[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880012991.8

[43] 公开日 2010 年 3 月 3 日

[11] 公开号 CN 101663306A

[22] 申请日 2008.4.16
[21] 申请号 200880012991.8
[30] 优先权
[32] 2007. 4.27 [33] EP [31] 07008646.7
[86] 国际申请 PCT/EP2008/003019 2008.4.16
[87] 国际公布 WO2008/135141 德 2008.11.13
[85] 进入国家阶段日期 2009.10.22
[71] 申请人 塞诺菲 - 安万特股份有限公司
地址 法国巴黎
[72] 发明人 G·策勒 M·D·沃斯 S·凯尔 A·赫林 H·马特

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 贾士聪

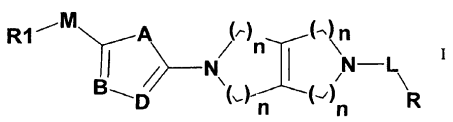
权利要求书 8 页 说明书 47 页

[54] 发明名称

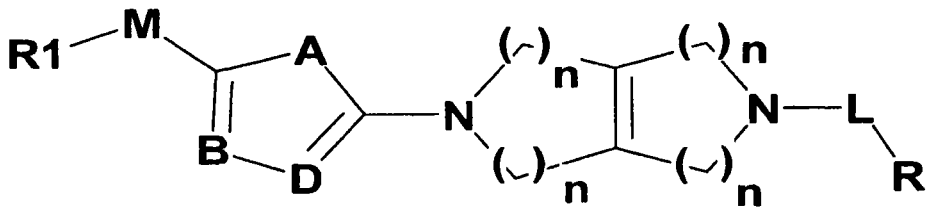
2 - 杂芳基 - 吡咯并 [3,4 - C] 吡咯衍生物及其作为 SCD 抑制剂的用途

[57] 摘要

本发明涉及其中基团 R1、M、A、B、D、L 和 R 如说明书中所定义的式(I)化合物及其生理上相容的盐。 这些化合物例如适合用于治疗代谢综合征、抗胰岛素性、肥胖和糖尿病。



1. 式I化合物:



I

其中:

R 是氢、(C_1-C_{16})-烷基、(C_1-C_5)-烷基氧基、(C_1-C_5)-烷硫基、(C_1-C_5)-烷基氨基、二-(C_2-C_8)-烷基氨基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_6-C_{10})-芳基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_5-C_{12})-杂芳基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_3-C_{12})-杂环基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_3-C_{12})-环烷基、二环(C_8-C_{14})环系,

其中芳基、杂芳基、杂环基、环烷基或二环(C_8-C_{14})环系可以被以下基团单或多取代: 卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、单-(C_1-C_6)-烷基氨基羰基、二-(C_2-C_8)-烷基氨基羰基、(C_1-C_6)-烷氧基羰基、(C_1-C_6)-烷基羰基、氰基、三氟甲基、三氟甲基氧基、(C_1-C_6)-烷基磺酰基或氨基磺酰基;

R1 是氢、(C_1-C_{10})-烷基、(C_1-C_{10})-烷基氧基、氨基、单-(C_1-C_{10})-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基,

其中烷基可以被以下基团取代: 卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、-(C_6-C_{10})-芳基、-(C_5-C_{12})-杂芳基、-(C_3-C_{12})-杂环基或-(C_3-C_{12})-环烷基,

其中芳基、杂芳基、杂环基或环烷基可以各自任选被以下基团单或多取代: 卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-

烷基氨基;

R2 是氢、(C_1-C_{16})-烷基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_6-C_{10})-芳基;

R3 是氢、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、氰基、(C_1-C_6)-烷基羰基、卤素、三氟甲基、三氟甲基氧基、(C_1-C_6)-烷基磺酰基、氨基磺酰基;

A 是O、S、N(R2)、C(R3)、C(R3)=C(R3)、NH=C(R3)、C(R3)=NH、NH=NH;

B 是C(R3)、N(R2);

D 是C(R3)、N(R2);

其中成员A、B或D中至少一个必须是氮;

n 各自独立地是1或2;

L 是价键、-C(=O)-、-C(=S)-、-C(=O)-N(R2)-、-C(=O)-O-、$-S(O)_{0-2}-$、$-S(O)_{0-2}-N(R2)-$、其中一个或多个环成员可以是N(R3)、O、S或-C(=O)-的单环或二环环系;

M 是 -C(=O)-N(R2)-、-N(R2)-C(=O)-、$-S(O)_{0-2}-$、$-S(O)_{0-2}-N(R2)-$、$-N(R2)-S(O)_{0-2}-$、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-;

及其生理上相容的盐。

2. 权利要求1中所述的式I化合物，其中:

R 是氢、(C_1-C_{16})-烷基、(C_1-C_5)-烷基氧基、(C_1-C_5)-烷硫基、(C_1-C_5)-烷基氨基、二-(C_2-C_8)-烷基氨基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_6-C_{10})-芳基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_5-C_{12})-杂芳基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_3-C_{12})-杂环基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_3-C_{12})-环烷基、二环(C_8-C_{14})环系，

其中芳基、杂芳基、杂环基、环烷基或二环(C_8-C_{14})环系可以被以下基团单或多取代: 卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、单-(C_1-C_6)-烷基氨基羰基、二-(C_2-C_8)-烷基氨基羰基、(C_1-C_6)-烷氧基羰基、(C_1-C_6)-烷基羰基、氰基、三氟甲基、三氟甲基氧基、(C_1-C_6)-烷基磺酰基或氨基磺酰基;

R1 是氢、(C_1-C_{10})-烷基、(C_1-C_{10})-烷基氧基、氨基、单-(C_1-C_{10})-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基，

其中烷基可以被以下基团取代：卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、-(C_6-C_{10})-芳基、-(C_5-C_{12})-杂芳基、-(C_3-C_{12})-杂环基或-(C_3-C_{12})-环烷基，

其中芳基、杂芳基、杂环基或环烷基可以各自任选被以下基团单或多取代：卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基；

R2 是氢、(C_1-C_{16})-烷基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_6-C_{10})-芳基；

R3 是氢、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、氰基、(C_1-C_6)-烷基羰基、卤素、三氟甲基、三氟甲基氧基、(C_1-C_6)-烷基磺酰基、氨基磺酰基；

A 是O、S、N(R2)、C(R3)、C(R3)=C(R3)；

B 是C(R3)、N(R2)；

D 是C(R3)、N(R2)；

其中成员A、B或D中至少一个必须是氮；

n 各自独立地是1或2；

L 是价键、-C(=O)-、-C(=S)-、-C(=O)-N(R2)-、-C(=O)-O-、-$S(O)_{0-2}$-、-$S(O)_{0-2}$-N(R2)-、其中一个或多个环成员可以是N(R3)、O、S或-C(=O)-的单环或二环环系；

M 是 -C(=O)-N(R2)- 、 -N(R2)-C(=O)- 、 -$S(O)_{0-2}$- 、 -$S(O)_{0-2}$-N(R2)- 、-N(R2)-$S(O)_{0-2}$-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-；

及其生理上相容的盐。

3. 权利要求1或2中所述的式I化合物，其中：

n 是1；

R 是氢、(C_1-C_{16})-烷基、(C_1-C_5)-烷基氧基、(C_1-C_5)-烷硫基、(C_1-C_5)-烷基氨基、二-(C_2-C_8)-烷基氨基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_6-C_{10})-芳基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_5-C_{12})-杂芳基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_3-C_{12})-杂环基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_3-C_{12})-环烷基、二环(C_8-C_{14})环系，

其中芳基、杂芳基、杂环基、环烷基或二环(C_8-C_{14})环系可以被以下基团单或多取代：卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、单-(C_1-C_6)-烷基氨基羰基、二-(C_2-C_8)-烷基氨基羰基、(C_1-C_6)-烷氧基羰基、(C_1-C_6)-烷基羰基、氰基、三氟甲基、三氟甲基氧基、(C_1-C_6)-烷基磺酰基或氨基磺酰基；

R1 是(C_1-C_{10})-烷基、(C_1-C_{10})-烷基氧基、氨基、单-(C_1-C_{10})-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基，

其中烷基可以被以下基团取代：卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、-(C_6-C_{10})-芳基、-(C_5-C_{12})-杂芳基、-(C_3-C_{12})-杂环基或-(C_3-C_{12})-环烷基，

其中芳基、杂芳基、杂环基或环烷基可以各自任选被以下基团单或多取代：卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基；

R2 是氢、(C_1-C_{16})-烷基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_6-C_{10})-芳基；

R3 是氢、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、氰基、(C_1-C_6)-烷基羰基、卤素、三氟甲基、三氟甲基氧基、(C_1-C_6)-烷基磺酰基、氨基磺酰基；

A 是O、S、N(R2)、C(R3)、C(R3)=C(R3)；

B 是C(R3)、N(R2)；

D 是C(R3)、N(R2)；

其中成员A、B或D中至少一个必须是氮；

L 是价键、-C(=O)-、-C(=S)-、-C(=O)-N(R2)-、-C(=O)-O-、-$S(O)_{0-2}$-、-$S(O)_{0-2}$-N(R2)-、其中一个或多个环成员可以是N(R3)、O、S或-C(=O)-的单环或二环环系；

M 是 -C(=O)-N(R2)- 、 -N(R2)-C(=O)- 、 -$S(O)_{0-2}$- 、 -$S(O)_{0-2}$-N(R2)- 、-N(R2)-$S(O)_{0-2}$-、-O-C(=O)-；

及其生理上相容的盐。

4. 权利要求1至3中一项或多项中所述的式I化合物，其中：

n 是1;

R 是氢、(C_1-C_{16})-烷基、(C_1-C_5)-烷基氧基、(C_1-C_5)-烷硫基、(C_1-C_5)-烷基氨基、二-(C_2-C_8)-烷基氨基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_6-C_{10})-芳基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_5-C_{12})-杂芳基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_3-C_{12})-杂环基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_3-C_{12})-环烷基、二环(C_8-C_{14})环系，

其中芳基、杂芳基、杂环基、环烷基或二环(C_8-C_{14})环系可以被以下基团单或多取代：卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、单-(C_1-C_6)-烷基氨基羰基、二-(C_2-C_8)-烷基氨基羰基、(C_1-C_6)-烷氧基羰基、(C_1-C_6)-烷基羰基、氰基、三氟甲基、三氟甲基氧基、(C_1-C_6)-烷基磺酰基或氨基磺酰基;

R1 是(C_1-C_{10})-烷基、(C_1-C_{10})-烷基氧基、氨基、单-(C_1-C_{10})-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基，

其中烷基可以被以下基团取代：卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、-(C_6-C_{10})-芳基、-(C_5-C_{12})-杂芳基、-(C_3-C_{12})-杂环基或-(C_3-C_{12})-环烷基，

其中芳基、杂芳基、杂环基或环烷基可以各自任选被以下基团单或多取代：卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基;

R2 是氢、(C_1-C_{16})-烷基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_6-C_{10})-芳基;

R3 是氢、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、氰基、(C_1-C_6)-烷基羰基、卤素、三氟甲基、三氟甲基氧基、(C_1-C_6)-烷基磺酰基、氨基磺酰基;

A 是S、C(R3)=C(R3);

B 是C(R3);

D 是N(R2);

L 是价键、-C(=O)-、-C(=S)-、-C(=O)-N(R2)-、-C(=O)-O-、-$S(O)_{0-2}$-、-$S(O)_{0-2}$-N(R2)-、其中一个或多个环成员可以是N(R3)、O、S或-C(=O)-的单环或二环环系;

M 是 -C(=O)-N(R2)- 、 -N(R2)-C(=O)- 、 -$S(O)_{0-2}$- 、 -$S(O)_{0-2}$-N(R2)- 、-N(R2)-$S(O)_{0-2}$-、-O-C(=O)-;

及其生理上相容的盐。

5. 权利要求1至4中一项或多项中所述的式I化合物，其中:

n 是1;

R 是(C_1-C_{16})-烷基、(C_1-C_5)-烷基氧基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_6-C_{10})-芳基、二环(C_8-C_{14})环系，

其中芳基或二环(C_8-C_{14})环系可以被以下基团单或多取代: 卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、单-(C_1-C_6)-烷基氨基羰基、二-(C_2-C_8)-烷基氨基羰基、(C_1-C_6)-烷氧基羰基、(C_1-C_6)-烷基羰基、氰基、三氟甲基、三氟甲基氧基、(C_1-C_6)-烷基磺酰基或氨基磺酰基;

R1 是(C_1-C_{10})-烷基、(C_1-C_{10})-烷基氧基、氨基、单-(C_1-C_{10})-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基，

其中烷基可以被以下基团取代: 卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、-(C_6-C_{10})-芳基、-(C_5-C_{12})-杂芳基、-(C_3-C_{12})-杂环基或-(C_3-C_{12})-环烷基，

其中芳基、杂芳基、杂环基或环烷基可以各自任选被以下基团单或多取代: 卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基;

R2 是氢、(C_1-C_{16})-烷基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_6-C_{10})-芳基;

R3 是氢、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨

基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、氰基、(C_1-C_6)-烷基羰基、卤素、三氟甲基、三氟甲基氧基、(C_1-C_6)-烷基磺酰基、氨基磺酰基;

A 是S、C(R3)=C(R3);

B 是C(R3);

D 是N(R2);

L 是价键、-C(=O)-;

M 是-C(=O)-N(R2)-、-O-C(=O)-;

及其生理上相容的盐。

6. 权利要求1至5中一项或多项中所述的化合物，其用作药物。

7. 一种药物，其包含一种或多种权利要求1至5中一项或多项中所述的化合物。

8. 一种药物，其包含一种或多种权利要求1至5中一项或多项中所述的化合物和至少一种另外的活性成分。

9. 权利要求8中所述的药物，其包含作为另外的活性成分的一种或多种抗糖尿病药、降血糖活性成分、HMG-CoA还原酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、PPARγ激动剂、PPARα激动剂、PPARα/γ激动剂、PPARδ激动剂、贝特类、MTP抑制剂、胆汁酸吸收抑制剂、MTP抑制剂、CETP抑制剂、聚合物型胆汁酸吸收剂、LDL受体诱导剂、ACAT抑制剂、抗氧化剂、脂蛋白脂酶抑制剂、ATP柠檬酸裂合酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、脂蛋白(a)拮抗剂、HM74A受体激动剂、脂酶抑制剂、胰岛素、磺酰脲类、双胍类、氯茴苯酸类、噻唑烷二酮类、α-葡糖苷酶抑制剂、作用于β细胞的ATP-依赖性钾通道的活性成分、糖原磷酸化酶抑制剂、胰高血糖素受体拮抗剂、葡糖激酶激活剂、葡糖异生抑制剂、果糖1,6-二磷酸酶抑制剂、葡萄糖转运蛋白4调节剂、谷氨酰胺:果糖-6-磷酸酰胺转移酶抑制剂、二肽基肽酶IV抑制剂、11-β-羟基类固醇脱氢酶1抑制剂、蛋白酪氨酸磷酸酶1B抑制剂、钠依赖性葡萄糖转运蛋白1或2调节剂、GPR40调节剂、激素敏感性脂酶抑制剂、乙酰辅酶A羧化酶抑制剂、磷酸烯醇丙酮酸羧激酶抑制剂、糖原合酶激酶-3β抑制剂、蛋白激酶Cβ抑制剂、内皮素-A受体拮抗剂、I κB激酶抑制剂、糖皮质激素受体调节剂、CART激动剂、NPY激动剂、MC4

激动剂、食欲素激动剂、H3激动剂、TNF激动剂、CRF激动剂、CRF BP拮抗剂、尿皮质素激动剂、β3激动剂、CB1受体拮抗剂、MSH (促黑素细胞激素)激动剂、CCK激动剂、5-羟色胺重摄取抑制剂、混合血清素能和去甲肾上腺素能化合物、5HT激动剂、铃蟾肽激动剂、甘丙肽拮抗剂、生长激素、生长激素释放化合物、TRH激动剂、解偶联蛋白2或3调节剂、瘦素激动剂、DA激动剂(溴隐亭、doprexin)、脂酶/淀粉酶抑制剂、PPAR调节剂、RXR调节剂或TR-β-激动剂或苯丙胺类。

10. 权利要求1至5中一项或多项中所述的化合物在制备用于治疗糖尿病的药物中的用途。

11. 权利要求1至5中一项或多项中所述的化合物在制备用于减少脂质的药物中的用途。

12. 权利要求1至5中一项或多项中所述的化合物在制备用于治疗代谢综合征的药物中的用途。

13. 权利要求1至5中一项或多项中所述的化合物在制备用于治疗抗胰岛素性的药物中的用途。

14. 权利要求1至5中一项或多项中所述的化合物在制备用于治疗肥胖的药物中的用途。

15. 权利要求1至5中一项或多项中所述的化合物在制备用于治疗心血管障碍的药物中的用途。

16. 权利要求1至5中一项或多项中所述的化合物在制备用于治疗CNS障碍的药物中的用途。

17. 权利要求1至5中一项或多项中所述的化合物在制备用于治疗精神分裂症的药物中的用途。

18. 权利要求1至5中一项或多项中所述的化合物在制备用于治疗阿尔茨海默病的药物中的用途。

19. 制备包含一种或多种权利要求1至5中一项或多项中所述的化合物的药物的方法，其包括将活性成分与药学上适宜的载体混合以及将该混合物制成适于施用的形式。

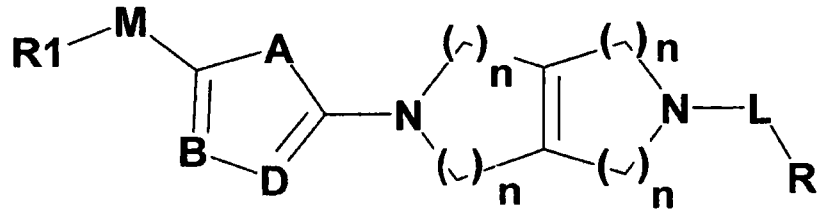
2-杂芳基-吡咯并[3,4-C]吡咯衍生物及其作为 SCD 抑制剂的用途

本发明涉及杂环衍生物及其生理上相容的盐。

结构上类似的化合物及其作为SCD1抑制剂的用途已有描述。

本发明的一个目的是提供显示出治疗上可利用的作用的新化合物。更具体而言，该目的是寻找适于治疗血液和组织中脂质浓度升高、代谢综合征、肥胖、尤其是内脏(腹部)肥胖(包括预防与其有关的后遗症)、糖尿病、抗胰岛素性、LDL、HLD和VLDL失调或者心血管障碍的新化合物。

因此，本发明涉及式I化合物:



I

其中:

R 是氢、(C_1-C_{16})-烷基、(C_1-C_5)-烷基氧基、(C_1-C_5)-烷硫基、(C_1-C_5)-烷基氨基、二-(C_2-C_8)-烷基氨基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_6-C_{10})-芳基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_5-C_{12})-杂芳基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_3-C_{12})-杂环基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_3-C_{12})-环烷基、二环(C_8-C_{14})环系，

其中芳基、杂芳基、杂环基、环烷基或二环(C_8-C_{14})环系可以被以下基团单或多取代: 卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、单-(C_1-C_6)-烷基氨基羰基、二-(C_2-C_8)-烷基氨基羰基、(C_1-C_6)-烷氧基羰基、(C_1-C_6)-烷基羰基、氰基、三氟甲基、三氟甲基氧基、(C_1-C_6)-烷基磺酰基或氨基磺酰基;

R1 是氢、(C_1-C_{10})-烷基、(C_1-C_{10})-烷基氧基、氨基、单-(C_1-C_{10})-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基，

其中烷基可以被以下基团取代：卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、-(C_6-C_{10})-芳基、-(C_5-C_{12})-杂芳基、-(C_3-C_{12})-杂环基或-(C_3-C_{12})-环烷基，

其中芳基、杂芳基、杂环基或环烷基可以各自任选被以下基团单或多取代：卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基；

R2 是氢、(C_1-C_{16})-烷基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_6-C_{10})-芳基；

R3 是氢、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、氰基、(C_1-C_6)-烷基羰基、卤素、三氟甲基、三氟甲基氧基、(C_1-C_6)-烷基磺酰基、氨基磺酰基；

A 是O、S、N(R2)、C(R3)、C(R3)=C(R3)、NH=C(R3)、C(R3)=NH、NH=NH；

B 是C(R3)、N(R2)；

D 是C(R3)、N(R2)；

其中成员A、B或D中至少一个必须是氮；

n 各自独立地是1或2；

L 是价键、-C(=O)-、-C(=S)-、-C(=O)-N(R2)-、-C(=O)-O-、-$S(O)_{0-2}$-、-$S(O)_{0-2}$-N(R2)-、其中一个或多个环成员可以是N(R3)、O、S或-C(=O)-的单环或二环环系；

M 是 -C(=O)-N(R2)- 、 -N(R2)-C(=O)- 、 -$S(O)_{0-2}$- 、 -$S(O)_{0-2}$-N(R2)- 、-N(R2)-$S(O)_{0-2}$-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-；

及其生理上相容的盐。

优选的是其中各基团定义如下的式I化合物：

R 是氢、(C_1-C_{16})-烷基、(C_1-C_5)-烷基氧基、(C_1-C_5)-烷硫基、(C_1-C_5)-烷基氨基、二-(C_2-C_8)-烷基氨基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_6-C_{10})-芳基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_5-C_{12})-杂芳基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_3-C_{12})-杂环基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_3-C_{12})-环烷基、二环(C_8-C_{14})环系，

其中芳基、杂芳基、杂环基、环烷基或二环(C_8-C_{14})环系可以被以

下基团单或多取代：卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、单-(C_1-C_6)-烷基氨基羰基、二-(C_2-C_8)-烷基氨基羰基、(C_1-C_6)-烷氧基羰基、(C_1-C_6)-烷基羰基、氰基、三氟甲基、三氟甲基氧基、(C_1-C_6)-烷基磺酰基或氨基磺酰基；

R1 是氢、(C_1-C_{10})-烷基、(C_1-C_{10})-烷基氧基、氨基、单-(C_1-C_{10})-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基，

其中烷基可以被以下基团取代：卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、-(C_6-C_{10})-芳基、-(C_5-C_{12})-杂芳基、-(C_3-C_{12})-杂环基或-(C_3-C_{12})-环烷基，

其中芳基、杂芳基、杂环基或环烷基可以各自任选被以下基团单或多取代：卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基；

R2 是氢、(C_1-C_{16})-烷基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_6-C_{10})-芳基；

R3 是氢、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、氰基、(C_1-C_6)-烷基羰基、卤素、三氟甲基、三氟甲基氧基、(C_1-C_6)-烷基磺酰基、氨基磺酰基；

A 是O、S、N(R2)、C(R3)、C(R3)=C(R3)；

B 是C(R3)、N(R2)；

D 是C(R3)、N(R2)；

其中成员A、B或D中至少一个必须是氮；

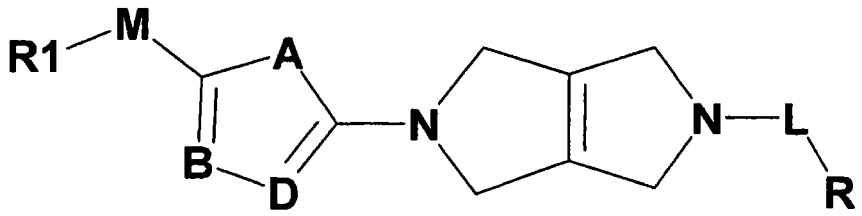
n 各自独立地是1或2；

L 是价键、-C(=O)-、-C(=S)-、-C(=O)-N(R2)-、-C(=O)-O-、-$S(O)_{0-2}$-、-$S(O)_{0-2}$-N(R2)-、其中一个或多个环成员可以是N(R3)、O、S或-C(=O)-的单环或二环环系；

M 是 -C(=O)-N(R2)- 、 -N(R2)-C(=O)- 、 -$S(O)_{0-2}$- 、 -$S(O)_{0-2}$-N(R2)- 、-N(R2)-$S(O)_{0-2}$-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-；

及其生理上相容的盐。

特别优选的是其中n是1的式I化合物，这产生了式Ia化合物：



Ia

其中：

R 是氢、(C_1-C_{16})-烷基、(C_1-C_5)-烷基氧基、(C_1-C_5)-烷硫基、(C_1-C_5)-烷基氨基、二-(C_2-C_8)-烷基氨基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_6-C_{10})-芳基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_5-C_{12})-杂芳基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_3-C_{12})-杂环基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_3-C_{12})-环烷基、二环(C_8-C_{14})环系，

其中芳基、杂芳基、杂环基、环烷基或二环(C_8-C_{14})环系可以被以下基团单或多取代：卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、单-(C_1-C_6)-烷基氨基羰基、二-(C_2-C_8)-烷基氨基羰基、(C_1-C_6)-烷氧基羰基、(C_1-C_6)-烷基羰基、氰基、三氟甲基、三氟甲基氧基、(C_1-C_6)-烷基磺酰基或氨基磺酰基；

R1 是(C_1-C_{10})-烷基、(C_1-C_{10})-烷基氧基、氨基、单-(C_1-C_{10})-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基，

其中烷基可以被以下基团取代：卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、-(C_6-C_{10})-芳基、-(C_5-C_{12})-杂芳基、-(C_3-C_{12})-杂环基或-(C_3-C_{12})-环烷基，

其中芳基、杂芳基、杂环基或环烷基可以各自任选被以下基团单或多取代：卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基；

R2 是氢、(C_1-C_{16})-烷基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_6-C_{10})-芳基；

R3 是氢、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、氰基、(C_1-C_6)-烷基羰基、卤素、三氟甲基、三氟甲基氧基、(C_1-C_6)-烷基磺酰基、氨基磺酰基;

A 是O、S、N(R2)、C(R3)、C(R3)=C(R3);

B 是C(R3)、N(R2);

D 是C(R3)、N(R2);

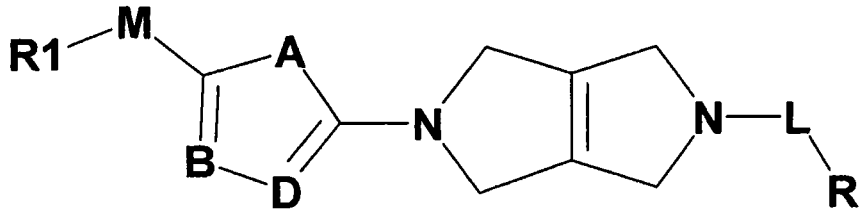
其中成员A、B或D中至少一个必须是氮;

L 是价键、-C(=O)-、-C(=S)-、-C(=O)-N(R2)-、-C(=O)-O-、$-S(O)_{0-2}-$、$-S(O)_{0-2}-N(R2)-$、其中一个或多个环成员可以是N(R3)、O、S或-C(=O)-的单环或二环环系;

M 是 -C(=O)-N(R2)- 、 -N(R2)-C(=O)- 、 $-S(O)_{0-2}-$ 、 $-S(O)_{0-2}-N(R2)-$ 、$-N(R2)-S(O)_{0-2}-$、-O-C(=O)-;

及其生理上相容的盐。

非常特别优选的是式Ia化合物:



Ia

其中:

R 是氢、(C_1-C_{16})-烷基、(C_1-C_5)-烷基氧基、(C_1-C_5)-烷硫基、(C_1-C_5)-烷基氨基、二-(C_2-C_8)-烷基氨基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_6-C_{10})-芳基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_5-C_{12})-杂芳基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_3-C_{12})-杂环基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_3-C_{12})-环烷基、二环(C_8-C_{14})环系,

其中芳基、杂芳基、杂环基、环烷基或二环(C_8-C_{14})环系可以被以下基团单或多取代: 卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、单-(C_1-C_6)-烷基氨基羰基、二-(C_2-C_8)-烷基氨基羰基、(C_1-C_6)-烷氧基羰基、(C_1-C_6)-烷基羰基、氰基、三氟甲基、三氟

甲基氧基、(C_1-C_6)-烷基磺酰基或氨基磺酰基;

R1 是(C_1-C_{10})-烷基、(C_1-C_{10})-烷基氧基、氨基、单-(C_1-C_{10})-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基,

其中烷基可以被以下基团取代: 卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、-(C_6-C_{10})-芳基、-(C_5-C_{12})-杂芳基、-(C_3-C_{12})-杂环基或-(C_3-C_{12})-环烷基,

其中芳基、杂芳基、杂环基或环烷基可以各自任选被以下基团单或多取代: 卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基;

R2 是氢、(C_1-C_{16})-烷基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_6-C_{10})-芳基;

R3 是氢、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、氰基、(C_1-C_6)-烷基羰基、卤素、三氟甲基、三氟甲基氧基、(C_1-C_6)-烷基磺酰基、氨基磺酰基;

A 是S、C(R3)=C(R3);

B 是C(R3);

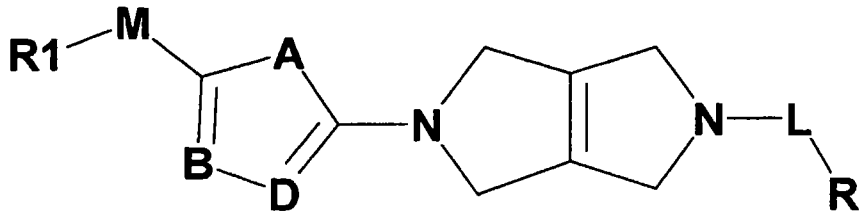
D 是N(R2);

L 是价键、-C(=O)-、-C(=S)-、-C(=O)-N(R2)-、-C(=O)-O-、-$S(O)_{0-2}$-、-$S(O)_{0-2}$-N(R2)-、其中一个或多个环成员可以是N(R3)、O、S或-C(=O)-的单环或二环环系;

M 是 -C(=O)-N(R2)- 、 -N(R2)-C(=O)- 、 -$S(O)_{0-2}$- 、 -$S(O)_{0-2}$-N(R2)- 、-N(R2)-$S(O)_{0-2}$-、-O-C(=O)-;

及其生理上相容的盐。

甚至更特别优选的是式Ia化合物:



Ia

其中:

R 是(C_1-C_{16})-烷基、(C_1-C_5)-烷基氧基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_6-C_{10})-芳基、二环(C_8-C_{14})环系,

其中芳基或二环(C_8-C_{14})环系可以被以下基团单或多取代: 卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、单-(C_1-C_6)-烷基氨基羰基、二-(C_2-C_8)-烷基氨基羰基、(C_1-C_6)-烷氧基羰基、(C_1-C_6)-烷基羰基、氰基、三氟甲基、三氟甲基氧基、(C_1-C_6)-烷基磺酰基或氨基磺酰基;

R1 是(C_1-C_{10})-烷基、(C_1-C_{10})-烷基氧基、氨基、单-(C_1-C_{10})-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基,

其中烷基可以被以下基团取代: 卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、-(C_6-C_{10})-芳基、-(C_5-C_{12})-杂芳基、-(C_3-C_{12})-杂环基或-(C_3-C_{12})-环烷基,

其中芳基、杂芳基、杂环基或环烷基可以各自任选被以下基团单或多取代: 卤素、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基;

R2 是氢、(C_1-C_{16})-烷基、(C_0-C_4)-亚烷基-(C_6-C_{10})-芳基;

R3 是氢、(C_1-C_6)-烷基、(C_1-C_3)-烷基氧基、羟基、(C_1-C_6)-烷基巯基、氨基、(C_1-C_6)-烷基氨基、二-(C_2-C_{12})-烷基氨基、氰基、(C_1-C_6)-烷基羰基、卤素、三氟甲基、三氟甲基氧基、(C_1-C_6)-烷基磺酰基、氨基磺酰基;

A 是S、C(R3)=C(R3);

B 是C(R3);

D 是N(R2);

L 是价键、-C(=O)-;

M 是-C(=O)-N(R2)-、-O-C(=O)-;

及其生理上相容的盐。

在一个实施方案中，优选的是其中n在每种情况下均等于1的式I化合物。

在一个实施方案中，优选的是其中L是C=O的式I化合物。

在一个实施方案中，优选的是其中M是-C(=O)-N(R2)的式I化合物。

在一个实施方案中，优选的是其中A是S、D是N且B是CH的式I化合物。

在一个实施方案中，优选的是其中A是C(R3)=C(R3)、D是N且B是CH的式I化合物。

在一个实施方案中，优选的是其中A是CH=CH、D是N且B是CH的式I化合物。

在一个实施方案中，优选的是其中A是C(R3)=C(R3)、D是N且B是N的式I化合物。

在一个实施方案中，优选的是其中A是CH=CH、D是N且B是N的式I化合物。

本发明涉及其盐、外消旋物、外消旋混合物和纯对映体以及其非对映体及其混合物形式的式I化合物。

取代基R、R1、R2和R3中的烷基可以是直链的或支链的。

卤素是氟、氯、溴或碘，尤其是氟或氯。

芳基是具有6至10个环原子并且可以独立地被1至4个、优选1或2个所述取代基取代的单环或二环芳族烃基。

杂芳基是具有5至12个环原子并且至少一个芳族环具有1、2或3个选自N、O和S的环杂原子而其余环原子是C的单环或二环基团。

环烷基是包含一个或多个环的饱和或部分不饱和的环系(其仅含有碳原子)。

杂环基是包含一个或多个环的饱和或部分不饱和的环系(其含有杂原

子)。

二环基是二环的饱和或部分不饱和的环系，其中环系的各成员可以仅含有碳原子或者含有1、2或3个选自N、O和S的环杂原子、其余环原子是C。二环系统中的环之一还可以是稠合芳族环如苯。

当基团或取代基可以在式I化合物中出现一次以上(例如“n”)时，它们可以全部独立地如规定的那样被定义并且可以相同或不同。

由于它们比初始化合物或基本化合物的水溶解度高，所以生理上相容的盐特别适于医药应用。这些盐必须具有生理上相容的阴离子或阳离子。本发明的化合物的适宜的生理上相容的酸加成盐是无机酸和有机酸的盐，所述的无机酸例如硫酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、磺酸和硫酸，所述的有机酸例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、对-甲苯磺酸和酒石酸。对于医药目的，特别优选使用氯盐。适宜的生理上相容的碱盐是铵盐、碱金属盐(例如钠和钾盐)、碱土金属盐(例如镁和钙盐)、锌盐、氨丁三醇(2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇)盐、二乙醇胺盐、赖氨酸盐、精氨酸盐、胆碱盐、葡甲胺盐或乙二胺盐。

具有生理上不相容的阴离子或阳离子的盐同样在本发明的范围内，它们作为有用的中间体用于制备或纯化生理上相容的盐和/或用于非治疗性应用，例如体外应用。

本发明的化合物还可以以不同的多晶型物存在，例如以无定形和结晶多晶型物形式存在。本发明的化合物的所有多晶型形式均在本发明的范围内，它们是本发明的另一个方面。

下文对“式I化合物”的所有称谓指如上描述的式I化合物和如本文描述的其盐。

式I化合物及其生理上相容的盐是用于治疗以下疾病的理想药物：血液和组织中脂质浓度升高、代谢综合征、肥胖、糖尿病、抗胰岛素性、LDL、HLD和VLDL失调或者心血管障碍、脂质代谢障碍，尤其是高脂血症。

式I化合物还可以与另外的活性成分组合施用。

为了获得所需生物学作用而需要的式I化合物的量取决于一系列因素，

例如所选的具体化合物、预期用途、施用方法和患者的临床病症。通常，日剂量在0.1mg至100mg(通常为0.1mg至50mg)/天/千克体重、例如0.1-10mg/kg/天的范围内。片剂或胶囊剂可以例如含有0.01至100mg，通常0.02至50mg。对于以上提到的病症的预防或治疗而言，式I化合物可以本身作为化合物使用，但是它们优选以含有可相容载体的药物组合物的形式存在。载体当然必须是可相容的，含义是其与组合物的其它组分相容并且对患者的健康无害。载体可以是固体或液体或这二者，并且优选与化合物一起被配制成单独剂量，例如片剂，其可以含有0.05%至95%重量的活性成分。也可以存在另外的药学活性物质，包括另外的式I化合物。本发明的药物组合物可以通过已知的药学方法之一来制备，这些药学方法基本上包括将组分与药理学上相容的载体和/或助剂混合。

本发明的药物组合物是适于口服和经口(例如舌下)施用的那些，但是最适宜的施用方式在每种个体情况下取决于所治疗的病症的性质和严重性以及在每种情况下所用的式I化合物的类型。包衣制剂和包衣缓释制剂也被本发明的范围所涵盖。优选耐酸和耐胃液的制剂。适宜的耐胃液的包衣包括醋酞纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的阴离子聚合物。

用于口服施用的适宜的药物制剂可以是独立单元例如胶囊剂、扁囊剂、吮吸片(suckable tablet)或片剂的形式，其各自含有确定量的至少一种式I化合物；粉末或颗粒的形式；在水性或非水性液体中的溶液或混悬液的形式；或者水包油型或油包水型乳剂的形式。如已经提及的那样，这些组合物可以用任何适合的制药方法来制备，所述方法包括其中使活性成分与载体(其可以包含一种或多种另外的成分)相接触的步骤。组合物一般是通过将活性成分与液体和/或研细的固体载体进行均匀和均质混合、之后如果必要将该产品成型来制备的。因此，例如，片剂可以通过将化合物的粉末或颗粒、任选地与一种或多种另外的成分压制或模制来制备。压制片可以通过在适宜的机器中将任选与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或一种(或多种)表面活性剂/分散剂混合的自由流动形式如粉末或颗粒的化合物压片来制备。成型片(shaped tablet)可以通过在适宜的机器中使被惰性液体稀释剂

润湿的粉状化合物成型来制备。

适于经口(舌下)施用的药物组合物包括：含有式I化合物和矫味剂、通常为蔗糖及阿拉伯胶或西黄蓍胶的锭剂，以及包括在惰性基质例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的化合物的软锭剂。

与其它药物的组合

本发明的化合物可以单独施用或者与一种或多种另外的药理学活性成分组合施用，所述的药理学活性成分例如对代谢紊乱或经常与其有关的障碍具有有利作用。这类药物的实例有

1. 降低血糖的药物，抗糖尿病药，
2. 用于治疗血脂异常的活性成分，
3. 抗动脉粥样硬化的药物，
4. 抗肥胖药，
5. 抗炎活性成分
6. 用于治疗恶性肿瘤的活性成分
7. 抗血栓活性成分
8. 用于治疗高血压的活性成分
9. 用于治疗心力衰竭的活性成分，和
10. 用于治疗和/或预防由糖尿病引起或与糖尿病有关的并发症的活性成分。

它们可以与本发明的式I化合物组合，特别是用于作用的协同提高。活性成分组合的施用可以通过将活性成分分别施用于患者或者以其中多种活性成分存在于一种药物制剂中的组合产品的形式来进行。

适合用于组合产品的另外的活性成分尤其是：

在Rote Liste 2006, 第12章中提到的所有抗糖尿病药；在Rote Liste 2005, 第1章中提到的所有减肥药/食欲抑制剂；在Rote Liste 2006, 第58章中提到的所有脂质降低剂。它们可以与本发明的式I化合物组合，尤其用于作用的协同提高。活性成分组合可以通过将活性成分分别施用于患者或者以其中多种活性成分存在于一种药物制剂中的组合制剂的形式来施用。以

下提到的大部分活性成分在USP Dictionary of USAN and International Drug Names, 美国药典, Rockville 2001中被公开。

抗糖尿病药包括胰岛素和胰岛素衍生物，例如Lantus®(参见www.lantus.com)或HMR 1964或在WO 2005005477(诺和诺德(Novo Nordisk))中描述的那些、速效胰岛素(参见US 6,221,633)、可吸入胰岛素例如Exubera®、或口服胰岛素例如IN-105 (Nobex)或Oral-lyn™(杰雷克斯生物技术公司(Generex Biotechnology))、GLP-1衍生物例如艾塞那肽(exenatide)、利拉格鲁肽(liraglutide)或已经在诺和诺德A/S的WO 98/08871、WO2005027978中、在西兰公司(Zealand)的WO 01/04156中或在博福-益普生公司(Beaufour-Ipsen)的WO 00/34331中公开的那些、醋酸普兰林肽(Symlin®，安琳药品公司(Amylin Pharmaceuticals))以及口服有活性的降血糖成分。

口服有活性的降血糖成分优选包括:

磺酰脲类，

双胍类，

氯茴苯酸类(meglitinides)，

噁二唑烷二酮类(oxadiazolidinediones)，

噻唑烷二酮类，

葡糖苷酶抑制剂，

糖原磷酸化酶抑制剂，

胰高血糖素拮抗剂，

葡糖激酶活化剂，

果糖-1,6-二磷酸酶抑制剂，

葡萄糖转运蛋白4 (GLUT4)调节剂，

谷氨酰胺:果糖-6-磷酸酰胺转移酶(GFAT)抑制剂，

GLP-1激动剂，钾通道开放剂，例如已经在诺和诺德A/S的WO 97/26265和WO 99/03861中公开的那些，

二肽基肽酶-IV (DPP-IV)抑制剂，

胰岛素增敏剂，

参与刺激葡糖异生(gluconeogenesis)和/或糖原分解的肝酶的抑制剂，
葡萄糖摄取、葡萄糖转运和葡萄糖再吸收的调节剂，
11β-HSD1抑制剂，
蛋白-酪氨酸磷酸酶1B (PTP1B)抑制剂，
钠依赖性葡萄糖转运蛋白1或2(SGLT1, SGLT2)的调节剂，
改变脂质代谢的化合物，例如活性抗高脂血症(antihyperlipidemic)成分和活性抗脂血(antilipidemic)成分，
减少营养物摄入的化合物，
增加产热的化合物，
PPAR和RXR调节剂，和
作用于β细胞的ATP-依赖性钾通道的活性成分。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与HMG-CoA还原酶抑制剂例如辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、罗苏伐他汀、L-659699组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与胆固醇吸收抑制剂例如依泽替米贝、替奎安、帕马苷、FM-VP4 (二氢谷甾醇/菜油甾醇抗坏血酸磷酸酯;富比士医学科技公司(Forbes Medi-Tech), WO2005042692)、MD-0727 (麦克百公司(Microbia Inc.), WO2005021497)组合施用，或者与在WO2002066464 (日本味之素株式会社(Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.))或WO2005062824(默克公司(Merck & Co.))或WO2005061451和WO2005061452(阿斯利康公司(AstraZeneca AB))中描述的化合物组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与PPARγ激动剂例如罗格列酮、吡格列酮、JTT-501、Gl 262570、R-483、CS-011 (rivoglitazone)组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与PPARα激动剂例如GW9578、GW-590735、K-111、LY-674、KRP-101、DRF-10945组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与PPARα/γ混合激动剂例如莫格他唑(muraglitazar)、tesaglitazar、naveglitazar、LY-510929、ONO-5129、

E-3030、AVE 8042、AVE 8134、AVE 0847或者在PCT/US 00/11833、PCT/US 00/11490、DE10142734.4中或在J.P.Berger等人，TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005中描述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与PPARδ激动剂例如GW-501516组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与metaglidasen或者与MBX-2044或其它PPARγ部分激动剂/拮抗剂组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与贝特类例如非诺贝特、氯贝特、苯扎贝特组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与MTP抑制剂例如英普他派、BMS-201038、R-103757或者在WO2005085226中描述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与CETP抑制剂例如托彻普(torcetrapib)或JTT-705组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与胆汁酸吸收抑制剂(例如参见US 6,245,744、US 6,221,897或WO00/61568)例如HMR 1741或者在DE 10 2005 033099.1和DE 10 2005 033100.9中描述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与聚合物型胆汁酸吸收剂例如考来烯胺、考来维仑组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与LDL受体诱导剂(参见US 6,342,512)例如HMR1171、HMR1586或者在WO2005097738中描述的那些组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与Omacor® (ω-3脂肪酸；高度浓缩的二十碳五烯酸乙酯和二十二碳六烯酸乙酯)组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与ACAT抑制剂例如阿伐麦布组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与抗氧化剂例如OPC-14117、普罗布考、生育酚、抗坏血酸、β-胡萝卜素或硒组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与维生素例如维生素B6或维生素B12组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与脂蛋白脂酶调节剂例如艾溴利平(ibrolipim) (NO-1886)组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与ATP-柠檬酸裂合酶抑制剂例如SB-204990组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与角鲨烯合成酶抑制剂例如BMS-188494或者在WO2005077907中描述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与脂蛋白(a)拮抗剂例如gemcabene (CI-1027)组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与HM74A受体激动剂例如烟酸组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与脂酶抑制剂例如奥利司他或西替利司他(cetilistat) (ATL-962)组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式I化合物与胰岛素组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与磺酰脲类例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪或格列美脲组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与双胍类例如二甲双胍组合施用。

在另一个实施方案中，式I化合物与氯茴苯酸类例如瑞格列奈或那格列奈组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与噻唑烷二酮类例如曲格列酮、环格列酮、吡格列酮、罗格列酮或者在Dr. Reddy's Research Foundation的WO 97/41097中公开的化合物、尤其是5-[[4-[(3,4-二氢-3-甲基-4-氧代-2-喹唑啉基甲氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与α-葡糖苷酶抑制剂例如米格列醇或阿卡波糖组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与作用于β细胞的ATP-依赖性钾通道的活性成分例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪、格列美脲或瑞格列奈组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与一种以上的上述化合物组合施用，例如与磺酰脲类和二甲双胍、磺酰脲类和阿卡波糖、瑞格列奈和二甲双胍、

胰岛素和磺酰脲类、胰岛素和二甲双胍、胰岛素和曲格列酮、胰岛素和洛伐他汀等组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与糖原磷酸化酶抑制剂例如PSN-357或FR-258900或者在WO2003084922、WO2004007455、WO2005073229-31、WO2005067932中描述的那些组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与胰高血糖素受体拮抗剂例如A-770077或NNC-25-2504或者在WO2004100875、WO2005065680中描述的那些组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与葡糖激酶激活剂例如LY-2121260(WO2004063179)、PSN-105、PSN-110、GKA-50或者例如在WO2004072031或WO2004072066或WO2005080360中描述的那些组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与葡糖异生抑制剂例如FR-225654组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与果糖-1,6-二磷酸酶(FBP酶)抑制剂例如CS-917组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与葡萄糖转运蛋白4 (GLUT4)调节剂例如KST-48 (D.-O. Lee等人: Arzneim.-Forsch. Drug Res. 54 (12), 835 (2004))组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与谷氨酰胺:果糖-6-磷酸酰胺转移酶(GFAT)抑制剂例如在WO2004101528中描述的那些组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与二肽基肽酶-IV (DPP-IV)抑制剂例如维达列汀(vildagliptin) (LAF-237)、西他列汀(sitagliptin) (MK-0431)、沙可列汀(saxagliptin) (BMS-477118)、GSK-823093、PSN-9301、SYR-322、SYR-619、TA-6666、TS-021、GRC-8200、GW-825964X或者在WO2003074500、WO2003106456、WO200450658、WO2005058901、WO2005012312、WO2005/012308、PCT/EP2005/007821、PCT/EP2005/008005、PCT/EP2005/008002、PCT/EP2005/008004、PCT/EP2005/008283、DE 10 2005 012874.2或DE 10 2005 012873.4中描述的那些组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与11-β-羟基类固醇脱氢酶1 (11β-HSD1)抑制剂例如BVT-2733或者例如在WO200190090-94、WO200343999、WO2004112782、WO200344000、WO200344009、WO2004112779、WO2004113310、WO2004103980、WO2004112784、WO2003065983、WO2003104207、WO2003104208、WO2004106294、WO2004011410、WO2004033427、WO2004041264、WO2004037251、WO2004056744、WO2004065351、WO2004089367、WO2004089380、WO2004089470-71、WO2004089896、WO2005016877、WO2005097759中描述的那些组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与蛋白-酪氨酸磷酸酶1B (PTP1B)抑制剂例如在WO200119830-31、WO200117516、WO2004506446、WO2005012295、WO2005116003、WO2005116003、WO2006007959、DE 10 2004 060542.4、WO2007009911、WO2007028145、WO2007067612-615、WO2007081755、WO2007115058中描述的那些组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与钠依赖性葡萄糖转运蛋白1或2 (SGLT1、SGLT2)调节剂例如KGA-2727、T-1095、SGL-0010、AVE 2268和SAR 7226或者例如在WO2004007517、WO200452903、WO200452902、PCT/EP2005/005959、WO2005085237、JP2004359630中或由A. L. Handlon在Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540中描述的那些组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与GPR40调节剂组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与激素敏感性脂酶(HSL)抑制剂例如在WO2005073199中描述的那些组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂例如在WO199946262、WO200372197、WO2003072197、WO2005044814中描述的那些组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)抑制剂例如在WO2004074288中描述的那些组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与糖原合酶激酶-3β (GSK-3β)抑制剂例如在US2005222220、WO2005085230、PCT/EP2005/005346、

WO2003078403、WO2004022544、WO2003106410、WO2005058908、US2005038023、WO2005009997、US2005026984、WO2005000836、WO2004106343、EP1460075、WO2004014910、WO2003076442、WO2005087727、WO2004046117中描述的那些组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与蛋白激酶Cβ (PKCβ)抑制剂例如鲁伯斯塔(ruboxistaurin)组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与内皮素A受体拮抗剂例如avosentan (SPP-301)组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与"I-κB激酶"抑制剂(IKK抑制剂)例如在WO2001000610、WO2001030774、WO2004022553、WO2005097129中描述的那些组合施用。

在一个实施方案中，式I化合物与糖皮质激素受体调节剂例如在WO2005090336中描述的那些组合施用。

在另一个实施方案中，式I化合物与以下活性成分组合施用:

CART调节剂(参见: "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A.等人: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);

NPY拮抗剂，例如N-{4-[(4-氨基喹唑啉-2-基氨基)甲基]环己基甲基}萘-1-磺酰胺盐酸盐(CGP 71683A);

肽YY 3-36 (PYY3-36)或类似化合物，例如CJC-1682 (通过Cys34与人血清白蛋白轭合的PYY3-36)或CJC-1643 (PYY3-36的衍生物，其在体内与血清白蛋白轭合)或者在WO2005080424中描述的那些;

大麻素受体1拮抗剂(例如利莫那班、SR147778，或者例如在EP 0656354、WO 00/15609、WO 02/076949、WO2005080345、WO2005080328、WO2005080343、WO2005075450、WO2005080357、WO200170700、WO2003026647-48、WO200302776、WO2003040107、WO2003007887、WO2003027069、US6,509,367、WO200132663、WO2003086288、WO2003087037、WO2004048317、WO2004058145、

WO2003084930、WO2003084943、WO2004058744、WO2004013120、WO2004029204、WO2004035566、WO2004058249、WO2004058255、WO2004058727、WO2004069838、US20040214837、US20040214855、US20040214856、WO2004096209、WO2004096763、WO2004096794、WO2005000809、WO2004099157、US20040266845、WO2004110453、WO2004108728、WO2004000817、WO2005000820、US20050009870、WO200500974、WO2004111033-34、WO200411038-39、WO2005016286、WO2005007111、WO2005007628、US20050054679、WO2005027837、WO2005028456、WO2005063761-62、WO2005061509、WO2005077897中描述的那些);

MC4激动剂(例如N-[2-(3a-苄基-2-甲基-3-氧代-2,3,3a,4,6,7-六氢吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]-1-氨基-1,2,3,4-四氢萘-2-甲酰胺(WO 01/91752))或者LB53280、LB53279、LB53278或THIQ、MB243、RY764、CHIR-785、PT-141或者在WO2005060985、WO2005009950、WO2004087159、WO2004078717、WO2004078716、WO2004024720、US20050124652、WO2005051391、WO2004112793、WOUS20050222014、US20050176728、US20050164914、US20050124636、US20050130988、US20040167201、WO2004005324、WO2004037797、WO2005042516、WO2005040109、WO2005030797、US20040224901、WO200501921、WO200509184、WO2005000339、EP1460069、WO2005047253、WO2005047251、EP1538159、WO2004072076、WO2004072077中描述的那些;

食欲素(orexin)受体拮抗剂(例如1-(2-甲基苯并噁唑-6-基)-3-[1,5]萘啶-4-基脲盐酸盐(SB-334867-A)或者例如在WO200196302、WO200185693、WO2004085403、WO2005075458中描述的那些);

组胺H3受体激动剂(例如3-环己基-1-(4,4-二甲基-1,4,6,7-四氢-咪唑并-[4,5-c]吡啶-5-基)丙烷-1-酮草酸盐(WO 00/63208)或者在WO200064884、WO2005082893中描述的那些);

CRF拮抗剂(例如[2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-9H-1,3,9-三氮杂芴-4-

基]-二丙基胺(WO 00/66585));

CRF BP拮抗剂(例如尿皮质素(urocortin));

尿皮质素激动剂;

β3激动剂(例如1-(4-氯-3-甲磺酰基甲基苯基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吲哚-6-基氧基)乙基氨基]乙醇盐酸盐(WO 01/83451));

MSH (促黑素细胞激素)激动剂;

MCH (黑色素浓集激素)受体拮抗剂(例如NBI-845、A-761、A-665798、A-798、ATC-0175、T-226296、T-71、GW-803430或者在WO2003/15769、WO2005085200、WO2005019240、WO2004011438、WO2004012648、WO2003015769、WO2004072025、WO2005070898、WO2005070925、WO2004039780、WO2003033476、WO2002006245、WO2002002744、WO2003004027、FR2868780中描述的那些化合物);

CCK-A激动剂(例如{2-[4-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-环己基乙基)噻唑-2-基氨甲酰基]-5,7-二甲基吲哚-1-基}乙酸三氟乙酸盐(WO 99/15525)或SR-146131 (WO 0244150)或SSR-125180);

5-羟色胺重摄取抑制剂(例如右芬氟拉明);

混合血清素能和去甲肾上腺素能化合物(例如WO 00/71549);

5-HT受体激动剂,例如1-(3-乙基苯并呋喃-7-基)哌嗪草酸盐(WO 01/09111);

5-HT2C受体激动剂(例如APD-356或BVT-933或者在WO200077010、WO20077001-02、WO2005019180、WO2003064423、WO200242304、WO2005082859中描述的那些);

5-HT6受体拮抗剂,例如在WO2005058858中描述的那些;

铃蟾肽受体激动剂(BRS-3激动剂);

甘丙肽(galanin)受体拮抗剂;

生长激素(例如人生长激素或AOD-9604);

生长激素释放化合物(6-苄氧基-1-(2-二异丙基氨基乙基氨甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(WO 01/85695));

生长激素促分泌素受体拮抗剂(生长素释放肽拮抗剂),例如A-778193

或者在WO2005030734中描述的那些;

TRH激动剂(例如参见EP 0 462 884);

解偶联蛋白2-或3-调节剂;

瘦素激动剂(例如参见: Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881);

DA激动剂(溴隐亭, doprexin);

脂酶/淀粉酶抑制剂(例如WO 00/40569);

二酰基甘油O-酰基转移酶(DGATs)抑制剂，例如在US2004/0224997、WO2004094618、WO200058491、WO2005044250、WO2005072740、JP2005206492、WO2005013907中描述的那些;

脂肪酸合酶(FAS)抑制剂，例如C75或者在WO2004005277中描述的那些;

泌酸调节肽;

油酰基-雌酮;

或者甲状腺激素受体的激动剂(甲状腺激素受体激动剂)，例如: KB-2115或者在WO20058279、WO200172692、WO200194293、WO2003084915、WO2004018421、WO2005092316中描述的那些。

在本发明的一个实施方案中，另外的活性成分是瘦素; 例如参见: "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622。

在一个实施方案中，另外的活性成分是右旋苯丙胺或苯丙胺。

在一个实施方案中，另外的活性成分是芬氟拉明或右芬氟拉明。

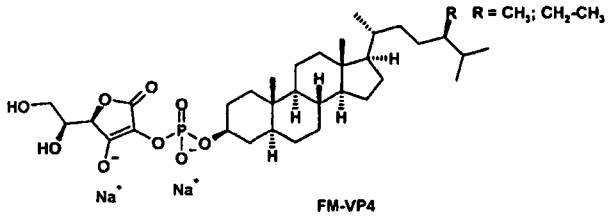
在另一个实施方案中，另外的活性成分是西布曲明。

在一个实施方案中，另外的活性成分是吗吲哚或芬特明。

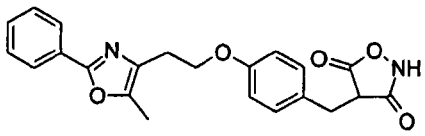
在一个实施方案中，式I化合物与食物纤维、优选不溶性食物纤维(例如参见: Carob/Caromax® (Zunft H J; 等人, Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001年9

月-10月), 18(5), 230-6)。Caromax是来自Nutrinova, Nutrition Specialties &Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)的含有角豆胶的产品)组合施用。可以在一个制剂中或者通过分别施用式I化合物和Caromax®来实现与Caromax®的组合。Caromax®还可以以食物例如焙烤食品或muesli棒的形式施用。

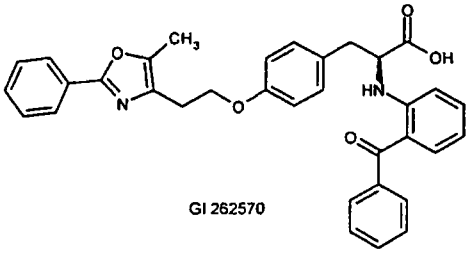
应当理解的是，本发明的化合物与一种或多种上述化合物以及任选的一种或多种另外的药理学活性物质的任意适宜组合均被认为落入本发明的保护范围内。



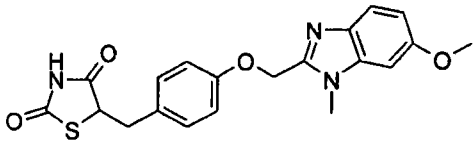
FM-VP4



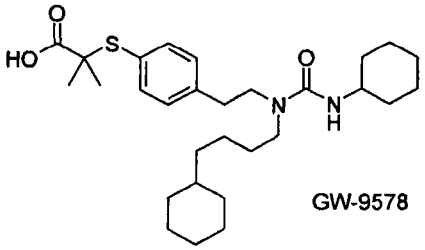
JTT-501



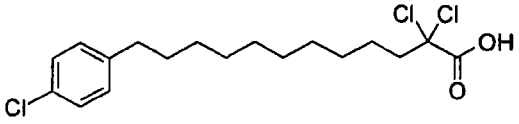
GI 262570



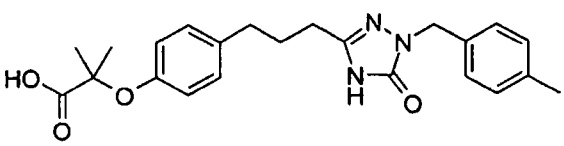
CS-011
Rivoglitazone



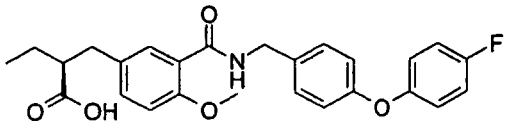
GW-9578



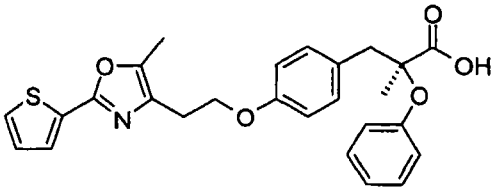
K-111



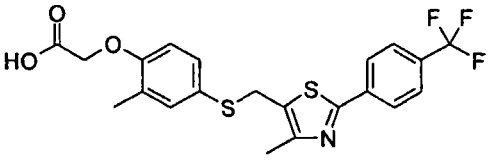
LY-674



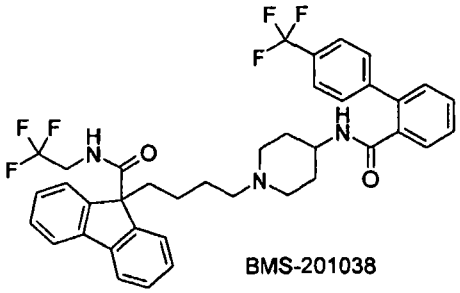
KRP-101



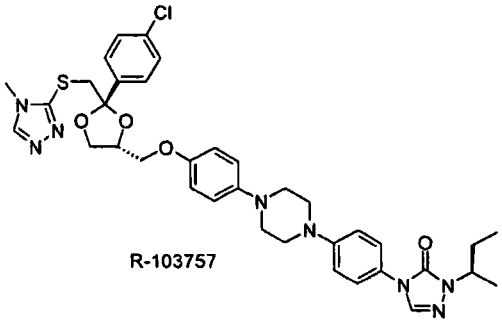
LY-510929



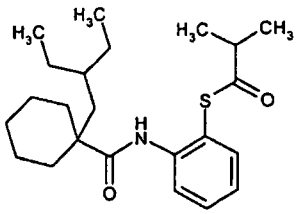
GW-501516



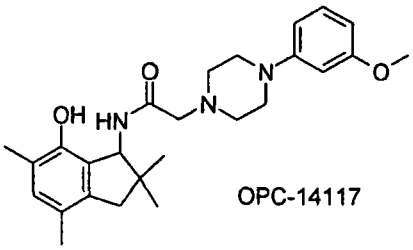
BMS-201038



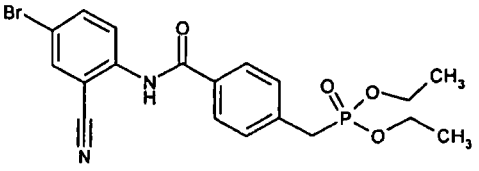
R-103757



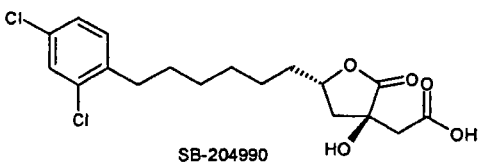
JTT-705



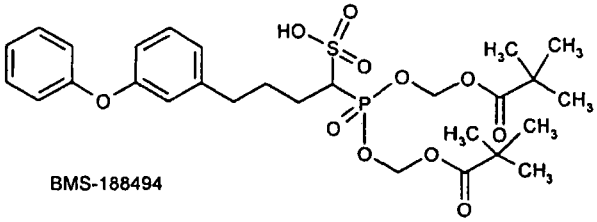
OPC-14117



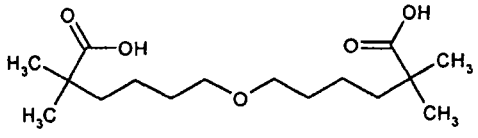
NO-1886



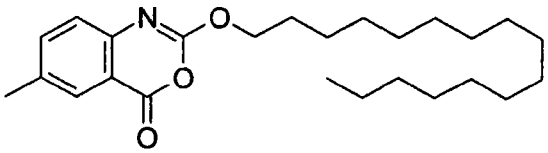
SB-204990



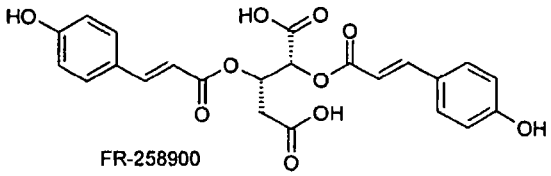
BMS-188494



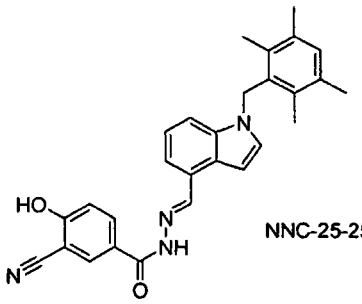
CI-1027



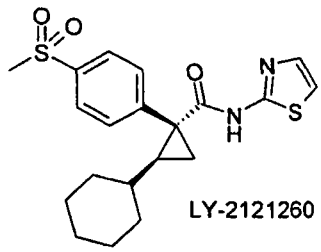
ATL-962



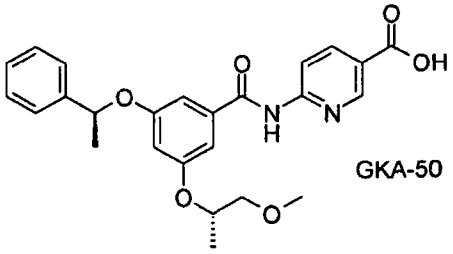
FR-258900



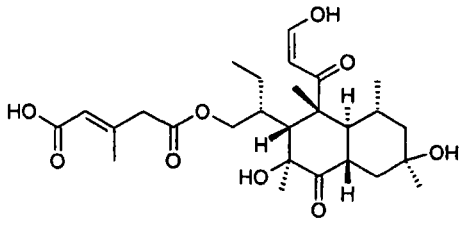
NNC-25-2504



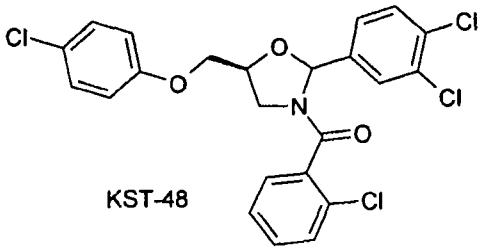
LY-2121260

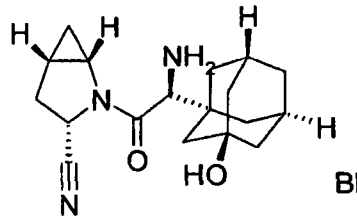


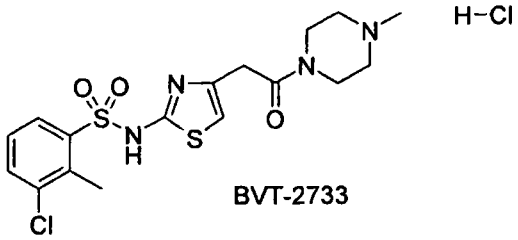
GKA-50

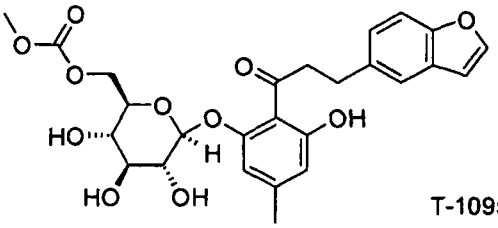


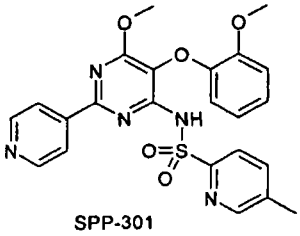
FR-225654

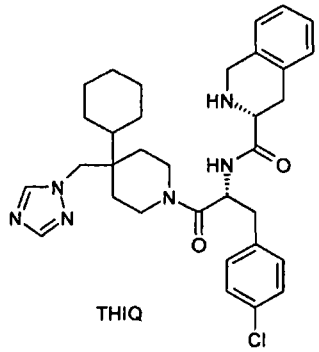

KST-48

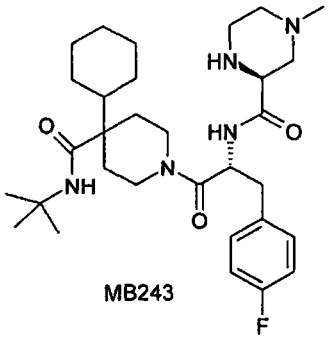

BMS-477118

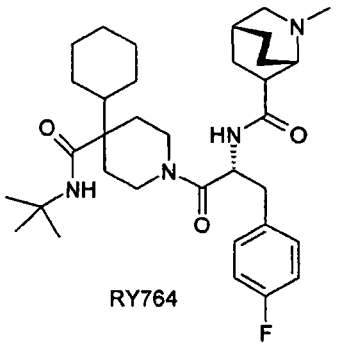

BVT-2733

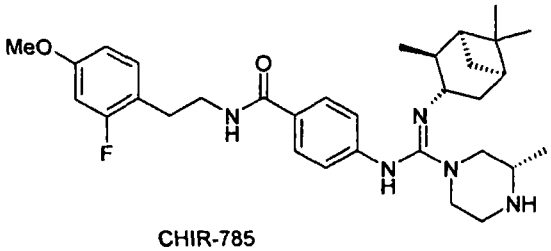

T-1095

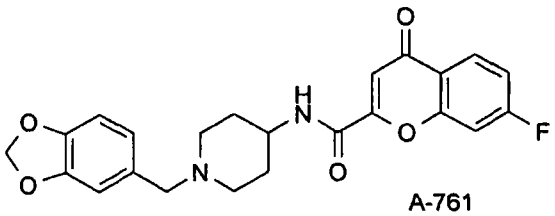

SPP-301

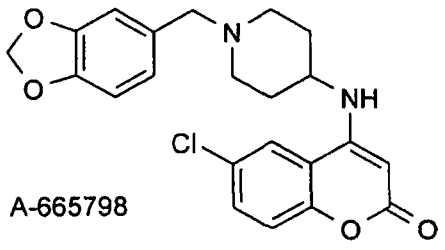

THIQ


MB243

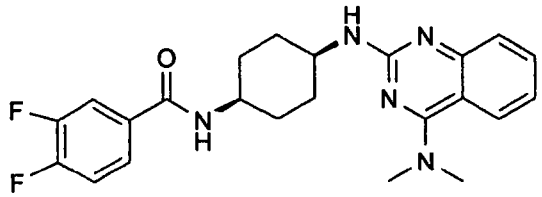

RY764


CHIR-785

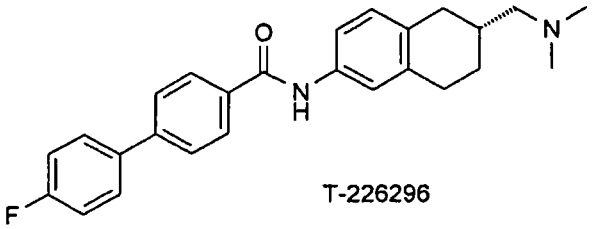

A-761



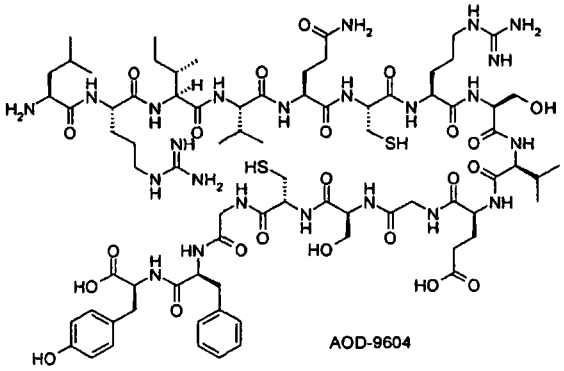
A-665798



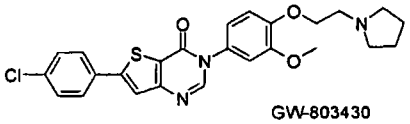
ATC-0175



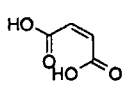
T-226296

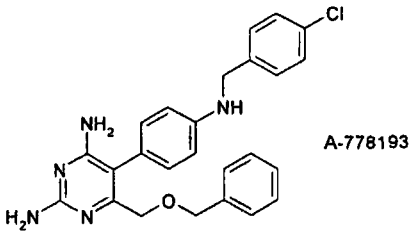


AOD-9604

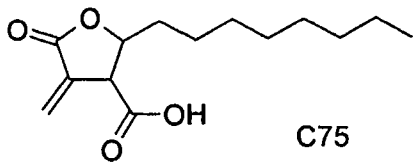


GW-803430

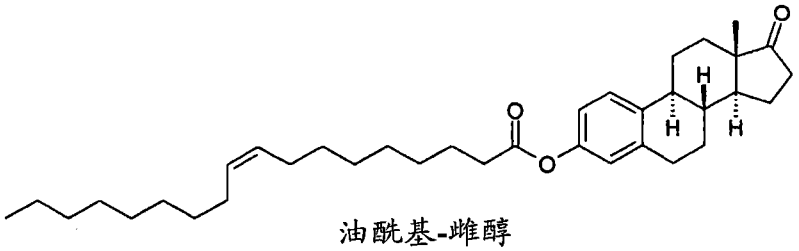




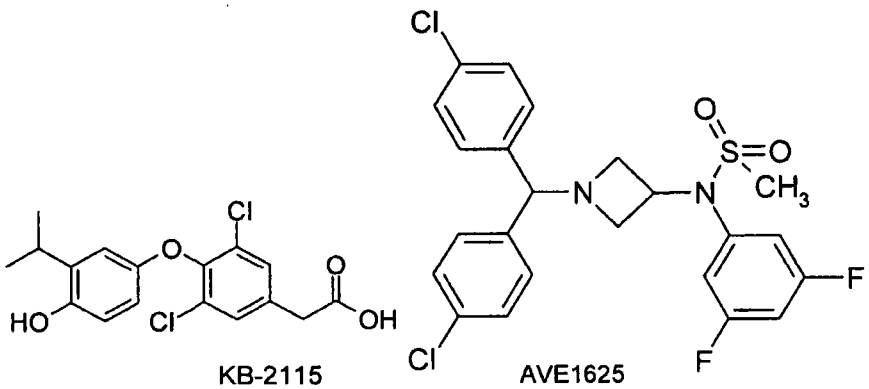
A-778193



C75



油酰基-雌醇



KB-2115

AVE1625

本发明还提供了式I的立体异构体混合物和式I的纯立体异构体以及式I的非对映体混合物和纯非对映体。这些混合物是通过色谱方法进行分离的。

随后的实施例用于详细说明本发明，而非将其限制在实施例中描述的产物和实施方案。

在以下测定系统中用微粒体酶类测定了本发明的式I化合物的功效:

将(用于诱导SCD1的表达的)已经用富含碳水化合物的低脂饮食喂养的雄性Wistar大鼠的肝用Potter组织匀浆器匀化，用含有250mM/l蔗糖和5mM/l HEPES (pH7.0)的缓冲液进行差异离心。将重新混悬的微粒体部分于-80°C储存。按照薄层色谱测定法、用1-^{14}C-标记的硬脂酸测定了硬脂酰-CoA去饱和酶活性。简言之，于室温将特定的本发明的化合物(在DMSO中，终浓度为1% [v/v])与在200μl测定缓冲液(6mM/l $MgCl_2$、250mM/l蔗糖、150mM/l KCl、40mM/l NaF、100mM/l Na_2HPO_4 (pH7.4)、1.3mM/l ATP、1.5mM/l还原型谷胱甘肽、60uM/l CoA、0.33mM/l烟酰胺和0.94mM/l NADH)中的15μg大鼠肝微粒体孵育10min。加入0.5μCi [1-^{14}C]-硬脂酸(55mCi/mmol)，于37°C将该混合物孵育1h。随后于65°C用2.5M KOH/MeOH:H_2O (4:1)将放射性标记的脂肪酸水解4h，用280μl甲酸质子化，用500μl己烷萃取。将TLC板浸入10% $AgNO_3$中，使用前进行热激活。将150μl己烷相应用于板，将TLC板用缓冲液(氯仿:甲醇:乙酸:水[90:8:1:0.8])展开，干燥。在磷光影像仪中对板进行读数以对SCD1活性进行定量。

本领域技术人员可以在各个方面调整该测定法以测定硬脂酰-CoA去饱和酶活性的抑制。当在该试验中以10μM/l的浓度测定时，代表性的本发明的化合物例如在实施例中描述的那些显示出作为SCD1抑制剂的活性，其被记录为SCD1活性的抑制百分数。

表2：生物学活性

实施例	%抑制 (10μM)
1	65
2	31
9	26
10	100
13	100
14	100
15	100
16	100
17	97
18	38
19	100
20	100
21	100
22	100

式I化合物抑制SCD1活性，因此非常适合用于治疗代谢障碍、肥胖和代谢综合征(Hulver等人，Cell Metabolism (2005), 2(4), 251-261和Warensjoe等人, Diabetologia (2005), 48(10), 1999-2005)。

由于抑制SCD活性，式I化合物还能用于在哺乳动物、优选人中治疗或预防SCD介导的另外的疾病或SCD介导的病症。

本发明的化合物尤其适合用于治疗和/或预防：

1. - 肥胖，尤其是内脏(腹部)肥胖

2. - 脂肪酸代谢障碍和葡萄糖利用障碍

   - 其中抗胰岛素性参与的障碍

3. - 糖尿病，尤其是2型糖尿病，包括预防与其有关的后遗症。

   - 关于这一点，具体的方面有

     - 高血糖，
     - 抗胰岛素性的改善，
     - 葡糖耐量的改善，

- 保护胰腺β细胞
- 预防大血管和微血管障碍

4. 血脂异常及其后遗症，例如动脉粥样硬化、冠心病、脑血管障碍等，尤其是以一个或多个以下因素为特征的那些(但不限于这些):
   - 高血浆甘油三酯浓度、高餐后血浆甘油三酯浓度,
   - 低HDL胆固醇浓度
   - 低apoA脂蛋白浓度
   - 高LDL胆固醇浓度
   - 小密度LDL胆固醇颗粒
   - 高apoB脂蛋白浓度
   - 去饱和指数(例如比值18:1 / 18:0n-9、16:1 / 16:0 n-7或18:1n-9 + 16:1n-7 / 16:0脂肪酸)
5. 可能与代谢综合征或X综合征有关的多种其它病症，例如:
   - 腹围增加
   - 血脂异常(例如血甘油三酯过多和/或低HDL)
   - 抗胰岛素性
   - 高凝固性
   - 高尿酸血症
   - 微白蛋白血症(microalbuminemia)
   - 血栓形成、凝固性过高和促血栓形成状态(动脉和静脉)
   - 高血压
   - 心力衰竭，例如(但不限于)心肌梗塞后、高血压性心脏病或心肌病
6. 肝障碍和与其有关的病症
   - 脂肪肝
   - 肝脂肪变性
   - 非酒精性肝炎
   - 非酒精性脂肪性肝炎(NASH)
   - 酒精性肝炎

- 急性脂肪肝
- 妊娠脂肪肝
- 药物引起的肝炎
- 铁超负荷障碍
- 肝纤维化
- 肝硬化
- 肝细胞瘤
- 病毒性肝炎

7. 皮肤障碍和病症以及与多不饱和脂肪酸有关的那些

- 湿疹
- 痤疮
- 银屑病
- 瘢痕瘤瘢痕形成或预防
- 与粘膜脂肪酸组成有关的其它疾病

8. 原发性高甘油三酯血症或以下疾病后的继发性高甘油三酯血症

- 家族性组织细胞性网状细胞增多
- 脂蛋白脂酶缺乏
- 高脂蛋白血症
- 载脂蛋白缺乏(例如apoCII或apoE缺乏)

9. 与瘤细胞增殖有关的疾病或病症

- 良性或恶性肿瘤
- 癌症
- 瘤形成
- 转移
- 癌发生

10. 与神经病学、精神病学或免疫障碍或病症有关的疾病或病症

11. 其中炎性反应和/或SCD介导的其它细胞分化方面可以例如参与的其它疾病或病症有:

- 动脉粥样硬化、例如(但不限于)冠状动脉硬化，包括心绞痛或心

肌梗塞、中风、缺血性卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)

- 外周阻塞性疾病
- 血管再狭窄或再阻塞
- 慢性炎性肠病，例如克隆病和溃疡性结肠炎
- 胰腺炎
- 窦炎
- 其它炎性病症
- 视网膜病、缺血性视网膜病
- 脂肪细胞肿瘤
- 脂瘤样癌，例如脂肉瘤
- 实体瘤和赘生物，例如(但不限于)胃肠道癌、肝癌、胆道癌和胰腺癌、内分泌肿瘤、肺癌、肾癌和泌尿道癌、生殖道癌、前列腺癌等
- 急性和慢性骨髓增生障碍及淋巴瘤
- 血管生成
- 神经变性障碍
- 阿尔茨海默病
- 多发性硬化症
- 帕金森病
- 红斑鳞屑性皮肤病，例如银屑病
- 寻常痤疮
- PPAR调节的其它皮肤障碍和皮肤病学病症
- 湿疹和神经性皮炎
- 皮炎，例如脂溢性皮炎或日光性皮炎
- 角膜炎和角化病，例如脂溢性角化病、老年角化病、光化性角化病、光引起的角化病或毛囊角化病
- 瘢痕瘤和瘢痕瘤预防
- 疣，包括湿疣或尖锐湿疣
- 人乳头状瘤病毒(HPV)感染，例如性病乳头状瘤(venereal

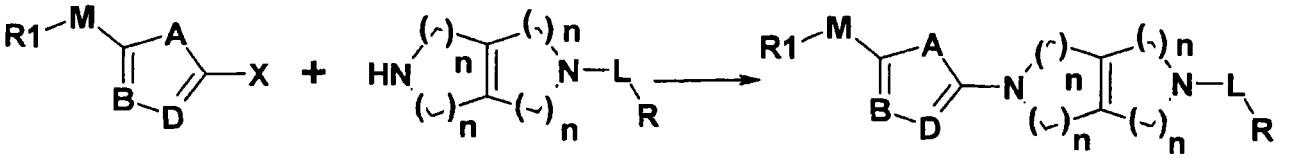
papillomata)、病毒性疣，例如传染性软疣、粘膜白斑病

- 丘疹性皮肤病(papular dermatoses)，例如扁平苔癣
- 皮肤癌，例如基底细胞癌、黑素瘤或皮肤T细胞淋巴瘤
- 局限性良性表皮肿瘤，例如皮肤角化病、表皮痣
- 冻疮
- 高血压
- X综合征
- 多囊卵巢综合征(PCOS)
- 哮喘
- 囊性纤维化
- 骨关节炎
- 红斑狼疮(LE)或炎性风湿性障碍，例如类风湿性关节炎
- 脉管炎
- 消瘦(恶病质)
- 痛风
- 局部缺血/再灌注综合征
- 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)
- 病毒疾病和感染
- 脂肪营养不良和脂肪营养不良性病症，还用于治疗不良药物作用(例如在服用治疗HIV或肿瘤的药物后的不良药物作用)
- 肌病和脂质肌病(例如肉碱棕榈酰转移酶I或II缺乏)

在畜牧业和人中肌肉发育和纤瘦身体或肌肉质量形成

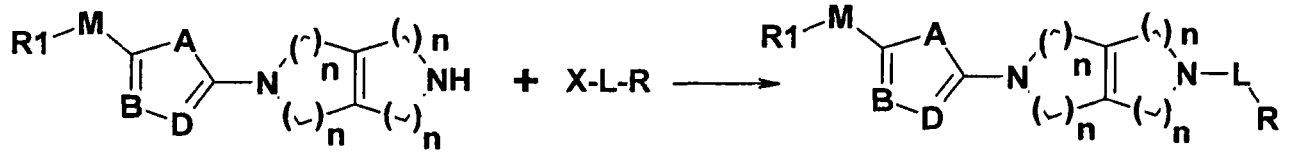
制备

本发明的通式I的化合物是通过文献中本身已知的方法制备的，并且可通过以下方法获得，其中基团各自如下文所定义：



(II) (III) I

杂环单元(II)中的卤素原子已经通过与胺单元交换而被替换，然后，例如M-R1基团可以被进一步修饰。如果M-R1是酯基，则它能被水解，由此得到的羧酸能与胺偶联。为了修饰胺单元的L-R基团，适宜地更改反应顺序，合成化合组分(IV)，在最后一步中引入不同的取代基。



(IV) (V) I

因为在这些反应中通常释放出酸，所以加入碱如吡啶、三乙胺、氢氧化钠溶液或碱金属碳酸盐有利于加速反应。反应能在宽的温度范围内进行。已经发现在0°C直至所用溶剂沸点的温度下进行是有利的。所用溶剂的实例有二氯甲烷、THF、DMF、甲苯、乙酸乙酯、正庚烷、二噁烷、乙醚或吡啶。还已经发现在无水条件下，在非质子溶剂如THF或DMF中的强碱如氢化锂、氢化钠或叔丁醇钾是适宜的。

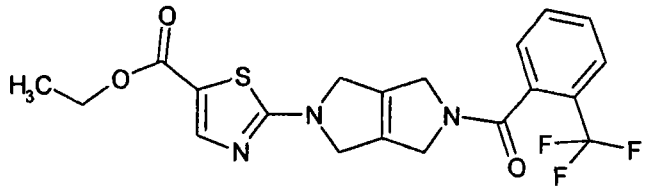
用作原料的化合物可市售获得或者能通过来自文献的已知方法制备；例如，2-取代的噻唑-4-羧酸酯能通过使相应的硫代酰胺与$BrCH_2COCO_2Et$环化缩合来合成(类似于桑多斯专利有限公司(Sandoz-Patent-GmbH), DE 3443698)。一种供替代选择的方法是用氨基衍生物取代2-溴-4-噻唑甲酸乙酯的溴原子(类似于R.A. Stokbroekx, G.A.J. Grauwels, M. Willems, EP 398425; K. Schiemann, H. Boettcher, H.T. Henning; G. Hoelzemann, C. van Amsterdam, G. Bartoszyk, J. Leibrock, C. Seyfried, WO 2004041815)。相应的5-取代的衍生物能类似地得到(参见K. Anandan, X. Xiao, D. V. Patel, J. S. Ward, US 2005250784)。

通过本身已知的方法如萃取、结晶或色谱法从反应混合物中分离并且纯化通式I的化合物。以下举出的实施例用于说明本发明，但不限制本发明。

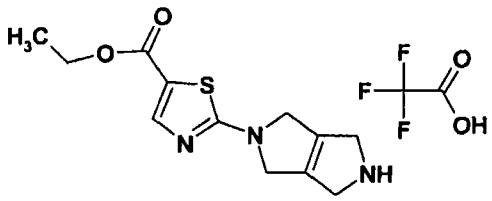
化合物的鉴别是用质谱测定法进行的。

实施例1:

2-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]噻唑-5-甲酸乙酯

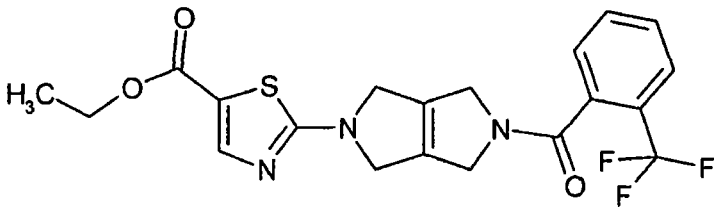


1a: 2-(3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯三氟乙酸盐



于80°C向在10ml DMF中的1,2,3,4,5,6-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯二氢溴酸盐(1.15g, 4.24mmol)和三乙胺(2.18ml, 15.67mmol)中逐滴加入在3ml DMF中的2-溴噻唑-5-甲酸乙酯(1g, 4.24mmol)。于80°C 3h后，将该混合物冷却，滤出固体，将滤液浓缩，通过制备型HPLC (PR18, 乙腈/水 0.1% TFA)纯化。产量: 60mg (4%), M+H+: 266.09。

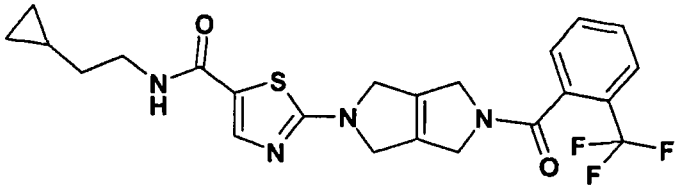
1b: 2-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-噻唑-5-甲酸乙酯



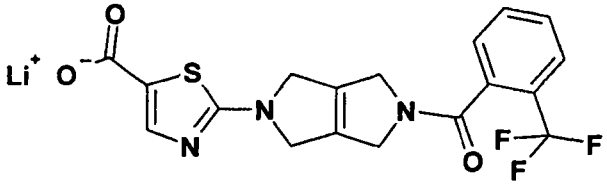
于室温将2-三氟甲基苯甲酰氯(50.4mg, 0.24mmol)加入到在4ml二氯甲烷和2ml吡啶中的2-(3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)噻唑-5-甲酸乙酯三氟乙酸盐(60mg, 0.16mmol)和三乙胺(64µl, 0.46mmol)中。于室温3h后，将该混合物浓缩，加入水和乙酸乙酯，将有机相移出，通过蒸发浓缩，通过制备型HPLC (PR18, 乙腈/水 0.1% TFA)纯化。产量: 63mg (91%), M+H+: 438.04。

实施例2:

N-(2-环丙基乙基)-2-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]噻唑-5-甲酰胺

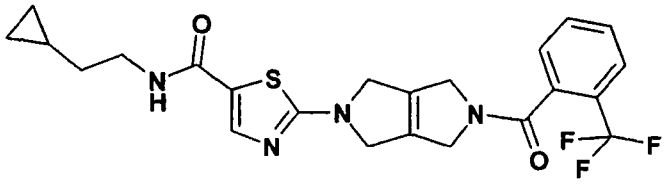


2a: 2-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]噻唑-5-甲酸, 锂盐



于室温将2-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]噻唑-5-甲酸乙酯(80mg, 0.18mmol)和氢氧化锂水合物(29mg, 0.7mmol)在10ml THF和1ml水中搅拌7h，浓缩，与水混合，用乙酸乙酯萃取。将水相冷冻干燥，直接进行进一步反应。

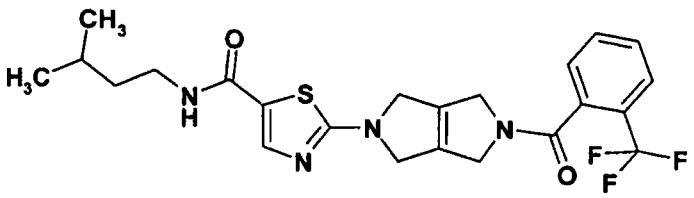
2b: N-(2-环丙基乙基)-2-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]噻唑-5-甲酰胺



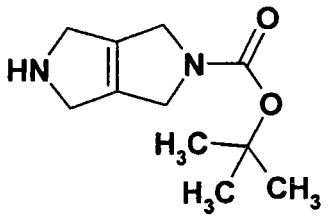
于室温将2-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]噻唑-5-甲酸，锂盐(88mg, 0.212mmol)、2-环丙基乙胺盐酸盐(38.7mg, 0.318mmol)、三乙胺(126µl, 0.92mmol)和HATU (128mg, 0.37mmol)搅拌2h。蒸发掉溶剂，将残余物通过制备型HPLC (PR18, 乙腈/水, 0.1% TFA)纯化。产量: 6mg (6%), M+H+: 477.19。

实施例3:

N-(3-甲基丁基)-2-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]噻唑-5-甲酰胺

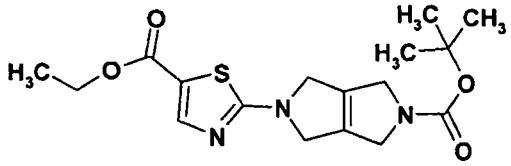


3a: 3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯



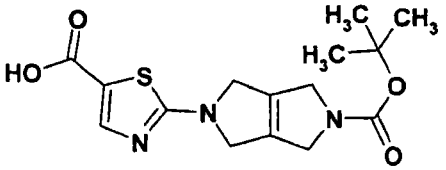
将1,2,3,4,5,6-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯二氢溴酸盐(4.3g, 15.82mmol)溶解在215ml水中，然后加入碳酸氢钠(3.45g , 41.07mmol)。在搅拌下加入在40ml甲醇中的焦碳酸二叔丁酯(3.46g, 15.85mmol)，于室温将该混合物搅拌4h。将沉淀出的4,6-二氢-1H,3H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2,5-二甲酸二叔丁酯固体抽滤出来，将滤液浓缩，冷冻干燥。粗产物(含有约2.3g产物)直接用于进一步转化。

3b: 5-(5-乙氧基羰基噻唑-2-基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯



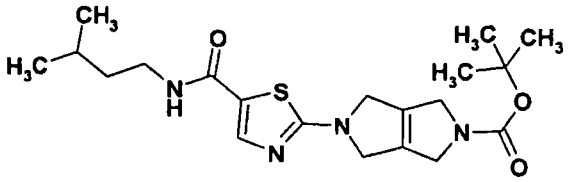
于100°C将3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯(1.2g, 5.7mmol)、2-溴噻唑-5-甲酸乙酯(1.69g, 7.17mmol)和三乙胺(1.09ml, 7.84mmol)在70ml DMF中搅拌7h。滤出残余物，将滤液浓缩，将剩余的残余物用乙酸乙酯萃取。得到1.34g粗产物，其不经进一步纯化即进行反应(M+H+: 366.14)。

3c: 5-(5-羧基噻唑-2-基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯



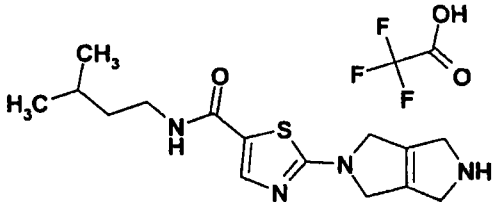
于50°C将5-(5-乙氧基羰基噻唑-2-基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯(1.34g, 3.66mmol)和氢氧化锂水合物(385mg, 9.17mmol)在150ml THF和50ml水中搅拌2h，于80°C搅拌8h。将THF在减压下浓缩，将水相用乙酸乙酯萃取。将水相酸化，再次用乙酸乙酯萃取。将有机相浓缩。产量: 662mg (53%), M+H+: 338.10。

3d: 5-[5-(3-甲基丁基氨甲酰基)噻唑-2-基]-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯



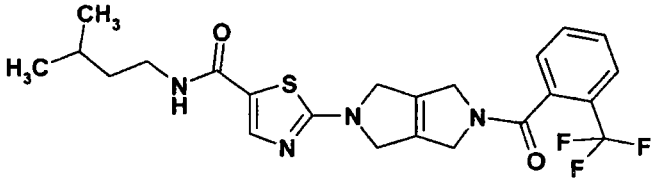
于室温将5-(5-羧基噻唑-2-基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯(186mg, 0.55mmol)、异戊胺(0.42ml, 2.6mmol)、三乙胺(153µl, 1.1mmol)和HATU (209mg, 0.55mmol)在20ml DMF中搅拌2h。蒸发掉溶剂，将残余物与水和乙酸乙酯混合。将有机相移出，浓缩，粗产物直接进行进一步转化。产量: 225mg, M+H+: 407.20。

3e: N-(3-甲基丁基)-2-(3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)噻唑-5-甲酰胺三氟乙酸盐



于室温将5-[5-(3-甲基丁基氨甲酰基)噻唑-2-基]-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯(225mg, 0.55mmol)用5ml水和0.23ml三氟乙酸搅拌3h。浓缩后，将残余物与水混合，用乙酸乙酯萃取，将水相冷冻干燥。产量: 440mg粗产物仍含有过量的三氟乙酸。

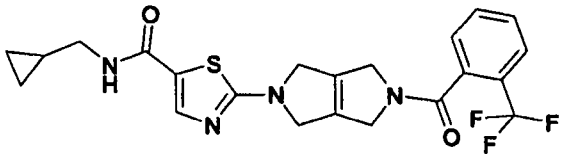
3f: N-(3-甲基丁基)-2-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]噻唑-5-甲酰胺



将N-(3-甲基丁基)-2-(3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)噻唑-5-甲酰胺三氟乙酸盐(220mg, 0.52mmol)和三乙胺(0.22ml, 1.57mmol)溶解在10ml DMF中，在冰浴中与2-三氟甲基苯甲酰氯(218mg, 1.04mmol)混合。将该混合物另外搅拌1h，使其温热至室温，浓缩，加入水和乙酸乙酯，将有机相移出，浓缩，通过制备型HPLC (PR18, 乙腈/水 0.1% TFA)纯化。产量: 25mg (10%), M+H+: 479.06。

实施例4:

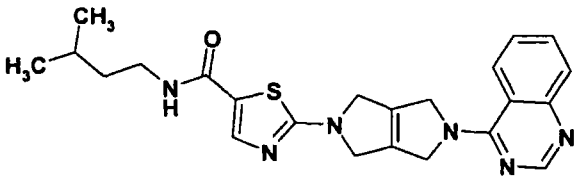
N-(环丙基甲基)-2-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]噻唑-5-甲酰胺



按照类似于实施例3f的方法，使N-(环丙基)-2-(3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)噻唑-5-甲酰胺三氟乙酸盐(106mg, 0.26mmol)与2-三氟甲基苯甲酰氯反应。M+H+: 463.05。

实施例5:

N-(3-甲基丁基)-2-(5-喹唑啉-4-基-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)噻唑-5-甲酰胺

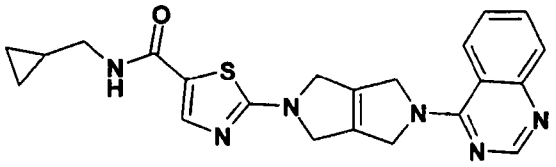


将N-(3-甲基丁基)-2-(3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)噻唑-5-甲酰胺三氟乙酸盐(220mg, 0.52mmol)和三乙胺(0.22ml, 1.57mmol)溶解在

10ml DMF中，在冰浴中与4-氯喹唑啉(172mg, 1mmol)混合。将该混合物另外搅拌1h，使其温热至室温，浓缩，加入水和乙酸乙酯，将有机相移出，通过蒸发浓缩，通过制备型HPLC (PR18，乙腈/水 0.1% TFA)纯化。M+H+: 435.05。

实施例6:

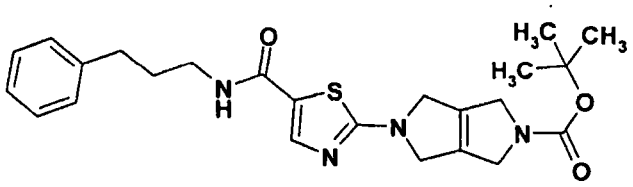
N-(环丙基甲基)-2-(5-喹唑啉-4-基-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)噻唑-5-甲酰胺



按照类似于实施例5的方法，使N-(环丙基甲基)-2-(3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)噻唑-5-甲酰胺三氟乙酸盐(106mg, 0.26mmol)与4-氯喹唑啉反应。M+H+: 419.15。

实施例7:

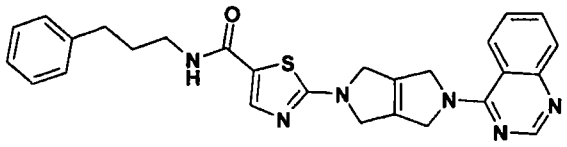
5-[5-(3-苯基丙基氨甲酰基)噻唑-2-基]-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯



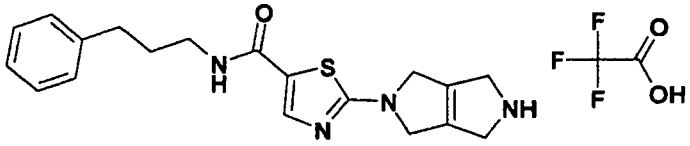
按照类似于实施例3d的方法，使5-(5-羧基噻唑-2-基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯与3-苯基丙胺反应。产率: 91%, M+H+: 455.26。

实施例8:

N-(3-苯基丙基)-2-(5-喹唑啉-4-基-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)噻唑-5-甲酰胺

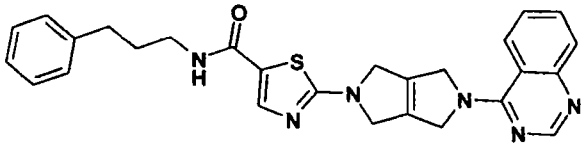


8a：N-(3-苯基丙基)-2-(3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)噻唑-5-甲酰胺三氟乙酸盐



按照类似于实施例3e的方法，使5-[5-(3-苯基丙基氨甲酰基)噻唑-2-基]-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯(实施例7)(376mg, 0.82mmol)与三氟乙酸反应。产率：定量产率, M+H+: 355.10。

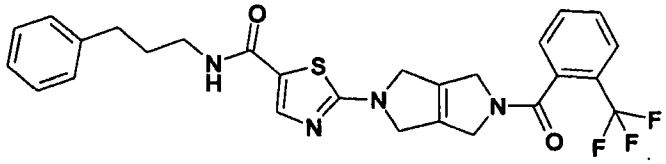
8b: N-(3-苯基丙基)-2-(5-喹唑啉-4-基-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)噻唑-5-甲酰胺



按照类似于实施例5的方法，使N-(3-苯基丙基)-2-(3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)噻唑-5-甲酰胺三氟乙酸盐与4-氯喹唑啉反应。产率：98%, M+H+: 483.19。

实施例9:

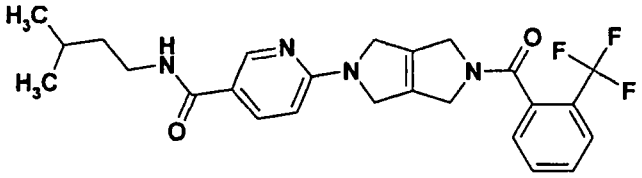
N-(3-苯基丙基)-2-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]噻唑-5-甲酰胺



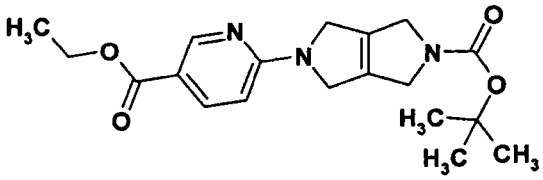
按照类似于实施例3f的方法，使N-(3-苯基丙基)-2-(3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)噻唑-5-甲酰胺三氟乙酸盐与2-三氟甲基苯甲酰氯反应。产率：61%, M+H+: 527.15。

实施例10:

N-(3-甲基丁基)-6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酰胺

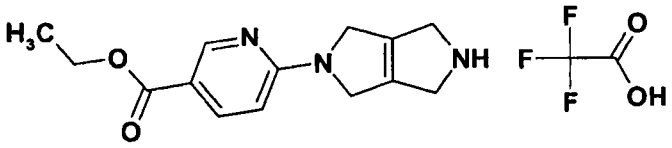


10a: 5-(5-乙氧基羰基吡啶-2-基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯



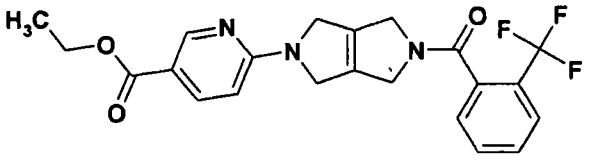
于100°C将6-氯烟酸乙酯(567mg, 3.05mmol)、3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯(565.9mg, 2.7mmol)和碳酸铯(878mg, 2.7mmol)在20ml DMF中搅拌8h，于120°C搅拌8h。将残余物滤出，用水和乙酸乙酯洗涤，干燥。将初滤液浓缩，用乙酸乙酯搅拌，将产物滤出。产率: 72%, M+H+: 360.20。

10b: 6-(3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)烟酸乙酯三氟乙酸盐



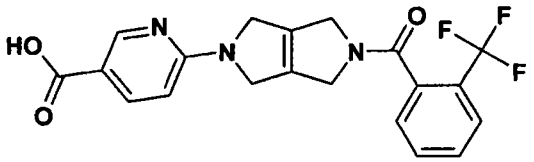
按照类似于实施例3e的方法，使5-(5-乙氧基羰基吡啶-2-基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸叔丁酯(525mg, 1.46mmol)与三氟乙酸反应。产量: 95mg粗产物，仍含有过量的三氟乙酸。M+H+: 260.10。

10c: 6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酸乙酯



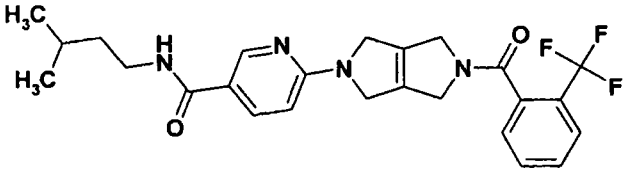
按照类似于实施例3f的方法，使6-(3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)烟酸乙酯三氟乙酸盐(95mg, 0.25mmol)和三乙胺(77.3mg, 0.76mmol)与2-三氟甲基苯甲酰氯(56.6mg, 0.27mmol)在冰浴中反应。产率：99%, M+H+: 432.10。

10d: 6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-烟酸



按照类似于实施例3c的方法，将6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酸乙酯(110mg, 0.25mmol)进行了转化。产率: 40%, M+H+: 404.10。

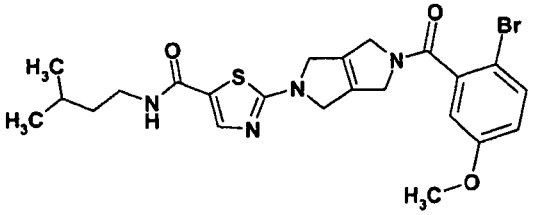
10e: N-(3-甲基丁基)-6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酰胺



按照类似于实施例3d的方法，使6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酸(40mg, 0.099mmol)与异戊胺反应。产率: 34%, M+H+: 473.18。

实施例11:

N-(3-甲基丁基)-2-[5-(2-溴-5-甲氧基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]噻唑-5-甲酰胺

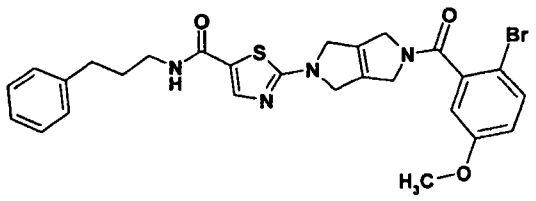


按照类似于实施例3f的方法，使N-(3-甲基丁基)-2-(3,4,5,6-四氢-1H-吡

咯并[3,4-c]吡咯-2-基)噻唑-5-甲酰胺三氟乙酸盐(43.8mg, 0.1mmol)与2-溴-5-甲氧基苯甲酸在用HATU活化后反应。M+H+: 519.15。

实施例12:

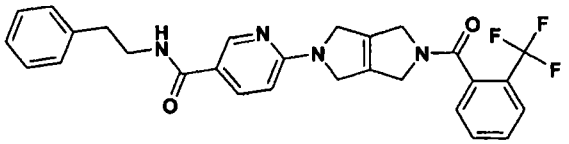
N-(3-苯基丙基)-2-[5-(2-溴-5-甲氧基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]噻唑-5-甲酰胺



按照类似于实施例3f的方法，使N-(3-苯基丙基)-2-(3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)噻唑-5-甲酰胺三氟乙酸盐(44.6mg, 0.095mmol)与2-溴-5-甲氧基苯甲酸在用HATU活化后反应。M+H+: 567.17。

实施例13:

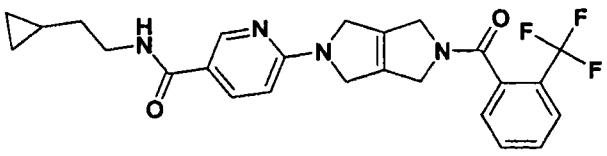
N-苯乙基-6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酰胺



按照类似于实施例3d的方法，使6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酸(50mg, 0.124mmol)与2-苯基乙胺反应。产率: 45%, M+H+: 507.28。

实施例14:

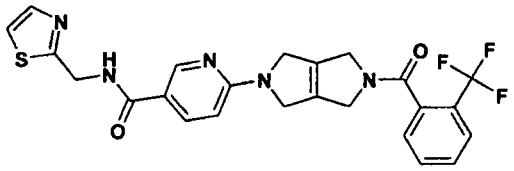
N-(2-环丙基乙基)-6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酰胺



按照类似于3d的方法，使6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酸(50mg, 0.124mmol)与2-环丙基乙胺盐酸盐反应。产率: 37%, M+H+: 471.28。

实施例15:

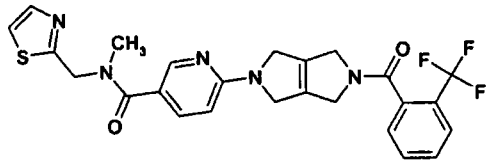
N-噻唑-2-基甲基-6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酰胺



按照类似于实施例3d的方法，使6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酸(54mg, 0.134mmol)与C-噻唑-2-基甲胺盐酸盐反应。产率: 28%, M+H+: 500.22。

实施例16:

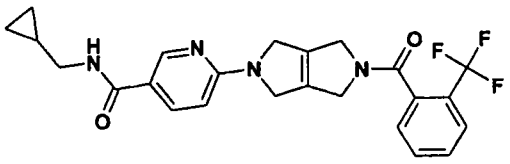
N-甲基-N-噻唑-2-基甲基-6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酰胺



按照类似于实施例3d的方法，使6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酸(54mg, 0.134mmol)与甲基噻唑-2-基甲基胺反应。产率: 52%, M+H+: 514.30。

实施例17:

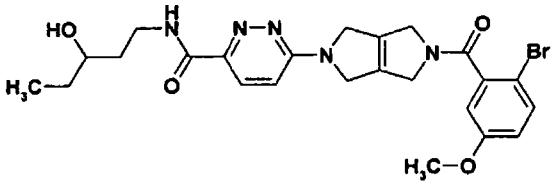
N-环丙基甲基-6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酰胺



按照类似于实施例3d的方法，使6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酸(54mg, 0.134mmol)与C-环丙基甲胺反应。产率: 77%, M+H+: 457.26。

实施例18:

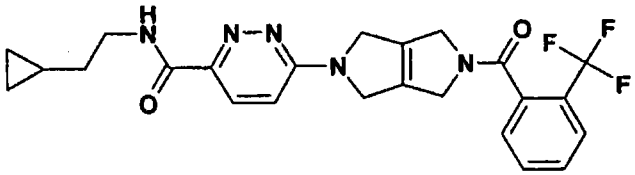
N-(3-羟基戊基)-6-[5-(2-溴-5-甲氧基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]哒嗪-3-甲酰胺



按照类似于实施例3f的方法，使N-(3-羟基戊基)-6-(3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)哒嗪-3-甲酰胺三氟乙酸盐(466mg, 0.464mmol)与2-溴-5-甲氧基苯甲酸在用HATU活化后反应。M+H+: 530.02。

实施例19:

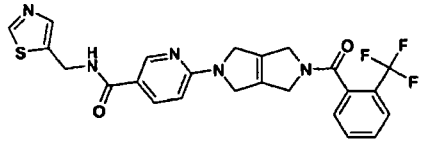
N-(2-环丙基乙基)-6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]哒嗪-3-甲酰胺



按照类似于实施例3b的方法，将N-(2-环丙基乙基)-6-氯哒嗪-3-甲酰胺(150mg, 0.665mmol)和(3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基)-(2-三氟甲基苯基)甲酮三氟乙酸盐(263mg, 0.665mmol)进行了转化。产率: 27%, M+H+: 472.08。

实施例20:

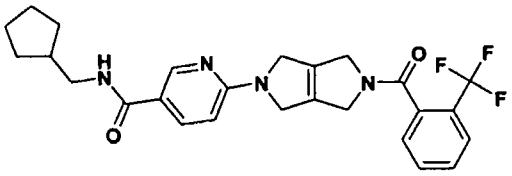
N-噻唑-5-基甲基-6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酰胺



按照类似于实施例3d的方法，使6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酸(50mg, 0.124mmol)与C-噻唑-5-基甲胺盐酸盐反应。产率: 58%, M+H+: 500.20。

实施例21:

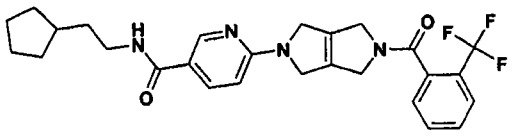
N-环戊基甲基-6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酰胺



按照类似于实施例3d的方法，使6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酸(50mg, 0.124mmol)与C-环戊基甲胺盐酸盐反应。产率: 69%, M+H+: 485.28。

实施例22:

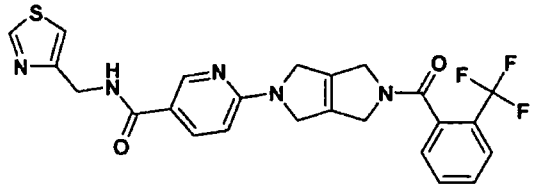
N-(2-环戊基乙基)-6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酰胺



按照类似于实施例3d的方法，使6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酸(50mg, 0.124mmol)与环戊基乙胺反应。产率: 34%, M+H+: 499.28。

实施例23:

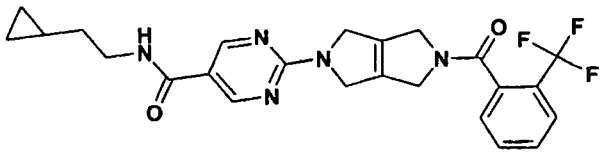
N-噻唑-4-基甲基-6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酰胺



按照类似于实施例3d的方法，使6-[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]烟酸(140mg, 0.347mmol)与C-噻唑-4-基甲胺盐酸盐反应。产率: 16%, M+H+: 500.40。

实施例24:

N-(2-环丙基乙基)-2[5-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-基]-嘧啶-5-甲酰胺



按照类似于实施例3F的方法，使与三氟乙酸化合的N-(2-环丙基乙基)-2-(3,4,5,6-四氢-1H-吡咯并-[3,4-c]吡咯-2-基)嘧啶-5-甲酰胺(300mg, 0.726mmol)与2-三氟甲基苯甲酰氯反应。产率: 23%, M+H+: 472.16。