

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480020418.3

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

C07D 249/00 (2006.01)

C07D 235/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007年3月28日

[11] 公开号 CN 1938308A

[22] 申请日 2004.7.12

[21] 申请号 200480020418.3

[30] 优先权

[32] 2003.7.16 [33] EP [31] PCT/EP03/50314

[86] 国际申请 PCT/EP2004/051457 2004.7.12

[87] 国际公布 WO2005/012304 英 2005.2.10

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.16

[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·法兰尼 C·J·洛弗

L·P·库曼斯 N·范德尔梅森

P·J·J·A·布斯特

M·威廉斯 W·C·J·安布雷

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 刘 玥

权利要求书 14 页 说明书 95 页

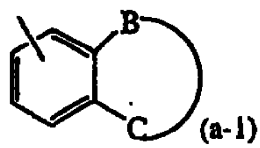
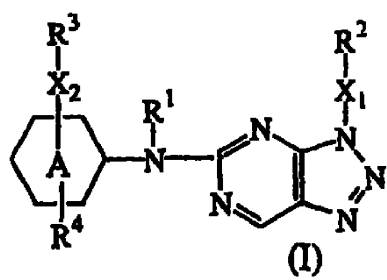
[54] 发明名称

作为糖原合酶激酶 3 抑制剂的三唑并嘧啶衍生物

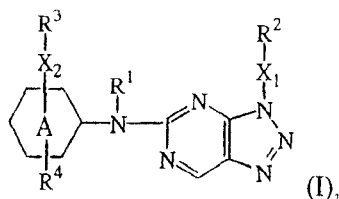
[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物、其 N-氧化物、药上可接受的加成盐、季胺和立体化学异构形式，其中环 A 代表苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基；R¹代表氢；芳基；甲酰基；C₁₋₆烷基羰基；C₁₋₆烷基；C₁₋₆烷氧基羰基；C₁₋₆烷基，被甲酰基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷基羰基氧基取代；或任选取代的 C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基羰基；X₁代表直接键；-(CH₂)_{n3}- 或 -(CH₂)_{n4}- X_{1a}- X_{1b}-；R²代表任选取代的 C₃₋₇环烷基；苯基；含至少一个选自 O、S 或 N 的杂原子的 4-、5-、6- 或 7-元单环杂环；苯并噁唑基或式(a-1)基团；X₂代表直接键；-NR¹-NR¹-(CH₂)_{n3}-；-O-；-O-(CH₂)_{n3}-；-C(=O)-；-C(=O)-(CH₂)_{n3}-；-C(=O)-NR₅-(CH₂)_{n3}-；-C(=S)-；

-S-；-S(=O)_{n1}-；-(CH₂)_{n3}-；-(CH₂)_{n4}- X_{1a}- X_{1b}-；-X_{1a}- X_{1b}-(CH₂)_{n4}-；-S(=O)_{n1}-NR⁵-(CH₂)_{n3}-NR⁵或 -S(=O)_{n1}-NR⁵-(CH₂)_{n3}-；R³代表任选取代的含至少一个选自 O、S 或 N 的杂原子的 5- 或 6-元单环杂环，或含至少一个选自 O、S 或 N 的杂原子的 9- 或 10-元双环杂环，R⁴代表氢；卤素；羟基；任选取代的 C₁₋₄烷基；任选取代的 C₂₋₄烯基或 C₂₋₄炔基；多卤代 C₁₋₃烷基；任选取代的 C₁₋₄烷氧基；多卤代 C₁₋₃烷氧基；C₁₋₄烷硫基；多卤代 C₁₋₃烷硫基；C₁₋₄烷氧基羰基；C₁₋₄烷基羰氧基；C₁₋₄烷基羰基；多卤代 C₁₋₄烷基羰基；硝基；氰基；羧基；NR⁹R¹⁰；C(=O)NR⁹R¹⁰；-NR⁵C(=O)-NR⁹R¹⁰；-NR⁵-C(=O)-R⁵；-S(=O)_{n1}；-R¹¹-NR⁵-S(=O)_{n1}；-R¹¹-S-CN；-NR⁵-CN；其用途、含有它们的药物组合物和制备它们的方法。



1. 式(I)化合物



其N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季胺和立体化学异构形式，其中环A代表苯基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基或吡嗪基；

R^1 代表氢；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；被甲酰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基羰基氧基；或任选被 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_1 代表直接键； $-(CH_2)_{n_3}-$ 或 $-(CH_2)_{n_4}-X_{1a}-X_{1b}-$ ；

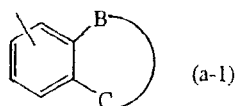
n_3 代表1、2、3或4的整数；

n_4 代表1或2的整数；

X_{1a} 代表O、 $C(=O)$ 或 NR^5 ；

X_{1b} 代表直接键或 C_{1-2} 烷基；

R^2 代表 C_{3-7} 环烷基；苯基；4-、5-、6-或7-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的单环杂环；苯并咪唑基或下式基团



其中-B-C-代表下述二价基团

$-CH_2-CH_2-CH_2-$ (b-1);

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (b-2);

$-X_3-CH_2-CH_2-(CH_2)_n-$ (b-3);

$-X_3-CH_2-(CH_2)_n-X_3-$ (b-4);

$-X_3-(CH_2)_n-CH=CH-$ (b-5);

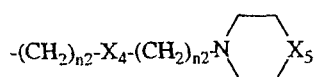
$-CH=N-X_3-$ (b-6);

X_3 代表O或 NR^5 ；

n代表0、1、2或3的整数；

n'表示0或1的整数；

其中所述的R²取代基，可能时，可任选被至少一个选自下述的取代基取代：卤素；羟基；C₁₋₆烷基，任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、C₁₋₄烷基氧基、C₁₋₄烷基氧基C₁₋₄烷基氧基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基、C₁₋₄烷基羰基氧基、NR⁶R⁷、-C(=O)-NR⁶R⁷、-NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷、-S(=O)_{n1}-R⁸或-NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸的取代基取代；C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基，每个任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、C₁₋₄烷基氧基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基、C₁₋₄烷基羰基氧基、NR⁶R⁷、-C(=O)-NR⁶R⁷、-NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷、-S(=O)_{n1}-R⁸或-NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸的取代基取代；多卤代C₁₋₆烷基，任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、C₁₋₄烷基氧基、C₁₋₄烷基氧基C₁₋₄烷基氧基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基、C₁₋₄烷基羰基氧基、NR⁶R⁷、-C(=O)-NR⁶R⁷、-NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷、-S(=O)_{n1}-R⁸或-NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸的取代基取代；C₁₋₆烷氧基，任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、C₁₋₄烷基氧基、C₁₋₄烷基氧基C₁₋₄烷基氧基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基、C₁₋₄烷基羰基氧基、NR⁶R⁷、-C(=O)-NR⁶R⁷、-NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷、-S(=O)_{n1}-R⁸或-NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸的取代基取代；多卤代C₁₋₆烷氧基，任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、C₁₋₄烷基氧基、C₁₋₄烷基氧基C₁₋₄烷基氧基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基、C₁₋₄烷基羰基氧基、NR⁶R⁷、-C(=O)-NR⁶R⁷、-NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷、-S(=O)_{n1}-R⁸或-NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸的取代基取代；C₁₋₆烷硫基；多卤代C₁₋₆烷硫基；C₁₋₆烷氧基羰基；C₁₋₆烷基羰基氧基；C₁₋₆烷基羰基；多卤代C₁₋₆烷基羰基；氰基；羧基；芳氧基；芳基硫；芳基羰基；芳基C₁₋₄烷基；芳基C₁₋₄烷氧基；NR⁶R⁷；-C(=O)-NR⁶R⁷；-NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷；-NR⁵-C(=O)-NR⁵；-S(=O)_{n1}-R⁸；-NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸；-S-CN；-NR⁵-CN；恶唑基，任选被C₁₋₄烷基取代；咪唑基，任选被C₁₋₄烷基取代；或



n2表示0、1、2、3或4的整数；

X₄表示O、NR⁵或直接键；

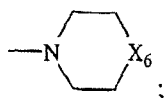
X₅表示O、CH₂、CHOH、CH-N(R⁵)₂、NR⁵或N-C(=O)-C₁₋₄烷基；

选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^5-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-S(=O)_{n1}-R^{11}$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{11}$ 取代；多卤代 C_{1-3} 烷基； C_{1-4} 烷氧基，任选被羧基取代；多卤代 C_{1-3} 烷氧基； C_{1-4} 烷硫基；多卤代 C_{1-3} 烷硫基； C_{1-4} 烷氧基羰基； C_{1-4} 烷基羰基氧基； C_{1-4} 烷基羰基；多卤代 C_{1-4} 烷基羰基；硝基；氰基；羧基；

NR^9R^{10} ; $C(=O)NR^9R^{10}$;
 $-NR^5-C(=O)-NR^9R^{10}$; $-NR^5-C(=O)-R^5$; $-S(=O)_{n1}-R^{11}$; $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{11}$; $-S-CN$; 或
 $-NR^5-CN$;

R^5 表示氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{2-4} 烯基；

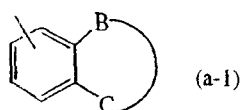
R^6 和 R^7 彼此独立地代表氢；氰基； C_{1-6} 烷基羰基，任选被 C_{1-4} 烷氧基或羧基取代； C_{1-6} 烷氧基羰基； C_{3-7} 环烷基羰基；金刚烷基羰基； C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；被 C_{1-4} 烷基- NR^5 -取代的 C_{1-4} 烷基； C_{1-6} 烷基，任选被至少一个选自下述的取代基取代：卤素、羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷氧基、多卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、 $NR^{6a}R^{7a}$ ， $C(=O)NR^{6a}R^{7a}$ 或



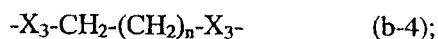
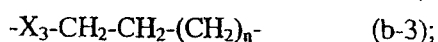
X_6 表示O、 CH_2 、 $CHOH$ 、 $CH-N(R^5)_2$ 、 NR^5 或 $N-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基；
 R^{6a} 和 R^{7a} 分别独立地表示氢； C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷基羰基；
 R^8 代表任选被羟基取代的 C_{1-4} 烷基；多卤代 C_{1-4} 烷基或 NR^6R^7 ；
 R^9 和 R^{10} 彼此独立地代表氢； C_{1-6} 烷基；氰基； C_{1-6} 烷基羰基； C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；或被 C_{1-4} 烷基- NR^5 -取代的 C_{1-4} 烷基；
 R^{11} 代表 C_{1-4} 烷基或 NR^9R^{10} ；
 $n1$ 表示1或2的整数；
 芳基代表苯基或被至少一个选自下述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} 烷基或多卤代 C_{1-6} 烷氧基。

2. 权利要求1的化合物，其中

R^2 代表 C_{3-7} 环烷基；苯基或4-、5-、6-或7-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的单环杂环；或式(a-1)基团，



其中-B-C-表示下式的二价基团

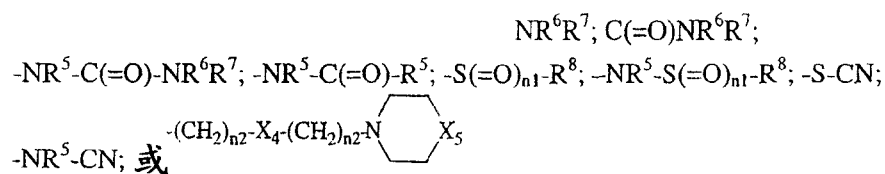


X_3 代表O或 NR^5 ;

n 代表0、1、2或3的整数;

n' 表示0或1的整数;

其中 R^2 取代基，可能时，可任选被至少一个选自下述的取代基取代：卤素；羟基； C_{1-6} 烷基，任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^6R^7 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ 或 $-\text{NR}^5-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ 的取代基取代； C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，每个任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^6R^7 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ 或 $-\text{NR}^5-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ 的取代基取代；多卤代 C_{1-6} 烷基；任选被羧基取代的 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； C_{1-6} 烷氧基羰基； C_{1-6} 烷基羰基氧基； C_{1-6} 烷基羰基；多卤代 C_{1-6} 烷基羰基；氰基；羧基；



n_2 表示0、1、2、3或4的整数;

X_4 表示O、 NR^5 或直接键；

X_5 代表O或 NR^5 ；

X_2 代表直接键；

$-NR^1-$; $-O-$; $-C(=O)-$; $-C(=S)-$; $-S-$; $-S(=O)_{n1}-$; $-(CH_2)_{n3}-$; 或
 $-(CH_2)_{n4}-X_{1a}-X_{1b}-$;

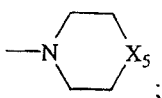
R^3 代表5-或6-元含至少选自O、S或N的杂原子的单环杂环，其中所述的 R^3 取代基，可能时，可任选被至少一个选自下述的取代基取代：
 卤素；羟基； C_{1-6} 烷基，任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^6R^7 、 $-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 的取代基取代； C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，每个任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^6R^7 、 $-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 的取代基取代；多卤代 C_{1-6} 烷基；任选被羧基取代的 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； C_{1-6} 烷氧基羰基； C_{1-6} 烷基羰基氧基； C_{1-6} 烷基羰基；多卤代 C_{1-6} 烷基羰基；氰基；羧基；

NR^6R^7 ; $C(=O)NR^6R^7$; $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$; $-NR^5-C(=O)-R^5$;
 $-S(=O)_{n1}-R^8$; $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$; $-S-CN$; $-NR^5-CN$; 或 $-(CH_2)_{n2}-X_4-(CH_2)_{n2}-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} X_5$;

以及在 R^3 代表饱和5-或6-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的单环杂环的情况下，所述 R^3 还可被至少一个氧代基取代；

R^5 代表氢或 C_{1-4} 烷基；

R^6 和 R^7 彼此独立地代表氢；氰基； C_{1-6} 烷基羰基； C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷基；被 C_{1-4} 烷基- NR^5 -取代的 C_{1-4} 烷基； C_{1-6} 烷基，任选被羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、 $NR^{6a}R^{7a}$ 、



取代;

R^8 代表 C_{1-4} -烷基、多卤代 C_{1-4} -烷基或 NR^6R^7 。

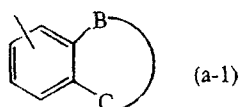
3. 根据权利要求1的化合物, 其中

环A代表苯基;

R^1 表示氢或 C_{1-6} 烷基;

X_1 代表直接键或 $-(CH_2)_{n3}-$;

R^2 代表 C_{3-7} 环烷基; 苯基; 含至少一个选自O、S或N的杂原子的6-元单环杂环; 或式(a-1)基团,



其中-B-C-表示下式的二价基团

$-CH_2-CH_2-CH_2-$ (b-1);

$-X_3-CH_2-(CH_2)_n-X_3-$ (b-4);

$-CH=N-X_3-$ (b-6);

X_3 代表O或 NR^5 ;

其中所述的 R^2 取代基, 可能时, 可任选被至少一个、特别是被1或2个选自下述的取代基取代: 卤素; C_{1-6} 烷基, 任选被至少一个选自羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 NR^6R^7 或 $-C(=O)-NR^6R^7$; 多卤代 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基, 任选被 C_{1-4} 烷基氧基取代; C_{1-6} 烷硫基; C_{1-6} 烷氧基羰基; 氰基; 芳硫基; 芳氧基; 芳基羰基; NR^6R^7 ; $-C(=O)-NR^6R^7$; $-S(=O)_{n1}-R^8$; 或咪唑基, 任选被 C_{1-4} 烷基取代;

X_2 代表直接键;

$-NR^1-$; $-O-(CH_2)_{n3}-$; $-C(=O)-$; $-C(=O)-NR^5-(CH_2)_{n3}-$;
 $-(CH_2)_{n3}-$; 或 $-S(=O)_{n1}-NR^5-(CH_2)_{n3}-NR^5-$;

R^3 代表5-或6-元含至少选自O、S或N的杂原子的单环杂环, 其中所述的 R^3 取代基, 可能时, 可任选被至少一个选自下述的取代基取代: 卤素; 羟基; C_{1-6} 烷基或 NR^6R^7 ; 在 R^3 代表5-或6-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的单环杂环的情况下, 所述 R^3 取代基, 可能时, 可任选

被至少一个选自下述的取代基取代：卤素；羟基；C₁₋₆烷基；或NR⁶R⁷；在R³代表饱和的或部分饱和的5-或6-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的单环杂环的情况下，所述R³还可被至少一个氧代基取代；R⁴代表氢；硝基或羧基；

R⁵代表氢；

R⁶和R⁷彼此独立地代表氢；氰基；C₁₋₆烷基羰基，任选被C₁₋₄烷氧基取代；C₁₋₆烷氧基羰基；C₃₋₇环烷基羰基；金刚烷剂羰基；或C₁₋₆烷基；

R⁸代表NR⁶R⁷；

n₁表示整数2；

芳基代表苯基。

4. 根据权利要求1-3任一项的化合物，其中

环A是苯基；

R¹是氢；

X₁是直接键或-(CH₂)_{n3}-；

R²是茛满基；2,3-二氢-1,4-苯并二恶烷基；任选被1或2个取代基取代的苯基，所述取代基彼此独立地选自可以任选被羟基、氰基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷氧基、NR⁶R⁷或C(=O)NR⁶R⁷取代的C₁₋₆烷基；C₁₋₆烷氧基；卤素；多卤代C₁₋₆烷基，可任选被羟基、氰基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷氧基、NR⁶R⁷或C(=O)NR⁶R⁷取代；氰基；NR⁶R⁷；C(=O)NR⁶R⁷；-S(=O)_{n1}-R⁸；

X₂是直接键；-NR¹-；-O-(CH₂)_{n3}-；-C(=O)-；-C(=O)-NR⁵-(CH₂)_{n3}-；或-(CH₂)_{n3}-；

R³是四唑基；哌嗪基；咪唑基；恶唑基；嘧啶基；噻唑基；三唑基；吡啶基；哌啶基、吡嗪基；吡唑基或吗啉基；代表R³的所述环，可任选被一个选自C₁₋₆烷基的取代基取代；NR⁶R⁷；羟基；卤素；在R³代表饱和的或部分饱和的环系时，所述R³还可被至少一个氧代基取代；

R⁴是氢；

R⁶和R⁷彼此独立地代表氢；氰基；任选被C₁₋₄烷氧基取代的C₁₋₆烷基羰基；C₁₋₆烷氧基羰基；C₃₋₇环烷基羰基；或C₁₋₆烷基；

R⁸代表NR⁶R⁷。

5. 根据权利要求1-4任一项的化合物，其中相对于NR¹连接，R³取

代基在间位连接到环A上。

6. 根据权利要求1-4任一项的化合物，其中相对于NR¹连接，R³取代基在对位连接到环A上。

7. 根据权利要求1-6任一项的化合物，其中R³取代基是任选被取代的含至少一个选自O、S或N的杂原子的饱和6-元单环杂环。

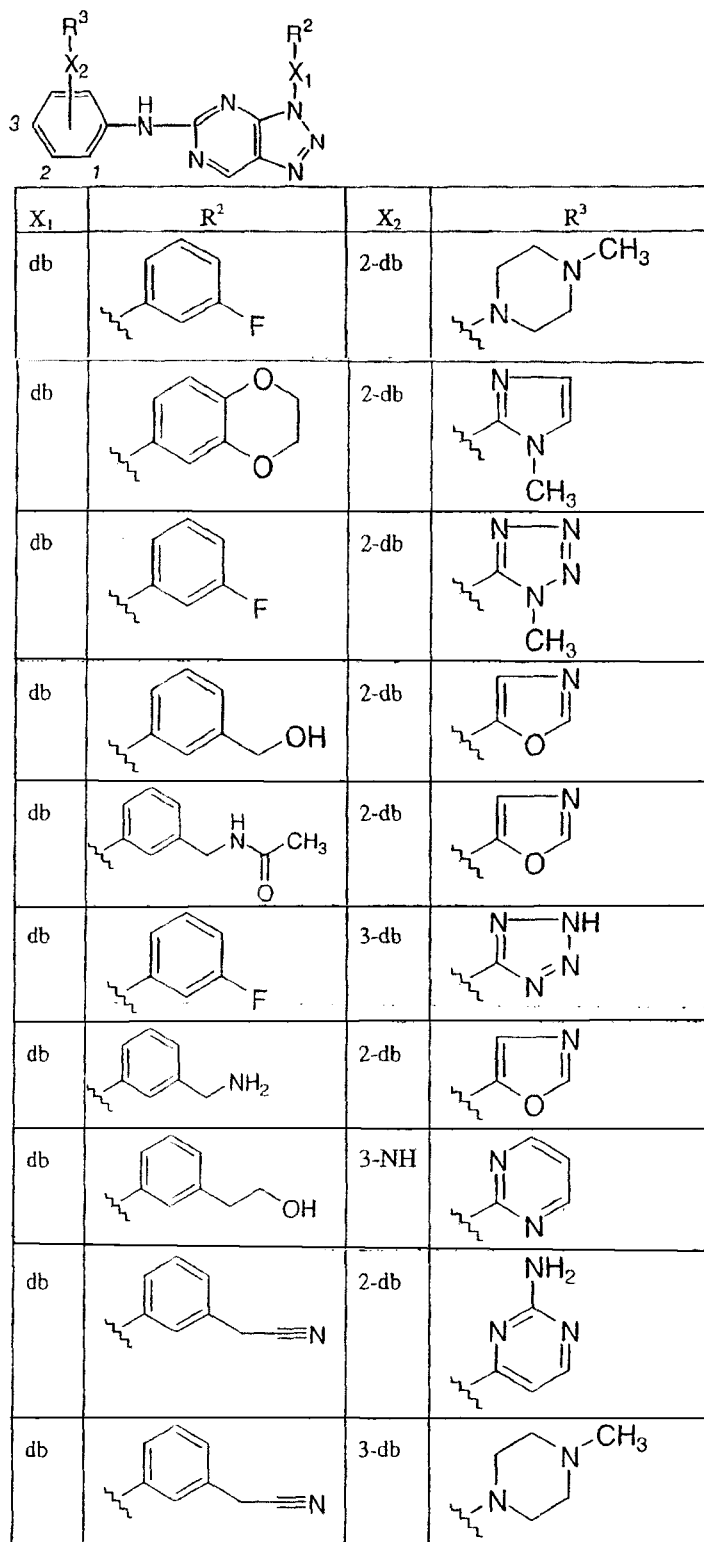
8. 根据权利要求1-7任一项的化合物，其中X₁表示直接键。

9. 根据权利要求1、5-8任一项的化合物，其中R²代表C₃₋₇环烷基；苯基；含至少一个选自O、S或N的杂原子的4-、5-、6-或7-元单环杂环；苯并噁唑基或式(a-1)基团，其中所述R²取代基被至少一个选自NR⁶R⁷取代的C₁₋₆烷基的取代基取代；C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基，各自被NR⁶R⁷取代；被NR⁶R⁷取代的多卤代C₁₋₆烷基；被NR⁶R⁷取代的C₁₋₆烷氧基；被NR⁶R⁷取代的多卤代C₁₋₆烷氧基；或NR⁶R⁷。

10. 根据权利要求1、5、6、8或9任一项的化合物，其中R³代表含至少一个选自O、S或N的杂原子的5-或6-元单环杂环，或含至少一个选自O、S或N的杂原子的9-或10-元双环杂环，其中所述R³取代基被至少一个选自NR⁶R⁷取代的C₁₋₆烷基的取代基取代；C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基，各自被NR⁶R⁷取代；被NR⁶R⁷取代的C₁₋₆烷氧基；或NR⁶R⁷。

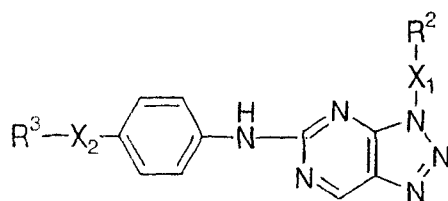
11. 根据权利要求1、5、6、7、8或10任一项的化合物，其中R²代表C₃₋₇环烷基；苯基；含至少一个选自O、S或N的杂原子的4-、5-、6-或7-元单环杂环；苯并噁唑基或式(a-1)基团，其中所述R²取代基被至少选自下述的取代基取代：卤素；多卤代C₁₋₆烷基，任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基、C₁₋₄烷基羰氧基、NR⁶R⁷、-C(=O)-NR⁶R⁷、-NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷、-S(=O)_{n1}-R⁸或-NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸的取代基取代；多卤代C₁₋₆烷氧基，任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基、C₁₋₄烷基羰氧基、NR⁶R⁷、-C(=O)-NR⁶R⁷、-NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷、-S(=O)_{n1}-R⁸或-NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸的取代基取代。

12. 根据权利要求1的化合物，其中化合物选自



其N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季胺和立体化学异构形式。

13.根据权利要求1的化合物，其中所述化合物选自



X_1	R^2	$-X_2-R^3$
db		
db		
db		
db		
db		
db		
db		

其N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季胺和立体化学异构形式。

14. 根据权利要求1-13任一项的化合物作为药物的用途。

15. 根据权利要求1-13任一项定义的化合物生产药物的用途，所述药物用于预防或治疗由GSK3调节的疾病。

16. 根据权利要求1-13任一项定义的化合物生产药物的用途，所述药物用于预防或治疗双相性情感障碍(特别是躁狂抑郁症)、糖尿病、阿尔茨海默氏病、白血病、FTDP-17(与帕金森氏症有关的额颞痴呆)、皮质-基底衰退、持续性核上麻痹、多重系统萎缩、皮克氏病、C型尼曼皮克氏病、拳击员痴呆、仅有缠结的痴呆、缠结和钙化的痴呆、唐氏综合症、萎缩性肌强直、关岛震颤麻痹-痴呆复合型、与艾滋病相关的

痴呆、脑炎后的震颤麻痹、具有缠结的感染性蛋白质疾病、亚急性硬化性全脑炎、额叶退化(FLD)、嗜银粒状病、亚急性硬化全脑炎(SSPE)(中枢神经系统病毒感染的晚期并发症)、炎性疾病、抑郁症、癌症、皮肤病、神经保护、精神分裂症、疼痛。

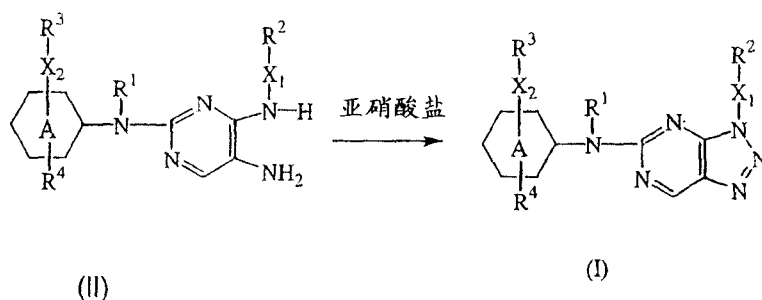
17. 根据权利要求16的化合物的用途,用于预防或治疗阿尔茨海默氏病;糖尿病;癌症;炎性疾病;双相性情感障碍;抑郁症;疼痛。

18. 药物组合物,含有药学上可接受的载体和作为活性成分的治疗有效量的权利要求1-13任一项的化合物。

19. 制备权利要求18药物组合物的方法,其特征在于治疗有效量的权利要求1-13任一项的化合物与药学上可接受的载体密切混合。

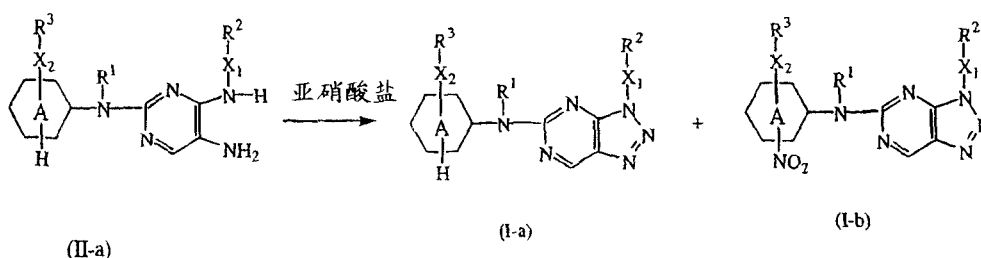
20. 制备根据权利要求1的化合物的方法,其特征在于

a) 在亚硝酸盐、合适的溶剂和合适的酸存在下环化式(II)中间体,



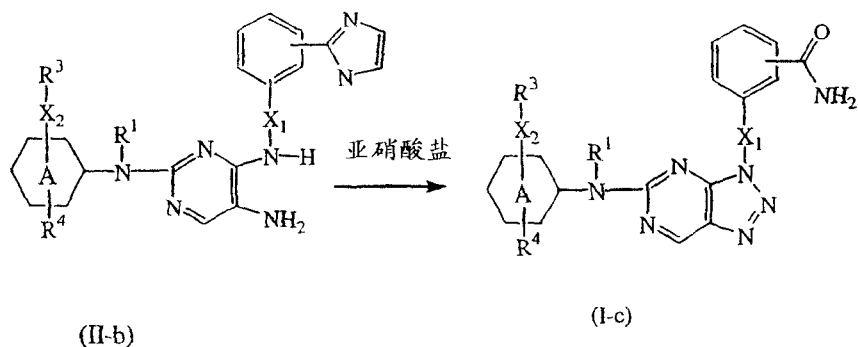
其中环A、 R^1 到 R^4 、 X_1 和 X_2 定义如权利要求1;

b) 在亚硝酸盐、合适的溶剂和合适的酸存在下,环化式(II-a)化合物,



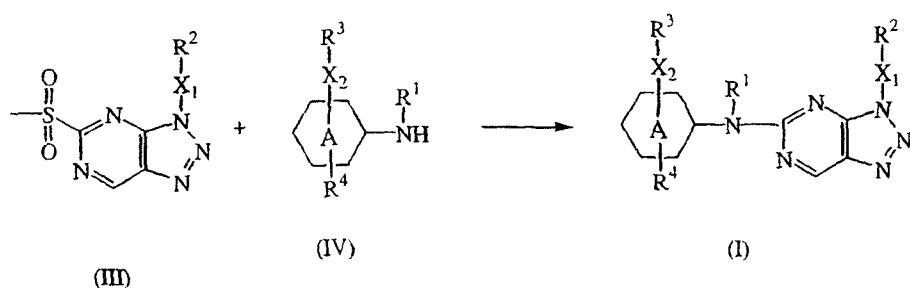
其中环A、 R^1 至 R^3 、 X_1 和 X_2 定义如权利要求1;

c) 在亚硝酸盐、合适的溶剂和合适的酸存在下,环化式(II-b)化合物,



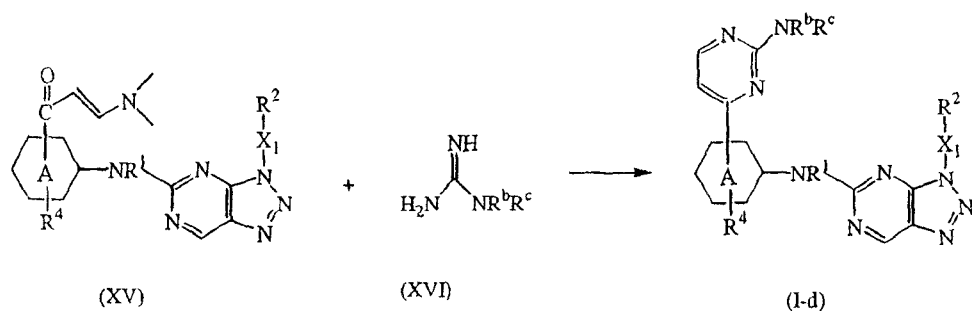
其中环A、 R^1 、 R^3 和 R^4 、 X_1 和 X_2 定义如权利要求1;

d) 式(III)中间体和式(IV)中间体在合适的溶剂存在下反应,



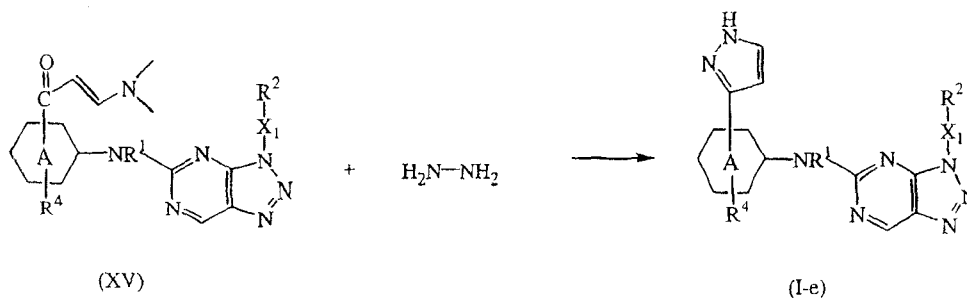
其中环A、 R^1 至 R^4 、 X_1 和 X_2 定义如权利要求1;

e) 式(XV)中间体与式(XVI)中间体在适合的溶剂和适合的盐存在下反应, 其中 R^b 代表氢、 C_{1-4} 烷基或氰基, R^c 代表氢或 C_{1-4} 烷基,



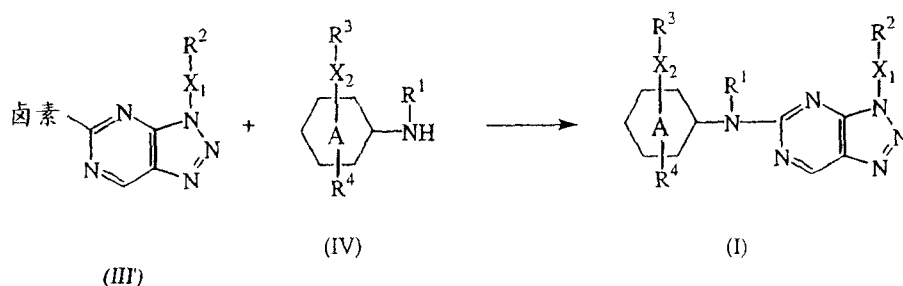
其中环A、 R^1 、 R^2 、 R^4 和 X_1 定义如权利要求1;

f) 式(XV)中间体与胍在合适的溶剂存在下反应,



其中环A、 R^1 、 R^2 、 R^4 和 X_1 定义如权利要求1;

g) 式(III')中间体与式(IV)中间体在合适的溶剂存在下、任选在合适的碱存在下反应,



其中环A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X_1 和 X_2 定义如权利要求1;

或, 如果需要, 按照本领域已知的转化反应将式(I)化合物彼此转化, 另外, 如果需要, 与酸处理将式(I)化合物转化为治疗活性无毒的酸加成盐, 或用碱处理转化为治疗活性无毒的碱加成盐, 或相反用碱处理将酸加成盐形成转化为游离碱, 或用酸处理将碱加成盐转化为游离酸; 以及, 如果需要, 制备其立体化学异构形式、季铵或N-氧化物形式。

作为糖原合酶激酶3抑制剂的三唑并嘧啶衍生物

本发明涉及新的一类化合物、其作为药物的用途、其用于生产药物的用途，所述药物用于治疗通过糖原合酶激酶3(GSK3)、特别是糖原合酶激酶3 α 和3 β ；制备它们的制剂方法和含有它们的药物组合物。

WO 00/62778描述了环状蛋白质酪氨酸激酶抑制剂。特别是公开了含有双环体系的噻唑基衍生物。

WO 01/44246描述了具有GSK3抑制活性的双环嘧啶和吡啶基化合物。

WO 99/65897描述了具有GSK3抑制活性的嘧啶和吡啶基化合物。

WO 02/04450描述了具有抑制淀粉状蛋白 β 形成或者促进 β -淀粉状蛋白前体蛋白形成活性的嘌呤衍生物。

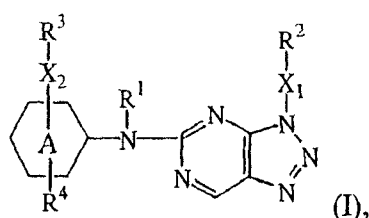
WO 02/50073描述了作为GSK-3抑制剂的吡唑并[3,4-c]吡啶。

WO 2004/018473涉及作为依赖细胞周期蛋白的激酶抑制剂的二取代和三取代的8-氮杂嘌呤衍生物。

JP 59062594描述了3,5-取代的三唑并嘧啶化合物。

本发明涉及在结构、药理学活性、效价、选择性、溶解度、渗透性、代谢稳定性方面区别于现有技术的化合物。

本发明涉及式(I)化合物



其N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季胺和立体化学异构形式，其中环A代表苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或吡嗪基；

R¹代表氢；芳基；甲酰基；C₁₋₆烷基羰基；C₁₋₆烷基；C₁₋₆烷氧基羰基；被甲酰基取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基、C₁₋₆烷基羰基氧基；或任选被C₁₋₆烷氧基羰基取代的C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基羰基；

X₁代表直接键；-(CH₂)_{n3}-或-(CH₂)_{n4}-X_{1a}-X_{1b}-；

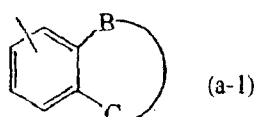
n_3 代表1、2、3或4的整数；

n_4 代表1或2的整数；

X_{1a} 代表O、C(=O)或 NR^5 ；

X_{1b} 代表直接键或 C_{1-2} 烷基；

R^2 代表 C_{3-7} 环烷基；苯基；4-、5-、6-或7-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的单环杂环；苯并噁唑基或下式基团



其中-B-C-代表下述二价基团

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (b-1);

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (b-2);

$-\text{X}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$ (b-3);

$-\text{X}_3-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{X}_3-$ (b-4);

$-\text{X}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}=\text{CH}-$ (b-5);

$-\text{CH}=\text{N}-\text{X}_3-$ (b-6);

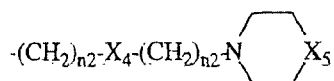
X_3 代表O或 NR^5 ；

n 代表0、1、2或3的整数；

n' 表示0或1的整数；

其中 R^2 取代基，可能时，可任选被至少一个选自下述的取代基取代：卤素；羟基； C_{1-6} 烷基，任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基氧基 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^6R^7 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6R^7$ 、 $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6R^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{n1}-R^8$ 或 $-\text{NR}^5-\text{S}(=\text{O})_{n1}-R^8$ 的取代基取代； C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，每个任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^6R^7 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6R^7$ 、 $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6R^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{n1}-R^8$ 或 $-\text{NR}^5-\text{S}(=\text{O})_{n1}-R^8$ 的取代基取代；多卤代 C_{1-6} 烷基，任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基氧基 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^6R^7 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6R^7$ 、 $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6R^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{n1}-R^8$

或 $-\text{NR}^5-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ 的取代基取代； C_{1-6} 烷氧基，任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基氧基 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^6R^7 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ 或 $-\text{NR}^5-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ 的取代基取代；多卤代 C_{1-6} 烷氧基，任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基氧基 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^6R^7 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ 或 $-\text{NR}^5-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ 的取代基取代； C_{1-6} 烷硫基；多卤代 C_{1-6} 烷硫基； C_{1-6} 烷氧基羰基； C_{1-6} 烷基羰基氧基； C_{1-6} 烷基羰基；多卤代 C_{1-6} 烷基羰基；氰基；羧基；芳氧基；芳基硫；芳基羰基；芳基 C_{1-4} 烷基；芳基 C_{1-4} 烷氧基； NR^6R^7 ； $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ ； $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ ； $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^5$ ； $-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ ； $-\text{NR}^5-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ ； $-\text{S}-\text{CN}$ ； $-\text{NR}^5-\text{CN}$ ；恶唑基，任选被 C_{1-4} 烷基取代；咪唑基，任选被 C_{1-4} 烷基取代；或

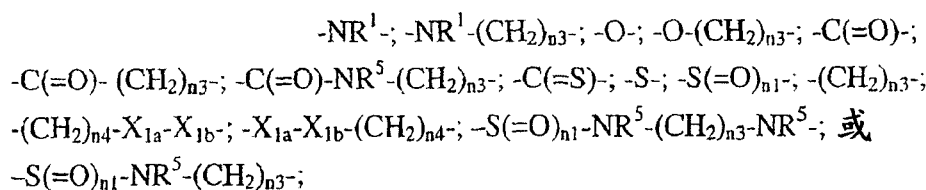


$n2$ 表示0、1、2、3或4的整数；

X_4 表示O、 NR^5 或直接键；

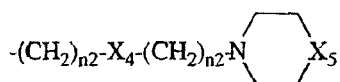
X_5 表示O、 CH_2 、 CHOH 、 $\text{CH}-\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 NR^5 或 $\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基；

X_2 表示直接键；



R^3 代表5-或6-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的单环杂环，或9-或10-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的双环杂环，其中所述的 R^3 取代基，可能时，可任选被至少一个选自下述的取代基取代：卤素；羟基； C_{1-6} 烷基，任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基氧基 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^6R^7 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ 或 $-\text{NR}^5-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ 的取代基取代； C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，每个任选被至

少一个选自羟基、氰基、羧基、C₁₋₄烷基氧基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基、C₁₋₄烷基羰基氧基、NR⁶R⁷、-C(=O)-NR⁶R⁷、-NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷、-S(=O)_{n1}-R⁸或-NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸取代；多卤代C₁₋₆烷基；C₁₋₆烷氧基，任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、C₁₋₄烷基氧基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基、C₁₋₄烷基羰基氧基、NR⁶R⁷、-C(=O)-NR⁶R⁷、-NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷、-S(=O)_{n1}-R⁸或-NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸取代；多卤代C₁₋₆烷氧基；C₁₋₆烷硫基；多卤代C₁₋₆烷硫基；C₁₋₆烷氧基羰基；C₁₋₆烷基羰基氧基；C₁₋₆烷基羰基；多卤代C₁₋₆烷基羰基；氰基；羧基；NR⁶R⁷；C(=O)NR⁶R⁷；-NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷；-NR⁵-C(=O)-R⁵；-S(=O)_{n1}-R⁸；-NR⁵-S(=O)_{n1}-R⁸；-S-CN；-NR⁵-CN；或



和在R³代表饱和或部分饱和的含至少一个选自O、S或N的杂原子的5-或6-元单环杂环时，所述R³还可同时被至少一个氧代基取代；

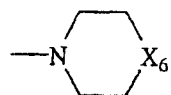
R⁴代表氢；卤素；羟基；C₁₋₄烷基，任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、C₁₋₄烷基氧基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基、C₁₋₄烷基羰基氧基、NR⁹R¹⁰、-C(=O)-NR⁹R¹⁰、-NR⁵-C(=O)-NR⁹R¹⁰、-S(=O)_{n1}-R¹¹或-NR⁵-S(=O)_{n1}-R¹¹取代；C₂₋₄烯基或C₂₋₄炔基，每个任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、C₁₋₄烷基氧基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基、C₁₋₄烷基羰基氧基、NR⁹R¹⁰、-C(=O)-NR⁹R¹⁰、-NR⁵-C(=O)-NR⁹R¹⁰、-S(=O)_{n1}-R¹¹或-NR⁵-S(=O)_{n1}-R¹¹取代；多卤代C₁₋₃烷基；C₁₋₄烷氧基，任选被羧基取代；多卤代C₁₋₃烷氧基；C₁₋₄烷硫基；多卤代C₁₋₃烷硫基；C₁₋₄烷氧基羰基；C₁₋₄烷基羰基氧基；C₁₋₄烷基羰基；多卤代C₁₋₄烷基羰基；硝基；氰基；羧基；

NR⁹R¹⁰; C(=O)NR⁹R¹⁰;
-NR⁵-C(=O)-NR⁹R¹⁰; -NR⁵-C(=O)-R⁵; -S(=O)_{n1}-R¹¹; -NR⁵-S(=O)_{n1}-R¹¹; -S-CN; 或
-NR⁵-CN;

R⁵表示氢、C₁₋₄烷基或C₂₋₄烯基；

R⁶和R⁷彼此独立地代表氢；氰基；C₁₋₆烷基羰基，任选被C₁₋₄烷氧基或羧基取代；C₁₋₆烷氧基羰基；C₃₋₇环烷基羰基；金刚烷基羰基；C₁₋₄

烷氧基C₁₋₄-烷基；被C₁₋₄烷基-NR⁵-取代的C₁₋₄烷基；C₁₋₆烷基，任选被至少一个选自下述的取代基取代：卤素、羟基、氰基、羧基、C₁₋₄烷氧基、多卤代C₁₋₄-烷基、C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷氧基、NR^{6a}R^{7a}，C(=O)NR^{6a}R^{7a}或



X₆表示O、CH₂、CHOH、CH-N(R⁵)₂、NR⁵或N-C(=O)-C₁₋₄烷基；
R^{6a}和R^{7a}分别独立地表示氢；C₁₋₄-烷基或C₁₋₄烷基羰基；
R⁸代表任选被羟基取代的C₁₋₄-烷基；多卤代C₁₋₄-烷基或NR⁶R⁷；
R⁹和R¹⁰彼此独立地代表氢；C₁₋₆烷基；氰基；C₁₋₆烷基羰基；C₁₋₄烷氧基C₁₋₄-烷基；或被C₁₋₄烷基-NR⁵-取代的C₁₋₄烷基；
R¹¹代表C₁₋₄-烷基或NR⁹R¹⁰；
n1表示1或2的整数；

芳基代表苯基或被至少一个选自下述的取代基取代的苯基：卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、硝基、多卤代C₁₋₆烷基或多卤代C₁₋₆烷氧基。

本发明还涉及式(I)化合物生产预防或治疗经GSK3调节的疾病的药物的用途。

这里使用C₁₋₃烷基，作为一个基团或一个基团的一部分，定义为具有1-3个碳原子的直链或支链饱和烃基，如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基；C₁₋₄烷基，作为一个基团或一个基团的一部分，定义为具有1-4个碳原子的直链或支链饱和烃基，如C₁₋₃烷基中所定义的基团和丁基；C₁₋₆烷基，作为一个基团或一个基团的一部分，定义为具有1-6个碳原子的直链或支链饱和烃基，如C₁₋₄烷基中所定义的基团和戊基、己基、2-甲基丁基等；C₂₋₄烯基，作为一个基团或一个基团的一部分，定义为具有2-4个碳原子的含一个双键的直链和支链烃基，如乙烯基、丙烯基、丁烯基等；C₂₋₆烯基，作为一个基团或一个基团的一部分，定义为具有2-6个碳原子的含一个双键的直链和支链烃基，如C₂₋₄烯基中所定义的基团和戊烯基、己烯基等；C₂₋₄炔基，作为一个基团或一个基团的一部分，定义为具有2-4个碳原子的含一个三键的直链和支链烃基，如乙炔基、丁炔基等；C₂₋₆炔基，作为一个基团或一个基团的一部分，定义为

具有2-6个碳原子的含一个三键的直链和支链烃基，如C₂₋₄炔基中所定义的基团和戊炔基、己炔基等；C₃₋₇环烷基一般是环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基；4-、5-、6-或7-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的单环杂环包括饱和的、部分饱和的或芳族4-、5-、6-或7-元含至少一个选自O、N或S的杂原子的单环杂环；饱和的杂环是仅含单键的杂环；部分饱和的杂环是含至少一个双键的杂环，条件是该环系不是芳环系；术语芳族对本领域技术人员是公知的，表示4n'+2电子的环共轭体系，也就是说6、10、14等π电子(Hueckel规则；n'是1、2、3等)。特定的4-、5-、6-或7-元饱和的单环杂环的实例是氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、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、二氢恶唑基、异噻唑烷基、异卓唑烷基、恶二唑烷基、三唑烷基、噻二唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、六氢嘧啶基、六氢哒嗪基、二恶烷基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、高哌啶基 (azopanyl)、[1,3]diazepanyl、高哌嗪基 ([1,4]diazepanyl)、[1,2]diazepanyl、oxepanyl、dioxepanyl。

5-或6-元部分饱和的杂环的特定实例是吡咯啉基、咪唑啉基、吡唑啉基等。

4-、5-、6-或7-元芳族单环杂环的特定实例是吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、恶唑基、异噻唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基、噻二唑基、氧杂二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基。

正如这里在前使用的，术语(=O)当连接到碳原子时形成羰基片断，当连接到硫原子时形成亚砷片断，当两个所述术语连接到一个硫原子时形成磺酰基片断。R³代表饱和的5-或6-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的单环杂环、其中所述R³被至少一个氧代基取代的实例时例如环己酮或四氢-1,1-二氧代-2H-噻喃。

术语卤素一般是氟、氯、溴和碘。在上下文中使用的多卤代C₁₋₄烷基和多卤代C₁₋₆烷基，作为一个基团或一个基团的一部分，定义为单-或多卤代C₁₋₄烷基或C₁₋₆烷基，例如被氟原子一或多取代的甲基，例如二氟甲基或三氟甲基；1,1-二氟乙基等。在多卤代C₁₋₄烷基或多卤代C₁₋₆烷基定义中，在多于一个卤素原子连接到烷基的情况下，这些卤素原子可以相同或不同。

在例如 R^2 或 R^3 定义中的术语杂环是指包括了所有杂环的可能的异构形式，例如吡咯基还包括2H-吡咯基。

视情况而定，如果不另有说明，在上文提到的杂环可以通过任何环碳或杂原子连接到式(I)分子的其余部分。因而，例如，当5-或6-元杂环是咪唑基时，其可以是1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基等。当任何变量(例如 R^6 、 R^7 等)在任何部分出现一次以上时，各定义是独立的。

从取代基拉入环系中的线表示键可以连接到环系任何适合的环原子上。例如，对于式(a-1)，所述基团可以经苯基片断的碳原子或经-B-C-片断的碳原子或杂原子连接到式(I)化合物的其余部分。

为了治疗用途，式(I)化合物的盐是那些其中反离子是药学上可接受的。但是，非药学上可接受的酸和碱的盐也可以找到用途，例如，用于制备或提纯药学上可接受的化合物。所有盐，不论是否药学上可接受，均包括在本发明的范围内。

上述药学上可接受的盐是包括式(I)化合物能够形成的治疗活性的无毒酸加成盐形式。后者可以方便通过用适合的酸处理碱形式得到，所述的酸例如是氢卤酸，例如盐酸、氢溴酸等；硫酸；硝酸；磷酸等；或有机酸，例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、2-羟基丙酸、2-氧代丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、2-羟基-1,2,3-丙三酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、环己烷氨基磺酸、2-羟基苯甲酸、4-氨基-2-羟基苯甲酸等。相反，盐形式可以通过用碱处理转化成游离碱形式。

含酸质子的式(I)化合物可以通过用合适的有机碱和无机碱处理转化其治疗活性的无毒金属或胺加成盐形式。合适的碱盐形式包括例如铵盐；碱金属盐和碱土金属盐，例如锂、钠、钾、镁、钙盐等；与有机碱形成的盐，所述的胺例如是伯-、仲-和叔-脂族的和芳香族胺，如甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、四种丁胺的异构体、二甲胺、二乙胺、二乙醇胺、二丙胺、二异丙胺、二丁胺、吡咯烷、哌啶、吗啉、三甲胺、三乙胺、三丙胺、奎宁环、吡啶、喹啉和异喹啉、苜星青霉素、N-甲基-D-葡萄糖胺、2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇、hydrabamine盐；以及与氨基酸形成的盐，所述的氨基酸例如是精氨酸、赖氨酸等。相反，盐形式可以通过用酸处理转化成游离酸形式。

术语加成盐还包括式(I)化合物能够形成的水合物和溶剂加成物形

式。这样的形式的实例例如是水合物、醇化物等。

上文使用的术语“季胺”定义为式(I)化合物能够通过式(I)化合物的碱性氮和合适的季铵化剂之间的反应形成的季铵盐，所述的季铵化剂例如是任选被取代的烷基卤、芳基卤或芳烷基卤，例如甲基碘或苄基碘。还可以使用具有良好离去基团的其它反应物，例如三氟甲烷磺酸烷基酯、甲烷磺酸烷基酯和对-甲苯磺酸烷基酯。季胺具正电性的氮。药学上可接受的反离子包括氯、溴、碘、三氟醋酸根和乙酸根。选择的反离子可以用离子交换树脂引入。

本化合物的N-氧化物形式包括其中一个几个叔氮原子被氧化成所谓的N-氧化物的式(I)化合物。

上文使用的术语“立体化学异构形式”定义包括式(I)化合物、其N-氧化物、加成盐、季铵或生理学功能衍生物可能具有的所有可能的立体异构形式。

除非另作说明或指明，化合物的化学命名表示所有可能的立体化学异构形式的混合物，所述混合物含基本分子结构的所有非对应异构体和对映异构体以及式(I)和其N-氧化物、盐、溶剂化物或基本上游离的季铵的各个异构形式，即，另一异构体含量小于10%、优选小于5%、特别是小于2%和最优选小于1%。特别是，立体中心(stereogenic centers)可具有R-或S-构型；在二价环状(部分)饱和基团上的取代基可以具有顺式或反式构型。包括双键的化合物可在所述双键具有E-或Z-立体化学。式(I)化合物的立体化学异构形式显然应包括在本发明的范围内。

式(I)的一些化合物还可以其互变异构形式(例如，酮-烯醇互变异构)存在。这样的形式虽然未明确地在上式中示出，但是应包括在本发明的范围内。

在下文中无论何时使用，术语“式(I)化合物”还包括其N-氧化物形式、盐、季铵和立体化学异构形式。特别感兴趣的是那些的立体化学纯的式(I)化合物。

本发明的第一个实施方案是式(I)化合物，其中

环A代表苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基；

R¹表示氢；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烷基羰基氧基取代的C₁₋₆烷基；或任选被C₁₋₆烷氧基羰基取代的C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基羰基；

X_1 代表直接键; $-(CH_2)_{n_3}-$ 或 $-(CH_2)_{n_4}-X_{1a}-X_{1b}-$;

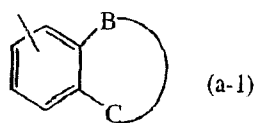
n_3 表示1、2、3或4的整数;

n_4 表示1或2的整数;

X_{1a} 代表O或 NR^5 ; 和

X_{1b} 代表直接键或 C_{1-2} 烷基;

R^2 代表 C_{3-7} 环烷基; 苯基或4-、5-、6-或7-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的单环杂环; 或式(a-1)基团,



其中-B-C-表示下式的二价基团

$-CH_2-CH_2-CH_2-$ (b-1);

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (b-2);

$-X_3-CH_2-CH_2-(CH_2)_n-$ (b-3);

$-X_3-CH_2-(CH_2)_n-X_3-$ (b-4);

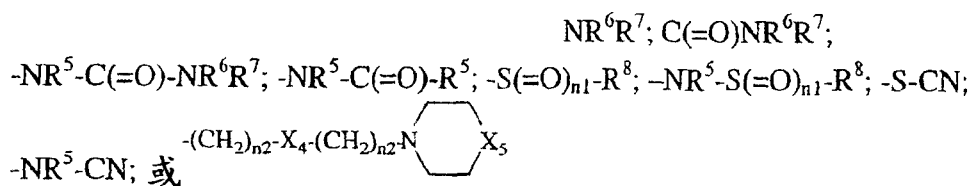
$-X_3-(CH_2)_n-CH=CH-$ (b-5);

X_3 代表O或 NR^5 ;

n 代表0、1、2或3的整数;

n' 表示0或1的整数;

其中 R^2 取代基, 可能时, 可任选被至少一个选自下述的取代基取代: 卤素; 羟基; C_{1-6} 烷基, 任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^6R^7 、 $-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 的取代基取代; C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基, 每个任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^6R^7 、 $-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 的取代基取代; 多卤代 C_{1-6} 烷基; 任选被羧基取代的 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; C_{1-6} 烷氧基羰基; C_{1-6} 烷基羰基氧基; C_{1-6} 烷基羰基; 多卤代 C_{1-6} 烷基羰基; 氰基; 羧基;

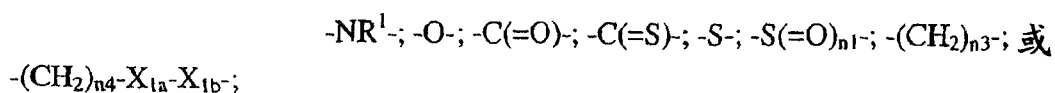


n_2 表示0、1、2、3或4的整数;

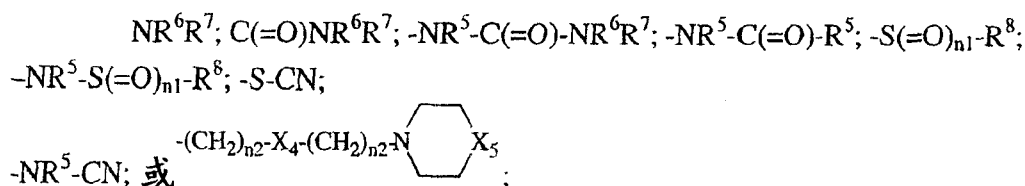
X_4 表示O、 NR^5 或直接键;

X_5 代表O或 NR^5 ;

X_2 代表直接键;



R^3 代表5-或6-元含至少选自O、S或N的杂原子的单环杂环,其中所述的 R^3 取代基,可能时,可任选被至少一个选自下述的取代基取代:卤素;羟基; C_{1-6} 烷基,任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^6R^7 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ 或 $-\text{NR}^5-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ 的取代基取代; C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基,每个任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^6R^7 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^5-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ 或 $-\text{NR}^5-\text{S}(=\text{O})_{n1}-\text{R}^8$ 的取代基取代;多卤代 C_{1-6} 烷基;任选被羧基取代的 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; C_{1-6} 烷氧基羰基; C_{1-6} 烷基羰基氧基; C_{1-6} 烷基羰基;多卤代 C_{1-6} 烷基羰基;氰基;羧基;



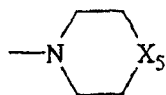
以及在 R^3 代表饱和5-或6-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的单环杂环的情况下,所述 R^3 还可被至少一个氧代基取代;

R^4 代表氢；卤素；羟基； C_{1-4} -烷基，任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^5-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-S(=O)_{n1}-R^{11}$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{11}$ 的取代基取代； C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基，每个任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^9R^{10} 、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^5-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-S(=O)_{n1}-R^{11}$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{11}$ 的取代基取代；多卤代 C_{1-3} 烷基；任选被羧基取代的 C_{1-4} 烷氧基；多卤代 C_{1-3} 烷氧基； C_{1-4} 烷硫基；多卤代 C_{1-3} 烷硫基； C_{1-4} 烷氧基羰基； C_{1-4} 烷基羰基氧基； C_{1-4} 烷基羰基；多卤代 C_{1-4} 烷基羰基；硝基；氰基；羧基；

NR^9R^{10} ; $C(=O)NR^9R^{10}$;
 $-NR^5-C(=O)-NR^9R^{10}$; $-NR^5-C(=O)-R^5$; $-S(=O)_{n1}-R^{11}$; $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^{11}$; $-S-CN$; 或
 $-NR^5-CN$;

R^5 代表氢或 C_{1-4} 烷基；

R^6 和 R^7 彼此独立地代表氢；氰基； C_{1-6} 烷基羰基； C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} -烷基；被 C_{1-4} 烷基- NR^5 -取代的 C_{1-4} 烷基； C_{1-6} 烷基，任选被羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、 $NR^{6a}R^{7a}$ 、 $C(=O)NR^{6a}R^{7a}$ 或下式基团



取代；

R^{6a} 和 R^{7a} 彼此独立地代表氢； C_{1-4} -烷基或 C_{1-4} 烷基羰基；

R^8 代表 C_{1-4} -烷基、多卤代 C_{1-4} -烷基或 NR^6R^7 ；

R^9 和 R^{10} 彼此独立地代表氢； C_{1-6} 烷基；氰基； C_{1-6} 烷基羰基； C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} -烷基；或被 C_{1-4} 烷基- NR^5 -取代的 C_{1-4} -烷基；

R^{11} 表示 C_{1-4} 烷基或 NR^9R^{10} ；

$n1$ 表示1或2的整数；

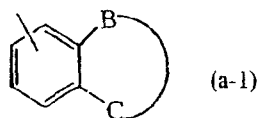
芳基代表苯基或被至少一个选自下述的取代基取代的苯基：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-6} 烷基或多卤代 C_{1-6} 烷氧基。

本发明的第二个重要实施方案是式(I)化合物, 其中

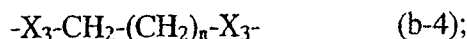
环A代表苯基;

R^1 代表氢或 C_{1-6} 烷基; X_1 代表直接键或 $-(CH_2)_{n3}-$;

R^2 代表 C_{3-7} 环烷基; 苯基; 含至少一个选自O、S或N的杂原子的6-元单环杂环; 苯并噁唑基; 或式



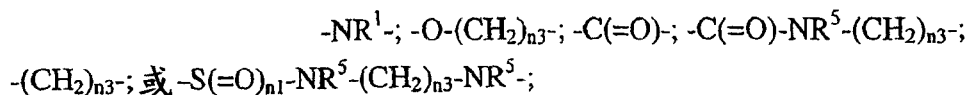
的基团其中-B-C-代表下式二价基团:



X_3 表示O或 OR^5 ;

n代表整数1;

其中所述的 R^2 取代基, 在可能时, 可任选被选自下述的至少一个取代基、特别被1或2个取代基取代: 卤素; C_{1-6} 烷基, 任选被至少一个选自羟基、氰基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 NR^6R^7 或 $-C(=O)-NR^6R^7$ 的取代基取代; 多卤代 C_{1-6} 烷基; 任选被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 烷硫基; C_{1-6} 烷氧基羰基; 氰基; 芳硫基; 芳氧基; 芳基羰基; NR^6R^7 ; $C(=O)NR^6R^7$; $-S(=O)_{n1}-R^8$; 或任选被 C_{1-4} 烷基取代的咪唑基; X_2 代表直接键;



R^3 代表5-或6-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的单环杂环, 其中所述的 R^3 取代基, 可能时, 可任选被至少一个选自下述的取代基取代: 卤素; 羟基; C_{1-6} 烷基; NR^6R^7 ; 以及在 R^3 代表饱和的或部分饱和的5-或6-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的单环杂环的情况下, 所述 R^3 还可被至少一个氧代基取代; R^3 特别代表咪唑基、恶唑基、噻唑

基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、吗啉基、吡啶基、哌啶基、嘧啶基、吡嗪基或哌嗪基，其中所述的 R^3 取代基，可能时，可任选被至少一个选自下述的取代基取代：卤素；羟基； C_{1-6} 烷基或 NR^6R^7 ；以及在 R^3 代表饱和的或部分饱和的5-或6-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的单环杂环的情况下，所述 R^3 还可被至少一个氧代基取代；

R^4 代表氢；硝基或羧基；

R^5 代表氢；

R^6 和 R^7 彼此独立地代表氢；氰基；任选被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基羰基； C_{1-6} 烷氧基羰基； C_{3-7} 环烷基羰基；金刚烷基羰基；或 C_{1-6} 烷基；

R^8 代表 NR^6R^7 ；

$n1$ 代表整数2；

芳基代表苯基。

本发明的第三个重要的实施方案是式(I)化合物，其中 X_2-R^3 取代基相对于 NR^1 连接基连接在环A的间位。

本发明的第四个重要的实施方案是式(I)化合物，其中 X_2-R^3 取代基相对于 NR^1 连接基连接在环A的对位。

本发明的第五个重要实施方案是式(I)化合物，其中 R^4 取代基相对于 NR^1 连接基连接在环A的对位。

本发明的第六个重要的实施方案是式(I)化合物，其中本- X_1-R^2 取代基是未取代的或被1、2或3个取代基取代，特别是 R^2 取代基是未取代的或被1或2个取代基取代，更特别的是- X_1-R^2 取代基被1个取代基取代，优选相对于三唑嘧啶环的三唑部分的氮原子和- X_1-R^2 的连接，所述取代基位于间位或对位。

本发明的第七个重要实施方案是式(I)化合物，其中 R^3 取代基是未取代的或被1、2或3个取代基取代，特别是 R^3 取代基是未取代的或被1个取代基取代。

本发明的第八个重要的实施方案是式(I)化合物，其中 R^3 取代基是任选被取代的含至少一个选自O、S或N的杂原子的饱和5-或6-元单环杂环；更优选 R^3 取代基是任选被取代的含有至少一个选自O、S或N的杂原子的饱和6-元单环杂环；最优选 R^3 取代基是哌嗪基。

本发明的第九个重要实施方案是式(I)化合物，其中 R^3 代表含至少一个选自O、S或N的杂原子的5-或6-元单环杂环，或是含至少一个选自

O、S或N的杂原子的9-或10-元双环杂环，其中所述 R^3 取代基，可能时，可任选被至少一个选自下述的取代基取代：卤素；羟基； C_{1-6} 烷基，任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^6R^7 、 $-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 的取代基取代； C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，每个任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^6R^7 、 $-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 的取代基取代；多卤代 C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 烷氧基，任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^6R^7 、 $-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 的取代基取代；多卤代 C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷硫基；多卤代 C_{1-6} 烷硫基； C_{1-6} 烷氧基羰基； C_{1-6} 烷基羰基氧基； C_{1-6} 烷基羰基；多卤代 C_{1-6} 烷基羰基；氰基；羧基； NR^6R^7 ； $C(=O)NR^6R^7$ ； $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ ； $-NR^5-C(=O)-R^5$ ； $-S(=O)_{n1}-R^8$ ； $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ ； $-S-CN$ ；或 $-NR^5-CN$ ；以及在 R^3 代表饱和的或部分饱和的5-或6-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的单环杂环的情况下，所述 R^3 还可被至少一个氧代基取代。

本发明的第十个重要实施方案是式(I)化合物，其中

环A是苯基；

R^1 是氢；

X_1 是直接键或 $-(CH_2)_{n3}-$ ；

R^2 是茛满基；2,3-二氢-1,4-苯并二恶烷基；任选被1或2个取代基取代的苯基，所述取代基彼此独立地选自可以任选被羟基、氰基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 NR^6R^7 或 $C(=O)NR^6R^7$ 取代的 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基优选甲基； C_{1-6} 烷氧基，特别是甲氧基；卤素，特别是氟代基；多卤代 C_{1-6} 烷基，特别是三氟甲基；氰基； NR^6R^7 ； $C(=O)NR^6R^7$ ；或 $-S(=O)_{n1}-R^8$ ；

X_2 是直接键； $-NR^1-$ ； $-O-(CH_2)_{n3}-$ ； $-C(=O)-$ ； $-C(=O)-NR^5-(CH_2)_{n3}-$ ；或 $-(CH_2)_{n3}-$ ；

R^3 是四唑基；哌嗪基；咪唑基；恶唑基；嘧啶基；噻唑基；三唑基；吡啶基；哌啶基、吡嗪基；吡唑基；吗啉基；代表 R^3 的所述环，

可任选被选自C₁₋₆烷基、特别是甲基的一个取代基取代；NR⁶R⁷；羟基；卤素；和在R³代表饱和的或部分饱和的环系时，所述R³还可被至少一个氧代基取代；

R⁴是氢；

R⁶和R⁷彼此独立地代表氢；氰基；任选被C₁₋₄烷氧基取代的C₁₋₆烷基羰基；C₁₋₆烷氧基羰基；C₃₋₇环烷基羰基；或C₁₋₆烷基；

R⁸代表NR⁶R⁷。

本发明的第十一个重要实施方案是式(I)化合物，其中

环A是苯基；

R¹是氢；

X₁是直接键或-(CH₂)_{n3}-；

R²是苯基，任选被1或2个取代基取代，取代基彼此独立地选自任选被羟基或氰基取代的C₁₋₆烷基，其中所述C₁₋₆烷基优选甲基；卤素，特别是氟代基；C(=O)NR⁶R⁷；X₂是直接键；

R³是四唑基；咪唑基；恶唑基；嘧啶基；吗啉基；代表R³的所述环，可任选被选自C₁₋₆烷基、特别是甲基的一个取代基取代；或NR⁶R⁷；

R⁴是氢；

R⁶和R⁷彼此独立地代表氢或C₁₋₆烷基羰基。

本发明的第十二一个重要实施方案是式(I)化合物，其中

环A是苯基；

R¹是氢；

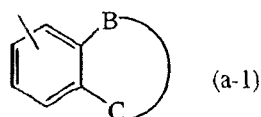
X₁是直接键；

R²是2,3-二氢-1,4-苯并二恶烷基或被1个卤素、特别是氟的取代基取代的苯基；或被羟基、氰基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷氧基或NR⁶R⁷取代的C₁₋₆烷基；X₂是直接键；-NR¹-；-O-(CH₂)_{n3}-；-C(=O)-；-C(=O)-NR⁵-(CH₂)_{n3}-；或-(CH₂)_{n3}-；

R³是四唑基；哌嗪基；咪唑基；恶唑基；嘧啶基；吗啉基或哌啶基；代表R³的所述环，可任选被选自C₁₋₆烷基、特别是甲基的一个取代基取代；NR⁶R⁷；或羟基；R⁴是氢；R⁶和R⁷彼此独立地代表氢或C₁₋₆烷基羰基。

本发明的第十三个重要的实施方案是式(I)化合物，其中X₁代表直接键。

本发明的第十四个重要实施方案是式(I)化合物, 其中 R^2 代表苯基; 4-、5-、6-或7-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的单环杂环; 苯并噁唑基或式



的基团, 其中所述 R^2 可任选如上文定义地被取代。

本发明的第十五个重要实施方案是式(I)化合物, 其中 R^2 代表 C_{3-7} 环烷基; 苯基; 4-、5-、6-或7-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的单环杂环; 苯并噁唑基或式(a-1)基团, 其中所述 R^2 取代基被至少一个选自被 NR^6R^7 取代的 C_{1-6} 烷基的取代基取代; C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基, 每个被 NR^6R^7 取代; 被 NR^6R^7 取代的多卤代 C_{1-6} 烷基; 被 NR^6R^7 取代的 C_{1-6} 烷氧基; 被 NR^6R^7 取代的多卤代 C_{1-6} 烷氧基; 或 NR^6R^7 。

本发明的第十六个重要实施方案是式(I)化合物, 其中 R^3 代表含至少一个选自O、S或N的杂原子的5-或6-元单环杂环, 或是含至少一个选自O、S或N的杂原子的9-或10-元双环杂环, 其中所述 R^3 取代基被至少一个选自下述的取代基取代: 被 NR^6R^7 取代的各自被 NR^6R^7 取代的 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基; 被 NR^6R^7 取代的 C_{1-6} 烷氧基; 或 NR^6R^7 。

本发明第十七个重要的实施方案是式(I)化合物, 其中W代表 C_{3-7} 环烷基; 苯基; 4-、5-、6-或7-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的单环杂环; 苯并噁唑基或式(a-1)基团, 其中所述 R^2 取代基被至少一个选自下述的取代基取代: 被 NR^6R^7 取代的 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基, 各自被取代 NR^6R^7 ; 被 NR^6R^7 取代的多卤代 C_{1-6} 烷基; 被 NR^6R^7 取代的 C_{1-6} 烷氧基; 被 NR^6R^7 取代的多卤代 C_{1-6} 烷氧基; 或 NR^6R^7 ; 和其中 R^3 代表5-或6-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的单环杂环, 或9-或10-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的双环杂环, 其中所述 R^3 取代基被至少一个选自下述的取代基取代: 被 NR^6R^7 取代的 C_{1-6} 烷基; 各自被 NR^6R^7 取代的 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基; 被 NR^6R^7 取代的 C_{1-6} 烷氧基; 或 NR^6R^7 。

本发明的第十八个重要的实施方案是式(I)化合物, 其中 R^1 是氢。

本发明的第十九个重要实施方案是式(I)化合物, 其中 R^2 代表 C_{3-7} 环烷基; 苯基; 4-、5-、6-或7-元含至少一个选自O、S或N的杂原子的

单环杂环；苯并噁唑基或式(a-1)基团，其中所述 R^2 取代基被至少一个选自下述的取代基取代：卤素，特别是至少一个氟原子；多卤代 C_{1-6} 烷基，特别是被1-3个氟原子取代的 C_{1-6} 烷基，任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^6R^7 、 $-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 的取代基取代；多卤代 C_{1-6} 烷氧基，特别是被1-3个氟原子取代的 C_{1-6} 烷氧基，任选被至少一个选自羟基、氰基、羧基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基羰基氧基、 NR^6R^7 、 $-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-NR^5-C(=O)-NR^6R^7$ 、 $-S(=O)_{n1}-R^8$ 或 $-NR^5-S(=O)_{n1}-R^8$ 的取代基取代。

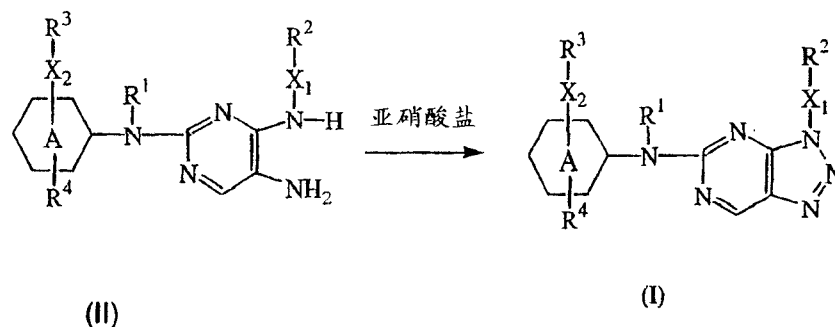
本发明的第二十个重要的实施方案是式(I)化合物，其中 X_1-R^2 代表3-氟苯基或4-氟苯基。

优选的式(1)化合物是列于下表1-5中的化合物17、3、24、14、65、33、22、35、9、23、1、32、52、30、21、2、29、26、128、151、73、145、117、115、138、76、125、84、152、86、108、112、80、94、7、31、20、27、28、96、97、87、85、其N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季铵和立体化学异构形式。

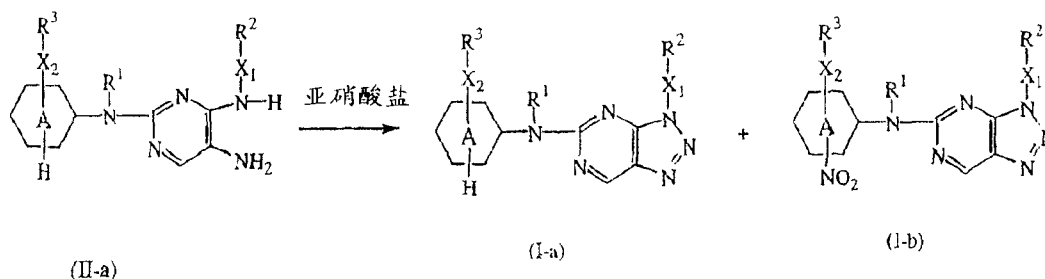
更优选的式(I)化合物是列于下文表1-5中的化合物7、31、20、27、28、96、97、87、85、其N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季铵和立体化学异构形式。

最优选的式(I)化合物是列于下文表1-5中的化合物36、66、28、96、115、138、114、84、87、88、112、78、79、80、104、106、143、其N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季铵和立体化学异构形式。

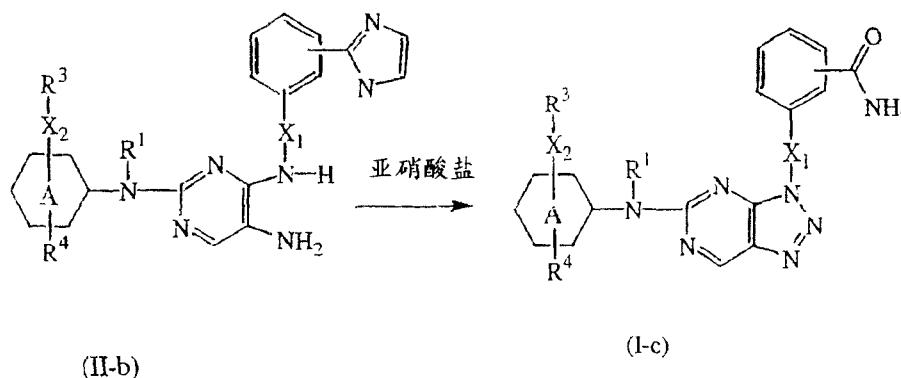
式(I)可以通过在亚硝酸盐(例如 $NaNO_2$)、合适的溶剂(例如水)和合适的酸(例如盐酸和/或乙酸等)存在下环化式(II)中间体制备。



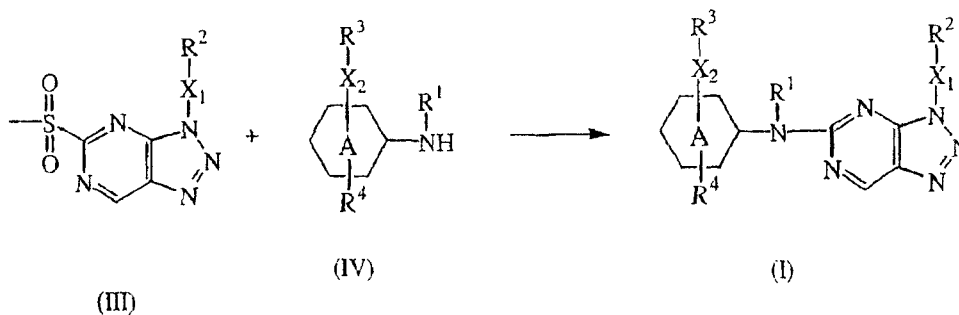
上述反应还可用于从其中 R^4 代表氢的式(II)中间体(所述中间体由式(II-a)表示)制备其中 R^4 代表氢或硝基的式(I)化合物(所述化合物由式(I-a)和(I-b)表示)。



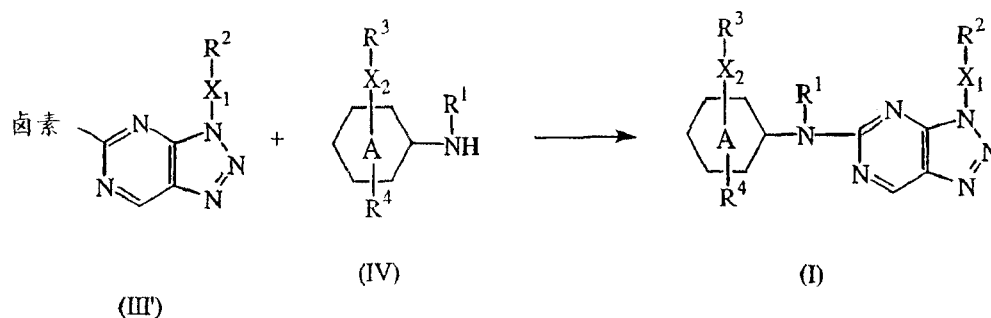
上述反应还可用于从其中 R^2 代表被咪唑片断取代的苯环的中间体(II)化合物(所述中间体由式(II-b)表示)制备其中 R^2 代表被氨基羰基取代的苯环的式(I)化合物(所述化合物由式(I-c)表示)。



式(I)化合物还可以通过式(III)中间体和式(IV)中间体在合适的溶剂存在下、任选在合适的碱存在下反应制备, 所述的溶剂例如是 $(CH_3)_2N-C(=O)H$ 、二甲亚砜、 $CH_3-O-CH_2-CH_2-OH$ 、醇(例如2-丙醇)等, 所述的碱例如是N,N-二异丙基乙胺、NaH或2,6-二甲基吡啶。



式(I)化合物还可以通过式(III')中间体和式(IV)中间体在合适的溶剂存在下、任选在合适的碱存在下反应制备,所述的溶剂例如是 $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、二甲亚砜、 $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、醇(例如2-丙醇)等,所述的碱例如是N,N-二异丙基乙胺、NaH或2,6-二甲基吡啶。



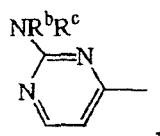
在上述两个反应中,可分离得到的式(I)化合物,如有必要,根据本领域通常已知的方法提纯,例如萃取、结晶、蒸馏、研磨和色谱法。

在式(I)化合物结晶出来的情况下,可通过过滤分离。

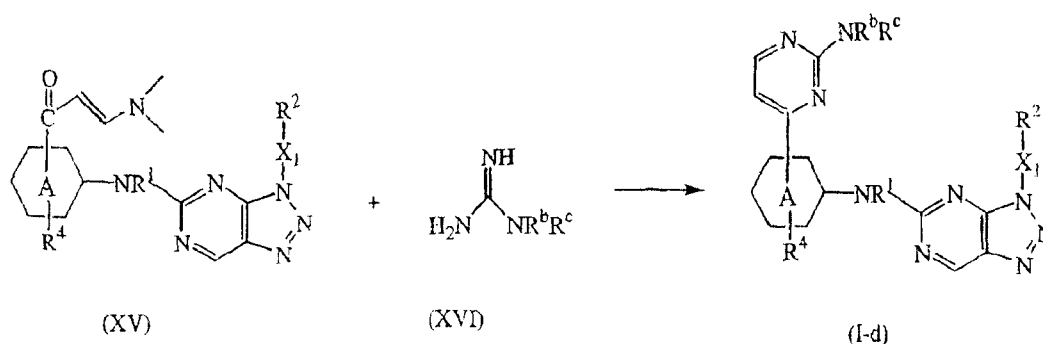
另外,可通过加入合适的溶剂导致结晶,所述的溶剂例如是水;乙腈;醇,如甲醇;和所述溶剂的联合。或者,反应混合物还被蒸干,随后通过色谱法提纯残留物(例如反相HPLC、急骤色谱法等)。反应混合物还可以通过色谱法提纯,无需预先蒸发溶剂。式(I)化合物还可以通过蒸发溶剂随后在合适的溶剂中重结晶分离,所述的适合的溶剂例如是水;乙腈;醇,如甲醇;和所述溶剂的联合。

本技术领域的专业人员会考虑应使用何种方法、何种溶剂是最适用的,或这属于常规的找到最合适分离方法的常规实验。

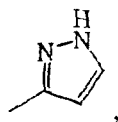
式(I)化合物,其中 X_2-R^3 代表



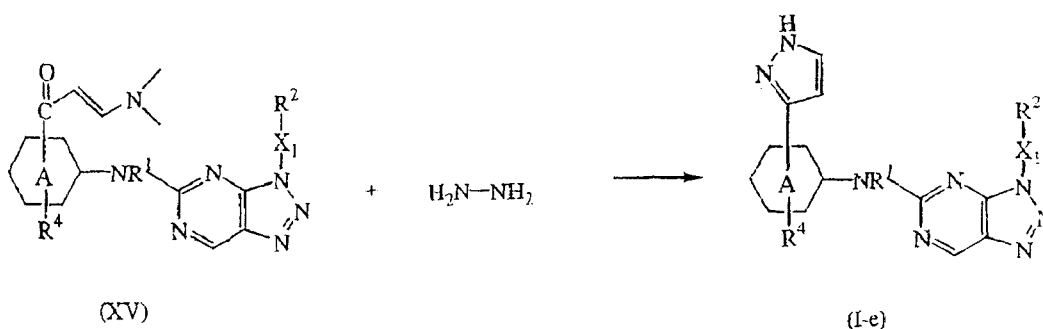
其中 R^b 代表氢、 C_{1-4} -烷基或氰基,和 R^c 代表氢或 C_{1-4} -烷基,所述化合物由式(I-d)表示,可以通过式(XV)中间体和式(XVI)中间体在合适的溶剂和适合的盐存在下反应制备,所述的溶剂例如是 $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$,合适的盐例如是甲醇钠。



式(I)化合物, 其中 X_2-R^3 代表



所述化合物由式(I-e)表示, 可通过式(XV)中间体和胍在合适的溶剂存在下反应, 所述的溶剂例如是 $CH_3-CH_2-O-CH_2-CH_2-OH$ 。



在该制备和下述制备中, 反应产物可以从反应介质中分离, 如有必要, 根据本领域通常已知的方法进一步提纯, 例如萃取、结晶、蒸馏、研磨和色谱法。

式(I)化合物可进一步根据本领域已知的转化反应通过式(I)化合物彼此转化制备。

式(I)化合物可按照本领域已知的将三价氮转化为其N-氧化物形式的方法转化为相应的N-氧化物形式。所述N-氧化反应通常可用式(I)原料与合适的有机或无机过氧化物反应进行。合适的无机过氧化物包括例如过氧化氢、碱金属或土碱金属过氧化物, 例如过氧化钠、过氧化钾; 合适的有机过氧化物可包括过氧酸, 诸如苯过氧羧酸或卤代苯过

氧羧酸,例如3-氯苯过氧羧酸;过氧烷酸,例如过氧乙酸酸;烷基过氧化氢,例如叔丁基过氧化氢。合适的溶剂是例如水、低级醇(例如乙醇等)、烃(例如甲苯)、酮(例如2-丁酮)、卤代烃(例如二氯甲烷)和这类溶剂的混合物。

其中 R^2 是被例如溴的卤素取代的环系的式(I)化合物,在 H_2 存在下,在合适的催化剂(例如钨炭)、合适的催化剂毒物(例如噻吩溶液)、合适的碱(例如N,N-二乙基乙胺)和合适的溶剂(例如四氢呋喃)存在下,可转化为其中 R^2 取代基是未取代的式(I)化合物。

其中 R^2 被卤素取代的式(I)化合物,通过与式碱金属 $S-C_{1-6}$ 烷基(例如 Na^+S-C_{1-6} 烷基)反应剂在合适的溶剂(如N,N-二甲亚砜)存在下反应,还可转化为其中 R^2 被 C_{1-6} 烷硫基取代的式(I)化合物。后者化合物,通过与适合的氧化剂(例如过氧化物,例如3-氯苯过氧羧酸)在适合的溶剂(诸如醇,例如乙醇)存在下反应,可进一步转化为其中 R^2 是被 C_{1-6} 烷基-S(=O)-取代的式(I)化合物。

其中 R^3 和/或 R^2 被卤素取代的式(I)化合物,通过与醇盐(例如 $LiOC_{1-6}$ 烷基)在合适的溶剂(如醇,例如甲醇)存在下反应,可以转化为其中 R^3 和/或 R^2 被 C_{1-6} 烷氧基取代的式(I)化合物。

其中 R^3 和/或 R^2 被卤素取代的式(I)化合物,通过与合适的羧酸盐(例如乙酸钠)在合适的反应惰性溶剂(例如N,N-二甲亚砜)中反应,然后用合适的碱(如吡啶)处理得到的反应产物,还可以转化为其中 R^3 和/或 R^2 被羟基取代的式(I)化合物。

其中 R^3 和/或 R^2 被氯取代的式(I)化合物,通过与合适的氟化物盐(如氟化钾)在合适的溶剂(例如环丁砜)存在下反应,可以转化为其中 R^3 和/或 R^2 取代氟取代的式(I)化合物。

其中 R^3 和/或 R^2 被 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-6} 烷基取代的式(I)化合物,通过在合适的脱烷烃剂(例如三溴硼烷)和合适的溶剂(如二氯甲烷)存在下将醚脱烷基,可以是转化为其中 R^3 和/或 R^2 是被羟基 C_{1-6} 烷基取代的式(I)化合物。

其中 R^3 和/或 R^2 被 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的式(I)化合物,通过与合适的试剂(如氨、 $NH_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $AlCH_3[N(C_{1-6}烷基)_2]Cl$)任选在合适的酸(如盐酸)和合适的溶剂(如醇,例如甲醇、四氢呋喃、N,N-二异丙基乙胺)存在下反应,可转化为其中 R^3 和/或 R^2 被氨基羰基或单或二(C_{1-6} 烷基)

氧羰基取代的式(I)化合物。其中 R^3 和/或 R^2 被 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的式(I)化合物,通过与合适的碱(如氢氧化钠)在合适的溶剂(例如二恶烷或N,N-二甲亚砷)存在下反应,还可以转化为其中 R^3 和/或 R^2 被羧基取代的式(I)化合物。

其中 R^2 未取代的式(I)化合物,通过与合适的卤化剂(例如 Br_2 或1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二[四氟硼酸盐])在合适的溶剂(如四氢呋喃、水、乙腈、氯仿)存在下,任选在合适的碱(如N,N-二乙基乙胺)存在下反应,可转化为其中 R^2 被卤素取代的化合物。

其中 R^3 和/或 R^2 取代 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,可转化为其中 R^3 和/或 R^2 被羟甲基取代的式(I)化合物。

其中 R^3 和/或 R^2 被 NH_2 取代的式(I)化合物,通过与 $W_1-S(=O)_2-NR^6R^7$ (其中 W_1 代表合适的离去基团,如卤原子,例如氯)在合适的溶剂(如N,N-二甲基乙酰胺)和合适的碱(如N,N-二乙基乙胺)存在下反应,可转化为其中 R^3 和/或 R^2 被 $NH-S(=O)_2-NR^6R^7$ 取代的式(I)化合物。

其中 R^3 和/或 R^2 被 $NH-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $NH-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、被 $NH-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基或被 $NH-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-6} 烷基取代的式(I)化合物,通过与合适的酸(如HCl)在合适的溶剂(如二恶烷或醇,例如乙醇、甲氧基乙醇、2-丙醇)存在下反应,可以转化为其中 R^3 和/或 R^2 被 NH_2 或 NH_2 取代的 C_{1-6} 烷基取代的式(I)化合物。

其中 R^3 和/或 R^2 被 $NH-S(=O)_{n1}-R^8$ 取代的式(I)化合物,通过与 C_{2-4} 烯基- W_1 (其中 W_1 代表合适的离去基团,如卤原子,溴等)在NaH和合适的溶剂(如N,N-二甲基甲酰胺)存在下反应,可转化为其中 R^3 和/或 R^2 被 $N(C_{2-4}烯基)-S(=O)_{n1}-R^8$ 取代的式(I)化合物。

其中 R^3 和/或 R^2 被 NH_2 或 NH_2 取代的 C_{1-6} 烷基取代的式(I)化合物,通过用 $[-O-CH_2-]_n$ 在 H_2 存在下、在合适的催化剂(如钨炭)、适合的催化剂毒物(例如噻吩溶液)和合适的溶剂(如醇,例如甲醇)存在下还原性烷基化,可转化为其中 R^3 和/或 R^2 被 $N(CH_3)_2$ 或 $N(CH_3)_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基取代的式(I)化合物。

其中 R^1 是氢的式(I)化合物,通过与N,N-二乙胺在合适的溶剂(如N,N-二甲基甲酰胺)存在下反应,可以转化为其中 R^1 是乙基的式(I)化合物。

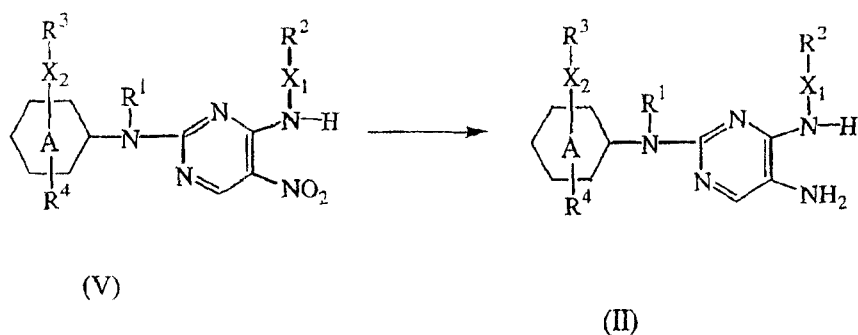
其中 R^2 和/或 R^3 被 $C(=O)-C_{1-6}$ 烷基取代的式(I)化合物,通过与N,N-二甲基甲酰胺反应,可以转化为其中 R^2 和/或 R^3 被 $C(=O)-N(CH_3)_2$ 取代的式(I)化合物。

本发明中的一些式(I)化合物和一些中间体可由立体化学异构形式的混合物组成。所述化合物和所述中间体的纯立体化学异构形式可通过本领域已知的方法得到。例如,非对映异构体可通过物理方法分离,如选择结晶或色谱技术,例如逆流分配法、液相色谱等方法。对映异构体可从外消旋混合物获得,首先将所述外消旋混合物用合适的拆解试剂(如手性酸)转化为非对映体的盐或化合物的混合物;然后,物理分离所述非对映体盐或化合物的混合物,例如通过选择结晶或色谱技术,如液相色谱等方法;最后将所述分离的非对映体盐或化合物转化为相应的对映异构体。纯立体化学异构形式还可从纯立体化学异构体形式的合适的中间体和原料获得,条件是插入反应具有立体选择性。

一种分离式(I)化合物和中间体对映异构形式的替代方法涉及液相色谱,特别是使用手性固定相的液相色谱。

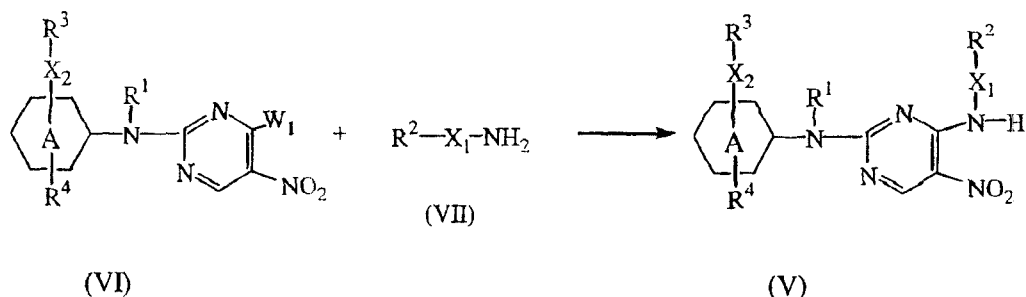
一些中间体和原料式已知化合物,可从市场购买,或可根据本领域已知的方法制备。

式(II)中间体可以通过用适合的还原剂(如 H_2)在合适的催化剂(如铂炭或钯炭)存在下、任选在合适的催化剂毒物(如噻吩溶液)存在下、任选在 NH_2-NH_2 存在下、在合适的溶剂(如N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺或合适的醇--如甲醇、乙醇等)存在下和任选在合适的碱(如N,N-二乙基乙胺)存在下还原式(V)中间体制备。

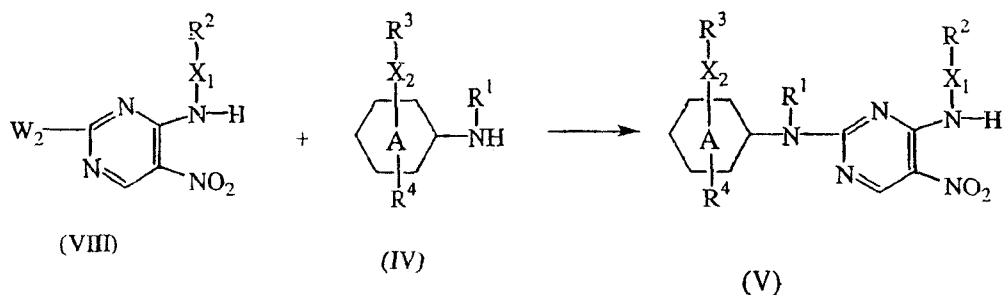


式(V)中间体可以通过其中 W_1 代表合适的离去基团(如卤素,例如氯等)的式(VI)中间体与式(VII)中间体在合适的溶剂(例如N,N-二甲基

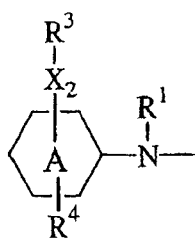
乙酰胺或醇——如乙醇等)存在下和任选在合适的碱(例如N,N-二异丙基乙胺)存在下反应制备。



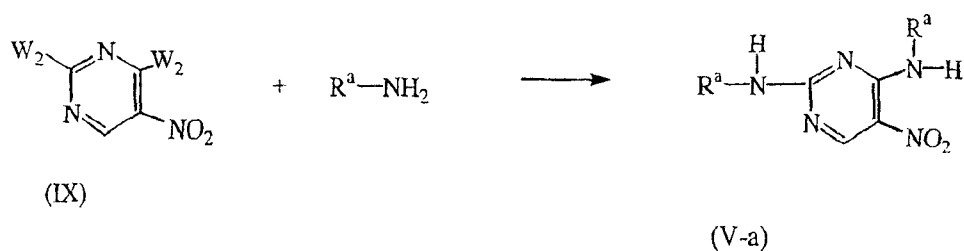
式(V)中间体还可以通过其中W₂代表合适的离去基团(例如卤素, 例如氯等)的式(VIII)中间体与式(IV)中间体在合适的碱(如N,N-二异丙基乙胺或N,N-二乙基乙胺)存在下和任选在合适的溶剂(如N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、1,4-二恶烷)存在下反应制备。



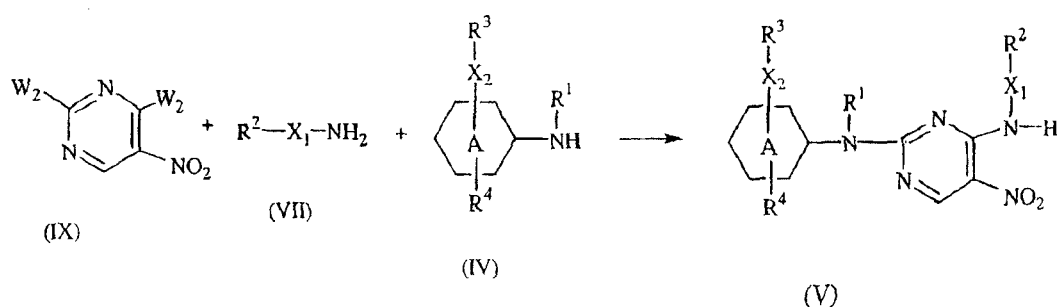
式(V)中间体, 其中R²-X₁-NH-和



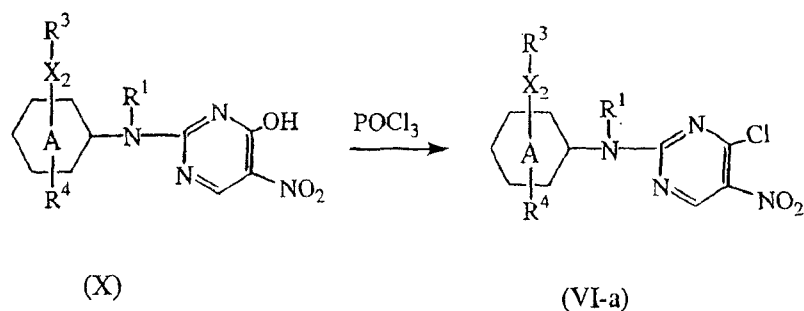
部分表示相同的被R^a-NH-取代的相同取代基, 所述中间体由式(V-a)表示, 可以通过其中W₂定义如上的式(IX)中间体与R^a-NH₂在合适的碱(例如N,N-二异丙基乙胺)和合适的溶剂(例如N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺或二氯甲烷)存在下反应制备。



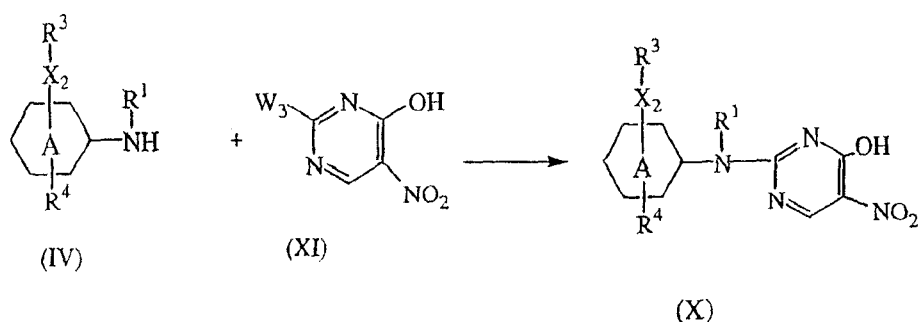
式(V)中间体还可以通过式(IV)中间体与式(VII)和式(IX)在合适的溶剂(如N,N-二甲基甲酰胺)存在下反应制备。



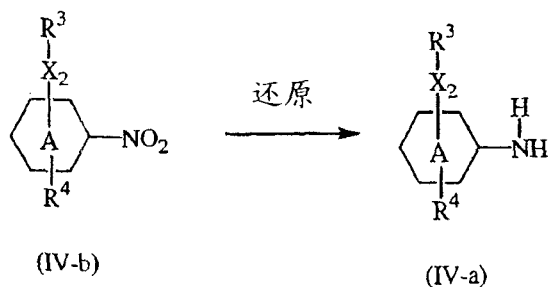
其中W₁代表氯的式(VI)中间体,所述中间体由式(VI-a)表示的,可以通过式(X)中间体与POCl₃反应制备。



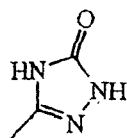
式(X)中间体可以通过式(IV)中间体与W₃代表合适的离去基团(例如卤素,例如氯)的式(XI)中间体在合适的溶剂(如四氢呋喃和水,或CH₃-O-(CH₂)₂-OH)存在下和任选在合适的碱(例如N,N-二异丙基乙胺)的存在下反应制备。



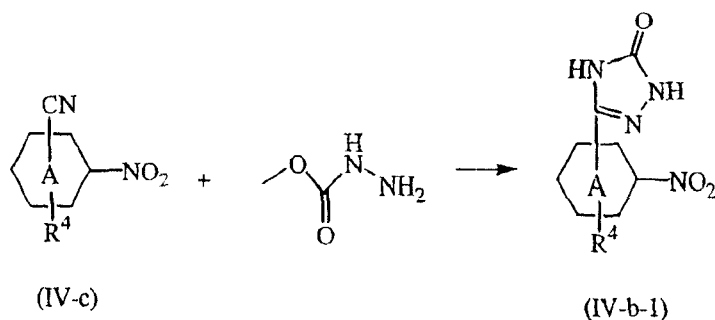
其中 R^1 代表氢的式(IV)中间体, 所述中间体由式(IV-a)表示, 可以通过式(IV-b)中间体与合适的还原剂(如 H_2)在合适的催化剂(如铂炭或钯炭)、任选合适的催化剂毒物(如噻吩溶液)、合适的溶剂(如N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺或合适的醇——如甲醇)存在下和任选在合适的碱(如N,N-二乙基乙胺)存在下反应制备。



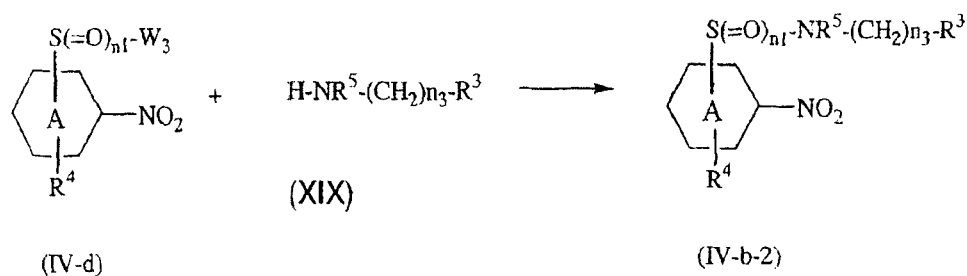
其中 X_2 是直接键和 R^3 是



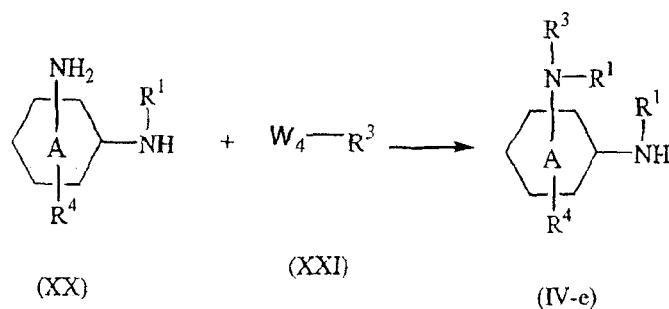
的式(IV-b)中间体, 所述中间体由式(IV-b-1)表示, 可以通过式(IV-c)中间体与 $CH_3O-C(=O)-NH-NH_2$ 在合适的溶剂(如醇, 例如乙醇等)和合适的醇化物(如乙醇钠等)存在下反应制备。



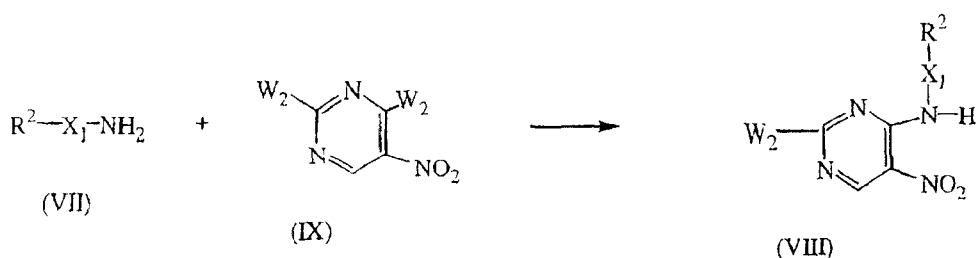
其中 X_2 是 $-S(=O)_{n1}-NR^5-(CH_2)_{n3}-$ 的式(IV-b)中间体, 所述中间体由式(IV-b-2)表示, 可以通过其中 W_3 定义如上的式(IV-d)中间体与式(XIX)中间体在合适的碱(如 $NaHCO_3$)和合适的溶剂(如水和醇, 例如2-丙醇等)存在下反应制备。



其中 X_2 代表NR的式(IV)中间体, 所述中间体由式(IV-e)表示, 可以通过式(XX)中间体与其中 W_4 代表合适的离去基团(如卤素, 例如氯)的式(XXI)中间体在 CaO 和合适的溶剂(如四氢呋喃)存在下反应制备。



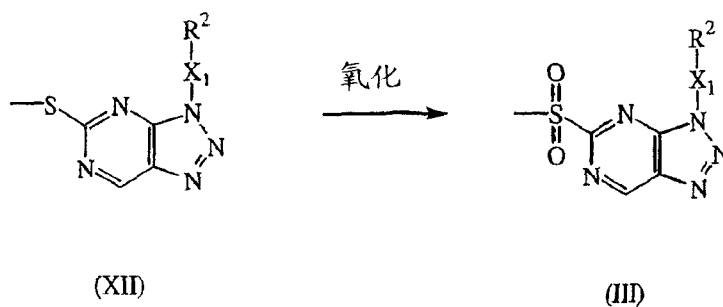
式(VIII)中间体可以通过式(VII)中间体与式(IX)中间体在合适的溶剂(例如 N,N -二甲基乙酰胺、 N,N -二甲基甲酰胺, CH_2Cl_2 或1,4-二恶烷)存在下和任选在合适的碱(例如 N,N -二异丙基乙胺)存在下反应制备。



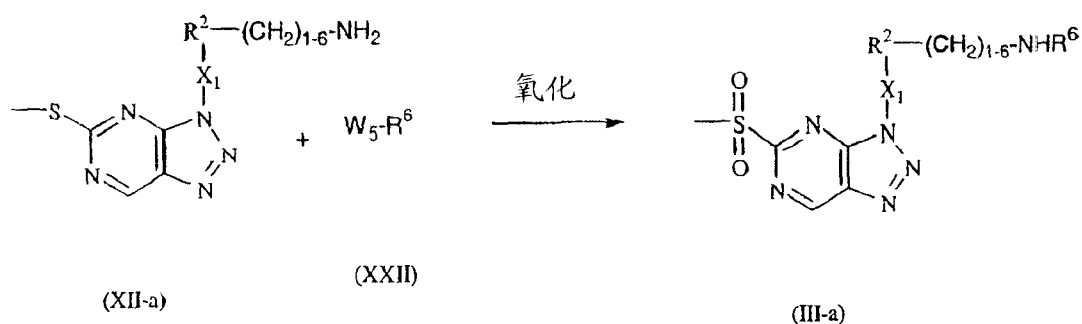
式(VII)的中间体可以通过在Fe和氯化铵溶液存在下还原式(VII-a)中间体制备。



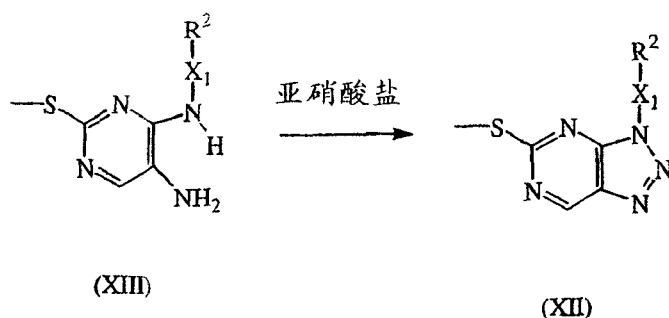
式(III)中间体可以通过式(XII)中间体与合适的氧化剂(如KMnO₄)在合适的溶剂(如水)和合适的酸(例如乙酸)存在下反应制备。一种可替代的合适的氧化剂是间氯过苯甲酸,在合适的溶剂(如二氯甲烷和醇——例如甲醇等)中,任选在吗啉基甲基聚苯乙烯HL树脂和(聚苯乙烯基甲基)三甲基碳酸氢钠树脂存在下进行反应。



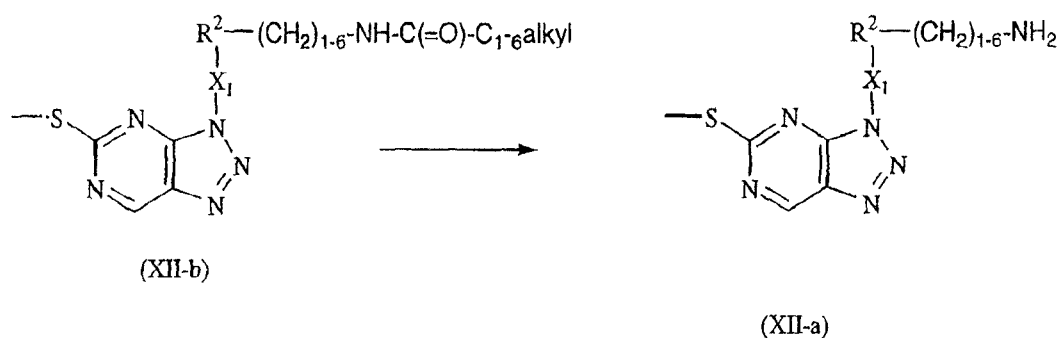
其中R²被NR⁶H取代的C₁₋₆烷基取代的式(III)中间体,所述中间体由式(III-a)表示,可以通过其中R²被NH₂取代的C₁₋₆烷基取代的式(XII)中间体(所述中间体由式(XII-a)表示)与其中W₅代表合适的离去基团(如卤素,例如氯)在合适的氧化剂(如间氯过苯甲酸)、合适溶剂(如二氯甲烷和醇,例如甲醇等)存在下、任选在吗啉基甲基聚苯乙烯HL树脂和(聚苯乙烯基甲基)三甲基碳酸氢钠树脂存在下反应制备。



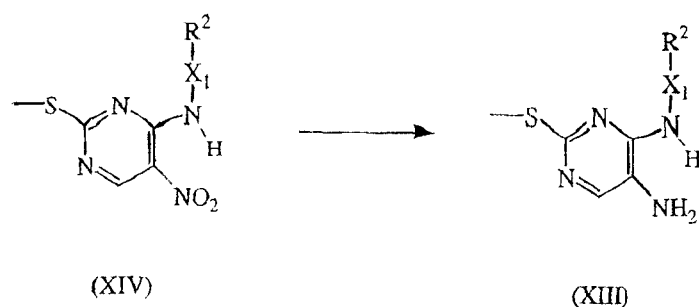
式(XII)中间体可以通过式(XIII)中间体与亚硝酸盐(例如 NaNO_2)、合适的溶剂(例如水)和合适的酸(例如盐酸6N或1N和/或乙酸等)反应制备。



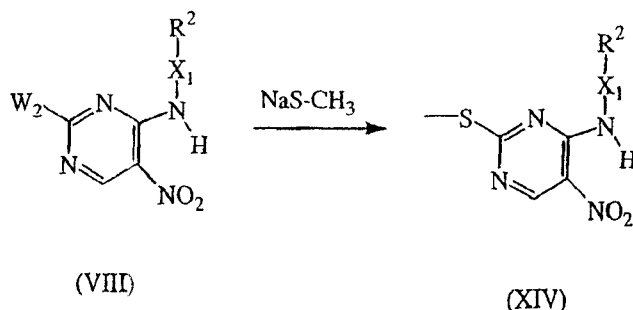
式(XII-a)中间体可以通过式(XII-b)中间体与合适的酸(如 HCl 等)在合适的溶剂(如水)存在下反应制备。



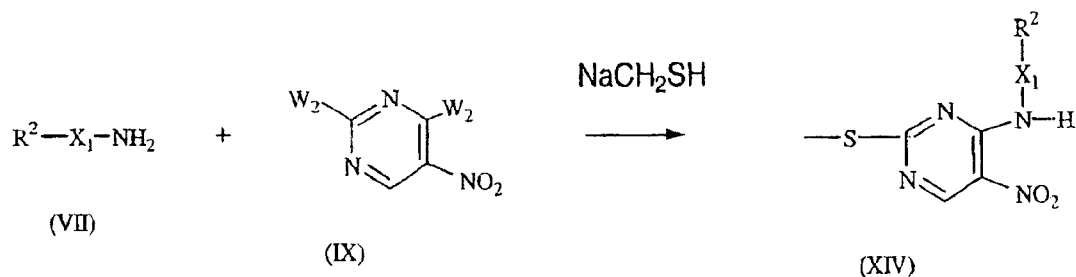
式(XIII)中间体可以通过式(XIV)中间体与合适的还原剂(如 H_2)在合适的催化剂(如铂炭或钯炭)、任选合适的催化剂毒物(如噻吩溶液)、合适的溶剂(如 N,N -二甲基乙酰胺、四氢呋喃, N,N -二甲基甲酰胺或合适的醇——如甲醇)存在下和任选在合适的碱(例如 N,N -二乙基乙胺)存在下反应制备。



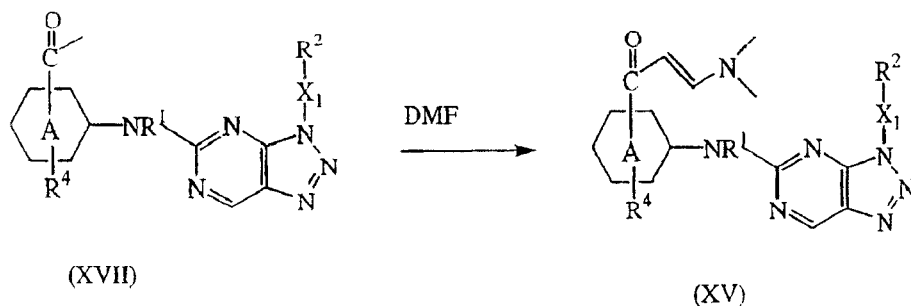
式(XIV)中间体可以通过式(VIII)中间体在NaS-CH₃存在下在水中反应制备。



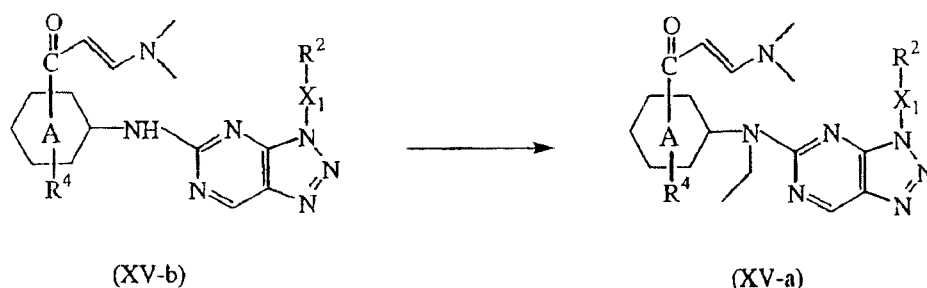
式(XIV)中间体还可以通过式(IX)中间体与式(VII)中间体在NaCH₂SH和合适的溶剂(如N,N-二甲基甲酰胺)存在下反应制备。



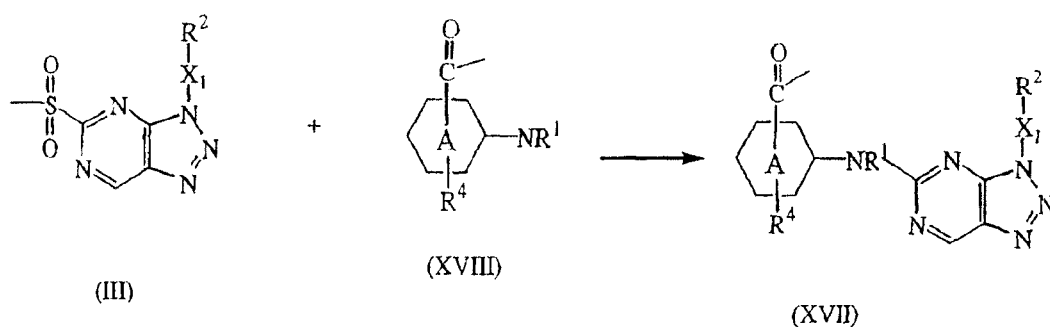
式(XV)中间体可以通过式(XVII)中间体与N,N-二甲基甲酰胺(DMF)在合适的碱(如二乙胺)存在下反应制备。



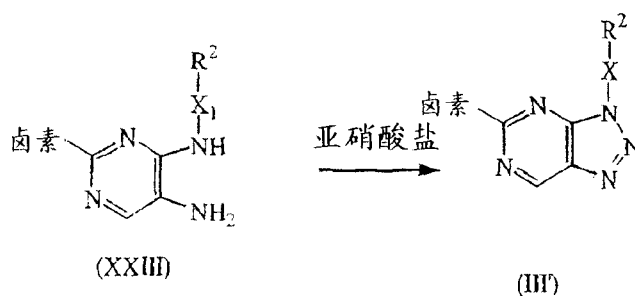
其中 R^1 代表乙基的式(XV)中间体, 所述中间体由式(XV-a)表示, 可以通过其中 R^1 是氢的式(XV)中间体(所述中间体由式(XV-b)表示)在N,N-二乙基乙胺和合适的溶剂(如N,N-二甲基甲酰胺)存在下反应制备。



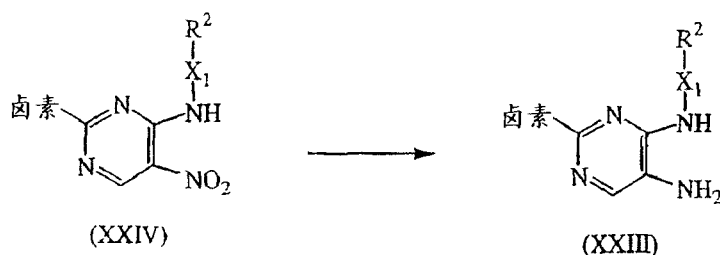
式(XVII)中间体可以通过式(III)中间体与式(XVIII)中间体在合适的溶剂(如二甲亚砜、 $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ 或 $(\text{CH}_3)_2\text{N-C(=O)H}$ 在NaH存在下反应制备。



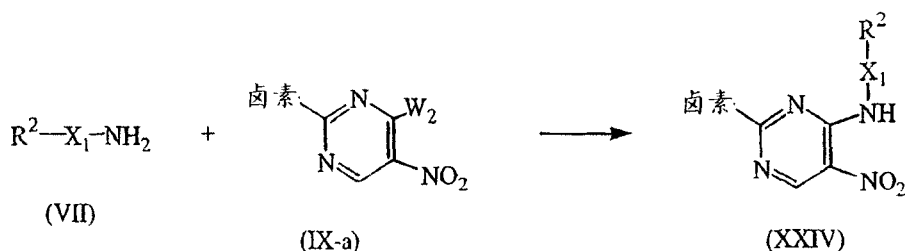
式(III')中间体可以通过在亚硝酸盐(如 NaNO_2)、合适的酸(如盐酸, 例如6N HCl或1N HCl和乙酸等)存在下和任选在合适的溶剂(如水)存在下环化式(XXIII)中间体制备。



式(XXIII)中间体可以通过用合适的还原剂(如H₂)在合适的催化剂(如铂炭或钯炭)存在下、在合适的催化剂毒物(如噻吩溶液)存在下、在合适的溶剂(如N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃, N,N-二甲基甲酰胺或合适的醇--如甲醇)存在下和任选在合适的碱(例如N,N-二乙基乙胺)存在下还原式(XXIV)中间体制备。



式(XXIV)中间体可以通过式(VII)中间体与其中W₂代表卤素的式(IX)中间体(所述中间体由式(IX-a)表示)在合适的溶剂(如二氯甲烷)和合适的碱(如N,N-二甲基苯胺)存在下反应制备。



式(I)化合物抑制糖原合酶激酶3(GSK3), 特别是糖原合酶激酶3 α (GSK3 α)和/或糖原合酶激酶3 β (GSK3 β)。它们是选择性的糖原合酶激酶3抑制剂。特定的有抑制性的化合物是优良的治疗剂, 因为它们的特征在于借助于它们的特异性而具有更大的效果和更低的毒性。

GSK3的类似物是T蛋白激酶I(TPK 1)、FA(因子A)激酶, 激酶FA

和ATP-柠檬酸盐裂解酶激酶(ACLK)。

糖原合酶激酶3(GSK3), 其以上述两种异构形式存在, 即GSK3 α 和GSK3 β , 是脯氨酸定向的苏氨酸激酶, 最初确定为磷酸化糖原合酶的酶。但是, 已经证明GSK3在体外磷酸化许多蛋白质, 如糖原合酶、磷酸酶抑制剂I-2、cAMP依赖的蛋白激酶的型-11亚单元、磷酸酶-1的G-亚单元、ATP-柠檬酸盐裂解酶、乙酰辅酶A羧化酶、骨髓磷脂碱性蛋白、微管伴生的蛋白、神经丝蛋白、N-CAM细胞粘着分子、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、腺瘤多发性息肉大肠肿瘤抑制蛋白质、 τ 蛋白质和 β -卡丁素(catenin)。

上述可以通过GSK3磷酸化的蛋白质的多样性暗示了GSK3与细胞中许多代谢和调节过程有关。

因此, GSK3抑制剂可用于预防或治疗通过GSK3活性调节的疾病, 诸如双相性情感障碍(特别是躁狂抑郁症)、糖尿病、阿尔茨海默氏病、白血病、FTDP-17(与帕金森氏症有关的额颞痴呆)、皮质-基底衰退、持续性核上麻痹、多重系统萎缩、皮克氏病、C型尼曼皮克氏病、拳击员痴呆、仅有缠结的痴呆、缠结和钙化的痴呆、唐氏综合症、萎缩性肌强直、关岛震颤麻痹-痴呆复合型、与艾滋病相关的痴呆、脑炎后的震颤麻痹、具有缠结的感染性蛋白质疾病、亚急性硬化性全脑炎、额叶退化(FLD)、嗜银粒状病、亚急性硬化全脑炎(SSPE)(中枢神经系统病毒感染的晚期并发症)、炎症性疾病、抑郁症、癌症、皮肤病(如秃顶)、神经保护、精神分裂症、疼痛(特别是神经性疼痛)。GSK3抑制剂还可以用来抑制精子活力并因此用作雄性避孕剂。

本发明的化合物特别用于预防或治疗阿尔茨海默氏病; 糖尿病, 特别是2型糖尿病(非胰岛素依赖型糖尿病); 双相性情感障碍; 癌症; 疼痛, 特别是神经性疼痛; 抑郁症; 炎症性疾病。更特别地, 本发明的化合物用于预防或治疗糖尿病, 特别是2型糖尿病(非胰岛素依赖型糖尿病); 疼痛, 特别是神经性疼痛; 抑郁症; 炎症性疾病。

在阿尔茨海默氏病中主要的神经病理学指标是神经元损失、淀粉样蛋白纤维的沉积和成对的螺旋形卷曲长丝(PHF)或神经纤维缠结(NFT)。缠结的形成显然是异常磷酸化的 τ 蛋白质积累的结果。这些异常的磷酸化使神经元细胞骨架失去稳定性, 导致轴突运输减退, 功能

不足，并最终导致神经元死亡。已经显示出神经纤维缠结的密度和阿尔茨海默氏病的持续时间和严重性平行。降低 τ 磷酸化作用的程度可能提供神经保护，并可能防止或治疗阿尔茨海默氏病或可能减缓疾病的进程。如上文所述，GSK3磷酸化 τ 蛋白质。因而，具有对GSK3抑制活性的化合物可用于预防或治疗阿尔茨海默氏病。

胰岛素调节储存多糖糖原的合成。在糖原合成中的限速步骤使通过酶糖原合酶催化的。人们相信糖原合酶通过磷酸化作用被抑制，而胰岛素通过使该酶磷酸化作用中网状物减少促进糖原合酶。因而，为了活化糖原合酶，胰岛素必须活化磷酸酯酶或抑制激酶，或具有这两个作用。

人们相信糖原合酶是糖原合酶激酶3的酶底物，胰岛素使GSK3失活从而促进糖原合酶的脱磷酸。

除了GSK3在胰岛素-诱导的糖原合成中的作用之外，GSK3还可在胰岛素耐受中起作用。人们相信GSK3依赖的胰岛素受体酶底物-1磷酸化作用有助于胰岛素耐受。

因此，GSK3抑制可能导致糖原沉积的增加并相应降低血糖，因此模拟胰岛素的降低血糖作用。GSK3抑制提供了一种替换治疗以控制在非胰岛素依赖型糖尿病和肥胖中通常观察到的胰岛素耐受。GSK3抑制剂因而可提供一种治疗1型和2型糖尿病的新的方式。

GSK3抑制剂还显示出可用于预防或治疗疼痛，特别是神经性的疼痛。

在轴突切开和慢性阻塞伤害后，神经元细胞经细胞程序死亡途径死亡，形态变异与痛觉过敏和/或异常性疼痛的开始有关。

细胞程序死亡的感应大概是通过神经营养因子的供给减少引起的，而通过神经营养蛋白给药确实地改变了神经元损失的时间过程。已经证明GSK3涉及了细胞程序死亡栅状物的引发，而营养因子的消退促进了GSK3细胞程序死亡进程。考虑到上述情况，GSK3抑制剂或许降低了减退信号，甚至防止了神经性的疼痛的水平。

由于GSK3抑制特性，式(I)化合物、其N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季铵和立体化学异构形式用于预防活治疗GSK3调节的疾病，诸如双相性情感障碍(特别是躁狂抑郁症)、糖尿病、阿尔茨海默氏病、白血病、FTDP-17(与帕金森氏症有关的额颞痴呆)、皮质-基底衰退、持

续性核上麻痹、多重系统萎缩、皮克氏病、C型尼曼皮克氏病、拳击员痴呆、仅有缠结的痴呆、缠结和钙化的痴呆、唐氏综合症、萎缩性肌强直、关岛震颤麻痹-痴呆复合型、与艾滋病相关的痴呆、脑炎后的震颤麻痹、具有缠结的感染性蛋白质疾病、亚急性硬化性全脑炎、额叶退化(FLD)、嗜银粒状病、亚急性硬化全脑炎(SSPE)(中枢神经系统病毒感染晚期并发症)、炎性疾病、抑郁症、癌症、皮肤病(如秃顶)、神经保护、精神分裂症、疼痛(特别是神经性疼痛)。本化合物还可用作雄性避孕剂。通常,本发明的化合物可用于治疗患有由GSK3调节的疾病的恒温动物,或者它们可用于预防恒温动物患由GSK3调节的疾病。更特别的是,本发明的化合物可用于治疗患有下述疾病的恒温动物:阿尔茨海默氏病;糖尿病,特别是2型糖尿病;癌;炎性疾病;双相性情感障碍;抑郁症;疼痛,特别是神经性疼痛;更特别的是,本发明的化合物可用于治疗患有下述疾病的温血动物:糖尿病,特别2型糖尿病;炎性疾病;抑郁症;疼痛,特别是神经性疼痛;

考虑到上文描述的药理学特性,式(I)或化合物其任何亚组、其N-氧化物、药学上可接受的加成盐,季铵和立体化学异构形式可用作药物。特别是,本化合物可用于生产治疗或预防由GSK3调节的疾病的药物。更特别的是,本化合物可用于生产治疗或预防阿尔茨海默氏病;糖尿病,特别是2型糖尿病;癌;炎性疾病;双相性情感障碍;抑郁症;疼痛,特别是神经性疼痛的药物。更特别的是,本化合物可用于生产治疗或预防糖尿病,特别是2型糖尿病;炎性疾病;抑郁症;疼痛,特别是神经性疼痛的药物。

考虑到式(I)化合物的应用,提供了治疗患有由GSK3调节的疾病的恒温动物(包括人在内)的方法或预防恒温动物(包括人在内)患由GSK3调节的疾病的方法,更特别的是提供了治疗或预防阿尔茨海默氏病;糖尿病,特别是2型糖尿病;癌;炎性疾病;双相性情感障碍;抑郁症;疼痛,特别是神经性的疼痛的方法,更特别是治疗或预防糖尿病,特别是2型糖尿病;炎性疾病;抑郁症;疼痛,特别是神经性疼痛的方法。所述方法包括降有效量的式(I)化合物、其N-氧化物形式、药学上可接受的加成盐、季铵或可能的立体异构形式对恒温动物(包括人在内)给药,优选口服。

本发明还提供用于预防或治疗通过GSK3调节的疾病的组合物,包

括治疗有效量的式(I)化合物、其N-氧化物、药学上可接受的加成盐、季胺和立体化学异构形式和药学上可接受的载体或稀释剂。

本发明的化合物或其任何亚组可为了给药的目的配制成各种药物形式。作为适合的组合物，可提及的是所有通常用于全身给药药物的组合物。为了制备本发明的药物组合物，有效量的特定化合物，任选以加成盐的形式，作为活性成分与药学上可接受的载体完全混合，载体可采用多种形式，取决于希望给药的制剂形式。希望这些药物组合物是单一剂型，特别是合适口服给药，直肠给药，经皮给药或通过胃肠外注射给药。例如，在制备口服剂型组合物时，可使用任何常用的药物介质，诸如，在口服液体制剂的情况下，诸如悬浮液、糖浆、酏剂、乳液和溶液，所述介质例如是水、二醇、油、醇等；在粉末、药丸、胶囊和片剂的情况下，所述介质是固体载体，如淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。

由于片剂和胶囊容易给药，它们代表了最有利的内服剂量单位形式，在这样情况下，显然使用固体药物载体。对于胃肠外给药的组合物，载体通常包括无菌水，至少大部分是无菌水，虽然可以包括其它成分，例如溶解助剂。例如可制备可注射的溶液，其中载体包括盐溶液、葡萄糖溶液或盐和葡萄糖溶液的混合物。还可制备可注射的悬浮液，在这样情况下，可使用合适的液体载体、助悬剂等。还包括在使用之前即刻转化为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，载体任选含有渗透增强剂和/或合适的润湿剂，任选以较少比例任何特性的合适的添加剂结合，添加剂不引起对皮肤的明显有害作用。所述添加剂可促进对皮肤给药和/或可有益于制备需要的组合物。这些组合物可以多种方式给药，例如，作为透皮贴片，作为点剂，作为软膏。

本发明的化合物还可经吸入或吹入给药，所用的方法和配方是本领域经该途径给药所使用的。因而，本发明的化合物通常可以溶液、悬浮液或干粉的形式对肺部给药。任何设计用于经口或鼻吸入或吹入分配溶液、悬浮液或干粉的体系适用于本化合物的给药。

特别有利的是降上述药物组合物配制成单元剂型以便于给药和用量一致。

这里使用的单元剂型指的是合适作为单一剂量的物理不连续性单

元，每个单元含与需要的药物载体结合的、预定量的、适合产生所需治疗作用的活性成分。这样的单元剂型的实例是片剂(包括刻痕片或糖衣片)、胶囊、丸剂、粉剂包装、糯米剂、栓剂、可注射溶液或悬浮液等和其分离的多个个体。

本化合物是口服活性化合物，并且优选口服给药。

精确的剂量、治疗有效量和给药频率取决于所用的特定式(I)化合物、要治疗的特定状况、要治疗的状况的严重性、年龄、体重、性别、病症的程度和特定患者的一般身体状态以及其它的个体可能进行的本领域技术人员公知的药物治疗。此外，显然所述有效日剂量可根据被治疗患者和的应答和/或根据医生处方本发明化合物的评价增减。

当用作预防或治疗阿尔茨海默氏病的药物时，式(I)化合物可与其它常规使用的对抗阿尔茨海默氏病的药物联合使用，如加兰他敏(galantamine)、donepezil、rivastigmine或9-氨基四氢吡啶。因而，本发明还涉及式(I)化合物和另一能够预防或治疗阿尔茨海默氏病的药剂的结合。所述组合物可以用作药物。本发明还涉及产品，其含(a)式(I)化合物，和(b)另一能够预防或治疗阿尔茨海默氏病的药剂，其作为联合制剂用于同时、分别或顺序用于预防或治疗阿尔茨海默氏病。不同的药物可与药学上可接受的载体一起结合成单一制剂。

当用作预防或治疗2型糖尿病的药物时，式(I)化合物可用于与其它常规的对抗2型糖尿病的药物联合使用，如格列本脲、氯磺丙脲、格列齐特、格列甲脲、格列喹酮、甲糖宁、二甲双胍、阿卡波糖、米格列醇(miglitol)、nateglinide、瑞格列奈(repaglinide)、乙酰苯磺酰环己脲、格列美脲(glimepiride)、优降糖、甲磺吡啶脲、曲格列酮(troglitazone)、罗西格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、isaglitazone。

因而，本发明还涉及式(I)化合物和另一能够预防或治疗2型糖尿病的药剂的结合。所述组合物可以用作药物。本发明还涉及产品，其含(a)式(I)化合物，和(b)另一能够预防或治疗2型糖尿病的药剂，其作为联合制剂用于同时、分别或顺序用于预防或治疗2型糖尿病。不同的药物可与药学上可接受的载体一起结合成单一制剂。

当用作预防或治疗癌的药物时，式(I)化合物可与其它常规的用于对抗癌症的药物联合使用，如铂配位化合物，例如顺氯氨铂或卡铂(carboplatin)；紫杉烷化合物，例如紫杉醇或泰索帝(docetaxel)；喜树

碱化合物，例如伊立替康或拓扑替康(topotecan)；抗肿瘤长春花生物碱，例如长春花碱、长春新碱或长春瑞滨；抗肿瘤核苷衍生物，例如5-氟尿嘧啶、氟尿嘧啶、吉西他滨或加西他滨(capecitabine)；氮芥子气或亚硝基脲烷基化剂，例如环磷酰胺、苯丁酸氮芥、亚硝基氮芥或环己亚硝脲；抗肿瘤蒽环霉素衍生物，例如道诺红菌素、亚德利亚霉素或伊达比星；HER²抗体，例如trastuzumab；和抗肿瘤鬼臼霉素衍生物，例如鬼臼亚乙苷或表鬼臼毒噻吩糖苷；和抗雌激素药剂，包括雌激素受体拮抗剂或选择性的雌激素受体调节剂，优选三苯氧胺，或托瑞米芬、屈洛昔芬、福美斯坦(faslodex)和雷洛昔芬；aromatase抑制剂，如依西美坦、阿纳托唑(anastrozole)、letrozole和伏氯唑；分化剂，例如类视色素、维生素D和DNA转甲基酶抑制剂，例如氮胞苷；激酶抑制剂，例如flavoperidol和imatinib甲磺酸盐或法呢基(farnesyl)转移酶抑制剂，例如R115777。

因而，本发明还涉及式(I)化合物和另一能够预防或治疗癌症的药剂的结合。所述组合物可以用作药物。本发明还涉及产品，其含(a)式(I)化合物，和(b)另一能够预防或治疗癌症的药剂，其作为联合制剂用于同时、分别或顺序用于预防或治疗癌症。不同的药物可与药学上可接受的载体一起结合成单一制剂。

当用作预防或治疗双相性情感障碍时，式(I)化合物可用于与其它常规用于对抗双相性情感障碍的药物联合使用，如精神抑制剂、非典型的抗精神病药、抗癫痫剂、苯二氮、锂盐，例如奥氮平、利培酮、酰胺咪嗪、丙戊酸盐、托吡酯。

因而，本发明还涉及式(I)化合物和另一能够预防或治疗双相性情感障碍的药剂的结合。所述组合物可以用作药物。本发明还涉及产物，其含有(a)式(I)化合物和(b)另一能够预防或治疗双相性情感障碍的药剂，作为联合制剂用于同时、分别或顺序用于预防或治疗双相性情感障碍。不同的药物可以与药学可接受的载体结合成单一制剂。

当用作预防或治疗炎性疾病的药物时，式(I)化合物可与其它的常规用于对抗炎性疾病的药物联合使用，如甾类、环加氧酶-2抑制剂、非甾类抗炎药物、TNF- α 抗体，如乙酰水杨酸、丁苯羟酸、双氯芬酸钠、舒林酸、双氯灭痛、酮咯酸、氨基丁三醇、托美丁、布洛芬、萘普生、萘普生钠、tiaprofen酸、氟比洛芬、扑湿痛、niflumonic酸、抗炎酸盐、

消炎痛、丙谷美辛、酮洛芬、萘丁美酮、扑热息痛、吡罗昔康、滕诺息卡、尼美舒利、fenylbutazon、反胺苯环醇、二丙酸氯地米松、倍他米松、beclamethasone、布地缩松、氟替卡松、莫米松、地塞米松、氢化可的松、甲基强的松龙、氢化泼尼松、强的松、氟羟脱氢皮质醇、塞来昔布(celecoxib)、罗非昔布(rofecoxib)、infliximab、来氟米特、etanercept、CPH 82、氨甲喋呤、水杨酸偶氮磺胺吡啶。

因而，本发明还涉及式(I)化合物和另一能够预防或治疗炎性的疾病的药剂的结合。所述组合物可以用作药物。本发明还涉及产物，其含有(a)式(1)化合物和(b)另一能够预防或治疗炎性疾病的药剂，作为联合制剂用于同时、分别或顺序用于预防或治疗炎性疾病。不同的药物可以与药学可接受的载体结合成单一制剂。

当用作预防或治疗抑郁症的药物时，式(I)化合物可用于与其它常规用于对抗抑郁症的药物联合使用，如去甲肾上腺素再摄取抑制剂、选择性的血清素再摄取抑制剂(SSRI's)、单胺氧化酶抑制剂(MAOI's)、可逆的单胺氧化酶抑制剂(RIMA's)、血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI's)、noradrenergic和特定的血清素激活的抗抑郁药(NaSSA's)、促皮质释放素(CRF)拮抗剂、 α -肾上腺素受体拮抗剂和非典型的抗抑郁药。

合适的去甲肾上腺素再摄取抑制剂的例子包括阿米替林、氯丙咪嗪、多虑平、丙咪嗪、三甲丙咪嗪、阿莫沙平、去郁敏、马普替林、去甲替林、普罗替林、瑞波西汀和其药学上可接受的盐。

合适的选择性血清素再摄取抑制剂的例子包括氟苯氧丙胺、三氟戊肟胺、帕罗西汀、舍曲林和其药学上可接受的盐。

合适的单胺氧化酶抑制剂的例子包括异唑肼、苯乙肼、反苯环丙胺、司来吉兰和其药学上可接受的盐。

合适的单胺氧化酶可逆抑制剂的例子包括吗氯贝胺和其药学上可接受的盐。

合适的血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂的例子包括文拉法辛和其药学上可接受的盐。

合适的非典型的抗抑郁药包括丁氨苯丙酮、锂、奈法唑酮、曲唑酮、乙氧苯氧甲基吗啉、西布曲明和其药学上可接受的盐。

其它的合适的抗抑郁药包括阿地唑仑、阿拉丙酯、阿米庚酸、阿

米替林/利眠宁组合物、阿替美唑、米氮平、巴嗪普令、苯呋拉林、二苯美伦、苯奈达林、比培那醇、溴法罗明、丁氨苯丙酮、醋胺苯恶酮、西立氯胺、氟帕明、西莫沙酮、西酞普兰、氯美醇、氯伏胺、氮卓尼尔、丹醇、地美替林、二苯氮卓、二苯噻庚因、屈昔多巴、乙非辛、艾司唑仑、依托哌酮、非莫西汀、酚加宾、非唑拉明、氟曲辛、咪唑克生、引达品、茆洛秦、伊普吡啶、左丙替林、利托西汀、洛非帕明、美地沙明、美他帕明、美曲吡啶、米塞林、米那普仑、苯哒吗啉、米氮平、monirelin、奈拉西坦、奈福泮、丙酰苄胺异烟肼、诺米芬辛、塞罗西汀、奥替瑞林、奥沙氟生、匹那西洋、pirlindone、苯噻啶、利坦色林、咯利普兰、斯克罗明、司普替林、西布曲明、舒布硫胺、止呕灵、替尼沙秦、托扎啉酮、thymoliberin、噻萘普汀、替氟卡宾、托芬那辛、托非索泮、托洛沙酮(toloxatone)、托莫西汀、维拉必利、维喹啉、苯吡烯胺和佐美他平和其药学上可接受的盐，以及St. John的植物草药或hypericuni perforatum，或其萃取物。

因而，本发明还涉及式(I)化合物和另一能够预防或治疗抑郁症的药剂的结合。所述组合物可以用作药物。本发明还涉及产物，其含有(a)式(I)化合物和(b)另一能够预防或治疗抑郁症的药剂，作为联合制剂用于同时、分别或顺序用于预防或治疗抑郁症。不同的药物可以与药学可接受的载体结合成单一制剂。

当用作预防或治疗疼痛的药物时，式(I)可以用于和其它常规用于对抗疼痛的药物联合使用，如非甾族消炎药药物(NSAIDS)，在中枢活性的镇痛药。

合适的非甾族消炎药包括水杨酸盐，如乙酰水杨酸、乙柳酰胺、水杨酰胺；对氨基苯酚衍生物，如扑热息痛、丙帕他莫、芬尼定；邻氨基苯甲酸盐，如依托芬那酯、氟灭酸、甲氟灭酸、扑湿痛、尼氟灭酸；芳基乙酸，如阿西美辛、丁苯羟酸、双氟芬酸、消炎痛、氟那唑酸、舒林酸、甲苯酰吡啶乙酸、萘丁美酮；芳基丙酸酸，如氟比洛芬、布洛芬、酮洛芬、萘普生、塞洛芬酸；吡唑啉酮衍生物，如安乃近、异丙安替比林；吡唑烷-3,5-二酮，如酮保泰松、布他酮、羟保泰松、苯基保泰松；芳基磺酰胺，如异恶噻酰胺、氟诺昔康、吡罗昔康、滕诺息卡；酮咯酸；恶丙嗪；Cox-2抑制剂，如塞来昔布(celecoxib)、依托度酸、美洛昔康、nimesulfide、罗非昔布(rofecoxib)。

合适的中枢活性镇痛药包括鸦片样物质激动剂，如吗啡硷和吗啡烷衍生物，例如吗啡硷、甲基吗啡、乙基吗啡、二乙酰吗啡、二氢可待因、羟戊甲吗啡、氢可酮、氢化吗啡酮、利富吩、氧可酮、氧吗啡酮；如哌啶衍生物，例如哌替啶、酚哌丙酮、芬太尼、阿芬太尼、瑞芬太尼、舒芬太尼；如美沙酮和酒精发酵时逸出的芳香物质，例如左美沙酮、左美沙酮乙酸盐、右旋吗酰胺、右旋丙氧吩、氟苯哌酯、洛派丁胺、哌替米特；痛立停；反胺苯环醇；维米醇。

合适的中枢活性镇痛药包括混合的鸦片样物质激动剂-拮抗剂和部分激动剂，如丁丙诺啡、布托啡诺、地佐辛、美普他酚、纳布啡、烯丙吗啡、镇痛新；鸦片样物质拮抗剂，如莱瓦洛芬、纳洛酮、纳曲酮；非鸦片样物质化合物，如酰胺咪嗪、可乐定、氟吡汀(flupirtine)、奈福泮。

因而，本发明还涉及式(I)化合物和另一能够预防或治疗疼痛的药剂的结合。所述组合物可以用作药物。本发明还涉及产物，其含有(a)式(I)化合物和(b)另一能够预防或治疗疼痛的药剂，作为联合制剂用于同时、分别或顺序用于预防或治疗疼痛。不同的药物可以与药学可接受的载体结合成单一制剂。

以下实施例举例说明本发明。

实验部分如下文所述，

"DMF"定义为N,N-二甲基甲酰胺，

"DIPE"定义为二异丙醚，

"DMSO"定义为二甲亚砜，

"THF"定义为四氢呋喃，

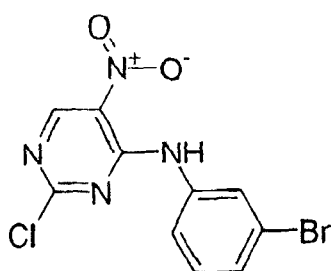
"DMA"定义为N,N-二甲基乙酰胺和

"DIPEA"定义为N,N-二异丙基乙胺。

A. 中间体化合物的制备

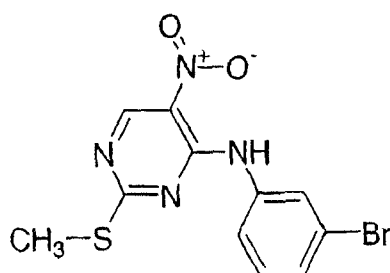
实施例A1

a. 中间体1的制备



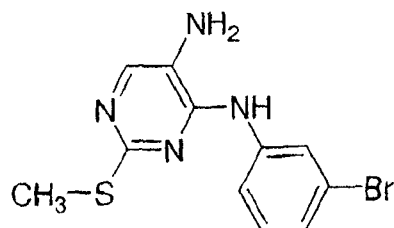
2,4-二氯-5-硝基咪啶(0.05mol)在DMA(400ml)中的混合物冷却到-20摄氏度,加入N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺(0.05mol),然后在-20摄氏度滴加3-溴-苯胺(0.05mol)在DMA(200ml)中的混合物,反应混合物在-20摄氏度搅拌2小时。反应混合物就这样用于下一个反应阶段。

b. 中间体2的制备



21%在H₂O(0.05mol)中的NaSCH₃滴加到中间体1(0.05mol)中,和本反应混合物在室温搅拌1.5小时,然后将混合物小心地倾入水中。得到的沉淀物搅拌一个周末,滤出,洗涤和干燥(真空),产量15.73g(92.5%)。产物从CH₃CN结晶,然后将得到的沉淀物滤出,洗涤和干燥(真空)。产物从CH₃CN结晶,然后将得到的沉淀物滤出,洗涤和干燥(真空),得到中间体2。

c. 中间体3的制备

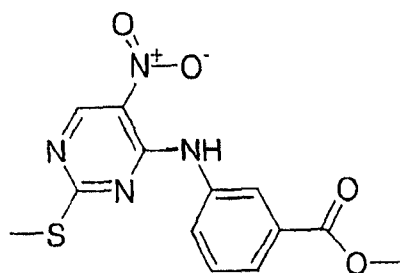


中间体2(0.028mol)在甲醇(250ml)中的混合物用铂/C5%(2g)作为催

化剂在噻吩在DIPE中的溶液(4%, 1ml)存在下氢化。在H₂(3当量)吸收以后, 将催化剂滤出, 蒸发滤液。残留物从CH₃CN结晶, 然后将得到的沉淀物滤出, 洗涤和干燥(真空)。产量: 5.2g中间体3。

实施例A1a

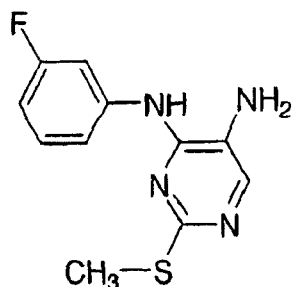
中间体34的制备



2,4-二氯-5-硝基嘧啶(0.033mol)在DMF p.a.(100ml)中的混合物在氮气下在-50摄氏度搅拌, 然后滴加3-氨基苯甲酸甲酯(0.033mol)在DMF p.a.(30ml)中的溶液, 反应混合物-40到-50摄氏度搅拌2小时。混合物温热一会儿到0摄氏度, 然后再次冷却到-40摄氏度。滴加NaSCH₃(在水中21%)(0.066mol), 反应混合物缓慢升至室温, 然后混合物在室温下搅拌1小时。加入冰-水(100ml), 混合物搅拌30分钟, 然后将得到的沉淀物滤出和干燥。产量: 7.94g中间体化合物34(75%)。

实施例A2

a. 中间体4的制备



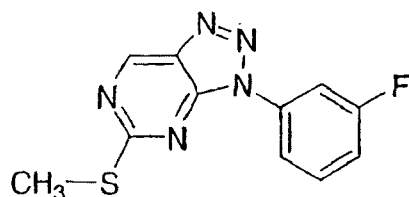
将化合物  (根据A1.b制备)(0.07mol)和Et₃N(10g)在THF(250ml)

中的混合物用Pd/C、10%(5g)作为催化剂在噻吩的DIPE(4%, 5ml)溶液存在下氢化。

在 H_2 (3当量)吸收以后,将催化剂滤出,蒸发滤液。残余物在有少量 CH_3CN 的DIPE中搅拌。将沉淀物滤出和干燥。产量:12.3g中间体4(70.2%)。滤液用HCl/2-丙醇酸化同时搅拌。

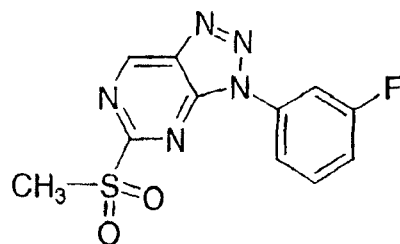
混合物搅拌30分钟。将得到的沉淀物滤出和干燥。产量:5.17g中间体4(25.7%)。

b. 中间体5的制备



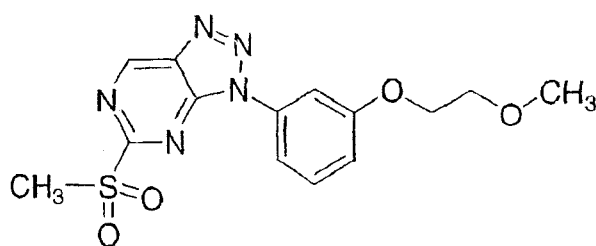
中间体4(0.08mol)溶于6N HCl(400ml)和HOAc p.a.(400ml)的混合物,整体冷却到0-5摄氏度。用30分钟滴加 $NaNO_2$ (0.1mol)在水(40ml)中的溶液。然后将反应混合物再搅拌30分钟,同时在冰浴上冷却。然后,将混合物在室温搅拌过夜。将得到的沉淀物滤出,用水、丙酮清洗,然后用DIPE清洗,然后干燥。产量:18.14g中间体5(87%)。

c-1. 中间体6的制备



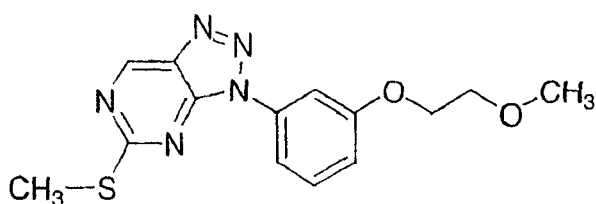
中间体5(15g, 0.058mol)在HOAc(700ml)中搅拌并在冰浴上冷却。用60分钟滴加 $KMnO_4$, p.a.(24g, 0.15mol)在软化水(300ml)中的溶液,同时在冰浴上冷却。在冰浴上搅拌混合物1小时,然后在室温搅拌2小时。加入亚硫酸氢钠直到发生变色。加入EtOAc(相同的量),同时剧烈搅拌片刻。将混合物放置过夜。将混合物浓缩到50ml体积。将含水浓缩物搅拌片刻,将得到的沉淀物滤出和干燥。产量:11.023g中间体6(64.8%)。

c-2. 中间体23的制备

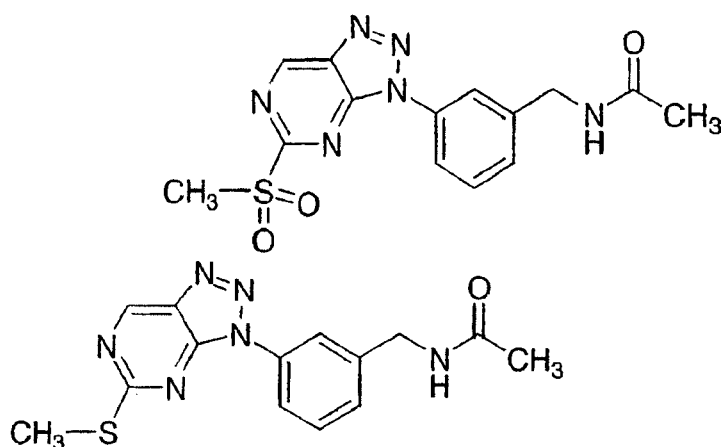


将3-氯苯过氧羧酸(0.0125mol, 干燥)在 CH_2Cl_2 (100ml)中的混合物干燥(硫酸镁), 滤出, 将滤液滴加到中间体22(根据A2.b制备, 结构参见下文)(0.0063mol)在二氯甲烷(100ml)中的溶液中, 然后反应混合物在室温下搅拌过夜, 用 $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ 溶液洗涤。分离有机层, 干燥(硫酸镁), 滤出, 蒸发溶剂。残余物悬浮在DIPE/ CH_3CN 中, 然后将需要的产物滤出, 洗涤和干燥(真空)。产量: 1.9g中间体23。

中间体22



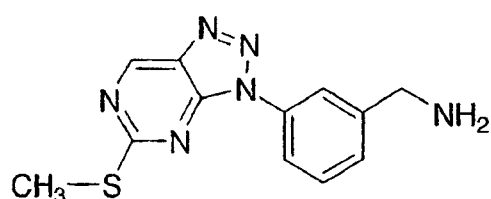
c-3. 中间体25的制备



中间体24(根据A2.b制备)(0.02mol)在 CH_2Cl_2 p.a.(250ml)和甲醇, p.a.(50ml)中的混合物在室温下搅拌直到完全溶解, 然后分批加入3-氯

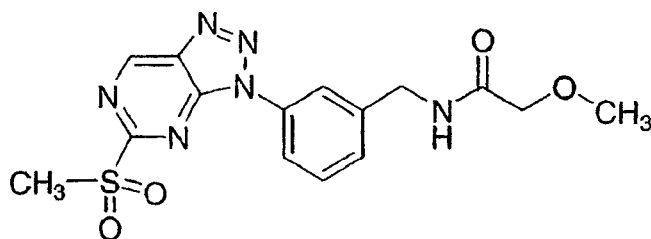
苯过氧羧酸(0.04mol, 70%)。反应混合物在室温搅拌2小时, 再加入3-氯苯过氧羧酸(2 X 2.5g, 每半小时)。得到的混合物在室温搅拌过夜, 用计量的NaHCO₃/水溶液洗涤。分离有机层, 干燥(硫酸镁), 滤出, 蒸发溶剂。残余物从CH₃CN结晶, 然后将得到的沉淀物滤出和干燥。蒸发滤液, 残余物用闪蒸塔色谱法提纯(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇98/2)。收集产物馏分, 蒸发溶剂。残余物用含有少量水的甲醇重结晶, 然后将得到的沉淀物滤出和干燥。产量: 1.984g中间体25(29%)。

c-4a. 中间体27的制备



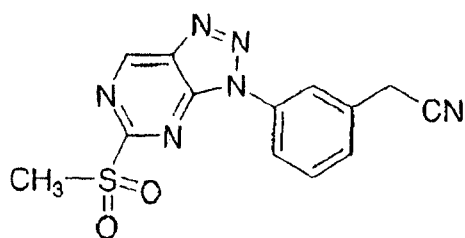
中间体24(根据A2.b制备)(0.020mol)在12N HCl, p.a.(100ml)和H₂O(软化)(200ml)中的混合物搅拌回流6小时, 然后反应混合物在室温搅拌一个周末。将得到的沉淀物滤出和干燥。产量: 3.61g中间体27(58.5%, m.p.: >260摄氏度)。

c-4b. 中间体28的制备

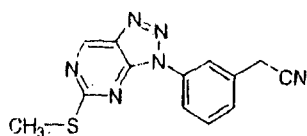


中间体27(根据A2.c-4a制备)(0.001mol)和Et₃N(0.0025mol)在二氯甲烷p.a.(15ml)中的混合物在室温下搅拌, 滴加甲氧基乙酰氯(0.0012mol)在二氯甲烷p.a.(1ml)中的混合物, 然后反应混合物在室温搅拌过夜, 然后用水洗涤。分离有机层, 干燥, 滤出, 蒸发溶剂。残余物溶于二氯甲烷(15ml), 然后加入3-氯苯过氧羧酸(0.002mol, 70%)。得到的混合物在室温搅拌2小时, 用NaHCO₃溶液洗涤。分离有机层, 干燥, 滤出, 蒸发溶剂。残余物在DIPE中搅拌过夜, 然后将得到的沉淀物滤出和干燥。产量: 0.392g中间体28(100%)。

c-5. 中间体32的制备

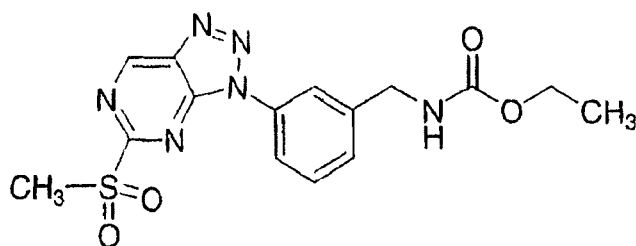


将中间体31



(根据A2.b制备)(0.010mol)在二氯甲烷(80ml)和甲醇(20ml)中的混合物在室温下搅拌,分批加入3-氯苯过氧羧酸(0.024mol)。反应混合物在室温搅拌3小时,然后加入NaHCO₃(0.025mol)在水中的混合物,得到的混合物稳定搅拌。当停止产生气体时,分离各层。将有机层干燥(硫酸镁),滤出,蒸发溶剂。残余物在含有少量乙腈的DIPE中搅拌,然后将沉淀物滤出和干燥。产量: 1.218g中间体32(39%)。

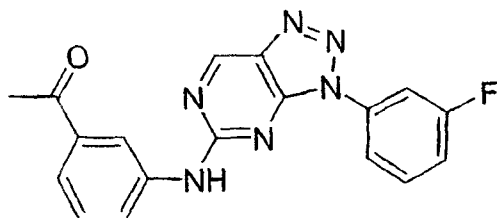
c-6. 中间体40的制备



中间体27(根据A2.c-4a制备)(0.005mol)在二氯甲烷(50ml)中的混合物在室温下搅拌,加入吗啉甲基聚苯乙烯HL树脂(加载4mmol/g)(200-400目)(0.020mol Novabiochemn),然后在室温滴加氢氯酸(carbonochloridic acid)乙酯(0.006mol)在二氯甲烷(20ml)中的混合物,反应混合物在室温搅拌一个周末。将混合物经玻璃过滤器过滤,用二氯甲烷/甲醇(30ml; 80/20)冲洗。将3-氯苯过氧羧酸(0.015mol; 70%)加入滤液,得到的混合物搅拌过夜。加入另外的3-氯苯过氧羧酸(1g),混合物再

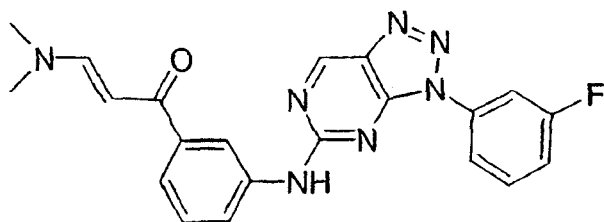
搅拌8小时，然后加入(聚苯乙烯基甲基)三甲基胺碳酸氢盐清除剂(0.045mol; 加载: 3.7mmol/g; 20-50目; Novabiochem), 反应混合物在室温搅拌过夜。将清除剂滤出, 蒸发滤液, 回收中间体40。

d. 中间体6a的制备



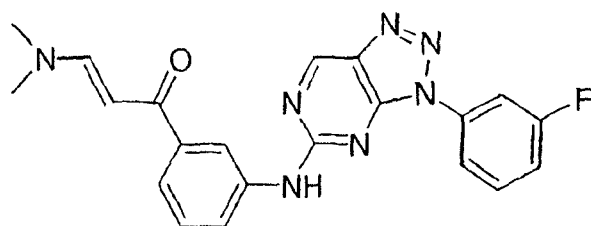
中间体6(0.001mol)和1-(3-氨基苯基)乙羧基(0.002mol)在2-甲氧基乙醇(10ml)中的混合物搅拌回流16小时, 将溶液冷却。将得到的沉淀物滤出, 用EtOH/DIPE冲洗, 干燥。产量: 0.250g中间体6a(72%, m.p.220-224摄氏度)。将滤液蒸发, 残余物在乙腈/甲醇(2ml/2ml)中搅拌。混合物搅拌片刻, 然后将沉淀物滤出然后干燥。产量: 0.098g中间体6a(28%)。

e-1. 中间体6b的制备

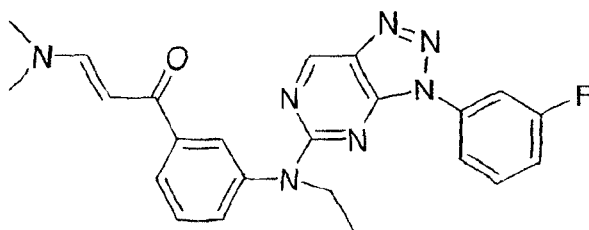


将DMF/DMA(0.00675mol, 5当量)加入到中间体6a(0.00135mol, 1当量)在DMF(3ml)中的悬浮液中, 反应混合物在115摄氏度加热2小时, 然后在室温搅拌过夜。将得到的沉淀物滤出, 残余物在乙醚下在漏斗上研磨。产量: 0.38g中间体6b(70%; 240-244摄氏度)。

e-2. 中间体6b和中间体6c的制备



中间体6b

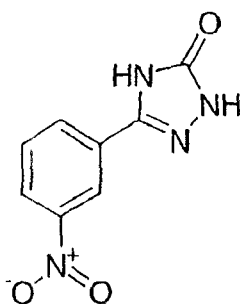


中间体6c

中间体-6a(0.0056mol, 1当量)在纯DMF/二乙胺(6ml)中的混合物在110-120摄氏度加热过夜, 然后蒸出EtOH, 加入另外的DMF/二乙胺(2ml)。将得到的悬浮液在120-130摄氏度加热5小时, 然后加入DMF(2ml)和额外的DMF/二乙胺(1ml)。反应混合物在140摄氏度加热2小时, 加入额外的DMF(1ml)冰继续加热。得到的溶液搅拌回流1小时, 然后在室温搅拌过夜。将得到沉淀物滤出, 在装有乙醚和己烷的漏斗上研磨。产量: 0.38g中间体6b(17%, m.p.: 235-236摄氏度)。浓缩母液层, 收集残余物。产量: 1.12g中间体6c(50%, m.p.176-179摄氏度)。

实施例A3

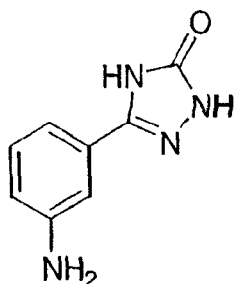
a. 中间体7的制备



将3-硝基苯甲腈(0.12mol)悬浮在EtOH, p.a.(250ml)中。一次加入乙醇钠(0.1g), 反应混合物搅拌过夜。一次加入胍羧酸甲酯(0.36mol), 反应混合物搅拌回流过夜。将反应混合物浓缩, 再溶解在DMF(150ml)中, 在140摄氏度加热一个周末。将反应混合物浓缩(真空), 残余物悬浮在水(500ml)中, 然后过滤。将得到的残余物再次悬浮在水/乙醇(2000ml)中, 该悬浮液加热回流过夜。将热的溶液过滤到冰冷的锥形

瓶，搅拌溶液2小时。将沉淀物过滤，在真空中箱中(60摄氏度)干燥。
产量：11.84g中间体7(45.9%)。

b. 中间体8的制备

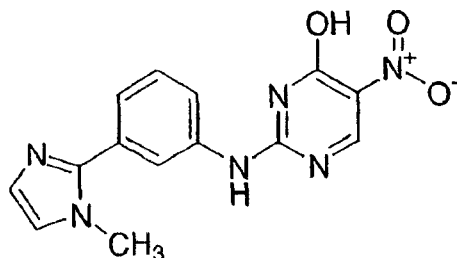


中间体7(10g; 0.048mol)在甲醇(150ml)和THF(100ml)中的混合物在50摄氏度用Pd/C 10%(1g)作为催化剂在噻吩在DIPE(4%, 1ml)中的溶液存在下氢化。在H₂(3当量)吸收以后，将催化剂滤出，浓缩滤液。该馏分悬浮在丙酮中，过滤冰干燥(真空60摄氏度)。产量：7.06g中间体8(83.5%)。

以类似方法制备4-(3-氨基-苯基)-嘧啶-2-基胺：4-(3-硝基苯基)-嘧啶-2-基胺(0.046mol)在甲醇(250ml)中的溶液在50摄氏度用Pd/C10%(2g)作为催化剂在噻吩在DIPE(4% V/V, 1ml)中的溶液存在下氢化。在H₂(3当量)吸收后，将催化剂滤出，将滤液浓缩和干燥(真空60摄氏度)。产量：8.64g4-(3-氨基-苯基)-嘧啶-2-基胺(87%)(m.p.: 190-194摄氏度)。

实施例A4

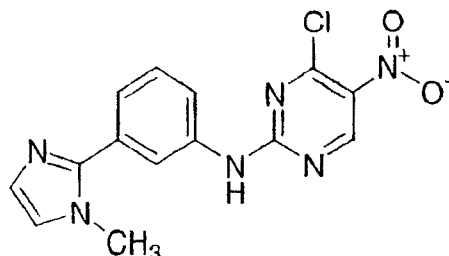
a. 中间体9的制备



2-氯-5-硝基-4(1H)-嘧啶酮钠盐(0.051mol)、3-甲基-1H-咪唑-2-基)苯胺(0.056mol)和N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺(0.168mol)在水(200ml)和THF(100ml)中的混合物搅拌回流1天，然后将反应混合物冷却到室温，减压蒸发溶剂。将残余物在甲醇中搅拌，将得到的沉淀物滤出，

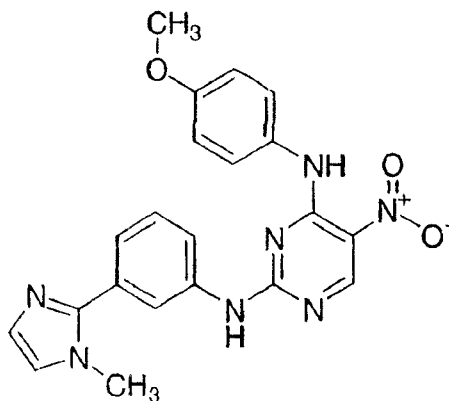
用甲醇洗涤，然后干燥(真空)。产量：13.6g中间体9(85%)。

b. 中间体10的制备



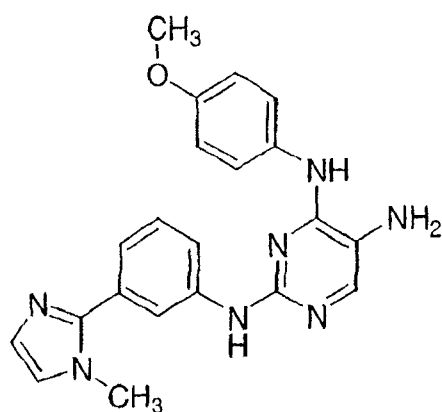
中间体9(0.0256mol)在6N HCl/2-丙醇中的悬浮液在室温搅拌1小时，然后减压蒸发溶剂。将POCl₃(100ml)加入到残余物中，反应混合物搅拌回流1小时，然后在室温下搅拌1小时。减压蒸发溶剂，然后和甲苯一起共蒸发。定量得到中间体10。

c. 中间体11的制备



中间体10(0.000502mol)、4-甲氧基苯胺(0.000624mol)和N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺(0.000624mol)在DMA(5ml)中的混合物在100摄氏度搅拌1小时，反应混合物就这样用于下一个反应步骤。

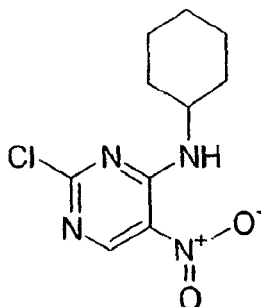
d. 中间体12的制备



中间体11(0.000502mol)在DMA(q.s.)中用铂/C(催化量)作为催化剂氢化过夜。在 H_2 (3当量)吸收以后,将催化剂滤出,蒸发滤液。产量:中间体12。

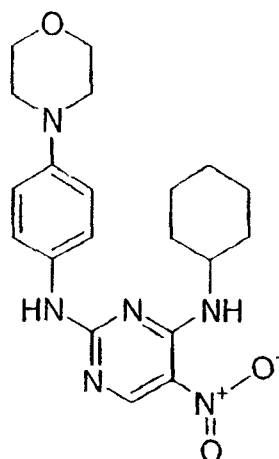
实施例A5

a. 中间体13的制备



将环己胺(0.062mol)在DMA(20ml)中的溶液滴加到冷却的(-10摄氏度)2,4-二氯-5-硝基咪唑(0.062mol)和N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺(8.1g)在DMA(80ml)中的溶液中,然后反应混合物升至室温过夜。产量:中间体13就这样用于下一反应步骤。

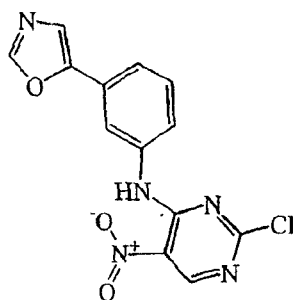
b. 中间体14的制备



将N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺(0.027mol)加入到中间体13(0.0257)中,得到混合物(I)。将4-(4-吗啉基)苯胺(0.0257mol)在DMA(25ml, p.a.)中的混合物在80摄氏度滴加到混合物(I)中,反应混合物搅拌过夜,然后倾入冰-水(500ml)中。将得到的固体滤出,在75摄氏度的真空箱中干燥。该馏分在2-丙醇/2-丙醇(6N HCl)中在回流温度下加热,然后冷却,然后将产物滤出和干燥。产量: 9.6g中间体14。

实施例A5a

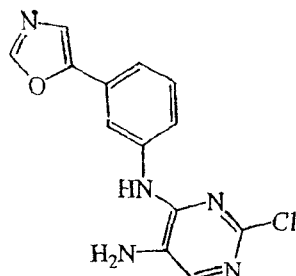
a. 中间体41的制备



2,4-二氯-5-硝基嘧啶(5mmol)在二氯甲烷(20ml)中的混合物在-30摄氏度/-40摄氏度搅拌。在1小时期间内轮流滴加3-(5-恶唑基)-苯胺(5mmol)在二氯甲烷(10ml)中的溶液和N,N-二乙基苯胺(5mmol)在二氯甲烷(10ml)中的溶液,然后在-20摄氏度/-30摄氏度搅拌2小时。混合物升至室温并同时搅拌。将混合物用50ml二氯甲烷稀释,加入50ml冰水。将沉淀物滤出和干燥。产量: 490mg中间体41。对于滤液,分离各层,将有机层干燥,过滤和蒸发。残余物在乙腈中搅拌。将沉淀物滤出和干

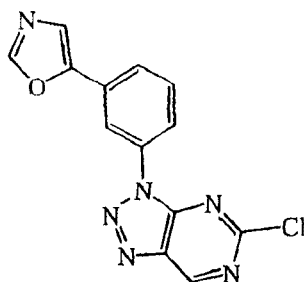
燥。产量：305mg 中间体41。

b. 中间体42的制备



中间体41(1mmol)在THF(50ml)中的混合物用铂/C 5%(0.2g)作为催化剂在噻吩在DIPE(4% V/V, 0.5ml)中的溶液存在下和在三乙胺(等mol)存在下氢化。在H₂吸收后, 将催化剂滤出, 蒸发滤液。产量: 300mg 中间体42。

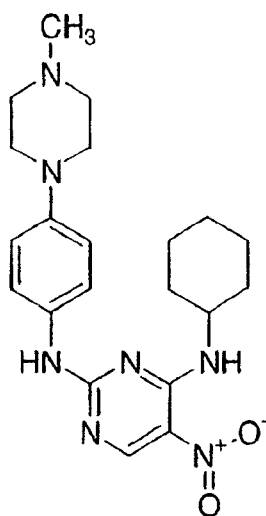
c. 中间体43的制备



中间体42(根据A2b.b)(0.001mol)和HCl 1N(0.002mol)在乙酸(20ml)中的混合物在室温下搅拌, 然后滴加NaNO₂(0.001mol)在水(2ml)中的混合物, 反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂, 残余物在乙腈中搅拌。将得到的沉淀物滤出和干燥。产量: 0.190g 中间体43。

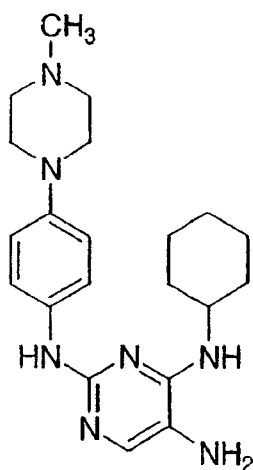
实施例A6

a. 中间体15的制备



中间体13(根据A5.a)(0.031mol)、4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯胺盐酸盐(0.031mol)和N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺(10g)的混合物在60摄氏度加热3小时,然后将反应混合物冷却,滴加水(200ml)。将得到的固体滤出并在60摄氏度的真空烘箱中干燥。产量:9.6g中间体15。

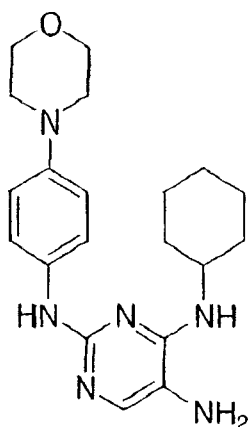
b. 中间体16的制备



中间体15(0.023mol)和Et₃N(10ml)在THF(250ml)中的混合物在50摄氏度用Pd/C 10%(2g)作为催化剂在液塞吩在DIPE(4%, 1ml)中的溶液存在下氢化。在H₂(3当量)吸收以后,将催化剂滤出,蒸发滤液。残余物溶于二氯甲烷,用水洗涤,然后干燥。产量:6.7g中间体16(76.5%)。

实施例A7

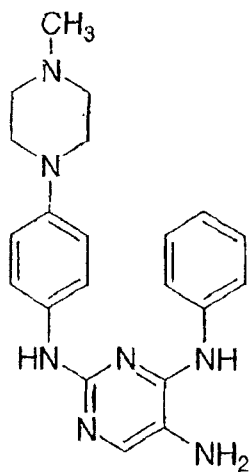
中间体17的制备



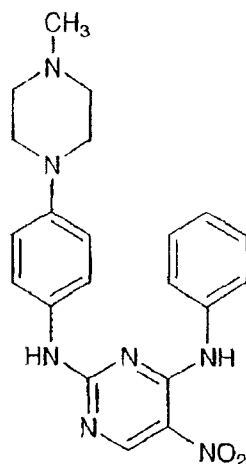
中间体14(根据A5.b制备)(0.024mol)在甲醇(250ml)中的混合物用铂/C 5%(2g)作为催化剂在噻吩在中DIPE(4%, 1ml)中的溶液存在下氢化。在H₂(3当量)吸收以后,将催化剂滤出,蒸发滤液。产量: 8.7g中间体17。

实施例A8

中间体18的制备



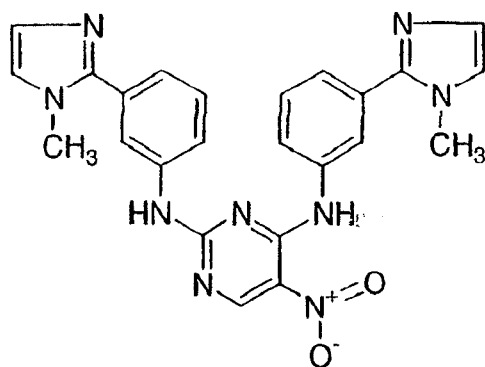
中间体



(根据A6.a制备)(0.007mol)在THF(150ml)中的混合物在50摄氏度用Pd/C 10%(1g)作为催化剂在噻吩在DIPE(4%, 1ml)中的溶液存在下氢化。在H₂(3当量)吸收以后, 将催化剂滤出, 蒸发滤液。将2-丙醇/HCl(6N)加入残余物中, 搅拌混合物1小时。将得到的沉淀物滤出并在60摄氏度的真空烘箱中干燥。产量: 3g中间体18。

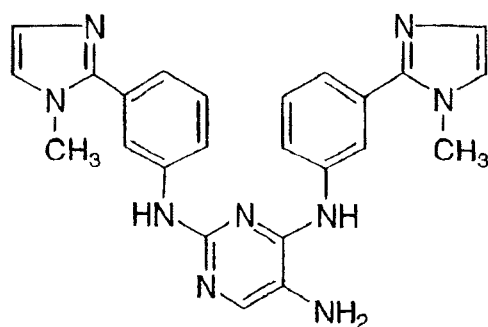
实施例A9

a. 中间体19的制备



2,4-二氯-5-硝基嘧啶(0.0127mol)、3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯胺(0.0254mol)和DIPEA(0.0254mol)在DMF(60ml)中的混合物在60摄氏度搅拌过夜。反应混合物就这样用于下一步骤。

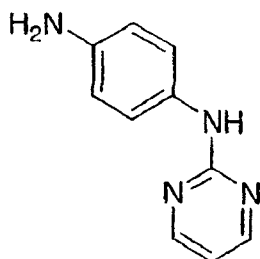
b. 中间体20的制备



中间体19(0.0127mol)在DMF(100ml)中在室温下用Pd/C 10%(2g)作为催化剂在噻吩在DIPE(4%, 2ml)中的溶液存在下氢化。在H₂(3当量)吸收以后,将催化剂滤出,蒸发溶剂。产量:中间体20.该馏分就这样用于下一步骤。

实施例A10

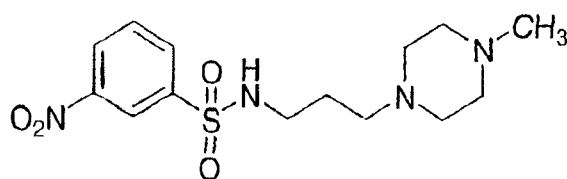
中间体29的制备



1,4-苯二胺(54g, 0.50mol)、2-氯嘧啶(28g, 0.25mol)、氧化钙(30g, 0.53mol)和THF(400ml)在一个反应釜里加热到200摄氏度12小时。冷却后,将混合物过滤,旋转蒸发除去溶剂。残余物在硅胶填料上进行色谱,用二氯甲烷作为洗脱液,得到一种油,其放置24小时结晶。产量:14g中间体29(30%)。

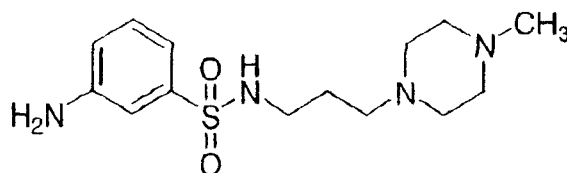
实施例A11

a. 中间体35的制备



NaHCO_3 (0.078mol)和4-甲基-1-哌嗪丙胺(0.078mol)溶于水(120ml)和丙酮(80ml),得到的溶液在冰浴上冷却,然后滴加在丙酮(160ml)中的3-硝基苯磺酰氯(0.078mol),反应混合物在室温下搅拌1小时。蒸发丙酮,油性残余物用EtOAc萃取3次。合并有机萃取物,用 NaHCO_3 溶液洗涤,用水/盐水洗涤,然后干燥(硫酸镁),过滤,蒸发溶剂。干燥的残留物浴热的乙醚在回流下一起研磨,然后将需要的产物过滤,用乙醚冲洗。产量: 17.9g中间体35(67.0%)。在研磨之后通过蒸发得到第二馏分,得到0.8g中间体35(3%)。(总产率: 70%)。

b. 中间体36的制备

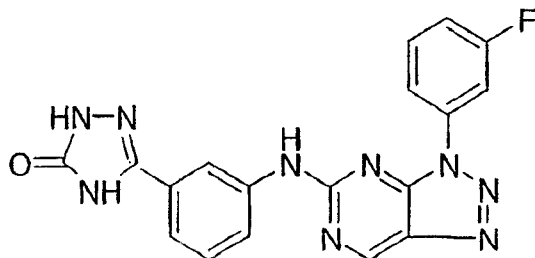


中间体35(根据A11.a制备)(0.052mol)在甲醇(500ml)中的溶液在室温下用Pd/C 5%(2.0g)作为催化剂氢化。在 H_2 (3当量)吸收以后,将反应混合物经硅藻土滤出,蒸发溶剂。放置油性残余物,得到的固体在乙醚下研磨,然后过滤收集需要的产物。产量: 15.57g中间体36(95.8%, m.p.: 141-143摄氏度)。

B. 最终化合物的制备

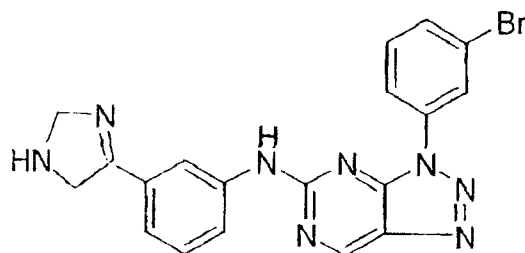
实施例B1

a-1化合物1的制备

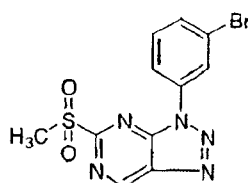


中间体6(根据A2.c-1制备)(0.0002mol)和中间体8(根据A3.b制备)(0.0004mol)在DMSO, p.a.(1ml)中的混合物在100摄氏度搅拌2小时,反应混合物用乙腈(1ml)稀释,搅拌过夜。将得到的沉淀物滤出和干燥。产量: 0.061g化合物1(78%, m.p.: >260摄氏度)。

a-2. 化合物43的制备

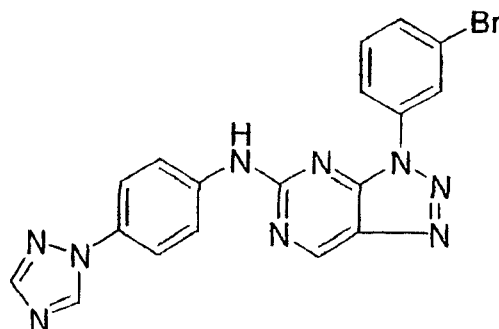


中间体21



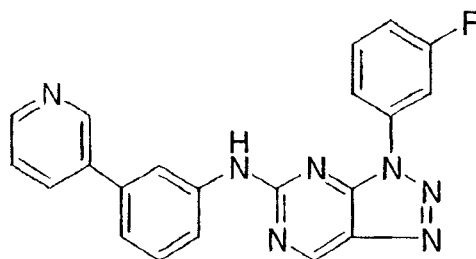
(根据A2.c-1制备)(0.0002mol)和3-(1H-咪唑-2-基)-苯胺(0.00022mol)在DMSO, p.a.(1ml)中的混合物在100摄氏度搅拌2小时, 然后加入水(2ml)和乙腈(3ml), 最后加入HCl/2-丙醇直至混合物酸化。将得到的沉淀物滤出和干燥。产量: 0.029g最终化合物43(31%; m.p.: >260摄氏度)

a-3. 化合物51的制备



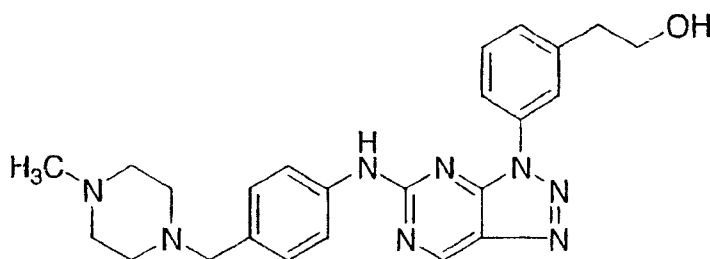
中间体21(根据A2.c-1制备)(0.00014mol)和4-(1H-1,2,4-三氮唑-1-基)-苯胺(0.00016mol)在DMSO(0.5ml)中的混合物在100摄氏度在振荡器中反应3小时, 然后反应混合物在110摄氏度振荡。最后, 混合物在150摄氏度在微波中反应。将得到的沉淀物滤出和干燥(真空)。产量: 0.0096g最终的化合物51。

a-4化合物30的制备

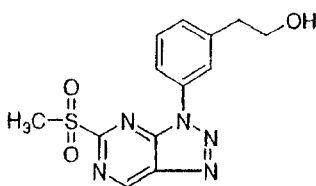


中间体 6(根据 A2.c-1 制备)(0.0003mol)和 3-(3-吡啶基)-苯胺(0.0006mol)在 DMSO, p.a.(1ml)中的混合物在 100 摄氏度搅拌 3 小时,然后将反应混合物冷却,用制备高效液相色谱提纯。收集产物馏分,蒸发溶剂。残余物在水/甲醇(2ml/2ml)中搅拌;将得到的沉淀物滤出和干燥。产量: 0.020g 最终化合物 30(m.p.: 208-212 摄氏度)。

a-5. 化合物 80 的制备

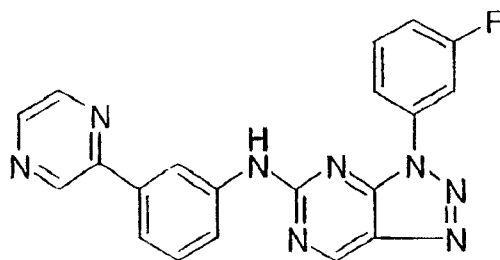


中间体 30



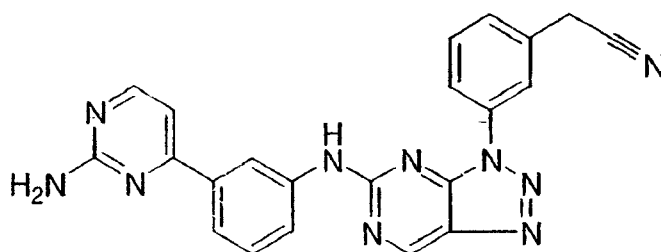
(根据 A2.c-2 制备)(0.0002mol)和 4-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-苯胺(0.0004mol)在 DMSO(2ml)中的混合物在 80 摄氏度搅拌 3 小时,然后反应混合物在室温搅拌过夜。将溶剂蒸发(Genevac),得到的残余物用高效液相色谱 hy 提纯。收集产物馏分,然后蒸发溶剂,然后与甲醇一起共蒸发。产量: 0.0119g 最终的化合物 80。

b-1. 化合物 2 的制备

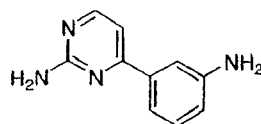


中间体6(根据A2.c-1制备)(0.0005mol)和3-吡嗪-2-基苯胺(0.0005mol)在2-甲氧基乙醇(4ml)中的混合物在100摄氏度搅拌30分钟,然后反应混合物升至室温。将得到的沉淀物滤出和干燥。产量:0.082g的化合物2(m.p.: >260摄氏度)。

b-2. 化合物87的制备

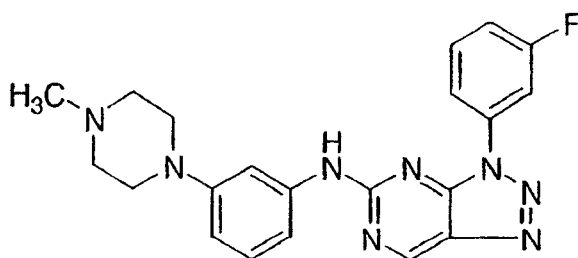


中间体32(根据A2.c-5制备)(0.0002mol)和中间体33



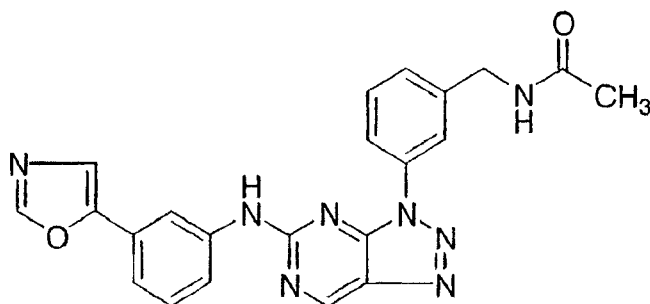
(根据A3.b制备)(0.0002mol)在2-甲氧基乙醇(1ml)中的混合物在80摄氏度搅拌2小时,然后将反应混合物冷却过夜。混合物用甲醇(1ml)稀释,然后将得到的沉淀物滤出和干燥。产量:0.037g最终的化合物87(44%, m.p.: >260摄氏度)。

b-3. 化合物36的制备



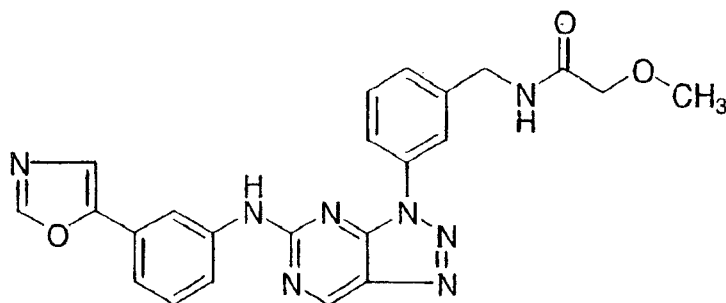
中间体6(根据A2.c-1制备)(0.0005mol)和3-(4-甲基-1-哌嗪基)-苯胺(0.0005mol)在2-甲氧基乙醇(4ml)中的混合物在100摄氏度搅拌1小时,蒸发溶剂。残余物在DIPE中搅拌,然后将DIPE倾析。残余物溶于甲醇,温热并用HCl/2-丙醇酸化。将得到的沉淀物滤出和干燥。产量: 0.123g最终的化合物36(51.5%; m.p.: >250摄氏度)。

b-4. 化合物115的制备



中间体25(根据A2.c-3制备)(0.0005mol)和3-(5-恶唑基)-苯胺(0.0005mol)在2-甲氧基乙醇(2.5ml)中的混合物在100摄氏度搅拌4小时,蒸发溶剂。残余物从乙腈/甲醇(4ml/1ml)结晶,然后将沉淀物滤出和干燥。产量: 0.171g的馏分1。该馏分进一步从2-甲氧基乙醇(92ml)和乙腈(4ml)结晶,将得到的混合物搅拌过夜。将沉淀物滤出和干燥。产量: 0.103g最终的化合物115(48%, m.p.: 156-160摄氏度)。

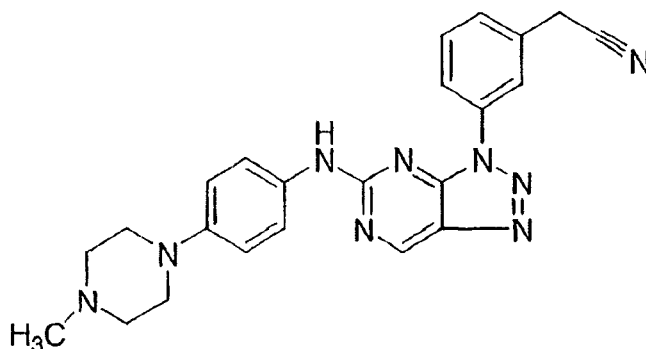
b-5. 化合物122的制备



中间体28(根据A2.c-4b制备)(0.0001mol)和3-(5-恶唑基)-苯胺(0.0001mol)在2-甲氧基乙醇(1ml)中的混合物在100摄氏度搅拌48小时,蒸发溶剂。将残余物在RediSep上提纯(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇100/0->98/2)。收集产物馏分,蒸发溶剂。残余物从含有1滴水的甲醇中结晶,然后将得到的沉淀物滤出和干燥。产量: 0.017g最终的化合物

122(37%, m.p.(Koffler): 210-214摄氏度)

b-6. 化合物88的制备

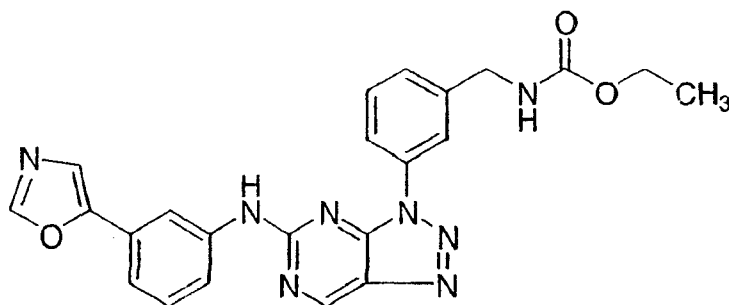


中间体32



(根据A2.c-5制备)(0.0003mol)、4-(4-甲基-1-哌嗪基)苯胺二盐酸化物(0.0003mol)和N-乙基-N-(1-甲基乙基)-2-丙胺(0.0006mol)在2-甲氧基乙醇(3ml)中的混合物在80摄氏度搅拌2小时,然后将反应混合物冷却,蒸发溶剂。将得到的残余物在沸腾的乙腈中搅拌,将混合物搅拌过夜。将得到的沉淀物滤出和干燥。产量: 0.096g最终的化合物88(75%, m.p.: 210-212摄氏度)。

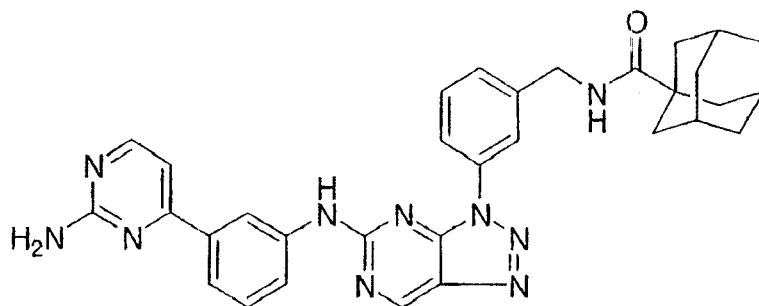
b-7. 化合物125的制备



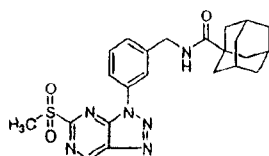
中间体40(制备根据A2.c-6制备)(0.0002mol)和3-(5-恶唑基)苯胺(0.0004mol)在2-甲氧基乙醇(2ml)中的混合物在120摄氏度搅拌20小

时，然后将粗混合物用高效液相色谱提纯。收集纯产物馏分，蒸发溶剂。将得到的残余物溶于甲醇，然后蒸发溶剂。产量：0.006g最终的化合物125。

b-8. 化合物154的制备



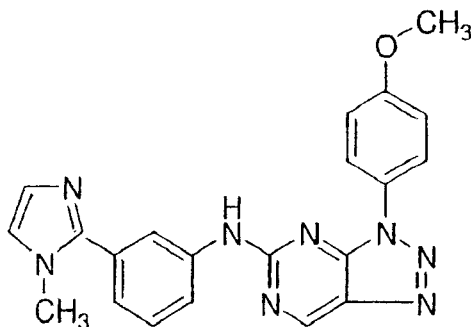
中间体37



(根据A2.c-6制备)(0.0002mol)和中间体33(根据A2.a制备)(0.0004mol)在2-甲氧基乙醇(2ml)中的混合物在120摄氏度搅拌至少48小时，然后将粗混合物用高效液相色谱提纯。收集产物馏分，蒸发溶剂。将得到的残余物溶于EtOH，然后蒸发溶剂。产量：0.017g最终的化合物154。

实施例B2

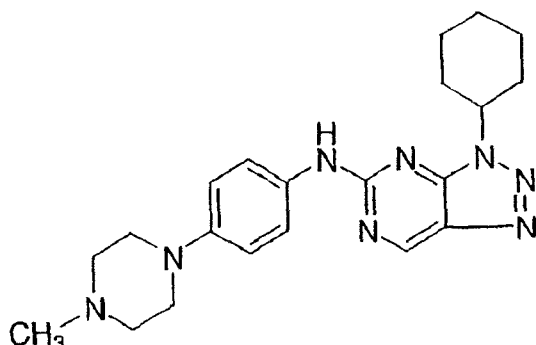
a. 化合物3的制备



中间体12(根据A4.d制备)(0.000502mol)、水和HCl(6N)的混合物在0摄氏度搅拌20分钟，然后一次加入NaNO₂，反应混合物在室温下搅拌

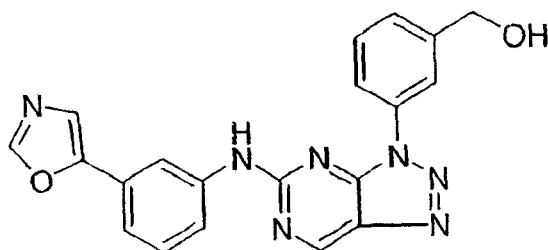
48小时。产量：化合物3。

b-1. 化合物4的制备

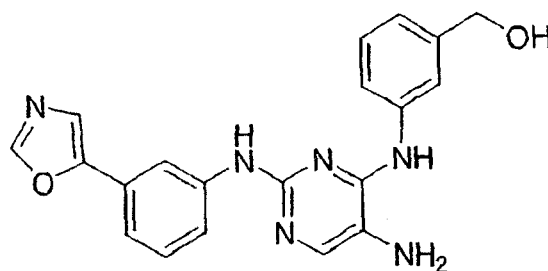


NaNO_2 (0.00797 mol) 在水 (q.s.) 中的混合物滴加到冰冷却的中间体 16 (根据 A6.b 制备) (0.00786 mol) 在 6N HCl (30 ml) 和水 (q.s.) 中的混合物中，反应混合物升至室温，然后将混合物倾入饱和的 NaHCO_3 溶液，用二氯甲烷萃取 (3 次，200 ml)。合并有机层，干燥 (硫酸镁)，蒸发溶剂。残余物用反相色谱法提纯，然后收集产物馏分，蒸发溶剂。产量：0.733 g 的化合物 4 (24%，m.p.: 167 摄氏度)。

b-2. 化合物 96 的制备



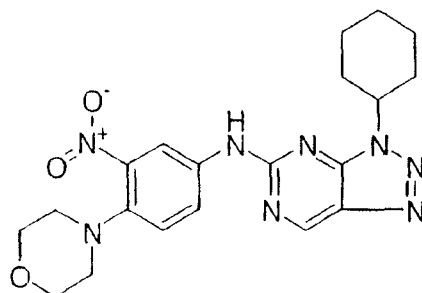
中间体 39



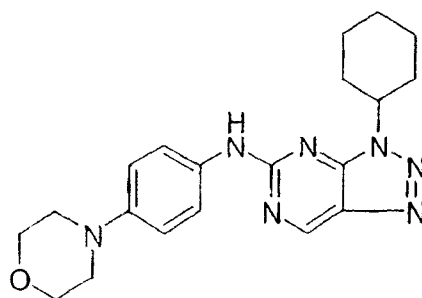
(根据 A7/A8 制备) (0.0006 mol) 在乙酸 (8 ml) 和 HCl 1N (2 ml) 中的混合物在室温搅拌，然后将 NaNO_2 (0.00066 mol) 在软化水 (1 ml) 中的混合物滴加到

该溶液(沉淀), 反应混合物搅拌1小时。将得到的沉淀物滤出, 用乙腈冲洗, 然后干燥(真空)。产量: 0.096g最终的化合物96(41%, m.p.: 210-214摄氏度)

c. 化合物5和6的制备



化合物5

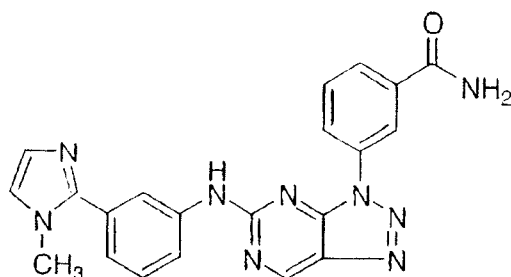


化合物6

将中间体17(根据A7制备)(0.0038mol)在水(100ml)和浓HCl(5ml)中的溶液冷却, 缓慢滴加NaNO₂(0.0038mol)在水(5ml)中的混合物, 然后反应混合物在室温搅拌过夜, 加入二氯甲烷(75ml)。水层的pH调节到pH9, 用二氯甲烷(3次, 75ml)萃取。合并有机层, 干燥(硫酸镁), 过滤, 将溶剂蒸发(真空)。残余物用反相色谱法提纯, 然后收集两个产物的馏分, 蒸发溶剂。产品馏分1: 0.100g化合物5(m.p.: 161.9摄氏度)。产品馏分2: 0.0106g化合物6。

实施例B3

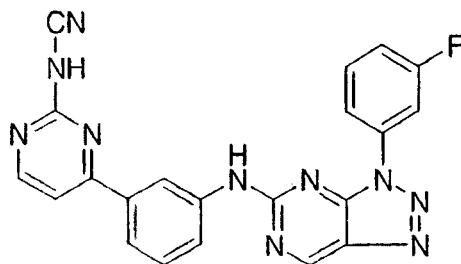
化合物7的制备



中间体20(根据A9.b制备)(0.0127mol)在乙酸(30ml)和6N HCl(50ml)中的溶液在0摄氏度搅拌。滴加NaNO₂(0.015mol)在水(10ml)中的溶液,得到的反应混合物在0摄氏度搅拌1小时,然后在室温下搅拌过夜。减压蒸发溶剂。残余物用HPLC在Hyperprep C18(HS, BDS, 100 A, 8 μm, Shandon; 洗脱液: [(在水中0.5%的NH₄OAc/乙腈90/10体积%]/甲醇/乙腈(0分钟)75/25/0, (24分钟)38/37/25, (24.01-32分钟)0/0/100)提纯。收集产物馏分,蒸发溶剂。残余物在DIPE中搅拌,滤出,洗涤和干燥(真空, 50摄氏度)。产量: 0.160g的化合物7。

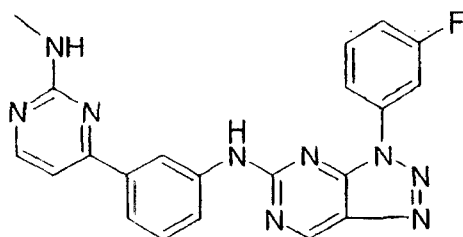
实施例B4

a. 化合物35的制备



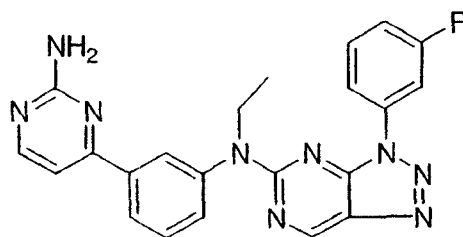
中间体6b(0.00015mol, 1当量)加入到氰基胍(0.00045mol, 3当量)在2-乙氧基乙醇(2ml)中的溶液中,搅拌混合物并回流2小时,然后在室温搅拌过夜。CH₃ONa(0.00015mol, 1当量)和得到的混合物搅拌回流1小时。加入额外的氰基胍(0.00045mol, 3当量)和额外的CH₃ONa(0.00045mol, 3当量),然后将反应混合物搅拌回流3小时。将混合物冷却,倾入冰-水中。将得到的沉淀物滤出,用水洗涤,然后干燥(P₂O₅)。产量: 0.060g的化合物35(94%)

b. 化合物34的制备



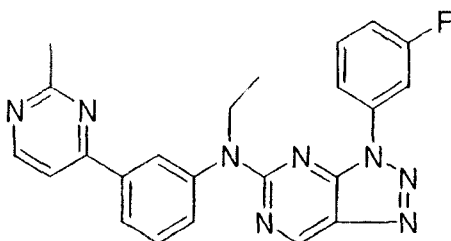
将甲基胍(0.00075mol, 3当量)加入到 CH_3ONa (0.00075mol, 3当量)在2-乙氧基乙醇(2ml)中的溶液中, 得到的混合物搅拌30分钟, 然后加入中间体6b(根据A2.e-1制备)(0.00025mol, 1当量)在2-乙氧基乙醇(1ml)中的悬浮液, 反应混合物搅拌回流4小时。将混合物冷却, 倾入冰-水中。将得到的沉淀物滤出, 用水洗涤, 然后在真空下干燥。产量: 0.085g的化合物34(82%)。

c. 化合物70的制备



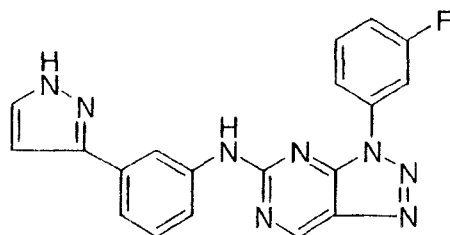
将胍(0.00075mol, 3当量)加入到 CH_3ONa (0.00075mol, 3当量)在2-乙氧基乙醇(2ml)中的溶液中, 得到的混合物搅拌30分钟, 然后加入中间体6c(根据A2.e-2制备)(0.00023mol, 1当量)在2-乙氧基乙醇(3ml)中的悬浮液, 反应混合物搅拌回流2小时。将混合物冷却, 倾入冰-水中。将得到的沉淀物滤出, 用水洗涤, 在真空下和 P_2O_5 存在下干燥。产量: 0.080g的化合物70(81%)。

d. 化合物69的制备



乙脒HCl(0.00115mol, 5当量)加入到CH₃ONa(0.00115mol, 5当量)在2-乙氧基乙醇(q.s.)中的溶液中, 得到的混合物搅拌15分钟, 然后加入中间体6c(根据A2.e-2制备)(0.00023mol, 1当量)。反应混合物在130-135摄氏度加热4小时, 在室温搅拌过夜。加入乙脒HCl(0.00069mol, 3当量)和甲醇钠(0.00069mol, 3当量)在2-乙氧基乙醇(q.s.)中的溶液, 反应混合物搅拌回流3小时, 然后在50摄氏度搅拌过夜。加入额外的乙脒HCl(0.00115mol, 5当量)和额外的甲醇钠(0.00115mol, 5当量), 然后将得到的反应混合物搅拌回流5小时。加入冰冷的水, 将得到的沉淀物滤出, 然后用水洗涤。在漏斗上用乙醚冲洗固体, 然后将固体溶于丙酮。将溶剂蒸干, 残余物溶于丙酮。加入水, 溶剂和乙腈一起共蒸发, 然后干燥(P₂O₅)残余物。产量: 0.090g的化合物69(91%)。

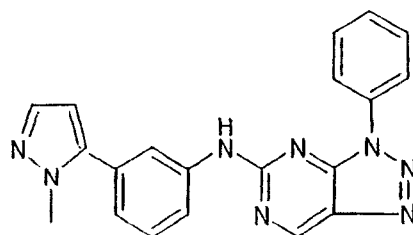
e. 化合物22的制备

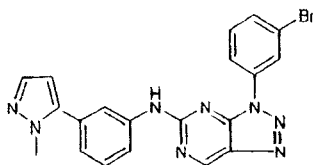


中间体6b(根据A2.e-1/A2.e-2制备)(0.00015mol, 1当量)加入到无水肼(0.030g)在2-乙氧基乙醇(2ml)中的溶液中, 反应混合物搅拌回流30分钟。将溶液冷却, 倾入冰-水中。将得到的沉淀物滤出, 在漏斗上用水洗涤。残余物在漏斗上在乙醚下研磨, 然后在真空在下在P₂O₅存在下干燥。产量: 0.035g的化合物22(63%)。

实施例B5

化合物9的制备

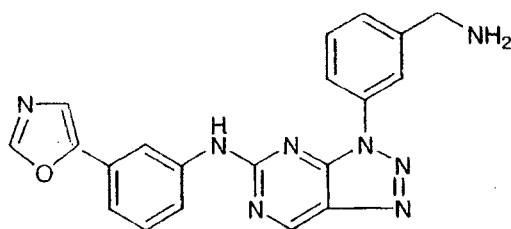




化合物8(根据B1.a-2制备)(0.00016mol)和Et₃N(0.5ml)在THF(40ml)中的混合物用Pd/C 10%(0.02g)作为催化剂在噻吩在DIPE(4% V/V, 0.01ml)中的溶液存在下氢化。在H₂(1当量)吸收以后,将催化剂滤出,蒸发滤液。残余物从乙腈结晶,然后将得到的沉淀物滤出和干燥。产量: 0.029g的化合物9(m.p.: 216摄氏度)。

实施例B6

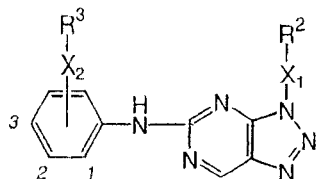
化合物114的制备



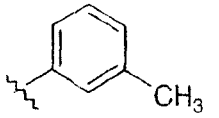
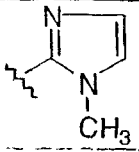
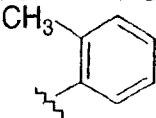
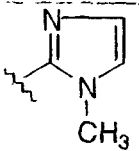
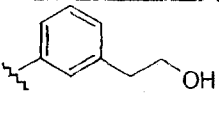
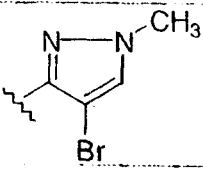
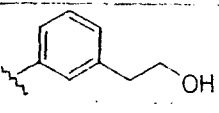
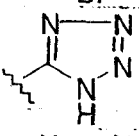
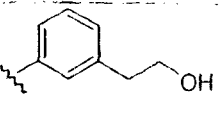
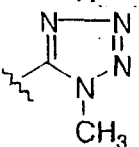
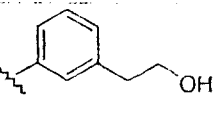
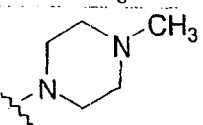
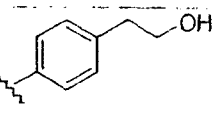
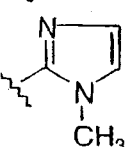
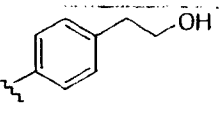
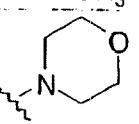
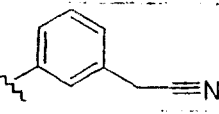
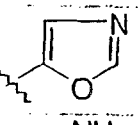
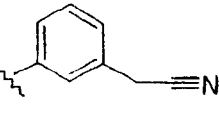
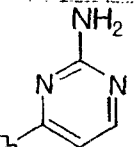
最终的化合物126(根据B1.b-5制备)(0.0002mol)在HCl/2-丙醇(6N)(1ml)和HCl(1N)(4ml)中的混合物在室温搅拌24小时,然后将得到的沉淀物滤出和干燥。产量: 0.076g最终的化合物114(77%, m.p.: >250摄氏度)

表1-5列除了根据上述实施例制备的式(I)化合物。

表1



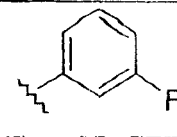
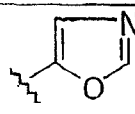
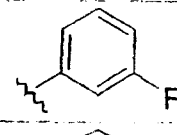
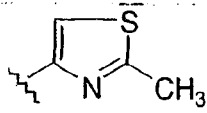
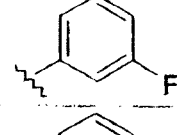
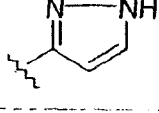
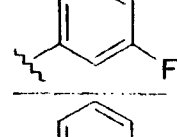
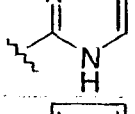
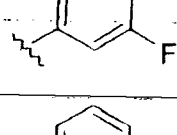
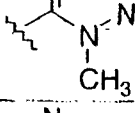
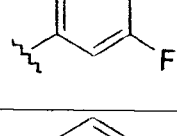
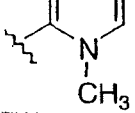
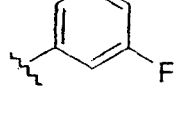
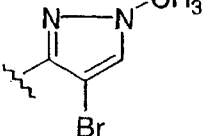
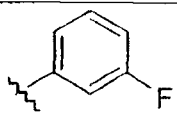
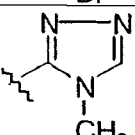
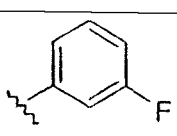
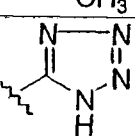
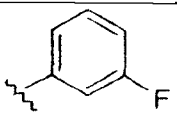
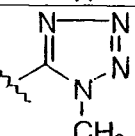
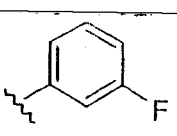
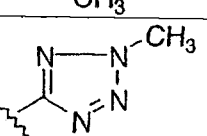
Co. no.	Ex. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	物理数据 (m.p. °C)/ 盐
9	B5	db		2-db		214
73	B1b-1	db		2-db		214
74	B1b-1	db		2-db		248
151	B1b-4	db		2-db		237
10	B5	db		3-db		242
11	B2a	db		3-db		
12	B2a	db		3-db		223
13	B2a	-CH ₂ -		2-db		

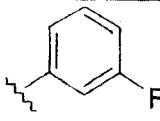
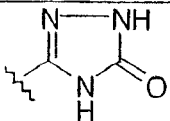
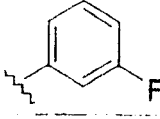
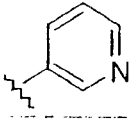
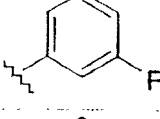
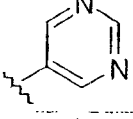
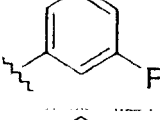
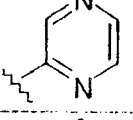
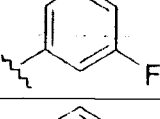
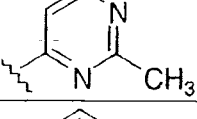
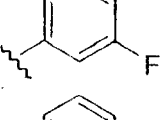
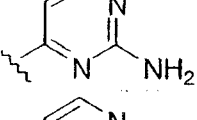
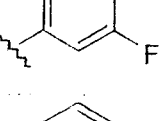
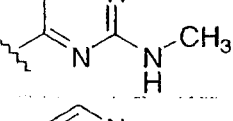
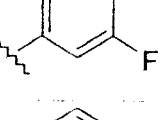
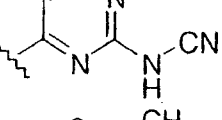
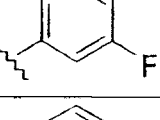
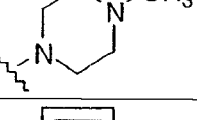
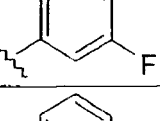
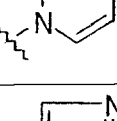
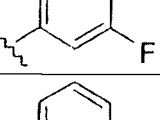
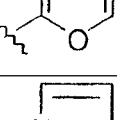
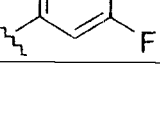
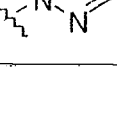
Co. no.	Ex. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	物理数据 (m.p. °C)/ 盐
14	B2a	db		2-db		
15	B2a	db		2-db		
152	B1b-2	db		2-db		137
75	B1b-2	db		2-db		190
76	B1b-2	db		2-db		203
77	B1b-6	db		3-db		197
56	B2a	db		2-db		
85	B1b-2	db		3-db		203
86	B1b-2	db		2-db		190
87	B1b-2	db		2-db		>260

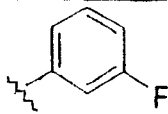
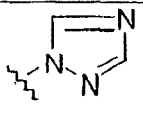
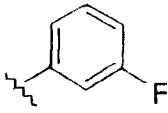
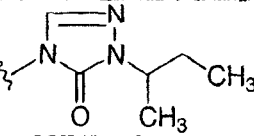
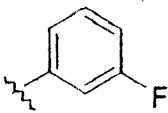
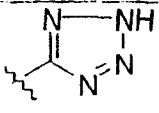
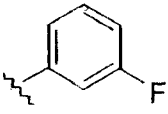
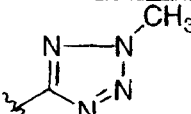
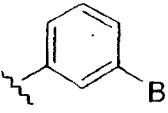
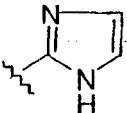
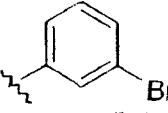
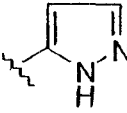
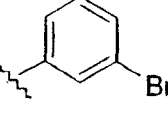
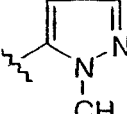
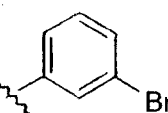
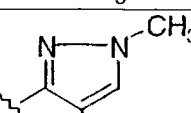

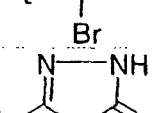
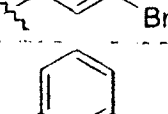
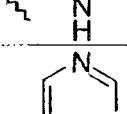
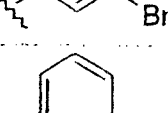
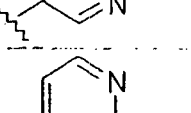
Co. no.	Ex. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	物理数据 (m.p. °C)/ 盐
88	B1b-6	db		3-db		210
95	B1b-2	db		2-db		>260
96	B2b-2	db		2-db		210
97	B1b-4	db		2-db		240
98	B1b-5	db		2-db		136
99	B1b-4	db		2-db		196
100	B1b-5	db		2-db		232
107	B1b-2	db		3-db		169
108	B1b-6	db		3-db		181
114	B6	db		2-db		>250 HCl
115	B1b-4	db		2-db		156

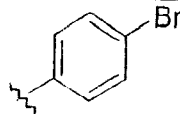
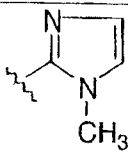
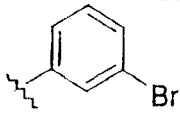
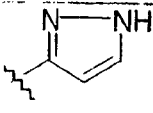
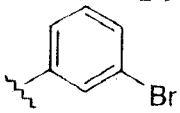
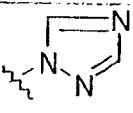
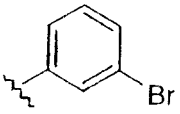
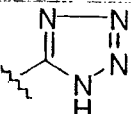
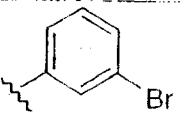
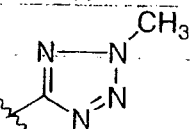
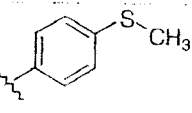
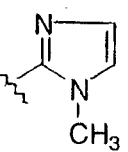
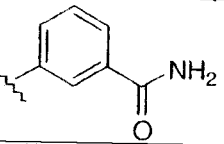
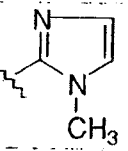
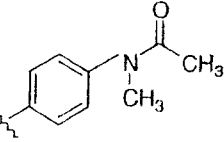
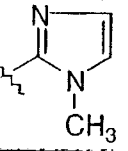
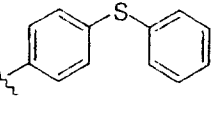
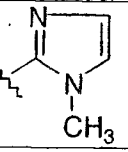
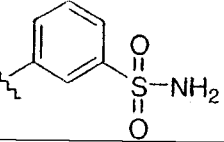
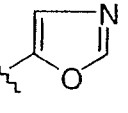
Co. no.	Ex. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	物理数据 (m.p. °C)/ 盐
116	B1b-2	db		2-db		222
117	B1b-1	db		2-db		244
118	B1b-7	db		2-db		
119	B1b-7	db		2-db		
120	B1b-7	db		2-db		
121	B1b-7	db		2-db		
122	B1b-5	db		2-db		210
123	B1b-1	db		3-db		228
124	B1b-2	db		3-db		172
125	B1b-5	db		2-db		
126	B1b-5	db		2-db		

Co. no.	Ex. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	物理数据 (m.p. °C)/ 盐
16	B1b-4	db		2-db		186
17	B2a	db		2-db		
127	B1b-2	db		2-db		232
128	B1b-2	db		2-db		232
18	B1b-2	db		2-db		240
19	B1b-2	db		2-db		242
129	B1a-3	db		2-db		在250°C 分解 HCl
3	B2a	db		2-db		
130	B1b-6	db		3-db		199

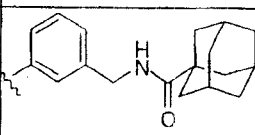
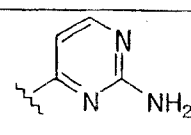
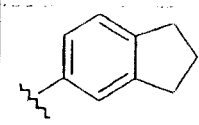
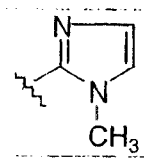
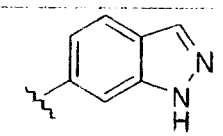
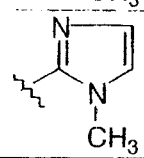
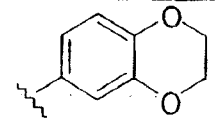
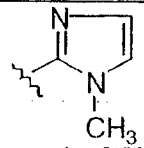
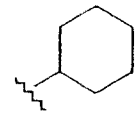
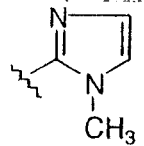
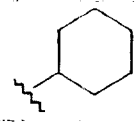
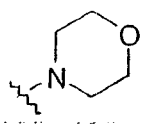
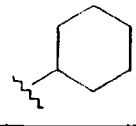
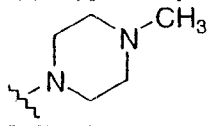
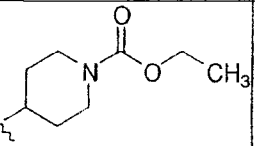
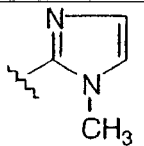
Co. no.	Ex. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	物理数据 (m.p. °C)/ 盐
20	B1b-1/B1a-1	db		2-db		230
21	B1a-1	db		2-db		254
22	B1a-1	db		2-db		
149	B1b-2	db		2-db		252
23	B1a-1	db		2-db		230
24	B2a	db		2-db		218
25	B1a-2	db		2-db		218
26	B1b-1	db		2-db		
27	B1b-2	db		2-db		>260
28	B1b-1	db		2-db		256
29	B1b-1	db		2-db		>280

Co. no.	Ex. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	物理数据 (m.p. °C)/ 盐
1	B1a-1	db		2-db		
30	B1a-4	db		2-db		208
31	B1a-2	db		2-db		>260
2	B1b-1	db		2-db		>260
32	B1a-1	db		2-db		
33	B1a-1/B4c	db		2-db		264
34	B4b	db		2-db		
35	B4a	db		2-db		>250
36	B1b-3	db		2-db		>250 HCl
37	B1a-2	db		3-db		218
38	B1a-1	db		3-db		>260
39	B1a-2	db		3-db		242

Co. no.	Ex. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	物理数据 (m.p. °C)/ 盐
40	B1a-1	db		3-db		>260
41	B1a-2	db		3-db		200
138	B1b-1	db		3-db		>280
42	B1a-1	db		3-db		>260
43	B1a-2	db		2-db		>260 HCl
44	B1a-2	db		2-db		242
8	B1a-2	db		2-db		242
45	B1a-2	db		2-db		204
46	B1a-2	db		2-db		>270
47	B1a-2	db		2-db		>260
48	B1a-1	db		2-db		

Co. no.	Ex. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	物理数据 (m.p. °C)/ 盐
49	B1a-1	db		2-db		
50	B1a-2	db		3-db		260
51	B1a-3	db		3-db		
52	B1a-2	db		3-db		
53	B1a-2	db		3-db		246
55	B2a	db		2-db		
7	B3	db		2-db		
57	B2a	db		2-db		
58	B2a	db		2-db		
145	B1b-4	db		2-db		183

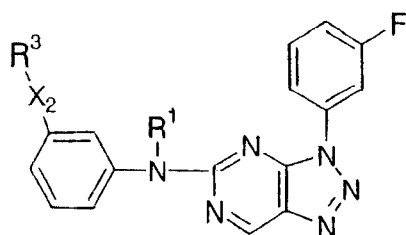
Co. no.	Ex. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	物理数据 (m.p. °C)/ 盐
146	B1b-4	db		2-db		>260
147	B1b-4	db		2-db		>260
59	B2b-1	db		2-db		
60	B2a	db		2-db		
61	B2a	db		2-db		
62	B2a	db		2-db		
63	B2a	db		2-db		
64	B2a	db		2-db		

Co. no.	Ex. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	物理数据 (m.p. °C)/ 盐
154	B1b-8	db		2-db		
65	B2b-1	db		2-db		
148	B2c	db		2-db		
66	B2a	db		2-db		
67	B2a	db		2-db		
6	B2c	db		3-db		
4	B2b-1	db		3-db		167
68	B2a	db		2-db		

db=直接键

m.p.=熔点

表2



Co. no.	Ex. no.	R ¹	X ₂	R ³	物理数据 (m.p. °C)
69	B4d	-CH ₂ -CH ₃	db		83
70	B4c	-CH ₂ -CH ₃	db		
71	B4b	-CH ₂ -CH ₃	db		196
72	B4a	-CH ₂ -CH ₃	db		196

db=直接键

m.p.=熔点

表3

Co. no.	Ex. no.	X ₁	R ²	X ₂	R ³	R ⁴	物理数据 (m.p. °C)
5	B2c	db		3-db		2-NO ₂	162
150	B1b-1	db		3-db		2-COOH	>280

db=直接键

m.p.=熔点

表4

Co. no.	Ex. no.	X ₁	R ²	-X ₂ R ³	物理数据 (m.p. °C)/ 盐
78	B1a-5	db			
79	B1a-5	db			
80	B1a-5	db			
81	B1a-5	db			

Co. no.	Ex. no.	X ₁	R ²	-X ₂ -R ³	物理数据 (m.p. °C)/ 盐
82	B1a-5	db			160
83	B1a-5	db			
89	B1a-5	db			
90	B1a-5	db			
91	B1a-5	db			
92	B1a-5	db			
93	B1a-5	db			102
94	B1a-5	db			115
101	B1a-5	db			
102	B1a-5	db			
103	B1a-5	db			
104	B1a-5	db			

Co. no.	Ex. no.	X ₁	R ²	-X ₂ -R ³	物理数据 (m.p. °C)/ 盐
105	B1a-5	db			
106	B1a-5	db			
109	B1a-5	db			
110	B1a-5	db			
111	B1a-5	db			
112	B1a-5	db			
113	B1a-5	db			
131	B1a-5	db			114
132	B1a-5	db			120
133	B1a-5	db			
134	B1a-5	db			
153	B1a-5	db			110

Co. no.	Ex. no.	X ₁	R ²	-X ₂ -R ³	物理数据 (m.p. °C)/ 盐
135	B1a-5	db			
137	B1a-5	db			在266°C 分解 HCl
139	B1b-5	db			140
140	B1b-5	db			129
141	B1b-5	db			130
142	B1b-5	db			139
143	B1b-5	db			140
144	B1b-5	db			124
54	B1a-1	db			>260
84	B1b-2	db			246

db=直接键

m.p.=熔点

表5

Co. no.	Ex. no.	X ₁	R ²	-X ₂ -R ³	物理数据 (m.p. °C)
136	B1b-2	db			215

db=直接键

m.p.=熔点

C. 分析数据

化合物的质量用LCMS(液相色谱质谱学)记录。使用如下所述的两种方法。数据如下表6所示。

LCMS条件

方法A

通过有设定在45摄氏度的柱加热器的Waters 600体系提供HPLC梯度。来自柱的液流分入Waters 996光电二极管阵列(PDA)检测器和Waters-Micromass LCT质谱仪,后者带有电喷射离子化源,以正离子化模式运行。反相HPLC在Xterra MS C18柱(3.5毫米, 4.6 X 100毫米)上进行,流速1.6ml/分钟。三个移动的相(流动相A 95% 25mM乙酸铵+5%乙腈; 流动相B: 乙腈; 流动相C: 甲醇)用于控制梯度从100% A到35%B和35%C3分钟,到50%B和50%C3.5分钟,到100%B 0.5分钟,100%B1分钟和用100% A再平衡1.5分钟。采用10μl的注射体积。

质谱通过从100到1200扫描获得。毛细管针电压是3kV,源温保持在120实施度。用氮气作为喷洒器气体。对于正离子化模式,锥体电压是10V。用Waters-Micromass MassLynx-Openlynx数据系统进行进行数据采集。

方法B

用有设定在40摄氏度的柱加热器的Waters Alliance HT 2790体系提供HPLC梯度。来自柱的液流分入Waters 996光电二极管阵列(PDA)检测器和Waters-Micromass ZQ质谱仪,后者带有电喷射离子化源,以正和负离子化模式运行。反相HPLC在Xterra MS C18柱(3.5毫米, 4.6 X 100毫米)上进行,流速1.6ml/分钟。三个移动的相(流动相A 95% 25mM 乙酸铵+5%乙腈;流动相B: 乙腈;流动相C: 甲醇)用于控制梯度从100% A到50%B和50%C6.5分钟,到100%B1分钟,100%B1分钟和用100% A再平衡1.5分钟。采用10 μ L的注射体积。在1秒内以0.1秒停留时间从100到1000扫描得到质谱。毛细管针电压是3kV,源温保持在140摄氏度。用氮气作为喷洒器气体。锥体电压是对于正离子化模式是10V,对于负离子化模式是20V。用Waters-Micromass MassLynx-Openlynx数据系统进行数据采集。

表6: LCMS母体峰和停留时间数值

Co. No.	停留时间 (分)	LCMS [M+H]	方法
78	4.03	445	B
79	3.69	446	B
80	4.14	459	B
81	4.2	489	B
82	4.05	475	B
83	4.2	489	B
89	4.18	440	B
90	3.83	441	B
91	4.26	454	B
101	4.7	445	B
102	4.28	446	B
103	4.71	459	B
104	4.68	489	B
105	4.71	475	B
106	4.86	489	B
109	4.66	489	B

Co. No.	停留时间 (分)	LCMS [M+H]	方法
110	4.25	490	B
111	4.67	503	B
112	4.66	533	B
113	4.82	533	B
118	9.09	453	A
119	5.73	479	A
120	9.37	469	A
121	5.99	495	A
125	6.37	457	A
131	4.74	475	B
132	4.34	476	B
133	4.71	489	B
134	4.7	519	B
153	4.76	505	B
135	4.89	519	B

D. 药理学实施例

用下述测试检测本化合物的药理学活性。GSK3ss试验是在室温下在含10mM MgCl₂·6H₂O、1mM DTT、0.1mg/ml BSA、5%甘油和含5.7ng/μl GSK3ss、5M生物素酰化的磷酸化CREB肽、1M ATP、0.85μCi/ml ATP-P33和合适量的式(I)试验化合物的100μl反应体积的25mM Tris(pH7.4)中进行。在一小时后，反应通过加入70μl停止混合物(0.1mM ATP, 5mg/ml链霉抗生物素蛋白涂敷的PVT SPA珠粒, pH11.0)。磷酸化的CREB肽附着的珠粒沉降过夜，在微滴定板闪烁计数器中计数，与对照实验(不存在试验化合物)中得到的结果比较以确定GSK3β抑制的百分比。IC₅₀值，即，抑制50 GSK3β的测试化合物的浓度(M)由剂量反应曲线计算，剂量反应曲线通过在不同量的测试化合物存在下进行上述GSK3β试验得到。

用与上述GSK3β试验相同的方法进行GSK3α试验，除了GSK3α的浓度是0.25μg/μl。

表7列出了本化合物在上述测试中得到的pIC₅₀值范围(-log IC₅₀(M))范围(即pIC₅₀>8; pIC₅₀介于7和8之间; pIC₅₀<7)。

表7

化合物 no.	GSK3b pIC ₅₀	GSK3a pIC ₅₀
17	>8	nd
3	>8	nd
24	>8	>8
49	7-8	nd
14	>8	
55	7-8	nd
56	7-8	nd
57	<7	nd
63	>8	nd
61	7-8	nd
66	>8	nd
148	7-8	nd
65	>8	nd
60	7-8	nd
7	7-8	>8
5	7-8	7
33	>8	>8
34	>8	>8
22	>8	>8
11	7-8	7-8
35	>8	>8
48	7-8	nd
8	<7	>8
44	7-8	>8
54	7-8	>8

化合物 no.	GSK3b pIC ₅₀	GSK3a pIC ₅₀
47	>8	>8
43	>8	>8
46	7-8	>8
51	7-8	nd
9	>8	>8
31	>8	nd
23	>8	>8
1	>8	>8
32	>8	>8
53	7-8	>8
25	7-8	7-8
42	>8	7-8
52	>8	>8
45	7-8	7
50	7-8	>8
38	7-8	7-8
40	>8	>8
41	7-8	7-8
30	>8	>8
37	<7	7
21	>8	>8
39	7-8	<7
20	>8	>8
27	>8	>8
2	>8	>8
36	>8	>8
28	>8	>8
29	>8	>8
26	>8	>8
19	>8	>8
127	7-8	>8
18	>8	>8
16	>8	>8
128	>8	>8

化合物 no.	GSK3b pIC ₅₀	GSK3a pIC ₅₀
129	7-8	7-8
96	>8	>8
149	>8	>8
74	>8	>8
151	>8	>8
73	>8	>8
146	8	>8
147	>8	>8
145	>8	>8
97	>8	>8
99	>8	>8
98	>8	>8
136	7-8	7-8
100	>8	>8
117	<9	>8
115	>8	>8
116	>8	>8
138	>8	>8
150	7	7-8
122	>8	>8
123	>8	>8
76	>8	>8
124	7	7-8
114	>8	>8
120	7-8	7-8
121	>8	8
119	7	7-8
125	>8	>8
75	8	7-8
84	>8	>8
152	>8	>8
87	>8	>8
86	>8	>8
95	>8	>8

化合物 no.	GSK3b pIC ₅₀	GSK3a pIC ₅₀
107	>8	nd
85	<7	>8
77	>8	>8
108	>8	7-8
88	>8	>8
144	7-8	>8
142	7-8	7-8
141	7-8	>8
143	7-8	>8
140	7-8	>8
130	7-8	7-8
131	7-8	7-8
133	7-8	>8
134	7-8	>8
153	7-8	7
135	7-8	7-8
109	7-8	7-8
110	7-8	7-8
111	>8	>8
112	>8	>8
113	7-8	8
78	>8	>8
79	>8	>8
80	>8	>8
81	>8	>8
82	8	>8
83	>8	>8
89	7-8	>8
90	>8	>8
91	>8	>8
92	>8	>8
93	7-8	7-8
94	>8	>8
101	7-8	>8

化合物 no.	GSK3b pIC ₅₀	GSK3a pIC ₅₀
102	7-8	7-8
103	>8	>8
104	>8	>8
105	7-8	7-8
106	8	>8

nd=未确定