

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02813310.2

[51] Int. Cl.

C07D 495/04 (2006.01)
C07D 495/14 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 10 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 100343258C

[22] 申请日 2002.4.29 [21] 申请号 02813310.2

[30] 优先权

[32] 2001. 4. 30 [33] US [31] 60/287,629

[86] 国际申请 PCT/US2002/013630 2002. 4. 29

[87] 国际公布 WO2002/088138 英 2002. 11. 7

[85] 进入国家阶段日期 2003. 12. 30

[73] 专利权人 美国拜尔公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 A·施托勒 D·E·比雷尔

陈元伟 范冬平 B·哈特

M·K·莫纳汉 W·J·斯科特

[56] 参考文献

JP01313480A 1989. 12. 18

US4146716A 1979. 3. 27

US4196207A 1980. 4. 1

审查员 王 颖

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 周慧敏 刘 冬

权利要求书 8 页 说明书 94 页

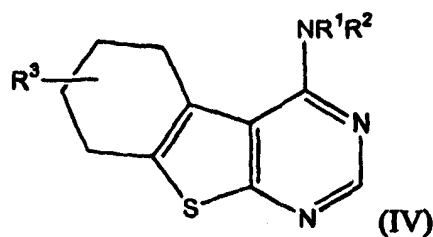
[54] 发明名称

新的 4 - 氨基 - 5,6 - 取代的噻吩并 [2,3 -
D] 嘧啶化合物

[57] 摘要

本发明涉及 4 - 氨基 - 5, 6 - 取代的噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶化合物, 含有所述化合物的药物组合物, 以及所述化合物在治疗或预防由磷酸二酯酶 7_B (PDE7_B) 介导的疾病和状况中的应用。由 PDE7_B 介导的疾病和状况包括骨质疏松、骨量减少和哮喘。

1. 式 IV 化合物或其可药用盐:



其中

R¹ 和 R² 独立地选自

氢,

具有 1-8 个碳原子的烷基,

具有 2-8 个碳原子的链烯基,

具有 2-8 个碳原子的炔基,

具有 3-7 个碳原子的环烷基,

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,

具有 6-12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 所述杂芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 和

R⁴-R⁵,

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 NH、 NR^8 、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元饱和环，或者与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元不饱和环，

其中所述饱和或不饱和环可被 1-2 个选自下列的取代基取代：
OH、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 3-7 个碳原子的环烷基、具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，卤素、具有 1-2 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基和 R^9-R^{10} ；

R^3 选自：

氢，

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 2-8 个碳原子的链烯基，

具有 2-8 个碳原子的炔基，

具有 3-7 个碳原子的环烷基，

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，

具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子

的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和

R^4-R^5 ，

R^4 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 2-8 个碳原子的链烯基，

具有 2-8 个碳原子的炔基，

$C(=O)$ ，

$S(=O)_2$ ，和

$C(=O)O-$ ；

R^5 选自

氢，

OH，

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 2-8 个碳原子的链烯基，

具有 2-8 个碳原子的炔基，

具有 1-8 个碳原子的烷氧基，

具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基和具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基和具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 3-7 个碳原子的环烷基,

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基, 和

$N-R^6-R^7$,

条件是: 当 R^4 是 $C(=O)O-$ 时, R^5 不是 OH、烷氧基或 $N-R^6-R^7$, 当 R^4 是烷基、链烯基或炔基时, R^5 不是烷基, 以及当 R^4 是 CH_2 时, R^5 不是具有 N 和 O 杂原子的 6 元杂环烷基;

R^6 和 R^7 独立地选自

氢,

具有 1-8 个碳原子的烷基,

具有 2-8 个碳原子的链烯基, 和

具有 2-8 个碳原子的炔基,

或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元不饱和环, 或形成可含有 1-2 个选自 NH、 NR^{11} 、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元饱和环;

R^8 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基, 但 CH_3 除外,

具有 2-8 个碳原子的链烯基,

具有 2-8 个碳原子的炔基,

$R^{12}-R^{13}$,

具有 3-7 个碳原子的环烷基,

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,

具有 6-12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 所述杂芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有

2-6个碳原子的链烯基、具有2-6个碳原子的炔基、具有1-6个碳原子的烷氧基、卤素、具有1-6个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有1-6个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有6-12个碳原子的芳基或具有4-11个碳原子和1-2个选自N、S和O的杂原子的杂芳基；

R⁹选自

具有1-8个碳原子的烷基，
具有2-8个碳原子的链烯基，和
具有2-8个碳原子的炔基；

R¹⁰选自

OH，

具有6-12个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有1-6个碳原子的烷基、具有2-6个碳原子的链烯基、具有2-6个碳原子的炔基、具有1-6个碳原子的烷氧基、卤素、具有1-6个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有1-6个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有6-12个碳原子的芳基或具有4-11个碳原子和1-2个选自N、S和O的杂原子的杂芳基，和

具有4-11个碳原子和1-2个选自N、S和O的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有1-6个碳原子的烷基、具有2-6个碳原子的链烯基、具有2-6个碳原子的炔基、具有1-6个碳原子的烷氧基、卤素、具有1-6个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有1-6个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有6-12个碳原子的芳基或具有4-11个碳原子和1-2个选自N、S和O的杂原子的杂芳基；

R¹¹是苄基，所述苄基可被下列基团取代：

具有1-6个碳原子的烷基，
具有2-6个碳原子的链烯基，
具有2-6个碳原子的炔基，
卤素，和

$R^{14}-R^{15}$;

R^{12} 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基,
具有 2-8 个碳原子的链烯基, 和
具有 2-8 个碳原子的炔基;

R^{13} 选自

具有 3-7 个碳原子的环烷基,
具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,
具有 6-12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 和
具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 所述杂芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基;

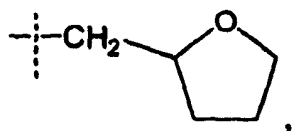
R^{14} 是具有 1-3 个碳原子的烷基;

R^{15} 是具有 3-7 个碳原子的环烷基;

条件是: 当 R^3 是氢时,

R^1 和 R^2 独立地选自

氢, 进一步的条件是: R^1 和 R^2 当中只有一个可以是氢,
 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,
 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SCH}_3$,
冰片基, 和



或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1 - 2 个硫原子的 6 元饱和环,

其中所述环可被 1 - 2 个选自下列的取代基取代: 具有 2 - 8 个碳原子的烷基、OH、 CH_2OH ,

进一步的条件是当 R^3 是氢或 $\text{C}_2 - \text{C}_4$ 烷基时, R^1 和 R^2 不结合形成吗啉基、哌啶基或哌嗪基;

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成还含有 1 - 2 个硫原子的 5 元饱和环, 或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成 8 - 10 元二环饱和环;

并且条件还是: 当 R^3 是甲基时,

R^1 和 R^2 独立地选自

氢,

具有 1 - 8 个碳原子的烷基,

具有 2 - 8 个碳原子的链烯基,

具有 2 - 8 个碳原子的炔基,

具有 3 - 7 个碳原子的环烷基,

冰片基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中

R^3 选自:

具有 2 - 8 个碳原子的烷基,

具有 2 - 8 个碳原子的链烯基,

具有 2 - 8 个碳原子的炔基,

具有 3 - 7 个碳原子的环烷基,

具有 2 - 6 个碳原子和 1 - 2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,

具有 6 - 12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具

有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和

R^4-R^5 ；且

R^4 选自

具有 2-8 个碳原子的烷基，

具有 2-8 个碳原子的链烯基，

具有 2-8 个碳原子的炔基，

$C(=O)$ ，和

$S(=O)_2$ 。

3. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物 PDE7_B 介导的疾病或状况的药物方面的用途。

4. 包含权利要求 1 的化合物和可药用载体的药物组合物。

新的 4-氨基-5, 6-取代的噻吩并[2, 3-D]嘧啶化合物

发明领域

本发明涉及 4-氨基-5, 6-取代的噻吩并[2, 3-d]嘧啶化合物, 含有所述化合物的药物组合物, 以及所述化合物在治疗或预防由磷酸二酯酶 7_B (PDE7_B) 介导的疾病和状况中的应用。由 PDE7_B 介导的疾病和状况包括骨质疏松、骨量减少和哮喘。本发明还涉及制备 4-氨基-5, 6-取代的噻吩并[2, 3-d]嘧啶化合物的方法, 以及制备含有所述化合物的组合物的方法。

发明背景

环核苷酸磷酸二酯酶 (PDE) 对嘌呤环核苷酸底物表现出特异性, 并催化环 AMP (cAMP) 和环 GMP (cGMP) 水解 (Thompson, W. J. (1991) *Pharma. Ther.* 51:13-33)。环核苷酸磷酸二酯酶调控 cAMP 和 cGMP 的稳态水平, 并调节环核苷酸信号的幅度和持续时间。这些环核苷酸是很多生理过程中的重要第二信使, 所述生理过程包括血管阻力、心输出量、内脏能动性、免疫反应、炎症、神经成形、视觉和生殖的调控 (Hetman, J. M. (2000) *Proc. Nat. Acad. Sci.* 97:472-476)。目前已知哺乳动物组织中存在着至少 10 种不同但是同源的 PDE 基因家族 (Sasaki, T. 等人 (2000) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 271(3):575-583)。大部分家族含有不同基因, 其中有很多基因是作为功能唯一的可变剪接变体在不同组织中表达 (Beavo (1995) *Physiological Reviews* 75:725-748 和 U. S. 5,798,246)。

所有环核苷酸磷酸二酯酶都在一半蛋白的 COOH-末端中含有一个约 270 个保守氨基酸的核心, 据信该核心是酶的催化域。已经在迄今为止所分离到的所有环核苷酸磷酸二酯酶的催化域中鉴定出了保守序列基元 HDXXHXX。在每个家族内的环核苷酸磷酸二酯酶表现出约 65% 的氨基酸同源性, 当在不同家族之间比较时, 此类似性降至不到 40%, 并且其中大部分相似性是存在于催化域中。

大部分环核苷酸磷酸二酯酶基因具有一个以上由其转录的可变剪接的 mRNA, 并且在很多情况下, 可变剪接似乎是高度组织特异性的, 给不同环核苷酸磷酸二酯酶的选择性表达提供了机制 (上文 Beavo)。

细胞型特异性表达意味着不同的同工酶可能具有不同的细胞型特异性特征。

1 型环核苷酸磷酸二酯酶是 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性的, 据报道其含有 3 种不同基因, 每种基因可能具有至少两种不同的剪接变体, 并且已经在肺、心脏和脑中发现了。某些钙调蛋白依赖性的磷酸二酯酶在体外受到磷酸化/去磷酸化的调控。磷酸化的作用是降低酶对于钙调蛋白的亲和力, 这降低了磷酸二酯酶的活性, 因此提高了 cAMP 的稳态水平。2 型环核苷酸磷酸二酯酶是 cGMP 刺激的, 位于脑中, 并且据信调节 cAMP 对儿茶酚胺分泌的作用。3 型环核苷酸磷酸二酯酶是 cGMP 抑制的, 对于作为底物的 cAMP 有高度特异性, 是存在于血管平滑肌中的主要磷酸二酯酶同工酶当中的一种, 并且在心脏功能中起作用。一种 3 型同工酶受到一种或多种胰岛素依赖性激酶的调控。

4 型环核苷酸磷酸二酯酶是大多数炎性细胞中的主要同工酶, 其中的某些成员是通过 cAMP-依赖性磷酸化来激活。5 型环核苷酸磷酸二酯酶一直被认为是 cGMP 功能的调节物, 并且还可能影响 cAMP 功能。在大部分平滑肌制备物、血小板和肾中发现了高水平的 5 型环核苷酸磷酸二酯酶。6 型环核苷酸磷酸二酯酶家族成员在视觉中起作用, 并且受到光和 cGMP 的调控。

PDE7_{A2}, 一个 7 型环核苷酸磷酸二酯酶家族成员, 是以高浓度在骨骼肌中发现的。使用小鼠组织进行的研究已表明, PDE7_{A2} 是以高浓度在骨骼肌中发现的, 之后在脾中发现了。在脑、心脏、肾、肺和子宫中发现了低水平的 PDE7_{A2} (Han, P. 等人 (1997) J. Biol. Chem. 272:16152-16157)。已经克隆出了作为 PDE7_B 的 7 型环核苷酸磷酸二酯酶成员 (上文 Hetman)。在小鼠中, PDE7_B 是以高浓度在胰腺中发现的, 之后在脑、心脏、骨骼肌、眼睛、甲状腺、卵巢、睾丸、下颌腺、附睾和肝脏中发现了。已确定了 PDE7_B 是 cAMP-特异性 PDE (上文 Hetman)。Sasaki 等人克隆了人 PDE7_B cDNA, 并且作了印迹分析来确定 PDE7_B 在人组织中的表达模式。豆状核与尾状核中特别富含人 PDE7_B 转录物。Sasaki 等人报道了各种 PDE 抑制剂对重组人 PDE7_B 的作用。据信, 人 PDE7_B 基因位于染色体 6q23-24 上。与进行性肌阵挛性癫痫有关的 EPM2A 基因位于 6q24 上, 这使得能够将 PDE7_B 和其基因与癫痫联系起来 (上文 Sasaki 等人)。Gardner 等人 ((2000) Biochem. Biophys.

Res. Comm. 272:186-192)还鉴定了人 PDE7_B和确定了其特征。Gardner 等报道,人 PDE7_B的 mRNA 在尾状核、豆状核和脑枕叶、心脏、肝脏、卵巢、垂体、肾、小肠和胸腺中最高度地表达。PDE7_B的 230 氨基酸催化域(氨基酸 172-420)与其它 PDE 的典型域的系统发育排列表明,PDE7_B与 PDE7_A具有最高的同源性并且与其成簇(70%同源性)。Gardner 等人还研究了各种标准 PDE 抑制剂对 PDE7_B的作用。

上文 Beavo 中给出了环核苷酸磷酸二酯酶家族 1-7 的一览、其定位和生理作用。U.S. 5,798,246 中报道了 8 型家族。

提高 cAMP 细胞内水平的物质能抑制免疫和炎症反应的许多功能 (Vergheze (1995) Mol. Pharmacol. 47:1164-1171),而 cAMP 的代谢涉及平滑肌、肺和脑细胞功能 (Thompson W. (1991) Pharma. Ther. 51:13-33)。已有多钟不同的疾病被归因于导致环核苷酸水平下降的环核苷酸磷酸二酯酶活性增加。例如,据表明,在小鼠中有一种形式的尿崩症与磷酸二酯酶家族 4 活性增加有关,并且据报道,在特应性患者的白细胞中,低 K_m cAMP 磷酸二酯酶活性增加了。还据表明,环核苷酸磷酸二酯酶缺损与视网膜疾病有关。rd 小鼠中的视网膜变性、人常染色体隐性色素性视网膜炎和 Irish setter 狗中的视网膜杆/视网膜锥发育异常已被归因于家族 6 磷酸二酯酶基因 B 突变。据表明家族 3 磷酸二酯酶与心脏疾病有关。

已经鉴定了不同环核苷酸磷酸二酯酶的多种抑制剂,并且有一些已进行了临床评价。例如,正在开发家族 3 磷酸二酯酶抑制剂以作为抗血栓形成剂、抗高血压剂和强心剂来用于治疗充血性心力衰竭。咯利普兰——一种家族 4 磷酸二酯酶抑制剂已用于治疗抑郁症,并且其它家族 4 磷酸二酯酶抑制剂正在作为抗炎剂进行评价。还已表明咯利普兰能抑制脂多糖 (LPS) 诱导的 TNF- α , 据表明 TNF- α 可在体外增加 HIV-1 复制。因此,咯利普兰可抑制 HIV-复制 (Angel 等人 (1995) AIDS 9:1137-44)。此外,根据其抑制 TNF- α 和 TNF- β 以及 γ -干扰素生成的能力,据表明咯利普兰能有效地治疗脑脊髓炎——关于多发性硬化的实验动物模型 (Sommer 等人 (1995) Nat. Med. 1:244-248),并且可有效地治疗迟发性运动障碍 (Sasaki 等人 (1995) Eur. J. Pharmacol. 282:72-76)。

还有非特异性磷酸二酯酶抑制剂例如用于治疗支气管哮喘和其它

呼吸系统疾病的茶碱，和用于治疗间歇性跛行和糖尿病引起的周围血管疾病的己酮可可碱。据信，在呼吸系统疾病的治疗中，茶碱是作用于导气管平滑肌功能以及具有抗炎或免疫调节的能力 (Banner 等人 (1995) *Eur. Respir. J* 8:996-1000)，这被认为是通过抑制环核苷酸磷酸二酯酶 cAMP 和 cGMP 水解来起作用的 (Banner 等人 (1995) *Monaldi Arch. Chest Dis.* 50:286-292)。已知还能阻断 TNF- α 生成的己酮可可碱可抑制 HIV-1 复制 (上文 Angel 等人)。有人公开了用作 cGMP 或已知能引起血小板聚集或平滑肌收缩的血栓烷 A₂ (TXA₂) 的抑制剂的在嘧啶环的 2-位被取代的硫代嘧啶衍生物 (U. S. 5, 869, 486)。上文 Beavo 中给出了环核苷酸磷酸二酯酶抑制剂的一览。

据报道，环核苷酸磷酸二酯酶还影响多种细胞类型的细胞增殖，并且已在各种癌症的治疗有所涉及。Bang 等人 ((1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91:5330-5334) 报道，通过施用 cAMP 衍生物和磷酸二酯酶抑制剂，前列腺癌细胞系 DU 145 和 LNCaP 的生长受到抑制，并且观察到从上皮到神经元形态学的持久表型转变；Matousovic 等人 ((1995) *J. Clin. Invest.* 96:401-410) 提出，环核苷酸磷酸二酯酶同工酶抑制剂具有调节 mesangial 细胞增殖的潜力；Joulain 等人 ((1995) *J. Mediat. Cell Signal* 11:63-79) 报道，已表明环核苷酸磷酸二酯酶是涉及淋巴细胞增殖控制的重要靶目标；Deonarain 等人 ((1994) *Brit. J. Cancer* 70:786-94) 提出了一种治疗癌症的肿瘤靶向方法，其中涉及向特定细胞隔室中细胞内递送磷酸二酯酶，从而导致细胞死亡。

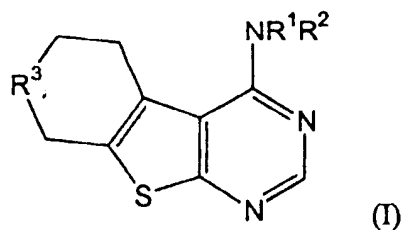
因此，与环核苷酸磷酸二酯酶相互作用的化合物可用于治疗由于环核苷酸磷酸二酯酶介导的过程的调控中发生差错而引起的各种疾病和状况。本发明通过提供了这样的化合物而领先于现有技术。

发明概述

本发明提供了能抑制 PDE7_B 活性的化合物，特别是 4-氨基-5, 6-取代的噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶化合物。本发明还提供了含有所述化合物的药物组合物以及制备所述化合物和组合物的方法。本发明也提供了治疗哺乳动物中由 PDE7_B 介导的疾病或状况的方法，包括给所述哺乳动物施用有效量的能抑制 PDE7_B 活性的化合物，特别是 4-氨基-5, 6-取代的噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶化合物。

本发明涉及式 I - IV 化合物。

本发明包括式 I 化合物及其可药用盐：



其中

R^1 和 R^2 独立地选自

氢，

具有 1 - 8 个碳原子的烷基，

具有 2 - 8 个碳原子的链烯基，

具有 2 - 8 个碳原子的炔基，

具有 3 - 7 个碳原子的环烷基，

具有 2 - 6 个碳原子和 1 - 2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，

具有 6 - 12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和

R^4-R^5 ，

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 NH、 NR^8 、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元饱和环，或者与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元不饱和环，

其中所述饱和或不饱和环可被 1-2 个选自下列的取代基取代：
OH、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 3-7 个碳原子的环烷基、具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基、卤素、具有 1-2 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基和 R^9-R^{10} ；

R^3 选自 NH、 NR^{11} 、S、 $S(=O)_2$ 和 O；

条件是：当 R^1 和 R^2 都是甲基时， R^3 不是 NH；

并且条件还是：当 R^2 是氢，且 R^3 是 S 或 O 时， R^1 不是丁基、苯基或苄基；

R^4 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 2-8 个碳原子的链烯基，
具有 2-8 个碳原子的炔基，
 $C(=O)$ ，
 $S(=O)_2$ ，和
 $C(=O)O-$ ；

R^5 选自

氢，
OH，
具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 2-8 个碳原子的链烯基，
具有 2-8 个碳原子的炔基，
具有 1-8 个碳原子的烷氧基，
具有 1-8 个碳原子的 thioxy，
具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6

个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基和具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基和具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 3-7 个碳原子的环烷基，

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，和

$N-R^6-R^7$ ，

条件是：当 R^4 是 $C(=O)O-$ 时， R^5 不是 OH、thioxy、烷氧基或 $N-R^6-R^7$ ，并且条件还是：当 R^4 是烷基、链烯基或炔基时， R^5 不是烷基；

R^6 和 R^7 独立地选自

氢，

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 2-8 个碳原子的链烯基，和

具有 2-8 个碳原子的炔基，

或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元不饱和环，或形成可含有 1-2 个选自 NH、 NR^{11} 、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元饱和环；

R^8 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 2-8 个碳原子的链烯基，

具有 2-8 个碳原子的炔基，

$R^{12}-R^{13}$ ，

具有 3 - 7 个碳原子的环烷基,

具有 2 - 6 个碳原子和 1 - 2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,

具有 6 - 12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 所述杂芳基可被下列基团取代: 具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基;

R⁹ 选自

具有 1 - 8 个碳原子的烷基,

具有 2 - 8 个碳原子的链烯基, 和

具有 2 - 8 个碳原子的炔基;

R¹⁰ 选自

OH,

具有 6 - 12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 和

具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基；

R^{11} 是苄基，所述苄基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、卤素、和 $R^{14}-R^{15}$ ；

条件是：当 R^{11} 是被甲基或卤素取代的苄基时，则 R^1 和 R^2 并非都是甲基，或者如果 R^1 是氢，则 R^2 不是具有 3 个碳原子的链烯基或甲基，并且条件还是：当 R^{11} 是被叔丁基烷基取代的苄基，且 R^1 是氢或甲基时，则 R^2 不是甲基；

R^{12} 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 2-8 个碳原子的链烯基，和
具有 2-8 个碳原子的炔基；

R^{13} 选自

具有 3-7 个碳原子的环烷基，
具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，
具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和
具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6

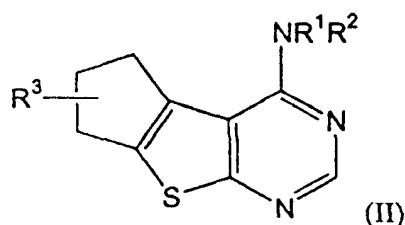
个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基；

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成 5-7 元饱和环或 8-10 元二环饱和环；

R^{14} 是具有 1-3 个碳原子的烷基；

R^{15} 是具有 3-7 个碳原子的环烷基。

本发明还包括式 II 化合物及其可药用盐：



其中

R^1 和 R^2 独立地选自

氢，

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 2-8 个碳原子的链烯基，

具有 2-8 个碳原子的炔基，

具有 3-7 个碳原子的环烷基，

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，

具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和

R^4-R^5 ，

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 NH、 NR^8 、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元饱和环，或者与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元不饱和环，

其中所述饱和或不饱和环可被 1-2 个选自下列的取代基取代：
OH、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 3-7 个碳原子的环烷基、具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，卤素、具有 1-2 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基和 R^9-R^{10} ；

R^3 选自：

氢，

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 2-8 个碳原子的链烯基，

具有 2-8 个碳原子的炔基，

具有 3-7 个碳原子的环烷基，

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，

具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷

氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和

R^4-R^5 ，

R^4 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 2-8 个碳原子的链烯基，
具有 2-8 个碳原子的炔基，

$C(=O)$ ，

$S(=O)_2$ ，和

$C(=O)O-$ ；

R^5 选自

氢，

OH，

具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 2-8 个碳原子的链烯基，
具有 2-8 个碳原子的炔基，
具有 1-8 个碳原子的烷氧基，
具有 1-8 个碳原子的 thioxy，

具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基和具有 4-11 个碳原子和 1-2

个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，
所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有
2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6
个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水
平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全
卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子
的芳基和具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子
的杂芳基，

具有 3-7 个碳原子的环烷基，

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷
基，和

$N-R^6-R^7$ ，

条件是：当 R^4 是 $C(=O)O-$ 时， R^5 不是 OH、thioxy、烷氧基或 $N-R^6-R^7$ ，
并且条件还是：当 R^4 是烷基、链烯基或炔基时， R^5 不是烷基；

R^6 和 R^7 独立地选自

氢，

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 2-8 个碳原子的链烯基，和

具有 2-8 个碳原子的炔基，

或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 N、S
和 O 的另外的杂原子的 5-7 元不饱和环，或形成可含有 1-2 个选自
NH、 NR^{11} 、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元饱和环；

R^8 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 2-8 个碳原子的链烯基，

具有 2-8 个碳原子的炔基，

$R^{12}-R^{13}$ ，

具有 3-7 个碳原子的环烷基，

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷
基，

具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1

- 6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基；

R⁹ 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 2-8 个碳原子的链烯基，和
具有 2-8 个碳原子的炔基；

R¹⁰ 选自

OH，

具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全

卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基；

R¹¹ 是苺基，所述苺基可被下列基团取代：

具有 1 - 6 个碳原子的烷基，
具有 2 - 6 个碳原子的链烯基，
具有 2 - 6 个碳原子的炔基，
卤素，和
R¹⁴-R¹⁵；

R¹² 选自

具有 1 - 8 个碳原子的烷基，
具有 2 - 8 个碳原子的链烯基，和
具有 2 - 8 个碳原子的炔基；

R¹³ 选自

具有 3 - 7 个碳原子的环烷基，
具有 2 - 6 个碳原子和 1 - 2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，
具有 6 - 12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和
具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基；

R^{14} 是具有 1 - 3 个碳原子的烷基;

R^{15} 是具有 3 - 7 个碳原子的环烷基;

条件是: 当 R^3 是氢时,

R^1 和 R^2 独立地选自

氢, 进一步的条件是: R^1 和 R^2 不都是氢,

具有 1 - 8 个碳原子的烷基, 进一步的条件是: R^1 和 R^2 不都是乙基,

具有 2 - 8 个碳原子的链烯基,

具有 2 - 8 个碳原子的炔基,

具有 4 - 6 个碳原子的 1 - 2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基, 和

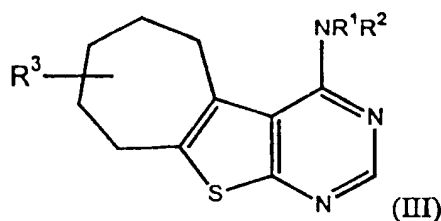
冰片基,

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成

含有 1 - 2 个硫原子的 5 - 7 元饱和环, 或

8 - 10 元二环饱和环。

本发明还包括式 III 化合物及其可药用盐:



其中

R^1 和 R^2 独立地选自

氢,

具有 1 - 8 个碳原子的烷基,

具有 2 - 8 个碳原子的链烯基,

具有 2 - 8 个碳原子的炔基,

具有 1 - 8 个碳原子的烷氧基,

具有 3 - 7 个碳原子的环烷基,

具有 2 - 6 个碳原子和 1 - 2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,

具有 6-12 个碳原子的芳基,所述芳基可被下列基团取代:具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,所述杂芳基可被下列基团取代:具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,和

R^4-R^5 ,

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 NH、 NR^8 、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元饱和环,或者与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元不饱和环,

其中所述饱和或不饱和环可被 1-2 个选自下列的取代基取代: OH、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 3-7 个碳原子的环烷基、具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,卤素、具有 1-2 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基和 R^9-R^{10} ;

R^3 选自:

氢,

具有 1-8 个碳原子的烷基,

具有 2-8 个碳原子的链烯基,

具有 2-8 个碳原子的炔基,

具有 3 - 7 个碳原子的环烷基,

具有 2 - 6 个碳原子和 1 - 2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,

具有 6 - 12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 所述杂芳基可被下列基团取代: 具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 和

R^4-R^5 ,

R^4 选自

具有 1 - 8 个碳原子的烷基,

具有 2 - 8 个碳原子的链烯基,

具有 2 - 8 个碳原子的炔基,

$C(=O)$,

$S(=O)_2$, 和

$C(=O)O-$;

R^5 选自

氢,

OH,

具有 1 - 8 个碳原子的烷基,

具有 2 - 8 个碳原子的链烯基,

具有 2 - 8 个碳原子的炔基,

具有 1-8 个碳原子的烷基,

具有 1-8 个碳原子的 thioxy,

具有 6-12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基和具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 所述杂芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基和具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 3-7 个碳原子的环烷基,

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基, 和

$N-R^6-R^7$,

条件是: 当 R^4 是 $C(=O)O-$ 时, R^5 不是 OH、thioxy、烷氧基或 $N-R^6-R^7$, 并且条件还是: 当 R^4 是烷基、链烯基或炔基时, R^5 不是烷基;

R^6 和 R^7 独立地选自

氢,

具有 1-8 个碳原子的烷基,

具有 2-8 个碳原子的链烯基, 和

具有 2-8 个碳原子的炔基,

或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元不饱和环, 或形成可含有 1-2 个选自 NH、 NR^{11} 、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元饱和环;

R^8 选自

具有 1 - 8 个碳原子的烷基,

具有 2 - 8 个碳原子的链烯基,

具有 2 - 8 个碳原子的炔基,

$R^{12}-R^{13}$,

具有 3 - 7 个碳原子的环烷基,

具有 2 - 6 个碳原子和 1 - 2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,

具有 6 - 12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 所述杂芳基可被下列基团取代: 具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基;

R^9 选自

具有 1 - 8 个碳原子的烷基,

具有 2 - 8 个碳原子的链烯基, 和

具有 2 - 8 个碳原子的炔基;

R^{10} 选自

OH,

具有 6 - 12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具

有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基；

R¹¹ 是苺基，所述苺基可被下列基团取代：

具有 1-6 个碳原子的烷基，
具有 2-6 个碳原子的链烯基，
具有 2-6 个碳原子的炔基，
卤素，和
R¹⁴-R¹⁵；

R¹² 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 2-8 个碳原子的链烯基，和
具有 2-8 个碳原子的炔基；

R¹³ 选自

具有 3-7 个碳原子的环烷基，
具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，
具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和

具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基；

R^{14} 是具有 1 - 3 个碳原子的烷基；

R^{15} 是具有 3 - 7 个碳原子的环烷基；

条件是：当 R^3 是氢时，

R^1 和 R^2 独立地选自

氢，进一步的条件是： R^1 和 R^2 当中只有一个可以是氢，

具有 1 - 8 个碳原子的烷基，

具有 2 - 8 个碳原子的链烯基，

具有 2 - 8 个碳原子的炔基，

具有 1 - 8 个碳原子的烷氧基，

具有 3 - 7 个碳原子的环烷基，

可被溴、氯、 CH_3 或 CF_3 取代 1 - 5 次的苯基，和

R^4-R^5 ，进一步条件是：如果 R^4 是甲基，则 R^5 不可以是含有氧作为一个环成员的 5 元环，以及如果 R^4 是乙基，则 R^5 不可以是取代或未取代苯基，

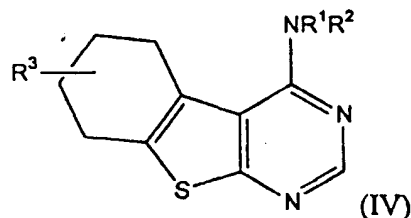
或者

R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1 - 2 个选自 NH、 NR^8 、S 和 O 的另外的杂原子的 6 - 7 元饱和环，或者与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 6 - 7 元不饱和环，

其中所述饱和或不饱和环可被 1 - 2 个选自下列的取代基取代：OH、具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 3 - 7 个碳原子的环烷基、具有 2 - 6 个碳原子和 1 - 2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，卤素、具有 1 - 2 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的

卤代烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基和 R^9-R^{10} 。

本发明还包括式 IV 化合物及其可药用盐：



其中

R^1 和 R^2 独立地选自

氢，

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 2-8 个碳原子的链烯基，

具有 2-8 个碳原子的炔基，

具有 3-7 个碳原子的环烷基，

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，

具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和

R^4-R^5 ,

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 NH、 NR^6 、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元饱和环, 或者与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元不饱和环,

其中所述饱和或不饱和环可被 1-2 个选自下列的取代基取代:
OH、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 3-7 个碳原子的环烷基、具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基, 卤素、具有 1-2 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基和 R^9-R^{10} ;

R^3 选自:

氢,

具有 1-8 个碳原子的烷基,

具有 2-8 个碳原子的链烯基,

具有 2-8 个碳原子的炔基,

具有 3-7 个碳原子的环烷基,

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,

具有 6-12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 所述杂芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全

卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和

R^4-R^5 ，

R^4 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 2-8 个碳原子的链烯基，
具有 2-8 个碳原子的炔基，
 $C(=O)$ ，
 $S(=O)_2$ ，和
 $C(=O)O-$ ；

R^5 选自

氢，
OH，
具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 2-8 个碳原子的链烯基，
具有 2-8 个碳原子的炔基，
具有 1-8 个碳原子的烷氧基，
具有 1-8 个碳原子的 thioxy，
具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基和具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，
具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子

的芳基和具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 3-7 个碳原子的环烷基,

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基, 和

$N-R^6-R^7$,

条件是: 当 R^4 是 $C(=O)O-$ 时, R^5 不是 OH、thioxy、烷氧基或 $N-R^6-R^7$,

当 R^4 是烷基、链烯基或炔基时, R^5 不是烷基, 以及当 R^4 是 CH_2 时, R^5 不是具有 N 和 O 杂原子的 6 元杂环烷基;

R^6 和 R^7 独立地选自

氢,

具有 1-8 个碳原子的烷基,

具有 2-8 个碳原子的链烯基, 和

具有 2-8 个碳原子的炔基,

或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元不饱和环, 或形成可含有 1-2 个选自 NH、 NR^{11} 、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元饱和环;

R^8 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基, 但 CH_3 除外,

具有 2-8 个碳原子的链烯基,

具有 2-8 个碳原子的炔基,

$R^{12}-R^{13}$,

具有 3-7 个碳原子的环烷基,

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,

具有 6-12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基；

R⁹ 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 2-8 个碳原子的链烯基，和
具有 2-8 个碳原子的炔基；

R¹⁰ 选自

OH，

具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基；

R¹¹ 是苄基，所述苄基可被下列基团取代：

具有 1-6 个碳原子的烷基，
具有 2-6 个碳原子的链烯基，

具有 2 - 6 个碳原子的炔基,

卤素, 和

$R^{14}-R^{15}$;

R^{12} 选自

具有 1 - 8 个碳原子的烷基,

具有 2 - 8 个碳原子的链烯基, 和

具有 2 - 8 个碳原子的炔基;

R^{13} 选自

具有 3 - 7 个碳原子的环烷基,

具有 2 - 6 个碳原子和 1 - 2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,

具有 6 - 12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 和

具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 所述杂芳基可被下列基团取代: 具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基;

R^{14} 是具有 1 - 3 个碳原子的烷基;

R^{15} 是具有 3 - 7 个碳原子的环烷基;

条件是: 当 R^3 是氢时,

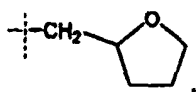
R^1 和 R^2 独立地选自

氢, 进一步的条件是: R^1 和 R^2 当中只有一个可以是氢,

$\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-SCH}_3$,

冰片基, 和



或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个硫原子的 6 元饱和环,

其中所述环可被 1-2 个选自下列的取代基取代: 具有 2-8 个碳原子的烷基、OH、 CH_2OH ,

进一步的条件是当 R^3 是氢或 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烷基时, R^1 和 R^2 可以不结合形成吗啉基、哌啶基或哌嗪基;

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成还含有 1-2 个硫原子的 5 元饱和环, 或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成 8-10 元二环饱和环;

并且条件还是: 当 R^3 是甲基时,

R^1 和 R^2 独立地选自

氢,

具有 1-8 个碳原子的烷基,

具有 2-8 个碳原子的链烯基,

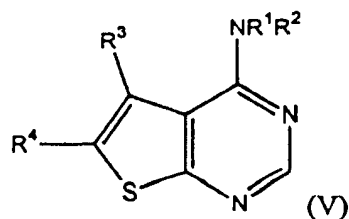
具有 2-8 个碳原子的炔基,

具有 3-7 个碳原子的环烷基,

冰片基。

本发明还提供了治疗或预防哺乳动物中 PDE7_a 介导的疾病或状况的方法。PDE7_a 介导的疾病或状况包括: 变应性和炎症病症例如牛皮癣、特应性皮炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、慢性支气管炎、变应性鼻炎、系统性红斑狼疮、炎症肠疾病、胰腺炎和多发性硬化, 中枢神经系统疾病例如抑郁症, 呼吸系统病症例如支气管哮喘, 免疫疾病, 癫痫, 糖尿病, 糖尿病引起的血管疾病, 间歇性跛行, 增殖性疾病例如癌症, 尤其是前列腺癌, 与骨有关的病症例如骨质疏松和骨量减少, 移植物抗宿主疾病中的移植物排斥, 类风湿性关节炎中的血管翳形成, 和再狭窄。

因此, 本发明方法包括给哺乳动物施用有效量的式 (V) 化合物及其可药用盐:



其中

R^1 和 R^2 独立地选自

氢,

具有 1-8 个碳原子的烷基,

具有 2-8 个碳原子的链烯基,

具有 2-8 个碳原子的炔基,

具有 3-7 个碳原子的环烷基,

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,

具有 6-12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 所述杂芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 和

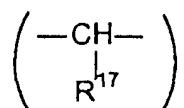
R^5-R^6 ,

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 NH、 NR^3 、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元饱和环, 或者与它们所连接的氮

原子一起形成可含有 1-2 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元不饱和环,

其中所述饱和或不饱和环可被 1-2 个选自下列的取代基取代:
OH、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 3-7 个碳原子的环烷基、具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基, 卤素、具有 1-2 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基和 $R^{10}-R^{11}$;

R^3 和 R^4 与它们所连接的碳原子一起形成含有 2-5 个 $(-CH_2-)$ 基团、0-1 个



基团和 0-2 个选自 NH、 NR^{17} 、S 和 O 的杂原子的 5-7 元环,

R^5 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基,
具有 2-8 个碳原子的链烯基,
具有 2-8 个碳原子的炔基,
 $C(=O)$,
 $S(=O)_2$, 和
 $C(=O)O-$;

R^6 选自

氢,
OH,
具有 1-8 个碳原子的烷基,
具有 2-8 个碳原子的链烯基,
具有 2-8 个碳原子的炔基,
具有 1-8 个碳原子的烷氧基,
具有 1-8 个碳原子的 thioxy,
具有 6-12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6

个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基和具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基和具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 3-7 个碳原子的环烷基，

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，和

$N-R^7-R^8$ ，

条件是：当 R^5 是 $C(=O)O-$ 时， R^6 不是 OH、thioxy、烷氧基或 $N-R^7-R^8$ ，以及当 R^5 是烷基、链烯基或炔基时， R^6 不是烷基；

R^7 和 R^8 独立地选自

氢，

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 2-8 个碳原子的链烯基，和

具有 2-8 个碳原子的炔基，

或者 R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元不饱和环，或形成可含有 1-2 个选自 NH、 NR^{12} 、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元饱和环；

R^9 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 2-8 个碳原子的链烯基，

具有 2-8 个碳原子的炔基，

$R^{13}-R^{14}$ ，

具有 3-7 个碳原子的环烷基,

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,

具有 6-12 个碳原子的芳基,所述芳基可被下列基团取代:具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,所述杂芳基可被下列基团取代:具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基;

R¹⁰ 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基,

具有 2-8 个碳原子的链烯基,和

具有 2-8 个碳原子的炔基;

R¹¹ 选自

OH,

具有 6-12 个碳原子的芳基,所述芳基可被下列基团取代:具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,和

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基；

R^{12} 是苺基，所述苺基可被下列基团取代：

具有 1-6 个碳原子的烷基，
具有 2-6 个碳原子的链烯基，
具有 2-6 个碳原子的炔基，
卤素，和
 $R^{15}-R^{16}$ ；

R^{13} 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 2-8 个碳原子的链烯基，和
具有 2-8 个碳原子的炔基；

R^{14} 选自

具有 3-7 个碳原子的环烷基，
具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，
具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和
具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，
所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水

平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基；

R¹⁵ 是具有 1-3 个碳原子的烷基；

R¹⁶ 是具有 3-7 个碳原子的环烷基；

R¹⁷ 选自

氢，

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 2-8 个碳原子的链烯基，

具有 2-8 个碳原子的炔基，

具有 3-7 个碳原子的环烷基，

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，

具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基；和

R⁵-R⁶。

因此，本发明提供了化合物，含有所述化合物的药物组合物，制备所述化合物和组合物的方法，以及治疗或预防 PDE7_B 介导的疾病和状

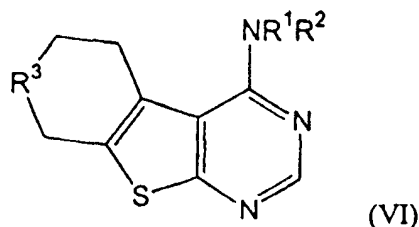
况的方法。通过下面的描述和权利要求书，本发明的这些和其它方面将更加显而易见。

发明详述

本发明提供了新化合物，即 4-氨基-5,6-取代的噻吩并[2,3-d]嘧啶化合物，含有所述化合物的药物组合物，以及所述化合物在治疗或预防 PDE7_B 介导的疾病或状况中的应用。本发明还提供了治疗或预防哺乳动物例如人中 PDE7_B 介导的疾病或状况的方法，包括施用已分别在上文发明概述中广泛描述的式 I - V 化合物。

优选的实施方案包括：

优选的化合物包括式 VI 化合物及其可药用盐：



其中

R¹ 和 R² 独立地选自

氢，

具有 1 - 8 个碳原子的烷基，

具有 2 - 8 个碳原子的链烯基，

具有 2 - 8 个碳原子的炔基，

具有 3 - 7 个碳原子的环烷基，

具有 2 - 6 个碳原子和 1 - 2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，

具有 6 - 12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和

R^4-R^5 ，

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 NH、 NR^8 、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元饱和环，或者与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元不饱和环，

其中所述饱和或不饱和环可被 1-2 个选自下列的取代基取代：OH、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 3-7 个碳原子的环烷基、具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，卤素、具有 1-2 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基和 R^9-R^{10} ；

R^3 选自 NR^{11} 和 $S(=O)_2$ ；

R^4 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 2-8 个碳原子的链烯基，
具有 2-8 个碳原子的炔基，
 $C(=O)$ ，和
 $S(=O)_2$ ；

R^5 选自

氢，
OH，
具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 2-8 个碳原子的链烯基，
具有 2-8 个碳原子的炔基，

具有 1-8 个碳原子的烷基,

具有 1-8 个碳原子的 thioxy,

具有 6-12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基; 具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基和具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 所述杂芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基和具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 3-7 个碳原子的环烷基,

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基, 和

$N-R^6-R^7$,

条件是: 当 R^4 是烷基、链烯基或炔基时, R^5 不是烷基;

R^6 和 R^7 独立地选自

氢,

具有 1-8 个碳原子的烷基,

具有 2-8 个碳原子的链烯基, 和

具有 2-8 个碳原子的炔基,

或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元不饱和环, 或形成可含有 1-2 个选自 NH、 NR^{11} 、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元饱和环;

R^8 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基,

具有 2-8 个碳原子的链烯基,

具有 2-8 个碳原子的炔基,

$R^{12}-R^{13}$,

具有 3-7 个碳原子的环烷基,

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,

具有 6-12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 所述杂芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基;

R^9 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基,

具有 2-8 个碳原子的链烯基, 和

具有 2-8 个碳原子的炔基;

R^{10} 选自

OH,

具有 6-12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷

氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基；

R^{11} 是苺基，所述苺基可被下列基团取代：具有 2-6 个碳原子的未支化的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基和 $R^{14}-R^{15}$ ；

R^{12} 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 2-8 个碳原子的链烯基，和
具有 2-8 个碳原子的炔基；

R^{13} 选自

具有 3-7 个碳原子的环烷基，
具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，
具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和
具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水

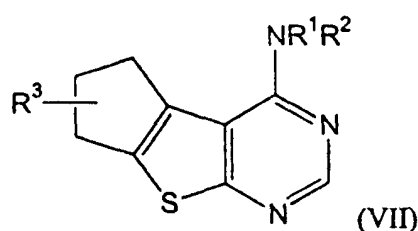
平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基；

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成 5 - 7 元饱和环或 8 - 10 元二环饱和环；

R^{14} 是具有 1 - 3 个碳原子的烷基；

R^{15} 是具有 3 - 7 个碳原子的环烷基。

另一个优选的实施方案是式 VII 化合物及其可药用盐：



其中

R^1 和 R^2 独立地选自

氢，

具有 1 - 8 个碳原子的烷基，

具有 2 - 8 个碳原子的链烯基，

具有 2 - 8 个碳原子的炔基，

具有 3 - 7 个碳原子的环烷基，

具有 2 - 6 个碳原子和 1 - 2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，

具有 6 - 12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有

2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和

R^4-R^5 ，

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 NH、 NR^8 、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元饱和环，或者与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元不饱和环，

其中所述饱和或不饱和环可被 1-2 个选自下列的取代基取代：
OH、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 3-7 个碳原子的环烷基、具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，卤素、具有 1-2 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基和 R^9-R^{10} ；

R^3 选自：

氢，

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 2-8 个碳原子的链烯基，

具有 2-8 个碳原子的炔基，

具有 3-7 个碳原子的环烷基，

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，

具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2

个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，
所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有
2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6
个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水
平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全
卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子
的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子
的杂芳基，和

R^4-R^5 ，

R^4 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 2-8 个碳原子的链烯基，
具有 2-8 个碳原子的炔基，
 $C(=O)$ ，和
 $S(=O)_2$ ；

R^5 选自

氢，
OH，
具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 2-8 个碳原子的链烯基，
具有 2-8 个碳原子的炔基，
具有 1-8 个碳原子的烷氧基，
具有 1-8 个碳原子的 thioxy，
具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1
-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6
个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6
个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具
有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷
氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基和具有 4-11 个碳原子和 1-2
个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，
具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基和具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 3-7 个碳原子的环烷基，

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，和

$N-R^6-R^7$ ，

条件是：当 R^4 是烷基、链烯基或炔基时， R^5 不是烷基；

R^6 和 R^7 独立地选自

氢，

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 2-8 个碳原子的链烯基，和

具有 2-8 个碳原子的炔基，

或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元不饱和环，或形成可含有 1-2 个选自 NH、 NR^{11} 、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元饱和环；

R^8 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 2-8 个碳原子的链烯基，

具有 2-8 个碳原子的炔基，

$R^{12}-R^{13}$ ，

具有 3-7 个碳原子的环烷基，

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，

具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具

有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基；

R⁹ 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 2-8 个碳原子的链烯基，和
具有 2-8 个碳原子的炔基；

R¹⁰ 选自

OH，

具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基；

R^{11} 是苺基, 所述苺基可被下列基团取代:

具有 1 - 6 个碳原子的烷基,

具有 2 - 6 个碳原子的链烯基,

具有 2 - 6 个碳原子的炔基,

卤素, 和

$R^{14}-R^{15}$;

R^{12} 选自

具有 1 - 8 个碳原子的烷基,

具有 2 - 8 个碳原子的链烯基, 和

具有 2 - 8 个碳原子的炔基;

R^{13} 选自

具有 3 - 7 个碳原子的环烷基,

具有 2 - 6 个碳原子和 1 - 2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,

具有 6 - 12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 和

具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 所述杂芳基可被下列基团取代: 具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基;

R^{14} 是具有 1 - 3 个碳原子的烷基;

R^{15} 是具有 3 - 7 个碳原子的环烷基;

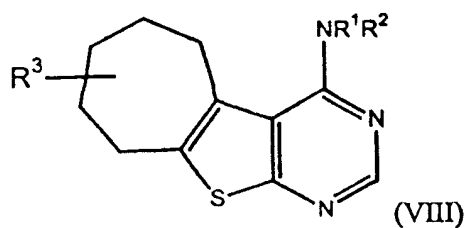
条件是: 当 R^3 是氢时,

R^1 和 R^2 独立地选自

氢, 进一步的条件是: R^1 和 R^2 不都是氢,
 具有 3-8 个碳原子的烷基,
 具有 2-8 个碳原子的链烯基,
 具有 2-8 个碳原子的炔基,
 具有 4-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基, 和
 冰片基,

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成
 含有 1-2 个硫原子的 5-7 元饱和环, 或
 8-10 元二环饱和环。

另一个优选的实施方案包括式 VIII 化合物及其可药用盐:



其中

R^1 和 R^2 独立地选自

氢,
 具有 1-8 个碳原子的烷基,
 具有 2-8 个碳原子的链烯基,
 具有 2-8 个碳原子的炔基,
 具有 1-8 个碳原子的烷氧基,
 具有 3-7 个碳原子的环烷基,
 具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,
 具有 6-12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷

氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和

R^4-R^5 ，

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 NH、 NR^8 、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元饱和环，或者与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元不饱和环，

其中所述饱和或不饱和环可被 1-2 个选自下列的取代基取代：OH、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 3-7 个碳原子的环烷基、具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，卤素、具有 1-2 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基和 R^9-R^{10} ；

R^3 选自：

氢，

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 2-8 个碳原子的链烯基，

具有 2-8 个碳原子的炔基，

具有 3-7 个碳原子的环烷基，

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，

具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6

个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和

R^4-R^5 ，

R^4 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 2-8 个碳原子的链烯基，
具有 2-8 个碳原子的炔基，
C(=O)，和
S(=O)₂；

R^5 选自

氢，
OH，
具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 2-8 个碳原子的链烯基，
具有 2-8 个碳原子的炔基，
具有 1-8 个碳原子的烷氧基，
具有 1-8 个碳原子的 thioxy，
具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具

有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基和具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基和具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，

具有 3-7 个碳原子的环烷基，

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，和

$N-R^6-R^7$ ，

条件是：当 R^4 是烷基、链烯基或炔基时， R^5 不是烷基；

R^6 和 R^7 独立地选自

氢，

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 2-8 个碳原子的链烯基，和

具有 2-8 个碳原子的炔基，

或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元不饱和环，或形成可含有 1-2 个选自 NH、 NR^{11} 、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元饱和环；

R^8 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基，

具有 2-8 个碳原子的链烯基，

具有 2-8 个碳原子的炔基，

$R^{12}-R^{13}$ ，

具有 3-7 个碳原子的环烷基，

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，

具有 6-12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 所述杂芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基;

R⁹ 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基,
具有 2-8 个碳原子的链烯基, 和
具有 2-8 个碳原子的炔基;

R¹⁰ 选自

OH,

具有 6-12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 和

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 所述杂芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水

平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基；

R¹¹ 是苺基，所述苺基可被下列基团取代：

具有 1 - 6 个碳原子的烷基，
具有 2 - 6 个碳原子的链烯基，
具有 2 - 6 个碳原子的炔基，
卤素，和
R¹⁴-R¹⁵；

R¹² 选自

具有 1 - 8 个碳原子的烷基，
具有 2 - 8 个碳原子的链烯基，和
具有 2 - 8 个碳原子的炔基；

R¹³ 选自

具有 3 - 7 个碳原子的环烷基，
具有 2 - 6 个碳原子和 1 - 2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，
具有 6 - 12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和
具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子

的杂芳基；

R^{14} 是具有 1 - 3 个碳原子的烷基；

R^{15} 是具有 3 - 7 个碳原子的环烷基；

条件是：当 R^3 是氢时，

R^1 和 R^2 独立地选自

氢，进一步的条件是： R^1 和 R^2 当中只有一个可以是氢，

具有 1 - 8 个碳原子的烷基，

具有 2 - 8 个碳原子的链烯基，

具有 2 - 8 个碳原子的炔基，

具有 1 - 8 个碳原子的烷氧基，

具有 3 - 7 个碳原子的环烷基，

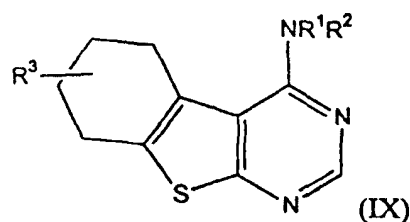
可被溴、氯、 CH_3 或 CF_3 取代 1 - 5 次的苯基，

或者

R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1 - 2 个选自 NH、 NR^8 、S 和 O 的另外的杂原子的 6 - 7 元饱和环，或者与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 6 - 7 元不饱和环，

其中所述饱和或不饱和环可被 1 - 2 个选自下列的取代基取代：
OH、具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 3 - 7 个碳原子的环烷基、具有 2 - 6 个碳原子和 1 - 2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，卤素、具有 1 - 2 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基和 R^9-R^{10} 。

另一个优选的实施方案包括式 IX 化合物及其可药用盐：



其中

R^1 和 R^2 独立地选自

氢,

具有 1-8 个碳原子的烷基,

具有 2-8 个碳原子的链烯基,

具有 2-8 个碳原子的炔基,

具有 3-7 个碳原子的环烷基,

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,

具有 6-12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 所述杂芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 和

R^4-R^5 ,

或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 NH、 NR^3 、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元饱和环, 或者与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元不饱和环,

其中所述饱和或不饱和环可被 1-2 个选自下列的取代基取代: OH、具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 3-7 个碳原子的环烷基、具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基, 卤素、具有 1-2 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的

卤代烷基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基和 R^9-R^{10} ;

R^3 选自:

具有 2-8 个碳原子的烷基,

具有 2-8 个碳原子的链烯基,

具有 2-8 个碳原子的炔基,

具有 3-7 个碳原子的环烷基,

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,

具有 6-12 个碳原子的芳基,所述芳基可被下列基团取代:具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,所述杂芳基可被下列基团取代:具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,和

R^4-R^5 ,

R^4 选自

具有 2-8 个碳原子的烷基,

具有 2-8 个碳原子的链烯基,

具有 2-8 个碳原子的炔基,

C(=O), 和

S(=O)₂;

R^5 选自

氢,

OH,

具有 1-8 个碳原子的烷基,

具有 2-8 个碳原子的链烯基,

具有 2-8 个碳原子的炔基,

具有 1-8 个碳原子的烷氧基,

具有 1-8 个碳原子的 thioxy,

具有 6-12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基和具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 所述杂芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基和具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 3-7 个碳原子的环烷基,

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基, 和

$N-R^6-R^7$;

R^6 和 R^7 独立地选自

氢,

具有 1-8 个碳原子的烷基,

具有 2-8 个碳原子的链烯基, 和

具有 2-8 个碳原子的炔基,

或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成可含有 1-2 个选自 N、S

和 O 的另外的杂原子的 5-7 元不饱和环, 或形成可含有 1-2 个选自 NH、NR¹¹、S 和 O 的另外的杂原子的 5-7 元饱和环;

R⁸ 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基,

具有 2-8 个碳原子的链烯基,

具有 2-8 个碳原子的炔基,

R¹²-R¹³,

具有 3-7 个碳原子的环烷基,

具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基,

具有 6-12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基,

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基, 所述杂芳基可被下列基团取代: 具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基;

R⁹ 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基,

具有 2-8 个碳原子的链烯基, 和

具有 2-8 个碳原子的炔基;

R¹⁰ 选自

OH,

具有 6-12 个碳原子的芳基, 所述芳基可被下列基团取代: 具有 1

- 6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和

具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6-12 个碳原子的芳基或具有 4-11 个碳原子和 1-2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基；

R^{11} 是苺基，所述苺基可被下列基团取代：

具有 1-6 个碳原子的烷基，
具有 2-6 个碳原子的链烯基，
具有 2-6 个碳原子的炔基，
卤素，和

$R^{14}-R^{15}$ ；

R^{12} 选自

具有 1-8 个碳原子的烷基，
具有 2-8 个碳原子的链烯基，和
具有 2-8 个碳原子的炔基；

R^{13} 选自

具有 3-7 个碳原子的环烷基，
具有 2-6 个碳原子和 1-2 个选自 NH、S 和 O 的杂原子的杂环烷基，
具有 6-12 个碳原子的芳基，所述芳基可被下列基团取代：具有 1-6 个碳原子的烷基、具有 2-6 个碳原子的链烯基、具有 2-6 个碳原子的炔基、具有 1-6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1-6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具

有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，和

具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基，所述杂芳基可被下列基团取代：具有 1 - 6 个碳原子的烷基、具有 2 - 6 个碳原子的链烯基、具有 2 - 6 个碳原子的炔基、具有 1 - 6 个碳原子的烷氧基、卤素、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷基、具有 1 - 6 个碳原子和最高达全卤代水平的数目的卤素原子的卤代烷氧基、具有 6 - 12 个碳原子的芳基或具有 4 - 11 个碳原子和 1 - 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的杂芳基；

R¹⁴ 是具有 1 - 3 个碳原子的烷基；且

R¹⁵ 是具有 3 - 7 个碳原子的环烷基。

本文所用术语“芳基”包括是在另一个原子上的取代基的芳环结构。这些芳基也可以被取代基例如腈、硝基、卤素、卤代烷基等取代。芳基的非限制性实例包括苯基、萘基等。同样，本文所用术语“杂芳基”包括是在另一个原子上的取代基的含有 1 - 3 个杂原子例如 O、N 和 S 的芳环结构。这些杂芳基也可以被取代基例如腈、硝基、卤素、卤代烷基等取代。杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、呋喃基、噻啉基等。

本文所用术语“烷基”包括具有 1 - 8 个碳原子的直链或支链烷基。术语“链烯基”包括具有 2 - 8 个碳原子的直链或支链链烯基。本文所用术语“炔基”包括具有 2 - 8 个碳原子的直链或支链炔基。本文所用的被取代基“取代的苄基”包括具有一个或多个在烷基或苯基碳上的取代基的苄基。

式 I - IX 化合物可用于治疗或预防 PDE7_B 介导的疾病或状况。与 PDE7_B 结合的活性剂可用于多种不同的适应症，包括下列病症：变应性和炎性疾病例如牛皮癣、特应性皮炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、慢性支气管炎、变应性鼻炎、系统性红斑狼疮、炎性肠疾病、胰腺炎和多发性硬化，中枢神经系统疾病例如抑郁症，呼吸系统病症例如支气管哮喘，免疫疾病，癫痫，糖尿病，糖尿病引起的血管疾病，间歇性跛行，增殖性病症例如癌症，尤其是前列腺癌，骨质疏松，骨量减

少，移植物抗宿主疾病中的移植物排斥，类风湿性关节炎中的血管翳形成，和再狭窄。

式 I - IX 化合物可优选用于治疗或预防骨量减少、骨质疏松和呼吸系统病症例如哮喘。

已表明 PDE7_B 是 cAMP 特异性 PDE。因此，涉及其中 cAMP 是信号传导分子的途径的任何疾病或状况都有可能通过施用 PDE7_B 抑制剂例如式 I 化合物来治疗或预防。例如，已有人提出将 cAMP 调控作为控制炎症的手段 (Moore, A.R. 等人 (1995) Clin. Exp. Immunol. 101: 387-389)。cAMP 被 PDE 快速分解。因为 cAMP 的水解不依赖于单一的 PDE，而是依赖于在其组织分布方面不同的很多同工酶，所以据信特异性 PDE 抑制剂能够针对特定的疾病，而不会引起不可接受的全身副作用 (上文 Moore, A.R. 等人)。另一个实例涉及 T 细胞依赖性病症。用 PDE7 反义低聚核苷酸选择性地降低 PDE7 表达抑制了 T 细胞增殖 (Li, Linsong 等人 (1999) Science 283: 848-849)。T 细胞中的 PDE7 增加与导致增殖增加的 cAMP 减少有关。

据表明 PDE4 也是 cAMP 特异性 PDE。据信，与 PDE4 活性有关的病症可通过能够调节 PDE7 活性的化合物来治疗或预防，这是因为这两种酶具有类似的 cAMP 特异性。例如，有人表明骨质疏松与 PDE4 活性有关 (Kasugai, S. 等人 (1999) Drug News Perspect. 12(9): 529-534)。已经研究了治疗骨质疏松的两种已知药物，并且确定了它们的作用主要是通过增加 cAMP 水平来介导的。因为 PDE4 特异性地降解 cAMP，所以将 PDE4 抑制剂加到组织系统中，并导致骨样组织形成增加。当把抑制剂对小鼠和大鼠给药时，发现了骨质增加。在使用小鼠模型的其它骨质疏松研究中，证明了施用两种 PDE 抑制剂显著地增加了密质骨和松质骨的骨质 (Kinoshita, T. 等人 (2000) Bone 27(6): 811-817)。在正常小鼠中施用己酮可可碱——一种 cAMP PDE 抑制剂或咯利普兰——一种 PDE4 特异性抑制剂显著地增加了密质骨和松质骨的骨质。有人表明，登布茶碱——另一种 PDE4 选择性抑制剂抑制了携带 Walker 256/S 的大鼠股骨的骨矿物质密度下降，而对健康小鼠则没有影响 (Miyamota, K. 等人 (1997) Biochem. Pharmacol. 54: 613-617)。这些研究有力地证明了 cAMP 选择性 PDE 抑制剂在治疗和预防骨质疏松中的作用。

本发明还包括式 I - IX 化合物的可药用盐。合适的可药用盐是本领域技术人员众所周知的，并且包括无机酸和有机酸的碱盐，所述酸有例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、磺酸、乙酸、三氟乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、草酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苯甲酸、水杨酸、苯乙酸和扁桃酸。此外，可药用盐包括无机碱的酸盐，例如含有碱金属阳离子（例如 Li^+ 、 Na^+ 或 K^+ ）、碱土金属阳离子（例如 Mg^{+2} 、 Ca^{+2} 或 Ba^{+2} ）、铵阳离子的盐，以及有机碱的酸盐，包括含有脂族基团和芳族基团取代的铵以及季铵阳离子例如通过下述手段生成的季铵阳离子的盐：将三乙胺、N,N-二乙基胺、N,N-二环己基胺、吡啶、N,N-二甲基氨基吡啶 (DMAP)、1,4-二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷 (DABCO)、1,5-二氮杂二环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN) 和 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) 质子化或全烷基化。

很多式 I - IX 化合物具有不对称碳，因此可以以外消旋和旋光形式存在。分离对映体和非对映体混合物的方法是本领域技术人员众所周知的。本发明包括具有 PDE7_B 结合活性的任何外消旋或旋光形式的式 I - IX 化合物，或任何外消旋或旋光形式的式 I - IX 化合物在治疗或预防 PDE7_B 介导的疾病或状况中的应用。

本发明治疗剂可以单独使用或者与其它治疗联合使用。例如，它们可以与钙源、维生素 D 或维生素 D 类似物和/或抗吸收治疗例如雌激素替代治疗，氟化物源、降钙素或降钙素类似物或双膦酸盐例如阿仑膦酸盐 (alendronate) 联合用于治疗骨质疏松或骨量减少。本发明治疗剂可以与治疗例如雌激素替代治疗联合使用。本发明治疗剂可以与治疗例如雌激素替代治疗和/或促性腺素释放激素激动剂联合使用。本发明治疗剂可以与治疗例如雄激素联合使用。

本发明治疗剂可用于与其它已知的哮喘治疗剂例如甾族药物、非甾族抗炎剂和/或非麻醉性镇痛剂联合用于治疗哮喘和其它呼吸系统病症。

本发明方法旨在用于在人和其它哺乳动物中治疗 PDE7_B 介导的疾病或状况。

本发明化合物可在剂量单位制剂中口服给药、经皮给药、非胃肠道给药、通过注射给药、通过吸入或喷雾给药、舌下给药、直肠给药或阴道给药。术语“通过注射给药”包括静脉内、关节内、肌肉、皮

下和非胃肠道注射，以及使用输注技术。经皮给药可包括局部施用或透皮给药。可将一种或多种本发明化合物与一种或多种无毒可药用载体以及如果需要的话其它活性组分合并在一起。

用于口服使用的组合物可依据本领域已知的制备药物组合物的任何适当方法来制得。这样的组合物可含有一种或多种选自稀释剂、甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的物质来提供适口的制剂。

片剂含有活性组分以及与其混和的适于制备片剂的无毒可药用赋形剂。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；制粒剂和崩解剂例如玉米淀粉或藻酸；和粘合剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以是未包衣的，或者是通过已知技术包衣的以延迟在胃肠道中的崩解和吸收，和由此提供在较长时间内的缓释作用。例如，可采用时间延迟材料例如甘油一硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。还可以将这些化合物配制成固体、速释形式。

用于口服使用的制剂还可以制成其中活性组分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混和的硬明胶胶囊形式，或其中活性组分与水或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合的软明胶胶囊形式。

也可以使用水悬浮液，其中含有活性物质以及与其混和的适于制备水悬浮液的赋形剂。这样的赋形剂是悬浮剂例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶；分散剂或湿润剂可以是天然磷脂例如卵磷脂，或烯化氧与脂肪酸的缩合产物例如聚氧化乙烯硬脂酸酯，或氧化乙烯与长链脂族醇的缩合产物，例如十七氧化乙烯鲸蜡醇，或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇的部分酯的缩合产物，例如聚氧化乙烯山梨醇一油酸酯，或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的部分酯的缩合产物，例如聚乙烯脱水山梨醇一油酸酯。水悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯，一种或多种着色剂，一种或多种矫味剂，和一种或多种甜味剂例如蔗糖或糖精。

适于通过加入水来制备水悬浮液的可分散粉剂和粒剂提供了活性组分以及与其混和的分散剂或湿润剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂。上文中已经提及了合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂的实例。也可以存在另外的赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

本发明化合物还可以呈非水液体制剂的形式，例如油悬浮液，其可通过将活性组分悬浮在植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或花生油，或矿物油例如液体石蜡中来配制而成。油悬浮液可含有增稠剂例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入甜味剂例如上述甜味剂和矫味剂来提供适口的口服制剂。这些组合物可通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸来保存。

本发明药物组合物还可以呈水包油乳液的形式。油相可以是植物油，例如橄榄油或花生油，或矿物油例如液体石蜡或它们的混合物。合适的乳化剂可以是天然树胶例如阿拉伯胶或黄蓍胶，天然磷脂例如大豆卵磷脂，和衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或部分酯例如脱水山梨醇一油酸酯，和所述部分酯与氧化乙烯的缩合产物例如聚氧乙烯脱水山梨醇一油酸酯。乳液还可以含有甜味剂和矫味剂。

糖浆剂和酏剂可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制。这样的制剂还可以含有缓和剂、防腐剂和矫味剂以及着色剂。

本发明化合物还可以以用于直肠或阴道施用药物的栓剂形式给药。这些组合物可通过将药物与在常温下是固体，但是在直肠或阴道温度是液体，并因此将在直肠或阴道内融化而释放药物的适当非刺激性赋形剂混合而制得。这样的材料包括可可脂和聚乙二醇。

本发明化合物还可以使用本领域技术人员已知的方法透皮给药（参见例如：Chien; “Transdermal Controlled Systemic Medications”; Marcel Dekker, Inc.; 1987. Lipp 等人 W0 94/04157 3Mar94）。例如，可将式 I 化合物在任选含有渗透促进剂的适当挥发性溶剂中的溶液或悬浮液与本领域技术人员已知的其它添加剂例如基质材料和杀菌剂合并。灭菌后，可按照已知方法将所得混合物配制成剂型。此外，通过用乳化剂和水处理，可将式 I 化合物的溶液或悬浮液配制成洗剂或软膏剂。

适用于加工透皮给药系统的溶剂是本领域技术人员已知的，并包括低级醇例如乙醇或异丙醇，低级酮例如丙酮，低级羧酸酯例如乙酸乙酯，极性醚例如四氢呋喃，低级烃例如己烷、环己烷或苯，或卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、三氯三氟乙烷或三氯氟乙烷。合适的溶剂还包括一种或多种选自低级醇、低级酮、低级羧酸酯、极性醚、低级烃、卤代烃的溶剂的混合物。

适用于透皮给药系统的渗透促进剂是本领域技术人员已知的，并包括例如一羟基或多羟基醇例如乙醇、丙二醇或苯甲醇，饱和或不饱和 C_8-C_{18} 脂肪醇例如月桂醇或鲸蜡醇，饱和或不饱和 C_8-C_{18} 脂肪酸例如硬脂酸，具有最高达 24 个碳原子的饱和或不饱和脂肪酯例如乙酸、己酸、月桂酸、肉豆蔻酸、硬脂酸或棕榈酸的甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、正丁酯、仲丁酯、异丁酯、叔丁酯或甘油单酯，或具有最高达 24 个碳原子的饱和或不饱和二元羧酸的二酯例如己二酸二异丙酯、己二酸二异丁酯、癸二酸二异丙酯、马来酸二异丙酯或富马酸二异丙酯。其它渗透促进剂包括磷脂酰基衍生物例如卵磷脂或脑磷脂，萜烯，酰胺，酮，脲及其衍生物，和醚例如二甲基异山梨醇醚和二甘醇一乙醚。合适的渗透促进剂还可以包括一种或多种选自下列的物质的混合物：一羟基或多羟基醇、饱和或不饱和 C_8-C_{18} 脂肪醇、饱和或不饱和 C_8-C_{18} 脂肪酸、具有最高达 24 个碳原子的饱和或不饱和脂肪酯、具有最高达 24 个碳原子的饱和或不饱和二元羧酸的二酯、磷脂酰基衍生物、萜烯、酰胺、酮、脲及其衍生物和醚。

适用于透皮给药系统的粘合材料是本领域技术人员已知的，并包括聚丙烯酸酯、硅氧烷、聚氨酯、嵌段聚合物、苯乙烯-丁二烯共聚物和天然以及合成橡胶。纤维素醚、衍生化的聚乙烯和硅酸酯也可以用作基质组分。可加入其它添加剂例如粘性树脂或油来提高基质粘度。

对于本文所公开的关于式 I - IX 化合物的所有使用方案，日口服剂量优选为 0.01 - 200 mg/Kg 总体重。对于注射给药，包括静脉内注射、肌内注射、皮下注射和非胃肠道注射，以及在使用输注技术时，日剂量优选为 0.01 - 200 mg/Kg 总体重。直肠给药的日剂量优选为 0.01 - 200 mg/Kg 总体重。阴道给药的日剂量优选为 0.01 - 200 mg/Kg 总体重。对于局部给药，日剂量优选为 0.1 - 200 mg，每天给药 1 - 4 次。透皮给药浓度优选为保持 0.01 - 200 mg/Kg 的日剂量所需的浓度。对于吸入给药，日剂量优选为 0.01 - 10 mg/Kg 总体重。

本领域技术人员应当理解，特定的给药方法将取决于多种不同因素，所有这些因素都是在施用治疗剂时所常规考虑的。然而，还应当理解，对于任何给定的患者，特定的剂量水平将取决于多种不同因素，包括但不限于所用的特定化合物的活性、患者年龄、患者体重、患者的一般健康状况、患者性别、患者饮食、给药时间、给药途径、排泄

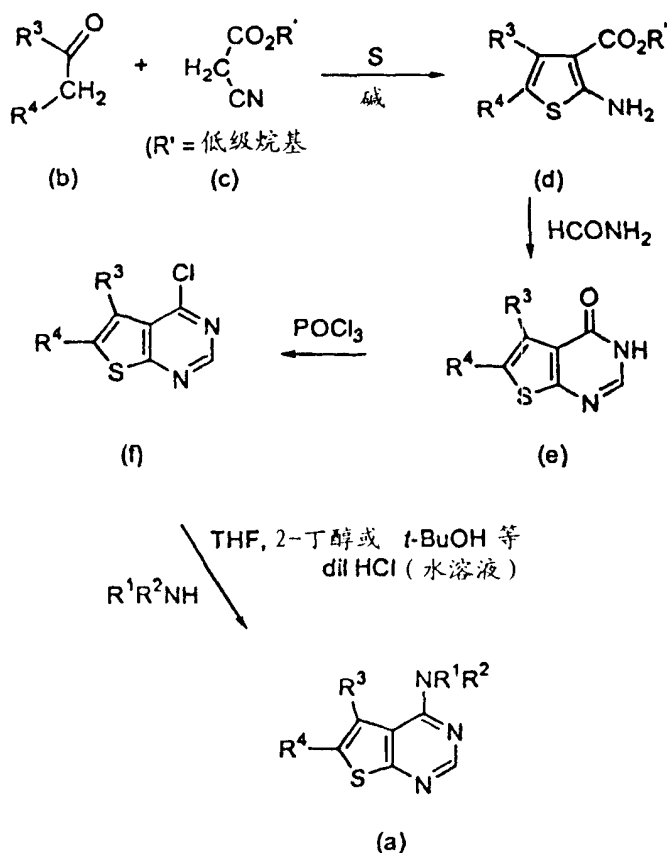
速度、联合用药和所治疗状况的严重程度。本领域技术人员还应当理解，最佳治疗过程，即治疗方式和在确定天数内式 I 化合物或其可药用盐的日给药次数可由本领域技术人员使用常规治疗试验来确定。

上下文中引用的所有申请、专利和出版物的整个公开内容都通过引用并入本文以供参考。

式 I - IX 化合物可通过使用已知的化学反应和方法由已知化合物(或由可从已知化合物制得的原料)经由如下所示的制备方法以及本领域技术人员已知的其它反应和方法制得。尽管如此，仍然给出下列一般制备方法来帮助实施者合成本发明化合物，其中实验部分中给出了更详细的特定实施例。给出这些实施例仅是为了举例说明，而不应当将它们理解为以任何方式对本发明的限制。

例如，式 I - IX 化合物可通过如下所示的反应方案方便地制得，其中 $R^1 - R^4$ 具有上文给出的含义：

反应方案 I



式 (d) 氨基噻吩酯可商购获得 (例如参见 ACROS Organics, Cat#A007199501), 或者可通过将式 (c) 氰基乙酸酯与酮例如环戊酮在硫粉和碱例如二乙胺存在下于室温或稍微加热条件下反应来制得。然后可通过与甲酰胺在不使用溶剂的情况下反应, 同时加热至回流、优选约 $190^{\circ}C$ 来将式 (d) 酯转化成式 (e) 噻吩并嘧啶酮。将式 (e) 噻吩并嘧啶酮与三氯化磷加热, 以生成式 (f) 氯噻吩并嘧啶中间体。最后, 所需的式 I 化合物可通过将 (f) 与式 R^1R^2NH 所示的胺在质子溶剂例如 2-丁醇或叔丁醇中或者在 THF 中于催化量的稀的酸水溶液例如 1% HCl 存在下反应来制得。该反应可以以常规手段, 通过将混合物温热至回流来合成, 或者通过将含有反应物、催化剂和溶剂的单独的密封小瓶温热至约 $80^{\circ}C$ 来平行 (组合) 合成。

使用该方法, 用各种式 (f) 化合物和胺作为原料, 可制得大量式 (a) 化合物, 并测试其生物活性。

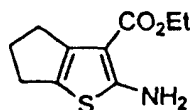
缩写和首字母组合词

当在本文中使用下列缩写时, 其具有下列含义:

AC ₂ O	乙酸酐
Anhy	无水的
Celite [®]	硅藻土过滤剂, [®] Celite Corp.
CI-MS	化学电离质谱
conc	浓的
DME	二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砷
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇(100%)
Et ₂ O	乙醚
Et ₃ N	三乙胺
Extrelut [®] NT	硅藻土过滤剂, [®] Merck KGaA, Darmstadt, Germany
HPLC	高效液相色谱法
HPLC ES-MS	高效液相色谱-电子喷雾质谱
MeOH	甲醇
MS	质谱
pet 醚	石油醚
rt	室温
satd	饱和
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法
Ts	甲苯磺酰基

实施例 1

制备 2-氨基-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯

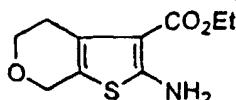


在氩气氛和搅拌下, 向环戊酮 (20g, 0.238) 和氨基乙酸乙酯 (26.9g, 0.25 mol) 在 80 mL 乙醇内的溶液中加入硫粉 (8.0g, 0.25 mol)。经由加液漏斗用 25 分钟向该混合物中滴加入 17.4 g 二乙基胺

(0.238 mol), 在室温搅拌 3 小时。除去溶剂, 然后将残余物在 60 mL 水与 60 mL 乙酸乙酯之间分配。用 3 × 60 mL 乙酸乙酯萃取有机层。将合并的有机萃取液用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥。通过过滤除去固体, 真空除去溶剂, 获得了粗产物, 其不用进一步纯化就可以直接使用。

实施例 2

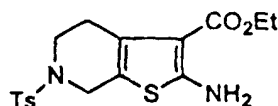
制备 2-氨基-4, 7-二氢-5H-噻吩并[2, 3-c]吡喃-3-甲酸乙酯



向 250 g 四氢吡喃-4-酮(0.25 mol)、28.2 g 氰基乙酸乙酯(0.25 mol, 26.6 mL)和 18.26 g 二乙胺(25.8 mL)在 100 mL 乙醇内的混合物中加入 8.4 g 硫(0.262 mol)。确保轻微的放热反应, 该混合物形成了深红色溶液。在氩气氛下于室温搅拌过夜后, 形成了橙色沉淀。将该混合物倒入 200 g 冰中, 通过过滤滤出所得固体。将固体用 2 × 200 mL 水洗涤, 然后用 100 mL 乙醚洗涤。获得了浅橙色固体, 重 44.6 g (78.6%), TLC (90:1, EtOAc: 己烷): R_f , 0.16。

实施例 3

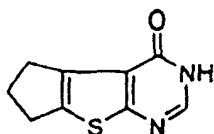
制备 2-氨基-6-[(4-甲基苯基)磺酰基]-4, 5, 6, 7-四氢噻吩并[2, 3-c]吡啶-3-甲酸乙酯



将 9.21 g 氰基乙酸乙酯(0.081 mol)、20.6 g N-甲苯磺酰基-4-哌啶酮(0.081 mol)、2.74 g 硫(0.0855 mol)和 5.95 g 二乙胺(0.081 mol, 8.42 mL)在 100 mL 乙醇中的混合物于室温搅拌过夜。然后将该混合物过滤以除去某些沉淀产物和杂质, 将滤液真空浓缩, 获得了纯净的产物(31.5 g), 其不用进一步纯化而直接用于随后的步骤中。

实施例 4

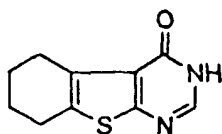
制备 3, 5, 6, 7-四氢-4H-环戊二烯并[4, 5]噻吩并[2, 3-d]嘧啶-4-酮



使用加热套, 将 11.37 g 2-氨基-5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]噻吩-3-甲酸乙酯在 40 mL 甲酰胺中的悬浮液加热至 190℃ 4 小时, 然后冷却, 倒入 400 mL 水中。然后将该混合物过滤滤出固体产物。将该固体依次用 30 mL EtOAc 和 200 mL 乙醚洗涤, 风干过夜, 然后在真空烘箱中干燥 3 小时。该产物不用进一步纯化而直接用于随后的反应中。

实施例 5

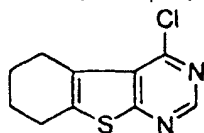
制备 5,6,7,8-四氢[1]苯并噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮



向 68 mL 甲酰胺中加入 25.0 g 2-氨基-4,5,6,7-四氢-1-苯并噻吩-3-甲酸乙酯, 将该混合物在氩气氛下于 180℃ 加热 20 小时, 然后在 190℃ 加热 2.5 小时。将该混合物冷却至室温, 倒入水中, 然后过滤滤出固体产物。将该固体依次用水和 EtOAc 洗涤, 获得了 40.7 g 产物, 其不用进一步纯化而直接用于随后的反应中。

实施例 6

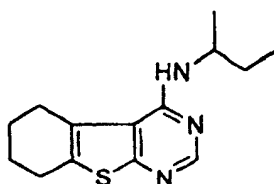
制备 4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶



向 10.56 g 5,6,7,8-四氢[1]苯并噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮 (0.51 mol) 和 10 mL 二甲基苯胺中一次性加入 50 mL POCl₃。将该混合物在氩气氛下加热至回流 5 小时, 冷却, 通过真空浓缩除去过量的 POCl₃。将残余物倒入 200 g 冰中, 用饱和碳酸钠中和。过滤出所得蓝灰色树胶状物, 用水洗涤, 从乙醇中结晶, 获得了 7.03 g (0.031 mol) 产物。

实施例 7

制备 N-(仲丁基)-5,6,7,8-四氢[1]苯并噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺

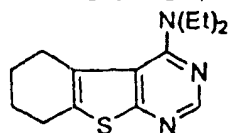


方法 A. 向在 12.5 mL 叔丁醇内的 0.250 g 4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶(1.11 mmol)中加入几滴 10% HCl 溶液和 0.203 g (2.38 mmol, 0.28 mL) 仲丁基胺。将该反应回流 16 小时。然后用饱和碳酸氢钠处理, 用 EtOAc 萃取, 将 EtOAc 萃取液干燥, 真空浓缩, 获得了白色固体。通过柱色谱法纯化该粗产物, 用 20% EtOAc: 己烷洗脱, 获得了 0.243 g 纯的产物。¹H NMR: MS 262.1.

方法 B. 在氩气氛下, 将 11.1 g 4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶(0.0494 mol)、15.0 mL 仲丁基胺(0.148 mol)、22.0 mL 1% HCl (水溶液)和 550 mL 水的混合物于回流状态下搅拌 39 小时。然后将该反应混合物冷却, 真空浓缩至其初始体积的 1/10。将该浓缩物置于 EtOAc 中, 以饱和碳酸氢钠溶液洗涤 2 次。然后用硫酸镁将该有机溶液干燥, 过滤并真空浓缩, 获得了 12.7 g 黄色固体。将该固体溶解在二氯甲烷中, 使用 Biotage®制备色谱装置纯化, 用 5% EtOAc 在己烷中的混合物洗脱。逐渐增加流动相的极性, 先增加至 10% EtOAc 在己烷中的混合物, 然后增加至 15% EtOAc 在己烷中的混合物。收集级份, 合并含有产物的级份, 真空浓缩, 获得了 6.60 g 纯产物。

实施例 8

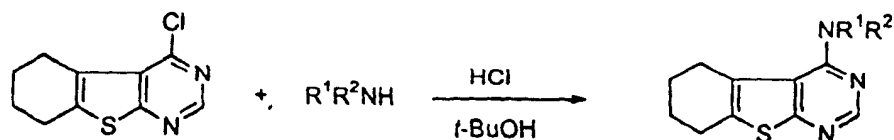
制备 N,N-二乙基-5,6,7,8-四氢[1]苯并噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺



向 0.044 g 4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶(0.196 mmol)在 1 mL 100:1 H₂O/HCl 内的浆液中加入 0.014 g (0.02 mL, 0.106 mmol) 二乙胺。将该混合物加热回流, 再加入 0.2 mL 二乙胺和 1 mL 叔丁醇, 继续加热回流 1 小时。TLC (20% EtOAc/80% pet 醚)表明反应已完全, 分离出的物质的 ¹H NMR 与所需产物一致。

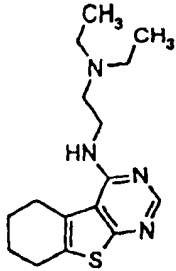
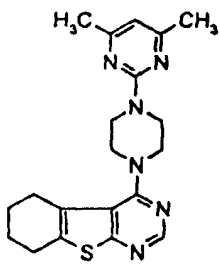
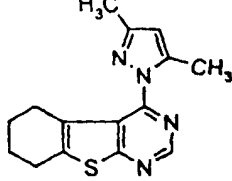
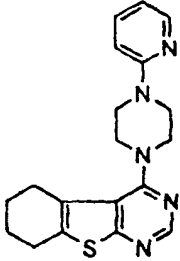
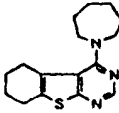
实施例 9

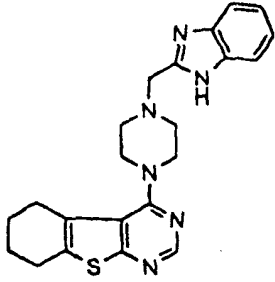
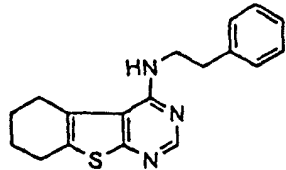
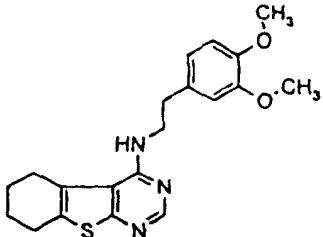
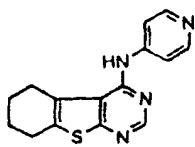
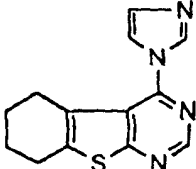
平行合成方法

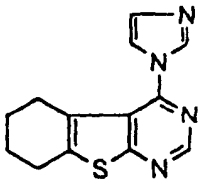
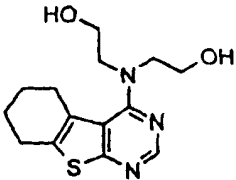
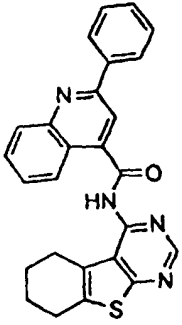
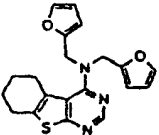
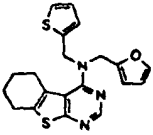


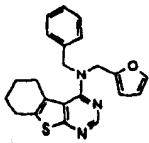
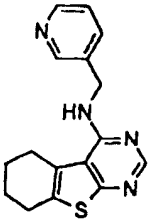
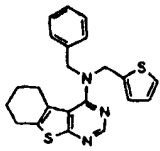
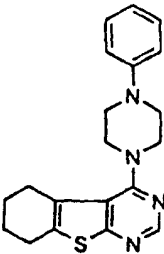
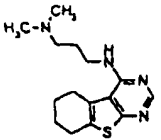
向装有在 9.6 mL 1% HCl (水溶液) 和 38.4 mL 叔丁醇内的 1.44 g (4-氯噻吩并吡啶) 的小瓶中加入大约 1 当量的胺。使用多种胺来重复该操作, 将小瓶密封, 置于反应滑轮中, 并在 80℃ 加热过夜。24 小时后, 通过 TLC (20% EtOAc/80% pet 醚) 检查反应中的原料。大多数反应显示存在原料。向每一反应中再加入 1 当量胺, 将其再次加热过夜。然后将反应冷却至室温, 加入 0.5 mL 饱和碳酸氢钠。将该反应混合物在固相萃取柱 (SPE 柱) 中经由 Extrelut® NT 过滤, 用 7 mL EtOAc 洗涤。将该反应在快速真空装置中浓缩, 在甲醇/DMSO 中稀释, 通过 HPLC 纯化, 并通过 ¹H NMR (丙酮-d₆) 和分析 HPLC 确定特征。

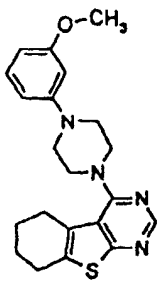
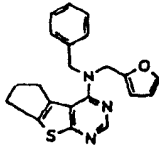
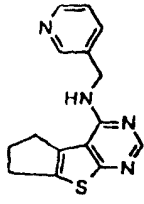
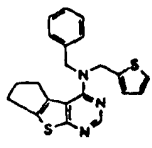
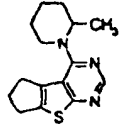
使用上述示例方法的组合以及合适的原料, 制得了表 1-3 所示的化合物。优选的本发明化合物包括实施例 109、141、53、195、262、309、273、163、87、145 和 147。

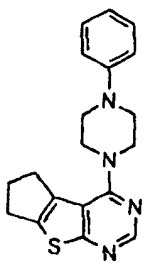
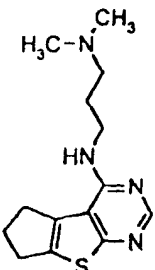
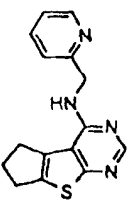
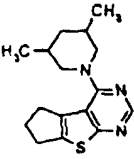
	表1
实施例 序号	式I化合物
<u>10</u>	
<u>11</u>	
<u>12</u>	
<u>13</u>	
<u>14</u>	 ClH

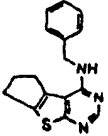
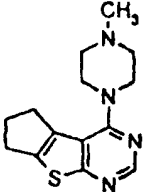
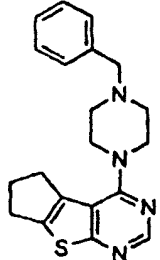
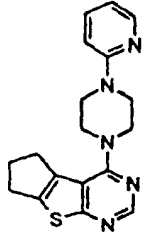
<u>15</u>	 <chem>C1=NC2=C(N1)N=CN=C2C3=CC=CC=C3</chem>
<u>16</u>	 <chem>C1=NC2=C(N1)N=CN=C2NCc3ccccc3</chem> ClH
<u>17</u>	 <chem>COC1=CC=C(C=C1OC)NC2=NC3=CC=CC=C3N=C2</chem> ClH
<u>18</u>	 <chem>C1=NC2=C(N1)N=CN=C2Nc3ccncc3</chem> ClH
<u>19</u>	 <chem>C1=NC2=C(N1)N=CN=C2n3cc[nH]3</chem>

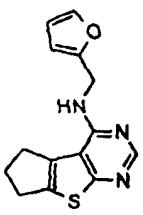
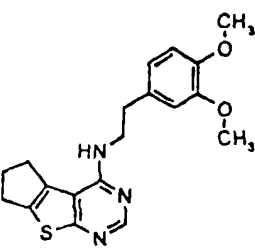
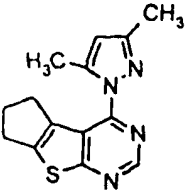
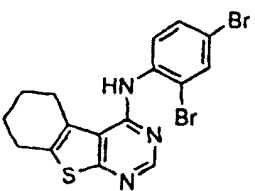
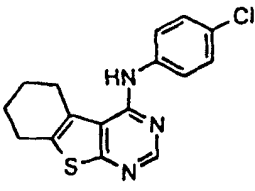
<u>20</u>	
<u>21</u>	
<u>22</u>	
<u>23</u>	 ClH
<u>24</u>	 ClH

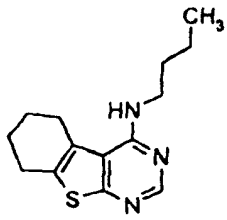
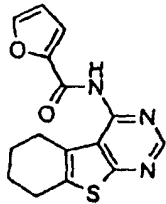
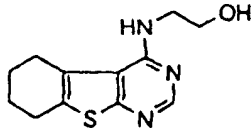
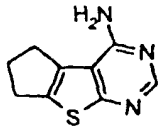
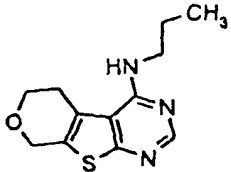
<u>25</u>	 ClH
<u>26</u>	 ClH
<u>27</u>	 ClH
<u>28</u>	 ClH
<u>29</u>	 ClH

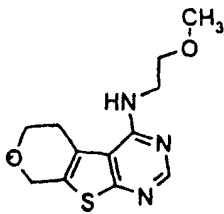
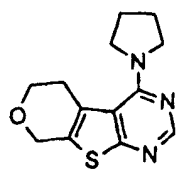
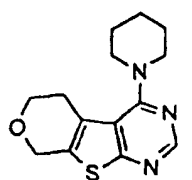
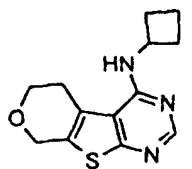
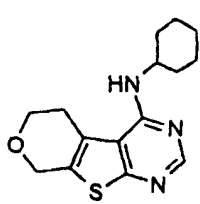
<u>30</u>	 ClH ClH
<u>31</u>	 ClH
<u>32</u>	 ClH
<u>33</u>	 ClH
<u>34</u>	 ClH

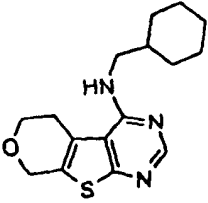
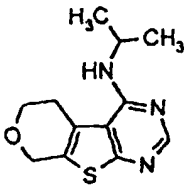
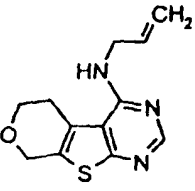
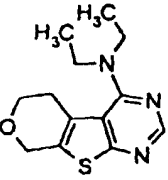
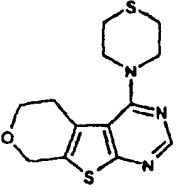
<u>35</u>	 ClH
<u>36</u>	 ClH
<u>37</u>	 ClH
<u>38</u>	 ClH

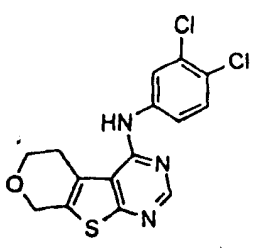
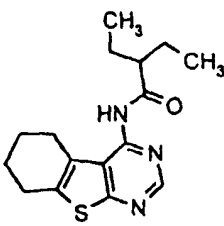
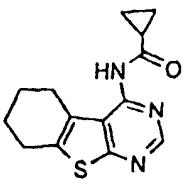
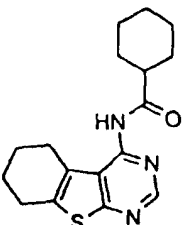
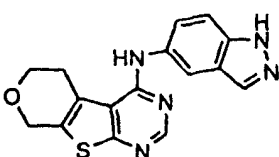
<u>39</u>	 <chem>Nc1ccccc1NC2=NC3=CC=CC=C3S2</chem>	ClH
<u>40</u>	 <chem>CN1CCN(CC1)N2=NC3=CC=CC=C3S2</chem>	ClH
<u>41</u>	 <chem>c1ccc(cc1)CN2CCN(CC2)N3=NC4=CC=CC=C4S3</chem>	ClH
<u>42</u>	 <chem>c1ccc(cc1)N2CCN(CC2)N3=NC4=CC=CC=C4S3</chem>	ClH ClH

<u>43</u>	 ClH
<u>44</u>	 ClH
<u>45</u>	
<u>46</u>	
<u>47</u>	

<u>48</u>	
<u>49</u>	
<u>50</u>	
<u>51</u>	
<u>52</u>	

<u>53</u>	 <chem>COCNCC1=NC2=C(N1)SC3=CC=CC=C32</chem>
<u>54</u>	 <chem>C1CCN(C1)c2nc3cc4ccccc4sc3n2</chem>
<u>55</u>	 <chem>C1CCN(CC1)c2nc3cc4ccccc4sc3n2</chem>
<u>56</u>	 <chem>C1CCN(C1)c2nc3cc4ccccc4sc3n2</chem>
<u>57</u>	 <chem>C1CCN(CC1)c2nc3cc4ccccc4sc3n2</chem>

<u>58</u>	 <chem>C1CCC(CC1)CN2C3=NC=NC=C3S2C4=CC=CC=C4O1</chem>
<u>59</u>	 <chem>CC(C)CN2C3=NC=NC=C3S2C4=CC=CC=C4O1</chem>
<u>60</u>	 <chem>C=CCN2C3=NC=NC=C3S2C4=CC=CC=C4O1</chem>
<u>61</u>	 <chem>CN(C)CN2C3=NC=NC=C3S2C4=CC=CC=C4O1</chem>
<u>62</u>	 <chem>C1CN(CS1)N2C3=NC=NC=C3S2C4=CC=CC=C4O1</chem>

<u>63</u>	
<u>64</u>	
<u>65</u>	
<u>66</u>	
<u>67</u>	

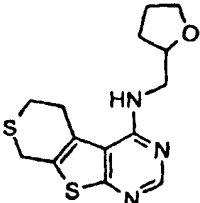
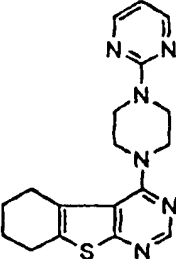
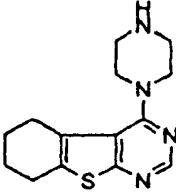
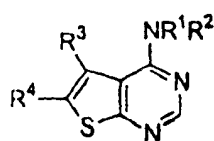
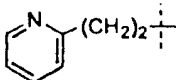
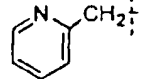
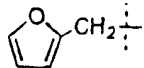
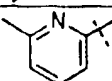
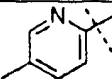
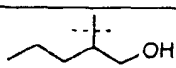
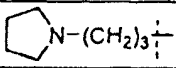
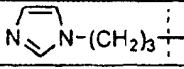
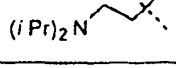
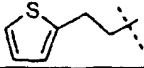
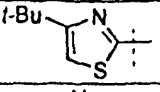
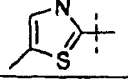
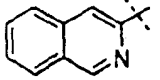
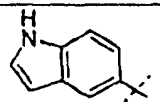
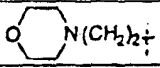
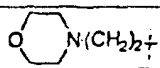
<u>68</u>	
<u>69</u>	
<u>70</u>	

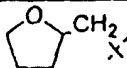
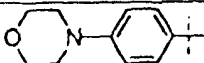
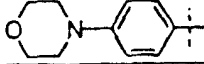
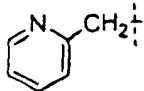
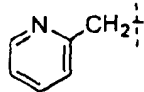
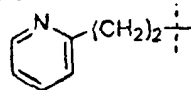
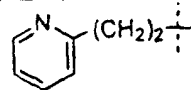
表2

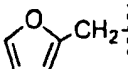
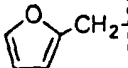
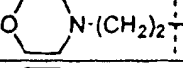
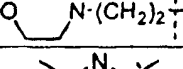
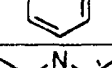
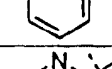
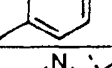
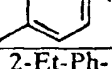
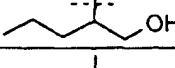
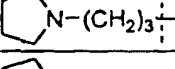
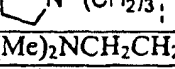
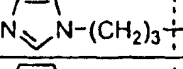
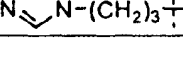


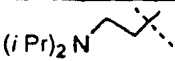
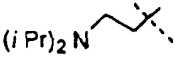
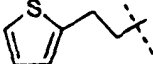
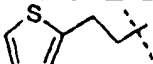
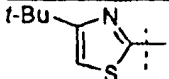
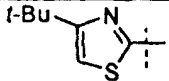
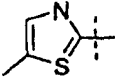
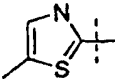
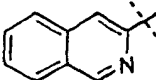
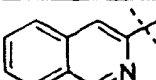
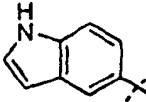
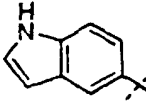
实施例 序号	R ¹	R ₂	-R ₃ —R ₄ -
71	Et	Et	-(CH ₂) ₄ -
72	Me	1-萘基-CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
73	PhCH ₂ -	PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
74	H		-(CH ₂) ₄ -
75	H	<i>n</i> -Pr	-(CH ₂) ₄ -
76	H	MeOCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
77	H	<i>t</i> -Bu	-(CH ₂) ₄ -
78	H	<i>cyc</i> -Bu	-(CH ₂) ₄ -
79	H		-(CH ₂) ₄ -
80	H	<i>neo</i> -Pent	-(CH ₂) ₄ -
81	H	<i>cyc</i> -Hex	-(CH ₂) ₄ -
82	H		-(CH ₂) ₄ -
83	H	(Me) ₂ CHCH ₂ CH(Me)-	-(CH ₂) ₄ -
84	H	3,4-(Cl) ₂ -Ph-	-(CH ₂) ₄ -
85	H		-(CH ₂) ₄ -
86	H		-(CH ₂) ₄ -
87	H	4-CF ₃ -Ph-	-(CH ₂) ₄ -
88	H	3,4-(Cl) ₂ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
89	H	4-Cl-PhCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
90	Et	Ph	-(CH ₂) ₄ -
91	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -Bu	-(CH ₂) ₄ -
92	H	2-F-4-CF ₃ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
93	H	2-CF ₃ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
94	H	3-CF ₃ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
95	H	3,5-(MeO) ₂ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
96	<i>cyc</i> -Hex	<i>i</i> -Pr	-(CH ₂) ₄ -
97	H		-(CH ₂) ₄ -
98	H	4-Ph-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
99	H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
100	H	<i>i</i> -Pr	-(CH ₂) ₄ -

实施例 序号	R ¹	R ₂	-R ₃ —R ₄ -
101	H	cyc-Pent	-(CH ₂) ₄ -
102	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	-(CH ₂) ₄ -
103	H	4-Me-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
104	H	2-Me-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
105	H	cyc-Pr	-(CH ₂) ₄ -
106	Me	<i>i</i> -Pr	-(CH ₂) ₄ -
107	H	(Me) ₂ CHCH(Me)-	-(CH ₂) ₄ -
108	H	<i>i</i> -Pr(CO)-	-(CH ₂) ₄ -
109	H	(<i>n</i> -Pr) ₂ CH(CO)-	-(CH ₂) ₄ -
110	H	Ph(CO)-	-(CH ₂) ₄ -
111	Ph(CO)-	Ph(CO)-	-(CH ₂) ₄ -
112	H	EtO ₂ C-	-(CH ₂) ₄ -
113	H	2-EtO-PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
114	H	PhCH(Et)-	-(CH ₂) ₄ -
115	Me		-(CH ₂) ₄ -
116	H		-(CH ₂) ₄ -
117	H		-(CH ₂) ₄ -
118	H	4-cyc-Hex-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
119	H		-(CH ₂) ₄ -
120	H		-(CH ₂) ₄ -
121	H	2-Et-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
122	H		-(CH ₂) ₄ -
123	H	4-F-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
124	H		-(CH ₂) ₄ -
125	H	(Me) ₂ NCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
126	H		-(CH ₂) ₄ -
127	H		-(CH ₂) ₄ -
128	H		-(CH ₂) ₄ -

实施例 序号	R ¹	R ₂	-R ₃ —R ₄ -
129	H		-(CH ₂) ₄ -
130	H		-(CH ₂) ₄ -
131	H		-(CH ₂) ₄ -
132	H	2,3-(Me) ₂ -Ph-	-(CH ₂) ₄ -
133	H	Ph	-(CH ₂) ₄ -
134	H	PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
135	H	4-Et-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
136	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
137	H		-(CH ₂) ₄ -
138	H	3-F-Ph-	-(CH ₂) ₄ -
139	H	<i>sec</i> -Bu	-(CH ₂) ₄ -
140	H	HOCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
141	H	4-Me-PhSO ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
142	H	H	-(CH ₂) ₄ -
143	H	3,4-(MeO) ₂ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ -
144	H	H	-(CH ₂) ₅ -
145	H	<i>n</i> -Pr	-(CH ₂) ₅ -
146	H	MeOCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₅ -
147	H	<i>cyc</i> -Bu	-(CH ₂) ₅ -
148	H	<i>cyc</i> -Hex	-(CH ₂) ₅ -
149	H	<i>cyc</i> -HexCH ₂ -	-(CH ₂) ₅ -
150	H	<i>i</i> -Pr	-(CH ₂) ₅ -
151	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	-(CH ₂) ₅ -
152	H	H ₂ C=CH-CH ₂ -	-(CH ₂) ₅ -
153	Et	Et	-(CH ₂) ₅ -
154	H		-(CH ₂) ₅ -
155	H	<i>sec</i> -Bu	-(CH ₂) ₅ -
156	H	3,4-(Cl) ₂ -Ph-	-(CH ₂) ₅ -
157	H	4-CF ₃ -Ph-	-(CH ₂) ₅ -
158	H	<i>cyc</i> -Pent	-(CH ₂) ₅ -
159	H	<i>n</i> -Pr	-(CH ₂) ₃ -
160	H	MeOCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
161	H	H ₂ C=CH-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
162	Et	Et	-(CH ₂) ₃ -
163	H		-(CH ₂) ₃ -

实施例 序号	R ¹	R ₂	-R ₃ -R ₄ -
164	H	<i>sec</i> -Bu	-(CH ₂) ₃ -
165	H	<i>cyc</i> -Bu	-(CH ₂) ₃ -
166	H	<i>cyc</i> -Hex	-(CH ₂) ₃ -
167	H	<i>cyc</i> -HexCH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
168	H	<i>i</i> -Pr	-(CH ₂) ₃ -
169	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	-(CH ₂) ₃ -
170	H	3,4-(Cl) ₂ -Ph-	-(CH ₂) ₃ -
171	H	4-CF ₃ -Ph-	-(CH ₂) ₃ -
172	H	<i>cyc</i> -Pent	-(CH ₂) ₃ -
173	H	Ph	-(CH ₂) ₃ -
174	H		-(CH ₂) ₃ -
175	H	(Me) ₂ CHCH ₂ CH(Me)-	-(CH ₂) ₃ -
176	H	4-Me-Ph-	-(CH ₂) ₃ -
177	H	2-Me-Ph-	-(CH ₂) ₃ -
178	H	3,4-(MeO) ₂ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -
179	H	<i>cyc</i> -Bu	-CH ₂ CH ₂ CH(Me)CH ₂ -
180	Me	<i>n</i> -Pr	-CH ₂ CH ₂ CH(Me)CH ₂ -
181	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ CH(Me)CH ₂ -
182	<i>i</i> -Bu	H	-CH(Me)(CH ₂) ₃ -
183	H	<i>cyc</i> -Bu	-CH(Me)(CH ₂) ₃ -
184	Et	Et	-CH(Me)(CH ₂) ₃ -
185	H	<i>i</i> -PrCH(Me)-	-(CH ₂) ₂ CH(Me)CH ₂ -
186	H	2-EtO-PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
187	H	2-EtO-PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
188	H	PhCH(Et)-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
189	H	PhCH(Et)-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
190	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
191	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
192	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
193	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
194	Me		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
195	Me		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -

实施例 序号	R ¹	R ₂	-R ₃ —R ₄ -
196	H	2-CF ₃ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
197	H	2-CF ₃ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
198	H	cyc-Pr	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
199	H	cyc-Pr	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
200	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
201	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
202	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
203	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
204	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
205	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
206	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
207	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
208	H	2-Et-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
209	H	2-Et-Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
210	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
211	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
212	H	4-F-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
213	H	4-F-Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
214	H	cyc-Pent	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
215	H	cyc-Pent	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
216	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
217	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
218	H	(Me) ₂ NCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
219	H	(Me) ₂ NCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
220	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
221	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -

实施例 序号	R ¹	R ₂	-R ₃ —R ₄ -
222	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
223	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
224	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
225	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
226	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
227	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
228	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
229	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
230	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
231	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
232	H	2,3-(Me) ₂ -Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
233	H	2,3-(Me) ₂ -Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
234	H	Ph	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
235	H	Ph	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
236	H	PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
237	H	PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
238	H	4-Et-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
239	H	4-Et-Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
240	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
241	H	2- <i>i</i> -Pr-Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
242	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
243	H		-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
244	H	3-F-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
245	H	3-F-Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -

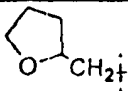
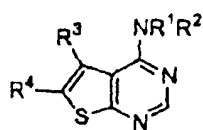
实施例 序号	R ¹	R ₂	-R ₃ —R ₄ -
246	H	2- <i>n</i> -Pr-Ph-	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ -
247	H	2- <i>sec</i> -Bu-Ph-	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ -
248	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ -
249	Et	Et	-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ -
250	H	(Me) ₂ CHCH(Me)-	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ Ph)CH ₂ -
251	Et	Et	-(CH ₂) ₂ NHCH ₂ -
252	H	<i>n</i> -Pr	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
253	H	MeOCH ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
254	H	<i>cyc</i> -Bu	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
255	H	<i>cyc</i> -Hex	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
256	H	3,4-(Cl) ₂ -Ph	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
257	H	<i>sec</i> -Bu	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
258	H	(Me) ₂ CHCH ₂ CH(Me)-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
259	H	2-Me-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
260	H	4-Me-Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
261	H		-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
262	H	4-CF ₃ -Ph-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
263	H	(Me) ₂ CHCH(Me)-	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
264	H	3,4-(MeO) ₂ -PhCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
265	H	<i>neo</i> -Pent	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
266	H	<i>i</i> -Pr	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
267	H	(Me) ₂ CHCH ₂ CH(Me)-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
268	H	3-Me-Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
269	H	2-Me-Ph-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
270	H	(Me) ₂ CHCH(Me)-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
271	H	EtCH(Me)-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
272	H	<i>cyc</i> -Bu	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -

表3



实施例 序号	R¹	R₂	-R₃—R₄-
273	PhCH₂ -CH₂CH₂CHCH₂CH₂-		-(CH₂)₄-
274	-CH₂CH₂SCH₂-		-(CH₂)₄-
275	-CH₂CH(Me)CH₂CH(Me)CH₂-		-(CH₂)₄-
276	-CH₂C(Me)₂CH₂CH₂CH₂-		-(CH₂)₄-
277	-CH(Me)CH₂CH₂CH₂CH(Me)-		-(CH₂)₄-
278	-(CH₂)₄CH(Et)-		-(CH₂)₄-
279	-(CH₂)₄CH(Me)-		-(CH₂)₄-
280	-CH₂CH(Me)CH₂CH₂CH₂-		-(CH₂)₄-
281	-CH(<i>n</i> -Pr)CH₂CH₂CH₂CH₂-		-(CH₂)₄-
282	-(CH₂)₄-		-(CH₂)₄-
283	-CH₂CH₂SCH₂CH₂-		-(CH₂)₄-
284	-(CH₂)₅-		-(CH₂)₄-
285	-CH(Me)CH₂CH₂CH₂-		-(CH₂)₄-
286	-CH₂CH₂N(Me)CH₂CH₂-		-(CH₂)₄-
287	-CH₂CH₂OCH₂CH₂-		-(CH₂)₄-
288	-CH₂CH₂CH(Me)CH₂CH₂-		-(CH₂)₄-
289	-CH₂CH₂CH₂CH(Me)-		-(CH₂)₃-
290	-CH₂CH₂OCH₂CH₂-		-(CH₂)₃-
291	-CH₂CH₂SCH₂-		-(CH₂)₃-
292	-CH₂CH₂SCH₂CH₂-		-(CH₂)₃-
293	-(CH₂)₆-		-(CH₂)₃-
294	-CH₂CH₂CH(Me)CH₂CH₂-		-(CH₂)₃-
295	-CH₂CH₂CH₂CH₂-		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---CH}_2\text{CH}_2\text{CH---CH}_2\text{---} \\ \end{array}$
296	-(CH₂)₄-		-(CH₂)₂OCH₂-
297	-(CH₂)₅-		-(CH₂)₂OCH₂-
298	-(CH₂)₃CH(CH₂OH)CH₂-		-(CH₂)₄-
299	-(CH₂)₃CH(Me)-		-(CH₂)₂OCH₂-
300	-(CH₂)₆-		-(CH₂)₂OCH₂-
301	-(CH₂)₂SCH₂-		-(CH₂)₂OCH₂-
302	-(CH₂)₃C(Me)₂CH₂-		-(CH₂)₂OCH₂-
303	-(CH₂)₄CH(Me)-		-(CH₂)₂OCH₂-
304	-(CH₂)₂O(CH₂)₂-		-(CH₂)₂OCH₂-
305	-(CH₂)₄CH(Et)-		-(CH₂)₂OCH₂-
306	-CH₂CH(Me)CH₂CH(Me)CH₂-		-(CH₂)₂OCH₂-
307	-CH(Me)(CH₂)₃CH(Me)-		-(CH₂)₂OCH₂-

实施例 序号	R ¹	R ₂	-R ₃ —R ₄ -
308		-(CH ₂) ₂ CH(Me)(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
309		$\begin{array}{c} 3\text{-CF}_3\text{-Ph} \\ \\ \text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N-(CH}_2\text{)}_2\text{-} \end{array}$	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
310		-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
311		-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
312		-CH=CH-C(CF ₃)=N-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
313		-(CH ₂) ₆ -	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
314		-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₅ -
315		-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₅ -
316		-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
317		-(CH ₂) ₃ CH(Me)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
318		-(CH ₂) ₃ CH(Me)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -
319		-(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₅ -
320		-(CH ₂)CH(Et)-	-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -
321		-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₃ -
322		-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₃ -

筛选测定

为了确定化合物是否能够调节 PDE7b 活性，使用下述方法。

材料：

SPA 96 孔 Isoplates (Wallac 1450-515)

磷酸二酯酶闪烁亲近 (SPA) 珠 (Amersham RPNQ 0150)

³H cAMP 示踪剂 (Amersham TRK 559-250 μCi)

PDE7b 酶 (见方法)

测定缓冲液 (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl₂, 1.7 mM EGTA)

方法：

依据制造商的指导制备 SPA 珠。将 H₂O (28 ml) 加到 500 mg 小瓶中。在测定缓冲液中以 1:400 制备放射标记的 camp 示踪剂 (³H cAMP 示踪剂贮备小瓶是 1 μCi/μl)，制备 PDE7b 酶的稀释液 (1:800 稀释)，置于在冰上的冷的测定缓冲液中。将测定缓冲液加到微量滴定板的所有孔中。制备只有背底缓冲液的孔和酶的孔以用作对照。将欲测定的化合物加到孔中，然后加入酶。通过向每个孔中加入 ³H cAMP 示踪剂来开始反应。将孔在室温培养 45 分钟。通过向每个孔中加入 SPA 珠来停止反应。将微量滴定板密封并且经过至少 1 个小时后进行闪烁测定。以实施例序号 7-322 给出的所有化合物都表现出了调节酶活性的能力。

组织测定

使用由 Amersham Corp., cAMP EIA, #RPN225 提供的试剂盒测定在组织培养细胞中对 PDE7_B 的抑制。实施例中给出的化合物表现出通过 PDE7_B 抑制 cAMP 降解的能力。

本发明可以在不背离其实质或必要特征的情况下以其它具体形式实施。上述实施例仅是举例说明。因此，本发明范围只由权利要求书的范围来限定。