

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480021942.2

[51] Int. Cl.

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 241/26 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 9 月 6 日

[11] 公开号 CN 1829701A

[22] 申请日 2004.7.29

[21] 申请号 200480021942.2

[30] 优先权

[32] 2003.7.30 [33] US [31] 60/491,095

[86] 国际申请 PCT/US2004/024658 2004.7.29

[87] 国际公布 WO2005/011657 英 2005.2.10

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.27

[71] 申请人 泽农医药公司

地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

[72] 发明人 S·司维利多弗 V·柯杜穆鲁

刘世峰 M·阿布里欧

M·D·温瑟尔 H·W·戈施文德

R·卡姆博耶 孙绍毅

M·W·赫拉黛 李文宝 涂 驰

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商

标事务所

代理人 郭建新

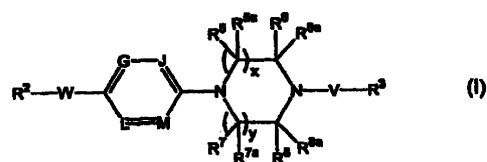
权利要求书 21 页 说明书 53 页

[54] 发明名称

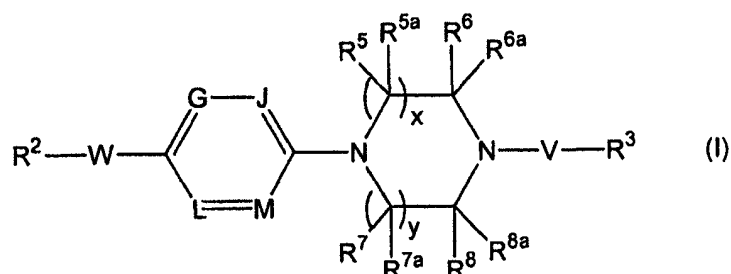
哌嗪衍生物和它们作为治疗剂的用途

[57] 摘要

公开了治疗哺乳动物(优选人)中由 SCD 介导的疾病或病况的方法,其中该方法包括对需要治疗的哺乳动物施用式(I)的化合物。其中 G, J, L, M, x, y, W, V, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^{8a}, R⁹, R^{9a}, R¹⁰, R^{10a}, R¹¹ 和 R^{11a} 如本申请所定义。还公开了包含式(I)化合物的药物组合物。



1. 抑制人硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶(hSCD)活性的方法, 它包括使 hSCD 的源与式(I)的化合物、其立体异构体、对映异构体或互变异构体、其药学上可接受的盐、其药物组合物或其前体药物接触:



其中:

x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3;

W 是 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (其中 t 是 0, 1 或 2), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ 或 $-N(R^1)C(O)O-$;

V 是 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$ 或 $-C(R^{10})H-$;

G, J, L 和 M 各自独立地选自 $-N=$ 或 $-C(R^4)=$; 前提条件是, G, J, L 和 M 中的至少两个是 $-N=$, 以及前提条件是当 G 和 J 两者都是 $-C(R^4)=$ 时, L 和 M 不能都是 $-N=$, 并且当 L 和 M 两者都是 $-C(R^4)=$ 时, G 和 J 不能都是 $-N=$;

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

R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基, C_2-C_{12} 链烯基, C_2-C_{12} 羟烷基, C_2-C_{12} 羟基链烯基, 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 R^2 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基, 杂环基, 芳基和杂芳基并且所述环的一些或全部可以彼此稠合;

R^3 选自 C_1-C_{12} 烷基, C_2-C_{12} 链烯基, C_2-C_{12} 羟烷基, C_2-C_{12} 羟基链烯基, 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 R^3 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基, 杂环基, 芳基和杂芳基并且所述环的一些或全部可以彼此稠合;

各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$;

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

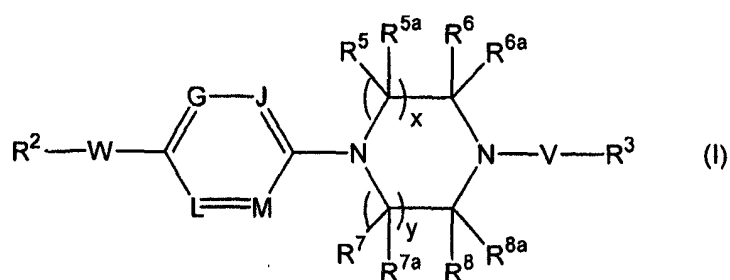
或 R^5 和 R^{5a} 一起, 或 R^6 和 R^{6a} 一起, 或 R^7 和 R^{7a} 一起, 或 R^8 和 R^{8a} 一起是氧代基, 前提条件是当 V 是 $-C(O)-$ 时, R^6 和 R^{6a} 一起或 R^8 和 R^{8a} 一起不形成氧代基, 而剩余的 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基;

或 R^5 , R^{5a} , R^6 和 R^{6a} 中的一个与 R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 中的一个一起形成亚烷基桥, 而剩余的 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基;

R^{10} 是氢或 C_1-C_3 烷基; 和

各 R^9 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

2. 治疗哺乳动物中由硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶(SCD)介导的疾病或病况的方法, 其中该方法包括对需要治疗的哺乳动物施用治疗有效量的式(I)的化合物:



其中：

x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3;

W 是 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$,
 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (其中 t 是 0, 1 或 2) ,
 $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$,
 $-C(O)O-$ 或 $-N(R^1)C(O)O-$;

V 是 -C(O)-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(O)N(R¹)-, -S(O)₂-,
-S(O)₂N(R¹)-或-C(R¹⁰)H-;

G, J, L 和 M 各自独立地选自 $-N =$ 或 $-C(R^4) =$; 前提条件是, G, J, L 和 M 中的至少两个是 $-N =$, 以及前提条件是当 G 和 J 两者都是 $-C(R^4) =$ 时, L 和 M 不能都是 $-N =$, 并且当 L 和 M 两者都是 $-C(R^4) =$ 时, G 和 J 不能都是 $-N =$;

各 R¹ 独立地选自氢, C₁-C₁₂ 烷基, C₂-C₁₂ 羟烷基, C₄-C₁₂ 环烷基烷基和 C₇-C₁₉ 芳烷基;

R^2 选自 C_1 - C_{12} 烷基, C_2 - C_{12} 链烯基, C_2 - C_{12} 羟烷基, C_2 - C_{12} 羟基链烯基, 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 R²是具有 2 到 4 个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基，杂环基，芳基和杂芳基并且所述环的一些或全部可以彼此稠合；

R³选自 C₁-C₁₂ 烷基, C₂-C₁₂ 链烯基, C₂-C₁₂ 羟烷基, C₂-C₁₂ 羟基链烯基, 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 R³是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基, 杂环基, 芳基和杂芳基并且所述环的一些或全部可以彼此稠合;

各 R⁴独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 -N(R⁹)₂;

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

或 R⁵和 R^{5a}一起, 或 R⁶和 R^{6a}一起, 或 R⁷和 R^{7a}一起, 或 R⁸和 R^{8a}一起是氧代基, 前提条件是当 V 是 -C(O)- 时, R⁶和 R^{6a}一起或 R⁸和 R^{8a}一起不形成氧代基, 而剩余的 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸和 R^{8a}各自独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基;

或 R⁵, R^{5a}, R⁶和 R^{6a}中的一个与 R⁷, R^{7a}, R⁸和 R^{8a}中的一个一起形成亚烷基桥, 而剩余 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸和 R^{8a}各自独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基;

R¹⁰是氢或 C₁-C₃ 烷基; 和

各 R⁹独立地选自氢或 C₁-C₆ 烷基;

其立体异构体、对映异构体或互变异构体、其药学上可接受的盐、其药物组合物或其前体药物。

3. 权利要求 2 的方法, 其中所述哺乳动物是人。

4. 权利要求 3 的方法, 其中所述疾病或病况选自脂肪肝, 非酒精性脂肪肝, II 型糖尿病, 葡萄糖耐量异常, 胰岛素抵抗, 肥胖, 血脂异常和代谢综合征和这些的任何组合。

5. 权利要求 4 的方法, 其中所述疾病或病况是 II 型糖尿病。

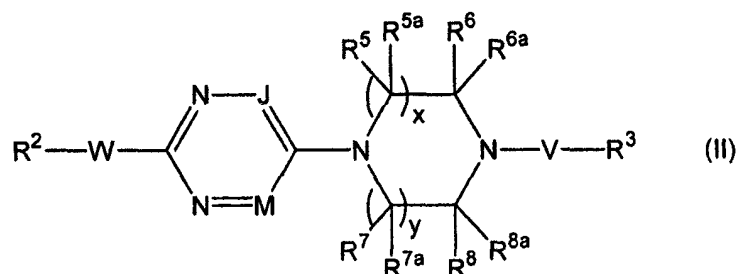
6. 权利要求 4 的方法, 其中所述疾病或病况是肥胖。

7. 权利要求 4 的方法，其中所述疾病或病况是代谢综合征。

8. 权利要求 4 的方法，其中所述疾病或病况是脂肪肝。

9. 权利要求 4 的方法，其中所述疾病或病况是非酒精性脂肪肝炎。

10. 式(II)的化合物：



其中：

x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3;

W 是 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (其中 t 是 0, 1 或 2), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ 或 $-N(R^1)C(O)O-$;

V 是 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$ 或 $-C(R^{10})H-$;

J 和 M 各自独立地选自 $-N=$ 或 $-C(R^4)=$;

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

R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基, C_2-C_{12} 链烯基, C_2-C_{12} 羟烷基, C_2-C_{12} 羟基链烯基, 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 R^2 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基, 杂环基, 芳基和杂芳基并且所述环的一些或全部可以彼此稠合;

R^3 选自 C_1 - C_{12} 烷基, C_2 - C_{12} 链烯基, C_2 - C_{12} 羟烷基, C_2 - C_{12} 羟基链烯基, 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 R^3 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基, 杂环基, 芳基和杂芳基并且所述环的一些或全部可以彼此稠合;

各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$;

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

或 R^5 和 R^{5a} 一起, 或 R^6 和 R^{6a} 一起, 或 R^7 和 R^{7a} 一起, 或 R^8 和 R^{8a} 一起是氧代基, 前提条件是当 V 是 $-C(O)-$ 时, R^6 和 R^{6a} 一起或 R^8 和 R^{8a} 一起不形成氧代基, 而剩余的 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

或 R^5 , R^{5a} , R^6 和 R^{6a} 中的一个与 R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 中的一个一起形成亚烷基桥, 而剩余的 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

R^{10} 是氢或 C_1 - C_3 烷基; 和

各 R^9 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基;

其立体异构体、对映异构体或互变异构体、其药学上可接受的盐、其药物组合物或其前体药物。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中:

x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3;

W 是 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (其中 t 是 0, 1 或 2), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$,

-C(O)O-或-N(R¹)C(O)O-;

V 是 -C(O)-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(O)N(R¹)-, -S(O)₂-,
-S(O)₂N(R¹)-或-C(R¹⁰)H-;

J 和 M 各自是-C(R⁴)=;

各 R¹ 独立地选自氢, C₁-C₁₂ 烷基, C₂-C₁₂ 羟烷基, C₄-C₁₂ 环烷基
烷基和 C₇-C₁₉ 芳烷基;

R² 选自 C₁-C₁₂ 烷基, C₂-C₁₂ 链烯基, C₂-C₁₂ 羟烷基, C₂-C₁₂ 羟基
链烯基, 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 链烯基, C₂-C₁₂ 羟烷基, C₂-C₁₂ 羟基
链烯基, 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;

各 R⁴ 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基,
硝基或-N(R⁹)₂;

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

或 R⁵ 和 R^{5a} 一起, 或 R⁶ 和 R^{6a} 一起, 或 R⁷ 和 R^{7a} 一起, 或 R⁸ 和
R^{8a} 一起是氧代基, 前提条件是当 V 是-C(O)-时, R⁶ 和 R^{6a} 一起或 R⁸
和 R^{8a} 一起不形成氧代基, 而剩余的 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸
和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基;

或 R⁵, R^{5a}, R⁶ 和 R^{6a} 中的一个与 R⁷, R^{7a}, R⁸ 和 R^{8a} 中的一个一
起形成亚烷基桥, 而剩余的 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 和 R^{8a}
各自独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基; 和

各 R⁹ 独立地选自氢或 C₁-C₆ 烷基。

12. 权利要求 11 的化合物, 其中:

x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3;

W 是 $-N(R^1)C(O)-$;

V 是 $-C(O)-$;

J 和 M 各自是 $-C(R^4)=$;

R^1 选自氢或 C_1-C_{12} 烷基;

各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$;

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

各 R^9 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

13. 权利要求 12 的化合物, 其中:

x 和 y 各自是 1;

各 R^4 是氢; 和

R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自是氢。

14. 权利要求 13 的化合物, 其中:

R^3 是任选被一个或多个选自卤素, 氰基, 硝基, 羟基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 三卤烷基, C_1-C_6 三卤烷氧基, C_1-C_6 烷基磺酰基, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, 环烷基, 杂环基, 杂芳基和杂芳基环烷基的取代基所取代的芳基; 和

各 R^{12} 独立地选自氢, C_1-C_6 烷基, C_3-C_6 环烷基, 芳基或芳烷基。

15. 权利要求 14 的化合物, 其中:

R^2 是 C_1-C_{12} 烷基, C_2-C_{12} 链烯基, C_2-C_{12} 羟烷基, C_2-C_{12} 羟基链烯基, C_3-C_{12} 环烷基, C_4-C_{12} 环烷基烷基, C_7-C_{19} 芳烷基, C_3-C_{12} 杂环基烷基或 C_3-C_{12} 杂芳基烷基; 和

R^3 是任选被一个或多个选自卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 三卤烷基和 C_1-C_6 三卤烷氧基的取代基取代的苯基。

16. 权利要求 15 的化合物, 其中 R^2 是任选被一个或多个选自卤素或 C_1 - C_6 三卤烷基的取代基所取代的 C_7 - C_{12} 芳烷基。

17. 权利要求 16 的化合物, 它选自下组化合物:

5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-羧酸苄基-酰胺;

5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-羧酸(3-苯基-丙基)-酰胺; 和

5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-羧酸苄基酰胺。

18. 权利要求 15 的化合物, 其中 R^2 是 C_1 - C_{12} 烷基, C_2 - C_{12} 链烯基, C_2 - C_{12} 羟烷基或 C_2 - C_{12} 羟基链烯基。

19. 权利要求 18 的化合物, 即 5-[4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-2-羧酸己基酰胺。

20. 权利要求 11 的化合物, 其中:

x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3;

W 是 $-C(O)N(R^1)-$;

V 是 $-C(O)-$;

J 和 M 各自是 $-C(R^4)=$;

R^1 选自氢或 C_1 - C_{12} 烷基;

各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$;

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

各 R^9 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基。

21. 权利要求 11 的化合物, 其中:

x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3;

W 是 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$;

V 是 $-C(O)-$;

J 和 M 各自是 $-C(R^4)=$;

R^1 选自氢或 C_1-C_{12} 烷基;

各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$;

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

各 R^9 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

22. 权利要求 11 的化合物, 其中:

x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3;

W 是 $-O-$, $-N(R^1)-$ 或 $-S(O)_t-$ (其中 t 是 0, 1 或 2);

V 是 $-C(O)-$;

J 和 M 各自是 $-C(R^4)=$;

R^1 选自氢或 C_1-C_{12} 烷基;

各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$;

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

各 R^9 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

23. 权利要求 11 的化合物, 其中:

x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3;

W 是 $-N(R^1)S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R^1)-$;

V 是 $-C(O)-$;

J 和 M 各自是 $-C(R^4)=$;

R^1 选自氢或 C_1-C_{12} 烷基;

各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基,

硝基或 $-N(R^9)_2$;

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

各 R^9 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基。

24. 权利要求 11 的化合物, 其中:

x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3;

W 是 $-C(O)-$;

V 是 $-C(O)-$;

J 和 M 各自是 $-C(R^4)=$;

R^1 选自氢或 C_1 - C_{12} 烷基;

各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$;

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

各 R^9 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基。

25. 权利要求 11 的化合物, 其中:

x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3;

W 是 $-C(O)O-$ 或 $-N(R^1)C(O)O-$;

V 是 $-C(O)-$;

J 和 M 各自是 $-C(R^4)=$;

R^1 选自氢或 C_1 - C_{12} 烷基;

各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$;

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

各 R^9 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基。

26. 权利要求 20、权利要求 21、权利要求 22、权利要求 23、权利要求 24 和权利要求 25 中任何一项的化合物，其中：

x 和 y 各自是 1；

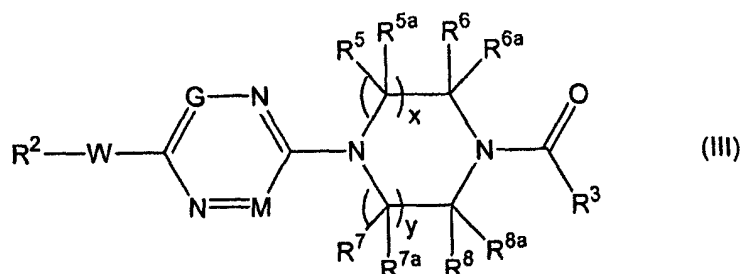
各 R^4 是氢；和

R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自是氢。

27. 治疗哺乳动物中由硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶(SCD)介导的疾病或病况的方法，其中该方法包括对需要治疗的哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 10 的化合物。

28. 药物组合物，它包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的权利要求 10 的化合物。

29. 式(III)的化合物：



其中：

x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3；

W 是 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$ 或 $-OC(O)N(R^1)-$ ；

G 和 M 各自是 $-C(R^4)=$ ；

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

R^2 选自 C_1 - C_{12} 烷基, C_2 - C_{12} 链烯基, C_2 - C_{12} 羟烷基, C_2 - C_{12} 羟基链烯基, C_3 - C_{12} 烷氧基烷基, C_3 - C_{12} 环烷基, C_4 - C_{12} 环烷基烷基, 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 R^2 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基, 杂环基, 芳基和杂芳基并且所述环的一些或全部可以彼此稠合;

R^3 是任选被一个或多个取代基取代的苯基, 该取代基选自卤素, 氰基, 硝基, 羟基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 三卤烷基, C_1-C_6 三卤烷氧基, C_1-C_6 烷基磺酰基, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, 环烷基, 杂环基, 杂芳基和杂芳基环烷基, 前提条件是 R^3 不是被任选取代的噻吩基取代的苯基;

各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$;

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

或 R^5 和 R^{5a} 一起, 或 R^7 和 R^{7a} 一起形成氧代基, 而剩余的 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基;

或 R^5 , R^{5a} , R^6 和 R^{6a} 中的一个与 R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 中的一个一起形成亚烷基桥, 而剩余的 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基;

各 R^9 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基;

各 R^{12} 独立地选自氢, C_1-C_6 烷基, C_3-C_6 环烷基, 芳基或芳烷基;

其立体异构体、对映异构体或互变异构体、其药学上可接受的盐、其药物组合物或其前体药物。

30. 权利要求 29 的化合物, 其中 W 是 $-N(R^1)C(O)-$ 。

31. 权利要求 30 的化合物, 其中:

x 和 y 各自是 1;

R^1 是氢或 C_1-C_6 烷基;

R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基, C_2-C_{12} 链烯基, C_2-C_{12} 羟烷基, C_2-C_{12} 羟基链烯基, C_3-C_{12} 烷氧基烷基, C_3-C_{12} 环烷基, C_4-C_{12} 环烷基烷基, 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;

R^3 是任选被一个或多个取代基取代的苯基, 该取代基选自卤素, 氰基, 硝基, 羟基, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 三卤烷基, C_1 - C_6 三卤烷氧基, C_1 - C_6 烷基磺酰基, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, 环烷基, 杂环基, 杂芳基和杂芳基环烷基, 前提条件是 R^3 不是被任选取代的噻吩基取代的苯基;

各 R^4 是氢;

各 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 是氢; 和

各 R^{12} 独立地选自氢, C_1 - C_6 烷基, C_3 - C_6 环烷基, 芳基或芳烷基。

32. 权利要求 31 的化合物, 其中:

R^2 独立地选自任选被 $-OR^{12}$ 取代的 C_2 - C_{12} 链烯基或 C_1 - C_{12} 烷基;

R^3 是任选被一个或多个选自卤素, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 三卤烷基和 C_1 - C_6 三卤烷氧基的取代基所取代的苯基; 和

R^{12} 是氢, C_1 - C_6 烷基, C_3 - C_6 环烷基, 芳基或芳烷基。

33. 权利要求 32 的化合物, 它选自下组化合物:

4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']双吡嗪基-5'-羧酸(3-甲基-丁基)-酰胺;

4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']双吡嗪基-5'-羧酸(2-苯氧基-乙基)-酰胺; 和

4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']双吡嗪基-5'-羧酸戊基酰胺。

34. 权利要求 31 的化合物, 其中:

R^2 是任选被一个或多个选自卤素, C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 三卤烷基的取代基所取代的 C_7 - C_{12} 芳烷基; 和

R^3 是任选地被一个或多个选自卤素, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 三卤烷基

和 C_1 - C_6 三卤烷氧基的取代基取代的苯基。

35. 权利要求 34 的化合物, 它选自下组化合物:

4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']双吡嗪基-5'-羧酸苯乙基-酰胺;

4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']双吡嗪基-5'-羧酸(3-苯基-丙基)-酰胺;

4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']双吡嗪基-5'-羧酸[2-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺;

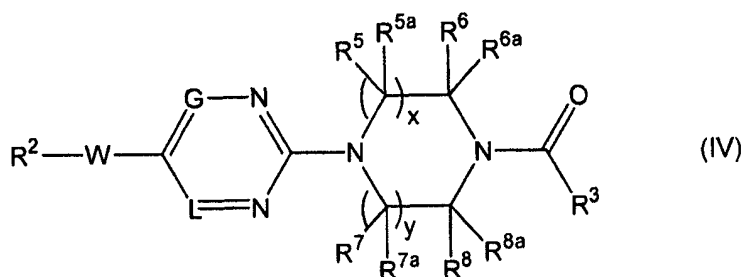
4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']双吡嗪基-5'-羧酸[3-(4-氟-苯基)-丙基]-酰胺; 和

4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']双吡嗪基-5'-羧酸[3-(4-氟-苯基)-丙基]-酰胺。

36. 治疗哺乳动物中由硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶(SCD)介导的疾病或病况的方法, 其中该方法包括对需要治疗的哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 29 的化合物。

37. 药物组合物, 它包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的权利要求 29 的化合物。

38. 式(IV)的化合物:



其中:

x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3;

W 是 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$ 或 $-OC(O)N(R^1)-$;

G 和 L 各自是 $-C(R^4)=$;

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

R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基, C_2-C_{12} 链烯基, C_2-C_{12} 羟烷基, C_2-C_{12} 羟基链烯基, C_3-C_{12} 烷氧基烷基, C_3-C_{12} 环烷基, C_4-C_{12} 环烷基烷基, 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 R^2 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基, 杂环基, 芳基和杂芳基并且所述环的一些或全部可以彼此稠合;

R^3 是任选被一个或多个取代基取代的苯基, 该取代基选自卤素, 氰基, 硝基, 羟基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 三卤烷基, C_1-C_6 三卤烷氧基, C_1-C_6 烷基磺酰基, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, 环烷基, 杂环基, 杂芳基和杂芳基环烷基, 前提条件是 R^3 不是被任选取代的噻吩基取代的苯基;

各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$;

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

或 R^5 和 R^{5a} 一起, 或 R^7 和 R^{7a} 一起形成氧代基, 而剩余的 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基;

或 R^5 , R^{5a} , R^6 和 R^{6a} 中的一个与 R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 中的一个一起形成亚烷基桥, 而剩余的 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基;

各 R^9 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基;

各 R^{12} 独立地选自氢, C_1-C_6 烷基, C_3-C_6 环烷基, 芳基或芳烷基;

其立体异构体、对映异构体或互变异构体、其药学上可接受的盐、其药物组合物或其前体药物。

39. 权利要求 38 的化合物, 其中 W 是 $-N(R^1)C(O)-$ 。

40. 权利要求 39 的化合物, 其中:

x 和 y 各自是 1;

R^1 是氢或 C_1-C_6 烷基;

R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基, C_2-C_{12} 链烯基, C_2-C_{12} 羟烷基, C_2-C_{12} 羟基链烯基, C_3-C_{12} 烷氧基烷基, C_3-C_{12} 环烷基, C_4-C_{12} 环烷基烷基, 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;

R^3 是任选被一个或多个取代基取代的苯基, 该取代基选自卤素, 氰基, 硝基, 羟基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 三卤烷基, C_1-C_6 三卤烷氧基, C_1-C_6 烷基磺酰基, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, 环烷基, 杂环基, 杂芳基和杂芳基环烷基, 前提条件是 R^3 不是被任选取代的噻吩基取代的苯基;

各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基或三氟甲基;

各 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 是氢; 和

各 R^{12} 独立地选自氢, C_1-C_6 烷基, C_3-C_6 环烷基, 芳基或芳烷基。

41. 权利要求 40 的化合物, 其中:

R^2 独立地选自 C_2-C_{12} 链烯基或 C_1-C_{12} 烷基;

R^3 是任选被一个或多个选自卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 三卤烷基和 C_1-C_6 三卤烷氧基的取代基所取代的苯基; 和

R^{12} 是氢, C_1-C_6 烷基, C_3-C_6 环烷基, 芳基或芳烷基。

42. 权利要求 41 的化合物, 它选自下组化合物:

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

2-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]嘧啶-5-羧酸(3-甲基丁基)酰

J, L 和 M 中的至少两个是 $-N=$, 以及前提条件是当 G 和 J 两者都是 $-C(R^4)=$ 时, L 和 M 不能都是 $-N=$, 并且当 L 和 M 两者都是 $-C(R^4)=$ 时, G 和 J 不能都是 $-N=$;

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

R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基, C_2-C_{12} 链烯基, C_2-C_{12} 羟烷基, C_2-C_{12} 羟基链烯基, 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 R^2 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基, 杂环基, 芳基和杂芳基并且所述环的一些或全部可以彼此稠合;

R^3 选自 C_1-C_{12} 烷基, C_2-C_{12} 链烯基, C_2-C_{12} 羟烷基, C_2-C_{12} 羟基链烯基, 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 R^3 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基, 杂环基, 芳基和杂芳基并且所述环的一些或全部可以彼此稠合;

各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$;

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

或 R^5 和 R^{5a} 一起, 或 R^6 和 R^{6a} 一起, 或 R^7 和 R^{7a} 一起, 或 R^8 和 R^{8a} 一起是氧代基, 前提条件是当 V 是 $-C(O)-$ 时, R^6 和 R^{6a} 一起或 R^8 和 R^{8a} 一起不形成氧代基, 而剩余的 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基;

或 R^5 , R^{5a} , R^6 和 R^{6a} 中的一个与 R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 中的一个一起形成亚烷基桥, 而剩余的 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基; 和

各 R^9 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基;

其立体异构体、对映异构体或互变异构体、其药学上可接受的盐、其药物组合物或其前体药物。

47. 权利要求 46 的化合物，其中 W 是 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 和 V 是 $-C(O)-$ 。

48. 权利要求 47 的化合物，其中：

x 和 y 各自是 1；

各 R^1 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基；

R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基， C_2-C_{12} 链烯基， C_2-C_{12} 羟烷基， C_2-C_{12} 羟基链烯基， 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；

R^3 选自 C_1-C_{12} 烷基， C_2-C_{12} 链烯基， C_2-C_{12} 羟烷基， C_2-C_{12} 羟基链烯基， 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；

各 R^4 是氢；和

各 R^5 ， R^{5a} ， R^6 ， R^{6a} ， R^7 ， R^{7a} ， R^8 和 R^{8a} 是氢。

49. 权利要求 48 的化合物，其中：

R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基， C_2-C_{12} 链烯基， C_4-C_{12} 环烷基烷基， C_7-C_{19} 芳烷基， C_3-C_{12} 杂环基烷基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基；

R^3 是任选被一个或多个选自卤素，氰基，硝基，羟基， C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 三卤烷基， C_1-C_6 三卤烷氧基， C_1-C_6 烷基磺酰基， $-N(R^{12})_2$ ， $-OC(O)R^{12}$ ， $-C(O)OR^{12}$ ， $-S(O)_2N(R^{12})_2$ ，环烷基，杂环基，杂芳基和杂芳基环烷基的取代基所取代的苯基；和

各 R^{12} 独立地选自氢， C_1-C_6 烷基， C_3-C_6 环烷基，芳基或芳烷基。

50. 治疗哺乳动物中由硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶(SCD)介导的疾病或病况的方法，其中该方法包括对需要治疗的哺乳动物施用治疗有效量的权利要求 46 的化合物。

51. 药物组合物，它包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的权利要求 46 的化合物。

哌嗪衍生物和它们作为治疗剂的用途

发明领域

本发明一般性涉及硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶的抑制剂如哌嗪衍生物, 以及此类化合物在治疗和/或预防不同的人类疾病中的用途的领域, 所述疾病包括由硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶(SCD)酶(优选 SCD1)所介导的那些疾病, 尤其与升高的脂质水平有关的疾病, 心血管病, 糖尿病, 肥胖, 代谢综合征等。

发明背景

酰基去饱和酶催化在从饮食来源或在肝中从头合成衍生的脂肪酸中双键的形成。哺乳动物合成出不同链长度特异性的至少三种脂肪酸去饱和酶, 它们催化在 δ -9, δ -6 和 δ -5 位上双键的加成。硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶(SCD)在饱和脂肪酸的 C₉-C₁₀ 位上引入双键。优选的底物是棕榈酰基-辅酶 A(16:0)和硬脂酰-辅酶 A(18:0), 它们分别被转化成棕榈油酰基-辅酶 A(16:1)和油酰基-辅酶 A(18:1)。所得到的单-不饱和脂肪酸是结合到磷脂、甘油三酯和胆甾醇酯的底物。

已经克隆了许多哺乳动物 SCD 基因。例如, 已经从大鼠中克隆了两种基因 (SCD1, SCD2)和从小鼠中分离了四种 SCD 基因(SCD1, 2, 3 和 4)。尽管自从二十世纪七十年代以来 SCD 的基本生物化学作用在大鼠和小鼠中是已知的(Jeffcoat, R.等人, Elsevier Science(1984), 4 卷, 85-112 页; de Antueno, RJ, Lipids(1993), 28 卷, No.4, 285-290 页), 但是仅仅最近在人类疾病过程中才涉及到它。

单个 SCD 基因, SCD1, 已经在人中被表征。SCD1 已描述在 Brownlie 等人, PCT 出版的专利申请, WO 01/62954 中, 它的公开内容全部引入这里供参考。第二种人 SCD 同工型最近已被确定, 并且因为它与替代的小鼠或大鼠同工型之间具有很小的序列同源性, 因此它被命名为人 SCD5 或 hSCD5 (PCT 已出版的专利申请, WO 02/26944,

全部内容引入这里供参考)。

迄今,还不知道有特异抑制或调节 SCD 活性的小分子、药物样化合物。某些长链烃类已经在历史上用来研究 SCD 活性。已知的实例包括硫杂-脂肪酸,环丙烯类(cyclopropenoid)脂肪酸和某些共轭的亚油酸异构体。具体地说,顺-12,反-10 共轭的亚油酸被认为抑制 SCD 酶活性和减少 SCD1 mRNA 的丰度,而顺-9,反-11 共轭的亚油酸则不会。环丙烯脂质脂肪酸,如在梧桐(stercula)子和棉子中发现的那些,也已知抑制 SCD 活性。例如,梧桐脂酸(8-(2-辛基环丙烯基)辛酸)和锦葵酸(7-(2-辛基环丙烯基)庚酸)分别是在它们的 C9-C10 位上具有环丙烯环的梧桐脂酰基和锦葵酰基脂肪酸的 C18 和 C16 衍生物。这些物质被认为通过与酶的直接相互作用来抑制 SCD 酶活性,因此抑制 δ -9 去饱和。可以抑制 SCD 活性的其它物质包括硫杂-脂肪酸,如 9-硫杂硬脂酸(也称作 8-壬基硫代辛酸)和具有亚砷基(sulfoxy)部分的其它脂肪酸。

这些已知的具有 δ -9 去饱和酶活性的调节剂不适用于治疗与 SCD1 生物活性有关的疾病和障碍。已知的 SCD 抑制剂化合物中没有一种对于 SCD 或 δ -9 去饱和酶是选择性的,因为它们还抑制其它的去饱和酶和酶类。硫杂-脂肪酸,共轭亚油酸和环丙烯脂肪酸(锦葵酸和梧桐脂酸)在合理的生理剂量下不适用,它们也不是 SCD1 生物活性的特异抑制剂,相反地它们证实环丙烯脂肪酸交叉抑制其它的去饱和酶,尤其 δ -5 和 δ -6 去饱和酶。

SCD 酶活性的小分子抑制剂的缺乏是一件较大的令人失望的科学和医学事情,因为证据现在使你不得不认为,在普通的人疾病过程中直接涉及 SCD 活性: 参见例如,Attie, A.D. 等人, "Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia", *J. Lipid Res.* (2002), Vol. 43, No. 11, pp. 1899-907; Cohen, P. 等人, "Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss", *Science* (2002), Vol. 297, No. 5579, pp. 240-3, Ntambi, J. M. 等人, "Loss of stearoyl-CoA

desaturase-1 function protects mice against adiposity”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*(2002), Vol. 99, No. 7, pp. 11482-6.

本发明通过提供新类型的化合物来解决这一问题，该化合物适用于调节 SCD 活性和调节脂质水平，尤其血浆脂质水平，并且它适用于 SCD-介导的疾病如与血脂异常 (dyslipidemia) 有关的疾病和脂质代谢障碍，尤其与升高的脂质水平有关的疾病，心血管病，糖尿病，肥胖，代谢综合征等等的治疗。

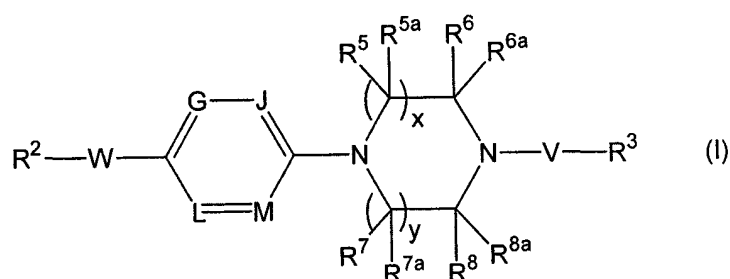
相关文献

PCT 出版的专利申请，WO 03 / 075929，WO 03 / 076400 和 WO 03 / 076401，公开了具有组蛋白脱乙酰基酶抑制酶活性的化合物。

本发明的概述

本发明提供调节硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶的活性的哌嗪衍生物。还包括使用此类衍生物调节硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶的活性的方法和包含此类衍生物的药物组合物。

因此，在一个方面，本发明提供了抑制人硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶(hSCD)活性的方法，它包括使 hSCD 的源与式(I)的化合物、其立体异构体、对映异构体或互变异构体、其药学上可接受的盐、其药物组合物或其前体药物接触：



其中：

x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3;

W 是 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (其中 t 是 0, 1 或 2),

-N(R¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹)-, -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)₂-, -S(O)₂N(R¹)-或-C(R¹⁰)H-;

G, J, L 和 M 各自独立地选自 -N = 或 -C(R⁴)=; 前提条件是, G, J, L 和 M 中的至少两个是 -N =, 以及前提条件是当 G 和 J 两者都是 -C(R⁴)= 时, L 和 M 不能都是 -N =, 并且当 L 和 M 两者都是 -C(R⁴)= 时, G 和 J 不能都是 -N =;

各 R¹ 独立地选自氢, C₁-C₁₂ 烷基, C₂-C₁₂ 羟烷基, C₄-C₁₂ 环烷基烷基和 C₇-C₁₉ 芳烷基;

R² 选自 C₁-C₁₂ 烷基, C₂-C₁₂ 链烯基, C₂-C₁₂ 羟烷基, C₂-C₁₂ 羟基链烯基, 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 R² 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基, 杂环基, 芳基和杂芳基并且所述环的一些或全部可以彼此稠合;

R³ 选自 C₁-C₁₂ 烷基, C₂-C₁₂ 链烯基, C₂-C₁₂ 羟烷基, C₂-C₁₂ 羟基链烯基, 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 R³ 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基, 杂环基, 芳基和杂芳基并且所述环的一些或全部可以彼此稠合;

各 R⁴ 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 -N(R⁹)₂;

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

或 R⁵ 和 R^{5a} 一起, 或 R⁶ 和 R^{6a} 一起, 或 R⁷ 和 R^{7a} 一起, 或 R⁸ 和 R^{8a} 一起是氧代基, 前提条件是当 V 是 -C(O)- 时, R⁶ 和 R^{6a} 一起或 R⁸ 和 R^{8a} 一起不形成氧代基, 而剩余的 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a},

R^8 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

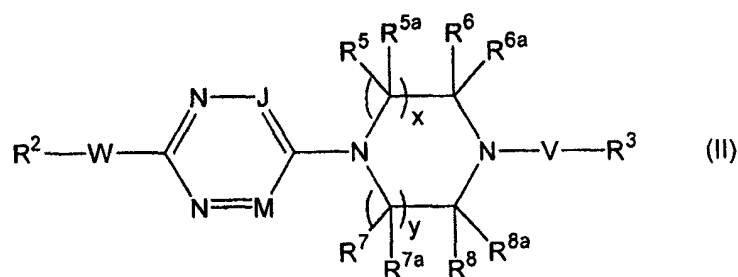
或 R^5 , R^{5a} , R^6 和 R^{6a} 中的一个与 R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 中的一个一起形成亚烷基桥, 而剩余的 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

R^{10} 是氢或 C_1 - C_3 烷基; 和

各 R^9 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基。

在另一个方面, 本发明提供治疗哺乳动物中由硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶(SCD)介导的疾病或病况的方法, 其中该方法包括对需要治疗的哺乳动物施用治疗有效量的如以上所述的式(I)的化合物。

在另一个方面, 本发明提供具有下面式(II)的式(I)化合物:



其中:

x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3;

W 是 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (其中 t 是 0, 1 或 2), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ 或 $-N(R^1)C(O)O-$;

V 是 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$ 或 $-C(R^{10})H-$;

J 和 M 各自独立地选自 $-N=$ 或 $-C(R^4)=$;

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

R^2 选自 C_1 - C_{12} 烷基, C_2 - C_{12} 链烯基, C_2 - C_{12} 羟烷基, C_2 - C_{12} 羟

基链烯基, 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 R^2 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基, 杂环基, 芳基和杂芳基并且所述环的一些或全部可以彼此稠合;

R^3 选自 C_1-C_{12} 烷基, C_2-C_{12} 链烯基, C_2-C_{12} 羟烷基, C_2-C_{12} 羟基链烯基, 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 R^3 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基, 杂环基, 芳基和杂芳基并且所述环的一些或全部可以彼此稠合;

各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$;

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

或 R^5 和 R^{5a} 一起, 或 R^6 和 R^{6a} 一起, 或 R^7 和 R^{7a} 一起, 或 R^8 和 R^{8a} 一起是氧代基, 前提条件是当 V 是 $-C(O)-$ 时, R^6 和 R^{6a} 一起或 R^8 和 R^{8a} 一起不形成氧代基, 而剩余的 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基;

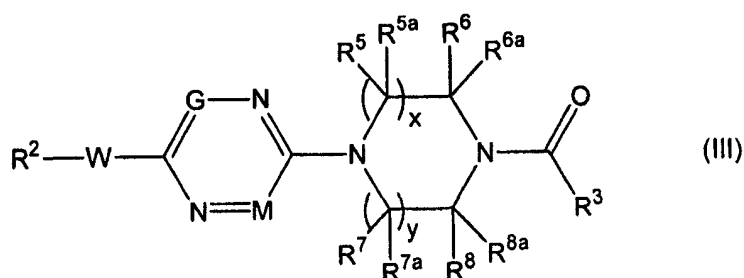
或 R^5 , R^{5a} , R^6 和 R^{6a} 中的一个与 R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 中的一个一起形成亚烷基桥, 而剩余的 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基;

R^{10} 是氢或 C_1-C_3 烷基; 和

各 R^9 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基;

其立体异构体、对映异构体或互变异构体、其药学上可接受的盐、其药物组合物或其前体药物。

在另一个方面, 本发明提供具有下面式(III)的式(I)化合物:



其中：

x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3;

W 是 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$ 或 $-OC(O)N(R^1)-$;

G 和 M 各自是 $-C(R^4)=$;

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

R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基, C_2-C_{12} 链烯基, C_2-C_{12} 羟烷基, C_2-C_{12} 羟基链烯基, C_3-C_{12} 烷氧基烷基, C_3-C_{12} 环烷基, C_4-C_{12} 环烷基烷基, 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 R^2 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基, 杂环基, 芳基和杂芳基并且所述环的一些或全部可以彼此稠合;

R^3 是任选被一个或多个取代基取代的苯基, 该取代基选自卤素, 氰基, 硝基, 羟基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 三卤烷基, C_1-C_6 三卤烷氧基, C_1-C_6 烷基磺酰基, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, 环烷基, 杂环基, 杂芳基和杂芳基环烷基, 前提条件是 R^3 不是被任选取代的噻吩基取代的苯基;

各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$;

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

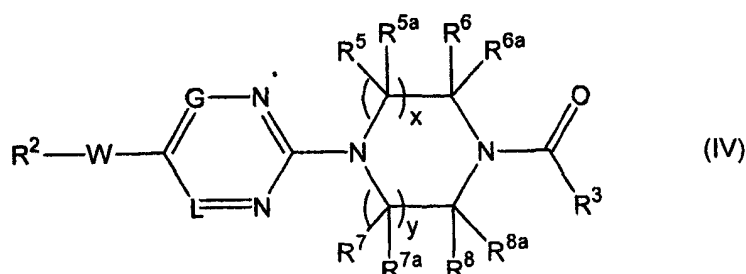
或 R^5 和 R^{5a} 一起, 或 R^7 和 R^{7a} 一起形成氧代基, 而剩余的 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基;

或 R^5 , R^{5a} , R^6 和 R^{6a} 中的一个与 R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 中的一个一起形成亚烷基桥, 而剩余的 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基;

各 R^9 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基;

各 R^{12} 独立地选自氢, C_1 - C_6 烷基, C_3 - C_6 环烷基, 芳基或芳烷基;
其立体异构体、对映异构体或互变异构体、其药学上可接受的盐、其药物组合物或其前体药物。

在另一个方面, 本发明提供具有下面式(IV)的式(I)化合物:



其中:

x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3;

W 是 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$ 或 $-OC(O)N(R^1)-$;

G 和 L 各自是 $-C(R^4)=$;

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

R^2 选自 C_1 - C_{12} 烷基, C_2 - C_{12} 链烯基, C_2 - C_{12} 羟烷基, C_2 - C_{12} 羟基链烯基, C_3 - C_{12} 烷氧基烷基, C_3 - C_{12} 环烷基, C_4 - C_{12} 环烷基烷基, 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 R^2 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基, 杂环基, 芳基和杂芳基并且所述环的一些或全部可以彼此稠合;

R^3 是任选被一个或多个取代基取代的苯基, 该取代基选自卤素, 氰基, 硝基, 羟基, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 三卤烷基, C_1 - C_6 三卤烷氧基,

C₁-C₆烷基磺酰基, -N(R¹²)₂, -OC(O)R¹², -C(O)OR¹², -S(O)₂N(R¹²)₂, 环烷基, 杂环基, 杂芳基和杂芳基环烷基, 前提条件是 R³ 不是被任选取代的噻吩基取代的苯基;

各 R⁴ 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 -N(R⁹)₂;

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

或 R⁵ 和 R^{5a} 一起, 或 R⁷ 和 R^{7a} 一起形成氧代基, 而剩余的 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基;

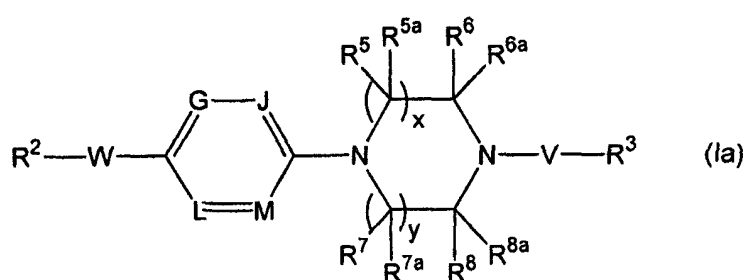
或 R⁵, R^{5a}, R⁶ 和 R^{6a} 中的一个与 R⁷, R^{7a}, R⁸ 和 R^{8a} 中的一个一起形成亚烷基桥, 而剩余的 R⁵, R^{5a}, R⁶, R^{6a}, R⁷, R^{7a}, R⁸ 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基;

各 R⁹ 独立地选自氢或 C₁-C₆ 烷基;

各 R¹² 独立地选自氢, C₁-C₆ 烷基, C₃-C₆ 环烷基, 芳基或芳烷基;

其立体异构体、对映异构体或互变异构体、其药学上可接受的盐、其药物组合物或其前体药物。

在另一个方面, 本发明提供具有下面式(Ia)的式(I)化合物:



其中:

x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3;

W 是 -N(R¹)C(O)N(R¹)-, -O-, -N(R¹)-, -S(O)_t- (其中 t 是 0, 1 或 2), -N(R¹)S(O)₂-, -S(O)₂N(R¹)-, -C(O)O- 或 -N(R¹)C(O)O-;

V 是 -C(O)-, -C(O)O-, -C(S)-, -C(O)N(R¹)-, -S(O)₂- 或

$-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^1)-$;

G, J, L 和 M 各自独立地选自 $-\text{N}=\text{}$ 或 $-\text{C}(\text{R}^4)=$; 前提条件是, G, J, L 和 M 中的至少两个是 $-\text{N}=\text{}$, 以及前提条件是当 G 和 J 两者都是 $-\text{C}(\text{R}^4)=$ 时, L 和 M 不能都是 $-\text{N}=\text{}$, 和当 L 和 M 两者都是 $-\text{C}(\text{R}^4)=$ 时, G 和 J 不能都是 $-\text{N}=\text{}$;

各 R^1 独立地选自氢, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 羟烷基, $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ 环烷基, 烷基和 $\text{C}_7\text{-C}_{19}$ 芳烷基;

R^2 选自 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 链烯基, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 羟烷基, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 羟基链烯基, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烷氧基烷基, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基, $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ 环烷基烷基, 芳基, $\text{C}_7\text{-C}_{19}$ 芳烷基, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂环基, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂环基烷基, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 杂芳基, 和 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂芳基烷基;

或 R^2 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基, 杂环基, 芳基和杂芳基并且所述环的一些或全部可以彼此稠合;

R^3 选自 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 链烯基, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 羟烷基, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 羟基链烯基, $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烷氧基烷基, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基, $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ 环烷基烷基, 芳基, $\text{C}_7\text{-C}_{19}$ 芳烷基, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂环基, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂环基烷基, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 杂芳基和 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂芳基烷基;

或 R^3 是具有 2 到 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基, 杂环基, 芳基和杂芳基并且所述环的一些或全部可以彼此稠合;

各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$;

各 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 独立地选自氢或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基;

或 R^5 和 R^{5a} 一起, 或 R^6 和 R^{6a} 一起, 或 R^7 和 R^{7a} 一起, 或 R^8 和 R^{8a} 一起是氧代基, 前提条件是当 V 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 时, R^6 和 R^{6a} 一起或 R^8 和 R^{8a} 一起不形成氧代基, 而剩余的 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基;

或 R^5 , R^{5a} , R^6 和 R^{6a} 中的一个与 R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 中的一个一起形成亚烷基桥, 而剩余的 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a}

各自独立地选自氢或 C₁-C₃ 烷基；和

各 R⁹ 独立地选自氢或 C₁-C₆ 烷基；

其立体异构体、对映异构体或互变异构体、其药学上可接受的盐、其药物组合物或其前体药物。

在另一个方面，本发明提供治疗哺乳动物(优选人)中由 SCD 介导的疾病或病况的方法，其中该方法包括对需要治疗的哺乳动物施用治疗有效量的如以上所述的本发明化合物。

在另一个方面，本发明提供适用于治疗、预防和/或诊断与 SCD 生物活性有关的疾病或病况，如由心血管障碍造成的疾病和/或代谢综合征(包括血脂异常，胰岛素抵抗和肥胖)的化合物或药物组合物。

在另一个方面，本发明提供在患有升高的脂质水平，如血浆脂质水平，尤其升高的甘油三酯或胆固醇水平的患者中预防或治疗与此类升高的水平有关的疾病或病况的方法，包括对该患者施用治疗或预防有效量的如这里所公开的组合物。本发明还涉及具有降低动物中脂质水平(尤其甘油三酯和胆固醇水平)的治疗能力的新型化合物。

在另一个方面，本发明提供包括如以上所述的本发明化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一个实施方案中，本发明涉及药物组合物，它包含在药学上可接受的载体中的本发明化合物，并且该化合物的量为当被施用给动物，优选哺乳动物，最优选人患者时，有效调节甘油三酯水平，或有效治疗与血脂异常有关的疾病和脂质代谢障碍的量。在此类组合物的一个实施方案中，患者在该化合物的施用之前具有升高的脂质水平，如升高的血浆甘油三酯或胆固醇，和该化合物是以有效降低脂质水平的量存在。

在另一个方面，本发明提供了治疗发生有由硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶(SCD)介导的疾病或病况的患者或保护患者避免发生该疾病或病况的方法，该方法包括对患有此类疾病或病况，或处在发生此类疾病或病况的危险中的患者，施用治疗有效量的当施用于患者时可以抑制在患者中 SCD 的活性的化合物。

在另一个方面，本发明提供了利用由这里所公开的方法确认的化

合物，治疗涉及脂质代谢的一系列疾病的方法。根据本发明，在这里公开了一系列化合物，该化合物基于从试验化合物库中鉴别治疗剂的筛选试验，具有所述活性，所述治疗剂调节 SCD 的生物活性并适用于治疗与脂质如甘油三酯、VLDL、HDL、LDL 和/或总胆固醇的血清水平有关的人障碍或病况。

发明的详细说明

定义

在这里命名的某些化学基团前面跟有表明在所指定化学基团中发现的碳原子总数的速记符号。例如，C₇-C₁₂ 烷基描述具有总共 7 到 12 个碳原子的如以下所定义的烷基和 C₄-C₁₂ 环烷基烷基描述具有总共 4 到 12 个碳原子的如以下所定义的环境烷基。在速记符号中的碳的总数不包括在所述基团的取代基中可能存在的碳。

因此，在说明书和所附权利要求中使用，除非有相反的意思，否则下列术语具有所指定的意义：

“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”指仅仅由碳和氢原子组成、不包含不饱和、具有 1 到 12 个碳原子、优选 1 到 8 个碳原子或 1 到 6 个碳原子、并且由单键连接于该分子的剩余部分上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。除非在说明书中另外具体地说明，否则烷基可以任选被下列基团中的一个取代：烷基，链烯基，卤素，卤代链烯基，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，

$-N(R^{14})C(O)R^{16}$, $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (其中 t 是 1 到 2), $-S(O)_tOR^{16}$ (其中 t 是 1 到 2), $-S(O)_tR^{16}$ (其中 t 是 0 到 2)和 $-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中 t 是 1 到 2), 其中各 R^{14} 独立地是氢, 烷基, 卤代烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基(任选被一个或多个卤素基团取代), 芳烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 杂芳基或杂芳基烷基; 和各 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和其中以上取代基中的每一个是未被取代的, 除非另有说明。

“ C_1 - C_3 烷基”指以上定义的含有 1 到 3 个碳原子的烷基。该 C_1 - C_3 烷基基团可以任选地按照对于烷基所定义的那样被取代。

“ C_1 - C_6 烷基”指以上定义的含有 1 到 6 个碳原子的烷基。该 C_1 - C_6 烷基基团可以任选地按照对于烷基所定义的那样被取代。

“ C_1 - C_{12} 烷基”指以上定义的含有 1 到 12 个碳原子的烷基。该 C_1 - C_{12} 烷基基团可以任选地按照对于烷基所定义的那样被取代。

“ C_2 - C_6 烷基”指以上定义的含有 2 到 6 个碳原子的烷基。该 C_2 - C_6 烷基基团可以任选地按照对于烷基所定义的那样被取代。

“ C_3 - C_6 烷基”指以上定义的含有 3 到 6 个碳原子的烷基。该 C_3 - C_6 烷基基团可以任选地按照对于烷基所定义的那样被取代。

“ C_3 - C_{12} 烷基”指以上定义的含有 3 到 12 个碳原子的烷基。该 C_3 - C_{12} 烷基基团可以任选地按照对于烷基所定义的那样被取代。

“ C_6 - C_{12} 烷基”指以上定义的含有 6 到 12 个碳原子的烷基。该 C_6 - C_{12} 烷基基团可以任选地按照对于烷基所定义的那样被取代。

“ C_7 - C_{12} 烷基”指以上定义的含有 7 到 12 个碳原子的烷基。该 C_7 - C_{12} 烷基基团可以任选地按照对于烷基所定义的那样被取代。

“链烯基”指仅仅由碳和氢原子组成的、含有至少一个双键、具有两个到十二个碳原子、优选一个到八个碳原子和由单键连接于该分子的剩余部分上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, 等等。除非在说明书中另外具体地说明, 链烯基可以任选被下列基团中的一个取代: 烷基, 链烯基,

卤素，卤代烷基，卤代链烯基，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， $-\text{OR}^{14}$ ， $-\text{OC(O)}-\text{R}^{14}$ ， $-\text{N(R}^{14})_2$ ， $-\text{C(O)R}^{14}$ ， $-\text{C(O)OR}^{14}$ ， $-\text{C(O)N(R}^{14})_2$ ， $-\text{N(R}^{14})\text{C(O)OR}^{16}$ ， $-\text{N(R}^{14})\text{C(O)R}^{16}$ ， $-\text{N(R}^{14})(\text{S(O)}_t\text{R}^{16})$ (其中 t 是 1 到 2)， $-\text{S(O)}_t\text{OR}^{16}$ (其中 t 是 1 到 2)， $-\text{S(O)}_t\text{R}^{16}$ (其中 t 是 0 到 2) 和 $-\text{S(O)}_t\text{N(R}^{14})_2$ (其中 t 是 1 到 2)，其中各 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；和各 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和其中以上取代基中的每一个是未被取代的。

“ $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 链烯基”指以上定义的含有 3 到 12 个碳原子的链烯基。 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 链烯基基团可以任选地按照对于链烯基所定义的那样被取代。

“ $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 链烯基”指以上定义的含有 2 到 12 个碳原子的链烯基。 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 链烯基基团可以任选地按照以上对于链烯基所定义的那样被取代。

“亚烷基”和“亚烷基链”指仅仅由碳和氢组成、不包含不饱和并具有 1 到 12 个碳原子、优选具有 1 到 8 个碳原子、该分子的剩余部分连接于基团上的直链或支链二价烃链，例如，亚甲基，亚乙基，亚丙基，正丁基，等等。该亚烷基链可以经由在链中的一个碳或经由在链中的任何两个碳连接于分子的剩余部分上和连接于该基团上。

“亚链烯基”和“亚链烯基链”指仅仅由碳和氢组成、含有至少一个双键和具有 2 到 12 个碳原子、将分子的剩余部分连接于基团上的直链或支链二价烃链，例如，亚乙烯基，亚丙烯基，亚正丁烯基，等等。亚链烯基链经由单键连接于该分子的剩余部分上和经由双键或单键连接于该基团上。亚链烯基链连接到分子的剩余部分上和连接到该基团上的连结点能够是经由在链中的一个碳或任何两个碳。

“亚烷基桥”指仅仅由碳和氢组成、不包含不饱和并具有 1 到 12 个碳原子、优选具有 1 到 8 个碳、连接相同环结构的两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，亚正丁基，等等。

该亚烷基桥可以连接在环结构内的任何两个碳。

“烷氧基”指式-OR_a的基团，其中 R_a 是以上定义的烷基。烷氧基基团的烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“C₁-C₆ 烷氧基”指以上定义的含有 1 到 6 个碳原子的烷氧基。C₁-C₆ 烷氧基基团的烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“C₁-C₁₂ 烷氧基”指以上定义的含有 1 到 12 个碳原子的烷氧基。C₁-C₁₂ 烷氧基基团的烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“C₃-C₁₂ 烷氧基”指以上定义的含有 3 个到 12 个碳原子的烷氧基。C₃-C₁₂ 烷氧基基团的烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“烷氧基烷基”指式-R_a-O-R_a的基团，其中各 R_a 独立地是以上定义的烷基。该氧原子可以键接到在任一烷基中的任何碳上。烷氧基烷基基团的各烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“C₂-C₁₂ 烷氧基烷基”指以上定义的含有 2 到 12 个碳原子的烷氧基烷基。C₂-C₁₂ 烷氧基烷基基团的各烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“C₃ 烷氧基烷基”指以上定义的含有三个碳原子的烷氧基烷基基团。C₃ 烷氧基烷基基团的各烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“C₃-C₁₂ 烷氧基烷基”指以上定义的含有 3 到 12 个碳原子的烷氧基烷基。C₃-C₁₂ 烷氧基烷基基团的各烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“烷基磺酰基”指式-S(O)₂R_a的基团，其中 R_a 是以上定义的烷基。烷基磺酰基基团的烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“C₁-C₆ 烷基磺酰基”指以上定义的具有 1 到 6 个碳原子的烷基磺酰

基。C₁-C₆ 烷基磺酰基基团可以任选地按照以上对于烷基磺酰基所定义的那样被取代。

“芳基”指仅仅由氢和碳组成和含有 6 到 19 个碳原子、优选 6 到 10 个碳原子的芳族单环或多环族烃环体系，其中环体系可以是部分地或完全地饱和的。芳基包括，但不限于诸如茛基，苯基和萘基之类的基团。除非在说明书中具体地说明，否则术语“芳基”或前缀“芳-”(如在“芳烷基”中)是指包括任选被一个或多个取代基取代的芳基，该取代基选自烷基，链烯基，卤素，卤代烷基，卤代链烯基，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 到 2)，-R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶(其中 t 是 1 到 2)，-R¹⁵-S(O)_tR¹⁶(其中 t 是 0 到 2)和 -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂(其中 t 是 1 到 2)，其中各 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；各 R¹⁵ 独立地是直接的键或直链或支链亚烷基或亚链烯基链；和各 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和其中以上取代基中的每一个是未被取代的。

“芳烷基”指式-R_aR_b的基团，其中 R_a 是以上定义的烷基和 R_b 是以上定义的一个或多个芳基，例如，苄基，二苯甲基等等。芳烷基基团的芳基部分可以任选按照以上对于芳基所述那样被取代。芳烷基基团的烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“C₇-C₁₂ 芳烷基”指以上定义的含有 7 到 12 个碳原子的芳烷基。C₇-C₁₂ 芳烷基基团的芳基部分可以任选按照以上对于芳基所述那样被取代。C₇-C₁₂ 芳烷基基团的烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“C₇-C₁₉ 芳烷基”指以上定义的含有 7 到 19 个碳原子的芳烷基。C₇-C₁₉ 芳烷基基团的芳基部分可以任选按照以上对于芳基所述那样被

取代。 C_7-C_{19} 芳烷基基团的烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“ $C_{13}-C_{19}$ 芳烷基”指以上定义的含有 13 到 19 个碳原子的芳烷基。 $C_{13}-C_{19}$ 芳烷基基团的芳基部分可以任选按照以上对于芳基所述那样被取代。 $C_{13}-C_{19}$ 芳烷基基团的烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“芳链烯基”指式- R_cR_b 的基团，其中 R_c 是以上定义的链烯基和 R_b 是一个或多个如以上定义的芳基，它可以任选地如上所述被取代。芳链烯基基团的芳基部分可以任选按照以上对于芳基所述那样被取代。芳链烯基基团的链烯基部分可以任选按照以上对于链烯基所定义的那样被取代。

“芳氧基”指式- OR_b 的基团，其中 R_b 是以上定义的芳基。芳氧基基团的芳基部分可以任选按照以上所定义的那样被取代。

“芳基- C_1-C_6 烷基”指式- R_h-R_i 的基团，其中 R_h 是具有 1-6 个碳原子的未支化的烷基和 R_i 是连接到烷基的末端碳原子上的芳基。

“环烷基”指仅仅由碳和氢组成、具有三到十五个碳原子、优选具有三到十二个碳原子、并且它是饱和的或不饱和的和由单键连接于分子的剩余部分上的稳定非芳族单环或双环族烃基团，例如，环丙基，环丁基，环戊基，环己基，十氢萘基等。除非在该说明书中另外具体说明，否则术语“环烷基”是指包括任选被一个或多个取代基取代的环烷基基团，该取代基选自烷基，链烯基，卤素，卤代烷基，卤代链烯基，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， $-R^{15}-OR^{14}$ ， $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ ， $-R^{15}-N(R^{14})_2$ ， $-R^{15}-C(O)R^{14}$ ， $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ ， $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ ， $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ ， $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ ， $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ (其中 t 是 1 到 2)， $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (其中 t 是 1 到 2)， $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (其中 t 是 0 到 2) 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中 t 是 1 到 2)，其中各 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；各 R^{15} 独立地是直接的键或直链或

支链亚烷基或亚链烯基链；和各 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和其中以上取代基中的每一个是未被取代的。

“ C_3 - C_6 环烷基”指以上定义的具有 3 到 6 个碳原子的环烷基。 C_3 - C_6 环烷基基团可以任选按照以上对于环烷基所定义的那样被取代。

“ C_3 - C_{12} 环烷基”指以上定义的具有 3 到 12 个碳原子的环烷基。 C_3 - C_{12} 环烷基基团可以任选按照以上对于环烷基所定义的那样被取代。

“环烷基烷基”指式- R_aR_d 的基团，其中 R_a 是以上定义的烷基和 R_d 是以上定义的环烷基。环烷基基团的环烷基部分可以任选按照以上对于环烷基所定义的那样被取代。环烷基基团的烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“ C_4 - C_{12} 环烷基烷基”指以上定义的具有 4 到 12 个碳原子的环烷基烷基。 C_4 - C_{12} 环烷基烷基基团可以任选按照以上对于环烷基烷基所定义的那样被取代。

“卤素”指溴，氯，氟或碘。

“卤代烷基”指被以上定义的一个或多个卤素基团取代的以上定义的烷基，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，等等。卤代烷基基团的烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“卤代链烯基”指被以上定义的一个或多个卤素基团取代的以上定义的链烯基，例如，2-溴乙烯基，3-溴丙-1-烯基，等等。卤代链烯基基团的链烯基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“杂环基”指由碳原子和 1-5 个选自氮、氧和硫中的杂原子组成的稳定 3-至 18-员非芳族环基团。对于本发明，杂环基基团可以是单环，二环，三环或四环族环体系，它可以包括稠合或桥接环体系；和在杂环基中的氮、碳或硫原子可以任选被氧化；氮原子可以任选被季铵化；

和杂环基可以是部分地或完全地饱和的。此类杂环基基团的例子包括，但不限于，二氧戊环基，十氢异喹啉基，咪唑啉基，咪唑烷基，异噻唑烷基，异噻唑烷基，吗啉基，八氢吲哚基，八氢异吲哚基，2-氧代哌嗪基，2-氧代哌啶基，2-氧代吡咯烷基，噻唑烷基，哌啶基，哌嗪基，4-哌啶酮基，吡咯烷基，吡唑烷基，噻唑烷基，四氢呋喃基，三硫杂环己烷基，四氢吡喃基，硫代吗啉基，硫杂吗啉基，1-氧代-硫代吗啉基和 1,1-二氧代-硫代吗啉基。除非在说明书中另外具体说明，术语“杂环基”是指包括任选被一个或多个取代基取代的以上定义的杂环基，该取代基选自烷基，链烯基，卤素，卤代烷基，卤代链烯基，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 到 2)， $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (其中 t 是 1 到 2)， $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (其中 t 是 0 到 2) 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中 t 是 1 到 2)，其中各 R^{14} 独立地是氢，烷基，链烯基，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；各 R^{15} 独立地是直接的键或直链或支链亚烷基链或亚链烯基链；和各 R^{16} 是烷基，链烯基，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和其中以上取代基中的每一个是未被取代的。

“ C_3-C_{12} 杂环基”指以上定义的具有 3 到 12 个碳原子的杂环基。 C_3-C_{12} 杂环基可以任选按照以上对于杂环基所定义的那样被取代。

“杂环基烷基”指式- R_aR_c 的基团，其中 R_a 是以上定义的烷基和 R_c 是以上定义的杂环基和如果该杂环基是含氮的杂环基，则杂环基可以在氮原子上连接于该烷基上。杂环基烷基的烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。杂环基烷基的杂环基部分可以任选地按照以上对于杂环基所定义的那样被取代。

“ C_3-C_{12} 杂环基烷基”指以上定义的具有 3 到 12 个碳原子的杂环基烷基。 C_3-C_{12} 杂环基烷基可以任选按照以上对于杂环基烷基所定义的

那样被取代。

“杂芳基”指由碳原子和 1-5 个选自氮、氧和硫中的杂原子组成的稳定 5-至 18-员芳族环基团。对于本发明，杂芳基基团可以是单环，二环，三环或四环族环体系，它可以包括稠合或桥接环体系；和在杂芳基中的氮、碳或硫原子可以任选被氧化；氮原子可以任选被季铵化。例子包括，但不限于，氮杂萘基，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，苯并二氧杂环己烯基，苯并吡喃基，苯并吡喃酮基，苯并呋喃基，苯并呋喃酮基，苯并噻吩基(苯并噻吩基)，苯并三唑基，苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基，卟啉基，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，异吡啶基，吡嗪基，异噁唑基，萘啶基，噁二唑基，2-氧代氮杂萘基，噁唑基，环氧乙烷基，吩嗪基，吩噻嗪基，吩噁嗪，2,3-二氮杂萘基，蝶啶基，嘌呤基，吡咯基，吡唑基，吡啶基，吡嗪基，嘧啶基，哒嗪基，喹唑啉基，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，三嗪基和噻吩基(thiophenyl)。除非在说明书中另外具体说明，否则术语“杂芳基”是指包括任选被一个或多个取代基取代的以上定义的杂芳基，该取代基选自烷基，链烯基，卤素，卤代烷基，卤代链烯基，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 到 2)， $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (其中 t 是 1 到 2)， $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (其中 t 是 0 到 2)和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中 t 是 1 到 2)，其中各 R^{14} 独立地是氢，烷基，链烯基，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；各 R^{15} 独立地是直接的键或直链或支链亚烷基链或亚链烯基链；和各 R^{16} 是烷基，链烯基，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和其中以上取代基中的每一个是未被取代的。

“C₁-C₁₂ 杂芳基”指以上定义的具有 1 到 12 个碳原子的杂芳基。C₁-C₁₂ 杂芳基可以任选按照以上对于杂芳基所定义的那样被取代。

“C₅-C₁₂ 杂芳基”指以上定义的具有 5 到 12 个碳原子的杂芳基。C₅-C₁₂ 杂芳基可以任选按照以上对于杂芳基所定义的那样被取代。

“杂芳基烷基”指式-R_aR_f的基团，其中 R_a是以上定义的烷基和 R_f是以上定义的杂芳基。杂芳基烷基的杂芳基部分可以任选按照以上对于杂芳基所定义的那样被取代。杂芳基烷基的烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“C₃-C₁₂ 杂芳基烷基”指以上定义的具有 3 到 12 个碳原子的杂芳基烷基。C₃-C₁₂ 杂芳基烷基可以任选按照以上对于杂芳基烷基所定义的那样被取代。

“杂芳基环烷基”指式-R_dR_f的基团，其中 R_d是以上定义的环烷基和 R_f是以上定义的杂芳基。杂芳基环烷基的环烷基部分可以任选按照以上对于环烷基定义的那样被取代。杂芳基环烷基的杂芳基部分可以任选按照以上对于杂芳基所定义的那样被取代。

“杂芳基链烯基”指式-R_bR_f的基团，其中 R_b是以上定义的链烯基和 R_f是以上定义的杂芳基。杂芳基链烯基的杂芳基部分可以任选按照以上对于杂芳基所定义的那样被取代。杂芳基链烯基的链烯基部分可以任选按照以上对于链烯基所定义的那样被取代。

“羟烷基”指式-R_a-OH的基团，其中 R_a是以上定义的烷基。该羟基可以在烷基内的任何碳上连接于该烷基。羟烷基的烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“C₂-C₁₂ 羟烷基”指以上定义的含有 2 到 12 个碳原子的羟烷基。C₂-C₁₂ 羟烷基基团的烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“C₃-C₁₂ 羟烷基”指以上定义的含有 3 到 12 个碳原子的羟烷基。C₃-C₁₂ 羟烷基基团的烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“C₇-C₁₂ 羟烷基”指以上定义的含有 7 到 12 个碳原子的羟烷基。C₇-C₁₂ 羟烷基基团的烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“羟基链烯基”指式-R_c-OH 的基团，其中 R_c 是以上定义的链烯基。该羟基可以在链烯基内的任何碳上连接于该链烯基。羟基链烯基的链烯基部分可以任选按照以上对于链烯基所定义的那样被取代。

“C₂-C₁₂ 羟基链烯基”指以上定义的含有 2 到 12 个碳原子的羟基链烯基。C₂-C₁₂ 羟基链烯基的链烯基部分可以任选地按照以上对于链烯基所定义的那样被取代。

“C₃-C₁₂ 羟基链烯基”指以上定义的含有 3 到 12 个碳原子的羟基链烯基。C₃-C₁₂ 羟基链烯基的链烯基部分可以任选地按照以上对于链烯基所定义的那样被取代。

“羟基-C₁-C₆ 烷基”指式-R_h-OH 的基团，其中 R_h 是具有 1-6 个碳原子的未支化的烷基并且羟基连接到末端碳上。

“三卤烷基”指被三个以上定义的卤素基团取代的以上定义的烷基，例如，三氟甲基。三卤烷基的烷基部分可以任选地按照以上对于烷基所定义的那样被取代。

“C₁-C₆ 三卤烷基”指以上定义的具有 1 到 6 个碳原子的三卤烷基。C₁-C₆ 三卤烷基可以任选按照以上对于三卤烷基所定义的那样被取代。

“三卤烷氧基”指式-OR_g 的基团，其中 R_g 是以上定义了三卤烷基。三卤烷氧基的三卤烷基部分可以任选按照以上对于三卤烷基所定义的那样被取代。

“C₁-C₆ 三卤烷氧基”指以上定义的具有 1 到 6 个碳原子的三卤烷氧基。C₁-C₆ 三卤烷氧基可以任选按照以上对于三卤烷氧基所定义的那样被取代。

“多环结构”指由两个到四个环组成的多环族环体系，其中所述环独立地选自以上定义的环境基，芳基，杂环基或杂芳基。各环境基可以任选按照以上对于环境基所定义的那样被取代。各芳基可以任选按照以上对于芳基所定义的那样被取代。各杂环基可以任选按照以上对

于杂环基所定义的那样被取代。各杂芳基可以任选按照以上对于杂芳基所定义的那样被取代。环可以经由直接的键连接于其它环上或这些环中的一些或全部可以彼此稠合。实例包括，但不限于被芳基取代的环烷基；被芳基取代的环烷基，其依次被另一个芳基取代；诸如此类。

“前体药物”是指在生理条件下或通过溶剂分解作用可以转化成本发明的生物学活性化合物的化合物。因此，术语“前体药物”指在药学上可接受的本发明化合物的代谢前体。前体药物当施用于需要它的受试者时可能是非活性的，但在活体内转化成本发明的活性化合物。前体药物典型地在活体内快速地转化，得到本发明的母体化合物，例如通过在血液中的水解作用。前体药物化合物常常提供溶解度，组织相容性或在哺乳动物生物体内延迟释放的诸多优点(参见, Bundgard, H., *Design of Prodrugs*(1985), pp. 7-9, 21-24(Elsevier, Amsterdam)。

前体药物的讨论已提供在 Higuchi, T.等人, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems”, A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 和在 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中, 该两者都被引入这里供参考。

术语“前体药物”还指包括当此类前体药物施用于哺乳动物受试者时在活体内释放出本发明活性化合物的任何共价键连接的载体。本发明的化合物的前体药物可以通过以这样的方式修饰在本发明化合物中存在的官能团来制备, 使得变体按常规操作方式或在活体内裂解成本发明的母体化合物。前体药物包括其中羟基、氨基或巯基键接于任何基团上的本发明化合物, 当本发明的化合物的前体药物施用于哺乳动物受试者时, 分别裂解形成游离羟基, 游离氨基或游离巯基。前体药物的例子包括, 但不限于, 在本发明化合物中醇或胺官能团的乙酸酯(盐), 甲酸酯(盐)和苯甲酸酯(盐)衍生物, 等。

“稳定的合物”和“稳定的结构”是指一种化合物, 它足够地稳定以至经受得住从反应混合物中分离成有用的纯度和配制成有效的治疗剂。

“哺乳动物”包括人和家畜，如猫，狗，猪，牛，绵羊，山羊，马，兔等。

“任选的”或“任选地”是指后续描述的情况的事件可以发生或可以不发生，并且该描述包括其中该事件或情况发生的情形或它不发生的情形。例如，“任选取代的芳基”是指芳基可以被取代或可以不被取代和该描述既包括取代的芳基也包括没有取代的芳基。

“药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂”没有限制地包括已经被美国食品与药品管理局批准可被接受用于人或家畜的任何助剂，载体，赋形剂，助流剂，甜味剂，稀释剂，防腐剂，染料/着色剂，增香剂，表面活性剂，润湿剂，分散剂，悬浮剂，稳定剂，等渗剂，溶剂，或乳化剂。

“药学上可接受的盐”既包括酸加合盐也包括碱加合盐。

“药学上可接受的酸加合盐”指不是生物学上或其他所不希望的和用无机酸和有机酸形成的保留了游离碱的生物有效性和性能的那些盐，该无机酸例如是，但不限于，盐酸，氢溴酸，硫酸，硝酸，磷酸等等和有机酸例如是，但不限于，乙酸，2,2-二氯乙酸，己二酸，藻酸，抗坏血酸，天冬氨酸，苯磺酸，苯甲酸，4-乙酰氨基苯甲酸，樟脑酸，樟脑-10-磺酸，癸酸，己酸，辛酸，碳酸，肉桂酸，柠檬酸，环拉酸，十二烷基硫酸，乙烷-1,2-二磺酸，乙磺酸，2-羟基乙烷磺酸，甲酸，富马酸，半乳糖二酸，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，乳糖酸，月桂酸，马来酸，苹果酸，丙二酸，扁桃酸，甲磺酸，粘酸，萘-1,5-二磺酸，萘-2-磺酸，1-羟基-2-萘甲酸，烟酸，油酸，乳清酸，草酸，棕榈酸，双羟萘酸，丙酸，焦谷氨酸，丙酮酸，水杨酸，4-氨基水杨酸，癸二酸，硬脂酸，琥珀酸，酒石酸，硫氰酸，对甲苯磺酸，三氟乙酸，十一碳烯酸，等等。

“药学上可接受的碱加合盐”指不是生物学上或其他所不希望的保留了游离酸的生物有效性和性能的那些盐。这些盐是从无机碱或有机碱加成到游离酸上制备的。从无机碱派生的盐包括，但不限于，钠，

钾，锂，铵，钙，镁，铁，锌，铜，锰，铝盐等等。优选的无机盐是铵，钠，钾，钙和镁盐。从有机碱派生的盐类包括，但不限于，伯、仲和叔胺，取代的胺类(包括天然存在的取代胺)，环胺和阳离子离子交换树脂，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，二环己基胺，赖氨酸，精氨酸，组氨酸，咖啡因，普鲁卡因，哈胺(hydrabamine)，胆碱，甜菜碱，苄乙苄胺，N,N'-二苄基乙二胺，乙二胺，葡糖胺，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，多胺树脂等的盐类。特别优选的有机碱是异丙胺，二乙胺，乙醇胺，三甲胺，二环己基胺，胆碱和咖啡因。

通常的结晶法产生本发明化合物的溶剂化物。在这里使用的术语“溶剂化物”指包括本发明化合物的一个或多个分子与溶剂的一个或多个分子的聚集物。溶剂可以是水，在这种情况下溶剂化物可以是水合物。另外地，溶剂可以是有机溶剂。因此，本发明的化合物可以作为水合物存在，包括一水合物，二水合物，半水化合物，倍半水合物，三水合物，四水合物等，以及相应溶剂化形式。本发明的化合物可以是真实的溶剂化物，而在其它情况下，本发明的化合物可以仅仅保留外带的水或为水加上一些外带的溶剂的混合物。

“药物组合物”指本发明化合物和现有技术中普遍接受的用于将生物活性化合物输送到哺乳动物(例如人)的介质的制剂。此类介质包括全部的药学上可接受的用于此目的的载体、稀释剂或赋形剂。

“治疗有效量”指本发明化合物，当施用于哺乳动物(优选人)时，足以及在哺乳动物(优选人)中实现SCD介导的疾病或病况的治疗(如以下所定义)的量。构成“治疗有效量”的本发明化合物的量将取决于化合物、病况和它的严重性和所要治疗的哺乳动物的年龄来变化，但通常能够由本领域中的普通技术人员根据他自己的知识和本公开内容来确定。

在这里使用的“治疗(动词)”或“治疗(名词)”覆盖了在患有目的疾病或障碍的哺乳动物(优选人)中目的疾病或病况的治疗，并且包括：

(i)预防该疾病或病况在哺乳动物中发生,尤其,当此类哺乳动物预先处于该病况但还没有被诊断具有它时;

(ii)抑制该疾病或病况,即,阻止它的发展;或

(iii)减轻该疾病或病况,即,使疾病或病况的消退。

在这里使用的术语“疾病”和“病况”可以互换地使用或可能不同:具体的病或病况可能不具有已知的病因(这样病因学还没有找出)并因此还没有被认为是疾病,但仅仅作为不良的病况或综合征,其中或多或少的特定组的症状已经由临床医生确认。

本发明的化合物,或它们的药学上可接受的盐可以含有一个或多个不对称中心,因此可以得到对映异构体,非对映异构体和其它立体异构形式,它们可以根据绝对立体化学被定义为(R)-或(S)-,或对于氨基酸可以定义为(D)-或(L)-。本发明意指包括全部此类可能的异构体,以及它们的外消旋的和光学纯的形式。光学活性(+)和(-), (R)-和(S)-,或(D)-和(L)-异构体可以通过使用手性合成子或手性试剂来制备,或使用常规方法如采用手性柱的 HPLC 来拆分。当在这里描述的化合物含有烯烃双键或几何不对称性的其它中心时和除非另外指定,意指化合物既包括 E 几何异构体又包括 Z 几何异构体。同样地,全部的互变异构形式也意指被包括在内。

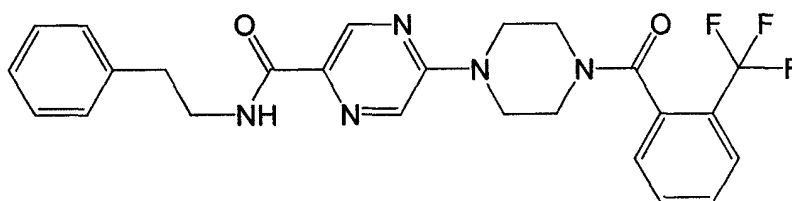
“立体异构体”指由相同的键连接的相同原子组成但具有不同的三维结构的化合物,它们不是可互换的。本发明考虑到各种立体异构体和它们的混合物并且包括“对映异构体”,它指其分子是彼此不能重叠的镜像的两种立体异构体。

“互变异构体”指从分子的一个原子到同一分子的另一个原子的质子移动。本发明包括任何所述化合物的互变异构体。

在这里使用的化学命名规程和结构图采用和依赖由 Chemdraw 7.0.1 版(可以从 Cambridgesoft, Corp., Cambridge, MA 获得)利用的化学命名特征。对于在这里使用的复杂化学名称,取代基在它所连接到的基团之前被命名。例如,环丙基乙基包括具有环丙基取代基的乙基骨架。在化学结构图中,全部的键是确定的,但被假设键接

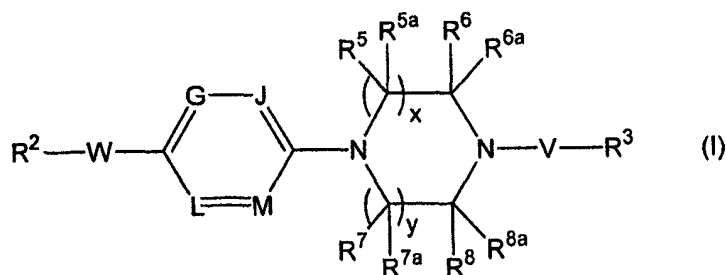
到足够氢原子上以完成价态的一些碳原子除外。

因此，例如，如在以上本发明的概述中所阐明，式(I)的化合物，其中 x 和 y 各自是 1； W 是 $-N(R^1)C(O)-$ ； V 是 $-C(O)-$ ； J 和 L 两者都是 $-N=$ ； G 和 M 两者都是 $-C(R^4)=$ ； R^1 ， R^4 ， R^5 ， R^{5a} ， R^6 ， R^{6a} ， R^7 ， R^{7a} ， R^8 和 R^{8a} 各自是氢； R^2 是 2-苯基乙基(苯乙基)和 R^3 是 2-三氟甲基苯基，即，以下式的化合物：



在这里命名为 4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']双吡嗪基-5'-羧酸苯乙基-酰胺。

本发明化合物的某些基团在这里描述为在本发明化合物的两个部分之间的键。例如，在下面的式(I)中：



W 例如描述为 $-N(R^1)C(O)-$ ， $-C(O)N(R^1)-$ ，或 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ ；和 V 被描述为 $-C(O)-$ ， $-C(S)-$ 或 $-C(R^{10})-$ 。这一描述用于描述如下连接于 R^2 基团上的 W 基团： $R^2-N(R^1)C(O)-$ ， $R^2-C(O)N(R^1)-$ 或 $R^2-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ ；和用于描述如下连接于 R^3 基团上的 V 基团： $-C(O)-R^3$ ， $-C(R^{10})-R^3$ ，或 $-C(S)-R^3$ 。换句话说，就以上描绘的式(I)来说 W 和 V 键的描述意指从左读到右。

本发明的实施方案

在本发明的一个实施方案中, 如在以上本发明的概述中所阐明的, 式(II)的化合物涉及一些化合物, 其中 x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3; W 是 $-N(R^1)C(O)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-OC(O)N(R^1)-$, $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$, $-O-$, $-N(R^1)-$, $-S(O)_t-$ (其中 t 是 0, 1 或 2), $-N(R^1)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$, $-C(O)-$, $-OS(O)_2N(R^1)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$ 或 $-N(R^1)C(O)O-$; V 是 $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(S)-$, $-C(O)N(R^1)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^1)-$ 或 $-C(R^{10})H-$; J 和 M 各自是 $-C(R^4)=$; 各 R^1 独立地选自氢, C_1-C_{12} 烷基, C_2-C_{12} 羟烷基, C_4-C_{12} 环烷基烷基和 C_7-C_{19} 芳烷基; R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基, C_2-C_{12} 链烯基, C_2-C_{12} 羟烷基, C_2-C_{12} 羟基链烯基, 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; R^3 选自 C_1-C_{12} 烷基, C_2-C_{12} 链烯基, C_2-C_{12} 羟烷基, C_2-C_{12} 羟基链烯基, 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; 各 R^4 选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$; 各 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基; 或 R^5 和 R^{5a} 一起, 或 R^6 和 R^{6a} 一起, 或 R^7 和 R^{7a} 一起, 或 R^8 和 R^{8a} 一起是氧代基, 前提条件是当 V 是 $-C(O)-$ 时, R^6 和 R^{6a} 一起或 R^8 和 R^{8a} 一起不形成氧代基, 而剩余的 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基; 或 R^5 , R^{5a} , R^6 , 和 R^{6a} 中的一个与 R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 中的一个一起形成亚烷基桥, 而剩余的 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 , 和 R^{8a} 各自独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基; 和各 R^9 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

在这一实施方案之中的一个实例是一些化合物, 其中 x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3; W 是 $-N(R^1)C(O)-$; V 是 $-C(O)-$; J 和 M 各自是 $-C(R^4)=$; R^1 选自氢或 C_1-C_{12} 烷基; 各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$; 各 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} ,

R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基; 和各 R^9 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基。

在这一实施方案之中的一个实例是一些化合物, 其中 x 和 y 各自是 1; 各 R^4 是氢; 和 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自是氢。

在这一实施方案之中的一个实例是一些化合物, 其中 R^3 是任选地被一个或多个选自卤素, 氰基, 硝基, 羟基, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 三卤烷基, C_1 - C_6 三卤烷氧基, C_1 - C_6 烷基磺酰基, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, 环烷基, 杂环基, 杂芳基和杂芳基环烷基中的取代基所取代的芳基; 和各 R^{12} 独立地选自氢, C_1 - C_6 烷基, C_3 - C_6 环烷基, 芳基或芳烷基。

这一实施方案之中的一个实例是一些化合物, 其中 R^2 是 C_1 - C_{12} 烷基, C_2 - C_{12} 链烯基, C_2 - C_{12} 羟烷基, C_2 - C_{12} 羟基链烯基, C_3 - C_{12} 环烷基, C_4 - C_{12} 环烷基烷基, C_7 - C_{19} 芳烷基, C_3 - C_{12} 杂环基烷基或 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基; 和 R^3 是任选地被一个或多个选自卤素, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 三卤烷基和 C_1 - C_6 三卤烷氧基的取代基所取代的苯基。

这一实施方案之中的一个实例是一些化合物, 其中 R^2 是任选被一个或多个选自卤素或 C_1 - C_6 三卤烷基的取代基所取代的 C_7 - C_{12} 芳烷基。

这一实施方案之中的另一个实例是一些化合物, 其中 R^2 是 C_1 - C_{12} 烷基, C_2 - C_{12} 链烯基, C_2 - C_{12} 羟烷基或 C_2 - C_{12} 羟基链烯基。

在以上给出的式(II)的化合物的主要实例之中, 另一个实例是一些化合物, 其中 x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3; W 是 $-C(O)N(R^1)-$; V 是 $-C(O)-$; J 和 M 各自是 $-C(R^4)=$; R^1 选自氢或 C_1 - C_{12} 烷基; 各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$; 各 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 独立地选自氢或 C_1 - C_3 烷基; 和各 R^9 独立地选自氢或 C_1 - C_6 烷基。

在式(II)的化合物的主要实例之中, 另一个实例是一些化合物, 其中 x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3; W 是 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$; V 是 $-C(O)-$;

J 和 M 各自是 $-C(R^4)=$; R^1 选自氢或 C_1-C_{12} 烷基; 各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$; 各 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基; 和各 R^9 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

在式(II)的化合物的主要实例之中, 另一个实例是一些化合物, 其中 x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3; W 是 $-O-$, $-N(R^1)-$ 或 $-S(O)_t-$ (其中 t 是 0, 1 或 2); V 是 $-C(O)-$; J 和 M 各自是 $-C(R^4)=$; R^1 选自氢或 C_1-C_{12} 烷基; 各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$; 各 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基; 和各 R^9 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

在式(II)的化合物的主要实例之中, 另一个实例是一些化合物, 其中 x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3; W 是 $-N(R^1)S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R^1)-$; V 是 $-C(O)-$; J 和 M 各自是 $-C(R^4)=$; R^1 选自氢或 C_1-C_{12} 烷基; 各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$; 各 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基; 和各 R^9 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

在式(II)的化合物的主要实例之中, 另一个实例是一些化合物, 其中 x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3; W 是 $-C(O)-$; V 是 $-C(O)-$; J 和 M 各自是 $-C(R^4)=$; R^1 选自氢或 C_1-C_{12} 烷基; 各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$; 各 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基; 和各 R^9 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

在式(II)的化合物的主要实例之中, 另一个实例是一些化合物, 其中 x 和 y 各自独立地是 1, 2 或 3; W 是 $-C(O)O-$ 或 $-N(R^1)C(O)O-$; V 是 $-C(O)-$; J 和 M 各自是 $-C(R^4)=$; R^1 选自氢或 C_1-C_{12} 烷基; 各 R^4 独立地选自氢, 氟, 氯, 甲基, 甲氧基, 三氟甲基, 氰基, 硝基或 $-N(R^9)_2$; 各 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 独立地选自氢或 C_1-C_3 烷基; 和各 R^9 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基。

前述实施方案的一个实例是一些化合物, 其中 x 和 y 各自是 1;

各 R^4 是氢；和 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 各自是氢。

在本发明的一个实施方案中，如在以上本发明的概述中所阐明，式(III)的化合物涉及其中 W 是 $-N(R^1)C(O)-$ 的化合物。

这一实施方案之中的一个实例是一些化合物，其中 x 和 y 各自是 1； R^1 是氢或 C_1-C_6 烷基； R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基， C_2-C_{12} 链烯基， C_2-C_{12} 羟烷基， C_2-C_{12} 羟基链烯基， C_3-C_{12} 烷氧基烷基， C_3-C_{12} 环烷基， C_4-C_{12} 环烷基烷基， 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； R^3 是任选被一个或多个选自卤素，氰基，硝基，羟基， C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 三卤烷基， C_1-C_6 三卤烷氧基， C_1-C_6 烷基磺酰基， $-N(R^{12})_2$ ， $-OC(O)R^{12}$ ， $-C(O)OR^{12}$ ， $-S(O)_2N(R^{12})_2$ ，环烷基，杂环基，杂芳基和杂芳基环烷基的取代基所取代的苯基，前提条件是 R^3 不是被任选取代的噻吩基所取代的苯基；各 R^4 是氢；各 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 是氢；和各 R^{12} 独立地选自氢， C_1-C_6 烷基， C_3-C_6 环烷基，芳基或芳烷基。

这一实施方案之中的一个实例是一些化合物，其中 R^2 独立地选自 C_2-C_{12} 链烯基或任选被 $-OR^{12}$ 取代的 C_1-C_{12} 烷基； R^3 是任选被一个或多个选自卤素， C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 三卤烷基和 C_1-C_6 三卤烷氧基的取代基所取代的苯基；和 R^{12} 是氢， C_1-C_6 烷基， C_3-C_6 环烷基，芳基或芳烷基。

这一实施方案的另一个实例是一些化合物，其中 R^2 是任选地被一个或多个选自卤素， C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 三卤烷基的取代基所取代的 C_7-C_{12} 芳烷基；和 R^3 是任选地被一个或多个选自卤素， C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 三卤烷基和 C_1-C_6 三卤烷氧基的取代基所取代的苯基。

在本发明的一个实施方案中，如在以上本发明的概述中所阐明，式(IV)的化合物涉及其中 W 是 $-N(R^1)C(O)-$ 的化合物。

这一实施方案之中的一个实例是一些化合物，其中 x 和 y 各自是 1； R^1 是氢或 C_1-C_6 烷基； R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基， C_2-C_{12} 链烯基， C_2-C_{12} 羟烷基， C_2-C_{12} 羟基链烯基， C_3-C_{12} 烷氧基烷基， C_3-C_{12} 环烷基， C_4-C_{12} 环烷基烷基， 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; R^3 是任选被一个或多个选自卤素, 氰基, 硝基, 羟基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 三卤烷基, C_1-C_6 三卤烷氧基, C_1-C_6 烷基磺酰基, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, 环烷基, 杂环基, 杂芳基和杂芳基环烷基的取代基所取代的苯基, 前提条件是 R^3 不是被任选取代的噻吩基所取代的苯基; 各 R^4 是氢; 各 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 是氢; 和各 R^{12} 独立地选自氢, C_1-C_6 烷基, C_3-C_6 环烷基, 芳基或芳烷基。

这一实施方案之中的一个实例是一些化合物, 其中 R^2 独立地选自 C_2-C_{12} 链烯基或 C_1-C_{12} 烷基; R^3 是任选被一个或多个选自卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 三卤烷基和 C_1-C_6 三卤烷氧基的取代基所取代的苯基; 和 R^{12} 是氢, C_1-C_6 烷基, C_3-C_6 环烷基, 芳基或芳烷基。

这一实施方案的另一个实例是一些化合物, 其中 R^2 是任选地被一个或多个选自卤素, C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 三卤烷基的取代基所取代的 C_7-C_{12} 芳烷基; 和 R^3 是任选地被一个或多个选自卤素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 三卤烷基和 C_1-C_6 三卤烷氧基的取代基所取代的苯基。

在本发明的一个实施方案中, 如在以上本发明的概述中所阐明, 式(Ia)的化合物涉及其中 W 是 $-N(R^1)C(O)N(R^1)-$ 和 V 是 $-C(O)-$ 的化合物。

这一实施方案之中的一个实例是一些化合物, 其中 x 和 y 各自是 1; 各 R^1 独立地选自氢或 C_1-C_6 烷基; R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基, C_2-C_{12} 链烯基, C_2-C_{12} 羟烷基, C_2-C_{12} 羟基链烯基, 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; R^3 选自 C_1-C_{12} 烷基, C_2-C_{12} 链烯基, C_2-C_{12} 羟烷基, C_2-C_{12} 羟基链烯基, 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; 各 R^4 是氢; 和各 R^5 , R^{5a} , R^6 , R^{6a} , R^7 , R^{7a} , R^8 和 R^{8a} 是氢。

这一实施方案之中的一个实例是一些化合物, 其中 R^2 选自 C_1-C_{12}

烷基, C_2-C_{12} 链烯基, C_4-C_{12} 环烷基烷基, C_7-C_{19} 芳烷基, C_3-C_{12} 杂环基烷基和 C_3-C_{12} 杂芳基烷基; R^3 是任选地被一个或多个选自卤素, 氰基, 硝基, 羟基, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 三卤烷基, C_1-C_6 三卤烷氧基, C_1-C_6 烷基磺酰基, $-N(R^{12})_2$, $-OC(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, 环烷基, 杂环基, 杂芳基和杂芳基环烷基的取代基所取代的苯基; 和各 R^{12} 独立地选自氢, C_1-C_6 烷基, C_3-C_6 环烷基, 芳基或芳烷基。

本发明化合物的特定实例在这里被公开在下列反应方案和实施例中。

在另一个实施方案中, 本发明涉及治疗哺乳动物中由硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶(SCD)介导的疾病或病况的方法, 其中该方法包括对需要治疗的哺乳动物施用治疗有效量的以上所述式(II), (III), (IV)或(Ia)的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及药物组合物, 它包含药学上可接受的赋形剂和治疗有效量的以上所述式(II), (III), (IV)或(Ia)的化合物。

在另一个实施方案中, 本发明的方法涉及通过施用有效量的本发明化合物, 治疗和/或预防由硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶(SCD), 尤其人 SCD(hSCD), 所介导的疾病, 优选与血脂异常有关的疾病和脂质代谢的障碍, 和尤其与升高的血浆脂质水平有关的疾病, 心血管病, 糖尿病, 肥胖, 代谢综合征等。

本发明还涉及含有本发明化合物的药物组合物。在一个实施方案中, 本发明涉及组合物, 它包含在药学上可接受的载体中的本发明化合物, 并且该化合物的量为当被施用给动物, 优选哺乳动物, 最优选人患者时, 有效调节甘油三酯水平, 或有效治疗与血脂异常有关的疾病和脂质代谢障碍的量。在此类组合物的一个实例中, 患者在本发明化合物的施用之前具有升高的脂质水平, 如升高的甘油三酯或胆固醇, 和本发明化合物是以有效降低脂质水平的量存在。

本发明化合物的用途和测试

本发明涉及化合物, 药物组合物, 以及通过对需要这样治疗的患

者施用有效量的 SCD 调节(尤其抑制)剂,使用该化合物和药物组合物,治疗和/或预防由硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶(SCD),尤其人 SCD(hSCD)介导的疾病,优选与血脂异常有关的疾病和脂质代谢的障碍和尤其与升高的血浆脂质水平有关的疾病,尤其心血管病,糖尿病,肥胖,代谢综合征等等的方法。

通常,本发明提供治疗发生了与血脂异常相关的疾病和/或脂质代谢的障碍的患者,或者保护患者避免发生此类疾病和/或障碍的方法,其中在动物(尤其人)中的脂质水平在正常范围外(即,异常脂质水平,如升高的血浆脂质把),尤其高于正常值的水平,优选所述脂质是脂肪酸,如游离或络合的脂肪酸,甘油三酯,磷脂,或胆固醇,如当 LDL-胆固醇水平升高或 HDL-胆固醇水平降低,或这些的任何组合,其中所述脂质相关的病况或疾病是 SCD 介导的疾病或病况,该方法包括对动物如哺乳动物(尤其人患者)施用治疗有效量的本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物,其中化合物调节 SCD(优选人 SCD1)的活性。

本发明的化合物的调节,优选抑制,人 SCD 酶(尤其人 SCD1)的活性。

本发明化合物在调节,尤其抑制,SCD 的活性上的一般值能够通过使用下面在实施例 5 中所述的试验来测定。另外地,化合物在治疗障碍和疾病时的一般值可以在用于证明该化合物在治疗肥胖、糖尿病或升高的甘油三酯或胆固醇水平上的功效或用于提高葡萄糖耐量的行业标准动物模型中确定。此类模型包括 Zucker 肥胖 *fa/fa* 大鼠(可从 Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, Indiana)获得),或 Zucker 糖尿病脂肪大鼠 (ZDF/GmiCrl-*fa/fa*) (可以从 Charles River Laboratories (Montréal, Quebec)获得)。

本发明的化合物是 δ -9 去饱和酶的抑制剂并适用于治疗人体和其它生物中的疾病和障碍,其中包括属于异常 δ -9 去饱和酶生物活性的结果或可以通过调节 δ -9 去饱和酶的生物活性来改善的所有那些人类疾病和障碍。

如在这里所定义，SCD-介导的疾病或病况包括但不限于下列这些疾病或病况或与下列这些有关的疾病或病况：心血管病，血脂异常(包括但不限于甘油三酯、高甘油三酯血症、VLDL、HDL、LDL、脂肪酸去饱和指数(例如比率 18:1/18:0 脂肪酸或其它脂肪酸，如在这里的其它地方中所定义)，胆固醇、和总胆固醇的血清水平的障碍，高胆甾醇血症，以及胆固醇障碍(其中包括以缺陷性逆胆固醇转运为特征的障碍)，家族混合型的高脂质血症，冠状动脉病，动脉粥样硬化，心脏病，脑血管疾病(包括但不限于中风，缺血性中风和暂时性缺血性发作(TIA))，外周围血管疾病，和缺血性视网膜病变。在优选的实施方案中，本发明的化合物将在患者中提高 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-介导的疾病或病况也包括代谢综合征(包括但不限于血脂异常，肥胖和胰岛素抵抗，高血压，微白蛋白血症，血内尿酸过多，和血凝过快)，综合征 X，糖尿病，胰岛素抵抗，葡萄糖耐量异常，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，体重障碍(包括但不限于肥胖，超重，恶病质和厌食)，体重减轻，体重指数和瘦素相关的疾病。在优选的实施方案中，本发明的化合物将用于治疗糖尿病和肥胖。

在这里使用的术语“代谢综合征”是公认的临床术语，它用于描述包括 II 型糖尿病，葡萄糖耐量异常，胰岛素抵抗，高血压，肥胖，增加的腹围，高甘油三酯血症，低 HDL，血内尿酸过多，血凝过快和/或微白蛋白血症的组病的病况。

SCD-介导的疾病或病况还包括脂肪肝，肝脂肪变性，肝炎，非酒精性肝炎，非酒精性脂肪肝炎(NASH)，酒精性肝炎，急性脂肪肝，妊娠脂肪肝，药物诱导的肝炎，红细胞肝性原卟啉症，铁超负载障碍，遗传性血色素沉着病，肝纤维化，肝硬化，肝细胞瘤以及与它们相关的障碍。

SCD-介导的疾病或病况也包括但不限于原发性高甘油三酯血症，或继发于另一种障碍或疾病的高甘油三酯血症，如高脂蛋白血，

家族型组织细胞网状细胞增多症，脂蛋白脂肪酶缺乏，载脂蛋白缺乏(如 ApoCII 缺乏或 ApoE 缺乏)等等，或未知的或未明确病因的高甘油三酯血症，或与这些有关的疾病或病况。

SCD-介导的疾病或病况还包括多不饱和脂肪酸(PUFA)障碍，或皮肤障碍，包括但不限于湿疹，痤疮，牛皮癣，疤痕疙瘩疤痕形成或预防，与从粘膜中产生物或分泌物，如单不饱和的脂肪酸，蜡酯等有关的疾病。

SCD-介导的疾病或病况还包括炎症，窦炎，哮喘，胰腺炎，骨关节炎，类风湿性关节炎，囊性纤维化，和月经前期综合征。

SCD-介导的疾病或病况还包括但不限于癌症，肿瘤形成，恶性肿瘤，转移瘤，肿瘤(良性或恶性的)，致癌作用，肝细胞瘤等等，或与这些有关的疾病或病况。

SCD-介导的疾病或病况还包括期望增加瘦的身体物质或瘦肉物质的病况，比如在通过肌肉构造来增强性能方面是理想的。在这里也包括肌病和脂质肌病如肉碱棕榈酰转移酶缺乏(CPT I 或 CPT II)。此类治疗适用于人和畜牧业中，其中包括施用于牛，猪或鸟家畜或任何其它动物，以减少甘油三酯产生和/或提供更瘦的肉产品和/或更健康的动物。

SCD-介导的疾病或症状还包括如下疾病或病况，或与这些有关的疾病或病况：神经学上的疾病，精神障碍，多发性硬化症，眼病和免疫障碍。

SCD-介导的疾病或病况还包括以下疾病或病况，或与这些有关的疾病或病况：病毒性疾病或感染，其中包括但不限于全部正链 RNA 病毒，冠状病毒，SARS 病毒，SARS-相关的冠状病毒，披膜病毒，细小核糖核酸病毒，柯萨奇病毒，黄热病毒，黄病毒科， α -病毒属(披膜病毒科)，包括风疹病毒，东部马脑炎病毒，西部马脑炎病毒，委内瑞拉马脑炎病毒，辛德毕斯病毒，西门利克森林病毒，切昆贡亚热病毒，奥尼翁-尼翁病毒，罗斯河病毒，Mayaro 病毒， α -病毒；星形病毒科，包括星形病毒，人星形病毒；杯状病毒科，包括猪水泡疹病

毒, 诺沃克病毒, 杯状病毒, 牛杯状病毒, 猪杯状病毒, 肝炎 E; 冠状病毒科, 包括冠状病毒, SARS 病毒, 禽传染性支气管炎病毒, 牛冠状病毒, 犬冠状病毒, 猫传染性腹膜炎病毒, 人冠状病毒 229E, 人冠状病毒 OC43, 小鼠肝炎病毒, 猪流行性腹泻病毒, 猪血细胞凝集脑炎病毒, 猪传染性胃肠炎病毒, 大鼠冠状病毒, 火鸡冠状病毒, 兔冠状病毒, Berne 病毒, Breda 病毒; 黄病毒科, 包括丙型肝炎病毒, 西尼罗病毒, 黄热病毒, 圣路易斯脑炎病毒, 登革热族, 肝炎 G 病毒, 日本乙型脑炎病毒, Murray 河谷脑炎病毒, 中欧蜚传脑炎病毒, 远东蜚传脑炎病毒, 森林出血热病毒, 羊跳跃病病毒, 波瓦生病毒, 鄂木斯克出血热病毒, Kumilinge 病毒, Absetarov anzalova hypr 病毒, 伊利乌斯病毒, Rocio 脑炎病毒, Langat 病毒, 瘟病毒, 牛病毒腹泻, 猪瘟病毒, Rio Bravo 组, Tyuleniy 组, Ntaya 组, Uganda S 组, Modoc 组; 小核糖核酸病毒科, 包括柯萨奇 A 病毒, 鼻病毒, 甲型肝炎病毒, 脑心肌炎病毒, MENGOVIRUS, ME 病毒, 人脊髓灰质炎病毒 1, 柯萨奇 B; 马铃薯 Y 病毒科, 包括马铃薯 Y 病毒, Rymovirus, Bymovirus。另外, 它可能是由肝炎病毒, 乙型肝炎病毒, 丙型肝炎病毒, 人类免疫缺乏性病毒(HIV)等等引起或与它们有关的疾病或感染。可治疗的病毒感染包括其中病毒使用 RNA 中间体作为复制周期的一部分的那些(肝炎或 HIV); 另外, 它可能是由 RNA 负链病毒如流感病毒和副流感病毒引起或与它们相关的疾病或感染。

在本说明书中确认的化合物抑制通过 δ -9 去饱和酶, 如硬脂酰-辅酶 A 去饱和 1(SCD1)来实现的各种脂肪酸的去饱和(如硬脂酰-辅酶 A 的 C9-C10 去饱和)。照这样, 这些化合物抑制各种脂肪酸和它的下游代谢物的形成。这可以导致硬脂酰-辅酶 A 或棕榈酰-辅酶 A 和各种脂肪酸的其它上游前体的累积; 它可能导致负反馈环路, 引起在脂肪酸新陈代谢上的全面变化。这些后果中的任何一种可最终导致由这些化合物所提供的全部治疗利益。

典型地, 成功的 SCD 抑制治疗剂将符合下列标准中的一些或全部。口服利用度应该是 20%或 20%以上。动物模型功效低于约 2 mg /

Kg, 1 mg / Kg, 或 0.5 mg / Kg 和靶人剂量在 50 和 250 mg / 70 Kg 之间, 虽然偏出这一范围的剂量是可接受的。 (“mg/Kg”指毫克的化合物/千克被施用该化合物的主体的体重)。治疗指数(或中毒剂量与治疗剂量的比率)应该大于 100。效力(由 IC_{50} 值表达)应该是低于 $10\mu M$, 优选低于 $1\mu M$ 和最优选低于 $50nM$ 。 IC_{50} (“抑制剂浓度-50%”)是在 SCD 生物活性试验中在一特定的周期达到 SCD 活性的 50%抑制所需要的化合物的量的量度。测量 SCD 酶(优选小鼠或人 SCD 酶)的活性的任何方法可以用来分析适用于本发明方法的化合物在抑制所述 SCD 活性上的活性。本发明的化合物在 15 分钟微粒体试验中证实有优选低于 $10\mu M$, 低于 $5\mu M$, 低于 $2.5\mu M$, 低于 $1\mu M$, 低于 $750nM$, 低于 $500nM$, 低于 $250nM$, 低于 $100nM$, 低于 $50nM$, 和最优选低于 $20nM$ 的 IC_{50} 。本发明的化合物可能显示可逆的抑制(即, 竞争性抑制)和优选不会抑制其它铁结合型蛋白质。所需剂量应该优选至多大约一次或两次/每天或在进餐时。

使用 SCD 酶和在 Brownlie 等人(上文)中描述的微粒体实验方法轻易地完成本发明化合物作为 SCD 抑制剂的鉴别。当在这一试验中测试时, 本发明化合物在 $10\mu M$ 浓度的试验化合物下具有低于 50%的剩余 SCD 活性, 优选在 $10\mu M$ 浓度的试验化合物下低于 40%的剩余 SCD 活性, 更优选在 $10\mu M$ 浓度的试验化合物下低于 30%的剩余 SCD 活性, 和甚至更优选在 $10\mu M$ 浓度的试验化合物下低于 20%剩余 SCD 活性, 因此证明本发明化合物是 SCD 活性的强效抑制剂。

这些结果提供了分析试验化合物和 SCD 之间的结构-活性关系(SAR)的基础。某些 R 基团倾向于提供更强效的抑制化合物。SAR 分析是本领域中技术人员现在可用于鉴定用作治疗剂的本发明化合物的优选实例的工具之一。

测试在这里公开的化合物的其它方法对于本领域中的那些技术人员来说是容易获得的。因此, 另外, 所述接触可以在体内完成。在一种此类实施方案中, 在步骤(a)中的接触是通过如下步骤完成的: 对患有甘油三酯(TG)-或极低密度脂蛋白(VLDL)-相关障碍的动物施用

该化学物质和随后检测所述动物中血浆甘油三酯水平的改变来完成，因此确定适用于治疗甘油三酯(TG)-或极低密度脂蛋白(VLDL)-相关障碍的治疗剂。在此类实施方案，该动物可以是人，如患有这样的障碍和需要治疗该障碍的人患者。

在这类体内方法的特定实施方案中，动物中所述 SCD1 活性的变化是活性的下降，优选其中该 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。

适用于化合物评价的模型系统包括，但不限于，肝微体的使用，该肝微体例如来自维持以高碳水化合物饮食的小鼠，或来自人供体，包括患有肥胖的人们。无限增殖化细胞系，如 HepG2(来自人肝脏)，MCF-7(来自人乳腺癌)和 3T3-L1(来自小鼠脂肪细胞)也可以被使用。原代细胞系，如小鼠原代肝细胞，也适用于测试本发明化合物。当使用整个动物时，用作原代肝细胞的来源的小鼠也可以使用，其中该小鼠已经维持以高碳水化合物食谱以提高在微粒体中的 SCD 活性和/或升高血浆甘油三酯水平(即，18:1/18:0 比率)；另外地可以使用喂以正常饮食的小鼠或有正常甘油三酯水平的小鼠。采用为高甘油三酯血症所设计的转基因小鼠的小鼠模型也可适用，就象小鼠表型组数据库。兔和仓鼠也适用作动物模型，尤其表达 CETP(胆固醇酯转移蛋白)的那些。

测定本发明化合物的体内功效的另一种合适方法是通过在施用化合物之后测量受试者的去饱和指数，来间接地测量它们对 SCD 酶的抑制作用的影响。在本说明书中使用的“去饱和指数”指从给定的组织样品测量的对于 SCD 酶而言的产品与底物的比率。这可以通过使用三个不同的方程式 18:1n-9/18:0 (油酸与硬脂酸); 16:1n-7/16:0 (棕榈油酸与棕榈酸); 和/或 16:1n-7 + 18:1n-7/16:0(测量 16:0 去饱和与 16:0 底物的所有反应产物)来计算。去饱和指数主要地以肝脏或血浆甘油三酯测量，但也可以来自各种组织的其它所选择的脂质级分来测量。去饱和指数，一般而言，是用来反映血浆脂质的工具。

许多人类疾病和障碍是异常 SCD1 生物活性的结果，并可以通过

使用本发明的治疗剂调节 SCD1 生物活性来加以改善。

SCD 表达的抑制也会影响膜磷脂的脂肪酸组成,以及甘油三酯和胆甾醇酯的生产或水平。磷脂的脂肪酸组成最终确定膜流动性,而对于甘油三酯和胆甾醇酯的组成的作用可影响到脂蛋白新陈代谢和肥胖。

在进行本发明的方法时,当然应该理解,对于具体的缓冲剂、介质、试剂、细胞、培养条件等的引证不希望是限制性的,而应读作包括由本领域中技术人员将认为在进行讨论的具体背景中有意义或价值的全部相关材料。例如,常常有可能将一种缓冲体系或培养基替代为另一种但仍然获得类似的(如果不相同的)结果。本领域中的那些技术人员对此类体系和方法有充分了解,以至能够(无需过多的实验)作出这些替代,因此在使用这里公开的方法和步骤时将最佳地服务于它们的目的。

本发明的药物组合物和给药

本发明还涉及含有这里公开的本发明化合物的药物组合物。在一个实施方案中,本发明涉及组合物,它包含在药学上可接受的载体中的本发明化合物,并且该化合物的量为当施用于动物,优选哺乳动物,最优选人患者时有效调节甘油三酯水平,或有效治疗与血脂异常有关的疾病和脂质代谢的障碍的量。在此类组合物的一个实例中,患者在本发明化合物的施用之前具有升高的脂质水平,如升高的甘油三酯或胆固醇,并且本发明化合物是以有效降低所述脂质水平的量存在。

在这里适用的药物组合物还含有药学上可接受的载体,其中包括任何合适的稀释剂或赋形剂,其包括本身不诱导对接受该组合物的个体有害的抗体的产生的任何药剂,并且它可以被施用没有过多毒性。药学上可接受的载体包括,但不限于,液体,如水,盐水,甘油和乙醇,等等。药学上可接受的载体,稀释剂和其它赋形剂的充分讨论在 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES(Mack Pub. Co., N.J.最新版)中给出。

本领域中的那些技术人员知道如何确定用于治疗在这里考虑的

疾病和障碍的化合物的合适剂量。治疗剂量一般以从动物研究得到的初步证据为基础，通过人体中的剂量范围研究来鉴定。剂量必须足够得到所需的治疗利益但不对患者引起不希望有的副作用。动物的优选的剂量范围是 0.001 mg/Kg 到 10,000 mg/Kg，其中包括 0.5 mg/Kg, 1.0 mg/Kg 和 2.0 mg/Kg，虽然偏出这一范围的剂量是可以接受的。给药方案可以是每天一次或两次，虽然更多次或更少次通常也是令人满意的。

本领域中的那些技术人员也熟悉确定给药方法(口服，静脉内，吸入，皮下等)，剂型，合适的药物赋形剂以及与化合物输送给需要治疗的受试者有关的其它事件情

在本发明的另一种使用中，本发明化合物能够在体外或体内研究中用作对比目的的举例性药物，以便发现也适用于治疗这里公开的各种疾病或适用于预防不发生这些疾病的其它化合物。

本发明化合物的制备

可以理解，在下面的描述中所描绘的式的取代基和/或变量的组合是可允许的，只要这样的贡献得到稳定化合物就行。

本领域中的技术人员也会认识到，在如下所述的方法中，中间化合物的官能团可能需要由合适的保护基团保护。此类官能团包括羟基，氨基，巯基和羧酸。羟基的合适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，等等。氨基、脒基和胍基的合适保护基包括叔丁氧基羰基，苄氧基羰基，等等。巯基的合适保护基团包括-C(O)-R”(其中 R”是烷基，芳基或芳基烷基)，对-甲氧苯甲基，三苯甲基等等。羧酸的合适保护基团包括烷基，芳基或芳基烷基酯。

保护基团可以根据标准技术来加成或除去，它们是本领域中技术人员公知的并且是在这里所述的。

保护基团的使用详细描述在 Green, T.W.和 P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis*(1999), 第三版, Wiley 中。

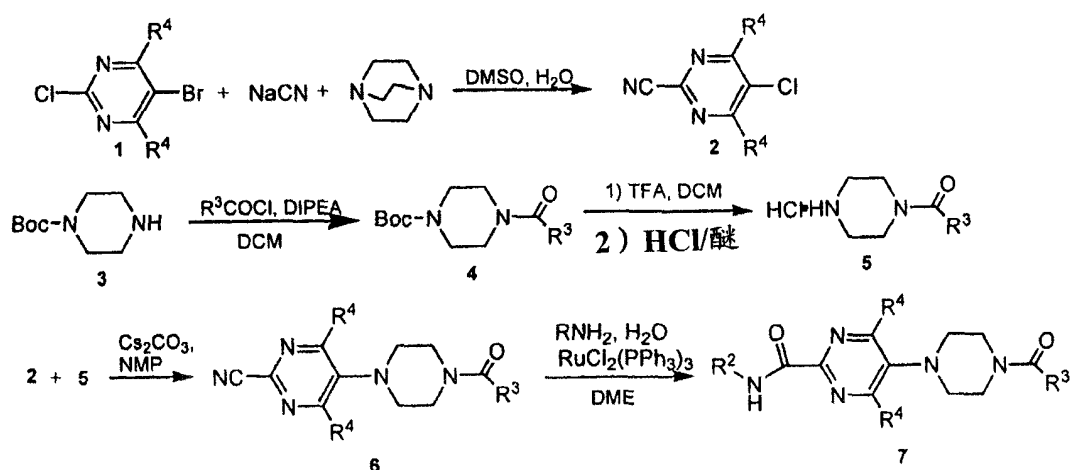
保护基团也可以是聚合物树脂如王氏树脂或 2-氯三苯甲基氯树脂。

本领域中的技术人员也会认识到,虽然本发明化合物的此类保护衍生物本身不具有药理学活性,但是它们可被施用于哺乳动物并且在此之后在身体中被代谢而形成成为药理学活性的本发明化合物。此类衍生物因此被描述为“前体药物”。本发明的化合物的全部前体药物包括在本发明范围内。

下列反应方案举例说明了用于制造本发明化合物的方法。应当理解,本领域中的技术人员能够通过类似方法或通过本领域中技术人员已知的方法来制造这些化合物。通常,起始组分可以从诸如 Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI 和 Fluorochem USA 等之类的来源(供应商)获得或根据本领域中技术人员已知的来源(方法)来合成(参见,例如, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第五版(Wiley, 2000 年 12 月))或按照在本发明中所述来制备。

通常,其中 W 是 -NHC(O)- , V 是 -C(O)- , G 是 -N= , L 是 -N= , J 是 $\text{-C(R}^4\text{)=}$ 和 M 是 $\text{-C(R}^4\text{)=}$ 的本发明式(I)化合物能够按照在反应方案 1 中描述的一般方法来合成。

反应方案 1



以上反应方案的起始原料可以从市场上买到或能够根据本领域技术人员已知的方法或通过这里公开的方法来制备。通常,按以上反应方案,如下制备本发明化合物:

化合物 2。将 5-溴-2-氯嘧啶(1)，氰化钠，1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷(催化量)在二甲亚砜和水中的混合物在室温下进行搅拌。反应用水淬灭，用二氯甲烷萃取，得到化合物 2。

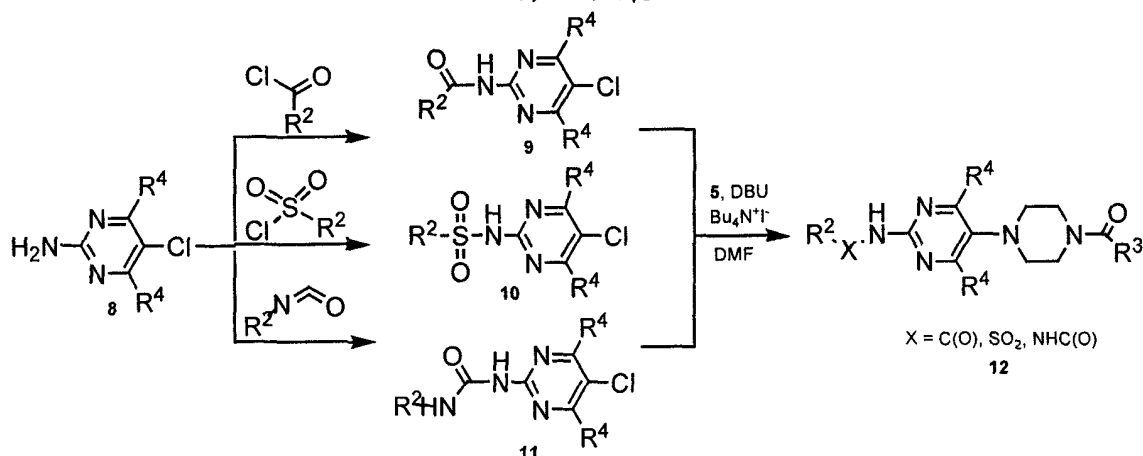
化合物 5。在有 N-乙基二异丙基胺存在的情况下向 1-Boc-哌嗪(3)在二氯甲烷中的搅拌溶液中添加合适的酰氯(作为二氯甲烷溶液)。所得混合物在室温下搅拌和然后用水淬灭。有机相用 H₂O，饱和 NaCl 洗涤，经 MgSO₄ 干燥和然后真空浓缩，获得产物 4。无需进一步提纯，将化合物 4 溶于在醚溶液中的过量盐酸中，浓缩，得到无色固体化合物 5。

化合物 6。将化合物 2，5 和碳酸铯在 NMP 中的混合物加热。反应混合物冷却到室温，真空浓缩，添加水，用二氯甲烷萃取，得到化合物 6。

化合物 7。将化合物 6，合适的胺和三苯膦氯化钨(催化量)在 DME 和水中的混合物进行加热。反应混合物冷却到室温，真空除去溶剂，添加水，用乙醚萃取。有机层用盐水溶液洗涤，在无水硫酸钠上干燥，浓缩，得到化合物 7。

另外地，其中 W 是 -C(O)NH-，-SO₂NH- 和 -NHC(O)NH-，V 是 -C(O)-，G 是 -N=，L 是 -N=，J 是 -C(R⁴)= 和 M 是 -C(R⁴)= 的本发明式 (I) 化合物能够按照在反应方案 2 中描述的一般方法来合成。

反应方案 2



以上反应方案的起始原料可以从市场上买到或能够根据本领域技术人员已知的方法或通过这里公开的方法来制备。通常，按以上反

应方案，如下制备本发明化合物：

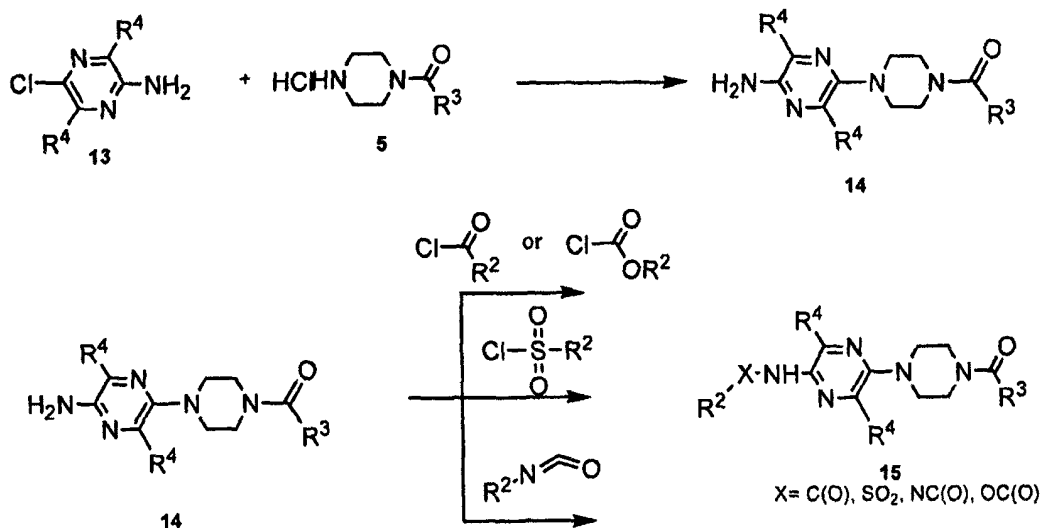
化合物 9,10。在有二乙胺存在的情况下向 2-氨基-5-氯嘧啶(8)在二氯甲烷中的搅拌溶液中添加合适的酰氯或磺酰氯(作为二氯甲烷溶液)。所得混合物在室温下搅拌和然后用水淬灭。有机相用 H_2O ，饱和 NaCl 洗涤，经 MgSO_4 干燥和然后真空浓缩，获得产物 9 或 10。

化合物 11。在有二乙胺存在的情况下向 2-氨基-5-氯嘧啶(8)在无水乙醇中的搅拌溶液中添加合适的异氰酸酯。所得混合物真空浓缩。残留物从醚/己烷中结晶获得产物 11。

化合物 12。化合物 9、10 或 11 在 DMF 中的溶液用化合物 5 进行处理。混合物用 EtOAc 稀释。有机相用 H_2O ，饱和 NaCl 洗涤，并且在 MgSO_4 上干燥。有机相真空浓缩获得产物 12。

另外地，其中 W 是 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ， $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 和 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ ，V 是 $\text{C}(\text{O})$ ，G 是 $\text{C}(\text{R}^4)$ ，L 是 N，J 是 N 和 M 是 $\text{C}(\text{R}^4)$ 的本发明式(I)化合物能够按照在反应方案 3 中描述的一般方法来合成。

反应方案 3



以上反应方案的起始原料可以从市场上买到或能够根据本领域技术人员已知的方法或通过这里公开的方法来制备。通常，按以上反应方案，如下制备本发明化合物：

化合物 14。将 2-氨基-5-溴-吡嗪(13)和化合物 5 的混合物加热。在冷却至室温之后，向反应混合物中添加 1N NaOH 和二氯甲烷，所

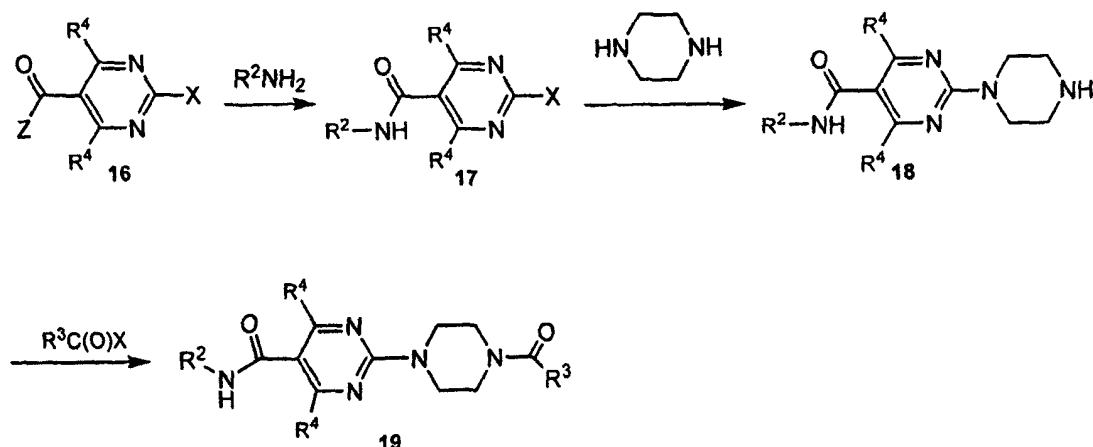
得水层用二氯甲烷萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥，然后蒸干。粗化合物用急骤色谱法提纯，得到所需产物 14。

化合物 15。向化合物 14 在无水 DMF 中的搅拌溶液中添加合适的异氰酸酯，然后加热所得混合物。混合物真空浓缩。粗产物用急骤色谱法提纯，得到所需产物 15。

在三乙胺存在下向化合物 14 在 DCM 中的搅拌溶液中添加合适的羧酰氯，氯甲酸酯或磺酰氯。所得混合物进行搅拌和然后用水淬灭。有机相用 H_2O ，饱和 NaCl 洗涤，经 MgSO_4 干燥和然后真空浓缩，获得所需产物 15。

另外地，其中 W 是 $-\text{NHC}(\text{O})-$ ，V 是 $\text{C}(\text{O})$ ，G 是 $\text{C}(\text{R}^4)$ ，L 是 $\text{C}(\text{R}^4)$ ，J 是 N 和 M 是 N 的本发明式(I)化合物能够按照在反应方案 4 中描述的一般方法来合成。

反应方案 4



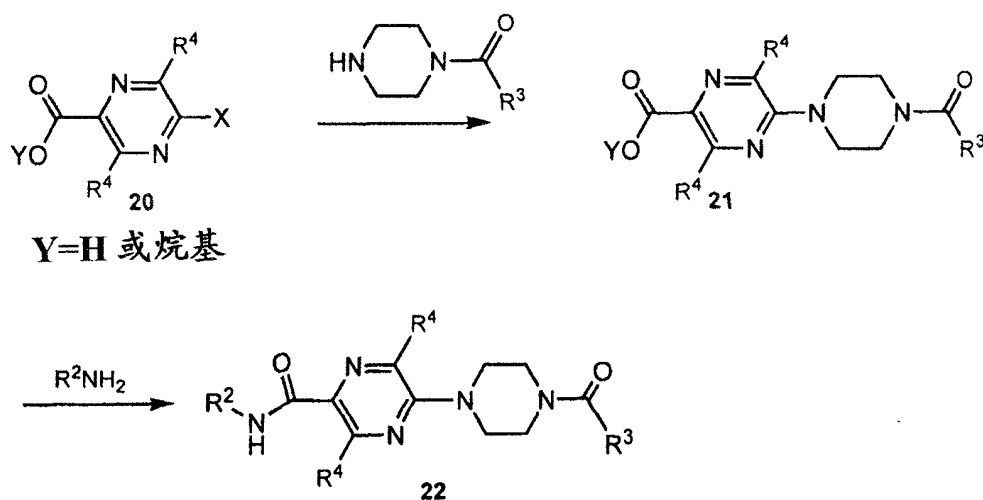
化合物 16 能够用作起始原料。在化合物 16 中，X 是离去基团如氯或磺酰基。磺酰化合物能够通过使用氧化剂(如，但不限于，间-氯过氧基苯甲酸)氧化，从 $\text{X} = \text{SMe}$ 开始来制备。Z 能够是羟基(酸)，烷氧基(酯)或卤素(酰卤)。通常，该酸能够通过使用碱(如，但不限于，氢氧化锂)处理相应的酯来获得。酰卤如酰氯能够通过该酸与亚硫酸氯反应来形成。从化合物 16 开始，化合物 18 能够通过合适的胺 R^2NH_2 反应，然后引入哌嗪部分，首先形成酰胺键来合成或者反之亦然(从酯类开始)。从酸开始，偶联条件比如，但不限于，羟基苯并三唑/1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺/二异丙基乙胺/二氯甲烷能够用于

通过与胺 R^2NH_2 反应来形成酰胺。另外地，从酯开始，该酰胺能够通过将该酯与胺 R^2NH_2 混合并在微波中，或在氰化钠存在下进行加热来生产。另外地，从如酰氯起始，该酰胺能够通过酰卤与胺 R^2NH_2 在碱(如，但不限于，三乙胺)在溶剂(如，但不限于，二氯甲烷)中进行反应来获得。该哌嗪部分能够通过使用哌嗪或受保护的哌嗪(例如叔丁基氧基羰基哌嗪)而被引入。如果使用受保护的哌嗪，则能够通过用酸(如，但不限于，三氟乙酸或盐酸)处理来进行去保护步骤。

18 与合适的酰氯在碱(如，但不限于，二异丙基乙胺)在溶剂(如，但不限于，二氯甲烷)中反应，得到所需产物 19。

另外地，其中 W 是 $-NHC(O)-$ ，V 是 $-C(O)-$ ，G 是 $-N=$ ，L 是 $-C(R^4)=$ ，J 是 $-C(R^4)=$ 和 M 是 $-N=$ 的本发明式(I)化合物能够按照在反应方案 5 中描述的一般方法来合成。

反应方案 5



化合物 20 能够用作作为起始原料。在化合物 20 中，X 是离去基团如氯基团。化合物 20 与游离碱 5 在碱(如，但不限于，碳酸钾和碘化四丁铵)存在下在溶剂(如，但不限于，二甲氧基乙烷)中反应，形成化合物 21。在化合物 21 中，Y 能够是羟基(酸)或烷氧基(酯)。通常，该酸能够通过使用碱(如，但不限于，氢氧化锂)处理相应的酯来获得。从酸开始，偶联条件比如，但不限于，羟基苯并三唑/1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺/二异丙基乙胺/二氯甲烷能够用于通过与合适的胺 R^2NH_2 反应来形成酰胺 22。另外地，从酯开始，该酰胺 22 能够

通过将该酯与胺 R^2NH_2 混合并在微波中，或在氰化钠存在下进行加热来生产。

制备例 1

哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮的合成

A. 在 0°C 下和在三乙胺(3 mL)存在下向 1-Boc-哌嗪(1.96 g, 10.5 mmol)在二氯甲烷(50 mL)中的搅拌溶液中添加 2-三氟甲基苯甲酰氯(2.09 g, 10.0 mmol)的二氯甲烷溶液。所得混合物在环境温度下搅拌 18 小时,然后用水淬灭(25 mL)。有机相用水,饱和 NaCl 洗涤,在 MgSO_4 上,然后真空浓缩,获得浅黄色固体形式的所需产物,它无需进一步提纯就可用于下一步反应。

B. 以上获得的化合物(10 mmol)在三氟乙酸和二氯甲烷的 1:4 混合物(50 mL)中的溶液在环境温度下搅拌 5 小时。在真空中浓缩之后,将残留物溶于二氯甲烷(100 mL)中和顺序地用 1 N NaOH(10 mL),水,饱和 NaCl 洗涤,并在 MgSO_4 上干燥,过滤和真空浓缩,得到哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)甲酮,为浅黄色油。该油可通过将 10 mL 的在醚中的 2 N HCl 和 100 mL 的无水醚添加到该化合物在 10 mL 的二氯甲烷中的溶液之中而转化成 HCl 盐。所形成的白色固体进行过滤和干燥,得到 HCl 盐。

实施例 1

4-三氟甲基-2-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-嘧啶-

5-羧酸(3-甲基丁基)酰胺的合成

A. 在 20 mL 圆底烧瓶中添加 Amberlyst A-21 离子交换树脂(0.836g, 0.011 mmol), 3-甲基丁基胺(0.340 G, 4.0 mmol)和乙酸乙酯(42 mL)。将 2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-碳酰氯(1.00 g, 4.0 mmol)在 2.5 mL 的乙酸乙酯中的溶液添加进去。将混合物搅拌 20 分钟。将水(0.2 mL)添加到混合物中,继续搅拌另外 5 分钟。在过滤之后的溶液在硫酸钠上干燥,真空浓缩。所获得的产物无需进一步提纯就可用于下一

步反应(0.846 g, 70 %产率)。

B. 以上获得的 2-氯-4-三氟甲基嘧啶-5-羧酸(3-甲基丁基)酰胺(0.320 g, 1.10 mmol)和哌嗪(0.280 g, 3.20 mmol)在乙腈(25 mL)中的混合物被加热至回流 2 小时。将反应混合物冷却, 用水洗涤, 然后真空浓缩。将残留物溶于二氯甲烷中, 用水洗涤, 在无水的 MgSO_4 上干燥, 然后真空浓缩。所获得的产物无需进一步提纯就可用于下一步反应(0.323 g, 86%产率)。

C. 向 2-哌嗪-1-基-4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(3-甲基丁基)酰胺(0.323 g, 0.935 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中的冰冷溶液中添加二异丙基乙胺(0.242 mL, 1.40 mmol)。混合物搅拌 10 分钟, 之后将在 5 mL 二氯甲烷中的 2-三氟甲基苯甲酰氯(0.175 g, 0.842 mmol)添加进去。继续搅拌另外 15 分钟。通过添加饱和碳酸氢钠溶液, 随后添加水来淬灭反应。混合物用二氯甲烷萃取, 分离出有机层, 在无水的 MgSO_4 上干燥, 然后真空浓缩。残留物用柱色谱法提纯, 以 76%产率(0.225 g, 0.435 mmol)获得标题化合物。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.59, 7.73-7.71, 7.64-7.51, 7.35-7.33, 5.76, 4.09-3.74, 3.44-3.37, 3.26-3.22, 1.68-1.59, 1.48-1.41, 0.09。MS(ES+) m/z 518.2(M+1)。

实施例 1.1

通过与实施例 1 中所述类似的合成方法合成了下列化合物:

2-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]嘧啶-5-羧酸(3-甲基丁基)酰胺。MS(ES+) m/z 450(M+1)。 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 8.68, 7.74, 7.71-7.54(m, 2H), 7.34, 6., 3.97-3.80, 3.46-3.39, 3.25-3.23, 1.65-1.46, 1.45-1.43, 0.93。

实施例 2

4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']双吡嗪基-5'-羧酸戊基酰胺的合成

将叔丁醇钾(0.112 g, 1.00 mmol)添加到用于微波炉的 5 mL 反应

器中的戊基胺(2.5 mL)和 4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']双吡嗪基-5'-羧酸甲基酯(0.258 g, 0.65 mmol)的预混合的混合物中。反应混合物在搅拌下在 120℃下辐射 10 分钟。在反应结束之后,混合物用水稀释,然后用二氯甲烷萃取。有机层顺序地用 10% HCl 溶液,水和氢氧化钠溶液洗涤,然后分离和用 Na₂SO₄ 干燥。除去溶剂之后以 68%产率(0.200 g)获得标题化合物。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃)δ 8.85, 7.97, 7.74, 7.63, 7.56, 7.49, 7.36, 4.05-4.00, 3.89-3.82, 3.78-3.73, 3.70-3.61, 3.44-3.40, 3.33-3.31, 2.16, 1.63-1.58, 1.37-1.34。

实施例 2.1

通过与实施例 2 中所述类似的合成方法合成了下列化合物:

4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']双吡嗪基-5'-羧酸苯乙基酰胺; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃)δ8.84, 7.93, 7.67, 7.62-7.53, 7.36-7.21, 4.00, 3.88-3.63, 3.32, 2.92; MS *m/z* 484.3(M+1);

4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']双吡嗪基-5'-羧酸(3-苯基丙基)酰胺; ¹H NMR(300 MHz, CD₃OD)δ8.65, 8.21, 3.81, 7.73-7.65, 7.49, 7.25-7.12, 3.90, 3.72, 3.42-3.28, 2.69-2.64, 1.93-1.88; MS *m/z* 498.4(M+1);

4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']双吡嗪基-5'-羧酸(3-甲基丁基)酰胺; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃)δ8.84, 7.95, 7.73, 7.62-7.55, 7.44, 7.35, 4.02-3.99, 3.90-3.63, 3.49-3.42, 3.34-3.30, 1.71-1.47, 0.95; MS *m/z* 450.1(M+1);

4-(2-三氟甲基苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']双吡嗪基-5'-羧酸[2-(4-氟苯基)乙基]酰胺; ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃)δ8.83, 7.93, 7.73, 7.62-7.52, 7.35, 7.24-7.15, 6.97-6.94, 4.01-3.99, 3.89-3.63, 3.32, 2.89; MS *m/z* 502.3(M+1)。

实施例 3

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-嘧啶-2-

羧酸(3-苯基丙基)酰胺的合成

A. 在氮气气氛中向装有 3 mL 水中的氰化钠(0.27 g, 5.43 mmol)和 DABCO(0.087 g, 0.80 mmol)的瓶中添加 DMSO(3 mL), 随后将 5-溴-2-氯嘧啶(1.00 g, 5.17 mmol)在 DMSO(3 mL)中的溶液添加进去。反应混合物经过 2 小时逐渐地变成棕色。用乙酸乙酯(75 mL)稀释它, 顺序地用水, 1 N HCl, 饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤, 在 MgSO₄ 上干燥, 过滤和真空浓缩, 得到黄色固体形式的产物(0.843 g, 89% 产率)。MS *m/z* 183.9(M+1)。

B. 将以上获得的 5-溴嘧啶-2-腈(0.86 g, 4.6 mmol), CsCO₃(6.0 g, 18 mmol)和哌嗪-1-基-(2-三氟甲基苯基)-甲酮(1.35 g, 4.6 mmol)在 20 mL 的无水 NMP 中的混合物加热至 80℃ 保持过夜。在除去溶剂后, 将残留物溶于乙酸乙酯(150 mL)中, 用 1 N HCl, 饱和 NaHCO₃ 溶液, 盐水洗涤它, 然后在无水 MgSO₄ 上干燥。在除去溶剂之后所获得的残留物由柱色谱法提纯。产物, 5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-嘧啶-2-腈, 是以 38% 产率(0.63 g)获得。MS *m/z* 362.2(M+1)。

C. 将以上获得的 5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]-嘧啶-2-腈(0.050 g, 0.14 mmol), 3-苯基丙基胺(0.040 mg, 0.28 mmol), 水(5 μL, 0.28 mmol), 和二氯三(三苯基膦)钨(II)(4 mg, 0.004 mmol)在 1,2-二甲氧基乙烷(0.2 mL)中的混合物加热至 160℃ 保持三天。反应混合物用二氯甲烷稀释, 然后装载到制备性薄层色谱板上, 其使用乙酸乙酯: 己烷 = 4:1 展开而获得粗化合物。在从异丙醇中重结晶之后以 5% 产率(3.2 mg)获得纯化合物。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.39, 7.80, 7.75, 7.68-7.53, 7.38-7.15, 4.15-3.90, 3.59-3.38, 3.25, 2.70, 1.99。MS *m/z* 497.6(M)。

实施例 3.1

通过与实施例 3 中所述类似的合成方法合成了下列化合物:

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]嘧啶-2-羧酸苯乙基酰胺。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ8.35(s, 1H), 7.83-7.31(m, 4H), 7.29-7.21(m,

7H), 4.06-3.93(m, 2H), 3.79-3.72(m, 2H), 3.48-3.25(m, 6H), 2.96-2.91(m, 2H)。 MS(ES+) m/z 484(M+1)。

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]嘧啶-2-羧酸己基酰胺。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.39, 7.81-7.72, 7.69-7.52, 7.39-7.36, 4.16-3.88, 3.71-3.21, 1.65-1.58, 1.42-1.22, 0.95-0.91。 MS(ES+) m/z 464(M+1)。

5-[4-(2-三氟甲基苯甲酰基)哌嗪-1-基]嘧啶-2-羧酸苄基酰胺。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 8.39, 8.15, 7.68, 7.45-7.62, 7.29-7.21, 4.65-4.62, 4.18-3.95, 3.46-3.21 MS(ES+) m/z 470(M+1)。

实施例 4

通过如上所述的合成方法合成了下列化合物：

4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']双吡嗪基-5'-羧酸(2-苯氧基-乙基)-酰胺；

4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']双吡嗪基-5'-羧酸[3-(4-氟-苯基)-丙基]-酰胺；和

4-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']双吡嗪基-5'-羧酸[3-(4-氟-苯基)-丙基]-酰胺。

实施例 5

使用鼠肝微粒体测量试验化合物的硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶抑制活性。

使用 SCD 酶和在 Brownlie 等人, PCT 出版的专利申请, WO 01/62954 中描述的微粒体试验方法, 轻易地完成了本发明化合物作为 SCD 抑制剂的鉴定。

小鼠肝微粒体的制备:

喂以高碳水化合物、低脂肪饮食的雄性 ICR 小鼠, 在轻度氟烷(在矿物油中 15%)麻醉下在高酶活性期间通过放血处死。肝脏立即用冷 0.9% NaCl 溶液漂洗, 称量和用剪刀切碎。除非另外规定, 全部的操作在 4℃ 下进行。肝脏通过使用 4 桨 (stroke) 的 Potter-Elvehjem 组织匀浆器, 在含有 0.25M 蔗糖, 62 mM 磷酸钾缓冲剂(pH 7.0), 0.15 M

KCl, 1.5 mM N-乙酰基半胱氨酸 (N-acetylcysteine), 5 mM MgCl_2 和 0.1 mM EDTA 的溶液(1:3 w/v)中均化。匀浆在 $10,400 \times g$ 下离心 20 min, 以除去线粒体和细胞碎屑。上清液经 3-层干酪包布过滤, 然后在 $105,000 \times g$ 离心 60 min。微粒体的粒状沉淀利用小玻璃/特氟隆均化器温和地被再悬浮在相同的均化溶液中, 并在 -70°C 下贮存。由酶催方法评价线粒体污染的不存在。使用牛血清清蛋白作为标准物来测量蛋白质浓度。

小鼠肝微粒体与试验化合物的孵育:

通过将 2 mg 的微粒体蛋白质添加到在 1.5 ml 均浆溶液中含最终浓度 33.3 μM 的 0.20 μCi 底物脂肪酸 ($1\text{-}^{14}\text{C}$ 棕榈酸)、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 10 μM 浓度的试验化合物的预孵育管中来开始反应。使该管剧烈地涡旋, 然后振荡水浴(37°C)中培养 15 min 后, 停止反应, 分析脂肪酸。

脂肪酸如下分析: 反应混合物用 10% KOH 皂化, 获得游离脂肪酸, 它通过使用在甲醇中的 BF_3 进一步甲基化。脂肪酸甲酯通过使用 Hewlett Packard 1090, 系列 II 色谱仪的高效液相色谱法(HPLC)分析, 该色谱仪装有设定在 205 nm 下的二极管阵列检测器, 有固体闪烁筒(对于 ^{14}C 检测有 97%效率)的放射性同位素检测器(Model 171, Beckman, CA)和连接到有 $\mu\text{Bondapak C-18}$ (Beckman)插件的预柱上的反相 ODS(C-18)Beckman 柱(250 mm $\times$ 4.6 mm i.d.; 5 μm 粒径)。脂肪酸甲酯用乙腈/水(95:5 v:v)在 1 mL / min 的流速下无梯度分离, 并通过与可信的标准物对比来鉴定。另外地, 脂肪酸甲酯可以由毛细管柱气相色谱法(GC)或薄层色谱法(TLC)分析。

本领域中的那些技术人员知道这一试验的各种改进形式, 它们能被用于测量试验化合物对微粒体中硬脂酰-辅酶 A 去饱和酶活性的抑制作用。

在该试验中检测时, 本发明的代表性化合物显示出作为 SCD 的抑制剂的活性。根据在试验化合物的所需浓度下的剩余% SCD 酶活性

来定义活性。

* * * * *

在本说明书中引证的和/或在应用数据图表中列出的全部美国专利，美国专利申请出版物，美国专利申请，外国专利，外国专利申请和非专利出版物以它们的全部内容引入这里供参考。

从前面可以认识到，虽然为了举例说明的目的在这里描述了本发明的特定实施方案，但是在不偏离本发明范围的前提下可以作一些改进。因此，本发明仅仅由所附权利要求限制。