



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103476766 B

(45)授权公告日 2016.08.10

(21)申请号 201180068418.0

(22)申请日 2011.12.30

(30)优先权数据

61/428478 2010.12.30 US

61/521868 2011.08.10 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.08.23

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/074272 2011.12.30

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/089828 EN 2012.07.05

(73)专利权人 ABBVIE德国有限责任两合公司

地址 德国威斯巴登

(72)发明人 S.C.特纳 H.马克 M.H.M.巴克

M.范加伦 C.霍夫特

W.霍恩贝格尔

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 刘健 权陆军

(51)Int.Cl.

C07D 401/12(2006.01)

C07D 401/14(2006.01)

C07D 405/14(2006.01)

A61K 31/4709(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

A61P 25/16(2006.01)

(56)对比文件

CN 101573352 A, 2009.11.04, 说明书第35页实施例33, 权利要求1、23项, 说明书第28页第5段.

CN 102015718 A, 2011.04.13, 权利要求1-31.

审查员 郝小燕

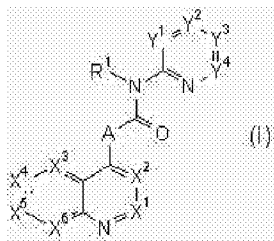
权利要求书7页 说明书65页

### (54)发明名称

杂环化合物和它们作为糖原合酶激酶-3抑制剂的用途

### (57)摘要

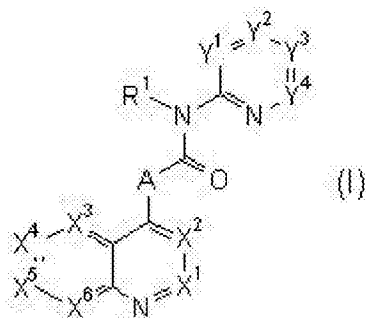
本发明涉及新的式I的杂环化合物



(I) 其中变量如权利要求或

说明书所定义,其用于抑制糖原合酶激酶3(GSK-3),还涉及包含该化合物的组合物,它们用于制备药物的用途,这种药物用于治疗容易用调节(优选抑制)糖原合酶激酶3β的活性的化合物来治疗的医学病症,还涉及使用该化合物来治疗容易用调节糖原合酶激酶3β活性的化合物来治疗的医学病症的方法。

## 1. 式(I)的杂环化合物



其立体异构体、互变异构体和/或生理学允许的酸加成盐,和通式I的化合物,其中至少一个原子被其稳定的非放射性的同位素替代,其中

A为NR<sup>B</sup>;其中

R<sup>B</sup>选自氢,C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烷基;

X<sup>1</sup>和X<sup>2</sup>彼此独立地选自CR<sup>2</sup>和N;

X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>彼此独立地选自CR<sup>3</sup>、CR<sup>4</sup>和N;

条件是,X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>中的至多两个是CR<sup>4</sup>;

Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>彼此独立地选自CR<sup>4</sup>、CR<sup>5</sup>和N;

条件是,Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>中的至多一个是N,且条件是,Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>中的至多一个是CR<sup>4</sup>;和

条件是,如果X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>都不是CR<sup>4</sup>,则Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>中的一个CR<sup>4</sup>或C-CF<sub>3</sub>;

R<sup>1</sup>为氢;

每个R<sup>2</sup>为氢;

每个R<sup>3</sup>独立地选自氢,CN,OH,卤素,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-卤代环烷基,C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基,C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烯基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基,和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基;

R<sup>4</sup>是C-键合的饱和或部分不饱和的单环5或6元杂环,其含有1、2或3个选自O和N的杂原子或含有杂原子的基团作为环成员,其中该杂环任选携带1、2或3个C-或N-键合的取代基R<sup>8</sup>;

R<sup>5</sup>选自氢,CN,OH,卤素,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-卤代环烷基,C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基,C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烯基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基,和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基;和

R<sup>8</sup>在每次出现时独立地选自:CN,OH,卤素,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基,C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-卤代环烷基,C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基,C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烯基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基,甲酰基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基羰基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧羰基,和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧羰基。

2. 按照权利要求1的杂环化合物,其中X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>中的一个CR<sup>4</sup>,并且Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>都不是CR<sup>4</sup>,或者,Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>中的一个CR<sup>4</sup>,并且X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>都不是CR<sup>4</sup>。

3. 按照权利要求1的杂环化合物,其中,如果X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>都不是CR<sup>4</sup>,则Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>中的一个CR<sup>4</sup>。

4. 按照权利要求1的杂环化合物,其中,如果X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>都不是CR<sup>4</sup>,则Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>中的一个C-CF<sub>3</sub>。

5. 按照前述权利要求中任一项的杂环化合物,其中R<sup>4</sup>选自C-键合的吡咯烷基,吡咯啉基,四氢吡喃基,二氢吡喃基,哌啶基,四氢吡啶基,和二氢吡啶基,其中该杂环任选携带1、2或3个取代基R<sup>8</sup>。

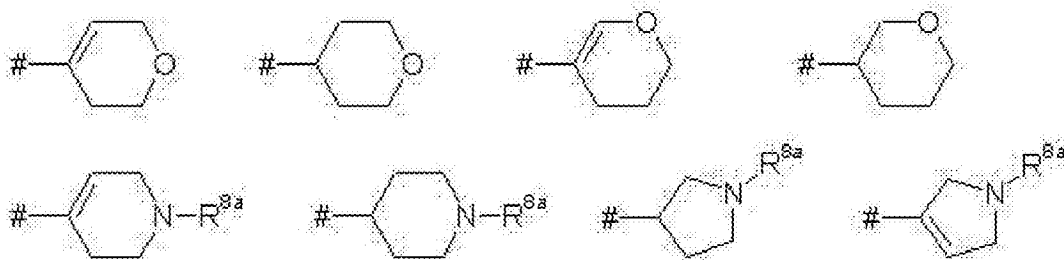
6. 按照权利要求5的杂环化合物, 其中 $R^4$ 选自吡咯烷-3-基, 吡咯啉-3-基, 四氢吡喃-4-基, 四氢吡喃-3-基, 二氢吡喃-4-基, 二氢吡喃-3-基, 哌啶-4-基, 1, 2, 5, 6-四氢吡啶-4-基和1, 2-二氢吡啶-4-基, 其中该杂环任选携带1、2或3个取代基 $R^8$ 。

7. 按照权利要求1的杂环化合物, 其中 $R^8$ 选自 $C_1$ - $C_6$ -烷基,  $C_1$ - $C_6$ -卤代烷基,  $C_3$ - $C_7$ -环烷基,  $C_3$ - $C_7$ -卤代环烷基,  $C_2$ - $C_4$ -烯基,  $C_2$ - $C_4$ -卤代烯基,  $C_1$ - $C_6$ -烷氧基,  $C_1$ - $C_6$ -卤代烷氧基, 甲酰基,  $C_1$ - $C_6$ -烷基羰基,  $C_1$ - $C_6$ -卤代烷基羰基,  $C_1$ - $C_6$ -烷氧羰基, 和 $C_1$ - $C_6$ -卤代烷氧基羰基。

8. 按照权利要求7的杂环化合物, 其中 $R^8$ 选自 $C_1$ - $C_6$ -烷基,  $C_1$ - $C_6$ -卤代烷基和 $C_1$ - $C_6$ -烷氧羰基。

9. 按照权利要求1的杂环化合物, 其中 $R^8$ 是N键合的。

10. 按照权利要求1的杂环化合物, 其中 $R^4$ 选自下列结构:



其中

$R^{8a}$ 是氢, 或具有权利要求1、7或8中对 $R^8$ 给出的含义之一; 和

#是与分子的其余部分的连接点。

11. 按照权利要求1的杂环化合物, 其中 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 和 $X^6$ 中的至多一个是N。

12. 按照权利要求11的杂环化合物, 其中 $X^1$ 和 $X^2$ 是 $CR^2$ ,  $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 和 $X^6$ 是 $CR^3$ 或 $CR^4$ , 或其中 $X^1$ 和 $X^2$ 是 $CR^2$ ,  $X^3$ 是N,  $X^4$ 、 $X^5$ 和 $X^6$ 是 $CR^3$ 或 $CR^4$ 。

13. 按照权利要求1的杂环化合物, 其中,  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 是 $CR^4$ 或 $CR^5$ , 或 $Y^2$ 是N,  $Y^1$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 是 $CR^4$ 或 $CR^5$ 。

14. 按照权利要求1的杂环化合物, 其中 $R^3$ 选自氢, CN, 卤素,  $C_1$ - $C_6$ -烷基,  $C_1$ - $C_6$ -卤代烷基,  $C_3$ - $C_7$ -环烷基,  $C_3$ - $C_7$ -卤代环烷基,  $C_1$ - $C_6$ -烷氧基, 和 $C_1$ - $C_6$ -卤代烷氧基。

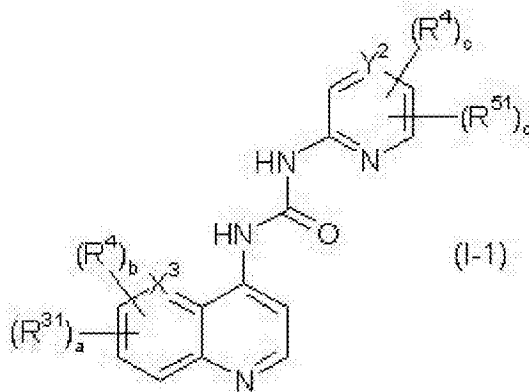
15. 按照权利要求14的杂环化合物, 其中 $R^3$ 选自氢, CN, 卤素,  $C_1$ - $C_6$ -烷基,  $C_1$ - $C_6$ -卤代烷基,  $C_1$ - $C_6$ -烷氧基和 $C_1$ - $C_6$ -卤代烷氧基。

16. 按照权利要求1的杂环化合物, 其中0、1或2个基团 $R^3$ 不是氢。

17. 按照权利要求1的杂环化合物, 其中 $R^5$ 选自氢, CN, 卤素,  $C_1$ - $C_6$ -烷基,  $C_1$ - $C_6$ -卤代烷基,  $C_3$ - $C_7$ -环烷基,  $C_3$ - $C_7$ -卤代环烷基,  $C_1$ - $C_6$ -烷氧基, 和 $C_1$ - $C_6$ -卤代烷氧基。

18. 按照权利要求1的杂环化合物, 其中至多一个基团 $R^5$ 不是氢。

19. 按照权利要求1的杂环化合物, 其具有式I-1



其中

$X^3$  是 N 或 CH;

$Y^2$  是 N 或 CH;

$R^{31}$  具有权利要求 1、14、15 或 16 中对  $R^3$  所给出的除氢之外的含义之一;

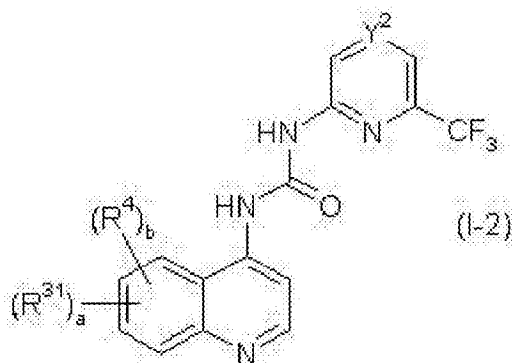
$R^4$  具有权利要求 1 或 5 至 10 中所给出的含义之一;

$R^{51}$  具有权利要求 1、17 或 18 中对  $R^5$  所给出的除氢之外的含义之一;

$a$  是 0、1 或 2; 和

$b$ 、 $c$  和  $d$  彼此独立地是 0 或 1, 条件是,  $b$  和  $c$  中的一个为 1。

20. 按照权利要求 1 的杂环化合物, 其具有式 I-2



其中

$Y^2$  是 N, 或 CH;

$R^{31}$  具有权利要求 1、14、15 或 16 中对  $R^3$  所给出的除氢之外的含义之一;

$R^4$  具有权利要求 1 或 5 至 10 中所给出的含义之一;

$a$  是 0、1 或 2;

$b$  是 0 或 1。

21. 按照权利要求 20 的杂环化合物, 其中  $Y^2$  是 CH,  $b$  是 0,  $a$  是 0、1 或 2, 其中  $R^{31}$  如果存在的话, 选自卤素, 三氟甲基, 氰基和甲氧基。

22. 选自下列的杂环化合物:

1-(6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)-3-(8-氟喹啉-4-基)脲,

1-(8-氟喹啉-4-基)-3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)脲,

1-(6-(3,4-二氢-2H-吡喃-5-基)吡啶-2-基)-3-(8-氟喹啉-4-基)脲,

1-(6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)-3-(7-甲氧基喹啉-4-基)脲,

- 1-(6-(3,4-二氢-2H-吡喃-5-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-脲,  
1-(7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-脲,  
1-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-脲,  
1-(7-甲氧基喹啉-4-基)-3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)脲,  
1-(7-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-脲,  
1-(6-(四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-脲,  
1-(7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-4-基)-3-(吡嗪-2-基)脲,  
1-(6-(3,4-二氢-2H-吡喃-5-基)吡啶-2-基)-3-(7-甲氧基喹啉-4-基)脲,  
1-(7-甲氧基喹啉-4-基)-3-(6-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-基)脲,  
1-(吡嗪-2-基)-3-(7-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-4-基)脲,  
1-(7-(3,4-二氢-2H-吡喃-5-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-脲,  
1-(6-溴-喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲,  
1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-喹啉-4-基-脲,  
1-(6,8-二氟喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲,  
1-(7-溴喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲,  
1-(7-三氟甲基喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲,  
1-(7-甲氧基喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲,  
1-(8-三氟甲基喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲,  
1-(8-氰基喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基)吡啶-2-基)-脲,  
1-(8-碘代喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基)吡啶-2-基)-脲,  
1-(8-氰基喹啉-4-基)-3-吡嗪-2-基-脲,  
1-(7-甲氧基喹啉-4-基)-3-吡嗪-2-基-脲,  
4-{4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲基]-喹啉-6-基}-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯,  
1-[6-(1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-喹啉-4-基]-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲,  
1-(6-(哌啶-4-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲,  
1-[6-(1-甲基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-喹啉-4-基]-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲,  
1-[6-(1-甲基-哌啶-4-基)-喹啉-4-基]-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲,  
1-{6-[1-(2-氟-乙基)-哌啶-4-基]-喹啉-4-基}-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲,  
1-{6-[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基]-喹啉-4-基}-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲,  
1-[6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-喹啉-4-基]-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲,  
1-[6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-喹啉-4-基]-3-吡嗪-2-基-脲,  
4-[4-(3-吡嗪-2-基脲基)喹啉-6-基]-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯,  
1-吡嗪-2-基-3-[6-(1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-喹啉-4-基]-脲,  
1-(6-哌啶-4-基-喹啉-4-基)-3-吡嗪-2-基-脲,  
1-{6-[1-(2-氟-乙基)-哌啶-4-基]-喹啉-4-基}-3-吡嗪-2-基-脲,  
1-[6-(1-甲基-哌啶-4-基)-喹啉-4-基]-3-吡嗪-2-基-脲,

4-{4-[3-(6-环丙基-吡嗪-2-基)-脲基]-喹啉-6-基}-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯,

4-{4-[3-(6-环丙基-吡嗪-2-基)-脲基]-喹啉-6-基}-哌啶-1-甲酸叔丁基酯,

1-(6-环丙基-吡嗪-2-基)-3-(6-哌啶-4-基-喹啉-4-基)-脲,

1-(6-环丙基-吡嗪-2-基)-3-[6-(1-甲基-哌啶-4-基)-喹啉-4-基]-脲,

3-{4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲基]-喹啉-6-基}-2,5-二氢-吡咯-1-甲酸叔丁基酯,

1-[6-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲,

1-[6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-3-(8-氟-喹啉-4-基)-脲,

1-(8-氟-喹啉-4-基)-3-[6-(四氢-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-脲,

1-(8-氯-6-甲基-喹啉-4-基)-3-[6-(四氢-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-脲,

1-(6,8-二氯-喹啉-4-基)-3-[6-(四氢-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-脲,

1-(6,8-二氟-喹啉-4-基)-3-[6-(四氢-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-脲,

1-(8-氯-喹啉-4-基)-3-[6-(四氢-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-脲,

1-[1,5]萘啶-4-基-3-[6-(四氢-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-脲,

1-(5,8-二氟-喹啉-4-基)-3-[6-(四氢-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-脲,

1-(8-氟-6-甲氧基-喹啉-4-基)-3-[6-(四氢-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-脲,

1-[6-(5,6-二氢-4H-吡喃-3-基)-吡啶-2-基]-3-(8-氟-喹啉-4-基)-脲,

1-(8-氟-喹啉-4-基)-3-[6-(四氢-吡喃-3-基)-吡啶-2-基]-脲,

1-[6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-3-[1,5]萘啶-4-基-脲,

6-[3-(8-氟-喹啉-4-基)-脲基]-3',6'-二氢-2'H-[2,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁基酯,

1-(8-氟-喹啉-4-基)-3-(1',2',3',6'-四氢-[2,4']联吡啶-6-基)-脲,

6-[3-(8-氟-喹啉-4-基)-脲基]-3',4',5',6'-四氢-2'H-[2,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁基酯,

1-(8-氟-喹啉-4-基)-3-(1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-6-基)-脲,

1-(8-氟-喹啉-4-基)-3-(1'-甲基-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-6-基)-脲,

1-[1'-(2-氟-乙基)-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-6-基]-3-(8-氟-喹啉-4-基)-脲,

1-[1'-(2,2-二氟-乙基)-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-6-基]-3-(8-氟-喹啉-4-基)-脲,

1-(8-氟-喹啉-4-基)-3-(1'-异丙基-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-6-基)-脲,

1-(8-氟-喹啉-4-基)-3-[5-(四氢-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-脲,

3-[4-(3-吡嗪-2-基-脲基)-喹啉-6-基]-2,5-二氢-吡咯-1-甲酸叔丁基酯,

3-[4-(3-吡嗪-2-基-脲基)-喹啉-6-基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯,

1-吡嗪-2-基-3-(6-吡咯烷-3-基-喹啉-4-基)-脲,

其立体异构体、互变异构体和生理学允许的酸加成盐。

23. 按照权利要求22的杂环化合物,选自1-(7-甲氧基喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基吡

啉-2-基)-脲,其立体异构体、互变异构体和生理学允许的酸加成盐。

24.按照权利要求22的杂环化合物,选自1-(8-氟喹啉-4-基)-3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)脲,其立体异构体、互变异构体和生理学允许的酸加成盐。

25.按照权利要求22的杂环化合物,选自1-[1'-(2-氟-乙基)-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-6-基]-3-(8-氟-喹啉-4-基)-脲,其立体异构体、互变异构体和生理学允许的酸加成盐。

26.按照权利要求22的杂环化合物,选自1-(7-甲氧基喹啉-4-基)-3-(6-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-基)脲,其立体异构体、互变异构体和生理学允许的酸加成盐。

27.按照权利要求22的杂环化合物,选自1-(8-氟-喹啉-4-基)-3-(1',2',3',6'-四氢-[2,4']联吡啶-6-基)-脲,其立体异构体、互变异构体和生理学允许的酸加成盐。

28.按照前述权利要求的任一项的杂环化合物,其中至少一个原子被其稳定的、非放射性同位素替代。

29.药物组合物,其包含至少一种前述权利要求的任一项所定义的杂环化合物、其立体异构体、互变异构体和/或生理学允许的酸加成盐,或包含至少一种前述权利要求的任一项所定义的杂环化合物,其中至少一个原子被它的稳定的、非放射性同位素替代,并且包含至少一种生理学可接受的载体和/或辅料。

30.权利要求1至28的任一项所定义的杂环化合物或其立体异构体、互变异构体或生理学允许的酸加成盐,其用作药物。

31.权利要求1至28的任一项所定义的杂环化合物或其立体异构体、互变异构体或生理学允许的酸加成盐,其用于治疗医学病症,这种医学病症对用调节糖原合酶激酶3 $\beta$ 活性的化合物的治疗敏感。

32.权利要求1至28的任一项所定义的杂环化合物或其立体异构体、互变异构体或生理学允许的酸加成盐用于制备药物的用途,该药物用于治疗对用调节糖原合酶激酶3 $\beta$ 活性的化合物的治疗敏感的医学病症。

33.权利要求29所定义的药物组合物用于制备药物的用途,该药物用于治疗对用调节糖原合酶激酶3 $\beta$ 活性的化合物的治疗敏感的医学病症。

34.按照权利要求31的杂环化合物,其用于治疗医学病症,这种医学病症对用抑制糖原合酶激酶3 $\beta$ 活性的化合物的治疗敏感。

35.按照权利要求31的杂环化合物,其中医学病症是神经变性病症或炎性病症。

36.按照权利要求35的杂环化合物,其中医学病症选自:精神分裂症,阿尔茨海默氏病,痴呆的行为和精神病学症状,帕金森氏症,Tau病变,血管痴呆,急性中风及其它外伤性伤害,脑血管意外,脑和脊髓创伤,周围神经病,双相性精神障碍,视网膜病,青光眼,疼痛,类风湿性关节炎和骨关节炎。

37.按照权利要求32或33的用途,其用于治疗医学病症,这种医学病症对用抑制糖原合酶激酶3 $\beta$ 活性的化合物的治疗敏感。

38.按照权利要求32或33的用途,其中医学病症是神经变性病症或炎性病症。

39.按照权利要求38的用途,其中医学病症选自:精神分裂症,阿尔茨海默氏病,痴呆的行为和精神病学症状,帕金森氏症,Tau病变,血管痴呆,急性中风及其它外伤性伤害,脑血管意外,脑和脊髓创伤,周围神经病,双相性精神障碍,视网膜病,青光眼,疼痛,类风湿性关

节炎和骨关节炎。

## 杂环化合物和它们作为糖原合酶激酶-3抑制剂的用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及可有效用于抑制糖原合酶激酶3(GSK-3)的新的杂环化合物、制备该化合物的方法、含有该化合物的组合物和使用该化合物的治疗方法。

### [0002] 发明背景

[0003] 糖原合酶激酶-3(GSK-3)是通过两个异构型(GSK-3 $\alpha$ 和GSK-3 $\beta$ ,分子量分别为51和47 kDa)编码的丝氨酸-苏氨酸激酶。在它们的激酶催化域中,它们共享97%的序列相似性。GSK-3 $\alpha$ 异构型具有延长的甘氨酸富集的N末端尾部。已经确定了GSK-3 $\beta$ 的较小的剪接变体(表达全部的~15%),其具有13个氨基酸插入片段在激酶域内。这种变体针对tau的活性降低。GSK-3在整个进化过程中是高度保守的,并且在所有的温血动物中,发现其到目前为止在激酶域中具有高度同源性。两种异构型在温血动物组织(包括脑)中得到普遍表达。药理学GSK-3抑制剂不能选择性地抑制一种异构型。

[0004] GSK-3 $\beta$ 在代谢、分化和存活的控制中起重要作用。最初将其确定为能够磷酸化的酶,由此可抑制糖原合酶。后来,认为GSK-3 $\beta$ 与tau蛋白激酶1(TPK1)(可在表位将tau蛋白磷酸化的酶,还发现该表位在阿尔茨海默氏病和一些Tau蛋白病变中被过磷酸化)相同。

[0005] 有趣的是,GSK-3 $\beta$ 的蛋白激酶B(AKT)磷酸化可导致激酶活性的丧失,并且已经认为这种抑制可以介导神经营养因子的一些效果。此外,由于GSK-3 $\beta$ 将 $\beta$ -连环蛋白(Catenin,参与细胞存活的一种蛋白)磷酸化,可导致其通过泛素(ubiquitination)依赖性蛋白酶体路径而降解。

[0006] 因此,抑制GSK-3 $\beta$ 的活性可以产生神经营养活性。有证据说明,锂(GSK-3 $\beta$ 的无竞争性抑制剂)可以在一些模型中增加神经突的形成(neuritogenesis),并且通过诱导存活因子例如Bcl-2和抑制促凋亡因子例如P53和Bax的表达,还可以增加神经元的存活。

[0007] 进一步的研究表明, $\beta$ -淀粉状蛋白可提高GSK-3 $\beta$ 活性和tau蛋白质磷酸化。此外,通过氯化锂和GSK-3 $\beta$ 反义mRNA,可以阻滞 $\beta$ -淀粉状蛋白的这种过磷酸化以及毒害神经效果。将这些观察结果结合在一起,可以说明,GSK-3 $\beta$ 可能是在阿尔茨海默氏病的两种主要病理过程(异常APP(淀粉状蛋白前体蛋白)过程和tau蛋白过磷酸化)之间的连接。

[0008] 这些实验观察表明,调节GSK-3 $\beta$ 活性的化合物可以在治疗神经病理后遗症和与阿尔茨海默氏病有关的认知与注意力欠缺、以及其它急性和慢性神经变性的疾病方面得到应用。这些包括但不限于:痴呆的行为和精神病学症状,帕金森氏症,Tau病变(例如额颞腔痴呆,皮质基底核退化症,皮克氏病,渐进性的核上性的麻痹,嗜银颗粒性疾病)及其它痴呆(包括血管痴呆);急性中风及其它外伤性损伤;脑血管意外(例如,年龄相关的黄斑变性);脑和脊髓损伤;周围神经病;双相性精神障碍,视网膜病和青光眼。

[0009] GSK-3 $\beta$ 还可以用于治疗疼痛。

[0010] GSK-3 $\beta$ 在治疗炎症性疾病方面可以进一步具有应用性,例如,类风湿性关节炎和骨关节炎。

[0011] GSK-3 $\beta$ 还可以在治疗其它疾病中具有应用性,例如:非胰岛素依赖型糖尿病和肥胖症;骨质疏松症;躁狂抑郁疾病;精神分裂症;脱发;癌症例如乳腺癌、非小细胞肺癌、甲状

腺癌、T或B细胞白血病和一些病毒引起的肿瘤。

[0012] 下面给出了关于GSK-3、其功能、其治疗潜力和其可能的抑制剂的综述：“Glycogen Synthase Kinase 3(GSK-3)and its inhibitors: Drug Discovery and Developments” by A. Martinez等人(编者), John Wiley and Sons, 2006。

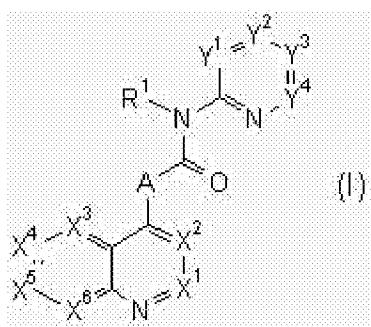
[0013] W0 03/053330描述了在3位被双环杂芳基(hetaryl)取代的2-吡啶酮(2-oxindoles)和它们治疗与糖原合酶激酶-3相关的病症的用途。W0 03/082853描述了在3位被单环杂芳基取代的2-吡啶酮(2-oxindoles)和它们治疗与糖原合酶激酶-3相关的病症的用途。W0 2005/123672涉及在3位携带任选稠合的吡啶-2-基环的2-羟基吡啶和它们抑制激酶的用途。W0 2005/061519涉及在3位携带与芳香或杂芳环稠合的吡啶-2-基环的2-羟基吡啶和它们抑制激酶的用途。

[0014] 本发明概述

[0015] 本发明的目的是提供可调节GSK-3 $\beta$ 活性的化合物,尤其是下述的化合物,其对GSK-3 $\beta$ 具有抑制活性,并由此其可用作预防和/或治疗由异常GSK-3 $\beta$ 活性所引起的疾病的组合物的活性组分,尤其是神经变性和/或炎症性疾病。更具体地说,本发明目标是提供可用作组合物的活性组分的新的化合物,该组合物能够预防和/或治疗神经变性疾病,例如阿尔茨海默氏病。

[0016] 意外地发现,通过提供通式I的杂环化合物,

[0017]



[0018] 其立体异构体、前体药物、N-氧化物、互变异构体和/或生理学允许的酸加成盐,和其中至少一个原子被其稳定的非放射性的同位素替代的通式I的化合物,解决了该问题,

[0019] 其中

[0020] A选自CR<sup>A1</sup>R<sup>A2</sup>和NR<sup>B</sup>;其中

[0021] R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>彼此独立地选自氢,C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-卤代烷基,NH<sub>2</sub>和OH;和

[0022] R<sup>B</sup>选自H,C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烷基;

[0023] X<sup>1</sup>和X<sup>2</sup>彼此独立地选自CR<sup>2</sup>和N;

[0024] X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>彼此独立地选自CR<sup>3</sup>、CR<sup>4</sup>和N;

[0025] 条件是,X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>中的至多两个是CR<sup>4</sup>;

[0026] Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>彼此独立地选自CR<sup>4</sup>、CR<sup>5</sup>和N;

[0027] 条件是,Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>中的至多一个是N,且条件是,Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>中的至多一个是CR<sup>4</sup>;和

[0028] 条件是,如果X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>都不是CR<sup>4</sup>,则Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>中的一个为CR<sup>4</sup>或C-CF<sub>3</sub>;

[0029] R<sup>1</sup>选自氢,C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烷基;

[0030] 每个R<sup>2</sup>独立地选自氢,OH,卤素(优选F或Cl,更优选F),CN,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代

烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基和NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

[0031] 或在基团X<sup>1</sup>和X<sup>2</sup>的碳原子上键合的两个基团R<sup>2</sup>与它们键合的碳原子一起形成5或6元饱和或不饱和环,其可以包含1或2个选自N、O和S的杂原子作为环成员,并且其任选携带1、2或3个取代基R<sup>6</sup>;

[0032] 每个R<sup>3</sup>独立地选自氢, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, OH, 卤素(优选F或Cl, 更优选F), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-卤代环烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烯基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基, 甲酰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基羰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧羰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基羰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和芳基Ar, Ar选自苯基和5或6元N-或C-键合的杂芳基团, 该杂芳基团包含一个氮原子和任选1、2或3个独立地选自O、S和N的进一步杂原子作为环成员, 其中Ar是未取代的, 或携带一或两个基团R<sup>7</sup>, 其中Ar还可以通过CH<sub>2</sub>基团键合;

[0033] R<sup>4</sup>是C-键合的饱和或部分不饱和单环3、4、5、6或7元杂环, 其包含1、2或3个选自O、N、S、NO、SO和SO<sub>2</sub>的杂原子或包含杂原子的基团作为环成员, 其中该杂环任选携带1、2或3个C-或N-键合的取代基R<sup>8</sup>;

[0034] R<sup>5</sup>选自氢, CN, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, OH, 卤素(优选F或Cl, 更优选F), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-卤代环烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烯基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基, 甲酰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基羰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧羰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基羰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和芳基Ar, Ar选自苯基和5或6元N-或C-键合的杂芳基团, 该杂芳基团包含一个氮原子和任选1、2或3个独立地选自O、S和N的进一步杂原子作为环成员, 其中Ar是未取代的, 或携带一或两个基团R<sup>7</sup>, 其中Ar还可以通过CH<sub>2</sub>基团键合;

[0035] R<sup>6</sup>和R<sup>8</sup>彼此独立地和在每次出现时独立地选自: CN, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, OH, 卤素(优选F或Cl, 更优选F), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-卤代环烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烯基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基, 甲酰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基羰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧羰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基羰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和芳基Ar, Ar选自苯基和5或6元N-或C-键合的杂芳基团, 该杂芳基团包含一个氮原子和任选的1、2或3个独立地选自O、S和N的进一步杂原子作为环成员, 其中Ar是未取代的, 或携带一或两个基团R<sup>7</sup>, 其中Ar还可以通过CH<sub>2</sub>基团键合;

[0036] 每个R<sup>7</sup>独立地选自卤素(优选F或Cl, 更优选F), CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-卤代环烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, 苯基和5或6元杂芳基团, 该杂芳基团包含一个氮原子和任选的1、2或3个独立地选自O、S和N的进一步杂原子作为环成员, 其中苯基和杂芳基团彼此独立地是未取代的, 或被1、2、3或4个选自下列的基团取代: 卤素, 氰基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烷氧基; 和

[0037] R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>彼此独立地选自: 氢, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烷氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基羰基和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烷基羰基;

[0038] 或R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>与它们键合的氮原子一起形成3、4、5、6或7元饱和或不饱和芳族或非芳族N-杂环, 其可以包含1个选自O、S、SO、SO<sub>2</sub>和N的进一步杂原子或包含杂原子的基团作为环成员。

[0039] 由此, 本发明涉及本文和权利要求所定义的式I的化合物、其立体异构体、互变异构体、前体药物和/或生理学容许的酸加成盐, 以及其中至少一个原子被其稳定的非放射性同位素替代的通式I的化合物。

[0040] 按照进一步的方面,本发明涉及药物组合物,其包含至少一种本文所定义的式I化合物、其立体异构体、互变异构体、前体药物和/或生理学允许的酸加成盐或包含至少一种上述杂环化合物(其中至少一个原子被它的稳定的非放射性的同位素替代),任选结合有至少一种生理学接受的载体和/或辅料。

[0041] 按照进一步的方面,本发明涉及至少一种本文所定义的式I化合物、其立体异构体、互变异构体、前体药物和/或生理学允许的酸加成盐用于制备药物的用途,该药物用于治疗对利用调节糖原合酶激酶3 $\beta$ 活性的化合物的治疗敏感的医学病症。

[0042] 按照进一步的方面,本发明涉及治疗医学病症的方法,该病症对用可调节糖原合酶激酶3 $\beta$ 活性的化合物的治疗敏感,所述方法包括:给予需要其的患者有效量的至少一种本文所定义的式I化合物、其立体异构体、互变异构体、前体药物和/或生理学容许的酸加成盐。

[0043] 本发明的详细说明

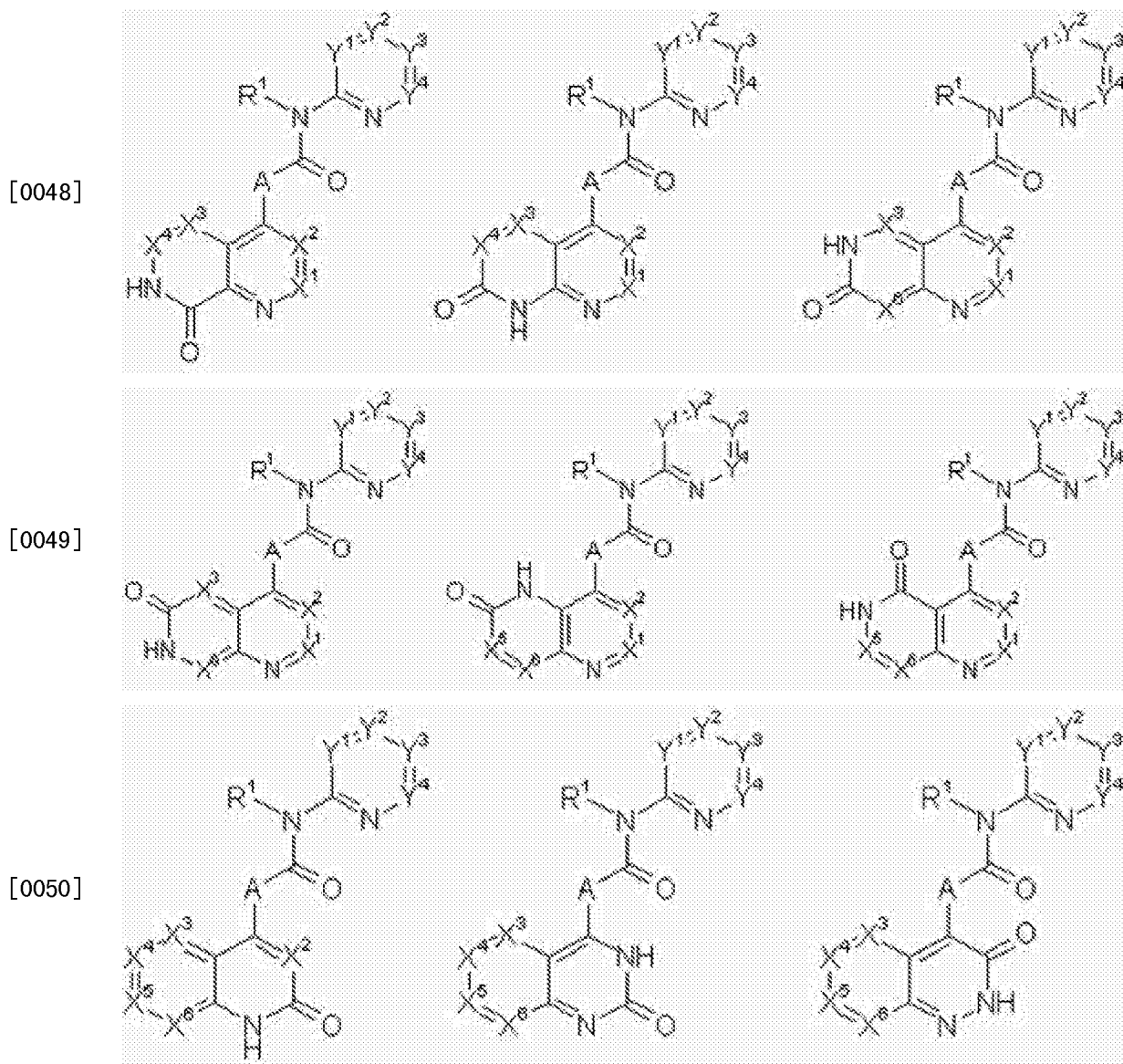
[0044] 所提供的给定结构的式I化合物可以存在不同的空间排列,例如,如果它们具有一个或多个不对称中心、多取代的环或双键,或以不同的互变异构体形式存在,还可以使用对映体的混合物,尤其是外消旋体、非对映体的混合物和互变异构混合物,然而优选,式I化合物的相应的基本上纯的对映体、非对映体和互变异构体和/或它们的盐。

[0045] 也可以使用式I化合物的生理学可接受的盐,尤其是与生理学容许的酸成的酸加成盐。合适的生理学容许的有机和无机酸的例子是盐酸,氢溴酸,磷酸,硫酸,C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基磺酸例如甲磺酸,芳香族磺酸例如苯磺酸和甲苯磺酸,草酸,马来酸,富马酸,乳酸,酒石酸,己二酸和苯甲酸。其它可利用的酸描述在下列中: Fortschritte der Arzneimittelforschung[Advances in drug research], Volume 10, pages 224 et seq., Birkhäuser Verlag, Basel and Stuttgart, 1966。

[0046] 在本发明的术语中,“前体药物”是体内代谢得到式I的本发明化合物的化合物。例如,前体药物的典型实例描述在下列中: C.G. Wermeth(editor): The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, 1996, 671-715页。实例是磷酸盐,氨基甲酸盐,氨基酸,酯,酰胺,肽,脲等等。在本发明的情况下,合适的前体药物可以是式I化合物,其中外部氮原子,例如,环R<sup>4</sup>的仲氮环原子或作为取代基R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和/或R<sup>8</sup>的伯或仲氨基的氮原子(=R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>中的至少一个是NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,其中R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>中的至少一个是H),形成酰胺/肽键,原因在于,该氮原子被C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基羰基替代,例如被乙酰基,丙酰基,正丙基羰基,异丙基羰基,正丁基羰基或叔丁基羰基(新戊酰),被苯甲酰基,或被通过C=O键合的氨基酸基团,例如,通过C=O键合的甘氨酸,丙氨酸,丝氨酸,苯丙氨酸,等等。此外,合适的前体药物是烷基羰基氧烷基氨基甲酸酯,其中所述氮原子携带基团-C(=O)-O-CHR<sup>x</sup>-O-C(=O)-R<sup>y</sup>,其中R<sup>x</sup>和R<sup>y</sup>彼此独立地是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基。例如,这些氨基甲酸酯化合物描述在下列中: J. Alexander, R. Cargill, S. R. Michelson, H. Schwam, J. Medicinal Chem. 1988, 31(2), 318-322。这些基团可以在代谢条件下除去,并且产生化合物I,其中所述氮原子改为携带氢原子。此外,如果与R<sup>4</sup>的氮环原子键合,可以选择R<sup>8</sup>,使得在代谢条件下可水解,并由此是上面列出的基团之一(即,C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基羰基,通过C=O键合的氨基酸基团或基团-C(=O)-O-CHR<sup>x</sup>-O-C(=O)-R<sup>y</sup>)。

[0047] 式I化合物还可以存在相应的互变异构体的形式。互变异构体还可以以化合物I形

式存在,其中 $R^2$ 或 $R^3$ 是OH,并且该取代基与相对于氮环原子的 $\alpha$ 位的碳原子键合。例如,这会产生下列互变异构式:



[0051] 在上述变量定义中提到的有机部分是针对个别基团成员的个别列表的集合术语,例如术语卤素。前缀 $C_n-C_m$ 表明在每种情况下的基团中的可能的碳原子数目。

[0052] 在所有情况下,术语卤素表示氟、溴、氯或碘,尤其是氟、氯或溴。

[0053]  $C_1-C_2$ 烷基是甲基或乙基; $C_1-C_3$ 烷基附加地是正丙基或异丙基。

[0054]  $C_1-C_4$ 烷基是具有1至4个碳原子的直链或支链烷基。实例是甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,2-丁基(仲丁基),异丁基和叔丁基。

[0055]  $C_1-C_6$ -烷基是具有1至6个碳原子的直链或支链烷基。实例包括上面对 $C_1-C_4$ -烷基提到的残基,以及戊基,1-甲基丁基,2-甲基丁基,3-甲基丁基,2,2-二甲丙基,1-乙基丙基,己基,1,1-二甲基丙基,1,2-二甲丙基,1-甲基戊基,2-甲基戊基,3-甲基戊基,4-甲基戊基,1,1-二甲基丁基,1,2-二甲基丁基,1,3-二甲基丁基,2,2-二甲基丁基,2,3-二甲基丁基,3,3-二甲基丁基,1-乙基丁基,2-乙基丁基,1,1,2-三甲基丙基,1,2,2-三甲基丙基,1-乙基-1-甲基丙基和1-乙基-2-甲基丙基。

[0056] C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-卤代烷基是具有1或2个碳原子的烷基(如上所述),其中这些基团中的至少一个氢原子(例如1、2、3、4或5个氢原子)被上述卤素原子取代,例如氯甲基,二氯甲基,三氯甲基,氟甲基,二氟甲基,三氟甲基,溴甲基,氯氟甲基,二氯氟甲基,氯二氟甲基,1-氯乙基,1-溴乙基,1-氟乙基,2-氯乙基,2-溴乙基,2-氟乙基,2,2-二氟乙基,2,2,2-三氟乙基,2-氯-2-氟乙基,2-氯-2,2-二氟乙基,2,2-二氯-2-氟乙基,2,2,2-三氯乙基或五氟乙基。

[0057] C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烷基是具有1至4个碳原子的直链或支链烷基(如上所述),其中这些基团中的至少一个氢原子(例如1、2、3、4或5个氢原子)被上述卤素原子取代。除了上面对C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-卤代烷基列出的那些基团之外,实例还有1-氯丙基,1-溴丙基,1-氟丙基,2-氯丙基,2-溴丙基,2-氟丙基,3-氯丙基,3-溴丙基,3-氟丙基,1,1-二氯丙基,1,1-二氟丙基,2,2-二氯丙基,2,2-二氟丙基,2,3-二氯丙基,2,3-二氟丙基,1,3-二氯丙基,1,3-二氟丙基,3,3-二氯丙基,3,3-二氟丙基,1,1,2-三氯丙基,1,1,2-三氟丙基,1,2,2-三氯丙基,1,2,2-三氟丙基,1,2,3-三氯丙基,1,2,3-三氟丙基,2,2,3-三氯丙基,2,2,3-三氟丙基,3,3,3-三氯丙基,3,3,3-三氟丙基,1,1,1-三氟丙-2-基,1-氯丁基,1-溴丁基,1-氟丁基,2-氯丁基,2-溴丁基,2-氟丁基,3-氯丁基,3-溴丁基,3-氟丁基,4-氯丁基,4-溴丁基,4-氟丁基,等等。

[0058] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基是具有1至6个碳原子的直链或支链烷基(如上所述),其中这些基团中的至少一个氢原子被上述卤素原子取代。除了上面对C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烷基列出的那些实例之外,实例还有氯戊基,溴戊基,氟戊基,氯己基,溴己基,氟己基,等等。

[0059] C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-氟烷基(=氟代C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-烷基)是具有1或2个碳原子的烷基(如上所述),其中这些基团中的至少一个氢原子(例如1、2、3、4或5个氢原子)被氟原子取代,例如二氟甲基,三氟甲基,1-氟乙基,(R)-1-氟乙基,(S)-1-氟乙基,2-氟乙基,2,2-二氟乙基,2,2,2-三氟乙基或五氟乙基。

[0060] C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-氟烷基(=氟代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基)是具有1至4个碳原子的直链或支链烷基(如上所述),其中这些基团中的至少一个氢原子(例如1、2、3、4或5个氢原子)被氟原子取代。除了上面对C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-氟烷基列出的那些实例之外,实例还有1-氟丙基,(R)-1-氟丙基,(S)-1-氟丙基,2-氟丙基,(R)-2-氟丙基,(S)-2-氟丙基,3-氟丙基,1,1-二氟丙基,2,2-二氟丙基,1,2-二氟丙基,2,3-二氟丙基,1,3-二氟丙基,3,3-二氟丙基,1,1,2-三氟丙基,1,2,2-三氟丙基,1,2,3-三氟丙基,2,2,3-三氟丙基,3,3,3-三氟丙基,1,1,1-三氟丙-2-基,2-氟-1-甲基乙基,(R)-2-氟-1-甲基乙基,(S)-2-氟-1-甲基乙基,2,2-二氟-1-甲基乙基,(R)-2,2-二氟-1-甲基乙基,(S)-2,2-二氟-1-甲基乙基,1,2-二氟-1-甲基乙基,(R)-1,2-二氟-1-甲基乙基,(S)-1,2-二氟-1-甲基乙基,2,2,2-三氟-1-甲基乙基,(R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基,(S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基,2-氟-1-(氟甲基)乙基,1-(二氟甲基)-2,2-二氟乙基,1-(三氟甲基)-2,2,2-三氟乙基,1-(三氟甲基)-1,2,2,2-四氟乙基,1-氟丁基,(R)-1-氟丁基,(S)-1-氟丁基,2-氟丁基,(R)-2-氟丁基,(S)-2-氟丁基,3-氟丁基,(R)-3-氟丁基,(S)-3-氟丁基,4-氟丁基,1,1-二氟丁基,2,2-二氟丁基,3,3-二氟丁基,4,4-二氟丁基,4,4,4-三氟丁基等等。

[0061] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基(=氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基)是具有1至6个碳原子的直链或支链烷基(如上所述),其中这些基团中的至少一个氢原子(例如1、2、3、6或5个氢原子)被氟原子取代。除了上面对C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-氟烷基列出的那些实例之外,实例还有1-氟戊基,(R)-1-氟戊基,(S)-1-氟戊基,2-氟戊基,(R)-2-氟戊基,(S)-2-氟戊基,3-氟戊基,(R)-3-氟戊基,(S)-3-氟戊基,4-氟戊

基,(R)-4-氟戊基,(S)-4-氟戊基,5-氟戊基,(R)-5-氟戊基,(S)-5-氟戊基,1-氟己基,(R)-1-氟己基,(S)-1-氟己基,2-氟己基,(R)-2-氟己基,(S)-2-氟己基,3-氟己基,(R)-3-氟己基,(S)-3-氟己基,4-氟己基,(R)-4-氟己基,(S)-4-氟己基,5-氟己基,(R)-5-氟己基,(S)-5-氟己基,6-氟己基,(R)-6-氟己基,(S)-6-氟己基,等等。

[0062] C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基是具有1至4个碳原子的直链或支链烷基,其通过氧原子与分子的其余部分结合。实例包括甲氧基,乙氧基,正丙氧基,异丙氧基,正丁氧基,2-丁氧基,异丁氧基和叔丁氧基。

[0063] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基是具有1至6个碳原子的直链或支链烷基,其通过氧原子与分子的其余部分结合。除了上面对C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基列出的那些实例之外,实例还包括戊氧基,1-甲基丁氧基,2-甲基丁氧基,3-甲基丁氧基,2,2-二甲基丙氧基,1-乙基丙氧基,己氧基,1,1-二甲基丙氧基,1,2-二甲基丙氧基,1-甲基戊氧基,2-甲基戊氧基,3-甲基戊氧基,4-甲基戊氧基,1,1-二甲基丁氧基,1,2-二甲基丁氧基,1,3-二甲基丁氧基,2,2-二甲基丁氧基,2,3-二甲基丁氧基,3,3-二甲基丁氧基,1-乙基丁氧基,2-乙基丁氧基,1,1,2-三甲基丙氧基,1,2,2-三甲基丙氧基,1-乙基-1-甲基丙氧基和1-乙基-2-甲基丙氧基。

[0064] 卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基(还称为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基),尤其是氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基(还称为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷氧基)是1至6个、尤其是1至4碳原子(=氟代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)的直链或支链烷氧基,其中至少一个氢原子,例如1、2、3、4个或所有氢原子,被卤素原子取代,尤其是被氟原子取代,例如,在下列中:氟甲氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,(R)-1-氟乙氧基,(S)-1-氟乙氧基,2-氟乙氧基,1,1-二氟乙氧基,2,2-二氟乙氧基,2,2,2-三氟乙氧基,1,1,2,2-四氟乙氧基,(R)-1-氟丙氧基,(S)-1-氟丙氧基,(R)-2-氟丙氧基,(S)-2-氟丙氧基,3-氟丙氧基,1,1-二氟丙氧基,2,2-二氟丙氧基,3,3-二氟丙氧基,3,3,3-三氟丙氧基,(R)-2-氟-1-甲基乙氧基,(S)-2-氟-1-甲基乙氧基,(R)-2,2-二氟-1-甲基乙氧基,(S)-2,2-二氟-1-甲基乙氧基,(R)-1,2-二氟-1-甲基乙氧基,(S)-1,2-二氟-1-甲基乙氧基,(R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基,(S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基,2-氟-1-(氟甲基)乙氧基,1-(二氟甲基)-2,2-二氟乙氧基,(R)-1-氟丁氧基,(S)-1-氟丁氧基,2-氟丁氧基,3-氟丁氧基,4-氟丁氧基,1,1-二氟丁氧基,2,2-二氟丁氧基,3,3-二氟丁氧基,4,4-二氟丁氧基,4,4,4-三氟丁氧基,等等。

[0065] C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基是具有1至4个碳原子的直链或支链烷基其通过羰基(CO)与分子的其余部分结合,例如,乙酰基,丙酰基,异丙基羰基,丁基羰基,仲丁基羰基,异丁基羰基和叔丁基羰基。

[0066] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基羰基是具有1至6个碳原子的直链或支链烷基,其通过羰基(CO)与分子的其余部分结合。除了上面对C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基羰基列出的那些实例之外,实例还包括戊基羰基,己基羰基和其结构异构体。

[0067] C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基羰基是具有1至4个碳原子的直链或支链卤代烷基,如上说定义,其通过羰基(CO)与分子的其余部分结合。

[0068] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基羰基是具有1至6个碳原子的直链或支链卤代烷基,如上说定义,其通过羰基(CO)与分子的其余部分结合。

[0069] C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基羰基是具有1至4个碳原子的直链或支链氟烷基,如上说定义,其通过羰基(CO)与分子的其余部分结合。

[0070] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷基羰基是具有1至6个碳原子的直链或支链氟烷基,如上说定义,其通过羰基(CO)与分子的其余部分结合。

[0071] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧羰基是具有1至6个碳原子的直链或支链烷氧基,特别是1至4个碳原子(=C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧羰基),尤其是1至3个碳原子(=C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷氧羰基),其通过羰基(CO)与分子的其余部分结合,例如,甲氧羰基,乙氧羰基,丙氧羰基和异丙氧羰基。

[0072] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基羰基是具有1至6个碳原子的上述直链或支链卤代烷氧基,特别是1至4个碳原子(=C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烷氧基羰基),尤其是1至3个碳原子(=C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-卤代烷氧基羰基),如上说定义,其通过羰基(CO)与分子的其余部分结合。

[0073] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-氟烷氧羰基是具有1至6个碳原子的上述直链或支链氟烷氧基,特别是1至4个碳原子(=C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-氟烷氧羰基),尤其是1至3个碳原子(=C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-氟烷氧羰基),其通过羰基(CO)与分子的其余部分结合。

[0074] C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基是具有3至6个C原子的环脂族基团,例如环丙基,环丁基,环戊基和环己基。C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-环烷基是具有3至4个C原子的环脂族基团,例如环丙基和环丁基。

[0075] C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基是具有3至7个C原子的环脂族基团,例如环丙基,环丁基,环戊基,环己基和环庚基。

[0076] C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-卤代环烷基是具有3至6个C原子的环脂族基团,例如环丙基,环丁基,环戊基和环己基,其中至少一个氢原子(例如1、2、3、4个或所有氢原子)被卤素原子(优选氟原子)取代,例如,1-氟环丙基,2-氟环丙基,(S)-和(R)-2,2-二氟环丙基,1,2-二氟环丙基,2,3-二氟环丙基,五氟环丙基,1-氟环丁基,2-氟环丁基,3-氟环丁基,2,2-二氟环丁基,3,3-二氟环丁基,1,2-二氟环丁基,1,3-二氟环丁基,2,3-二氟环丁基,2,4-二氟环丁基或1,2,2-三氟环丁基。

[0077] C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-卤代环烷基是具有3至7个C原子的环脂族基团,例如环丙基,环丁基,环戊基,环己基和环庚基,其中至少一个氢原子(例如1、2、3、4或所有氢原子)被卤素原子取代,优选被氟原子取代。除了上面对C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-氟环烷基列出的那些实例之外,实例还包括1-氟环庚基,2-氟环庚基,3-氟环庚基,4-氟环庚基,1,2-二氟环庚基,1,3-二氟环庚基,1,4-二氟环庚基,2,2-二氟环庚基,2,3-二氟环庚基,2,4-二氟环庚基,2,5-二氟环庚基,2,6-二氟环庚基,2,7-二氟环庚基,3,3-二氟环庚基,3,4-二氟环庚基,3,5-二氟环庚基,3,6-二氟环庚基,4,4-二氟环庚基,4,5-二氟环庚基,等等。

[0078] C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烯基是具有2、3或4个C原子和一个C-C双键的单不饱和烃基团,例如乙烯基,烯丙基(2-丙烯-1-基),1-丙烯-1-基,2-丙烯-2-基,丁烯-1-基,丁烯-2-基,丁烯-3-基,甲代烯丙基(2-甲基丙-2-烯-1-基)等等。

[0079] C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烯基具有2、3或4个C原子的单不饱和烃基团,其中至少一个氢原子(例如1、2、3、4或所有氢原子)被卤素原子取代,优选被氟原子取代,例如,1-氟乙烯基,2-氟乙烯基,2,2-氟乙烯基,3,3,3-氟丙烯基,1,1-二氟-2-丙烯基,1-氟-2-丙烯基等等。

[0080] 包含一个氮原子和任选1、2或3个独立地选自O、S和N的进一步杂原子作为环成员的5或6元N-或C-键合的杂芳基团的实例是:吡咯-1-基,吡咯-2-基,吡咯-3-基,吡唑-1-基,吡唑-3-基,吡唑-4-基,吡唑-5-基,咪唑-1-基,咪唑-2-基,咪唑-4-基,咪唑-5-基,噁唑-2-基,噁唑-4-基,噁唑-5-基,异噁唑-3-基,异噁唑-4-基,异噁唑-5-基,噻唑-2-基,噻唑-4-基,噻唑-5-基,异噻唑-3-基,异噻唑-4-基,异噻唑-5-基,[1,2,3]-1H-三唑-1-基,

[1,2,3]-1H-三唑-4-基,[1,2,3]-1H-三唑-5-基,[1,2,3]-2H-三唑-2-基,[1,2,3]-2H-三唑-4-基,[1,2,3]-2H-三唑-5-基,[1,2,4]-1H-三唑-1-基,[1,2,4]-1H-三唑-3-基,[1,2,4]-1H-三唑-5-基,[1,2,4]-4H-三唑-3-基,[1,2,4]-4H-三唑-4-基,噁二唑基,噻二唑基,[1,2,3,4]-1H-四唑-1-基,[1,2,3,4]-1H-四唑-5-基,[1,2,3,4]-2H-四唑-2-基,[1,2,3,4]-2H-四唑-5-基,吡啶-2-基,吡啶-3-基,吡啶-4-基,哒嗪-3-基,哒嗪-4-基,嘧啶-2-基,嘧啶-4-基,嘧啶-5-基,吡嗪-2-基和三嗪-2-基。

[0081] 包含1、2或3个独立地选自O、S和N的杂原子作为环成员的5或6元N-或C-键合的杂芳基团的实例是:呋喃-2-基,呋喃-3-基,噻吩-2-基,噻吩-3-基,吡咯-1-基,吡咯-2-基,吡咯-3-基,吡唑-1-基,吡唑-3-基,吡唑-4-基,吡唑-5-基,咪唑-1-基,咪唑-2-基,咪唑-4-基,咪唑-5-基,噁唑-2-基,噁唑-4-基,噁唑-5-基,异噁唑-3-基,异噁唑-4-基,异噁唑-5-基,噻唑-2-基,噻唑-4-基,噻唑-5-基,异噻唑-3-基,异噻唑-4-基,异噻唑-5-基,[1,2,3]-1H-三唑-1-基,[1,2,3]-1H-三唑-4-基,[1,2,3]-1H-三唑-5-基,[1,2,3]-2H-三唑-2-基,[1,2,3]-2H-三唑-4-基,[1,2,3]-2H-三唑-5-基,[1,2,4]-1H-三唑-1-基,[1,2,4]-1H-三唑-3-基,[1,2,4]-1H-三唑-5-基,[1,2,4]-4H-三唑-3-基,[1,2,4]-4H-三唑-4-基,噁二唑基,噻二唑基,[1,2,3,4]-1H-四唑-1-基,[1,2,3,4]-1H-四唑-5-基,[1,2,3,4]-2H-四唑-2-基,[1,2,3,4]-2H-四唑-5-基,吡啶-2-基,吡啶-3-基,吡啶-4-基,哒嗪-3-基,哒嗪-4-基,嘧啶-2-基,嘧啶-4-基,嘧啶-5-基,吡嗪-2-基和三嗪-2-基。

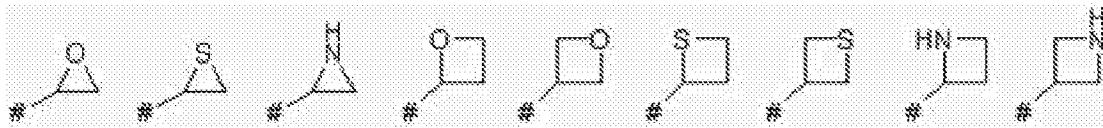
[0082] 可以含有1个进一步的杂原子或含有杂原子的基团(选自O、S、SO、SO<sub>2</sub>和N)作为环成员(由此作为R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>与它们键合的氮原子一起形成的环)的N-键合的3、4、5、6或7元饱和或不饱和芳香或非芳香N-杂环的实例是:氮丙啶-1-基,氮杂环丁烷-1-基,吡咯烷-1-基,吡唑烷-1-基,咪唑烷-1-基,噁唑烷-3-基,异噁唑烷-2-基,噻唑烷-3-基,异噻唑烷-1-基,[1,2,3]-三唑烷-1-基,[1,2,3]-三唑烷-2-基,[1,2,4]-三唑烷-1-基,[1,2,4]-三唑烷-4-基,哌啶-1-基,哌嗪-1-基,吗啉-4-基,硫吗啉-1-基,1-氧代硫吗啉-1-基,1,1-二氧化硫吗啉-1-基,氮杂环庚烷-1-基,氮杂环丙烯-1-基,氮杂环丁烯-1-基,二氢吡咯-1-基,吡唑啉-1-基,咪唑啉-1-基,噁唑啉-3-基,异噁唑啉-2-基,噻唑啉-3-基,异噻唑啉-1-基,1,2-二氢吡啶-1-基,1,2,3,4-四氢吡啶-1-基,1,2,5,6-四氢吡啶-1-基,1,2-二氢哒嗪,1,6-二氢哒嗪,1,2,3,4-四氢哒嗪-1-基,1,2,5,6-四氢哒嗪-1-基,1,2-二氢嘧啶,1,6-二氢嘧啶,1,2,3,4-四氢嘧啶-1-基,1,2,5,6-四氢嘧啶-1-基,1,2-二氢吡嗪-1-基,1,2,3,4-四氢吡嗪-1-基,1,2,5,6-四氢吡嗪-1-基,吡咯-1-基,吡唑-1-基,咪唑-1-基,[1,2,3]-1H-三唑-1-基,[1,2,3]-2H-三唑-2-基,[1,2,4]-1H-三唑-1-基和[1,2,4]-4H-三唑-4-基。

[0083] 包含1、2或3个选自O、N、S、NO、SO和SO<sub>2</sub>的杂原子或含有杂原子的基团作为环成员(即,对R<sup>4</sup>)的C-键合的饱和或部分不饱和单环3、4、5、6或7元杂环的实例是:C-键合的氧杂环丙基,硫杂丙环基,氮丙啶基,氧杂环丁烷基,氮杂环丁烷基,二氢呋喃基,四氢呋喃基,二氢噻吩基,四氢噻吩基,二氢噻吩基-1-氧化物,四氢噻吩基-1-氧化物,吡咯啉基,吡咯烷基,吡唑啉基,吡唑烷基,咪唑啉基,咪唑烷基,三唑啉基,三唑烷基,噁唑啉基,噁唑烷基,异噁唑啉基,异噁唑烷基,噁二唑啉基,噁二唑烷基,噻唑啉基,噻唑烷基,异噻唑啉基,异噻唑烷基,噻二唑啉基,噻二唑烷基,二氢吡喃基,四氢吡喃基,二氢硫代吡喃基,四氢吡喃基,二氢吡啶基,四氢吡啶基,哌啶基,二氢哒嗪基,四氢哒嗪基,六氢哒嗪基,二氢嘧啶基,四氢嘧啶基,六氢嘧啶基,二氢吡嗪基,四氢吡嗪基,哌嗪基,二氢-[1,4]-噁嗪基,吗啉基,二氢-

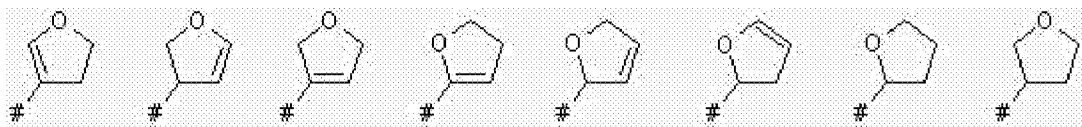
[1,4]-噻嗪基,硫吗啉基,硫吗啉基-1-氧化物,硫吗啉基-1-二氧化物,二氢氮杂草基,四氢氮杂草基,氮杂环庚烷基,二氢二氮杂草基,四氢二氮杂草基,二氮杂环庚烷基,等等。

[0084] 更确切地说,含有1、2或3个选自O、N、S、NO、SO和SO<sub>2</sub>的杂原子或含有杂原子的基团作为环成员(即,对于环R<sup>4</sup>)的C-键合的饱和或部分不饱和的单环3、4、5、6或7元杂环的实例包含下列结构:

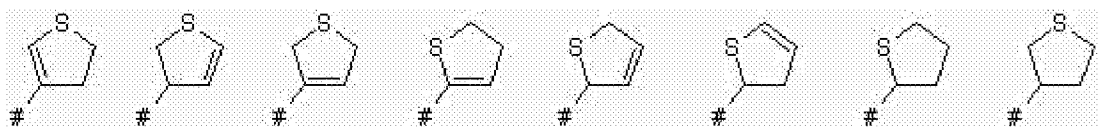
[0085]



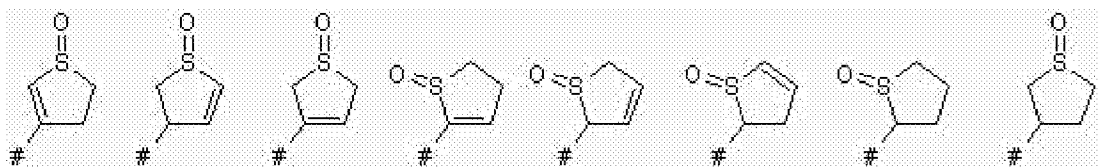
[0086]



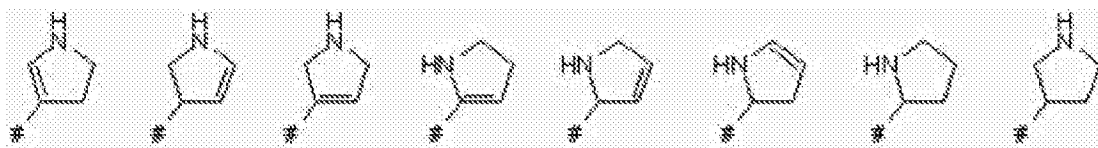
[0087]



[0088]



[0089]



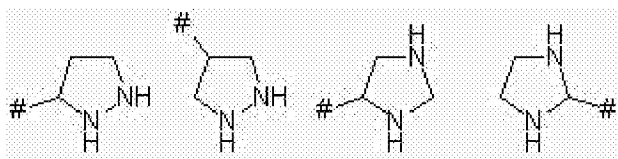
[0090]



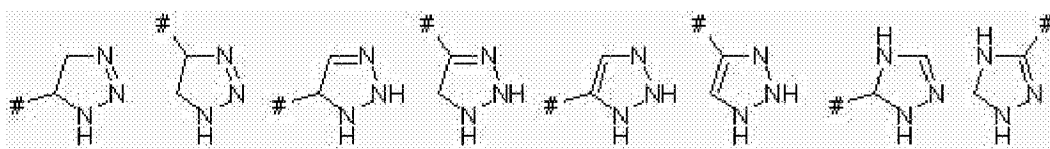
[0091]



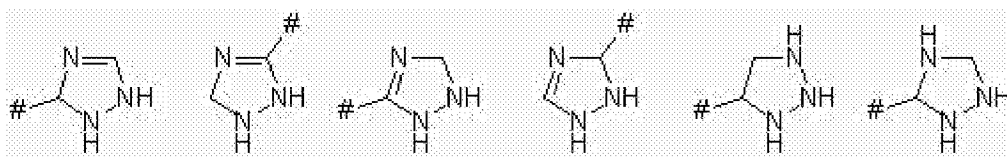
[0092]



[0093]



[0094]



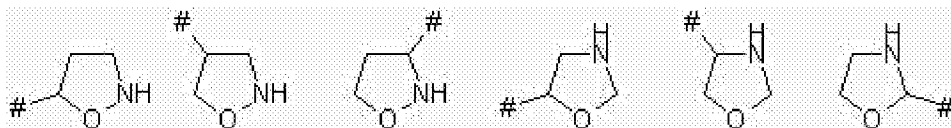
[0095]



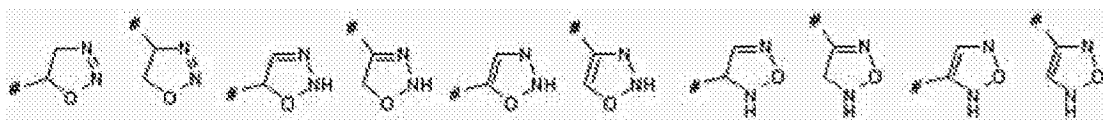
[0096]



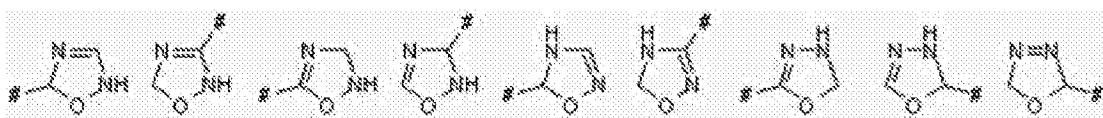
[0097]



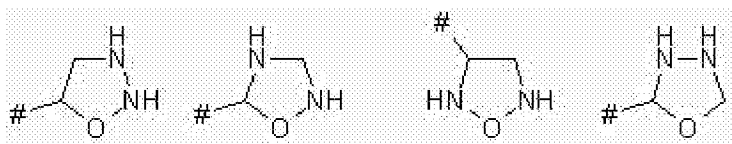
[0098]



[0099]



[0100]



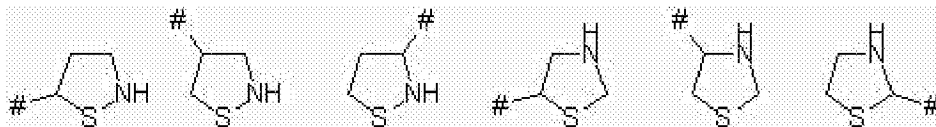
[0101]



[0102]



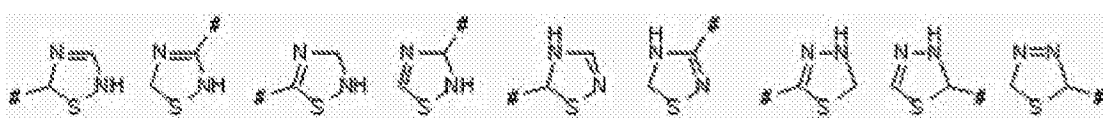
[0103]



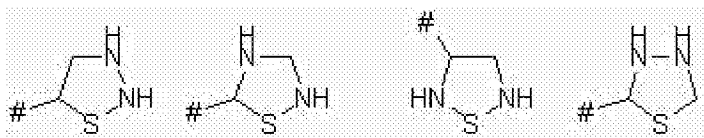
[0104]



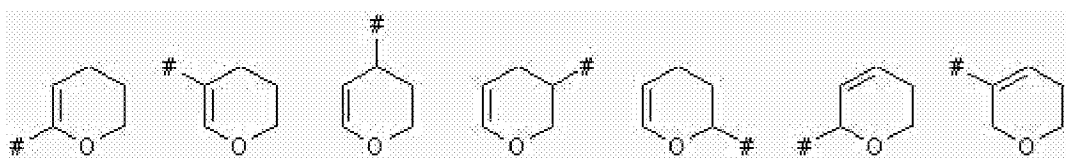
[0105]



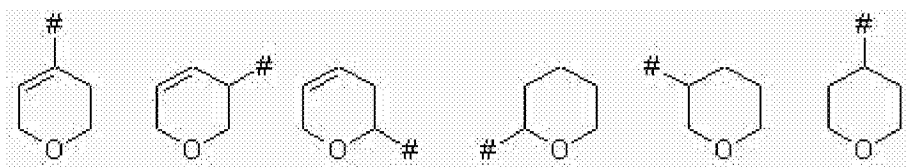
[0106]



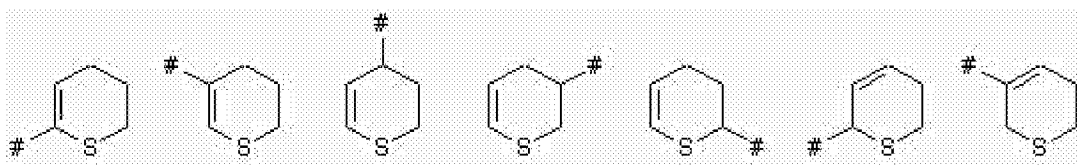
[0107]



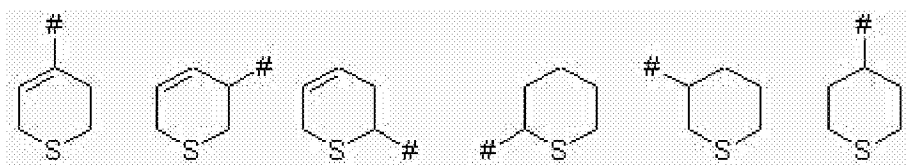
[0108]



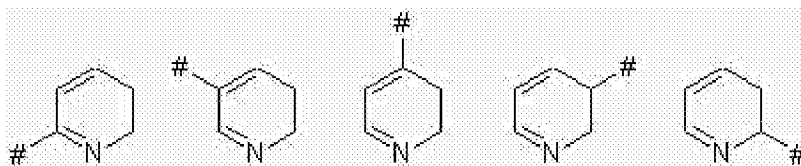
[0109]



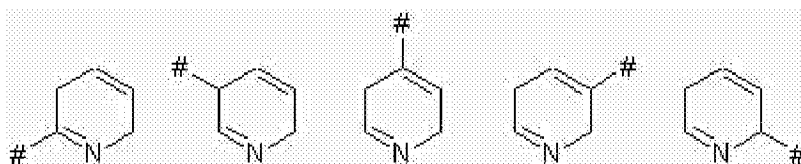
[0110]



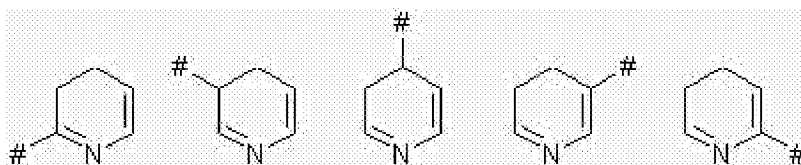
[0111]



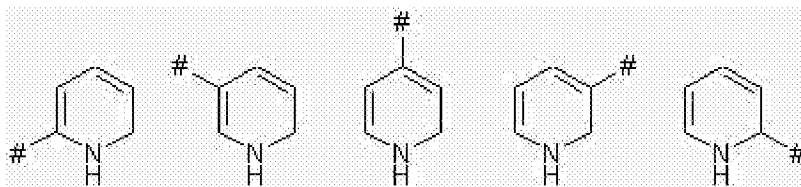
[0112]



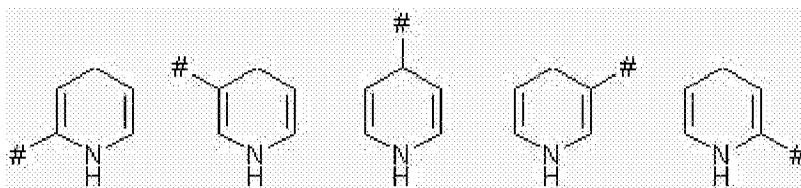
[0113]



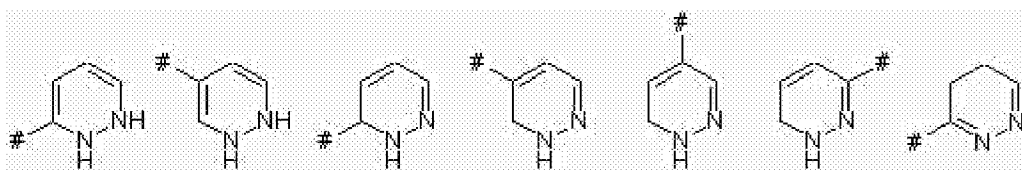
[0114]



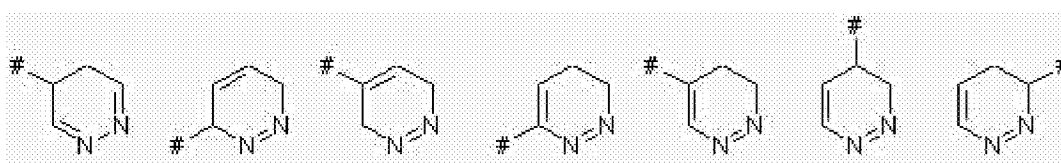
[0115]



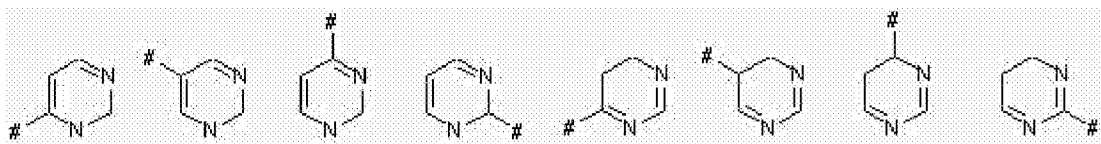
[0116]



[0117]



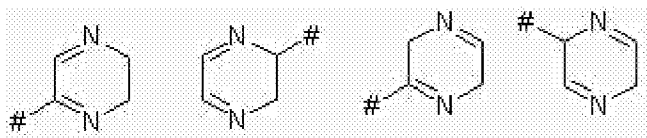
[0118]



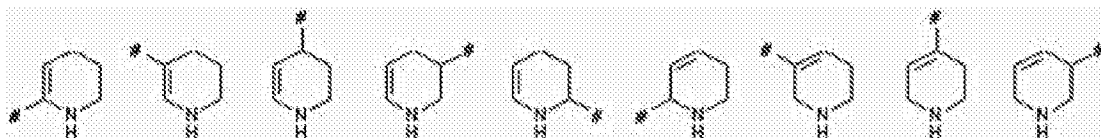
[0119]



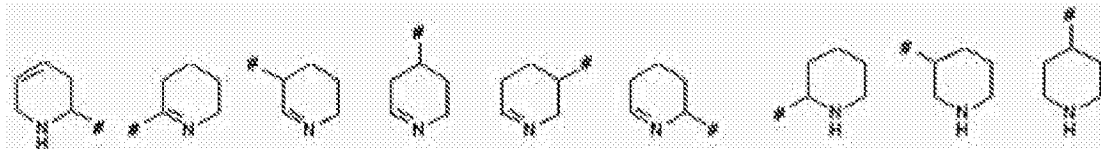
[0120]



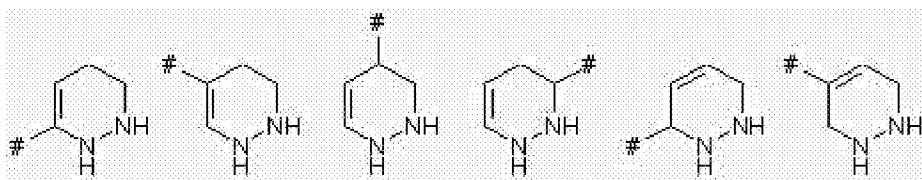
[0121]



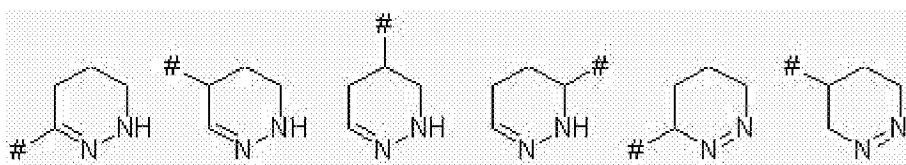
[0122]



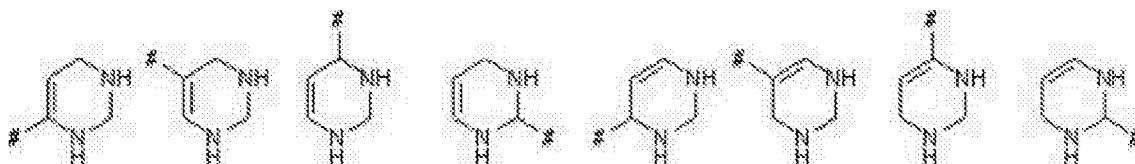
[0123]



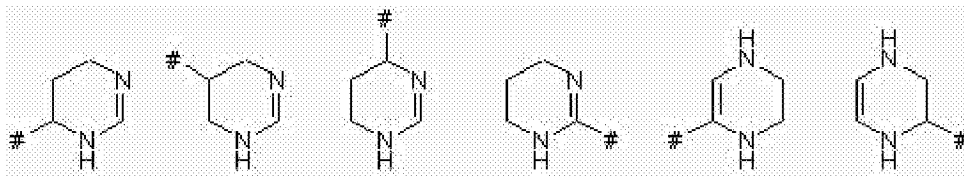
[0124]



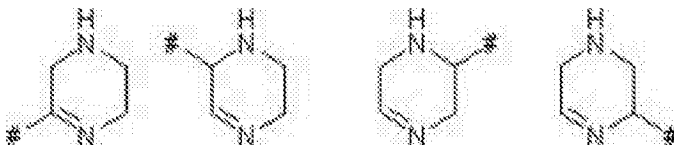
[0125]



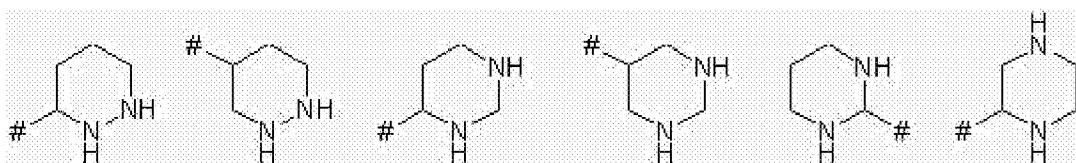
[0126]



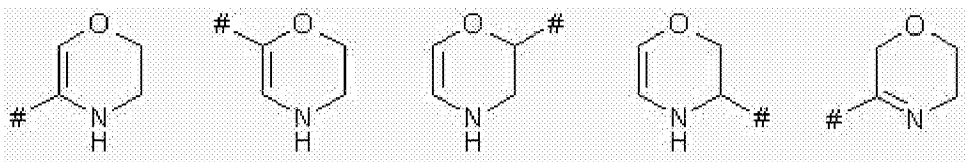
[0127]



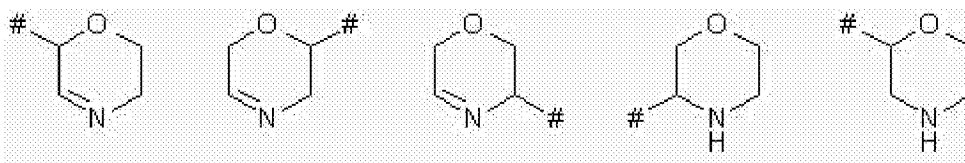
[0128]



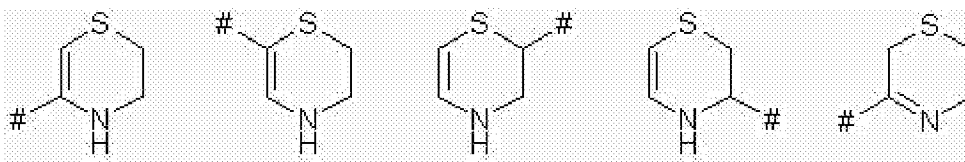
[0129]



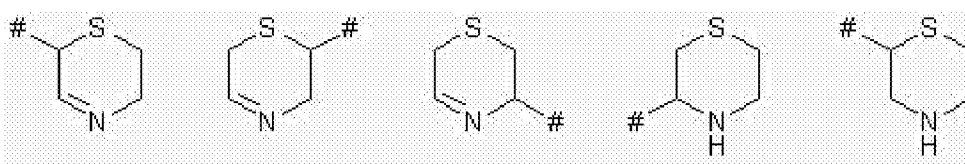
[0130]



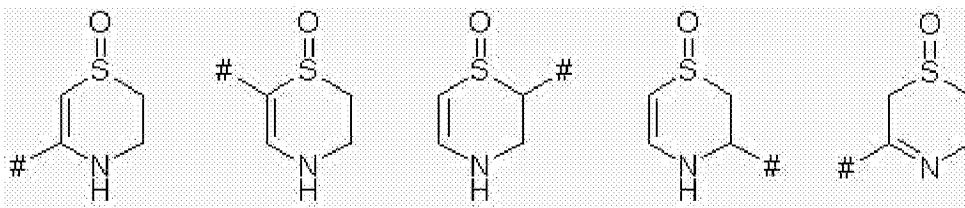
[0131]



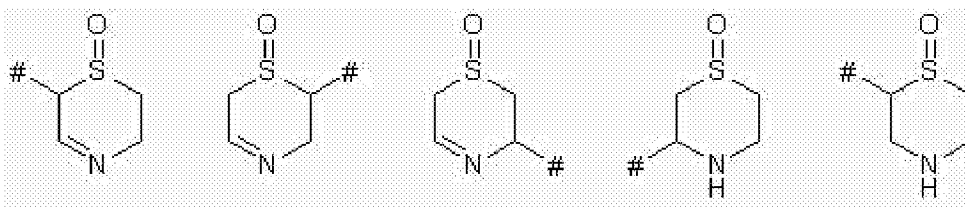
[0132]



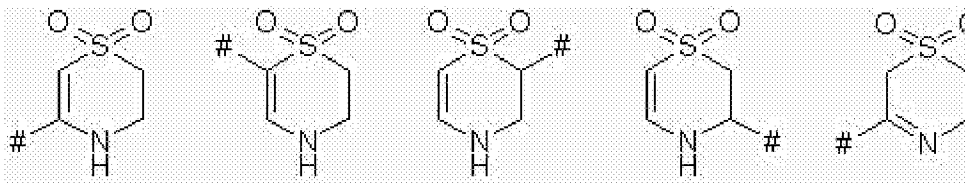
[0133]



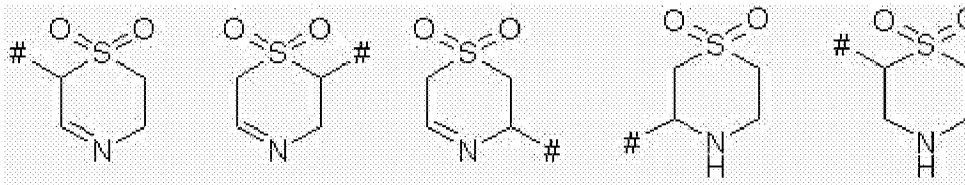
[0134]



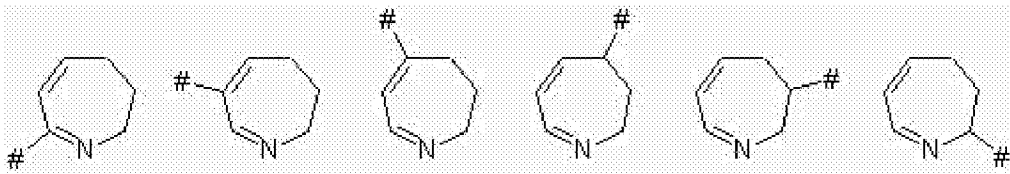
[0135]



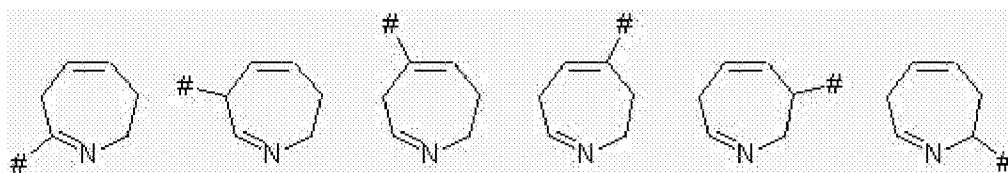
[0136]



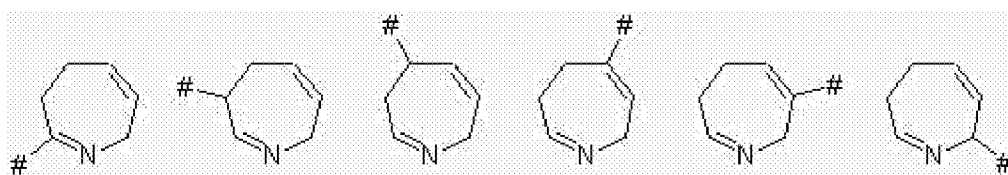
[0137]



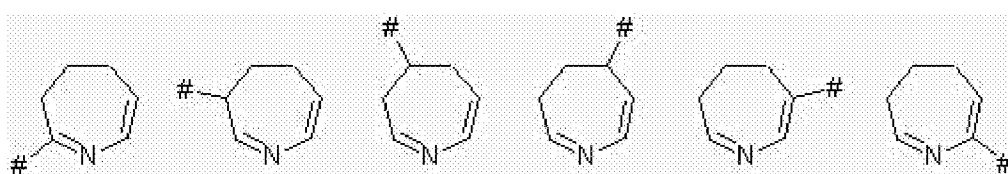
[0138]



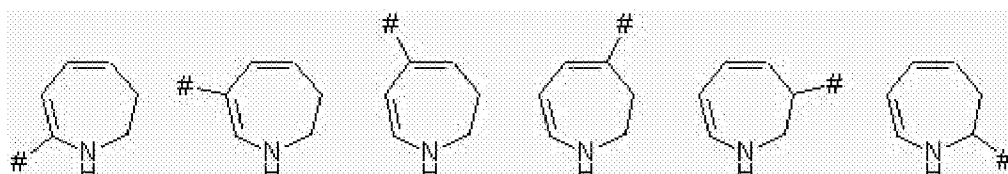
[0139]



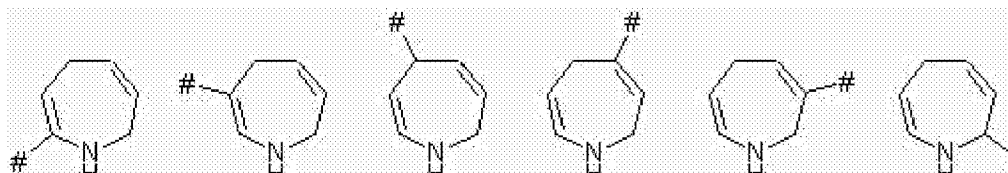
[0140]



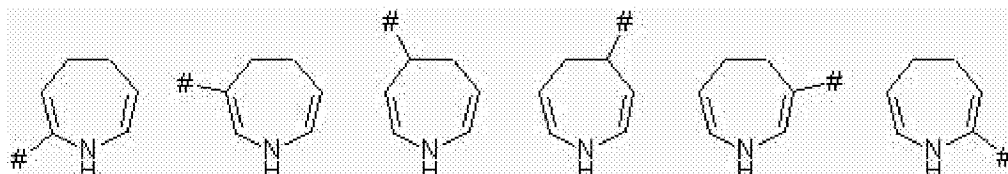
[0141]



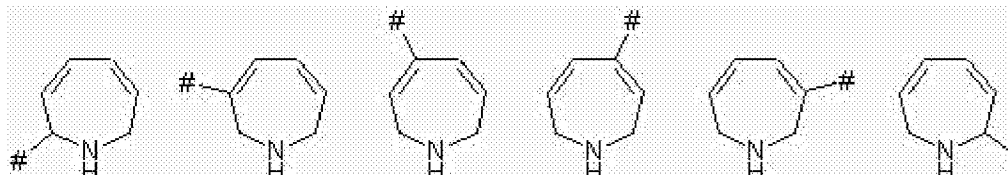
[0142]



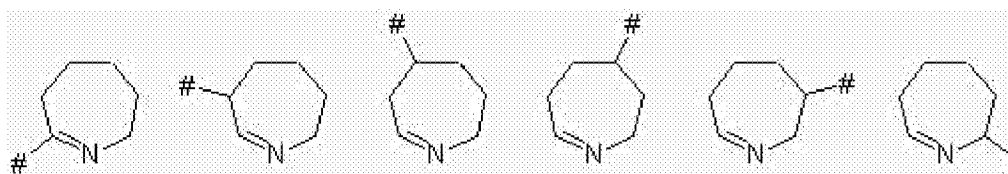
[0143]



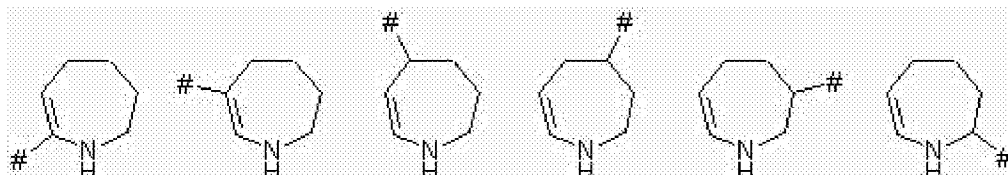
[0144]



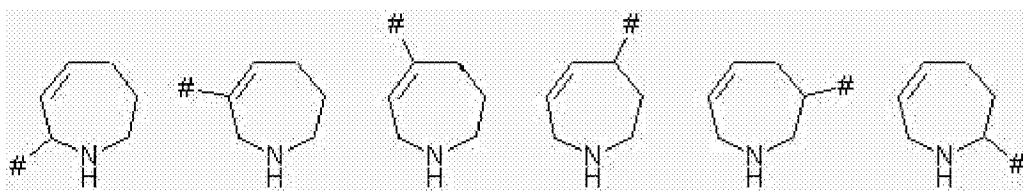
[0145]



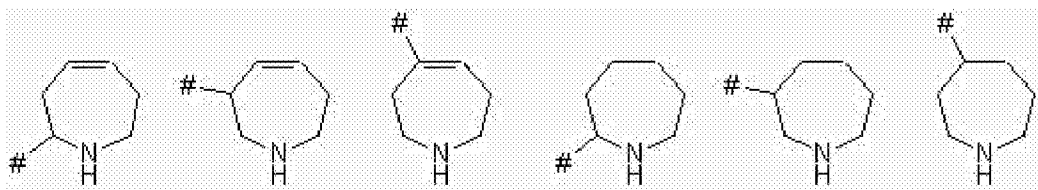
[0146]



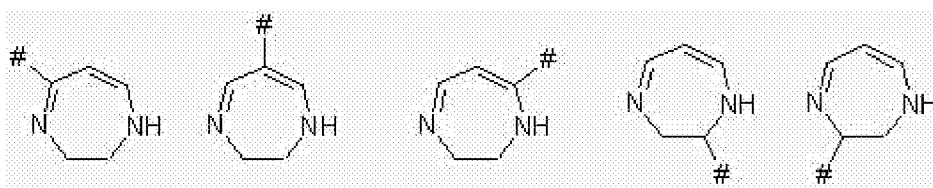
[0147]



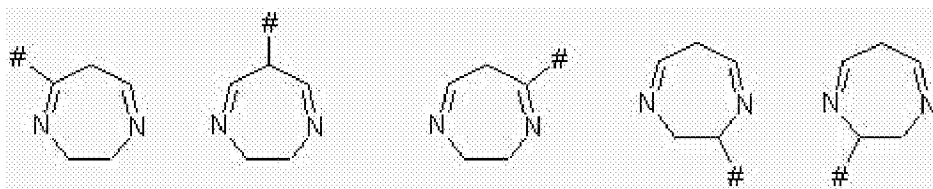
[0148]



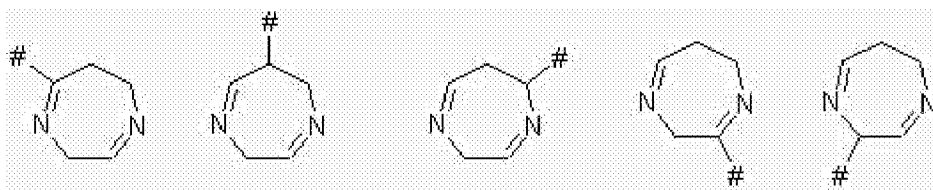
[0149]



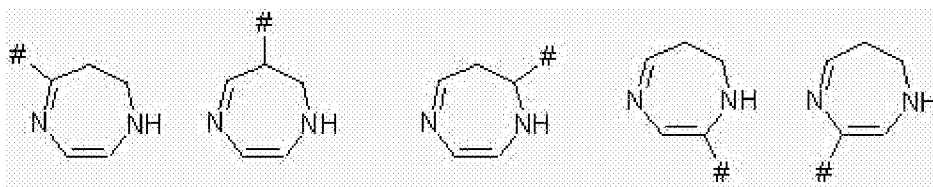
[0150]



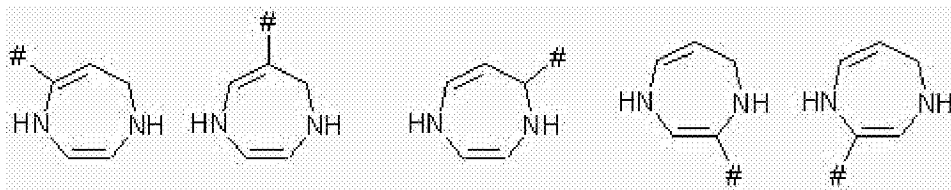
[0151]



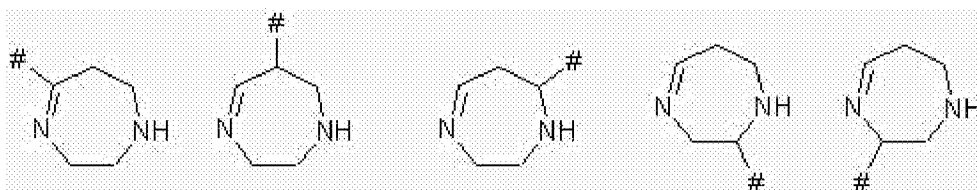
[0152]



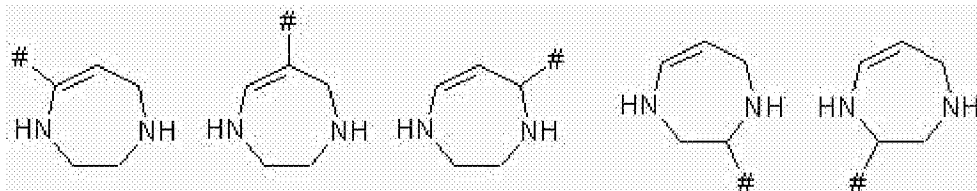
[0153]



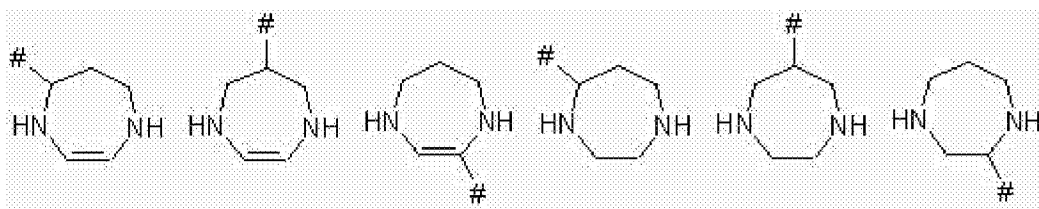
[0154]



[0155]



[0156]



[0157] 其中#表示与分子的其余部分的连接点。

[0158] 上面和下面关于本发明的优选方面的说明,例如,化合物I的变量 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 、 $X^6$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^{A1}$ 、 $R^{A2}$ 、 $R^B$ 的优选含义,优选的化合物I和按照本发明的方法或用途的优选实施方案,在每种情况下适合于它们本身,或尤其是适合于它们的组合。

[0159] 在本发明的一个实施方案中,如果 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 和 $X^6$ 都不是 $CR^4$ ,则 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中的一个为 $CR^4$ 。

[0160] 在本发明的另一个实施方案中,如果 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 和 $X^6$ 都不是 $CR^4$ ,则 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中的一个为 $C-CF_3$ 。

[0161] 在本发明的一个优选实施方案中, $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 和 $X^6$ 中的一个为 $CR^4$ ,并且 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 都不是 $CR^4$ ,或者, $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中的一个为 $CR^4$ ,并且 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 和 $X^6$ 都不是 $CR^4$ 。换句话说,缩合环系(带有 $X^1$ - $X^6$ 作为环成员)携带一个基团 $R^4$ ,或带有 $Y^1$ - $Y^4$ 作为环成员的环携带一个基团 $R^4$ 。

[0162] 在本发明的另一个优选实施方案中, $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中的一个为 $C-CF_3$ ,并且 $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$ 和 $X^6$ 都不是 $CR^4$ 。

[0163] 如果缩合环系(带有 $X^1$ - $X^6$ 作为环成员)携带一个基团 $R^4$ ,则其优选在 $X^4$ 或 $X^5$ 的位置上键合。

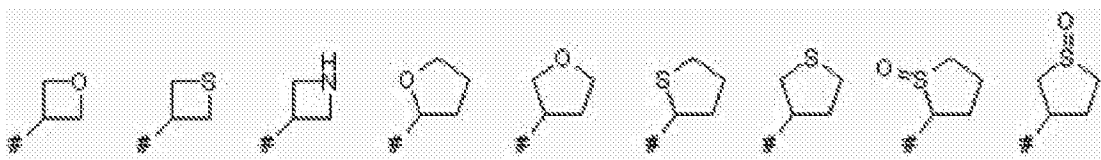
[0164] 如果带有 $Y^1$ - $Y^4$ 作为环成员的环携带一个基团 $R^4$ ,则其优选在 $Y^4$ 的位置上键合。

[0165] 优选, $R^4$ 选自C-键合的饱和或部分不饱和的单环4、5或6元杂环,该杂环含有1或2或3个选自O、N、S和SO的杂原子作为环成员,其中该杂环任选携带1、2或3个取代基 $R^8$ 。

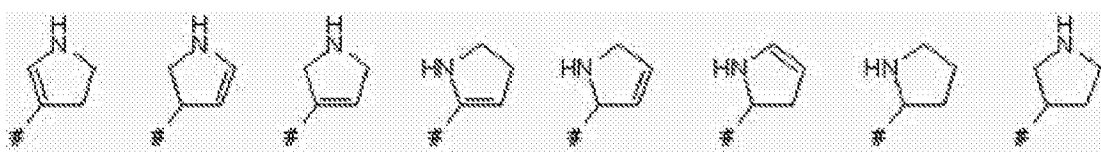
[0166] 更优选, $R^4$ 选自C-键合的氧杂环丁烷基,硫杂环丁烷基,氮杂环丁烷基,四氢呋喃基,四氢噻吩基,四氢噻吩基-1-氧化物,吡咯烷基,吡咯啉基,吡唑烷基,吡唑啉基,咪唑烷基,咪唑啉基,四氢吡喃基,二氢吡喃基,哌啶基,四氢吡啶基,二氢吡啶基,哌嗪基和吗啉基,其中杂环任选携带1、2或3个取代基 $R^8$ 。

[0167] 优选,这些环结构具有下列化学式:

[0168]



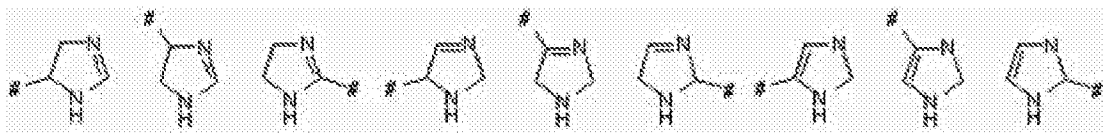
[0169]



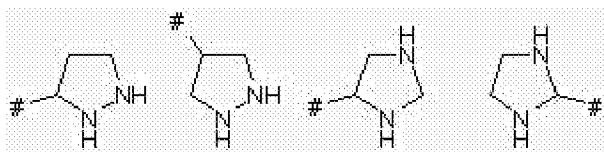
[0170]



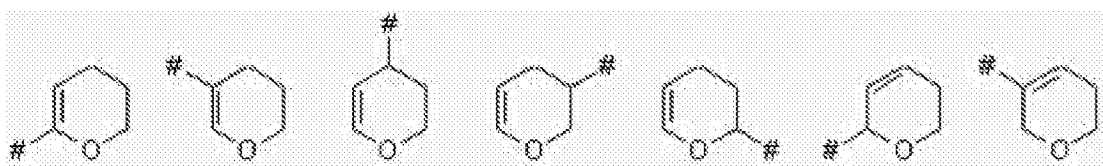
[0171]



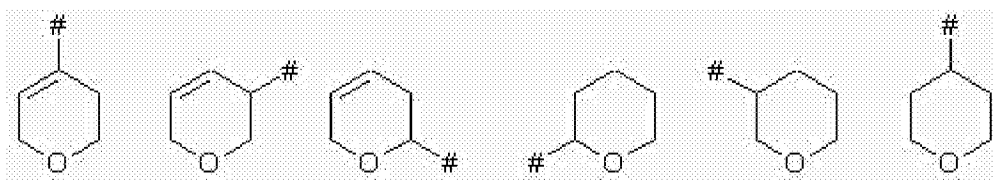
[0172]



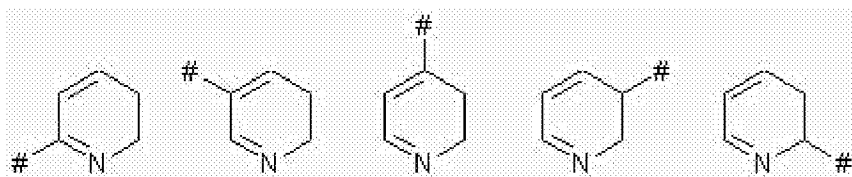
[0173]



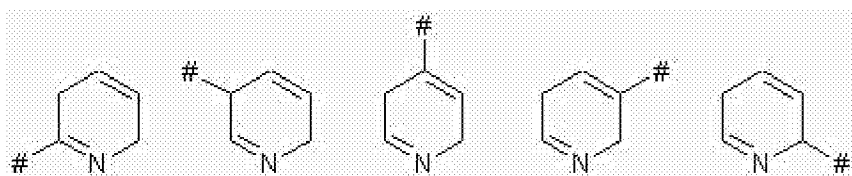
[0174]



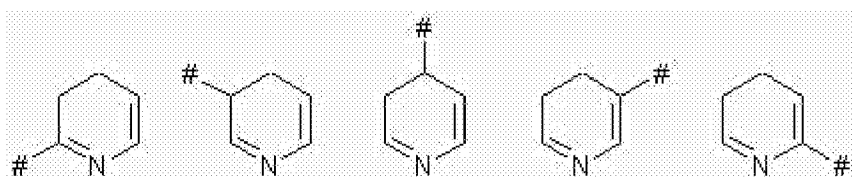
[0175]



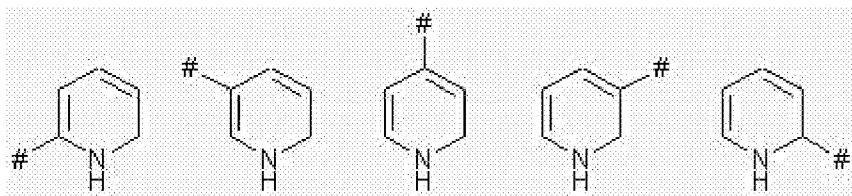
[0176]



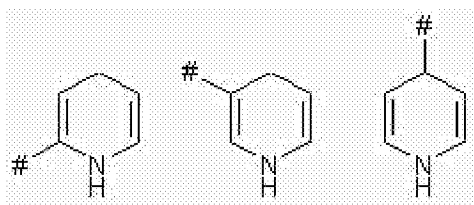
[0177]



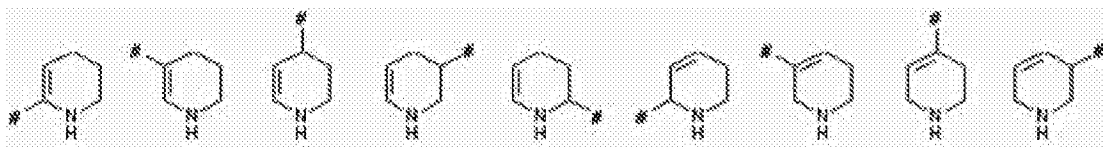
[0178]



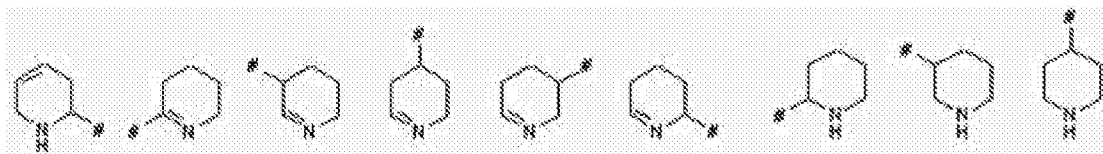
[0179]



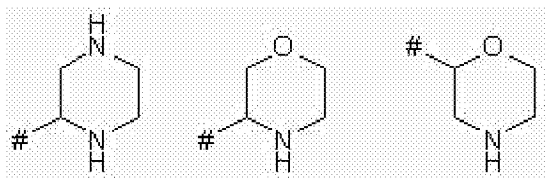
[0180]



[0181]



[0182]

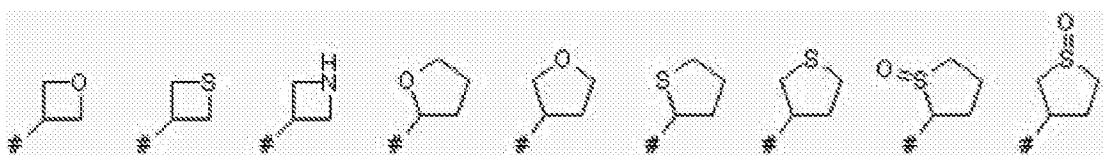


[0183] 其中上述环结构任选携带1、2或3个取代基 $R^8$ ,其中 $R^8$ 可以与碳环原子或氮环原子键合,其中#是与分子的其余部分的连接点。

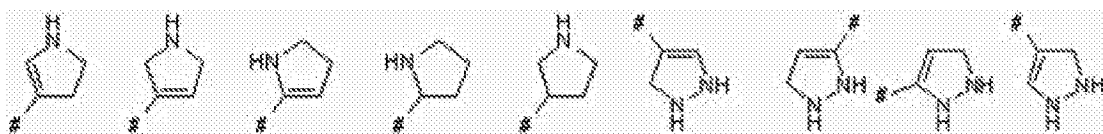
[0184] 在上述部分饱和的环当中,优选,具有一个或多个C=C键的那些环,并且这种C=C双键的一个碳原子形成与分子其余部分的连接点。

[0185] 由此,更加优选, $R^4$ 选自下列结构:

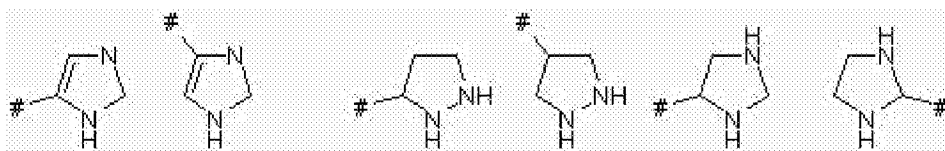
[0186]



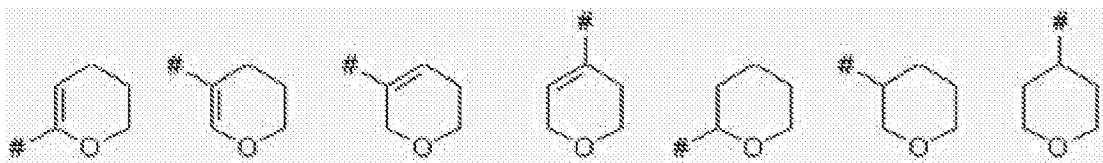
[0187]



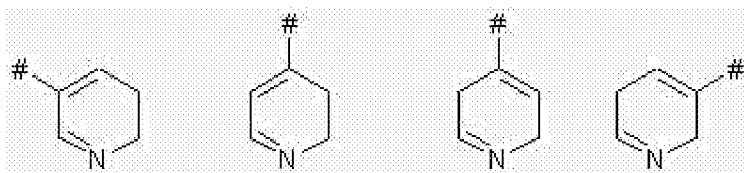
[0188]



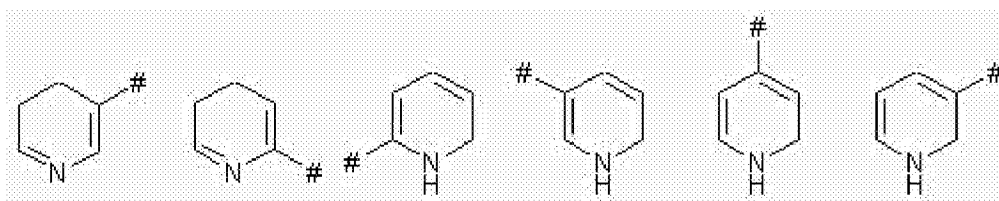
[0189]



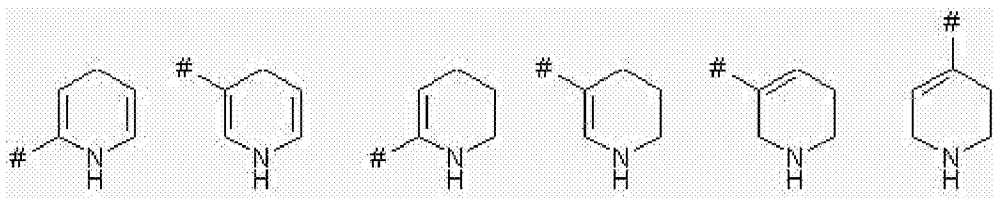
[0190]



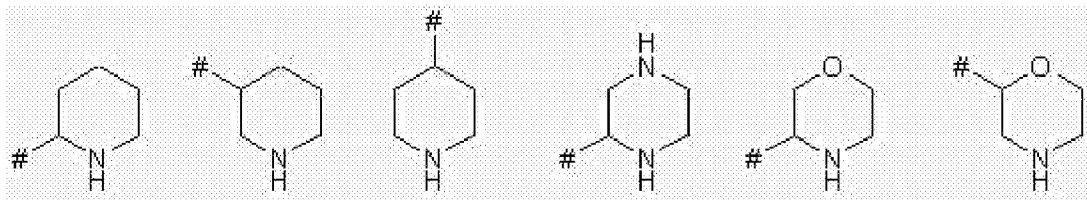
[0191]



[0192]



[0193]

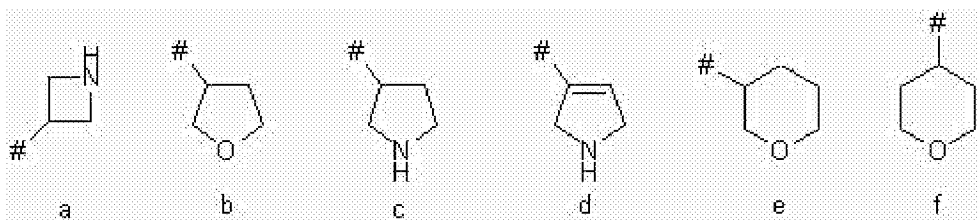


[0194] 其中上述环结构任选携带1、2或3个取代基 $R^8$ ,其中 $R^8$ 可以与碳环原子或氮环原子键合,其中#是与分子的其余部分的连接点。

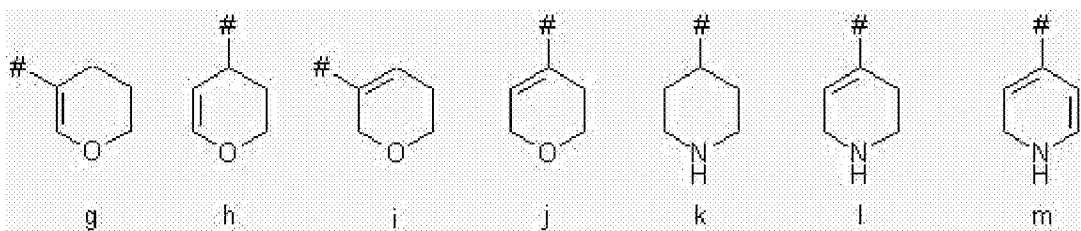
[0195] 尤其优选, $R^4$ 选自氮杂环丁烷-3-基,四氢呋喃-3-基,吡咯烷-3-基,二氢吡咯-3-基,四氢吡喃-4-基,四氢吡喃-3-基,二氢吡喃-4-基,二氢吡喃-3-基,哌啶-4-基,1,2,5,6-四氢吡啶-4-基和1,2-二氢吡啶-4-基,其中杂环任选携带1、2或3个取代基 $R^8$ 。

[0196] 优选,这些环结构具有下列化学式:

[0197]



[0198]



[0199] 其中上述环结构任选携带1、2或3个取代基 $R^8$ ,其中 $R^8$ 可以与碳环原子或氮环原子键合,其中#是与分子的其余部分的连接点。

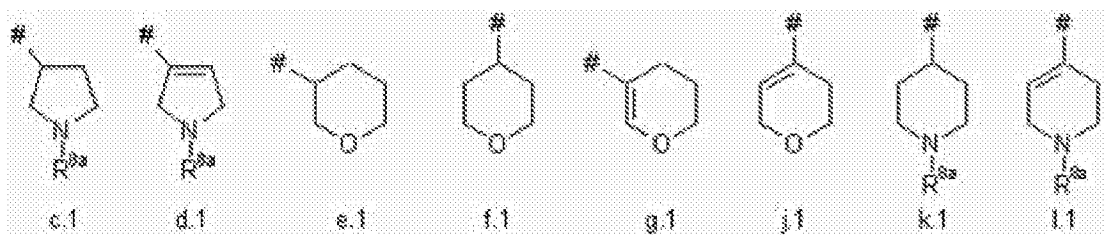
[0200] 在这些当中,更优选结构c、d、e、f、g、j、k和l。

[0201] 优选, $R^8$ 选自 $C_1$ - $C_6$ -烷基, $C_1$ - $C_6$ -卤代烷基, $C_3$ - $C_7$ -环烷基, $C_3$ - $C_7$ -卤代环烷基, $C_2$ - $C_4$ -烯基, $C_2$ - $C_4$ -卤代烯基, $C_1$ - $C_6$ -烷氧基, $C_1$ - $C_6$ -卤代烷氧基,甲酰基, $C_1$ - $C_6$ -烷基羰基, $C_1$ - $C_6$ -卤代烷基羰基, $C_1$ - $C_6$ -烷氧羰基, $C_1$ - $C_6$ -卤代烷氧基羰基和苄基,更优选 $C_1$ - $C_6$ -烷基, $C_1$ - $C_6$ -卤代烷基或 $C_1$ - $C_6$ -烷氧羰基。甚至更加优选, $R^8$ 是 $C_1$ - $C_4$ -烷基, $C_1$ - $C_4$ -卤代烷基,尤其是氟代 $C_1$ - $C_4$ -烷基,或叔丁氧羰基,尤其是 $C_1$ - $C_2$ -烷基, $C_1$ - $C_2$ -卤代烷基,尤其是氟代 $C_1$ - $C_2$ -烷基,或叔丁氧羰基。

[0202] 优选, $R^8$ 是N键合的,即,它与氮环原子键合。

[0203] 具体地说, $R^4$ 选自下列结构:

[0204]



[0205] 其中

[0206] R<sup>8a</sup>是氢,或具有上面对R<sup>8</sup>给出的一般含义之一,尤其是,上面对R<sup>8</sup>给出的优选含义之一;和

[0207] #是与分子的其余部分的连接点。

[0208] 优选, X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>中的至多一个是N。如果X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>中的一个N,则优选X<sup>3</sup>或X<sup>4</sup>是N,且更优选X<sup>3</sup>是N。

[0209] 在一个具体实施方案中, X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>都不是N。换句话说,更优选X<sup>1</sup>和X<sup>2</sup>是CR<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>是CR<sup>3</sup>或CR<sup>4</sup>。

[0210] 在另一个具体实施方案中, X<sup>1</sup>和X<sup>2</sup>是CR<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>是N, X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>是CR<sup>3</sup>或CR<sup>4</sup>。

[0211] 如果Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>中的一个N,则优选Y<sup>2</sup>是N。换句话说,优选Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>是CR<sup>4</sup>或CR<sup>5</sup>,或Y<sup>2</sup>是N, Y<sup>1</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>是CR<sup>4</sup>或CR<sup>5</sup>,当然,条件是, Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>中的至多一个是CR<sup>4</sup>。

[0212] A优选是NR<sup>B</sup>。优选, R<sup>B</sup>优选是氢或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基,更优选氢或甲基,特别是氢。由此, A具体地是NH。

[0213] 优选, R<sup>1</sup>是氢或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基,更优选氢或甲基,尤其是氢。

[0214] 优选, R<sup>2</sup>是氢。

[0215] 优选, R<sup>3</sup>选自氢, CN, 卤素(优选F或Cl, 更优选F), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-卤代环烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基, 甲酰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基羰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧羰基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基羰基, 更优选氢, CN, F, Cl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基, 尤其选自氢, CN, F, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基, 特别是氢, F, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-卤代烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-烷氧基和C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-卤代烷氧基。

[0216] 优选, 0、1或2个基团R<sup>3</sup>不是氢。

[0217] 具体地说, 如果X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>中的一或两个是CR<sup>4</sup>, 则R<sup>3</sup>是氢。

[0218] 尤其是, 如果X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>都不是CR<sup>4</sup>, 特别是如果Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>也都不是CR<sup>4</sup>, 则至多两个基团R<sup>3</sup>不是氢, 当然, 条件是, 在这种特定情况下, Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>中的一个C-CF<sub>3</sub>。

[0219] 优选, R<sup>5</sup>选自氢, CN, 卤素(优选F或Cl, 更优选F), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-卤代环烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基, 甲酰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷基羰基, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧羰基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-卤代烷氧基羰基, 更优选氢, 卤素, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-卤代环烷基, 甚至更加优选氢, F, Cl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-卤代环烷基, 尤其是氢, F, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-卤代烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-环烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-卤代环烷基, 特别是氢, 氟代C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-烷基和C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基。

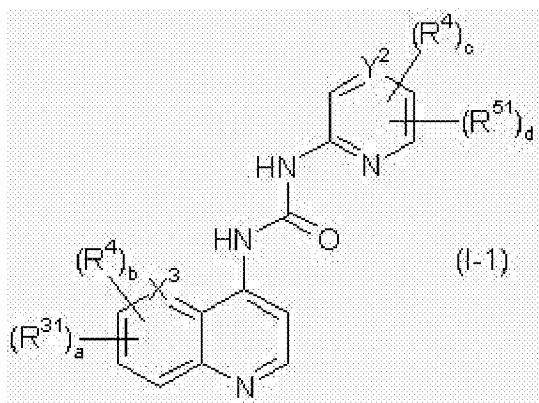
[0220] 优选, 至多一个基团R<sup>5</sup>不是氢。

[0221] 如果X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>和X<sup>6</sup>都不是CR<sup>4</sup>, 并且如果Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>也都不是CR<sup>4</sup>, 则Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>中的一个C-CF<sub>3</sub>。在这种具体实施方案中, 优选, Y<sup>4</sup>是C-CF<sub>3</sub>。同样, 优选, 在这种具体实施方案中,

案中,  $X^1$  是  $CR^2$ ,  $X^2$  是  $CR^2$ ,  $X^3$ 、 $X^4$ 、 $X^5$  和  $X^6$  是  $CR^3$ , 同时,  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  和  $Y^4$  彼此独立地选自  $CR^5$  和 N, 其中  $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^5$  如本文所定义, 条件是,  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  和  $Y^4$  中的至多一个是 N, 尤其是都不是 N, 并且  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$  和  $Y^4$  中的一个是  $C-CF_3$ , 优选,  $Y^4$  是  $C-CF_3$ 。在这种具体实施方案中, 优选, 0、1 或 2 个基团  $R^3$  不是氢。在这种特定情况下, 优选,  $R^2$  是氢。

[0222] 在本发明的特别优选实施方案中, 式 I 的化合物是式 I-1 的化合物

[0223]



[0224] 其中

[0225]  $X^3$  是 N 或 CH;

[0226]  $Y^2$  是 N 或 CH;

[0227]  $R^{31}$  具有上面对  $R^3$  给出的一般含义之一, 或尤其是具有上面对  $R^3$  给出的优选含义之一, 但氢除外, 并优选卤素,  $C_1$ - $C_4$ -烷基或  $C_1$ - $C_4$ -烷氧基, 且更优选 F,  $C_1$ - $C_4$ -烷基或  $C_1$ - $C_4$ -烷氧基;

[0228]  $R^4$  具有上面给出的一般含义之一, 尤其是优选含义之一;

[0229]  $R^{51}$  具有上面对  $R^5$  给出的一般含义之一, 或尤其是优选含义之一, 但氢除外; 和

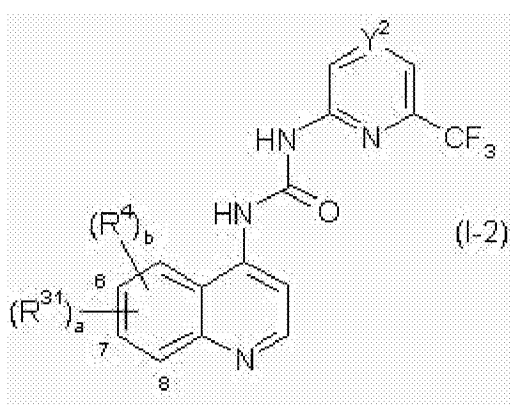
[0230] a 是 0、1 或 2; 和

[0231] b、c 和 d 彼此独立地是 0 或 1, 条件是, b 和 c 中的一个为 1。

[0232] 优选, 如果 b 是 1, 则 a 是 0。

[0233] 在另一个本发明的特别优选实施方案中, 式 I 的化合物是式 I-2 的化合物

[0234]



[0235] 其中

[0236]  $Y^2$  是 N, 或尤其是 CH;

[0237] 如果存在的话,  $R^{31}$  具有上面对  $R^3$  给出的含义之一, 但氢除外, 且优选具有优选的含义之一;

[0238]  $R^4$ 如果存在的话,具有本文给出的含义之一;

[0239] a是0、1或2;

[0240] b是0或1,尤其是0。

[0241] 在式I-2的化合物之中,具体实施方案涉及其中 $Y^2$ 是CH的那些化合物。

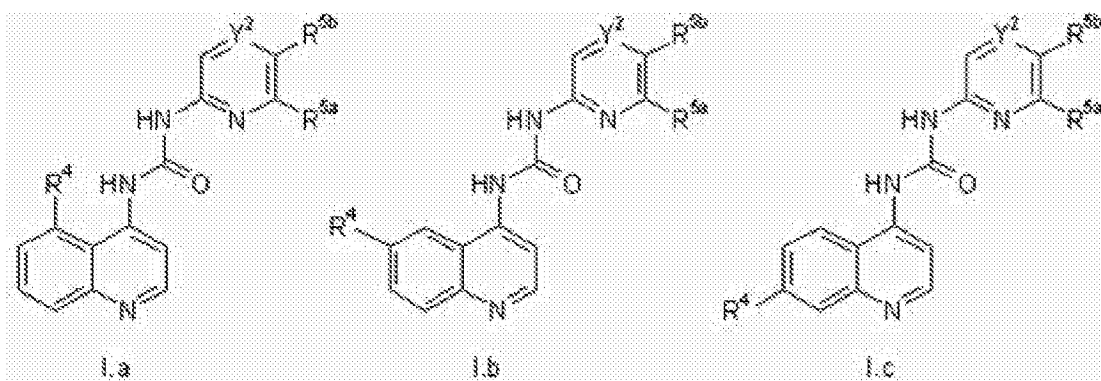
[0242] 在式I-2的化合物之中,具体实施方案涉及其中 $R^{31}$ (如果存在的话)选自卤素、三氟甲基、氰基和甲氧基的那些化合物。

[0243] 如果n是1或2,则 $R^{31}$ 尤其位于式I-2的6、7或8位。

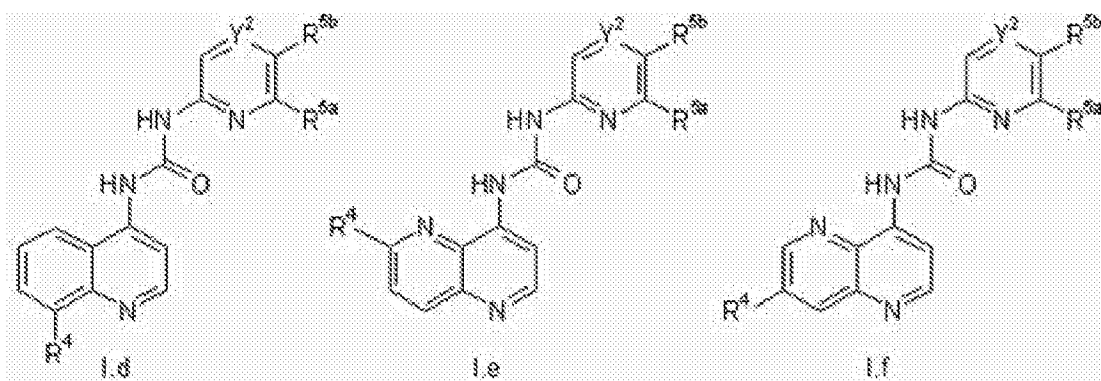
[0244] 在式I-2的化合物之中,具体实施方案涉及其中b是0的那些化合物。然而,如果b是1,则优选 $R^4$ 位于所指示的7位。

[0245] 合适的化合物I是式I.a至I.l的那些化合物、其立体异构体、N-氧化物、前体药物、互变异构体和/或生理学允许的酸加成盐,其中 $Y^2$ 是N或CH, $R^4$ 具有上面所定义的一般或优选含义, $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 和 $R^{3d}$ 是氢,或具有上述对 $R^3$ 给出的一般或优选含义之一, $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 是氢,或具有上述对 $R^5$ 给出的一般或优选含义之一。具体在式I.a至I.l的化合物中, $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 和 $Y^2$ 的特别优选含义如下面所定义。

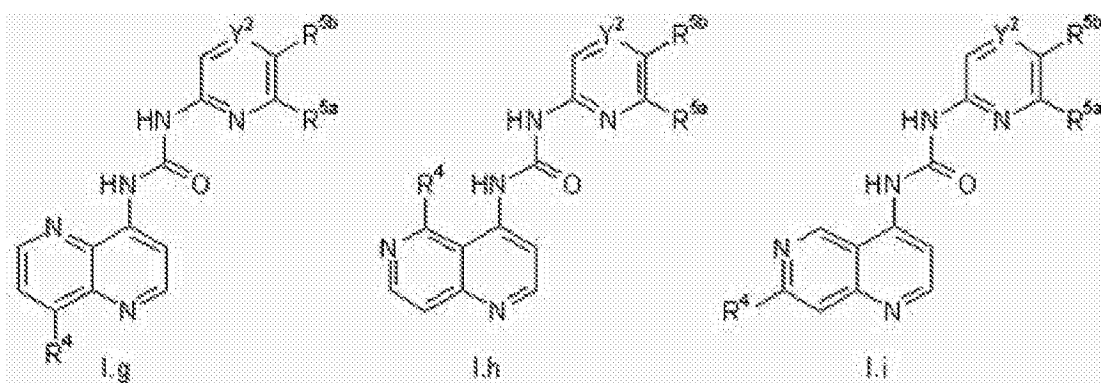
[0246]



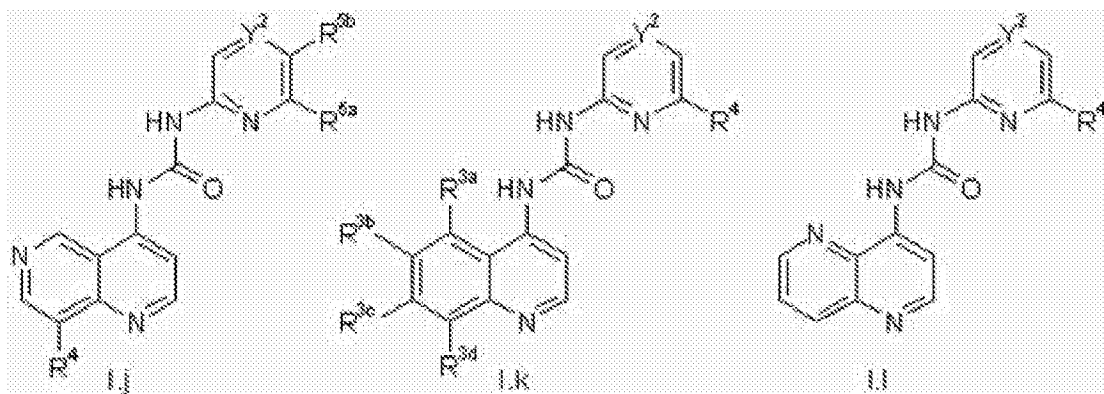
[0247]



[0248]



[0249]



[0250] 式I.a至I.l所代表的优选化合物的例子是在下面表1至418中汇编的个别化合物,其中变量 $R^4$ 具有表A的一行所给出的含义。此外,独立于其中提到它们的组合,表中对个别变量所提及的含义是它们本身,是所述取代基的特别优选的实施方案。

[0251] 表1

[0252] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0253] 表2

[0254] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{5a}$ 是F, $R^{5b}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0255] 表3

[0256] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{5a}$ 是Cl, $R^{5b}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0257] 表4

[0258] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{5a}$ 是Br, $R^{5b}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0259] 表5

[0260] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{5a}$ 是 $CH_3$ , $R^{5b}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0261] 表6

[0262] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{5a}$ 是 $CF_3$ , $R^{5b}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0263] 表7

[0264] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{5a}$ 是 $OCH_3$ , $R^{5b}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0265] 表8

[0266] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{5a}$ 是 $OCF_3$ , $R^{5b}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0267] 表9

[0268] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{5a}$ 是环丙基, $R^{5b}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0269] 表10

[0270] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{5a}$ 是H, $R^{5b}$ 是F,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0271] 表11

[0272] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{5a}$ 是H, $R^{5b}$ 是Cl,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0273] 表12

[0274] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{5a}$ 是H, $R^{5b}$ 是Br,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0275] 表13

[0276] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{5a}$ 是H, $R^{5b}$ 是 $CH_3$ ,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0277] 表14

[0278] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{5a}$ 是H, $R^{5b}$ 是 $CF_3$ ,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0279] 表15

[0280] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{5a}$ 是H, $R^{5b}$ 是 $OCH_3$ ,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0281] 表16

[0282] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{5a}$ 是H, $R^{5b}$ 是 $OCF_3$ ,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0283] 表17

[0284] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{5a}$ 是H, $R^{5b}$ 是环丙基,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0285] 表18

[0286] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是N, $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0287] 表19

[0288] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是N, $R^{5a}$ 是F, $R^{5b}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0289] 表20

[0290] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是N, $R^{5a}$ 是Cl, $R^{5b}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0291] 表21

[0292] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是N, $R^{5a}$ 是Br, $R^{5b}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0293] 表22

[0294] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是N, $R^{5a}$ 是 $CH_3$ , $R^{5b}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0295] 表23

[0296] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是N, $R^{5a}$ 是 $CF_3$ , $R^{5b}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0297] 表24

[0298] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是N, $R^{5a}$ 是 $OCH_3$ , $R^{5b}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0299] 表25

[0300] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是N, $R^{5a}$ 是 $OCF_3$ , $R^{5b}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0301] 表26

[0302] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是N, $R^{5a}$ 是环丙基, $R^{5b}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0303] 表27

[0304] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是N, $R^{5a}$ 是H, $R^{5b}$ 是F,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0305] 表28

[0306] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是N, $R^{5a}$ 是H, $R^{5b}$ 是Cl,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0307] 表29

[0308] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是N, $R^{5a}$ 是H, $R^{5b}$ 是Br,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0309] 表30

[0310] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是N, $R^{5a}$ 是H, $R^{5b}$ 是 $CH_3$ ,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0311] 表31

[0312] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是N, $R^{5a}$ 是H, $R^{5b}$ 是 $CF_3$ ,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0313] 表32

[0314] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是N, $R^{5a}$ 是H, $R^{5b}$ 是 $OCH_3$ ,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0315] 表33

[0316] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是N, $R^{5a}$ 是H, $R^{5b}$ 是 $OCF_3$ ,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0317] 表34

[0318] 式I.a的化合物,其中 $Y^2$ 是N, $R^{5a}$ 是H, $R^{5b}$ 是环丙基,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0319] 表35至68

[0320] 式I.b的化合物,其中 $Y^2$ 、 $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 的组合如表1至34所定义,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0321] 表69至102

[0322] 式I.c的化合物,其中 $Y^2$ 、 $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 的组合如表1至34所定义,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0323] 表103至136

[0324] 式I.d的化合物,其中 $Y^2$ 、 $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 的组合如表1至34所定义,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0325] 表137至170

[0326] 式I.e的化合物,其中 $Y^2$ 、 $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 的组合如表1至34所定义,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0327] 表171至204

[0328] 式I.f的化合物,其中 $Y^2$ 、 $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 的组合如表1至34所定义,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0329] 表205至238

[0330] 式I.g的化合物,其中 $Y^2$ 、 $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 的组合如表1至34所定义,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0331] 表239至272

[0332] 式I.h的化合物,其中 $Y^2$ 、 $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 的组合如表1至34所定义,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0333] 表273至306

[0334] 式I.i的化合物,其中 $Y^2$ 、 $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 的组合如表1至34所定义,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0335] 表307至340

[0336] 式I.j的化合物,其中 $Y^2$ 、 $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 的组合如表1至34所定义,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0337] 表341

[0338] 式I.k的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 和 $R^{3d}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0339] 表342

[0340] 式I.k的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{3a}$ 是F, $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 和 $R^{3d}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0341] 表343

[0342] 式I.k的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{3a}$ 是Cl, $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 和 $R^{3d}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0343] 表344

[0344] 式I.k的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{3a}$ 是Br, $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 和 $R^{3d}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0345] 表345

[0346] 式I.k的化合物,其中 $Y^2$ 是CH, $R^{3a}$ 是CH<sub>3</sub>, $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 和 $R^{3d}$ 是H,并且对于一个化合物, $R^4$ 在每种情况下对应于表A的一行。

[0347] 表346

[0348] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3a</sup>是CF<sub>3</sub>,R<sup>3b</sup>、R<sup>3c</sup>和R<sup>3d</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0349] 表347

[0350] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3a</sup>是OCH<sub>3</sub>,R<sup>3b</sup>、R<sup>3c</sup>和R<sup>3d</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0351] 表348

[0352] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3a</sup>是OCF<sub>3</sub>,R<sup>3b</sup>、R<sup>3c</sup>和R<sup>3d</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0353] 表349

[0354] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3a</sup>是环丙基,R<sup>3b</sup>、R<sup>3c</sup>和R<sup>3d</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0355] 表350

[0356] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3b</sup>是F,R<sup>3a</sup>、R<sup>3c</sup>和R<sup>3d</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0357] 表351

[0358] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3b</sup>是Cl,R<sup>3a</sup>、R<sup>3c</sup>和R<sup>3d</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0359] 表352

[0360] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3b</sup>是Br,R<sup>3a</sup>、R<sup>3c</sup>和R<sup>3d</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0361] 表353

[0362] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3b</sup>是CH<sub>3</sub>,R<sup>3a</sup>、R<sup>3c</sup>和R<sup>3d</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0363] 表354

[0364] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3b</sup>是CF<sub>3</sub>,R<sup>3a</sup>、R<sup>3c</sup>和R<sup>3d</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0365] 表355

[0366] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3b</sup>是OCH<sub>3</sub>,R<sup>3a</sup>、R<sup>3c</sup>和R<sup>3d</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0367] 表356

[0368] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3b</sup>是OCF<sub>3</sub>,R<sup>3a</sup>、R<sup>3c</sup>和R<sup>3d</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0369] 表357

[0370] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3b</sup>是环丙基,R<sup>3a</sup>、R<sup>3c</sup>和R<sup>3d</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0371] 表358

[0372] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3c</sup>是F,R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>和R<sup>3d</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0373] 表359

[0374] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3c</sup>是Cl,R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>和R<sup>3d</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0375] 表360

[0376] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3c</sup>是Br,R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>和R<sup>3d</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0377] 表361

[0378] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3c</sup>是CH<sub>3</sub>,R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>和R<sup>3d</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0379] 表362

[0380] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3c</sup>是CF<sub>3</sub>,R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>和R<sup>3d</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0381] 表363

[0382] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3c</sup>是OCH<sub>3</sub>,R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>和R<sup>3d</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0383] 表364

[0384] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3c</sup>是OCF<sub>3</sub>,R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>和R<sup>3d</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0385] 表365

[0386] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3c</sup>是环丙基,R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>和R<sup>3d</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0387] 表366

[0388] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3d</sup>是F,R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>和R<sup>3c</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0389] 表367

[0390] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3d</sup>是Cl,R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>和R<sup>3c</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0391] 表368

[0392] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3d</sup>是Br,R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>和R<sup>3c</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0393] 表369

[0394] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3d</sup>是CH<sub>3</sub>,R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>和R<sup>3c</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0395] 表370

[0396] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3d</sup>是CF<sub>3</sub>,R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>和R<sup>3c</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0397] 表371

[0398] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3d</sup>是OCH<sub>3</sub>,R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>和R<sup>3c</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0399] 表372

[0400] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3d</sup>是OCF<sub>3</sub>,R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>和R<sup>3c</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0401] 表373

[0402] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3d</sup>是环丙基,R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>和R<sup>3c</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0403] 表374

[0404] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3b</sup>是CH<sub>3</sub>,R<sup>3d</sup>是Cl,R<sup>3a</sup>和R<sup>3c</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0405] 表375

[0406] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3b</sup>是Cl,R<sup>3d</sup>是Cl,R<sup>3a</sup>和R<sup>3c</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0407] 表376

[0408] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3b</sup>是F,R<sup>3d</sup>是F,R<sup>3a</sup>和R<sup>3c</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0409] 表377

[0410] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3b</sup>是OCH<sub>3</sub>,R<sup>3d</sup>是F,R<sup>3a</sup>和R<sup>3c</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0411] 表378

[0412] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,R<sup>3a</sup>是F,R<sup>3d</sup>是F,R<sup>3b</sup>和R<sup>3c</sup>是H,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0413] 表379至416

[0414] 式I.k的化合物,其中Y<sup>2</sup>是N,R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>3c</sup>和R<sup>3d</sup>的组合如表341至378所定义,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0415] 表417

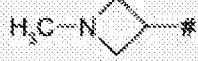
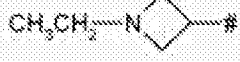
[0416] 式I.1的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

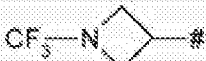
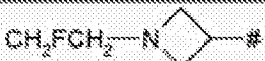
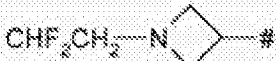
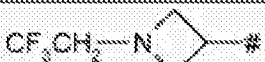
[0417] 表418

[0418] 式I.1的化合物,其中Y<sup>2</sup>是N,并且对于一个化合物,R<sup>4</sup>在每种情况下对应于表A的一行。

[0419] 表A

[0420]

| No. | R <sup>4</sup>                                                                    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|
| A-1 |  |
| A-2 |  |
| A-3 |  |
| A-4 |  |

| No. | R <sup>4</sup>                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A-5 |  |
| A-6 |  |
| A-7 |  |
| A-8 |  |

[0421]

| No.  | R <sup>4</sup> | No.  | R <sup>4</sup> |
|------|----------------|------|----------------|
| A-9  |                | A-27 |                |
| A-10 |                | A-28 |                |
| A-11 |                | A-29 |                |
| A-12 |                | A-30 |                |
| A-13 |                | A-31 |                |
| A-14 |                | A-32 |                |
| A-15 |                | A-33 |                |
| A-16 |                | A-34 |                |
| A-17 |                | A-35 |                |
| A-18 |                | A-36 |                |
| A-19 |                | A-37 |                |
| A-20 |                | A-38 |                |
| A-21 |                | A-39 |                |
| A-22 |                | A-40 |                |
| A-23 |                | A-41 |                |
| A-24 |                | A-42 |                |
| A-25 |                | A-43 |                |
| A-26 |                |      |                |

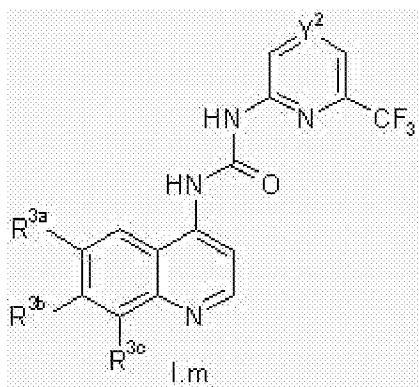
[0422]

| No.  | R <sup>4</sup> | No.  | R <sup>4</sup> |
|------|----------------|------|----------------|
| A-44 |                | A-52 |                |
| A-45 |                | A-53 |                |
| A-46 |                | A-54 |                |
| A-47 |                | A-55 |                |
| A-48 |                | A-56 |                |
| A-49 |                | A-57 |                |
| A-50 |                |      |                |
| A-51 |                |      |                |

[0423] 在上述化合物当中,优选式I.b、I.c、I.k和I.l的化合物。

[0424] 合适的化合物I也是式I.m的化合物、其立体异构体、N-氧化物、前体药物、互变异构体和/或生理学允许的酸加成盐,其中Y<sup>2</sup>是N或CH,R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>和R<sup>3c</sup>具有上述R<sup>3</sup>给出的一般或优选含义之一,并且尤其选自氢,卤素,三氟甲基,氰基和甲氧基。具体地说,在式I.m的化合物中,R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>和R<sup>3c</sup>和Y<sup>2</sup>的尤其优选的含义如下表所定义。

[0425]



[0426] 表417

[0427] 式I.m的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,并且R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>和R<sup>3c</sup>在每种情况下对应于表B的一行。

[0428] 表418

[0429] 式I.m的化合物,其中Y<sup>2</sup>是CH,并且R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>和R<sup>3c</sup>在每种情况下对应于表B的一行。

[0430] 表B

[0431]

| No.  | R <sup>3a</sup>  | R <sup>3b</sup>  | R <sup>3c</sup>  |
|------|------------------|------------------|------------------|
| B-1  | H                | H                | H                |
| B-2  | F                | H                | H                |
| B-3  | H                | F                | H                |
| B-4  | H                | H                | F                |
| B-5  | F                | F                | H                |
| B-6  | F                | H                | F                |
| B-7  | H                | F                | F                |
| B-8  | Cl               | H                | H                |
| B-9  | H                | Cl               | H                |
| B-10 | H                | H                | Cl               |
| B-11 | Cl               | Cl               | H                |
| B-12 | Cl               | H                | Cl               |
| B-13 | H                | Cl               | Cl               |
| B-14 | Br               | H                | H                |
| B-15 | H                | Br               | H                |
| B-16 | H                | H                | Br               |
| B-17 | I                | H                | H                |
| B-18 | H                | I                | H                |
| B-19 | H                | H                | I                |
| B-20 | CF <sub>3</sub>  | H                | H                |
| B-21 | H                | CF <sub>3</sub>  | H                |
| B-22 | H                | H                | CF <sub>3</sub>  |
| B-23 | CF <sub>3</sub>  | CF <sub>3</sub>  | H                |
| B-24 | CF <sub>3</sub>  | H                | CF <sub>3</sub>  |
| B-25 | H                | CF <sub>3</sub>  | CF <sub>3</sub>  |
| B-26 | OCH <sub>3</sub> | H                | H                |
| B-27 | H                | OCH <sub>3</sub> | H                |
| B-28 | H                | H                | OCH <sub>3</sub> |
| B-29 | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | H                |
| B-30 | OCH <sub>3</sub> | H                | OCH <sub>3</sub> |

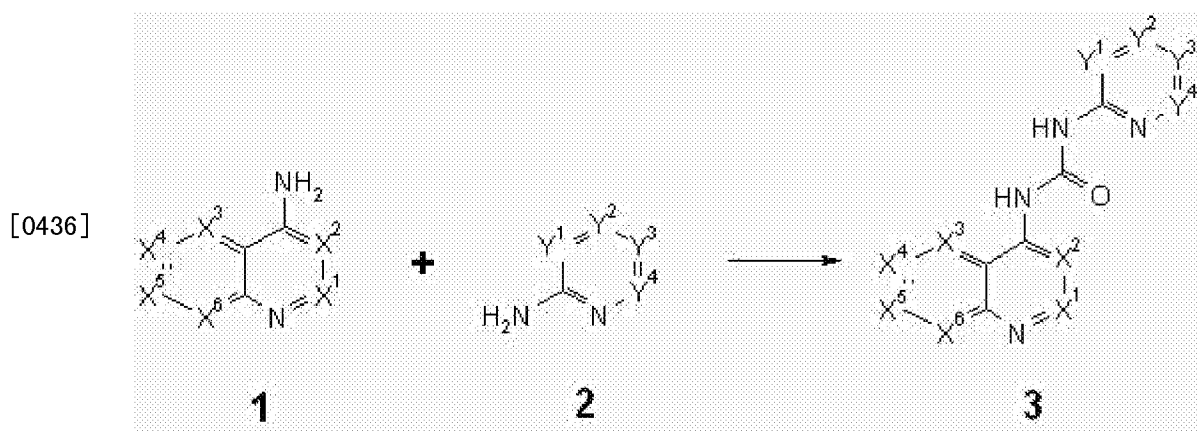
[0432]

| No.  | R <sup>3a</sup> | R <sup>3b</sup>  | R <sup>3c</sup>  |
|------|-----------------|------------------|------------------|
| B-31 | H               | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> |
| B-32 | CN              | H                | H                |
| B-33 | H               | CN               | H                |
| B-34 | H               | H                | CN               |
| B-35 | H               | H                | I                |

[0433] 本发明的化合物可以用技术人员熟悉的类似的常规技术来制备。尤其是,式I的化合物可以按照下列反应路线制备,其中变量(如果不另外说明)如上所述,Z表示卤素原子,尤其是Br或I。

[0434] 化合物I,其中A是NR<sup>b</sup>,可以如反应路线1至4和6至8所述来制备。

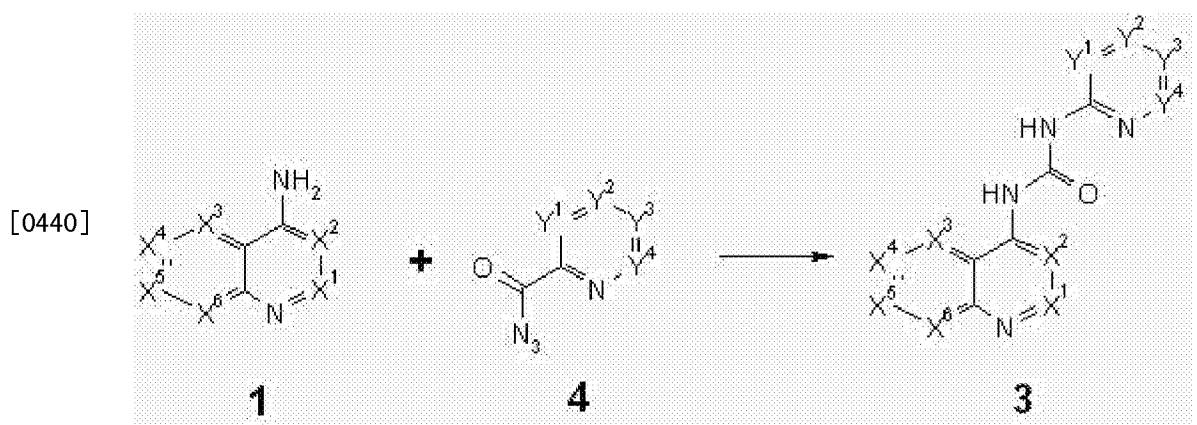
[0435] 反应路线1:



[0437] 在三光气(或光气或其它同等试剂)以及非烷基化碱(例如,三乙胺)的存在下,可以使双环胺1与胺2反应。反应是在合适溶剂例如甲苯或N,N-二甲基甲酰胺的存在下进行的。通常在-30至50℃的温度下进行该反应,得到通式3的取代的脒。

[0438] 通式3的二取代的脒化合物还可以按照反应路线2描述的途径来制备。

[0439] 反应路线2:

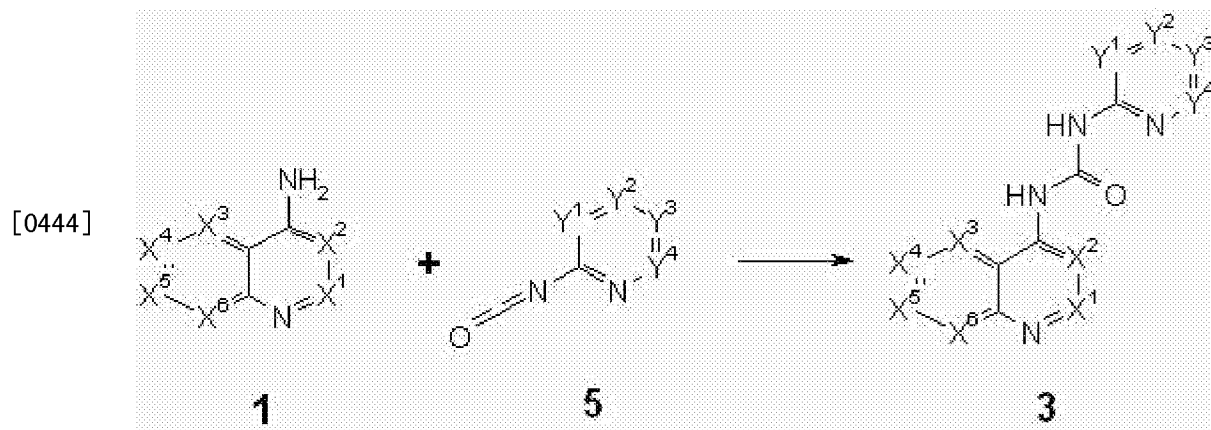


[0441] 胺1与酰基叠氮4(按照有机化学的标准方法,相应的酰基卤与金属叠氮化物盐反应来制备)反应,将胺1酰化,得到通式3的二取代的脒。反应是在合适溶剂例如甲苯或N,N-二甲基甲酰胺的存在下进行的。反应通常在20-120℃的温度下进行。在下面文章中描述了

这种转化(被称为Curtius重排)的其它条件:Journal of Organic Chemistry, 1986, 51, 3007 & 5123; Journal of Organic Chemistry, 1987, 52, 4875; Tetrahedron Letters, 1984, 25, 3515; 和 Organic Reactions, 1947, 3, 337。

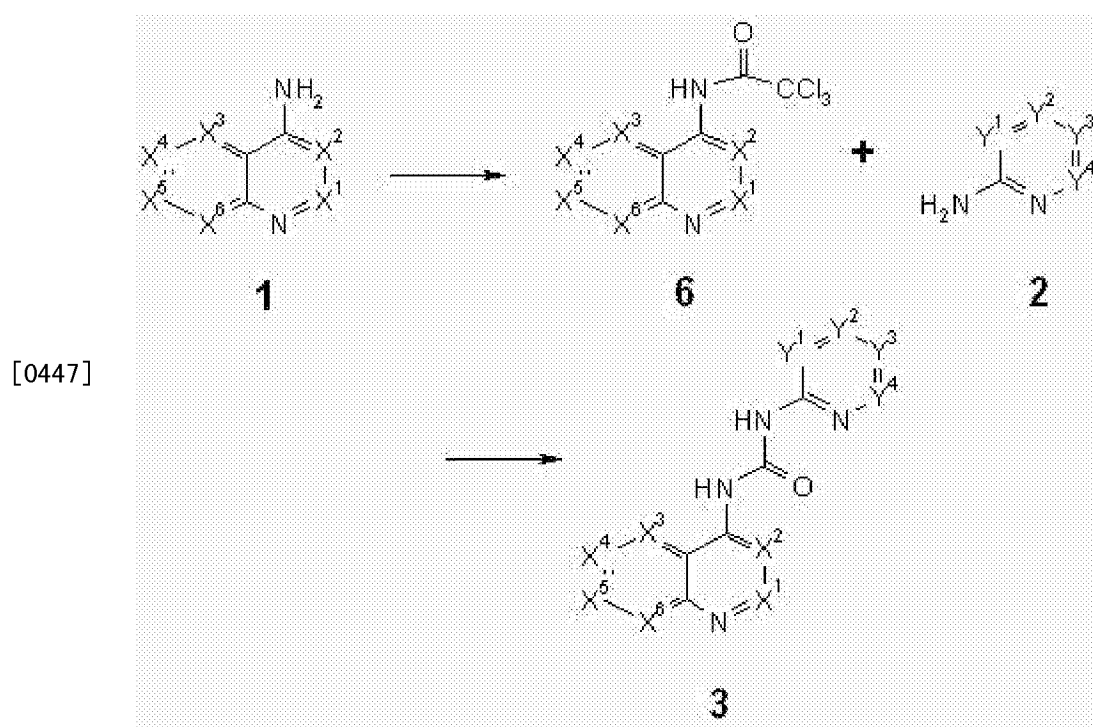
[0442] 通式3的二取代的脲化合物还可以按照反应路线3描述的途径来制备。

[0443] 反应路线3:



[0445] 胺1与异氰酸酯5的反应,将胺1酰化,得到通式3的二取代的脲。反应是在合适溶剂例如甲苯或N,N-二甲基甲酰胺的存在下进行的。反应通常在20-120℃的温度下进行。

[0446] 反应路线4:



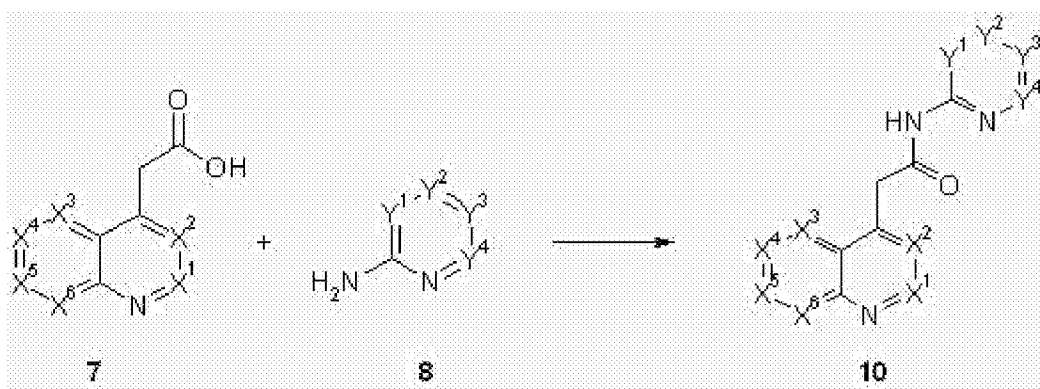
[0448] 双环胺1与三氯乙酰氯反应,转变为三氯乙酰胺6。反应是在合适溶剂例如甲苯或N,N-二甲基甲酰胺的存在下进行的。反应通常在20-120℃的温度下进行。可以使三氯乙酰胺6与胺2反应,得到通式3的取代的脲。

[0449] 化合物I,其中R<sup>B</sup>和/或R<sup>I</sup>不是H,可以通过化合物3的N-烷基化来制备。

[0450] 化合物I,其中A是CH<sub>2</sub>,可以如反应路线5至8所述来制备。

[0451] 反应路线5:

[0452]



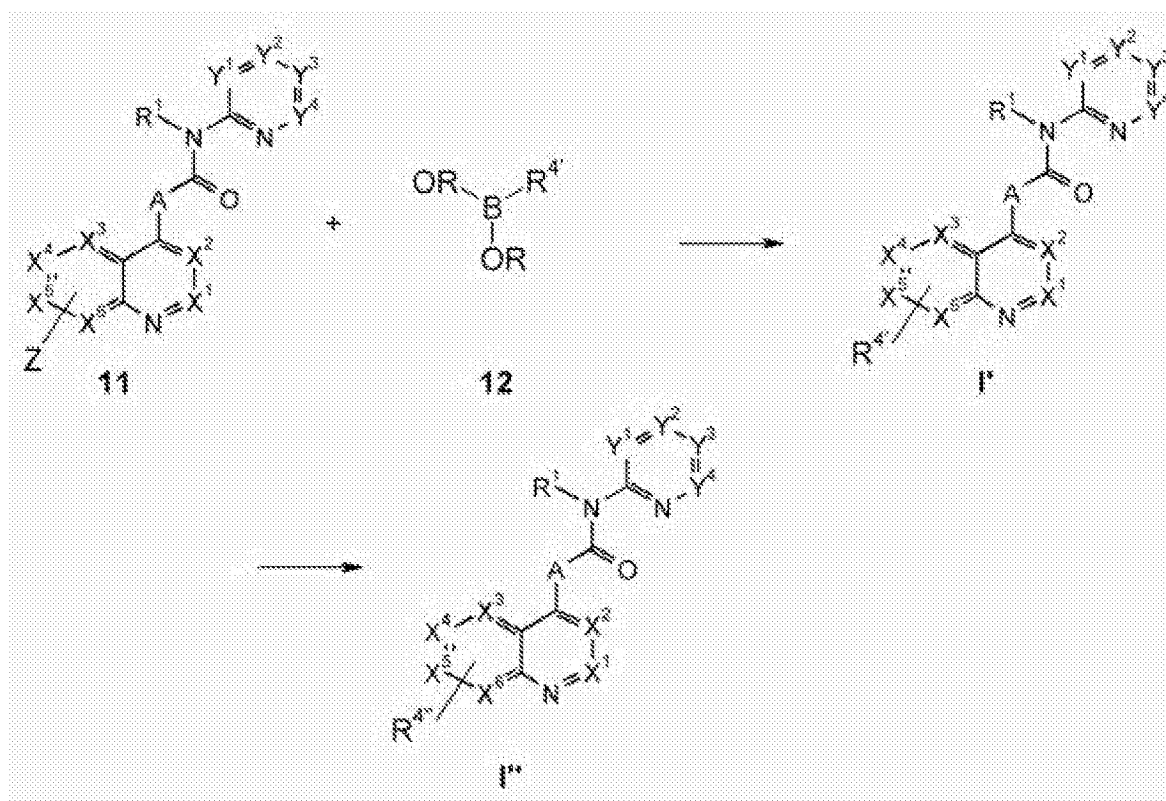
[0453] 使用本领域技术人员所熟知的标准酰胺形成条件,羧酸**7**与胺**8**反应,可以转变为酰胺**10**。反应是在合适溶剂例二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺或THF的存在下进行的。反应通常在20至120℃的温度下进行。使用偶合试剂,例如HOBt或羰基二咪唑。

[0454] 可以类似地制备化合物**I**,其中A是CR<sup>A1</sup>R<sup>A2</sup>。

[0455] 可以如下列反应路线所示,引入基团R<sup>4</sup>。

[0456] 反应路线6

[0457]

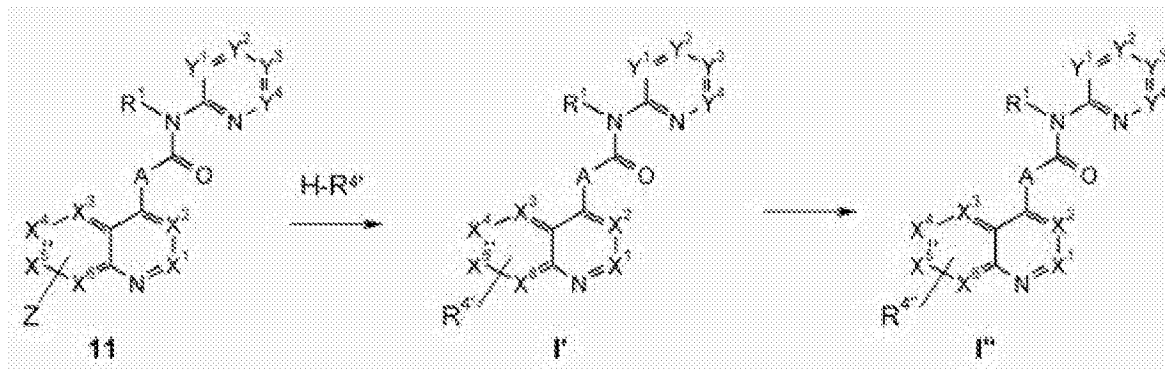


[0458] 通过**11**与合适取代的硼酸(R=H)或酯(R≠H)**12**的Suzuki偶合,可以完成合适位置的卤素Z的取代反应,其中R<sup>4'</sup>是C—键合的部分(C=C)不饱和的单环3、4、5、6或7元杂环,该杂环含有1、2或3个选自O、N、S、NO、SO和SO<sub>2</sub>的杂原子或含有杂原子的基团作为环成员,其中该杂环任选携带1、2或3个C—或N—键合的取代基R<sup>8</sup>,其中该环在α-位(相对于硼原子的连接点)具有C=C键(以使该C=C双键是与B键合的乙烯键),得到通用结构**I'**的取代产物。在溶剂例如DMF中,在碱(例如Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)的存在下,使用催化剂,例如四(三苯基膦)钯(0),该取代可以通过钯介导的偶合反应来进行。在催化剂(例如,Pd/碳)的存在下,在氢气的存在下,可以将

不饱和化合物I'还原成饱和产物I'',其中R<sup>4'</sup>是C-键合的饱和单环3、4、5、6或7元杂环,该杂环含有1、2或3个选自O、N、S、NO、SO和SO<sub>2</sub>的杂原子或含有杂原子的基团作为环成员,其中该杂环任选携带1、2或3个C-或N-键合的取代基R<sup>8</sup>。

[0459] 反应路线7:

[0460]



[0461] 还可以如下完成类似的顺序:在Heck偶合反应中,11与部分不饱和的 $H-R^{4'}$ 反应,得到通用结构I'的取代的产物,随后可以将其还原成所描述的饱和产物I''。

[0462] 反应路线6和7中的起始化合物11可以如下获得:在反应路线1至5的反应中,使用在目标位置携带卤素原子Z的化合物1或7。

[0463] 反应路线8

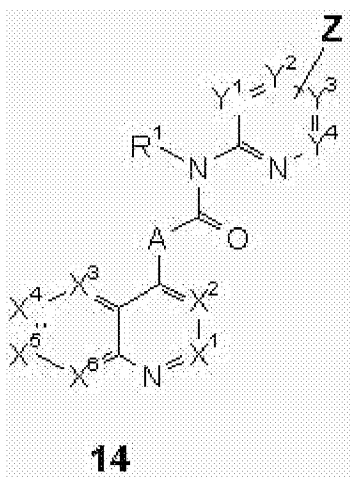
[0464]



[0465] 此外,在烷基化反应中,可以引入基团R<sup>4</sup>,例如,在Friedel-Crafts烷基化的反应条件下,化合物13与化合物 $Z-R^4$ 反应,其中Z是卤素原子,尤其是Cl或Br。合适的路易斯酸是,例如, $AlCl_3$ ,  $FeCl_3$ ,  $SbCl_5$ ,  $SnCl_4$ ,  $BF_3$ ,  $TiCl_4$ 和 $ZnCl_2$ 。

[0466] 化合物I,其中R<sup>4</sup>与含有Y<sup>1</sup>至Y<sup>4</sup>作为环成员的环键合,可以从化合物14(其中Z是卤素原子,尤其是Br或I)起始,按照与反应路线6至8所示反应类似的反应来制备。

[0467]



[0468] 化合物14可以如下制备:在反应路线1至5的反应中,使用在目标位置携带卤素原子Z的起始化合物2、4、5或8。

[0469] 如果不另外表明,上述反应通常在溶剂中、在室温和所使用的溶剂的沸点之间的温度下进行。或者,可以使用微波(已经证明其是有价值的),将反应需要的活化能引入到反应混合物中,尤其是在过渡金属催化的反应的情况下(关于使用微波的反应,参见Tetrahedron 2001,57,p. 9199 ff. p. 9225 ff.,另外在常规方式下,参见“Microwaves in Organic Synthesis”,AndréLoupy(Ed.),Wiley-VCH 2002)。

[0470] 可以用常规方式制备化合物I的酸加成盐:将游离碱与相应的酸混合,如果合适的话,在有机溶剂的溶液中混合,例如低级醇,例如甲醇、乙醇或丙醇,醚,例如甲基叔丁基醚或二异丙醚,酮,例如丙酮或甲基乙基酮,或酯,例如乙酸乙酯。

[0471] 本发明还涉及上述式I的化合物,在该化合物中,至少一个原子被其稳定的非放射性的同位素替代(例如,氢被氘替代, $^{12}\text{C}$ 被 $^{13}\text{C}$ 替代, $^{14}\text{N}$ 被 $^{15}\text{N}$ 替代, $^{16}\text{O}$ 被 $^{18}\text{O}$ 替代),优选,其中至少一个氢原子被氘原子替代。

[0472] 当然,与天然存在的并由此不论以何种方式存在于化合物I中的同位素相比,按照本发明的化合物含有更多的相应的同位素。

[0473] 稳定同位素(例如,氘, $^{13}\text{C}$ , $^{15}\text{N}$ , $^{18}\text{O}$ )是非放射性同位素,与相应原子的正常丰度的同位素相比,其含有一个额外的中子。在药物研究中,已经使用氘化合物,通过评价非氘化母体化合物的作用机理和代谢途径,研究化合物的体内代谢归宿(Blake等人J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391(1975))。因为体内给予患者的活性化合物或者因为自母体化合物产生的代谢物经证明是毒性的或致癌的,因此这种代谢研究在安全有效的治疗药物的设计方面是很重要的(Foster等人,Advances in Drug Research Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato等人,J. Labelled Comp. Radiopharmaceut., 36(10):927-932(1995); Kushner等人,Can. J. Physiol. Pharmacol., 77, 79-88(1999))。

[0474] 结合重原子,尤其用氘替代氢,可以得到同位素效应,这种效应可以改变药物的药物动力学。如果标记物位于分子的代谢惰性位置,这种效果一般是轻微的。

[0475] 用稳定同位素标记药物,可以改变它的理化性质,例如 $\text{pK}_a$ 和脂质溶解性。这些改变可以影响药物通过身体时的各个阶段的最终结果。可以改变吸收、分配、代谢或排出。吸收和分配是主要取决于分子大小和物质的亲油性的过程。如果同位素替代影响配体-受体相互作用所涉及的区域,这些效果和改变可以影响药物分子的药效响应。

[0476] 如果在该过程中与氘原子的化学键断裂是速率限制步骤,药物代谢可以产生大量的同位素效应。尽管稳定同位素标记的分子的一些物理性能不同于未标记的分子的物理性能,但化学和生物学特性是相同的,一个重要的不同之处是:由于重同位素的质量增加,该重同位素和另一个原子的键比轻同位素和该原子之间的相同键更强。在这种键的断裂是速率限制步骤的任何反应中,由于“动力学同位素效应”(kinetic isotope effect),带有重同位素的分子的反应进行较慢。与类似的涉及断裂C—H键的反应相比,与断裂C—D键有关的反应减慢最高达700%。如果C—D键不涉及产生代谢物的任何步骤,则不会有任何改变药物性能的效果。如果氘位于涉及药物代谢的位点,则只有当断裂C—D键是速率限制步骤时,才能观察到同位素效应。有证据说明,只要出现脂肪族C—H键的断裂(一般通过混合功能氧化酶(mixed-function oxidase)催化的氧化),氘替代氢将会产生可观察到的同位素效应。同样重要的是,应该理解,在代谢位点结合氘,可以使它的速率减缓至某个点,在该点,通过攻击没有被氘取代的碳原子而产生的另一种代谢物变成主要途径,这种过程被称为“代谢转换”(metabolic switching)。

[0477] 此外,在所有年龄的健康人中,包括新生儿和孕妇中使用氘示踪物,例如氘标记的药物和药剂,和在某些情况下,重复的好几千毫克的重水剂量,没有报道发生事故(例如, Pons G 和 Rey E, *Pediatrics* 1999 104: 633; Coward W A等人, *Lancet* 1979 7: 13; Schwarcz H P, *Control. Clin. Trials* 1984 5(4 Suppl): 573; Rodewald L E等人, *J. Pediatr.* 1989 114: 885; Butte N F等人 *Br. J. Nutr.* 1991 65: 3; MacLennan A H等人 *Am. J. Obstet Gynecol.* 1981 139: 948)。由此,很明显,例如,在代谢本发明的化合物期间释放的任何氘不会造成任何健康危险。

[0478] 氢在哺乳动物中的重量百分数(大约9%)和氘的天然丰度(大约0.015%)表明,70千克的人通常含有接近一克的氘。此外,在哺乳动物中,包括啮齿类和狗,已经用氘替代最高达大约15%的正常氢,并且保持了几天至数周的时间,观察到的副作用极小(Czajka D M 和 Finkel A J, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960 84: 770; Thomson J F, *Ann. New York Acad. Sci.* 1960 84: 736; Czajka D M等人, *Am. J. Physiol.* 1961 201: 357)。在动物中,高氘浓度,一般超过20%,可以出现毒性。然而,在人体液中,用氘急性替代高达15%–23%的氢,发现没有导致毒性(Blagojevic N等人, "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G 和 Harling O Eds. 1994. *Advanced Medical Publishing, Madison Wis.* pp.125–134; *Diabetes Metab.* 23: 251 (1997))。

[0479] 如果增加上面化合物中的氘的存在数量高于它的天然丰度,则被称作富集或氘富集。富集数量的例子包括:大约0.5,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12,16,21,25,29,33,37,42,46,50,54,58,63,67,71,75,79,84,88,92,96至大约100 mol%。

[0480] 具体有机化合物所存在的氢与氘交换的能力不同。某些氢原子在生理条件下容易交换,如果被氘原子替代,人们期望,将它们给予患者之后,容易交换为质子。在含氘酸例如D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/D<sub>2</sub>O的作用下,某些氢原子可以交换成氘原子。或者,在本发明化合物的合成期间,氘原子可以以各种组合形式被结合。某些氢原子不容易交换成氘原子。然而,在本发明化合物的构成期间,通过利用氘化起始原料或中间体,可以在其余位置结合氘原子。

[0481] 可以使用文献中所描述的已知方法,制备本发明的氘化和氘富集的化合物。使用

合成本文所描述化合物的相应的氘化和任选含有其它同位素的试剂和/或中间体,或使用本领域向化学结构中引入同位素原子的标准合成方案,可以进行这种方法。例如,有关的方法和中间体公开在下列中:Lizondo, J等人,Drugs Fut, 21(11), 1116(1996); Brickner, S J等人,J Med Chem, 39(3), 673(1996); Mallesham, B等人,Org Lett, 5(7), 963(2003); PCT专利申请公开W01997010223, W02005099353, W01995007271, W02006008754; 美国专利7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; 和美国专利申请公开No.20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; 20090082471,本文以引证的方式结合这些方法。

[0482] 本发明进一步涉及包含至少一种式I化合物、其立体异构体、前体药物、互变异构体和/或生理学允许的酸加成盐和任选至少一种生理学可接受的载体和/或辅料的药物组合物。

[0483] 本发明还涉及式I的化合物或其立体异构体、N-氧化物、前体药物、互变异构体或生理学允许的酸加成盐,用作药物,并且涉及式I的化合物或其立体异构体、N-氧化物、前体药物、互变异构体或生理学允许的酸加成盐,用于治疗医学病症,这种医学病症对调节(优选,抑制)糖原合酶激酶3 $\beta$ 的活性的化合物的治疗敏感。

[0484] 本发明还涉及式I的化合物或其立体异构体、前体药物、互变异构体或生理学允许的酸加成盐用于制备药物的用途,该药物用于治疗对调节(优选抑制)糖原合酶激酶3 $\beta$ 活性的化合物的治疗敏感的病症。

[0485] 此外,本发明涉及治疗对调节糖原合酶激酶3 $\beta$ 活性的化合物的治疗敏感的医学病症的方法,所述方法包括:给予需要其的患者有效量的至少一种式I的化合物或其立体异构体、前体药物、互变异构体或生理学容许的酸加成盐或上述药物组合物。

[0486] 按照本发明的式I的化合物,以及其立体异构体、互变异构体、前体药物和生理学允许的酸加成盐,能够调节糖原合酶激酶3 $\beta$ 的活性。尤其是,式I的化合物,以及其立体异构体、互变异构体、前体药物和生理学允许的酸加成盐,对糖原合酶激酶3 $\beta$ 具有抑制活性。在式I的化合物之中,优选那些可以以低浓度获得有效抑制的化合物。尤其是,优选的式I的化合物是可以在IC<sub>50</sub><1 $\mu$ Mol的水平下来抑制糖原合酶激酶3 $\beta$ 的化合物,更优选在IC<sub>50</sub><0.5 $\mu$ Mol的水平下,尤其优选在IC<sub>50</sub><0.2 $\mu$ Mol的水平下,最优选在IC<sub>50</sub><0.1 $\mu$ Mol的水平下。

[0487] 因此,按照本发明的式I的化合物、它们的立体异构体、互变异构体、它们的前体药物和它们的生理学允许的酸加成盐,可有效用于治疗对调节糖原合酶激酶3 $\beta$ 活性的化合物的治疗敏感的医学病症。如上所述,异常GSK - 3 $\beta$ 活性所引起的、并由此可以通过提供式I化合物、其立体异构体、互变异构体、前体药物和/或生理学允许的酸加成盐来治疗的疾病,尤其包括神经变性疾病,例如,阿尔茨海默氏病。此外,本发明的化合物还可用于治疗神经变性疾病,例如,痴呆的行为精神病学症状,帕金森氏症,Tau病变(例如前颞顶痴呆,皮质基底核退化症,皮克氏病,渐进性的核上麻痹,嗜银性脑疾病)及其它痴呆(包括血管性痴呆);急性中风及其它外伤性的损伤;脑血管意外(例如年龄相关的黄斑变性);脑和脊髓创伤;周围神经病;双相性精神障碍,视网膜病和青光眼。此外,本发明的化合物还可用于治疗精神分裂症。本发明的化合物还可用于治疗疼痛。

[0488] 可以通过提供式I的化合物、其立体异构体、互变异构体、前体药物和/或生理学允

许的酸加成盐来治疗的疾病,还包括炎症性的疾病,例如,类风湿性关节炎和骨关节炎。

[0489] 在本发明的含义范围之内,治疗还包括预防性治疗(预防),尤其是复发预防或阶段预防,以及急性或慢性病症、症状和/或机能失调的治疗。可以针对症状进行定向治疗,例如,抑制症状。可以是短期进行的治疗、中期定向治疗或可以是长期治疗,例如,在维持治疗的背景下。

[0490] 在治疗背景内,式I化合物的按照本发明的用途涉及方法。在该方法中,给予所治疗的个体(优选哺乳动物,尤其是人类、生产性动物或家畜)有效量的通常按照药物和兽用实践来配制的一或多种化合物I、其立体异构体、互变异构体、前体药物或生理学允许的酸加成盐。是否指明适用这种治疗和进行何种形式的治疗,取决于个体情况,并进行医学评价(诊断),应考虑所存在的病症、症状和/或机能失调,形成具体病症、症状和/或机能失调的危险,及其它因素。

[0491] 通常,利用每日单次或重复给药来进行治疗,如果合适的话,与其它活性化合物或含有活性化合物的制剂一起或交替给药,因此,在口服情况下,优选,提供给所治疗个体的日剂量大约0.1至1000 mg/kg体重,或在肠胃外给药的情况下,大约0.1至100 mg/kg体重。

[0492] 本发明还涉及治疗个体的药物组合物,优选哺乳动物,尤其是人类、生产性的动物或家畜。由此,通常以药物组合物的形式给予按照本发明的化合物,药物组合物包含可药用赋形剂以及至少一种按照本发明的化合物一起,如果合适的话,还可以包含其它活性化合物。例如,可以口服、直肠、透皮、皮下、静脉内、肌肉内或鼻内给予这些组合物。

[0493] 合适药制剂的例子是固体药物形式,例如粉末,颗粒,片剂,尤其是膜片剂,锭剂,小袋,扁囊剂,糖衣片,胶囊例如硬明胶胶囊和软明胶胶囊,栓剂或阴道药物形式,半固体药物形式,例如油膏,膏状物,水凝胶,软膏或硬膏剂,以及液体药物形式,例如溶液,乳化液,尤其是水包油乳化液,悬浮液,例如洗剂,注射制剂和输液制剂,和眼药水和耳用形式。植入的释放装置也可以用于给予按照本发明的抑制剂。此外,还可以使用脂质体或微球体。

[0494] 当制备药物组合物时,任选将按照本发明的化合物与一或多种赋形剂混合或用其稀释。赋形剂可以是充当活性化合物的媒介物、载体或介质的固体、半固体或液体物质。

[0495] 合适赋形剂列于专业的药物专题论文中。此外,制剂可以包含药用载体或通常的助剂物质,例如助流剂;湿润剂;乳化和悬浮剂;防腐剂;抗氧化剂;抗刺激剂;螯合剂;涂层助剂;乳化稳定剂;成膜剂;凝胶形成剂;气味掩蔽剂;味道矫正剂;树脂;水状胶质;溶剂;增溶剂;中和剂;扩散促进剂;颜料;季胺化合物;加脂剂和增脂剂(overfatting agents);油膏、膏状物或油类的原料;硅氧烷衍生物;扩散助剂;稳定剂;杀菌剂;栓剂基料;片剂助剂,例如粘合剂,填料,助流剂,崩解剂或涂层;发射剂;干燥剂;遮光剂;增稠剂;石蜡;增塑剂和白色矿物油。在这方面,制剂基于专业的知识,例如在下列中描述的专业知识:Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields], 4<sup>th</sup> edition, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996。

[0496] 下列实施例用来解释本发明,并不是对其进行限制。

## 实施例

[0497] 化合物是通过质子-NMR表征的,在d<sub>6</sub>-二甲亚砜或d-氯仿中,在400 MHz或500 MHz

NMR仪器(Bruker AVANCE)上,或利用质谱表征,通常通过HPLC-MS记录,用快速的梯度,在C18-物质(电喷雾-电离(ESI)模式)上,或用熔点表征。

[0498] 核磁共振光谱特征(NMR)指的是用百万分之一(ppm)表示的化学位移( $\delta$ )。在 $^1\text{H}$ -NMR谱中,位移的相对面积对应于分子中具体功能类型的氢原子的数目。在多重性方面,将位移的性质表示为单峰(s),宽单峰(s. br.),双峰(d),宽双峰(d br.),三重峰(t),宽三重峰(t br.),四重峰(q),五重峰(quint.)和多重峰(m)。

[0499] 缩写:

[0500] DCM:二氯甲烷

[0501] DMSO:二甲亚砜

[0502] DMF:二甲基甲酰胺

[0503] MeOH:甲醇

[0504] AcOH:乙酸

[0505] TFA:三氟乙酸

[0506] RT:室温

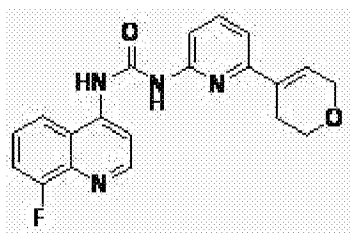
[0507] quant.:定量。

[0508] I. 制备实施例

[0509] 实施例1

[0510] 1-(6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)-3-(8-氟喹啉-4-基)脲

[0511]



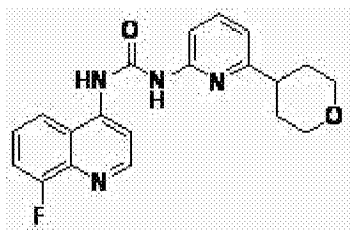
[0512] 在氩气氛中,将1-(8-氟喹啉-4-基)-3-(6-碘吡啶-2-基)脲(250 mg, 0.582 mmol)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(187 mg, 0.873 mmol)、碳酸钠溶液(2M, 1.31 ml, 2.62 mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(68 mg, 0.058 mmol)溶于5 ml DMF中,并将该混合物在80℃、在微波炉中搅拌一小时。蒸干溶剂之后,将得到的残余物用水处理,然后用乙酸乙酯提取该混合物。用硫酸钠干燥合并的有机相之后,过滤溶剂,蒸干,将得到的残余物用柱色谱纯化,得到标题产物(50 mg, 19%)。

[0513]  $^1\text{H}$ -NMR( $d_6$ -DMSO, 400 MHz)  $\delta$  3.32(m, 5H), 3.95(s, 2H), 4.21(s, 2H), 6.65(s, 1H), 7.19(m, 1H), 7.60(m, 4H), 7.78(m, 1H), 8.01(m, 1H), 8.32(s, 1H), 8.80(m, 1H), 9.98(s, 1H), 10.70(s, 1H); MS(APCI+)  $m/z$  365.1(M+H<sup>+</sup>, 100%)。

[0514] 实施例2

[0515] 1-(8-氟喹啉-4-基)-3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)脲

[0516]



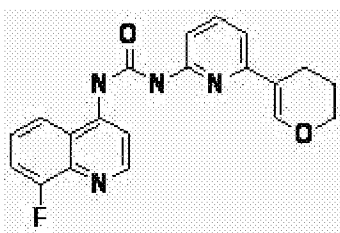
[0517] 在1大气压(atm)氢气氛围中,将1-(6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)-3-(8-氟喹啉-4-基)脲(21 mg,0.058 mmol)和12.3 mg钨/炭的20 ml甲醇溶液与1 ml DMF和1滴AcOH一起搅拌18小时。过滤,蒸干,得到21 mg(99%)目标标题产物。

[0518]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{d}_6\text{-DMSO}$ , 400 MHz) $\delta$  1.15(m, 2H), 1.78(m, 4H), 2.95(m, 1H), 3.95(d, 2H), 6.97(d, 1H), 7.48(br s, 1H), 7.65(m, 2H), 7.75(t, 1H), 8.08(m, 1H), 8.35(d, 1H), 9.82(m, 1H), 10.11(s, 1H); MS(APCI+) $m/z$  367.1( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%)。

[0519] 实施例3

[0520] 1-(6-(3,4-二氢-2H-吡喃-5-基)吡啶-2-基)-3-(8-氟喹啉-4-基)脲

[0521]



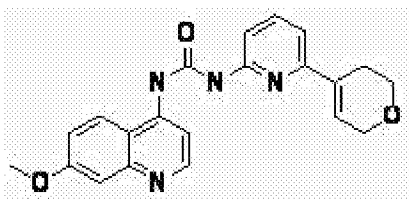
[0522] 利用实施例1所描述的方法来制备。

[0523] MS(APCI+) $m/z$  365.1( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%)。

[0524] 实施例4

[0525] 1-(6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)-3-(7-甲氧基喹啉-4-基)脲

[0526]



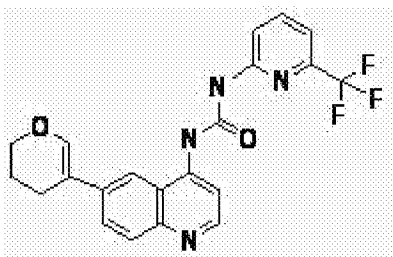
[0527] 利用实施例1所描述的方法来制备。

[0528] MS(APCI+) $m/z$  377.1( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%)。

[0529] 实施例5

[0530] 1-(6-(3,4-二氢-2H-吡喃-5-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲

[0531]



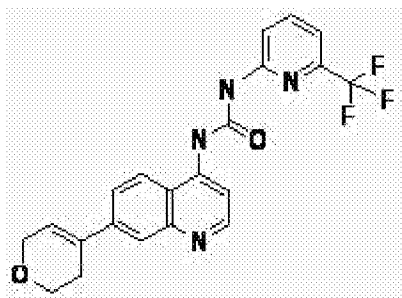
[0532] 利用实施例1所描述的方法来制备。

[0533] MS(APCI+) $m/z$  415.1( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100%)。

[0534] 实施例6

[0535] 1-(7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲

[0536]



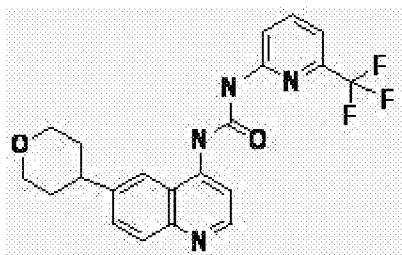
[0537] 利用实施例1所描述的方法来制备。

[0538] MS(APCI+)m/z 415.1(M+H<sup>+</sup>, 100%)。

[0539] 实施例7

[0540] 1-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲

[0541]



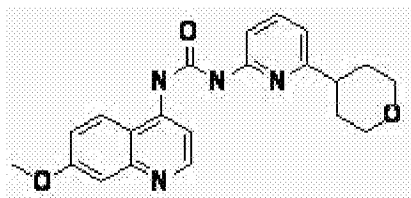
[0542] 利用实施例2所描述的方法来制备。

[0543] MS(APCI+)m/z 417.1(M+H<sup>+</sup>, 100%)。

[0544] 实施例8

[0545] 1-(7-甲氧基喹啉-4-基)-3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)脲

[0546]



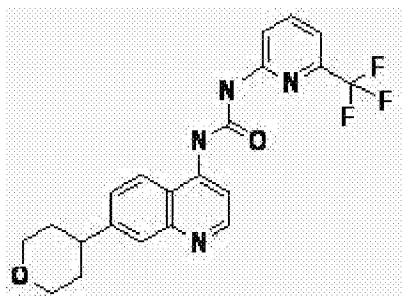
[0547] 利用实施例2所描述的方法来制备。

[0548] MS(APCI+)m/z 379.1(M+H<sup>+</sup>, 100%)。

[0549] 实施例9

[0550] 1-(7-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲

[0551]



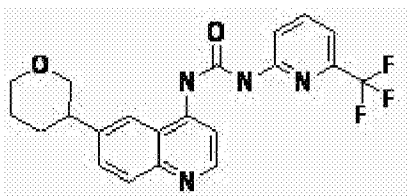
[0552] 利用实施例2所描述的方法来制备。

[0553] MS(APCI+)m/z 417.1(M+H<sup>+</sup>, 100%)。

[0554] 实施例10

[0555] 1-(6-(四氢-2H-吡喃-3-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲

[0556]



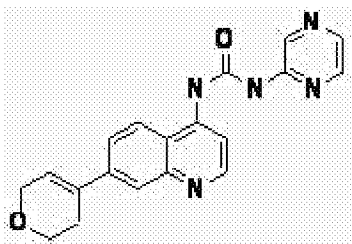
[0557] 利用实施例2所描述的方法来制备。

[0558] MS(APCI+)  $m/z$  417.1 ( $M+H^+$ , 100%)。

[0559] 实施例11

[0560] 1-(7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-4-基)-3-(吡嗪-2-基)脲

[0561]



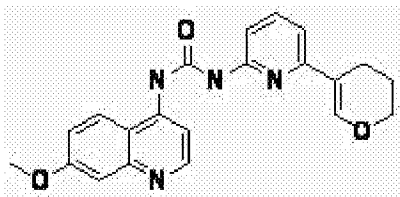
[0562] 利用实施例1所描述的方法来制备。

[0563] MS(APCI+)  $m/z$  348.1 ( $M+H^+$ , 100%)。

[0564] 实施例12

[0565] 1-(6-(3,4-二氢-2H-吡喃-5-基)吡啶-2-基)-3-(7-甲氧基喹啉-4-基)脲

[0566]



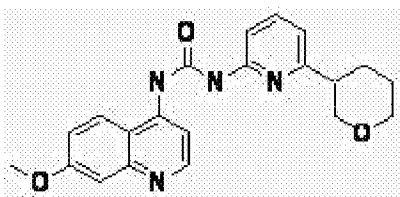
[0567] 利用实施例1所描述的方法来制备。

[0568] MS(APCI+)  $m/z$  377.1 ( $M+H^+$ , 100%)。

[0569] 实施例13

[0570] 1-(7-甲氧基喹啉-4-基)-3-(6-(四氢-2H-吡喃-3-基)吡啶-2-基)脲

[0571]



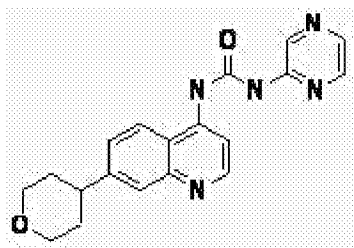
[0572] 利用实施例2所描述的方法来制备。

[0573] MS(APCI+)  $m/z$  379.2 ( $M+H^+$ , 100%)。

[0574] 实施例14

[0575] 1-(吡嗪-2-基)-3-(7-(四氢-2H-吡喃-4-基)喹啉-4-基)脲

[0576]



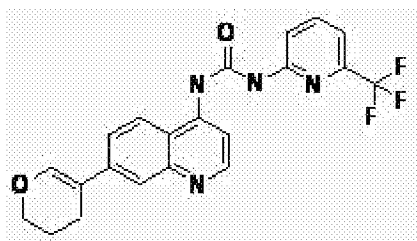
[0577] 利用实施例2所描述的方法来制备。

[0578] MS(APCI+) $m/z$  350.2( $M+H^+$ , 100%)。

[0579] 实施例15

[0580] 1-(7-(3,4-二氢-2H-吡喃-5-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲

[0581]

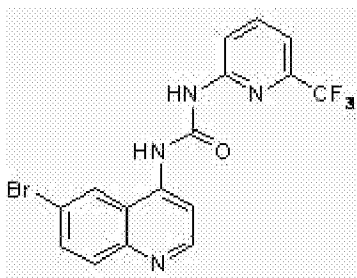


[0582] 利用实施例1所描述的方法来制备。

[0583] MS(APCI+) $m/z$  415.1( $M+H^+$ , 100%)。

[0584] 实施例16:1-(6-溴-喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲

[0585]



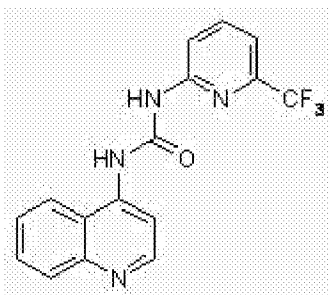
[0586] 将366 mg双(三氟甲基)碳酸酯(1.234mmol)溶于7 ml二氯甲烷(DCM)中,并冷却至0℃。在0℃,用60分钟向该混合物中慢慢地加入400 mg 6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(2.467mmol)和379  $\mu$ l三乙胺(5.43 mmol)的9.7 ml DCM溶液,然后在23℃继续搅拌另外60分钟。将550 mg 6-溴喹啉-4-胺(2.467mmol)和379 $\mu$ l三乙胺(5.43 mmol)悬浮在9.7 ml DCM中,将该悬浮液慢慢地加入到在23℃的反应混合物中,45分钟之后,变成澄清溶液。搅拌过夜之后,将该反应混合物倒入冰水中,并搅拌2小时。过滤所形成的沉淀,并真空干燥24小时。获得810 mg目标产物的灰白色粉末(产率:80%)。粗品已经非常纯,不用进一步纯化就使用。

[0587]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$ [ppm]: 10.26(s, 1 H), 9.70(s, 1 H), 8.79(d, 1 H), 8.44(d, 1 H), 8.28(d, 1 H), 8.19(d, 1 H), 8.09(dd, 1 H), 7.88(dd, 1H), 7.93(d, 1H), 7.57(d, 1H)。

[0588] ESI-MS[ $M+H^+$ ]: 413.0。

[0589] 实施例17:1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-3-喹啉-4-基-脲

[0590]

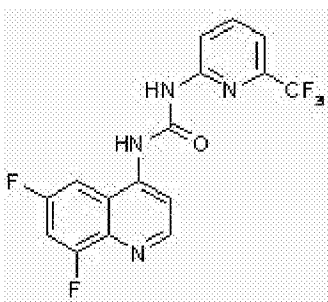


[0591] 如实施例16所述制备标题化合物,用喹啉-4-基胺替代6-溴喹啉-4-胺。

[0592] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 333.1。

[0593] 实施例18:1-(6,8-二氟喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲

[0594]

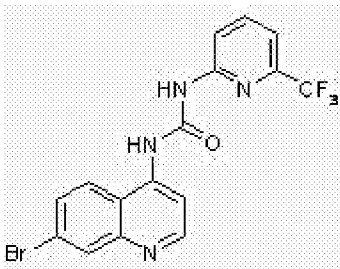


[0595] 如实施例16所述制备标题化合物,用6,8-二氟-喹啉-4-基胺替代6-溴喹啉-4-胺。

[0596] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 369.0。

[0597] 实施例19:1-(7-溴喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲

[0598]

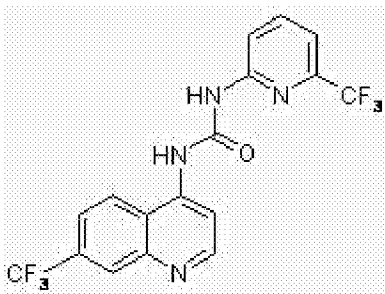


[0599] 如实施例16所述制备标题化合物,用7-溴喹啉-4-胺替代6-溴喹啉-4-胺。

[0600] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 410.9/412.9。

[0601] 实施例20:1-(7-三氟甲基喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲

[0602]

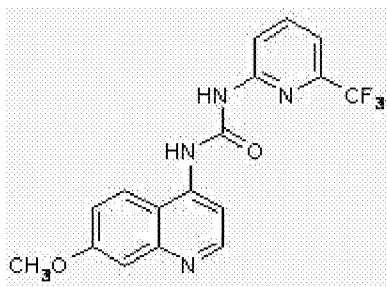


[0603] 如实施例16所述制备标题化合物,用7-三氟甲基-喹啉-4-基胺替代6-溴喹啉-4-胺。

[0604] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 401.1。

[0605] 实施例21:1-(7-甲氧基喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲

[0606]

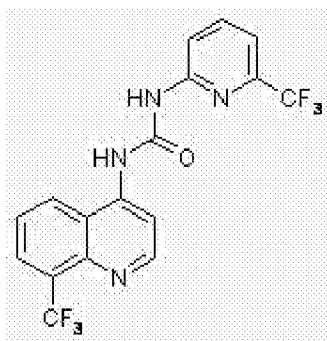


[0607] 如实施例16所述制备标题化合物,用7-甲氧基-喹啉-4-基胺替代6-溴喹啉-4-胺。

[0608] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 363.1。

[0609] 实施例22:1-(8-三氟甲基喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲

[0610]

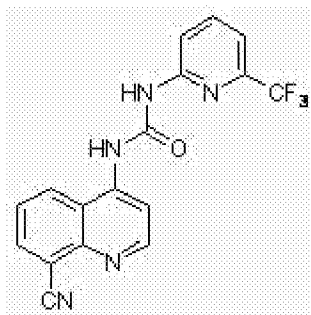


[0611] 如实施例16所述制备标题化合物,用8-三氟甲基-喹啉-4-基胺替代6-溴喹啉-4-胺。

[0612] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 401.1。

[0613] 实施例23:1-(8-氰基喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基)吡啶-2-基)-脲

[0614]

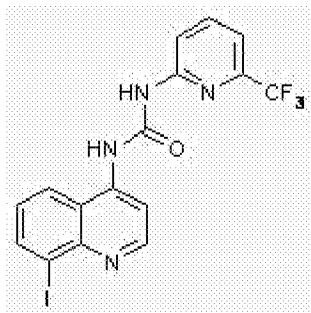


[0615] 如实施例16所述制备标题化合物,用8-氰基-喹啉-4-基胺替代6-溴喹啉-4-胺。

[0616] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 358.1。

[0617] 实施例24:1-(8-碘代喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲

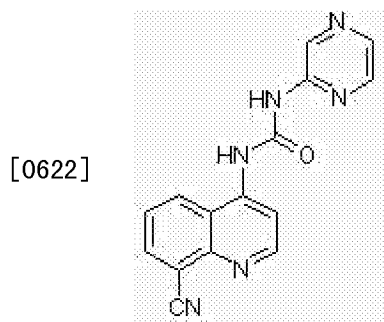
[0618]



[0619] 如实施例16所述制备标题化合物,用8-碘代-喹啉-4-基胺替代6-溴喹啉-4-胺。

[0620] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 459.0/459.9。

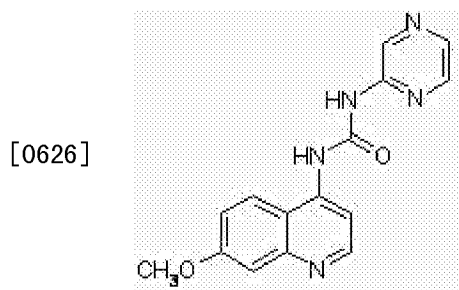
[0621] 实施例25:1-(8-氰基喹啉-4-基)-3-吡嗪-2-基-脲



[0623] 如实施例16所述制备标题化合物,用8-氰基-喹啉-4-基胺替代6-溴喹啉-4-胺,用吡嗪-2-基胺替代6-三氟甲基吡啶-2-胺。

[0624] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 291.1。

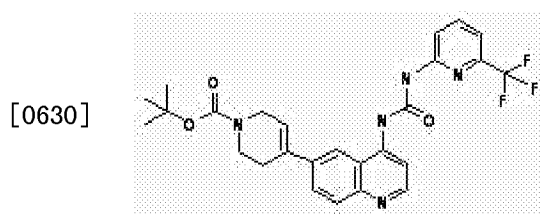
[0625] 实施例26:1-(7-甲氧基喹啉-4-基)-3-吡嗪-2-基-脲



[0627] 如实施例16所述制备标题化合物,用7-甲氧基-喹啉-4-基胺替代6-溴喹啉-4-胺,用吡嗪-2-基胺替代6-三氟甲基吡啶-2-胺。

[0628] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 296.1。

[0629] 实施例27:4-{4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲基]-喹啉-6-基}-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯



[0631] 步骤1:1-(6-溴-喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲

[0632] 将366 mg双(三氯甲基)碳酸酯(1.234 mmol)溶于7 ml DCM中,并冷却至0℃。在0℃,用60分钟向该混合物中慢慢地加入400 mg 6-(三氟甲基)吡啶-2-胺(2.467mmol)和379 μl三乙胺(5.43 mmol)的9.7 ml DCM溶液,然后在室温下继续搅拌另外60分钟。在室温,将550 mg 6-溴喹啉-4-胺(2.467 mmol)和379 μl三乙胺(5.43 mmol)悬浮在9.7 ml 中,随后慢慢地加入到反应混合物中,45分钟之后,变成澄清溶液。搅拌过夜之后,将该反应混合物倒入冰水中,并搅拌2小时。过滤所形成的沉淀,并真空干燥24小时。获得810 mg目标产物的灰白色粉末(产率:80%)。粗品非常纯,不用进一步纯化就用于下一步。

[0633] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ[ppm]: 10.26(s, 1 H), 9.70(s, 1 H), 8.79(d, 1 H), 8.44(d, 1 H), 8.28(d, 1 H), 8.19(d, 1 H), 8.09(dd, 1 H), 7.88(dd, 1H),

7.93(d, 1H), 7.57(d, 1H)

[0634] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 413.0。

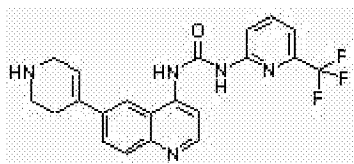
[0635] 步骤2: 4-{4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲基]-喹啉-6-基}-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯

[0636] 在微波容器中, 将1.500g的1-(6-溴-喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲(3.65 mmol)、1.692 g的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯(5.47 mmol)、0.422g的四(三苯基膦)钯(0)(0.365 mmol)和8.21 ml的2M碳酸钠溶液(16.42 mmol)溶解/悬浮在32ml DMF中, 用真空/氩气吹扫, 随后在80℃、在微波中加热1小时。HPLC/MSD显示几乎完全形成目标产物。将该反应混合物倾倒在冰上, 搅拌1小时, 并过滤所形成的沉淀, 真空干燥24小时。获得2g目标产物的灰白色粉末(产率: 定量)。粗品非常纯, 不用进一步纯化就用于下一步。

[0637] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 514.2。

[0638] 实施例28: 1-[6-(1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-喹啉-4-基]-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲

[0639]



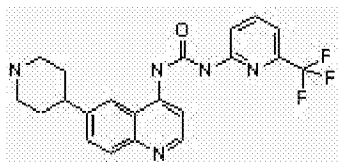
[0640] 将0.2 g的4-{4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲基]-喹啉-6-基}-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(0.389 mmol)溶于0.6 ml DCM中(黄色溶液)。加入0.300 ml的TFA(3.89 mmol), 并将该反应混合物在室温下搅拌2小时。真空蒸发溶剂和过量的TFA之后, 将水加入到残余物中, 用乙酸乙酯提取该酸性混合物, 用1M NaOH将水相调节至pH9, 随后用DCM提取三次。将合并的DCM溶液用少量盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并真空除去溶剂。获得130 mg目标产物的浅黄色粉末(产率: 81%)。

[0641] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz): δ[ppm]: 10.81(broad s, 1 H), 10.11(broad s, 1 H), 8.67(d, 1 H), 8.28(d, 1 H), 8.23(s, 1 H), 8.20(d, 1 H), 8.06(dd, 1 H), 7.88 和 7.91(2d, 2H), 7.53(d, 1H), 6.47(broad s, 1H), 3.45(broad s, 2H), 3.3 (very broad s), 3.00(t, 2H), 2.56(broad s, 2H)

[0642] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 414.1。

[0643] 实施例29: 1-(6-(哌啶-4-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲

[0644]



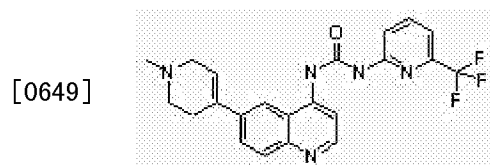
[0645] 将0.59 g的1-(6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲(0.427 mmol)溶于143 ml二噁烷和10 ml乙醇的混合物中。加入0.152 g Pd/C(1.427 mmol)和0.082 ml乙酸(1.427 mmol)之后, 在60℃进行氢化7小时, 在室温下进行氢化反应过夜, 这导致双键全部氢化(按照HPLC/MSD分析)。过滤催化剂, 减压除去溶剂, 加入水和少量的NaOH(pH9)之后, 并将残余物用乙酸乙酯提取三次。用少量的盐水洗涤合并的有

机相,用硫酸钠干燥,并减压除去溶剂。获得593 mg目标产物的浅黄色粉末(产率:64%)。

[0646]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 500MHz):  $\delta$ [ppm]: 10.64(宽峰 s, 1 H), 9.79(宽峰 s, 1 H), 8.70(d, 1 H), 8.21-8.24(m, 2H), 8.05-8.09(m, 2H), 7.93(d, 1H), 7.66(d, 1H), 7.54(d, 1H), 3.74(很宽的峰 s), 3.16(宽峰 d, 2H), 2.82-2.89(m, 1H), 2.69-2.77(m, 2H), 1.75-1.89(m, 4H),

[0647] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 416.2。

[0648] 实施例30:1-[6-(1-甲基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-喹啉-4-基]-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲

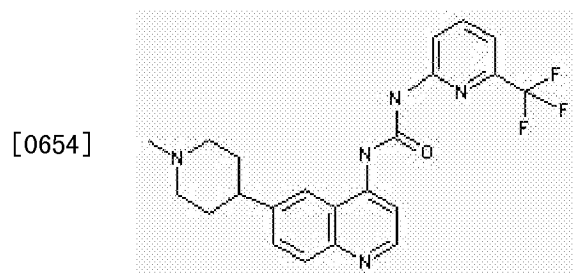


[0650] 向0.12 g 1-[6-(1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-喹啉-4-基]-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲(0.290 mmol)中顺序加入2 ml甲醇、0.366 ml甲醛(4.64 mmol)和0.055 g硼氢化钠(1.451 mmol)的0.8 ml水溶液。该反应轻微放热。将少量的2M HCl加入到该反应混合物中,直至pH3,从而破坏掉过量的硼氢化钠。用碳酸氢钠中和之后,减压蒸发甲醇,将水加入到残余物中,用乙酸乙酯提取该反应混合物三次,合并有机相,用硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。获得120 mg目标产物的灰白色粉末(产率:97%)。

[0651]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 500MHz):  $\delta$ [ppm]: 10.45(broad s, 1 H), 9.47(宽峰 s, 1 H), 8.67(d, 1 H), 8.28(d, 1 H), 8.22(d, 1 H), 8.10(s, 1 H), 8.06(dd, 1 H), 7.89(dd, 2 H), 7.53(d, 1 H), 6.39 (宽峰 s, 1H), 3.40(s, 3H), 3.09(s, 2H), 2.68(宽峰 s, 2H), 2.64-2.66(m, 2H)。

[0652] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 428.2。

[0653] 实施例31:1-[6-(1-甲基-哌啶-4-基)-喹啉-4-基]-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲

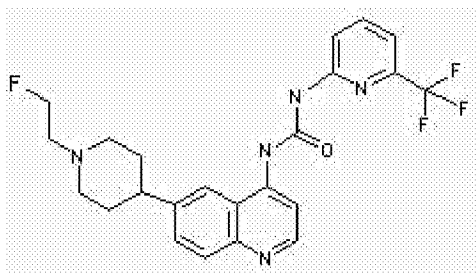


[0655] 如实施例29所述制备标题化合物,用1-[6-(1-甲基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-喹啉-4-基]-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲替代1-(6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲。

[0656] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 430.1。

[0657] 实施例32:1-{6-[1-(2-氟-乙基)-哌啶-4-基]-喹啉-4-基}-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲

[0658]

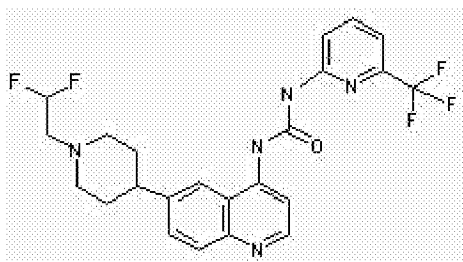


[0659] 将含有0.27 g 1-(6-(哌啶-4-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲(0.650 mmol)、0.073 ml 1-溴-2-氟代乙烷(0.975 mmol)、1.059g碳酸铯(3.25 mmol)和6.5二噁烷的反应混合物在烧瓶中、在60℃下摇动4小时。由于未完全反应,额外加入0.049 ml 1-溴-2-氟代乙烷(0.650 mmol),并将该反应混合物在60℃下摇动18小时。加入饱和碳酸氢钠溶液,并将该混合物用乙酸乙酯提取三次。用盐水洗涤合并的有机相一次,用硫酸钠干燥,并减压除去溶剂。用柱色谱(硅胶,DCM/MeOH 95:5)纯化原材料(190 mg)之后,获得90mg目标产物的米色粉末(产率:30%)。

[0660] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 462.2.

[0661] 实施例33:1-{6-[1-(2,2-二氟-乙基)-哌啶-4-基]-喹啉-4-基}-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲

[0662]

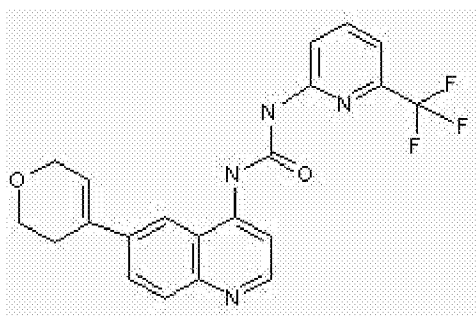


[0663] 如实施例32所述制备标题化合物,用1,1-二氟-2-碘乙烷替代1-溴-2-氟代乙烷。

[0664] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 480.2.

[0665] 实施例34:1-[6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-喹啉-4-基]-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲

[ 0666 ]

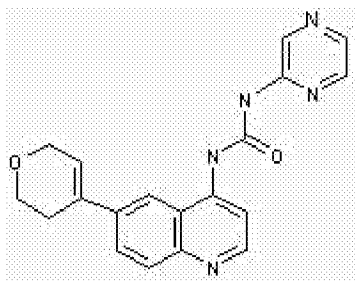


[0667] 如实施例27步骤2所述制备标题化合物,用2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷替代4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯。

[0668] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 415.1.

[0669] 实施例35:1-[6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-喹啉-4-基]-3-吡嗪-2-基-脲

[0670]



[0671] 步骤1:1-(6-溴喹啉-4-基)-3-(吡嗪-2-基)脲

[0672] 如实施例27步骤1所述制备标题化合物,用6-溴喹啉-4-胺替代6-(三氟甲基)吡啶-2-胺,用吡嗪-2-胺替代6-溴喹啉-4-胺。

[0673] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 345.9。

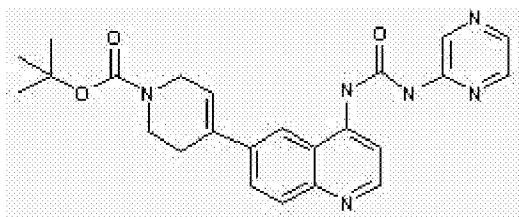
[0674] 步骤2:1-[6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-喹啉-4-基]-3-吡嗪-2-基-脲

[0675] 如实施例27步骤2所述制备标题化合物,用1-(6-溴喹啉-4-基)-3-(吡嗪-2-基)脲替代1-(6-溴-喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲,用2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷替代4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯。

[0676] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 348.1。

[0677] 实施例36:4-[4-(3-吡嗪-2-基脲基)喹啉-6-基]-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯

[0678]

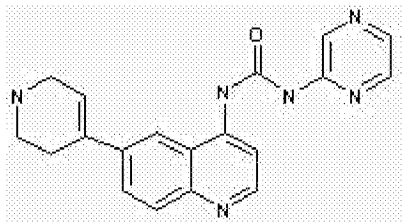


[0679] 如实施例27步骤2所述制备标题化合物,用1-(6-溴喹啉-4-基)-3-(吡嗪-2-基)脲(实施例35步骤1)替代1-(6-溴-喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲。

[0680] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 447.2。

[0681] 实施例37:1-吡嗪-2-基-3-[6-(1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-喹啉-4-基]-脲

[0682]

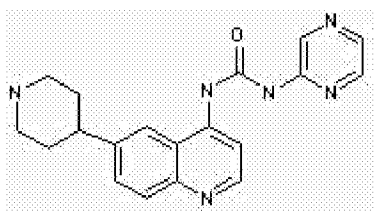


[0683] 如实施例28所述制备标题化合物,用4-[4-(3-吡嗪-2-基脲基)喹啉-6-基]-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯(实施例36)替代4-[4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲基]-喹啉-6-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0684] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 347.1。

[0685] 实施例38:1-(6-哌啶-4-基-喹啉-4-基)-3-吡嗪-2-基-脲

[0686]

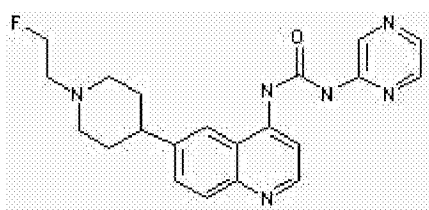


[0687] 如实施例29所述制备标题化合物,用1-吡嗪-2-基-3-[6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-喹啉-4-基]-脲(实施例37)替代1-(6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲。

[0688] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 349.2。

[0689] 实施例39:1-{6-[1-(2-氟-乙基)-哌啶-4-基]-喹啉-4-基}-3-吡嗪-2-基-脲

[0690]

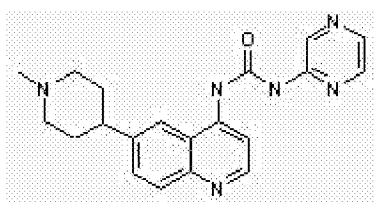


[0691] 如实施例32所述制备标题化合物,用1-(6-哌啶-4-基-喹啉-4-基)-3-吡嗪-2-基-脲(实施例38)替代1-(6-(哌啶-4-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲。

[0692] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 395.2。

[0693] 实施例40:1-[6-(1-甲基-哌啶-4-基)-喹啉-4-基]-3-吡嗪-2-基-脲

[0694]

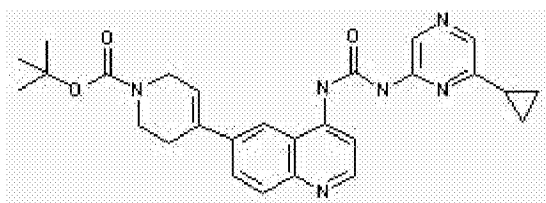


[0695] 如实施例30所述制备标题化合物,用1-(6-哌啶-4-基-喹啉-4-基)-3-吡嗪-2-基-脲(实施例38)替代1-[6-(1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-喹啉-4-基]-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲。

[0696] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 363.2。

[0697] 实施例41:4-{4-[3-(6-环丙基-吡嗪-2-基)-脲基]-喹啉-6-基}-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯

[0698]



[0699] 步骤1:1-(6-溴喹啉-4-基)-3-(6-环丙基吡嗪-2-基)脲

[0700] 如实施例27步骤1所述制备标题化合物,用6-溴喹啉-4-胺替代6-(三氟甲基)吡啶-2-胺,用6-环丙基吡嗪-2-胺替代6-溴喹啉-4-胺。

[0701] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 386.0。

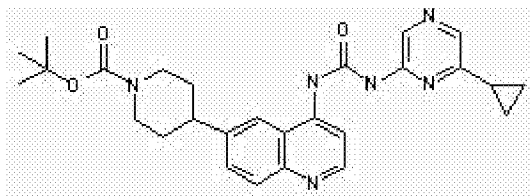
[0702] 步骤2:4-{4-[3-(6-环丙基-吡嗪-2-基)-脲基]-喹啉-6-基}-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯

[0703] 如实施例27步骤2所述制备标题化合物,用1-(6-溴喹啉-4-基)-3-(6-环丙基吡嗪-2-基)脲(实施例15步骤1)替代1-(6-溴-喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲。

[0704] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 487.2。

[0705] 实施例42:4-{4-[3-(6-环丙基-吡嗪-2-基)-脲基]-喹啉-6-基}-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

[0706]

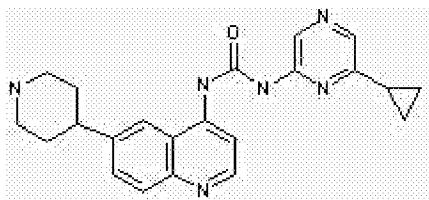


[0707] 如实施例29所述制备标题化合物,用4-{4-[3-(6-环丙基-吡嗪-2-基)-脲基]-喹啉-6-基}-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(实施例41)替代1-(6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲。

[0708] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 489.2。

[0709] 实施例43:1-(6-环丙基-吡嗪-2-基)-3-(6-哌啶-4-基-喹啉-4-基)-脲

[0710]

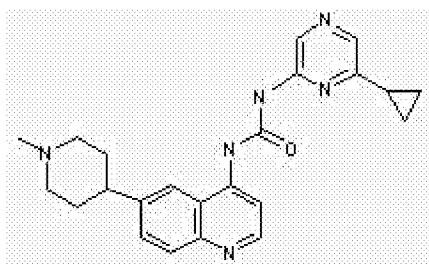


[0711] 如实施例28所述制备标题化合物,用4-{4-[3-(6-环丙基-吡嗪-2-基)-脲基]-喹啉-6-基}-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(实施例42)替代4-{4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲基]-喹啉-6-基}-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0712] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 389.2。

[0713] 实施例44:1-(6-环丙基-吡嗪-2-基)-3-[6-(1-甲基-哌啶-4-基)-喹啉-4-基]-脲

[0714]

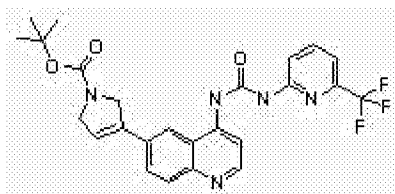


[0715] 如实施例30所述制备标题化合物,用1-(6-环丙基-吡嗪-2-基)-3-(6-哌啶-4-基-喹啉-4-基)-脲(实施例43)替代1-[6-(1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-喹啉-4-基]-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲。

[0716] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 403.1。

[0717] 实施例45:3-{4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲基]-喹啉-6-基}-2,5-二氢-吡咯-1-甲酸叔丁基酯

[0718]

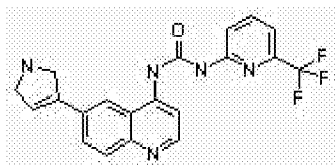


[0719] 如实施例27步骤2所述制备标题化合物,用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁基酯替代4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯。

[0720] ESI-MS[M+H]<sup>+</sup>: 500.2。

[0721] 实施例46:1-[6-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-喹啉-4-基]-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲

[0722]

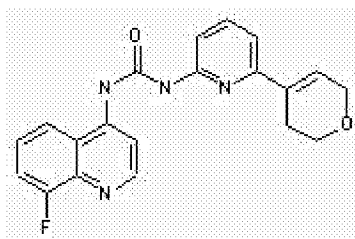


[0723] 如实施例28所述制备标题化合物,用3-{4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲基]-喹啉-6-基}-2,5-二氢-吡咯-1-甲酸叔丁基酯(实施例45)替代4-{4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲基]-喹啉-6-基}-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0724] ESI-MS[M+H]<sup>+</sup>: 400.1。

[0725] 实施例47:1-[6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-3-(8-氟-喹啉-4-基)-脲

[0726]



[0727] 步骤1:1-(8-氟喹啉-4-基)-3-(6-碘吡啶-2-基)脲

[0728] 如实施例27步骤1所述制备标题化合物,用4-氨基-8-氟喹啉替代6-(三氟甲基)吡啶-2-胺,用6-碘吡啶-2-胺替代6-溴喹啉-4-胺。

[0729] ESI-MS[M+H]<sup>+</sup>: 409.0。

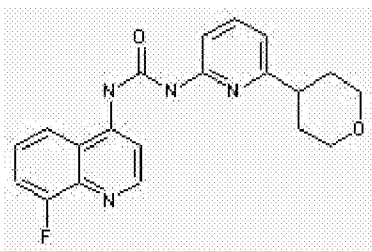
[0730] 步骤2:1-[6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-3-(8-氟-喹啉-4-基)-脲

[0731] 如实施例27步骤2所述制备标题化合物,用1-(8-氟喹啉-4-基)-3-(6-碘吡啶-2-基)脲(实施例47,步骤1)替代1-(6-溴-喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲,用2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷替代4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯。

[0732] ESI-MS[M+H]<sup>+</sup>: 365.1。

[0733] 实施例48:1-(8-氟-喹啉-4-基)-3-[6-(四氢-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-脲

[0734]

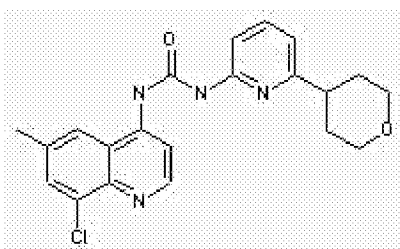


[0735] 如实施例29所述制备标题化合物,用1-[6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-3-(8-氟-喹啉-4-基)-脲(实施例47)替代1-(6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲,并在室温下进行氢化反应至少24小时。

[0736] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 367.15。

[0737] 实施例49:1-(8-氯-6-甲基-喹啉-4-基)-3-[6-(四氢-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-脲

[0738]

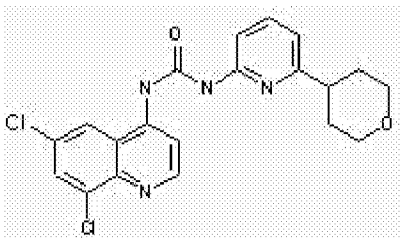


[0739] 如实施例27步骤1所述制备标题化合物,用4-氨基-8-氯-6-甲喹啉替代6-(三氟甲基)吡啶-2-胺,用6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺替代6-溴喹啉-4-胺。

[0740] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 397.1。

[0741] 实施例50:1-(6,8-二氯-喹啉-4-基)-3-[6-(四氢-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-脲

[0742]

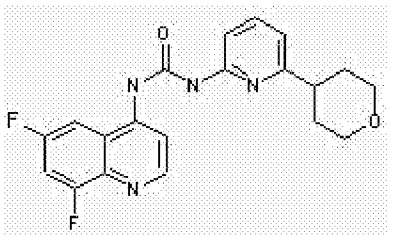


[0743] 如实施例27步骤1所述制备标题化合物,用6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺替代6-(三氟甲基)吡啶-2-胺,用4-氨基-6,8-二氯喹啉替代6-溴喹啉-4-胺。

[0744] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 418.1。

[0745] 实施例51:1-(6,8-二氟-喹啉-4-基)-3-[6-(四氢-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-脲

[0746]

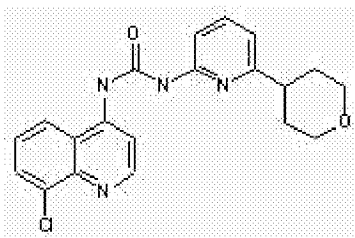


[0747] 如实施例27步骤1所述制备标题化合物,用4-氨基-6,8-二氟喹啉替代6-(三氟甲基)吡啶-2-胺,用6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺替代6-溴喹啉-4-胺。

[0748] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 385.1。

[0749] 实施例52:1-(8-氯-喹啉-4-基)-3-[6-(四氢-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-脲

[0750]

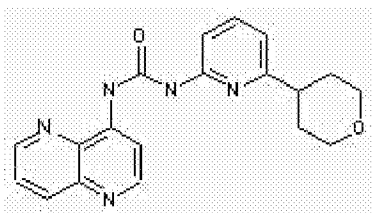


[0751] 如实施例27步骤1所述制备标题化合物,用6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺替代6-(三氟甲基)吡啶-2-胺,用8-氯代喹啉-4-胺替代6-溴喹啉-4-胺。

[0752] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 383.2。

[0753] 实施例53:1-[1,5]萘啶-4-基-3-[6-(四氢-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-脲

[0754]

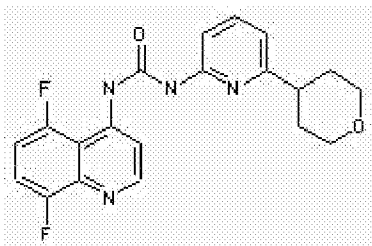


[0755] 如实施例27步骤1所述制备标题化合物,用6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺替代6-(三氟甲基)吡啶-2-胺,用1,5-萘啶-4-胺替代6-溴喹啉-4-胺。

[0756] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 350.2。

[0757] 实施例54:1-(5,8-二氟-喹啉-4-基)-3-[6-(四氢-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-脲

[0758]

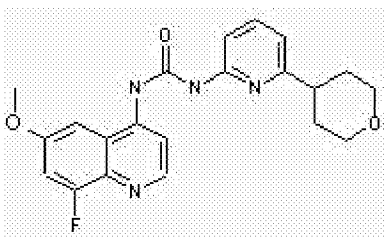


[0759] 如实施例1步骤1所述制备标题化合物,用5,8-二氟喹啉-4-胺替代6-(三氟甲基)吡啶-2-胺,用6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺替代6-溴喹啉-4-胺。

[0760] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 385.1。

[0761] 实施例55:1-(8-氟-6-甲氧基-喹啉-4-基)-3-[6-(四氢-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-脲

[0762]



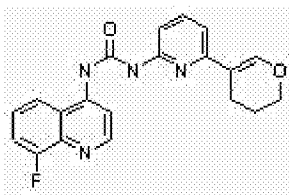
[0763] 如实施例27步骤1所述制备标题化合物,用8-氟-6-甲氧基喹啉-4-胺替代6-(三氟甲基)吡啶-2-胺,用6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺替代6-溴喹啉-4-胺。

[0764] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 397.2。

[0765] 实施例56:1-[6-(5,6-二氢-4H-吡喃-3-基)-吡啶-2-基]-3-(8-氟-喹啉-4-基)-

脲

[0766]

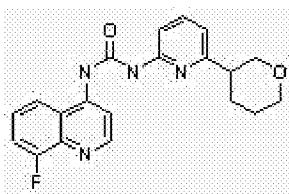


[0767] 如实施例27步骤2所述制备标题化合物,用1-(8-氟喹啉-4-基)-3-(6-碘吡啶-2-基)脲(实施例47,步骤1)替代1-(6-溴-喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲,用2-(3,4-二氢-2H-吡喃-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷替代4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯。

[0768] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 365.1。

[0769] 实施例57:1-(8-氟-喹啉-4-基)-3-[6-(四氢-吡喃-3-基)-吡啶-2-基]-脲

[0770]

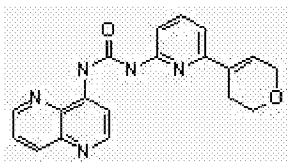


[0771] 如实施例29所述制备标题化合物,用1-[6-(5,6-二氢-4H-吡喃-3-基)-吡啶-2-基]-3-(8-氟-喹啉-4-基)-脲(实施例56)替代1-(6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲,并在室温下进行氢化反应至少24小时。

[0772] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 367.15。

[0773] 实施例58:1-[6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-3-[1,5]萘啶-4-基-脲

[0774]



[0775] 步骤1:1-(6-碘吡啶-2-基)-3-(1,5-萘啶-4-基)脲

[0776] 如实施例27步骤1所述制备标题化合物,用6-碘吡啶-2-胺替代6-(三氟甲基)吡啶-2-胺,用1,5-萘啶-4-基胺替代6-溴喹啉-4-胺。

[0777] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 392.0。

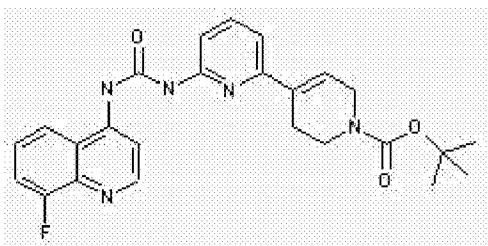
[0778] 步骤2:1-[6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-3-[1,5]萘啶-4-基-脲

[0779] 如实施例27步骤2所述制备标题化合物,用1-(6-碘吡啶-2-基)-3-(1,5-萘啶-4-基)脲(实施例58,步骤1)替代1-(6-溴-喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲,用2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷替代4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯。

[0780] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 348.1。

[0781] 实施例59:6-[3-(8-氟-喹啉-4-基)-脲基]-3',6'-二氢-2'H-[2,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁基酯

[0782]

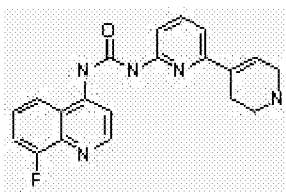


[0783] 如实施例27步骤2所述制备标题化合物,用1-(8-氟喹啉-4-基)-3-(6-碘吡啶-2-基)脲(实施例47步骤1)替代1-(6-溴-喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲。

[0784] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 464.0。

[0785] 实施例60:1-(8-氟-喹啉-4-基)-3-(1',2',3',6'-四氢-[2,4']联吡啶-6-基)-脲

[0786]

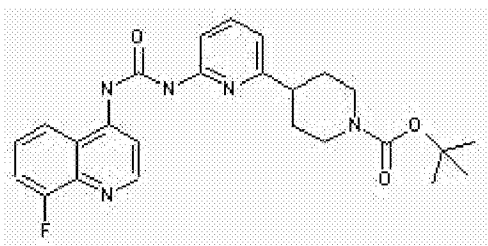


[0787] 如实施例28所述制备标题化合物,用6-[3-(8-氟-喹啉-4-基)-脲基]-3',6'-二氢-2'H-[2,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁基酯(实施例59)替代4-{4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲基]-喹啉-6-基}-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0788] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 364.0。

[0789] 实施例61:6-[3-(8-氟-喹啉-4-基)-脲基]-3',4',5',6'-四氢-2'H-[2,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁基酯

[0790]

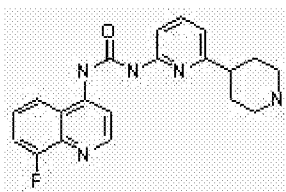


[0791] 将0.340 g 6-[3-(8-氟-喹啉-4-基)-脲基]-3',6'-二氢-2'H-[2,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁基酯(0.734 mmol)溶于220 ml DMF和125 ml甲醇的混合物中。加入0.078 g Pd/C(0.734 mmol)和0.5 ml乙酸(8.73 mmol)之后,在室温下进行氢化反应24小时,这导致双键全部氢化(按照HPLC/MSD分析)。过滤催化剂,减压除去溶剂,加入水和少量的NaOH(pH9)之后,并将残余物用乙酸乙酯提取三次。用少量的盐水洗涤合并的有机相,用硫酸钠干燥,并减压除去溶剂。获得300 mg目标产物的粉末(产率:88%)。

[0792] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 466.2。

[0793] 实施例62:1-(8-氟-喹啉-4-基)-3-(1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-6-基)-脲

[0794]



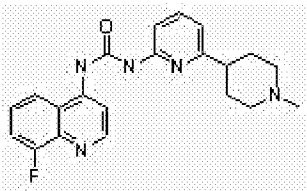
[0795] 如实施例28所述制备标题化合物,用6-[3-(8-氟-喹啉-4-基)-脲基]-3',4',5',

6'-四氢-2'H-[2,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁基酯(实施例61)替代4-{4-[3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲基]-喹啉-6-基}-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯。

[0796] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 366.2。

[0797] 实施例63:1-(8-氟-喹啉-4-基)-3-(1'-甲基-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-6-基)-脲

[0798]

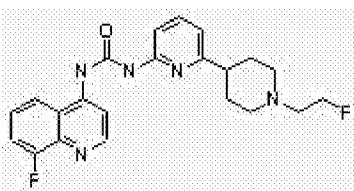


[0799] 如实施例30所述制备标题化合物,用1-(8-氟-喹啉-4-基)-3-(1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-6-基)-脲(实施例62)替代1-[6-(1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-喹啉-4-基]-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲。

[0800] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 380.2。

[0801] 实施例64:1-[1'-(2-氟-乙基)-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-6-基]-3-(8-氟-喹啉-4-基)-脲

[0802]

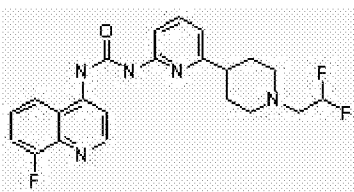


[0803] 如实施例32所述制备标题化合物,用1-(8-氟-喹啉-4-基)-3-(1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-6-基)-脲(实施例62)替代1-(6-(哌啶-4-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲。

[0804] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 412.2。

[0805] 实施例65:1-[1'-(2,2-二氟-乙基)-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-6-基]-3-(8-氟-喹啉-4-基)-脲

[0806]

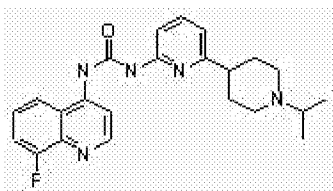


[0807] 如所述制备标题化合物,用1-(8-氟-喹啉-4-基)-3-(1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-6-基)-脲(实施例62)替代1-(6-(哌啶-4-基)喹啉-4-基)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)脲,用1,1-二氟-2-碘乙烷替代1-溴-2-氟代乙烷。

[0808] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 430.2。

[0809] 实施例66:1-(8-氟-喹啉-4-基)-3-(1'-异丙基-1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-6-基)-脲

[0810]

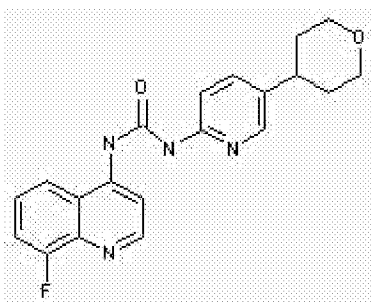


[0811] 以少量份额形式向50 mg 1-(8-氟-喹啉-4-基)-3-(1',2',3',4',5',6'-六氢-[2,4']联吡啶-6-基)-脲(实施例62)(0.137 mmol)的50 ml丙酮溶液中加入26 mg硼氢化钠(0.684 mmol)。该反应轻微放热。将该反应混合物搅拌过夜之后,将少量的2M HCl加入到该反应混合物中,直至pH3,从而破坏掉过量的硼氢化钠。用碳酸氢钠中和之后,减压蒸发丙酮,将水加入到残余物中,用DCM提取该反应混合物三次,合并有机相,用硫酸钠干燥,并减压蒸发溶剂。柱色谱(硅胶,DCM/MeOH,98/2)之后,获得45 mg目标产物的灰白色粉末(产率:81%)。

[0812] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 408.2。

[0813] 实施例67:1-(8-氟-喹啉-4-基)-3-[5-(四氢-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-脲

[0814]



[0815] 步骤1:5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺

[0816] 在微波容器中,将0.220 g 5-碘吡啶-2-胺(1.0 mmol)、0.315 g 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.50 mmol)、0.116 g四(三苯基磷)钼(0)(0.100 mmol)和2.25 ml 2M碳酸钠溶液(4.50 mmol)溶解/悬浮在8.6 ml DMF中,用真空/氩气吹扫,随后在120℃、在微波中加热20分钟。HPLC/MSD显示几乎完全形成目标产物。减压蒸发溶剂,将2M HCl加入到残余物中,并用DCM提取该混合物三次。向酸性水相中加入2M NaOH,直至pH9,并用乙酸乙酯提取该混合物三次。用盐水洗涤合并的乙酸乙酯溶液一次,用硫酸钠干燥,并减压除去溶剂。获得195 mg目标产物的黄色粉末(产率:定量)。粗品非常纯(大约90%),不用进一步纯化就用于下一步。

[0817] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 177.1。

[0818] 步骤2:5-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺

[0819] 如实施例61所述制备标题化合物,用5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺替代6-[3-(8-氟-喹啉-4-基)-脲基]-3',6'-二氢-2'H-[2,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁基酯,使用乙醇作为溶剂。

[0820] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 179.1。

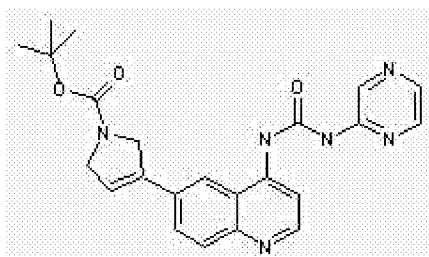
[0821] 步骤3:1-(8-氟-喹啉-4-基)-3-[5-(四氢-吡喃-4-基)-吡啶-2-基]-脲

[0822] 如实施例27步骤1所述制备标题化合物,用8-氟喹啉-4-胺替代6-(三氟甲基)吡啶-2-胺,用5-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺(实施例67,步骤2)替代6-溴喹啉-4-胺。

[0823] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 367.1。

[0824] 实施例68: 3-[4-(3-吡嗪-2-基-脲基)-喹啉-6-基]-2,5-二氢-吡咯-1-甲酸叔丁基酯

[0825]

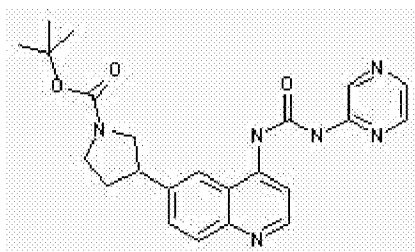


[0826] 如实施例27步骤2所述制备标题化合物,用1-(6-溴喹啉-4-基)-3-(吡嗪-2-基)脲(实施例9,步骤1)替代1-(6-溴-喹啉-4-基)-3-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-脲,用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁基酯替代4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁基酯。

[0827] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 433.2。

[0828] 实施例69: 3-[4-(3-吡嗪-2-基-脲基)-喹啉-6-基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

[0829]

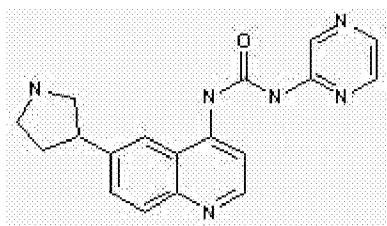


[0830] 如实施例61所述制备标题化合物,用3-[4-(3-吡嗪-2-基-脲基)-喹啉-6-基]-2,5-二氢-吡咯-1-甲酸叔丁基酯(实施例68)替代6-[3-(8-氟-喹啉-4-基)-脲基]-3',6'-二氢-2'H-[2,4']联吡啶-1'-甲酸叔丁基酯。

[0831] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 435.2。

[0832] 实施例70: 1-吡嗪-2-基-3-(6-吡咯烷-3-基-喹啉-4-基)-脲

[0833]



[0834] 在搅拌下,在室温下,向50 mg 3-[4-(3-吡嗪-2-基-脲基)-喹啉-6-基]-吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(实施例43)(0.120 mmol)的5 ml DCM溶液中加入1 ml 6M HCl/丙醇-2溶液。反应过夜之后,真空除去溶剂和过量的HCl,并将残余物与丙醇-2共同蒸馏至少三次。获得50 mg目标产物的二盐酸盐粉末(产率:定量)。

[0835] ESI-MS[M+H<sup>+</sup>]: 335.1。

[0836] II. 生物试验

[0837] 按照本发明的化合物对于GSK-3显示了很好的亲合性(<1μM,通常<100 nM),并且针对许多激酶靶向显示了良好的选择性。

[0838] 方法-生物化学hGSK-3β试验

[0839] 检验化合物抑制人糖原合酶激酶-3β(hGSK-3β)磷酸化生物素-

YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ(pS)EDEEE的能力。在室温下,在50 mM HEPES、10 mM MgCl<sub>2</sub>、100 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>、1 mM DTT、0.0075% Triton、2% DMSO(总体积50μL)中,将化合物用0.5μCi 33P-ATP、10μM ATP、0.0125U hGSK-3β(Upstate细胞信号传导溶液)和1μM底物(生物素-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQ(pS)EDEEE)培养30分钟。通过加入相等体积的100 mM EDTA、4M NaCl来终止培养。将80μL该混合物加入到链霉亲和素(streptavidin)涂渍的快速板(PerkinElmer)中。洗涤步骤之后,在MicroBeta微板液体闪烁计数器(PerkinElmer)上来定量33P结合。通过将S形的剂量反应曲线与在不同浓度(在GraphPad Prism中)下获得的计数拟合来测定IC<sub>50</sub>值。

[0840] 在下表中给出结合试验的结果。

[0841]

| 实施例# | GSK-3β IC <sub>50</sub> |
|------|-------------------------|
| 1    | +++                     |
| 2    | +++                     |
| 3    | +++                     |
| 16   | +++                     |
| 17   | +++                     |
| 18   | +++                     |
| 19   | +++                     |
| 20   | +++                     |
| 21   | +++                     |
| 22   | +++                     |
| 23   | +++                     |
| 24   | +++                     |

[0842] n.d.:未测定;

[0843] GSK-3β IC<sub>50</sub> :

[0844] + > 10μM

[0845] ++ 100nM至10μM

[0846] +++ <100 nM。