(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119409703 A
(43)申请公布日 2025.02.11

(21)申请号 202411241356.4
(22)申请日 2020.01.10
(30)优先权数据
2019-003073 2019.01.11 JP
(62)分案原申请数据
202080018835.3 2020.01.10
(71)申请人 盐野义制药株式会社
地址 日本大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
(72)发明人 馆野佑介 加藤学 和田俊博
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 487/10(2006.01)
C07D 491/20(2006.01)
A61P 3/04(2006.01)
A61K 31/499(2006.01)

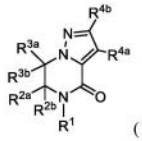
权利要求书7页 说明书78页

(54)发明名称

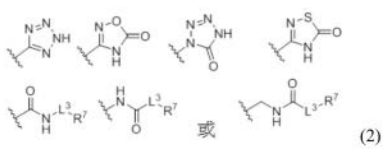
具有MGAT2抑制活性的二氢吡唑并吡嗪酮衍生物

(57)摘要

本发明涉及具有MGAT2抑制作用的二氢吡唑并吡嗪酮衍生物,具体涉及下述式(1)所示的化合物、或其药学上可接受的盐。式(1)中,R^1为氢、羟基等;R^{2a}及R^{2b}为可与邻接的碳原子一起形成环B,环B为取代或未取代的非芳香族碳环或取代或未取代的非芳香族杂环;R^{3a}为氢、卤素、羟基等;R^{3b}为氢、卤素、羟基等;R^{4a}为下列式(2)所示者;L^3为单键或取代或未取代的亚烷基,R^7为氢、卤素、羟基等,R^{4b}为卤素、氰基、羧基等。



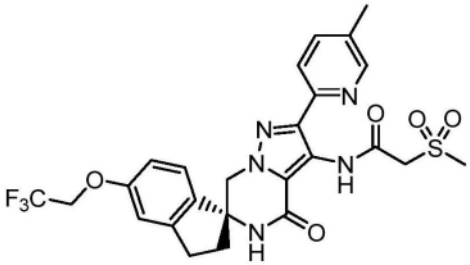
(1)



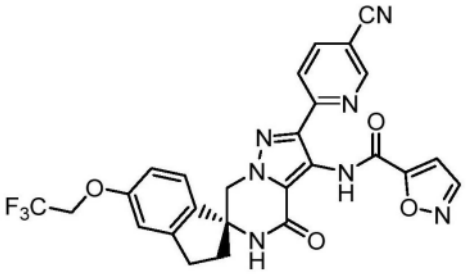
(2)

CN 119409703 A

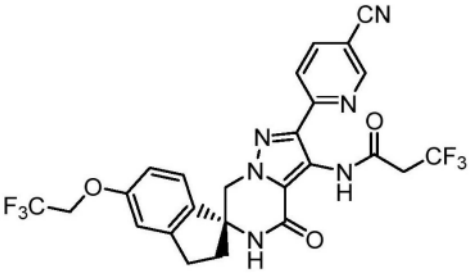
1.一种化合物或其药学上可接受的盐,该化合物选自由以下的化合物I-006、I-013、I-014、I-020、I-033、I-046、I-058、I-061、I-066、I-079、I-123、I-124、I-126、I-130、I-133、I-136、I-137、I-139、I-141、I-142、I-143、I-145、I-147、I-121、I-129、I-131和I-138所组成的群组:



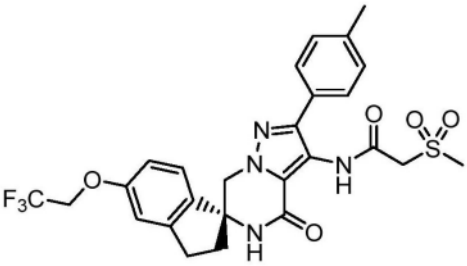
I-006



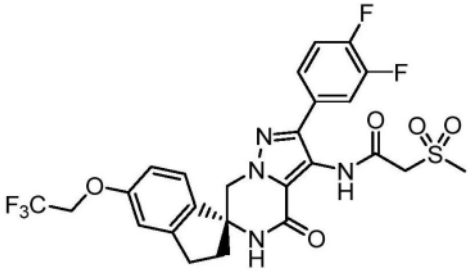
I-013



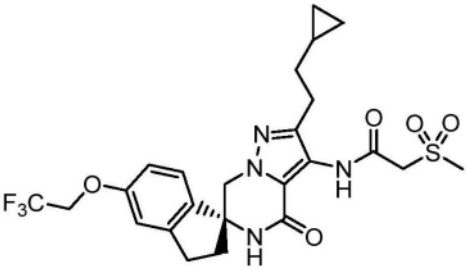
I-014



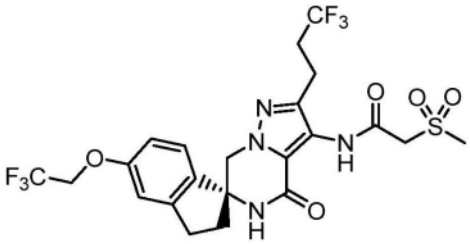
I-020



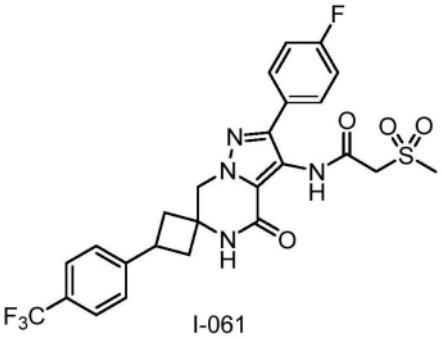
I-033



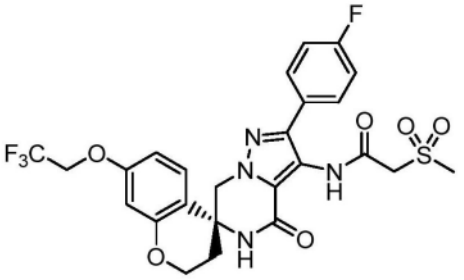
I-046



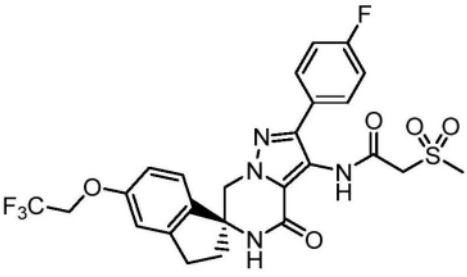
I-058



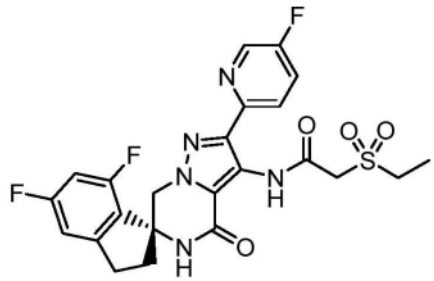
I-061



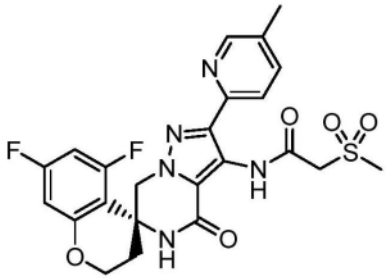
I-066



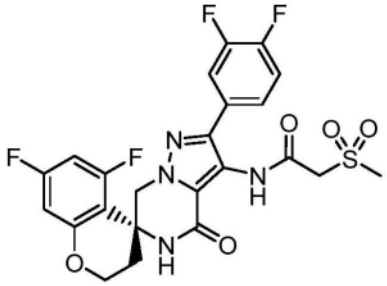
I-079



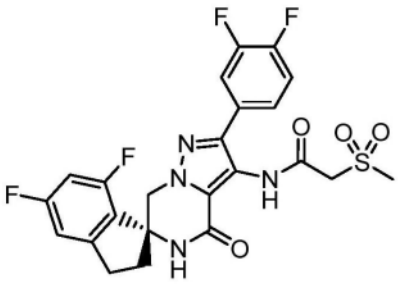
I-123



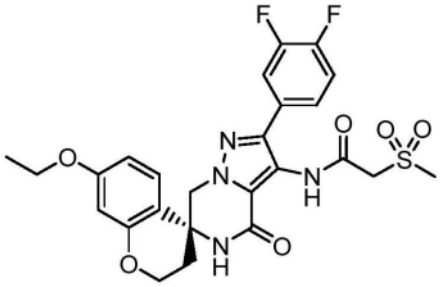
I-124



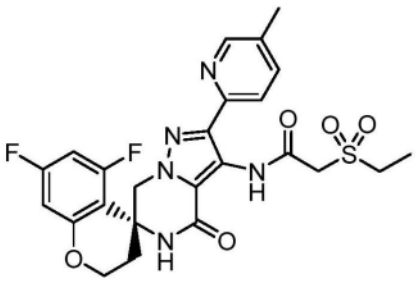
I-126



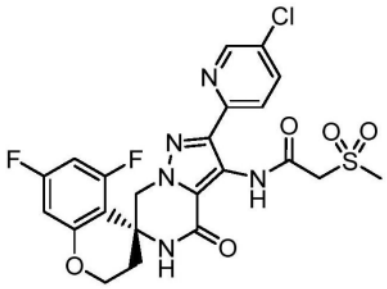
I-130



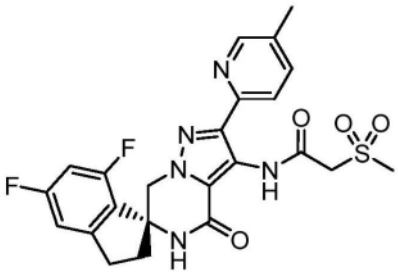
I-133



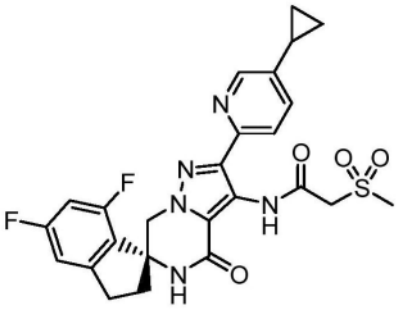
I-136



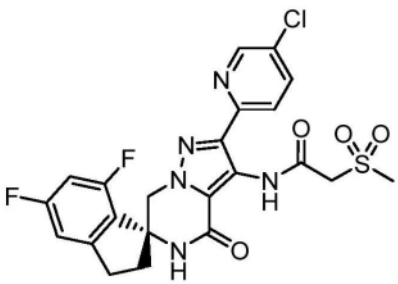
I-137



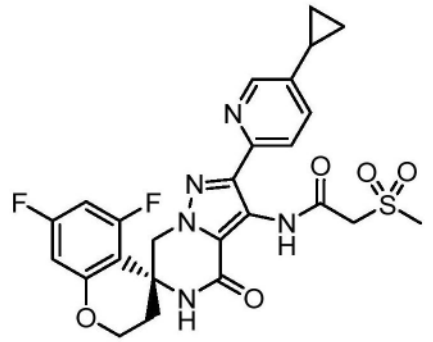
I-139



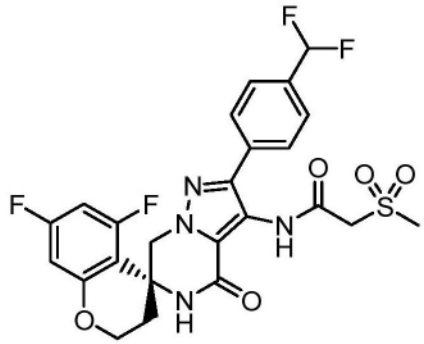
I-141



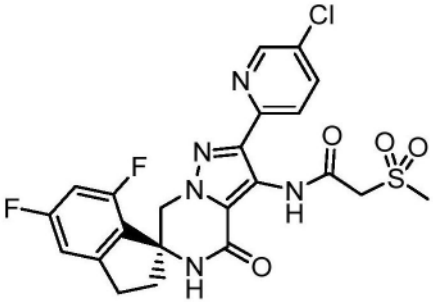
I-142



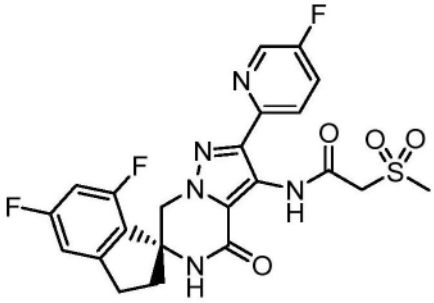
I-143



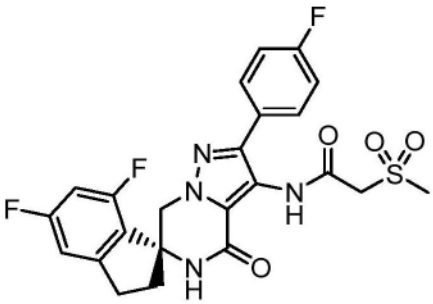
I-145



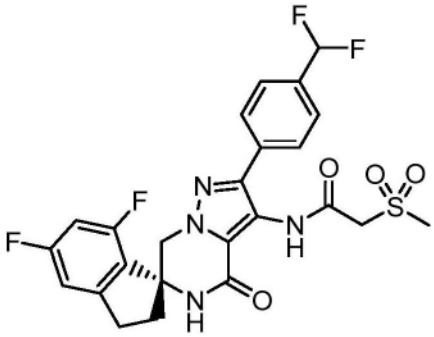
I-147



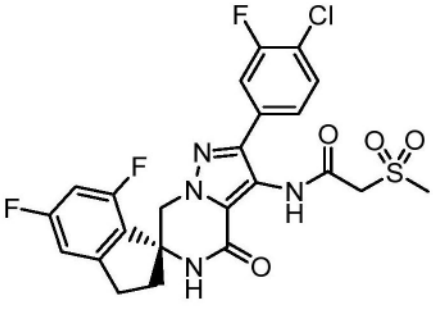
I-121



I-129



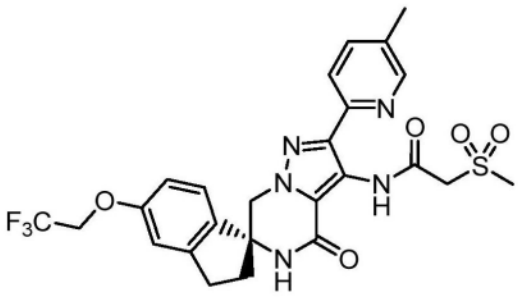
I-131



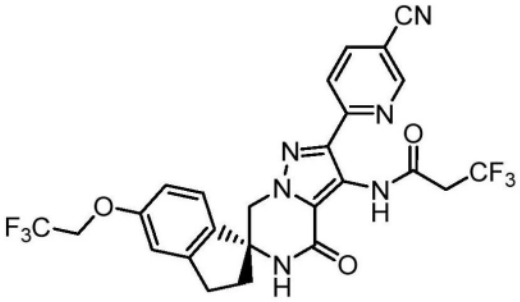
I-138

。

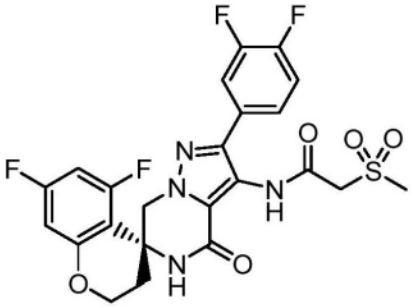
2.一种选自由以下的化合物所组成的群组的化合物或其药学上可接受的盐：



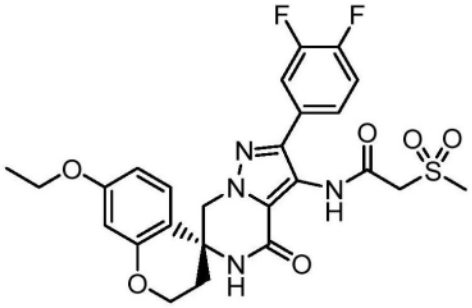
I-006



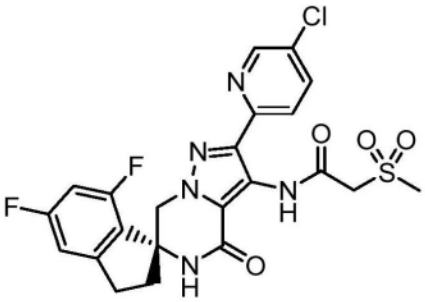
I-014



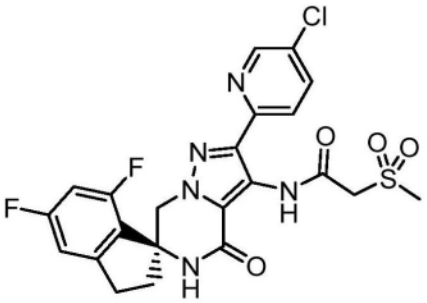
I-126



I-133

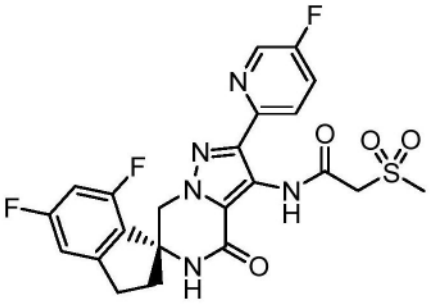


I-142

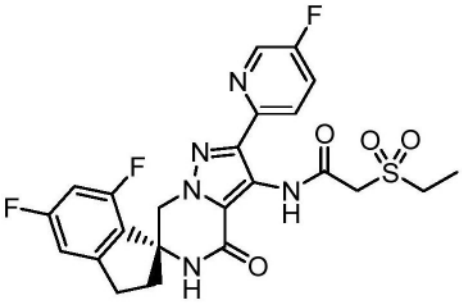


I-147

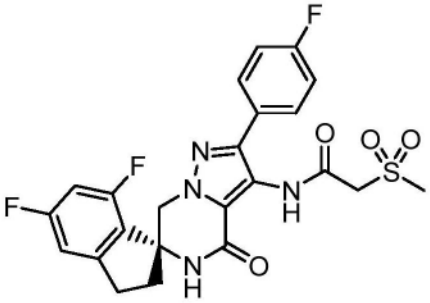
3.一种选自由以下的化合物所组成的群组的化合物或其药学上可接受的盐：



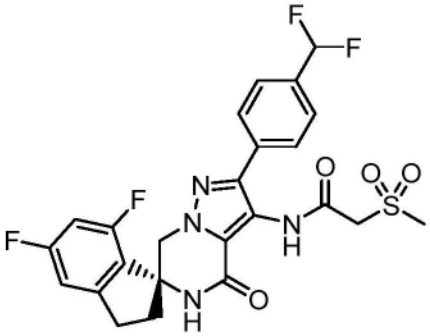
I-121



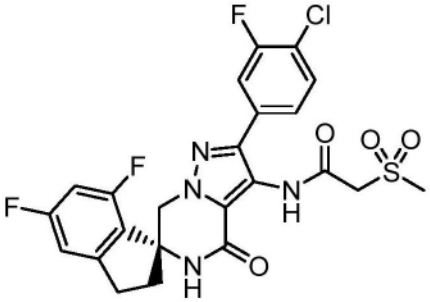
I-123



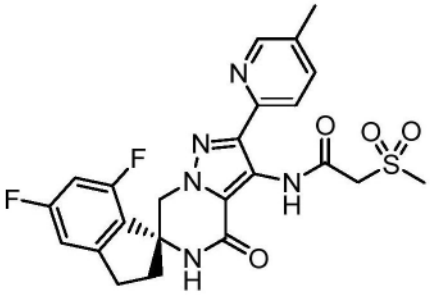
I-129



I-131



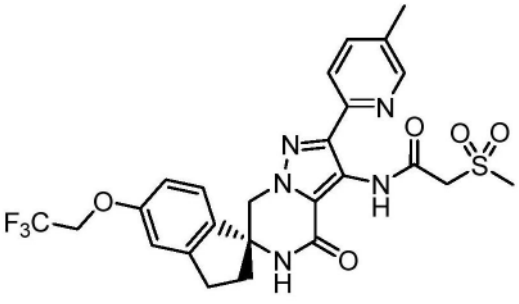
I-138



I-139

。

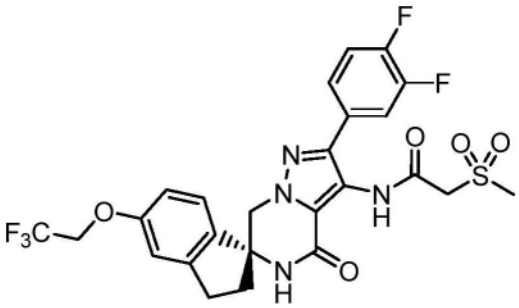
4.一种化合物或其药学上可接受的盐,该化合物如下式所示:



I-006

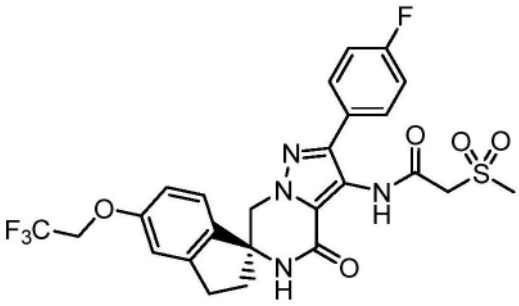
。

5.一种化合物或其药学上可接受的盐,该化合物如下式所示:



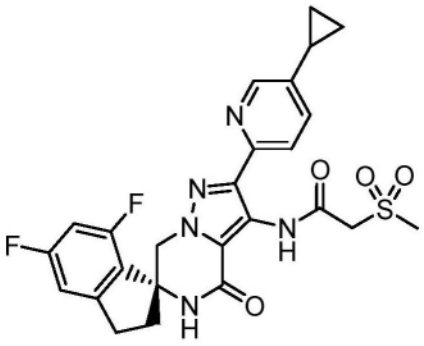
I-033。

6.一种化合物或其药学上可接受的盐,该化合物如下式所示:



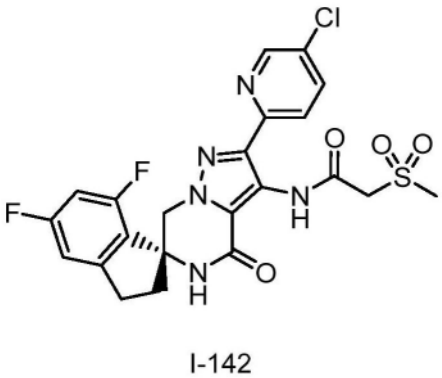
I-079。

7.一种化合物或其药学上可接受的盐,该化合物如下式所示:



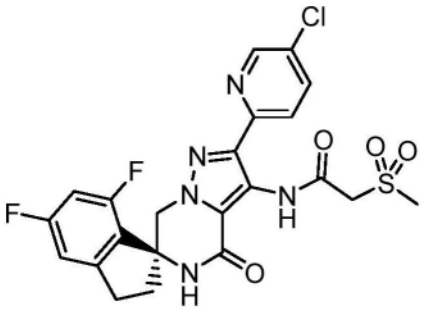
I-141。

8.一种化合物或其药学上可接受的盐,该化合物如下式所示:



I-142。

9.一种化合物或其药学上可接受的盐,该化合物如下式所示:



I-147。

10.一种药物组合物,其含有根据权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

11.根据权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备肥胖症的治疗剂或预防剂中的用途。

12.根据权利要求10所述的药物组合物在制备肥胖症的治疗剂或预防剂中的用途。

具有MGAT2抑制活性的二氢吡唑并吡嗪酮衍生物

本申请是申请号为202080018835.3的中国专利申请(申请日:2020年1月10日,发明名称:具有MGAT2抑制活性的二氢吡唑并吡嗪酮衍生物)的分案申请。

【技术领域】

[0001] 本发明涉及具有单酰基甘油酰基转移酶2(monoacylglycerol acyltransferase2,以下亦称为MGAT2)抑制作用的化合物、或其药学上可接受的盐及含有其的药物组合物。

【背景技术】

[0002] 肥胖为被定义为相对于除脂肪体重在体内蓄积有过剩的脂肪或是脂肪组织的状态,被理解为健康问题的主要风险因子。身体质量指数(BMI)为将成人(15岁以上)的集团或是个人分类为过重或肥胖时所共通使用的身高体重比的单纯指数。BMI被定义为公斤所表示的体重除以公尺所表示的身高的平方(kg/m^2)。在世界卫生组织,将BMI为25kg/m^{2}以上定义为"过重",30kg/m^{2}以上定义为"肥胖"。另一方面,在日本肥胖学将BMI为25kg/m^{2}以上定义为"肥胖"。这是由于包含糖尿病、脂质异常症的肥胖关联疾病的数目与BMI相应增加,因此,其疾病数目的平均值在BMI为25kg/m^{2}中成为1.0以上。根据世界卫生组织于2005年的调查中,在世界中,约16亿人过重,至少4亿人肥胖。肥胖主要由卡路里摄取相对于身体活动或日常生活中的消耗的比率增加所导致。近年来由于含有高脂肪、高糖分的食物的摄取增加,因此肥胖者数目增加,2015年于世界中,预测7亿人以上被诊断为肥胖。此类治疗中,包括饮食疗法、运动疗法,药物疗法等。药物疗法中使用罗氏鲜(Orlistat)、马吲哚(Mazindol)等药物,但没有能够兼顾药效及副作用两方面的药物。

中性脂肪的过度摄取是肥胖症的原因之一。通过饮食所摄取的中性脂肪(三酸甘油酯)在消化管内通过胰脂酶被分解成2-单酰基甘油及游离脂肪酸,并被小肠上皮细胞吸收。游离脂肪酸的酰基通过单酰基甘油酰基转移酶(MGAT)被转移至2-单酰基甘油。所生成的二酰基甘油为进一步通过二酰基甘油酰基转移酶(DGAT)变换成中性脂肪。

MGAT为被鉴定为MGAT1、MGAT2及MGAT3的3种类的异型体(Isoform)。其中,MGAT2及MGAT3在小肠中高度表达,被认为参与小肠中的脂肪吸收。

由MGAT2基因剔除(Knockout)小鼠进行的实验,已报导由于高脂肪饮食负荷导致在小肠中的MGAT2的表达亢进,MGAT活性上升(非专利文献1)。进一步,在MGAT2基因剔除小鼠中,由高脂肪饮食负荷所致的体重增加的抑制、胰岛素阻抗性诱导的抑制、血中胆固醇上升的抑制、脂肪肝形成等的抑制、能量消耗的亢进也被确认(非专利文献2)。

目前为止,已报导具有MGAT2抑制活性的化合物(专利文献1至19、非专利文献3至13),但仍未有下述所示的本发明的化合物的公开。

[背景技术文献]

[专利文献]

[0003] [专利文献1]国际公开第2010/095767号

[专利文献2]国际公开第2012/091010号
[专利文献3]国际公开第2012/124744号
[专利文献4]国际公开第2013/082345号
[专利文献5]国际公开第2013/112323号
[专利文献6]国际公开第2013/116065号
[专利文献7]国际公开第2013/116075号
[专利文献8]国际公开第2014/074365号
[专利文献9]国际公开第2014/133134号
[专利文献10]国际公开第2014/193884号
[专利文献11]日本特开2014-5245号
[专利文献12]日本特开2014-9165号
[专利文献13]国际公开第2015/112465号
[专利文献14]国际公开第2015/129845号
[专利文献15]国际公开第2015/134699号
[专利文献16]国际公开第2015/134701号
[专利文献17]国际公开第2015/191681号
[专利文献18]国际公开第2016/121782号
[专利文献19]国际公开第2017/069224号
[非专利文献]

[0004] [非专利文献1]Journal of Biological Chemistry(2004),279,18878-18886
[非专利文献2]Nature Medicine(2009),15,(4),442-446
[非专利文献3]Bioorganic&Medicinal Chemistry Letter(2013),23,2721-2726
[非专利文献4]Med.Chem.Commun(2013),4,1305-1311
[非专利文献5]Bioorganic&Medicinal Chemistry Letter(2015),23,5922-5931
[非专利文献6]Bioorganic&Medicinal Chemistry Letter(2015),23,4544-4560
[非专利文献7]Journal of Lipid Research 2015,56,747-753
[非专利文献8]European Journal of Pharmacology,2015,758,72-81
[非专利文献9]Journal of Medicinal Chemistry(2015),58,3892-3909
[非专利文献10]HETEROCYCLES2016,92,470-484
[非专利文献11]Chemical and Pharmaceutical Bulletin,2016,64,228-238
[非专利文献12]European Journal of Pharmacology,2016,791,569-577
[非专利文献13]Analytical Biochemistry,2016,501,48-55

【发明内容】

[发明欲解决的课题]

[0005] 本发明的目的为提供一种具有MGAT2抑制作用的化合物或其药学上可接受的盐及含有所述成分的药物组合物。

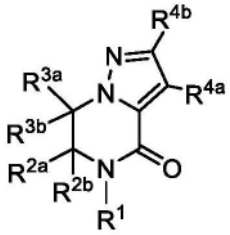
[用以解决课题的手段]

[0006] 本发明者等,经过精心研究,成功地合成出具有MGAT2抑制作用的优异的化合物。

换言之,本发明涉及以下。

[0007] [1]

一种式(I)所示的化合物、或其药学上可接受的盐,

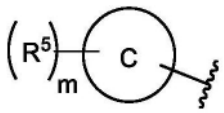


(I)

(式中,

R^1为氢、羟基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基、取代或未取代的芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环磺酰基、或取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基;

R^{2a}为下式所示者:



(式中,环C为芳香族碳环、芳香族杂环、非芳香族碳环、或非芳香族杂环;

R^5为各自独立为卤素、羟基、氰基、羧基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的硫代氨基甲酰基、取代或未取代的甲脒基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的脲基、取代或未取代的胍基、五氟硫基、磺酸基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烯基氧基、取代或未取代的烷基羰基氧基、取代或未取代的烯基羰基氧基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烯基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的烯基氧基羰基、取代或未取代的烷基硫基、取代或未取代的烯基硫基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的烯基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的烯基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环氧基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基、取代或未取代的芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基羰

基、取代或未取代的芳香族碳环硫基、取代或未取代的非芳香族碳环硫基、取代或未取代的芳香族杂环硫基、取代或未取代的非芳香族杂环硫基、取代或未取代的芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基、式:-L-N=S(=O)(-R^{S1})-R^{S2}、式:-L-S(=O)(=N-R^{N})-R^{S1}、式:-N=S(=N-R^{N})(-R^{S1})-R^{S2}、或式:-S(=N-R^{N})$_2$-R^{S1}所示的基,

m为1至5的整数),

R^{2b}为氢、氰基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、或取代或未取代的烷基磺酰基,或者是

R^{2a}及R^{2b}亦可与邻接的碳原子一起形成环B,

环B为取代或未取代的非芳香族碳环或取代或未取代的非芳香族杂环;

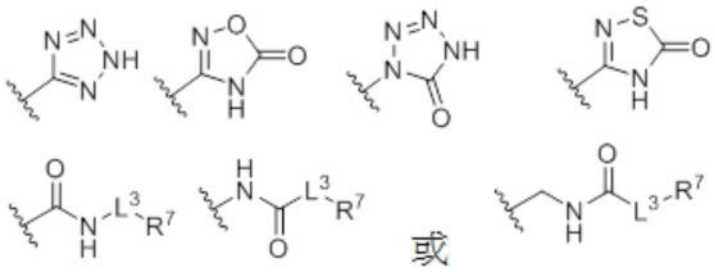
R^{3a}为氢、卤素、羟基、氰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环基氧基、取代或未取代的非芳香族碳环基氧基、取代或未取代的芳香族杂环基氧基、取代或未取代的非芳香族杂环基氧基、取代或未取代的芳香族碳环基磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环基磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环基磺酰基、或取代或未取代的非芳香族杂环基磺酰基,

R^{3b}为氢、卤素、羟基、氰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环基氧基、取代或未取代的非芳香族碳环基氧基、取代或未取代的芳香族杂环基氧基、取代或未取代的非芳香族杂环基氧基、取代或未取代的芳香族碳环基磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环基磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环基磺酰基、或取代或未取代的非芳香族杂环基磺酰基,

R^{3a}与R^{3b}为可与邻接的碳原子一起形成取代或未取代的非芳香族碳环或取代或未取代的非芳香族杂环,或者是

R^{2b}与R^{3b}为可与邻接的碳原子一起形成取代或未取代的非芳香族碳环或取代或未取代的非芳香族杂环;

R^{4a}为下式所示者:



;

L^3为单键或取代或未取代的亚烷基,

R^7为氢、卤素、羟基、氰基、羧基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的硫

代氨基甲酰基、取代或未取代的甲脒基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的脲基、取代或未取代的胍基、五氟硫基、磺酸基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烯基氧基、取代或未取代的烷基羰基氧基、取代或未取代的烯基羰基氧基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烯基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的烯基氧基羰基、取代或未取代的烷基硫基、取代或未取代的烯基硫基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的烯基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的烯基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环氧基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基、取代或未取代的芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的芳香族碳环硫基、取代或未取代的非芳香族碳环硫基、取代或未取代的芳香族杂环硫基、取代或未取代的非芳香族杂环硫基、取代或未取代的芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基、式：-L-N＝S(＝O)(-R^{S1})-R^{S2}、式：-L-S(＝O)(＝N-R^{N})-R^{S1}、式：-N＝S(＝N-R^{N})(-R^{S1})-R^{S2}、或式：-S(＝N-R^{N})$_2$-R^{S1}所示的基，

但L^3为单键时，R^7不为氢或卤素，

R^{4b}为卤素、氰基、羧基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的硫代氨基甲酰基、取代或未取代的甲脒基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的脲基、取代或未取代的胍基、五氟硫基、磺酸基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烯基氧基、取代或未取代的烷基羰基氧基、取代或未取代的烯基羰基氧基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烯基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的烯基氧基羰基、取代或未取代的烷基硫基、取代或未取代的烯基硫基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的烯基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的烯基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环氧基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基、取代或未取代的芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代

的芳香族碳环硫基、取代或未取代的非芳香族碳环硫基、取代或未取代的芳香族杂环硫基、取代或未取代的非芳香族杂环硫基、取代或未取代的芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基、式:-L-N=S(=O)(-R^{S1})-R^{S2}、式:-L-S(=O)(=N-R^{N})-R^{S1}、式:-N=S(=N-R^{N})(-R^{S1})-R^{S2}、或式:-S(=N-R^{N})$_2$-R^{S1}所示的基,

L为各自独立为单键、亚烷基、或C(=O),

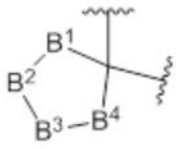
R^{S1}及R^{S2}为各自独立为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、或取代或未取代的非芳香族杂环基,或者是,

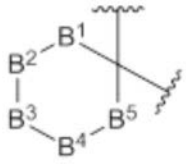
与相同硫原子键结的R^{S1}及R^{S2}为可与该硫原子一起形成取代或未取代的非芳香族杂环;

R^{N}为各自独立为氢、氰基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、或取代或未取代的非芳香族杂环羰基)。

[2]

如前述[1]所记载的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,环B为下列任一式所示者。

式:

或


(式中,

B^1为$CR^{11a}R^{11b}$、NR^{11c}、O、或S,

B^2为$CR^{12a}R^{12b}$、NR^{12c}、O、或S,

B^3为$CR^{13a}R^{13b}$、NR^{13c}、O、或S,

B^4为$CR^{14a}R^{14b}$、NR^{14c}、O、或S,及

B^5为$CR^{15a}R^{15b}$、NR^{15c}、O、或S,

R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、及R^{15a}为各自独立为氢、卤素、羟基、氰基、羧基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的硫代氨基甲酰基、取代或未取代的甲脒基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的脲基、取代或未取代的胍基、五氟硫基、磺酸基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烯基氧基、取代或未取代的烷基羰基氧基、取代或未取代的烯基羰基氧基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烯基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的烯基氧基羰基、取代或未取代的烷基硫基、取代或未取代的烯基硫基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的烯基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的烯基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取

代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环氧基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基、取代或未取代的芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的芳香族碳环硫基、取代或未取代的非芳香族碳环硫基、取代或未取代的芳香族杂环硫基、取代或未取代的非芳香族杂环硫基、取代或未取代的芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基、式：-L-N＝S(＝O)(-R^{S1})-R^{S2}、式：-L-S(＝O)(＝N-R^{N})-R^{S1}、式：-N＝S(＝N-R^{N})(-R^{S1})-R^{S2}、或式：-S(＝N-R^{N})$_2$-R^{S1}所示的基，

R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}、及R^{15b}为各自独立为氢、卤素、羟基、氰基、羧基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的硫代氨基甲酰基、取代或未取代的甲脒基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的脲基、取代或未取代的胍基、五氟硫基、磺酸基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烯基氧基、取代或未取代的烷基羰基氧基、取代或未取代的烯基羰基氧基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烯基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的烯基氧基羰基、取代或未取代的烷基硫基、取代或未取代的烯基硫基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的烯基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的烯基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环氧基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基、取代或未取代的芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的芳香族碳环硫基、取代或未取代的非芳香族碳环硫基、取代或未取代的芳香族杂环硫基、取代或未取代的非芳香族杂环硫基、取代或未取代的芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基、式：-L-N＝S(＝O)(-R^{S1})-R^{S2}、式：-L-S(＝O)(＝N-R^{N})-R^{S1}、式：-N＝S(＝N-R^{N})(-R^{S1})-R^{S2}、或式：-S(＝N-R^{N})$_2$-R^{S1}所示的基，

R^{11c}、R^{12c}、R^{13c}、R^{14c}、及R^{15c}为各自独立为氢、氰基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的硫代氨基甲酰基、取代或未取代的甲脒基、取代或未取代的氨基、取代或未取

代的脲基、取代或未取代的胍基、五氟硫基、磺酸基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烯基氧基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烯基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的烯基氧基羰基、取代或未取代的烷基硫基、取代或未取代的烯基硫基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的烯基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的烯基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环氧基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基、取代或未取代的芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的芳香族碳环硫基、取代或未取代的非芳香族碳环硫基、取代或未取代的芳香族杂环硫基、取代或未取代的非芳香族杂环硫基、取代或未取代的芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环磺酰基、或取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基,或者是,

R^{11a}与R^{12a}、R^{12a}与R^{13a}、R^{13a}与R^{14a}及/或R^{14a}与R^{15a}为可与邻接的碳原子一起形成取代或未取代的芳香族碳环、取代或未取代的非芳香族碳环、取代或未取代的芳香族杂环、或取代或未取代的非芳香族杂环,及/或,

R^{11c}与R^{12a}、R^{11c}与R^{12c}、R^{12c}与R^{11a}、R^{12c}与R^{13a}、R^{12c}与R^{13c}、R^{13c}与R^{12a}、R^{13c}与R^{14a}、R^{13c}与R^{14c}、R^{14c}与R^{13a}、R^{14c}与R^{15a}、R^{14c}与R^{15c}、及/或R^{15c}与R^{14a}为可与邻接的原子一起形成取代或未取代的芳香族杂环或取代或未取代的非芳香族杂环,及/或,

R^{11a}与R^{13a}、R^{11a}与R^{13c}、R^{11a}与R^{14a}、R^{11a}与R^{14c}、R^{11a}与R^{15a}、R^{11a}与R^{15c}、R^{11c}与R^{13a}、R^{11c}与R^{13c}、R^{11c}与R^{14a}、R^{11c}与R^{14c}、R^{11c}与R^{15a}、R^{11c}与R^{15c}、R^{12a}与R^{14a}、R^{12a}与R^{14c}、R^{12a}与R^{15a}、R^{12a}与R^{15c}、R^{12c}与R^{14a}、R^{12c}与R^{14c}、R^{12c}与R^{15a}、R^{12c}与R^{15c}、R^{13a}与R^{15a}、R^{13a}与R^{15c}、R^{13c}与R^{15a}、及/或R^{13c}与R^{15c}为可一起形成可插入杂原子的C2-C4桥联,及/或,

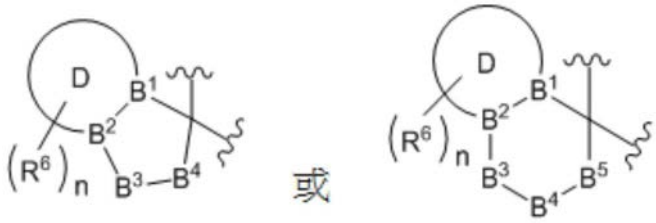
R^{11b}与R^{12b}、R^{11b}与R^{12c}、R^{11c}与R^{12b}、R^{11c}与R^{12c}、R^{12b}与R^{13b}、R^{12b}与R^{13c}、R^{12c}与R^{13b}、R^{12c}与R^{13c}、R^{13b}与R^{14b}、R^{13b}与R^{14c}、R^{13c}与R^{14b}、R^{13c}与R^{14c}、R^{14b}与R^{15b}、R^{14b}与R^{15c}、R^{14c}与R^{15b}、及/或R^{14c}与R^{15c}为可一起形成键结,

其他记号为与前述[1]同意义)

[3]

前述[1]或[2]所记载的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,环B为下列任一式所示者。

式:



(式中,

B^1为C、CR^{11a}、或N,

B^2为C、CR^{12a}或N,

B^3为$CR^{13a}R^{13b}$、NR^{13c}、O或S,

B^4为$CR^{14a}R^{14b}$、NR^{14c}、O或S,

B^5为$CR^{15a}R^{15b}$、NR^{15c}、O或S,

R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、及R^{15a}为各自独立为氢、卤素、羟基、氰基、羧基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的硫代氨基甲酰基、取代或未取代的甲脒基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的脲基、取代或未取代的胍基、五氟硫基、磺酸基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烯基氧基、取代或未取代的烷基羰基氧基、取代或未取代的烯基羰基氧基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烯基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的烯基氧基羰基、取代或未取代的烷基硫基、取代或未取代的烯基硫基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的烯基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的烯基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环氧基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基、取代或未取代的芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的芳香族碳环硫基、取代或未取代的非芳香族碳环硫基、取代或未取代的芳香族杂环硫基、取代或未取代的非芳香族杂环硫基、取代或未取代的芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基、式:-L-N=S(=O)(-R^{S1})-R^{S2}、式:-L-S(=O)(=N-R^{N})-R^{S1}、式:-N=S(=N-R^{N})(-R^{S1})-R^{S2}、或式:-S(=N-R^{N})$_2$-R^{S1}所示的基,

R^{13b}、R^{14b}、及R^{15b}为各自独立为氢、卤素、羟基、氰基、羧基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的硫代氨基甲酰基、取代或未取代的甲脒基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的脲基、取代或未取代的胍基、五氟硫基、磺酸基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烯基氧基、取代或未取代的烷基羰基氧基、取代或未取代的烯基羰基氧基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烯基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的烯基氧基羰基、取代或未取代的烷基硫基、取代或未取代的烯基硫基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的烯基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的烯基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环氧基、取代或未取

代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基、取代或未取代的芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的芳香族碳环硫基、取代或未取代的非芳香族碳环硫基、取代或未取代的芳香族杂环硫基、取代或未取代的非芳香族杂环硫基、取代或未取代的芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基、式：-L-N＝S(＝O)(-R^{S1})-R^{S2}、式：-L-S(＝O)(＝N-R^{N})-R^{S1}、式：-N＝S(＝N-R^{N})(-R^{S1})-R^{S2}、或式：-S(＝N-R^{N})$_2$-R^{S1}所示的基，

R^{13c}、R^{14c}、及R^{15c}为各自独立为氢、氰基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的硫代氨基甲酰基、取代或未取代的甲脒基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的脲基、取代或未取代的胍基、五氟硫基、磺酸基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烯基氧基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烯基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的烯基氧基羰基、取代或未取代的烷基硫基、取代或未取代的烯基硫基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的烯基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的烯基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环氧基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基、取代或未取代的芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的芳香族碳环硫基、取代或未取代的非芳香族碳环硫基、取代或未取代的芳香族杂环硫基、取代或未取代的非芳香族杂环硫基、取代或未取代的芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环磺酰基、或取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基，或，

R^{11a}与R^{13a}、R^{11a}与R^{13c}、R^{11a}与R^{14a}、R^{11a}与R^{14c}、R^{11a}与R^{15a}、R^{11a}与R^{15c}、R^{12a}与R^{14a}、R^{12a}与R^{14c}、R^{12a}与R^{15a}、R^{12a}与R^{15c}、R^{13a}与R^{15a}、R^{13a}与R^{15c}、R^{13c}与R^{15a}、及/或R^{13c}与R^{15c}为可一起形成可插入杂原子的C2-C4桥联，及/或，

R^{11a}与R^{12a}、R^{12a}与R^{13b}、R^{12a}与R^{13c}、R^{13b}与R^{14b}、R^{13b}与R^{14c}、R^{13c}与R^{14b}、R^{13c}与R^{14c}、R^{14b}与R^{15b}、R^{14b}与R^{15c}、R^{14c}与R^{15b}、及/或R^{14c}与R^{15c}为可一起形成键结，

环D为芳香族碳环，非芳香族碳环，芳香族杂环，或非芳香族杂环，

R^{6}为各自独立为卤素、羟基、氰基、羧基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取

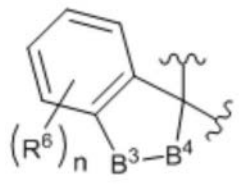
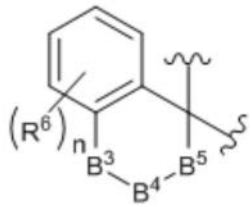
代的硫代氨基甲酰基、取代或未取代的甲脒基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的脲基、取代或未取代的胍基、五氟硫基、磺酸基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烯基氧基、取代或未取代的烷基羰基氧基、取代或未取代的烯基羰基氧基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烯基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的烯基氧基羰基、取代或未取代的烷基硫基、取代或未取代的烯基硫基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的烯基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的烯基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环氧基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基、取代或未取代的芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的芳香族碳环硫基、取代或未取代的非芳香族碳环硫基、取代或未取代的芳香族杂环硫基、取代或未取代的非芳香族杂环硫基、取代或未取代的芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基、式:-L-N=S(=O)(-R^{S1})-R^{S2}、式:-L-S(=O)(=N-R^{N})-R^{S1}、式:-N=S(=N-R^{N})(-R^{S1})-R^{S2}、或式:-S(=N-R^{N})$_2$-R^{S1}所示的基,

n为1至4的整数,

其他记号为与前述[1]相同意义)

[4]

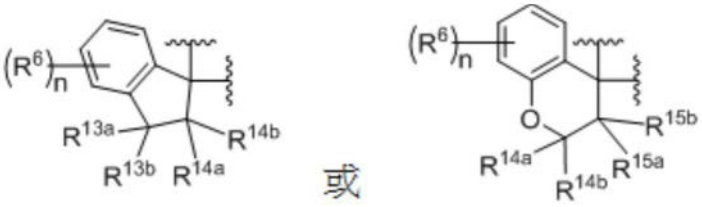
如前述[1]至[3]中的任一项所记载的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,环B为下列任一式所示者。

式:  或 

(式中,B^3、B^4、B^5、R^6及n为与前述[3]相同意义)

[5]

如前述[1]至[4]中的任一项所记载的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,环B为下列任一式所示者。

式：

(式中,R^6、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}、R^{14b}、R^{15a}、R^{15b}、及n为与前述[3]相同意义)

[6]

如前述[3]或[4]所记载的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,R^6为各自独立为卤素、氰基、羟基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、或取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基。

[7]

如前述[3]至[5]中的任一项所记载的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,R^6为各自独立为卤素、或取代或未取代的烷基氧基。

[8]

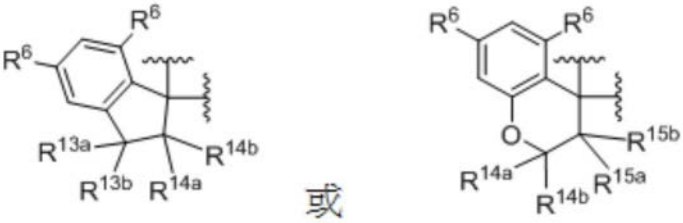
如前述[3]至[5]中的任一项所记载的化合物、或其药学上可接受的盐,环B为下列任一式所示者。

式：

(式中,R^6为各自独立为取代或未取代的烷基氧基,R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}、R^{14b}、R^{15a}、及R^{15b}为与前述[3]相同意义)

[9]

如前述[3]至[5]中的任一项所记载的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,环B为下列任一式所示者。

式：

(式中,R^6为各自独立为卤素,或取代或未取代的烷基氧基,R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}、R^{14b}、R^{15a}、及R^{15b}为与前述[3]相同意义)

[10]

如前述[1]所记载的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,环C为芳香族碳环或芳香族杂环。

[11]

如前述[1]或[10]所记载的化合物、或其药学上可接受的盐，其中，R^5为各自独立为卤素、氰基、羟基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、或取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基，

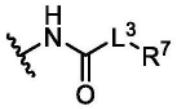
m为1至3。

[12]

如前述[1]、[10]或[11]中的任一项所记载的化合物、或其药学上可接受的盐，其中，R^{2b}为取代或未取代的烷基。

[13]

如前述[1]至[12]中的任一项所记载的化合物、或其药学上可接受的盐，其中，R^{4a}为下列所示的基，



(式中，

L^3、及R^7为与前述[1]同意义)。

[14]

如前述[1]至[13]中的任一项所记载的化合物、或其药学上可接受的盐，其中，L^3为取代或未取代的亚烷基。

[15]

如前述[14]所记载的化合物、或其药学上可接受的盐，其中，R^7为卤素、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烷基磺酰基、或式：-L-S(=O)(=N-R^N)-R^{S1}。

[16]

如前述[1]至[13]中的任一项所记载的化合物、或其药学上可接受的盐，其中，L^3为单键。

[17]

如前述[16]所记载的化合物、或其药学上可接受的盐，其中，R^7为取代或未取代的芳香族杂环基、或取代或未取代的非芳香族杂环基。

[18]

如前述[1]至[17]中的任一项所记载的化合物、或其药学上可接受的盐，其中，R^{4b}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳香族碳环基、或取代或未取代的芳香族杂环基。

[19]

如前述[1]至[18]中的任一项所记载的化合物、或其药学上可接受的盐，其中，R^{3a}及R^{3b}为氢。

[20]

如前述[1]所记载的化合物或其药学上可接受的盐,其为选自化合物I-6、I-13、I-14、I-20、I-33、I-46、I-58、I-61、I-66、I-79、I-126、I-130、I-133、I-137及I-142所组成的群组。

[20-1]

如前述[1]所记载的化合物或其药学上可接受的盐,其为选自化合物I-123、I-124、I-136、I-139、I-141、I-143、I-145及I-147所组成的群组。

[20-2]

如前述[1]所记载的化合物或其药学上可接受的盐,其为选自化合物I-151及I-153所组成的群组。

[21]

一种药物组合物,其含有前述[1]至[20]或[20-1]至[20-2]中的任一项所记载的化合物或其药学上可接受的盐。

[22]

如前述[21]所记载的药物组合物,其具有MGAT2抑制作用。

[23]

如前述[21]或[22]所记载的药物组合物,其用于与MGAT2关联的疾病的治疗或预防。

[24]

如前述[23]所记载的药物组合物、其为用于肥胖症、新陈代谢综合征、高血脂症、高中性脂肪血症、高VLDL血症、高脂肪酸血症、糖尿病或动脉硬化症的治疗或预防。

[25]

一种与MGAT2关联的疾病的治疗或预防方法,其为递送前述[1]至[20]或[20-1]至[20-2]中的任一项所记载的化合物、或其药学上可接受的盐。

[26]

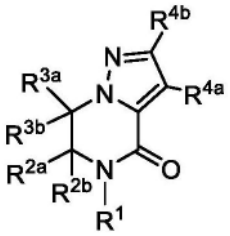
如前述[1]至[20]或[20-1]至[20-2]中的任一项所记载的化合物、或其药学上可接受的盐,其用于与MGAT2关联的疾病的治疗或预防。

[27]

一种前述[1]至[20]或[20-1]至[20-2]中的任一项所记载的化合物、或其药学上可接受的盐的用途,其用于与MGAT2关联的疾病的治疗或预防。

[0008] [1']

一种式(I)所示的化合物、或其药学上可接受的盐:



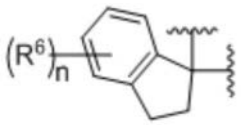
(I)

(式中,

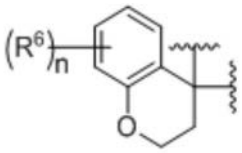
R^1为氢;

R^{2a}及R^{2b}与邻接的碳原子一起形成环B,

环B为下式所示者：



或



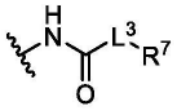
(式中,R^6为各自独立为卤素、或取代或未取代的烷基氧基,

n为1或2)；

R^{3a}为氢；

R^{3b}为氢；

R^{4a}为下式所示者：



(式中,

L^3为单键或取代或未取代的亚烷基,

R^7为卤素、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、或式：-S(=O)(=N-R^N)-R^{S1},

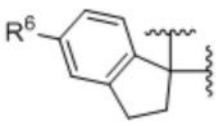
R^N为氢,

R^{S1}为取代或未取代的烷基)；

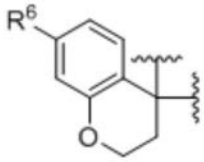
R^{4b}为取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳香族碳环基、或取代或未取代的芳香族杂环基)。

[2']

如前述[1']所记载的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,环B为下列任一式所示者。

式：

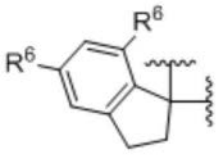
或



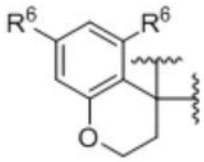
(式中,R^6为各自独立为取代或未取代的烷基氧基)

[3']

如前述[1']所记载的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,环B为下列任一式所示者。

式：

或



(式中,R^6为各自独立为卤素、或取代或未取代的烷基氧基)

[4']

如前述[1']至[3']中的任一项所记载的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,L^3为取代或未取代的亚烷基。

[5']

如前述[4']所记载的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,R^7为卤素、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烷基磺酰基、或式:-S(=O)(=N-R^N)-R^{S1}。

[6']

如前述[1']至[3']中的任一项所记载的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,L^3为单键。

[7']

如前述[6']所记载的化合物、或其药学上可接受的盐,其中,R^7为取代或未取代的芳香族杂环基、或取代或未取代的非芳香族杂环基。

[8']

如前述[1']所记载的化合物或其药学上可接受的盐、其为选自化合物I-6、I-13、I-14、I-20、I-33、I-46、I-58、I-61、I-66、I-79、I-126、I-130、I-133、I-137及I-142所组成的群组。

[8'-1]

如前述[1']所记载的化合物或其药学上可接受的盐,其为选自化合物I-123、I-124、I-136、I-139、I-141、I-143、I-145及I-147所组成的群组。

[8'-2]

如前述[1']所记载的化合物或其药学上可接受的盐,其为选自化合物I-151及I-153所组成的群组。

[9']

一种药物组合物,其含有前述[1']至[8']或[8'-1]至[8'-2]中的任一项所记载的化合物或其药学上可接受的盐。

[10']

如前述[9']所记载的药物组合物,其具有MGAT2抑制作用。

[11']

如前述[9']或[10']所记载的药物组合物,其用于与MGAT2关联的疾病的治疗或预防。

[12']

如前述[11']所记载的药物组合物,其用于肥胖症、新陈代谢综合征、高血脂症、高中性脂肪血症、高VLDL血症、高脂肪酸血症、糖尿病或动脉硬化症的治疗或预防。

[13']

一种与MGAT2关联的疾病的治疗或预防方法,其为递送前述[1']至[8']或[8'-1]至[8'-2]中的任一项所记载的化合物、或其药学上可接受的盐。

[14']

如前述[1']至[8']或[8'-1]至[8'-2]中的任一项所记载的化合物、或其药学上可接受的盐,其用于与MGAT2关联的疾病的治疗或预防。

[15']

一种前述[1']至[8']或[8'-1]至[8'-2]中的任一项所记载的化合物、或其药学上可接受的盐的用途,其用于与MGAT2关联的疾病的治疗或预防。

[发明效果]

[0009] 本发明所述的化合物具有MGAT2抑制作用,可用作肥胖症、新陈代谢综合征、高血脂症、高中性脂肪血症、高VLDL血症、高脂肪酸血症、糖尿病或动脉硬化症的预防剂、及/或治疗剂。

【实施方式】

[0010] 以下为本说明书中所使用的各用语意义的说明。各用语在没有特别的限制下,单独使用的情形,或是与其他用语组合使用的情形中,皆用于相同的意义。

如"由…构成"的用语为意指仅存在构成条件。

如"包含"的用语为意指不限定构成条件,不排除未记载的要素。

[0011] "卤素"意指包含氟原子、氯原子、溴原子及碘原子。特别优选为氟原子及氯原子。

[0012] "烷基"意指包含碳数1至15,优选为碳数1至10,更优选为碳数1至6,又更优选为碳数1至4的直链或分枝状的烃基。可列举例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、正庚基、异庚基、正辛基、异辛基、正壬基、正癸基等。

"烷基"的优选方面可列举甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基。又更优选方面可列举甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基。

[0013] "烯基"意指包含在任意位置具有1个以上双键的碳数2至15,优选为碳数2至10,更优选为碳数2至6,又更优选为碳数2至4的直链或分枝状的烃基。可列举例如乙烯基、烯丙基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、异戊二烯基、丁二烯基、戊烯基、异戊烯基、戊二烯基、己烯基、异己烯基、己二烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一碳烯基、十二碳烯基、十三碳烯基、十四碳烯基、十五碳烯基等。

"烯基"的优选方面可列举乙烯基、烯丙基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基。

[0014] "炔基"意指包含在任意位置具有1个以上叁键的碳数2至10,优选为碳数2至8,又更优选为碳数2至6,又更优选为碳数2至4的直链或分枝状的烃基。亦可进一步在任意位置具有双键。包含例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等。

"炔基"的优选方面可列举乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基。

[0015] "亚烷基"意指包含碳数1至15,优选为碳数1至10,更优选为碳数1至6,又更优选为碳数1至4的直链或分枝状的2价烃基。可列举例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基等。

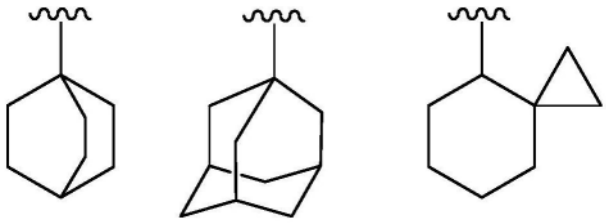
[0016] "芳香族碳环基"意指单环或2环以上的环状芳香族烃基。可列举例如苯基、萘基、蒽基、菲基等。

"芳香族碳环基"的优选方面可列举苯基。

[0017] "非芳香族碳环基"意指单环或2环以上的环状饱和烃基或环状非芳香族不饱和烃基。2环以上的"非芳香族碳环基"为包含在单环或2环以上的非芳香族碳环基,缩合有上述

“芳香族碳环基”中的环者。

进一步,“非芳香族碳环基”亦包含如下所示的桥联的基、或形成螺环的基。



单环的非芳香族碳环基优选为碳数3至16,更优选为碳数3至12,又更优选为碳数4至8。可列举例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环己二烯基等。

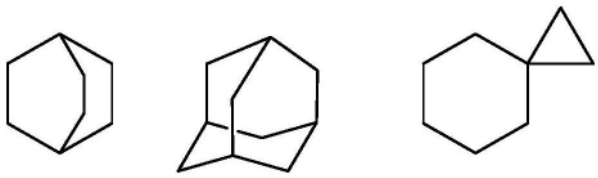
2环以上的非芳香族碳环基优选为碳数8至20,更优选为碳数8至16。可列举例如二氢茚基(indanyl group)、茚基、苊基(Acenaphthyl)、四氢萘基、芴基等。

[0018] “芳香族碳环”意指包含单环或2环以上的环状芳香族烃。可列举例如苯环、萘环、蒽环、菲环等。

“芳香族碳环”之一种方面可列举苯环、萘环。其他方面可列举苯环。

“非芳香族碳环”意指包含单环或2环以上的环状饱和烃或环状非芳香族不饱和烃。2环以上的“非芳香族碳环”亦包含在单环或2环以上的非芳香族碳环,缩合有上述“芳香族碳环”中的环者。

进一步,“非芳香族碳环”亦包含如下述的桥联的环、或形成螺环的环。



单环的非芳香族碳环优选为碳数3至16,更优选为碳数3至12,又更优选为碳数3至8。可列举例如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷、环壬烷、环癸烷、环丙烯、环丁烯、环戊烯、环己烯、环庚烯、环己二烯等。

2环以上的非芳香族碳环优选为碳数8至20,更优选为碳数8至16。可列举例如茚烷(indane)、茚(indene)、苊萘、四氢萘、芴等。

[0019] “芳香族杂环基”意指在环内具有1个以上任意地选自O、S及N的相同或不同的杂原子的单环或2环以上的芳香族环式基。2环以上的芳香族杂环基亦包含在单环或2环以上的芳香族杂环基,缩合有上述“芳香族碳环基”中的环者。

单环的芳香族杂环基优选为5至8元,更优选为5元或6元。可列举例如吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基、三嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑基等。

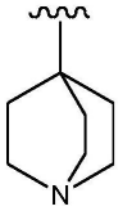
2环的芳香族杂环基优选为8至10元,更优选为9元或10元。可列举例如吲哚基、异吲哚基、吲唑基、吲哚嗪基(indolizinyl)、喹啉基、异喹啉基、噌啉基(cinnolinyl)、酞嗪基、喹唑啉基、萘啶基(Naphthyridinyl)、喹喔啉基、嘌呤基、喋啶基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、咪唑并吡啶基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡

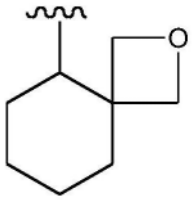
嗪并哒嗪基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基等。

3环以上的芳香族杂环基可列举例如咔唑基、吖啶基、氧杂蒽基(Xanthenyl)、吩噻嗪基、吩恶噻基、吩噁嗪基、二苯并呋喃基等。

[0020] “非芳香族杂环基”意指在环内具有1个以上任意地选自O、S及N的相同或不同的杂原子的单环或2环以上的环状非芳香族环式基。2环以上的非芳香族杂环基亦包含在单环或2环以上的非芳香族杂环基,缩合有上述“芳香族碳环基”、“非芳香族碳环基”及/或“芳香族杂环基”中的各个环者,进一步亦包含在单环或2环以上的非芳香族碳环基,缩合有上述“芳香族杂环基”中的环者。

进一步,“非芳香族杂环基”亦包含如下述的桥联的环、或形成螺环的环。





单环的非芳香族杂环基优选为3至8元,更优选为5元或6元。可列举例如二噁烷基、硫杂环丙基、环氧乙烷基(Oxiranyl)、氧杂环丁烷基(Oxetanyl)、氧杂硫杂环戊烷基(Oxathiolanyl)、氮杂环丁烷基(Azetidinyl)、硫杂环己烷基(thianyl)、四氢噻唑基、四氢吡咯基、二氢吡咯基、四氢咪唑基、二氢咪唑基、吡唑烷基、二氢吡唑基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、N-吗啉基、硫吗啉基、N-硫吗啉基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、二氢噻唑基、四氢噻唑基、四氢异噻唑基、二氢噁嗪基、六氢氮杂环庚烷基(hexahydroazepinyl)、四氢二氮杂环庚烷基、四氢哒嗪基、六氢嘧啶基、二氧杂环戊烷基、二噁嗪基、氮丙啶基、二氧杂环戊烯基(Dioxolinyl)、氧杂环庚烷基(Oxepanyl)、硫杂环戊烷基(Thiolanyl)、硫杂环己烯基(thiinyl)、噻嗪基等。

2环以上的非芳香族杂环基优选为8至20元,更优选为8至10元。可列举例如二氢吲哚基、异二氢吲哚基、苯并二氢吡喃基、异苯并二氢吡喃基等。

[0021] “芳香族杂环”意指包含在环内具有1个以上任意地选自O、S及N的相同或不同的杂原子的单环或2环以上的芳香族环。

2环以上的“芳香族杂环”亦包含在单环或2环以上的芳香族杂环,缩合有上述“芳香族碳环”中的环者。

单环的芳香族杂环优选为5至8元,更优选为5元或6元。可列举例如吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三唑、三嗪、四唑、呋喃、噻吩、异噁唑、噁唑、噁二唑、异噻唑、噻唑、噻二唑等。

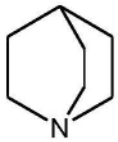
2环的芳香族杂环优选为8至10元,更优选为9元或10元。可列举例如吲哚、异吲哚、吲唑、吲哚嗪(Indolizine)、喹啉、异喹啉、噌啉(Cinnoline)、酞嗪、喹唑啉、1,5-二氮萘(Naphthyridine)、喹喔啉、嘌呤、蝶啶、苯并咪唑、苯异噁唑、苯并噁唑、苯并噁二唑、苯并异噻唑、苯并噻唑、苯并噻二唑、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、苯并三唑、咪唑并吡啶、三唑并吡啶、咪唑并噻唑、吡嗪并哒嗪、噁唑并吡啶、噻唑并吡啶等。

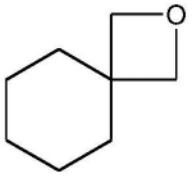
3环以上的芳香族杂环优选为11至26元,更优选为13或14元。可列举例如咔唑、吖啶、二苯并吡喃、啡噻嗪、吩恶噻、吩噁嗪、二苯并呋喃等。

“非芳香族杂环”意指包含在环内具有1个以上任意地选择氧原子、硫原子及氮原子的相同或不同杂原子的单环或2环以上的环状非芳香族环。

2环以上的“非芳香族杂环”亦包含在单环或2环以上的非芳香族杂环，缩合有上述“芳香族碳环”、“非芳香族碳环”、及/或“芳香族杂环”中的各个环者。

进一步，“非芳香族杂环”亦包含如下述的桥联的环、或形成螺环的环。





单环的非芳香族杂环优选为3至8元，更优选为5元或6元。可列举例如二噁烷、环硫乙烷(thiirane)、环氧乙烷、氧杂环丁烷、氧杂硫杂环己烷、氮杂环丁烷、硫杂环戊烷、四氢噻唑、四氢吡咯、二氢吡咯、咪唑烷、二氢咪唑、吡唑烷、吡唑啉、哌啶、哌嗪、吗啉、硫吗啉、二氢吡啶、四氢吡啶、四氢呋喃、四氢吡喃、二氢噻唑、四氢噻唑、四氢异噻唑、二氢噁嗪、六氢氮杂环庚三烯、四氢二氮杂环庚三烯、四氢哒嗪、六氢嘧啶、二氧杂环戊烷、二噁嗪、氮丙啶、二氧杂环戊烷、氧杂环庚烷(oxepan)、硫杂环戊烯、硫杂环己烯(thiin)、噻嗪等。

2环以上的非芳香族杂环优选为8至20元，更优选为8至10元。可列举例如二氢吲哚、异二氢吲哚、二氢苯并吡喃、异二氢苯并吡喃等。

[0022] “取代氨基甲酰基”、“取代硫代氨基甲酰基”、“取代甲脒基”、“取代氨基”、“取代脲基”、“取代胍基”、“取代氨基磺酰基”、“取代烷基”、“取代烯基”、“取代炔基”、“取代亚烷基”、“取代烷基氧基”、“取代烯基氧基”、“取代烷基羰基氧基”、“取代烯基羰基氧基”、“取代烷基羰基”、“取代烯基羰基”、“取代烷基氧基羰基”、“取代烯基氧基羰基”、“取代烷基硫基”、“取代烯基硫基”、“取代烷基亚磺酰基”、“取代烯基亚磺酰基”、“取代烷基磺酰基”、及“取代烯基磺酰基”的取代基可列举下列取代基。任意位置的碳原子或氮原子可与选自下列取代基的1个以上的基键结。

取代基：卤素、羟基、氰基、甲酰基、甲酰基氧基、硫甲酰基、羧基、硫羧基、二硫羧基、氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、甲脒基、氨基、羟基氨基、羟基亚氨基、迭氮基、肼基、脲基、胍基、五氟硫基、巯基、亚磺酸基、磺酸基、氨基磺酰基、三烷基硅基、烷基、烯基、炔基、卤烷基、卤烯基、卤炔基、烷基氧基、烯基氧基、炔基氧基、卤烷基氧基、卤烷基氧基烷基、烷基羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基氧基羰基、烯基氧基羰基、炔基氧基羰基、烷基硫基、烯基硫基、炔基硫基、烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、单烷基氨基磺酰基、单烯基氨基磺酰基、单炔基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、二烯基氨基磺酰基、二炔基氨基磺酰基、单烷基氨基、单烯基氨基、单炔基氨基、二烷基氨基、二烯基氨基、二炔基氨基、单烷基羰基氨基、单烯基羰基氨基、单炔基羰基氨基、二烷基羰基氨基、二烯基羰基氨基、二炔基羰基氨基、单烷基氧基羰基氨基、单烯基氧基羰基氨基、单炔基氧基羰基氨基、二烷基氧基羰基氨基、二烯基氧基羰基氨基、二炔基氧基羰基氨基、单烷基磺酰基氨基、单烯基磺酰基氨基、单炔基磺酰基氨基、二烷基磺酰基氨基、二烯基磺酰基氨基、二炔基磺酰基氨基、单烷基氨基甲酰基、单烯基氨基甲酰基、单炔基氨基甲酰基、二烷基氨基甲酰基、二烯基氨基甲酰基、二炔基氨基甲酰基、单烷基氧基氨基甲酰基、单烯基氧基氨基甲酰基、单炔基氧基氨基甲酰基、二烷

基氧基氨基甲酰基、二烯基氧基氨基甲酰基、二炔基氧基氨基甲酰基、单烷基羰基氨基甲酰基、单烯基羰基氨基甲酰基、单炔基羰基氨基甲酰基、单烷基氧基羰基氨基甲酰基、单烯基氧基羰基氨基甲酰基、单炔基氧基羰基氨基甲酰基、单烷基磺酰基氨基甲酰基、单烯基磺酰基氨基甲酰基、单炔基磺酰基氨基甲酰基、单烷基氨基磺酰基、单烯基氨基磺酰基、单炔基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、二烯基氨基磺酰基、二炔基氨基磺酰基、单烷基氧基氨基磺酰基、单烯基氧基氨基磺酰基、单炔基氧基氨基磺酰基、二烷基氧基氨基磺酰基、二烯基氧基氨基磺酰基、二炔基氧基氨基磺酰基、单烷基羰基氨基磺酰基、单烯基羰基氨基磺酰基、单炔基羰基氨基磺酰基、单烷基氧基羰基氨基磺酰基、单烯基氧基羰基氨基磺酰基、单炔基氧基羰基氨基磺酰基、单烷基磺酰基氨基磺酰基、单烯基磺酰基氨基磺酰基、单炔基磺酰基氨基磺酰基、可被取代基群A取代的芳香族碳环基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环基、可被取代基群A取代的芳香族杂环基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环基、可被取代基群A取代的芳香族碳环氧基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环氧基、可被取代基群A取代的芳香族杂环氧基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环氧基、可被取代基群A取代的芳香族碳环羰基氧基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环羰基氧基、可被取代基群A取代的芳香族杂环羰基氧基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环羰基氧基、可被取代基群A取代的芳香族碳环羰基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环羰基、可被取代基群A取代的芳香族杂环羰基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环羰基、可被取代基群A取代的芳香族碳环氧基羰基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环氧基羰基、可被取代基群A取代的芳香族杂环氧基羰基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环氧基羰基、可被取代基群A取代的芳香族碳环硫基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环硫基、可被取代基群A取代的芳香族杂环硫基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环硫基、可被取代基群A取代的芳香族碳环亚磺酰基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环亚磺酰基、可被取代基群A取代的芳香族杂环亚磺酰基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环亚磺酰基、可被取代基群A取代的芳香族碳环磺酰基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环磺酰基、可被取代基群A取代的芳香族杂环磺酰基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环磺酰基、可被取代基群A取代的芳香族碳环烷基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环烷基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基、可被取代基群A取代的芳香族碳环烷基氧基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环烷基氧基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基氧基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基氧基、可被取代基群A取代的芳香族碳环烷基羰基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环烷基羰基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基羰基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基羰基、非芳香族碳环烷基氧基羰基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基氧基羰基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基氧基羰基、可被取代基群A取代的芳香族碳环烷基硫基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环烷基硫基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基硫基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基硫基、可被取代基群A取代的芳香族碳环烷基亚磺酰基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环烷基亚磺酰基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基亚磺酰基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基亚磺酰基、可被取代基群A取代的芳香族碳环烷基磺酰基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环烷基磺酰基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基磺酰基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基磺酰基、可

被取代基群A取代的芳香族碳环烷基氨基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环烷基氨基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基氨基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基氨基、可被取代基群A取代的芳香族碳环烷基羰基氨基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环烷基羰基氨基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基羰基氨基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基羰基氨基、可被取代基群A取代的芳香族碳环烷基氧基羰基氨基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环烷基氧基羰基氨基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基氧基羰基氨基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基氧基羰基氨基、可被取代基群A取代的芳香族碳环烷基磺酰基氨基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环烷基磺酰基氨基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基磺酰基氨基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基磺酰基氨基、可被取代基群A取代的芳香族碳环氧基烷基氨基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环氧基烷基氨基、可被取代基群A取代的芳香族杂环氧基烷基氨基、及可被取代基群A取代的非芳香族杂环氧基烷基氨基。

“可被取代基群A取代的”意指任意位置的碳原子、氮原子或硫原子可与选自取代基群A的1个以上的基键结。

取代基群A:氧代基、卤素、羟基、烷基、卤烷基、羟基烷基、烷基氧基、卤烷基氧基、烷基氧基羰基烷基、单烷基氨基、二烷基氨基、芳香族碳环基、芳香族杂环基、及芳香族碳环氧基。

下述“可被取代基群B取代”亦相同。

取代基群B:卤素、烷基、及卤烷基。

[0023] “取代非芳香族碳环”、“取代非芳香族杂环”、“取代芳香族碳环基”、“取代非芳香族碳环基”、“取代芳香族杂环基”、“取代非芳香族杂环基”、“取代芳香族碳环氧基”、“取代非芳香族碳环氧基”、“取代芳香族杂环氧基”、“取代非芳香族杂环氧基”、“取代芳香族碳环羰基氧基”、“取代非芳香族碳环羰基氧基”、“取代芳香族杂环羰基氧基”、“取代非芳香族杂环羰基氧基”、“取代芳香族碳环羰基”、“取代非芳香族碳环羰基”、“取代芳香族杂环羰基”、“取代非芳香族杂环羰基”、“取代芳香族碳环氧基羰基”、“取代非芳香族碳环氧基羰基”、“取代芳香族杂环氧基羰基”、“取代非芳香族杂环氧基羰基”、“取代芳香族碳环硫基”、“取代非芳香族碳环硫基”、“取代芳香族杂环硫基”、“取代非芳香族杂环硫基”、“取代芳香族碳环亚磺酰基”、“取代非芳香族碳环亚磺酰基”、“取代芳香族杂环亚磺酰基”、“取代非芳香族杂环亚磺酰基”、“取代芳香族碳环磺酰基”、“取代非芳香族碳环磺酰基”、“取代芳香族杂环磺酰基”、及“取代非芳香族杂环磺酰基”的“芳香族碳环”、“非芳香族碳环”、“芳香族杂环”及“非芳香族杂环”的环上取代基可列举下列取代基。环上的任意位置的原子可与选自下列取代基的1个以上的基键结。

取代基:氧代基、卤素、羟基、氰基、甲酰基、甲酰基氧基、硫甲酰基、羧基、硫羧基、二硫羧基、氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基、甲脒基、氨基、羟基氨基、亚氨基、羟基亚氨基、迭氮基、肼基、脲基、胍基、五氟硫基、巯基、亚磺酸基、磺酸基、氨基磺酰基、三烷基硅基、烷基、烯基、炔基、卤烷基、烷基氧基、烯基氧基、炔基氧基、卤烷基氧基、卤烯基氧基、卤炔基氧基、烷基氧基烷基氧基、卤烷基氧基烷基氧基、羟基烷基、烷基羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷基氧基羰基、烯基氧基羰基、炔基氧基羰基、烷基硫基、烯基硫基、炔基硫基、烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基、烷基磺酰基、烯基

磺酰基、炔基磺酰基、单烷基氨基磺酰基、单烯基氨基磺酰基、单炔基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、二烯基氨基磺酰基、二炔基氨基磺酰基、单烷基氨基、单烯基氨基、单炔基氨基、单卤烷基氨基、二烷基氨基、二烯基氨基、二炔基氨基、单烷基羰基氨基、单烯基羰基氨基、单炔基羰基氨基、单卤烷基羰基氨基、二烷基羰基氨基、二烯基羰基氨基、二炔基羰基氨基、单烷基氧基羰基氨基、单烯基氧基羰基氨基、单炔基氧基羰基氨基、二烷基氧基羰基氨基、二烯基氧基羰基氨基、二炔基氧基羰基氨基、单烷基磺酰基氨基、单烯基磺酰基氨基、单炔基磺酰基氨基、二烷基磺酰基氨基、二烯基磺酰基氨基、二炔基磺酰基氨基、烷基亚氨基、烯基亚氨基、炔基亚氨基、烷基氧基亚氨基、烯基氧基亚氨基、炔基氧基亚氨基、单烷基氨基甲酰基、单烯基氨基甲酰基、单炔基氨基甲酰基、二烷基氨基甲酰基、二烯基氨基甲酰基、二炔基氨基甲酰基、单烷基氧基氨基甲酰基、单烯基氧基氨基甲酰基、单炔基氧基氨基甲酰基、二烷基氧基氨基甲酰基、二烯基氧基氨基甲酰基、二炔基氧基氨基甲酰基、单烷基羰基氨基甲酰基、单烯基羰基氨基甲酰基、单炔基羰基氨基甲酰基、单烷基氧基羰基氨基甲酰基、单烯基氧基羰基氨基甲酰基、单炔基氧基羰基氨基甲酰基、单烷基磺酰基氨基甲酰基、单烯基磺酰基氨基甲酰基、单炔基磺酰基氨基甲酰基、单烷基氨基磺酰基、单烯基氨基磺酰基、单炔基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、二烯基氨基磺酰基、二炔基氨基磺酰基、单烷基氧基氨基磺酰基、单烯基氧基氨基磺酰基、单炔基氧基氨基磺酰基、二烷基氧基氨基磺酰基、二烯基氧基氨基磺酰基、二炔基氧基氨基磺酰基、单烷基羰基氨基磺酰基、单烯基羰基氨基磺酰基、单炔基羰基氨基磺酰基、单烷基氧基羰基氨基磺酰基、单烯基氧基羰基氨基磺酰基、单炔基氧基羰基氨基磺酰基、单烷基磺酰基氨基磺酰基、单烯基磺酰基氨基磺酰基、单炔基磺酰基氨基磺酰基、可被取代基群A取代的芳香族碳环基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环基、可被取代基群A取代的芳香族杂环基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环基、可被取代基群A取代的芳香族碳环氧基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环氧基、可被取代基群A取代的芳香族杂环氧基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环氧基、可被取代基群A取代的芳香族碳环羰基氧基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环羰基氧基、可被取代基群A取代的芳香族杂环羰基氧基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环羰基氧基、可被取代基群A取代的芳香族碳环羰基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环羰基、可被取代基群A取代的芳香族杂环羰基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环羰基、可被取代基群A取代的芳香族碳环氧基羰基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环氧基羰基、可被取代基群A取代的芳香族杂环氧基羰基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环氧基羰基、可被取代基群A取代的芳香族碳环硫基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环硫基、可被取代基群A取代的芳香族杂环硫基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环硫基、可被取代基群A取代的芳香族碳环亚磺酰基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环亚磺酰基、可被取代基群A取代的芳香族杂环亚磺酰基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环亚磺酰基、可被取代基群A取代的芳香族碳环磺酰基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环磺酰基、可被取代基群A取代的芳香族杂环磺酰基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环磺酰基、可被取代基群A取代的芳香族碳环氨基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环氨基、可被取代基群A取代的芳香族杂环氨基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环氨基、可被取代基群A取代的芳香族碳环烷基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环烷基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基、可被取代基群A取代的芳香族碳环烷基氧基、可被取代基群A取代的非

芳香族碳环烷基氧基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基氧基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基氧基、可被取代基群A取代的芳香族碳环烷基羰基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环烷基羰基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基羰基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基羰基、可被取代基群A取代的芳香族碳环烷基氧基羰基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环烷基氧基羰基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基氧基羰基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基氧基羰基、可被取代基群A取代的芳香族碳环烷基硫基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环烷基硫基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基硫基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基硫基、可被取代基群A取代的芳香族碳环烷基亚磺酰基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环烷基亚磺酰基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基亚磺酰基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基亚磺酰基、可被取代基群A取代的芳香族碳环烷基磺酰基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环烷基磺酰基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基磺酰基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基磺酰基、可被取代基群A取代的芳香族碳环烷基氨基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环烷基氨基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基氨基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基氨基、可被取代基群A取代的芳香族碳环烷基羰基氨基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环烷基羰基氨基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基羰基氨基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基羰基氨基、可被取代基群A取代的芳香族碳环烷基氧基羰基氨基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环烷基氧基羰基氨基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基氧基羰基氨基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基氧基羰基氨基、可被取代基群A取代的芳香族碳环烷基磺酰基氨基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环烷基磺酰基氨基、可被取代基群A取代的芳香族杂环烷基磺酰基氨基、可被取代基群A取代的非芳香族杂环烷基磺酰基氨基、可被取代基群A取代的芳香族碳环氧基烷基氨基、可被取代基群A取代的非芳香族碳环氧基烷基氨基、可被取代基群A取代的芳香族杂环氧基烷基氨基、及可被取代基群A取代的非芳香族杂环氧基烷基氨基。

[0024] 式(I)所示的化合物中的各取代基的方面及优选方面如下所示。优选为下述所示的各取代基的各个方面的可能组合的化合物。

[0025] R^1可列举:氢、羟基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基、取代或未取代的芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环磺酰基、或取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基。

R^1的优选方面可举出氢或羟基。

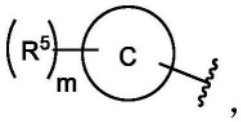
R^1的更优选方面可举出氢。

R^1被取代时的取代基例可列举:卤素、羟基、氨基、烷基、单烷基氨基、二烷基氨基、芳香族碳环基、非芳香族碳环基、芳香族杂环基、或非芳香族杂环基。

[0026] R^{2a}及R^{2b}优选方面为与邻接的碳原子一起形成环B者。

R^{2a}及R^{2b}的其他方面优选为下述方面，

R^{2a}为下式所示者：



，

R^{2b}为氢、氰基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、或取代或未取代的烷基磺酰基。

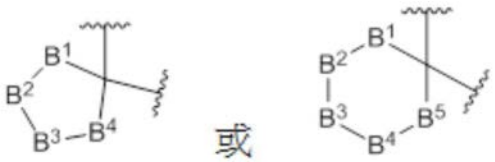
R^{2b}更优选方面为氢或取代或未取代的烷基。

R^{2b}特别优选方面可举出取代或未取代的烷基，特别优选为烷基、卤烷基。

此外，R^{2b}被取代时的取代基的实例可举出卤素。

[0027] 环B可列举取代或未取代的非芳香族碳环、或取代或未取代的非芳香族杂环。

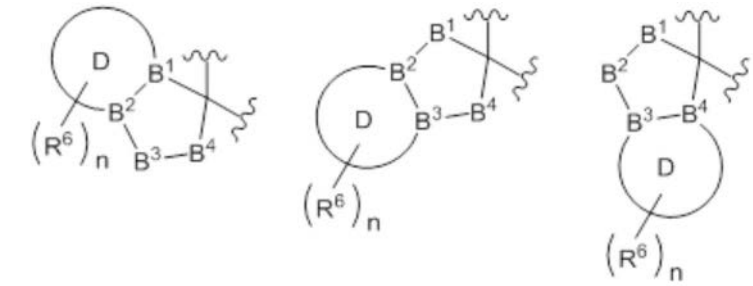
环B的优选方面可举出下列式所示者：

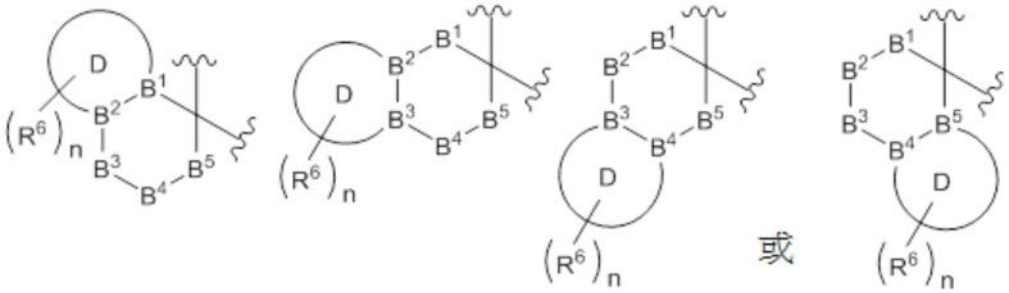


或

。

环B的更优选方面可举出下列式所示者：

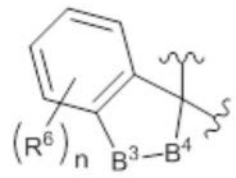
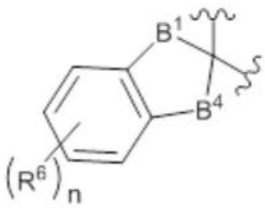
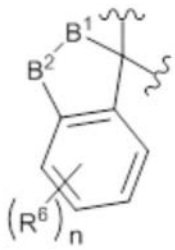
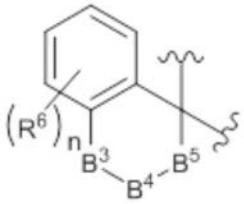
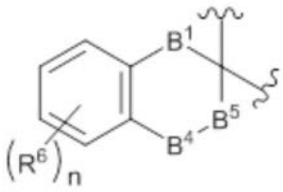
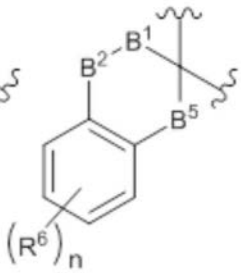
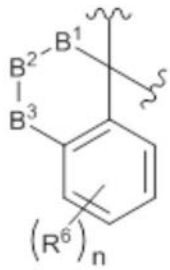




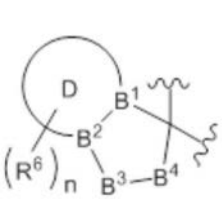
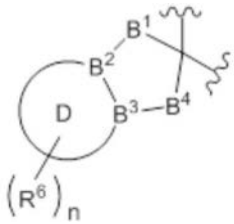
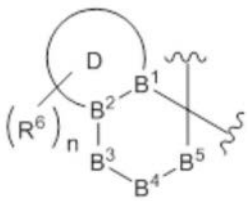
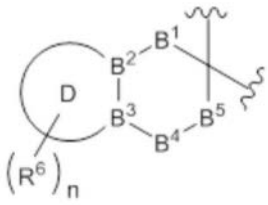
或

。

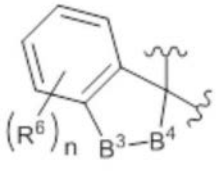
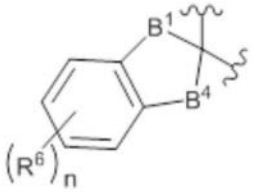
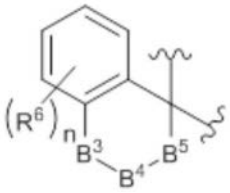
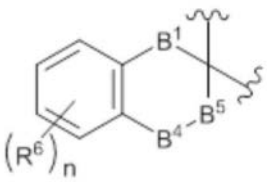
环B的特别优选方面可举出下列式所示者：







或

。

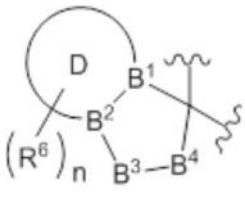
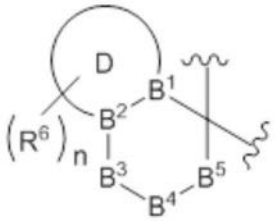
环B的其他优选方面可举出下列式所示者：




或


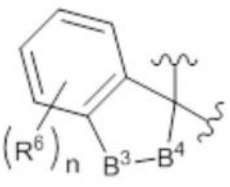
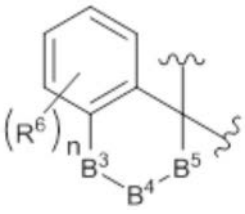
更优选可举出下列式所示者：




或


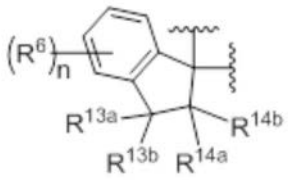
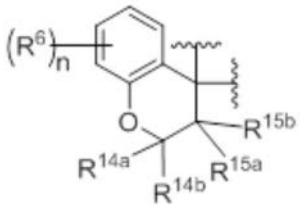
环B的其他优选方面可举出下列式所示者：


或


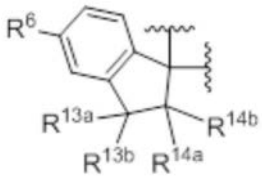
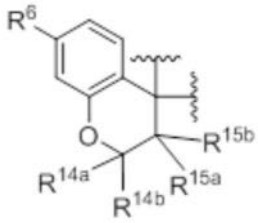
更优选可举出下列式所示者：


或


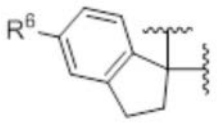
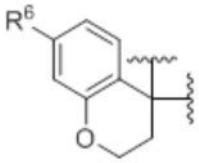
特别优选可举出下列式所示者：


或

。

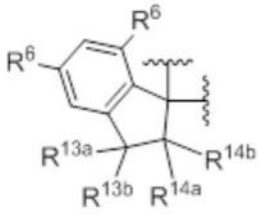
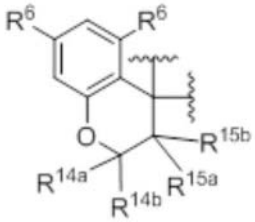
环B的其他优选方面可举出下列式所示者：


或

，

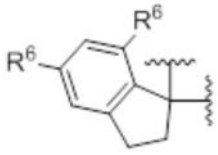
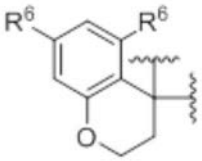
更优选可举出下列式所示者：


或

。

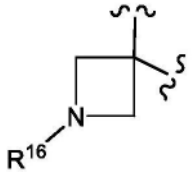
环B的其他优选方面可举出下列式所示者：


或

，

更优选可举出下列式所示者：


或

。

[0028] 环B的另外其他方面可举出下式所示者：


。

[0029] 环D可列举芳香族碳环、非芳香族碳环、芳香族杂环、或非芳香族杂环。

环D的优选方面可举出芳香族碳环。

[0030] B^1可列举$CR^{11a}R^{11b}$、NR^{11c}、O、或S。

B^1的优选方面可列举$CR^{11a}R^{11b}$。

B^1的更优选方面可举出C。

[0031] B^2可列举$CR^{12a}R^{12b}$、NR^{12c}、O、或S。

B^2的优选方面可举出$CR^{12a}R^{12b}$。

B^2的更优选方面可举出C。

[0032] B^3可列举$CR^{13a}R^{13b}$、NR^{13c}、O、或S。

B^3的优选方面可举出$CR^{13a}R^{13b}$、或O。

B^3的优选具体方面可列举例如CH_2、或O。

[0033] B^4可列举$CR^{14a}R^{14b}$、NR^{14c}、O、或S。

B^4的优选方面可举出$CR^{14a}R^{14b}$。

B^4的优选具体方面可列举CH_2、或CF_2。

[0034] B^5可列举$CR^{15a}R^{15b}$、NR^{15c}、O、或S。

B^5的优选方面可举出$CR^{15a}R^{15b}$。

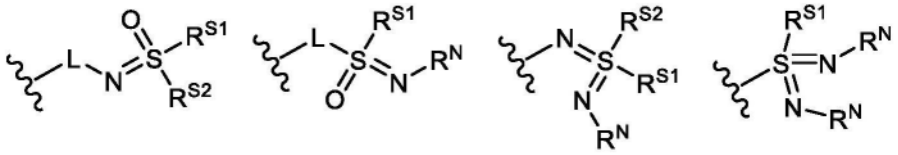
B^5的优选具体方面可列举CH_2。

[0035] 但是,-B^1-B^2-B^3-B^4-或-B^1-B^2-B^3-B^4-B^5-不是如-O-O-O-O-或-S-S-S-S-等那样N、O、及S中的任1种原子连续键结3个以上。

[0036] R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、及R^{15a}为可列举各自独立为:氢、卤素、羟基、氰基、羧基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的硫代氨基甲酰基、取代或未取代的甲脒基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的脲基、取代或未取代的胍基、五氟硫基、磺酸基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烯基氧基、取代或未取代的烷基羰基氧基、取代或未取代的烯基羰基氧基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烯基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的烯基氧基羰基、取代或未取代的烷基硫基、取代或未取代的烯基硫基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的烯基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的烯基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环氧基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基、取代或未取代的芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的芳香族碳环硫基、取代或未取代的非芳香族碳环硫基、取代或未取代的芳香族杂环硫基、取代或未取代的非芳香族杂环硫基、取代或未取代的芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基、式:-L-N=S(=O)(-R^{S1})-R^{S2}、式:-L-S(=O)(=N-R^N)-R^{S1}、式:-N=S(=N-R^N)(-R^{S1})-R^{S2}、或式:-S(=N-R^N)$_2$-R^{S1}所示的基。

在此,式:-L-N=S(=O)(-R^{S1})-R^{S2}、式:-L-S(=O)(=N-R^N)-R^{S1}、式:-N=S(=N-R^N)

(-R^{S1})-R^{S2}、式:-S(=N-R^{N})$_2$-R^{S1}所示的基为各自具有下述化学结构的基。



R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、及R^{15a}的优选方面可举出各自独立为氢、卤素、或取代或未取代的烷基。

R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、及R^{15a}的更优选方面可举出氢或卤素。

R^{11a}、R^{12a}、R^{13a}、R^{14a}、及R^{15a}被取代时的取代基为各自独立为卤素、羟基、氨基、烷基、单烷基氨基、二烷基氨基、芳香族碳环基、非芳香族碳环基、芳香族杂环基、或非芳香族杂环基。

[0037] R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}、及R^{15b}为可列举各自独立为:氢、卤素、羟基、氰基、羧基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的硫代氨基甲酰基、取代或未取代的甲脒基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的脲基、取代或未取代的胍基、五氟硫基、磺酸基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烯基氧基、取代或未取代的烷基羰基氧基、取代或未取代的烯基羰基氧基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烯基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的烯基氧基羰基、取代或未取代的烷基硫基、取代或未取代的烯基硫基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的烯基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的烯基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环氧基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基、取代或未取代的芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的芳香族碳环硫基、取代或未取代的非芳香族碳环硫基、取代或未取代的芳香族杂环硫基、取代或未取代的非芳香族杂环硫基、取代或未取代的芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基、式:-L-N=S(=O)(-R^{S1})-R^{S2}、式:-L-S(=O)(=N-R^{N})-R^{S1}、式:-N=S(=N-R^{N})(-R^{S1})-R^{S2}、或式:-S(=N-R^{N})$_2$-R^{S1}所示的基。

R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}、及R^{15b}的优选方面可举出氢、或卤素。

R^{11b}、R^{12b}、R^{13b}、R^{14b}、及R^{15b}被取代时的取代基为各自独立为卤素、羟基、氨基、烷基、单烷基氨基、二烷基氨基、芳香族碳环基、非芳香族碳环基、芳香族杂环基、或非芳香族杂环基。

[0038] R^{11c}、R^{12c}、R^{13c}、R^{14c}、及R^{15c}为可列举各自独立为氢、氰基、取代或未取代的氨基甲酰

基、取代或未取代的硫代氨基甲酰基、取代或未取代的甲脒基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的脲基、取代或未取代的胍基、五氟硫基、磺酸基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烯基氧基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烯基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的烯基氧基羰基、取代或未取代的烷基硫基、取代或未取代的烯基硫基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的烯基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的烯基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环氧基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基、取代或未取代的芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的芳香族碳环硫基、取代或未取代的非芳香族碳环硫基、取代或未取代的芳香族杂环硫基、取代或未取代的非芳香族杂环硫基、取代或未取代的芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环磺酰基、或取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基。

R^{11c}、R^{12c}、R^{13c}、R^{14c}、及R^{15c}的优选方面可举出各自独立为氢、卤素、或取代或未取代的烷基。

R^{11c}、R^{12c}、R^{13c}、R^{14c}、及R^{15c}的更优选方面可举出氢。

R^{11c}、R^{12c}、R^{13c}、R^{14c}、及R^{15c}被取代时的取代基为各自独立为卤素、羟基、氨基、烷基、单烷基氨基、二烷基氨基、芳香族碳环基、非芳香族碳环基、芳香族杂环基、或非芳香族杂环基。

[0039] R^{11a}与R^{12a}、R^{12a}与R^{13a}、R^{13a}与R^{14a}、及/或R^{14a}与R^{15a}为可与邻接的碳原子一起形成取代或未取代的芳香族碳环、取代或未取代的非芳香族碳环、取代或未取代的芳香族杂环、或取代或未取代的非芳香族杂环,及/或

R^{11c}与R^{12a}、R^{11c}与R^{12c}、R^{12c}与R^{11a}、R^{12c}与R^{13a}、R^{12c}与R^{13c}、R^{13c}与R^{12a}、R^{13c}与R^{14a}、R^{13c}与R^{14c}、R^{14c}与R^{13a}、R^{14c}与R^{15a}、R^{14c}与R^{15c}、及/或R^{15c}与R^{14a}为可与邻接的原子一起形成取代或未取代的芳香族杂环或取代或未取代的非芳香族杂环,及/或

R^{11a}与R^{13a}、R^{11a}与R^{13c}、R^{11a}与R^{14a}、R^{11a}与R^{14c}、R^{11a}与R^{15a}、R^{11a}与R^{15c}、R^{11c}与R^{13a}、R^{11c}与R^{13c}、R^{11c}与R^{14a}、R^{11c}与R^{14c}、R^{11c}与R^{15a}、R^{11c}与R^{15c}、R^{12a}与R^{14a}、R^{12a}与R^{14c}、R^{12a}与R^{15a}、R^{12a}与R^{15c}、R^{12c}与R^{14a}、R^{12c}与R^{14c}、R^{12c}与R^{15a}、R^{12c}与R^{15c}、R^{13a}与R^{15a}、R^{13a}与R^{15c}、R^{13c}与R^{15a}、及/或R^{13c}与R^{15c}为可一起形成可插入杂原子的C2-C4桥联,及/或

R^{11b}与R^{12b}、R^{11b}与R^{12c}、R^{11c}与R^{12b}、R^{11c}与R^{12c}、R^{12b}与R^{13b}、R^{12b}与R^{13c}、R^{12c}与R^{13b}、R^{12c}与R^{13c}、R^{13b}与R^{14b}、R^{13b}与R^{14c}、R^{13c}与R^{14b}、R^{13c}与R^{14c}、R^{14b}与R^{15b}、R^{14b}与R^{15c}、R^{14c}与R^{15b}、及/或R^{14c}与R^{15c}为可一起键结。

[0040] n可举出1至4的整数。

n的优选方面为1至3的整数。

n的更优选方面为1或2。

[0041] R^{S1}及R^{S2}为各自独立为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、或取代或未取代的非芳香族杂环基,或者是,与相同硫原子键结的R^{S1}及R^{S2}为可与该硫原子一起形成取代或未取代的非芳香族杂环。

R^{S1}及R^{S2}的优选方面可举出各自独立为氢、或取代或未取代的烷基。

R^{S1}及R^{S2}的更优选方面可举出氢。

R^{S1}及R^{S2}被取代时的取代基的实例可列举各自独立为:卤素、羟基、氨基、烷基、烷基氧基、单烷基氨基、二烷基氨基、芳香族碳环基、非芳香族碳环基、芳香族杂环基、或非芳香族杂环基。

[0042] R^{N}为可列举各自独立为:氢、氰基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、或取代或未取代的非芳香族杂环羰基。

R^{N}的优选方面可举出各自独立为氢、或取代或未取代的烷基。

R^{N}的更优选方面可举出各自独立为取代或未取代的烷基。

R^{N}被取代时的取代基的实例可列举各自独立为:卤素、羟基、氨基、烷基、烷基氧基、单烷基氨基、二烷基氨基、芳香族碳环基、非芳香族碳环基、芳香族杂环基、或非芳香族杂环基等。

[0043] L为可列举各自独立为单键、亚烷基或C(=O)。

L的优选方面可举出各自独立为单键或亚烷基。

L的更优选方面可举出单键。

[0044] m可举出1至5的整数。

m的优选方面为1至3的整数。

m的更优选方面为1或2。

[0045] 环C为可列举:芳香族碳环、芳香族杂环、非芳香族碳环、或非芳香族杂环。

环C的优选方面可举出芳香族碳环、或芳香族杂环。

环C的更优选方面可举出苯、萘、茚烷、吡啶、嘧啶、吡唑、哌啶、哌嗪、苯并二噁唑、苯并噻吩、或噻唑。

环C的又更优选方面可举出苯或吡啶。

环C的特别优选方面可举出苯。

[0046] R^{5}为可列举各自独立为:卤素、羟基、氰基、羧基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的硫代氨基甲酰基、取代或未取代的甲脒基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的脲基、取代或未取代的胍基、五氟硫基、磺酸基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烯基氧基、取代或未取代的烷基羰基氧基、取代或未取代的烯基羰基氧基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烯基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的烯基氧基羰基、取代或未取代的烷基硫基、取代或未取代的烯基硫基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代

或未取代的烯基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的烯基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环氧基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基、取代或未取代的芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的芳香族碳环硫基、取代或未取代的非芳香族碳环硫基、取代或未取代的芳香族杂环硫基、取代或未取代的非芳香族杂环硫基、取代或未取代的芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基、式：-L-N＝S(＝O)(-R^{S1})-R^{S2}、式：-L-S(＝O)(＝N-R^{N})-R^{S1}、式：-N＝S(＝N-R^{N})(-R^{S1})-R^{S2}、或式：-S(＝N-R^{N})$_2$-R^{S1}所示的基。

R^5的优选方面可举出各自独立为：卤素、氰基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、或取代或未取代的非芳香族杂环氧基。

R^5的更优选方面为可列举各自独立为：卤素、氰基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、或取代或未取代的非芳香族杂环氧基。

R^5的更优选方面可举出各自独立为：卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、或取代或未取代的非芳香族杂环氧基。

R^5的特别优选方面可列举：卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的非芳香族碳环基、或取代或未取代的非芳香族杂环基。

R^5被取代时的取代基的实例可列举：卤素、烷基、卤烷基、氰基烷基、烷基氧基烷基、卤烷基羰基、非芳香族碳环基、非芳香族杂环基、非芳香族碳环烷基、芳香族杂环烷基、非芳香族杂环烷基。

[0047] R^{3a}可列举：氢、卤素、羟基、氰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环基氧基、取代或未取代的非芳香族碳环基氧基、取代或未取代的芳香族杂环基氧基、取代或未取代的非芳香族杂环基氧基、取代或未取代的芳香族碳环基磺酰基、取代或未

取代的非芳香族碳环基磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环基磺酰基、或取代或未取代的非芳香族杂环基磺酰基。

R^{3a}的优选方面可举出氢。

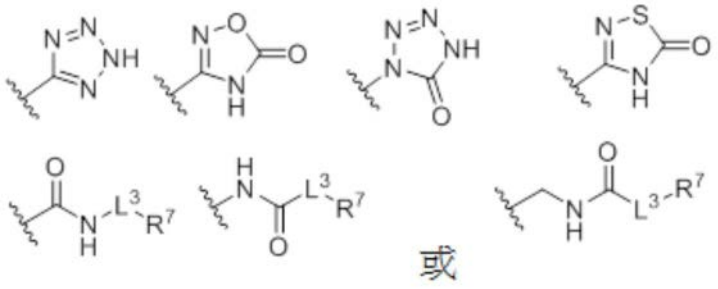
R^{3a}被取代时的取代基的实例可列举：卤素、羟基、氨基、烷基、单烷基氨基、二烷基氨基、芳香族碳环基、非芳香族碳环基、芳香族杂环基、或非芳香族杂环基。

[0048] R^{3b}可列举：氢、卤素、羟基、氰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环基氧基、取代或未取代的非芳香族碳环基氧基、取代或未取代的芳香族杂环基氧基、取代或未取代的非芳香族杂环基氧基、取代或未取代的芳香族碳环基磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环基磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环基磺酰基、或取代或未取代的非芳香族杂环基磺酰基。

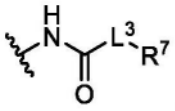
R^{3b}的优选方面可举出氢。

R^{3b}被取代时的取代基的实例可列举：卤素、羟基、氨基、烷基、单烷基氨基、二烷基氨基、芳香族碳环基、非芳香族碳环基、芳香族杂环基、或非芳香族杂环基。

[0049] R^{4a}可举出下列式所示者：



。

R^{4a}的更优选方面可举出  。

[0050] R^{4b}可列举：卤素、氰基、羧基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的硫代氨基甲酰基、取代或未取代的甲脒基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的脲基、取代或未取代的胍基、五氟硫基、磺酸基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烯基氧基、取代或未取代的烷基羰基氧基、取代或未取代的烯基羰基氧基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烯基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的烯基氧基羰基、取代或未取代的烷基硫基、取代或未取代的烯基硫基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的烯基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的烯基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环氧基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未

取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基、取代或未取代的芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的芳香族碳环硫基、取代或未取代的非芳香族碳环硫基、取代或未取代的芳香族杂环硫基、取代或未取代的非芳香族杂环硫基、取代或未取代的芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基、式：-L-N＝S(＝O)(-R^{S1})-R^{S2}、式：-L-S(＝O)(＝N-R^{N})-R^{S1}、式：-N＝S(＝N-R^{N})(-R^{S1})-R^{S2}、或式：-S(＝N-R^{N})$_2$-R^{S1}所示的基。

R^{4b}的优选方面可举出：取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、或取代或未取代的非芳香族杂环基。

R^{4b}的更优选方面可举出：取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳香族碳环基、或取代或未取代的芳香族杂环基。

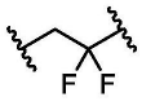
R^{4b}被取代时的取代基的实例可列举：卤素、羟基、氰基、烷基、烯基、卤烷基、羟基烷基、烷基氧基、卤烷基氧基、烷基磺酰基、二烷基氨基、可被取代基群B取代的芳香族碳环基、可被取代基群B取代的非芳香族碳环基、可被取代基群B取代的芳香族杂环基、及可被取代基群B取代的非芳香族杂环基。

R^{4b}被取代时的优选取代基可列举：卤素、氰基、烷基、卤烷基、羟基烷基、烷基氧基、卤烷基氧基、烷基磺酰基、可被取代基群B取代的芳香族碳环基、可被取代基群B取代的非芳香族碳环基、可被取代基群B取代的芳香族杂环基、可被取代基群B取代的非芳香族杂环基、可被取代基群B取代的芳香族碳环氧基、可被取代基群B取代的非芳香族碳环氧基、可被取代基群B取代的芳香族杂环氧基、及可被取代基群B取代的非芳香族杂环氧基。

[0051] L^3可列举单键或取代或未取代的亚烷基。

L^3的优选方面为单键、非取代的亚烷基、或经卤素取代的亚烷基。

L^3的优选具体方面可列举单键、亚甲基、或下式所示者：



。

[0052] R^7可列举：氢、卤素、羟基、氰基、羧基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的硫代氨基甲酰基、取代或未取代的甲脒基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的脲基、取代或未取代的胍基、五氟硫基、磺酸基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烯基氧基、取代或未取代的烷基羰基氧基、取代或未取代的烯基羰基氧基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烯基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的烯基氧基羰基、取代或未取代的烷基硫基、取代或未取代的烯基硫基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的烯基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的烯基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂

环基、取代或未取代的芳香族碳环氧基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基、取代或未取代的芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的芳香族碳环硫基、取代或未取代的非芳香族碳环硫基、取代或未取代的芳香族杂环硫基、取代或未取代的非芳香族杂环硫基、取代或未取代的芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基、式：-N＝S(＝O)(-R^{S1})-R^{S2}、式：-S(＝O)(＝N-R^{N})-R^{S1}、式：-N＝S(＝N-R^{N})(-R^{S1})-R^{S2}、或式：-S(＝N-R^{N})$_2$-R^{S1}所示的基。

R^7的优选方面可举出：卤素、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、式：-S(＝O)(＝N-R^{N})-R^{S1}所示的基。

R^7被取代时的取代基的实例可列举：氧代基、卤素、氰基、羟基、烷基、卤烷基、烷基氧基、卤烷基氧基、羟基烷基、烷基羰基、或烷基磺酰基。

[0053] R^6可列举各自独立为：卤素、羟基、氰基、羧基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的硫代氨基甲酰基、取代或未取代的甲脒基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的脲基、取代或未取代的胍基、五氟硫基、磺酸基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烯基氧基、取代或未取代的烷基羰基氧基、取代或未取代的烯基羰基氧基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烯基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的烯基氧基羰基、取代或未取代的烷基硫基、取代或未取代的烯基硫基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的烯基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的烯基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环氧基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基氧基、取代或未取代的芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基、取代或未取代的芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的芳香族碳环硫基、取代或未取代的非芳香族碳环硫基、取代或未取代的芳香族杂环硫基、取代或未取代的非芳香族杂环硫基、取代或未取代的芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环磺酰基、取代或未取代

的非芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基、式：-L-N＝S(＝O)(-R^{S1})-R^{S2}、式：-L-S(＝O)(＝N-R^{N})-R^{S1}、式：-N＝S(＝N-R^{N})(-R^{S1})-R^{S2}、或式：-S(＝N-R^{N})$_2$-R^{S1}所示的基。

R^6的优选方面可举出各自独立为：卤素、氰基、羟基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、或取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基。

R^6的更优选方面可举出各自独立为：卤素、或取代或未取代的烷基氧基。

R^6的又更优选方面为各自独立为：卤素、或卤烷基氧基。

R^6被取代时的取代基的实例可列举：卤素、烷基、卤烷基、氰基烷基、羟基烷基、烷基氧基、卤烷基氧基、烷基氧基烷基、卤烷基羰基、烷基氧基羰基烷基、可被取代基群B取代的芳香族碳环基、可被取代基群B取代的非芳香族碳环基、可被取代基群B取代的芳香族杂环基、可被取代基群B取代的非芳香族杂环基、可被取代基群B取代的芳香族碳环氧基、可被取代基群B取代的非芳香族碳环氧基、可被取代基群B取代的芳香族杂环氧基、及可被取代基群B取代的非芳香族杂环氧基。

[0054] R^{16}可列举：氢、取代或未取代的氨基甲酰基、取代或未取代的硫代氨基甲酰基、取代或未取代的甲脒基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的脲基、取代或未取代的胍基、五氟硫基、磺酸基、取代或未取代的氨基磺酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的烷基氧基、取代或未取代的烯基氧基、取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烯基羰基、取代或未取代的烷基氧基羰基、取代或未取代的烯基氧基羰基、取代或未取代的烷基硫基、取代或未取代的烯基硫基、取代或未取代的烷基亚磺酰基、取代或未取代的烯基亚磺酰基、取代或未取代的烷基磺酰基、取代或未取代的烯基磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环氧基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基、取代或未取代的芳香族杂环氧基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代的芳香族杂环羰基、取代或未取代的非芳香族杂环羰基、取代或未取代的芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族碳环氧基羰基、取代或未取代的芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的非芳香族杂环氧基羰基、取代或未取代的芳香族碳环硫基、取代或未取代的非芳香族碳环硫基、取代或未取代的芳香族杂环硫基、取代或未取代的非芳香族杂环硫基、取代或未取代的芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的非芳香族杂环亚磺酰基、取代或未取代的芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的非芳香族碳环磺酰基、取代或未取代的芳香族杂环磺酰基、或取代或未取代的非芳香族杂环磺酰基等。

R^{16}的优选方面可举出：取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳香族碳环基、取代或未取代的非芳香族碳环基、取代或未取代的芳香族杂环基、取代或未取代的非芳香族杂环基、取代或未取代的芳香族碳环羰基、取代或未取代的非芳香族碳环羰基、取代或未取代

的芳香族杂环羰基、或取代或未取代的非芳香族杂环羰基。

R^{16}的优选方面可举出:取代或未取代的烷基、可被取代基群B取代的芳香族碳环基、可被取代基群B取代的非芳香族碳环基、可被取代基群B取代的芳香族杂环基、可被取代基群B取代的非芳香族杂环基、可被取代基群B取代的芳香族碳环羰基、可被取代基群B取代的非芳香族碳环羰基、可被取代基群B取代的芳香族杂环羰基、或可被取代基群B取代的非芳香族杂环羰基。

R^{16}的特别优选方面为可举出:可被取代基群B取代的芳香族碳环基。

R^{16}被取代时的取代基的实例可列举:卤素、烷基、卤烷基、可被取代基群B取代的芳香族碳环基、可被取代基群B取代的非芳香族碳环基、可被取代基群B取代的芳香族杂环基、及可被取代基群B取代的非芳香族杂环基。

[0055] 本发明所述的化合物的特征为通过成为式(I)所示的二氢吡唑并吡嗪酮衍生物从而具有MGAT2抑制作用的特点。再者,就其他特征而言,式(I)所示的二氢吡唑并吡嗪酮衍生物为具有在二氢吡嗪酮环缩合有吡唑环的结构,从而可回避烯酮(Enone)结构,抑制毒性的特点。就式(I)所示的二氢吡唑并吡嗪酮衍生物进一步的特征而言,可举出溶解度及代谢稳定性高,在酸性溶液中的稳定性高等特点。

[0056] 式(I)所示的化合物不是限定为特定的异构体者,包含全部可能的异构体(例如,酮-烯醇异构体、亚胺-烯胺异构体、非对映异构体、光学异构体、旋转异构体等)、外消旋物或其混合物。

[0057] 式(I)所示的化合物的一个以上的氢、碳及/或其他原子为可分别被氢、碳及/或其他原子的同位素取代。如此的同位素的举例为分别如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{123}I及^{36}Cl等,包含氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘及氯。式(I)所示的化合物亦包含经此类同位素取代的化合物。经该同位素取代的化合物可作为药品应用,包含式(I)所示的化合物的全部放射性标识物。另外,用以制造该“放射性标识物”的“放射性标识化方法”亦包含于本发明,该“放射性标识物”可用于作为代谢药物动态研究、键结分析中的研究及/或诊断的工具。

[0058] 式(I)所示的化合物的放射性标识物为可利用该技术领域周知的方法制备。例如,式(I)所示的氚标识化合物为可通过使用氚的催化剂的脱卤素化反应,对式(I)所示的特定化合物导入氚而制备。该方法为包含在适当的催化剂,例如Pd/C的存在下,碱的存在下或不存在下,使式(I)所示的化合物经卤素适当地取代后的前驱物与氚气反应。用以制备氚标识化合物的其他适当方法可参照“Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol.1,Labeled Compounds(Part A),Chapter 6(1987年)”。^{14}C-标识化合物可通过使用具有^{14}C碳的原料而制备。

[0059] 式(I)所示的化合物的药学上可接受的盐为可列举例如:式(I)所示的化合物与碱金属(例如,锂、钠、钾等)、碱土族金属(例如,钙、钡等)、镁、过渡金属(例如,锌、铁等)、氨、有机碱(例如,三甲基胺、三乙基胺、二环已基胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、葡甲胺、乙二胺、吡啶、甲基吡啶、喹啉等)及氨基酸的盐、或无机酸(例如,盐酸、硫酸、硝酸、碳酸、氢溴酸、磷酸、氢碘酸等)、及与有机酸(例如,甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、草酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、苦杏仁酸、戊二酸、苹果酸、苯甲酸、邻苯二甲酸、抗坏血酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸等)的盐。特别可举出与盐酸、硫酸、磷酸、酒石酸、

甲烷磺酸的盐等。所述盐可通过通常使用的方法而使其形成。

[0060] 本发明的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐为有形成溶剂合物(例如,水合物等)、共结晶及/或结晶多形的情形,本发明亦包含此类的各种溶剂合物、共结晶及结晶多形。“溶剂合物”为对于式(I)所示的化合物,可与任意数目的溶剂分子(例如,水分子等)配位。通过将式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐放置于大气中,使其吸收水分,从而产生附着吸附水,或形成水合物的情形。另外,还有通过将式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐进行再结晶从而形成结晶多形的情形。“共结晶”为意指式(I)所示的化合物或盐与共晶配位分子(counter molecule)存在于相同结晶格子内,亦可与任意数目的共晶配位分子一起形成。

[0061] 本发明的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐为有形成前药的情形,本发明亦包含此类的各种前药。前药为具有可化学性或代谢性分解基的本发明化合物的衍生物,通过溶剂分解或在生理学的条件下于生体内(in vivo)成为有药学活性的本发明化合物的化合物。前药为包含在生体内的生理条件下接受酶促氧化、还原、水解等而变换成式(I)所示化合物的化合物、通过胃酸等水解而变换成式(I)所示化合物的化合物等。适当的前药衍生物的选择方法及制造方法可参照例如“Design of Prodrugs,Elsevier,Amsterdam,1985”的记载。前药也存在其自身具有活性的情形。

[0062] 式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐具有羟基的情形,例如,通过使具有羟基的化合物与适当的酰基卤化物、适当的酸酐、适当的磺酰氯化物、适当的磺酰酐以及混合酸酐反应,或者是通过使用缩合剂使其反应而制造如酰基氧基衍生物、磺酰基氧基衍生物之前药。可列举例如:CH_3COO^-、$C_2H_5COO^-$、tert-$BuCOO^-$、$C_{15}H_{31}COO^-$、$PhCOO^-$、(m-NaOOCPh)COO^-、$NaOOCCH_2CH_2COO^-$、$CH_3CH(NH_2)COO^-$、$CH_2N(CH_3)_2COO^-$、$CH_3SO_3^-$、$CH_3CH_2SO_3^-$、$CF_3SO_3^-$、$CH_2FSO_3^-$、$CF_3CH_2SO_3^-$、p-CH_3O-$PhSO_3^-$、$PhSO_3^-$、p-$CH_3PhSO_3^-$。

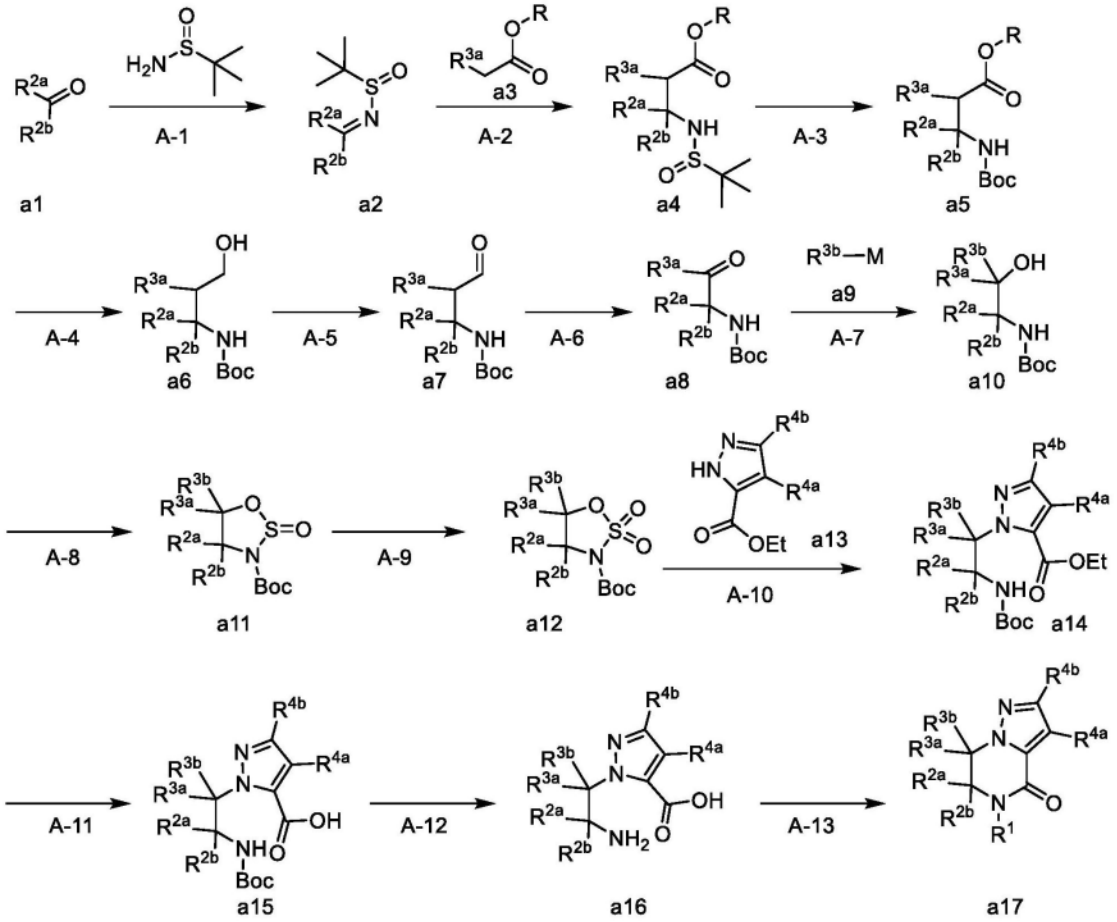
[0063] (本发明化合物的制造法)

本发明所述的式(I)所示化合物,例如,可通过下述所示的一般的合成法制造。采用萃取、纯化等通常的有机化学实验进行的处理即可。

本发明的化合物可参考该领域中众所周知的技法进行合成。

[0064] (一般的合成法)

本发明所述的式(I)所示化合物(下述a17),例如,可通过下述制法而制造。



(式中,各记号与前述具有相同意义)

步骤A-1

通过使化合物a1与叔丁基亚磺酰胺及四异丙氧基钛或四乙氧基乙烷等反应而可获得化合物a2。

反应温度为20℃至120℃,优选为70℃至100℃。

反应时间为1小时至12小时,优选为3小时至6小时。

反应溶剂可列举四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯等。

步骤A-2

使二异丙基氨基锂或双(三甲基硅基)氨基锂(Lithium hexamethyldisilazide)等碱与a3反应后,因应所需添加三异丙氧基氯化钛等,通过与化合物a2反应从而可获得化合物a4。

化合物a3中的R可列举甲基、乙基、叔丁基等。

反应温度为二异丙基氨基锂、双(三甲基硅基)氨基锂等碱与酯a3的反应、及接续与化合物a2的反应为-78℃至-20℃。

碱与酯a3的反应时间为30分钟至2小时,接续与化合物a2的反应为1至5小时。

反应溶剂可列举四氢呋喃、乙醚等。

步骤A-3

使化合物a4与酸或路易斯酸反应,之后,在碱存在下,通过使Boc_2O反应从而可获得化合物a5。

酸可列举:盐酸-乙酸乙酯、盐酸-甲醇、盐酸-二噁烷、硫酸、甲酸、三氟乙酸等。路易斯酸可列举:三甲基碘硅烷、BBr_3、$AlCl_3$、$BF_3 \cdot (Et_2O)$等,相对于化合物a4,可使用1至10摩尔当量。

碱可列举:氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸钙、碳酸铯、吡啶、三乙基胺等,相对于化合物a4,可使用3至15摩尔当量。

反应温度为0℃至60℃,优选为0℃至20℃。

反应时间为0.5小时至24小时,优选为6小时至18小时。

反应溶剂可列举:甲醇、乙醇、水、丙酮、乙腈、DMF等,可单独或混合使用。

步骤A-4

通过使化合物a5与还原剂反应,从而可获得化合物a6。

还原剂可列举:硼氢化锂、氢化铝锂等,相对于化合物a5,可使用1至10摩尔当量。

反应温度为0℃至回流温度,优选为20℃至回流温度。

反应时间为0.2小时至48小时,优选为1小时至24小时。

反应溶剂可列举:甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、四氢呋喃、乙醚、二氯甲烷、水等,可单独或混合使用。

步骤A-5

通过使化合物a6与2-碘氧基苯甲酸或戴斯-马丁氧化剂(Dess Martin periodinane)等氧化剂反应,从而可获得化合物a7。

反应温度为-10℃至50℃,优选为0℃至30℃。

反应时间为1小时至24小时,优选为5小时至20小时。

反应溶剂可使用二甲亚砜等。

步骤A-6

通过使化合物a7与四氧化锇、4-甲基吗啉、4-甲基吗啉N-氧化物、过碘酸钠等反应,从而可获得化合物a8。

反应温度为-10℃至50℃,优选为0℃至30℃。

反应时间为1小时至24小时,优选为5小时至20小时。

反应溶剂为可使用丙酮与水的混合溶剂等。

步骤A-7

通过使化合物a8与亲核试剂a9反应,从而可获得化合物a10。

亲核试剂a9为可列举:甲基锂、乙基锂等锂试剂或甲基溴化镁、甲基氯化镁、甲基碘化镁、乙基溴化镁、乙基氯化镁、乙基碘化镁等格林尼亚(Grignard)试剂及该等与金属盐的混合试剂,相对于化合物a8,可使用1至5摩尔当量。

反应温度为-78℃至溶剂的回流温度,优选为-45℃至0℃。

反应时间为0.5至24小时,优选为1小时至6小时。

反应溶剂为可列举四氢呋喃、己烷、乙醚、甲基叔丁基醚、甲苯、二氯甲烷、甲醇等,可单独或混合使用。

亲核试剂a9为可通过使用正丁基锂等烷基锂而使卤素化物锂化,从而进行调整。

反应溶剂只要是四氢呋喃、二噁烷等不与烷基锂进行反应的溶剂则没有特别的限定。锂化反应的温度优选为-78℃至0℃左右。

此外,取代亲核试剂a9,通过使硼氢化钠、硼氢化锂、氢化铝锂等还原剂进行作用,从而可获得R^{3b}为氢的化合物。

步骤A-8

通过使化合物a10与亚硫酰氯及碱进行反应,从而可获得化合物a11。

碱为可列举:吡啶、三乙基胺等,相对于化合物a10,可使用1至5摩尔当量。

反应温度为-10℃至50℃,优选为0℃至30℃。

反应时间为1小时至24小时,优选为5小时至10小时。

反应溶剂为可使用:乙腈、二噁烷、四氢呋喃、DMF等。

步骤A-9

通过使化合物a11与氯化钌水合物、过碘酸钠等进行反应,从而可获得化合物a12。

反应温度为-10℃至50℃,优选为0℃至30℃。

反应时间为1小时至24小时,优选为5小时至20小时。

反应溶剂为可使用乙酸乙酯与水的混合溶剂等。

步骤A-10

通过使化合物a12与化合物a13及碱进行反应,从而可获得化合物a14。

碱为可列举:氢氧化钠、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸钙、碳酸铯、吡啶、三乙基胺等,相对于化合物a13,可使用1至5摩尔当量。

反应温度为0℃至150℃,优选为50℃至100℃。

反应时间为0.5小时至24小时,优选为1小时至5小时。

反应溶剂为可列举:甲醇、乙醇、乙腈、DMF等,可单独或混合使用。

步骤A-11

通过使化合物a14与碱进行反应,从而可获得化合物a15。

碱为可列举:氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠等,相对于化合物a14,可使用1至5摩尔当量。

反应温度为0℃至100℃,优选为0℃至30℃。

反应时间为0.5小时至24小时,优选为1小时至5小时。

反应溶剂为可列举:甲醇、乙醇、乙腈、水、DMF等,可单独或混合使用。

步骤A-12

通过使化合物a15与酸或路易斯酸进行反应,从而可获得化合物a16。

酸为可列举:盐酸-乙酸乙酯、盐酸-甲醇、盐酸-二噁烷、硫酸、甲酸、三氟乙酸等。路易斯酸为可列举:三甲基碘硅烷、BBr_3、$AlCl_3$、$BF_3 \cdot (Et_2O)$等、相对于化合物a15,可使用1至50摩尔当量。

反应温度为0℃至60℃,优选为0℃至20℃。

反应时间为0.5小时至24小时,优选为6小时至18小时。

反应溶剂为可列举:乙酸乙酯、甲醇、乙醇、水、丙酮、乙腈、DMF等,可单独或混合使用。

步骤A-13

通过使化合物a16与缩合剂及碱进行反应,从而可获得化合物a17。

缩合剂为可列举:二环已基碳二亚胺、羰基二咪唑、二环已基碳二亚胺-N-羟基苯

并三唑、EDC、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5,-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉氯化物、HATU等,相对于化合物a16,可使用1至5摩尔当量。

碱为可举出:三乙基胺、二异丙基乙基胺等,相对于化合物a16,可使用1至5摩尔当量。

反应温度为-20℃至60℃,优选为0℃至30℃。

反应时间为0.1小时至24小时,优选为1小时至5小时。

反应溶剂为DMF、DMA、NMP、四氢呋喃、二噁烷、二氯甲烷、乙腈等,可单独或混合使用。

[0065] 本发明所述的化合物具有MGAT2抑制作用,可用作肥胖症、新陈代谢综合征、高血脂症、高中性脂肪血症、高VLDL血症、高脂肪酸血症、糖尿病、动脉硬化症等的预防剂或治疗剂。

本发明化合物不仅具有MGAT2抑制作用,亦具备作为药物的实用性,具有下述任一或全部的优异特征。

a)代谢稳定性高。

b)显示高溶解性。

c)光毒性的疑虑小。

d)肝毒性的疑虑小。

e)肾毒性的疑虑小。

f)对心血管为的毒性疑虑小。

g)消化管障碍的疑虑小。

h)药物相互作用的疑虑小。

i)经口吸收性高。

j)清除率小。

k)对目标组织的移行性高。

l)酶活性强。

m)药物代谢酶的诱导少。

n)药效强。

o)MGAT2抑制作用的选择性高。

p)化学稳定性高。

[0066] 本发明的药物组合物为可以经口的、非经口的任一种方法递送。非经口递送的方法为可列举为:经皮、皮下、静脉内、动脉内、肌肉内、腹腔内、经黏膜、吸入、经鼻、点眼、点耳、阴道内递送等。

[0067] 经口递送的情形可依据常法,制备成下列任一种通常使用的剂型进行递送即可:内用固形制剂(例如,片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂、膜剂等)、内用液剂(例如,悬浮剂、乳剂、酏剂、糖浆剂、柠檬剂、酒精剂、芳香水剂、萃取剂、煎剂、酊剂等)等。片剂为可为糖衣片、膜包衣片、肠溶性包衣片、缓释片、口含片、舌下片、颊片、咀嚼片或口腔内崩解片,散剂及颗粒剂为可为干糖浆,胶囊剂为可为软胶囊剂、微胶囊剂或缓释性胶囊剂。

[0068] 非经口递送的情形为可以下列任一种通常使用的剂型合适地递送:注射剂、点滴剂、外用剂(例如,点眼剂、点鼻剂、点耳剂、喷雾剂、吸入剂、洗涤剂、注入剂、涂布剂、含嗽

剂、浣肠剂、软膏剂、硬膏剂、凝胶剂、乳剂、贴附剂、泥敷剂、外用散剂、栓剂等)等。注射剂为可为O/W、W/O、O/W/O、W/O/W型等乳液。

[0069] 可将本发明化合物的有效量与因应所需的适合其剂型的赋形剂、结合剂、崩解剂、润滑剂等各种医药用添加剂混合,而作成药物组合物。进一步,该药物组合物亦可通过将本发明化合物的有效量、剂型及/或各种医药用添加剂进行适当地变更,而作成儿童用、高龄者用、重症患者用或手术用的药物组合物。儿童用药物组合物优选为对未满12岁或15岁的患者递送。再者,儿童用药物组合物为可对出生后未满27天、出生后28天至23个月、2岁至11岁或12岁至16岁或者是18岁的患者递送。高龄者用药物组合物优选为对65岁以上的患者递送。

[0070] 本发明的药物组合物的递送量优选为考虑患者的年龄、体重、疾病的种类或程度、递送经路等而设定,但经口递送时,通常在0.05至100mg/kg/天,优选为0.1至10mg/kg/天的范围内。非经口递送时根据递送经路而有大幅的差异,但通常在0.005至10mg/kg/天,优选为0.01至1mg/kg/天的范围内。优选为将其以1天1次或多次进行递送。

[0071] 并用药剂的递送量为可将临床上所使用的用量作为基准而适当地选择。再者,本发明化合物与并用药剂的调配比为可根据递送对象、递送路径、对象疾病、症状、组合等而适当地选择。例如,递送对象为人类时,相对于本发明化合物1重量份,并用药剂可使用0.01至100重量份。

[0072] 本发明的药物组合物为对肥胖症(但是,限定为同时患有2型糖尿病以及脂质异常症,即使进行饮食疗法/运动疗法BMI仍为25kg/m^2以上的情形)也有效。

[0073] 本发明的药物组合物为对于首先应用了饮食疗法以及运动疗法的效果不充分的高度肥胖症也有效。

[0074] 本发明的药物组合物为也可与其他抗肥胖药(含有具有抗肥胖作用的化合物的药物组合物,可使用于肥胖症、肥胖症中的体重管理等的药剂)组合使用。例如,将含有具有抗肥胖作用的化合物的药物组合物,与本发明化合物并用,由此,可使用于肥胖症的预防及/或治疗、肥胖症中的体重管理等。再者,将含有本发明化合物的药物组合物,与含有具有抗肥胖作用的化合物的药物组合物并用,由此,可使用于肥胖症的预防及/或治疗、肥胖症中的体重管理等。再者,本发明的药物组合物的递送疗法为也可与饮食疗法、药物疗法、运动等组合使用。

[0075] 本说明书中所使用的简称表示下述意义。

Boc:叔丁氧基羰基

DMA:二甲基乙酰胺

DMF:N,N-二甲基甲酰胺

DMSO:二甲亚砜

EDC:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺

Et:乙基

HATU:O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐

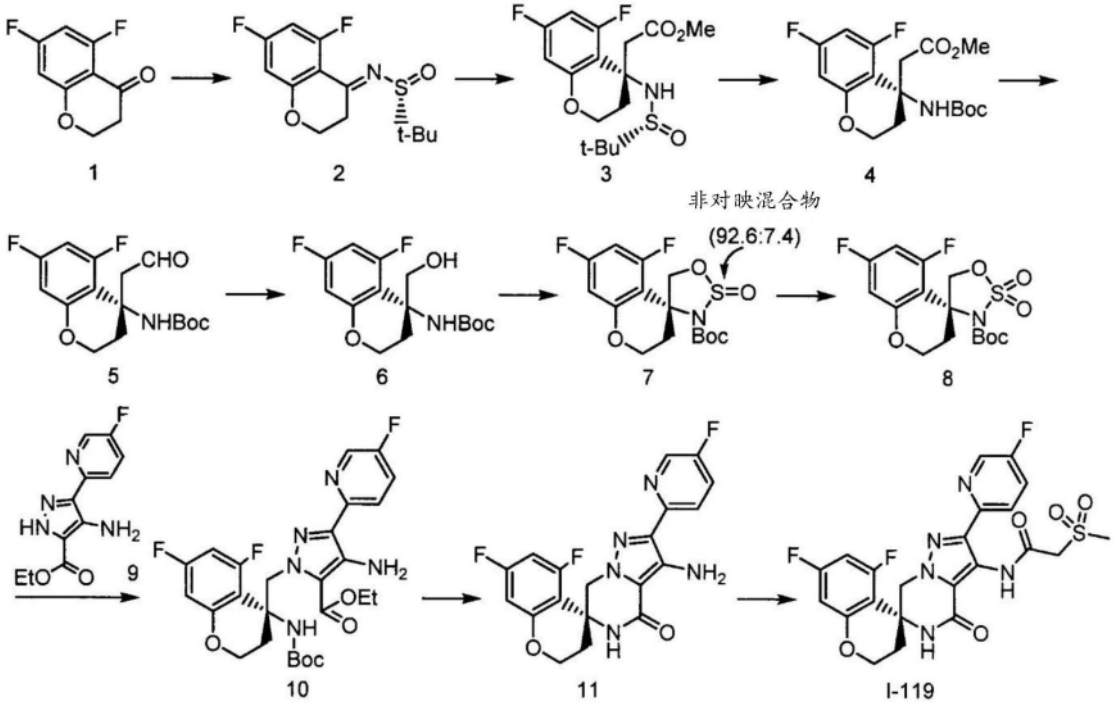
NMP:N-甲基四氢吡咯酮

[0076] 以下列举实施例及试验例更详细地说明本发明,但本发明并非受该等所限定者。

显示本发明化合物及其中间物的NMR光谱数据。各实施例所获得的NMR分析为在400MHz,使用氘代氯仿($CDCl_3$)或二甲亚砜(d6-DMSO)进行测定。

[实施例1]

[0077]



步骤1化合物2的合成

使(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(631mg,5.21mmol)溶解于甲苯(2.5mL)中,添加四乙氧基钛(0.654mL,3.12mmol)。之后,使已知化合物1(384mg,2.08mmol)溶解并添加于甲苯(2.5mL)中,以100℃搅拌3小时。之后,在室温下,添加柠檬酸水溶液及乙酸乙酯,过滤不溶物,以乙酸乙酯进行萃取。将有机层利用饱和氯化钠水溶液洗净后,以无水硫酸镁进行干燥。将溶剂减压馏除,将所得的残渣通过硅胶管柱层析进行纯化从而获得化合物2(428mg,产率72%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.32(s,9H),3.31-3.38(m,1H),3.45-3.52(m,1H),4.27-4.33(m,1H),4.36-4.41(m,1H),6.43-6.49(m,2H)。

步骤2化合物3的合成

在-78℃于双(三甲基硅基)氨基锂1M四氢呋喃溶液(2.23mL,2.23mmol)中,添加四氢呋喃(1mL)及乙酸甲酯(0.178mL,2.23mmol),并搅拌1小时。之后,将三异丙氧基氯化钛1M己烷溶液(2.98mL,2.98mmol)以-78℃滴下,并搅拌30分钟。之后,使化合物2(428mg,1.49mmol)溶解于四氢呋喃(1mL)中并以-78℃滴下,搅拌4小时。之后,添加10%的柠檬酸水溶液及酒石酸钾钠,升温至室温并搅拌12小时。之后,使用乙酸乙酯进行萃取,将有机层利用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和氯化钠水溶液洗净后,以无水硫酸镁进行干燥。将溶剂减压馏除,将所得的残渣通过硅胶管柱层析进行纯化从而获得化合物3(305mg,产率57%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:1.22(s,9H),2.19-2.27(m,1H),2.45-2.49(m,1H),2.74(d,J=15.9Hz,1H),3.40(d,J=15.9Hz,1H),3.70(s,3H),4.19-4.24(m,1H),4.51-4.57(m,1H),5.02(s,1H),6.36-6.47(m,2H)。

步骤3化合物4的合成

将化合物3(2.31g,6.40mmol)溶解于甲醇(18.5mL)中,添加4mol/L的盐酸二噁烷溶液(3.20mL,12.8mmol),在室温下搅拌1小时15分钟。以水(9.3mL)稀释,添加碳酸氢钠

(1.61g,19.2mmol)及二碳酸二-叔丁酯(2.79g,12.8mmol),在室温进一步搅拌18小时。将反应液减压浓缩,进一步利用乙酸乙酯进行共沸脱水后,以乙酸乙酯稀释并过滤不溶物。将溶剂减压馏除,将所得的残渣利用硅胶管柱层析(已烷-乙酸乙酯,硅胶)进行纯化,从而获得化合物4(1.85g,纯度96.1%,产率78%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:6.42-6.33(2H,m),5.50(1H,s),4.27-4.13(2H,m),3.64(3H,s),3.37-3.30(1H,m),3.04(1H,d,J=14.6Hz),2.91-2.82(1H,m),2.27-2.18(1H,m),1.38(9H,br s)。

步骤4化合物5的合成

使化合物4(1.85g,4.97mmol)溶解于四氢呋喃(9.3mL)中,以-78℃添加硼氢化锂的1mol/L四氢呋喃溶液(2.50ml,2.50mmol),在室温下搅拌18.5小时。在反应液中添加冰,再添加2mol/L盐酸水溶液并设成pH4后以乙酸乙酯进行萃取。将溶剂减压馏除,使所得的得残渣溶解于二甲亚砜(9.1mL)中,添加2-碘氧基苯甲酸(2.09g,7.46mmol)并在室温下搅拌19.5小时后,进一步添加2-碘氧基苯甲酸(0.418g,1.41mmol)并搅拌4小时。在反应液中添加乙酸乙酯及水,将析出的固体过滤去除,将有机层水洗并将溶剂减压馏除。将所得的残渣利用硅胶管柱层析(已烷-乙酸乙酯,硅胶)进行纯化,从而获得化合物5(1.70g,纯度94.4%,产率99%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:9.65(1H,q,J=1.7Hz),6.45-6.36(2H,m),5.03(1H,s),4.23(1H,tt,J=11.3,4.0Hz),4.18(1H,td,J=11.3,2.3Hz),3.59-3.51(1H,m),3.34(1H,dt,J=17.1,1.7Hz),2.96-2.88(1H,m),2.19(1H,ddd,J=14.2,10.9,4.1Hz),1.42(9H,s)。

步骤5化合物6的合成

将化合物5(1.70g,4.89mmol)溶解于丙酮(30mL)及水(3mL)中,添加5%微胶囊封入四氧化锇(0.889g,0.245mmol)、4-甲基吗啉(1.24g,12.2mmol)、4-甲基吗啉N-氧化物(1.15g,9.79mmol)、过碘酸钠(6.07g,24.5mmol),在室温搅拌15小时。将反应液减压浓缩,以乙酸乙酯及水稀释后,添加硫代硫酸钠5水合物(6.07g,24.5mmol),过滤去除不溶物后将有机层水洗,将溶剂减压馏除。将所得的得残渣溶解于甲醇(12mL)中,添加硼氢化钠(93.0mg,2.45mmol),在室温搅拌20分钟。将反应液减压浓缩以水稀释后,添加2mol/L盐酸水溶液并设成pH4后再使用乙酸乙酯进行萃取,将有机层水洗后将溶剂减压馏除。将所得的残渣利用硅胶管柱层析(已烷-乙酸乙酯,硅胶)进行纯化,从而获得化合物6(1.06g,产率68%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:6.43-6.37(2H,m),5.17(1H,s),4.49-4.44(1H,m),4.28-4.14(3H,m),3.70(1H,dd,J=11.4,10.1Hz),2.51-2.36(2H,m),1.42(9H,s)。

步骤6化合物7的合成

于亚硫酰氯(1.22g,10.3mmol)的乙腈(10mL)溶液中,将化合物6(1.05g,3.32mmol)的乙腈(12mL)溶液以-50℃滴下,并于同温搅拌1小时后,添加吡啶(1.05g,23.3mmol)并在室温搅拌3小时。以水稀释后,使用乙酸乙酯进行萃取,水洗后将溶剂减压浓缩,所得的残渣通过硅胶管柱层析(已烷-乙酸乙酯,硅胶)进行纯化,而获得化合物7(1.09g,纯度91.2%,产率83%)为非对映异构体比为92.6:7.4的混合物。不对两种非对映异构体进行分离,直接使用于接续步骤。

步骤7化合物8的合成

将化合物7(1.08g,2.73mmol)溶解于乙酸乙酯(10mL)及水(10mL)中,将氯化钌水

合物(3.0mg,0.01mmol)及过碘酸钠(642mg,3.00mmol)以0℃添加,在室温搅拌2小时。室温下,添加水(10mL),再添加氯化钌水合物(2.1mg,0.01mmol)、过碘酸钠(117mg,0.546mmol),进一步于室温下搅拌3小时。使用乙酸乙酯进行萃取,水洗后通过填充有干燥硅胶的管柱进行过滤。将滤液减压浓缩后,利用已烷-乙酸乙酯使其粉末化,由此,获得化合物8(873mg,产率85%)。

^{1}H-NMR(DMSO-D6)δ:6.93(1H,ddd,J=11.4,9.2,2.7Hz),6.72(1H,dt,J=10.1,2.0Hz),5.09(1H,d,J=10.2Hz),4.63(1H,dd,J=10.2,1.0Hz),4.42(1H,ddd,J=12.2,4.0,2.6Hz),4.22(1H,td,J=12.4,2.0Hz),2.47-2.32(2H,m),1.22(9H,s)。

步骤8化合物10的合成

将化合物9(110mg,0.439mmol)溶解于DMF(4mL)中,添加碳酸钾(60.6mg,0.439mmol)并加热至100℃,添加化合物8(151mg,0.399mmol)并以100℃搅拌40分钟。以水稀释后,使用乙酸乙酯进行萃取,水洗后将溶剂减压浓缩,所得的残渣通过硅胶管柱层析(已烷-乙酸乙酯,硅胶)进行纯化,从而获得化合物10(151mg,纯度96.3%,产率67%)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:8.42(1H,d,J=2.8Hz),8.01-7.95(1H,m),7.46(1H,td,J=8.5,2.8Hz),6.84(1H,s),6.44-6.32(2H,m),5.87(2H,s),5.15-4.86(2H,m),4.44-4.19(4H,m),2.68-2.91(1H,m),1.90-1.81(1H,m),1.42(3H,t,J=7.2Hz),1.32(9H,br s)。

步骤9化合物11的合成

将化合物10(150mg,0.439mmol)溶解于DMF(4mL)中,添加60%氢化钠(42.3mg,1.06mmol)并在室温下搅拌1小时,以冰稀释后添加1mol/L盐酸水溶液并设成pH4,以乙酸乙酯进行萃取。水洗后将溶剂减压浓缩,于所得的残渣中添加4mol/L盐酸二噁烷(4mL,16.0mmol),并以室温搅拌1小时。将溶剂减压浓缩,以DMF(6mL)稀释,添加O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(151mg,0.398mmol)及三乙基胺(0.257mL,1.86mmol)并以室温搅拌30分钟。添加水并使用乙酸乙酯进行萃取,水洗后将溶剂减压浓缩,将所得的残渣通过硅胶管柱层析(已烷-乙酸乙酯,硅胶)进行纯化,从而获得化合物11(59.5mg,纯度97.4%,产率55%)。

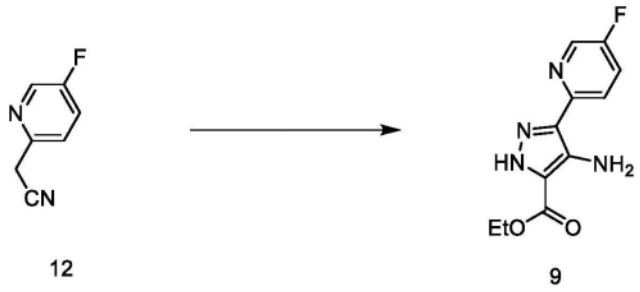
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:8.43(1H,d,J=2.9Hz),7.96(1H,dd,J=8.9,4.5Hz),7.45(1H,td,J=8.6,2.9Hz),6.54-6.49(2H,m),5.75(1H,s),5.68(2H,s),4.77(1H,d,J=13.1Hz),4.29-4.19(3H,m),2.37-2.21(2H,m)。

步骤10化合物I-119的合成

将化合物11(30.8mg,0.075mmol)及2-(甲磺酰基)乙酸(20.6mg,0.149mmol)溶解于四氢呋喃(4mL)中,添加O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(56.8mg,0.149mmol)及三乙基胺(0.041mL,0.299mmol)并以室温搅拌2小时。添加水并使用乙酸乙酯进行萃取,水洗后将溶剂减压浓缩,将所得的残渣通过硅胶管柱层析(氯仿-甲醇,氨基硅胶)进行纯化,从而获得化合物I-119(35.4mg,纯度97.0%,产率88%)。

^{1}H-NMR(DMSO-D6)δ:10.07(1H,s),8.97(1H,s),8.56(1H,d,J=2.8Hz),7.89(1H,dd,J=8.8,4.6Hz),7.77(1H,td,J=8.8,2.8Hz),6.91(1H,ddd,J=11.0,9.2,2.2Hz),6.74-6.70(1H,m),4.76(1H,d,J=13.6Hz),4.71(1H,d,J=13.6Hz),4.39-4.19(3H,m),3.17(3H,s),2.25-2.19(1H,m),2.10-2.02(1H,m)。

[实施例2]

[0078] 

12 9

步骤1化合物9的合成

在乙醇(20mL)中以0℃添加60％氢化钠(314mg,7.86mmol),搅拌10分钟后,将已知化合物12(1.00g,7.15mmol)及88.3％重氮乙酸乙酯(1.02g,7.86mmol)滴下并以室温搅拌5小时。在反应液中以0℃添加2mol/L盐酸水溶液并设成pH8.6再以乙酸乙酯进行萃取。水洗后将大部分的溶剂减压馏除,利用己烷-乙酸乙酯使其粉末化,由此,获得化合物9(1.49g,产率84％)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ:8.42(1H,d,J＝3.0Hz),8.02(1H,dd,J＝8.8,4.5Hz),7.46(1H,td,J＝8.5,3.0Hz),5.66(2H,br s),4.42(2H,q,J＝7.2Hz),1.43(3H,t,J＝7.2Hz)。

[0079] 以下所示的化合物以同样方式进行合成。以下为各化合物的物理数据。

表中,“RT”表示在LC/MS(液体层析/质量分析)中的保留时间(分),“MS”为表示在LC/MS中的质量(M+H),“LCMS法”表示LC/MS的下述任一种测定条件。

[测定条件A]

管柱:ACQUITY UPLC(注册商标)BEH C18(1.7μmi.d.2.1x50mm)(Waters)

流速:0.55mL/分钟

UV检测波长:254nm

流动相:[A]为含有0.1％甲酸的水溶液,[B]为含有0.1％甲酸的乙腈溶液

梯度:以3分钟进行5％-100％溶剂[B]的线性梯度后,0.5分钟,维持100％溶剂[B]。

[测定条件B]

管柱:ACQUITY UPLC(注册商标)BEH C18(1.7μmi.d.2.1x50mm)(Waters)

流速:0.8mL/分钟

UV检测波长:254nm

流动相:[A]为含有0.1％甲酸的水溶液,[B]为含有0.1％甲酸的乙腈溶液

以3.5分钟进行5％-100％溶剂[B]的线性梯度后,0.5分钟,维持100％溶剂[B]。

[测定条件C]

管柱:ACQUITY UPLC(注册商标)BEH C18(1.7μmi.d.2.1x50mm)(Waters)

流速:0.8mL/分钟

UV检测波长:254nm

流动相:[A]为含有0.1％甲酸的水溶液,[B]为含有0.1％甲酸的乙腈溶液

以3.5分钟进行5％-100％溶剂[B]的线性梯度后,0.5分钟,维持100％溶剂[B]。

[测定条件D]

管柱:Shim-pack XR-ODS(2.2μm i.d.50x3.0mm)(Shimadzu)

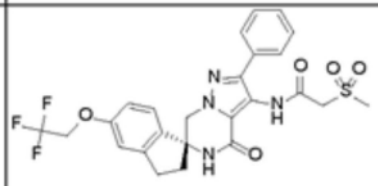
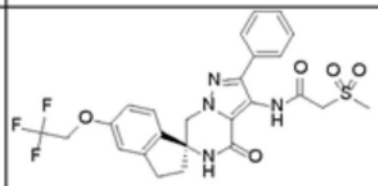
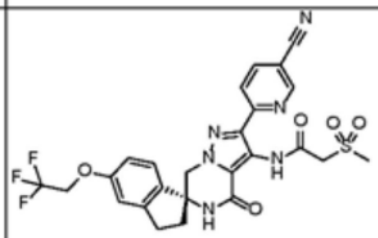
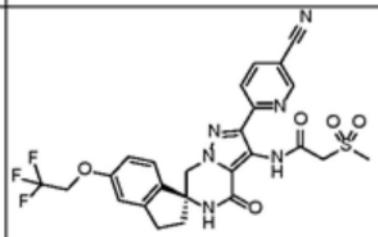
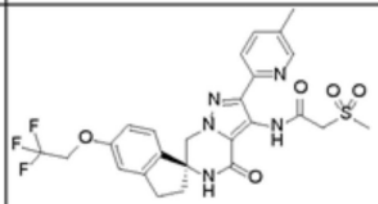
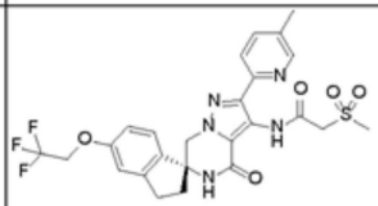
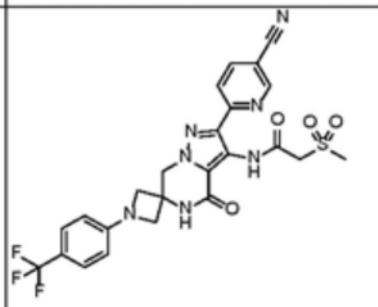
流速:1.6mL/分钟

UV检测波长:254nm;

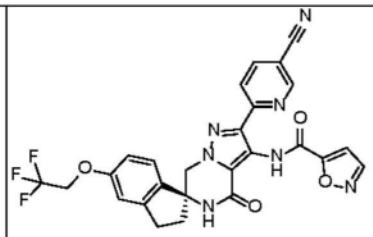
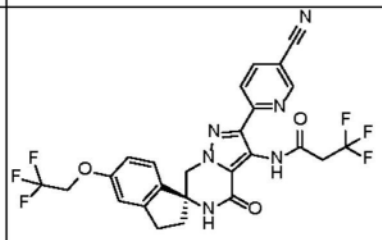
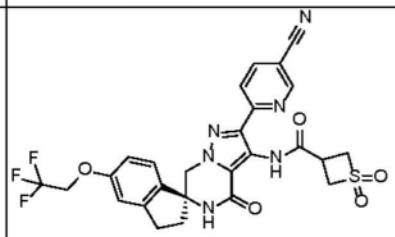
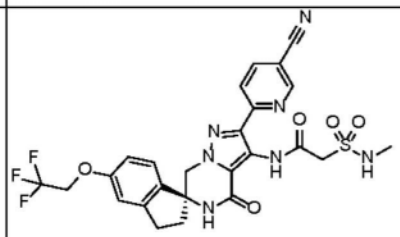
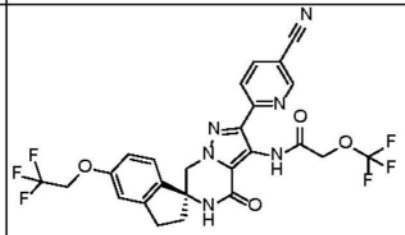
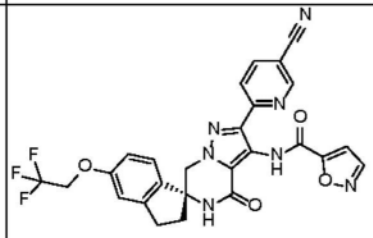
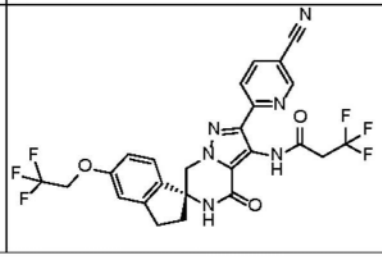
流动相:[A]为含有0.1%甲酸的水溶液,[B]为含有0.1%甲酸的乙腈溶液

梯度:以3分钟进行10%-100%溶剂[B]的线性梯度后,0.5分钟,维持100%溶剂[B]。

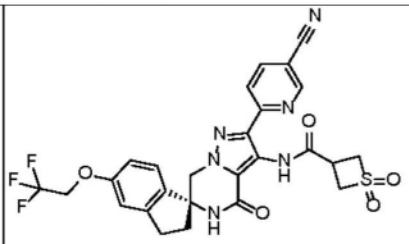
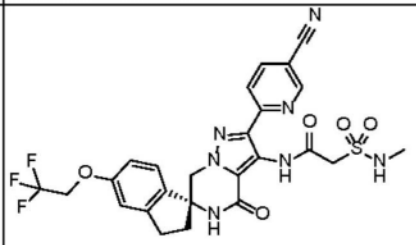
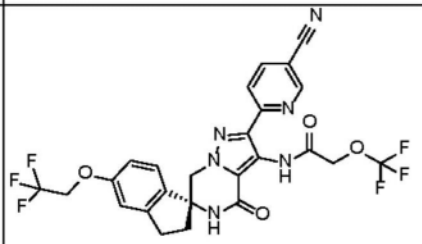
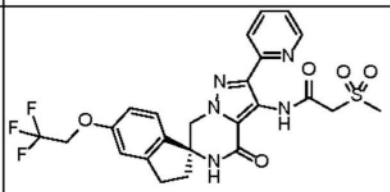
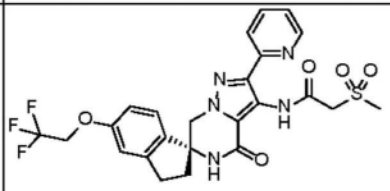
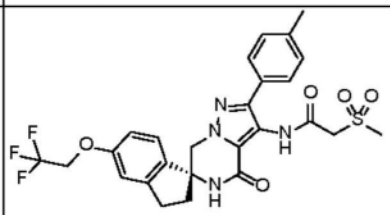
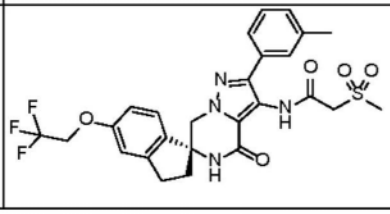
[0080] [表1]

No.	结构	LCMS法	RT	MS
I-1		A	1.93	549.1
I-2		A	1.93	549.1
I-3		A	1.83	575.1
I-4		A	1.83	575.1
I-5		A	1.73	564.1
I-6		A	1.73	564.1
I-7		A	1.88	560.1

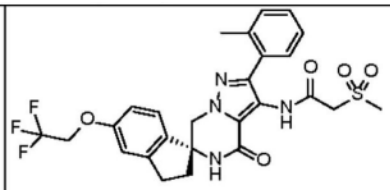
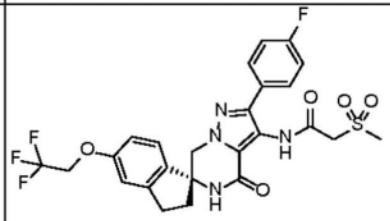
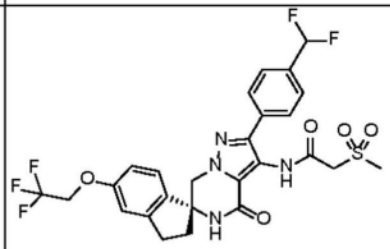
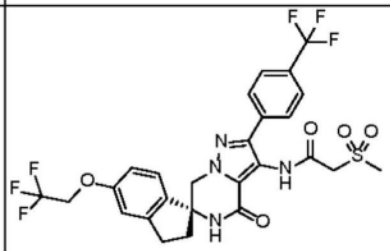
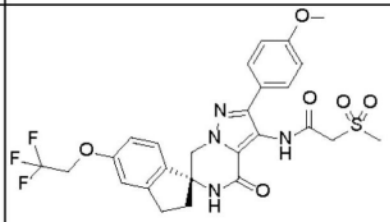
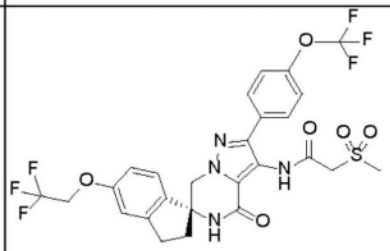
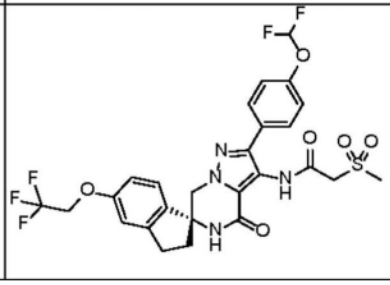
[0081] [表2]

I-8		B	2.113	550.0
I-9		B	2.158	565.1
I-10		B	1.999	587.0
I-11		B	1.991	590.1
I-12		B	2.261	581.1
I-13		B	2.116	550.0
I-14		B	2.164	565.1

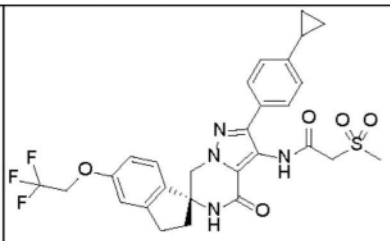
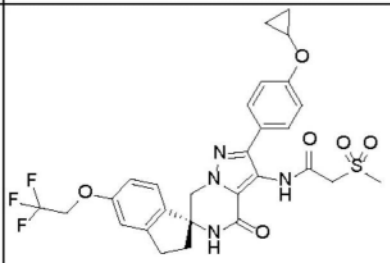
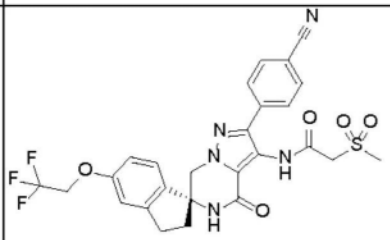
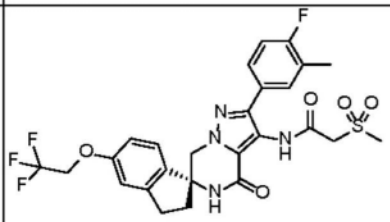
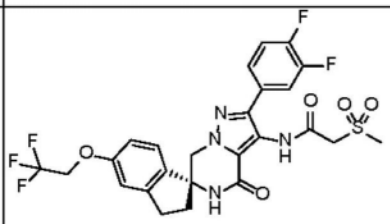
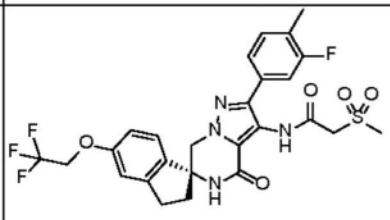
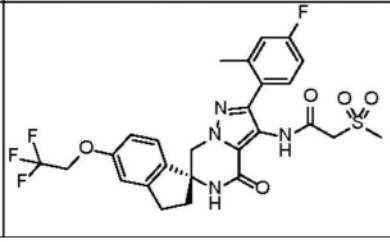
[0082] [表3]

I-15		B	2	587.0
I-16		B	1.994	590.0
I-17		B	2.262	581.1
I-18		A	1.69	550.1
I-19		A	1.69	550.1
I-20		B	2.233	563.1
I-21		B	2.237	563.1

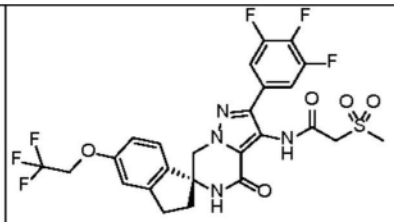
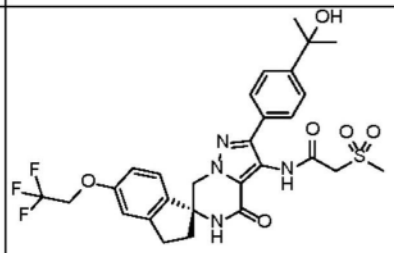
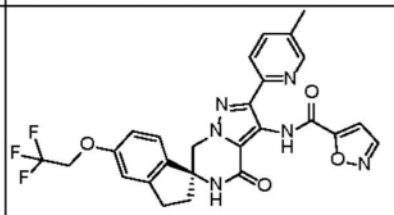
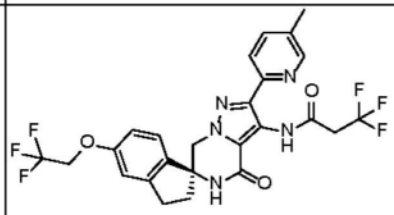
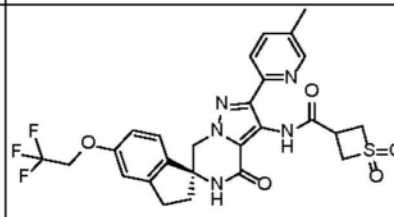
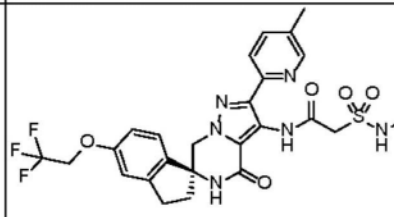
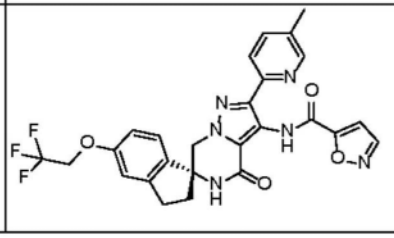
[0083] [表4]

I-22		B	2.15	563.1
I-23		B	2.18	567.1
I-24		B	2.241	599.1
I-25		B	2.417	617.1
I-26		B	2.113	579.1
I-27		B	2.447	633.1
I-28		B	2.262	615.1

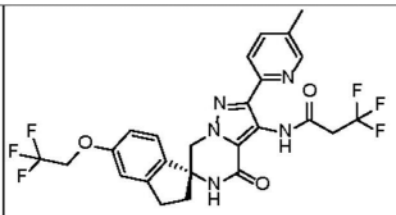
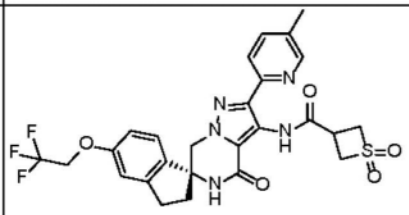
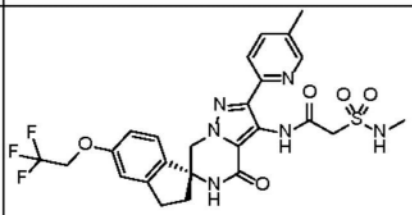
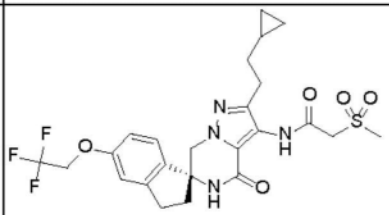
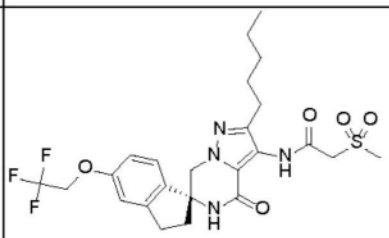
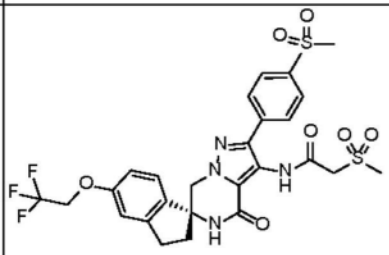
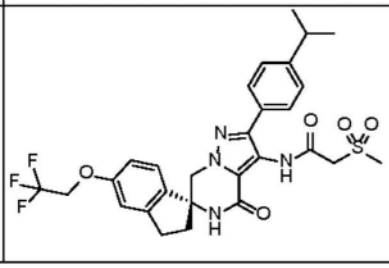
[0084] [表5]

I-29		B	2.356	589.1
I-30		A	2.06	605.1
I-31		B	2.121	574.1
I-32		B	2.296	581.1
I-33		B	2.26	585.1
I-34		B	2.302	581.1
I-35		B	2.212	581.1

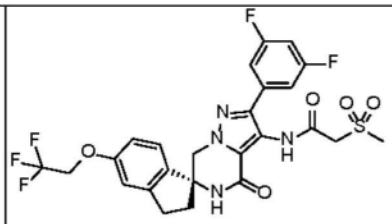
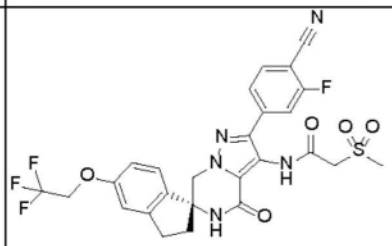
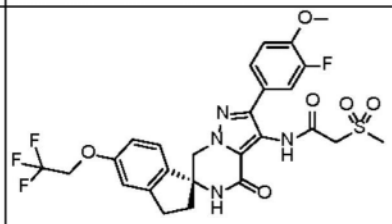
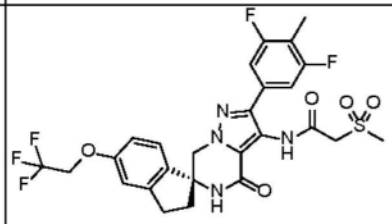
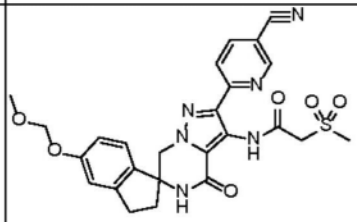
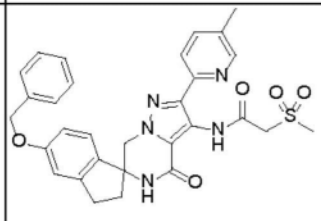
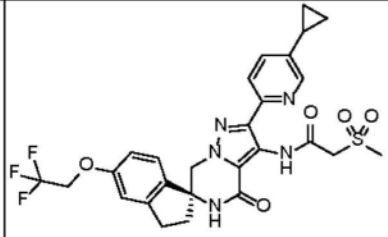
[0085] [表6]

I-36		B	2.365	603.1
I-37		B	1.948	607.2
I-38		B	2.12	539.2
I-39		B	2.053	554.1
I-40		B	1.88	576.1
I-41		B	1.826	579.1
I-42		B	2.12	539.1

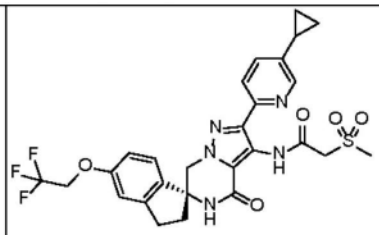
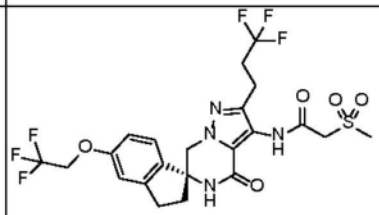
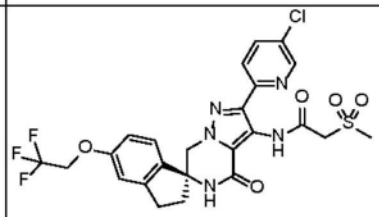
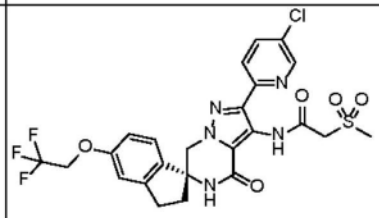
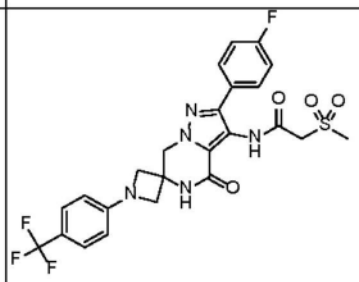
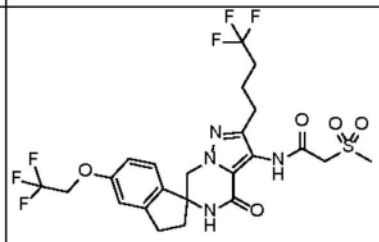
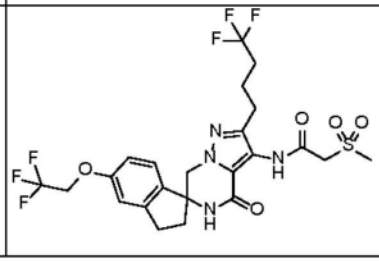
[0086] [表7]

I-43		B	2.055	554.1
I-44		B	1.879	576.1
I-45		B	1.832	579.1
I-46		B	2.075	541.1
I-47		B	2.208	543.1
I-48		B	1.94	627.1
I-49		B	2.474	591.1

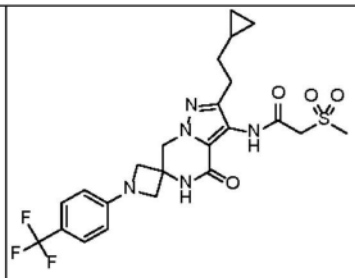
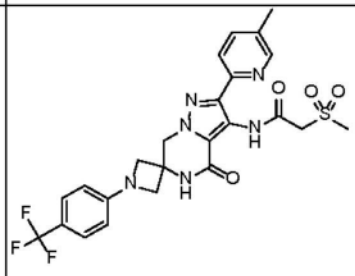
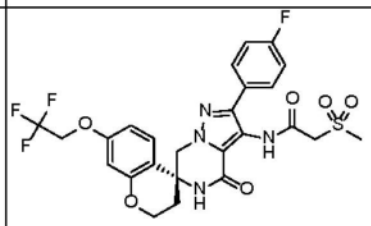
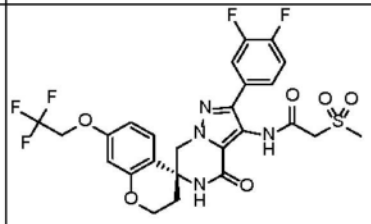
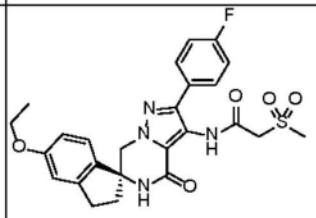
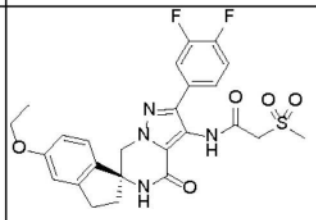
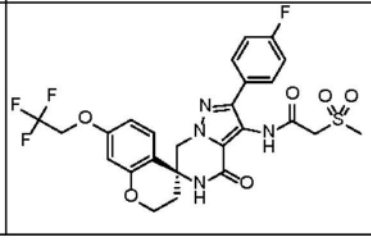
[0087] [表8]

I-50		B	2.281	585.1
I-51		B	2.216	592.1
I-52		B	2.159	597.1
I-53		B	2.399	599.1
I-54		B	1.69	537.1
I-55		B	1.93	572.1
I-56		A	1.88	590.1

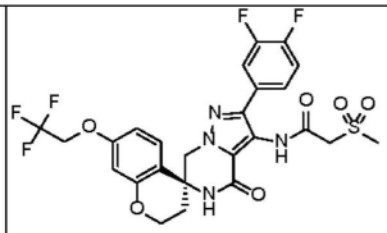
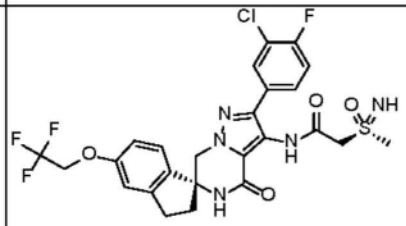
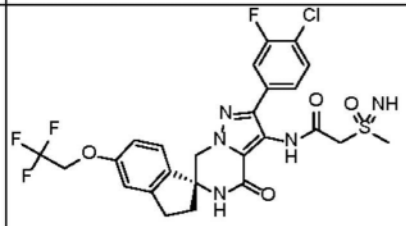
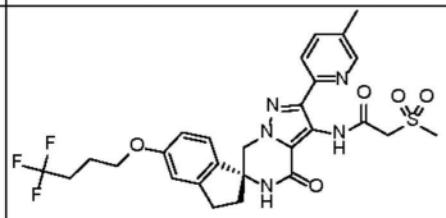
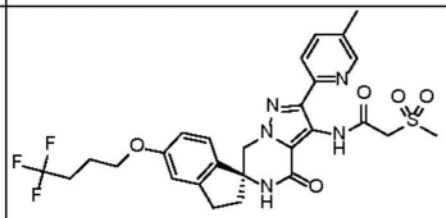
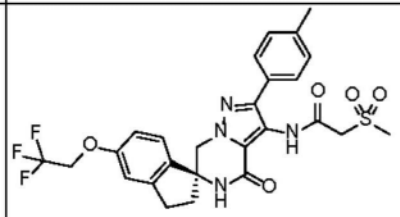
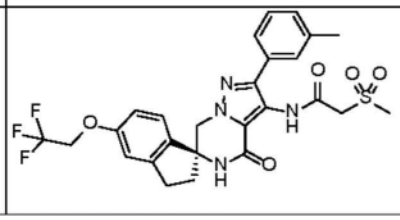
[0088] [表9]

I-57		A	1.88	590.1
I-58		A	1.94	569.1
I-59		A	1.97	584.1
I-60		A	1.97	584.1
I-61		A	2.02	552.1
I-62		A	1.98	583.1
I-63		A	1.97	538.1

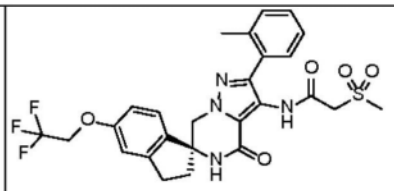
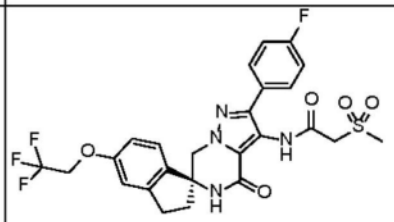
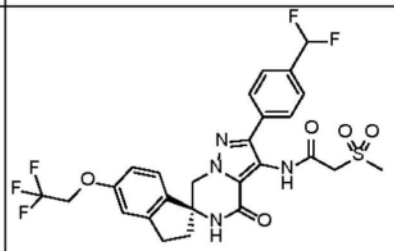
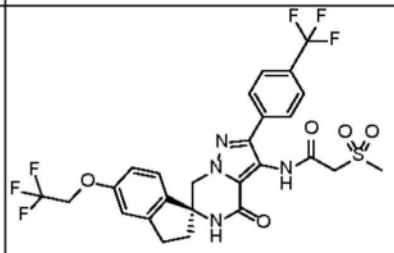
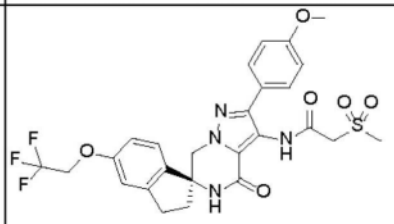
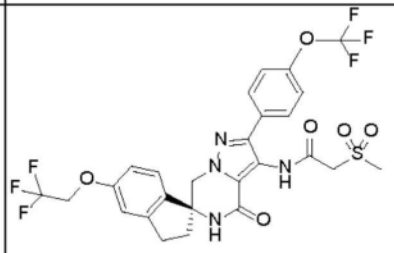
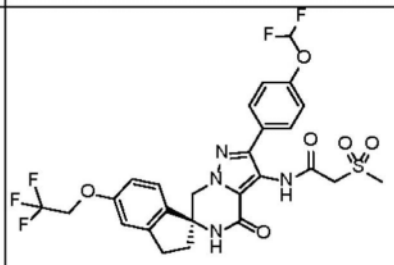
[0089] [表10]

I-64		A	2.01	526.1
I-65		A	1.78	549.1
I-66		C	2.05	583.2
I-67		C	2.17	601.2
I-68		C	1.95	513.3
I-69		C	2.05	531.3
I-70		C	2.05	583.1

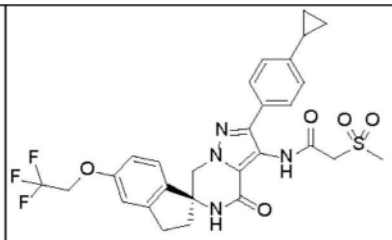
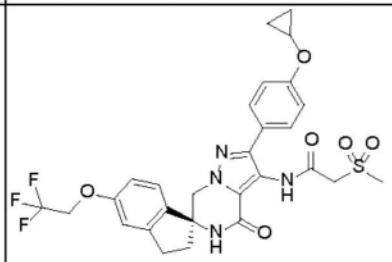
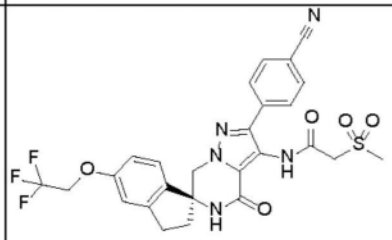
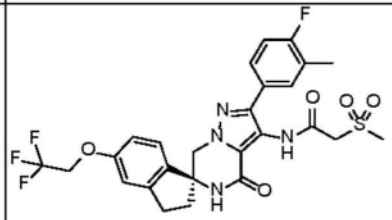
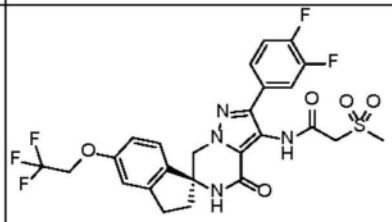
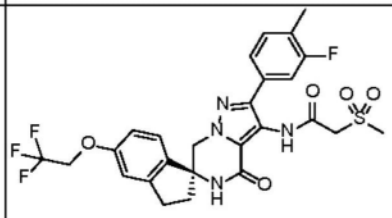
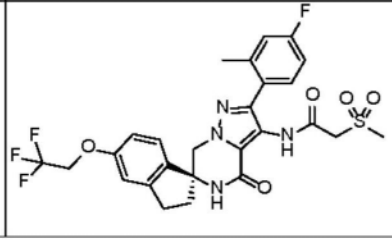
[0090] [表11]

I-71		C	2.13	601.1
I-72		C	2.13	600.2
I-73		C	2.14	600.3
I-74		D	1.9	592.0
I-75		D	1.9	592.0
I-76		B	2.234	563.1
I-77		B	2.237	563.1

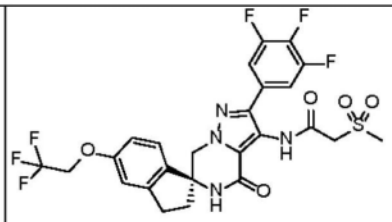
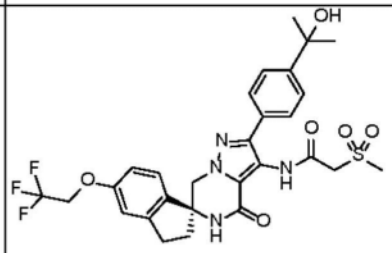
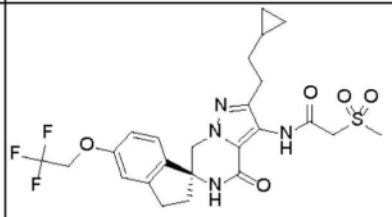
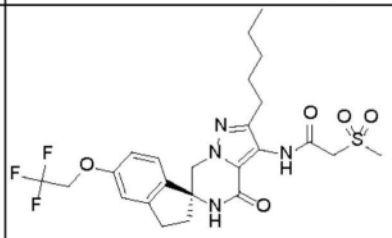
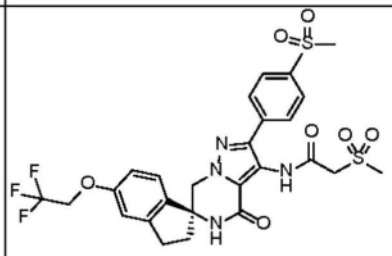
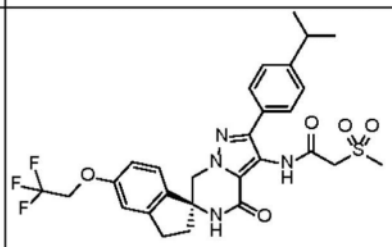
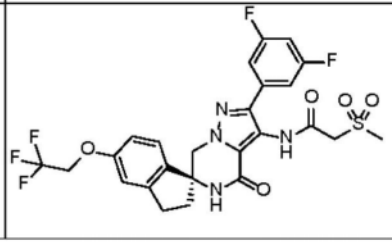
[0091] [表12]

I-78		B	2.149	563.1
I-79		B	2.18	567.1
I-80		B	2.24	599.1
I-81		B	2.417	617.1
I-82		B	2.112	579.1
I-83		B	2.448	633.1
I-84		B	2.26	615.1

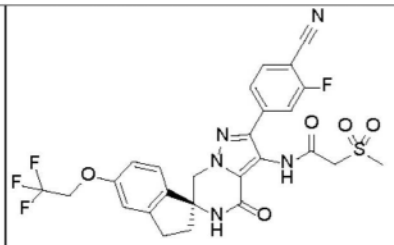
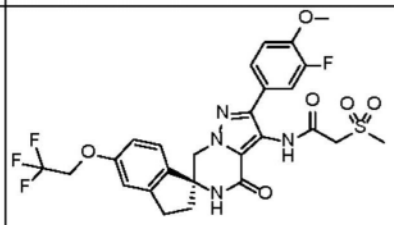
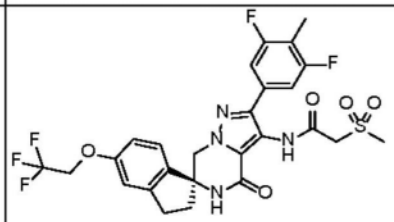
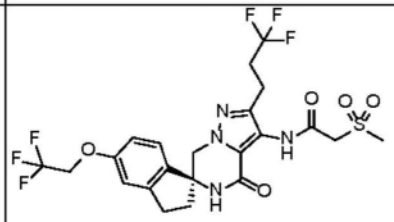
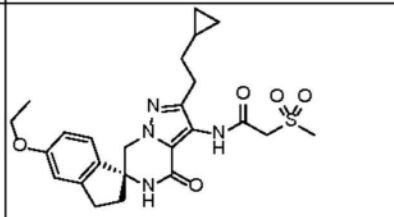
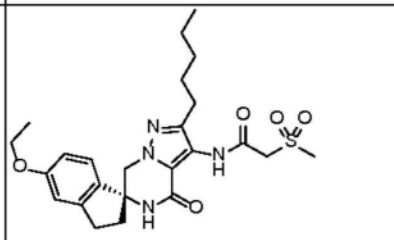
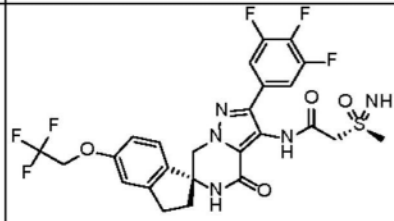
[0092] [表13]

I-85		B	2.353	589.1
I-86		B	2.294	605.2
I-87		B	2.119	574.1
I-88		B	2.295	581.1
I-89		B	2.259	585.1
I-90		B	2.304	581.1
I-91		B	2.211	581.1

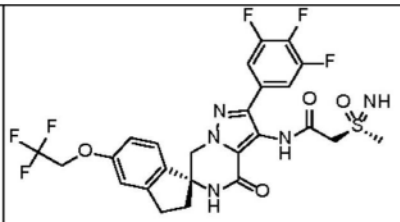
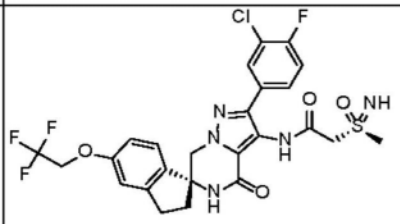
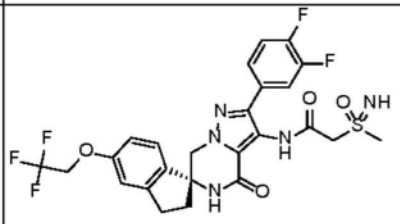
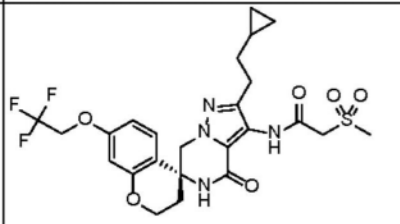
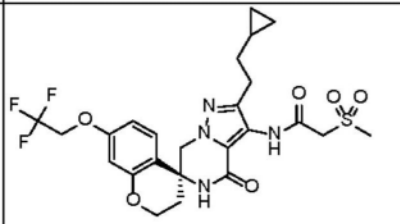
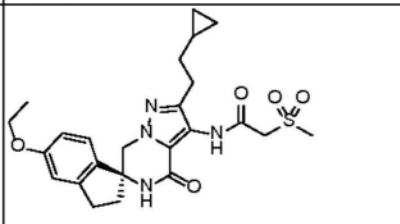
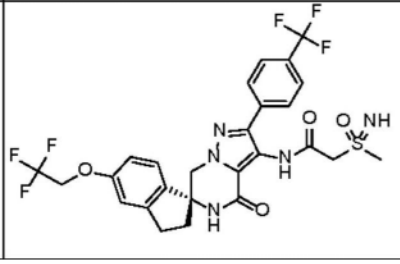
[0093] [表14]

I-92		B	2.365	603.0
I-93		B	1.948	607.2
I-94		B	2.076	541.1
I-95		B	2.208	543.1
I-96		B	1.94	627.1
I-97		B	2.473	591.1
I-98		B	2.279	585.1

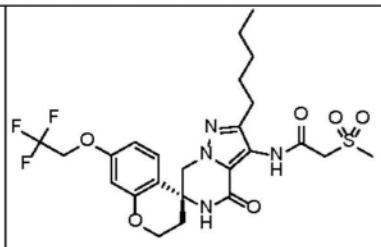
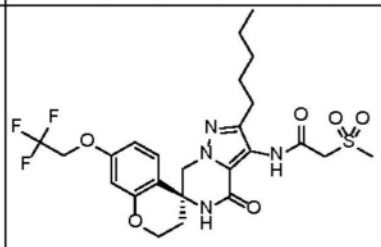
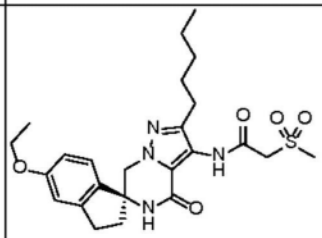
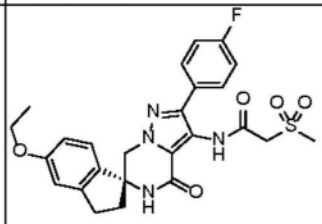
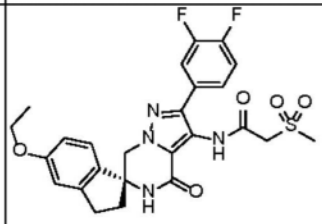
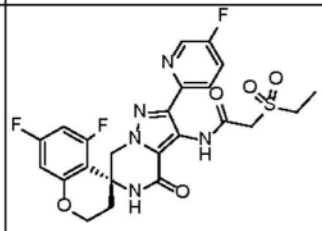
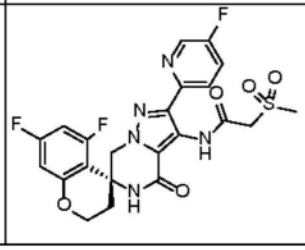
[0094] [表15]

I-99		B	2.215	592.1
I-100		B	2.156	597.1
I-101		B	2.396	599.1
I-102		A	1.94	569.1
I-103		C	1.89	487.3
I-104		C	2.04	489.4
I-105		C	2.12	602.3

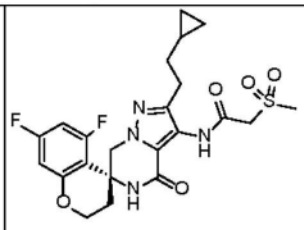
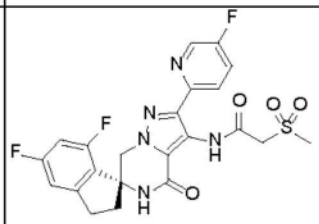
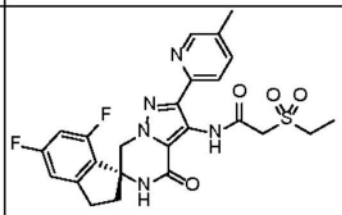
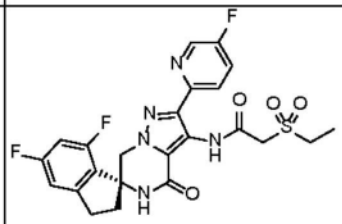
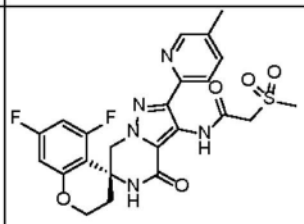
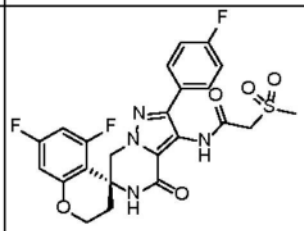
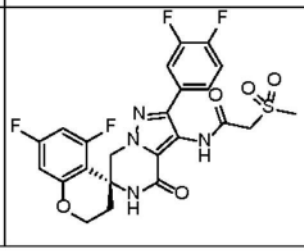
[0095] [表16]

I-106		C	2.12	602.3
I-107		C	2.13	600.2
I-108		D	1.9	584.2
I-109		C	2	557.3
I-110		C	2.01	557.2
I-111		C	1.89	487.3
I-112		C	2.16	616.2

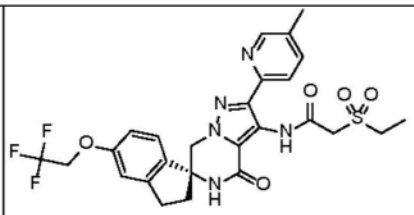
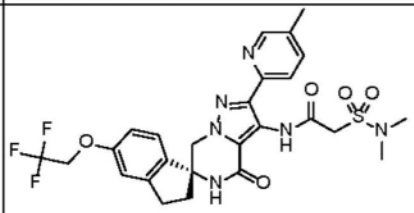
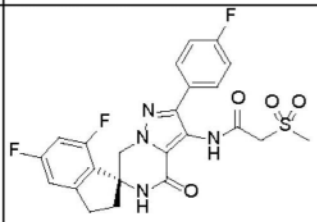
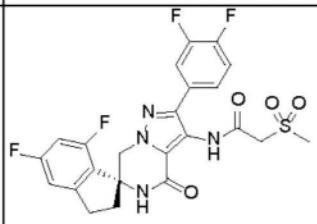
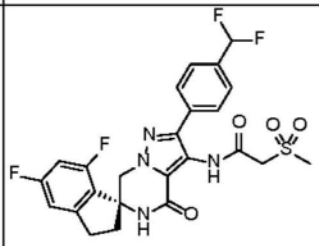
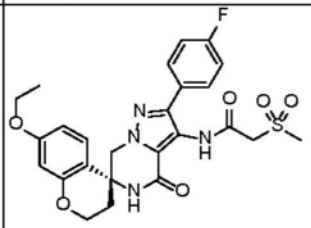
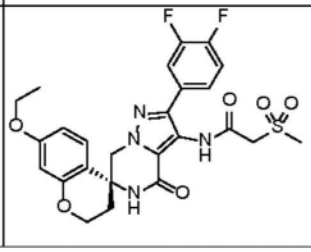
[0096] [表17]

I-113		C	2.14	559.3
I-114		C	2.14	559.3
I-115		C	2.04	489.3
I-116		C	1.95	513.2
I-117		C	2.05	531.2
I-118		A	1.69	536.0
I-119		A	1.62	522.0

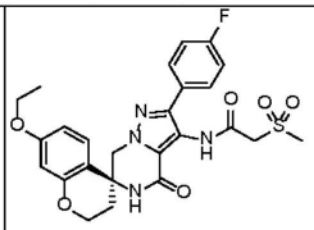
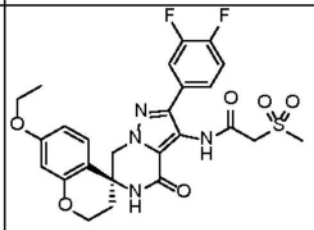
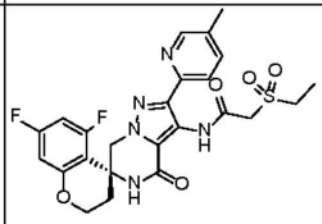
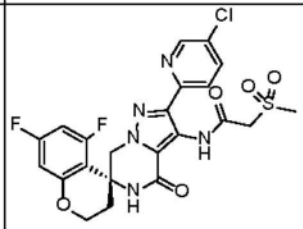
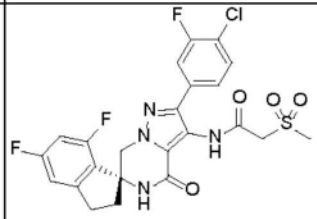
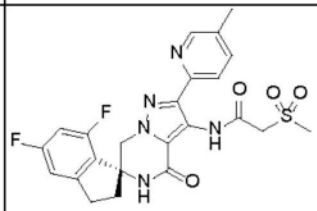
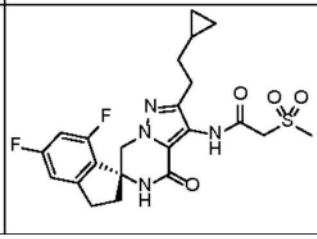
[0097] [表18]

I-120		A	1.76	495.1
I-121		C	1.6	506.3
I-122		C	1.47	516.3
I-123		C	1.68	520.3
I-124		A	1.46	518.0
I-125		A	1.77	521.0
I-126		A	1.86	539.0

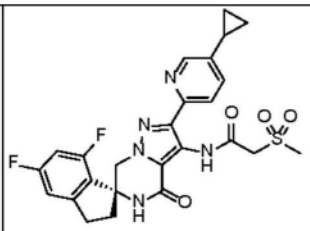
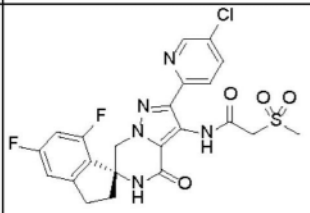
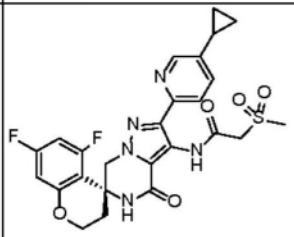
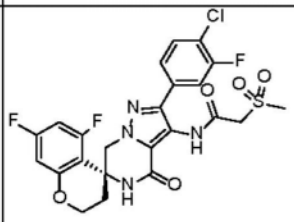
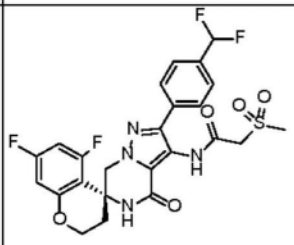
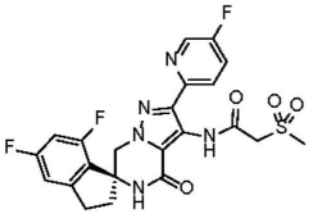
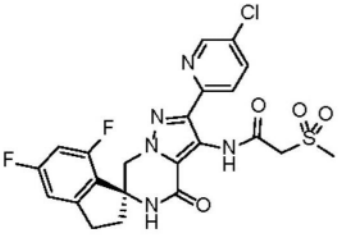
[0098] [表19]

I-127		D	1.68	578.1
I-128		D	1.7	593.2
I-129		C	1.81	505.3
I-130		C	1.91	523.3
I-131		C	1.89	537.3
I-132		C	1.91	529.3
I-133		C	2	547.3

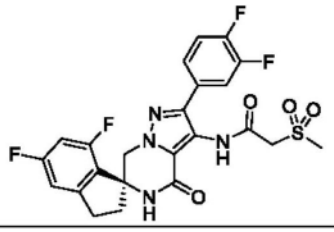
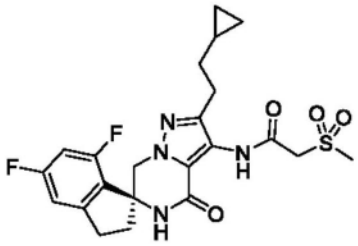
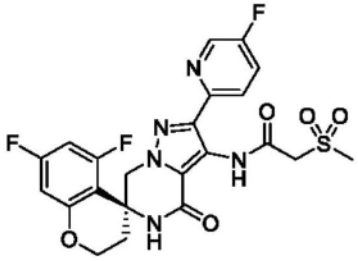
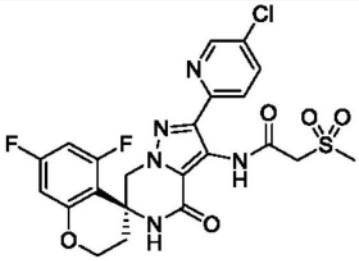
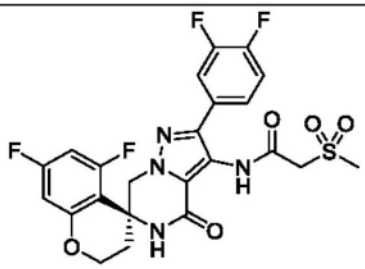
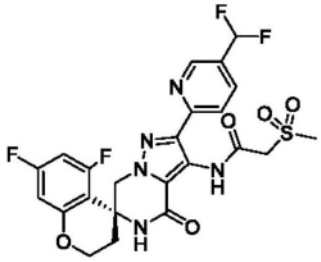
[0099] [表20]

I-134		C	1.91	529.3
I-135		C	2	547.3
I-136		A	1.53	532.1
I-137		A	1.76	538.0
I-138		C	2.05	539.3
I-139		C	1.36	502.3
I-140		C	1.76	479.3

[0100] [表21]

I-141		C	1.62	528.3
I-142		C	1.79	522.3
I-143		A	1.66	544.1
I-144		A	1.96	555.0
I-145		A	1.83	553.0
I-146		C	1.60	506.2
I-147		C	1.78	522.2

[0101] [表22]

I-148		C	1.90	523.2
I-149		C	1.76	479.3
I-150		C	1.61	522.1
I-151		C	1.78	538.1
I-152		C	1.91	539.1
I-153		A	1.73	554.0

[0102] 此外,I-54及I-55为母核的不对称碳为R/S＝1/1的混合物。

I-62及I-63为母核的立体的单一立体构型,但未确定绝对构型。

I-72、I-105、I-106及I-107为磺酰亚胺的单一立体构型,但未确定绝对构型。

I-73、I-108及I-112为磺酰亚胺的立体构型为R/S＝1/1的混合物。

[0103] [表23]

No.	NMR
I-6	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.26-2.34 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.94-3.09 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 4.32-4.40 (m, 4H), 6.05 (s, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.57 (br-d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.47 (br-s, 1H), 10.15 (s, 1H).
I-14	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.28-2.36 (m, 1H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.95-3.11 (m, 2H), 3.34 (q, 2H, J = 10.5 Hz), 4.33-4.42 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 6.86-6.90 (m, 2H), 7.28 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.00-8.06 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).
I-46	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.03-0.06 (m, 2H), 0.39-0.43 (m, 2H), 0.69-0.76 (m, 1H), 1.52-1.57 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.50-2.55 (m, 1H), 2.79-2.82 (m, 2H), 2.91-3.07 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 4.12-4.22 (m, 4H), 4.35 (q, 2H, J = 8.0 Hz), 6.25 (s, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 7.17 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.72 (s, 1H).
I-126	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.01-2.07 (m, 1H), 2.18-2.23 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 4.19-4.38 (m, 4H), 4.72 (dd, 2H, J = 22.1, 13.6 Hz), 6.71 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 6.87-6.93 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H, J = 19.1, 8.7 Hz), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 10.14 (s, 1H).
I-133	1H-NMR (CDCl3) δ: 1.40 (t, 3H, J = 7.0 Hz), 2.21-2.30 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.99 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 4.09 (d, 1H, J = 14.1 Hz), 4.20-4.29 (m, 3H), 4.50 (dd, 2H, J = 22.5, 13.6 Hz), 6.41 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.44 (s, 1H), 6.57 (dd, 1H, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.19 (q, 1H, J = 8.9 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.56 (t, 1H, J = 9.4 Hz), 8.99 (s, 1H).
I-137	1H-NMR (DMSO-D6) δ: 2.04-2.09 (m, 1H), 2.20-2.25 (d, 1H, J = 18.4 Hz), 3.19 (s, 3H), 4.21-4.39 (m, 4H), 4.74 (dd, 2H, J = 17.6, 13.8 Hz), 6.72 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 6.88-6.93 (m, 1H), 7.85 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.96 (dd, 1H, J = 8.6, 2.2 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.98 (s, 1H), 10.09 (s, 1H).
I-141	1H-NMR (CDCl3) δ: 0.78 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 1.08 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 1.94 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 2.37-2.44 (m, 1H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.97-3.04 (m, 1H), 3.10-3.17 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 4.34 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 4.76 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 6.13 (s, 1H), 6.75 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.44 (s, 1H).
I-142	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.37-2.44 (m, 1H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.97-3.05 (m, 1H), 3.12-3.18 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 4.35 (d, 1H, J = 12.9 Hz), 4.77 (d, 1H, J = 12.8 Hz), 6.17 (s, 1H), 6.75 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.60 (s, 1H), 9.77 (s, 1H).
I-147	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.37-2.44 (m, 1H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.97-3.05 (m, 1H), 3.11-3.18 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 4.35 (d, 1H, J = 12.9 Hz), 4.77 (d, 1H, J = 12.9 Hz), 6.17 (s, 1H), 6.75 (t, 1H, J = 9.5 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.74 (dd, 1H, J = 8.5, 2.5 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.77 (s, 1H).
I-151	1H-NMR (CDCl3) δ: 2.28-2.38 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.23 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 4.39 (d, 1H, J = 13.3 Hz), 4.97 (d, 1H, J = 13.2 Hz), 6.17 (s, 1H), 6.52-6.57 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H, J = 8.5, 2.3 Hz), 7.92 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 1.9 Hz).

[0104] 以下为本发明化合物的生物试验例。

本发明所述的式(I)所示的化合物为具有MGAT2抑制作用,具有抑制MGAT2作用即可。

在下述具体记载的评估方法中,IC50优选为100nM以下,更优选为50nM以下,又更优选为10nM以下。

[0105] 制备例1:重组人类MGAT2的制备

将于N末端附加有Flag-tag的全长的人类MGAT2基因插入至pFastBac(Invitrogen公司制)。根据Bac-to-Bac杆状病毒表达系统(Invitrogen公司制)的方案,制作重组杆状病毒,并对Sf-9细胞进行感染。将回收的细胞进行超声波破碎后,通过离心回收膜区分。通过利用抗Flag抗体进行的西方墨点法分析确认表达,从而制成重组人类MGAT2酶液。

[0106] 试验例1:人类MGAT2抑制活性的测定

于分注有各个本发明化合物的DMSO溶液0.2μL的Corning公司制聚苯乙烯制384孔微孔盘中,添加以分析缓冲液(含有2mmol/l DTT的100mmol/L磷酸缓冲液(pH7.4))制备成的酶溶液5μL及基质溶液(100mmol/L磷酸缓冲液(pH7.4),30μmol/L 2-油酰基甘油,10μmol/L油酰基-CoA)5μL,搅拌及离心后,在湿润箱中室温培养1小时。酶反应后,通过添加含有Internal Standard(IS)的停止液(含有0.2μmol/L甘油二油酸酯-d5(Diolein-d5)、0.4%甲酸及50%异丙醇)50μL而将反应停止,于岛津GLC公司制盘密封后,进行搅拌及离心,使用RapidFire360及Agilent 6550Q-TOF质量分析装置,并利用电喷雾离子化法进行测定。检测属于基质的2-油酰基甘油的反应产物(P)甘油二油酸酯及IS的铵附加物离子,使用其峰高度计算出峰强度比P/IS而评估抑制活性。抑制活性为将有/无添加酶分别规定为对照(Control)(+)/对照(-),抑制率分别设为0%及100%抑制,添加了发明化合物时的峰强度

比P/IS设为样本,再通过下述数式并利用TIBCO Spotfire(TIBCO Software公司制)计算出。

抑制活性(%)＝[1-{样本-对照(-)}/{对照(+)对照(-)}]*100

各个本发明化合物的抑制活性结果示于下表中。表中的IC50(nM)意指显示呈现了50％的酶抑制的浓度。

[0107] [表24]

No.	IC50 (nM)	No.	IC50 (nM)	No.	IC50 (nM)	No.	IC50 (nM)
I-1	14	I-41	1.04	I-81	1.54	I-121	6.02
I-2	6.6	I-42	11.3	I-82	6.51	I-122	21.4
I-3	1.99	I-43	368	I-83	4.37	I-123	8.48
I-4	1.93	I-44	13.4	I-84	2.51	I-124	6.5
I-5	2.81	I-45	1.09	I-85	2.88	I-125	2.8
I-6	2.25	I-46	1.17	I-86	131	I-126	1.59
I-7	3.04	I-47	2.73	I-87	2.55	I-127	2.77
I-8	1.02	I-48	419	I-88	1.17	I-128	91.9
I-9	22.5	I-49	4.79	I-89	0.761	I-129	10
I-10	1.91	I-50	2.53	I-90	1.1	I-130	4.51
I-11	1.08	I-51	1.32	I-91	19.5	I-131	9.33
I-12	9.48	I-52	15.2	I-92	0.585	I-132	3.1
I-13	1.93	I-53	1.75	I-93	9.47	I-133	1.39
I-14	46.1	I-54	5.88	I-94	1.08	I-134	4.49
I-15	2.56	I-55	1	I-95	1.48	I-135	3.22
I-16	1.44	I-56	1.03	I-96	208	I-136	4.97
I-17	58	I-57	1.14	I-97	3.51	I-137	1.53
I-18	3.6	I-58	9.78	I-98	2.15	I-138	3.55
I-19	5.19	I-59	0.480	I-99	1.28	I-139	15.8
I-20	1.97	I-60	0.527	I-100	4.59	I-140	11.1
I-21	3.27	I-61	1.41	I-101	1.36	I-141	6.42
I-22	93.5	I-62	1.39	I-102	5.65	I-142	2.88
I-23	1.2	I-63	1.24	I-103	7.03	I-143	3.43
I-24	1.37	I-64	1.26	I-104	24.7	I-144	1.4
I-25	1.33	I-65	0.935	I-105	1.71	I-145	2.9
I-26	20.1	I-66	0.850	I-106	4.95	I-146	9.7
I-27	7.01	I-67	0.671	I-107	1.19	I-147	3.5
I-28	3.89	I-68	4.04	I-108	3.43	I-148	10.6
I-29	4.91	I-69	2.78	I-109	1.18	I-149	23.4
I-30	193	I-70	2.6	I-110	2.14	I-150	11.3
I-31	2.23	I-71	1.8	I-111	7.61	I-151	5.33
I-32	1.19	I-72	6.43	I-112	3.96	I-152	8.24
I-33	0.730	I-73	2.82	I-113	1.58	I-153	2.23
I-34	1.36	I-74	1.06	I-114	3.1		
I-35	32.2	I-75	1.47	I-115	14.5		
I-36	0.617	I-76	1.94	I-116	6.72		
I-37	21.2	I-77	2.54	I-117	4.83		
I-38	5.31	I-78	88.3	I-118	3.76		
I-39	248	I-79	1.13	I-119	2.98		
I-40	7.33	I-80	1.28	I-120	2.57		

[0108] 试验例2:代谢稳定性试验

使市售的合并人类肝微粒体(pooled human liver microsomes)与本发明化合物反应一定时间,通过反应样本与未反应样本的比较计算出残存率,而评估本发明化合物被肝所代谢的程度。

[0109] 在含有人类肝微粒体0.5mg蛋白质/mL的0.2mL的缓冲液(50mmol/L Tris-HCl pH7.4,150mmol/L氯化钾,10mmol/L氯化镁)中,在1mmol/L NADPH存在下、37℃,进行0分钟或是30分钟反应(氧化反应)。反应后,于甲醇/乙腈=1/1(v/v)溶液的100μL中添加反应液50μL并进行混合,以3000rpm进行15分钟离心。将该离心上清液中的本发明化合物利用LC/MS/MS定量,将反应0分钟时的化合物量设为100%,并计算出反应后本发明化合物的残存量。

(结果)化合物浓度0.5μmol/L时的残存率表示于下述。

化合物I-6:92.4%

化合物I-13:76%

化合物I-14:103%

化合物I-20:74.5%

化合物I-33:98.5%

化合物I-46:78.1%

化合物I-58:88.4%

化合物I-61:95.6%

化合物I-66:105%

化合物I-79:77.2%

化合物I-126:100%

化合物I-130:94.8%

化合物I-137:101%

化合物I-141:99.4%

化合物I-142:106%

化合物I-147:89.8%

化合物I-151:104%

[0110] 试验例3:溶解性试验:

本发明化合物的溶解度为以1%DMSO添加条件决定。利用DMSO制备10mmol/L化合物溶液,将本发明化合物溶液6μ添加至pH6.8人工肠液(于0.2mol/L磷酸二氢钾试液250mL中添加0.2mol/L NaOH试液118mL、水而制成1000mL)594μL中。在25℃静置16小时后,将混合液吸引过滤。将滤液以甲醇/水=1/1(V/V)进行2倍稀释,通过绝对检量线法使用HPLC或LC/MS/MS测定滤液中浓度。此外,稀释浓度及稀释溶剂为因应所需而变更。

(结果)

化合物I-6:＞50μmol/L

化合物I-14:41.8μmol/L

化合物I-46:＞50μmol/L

化合物I-58:＞50μmol/L

化合物I-66:＞50μmol/L

化合物I-79:＞50μmol/L

化合物I-126:＞50μmol/L

化合物I-130:＞50μmol/L

化合物I-137:＞50μmol/L

化合物I-141:48.9μmol/L

化合物I-142:＞50μmol/L

化合物I-147:＞50μmol/L

化合物I-151:＞50μmol/L

[0111] 试验例4:光毒性试验

就体外(In vitro)光毒性试验而言,进行红血球光溶血试验(Wolfgang J.W.Pepe et al.,ATLA29,145-162,2001),其为属于以对于生体膜的作用及光过氧化作为指标的评估法。在本法中,使用相对于以二甲亚砜作为介质的本发明化合物的制备液而添加有2.5%(v/v)绵羊红血球液的混合液(浓度:0.1至0.0008%)。准备两个添加有该混合液的微孔盘,对一个微孔盘使用紫外线荧光灯(GL20SE灯,三共电气以及FL20S-BLB灯,Panasonic)进行在UVA以及UVB领域的光照射(10J/cm^2,290至400nm)后,与没有进行光照射的微孔盘一起进行离心操作后,测定上清液的吸亮度(540nm或630nm)。为了求得在光毒性的判定所使用的二个指标(对于生体膜的作用及光过氧化),针对从本发明化合物获得的吸亮度计算出光照射及未照射分别在介质中的吸亮度的差值,并提供于后续的计算中。关于对于生体膜的作用,为从光照射与未照射的吸亮度(540nm)差求取光溶血率,针对光过氧化为求取光照射与未照射的吸亮度(630nm)的变化量。此外,在光溶血率的计算中,将从使用蒸馏水进行强制溶血后的2.5%(v/v)绵羊红血球液所获得的吸亮度(540nm)作为光溶血率100%的基准。光溶血率未达10%,且在630nm中的吸亮度的变化量未达0.05时设为(-),光溶血率为10%以上,且在630nm中的吸亮度的变化量为0.05以上时设为(+)。

[0112] 试验例5:细胞障碍性试验

使用属于细胞影像分析仪的Toxinsight(Thermofisher Scientific公司),将化合物曝露后的细胞数进行自动测定,而评估本发明化合物的细胞障碍性。

将HepG2细胞(源自人类肝癌细胞)以在384孔盘成为60000cells/mL的方式进行播种,在24小时后于各孔中添加化合物溶液。化合物溶液为使用含有本发明化合物的DMSO溶液(最高浓度设定为50μmol/L并以2倍公比进行5阶段稀释,最低浓度约3.1μmol/L),作为阴性对照的仅有DMSO的溶液,作为阳性对照的喜树碱溶液。将本发明化合物的DMSO溶液、阴性对照溶液或阳性对照溶液添加于各孔中。71小时后,以使最终浓度成为1μg/mL的方式于各孔中添加经Dulbecco's磷酸缓冲液(D-PBS)稀释的Hoechst 33342溶液,在37℃,5%CO_2培养箱内进行1小时的核染色。染色后,使用4%三聚甲醛在37℃的CO_2培养箱内固定20分钟。最后,利用D-PBS洗净3次后,使用Toxinsight(Thermofisher Scientific公司),计测每孔的有荧光发色的核数目。每1浓度设置4孔,计算出4孔中的核数目(没有观察到障碍性的细胞数)的平均值及偏差(SD)。与阴性对照群进行比较,计算出平均值较阴性对照的平均值减少50%以上的化合物曝露浓度(IC50)。IC50的值越小则判断细胞障碍性的风险越高。

[0113] 试验例6:抗肥胖作用试验

将实施例的化合物的抗肥胖作用于给予高脂肪饮食(TestDiet;58Y1)的C57BL/6j小鼠(DIO小鼠)中进行检讨。

购入5周大的雄性C57BL/6j(Clea Japan),于12小时的光暗循环下,给予高脂肪饮食,饲养4周而作成DIO小鼠。从化合物递送的3周前1天2次递送介质(0.5%HPMC)。根据驯化递送期间中的体重、摄饵量变化进行随机化,并实施分群(n=7)。从第1天至第28天进行1天2次实施例化合物或介质(0.5%HPMC)的强制经口递送。体重、摄饵量为每天测定。在第28天解剖,实施睾丸上体脂肪重量的测定、及所采取的血液的生化学检查。

[0114] 试验例7:CYP抑制试验

使用市售的合并人类肝微粒体,就人类主要CYP5分子种(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4)的典型的基质代谢反应而言,以7-乙氧基间苯二酚的O-脱乙基化(CYP1A2)、甲苯磺丁脲的甲基-氢氧化(CYP2C9)、美芬妥英(Mephenytoin)的4'-氢氧化(CYP2C19)、右美沙芬(Dextromethorphan)的O脱甲基化(CYP2D6)、特芬那定(Terfenadine)氢氧化(CYP3A4)作为指标,评估各个的代谢物生成量受到本发明化合物而抑制的程度。

反应条件为如下所述:基质:0.5μmol/L乙氧基间苯二酚(CYP1A2)、100μmol/L甲苯磺丁脲(CYP2C9)、50μmol/L S-美芬妥英(CYP2C19)、5μmol/L右美沙芬(CYP2D6)、1μmol/L特芬那定(CYP3A4);反应时间:15分钟;反应温度:37℃;酶:合并人类肝微粒体0.2mg蛋白质/mL;本发明化合物浓度:1、5、10、20μmol/L(4点)。

在96孔盘中的作为反应溶液的50mmol/L Hepes缓冲液中以上述组成添加各5种基质、人类肝微粒体、本发明化合物,添加属于辅酶的NADPH,开始作为指标的代谢反应。在37℃,反应15分钟后,通过添加甲醇/乙腈=1/1(V/V)溶液而使反应停止。以3000rpm离心15分钟后,将离心上清液中的试卤灵(CYP1A2代谢物)利用荧光多标签计数器或LC/MS/MS进行定量,将甲苯磺丁脲氢氧化物(CYP2C9代谢物)、美芬妥英4'氢氧化物(CYP2C19代谢物)、右啡烷(dextrorphan)(CYP2D6代谢物),特芬那定乙醇化物(CYP3A4代谢物)利用LC/MS/MS进行定量。

将在反应系统中仅添加属于溶解药物的溶剂的DMSO者作为对照组(100%),计算出残存活性(%),使用浓度及抑制率,通过以对数模式(Logistic model)进行的逆推定而计算出IC50。

(结果)

化合物I-6:5种>20μmol/L

化合物I-14:5种>20μmol/L

化合物I-20:5种>20μmol/L

化合物I-33:5种>20μmol/L

化合物I-46:5种>20μmol/L

化合物I-58:5种>20μmol/L

化合物I-66:5种>20μmol/L

化合物I-126:5种>20μmol/L

化合物I-130:5种>20μmol/L

化合物I-141:5种>20μmol/L

化合物I-142:5种>20μmol/L

化合物I-147:5种＞20μmol/L

化合物I-151:5种＞20μmol/L

[0115] 试验例8:BA试验

经口吸收性的检讨实验材料及方法

(1)使用动物:使用小鼠或是SD大鼠。

(2)饲育条件:小鼠或是SD大鼠为使其自由摄取固形饲料及灭菌自来水。

(3)递送量、分群设定:将经口递送、静脉内递送以预定的递送量进行递送。如下述般设定群。(各化合物的递送量有变更)

经口递送为1至30mg/kg(n＝2至3)

静脉内递送为0.5至10mg/kg(n＝2至3)

(4)递送液的制备:经口递送为作成溶液或悬浮液进行递送。静脉内递送为进行可溶化后递送。

(5)递送方法:经口递送为通过经口探空仪强制地递送至胃内。静脉内递送为通过附有注射针的注射器从尾静脉或大腿静脉进行递送。

(6)评估项目:经时性地采血,将血浆中本发明化合物浓度使用LC/MS/MS进行测定。

(7)统计解析:针对血浆中本发明化合物浓度推移,使用非线形最小平方法程序WinNonlin(注册商标)计算出血浆中浓度-时间曲线下面积(AUC),从经口递送群与静脉内递送群的AUC计算出本发明化合物的生物利用度(BA)。

(结果)

化合物I-6:55.1%

化合物I-20:63.4%

化合物I-33:60.5%

化合物I-46:53.1%

化合物I-58:88.2%

化合物I-137:49%

化合物I-141:67%

化合物I-142:66.2%

[0116] 试验例9:CYP3A4(MDZ)MBI试验

关于本发明化合物的CYP3A4抑制为从因代谢反应所致的增强而评估机制型抑制(Mechanism based inhibition,MBI)能力的试验。使用合并人类肝微粒体并以咪达唑仑(Midazolam,MDZ)的1-氢氧化反应作为指标来评估CYP3A4抑制。

反应条件为如下所述:基质:10μmol/L MDZ;预反应时间:0或30分钟;反应时间:2分钟;反应温度:37℃;合并人类肝微粒体:预反应时0.5mg/mL,反应时0.05mg/mL(10倍稀释时);本发明化合物预反应时的浓度:1、5、10、20μmol/L(4点)。

在96孔盘中的作为预反应液的K-Pi缓冲液(pH7.4)中,将合并人类肝微粒体、本发明化合物溶液以上述预反应的组成进行添加,在另一96孔盘中以基质与K-Pi缓冲液进行1/10稀释的方式将一部份移行,添加属于辅酶的NADPH开始作为指标的反应(无预反应),于预定的时间反应后,通过添加甲醇/乙腈＝1/1(V/V)溶液使反应停止。再者,在残留的预反应

液中也添加NADPH而开始预反应(有预反应),预定时间预反应后,在其他盘中以基质与K-Pi缓冲液进行1/10稀释的方式将一部移行并开始作为指标的反应。于预定的时间反应后,通过添加甲醇/乙腈＝1/1(V/V)溶液使反应停止。将进行各别指标反应后的盘以3000rpm进行15分钟离心后,将离心上清液中的1-氢氧化咪达唑仑利用LC/MS/MS定量。

将在反应系统中仅添加属于溶解本发明化合物的溶剂的DMSO者作为对照组(100%),计算出将本发明化合物以各个浓度添加时的残存活性(%),使用浓度与抑制率,通过以对数模式(Logistic model)进行的逆推定计算出IC。将预反应(Preincubataion)0分钟的IC/预反应30分钟的IC作为移位(Shifted)IC值,若移位IC为1.5以上设为正(Positive),移位IC为1.0以下设为负(Negative)。

(结果)

化合物I-6:负

化合物I-14:负

化合物I-20:负

化合物I-46:负

化合物I-58:负

化合物I-66:负

化合物I-126:负

化合物I-130:负

化合物I-147:负

化合物I-151:负

[0117] 试验例10:粉末溶解度试验

在适当的容器中将本发明化合物适量地添加,在各容器中各添加200μL的JP-1液(在氯化钠2.0g、盐酸7.0mL添加水而制成1000mL)、JP-2液(在pH6.8的磷酸盐缓冲液500mL添加水500mL)、20mmol/L牛胆酸钠(TCA)/JP-2液(在TCA1.08g中添加JP-2液作成100mL)。在试验液添加后进行全量溶解时,适当地追加本发明化合物。进行密闭并以37℃振荡1小时后进行过滤,各滤液100μL中添加甲醇100μL进行2倍稀释。稀释倍率及稀释溶剂为因应所需进行变更。确认有无气泡及析出物,进行密闭并振荡。通过绝对检量线法使用HPLC定量本发明化合物。

化合物I-46:JP-2液8.64μmol/L

[0118] 试验例11:波动Ames(Fluctuation Ames)试验

评估本发明化合物的变异原性。

将冻结保存的沙门氏鼠伤寒杆菌(Salmonella typhimurium TA98株,TA100株)20μL接种至10mL液体营养培养基(2.5% Oxoid nutrient broth No.2)并以37℃进行10小时振荡前培养。TA98株为将8.0mL的菌液进行离心(2000×g,10分钟)而去除培养液。在8.0mL的Micro F缓冲液(K_2HPO_4:3.5g/L,KH_2PO_4:1g/L,$(NH4)_2SO_4$:1g/L,柠檬酸三钠二水合物:0.25g/L,$MgSO_4$·7H20:0.1g/L)悬浮菌,并添加至120mL的Exposure培养基(含有生物素:8μg/mL、组氨酸:0.2μg/mL、葡萄糖:8mg/mL的MicroF缓冲液)中。TA100株为相对于3.1mL菌液添加Exposure培养基120mL而制备出试验菌液。将下列各12μL的溶液:本发明化合物DMSO溶液(从最高用量50mg/mL以2至3倍公比进行数阶段稀释),作为阴性对照的DMSO,作为阳性对

照的在非代谢活性化条件下,对于TA98株为50μg/mL的4-硝基喹啉-1-氧化物DMSO溶液,对于TA100株为0.25μg/mL的2-(2-呋喃基)-3-(5-硝基-2-呋喃基)丙烯酰胺DMSO溶液,在代谢活性化条件对于TA98株为40μg/mL的2-氨基蒽DMSO溶液,对于TA100株为20μg/mL的2-氨基蒽DMSO溶液,分别与试验菌液588μL(在代谢活性化条件下试验菌液498μL与S9 mix 90μL的混合液)混和,并以37℃振荡培养90分钟。将暴露有本发明化合物的菌液230μL与指示性(Indicator)培养基(含有生物素:8μg/mL、组氨酸:0.2μg/mL、葡萄糖:8mg/mL、溴甲酚紫:37.5μg/mL的MicroF缓冲液)1150μL进行混和,以各50μL微孔盘48孔/用量进行分注,以37℃静置培养3天。含有通过氨基酸(组氨酸)合成酶基因的突然变异而获得增殖能力的菌的孔,为通过pH变化而从紫色变色成黄色,因此,计数每1用量在48孔中变色成黄色的菌增殖孔,与阴性对照群进行比较并评估。变异原性为阴性者表示为(-),阳性者表示为(+)。

化合物I-33:(-)

[0119] 试验例12:hERG试验

以本发明化合物的心电图QT间隔延长风险评估作为目的,使用表达出human ether-a-go-go relatedgene(hERG)通道的CHO细胞,检讨本发明化合物对心室再分极过程中发挥重要角色的延迟整流K^+电流(Ikr)的作用。

使用全自动膜片钳制系统(QPatch;Sophion Bioscience A/S),通过全细胞膜片钳制法,将细胞保持在-80mV的膜电位,给予-50mV的漏电位后,给予2秒+20mV的脱分极刺激,进一步给予2秒-50mV的再分极刺激时,纪录被诱发的IKr。发生的电流稳定后,将以目标浓度溶解有本发明化合物的细胞外液(NaCl:145mmol/L,KCl:4mmol/L,$CaCl_2$:2mmol/L,$MgCl_2$:1mmol/L,葡萄糖:10mmol/L,HEPES(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid,4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸):10mmol/L,pH=7.4)在室温条件下,适用于10分钟细胞。从所得的IKr,使用解析软件(Falster Patch;Sophion Bioscience A/S),以保持膜电位中的电流值为基准计测最大尾电流的绝对值。进一步,计算出抑制率相对于本发明化合物适用前的最大尾电流,评估本发明化合物对Ikr的影响。

(结果)显示化合物浓度10μmol/L时的抑制率。

化合物I-20:27.8%

化合物I-33:21.3%

化合物I-66:14.6%

化合物I-79:25.5%

化合物I-14:25.5%

化合物I-126:14.2%

化合物I-130:15.4%

化合物I-137:23.6%

化合物I-141:14.0%

化合物I-142:10.6%

化合物I-147:21.6%

化合物I-151:25.8%

[0120] 试验例13(溶液稳定性试验)

将本发明化合物0.4mg在4mL螺旋瓶中秤取,将各种介质pH＝1(0.1NHClaq.+30％MeCN)、pH＝7(pH7磷酸缓冲液(100mM+30％MeCN)、pH＝9(pH9碳酸缓冲液(100mM+30％MeCN)各添加2mL。确认完全溶解。在没有溶解时利用0.45μm过滤器进行过滤。在HPLC用瓶中,添加溶解液或滤液。将HPLC的样本冷却器设定为40℃,以0、3、6、9、12、15、18小时进行取样的方式利用HPLC建立序列。将0小时样品的面积值设为100％,评估经时中的稳定性。

(结果)

化合物I-3 40℃的18hr的残存率:pH＝1 100.2％,pH＝7 100.9％,pH＝9100.2％

[0121] 制剂例

本发明化合物为可通过任意的现有的路径,特别是经肠,例如,经口时例如以片剂或胶囊剂的形态,或非经口时例如以注射液剂或悬浮剂的形态,局部时例如以洗涤剂、凝胶剂、软膏剂或乳剂的形态,或以经鼻形态或栓剂形态制成药物组合物进行递送。与至少1种药学上可接受的载体或稀释剂一起制成含有游离形态或药学上可接受的盐形态的本发明的化合物的药物组合物,为可通过先前的方法,利用混合、造粒或包衣法而制造。例如,经口用组合物为可制成含有赋形剂、崩解剂、结合剂、润滑剂等及有效成分等的片剂、颗粒剂、胶囊剂。再者,注射用组合物为可制成溶液剂或悬浮剂,也可经灭菌,再者,也可含有保存剂、稳定化剂、缓冲化剂等。

[产业上的可利用性]

[0122] 由于本发明化合物为具有MGAT2抑制作用,因此,例如有用于作为肥胖症、新陈代谢综合征、高血脂症、高中性脂肪血症、高VLDL血症、高脂肪酸血症、糖尿病、动脉硬化症等与MGAT2关联的疾病用的药物。