



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102574841 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 11

(21) 申请号	201080044452. X	(51) Int. Cl.	
(22) 申请日	2010. 10. 01	<i>C07D 403/04</i>	(2006. 01)
(30) 优先权数据		<i>C07D 403/14</i>	(2006. 01)
	61/247, 634 2009. 10. 01 US	<i>C07D 413/14</i>	(2006. 01)
(85) PCT申请进入国家阶段日		<i>C07D 417/14</i>	(2006. 01)
	2012. 04. 01	<i>A61K 31/427</i>	(2006. 01)
(86) PCT申请的申请数据		<i>A61P 3/04</i>	(2006. 01)
	PCT/EP2010/064672 2010. 10. 01		
(87) PCT申请的公布数据			
	W02011/039358 EN 2011. 04. 07		
(71) 申请人	诺瓦提斯公司		
地址	瑞士巴塞尔		
申请人	色诺恩制药公司		
(72) 发明人	N · 戴斯 付健民 Q · 贾		
	N · 波克罗夫斯伽叶 孙绍毅		
	张载辉		
(74) 专利代理机构	北京市中咨律师事务所		
	11247		
代理人	贾士聪 黄革生		

权利要求书 12 页 说明书 60 页

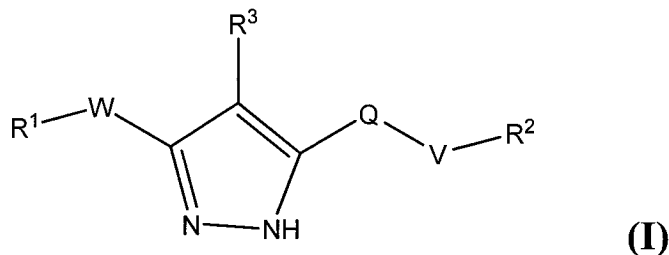
(54) 发明名称

调节硬脂酰 -CoA 去饱和酶的吡唑衍生物

(57) 摘要

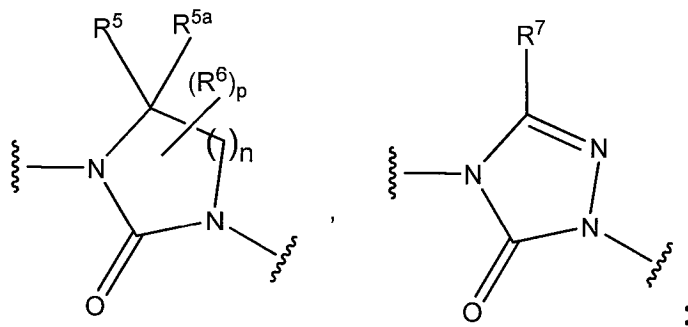
本发明提供了调节硬脂酰 -CoA 去饱和酶活性的杂环衍生物。还包括使用所述调节硬脂酰 -CoA 去饱和酶活性的衍生物的方法和包含所述衍生物的药物组合物。

1. 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐：



其中

Q 是



W 是 $-N(R^8)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^8)-$ 、 C_1-C_6 亚烷基、 C_2-C_8 亚烯基、 C_2-C_6 亚炔基或直连键；

V 选自 C_1-C_6 亚烷基；

n 是 1、2 或 3；

p 是 0、1、2、3、4、5 或 6；

R^1 是氢、任选被取代的 C_1-C_7 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_7 烷氧基、羟基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_7 烷氧基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基、卤代 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基；

R^2 是 C_3-C_7 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_7 烷氧基、羟基、羟基 C_1-C_4 烷基、卤代 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基或和任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基，条件是当 R^1 是烷基时， $V-R^2$ 不是喹啉-4-基甲基；

R^3 是氢、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_{10} 杂环基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_8-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基、卤素、卤代 C_1-C_4 烷基、三氟甲氧基、氰基、羟基或 $-N(R^8)_2$ ；

R^5 和 R^{5a} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_4 烷基、羟基、羟基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_8 烷氧基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基和 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基；

或者 R^5 和 R^{5a} 一起形成氧代 ($=O$) 基团或形成 C_3-C_7 环烷基；

R^6 每次出现时独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_7 环烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基、 C_2-C_{10} 杂环基、羟基 C_1-C_4 烷基、卤代 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基 $-N(R^8)C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^8)R^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^8)R^{12}$ 、 $-N(R^8)C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^8)R^{12}$ 、 $-S(O)_tR^{12}$ 、 $-N(R^8)S(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2N(R^8)R^{12}$ 、 $-OS(O)_2N(R^8)R^{12}$ 、 $-C(O)$

R^{12} 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-N(R^8)C(=N(R^{8a}))N(R^8)R^{12}$ 、 $-N(R^8)C(=S)N(R^8)R^{12}$ 、 $-N(R^8)((R^{8a})N=)CR^{12}$ 和 $-C(=N(R^{8a}))N(R^8)R^{12}$;

或者在相邻碳上的 R^5 和 R^6 一起形成 C_3 - C_7 环烷基或 C_6 - C_{10} 芳基;

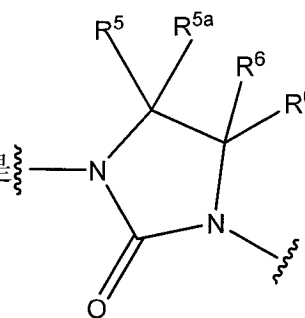
R^7 是氢、 C_1 - C_7 烷基、卤代 C_1 - C_4 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_1 - C_{10} 杂芳基、 C_2 - C_{10} 杂环基、羟基 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_7 环烷基 C_1 - C_4 烷基或芳烷基;

R^8 每次出现时独立地选自氢、 C_1 - C_7 烷基、羟基 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_7 环烷基 C_1 - C_4 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_{10} 杂芳基、 C_2 - C_{10} 杂环基和芳烷基;且

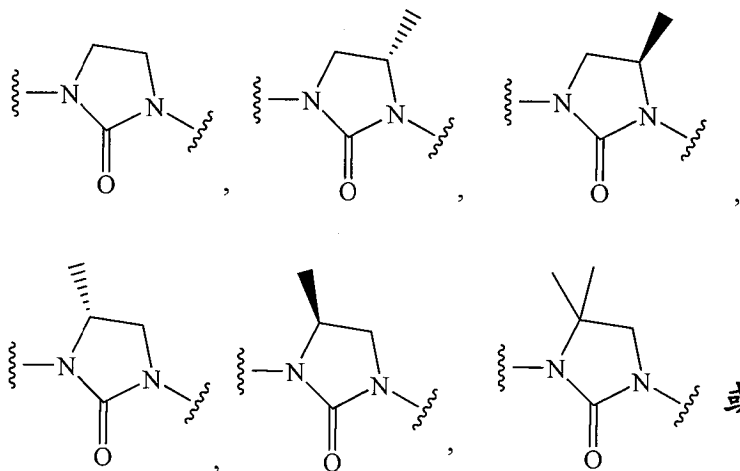
R^{8a} 每次出现时独立地选自氢、 C_1 - C_7 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_7 环烷基 C_1 - C_4 烷基和氰基;

R^{12} 每次出现时独立地选自氢、 C_3 - C_7 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_7 烷氧基、羟基、羟基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_7 环烷基 C_1 - C_4 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、卤代 C_1 - C_4 烷基、芳烷基、芳烷基氧基、 C_2 - C_{10} 杂环基、 C_2 - C_{10} 杂环基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_{10} 杂芳基和 C_1 - C_{10} 杂芳基 C_1 - C_4 烷基。

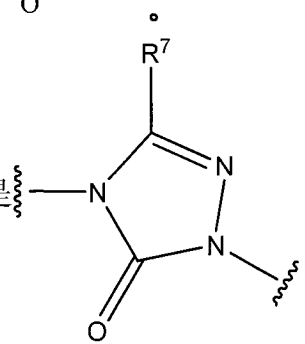
2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Q 是



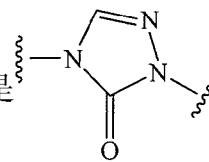
3. 权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Q 是



4. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Q 是



5. 权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Q 是



6. 权利要求 1 至 5 中任意一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 W 是 $-N(R^8)C(O)-$, 且 R^1 是氢、 C_1-C_7 烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基。

7. 权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基或 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基中的芳基或杂芳基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基、氰基、硝基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基、 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_6 烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, 其中 R^{14} 各自独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基或 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基; R^{15} 各自独立地是直连键或者直链或支链的 C_1-C_6 亚烷基或 C_1-C_6 亚烯基链; R^{16} 各自是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基或 C_1-C_{10} 杂芳基烷基; 其中 t 各自是 1 至 2。

8. 权利要求 1 至 5 中任意一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 W 是直连键, 且 R^1 是任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基。

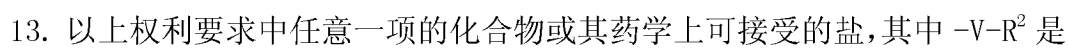
9. 权利要求 8 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 中的芳基或杂芳基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基、氰基、硝基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基、 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_6 烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, 其中 R^{14} 各自独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基或 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基; R^{15} 各自独立地是直连键或者直链或支链的 C_1-C_6 亚烷基或 C_1-C_6 亚烯基链; R^{16} 各自是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基或 C_1-C_{10} 杂芳基烷基; 其中 t 各自是 1 至 2。

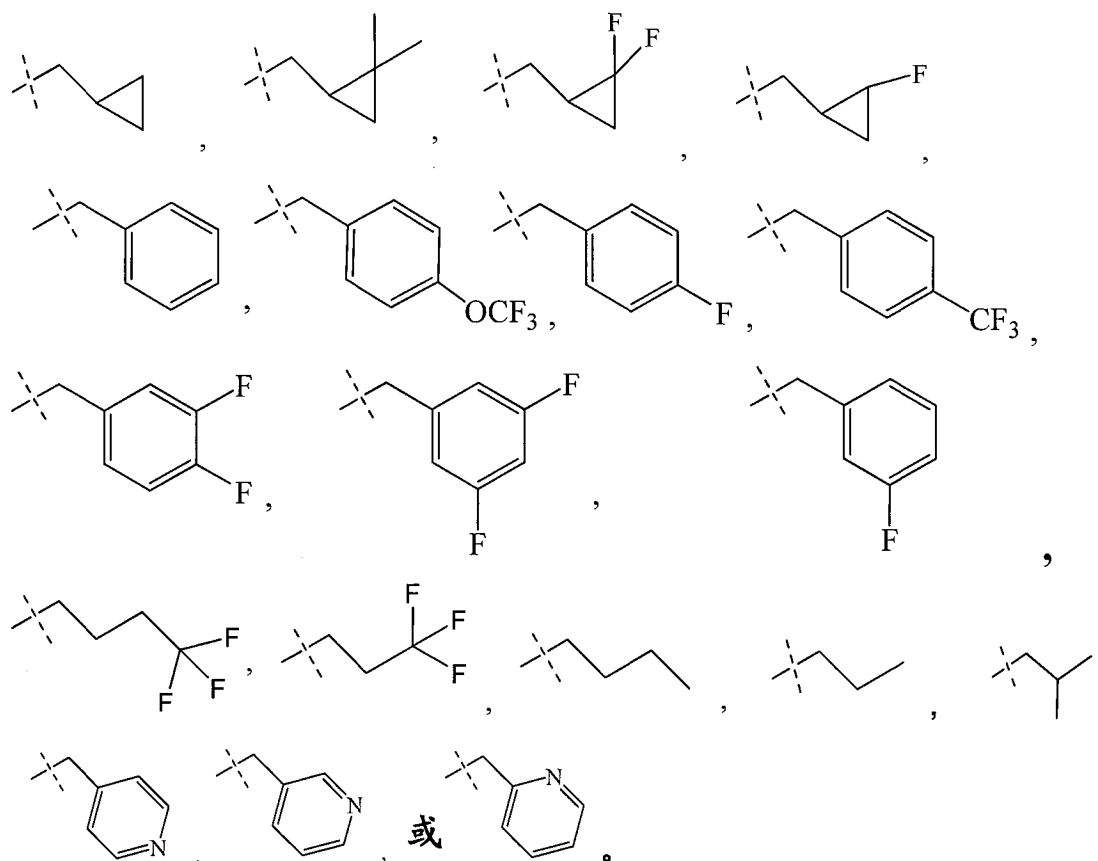
10. 以上权利要求中任意一项的化合物, 其中 R^2 是羟基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基、卤代 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷氧基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基。

11. 权利要求 10 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中芳基烷氧基、环烷基、芳基和杂芳基中的芳基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、

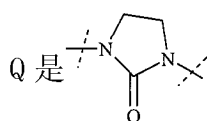
C_2-C_6 炔基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基、氰基、硝基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基、 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_6 烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ ，其中 R^{14} 各自独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基或 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基； R^{15} 各自独立地是直连键或者直链或支链的 C_1-C_6 亚烷基或 C_1-C_6 亚烯基链； R^{16} 各自是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基或 C_1-C_{10} 杂芳基烷基；其中 t 各自是 1 至 2。

12. 以上权利要求中任意一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 $V-R^2$ 选自：





14. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中



W 是 $-N(R^8)C(O)-$;

V 是 C₁-C₆ 亚烷基;

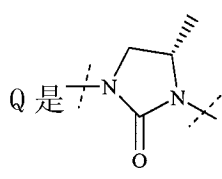
R¹ 是氢、C₁-C₇ 烷基、任选被取代的 C₆-C₁₀ 芳基、任选被取代的 C₆-C₁₀ 芳基 C₁-C₄ 烷基、任选被取代的 C₃-C₇ 环烷基、任选被取代的 C₃-C₇ 环烷基 C₁-C₄ 烷基、任选被取代的 C₂-C₁₀ 杂环基、任选被取代的 C₂-C₁₀ 杂环基 C₁-C₄ 烷基、任选被取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基或任选被取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基 C₁-C₄ 烷基;

R² 是羟基、C₃-C₇ 烷基、卤代 C₁-C₄ 烷基、任选被取代的 C₃-C₇ 环烷基、任选被取代的 C₈-C₁₀ 芳基或任选被取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基;

R³ 是氢; 且

R⁶ 是氢或 C₁-C₄ 烷基。

15. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中



W 是 $-N(R^8)C(O)-$;

V 是 C₁-C₆ 亚烷基;

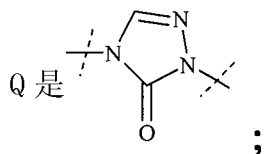
R^1 是氢、任选被取代的芳烷基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基；

R^2 是 C_3-C_7 烷基、卤代 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基；

R^3 是氢；且

R^8 是氢。

16. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其中



W 是 $-N(R^8)C(O)-$ 或直连键；

V 是 C_1-C_6 亚烷基；

R^1 是氢、 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基；

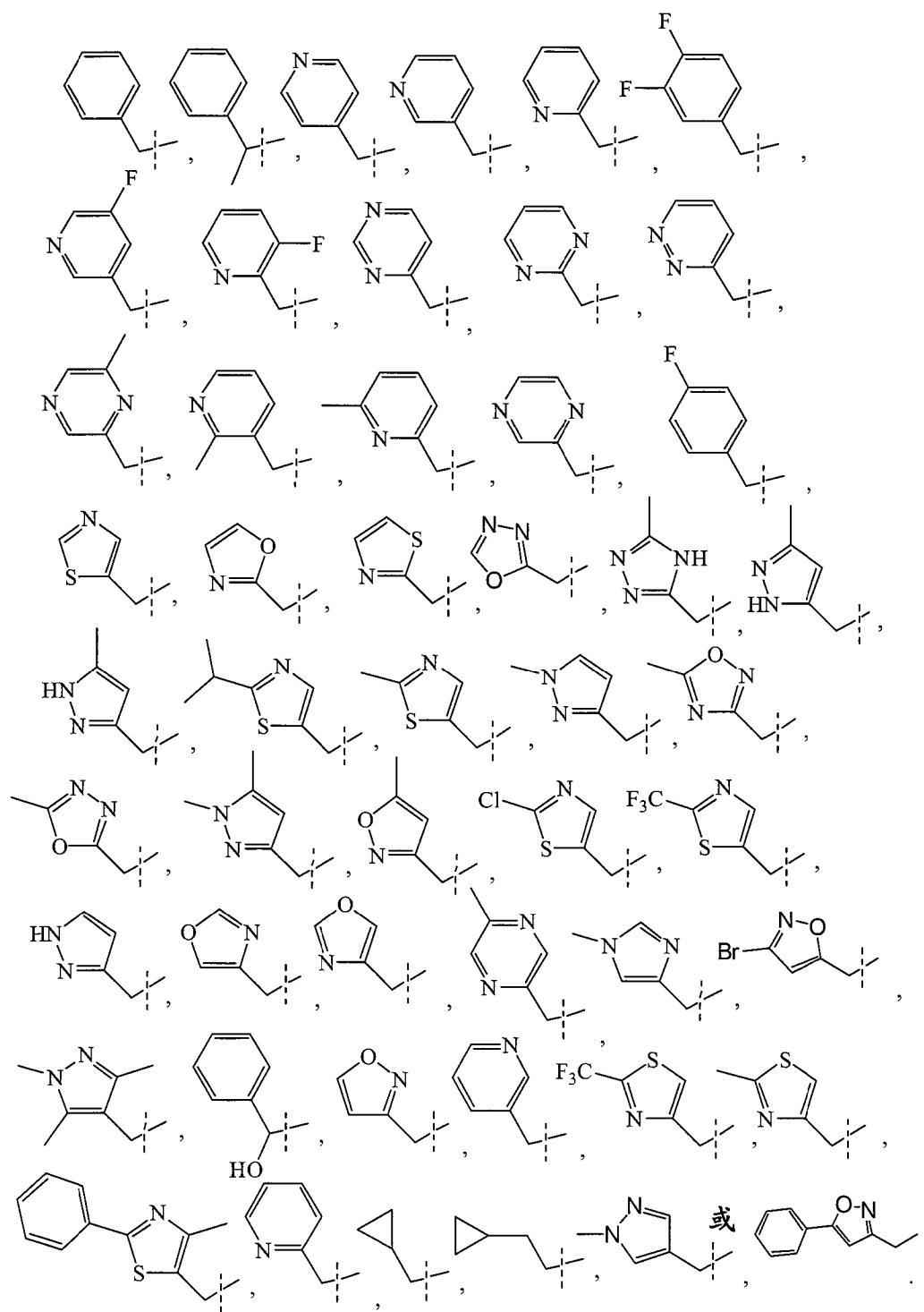
R^2 是 C_3-C_7 烷基、卤代 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基；

R^3 是氢；且

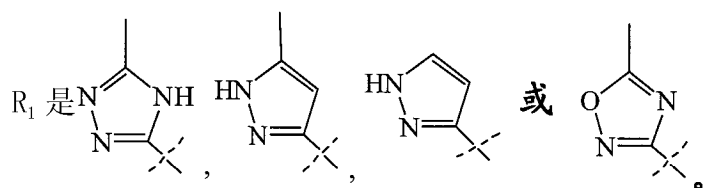
R^6 是氢或 C_1-C_4 烷基。

17. 权利要求 14、15 和 16 中任意一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^1 或 R^2 基团中的芳基、环烷基、杂环基或杂芳基部分各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代： C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基、氰基、硝基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基、 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_6 烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ ，其中 R^{14} 各自独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基或 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基； R^{15} 各自独立地是直连键或者直链或支链的 C_1-C_6 亚烷基或 C_1-C_6 亚烯基链； R^{16} 各自是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基或 C_1-C_{10} 杂芳基烷基；其中 t 各自是 1 至 2。

18. 权利要求 14 至 17 中任意一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 $-V-R^2$ 选自：



20. 权利要求 8 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 W 是直连键, 且



21. 权利要求 19 或 20 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $-V-R^2$ 选自:



3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-N-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡

唑-5-甲酰胺,

3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-(噻唑-2-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

N-苄基-3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,和

3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-N-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺;

或其药学上可接受的盐。

23. 药物组合物,其包含:

权利要求1-22中任意一项的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂或载体。

24. 抑制人硬脂酰-CoA 去饱和酶 (hSCD) 活性的方法,其包括:

使 hSCD 源与权利要求1-22中任意一项的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐接触。

25. 治疗哺乳动物的由硬脂酰-CoA 去饱和酶 (SCD) 介导的疾病或病症的方法,其包括:

给需要其的哺乳动物施用治疗有效量的权利要求1-22中任意一项的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

26. 权利要求25的方法,其中所述疾病或病症是代谢综合征、X综合征、糖尿病、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、再灌注损伤、血管成形术再狭窄、血栓形成、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、糖尿病并发症、体重障碍、体重减轻、体重指数和瘦蛋白相关性疾病。

27. 权利要求26的方法,其中所述代谢综合征是血脂异常、肥胖、胰岛素抵抗、高血压、微白蛋白血症、高尿酸血症或高凝固性。

28. 权利要求26的方法,其中所述体重障碍是肥胖、超重、恶病质或食欲缺乏。

29. 权利要求25的方法,其中所述疾病或病症是皮肤障碍。

30. 权利要求29的方法,其中所述皮肤障碍是湿疹、痤疮、银屑病或瘢痕瘤瘢痕形成或预防。

31. 药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求1-22中任意一项的化合物或其药学上可接受的盐以及与之组合的治疗有效量的胰岛素、胰岛素衍生物或拟似物;胰岛素促分泌剂;促胰岛素磺酰脲受体配体;PPAR配体;胰岛素增敏剂;双胍类; α -葡萄糖苷酶抑制剂;GLP-1、GLP-1类似物或拟似物;DPP-IV抑制剂;HMG-CoA还原酶抑制剂;角鲨烯合成酶抑制

剂 ;FXR 或 LXR 配体 ;考来烯胺 ;贝特类 ;烟酸 ;或阿司匹林。

32. 权利要求 1-22 中任意一项的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物组合物中的用途,所述药物组合物用于治疗个体的由硬脂酰 -CoA 去饱和酶的抑制介导的疾病或病症。

33. 权利要求 32 的用途,其中所述疾病或病症是代谢综合征、X 综合征、糖尿病、胰岛素抵抗、高胰岛素血症、再灌注损伤、血管成形术再狭窄、血栓形成、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、糖尿病并发症、体重障碍、体重减轻、体重指数和瘦蛋白相关性疾病。

34. 权利要求 33 的用途,其中所述代谢综合征是血脂异常、肥胖、胰岛素抵抗、高血压、微白蛋白血症、高尿酸血症或高凝固性。

35. 权利要求 33 的方法,其中所述体重障碍是肥胖、超重、恶病质或食欲缺乏。

36. 权利要求 32 的方法,其中所述疾病或病症是皮肤障碍。

37. 权利要求 36 的方法,其中所述皮肤障碍是湿疹、痤疮、银屑病或瘢痕瘤瘢痕形成或预防。

38. 权利要求 1-22 中任意一项的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,其作为药剂使用。

39. 权利要求 23 或 31 的药物组合物,其作为药剂使用。

40. 权利要求 23 或 31 的药物组合物在制备药剂中的用途,所述药剂用于治疗个体的由硬脂酰 -CoA 去饱和酶的抑制介导的疾病或病症。

调节硬脂酰-CoA 去饱和酶的吡唑衍生物

[0001] 概括而言,本发明涉及硬脂酰-CoA 去饱和酶抑制剂领域,例如杂环衍生物,涉及所述化合物在治疗和/或预防多种人疾病中的用途,所述疾病包括由硬脂酰-CoA 去饱和酶(SCD)、优选 SCD1 介导的疾病,尤其是与升高的脂质水平有关的疾病、心血管疾病、糖尿病、肥胖、代谢综合征、皮肤病学障碍等。

[0002] 酰基去饱和酶催化源自饮食来源的或在肝中从头合成的脂肪酸中的双键的形成。在哺乳动物中,存在至少三种脂肪酸去饱和酶,每一种具有不同的特异性: δ -9、 δ -6 和 δ -5,它们分别在 9-10、6-7 和 5-6 位上引入双键。

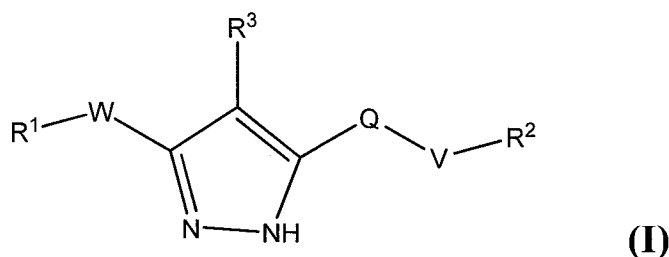
[0003] 当与辅酶 A (CoA) 结合时,硬脂酰-CoA 去饱和酶 (SCD) 与辅因子(其它物质)如 NADPH、细胞色素 b5、细胞色素 b5 还原酶、Fe 和分子 O_2 一起发挥作用以向饱和脂肪酸的 C9-C10 位(δ 9)引入双键。优选的底物是棕榈酰-CoA (16:0) 和硬脂酰-CoA (18:0),它们分别被转化成棕榈油酰-CoA (16:1) 和油酰-CoA (18:1)。所得单不饱和脂肪酸是通过脂肪酸延长酶 (elongase) 进一步代谢或并入磷脂、甘油三酯和胆固醇酯的底物。已经克隆了大量哺乳动物 SCD 基因。例如,已经在人中鉴定出了 2 种基因 (hSCD1 和 hSCD5),已经从小鼠中分离出了 4 种 SCD 基因 (SCD1、SCD2、SCD3 和 SCD4)。尽管自从 20 世纪 70 年代以来已经知晓了 SCD 在大鼠和小鼠中的基本生物化学作用 (Jeffcoat, R. 等人, Eur. J. Biochem. (1979), 第 101 卷,第 2 期,第 439-445 页; de Antueno, R. 等人, Lipids (1993), 第 28 卷,第 4 期,第 285-290 页),但是只是近来才发现它在人疾病过程中有直接牵连。

[0004] 以前已经描述了两种人 SCD 基因:hSCD1,由 Brownlie 等人在 PCT 公开专利申请 WO 01/62954 中描述;和 hSCD5,由 Brownlie 在 PCT 公开专利申请 WO 02/26944 中描述。

[0005] 本发明提供了杂环衍生物和含有所述衍生物的药物组合物,它们可用于调节硬脂酰-CoA 去饱和酶 (SCD) 活性和调控脂质水平,尤其是血浆脂质水平,它们可用于治疗 SCD-介导的疾病,例如与血脂异常 (dyslipidemia) 有关的疾病和脂质代谢障碍,尤其是与升高的脂质水平有关的疾病、心血管疾病、糖尿病、肥胖、代谢综合征、皮肤病学障碍等。

[0006] 因此,在一个方面,本发明提供了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐:

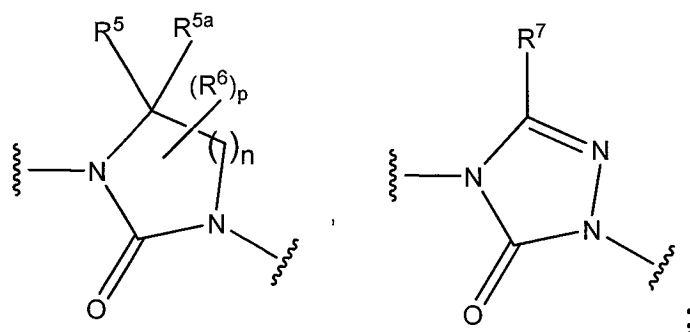
[0007]



[0008] 其中

[0009] Q 是

[0010]



[0011] W 是 $-N(R^8)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^8)-$ 、 C_1-C_6 亚烷基、 C_2-C_6 亚烯基、 C_2-C_6 亚炔基或直连键；

[0012] V 选自 C_1-C_6 亚烷基；

[0013] n 是 1、2 或 3；

[0014] p 是 0、1、2、3、4、5 或 6；

[0015] R^1 是氢、任选被取代的 C_1-C_7 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_7 烷氧基、羟基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_7 烷氧基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基、卤代 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基；

[0016] R^2 是 C_3-C_7 烷基、卤代 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_7 烷氧基、羟基、羟基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基或和任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基，条件是当 R^1 是烷基时， $V-R^2$ 不是喹啉-4-基甲基；

[0017] R^3 是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_{10} 杂环基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基、卤素、卤代 C_1-C_4 烷基、三氟甲氧基、氰基、羟基或 $-N(R^8)_2$ ；

[0018] R^5 和 R^{5a} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_4 烷基、羟基、羟基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基和 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基；

[0019] 或者 R^5 和 R^{5a} 一起形成氧代 ($=O$) 基团或形成 C_3-C_7 环烷基；

[0020] R^6 每次出现时独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_7 环烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基、 C_2-C_{10} 杂环基、羟基 C_1-C_4 烷基、卤代 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基 $-N(R^8)C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^8)R^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^8)R^{12}$ 、 $-N(R^8)C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^8)R^{12}$ 、 $-S(O)_tR^{12}$ 、 $-N(R^8)S(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2N(R^8)R^{12}$ 、 $-OS(O)_2N(R^8)R^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-N(R^8)C(=N(R^{8a}))N(R^8)R^{12}$ 、 $-N(R^8)C(=S)N(R^8)R^{12}$ 、 $-N(R^8)((R^{8a})N=)CR^{12}$ 和 $-C(=N(R^{8a}))N(R^8)R^{12}$ ；

[0021] 或者在相邻碳上的 R^5 和 R^8 一起形成 C_3-C_7 环烷基或 C_6-C_{10} 芳基；

[0022] R^7 是氢、 C_1-C_7 烷基、卤代 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_7 环烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基、 C_2-C_{10} 杂环基、羟基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基或芳烷基；

[0023] R^8 每次出现时独立地选自氢、 C_1-C_7 烷基、羟基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_{10} 杂芳基、 C_2-C_{10} 杂环基和芳烷基；且

[0024] R^{8a} 每次出现时独立地选自氢、 C_1-C_7 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基和

氰基；

[0025] R^{12} 每次出现时独立地选自氢、 C_3-C_7 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_7 烷氧基、羟基、羟基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、卤代 C_1-C_4 烷基、芳烷基、芳烷基氧基、 C_2-C_{10} 杂环基、 C_2-C_{10} 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基和 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基。

[0026] 在另一个方面，本发明提供了在哺乳动物、优选人中治疗 SCD- 介导的疾病或病症的方法，其中所述方法包括对需要其的哺乳动物施用治疗有效量的如上所述的本发明的化合物。

[0027] 在另一个方面，本发明提供了用于治疗、预防和 / 或诊断涉及 SCD 生物学活性的疾病或病症的化合物或药物组合物，所述疾病或病症例如心血管障碍和 / 或代谢综合征（包括血脂异常、胰岛素抵抗和肥胖）。

[0028] 在另一个方面，本发明提供了用于治疗、预防和 / 或诊断涉及 SCD 生物学活性的疾病或病症的化合物或药物组合物，所述疾病或病症例如皮肤病学障碍，包括痤疮。

[0029] 在另一个方面，本发明提供了在患者中预防或治疗与升高的脂质水平、例如血浆脂质水平、尤其是升高的甘油三酯或胆固醇水平有关的疾病或病症的方法，所述患者具有所述升高的水平，所述方法包括给所述患者施用治疗或预防有效量的本文所公开的化合物或组合物。本发明还涉及具有降低动物脂质水平、尤其是甘油三酯和胆固醇水平的治疗能力的新化合物。

[0030] 在另一个方面，本发明提供了包含如上所述的本发明的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一个实施方案中，本发明涉及包含在药学上可接受的载体中的本发明的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物，其中所述化合物以当施用于动物、优选哺乳动物、最优选人患者时有效调节甘油三酯水平或治疗与血脂异常有关的疾病和脂质代谢障碍的量存在。在一个实施方案中，在施用所述组合物之前，动物、例如人具有升高的脂质水平，例如升高的血浆甘油三酯或胆固醇，并且所述组合物以有效降低所述脂质水平的量存在。

[0031] 在另一个方面，本发明提供了治疗患者的由硬脂酰-CoA 去饱和酶 (SCD) 介导的疾病或病症或者保护患者免于发生由硬脂酰-CoA 去饱和酶 (SCD) 介导的疾病或病症的方法，所述方法包括给患有所述疾病或病症或者处于发生所述疾病或病症的风险中的患者施用治疗有效量的当施用于患者时抑制患者的 SCD 活性的化合物或其药学上可接受的盐。

[0032] 在另一个方面，本发明提供了利用本文所公开的方法鉴定的化合物来治疗涉及脂质代谢和 / 或脂质内稳态的一系列疾病的方法。据此，基于用于从供试化合物库中鉴定调节所述 SCD 的生物学活性和可用于治疗涉及脂质例如甘油三酯、VLDL、HDL、LDL 和 / 或总胆固醇的血清水平的人障碍或病症的治疗剂的筛选测定法，本文公开了一系列具有所述活性的化合物。

[0033] 定义

[0034] 本文命名的某些化学基团前面具有表示所示化学基团中碳原子总数的速记符号。例如， C_7-C_{12} 烷基描述了具有总计 7 至 12 个碳原子的下文所定义的烷基； C_4-C_{12} 环烷基描述了具有总计 4 至 12 个碳原子的下文所定义环烷基； C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基描述了其中芳基具有总计 6 至 10 个碳原子的下文所定义的芳基烷基。速记符号中的碳总数不包括所述基团

的取代基中可能存在的碳。

[0035] 因此,如在本说明书和所附的权利要求书中所使用的那样,除非有相反规定,否则下列术语具有所示的含义:

[0036] “氰基”是指 $-\text{CN}$ 原子团;

[0037] “羟基”是指 $-\text{OH}$ 原子团;

[0038] “硝基”是指 $-\text{NO}_2$ 原子团;

[0039] “氨基”是指 $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 原子团;

[0040] “巯基”是指 $-\text{SR}^{14}$ 原子团;

[0041] “羧基”是指 $-\text{COOH}$ 原子团;

[0042] “三氟甲基”是指 $-\text{CF}_3$ 原子团;

[0043] “三氟甲氧基”是指 $-\text{OCF}_3$ 原子团;

[0044] “烷基”是指具有 1 至 12 个碳原子、优选 1 至 8 个碳原子、1 至 7 个碳原子、1 至 6 个碳原子或 1 至 4 个碳原子并且通过单键与分子的其余部分连接的仅由碳和氢原子组成的不含有不饱和度的直链或支链烃链原子团。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)等。烷基可以任选被一个或多个下列基团取代:烷基、烯基、卤素、卤代烷基、氰基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})(\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{14})_2$, 其中 R^{14} 各自独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; R^{16} 各自是烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基(例如甲基)、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; t 各自是 1 至 2。

[0045] “烯基”是指具有 2 至 12 个碳原子、优选 2 至 8 个碳原子或 2 至 6 个碳原子并且通过单键与分子的其余部分连接的仅由碳和氢原子组成的含有至少一个双键的直链或支链烃链原子团。烯基的实例包括乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。烯基可以任选被一个或多个下列基团取代:烷基、烯基、卤素、卤代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})(\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{14})_2$, 其中 R^{14} 各自独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; R^{16} 各自是烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;其中 t 各自是 1 至 2。

[0046] “炔基”是指具有 2 至 12 个碳原子、优选 2 至 8 个碳原子或 2 至 6 个碳原子并且通过单键与分子的其余部分连接的仅由碳和氢原子组成的含有至少一个三键的直链或支链烃链原子团。炔基可以任选被一个或多个下列基团取代:烷基、烯基、卤素、卤代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})(\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16})$ 、 $-\text{SR}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{14})_2$, 其中 R^{14} 各自独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; R^{16} 各自是烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基

基烷基；其中 t 各自是 1 至 2。

[0047] “亚烷基”是指具有 1 至 12 个碳原子、优选 1 至 6 个碳原子、更优选 1 至 4 个碳原子并且使分子的其余部分与原子团连接的仅由碳和氢原子组成的直链或支链二价饱和烃链。亚烷基的实例包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、正亚丁基等。亚烷基通过单键与分子的其余部分连接并且通过单键与原子团连接。亚烷基与分子其余部分和原子团的连接点可以是链内的一个碳或任意两个碳。亚烷基可以任选被一个或多个下列基团取代：烷基、烯基、卤素、卤代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)_tR^{16}$ 和 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ ，其中 R^{14} 各自独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基； R^{16} 各自是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；其中 t 各自是 1 至 2。

[0048] “烷氧基”是指式 $-OR_a$ 的原子团，其中 R_a 是上文所概括定义的烷基。烷氧基中的烷基部分可以任选如上文针对烷基所定义的那样被取代。

[0049] “烷氧基烷基”是指式 $-R_b-O-R_a$ 的原子团，其中 R_a 是上文所定义的烷基， R_b 是上文所定义的亚烷基。氧原子可以与烷基和亚烷基中的任意碳键合。烷氧基烷基中的烷基和亚烷基部分可以任选分别如上文针对烷基和亚烷基所定义的那样被取代。

[0050] “芳基”是指仅由氢和碳组成的含有 6 至 19 个碳原子、优选 6 至 10 个碳原子的芳族单环或多环烃环系，其中该环系是芳族的。芳基包括但不限于诸如苄基、苯基和萘基等基团。芳基可以任选被一个或多个选自以下的取代基取代：烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ ，其中 R^{14} 各自独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基； R^{15} 各自独立地是直连键或者直链或支链的亚烷基或亚烯基链； R^{16} 各自是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；其中 t 各自是 1 至 2。

[0051] “芳基烷基”是指式 $-R_bR_c$ 的原子团，其中 R_b 是上文所定义的亚烷基， R_c 是上文所定义的芳基。芳基烷基的实例包括苄基、苯乙基、2-萘基丙-1-基等。芳基烷基中的芳基部分可以任选如上文针对芳基所述的那样被取代。芳基烷基中的烷基部分可以任选如上文针对烷基所定义的那样被取代。

[0052] “芳氧基”是指式 $-OR_c$ 的原子团，其中 R_c 是上文所定义的芳基。芳氧基中的芳基部分可以任选如上文针对芳基所定义的那样被取代。

[0053] “芳基烷氧基”是指式 $-OR_d$ 的原子团，其中 R_d 是上文所定义的芳基烷基。芳基烷氧基中的芳基烷基部分可以任选如上文针对芳基烷基所定义的那样被取代。

[0054] “环烷基”是指具有 3 至 15 个碳原子、优选具有 3 至 12 个碳原子或 3 至 7 个原子的仅由碳和氢原子组成的稳定的非芳族单环或二环烃原子团，其是饱和的或不饱和的，但是不是芳族的，通过单键与分子的其余部分连接。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、十氢萘基等。环烷基可以任选被一个或多个选自以下的取代基取

代:烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$,其中 R^{14} 各自独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; R^{15} 各自独立地是直连键或者直链或支链的亚烷基或亚烯基链; R^{16} 各自是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;其中 t 各自是1至2。

[0055] “环烷基烷基”是指式 $-R_bR_d$ 的原子团,其中 R_b 是上文所定义的亚烷基, R_d 是上文所定义的环境基。环烷基烷基中的环烷基部分可以任选如上文针对环境基所定义的那样被取代。环烷基烷基中的烷基部分可以任选如上文针对亚烷基所定义的那样被取代。

[0056] “卤素”或“卤代”是指溴、氯、氟或碘。

[0057] “卤代烷基”是指被一个或多个上文所定义的卤素原子团取代的上文所定义的烷基。卤代烷基的实例包括三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1-溴甲基-2-溴乙基等。卤代烷基中的烷基部分可以任选如上文针对烷基所定义的那样进一步被取代。

[0058] “杂环基”是指由碳原子和1至5个选自氮、氧和硫的杂原子组成的、优选具有2至10个碳原子的稳定的3-至18-元非芳族环原子团。杂环基可以是单环、二环或三环环系,其可以包括稠合或桥连环系,其中稠合或桥连环系可以是饱和的、部分不饱和的或芳族的。就本发明的目的而言,含有杂原子的环系被视为杂环基,条件是与另一个基团的连接点位于非芳族环上。杂环基中的氮或硫原子可以任选是被氧化的;氮原子可以任选是被烷基化的/被取代的。所述杂环基的实例包括但不限于二氧戊环基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噻唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫吗啉基(thiomorpholinyl)、硫杂吗啉基(thiamorpholinyl)、1-氧代-硫吗啉基和1,1-二氧代-硫吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基和奎宁环基。杂环基可以任选被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、烯基、卤素、卤代烷基、氰基、氧代、硫代、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$,其中 R^{14} 各自独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; R^{15} 各自独立地是直连键或者直链或支链的亚烷基或亚烯基链; R^{16} 各自是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;其中 t 各自是1至2;且其中上述取代基各自是未被取代的。

[0059] “杂环基烷基”是指式 $-R_bR_f$ 的原子团,其中 R_b 是上文所定义的亚烷基, R_f 是上文所定义的杂环基,如果杂环基是含氮杂环基,则该杂环基可以在氮原子上或在碳原子上与亚烷基连接。杂环基烷基中的亚烷基部分可以任选如上文针对亚烷基所定义的那样被取代。杂环基烷基中的杂环基部分可以任选如上文针对杂环基所定义的那样被取代。

[0060] “杂芳基”是指由碳原子和1至5个选自氮、氧和硫的杂原子组成的、优选具有1至10个碳原子的5-至18-元芳族环原子团。杂芳基可以是单环、二环或三环环系，其可以包括稠合或桥连环系，其中稠合或桥连环系可以是饱和的、部分饱和的或芳族的。就本发明的目的而言，包括杂原子的环系是杂芳基，条件是与另一个基团的连接点是芳族环。杂芳基中的氮或硫原子可以任选是被氧化的；氮原子可以任选是被烷基化的 / 被取代的。实例包括但不限于氮杂**草**基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噁二唑基、苯并蔡并呋喃基、苯并**噯**唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二**噯**烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基、苯并 [b] 噻吩基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并 [4,6] 咪唑并 [1,2-a] 吡啶基、苯并 [c] [1,2,5] **噯**二唑基、苯并 [c] [1,2,5] 噻二唑基、呔唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、呋喃基、呋喃酮基、异喹啉基、异噻唑基、咪唑基、呋喃基、呋喃基、异呋喃基、呋喃基、异呋喃基、呋喃基、异呋喃基、呋喃基、**噯**二唑基、2-氧代氮杂**草**基、**噯**唑基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩**噯**嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基。杂芳基可以任选被一个或多个选自以下的取代基取代：烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、氰基、氧代、硫代、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(OR)^{14}$ 、 $-R^{15}-C(N)(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(OR)^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(OR)^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ ，其中 R^{14} 各自独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基； R^{15} 各自独立地是直链键或者直链或支链的亚烷基或亚烯基链； R^{16} 各自是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，其中 t 是 1 至 2。

[0061] “杂芳基烷基”是指式 $-R_bR_f$ 的原子团, 其中 R_b 是上文所定义的亚烷基, R_g 是上文所定义的杂芳基。杂芳基烷基中的杂芳基部分可以任选如上文针对杂芳基所定义的那样被取代。杂芳基烷基中的亚烷基部分可以任选如上文针对亚烷基所定义的那样被取代。

[0062] “羟基烷基”是指其中一个或多个（优选 1、2 或 3 个）氢原子已经被羟基代替的上文所定义的烷基。羟基可以在烷基内的任意碳上与烷基连接。羟基烷基可以任选如上文针对烷基所定义的那样进一步被取代。

[0063] “多环结构”是指包含 2 至 4 个环的多环环系,其中所述环独立地选自上文所定义的环境烷基、芳基、杂环基或杂芳基。环境烷基各自可以任选如上文针对环境烷基所定义的那样被取代。芳基各自可以任选如上文针对芳基所定义的那样被取代。杂环基各自可以任选如上文针对杂环基所定义的那样被取代。杂芳基各自可以任选如上文针对杂芳基所定义的那样被取代。所述环可以通过直连键彼此连接或者所述环中的一些环或所有环可以彼此稠合。

[0064] “前药”表示可以在生理条件下或通过溶剂解转化成有生物学活性的本发明化合物的化合物。因此,术语“前药”是指药学上可接受的本发明的化合物的代谢前体。前药在施用于需要其的个体时可以是无活性的,但是在体内被转化成本发明的活性化合物。前药通常在体内迅速转化产生本发明的母体化合物,例如通过在血液中水解或在肠或肝中转化。前药化合物通常提供溶解性、在哺乳动物生物体内的组织相容性或延迟释放的优点(参见 Bundgard, H., *Design of Prodrugs*(1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam))。

[0065] 前药的讨论在以下文献中有提供:Higuchi, T. 等人, " Pro-drugs as Novel Delivery Systems, " A. C. S. Symposium Series, Vol. 14 和 Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche 编辑, Anglican Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987。

[0066] 术语“前药”还包括任意共价键合的载体,当所述前药被施用于哺乳动物个体时其在体内释放出本发明的活性化合物。本发明的化合物的前药可以通过以下方法制备:对本发明的化合物中存在的官能团进行修饰,修饰方式使得该修饰可以以常规操作或在体内裂解成本发明的母体化合物。前药包括其中羟基、氨基或巯基或酸基团与当本发明的化合物的前药被施用于哺乳动物个体时分别裂解形成游离羟基、游离氨基或游离巯基或酸基团的任意基团键合的本发明的化合物。前药的实例包括但不限于本发明的化合物中的醇的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物或者胺官能团的酰胺等。

[0067] “稳定的化合物”和“稳定的结构”表示足够稳健能耐受从反应混合物中分离成有用纯度和配制成有效治疗剂的化合物。本领域技术人员将会识别不稳定的取代基组合。

[0068] “任选的”或“任选”意指随后描述的事件或情况可以发生,也可以不发生,并且该描述包括其中所述事件或情况发生的情形和不发生的情形。例如,“任选被取代的芳基”意指芳基可以被取代或可以未被取代,并且该描述包括被取代的芳基和不具有取代的芳基。

[0069] “药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂”非限制性地包括已经被美国食品药品监督管理局批准对于人或家畜使用是可接受的任意辅助剂 (adjuvant)、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料 / 着色剂、香味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等张剂 (isotonic agent)、溶剂或乳化剂。

[0070] “药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0071] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留了游离碱的生物学有效性和性质、不具有不希望的生物学活性或其它不希望的活性的那些盐,它们用无机酸和有机酸形成,所述无机酸例如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,所述有机酸例如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、2,5-二羟苯甲酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一烯酸等。

[0072] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留了游离酸的生物学有效性和性质、不具有不希望的生物学活性或其它不希望的活性的那些盐。这些盐是由无机碱或有机碱对游离酸的加成制备的。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。优选的无机盐是铵、钠、钾、钙和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下物质的盐:伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺(包括天然存在的取代的胺)、环状胺和碱性离子交换树脂,例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、地阿诺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺

(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、苯乙苄胺、苄星 (benzathine)、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤类、哌嗪、哌啶、N- 乙基哌啶、聚胺树脂等。特别优选的有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因。

[0073] 结晶常常产生本发明的化合物的溶剂合物。本文所用的术语“溶剂合物”是指包含一个或多个本发明化合物的分子与一个或多个溶剂分子的聚集物。溶剂可以是水,在这种情况下溶剂合物可以为水合物。或者,溶剂可以是有机溶剂。因此,本发明的化合物可以以如下形式存在:水合物、包括一水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等,以及相应的溶剂化形式。本发明的化合物可以是真溶剂合物,而在其它情况下,本发明的化合物可以仅保留外在 (adventitious) 水或者可以是水与一些外在溶剂的混合物。

[0074] “药物组合物”是指本发明的化合物和介质的配制物,所述介质是本领域中广泛接受的用于向哺乳动物例如人递送生物学活性化合物的介质。所述介质包括所有其药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0075] “治疗有效量”是指本发明的化合物的当被施用于哺乳动物、优选人时足以在哺乳动物、优选人中实现 SCD- 介导的疾病或病症的下文所定义的治疗的量。本发明的化合物构成“治疗有效量”的量将因化合物、病症及其严重性和所要治疗的哺乳动物的年龄和体重而异,但是本领域技术人员在考虑其自身知识和本文公开的内容之后能够常规确定。

[0076] 本文所用的“治疗”涵盖具有所述疾病或障碍的哺乳动物、优选人的所述疾病或病症的治疗,包括:(i) 在哺乳动物中防止所述疾病或病症出现,特别是当所述哺乳动物易于罹患所述病症但是尚未被诊断为患病时;(ii) 抑制所述疾病或病症,例如,阻止其发展;或者(iii) 缓解所述疾病或病症,例如,导致所述疾病或病症消退;或(iv) 降低发生所述疾病或病症的风险。

[0077] 本文所用的术语“疾病”和“病症”可以互换使用,或者可以因为如下原因不同:特定的病患或病症可能不具有已知的病因(以致病因学尚未明了)并且因此未被认为是一种疾病,而仅仅被认为是不希望的情况或综合征,其中或多或少的一组特定的症状已经被临床医师所鉴别。

[0078] 本发明的化合物或者它们药学上可接受的盐可以含有一个或多个不对称中心,因此可以产生对映体、非对映体和其它立体异构形式,可以根据绝对立体化学将其定义为(R)-或(S)-或者对于氨基酸而言定义为(D)-或(L)-。本发明包括所有这类可能的异构体,以及它们的外消旋形式和旋光纯的形式。旋光活性(+)与(-)、(R)-与(S)-或(D)-与(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或者利用常规技术拆分,例如采用手性柱的HPLC。当本文所述的化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心时,除非另有规定,否则这些化合物包括E和Z几何异构体。同样,所有互变异构形式也包括在本发明内。

[0079] “立体异构体”是指由相同原子构成的化合物,所述相同原子通过相同的价键键合,但是具有不同三维结构的化合物,它们不可互换。本发明包括各种立体异构体及其混合物,并且包括“对映体”,其是指它们的分子互为不可叠加镜像的两种立体异构体。

[0080] 本发明包括所有药学上可接受的同位素标记的本发明的化合物,其中一个或多个原子被具有相同原子数、但原子质量或质量数不同于自然界中通常所见的原子质量或质量数的原子代替。

[0081] 适合于包含在本发明的化合物中的同位素的实例包括氢的同位素,例如²H和³H;

碳的同位素,例如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ;氯的同位素,例如 ^{36}Cl ;氟的同位素,例如 ^{18}F ;碘的同位素,例如 ^{123}I 和 ^{125}I ;氮的同位素,例如 ^{13}N 和 ^{15}N ;氧的同位素,例如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ;磷的同位素,例如 ^{31}P 和 ^{32}P ;和硫的同位素,例如 ^{35}S 。

[0082] 被更重的同位素例如氘即 ^2H 取代可因更大的代谢稳定性而提供某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求,因此在一些情况中可能是优选的。

[0083] 一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过附带的实施例和制备部分中所述的方法类似的方法采用适宜的同位素标记的试剂代替以前使用的未标记的试剂来制备同位素标记的本发明的化合物。

[0084] 本文所用的化学命名方案和结构简图采用且依赖于 Chemdraw 10.0 或 11.0 版(可从 CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA 获得)或 ISIS 绘图版 2.5(可从 MDL 信息系统获得)所用的化学命名特征。

[0085] 本发明的实施方案

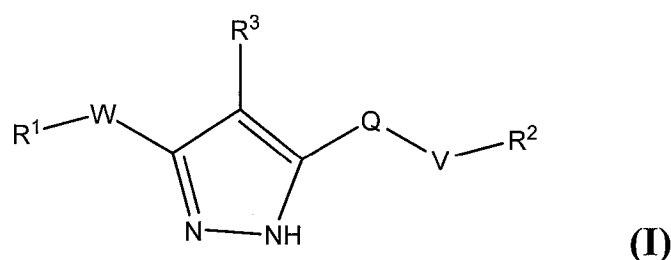
[0086] 在本说明书和所附权利要求书的全文中,除非上下文另有要求,否则措词“包含”或其变型例如“包括”应理解为指包括所述的整数或步骤或者整数组或步骤组,但不排除任何其它整数或步骤或者整数组或步骤组,因此还包含另外的要素,是开放式的。

[0087] 本发明的各种实施方案如下文所述。应当理解的是,各实施方案中所给出的特征可以与其它的给出的特征组合,从而得到另外的实施方案。

[0088] 本发明的一个实施方案是式 (I) 的化合物:

[0089] 因此,在一个方面中,本发明提供了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐:

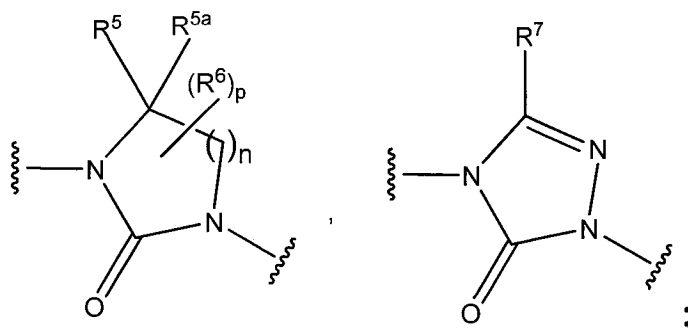
[0090]



[0091] 其中

[0092] Q 是

[0093]



[0094] W 是 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)-$ 、 C_1-C_8 亚烷基、 C_2-C_6 亚烯基、 C_2-C_6 亚炔基或直连键;

[0095] V 选自 C_1-C_6 亚烷基;

[0096] n 是 1、2 或 3；

[0097] p 是 0、1、2、3、4、5 或 6；

[0098] R^1 是氢、任选被取代的 C_1-C_7 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_7 烷氧基、羟基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_7 烷氧基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基、卤代 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基；

[0099] R^2 是 C_3-C_7 烷基、卤代 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_7 烷氧基、羟基、羟基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基或和任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基，条件是当 R^1 是烷基时， $V-R^2$ 不是喹啉-4-基甲基；

[0100] R^3 是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_{10} 杂环基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基、卤素、卤代 C_1-C_4 烷基、三氟甲氧基、氰基、羟基或 $-N(R^8)_2$ ；

[0101] R^5 和 R^{5a} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_4 烷基、羟基、羟基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基和 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基；

[0102] 或者 R^5 和 R^{5a} 一起形成氧代 ($=O$) 基团或形成 C_3-C_7 环烷基；

[0103] R^6 每次出现时独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_7 环烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基、 C_2-C_{10} 杂环基、羟基 C_1-C_4 烷基、卤代 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基 $-N(R^8)C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^8)R^{12}$ 、 $-OC(O)N(R^8)R^{12}$ 、 $-N(R^8)C(O)OR^{12}$ 、 $-N(R^6)C(O)N(R^8)R^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^8)R^{12}$ 、 $-S(O)_tR^{12}$ 、 $-N(R^8)S(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2N(R^8)R^{12}$ 、 $-OS(O)_2N(R^8)R^{12}$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-N(R^8)C(=N(R^{8a}))N(R^8)R^{12}$ 、 $-N(R^8)C(=S)N(R^8)R^{12}$ 、 $-N(R^8)((R^{8a})N=)CR^{12}$ 和 $-C(=N(R^{8a}))N(R^8)R^{12}$ ；

[0104] 或者在相邻碳上的 R^5 和 R^6 一起形成 C_3-C_7 环烷基或 C_6-C_{10} 芳基；

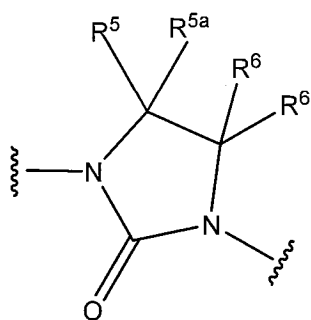
[0105] R^7 是氢、 C_1-C_7 烷基、卤代 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_7 环烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基、 C_2-C_{10} 杂环基、羟基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基或芳烷基；

[0106] R^8 每次出现时独立地选自氢、 C_1-C_7 烷基、羟基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_{10} 杂芳基、 C_2-C_{10} 杂环基和芳烷基；且

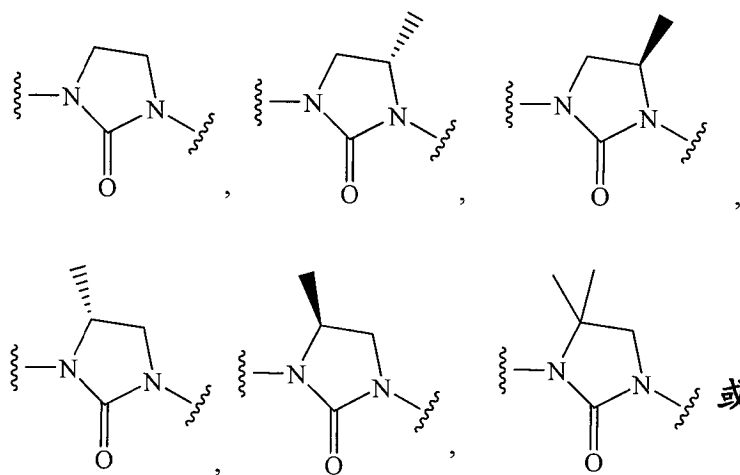
[0107] R^{8a} 每次出现时独立地选自氢、 C_1-C_7 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基和氰基；

[0108] R^{12} 每次出现时独立地选自氢、 C_3-C_7 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_7 烷氧基、羟基、羟基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、卤代 C_1-C_4 烷基、芳烷基、芳烷基氧基、 C_2-C_{10} 杂环基、 C_2-C_{10} 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基和 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基。

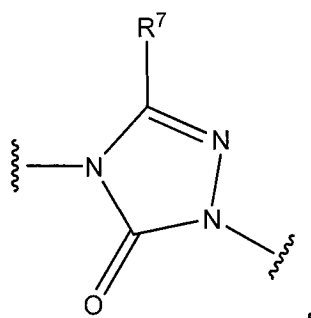
[0109] 在一个实施方案中，本发明提供了式 (I) 的化合物，其中 Q 是



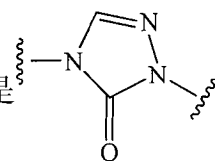
[0110] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其中Q是



[0111] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其中Q是



[0112] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其中Q是



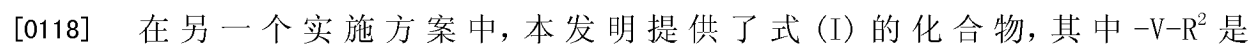
[0113] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其中W是 $-N(R^8)C(O)-$, R^1 是氢、 C_1-C_7 烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基。在该实施方案的一个方面, C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基或 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基中的芳基或杂芳基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基、氰基、硝基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基、 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_6 烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$,其中 R^{14} 各自独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基

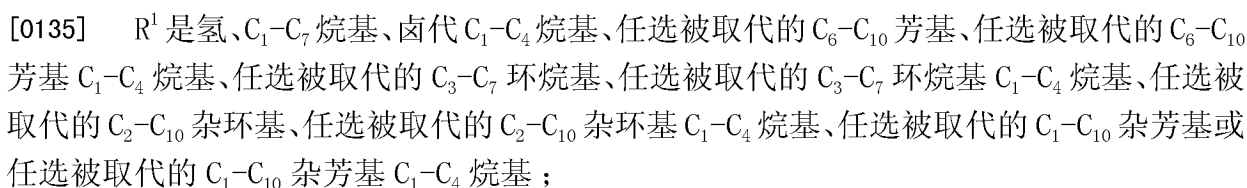
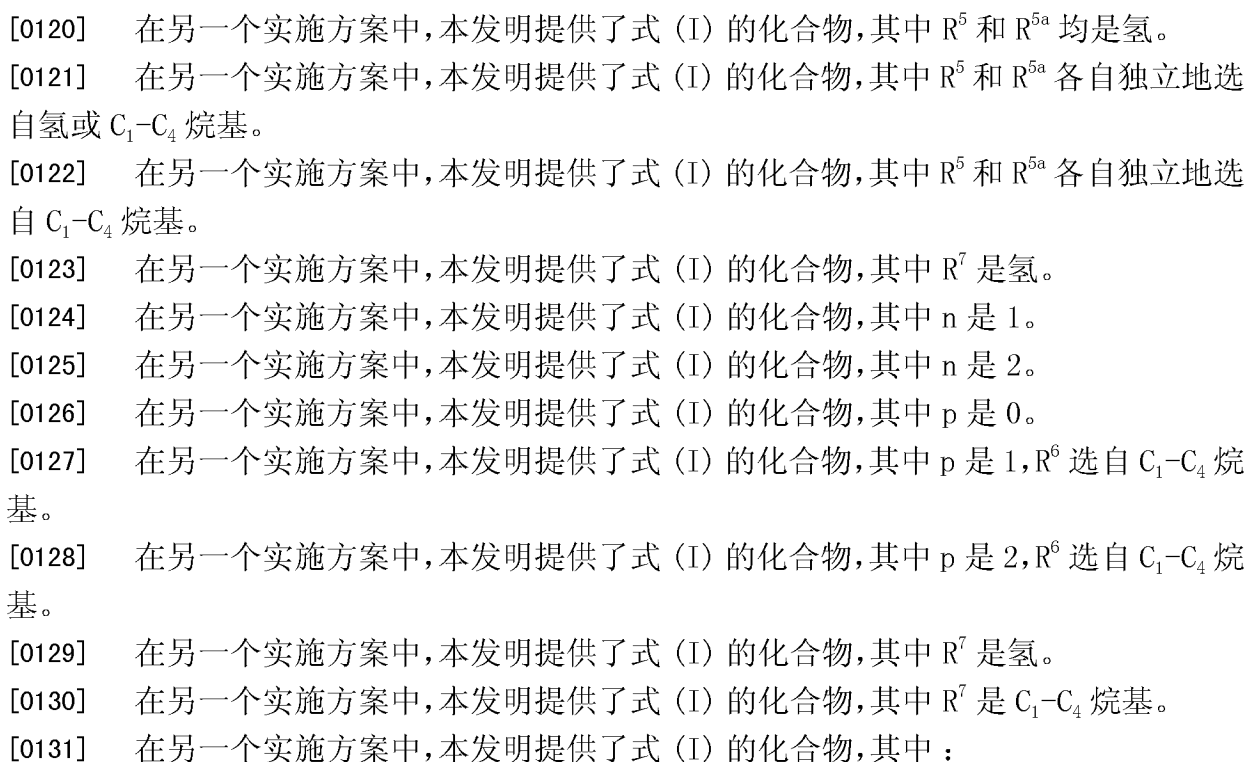
C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基或 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基； R^{15} 各自独立地是直连键或者直链或支链的 C_1-C_6 亚烷基或 C_1-C_6 亚烯基链； R^{16} 各自是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基或 C_1-C_{10} 杂芳基烷基；其中 t 各自是 1 至 2。

[0114] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 (I) 的化合物，其中 W 是直连键， R^1 是任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基。在该实施方案的一个方面， R^1 中的芳基或杂芳基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基、氰基、硝基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基、 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_6 烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ ，其中 R^{14} 各自独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基或 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基； R^{15} 各自独立地是直连键或者直链或支链的 C_1-C_6 亚烷基或 C_1-C_6 亚烯基链； R^{16} 各自是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基或 C_1-C_{10} 杂芳基烷基；其中 t 各自是 1 至 2。

[0115] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 (I) 的化合物，其中 R^2 是羟基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基、卤代 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷氧基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基。在该实施方案的一个方面，芳基烷氧基、环烷基、芳基和杂芳基中的芳基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基、氰基、硝基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基、 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_6 烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ ，其中 R^{14} 各自独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基或 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基； R^{15} 各自独立地是直连键或者直链或支链的 C_1-C_6 亚烷基或 C_1-C_6 亚烯基链； R^{16} 各自是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基或 C_1-C_{10} 杂芳基烷基；其中 t 各自是 1 至 2。

[0116] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 (I) 的化合物，其中 $V-R^2$ 选自：





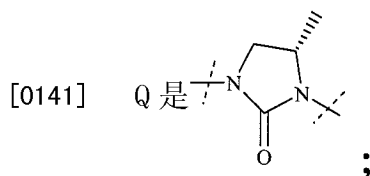
[0136] R^2 是羟基、 C_3 - C_7 烷基、任选被取代的 C_3 - C_7 环烷基、任选被取代的 C_6 - C_{10} 芳基或任选被取代的 C_1 - C_{10} 杂芳基；

[0137] R^3 是氢；且

[0138] R^8 是氢或 C_1 - C_4 烷基。

[0139] 在该实施方案的一个方面， R^1 或 R^2 基团中的芳基、环烷基、杂环基或杂芳基部分各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代： C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、卤素、 C_1 - C_6 卤代烷基、氰基、硝基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_7 环烷基 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_6 杂环基、 C_2 - C_6 杂环基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_{10} 杂芳基、 C_1 - C_{10} 杂芳基 C_1 - C_6 烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ ，其中 R^{14} 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_7 环烷基 C_1 - C_4 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_6 杂环基、 C_2 - C_6 杂环基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_{10} 杂芳基或 C_1 - C_{10} 杂芳基 C_1 - C_4 烷基； R^{15} 各自独立地是直连键或者直链或支链的 C_1 - C_6 亚烷基或 C_1 - C_6 亚烯基链； R^{16} 各自是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_7 环烷基 C_1 - C_4 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_6 杂环基、 C_2 - C_6 杂环基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_{10} 杂芳基或 C_1 - C_{10} 杂芳基烷基；其中 t 各自是 1 至 2。

[0140] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 (I) 的化合物，其中



[0142] W 是 $-N(R^6)C(O)-$ ；

[0143] V 是 C_1 - C_6 亚烷基；

[0144] R^1 是氢、任选被取代的芳烷基或任选被取代的 C_1 - C_{10} 杂芳基 C_1 - C_4 烷基；

[0145] R^2 是 C_3 - C_7 烷基、卤代 C_1 - C_4 烷基、任选被取代的 C_3 - C_7 环烷基、任选被取代的 C_6 - C_{10} 芳基或任选被取代的 C_1 - C_{10} 杂芳基；

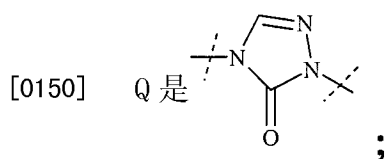
[0146] R^3 是氢；且

[0147] R^8 是氢。

[0148] 在该实施方案的一个方面， R^1 或 R^2 基团中的芳基、环烷基、杂环基或杂芳基部分各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代： C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、卤素、 C_1 - C_6 卤代烷基、氰基、硝基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_7 环烷基 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_6 杂环基、 C_2 - C_6 杂环基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_{10} 杂芳基、 C_1 - C_{10} 杂芳基 C_1 - C_8 烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ ，其中 R^{14} 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_7 环烷基 C_1 - C_4 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_6 杂环基、 C_2 - C_6 杂环基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_{10} 杂芳基或 C_1 - C_{10} 杂芳基 C_1 - C_4 烷基； R^{15} 各自独立地是直连键或者直链或支链的 C_1 - C_6 亚烷基或 C_1 - C_6 亚烯基链； R^{16} 各自是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_7 环烷基 C_1 - C_4 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_6 杂环基、 C_2 - C_6 杂环基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_{10} 杂芳基

或 C_1-C_{10} 杂芳基烷基 ; 其中 t 各自是 1 至 2。

[0149] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 的化合物, 其中



[0151] W 是 $-N(R^8)C(O)-$ 或直连键 ;

[0152] V 是 C_1-C_6 亚烷基 ;

[0153] R^1 是氢、 C_3-C_7 烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基 ;

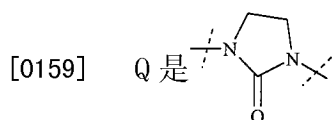
[0154] R^2 是 C_1-C_4 烷基、卤代 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基 ;

[0155] R^3 是氢 ; 且

[0156] R^8 是氢或 C_1-C_4 烷基。

[0157] 在该实施方案的一个方面, R^1 或 R^2 基团中的芳基、环烷基、杂环基或杂芳基部分各自独立地任选被一个或多个选自以下的取代基取代 : C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基、氰基、硝基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基、 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_6 烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, 其中 R^{14} 各自独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基或 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基 ; R^{15} 各自独立地是直连键或者直链或支链的 C_1-C_6 亚烷基或 C_1-C_6 亚烯基链 ; R^{16} 各自是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基或 C_1-C_{10} 杂芳基烷基 ; 其中 t 各自是 1 至 2。

[0158] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 的化合物, 其中 :

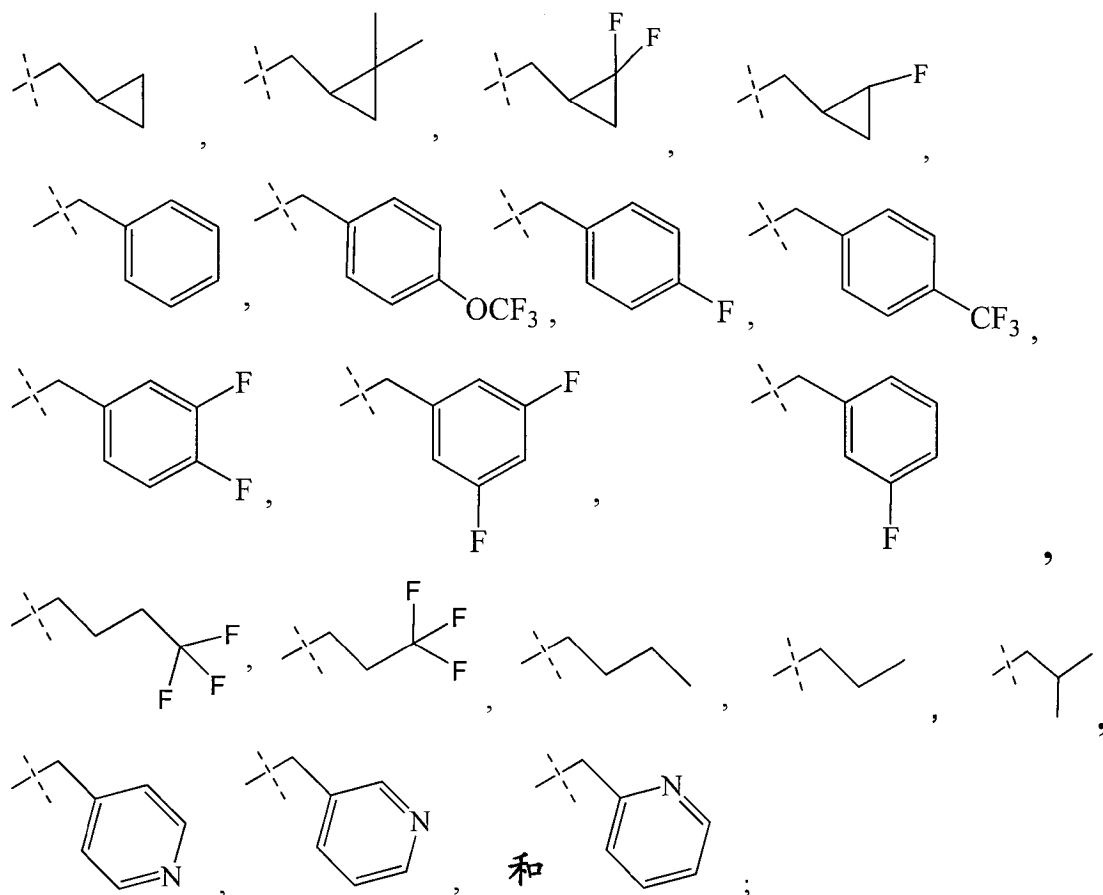


[0160] W 是 $-N(R^8)C(O)-$;

[0161] R^1 是氢、 C_1-C_7 烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基 ;

[0162] $-V-R^2$ 选自 :

[0163]

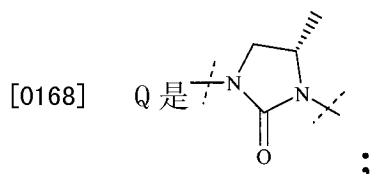


[0164] R^3 是氢；且

[0165] R^8 是氢或 C_1 - C_4 烷基。

[0166] 在该实施方案的一个方面, R^1 基团中的芳基、环烷基、杂环基或杂芳基部分各种任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、卤素、 C_1 - C_6 卤代烷基、氰基、硝基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_8 - C_{10} 芳基 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_7 环烷基 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_8 杂环基、 C_2 - C_6 杂环基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_{10} 杂芳基、 C_1 - C_{10} 杂芳基 C_1 - C_6 烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, 其中 R^{14} 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_7 环烷基 C_1 - C_4 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_6 杂环基、 C_2 - C_6 杂环基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_{10} 杂芳基或 C_1 - C_{10} 杂芳基 C_1 - C_4 烷基; R^{15} 各自独立地是直连键或者直链或支链的 C_1 - C_6 亚烷基或 C_1 - C_6 亚烯基链; R^{16} 各自是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_7 环烷基 C_1 - C_4 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_6 杂环基、 C_2 - C_6 杂环基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_{10} 杂芳基或 C_1 - C_{10} 杂芳基烷基; 其中 t 各自是 1 至 2。

[0167] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 的化合物, 其中

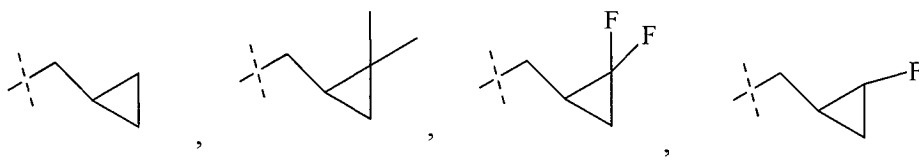


[0169] W 是 $-N(R^6)C(O)-$;

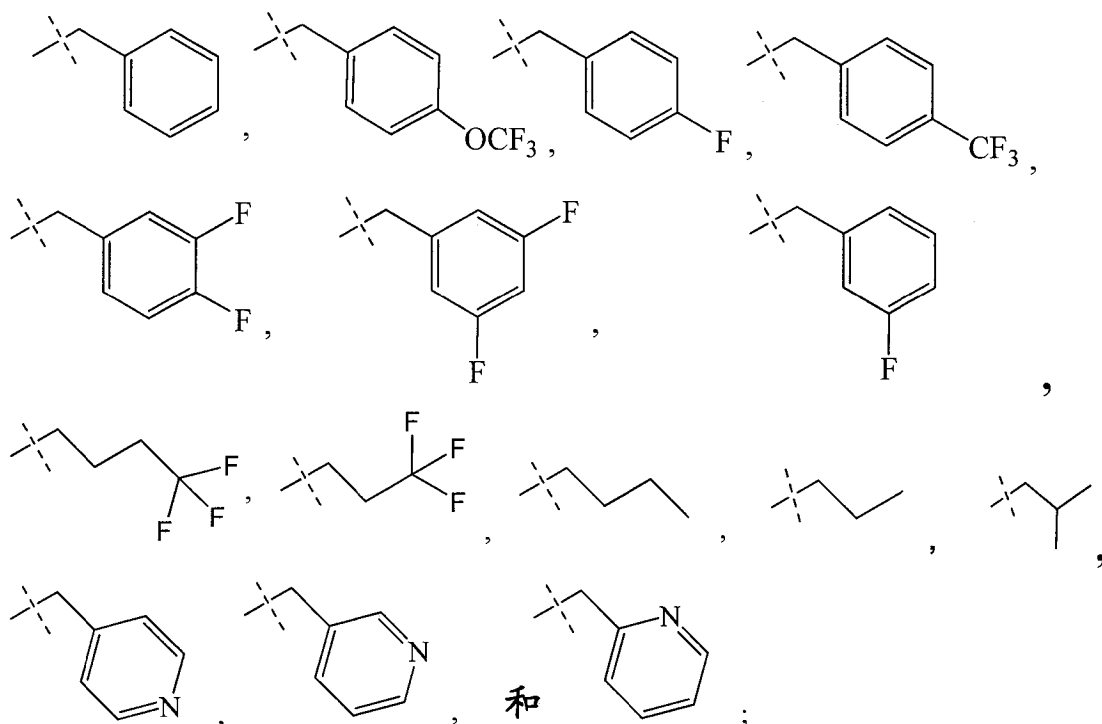
[0170] R^1 是氢、任选被取代的芳烷基或任选被取代的 C_1 - C_{10} 杂芳基 C_1 - C_4 烷基；

[0171] $-V-R^2$ 选自：

[0172]



[0173]

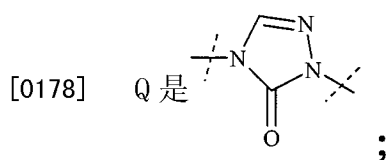


[0174] R^3 是氢；且

[0175] R^8 是氢。

[0176] 在该实施方案的一个方面， R^1 基团中的芳基、环烷基、杂环基或杂芳基部分各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、卤素、 C_1 - C_6 卤代烷基、氰基、硝基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_7 环烷基 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_6 杂环基、 C_2 - C_6 杂环基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_{10} 杂芳基、 C_1 - C_{10} 杂芳基 C_1 - C_6 烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ ，其中 R^{14} 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_7 环烷基 C_1 - C_4 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_6 杂环基、 C_2 - C_6 杂环基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_{10} 杂芳基或 C_1 - C_{10} 杂芳基 C_1 - C_4 烷基； R^{15} 各自独立地是直连键或者直链或支链的 C_1 - C_6 亚烷基或 C_1 - C_6 亚烯基链； R^{16} 各自是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 C_3 - C_7 环烷基 C_1 - C_4 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_6 杂环基、 C_2 - C_6 杂环基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_{10} 杂芳基或 C_1 - C_{10} 杂芳基烷基；其中 t 各自是 1 至 2。

[0177] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 (I) 的化合物，其中

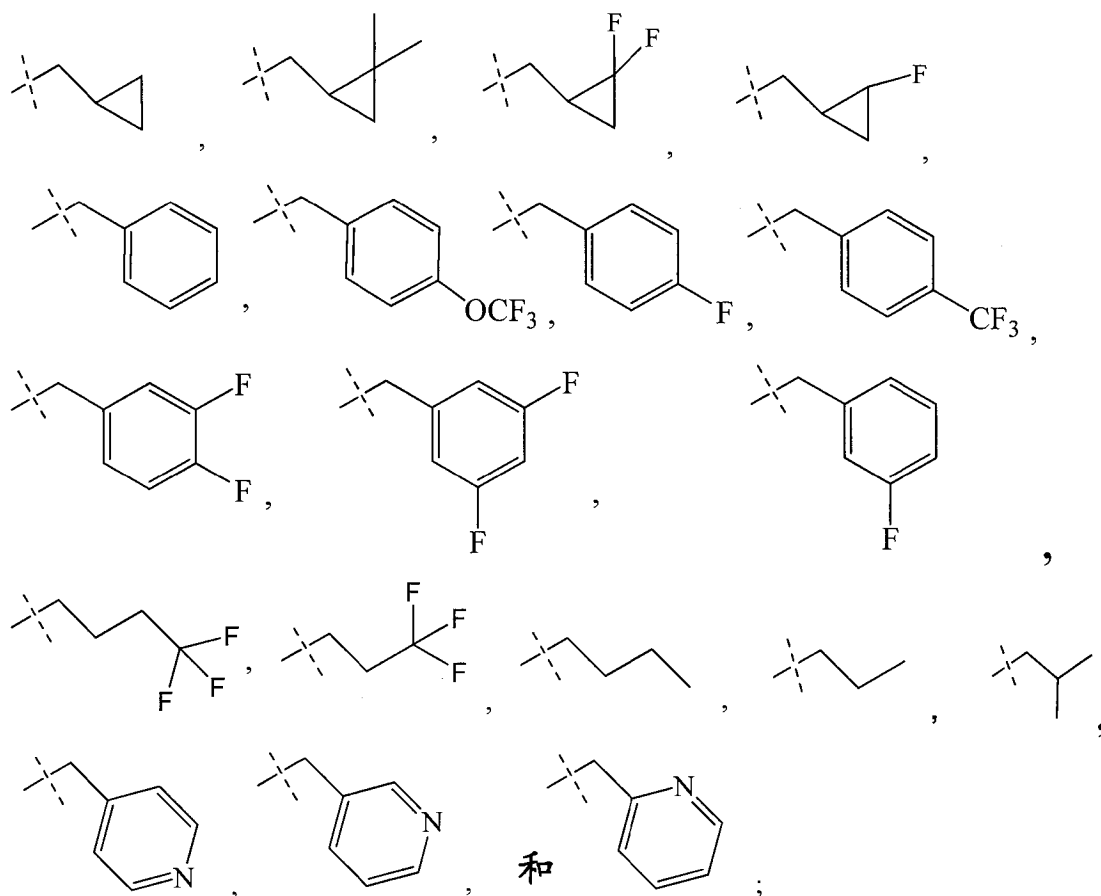


[0179] W 是 $-N(R^8)C(O)-$ 或直连键；

[0180] R^1 是氢、 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基；

[0181] $-V-R^2$ 选自：

[0182]



[0183] R^3 是氢；且

[0184] R^8 是氢或 C_1-C_4 烷基。

[0185] 在该实施方案的一个方面， R^1 基团中的芳基、环烷基、杂环基或杂芳基部分各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基、氰基、硝基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基、 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_6 烷基、 $-R^{15}OR^{14}$ 、 $-R^{15}OC(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-R^{15}SR^{16}$ 、 $-R^{15}S(O)_tR^{16}$ 和 $-R^{15}S(O)_tN(R^{14})_2$ ，其中 R^{14} 各自独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基

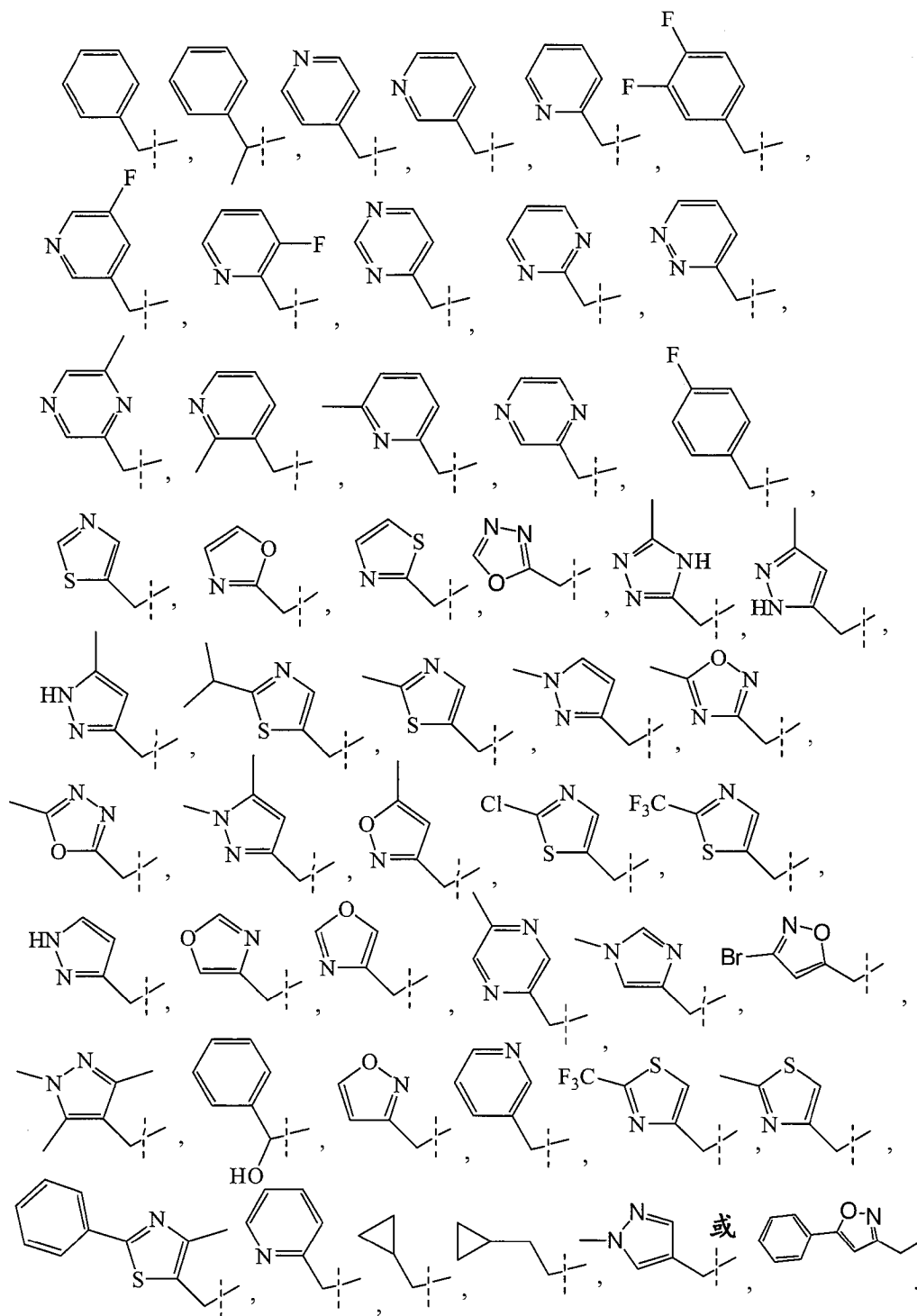
基或 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基; R^{15} 各自独立地是直连键或者直链或支链的 C_1-C_6 亚烷基或 C_1-C_6 亚烯基链; R^{16} 各自是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、 C_2-C_6 杂环基、 C_2-C_6 杂环基 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_{10} 杂芳基或 C_1-C_{10} 杂芳基烷基; 其中 t 各自是 1 至 2。

[0186] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 的化合物, 其中

[0187] W 是 $-N(R^6)C(O)-$, 且

[0188] R^1 是氢、 C_1-C_4 烷基、

[0189]

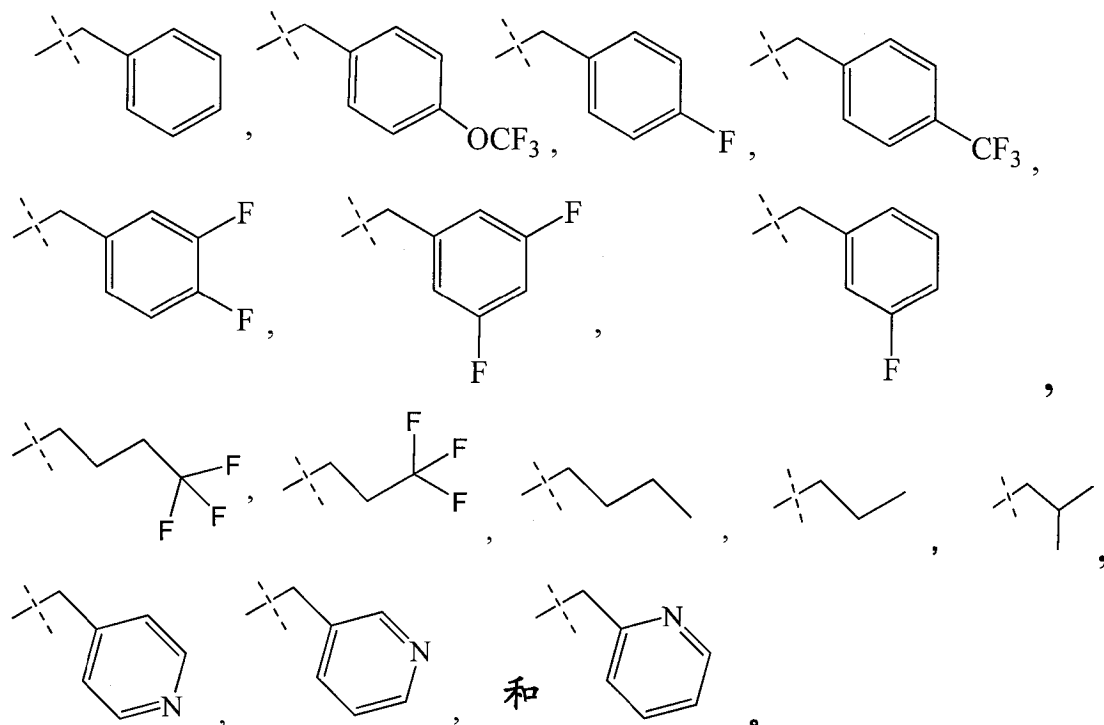


[0190] 在该实施方案的一个方面, $-V-R^2$ 选自:

[0191]



[0192]

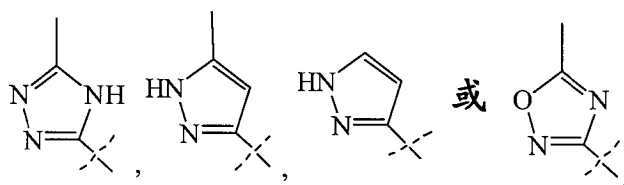


[0193] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 的化合物, 其中

[0194] W 是直连键且

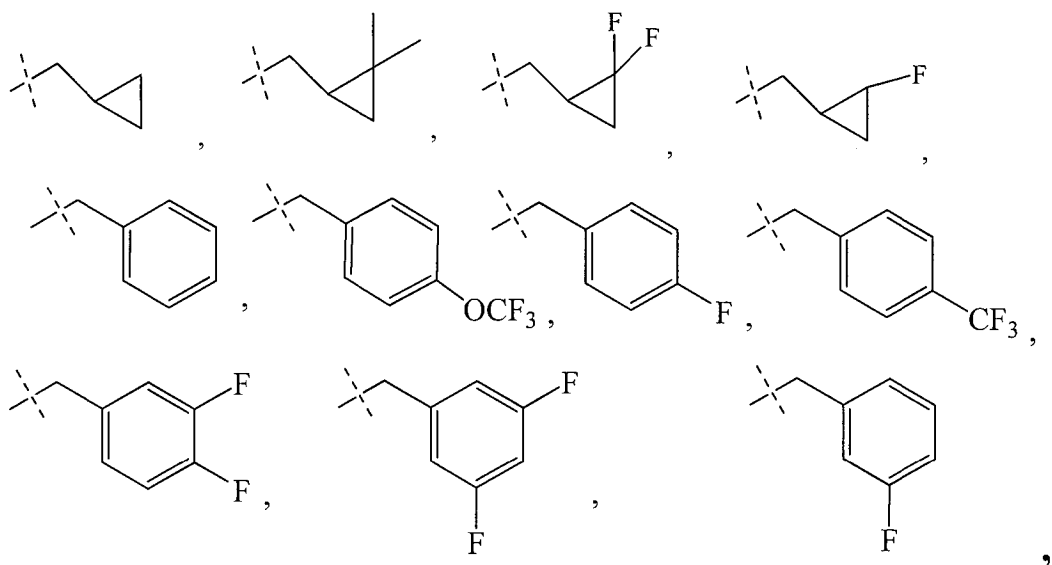
[0195] R_1 是

[0196]

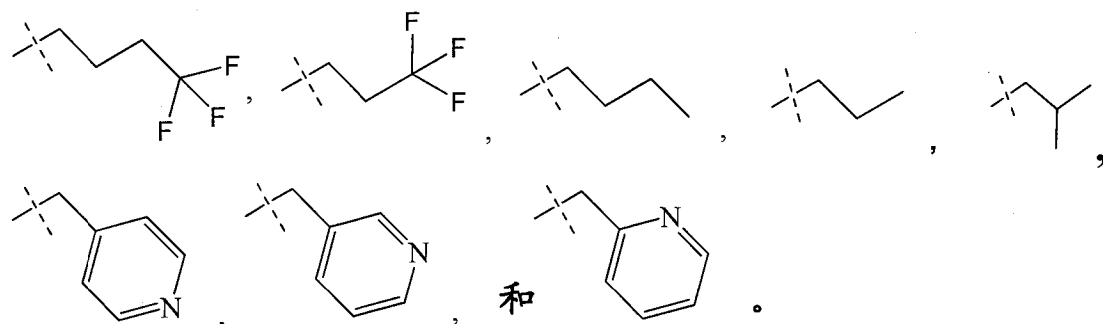


[0197] 在该实施方案的一个方面, $-V-R^2$ 选自:

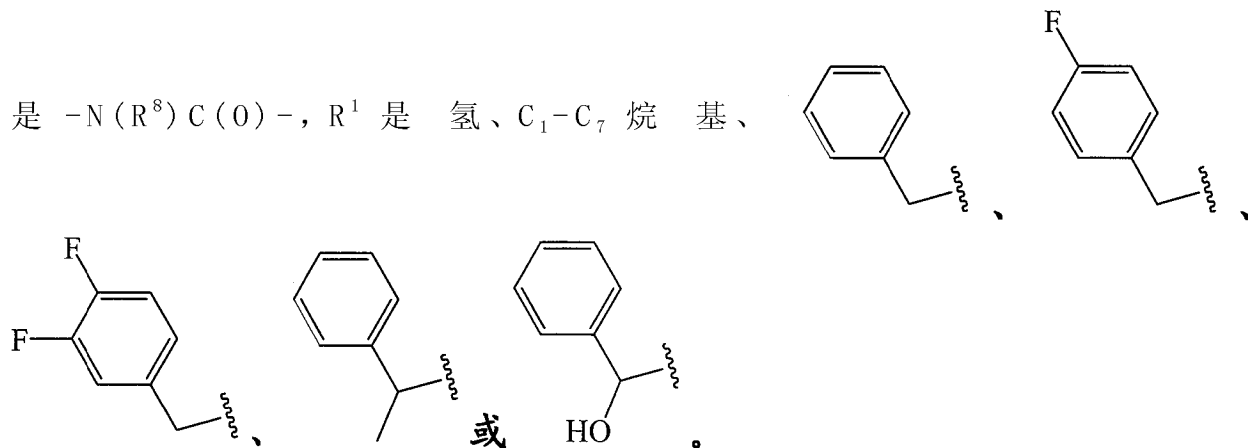
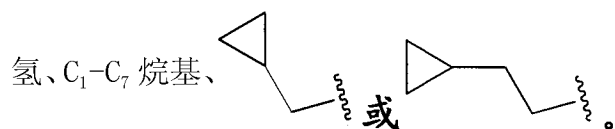
[0198]



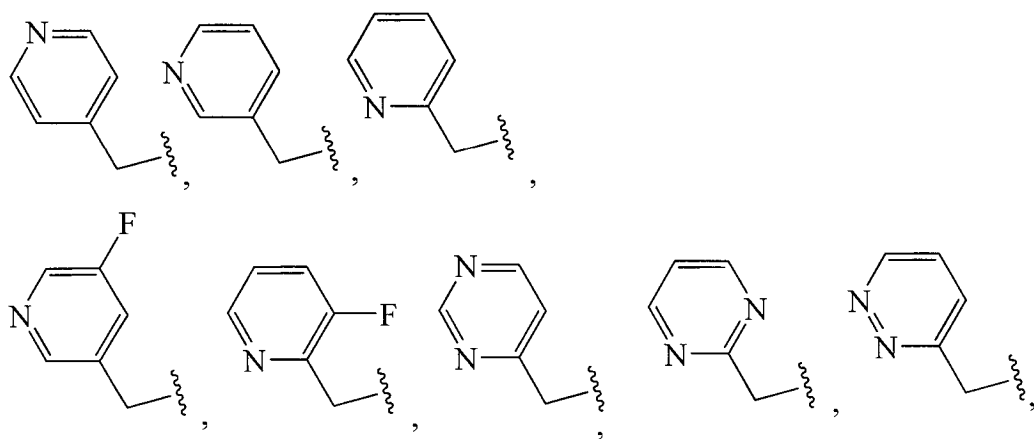
[0199]



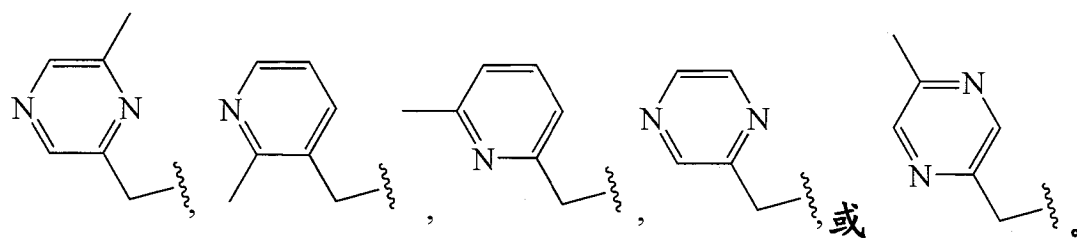
[0200] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其中W

[0201] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其中W是-N(R⁸)C(O)-,R¹是[0202] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其中W是-N(R⁸)C(O)-,R¹是氢、C₁-C₇烷基、

[0203]

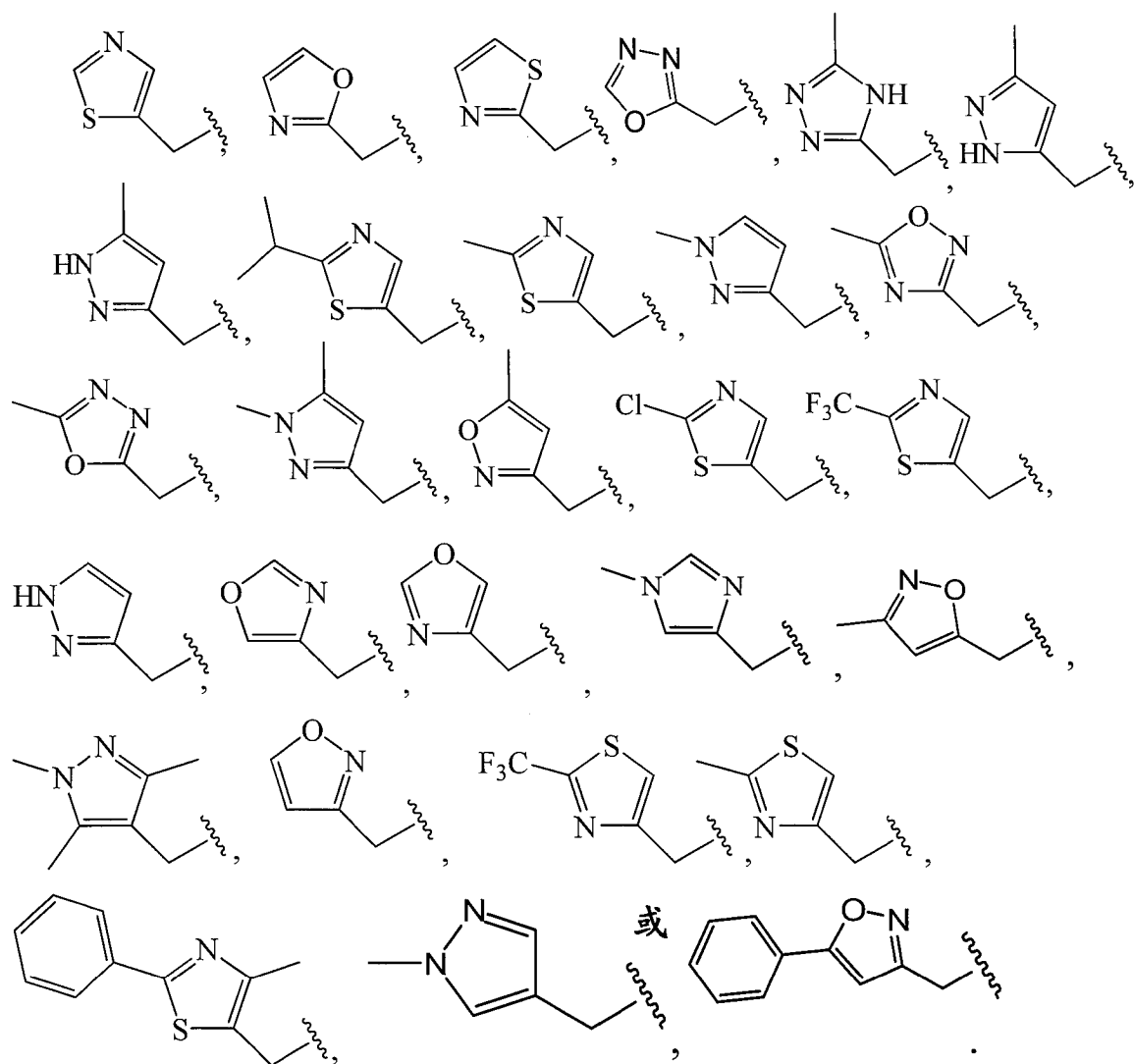


[0204]

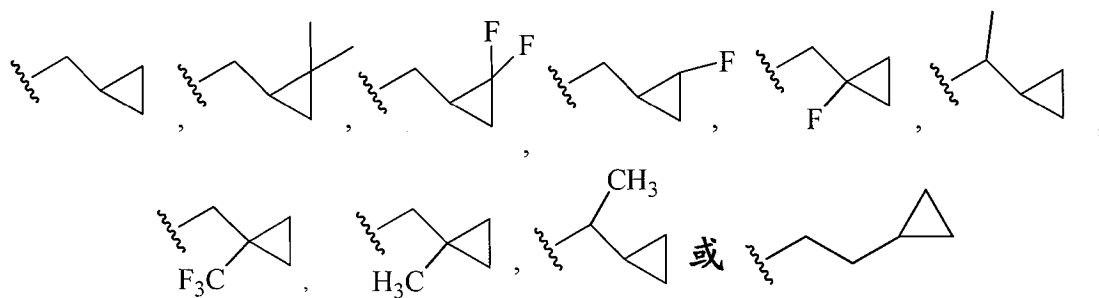


[0205] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 的化合物,其中 W 是 $-N(R^8)C(O)-$, R^1 是氢、 C_1-C_7 烷基、

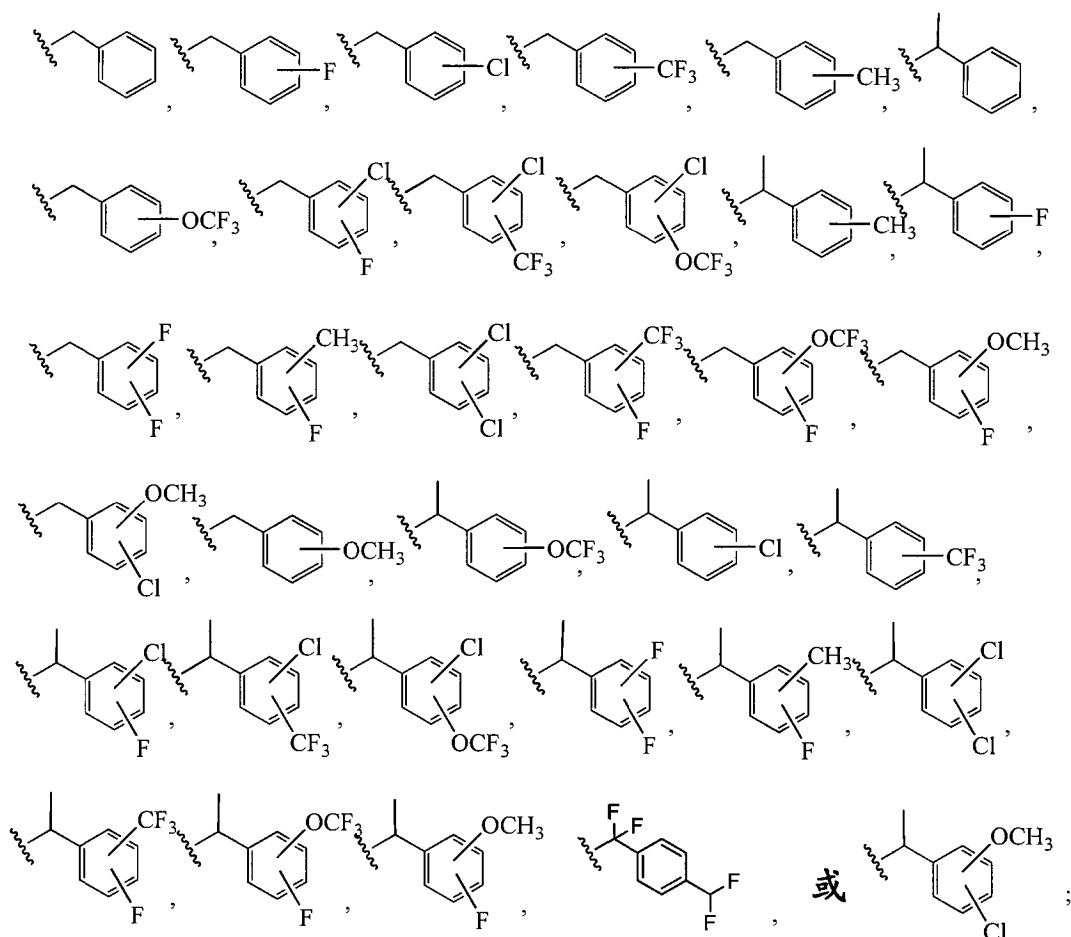
[0206]



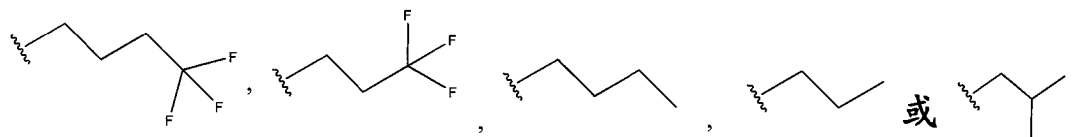
[0207] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其中 $-V-R^2$ 是



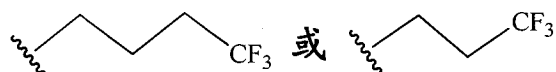
[0208] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其中 $-V-R^2$ 是



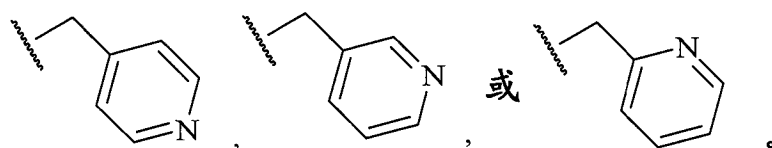
[0209] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其中 $-V-R^2$ 是



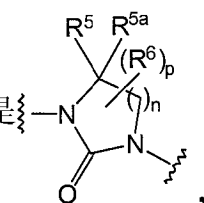
[0210] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其中 $-V-R^2$ 是



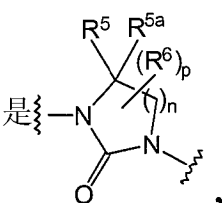
[0211] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其中 $-V-R^2$ 是



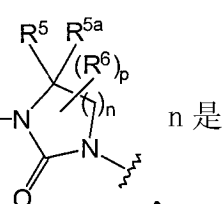
[0212] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其中 Q 是



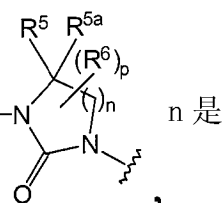
1; p 是 0; W 是 $-N(H)C(O)-$; R^1 是氢、 C_1-C_4 烷基或任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基; R^2 是任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基; R^5 和 R^{5a} 各自是氢。在该实施方案的一个方面, V 是 C_1-C_4 亚烷基。

[0213] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 的化合物,其中其中 Q 是 ,

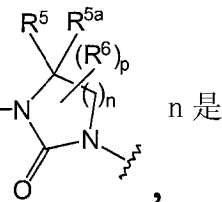
n 是 1 ; p 是 0 ; W 是 $-N(R^8)C(O)-$; R^1 是任选被取代的 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基 ; R^2 是 C_3-C_7 烷基、 C_1-C_7 烷氧基、羟基 C_1-C_4 烷基、烷氧基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基、卤代 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基。在该实施方案的一个方面, V 是 C_1-C_4 亚烷基。

[0214] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 的化合物,其中 Q 是 , n 是

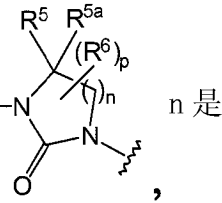
1 ; p 是 0 ; W 是 $-N(H)C(O)-$, R^1 是任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基 ; 且 R^2 是任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基。在该实施方案的一个方面, V 是 C_1-C_4 亚烷基。

[0215] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 的化合物,其中 Q 是 , n 是

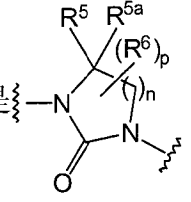
1 ; p 是 0 ; W 是 $-N(H)C(O)-$, R^1 是任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基 ; 且 R^2 是任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基。在该实施方案的一个方面, V 是 C_1-C_4 亚烷基。

[0216] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 的化合物,其中 Q 是 , n 是

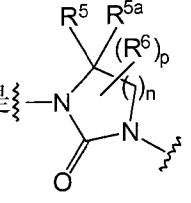
1 ; p 是 0 ; W 是 $-N(H)C(O)-$; R^1 是任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基 ; 且 R^2 是 C_3-C_7 烷基或任选被取代的 C_3-C_7 环烷基。在该实施方案的一个方面, V 是 C_1-C_4 亚烷基。

[0217] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 的化合物,其中 Q 是 , n 是

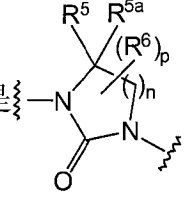
1 ; p 是 0 ; W 是 $-N(H)C(O)-$; R^1 是任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基或任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基 C_1-C_4 烷基 ; 且 R^2 是任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基。在该实施方案的一个方面, V 是 C_1-C_4 亚烷基。

[0218] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 的化合物,其中 Q 是  n 是

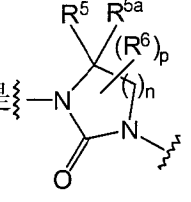
1; p 是 0; W 是 -N(H)C(O)-; R¹ 是任选被取代的 C₆-C₁₀ 芳基 C₁-C₄ 烷基或任选被取代的 C₂-C₁₀ 杂环基 C₁-C₄ 烷基; 且 R² 是任选被取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基。在该实施方案的一个方面, V 是 C₁-C₄ 亚烷基。

[0219] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 的化合物,其中 Q 是  n 是

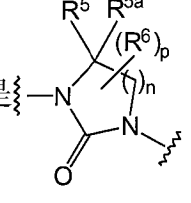
1; p 是 0; W 是 -N(H)C(O)-; R¹ 是任选被取代的 C₆-C₁₀ 芳基 C₁-C₄ 烷基或任选被取代的 C₂-C₁₀ 杂环基 C₁-C₄ 烷基; 且 R² 是烷基或任选被取代的 C₃-C₇ 环烷基。在该实施方案的一个方面, V 是 C₁-C₄ 亚烷基。

[0220] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 的化合物,其中 Q 是  n 是

1; p 是 0; W 是 -N(H)C(O)-; R¹ 是任选被取代的 C₆-C₁₀ 芳基或任选被取代的 C₂-C₁₀ 杂环基 C₁-C₄ 烷基; 且 R² 是任选被取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基。在该实施方案的一个方面, V 是 C₁-C₄ 亚烷基。

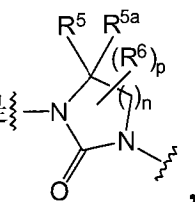
[0221] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 的化合物,其中 Q 是  n 是

1; p 是 0; W 是 -N(H)C(O)-; R¹ 是任选被取代的 C₃-C₇ 环烷基 C₁-C₄ 烷基; 且 R² 是任选被取代的 C₆-C₁₀ 芳基。在该实施方案的一个方面, V 是 C₁-C₄ 亚烷基。

[0222] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 的化合物,其中 Q 是  n 是

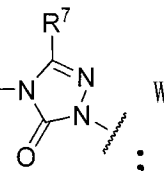
1; p 是 0; W 是 -N(H)C(O)-; R¹ 是任选被取代的 C₃-C₇ 环烷基 C₁-C₄ 烷基; 且 R² 是任选被取代的 C₁-C₁₀ 杂芳基。在该实施方案的一个方面, V 是 C₁-C₄ 亚烷基。

[0223] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其中Q是



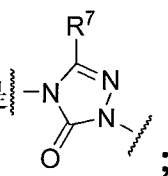
1; p 是 0; W 是 $-N(H)C(O)-$; R^1 是任选被取代的 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基; 且 R^2 是 C_3-C_7 烷基或任选被取代的 C_3-C_7 环烷基。在该实施方案的一个方面, V 是 C_1-C_4 亚烷基。

[0224] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其中Q是



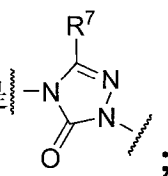
是 $-N(R^8)C(O)-$; R^1 是氢、 C_1-C_7 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_7 烷氧基、羟基 C_1-C_4 烷基、烷氧基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基、卤代 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基 C_1-C_4 烷基; R^2 是氢、 C_3-C_7 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_7 烷氧基、羟基、羟基 C_1-C_4 烷基、烷氧基 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_3-C_7 环烷基、任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基、卤代 C_1-C_4 烷基、任选被取代的 C_2-C_{10} 杂环基或任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基; R^3 是氢或 C_1-C_4 烷基; 且 R^7 独立地是氢、 C_1-C_4 烷基、卤代 C_1-C_4 烷基或 C_6-C_{10} 芳基。在该实施方案的一个方面, V 是 C_1-C_4 亚烷基。

[0225] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其中Q是



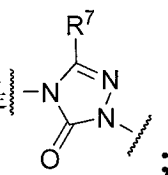
任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基; 且 R^2 是任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基。在该实施方案的一个方面, V 是 C_1-C_4 亚烷基。

[0226] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其中Q是

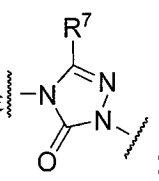


任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基 C_1-C_4 烷基; 且 R^2 是任选被取代的 C_1-C_{10} 杂芳基或任选被取代的 C_3-C_7 环烷基。在该实施方案的一个方面, V 是 C_1-C_4 亚烷基。

[0227] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其中Q是

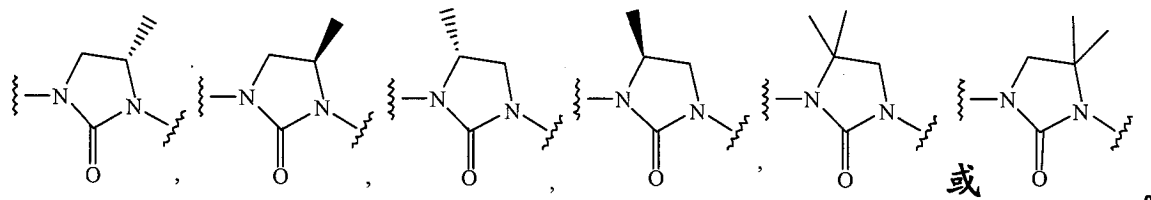


氢; 且 R^2 是任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基。在该实施方案的一个方面, V 是 C_1-C_4 亚烷基。

[0228] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其中Q是; R¹是

氢;且R²是C₃-C₇烷基或卤代C₁-C₄烷基。在该实施方案的一个方面,V是C₁-C₄亚烷基。

[0229] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其中Q是



[0230] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物,其选自:

[0231] N-(3,4-二氟苄基)-3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

[0232] 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

[0233] N-苄基-3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

[0234] 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-N-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺,

[0235] 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

[0236] 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

[0237] 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-N-(噁唑-4-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

[0238] 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-N-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

[0239] 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-N-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

[0240] 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-N-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

[0241] 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

[0242] 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-(噁唑-2-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

[0243] N-苄基-3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

[0244] 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

[0245] 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

[0246] 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,

[0247] 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺, 和

[0248] 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-N-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺;

[0249] 或其药学上可接受盐。

[0250] 在另一个实施方案中, Q、W、R¹、R²、R³、R⁵、R^{5a}、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 基团分别是在下面的实施例部分中实施例 1 至 9.8 中被 Q、W、R¹、R²、R³、R⁵、R^{5a}、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 基团所定义的那些。

[0251] 在另一个实施方案中, 本发明的各化合物是在下面的实施例部分中实施例 1 至 9.8 中所列出的那些化合物。

[0252] 在一个实施方案中, 本发明的方法涉及通过施用有效量的本发明的化合物来治疗和 / 或预防由硬脂酰-CoA 去饱和酶 (SCD)、尤其是人 SCD (hSCD) 介导的疾病、优选与血脂异常有关的疾病和脂质代谢障碍、尤其是与升高的血浆脂质水平有关的疾病、心血管疾病、糖尿病、肥胖、代谢综合征、皮肤病学障碍等。

[0253] 本发明还涉及含有本发明的化合物的药物组合物。在一个实施方案中, 本发明涉及包含当施用于动物、优选哺乳动物、最优选人患者时有效调节甘油三酯水平或治疗与血脂异常有关的疾病或脂质代谢障碍的量的在药学上可接受的载体中的本发明的化合物。在所述组合物的一个实施方案中, 在施用所述本发明的化合物之前患者具有升高的脂质水平例如升高的甘油三酯或胆固醇, 并且本发明的化合物以有效降低所述脂质水平的量存在。

[0254] 本发明的化合物的效用和测试

[0255] 本发明涉及化合物、药物组合物和使用所述化合物和药物组合物治疗和 / 或预防由硬脂酰-CoA 去饱和酶 (SCD)、尤其是人 SCD (hSCD) 介导的疾病、优选与血脂异常有关的疾病和脂质代谢障碍、尤其是与升高的血浆脂质水平有关的疾病、尤其是心血管疾病、糖尿病、肥胖、代谢综合征、皮肤病学障碍等的方法, 该方法是通过需要对这类治疗的患者施用有效量的 SCD 调节剂、尤其是抑制剂来进行的。

[0256] 概括而言, 本发明提供了治疗患者的与血脂异常有关的疾病和 / 或脂质代谢障碍的方法或保护患者免于发生与血脂异常有关的疾病和 / 或脂质代谢障碍的方法, 其中动物、尤其是人的脂质水平在正常范围之外 (即, 异常的脂质水平, 例如升高的血浆脂质水平), 尤其是比正常值高的水平, 优选其中所述脂质是脂肪酸如游离或复合的脂肪酸、甘油三酯、磷脂或胆固醇, 例如其中 LDL-胆固醇水平升高或 HDL-胆固醇水平降低, 或者这些的任意组合, 其中所述的与脂质有关的病症或疾病是 SCD-介导的疾病或病症, 该方法包括对动物、例如哺乳动物、尤其是人患者施用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, 其中所述化合物调节 SCD、优选人 SCD1 的活性。

[0257] 本发明的化合物调节、优选抑制人 SCD 酶、尤其是人 SCD1 的活性。

[0258] 可以使用下文实施例 9 中所述的测定法测定本发明的化合物在调节、尤其是抑制 SCD 活性方面的大概数值。

[0259] 或者, 可以在用于证明化合物在治疗肥胖、糖尿病或者升高的甘油三酯或胆固醇水平或者提高葡萄糖耐量方面的功效的工业标准动物模型中确定化合物在治疗障碍和疾

病中的大概数值。这类模型包括 Zucker 肥胖 fa/fa 大鼠（可从 Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, Indiana) 获得）或者 Zucker 糖尿病性肥胖大鼠 (ZDF/GmiCr1-fa/fa)（可从 Charles River Laboratories (Montreal, Quebec) 获得）和 Sprague Dawley 大鼠 (Charles Rivers), 其用在饮食 - 诱发的肥胖模型中 (Ghibaudi, L. 等人, (2002), *Obes. Res.* Vol. 10, pp. 956-963)。针对小鼠和 Lewis 大鼠也已经开发了类似的模型。

[0260] 本发明的化合物是 δ -9 去饱和酶的抑制剂, 可用于在人和其它生物体中治疗疾病和障碍, 包括所有那些由异常 δ -9 去饱和酶生物学活性导致的或者可通过调节 δ -9 去饱和酶生物学活性而被改善的人疾病和障碍。

[0261] 本文所定义的 SCD- 介导的疾病或病症被定义为其中 SCD 活性升高和 / 或其中能证明抑制 SCD 活性引起如此治疗的个体的症状改善的任何疾病或病症。本文所定义的 SCD- 介导的疾病或病症包括但不限于为下列情况或与下列情况有关的疾病或病症: 心血管疾病、血脂异常 (包括但不限于血清甘油三酯水平的障碍、高甘油三酯血症、VLDL、HDL、LDL、脂肪酸去饱和指数 (例如 18:1/18:0 脂肪酸或者其它脂肪酸的比例, 如本文别处所定义)、胆固醇和总胆固醇、高胆固醇血症, 以及胆固醇障碍 (包括以有缺陷的逆向胆固醇转运为特征的障碍))、家族性复合高脂血症、冠状动脉病、动脉粥样硬化、心脏病、脑血管疾病 (包括但不限于中风、缺血性卒中和短暂性脑缺血发作 (TIA))、外周血管疾病和缺血性视网膜病变。

[0262] SCD- 介导的疾病或病症还包括代谢综合征 (包括但不限于血脂异常、肥胖和胰岛素抵抗、高血压、微白蛋白血症 (microalbuminemia)、高尿酸血症和高凝固性)、X 综合征、糖尿病、胰岛素抵抗、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、糖尿病并发症、体重障碍 (包括但不限于肥胖、超重、恶病质和食欲缺乏)、体重减轻、消耗性障碍 (wasting disorder)、体重指数和瘦蛋白相关性疾病。在一个优选的实施方案中, 本发明的化合物将被用于治疗糖尿病和 / 或肥胖。

[0263] SCD- 介导的疾病还包括与肥胖有关的综合征、障碍和疾病, 包括但不限于以下原因造成的肥胖: (i) 遗传; (ii) 饮食; (iii) 食物摄入量; (iv) 代谢障碍; (v) 下丘脑障碍; (vi) 年龄; (vii) 异常脂肪分布; (viii) 异常脂肪隔室分布; (ix) 强迫性进食障碍; 和 (x) 动机性障碍 (motivational disorder), 其包括进食糖、碳水化合物、酒精或药物的愿望。与肥胖有关的综合征、障碍和疾病所伴随的症状包括但不限于活动减少。肥胖还增加睡眠呼吸暂停、胆结石、骨质疏松和某些癌症的可能性。

[0264] 本文所用的术语“代谢综合征”是公认的用于描述包含 II 型糖尿病、葡萄糖耐量异常、胰岛素抵抗、高血压、肥胖、腹围增加、高甘油三酯血症、低 HDL、高尿酸血症、高凝固性和 / 或微白蛋白血症的组合物病症的临床术语。美国心脏学会 (American Heart Association) 已经公布了代谢综合征的诊断指南, Grundy, S. 等人, (2006) *Cardiol. Rev.* Vol. 13, No. 6, pp. 322-327。

[0265] SCD- 介导的疾病或病症还包括脂肪肝、肝脂肪变性、血管再狭窄、肝炎、非酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、酒精性肝炎、急性脂肪肝、妊娠脂肪肝、药物诱发的肝炎、红细胞肝性原卟啉症 (erythrohepatic protoporphyria)、铁超负荷障碍、遗传性色素沉着病、肝纤维化、肝硬化、肝细胞瘤、肝肿大和与之有关的病症。

[0266] SCD- 介导的疾病或病症还包括胆道胆固醇结晶 (biliary cholesterol

crystallization) 和相关病症,例如但不限于胆结石、原发性硬化性胆管炎 (PSC)、进行性家族性肝内胆汁郁积 (PFIC)、高血清 γ -谷氨酰转氨酶 (GGT) PFIC、低-GGT PFIC (即 Byler 病、Byler 综合征)、卡罗利病、胆道蠕虫病、胆道狭窄、胆总管结石病、阻塞性胆汁郁积、慢性胆汁郁积病、存在胆道淤泥和胆囊胆固醇沉着。

[0267] SCD-介导的疾病或病症还包括但不限于为下列情况或与下列情况有关的疾病或病症:原发性高甘油三酯血症或继发于另一种障碍或疾病的高甘油三酯血症,例如高脂蛋白血症、家族性组织细胞性网状细胞增多、脂蛋白脂肪酶缺乏、载脂蛋白缺乏 (例如 ApoCII 缺乏或 ApoE 缺乏) 等,或者未知病因或未指明病因的高甘油三酯血症。

[0268] SCD-介导的疾病或病症还包括多不饱和脂肪酸 (PUFA) 障碍,或者皮肤病学或皮肤障碍,包括但不限于湿疹、痤疮、酒渣鼻、皮肤老化、脂溢性皮肤、银屑病、瘢痕瘤瘢痕 (keloid scar) 形成或预防、与粘膜的产生或分泌有关的疾病,例如单不饱和脂肪酸、蜡酯等。优选地,本发明的化合物将通过减少通常导致瘢痕瘤瘢痕形成的过量脂质产生来预防或减少瘢痕瘤瘢痕形成。缺乏功能性 SCD1 基因的啮齿类动物在它们的眼、皮肤、皮毛的情况方面有改变这一发现推进了 SCD 抑制剂在痤疮治疗中的作用的研究 (Zheng Y. 等人 “SCD1 在脂腺中被表达并在 asebia 鼠中被破坏 (SCD1 is expressed in sebaceous glands and is disrupted in the asebia mouse)”, Nat. Genet. (1999) 23:268-270. Miyazaki, M., “在小鼠中硬脂酰-CoA 去饱和酶 1 基因的靶向破坏导致皮脂腺和睑板腺的萎缩和眼睑中蜡酯的耗竭 (Targeted Disruption of Stearoyl-CoA Desaturase 1 Gene in Mice Causes Atrophy of Sebaceous and Meibomian Glands and Depletion of Wax Esters in the Eyelid)”, J. Nutr. (2001), Vol. 131, pp 2260-68., Binczek, E. 等人, “表皮脂质屏障和适应性体温调节的破坏导致硬脂酰-CoA 去饱和酶缺乏的小鼠的肥胖抗性 (Obesity resistance of the stearoyl-CoA desaturase-deficient mouse results from disruption of the epidermal lipid barrier and adaptive thermoregulation)”, Biol. Chem. (2007) Vol. 388 No. 4, pp 405-18)。

[0269] SCD-介导的疾病或病症还包括炎症、窦炎、哮喘、支气管炎、胰腺炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、囊性纤维化和经前期综合征。

[0270] SCD-介导的疾病或病症还包括但不限于为下列情况或与下列情况有关的疾病或病症:癌症、多囊卵巢综合征、瘤形成、恶性病 (malignancy)、转移、肿瘤 (良性或恶性)、癌发生、肝细胞瘤等。

[0271] SCD-介导的疾病或病症还包括其中需要增加瘦体重或瘦肉量 (lean muscle mass)、例如在通过肌肉构建增强性能中需要增加瘦体重或瘦肉量的病症。本文还包括肌病和脂质肌病,例如肉碱棕榈酰转移酶缺乏 (CPT I 或 CPT II)。这类治疗可用于人和动物饲养,包括施用于牛、猪或鸟类家畜或者任意其它动物,以减少甘油三酯产生和 / 或提供更瘦的肉产品和 / 或更健康的动物。

[0272] SCD-介导的疾病或病症还包括为下列情况或与下列情况有关的疾病或病症:神经病学疾病、精神病学障碍、多发性硬化、眼疾病、多囊卵巢综合征、睡眠紊乱 (例如呼吸或昼夜节律紊乱、睡眠障碍 (dysomnia)、失眠、睡眠呼吸暂停和发作性睡眠)、异常丙氨酸转移酶水平、呼吸系统障碍和免疫障碍。

[0273] SCD-介导的疾病或病症还包括神经病学疾病,包括轻度认知功能损害 (mild

cognitive impairment, MCI)、脑淀粉样血管病(CAA)、唐氏综合征(DS)、抑郁、精神分裂症、强迫症和双相性精神障碍。

[0274] SCD-介导的疾病或病症还包括神经变性疾病、包括阿尔茨海默病、帕金森病、卢伊体痴呆(dementia with Lewy bodies)、肌萎缩性侧索硬化或Lou Gehrig病、阿尔珀斯病、利氏病、佩-梅病、橄榄体脑桥小脑萎缩、弗里德赖希共济失调、脑白质营养不良、雷特综合征、II型拉姆齐·亨特综合征和唐氏综合征。

[0275] SCD-介导的疾病或病症还包括为下列情况或与下列情况有关的疾病或病症:病毒疾病或感染,包括但不限于所有正链RNA病毒,冠状病毒类,SARS病毒,SARS-相关性冠状病毒,披膜病毒属(Togaviruses),微小核糖核酸病毒属(Picornaviruses),柯萨奇病毒,黄热病病毒,黄病毒科, α -病毒(披膜病毒科),包括风疹病毒(Rubella virus),东方马脑炎病毒,西方马脑炎病毒,委内瑞拉马脑炎病毒,辛德比斯病毒,塞姆利基森林病毒,切昆贡亚病毒,翁尼翁-尼翁病毒,罗斯河病毒,马雅罗病毒,甲病毒属(Alphaviruses);星形病毒科,包括星形病毒属,人星形病毒属;嵌杯样病毒科,包括猪水疱性疹病毒(Vesicular exanthema of swine virus),诺沃克病毒,嵌杯样病毒属,牛嵌杯样病毒,猪嵌杯样病毒,戊型肝炎;冠状病毒科,包括冠状病毒属,SARS病毒,禽传染性支气管炎病毒,牛冠状病毒,犬冠状病毒,猫传染性腹膜炎病毒,人冠状病毒229E,人冠状病毒OC43,鼠肝炎病毒,猪流行性腹泻病毒,猪血凝性脑脊髓炎病毒,猪传染性胃肠炎病毒,大鼠冠状病毒,火鸡冠状病毒,兔冠状病毒,伯恩病毒,布雷达病毒;黄病毒科,包括丙型肝炎病毒,西尼罗河病毒,黄热病病毒,圣路易斯脑炎病毒,登革族病毒(Dengue Group),丙型肝炎病毒,日本乙型脑炎病毒,墨类谷脑炎病毒,中欧蜚传脑炎病毒,远东蜚传脑炎病毒,科萨努尔丛林病毒,跳跃病病毒,波瓦生病毒,奥马斯克出血热病毒,Kumilinge病毒,Absetarov anzalova hypr病毒,1Theus病毒,罗西欧脑炎病毒,兰加特(Langat)病毒,瘟病毒属,牛病毒性腹泻,猪霍乱病毒,里约布拉沃族病毒(Rio Bravo Group),秋勒尼族病毒(Tyuleniy Group),恩塔亚族病毒(Ntaya Group),乌干达S族病毒(Uganda S Group),摩多克族病毒(Modoc Group);微小核糖核酸病毒科,包括柯萨奇A病毒,鼻病毒,甲型肝炎病毒,脑心肌炎病毒,门哥病毒,ME病毒,人1型脊髓灰质炎病毒,柯萨奇B病毒;马铃薯Y病毒科(POCYVIRIDAE),包括马铃薯Y病毒属(Potyvirus),黑麦草花叶病毒属(Rymovirus),大麦黄化花叶病毒属(Bymovirus)。另外,还可以是由肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人免疫缺陷病毒(HIV)等所导致的或者与这些病毒有关的疾病或感染。能治疗的病毒感染包括其中病毒利用RNA中间体作为复制周期的一部分的那些(肝炎或HIV);另外,还可以是由RNA负链病毒例如流感和副流感病毒所导致的或者与这些病毒有关的疾病或感染。

[0276] 本说明书所鉴定的化合物抑制各种脂肪酸的去饱和(例如硬脂酰-CoA的 C_9 - C_{10} 去饱和),其是由 δ -9去饱和酶来完成的,例如硬脂酰-CoA去饱和酶1(SCD1)。因此,这些化合物抑制各种脂肪酸和其下游代谢物的生成。这可以引起硬脂酰-CoA或棕榈酰-CoA和各种脂肪酸的其它上游前体的蓄积;其可能导致造成脂肪酸代谢总体改变的负反馈回路。任何这些后果都可能最终对这些化合物所提供的总体治疗益处有作用。

[0277] 通常,成功的SCD抑制性治疗剂将满足下列标准中的一些或全部。口服生物利用度应为20%或以上。动物模型功效小于约20mg/Kg、2mg/Kg、1mg/Kg或0.5mg/Kg,目标人剂量为10-250mg/70Kg,但是在该范围之外的剂量也是可接受的(“mg/Kg”意指化合物的毫克

数/千克接受给药的个体体重)。所需剂量应当优选不多于每天约一次或两次或者用餐次数。治疗指数(或者毒性剂量与治疗剂量之比)应当大于10。 IC_{50} (“抑制浓度-50%”)是在SCD生物学活性测定法中历经特定的时间达到SCD活性的50%抑制所需的化合物量的量度。测量SCD酶、优选小鼠或人SCD酶活性的任何方法都可以用于测定可用于本发明的方法的化合物抑制所述SCD活性的活性。本发明的化合物在15分钟微粒体测定法中证明 IC_{50} (“50%的抑制浓度”)优选小于10mM、小于5 μ M、小于2.5 μ M、小于1 μ M、小于750nM、小于500nM、小于250nM、小于100nM、小于50nM,最优选小于20nM。本发明的化合物可显示出可逆的抑制作用(即,竞争性抑制作用),并且优选不抑制其它铁结合蛋白。

[0278] 使用Shanklin J. 和Summerville C., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1991), Vol. 88, pp. 2510-2514中所述的SCD酶和微粒体测定法操作容易地完成了本发明的化合物是SCD抑制剂的鉴定。当在该测定法中测试时,本发明的化合物在10 μ M供试化合物浓度下具有小于50%的剩余SCD活性,优选在10 μ M供试化合物浓度下具有小于40%的剩余SCD活性,更优选在10 μ M供试化合物浓度下具有小于30%的剩余SCD活性,甚至更优选在10 μ M供试化合物浓度下具有小于20%的剩余SCD活性,从而证明了本发明的化合物是有效的SCD活性抑制剂。

[0279] 这些结果提供了供试化合物与SCD之间的结构-活性关系(SAR)分析的基础。某些组趋于提供更有效的抑制性化合物。SAR分析是本领域技术人员可以用来鉴定用作治疗剂的本发明化合物的优选实施方案的工具之一。测试本文公开的化合物的其它方法也容易为本领域技术人员所获得。因此,另外,可以在体内完成化合物抑制SCD的能力的测定。在一个这类实施方案中,这是通过对患有与甘油三酯(TG)-或极低密度脂蛋白(VLDL)-有关的障碍的动物施用所述化学物质、随后检测所述动物中血浆甘油三酯水平的变化、从而鉴定可用于治疗与甘油三酯(-TG)-或极低密度脂蛋白(VLDL)-有关的障碍的治疗剂来完成的。在这类实施方案中,动物可以是人,例如患有这类障碍和需要对所述障碍进行治疗的人患者。

[0280] 在这类体内方法的具体实施方案中,所述动物中的所述SCD1活性变化是活性降低,优选其中所述的SCD1调节剂基本上不抑制活性部位处的 δ -5去饱和酶、 δ -6去饱和酶或脂肪酸合成酶或其它含铁酶的生物学活性。

[0281] 可用于化合物评价的模型系统包括但不限于使用肝微粒体,例如其来自用高碳水化合物饮食喂养的小鼠或来自人供体,包括患有肥胖的人。也可以使用无限增殖化细胞系,例如HepG2(来自人肝脏)、MCF-7(来自人乳腺癌)和3T3-L1(来自小鼠脂肪细胞)。原代细胞系例如小鼠原代肝细胞也可用于测试本发明的化合物。在使用完整动物的情况下,也可以使用作为原代肝细胞来源的小鼠,其中该小鼠已用高碳水化合物饮食喂养,以增加微粒体中的SCD活性和/或升高血浆甘油三酯水平(即,18:1/18:0比);或者,可以使用用正常饮食喂养的小鼠或具有正常甘油三酯水平的小鼠。利用针对高甘油三酯血症设计的转基因小鼠的小鼠模型也是可用的。兔和仓鼠也可用作动物模型,尤其是表达CETP(胆固醇酯转移蛋白)的那些。

[0282] 用于测定本发明的化合物的体内功效的另一种合适的方法是通过在施用化合物后测量个体的去饱和指数来间接测量它们对SCD酶抑制的影响。

[0283] 本说明书中所用的“去饱和指数”意指所测量的来自给定组织样品的SCD酶的

产物与底物之比。这可以利用三个不同的方程计算： $18:1n-9/18:0$ （油酸 / 硬脂酸）； $16:1n-7/16:0$ （棕榈油酸 / 棕榈酸）；和 / 或 $16:1n-7+18:1n-7/16:0$ （测量全部 $16:0$ 去饱和和反应产物 / $16:0$ 底物）。

[0284] 去饱和指数主要是在肝或血浆甘油三酯中测量，但是也可以在来自各种组织的其它所选择的脂质级分中测量。一般而言，去饱和指数是反映血浆脂质情况的工具。

[0285] 许多人疾病和障碍是异常的 SCD1 生物学活性造成的，可以通过使用本发明的治疗剂调节 SCD1 生物学活性得到改善。

[0286] SCD 表达的抑制也可以影响膜磷脂的脂肪酸组成以及甘油三酯和胆固醇酯的产生或水平。磷脂的脂肪酸组成最终决定了膜流动性，从而调节膜内存在的多种酶的活性，而对甘油三酯和胆固醇酯组成的作用能影响脂蛋白代谢和肥胖。

[0287] 在实施本发明的方法时，理所当然应当理解的是，对特定缓冲剂、溶媒、试剂、细胞、培养条件等的提及并非旨在进行限制，而应当被解读为包括本领域普通技术人员认为在所讨论的具体情况中有意义的或有价值的全部相关材料。

[0288] 例如，常常可能用一种缓冲系统或培养基代替另一种，并且仍然达到类似的（如果不是相同的）结果。本领域技术人员充分了解这类系统和方法，因此无需过多实验即可进行这类代替，以在使用本文公开的方法和操作时最佳地用于它们的目的。

[0289] 或者，可以利用另一种格式来测量 SCD 抑制对皮脂腺功能的作用。在使用啮齿类动物的典型研究中，对啮齿类动物施用 SCD 抑制剂的口服、静脉内或局部制剂达 1 至 8 天。采集和制备皮肤样品，用于进行组织学评估，以测定皮脂腺的数量、大小或脂质含量。皮脂腺大小、数量或功能的降低将表明：SCD 抑制剂对寻常痤疮具有有益的影响（Clark, S. B. 等人“皮脂腺活性的药理学调节：机制和临床应用（Pharmacological modulation of sebaceous gland activity: mechanisms and clinical applications）”，*Dermatol. Clin.* (2007) Vol. 25, No. 2, pp 137-46. Geiger, J. M., “类视色素和皮脂腺活性（Retinoids and sebaceous gland activity）”*Dermatology* (1995), Vol. 191, No. 4, pp 305-10）。

[0290] 本发明的药物组合物和施用

[0291] 本发明还涉及含有本文所公开的本发明化合物的药物组合物。在一个实施方案中，本发明涉及包含当施用于动物、优选哺乳动物、最优选人患者时有效调节甘油三酯水平或治疗与血脂异常有关的疾病或脂质代谢障碍的量的在药学上可接受的载体中的本发明的化合物。在这类组合物的一个实施方案中，在施用所述本发明的化合物之前患者具有升高的脂质水平，例如升高的甘油三酯或胆固醇，并且本发明的化合物以有效降低所述脂质水平的量存在。

[0292] 可用于本文的药物组合物还含有药学上可接受的载体，包括任何合适的稀释剂或赋形剂，其包括本身不诱导对接受该组合物的个体有害的抗体产生和施用时无过度毒性的任何药用物质。药学上可接受的载体包括但不限于液体例如水、盐水、甘油和乙醇等。药学上可接受的载体、稀释剂和其它赋形剂的充分讨论参见 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N. J. 现行版本)。

[0293] 本领域技术人员熟悉如何确定用于治疗本文所涉及的疾病和障碍的化合物的合适剂量。

[0294] 治疗剂量一般是根据来自动物研究的初步证据通过人的剂量范围研究来确定的。

剂量必须足以对患者产生所需的治疗益处并且不导致不希望的副作用。优选的动物用剂量范围是 0.001mg/Kg 至 10,000mg/Kg, 包括 0.5mg/Kg、1.0mg/Kg、2.0mg/Kg、5.0mg/Kg、10mg/Kg 和 20mg/Kg, 但是该范围之外的剂量也是可接受的。给药方案可以是每天一次或两次, 但是更大的或更小的给药频率也可能是令人满意的。

[0295] 本领域技术人员也熟悉如何确定施用方法(口服、静脉内、吸入、皮下、透皮、局部等)、剂型、合适的药物赋形剂和与向需要其的个体递送化合物有关的其它物质。

[0296] 在本发明的另一种用途中, 本发明的化合物可作为用于对比目的的范例物质用在体外或体内研究中, 以寻找也可用于治疗本文所公开的各种疾病或保护免于发生这些疾病的其它化合物。

[0297] 本发明的药物组合物是适合于经肠例如口服或直肠、透皮、静脉内、皮内、皮下、肌内、结肠、眼、尿道内、鼻(例如吸入)、腹膜内和胃肠外施用于包括人在内的哺乳动物以抑制硬脂酰-CoA 去饱和酶和治疗与硬脂酰去饱和酶活性相关的病症的那些。一般而言, 药物组合物仅包含治疗有效量的本发明的药理学活性化合物, 或者还包含与之组合的一种或多种药学上可接受的载体。

[0298] 本发明的药理学活性化合物可用于制备药物组合物, 所述药物组合物包含治疗有效量的该化合物以及与之联合或混合的适合于经肠或胃肠外应用的赋形剂或载体。就经肠或胃肠外应用而言, 优选以片剂或明胶胶囊的形式施用有效量的本发明的药物组合物。这类药物组合物可以包含例如活性成分以及稀释剂(例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸)、润滑剂(例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、其镁或钙盐和/或聚乙二醇), 就片剂而言, 还包含粘合剂(例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮)和崩解剂(例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐)或泡腾混合物以及吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0299] 在本发明的另一个方面, 化合物可以是可注射组合物(例如优选水性等张溶液或混悬液)和栓剂形式, 其可以有利地从脂肪乳或混悬液制备。组合物可以被灭菌和/或含有辅助剂, 例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂。另外, 它们还可以含有其它有治疗价值的物质。组合物可以按照常规的混合、制粒或包衣方法制备, 含有约 0.1-75%、优选约 1-50% 的活性成分。

[0300] 用于透皮应用的合适制剂包含治疗有效量的本发明的化合物和载体。有利的载体包括帮助通过接受主体皮肤的可吸收的药理学上可接受的溶剂。通常, 透皮装置是绷带的形式, 其包括背衬层、含有化合物并任选含有载体的贮库, 任选包括在延长的一段时间中将化合物以控制的和预定的速度递送至接受主体皮肤的控速屏障, 以及将该装置固定于皮肤的工具。

[0301] 最合适的途径将取决于所治疗的病症的性质和严重性。本领域技术人员也熟悉如何确定施用方法、剂型、合适的药物赋形剂和与向需要其的个体递送化合物有关的其它物质。

[0302] 本发明的化合物可以有用地与一种或多种其它治疗剂组合用于治疗 SCD- 介导的疾病和病症。优选地, 所述其它治疗剂选自抗糖尿病药、降血脂药、抗肥胖药、抗高血压药或正性肌力药(inotropic agent)。

[0303] 因此, 本发明的另一个方面涉及药物组合物, 其包含治疗有效量的本发明化合物

以及与之组合的一种或多种其它治疗剂或诊断剂。例如,组合物可以被配制成包含治疗有效量的上文所定义的本发明的化合物以及与之组合的各自为本领域所报道的有效治疗剂量的其它治疗剂。所述治疗剂可以例如包括胰岛素、胰岛素衍生物和拟似物;胰岛素促分泌剂,如磺酰脲类,例如格列吡嗪、格列本脲和亚莫利阿玛尔(Amaryl);促胰岛素磺酰脲受体配体,如格列奈类,例如那格列奈和瑞格列奈;PPAR γ 和/或PPAR α (过氧化物酶体增殖物-活化受体)配体如MCC-555、MK767、L-165041、GW7282或噻唑烷二酮类如罗格列酮、吡格列酮、曲格列酮等;胰岛素增敏剂,如蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制剂如PTP-112;GSK3(糖原合成酶激酶-3)抑制剂如SB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441、NN-57-05445或RXR配体如GW-0791、AGN-194204;钠依赖性葡萄糖协同转运蛋白抑制剂如T-1095、糖原磷酸化酶A抑制剂如BAY R3401;双胍类,如二甲双胍; α -葡萄糖苷酶抑制剂,如阿卡波糖;GLP-1(胰高血糖素样肽-1)、GLP-1类似物如Exendin-4和GLP-1拟似物;DPP-IV(二肽基肽酶IV)抑制剂如LAF237(维达列汀(Vildagliptin))或西他列汀(sitagliptin);GIP和GIP拟似物如W000/58360中所公开的那些;PACAP和PACAP拟似物,如W001/12420中所公开的那些;降血脂药,如3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,例如洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、维洛他汀(velostatin)、氟伐他汀、达伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀、fluindostatin和利伐他汀(rivastatin),角鲨烯合成酶抑制剂或FXR(法尼醇X受体(farnesoid X receptor))和LXR(肝X受体)配体,考来烯胺,贝特类,烟酸和阿司匹林;抗肥胖药,如奥利司他;抗高血压药、正性肌力药和降血脂药,例如髓祥利尿剂,如依他尼酸、呋塞米和托塞米;血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂,如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利和群多普利;Na-K-腺苷三磷酸酶膜泵抑制剂,如地高辛;中性内肽酶(NEP)抑制剂;ACE/NEP抑制剂,如奥马曲拉、山帕曲拉和法西多曲;血管紧张素II拮抗剂,如坎地沙坦、依普沙坦、依贝沙坦、氯沙坦、替米沙坦和缬沙坦,特别是缬沙坦; β -肾上腺素能受体阻滞剂,如醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、普萘洛尔、索他洛尔和噻吗洛尔;正性肌力药,如地高辛、多巴酚丁胺和米力农;钙通道阻滞剂,如氨氯地平、苧普地尔、地尔硫草、非洛地平、尼卡地平、尼莫地平、硝苯地平、尼索地平和维拉帕米。Patel Mona(Expert Opin Investig Drugs, (2003) 4月, 12(4), 623-633)在图1至7中描述了其它具体的抗糖尿病化合物。可以将本发明的化合物与其它活性成分同时、在其之前或之后通过相同或不同的施用途分别施用或者在相同的药物制剂中一起施用。

[0304] 由代码(nos.)、通用名或商标名确定的活性剂的结构可来自现行版本的标准汇编“The Merck Index”或数据库例如Patents International(例如IMS World Publications)。

[0305] 另一个方面是上文所述的药物组合物在制备用于治疗SCD-介导的疾病或病症的药剂中的用途。

[0306] 另一个方面是上文所述的药物组合物或组合在制备用于治疗与硬脂酰-CoA去饱和酶活性相关的病症的药剂中的用途。

[0307] 另一个方面是用于治疗与抑制硬脂酰-CoA去饱和酶相关的病症的上文所述的药物组合物。

[0308] 化合物的制备

[0309] 应当理解的是,在下面的说明中,所描绘的结构式的取代基和 / 或变量的组合只有当产生稳定化合物时才是允许的。

[0310] 本领域技术人员还应当理解的是,在下文所述的方法中,中间体化合物的官能团可能需要用合适的保护基团进行保护。这类官能团包括羟基、氨基、巯基和羧酸。用于羟基的合适的保护基团包括三烷基硅烷基或二芳基烷基硅烷基(例如叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基或三甲基硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。用于氨基、脒基和胍基的合适的保护基团包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等。用于巯基的合适的保护基团包括 $-C(O)-R''$ (其中 R'' 是烷基、芳基或芳基烷基)、对-甲氧基苄基、三苯甲基等。用于羧酸的合适的保护基团包括烷基、芳基或芳基烷基酯。

[0311] 可以按照本领域技术人员公知的和本文所述的标准技术添加或除去保护基团。保护基团的使用详细描述在 Green, T. W. 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 第 4 版, Wiley 中。保护基团也可以是聚合物树脂,例如 Wang 树脂或 2-氯三苯甲基氯树脂。

[0312] 本领域技术人员还应当理解的是,尽管本发明的化合物的这类被保护的衍生物可能本身不具备药理学活性,但是它们可以被施用于哺乳动物,之后在体内代谢形成有药理学活性的本发明的化合物。因此这类衍生物可以被描述为“前药”。本发明的化合物的所有前药均包括在本发明的范围内。

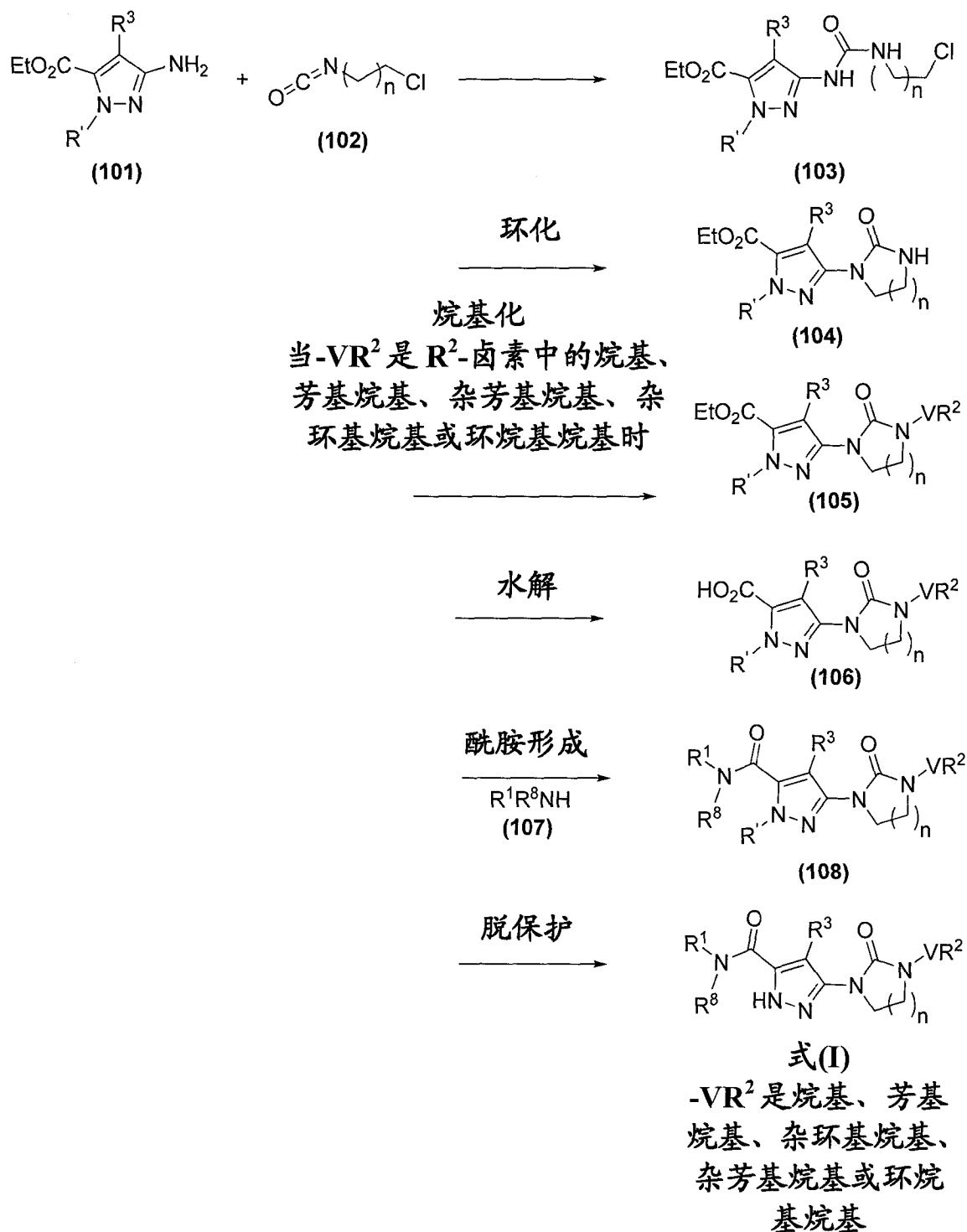
[0313] 下列反应流程阐述了制备本发明的化合物的方法。应当理解的是,本领域技术人员能通过类似的方法或通过本领域技术人员已知的方法制备这些化合物。一般而言,起始组分可以从商业来源如 Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI 和 Fluorochem USA 等获得,或者根据本领域技术人员已知的来源合成(例如参见 *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第 5 版 (Wiley, 2000 年 12 月)),或者如本发明中所述的那样制备。除非有具体定义,否则 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、W 和 V 如本说明书中所定义。 R' 是保护基团。

[0314] 一般而言,可以按照流程 1 中所述的通用操作合成本发明的式 (I) 的环化脲化合物,



[0315] 流程 1

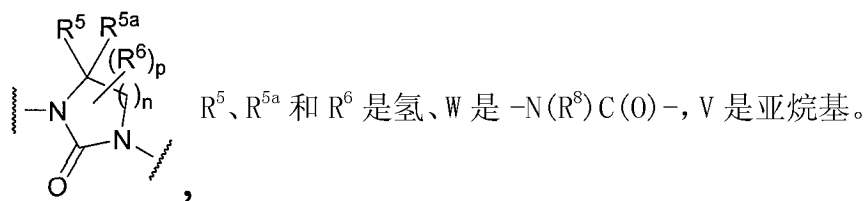
[0316]



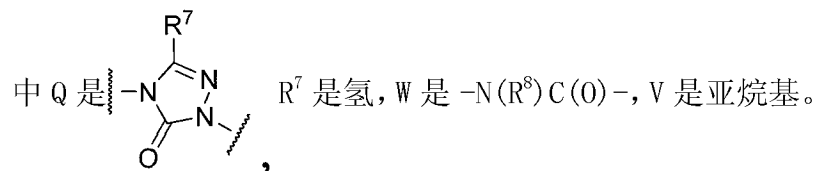
[0317] 用于上述反应流程的起始材料是可商购获得的或者可以按照本领域技术人员已知的方法或通过本文所述的方法制备。一般而言,在上述反应流程中如下制备本发明的化合物:

[0318] 使氨基吡唑化合物(101)与异氰酸酯(102)反应,生成化合物(103),使其在碱例如但不限于碳酸钾存在下进行分子内环化,得到环化化合物(104)。使化合物(104)与烷基卤、芳基烷基卤、杂环基烷基卤、环烷基卤或杂芳基烷基卤在烷基化条件下反应,生成化合物(105),其中-VR²是烷基、芳基烷基、杂环基烷基、环烷基或杂芳基烷基。使化合物(105)进行本领域技术人员已知的标准水解,生成化合物(106)。然后使化合物(106)与胺

化合物 (107) 进行标准酰胺形成反应, 得到化合物 (108)。除去保护基团 R', 生成本发明的式 (I) 的化合物, 其中 R² 是烷基、芳基烷基、杂环基烷基、环烷基烷基或杂芳基烷基, Q 是

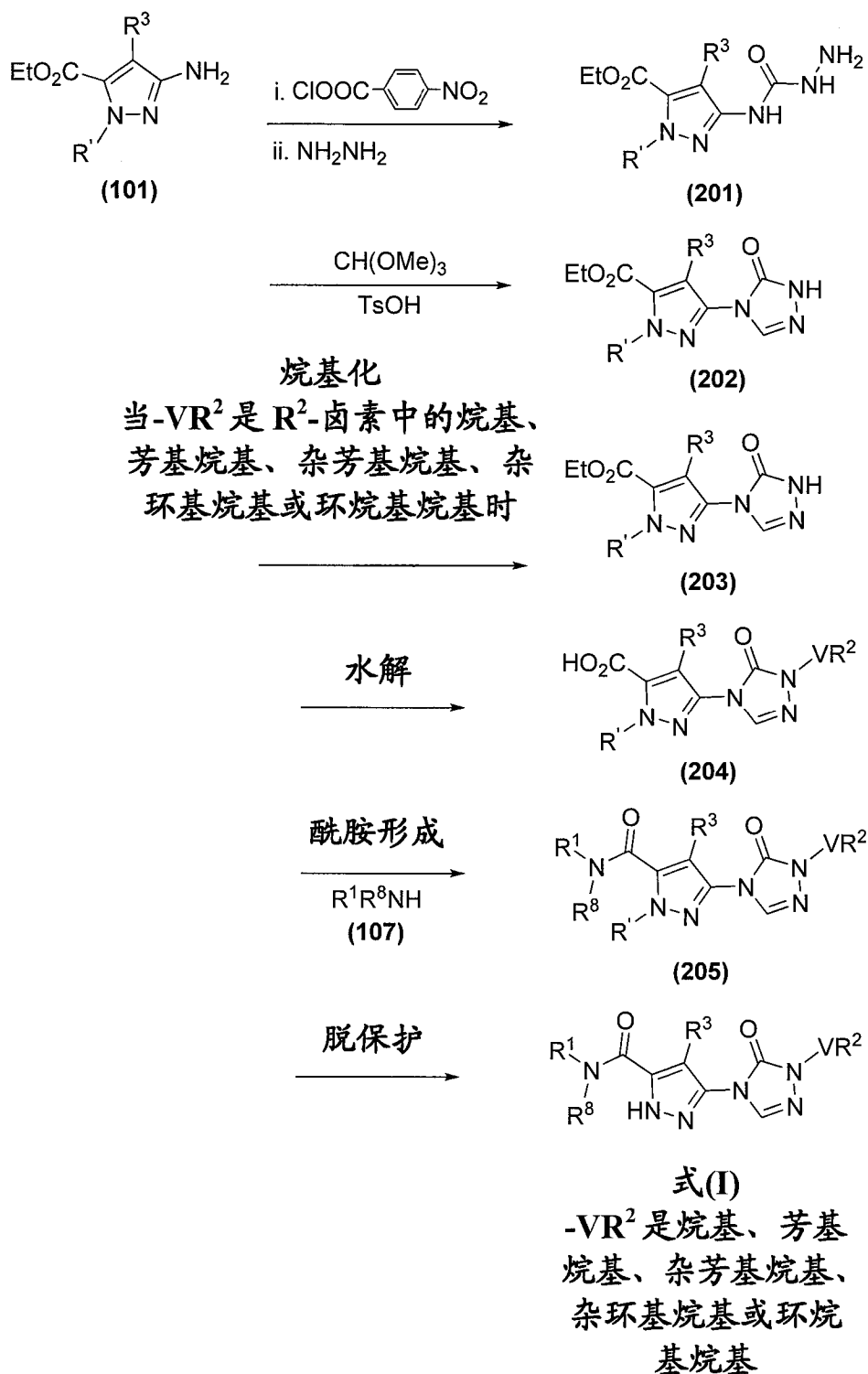


[0319] 或者, 可以按照流程 2 中所述的通用操作合成本发明的式 (I) 的三唑酮化合物, 其



[0320] 流程 2

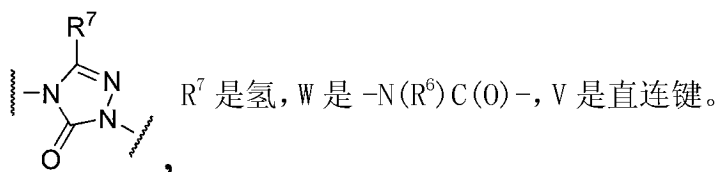
[0321]



[0322] 用于上述反应流程的起始材料是可商购获得的或者可以按照本领域技术人员已知的方法或通过本文所述的方法制备。一般而言,在上述反应流程中如下制备本发明的化合物:

[0323] 使氨基吡唑化合物 (101) 与氯甲酸酯、然后与肼反应,生成化合物 (201),将其用原甲酸三甲酯在对甲苯磺酸存在下环化,得到环化的三唑酮化合物 (202)。使化合物 (202) 与烷基卤、芳基烷基卤、杂环基烷基卤、环烷基卤或杂芳基烷基卤在烷基化条件下反应,生成化合物 (203),其中 -VR² 是烷基、芳基烷基、杂环基烷基、环烷基或杂芳基烷基。然后使化合物 (203) 进行本领域技术人员已知的标准水解,生成化合物 (204)。然后使化合物 (204)

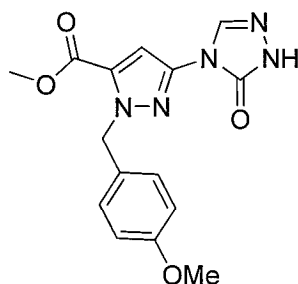
与胺化合物进行标准酰胺形成反应,得到化合物(205)。除去保护基团R',生成本发明的式(I)的化合物,其中R²是烷基、芳基烷基、杂环基烷基、环烷基或杂芳基烷基,其中Q是



[0324] 制备 1

[0325] 1-(4-甲氧基苄基)-3-(5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯的制备

[0326]



[0327] 1. 向 3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸(2.00g, 12.73mmol) 在甲醇(80mL) 中的溶液中加入亚硫酸氯(1.00mL, 13.70mmol)。将反应混合物加热至回流达 18 小时。真空除去溶剂,将残余物溶于乙酸乙酯,用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相,过滤。真空浓缩滤液,以 81% 的收率得到 3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(1.77g):¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 9.97(br s, 1H), 7.39(s, 1H), 3.99(s, 3H); MS(ES+) m/z 171.0(M)。

[0328] 2. 向 3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(1.77g, 10.35mmol) 和碳酸钾(2.06g, 14.91mmol) 在四氢呋喃(100mL) 中的混悬液中加入 4-甲氧基苄基溴(1.58mL, 10.93mmol)。将反应混合物于环境温度搅拌 2 小时,过滤。真空浓缩滤液,以 99% 的收率得到 1-(4-甲氧基苄基)-3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(3.00g):¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.32(m, 3H), 6.86-6.81(m, 2H), 5.75(s, 2H), 3.90(s, 3H), 3.76(s, 3H); MS(ES+) m/z 292.2(M+1)。

[0329] 3. 将 1-(4-甲氧基苄基)-3-硝基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(3.00g, 10.27mmol) 和 10% Pd/C(0.5g) 在甲醇(50mL) 中的混悬液于环境温度氢化 17 小时,通过 celite 垫过滤。真空浓缩滤液,以 99% 的收率得到 3-氨基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(2.81g):¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.18(m, 2H), 6.86-6.79(m, 2H), 6.14(s, 1H), 5.48(s, 2H), 5.28(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.75(s, 3H); MS(ES+) m/z 262.2(M+1)。

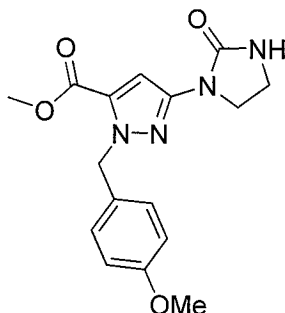
[0330] 4. 于 0 °C 向 3-氨基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(2.67g, 10.21mmol) 和吡啶(1.4mL, 17.30mmol) 在二氯甲烷(100mL) 中的溶液中加入氯甲酸 4-硝基苯酯(2.70g, 13.33mmol)。将反应混合物于环境温度搅拌 3 小时,然后加入一水合肼(3.0mL, 59.90mmol)。将反应混合物于环境温度搅拌 1 小时,用水和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机相,过滤。真空浓缩滤液,以 87% 的收率得到 3-(肼甲酰氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(2.85g): MS(ES+) m/z 320.2(M+1)。

[0331] 5. 将 3-(肼甲酰氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(2.00g,

6.26mmol)、原甲酸三甲酯(0.9mL,8.20mmol)和对甲苯磺酸一水合物(20mg)在甲醇(50mL)中的溶液于90℃进行微波照射10分钟。真空除去溶剂,用饱和碳酸氢钠和水洗涤残余物,真空干燥,以96%的收率得到1-(4-甲氧基苄基)-3-(5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(1.98g);¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 9.55(br s,1H), 8.05(s,1H), 7.30(s,1H), 7.28-7.21(m,2H), 6.86-6.78(m,2H), 5.65(s,2H), 3.87(s,3H), 3.76(s,3H); MS(ES+) m/z 352.1(M+23)。

[0332] 制备2

[0333] 1-(4-甲氧基苄基)-3-(2-氧代咪唑烷-1-基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯的制备
[0334]

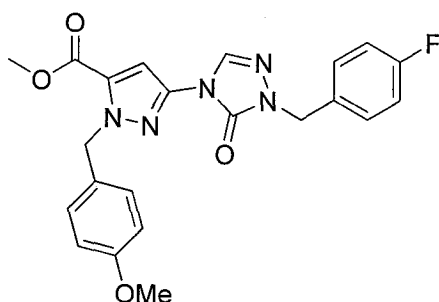


[0335] 1. 于环境温度向3-氨基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯(0.26g, 1.00mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液中加入异氰酸2-氯乙基酯(0.13g, 1.20mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.16g, 1.20mmol)。将反应混合物于环境温度搅拌3小时。过滤白色沉淀物,用二氯甲烷(10mL)洗涤,以73%的收率得到3-(3-(2-氯乙基)脲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯,为白色固体(0.27g);¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 9.20(s, 1H), 7.13(d, J = 8.7Hz, 2H), 6.87(d, J = 8.7Hz, 2H), 6.81(s, 1H), 6.63(t, J = 5.2Hz, 1H), 5.49(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.71(s, 3H), 3.64(t, J = 6.1Hz, 2H), 3.45-3.39(m, 2H); MS(ES+) m/z 388.7(M+23), 390.6(M+23)。

[0336] 2. 于0℃向3-(3-(2-氯乙基)脲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸酯(0.10g, 0.27mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(9mL)中的混悬混合物中加入氢化钠(60%, 在矿物油中, 0.013g, 0.327mmol)。将混合物于环境温度搅拌16小时,用25%氯化铵水溶液淬灭,用二氯甲烷萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,过滤。真空浓缩滤液,通过柱色谱法纯化残余物,使用1~8%甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱剂,以57%的收率得到1-(4-甲氧基苄基)-3-(2-氧代咪唑烷-1-基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯,为白色固体(0.05g);¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.22-7.19(m, 3H), 6.81(d, J = 8.5Hz, 2H), 5.59(s, 2H), 4.80(br s, 1H), 4.05-3.99(m, 2H), 3.83(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.61-3.55(m, 2H); MS(ES+) m/z 352.8(M+23)。

[0337] 制备3

[0338] 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯的制备
[0339]

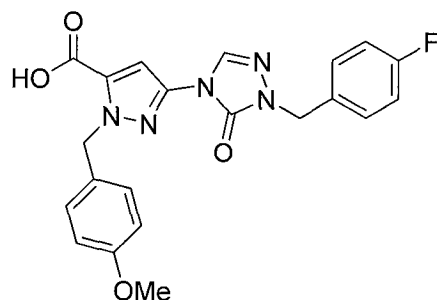


[0340] 将 1-(4-甲氧基苄基)-3-(5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯 (4.48g, 13.6mmol)、对-氟苄基溴 (3.21g, 17.0mmol) 和碳酸钾 (2.82g, 20.4mmol) 在丙酮 (450mL) 中的混合物回流 3.5 小时。过滤热混合物, 用丙酮洗涤。减压浓缩滤液, 得到淡黄色固体, 将其从丙酮和乙醚中重结晶, 得到 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯, 为白色固体 (5.90g, 98%): mp 139-140°C; MS (ES+) m/z 459.9 (M+23)。

[0341] 制备 4

[0342] 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸的制备

[0343]

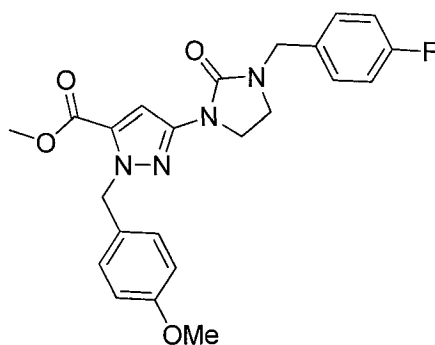


[0344] 将 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯 (3.80g, 8.69mmol) 和氢氧化钠 (1N 溶液, 18.2mL, 18.2mmol) 在乙醇 (100mL) 中的混合物回流 2 小时, 浓缩至原体积的一半。用 1N 盐酸将得到的溶液的 pH 调节至 2-3。收集固体, 用水和乙醚洗涤, 得到 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸, 为白色固体 (3.5g, 95%): mp 205-207°C; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 13.83 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.38-7.23 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); MS (ES+) m/z 445.9 (M+23)。

[0345] 制备 5

[0346] 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯的制备

[0347]

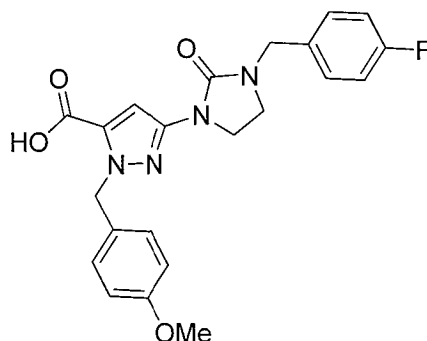


[0348] 将 1-(4-甲氧基苄基)-3-(2-氧代咪唑烷-1-基)-1H-吡唑-5-甲酸酯 (0.95g, 2.88mmol)、对-氟苄基溴 (0.82g, 4.31mmol) 和碳酸铯 (1.87g, 5.75mmol) 在丙酮 (200mL) 中的混悬混合物回流 16 小时。加入另外的对-氟苄基溴 (0.82g, 4.31mmol) 和碳酸铯 (1.87g, 5.75mmol), 将反应混合物回流另外 16 小时。过滤热混合物, 用丙酮洗涤。真空浓缩滤液, 得到淡黄色固体, 通过柱色谱法纯化, 用 30 ~ 50% 乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱剂, 以 48% 的收率得到 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸甲酯, 为澄清油状物 (0.60g); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.14 (m, 5H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.80-6.78 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.37-3.32 (m, 2H); MS (ES+) m/z 438.7 (M+1)。

[0349] 制备 6

[0350] 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸的制备

[0351]

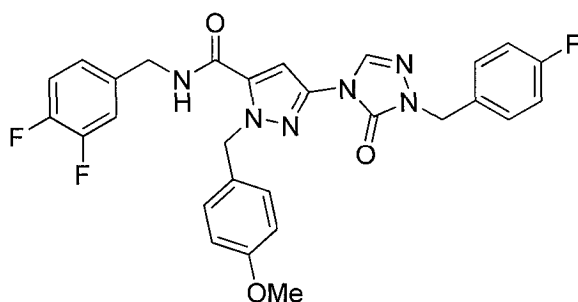


[0352] 将 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸酯 (0.61g, 1.39mmol) 和氢氧化钠 (1N 溶液, 2.9mL, 2.92mmol) 在乙醇 (15mL) 中的混合物回流 1 小时。将反应混合物浓缩至其原始体积的一半, 用 3N 盐酸溶液将 pH 调节至 1-2。通过过滤收集固体, 用水和乙醚洗涤, 以 83% 的收率得到 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸, 为白色固体 (0.49g); ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.47 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.87-3.32 (m, 2H); MS (ES+) m/z 446.8 (M+23)。

[0353] 制备 7

[0354] N-(3,4-二氟苄基)-3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酰胺的制备

[0355]

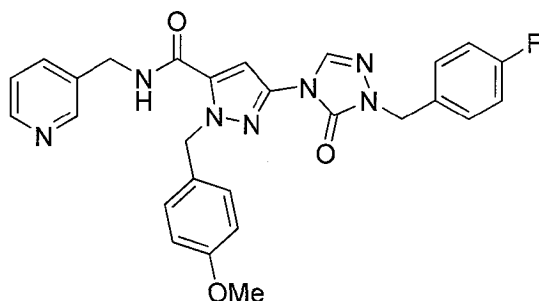


[0356] 向 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸 (0.30g, 0.70mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.19g, 0.92mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.18mL, 1.02mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中的溶液中加入 1-羟基苯并三唑 (0.15g, 1.10mmol)。将得到的混合物于环境温度搅拌 10 分钟, 加入 3,4-二氟苄胺 (0.12g, 0.85mmol)。将反应混合物于环境温度搅拌 18 小时, 用乙酸乙酯 (30mL) 稀释, 用水和盐水洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层, 过滤。真空浓缩滤液, 用乙酸乙酯/己烷 (1/10) 洗涤残余物, 以 72% 的收率得到 N-(3,4-二氟苄基)-3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 (0.28g); mp 156-158°C; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.13-6.87 (m, 6H), 6.82-6.76 (m, 2H), 6.50 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.46 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.75 (s, 3H); MS (ES+) m/z 549.2 (M+1)。

[0357] 制备 8

[0358] 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺的制备

[0359]

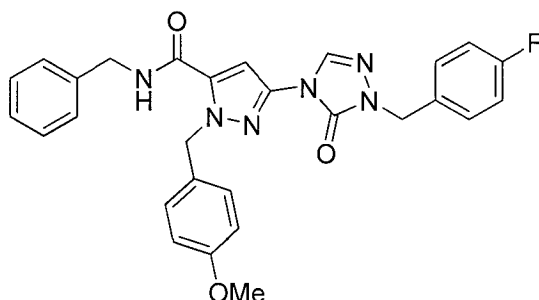


[0360] 向 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸 (2.00g, 4.72mmol) 在无水四氢呋喃 (110mL) 中的溶液中加入 1-羟基苯并三唑 (HOBt) (1.28g, 9.45mmol)、四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓 (TBTU) (3.03g, 9.45mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (3.66g, 28.3mmol) 和吡啶-3-基甲胺 (0.77g, 7.09mmol)。将得到的溶液于环境温度搅拌 3 小时, 真空浓缩。将残余物混悬于饱和碳酸氢钠水溶液 (400mL)。过滤固体, 用水 (3×100mL) 洗涤, 真空干燥过夜, 得到 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺, 为无色固体 (2.3g, 95%); mp 210-211°C; ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.37 (t, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 8.53-8.43 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.21-7.14 (m, 4H), 6.85-6.82 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.45 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 3.71 (s, 3H); MS (ES+) m/z 514.0 (M+1)。

[0361] 制备 8.1

[0362] N-苄基-3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酰胺的制备

[0363]

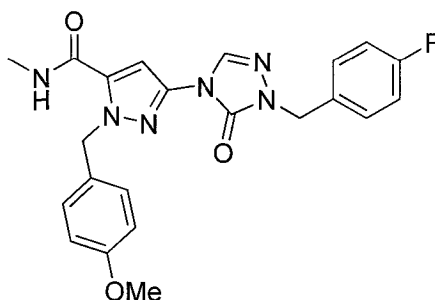


[0364] 按照制备 8 中所述的操作,根据需要进行变化,用苄基溴代替 3,4-二氟苄胺与 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸反应,以 52% 的收率得到标题化合物:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.02(s, 1H), 7.36-7.18(m, 9H), 7.04-6.95(m, 3H), 6.83-6.76(m, 2H), 6.32(t, J = 5.7Hz, 1H), 5.65(s, 2H), 4.92(s, 2H), 4.54(d, J = 5.7Hz, 2H), 3.76(s, 3H); MS(ES⁺)m/z 513.3(M+1)。

[0365] 制备 8.2

[0366] 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺的制备

[0367]

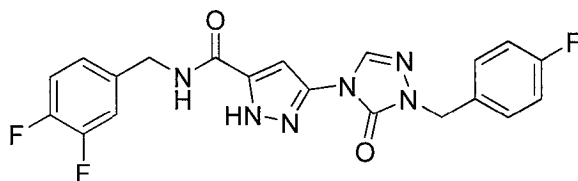


[0368] 按照制备 8 中所述的操作,根据需要进行变化,用甲胺代替 3,4-二氟苄胺与 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸反应,以 99% 的收率得到标题化合物:MS(ES⁺)m/z 437.3(M+1)。

[0369] 实施例 1

[0370] N-(3,4-二氟苄基)-3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酰胺的合成

[0371]



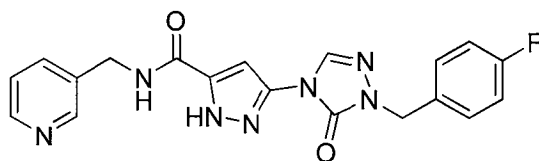
[0372] 于环境温度向 N-(3,4-二氟苄基)-3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 (0.28g, 0.51mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 和三氟乙酸 (5mL) 中的溶液中加入三氟甲基磺酸 (0.3mL, 3.37mmol)。将得到

的反应混合物于环境温度搅拌 3 小时。真空除去溶剂,用饱和碳酸氢钠将残余物中和至 pH 4~5。过滤得到的沉淀物,用水和乙酸乙酯洗涤,以 69% 的收率得到 N-(3,4-二氟苄基)-3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 (0.15g); mp 208-209 °C; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.43-7.27 (m, 4H), 7.25-7.04 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 4.40 (d, J = 5.8Hz, 2H); MS (ES+) m/z 429.27 (M+1)。

[0373] 实施例 2

[0374] 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺的合成

[0375]

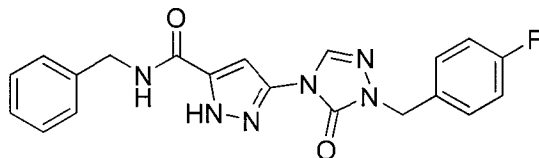


[0376] 于 0 °C 向 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 (3.50g, 6.82mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的混合物中加入三氟乙酸 (100mL) 和三氟甲磺酸 (5.30g, 35.4mmol)。将深紫色溶液于环境温度搅拌 1.5h, 真空浓缩。将红色固体残余物混悬于甲醇 (30mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (500mL) 的混合物。过滤白色固体, 用水 (3×100mL)、乙醚 (2×20mL) 洗涤, 通过柱色谱法纯化, 用 2-10% 甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到 5-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺, 为灰白色固体 (1.72g, 64%); mp 235-236 °C (乙醇); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.84 (br, 1H), 9.31 (t, J = 5.7Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.7Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.7, 1.3Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.21-7.16 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.49 (d, J = 5.8Hz, 2H); MS (ES+) m/z 394.1 (M+1)。

[0377] 实施例 2.1

[0378] N-苄基-3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺的合成

[0379]

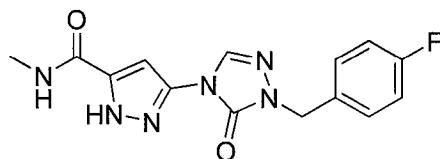


[0380] 按照实施例 2 中所述的操作, 根据需要进行变化, 用 N-苄基-3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酰胺代替 N-(3,4-二氟苄基)-3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酰胺, 以 99% 的收率得到标题化合物; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl₃) δ 208-209 °C; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.48-7.02 (m, 10H), 4.91 (s, 2H), 4.42 (d, J = 5.8Hz, 2H); MS (ES+) m/z 393.3 (M+1)。

[0381] 实施例 2.2

[0382] 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-N-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺的合成

[0383]

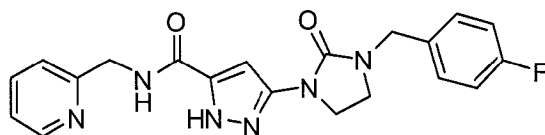


[0384] 按照实施例 2 中所述的操作,根据需要进行变化,用 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺代替 N-(3,4-二氟苄基)-3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,以 29% 的收率得到标题化合物;mp 268-269 °C; ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 13.72(s, 1H), 8.63(t, J = 4.6Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 7.36-7.28(m, 2H), 7.21-7.10(m, 3H), 4.92(s, 2H), 2.73(d, J = 4.6Hz, 3H); MS(ES+)m/z 317.2(M+1)。

[0385] 实施例 3

[0386] 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺的合成

[0387]

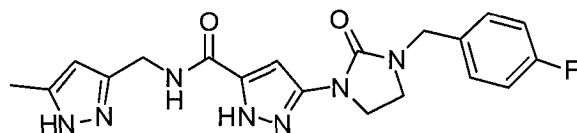


[0388] 向 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸(0.12g, 0.28mmol) 在无水四氢呋喃(5mL) 中的溶液中加入 1-羟基苯并三唑(0.077g, 0.57mmol)、四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓(0.18g, 0.57mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.22g, 1.80mmol) 和吡啶-2-基甲胺(0.46g, 0.43mmol)。将得到的混合物于环境温度搅拌 72 小时,真空浓缩。将残余物混悬于饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)。过滤固体,用水(3×10mL)洗涤,真空干燥。然后将该固体混悬于二氯甲烷(3mL),然后添加三氟乙酸(2mL)和三氟甲磺酸(0.13mL)。将深紫色溶液于环境温度搅拌 2 小时,真空浓缩。于 0 °C 将红色固体残余物混悬于饱和碳酸氢钠水溶液(15mL),过滤得到的白色固体,用水(3×10mL)、乙醚(2×10mL)洗涤,然后从 N,N-二甲基甲酰胺/水中重结晶,以 63% 的收率得到 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺,为白色固体(0.07g);mp 235-237 °C (N,N-二甲基甲酰胺/水); ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 13.03(d, J = 1.9Hz, 1H), 9.19(t, J = 5.9Hz, 1H), 8.52-8.50(m, 1H), 7.79-7.74(m, 1H), 7.37-7.16(m, 7H), 4.52(d, J = 5.9Hz, 2H), 4.37(s, 2H), 3.81-3.75(m, 2H), 3.38-3.34(m, 2H); MS(ES+)m/z 395.0(M+1)。

[0389] 实施例 4

[0390] 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺的合成

[0391]

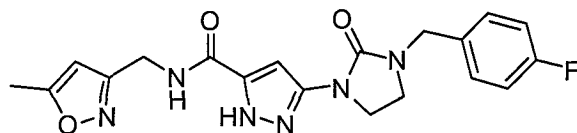


[0392] 向 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸 (0.12g, 0.28mmol) 在无水四氢呋喃 (5mL) 中的溶液中加入 1-羟基苯并三唑 (0.077g, 0.57mmol)、四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓 (0.18g, 0.57mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (0.22g, 1.80mmol) 和 (5-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲胺盐酸盐 (0.066g, 0.43mmol)。将得到的混合物于环境温度搅拌 72 小时, 真空浓缩。将残余物混悬于饱和碳酸氢钠水溶液 (15mL)。通过过滤收集固体, 用水 (3×10mL) 洗涤, 真空干燥。然后将该固体混悬于二氯甲烷 (3mL), 然后添加三氟乙酸 (2mL) 和三氟甲磺酸 (0.13mL)。将深紫色溶液于环境温度搅拌 2 小时, 真空浓缩。于 0℃ 将红色固体残余物混悬于饱和碳酸氢钠水溶液 (15mL)。通过过滤收集白色固体, 用水 (3×10mL)、乙醚 (2×10mL) 洗涤, 然后从 N,N-二甲基甲酰胺 / 水中重结晶, 得到 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-((5-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺, 为白色固体 (0.032g, 29%); mp 254-255℃ (N,N-二甲基甲酰胺 / 水); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.95 (br s, 1H), 12.27 (br s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 5.90 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.8Hz, 2H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.16 (s, 3H); MS (ES+) m/z 397.8 (M+1)。

[0393] 实施例 5

[0394] 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-((5-甲基异噁唑-3-基) 甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺的合成

[0395]

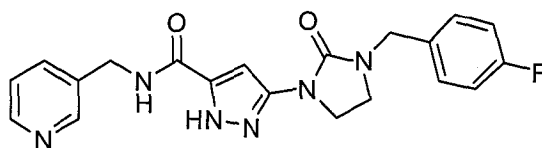


[0396] 向 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸 (0.12g, 0.28mmol) 在无水四氢呋喃 (5mL) 中的溶液中加入 1-羟基苯并三唑 (0.077g, 0.57mmol)、四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓 (0.18g, 0.57mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (0.22g, 1.80mmol) 和 (5-甲基异噁唑-3-基) 甲胺盐酸盐 (0.063g, 0.43mmol)。将得到的溶液于环境温度搅拌 72 小时, 真空浓缩。将残余物混悬于饱和碳酸氢钠水溶液 (15mL)。通过过滤收集固体, 用水 (3×10mL) 洗涤, 真空干燥。然后将该干燥的固体混悬于二氯甲烷 (3mL), 然后添加三氟乙酸 (2mL) 和三氟甲磺酸 (0.13mL)。将深紫色溶液于环境温度搅拌 2 小时, 真空浓缩。于 0℃ 将红色固体残余物混悬于饱和碳酸氢钠水溶液 (15mL)。通过过滤收集白色固体, 用水 (3×10mL)、乙醚 (2×10mL) 洗涤, 然后从 N,N-二甲基甲酰胺 / 水中重结晶, 得到 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-((5-甲基异噁唑-3-基) 甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺, 为灰白色固体 (0.069g, 62%); mp 294-296℃ (分解) (N,N-二甲基甲酰胺 / 水); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 13.04 (d, J = 1.7Hz, 1H), 9.14 (t, J = 5.9Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 4.41 (d, J = 5.9Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.37 (s, 3H); MS (ES+) m/z 398.8 (M+1)。

[0397] 实施例 6

[0398] 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺的合成

[0399]

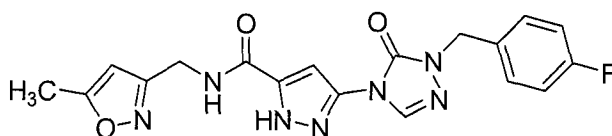


[0400] 向 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸 (0.15g, 0.35mmol) 在无水四氢呋喃 (6mL) 中的溶液中加入 1-羟基苯并三唑 (0.096g, 0.71mmol)、四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓 (0.23g, 0.71mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.27g, 2.12mmol)。将混合物搅拌 10 分钟, 然后添加吡啶-3-基甲基胺 (0.057g, 0.53mmol)。将得到的溶液于环境温度搅拌 2 小时, 真空浓缩。将残余物混悬于碳酸氢钠水溶液 (15mL)。通过过滤收集固体, 用水 (3×10mL) 洗涤, 真空干燥。然后将干燥的固体混悬于二氯甲烷 (3mL), 然后添加三氟乙酸 (2mL) 和三氟甲磺酸 (0.15mL)。将深紫色溶液于环境温度搅拌 2 小时, 真空浓缩。于 0℃ 将红色固体残余物混悬于饱和碳酸氢钠水溶液 (15mL)。通过过滤收集白色固体, 用水 (3×10mL) 和乙醚 (2×10mL) 洗涤。通过柱色谱法纯化固体, 用 2~10% 甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱剂, 得到 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺, 为白色固体 (0.09g, 65%) : mp 251-253℃; ¹HNMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 13.03 (s, 1H), 9.16 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.54-8.46 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.21-7.15 (m, 3H), 4.45 (d, J = 5.8Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H); MS (ES+) m/z 395.1 (M+1)。

[0401] 实施例 7

[0402] 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-N-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺的合成

[0403]



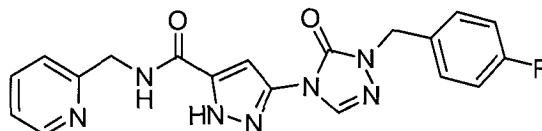
[0404] 向 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸 (0.12g, 0.28mmol) 在无水四氢呋喃 (5mL) 中的溶液中加入 1-羟基苯并三唑 (0.077g, 0.57mmol)、四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓 (0.18g, 0.57mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (0.22g, 1.80mmol) 和 (5-甲基异噁唑-3-基) 甲胺盐酸盐 (0.063g, 0.43mmol)。将得到的溶液于环境温度搅拌 72 小时, 真空浓缩。将残余物混悬于饱和碳酸氢钠水溶液 (15mL)。通过过滤收集固体, 用水 (3×10mL) 洗涤, 真空干燥。然后将该干燥的固体混悬于二氯甲烷 (3mL), 然后添加三氟乙酸 (2mL) 和三氟甲磺酸 (0.13mL)。将深紫色溶液于环境温度搅拌 2 小时, 真空浓缩。于 0℃ 将红色固体残余物混悬于饱和碳酸氢钠水溶液 (15mL)。通过过滤收集白色固体, 用水 (3×10mL)、乙醚 (2×10mL) 洗涤, 从 N,N-二甲基甲酰胺/水中重结晶, 得到 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-N-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺, 为灰白色固体 (0.09g, 81%) : mp

276-277°C (N, N-二甲基甲酰胺 / 水) ; ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 13.85(s, 1H), 9.31(t, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 8.45(s, 1H), 7.38-7.31(m, 3H), 7.22-7.16(m, 2H), 6.19-6.15(m, 1H), 4.96(s, 2H), 4.45(d, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 2.37(s, 3H) ;MS(ES+) m/z 397.8(M+1)。

[0405] 实施例 8

[0406] 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-N-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺的合成

[0407]

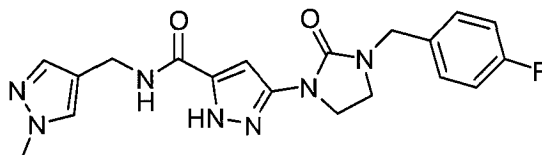


[0408] 向 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸 (0.12g, 0.28mmol) 在无水四氢呋喃 (5mL) 中的溶液中加入 1-羟基苯并三唑 (0.077g, 0.57mmol)、四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓 (0.18g, 0.57mmol)、N, N-二异丙基乙胺 (0.22g, 1.80mmol) 和吡啶-2-基甲胺 (0.046g, 0.43mmol)。将得到的溶液于环境温度搅拌 72 小时, 真空浓缩。将残余物混悬于饱和碳酸氢钠水溶液 (15mL)。通过过滤收集固体, 用水 (3×10mL) 洗涤, 真空干燥。然后将该干燥的固体混悬于二氯甲烷 (3mL), 然后添加三氟乙酸 (2mL) 和三氟甲磺酸 (0.13mL)。将深紫色溶液于环境温度搅拌 2 小时, 真空浓缩。于 0°C 将红色固体残余物混悬于饱和碳酸氢钠水溶液 (15mL)。通过过滤收集白色固体, 用水 (3×10mL)、乙醚 (2×10mL) 洗涤, 从 N, N-二甲基甲酰胺 / 水中重结晶, 得到 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-N-(吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺, 为灰白色固体 (0.087g, 79%) ;mp 224-225°C (N, N-二甲基甲酰胺 / 水) ; ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 13.83(br, 1H), 9.36(t, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 8.52(d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 8.46(s, 1H), 7.80-7.74(m, 1H), 7.38-7.26(m, 5H), 7.22-7.16(m, 2H), 4.97(s, 2H), 4.56(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H) ;MS(ES+) m/z 393.8(M+1)。

[0409] 实施例 8.1

[0410] 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺的合成

[0411]



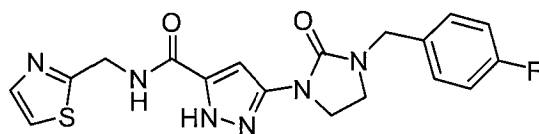
[0412] 按照实施例 8 中所述的操作, 根据需要进行变化, 用 (1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲胺盐酸盐代替吡啶-2-基甲胺与 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸反应, 以 49% 的收率得到标题化合物, 为灰白色固体 :mp 244-245°C (N, N-二甲基甲酰胺 / 水) ; ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 12.95(br s, 1H), 8.89(t, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.58(s, 1H), 7.36-7.31(m, 3H), 7.21-7.13(m, 3H), 4.36(s, 2H), 4.24(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 3.80-3.74(m, 5H), 3.37-3.32(m, 2H) ;MS(ES+) m/z 397.8(M+1)。

[0413] 实施例 8.2

[0414] 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-(噻唑-2-基甲基)-1H-吡唑-5-甲

酰胺的合成

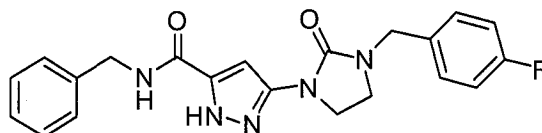
[0415]



[0416] 按照实施例 8 中所述的操作,根据需要进行变化,用噻唑-2-基甲胺盐酸盐代替吡啶-2-基甲胺与 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸反应,以 76% 的收率得到标题化合物,为白色固体:mp 272-274°C (N, N-二甲基甲酰胺/水);¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 13.11(d, J = 1.7Hz, 1H), 9.47(t, J = 6.0Hz, 1H), 7.74(d, J = 3.3Hz, 1H), 7.64(d, J = 3.3Hz, 1H), 7.37-7.32(m, 2H), 7.23-7.16(m, 3H), 4.71(d, J = 6.0Hz, 2H), 4.37(s, 2H), 3.82-3.76(m, 2H), 3.38-3.34(m, 2H); MS(ES+) m/z 400.9(M+1)。

[0417] 实施例 8.3

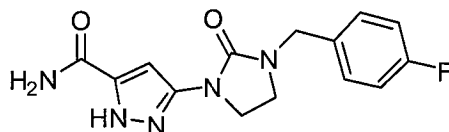
[0418] N-苄基-3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺的合成
[0419]



[0420] 按照实施例 8 中所述的操作,根据需要进行变化,用苄胺代替吡啶-2-基甲胺与 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸反应,以 66% 的收率得到标题化合物,为白色固体:mp 262-263°C (N, n-二甲基甲酰胺/水);¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 13.00(d, J = 1.8Hz, 1H), 9.12(t, J = 6.0Hz, 1H), 7.36-7.15(m, 10H), 4.43(d, J = 6.0Hz, 2H), 4.37(s, 2H), 7.81-3.75(m, 2H), 3.38-3.32(m, 2H); MS(ES+) m/z 399.8(M+1)。

[0421] 实施例 8.4

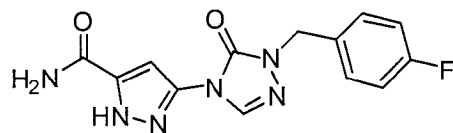
[0422] 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺的合成
[0423]



[0424] 按照实施例 8 中所述的操作,根据需要进行变化,用氯化铵代替吡啶-2-基甲胺与 3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸反应,以 61% 的收率得到标题化合物,为灰白色固体:mp 256-258°C (N, N-二甲基甲酰胺/水);¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.91(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.36-7.31(m, 2H), 7.21-7.16(m, 2H), 7.11(d, J = 2.2Hz, 1H), 4.37(s, 2H), 3.80-3.75(m, 2H), 3.37-3.32(m, 2H); MS(ES+) m/z 303.8(M+1)。

[0425] 实施例 8.5

[0426] 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺的合成
[0427]

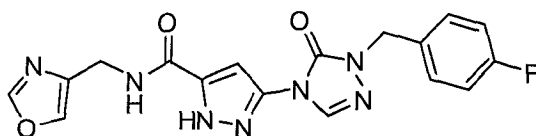


[0428] 按照实施例 8 中所述的操作,根据需要进行变化,用氯化铵代替吡啶-2-基甲胺与 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸反应,以 40% 的收率得到标题化合物,为白色固体:mp > 270°C (N, N-二甲基甲酰胺/水);¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 13.73(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.38-7.33(m, 2H), 7.24-7.16(m, 3H), 4.96(s, 2H); MS(ES+) m/z 302.9(M+1)。

[0429] 实施例 8.6

[0430] 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-N-(噁唑-4-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺的合成

[0431]

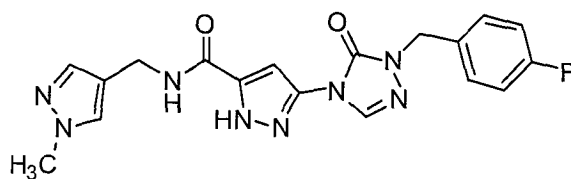


[0432] 按照实施例 8 中所述的操作,根据需要进行变化,用噁唑-4-基甲胺盐酸盐代替吡啶-2-基甲胺与 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸反应,以 66% 的收率得到标题化合物,为白色固体:mp 267-268°C (N, N-二甲基甲酰胺/水);¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 13.80(s, 1H), 9.18(t, J = 5.6Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.38-7.32(m, 3H), 7.22-7.16(m, 2H), 4.96(s, 2H), 4.36(d, J = 5.6Hz, 2H); MS(ES+) m/z 383.8(M+1)。

[0433] 实施例 8.7

[0434] 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-N-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺的合成

[0435]

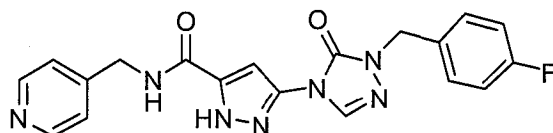


[0436] 按照实施例 8 中所述的操作,根据需要进行变化,用(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺代替吡啶-2-基甲胺与 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸反应,以 53% 的收率得到标题化合物,为白色固体:mp 239-241°C (N, N-二甲基甲酰胺/水);¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 13.77(s, 1H), 9.04(t, J = 5.6Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.37-7.27(m, 4H), 7.22-7.16(m, 2H), 4.95(s, 2H), 4.27(d, J = 5.6Hz, 2H), 3.78(s, 3H); MS(ES+) m/z 396.9(M+1)。

[0437] 实施例 8.8

[0438] 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-N-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-5-甲酰胺的合成

[0439]



[0440] 按照实施例 8 中所述的操作, 根据需要进行变化, 用吡啶-4-基甲胺代替吡啶-2-基甲胺与 3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1H-1,2,4-三唑-4(5H)-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-甲酸反应, 以 77% 的收率得到标题化合物, 为白色固体: mp 262-263°C (N,N-二甲基甲酰胺/水); ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.86 (br s, 1H), 9.36 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.53-8.51 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.49 (d, J = 5.8Hz, 2H); MS (ES+) m/z 393.8 (M+1)。

[0441] 实施例 9

[0442] 使用小鼠肝微粒体测量供试化合物的硬脂酰-CoA 去饱和酶抑制活性

[0443] 利用 Shanklin J. 和 Summerville C., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1991), Vol. 88, pp. 2510-2514 中所述的 SCD 微粒体测定法操作容易地完成了本发明的化合物是 SCD 抑制剂的鉴定。

[0444] 小鼠肝微粒体的制备:

[0445] 在高酶活性期间通过放血法处死处轻微氟烷 (15%, 在矿物油中) 麻醉的、接受高碳水化合物低脂肪饮食的雄性 ICR 远系繁殖 (outbreed) 小鼠。将肝脏立即用冷的 0.9% NaCl 溶液冲洗, 称重, 用剪刀剪碎。除非另有规定, 所有操作都是在 4°C 进行的。利用 4 冲程 Potter-Elvehjem 组织匀浆器在溶液 (1/3w/v) 中对肝脏进行匀化, 所述溶液含有 0.25M 蔗糖、62mM 磷酸钾缓冲液 (pH 7.0)、0.15M KCl、15mM N-乙酰基半胱氨酸、5mM MgCl_2 和 0.1mM EDTA。将匀化物在 10,400 $\times g$ 下离心 20 分钟, 以消除线粒体和细胞碎屑。使上清液通过 3 层干酪包布 (cheesecloth) 过滤, 在 105,000 $\times g$ 下离心 60 分钟。将微粒体沉淀用小玻璃/特富龙匀浆器温和地重新混悬在相同的匀化溶液中, 贮存于 -70°C。根据酶法估计没有线粒体污染的存在。使用牛血清白蛋白作为标准物测量蛋白质浓度。

[0446] 小鼠肝微粒体与供试化合物一起孵育:

[0447] 根据 $^3\text{H}_2\text{O}$ 从 [9, 10- ^3H] 硬脂酰-CoA 中的释放测量去饱和酶活性。每一测定点的反应条件如下: 2 μL 1.5mM 硬脂酰-CoA, 0.25 μL 1mCi/mL ^3H 硬脂酰 CoA, 10 μL 20mM NADH, 36.75 μL 0.1M PK 缓冲液 ($\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$, pH 7.2)。加入 1 μL 体积的供试化合物或对照溶液。通过加入 50 μL 微粒体 (1.25mg/mL) 开始反应。将板混合, 在加热模块 (25°C) 上孵育 15 分钟后, 通过加入 10 μL 60% PCA 停止反应。然后转移 100 μL 等分试样至预先用炭处理过的过滤板上, 将板在 4000rpm 下离心 1 分钟。向闪烁流体加入含有由 SCD1 去饱和反应释放出的 $^3\text{H}_2\text{O}$ 的流量, 在 Packard TopCount 中测量放射性。分析数据, 以鉴定供试化合物和参照化合物的 IC_{50} 。

[0448] 当在本测定法中测试时, 代表性的本发明的化合物显示出作为 SCD 抑制剂的活性。活性被定义为在所需供试化合物浓度下剩余的 % SCD 酶活性或者 IC_{50} 浓度。实施例化合物对硬脂酰-CoA 去饱和酶的 IC_{50} (亲和性) 在约 20mM 与 0.0001 μM 之间或者在约 5 μM 与 0.0001 μM 之间或者在约 1 μM 与 0.0001 μM 之间。

[0449] 下表提供了代表性的化合物和它们的微粒体 IC_{50} (μM) 数据。

[0450]

实施例	化合物名称	微粒体 IC ₅₀ (μM)
1	<i>N</i> -(3,4-二氟苄基)-3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-4(5 <i>H</i>)-基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺	0.008
2	3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-4(5 <i>H</i>)-基)- <i>N</i> -(吡啶-3-基甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-甲酰胺	0.007
2.1	<i>N</i> -苄基-3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-4(5 <i>H</i>)-基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺	0.006

[0451]

实施例	化合物名称	微粒体 IC ₅₀ (μM)
2.2	3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-4(5 <i>H</i>)-基)- <i>N</i> -甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺	0.385
3	3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)- <i>N</i> -(吡啶-2-基甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺	0.045
4	3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)- <i>N</i> -((5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺	0.088
5	3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)- <i>N</i> -((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺	0.037
6	3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)- <i>N</i> -(吡啶-3-基甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺	0.003
7	3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-4(5 <i>H</i>)-基)- <i>N</i> -((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺	0.022
8	3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-4(5 <i>H</i>)-基)- <i>N</i> -(吡啶-2-基甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺	0.023
8.1	3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)- <i>N</i> -((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺	0.122
8.2	3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)- <i>N</i> -(噻唑-2-基甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺	0.008

[0452]

实施例	化合物名称	微粒体 IC ₅₀ (μM)
8.3	<i>N</i> -苄基-3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺	0.011
8.4	3-(3-(4-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺	0.368
8.5	3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-4(5 <i>H</i>)-基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺	0.488
8.6	3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-4(5 <i>H</i>)-基)- <i>N</i> -(噁唑-4-基甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺	0.165
8.7	3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-4(5 <i>H</i>)-基)- <i>N</i> -((3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺	0.147
8.8	3-(1-(4-氟苄基)-5-氧代-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-4(5 <i>H</i>)-基)- <i>N</i> -(吡啶-4-基甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺	0.065

[0453] 本领域技术人员知晓本测定法的多种变化,其均可用于测量供试化合物对微粒体中或细胞中硬脂酰-CoA 去饱和酶活性的抑制作用。

[0454] 从上述内容应当理解的是,尽管本文出于阐述的目的已经描述了本发明的具体实施方案,但是可以在不背离本发明的精神和范围的情况下进行各种变化。因此,本发明不局限于此,而是由所附的权利要求书来限定。