

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D277/42



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D417/12 A61K 31/426

A61K 31/427 A61K 31/4439

A61P 3/00 A61P 25/28

[21] 申请号 02816635.3

[43] 公开日 2004 年 11 月 17 日

[11] 公开号 CN 1547574A

[22] 申请日 2002.7.22 [21] 申请号 02816635.3

[30] 优先权

[32] 2001. 8. 3 [33] DK [31] PA200101175

[86] 国际申请 PCT/DK2002/000508 2002. 7. 22

[87] 国际公布 WO2003/011843 英 2003. 2. 13

[85] 进入国家阶段日期 2004. 2. 24

[71] 申请人 诺沃挪第克公司

地址 丹麦鲍斯韦

[72] 发明人 A·N·保勒 B·F·汉森

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 郭建新

权利要求书 15 页 说明书 41 页

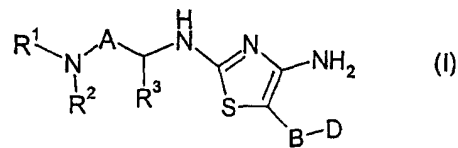
[54] 发明名称 新型 2,4 - 二氨基噻唑衍生物

[57] 摘要

抑制 GSK-3(糖原合酶激酶-3)的通式(I)的新型 2,4-二氨基噻唑衍生物,这些化合物作为药物的用途,包含该化合物的药物组合物和使用这些化合物和组合物的治疗方法。本发明化合物可用于其中 GSK-3(糖原合酶激酶-3)的抑制是有益的病症、综合征、疾病和症状的治疗,尤其 IGT(葡萄糖耐量减低),1 型糖尿病,2 型糖尿病,肥胖症,阿尔茨海默氏病和双相型障碍。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1、通式 (I) 的化合物:



其中

A 是价键或 C₁₋₆-亚烷基,

(i) R¹ 和 R² 与它们所连接的氮原子一起形成 5-7 元非芳环, 该环可以任选含有双键, 以及该环可以任选含有其它氮原子, 以及该环连接有两个基团 R⁴ 和 R⁵, 它们独立选自:

- 氢,
- 氧代,
- C₁₋₆-烷基, C₂₋₆-链烯基, C₂₋₆-炔基,

它们任选可以被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, -NR⁶R⁷, -C(=O)NR⁶R⁷, -OC(=O)NR⁶R⁷, -OCH₂C(=O)NR⁶R⁷, C₁₋₆-烷氧基, -C(=O)OR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)R⁶, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR⁶, -S(=O)R⁶, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂NH₂ 中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R⁶ 和 R⁷ 独立选自氢和 C₁₋₆-烷基, 或 R⁶ 和 R⁷ 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

· 芳基, C₃₋₈-环烷基, 杂芳基, C₃₋₈-杂环基, 芳基-C₁₋₆-烷基, C₃₋₈-环烷基-C₁₋₆-烷基, 杂芳基-C₁₋₆-烷基, C₃₋₈-杂环基-C₁₋₆-烷基, 芳基-C₁₋₆-烷氧基, C₃₋₈-环烷基-C₁₋₆-烷氧基, 杂芳基-C₁₋₆-烷氧基, C₃₋₈-杂环基-C₁₋₆-烷氧基, -C(=O)-芳基, -C(=O)-C₃₋₈-环烷基, -C(=O)-杂芳酰基, -C(=O)-C₃₋₈-杂环基, -O-芳基, -O-C₃₋₈-环烷基, -O-杂芳基, -O-C₃₋₈-

杂环基, $-S$ -芳基, $-S$ - C_{3-8} -环烷基, $-S$ -杂芳基, $-S$ - C_{3-8} -杂环基,

其中环结构部分可以任选被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^8R^9$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-OC(=O)NR^8R^9$, $-OCH_2C(=O)NR^8R^9$, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)R^8$, $-NHC(=O)R^8$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^8$, $-S(=O)R^8$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2NH_2$ 中的 1-3 个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^8 和 R^9 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

和 R^3 是氢,

(ii) 或 R^1 是氢, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)R^{10}$, C_{1-6} -烷基, 芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基, 杂芳基- C_{1-6} -烷基或 C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷基,

其中 R^{10} 是 C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基或 C_{2-6} -炔基, 它任选可以被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-OCH_2C(=O)NR^{11}R^{12}$, C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-NHC(=O)R^{11}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{11}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2NH_2$ 中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{11} 和 R^{12} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

以及 R^2 和 R^3 与 A 和它们分别连接的氮原子和碳原子一起连成 5-7 元非芳环, 该环连接有两个基团 R^{13} 和 R^{14} , 它们独立选自:

· 氢,

· 氧代,

· C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基,

它们任选可以被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OCH_2C(=O)NR^{15}R^{16}$, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)R^{15}$, $-NHC(=O)R^{15}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$,

$-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{15}$, $-S(=O)R^{15}$, $-S(=O)_2R^{15}$, $-S(=O)_2NH_2$ 中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{15} 和 R^{16} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

· 芳基, C_{3-8} -环烷基, 杂芳基, C_{3-8} -杂环基, 芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基, 杂芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷基, 芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基, 杂芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)$ -芳基, $-C(=O)$ - C_{3-8} -环烷基, $-C(=O)$ -杂芳酰基, $-C(=O)$ - C_{3-8} -杂环基, $-O$ -芳基, $-O$ - C_{3-8} -环烷基, $-O$ -杂芳基, $-O$ - C_{3-8} -杂环基, $-S$ -芳基, $-S$ - C_{3-8} -环烷基, $-S$ -杂芳基, $-S$ - C_{3-8} -杂环基,

其中环结构部分可以任选被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-OC(=O)NR^{17}R^{18}$, $-OCH_2C(=O)NR^{17}R^{18}$, C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^{17}$, $-C(=O)R^{17}$, $-NHC(=O)R^{17}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{17}$, $-S(=O)R^{17}$, $-S(=O)_2R^{17}$, $-S(=O)_2NH_2$ 中的 1-3 个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{17} 和 R^{18} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

(iii) 或者可以相同或不同的 R^1 和 R^2 独立选自氢, $-C(=O)OR^{19}$ - $C(=O)R^{19}$ 和 C_{1-6} -烷基,

其中 R^{19} 是 C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基或 C_{2-6} -炔基, 它们任选可以被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^{20}R^{21}$, $-C(=O)NR^{20}R^{21}$, $-OC(=O)NR^{20}R^{21}$, $-OCH_2C(=O)NR^{20}R^{21}$, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)R^{20}$, $-NHC(=O)R^{20}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{20}$, $-S(=O)R^{20}$, $-S(=O)_2R^{20}$, $-S(=O)_2NH_2$ 中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{20} 和 R^{21} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{20} 和 R^{21} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

和 R^3 是氢,

B 是价键, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$,

D 是:

· 羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^{22}R^{23}$, $-N(R^{22})OR^{23}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OCH_2C(=O)NR^{22}R^{23}$, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^{22}$, $-C(=O)R^{22}$, $-NHC(=O)R^{22}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{22}$, $-S(=O)R^{22}$, $-S(=O)_2R^{22}$, $-S(=O)_2NH_2$,

其中可以相同或不同的 R^{22} 和 R^{23} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{22} 和 R^{23} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

· C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基,

它们任选可以被选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^{24}R^{25}$, $-C(=O)NR^{24}R^{25}$, $-OC(=O)NR^{24}R^{25}$, $-OCH_2C(=O)NR^{24}R^{25}$, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^{24}$, $-C(=O)R^{24}$, $-NHC(=O)R^{24}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{24}$, $-S(=O)R^{24}$, $-S(=O)_2R^{24}$, $-S(=O)_2NH_2$ 中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{24} 和 R^{25} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{24} 和 R^{25} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

· 芳基, C_{3-8} -环烷基, 杂芳基, C_{3-8} -杂环基, 芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基, 杂芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷基, 芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基, 杂芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)$ -芳基, $-C(=O)$ - C_{3-8} -环烷基, $-C(=O)$ -杂芳酰基, $-C(=O)$ - C_{3-8} -杂环基, $-O$ -芳基, $-O$ - C_{3-8} -环烷基, $-O$ -杂芳基, $-O$ - C_{3-8} -杂环基, $-S$ -芳基, $-S$ - C_{3-8} -环烷基, $-S$ -杂芳基, $-S$ - C_{3-8} -杂环基, $-NH$ -芳基, $-NH$ -杂芳基,

其中环结构部分可以任选被选自以下之中的 1-3 个取代基取代:

° 羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^{26}R^{27}$, $-C(=O)NR^{26}R^{27}$, $-OC(=O)NR^{26}R^{27}$, $-OCH_2C(=O)NR^{26}R^{27}$, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^{26}$, $-C(=O)R^{26}$, $-NHC(=O)R^{26}$,

$-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{26}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{26}$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,

其中可以相同或不同的 R^{26} 和 R^{27} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{26} 和 R^{27} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

° C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基,

它们任选可以被选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, C_{1-6} -烷氧基,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{28}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{28}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$
 中的一个或两个取代基取代,

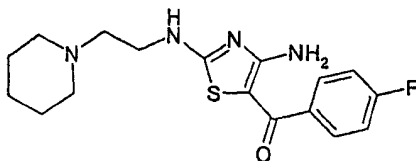
其中可以相同或不同的 R^{28} 和 R^{29} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{28} 和 R^{29} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

° 芳基, C_{3-8} -环烷基, 杂芳基, C_{3-8} -杂环基, 芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -
 环烷基- C_{1-6} -烷基, 杂芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷基, 芳基- C_{1-6} -
 烷氧基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基, 杂芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -
 烷氧基, $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基, $-\text{C}(=\text{O})$ - C_{3-8} -环烷基, $-\text{C}(=\text{O})$ -杂芳酰基,
 $-\text{C}(=\text{O})$ - C_{3-8} -杂环基, $-\text{O}$ -芳基, $-\text{O}$ - C_{3-8} -环烷基, $-\text{O}$ -杂芳基, $-\text{O}$ - C_{3-8} -
 杂环基, $-\text{S}$ -芳基, $-\text{S}$ - C_{3-8} -环烷基, $-\text{S}$ -杂芳基, $-\text{S}$ - C_{3-8} -杂环基,

其中环结构部分可以任选被选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链
 烯基, C_{2-6} -炔基, C_{1-6} -烷氧基, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{30}$,
 $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{30}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{30}$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{30}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 中的 1-3 个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{30} 和 R^{31} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{30} 和 R^{31} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

前提条件是该化合物不是以下化合物:

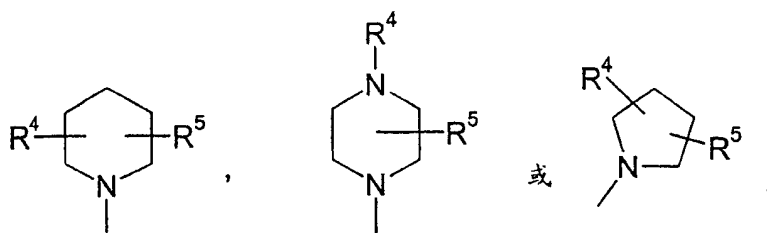


以及它们的任何旋光异构体或几何异构体或互变异构形式，包括它们的混合物，或它们的药学可接受的盐。

2、根据权利要求1的化合物，其中 R^2 和 R^3 均是氢，以及 R^1 是 $-C(=O)OR^{19}$ ，其中 R^{19} 如在权利要求1中所定义。

3、根据权利要求2的化合物，其中 R^{19} 是 C_{1-6} -烷基。

4、根据权利要求1的化合物，其中 R^3 是氢，以及 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成以下环：

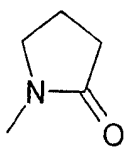


其中 R^4 和 R^5 如在权利要求1中所定义。

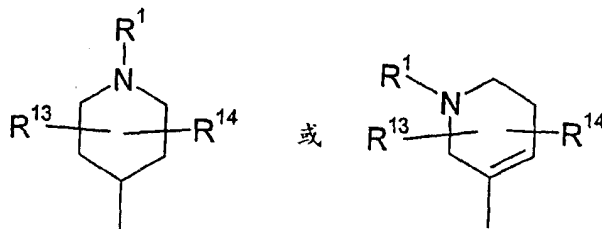
5、根据权利要求4的化合物，其中 R^4 和 R^5 独立选自氢， C_{1-6} -烷基，苯基- C_{1-6} -烷基和氧代。

6、根据权利要求5的化合物，其中 R^4 是氢或 C_{1-6} -烷基，以及 R^5 是氢或氧代。

7、根据权利要求4的化合物，其中 R^3 是氢，以及 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成以下环：

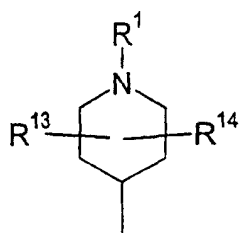


8、根据权利要求1的化合物，其中 R^2 和 R^3 与A以及它们分别连接的氮原子和碳原子一起形成以下环：



其中 R^1 、 R^{13} 和 R^{14} 如在权利要求1中所定义。

9、根据权利要求8的化合物，其中 R^2 和 R^3 与A以及它们分别连接的氮原子和碳原子一起形成以下环：



其中 R^1 、 R^{13} 和 R^{14} 如在权利要求1中所定义。

10、根据权利要求8或9的化合物，其中 R^1 是氢， C_{1-6} -烷基，苯基- C_{1-6} -烷基或 $-C(=O)OR^{10}$ ，其中 R^{10} 如在权利要求1中所定义，以及 R^{13} 和 R^{14} 独立是氢， C_{1-6} -烷基，苯基- C_{1-6} -烷基或氧代。

11、根据权利要求10的化合物，其中 R^1 是氢或 $-C(=O)O-C_{1-6}$ -烷基，以及 R^{13} 和 R^{14} 是氢。

12、根据权利要求1的化合物，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 是氢。

13、根据前述权利要求任一项的化合物，其中A是 C_{1-6} -亚烷基。

14、根据权利要求13的化合物，其中A是亚甲基或亚乙基。

15、根据权利要求14的化合物，其中A是亚乙基。

16、根据前述权利要求任一项的化合物，其中B是 $-C(=O)-$ 。

17、根据前述权利要求任一项的化合物，其中D是 C_{3-8} -环烷基，杂芳基或芳基，它任选可以如在权利要求1中所定义的那样被取代。

18、根据前述权利要求任一项的化合物，其中D是 C_{3-8} -环烷基，

杂芳基或芳基，它可以任选如在权利要求 1 中所定义的那样被取代，但不是在和 D 与 B 的连接点相邻的位置上。

19、根据权利要求 17 或 18 的化合物，其中 D 是环丙基，噻吩基或苯基，它任选可以如在权利要求 1 中所定义那样被取代。

20、根据权利要求 17 的化合物，，其中 D 是环丙基。

21、根据权利要求 17 或 18 的化合物，其中 D 是被卤素取代的噻吩基。

22、根据权利要求 17 或 18 的化合物，其中 D 是苯基，它任选被以下基团取代：

·羟基，卤素，

·杂芳基-C₁₋₆-烷氧基，芳基-C₁₋₆-烷氧基，其中环结构部分任选如在权利要求 1 中所定义的那样被取代。

23、根据权利要求 22 的化合物，其中 D 是被卤素或苄氧基取代的苯基，其中苄氧基的环结构部分任选如在权利要求 1 中所定义的那样被取代。

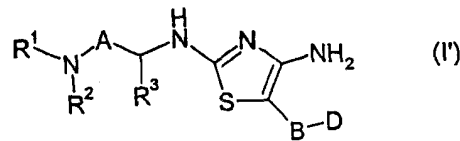
24、根据权利要求 23 的化合物，其中 D 是被苄氧基取代的苯基。

25、根据权利要求 1-24 的任一项的化合物作为药物组合物的用途。

26、药物组合物，包括作为活性成分的根据权利要求 1-24 的任一项的至少一种化合物以及一种或多种药学可接受的载体或赋型剂。

27、单位剂量形式的根据权利要求 26 的药物组合物，包括大约 0.05mg 到大约 1000mg，优选大约 0.1mg 到大约 500mg 和尤其优选大约 0.5mg 到大约 200mg 的根据权利要求 1-24 的任一项的化合物。

28、通式 (I') 的化合物，以及它们的任何旋光异构体或几何异构体或互变异构形式，包括它们的混合物，或它们的药学可接受的盐用于制备治疗其中抑制 GSK-3 是有益的疾病、障碍、综合症和状态的药物组合物的用途：



其中

A 是价键或 C_{1-6} -亚烷基,

(i) R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成 5-7 元非芳环, 该环可以任选含有双键, 而且该环可以任选含有其它氮原子, 以及该环连接有两个基团 R^4 和 R^5 , 它们独立选自:

- 氢,
- 氧代,
- C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基,

它们任选可以被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^6R^7$, $-C(=O)NR^6R^7$, $-OC(=O)NR^6R^7$, $-OCH_2C(=O)NR^6R^7$, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)R^6$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^6$, $-S(=O)R^6$, $-S(=O)_2R^6$, $-S(=O)_2NH_2$ 中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^6 和 R^7 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

· 芳基, C_{3-8} -环烷基, 杂芳基, C_{3-8} -杂环基, 芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基, 杂芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷基, 芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基, 杂芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)$ -芳基, $-C(=O)$ - C_{3-8} -环烷基, $-C(=O)$ -杂芳酰基, $-C(=O)$ - C_{3-8} -杂环基, $-O$ -芳基, $-O$ - C_{3-8} -环烷基, $-O$ -杂芳基, $-O$ - C_{3-8} -杂环基, $-S$ -芳基, $-S$ - C_{3-8} -环烷基, $-S$ -杂芳基, $-S$ - C_{3-8} -杂环基,

其中环结构部分可以任选被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^8R^9$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-OC(=O)NR^8R^9$, $-OCH_2C(=O)NR^8R^9$, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)R^8$, $-NHC(=O)R^8$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$,

$-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^8$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 中的 1-3 个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^8 和 R^9 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

和 R^3 是氢,

(ii) 或 R^1 是氢, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$, C_{1-6} -烷基, 芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基, 杂芳基- C_{1-6} -烷基或 C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷基,

其中 R^{10} 是 C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基或 C_{2-6} -炔基, 它任选可以被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, C_{1-6} -烷氧基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基, C_{1-6} -烷氧基, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{11} 和 R^{12} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

以及 R^2 和 R^3 与 A 和它们分别连接的氮原子和碳原子一起连成 5-7 元非芳环, 该环连接有两个基团 R^{13} 和 R^{14} , 它们独立选自:

· 氢,

· 氧代,

· C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基,

它们任选可以被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, C_{1-6} -烷氧基, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{15}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{15} 和 R^{16} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个

或两个其它杂原子的 3-8 元环,

· 芳基, C_{3-8} -环烷基, 杂芳基, C_{3-8} -杂环基, 芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基, 杂芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷基, 芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基, 杂芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)$ -芳基, $-C(=O)$ - C_{3-8} -环烷基, $-C(=O)$ -杂芳酰基, $-C(=O)$ - C_{3-8} -杂环基, $-O$ -芳基, $-O$ - C_{3-8} -环烷基, $-O$ -杂芳基, $-O$ - C_{3-8} -杂环基, $-S$ -芳基, $-S$ - C_{3-8} -环烷基, $-S$ -杂芳基, $-S$ - C_{3-8} -杂环基,

其中环结构部分可以任选被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^{17}R^{18}$, $-C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-OC(=O)NR^{17}R^{18}$, $-OCH_2C(=O)NR^{17}R^{18}$, C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^{17}$, $-C(=O)R^{17}$, $-NHC(=O)R^{17}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{17}$, $-S(=O)R^{17}$, $-S(=O)_2R^{17}$, $-S(=O)_2NH_2$ 中的 1-3 个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{17} 和 R^{18} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

(iii) 或者可以相同或不同的 R^1 和 R^2 独立选自氢, $-C(=O)OR^{19}-C(=O)R^{19}$ 和 C_{1-6} -烷基,

其中 R^{19} 是 C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基或 C_{2-6} -炔基, 它们任选可以被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^{20}R^{21}$, $-C(=O)NR^{20}R^{21}$, $-OC(=O)NR^{20}R^{21}$, $-OCH_2C(=O)NR^{20}R^{21}$, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^{20}$, $-C(=O)R^{20}$, $-NHC(=O)R^{20}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{20}$, $-S(=O)R^{20}$, $-S(=O)_2R^{20}$, $-S(=O)_2NH_2$ 中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{20} 和 R^{21} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{20} 和 R^{21} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

和 R^3 是氢,

B 是价键, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$,

D 是:

· 羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^{22}R^{23}$, $-N(R^{22})OR^{23}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$,

$-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$, C_{1-6} -烷氧基, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{22}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$,
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$,
 $-\text{SR}^{22}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{22}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{22}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,

其中可以相同或不同的 R^{22} 和 R^{23} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{22} 和 R^{23} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

· C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基,

它们任选可以被选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, C_{1-6} -烷氧基,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{24}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{24}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{24}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$
 中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{24} 和 R^{25} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{24} 和 R^{25} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

· 芳基, C_{3-8} -环烷基, 杂芳基, C_{3-8} -杂环基, 芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -
 环烷基- C_{1-6} -烷基, 杂芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷基, 芳基- C_{1-6} -
 烷氧基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基, 杂芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -
 烷氧基, $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基, $-\text{C}(=\text{O})$ - C_{3-8} -环烷基, $-\text{C}(=\text{O})$ -杂芳酰基,
 $-\text{C}(=\text{O})$ - C_{3-8} -杂环基, $-\text{O}$ -芳基, $-\text{O}$ - C_{3-8} -环烷基, $-\text{O}$ -杂芳基, $-\text{O}$ - C_{3-8} -
 杂环基, $-\text{S}$ -芳基, $-\text{S}$ - C_{3-8} -环烷基, $-\text{S}$ -杂芳基, $-\text{S}$ - C_{3-8} -杂环基, $-\text{NH}$ -
 芳基, $-\text{NH}$ -杂芳基,

其中环结构部分可以任选被选自以下之中的 1-3 个取代基取代:

° 羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$,
 $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, C_{1-6} -烷氧基, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{26}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{26}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{26}$,
 $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{26}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{26}$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,

其中可以相同或不同的 R^{26} 和 R^{27} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{26} 和 R^{27} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个

或两个其它杂原子的 3-8 元环,

° C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基,

它们任选可以被选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^{28}R^{29}$, $-C(=O)NR^{28}R^{29}$, $-OC(=O)NR^{28}R^{29}$, $-OCH_2C(=O)NR^{28}R^{29}$, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^{28}$, $-C(=O)R^{28}$, $-NHC(=O)R^{28}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{28}$, $-S(=O)R^{28}$, $-S(=O)_2R^{28}$, $-S(=O)_2NH_2$ 中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{28} 和 R^{29} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{28} 和 R^{29} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

° 芳基, C_{3-8} -环烷基, 杂芳基, C_{3-8} -杂环基, 芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基, 杂芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷基, 芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基, 杂芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)$ -芳基, $-C(=O)$ - C_{3-8} -环烷基, $-C(=O)$ -杂芳酰基, $-C(=O)$ - C_{3-8} -杂环基, $-O$ -芳基, $-O$ - C_{3-8} -环烷基, $-O$ -杂芳基, $-O$ - C_{3-8} -杂环基, $-S$ -芳基, $-S$ - C_{3-8} -环烷基, $-S$ -杂芳基, $-S$ - C_{3-8} -杂环基,

其中环结构部分可以任选被选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^{30}R^{31}$, $-C(=O)NR^{30}R^{31}$, $-OC(=O)NR^{30}R^{31}$, $-OCH_2C(=O)NR^{30}R^{31}$, C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^{30}$, $-C(=O)R^{30}$, $-NHC(=O)R^{30}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{30}$, $-S(=O)R^{30}$, $-S(=O)_2R^{30}$, $-S(=O)_2NH_2$ 中的 1-3 个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{30} 和 R^{31} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{30} 和 R^{31} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环。

29. 根据权利要求28中所定义的化合物用于药物组合物的制备的用途, 该药物组合物用于治疗与GSK-3有关的疾病, 病症, 综合征和症状。

30. 根据权利要求28中所定义的化合物用于药物组合物的制备的用途, 该药物组合物用于治疗其中GSK-3的生长因子诱导的抑制是不足

够的疾病，病症，综合征和症状。

31. 根据权利要求28中所定义的化合物用于药物组合物的制备的用途，该药物组合物用于治疗其中糖原代谢显示异常的疾病，病症，综合征和症状。

32. 根据权利要求28中所定义的化合物用于药物组合物的制备的用途，该药物组合物用于治疗其中糖原合酶被不充分活化的疾病，病症，综合征和症状。

33. 根据权利要求28中所定义的化合物用于药物组合物的制备的用途，该药物组合物用于牵涉到升高的血糖的疾病，病症，综合征和症状。

34. 根据权利要求28中所定义的化合物用于药物组合物的制备的用途，该药物组合物用于治疗高血糖症。

35. 根据权利要求28中所定义的化合物用于药物组合物的制备的用途，该药物组合物用于治疗IGT。

36. 根据权利要求28中所定义的化合物用于药物组合物的制备的用途，该药物组合物用于治疗2型糖尿病。

37. 根据权利要求28中所定义的化合物用于药物组合物的制备的用途，该药物组合物用于治疗1型糖尿病。

38. 根据权利要求28中所定义的化合物用于药物组合物的制备的用途，该药物组合物用于治疗肥胖症。

39. 根据前述权利要求28到38中任何一项的用途，与选自抗糖尿病药，抗高血脂化合物，抗肥胖症化合物和抗高血压化合物中的一种或多种其它活性剂联用。

40. 根据权利要求28中所定义的化合物用于药物组合物的制备的用途，该药物组合物用于治疗阿尔茨海默氏病。

41. 根据权利要求40的用途，与用于治疗阿尔茨海默氏病的一种或多种其它药剂联用。

42. 根据权利要求28中所定义的化合物用于药物组合物的制备的用途，该药物组合物用于治疗双相型障碍。

43. 根据权利要求42的用途，与用于治疗双相型障碍的一种或多种其它药剂联用。

44. 用于治疗其中GSK-3的抑制是有益的疾病，病症，综合征和症状的方法，该方法包括对需要治疗的主体施用有效量的根据权利要求28所定义的化合物。

45. 根据权利要求44的方法，其中根据权利要求28所定义的化合物的有效量是在约0.05 mg到约2000 mg，优选约0.1 mg到约1000 mg和尤其优选约0.5 mg到约500 mg/天的范围。

新型2,4-二氨基噻唑衍生物

本发明的领域

本发明涉及抑制GSK-3(糖原合酶激酶-3)的通式(I)的新型2,4-二氨基噻唑衍生物,涉及这些化合物作为药物的用途,涉及包含该化合物的药物组合物和涉及使用这些化合物和组合物的治疗方法。本发明化合物可用于其中GSK-3的抑制是有益的病症、综合征、疾病和症状的治疗,尤其IGT(葡萄糖耐量减低),1型糖尿病,2型糖尿病,肥胖症,阿尔茨海默氏病和双相型障碍。

本发明的背景

GSK-3是参与几种调节蛋白的激素控制的蛋白质-丝氨酸激酶。首先发现它是根据它使糖原合酶(调节哺乳动物体内糖原合成的酶)磷酸化和失活的能力。此后已经确定了一些其它底物,暗示了在几个生理过程的调节中该酶的参与。

GSK-3以两种异构形式存在,称作GSK-3 α 和GSK-3 β ,它们从不同的基因衍生而来并显示出85%序列同一性。与许多蛋白激酶不同,两种GSK-3异构形式在静息细胞中是组成型活性的,并主要由失活来调节。因此,已经揭示,利用MAP激酶级联的活化或利用蛋白激酶B的PI3激酶依赖性活化,响应胰岛素和生长因子如IGF-1和EGF来由丝氨酸磷酸化抑制GSK-3。

抑制GSK-3活性的化合物可用于疾病,病症,综合征和症状的治疗,其中该抑制是有益的,例如用于与GSK-3有关的疾病,病症,综合征和症状,用于与GSK-3的功能紊乱有关的疾病,病症,综合征和症状,用于其中GSK-3的生长因子诱导抑制是不充足的疾病,病症,综合征和症状,用于其中糖原合酶没有被充分活化的疾病,病症,综合征和症状,以及用于其中GSK-3抑制能够反向调节所不需要的细胞事件的情形。

1型糖尿病,又名胰岛素依赖型糖尿病(IDDM),是由在胰腺中胰岛

素生成细胞的自身免疫破坏所引起，导致了胰岛素的缺乏。因此，带1型糖尿病的个体需要每日注射激素来延续生命。然而，胰岛素给药的当前方法不能再现正常 β 细胞的精确控制血糖和其它代谢变量(variables)的能力。因此，1型糖尿病患者容易患糖尿病的长期和破坏性并发症如心血管病，视网膜病，肾病和神经病。

2型糖尿病，又名非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)，是全部代谢失调的最普通形式并且在世界范围属于主要的健康问题。2型糖尿病是从胰岛素分泌和胰岛素作用的缺陷引起，但是引起该疾病的准确深层次机理是未知的。肝脏葡萄糖产生的增加会显著地引起空腹高血糖，而由肌肉和脂肪摄取的减少的胰岛素媒介的葡萄糖是餐后高血糖的主要原因。而且，肌肉摄取的葡萄糖的代谢结局在具有2型糖尿病的人体中是不正常的。例如，肌糖原合酶活性和糖原合成已经显示在2型糖尿病中严重受损。可利用的治疗无法实现代谢状态的完全正常化而且它们中的大多数与副作用有关。由高血糖导致的代谢紊乱，连同在2型糖尿病、肥胖症、高血压和高脂血症之间的强烈综合，会导致广泛范围的长期性并发症，其中包括由于加速动脉粥样硬化而引起的心血管死亡的高发生率，以及糖尿病的典型并发症如视网膜病，肾病和神经病。

因此，对于治疗糖尿病的新途径仍然有相当大的需求。

最近，已经发现，GSK-3表达在患有2型糖尿病的人群的肌肉中会增加而且GSK-3表达相反地与糖原合酶活性和葡萄糖清除相关。因此，增加的GSK-3表达会引起损害的糖原合酶活性和在2型糖尿病中出现的胰岛素耐受性。其它最近的实验已经指出了利用胰岛素受体底物1的磷酸化，GSK-3在减弱胰岛素作用上的作用。

使用锂盐的最近研究也支持了一种见解：GSK-3的抑制在糖尿病的治疗中是有益的。长时间以来已知锂对葡萄糖代谢的刺激作用，最显著地对糖原合成具有刺激效应。用锂盐的治疗也显示在1型和2型糖尿病患者中都减轻糖尿病状态。锂的这些效应的分子机理直到最近也不清楚。然而，现已发现锂抑制GSK-3。虽然锂也对除了GSK-3以外的其它分子靶有影响，但是这一发现有助于解释锂的分子效应和支持了以下

观点: 导致糖原合酶的活化的GSK-3的抑制对于葡萄糖代谢作用的刺激具有显著影响。

最后, GSK-3抑制剂可用于代谢失调如IGT, 1型糖尿病和2型糖尿病的治疗。

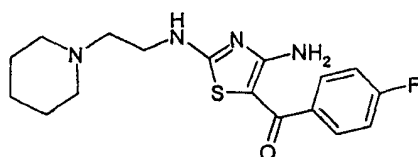
GSK-3也参与了与阿尔茨海默氏病有关的生物途径, 因此GSK-3抑制剂可用于该病的治疗。阿尔茨海默氏病在组织病理学上的特征在于神经元内神经原纤维缠结的存在和 β 淀粉状蛋白在脑(尤其海马)内的细胞外沉积。该神经原纤维缠结是由PHFs(成对的螺旋形卷曲长丝)组成, 它的主要蛋白质亚单位是异常地磷酸化和糖基化的微管结合蛋白tau(τ)。在阿尔茨海默氏病的有缠结的神经元中, 正常的细胞骨架受到破坏并被PHFs替代。GSK-3是在活体外在PHF-tau的特征异常位点上使tau磷酸化的几种激酶中的一种并且也显示在活细胞中也如此。此外, 该GSK-3抑制剂锂阻断了在细胞中tau过度磷酸化。GSK-3在阿尔茨海默氏病中作用的进一步证据是由以下方面来提供(i) GSK-3与presenellin 1的缔合, (ii) β 淀粉状蛋白在用GSK-3反义培养的神经元细胞中的减低的细胞毒性和(iii)与正常脑组织相比, 在阿尔茨海默氏病的突触后上清液中GSK-3的50%增加表达。

锂已经几十年用于躁狂抑郁症(双相型障碍)的治疗。锂作为心境稳定剂的作用的机理仍然是未知的, 虽然对于生物膜和突触的神经传递的影响已经有人建议。然而, GSK-3活性能够牵连在双相型障碍的病因中。锂和其它GSK-3抑制剂能用于治疗双相型障碍的一个机理是增加神经元的存活, 该神经元经受了由神经递质谷氨酸盐所诱导的异常高水平的刺激。谷氨酸盐也参与在急性损伤之后媒介神经变性, 例如在脑缺血, 外部脑损伤以及细菌, 病毒和蛋白病毒感染中。过度谷氨酸盐产生信号也参与到在亨廷顿舞蹈病, 帕金森氏病, 肌萎缩性侧索硬化和多发性硬化之类的疾病中见到的慢性神经元损害。因此, GSK-3抑制剂可以用于这些和其它神经变性病症的治疗。与此相关, 应该指出, 锂具有许多的生物效应: 如果通过GSK-3的抑制来媒介, 能够提供GSK-3抑制剂的甚至更宽的应用。

此外，GSK-3已经显示使转录因子NF-AT磷酸化，它参与到早期免疫应答基因的活化中。磷酸化防止NF-AT移位到核中，因此阻断了早期免疫响应。因此，GSK-3抑制剂可以延长和加强某些细胞因子的免疫刺激效果，此类效果在细胞因子用于癌症或免疫疗法中是有益的。

不同类别的化合物已经作为GSK-3的抑制剂公开，参见ia WO 98/16528，WO 99/65897，WO 00/21927，WO 01/09106，WO 00/38675，WO 01/44206和WO 01/44246。这些化合物在结构上与本发明的化合物不同。

WO 99/21845公开了4-氨基噻唑衍生物和它们作为细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs)的抑制剂的用途。化合物据说有效地用于ia癌症的治疗。化合物在结构上与本发明的化合物不同。然而，表I公开了具有以下结构的一种化合物(I(6)):



对于该化合物在试验浓度下没有观察到CDK抑制。

WO 00/75120公开了二氨基噻唑和它们用于抑制蛋白激酶的用途。化合物据称可用于与肿瘤生长，细胞增殖或血管生成有关的疾病如癌的治疗。化合物在结构上与本发明的化合物不同。

鉴于现有技术领域在GSK-3抑制剂和它的大潜力中的兴趣，强力和特异性的GSK-3抑制剂的鉴别是现有技术中非常希望的贡献。本发明提供了对现有技术作出的此类贡献，基于以下发现：通式(I)的2,4-二氨基噻唑衍生物强力和特异性地抑制GSK-3。

本发明的化合物因此可用于其中GSK-3的抑制是有益的各种病症，综合征，疾病和症状的治疗。

定义

下面是用于描述本发明化合物的术语的详细定义。

“卤素”表示选自F，Cl，Br和I的原子。

在本文中的术语“ C_{1-6} -烷基”表示具有1到6个碳原子的饱和、支化或直链烃基团。代表性的例子包括，但不限于，甲基，乙基，正丙基，异丙基，丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，正戊基，异戊基，新戊基，叔戊基，正己基，异己基等等。

在本文中的术语“ C_{1-6} -烷氧基”表示基团 $-O-C_{1-6}$ -烷基，其中 C_{1-6} -烷基如以上所定义。代表性的例子包括，但不限于，甲氧基，乙氧基，正丙氧基，异丙氧基，丁氧基，异丁氧基，仲丁氧基，叔丁氧基，正戊氧基，异戊氧基，新戊氧基，叔-戊氧基，正己氧基，异己氧基等。

这里使用的术语“ C_{2-6} -链烯基”表示具有2到6个碳原子和至少一个双键的支链或直链烃基。此类基团的例子包括，但不限于，乙烯基，1-丙烯基，2-丙烯基，异丙烯基，1,3-丁二烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，3-丁烯基，2-甲基-1-丙烯基，1-戊烯基，2-戊烯基，3-戊烯基，4-戊烯基，3-甲基-2-丁烯基，1-己烯基，2-己烯基，3-己烯基，2,4-己二烯基，5-己烯基等等。

这里使用的术语“ C_{2-6} -炔基”表示具有2到6个碳原子和至少一个三键的支链或直链烃基。此类基团的例子包括，但不限于，乙炔基，1-丙炔基，2-丙炔基，1-丁炔基，2-丁炔基，3-丁炔基，1-戊炔基，2-戊炔基，3-戊炔基，4-戊炔基，1-己炔基，2-己炔基，3-己炔基，5-己炔基，2,4-己二炔基等。

这里使用的术语“ C_{3-8} -环烷基”表示具有3到8个碳原子的饱和碳环基团。代表性的例子是环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基，环辛基等等。

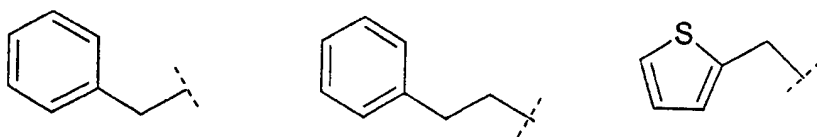
这里使用的术语“ C_{3-8} -杂环基”表示含有选自氮，氧和硫的一个或多个杂原子的饱和3-8元环。代表性的例子是吡咯烷基，吡啶基，哌嗪基，吗啉基，硫代吗啉基，氮杂环丙烯基，四氢呋喃基等等。

这里使用的术语“芳基”表示碳环芳族环体系，如苯基，联苯基，萘基，蒽基，菲基，芴基，茚基，并环戊二烯基，甘菊环基，亚联苯基等。芳基也希望包括以上列举的碳环芳族体系的部分氢化衍生物。此类部分氢化的衍生物的非限制性例子是1,2,3,4-四氢萘基，1,4-二

氢萘基等。

这里使用的术语“杂芳基”意欲包括含有选自氮、氧和硫的一个或多个杂原子的杂环芳族环体系，如呋喃基，噻吩基，吡咯基，噁唑基，噻唑基，咪唑基，异噁唑基，异噻唑基，1,2,3-三唑基，1,2,4-三唑基，吡喃基，吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基，1,2,3-三嗪基，1,2,4-三嗪基，1,3,5-三嗪基，1,2,3-噁二唑基，1,2,4-噁二唑基，1,2,5-噁二唑基，1,3,4-噁二唑基，1,2,3-噻二唑基，1,2,4-噻二唑基，1,2,5-噻二唑基，1,3,4-噻二唑基，四唑基，噻二嗪基，吲哚基，异氮杂茛萘基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，吲唑基，苯并咪唑基，苯并噻唑基，苯并异噻唑基，苯并噁唑基，苯并异噁唑基，嘌呤基，喹啉基，喹啶基，异喹啉基，喹啶基，吡啶基，吡啶基，氮杂环庚三烯基(diazepinyl)，吡啶基等等。杂芳基也希望包括以上列举的杂环体系的部分氢化衍生物。此类部分氢化的衍生物的非限制性例子是2,3-二氢苯并呋喃基，吡咯啉基，吡唑啉基，二氢吲哚基，噁唑烷基，噁唑啉基，氧杂环庚三烯基(oxazepinyl)等。

“芳基-C₁₋₆-烷基”，“杂芳基-C₁₋₆-烷基”等指如上所定义的C₁₋₆-烷基，被以上所定义的芳基或杂芳基取代，例如：



某些以上定义的术语可以在结构式中出现一次以上，而且在这些情况下各术语应该彼此独立地定义。

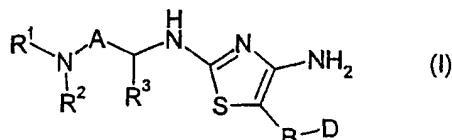
这里使用的术语“GSK-3”意指GSK-3 α 和/或GSK- β 。

这里使用的术语“治疗”是指为了抗击疾病，病症，综合征或症状而对患者的处置和护理。该术语意欲包括疾病，病症，综合征或症状的进程的延迟，症状和并发症的减轻或缓减，和/或疾病，病症，综合征或症状的治愈或消除。需要治疗的患者优选是哺乳动物，尤其是

人。

本发明描述

本发明涉及通式 (I) 的化合物:



其中

A 是价键或 C₁₋₆-亚烷基,

(i) R¹ 和 R² 与它们所连接的氮原子一起形成 5-7 元非芳环, 该环可以任选含有双键, 以及该环可以任选含有其它氮原子, 以及该环连接有两个基团 R⁴ 和 R⁵, 它们独立选自:

- 氢,
- 氧代,
- C₁₋₆-烷基, C₂₋₆-链烯基, C₂₋₆-炔基,

它们任选可以被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, -NR⁶R⁷, -C(=O)NR⁶R⁷, -OC(=O)NR⁶R⁷, -OCH₂C(=O)NR⁶R⁷, C₁₋₆-烷氧基, -C(=O)OR⁶, -C(=O)R⁶, -NHC(=O)R⁶, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR⁶, -S(=O)R⁶, -S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂NH₂ 中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R⁶ 和 R⁷ 独立选自氢和 C₁₋₆-烷基, 或 R⁶ 和 R⁷ 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

· 芳基, C₃₋₈-环烷基, 杂芳基, C₃₋₈-杂环基, 芳基-C₁₋₆-烷基, C₃₋₈-环烷基-C₁₋₆-烷基, 杂芳基-C₁₋₆-烷基, C₃₋₈-杂环基-C₁₋₆-烷基, 芳基-C₁₋₆-烷氧基, C₃₋₈-环烷基-C₁₋₆-烷氧基, 杂芳基-C₁₋₆-烷氧基, C₃₋₈-杂环基-C₁₋₆-烷氧基, -C(=O)-芳基, -C(=O)-C₃₋₈-环烷基, -C(=O)-杂芳酰基, -C(=O)-C₃₋₈-杂环基, -O-芳基, -O-C₃₋₈-环烷基, -O-杂芳基, -O-C₃₋₈-

杂环基, $-S$ -芳基, $-S$ - C_{3-8} -环烷基, $-S$ -杂芳基, $-S$ - C_{3-8} -杂环基,

其中环结构部分可以任选被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^8R^9$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-OC(=O)NR^8R^9$, $-OCH_2C(=O)NR^8R^9$, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)R^8$, $-NHC(=O)R^8$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^8$, $-S(=O)R^8$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2NH_2$ 中的 1-3 个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^8 和 R^9 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

和 R^3 是氢,

(ii) 或 R^1 是氢, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)R^{10}$, C_{1-6} -烷基, 芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基, 杂芳基- C_{1-6} -烷基或 C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷基,

其中 R^{10} 是 C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基或 C_{2-6} -炔基, 它任选可以被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-OCH_2C(=O)NR^{11}R^{12}$, C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-NHC(=O)R^{11}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{11}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2NH_2$ 中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{11} 和 R^{12} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

以及 R^2 和 R^3 与 A 和它们分别连接的氮原子和碳原子一起连成 5-7 元非芳环, 该环连接有两个基团 R^{13} 和 R^{14} , 它们独立选自:

· 氢,

· 氧代,

· C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基,

它们任选可以被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-OCH_2C(=O)NR^{15}R^{16}$, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)R^{15}$, $-NHC(=O)R^{15}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$,

$-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{15}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{15} 和 R^{16} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

· 芳基, C_{3-8} -环烷基, 杂芳基, C_{3-8} -杂环基, 芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基, 杂芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷基, 芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基, 杂芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷氧基, $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基, $-\text{C}(=\text{O})$ - C_{3-8} -环烷基, $-\text{C}(=\text{O})$ -杂芳酰基, $-\text{C}(=\text{O})$ - C_{3-8} -杂环基, $-\text{O}$ -芳基, $-\text{O}$ - C_{3-8} -环烷基, $-\text{O}$ -杂芳基, $-\text{O}$ - C_{3-8} -杂环基, $-\text{S}$ -芳基, $-\text{S}$ - C_{3-8} -环烷基, $-\text{S}$ -杂芳基, $-\text{S}$ - C_{3-8} -杂环基,

其中环结构部分可以任选被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基, C_{1-6} -烷氧基, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{17}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{17}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 中的 1-3 个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{17} 和 R^{18} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

(iii) 或者可以相同或不同的 R^1 和 R^2 独立选自氢, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{19}$ - $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{19}$ 和 C_{1-6} -烷基,

其中 R^{19} 是 C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基或 C_{2-6} -炔基, 它们任选可以被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, C_{1-6} -烷氧基, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{20} 和 R^{21} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{20} 和 R^{21} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

和 R^3 是氢,

B 是价键, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$,

D 是:

· 羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^{22}R^{23}$, $-N(R^{22})OR^{23}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OCH_2C(=O)NR^{22}R^{23}$, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^{22}$, $-C(=O)R^{22}$, $-NHC(=O)R^{22}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{22}$, $-S(=O)R^{22}$, $-S(=O)_2R^{22}$, $-S(=O)_2NH_2$,

其中可以相同或不同的 R^{22} 和 R^{23} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{22} 和 R^{23} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

· C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基,

它们任选可以被选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^{24}R^{25}$, $-C(=O)NR^{24}R^{25}$, $-OC(=O)NR^{24}R^{25}$, $-OCH_2C(=O)NR^{24}R^{25}$, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^{24}$, $-C(=O)R^{24}$, $-NHC(=O)R^{24}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{24}$, $-S(=O)R^{24}$, $-S(=O)_2R^{24}$, $-S(=O)_2NH_2$ 中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{24} 和 R^{25} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{24} 和 R^{25} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

· 芳基, C_{3-8} -环烷基, 杂芳基, C_{3-8} -杂环基, 芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基, 杂芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷基, 芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基, 杂芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)$ -芳基, $-C(=O)$ - C_{3-8} -环烷基, $-C(=O)$ -杂芳酰基, $-C(=O)$ - C_{3-8} -杂环基, $-O$ -芳基, $-O$ - C_{3-8} -环烷基, $-O$ -杂芳基, $-O$ - C_{3-8} -杂环基, $-S$ -芳基, $-S$ - C_{3-8} -环烷基, $-S$ -杂芳基, $-S$ - C_{3-8} -杂环基, $-NH$ -芳基, $-NH$ -杂芳基,

其中环结构部分可以任选被选自以下之中的 1-3 个取代基取代:

° 羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^{26}R^{27}$, $-C(=O)NR^{26}R^{27}$, $-OC(=O)NR^{26}R^{27}$, $-OCH_2C(=O)NR^{26}R^{27}$, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^{26}$, $-C(=O)R^{26}$, $-NHC(=O)R^{26}$,

$-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{26}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{26}$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,

其中可以相同或不同的 R^{26} 和 R^{27} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{26} 和 R^{27} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

° C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基,

它们任选可以被选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, C_{1-6} -烷氧基,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{28}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{28}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$
 中的一个或两个取代基取代,

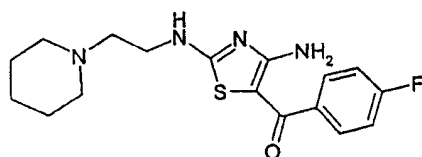
其中可以相同或不同的 R^{28} 和 R^{29} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{28} 和 R^{29} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

° 芳基, C_{3-8} -环烷基, 杂芳基, C_{3-8} -杂环基, 芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -
 环烷基- C_{1-6} -烷基, 杂芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷基, 芳基- C_{1-6} -
 烷氧基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基, 杂芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -
 烷氧基, $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基, $-\text{C}(=\text{O})$ - C_{3-8} -环烷基, $-\text{C}(=\text{O})$ -杂芳酰基,
 $-\text{C}(=\text{O})$ - C_{3-8} -杂环基, $-\text{O}$ -芳基, $-\text{O}$ - C_{3-8} -环烷基, $-\text{O}$ -杂芳基, $-\text{O}$ - C_{3-8} -
 杂环基, $-\text{S}$ -芳基, $-\text{S}$ - C_{3-8} -环烷基, $-\text{S}$ -杂芳基, $-\text{S}$ - C_{3-8} -杂环基,

其中环结构部分可以任选被选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链
 烯基, C_{2-6} -炔基, C_{1-6} -烷氧基, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{30}$,
 $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{30}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{30}$,
 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{30}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 中的 1-3 个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{30} 和 R^{31} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{30} 和 R^{31} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

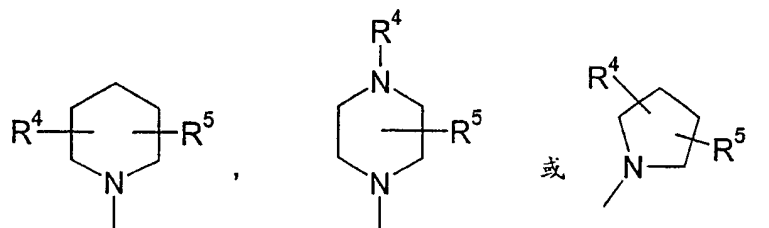
前提条件是该化合物不是以下化合物:



以及它们的任何旋光异构体或几何异构体或互变异构形式，包括它们的混合物，或它们的药学可接受的盐。

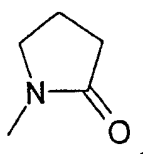
在本发明的一个实施方案中， R^2 和 R^3 均是氢，以及 R^1 是 $-C(=O)OR^{19}$ ，其中 R^{19} 如以上对于结构式(I)所定义。在它的一个实施方案中， R^{19} 是 C_{1-6} -烷基。

在本发明的另一个实施方案中， R^3 是氢，以及 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成以下环：

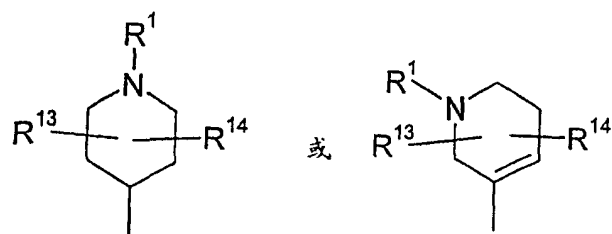


其中 R^4 和 R^5 如对于结构式(I)所定义。在其一个实施方案中， R^4 和 R^5 独立选自氢， C_{1-6} -烷基，苯基- C_{1-6} -烷基和氧代。在其另一个实施方案中， R^4 是氢或 C_{1-6} -烷基，以及 R^5 是氢或氧代。

在本发明的又一个实施方案中， R^3 是氢，以及 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成以下环：

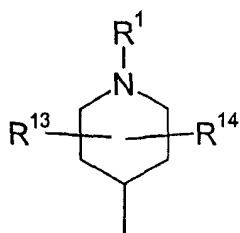


在本发明的再一个实施方案中， R^2 和 R^3 与 A 和它们分别连接的氮原子和碳原子一起形成以下环：



其中 R^1 、 R^{13} 和 R^{14} 如对于结构式 (I) 所定义。

在它的一个实施方案中， R^2 和 R^3 与 A 和它们分别连接的氮原子和碳原子一起形成以下环：



其中 R^1 、 R^{13} 和 R^{14} 如对于结构式 (I) 所定义。

在它的一个实施方案中， R^1 是氢， C_{1-6} -烷基，苯基- C_{1-6} -烷基或 $-C(=O)OR^{10}$ ，其中 R^{10} 如在权利要求 1 中所定义，以及 R^{13} 和 R^{14} 独立是氢， C_{1-6} -烷基，苯基- C_{1-6} -烷基或氧代。在它的另一个实施方案中， R^1 是氢或 $-C(=O)O-C_{1-6}$ -烷基，以及 R^{13} 和 R^{14} 是氢。

在本发明的另一个实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 是氢。

在本发明的再一个实施方案中，A 是 C_{1-6} -亚烷基。在它的一个实施方案中，A 是亚甲基或亚乙基。在它的又一个实施方案中，A 是亚乙基。

在本发明的又一个实施方案中，B 是 $-C(=O)-$ 。

在本发明的还一个实施方案中，D 是 C_{3-8} -环烷基，杂芳基或芳基，它任选可以如对于结构式 (I) 所规定的那样被取代。

在它的一个实施方案中，D 是 C_{3-8} -环烷基，杂芳基或芳基，它任选可以如对于结构式 I 所规定的那样被取代，但不是在和 D 与 B 的连接点相邻的位置上。

在它的另一个实施方案中，D是环丙基，噻吩基或苯基，它任选可以如对于结构式(I)所定义那样被取代。

在它的又一个实施方案中，D是环丙基。

在它的再一个实施方案中，D是被卤素取代的噻吩基。

在它的还一个实施方案中，D是苯基，它任选被以下基团取代：

·羟基，卤素，

杂芳基-C₁₋₆-烷氧基，芳基-C₁₋₆-烷氧基，其中环结构部分任选如对于结构式(I)所定义的那样被取代。在它的一个实施方案中，D是任选被卤素或苄氧基取代的苯基，其中苄氧基的环结构部分任选如对于结构式(I)所定义的那样被取代。在它的另一个实施方案中，D是被苄氧基取代的苯基。

本发明的化合物可具有一个或多个不对称中心并且希望任何旋光异构体，作为分离的、纯的或部分地提纯的旋光异构体或它们的外消旋混合物，包括在本发明范围内。

此外，当双键或完全地或部分地饱和的环体系存在于该分子中时，可以形成几何异构体。希望任何几何异构体，作为分离的、纯的或部分地提纯的几何异构体或其混合物，包括在本发明范围内。同样地，具有限制性旋转的键的分子可形成几何异构体。这些也希望包括在本发明范围内。

此外，本发明的一些化合物可以以不同的互变异构形式存在并且希望该化合物所能形成的任何互变异构形式都包括在本发明范围内。

本发明还包括本发明化合物的可药用的盐。此类盐包括可药用的酸加合盐，可药用的金属盐，铵盐和烷基化铵盐。酸加合盐包括无机酸和有机酸的盐。合适无机酸的代表性例子包括盐酸，氢溴酸，氢碘酸，磷酸，硫酸，硝酸等等。合适有机酸的代表性例子包括甲酸，乙酸，三氯乙酸，三氟乙酸，丙酸，苯甲酸，肉桂酸，柠檬酸，富马酸，乙醇酸，乳酸，马来酸，苹果酸，丙二酸，扁桃酸，草酸，苦味酸，丙酮酸，水杨酸，琥珀酸，甲烷磺酸，乙烷磺酸，酒石酸，抗坏血酸，双羟萘酸(pamoic acid)，双亚甲基水杨酸，乙烷二磺酸，葡萄糖酸，

柠康酸, 天冬氨酸, 硬脂酸, 棕榈酸, 乙二胺四乙酸, 乙醇酸, 对-氨基苯甲酸, 谷氨酸, 苯磺酸, 对-甲苯磺酸等等。可药用的无机或有机酸加合盐的其它例子包括在J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2中列出的可药用的盐, 它被引入这里供参考。金属盐的例子包括锂, 钠, 钾, 镁盐等等。铵和烷基化铵盐的例子包括铵, 甲基铵, 二甲基铵, 三甲基铵, 乙基铵, 羟乙基铵, 二乙基铵, 丁基铵, 四甲基铵盐等等。

也希望作为可药用的酸加合盐是本发明的化合物所能形成的水合物。

该酸加合盐可以作为化合物合成的直接产品来获得。在备选方案中, 该游离碱可以溶于含有合适酸的合适溶剂中, 和盐通过蒸发溶剂或另外分离盐和溶剂来分离出来。

本发明的化合物可以使用所属技术领域的专业人员公知的方法与标准低分子量溶剂形成溶剂化物。此类溶剂化物也被认为包括在本发明的范围内。

本发明也包括本发明化合物的前体药物, 它在施用之后经历代谢过程的化学转化, 之后才变成活性药物物质。通常, 此类前体药物是本发明化合物的官能化衍生物, 它容易在活体内转化成通式(I)的所需化合物。合适前体药物衍生物的选择和制备的常规程序描述在, 例如, “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

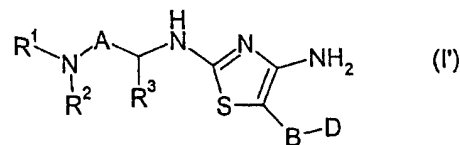
本发明也包括本发明化合物的活性代谢物。

本发明化合物可用于治疗高血糖症; IGT; 综合征X; 1型糖尿病; 2型糖尿病; 具有异常脂肪血症的症状, 包括糖尿病性异常脂肪血症; 以及肥胖症。此外, 它们可用于治疗蛋白尿; 多囊卵巢综合征, 心血管疾病如心脏肥大, 高血压和动脉硬化(包括动脉粥样硬化在内); 胃肠机能紊乱; 急性胰腺炎; 以及食欲调节或能量消耗病症。

它们也可以用于治疗双相型障碍(躁狂抑郁综合征), 躁狂症, 阿尔茨海默氏病, 双相型障碍, 亨廷顿舞蹈病, 帕金森氏病, 肌萎缩性侧索硬化, 多发性硬化, 白细胞减少症, 忧虑, 运动障碍, 攻击行为, 精神病, 癫痫, 惊恐发作, 瘧病或睡眠障碍。此外, 它们可用作避孕

药，参见WO 97/41854，以及治疗癌症，头发损失和神经外伤疾病，如急性中风，参见WO 00/21927。

因此，在本发明的另一个方面，涉及通式(I')的化合物，以及它们的任何旋光异构体或几何异构体或互变异构形式，包括它们的混合物，或它们的药学可接受的盐用于制备治疗其中抑制 GSK-3 是有益的疾病、障碍、综合症和状态的药物组合物的用途：



其中

A 是价键或 C₁₋₆-亚烷基，

(i) R¹ 和 R² 与它们所连接的氮原子一起形成 5-7 元非芳环，该环可以任选含有双键，以及该环可以任选含有其它氮原子，以及该环连接有两个基团 R⁴ 和 R⁵，它们独立选自：

- 氢，
- 氧代，
- C₁₋₆-烷基，C₂₋₆-链烯基，C₂₋₆-炔基，

它们任选可以被独立选自羟基，卤素，氰基，硝基，-NR⁶R⁷，-C(=O)NR⁶R⁷，-OC(=O)NR⁶R⁷，-OCH₂C(=O)NR⁶R⁷，C₁₋₆-烷氧基，-C(=O)OR⁶，-C(=O)R⁶，-NHC(=O)R⁶，-CHF₂，-CF₃，-OCF₃，-OCHF₂，-OCH₂CF₃，-OCF₂CHF₂，-SCF₃，-SR⁶，-S(=O)R⁶，-S(=O)₂R⁶，-S(=O)₂NH₂ 中的一个或两个取代基取代，

其中可以相同或不同的 R⁶ 和 R⁷ 独立选自氢和 C₁₋₆-烷基，或 R⁶ 和 R⁷ 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环，

· 芳基，C₃₋₈-环烷基，杂芳基，C₃₋₈-杂环基，芳基-C₁₋₆-烷基，C₃₋₈-环烷基-C₁₋₆-烷基，杂芳基-C₁₋₆-烷基，C₃₋₈-杂环基-C₁₋₆-烷基，芳基-C₁₋₆-

烷氧基, C₃₋₈-环烷基-C₁₋₆-烷氧基, 杂芳基-C₁₋₆-烷氧基, C₃₋₈-杂环基-C₁₋₆-烷氧基, -C(=O)-芳基, -C(=O)-C₃₋₈-环烷基, -C(=O)-杂芳酰基, -C(=O)-C₃₋₈-杂环基, -O-芳基, -O-C₃₋₈-环烷基, -O-杂芳基, -O-C₃₋₈-杂环基, -S-芳基, -S-C₃₋₈-环烷基, -S-杂芳基, -S-C₃₋₈-杂环基,

其中环结构部分可以任选被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, -NR⁸R⁹, -C(=O)NR⁸R⁹, -OC(=O)NR⁸R⁹, -OCH₂C(=O)NR⁸R⁹, C₁₋₆-烷氧基, -C(=O)OR⁸, -C(=O)R⁸, -NHC(=O)R⁸, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR⁸, -S(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂NH₂中的1-3个取代基取代,

其中可以相同或不同的R⁸和R⁹独立选自氢和C₁₋₆-烷基, 或R⁸和R⁹与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的3-8元环,

和R³是氢,

(ii) 或R¹是氢, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)R¹⁰, C₁₋₆-烷基, 芳基-C₁₋₆-烷基, C₃₋₈-环烷基-C₁₋₆-烷基, 杂芳基-C₁₋₆-烷基或C₃₋₈-杂环基-C₁₋₆-烷基,

其中R¹⁰是C₁₋₆-烷基, C₂₋₆-链烯基, C₂₋₆-炔基, 它任选可以被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, -NR¹¹R¹², -C(=O)NR¹¹R¹², -OC(=O)NR¹¹R¹², -OCH₂C(=O)NR¹¹R¹², C₁₋₆-烷基, C₂₋₆-链烯基, C₂₋₆-炔基, C₁₋₆-烷氧基, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)R¹¹, -NHC(=O)R¹¹, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₂CHF₂, -SCF₃, -SR¹¹, -S(=O)R¹¹, -S(=O)₂R¹¹, -S(=O)₂NH₂中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的R¹¹和R¹²独立选自氢和C₁₋₆-烷基, 或R¹¹和R¹²与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的3-8元环,

以及R²和R³与A和它们分别连接的氮原子和碳原子一起连成5-7元非芳环, 该环连接有两个基团R¹³和R¹⁴, 它们独立选自:

- 氢,
- 氧代,
- C₁₋₆-烷基, C₂₋₆-链烯基, C₂₋₆-炔基,

它们任选可以被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, C_{1-6} -烷基, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{15}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{15}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{15} 和 R^{16} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

· 芳基, C_{3-8} -环烷基, 杂芳基, C_{3-8} -杂环基, 芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基, 杂芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷基, 芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基, 杂芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷氧基, $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基, $-\text{C}(=\text{O})$ - C_{3-8} -环烷基, $-\text{C}(=\text{O})$ -杂芳酰基, $-\text{C}(=\text{O})$ - C_{3-8} -杂环基, $-\text{O}$ -芳基, $-\text{O}$ - C_{3-8} -环烷基, $-\text{O}$ -杂芳基, $-\text{O}$ - C_{3-8} -杂环基, $-\text{S}$ -芳基, $-\text{S}$ - C_{3-8} -环烷基, $-\text{S}$ -杂芳基, $-\text{S}$ - C_{3-8} -杂环基,

其中环结构部分可以任选被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基, C_{1-6} -烷氧基, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{17}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{17}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 中的 1-3 个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{17} 和 R^{18} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{17} 和 R^{18} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

(iii) 或者可以相同或不同的 R^1 和 R^2 独立选自氢, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{19}$ - $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{19}$ 和 C_{1-6} -烷基,

其中 R^{19} 是 C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基或 C_{2-6} -炔基, 它们任选可以被独立选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, C_{1-6} -烷氧基, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{20}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{20}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{20} 和 R^{21} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{20} 和 R^{21} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

和 R^3 是氢,

B 是价键, $-C(=O)-$, $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$,

D 是:

· 羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^{22}R^{23}$, $-N(R^{22})OR^{23}$, $-C(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$, $-OCH_2C(=O)NR^{22}R^{23}$, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^{22}$, $-C(=O)R^{22}$, $-NHC(=O)R^{22}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{22}$, $-S(=O)R^{22}$, $-S(=O)_2R^{22}$, $-S(=O)_2NH_2$,

其中可以相同或不同的 R^{22} 和 R^{23} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{22} 和 R^{23} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

· C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基,

它们任选可以被选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-NR^{24}R^{25}$, $-C(=O)NR^{24}R^{25}$, $-OC(=O)NR^{24}R^{25}$, $-OCH_2C(=O)NR^{24}R^{25}$, C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)OR^{24}$, $-C(=O)R^{24}$, $-NHC(=O)R^{24}$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCF_2CHF_2$, $-SCF_3$, $-SR^{24}$, $-S(=O)R^{24}$, $-S(=O)_2R^{24}$, $-S(=O)_2NH_2$ 中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{24} 和 R^{25} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{24} 和 R^{25} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

· 芳基, C_{3-8} -环烷基, 杂芳基, C_{3-8} -杂环基, 芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基, 杂芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷基, 芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基, 杂芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷氧基, $-C(=O)$ -芳基, $-C(=O)$ - C_{3-8} -环烷基, $-C(=O)$ -杂芳酰基, $-C(=O)$ - C_{3-8} -杂环基, $-O$ -芳基, $-O$ - C_{3-8} -环烷基, $-O$ -杂芳基, $-O$ - C_{3-8} -杂环基, $-S$ -芳基, $-S$ - C_{3-8} -环烷基, $-S$ -杂芳基, $-S$ - C_{3-8} -杂环基, $-NH$ -芳基, $-NH$ -杂芳基,

其中环结构部分可以任选被选自以下之中的 1-3 个取代基取代:

° 羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$, C_{1-6} -烷氧基, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{26}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{26}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{26}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{26}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{26}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{26}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$,

其中可以相同或不同的 R^{26} 和 R^{27} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{26} 和 R^{27} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

° C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基,

它们任选可以被选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$, C_{1-6} -烷氧基, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{28}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{28}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{28}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{28}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 中的一个或两个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{28} 和 R^{29} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{28} 和 R^{29} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环,

° 芳基, C_{3-8} -环烷基, 杂芳基, C_{3-8} -杂环基, 芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基, 杂芳基- C_{1-6} -烷基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷基, 芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基, 杂芳基- C_{1-6} -烷氧基, C_{3-8} -杂环基- C_{1-6} -烷氧基, $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基, $-\text{C}(=\text{O})$ - C_{3-8} -环烷基, $-\text{C}(=\text{O})$ -杂芳酰基, $-\text{C}(=\text{O})$ - C_{3-8} -杂环基, $-\text{O}$ -芳基, $-\text{O}$ - C_{3-8} -环烷基, $-\text{O}$ -杂芳基, $-\text{O}$ - C_{3-8} -杂环基, $-\text{S}$ -芳基, $-\text{S}$ - C_{3-8} -环烷基, $-\text{S}$ -杂芳基, $-\text{S}$ - C_{3-8} -杂环基,

其中环结构部分可以任选被选自羟基, 卤素, 氰基, 硝基, $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$, C_{1-6} -烷基, C_{2-6} -链烯基, C_{2-6} -炔基, C_{1-6} -烷氧基, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{30}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{30}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{30}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{30}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 中的 1-3 个取代基取代,

其中可以相同或不同的 R^{30} 和 R^{31} 独立选自氢和 C_{1-6} -烷基, 或 R^{30} 和

R^{31} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有选自氧、硫和氮中的一个或两个其它杂原子的 3-8 元环。

在本发明的再一个优选实施方案中，通式(I')的化合物用于药物组合物的制备，该药物组合物用于与GSK-3有关的疾病、病症、综合征和症状的治疗。

在本发明的再一个优选实施方案中，通式(I')的本发明化合物用于药物组合物的制备，该药物组合物用于其中GSK-3的生长因子诱导的抑制作用是不足够的那些疾病、病症、综合征和症状的治疗。

在本发明的另一个优选实施方案中，通式(I')的本发明化合物用于药物组合物的制备，该药物组合物用于其中糖原代谢显示异常的那些疾病、病症、综合征和症状的治疗。

在本发明的另一个优选实施方案中，通式(I')的本发明化合物用于药物组合物的制备，该药物组合物用于其中糖原合酶被不充分活化的那些疾病、病症、综合征和症状的治疗。

在本发明的再一个优选实施方案中，通式(I')的本发明化合物用于药物组合物的制备，该药物组合物用于牵涉升高的血糖的那些疾病、病症、综合征和症状的治疗。化合物可有效地降低空腹血糖和餐后血糖。

在本发明的又一个优选实施方案中，通式(I')的本发明化合物用于药物组合物的制备，该药物组合物用于高血糖症的治疗。

在本发明的又一个优选实施方案中，通式(I')的本发明化合物用于药物组合物的制备，该药物组合物用于IGT的治疗。

在本发明的另一个优选的方面，通式(I')的本发明化合物用于药物组合物的制备，该药物组合物用于2型糖尿病的治疗。此类治疗包括从IGT到2型糖尿病的进程的延迟以及从非胰岛素需要型2型糖尿病到胰岛素需要型2型糖尿病的进程的延迟。

在本发明的再一个优选方面，通式(I')的本发明化合物用于药物组合物的制备，该药物组合物用于1型糖尿病的治疗。此类治疗通常地伴有胰岛素疗法。

此外，通式(I')的本发明化合物可用于治疗肥胖症的药物组合物的制备。

在本发明的另一个方面，通式(I')的本发明化合物可用于药物组合物的制备，该药物组合物用于阿尔茨海默氏病的治疗。

在本发明的另一个方面，通式(I')的本发明化合物可用于药物组合物的制备，该药物组合物用于双相型障碍的治疗。

在本发明的再一个方面，本发明的化合物是与饮食和/或运动相结合来施用。

在本发明的再另一个方面，本发明化合物是与一种或多种其它药物活性物质按任何合适比率相结合来施用。此类其它活性剂可以选自抗糖尿病剂，抗高脂血症剂，抗肥胖剂，抗高血压剂和用于由糖尿病引起的或与糖尿病有关的并发症的治疗的药剂。此外，它们可以与选自用于阿尔茨海默氏病的治疗的药剂和用于双相型障碍的治疗的药剂中的一种或多种其它药物活性物质相结合施用。这一联合给药可以是单独的制剂或单个的制剂，视情况而定。

合适抗糖尿病药包括胰岛素，GLP-1(胰高血糖素样肽-1)衍生物，如在WO 98/08871(Novo Nordisk A/S)中公开的那些，它被引入这里供参考，以及口服活性的降血糖剂。

口服活性降血糖剂优选包括咪唑啉，磺酰基脲，缩二脲，氯茴苯酸，噁二唑烷二酮，噻唑烷二酮，胰岛素致敏剂， α -葡糖苷酶抑制剂，对 β 细胞的ATP-依赖性钾通道起作用的试剂，例如钾通道开启剂，如在WO 97/26265，WO 99/03861和WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S)中公开的那些，它们被引入这里供参考，或mitiglinide，或钾通道阻断剂，如BTS-67582，nateglinide，胰高血糖素拮抗药，如在WO 99/01423和WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S和Agouron Pharmaceuticals, Inc.)中公开的那些，它们被引入这里供参考，GLP-1兴奋剂，如在WO 00/42026 (Novo Nordisk A/S and Agouron Pharmaceuticals, Inc.)中公开的那些，它被引入这里供参考，DPP-IV(二肽基肽酶-IV)抑制剂，PTPase(蛋白质酪氨酸磷酸酶)抑制剂，在糖原异生和/或糖原分解

的刺激中牵涉到的肝脏酶的抑制剂，葡萄糖摄取调节剂，改性脂类代谢的化合物如抗血脂剂，减少食物摄入的化合物，PPAR(过氧化物酶体增生剂-活化受体)和RXR(类视色素X受体)兴奋剂，如ALRT-268，LG-1268或LG-1069。

在本发明的一个实施方案中，本发明化合物与胰岛素联合施用。

在本发明的再一个实施方案中，本发明的化合物与磺酰基脲例如甲苯磺丁脲，氯磺丙脲，妥拉磺脲，格列本脲(glibenclamide)，格列吡嗪，格列美脲，格列齐特(glicazide)或格列本脲(glyburide)联合施用。

在本发明的另一个实施方案中，本发明化合物与缩二脲例如甲福明联合施用。

在本发明的又一个实施方案中，本发明化合物与氯茴苯酸例如repaglinide或nateglinide联合施用。

在本发明的再一个实施方案，本发明的化合物与噻唑烷二酮胰岛素致敏剂例如troglitazone，环格列酮，pioglitazone，rosiglitazone，isaglitazone，darglitazone，englitazone，CS-011/CI-1037或T 174或在WO 97/41097，WO 97/41119，WO 97/41120，WO 00/41121和WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation)中公开的化合物联合施用，这些文献被引入这里供参考。

在本发明的又一个实施方案中，本发明化合物与胰岛素致敏剂，例如GI 262570，YM-440，MCC-555，JTT-501，AR-H039242，KRP-297，GW-409544，CRE-16336，AR-H049020，LY51 0929，MBX-102，CLX-0940，GW-501516或在WO 99/19313，WO 00/50414，WO 00/63191，WO 00/63192，WO 00/63193 (Dr. Reddy's Research Foundation)和WO 00/23425，WO 00/23415，WO 00/23451，WO 00/23445，WO 00/23417，WO 00/23416，WO 00/63153，WO 00/63196，WO 00/63209，WO 00/63190和WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S)中公开的化合物联合施用，这些文献被引入这里供参考。

在本发明的又一个实施方案中，本发明的化合物与 α -葡糖苷酶抑

制剂例如voglibose, 乙格列酯, 米格列醇或阿卡波糖联合施用。

在本发明的另一个实施方案中, 本发明化合物与对于 β 细胞的ATP-依赖性钾通道起作用的试剂例如甲苯磺丁脲, 格列苯脲, 格列吡嗪, glicazide, BTS-67582或repaglinide联合施用。

在本发明的再一个实施方案中吉非贝齐, 本发明化合物与抗血脂剂例如消胆胺, 考来替泊, 氯贝特, 吉非贝齐, 洛伐他汀, 普伐他汀, 西伐他汀, 普罗布考或右旋甲状腺素联合施用。

在本发明的另一个方面, 本发明化合物与一种以上的上述化合物联合施用, 例如与甲福明和磺酰基脲如格列苯脲; 磺酰基脲和阿卡波糖; nateglinide和甲福明; 阿卡波糖和甲福明; 磺酰基脲, 甲福明和troglitazone; 胰岛素和磺酰基脲; 胰岛素和甲福明; 胰岛素, 甲福明和磺酰基脲; 胰岛素和troglitazone; 胰岛素和洛伐他汀; 等等联合施用。

因此, 在本发明的再一个方面, 本发明化合物与一种或多种抗肥胖症剂或食欲调节剂联合施用。

此类试剂可以选自CART(可卡因苯丙胺调节转录产物)兴奋剂, NPY(神经肽Y)拮抗药, MC4(melanocortin 4)兴奋剂, MC3(melanocortin 3)兴奋剂, orexin拮抗药, TNF(肿瘤坏死因子)兴奋剂, CRF(促肾上腺皮质激素释放因子)兴奋剂, CRF BP(促肾上腺皮质激素释放因子结合蛋白)拮抗药, urocortin兴奋剂, β 3肾上腺素能兴奋剂如CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267或AZ-40140, MSH(促黑素细胞激素)兴奋剂, MCH(黑素细胞-浓缩激素)拮抗药, CCK(缩胆囊素)兴奋剂, 血清素再摄取抑制剂如氟西汀, 帕罗西汀或西酞普兰, 血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂, 混合的血清素和noradrenergic化合物, 5HT(血清素)兴奋剂, 韩蛙皮素兴奋剂, 加拉宁(galanin)拮抗药, 生长激素, 生长因子如催乳素或胎盘催乳素, 生长激素释放化合物, TRH(促甲状腺激素释放激素)兴奋剂, UCP 2或3(解偶联蛋白2或3)调节剂, 勒帕茄碱(leptin)兴奋剂, DA兴奋剂(溴隐亭(bromocriptin), doprexin), 脂肪酶/淀粉酶抑制剂,

PPAR(过氧化物酶体增生剂-活化受体)调节剂, RXR(类视色素X受体)调节剂, TR β 兴奋剂, AGRP(Agouti相关蛋白质)抑制剂, H3组胺拮抗药, 如在WO 00/42023, WO 00/63208和WO 00/64884 (Novo Nordisk A/S和Boehringer Ingelheim International GmbH)中公开的那些, 它被引入本文供参考, 阿片样物质拮抗药(如纳曲酮, exendin-4, GLP-1和睫状神经营养因子。

在本发明的一个实施方案中, 抗肥胖症剂是勒帕茄碱。

在另一个实施方案中该抗肥胖症剂是右旋苯丙胺或苯丙胺。

在另一个实施方案中抗肥胖症剂是芬氟拉明或右芬氟拉明。

在再一个实施方案中抗肥胖症剂是西布曲明。

在又一个实施方案中该抗肥胖症剂是orlistat。

在另一个实施方案中抗肥胖症剂是马咧啉或芬特明。

在再一个实施方案中该抗肥胖症剂是苯甲曲秦, 安非拉酮, 氟西汀, 安非他酮, 托吡酯或ecopipam。

此外, 在本发明的另一个方面, 本发明化合物与一种或多种抗高血压药联合施用。抗高血压药的例子是 β -阻断剂, 如阿普洛尔, 阿替洛尔, 噻吗洛尔, 吲哚洛尔, 普萘洛尔和美托洛尔, ACE(血管紧张素转化酶)抑制剂如贝那普利, 卡托普利, 依那普利, 福辛普利, 赖诺普利, 喹那普利和雷米普利, 钙通道阻断剂如硝苯地平, 非洛地平, 尼卡地平, 依拉地平, 尼莫地平, 地尔硫革和维拉帕米, 和 α -阻断剂如多沙唑啉, 乌拉地尔, 哌唑嗪和特拉唑嗪。能够进一步参考Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995。

在本发明的另一个方面, 本发明化合物与用于阿尔茨海默氏病的治疗中的一种或多种药剂联合施用。此类药剂的例子是他克林, donepezil, 氟哌啶醇, olanzapine, quetiapine, 利螺环酮, 阿普唑仑, 丁螺环酮, 地西洋, 劳拉西洋, 阿米替林, 安非他酮, 地西帕明, 氟丙汀, 氟伏沙明, 奈法唑酮, 去甲替林, 帕洛西汀, 舍曲林和曲唑酮。

在本发明的又一个方面，本发明化合物与用于双相型障碍的治疗中的一种或多种药剂联合施用。此类药剂的例子是锂，valproate，divalproex，卡马西平，抗精神病药物如氟哌啶醇和奋乃静，抗焦虑药如劳拉西泮和氯硝西泮，抗抑郁药如安非他酮，氟西汀，氟伏沙明，帕洛西汀，舍曲林，mirtazepine，苯乙肼，反苯环丙胺，奈法唑酮，阿米替林，地昔帕明，米帕明，去甲替林和文拉法星。

应理解的是，根据本发明的化合物与饮食和/或运动，一种或多种上述化合物和任选的一种或多种其它可药用活性物质的任何合适结合，被认为在本发明的范围内。

药物组合物

本发明的化合物可以单独施用或与可药用的载体或赋形剂相结合施用，以单个或多个剂量。根据本发明的药物组合物可以根据普通技术用可药用的载体或稀释剂以及任何其它已知助剂和赋形剂来配制，这些技术例如是在Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995中描述的那些。

药物组合物可以具体地配制以供任何合适途径施用，如口服，直肠，鼻，经肺，局部（包括面颊和舌下），透皮，脑池内，腹膜内，阴道和胃肠外（包括皮下，肌内，鞘内，静脉内和真皮内）途径，该口服途径是优选的。将会认识到，优选的途径将取决于所要治疗的主体的一般状况和年龄，所要治疗的症状的性质和所选择的活性成分。

口服的药物组合物包括固体剂型如胶囊，片剂，糖衣丸，药丸，锭剂，粉末和微粒剂。当合适时，它们能够用涂层如肠溶衣来制备或它们能够根据现有技术中公知的方法经过配制以提供活性成分的控制释放，如缓释或延长释放。

口服用的液体剂型包括溶液，乳液，悬浮液，糖浆和酞剂。

肠胃外给药的药物组合物包括无菌水性和非水性的可注射的溶液，分散体，悬浮液或乳液和无菌粉末，后者需要在使用前重新构成为无菌可注射的溶液或分散体。长效制剂型可注射配制剂也被认为包

括在本发明的范围内。

其它合适给药形式包括栓剂，喷雾剂，软膏，霜剂，凝胶剂，吸入剂，皮肤贴片，植入物等等。

典型的口服剂量是在一个或多个剂量如1-3个剂量中施用的约0.001到约100 mg/kg体重每天，优选约0.01到约50 mg/kg体重每天，和更优选约0.05到约10 mg/kg体重每天的范围。准确剂量将取决于给药的频率和模式，所治疗主体的性别，年龄，体重和一般状况，所要治疗的症状的性质和严重程度和所要治疗的任何伴随的疾病以及为本领域中的技术人员所熟知的其它因素。

该配制剂可以通过本领域中技术人员已知的方法经过配制以单位剂型获得。每天一次或多次如每天1-3次口服的典型单位剂型可含有0.05到约1000 mg，优选约0.1到约500 mg，和更优选约0.5 mg到约200 mg。

对于胃肠外途径，如静脉内，鞘内，肌内和相似的给药方式，典型的剂量是口服用的剂量的大约一半。

本发明的化合物一般作为游离物质或作为它的可药用的盐来使用。一个例子是以游离碱形式使用的化合物的酸加合盐。当通式(I)的化合物含有游离碱时，此类盐可按照普通方式通过用化学当量的可药用酸例如无机和有机酸来处理通式(I)的游离碱的溶液或悬浮液而制备。代表性的例子是上述的。具有羟基的化合物的生理上可接受的盐包括该化合物的阴离子与合适阳离子如钠或铵离子的结合物。

对于肠胃外给药，通式(I)的新型化合物在无菌的水溶液，含水丙二醇或芝麻油或花生油中的溶液都可以使用。需要需要，此类水溶液应该是合适缓冲的，液体稀释剂首先用足够的盐水或葡萄糖赋予等渗压。水溶液特别地适合于静脉内，肌内，皮下和腹膜内给药。所使用的无菌含水介质全部容易地通过本领域中那些技术人员已知的标准技术来获得。

合适药物载体包括惰性固体稀释剂或填料，无菌的水溶液和各种有机溶剂。固体载体的例子是乳糖，石膏粉，蔗糖，环糊精，滑石，

明胶，琼脂，果胶，阿拉伯树胶，硬脂酸镁，硬脂酸或纤维素的低级烷基醚。液体载体的例子是糖浆，花生油，橄榄油，磷脂，脂肪酸，脂肪酸胺，聚氧化乙烯或水。类似地，该载体或稀释剂可以包括本领域中已知的任何缓释材料，如单硬脂酸甘油酯或甘油基二硬脂酸酯，单独或与蜡混合。通过将通式(I)的新型化合物和可药用的载体掺混所形成的药物组合物则方便地以适合于所公开的给药途径的各种剂型使用。该配制剂可以通过药物制剂领域中技术人员已知的方法经过配制以单位剂型获得。

适合于口服的本发明的配制剂可作为离散的单元如胶囊或片剂存在，各自含有预定量的活性成分，并可以包括合适赋形剂。这些配制剂可以呈现粉末或微粒形式，作为在含水或非水液体中的溶液或悬浮液，或作为水包油或油包水液体乳液。

如果固体载体用于口服，该制剂能够压片，以粉末或微粒形式装入硬明胶胶囊中或能够呈现锭剂或糖锭的形式。固体载体的量将在宽范围内变化，但通常是在约25 mg到约1 g范围。如果使用液体载体，该制剂可以呈现糖浆剂，乳液，软明胶胶囊或无菌可注射液体，如水性或非水液体悬浮液或溶液。

典型的片剂，可通过普通的压片技术制得，可以含有：

芯：

| | |
|-------------------------------|---------|
| 活性化合物(作为游离化合物或它的盐) | 5.0mg |
| Lactosum Ph. Eur. | 67.8 mg |
| 纤维素，微晶(Avicel) | 31.4mg |
| Amberlite [®] IRP88* | 1.0 mg |
| Magnesii stearas Ph. Eur. | q. s. |

涂层：

| | | |
|-------------------|----|-------|
| 羟丙基甲基纤维素 | 大约 | 9 mg |
| Mywacett 9-40 T** | 大约 | 0.9mg |

* Polacrillin钾NF，片剂崩解剂，Rohm and Haas.

** 用作膜涂层的增塑剂的酰化单酸甘油酯。

如果需要, 本发明的药物组合物可以包括通式(I)的化合物以及联用的其它药物活性物质如在前面描述的那些物质。

本发明进一步通过下面的代表性的实施例来说明, 然而, 它们不认为以任何方式限制本发明的范围。

实施例

用作起始原料的化合物是已知的化合物或化合物类, 它们可通过本身已知的方法来制备。在Bruker 300 MHz仪器上记录NMR谱。在Merck硅胶60(Art 9385)上进行急骤层析法。

HPLC-MS方法A:

仪器:

Sciex API 100 single quadropole 质谱仪,

Applied Biosystems 785A UV检测器,

Sedex 55 蒸发型光散射检测器。

柱: YMC ODS-A 120Å s- 5 μ (50 mm x 3 mm id)。梯度: 5% - 90% 丙烯腈(与0.05% TFA), 在214 nm下在7.5分钟UV检测过程中。

HPLC-MS 方法B:

柱: Waters Xterra MS C-18 ×3 mm id. 线性梯度10% - 100%, 在7.5分钟中, 乙腈, 0.01% TFA, 流速1.0 ml/min。检测210 nm (从二极管阵列检测器中的模拟输出), MS-检测离子化模式API-ES, 扫描100-1000 amu, 步进0.1 amu。

在实施例和分析中, 下面的术语具有下列含义:

Boc: 叔丁氧基羰基

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

DMSO: 二甲基亚砷

EtOAc: 乙酸乙酯

HCl: 氯化氢

M. p.: 熔点

TFA: 三氟乙酸

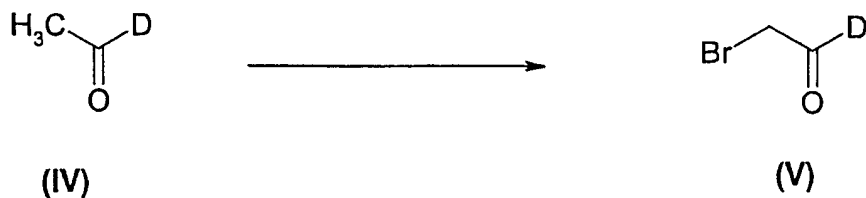
一般程序 (A)

其中B是-C(=O)-的本发明的通式(Ia)的化合物的制备可以在下面的反应历程来说明并可以使用由Gewald K. 等人 (J. Prakt. Chem., 35, 1967 pp97-104) 描述的方法来实现。式(III)的异硫氰酸酯与式(V)的溴甲基酮一起反应而得到通式(Ia)的产物(步骤C)。当无法商购时, 式(III)和(V)的起始原料使用文献程序来制备, 如在各实施例中所列举和如在下面的步骤A和B中所说明。

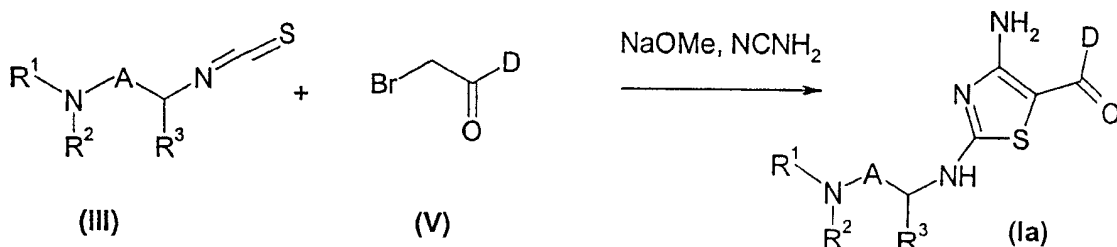
步骤 A:



步骤 B:



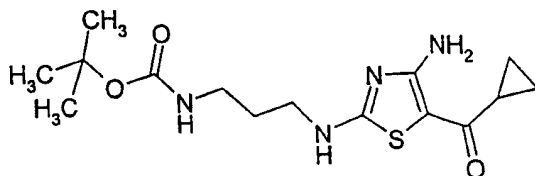
步骤 C:



当 R^1 和 R^2 均是氢时, 所形成的氨基应该在步骤 A 之前用适合的保护基团, 如 Boc 保护。在步骤 C 之后, 能够以通常方式脱除保护基团, 形成其中 R^1 和 R^2 均是氢的式 (Ia) 的化合物。

实施例 1

[3-(4-氨基-5-环丙烷羰基噻唑-2-基氨基)丙基]氨基甲酸叔丁酯



使用 2-溴-1-环丙基乙酮和 N-Boc-异硫氰酸根丙基胺，采用由 Gewald K. 等人 (J. Prakt. Chem., 35, 1967, 97-104 页) 所述的方法。2-溴-1-环丙基乙酮本身使用稍作改变的由 Galverley M. J. 所述的文献操作程序 (Tetrahedron, 43, 20, 1987, 4609-4619) 来制备。在整个溴的添加过程中使用 10-15℃ 的温度。

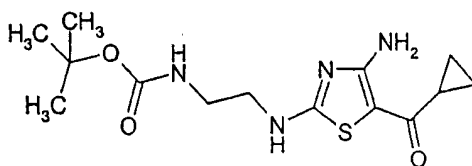
在使用乙酸乙酯/庚烷 (2:1) 作为洗脱剂进行层析之后以 32% 的收率获得了标题化合物。

M. p. 144-146℃; $^1\text{H NMR}$ (300MHz; DMSO- d_6): δ 0.75 (2H, m, CH_2), 0.82 (2H, m, CH_2), 1.39 (9H, s, ^tBu), 1.68 (3H, m, CH_2 和 CH), 2.98 (2H, dd, CH_2), 3.23 (2H, dd, CH_2), 6.87 (1H, br t, NH), 7.61 (2H, br s, NH_2), 8.48 (1H, t, NH).

除非另有规定，以下化合物如在实施例 1 中所述使用适当的起始原料来制备。

实施例 2

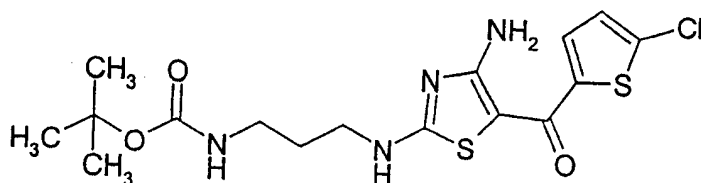
[2-(4-氨基-5-环丙烷羰基噻唑-2-基氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯



$^1\text{H NMR}$ (300MHz; DMSO-d_6): $^1\text{H NMR}$ (300MHz; DMSO-d_6): δ 0.75 (2H, m, CH_2), 0.82 (2H, m, CH_2), 1.40 (9H, s, ^tBu), 1.64 (1H, m, CH), 3.12 (2H, dd, CH_2), 3.28 (2H, br, CH_2), 6.94 (1H, br t, NH), 7.62 (2H, br s, NH_2), 8.49 (1H, t, NH).

实施例 3

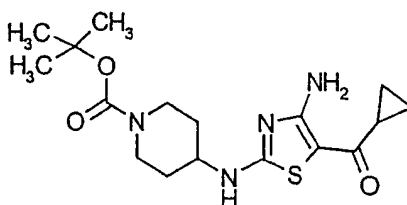
3-[4-氨基-5-(5-氯噻吩-2-羰基)噻唑-2-基氨基]丙基氨基甲酸叔丁酯



$^1\text{H NMR}$ (300MHz; DMSO-d_6): δ 1.39 (9H, s, ^tBu), 1.68 (2H, ddd, CH_2), 2.98 (2H, dd, CH_2), 3.30 (2H, br, CH_2), 6.87 (1H, br t, NH), 7.18 (1H, d, Ar-H), 7.32 (1H, br d, Ar-H), 7.85-8.55 (2H, br s, NH_2), 8.88 (1H, t, NH); HPLC-MS (ESI): m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t=5.73$ 分钟 (方法 A).

实施例 4

4-(4-氨基-5-环丙烷羰基噻唑-2-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



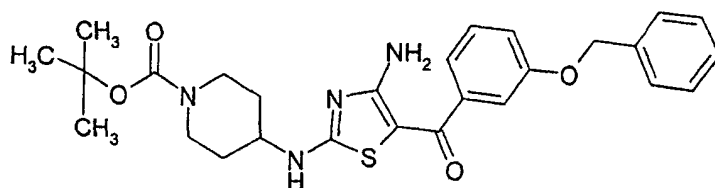
按照 Kim, S. 和 Yi, K. Y. 的方法 (Tetrahedron Lett., 26(13), 1985, 1661-1664 页), 使用二-2-吡啶基硫羰碳酸酯由相应的胺首先

制备起始原料 4-异硫氰酸根哌啶-1-羧酸叔丁酯。在使用乙酸乙酯/庚烷(1:1)作为洗脱剂层析之后获得了标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz; DMSO-d_6): δ 0.75 (2H, m, CH_2), 0.82 (2H, m, CH_2), 1.34 (2H, m, CH_2), 1.39 (9H, s, ^tBu), 1.62 (1H, m, CH), 1.81 (2H, dd, CH_2), 2.88 (2H, m, CH_2), 3.73 (1H, br, CH), 3.88 (2H, dd, CH_2), 7.64 (2H, br s, NH_2), 8.52 (1H, d, NH); HPLC-MS (ESI): m/z 367 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; $R_t=4.95$ 分钟(方法 A)。

实施例 5

4-[4-氨基-5-(3-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

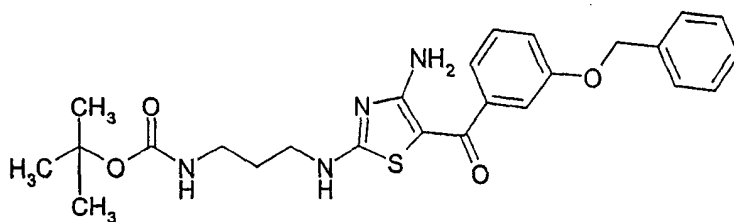


根据 King, L. C. 等人的方法 (J. Org. Chem., 1964, 29, 3459-3461 页), 使用溴化铜(II)由相应的酮首先制备起始原料 1-(3-苄氧基苯基)-2-溴乙酮。在使用乙酸乙酯/庚烷(1:1)作为洗脱剂层析之后获得了标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz; DMSO-d_6): δ 1.34 (2H, m, CH_2), 1.39 (9H, s, ^tBu), 1.88 (2H, m, CH_2), 2.88 (2H, m, CH_2), 3.73 (1H, br, CH), 3.87 (2H, dd, CH_2), 5.65 (2H, s, OCH_2), 7.07-7.48 (9H, m, Ar-H), 7.70-8.50 (2H, br, NH_2), 8.62 (1H, br d, NH); HPLC-MS (ESI): m/z 509 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; $R_t=7.08$ 分钟(方法 A)。

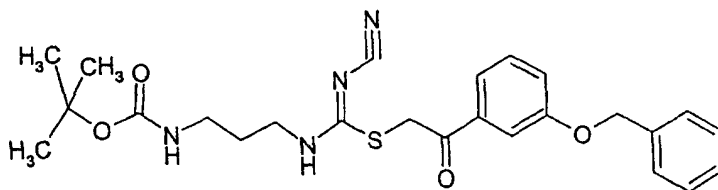
实施例 6

{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基氨基]丙基}氨基甲酸叔丁酯



当使用上述 Gewald K. 等人的方法时，分离出了中间体 S-(3-苄氧基苯甲酰基)甲基-N'-氟基-N''-丙基氨基甲酸叔丁酯异硫脲。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz; DMSO-d_6): δ 1.33 (9H, s, ^tBu), 1.55 (2H, m, CH_2), 2.75 (2H, dd, CH_2), 2.90 (1H, m, CH), 3.19 (1H, m, CH), 3.70 (2H, AB, dd, SCH_2), 5.63 (2H, s, OCH_2), 6.71 (1H, t, NH), 7.05-7.48 (9H, m, Ar-H), 7.63 (1H, s, NH).

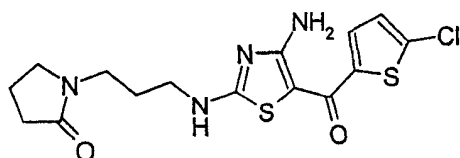


将粗中间体在乙酸乙酯与 2 当量的三乙胺中回流过夜。在冷却和添加水时获得了标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz; DMSO-d_6): δ 1.41 (9H, s, ^tBu), 1.70 (2H, ddd, CH_2), 3.03 (2H, dd, CH_2), 3.28 (2H, br, CH_2), 5.20 (2H, s, OCH_2), 6.85 (1H, br t, NH), 7.08-7.48 (9H, m, Ar-H), 7.81-8.4 (2H, br s, NH_2), 8.60 (1H, br t, NH); HPLC-MS (ESI): m/z 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t=4.23$ 分钟 (方法 B)。

实施例 7

1-{3-[4-氨基-5-(5-氟噻吩-2-羰基)噻唑-2-基氨基]丙基}吡咯烷-2-酮



按照 Kim, S. 和 Yi, K. Y. 的方法 (Tetrahedron Lett., 26(13), 1985, 1661-1664 页), 使用二-2-吡啶基硫羧碳酸酯由相应的胺首先制备起始原料 1-(3-异硫氰酸根丙基)吡咯烷-2-酮。发现产物从反应混合物中沉淀出来。过滤该沉淀物, 在热乙醇中搅拌, 之后热过滤, 以 40% 的收率获得了标题化合物。

M. p. 224-225 °C; HPLC-MS (ESI): m/z 385 $[M+H]^+$; $R_t=3.31$ 分钟 (方法 B)。

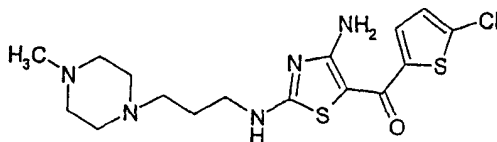
$C_{15}H_{17}N_4O_2SCl$ 的微量分析:

计算值: C, 46.81%; H, 4.45%; N, 14.56%;

实测值: C, 46.83%; H, 4.46%; N, 14.36%。

实施例 8

{4-氨基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基氨基]噻唑-5-基}-(5-氯噻吩-2-基)-甲酮

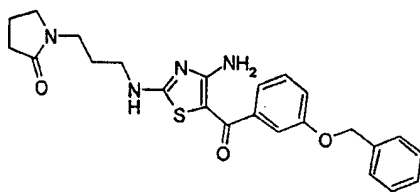


按照 Kim, S. 和 Yi, K. Y. 的方法 (Tetrahedron Lett., 26(13), 1985, 1661-1664 页), 使用二-2-吡啶基硫羧碳酸酯由相应的胺首先制备起始原料 1-(3-异硫氰酸根丙基)-4-甲基哌嗪。将通过在水中沉淀获得的粗产物溶解在乙醇中, 用在二乙醚中的过量 HCl 气体 (大约 2M) 处理, 以 13% 的收率获得了作为盐酸盐的标题化合物。

M. p. 210-212 °C; HPLC-MS (ESI): m/z 401 [M+H]⁺; R_t=1.65 分钟 (方法 B)。

实施例 9

{4-氨基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基氨基]噻唑-5-基}-(5-氯噻吩-2-基)-甲酮

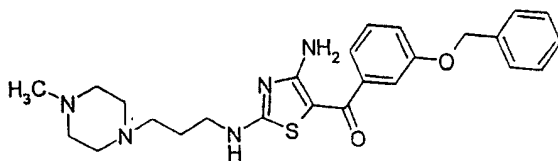


按照实施例 6 进行反应, 在将水加入到反应混合物中之后首先分离开环中间体。将该中间体溶解在热乙醇中, 再用 1.2 当量的三乙胺处理。在 2 小时之后, 冷却反应, 再过滤, 以 32% 的收率提供了白色固体状标题化合物。

M. p. 184 °C; ¹H NMR (300MHz; DMSO-d₆): δ 1.73 (2H, ddd, CH₂), 1.92 (2H, ddd, CH₂), 2.20 (2H, t, CH₂), 3.23 (4H, m, 2 × CH₂), 3.38 (2H, t, CH₂), 5.15 (2H, s, OCH₂), 7.08-7.48 (9H, m, Ar-H), 7.81-8.4 (2H, br d, NH₂), 8.58 (1H, br t, NH); HPLC-MS (ESI): m/z 451 [M+H]⁺; R_t=3.47 分钟 (方法 B)。

实施例 10

{4-氨基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基氨基]噻唑-5-基}-(3-苄氧基苯基)-甲酮

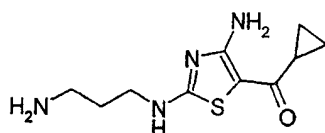


如实施例 8 所述进行反应和后处理。获得了作为盐酸盐的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz; DMSO-d_6): δ 2.04 (2H, ddd, CH_2), 2.85 (3H, s, CH_3), 3.22 (2H, br, CH_2), 3.41 (6H, m, $3 \times \text{CH}_2$), 3.70 (4H, m, CH_2), 5.17 (2H, s, OCH_2), 7.08–7.48 (9H, m, Ar-H), 7.81–8.35 (2H, br d, NH_2), 8.81 (1H, br t, NH) 11.88 (1H, br s, NH); M. p. 99–100°C; HPLC-MS (ESI): m/z 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t=2.30$ 分钟 (方法 B)。

实施例 11

[4-氨基-2-(3-氨基丙基氨基)噻唑-5-基]环丙基甲酮

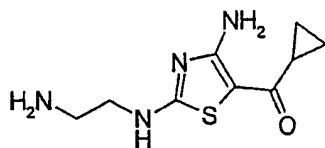


将由实施例 1 获得的产物 [3-(4-氨基-5-环丙烷羰基噻唑-2-基氨基)丙基]氨基甲酸叔丁酯 (100mg; 0.30mmol) 溶解在乙醇 (5ml) 中, 再用三倍过量的 HCl 气体在二乙醚中的溶液 (大约 2M) 处理。过滤出白色固体, 再用乙醚洗涤, 以 80% 的收率获得了作为盐酸盐的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz; DMSO-d_6): δ 0.75 (2H, m, CH_2), 0.82 (2H, m, CH_2), 1.64 (1H, m, CH), 1.88 (2H, ddd, CH_2), 2.84 (2H, dd, CH_2), 3.34 (2H, dd, CH_2), 5.20–6.0 (3H, br s, NH_3), 8.03 (2H, br s, NH_2), 8.75 (1H, t, NH); HPLC-MS (ESI): m/z 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t=0.43$ 和 2.68 分钟 (方法 B)。

实施例 12

[4-氨基-2-(2-氨基乙基氨基)噻唑-5-基]环丙基甲酮

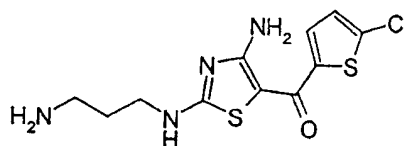


由[2-(4-氨基-5-环丙烷羰基噻唑-2-基氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯起始, 使用在实施例 11 中所述的方法, 获得了作为盐酸盐的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz; DMSO-d_6): δ 0.77 (2H, m, CH_2), 0.81 (2H, m, CH_2), 1.66 (1H, m, CH), 3.04 (2H, dd, CH_2), 3.49 (2H, dd, CH_2), 4.42 (3H, br s, NH_3), 8.13 (2H, br s, NH_2), 8.75 (1H, t, NH); HPLC-MS (ESI): m/z 227 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t=0.47$ 分钟 (方法 B)。

实施例 13

[4-氨基-2-(3-氨基丙基氨基)噻唑-5-基]-(5-氯噻吩-2-基)甲酮

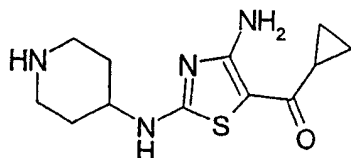


将由实施例 3 获得的产物[3-(4-氨基-5-(5-氯噻吩-2-羰基)噻唑-2-基氨基]丙基氨基甲酸叔丁酯 (51mg; 0.12mmol) 溶解在二氯甲烷 (1ml) 中, 再用 TFA (0.5ml) 处理。在室温下 2 小时之后, 蒸发溶剂, 获得了作为 TFA 盐的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz; DMSO-d_6): δ 1.86 (2H, ddd, CH_2), 2.88 (2H, dd, CH_2), 3.40 (2H, br s, CH_2), 7.18 (1H, d, Ar-H), 7.33 (1H, d, Ar-H), 7.76 (3H, br s, NH_3), 8.1 和 8.45 (2H, br, 2 \times s, NH_2), 8.95 (1H, br t, NH); HPLC-MS (ESI): m/z 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t=1.82$ 分钟。

实施例 14

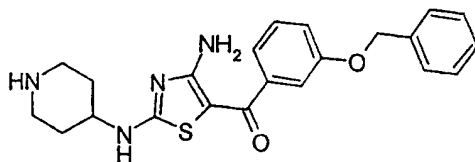
[4-氨基-2-(哌啶-4-基氨基)噻唑-5-基]环丙基甲酮



由 4-(4-氨基-5-环丙烷羰基噻唑-2-基氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯起始，使用在实施例 13 中所述的方法，获得了作为 TFA 盐的标题化合物。
HPLC-MS (ESI): m/z 267 $[M+H]^+$; $R_t=0.65$ 分钟。

实施例 15

[4-氨基-2-(哌啶-4-基氨基)-噻唑-5-基]-(3-苄氧基苯基)-甲酮

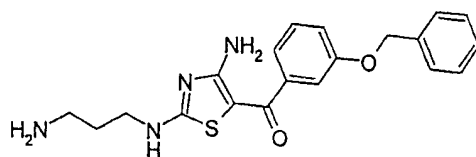


由 4-[4-氨基-5-(3-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯起始，使用在实施例 13 中所述的方法，获得了作为 TFA 盐的标题化合物。

HPLC-MS (ESI): m/z 409 $[M+H]^+$; $R_t=2.33$ 分钟。

实施例 16

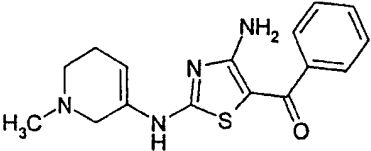
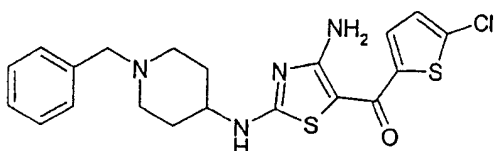
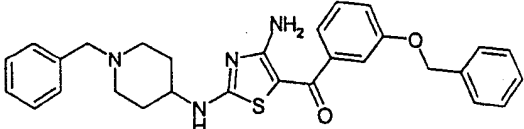
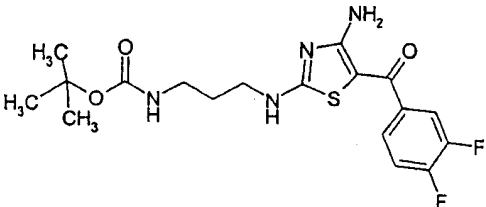
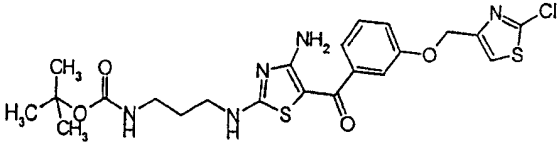
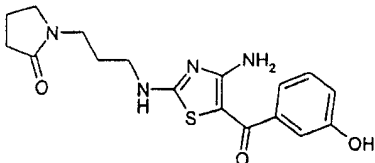
[4-氨基-2-(3-氨基丙基氨基)噻唑-5-基]-(3-苄氧基苯基)甲酮

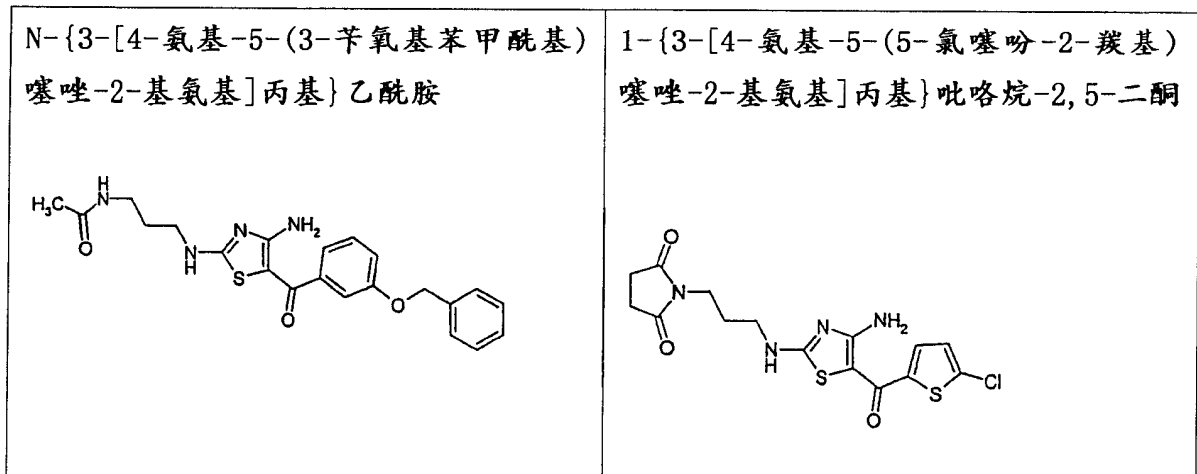


由{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基氨基]丙基}氨基甲酸叔丁酯起始, 使用在实施例 13 中所述的方法, 获得了作为 TFA 盐的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz; DMSO-d_6): δ 1.85 (2H, ddd, CH_2), 2.83 (2H, dd, CH_2), 3.33 (2H, br, CH_2), 5.18 (2H, s, OCH_2), 6.58 (3H, br s NH_2), 7.11-7.49 (9H, m, Ar-H), 7.95 (2H, br s, NH_2), 8.80 (1H, br t, NH); HPLC-MS (ESI): m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $R_t=2.30$ 分钟。

以下化合物也在本发明的范围内:

| | |
|---|---|
| <p>[4-氨基-2-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基氨基)噻唑-5-基]苯基甲酮</p>  | <p>[4-氨基-2-(1-苄基哌啶-4-基-氨基)噻唑-5-基]-(5-氯噻吩-2-基)甲酮</p>  |
| <p>[4-氨基-2-(1-苄基哌啶-4-基氨基)-噻唑-5-基]-(3-苄氧基苯基)甲酮</p>  | <p>{3-[4-氨基-5-(3,4-二氟苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]丙基}氨基甲酸叔丁酯</p>  |
| <p>(3-{4-氨基-5-[3-(2-氯噻唑-4-基-甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基氨基}丙基)-氨基甲酸叔丁酯</p>  | <p>1-{3-[4-氨基-5-(3-羟基苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]丙基}吡咯烷-2-酮</p>  |



药理学方法

分析(I)

GSK-3被试验化合物的抑制通过使用人GSK-3 β 和具有以下氨基酸序列的糖原合酶衍生底物来评价:

YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS (PO₄) EDEEE-NH₂.

简言之, GSK-3 β 是在室温下用35 μ M底物和含有0.1 mM ³³P-标记的ATP, 10 mM乙酸镁, 8 mM MOPS pH 7.0, 0.2 mM EDTA, 0.1%二硫苏糖醇和0.03% Triton-X100的缓冲液中的各种浓度的试验化合物培养60分钟。该反应使用96孔板来进行。通过向各孔中添加13 μ l 2%磷酸来终止反应, 将10 μ l点在P30纸上, 然后在0.5%磷酸中洗涤4次以除去未引入的³³P-标记ATP。在干燥之后, 放射性在Wallac中计数。产生了剂量-响应曲线, 通过使用四参数逻辑函数来计算由试验化合物对GSK-3的抑制的IC₅₀值。

下面的化合物以低于1 μ M的IC₅₀值抑制GSK-3:

实施例3, 5, 6, 7, 9和10。

从前面的叙述中可以认识到, 虽然为了说明的目的已经描述了本发明的特定实施方案, 但是在不脱离本发明的精神和范围(它由所附权利要求书来定义)的情况下可以作各种改进。