

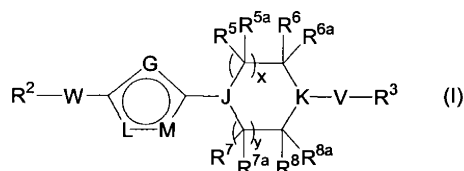
[21] 申请号 200580039789.0

A61K 31/381 (2006.01)
C07D 271/10 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
C07D 231/38 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
C07D 277/28 (2006.01)

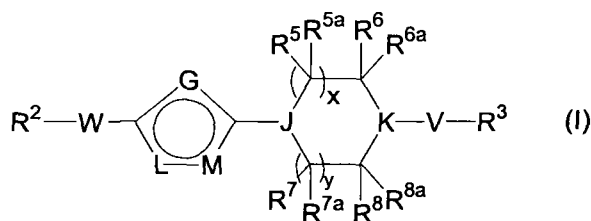
[11] 公开号 CN 101083982A

权利要求书 21 页 说明书 56 页

本发明公开了用于治疗哺乳动物，优选治疗人类的 SCD 介导的疾病或疾病状态的方法，其中所述方法包括对需要所述方法的哺乳动物给予通式 (I) 化合物，其中 x、y、G、J、K、L、M、W、V、R²、R³、R⁵、R^{5a}、R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸ 和 R^{8a} 如本发明定义。本发明还公开了包含通式 (I) 化合物的药物组合物。



1. 抑制人硬脂酰 CoA 去饱和酶(hSCD)活性的方法, 其包括将 hSCD 源与通式(I)化合物, 其立体异构体、对映异构体或互变异构体, 其药物可接受的盐, 其药物组合物或其前药接触:



其中:

x 和 y 均独立地是 0、1、2 或 3;

G 是 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_t-$ (其中 t 是 0、1 或 2);

J 和 K 均独立地是 N 或 $C(R^{11})$;

L 和 M 均独立地是 $-N=$ 或 $-C(R^4)=$;

W 是化学键、 $-N(R^1)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-OC(O)N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-S(O)_t-$ (其中 t 是 0、1 或 2)、 $-N(R^1)S(O)_p-$ (其中 p 是 1 或 2)、 $-S(O)_pN(R^1)-$ (其中 p 是 1 或 2)、 $-C(O)-$ 、 $-OS(O)_2N(R^1)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-N(R^1)C(O)O-$;

V 是 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-S(O)_t-$ (其中 t 是 0、1 或 2)、 $-S(O)_pN(R^1)-$ (其中 p 是 1 或 2)、 $-C(R^{10})H-$ 、 $-N(R^1)-$ 或 $-O-$;

每一 R^1 独立地选自氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基和 C_7 - C_{19} 芳烷基;

R^2 选自氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟基烯基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7 - C_{19} 芳烷基、 C_3 - C_{12} 杂环基、 C_3 - C_{12} 杂环基烷基、 C_1 - C_{12} 杂芳基和 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基;

或者, R^2 是具有 2 至 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 并且其中部分或所有的所述环可以彼此稠合;

R^3 选自 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟基烯基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7 - C_{19} 芳烷基、 C_3 - C_{12} 杂环基、 C_3 - C_{12} 杂环基烷基、 C_1 - C_{12} 杂芳基和 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基；

或者， R^3 是具有 2 至 4 个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，并且其中部分或所有的所述环可以彼此稠合；

每一 R^4 独立选自氢、氟、氯、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、卤代烷基、氰基、硝基或 $-N(R^9)_2$ ；

或者，二个相邻的 R^4 基和与其相连的碳一起可以形成芳基、杂芳基或杂环基环体系；

R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

或者， R^5 与 R^{5a} 一起、 R^6 与 R^{6a} 一起、或 R^7 与 R^{7a} 一起、或 R^8 与 R^{8a} 一起形成氧代基团，但前提是当 V 是 $-C(O)-$ 时， R^6 与 R^{6a} 一起或 R^8 与 R^{8a} 一起不形成氧代基团，而其余的 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

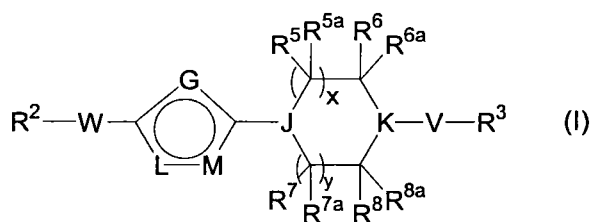
或者， R^5 、 R^{5a} 、 R^6 和 R^{6a} 之一与 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 之一一起形成化学键或亚烷基桥，而其余的 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

每一 R^9 独立选自氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^{10} 是氢或 C_1 - C_3 烷基；以及

每一 R^{11} 独立地选自氢、氟、氯、 C_1 - C_{12} 烷基或 C_1 - C_{12} 烷氧基。

2. 治疗哺乳动物的硬脂酰 CoA 去饱和酶(SCD)介导的疾病或疾病状态的方法，其中所述方法包括对需要所述方法的所述哺乳动物给予治疗有效剂量的通式(I)化合物，其立体异构体、对映异构体或互变异构体，其药物可接受的盐，其药物组合物或其前药：



其中：

x 和 y 均独立地是 0、1、2 或 3；

G 是 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_t-$ (其中 t 是 0、1 或 2)；

J 和 K 均独立地是 N 或 $C(R^{11})$ ；

L 和 M 均独立地是 $-N=$ 或 $-C(R^4)=$ ；

W 是化学键、 $-N(R^1)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-OC(O)N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-S(O)_t-$ (其中 t 是 0、1 或 2)、 $-N(R^1)S(O)_p-$ (其中 p 是 1 或 2)、 $-S(O)_pN(R^1)-$ (其中 p 是 1 或 2)、 $-C(O)-$ 、 $-OS(O)_2N(R^1)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-N(R^1)C(O)O-$ ；

V 是 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-S(O)_t-$ (其中 t 是 0、1 或 2)、 $-S(O)_pN(R^1)-$ (其中 p 是 1 或 2)、 $-C(R^{10})H-$ 、 $-N(R^1)-$ 或 $-O-$ ；

每一 R^1 独立地选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 羟基烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基和 C_7-C_{19} 芳烷基；

R^2 选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、 C_2-C_{12} 羟基烷基、 C_2-C_{12} 羟基烯基、 C_2-C_{12} 烷氧基烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7-C_{19} 芳烷基、 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基、 C_1-C_{12} 杂芳基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基；

或者， R^2 是具有 2 至 4 个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，并且其中部分或所有的所述环可以彼此稠合；

R^3 选自 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基、 C_2-C_{12} 羟基烷基、 C_2-C_{12} 羟基烯基、 C_2-C_{12} 烷氧基烷基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7-C_{19} 芳烷基、 C_3-C_{12} 杂环基、 C_3-C_{12} 杂环基烷基、 C_1-C_{12} 杂芳基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基；

或者， R^3 是具有 2 至 4 个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，并且其中部分或所有的所述环可以彼此稠合；

每一 R^4 独立地选自氢、氟、氯、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、卤代烷基、氰基、硝基或 $-N(R^9)_2$;

或者,二个相邻的 R^4 基团和与其相连的碳一起可以形成芳基、杂芳基或杂环基环体系;

R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

或者, R^5 与 R^{5a} 一起、 R^6 与 R^{6a} 一起、或 R^7 与 R^{7a} 一起、或 R^8 与 R^{8a} 一起形成氧代基团,但前提是当 V 是 $-C(O)-$ 时, R^6 与 R^{6a} 一起或 R^8 与 R^{8a} 一起不形成氧代基团,而其余的 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 及 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

或者, R^5 、 R^{5a} 、 R^6 和 R^{6a} 之一与 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 之一一起形成化学键或亚烷基桥,而其余的 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

每一 R^9 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基;

R^{10} 是氢或 C_1 - C_3 烷基; 以及

每一 R^{11} 独立地选自氢、氟、氯、 C_1 - C_{12} 烷基或 C_1 - C_{12} 烷氧基。

3. 如权利要求 2 所述的方法,其中所述该哺乳动物是人类。

4. 如权利要求 3 所述的方法,其中所述疾病或疾病状态选自 II 型糖尿病、葡萄糖耐量减低、胰岛素抵抗、肥胖症、脂肪肝、非酒精脂肪性肝炎、血脂异常和代谢综合症以及它们的任意组合。

5. 如权利要求 4 所述的方法,其中所述疾病或疾病状态是 II 型糖尿病。

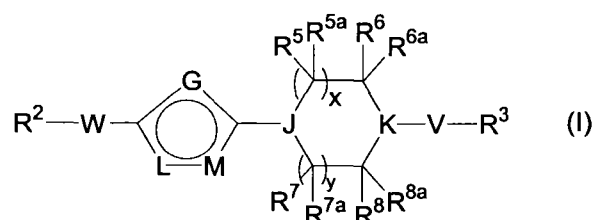
6. 如权利要求 4 所述的方法,其中所述疾病或疾病状态是肥胖症。

7. 如权利要求 4 所述的方法,其中所述疾病或疾病状态是代谢综合症。

8. 如权利要求4所述的方法,其中所述疾病或疾病状态是脂肪肝。

9. 如权利要求4所述的方法,其中所述疾病或疾病状态是非酒精性脂肪性肝炎。

10. 通式(I)化合物,其立体异构体、对映异构体或互变异构体,其药物可接受的盐、其药物组合物或其前药:



其中:

x 和 y 均独立是 0、1、2 或 3;

G 是 $-N(R^4)-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_t-$ (其中 t 是 0、1 或 2);

J 和 K 均独立地是 N 或 $C(R^{11})$;

L 和 M 均独立地是 $-N=$ 或 $-C(R^4)=$;

W 是化学键、 $-N(R^1)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-OC(O)N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-S(O)_t-$ (其中 t 是 0、1 或 2)、 $-N(R^1)S(O)_p-$ (其中 p 是 1 或 2)、 $-S(O)_pN(R^1)-$ (其中 p 是 1 或 2)、 $-C(O)-$ 、 $-OS(O)_2N(R^1)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-N(R^1)C(O)O-$;

V 是 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-S(O)_t-$ (其中 t 是 0、1 或 2)、 $-S(O)_pN(R^1)-$ (其中 p 是 1 或 2)、 $-C(R^{10})H-$ 、 $-N(R^1)-$ 或 $-O-$;

每一 R^1 独立地选自氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基和 C_7 - C_{19} 芳烷基;

R^2 选自氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟基烯基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7 - C_{19} 芳烷基、 C_3 - C_{12} 杂环基、 C_3 - C_{12} 杂环基烷基、 C_1 - C_{12} 杂芳基和 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基;

或者, R^2 是具有 2 至 4 个环的多环结构,其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,并且其中部分或所有的所述环可以

彼此稠合；

R^3 选自 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟基烯基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7 - C_{19} 芳烷基、 C_3 - C_{12} 杂环基、 C_3 - C_{12} 杂环基烷基、 C_1 - C_{12} 杂芳基和 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基；

或者， R^3 是具有 2 至 4 个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，并且其中部分或所有的所述环可以彼此稠合；

每一 R^4 独立地选自氢、氟、氯、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、卤代烷基、氰基、硝基或 $-N(R^9)_2$ ；

或者，二个相邻的 R^4 基团和与其相连的碳一起可以形成芳基、杂芳基或杂环基环体系；

R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

或者， R^5 与 R^{5a} 一起、 R^6 与 R^{6a} 一起、或 R^7 与 R^{7a} 一起、或 R^8 与 R^{8a} 一起形成氧代基团，但前提是当 V 是 $-C(O)-$ 时， R^6 与 R^{6a} 一起或 R^8 与 R^{8a} 一起不形成氧代基团，而其余的 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

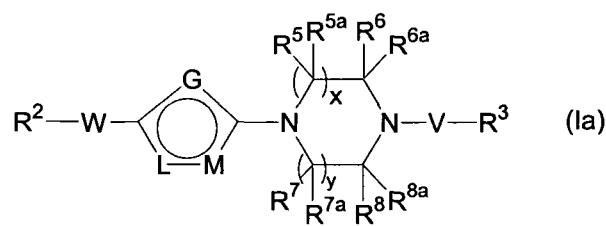
或者， R^5 、 R^{5a} 、 R^6 和 R^{6a} 之一与 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 之一一起形成化学键或亚烷基桥，而其余的 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

每一 R^9 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^{10} 是氢或 C_1 - C_3 烷基；以及

每一 R^{11} 独立选自氢、氟、氯、 C_1 - C_{12} 烷基或 C_1 - C_{12} 烷氧基。

11. 如权利要求 10 所述的化合物，其中 J 和 K 均是 N ，即具有下列通式(Ia)的化合物：



12. 如权利要求 11 所述的化合物, 其中:

x 和 y 均是 1;

G 是 -O- 或 -S-;

L 是 -C(R⁴)= 或 -N= 并且 M 是 -N=;

或者, L 和 M 均是 -N=;

W 是化学键、-N(R¹)C(O)-、-C(O)N(R¹)-、-OC(O)N(R¹)-、-N(R¹)C(O)N(R¹)-、-O-、-N(R¹)-、-S(O)_t- (其中 t 是 0、1 或 2)、-N(R¹)S(O)_p- (其中 p 是 1 或 2)、-S(O)_pN(R¹)- (其中 p 是 1 或 2)、-C(O)-、-OS(O)₂N(R¹)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-N(R¹)C(O)O- 或 -C(R¹)₂-;

V 是 -C(O)-、-C(O)O-、-C(S)-、-C(O)N(R¹)-、-S(O)_t- (其中 t 是 0、1 或 2)、-S(O)_pN(R¹)- (其中 p 是 1 或 2)、-C(R¹⁰)H-、-N(R¹)- 或 -O-;

每一 R¹ 独立地选自氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 羟基烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基和 C₇-C₁₉ 芳烷基;

R² 选自氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 烯基、C₂-C₁₂ 羟基烷基、C₂-C₁₂ 羟基烯基、C₂-C₁₂ 烷氧基烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₉ 芳烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₃-C₁₂ 杂环基烷基、C₁-C₁₂ 杂芳基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基;

R³ 选自 C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 烯基、C₂-C₁₂ 羟基烷基、C₂-C₁₂ 羟基烯基、C₂-C₁₂ 烷氧基烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₉ 芳烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₃-C₁₂ 杂环基烷基、C₁-C₁₂ 杂芳基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基;

R⁴ 是氢或 C₁-C₁₂ 烷基;

R⁵、R^{5a}、R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸ 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基; 以及

R¹⁰ 是氢或 C₁-C₃ 烷基。

13. 如权利要求 12 所述的化合物, 其中 L 和 M 均是-N=并且 G 为-S-。

14. 如权利要求 13 所述的化合物, 其中 V 是-C(O)-。

15. 如权利要求 14 所述的化合物, 其选自以下化合物:

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸乙酯;

(4-[1,3,4]噻二唑-2-基哌嗪-1-基)(2-三氟甲基苯基)-甲酮;

(5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸(3-甲基丁基)酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪-1-基][1,3,4]噻二唑-2-羧酸-4-氟苄基酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸戊酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸(3-环丙基-丙基)-酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸己酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸丁酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸(4-甲基-戊基)-酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸庚酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸(3,3-二甲基-丁基)-酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸辛酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸

[2-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺;

[4-(5-氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-哌嗪-1-基]-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮;

2-(2-环丙基-乙氧基)-N-{5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-基}-乙酰胺;

2-丁氧基-N-{5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-基}乙酰胺; 以及

5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸-4-氟苄基酰胺。

16. 如权利要求 12 所述的化合物, 其中 L 和 M 均是-N=并且 G 是-O-。

17. 如权利要求 16 所述的化合物, 其中 V 是-C(O)-。

18. 如权利要求 17 所述的化合物, 其选自以下化合物:

5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸戊酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸己酰胺; 以及

5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸(3-环丙基丙基)酰胺。

19. 如权利要求 12 所述的化合物, 其中:

G 是-S-;

L 是-C(R⁴)=;

M 是-N=; 以及

R⁴ 是氢或 C₁-C₁₂ 烷基。

20. 如权利要求 19 所述的化合物, 其中 V 是-C(O)-。

C₇-C₁₉ 芳烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₃-C₁₂ 杂环基烷基、C₁-C₁₂ 杂芳基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基；

或者，R³是具有 2 至 4 个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，并且其中部分或所有的所述环可以彼此稠合；

每一 R⁴独立选自氢、氟、氯、C₁-C₁₂ 烷基、C₁-C₁₂ 烷氧基、卤代烷基、氰基、硝基或 -N(R⁹)₂；

或者，二个相邻的 R⁴基团和与其相连的碳一起可以形成芳基、杂芳基或杂环基环体系；

R⁵、R^{5a}、R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸ 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基；

或者，R⁵与 R^{5a}一起、R⁶与 R^{6a}一起、或 R⁷与 R^{7a}一起、或 R⁸与 R^{8a}一起形成氧代基团，但前提是当 V 是 -C(O)- 时，R⁶与 R^{6a}一起或 R⁸与 R^{8a}一起不形成氧代基团，而其余的 R⁵、R^{5a}、R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸ 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基；

或者，R⁵、R^{5a}、R⁶和 R^{6a}之一与 R⁷、R^{7a}、R⁸和 R^{8a}之一一起形成化学键或亚烷基桥，而其余的 R⁵、R^{5a}、R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基；

每一 R⁹独立地选自氢或 C₁-C₆ 烷基；

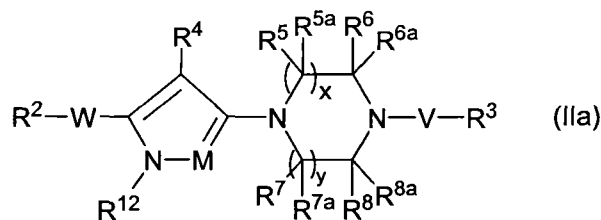
R¹⁰是氢或 C₁-C₃ 烷基；

R¹¹独立地选自氢、氟、氯、C₁-C₁₂ 烷基或 C₁-C₁₂ 烷氧基；

R¹²是氢、-C(O)OR¹³、-C(O)N(R¹³)₂、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 羟基烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基或 C₇-C₁₉ 芳烷基；以及

每一 R¹³独立地选自氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 烯基、C₂-C₁₂ 羟基烷基、C₂-C₁₂ 羟基烯基、C₂-C₁₂ 烷氧基烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₉ 芳烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₃-C₁₂ 杂环基烷基、C₁-C₁₂ 杂芳基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基。

23. 如权利要求 22 所述的化合物，其中 J 和 K 是 N，即具有下列通式(IIa)的化合物：



24. 如权利要求 23 所述的化合物, 其中:

x 和 y 均是 1;

M 是-N=;

W 是化学键, -N(R¹)C(O)-、-C(O)N(R¹)-、-OC(O)N(R¹)-、-N(R¹)C(O)N(R¹)-、-O-、-N(R¹)-、-S(O)_t- (其中 t 是 0、1 或 2)、-N(R¹)S(O)_p- (其中 p 是 1 或 2)、-S(O)_pN(R¹)- (其中 p 是 1 或 2)、-C(O)-、-OS(O)₂N(R¹)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-N(R¹)C(O)O-或-C(R¹)₂-;

V 是-C(O)-、-C(O)O-、-C(S)-、-C(O)N(R¹)-、-S(O)_t- (其中 t 是 1 或 2)、-S(O)_pN(R¹)- (其中 p 是 1 或 2)、-C(R¹⁰)H-、-N(R¹)-或-O-;

每一 R¹ 独立地选自氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 羟基烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基和 C₇-C₁₉ 芳烷基;

R² 选自 C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 烯基、C₂-C₁₂ 羟基烷基、C₂-C₁₂ 羟基烯基、C₂-C₁₂ 烷氧基烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₉ 芳烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₃-C₁₂ 杂环基烷基、C₁-C₁₂ 杂芳基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基;

R³ 选自 C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 烯基、C₂-C₁₂ 羟基烷基、C₂-C₁₂ 羟基烯基、C₂-C₁₂ 烷氧基烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₉ 芳烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₃-C₁₂ 杂环基烷基、C₁-C₁₂ 杂芳基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基;

每一 R⁴ 独立地选自氢、氟、氯、C₁-C₁₂ 烷基、C₁-C₁₂ 烷氧基、卤代烷基、氰基、硝基或-N(R⁹)₂;

R⁵、R^{5a}、R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸ 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基;

每一 R⁹ 独立地选自氢或 C₁-C₆ 烷基;

R¹⁰ 是氢或 C₁-C₃ 烷基;

R¹¹ 独立地选自氢、氟、氯、C₁-C₁₂ 烷基或 C₁-C₁₂ 烷氧基;

R¹² 是氢、-C(O)OR¹³、-C(O)N(R¹³)₂、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 羟基烷

基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基或 C₇-C₁₉ 芳烷基；以及

每一 R¹³ 独立地选自氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 烯基、C₂-C₁₂ 羟基烷基、C₂-C₁₂ 羟基烯基、C₂-C₁₂ 烷氧基烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₉ 芳烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₃-C₁₂ 杂环基烷基、C₁-C₁₂ 杂芳基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基。

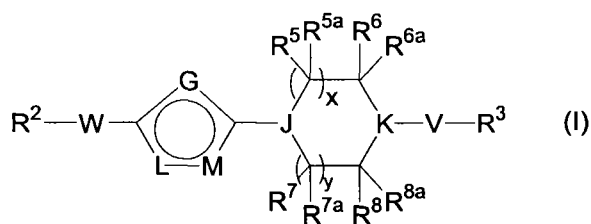
25. 如权利要求 24 所述的化合物，其中 V 是 -C(O)-。

26. 如权利要求 25 所述的化合物，其选自下列化合物：

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-2*H*-吡唑-3-羧酸戊酰胺；以及

5-戊基氨基甲酰基-3-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-吡唑-1-羧酸苄酯。

27. 药物组合物，其包含药物可接受的赋形剂或载体以及治疗有效剂量的通式(I)化合物，其立体异构体、对映异构体或互变异构体、其药物可接受的盐、其药物组合物或其前药：



其中：

x 和 y 均独立是 0、1、2 或 3；

G 是 -N(R⁴)-、-O-、-S(O)_t- (其中 t 是 0、1 或 2)；

J 和 K 均独立地是 N 或 C(R¹¹)；

L 和 M 均独立是 -N= 或 -C(R⁴)=；

W 是化学键、-N(R¹)C(O)-、-C(O)N(R¹)-、-OC(O)N(R¹)-、-N(R¹)C(O)N(R¹)-、-O-、-N(R¹)-、-S(O)_t- (其中 t 是 0、1 或 2)、-N(R¹)S(O)_p- (其中 p 是 1 或 2)、-S(O)_pN(R¹)- (其中 p 是 1 或 2)、-C(O)-、-OS(O)₂N(R¹)-、-OC(O)-、-C(O)O- 或 -N(R¹)C(O)O-；

V 是 -C(O)-、-C(O)O-、-C(S)-、-C(O)N(R¹)-、-S(O)_t- (其中 t 是 0、1 或 2)、-S(O)_pN(R¹)- (其中 p 是 1 或 2)、-C(R¹⁰)H-、-N(R¹)- 或 -O-;

每一 R¹ 独立选自氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 羟基烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基和 C₇-C₁₉ 芳烷基;

R² 选自氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 烯基、C₂-C₁₂ 羟基烷基、C₂-C₁₂ 羟基烯基、C₂-C₁₂ 烷氧基烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₉ 芳烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₃-C₁₂ 杂环基烷基、C₁-C₁₂ 杂芳基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基;

或者, R² 是具有 2 至 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 并且其中部分或所有的所述环可以彼此稠合;

R³ 选自 C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 烯基、C₂-C₁₂ 羟基烷基、C₂-C₁₂ 羟基烯基、C₂-C₁₂ 烷氧基烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₉ 芳烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₃-C₁₂ 杂环基烷基、C₁-C₁₂ 杂芳基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基;

或者, R³ 是具有 2 至 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 并且其中部分或所有的所述环可以彼此稠合;

每一 R⁴ 独立地选自氢、氟、氯、C₁-C₁₂ 烷基、C₁-C₁₂ 烷氧基、卤代烷基、氰基、硝基或 -N(R⁹)₂;

或者, 二个相邻的 R⁴ 基团和与其相连的碳一起可以形成芳基、杂芳基或杂环基环体系;

R⁵、R^{5a}、R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸ 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基;

或者, R⁵ 与 R^{5a} 一起、R⁶ 与 R^{6a} 一起、或 R⁷ 与 R^{7a} 一起、或 R⁸ 与 R^{8a} 一起形成氧代基团, 但前提是当 V 是 -C(O)- 时, R⁶ 与 R^{6a} 一起或 R⁸ 与 R^{8a} 一起不形成氧代基团, 而其余的 R⁵、R^{5a}、R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸ 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基;

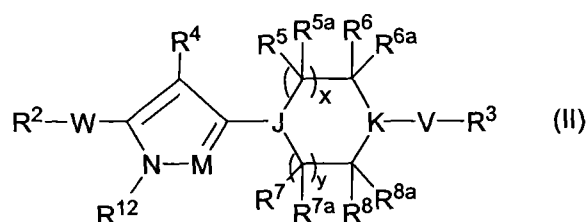
或者, R⁵、R^{5a}、R⁶ 和 R^{6a} 之一与 R⁷、R^{7a}、R⁸ 和 R^{8a} 之一一起形成化学键或亚烷基桥, 而其余的 R⁵、R^{5a}、R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸ 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基;

每一 R^9 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基;

R^{10} 是氢或 C_1 - C_3 烷基; 以及

每一 R^{11} 独立地选自氢、氟、氯、 C_1 - C_{12} 烷基或 C_1 - C_{12} 烷氧基。

28. 药物组合物, 其包含药物可接受的赋形剂或载体以及治疗有效剂量的通式(II)化合物, 其立体异构体、对映异构体或互变异构体, 其立体异构体的混合物, 其药物可接受的盐或其前药:



其中:

x 和 y 均独立地是 1、2 或 3;

J 和 K 均独立地是 N 或 $C(R^{11})$;

M 是 $-C(R^4)=$ 或 $-N=$;

W 是化学键、 $-N(R^1)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-OC(O)N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-S(O)_t-$ (其中 t 是 0、1 或 2)、 $-N(R^1)S(O)_p-$ (其中 p 是 1 或 2)、 $-S(O)_pN(R^1)-$ (其中 p 是 1 或 2)、 $-C(O)-$ 、 $-OS(O)_2N(R^1)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-N(R^1)C(O)O-$;

V 是 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-S(O)_t-$ (其中 t 是 0、1 或 2)、 $-S(O)_pN(R^1)-$ (其中 p 是 1 或 2)、 $-C(R^{10})H-$ 、 $-N(R^1)-$ 或 $-O-$;

每一 R^1 均独立地选自氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基和 C_7 - C_{19} 芳烷基;

R^2 选自氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟基烯基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7 - C_{19} 芳烷基、 C_3 - C_{12} 杂环基、 C_3 - C_{12} 杂环基烷基、 C_1 - C_{12} 杂芳基和 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基;

或者, R^2 是具有 2 至 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 并且其中部分或所有的所述环可以彼此稠合;

R^3 选自 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟基烯基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7 - C_{19} 芳烷基、 C_3 - C_{12} 杂环基、 C_3 - C_{12} 杂环基烷基、 C_1 - C_{12} 杂芳基和 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基；

或者， R^3 是具有 2 至 4 个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，并且其中部分或所有的所述环可以彼此稠合；

每一 R^4 独立地选自氢、氟、氯、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、卤代烷基、氰基、硝基或 $-N(R^9)_2$ ；

或者，二个相邻的 R^4 基团和与其相连的碳一起可以形成芳基、杂芳基或杂环基环体系；

R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

或者， R^5 与 R^{5a} 一起、 R^6 与 R^{6a} 一起、或 R^7 与 R^{7a} 一起、或 R^8 与 R^{8a} 一起形成氧代基团，但前提是当 V 是 $-C(O)-$ 时， R^6 与 R^{6a} 一起或 R^8 与 R^{8a} 一起不形成氧代基团，而其余的 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

或者， R^5 、 R^{5a} 、 R^6 和 R^{6a} 之一与 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 之一一起形成化学键或亚烷基桥，而其余的 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

每一 R^9 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^{10} 是氢或 C_1 - C_3 烷基；

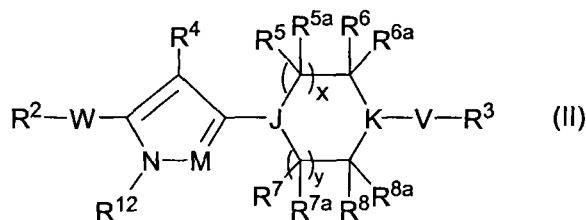
R^{11} 独立地选自氢、氟、氯、 C_1 - C_{12} 烷基或 C_1 - C_{12} 烷氧基；

R^{12} 是氢、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基或 C_7 - C_{19} 芳烷基；以及

每一 R^{13} 独立地选自氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟基烯基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7 - C_{19} 芳烷基、 C_3 - C_{12} 杂环基、 C_3 - C_{12} 杂环基烷基、 C_1 - C_{12} 杂芳基和 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基。

29. 抑制人硬脂酰 CoA 去饱和酶(hSCD)活性的方法，其包括将

hSCD 源与通式(II)化合物, 其立体异构体、对映异构体或互变异构体、其立体异构体的混合物, 其药物可接受的盐或其前药接触:



其中:

x 和 y 均独立地是 1、2 或 3;

J 和 K 均独立地是 N 或 C(R¹¹);

M 是 -C(R⁴)= 或 -N=;

W 是化学键、-N(R¹)C(O)-、-C(O)N(R¹)-、-OC(O)N(R¹)-、-N(R¹)C(O)N(R¹)-、-O-、-N(R¹)-、-S(O)_t- (其中 t 是 0、1 或 2)、-N(R¹)S(O)_p- (其中 p 是 1 或 2)、-S(O)_pN(R¹)- (其中 p 是 1 或 2)、-C(O)-、-OS(O)₂N(R¹)-、-OC(O)-、-C(O)O- 或 -N(R¹)C(O)O-;

V 是 -C(O)-、-C(O)O-、-C(S)-、-C(O)N(R¹)-、-S(O)_t- (其中 t 是 0、1 或 2)、-S(O)_pN(R¹)- (其中 p 是 1 或 2)、-C(R¹⁰)H-、-N(R¹)- 或 -O-;

每一 R¹ 独立地选自氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 羟基烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基和 C₇-C₁₉ 芳烷基;

R² 选自氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 烯基、C₂-C₁₂ 羟基烷基、C₂-C₁₂ 羟基烯基、C₂-C₁₂ 烷氧基烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₉ 芳烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₃-C₁₂ 杂环基烷基、C₁-C₁₂ 杂芳基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基;

或者, R² 是具有 2 至 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 并且其中部分或所有的所述环可以彼此稠合;

R³ 选自 C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 烯基、C₂-C₁₂ 羟基烷基、C₂-C₁₂ 羟基烯基、C₂-C₁₂ 烷氧基烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₉ 芳烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₃-C₁₂ 杂环基烷基、C₁-C₁₂ 杂芳基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基;

或者, R³ 是具有 2 至 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自

环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，并且其中部分或所有的所述环可以彼此稠合；

每一 R^4 独立地选自氢、氟、氯、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、卤代烷基、氰基、硝基或 $-N(R^9)_2$ ；

或者，二个相邻的 R^4 基团和与其相连的碳一起可以形成芳基、杂芳基或杂环基环体系；

R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

或者， R^5 与 R^{5a} 一起、 R^6 与 R^{6a} 一起、或 R^7 与 R^{7a} 一起、或 R^8 与 R^{8a} 一起形成氧代基团，但前提是当 V 是 $-C(O)-$ 时， R^6 与 R^{6a} 一起或 R^8 与 R^{8a} 一起不形成氧代基团，而其余的 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

或者， R^5 、 R^{5a} 、 R^6 和 R^{6a} 之一与 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 之一一起形成化学键或亚烷基桥，而其余的 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

每一 R^9 独立选自氢或 C_1 - C_6 烷基；

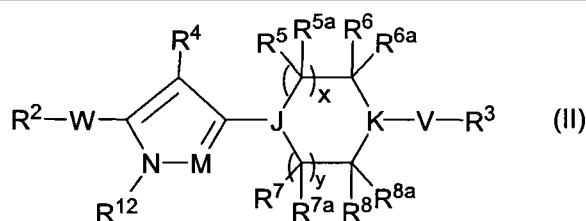
R^{10} 是氢或 C_1 - C_3 烷基；

R^{11} 独立地选自氢、氟、氯、 C_1 - C_{12} 烷基或 C_1 - C_{12} 烷氧基；

R^{12} 是氢、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基或 C_7 - C_{19} 芳烷基；以及

每一 R^{13} 独立地选自氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟基烯基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7 - C_{19} 芳烷基、 C_3 - C_{12} 杂环基、 C_3 - C_{12} 杂环基烷基、 C_1 - C_{12} 杂芳基和 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基。

30. 治疗哺乳动物的硬脂酰 CoA 去饱和酶(SCD)介导的疾病或疾病状态的方法，其中所述方法包括对需要所述方法的所述哺乳动物给予治疗有效剂量的通式(II)化合物，其立体异构体、对映异构体或互变异构体，其立体异构体的混合物，其药物可接受的盐或其前药：



其中：

x 和 y 均独立地是 1、2 或 3；

J 和 K 均独立地是 N 或 C(R¹¹)；

M 是 -C(R⁴)= 或 -N=；

W 是化学键、-N(R¹)C(O)-、-C(O)N(R¹)-、-OC(O)N(R¹)-、-N(R¹)C(O)N(R¹)-、-O-、-N(R¹)-、-S(O)_t- (其中 t 是 0、1 或 2)、-N(R¹)S(O)_p- (其中 p 是 1 或 2)、-S(O)_pN(R¹)- (其中 p 是 1 或 2)、-C(O)-、-OS(O)₂N(R¹)-、-OC(O)-、-C(O)O- 或 -N(R¹)C(O)O-；

V 是 -C(O)-、-C(O)O-、-C(S)-、-C(O)N(R¹)-、-S(O)_t- (其中 t 是 0、1 或 2)、-S(O)_pN(R¹)- (其中 p 是 1 或 2)、-C(R¹⁰)H-、-N(R¹)- 或 -O-；

每一 R¹ 独立地选由氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 羟基烷基、C₄-C₁₂ 环烷基和 C₇-C₁₉ 芳烷基；

R² 选自氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 烯基、C₂-C₁₂ 羟基烷基、C₂-C₁₂ 羟基烯基、C₂-C₁₂ 烷氧基烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₉ 芳烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₃-C₁₂ 杂环基烷基、C₁-C₁₂ 杂芳基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基；

或者，R² 是具有 2 至 4 个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，并且其中部分或所有的所述环可以彼此稠合；

R³ 选自 C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 烯基、C₂-C₁₂ 羟基烷基、C₂-C₁₂ 羟基烯基、C₂-C₁₂ 烷氧基烷基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₄-C₁₂ 环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₉ 芳烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₃-C₁₂ 杂环基烷基、C₁-C₁₂ 杂芳基和 C₃-C₁₂ 杂芳基烷基；

或者，R³ 是具有 2 至 4 个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，并且其中部分或所有的所述环可以彼此稠合；

每一 R⁴ 独立地选自氢、氟、氯、C₁-C₁₂ 烷基、C₁-C₁₂ 烷氧基、卤

代烷基、氰基、硝基或 $-N(R^9)_2$;

或者,二个相邻的 R^4 基团和与其相连的碳一起可以形成芳基、杂芳基或杂环基环体系;

R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

或者, R^5 与 R^{5a} 一起、 R^6 与 R^{6a} 一起、或 R^7 与 R^{7a} 一起、或 R^8 与 R^{8a} 一起形成氧代基团,但前提是当 V 是 $-C(O)-$ 时, R^6 与 R^{6a} 一起或 R^8 与 R^{8a} 一起不形成氧代基团,而其余的 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

或者, R^5 、 R^{5a} 、 R^6 和 R^{6a} 之一与 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 之一一起形成化学键或亚烷基桥,而其余的 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

每一 R^9 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基;

R^{10} 是氢或 C_1 - C_3 烷基;

R^{11} 独立地选自氢、氟、氯、 C_1 - C_{12} 烷基或 C_1 - C_{12} 烷氧基;

R^{12} 是氢、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基或 C_7 - C_{19} 芳烷基;以及

每一 R^{13} 独立地选自氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟基烯基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7 - C_{19} 芳烷基、 C_3 - C_{12} 杂环基、 C_3 - C_{12} 杂环基烷基、 C_1 - C_{12} 杂芳基和 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基。

31. 如权利要求 30 的方法,其中所述哺乳动物是人类。

32. 如权利要求 31 的方法,其中所述疾病或疾病状态选自 II 型糖尿病、葡萄糖耐量减低、胰岛素抵抗、肥胖症、脂肪肝、非酒精脂肪性肝炎、血脂异常和代谢综合症以及它们的任意组合。

33. 如权利要求 32 的方法,其中所述疾病或疾病状态是 II 型糖尿病。

34. 如权利要求 32 的方法，其中所述疾病或疾病状态是肥胖症。

35. 如权利要求 32 的方法，其中所述疾病或疾病状态是代谢综合症。

36. 如权利要求 32 的方法，其中所述疾病或疾病状态是脂肪肝。

37. 如权利要求 32 的方法，其中所述疾病或疾病状态是非酒精性脂肪性肝炎。

用于治疗硬脂酰 CoA 去饱和酶介导的疾病的杂环衍生物

发明领域

本发明通常涉及硬脂酰CoA去饱和酶抑制剂，以及这些化合物在治疗和/或预防多种人类疾病中的用途的领域，所述硬脂酰CoA去饱和酶抑制剂例如是杂环衍生物，所述多种人类疾病包括硬脂酰CoA去饱和酶(SCD)介导的疾病，优选SCD1介导的疾病，尤其是与升高的脂质水平、心血管疾病、糖尿病、肥胖症、代谢综合症等相关的疾病。

发明背景

酰基去饱和酶催化来自饮食来源或肝脏中从头合成的脂肪酸中双键的形成。哺乳动物合成至少三种不同链长特异性的脂肪酸去饱和酶，它们可催化在 δ -9、 δ -6和 δ -5位置处的双键引入。硬脂酰CoA去饱和酶(SCDs)在饱和脂肪酸的C9-C10位置上引入双键。优选的底物是棕榈酰基CoA (16:0)及硬脂酰基CoA (18:0)，其可分别转化成棕榈油酰基CoA (16:1)及油酰基CoA (18:1)。所得单不饱和脂肪酸为用于并入磷脂质、甘油三酯及胆固醇基酯的底物。

许多哺乳动物的SCD基因已被克隆。例如，已经克隆出了来自大鼠的二种基因(SCD1、SCD2)，且已经从小鼠分离出四种SCD基因(SCD1、2、3和4)。虽然自1970年代就已知了SCD在大鼠和小鼠中的基本生物化学作用(Jeffcoat, R. *et al.*, *Elsevier Science* (1984), Vol. 4, pp. 85-112; de Antueno, RJ, *Lipids* (1993), Vol. 28, No. 4, pp. 285-290)，但仅在最近才发现与人类疾病过程有直接关联。

已经在人类中表征出了单一的SCD基因，即SCD1。Brownlie等人的PCT公开的专利申请WO 01/62954中描述了SCD1，本文引入该公开的全部内容作为参考。最近已经鉴别出了第二种人类SCD等型，且因为其带有与不同小鼠或大鼠等型具有很少的序列同源性，因此命名为人类SCD5或hSCD5 (PCT公开的专利申请WO 02/26944，本文引入其全部内容作为参考)。

迄今为止,还不知道可特定地抑制或调节SCD活性的小分子、类药物化合物。某些长链烃在过去已经被用来研究SCD活性。已知的实例包硫代脂肪酸、环丙烯类脂肪酸及某些共轭亚油酸异构体。特别地,顺-12,反-10共轭亚油酸被认为可抑制SCD酶活性,并降低SCD1 mRNA丰度,而顺-9,反-11共轭亚油酸则不能。还已知诸如梧桐籽及棉花仔中发现的环丙烯类脂肪酸可抑制SCD活性。例如,梧桐酸(8-(2-辛基环丙烯基)辛酸)及锦葵酸(7-(2-辛基环丙烯基)庚酸)分别是在C9-C10位置处具有环丙烯环的梧桐酰基和锦葵酰基脂肪酸的C18和C16的衍生物。这些剂被认为可通过与酶的直接相互作用来抑制SCD酶活性,因而抑制 δ -9去饱和作用。其它可抑制SCD活性的剂包括硫代脂肪酸,例如9-硫代硬脂酸(也被称为8-壬基硫代辛酸)及其它具有硫氧基(sulfoxy)基团的脂肪酸。

这些已知的 δ -9去饱和酶活性调节剂不能用于治疗与SCD1生物活性相关的疾病和疾病状态。已知的SCD抑制剂化合物对SCD或 δ -9去饱和酶均不具选择性,因其还抑制其它的去饱和酶和酶。硫代脂肪酸、共轭亚油酸及环丙烯脂肪酸(锦葵酸及苹婆酸)无法在合理的生理剂量下使用,也不是SCD1生物活性的特异性抑制剂,然而它们却显示对其他去饱和酶的交叉抑制作用,尤其是环丙烯脂肪酸对 δ -5及 δ -6去饱和酶的交叉抑制作用。

缺乏SCD酶活性的小分子抑制剂是主要的科学及医学挫折,因为目前引人注目的证据证明SCD活性直接涉及普通的人类疾病过程:例如参见Attie, A.D. *et al.*, "Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia"(人类和小鼠高甘油三酸酯血症中硬脂酰Co-A去饱和酶活性和血浆甘油三酯间的关系), *J. Lipid Res.* (2002), Vol. 43, No. 11, pp. 1899-907; Cohen, P. *et al.*, "Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss"(硬脂酰CoA去饱和酶-1在瘦素介导的体重减轻中的作用), *Science* (2002), Vol. 297, No. 5579, pp. 240-3, Ntambi, J. M. *et al.*, "Loss of stearoyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity"(硬脂酰CoA去饱和酶-1功能的丧失保护小鼠免于肥胖), *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* (2002), Vol. 99, No. 7, pp.

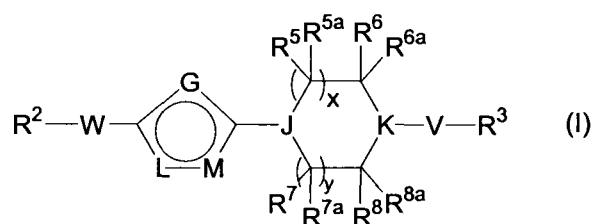
11482-6。

本发明通过提出可用于调节SCD活性并调节脂质水平，尤其是血浆脂质水平的新化合物解决该问题，并且所述化合物可用于治疗SCD介导的疾病，例如与血脂异常和脂质代谢紊乱相关的疾病，尤其是与升高的脂质水平、心血管疾病、糖尿病、肥胖症、代谢综合症等相关的疾病。

发明概述

本发明提供调节硬脂酰CoA去饱和酶活性的杂环衍生物。本发明还涵盖使用这些衍生物调节硬脂酰CoA去饱和酶活性的方法以及含有这些衍生物的药物组合物。

因此，一方面，本发明提供通式(I)化合物，其立体异构体、对映体或互变异构体，其药物可接受的盐，其药物组合物或其前药：



其中：

x和y均独立地是0、1、2或3；

G是-N(R⁴)-、-O-、-S(O)_t- (其中t是0、1或2)；

J和K均独立地是N或C(R¹¹)；

L和M均独立地是-N=或-C(R⁴)=；

W是化学键、-N(R¹)C(O)-、-C(O)N(R¹)-、-OC(O)N(R¹)-、-N(R¹)C(O)N(R¹)-、-O-、-N(R¹)-、-S(O)_t- (其中t是0、1或2)、-N(R¹)S(O)_p- (其中p是1或2)、-S(O)_pN(R¹)- (其中p是1或2)、-C(O)-、-OS(O)₂N(R¹)-、-OC(O)-、-C(O)O-或-N(R¹)C(O)O-；

V是-C(O)-、-C(O)O-、-C(S)-、-C(O)N(R¹)-、-S(O)_t- (其中t是0、1或2)、-S(O)_pN(R¹)- (其中p是1或2)、-C(R¹⁰)H-、-N(R¹)-或-O-；

每一R¹独立地选自氢、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂羟基烷基、C₄-C₁₂环烷基烷基和C₇-C₁₉芳烷基；

R^2 选自氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟基烯基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7 - C_{19} 芳烷基、 C_3 - C_{12} 杂环基、 C_3 - C_{12} 杂环基烷基、 C_1 - C_{12} 杂芳基和 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基；

或者， R^2 是具有2至4个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基及杂芳基，并且其中部分或所有所述环可彼此稠合；

R^3 选自 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟基烯基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7 - C_{19} 芳烷基、 C_3 - C_{12} 杂环基、 C_3 - C_{12} 杂环基烷基、 C_1 - C_{12} 杂芳基和 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基；

或者， R^3 是具有2至4个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，并且其中部分或所有所述环可彼此稠合；

每一 R^4 独立地选自氢、氟、氯、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、卤代烷基、氰基、硝基或 $-N(R^9)_2$ ；

或者，二个相邻的 R^4 基团和与其相连的碳一起可以形成芳基、杂芳基或杂环基环体系；

R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

或者， R^5 与 R^{5a} 一起、 R^6 与 R^{6a} 一起、或 R^7 与 R^{7a} 一起、或 R^8 与 R^{8a} 一起形成氧代基团，但前提是当V是 $-C(O)-$ 时， R^6 与 R^{6a} 一起或 R^8 与 R^{8a} 一起不形成氧代基团，而其余的 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

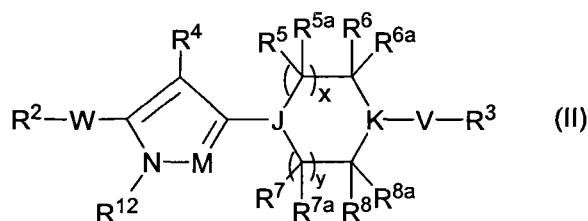
或者， R^5 、 R^{5a} 、 R^6 和 R^{6a} 之一与 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 之一一起形成化学键或亚烷基桥，而其余的 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基；

每一 R^9 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^{10} 是氢或 C_1 - C_3 烷基；以及

每一 R^{11} 独立地选自氢、氟、氯、 C_1 - C_{12} 烷基或 C_1 - C_{12} 烷氧基。

另一方面，本发明提供通式(II)化合物，其立体异构体、对映体或互变异构体，其药物可接受的盐，其药物组合物或其前药：



其中：

x和y均独立地是1、2或3；

J和K均独立地是N或C(R¹¹)；

M是-C(R⁴)=或-N=；

W是化学键、-N(R¹)C(O)-、-C(O)N(R¹)-、-OC(O)N(R¹)-、-N(R¹)C(O)N(R¹)-、-O-、-N(R¹)-、-S(O)_t- (其中t是0、1或2)、-N(R¹)S(O)_p- (其中p是1或2)、-S(O)_pN(R¹)- (其中p是1或2)、-C(O)-、-OS(O)₂N(R¹)-、-OC(O)-、-C(O)O-或-N(R¹)C(O)O-；

V是-C(O)-、-C(O)O-、-C(S)-、-C(O)N(R¹)-、-S(O)_t- (其中t是0、1或2)、-S(O)_pN(R¹)- (其中p是1或2)、-C(R¹⁰)H-、-N(R¹)-或-O-；

每一R¹独立地选氢、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂羟基烷基、C₄-C₁₂环烷基烷基和C₇-C₁₉芳烷基；

R²选自氢、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂羟基烷基、C₂-C₁₂羟基烯基、C₂-C₁₂烷氧基烷基、C₃-C₁₂环烷基、C₄-C₁₂环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₉芳烷基、C₃-C₁₂杂环基、C₃-C₁₂杂环基烷基、C₁-C₁₂杂芳基和C₃-C₁₂杂芳基烷基；

或者，R²是具有2至4个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基及杂芳基，并且其中部分或所有所述环可彼此稠合；

R³选自C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂羟基烷基、C₂-C₁₂羟基烯基、C₂-C₁₂烷氧基烷基、C₃-C₁₂环烷基、C₄-C₁₂环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₉芳烷基、C₃-C₁₂杂环基、C₃-C₁₂杂环基烷基、C₁-C₁₂杂芳基和C₃-C₁₂杂芳基烷基；

或者，R³是具有2至4个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基及杂芳基，并且其中部分或所有的所述环可以彼此稠合；

每一 R^4 独立地选自氢、氟、氯、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、卤代烷基、氰基、硝基或 $-N(R^9)_2$;

或者,二个相邻的 R^4 基团和与其相连的碳一起可以形成芳基、杂芳基或杂环基环体系;

R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 及 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

或者, R^5 与 R^{5a} 一起、 R^6 与 R^{6a} 一起、或 R^7 与 R^{7a} 一起、或 R^8 与 R^{8a} 一起形成氧代基团,但前提是当V是 $-C(O)-$ 时, R^6 与 R^{6a} 一起或 R^8 与 R^{8a} 一起不形成氧代基团,而其余的 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

或者, R^5 、 R^{5a} 、 R^6 和 R^{6a} 之一与 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 之一一起形成化学键或亚烷基桥,而其余的 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

每一 R^9 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基;

R^{10} 是氢或 C_1 - C_3 烷基;

R^{11} 独立地选自氢、氟、氯、 C_1 - C_{12} 烷基或 C_1 - C_{12} 烷氧基;

R^{12} 是氢、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基或 C_7 - C_{19} 芳烷基;以及

每一 R^{13} 独立地选自氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 羟基烷基、 C_2 - C_{12} 羟基烯基、 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_{12} 环烷基烷基、芳基、 C_7 - C_{19} 芳烷基、 C_3 - C_{12} 杂环基、 C_3 - C_{12} 杂环基烷基、 C_1 - C_{12} 杂芳基及 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基。

另一方面,本发明提供治疗哺乳动物,优选为人类的SCD介导的疾病或疾病状态的方法,其中所述方法包括对需要所述方法的哺乳动物给予治疗有效剂量的上述本发明化合物。

另一方面,本发明提供用于治疗、预防和/或诊断与SCD生物活性相关的疾病或疾病状态的化合物或药物组合物,所述疾病或疾病状态涵盖了例如心血管病症和/或代谢综合征(包括血脂异常、胰岛素抵抗和肥胖症)。

另一方面,本发明提供预防或治疗患有升高的脂质水平的患者的与升高的脂质水平相关的疾病或疾病状态的方法,所述脂质水平例如是血浆脂质水平,尤其是升高的甘油三酯或胆固醇水平,所述方法包

括对所述患者给予治疗或预防有效剂量的本文公开的组合物。本发明还涉及具有降低动物脂质水平，尤其是具有降低动物甘油三酯和胆固醇水平的治疗能力的新化合物。

另一方面，本发明提供包含上述本发明化合物和药物可接受赋形剂的药物组合物。在一实施方案中，本发明涉及药物组合物，其包含药物可接受载体中的一定量的本发明化合物，并且当对动物，优选对哺乳动物，最优选对人类患者给药时，其量可有效调节甘油三酯水平或可治疗与血脂异常和脂质代谢紊乱相关的疾病。在该组合物的实施方案中，在给予所述化合物并且所述化合物以有效降低所述脂质水平的量存在之前，患者已经具有升高的脂质水平，例如升高的血浆甘油三酯或胆固醇。

另一方面，本发明提供治疗患者或预防患者免于患有由硬脂酰CoA去饱和酶(SCD)介导的疾病或疾病状态的方法，该方法包括对患有该疾病或疾病状态，或处于患有该疾病或疾病状态的危险之中的患者给予对患者给药时抑制SCD活性的治疗有效剂量的化合物。

另一方面，本发明提供使用本文公开的方法而鉴别的化合物来治疗涉及脂质代谢的一系列疾病的方法。因此，本文公开了基于筛选分析的具有所述活性的一系列化合物，所述筛选分析用于从测试化合物文库中鉴别具有调节所述SCD生物活性并且可用于治疗人类与血清脂质水平相关的疾病或疾病状态的治疗剂，所述脂质例如是甘油三酯、VLDL、HDL、LDL和/或总胆固醇。

应该理解，与通式(I)和通式(II)化合物相关的本发明范围并不意图涵盖已知化合物，其包括但不限于下列出版物中公开和/或要求保护的任何特定的化合物：

PCT公开的专利申请WO 00/25768;

PCT公开的专利申请WO 99/47507;

PCT公开的专利申请WO 01/60458;

PCT公开的专利申请WO 01/60369;

PCT公开的专利申请WO 94/26720;

欧洲公开的专利申请0 438 230;

欧洲公开的专利申请1 184 442;

CA 2,114,178; 以及
美国专利第5,334,328号;
美国专利第5,310,499号; 以及
美国公开的专利申请第2003/0127627号。

发明的详细说明

定义

由表明在所示化学基团中找到的碳原子总数的简化符号在前面标示本文中命名的某些化学基团。例如, C₇-C₁₂烷基描述具有总数为7至12个碳原子的如下定义的烷基, 并且C₄-C₁₂环烷基烷基描述具有总数为4至12个碳原子的如下定义的环烷基烷基。简化符号中之碳原子总数并不包含可能存在于所述基团的取代基中的碳。

因此, 非另有相反的说明, 否则说明书及所附权利要求中所用的下列术语具有以下的意思:

“甲氧基”指-OCH₃基团。

“氰基”指-CN基团。

“硝基”指-NO₂基团。

“三氟甲基”指-CF₃基团。

“氧代”指=O取代基。

“硫代”指=S取代基。

“烷基”指仅由碳和氢原子组成的, 不含不饱和的, 具有一至十二个碳原子的, 优选具有一至八个碳原子或一至六个碳原子的, 且由单键与分子的其余部分相连的直链或支链烃链基团, 例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)等。除非说明书中另有明确说明, 烷基可以被下列基团之一任意取代: 烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、-OR¹⁴、-OC(O)-R¹⁴、-N(R¹⁴)₂、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴、-C(O)N(R¹⁴)₂、-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶、-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶)(其中t是1至2)、-S(O)_tOR¹⁶ (其中t是1至2)、-S(O)_tR¹⁶ (其中t是0至2)以及-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (其中t是1至2), 其中每一R¹⁴独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基(被一或多个选自卤素或卤代烷基的基

团任意取代)、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;并且每一 R^{16} 是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且其中除非另有说明,上述各取代基是未取代的。

“ C_1 - C_3 烷基”指含有一至三个碳原子的上述定义的烷基基团。 C_1 - C_3 烷基基团可以如对烷基基团定义的那样被任意地取代。

“ C_1 - C_6 烷基”指含有一至六个碳原子的上述定义的烷基基团。 C_1 - C_6 烷基基团可以如对烷基基团定义的那样被任意地取代。

“ C_1 - C_{12} 烷基”指含有一至十二个碳原子的上述定义的烷基基团。 C_1 - C_{12} 烷基基团可以如对烷基基团定义的那样被任意地取代。

“ C_2 - C_6 烷基”指含有二至六个碳原子的上述定义的烷基基团。 C_2 - C_6 烷基基团可以如对烷基基团定义的那样被任意地取代。

“ C_3 - C_6 烷基”指含有三至六个碳原子的上述定义的烷基。 C_3 - C_6 烷基基团可以如对烷基基团定义的那样被任意地取代。

“ C_3 - C_{12} 烷基”指含有三至十二个碳原子的上述定义的烷基。 C_3 - C_{12} 烷基基团可以如对烷基基团定义的那样被任意地取代。

“ C_6 - C_{12} 烷基”指含有六至十二个碳原子的上述定义的烷基。 C_6 - C_{12} 烷基基团可以如对烷基基团定义的那样被任意地取代。

“ C_7 - C_{12} 烷基”指含有七至十二个碳原子的上述定义的烷基。 C_7 - C_{12} 烷基基团可以如对烷基基团定义的那样被任意地取代。

“烯基”指仅由碳和氢原子组成的,含有至少一个双键的,具有二至十二个碳原子,优选具有二至八个碳原子,并且由单键与分子的其余部分连接的直链或支链烃链基团,例如乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非说明书中另有明确说明,烯基可以被下列基团之一任意取代:烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (其中 t 是1至2)、 $-S(O)_tOR^{16}$ (其中 t 是1至2)、 $-S(O)_tR^{16}$ (其中 t 是0至2)以及 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中 t 是1至2),其中每一 R^{14} 独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、

杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；并且每一 R^{16} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且其中上述各取代基是未取代的。

“ C_3-C_{12} 烯基”指含有三至十二个碳原子的上述定义的烯基。 C_3-C_{12} 烯基基团可以如对烯基基团定义的那样被任意地取代。

“ C_2-C_{12} 烯基”指含有二至十二个碳原子的上述定义的烯基。 C_2-C_{12} 烯基基团可以如对上述烯基基团定义的那样被任意地取代。

“亚烷基”和“亚烷基链”指仅由碳和氢组成的，不含不饱和并且具有一至十二个碳原子，优选具有一至八个碳原子，连接分子的其余部分与残基基团的直链或支链二价烃链，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、正亚丁基等。亚烷基链可以通过链中的一个碳或通过链中的任意二个碳与分子的其余部分和残基基团相连。亚烷基链可以被下列基团之一任意取代：烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (其中 t 是1至2)、 $-S(O)_tOR^{16}$ (其中 t 是1至2)、 $-S(O)_tR^{16}$ (其中 t 是0至2)以及 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中 t 是1至2)，其中每一 R^{14} 独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基(被一个或多个选自卤素或卤代烷基的基团任意取代)、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；并且每一 R^{16} 是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且其中除非另有说明，上述各取代基是未取代的。

“亚烯基”和“亚烯基链”指仅由碳和氢组成的，至少含有一个双键的，并且具有二至十二个碳原子的，连接分子的其余部分与残基基团的直链或支链二价烃链，例如亚乙烯基、亚丙烯基、正亚丁烯基、等。亚烯基链可以通过单键与分子的其余部分相连并且通过双键或单键与残基基团相连。亚烯基链与分子的其余部分和残基基团的连接点可以通过链中的一个碳或任意二个碳。亚烯基链可以被下列基团之一任意取代：烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)-R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、

$-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (其中 t 是1至2)、 $-S(O)_tOR^{16}$ (其中 t 是1至2)、 $-S(O)_tR^{16}$ (其中 t 是0至2)以及 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中 t 是1至2), 其中每一 R^{14} 独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基(被一或多个选自卤素或卤代烷基的基团任意取代)、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; 并且每一 R^{16} 是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 并且其中除非另有说明, 上述各取代基是未取代的。

“亚烷基桥”指仅由碳和氢组成的, 不含不饱和的, 并且具有一至十二个碳原子, 优选具有一至八个碳原子的, 连接相同环结构的二个不同碳的直链或支链二价烃桥, 例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、正亚丁基等。亚烷基桥可以连接环结构中的任意二个碳。

“烷氧基”指通式 $-OR_a$ 基团, 其中 R_a 是上述定义的烷基。烷氧基基团的烷基部分可以如对上述烷基基团定义的那样被任意地取代。

“ C_1 - C_6 烷氧基”指含有一至六个碳原子的上述定义的烷氧基基团。 C_1 - C_6 烷氧基基团的烷基部分可以如对上述烷基基团定义的那样被任意地取代。

“ C_1 - C_{12} 烷氧基”指含有一至十二个碳原子的上述定义的烷氧基基团。 C_1 - C_{12} 烷氧基基团的烷基部分可以如对上述烷基基团定义的那样被任意地取代。

“ C_3 - C_{12} 烷氧基”指含有三至十二个碳原子的上述定义的烷氧基基团。 C_3 - C_{12} 烷氧基基团的烷基部分可以如对上述烷基基团定义的那样被任意地取代。

“烷氧基烷基”指通式 $-R_a-O-R_a$ 基团, 其中每一 R_a 独立地是上述定义的烷基。氧原子可与任一烷基基团的任意碳成键。烷氧基烷基基团的每一烷基部分可以如对上述烷基基团定义的那样被任意地取代。

“ C_2 - C_{12} 烷氧基烷基”指含有二至十二个碳原子的上述定义的烷氧基烷基基团。 C_2 - C_{12} 烷氧基烷基基团的每一烷基部分可以如对上述烷基基团定义的那样被任意地取代。

“ C_3 烷氧基烷基”指含有三个碳原子的上述定义的烷氧基烷基基团。 C_3 烷氧基烷基基团的每一烷基部分可以如对上述烷基基团定义的那样被任意地取代。

“C₃-C₁₂烷氧基烷基”指含有三至十二个碳原子的上述定义的烷氧基烷基基团。C₃-C₁₂烷氧基烷基基团的每一烷基部分可以如对上述烷基基团定义的那样被任意地取代。

“烷基磺酰基”指通式-S(O)₂R_a基团，其中R_a是上述定义的烷基基团。烷基磺酰基基团的烷基部分可以如对上述烷基基团定义的那样被任意地取代。

“C₁-C₆烷基磺酰基”指具有一至六个碳原子的上述定义的烷基磺酰基基团。C₁-C₆烷基磺酰基基团可以如对上述烷基磺酰基基团定义的那样被任意地取代。

“芳基”指仅由氢和碳组成的，并且含6至19个碳原子，优选具有6至10个碳原子的芳香族单环或多环烃环体系，其中所述环体系可以是部分或完全饱和的。芳基基团包括但不限于苄基、苯基及萘基。除非说明书中另有明确说明，术语“芳基”或前缀“芳(ar-)”（如“芳烷基”）旨在包括被一个或多个选自如下取代基的基团所任意取代的上述定义的芳基基团：烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-R¹⁵-OR¹⁴、-R¹⁵-OC(O)-R¹⁴、-R¹⁵-N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-C(O)R¹⁴、-R¹⁵-C(O)OR¹⁴、-R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶)（其中t是1至2）、-R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶（其中t是1至2）、-R¹⁵-S(O)_tR¹⁶（其中t是0至2）以及-R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂（其中t是1至2），其中每一R¹⁴独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；每一R¹⁵独立地是化学键或直链或支链亚烷基或亚烯基链；并且每一R¹⁶是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且其中上述各取代基是未取代的。

“芳烷基”指通式-R_aR_b基团，其中R_a是上述定义的烷基并且R_b是上述定义的一个或多个芳基基团，例如苄基、二苯基甲基等。芳烷基基团的芳基部分可以如对上述芳基定义的那样被任意地取代。芳烷基基团的烷基部分可以如对上述烷基基团的定义那样被任意地取代。

“C₇-C₁₂芳烷基”指含有七至十二个碳原子的上述定义的芳烷基

基团。C₇-C₁₂芳烷基基团的芳基部分可以如对上述芳基的定义那样被任意地取代。C₇-C₁₂芳烷基基团的烷基部分可以如对上述烷基基团的定义那样被任意地取代。

“C₇-C₁₉芳烷基”指含有七至十九个碳原子的上述定义的芳烷基基团。C₇-C₁₉芳烷基基团的芳基部分可以如对上述芳基基团的定义那样被任意地取代。C₇-C₁₉芳烷基基团的烷基部分可以如对上述烷基基团的定义那样被任意地取代。

“C₁₃-C₁₉芳烷基”指含有十三至十九个碳原子的上述定义的芳烷基基团。C₁₃-C₁₉芳烷基基团的芳基部分可以如对上述芳基基团的定义那样被任意地取代。C₁₃-C₁₉芳烷基基团的烷基部分可以如对上述烷基基团的定义那样被任意地取代。

“芳烯基”指通式-R_cR_b基团，其中R_c是上述定义的烯基并且R_b是上述定义的一个或多个芳基基团，其如上述定义那样被任意地取代。芳烯基基团的芳基部分可以如对上述芳基基团的定义那样被任意地取代。芳烯基基团的烯基部分可以如对上述烯基的定义那样被任意地取代。

“芳氧基”指通式-OR_b基团，其中R_b是上述定义的芳基基团。芳基氧基基团的芳基部分可以如上述定义那样被任意地取代。

“芳基-C₁-C₆烷基”指通式-R_h-R_i基团，其中R_h是具有一至六个碳的非支链烷基基团，并且R_i是与所述烷基基团的末端碳相连的芳基基团。

“环烷基”指仅由碳和氢原子组成的，具有三至十五个碳原子的，优选具有三至十二个碳原子的，并且其为饱和或不饱和的，并且通过单键与分子的其余部分相连的稳定的非芳香族单环或双环烷基基团，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环癸基(decaliny)等。除非说明书中另有明确说明，否则术语“环烷基”旨在包括被一个或多个选自如下取代基的基团所任意取代的上述定义的环烷基：烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-R¹⁵-OR¹⁴、-R¹⁵-OC(O)-R¹⁴、-R¹⁵-N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-C(O)R¹⁴、-R¹⁵-C(O)OR¹⁴、-R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶、

$-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (其中 t 是1至2)、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (其中 t 是1至2)、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (其中 t 是0至2)以及 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中 t 是1至2), 其中每一 R^{14} 独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; 每一 R^{15} 独立地是化学键或直链或支链亚烷基或亚烯基链; 并且每一 R^{16} 是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 并且其中上述各取代基是未取代的。

“ C_3 - C_6 环烷基”指具有三至六个碳原子的上述定义环烷基基团。 C_3 - C_6 环烷基基团可以如对上述环烷基的定义那样被任意地取代。

“ C_3 - C_{12} 环烷基”指具有三至十二个碳原子的上述定义环烷基基团。 C_3 - C_{12} 环烷基基团可以如对上述环烷基的定义那样被任意地取代。

“环烷基烷基”指通式 $-R_aR_d$ 基团, 其中 R_a 是上述定义的烷基基团, 并且 R_d 是上述定义环烷基基团。环烷基烷基基团的环烷基部分可以如对上述环烷基的定义那样被任意地取代。环烷基烷基基团的烷基部分可以如对上述烷基的定义那样被任意地取代。

“ C_4 - C_{12} 环烷基烷基”指具有四至十二个碳原子的上述定义环烷基烷基基团。 C_4 - C_{12} 环烷基烷基基团可以如对上述环烷基烷基的定义那样被任意地取代。

“卤基”指溴、氯、氟或碘。

“卤代烷基”指被一个或多个上述定义的卤素所取代的上述定义的烷基, 例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1-溴甲基-2-溴乙基等。卤代烷基的烷基部分可以如对上述烷基的定义那样被任意地取代。

“卤代烯基”指被一个或多个上述定义的卤素所取代的上述定义的烯基基团, 例如2-溴乙烯基、3-溴丙-1-烯基等。卤代烯基基团的烯基部分可以如对上述烯基的定义那样被任意地取代。

“杂环基”指由碳原子和一至五个选自氮、氧和硫的杂原子组成的稳定的3至18元的非芳香族环基团。针对本发明的目的, 杂环基可以是单环、双环、三环或四环环体系, 其可以包含稠合的或桥联的环体系, 并且杂环基基团中的氮、碳或硫原子可以被任意地氧化; 氮原子

可以被任意地季铵化；并且杂环基基团可以是部分或全部饱和的。这样的杂环基基团的实例包括但不限于二氧环戊基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、噻吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。除非说明书中另有明确说明，否则术语“杂环基”旨在包括被一个或多个选自如下取代基的基团所任意取代的上述定义的杂环基：烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、氧代、硫代、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ （其中t为1至2）、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ （其中t是1至2）、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ （其中t是0至2）以及 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ （其中t是1至2），其中每一 R^{14} 独立地是氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；每一 R^{15} 独立地是化学键或直链或支链亚烷基或亚烯基链；并且每一 R^{16} 是烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且其中上述各取代基是未取代的。

“ C_3-C_{12} 杂环基”指具有三至十二个碳的如上述定义的杂环基基团。 C_3-C_{12} 杂环基基团可以如对上述杂环基的定义那样被任意地取代。

“杂环基烷基”指通式 $-R_aR_c$ 基团，其中 R_a 是上述定义的烷基基团并且 R_c 是上述定义的杂环基基团，并且如果杂环基是含氮的杂环基，则杂环基可在氮原子处与烷基基团相连。杂环基烷基基团的烷基部分可以如对上述烷基的定义那样被任意地取代。杂环基烷基基团的杂环基部分可以如对上述杂环基的定义那样被任意地取代。

“ C_3-C_{12} 杂环基烷基”指具有三至十二个碳的上述定义的杂环基烷基基团。 C_3-C_{12} 杂环基烷基基团可以如对上述杂环基烷基的定义那样被任意地取代。

“杂芳基”指由碳原子和一至五个选自氮、氧和硫的杂原子组成的5至18元的芳环基团。针对本发明的目的，杂芳基基团可以是单环、双环、三环或四环环体系，其可以包含稠合的或桥联的环体系；并且杂芳基基团中的氮、碳或硫原子可以任意地被氧化；氮原子可以任意地季铵化。实例包括但不限于氮杂卓基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡啶基、苯并噻二唑基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁英基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并苯硫基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吡啶基、吡唑基、异吡啶基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、中氮茛基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂卓基、噁唑基、环氧乙烷基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、2,3-二氮杂萘基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基以及苯硫基。除非说明书中另有明确说明，否则术语“杂芳基”旨在包括被一个或多个选自如下取代基的基团所任意取代的上述定义的杂芳基：烷基、烯基、卤基、卤代烷基、卤烯基、氰基、氧代、硫代、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (其中t是1至2)、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (其中t是1至2)、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (其中t是0至2)以及 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中t是1至2)，其中每一 R^{14} 独立地是氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；每一 R^{15} 独立地是化学键或直链或支链亚烷基或亚烯基链；并且每一 R^{16} 是烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且其中上述各取代基是未取代的。

“ C_1 - C_{12} 杂芳基”指具有一至十二个碳原子的上述定义的杂芳基基团。 C_1 - C_{12} 杂芳基基团可以如对上述杂芳基基团的定义那样被任意

地取代。

“C₅-C₁₂杂芳基”指具有五至十二个碳原子的上述定义的杂芳基基团。C₅-C₁₂杂芳基基团可以如对上述杂芳基基团的定义那样被任意地取代。

“杂芳基烷基”指通式-R_aR_f基团，其中R_a是上述定义的烷基基团，并且R_f是上述定义的杂芳基基团。杂芳基烷基基团的杂芳基部分可以如对上述杂芳基基团的定义那样被任意地取代。杂芳基烷基基团的烷基部分可以如对上述烷基基团的定义那样被任意地取代。

“C₃-C₁₂杂芳基烷基”指具有三至十二个碳原子的上述定义的杂芳基烷基基团。C₃-C₁₂杂芳基烷基基团可以如对上述杂芳基烷基的定义那样被任意地取代。

“杂芳基环烷基”指通式-R_dR_f基团，其中R_d是上述定义的环烷基基团，并且R_f是上述定义的杂芳基基团。杂芳基环烷基基团的环烷基部分可以如对上述环烷基基团的定义那样被任意地取代。杂芳基环烷基基团的杂芳基部分可以如对上述杂芳基基团的定义那样被任意地取代。

“杂芳基烯基”指通式-R_bR_f基团，其中R_b是上述定义的烯基基团，并且R_f是上述定义的杂芳基基团。杂芳基烯基基团的杂芳基部分可以如对上述杂芳基基团的定义那样被任意地取代。杂芳基烯基基团的烯基部分可以如对上述烯基基团的定义那样被任意地取代。

“羟基烷基”指通式-R_a-OH基团，其中R_a是上述定义的烷基基团。羟基基团可以连接到烷基基团中之任一碳上的烷基上。羟基烷基基团的烷基部分可以如对上述烷基基团的定义那样被任意地取代。

“C₂-C₁₂羟基烷基”指含有二至十二个碳原子的上述定义的羟基烷基基团。C₂-C₁₂羟基烷基基团的烷基部分可以如对上述烷基基团的定义那样被任意地取代。

“C₃-C₁₂羟基烷基”指含有三至十二个碳原子的上述定义的羟基烷基基团。C₃-C₁₂羟基烷基基团的烷基部分可以如对上述烷基基团的定义那样被任意地取代。

“C₇-C₁₂羟基烷基”指含有七至十二个碳原子的上述定义的羟基烷基基团。C₇-C₁₂羟基烷基基团的烷基部分可以如对上述烷基的定义

那样被任意地取代。

“羟基烯基”指通式- R_c -OH基团，其中 R_c 是上述定义的烯基基团。羟基基团可以连接到烯基基团中的任一碳上的烯基基团上。羟基烯基基团的烯基部分可以如对上述烯基基团的定义那样被任意地取代。

“ C_2 - C_{12} 羟基烯基”指含有二至十二个碳原子的上述定义的羟基烯基基团。 C_2 - C_{12} 羟基烯基基团的烯基部分可以如对上述烯基基团的定义那样被任意地取代。

“ C_3 - C_{12} 羟基烯基”指含有三至十二个碳原子的上述定义的羟基烯基基团。 C_3 - C_{12} 羟基烯基基团的烯基部分可以如对上述烯基基团的定义那样被任意地取代。

“羟基- C_1 - C_6 -烷基”指通式- R_h -OH基团，其中 R_h 是具有一至六个碳原子的非支链烷基基团，并且羟基基团连接在末端的碳上。

“三卤代烷基”指被三个上述定义的卤素所取代的上述定义的烷基基团，例如三氟甲基。三卤代烷基基团的烷基部分可以如对上述烷基基团的定义那样被任意地取代。

“ C_1 - C_6 三卤代烷基”指具有一至六个碳原子的上述定义三卤代烷基基团。 C_1 - C_6 三卤代烷基可以如对上述三卤代烷基的定义那样被任意地取代。

“三卤代烷氧基”指通式- OR_g 基团，其中 R_g 是上述定义三卤代烷基基团。三卤代烷氧基基团的三卤代烷基部分为以如对上述三卤代烷基基团的定义那样被任意地取代。

“ C_1 - C_6 三卤代烷氧基”指具有一至六个碳原子的上述定义三卤代烷氧基基团。 C_1 - C_6 三卤代烷氧基基团可以如上述对三卤代烷氧基基团的定义那样被任意地取代。

“多环结构”指含有二至四个环的多环体系，并且其中所述环独立地选自上述定义的环烷基、芳基、杂环基或杂芳基。每一环烷基可以如对上述环烷基基团的定义那样被任意地取代。每一芳基可以如对上述芳基基团的定义那样被任意地取代。每一杂环基可以如上述杂环基基团的定义那样被任意地取代。每一杂芳基可以如上述杂芳基基团的定义那样被任意地取代。环可以通过化学键与其它环连接，或者部分或所有的环可以彼此稠合。实例包括但不限于被芳基基团所取

代的环烷基基团,所述芳基基团又被另一芳基所取代;等等。

“前药”旨在指可以在生理条件下或通过溶剂分解转化成本发明的生物活性化合物的化合物。因而,术语“前药”指药物可接受的本发明化合物的代谢前体。在对需要前药的个体给药时,前药可以是无活性的,但在体内前药可以转化成本发明的活性化合物。前药通常可在体内快速转化以获得本发明的母体化合物,例如通过血液中的水解。前药化合物通常在哺乳动物的有机体中提供溶解度、组织相容性或缓释的优点(参见Bundgard, H., Design of Prodrugs (前药的设计) (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam))。

Higuchi, T., et al, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems(作为新颖输送系统的前药),” A.C.S. Symposium Series, Vol. 14和Bioreversible Carriers in Drug Design(药物设计的生物可逆载体), ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中提供了前药的讨论,本文引入二者的全部内容作为参考。

术语“前药”还旨在包括当将该前药对哺乳动物个体给药时,可以体内释放本发明活性化合物的任何共价键结合的载体。可以通过这样的方式修饰存在于本发明化合物中的官能团来制备本发明化合物的前药,以致使用常规操作或在体内均可以是修饰断裂而形成本发明的母体化合物。前药包含本发明化合物,其中羟基、氨基或巯基基团与任意基团成键,在对哺乳动物个体给予本发明化合物的前药时,所述的成键基团会断裂以分别形成游离的羟基、游离的氨基或游离的巯基。前药的实例包括但不限于本发明化合物中的醇或胺官能团的乙酸盐、甲酸盐和苯甲酸盐的衍生物等。

“稳定的化合物”和“稳定的结构”旨在指从反应混合物中分离出有用程度的纯度时足够稳定地存在,并且组方为有效的治疗剂的化合物。

“哺乳动物”包括人类和家畜,例如猫、狗、猪、牛、羊、山羊、马、兔等。

“任意的”或“任意地”指后续叙述的状况可能出现或可能不出现,并且该叙述包括所述事件或状况发生的情况和不发生的情况。例如,“任意取代的芳基”指芳基基团可能被取代或可能不被取代,并

且该叙述包括取代的芳基基团和未取代的芳基基团。

“药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于已经被美国食品与药品管理局认可的而可用于人类或家禽的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、香味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗透剂、溶剂或乳化剂。

“药物可接受的盐”包括酸加合盐和碱加合盐。

“药物可接受的酸加合盐”指保持游离碱的生物学有效性和性质的那些盐，所述酸加合盐是在生物学或其它方面合适的并且是使用无机酸或有机酸来形成的，所述无机酸例如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，所述有机酸例如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、褐藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯羧酸、4-乙酰氨基苯羧酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷基氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙烷磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖醛酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲烷磺酸、黏酸、茶-1,5-二磺酸、茶-2-磺酸、1-羟基-2-茶甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羧基茶酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

“药物可接受的碱加合盐”指保持游离酸的生物学有效性和性质的那些盐，所述碱加合盐是在生物学或其它方面合适的。向游离酸中加入无机碱或有机碱来制备这些盐。由无机碱衍生的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。优选的无机盐为铵、钠、钾、钙及镁盐。由有机碱衍生的盐包括但不限于伯、仲和叔胺的盐、包括天然存在的取代的胺在内的取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂的盐，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、苄胺、苯乙二胺、乙二胺、葡萄糖胺、甲基

葡糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨基丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。特别优选的有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

结晶经常会产生本发明化合物的溶剂化物。正如本文所用的那样，术语“溶剂化物”指包含带有一个或多个溶剂分子的一个或多个本发明化合物分子的聚集体。溶剂可以是水，在这种状况下，所述溶剂化物是水合物。或者，溶剂可以是有机溶剂。因此，本发明化合物可以以水合物的形式存在，包括一水合物、二水合物、半水合物、一倍半水合物、三水合物、四水合物等，以及以相应的溶剂化形式存在。本发明化合物可以是真正的溶剂化物，但在其它情况下，本发明化合物可以仅保有不定的水或该化合物是水和某些不定的溶剂的混合物。

“药物组合物”指本发明化合物与通常被本领域所接受的将生物活化化合物输送至诸如人类等哺乳动物的介质所形成的制剂。这样的介质包括所有药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

“治疗有效之量”指当对哺乳动物，优选对人类给药时，本发明化合物足以有效治疗(如下定义)哺乳动物的，优选人类的SCD介导的疾病或疾病状态的量。根据化合物、疾病状态及其严重性、以及待治疗哺乳动物的年龄，构成“治疗有效剂量”的本发明化合物的量将会不同，但是本领域的技术人员根据其自身的知识以及本公开可以依惯例确定本发明化合物的量。

本文所用的“进行治疗”或“治疗”涵盖患有相关疾病或病症的哺乳动物，优选人类中治疗相关的疾病或疾病状态，并且包括：

- (i) 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中发生，尤其是当该哺乳动物易感于所述疾病状态，但尚未被诊断出患有这种疾病状态时；
- (ii) 抑制疾病或疾病状态，即阻止其发生；或者
- (iii) 缓解疾病或疾病状态，即使疾病或疾病状态消退。

正如本文所用的那样，术语“疾病”和“疾病状态”可以相互交换使用，或者可以是不同的，因为特殊的疾病或疾病状态可能并没有已知的致病因子(因此不能用病因学解释)，因此其不被公认为是疾病，而是被认为是不期望的疾病状态或病症，其中临床医生已经鉴定出或多或少的特定系列的症状。

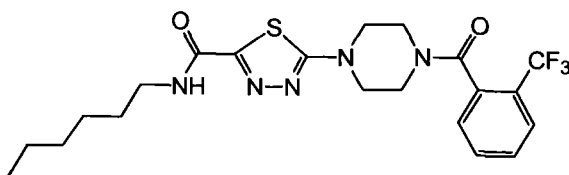
本发明化合物或其药物可接受性盐可以含一个或多个不对称中心，并且因此可以产生对映异构体、非对映异构体、以及其它立体异构形式，可以根据绝对立体化学将其定义为(R)-或(S)-，或氨基酸的(D)-或(L)-。本发明旨在包括所有这些可能的异构体，以及其外消旋形式和光学纯的形式。可使用手性合成子或手性试剂制备旋光的(+)和(-)、(R)-和(S)-、或(D)-和(L)-异构体，或使用常规技术进行拆分，如使用手性柱的HPLC。当本文所述的化合物含有烯双键或其它几何不对称中心时，除非另有说明，否则意味着化合物包括E和Z几何异构体。同样，还意味着包括所有的互变异构形式。

“立体异构物”指由相同的键键合的相同的原子组成的，但具有不可互换的不同三维结构的化合物。本发明涵盖各种立体异构体及其混合物，并且包括“对映异构体”，所述“对映异构体”指分子为彼此不可叠加的镜像的两个立体异构体。

“互变异构体”指质子从分子的一个原子向相同分子的另一个原子上移动。本发明包括任何所述等化合物的互变异构体。

本文所使用的化学命名原则及结构图使用并且依据Chemdraw 7.0.1版(可以从Cambridgesoft Corp., Cambridge, MA获得)所使用的化学命名特征。对于本文所使用的复杂的化学名，在取代基相连的基团前命名该取代基。例如，环丙基乙基包括具有环丙基取代基的乙基主链。化学结构图中，除了被假定与足够的氢原子键合以完成配价的碳原子以外，所有的键均是确定的。

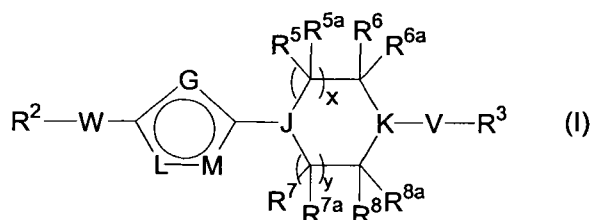
例如，通式(I)化合物，其中x和y均是1；G是-S-；L和M均是-N=，J和K均是N；W是-N(H)C(O)-；V是-C(O)-；R²是正己基；R³是2-三氟甲基苯基；以及R⁵、R^{5a}、R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸及R^{8a}均是氢，即下式化合物：



在本文中被命名为5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噁二

唑-2-羧酸己酰胺。

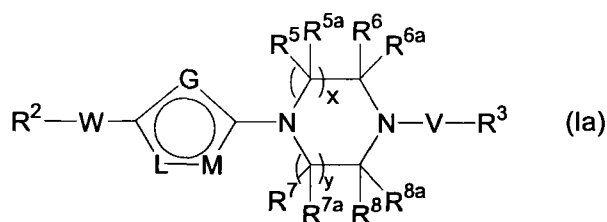
本发明化合物的某些基团在本文中被描述成本发明化合物的两部分间的连接。例如，在下列通式(I)中：



W被描述成例如是 $-N(R^1)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 或 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ ；并且V被描述成例如是 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 或 $-C(R^{10})H-$ 。该叙述旨在描述如下的与 R^2 基团相连的W基团： $R^2-N(R^1)C(O)-$ 、 $R^2-C(O)N(R^1)-$ 或 $R^2-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ ；以及旨在描述如下的与 R^3 基团相连的V基团： $-C(O)-R^3$ 、 $-C(R^{10})(H)-R^3$ 或 $-C(S)-R^3$ 。换言之，考虑上述通式(I)，W和V连接基团的叙述意味着由左边读到右边。

发明的实施方案

在上述发明概述中公开的通式(I)化合物中，通式(I)化合物的一实施方案是J和K均是N的实施方案，即具有下列通式(Ia)的化合物：



其中x、y、G、L、M、W、V、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 及 R^{8a} 如上述发明概述所定义。

在该组化合物中，亚组是那些化合物，其中x和y均是1；G是 $-O-$ 或 $-S-$ ；L是 $-C(R^4)=$ 或 $-N=$ 并且M为 $-N=$ ；或者L和M均是 $-N=$ ；W是化学键、 $-N(R^1)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-OC(O)N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-S(O)_t-$ （其中t是0、1或2）、 $-N(R^1)S(O)_p-$ （其中p是1或2）、 $-S(O)_pN(R^1)-$ （其中p是1或2）、 $-C(O)-$ 、 $-OS(O)_2N(R^1)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R^1)C(O)O-$ 或 $-C(R^1)_2-$ ；V是 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 、

-S(O)_t-(其中t是0、1或2)、-S(O)_pN(R¹)-(其中p是1或2)、-C(R¹⁰)H-、-N(R¹)-或-O-; 每一R¹独立地选自氢、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂羟基烷基、C₄-C₁₂环烷基烷基和C₇-C₁₉芳烷基; R²选自氢、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂羟基烷基、C₂-C₁₂羟基烯基、C₂-C₁₂烷氧基烷基、C₃-C₁₂环烷基、C₄-C₁₂环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₉芳烷基、C₃-C₁₂杂环基、C₃-C₁₂杂环基烷基、C₁-C₁₂杂芳基和C₃-C₁₂杂芳基烷基; R³选自C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂羟基烷基、C₂-C₁₂羟基烯基、C₂-C₁₂烷氧基烷基、C₃-C₁₂环烷基、C₄-C₁₂环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₉芳烷基、C₃-C₁₂杂环基、C₃-C₁₂杂环基烷基、C₁-C₁₂杂芳基和C₃-C₁₂杂芳基烷基; R⁴是氢或C₁-C₁₂烷基; R⁵、R^{5a}、R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸和R^{8a}均独立地选自氢或C₁-C₃烷基; 并且R¹⁰是氢或C₁-C₃烷基。

在该亚组中, 一套化合物是那些L和M均是-N=并且G是-S-的化合物。

在该套化合物中, 亚套化合物是那些V是-C(O)-的化合物。

该亚套化合物的特定实施方案包括以下化合物:

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸乙酯;

(4-[1,3,4]噻二唑-2-基哌嗪-1-基)(2-三氟甲基苯基)甲酮;

(5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸(3-甲基丁基)酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基][1,3,4]噻二唑-2-羧酸-4-氟苄基酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸戊基酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸(3-环丙基-丙基)-酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸己酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸丁酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸(4-甲基-戊基)-酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸庚酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸(3,3-二甲基-丁基)-酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸辛酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸[2-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺;

[4-(5-氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-哌嗪-1-基]-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮;

2-(2-环丙基-乙氧基)-N-{5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-基}-乙酰胺;

2-丁氧基-N-{5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-基}乙酰胺; 以及

5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸4-氟苄基酰胺。

在上述亚组化合物中, 另一套化合物是那些L和M均是-N=并且G为-O-的化合物。

在该套合物中, 亚套化合物是那些V是-C(O)-的化合物。

该亚套化合物的特定实施方案包括以下化合物:

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸戊酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸己酰胺; 以及

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸(3-环丙基丙基)酰胺。

在上述亚组化合物中, 另一套化合物是那些G是-S-; L是-C(R⁴)=; M是-N=并且R⁴是氢或C₁-C₁₂烷基的化合物。

在该套中, 亚套化合物是那些V是-C(O)-的化合物。

该亚套化合物的特定实施方案包括2-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-噻唑-5-羧酸戊酰胺。

在本发明的另一实施方案中，一组通式(I)的化合物涉及这样的化合物，其中x和y均是1；J和K均是N；G是-S-；L和M均是-N=，W是-C(O)N(H)-；V是-C(O)-、-C(O)O-、-S(O)₂-或-CH₂-；R²选自C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₇-C₁₉芳烷基和C₃-C₁₂杂环烷基；但前提是R³不是C₁-C₄烷基。

在本发明的另一实施方案中，一组通式(I)的化合物涉及这样的化合物，其中x和y均是1；J和K均独立地是N或C(R¹¹)；G是-N(R⁴)-、-O-或-S-；L和M均是-N=，W是-C(R¹)₂-或-N(R¹)C(O)-；V是-C(O)N(R¹)-或-C(O)-；R²选自C₁-C₁₂烷基、C₇-C₁₂苯基烷基和任意取代的哌嗪；但前提是R³不是取代的亚苯基、取代的苯基和取代的噻唑基。

在本发明的另一实施方案中，一组通式(I)的化合物涉及这样的化合物，其中x和y均独立地是1或2；J和K均独立地是N或C(R¹¹)；G是-N(R⁴)-、-O-或-S-；L和M均独立地是-N=或-C(R⁴)=；W是-C(R¹)₂-；V是-C(O)-、-C(O)N(R¹)-、-S(O)_p-（其中p是1或2）或-C(R¹⁰)H-；R³选自C₁-C₁₂烷基、C₃-C₁₂环烷基、芳基、C₃-C₁₂杂环基；但前提是R²不是取代的吡啶基。

在本发明的另一实施方案中，一组通式(I)的化合物涉及这样的化合物，其中x和y均是1；J和K均是N；G是-S-；L和M均独立地是-C(R⁴)=或-N=；W是-N(R¹)C(O)-、-C(O)N(R¹)-、-C(O)N(R¹)-、-N(R¹)C(O)N(R¹)-、-O-、-N(R¹)-、-S(O)_t-（其中t是0、1或2）、-N(R¹)S(O)_p-（其中p是1或2）、-S(O)_pN(R¹)-（其中p是1或2）、-C(O)-、-OS(O)₂N(R¹)-、-OC(O)-、-OC(O)-、-N(R¹)C(O)O-或-C(R¹)₂-；V是-C(O)-、-C(O)O-、-C(S)-、-C(O)N(R¹)-、-S(O)_p-（其中p是1或2）、-S(O)_pN(R¹)-（其中p是1或2）或-C(R¹⁰)H-；但前提是R³不是取代的氮杂环丁烷基。

在本发明的另一实施方案中，一组通式(I)的化合物涉及这样的化合物，其中x是1；y是1或2；J和K均是N；G是-S-、L和M均独立地是-C(R⁴)=或-N=；W是化学键、-C(O)-、-N(R¹)C(O)-、-C(O)N(R¹)-、-O-、-N(R¹)-、-S(O)_t-（其中t是0、1或2）、-N(R¹)S(O)_p-（其中p是1或2）或-S(O)_pN(R¹)-（其中p是1或2）；V是-C(O)-；R³选自任意取代的芳基和任

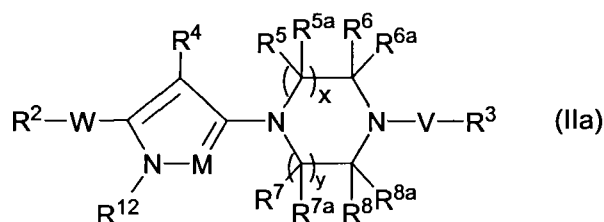
意取代的杂环基；但前提是 R^2 不是取代的芳基或取代的杂环基。

在本发明的另一实施方案中，一组通式(I)的化合物组涉及这样的化合物，其中x和y均是1；J和K均是N；G是-S-；L和M均是-N=；W是化学键、-OC(O)-、-C(O)O-、-O-或-N(R^1)-；V是-C(O)O-，但前提是 R^2 和 R^3 不是取代吡啶基。

在本发明的另一实施方案中，一组通式(I)的化合物涉及这样的化合物，其中K是N，并且V是-C(O)-、-C(O)O-、-C(S)-、-C(O)N(R^1)-、-S(O)_p-（其中p是1或2）、-S(O)_pN(R^1)-（其中p是1或2）或-C(R^{10})H-。

在本发明的另一实施方案中，一组通式(I)的化合物涉及这样的化合物，其中K是-C(R^{11})-，V是-C(O)-、-C(O)O-、-C(S)-、-C(O)N(R^1)-、-S(O)_t-（其中t是1或2）、-S(O)_pN(R^1)-（其中p是1或2）、-C(R^{10})H-、-N(R^1)-或-O-。

在发明概述中的上述式(II)化合物中，一实施方案是通式(II)的那些化合物，其中J和K为N，即下列通式(IIa)的化合物：



在该组化合物中，亚组是那些化合物，其中x和y均是1；M是-N=；W是化学键，-N(R^1)C(O)-、-C(O)N(R^1)-、-OC(O)N(R^1)-、-N(R^1)C(O)N(R^1)-、-O-、-N(R^1)-、-S(O)_t-（其中t是0、1或2）、-N(R^1)S(O)_p-（其中p是1或2）、-S(O)_pN(R^1)-（其中p是1或2）、-C(O)-、-OS(O)₂N(R^1)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-N(R^1)C(O)O-或-C(R^1)₂-；V是-C(O)-、-C(O)O-、-C(S)-、-C(O)N(R^1)-、-S(O)_t-（其中t是1或2）、-S(O)_pN(R^1)-（其中p是1或2）、-C(R^{10})H-、-N(R^1)-或-O-；每一 R^1 独立地选自氢、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂羟基烷基、C₄-C₁₂环烷基烷基和C₇-C₁₉芳烷基； R^2 选自氢、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂羟基烷基、C₂-C₁₂羟基烯基、C₂-C₁₂烷氧基烷基、C₃-C₁₂环烷基、C₄-C₁₂环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₉芳烷基、C₃-C₁₂杂环基、C₃-C₁₂杂环基烷基、C₁-C₁₂杂芳基和C₃-C₁₂杂芳基烷基； R^3 选自C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂羟基烷基、C₂-C₁₂羟基烯基、

C₂-C₁₂烷氧基烷基、C₃-C₁₂环烷基、C₄-C₁₂环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₉芳烷基、C₃-C₁₂杂环基、C₃-C₁₂杂环基烷基、C₁-C₁₂杂芳基和C₃-C₁₂杂芳基烷基；每一R⁴独立地选自氢、氟、氯、C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₂烷氧基、卤代烷基、氰基、硝基或-N(R⁹)₂；R⁵、R^{5a}、R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、R⁸和R^{8a}均独立地选自氢或C₁-C₃烷基；每一R⁹独立地选自氢或C₁-C₆烷基；R¹⁰是氢或C₁-C₃烷基；R¹¹独立地选自氢、氟、氯、C₁-C₁₂烷基或C₁-C₁₂烷氧基。R¹²是氢、-C(O)OR¹³、-C(O)N(R¹³)₂、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂羟基烷基、C₄-C₁₂环烷基烷基或C₇-C₁₉芳烷基；并且每一R¹³独立地选自氢、C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂羟基烷基、C₂-C₁₂羟基烯基、C₂-C₁₂烷氧基烷基、C₃-C₁₂环烷基、C₄-C₁₂环烷基烷基、芳基、C₇-C₁₉芳烷基、C₃-C₁₂杂环基、C₃-C₁₂杂环基烷基、C₁-C₁₂杂芳基和C₃-C₁₂杂芳基烷基。

在该亚组中，一套化合物是那些V为-C(O)-的化合物。

该套化合物的特定实施方案包括以下：

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-2*H*-吡唑-3-羧酸戊酰胺。

5-戊基氨基甲酰基-3-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-吡唑-1-羧酸苄酯。

在上述发明概述的本发明另一实施方案中，一组通式(II)的化合物涉及这样的化合物，其中x和y均独立地是1或2；J和K均独立地是N或C(R¹¹)；M是-N=或-C(R⁴)=，W是-C(R¹)₂-；V是-C(O)-、-C(O)N(R¹)-、-S(O)_p-（其中p是1或2）或-C(R¹⁰)H-；R³选自C₁-C₁₂烷基、C₃-C₁₂环烷基、芳基、C₃-C₁₂杂环基；但前提是R²不是取代吡啶。

在本发明的另一实施方案中，一组通式(II)的化合物涉及这样的化合物，其中K是N，并且V是-C(O)-、-C(O)O-、-C(S)-、-C(O)N(R¹)-、-S(O)_p-（其中p是1或2）、-S(O)_pN(R¹)-（其中p是1或2）或-C(R¹⁰)H-。

在本发明的另一实施方案中，一组通式(II)的化合物涉及这样的化合物，其中K是-C(R¹¹)-，V是-C(O)-、-C(O)O-、-C(S)-、-C(O)N(R¹)-、-S(O)_t-（其中t是1或2）、-S(O)_pN(R¹)-（其中p是1或2）、-C(R¹⁰)H-、-N(R¹)-或-O-。

本文以下所述的反应方案、制备例和实例中公开了如何制备上述发明概述中所述的本发明化合物及其用途。

在一实施方案中，本发明的方法涉及通过给予有效剂量的本发明

化合物，治疗和/或预防硬脂酰CoA去饱和酶(SCD)，尤其是人类SCD(hSCD)介导的疾病，优选与血脂异常和脂质代谢紊乱相关的疾病，并且尤其是与升高的血浆脂质水平、心血管疾病、糖尿病、肥胖症、代谢综合症等相关的疾病。

本发明还涉及含有本发明化合物的药物组合物。在一实施方案中，本发明涉及含有在药物可接受载体中的本发明化合物的组合物，并且当将所述本发明化合物对动物，优选对哺乳动物并且优选对人类患者给药时，其量可有效调节甘油三酯水平或治疗与血脂异常和脂质代谢紊乱相关的疾病。在该组合物的实施方案中，在给予本发明化合物并且本发明化合物以有效降低所述脂质水平的量存在之前，患者具有升高的脂质水平，例如升高甘油三酯或胆固醇。

本发明化合物的效用与测试

本发明涉及化合物、药物组合物以及使用所述化合物和药物组合物，通过对需要该治疗的患者给予有效剂量的SCD调节剂，尤其是SCD抑制剂来治疗和/或预防硬脂酰CoA去饱和酶(SCD)，尤其是人类SCD(hSCD)介导的疾病的方法，优选与血脂异常和脂质代谢紊乱相关的疾病，尤其是与升高的血浆脂质水平、尤其是心血管疾病、糖尿病、肥胖症、代谢综合症等相关的疾病。

通常，本发明提供治疗患者或预防患者免于患上与血脂异常和/或脂质代谢紊乱相关的疾病的方法，其中动物，尤其是人类中的脂质水平为正常范围以外(即不正常的脂质水平，例如升高的血浆脂质水平)，尤其是高于正常水平的水平，优选其中所述脂质为脂肪酸，例如游离或结合的脂肪酸、甘油三酯、磷脂或胆固醇，例如其中LDL胆固醇水平升高，或HDL胆固醇水平下降，或这些的任何组合，其中所述与脂质相关的疾病状态或疾病是SCD介导的疾病或疾病状态，所述方法包括对动物，例如对哺乳动物，尤其是对人类患者给予治疗有效剂量的本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物，其中所述化合物调节SCD的活性，优选调节人类SCD1的活性。

本发明化合物调节，优选抑制人类SCD酶的活性，尤其是SCD1的活性。

可以使用以下实施例8中所述的分析来测定调节尤其是抑制SCD活性的本发明化合物的通常值。或者，可以在工业标准动物模型中建立化合物在治疗病症和疾病的通常值，所述工业标准动物模型用于证明化合物在治疗肥胖症、糖尿病或升高的甘油三酯或胆固醇水平或用于改善葡萄糖耐受性的效力。该模型包括Zucker肥胖 fa/fa 大鼠(可以从Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, Indiana)得到)，或Zucker糖尿病肥胖大鼠(ZDF/GmiCrl- fa/fa)(可以从Charles River Laboratories (Montréal, Quebec)得到)。

本发明化合物是 δ -9去饱和酶抑制剂并且可用于治疗人类及其它生物体的疾病和病症，包括异常的 δ -9去饱和酶生物活性造成的，或者可由调节 δ -9去饱和酶生物活性而改善的所有人类疾病和病症。

如本文所定义，SCD介导的疾病或疾病状态包括，但不限于与心血管疾病、血脂异常(包括但不限于血清甘油三酯水平紊乱、高甘油三酯血症、VLDL、HDL、LDL、脂肪酸脱饱和指数(例如18:1/18:0脂肪酸，或本文其它处定义的其它脂肪酸)、胆固醇和总胆固醇、高胆固醇血症以及胆固醇紊乱(包括特征为有缺陷的胆固醇逆转运的病症)、家族性混合型高脂血症、冠状动脉疾病、动脉粥样硬化、心脏病、心血管疾病(包括但不限于中风、缺血性中风以及短暂性缺血发作(TIA))、外周血管性疾病以及缺血性视网膜病，或与之相关的疾病或疾病状态。在优选实施方案中，本发明化合物将提高患者的HDL水平和/或降低甘油三酯水平和/或降低LDL或非HDL胆固醇水平。

SCD介导的疾病或疾病状态还包括代谢综合症(包括但不限于血脂异常、肥胖症及胰岛素抵抗、高血压、微白蛋白血症、高尿酸血症和血液高凝状态)、X综合症、糖尿病、胰岛素抵抗、葡萄糖耐量减低、非胰岛素依赖性糖尿病、II型糖尿病、I型糖尿病、糖尿病并发症、体重异常(包括但不限于肥胖症、超重、恶病质和厌食症)、体重减轻、体质指数以及与瘦素相关的疾病。在优选实施方案中，本发明化合物用于治疗糖尿病和肥胖症。

本文所使用的术语“代谢综合症”是用于描述疾病状态的公认的临床术语，所述疾病状态包括II型糖尿病、葡萄糖耐量减低、胰岛素抵抗、高血压、肥胖症、增加的腹围、高甘油三酯血症、低HDL、高

尿血酸血症、血液高凝状态和/或微白蛋白血症的组合。

SCD介导的疾病或疾病状态还包括脂肪肝、肝脏脂肪变性、肝炎、非酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性肝炎、急性脂肪肝、怀孕的脂肪肝、药物诱导的肝炎、红细胞生成性原卟啉症(erythrohepatic protoporphyria)、铁超负荷病症、遗传性血色病、肝纤维化、肝硬化、肝癌以及其相关的疾病状态。

SCD介导的疾病或疾病状态还包括但不限于原发性高甘油三酯血症，与原发性高甘油三酯血症相关的，或与续发于另一病症或疾病的高甘油三酯血症相关的、或与未知或不明病因学的高甘油三酯血症相关的疾病或疾病状态，所述另一病症或疾病例如高脂蛋白血症、家族性组织性网状细胞增多症、脂蛋白脂酶缺乏、载脂蛋白缺乏症(例如ApoCII缺乏症或ApoE缺乏症)等。

SCD介导的疾病或疾病状态还包括多不饱和脂肪酸(PUFA)紊乱的病症，或皮肤病症，其包含但不限于湿疹、痤疮、牛皮癣、瘢痕瘤、瘢痕形成或预防、与黏膜的产生或诸如单不饱和脂肪酸、蜡酯等粘膜分泌相关的疾病。

SCD介导的疾病或疾病状态还包括炎症、鼻窦炎、哮喘、胰腺炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、囊性纤维化以及月经前期综合症。

SCD介导的疾病或疾病状态还包括但不限于癌、瘤形成、恶性肿瘤、移转、肿瘤(良性的或恶性的)、致癌作用、肝癌等，或与之相关的疾病。

SCD介导的疾病或疾病状态还包括需要增加瘦体重或精益肌肉量的疾病状态，例如需要通过强健肌肉来提升机能。本文还包括肌病及脂质肌病，例如肉毒碱棕榈酰基转移酶缺乏症(CPT I或CPT II)。该治疗可用于人类和畜牧业，包括对牛、猪、禽类家畜或任何其它动物给药，以降低甘油三酯的产生和/或提供更瘦的肉产品和/或更健康的动物。

SCD介导的疾病或疾病状态还包含与神经学疾病、精神病学疾病、多发性硬化、眼疾病以及免疫病症，或与之相关的疾病或疾病状态。

SCD介导的疾病或疾病状态还包括病毒疾病或感染，或与之相关的疾病或疾病状态，所述病毒疾病或感染包括但不限于全部的正链

RNA病毒、冠状病毒、SARS病毒、与SARS相关的冠状病毒、披膜病毒、微小核糖核酸病毒、柯萨奇病毒、黄热病病毒、黄病毒科、 α 病毒(批盖病毒科),其包括风疹病毒、东方马脑炎病毒、西方马脑炎病毒、委内瑞拉马脑炎病毒、辛德比斯病毒、塞姆利森林病毒、基孔肯亚病毒、欧利翁尼翁-尼翁病毒、罗斯河病毒、马亚罗病毒、 α 病毒;星状病毒科,其包括星状病毒、人类星状病毒;嵌杯样病毒科,其包括猪水疱疹病毒、诺瓦克病毒、嵌杯样病毒、牛嵌杯样病毒、猪嵌杯样病毒、戊型肝炎;冠状病毒科,其包括冠状病毒、SARS病毒、鸟传染性支气管炎病毒、牛冠状病毒、犬冠状病毒、猫传染性腹膜炎病毒、人冠状病毒299E、人冠状病毒OC43、鼠肝炎病毒、猪流行性腹泻病毒、猪血凝性脑脊髓炎病毒、猪传染性肠胃炎病毒、大鼠冠状病毒、火鸡冠状病毒、兔冠状病毒、伯尔尼病毒、布里达病毒;黄病毒科,其包括丙型肝炎病毒、西尼罗病毒、黄热病病毒、圣路易斯脑病毒、登革热属、庚型肝炎病毒、流行性乙型脑炎病毒、墨莱溪谷脑炎病毒、中欧蜱传脑炎病毒、远东蜱传脑炎病毒、科萨努尔森林病毒、跳跃病病毒、波瓦桑病毒、鄂木斯克出血热病毒、Kumilinge病毒、Absetarov anzalova hypr病毒、伊列乌斯病毒、罗西奥脑炎病毒、Langat病毒、瘟病毒、牛病毒性腹泻、猪瘟病毒、Rio Bravo属、Tyuleniy属、Ntaya属、乌干达S属、Modoc属;小核糖核酸病毒科,其包括柯萨奇A病毒、鼻病毒、甲型肝炎病毒、脑心肌炎病毒、门戈病毒、ME病毒、人脊髓灰质炎病毒1、柯萨奇B病毒;马铃薯Y病毒科,其包括马铃薯Y病毒、黑麦草花叶病毒、大麦黄化花叶病毒。此外,还可以是由肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)引起或与之相关的疾病或感染。可治疗的病毒感染包括病毒使用RNA中间体作为复制周期一部分的病毒感染(肝炎或HIV);另外,还可以是由诸如流感冒和副流感病毒等RNA负链病毒引起的或与之相关的疾病或感染。

本说明书中鉴定出的化合物通过诸如硬脂酰CoA去饱和酶1(SCD1)等 δ -9去饱和酶来实现抑制多种脂肪酸的去饱和(例如硬脂酰CoA的C9-C10去饱和作用)。同样地,这些化合物抑制多种脂肪酸及其下游代谢产物的形成。这可能造成硬脂酰CoA或棕榈酰CoA及多种脂肪酸的其它上游前体的积蓄,这可能会导致造成脂肪酸代谢整体改变

的负反馈圈。这些结果中的任何一种可能最终带来由化合物所提供的整体疗效益处。

通常，成功的SCD抑制治疗剂将满足部分或全部的以下标准。口服利用度应该等于或大于20%。动物模型效能小于约2 mg/Kg、1 mg/Kg或0.5 mg/Kg，并且目标人类剂量为50至250 mg/70 Kg，但超出该范围的剂量仍可接受(“mg/Kg”指每千克进行给药个体体重的毫克化合物)。治疗指数(或毒性剂量与治疗剂量之比)应大于100。效价(以IC₅₀值表示)应低于10 μM，优选低于1 μM，并且最优选低于50 nM。IC₅₀ (“抑制浓度-50%”)是在SCD生物活性分析中，在特定时段内达到50% SCD活性抑制所需的化合物量的测量值。测量SCD酶活性，优选小鼠或人SCD酶活性的任何方法均可用于分析本发明方法中使用的化合物在抑制所述SCD活性中的活性。在15分钟微粒体分析中，本发明化合物表现出优选IC₅₀低于10 μM、低于5 μM、低于2.5 μM、低于1 μM、低于750 nM、低于500 nM、低于250 nM、低于100 nM、低于50 nM，并且最优选低于20 nM。本发明化合物可以显示可逆抑制作用(即竞争性抑制)，且优选不抑制其它铁结合蛋白。所需剂量优选不应超过每天约一次或两次或用餐次数。

使用Brownlie等人在上述文献中描述的SCD酶和微粒体分析操作可以容易地完成本发明化合物作为SCD抑制剂的鉴定。当在该分析中测试时，在测试化合物的浓度为10 μM下，本发明化合物具有低于50%的剩余SCD活性，优选在测试化合物的浓度为10 μM下，具有低于40%的剩余SCD活性，并且更优选在测试化合物的浓度为10 μM下具有低于30%的剩余SCD活性，并且甚至更优选在测试化合物的浓度为10 μM下具有低于20%的剩余SCD活性，因此表明本发明化合物为SCD活性的有效抑制剂。

这些结果提供分析测试化合物和SCD之间的结构-活性关系(SAR)的基础。某些R基团倾向于提供更有效的抑制性化合物。SAR分析是本领域技术人员的工具之一，如今可用于鉴别本发明化合物用做治疗剂用的优选实施方案。

测试本文公开的化合物的其它方法对于本领域技术人员也是容易得到的。因而，此外，所述接触可以在体内完成。在一这样的实施方

案中, 通过将所述化学药剂给予患有与甘油三酯(TG)或极低密度脂蛋白(VLDL)相关病症的动物, 并且随后检测所述动物的血浆甘油三酯水平, 从而鉴定可用于治疗与甘油三酯(TG)或极低密度脂蛋白(VLDL)相关病症的治疗剂, 以完成步骤(a)中所述的接触。在该实施方案中, 所述动物可以是人类, 例如患有该病症并且需要治疗所述病症的人类患者。

在该体内方法的特定实施方案中, 所述动物的SCD1活性的所述变化是活性降低, 优选其中所述SCD1调节剂基本上不抑制 δ -5去饱和酶、 δ -6去饱和酶或脂肪酸合成酶的生物活性。

用于化合物评价的模型系统可以包括但不限于肝微粒体的使用, 例如来自以高碳水化合物膳食维持的小鼠的肝微粒体, 或来自包括患有肥胖症的人在内的人类供者的肝微粒体。还可以使用无限增殖细胞系, 例如HepG2 (来自人类肝脏)、MCF-7 (来自人类乳腺癌)以及3T3-L1(来自小鼠脂细胞)。还可使用诸如小鼠原代肝细胞等原代细胞系以测试本发明化合物。当使用所有动物时, 也可以使用作为原代肝细胞源的小鼠, 其中所述小鼠以高碳水化合物膳食维持以增加微粒体中的SCD活性和/或提高血浆甘油三酯水平(即18:1/18:0之比); 或者可以使用喂食正常膳食的小鼠或具有正常甘油三酯水平的小鼠。使用针对高甘油三酯血症设计的转基因小鼠的小鼠模型还可用作小鼠表型组数据库。兔子和仓鼠也可以用作动物模型, 尤其是表达CEPT (胆固醇酯转运蛋白)的动物模型。

确定本发明化合物的体内有效性的另一合适方法是在所述化合物给药后测量个体的去饱和作用指数来间接测量其对SCD酶抑制作用的影响。本说明书中使用的“去饱和作用指数”指测量给定组织样品时产物与SCD酶底物之比。可以使用三种不同的方程18:1n-9/18:0 (油酸比硬脂酸); 16:1n-7/16:0 (棕榈油酸比棕榈酸); 和/或16:1n-7+18:1n-7/16:0 (测量16:0去饱和作用的全部反应产物与16:0底物之比)来计算该指数。主要在肝脏或血浆甘油三酯中测量去饱和作用指数, 但也可以在多种组织的其它所选脂质部分中测量。一般说来, 去饱和作用指数是用于血浆脂质谱的工具。

许多人类疾病和病症是异常的SCD1生物活性的结果, 并且可以通

过使用本发明的治疗剂调节SCD1生物活性而获得改善。

SCD表达的抑制还可以影响膜磷脂的脂肪酸组成以及甘油三酯和胆固醇酯的产生或水平。磷脂的脂肪酸组成最终决定膜的流动性，而对甘油三酯和胆固醇酯组成的作用会影响脂蛋白的代谢及肥胖。

在进行本发明的操作中，当然可以理解所指的特殊缓冲液、介质、试剂、细胞、培养条件等并不受限，而应将其理解为包括本领域普通技术人员认为在此处讨论的特定背景下所关注的或有价值的所有相关的材料。例如，通常可以使用一种缓冲系统或培养基来代替另一种缓冲系统或培养基，并且仍可达到类似的但不相同的结果。本领域技术人员具有关于该体系的足够的知识和方法，因而无须过度实验就能够进行这样代替以最佳地实现使用本文公开的方法和操作所达到的目的。

本发明的药物组合物和给药

本发明还涉及含有本文公开的本发明化合物的药物组合物。在一实施方案中，本发明涉及含有在药物可接受载体中的本发明化合物的组合物，并且在对动物，优选对哺乳动物，最优选对人类患者给药时，其量有效调节甘油三酯水平或治疗与血脂异常和脂质代谢紊乱相关的疾病。在该组合物的一实施方案中，在给予本发明化合物并且本发明化合物以有效降低所述脂质水平的量存在之前，所述患者具有升高的脂质水平，例如升高的甘油三酯或胆固醇。

本文使用的药物组合物还含有包括任何合适的稀释剂或赋形剂在内的药物可接受的载体，所述药物可接受的载体包括本身并不诱导对产生对接受所述组合物的个体有害的抗体的药剂，并且可以给药而不会有不适当的毒性。药物可接受的载体包括但不限于液体，例如水、盐水、甘油和乙醇等。REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. current edition)中有药物可接受的载体、稀释剂以及其它赋形剂的详细讨论。

本领域技术人员指导如何确定用于治疗本文所关注的疾病和病症的化合物的适合剂量。通常基于动物研究的初步证据，通过关于人类的剂量范围的研究来确认治疗剂量。剂量必须足以达到期望的治疗效

果而又对患者造成不期望的副作用。对于动物，优选剂量范围为0.001mg/Kg至10,000mg/Kg，包括0.5mg/Kg、1.0mg/Kg和2.0mg/Kg，但超出该范围的剂量仍然是可以接受的。给药方案可以是每天一次或两次，但更多或更少的给药次数也是令人满意的。

本领域技术人员对确定给药方法(口服、静脉、吸入、皮下等)、剂型、合适的药物赋形剂以及与将化合物输送至需要治疗的个体相关的其它方法也是熟悉的。

在本发明的另一用途中，可以出于对比目的在体外或体内研究中将本发明的化合物用作对比剂，以寻找也可用于治疗或预防本文公开的多种疾病。

本发明化合物的制备

应当理解，在以下说明中，只有当取代基的组合和/或所述通式的变体可以得到稳定的化合物时，这类取代基的组合和/或所述通式的变体才是允许的。

本领域技术人员可以理解，在下所述的方法中，中间体化合物的官能团可能需要被适当的保护基保护。这样的官能团包括羟基、氨基、巯基和羧酸。合适的羟基保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。合适的氨基、咪基和胍基保护基包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等。合适的巯基保护基包括-C(O)-R”(其中R”是烷基、芳基或芳烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。合适的羧酸保护基包括烷基、芳基或芳烷基酯类。

根据本领域技术人员熟知的和本文所述的标准技术可以引入或除去保护基。

Green, T.W.和P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的保护基) (1999), 3rd Ed., Wiley中详细地描述了保护基的用途。所述保护基还可以是聚合物树脂，例如Wang树脂或2-氯三苯甲基氯树脂。

本领域技术人员还可以理解，虽然本发明化合物的这些被保护的衍生物本身可能不具有药物活性，但是将其对哺乳动物给药并且随后

在体内代谢以形成具有药物活性的本发明化合物。因此，这样的衍生物可被称之为“前药”。本发明化合物的所有前药均被包括在本发明的范围内。

以下反应方案说明了制备本发明化合物的方法。应该理解，本领域技术人员可以通过类似的方法或通过本领域技术人员已知的方法制备这些化合物。通常，起始组分可由诸如Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI和Fluorochem USA等来源获得，或者根据本领域技术人员已知的来源合成起始组分(例如参见Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (高等有机化学：反应、机理及结构), 5th edition (Wiley, December 2000)), 或者如本发明所述制备起始组分。此外，本领域技术人员还可以使用类似于以下出版物中公开的方法来制备本发明化合物。

PCT公开专利申请WO 00/25768;

PCT公开专利申请WO 99/47507;

PCT公开专利申请WO 01/60458;

PCT公开专利申请WO 01/60369;

PCT公开专利申请WO 94/26720;

欧洲公开专利申请0 438 230;

欧洲公开专利申请1 184 442;

CA 2,114,178;

美国专利第5,334,328号;

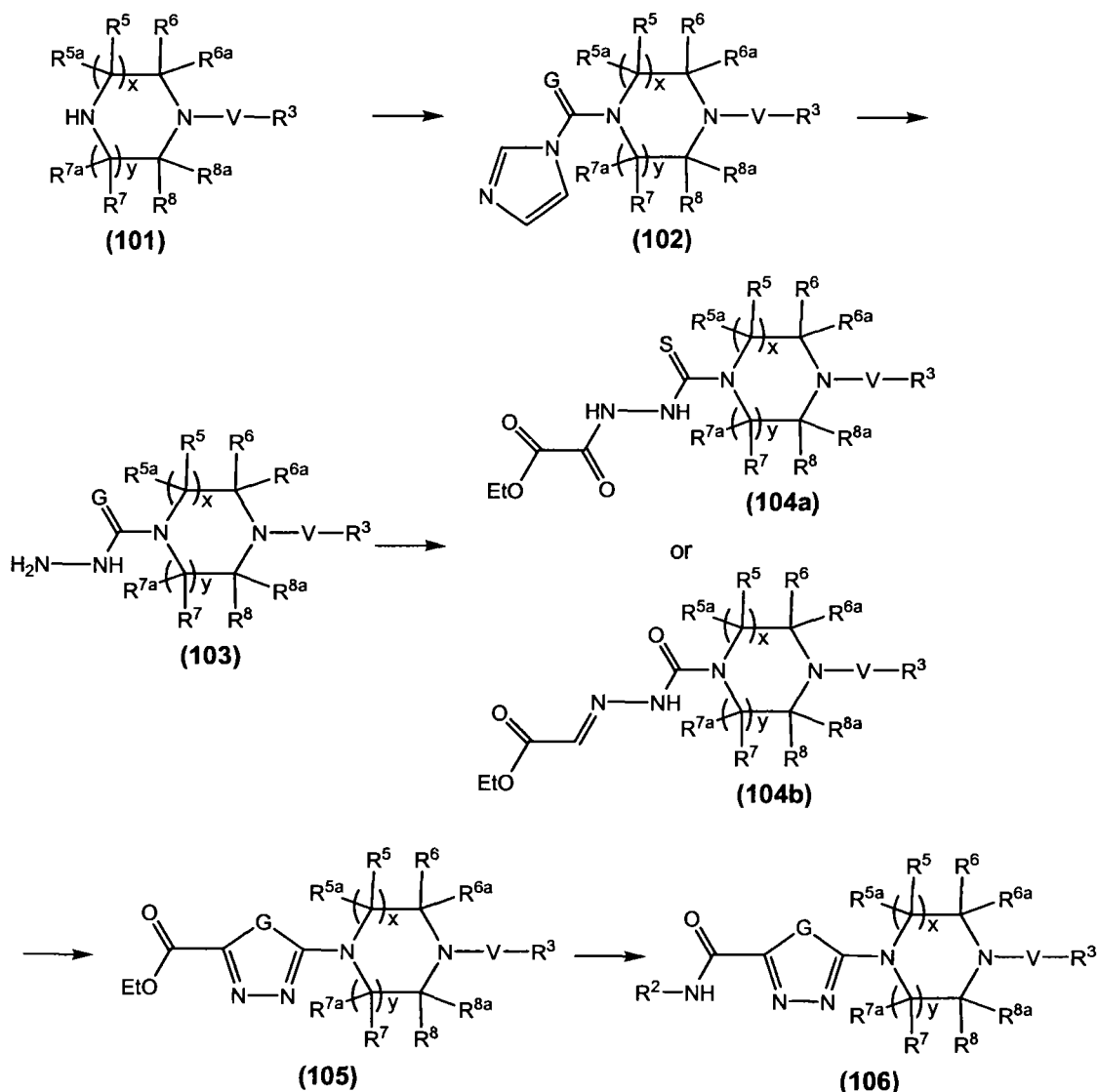
美国专利第5,310,499号; 以及

美国公开专利申请第2003/0127627号。

在以下反应方案中，除非另有特别地说明， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 如说明书中所定义。

通常，根据反应方案1中所述的一般操作来合成本发明的通式(I)化合物，其中G是 $-S(O)_t$ (其中t是0)或 $-O-$ ；L和M均是 $-N=$ ；W是 $-N(H)C(O)-$ 并且V是 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-C(R^{10})H-$ 。

反应方案1

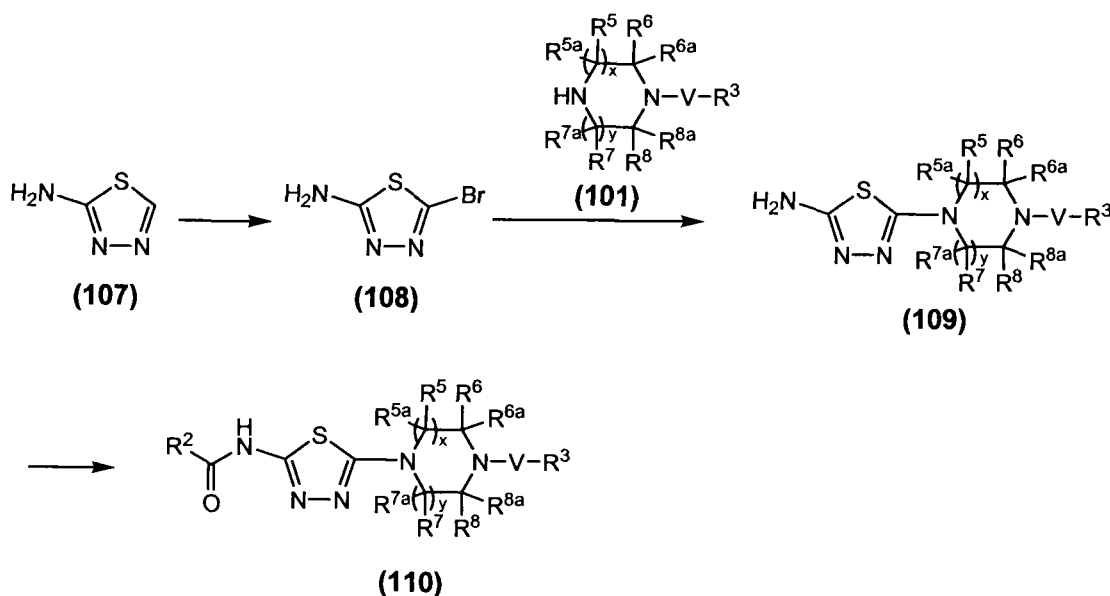


在诸如但不限于三乙胺等碱存在下，在诸如但不限于二氯甲烷等溶剂中，将哌嗪(101)与1,1'-硫代羰基二咪唑或1,1'-羰基二咪唑反应，得到化合物102 ($G=S$ 或 O)，可以使用水合肼处理化合物102，以在无水乙醇中产生酰肼103。当 $G=S$ 时，在诸如但不限于三乙胺碱存在下，在诸如但不限于 N,N -二甲基甲酰胺等溶剂中，酰肼103可以与氯代乙酸乙酯(ethyl chlorooxo acetate)反应，以得到乙酰化的酰肼104a，可以在甲苯与 N -甲基-2-吡咯烷酮的混合物中回流，使用诸如但不限于甲磺酸等酸处理将乙酰化的酰肼104a环化以形成噻二唑105 ($G=S$)。当 $G=O$ 时，酰肼103可以与乙醛酸乙酯反应，以形成脎104b，可以使用溴处理脎104b，然后在乙酸钠存在下，在回流的乙酸中进行环化，以形成噻

二唑(105)(G=O)。在氰化钠存在下,将酯105与合适的胺(过量)直接反应,或者使用诸如但不限于氢氧化锂等碱水解酯105后,通过其酸或酰氯衍生物来合成最终产物106。若使用酰氯,在诸如但不限于二异丙基乙胺等碱存在下,在诸如但不限于二氯甲烷等溶剂中进行所述反应。

通常,根据反应方案2中所述的一般操作来合成本发明的通式(I)化合物,其中G是-S(O)_t(其中t是0);L和M均是-N=;W是-C(O)N(H)-并且V是-C(O)-、-S(O)₂-或-C(R¹⁰)H-。

反应方案2

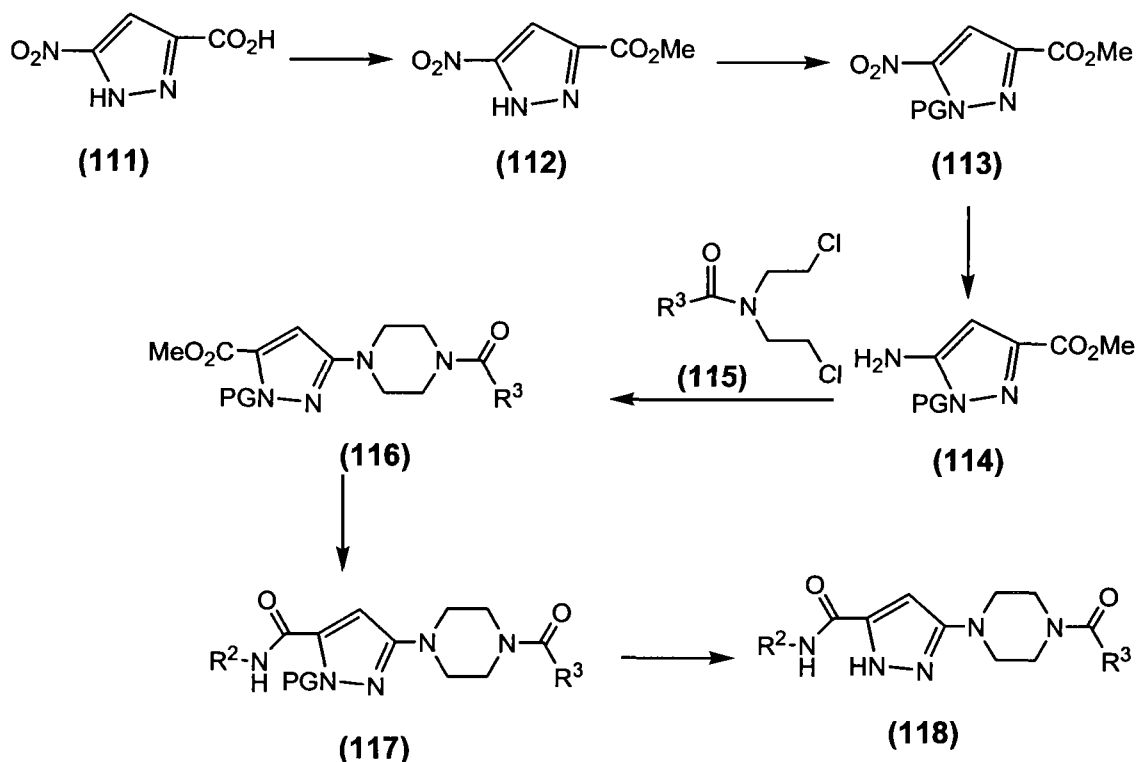


在乙酸钠存在下,在乙酸中使用溴将2-氨基噻二唑107溴化,以得到溴代噻二唑108,在诸如但不限于三乙胺等碱存在下,在诸如但不限于2-丙醇等溶剂中将溴代噻二唑108与哌嗪101反应,以产生化合物109。将氨基噻二唑109与合适的酸或酰氯反应可以获得最终产物110。若使用酸,可以在诸如但不限于二异丙基乙胺、1-羟基-1*H*-苯并三唑和1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺等碱存在下,在诸如但不限于二氯甲烷溶剂中进行所述反应。若使用酰氯,可以在诸如但不限于二异丙基乙胺等碱存在下,在诸如但不限于二氯甲烷等溶剂中进行所述反应。

通常,根据反应方案3中所述的一般操作来合成本发明的通式(II)化合物,其中M是-N=,W是-N(H)C(O)-;R⁵、R^{5a}、R⁶、R^{6a}、R⁷、R^{7a}、

R^8 和 R^{8a} 均是氢并且V是-C(O)-。

反应方案3

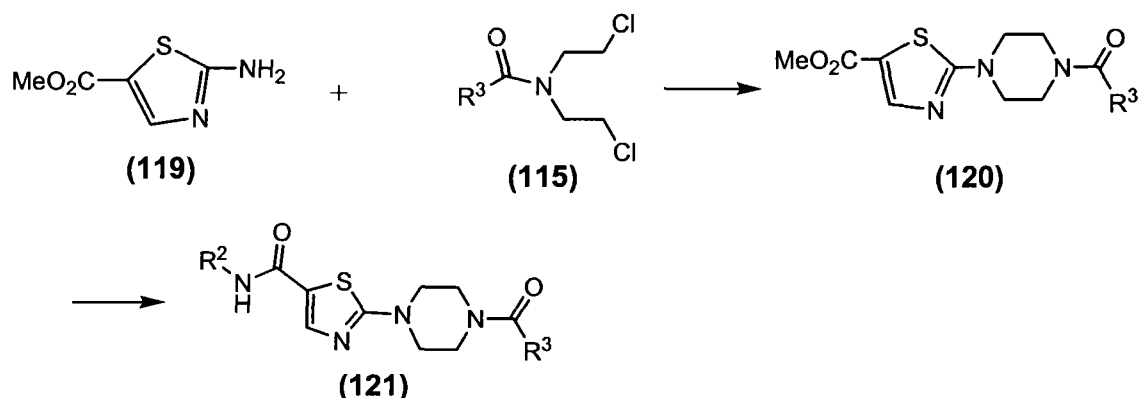


任何本领域技术人员可以有酸111得到吡唑酯112。可以分别通过与二碳酸二叔丁酯或氯甲酸苄酯反应引入保护基，例如叔丁氧基羰基或苄氧基羰基。可以通过诸如但不限于在1,2-二甲氧基乙烷的回流介质中使用氯化锡(II)的方法还原化合物113中的硝基基团。在碳酸钾和碘化钠存在下，在诸如但不限于2-丙醇等溶剂中，氨基化合物114与由N,N-双(2-氯乙基)胺产生的双(氯乙基)酰胺115反应，以形成哌嗪化合物116。在氰化钠存在下，酯116与合适的胺(过量)直接反应，或者在诸如但不限于氢氧化锂等碱水解酯116后，通过其酸或酰氯衍生物来制备化合物117。可以通过使用如Green, T.W.和P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的保护基) (1999), 3rd Ed., Wiley中所述的酸性条件(对于t-Boc)或氢化条件(对于Cbz)来除去保护基，以得到最终产物118。

通常，根据反应方案4中所述的一般操作来合成本发明的通式(I)化合物，其中G是-S(O)_t- (其中t是0)；L是-C(R⁴)=；M是-N=；W是

-N(H)C(O)-; R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^8 和 R^{8a} 均是氢, 并且V是-C(O)-。

反应方案4



在碳酸钾和碘化钠存在下, 在诸如但不限于2-丙醇等溶剂中, 将2-氨基噻唑化合物**119**与由*N,N*-双(2-氯乙基)胺产生的酰胺**115**反应, 形成哌嗪化合物**120**。在氰化钠存在下, 酯**120**与合适的胺(过量)直接反应, 或者在诸如但不限于氢氧化锂等碱水解酯**120**后, 通过其酸或酰肼衍生物生成化合物**121**。

虽然任何本领域技术人员能够依据上述公开的一般技术来制备本发明化合物, 但为方便起见, 本说明书中的其它地方提供更加详细的本发明化合物的合成技术。另外, 本领域技术人员已知合成中所使用的所有试剂及反应条件并且可以由普通的商品来源获得。

制备1

氧化-{*N'*-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)哌嗪-1-硫代羰基]胍基}乙酸乙酯的合成

A. 在0 °C下, 在三乙胺(3 mL)存在下, 向含1-Boc-哌嗪(1.96 g, 10.5 mmol)的二氯甲烷(50 mL)搅拌溶液中加入溶于二氯甲烷中的2-三氟甲基苯甲酰氯(2.08 g, 10.0 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌18小时, 然后使用水(25 mL)淬灭。使用水、盐水洗涤有机相, 然后使用MgSO₄干燥并真空浓缩, 以获得淡黄色固体4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。

B. 将上述得到的4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(10

mmol)的50 mL的三氟乙酸与二氯甲烷的1:4混合物溶液在室温下搅拌5小时。真空浓缩后,将残余物溶于二氯甲烷(100 mL)中,并依序使用1N NaOH (10mL)、水、盐水洗涤,然后使用MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,以得到淡黄色油状哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)-甲酮。

C. 在0°C下,向哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮(3.36 g, 11.40 mmol)和三乙胺(1.75 mL, 12.5 mmol)混合物的50 mL二氯甲烷中加入1,1-硫代羰基二咪唑(2.14 g, 11.4 mmol)。将混合物升温至室温,在室温下搅拌过夜。使用盐水(2x15mL)洗涤反应混合物,使用无水Na₂SO₄干燥,浓缩得到淡黄色泡沫状物。使用无水醚研磨粗化合物,以得到白色固体[4-(咪唑-1-硫代羰基)哌嗪-1-基]-(2-三氟甲基苯基)甲酮,收率96% (4.40 g)。

D. 将水合肼(0.584 mL, 12.03 mmol)和[4-(咪唑-1-硫代羰基)哌嗪-1-基]-(2-三氟甲基苯基)甲酮(4.03 g, 10.94 mmol)混合物的无水乙醇溶液回流3小时。将反应混合物冷却至室温,并在冰箱中过夜。过滤收集所形成的沉淀物并使用乙醇洗涤,真空干燥以得到4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-硫代羧酸酰肼,收率60% (2.20 g)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz 1 H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 3.70-4.00 (m, 8 H)。MS (ES+) m/z 333 (M+1)。

E. 在0°C下,在15分钟内向4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-硫代羧酸酰肼(2.18 g, 6.56 mmol)和三乙胺的8 mL DMF搅拌溶液中滴加氯代乙醛酸乙酯(0.84 mL, 7.54 mmol)。将混合物搅拌1小时,然后加入100 mL乙酸乙酯。使用水和盐水洗涤混合物,使用无水Na₂SO₄干燥并在低于30 °C下蒸发至干燥,以定量收率产生氧化-{N-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-硫代羰基]胍基}乙酸乙酯(2.88 g)。

制备2

[4-(5-氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基)哌嗪-1-基]-(2-三氟甲基苯基)甲酮的合成

A. 向[1,3,4]噻二唑-2-基胺(2.000 g, 19.78 mmol)和乙酸钠(1.623 g, 19.78 mmol)的乙酸(11 mL)溶液中缓慢加入溴(0.480g, 3mmol)的乙酸

(2 mL)溶液。该过程中将温度维持在30 °C以下。将反应混合物在室温下搅拌过夜，然后真空浓缩。使用水稀释，然后使用乙酸乙酯萃取残余物。合并有机层，干燥并浓缩。粗产物未经进一步纯化用于下一步反应中。

B. 将上述得到的化合物(0.500 g, 2.78 mmol)、哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮(0.790 g, 3.06 mmol)和三乙胺(0.76 mL, 5.56 mmol)混合物的2-丙醇溶液加热至100 °C，历时8小时。然后真空浓缩混合物。使用水稀释，并使用乙酸乙酯萃取残余物。干燥有机层并浓缩，并且通过柱色谱法纯化。得到标题化合物，收率77% (1.200 g)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72-6.99(m, 1 H), 7.63-7.51(m, 2H), 7.33-7.31 (m, 1 H), 4.04-3.82 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.36-3.22 (m, 4H)。MS (ES+) m/z 358 (M+1)。

制备3

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噁二唑-2-羧酸乙酯的合成

A. 在0 °C下，向哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮盐酸盐(3.00 g, 11.62 mmol)和三乙胺(1.75 mL, 12.5 mmol)混合物的50 mL二氯甲烷溶液中加入1,1-羰基二咪唑(1.872 g, 11.62 mmol)。将混合物升温至室温，并在室温下搅拌过夜。使用盐水(2×15mL)洗涤反应混合物二次，使用无水Na₂SO₄干燥，浓缩以得到淡黄色泡沫状物(3.408 g, 收率83%)，其可不经进一步纯化用于下一步反应中。

B. 将水合肼(0.515 mL, 10.635 mmol)和上述得到的咪唑-1-基-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]甲酮(3.408 g, 9.67 mmol)混合物的无水乙醇(45mL)溶液回流3小时。将反应混合物冷却至室温，并真空浓缩。产物可不经进一步纯化用于下一步反应中。MS (ES+) m/z 317 (M+1)。

C. 将4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-羧酸酐(10.44 g, 3.30 mmol)和乙醛酸乙酯(0.505 g, 4.95 mmol)的乙醇溶液在室温搅拌24小时。将反应混合物真空浓缩。所得产物不经进一步纯化用于下一步反应中。

D. 在0 °C下, 向{[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-羧基]-亚胍基}乙酸乙酯(1.32 g, 3.29 mmol)和乙酸钠(1.01 g, 12.31 mmol)的乙酸(5 mL)溶液中加入溴(0.480 g, 3 mmol)的乙酸(2 mL)溶液。将混合物在0 °C下搅拌1小时, 并在室温下再搅拌1小时, 然后回流30分钟。真空除去溶剂。使用水稀释, 并使用二氯甲烷萃取残余物。使用水洗涤有机层, 然后浓缩得到粗产物。快速柱色谱法纯化后获得白色固体标题化合物, 收率49% (0.550 g)。

通过但不限于以下的实施例说明本发明化合物的合成。

实施例1

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸乙酯的合成

将氧化-{*N'*-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-硫代羧基]胍基}-乙酸乙酯(2.88 g, 6.56 mmol)溶于50 mL甲苯和10 mL *N*-甲基-2-吡咯烷酮的混合物中。然后在5分钟内将甲磺酸(0.723 mL, 11.15 mmol)滴加入搅拌溶液中。将混合物回流1.5小时, 然后蒸发至10mL, 再添入20 mL的水。使用饱和NaHCO₃将溶液的pH调整为8。使用乙酸乙酯(2×50mL)萃取混合物。使用盐水洗涤合并的有机相, 使用无水Na₂SO₄干燥并浓缩。使用快速色谱法纯化残余物, 以得到标题化合物, 收率68% (1.84 g)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.64 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1 H), 7.60 (dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.06-4.11 (m, 1 H), 3.86-3.91 (m, 1H), 3.56-3.77 (m, 4H), 3.35 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS (ES+) *m/z* 415.5 (M+1)。

实施例2

(4-[1,3,4]噻二唑-2-基哌嗪-1-基)(2-三氟甲基苯基)甲酮的合成

将5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基][1,3,4]噻二唑-2-羧酸乙酯(0.828 g, 2.00 mmol)加入到1N NaOH的乙醇中。将混合物搅拌3小时, 然后蒸发至干燥。将水(10mL)加入到混合物中, 并通过加入1N HCl将溶液的pH调整为3。然后使用乙酸乙酯(2×50mL)萃取混合物。使用盐

水洗涤合并的有机相, 使用无水 Na_2SO_4 干燥, 然后浓缩。得到白色粉末状标题化合物, 收率81% (0.552 g)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1 H), 7.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.63 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1 H), 7.57 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 4.02-4.08 (m, 1 H), 3.88-3.93 (m, 1 H), 3.60-3.66 (m, 2H), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 2H). MS (ES+) m/z 343 (M+1)。

实施例3

(5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸(3-甲基丁基)酰胺的合成

将5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基][1,3,4]噻二唑-2-羧酸乙酯 (0.100 g, 0.24 mmol) 加入到异戊胺 (2 mL) 和氰化钠 (0.023 g, 0.48 mmol) 的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌16小时, 然后蒸发至干燥。将残余物再次溶于50 mL 乙酸乙酯中, 并依序使用水 (2×15mL)、盐水 (2×15mL) 洗涤该溶液, 然后使用无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。得到定量收率的白色粉末状标题化合物 (0.110 g)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.62 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1 H), 7.55 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.62-3.74 (m, 2H), 3.51-3.55 (m, 2H), 3.40-3.46 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 2H), 1.61-1.69 (m, 2H), 1.45-1.51 (m, 1 H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). MS (ES+) m/z 456.4 (M+1)。

实施例3.1

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸(2-环丙基乙基)酰胺的合成

根据实施例3中所述的操作, 所作的改变仅为使用2-环丙基乙胺代替异戊胺来与5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基][1,3,4]噻二唑-2-羧酸乙酯反应, 得到白色固体标题化合物 (0.90 g, 收率83%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.64 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1 H), 7.57 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 1H), 3.64-3.75 (m, 2H),

3.49-3.56 (m, 4H), 3.33-3.37 (m, 2H), 1.51 (dt, 2H, $J = 7.0, 7.0$ Hz), 0.68-0.75 (m, 1H), 0.46-0.51 (m, 2H), 0.08-0.12 (m, 2H). MS (ES+) m/z 454.2 (M+1).

实施例3.2

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸己酰胺的合成

根据实施例3中所述的操作,所作的改变仅为使用正己胺代替异戊胺来与5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基][1,3,4]噻二唑-2-羧酸乙酯反应,得到白色固体标题化合物(0.62 g, 收率48%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.75 (m, 1 H), 7.52-7.65 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 1 H), 6.98-7.06 (m, 1 H), 4.00-4.09 (m, 1H), 3.81-3.91 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.48-3.55 (m, 2H), 3.29-3.43 (m, 4H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.20-1.40 (m, 6H), 0.80-0.90 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 167.6, 158.2, 156.0, 134.0, 133.9, 132.4, 129.6, 129.0, 127.0, 126.9, 121.8, 49.5, 49.0, 45.9, 40.7, 39.7, 31.4, 29.4, 26.5, 22.5, 14.0. MS (ES+) m/z 470 (M+1).

实施例3.3

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸(3-环丙基丙基)酰胺的合成

根据实施例3中所述的操作,所作的改变仅为使用3-环丙基丙胺代替异戊胺来与5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基][1,3,4]噻二唑-2-羧酸乙酯反应,得到白色固体标题化合物(0.50 g, 收率89%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.73 (m, 1 H), 7.48-7.63 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 1 H), 7.08 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.97-4.08 (m, 1 H), 3.79-3.90 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.47-3.53 (m, 2H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.28-3.34 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 2H), 1.28 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.55-0.75 (m, 1 H), 0.34-0.41 (m, 2H), 0.08-0.01 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 167.5, 158.2, 156.0, 134.0, 133.9, 132.4, 129.6, 129.0, 127.6, 127.1, 127.0, 126.9, 125.4, 121.8, 49.5, 49.0, 45.9, 40.7, 39.5, 31.9, 29.4, 10.4, 4.5. MS

(ES+) m/z 468.1 (M+1)。

实施例3.4

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸戊酰胺的合成

根据实施例3中所述的操作,所作的改变仅为使用正戊胺代替异戊胺来与5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基][1,3,4]噻二唑-2-羧酸乙酯反应,得到白色固体标题化合物(0.85 g, 收率77%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.73 (m, 1 H), 7.51-7.64 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 1 H), 6.97-7.06 (m, 1 H), 3.99-4.10 (m, 1H), 3.81-3.92 (m, 1H), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.48-3.56 (m, 2H), 3.29-3.44 (m, 4H), 1.50-1.63 (m, 2H), 1.26-1.38 (m, 4H), 0.83-0.91 (m, 3H)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.6, 167.6, 158.3, 156.1, 133.1, 132.5, 129.7, 127.7, 126.9, 125.4, 121.8. MS (ES+) m/z 455.9 (M+1)。

实施例3.5

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基][1,3,4]噻二唑-2-羧酸丁酰胺的合成

根据实施例3中所述的操作,所作的改变仅为使用正丁胺代替异戊胺来与5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基][1,3,4]噻二唑-2-羧酸乙酯反应,得到白色固体标题化合物(0.042 g, 收率79%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.69 (m, 1 H), 7.63-7.49 (m, 2H), 7.33-7.3 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 4.08-3.8 (m, 1 H), 3.9-3.8 (m, 1 H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.54-3.47 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 1.6-1.5 (m, 2H), 1.42-1.3 (m, 2H), 0.9 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 167.5, 158.2, 155.9, 133.9, 132.4, 129.6, 127.1, 126.9, 126.8, 126.3, 125.4, 121.7, 49.5, 48.9, 45.9, 40.7, 39.4, 31.5, 19.9, 13.6. MS (ES+) m/z 442 (M+1)。

实施例3.6

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸(4-甲基戊

基)酰胺的合成

根据实施例3中所述的操作,所作的改变仅为使用4-甲基戊胺代替异戊胺来与5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基][1,3,4]噻二唑-2-羧酸乙酯反应,得到白色固体标题化合物(0.045 g, 收率79%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73-7.7 (m, 1 H), 7.64-7.5 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 1 H), 7.06 (br., t, 1 H), 4.09-3.8 (m, 1 H), 3.93-3.81 (m, 1 H), 3.75-3.6 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.43-3.29 (m, 4H), 1.63-1.48 (m, 3H), 1.46-1.16 (m, 2H), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 167.5, 158.2, 156.0, 133.9, 132.3, 129.6, 126.9, 126.8, 126.7, 125.3, 121.7, 49.5, 48.9, 45.9, 40.7, 39.9, 35.9, 27.7, 27.3, 22.4。 MS (ES+) m/z 470 (M+1)。

实施例3.7

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸庚酰胺的合成

根据实施例3中所述的操作,所作的改变仅为使用正庚胺代替异戊胺来与5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基][1,3,4]噻二唑-2-羧酸乙酯反应,得到白色固体标题化合物(0.053 g, 收率90%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.76 (m, 1 H), 7.63-7.50 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 1 H), 7.05 (br. t, 1 H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.75-3.6 (m, 2H), 3.54-3.5 (m, 2H), 3.43-3.31(m, 4H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.32-1.21 (m, 8H), 0.85 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 167.5, 158.2, 156.0, 133.9, 133.9, 132.4, 129.6, 127.1, 126.9, 126.8, 125.3, 121.7, 49.5, 48.9, 45.9, 40.7, 39.6, 31.6, 29.4, 28.8, 26.7, 22.5, 14.0。 MS (ES+) m/z 484 (M+1)。

实施例3.8

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸(3,3-二甲基丁基)酰胺的合成

根据实施例3中所述的操作,所作的改变仅为使用3,3-二甲基丁胺代替异戊胺来与5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基][1,3,4]噻二唑-2-羧酸乙酯反应,得到白色固体标题化合物(0.053 g, 收率93%)。 ^1H NMR

(300 MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.69 (m, 1 H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 1 H), 6.99 (br., t, 1 H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.74-3.59 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 2H), 3.44-3.37(m, 2H), 3.33-3.29 (m, 2H), 1.51-1.49 (m, 2H), 0.92 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.4, 167.5, 158.1, 155.9, 133.9, 132.4, 129.6, 127.1, 126.9, 126.8, 126.7, 126.2, 125.3, 121.7, 49.5, 48.9, 45.9, 42.9, 40.7, 36.4, 29.9, 29.3. MS (ES+) m/z 470 (M+1).

实施例3.9

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸辛酰胺的合成

根据实施例3中所述的操作,所作的改变仅为使用正辛胺代替异戊胺来与5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基][1,3,4]噻二唑-2-羧酸乙酯反应,得到白色固体标题化合物(0.040 g, 收率66%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73-7.7 (m, 1 H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 1 H), 7.05 (br. t, 1 H), 4.06-4.01 (m, 1 H), 3.90-3.81 (m, 1 H), 3.75-3.6 (m, 2H), 3.53-3.5 (m, 2H), 3.42-3.28 (m, 4H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.4-1.18 (m, 10H), 0.84 (t, $J = 5.7$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 167.5, 158.2, 156.0, 133.9, 133.9, 132.4, 129.6, 129.0, 127.5, 126.9, 126.8, 126.7, 125.3, 121.7, 49.5, 48.9, 45.9, 40.7, 39.6, 31.7, 29.4, 29.1, 29.11, 26.8, 22.6, 14.0. MS (ES+) m/z 498 (M+1).

实施例3.10

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-羧酸[2-(4-氟苯基)乙基]酰胺的合成

根据实施例3中所述的操作,所作的改变仅为使用2-(4-氟苯基)乙胺代替异戊胺来与5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基][1,3,4]噻二唑-2-羧酸乙酯反应,得到白色固体标题化合物(0.098 g, 收率98%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74-7.71 (m, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.17-7.05 (m, 3H), 6.99-6.94 (m, 2H), 4.09-4.02 (m, 1 H), 3.9-3.82 (m, 1 H), 3.76-3.61 (m, 4H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.35-3.31 (m,

2H), 2.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 167.6, 163.3, 160.0, 158.3, 155.6, 134.1, 133.9, 132.4, 130.2, 130.1, 129.7, 129.1, 126.9, 126.7, 126.8, 125.4, 121.8, 115.6, 115.3, 49.5, 48.9, 45.9, 40.9, 40.7, 34.9. MS (ES+) m/z 508 (M+1).

实施例3.11

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基][1,3,4]噻二唑-2-羧酸4-氟苄基酰胺的合成

根据实施例3中所述的操作,所作的改变仅为使用4-氟苄基胺代替异戊胺来与5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基][1,3,4]噻二唑-2-羧酸乙酯反应,得到白色固体标题化合物(0.070 g, 收率50%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74-7.71 (m, 1 H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1 H), 7.34-7.26 (m, 3H), 7.03-6.97 (m, 2H), 4.56 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 4.09-4.02 (m, 1 H), 3.91-3.83 (m, 1 H), 3.75-3.59 (m, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 174.6, 167.6, 163.9, 160.6, 158.3, 155.5, 133.9, 133.3, 133.2, 132.4, 129.7, 129.5, 129.0, 126.1, 126.8, 126.7, 125.4, 121.8, 115.7, 115.4, 49.6, 48.9, 45.9, 42.9, 40.7. MS (ES+) m/z 494 (M+1).

实施例4

2-(2-环丙基乙氧基)-*N*-{5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噻二唑-2-基}乙酰胺

在室温下和氮气中,向(2-环丙基乙氧基)乙酸(0.041 g, 2.800 mmol)、1-羟基-1*H*-苯并三唑(0.046 g, 0.342 mmol)混合物的二氯甲烷(15mL)溶液中加入二异丙基乙胺(0.110 g, 0.854 mmol)和1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(0.053 g, 0.342 mmol)。将反应混合物搅拌15分钟,然后加入4-(5-氨基-[1,3,4]噻二唑-2-基)哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮的二氯甲烷溶液。将混合物在室温下搅拌过夜,然后使用二氯甲烷稀释。使用水和盐水溶液洗涤所得溶液。使用无水硫酸钠干燥有机层并真空浓缩,以得到棕色固体。使用快速色谱法纯化后得到白色固体标题化合物,收率60%(0.082 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ

9.68 (s, 1H), 7.73-7.7 (m, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.06-3.97 (m, 1 H), 3.93-3.83 (m, 1 H), 3.67-3.54 (m, 4H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 1.56-1.49 (m 2H), 0.79-0.7 (m, 1 H), 0.53-0.47 (m, 2H), 0.1-0.05 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 134.1, 132.4, 129.5, 127.5, 126.8, 125.4, 121.7, 72.5, 69.4, 49.3, 48.6, 46.03, 40.8, 34.4, 7.8, 4.3. MS (ES+) m/z 484 (M+1).

实施例4.1

2-丁氧基-N-{5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}乙酰胺

根据实施例4中所述的操作,所作的改变仅为使用丁氧基乙酸代替(2-环丙基乙氧基)乙酸,得到白色固体标题化合物,收率37% (0.050 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.56 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.64-7.51 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.05-3.97 (m, 1 H), 3.92-3.84 (m, 1 H), 3.7-3.54 (m, 4H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.36-3.29 (m, 2H), 1.67-1.57 (m 2H), 1.45-1.33 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.2, 167.5, 149.8, 134.2, 134.1, 132.4, 129.5, 127.1, 126.9, 126.8, 126.7, 126.3, 125.4, 121.8, 72.0, 69.3, 49.3, 48.6, 46.03, 40.8, 31.4, 19.1, 13.8. MS (ES+) m/z 472 (M+1).

实施例5

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基][1,3,4]噁二唑-2-羧酸戊酰胺的合成

将5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噁二唑-2-羧酸乙酯(0.050 g, 0.126 mmol)加入到正戊胺(1 mL)和氰化钠(0.012 g, 0.251 mmol)的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物蒸发至干燥,然后使用5 mL水稀释并使用乙酸乙酯萃取。使用无水 Na_2SO_4 干燥有机层并浓缩。使用柱纯化后得到标题化合物,收率86%(0.047 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74-7.71 (m, 1 H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 1 H), 6.91 (t, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.09-3.98 (m, 1 H), 3.87-3.6 (m, 3H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H),

1.63-1.5 (m, 2H), 1.33-1.29 (m, 4H), 0.87 (t, J. 6.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 164.6, 153.9, 153.5, 133.9, 132.4, 129.6, 128.97, 127.1, 126.9, 126.8, 126.7, 125.4, 121.8, 46.0, 45.7, 45.6, 40.8, 39.7, 29.0, 28.9, 22.3, 13.9. MS (ES+) m/z 440 (M+1).

实施例5.1

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-[1,3,4]噁二唑-2-羧酸己酰胺的合成

根据实施例5中所述的操作,所作的改变仅为使用正己胺代替正戊胺,得到白色固体标题化合物,收率78% (0.050g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74-7.71 (m, 1H), 7.67-7.52 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 1H), 6.91 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.09-3.98 (m, 1 H), 3.87-3.6 (m, 3H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.38-1.2 (m, 6H), 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 164.6, 153.9, 153.5, 133.9, 132.4, 129.6, 127.6, 127.1, 126.9, 126.8, 126.7, 125.4, 121.8, 46.0, 45.7, 45.6, 40.8, 39.7, 31.4, 29.3, 26.4, 22.5, 13.9. MS (ES+) m/z 454 (M+1).

实施例5.2

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基][1,3,4]噁二唑-2-羧酸(3-环丙基丙基)酰胺的合成

根据实施例5中所述的操作,所作的改变仅为使用3-环丙基丙胺代替正戊胺,得到白色固体标题化合物,收率80%(0.064 g). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73-7.71 (m, 1 H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 1 H), 6.94 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.08-3.98 (m, 1 H), 3.86-3.6 (m, 3H), 3.59-3.38 (m, 4H), 3.32-3.25 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 2H), 0.72-0.58 (m, 1H), 0.43-0.38 (m, 2H), 0.02-0.07 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 164.6, 153.9, 153.5, 127.1, 127.0, 126.9, 126.8, 126.7, 125.4, 121.8, 114.9, 46.0, 45.7, 45.5, 40.8, 39.5, 31.8, 29.3, 10.4, 4.5. MS (ES+) m/z 452 (M+1).

实施例6

5-戊基氨基甲酰基-3-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡唑-1-羧酸
苄酯的合成

A. 将亚硫酸氯(1 mL)加入到5-硝基-3-吡唑羧酸(9.800 g, 62.3 mmol)的无水甲醇(100mL)溶液中, 将反应混合物加热至回流过夜。真空除去溶剂, 将残余物从乙酸乙酯和己烷重结晶, 以得到5-硝基-1*H*-吡唑-3-羧酸甲酯(9.42 g, 88%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (s, 1H), 3.99 (s, 3H)。MS (ES+) *m/z* 170.0 (M+1)。

B. 将氯甲酸苄酯(5.20 mL, 35.08 mmol)加入到5-硝基-1*H*-吡唑-3-羧酸甲酯(5.400 g, 31.54 mmol)和三乙胺(7.40 mL, 53.08mmol)的二氯甲烷(60 mL)冷(0 °C)溶液中, 将反应混合物在室温下搅拌2小时, 然后使用醚稀释并使用水和盐水洗涤, 使用无水MgSO₄干燥并过滤。真空除去有机溶剂。使用柱色谱法纯化残余物, 以得到5-硝基吡唑-1,3-二羧酸-1-苄酯-3-甲酯(3.28 g, 34%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (s, 1 H), 7.32-7.24 (m, 5H), 3.89 (s, 3H)。

C. 将5-硝基吡唑-1,3-二羧酸-1-苄酯-3-甲酯(3.2 g, 10.48 mmol)和SnCl₂·2H₂O (7.2 g, 31.9 mmol)混合物的1,2-二甲氧基乙烷(60 mL)溶液加热回流2小时。真空除去溶剂。使用饱和碳酸钠水溶液中和残余物。过滤所得溶液并使用乙酸乙酯萃取滤液。分离有机层, 使用无水Na₂SO₄干燥并浓缩, 以得到5-氨基吡唑-1,3-二甲基-1-苄酯-3-甲酯(2.74 g, 90%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.18 (m, 5H), 6.17 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.63 (s, br., 2H)。

D. 将5-氨基吡唑-1,3-二甲基-1-苄酯-3-甲酯(2.000 g, 6.90 mmol)、*N,N*-双(2-氯乙基)-2-三氟甲基苯甲酰胺(2.700 g, 8.59 mmol)、K₂CO₃ (1.500 g, 10.8 mmol)和NaI (0.500 g)反应混合物的2-丙醇(50 mL)溶液加热至回流17小时。真空除去溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯中, 使用水和盐水洗涤, 使用无水Na₂SO₄干燥并浓缩, 以得到含有3-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡唑-1,5-二羧酸-1-苄酯-5-甲酯的混合物(1.47 g)。

E. 将上述3-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]吡唑-1,5-二羧酸-1-苄酯-5-甲酯(0.800g, 约1.5mmol)、戊胺(3.0 mL)和氰化钠(0.150 g, 3.0

mmol)的混合物在室温下搅拌过夜, 然后使用柱色谱法纯化, 以得到标题化合物(0.238 g, 2步中10%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61-7.49 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 5H), 5.93-5.85 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.98-3.84 (m, 2H), 3.33-3.05 (m, 8H), 1.57-1.44 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 4H), 0.86 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.4, 159.7, 157.0, 137.7, 136.3, 134.6, 132.2, 129.2, 128.3, 127.6, 127.4, 127.2, 127.1, 126.6, 126.2, 125.4, 92.2, 53.9, 48.1, 47.8, 46.4, 41.0, 39.5, 29.1, 28.9, 22.3, 13.9. MS (ES+) *m/z* 572.0 (M+1). m.p. 58-61 °C。

实施例7

2-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-噻唑-5-羧酸戊酰胺的合成

将2-氨基噻唑-2-羧酸甲酯(0.790 g, 5.0 mmol)、*N,N*-双(2-氯乙基)-2-三氟甲基苯甲酰胺(1.880 g, 6 mmol)、K₂CO₃ (1.0 g, 7.2 mmol)和NaI (0.2 g)反应混合物的1,2-二甲氧基乙烷(20 mL)溶液加热至回流24小时。蒸发除去溶剂, 并将残余物溶于乙酸乙酯中, 使用水及盐水洗涤, 使用无水Na₂SO₄干燥并浓缩。使用柱色谱法纯化残余物, 以得到2-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]噻唑-5-羧酸甲酯(0.317 g), 其可不经进一步纯化用于下一步中。

将2-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]噻唑-5-羧酸甲酯(0.317 g, 0.79 mmol)、戊胺(2.0 mL)和NaCN (0.078 g, 1.59 mmol)的混合物在室温下搅拌过夜。使用柱色谱法纯化后得到白色粉末状标题化合物(0.207g, 2步中8.5%)。m.p. 92-94 °C。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.14-7.05 (m, 1H), 4.05-3.82 (m, 2H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.42-3.29 (m, 6H), 1.60-1.46 (m, 2H), 1.33-1.24 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 4.2 Hz, 3H)。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 167.5, 161.2, 146.6, 134.2, 132.3, 129.5, 127.2, 126.8, 125.4, 121.7, 112.5, 48.1, 48.0, 40.8, 39.2, 29.4, 29.1, 22.3, 14.0. MS (ES+) *m/z* 455.0 (M+1)。

实施例8

使用小鼠肝微粒体测量测试化合物的硬脂酰CoA去饱和酶抑制活性

可以使用Brownlie等人的PCT公开专利申请WO 01/62954中所述的SCD酶和微粒体分析操作容易地完成本发明化合物作为SCD抑制剂的鉴定。

小鼠肝微粒体的制备

经轻度氟烷(在矿物油中含15%)麻醉的高碳水化合物、低脂膳食的雄性ICR小鼠在高酶活性期间中通过放血使之死亡。立即使用冷的0.9% NaCl溶液洗涤肝脏,称重并使用剪刀切碎。除非另有说明,所有操作均在4 °C下进行。在含有0.25 M蔗糖、62 mM磷酸钾缓冲液(pH 7.0)、0.15 M KCl、1.5 mM *N*-乙酰半胱氨酸、5 mM MgCl₂和0.1 mM EDTA的溶液(1:3 w/v)中,使用四冲程Potter-Elvehjem组织匀浆器将肝脏匀浆化。将匀浆在10,400×g下离心分离20分钟,以除去粒线体和细胞碎片。上清液经3-层纱布过滤并在105,000×g下离心分离60分钟。使用小的玻璃/特氟隆匀浆器将微粒体片状沉淀物逐渐地再次悬浮于相同的匀浆化溶液中,并在-70 °C下储存。通过酶评价不存在粒线体污染。使用牛血清白蛋白作为标准测量蛋白质浓度。

使用测试化合物孵育小鼠肝微粒体

通过将2 mg微粒体蛋白质加入到含有0.20 μCi底物脂肪酸(1-¹⁴C棕榈酸)预孵育试管中,使1.5 mL匀浆溶液中的最终浓度为33.3 μM,从而开始反应,所述匀浆化溶液含有42 mM NaF、0.33 mM烟酰胺、1.6 mM ATP、1.0 mM NADH、0.1 mM辅酶A和浓度为10 μM的测试化合物。将试管剧烈涡旋振荡,并且在振荡水浴(37°C)中孵育15分钟后,终止反应并分析脂肪酸。

如下分析脂肪酸:使用10% KOH使反应混合物皂化,以得到游离脂肪酸,且使用含BF₃的甲醇溶液将所述游离脂肪酸进一步甲基化。使用Hewlett Packard 1090, Series II色谱仪,通过高效液相色谱法(HPLC)分析脂肪酸甲酯,所述色谱仪配备有设定在205 nm的二极管阵列检测器、具有固体闪烁盒(对于¹⁴C-效率为97%)的放射性同位素检测器(Model 171, Beckman, CA),以及与具有μBondapak C-18 (Beckman)插入物的前置柱相连的反相ODS (C-18) Beckman柱(250 mm×4.6 mm i.d.; 5μm粒度)。在1mL/min的流速下,使用乙腈/水(95:5 v/v)平等地分

离脂肪酸甲酯，并且通过与可信的标准比较进行鉴定。或者，通过毛细管柱气相色谱法(GC)或薄层色谱法(TLC)分析脂肪酸甲酯。

本领域技术人员知道对该分析可以进行各种改变，所述分析用于测量测试化合物在微粒体中的硬脂酰CoA去饱和酶活性抑制。

当在该分析测试时，本发明的有代表性化合物显示了作为SCD抑制剂的活性。活性定义为在测试化合物的期望浓度下剩余SCD酶活性的百分比。

本文将本说明书中提及的和/或申请数据表中所列的全部美国专利、美国专利申请出版物、美国专利申请、外国专利、外国专利申请及非专利出版物的全部内容引入作为参考。

从前述中可以理解，尽管为了示例性说明的目的描述了本发明的具体实施方案，但是在不偏离本发明的精神和范围的条件下可以作出各种修改。因此，本发明只受所附权利要求的限制。