、或 OR^{20} 。

在这些实施方式中， R^8 是氢、 C_{1-4} 烷基、链烯基、炔基、芳基、杂环基、杂芳基、 COR^{20} 、或 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ ，其中烷基、链烯基、炔基、芳基、杂环基以及杂芳基部分可选地被 1 至 3 个取代基取代，其中取代基独立地选自由卤基、烷基、 NO_2 、杂环基、芳基、杂芳基、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、以及 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 组成的组。

在本发明的某些实施方式中， R^2 、 R^3 、以及 R^4 烷基、链烯基、炔基、芳基、杂环基、或杂芳基部分可选地被 1 至 3 个取代基取代，其中取代基独立地选自由卤基、烷基、 NO_2 、杂环基、芳基、杂芳基、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{20}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{20})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{C}(\text{NR}^{20})\text{NHR}^{23}$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{CONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OCONR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 、以及 $\text{OCON}(\text{R}^{20})$ 组成的组。

在本发明的某些实施方式中， R^2 、 R^3 、以及 R^4 烷基、链烯基、炔基、芳基、杂环基、或杂芳基部分可选地被 1 至 3 个取代基取代，其中取代基独立地选自由烷基、杂环基、芳基、杂芳基、卤基、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 SO_2R^{22} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{20})_2$ 、

$\text{NR}^{20}\text{COR}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CO}_2\text{R}^{22}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 COR^{20} 、 CO_2R^{20} 、 $\text{CON}(\text{R}^{20})_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 、以及 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20}$ 组成的组。

在典型的实施方式中， R^{20} 和 R^{22} 独立地选自氢、 C_{1-15} 烷基、 C_{2-15} 链烯基、 C_{2-15} 炔基、杂环基、芳基、以及杂芳基组成的组，其中烷基、链烯基、炔基、杂环基、芳基、以及杂芳基部分可选地被 1 至 3 个取代基取代，其中取代基独立地选自卤基、烷基、单或二烷基氨基、烷基或芳基或杂芳基酰胺、 CN 、 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 CF_3 、芳基、以及杂芳基。

在某些实施方式中， R^{20} 和 R^{22} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、杂环基、芳基、以及杂芳基组成的组，其中烷基、链烯基、杂环基、芳基、以及杂芳基部分可选地被 1 至 3 个取代基取代，其中取代基独立地选自卤基、烷基、单或二烷基氨基、 CN 、 $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、或 CF_3 。

典型的 R^1 基团是在苯环的 3、4、或 5 位被 1 至 3 个取代基可选取代的苯基，其中取代基独立地选自自由低级烷基、卤素、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、以及 $-\text{OCH}_3$ 组成的组。另外典型的 R^1 基团是可选地被 1 至 3 个取代基取代的 C_{1-6} 烷基，其中取代基独立地选自自由低级烷基、卤素、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、或苯基，其中苯基可选地被 1 至 3 个取代基取代，其中取代基独立地选自自由低级烷基、卤素、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、以及 $-\text{OCH}_3$ 组成的组。

在典型的实施方式中， R^2 、 R^3 、以及 R^4 基团独立地选自氢；可选取代的芳基[如可选地被 1 至 3 个取代基（例如，在苯环的 3、4、或 5 位）取代的苯基，其中取代基独立地选自自由卤素、 CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、以及 $-\text{OCH}_3$ 组成的组]；或 C_{1-6} 烷基（例如，甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基），其可选地被 1、2、或 3 个取代基取代，其中取

代基独立地选自羟基、卤素、 NO_2 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、氨基、单或二烷基氨基、以及 CF_3 组成的组。

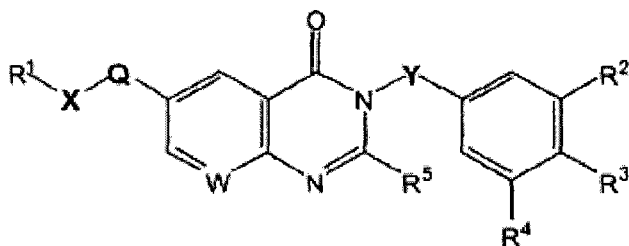
在一些实施方式中，Q 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、或 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$ 。在某些实施方式中，Q 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 或 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 。在其它实施方式中，Q 是 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$ ，其中 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$ 加以取向使得末端 $\text{C}(\text{O})$ 部分直接结合于 X。

在典型的实施方式中，X 是共价键或 $-\text{Lk}-\text{Lh}-$ ，其中 Lk 是共价键或可选取代的直链或支链 C_{1-4} 亚烷基而 Lh 选自共价键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、或 $-\text{NR}''-$ ，其中 R'' 是氢或 C_{1-6} 低级烷基，只要 Lk 和 Lh 不都是共价键。在一些实施方式中，X 基团可以是可选地被一个或两个取代基取代的 C_{1-4} 亚烷基，其中取代基选自羟基、低级烷基、低级烷氧基、卤素、 CF_3 、以及 $-\text{OCF}_3$ 。典型的 X 基团是共价键、可选取代的 C_{1-4} 亚烷基- $\text{Lh}-$ 、可选取代的 C_{2-3} 亚烷基- $\text{Lh}-$ 、亚甲基- $\text{Lh}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Lh}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Lh}-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{Lh}-$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Lh}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-\text{Lh}-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Lh}-$ ，其中 Lh 选自共价键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、或 $-\text{NR}''-$ ，其中 R'' 是氢或 C_{1-6} 低级烷基。通常，Lh 选自共价键或 $-\text{O}-$ 。在典型的实施方式中，X 加以取向使得 Lh 直接连接于 R^1 基团；在其它实施方式中，正是 Lk 直接连接于 R^1 基团。在某些实施方式中，X 是共价键或 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、或 $-\text{NH}-$ 。

在典型的实施方式中，Y 是共价键或 $-\text{Lk}'-\text{Lh}'-$ ，其中 Lk' 是可选取代的直链或支链 C_{1-6} 亚烷基而 Lh' 选自共价键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}''-$ 、 $-\text{NR}''-\text{C}(\text{O})-$ 、或 $-\text{NR}''-\text{S}(\text{O})_2-$ ，其中 R'' 是氢或 C_{1-6} 低级烷基。在一些实施方式中，Y 基团可以是可选地被一个或两个取代基取代的 C_{1-6} 亚烷基，其中取代基选自羟基、低级烷基、低级烷氧基、卤素、 CF_3 、以及 $-\text{OCF}_3$ 。典型的 Y 基团是共价键、可选取代的 C_{1-4} 亚烷基- $\text{Lh}'-$ 、可选取代的 C_{2-3} 亚烷基- $\text{Lh}'-$ 、亚甲基- $\text{Lh}'-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Lh}'-$ 、

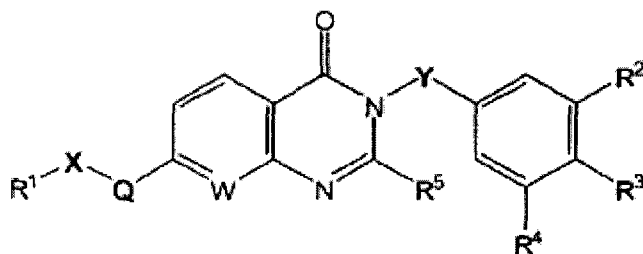
-CH₂CH₂CH₂-Lh'-; -CH(CH₃)CH₂-Lh'-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-Lh'-、
-C(CH₃)₂CH₂-Lh'-、-CH(CH₃)CH₂CH₂-Lh'-、或
-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-Lh'-, 其中 Lh'选自共价键、-O-、-S-、-NR''-、
或-NR''-C(O)-、或-NR''-S(O)₂-, 其中 R''是氢或 C₁₋₆ 低级烷基。通常,
Lh'选自共价键或-O-。在典型的实施方式中, Y 加以取向使得 Lk'
直接连接于在化学式 I 中 Y 与其连接的环氮。在其中 Lh'选自
-NR''-C(O)-或-NR''-S(O)₂-的实施方式中, Lh'基团加以取向使得 Lh'
基团的氮直接结合于 Lk'基团。在某些实施方式中, Y 是直链或支
链亚烷基, 其可选地被羟基、低级烷氧基、氨基、氰基、或=O 取
代。

在本发明的一个方面, R¹XQ 部分连接于 3-氢喹唑啉-4-酮的 6 位, 并且该化合物具有化学式 Ia 的结构:



式 Ia

在本发明的另一个方面, R¹XQ 部分连接于 3-氢喹唑啉-4-酮的 7 位, 并且该化合物具有化学式 Ib 的结构:



式 Ib

本发明的另一个目的是提供药用剂型，其包含治疗有效量的化学式 I 的 SCD 抑制性化合物、以及至少一种药用载体。该剂型通常用于口服，但在一些实施方式中可以借助于其它途径来给药。

在本发明的第三目的中，提供了利用化学式 I 的化合物来治疗哺乳动物体内的可以用 SCD 抑制性化合物治疗的疾病或病症的方法。该方法包括将治疗有效剂量的化学式 I 的化合物给予对其有需要的哺乳动物。上述疾病包括但不限于心血管疾病（包括但不限于冠状动脉疾病、动脉粥样硬化、心脏病、高血压、以及周围血管疾病）、癌症、脑血管疾病（包括但不限于卒中、缺血性卒中和短暂性脑缺血发作（TIA）、以及缺血性视网膜病变）、异常脂肪血症、肥胖症、糖尿病、胰岛素抗性、葡萄糖耐量降低、非胰岛素依赖型糖尿病、II 型糖尿病、I 型糖尿病、以及其它糖尿病并发症。

目前，用于本发明的所选化合物包括但不限于：

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺；

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-3-苯基丙酰胺；

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}己酰胺；

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(戊基氨基)甲酰胺；

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}[苄氨基]甲酰胺；

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-甲基-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺；

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(2-甲基丙氧基)甲酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(甲基乙氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}丙-2-烯氧基甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(4-甲基苯氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(4-氟苯氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}甲氧基甲酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}丙-2-烯氧基甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-苯氧基乙酰胺;

N-{3-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-甲氧基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-氟苯氧基)乙酰胺;

2-(乙酰氨基)-N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(3,5-二甲基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2,6-二甲基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-甲基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(3-吡啶基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2-甲氧基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2-氟苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(3-氟苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2-氯苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2,3-二氯苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2-硝基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2-萘氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-3-苯氧基丙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2-氯苯氧基)丙酰胺;

2-苯并[c]1,2,5-噻二唑-4-基氧基-N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(3-吡啶氧基)乙酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-吡啶硫基)乙酰胺;

N-{3-[(4-溴苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-苯氧基乙酰胺;

N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-苯氧基乙酰胺;

N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-苯氧基乙酰胺;

N-[3-(苯并[b]噻吩-6-基甲基)-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)]-2-苯氧基乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-4-氧代-4-苯基丁酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(3-氟苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-苯氧基乙酰胺;

N-[3-(苯并[b]噻吩-5-基甲基)-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)](苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-(3-吡啶氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-(2-甲氧基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-(3-吡啶氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-苯氧基乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-吡啶硫基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-嘧啶-2-基硫基乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-氯苯硫基)乙酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}[5-(咪唑基甲基)(2-呋喃基)]甲酰胺;

N-{3-[(3-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(3-吡啶基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(苯基甲硫基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}[(2-甲氧基苯基)甲氧基]甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-羟基乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)]甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(2-呋喃基甲氧基)甲酰胺;

(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

(N-{3-[(3-氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

(N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(2-甲氧基乙氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-羟基乙酰胺;

N-{3-[(3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(4-氯苯氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(2-苯基乙氧基)甲酰胺;

(N-{3-[(3-氟苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(3-吡啶基甲氧基)甲酰胺;

(N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

N-{3-[(3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(3-吡啶基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(3-吡啶基甲氧基)甲酰胺;

(N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(4-吡啶基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}[(3-氰基苯基)甲氧基]甲酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-羟基乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-羟基乙酰胺;

N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}{2-[甲基苄氨基]乙氧基}甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(环丙基甲氧基)甲酰胺;

(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}氨基甲酰基)甲基 2-(二甲氨基)乙酸酯;

N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-羟基乙酰胺;

2-(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}氨基甲酰氧基)乙酸乙酯;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(2-吡啶基甲氧基)甲酰胺;

(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基 2-(二甲氨基)乙酸酯;

2-(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰氧基)乙酸乙酯;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}[(2-甲氧基乙基)氨基]甲酰胺;

[N-(4-氧代-3-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-3-氢喹唑啉-6-基)氨基甲酰基]甲基乙酸酯;

2-羟基-N-(4-氧代-3-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}(3-氢喹唑啉-6-基))乙酰胺;

[N-(4-氧代-3-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-3-氢喹唑啉-6-基)氨基甲酰基]甲基乙酸酯;

2-羟基-N-(4-氧代-3-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}(3-氢喹唑啉-6-基))乙酰胺;

(N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-羟基乙酰胺;

(N-{3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

2-羟基-N-{3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}乙酰胺;

(N-{3-[(3,4-二氟苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

N-{3-[(3,4-二氟苄基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-羟基乙酰胺;

2-(3-(3,4-二氟苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(3,4-二氟苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

2-(3-(4-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(4-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(4-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-苯氧基乙酰胺;

2-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

3-(3,4-二氯苄基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基氨基甲酸苄酯;

3-(1-(3,4-二氯苄基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基氨基甲酸苄酯;

2-(3-(1-(3,4-二氯苄基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(1-(3,4-二氯苄基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

3-(3-甲氧基苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

2-(3-(3-氟-4-氟苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

3-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

2-(3-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3,4-二氟苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-苯氧基苄基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

N-(3-(3,4-二氟苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

N-(4-氧代-3-(4-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

3-(3,4-二甲基苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

2-(3-(3,4-二甲基苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(3,4-二甲基苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(1-(3,4-二氟苄基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

2-氧代-2-(4-氧代-3-(3-苯基丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)乙基乙酸酯;

2-(3-(1-(3,4-二氟苄基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(1-(3,4-二氯苯基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-苄基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-苯基丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

2-羟基-N-(4-氧代-3-苯乙基-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

2-氧代-2-(4-氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)乙基乙酸酯;

N-(3-(联苯基-3-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

3-(1-(3,4-二氯苯基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

2-羟基-N-(3-(萘-2-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

3-(萘-2-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

2-羟基-N-(3-(萘-2-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙酰胺;

(R)-N-(3-(1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

(S)-N-(3-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

(R)-N-(3-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(4-氯苯乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-氯苯乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(2,4-二氯苯乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

4-氧代-3-(3-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

4-氧代-3-(3-(2-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

N-(3-(2-(2,5-二氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2,5-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

3-(3-(2,5-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-(2-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

3-(3-(2-氟苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

2-(3-(3-(2-氟苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(3-(2-氟苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

3-(3-(2-氰基苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

3-(3-(2,5-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基氨基甲酸苄酯;

N-(3-(3-(2,5-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

4-氧代-3-(3-(邻甲苯氧基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-(邻甲苯氧基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

3-(4-(2,5-二氯苯氧基)丁基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

N-(3-(4-(2,5-二氯苯氧基)丁基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2-氯苯基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

3-(2-(2-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

N-(3-(2-(2-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

3-(3-(2-氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

N-(3-(3-(2-氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-((2,5-二氯苯氧基)甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

3-(3-((2,5-二氯苯氧基)甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

N-(3-(2-(2-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(5-(2,5-二氯苯氧基)戊基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2,3-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2-氯-5-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

2,5-二氯-N-(2-(6-(2-羟基乙酰氨基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)乙基)苯甲酰胺;

2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-苯氧基丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

N-(2-(6-(2-羟基乙酰氨基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)乙基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(2-(2,5-二氯苯基亚磺酰氨基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2,5-二氯苯基亚磺酰氨基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-(2-(三氟甲基)苯基亚磺酰氨基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(2-(3-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

2-羟基-N-(3-(2-羟基-3-(邻甲苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

3-(3,4-二氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基氨基甲酸苄酯;

N-(3-(3,4-二氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-2-苯氧基乙酰胺;

2-(3-(3,4-二氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(3,4-二氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(4-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-2-羟基乙酰胺; 以及

3-(4-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基氨基甲酸苄酯。

具体实施方式

定义和一般参数

如在本说明书中所使用的,除非它们在其中使用的上下文中另有说明,以下单词和短语通常具有如以下陈述的含义。

术语"烷基"是指具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个碳原子的单价分支或不分支的饱和烃链。该术语是通过基团如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基、正癸基、十四烷基等加以举例说明。

术语"取代的烷基"是指:

1) 如上述所定义的烷基基团, 具有 1、2、3、4 或 5 个取代基, 优选 1 至 3 个取代基, 该取代基选自由链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基、氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-芳基以及-SO₂-杂芳基组成的组。除非通过定义另有限制, 所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个取代基取代, 上述取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR, 其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2; 或者

2) 如上述所定义的烷基基团, 其被 1-10 个原子中断, 所述原子独立地选自氧、硫以及 NR_a-, 其中 R_a 选自氢、烷基、环烷基、链烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基以及杂环基。所有取代基可以可选地进一步被烷基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、或-S(O)_nR 取代, 其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2; 或者

3) 如上述所定义的烷基基团, 其具有 1、2、3、4 或 5 个如上述所定义的取代基并且被如上述所定义的 1-10 个原子中断。

术语"低级烷基"是指具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子的单价分支或不分支的饱和烃链。该术语是通过基团如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基等加以举例说明。

术语"取代的低级烷基"是指如上述所定义的低级烷基, 其具有针对取代的烷基所定义的 1 至 5 个取代基, 优选 1、2、或 3 个取代基, 或如上述所定义的低级烷基基团, 其被如针对取代的烷基所定义的 1、2、3、4、或 5 个原子所中断, 或如上述所定义的低级烷基基团, 其具有如上述所定义的 1、2、3、4 或 5 个取代基并且被如上述所定义的 1、2、3、4、或 5 个原子所中断。

术语"亚烷基"是指分支或不分支的饱和烃链的双基, 其具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个碳原子, 优选 1-10 个碳原子, 更优选 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子。该术语是通过基团如亚甲基 ($-\text{CH}_2-$)、亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、亚丙基异构体(例如, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$)等加以举例说明。

术语"低级亚烷基"是指分支或不分支的饱和烃链的双基, 优选具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子。

术语"低级亚烷基"是指分支或不分支的饱和烃链的双基, 优选具有 1、2、3、4、5、或 6 个碳原子。

术语"取代的亚烷基"是指:

(1) 如上述所定义的亚烷基基团, 具有 1、2、3、4、或 5 个取代基, 该取代基选自由烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳

硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-芳基以及-SO₂-杂芳基组成的组。除非通过定义另有限制，所有取代基可以可选地进一步被1、2、或3个取代基取代，上述取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR，其中R是烷基、芳基、或杂芳基而n是0、1或2；或者

(2) 如上述所定义的亚烷基基团，其被独立地选自氧、硫以及NR_a-的1-20个原子所中断，其中R_a选自氢、可选取代的烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基以及杂环基，或选自羰基、羧基酯、羧基酰胺以及磺酰基的基团；或者

(3) 如上述所定义的亚烷基基团，其具有如上述所定义的1、2、3、4或5个取代基并且被如上述所定义的1-20个原子所中断。取代的亚烷基的实例是氯亚甲基（-CH(Cl)-）、氨基亚乙基（-CH(NH₂)CH₂-）、甲氨基亚乙基（-CH(NHMe)CH₂-）、2-羧基亚丙基异构体（-CH₂CH(CO₂H)CH₂-）、乙氧基乙基（-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-）、乙基甲氨基乙基（-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-）、1-乙氧基-2-(2-乙氧基-乙氧基)乙烷（-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-）等。

术语"芳烷基"是指共价连接于亚烷基基团的芳基基团，其中芳基和亚烷基如在本文中所定义。"可选取代的芳烷基"是指共价连接于可选取代的亚烷基基团的可选取代的芳基基团。这样的芳烷基基团是通过苄基、苯乙基、3-(4-甲氧基苯基)丙基等加以举例说明。

术语"烷氧基"是指基团R-O-，其中R是可选取代的烷基或可选取代的环烷基，或R是基团-Y-Z，其中Y是可选取代的亚烷基而Z

是可取代的链烯基、可取代的炔基；或可取代的环烯基，其中烷基、链烯基、炔基、环烷基以及环烯基如在本文中所定义。优选的烷氧基基团是可取代的烷基-O-，并且包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基、三氟甲氧基等。

术语"烷硫基"是指基团 R-S-，其中 R 是如针对烷氧基所定义。

术语"链烯基"是指单价的分支或不分支的不饱和烃基团，优选具有 2 至 20 个碳原子，更优选 2 至 10 个碳原子，甚至更优选 2 至 6 个碳原子，并且具有 1-6，优选 1 个双键（乙烯基）。优选的链烯基基团包括乙烯基（ $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、1-丙烯基或烯丙基（ $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、异丙烯基（ $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ）、双环[2.2.1]庚烯等。在链烯基连接于氮的情况下，双键不能在氮的 α 位。

术语"低级链烯基"是指如上述所定义的并具有 2 至 6 个碳原子的链烯基。

术语"取代的链烯基"是指如上述所定义的链烯基基团，具有 1、2、3、4 或 5 个取代基，优选 1、2、或 3 个取代基，该取代基选自烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、SO₂-芳基以及-SO₂-杂芳基组成的组。除非通过定义另有限制，所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个取代基取代，上述取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取

代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR, 其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2。

术语"炔基"是指不饱和烃的单价基团, 优选具有 2 至 20 个碳原子, 更优选 2 至 10 个碳原子以及甚至更优选 2 至 6 个碳原子并且具有至少 1 个以及优选 1-6 个乙炔(三键)不饱和部位。优选的炔基基团包括乙炔基(-C≡CH)、炔丙基(或丙-1-炔-3-基, -CH₂C≡CH)等。在炔基连接于氮的情况下, 三键不能在氮的 α 位。

术语"取代的炔基"是指如上述所定义的炔基基团, 具有 1、2、3、4 或 5 个取代基, 优选 1、2、或 3 个取代基, 该取代基选自由烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、SO₂-芳基以及-SO₂-杂芳基组成的组。除非通过定义另有限制, 所有取代基可以可选地进一步被 1、2、或 3 个取代基取代, 上述取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR, 其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基, 而 n 是 0、1 或 2。

术语"氨羰基"是指基团-C(O)NRR, 其中每个 R 独立地是氢、烷基、芳基、杂芳基、杂环基, 或其中两个 R 基团相连以形成杂环基团(例如, 吗啉基)。除非通过定义另有限制, 所有取代基可以可选地进一步被 1-3 个取代基取代, 上述取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨

基、氰基、以及-S(O)_nR, 其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2。

术语"酰氨基"是指基团-NRC(O)R, 其中每个 R 独立地是氢、烷基、芳基、杂芳基、或杂环基。除非通过定义另有限制, 所有取代基可以可选地进一步被 1-3 取代基取代, 上述取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR, 其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2。

术语"酰氧基"是指基团-O(O)C-烷基、-O(O)C-环烷基、-O(O)C-芳基、-O(O)C-杂芳基、以及-O(O)C-杂环基。除非通过定义另有限制, 所有取代基可以可选地进一步被烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、或-S(O)_nR 取代, 其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2。

术语"芳基"是指 6 至 20 个碳原子的芳族碳环基团, 其具有单环 (例如, 苯基) 或多环 (例如, 联苯基)、或多个稠 (稠合) 环 (例如, 萘基或蒽基)。优选的芳基包括苯基、萘基等。

术语"亚芳基"是指如上述所定义的芳基基团的双基。该术语是通过基团如 1,4-亚苯基、1,3-亚苯基、1,2-亚苯基、1,4'-亚联苯基等加以举例说明。

除非针对芳基或亚芳基取代基的定义另有限制, 上述芳基或亚芳基基团可以可选地被 1 至 5 个取代基, 优选 1 至 3 个取代基取代, 该取代基选自由烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨基羰基、烷氧羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、

杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、SO₂-芳基以及-SO₂-杂芳基组成的组。除非通过定义另有限制，所有取代基可以可选地进一步被 1-3 个取代基取代，上述取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2。

术语"芳氧基"是指基团芳基-O-，其中芳基基团如上述所定义，并且包括同样如上述所定义的可选取代的芳基基团。术语"芳硫基"是指基团 R-S-，其中 R 如针对芳基所定义。

术语"氨基"是指基团-NH₂。

术语"取代的氨基"是指基团-NRR，其中每个 R 独立地选自由氢、烷基、环烷基、羧基烷基（例如，苄氧基羰基）、芳基、杂芳基以及杂环基组成的组，只要两个 R 基团并不都是氢、或基团-Y-Z，其中 Y 是可选取代的亚烷基而 Z 是链烯基、环烯基、或炔基。除非通过定义另有限制，所有取代基可以可选地进一步被 1-3 个取代基取代，上述取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2。

术语"羧基烷基"是指基团-C(O)O-烷基或-C(O)O-环烷基，其中烷基和环烷基如在本文中所定义并且可以可选地进一步被烷基、链烯基、炔基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、或-S(O)_nR 取代，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2。

术语"环烷基"是指3至20个碳原子的碳环基团,其具有单环或多个稠环。上述环烷基基团包括,例如,单环结构如环丙基、环丁基、环戊基、环辛基等,或多环结构如金刚烷基、双环[2.2.1]庚烷、1,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基、(2,3,3-三甲基双环[2.2.1]庚-2-基),或芳基基团与其稠合的碳环基团,例如1,2-二氢化茚(或茚满)等。

术语"取代的环烷基"是指具有1、2、3、4或5个取代基,优选1、2、或3个取代基的环烷基基团,该取代基选自由烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-芳基以及-SO₂-杂芳基组成的组。除非通过定义另有限制,所有取代基可以可选地进一步被1、2、或3个取代基取代,上述取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR,其中R是烷基、芳基、或杂芳基而n是0、1或2。

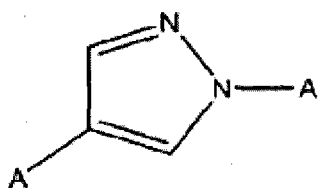
术语"卤素"或"卤基"是指氟基、溴基、氯基、以及碘基。

术语"酰基"是指基团-C(O)R,其中R是氢、可选取代的烷基、可选取代的环烷基、可选取代的杂环基、可选取代的芳基、以及可选取代的杂芳基。

术语"杂芳基"是指衍生自芳族环基团(即,完全不饱和)的基团,其在至少一个环内具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、或15个碳原子和1、2、3或4个杂原子,其中杂原子选自氧、氮以及硫。上述杂芳基基团可以具有单环(例如,吡啶

基或呋喃基)或多个稠环(例如,中氮茛基(吲嗪基)、苯并噻唑基、或苯并噻吩基)。杂芳基的实例包括但不限于:[1,2,4]噁二唑、[1,3,4]噁二唑、[1,2,4]噻二唑、[1,3,4]噻二唑、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、中氮茛(吲嗪)、异吲哚、吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、喹啉、2,3-二氮杂萘(酞嗪)、萘基吡啶、喹喔啉、喹唑啉、肉脒、蝶啶、卞唑、卞啉、菲啶、吡啶、菲咯啉、异噻唑、吩嗪、异噻唑、吩噻嗪、吩噻嗪、咪唑烷、咪唑啉等以及含氮杂芳基化合物的N-氧化物和N-烷氧基衍生物,例如N-氧化吡啶衍生物。

术语"杂亚芳基"是指如上述所定义的杂芳基基团的双基。该术语是通过基团如2,5-(亚)咪唑、3,5-[1,2,4](亚)噁二唑、2,4-(亚)噁唑、1,4-(亚)吡唑等加以举例说明。例如,1,4-(亚)吡唑是:



其中 A 表示连接点。

除非通过针对杂芳基或杂亚芳基取代基的定义另有限制,上述杂芳基或杂亚芳基基团可以可选地被1至5个取代基,优选1至3个取代基取代,该取代基选自由烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨羰基、烷氧羰基、氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-

杂芳基、-SO₂-烷基、SO₂-芳基以及-SO₂-杂芳基组成的组。除非通过定义另有限制，所有取代基可以可选地进一步被 1-3 个取代基取代，上述取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨基羰基、羟基、烷氧基、卤素、CF₃、氨基、取代的氨基、氰基、以及-S(O)_nR，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2。

术语"杂芳烷基"是指共价连接于亚烷基基团的杂芳基基团，其中杂芳基和亚烷基如本文中所定义。"可选取代的杂芳烷基"是指共价连接于可选取代的亚烷基基团的可选取代的杂芳基基团。这样的杂芳烷基基团是通过 3-吡啶基甲基、喹啉-8-基乙基、4-甲氧基噻唑-2-基丙基等加以举例说明。

术语"杂芳氧基"是指基团杂芳基-O-。

术语"杂环基"是指单价的饱和或部分不饱和基团，其具有单环或多个稠环，在环内具有 1 至 40 个碳原子以及 1 至 10 个杂原子，优选 1、2、3 或 4 个杂原子，所述杂原子选自氮、硫、磷、和/或氧。杂环基团可以具有单环或多个稠环，并且包括四氢呋喃基、吗啉基、哌啶基、哌嗪并、二氢吡啶并等。

除非通过针对杂环取代基的定义另有限制，这样的杂环基团可以可选地被 1、2、3、4 或 5 个、优选 1、2 或 3 个取代基取代，上述取代基选自烷基、链烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、氨基羰基、烷氧羰基氨基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫代羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基、硫羟基、烷硫基、芳基、芳氧基、杂芳基、氨基磺酰基、氨基羰基氨基、杂芳氧基、杂环基、杂环氧基、羟氨基、烷氧基氨基、硝基、-SO-烷基、-SO-芳基、-SO-杂芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-芳基以及-SO₂-杂芳基组成的组。除非通过定义另有限制，所

有取代基可以可选地进一步被 1-3 个取代基取代，上述取代基选自烷基、羧基、羧基烷基、氨羰基、羟基、烷氧基、卤素、 CF_3 、氨基、取代的氨基、氰基、以及 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$ ，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基而 n 是 0、1 或 2。

术语"硫羟基"是指基团 $-\text{SH}$ 。

术语"取代的烷硫基"是指基团 $-\text{S}$ -取代的烷基。

术语"杂芳硫基"是指基团 $-\text{S}$ -杂芳基，其中杂芳基基团如上述所定义，并且包括同样如上述所定义的可选取代的杂芳基基团。

术语"亚砷"是指基团 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ ，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基。
"取代的亚砷"是指基团 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ ，其中 R 是取代的烷基、取代的芳基、或取代的杂芳基（如本文中所定义的）。

术语"砷"是指基团 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ，其中 R 是烷基、芳基、或杂芳基。
"取代的砷"是指基团 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ ，其中 R 是取代的烷基、取代的芳基、或取代的杂芳基（如本文中所定义的）。

术语"酮基"是指基团 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

术语"硫代羰基"是指基团 $-\text{C}(\text{S})-$ 。

术语"羧基"是指基团 $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 。

“可选的”或“可选地”是指其后描述的事件或情况可以发生或者可以不发生，以及该描述包括所述事件或情况发生的事例以及所述事件或情况不发生的事例。

术语“化学式 I 的化合物”是用来包括如所披露的本发明的化合物，以及这样的化合物的药用盐、药用酯、药物前体（前药）、水合物以及多晶型物。另外，本发明的化合物可以具有一个或多个不对称中心，因而可以制备成外消旋混合物或制备成个别对映体或非对映异构体。在化学式 I 的任何给定化合物中存在的立体异构体的数目取决于存在的不对称中心的数目（存在 2^n 种可能的立体异构体，其中 n 是不对称中心的数目）。通过在合成的某个适当阶段拆分中间体的外消旋或非外消旋混合物、或者通过常规方式拆分化学式 I 的化合物，就可以获得个别立体异构体。个别立体异构体（包括个别对映体和非对映异构体）以及立体异构体的外消旋和非外消旋混合物包括在本发明的范围内，除非另有特殊说明，所有这些是通过本说明书的结构加以描述的。

“异构体”是具有相同分子式的不同的化合物。

“立体异构体”是这样的异构体，其差别仅在于原子在空间的排列方式不同。

“对映体”是一对立体异构体，其彼此是不能重叠的镜像。一对对映体的 1:1 混合物是“外消旋”混合物。在适宜的情况下，术语“(±)”用来表示外消旋混合物。

“非对映异构体”是这样的立体异构体，其具有至少两个不对称原子，但其彼此不是镜像。

绝对立体化学性能是按照 Cahn-Ingold-Prelog R-S 系统加以说明。当化合物是纯对映体时，在每个手性碳原子处的立体化学特性可以通过 R 或 S 来说明。绝对构型未知的经拆分的化合物可以记为

(+)或(-)，其取决于它们在钠 D 线的波长下旋转偏振光平面的方向（右旋或左旋）。

"胃肠道外给予"是指借助于注射向患者全身性（系统）递送治疗剂。

术语“治疗有效量”是指当向需要这样的治疗的哺乳动物给药时，化学式 I 的化合物的量足以实现如下文所定义的治疗。治疗有效量将随以下因素而变化：要使用的治疗剂的具体活性、和患者的年龄、身体状态、其它病症状态的存在、以及患者的营养状况。另外，患者可能正在接受的其它药疗法将影响给予者对治疗剂的治疗有效量的确定。

术语“治疗”或“处治”是指对哺乳动物疾病的任何治疗，包括：

- (i) 预防疾病，即，使疾病的临床症状不发展；
- (ii) 抑制疾病，即，阻止临床症状的发展；和 / 或
- (iii) 缓解疾病，即，使临床症状消退。

在许多情况下，本发明的化合物借助氨基和 / 或羧基基团或与其类似基团的存在能够形成酸式盐和 / 或碱式盐。术语“药用盐”是指这样的盐，其保留化学式 I 的化合物的生物有效性和性能，并且在生物学方面或在其它方面不是不良的。药用碱加成盐可以制备自无机碱和有机碱。衍生自无机碱的盐包括（仅举例说明）钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐以及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺以及叔胺的盐，如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、取代的烷基胺、二(取代的烷基)胺、三(取代的烷基)胺、链烯基胺、二链烯基胺、三链烯基胺、取代的链烯基胺、二(取代的链烯基)胺、

三(取代的链烯基)胺、环烷基胺、二(环烷基)胺、三(环烷基)胺、取代的环烷基胺、二取代的环烷基胺、三取代的环烷基胺、环烯基胺、二(环烯基)胺、三(环烯基)胺、取代的环烯基胺、二取代的环烯基胺、三取代的环烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、杂芳基胺、二杂芳基胺、三杂芳基胺、杂环胺、二杂环胺、三杂环胺、混合的二胺和三胺，其中在胺上的至少两个取代基是不同的并且选自由烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、杂芳基、杂环、以及类似基团组成的组。还包括这样的胺，其中两个或三个取代基和氨基氮一起形成杂环或杂芳基基团。

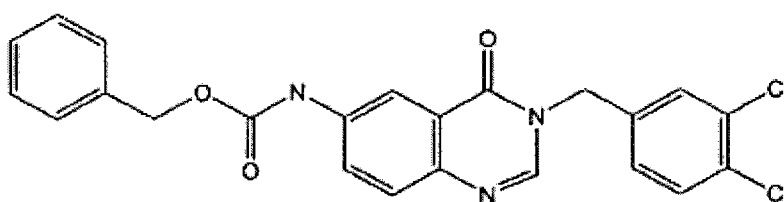
适宜的胺的特定实例包括(仅举例说明)异丙胺、三甲胺、二乙胺、三异丙胺、三正丙胺、乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、氨丁三醇、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、N-烷基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶等。

药用酸加成盐可以由无机酸和有机酸制备。由其可以衍生盐的无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。由其可以衍生盐的有机酸包括醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、丁二酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

如在本文中所使用的，“药用载体”包括所有溶剂、分散介质、涂层、抗菌药以及抗真菌药、等渗剂以及吸收延迟剂等。这样的介质和制剂用于药物活性物质在本技术领域是众所周知的。除非任何常规的介质或制剂与活性组分不相容，则可以设想其用于治疗组合物。辅助的活性组分也可以加入组合物。

命名

利用 ChemDraw Ultra v. 10.0 (CambridgeSoft, Cambridge, MA) 来提供本发明的化合物的名称。可以用常用名、或系统或非系统名称来命名一些化合物或基团。本发明的化合物的命名和位次编排是用化学式 I 的典型化合物来说明, 其中 R^1 是苄基、 R^2 和 R^3 是氯基、 R^4 和 R^5 是氢、Y 是亚甲基、以及 X 是氧,



其被命名为: N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苄基甲氧基)甲酰胺。

药物组合物

当被选择作为 SCD 抑制剂时, 通常以药物组合物的形式给予化学式 I 的化合物。因而本发明提供了药物组合物, 其包含作为活性组分的一种或多种化学式 I 的化合物、或其药用盐或酯, 以及一种或多种药用赋形剂、载体 (包括惰性固态稀释剂和填充剂)、稀释剂 (包括无菌水溶液和各种有机溶剂)、增溶剂以及佐剂。化学式 I 的化合物可以单独或和其它治疗剂一起给予。这样的组合物是用制药领域熟知的方式加以制备 (参见, 例如, Remington's Pharmaceutical Science, Mace Publishing Co., Philadelphia, PA 17th Ed. (1985) 以及 "Modern Pharmaceutics", Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds))。

合成反应参数

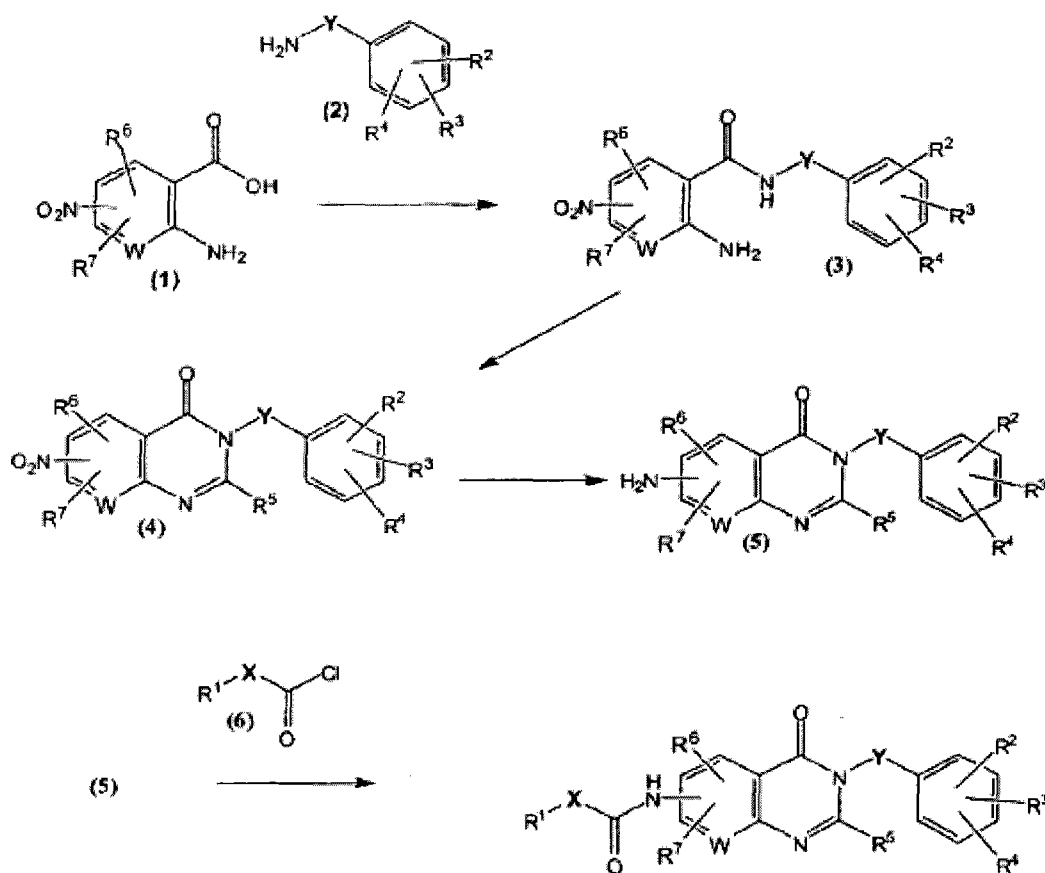
术语“溶剂”、“惰性有机溶剂”或“惰性溶剂”是指在与其一起描述的反应条件下为惰性的溶剂[包括, 例如, 苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃 (“THF”)、二甲基甲酰胺 (“DMF”)、氯仿、二氯甲烷、乙醚、甲醇、吡啶等]。除非有相反的规定, 在本发明的反应中所使用的溶剂是惰性有机溶剂, 并且在惰性气体 (优选氮) 下进行反应。

术语“足量 (q.s.)”是指加入足以达到所陈述功能的量, 例如使溶液达到所希望的容积 (即, 100%)。

化学式 I 的化合物的合成

制备化学式 I 的化合物 (其中 Q 是 -C(O)-NH-) 的一种方法示于反应图解 I。

反应图解 I



式 I

步骤 1 - 化学式 (3) 的制备

通过在商购的化学式 (2) 的化合物上的氨基基团和商购的化学式 (1) 的硝基取代的 2-氨基苯甲酸或烟酸化合物上的酸部分之间形成肽键来制备化学式 (3) 的化合物。上述反应在室温下进行, 并且通常在极性溶剂如二氯甲烷以及在肽偶联剂如 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺 (EDC) 和 1-羟基苯并三唑 (HOBt) 存在的情况下进行, 并且可能需要反应 2 至 5 小时。当反应基本完成时, 通过常规方式来分离化学式 (3) 的产物, 例如利用 NaHCO₃ 和 NH₄Cl 通过有机相分离, 接着在减压下除去溶剂, 然后在高真空下干燥。

步骤 2 - 化学式 (4) 的制备

通过借助于与三甲基原甲酸酯或三乙基原甲酸酯和(D)-10-樟脑磺酸的缩合来形成喹唑啉或吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮核来制备化学式 (4) 的化合物。使反应经受微波辐射并保持 160 至 200°C 的内部反应温度 20 分钟至 1 小时。一旦反应完成以后, 可以真空除去溶剂并通常无需纯化即用于下一步骤。

步骤 3 - 化学式 (5) 的制备

然后, 利用常规还原技术, 将化学式 (4) 硝基化合物还原成相应的胺类似物, 化合物 (5)。适宜的方法包括但不限于, 溶解于对二氧杂环己烷中并在室温下与 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 和 Na_2CO_3 反应 12 至 24 小时。在反应基本完成以后, 可以通过用 EtOAc 进行稀释来提取产物, 接着用饱和 NaHCO_3 溶液和盐水进行洗涤。然后可以用 Na_2SO_4 来干燥合并的有机相并浓缩, 以提供粗制形式的化学式 (5) 的化合物, 其无需进一步纯化即可以用于下一步骤。

可替换地, 可以通过与胼和兰尼镍催化剂的反应来还原硝基基团。在此方法中, 将硝基化合物置于甲醇溶液中, 对其添加胼。然后加热反应混合物至大约 50°C 至 80°C, 并和缓地添加兰尼镍催化剂以保证氮气均匀和稳定的放出。反应进行大约 1 小时, 然后使反应混合物冷却至室温, 滤出催化剂, 接着用甲醇洗涤滤饼。可以利用常规方法来浓缩和纯化得到的溶液, 即通过色谱法, 其中利用甲醇/二氯甲烷梯度, 以提供所期望的胺。

步骤 4 - 化学式 I 的制备

合成中的最后步骤涉及加入化合物的 $R^1-XC(O)$ -部分。这是通过使化学式 (5) 的氨基化合物与氯甲酸酯、二氯硫化碳、或烷酰氯衍生物 (具有所期望的 $R^1-XC(O)$ -部分, 即化学式 (6) 的化合物) 反应来实现。将化学式 (5) 的化合物溶解于对二氧杂环己烷中并添加 Na_2CO_3 的水溶液。然后添加化学式 (6) 的化合物并在室温下搅拌反应大约 1 至 24 小时。然后用二氯甲烷和更多的 Na_2CO_3 溶液稀释混合物。在用 Na_2SO_4 干燥的有机相中分离获得的层。通过真空干燥以除去任何剩余的溶剂, 接着进行反相色谱法, 来提取最终产物。

化学式 I 的可替换制备

在其中 X 是氮的情况下, 制备化学式 I 的化合物的一种方法是通过使化学式 (5) 的氨基化合物与异氰酸酯衍生物 (具有所期望的 R^1 -部分, 即化学式 (6') 的化合物 $R^1-N=C=O$) 反应。如前, 将化学式 (5) 的化合物溶解于对二氧杂环己烷中, 并添加 Na_2CO_3 的水溶液。然后添加化学式 (6') 的化合物, 并在室温下搅拌反应大约 1 至 24 小时。然后用二氯甲烷和更多的 Na_2CO_3 溶液稀释混合物。在有机相中分离获得的层并用 Na_2SO_4 干燥。通过真空干燥来除去任何残留物以提取最终产物, 然后借助于制备性 TLC 进行纯化, 其中利用甲醇和二氯甲烷溶液进行洗脱。

可以通过化学式 (5) 的化合物与包含乙酰乙醇酸的二氯甲烷溶液的反应来合成化学式 I 的化合物, 其中 R^1 是乙酰氧基取代的烷基。在大约 $50^\circ C$ 至 $80^\circ C$ 下搅拌反应 1 至 4 小时。然后可以利用常规技术来收集和纯化化学式 I 的化合物, 如溶剂去除, 接着进行柱色谱法。

可替换制备 -R¹ 的二次改性

应当明了，在已制得化学式 I 的化合物以后，可以对 R¹ 部分进行二次改性。在这样一种情况下，具有末端乙酰氧基基团的化学式 I 的化合物可以与极性溶剂（如甲醇）中的碱（如 LiOH）进行反应以提供类似的羟基衍生物。

应用测试和给予

本发明涉及化合物、药物组合物以及利用这些化合物和药物组合物来治疗和/或预防由 SCD 介导的疾病的方法。上述方法和药物组合物特别适合于治疗与异常脂肪血症相关的疾病和脂质代谢的障碍，尤其是与升高的血浆和组织脂质水平相关的疾病，如心血管疾病、糖尿病、肥胖症、代谢性综合征、脂肪肝病等。

通常，本发明的化合物可用于治疗或防止患者发展与异常脂肪血症和/或脂质代谢障碍相关的疾病，其中在动物体内、尤其是在人类体内的脂质水平是在正常范围之外（即，异常脂质水平，如升高的血浆或组织脂质水平），优选其中所述脂质是脂肪酸，如游离或复合脂肪酸、甘油三酯、磷脂、蜡酯、或胆固醇，如其中 VLDL、肝或外周组织甘油三酯被提高，或它们的任何组合，其中所述脂质相关病症或疾病是 SCD 介导的疾病或病症，如代谢性综合征、糖尿病、非酒精性脂肪肝病、肥胖症、癌症、油性皮肤及相关疾病，包括给予动物，如哺乳动物，尤其是病人，治疗有效量的本发明的化合物或包含本发明的化合物的药物组合物，其中所述化合物抑制 SCD 的活性。

本发明的化合物在抑制 SCD 活性方面的一般价值可以利用在以下实施例 12 中描述的测定来确定。另外，可以用业界的标准动

物模型来确定本发明的化合物在治疗障碍和疾病方面的一般价值，其中业界的标准动物模型用来表明化合物在治疗肥胖症、糖尿病、代谢性综合征或异常甘油三酯或胆固醇水平或用于改善葡萄糖耐量方面的功效。

应用

本发明的化合物是 SCD 的抑制剂并且可用于治疗人类和其它生物的疾病和障碍，其包括所有那些人类疾病和障碍，其是异常 SCD 生物活性的结果或其可以通过 SCD 生物活性的抑制来减轻。

如本文中所定义，SCD 介导的疾病或病症包括但不限于这样的疾病或病症，其是、或者涉及心血管疾病、异常脂肪血症、冠状动脉疾病、动脉粥样硬化、心脏病、脑血管疾病（包括但不限于卒中、缺血性卒中以及短暂性脑缺血发作（TIA））、周围血管疾病、以及缺血性视网膜病变、癌症和油性皮肤。

如在本文中所使用的，异常脂肪血症包括但不限于与甘油三酯的血清水平相关的障碍，即，高甘油三酯血症、LDL、VLDL、和/或 HDL、胆固醇、以及总胆固醇。异常脂肪血症还包括与脂肪酸去饱和指数（例如，SCD 产物脂肪酸/SCD 底物脂肪酸的比率）相关的障碍。与多不饱和脂肪酸（PUFA）相关的障碍也包括在内，为胆固醇症如家族性复合高脂血症以及那些涉及缺损的逆向胆固醇转运的障碍。

与高甘油三酯血症相关的 SCD 介导的疾病或病症包括但不限于高脂蛋白血症、家族性组织细胞性网状细胞增多、脂蛋白脂酶缺乏症、载脂蛋白缺乏症（如 ApoCII 缺乏症或 ApoE 缺乏症）等、或未知或不明病因的高甘油三酯血症。

代谢性综合征和 X 综合征也在术语"SCD 介导的疾病"的范围内, 包括所有不同的个别病症 (component condition), 其构成综合征如但不限于异常脂肪血症、低 HDL、肥胖症、胰岛素抗性、葡萄糖耐量降低、高血压、微量白蛋白血症、高尿酸血症、以及高凝性, 糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、I 型糖尿病、II 型糖尿病、糖尿病并发症, 体重障碍如过重、恶病质和厌食, 以及身体质量指数和瘦素相关疾病。

如在本文中所使用的, 术语"代谢性综合征"是临床术语, 其用来描述包括以下的组合的病症: II 型糖尿病、受损的葡萄糖耐量、胰岛素抗性、高血压、肥胖症、增加的腹围、高甘油三酯血症、低 HDL、高尿酸血症、高凝性和/或微量白蛋白血症。

SCD 介导的疾病或病症还包括各种肝病如肝炎、脂肪肝变性、肝纤维化、肝硬化、非酒精性肝炎、非酒精性脂肪肝 (NASH)、酒精性肝炎、脂肪肝、急性脂肪肝、妊娠脂肪肝、药物诱发性肝炎、红细胞肝性原卟啉症、铁超载障碍、遗传性血色素沉着病、肝脏肿瘤以及与其相关的病症。

各种皮肤和粘膜组织障碍属于 SCD 介导的疾病或病症的范围, 其包括但不限于湿疹、痤疮、牛皮癣、瘢痕疙瘩形成或预防、与来自粘膜的生产或分泌 (如单不饱和脂肪酸、蜡酯等) 相关的疾病。炎症、鼻窦炎、哮喘、胰腺炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、囊性纤维化、以及经前期综合症也可以看作是 SCD 介导的疾病或病症, 其是、或涉及癌症、瘤形成、恶性肿瘤、转移灶、肿瘤 (良性或恶性)、癌变、肝脏肿瘤等的疾病或病症可以看作是 SCD 介导的疾病或病症。SCD 介导的疾病或病症还包括这样的疾病或病症, 其是或涉及神经系统疾病、精神疾病、多发性硬化、眼病、以及免疫疾

病。SCD 介导的疾病或病症还包括这样的疾病或病症，其是、或涉及病毒性疾病或感染。

SCD 介导的疾病或病症还包括这样的病症，其中增加的瘦肉体重或瘦肌肉质量是所期望的，如期望通过肌肉建设（增肌，muscle building）来增强性能。肌病和脂质性肌病如肉毒碱棕榈酰转移酶缺乏症（CPT I 或 CPT II）也包括在其中。这样的治疗可用于人类和用于畜牧业，包括给予牛、猪或鸟（禽）类家养动物或任何其它动物，以减少甘油三酯生产和/或提供更瘦的肉类产品和/或更健康的动物。

测试

利用在 Talamo 和 Bloch(1969) *Analytical Biochemistry* 29: 300-304 中描述的 SCD 酶和微粒体测定程序，可以很容易地确定本发明的作为 SCD 抑制剂的化合物。当用这种测定方法进行测试时，在测试化合物为 10 μM 浓度下，本发明的化合物具有小于 50% 的剩余 SCD 活性，在测试化合物为 10 μM 浓度下，优选小于 40% 的剩余 SCD 活性，在测试化合物为 10 μM 浓度下，更优选小于 30% 的剩余 SCD 活性，以及在测试化合物为 10 μM 浓度下，甚至更优选小于 20% 的剩余 SCD 活性，从而说明本发明的化合物是 SCD 活性的有效抑制剂。

本领域的技术人员还很容易获得测试本文披露的化合物的其它方法。因此，此外，可以体内完成化合物的测试。在这样一种实施方式中，化合物的测试如下：将化合物给予患有血浆或组织脂肪酸或甘油三酯（TG）相关疾病或极低密度脂蛋白（VLDL）相关疾病的动物，随后检测在所述动物体内在血浆或组织脂肪酸组成或甘油三酯水平方面的变化，从而确定可用于治疗血浆或组织脂肪酸或

甘油三酯 (TG) 相关疾病或极低密度脂蛋白 (VLDL) 相关疾病的治疗剂。在这样的实施方式中, 动物可以是人, 如患有这样的疾病并需要治疗这样疾病的病人。

在这样的体内方法的具体实施方式中, 在所述动物体内 SCD 活性的所述变化是活性降低, 优选其中所述 SCD 调节剂并不显著地直接抑制 $\Delta 5$ 去饱和酶、 $\Delta 6$ 去饱和酶、或脂肪酸合成酶或其它生脂酶的生物活性。

可用于化合物评价的模型系统可以包括但不限于使用肝微粒体, 如来自小鼠或大鼠, 其已被保持在高碳水化合物或高脂肪饮食, 或来自人供体, 包括患有肥胖症的人。还可以使用永生化细胞系, 如 HepG2 (来自人类肝脏)、MCF-7 (来自人类乳癌) 以及 3T3-L1 (来自小鼠脂肪细胞)。原代细胞系, 如原代肝细胞和脂肪细胞, 也可以用来测试本发明的化合物。在使用整个动物的情况下, 也可以使用用作原代肝细胞来源的小鼠或大鼠, 其中小鼠或大鼠已被保持在高碳水化合物或其它 SCD 诱导饮食, 以提高在微粒体中的 SCD 活性和/或升高血浆甘油三酯水平或 $\Delta 9$ 脂肪酸去饱和指数 (即, 18:1/18:0 的比率); 可替换地, 可以使用具有正常饮食的小鼠或具有正常甘油三酯水平的小鼠。采用转基因小鼠 (用于高甘油三酯血症) 的小鼠模型也是可用的。兔、仓鼠、以及猴也可以用作动物模型, 尤其是那些患有糖尿病和肥胖症的。

用于确定本发明的化合物的体内功效的另一种适宜方法是间接测量它们对 SCD 酶的抑制的影响, 其中通过测量脂肪酸组成的变化。这些包括 SCD 产物脂肪酸的绝对或相对减少, 如 16:1 n-7、18:1 n-7 或 18:1 n-9。同样, 脂肪酸组成数据也可以用来在给予化合物以后确定受试者的 $\Delta 9$ 去饱和指数。如在本说明书中所使用的, "去饱和指数" 是指 SCD 酶的产物与底物的比率, 如测量自给定的组

织样品。这可以利用不同的方程加以计算，如 $18:\ln-9/18:0$ ； $16:\ln-7/16:0$ ；和/或 $(16:\ln-7+18:\ln-7)/16:0$ 。可以在血浆或组织以及包含脂肪酸（如甘油三酯和磷脂）的具体脂质类型中测量去饱和指数。

给予（给药）

可以以单个或多个剂量并通过给予具有类似效用的药剂的任何已接受的方式来给予化学式 I 的化合物，例如，如在那些以引用方式结合于本文的专利和专利申请中所描述的方式，其包括颊、鼻内、动脉内注射、静脉内、腹膜内、胃肠道外、肌内、皮下、口服、或作为吸入剂。

口服是用于给予化学式 I 的化合物的优选途径。给予（给药）可以借助于胶囊剂或肠溶片、或类似剂型。在制备包括至少一种化学式 I 的化合物的药物组合物时，活性组分通常用赋形剂加以稀释和/或被封闭在这样的载体内，其可以具有胶囊剂、小药囊、纸或其它容器的形式。当赋形剂用作稀释剂时，它可以是固体、半固体、或液体材料（如上述），其可以作为用于活性组分的赋形剂、载体或介质。因此，组合物可以具有以下形式：片剂、丸剂、散剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆剂、气雾剂（作为固体或在液体介质中）、包含例如按重量计高达 10% 的活性化合物的软膏剂、软和硬胶囊剂、无菌注射溶液、以及无菌包装散剂。

适宜的赋形剂的某些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐（酯）、黄芪胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆、环糊精、以及甲基纤维素。这些剂型可以另外包括：润滑剂如

滑石粉、硬脂酸镁、以及矿物油；润湿剂；乳化和悬浮剂；防腐剂如羟苯甲酯和羟苯丙酯；甜味剂；以及增香剂。

通过采用本领域已知的方法，可以配制本发明的组合物，以便在给予患者以后提供活性组分的快速、持续或延迟释放。用于口服的控释递药系统包括渗透泵系统和溶解系统，其包含聚合物涂布的贮库或药物-聚合物基质剂型。在美国专利第 3,845,770 号、第 4,326,526 号、第 4,902,514 号、以及第 5,616,345 号中给出了控释系统的实例。

供本发明的方法之用的另一种剂型采用了透皮递药装置（“贴剂”）。这样的透皮贴剂可以用来以受控量提供本发明的化合物的连续或不连续输注。用于递送药剂的透皮贴剂的结构和应用在本领域是众所周知的。参见，例如，美国专利第 5,023,252 号、第 4,992,445 号以及第 5,001,139 号。可以构造这样的贴剂以用于连续、脉冲式、或根据需要递送药剂。

SCD 抑制剂如化学式 I 的化合物在广泛的剂量范围内是有效的并且通常给予药学上有效量。通常，对于口服给药，每个剂量单位包含 1 mg 至 2 g 的 SCD 抑制剂，更通常 1 至 700 mg，而对于胃肠道外给药，则为 1 至 700 mg 的硬脂酰-CoA 去饱和酶抑制剂，更通常约 2 至 200 mg。然而，应当明了，实际给予的 SCD 抑制剂的量将由医师根据有关的情况来确定，包括要治疗的病症，选择的给药途径，给予的实际化合物及其相对活性，个别患者的年龄、体重、以及反应，患者症状的严重性等。

为了制备固体组合物如片剂，将主要的活性组分与药物赋形剂进行混合以形成固体预配制组合物，其包含本发明的化合物的均匀混合物。当称这些预配制组合物为均匀的时候，它是指活性组分被

均匀分散在整个组合物中，使得组合物可以很容易地被细分成相同有效的单位剂型如片剂、丸剂以及胶囊剂。

本发明的片剂或丸剂可以被涂布或用其它方式被复合以提供一种具有延长作用的优点的剂型，或者保护片剂或丸剂免受胃中酸条件的作用。例如，片剂或丸剂可以包括内剂量和外剂量成分，后者具有在前者之上的外皮（包衣）的形式。可以用肠溶层来分隔两种成分，其中肠溶层用来阻止在胃中的崩解并允许内成分完整进入十二指肠或被延迟释放。各种材料可以用于这样的肠溶层或涂层，这样的材料包括许多高分子酸以及高分子酸与这样的材料如虫胶、十六醇、以及醋酸纤维素的混合物。

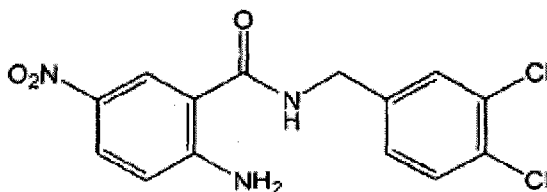
用于吸入法或吹入法的组合物包括在药用水性溶剂或有机溶剂、或其混合物中的溶液和悬浮液，以及散剂。液体或固体组合物可以包含如上文所述的适宜的药用赋形剂。优选地，通过口腔或鼻呼吸途径给予这些组合物以获得局部或全身效应。可以通过使用惰性气体来雾化在优选的药用溶剂中的组合物。可以直接从雾化装置吸入雾化溶液，或者雾化装置可以连接于面罩帐状物、或间歇正压呼吸机。可以由以适当方式递送剂型的装置，例如通过口腔或鼻途径，给予溶液、混悬剂、或散剂组合物。

以下实施例用来说明本发明的优选实施方式。本领域技术人员应当明了，以下实施例中披露的技术是由本发明的发明人发现的在实施本发明时很好地起作用的技术，因而可以认为是构成其发明实施的优选方式。然而，根据本发明披露的内容，本领域技术人员应当明了，可以在不偏离本发明的精神和范围的情况下对披露的具体实施方式进行许多变化并仍然获得相同或类似的结果。

实施例 1

化学式 (3) 的化合物的制备

A. 化学式 (3) 的化合物的制备, 其中 R^2 和 R^3 是氯基、 R^4 是氢、而 Y 是亚甲基



向 0.5 g (2.7 mmol, 1.0 eq.) 的 5-硝基邻氨基苯甲酸、0.5 g (3.3 mmol, 1.2 eq.) 的 HOBt 一水合物以及 0.63 g (3.3 mmol, 1.2 eq.) 的 EDC 在 30 mL CH_2Cl_2 中的混合物中加入 0.4 mL (3.0 mmol, 1.1 eq.) 的 3,4-二氯苄胺, 然后在室温下搅拌混合物 2 小时。用 40 mL 饱和 NH_4Cl 溶液稀释混合物。干燥有机相 (NaSO_4) 并在真空下除去溶剂。在高真空下干燥残留物以提供 *N*-(3,4-二氯苄基)-2-氨基-5-硝基苯甲酰胺。

B. 化学式 (3) 的化合物的制备, 其中改变 R^2 、 R^3 、 R^4 、以及 Y

类似地, 按照以上实施例 IA 的程序, 但可选地用 4-硝基邻氨基苯甲酸代替 5-硝基邻氨基苯甲酸和/或可选地用化学式 (2) 的其它胺代替 3,4-二氯苄胺, 则制得化学式 (3) 的以下化合物:

N-(3,4-二氯苄基)-2-氨基-4-硝基苯甲酰胺;

N-(3,4-二氟苄基)-2-氨基-4-硝基苯甲酰胺;

N-(3-氯苄基)-2-氨基-4-硝基苯甲酰胺;

N-(4-氯苄基)-2-氨基-5-硝基苯甲酰胺;

N-(4-氯苄基)-2-氨基-4-硝基苯甲酰胺;
N-(3-氟苄基)-2-氨基-4-硝基苯甲酰胺;
N-(4-氟苄基)-2-氨基-5-硝基苯甲酰胺;
N-(3-三氟甲基苄基)-2-氨基-5-硝基苯甲酰胺;
N-(4-三氟甲基苄基)-2-氨基-5-硝基苯甲酰胺;
N-(4-溴苄基)-2-氨基-5-硝基苯甲酰胺;
N-(4-甲氧基苄基)-2-氨基-5-硝基苯甲酰胺;
N-(3-氯-4-氟苄基)-2-氨基-5-硝基苯甲酰胺;
N-(3-氟-4-氯苄基)-2-氨基-5-硝基苯甲酰胺;
(2-氨基-5-硝基苯基)-*N*-[(4-苯并[b]噻吩-5-基苄基)甲基]甲酰胺;
(2-氨基-5-硝基苯基)-*N*-[(4-苯并[b]噻吩-6-基苄基)甲基]甲酰胺; 以及
(2-氨基-5-硝基苯基)-*N*-[2-(3,4-二氯苄基)乙基]甲酰胺。

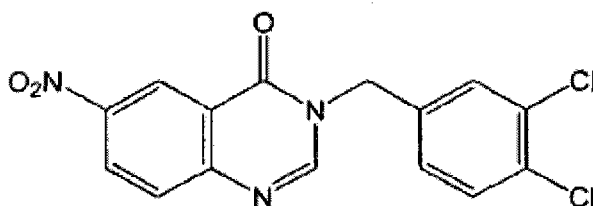
C. 化学式(3)的化合物的制备, 其中改变 R^2 、 R^3 、 R^4 、以及 Y

类似地, 按照以上实施例 IA 的程序, 但可选地用 4-硝基邻氨基苯甲酸代替 5-硝基邻氨基苯甲酸和/或可选地用化学式(2)的其它胺代替 3,4-二氯苄胺, 则可以制备化学式(3)的其它化合物。

实施例 2

化学式 (4) 的化合物的制备

A. 化学式 (4) 的化合物的制备, 其中 R^2 和 R^3 是氯基, R^4 、 R^5 、 R^6 以及 R^7 是氢, 而 Y 是亚甲基



向 Biotage 微波瓶中的 0.5 g (1.47 mmole, 1.0 eq.) 的 *N*-(3,4-二氯苄基)-2-氨基-5-硝基苯甲酰胺在 10 mL 三甲基原甲酸酯中的悬浮液中加入 0.05 g (0.23 mmol, 0.15 eq.) 的(D)-10-樟脑磺酸。使混合物经受微波辐射, 并保持 180°C 的内部反应温度 30 分钟。真空下除去溶剂以提供粗制的作为白色固体的 3-(3,4-二氯苄基)-6-硝基喹啉-4-(3H)-酮。m/z (ESI): 测得 350.2 [M + H]⁺。

B. 化学式 (4) 的化合物的制备, 其中改变 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、以及 Y

类似地, 按照以上实施例 2A 的程序, 但可选地用化学式 (3) 的其它化合物代替 *N*-(3,4-二氯苄基)-2-氨基-5-硝基苯甲酰胺、以及可选地用三乙基原甲酸酯代替三甲基原甲酸酯, 则制得化学式 (4) 的以下化合物:

3-(3,4-二氯苄基)-7-硝基喹啉-4-(3H)-酮;

3-[(3,4-二氯苄基)甲基]-2-甲基-6-硝基-3-氢喹啉-4-酮;

3-(3,4-二氯苄基)-7-硝基喹啉-4-(3H)-酮;

3-(3-氯苄基)-7-硝基喹唑啉-4-(3H)-酮;
3-(4-氯苄基)-6-硝基喹唑啉-4-(3H)-酮;
3-(4-氯苄基)-7-硝基喹唑啉-4-(3H)-酮;
3-(3-氟苄基)-7-硝基喹唑啉-4-(3H)-酮;
3-(4-氟苄基)-6-硝基喹唑啉-4-(3H)-酮;
3-(3-三氟甲基苄基)-6-硝基喹唑啉-4-(3H)-酮;
3-(4-三氟甲基苄基)-6-硝基喹唑啉-4-(3H)-酮;
3-(4-溴苄基)-6-硝基喹唑啉-4-(3H)-酮;
3-(4-甲氧基苄基)-6-硝基喹唑啉-4-(3H)-酮;
3-(3-氯-4-氟苄基)-6-硝基喹唑啉-4-(3H)-酮;
3-(3-氟-4-氯苄基)-6-硝基喹唑啉-4-(3H)-酮;
3-[(4-苯并[b]噻吩-6-基苄基)甲基]-5-硝基-3-氢喹唑啉-4-酮;
3-[(4-苯并[b]噻吩-6-基苄基)甲基]-6-硝基-3-氢喹唑啉-4-酮; 以
及
6-硝基-3-(2-苯乙基)-3-氢喹唑啉-4-酮。

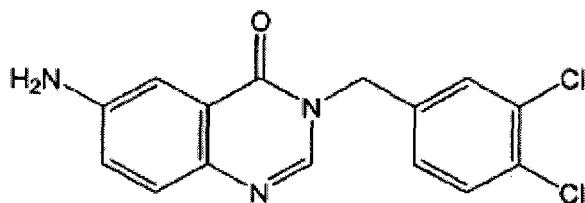
C. 化学式(4)的化合物的制备, 其中改变 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、以及 Y

类似地, 按照以上实施例 2 A 的程序, 但可选地用化学式(3)的其它化合物代替 *N*-(3,4-二氯苄基)-2-氨基-5-硝基苯甲酰胺、以及可选地用三乙基原甲酸酯代替三甲基原甲酸酯, 则可以制备化学式(4)的其它化合物。

实施例 3

化学式 (5) 的化合物的制备

A. 化学式 (5) 的化合物的制备, 其中 R^2 和 R^3 是氯基, R^4 、 R^5 、 R^6 、以及 R^7 是氢, 以及 Y 是亚甲基



向 1.47 mmol 粗制的 3-(3,4-二氯苄基)-6-硝基喹唑啉-4-(3H)-酮在 30 mL 对二氧杂环己烷中的溶液中加入 2.0 g (工业级、85%、9.8 mmol、6.7 eq.) 亚硫酸氢钠和 1.0 g (9.5 mmol, 6.7 eq.) 碳酸钠在 20 mL 水中的溶液。在室温下搅拌混合物 16 小时。然后用 60 mL 饱和盐水稀释混合物。干燥有机相 (Na_2SO_4) 并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法分离产物(12 g 快速硅胶柱, 用线性梯度的 30-100% EtOAc/己烷洗脱 15 分钟以上), 以提供化学式 (5) 的化合物, 作为棕色固体的 3-(3,4-二氯苄基)-6-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮。

δ_{H} (d_6 DMSO, 300 MHz) 5.02 (s, 2H), 6.98 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.14 (s, 1H); m/z (ESI): 测得 320.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

B. 化学式 (5) 的化合物的可替换制备, 其中 R^2 和 R^3 是氯基, R^4 、 R^5 、 R^6 、以及 R^7 是氢, 以及 Y 是亚甲基

在 50°C 下向 6-硝基-3-(3,4-二氯苄基)喹唑啉-4(3H)-酮 (1.25 g, 3.58 mmol) 和水合肼 (1.8 g, 36 mmol) 在甲醇 (100 ml) 中的溶液

中分批加入兰尼镍(1 g)。在气体逸出已停止以后,在 50°C 下再继续搅拌 10 分钟,然后通过 1-2 cm 的硅胶塞快速过滤反应混合物。浓缩得到的溶液,用乙酸乙酯洗涤得到的结晶固体并干燥,以给出化学式(5)的化合物,3-(3,4-二氯苄基)-6-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮。

C. 化学式(5)的化合物的制备,其中改变 R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、以及 Y

类似地,按照实施例 3A 或 3B 的程序,但可选地用化学式(4)的其它化合物代替 3-(3,4-二氯苄基)-6-硝基喹唑啉-4-(3H)-酮,则制得化学式(5)的以下化合物:

3-(3,4-二氯苄基)-7-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮;

3-[(3,4-二氯苄基)甲基]-2-甲基-6-氨基-3-氢喹唑啉-4-酮;

3-(3,4-二氟苄基)-7-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮;

3-(3-氯苄基)-7-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮;

3-(4-氯苄基)-6-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮;

3-(4-氯苄基)-7-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮;

3-(3-氟苄基)-7-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮;

3-(4-氟苄基)-6-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮;

3-(3-三氟甲基苄基)-6-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮;

3-(4-三氟甲基苄基)-6-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮;

3-(4-溴苄基)-6-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮;

3-(4-甲氧基苄基)-6-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮;

3-(3-氯-4-氟苄基)-6-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮;

3-(3-氟-4-氯苄基)-6-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮;

3-[(4-苯并[b]噻吩-6-基苯基)甲基]-5-氨基-3-氢喹唑啉-4-酮;

3-[(4-苯并[b]噻吩-6-基苯基)甲基]-6-氨基-3-氢喹唑啉-4-酮; 以及

6-氨基-3-(2-苯乙基)-3-氢喹唑啉-4-酮。

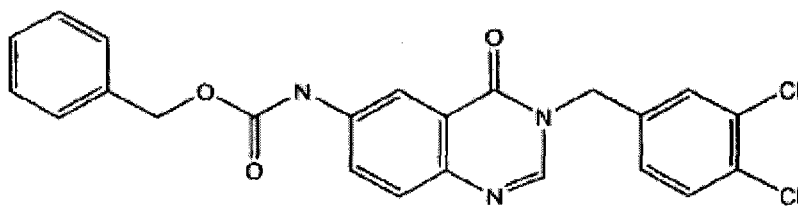
C. 化学式(5)的化合物的制备, 其中改变 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、以及 Y

类似地, 按照实施例 3A 或 3B 的程序, 但可选地用化学式(4)的其它化合物代替 3-(3,4-二氯苄基)-6-硝基喹唑啉-4-(3H)-酮、以及可选地用三乙基原甲酸酯代替三甲基原甲酸酯, 则可以制备化学式(5)的其它化合物。

实施例 4

化学式 I 的化合物的制备

A. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R^1 是苄基, R^2 和 R^3 是氯基, R^4 、 R^5 、 R^6 、和 R^7 是氢, Y 是亚甲基, 而 X 是氧



向 15 mg (47 μ mol, 1.0 eq.) 的 3-(3,4-二氯苄基)-6-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮在 0.75 mL 对二氧杂环己烷中的溶液中加入 20 mg (0.19 mmol, 4.0 eq.) 碳酸钠在 0.25 mL 水中的溶液。然后添加 20 μ L (0.12 mmol, 2.5 eq.) 氯甲酸苄酯, 并在室温下搅拌混合物 1 小时。然后

用 5 mL 的 CH_2Cl_2 和 1 mL 饱和 Na_2CO_3 溶液稀释混合物。对层进行分离并干燥有机相 (Na_2SO_4)。真空下除去溶剂并通过反相色谱法来分离产物, 以提供化学式 I 的化合物, 作为白色固体的 3-(3,4-二氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸酯。

δ_{H} (CDCl_3 , 300 MHz) 5.04 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.14 (dd, 1H), 7.37 (m, 7H), 7.58 (bs, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.24 (m, 2H); m/z (ESI): 测得 454.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

B 化学式 I 的化合物的制备, 其中改变 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、Y、以及 X

类似地, 按照以上实施例 4A 的程序, 但可选地用化学式 (6) 的其它化合物代替氯甲酸苄酯和/或用化学式 (5) 的其它化合物代替 3-(3,4-二氯苄基)-6-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮, 则制得化学式 I 的以下化合物:

N-{3-[(3,4-二氯苄基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-3-苯基丙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苄基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}己酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苄基)甲基]-2-甲基-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苄基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(2-甲基丙氧基)甲酰胺;

N-{3-[(4-氯苄基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苄基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(甲基乙氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}丙-2-烯氧基甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(4-甲基苯氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(4-氟苯氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}甲氧基甲酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}丙-2-烯氧基甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-苯氧基乙酰胺;

N-{3-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-甲氧基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-氟苯氧基)乙酰胺;

2-(乙酰氨基)-N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(3,5-二甲基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2,6-二甲基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-甲基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(3-吡啶基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2-甲氧基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2-氟苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(3-氟苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2-氯苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2,3-二氯苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2-硝基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2-萘氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-3-苯氧基丙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2-氯苯氧基)丙酰胺;

2-苯并[c]1,2,5-噻二唑-4-基氧基-N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(3-吡啶氧基)乙酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-吡啶硫基)乙酰胺;

N-{3-[(4-溴苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-苯氧基乙酰胺;

N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-苯氧基乙酰胺;

N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-苯氧基乙酰胺;

N-[3-(苯并[b]噻吩-6-基甲基)-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)]-2-苯氧基乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-4-氧代-4-苯基丁酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(3-氟苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-苯氧基乙酰胺;

N-[3-(苯并[b]噻吩-5-基甲基)-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)](苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-(3-吡啶氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-(2-甲氧基苯氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-(3-吡啶氧基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-苯氧基乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-吡啶硫基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-噻啉-2-基硫基乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-氯苯硫基)乙酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}[5-(咪唑基甲基)(2-呋喃基)]甲酰胺;

N-{3-[(3-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(3-吡啶基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(苯基甲硫基)乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}[(2-甲氧基苯基)甲氧基]甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-羟基乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(2-呋喃基甲氧基)甲酰胺;

(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

(N-{3-[(3-氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

(N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(2-甲氧基乙氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-羟基乙酰胺;

N-{3-[(3-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(4-氯苯氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(2-苯基乙氧基)甲酰胺;

(N-{3-[(3-氟苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(3-吡啶基甲氧基)甲酰胺;

(N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

N-{3-[(3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(3-吡啶基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(3-吡啶基甲氧基)甲酰胺;

(N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(4-吡啶基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}[(3-氟苯基)甲氧基]甲酰胺;

N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-羟基乙酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-羟基乙酰胺;

N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}{2-[甲基苄氨基]乙氧基}甲酰胺;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(环丙基甲氧基)甲酰胺;

(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}氨基甲酰基)甲基 2-(二甲氨基)乙酸酯;

N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-羟基乙酰胺;

2-(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}氨基甲酰氧基)乙酸乙酯;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(2-吡啶基甲氧基)甲酰胺;

(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基 2-(二甲氨基)乙酸酯;

2-(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰氧基)乙酸乙酯;

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]甲酰胺;

[N-(4-氧代-3-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-3-氢喹唑啉-6-基)氨基甲酰基]甲基乙酸酯;

2-羟基-N-(4-氧代-3-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}(3-氢喹唑啉-6-基))乙酰胺;

[N-(4-氧代-3-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-3-氢喹唑啉-6-基)氨基甲酰基]甲基乙酸酯;

2-羟基-N-(4-氧代-3-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}(3-氢喹唑啉-6-基))乙酰胺;

(N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-羟基乙酰胺;

(N-{3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯;

2-羟基-N-{3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}乙酰胺;

(N-{3-[(3,4-二氟苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯; 以及

N-{3-[(3,4-二氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-羟基乙酰胺。

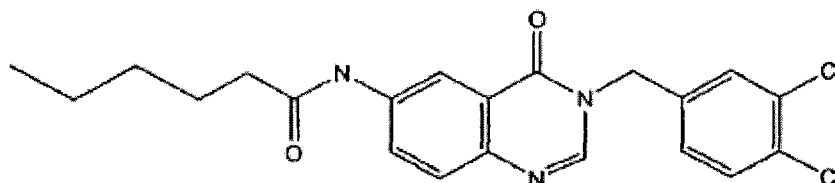
C. 化学式 I 的化合物的制备, 其中改变 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、Y、以及 X

类似地, 按照以上实施例 4A 的程序, 但可选地用化学式 (6) 的其它化合物代替氯甲酸苄酯和/或用化学式 (5) 的其它化合物代替 3-(3,4-二氯苄基)-6-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮, 则可以制备化学式 I 的其它化合物。

实施例 5

化学式 I 的化合物的制备

化学式 I 的化合物的制备，其中 R^1 是戊基， R^2 和 R^3 是氯基， R^4 、 R^5 、 R^6 、以及 R^7 是氢，Y 是亚甲基，而 X 是共价键



向 44 mg (0.14 mmol, 1.0 eq.) 的 3-(3,4-二氯苄基)-6-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮在 3 mL 对二氧杂环己烷中的溶液中添加 47 μ L 己酰氯 (6.18, 0.34 mmol, 2.4 eq.)，接着添加 Na_2CO_3 水溶液 (50 mg 在 0.7 mL 中)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在提取完成以后，通过制备性 TLC 来纯化粗制的反应混合物，其中利用 3:1 的乙酸乙酯/己烷进行洗脱。获得所期望的作为无色固体的产物，N-(3-(3,4-二氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)己酰胺。

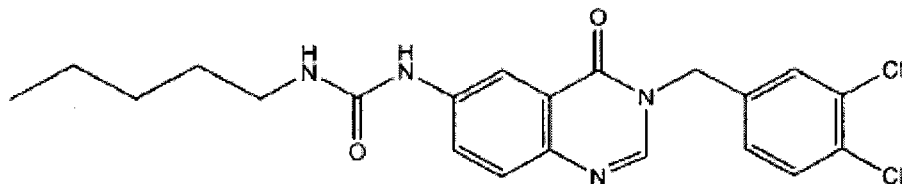
MS (ESI, m/z): 417.95 [$\text{M}+\text{H}^+$].

^1H NMR (δ , CDCl_3 , 400 MHz): 8.28 (dd, 1H); 8.14 (d, 1H); 8.03 (s, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.50 (br s, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.43 (d, 1H); 7.19 (dd, 1H); 5.13 (s, 2H); 2.41 (t, 2H); 1.75 (五重线, 2H); 1.41-1.33 (m, 4H); 0.92 (t, 3H)。

实施例 6

化学式 I 的化合物的制备

A. 化学式 I 的化合物的制备, 其中 R^1 是戊基, R^2 和 R^3 是氯基, R^4 、 R^5 、 R^6 以及 R^7 是氢, Y 是亚甲基, 而 X 是 NH



向 49.6 mg (15.5 mmol, 1.0 eq.) 的 3-(3,4-二氯苄基)-6-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮在 3 mL 对二氧杂环己烷中的溶液中加入 50 mL 异氰酸正戊基酯 (0.38 mmol, 2.5 eq.), 接着加入 Na_2CO_3 水溶液 (50 mg, 在 0.7 mL 中)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在提取完成以后, 利用制备性 TLC 来纯化粗制的反应混合物, 其中利用在 CH_2Cl_2 中的 3% MeOH 进行洗脱。获得所期望的作为无色固体的产物, 1-(3-(3,4-二氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-3-戊基脲。

MS (ESI, m/z): 432.99 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

^1H NMR (δ , CDCl_3 , 400 MHz): 8.14 (dd, 1H); 8.03 (s, 1H); 7.94 (d, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.43 (d, 1H), 7.42 (d, 1H); 7.17 (dd, 1H), 7.11 (br s, 1H); 5.12 (s, 2H); 5.06 (br t, 1H); 3.25 (q, 2H); 1.52 (五重线, 2H); 1.35-1.27 (m, 4H); 0.89 (t, 3H)。

B. 化学式 I 的化合物的制备, 其中改变 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、Y、以及 X

类似地, 按照以上实施例 6A 的程序, 但可选地用化学式 (6') 的其它化合物代替异氰酸正戊基酯和/或用化学式 (5) 的其它化合物代替 3-(3,4-二氯苄基)-6-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮, 则制得化学式 (4) 的以下化合物:

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}[苄氨基]甲酰胺; 以及

N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}[(2-甲氧基乙基)氨基]甲酰胺。

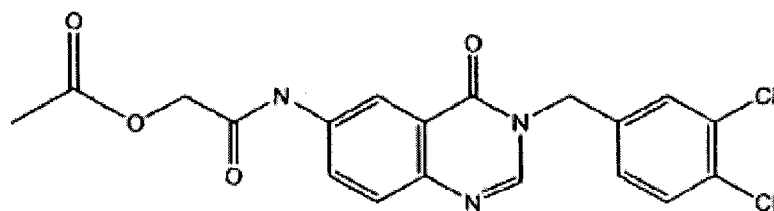
C. 化学式 I 的化合物的制备, 其中改变 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、Y 以及 X

类似地, 按照以上实施例 6A 的程序, 但可选地化学式 (6') 的其它化合物代替异氰酸正戊基酯和/或用化学式 (5) 的其它化合物代替 3-(3,4-二氯苄基)-6-氨基喹唑啉-4-(3H)-酮, 则可以制备化学式 I 的其它化合物。

实施例 7

化学式 I 的化合物的制备

化学式 I 的化合物的制备, 其中 R^1 是 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2-$, R^2 和 R^3 是氯基, R^4 、 R^5 、 R^6 、以及 R^7 是氢, Y 是亚甲基, 而 X 是共价键



在室温下搅拌在二氯甲烷 (10 ml) 中含有乙酰乙醇酸 (acetylglycolic acid) (250 mg, 2.11 mmol) 和羰基二咪唑 (411 mg, 2.5 mmol) 的溶液 1 小时, 然后添加 6-氨基-3-(3,4-二氯苄基)喹唑啉-4(3H)-酮 (200 mg, 0.62 mmol) 并在 70°C 下持续搅拌 3 小时。浓

缩反应混合物并进行柱色谱法（氯仿-乙酸乙酯 10:1 至 5:1），以提供标题产物，N-(3-(3,4-二氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-乙酰氧基乙酰胺。

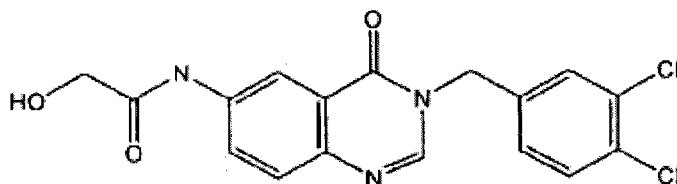
MS (APCI, m/z). 419.94 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (δ , CDCl_3 , 400 MHz): 10.36 (s, 1H); 8.49 (m, 2H); 8.00 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.38 (d, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.70 (s, 2H); 2.12 (s, 3H)。

实施例 8

化学式 I 的化合物的制备

化学式 I 的化合物的制备，其中 R^1 是羟甲基， R^2 和 R^3 是氯基， R^4 、 R^5 、 R^6 、以及 R^7 是氢，Y 是亚甲基，而 X 是共价键



向 50 mg (0.12 mmol) 的 N-(3-(3,4-二氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-乙酰氧基乙酰胺在 2 mL 甲醇中的溶液中加入 2M 的 LiOH 水溶液 (2mL)，然后在室温下搅拌过夜。真空下除去溶剂。将残留物再溶解于 CH_2Cl_2 ，然后依次用 0.2 N HCl 和水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层，浓缩并进行快速色谱法 (CH_2Cl_2)，以提供标题产物，N-(3-(3,4-二氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺。

MS (ESI, m/z): 377.91 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (δ , CDCl_3 , 400 MHz): 9.99 (brs, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.48 (s, 1H); 8.07 (d, 1H); 7.67 (d, 1H), 7.58 (d, 1H); 7.36 (d, 1H); 5.58 (br s, 1H), 5.17 (s, 2H); 4.05 (s, 2H)。

化学式 I 的另外的化合物的制备

按照在以上实施例 7 和 8 中陈述的程序,但可选地替换其它起始原料,如通过检查最终化合物是可以确定的,则制得化学式 I 的以下化合物:

N-(3-(3,4-二氟苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(4-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3,4-二甲基苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(1-(3,4-二氯苯基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-苄基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(联苯基-3-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

(R)-N-(3-(1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

(S)-N-(3-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

(R)-N-(3-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(4-氯苯乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-氯苯乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(2,4-二氯苯乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(2-(2,5-二氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2,5-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2-氟苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2,5-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(4-(2,5-二氯苯氧基)丁基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2-氯苯基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(2-(2-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2-氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-((2,5-二氯苯氧基)甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(2-(2-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(5-(2,5-二氯苯氧基)戊基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2,3-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2-氯-5-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(2-(2,5-二氯苯基亚磺酰氨基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2,5-二氯苯基亚磺酰氨基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

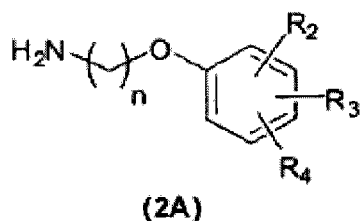
N-(3-(2-(3-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3,4-二氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-2-羟基乙酰胺;

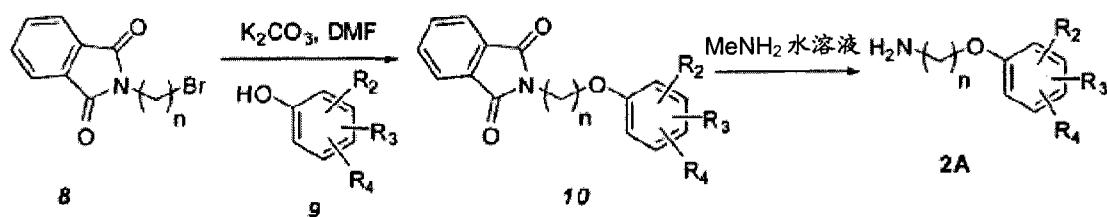
N-(3-(4-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-2-羟基乙酰胺。

实施例 9

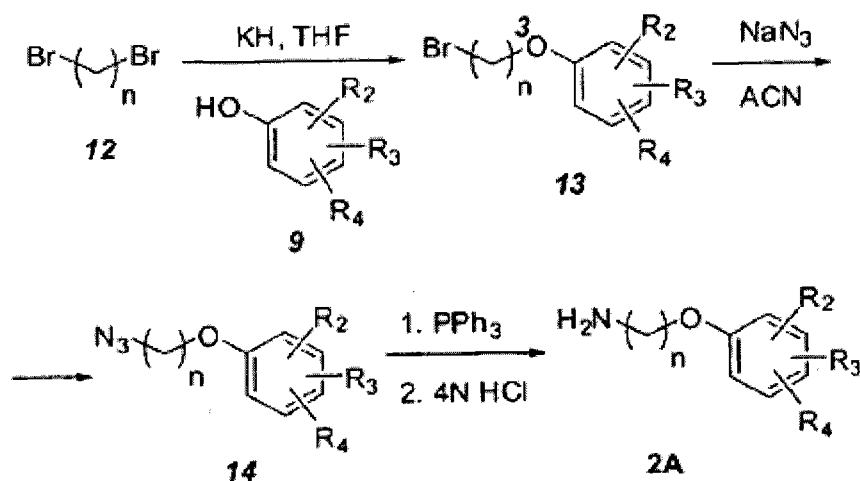
A. 化学式 (2A) 的伯胺的合成



化学式 (2A) 的伯胺 (其是化学式 (2) 的化合物, 参见反应图解 I) 可以通过各种已知的合成方法加以制备, 包括但不限于以下参考文献: Yamazaki, Y. et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 4689-93; Tan, E. S. et al, *J. Med. Chem.* 2007, 50, 2787-98; Xie, S.-X. et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 3886-90; Guizzunti, G. et al, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 320-5; Dawson, M. I. et al, *J. Med. Chem.* 2004, 47, 3518-36。然后将化学式 (2A) 的伯胺加入如本文所述的化学式 I 的化合物的合成, 例如反应图解 I。



合成这些胺的一种方法包括使邻苯二甲酰亚胺 (8) 与取代的酚类 (9) 的反应, 如 Lever, W. O. Jr. *J. Med. Chem.* 1985, 28, 1870-4 所描述的, 接着与甲胺的反应。

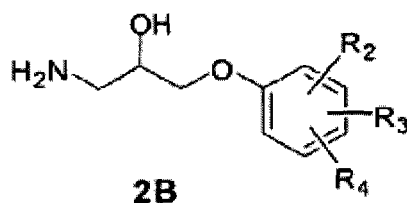


另一种合成方法包括使过量的对称 α,ω -二溴烷 (12) 与取代的酚 (9) 的反应, 其产生单溴化物 (13)。然后单溴化物与叠氮化钠反应, 以产生叠氮衍生物 (14), 通过其连续反应 (首先与三苯膦, 然后与盐酸反应) 其被转化成伯氨化物 (primary amide)。

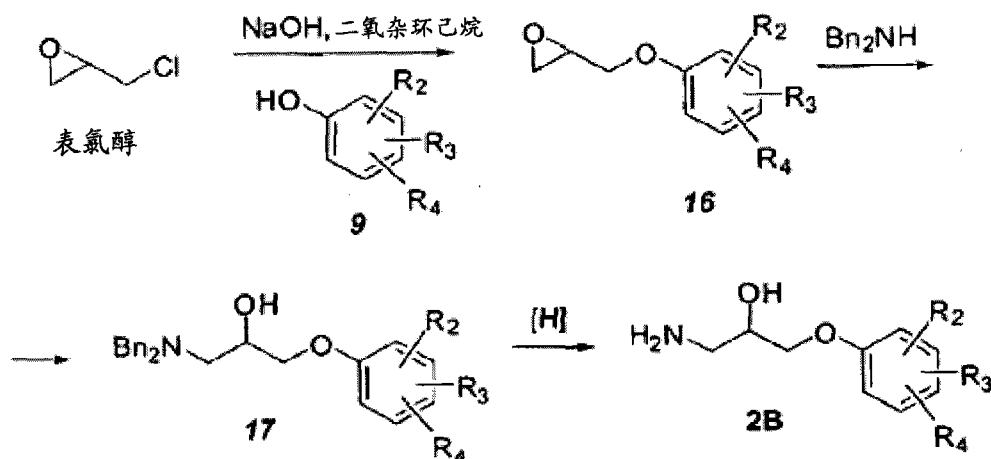
B. 化学式 (2B) 的伯胺的合成

化学式 (2B) 的氨基醇 (其是化学式 (2) 的化合物, 参见反应图解 I) 可以通过各种已知的合成方法加以制备, 包括但不限于以下参考文献: Vigroux, A. et al, *J. Med. Chem.* 1995, 38, 3983-94;

Erhart, P.W. et al, *J. Med. Chem.* 1982, 25, 1402-7。然后将化学式 (2B) 的伯胺加入如本文描述的化学式 I 的化合物的合成, 例如反应图解 I。



合成氨基醇的一种方法包括在含水 NaOH 存在的情况下在二氧杂环己烷中使表氯醇与取代的酚类的反应, 以形成化学式 (16) 的化合物。化学式 (16) 的化合物经历与苄胺的反应以产生化学式 (17) 的氨基醇。Caroon, J. M. et al. *J. Med. Chem.* 1981, 24, 1320-28 描述了这种特殊的合成取代的氨基醇的两步法。最后步骤是脱苄基作用, 其是通过在氢氧化钡 (II) (20%在碳上) 存在的情况下与作为氢源的环己烯进行反应来完成的。产物是符合化学式 (2B) 的氨基醇。



C. 化学式 I 的化合物的合成, 其中使用化学式 2A 和化学式 2B 的伯胺

然后将化学式 (2A) 和化学式 2B 的伯胺加入如本文描述的化学式 I 的化合物的合成, 例如反应图解 I。因此合成了以下化合物:

4-氧代-3-(3-(2-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

N-(3-(2-(2,5-二氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2,5-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

3-(3-(2,5-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-(2-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

3-(3-(2-氟苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

2-(3-(3-(2-氟苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(3-(2-氟苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

3-(3-(2-氰基苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

3-(3-(2,5-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基氨基甲酸苄酯;

N-(3-(3-(2,5-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

4-氧代-3-(3-(邻甲苯氧基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-(邻甲苯氧基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

3-(4-(2,5-二氯苯氧基)丁基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

N-(3-(4-(2,5-二氯苯氧基)丁基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2-氯苯基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

3-(2-(2-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

N-(3-(2-(2-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

3-(3-(2-氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

N-(3-(3-(2-氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-((2,5-二氯苯氧基)甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

3-(3-((2,5-二氯苯氧基)甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

N-(3-(2-(2-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(5-(2,5-二氯苯氧基)戊基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2,3-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2-氯-5-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

2,5-二氯-N-(2-(6-(2-羟基乙酰氨基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)乙基)苯甲酰胺;

2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-苯氧基丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

N-(2-(6-(2-羟基乙酰氨基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)乙基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺;

N-(3-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(2-(2,5-二氯苯基亚磺酰氨基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-(2,5-二氯苯基亚磺酰氨基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-(2-(三氟甲基)苯基亚磺酰氨基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(2-(3-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺; 以及

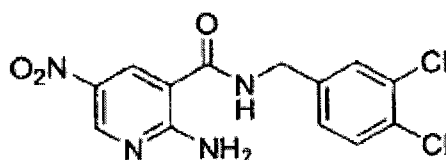
2-羟基-N-(3-(2-羟基-3-(邻甲苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺。

实施例 10

化学式 I 的化合物的合成，其中 W 是 N。

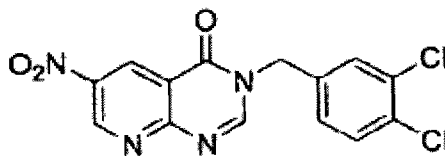
按照在反应图解 I 中示出的一般合成以产生化学式 I 的化合物，其中 W 是 N。

A. 化学式 (3) 的化合物的制备



搅拌 1.0 g 的 2-氨基-5-硝基烟酸和 0.96 g 的羰基二咪唑 (CDI) 在 10 mL 的 DMF 中的溶液 1 小时。然后添加 1.0 g 的 3,4-二氯苄胺，并在室温下搅拌混合物 1 小时。用 100 mL 水稀释混合物。形成 2-氨基-N-(3,4-二氯苄基)-5-硝基烟酰胺的黄色沉淀物，对其进行过滤并在高真空下干燥以用于下一步骤而无需进一步纯化。

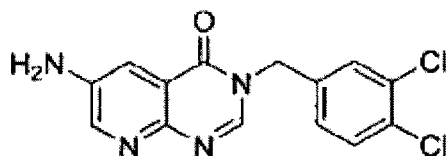
B. 化学式 (4) 的化合物的制备



在 Biotage 微波瓶中，向 0.3 g 的 2-氨基-N-(3,4-二氯苄基)-5-硝基烟酰胺在 20 mL 的三甲基原甲酸酯中的悬浮液中加入 1 滴乙酸。

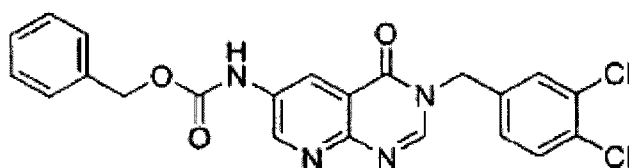
使混合物经受微波辐射,同时保持 200°C 的内部反应温度 30 分钟。真空下除去溶剂以提供粗制的作为浅黄色固体的 3-(3,4-二氯苄基)-6-硝基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮。

C. 化学式 (5) 的化合物的制备



将 0.5 g 粗制的 3-(3,4-二氯苄基)-6-硝基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮的溶液悬浮在 70 mL 的 MeOH 中,并添加兰尼镍,接着分为少量添加 0.35 mL 的水合肼。将混合物加热至 55°C,时间为 5 分钟。其时,添加 1 mL 的乙酸,接着添加 0.15 mL 的肼,并再加热 5 分钟。淬析和过滤混合物以除去固体,其包括兰尼镍。将滤液冷却并在真空下浓缩至初始体积的一部分,此时形成沉淀物。对沉淀物进行过滤并干燥以提供作为固体的 6-氨基-3-(3,4-二氯苄基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮,其无需进一步纯化而被使用。

D. 化学式 I 的化合物的制备

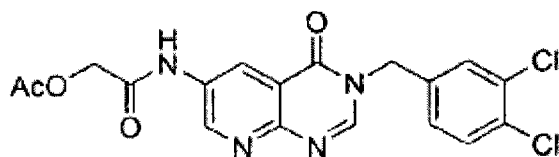


向 32 mg 的 6-氨基-3-(3,4-二氯苄基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮在乙腈中的溶液中添加 26 mg 的二异丙基乙胺,接着添加 35 mg 的氯甲酸苄酯 (CbzCl)。真空下除去溶剂并通过硅胶色谱法、接

着通过反相色谱法来分离产物，以提供化学式 I 的化合物，3-(3,4-二氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-6-基氨基甲酸苄酯。

MS (ESI, *m/z*): 测得 454.5 [M + H]⁺。

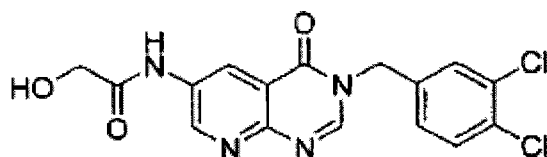
E. 化学式 I 的化合物的制备



在室温下搅拌在 5 mL 二氯乙烷中包含乙酰乙醇酸 (35 mg) 和羰基二咪唑 (0.11 mmol) 的溶液 0.5 小时，然后添加 6-氨基-3-(3,4-二氯苄基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮 (30 mg) 并在 70°C 下持续搅拌 3 小时。浓缩反应混合物并经历反相色谱法，其中利用 C(18)柱并使用水和乙腈作为洗脱液，以提供产物，2-(3-(3,4-二氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯。

MS (APCI, *m/z*): 测得 420.6 [M+H]⁺。

F. 化学式 I 的化合物的制备



向 17 mg 的 2-(3-(3,4-二氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯在 3 mL 甲醇中的溶液中加入 KOH 水溶液 (10 mg, 在 1mL 中)，接着添加另外的 3 mL 乙醇。在室温下搅拌 3 分钟以后，添加 Na₂CO₃ 的饱和水溶液。用 CH₂Cl₂

提取得到的混合物,用 Na_2SO_4 干燥,并浓缩,以提供产物, *N*-(3-(3,4-二氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-2-羟基乙酰胺。

MS (ESI, *m/z*): 379.0 [$\text{M}+\text{H}^+$].

^1H NMR (δ , $\text{MeOH}-d_3$, 400 MHz): 9.03 (s, 1H); 8.82 (s, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.39 - 7.10 (m, 3H); 5.05 (s, 2H); 以及 4.08 (s, 2H)。

实施例 11

化学式 I 的另外的化合物的制备

按照在以上实施例 4 至 10 中陈述的程序,但可选地替换其它起始原料,如通过检查最终化合物是可以确定的,则制得化学式 I 的以下化合物:

2-(3-(3,4-二氟苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(3,4-二氟苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

2-(3-(4-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(4-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(4-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-苯氧基乙酰胺;

2-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

3-(3,4-二氯苄基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基氨基甲酸苄酯;

3-(1-(3,4-二氯苄基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基氨基甲酸苄酯;

2-(3-(1-(3,4-二氯苄基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(1-(3,4-二氯苄基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

3-(3-甲氧基苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

2-(3-(3-氯-4-氟苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

3-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

2-(3-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3,4-二氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-苯氧基苄基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

N-(3-(3,4-二氟苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

N-(4-氧代-3-(4-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

3-(3,4-二甲基苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

2-(3-(3,4-二甲基苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(3,4-二甲基苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(1-(3,4-二氯苄基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

2-氧代-2-(4-氧代-3-(3-苄基丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)乙基乙酸酯;

2-(3-(1-(3,4-二氯苄基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯;

N-(3-(1-(3,4-二氯苄基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-苄基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-苄基丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

2-羟基-N-(4-氧代-3-苄乙基-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

2-氧代-2-(4-氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)乙基乙酸酯;

N-(3-(联苄基-3-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

3-(1-(3,4-二氯苄基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

2-羟基-N-(3-(萘-2-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺;

3-(萘-2-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯;

2-羟基-N-(3-(萘-2-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙酰胺;

(R)-N-(3-(1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

(S)-N-(3-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

(R)-N-(3-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(4-氯苯乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(3-氯苯乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺;

N-(3-(2,4-二氯苯乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺; 以及

4-氧代-3-(3-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯。

实施例 12

硬脂酰 CoA 去饱和酶抑制剂的表征

材料与amp;方法

材料

[³H]硬脂酰 CoA 和苹果酸分别获自 PerkinElmer 和 Planta Piloto de Quimica Fina。下面列出其它试剂的商业来源：

材料	公司
[³ H]H ₂ O	PerkinElmer
硬脂酰 CoA	Sigma
CoA	Sigma
NADH	Sigma
Tris, 1M	Invitrogen
MgCl ₂	Sigma
BHT	Sigma
BSA	Sigma
DMSO	Sigma
ATP	Sigma
96 孔板	Corning
生物珠 SM-2	Bio-Rad

大鼠肝微粒体的制备

按照在 Ozols (1990) *Methods Enzym*, 182:225 中描述的程序，收集大鼠肝微粒体。

体内实验（肝脏灌注和收集）

将雄性斯-道鼠 (Sprague Dawley Rats) 置于编制的禁食 (fasting) 方案 1 周以刺激 SCD 酶活性。在喂食和禁食之间交替 48 小时以诱导和下调 SCD 活性，其中在肝脏灌注和收集以前借助于碳水化合物丰富的饮食来诱导 SCD 活性。

用异氟烷吸入麻醉药麻醉上述雄性斯-道鼠，用冷的磷酸缓冲盐溶液 (PBS) 灌注肝脏，称量，并在冷的匀化缓冲液 (250 mM 蔗糖、10 mM Tris、1 mM EDTA, pH 7.6) 中冷却。

切碎肝脏并置于匀化管中。将 40 mL 的匀化缓冲液加入匀化管，然后在 4°C 和 800G 转子下在预冷却的 SLA-600 TC 中对肝脏进行匀化和离心 10 分钟。

在离心以后，收集上清液并除去和丢弃沉淀物。在 10,000G 下离心上清液 35 分钟。在离心以后，收集上清液并丢弃沉淀物。然后在 4°C 下在预冷却 45-Ti 转子中并在 130,000G (41,000 RPM) 下离心上清液 90 分钟。

体外（微粒体收集）

然后吸出上清液，并在 25 mL 的甘油 PBS（1 X PBS 7.4, 20% 甘油）中洗涤收集的微粒体沉淀物，然后再悬浮于 4-5 体积的甘油 PBS 中。

通过 BCA 测定（Pierce）来确定微粒体制剂的蛋白质浓度，然后将微粒体分成相等的几部分并储存在-80°C。

疏水珠的制备

用研钵和研杵将生物珠磨碎成更小尺寸并再悬浮于 3.6% TCA 中。然后通过 300 μM 网孔过滤这些珠。

贮存液

下面列出贮存液和它们的储存条件：

溶液	储存条件
20 mg/ml 硬脂酰 CoA	-80°C
2.8 mCi/ml [³ H]硬脂酰 CoA	-80°C
CoA	新鲜制备的
苹果酸	新鲜制备的

0.2 M NADH	-80°C
1 M Tris, pH 7.2	室温
1 M MgCl ₂	室温
100 mM ATP	-20°C
10% BSA	4°C
10-20 mg/ml 微粒体	-80°C

SCD 测定缓冲液

在去饱和酶测定缓冲液中确定 SCD。该测定缓冲液包含 0.1 M Tris 缓冲剂, pH 7.2, 2 mM NADH, 4.8 mM ATP, 0.5 mM CoA, 4.8 mM MgCl₂, 以及 0.1% BSA。

用于 SCD 测定的程序 (修改自 Talamo 和 Bloch (1969) *Analytical Biochemistry* 29:300-304)

通过低容积 (0.5- 10 μ L) 多通道移液器将 1 μ l 的化学式 I 的每种化合物加入测定板中。还制备了 DMSO 对照。快速解冻微粒体并加入测定缓冲液使得达到 0.4mg/ml 的浓度(测定最终为 0.2mg/ml)。然后将在测定缓冲液中的 50 μ l 微粒体悬浮液加入化合物测定板的每个孔中, 对板进行覆盖, 然后在室温下并在轨道式摇床 (50-75rpm) 上用化合物预温育微粒体 30 分钟。

在预温育以后, 通过将 50 μ l 的底物溶液 (20 μ M 硬脂酰 CoA、[3H]硬脂酰 CoA、74nCi) 加入在 MilliQ (Millipore) H₂O 中的预温育微粒体/化合物悬浮液中来引发反应。然后在室温下并在 50-75 rpm 的轨道式摇床上温育反应混合物 45 分钟。

通过将 10 μ l 的 21%三氯乙酸 (TCA) 加入反应混合物, 接着在室温下和在 50-75 rpm 的轨道式摇床上温育 30 分钟, 然后在 3700 rpm 下离心 5 分钟, 来终止反应。

将在 H_2O 中的 50 μl 的 6% 生物珠悬浮液加入反应混合物中并密封测定板。在室温下，在 100-150 rpm 的轨道式摇床上温育生物珠混合物 1 小时，然后在 2000g 下离心混合物 5 分钟，以将生物珠制成颗粒。

25 μl 的上清液收获自每个孔并被转移到检测板。添加 100 μl 的 OptiPhase SuperMix 闪烁混合物（包含足够的 NaOH 以中和 TCA），并在室温下通过剧烈摇动（300-400rpm）5 分钟来混合溶液。用 MicroBeta 闪烁计数器来计数放射性，以确定化学式 I 的化合物的活性和 IC_{50} 值。表 1 是本发明的若干化合物的 IC_{50} 数据，对其来说，如在以上测定中确定的 IC_{50} 小于 30 μM 。

表 1

编号	名称	IC_{50} μM
I.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺	0.16
II.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-3-苯基丙酰胺	2.41
III.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}己酰胺	5.31
IV.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基氨基)甲酰胺	3.59
V.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苄氨基)甲酰胺	3.18
VI.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-2-甲基-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺	20
VII.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(2-甲基丙氧基)甲酰胺	7.9
VIII.	N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺	0.19

IX.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(甲基乙氧基)甲酰胺	14
X.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}丙-2-烯氧基甲酰胺	1.5
XI.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(4-甲基苯氧基)甲酰胺	2.7
XII.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(4-氟苯氧基)甲酰胺	13
XIII.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}甲氧基甲酰胺	4.7
XIV.	N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}丙-2-烯氧基甲酰胺	25.7
XV.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-苯氧基乙酰胺	0.22
XVI.	N-{3-[2-(4-氯苯基)乙基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺	0.47
XVII.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-甲氧基苯氧基)乙酰胺	2.98
XVIII.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-氟苯氧基)乙酰胺	2.10
XIX.	2-(乙酰氨基)-N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}乙酰胺	11.7
XX.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(3,5-二甲基苯氧基)乙酰胺	2.92
XXI.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2,6-二甲基苯氧基)乙酰胺	3.45
XXII.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-甲基苯氧基)乙酰胺	5.7
XXIII.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(3-吡啶基甲氧基)甲酰胺	0.17
XXIV.	N-{3-[(4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺	0.30
XXV.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(2-甲氧基苯氧基)乙酰胺	0.78

XXVI.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹啉-6-基)}-2-(2-氟苯氧基)乙酰胺	3.69
XXVII.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹啉-6-基)}-2-(3-氟苯氧基)乙酰胺	2.01
XXVIII.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹啉-6-基)}-2-(2,4-二氟苯氧基)乙酰胺	3.43
XXIX.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹啉-6-基)}-2-(2-氯苯氧基)乙酰胺	1.98
XXX.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹啉-6-基)}-2-(2,3-二氯苯氧基)乙酰胺	3.78
XXXI.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹啉-6-基)}-2-(2-硝基苯氧基)乙酰胺	15.0
XXXII.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹啉-6-基)}-2-(2-萘氧基)乙酰胺	2.85
XXXIII.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹啉-6-基)}-3-苯氧基丙酰胺	6.88
XXXIV.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹啉-6-基)}-2-(2-氯苯氧基)丙酰胺	2.1
XXXV.	2-苯并[c]1,2,5-噻二唑-4-基氧基-N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹啉-6-基)}乙酰胺	21
XXXVI.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹啉-6-基)}-2-(3-吡啶氧基)乙酰胺	3.1
XXXVII.	N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹啉-6-基)}-2-(4-吡啶硫基)乙酰胺	7.3
XXXVIII.	N-{3-[(4-溴苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹啉-6-基)}-2-苯氧基乙酰胺	15
XXXIX.	N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹啉-6-基)}-2-苯氧基乙酰胺	6.1
XL.	N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹啉-6-基)}-2-苯氧基乙酰胺	9.5
XLI.	N-[3-(苯并[b]噻吩-6-基甲基)-4-氧代(3-氢喹啉-6-基)]-2-苯氧基乙酰胺	8
XLII.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹啉-6-基)}-4-氧代-4-苯基丁酰胺	2.17

XLIII.	N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(3-氟苯氧基)乙酰胺	6.4
XLIV.	N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-苯氧基乙酰胺	1.6
XLV.	N-[3-(苯并[b]噻吩-5-基甲基)-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)](苯基甲氧基)甲酰胺	0.86
XLVI.	N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺	0.45
XLVII.	(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯	0.10
XLVIII.	N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺	0.09
XLIX.	N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-(3-吡啶氧基)乙酰胺	2.5
L.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-(2-甲氧基苯氧基)乙酰胺	1.44
LI.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-(3-吡啶氧基)乙酰胺	1.45
LII.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺	0.05
LIII.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-苯氧基乙酰胺	1.69
LIV.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-吡啶硫基)乙酰胺	2.56
LV.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-噻啉-2-基硫基乙酰胺	5.42
LVI.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(4-氯苯硫基)乙酰胺	2.81
LVII.	N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}[5-(咪唑基甲基)(2-呋喃基)]甲酰胺	12.0
LVIII.	N-{3-[(3-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺	0.25
LIX.	N-{3-[(3-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(3-吡啶基甲氧基)甲酰胺	0.28

LX.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-(苯基甲硫基)乙酰胺	6.6
LXI.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}[(2-甲氧基苯基)甲氧基]甲酰胺	0.70
LXII.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}-2-羟基乙酰胺	0.23
LXIII.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(2-呋喃基甲氧基)甲酰胺	0.44
LXIV.	(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯	0.18
LXV.	(N-{3-[(3-氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯	27.1
LXVI.	(N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯	16.4
LXVII.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(2-甲氧基乙氧基)甲酰胺	0.88
LXVIII.	N-{3-[(3-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-羟基乙酰胺	2.69
LXIX.	N-{3-[(3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺	0.84
LXX.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(4-氯苯氧基)甲酰胺	3.22
LXXI.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(2-苯基乙氧基)甲酰胺	4.38
LXXII.	(N-{3-[(3-氟苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯	0.29
LXXIII.	N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺	0.29
LXXIV.	N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(3-吡啶基甲氧基)甲酰胺	0.12
LXXV.	(N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯	1.09
LXXVI.	N-{3-[(3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(3-吡啶基甲氧基)甲酰胺	1.34

LXXVII.	N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(3-吡啶基甲氧基)甲酰胺	0.25
LXXVIII.	(N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯	1.02
LXXIX.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(4-吡啶基甲氧基)甲酰胺	1.00
LXXX.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}[(3-氰基苯基)甲氧基]甲酰胺	0.67
LXXXI.	N-{3-[(4-氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-羟基乙酰胺	3.12
LXXXII.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-羟基乙酰胺	0.35
LXXXIII.	N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}(苯基甲氧基)甲酰胺	0.21
LXXXIV.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}{2-[甲基苄氨基]乙氧基}甲酰胺	11.0
LXXXV.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(环丙基甲氧基)甲酰胺	2.97
LXXXVI.	(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}氨基甲酰基)甲基 2-(二甲氨基)乙酸酯	0.36
LXXXVII.	N-{3-[(3-氯-4-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基)}-2-羟基乙酰胺	2.32
LXXXVIII.	2-(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}氨基甲酰氧基)乙酸乙酯	2.23
LXXXIX.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}(2-吡啶基甲氧基)甲酰胺	0.78
XC.	(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基 2-(二甲氨基)乙酸酯	0.31
XCI.	2-(N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰氧基)乙酸乙酯	3.77
XCII.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]甲酰胺	11.7
XCIII.	N-{3-[(3,4-二氯苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基)}[(2-甲氧基乙基)氨基]甲酰胺	6.20

XCIV.	[N-(4-氧代-3-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-3-氢喹唑啉-6-基)氨基甲酰基]甲基乙酸酯	1.70
XCV.	2-羟基-N-(4-氧代-3-{[3-(三氟甲基)苯基]]甲基}(3-氢喹唑啉-6-基))乙酰胺	1.38
XCVI.	[N-(4-氧代-3-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}-3-氢喹唑啉-6-基)氨基甲酰基]甲基乙酸酯	2.74
XCVII.	2-羟基-N-(4-氧代-3-{[4-(三氟甲基)苯基]甲基}(3-氢喹唑啉-6-基))乙酰胺	3.16
XCVIII.	(N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯	1.32
XCIX.	N-{3-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基))-2-羟基乙酰胺	1.16
C.	(N-{3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-6-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯	3.50
CI.	2-羟基-N-{3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-6-基))乙酰胺	8.22
CII.	(N-{3-[(3,4-二氟苯基)甲基]-4-氧代-3-氢喹唑啉-7-基}氨基甲酰基)甲基乙酸酯	7.64
CIII.	N-{3-[(3,4-二氟苯基)甲基]-4-氧代(3-氢喹唑啉-7-基))-2-羟基乙酰胺	4.39

实施例 10

硬脂酰 CoA 去饱和酶抑制剂的表征

按照实施例 7 的程序以确定例如化学式 I 的化合物的活性和 IC₅₀ 值。表 2 是本发明的若干化合物的 IC₅₀ 数据，对其来说，如在上述测定中确定的 IC₅₀ 小于 30 μM。

表 2

编号	名称	IC ₅₀ μM
1	2-(3-(3,4-二氟苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯	2.1
2	N-(3-(3,4-二氟苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	2.4
3	2-(3-(4-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯	0.94
4	N-(3-(4-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	1.2
5	N-(3-(4-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-苯氧基乙酰胺	8
6	2-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯	0.13
7	N-(3-(4-氯-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	0.19
8	3-(3,4-二氯苄基)-2-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基氨基甲酸苄酯	1.2
9	3-(1-(3,4-二氯苄基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基氨基甲酸苄酯	0.29
10	2-(3-(1-(3,4-二氯苄基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯	0.13
11	N-(3-(1-(3,4-二氯苄基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺	0.17
12	3-(3-甲氧基苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯	1.4
13	2-(3-(3-氯-4-氟苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯	1.7
14	3-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯	0.31
15	2-(3-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯	0.7
16	N-(3-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	0.92

17	N-(3-(3,4-二氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺	3.9
18	N-(3-(3,4-二氟苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺	26
19	N-(4-氧代-3-(4-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺	28
20	3-(3,4-二甲基苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯	0.23
21	2-(3-(3,4-二甲基苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯	0.47
22	N-(3-(3,4-二甲基苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	0.28
23	N-(3-(1-(3,4-二氯苄基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	0.21
24	2-氧代-2-(4-氧代-3-(3-苯基丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)乙基乙酸酯	1.3
25	2-(3-(1-(3,4-二氯苄基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯	0.5
26	N-(3-(1-(3,4-二氯苄基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	3.3
27	2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-苯基丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺	4.5
28	2-氧代-2-(4-氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)乙基乙酸酯	1.5
29	N-(3-(联苯基-3-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	3.9
30	3-(1-(3,4-二氯苄基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯	1.4
31	2-羟基-N-(3-(萘-2-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺	0.34
32	3-(萘-2-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯	0.72
33	2-羟基-N-(3-(萘-2-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)乙酰胺	2.8

34	(R)-N-(3-(1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	0.48
35	(S)-N-(3-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺	1.8
36	(R)-N-(3-(1-(3,4-二氯苯基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺	0.058
37	N-(3-(4-氯苯乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	0.02
38	N-(3-(3-氯苯乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	5.8
39	N-(3-(2,4-二氯苯乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	4.9
40	4-氧代-3-(3-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯	1.4
41	4-氧代-3-(3-(2-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯	0.069
42	N-(3-(2-(2,5-二氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	0.29
43	N-(3-(3-(2,5-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	0.055
44	3-(3-(2,5-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯	0.055
45	2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-(2-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺	0.12
46	3-(3-(2-氟苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯	0.49
47	2-(3-(3-(2-氟苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基)-2-氧代乙基乙酸酯	9.8
48	N-(3-(3-(2-氟苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺	11
49	3-(3-(2-氟基苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯	0.48
50	3-(3-(2,5-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基氨基甲酸苄酯	0.45

51	N-(3-(3-(2,5-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺	0.086
52	4-氧代-3-(3-(邻甲苯氧基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯	0.044
53	2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-(邻甲苯氧基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺	0.1
54	3-(4-(2,5-二氯苯氧基)丁基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯	0.15
55	N-(3-(4-(2,5-二氯苯氧基)丁基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	0.24
56	N-(3-(3-(2-氯苯基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	0.43
57	3-(2-(2-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯	0.18
58	N-(3-(2-(2-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	0.34
59	3-(3-(2-氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯	0.045
60	N-(3-(3-(2-氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	0.45
61	N-(3-(3-((2,5-二氯苯氧基)甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	0.49
62	3-(3-((2,5-二氯苯氧基)甲基)苄基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基氨基甲酸苄酯	0.62
63	N-(3-(2-(2-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基)-2-羟基乙酰胺	4.9
64	N-(3-(5-(2,5-二氯苯氧基)戊基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	1.3
65	N-(3-(3-(2,3-二氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	0.64
66	N-(3-(3-(2-氯-5-(三氟甲基)苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	11
67	2,5-二氯-N-(2-(6-(2-羟基乙酰氨基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)乙基)苯甲酰胺	21

68	2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-苯氧基丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺	23
69	N-(2-(6-(2-羟基乙酰氨基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)乙基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	5.2
70	N-(3-(3-(4-氯苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	3.1
71	N-(3-(2-(2,5-二氯苯基亚磺酰氨基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	15
72	N-(3-(3-(2,5-二氯苯基亚磺酰氨基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	21
73	2-羟基-N-(4-氧代-3-(3-(2-(三氟甲基)苯基亚磺酰氨基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺	14
74	N-(3-(2-(4-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	17
75	N-(3-(2-(3-氯苯氧基)乙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)-2-羟基乙酰胺	1.5
76	2-羟基-N-(3-(2-羟基-3-(邻甲苯氧基)丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基)乙酰胺	4
77	3-(3,4-二氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基氨基甲酸苄酯	0.36
78	N-(3-(3,4-二氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-2-羟基乙酰胺	0.18
79	N-(3-(4-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)-2-羟基乙酰胺	1.7
80	3-(4-氯苄基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基氨基甲酸苄酯	0.078