

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D403/12

C07D401/04 C07D213/53

A61K 31/435 A61K 31/50

A61K 31/505 A61P 3/10



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02821900.7

[43] 公开日 2005年2月16日

[11] 公开号 CN 1582285A

[22] 申请日 2002.10.29 [21] 申请号 02821900.7

[30] 优先权

[32] 2001.11.1 [33] EP [31] 01204196.8

[86] 国际申请 PCT/EP2002/012077 2002.10.29

[87] 国际公布 WO2003/037891 英 2003.5.8

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.30

[71] 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72] 发明人 E·J·E·弗雷纳

P·J·J·A·比恩斯特尔斯

M·威廉斯

W·C·J·埃姆布雷希茨

C·J·罗维 P·A·J·詹森

P·J·路易 J·黑尔斯

M·R·德容格

L·M·H·科伊曼斯

H·M·温克尔斯

K·J·A·范阿肯

G·S·M·迪尔斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 刘冬

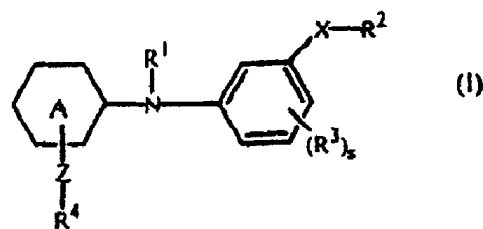
权利要求书 16 页 说明书 60 页

[54] 发明名称 用作糖原合酶激酶 3β 抑制剂 (GSK3 抑制剂) 的杂芳胺化合物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物, 其N-氧化物、可药用加成盐、季铵和立体化学异构体, 其中环A为6-元杂环; R¹为氢; 芳基; 甲酰基; C₁₋₆烷基羰基; 任选取代的C₁₋₆烷基; C₁₋₆烷氧基羰基; 任选取代的C₁₋₆烷氧基羰基 C₁₋₆烷基羰基; X为直接键或连接原子或基团; Z为直接键或连接原子或基团; R²为氢, C₁₋₁₀烷基, C₂₋₁₀链烯基, C₂₋₁₀炔基, 碳环或杂环, 所述各基团可任选被取代; R³为氢; 羟基; 卤素; 任选取代的C₁₋₆烷基或C₁₋₆链烯基或C₂₋₆炔基; C₁₋₆烷氧基; C₁₋₆烷硫基; C₁₋₆烷氧羰基; C₁₋₆烷基羰氧基; 羰基; 氰基; 硝基; 氨基; 单或二(C₁₋₆烷基)氨基; 多卤代C₁₋₆烷基; 多卤代C₁₋₆烷氧基; 多卤代C₁₋₆烷硫基; R²¹; R²¹-C₁₋₆烷基; R²¹-O-; R²¹-S-; R²¹-C(=O)-; R²¹-S(=O)_p-; R⁷-S(=O)R⁷-S(=O)_p

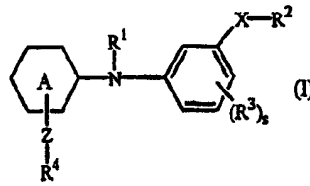
-NH-; R²¹-S(=O)_p-NH-; R⁷-C(=O)-; -NHC(=O)H; -C(=O)NHNH₂; R⁷-C(=O)-NH-; R²¹-C(=O)-NH-; -C(=NH)R⁷; -C(=NH)R²¹; R⁴为任选取代的杂环, 条件是-X-R²和/或R³不能为氢; 它们的用途; 包含它们的药物组合物以及它们的制备方法。



知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

1. 下式化合物



其N-氧化物、可药用加成盐、季铵和立体化学异构体，其中：

5 环A为吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或哒嗪基；

R^1 为氢；芳基；甲酰基； C_{1-6} 烷基羰基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基羰基；被甲酰基， C_{1-6} 烷基羰基， C_{1-6} 烷氧基羰基， C_{1-6} 烷基羰氧基取代的 C_{1-6} 烷基；任选被 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基羰基；

10 X为 $-NR^1-$ ； $-NH-NH-$ ； $-N=N-$ ； $-O-$ ； $-C(=O)-$ ； $-C(=S)-$ ； $-O-C(=O)-$ ； $-C(=O)-O-$ ； $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基； $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基； $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-C(=O)-$ ； $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基 $-O-$ ； $-O-C(=O)-NR^1-$ ； $-NR^1-C(=O)-O-$ ； $-O-C(=O)-C(=O)-$ ； $-C(=O)-NR^1-$ ； $-NR^1-C(=O)-$ ； $-C(=S)-NR^1-$ ； $-NR^1-C(=S)-$ ； $-NR^1-C(=O)-NR^1-$ ； $-NR^1-C(=S)-NR^1-$ ； $-NR^1-S(=O)-NR^1-$ ； $-NR^1-S(=O)_2-NR^1-$ ； $-C_{1-6}$ 烷基 $-C(=O)-NR^1-$ ； $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-C(=O)-NR^1-$ ； $-C_{1-6}$ 烷基 $-O-C(=O)-NR^1-$ ； $-C_{1-6}$ 烷基 $-$ ； $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-$ ； $-C_{1-6}$ 烷基 $-O-$ ； $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基 $-$ ； $-C_{1-6}$ 烷基 $-NR^1-$ ； $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基 $-NR^1-$ ； $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基 $-C_{3-7}$ 环烷基 $-$ ； $-C_{2-6}$ 链烯基 $-$ ； $-C_{2-6}$ 炔基 $-$ ； $-O-C_{2-6}$ 链烯基 $-$ ； $-C_{2-6}$ 链烯基 $-O-$ ； $-NR^1-C_{2-6}$ 链烯基 $-$ ； $-C_{2-6}$ 链烯基 $-NR^1-$ ； $-NR^1-C_{2-6}$ 链烯基 $-NR^1-$ ； $-NR^1-C_{2-6}$ 链烯基 $-C_{3-7}$ 环烷基 $-$ ； $-O-C_{2-6}$ 炔基 $-$ ； $-C_{2-6}$ 炔基 $-O-$ ； $-NR^1-C_{2-6}$ 炔基 $-$ ； $-C_{2-6}$ 炔基 $-NR^1-$ ； $-NR^1-C_{2-6}$ 炔基 $-NR^1-$ ； $-NR^1-C_{2-6}$ 炔基 $-C_{3-7}$ 环烷基 $-$ ； $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-O-$ ； $-O-C_{2-6}$ 链烯基 $-O-$ ； $-O-C_{2-6}$ 炔基 $-O-$ ； $-CHOH-$ ； $-S-$ ； $-S(=O)-$ ； $-S(=O)_2-$ ； $-S(=O)-NR^1-$ ； $-S(=O)_2-NR^1-$ ； $-NR^1-S(=O)-$ ； $-NR^1-S(=O)_2-$ ； $-S-C_{1-6}$ 烷基 $-$ ； $-C_{1-6}$ 烷基 $-S-$ ； $-S-C_{2-6}$ 链烯基 $-$ ； $-C_{2-6}$ 链烯基 $-S-$ ； $-S-C_{2-6}$ 炔基 $-$ ； $-C_{2-6}$ 炔基 $-S-$ ；
25 $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-S(=O)_2-$ 或直接键；

Z为直接键， C_{1-6} 亚烷基； C_{2-6} 亚烯基； C_{2-6} 亚炔基； $-O-$ ； $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-$ ； $-S-$ ； $-C(=O)-$ ； $-C(=O)-O-$ ； $-O-C(=O)-$ ； $-C(=S)-$ ； $-S(=O)-$ ； $-S(=O)_2-$ ； $-NR^1-$ ； $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基 $-$ ； $-NR^1-C(=O)-$ ； $-O-C(=O)-NR^1-$ ； $-$

NR¹-C(=O)-O-; -NR¹-C(=S)-; -S(=O)-NR¹-; -S(=O)₂-NR¹-; -NR¹-S(=O)-; -NR¹-S(=O)₂-; -NR¹-C(=O)-NR¹-; -NR¹-C(=S)-NR¹-; -NR¹-S(=O)-NR¹-; -NR¹-S(=O)₂-NR¹-;

R²为氢, C₁₋₁₀烷基, C₂₋₁₀链烯基, C₂₋₁₀炔基, R²⁰, 可能的话, R²所表示的各基团可任选被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代:
 5 =S; =O; R¹⁵; 羟基; 卤素; 硝基; 氰基; R¹⁵-O-; SH; R¹⁵-S-; 甲酰基; 羧基; R¹⁵-C(=O)-; R¹⁵-O-C(=O)-; R¹⁵-C(=O)-O-; R¹⁵-O-C(=O)-O-; -SO₃H; R¹⁵-S(=O)-; R¹⁵-S(=O)₂-; R⁵R⁶N; R⁵R⁶N-C₁₋₆烷基; R⁵R⁶N-C₃₋₇环烷基; R⁵R⁶N-C₁₋₆烷氧基; R⁵R⁶N-C(=O)-; R⁵R⁶N-C(=S)-; R⁵R⁶N-C(=O)-NH-; R⁵R⁶N-C(=S)-NH-; R⁵R⁶N-S(=O)_n-; R⁵R⁶N-S(=O)_n-NH-; R¹⁵-C(=S)-; R¹⁵-C(=O)-NH-; R¹⁵-O-C(C=O)-NH-; R¹⁵-S(=O)_n-NH-; R¹⁵-O-S(=O)_n-NH-; R¹⁵-C(=S)-NH-; R¹⁵-O-C(=S)-NH-; R¹⁷R¹⁸N-Y_{1a}-; R¹⁷R¹⁸N-Y₂-NR¹⁶-Y₁-; R¹⁵-Y₂-NR¹⁹-Y₁-; H-Y₂-NR¹⁹-Y₁-;

R³为氢; 羟基; 卤素; C₁₋₆烷基; 被氰基, 羟基或-C(=O)R⁷取代的
 15 C₁₋₆烷基; C₂₋₆链烯基; 被一个或多个卤原子或氰基取代的 C₂₋₆链烯基; C₂₋₆炔基; 被一个或多个卤原子或氰基取代的 C₂₋₆炔基; C₁₋₆烷氧基; C₁₋₆烷硫基; C₁₋₆烷氧基羰基; C₁₋₆烷基羰氧基; 羧基; 氰基; 硝基; 氨基; 单-或二(C₁₋₆烷基)氨基; 多卤代 C₁₋₆烷基; 多卤代 C₁₋₆烷氧基; 多卤代 C₁₋₆烷硫基; R²¹; R²¹-C₁₋₆烷基; R²¹-O-; R²¹-S-; R²¹-C(=O)-; R²¹-S(=O)_p-; R⁷-S(=O)_p-; R⁷-S(=O)_p-NH-; R²¹-S(=O)_p-NH-; R⁷-C(=O)-; -NHC(=O)H; -C(=O)NHNH₂; R⁷-C(=O)-NH-; R²¹-C(=O)-NH-; -C(=NH)R⁷; -C(=NH)R²¹;

R⁴为饱和的单环、二环或三环杂环; 部分饱和的单环、二环或三环杂环或芳族单环、二环或三环杂环; 可能的话, 所述各杂环任选被
 25 一个或多个各自独立选自以下的取代基取代: =S; =O; R¹⁵; 羟基; 卤素; 硝基; 氰基; R¹⁵-O-; SH; R¹⁵-S-; 甲酰基; 羧基; R¹⁵-C(=O)-; R¹⁵-O-C(=O)-; R¹⁵-C(=O)-O-; R¹⁵-O-C(=O)-O-; -SO₃H; R¹⁵-S(=O)-; R¹⁵-S(=O)₂-; R⁵R⁶N; R⁵R⁶N-C₁₋₆烷基; R⁵R⁶N-C₃₋₇环烷基; R⁵R⁶N-C₁₋₆烷氧基; R⁵R⁶N-C(=O)-; R⁵R⁶N-C(=S)-; R⁵R⁶N-C(=O)-NH-; R⁵R⁶N-C(=S)-NH-; R⁵R⁶N-S(=O)_n-; R⁵R⁶N-S(=O)_n-NH-; R¹⁵-C(=S)-; R¹⁵-C(=O)-NH-; R¹⁵-O-C(C=O)-NH-; R¹⁵-S(=O)_n-NH-; R¹⁵-O-S(=O)_n-NH-; R¹⁵-C(=S)-NH-; R¹⁵-O-C(=S)-NH-; R¹⁷R¹⁸N-Y_{1a}-; R¹⁷R¹⁸N-Y₂-NR¹⁶-Y₁-; R¹⁵-Y₂-

$\text{NR}^{19}-\text{Y}_1-$; $\text{H}-\text{Y}_2-\text{NR}^{19}-\text{Y}_1-$;

R^5 和 R^6 各自独立地为氢, R^8 , $-\text{Y}_1-\text{NR}^9-\text{Y}_2-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{Y}_1-\text{NR}^9-\text{Y}_1-\text{R}^8$, $-\text{Y}_1-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, 或者

R^5 和 R^6 可以与它们所连接的氮一起形成 3-8 元的饱和或部分饱和的单杂环, 或形成 4-8 元芳族单杂环, 所述杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代, 或者所述杂环各自可任选与苯环稠合, 其中所述苯环任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代;

R^7 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基, 氨基, 单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基或多卤代 C_{1-6} 烷基;

R^8 为 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 炔基; 饱和的单环、二环或三环碳环; 部分饱和的单环、二环或三环碳环; 芳香性的单环、二环或三环碳环; 饱和的单环、二环或三环杂环; 部分饱和的单环、二环或三环杂环; 芳族单环、二环或三环杂环; 被饱和的单环、二环或三环碳环或被部分饱和的单环、二环或三环碳环或被芳香性的单环、二环或三环碳环或被饱和的单环、二环或三环杂环或被部分饱和的单环、二环或三环杂环或被芳族单环、二环或三环杂环取代的 C_{1-6} 烷基; 该 R^8 表示的各基团可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代;

R^9 , R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为氢或 R^8 , 或者

R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 中的任意两个可一起表示 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基, 从而与它们所连接的氮原子一起形成 3-8 元的饱和或部分饱和的单杂环或 4-8 元的芳族单杂环; 所述杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代;

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为氢; R^{15} ; 羟基; 卤素; 硝基; 氰基; $\text{R}^{15}-\text{O}-$; SH ; $\text{R}^{15}-\text{S}-$; 甲酰基; 羧基; $\text{R}^{15}-\text{C}(=\text{O})-$; $\text{R}^{15}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$; $\text{R}^{15}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$; $\text{R}^{15}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$; $-\text{SO}_3\text{H}$; $\text{R}^{15}-\text{S}(=\text{O})-$; $\text{R}^{15}-\text{S}(=\text{O})_2-$; $\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{N}-\text{S}(=\text{O})-$; $\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-$; $\text{R}^{17}\text{R}^{18}\text{N}-\text{Y}_1-$; $\text{R}^{17}\text{R}^{18}\text{N}-\text{Y}_2-\text{NR}^{16}-\text{Y}_1-$; $\text{R}^{15}-\text{Y}_2-\text{NR}^{19}-\text{Y}_1-$; $\text{H}-\text{Y}_2-\text{NR}^{19}-\text{Y}_1-$; 氧代, 或者

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 中的任意两个可一起表示 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基, 从而与它们所连接的原子一起形成 3-8 元饱和或部分饱和的单碳环或单杂环或形成 4-8 元的芳族单碳环或单杂环; 或者

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 中的任意两个可一起表示 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$, 从而与它们

所连接的原子一起形成 4-8 元饱和、部分饱和或芳香性的单碳环或单杂环；

5 R^{15} 为 C_{1-6} 烷基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 炔基；饱和的单环、二环或三环碳环；部分饱和的单环、二环或三环碳环；芳香性的单环、二环或三环碳环；饱和的单环、二环或三环杂环；部分饱和的单环、二环或三环杂环；芳族单环、二环或三环杂环；被饱和的单环、二环或三环碳环或被部分饱和的单环、二环或三环碳环或被芳香性的单环、二环或三环碳环或被饱和的单环、二环或三环杂环或被部分饱和的单环、二环或三环杂环或被芳族单环、二环或三环杂环取代的 C_{1-6} 烷基；该 R^{15} 表示的各基团可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；或者所述碳环或杂环各自可任选与苯环稠合，并且所述苯环任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地为氢或 R^{15} ，或者

15 R^{17} 与 R^{18} ，或 R^{15} 与 R^{19} 可一起表示 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基，从而形成 3-8 元饱和或部分饱和的单杂环或形成 4-8 元的芳族单杂环；所述杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

20 R^{17} 和 R^{18} 与 R^{15} 一起可表示 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基，从而与它们所连接的氮原子一起形成 3-8 元饱和或部分饱和的单杂环或形成 4-8 元的芳族单杂环；所述杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

25 R^{20} 为饱和的单环、二环或三环碳环；部分饱和的单环、二环或三环碳环；芳香性的单环、二环或三环碳环；饱和的单环、二环或三环杂环；部分饱和的单环、二环或三环杂环；或芳族单环、二环或三环杂环；

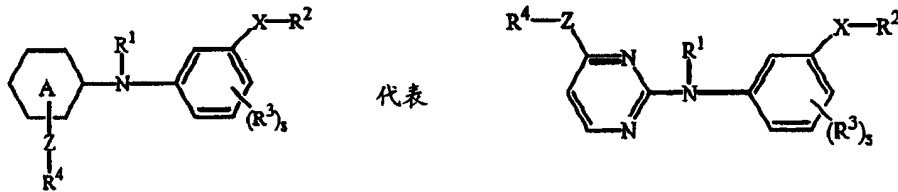
30 R^{21} 为饱和的单环、二环或三环碳环；部分饱和的单环、二环或三环碳环；芳香性的单环、二环或三环碳环；饱和的单环、二环或三环杂环；部分饱和的单环、二环或三环杂环；芳族单环、二环或三环杂环；该 R^{21} 代表的碳环或杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

Y_{1a} 为 $-Y_3-S(=O)-Y_4-$ ； $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$ ； $-Y_3-C(=O)-Y_4-$ ； $-Y_3-C(=S)-Y_4-$ ； $-Y_3-O-Y_4-$ ； $-Y_3-S-Y_4-$ ； $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$ 或 $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$ ；

Y_1 或 Y_2 各自独立地为直接键, $-Y_3-S(=O)-Y_4-$; $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$; $-Y_3-C(=O)-Y_4-$; $-Y_3-C(=S)-Y_4-$; $-Y_3-O-Y_4-$; $-Y_3-S-Y_4-$; $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$ 或 $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$;

- 5 Y_3 或 Y_4 各自独立地为直接键, C_{1-6} 亚烷基, C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基;
 n 为 1 或 2;
 m 为 1 或 2;
 p 为 1 或 2;
 r 为 1-5;
 s 为 1-3;

- 10 芳基是指苯基或被一个、两个、三个、四个或五个各自独立选自以下的取代基取代的苯基: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-6} 烷基和多卤代 C_{1-6} 烷氧基;
 条件是 $-X-R^2$ 和/或 R^3 不能为氢; 和
 条件是当

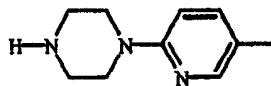


时, 则:

当其中的 R^1 为氢或甲基, s 为 2, R^3 为甲氧基且 $-X-R^2$ 为甲氧基时, $-Z$ 不能为直接键或 NH ;

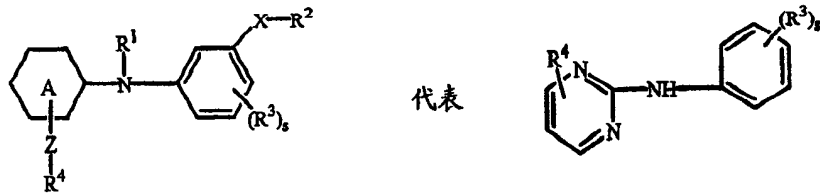
- 20 当其中的 R^1 为氢或甲基, s 为 1, R^3 为 3-氯或 4-甲氧基且 $-X-R^2$ 为氢时, $-Z-R^4$ 不能为 3-吡啶基, 4-吡啶基或 4-吡啶基 N -氧化物;

当其中的 R^1 为氢时, $-Z-R^4$ 不能为:



当其中的 R^1 为氢且 $-Z-R^4$ 为 3-吡啶基或取代的 4-吡啶基时, $-R^3$ 和 $-X-R^2$ 不能为氢;

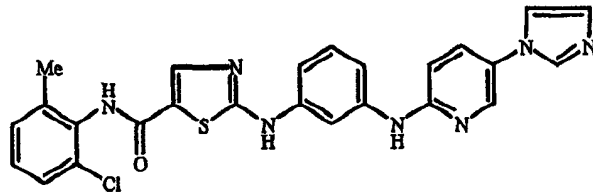
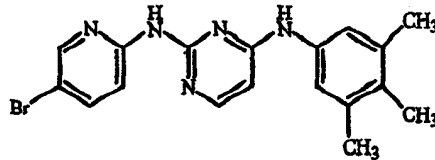
- 25 以及条件是当:



时，则：

$-R^1$ 不能为任选被甲基取代的吡啶基，吡啶基 N-氧化物，1-甲基吡啶翁，任选被一个或两个甲基取代的噻吩基，任选被一个或两个甲基取代的呋喃基，苯并呋喃基，喹啉基，喹咪基，任选被甲基取代的吡咯基，嘧啶基，吩噻嗪基；

以及条件是不包括下列化合物：



2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中环 A 为吡啶基，嘧啶基或咪
10 噻基。

3. 如权利要求 2 所述的化合物，其中：

Z 为直接键， C_{1-6} 亚烷基； C_{2-6} 亚烯基； C_{2-6} 亚炔基； $-O-$ ； $-O-C_{1-6}$
烷基-； $-C(=O)-$ ； $-C(=O)-O-$ ； $-O-C(=O)-$ ； $-C(=S)-$ ； $-S(=O)-$ ； $-S(=O)_2-$ ； $-NR^1-$ ； $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基-； $-NR^1-C(=O)-$ ； $-O-C(=O)-NR^1-$ ； $-NR^1-$
15 $C(=O)-O-$ ； $-NR^1-C(=S)-$ ； $-S(=O)-NR^1-$ ； $-S(=O)_2-NR^1-$ ； $-NR^1-S(=O)-$ ； $-NR^1-S(=O)_2-$ ； $-NR^1-C(=O)-NR^1-$ ； $-NR^1-C(=S)-NR^1-$ ； $-NR^1-S(=O)-NR^1-$ ； $-NR^1-S(=O)_2-NR^1-$ ；

R^2 为氢， C_{1-10} 烷基， C_{2-10} 链烯基， C_{2-10} 炔基， R^{20} ，可能的话，该 R^2
表示的各基团可任选被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代：
20 $=S$ ； $=O$ ； R^{15} ；羟基；卤素；硝基；氰基； $R^{15}-O-$ ；SH； $R^{15}-S-$ ；甲酰基；
羧基； $R^{15}-C(=O)-$ ； $R^{15}-O-C(=O)-$ ； $R^{15}-C(=O)-O-$ ； $R^{15}-O-C(=O)-O-$ ；
 $-SO_3H$ ； $R^{15}-S(=O)-$ ； $R^{15}-S(=O)_2-$ ； R^5R^6N ； $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷基； $R^5R^6N-C_{3-7}$

环烷基; $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷氧基; $R^5R^6N-C(=O)-$; $R^5R^6N-C(=S)-$; $R^5R^6N-C(=O)-NH-$; $R^5R^6N-C(=S)-NH-$; $R^5R^6N-S(=O)_n-$; $R^5R^6N-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-C(=S)-$; $R^{15}-C(=O)-NH-$; $R^{15}-O-C(C=O)-NH-$; $R^{15}-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-O-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-C(=S)-NH-$; $R^{15}-O-C(=S)-NH-$; $R^{17}R^{18}N-Y_{1a}-$;
 5 $R^{17}R^{18}N-Y_2-NR^{16}-Y_1-$; $R^{15}-Y_2-NR^{19}-Y_1-$; $H-Y_2-NR^{19}-Y_1-$;

R^3 为氢; 羟基; 卤素; C_{1-6} 烷基; 被氰基, 羟基或 $-C(=O)R^7$ 取代的 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; 被一个或多个卤原子或氰基取代的 C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 炔基; 被一个或多个卤原子或氰基取代的 C_{2-6} 炔基; C_{1-6} 烷硫基; C_{1-6} 烷氧基羰基; C_{1-6} 烷基羰氧基; 羧基; 氰基; 硝基; 氨基; 单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基; 多卤代 C_{1-6} 烷基; 多卤代 C_{1-6} 烷硫基; R^{21} ; $R^{21}-C_{1-6}$ 烷基; $R^{21}-O-$; $R^{21}-S-$; $R^{21}-C(=O)-$; $R^{21}-S(=O)_p-$; $R^7-S(=O)_p-$; $R^7-S(=O)_p-NH-$; $R^{21}-S(=O)_p-NH-$; $R^7-C(=O)-$; $-NHC(=O)H$; $-C(=O)NHNH_2$; $R^7-C(=O)-NH-$; $R^{21}-C(=O)-NH-$; $-C(=NH)R^7$; $-C(=NH)R^{21}$;

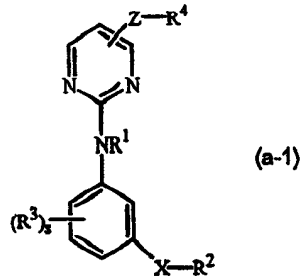
10

R^4 为四氢吡喃基, 二氢吡喃基, 吡咯啉基, 吡咯烷基, 咪唑基, 咪唑啉基, 咪唑烷基, 噁唑基, 噻唑基, 吡啶基, 吡啶烷基, 哌啶基, 哌啶基, 哒嗪基, 三嗪基, 吗啉基, 二氧戊环基或二噁烷基, 可能的话, 所述杂环各自任选被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代: $=S$; $=O$; R^{15} ; 羟基; 卤素; 硝基; 氰基; $R^{15}-O-$; SH ; $R^{15}-S-$; 甲酰基; 羧基; $R^{15}-C(=O)-$; $R^{15}-O-C(=O)-$; $R^{15}-C(=O)-O-$; $R^{15}-O-C(=O)-O-$; $-SO_3H$;
 20 $R^{15}-S(=O)-$; $R^{15}-S(=O)_2-$; R^5R^6N ; $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷基; $R^5R^6N-C_{3-7}$ 环烷基; $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷氧基; $R^5R^6N-C(=O)-$; $R^5R^6N-C(=S)-$; $R^5R^6N-C(=O)-NH-$; $R^5R^6N-C(=S)-NH-$; $R^5R^6N-S(=O)_n-$; $R^5R^6N-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-C(=S)-$; $R^{15}-C(=O)-NH-$; $R^{15}-O-C(C=O)-NH-$; $R^{15}-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-O-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-C(=S)-NH-$; $R^{15}-O-C(=S)-NH-$; $R^{17}R^{18}N-Y_{1a}-$; $R^{17}R^{18}N-Y_2-$;
 25 $NR^{16}-Y_1-$; $R^{15}-Y_2-NR^{19}-Y_1-$; $H-Y_2-NR^{19}-Y_1-$;

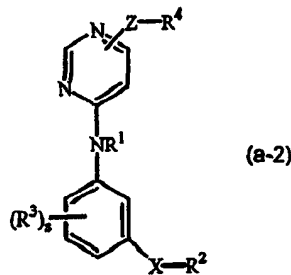
R^{5a} 和 R^{6a} 各自独立地为氢, C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基或 C_{2-6} 炔基, 代表 R^{5a} 和 R^{6a} 的所述各基团可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代;

条件是当环 A 代表噻唑基时 R^4 不能为任选取代的吡啶基。

30 4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有下式:



5. 如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物, 其中所述化合物具有下式:



6. 如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物, 其中 R^4 为 5-元芳族杂环, 可能的话, 其任选被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代: =S; =O; R^{15} ; 羟基; 卤素; 硝基; 氰基; $R^{15}-O-$; SH; $R^{15}-S-$; 甲酰基; 羧基; $R^{15}-C(=O)-$; $R^{15}-O-C(=O)-$; $R^{15}-C(=O)-O-$; $R^{15}-O-C(=O)-O-$; $-SO_3H$; $R^{15}-S(=O)-$; $R^{15}-S(=O)_2-$; R^5R^6N ; $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷基; $R^5R^6N-C_{3-7}$ 环烷基; $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷氧基; $R^5R^6N-C(=O)-$; $R^5R^6N-C(=S)-$; $R^5R^6N-C(=O)-NH-$; $R^5R^6N-C(=S)-NH-$; $R^5R^6N-S(=O)_n-$; $R^5R^6N-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-C(=S)-$; $R^{15}-C(=O)-NH-$; $R^{15}-O-C(=O)-NH-$; $R^{15}-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-O-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-C(=S)-NH-$; $R^{15}-O-C(=S)-NH-$; $R^{17}R^{18}N-Y_{1a}-$; $R^{17}R^{18}N-Y_2-NR^{16}-Y_1-$; $R^{15}-Y_2-NR^{19}-Y_1-$; $H-Y_2-NR^{19}-Y_1-$.

7. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中 Z 为直接键。

8. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物为:

$N^2-(1H-吡啶-5-基)-N^4-(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-嘧啶二胺$;

$4-[[4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-嘧啶基]氨基]-2-(苯基甲氧基)苄腈$;

$4-[[N-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-嘧啶基]氨基]-苄腈$;

其 N-氧化物、可药用加成盐、季铵和立体化学异构体。

9. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物为:

$N^2-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-N^4-(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-嘧$

啉二胺;

N^2 -(3H-苯并咪唑-5-基)- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-噻啉二胺;

N^2 -(5-溴-吡啶-2-基)- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-噻啉二胺;

5 N^2 -(6-甲氧基-吡啶-3-基)- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-噻啉二胺;

N^2 -苯并噻唑-6-基- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-噻啉二胺;

N^2 -(1H-吲唑-5-基)- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-噻啉二胺;

10 N^2 -(1H-苯并三唑-5-基)- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-噻啉二胺;

N^2 -苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-噻啉二胺;

N^2 -(6-氯吡啶-3-基)- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-噻啉二胺;

N^2 -(1H-咪唑-5-基)- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-噻啉二胺;

15 N^2 -噻啉-6-基- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-噻啉二胺;

4-[4-[(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-氨基]-噻啉-2-基氨基]-苄腈;

4-[4-[(噻啉-3-基甲基)-氨基]-噻啉-2-基氨基]-苄腈;

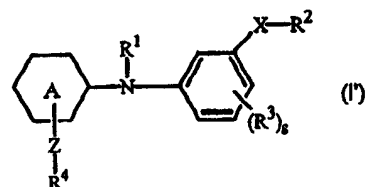
4-[4-[(咪唑-2-基甲基)-氨基]-噻啉-2-基氨基]-苄腈;

20 4-[4-[(噻吩-2-基甲基)-氨基]-噻啉-2-基氨基]-苄腈;

其N-氧化物、可药用加成盐、季铵和立体化学异构体。

10. 用作药物的权利要求1-9任一项所述的化合物。

11. 化合物在制备用于预防或治疗通过GSK3介导的疾病的药物中的应用,其中所述化合物为式(I')化合物:



25

其N-氧化物,可药用的加成盐,季铵和立体化学异构体,其中:

环A为吡啶基,噻啉基,吡嗪基或哒嗪基;

R^1 为氢;芳基;甲酰基; C_{1-6} 烷基羰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基羰基;被甲酰基, C_{1-6} 烷基羰基, C_{1-6} 烷氧基羰基, C_{1-6} 烷基羰氧基取代的 C_{1-6}

烷基；任选被 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基羰基；

- X 为 $-NR^1-$ ； $-NH-NH-$ ； $-N=N-$ ； $-O-$ ； $-C(=O)-$ ； $-C(=S)-$ ； $-O-C(=O)-$ ； $-C(=O)-O-$ ； $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基； $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基； $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-C(=O)-$ ； $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基 $-O-$ ； $-O-C(=O)-NR^1-$ ； $-NR^1-C(=O)-O-$ ； $-O-C(=O)-C(=O)-$ ； $-C(=O)-NR^1-$ ； $-NR^1-C(=O)-$ ； $-C(=S)-NR^1-$ ， $-NR^1-C(=S)-$ ； $-NR^1-C(=O)-NR^1-$ ； $-NR^1-C(=S)-NR^1-$ ； $-NR^1-S(=O)-NR^1-$ ； $-NR^1-S(=O)_2-NR^1-$ ； $-C_{1-6}$ 烷基 $-C(=O)-NR^1-$ ； $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-C(=O)-NR^1-$ ； $-C_{1-6}$ 烷基 $-O-C(=O)-NR^1-$ ； $-C_{1-6}$ 烷基； $-O-C_{1-6}$ 烷基； $-C_{1-6}$ 烷基 $-O-$ ； $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基； $-C_{1-6}$ 烷基 $-NR^1-$ ； $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基 $-NR^1-$ ； $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基 $-C_{3-7}$ 环烷基； $-C_{2-6}$ 链烯基； $-C_{2-6}$ 炔基； $-O-C_{2-6}$ 链烯基； $-C_{2-6}$ 链烯基 $-O-$ ； $-NR^1-C_{2-6}$ 链烯基； $-C_{2-6}$ 链烯基 $-NR^1-$ ； $-NR^1-C_{2-6}$ 链烯基 $-NR^1-$ ； $-NR^1-C_{2-6}$ 链烯基 $-C_{3-7}$ 环烷基； $-O-C_{2-6}$ 炔基； $-C_{2-6}$ 炔基 $-O-$ ； $-NR^1-C_{2-6}$ 炔基； $-C_{2-6}$ 炔基 $-NR^1-$ ； $-NR^1-C_{2-6}$ 炔基 $-NR^1-$ ； $-NR^1-C_{2-6}$ 炔基 $-C_{3-7}$ 环烷基； $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-O-$ ； $-O-C_{2-6}$ 链烯基 $-O-$ ； $-O-C_{2-6}$ 炔基 $-O-$ ； $-CHOH-$ ； $-S-$ ； $-S(=O)-$ ； $-S(=O)_2-$ ； $-S(=O)-NR^1-$ ； $-S(=O)_2-NR^1-$ ； $-NR^1-S(=O)-$ ； $-NR^1-S(=O)_2-$ ； $-S-C_{1-6}$ 烷基； $-C_{1-6}$ 烷基 $-S-$ ； $-S-C_{2-6}$ 链烯基； $-C_{2-6}$ 链烯基 $-S-$ ； $-S-C_{2-6}$ 炔基； $-C_{2-6}$ 炔基 $-S-$ ； $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-S(=O)_2-$ 或直接键；

- Z 为直接键， C_{1-6} 亚烷基； C_{2-6} 亚烯基； C_{2-6} 亚炔基； $-O-$ ； $-O-C_{1-6}$ 烷基； $-S-$ ； $-C(=O)-$ ； $-C(=O)-O-$ ； $-O-C(=O)-$ ； $-C(=S)-$ ； $-S(=O)-$ ； $-S(=O)_2-$ ； $-NR^1-$ ； $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基； $-NR^1-C(=O)-$ ； $-O-C(=O)-NR^1-$ ； $-NR^1-C(=O)-O-$ ； $-NR^1-C(=S)-$ ； $-S(=O)-NR^1-$ ； $-S(=O)_2-NR^1-$ ； $-NR^1-S(=O)-$ ； $-NR^1-S(=O)_2-$ ； $-NR^1-C(=O)-NR^1-$ ； $-NR^1-C(=S)-NR^1-$ ； $-NR^1-S(=O)-NR^1-$ ； $-NR^1-S(=O)_2-NR^1-$ ；

- 25 R^2 为氢， C_{1-10} 烷基， C_{2-10} 链烯基， C_{2-10} 炔基， R^{20} ，可能的话，该 R^2 表示的各基团可任选被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代：
 $=S$ ； $=O$ ； R^{15} ；羟基；卤素；硝基；氰基； $R^{15}-O-$ ； SH ； $R^{15}-S-$ ；甲酰基；羧基； $R^{15}-C(=O)-$ ； $R^{15}-O-C(=O)-$ ； $R^{15}-C(=O)-O-$ ； $R^{15}-O-C(=O)-O-$ ； $-SO_3H$ ； $R^{15}-S(=O)-$ ； $R^{15}-S(=O)_2-$ ； R^5R^6N ； $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷基； $R^5R^6N-C_{3-7}$ 环烷基； $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷氧基； $R^5R^6N-C(=O)-$ ； $R^5R^6N-C(=S)-$ ； $R^5R^6N-C(=O)-NH-$ ； $R^5R^6N-C(=S)-NH-$ ； $R^5R^6N-S(=O)_n-$ ； $R^5R^6N-S(=O)_n-NH-$ ； $R^{15}-C(=S)-$ ； $R^{15}-C(=O)-NH-$ ； $R^{15}-O-C(C=O)-NH-$ ； $R^{15}-S(=O)_n-NH-$ ；

$R^{15}-O-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-C(=S)-NH-$; $R^{15}-O-C(=S)-NH-$; $R^{17}R^{18}N-Y_{1a}-$;
 $R^{17}R^{18}N-Y_2-NR^{16}-Y_1-$; $R^{15}-Y_2-NR^{19}-Y_1-$; $H-Y_2-NR^{19}-Y_1-$;

R^3 为氢; 羟基; 卤素; C_{1-6} 烷基; 被氰基, 羟基或 $-C(=O)R^7$ 取代的
 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; 被一个或多个卤原子或氰基取代的 C_{2-6} 链烯基;
 5 C_{2-6} 炔基; 被一个或多个卤原子或氰基取代的 C_{2-6} 炔基; C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6}
 烷硫基; C_{1-6} 烷氧基羰基; C_{1-6} 烷基羰氧基; 羧基; 氰基; 硝基; 氨基;
 单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基; 多卤代 C_{1-6} 烷基; 多卤代 C_{1-6} 烷氧基; 多卤代
 C_{1-6} 烷硫基; R^{21} ; $R^{21}-C_{1-6}$ 烷基; $R^{21}-O-$; $R^{21}-S-$; $R^{21}-C(=O)-$; $R^{21}-S(=O)_p-$;
 $R^7-S(=O)_p-$; $R^7-S(=O)_p-NH-$; $R^{21}-S(=O)_p-NH-$; $R^7-C(=O)-$; $-NHC(=O)H$;
 10 $-C(=O)NHNH_2$; $R^7-C(=O)-NH-$; $R^{21}-C(=O)-NH-$; $-C(=NH)R^7$; $-$
 $C(=NH)R^{21}$;

R^4 为饱和的单环、二环或三环杂环; 部分饱和的单环、二环或三
 环杂环或芳族单环、二环或三环杂环; 可能的话, 所述各杂环任选被
 一个或多个各自独立选自以下的取代基取代: $=S$; $=O$; R^{15} ; 羟基; 卤
 15 素; 硝基; 氰基; $R^{15}-O-$; SH ; $R^{15}-S-$; 甲酰基; 羧基; $R^{15}-C(=O)-$;
 $R^{15}-O-C(=O)-$; $R^{15}-C(=O)-O-$; $R^{15}-O-C(=O)-O-$; $-SO_3H$; $R^{15}-S(=O)-$;
 $R^{15}-S(=O)_2-$; R^5R^6N ; $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷基; $R^5R^6N-C_{3-7}$ 环烷基; $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷氧
 基; $R^5R^6N-C(=O)-$; $R^5R^6N-C(=S)-$; $R^5R^6N-C(=O)-NH-$; $R^5R^6N-C(=S)-$
 $NH-$; $R^5R^6N-S(=O)_n-$; $R^5R^6N-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-C(=S)-$; $R^{15}-C(=O)-NH-$;
 20 $R^{15}-O-C(=O)-NH-$; $R^{15}-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-O-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-C(=S)-$
 $NH-$; $R^{15}-O-C(=S)-NH-$; $R^{17}R^{18}N-Y_{1a}-$; $R^{17}R^{18}N-Y_2-NR^{16}-Y_1-$; $R^{15}-Y_2-$
 $NR^{19}-Y_1-$; $H-Y_2-NR^{19}-Y_1-$;

R^5 和 R^6 各自独立地为氢, R^8 , $-Y_1-NR^9-Y_2-NR^{10}R^{11}$, $-Y_1-NR^9-Y_1-R^8$,
 $-Y_1-NR^9R^{10}$, 或者

25 R^5 和 R^6 可以与它们所连接的氮一起形成 3-8 元的饱和或部分饱和
 单杂环, 或形成 4-8 元芳族单杂环, 所述杂环各自可任选被一个或多
 个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代, 或者所述杂环各自可任选与苯环
 稠合, 其中所述苯环任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取
 代;

30 R^7 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基, 氨基, 单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基或多卤
 代 C_{1-6} 烷基;

R^8 为 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 炔基; 饱和的单环、二环或三环碳

环；部分饱和的单环、二环或三环碳环；芳香性单环、二环或三环碳环；饱和的单环、二环或三环杂环；部分饱和的单环、二环或三环杂环；芳族单环、二环或三环杂环；被饱和的单环、二环或三环碳环或被部分饱和的单环、二环或三环碳环或被芳香性单环、二环或三环碳环或被饱和的单环、二环或三环杂环或被部分饱和的单环、二环或三环杂环或被芳族单环、二环或三环杂环取代的 C₁₋₆ 烷基；该 R⁸ 表示的各基团可任选被一个或多个选自 R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 的取代基取代；

R⁹、R¹⁰ 和 R¹¹ 各自独立地为氢或 R⁸，或者

R⁹、R¹⁰ 和 R¹¹ 中的任意两个可一起表示 C₁₋₆ 亚烷基或 C₂₋₆ 亚烯基，从而与它们所连接的氮原子一起形成 3-8 元的饱和或部分饱和单杂环或 4-8 元的芳族单杂环；所述杂环各自可任选被一个或多个选自 R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 的取代基取代；

R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 各自独立地为氢；R¹⁵；羟基；卤素；硝基；氰基；R¹⁵-O-；SH；R¹⁵-S-；甲酰基；羧基；R¹⁵-C(=O)-；R¹⁵-O-C(=O)-；R¹⁵-C(=O)-O-；R¹⁵-O-C(=O)-O-；-SO₃H；R¹⁵-S(=O)-；R¹⁵-S(=O)₂-；R¹⁵R¹⁶N-S(=O)-；R¹⁵R¹⁶N-S(=O)₂-；R¹⁷R¹⁸N-Y₁-；R¹⁷R¹⁸N-Y₂-NR¹⁶-Y₁-；R¹⁵-Y₂-NR¹⁹-Y₁-；H-Y₂-NR¹⁹-Y₁-；氧代，或者

R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 中的任意两个可一起表示 C₁₋₆ 亚烷基或 C₂₋₆ 亚烯基，从而与它们所连接的原子一起形成 3-8 元饱和或部分饱和的单碳环或单杂环或形成 4-8 元的芳族单碳环或单杂环；或者

R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 中的任意两个可一起表示 -O-(CH₂)_n-O-，从而与它们所连接的原子一起形成饱和、部分饱和或芳香性的 4-8 元单碳环或单杂环；

R¹⁵ 为 C₁₋₆ 烷基；C₂₋₆ 链烯基；C₂₋₆ 炔基；饱和的单环、二环或三环碳环；部分饱和的单环、二环或三环碳环；芳香性的单环、二环或三环碳环；饱和的单环、二环或三环杂环；部分饱和的单环、二环或三环杂环；芳族单环、二环或三环杂环；被饱和的单环、二环或三环碳环或被部分饱和的单环、二环或三环碳环或被芳香性的单环、二环或三环碳环或被饱和的单环、二环或三环杂环或被部分饱和的单环、二环或三环杂环或被芳族单环、二环或三环杂环取代的 C₁₋₆ 烷基；该 R¹⁵ 表示的各基团可任选被一个或多个选自 R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 的取代基取代；或者所述碳环或杂环各自可任选与苯环稠合，并且所述苯环任选被一

个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地为氢或 R^{15} ，或者

R^{17} 与 R^{18} ，或 R^{15} 与 R^{19} 可一起形成 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基，从而形成 3-8 元饱和或部分饱和的单杂环或形成 4-8 元的芳族单杂环；

5 所述杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

R^{17} 和 R^{18} 与 R^{15} 一起可表示 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基，从而与它们所连接的氮原子一起形成 3-8 元饱和或部分饱和的单杂环或形成 4-8 元的芳族单杂环；所述杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

10 R^{20} 为饱和的单环、二环或三环碳环；部分饱和的单环、二环或三环碳环；芳香性的单环、二环或三环碳环；饱和的单环、二环或三环杂环；部分饱和的单环、二环或三环杂环；或芳族单环、二环或三环杂环；

15 R^{21} 为饱和的单环、二环或三环碳环；部分饱和的单环、二环或三环碳环；芳香性的单环、二环或三环碳环；饱和的单环、二环或三环杂环；部分饱和的单环、二环或三环杂环；芳族单环、二环或三环杂环；该 R^{21} 代表的碳环或杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

20 Y_{1a} 为 $-Y_3-S(=O)-Y_4-$ ； $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$ ； $-Y_3-C(=O)-Y_4-$ ； $-Y_3-C(=S)-Y_4-$ ； $-Y_3-O-Y_4-$ ； $-Y_3-S-Y_4-$ ； $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$ 或 $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$ ；

Y_1 或 Y_2 各自独立地为直接键， $-Y_3-S(=O)-Y_4-$ ； $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$ ； $-Y_3-C(=O)-Y_4-$ ； $-Y_3-C(=S)-Y_4-$ ； $-Y_3-O-Y_4-$ ； $-Y_3-S-Y_4-$ ； $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$ 或 $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$ ；

25 Y_3 或 Y_4 各自独立地为直接键， C_{1-6} 亚烷基， C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基；

n 为 1 或 2；

m 为 1 或 2；

p 为 1 或 2；

r 为 1-5；

30 s 为 1-3；

芳基是指苯基或被一个、两个、三个、四个或五个各自独立选自以下的取代基取代的苯基：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、

氟基、硝基、多卤代 C₁₋₆ 烷基和多卤代 C₁₋₆ 烷氧基；

条件是 -X-R² 和/或 R³ 不能为氢。

12. 权利要求 1-9 中任一项所述的化合物在制备用于预防或治疗通过 GSK3 介导的疾病的药物中的应用。

5 13. 权利要求 1-9 或 12 中任一项所述的化合物在制备用于预防或治疗下述疾病的药物中的应用：双相性精神障碍（特别是躁狂性抑郁症），糖尿病，阿尔茨海默氏病，白血球减少症，FTDP-17（与帕金森病有关的额-颞叶性痴呆症），皮质基底性变性，进行性核上麻痹，多发性系统萎缩，Pick 病，C 型 Niemann-Pick 病，拳击员痴呆，唯缠结性痴呆，缠结与钙化性痴呆，Down 综合症，肌强直性营养不良，Guam-帕金森神经机能障碍-痴呆复症，酸相关性痴呆，脑炎后帕金森综合症，缠结性朊病毒病，亚急性致硬化性全脑炎，额叶变性 (FLD)，嗜银性颗粒病，亚急性硬化性全脑炎 (SSPE)（中枢神经系统病毒感染的后期并发症），炎性疾病，癌症，皮肤病神经元，精神分裂症，疼痛。

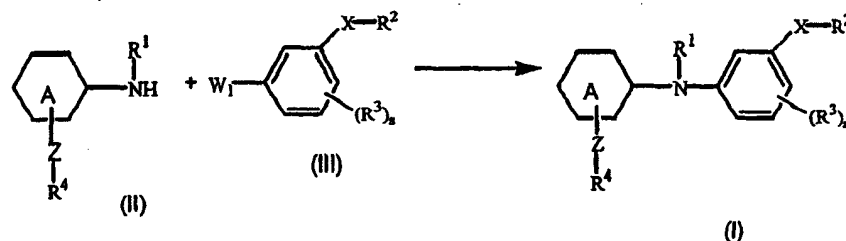
15 14. 如权利要求 13 所述的化合物的用途，其用于预防或治疗阿尔茨海默氏病、糖尿病、癌症、炎性疾病或双相性精神障碍。

15. 药物组合物，其包括可药用载体和作为活性成分的治疗有效量的权利要求 1-9 中任一项所述的化合物。

20 16. 制备权利要求 15 所述药物组合物的方法，其特征在于将治疗有效量的权利要求 1-9 中任一项所述的化合物与可药用载体致密混合。

17. 制备权利要求 1 所述化合物的方法，其特征在于：

a) 在适当溶剂存在下，并任选在合适的酸存在下，使式 (II) 中间体与式 (III) 中间体反应，

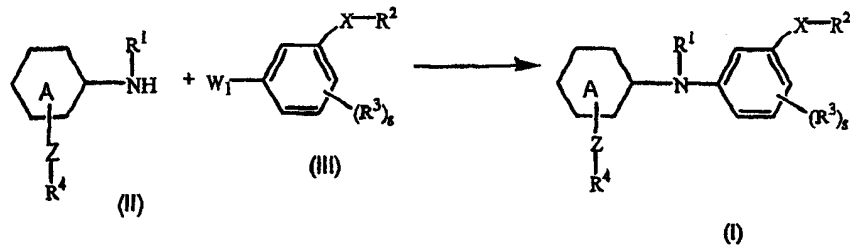


25

其中 W₁ 代表适当离去基团，且 s, Z, R¹, R², R³, R⁴, X 和环 A 如权利要求 1 中定义；

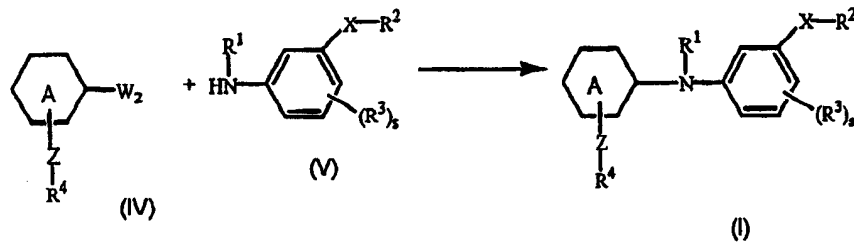
b) 在适当溶剂、适当催化剂、适当配体和适当碱存在下，使式 (II)

中间体与式(III)中间体反应,



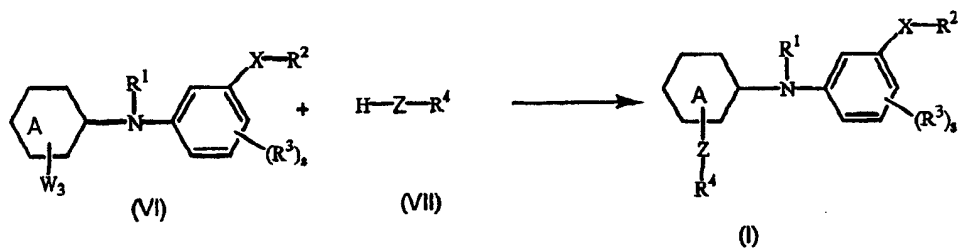
其中 W₁ 代表适当离去基团, 且 s, Z, R¹, R², R³, R⁴, X 和环 A 如权利要求 1 中定义;

- 5 c) 在适当溶剂、适当催化剂、适当配体和适当碱存在下, 使式(IV)中间体与式(V)中间体反应,



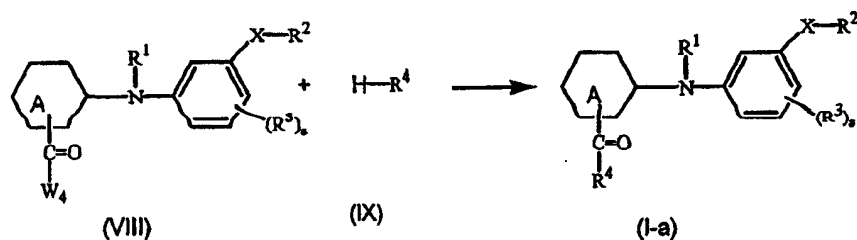
其中 W₂ 代表适当离去基团, 且 s, Z, R¹, R², R³, R⁴, X 和环 A 如权利要求 1 中定义;

- 10 d) 在适当溶剂存在下, 并任选在适当酸或适当碱存在下, 使式(VI)中间体与式(VII)中间体反应,



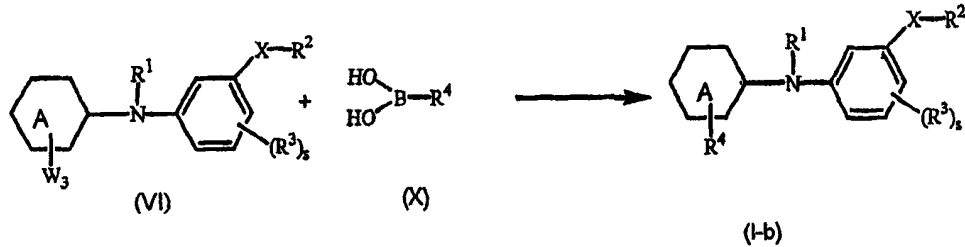
其中 W₃ 代表适当离去基团, 且 s, Z, R¹, R², R³, R⁴, X 和环 A 如权利要求 1 中定义;

- 15 e) 在适当溶剂存在下, 使式(VIII)中间体与式(IX)中间体反应,



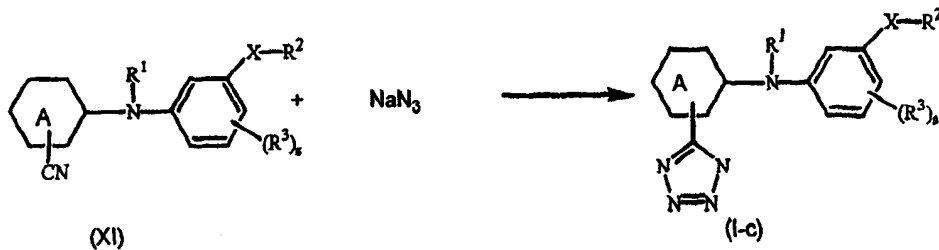
其中 W_4 代表适当离去基团, 且 $s, Z, R^1, R^2, R^3, R^4, X$ 和环 A 如权利要求 1 中定义;

f) 在适当催化剂、合适的碱和适当溶剂存在下, 使式 (VI) 中间体与式 (X) 中间体反应,



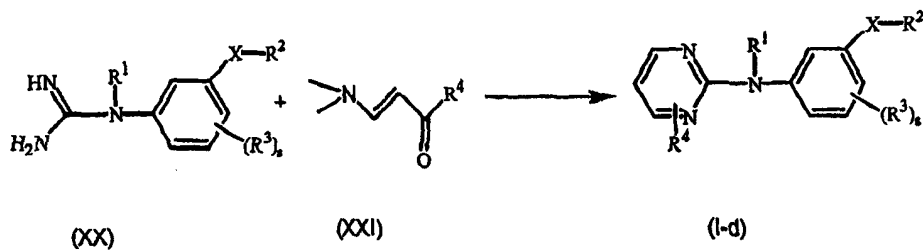
其中 W_3 代表适当离去基团, 且 s, R^1, R^2, R^3, R^4, X 和环 A 如权利要求 1 中定义;

g) 在适当盐和适当溶剂存在下, 使式 (XI) 中间体与叠氮化钠反应,



10 其中 s, R^1, R^2, R^3, R^4, X 和环 A 如权利要求 1 中定义;

h) 在适当溶剂和适当碱存在下, 使式 (XX) 中间体与式 (XXI) 中间体反应,



其中 s, R^1, R^2, R^3, R^4, X 和环 A 如权利要求 1 中定义;

15 并且, 如果需要, 按照本领域公知的转化方法相互转化式 (I) 化合物, 进一步地, 如果需要, 通过用酸处理将式 (I) 化合物转化成具有治疗活性的无毒酸加成盐, 或通过用碱处理而转化成具有治疗活性的无毒碱加成盐, 或者与此相反, 通过用碱处理, 将酸加成盐形式转化成游离碱, 或通过用酸处理将碱加成盐转化成游离酸; 并且, 如果需要,

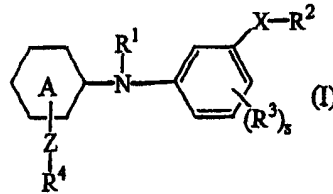
20 制备其立体化学异构体、季铵或 N-氧化物形式。

用作糖原合酶激酶 3 β 抑制剂
(GSK3 抑制剂)的杂芳胺化合物

- 5 本发明涉及一组新的杂环衍生物，其作为药物的应用，它们在制备用于治疗通过糖原合酶激酶 3 介导的疾病的药物中的应用；制备它们的方法以及包含它们的药物组合物。
- WO 01/72745 描述了可用于治疗增生性疾病的 2-取代的 4-杂芳基-嘧啶化合物。
- 10 WO 98/41512 涉及可用作蛋白激酶抑制剂的取代的 2-苯氨基嘧啶化合物。
- WO 95/09851 描述了可用于治疗肿瘤疾病的嘧啶胺衍生物。
- WO 01/12621 描述了 c-JUN-N-端激酶和其它蛋白激酶的抑制剂。
- WO 01/60816 描述了可用作激酶抑制剂的嘧啶衍生物。
- 15 WO 97/19065 公开了可用作 p56^{lck}，p59^{lyn}，ZAP-70 和蛋白激酶 C 抑制剂的取代的 2-苯氨基嘧啶化合物。
- WO 91/18887 公开了用作胃酸分泌抑制剂的二氨基嘧啶化合物。
- WO 99/50250 涉及抑制 HIV 的氨基嘧啶衍生物。
- US 5,516,775 涉及 2-苯氨基嘧啶化合物作为蛋白激酶 C 抑制剂的
- 20 应用。
- WO 95/09853 描述了用于治疗肿瘤疾病的 N-苯基-2-嘧啶胺衍生物。
- WO 98/18782 涉及用作选择性蛋白酪氨酸激酶抑制剂的 2-嘧啶胺衍生物。
- 25 EP 0,337,943 公开了具有除草性植物生长调节活性的 N-苯基-N-嘧啶-2-基衍生物。
- EP 0,164,204 涉及提高免疫反应的 2-氨基嘧啶化合物。
- EP 0,233,461 涉及具有抗哮喘活性的 4,5,6-三取代的 2-嘧啶胺化合物。
- 30 WO 00/62778 描述了环肽酪氨酸激酶抑制剂。
- US 5,521,184 描述了用于肿瘤疾病的嘧啶衍生物。
- 本发明涉及其结构、药理活性、效力或选择性不同于现有技术的

化合物。

本发明涉及式(I)化合物,其N-氧化物,可药用加成盐,季铵及立体化学异构体:



5 其中:

环A为吡啶基,嘧啶基,吡嗪基或哒嗪基;

R¹为氢;芳基;甲酰基;C₁₋₆烷基羰基;C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷氧基羰基;被甲酰基,C₁₋₆烷基羰基,C₁₋₆烷氧基羰基,C₁₋₆烷基羰氧基取代的C₁₋₆烷基;任选被C₁₋₆烷氧基羰基取代的C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基羰基;

- 10 X为-NR¹-; -NH-NH-; -N=N-; -O-; -C(=O)-; -C(=S)-; -O-C(=O)-; -C(=O)-O-; -O-C(=O)-C₁₋₆烷基; -C(=O)-O-C₁₋₆烷基; -O-C₁₋₆烷基-C(=O)-; -C(=O)-C₁₋₆烷基-O-; -O-C(=O)-NR¹-; -NR¹-C(=O)-O-; -O-C(=O)-C(=O)-; -C(=O)-NR¹-; -NR¹-C(=O)-; -C(=S)-NR¹-; -NR¹-C(=S)-; -NR¹-C(=O)-NR¹-; -NR¹-C(=S)-NR¹-; -
- 15 NR¹-S(=O)-NR¹-; -NR¹-S(=O)₂-NR¹-; -C₁₋₆烷基-C(=O)-NR¹-; -O-C₁₋₆烷基-C(=O)-NR¹-; -C₁₋₆烷基-O-C(=O)-NR¹-; -C₁₋₆烷基-; -O-C₁₋₆烷基-; -C₁₋₆烷基-O-; -NR¹-C₁₋₆烷基-; -C₁₋₆烷基-NR¹-; -NR¹-C₁₋₆烷基-NR¹-; -NR¹-C₁₋₆烷基-C₃₋₇环烷基-; -C₂₋₆链烯基-; -C₂₋₆炔基-; -O-C₂₋₆链烯基-; -C₂₋₆链烯基-O-; -NR¹-C₂₋₆链烯基-; -C₂₋₆链烯基-NR¹-; -NR¹-C₂₋₆链烯基-NR¹-; -NR¹-C₂₋₆链烯基-C₃₋₇环烷基-; -O-C₂₋₆炔基-; -C₂₋₆炔基-O-; -NR¹-C₂₋₆炔基-; -C₂₋₆炔基-NR¹-; -NR¹-C₂₋₆炔基-NR¹-; -NR¹-C₂₋₆炔基-C₃₋₇环烷基-; -O-C₁₋₆烷基-O-; -O-C₂₋₆链烯基-O-; -O-C₂₋₆炔基-O-; -CHOH-; -S-; -S(=O)-; -S(=O)₂-; -S(=O)-NR¹-; -S(=O)₂-NR¹-; -NR¹-S(=O)-; -NR¹-S(=O)₂-; -S-C₁₋₆烷基-; -C₁₋₆烷基-S-; -S-C₂₋₆链烯基-; -C₂₋₆链烯基-S-; -S-C₂₋₆炔基-; -C₂₋₆炔基-S-; -O-C₁₋₆烷基-S(=O)₂-或直接键;
- 25

Z为直接键,C₁₋₆亚烷基;C₂₋₆亚烯基;C₂₋₆亚炔基;-O-;-O-C₁₋₆烷基-;-S-;-C(=O)-;-C(=O)-O-;-O-C(=O)-;-C(=S)-;-S(=O)-;-S(=O)₂-;-NR¹-;-NR¹-C₁₋₆烷基-;-NR¹-C(=O)-;-O-C(=O)-NR¹-;-

$\text{NR}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$; $-\text{NR}^1-\text{C}(=\text{S})-$; $-\text{S}(=\text{O})-\text{NR}^1-$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^1-$; $-\text{NR}^1-\text{S}(=\text{O})-$; $-\text{NR}^1-\text{S}(=\text{O})_2-$; $-\text{NR}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^1-$; $-\text{NR}^1-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^1-$; $-\text{NR}^1-\text{S}(=\text{O})-\text{NR}^1-$; $-\text{NR}^1-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^1-$;

R^2 为氢, C_{1-10} 烷基, C_{2-10} 链烯基, C_{2-10} 炔基, R^{20} , 可能的话, R^2 所表示的各基团可任选被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代:

$=\text{S}$; $=\text{O}$; R^{15} ; 羟基; 卤素; 硝基; 氰基; $\text{R}^{15}-\text{O}-$; SH ; $\text{R}^{15}-\text{S}-$; 甲酰基; 羧基; $\text{R}^{15}-\text{C}(=\text{O})-$; $\text{R}^{15}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$; $\text{R}^{15}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$; $\text{R}^{15}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$; $-\text{SO}_3\text{H}$; $\text{R}^{15}-\text{S}(=\text{O})-$; $\text{R}^{15}-\text{S}(=\text{O})_2-$; $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}$; $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-\text{C}_{1-6}$ 烷基; $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-\text{C}_{3-7}$ 环烷基; $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-\text{C}_{1-6}$ 烷氧基; $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$; $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-\text{C}(=\text{S})-$; $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-\text{S}(=\text{O})_n-$; $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-\text{S}(=\text{O})_n-\text{NH}-$; $\text{R}^{15}-\text{C}(=\text{S})-$; $\text{R}^{15}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $\text{R}^{15}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $\text{R}^{15}-\text{S}(=\text{O})_n-\text{NH}-$; $\text{R}^{15}-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_n-\text{NH}-$; $\text{R}^{15}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $\text{R}^{15}-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $\text{R}^{17}\text{R}^{18}\text{N}-\text{Y}_{1n}-$; $\text{R}^{17}\text{R}^{18}\text{N}-\text{Y}_2-\text{NR}^{16}-\text{Y}_1-$; $\text{R}^{15}-\text{Y}_2-\text{NR}^{19}-\text{Y}_1-$; $\text{H}-\text{Y}_2-\text{NR}^{19}-\text{Y}_1-$;

R^3 为氢; 羟基; 卤素; C_{1-6} 烷基; 被氰基, 羟基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 取代的 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; 被一个或多个卤原子或氰基取代的 C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 炔基; 被一个或多个卤原子或氰基取代的 C_{2-6} 炔基; C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 烷硫基; C_{1-6} 烷氧基羰基; C_{1-6} 烷基羰氧基; 羧基; 氰基; 硝基; 氨基; 单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基; 多卤代 C_{1-6} 烷基; 多卤代 C_{1-6} 烷氧基; 多卤代 C_{1-6} 烷硫基; R^{21} ; $\text{R}^{21}-\text{C}_{1-6}$ 烷基; $\text{R}^{21}-\text{O}-$; $\text{R}^{21}-\text{S}-$; $\text{R}^{21}-\text{C}(=\text{O})-$; $\text{R}^{21}-\text{S}(=\text{O})_p-$; $\text{R}^7-\text{S}(=\text{O})_p-$; $\text{R}^7-\text{S}(=\text{O})_p-\text{NH}-$; $\text{R}^{21}-\text{S}(=\text{O})_p-\text{NH}-$; $\text{R}^7-\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$; $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$; $\text{R}^7-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $\text{R}^{21}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^7$; $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^{21}$;

R^4 为饱和的单环、二环或三环杂环; 部分饱和的单环、二环或三环杂环或芳族单环、二环或三环杂环; 可能的话, 所述各杂环任选被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代: $=\text{S}$; $=\text{O}$; R^{15} ; 羟基; 卤素; 硝基; 氰基; $\text{R}^{15}-\text{O}-$; SH ; $\text{R}^{15}-\text{S}-$; 甲酰基; 羧基; $\text{R}^{15}-\text{C}(=\text{O})-$; $\text{R}^{15}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$; $\text{R}^{15}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$; $\text{R}^{15}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$; $-\text{SO}_3\text{H}$; $\text{R}^{15}-\text{S}(=\text{O})-$; $\text{R}^{15}-\text{S}(=\text{O})_2-$; $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}$; $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-\text{C}_{1-6}$ 烷基; $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-\text{C}_{3-7}$ 环烷基; $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-\text{C}_{1-6}$ 烷氧基; $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$; $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-\text{C}(=\text{S})-$; $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-\text{S}(=\text{O})_n-$; $\text{R}^5\text{R}^6\text{N}-\text{S}(=\text{O})_n-\text{NH}-$; $\text{R}^{15}-\text{C}(=\text{S})-$; $\text{R}^{15}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $\text{R}^{15}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$; $\text{R}^{15}-\text{S}(=\text{O})_n-\text{NH}-$; $\text{R}^{15}-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_n-\text{NH}-$; $\text{R}^{15}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $\text{R}^{15}-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$; $\text{R}^{17}\text{R}^{18}\text{N}-\text{Y}_{1n}-$; $\text{R}^{17}\text{R}^{18}\text{N}-\text{Y}_2-\text{NR}^{16}-\text{Y}_1-$; $\text{R}^{15}-\text{Y}_2-$

$\text{NR}^{19}-\text{Y}_1-$; $\text{H}-\text{Y}_2-\text{NR}^{19}-\text{Y}_1-$;

R^5 和 R^6 各自独立地为氢, R^8 , $-\text{Y}_1-\text{NR}^9-\text{Y}_2-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{Y}_1-\text{NR}^9-\text{Y}_1-\text{R}^8$, $-\text{Y}_1-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, 或者

R^5 和 R^6 可以与它们所连接的氮一起形成 3-8 元的饱和或部分饱和单杂环, 或形成 4-8 元芳族单杂环, 所述杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代, 或者所述杂环各自可任选与苯环稠合, 其中所述苯环任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代;

R^7 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基, 氨基, 单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基或多卤代 C_{1-6} 烷基;

R^8 为 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 炔基; 饱和的单环、二环或三环碳环; 部分饱和的单环、二环或三环碳环; 芳香性单环、二环或三环碳环; 饱和的单环、二环或三环杂环; 部分饱和的单环、二环或三环杂环; 芳族单环、二环或三环杂环; 被饱和的单环、二环或三环碳环或被部分饱和的单环、二环或三环碳环或被芳香性单环、二环或三环碳环或被饱和的单环、二环或三环杂环或被部分饱和的单环、二环或三环杂环或被芳族单环、二环或三环杂环取代的 C_{1-6} 烷基; 该 R^8 表示的各基团可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代;

R^9 , R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为氢或 R^8 , 或者

R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 中的任意两个可一起表示 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基, 从而与它们所连接的氮原子一起形成 3-8 元的饱和或部分饱和单杂环或 4-8 元的芳族单杂环; 所述杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代;

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为氢; R^{15} ; 羟基; 卤素; 硝基; 氰基; $\text{R}^{15}-\text{O}-$; SH ; $\text{R}^{15}-\text{S}-$; 甲酰基; 羧基; $\text{R}^{15}-\text{C}(=\text{O})-$; $\text{R}^{15}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$; $\text{R}^{15}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$; $\text{R}^{15}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$; $-\text{SO}_3\text{H}$; $\text{R}^{15}-\text{S}(=\text{O})-$; $\text{R}^{15}-\text{S}(=\text{O})_2-$; $\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{N}-\text{S}(=\text{O})-$; $\text{R}^{15}\text{R}^{16}\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-$ $\text{R}^{17}\text{R}^{18}\text{N}-\text{Y}_1-$; $\text{R}^{17}\text{R}^{18}\text{N}-\text{Y}_2-\text{NR}^{16}-\text{Y}_1-$; $\text{R}^{15}-\text{Y}_2-\text{NR}^{19}-\text{Y}_1-$; $\text{H}-\text{Y}_2-\text{NR}^{19}-\text{Y}_1-$; 氧代, 或者

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 中的任意两个可一起表示 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基, 从而与它们所连接的原子一起形成 3-8 元饱和或部分饱和的单碳环或单杂环或形成 4-8 元的芳族单碳环或单杂环; 或者

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 中的任意两个可一起表示 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-$, 从而与它们

所连接的原子一起形成饱和、部分饱和或芳香性的 4-8 元单碳环或单杂环；

5 R^{15} 为 C_{1-6} 烷基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 炔基；饱和的单环、二环或三环碳环；部分饱和的单环、二环或三环碳环；芳香性的单环、二环或三环碳环；饱和的单环、二环或三环杂环；部分饱和的单环、二环或三环杂环；芳族单环、二环或三环杂环；被饱和的单环、二环或三环碳环或被部分饱和的单环、二环或三环碳环或被芳香性的单环、二环或三环碳环或被饱和的单环、二环或三环杂环或被部分饱和的单环、二环或三环杂环或被芳族单环、二环或三环杂环取代的 C_{1-6} 烷基；所述
10 R^{15} 表示的各基团可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；或者所述碳环或杂环各自可任选与苯环稠合，并且所述苯环任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地为氢或 R^{15} ，或者

15 R^{17} 与 R^{18} ，或 R^{15} 与 R^{19} 可一起表示 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基，从而形成 3-8 元饱和或部分饱和的单杂环或形成 4-8 元的芳族单杂环；所述杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

20 R^{17} 和 R^{18} 与 R^{15} 一起可表示 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基，从而与它们所连接的氮原子一起形成 3-8 元饱和或部分饱和的单杂环或形成 4-8 元的芳族单杂环；所述杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

25 R^{20} 为饱和的单环、二环或三环碳环；部分饱和的单环、二环或三环碳环；芳香性单环、二环或三环碳环；饱和的单环、二环或三环杂环；部分饱和的单环、二环或三环杂环；或芳族单环、二环或三环杂环；

30 R^{21} 为饱和的单环、二环或三环碳环；部分饱和的单环、二环或三环碳环；芳香性单环、二环或三环碳环；饱和的单环、二环或三环杂环；部分饱和的单环、二环或三环杂环；芳族单环、二环或三环杂环；该 R^{21} 代表的碳环或杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

30 Y_{1a} 为 $-Y_3-S(=O)-Y_4-$ ； $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$ ； $-Y_3-C(=O)-Y_4-$ ； $-Y_3-C(=S)-Y_4-$ ； $-Y_3-O-Y_4-$ ； $-Y_3-S-Y_4-$ ； $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$ 或 $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$ ；

Y_1 或 Y_2 各自独立地为直接键, $-Y_3-S(=O)-Y_4-$; $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$; $-Y_3-C(=O)-Y_4-$; $-Y_3-C(=S)-Y_4-$; $-Y_3-O-Y_4-$; $-Y_3-S-Y_4-$; $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$ 或 $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$;

Y_3 或 Y_4 各自独立地为直接键, C_{1-6} 亚烷基, C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基;

5 n 为 1 或 2;

m 为 1 或 2;

p 为 1 或 2;

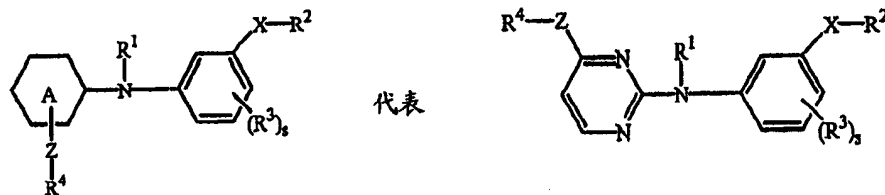
r 为 1-5;

s 为 1-3;

10 芳基是指苯基或被一个、两个、三个、四个或五个各自独立选自以下的取代基取代的苯基: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-6} 烷基和多卤代 C_{1-6} 烷氧基;

条件是 $-X-R^2$ 和/或 R^3 不能为氢; 和

条件是当

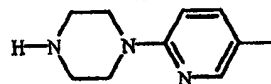


时, 则:

当其中的 R^1 为氢或甲基, s 为 2, R^3 为甲氧基且 $-X-R^2$ 为甲氧基时, $-Z$ 不能为直接键或 NH ;

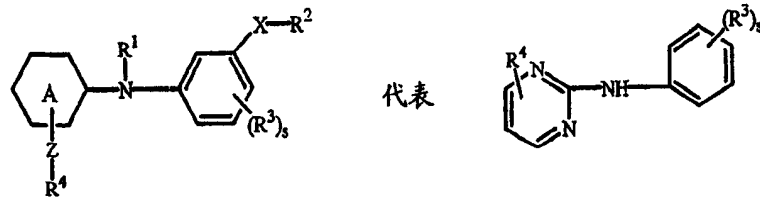
20 当其中的 R^1 为氢或甲基, s 为 1, R^3 为 3-氯或 4-甲氧基且 $-X-R^2$ 为氢时, $-Z-R^4$ 不能为 3-吡啶基, 4-吡啶基或 4-吡啶基 N -氧化物;

当其中的 R^1 为氢时, $-Z-R^4$ 不能为:



当其中的 R^1 为氢且 $-Z-R^4$ 为 3-吡啶基或取代的 4-吡啶基时, $-R^3$ 和 $-X-R^2$ 不能为氢;

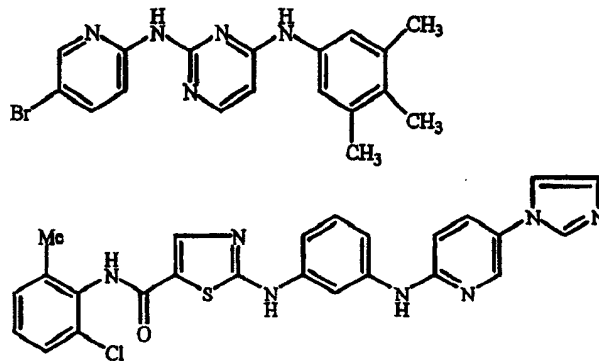
25 以及条件是当:



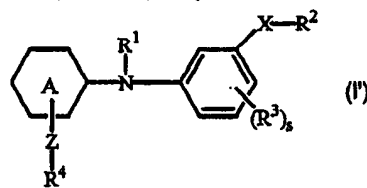
时，则：

-R⁴ 不能为任选被甲基取代的吡啶基，吡啶基 N-氧化物，1-甲基吡啶翁，任选被一个或两个甲基取代的噻吩基，任选被一个或两个甲基取代的呋喃基，苯并呋喃基，喹啉基，吲哚基，任选被甲基取代的吡咯基，嘧啶基，吩噻嗪基；

以及条件是不包括下列化合物：



本发明还涉及化合物在制备用于预防或治疗通过 GSK3 介导的疾病的药物中的应用，所述化合物为式 (I') 化合物：



其 N-氧化物，可药用的加成盐，季铵和立体化学异构体，其中：

环 A 为吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或哒嗪基；

R¹ 为氢；芳基；甲酰基；C₁₋₆ 烷基羰基；C₁₋₆ 烷基；C₁₋₆ 烷氧基羰基；被甲酰基，C₁₋₆ 烷基羰基，C₁₋₆ 烷氧基羰基，C₁₋₆ 烷基羰基取代的 C₁₋₆ 烷基；任选被 C₁₋₆ 烷氧基羰基取代的 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基羰基；

X 为 -NR¹-； -NH-NH-； -N=N-； -O-； -C(=O)-； -C(=S)-； -O-C(=O)-； -C(=O)-O-； -O-C(=O)-C₁₋₆ 烷基； -C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基； -O-C₁₋₆ 烷基 -C(=O)-； -C(=O)-C₁₋₆ 烷基 -O-； -O-C(=O)-NR¹-； -NR¹-C(=O)-O-； -O-C(=O)-C(=O)-； -C(=O)-NR¹-； -NR¹-C(=O)-； -

$C(=S)-NR^1-$, $-NR^1-C(=S)-$; $-NR^1-C(=O)-NR^1-$; $-NR^1-C(=S)-NR^1-$; $-NR^1-S(=O)-NR^1-$; $-NR^1-S(=O)_2-NR^1-$; $-C_{1-6}$ 烷基- $C(=O)-NR^1-$; $-O-C_{1-6}$ 烷基- $C(=O)-NR^1-$; $-C_{1-6}$ 烷基- $O-C(=O)-NR^1-$; $-C_{1-6}$ 烷基- $-$; $-O-C_{1-6}$ 烷基- $-$; $-C_{1-6}$ 烷基- $O-$; $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基- $-$; $-C_{1-6}$ 烷基- $-NR^1-$; $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基- $-NR^1-$;
 5 $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-7} 环烷基- $-$; $-C_{2-6}$ 链烯基- $-$; $-C_{2-6}$ 炔基- $-$; $-O-C_{2-6}$ 链烯基- $-$; $-C_{2-6}$ 链烯基- $O-$; $-NR^1-C_{2-6}$ 链烯基- $-$; $-C_{2-6}$ 链烯基- $-NR^1-$; $-NR^1-C_{2-6}$ 链烯基- $-NR^1-$; $-NR^1-C_{2-6}$ 链烯基- C_{3-7} 环烷基- $-$; $-O-C_{2-6}$ 炔基- $-$; $-C_{2-6}$ 炔基- $O-$; $-NR^1-C_{2-6}$ 炔基- $-$; $-C_{2-6}$ 炔基- $-NR^1-$; $-NR^1-C_{2-6}$ 炔基- $-NR^1-$; $-NR^1-C_{2-6}$ 炔基- C_{3-7} 环烷基- $-$; $-O-C_{1-6}$ 烷基- $O-$; $-O-C_{2-6}$ 链烯基- $O-$; $-O-C_{2-6}$ 炔基- $O-$; $-CHOH-$; $-S-$; $-S(=O)-$; $-S(=O)_2-$; $-S(=O)-NR^1-$; $-S(=O)_2-NR^1-$; $-NR^1-S(=O)-$; $-NR^1-S(=O)_2-$; $-S-C_{1-6}$ 烷基- $-$; $-C_{1-6}$ 烷基- $-S-$; $-S-C_{2-6}$ 链烯基- $-$; $-C_{2-6}$ 链烯基- $-S-$; $-S-C_{2-6}$ 炔基- $-$; $-C_{2-6}$ 炔基- $-S-$; $-O-C_{1-6}$ 烷基- $-S(=O)_2-$ 或直接键;

Z 为直接键, C_{1-6} 亚烷基; C_{2-6} 亚烯基; C_{2-6} 亚炔基; $-O-$; $-O-C_{1-6}$ 烷基-; $-S-$; $-C(=O)-$; $-C(=O)-O-$; $-O-C(=O)-$; $-C(=S)-$; $-S(=O)-$; $-S(=O)_2-$; $-NR^1-$; $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基-; $-NR^1-C(=O)-$; $-O-C(=O)-NR^1-$; $-NR^1-C(=O)-O-$; $-NR^1-C(=S)-$; $-S(=O)-NR^1-$; $-S(=O)_2-NR^1-$; $-NR^1-S(=O)-$; $-NR^1-S(=O)_2-$; $-NR^1-C(=O)-NR^1-$; $-NR^1-C(=S)-NR^1-$; $-NR^1-S(=O)-NR^1-$; $-NR^1-S(=O)_2-NR^1-$;

20 R^2 为氢, C_{1-10} 烷基, C_{2-10} 链烯基, C_{2-10} 炔基, R^{20} , 可能的话, 该 R^2 表示的各基团可任选被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代: $=S$; $=O$; R^{15} ; 羟基; 卤素; 硝基; 氰基; $R^{15}-O-$; SH ; $R^{15}-S-$; 甲酰基; 羧基; $R^{15}-C(=O)-$; $R^{15}-O-C(=O)-$; $R^{15}-C(=O)-O-$; $R^{15}-O-C(=O)-O-$; $-SO_3H$; $R^{15}-S(=O)-$; $R^{15}-S(=O)_2-$; R^5R^6N ; $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷基; $R^5R^6N-C_{3-7}$ 环烷基; $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷氧基; $R^5R^6N-C(=O)-$; $R^5R^6N-C(=S)-$; $R^5R^6N-C(=O)-NH-$; $R^5R^6N-C(=S)-NH-$; $R^5R^6N-S(=O)_n-$; $R^5R^6N-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-C(=S)-$; $R^{15}-C(=O)-NH-$; $R^{15}-O-C(=O)-NH-$; $R^{15}-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-O-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-C(=S)-NH-$; $R^{15}-O-C(=S)-NH-$; $R^{17}R^{18}N-Y_{1a}-$; $R^{17}R^{18}N-Y_2-NR^{16}-Y_1-$; $R^{15}-Y_2-NR^{19}-Y_1-$; $H-Y_2-NR^{19}-Y_1-$;

30 R^3 为氢; 羟基; 卤素; C_{1-6} 烷基; 被氰基, 羟基或 $-C(=O)R^7$ 取代的 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; 被一个或多个卤原子或氰基取代的 C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 炔基; 被一个或多个卤原子或氰基取代的 C_{2-6} 炔基; C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6}

烷硫基; C₁₋₆烷氧基羰基; C₁₋₆烷基羰氧基; 羧基; 氰基; 硝基; 氨基;
 单-或二(C₁₋₆烷基)氨基; 多卤代 C₁₋₆烷基; 多卤代 C₁₋₆烷氧基; 多卤代
 C₁₋₆烷硫基; R²¹; R²¹-C₁₋₆烷基; R²¹-O-; R²¹-S-; R²¹-C(=O)-; R²¹-S(=O)_p-;
 R⁷-S(=O)_p-; R⁷-S(=O)_p-NH-; R²¹-S(=O)_p-NH-; R⁷-C(=O)-; -NHC(=O)H;
 5 -C(=O)NHNH₂; R⁷-C(=O)-NH-; R²¹-C(=O)-NH-; -C(=NH)R⁷; -
 C(=NH)R²¹;

R⁴为饱和的单环、二环或三环杂环; 部分饱和的单环、二环或三
 环杂环或芳族单环、二环或三环杂环; 可能的话, 所述各杂环任选被
 一个或多个各自独立选自以下的取代基取代: =S; =O; R¹⁵; 羟基; 卤
 10 素; 硝基; 氰基; R¹⁵-O-; SH; R¹⁵-S-; 甲酰基; 羧基; R¹⁵-C(=O)-;
 R¹⁵-O-C(=O)-; R¹⁵-C(=O)-O-; R¹⁵-O-C(=O)-O-; -SO₃H; R¹⁵-S(=O)-;
 R¹⁵-S(=O)₂-; R⁵R⁶N; R⁵R⁶N-C₁₋₆烷基; R⁵R⁶N-C₃₋₇环烷基; R⁵R⁶N-C₁₋₆烷氧
 基; R⁵R⁶N-C(=O)-; R⁵R⁶N-C(=S)-; R⁵R⁶N-C(=O)-NH-; R⁵R⁶N-C(=S)-
 NH-; R⁵R⁶N-S(=O)_n-; R⁵R⁶N-S(=O)_n-NH-; R¹⁵-C(=S)-; R¹⁵-C(=O)-NH-;
 15 R¹⁵-O-C(=O)-NH-; R¹⁵-S(=O)_n-NH-; R¹⁵-O-S(=O)_n-NH-; R¹⁵-C(=S)-
 NH-; R¹⁵-O-C(=S)-NH-; R¹⁷R¹⁸N-Y_{1a}-; R¹⁷R¹⁸N-Y₂-NR¹⁶-Y₁-; R¹⁵-Y₂-
 NR¹⁹-Y₁-; H-Y₂-NR¹⁹-Y₁-;

R⁵和 R⁶各自独立地为氢, R⁸, -Y₁-NR⁹-Y₂-NR¹⁰R¹¹, -Y₁-NR⁹-Y₁-R⁸,
 -Y₁-NR⁹R¹⁰, 或者

20 R⁵和 R⁶可以与它们所连接的氮一起形成 3-8 元的饱和或部分饱和
 单杂环, 或形成 4-8 元芳族单杂环, 所述杂环各自可任选被一个或多
 个选自 R¹²、R¹³和 R¹⁴的取代基取代, 或者所述杂环各自可任选与苯环
 稠合, 其中所述苯环任选被一个或多个选自 R¹²、R¹³和 R¹⁴的取代基取
 代;

25 R⁷为 C₁₋₆烷基; C₁₋₆烷氧基, 氨基, 单-或二(C₁₋₆烷基)氨基或多卤
 代 C₁₋₆烷基;

R⁸为 C₁₋₆烷基; C₂₋₆链烯基; C₂₋₆炔基; 饱和的单环、二环或三环碳
 环; 部分饱和的单环、二环或三环碳环; 芳香性单环、二环或三环碳
 环; 饱和的单环、二环或三环杂环; 部分饱和的单环、二环或三环杂
 30 环; 芳族单环、二环或三环杂环; 被饱和的单环、二环或三环碳环或
 被部分饱和的单环、二环或三环碳环或被芳香性单环、二环或三环碳
 环或被饱和的单环、二环或三环杂环或被部分饱和的单环、二环或三

环杂环或被芳族单环、二环或三环杂环取代的 C_{1-6} 烷基；该 R^8 表示的各基团可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为氢或 R^8 ，或者

5 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 中的任意两个可一起表示 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基，从而与它们所连接的氮原子一起形成 3-8 元的饱和或部分饱和单杂环或 4-8 元的芳族单杂环；所述杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为氢； R^{15} ；羟基；卤素；硝基；氰基； $R^{15}-O-$ ；
10 SH ； $R^{15}-S-$ ；甲酰基；羧基； $R^{15}-C(=O)-$ ； $R^{15}-O-C(=O)-$ ； $R^{15}-C(=O)-O-$ ； $R^{15}-O-C(=O)-O-$ ； $-SO_3H$ ； $R^{15}-S(=O)-$ ； $R^{15}-S(=O)_2-$ ； $R^{15}R^{16}N-S(=O)-$ ； $R^{15}R^{16}N-S(=O)_2-$ ； $R^{17}R^{18}N-Y_1-$ ； $R^{17}R^{18}N-Y_2-NR^{16}-Y_1-$ ； $R^{15}-Y_2-NR^{19}-Y_1-$ ； $H-Y_2-NR^{19}-Y_1-$ ；氧代，或者

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 中的任意两个可一起表示 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基，从而与它们所连接的原子一起形成 3-8 元饱和或部分饱和的单碳环或
15 单杂环或形成 4-8 元的芳族单碳环或单杂环；或者

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 中的任意两个可一起表示 $-O-(CH_2)_r-O-$ ，从而与它们所连接的原子一起形成饱和、部分饱和或芳香性的 4-8 元单碳环或单杂环；

R^{15} 为 C_{1-6} 烷基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 炔基；饱和的单环、二环或三环
20 碳环；部分饱和的单环、二环或三环碳环；芳香性的单环、二环或三环碳环；饱和的单环、二环或三环杂环；部分饱和的单环、二环或三环杂环；芳族单环、二环或三环杂环；被饱和的单环、二环或三环碳环或被部分饱和的单环、二环或三环碳环或被芳香性的单环、二环或三环碳环或被饱和的单环、二环或三环杂环或被部分饱和的单环、二
25 环或三环杂环或被芳族单环、二环或三环杂环取代的 C_{1-6} 烷基；该 R^{15} 表示的各基团可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；或者所述碳环或杂环各自可任选与苯环稠合，并且所述苯环任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地为氢或 R^{15} ，或者

30 R^{17} 与 R^{18} ，或 R^{15} 与 R^{19} 可一起形成 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基，从而形成 3-8 元饱和或部分饱和的单杂环或形成 4-8 元的芳族单杂环；所述杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

R^{17} 和 R^{18} 与 R^{15} 一起可表示 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基, 从而与它们所连接的氮原子一起形成 3-8 元饱和或部分饱和的单杂环或形成 4-8 元的芳族单杂环; 所述杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代;

5 R^{20} 为饱和的单环、二环或三环碳环; 部分饱和的单环、二环或三环碳环; 芳香性的单环、二环或三环碳环; 饱和的单环、二环或三环杂环; 部分饱和的单环、二环或三环杂环; 或芳族单环、二环或三环杂环;

10 R^{21} 为饱和的单环、二环或三环碳环; 部分饱和的单环、二环或三环碳环; 芳香性的单环、二环或三环碳环; 饱和的单环、二环或三环杂环; 部分饱和的单环、二环或三环杂环; 芳族单环、二环或三环杂环; 该 R^{21} 代表的碳环或杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代;

15 Y_{1a} 为 $-Y_3-S(=O)-Y_4-$; $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$; $-Y_3-C(=O)-Y_4-$; $-Y_3-C(=S)-Y_4-$; $-Y_3-O-Y_4-$; $-Y_3-S-Y_4-$; $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$ 或 $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$;

Y_1 或 Y_2 各自独立地为直接键, $-Y_3-S(=O)-Y_4-$; $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$; $-Y_3-C(=O)-Y_4-$; $-Y_3-C(=S)-Y_4-$; $-Y_3-O-Y_4-$; $-Y_3-S-Y_4-$; $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$ 或 $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$;

20 Y_3 或 Y_4 各自独立地为直接键, C_{1-6} 亚烷基, C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基;

n 为 1 或 2;

m 为 1 或 2;

p 为 1 或 2;

r 为 1-5;

25 s 为 1-3;

芳基是指苯基或被一个、两个、三个、四个或五个各自独立选自以下的取代基取代的苯基: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-6} 烷基和多卤代 C_{1-6} 烷氧基;

条件是 $-X-R^2$ 和/或 R^3 不能为氢。

30 本文中使用的作为基团或基团一部分的 C_{1-3} 烷基是指具有 1-3 个碳原子的直链或支链饱和烃基, 例如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基; 作为基团或基团一部分的 C_{1-4} 烷基是指具有 1-4 个碳原子的直链或支

链饱和烃基, 如 C_{1-3} 烷基所定义的基团以及丁基; 作为基团或基团一部分的 C_{1-6} 烷基是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基, 譬如 C_{1-4} 烷基所定义的基团以及戊基、己基、2-甲基丁基等; 作为基团或基团一部分的 C_{1-10} 烷基是指具有 1-10 个碳原子的直链或支链饱和烃基, 譬如 C_{1-6} 烷基所定义的基团以及庚基、辛基、壬基、癸基等; 作为基团或基团一部分的 C_{1-6} 亚烷基是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链的二价饱和烃基, 例如亚甲基、1,2-亚乙基 (1,2-ethanediyl) 或 1,2-乙叉 (1,2-ethylidene), 1,3-亚丙基 (1,3-propanediyl) 或 1,3-丙叉 (1,3-propylidene), 1,4-亚丁基 (1,4-butanediyl) 或 1,4-丁叉 (1,4-butylidene) 等; C_{2-6} 链烯基是指具有 2-6 个碳原子和一个双键的直链和支链烃基, 例如乙烯基, 丙烯基, 丁烯基, 戊烯基, 己烯基等; C_{2-10} 链烯基是指具有 2-10 个碳原子和一条双键的直链和支链烃基, 譬如 C_{2-6} 链烯基所定义的基团以及庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基等; C_{2-6} 亚烯基是指含有一条或多条双键且具有 2-6 个碳原子的二价直链与支链烃基, 例如亚乙烯基, 亚丙烯基, 亚丁烯基, 亚戊烯基, 亚己烯基等; C_{2-6} 炔基是指具有 2-6 个碳原子和一条叁键的直链和支链烃基, 如乙炔基, 丙炔基, 丁炔基, 戊炔基, 己炔基等; C_{2-10} 炔基是指具有 2-10 个碳原子和一条叁键的直链和支链烃基, 如 C_{2-6} 炔基所定义的基团以及庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等; C_{2-6} 亚炔基是指含有一条双键且具有 2-6 个碳原子的二价直链与支链烃基, 例如亚乙炔基, 亚丙炔基, 亚丁炔基, 亚戊炔基, 亚己炔基等; C_{3-7} 环烷基是环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基的通称; 饱和的单环、二环或三环碳环表示由 1、2 或 3 个环组成的环状系统, 该环系仅由碳原子组成, 并且这种环系只含单键; 部分饱和的单环、二环或三环碳环表示由 1、2 或 3 个环组成的环状系统, 该环系仅由碳原子组成并且包括至少一条双键, 但该环系不是芳族环系; 芳香性的单环、二环或三环表示由 1、2 或 3 个环组成的芳族环状系统, 该环系仅由碳原子组成; 术语芳香性是本领域技术人员公知的, 表示 $4n'+2$ 电子的环共轭体系, 亦即具有 6 个、10 个、14 个等个数 π -电子 (Hückel 规则; n' 为 1、2、3 等); 饱和的单环、二环或三环杂环表示由 1、2 或 3 个环组成的包含至少一个选自 O、N 或 S 的杂原子的环状系统, 该环系只含单键; 部分饱和的单环、二环或三环杂环表示由 1、2 或 3 个环组成的包含至少一

个选自 O、N 或 S 的杂原子和至少一条双键的环状系统，但该环系不能为芳族环系；芳族单环、二环或三环杂环表示由 1、2 或 3 个环组成的包含至少一个 O、N 或 S 的杂原子的芳族环状系统。

5 饱和的单环、二环或三环碳环的具体实例有环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基，环辛基，二环[4.2.0]辛基，环壬基，环癸基，十氢萘基，十四氢蒎基。

10 部分饱和的单环、二环或三环碳环的具体实例为环丙烯基，环丁烯基，环戊烯基，环己烯基，环庚烯基，环辛烯基，二环[4.2.0]辛烯基，环壬烯基，环癸烯基，八氢萘基，1,2,3,4-四氢萘基，1,2,3,4,4a,9,9a,10-八氢蒎基。

芳香性单环、二环或三环碳环的具体实例为苯基，萘基，蒎基。

15 饱和的单环、二环或三环杂环的具体实例为四氢呋喃基，吡咯烷基，二氧戊环基，咪唑烷基，噻唑烷基，四氢噻吩基，二氢噁唑基，异噻唑烷基，异噁唑烷基，噁二唑烷基，三唑烷基，噻二唑烷基，吡唑烷基，哌啶基，六氢嘧啶基，六氢吡嗪基，二噁烷基，吗啉基，二噻烷基，硫代吗啉基，哌嗪基，三噻烷基，十氢喹啉基，八氢吲哚基。

部分饱和的单环、二环或三环杂环的具体实例为吡咯啉基，咪唑啉基，吡唑啉基，2,3-二氢苯并呋喃基，1,3-苯并间二氧杂环戊烯基，2,3-二氢-1,4-苯并噁英基，2,3-二氢吲哚基等。

20 芳族单环、二环或三环杂环的具体实例为氮杂环丁二烯基，氧杂环丙烯基(oxethylidenyl)，吡咯基，呋喃基，噻吩基，咪唑基，噁唑基，异噁唑基，噻唑基，异噻唑基，吡唑基，三唑基，噻二唑基，噁二唑基，四唑基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，哒嗪基，三嗪基，吡喃基，苯并呋喃基，异苯并呋喃基，苯并噻吩基，异苯并噻吩基，吲哚基，25 吲哚基，异吲哚基，苯并噁唑基，苯并咪唑基，吡唑基，苯并异噁唑基，苯并异噻唑基，苯并吡唑基，苯并噁二唑基，苯并噻二唑基，苯并三唑基，嘌呤基，喹啉基，异喹啉基，邻二氮杂萘基，喹嗪基，酞嗪基，喹喔啉基，喹唑啉基，茶啶基，喋啶基，苯并吡喃基，吡咯并吡啶基，噻吩并吡啶基，呋喃并吡啶基，异噻唑并吡啶基，噻唑并吡啶基，异噁唑并吡啶基，30 噁唑并吡啶基，吡唑并吡啶基，咪唑并吡啶基，吡咯并吡嗪基，噻吩并吡嗪基，呋喃并吡嗪基，异噻唑并吡嗪基，噻唑并吡嗪基，异噁唑并吡嗪基，噁唑并吡嗪基，吡唑并吡嗪基，咪唑并吡嗪基，

吡咯并噻啶基, 噻吩并噻啶基, 呋喃并噻啶基, 异噻唑并噻啶基, 噻唑并噻啶基, 异噁唑并噻啶基, 噁唑并噻啶基, 吡唑并噻啶基, 咪唑并噻啶基, 吡咯并哒嗪基, 噻吩并哒嗪基, 呋喃并哒嗪基, 异噻唑并哒嗪基, 噻唑并哒嗪基, 异噁唑并哒嗪基, 噁唑并哒嗪基, 吡唑并哒嗪基, 咪唑并哒嗪基, 噁二唑并吡啶基, 噻二唑并吡啶基, 三唑并吡啶基, 噁二唑并吡嗪基, 噻二唑并吡嗪基, 三唑并吡嗪基, 噁二唑并噻啶基, 噻二唑并噻啶基, 三唑并噻啶基, 噁二唑并哒嗪基, 噻二唑并哒嗪基, 三唑并哒嗪基, 咪唑并噁唑基, 咪唑并噻唑基, 咪唑并咪唑基, 异噁唑并三嗪基, 异噻唑并三嗪基, 吡唑并三嗪基, 噁唑并三嗪基, 噻唑并三嗪基, 咪唑并三嗪基, 噁二唑并三嗪基, 噻二唑并三嗪基, 三唑并三嗪基, 卞唑基, 吡啶基, 吩嗪基, 吩噻嗪基, 吩噁嗪基。

5-元芳族杂环的具体实例为吡咯基, 呋喃基, 噻吩基, 咪唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 吡唑基, 三唑基, 噻二唑基, 噁二唑基, 四唑基。

15 前文中使用的术语(=O)当连接在碳原子时形成羰基部分, 当连接在硫原子上时形成亚砷基团, 当两个该术语连接在硫原子上时形成砷部分。

术语卤(代)是指氟、氯、溴和碘的通称。正如本发明上下文中所用, 作为基团或基团一部分的多卤代甲基是指单-或多卤代的甲基, 特别是具有一个或多个氟原子的甲基, 例如二氟甲基或三氟甲基; 作为基团或基团一部分的多卤代 C₁₋₆ 烷基被定义为单-或多卤代的 C₁₋₆ 烷基, 例如卤代甲基中描述的基团, 1,1-二氟-乙基等。在多卤代甲基或多卤代 C₁₋₆ 烷基的定义范围内, 当有一个以上的卤原子连接在烷基上时, 它们可以相同或不同。

25 在例如 R⁴, R⁵, R⁶, R⁸ 或 R¹⁵ 定义中使用的术语杂环包括所述杂环的所有可能的异构形式, 例如吡咯基也包括 2H-吡咯基。

如果没有另加说明, 上述碳环可以通过任何适当的环碳原子连接在式 (I) 或 (I') 分子的剩余部分上。例如, 当部分饱和的二环为 1,2,3,4-四氢萘基时, 它可以是 1,2,3,4-四氢萘-1-基, 1,2,3,4-四氢萘-2-基等。

如果没有另加说明, 上述杂环可以通过任何适当的环碳原子或杂原子连接在式 (I) 或 (I') 分子的剩余部分上。例如, 当芳族单杂环为咪

唑基时，它可以是1-咪唑基，2-咪唑基，4-咪唑基等等。

当任何变量(例如 R^5 、 R^6 等)在任何部分出现超过一次时，各自的定义是独立的。

5 从取代基引出的进入到环状系统的线表示该键可连接在任何适宜的环原子上。

对于治疗应用而言，式(I)或(I')化合物的盐是指其中抗衡离子为药理学上可接受的那些盐。但药理学上不能接受的酸和碱的盐也能够找到用途，例如用于制备或纯化可药用化合物。所有这些盐，无论是可药用的还是非药用的，都包括在本发明的范围内。

10 上述可药用加成盐包括式(I)或(I')化合物能够生成的具有治疗活性的无毒酸加成盐。这种酸加成盐可通过用适当酸处理碱形式的式(I)或(I')化合物而获得，其中所述酸例如为无机酸类，如氢卤酸，特别是盐酸、氢溴酸等；硫酸；硝酸；磷酸等；或有机酸类，如乙酸、丙酸、羟基乙酸、2-羟基丙酸、2-氧代丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、15 马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、2-羟基-1,2,3-丙烷三羧酸、甲磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、环己烷氨磺酸、2-羟基苯甲酸、4-氨基-2-羟基苯甲酸等酸。反之，通过用碱处理，也可以将这种盐形式转化成游离碱形式。

20 通过用合适的有机与无机碱处理，也可以将含有酸性质子的式(I)或(I')化合物转化成具有治疗活性、无毒的其金属或胺加成盐形式。适当的碱盐形式包括例如铵盐，碱及碱土金属盐类，例如锂、钠、钾、镁、钙盐等，与有机碱例如脂族和芳族的伯、仲和叔胺类，如甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、四种丁胺异构体、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二异丙基胺、二-正丁基胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、三甲胺、25 三乙胺、三丙基胺、奎宁、吡啶、喹啉和异喹啉、苜星青霉素 G、N-甲基-D-葡萄糖胺、2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙烷二醇、哈胺(hybramine)所形成的盐类，以及与氨基酸例如精氨酸、赖氨酸等形成的盐类。反之，所述盐形式可通过用酸处理而转化为游离酸形式。

30 术语加成盐一词也包括式(I)或(I')化合物所能形成的水合物和溶剂加合物形式。这类形式的实例为水合物、乙醇化物等。

前文中使用的术语“季铵”是指式(I)或(I')化合物能够形成的季铵盐，即通过式(I)或(I')化合物的碱性氮与合适的季铵化剂如任选取

代的烷基卤、芳基卤或芳基烷基卤(例如碘甲烷或苄基碘)反应形成的季铵盐。也可以使用具有良好离去基团的其它反应物,例如三氟甲磺酸烷基酯,甲磺酸烷基酯,和对-甲苯磺酸烷基酯。季铵具有带正电荷的氮。可药用的抗衡离子包括氯、溴、碘、三氟乙酸根和乙酸根。所选择的抗衡离子可以利用离子交换树脂引入。

应当理解,某些式(I)或(I')化合物和它们的N-氧化物、加成盐、季铵和立体化学异构体可能包含一个或多个手性中心,并以立体化学异构体形式存在。

前文中使用的术语“立体化学异构体”定义为式(I)或(I')化合物以及它们的N-氧化物、加成盐、季铵或生理性官能衍生物可能具有的所有可能的立体异构体。除非另有说明或指示,化合物的化学名称表示所有可能的立体化学异构体的混合物,所述混合物包含基本分子结构的所有非对映体和对映体,以及基本上无其它异构体的式(I)或(I')化合物和它们的N-氧化物,盐,溶剂化物或季铵的各个单一异构体,亦即其它异构体的含量低于10%,优选低于5%,特别是低于2%,且最优选低于1%。具体讲,立体生成中心可能具有R-或S-构型;二价环状(部分)饱和基团上的取代基可能具有顺式-或反式-构型。包含双键的化合物在所述双键上可以具有E或Z-立体化学。显然,式(I)或(I')化合物的立体化学异构体包括在本发明的范围之内。

本发明化合物的N-氧化物形式是指包括其中一个或数个叔氮原子被氧化成所谓的N-氧化物的式(I)化合物。

某些式(I)或(I')化合物也可以其互变异构体形式(例如酮-烯醇互变体)存在。此类形式虽未在上式中明确指出,但被认为包括在本发明范围之内。

下文中凡使用术语“式(I)化合物”或“式(I)或(I')化合物”时,均还包括它们的N-氧化物,它们的盐,它们的季铵和它们的立体化学异构体。其中特别有价值的是立体化学纯的式(I)或(I')化合物。

特定化合物是这些上述式(I)或(I')化合物,即要求化合物的分子质量最高为1000u,特别是最高为800u,更特别的是最高为700u(u表示统一的原子质量单位,等于 1.66×10^{-27} kg)。

特定化合物还包括这些上述式(I)或(I')化合物,条件是当R³为氢时,则X不能为-C(=O)-NR¹-或-C(=S)-NR¹-;和条件是当X为直接键

和 R^2 为氢时, 则 R^3 不能为其中 R^7 代表氨基或单-或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基的 $R^7-C(=O)-$; 和条件是当 X 为直接键和 R^2 为氢时, 则 R^{21} 不能为杂环; 以及条件是当 R^3 为氢时, 则 R^2 不能为杂环。

特别重要的化合物为这些上述式 (I) 或 (I') 化合物, 它们的 N-氧化物、可药用的加成盐、季铵和其立体化学异构体, 其中:

环 A 为吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基或哒嗪基;

R^1 为氢; 芳基; 甲酰基; C_{1-6} 烷基羰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基羰基; 被甲酰基, C_{1-6} 烷基羰基, C_{1-6} 烷氧基羰基, C_{1-6} 烷基羰基取代的 C_{1-6} 烷基; 任选被 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基羰基;

10 X 为 $-NR^1-$; $-NH-NH-$; $-N=N-$; $-O-$; $-C(=O)-$; $-C(=S)-$; $-O-C(=O)-$; $-C(=O)-O-$; $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基; $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基; $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-C(=O)-$; $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基 $-O-$; $-O-C(=O)-NR^1-$; $-NR^1-C(=O)-O-$; $-O-C(=O)-C(=O)-$; $-C(=O)-NR^1-$; $-NR^1-C(=O)-$; $-C(=S)-NR^1-$, $-NR^1-C(=S)-$; $-NR^1-C(=O)-NR^1-$; $-NR^1-C(=S)-NR^1-$; $-NR^1-S(=O)-NR^1-$; $-NR^1-S(=O)_2-NR^1-$; $-C_{1-6}$ 烷基 $-C(=O)-NR^1-$; $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-C(=O)-NR^1-$; $-C_{1-6}$ 烷基 $-O-C(=O)-NR^1-$; $-C_{1-6}$ 烷基 $-$; $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-$; $-C_{1-6}$ 烷基 $-O-$; $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基 $-$; $-C_{1-6}$ 烷基 $-NR^1-$; $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基 $-NR^1-$; $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基 $-C_{3-7}$ 环烷基 $-$; $-C_{2-6}$ 链烯基 $-$; $-C_{2-6}$ 炔基 $-$; $-O-C_{2-6}$ 链烯基 $-$; $-C_{2-6}$ 链烯基 $-O-$; $-NR^1-C_{2-6}$ 链烯基 $-$; $-C_{2-6}$ 链烯基 $-NR^1-$; $-NR^1-C_{2-6}$ 链烯基 $-NR^1-$; $-NR^1-C_{2-6}$ 链烯基 $-C_{3-7}$ 环烷基 $-$; $-O-C_{2-6}$ 炔基 $-$; $-C_{2-6}$ 炔基 $-O-$; $-NR^1-C_{2-6}$ 炔基 $-$; $-C_{2-6}$ 炔基 $-NR^1-$; $-NR^1-C_{2-6}$ 炔基 $-NR^1-$; $-NR^1-C_{2-6}$ 炔基 $-C_{3-7}$ 环烷基 $-$; $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-O-$; $-O-C_{2-6}$ 链烯基 $-O-$; $-O-C_{2-6}$ 炔基 $-O-$; $-CHOH-$; $-S-$; $-S(=O)-$; $-S(=O)_2-$; $-S(=O)-NR^1-$; $-S(=O)_2-NR^1-$; $-NR^1-S(=O)-$; $-NR^1-S(=O)_2-$; $-S-C_{1-6}$ 烷基 $-$; $-C_{1-6}$ 烷基 $-S-$; $-S-C_{2-6}$ 链烯基 $-$; $-C_{2-6}$ 链烯基 $-S-$; $-S-C_{2-6}$ 炔基 $-$; $-C_{2-6}$ 炔基 $-S-$; $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-S(=O)_2-$ 或直接键;

20 Z 为直接键, C_{1-6} 亚烷基; C_{2-6} 亚烯基; C_{2-6} 亚炔基; $-O-$; $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-$; $-S-$; $-C(=O)-$; $-C(=O)-O-$; $-O-C(=O)-$; $-C(=S)-$; $-S(=O)-$; $-S(=O)_2-$; $-NR^1-$; $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基 $-$; $-NR^1-C(=O)-$; $-O-C(=O)-NR^1-$; $-NR^1-C(=O)-O-$; $-NR^1-C(=S)-$; $-S(=O)-NR^1-$; $-S(=O)_2-NR^1-$; $-NR^1-S(=O)-$; $-NR^1-S(=O)_2-$; $-NR^1-C(=O)-NR^1-$; $-NR^1-C(=S)-NR^1-$; $-NR^1-S(=O)-NR^1-$; $-NR^1-S(=O)_2-NR^1-$;

R^2 为氢, C_{1-10} 烷基, C_{2-10} 链烯基, C_{2-10} 炔基, R^{20} , 可能的话, 该 R^2 表示的各基团可任选被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代:

- =S; =O; R^{15} ; 羟基; 卤素; 硝基; 氰基; $R^{15}-O-$; SH; $R^{15}-S-$; 甲酰基; 羧基; $R^{15}-C(=O)-$; $R^{15}-O-C(=O)-$; $R^{15}-C(=O)-O-$; $R^{15}-O-C(=O)-O-$;
 5 $-SO_3H$; $R^{15}-S(=O)-$; $R^{15}-S(=O)_2-$; R^5R^6N ; $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷基; $R^5R^6N-C_{3-7}$ 环烷基; $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷氧基; $R^5R^6N-C(=O)-$; $R^5R^6N-C(=S)-$; $R^5R^6N-C(=O)-NH-$; $R^5R^6N-C(=S)-NH-$; $R^5R^6N-S(=O)_n-$; $R^5R^6N-S(=O)_n-NH-$;
 $R^{15}-C(=S)-$; $R^{15}-C(=O)-NH-$; $R^{15}-O-C(C=O)-NH-$; $R^{15}-S(=O)_n-NH-$;
 $R^{15}-O-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-C(=S)-NH-$; $R^{15}-O-C(=S)-NH-$; $R^{17}R^{18}N-Y_{1a}-$;
 10 $R^{17}R^{18}N-Y_2-NR^{16}-Y_1-$; $R^{15}-Y_2-NR^{19}-Y_1-$; $H-Y_2-NR^{19}-Y_1-$;

- R^3 为氢; 羟基; 卤素; C_{1-6} 烷基; 被氰基, 羟基或 $-C(=O)R^7$ 取代的 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; 被一个或多个卤原子或氰基取代的 C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 炔基; 被一个或多个卤原子或氰基取代的 C_{2-6} 炔基; C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 烷硫基; C_{1-6} 烷氧基羰基; C_{1-6} 烷基羰氧基; 羧基; 氰基; 硝基; 氨基;
 15 单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基; 多卤代 C_{1-6} 烷基; 多卤代 C_{1-6} 烷氧基; 多卤代 C_{1-6} 烷硫基; R^{21} ; $R^{21}-C_{1-6}$ 烷基; $R^{21}-O-$; $R^{21}-S-$; $R^{21}-C(=O)-$; $R^{21}-S(=O)_p-$;
 $R^7-S(=O)_p-$; $R^7-S(=O)_p-NH-$; $R^{21}-S(=O)_p-NH-$; $R^7-C(=O)-$; $-NHC(=O)H$;
 $-C(=O)NHNH_2$; $R^7-C(=O)-NH-$; $R^{21}-C(=O)-NH-$; $-C(=NH)R^7$; $-C(=NH)R^{21}$;

- 20 R^4 为饱和的单环、二环或三环杂环; 部分饱和的单环、二环或三环杂环或芳族单环、二环或三环杂环; 可能的话, 所述各杂环任选被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代: =S; =O; R^{15} ; 羟基; 卤素; 硝基; 氰基; $R^{15}-O-$; SH; $R^{15}-S-$; 甲酰基; 羧基; $R^{15}-C(=O)-$;
 $R^{15}-O-C(=O)-$; $R^{15}-C(=O)-O-$; $R^{15}-O-C(=O)-O-$; $-SO_3H$; $R^{15}-S(=O)-$;
 25 $R^{15}-S(=O)_2-$; R^5R^6N ; $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷基; $R^5R^6N-C_{3-7}$ 环烷基; $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷氧基; $R^5R^6N-C(=O)-$; $R^5R^6N-C(=S)-$; $R^5R^6N-C(=O)-NH-$; $R^5R^6N-C(=S)-NH-$;
 $R^5R^6N-S(=O)_n-$; $R^5R^6N-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-C(=S)-$; $R^{15}-C(=O)-NH-$;
 $R^{15}-O-C(C=O)-NH-$; $R^{15}-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-O-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-C(=S)-NH-$;
 $R^{15}-O-C(=S)-NH-$; $R^{17}R^{18}N-Y_{1a}-$; $R^{17}R^{18}N-Y_2-NR^{16}-Y_1-$; $R^{15}-Y_2-$;
 30 $NR^{19}-Y_1-$; $H-Y_2-NR^{19}-Y_1-$;

R^5 和 R^6 各自独立地为氢, R^8 , $-Y_1-NR^9-Y_2-NR^{10}R^{11}$, $-Y_1-NR^9-Y_1-R^8$, $-Y_1-NR^9R^{10}$;

R^7 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基, 氨基, 单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基或多卤代 C_{1-6} 烷基;

R^8 为 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 炔基; 饱和的单环、二环或三环碳环; 部分饱和的单环、二环或三环碳环; 芳香性单环、二环或三环碳环; 饱和的单环、二环或三环杂环; 部分饱和的单环、二环或三环杂环; 芳族单环、二环或三环杂环; 被饱和的单环、二环或三环碳环或被部分饱和的单环、二环或三环碳环或被芳香性的单环、二环或三环碳环或被饱和的单环、二环或三环杂环或被部分饱和的单环、二环或三环杂环或被芳族单环、二环或三环杂环取代的 C_{1-6} 烷基; 该 R^8 表示的各基团可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代;

R^9 , R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为氢或 R^8 ;

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为氢; R^{15} ; 羟基; 卤素; 硝基; 氰基; $R^{15}-O-$; SH ; $R^{15}-S-$; 甲酰基; 羧基; $R^{15}-C(=O)-$; $R^{15}-O-C(=O)-$; $R^{15}-C(=O)-O-$; $R^{15}-O-C(=O)-O-$; $-SO_3H$; $R^{15}-S(=O)-$; $R^{15}-S(=O)_2-$; $R^{15}R^{16}N-S(=O)-$; $R^{15}R^{16}N-S(=O)_2-$; $R^{17}R^{18}N-Y_1-$; $R^{17}R^{18}N-Y_2-NR^{16}-Y_1-$; $R^{15}-Y_2-NR^{19}-Y_1-$; $H-Y_2-NR^{19}-Y_1-$; 氧代;

R^{15} 为 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 炔基; 饱和的单环、二环或三环碳环; 部分饱和的单环、二环或三环碳环; 芳香性的单环、二环或三环碳环; 饱和的单环、二环或三环杂环; 部分饱和的单环、二环或三环杂环; 芳族单环、二环或三环杂环; 被饱和的单环、二环或三环碳环或被部分饱和的单环、二环或三环碳环或被芳香性的单环、二环或三环碳环或被饱和的单环、二环或三环杂环或被部分饱和的单环、二环或三环杂环或被芳族单环、二环或三环杂环取代的 C_{1-6} 烷基; 该 R^{15} 表示的各基团可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代;

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地为氢或 R^{15} ;

R^{20} 为饱和的单环、二环或三环碳环; 部分饱和的单环、二环或三环碳环; 芳香性单环、二环或三环碳环; 饱和的单环、二环或三环杂环; 部分饱和的单环、二环或三环杂环; 或芳族单环、二环或三环杂环;

R^{21} 为饱和的单环、二环或三环碳环; 部分饱和的单环、二环或三环碳环; 芳香性单环、二环或三环碳环; 饱和的单环、二环或三环杂环; 部分饱和的单环、二环或三环杂环; 芳族单环、二环或三环杂环;

该 R^1 代表的碳环或杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代;

Y_{1a} 为 $-Y_3-S(=O)-Y_4-$; $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$; $-Y_3-C(=O)-Y_4-$; $-Y_3-C(=S)-Y_4-$; $-Y_3-O-Y_4-$; $-Y_3-S-Y_4-$; $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$ 或 $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$;

Y_1 或 Y_2 各自独立地为直接键, $-Y_3-S(=O)-Y_4-$; $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$; $-Y_3-C(=O)-Y_4-$; $-Y_3-C(=S)-Y_4-$; $-Y_3-O-Y_4-$; $-Y_3-S-Y_4-$; $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$ 或 $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$;

Y_3 或 Y_4 各自独立地为直接键, C_{1-6} 亚烷基, C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基;

n 为 1 或 2;

m 为 1 或 2;

p 为 1 或 2;

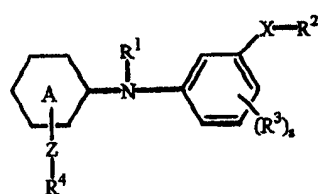
r 为 1-5;

s 为 1-3;

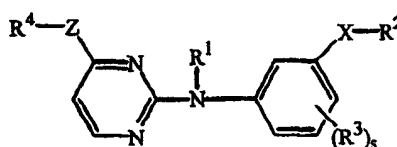
芳基是指苯基或被一个、两个、三个、四个或五个各自独立选自以下的取代基取代的苯基: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-6} 烷基和多卤代 C_{1-6} 烷氧基;

条件是 $-X-R^2$ 和/或 R^3 不能为氢; 和

条件是当



代表



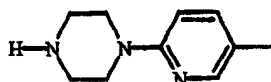
20

时, 则:

在其中的 R^1 为氢或甲基, s 为 2, R^3 为甲氧基且 $-X-R^2$ 为甲氧基时, $-Z$ 不能为直接键或 NH ;

25 在其中的 R^1 为氢或甲基, s 为 1, R^3 为 3-氯或 4-甲氧基且 $-X-R^2$ 为氢时, $-Z-R^4$ 不能为 3-吡啶基, 4-吡啶基或 4-吡啶基 N -氧化物;

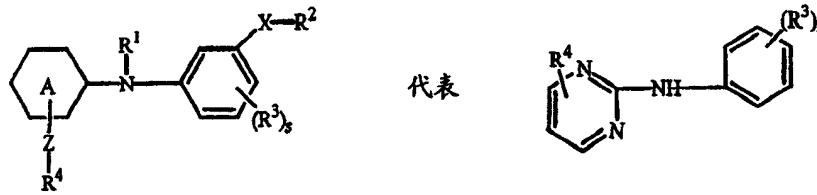
在其中的 R^1 为氢时, $-Z-R^4$ 不能为:



在其中的 R^1 为氢且 $-Z-R^4$ 为 3-吡啶基或取代的 4-吡啶基时, $-R^3$

和 $-X-R^2$ 不能为氢;

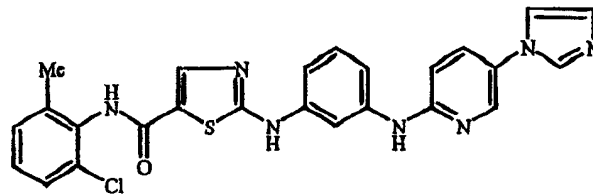
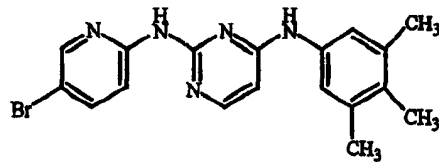
和条件是当:



时, 则:

- 5 $-R^4$ 不能为任选被甲基取代的吡啶基, 吡啶基 N-氧化物, 1-甲基吡啶翁, 任选被一个或两个甲基取代的噻吩基, 任选被一个或两个甲基取代的咪唑基, 苯并咪唑基, 喹啉基, 吲哚基, 任选被甲基取代的吡咯基, 嘧啶基, 吩噻嗪基;

以及条件是不包括下列化合物:



10

进一步重要的化合物为这些上述式(I)或(I')化合物, 它们的 N-氧化物, 可药用的加成盐, 季铵及其立体化学异构体, 其中

环 A 为吡啶基, 嘧啶基或哒嗪基;

R^1 为氢;

- 15 X 为直接键, $-O-$ 或 $-O-C_{1-6}$ 烷基-;

Z 为直接键, $-NR^1-$, $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基-或 $-C(=O)-$;

R^2 为氢或 R^{20} ;

R^3 为氢, 卤素, C_{1-6} 烷基, 多卤代 C_{1-6} 烷基或氰基;

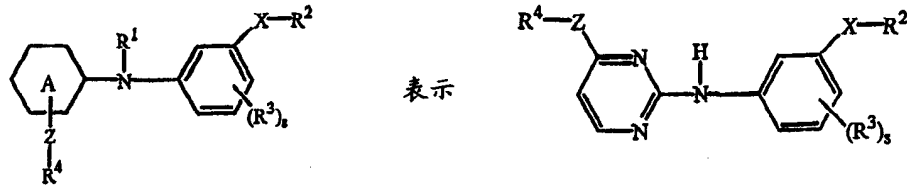
- 20 R^4 为饱和的单环、二环或三环杂环; 部分饱和的单环、二环或三环杂环或芳族单环、二环或三环杂环, 可能的话, 所述杂环各自可任选被一个或多个各自独立选自 R^{15} 、 $R^{15}-O-$ 、 $R^{15}-C(=O)-$ 或卤素的取代基取代;

R^{15} 为 C_{1-6} 烷基；饱和的单环、二环或三环杂环；被芳香性的单环、二环或三环碳环取代的 C_{1-6} 烷基；

R^{20} 为芳香性单环、二环或三环碳环；

s 为 1-3；

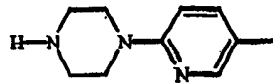
- 5 条件是 $-X-R^2$ 和/或 R^3 不能为氢；和
条件是当



时，则：

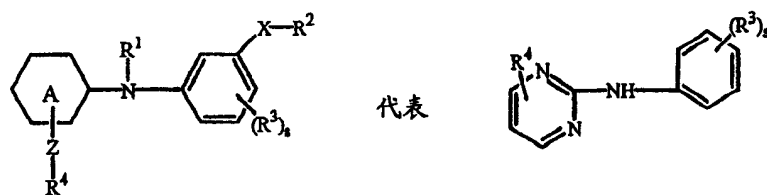
- 10 在其中 s 为 1, R^3 为 3-氯和 $-X-R^2$ 为氢时, $-Z-R^4$ 不能为 3-吡啶基, 4-吡啶基或 4-吡啶基 N-氧化物；

$-Z-R^4$ 不能为：



在其中 $-Z-R^4$ 为 3-吡啶基或取代的 4-吡啶基时, $-R^3$ 和 $-X-R^2$ 不能为氢；

- 15 以及条件是当

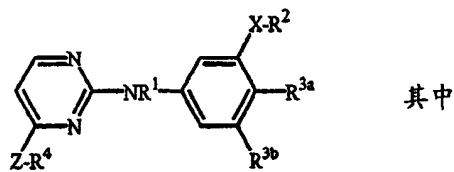


时，则：

- 20 $-R^4$ 不能为任选被甲基取代的吡啶基, 吡啶基 N-氧化物, 1-甲基吡啶翁, 任选被一个或两个甲基取代的噻吩基, 任选被一个或两个甲基取代的咪唑基, 苯并咪唑基, 喹啉基, 吲哚基, 任选被甲基取代的吡咯基, 嘧啶基, 吩噻嗪基；

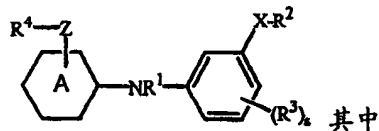
同样重要的化合物为这些上述式 (I) 或 (I') 化合物, 条件是所述化合物不能为：

a)



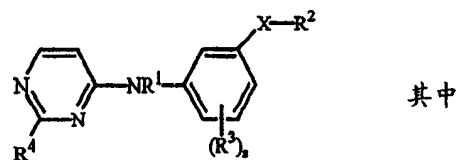
- X 为 -O-; R^2 为 C_{1-10} 烷基, C_{2-10} 链烯基或 C_{2-10} 炔基, 该 R^2 代表的基团可任选被取代; R^{3a} 为 C_{1-6} 烷氧基; R^{3b} 为氢, 卤素, 任选取代的 C_{1-10} 烷基, 任选取代的 C_{2-10} 链烯基, 任选取代的 C_{2-10} 炔基, 羟基, 氨基, 单-或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基, C_{1-6} 烷基-C(=O)-NH-, C_{1-6} 烷氧基, 多卤代 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷硫基, 多卤代 C_{1-6} 烷硫基, 芳氧基; R^1 为氢或 C_{1-6} 烷基, 且 $Z-R^4$ 如上定义;

b)



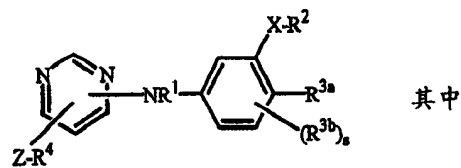
- 10 Z 为 C_{1-6} 亚烷基, C_{2-6} 亚烯基, -C(=O)-或-C(=S); 环 A 如上定义; R^4 为饱和的单环、二环或三环杂环; 部分饱和的单环、二环或三环杂环或芳族单环、二环或三环杂环; 该 R^4 代表的基团可任选被取代; R^1 为氢; 芳基; C_{1-6} 烷基羰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基羰基; 被甲酰基, C_{1-6} 烷基羰基, C_{1-6} 烷氧基羰基, C_{1-6} 烷基羰氧基取代的 C_{1-6} 烷基; 任选被
- 15 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基羰基; X 为直接键或 C_{1-6} 烷基; R^2 , R^3 和 s 如上定义;

c)

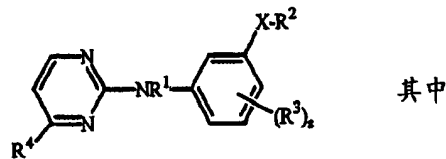


- X 为直接键, -O-, -S-, -C(=O)-NH-, -C(=O)-O-; R^2 为氢, CF_3 , C_{1-4} 烷基; R^3 为氢, 羟基, 卤素, CF_3 , C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷硫基, 氰基, 氨基, 氨基羰基, 羧基, C_{1-4} 烷氧基羰基; R^1 为氢或 C_{1-4} 烷基; R^4 , R^3 和 s 如上定义;

d)

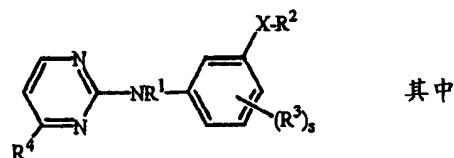


- R^4-Z 代表吡啶基- C_{1-10} 烷基或者 Z 为直接键, $-C_{1-6}$ 烷基-, $-NR^1-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-(C=O)-$, $-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-O-C_{1-4}$ 烷基-, $-NR^1-C_{1-4}$ 烷基-, $-S-C_{1-4}$ 烷基-, 且 R^4 为吡啶基, 嘧啶基, 咪唑基, 吡嗪基, 吡嗪基, 该 R^4 代表的基团可任选被取代; R^1 为氢, 芳基, C_{1-6} 烷基羰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基羰基; $X-R^2$ 为氢, 羟基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基, 氰基 C_{1-6} 烷基; R^{3a} 为卤素, C_{1-6} 烷基, 氰基, 硝基, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基或被氰基或氨基羰基取代的 C_{1-6} 烷基; R^{3b} 为羟基, 卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 氰基, 氨基羰基, 硝基, 氨基, 三卤代甲基, 三卤代甲氧基; s 为 0, 1 或 2;
- e)



- R^4 为 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 2-甲基-3-吡啶基, 4-甲基-3-吡啶基, 2-咪唑基, 5-甲基-2-咪唑基, 2,5-二甲基-3-咪唑基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 5-甲基-2-噻吩基, 2-吩噻嗪基, 4-吡嗪基, 2-苯并咪唑基, N-氧化-2-吡啶基, N-氧化-3-吡啶基, N-氧化-4-吡啶基, 1H-吡啶-2-基, 1H-吡啶-3-基, 1-甲基-1H-吡咯-2-基, 4-喹啉基, 碘化 1-甲基-吡啶翁-4-基; R^1 为氢或 C_{1-3} 烷基; $X-R^2$, R^3 和 s 如上定义;

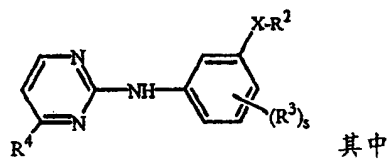
- 20 f)



R^1 为 N-甲基哌嗪基, 哌啶基, 咪唑基, 三唑基, 苯并咪唑基, 其中苯基可任选被 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基或卤素或三氟甲基取代的 4-苯基-哌嗪-1-基, 1H-咪唑-1-基 C_{1-3} 烷基, 1H-咪唑-1-基 C_{1-3} 烷氧基, 1H-

咪唑-1-基 C₁₋₃ 烷硫基, 吗啉基 C₁₋₃ 烷基, 吗啉基 C₁₋₃ 烷氧基, 吗啉基 C₁₋₃ 烷硫基; X 为直接键; R² 为氢, C₁₋₃ 烷基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 2-甲基-3-吡啶基, 4-甲基-3-吡啶基, 2-咪喃基, 5-甲基-2-咪喃基, 2,5-二甲基-3-咪喃基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 5-甲基-2-噻吩基, 2-吩嗪基, 4-吡嗪基, 2-苯并咪喃基, N-氧化-2-吡啶基, N-氧化-3-吡啶基, N-氧化-4-吡啶基, 1H-吡咯-2-基, 1H-吡咯-3-基, 1-甲基-1H-吡咯-2-基, 4-喹啉基, 碘化 1-甲基-吡啶翁-4-基; R³ 为氢, C₁₋₃ 烷基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 2-甲基-3-吡啶基, 4-甲基-3-吡啶基, 2-咪喃基, 5-甲基-2-咪喃基, 2,5-二甲基-3-咪喃基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 5-甲基-2-噻吩基, 2-吩嗪基, 4-吡嗪基, 2-苯并咪喃基, N-氧化-2-吡啶基, N-氧化-3-吡啶基, N-氧化-4-吡啶基, 1H-吡咯-2-基, 1H-吡咯-3-基, 1-甲基-1H-吡咯-2-基, 4-喹啉基, 碘化 1-甲基-吡啶翁-4-基; s 如上定义;

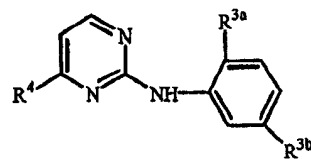
g)



15

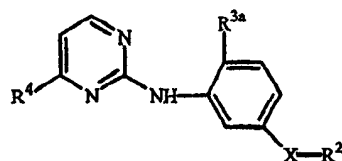
R⁴ 为被任选取代的饱和单环、二环或三环杂环(由 3-7 个原子组成)所取代的吡啶基, 且 X, R², R³ 和 s 如上定义;

h)



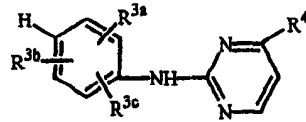
20 其中 R⁴ 为在 3 位被取代的 4-吡啶基; R^{3a} 为氢, 卤素, C₁₋₆ 烷氧基或 C₁₋₆ 烷基; R^{3b} 如上面 R³ 所定义;

i)



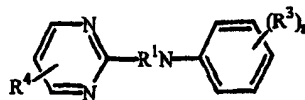
其中 R^1 为在 3 位被取代的 4-吡啶基; R^{3a} 为氢, 卤素, C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基; $X-R^2$ 如上定义;

j)



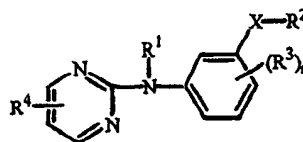
- 5 其中 R^{3a} 为卤素, 氰基, C_{1-4} 烷氧基, 多卤代 C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷硫基, C_{1-4} 烷基-S(=O)-, C_{1-4} 烷基-S(=O)₂-, C_{1-4} 烷基, 多卤代 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基羰基, 单-或二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基, 氨基羰基, 多卤代 C_{1-4} 烷硫基; R^{3b} 为氢, 卤素, 氰基, 硝基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 多卤代 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基羰基, C_{1-4} 烷基羰基; R^{3c} 为氢, 卤素或 C_{1-4} 烷基; R^4 为 2-咪喃基, 2-噻吩基或 3-噻吩基;

k)



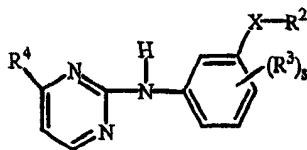
- 15 其中 R^4 为吡啶基, 嘧啶基, 噻唑基, 吡嗪基, 哒嗪基或咪唑基, 所述环各自任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素, 氰基, 氨基羰基, -C(=O)-O- R^4 , -C(=O)- R^4 , -S(=O)₂-NR^{4'}R^{4''}, NR^{4'}R^{4''}, -O- R^4 或任选被氟取代的 C_{1-6} 烷基, 其中 R^4 和 R^4'' 各自独立地代表氢或任选被单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基取代的 C_{1-6} 烷基; R^1 , R^3 和 s 如上定义;

1)



- 20 其中 R^4 为 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 2-甲基-3-吡啶基, 6-甲基-3-吡啶基, 2-咪喃基, 5-甲基-2-咪喃基, 2,5-二甲基-3-咪喃基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 5-甲基-2-噻吩基, 2-吩噻嗪基, 4-吡嗪基, 2-苯并咪喃基, N-氧化-2-吡啶基, N-氧化-3-吡啶基, N-氧化-4-吡啶基, 1H-吡啶-2-基, 1H-吡啶-3-基, 1-甲基-1H-吡咯-2-基, 4-喹啉基,
- 25 4-吡啶基甲基碘, 二甲氨基苯基; R^1 为氢或 C_{1-3} 烷基; s 为 1-3; X , R^2 和 R^3 如上定义。

m)



其中 R^4 为 4-吡嗪基, 1-甲基-1H-吡咯基, 任选被 C_{1-6} 烷基取代的吡啶基, 任选被 C_{1-6} 烷基取代的 N-氧化吡啶基; X 为 -O-, $-NR^1-C(=O)-O-$, $-NR^1-C(=O)-$, $-NR^1-C(=S)-$, $-NR^1-C(=O)-NR^1$, $-NR^1-C(=S)-NR^1$ -或直接键; R^2 为氟取代的 C_{1-10} 烷基, 任选取代的苯基或萘基, 任选取代的苯基 C_{1-6} 烷基, 由 3-10 个碳原子组成的饱和单环、二环或三环碳环, 由 3-10 个碳原子组成的部分饱和的单环、二环或三环, 被由 3-10 个碳原子组成的饱和单环、二环或三环碳环或由 3-10 个碳原子组成的部分饱和的单环、二环或三环碳环取代的 C_{1-6} 烷基, 含 1-3 个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-或 6-元杂环, 该 5-或 6-元杂环可与一个或两个苯基稠合, 被含 1-3 个杂原子的 5 或 6-元杂环取代的 C_{1-6} 烷基, 其中的杂原子选自 O、N 或 S, 并且该 5 或 6-元杂环可与一个或两个苯基稠合; R^3 为硝基; $R^7-C(=O)-NH-$; $R^{21}-C(=O)-NH-$; s 如上定义。

15 进一步优选的化合物为这些式 (I) 或 (I') 化合物, 其中施加下列限制之一:

- a) X 为直接键和 R^2 为氢;
- b) R^2 和 R^3 不能为氢;
- c) R^3 为氢;
- 20 d) Z 为直接键。

同样优选的化合物为这些式 (I) 或 (I') 化合物, 其中:

环 A 为吡啶基, 嘧啶基或吡嗪基, 特别是嘧啶基或吡嗪基。

其它优选的化合物为这些式 (I) 或 (I') 化合物, 其中:

环 A 为吡啶基, 嘧啶基或吡嗪基; 特别是嘧啶基或吡嗪基;

25 R^1 为氢; 芳基; 甲酰基; C_{1-6} 烷基羰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基羰基; 被甲酰基, C_{1-6} 烷基羰基, C_{1-6} 烷氧基羰基, C_{1-6} 烷基羰基取代的 C_{1-6} 烷基; 任选被 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基羰基;

X 为 $-NR^1-$; $-NH-NH-$; $-N=N-$; $-O-$; $-C(=O)-$; $-C(=S)-$; $-O-C(=O)-$; $-C(=O)-O-$; $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基; $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基; $-O-$

- C_{1-6} 烷基 $-C(=O)-$; $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基 $-O-$; $-O-C(=O)-NR^1-$; $-NR^1-$
 $C(=O)-O-$; $-O-C(=O)-C(=O)-$; $-C(=O)-NR^1-$; $-NR^1-C(=O)-$; $-$
 $C(=S)-NR^1-$, $-NR^1-C(=S)-$; $-NR^1-C(=O)-NR^1-$; $-NR^1-C(=S)-NR^1-$; $-$
 $NR^1-S(=O)-NR^1-$; $-NR^1-S(=O)_2-NR^1-$; $-C_{1-6}$ 烷基 $-C(=O)-NR^1-$; $-O-C_{1-6}$
5 烷基 $-C(=O)-NR^1-$; $-C_{1-6}$ 烷基 $-O-C(=O)-NR^1-$; $-C_{1-6}$ 烷基 $-$; $-O-C_{1-6}$ 烷基
 $-$; $-C_{1-6}$ 烷基 $-O-$; $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基 $-$; $-C_{1-6}$ 烷基 $-NR^1-$; $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基 $-NR^1-$;
 $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基 $-C_{3-7}$ 环烷基 $-$; $-C_{2-6}$ 链烯基 $-$; $-C_{2-6}$ 炔基 $-$; $-O-C_{2-6}$ 链烯基
 $-$; $-C_{2-6}$ 链烯基 $-O-$; $-NR^1-C_{2-6}$ 链烯基 $-$; $-C_{2-6}$ 链烯基 $-NR^1-$; $-NR^1-C_{2-6}$
链烯基 $-NR^1-$; $-NR^1-C_{2-6}$ 链烯基 $-C_{3-7}$ 环烷基 $-$; $-O-C_{2-6}$ 炔基 $-$; $-C_{2-6}$ 炔
10 基 $-O-$; $-NR^1-C_{2-6}$ 炔基 $-$; $-C_{2-6}$ 炔基 $-NR^1-$; $-NR^1-C_{2-6}$ 炔基 $-NR^1-$; $-NR^1-$
 C_{2-6} 炔基 $-C_{3-7}$ 环烷基 $-$; $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-O-$; $-O-C_{2-6}$ 链烯基 $-O-$; $-O-C_{2-6}$ 炔
基 $-O-$; $-CHOH-$; $-S-$; $-S(=O)-$; $-S(=O)_2-$; $-S(=O)-NR^1-$; $-$
 $S(=O)_2-NR^1-$; $-NR^1-S(=O)-$; $-NR^1-S(=O)_2-$; $-S-C_{1-6}$ 烷基 $-$; $-C_{1-6}$ 烷基
 $-S-$; $-S-C_{2-6}$ 链烯基 $-$; $-C_{2-6}$ 链烯基 $-S-$; $-S-C_{2-6}$ 炔基 $-$; $-C_{2-6}$ 炔基 $-S-$;
15 $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-S(=O)_2-$ 或直接键;

- Z 为直接键, C_{1-6} 亚烷基; C_{2-6} 亚烯基; C_{2-6} 亚炔基; $-O-$; $-O-C_{1-6}$
烷基 $-$; $-C(=O)-$; $-C(=O)-O-$; $-O-C(=O)-$; $-C(=S)-$; $-S(=O)-$; $-$
 $S(=O)_2-$; $-NR^1-$; $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基 $-$; $-NR^1-C(=O)-$; $-O-C(=O)-NR^1-$; $-NR^1-$
 $C(=O)-O-$; $-NR^1-C(=S)-$; $-S(=O)-NR^1-$; $-S(=O)_2-NR^1-$; $-NR^1-$
20 $S(=O)-$; $-NR^1-S(=O)_2-$; $-NR^1-C(=O)-NR^1-$; $-NR^1-C(=S)-NR^1-$; $-NR^1-$
 $S(=O)-NR^1-$; $-NR^1-S(=O)_2-NR^1-$;

- R^2 为氢, C_{1-10} 烷基, C_{2-10} 链烯基, C_{2-10} 炔基, R^{20} , 可能的话, 该 R^2
表示的各基团可任选被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代:
 $=S$; $=O$; R^{15} ; 羟基; 卤素; 硝基; 氰基; $R^{15}-O-$; SH ; $R^{15}-S-$; 甲酰基;
25 羧基; $R^{15}-C(=O)-$; $R^{15}-O-C(=O)-$; $R^{15}-C(=O)-O-$; $R^{15}-O-C(=O)-O-$;
 $-SO_3H$; $R^{15}-S(=O)-$; $R^{15}-S(=O)_2-$; R^5R^6N ; $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷基; $R^5R^6N-C_{3-7}$
环烷基; $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷氧基; $R^5R^6N-C(=O)-$; $R^5R^6N-C(=S)-$; R^5R^6N-
 $C(=O)-NH-$; $R^5R^6N-C(=S)-NH-$; $R^5R^6N-S(=O)_n-$; $R^5R^6N-S(=O)_n-NH-$;
 $R^{15}-C(=S)-$; $R^{15}-C(=O)-NH-$; $R^{15}-O-C(=O)-NH-$; $R^{15}-S(=O)_n-NH-$;
30 $R^{15}-O-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-C(=S)-NH-$; $R^{15}-O-C(=S)-NH-$; $R^{17}R^{18}N-Y_{1a}-$;
 $R^{17}R^{18}N-Y_2-NR^{16}-Y_1-$; $R^{15}-Y_2-NR^{19}-Y_1-$; $H-Y_2-NR^{19}-Y_1-$;

R^3 为氢; 羟基; 卤素; C_{1-6} 烷基; 被氰基, 羟基或 $-C(=O)R^7$ 取代的

C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; 被一个或多个卤原子或氰基取代的 C_{2-6} 链烯基;
 C_{2-6} 炔基; 被一个或多个卤原子或氰基取代的 C_{2-6} 炔基; C_{1-6} 烷硫基; C_{1-6}
 烷氧基羰基; C_{1-6} 烷基羰氧基; 羧基; 氰基; 硝基; 氨基; 单-或二(C_{1-6}
 烷基)氨基; 多卤代 C_{1-6} 烷基; 多卤代 C_{1-6} 烷硫基; R^{21} ; $R^{21}-C_{1-6}$ 烷基;
 5 $R^{21}-O-$; $R^{21}-S-$; $R^{21}-C(=O)-$; $R^{21}-S(=O)_p-$; $R^7-S(=O)_p-$; $R^7-S(=O)_p-$
 $NH-$; $R^{21}-S(=O)_p-NH-$; $R^7-C(=O)-$; $-NHC(=O)H$; $-C(=O)NHNH_2$; R^7-
 $C(=O)-NH-$; $R^{21}-C(=O)-NH-$; $-C(=NH)R^7$; $-C(=NH)R^{21}$;

R^4 为四氢呋喃基, 二氢呋喃基, 吡咯啉基, 吡咯烷基, 咪唑基,
 咪唑啉基, 咪唑烷基, 噁唑基, 噻啉基, 吡啉基, 哌啉基, 哌嗪基, 哒
 10 嗪基, 三嗪基, 吗啉基, 二氧戊环基或二噁烷基, 可能的话, 所述杂环
 各自任选被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代: $=S$; $=O$; R^{15} ;
 羟基; 卤素; 硝基; 氰基; $R^{15}-O-$; SH ; $R^{15}-S-$; 甲酰基; 羧基; $R^{15}-$
 $C(=O)-$; $R^{15}-O-C(=O)-$; $R^{15}-C(=O)-O-$; $R^{15}-O-C(=O)-O-$; $-SO_3H$;
 $R^{15}-S(=O)-$; $R^{15}-S(=O)_2-$; R^5R^6N ; $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷基; $R^5R^6N-C_{3-7}$ 环烷基;
 15 $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷氧基; $R^5R^6N-C(=O)-$; $R^5R^6N-C(=S)-$; $R^5R^6N-C(=O)-NH-$;
 $R^5R^6N-C(=S)-NH-$; $R^5R^6N-S(=O)_n-$; $R^5R^6N-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-C(=S)-$;
 $R^{15}-C(=O)-NH-$; $R^{15}-O-C(=O)-NH-$; $R^{15}-S(=O)_n-NH-$; $R^{15}-O-S(=O)_n-$
 $NH-$; $R^{15}-C(=S)-NH-$; $R^{15}-O-C(=S)-NH-$; $R^{17}R^{18}N-Y_{1a}-$; $R^{17}R^{18}N-Y_2-$
 $NR^{16}-Y_1-$; $R^{15}-Y_2-NR^{19}-Y_1-$; $H-Y_2-NR^{19}-Y_1-$;

20 R^5 和 R^6 各自独立地为氢, R^8 , $-Y_1-NR^9-Y_2-NR^{10}R^{11}$, $-Y_1-NR^9-Y_1-R^8$,
 $-Y_1-NR^9R^{10}$; 或

R^{5a} 和 R^{6a} 各自独立地为氢, C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基或 C_{2-6} 炔基, 代表
 R^{5a} 和 R^{6a} 的所述各基团可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基
 取代;

25 R^5 和 R^6 可以与它们所连接的氮一起形成 3-8 元饱和或部分饱和的
 单杂环, 或形成 4-8 元的芳族单杂环, 所述杂环各自可任选被一个或
 多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代, 或者所述杂环各自可任选与苯
 环稠合, 其中所述苯环任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基
 取代;

30 R^7 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基, 氨基, 单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基或多卤
 代 C_{1-6} 烷基;

R^8 为 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 炔基; 饱和的单环、二环或三环碳

环；部分饱和的单环、二环或三环碳环；芳香性的单环、二环或三环碳环；饱和的单环、二环或三环杂环；部分饱和的单环、二环或三环杂环；芳族单环、二环或三环杂环；被饱和的单环、二环或三环碳环或被部分饱和的单环、二环或三环碳环或被芳香性的单环、二环或三环碳环或被饱和的单环、二环或三环杂环或被部分饱和的单环、二环或三环杂环或被芳族单环、二环或三环杂环取代的 C_{1-6} 烷基；该 R^8 表示的各基团可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为氢或 R^8 ；

R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 中的任意两个可一起表示 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基，从而与它们所连接的氮原子一起形成 3-8 元的饱和或部分饱和的单杂环或 4-8 元的芳族单杂环；所述杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为氢； R^{15} ；羟基；卤素；硝基；氰基； $R^{15}-O-$ ； SH ； $R^{15}-S-$ ；甲酰基；羧基； $R^{15}-C(=O)-$ ； $R^{15}-O-C(=O)-$ ； $R^{15}-C(=O)-O-$ ； $R^{15}-O-C(=O)-O-$ ； $-SO_3H$ ； $R^{15}-S(=O)-$ ； $R^{15}-S(=O)_2-$ ； $R^{15}R^{16}N-S(=O)-$ ； $R^{15}R^{16}N-S(=O)_2-$ ； $R^{17}R^{18}N-Y_1-$ ； $R^{17}R^{18}N-Y_2-NR^{16}-Y_1-$ ； $R^{15}-Y_2-NR^{19}-Y_1-$ ； $H-Y_2-NR^{19}-Y_1-$ ；氧代，或者

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 中的任意两个可一起表示 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基，从而与它们所连接的原子一起形成 3-8 元饱和或部分饱和的单碳环或单杂环或形成 4-8 元的芳族单碳环或单杂环；或者

R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 中的任意两个可一起表示 $-O-(CH_2)_r-O-$ ，从而与它们所连接的原子一起形成饱和、部分饱和或芳香性的 4-8 元单碳环或单杂环；

R^{15} 为 C_{1-6} 烷基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 炔基；饱和的单环、二环或三环碳环；部分饱和的单环、二环或三环碳环；芳香性的单环、二环或三环碳环；饱和的单环、二环或三环杂环；部分饱和的单环、二环或三环杂环；芳族单环、二环或三环杂环；被饱和的单环、二环或三环碳环或被部分饱和的单环、二环或三环碳环或被芳香性的单环、二环或三环碳环或被饱和的单环、二环或三环杂环或被部分饱和的单环、二环或三环杂环或被芳族单环、二环或三环杂环取代的 C_{1-6} 烷基；该 R^{15} 表示的各基团可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；或者所述各碳环或杂环可任选与苯环稠合，其中所述苯环任选被一个

或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地为氢或 R^{15} ；或者

R^{17} 与 R^{18} ，或 R^{15} 与 R^{19} 可一起形成 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基，从而形成 3-8 元饱和或部分饱和的单杂环或形成 4-8 元的芳族单杂环；

5 所述杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；或者

R^{17} 和 R^{18} 与 R^{15} 一起可表示 C_{1-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚烯基，从而与它们所连接的氮原子一起形成 3-8 元饱和或部分饱和的单杂环或形成 4-8 元的芳族单杂环；所述各杂环可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

10

R^{20} 为饱和的单环、二环或三环碳环；部分饱和的单环、二环或三环碳环；芳香性的单环、二环或三环碳环；饱和的单环、二环或三环杂环；部分饱和的单环、二环或三环杂环；或芳族单环、二环或三环杂环；

15

R^{21} 为饱和的单环、二环或三环碳环；部分饱和的单环、二环或三环碳环；芳香性的单环、二环或三环碳环；饱和的单环、二环或三环杂环；部分饱和的单环、二环或三环杂环；芳族单环、二环或三环杂环；该 R^{21} 代表的碳环或杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代；

20

Y_{1a} 为 $-Y_3-S(=O)-Y_4-$ ； $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$ ； $-Y_3-C(=O)-Y_4-$ ； $-Y_3-C(=S)-Y_4-$ ； $-Y_3-O-Y_4-$ ； $-Y_3-S-Y_4-$ ； $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$ 或 $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$ ；

Y_1 或 Y_2 各自独立地为直接键， $-Y_3-S(=O)-Y_4-$ ； $-Y_3-S(=O)_2-Y_4-$ ； $-Y_3-C(=O)-Y_4-$ ； $-Y_3-C(=S)-Y_4-$ ； $-Y_3-O-Y_4-$ ； $-Y_3-S-Y_4-$ ； $-Y_3-O-C(=O)-Y_4-$ 或 $-Y_3-C(=O)-O-Y_4-$ ；

25

Y_3 或 Y_4 各自独立地为直接键， C_{1-6} 亚烷基， C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基；

n 为 1 或 2；

m 为 1 或 2；

p 为 1 或 2；

30

r 为 1-5；

s 为 1-3；

芳基是指苯基或被一个、两个、三个、四个或五个各自独立选自

以下的取代基所取代的苯基：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-6} 烷基和多卤代 C_{1-6} 烷氧基；

条件是 $-X-R^2$ 和/或 R^3 不能为氢；以及

条件是当环 A 代表嘧啶基时 R^4 不能为任选取代的吡啶基。

5 另一些优选的化合物为这些式 (I) 或 (I') 化合物，其中：

环 A 为吡啶基，嘧啶基或哒嗪基；特别是嘧啶基或哒嗪基；

R^1 为氢；芳基；甲酰基； C_{1-6} 烷基羰基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基羰基；被甲酰基， C_{1-6} 烷基羰基， C_{1-6} 烷氧基羰基， C_{1-6} 烷基羰氧基取代的 C_{1-6} 烷基；任选被 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基羰基；

10 X 为 $-NR^1-$ ； $-O-$ ； $-C(=O)-$ ； $-O-C(=O)-$ ； $-C(=O)-O-$ ； $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基； $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基； $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-C(=O)-$ ； $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基 $-O-$ ； $-O-C(=O)-NR^1-$ ； $-NR^1-C(=O)-O-$ ； $-C(=O)-NR^1-$ ； $-NR^1-C(=O)-$ ； $-C_{1-6}$ 烷基 $-$ ； $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-$ ； $-C_{1-6}$ 烷基 $-O-$ ； $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基 $-$ ； $-C_{1-6}$ 烷基 $-NR^1-$ ； $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基 $-NR^1-$ ； $-C_{2-6}$ 链烯基 $-$ ； $-C_{2-6}$ 炔基 $-$ ； $-O-C_{2-6}$ 链烯基 $-$ ； $-C_{2-6}$ 链烯基 $-O-$ ； $-NR^1-C_{2-6}$ 链烯基 $-$ ； $-C_{2-6}$ 链烯基 $-NR^1-$ ； $-NR^1-C_{2-6}$ 链烯基 $-NR^1-$ ； $-O-C_{2-6}$ 炔基 $-$ ； $-C_{2-6}$ 炔基 $-O-$ ； $-NR^1-C_{2-6}$ 炔基 $-$ ； $-C_{2-6}$ 炔基 $-NR^1-$ ； $-NR^1-C_{2-6}$ 炔基 $-NR^1-$ ； $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-O-$ ； $-O-C_{2-6}$ 链烯基 $-O-$ ； $-O-C_{2-6}$ 炔基 $-O-$ ； $-CHOH-$ ； $-S-$ ； $-S(=O)-$ ； $-S(=O)_2-$ ； $-S(=O)-NR^1-$ ； $-S(=O)_2-NR^1-$ ； $-NR^1-S(=O)-$ ； $-NR^1-S(=O)_2-$ ； $-S-C_{1-6}$ 烷基 $-$ ； $-C_{1-6}$ 烷基 $-S-$ ； $-S-C_{2-6}$ 链烯基 $-$ ； $-C_{2-6}$ 链烯基 $-S-$ ； $-S-C_{2-6}$ 炔基 $-$ ； $-C_{2-6}$ 炔基 $-S-$ ；或直接键；

Z 为直接键， C_{1-6} 亚烷基； C_{2-6} 亚烯基； C_{2-6} 亚炔基； $-O-$ ； $-O-C_{1-6}$ 烷基 $-$ ； $-C(=O)-$ ； $-C(=O)-O-$ ； $-O-C(=O)-$ ； $-S(=O)-$ ； $-S(=O)_2-$ ； $-NR^1-$ ； $-NR^1-C_{1-6}$ 烷基 $-$ ； $-NR^1-C(=O)-$ ； $-O-C(=O)-NR^1-$ ； $-NR^1-C(=O)-O-$ ； $-S(=O)-NR^1-$ ； $-S(=O)_2-NR^1-$ ； $-NR^1-S(=O)-$ ； $-NR^1-S(=O)_2-$ ；

25 R^2 为氢， C_{1-10} 烷基， C_{2-10} 链烯基， C_{2-10} 炔基， R^{20} ，可能的话，该 R^2 表示的各基团可任选被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代： $=O$ ； R^{15} ；羟基；卤素；硝基；氰基； $R^{15}-O-$ ；SH； $R^{15}-S-$ ；甲酰基；羧基； $R^{15}-C(=O)-$ ； $R^{15}-O-C(=O)-$ ； $R^{15}-C(=O)-O-$ ； $R^{15}-O-C(=O)-O-$ ； $-SO_3H$ ； $R^{15}-S(=O)-$ ； $R^{15}-S(=O)_2-$ ； R^5R^6N ； $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷基； $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷氧基； $R^5R^6N-C(=O)-$ ； $R^5R^6N-S(=O)_n-$ ； $R^5R^6N-S(=O)_n-NH-$ ； $R^{15}-C(=O)-NH-$ ；

5 R^3 为氢; 羟基; 卤素; C_{1-6} 烷基; 被氰基, 羟基或 $-C(=O)R^7$ 取代的 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; 被一个或多个卤原子或氰基取代的 C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 炔基; 被一个或多个卤原子或氰基取代的 C_{2-6} 炔基; C_{1-6} 烷硫基; C_{1-6} 烷氧基羰基; C_{1-6} 烷基羰氧基; 羧基; 氰基; 硝基; 氨基; 单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基; 多卤代 C_{1-6} 烷基; 多卤代 C_{1-6} 烷硫基; R^{21} ; $R^{21}-C_{1-6}$ 烷基; $R^{21}-O-$; $R^{21}-S-$; $R^{21}-C(=O)-$; $R^{21}-S(=O)_p-$; $R^7-S(=O)_p-$; $R^7-C(=O)-$; $-NHC(=O)H$; $-C(=O)NHNH_2$; $R^7-C(=O)-NH-$; $R^{21}-C(=O)-NH-$; $-C(=NH)R^7$; $-C(=NH)R^{21}$;

10 R^4 为四氢吡喃基, 二氢吡喃基, 吡咯啉基, 吡咯烷基, 咪唑基, 咪唑啉基, 咪唑烷基, 噁唑基, 噻啉基, 吡啶基, 哌啶基, 哌嗪基, 哒嗪基, 三嗪基, 吗啉基, 二氧戊环基或二噁烷基, 可能的话, 所述杂环各自任选被一个或多个各自独立选自以下的取代基取代: $=O$; R^{15} ; 羟基; 卤素; 硝基; 氰基; $R^{15}-O-$; SH ; $R^{15}-S-$; 甲酰基; 羧基; $R^{15}-C(=O)-$; $R^{15}-O-C(=O)-$; $R^{15}-C(=O)-O-$; $R^{15}-O-C(=O)-O-$; $-SO_3H$; $R^{15}-S(=O)-$;
15 $R^{15}-S(=O)_2-$; R^5R^6N ; $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷基; $R^5R^6N-C_{1-6}$ 烷氧基; $R^5R^6N-C(=O)-$; $R^5R^6N-S(=O)_n-$; $R^{15}-C(=O)-NH-$;

R^5 和 R^6 各自独立地为氢或 R^8 ;

20 R^{5a} 和 R^{6a} 各自独立地为氢, C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基或 C_{2-6} 炔基, R^{5a} 和 R^{6a} 所代表的这些基团各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代;

R^7 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基, 氨基, 单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基或多卤代 C_{1-6} 烷基;

25 R^8 为 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 炔基; 饱和的单环、二环或三环碳环; 部分饱和的单环、二环或三环碳环; 芳香性的单环、二环或三环碳环; 饱和的单环、二环或三环杂环; 部分饱和的单环、二环或三环杂环; 芳族单环、二环或三环杂环; 被饱和的单环、二环或三环碳环或被部分饱和的单环、二环或三环碳环或被芳香性的单环、二环或三环碳环或被饱和的单环、二环或三环杂环或被部分饱和的单环、二环或三环杂环或被芳族单环、二环或三环杂环取代的 C_{1-6} 烷基; 该 R^8 表示的各基团可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代;

30 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为氢; R^{15} ; 羟基; 卤素; 硝基; 氰基; $R^{15}-O-$; SH ; $R^{15}-S-$; 甲酰基; 羧基; $R^{15}-C(=O)-$; $R^{15}-O-C(=O)-$; $R^{15}-C(=O)-$

$O-$; $R^{15}-O-C(=O)-O-$; $-SO_3H$; $R^{15}-S(=O)-$; $R^{15}-S(=O)_2-$; $R^{15}R^{16}N-S(=O)-$;
 $R^{15}R^{16}N-S(=O)_2-$;

R^{15} 为 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 炔基; 饱和的单环、二环或三环
 5 碳环; 部分饱和的单环、二环或三环碳环; 芳香性的单环、二环或三
 环碳环; 饱和的单环、二环或三环杂环; 部分饱和的单环、二环或三
 环杂环; 芳族单环、二环或三环杂环; 被饱和的单环、二环或三环碳
 环或被部分饱和的单环、二环或三环碳环或被芳香性的单环、二环或
 三环碳环或被饱和的单环、二环或三环杂环或被部分饱和的单环、二
 10 环或三环杂环或被芳族单环、二环或三环杂环取代的 C_{1-6} 烷基; 该 R^{15}
 表示的各基团可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 的取代基取代;

R^{16} 为氢或 R^{15} ;

R^{20} 为饱和的单环、二环或三环碳环; 部分饱和的单环、二环或三
 15 环碳环; 芳香性的单环、二环或三环碳环; 饱和的单环、二环或三环
 杂环; 部分饱和的单环、二环或三环杂环; 或芳族单环、二环或三环
 杂环;

R^{21} 为饱和的单环、二环或三环碳环; 部分饱和的单环、二环或三
 环碳环; 芳香性的单环、二环或三环碳环; 饱和的单环、二环或三环
 杂环; 部分饱和的单环、二环或三环杂环; 芳族单环、二环或三环杂
 环; 该 R^{21} 代表的碳环或杂环各自可任选被一个或多个选自 R^{12} 、 R^{13} 和
 20 R^{14} 的取代基取代;

n 为 1 或 2;

m 为 1 或 2;

p 为 1 或 2;

s 为 1-3;

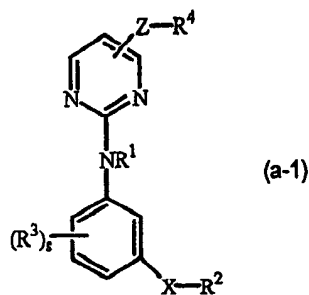
25 芳基是指苯基或被一个、两个、三个、四个或五个各自独立选自
 以下的取代基所取代的苯基: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、
 氰基、硝基、多卤代 C_{1-6} 烷基和多卤代 C_{1-6} 烷氧基;

条件是 $-X-R^2$ 和/或 R^3 不能为氢; 以及

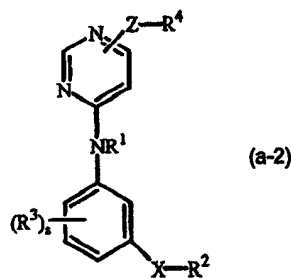
条件是当环 A 代表嘧啶基时 R^4 不能为任选取代的吡啶基。

30 进一步优选这些式 (I) 或 (I') 化合物, 其中所述化合物为选自下列
 各式之一的化合物:

1)



2)



同样还优选这些式(a-1)的化合物, 其中使用一个或者(可能的的
5 话)多个, 优选所有下列的限制:

(a) s 为 1, 且所述 R^3 取代基位于 NR^1 连接基的对位;

(b) s 为 1, 所述 R^3 取代基位于 NR^1 连接基的对位, 且不为 C_{1-6} 烷
氧基或多卤代 C_{1-6} 烷氧基;

(c) X 不为直接键或 C_{1-6} 烷基;

10 (d) Z 不为 S ;

(e) $X-R^2$ 不能为羟基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 三卤代甲基, 三卤
代甲氧基, 氰基 C_{1-6} 烷基, 氨基羰基;

(f) R^4 为任选取代的具有至少两个氮原子的 5 元杂环;

15 (g) R^2 不能为氢, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, C_{2-6} 炔基, 且 X 不能为 O ,
 S , $C(=O)$, $S(=O)$, $S(=O)_2$, $-NH-S(=O)$, $-NH-S(=O)_2-$, $-NH-C(=O)-$;

(h) R^2 不能为氢。

同样还优选这些式(a-2)化合物, 其中使用一个或者多个(优选所有
有个)下列的限制:

(a) X 不能为直接键或 C_{1-6} 烷基;

20 (b) R^2 不能为氢, 三氟甲基或 C_{1-4} 烷基;

(c) $X-R^2$ 不能为羟基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 三卤代甲基, 三卤
代甲氧基, 氰基 C_{1-6} 烷基, 氨基羰基;

(d) R^4 为任选取代的 5 元杂环。

进一步令人感兴趣的化合物为这些式 (I), (I'), (a-1) 或 (a-2) 的化合物, 其中 R^4 为任选取代的 5 元杂环, 特别是任选取代的咪唑基或任选取代的三唑基和/或其中 Z 为直接键。

5 特别优选的式 (I) 或 (I') 化合物选自:

N^2 -(1H-吡唑-5-基)- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-嘧啶二胺;

4-[4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-嘧啶基]氨基]-2-(苯基甲氧基)苄腈;

4-[N-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-嘧啶基]氨基]-苄腈;

10 其 N-氧化物、可药用的加成盐、季铵和立体化学异构体。

其它优选的式 (I) 或 (I') 化合物选自:

N^2 -(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-嘧啶二胺;

15 N^2 -(3H-苯并咪唑-5-基)- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-嘧啶二胺;

N^2 -(5-溴-吡啶-2-基)- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-嘧啶二胺;

N^2 -(6-甲氧基-吡啶-3-基)- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-嘧啶二胺;

N^2 -苯并噻唑-6-基)- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-嘧啶二胺;

20 N^2 -(1H-吡唑-5-基)- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-嘧啶二胺;

N^2 -(1H-苯并三唑-5-基)- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-嘧啶二胺;

N^2 -苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-嘧啶二胺;

25 N^2 -(6-氯吡啶-3-基)- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-嘧啶二胺;

N^2 -(1H-咪唑-5-基)- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-嘧啶二胺;

N^2 -噻啉-6-基)- N^4 -(2,4,6-三甲基苯基)-2,4-嘧啶二胺;

4-[4-[(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-氨基]-嘧啶-2-基氨基]-苄腈;

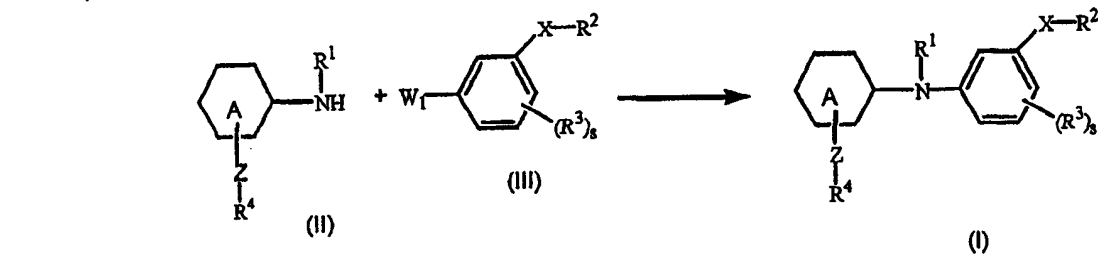
30 4-[4-[(噻啉-3-基甲基)-氨基]-嘧啶-2-基氨基]-苄腈;

4-[4-[(咪喃-2-基甲基)-氨基]-嘧啶-2-基氨基]-苄腈;

4-[4-[(噻吩-2-基甲基)-氨基]-嘧啶-2-基氨基]-苄腈;

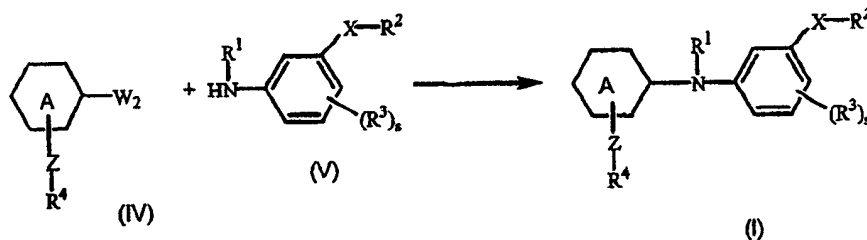
其 N-氧化物、可药用的加成盐、季铵和立体化学异构体。

式(I)化合物可以按下所述制备：在适当溶剂例如 N,N-二甲基乙酰胺、乙腈、四氢呋喃、水、醇(如甲醇、乙醇、异丙醇)等溶剂存在下，并任选在适当酸例如盐酸等存在下，使式(II)中间体与式(III)中间体反应，其中 W_1 代表适当离去基团，例如卤原子(如氯、溴等)。

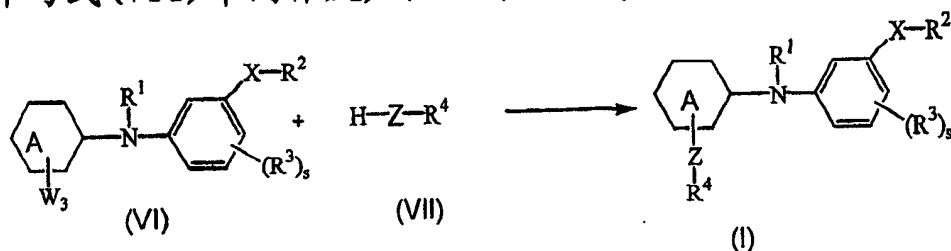


另一方面，上述反应也可以在适当溶剂如甲苯、适当催化剂如三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、适当配体如 2,2-双(二苯膦基)-1,1'-联萘、和适当碱如叔丁醇钠存在下进行。

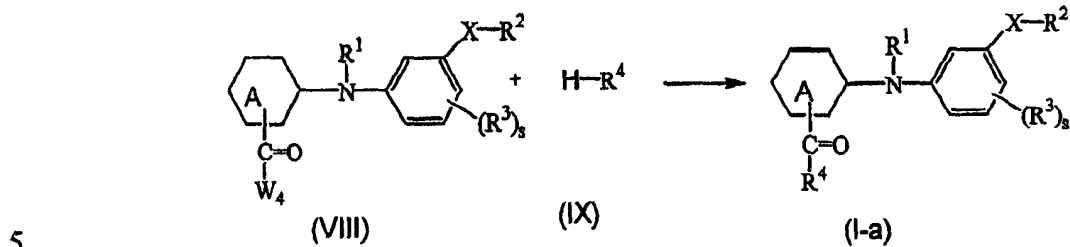
10 式(I)化合物的制备也可以按下所述进行，即在适当溶剂如甲苯、适当催化剂如三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、适当配体例如 2,2-双(二苯膦基)-1,1'-联萘和适当碱如叔丁醇钠存在下，使其中 W_2 代表适当离去基团(例如卤原子如氯等)的式(IV)中间体与式(V)中间体反应。



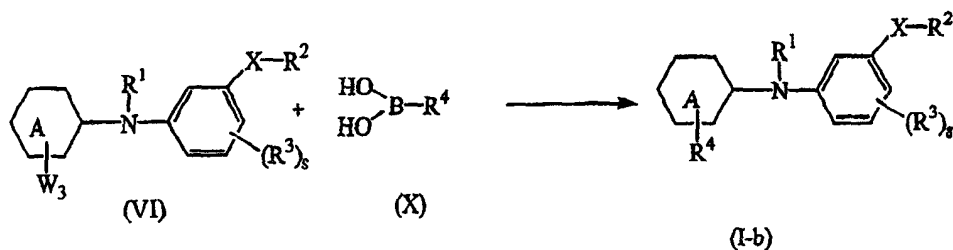
15 在适当溶剂如 1,4-二噁烷或醇(如甲醇、乙醇、丙醇等)，或水存在下，并在任选存在适当酸如盐酸等、或适当碱如 N,N-二异丙基乙胺的情形下，通过其中 W_3 代表适当离去基团如卤原子(如氯等)的式(VI)中间体与式(VII)中间体反应，也可以制得式(I)化合物。



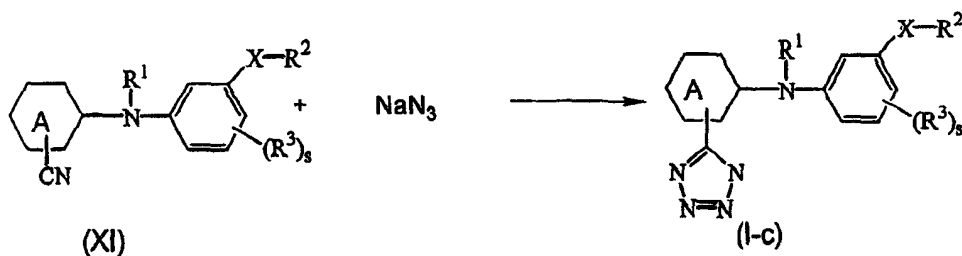
在适当溶剂如醇(例如甲醇、乙醇等)存在下,通过式(VIII)中间体[其中 W_1 代表适当离去基团,如卤原子(例如氯等),或醇化物(如甲醇化物、乙醇化物等)]与式(IX)中间体反应,可以制备其中 Z 为 $C(=O)$ 的式(I)化合物,该化合物用式(I-a)表示。



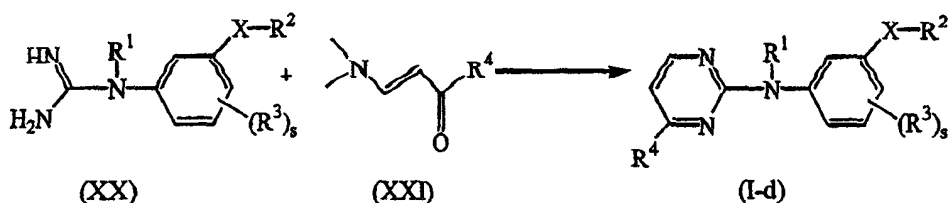
其中 Z 为直接键的式(I)化合物[即式(I-b)所示化合物]可以由式(VI)中间体与式(X)中间体反应制备,该反应是在适当催化剂如四(三苯膦)钯、合适的碱(如碳酸钠)和适当溶剂如乙腈和水存在下进行。



10 其中 Z 为直接键和 R^4 代表 5-四唑基的式(I)化合物,即式(I-c)所示的化合物,可以通过式(XI)中间体与叠氮化钠在适当盐如 N,N -二乙基乙胺盐酸盐和适当溶剂如 1-甲基-2-吡咯烷酮存在下反应来制备。



15 其中 Z 为直接键,环 A 为 2 位带有 NR^1 连接基的嘧啶基的式(I)化合物[即式(I-d)所示化合物]可由式(XX)中间体与式(XXI)中间体在适当溶剂如 N,N -二甲基甲酰胺和适当碱如乙醇钠存在下反应进行制备。



在上述反应中,如果式(I-d)化合物中的 R^1 代表被氨基或氨基羰基取代的杂环,则式(XXI)中间体中的 R^1 可代表被 $-N=CH-N(CH_3)_2$ 或 $-C(=O)-N=CH-N(CH_3)_2$ 取代的杂环。

5 在这种方法及后面的制备中,反应产物可以从反应介质中分离出来,如有必要,可以按照本领域公知的方法如萃取、结晶、蒸馏、研制和层析进一步纯化。

式(I)化合物可进一步按照本领域公知的基团转化反应通过式(I)化合物的相互转化制得。

10 利用本领域已知的将三价氮转化成其N-氧化物形式的方法,可以将式(I)化合物转化为相应的N-氧化物形式。所述N-氧化反应一般是通过式(I)物质与适当有机或无机过氧化物反应来进行。合适的无机过氧化物包括例如过氧化氢,碱金属或碱土金属的过氧化物如过氧化钠、过氧化钾;合适的有机过氧化物可包括过氧酸,例如过苯甲酸或卤代过苯甲酸,例如3-氯过苯甲酸,过氧链烷酸如过乙酸,烷基过氧化氢如叔丁基过氧化氢。适宜的溶剂例如水、低级醇如乙醇等,烃类如甲苯,酮如2-丁酮,卤代烃如二氯甲烷,以及此等溶剂的混合物。

15 任选在适当催化剂例如四(三苯膦)钨和合适溶剂如N,N-二甲基乙酰胺或N,N-二甲基甲酰胺存在下,通过与适宜的氰基引入剂如氰化钠或CuCN反应,可以将其中 R^3 为卤素,或者其中 R^2 被卤素取代的式(I)化合物转化成其中 R^3 为氰基或其中 R^2 被氰基取代的式(I)化合物。在适当酸如盐酸存在下,通过与HCOOH反应,其中 R^3 为氰基或其中 R^2 被氰基取代的式(I)化合物可进一步转化成其中 R^3 为氨基羰基或其中 R^2 被氨基羰基取代的式(I)化合物。其中 R^3 为氰基或其中 R^2 被氰基取代的式(I)化合物也可以在氯化铵和N,N-二甲基乙酰乙酰胺存在下与叠氮化钠反应,而进一步转化为其中 R^3 为四唑基或其中 R^2 被四唑基取代的式(I)化合物。

在适当溶剂例如1,4-二噁烷存在下,通过与硫化钠反应,也可以将其中 R^2 被卤素取代的式(I)化合物转化成其中 R^2 被巯基取代的式(I)化合物。

30 在适当溶剂如二甲亚砷存在下,通过与式碱金属 $^+S-C_{1-6}$ 烷基,例如 $Na^+ ^-S-C_{1-6}$ 烷基的试剂反应,也可以将其中 R^2 被卤素取代的式(I)化合物转化成其中 R^2 被 C_{1-6} 烷硫基取代的式(I)化合物。后一化合物通

过在适当溶剂如醇(例如乙醇)存在下与合适的氧化剂如过氧化物(例如3-氯过苯甲酸)反应,可以进一步转化为其中 R^2 被 C_{1-6} 烷基-S(=O)-取代的式(I)化合物。

5 在适当溶剂如醇(譬如甲醇)存在下,通过与醇盐例如 $LiOC_{1-6}$ 烷基反应,也可以将其中 R^3 为卤素或其中 R^2 被卤素取代的式(I)化合物转化成其中 R^3 为 C_{1-6} 烷氧基或其中 R^2 被 C_{1-6} 烷氧基取代的式(I)化合物。

通过在适当的反应惰性溶剂例如二甲亚砜中与合适的羧酸盐如乙酸钠反应,进而用合适的碱(如吡啶)和乙酰氯处理所得反应产物,可以将其中 R^3 为卤素或其中 R^2 被卤素取代的式(I)化合物转化成其中 R^3 为羟基或其中 R^2 被羟基取代的式(I)化合物。

10 在适当碱例如氢氧化钠、碳酸钾、氯化钠和适当溶剂如1,4-二噁烷、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺存在下,通过与H-L反应,可以将中 R^3 为卤素或其中 R^2 被卤素取代的式(I)化合物转化为这些式(I)化合物,其中 R^3 为饱和的单环、二环或三环碳环;部分饱和的单环、15 二环或三环碳环;芳香性的单环、二环或三环碳环;饱和的单环、二环或三环杂环;部分饱和的单环、二环或三环杂环;芳族单环、二环或三环杂环,或其中 R^2 被饱和的单环、二环或三环碳环;部分饱和的单环、二环或三环碳环;芳香性的单环、二环或三环碳环;饱和的单环、二环或三环杂环;部分饱和的单环、二环或三环杂环;芳族单环、20 二环或三环杂环取代,所述取代基由-L表示。

在适当溶剂如环丁砜存在下,通过与合适的氟化物盐如氟化钾反应,可以将其中 R^3 为氟或其中 R^2 被氟取代的式(I)化合物转化为其中 R^3 为氟或其中 R^2 被氟取代的式(I)化合物。

25 在适当溶剂如N,N-二甲基乙酰胺或N,N-二甲基甲酰胺存在下,并任选在适当碱如N,N-二异丙基乙胺存在下,通过与H-X- R^2 反应,可以将其中-X- R^2 为氢和其中 R^3 取代基位于 NR^1 连接基的间位并且为卤素的式(I)化合物转化为这些式(I)化合物,其中所述 R^3 取代基被X- R^2 置换,其中当 R^2 为氢时X不能为直接键。

30 在适当脱烷基化剂(如三溴硼烷)和适当溶剂如二氯甲烷存在下,对其中 R^2 被 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基取代的式(I)化合物进行脱烷基化,从而转化成其中 R^2 被羟基 C_{1-6} 烷基取代的式(I)化合物。

任选在适当酸如盐酸存在下,以及在有适当溶剂如醇(例如甲

醇)、四氢呋喃、N,N-二异丙基乙胺存在下,通过与适宜的试剂如氨、 $\text{NH}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$, $\text{AlCH}_3[\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2]\text{Cl}$ 反应,可以将其中 R^3 或 X-R^2 为 C_{1-6} 烷氧基羰基,或其中 R^2 被 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的式(I)化合物转化为这些式(I)化合物,其中 R^3 或 X-R^2 为氨基羰基,或其中 R^2 被氨基羰基或单-或二(C_{1-6} 烷基)氨基羰基取代。

在适当溶剂如四氢呋喃、水、乙腈、氯仿存在下,并任选在适宜碱如 N,N-二乙基乙胺存在下,通过与适当卤化剂例如 Br_2 或 1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷双[四氟硼酸盐]反应,可以将其中 R^3 为氢或其中 R^2 是未取代的式(I)化合物转化为其中 R^3 为卤素或其中 R^2 被卤素取代的化合物。

其中 R^3 或 -X-R^2 为 C_{1-6} 烷氧基羰基或其中 R^2 被 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的式(I)化合物,通过与合适的还原剂如 LiAlH_4 反应,而可以转化为其中 R^3 或 -X-R^2 为羟甲基或其中 R^2 被羟甲基取代的式(I)化合物。

在适当催化剂例如钨-碳,和适当溶剂如醇(例如甲醇、乙醇等)或 N,N-二甲基乙酰胺存在下,通过与适当还原剂如 H_2 反应,可以将其中 -X-R^2 代表 $\text{-O-CH}_2\text{-}$ (任选取代)苯基的式(I)化合物转化为其中 -X-R^2 代表 OH 的式(I)化合物。

在适当碱如碳酸钾和适当溶剂如 N,N-二甲基乙酰胺存在下,通过与 $\text{W}_1\text{-X}_1\text{-R}^2$ 反应,其中 W_1 代表适当离去基团,例如卤原子(如氯),并且其中的 -O-X_1 代表 X 定义内的那些连接基,它们通过 O 原子与苯环相连(在所述定义中, X_1 代表连接基的一部分,但其中的 O 原子不包括在内),可以将其中 -X-R^2 代表 OH 的式(I)化合物转化为其中 -X-R^2 代表 $\text{-O-X}_1\text{-R}^2$ 的式(I)化合物。

在适当催化剂例如钨-碳、适当催化毒物(例如噻吩溶液)和适当溶剂例如醇类(譬如甲醇、乙醇等)存在下,通过与适宜的还原剂如 H_2 反应,可以将其中 R^3 为硝基,或其中 R^2 被硝基取代的式(I)化合物转化为其中 R^3 为氨基或其中 R^2 被氨基取代的式(I)化合物。

在适当溶剂例如 N,N-二甲基乙酰胺和适当碱如 N,N-二乙基乙胺存在下,通过与 $\text{W}_1\text{-S(=O)}_2\text{-NR}^5\text{R}^6$ 反应,其中 W_1 代表适当离去基团,例如卤原子(如氯),可以将其中 R^2 为被 NH_2 取代的式(I)化合物转化为其中 R^2 被 $\text{-NH-S(=O)}_2\text{-NR}^5\text{R}^6$ 取代的式(I)化合物。

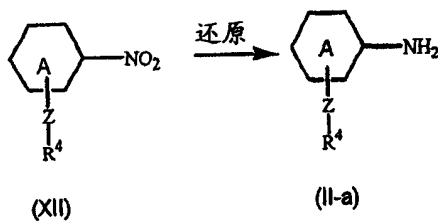
在本发明中,一些式(I)化合物和某些中间体可能包含不对称碳原

子。所述化合物与所述中间体的纯立体化学异构体可以利用本领域已知的方法获得。例如，非对映体可以利用物理方法例如选择性结晶或色谱技术像逆流分配、液相色谱等方法分离。对映体可以按下所述由外消旋混合物获得，即首先用适当拆分剂例如手性酸将所述外消旋混合物转化成非对映盐或化合物的混合物；随后通过例如选择性结晶或色谱技术例如液相色谱等方法物理分离所述非对映盐或化合物的混合物；最后将这种分离出来的非对映盐或化合物转化为相应的对映体。这种纯立体化学异构体也可以由适当中间体和起始原料的纯立体化学异构体制得，条件是中间的反应应立体专一性发生。

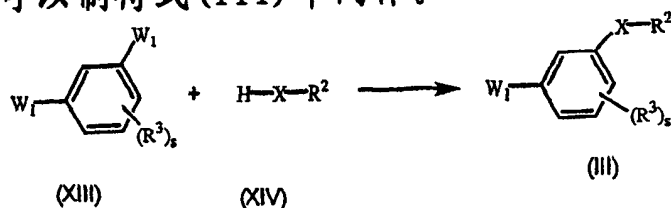
10 分离式(I)化合物及其中间体的对映体用的另一可选择方法是液相色谱法，特别是使用手性固定相的液相色谱法。

一些中间体与起始原料是已知化合物，可以从市场上购得或者可以按本领域公知的方法制备，参见 WO 99/50250，WO 00/27825 或 EP 0,834,507 所述。

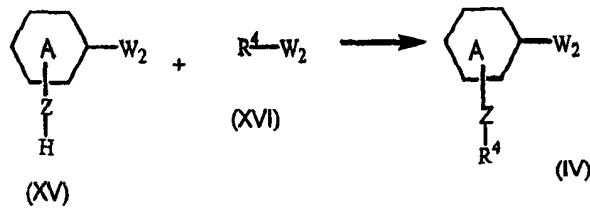
15 在适当还原剂例如 H_2 、适当催化剂，例如钨-碳、适当催化毒物如噻吩溶液、以及适当溶剂如四氢呋喃或醇(例如甲醇、乙醇等)存在下，还原式(XII)中间体，可以制备其中 R^1 为氢的式(II)化合物，该中间体由式(II-a)表示。



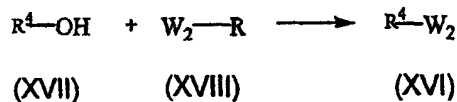
20 在适当溶剂如乙腈或二噁烷存在下，并任选在合适的碱如 N,N-二异丙基乙胺存在下，使其中 W_1 如上定义的式(XIII)中间体与式(XIV)中间体反应，可以制得式(III)中间体。



25 中间体(IV)可以由其中 W_2 如上定义的式(XV)化合物与其中 W_2 如上定义的式(XVI)中间体反应制备。

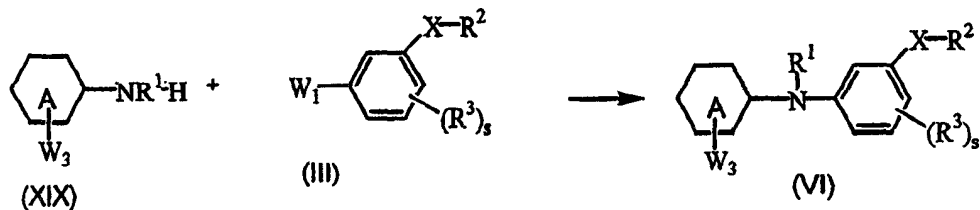


式 (XVI) 化合物可以通过其中式 (XVII) 化合物与式 (XVIII) 的离去基团引入剂例如 POCl_3 反应制备, 其中 W_2 代表离去基团, 而 R 代表离去基团引入剂的剩余部分。



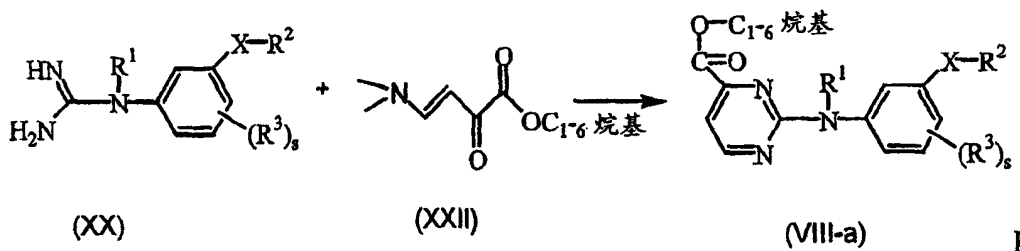
5

在适当溶剂例如醇(如甲醇、乙醇、异丙醇等)和适当酸例如盐酸存在下, 通过其中 W_3 如上定义的式 (XIX) 中间体与式 (III) 中间体反应, 可以制备式 (VI) 中间体。



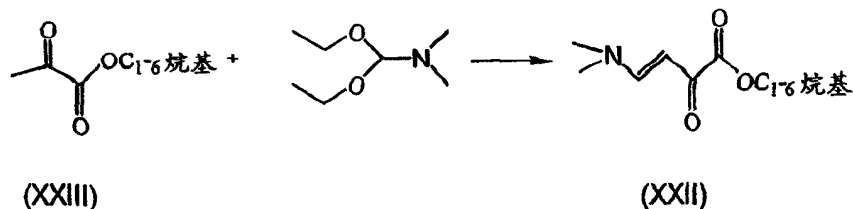
10

在适当溶剂如 N,N -二甲基乙酰胺存在下使式 (XX) 中间体与式 (XXII) 中间体反应, 可以制备式 (VIII) 中间体, 其中环 A 为 2 位带有 NR^1 连接基的嘧啶基, 且 W_4 代表醇化物, 例如 C_{1-6} 烷基 O-, 该中间体用式 (VIII-a) 表示。

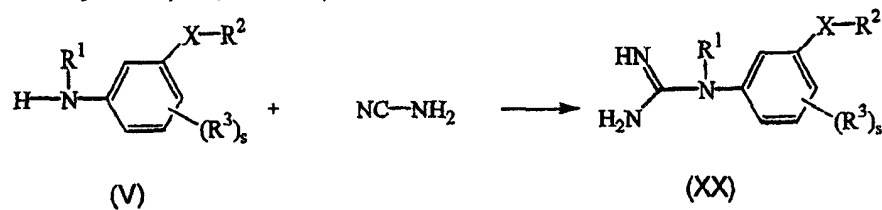


15

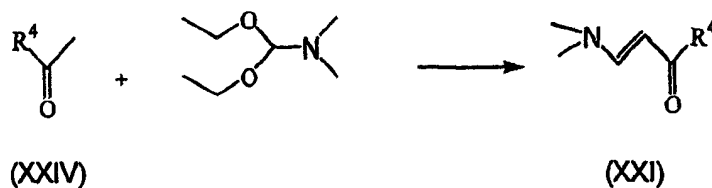
式 (XXII) 的中间体可由式 (XXIII) 中间体与 1,1-二乙氧基- N,N -二甲基甲胺反应制备。



在适当溶剂如二甘醇二甲醚存在下，通过使式(V)中间体与氨基化氰反应，能够制得式(XX)中间体。



通过式(XXIV)中间体与1,1-二乙氧基-N,N-二甲基-甲胺反应，可以制得式(XXI)中间体。



式(I)或(I')化合物能够抑制糖原合酶激酶3(GSK3)，特别是糖原合酶激酶3β(GSK3β)。它们是选择性的糖原合酶激酶3抑制剂。具有特异性抑制作用的化合物是优越的治疗剂，因为它们凭借其特异性而具有更高效力和较低毒性的特点。GSK3的同义词为tau蛋白激酶I(TPKI)，FA(因子A)激酶，激酶FA和ATP-柠檬酸裂解激酶(ACLK)。

糖原合酶激酶3(GSK3)存在两种同种型，即GSK3α和GSK3β，是脯氨酸指导的丝氨酸/苏氨酸激酶，最初鉴定为能磷酸化糖原合成酶的酶。但现已证明GSK3在体外能磷酸化多种蛋白质，如糖原合成酶，磷酸酶抑制剂I-2，依赖于cAMP蛋白激酶的II型亚单位，磷酸酶-1的G亚单位，ATP柠檬酸裂解酶，乙酰辅酶A羧酸酶，髓鞘碱性蛋白，微管相关蛋白，神经丝蛋白，N-CAM细胞粘连分子，神经生长因子受体，c-Jun转录因子，JunD转录因子，c-Myb转录因子，c-Myc转录因子，L-Myc转录因子，腺瘤性结肠息肉病肿瘤抑制蛋白，tau蛋白和β-连环蛋白。

上述可以被GSK3磷酸化的蛋白质多样性暗示GSK3与细胞中的多种代谢与调节过程有关。

因此，GSK3抑制剂可用于预防或治疗通过GSK3活性介导的疾病，例如双相性精神障碍(特别是躁狂性抑郁症)，糖尿病，阿尔茨海默氏病，白血球减少症，FTDP-17(与帕金森病有关的额-颞叶性痴呆症)，皮质基底性变性，进行性核上麻痹，多发性系统萎缩，Pick病，C型

Niemann-Pick病,拳击员痴呆,唯缠结性痴呆(dementia with tangles only),缠结与钙化性痴呆,Down综合症,肌强直性营养不良,Guam-帕金森神经机能障碍-痴呆复症,酸相关性痴呆,脑炎后帕金森综合症,缠结性朊病毒病(prion diseases with tangles),亚急性致硬化性全脑炎,额叶变性(FLD),嗜银性颗粒病,亚急性硬化性全脑炎(subacute sclerotizing panencephalitis) (SSPE) (中枢神经系统病毒感染后期并发症),炎症疾病,癌症,皮肤病如脱发,神经损伤,精神分裂症,疼痛,特别是神经病性疼痛。GSK3抑制剂也可以用于抑制精子的能动性,因而可用作雄性避孕剂。特别是,本发明的化合物可用于预防或治疗阿尔茨海默氏病。糖尿病、尤其是2型糖尿病(非胰岛素依赖性糖尿病)。

阿尔茨海默氏病的主要神经病理学特征是神经元损失、淀粉样纤维沉积和对绞螺旋细丝(PHF)或神经原纤维缠结(NFT)。神经纤维缠结的形成可能是异常磷酸化tau蛋白聚集的结果。这种异常磷酸化动摇了神经元的细胞骨架,从而导致轴索转运减慢,功能化不足,最后致使神经元死亡。神经原纤维缠结的密度已经证明与阿尔茨海默氏病的持续时间与严重程度有关。降低tau磷酸化的程度可能会产生神经保护作用,可以预防或治疗阿尔茨海默氏病,或者可以减缓疾病的进展。如上所述,GSK3磷酸化tau蛋白。因此,对GSK3具有抑制活性的化合物可用于预防或治疗阿尔茨海默氏病。

胰岛素调节贮藏多糖糖原的合成。糖原合成中的限速步骤受酶糖原合酶的催化。据认为糖原合酶受磷酸化作用抑制,并且胰岛素在这种酶的磷酸化过程中通过产生净减少而刺激糖原合酶。因此,为了激活糖原合酶,胰岛素必须或激活磷酸化酶或抑制激酶,或者同时产生这两种作用。

据信,糖原合酶是糖原合酶激酶3的底物,并且胰岛素不激活GSK3,从而能促进糖原合酶的去磷酸化作用。

GSK3除在胰岛素诱导的糖原合成中起作用外,GSK3还对胰岛素抗性也起作用。据信GSK3依赖性胰岛素受体底物-1的磷酸化作用对胰岛素抗性产生影响。

因此,抑制GSK3的结果是糖原的沉积增多,伴随产生低血糖,从而模拟了胰岛素的低血糖作用。对GSK3的抑制提供了另一种控制非胰

胰岛素糖尿病和肥胖症中常见胰岛素抗性的疗法。GSK3 抑制剂因而提供了一种治疗 1 型和 2 型糖尿病的新药征。

已经指出，GSK3 抑制剂，特别是 GSK3 β 抑制剂，也可用于预防或治疗疼痛，特别是神经病性疼痛。在轴突(axotomy)或 CCI 之后，神经元细胞通过编程性细胞死亡途径死亡，形态学变化与痛觉过敏和/或异常性疼痛的发作有关。

编程性细胞死亡的诱因可能是由于神经营养因子的供给减少而引起的，因为给药神经营养蛋白必然改变神经元损失的时程。GSK, 尤其是 GSK3 β ，已经证明与编程性细胞死亡级联反应的启动有关，并且去除营养因子会激发 GSK3 β 编程性细胞死亡途径。

鉴于上文所述，GSK3 β 抑制剂可能会减弱神经病性疼痛的信号，甚至能预防神经病性疼痛的程度。

鉴于它们的 GSK3 抑制特性，特别是它们的 GSK3 β 抑制特性，式 (I) 或 (I') 化合物，它们的 N-氧化物，可药用的加成盐，季铵及其立体化学异构体，可用于预防或治疗 GSK3 介导的疾病，特别是 GSK3 β 介导的疾病，如双相性精神障碍(特别是躁狂性抑郁症)，糖尿病，阿尔茨海默氏病，白血球减少症，FTDP-17 (与帕金森病有关的额-颞叶性痴呆症)，皮质基底性变性，进行性核上麻痹，多发性系统萎缩，Pick 病，C 型 Niemann-Pick 病，拳击员痴呆，唯缠结性痴呆(dementia with tangles only)，缠结与钙化性痴呆，Down 综合症，肌强直性营养不良，Guam-帕金森神经机能障碍-痴呆复症，酸相关性痴呆，脑炎后帕金森综合症，缠结性朊病毒病(prion diseases with tangles)，亚急性致硬化性全脑炎，额叶变性(FLD)，嗜银性颗粒病，亚急性硬化性全脑炎(subacute sclerotizing panencephalitis) (SSPE) (中枢神经系统病毒感染的后期并发症)，炎性疾病，癌症，皮肤病如脱发，神经元损伤，精神分裂症，疼痛，特别是神经病性疼痛。本发明化合物也可用作雄性避孕剂。概括地讲，本发明化合物可用于对患有 GSK3，尤其是 GSK3 β 介导的疾病的温血动物的治疗，或者它们可用于预防温血动物罹患由 GSK3，尤其是 GSK3 β 介导的疾病。更具体讲，本发明化合物可用于治疗患有阿尔茨海默氏病，糖尿病，尤其是 2 型糖尿病，癌症，炎性疾病或双相性精神障碍的温血动物。

鉴于上述药理性质，式 (I) 化合物或其任何亚组，它们的 N-氧化

物，可药用的加成盐，季铵及其立体化学异构体，可用作药物。具体讲，本发明化合物可用于制备用于治疗或预防经由 GSK3，尤其是 GSK3 β 介导的疾病的药物。更具体讲，本发明化合物可用于制备治疗或预防阿尔茨海默氏病、糖尿病(尤其是 2 型糖尿病)、癌症、炎性疾病或双相性精神障碍用的药物。

5 鉴于式 (I) 或 (I') 化合物的用途，本发明提供了治疗包括人在内的哺乳动物或预防包括人在内的哺乳动物患经由 GSK3，特别是 GSK3 β 介导的疾病的的方法，更具体讲，提供治疗或预防阿尔茨海默氏病、糖尿病(尤其是 2 型糖尿病)、癌症、炎性疾病或双相性精神障碍的方法。10 所述方法包括对包括人在内的温血动物给药(优选口服给药)有效量的式 (I) 或 (I') 化合物，其 N-氧化物、可药用的加成盐、季铵或可能的立体化学异构体。

本发明也提供了用于预防或治疗通过 GSK3(尤其是 GSK3 β) 介导的疾病的组合物，其包括治疗有效量的式 (I) 或 (I') 化合物和可药用的载体。本发明的化合物或其任何亚组可配制成适合给药目的用的不同药剂形式。作为适宜的组合物，可提及常用于全身性给药的所有组合物。为制备本发明的药物组合物，将作为活性成分的有效量的特定化合物(任选为加成盐形式)与药学上可接受的载体(根据给药需要的制剂形式，可使用各种不同形式的载体)致密混合在一起。这些药物组合物宜为适合(特别是)口服、直肠、经皮或非肠道注射给药需要的单位剂型。例如在制备口服剂型的组合物时，可以使用任何常用的药物介质，例如对于口服液体制剂如混悬剂、糖浆剂、酏剂、乳剂和溶液剂，可以使用水、二醇类、油、醇等；或当制备粉剂、丸剂、胶囊剂和片剂时可以使用固体载体，例如淀粉、蔗糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于易于给药，片剂和胶凝剂是最适宜的口20 服单位剂型，这种情况下显然要使用固态药用载体。对于非肠道给药组合物，载体通常包括无菌水(至少为大部分)，但为了例如增加溶解性，也可能包括其它成分。注射溶液例如可用包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水与葡萄糖溶液的混合液的载体制备。也可以制备可注射的混悬剂，其中可以使用合适的液体载体、悬浮剂等组分。同样也包括在临用前可以转化成液体形式制剂的固体形式制剂。在适合经皮给药的组合物中，载体任选包括促渗剂和/或合适的湿润剂，任选混有占很小比30

例具有各种性质的适当添加剂，这些添加剂不会对皮肤造成明显的伤害作用。所述添加剂可能有利于对皮肤的给药且/或有助于制备所期望的组合物。这些组合物可以通过各种方式给药，例如以透皮贴剂、点施剂 (spot-on) 或软膏剂给药。本发明化合物也可以通过吸入或吹入方式给药，这可以采用本领域中适合这种给药方式用的方法与制剂完成。因此，一般来讲，本发明化合物可以以溶液、混悬液或干粉形式给药于肺部。针对通过口或鼻的吸入或吹入给药溶液、混悬液或干粉而研制的任何系统都适于给药本发明化合物。

将前述药物组合物配制成易于给药和均化剂量的单位剂量形式特别有利。本文所用的单位剂量形式是指适于作为单位剂量的物理分离单位，每一单位含有经计算能产生所需治疗效果的预定量的活性成分以及需要的药物载体。此类单位剂量形式的实例有片剂 (包括刻痕片或包衣片)、胶囊剂、丸剂、散剂包、糯米纸囊剂、栓剂、可注射的溶液或混悬液等，以及其独立的多剂量形式。

本发明化合物为口服活性化合物，因而优选口服给药。

本领域技术人员熟知，精确的剂量、治疗有效量和给药次数根据所用的具体式 (I) 或 (I') 化合物、受治疗的具体病症，所治疗疾病的严重程度、具体患者的年龄、体重、性别、疾病程度和一般健康状况以及患者个体可能给用的其它药物而定。此外，显而易见的是所述有效日剂量根据受治疗者的反应和/或开药本发明化合物的医生的评价而可增减。

当用作用于预防或治疗阿尔茨海默氏病的药物时，式 (I) 或 (I') 的化合物可以与治疗阿尔茨海默氏病用的其它常见药物联用，例如加兰他敏、donepezil、rivastigmine 或他可林。因此，本发明还涉及式 (I) 或 (I') 化合物与能预防或治疗阿尔茨海默氏病的其它药剂的并用药物。所述并用药物可以药品形式使用。本发明也涉及一种含有 (a) 式 (I) 或 (I') 的化合物，和 (b) 能够预防或治疗阿尔茨海默氏病的其它药剂作为联合制剂的制品，所述联合制剂用于同时、分别或相继地用于预防或治疗阿尔茨海默氏病。不同的药物可以与可药用载体一起复合在单一制剂中。

当用作用于预防或治疗 2 型糖尿病的药物时，式 (I) 或 (I') 的化合物可以与治疗 2 型糖尿病用的其它常见药物联用，这类药物例如有格

列本脲、氯磺丙脲、格列齐特、格列吡嗪、格列喹酮、甲磺丁脲、二甲双胍、阿卡波糖、米各尼醇、nateglinide、瑞格列奈、格列帕脲、格列美脲、优降糖、妥拉磺脲、罗格列酮、rosiglitazone、吡格列酮、isaglitazone。因此，本发明还涉及式(I)或(I')化合物与能预防或治
5 疗 2 型糖尿病的其它药剂的并用药物。所述并用药物可以药品形式使用。本发明也涉及一种含有(a)式(I)或(I')的化合物，和(b)能够预防或治疗 2 型糖尿病的其它药剂作为联合制剂的制品，所述联合制剂用于同时、分别或相继地用于预防或治疗 2 型糖尿病。不同的药物可以与可药用载体一起复合在单一制剂中。

10 当用作用于预防或治疗癌症的药物时，式(I)或(I')的化合物可以与治疗癌症用的其它常见药物联用，这类药物例如有铂配合物例如顺铂或卡铂；紫杉烷化合物例如紫杉醇(paclitaxel)或紫杉特尔；喜树碱化合物例如伊立替康或托泊替堪；抗肿瘤长春碱类例如长春碱、长春新碱或长春瑞滨；抗肿瘤核苷衍生物例如 5-氟脲嘧啶、吉西他滨
15 (gemcitabine)或截达瘤(capecitabine)；氮芥或亚硝基脲类烷化剂例如环磷酰胺、丁酸氮芥、卡莫司汀或洛莫司汀；抗肿瘤蒽衍生物例如柔红霉素、多柔比星或伊达柔霉素；HER2 抗体例如 trastuzumab；抗肿瘤鬼臼毒衍生物例如依托泊甙或替尼泊甙；和抗雌激素剂包括雌激素受体拮抗剂或选择性雌激素受体调节剂，优选他莫昔芬，或托米芬、
20 着洛西芬，faslodex 和那洛西芬；芳香酶抑制剂如依西马丁、anastrozole、来曲唑和伏罗唑；分化剂如 retinoids，维生素 D 和 DNA 甲基转移酶抑制剂例如阿扎胞苷；激酶抑制剂例如 flavoperidol 和甲磺酸 imatinib 或法尼基转移酶抑制剂例如 R115777。因此，本发明还涉及式(I)或(I')化合物与能预防或治疗癌症的其它药剂的并用
25 药物。所述并用药物可以药品形式使用。本发明也涉及一种含有(a)式(I)或(I')的化合物，和(b)能够预防或治疗癌症的其它药剂作为联合制剂的制品，所述联合制剂用于同时、分别或相继地用于预防或治疗癌症。不同的药物可以与可药用载体一起复合在单一制剂中。

30 当用作用于预防或治疗双相性精神障碍的药物时，式(I)或(I')的化合物可以与治疗双相性精神障碍用的其它常见药物联用，这类药物例如有非典型的抗精神病药，抗癫痫药、苯并二氮卓类，锂盐，例如奥氮平、利培酮、卡马西平、丙戊酸、托佩马特。因此，本发明还涉

及式(I)或(I')化合物与能预防或治疗双相性精神障碍的其它药剂的并用药物。所述并用药物可以药品形式使用。本发明也涉及一种含有(a)式(I)或(I')的化合物,和(b)能够预防或治疗双相性精神障碍的其它药剂作为联合制剂的制品,所述联合制剂用于同时、分别或相继地用于预防或治疗双相性精神障碍。不同的药物可以与可药用载体一起复合在单一制剂中。

当用作用于预防或治疗炎症疾病的药物时,式(I)或(I')的化合物可以与治疗炎症疾病用的其它常见药物联用,这类药物例如有甾族类、环氧合酶-2抑制剂,非甾体抗炎药、TNF- α 抗体,例如乙酰水杨酸、丁苯乙肟、双氯高灭酸钾、双氯高灭酸钠、酮洛酸、氨基丁三醇,甲苯酰吡酸,布洛芬,萘普生,萘普生钠、塞洛芬酸、氟比洛芬、甲灭酸、尼氟酸、甲氟灭酸、吲哚美辛、丙谷炎痛、酮洛芬、那布米酮、扑热息痛、吡罗昔康、替诺昔康、尼美舒利、fenylbutazon、曲马多、二丙酸倍氯米松、倍他米松、倍氯米松、布地缩松、氟地松、莫米他松、地塞米松、氢化可的松、甲泼尼松、泼尼松、强的松、去炎松、celecoxib、rofecoxib、infliximab、来氟米特、etanercept、CPH82、甲氧喋呤、柳氮磺胺吡啶。

因此,本发明还涉及式(I)或(I')化合物与能预防或治疗炎症疾病的其它药剂的并用药物。所述并用药物可以药品形式使用。本发明也涉及一种含有(a)式(I)或(I')的化合物,和(b)能够预防或治疗炎症疾病的其它药剂作为联合制剂的制品,所述联合制剂用于同时、分别或相继地用于预防或治疗炎症疾病。不同的药物可以与可药用载体一起复合在单一制剂中。

实验部分

下文中,“DIPE”表示二异丙基醚,“DMA”表示N,N-二甲基乙酰胺,“DMF”表示N,N-二甲基甲酰胺。

A. 中间体化合物的制备

实施例 A1

反应在氩气氛围中进行。向2,4-二氯嘧啶(0.0664mol)/1,4-二噁烷(100 ml)中加入2,4,6-三甲基苯胺(0.0678 mol)。加入N,N-二(1-甲基乙基)乙胺(N,N-二异丙基乙胺)(0.0830mol)。搅拌回流反应混合物4天,然后蒸发溶剂。将残留物溶于CH₂Cl₂,用饱和碳酸氢钠溶

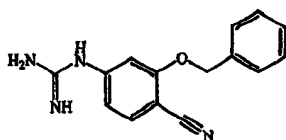
液洗涤，尔后干燥 (Na_2SO_4)，过滤，蒸发溶剂，得 17.1g 固体残渣。将该固体溶于 CH_2Cl_2 : 己烷 (1:1, 150 ml)，浓缩所形成的溶液到 100ml，然后过滤。残留物通过 KP-Si1 柱色谱纯化 (洗脱剂: CH_2Cl_2)。收集所需馏分，蒸发溶剂。将低极性馏分在 CH_2Cl_2 中搅拌 3 小时，随后过滤，得 0.44g 4-氯-N-(2,4,6-三甲基苯基)-2-嘧啶胺。第二个馏分用乙腈重结晶，滤出，干燥，得 2-氯-N-(2,4,6-三甲基苯基)-4-嘧啶胺 (中间体 1)。

实施例 A2

在氩气氛围中搅拌回流 4-[(4-羟基-2-嘧啶基)氨基]-苄腈 (0.12 mol) 在 POCl_3 (90 ml) 中的混合物 20 分钟。将反应混合物缓慢倒入 750ml 冰/水中，过滤分离固体。将固体物悬浮在 500ml 水中，通过加 20% NaOH 溶液调节悬浮液的 pH 到中性。再次过滤分离固体物，进而悬浮在 200ml 2-丙酮中，加入 1L 二氯甲烷。加热混合物至固体全部溶解。冷却到室温后，分离水层，有机层用硫酸镁干燥。在滤除干燥剂过程中滤液内有固体形成。进一步在冰箱中冷却滤液，继而过滤，得到 21.38g 4-[(4-氯-2-嘧啶基)氨基]-苄腈 (中间体 2)。

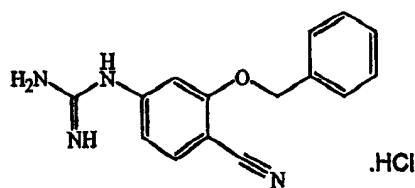
实施例 A3

a) 中间体 3 的制备:



在 100°C 下搅拌 4-氨基-2-(2-苯基乙氧基)苄腈 (0.012 mol) 在 1,1'-氧联二[2-甲氧基乙烷] (50 ml) 中的混合物。逐滴加入氨基氰 (1ml)。反应混合物于 100°C 搅拌 30 分钟，然后室温搅拌过夜。另加 1ml 氨基氰， 100°C 搅拌反应混合物 24 小时。再加 1ml 氨基氰，进一步于 100°C 再搅拌反应混合物 24 小时。蒸发溶剂。残留物 (6.3g) 用 Hyperprep C18 HS BDS 高效液相色谱纯化 (洗脱剂: (含 0.5% NH_4Ac 的 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 90/10) / $\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{CN}$ 75/25/0; 0/50/50; 0/0/100)。收集第一馏分，蒸发溶剂，得到 1.36g (42.6%) 中间体 3。

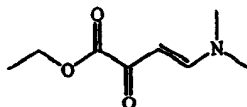
b) 中间体 4 的制备:



- 80℃, 向 4-氨基-2-(苯基甲氧基)-苄腈盐酸盐 (1:1) (0.0444 mol) 在 1,1'-氧联二[2-乙氧基乙烷] (90 ml) 中的溶液内分批加入氨基氰 (0.0444 mol)。100℃ 搅拌混合物 3 小时, 冷却到室温, 倒入冰水中。
- 5 过滤沉淀物。蒸发滤液。残留物再吸收到 CH₂Cl₂ 中, 结晶。滤出沉淀物, 干燥, 得 12.5 g 中间体 4 (90%) (mp. 132℃)。

实施例 A4

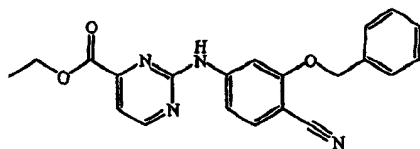
- a) 中间体 5 的制备:



- 10 室温、剧烈搅拌下, 向 2-氧代丙酸乙酯 (0.153 mol) 中加入 1,1-二乙氧基-N,N-二甲基甲胺 (0.153 mol), 历时 15 分钟。保持温度低于 30℃。加热反应混合物到 80℃ 持续 24 小时。残留物通过蒸馏纯化, 得 9.8 g (37.4%) 中间体 5。

实施例 A5

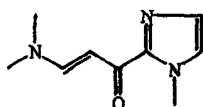
- 15 中间体 6 的制备:



- 向中间体 3 (0.00477 mol) 的 DMA (30 ml) 溶液中加入中间体 5 (0.0057 mol)。室温搅拌反应混合物 1 小时, 然后于 100℃ 搅拌过夜。将该混合物于 100℃ 再搅拌 24 小时, 然后冷却到室温。将残留物倒入饱和 NaCl-溶液 (300 ml), 过滤, 水洗。将沉淀物溶于 2-丙酮中, 真空浓缩此溶液。所得固体用 EtOH 结晶, 过滤, 40℃ 真空干燥, 得 0.64 g (35.8%) 中间体 6。
- 20

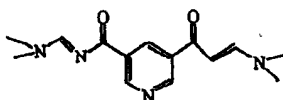
实施例 A6

- a) 中间体 7 的制备:



搅拌回流 1-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙酮 (0.0028 mol) / 1,1-二乙氧基-N,N-二甲基甲胺 (10 ml) 共 12 小时, 然后任其冷却到室温。滤出沉淀物, 干燥 (50℃, 真空), 得 0.42g (82.3%) 中间体 7。

5 b) 中间体 8 的制备:

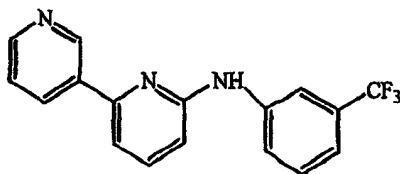


80℃ 搅拌 5-乙酰基-3-吡啶甲酰胺在 DMF/DMA (100 ml) 中的混合液过夜。滤出沉淀物, 干燥 (真空), 得 4g 中间体 8。

B. 最终化合物的制备

10 实施例 B1

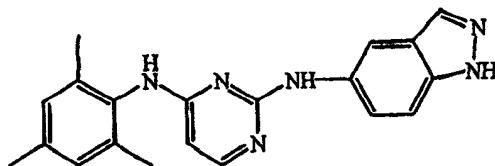
化合物 1 的制备:



15 用氮气脱气由 6-溴-2,3'-联吡啶 (0.00042 mol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.0085 mol)、2,2-双(二苯膦基)-1,1'-联萘 (0.0128 mol) 和叔丁醇钠 (0.00051 mol) 在甲苯 (4 ml) 中形成的悬浮液。室温、搅拌下, 加入 3-(三氟甲基)苯胺 (0.00051 mol)。90℃ 搅拌所得反应混合物 18 小时。反应混合物用水 (1 ml) 洗涤, 然后通过 Extrelut 过滤, 蒸发滤液, 得 0.027g 化合物 1。

实施例 B2

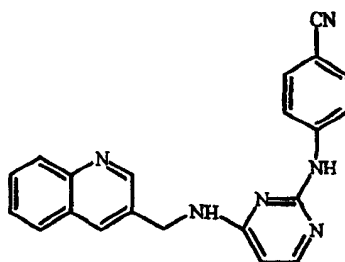
20 a) 化合物 2 的制备:



向中间体 2 (0.000242 mol) 和 1H-吡啶-5-胺 (0.000242 mol) 的混合物中加入由甲醇 (4ml)、水 (4 ml) 和 HCl/2-丙醇 (0.2 ml) 组成的

混合液。60℃搅拌反应混合物过夜。用 RP C-18 高效液相色谱(洗脱剂: (含 0.5%NH₄OAc 的 H₂O/CH₃CN 90/10)/CH₃OH/CH₃CN 70/15/15; 0/50/50; 0/0/100)分离并纯化需要化合物。收集需要馏分,蒸发溶剂,得 0.017g 化合物 2。

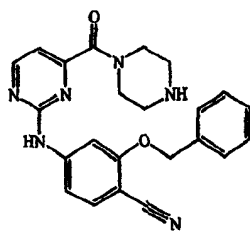
5 b) 化合物 3 的制备:



95℃搅拌由中间体 2 (0.000325 mol)、3-喹啉甲胺 (0.000357 mol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.0005 mol) 在 1,4-二噁烷 (4 ml) 中组成的混合物共 3 天。蒸发溶剂,将残留物溶于二氯甲烷。加入水 (1ml)。搅拌混合物 30 分钟;然后通过 Extrelut 萃取。Extrelut 用二氯甲烷洗涤两遍。萃取物通过硅胶高效液相色谱纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇 100/0; 90/10)。收集需要馏分,蒸发溶剂,得 0.048g 化合物 3。

实施例 B3

c) 化合物 4 的制备:



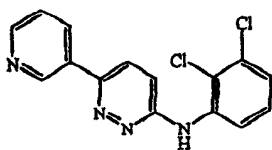
15

室温搅拌中间体 6 (0.002 mol) 与 哌嗪 (0.002 mol) 在甲醇 (15 ml) 中的混合物 1 天;然后 50℃再搅拌 1 天。蒸发溶剂。将残留物溶于 CH₂Cl₂/MeOH (95/5), 水洗。干燥(MgSO₄)分出的有机层,过滤,蒸发溶剂。残留物在玻璃过滤器上通过硅胶纯化(洗脱剂:CH₂Cl₂/MeOH 92.5/7.5)。收集需要馏分,蒸发溶剂。将残留物在乙醚中搅拌。滤出沉淀物,洗涤并加以干燥(50℃, 真空),得 0.32g 化合物 4。

20

实施例 B4

d) 化合物 5 的制备:

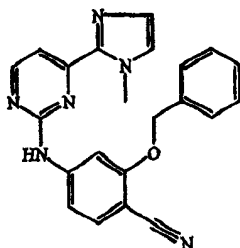


在氮气氛围下搅拌(并脱气)6-氯-N-(2,3-二氯苯基)-3-吡嗪胺(0.00037 mol)和四(三苯膦)钯(0.000018 mol)在乙腈(10 ml)中的混合物,加热到90℃。逐滴加入3-吡啶基硼酸(2 equiv, 0.00074 mol)在0.4 M Na₂CO₃水溶液(10 ml)中的溶液(预先在氮气氛围中脱气),并在氮气氛围中搅拌所得反应混合物18小时。趁热过滤混合物,滤渣用CH₃CN(1ml)洗涤。滤液用二氯甲烷(4ml)稀释,然后通过Extrelut过滤/干燥,蒸发滤液。残留物用制备柱色谱纯化。收集产物馏分,蒸发溶剂,得0.027g化合物5。

10

实施例 B5

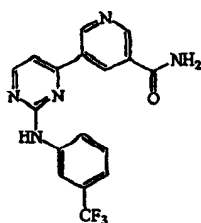
a) 化合物6的制备:



向中间体4(0.01 mol)的DMA(25 ml)溶液中加入NaOEt(0.68g)。室温搅拌反应混合物1小时。将中间体4(0.01 mol)溶于DMA(5ml)与EtOH(15ml)中。将该溶液在室温下逐滴加到反应混合物中。室温搅拌混合物2小时;然后缓缓加热到100℃,并在该温度下搅拌3天。将该馏分通过hyperprep C18高效液相色谱纯化(0.5%NH₄OAc在H₂O/CH₃CN 90/10中)/CH₃CN 63/37; 25/75; 0/100)。收集需要馏分,蒸发溶剂。将残留物悬浮于DIPE中,搅拌过夜。滤出沉淀物,干燥(40℃,真空),得1.34g(35%)化合物6。

20

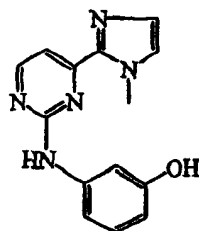
b) 化合物37的制备:



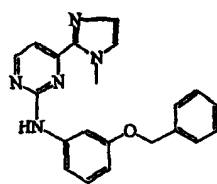
110℃搅拌由[3-(3-三氟甲基)苯基]胍一硝酸盐(250mg)、中间体8(220mg)、甲醇钠(0.05g)和甲氧基乙醇(20 ml)组成的混合物共1天。升温到160℃过夜。冷却反应混合物,蒸发溶剂,将残留物悬浮在丙酮中。滤出沉淀物,洗涤并干燥(真空),得248.1g化合物37。

5 实施例 B6

化合物7的制备:



50℃下,利用Pd/C 10% (1g)作为催化剂,在甲醇和DMA (50 ml)中氢化化合物8(0.013 mol) (按照实施例B5制备):

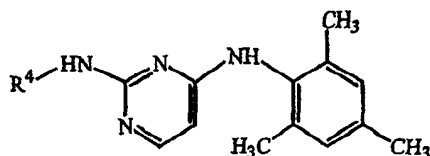


10

在吸收1当量氢气后,滤出催化剂,浓缩混合物到100ml。滤出生成的沉淀物,用DIPE洗涤,干燥,得2.6g化合物7。

表1-4列出按照上述实施例之一制备的式(I)化合物。

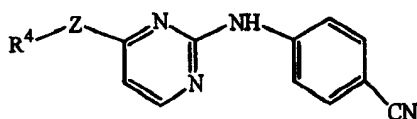
15 表 1



Co. No.	Ex. No	R ⁴	物理数据
9	B2a		
10	B2a	1H-苯并咪唑-5-基	

11	B2a	1H-咪唑-6-基	
12	B2a	5-溴-2-噻啉基	H ₂ O (1:1)
13	B2a	5-溴-2-吡啉基	
14	B2a	6-甲氧基-3-吡啉基	
15	B2a	6-苯并噻唑基	
2	B2a	1H-吡啉-5-基	
16	B2a	1H-苯并三唑-5-基	
17	B2a	1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基	
18	B2a	6-氯-3-吡啉基	
19	B2a	1H-吡啉-5-基	
20	B2a	6-喹啉基	

表 2



Co. No.	Ex. No	R ⁴	Z
21	B2b	2-四氢呋喃基	-CH ₂ -NH-
22	B2b	2-噻吩基	-CH ₂ -NH-
23	B2b		-CH ₂ -NH-
24	B2b	2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基	-CH ₂ -NH-
25	B2b	1-乙基吡咯烷-2-基	-CH ₂ -NH-
26	B2b	2-咪唑基	-CH ₂ -NH-
3	B2b	3-喹啉基	-CH ₂ -NH-
27	B2b		-CH ₂ -NH-
28	B2b	4-溴吗啉基	-(CH ₂) ₂ -NH-
29	B2b	1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基	-CH ₂ -NH-
30	B2b	4-甲基-1-哌嗪基	直接键
31	B2b		直接键

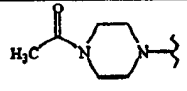
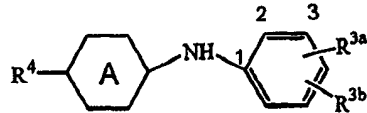
			
32	B2b	4-吗啉基	直接键
33	B5a	1-甲基-1H-咪唑-2-基	-CH ₂ -NH-

表3:




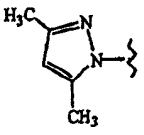
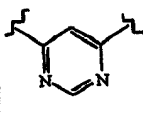
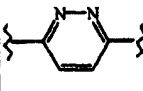
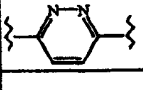
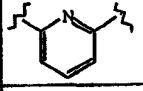
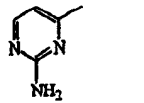
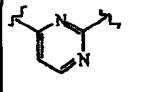
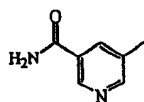
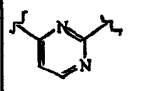
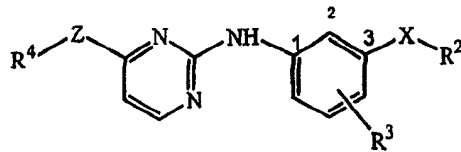
Co. No.	Ex. No.	R ⁴		R ^{3a}	R ^{3b}	物理数据
34				4-C ₆ H ₁₃	H	
5	B4	3-吡啶基		2-Cl	3-Cl	
35	B4	3-吡啶基		3-CF ₃	H	
1	B1	3-吡啶基		3-CF ₃	H	
36	B5b			3-CF ₃	H	
37	B5b			3-CF ₃	H	

表4:



Co. No.	Ex. No.	R ⁴	Z	X-R ²	R ³	物理数据
6	B5a		db*	-O-CH ₂ -C ₆ H ₅	4-CN	
4	B3	1-咪嗪基	-(C=O)-	-O-CH ₂ -C ₆ H ₅	4-CN	
8	B5a		db*	-O-CH ₂ -C ₆ H ₅	H	

Co. No.	Ex. No.	R ⁴	Z	X-R ²	R ³	物理数据
7	B6		db*	-O-H	H	

*db = 直接链

C. 药理实施例

本发明化合物的药理活性用下述试验测试。

- 5 GSK3 β 测定于25℃在100 μ l反应体积的25mM Tris (pH 7.4)中进行,其中含有10 mM MgCl₂、1mM DTT、0.1 mg/ml BSA、5%甘油并含有19 nM GSK3 β 、5 μ M生物素磷酸化CREB肽、1 μ M ATP、2nM ATP-³³P和适当量的式(I)或(I')受试化合物。1小时后,加入70 μ l Stop混合物(1 mM ATP, 18 mg/ml 链霉抗生物素蛋白包被的PVT SPA微珠pH
- 10 11.0)终止反应。将与磷酸化CREB肽连接的微珠静置30分钟,利用微量滴定板闪烁仪计数微珠的放射活性,并与对照试验(不存在试验化合物)得到的结果加以比较,以求出GSK3 β 抑制百分数。根据不同量试验化合物存在下进行上述GSK3 β 测定获得的剂量反应曲线,计算IC₅₀值,即50%抑制GSK3 β 的试验化合物的浓度(M)。
- 15 表5列出在上述试验中获得的本发明化合物的pIC₅₀值(-log IC₅₀(M))。

表 5

化合物序号	PIC ₅₀
22	5.74
24	5.36
25	5.72
26	5.81
2	6.28
17	5.30
20	5.44
6	7.01
4	5.53
33	7.11