

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/04

C07D409/14 C07D401/14

A61K 31/506

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99813551.8

[43] 公开日 2001 年 12 月 26 日

[11] 公开号 CN 1328552A

[22] 申请日 1999.9.24 [21] 申请号 99813551.8

[30] 优先权

[32] 1998.9.25 [33] JP [31] 271277/1998

[32] 1998.10.27 [33] JP [31] 305266/1998

[86] 国际申请 PCT/JP99/05224 1999.9.24

[87] 国际公布 WO00/18758 英 2000.4.6

[85] 进入国家阶段日期 2001.5.21

[71] 申请人 三菱化学株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 渡边和俊 安藤亮一 斋藤健一

河本理惠 照田文

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

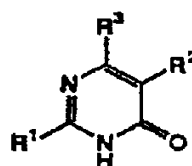
代理人 谭明胜

权利要求书 3 页 说明书 85 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 嘧啶酮衍生物

[57] 摘要

式(I)代表的嘧啶酮衍生物或其盐:其中 R¹代表烷基,烯基,炔基,芳基等等;R²代表氢原子,羟基,烷基,烯基等等;R³代表吡啶基,以及包括所述嘧啶酮衍生物或其盐作为活性成分的药物在预防和/或治疗由 τ 蛋白激酶 1 活性过高导致的疾病如阿尔茨海默氏病中的用途。



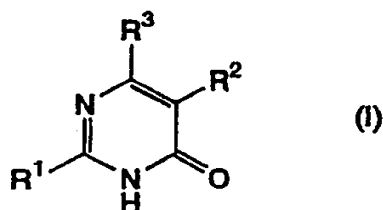
(I)

知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式(I)代表的嘧啶酮衍生物或它们的盐, 或者它们的溶剂化物或它们的水合物:



- 5 其中, R^1 代表可被取代的 C_1 - C_{18} 烷基, 可被取代的 C_3 - C_{18} 链烯基, 可被取代的 C_3 - C_{18} 链炔基, 可被取代的 C_3 - C_8 环烷基, 可被取代的 C_6 - C_{14} 芳基, 可被取代的 C_1 - C_{18} 烷氧基, 可被取代的 C_3 - C_{18} 链烯基氧基, 可被取代的 C_3 - C_{18} 链炔基氧基, 可被取代的 C_3 - C_8 环烷氧基, 可被取代的 C_6 - C_{14} 芳基氧基, 可被取代的杂环基团, 或 $-N(R^4)-W-R^5$ -代表的基团其中 R^4 和 R^5 独立代表氢原子、可被取代的 C_1 - C_{18} 烷基、可被取代的 C_3 - C_{18} 链烯基、可被取代的 C_3 - C_{18} 链炔基、可被取代的 C_3 - C_8 环烷基, 或可被取代的 C_6 - C_{14} 芳基, 且符号 “W” 代表单键、羰基、磺酰基、或氮原子, 其可以被取代的 C_1 - C_{18} 烷基取代;
- 10 R^2 代表氢原子, 羟基, 可被取代的 C_1 - C_8 烷基, 可被取代的 C_3 - C_8 链烯基, 可被取代的 C_3 - C_8 环烷基, 可被取代的 C_1 - C_8 烷氧基, 可被取代的 C_3 - C_8 环烷氧基, 可被取代的 C_6 - C_{14} 芳基氧基, 可被取代的 C_1 - C_8 烷硫基, 卤原子, 硝基, 氰基, 可被取代的氨基, 羧基, 可被取代的 C_1 - C_8 烷氧基羰基, 可被取代的 C_3 - C_8 环烷基氧基羰基, 氨基甲酰基, 可被取代的 C_1 - C_8 烷基氨基羰基或可被取代的 C_1 - C_8 二烷基氨基羰基; 和
- 20 R^3 代表吡啶基, 其可以被取代。

2. 根据权利要求 1 的嘧啶酮衍生物或它们的盐, 或者它们的溶剂化物或它们的水合物, 其中 R^2 是氢原子, C_1 - C_8 烷基, 或卤原子。

3. 根据权利要求 2 的嘧啶酮衍生物或它们的盐, 或者它们的溶剂化物或水合物, 其中 R^2 是氢原子。

4. 根据权利要求1的嘧啶酮衍生物或它们的盐, 或者它们的溶剂化物或它们的水合物, 其中 R^1 是可被取代的 C_1-C_{18} 烷基, 可被取代的 C_3-C_8 环烷基, 可被取代的 C_6-C_{14} 芳基, 可被烷基取代的杂环基团, 或 $-N(R^4)-W-R^5$ -代表的基团其中 R^4 和 R^5 独立代表氢原子、可被取代的 C_1-C_{18} 烷基, 或可被取代的 C_6-C_{14} 芳基, 且符号“W”代表单键或羰基。

5. 根据权利要求4的嘧啶酮衍生物或它们的盐, 或者它们的溶剂化物或它们的水合物, 其中 R^1 是可被取代的 C_1-C_{18} 烷基, 可被取代的 C_3-C_8 环烷基, 可被取代的 C_6-C_{14} 芳基, 可被未取代的烷基取代的杂环基团, 或 $-N(R^4)-W-R^5$ -代表的基团其中 R^4 和 R^5 独立代表氢原子、可被取代的 C_1-C_{18} 烷基、或可被取代的 C_6-C_{14} 芳基, 且符号“W”代表单键。

6. 根据权利要求1的嘧啶酮衍生物或它们的盐, 或者它们的溶剂化物或它们的水合物, 其中 R^3 代表4-吡啶基。

7. 选自下列一组化合物的嘧啶酮衍生物或它们的盐, 或者它们的溶剂化物或水合物, 其包括:

2-(3-吡啶基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮,

2-苯基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮,

6-(4-吡啶基)-2-(2-甲基苯基)嘧啶-4-酮,

6-(4-吡啶基)-2-(3-甲基苯基)嘧啶-4-酮,

2-(4-甲基苄基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮,

2-(4-氯苄基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮,

6-(4-吡啶基)-2-(2-噻吩基甲基)嘧啶-4-酮,

2-(3-苯丙基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮,

2-氨基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮和

2-(N-异丁基-N-甲基氨基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮。

8. 含有作为活性成分的选自权利要求1的式(I)表示的嘧啶酮衍生物或它们的盐, 或者它们的溶剂化物或水合物的药物。

9. τ 蛋白激酶 1 抑制剂, 其选自根据权利要求 1 的式(I)表示的嘧啶酮衍生物或它们的盐, 或者它们的溶剂化物或水合物。

10. 根据权利要求 8 的药物在预防和/或治疗由 τ 蛋白激酶 1 活性过高(hyperactivity)导致的疾病中的用途。

5 11. 根据权利要求 8 的药物在预防和/或治疗神经变性性疾病中的用途。

12. 根据权利要求 11 的药物, 其中疾病选自阿尔茨海默氏病、大脑血管缺血性意外、Down 综合征、脑淀粉样血管病引起的大脑出血、进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全脑炎的震颤性麻痹、脑炎后震颤性麻痹、拳击性脑炎、Guam 震颤性麻痹-痴呆综合征、Lewy body 病、皮克氏病、皮层退化和额颞缝性痴呆。

10

说明书

嘧啶酮衍生物

5 技术领域

本发明涉及用作药物活性成分以预防和/或治疗由 τ 蛋白激酶1异常升高引起的疾病,例如,阿尔茨海默氏病等的化合物。

技术背景

10 阿尔茨海默氏病是进行性的老年性痴呆,其中可观察到由于神经细胞退化和神经细胞数量的减少而导致明显的大脑皮层萎缩。在病理学上,在脑部可见大量的老年斑和神经原纤维缠结。患者的数量已经随着老年人口的增加而增加,并且一系列的社会问题因该病引起。尽管已经提出了很多理论,但该病的病因仍然
15 没有阐明。尽早辩明病因仍在期待中。

已知阿尔茨海默氏病的两项特征性病理改变的出现程度与智力障碍程度高度相关。因此,从20世纪80年代早期就开始在分子水平上对这两项病理学改变的组分进行调查研究以揭示这种疾病的病因。老年斑在细胞外聚集,并已阐明淀粉样 β 蛋白是其主要组分(本说明书下文中简称为“ $A\beta$ ”: Biochem. Biophys. Res. Commun, 120,855(1984); EMBO J., 4, 2757(1985); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 4245(1985))。另一项病理学改变,即,神经原纤维缠结中,称为配对螺旋丝(本说明书下文中简称为“PHF”)的双螺旋丝状物质在细胞内聚集,并且已经发现 τ -蛋白(脑部特有的一种微管关联蛋白)是其主要组分(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 4506(1988); Neuron, 1, 827(1988))。
20
25

此外,在基因研究的基础上,发现早老基因(presenilins)1和2是家族性阿尔茨海默氏病的致病基因(Nature, 375, 754(1995);

Science, 269, 973(1995); Nature, 376, 775(1995)), 并且已经发现早老基因 1 和 2 变种的存在可促进 $A\beta$ 的分泌(Neuron, 17, 1005 (1996); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 2025(1997)). 根据这些结果, 一般认为, 在阿尔茨海默氏病中, 由于某些原因 $A\beta$ 异常聚集和凝聚, 引起 PHF 的形成进而导致神经细胞死亡。一般还认为谷氨酸流出胞外以及谷氨酸受体对这种外流作出反应而被活化可能是脑血管缺血性意外导致神经细胞死亡的早期阶段中的重要因素(Sai-shin Igaku [Latest Medicine], 49, 1506(1994)).

已报道海人草酸处理, 其刺激 AMPA 受体, 一种谷氨酸受体, 可增加作为 $A\beta$ 前体的淀粉样前体蛋白(本说明书后文中简称为“APP”)的 mRNA (Society for Neuroscience Abstracts, 17,1445(1991)), 而且还促进 APP 代谢(The Journal of Neuroscience, 10, 2400(1990)). 因此, 这显然提示缺血性脑血管病所致的细胞死亡与 $A\beta$ 聚集有关。已经发现 $A\beta$ 异常聚集和凝聚的其它疾病包括, 例如, Down 综合征、单纯大脑淀粉样血管病引起的大脑出血、Lewy body 病(Shin-kei Shinpo [Nerve Advance], 34, 343(1990); Tanpaku-shitu Kaku-san Koso [Protein. Nucleic Acid, Enzyme], 41, 1476(1996.))等。此外, 由于 PHF 聚集而表现出神经纤维缠结的疾病的实例包括, 进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全脑炎震颤性麻痹、脑炎后震颤性麻痹、职业拳击性脑炎、Guam 震颤性麻痹-痴呆综合征、Lewy body 病等等(Tanpakushitu Kakusan Koso [Protein. Nucleic Acid, Enzyme], 36, 2(1991); Igaku no Ayumi [Progress of Medicine], 158, 511(1991); Tanpakushitu Kakusan Koso [Protein. Nucleic Acid, Enzyme], 41, 1476(1996)).

τ 蛋白通常由一组在 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳中形成数条带的分子量为 48-65 kDa 的相关蛋白质组成, 而且其促进微管形成。已经证实与通常 τ 蛋白相比患有阿尔茨海默氏病的大脑中与 PHF 结合的 τ 蛋白被异常磷酸化(J. Biochem., 99, 1807(1986);

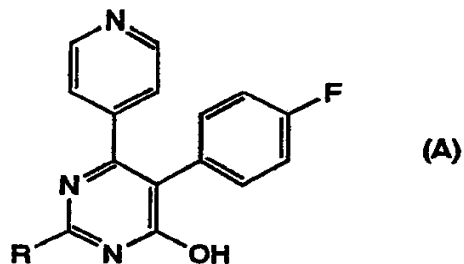
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, 4913(1986)). 一种催化该异常磷酸化的酶已经被分离出来。该蛋白质被命名为 τ 蛋白激酶 1(在本说明书后文中简称为“TPK1”), 并且其理化性质已经阐明(Seikagaku [Biochemistry], 64, 308 (1992), J. Biol. Chem., 267, 10897(1992)).

5 此外, 以 TPK1 的部分氨基酸序列为基础已经从大鼠大脑皮层 cDNA 文库中克隆了大鼠 TPK1 的 cDNA, 并测定了它的核苷酸序列和推导出氨基酸序列(日本专利未审查的公开[Kokai]号 6-239893/1994)。其结果是揭示出大鼠 TPK1 的初始结构与称作大鼠 GSK-3 β 的酶一致(糖原合成酶激酶 3 β , FEBS Lett., 325, 167
10 (1993))。

已报道老年斑的主要组分 A β 具有神经毒性(Science, 250, 279(1990))。然而, 对于 A β 如何导致细胞死亡已经有多种理论提出, 但仍然没有任何一种可靠的理论被确立。Takashima 等发现 A β 处理乳鼠海马原代培养系统引起细胞死亡, 并由此发现 A β
15 处理后 TPK1 的活性增加以及 A β 所致的细胞死亡被反义 TPK1 抑制(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 7789(1993); 日本专利未审查的公开[Kokai]号 6-329551/1994))。

综上所述, 抑制 TPK1 活性的化合物可能能够抑制 A β 的神经毒性以及 PHF 形成并抑制阿尔茨海默氏病中的细胞死亡, 因而终止或延缓病情发展。这些化合物还可能被用作药物通过抑制
20 A β 的神经毒性而治疗缺血性脑血管病、Down 综合征、大脑淀粉样蛋白血管病、Lewy body 病引起的大脑出血等。此外, 这些化合物还可能被用作药物而治疗神经变性疾病如进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全脑炎震颤性麻痹、脑炎后震颤性麻痹、职业
25 拳击性脑炎、Guam 震颤性麻痹-痴呆综合征、Lewy body 病、皮克氏病、皮质变性和额颞性痴呆。

与后述式(I)代表的本发明化合物结构类似的化合物, 下列式(A)代表的化合物是已知的:



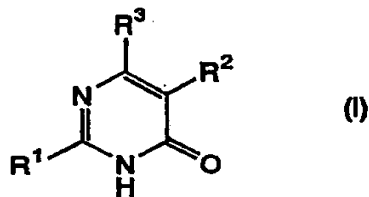
其中，R 代表 2,6-二氯苄基、2-(2-氯苄基)乙氨基、3-苄基丙氨基、
或 1-甲基-3-苄基丙氨基(WO98/24782)。式(A)代表的化合物的特
征是嘧啶环的 5-位上具有 4-氟苄基，并且不在本发明的范围内。
而且，式(A)代表的化合物的主要药理学活性是抗炎作用，而式(I)
5 代表的本发明化合物是用作 TPK1 抑制剂或临床治疗神经变性疾病
的药物，因此，它们的药理学活性完全相互不同。

本发明的公开

本发明的目的是提供用作药物的活性成分化合物以预防和/
10 或治疗如阿尔茨海默氏病及类似疾病。更具体地说，其目的是提
供用作药物活性成分的新化合物，其通过抑制 TPK1 活性而抑制
A β 的神经毒性以及 PHF 形成并通过抑制神经细胞凋亡使之能够
积极预防和/或治疗如阿尔茨海默氏病的疾病。

为达到上述目标，本发明的发明人筛选了具有抑制 TPK1 磷
15 酸化作用活性的多种化合物。结果，他们发现下列结构式(I)代
表的化合物具有所希望的活性并可用作预防和/或治疗上述疾病的
药物的活性成分。本发明的完成基于这些发现。

因此本发明提供式(I)代表的嘧啶酮衍生物或其盐，其溶剂
化物或其水合物：



其中， R^1 代表可被取代的 C_1-C_{18} 烷基，可被取代的 C_3-C_{18} 烯基，
可被取代的 C_3-C_{18} 炔基，可被取代的 C_3-C_8 环烷基，可被取代的
 C_6-C_{14} 芳基，可被取代的 C_1-C_{18} 烷氧基，可被取代的 C_3-C_{18} 链烯
基氧基，可被取代的 C_3-C_{18} 链炔基氧基，可被取代的 C_3-C_8 环烷
氧基，可被取代的 C_6-C_{14} 芳基氧基，可被取代的杂环基团，或-
N(R^4)-W- R^5 -代表的基团其中 R^4 和 R^5 独立代表氢原子、可被取代
的 C_1-C_{18} 烷基、可被取代的 C_3-C_{18} 烯基、可被取代的 C_3-C_{18} 炔基、
可被取代的 C_3-C_8 环烷基，或可被取代的 C_6-C_{14} 芳基，且符号“W”
代表单键、羰基、磺酰基、或氮原子，其可以被可取代的 C_1-C_{18}
烷基取代；

R^2 代表氢原子，羟基，可被取代的 C_1-C_8 烷基，可被取代的 C_3-C_8
烯基，可被取代的 C_3-C_8 环烷基，可被取代的 C_1-C_8 烷氧基，可
被取代的 C_3-C_8 环烷氧基，可被取代的 C_6-C_{14} 芳基氧基，可被取
代的 C_1-C_8 烷硫基，卤原子，硝基，氰基，可以被取代的氨基，
羧基，可被取代的 C_1-C_8 烷氧羰基，可被取代的 C_3-C_8 环烷氧羰
基，氨基甲酰基，可被取代的 C_1-C_8 烷基氨基羰基或可被取代的
 C_1-C_8 二烷基氨基羰基；且

R^3 代表吡啶基，其可以被取代。

根据本发明的另一个方面，本文提供包括以选自式(I)代表
的嘧啶酮衍生物及其生理学上可接受的盐、以及其溶剂化物和其
水合物作为活性成分的药物。作为本发明的优选实施方案，本文
提供上述药物其用于预防和/或治疗由 τ 蛋白激酶 1 活性过高引起
的疾病，以及上述药物其用于预防和/或治疗神经变性性疾病。
作为本发明进一步优选的实施方案，本文提供上述药物其中疾病
选自阿尔茨海默氏病、缺血性脑血意外、Down 综合征、大脑淀

粉样疾病所致的大脑出血、进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全
脑炎的震颤性麻痹、脑炎后震颤性麻痹、拳击性脑炎、Guam 震
颤性麻痹-痴呆综合征、Lewy body 病、皮克氏病、皮质基底退
化和额颞性痴呆；以及药用组合物形式的上述药物其包括作为活
5 性成分的上述物质以及一种或一种以上的药用添加剂。本发明进
一步提供 τ 蛋白激酶 1 抑制剂，其包括以选自式(I)嘧啶酮衍生物
及其盐、其溶剂化物和其水合物的物质作为活性成分。

根据本发明的另外一个方面，本文提供预防和/或治疗由 τ 蛋
白激酶 1 活性过高导致的疾病的方法，其步骤包括以有效预防和
10 /或治疗量的选自(I)嘧啶酮衍生物及其生理学上可接受的盐、及
溶剂化物和水合物的物质给予患者；以及选自(I)嘧啶酮衍生物及
其生理学上可接受的盐、及溶剂化物和水合物的物质在制备上述
药物中的用途。

15 实现本发明的最佳方式

本文所用的“烷基”或含有烷基部分的功能团(例如，烷氧
基)的烷基部分可以是直链或支链的。 R^1 代表的 C_1 - C_{18} 烷基可以
是，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲
丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、1,1-二甲基丙基、正
20 己基、异己基、或直链或支链的庚基、辛基、壬基、癸基、十一
烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、或十八烷基。
在本说明书中，当功能团被定义为“其可以被取代”或“任选被
取代”时，其取代基的数量及其类型和取代位置没有特别限制，
并且当存在两个或两个以上的取代基时，它们可以相同或不同。

25 当 R^1 代表的 C_1 - C_{18} 烷基具有一个或一个以上的取代基 A 时，
该烷基可以含有一个或一个以上的取代基 A，其选自下列一组基
团，包括 C_3 - C_8 环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环
庚基和环辛基； C_6 - C_{10} 芳基如苯基、1-萘基和 2-萘基； C_3 - C_8 环

- 烷氧基如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基和环辛氧基；苄基； C_1-C_5 烷氧基如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、和异戊氧基； C_6-C_{14} 芳基氧基如苯氧基和萘氧基； C_1-C_5 烷硫基如甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基和戊硫基； C_6-C_{14} 芳基硫基如苯硫基和萘硫基； C_1-C_5 烷基磺酰基如甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、丁磺酰基和戊磺酰基； C_6-C_{14} 芳基磺酰基如苯磺酰基和萘磺酰基；
- 5 卤原子如氟原子、氯原子、溴原子和碘原子； C_1-C_5 卤代烷基如三氟甲基；羧基；硝基；氧基；甲酰基； C_2-C_6 烷基羧基如乙酰基、丙酰基、丁酰基和戊酰基；氨基； C_1-C_5 一烷基氨基如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基、戊基氨基、和异戊基氨基； C_2-C_{10} 二烷基氨基如二甲基氨基、乙基甲基氨基、二乙基氨基、甲基丙基氨基和二异丙基氨基；以及含有 1-4 个选自氧原子、硫原子和氮原子的杂原子，且总计含有 5-10 个成环原子的杂环残基，例如，呋喃环、二氢呋喃环、四氢呋喃环、吡喃环、二氢吡喃环、四氢吡喃环、苯并呋喃环、异苯并呋喃环、苯并吡喃环、苯并二氢吡喃环、异苯并二氢吡喃环、噻吩环、苯并噻吩环、吡咯环、吡咯啉环、吡咯烷环、咪唑环、咪唑啉环、咪唑烷环、吡唑环、吡唑啉环、吡唑烷环、三唑环、四唑环、吡啶环、氧化吡啶环、哌啶环、吡嗪环、哌嗪环、嘧啶环、哒嗪环、中氮茛环、吲哚环、二氢吲哚环、异吲哚环、异二氢吲哚环、吲唑环、苯并咪唑环、嘌呤环、喹啉环、喹啉环、酞嗪环、naphthylidine 环、喹喔啉环、喹唑啉环、噌啉环、喋啶环、噁唑环、噁唑烷环、异噁唑环、异噁唑烷环、噻唑环、苯并噻唑环、噻唑烷环、异噻唑环、异噻唑烷环、二噁烷环、二噻烷环、吗啉环、硫代吗啉环、邻苯二甲酰亚胺环等。
- 10
- 15
- 20
- 25

当芳基或杂环基上存在取代基时，该基团可以含有一个或一个以上的取代基 B，其选自下列一组基团，包括 C_1-C_{18} 烷基如

甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、1,1-二甲基丙基、己基、异己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基或十八烷基，以及上述取代基 A。

- 5 R^1 代表的 C_3-C_{18} 烯基实例包括，例如，烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、2-己烯基、5-己烯基、2-庚烯基、6-庚烯基、2-辛烯基、7-辛烯基、2-壬烯基、8-壬烯基等等，且 R^1 代表的 C_3-C_{18} 炔基实例包括，例如，炔丙基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-2-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、2-己炔基、5-己炔基、2-庚炔基、6-庚炔基、2-辛炔基、7-辛炔基等等。这些基团可以被一个或一个以上的取代基 A 取代。
- 10

- R^1 代表的 C_3-C_8 环烷基实例包括，例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等等，且 R^1 代表的 C_6-C_{14} 芳基实例包括，例如，苯基、萘基、蒽基等等。这些基团可以被一个或一个以上的取代基 B 取代。 R^1 代表的 C_6-C_{14} 芳基可以进一步具有一个或一个以上的取代基，其选自一组基团，包括羟基烷基如羟甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基、和 3-羟基丙基；含有 C_1-C_6 烷基羰基氧基的 C_1-C_3 烷基如甲酰氧基甲基、乙酰氧基甲基、1-乙酰氧乙基、2-乙酰氧乙基、3-乙酰氧丙基、丙酰氧基甲基、丁酰氧基甲基和戊酰氧基甲基； C_1-C_3 氨基烷基如氨基甲基、1-氨基乙基、2-氨基乙基和 3-氨基丙基；氮原子上含有 C_1-C_8 烷基的一烷基氨基(C_1-C_3 烷基)如甲基氨基甲基、乙基氨基甲基、1-甲基氨基乙基、2-甲基氨基乙基、和 3-甲基氨基丙基；以及氮原子上含有相同或不同 C_1-C_8 烷基的二烷基氨基(C_1-C_3 烷基)如二甲基氨基甲基、二乙基氨基甲基、1-二甲基氨基乙基、2-二甲基氨基乙基和 3-二甲基氨基丙基。
- 15
- 20
- 25

R^1 代表的 C_1-C_{18} 烷氧基实例包括，例如，甲氧基、乙氧基、

- 丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、1,1-二甲基丙氧基、己氧基、异己氧基、庚氧基、辛氧基、壬氧基、癸氧基、十一烷氧基、十二烷氧基、十三烷氧基、十四烷氧基、十五烷氧基、十八烷氧基等等。R¹代表的 C₃-C₁₈ 链烯基氧基实例包括，例如，烯丙氧基、2-丁烯氧基、3-丁烯氧基、2-戊烯氧基、3-戊烯氧基、4-戊烯氧基、2-甲基-2-丁烯氧基、3-甲基-2-丁烯氧基、2-己烯氧基、5-己烯氧基、2-庚烯氧基、6-庚烯氧基、2-辛烯氧基、7-辛烯氧基、2-壬烯氧基、8-壬烯氧基等等。R¹代表的 C₃-C₁₈ 链炔基氧基实例包括，例如，炔丙氧基、2-丁炔氧基、3-丁炔氧基、2-戊炔氧基、3-戊炔氧基、4-戊炔氧基、1-甲基-2-戊炔氧基、4-甲基-2-戊炔氧基、2-己炔氧基、5-己炔氧基、2-庚炔氧基、6-庚炔氧基、2-辛炔氧基、7-辛炔氧基等。这些基团可以被一个或一个以上的取代基 A 取代。
- 15 R¹代表的 C₃-C₈ 环烷氧基实例包括，例如，环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基、环辛氧基。且 R¹代表的 C₆-C₁₄ 芳基氧基实例包括，例如，苯氧基、萘氧基和蒽氧基。这些基团可以被一个或一个以上的取代基 B 取代。
- 20 R¹代表的杂环基实例包括，例如，含有 1-4 个选自氧原子、硫原子和氮原子的杂原子，并含有总计 5-10 个成环原子的杂环残基，例如，呋喃环、二氢呋喃环、四氢呋喃环、吡喃环、二氢吡喃环、四氢吡喃环、苯并呋喃环、异苯并呋喃环、苯并吡喃环、苯并二氢吡喃环、异苯并二氢吡喃环、噻吩环、苯并噻吩环、吡咯环、吡咯啉环、吡咯烷环、咪唑环、咪唑啉环、咪唑烷环、吡唑环、吡唑啉环、吡唑烷环、三唑环、四唑环、吡啶环、氧化吡啶环、哌啶环、吡嗪环、哌嗪环、嘧啶环、哒嗪环、中氮茛环、吲哚环、二氢吲哚环、异吲哚环、异二氢吲哚环、吡啶环、苯并咪唑环、嘌呤环、喹啉环、喹啉环、酞嗪环、naphtylidine 环、
- 25

喹喔啉环、喹唑啉环、噌啉环、喋啶环、噁唑环、噁唑烷环、异噁唑环、异噁唑烷环、噻唑环、苯并噻唑环、噻唑烷环、异噻唑环、异噻唑烷环、二噁烷环、二噻烷环、吗啉环、硫代吗啉环、邻苯二甲酰亚胺环等。这些杂环基团可以含有被一个或一个以上的取代基 B。

5

对于各自独立地由 R^4 和 R^5 代表的任选取代的 C_1 - C_{18} 烷基，以及对于任选取代的 C_3 - C_{18} 烯基，任选取代的 C_3 - C_{18} 烷基，任选取代的 C_3 - C_8 环烷基，和任选取代的 C_6 - C_{14} 芳基，可以采用如同对于 R^1 解释的那些基团。当符号“W”代表氮原子时，其氮原子上可以存在任选被取代的 C_1 - C_{18} 烷基，可以采用如同对于 R^1 解释的那些基团。

10

R^2 代表的 C_1 - C_8 烷基实例的包括，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、1,1-二甲基丙基、正己基、异己基、正庚基、正辛基等，并且 R^2 代表的 C_3 - C_8 烯基实例包括，例如，烯丙基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、2-己烯基、5-己烯基、2-庚烯基、6-庚烯基、2-辛烯基、7-辛烯基等等。这些基团可以含有一个或一个以上的取代基 A。

15

R^2 代表的 C_1 - C_8 烷氧基的实例包括，例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、1,1-二甲基丙氧基、己氧基、异己氧基、庚氧基、辛氧基等等。 R^2 代表的 C_1 - C_8 烷硫基实例包括，例如，甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、异戊硫基、新戊硫基、1,1-二甲基丙硫基、己硫基、异己硫基、庚硫基、辛硫基等等。这些基团可以含有一个或一个以上的取代基 A。

20

25

R^2 代表的 C_1 - C_8 烷氧羰基的实例包括，例如，甲氧羰基、乙

氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、仲丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基、异戊氧羰基、新戊氧羰基、1,1-二甲基丙氧羰基、己氧羰基、异己氧羰基、庚氧羰基、辛氧羰基等等，且 R^2 代表的 C_3 - C_8 环烷氧羰基实例包括，例如，环丙氧羰基、环丁氧羰基、环戊氧羰基、环己氧羰基、环庚氧羰基、环辛氧羰基等等。上述环烷氧羰基可以含有一个或一个以上的取代基 B，且上述烷氧羰基可以含有一个或一个以上的取代基 A。

R^2 代表的 C_1 - C_8 烷基氨基羰基的实例包括，例如，甲基氨基羰基，乙基氨基羰基，丙基氨基羰基，异丙基氨基羰基，丁基氨基羰基，异丁基氨基羰基，仲丁基氨基羰基，叔丁基氨基羰基，戊基氨基羰基，异戊基氨基羰基，新戊基氨基羰基，1,1-二甲基丙基氨基羰基、己基氨基羰基，异己基氨基羰基，庚基氨基羰基，辛基氨基羰基等等。 R^2 代表的 C_1 - C_8 二烷基氨基羰基的实例包括，例如，二甲基氨基羰基，二乙基氨基羰基，二丙基氨基羰基，二异丙基氨基羰基，二丁基氨基羰基，二异丁基氨基羰基，二戊基氨基羰基，二异戊基氨基羰基，二己基氨基羰基，二异己基氨基羰基，二庚基氨基羰基，二辛基氨基羰基等。这些基团可以含有一个或一个以上的取代基 A。

R^2 代表的任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷氧基和任选取代的 C_6 - C_{14} 芳基氧基，可以采用如同对于 R^1 的解释的那些基团。 R^3 代表吡啶基，其可以是 2-吡啶基、3-吡啶基、和 4-吡啶基中的任何一个。该吡啶基可以含有一个或一个以上的取代基 B。

优选的 R^1 可以是可被取代的 C_1 - C_{18} 烷基，可被取代的 C_3 - C_{18} 烯基，可被取代的 C_3 - C_{18} 炔基，可被取代的 C_3 - C_8 环烷基，可被取代的 C_6 - C_{14} 芳基，可被烷基取代的杂环基，或 $-N(R^4)-W-R^5$ -代表的基团，其中 R^4 和 R^5 独立代表氢原子、可被取代的 C_1 - C_{18} 烷基、可被取代的 C_3 - C_{18} 烯基、可被取代的 C_3 - C_{18} 炔基、可被取代

的 C_3-C_8 环烷基、可被取代的 C_6-C_{14} 芳基，且符号“W”代表单键、羰基、磺酰基，或氮原子，其可以被取代的 C_1-C_{18} 烷基取代。

更优选的 R^1 可以是可被取代的 C_1-C_{18} 烷基，可被取代的 C_3-C_8 环烷基，可被取代的 C_6-C_{14} 芳基，杂环基，其可以被未取代的烷基取代，或 $-N(R^4)-W-R^5$ -代表的基团，其中 R^4 和 R^5 独立代表氢原子、 C_1-C_{18} 烷基，或 C_6-C_{14} 芳基，其可以被取代，且符号“W”代表单键。

优选的 R^2 代表氢原子，羟基，可被取代的 C_1-C_8 烷基，可被取代的 C_3-C_8 烯基，可被取代的 C_3-C_8 环烷基，卤原子，硝基，氰基，可被取代的氨基，羧基，可被取代的 C_1-C_8 烷氧羰基，可被取代的 C_3-C_8 环烷氧羰基，氨基甲酰基，可被取代的 C_1-C_8 烷基氨基羰基，或可被取代的 C_1-C_8 二烷基氨基羰基，并且更加优选，氢原子， C_1-C_8 烷基，或卤原子，而最优选氢原子。 R^3 可优选为 3-吡啶基或 4-吡啶基，并且更优选 4-吡啶基。

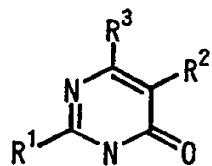
上述式(I)代表的化合物可以成盐。这些盐的实例包括，当存在酸性基团时，与碱金属和碱土金属如锂、钠、钾、镁和钙所成的盐；与铵和胺如甲胺、二甲胺、三甲胺、二环己胺、三(羟甲基)氨基甲烷、N,N-双(羟乙基)哌嗪、2-氨基-2-甲基-1-丙醇、乙醇胺、N-甲基葡糖胺和 L-葡糖胺所成的盐；或与碱性氨基酸如赖氨酸、 δ -羟基赖氨酸和精氨酸所成的盐。当存在碱性基团时，实例包括与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸所成的盐，与有机酸所成的盐如与甲磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、延胡索酸、马来酸、苹果酸、草酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、肉桂酸、乳酸、羟基乙酸、葡萄糖醛酸、抗坏血酸、烟酸和水杨酸所成的盐；或与酸性氨基酸如天冬氨酸和谷氨酸所成的盐。

除上述式(I)代表的嘧啶酮衍生物及其盐之外，它们的溶剂化物和水合物也本发明的范围之内。上述式(I)代表的嘧啶酮衍生

物可以具有一个或一个以上的不对称碳原子。对于这些不对称碳原子的立体化学，它们可以独立地为(R)或(S)构型，而该嘧啶酮衍生物可以存在立体异构体如旋光异构体或非对映异构体。任何纯净形式的立体异构体、任何立体异构体的混合物、外消旋体等
5 都在本发明的范围之内。此外，对于上述式(I)代表的嘧啶酮衍生物，3H-4-酮化合物、4-羟基化合物和 1H-4-酮化合物可以存在互变异构体。这些互变异构体的存在对于本领域内技术人员是显而易见的，并且所有这些互变异构体也都在本发明的范围之内。

10 优选的本发明化合物的实例如下表所示。然而，本发明的范围不受下列化合物的限制。

表 1



化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
1	Me	H	4-Py
2	Et	H	4-Py
3	n-Pr	H	4-Py
4	i-Pr	H	4-Py
5	n-Bu	H	4-Py
6	i-Bu	H	4-Py
7	sec-Bu	H	4-Py
8	tert-Bu	H	4-Py
9	n-C ₅ H ₁₁	H	4-Py

表 1 (续)

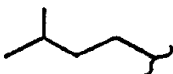
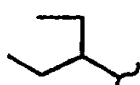
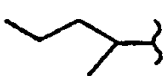
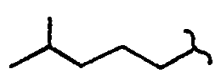
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
1 0		H	4-Py
1 1		H	4-Py
1 2		H	4-Py
1 3		H	4-Py
1 4	n-C ₆ H ₁₃	H	4-Py
1 5		H	4-Py
1 6	n-C ₇ H ₁₅	H	4-Py
1 7	n-C ₈ H ₁₇	H	4-Py
1 8	n-C ₉ H ₁₉	H	4-Py
1 9	n-C ₁₀ H ₂₁	H	4-Py
2 0	n-C ₁₁ H ₂₃	H	4-Py

表 1 (续)

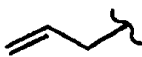
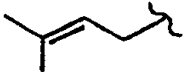
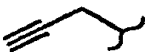
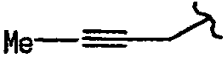
化合物 编号	R^1	R^2	R^3
2 1	$n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$	H	4-Py
2 2	$n\text{-C}_{13}\text{H}_{27}$	H	4-Py
2 3	$n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$	H	4-Py
2 4	$n\text{-C}_{15}\text{H}_{31}$	H	4-Py
2 5	$n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}$	H	4-Py
2 6	$n\text{-C}_{17}\text{H}_{35}$	H	4-Py
2 7	$n\text{-C}_{18}\text{H}_{37}$	H	4-Py
2 8		H	4-Py
2 9		H	4-Py
3 0		H	4-Py
3 1		H	4-Py

表 1 (续)

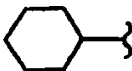
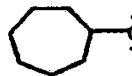
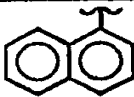
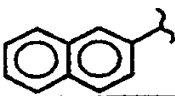
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
3 2		H	4-Py
3 3		H	4-Py
3 4		H	4-Py
3 5	Ph	H	4-Py
3 6		H	4-Py
3 7		H	4-Py
3 8	2- Me-Ph	H	4-Py
3 9	3- Me-Ph	H	4-Py
4 0	4- Me-Ph	H	4-Py
4 1	2- Et-Ph	H	4-Py
4 2	3- Et-Ph	H	4-Py

表 1 (续)

化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
4 3	4- Et -Ph	H	4-Py
4 4	2- F -Ph	H	4-Py
4 5	3- F -Ph	H	4-Py
4 6	4- F -Ph	H	4-Py
4 7	2- Cl -Ph	H	4-Py
4 8	3- Cl -Ph	H	4-Py
4 9	4- Cl -Ph	H	4-Py
5 0	2- Br -Ph	H	4-Py
5 1	3- Br -Ph	H	4-Py
5 2	4- Br -Ph	H	4-Py
5 3	2- MeO -Ph	H	4-Py

表 1 (续)

化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
5 4	3- MeO -Ph	H	4-Py
5 5	4- MeO -Ph	H	4-Py
5 6	2- EtO -Ph	H	4-Py
5 7	3- EtO -Ph	H	4-Py
5 8	4- EtO -Ph	H	4-Py
5 9	2- CN -Ph	H	4-Py
6 0	3- CN -Ph	H	4-Py
6 1	4- CN -Ph	H	4-Py
6 2	2- NO ₂ -Ph	H	4-Py
6 3	3- NO ₂ -Ph	H	4-Py
6 4	4- NO ₂ -Ph	H	4-Py

表 1 (续)

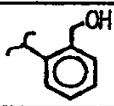
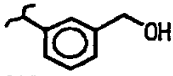
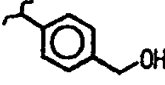
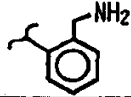
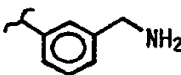
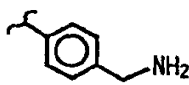
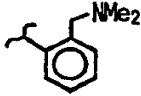
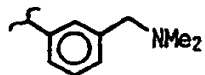
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
6 5	2- CF ₃ -Ph	H	4-Py
6 6	3- CF ₃ -Ph	H	4-Py
6 7	4- CF ₃ -Ph	H	4-Py
6 8		H	4-Py
6 9		H	4-Py
7 0		H	4-Py
7 1		H	4-Py
7 2		H	4-Py
7 3		H	4-Py
7 4		H	4-Py
7 5		H	4-Py

表 1 (续)

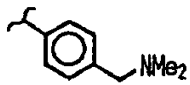
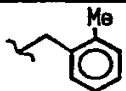
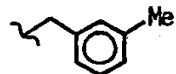
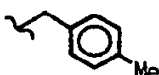
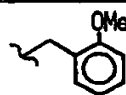
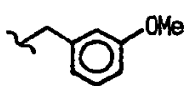
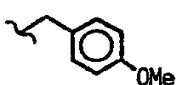
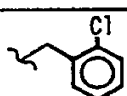
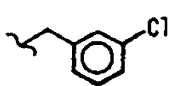
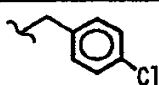
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
7 6		H	4-Py
7 7		H	4-Py
7 8		H	4-Py
7 9		H	4-Py
8 0		H	4-Py
8 1		H	4-Py
8 2		H	4-Py
8 3		H	4-Py
8 4		H	4-Py
8 5		H	4-Py
8 6		H	4-Py

表 1 (续)

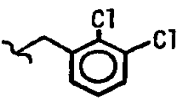
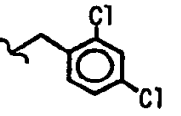
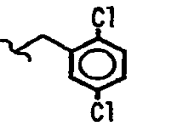
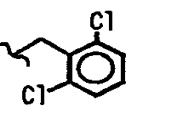
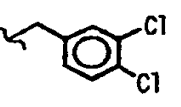
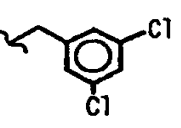
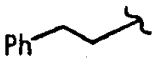
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
87		H	4-Py
88		H	4-Py
89		H	4-Py
90		H	4-Py
91		H	4-Py
92		H	4-Py
93		H	4-Py
94		H	4-Py
95		H	4-Py

表 1 (续)

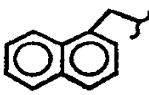
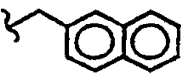
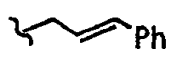
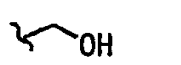
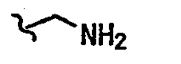
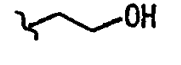
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
9 6		H	4-Py
9 7		H	4-Py
9 8		H	4-Py
9 9		H	4-Py
1 0 0		H	4-Py
1 0 1		H	4-Py
1 0 2		H	4-Py
1 0 3		H	4-Py
1 0 4		H	4-Py
1 0 5		H	4-Py
1 0 6		H	4-Py

表 1 (续)

化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
1 0 7	 NH ₂	H	4-Py
1 0 8	 NMe ₂	H	4-Py
1 0 9	 OH	H	4-Py
1 1 0	 NH ₂	H	4-Py
1 1 1	 NMe ₂	H	4-Py
1 1 2	MeO—}	H	4-Py
1 1 3	EtO—}	H	4-Py
1 1 4	n-PrO—}	H	4-Py
1 1 5	i-PrO—}	H	4-Py
1 1 6	n-BuO—}	H	4-Py
1 1 7	i-BuO—}	H	4-Py

表 1 (续)

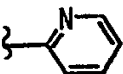
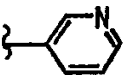
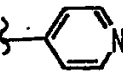
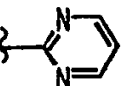
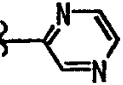
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
1 1 8	t-BuO—}	H	4-Py
1 1 9	n-C ₅ H ₁₁ O—}	H	4-Py
1 2 0	n-C ₆ H ₁₃ O—}	H	4-Py
1 2 1	{-O- 	H	4-Py
1 2 2	{-O- 	H	4-Py
1 2 3	{-OPh	H	4-Py
1 2 4	{- 	H	4-Py
1 2 5	{- 	H	4-Py
1 2 6	{- 	H	4-Py
1 2 7	{- 	H	4-Py
1 2 8	{- 	H	4-Py

表 1 (续)

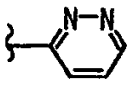
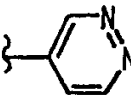
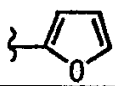
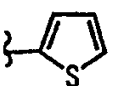
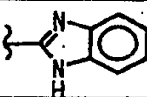
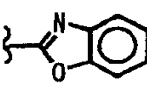
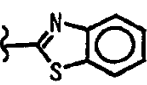
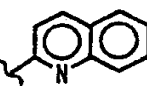
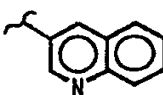
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
1 2 9		H	4-Py
1 3 0		H	4-Py
1 3 1		H	4-Py
1 3 2		H	4-Py
1 3 3		H	4-Py
1 3 4		H	4-Py
1 3 5		H	4-Py
1 3 6		H	4-Py
1 3 7		H	4-Py
1 3 8		H	4-Py
1 3 9		H	4-Py

表 1 (续)

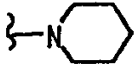
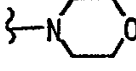
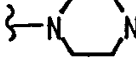
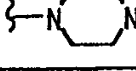
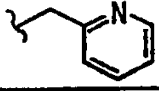
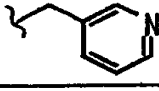
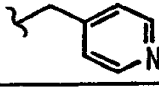
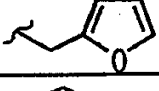
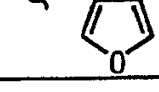
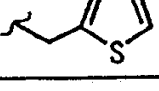
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
1 4 0		H	4-Py
1 4 1		H	4-Py
1 4 2		H	4-Py
1 4 3		H	4-Py
1 4 4		H	4-Py
1 4 5		H	4-Py
1 4 6		H	4-Py
1 4 7		H	4-Py
1 4 8		H	4-Py
1 4 9		H	4-Py
1 5 0		H	4-Py

表 1 (续)

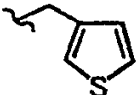
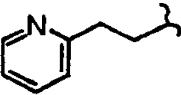
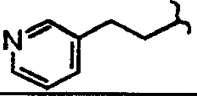
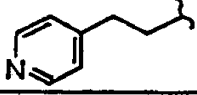
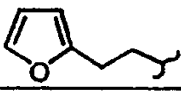
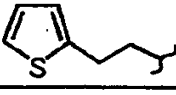
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
1 5 1		H	4-Py
1 5 2		H	4-Py
1 5 3		H	4-Py
1 5 4		H	4-Py
1 5 5		H	4-Py
1 5 6		H	4-Py
1 5 7	NH ₂	H	4-Py
1 5 8	NHMe	H	4-Py
1 5 9	NHEt	H	4-Py
1 6 0	NHn-Pr	H	4-Py
1 6 1	NHi-Pr	H	4-Py

表 1 (续)

化合物 编号	R^1	R^2	R^3
1 6 2	NHn-Bu	H	4-Py
1 6 3	NHi-Bu	H	4-Py
1 6 4	NHt-Bu	H	4-Py
1 6 5	NHn-C ₅ H ₁₁	H	4-Py
1 6 6	NHn-C ₆ H ₁₃	H	4-Py
1 6 7	NH- 	H	4-Py
1 6 8	NHPh	H	4-Py
1 6 9	NMe ₂	H	4-Py
1 7 0	NEt ₂	H	4-Py
1 7 1	Nn-Pr ₂	H	4-Py
1 7 2	NHNH ₂	H	4-Py

表 1 (续)

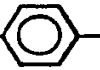
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
1 7 3	NHNHMe	H	4-Py
1 7 4	NHNMe ₂	H	4-Py
1 7 5	NMeNH ₂	H	4-Py
1 7 6	NMeMe ₂	H	4-Py
1 7 7	NHCOCH ₃	H	4-Py
1 7 8	NHCOCH ₂ CH ₃	H	4-Py
1 7 9	NHCOPh	H	4-Py
1 8 0	NHSO ₂ Me	H	4-Py
1 8 1	NHSO ₂ Ph	H	4-Py
1 8 2	NHSO ₂ -  -Me	H	4-Py
1 8 3	Ph	Me	4-Py

表 1 (续)

化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
184	Ph 	Me	4-Py
185	Ph	Et	4-Py
186	Ph 	Et	4-Py
187	Ph	n-Pr	4-Py
188	Ph 	n-Pr	4-Py
189	Ph	i-Pr	4-Py
190	Ph 	i-Pr	4-Py
191	Ph	n-Bu	4-Py
192	Ph 	n-Bu	4-Py
193	Ph	i-Bu	4-Py
194	Ph 	i-Bu	4-Py

表 1 (续)

化合物 编号	R^1	R^2	R^3
195	Ph	t-Bu	4-Py
196	Ph 	t-Bu	4-Py
197	Ph	n-C ₅ H ₁₁	4-Py
198	Ph 	n-C ₅ H ₁₁	4-Py
199	Ph	n-C ₆ H ₁₃	4-Py
200	Ph 	n-C ₆ H ₁₃	4-Py
201	Ph		4-Py
202	Ph 		4-Py
203	Ph		4-Py
204	Ph 		4-Py
205	Ph		4-Py

表 1 (续)

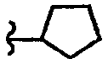
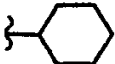
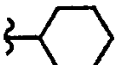
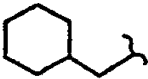
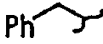
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
2 0 6	Ph- 	 -	4-Py
2 0 7	Ph	 -	4-Py
2 0 8	Ph- 	 -	4-Py
2 0 9	 -	Ph- 	4-Py
2 1 0		Ph- 	4-Py
2 1 1	Me	Ph- 	4-Py
2 1 2	Ph	Ph- 	4-Py
2 1 3	Ph- 	Ph- 	4-Py
2 1 4	Ph	Ph- 	4-Py
2 1 5	Ph- 	Ph- 	4-Py
2 1 6	Ph	Ph- 	4-Py

表 1 (续)

化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
2 1 7	Ph- 	Ph- 	4-Py
2 1 8	Ph	OH	4-Py
2 1 9	Ph- 	OH	4-Py
2 2 0	Ph	OMe	4-Py
2 2 1	Ph- 	OMe	4-Py
2 2 2	Ph	OEt	4-Py
2 2 3	Ph- 	OEt	4-Py
2 2 4	Ph	OPh	4-Py
2 2 5	Ph- 	OPh	4-Py
2 2 6	Ph	SMe	4-Py
2 2 7	Ph- 	SMe	4-Py

表 1 (续)

化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
2 2 8	Ph	F	4-Py
2 2 9	Ph 	F	4-Py
2 3 0	Ph	Cl	4-Py
2 3 1	Ph 	Cl	4-Py
2 3 2	NH ₂	Cl	4-Py
2 3 3	Ph	Br	4-Py
2 3 4	Ph 	Br	4-Py
2 3 5	Ph	NO ₂	4-Py
2 3 6	Ph 	NO ₂	4-Py
2 3 7	Ph	CN	4-Py
2 3 8	Ph 	CN	4-Py

表 1 (续)

化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
2 3 9	Ph	NH ₂	4-Py
2 4 0	Ph- 	NH ₂	4-Py
2 4 1	Ph	NMe ₂	4-Py
2 4 2	Ph- 	NMe ₂	4-Py
2 4 3	Ph	-COOH	4-Py
2 4 4	Ph- 	-COOH	4-Py
2 4 5	Ph	-COOMe	4-Py
2 4 6	Ph- 	-COOMe	4-Py
2 4 7	Ph	-COOEt	4-Py
2 4 8	Ph- 	-COOEt	4-Py
2 4 9	Ph	CONH ₂	4-Py

表 1 (续)

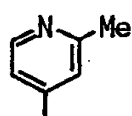
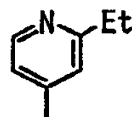
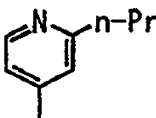
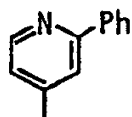
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
2 5 0	Ph- 	CONH ₂	4-Py
2 5 1	Ph	CONMe ₂	4-Py
2 5 2	Ph- 	CONMe ₂	4-Py
2 5 3	Ph	H	
2 5 4	Ph- 	H	
2 5 5	Ph	H	
2 5 6	Ph- 	H	
2 5 7	Ph	H	
2 5 8	Ph- 	H	
2 5 9	Ph	H	
2 6 0	Ph- 	H	

表 1 (续)

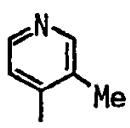
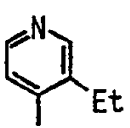
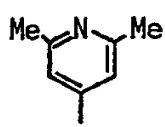
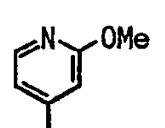
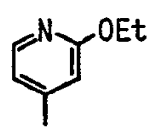
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
2 6 1	Ph	H	
2 6 2	Ph- 	H	
2 6 3	Ph	H	
2 6 4	Ph- 	H	
2 6 5	Ph	H	
2 6 6	Ph- 	H	
2 6 7	Ph	H	
2 6 8	Ph- 	H	
2 6 9	4-Py	H	
2 7 0	Ph	H	
2 7 1	Ph- 	H	

表 1 (续)

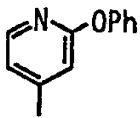
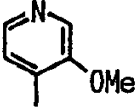
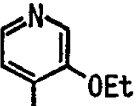
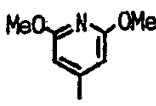
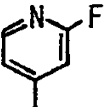
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
272	Ph	H	
273		H	
274	Ph	H	
275		H	
276	Ph	H	
277		H	
278	Ph	H	
279		H	
280	Ph	H	
281		H	

表 1 (续)

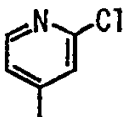
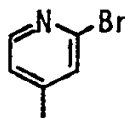
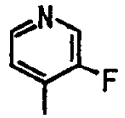
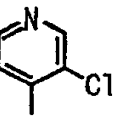
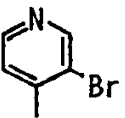
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
2 8 2	Ph	H	
2 8 3	Ph- 	H	
2 8 4	4-Py	H	
2 8 5	Ph	H	
2 8 6	Ph- 	H	
2 8 7	Ph	H	
2 8 8	Ph- 	H	
2 8 9	Ph	H	
2 9 0	Ph- 	H	
2 9 1	Ph	H	
2 9 2	Ph- 	H	

表 1 (续)

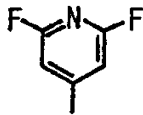
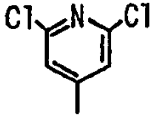
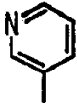
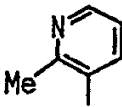
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
293	Ph	H	
294	Ph- 	H	
295	Ph	H	
296	Ph- 	H	
297	Me	H	
298	Ph	H	
299	Ph- 	H	
300	4-Py	H	
301	NMe ₂	H	
302	Ph	H	
303	Ph- 	H	

表 1 (续)

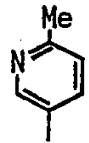
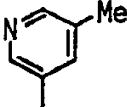
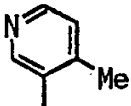
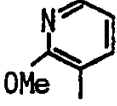
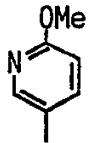
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
304	Ph	H	
305	Ph- 	H	
306	Ph	H	
307	Ph- 	H	
308	Ph	H	
309	Ph- 	H	
310	Ph	H	
311	Ph- 	H	
312	Ph	H	
313	Ph- 	H	

表 1 (续)

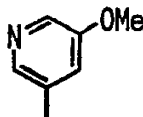
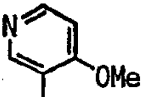
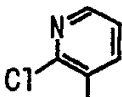
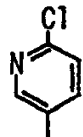
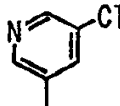
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
3 1 4	Ph	H	
3 1 5	Ph- 	H	
3 1 6	Ph	H	
3 1 7	Ph- 	H	
3 1 8	Ph	H	
3 1 9	Ph- 	H	
3 2 0	Ph	H	
3 2 1	Ph- 	H	
3 2 2	Ph	H	
3 2 3	Ph- 	H	

表 1 (续)

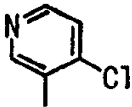
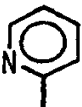
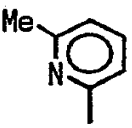
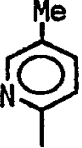
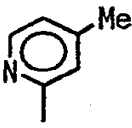
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
3 2 4	Ph	H	
3 2 5	Ph- 	H	
3 2 6	Ph	H	
3 2 7	Ph- 	H	
3 2 8	Ph	H	
3 2 9	Ph- 	H	
3 3 0	Ph	H	
3 3 1	Ph- 	H	
3 3 2	Ph	H	
3 3 3	Ph- 	H	

表 1 (续)

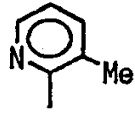
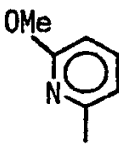
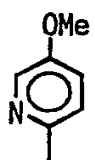
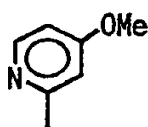
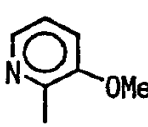
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
3 3 4	Ph	H	
3 3 5		H	
3 3 6	Ph	H	
3 3 7		H	
3 3 8	Ph	H	
3 3 9		H	
3 4 0	Ph	H	
3 4 1		H	
3 4 2	Ph	H	
3 4 3		H	

表 1 (续)

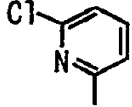
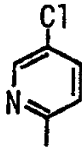
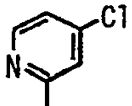
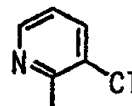
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
3 4 4	Ph	H	
3 4 5	Ph- 	H	
3 4 6	Ph	H	
3 4 7	Ph- 	H	
3 4 8	Ph	H	
3 4 9	Ph- 	H	
3 5 0	Ph	H	
3 5 1	Ph- 	H	
3 5 2	2-n-Pr-Ph	H	4-Py
3 5 3	2-i-Pr-Ph	H	4-Py

表 1 (续)

化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
3 5 4	2- n-Bu-Ph	H	4-Py
3 5 5	2- i-Bu-Ph	H	4-Py
3 5 6	2- sec-Bu-Ph	H	4-Py
3 5 7	2- tert-Bu-Ph	H	4-Py
3 5 8	2- n-C ₅ H ₁₁ -Ph	H	4-Py
3 5 9	2- n-C ₆ H ₁₃ -Ph	H	4-Py
3 6 0	2- Ph-Ph	H	4-Py
3 6 1	3- n-Pr-Ph	H	4-Py
3 6 2	3- i-Pr-Ph	H	4-Py
3 6 3	3- n-Bu-Ph	H	4-Py
3 6 4	3- i-Bu-Ph	H	4-Py

表 1 (续)

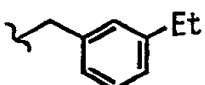
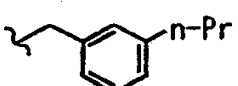
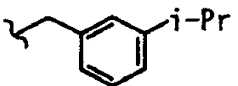
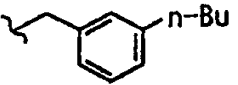
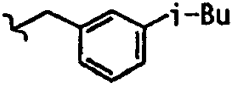
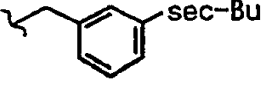
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
3 6 5	3- sec-Bu-Ph	H	4-Py
3 6 6	3- tert-Bu-Ph	H	4-Py
3 6 7	3- n-C ₅ H ₁₁ -Ph	H	4-Py
3 6 8	3- n-C ₆ H ₁₃ -Ph	H	4-Py
3 6 9	3- Ph-Ph	H	4-Py
3 7 0	 Et	H	4-Py
3 7 1	 n-Pr	H	4-Py
3 7 2	 i-Pr	H	4-Py
3 7 3	 n-Bu	H	4-Py
3 7 4	 i-Bu	H	4-Py
3 7 5	 sec-Bu	H	4-Py

表 1 (续)

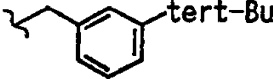
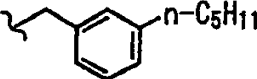
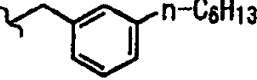
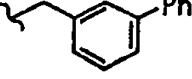
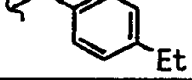
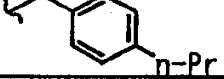
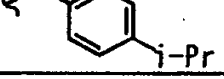
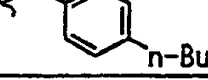
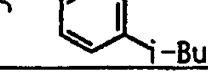
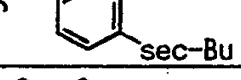
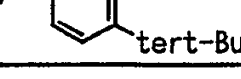
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
3 7 6	 tert-Bu	H	4-Py
3 7 7	 n-C ₅ H ₁₁	H	4-Py
3 7 8	 n-C ₆ H ₁₃	H	4-Py
3 7 9	 Ph	H	4-Py
3 8 0	 Et	H	4-Py
3 8 1	 n-Pr	H	4-Py
3 8 2	 i-Pr	H	4-Py
3 8 3	 n-Bu	H	4-Py
3 8 4	 i-Bu	H	4-Py
3 8 5	 sec-Bu	H	4-Py
3 8 6	 tert-Bu	H	4-Py

表 1 (续)

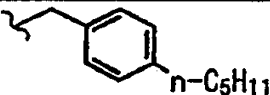
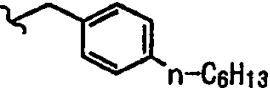
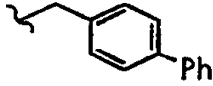
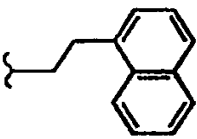
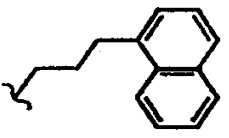
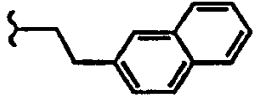
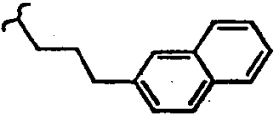
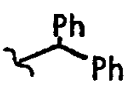
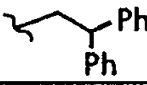
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
387		H	4-Py
388		H	4-Py
389		H	4-Py
390		H	4-Py
391		H	4-Py
392		H	4-Py
393		H	4-Py
394		H	4-Py
395		H	4-Py

表 1 (续)

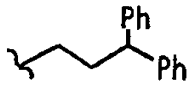
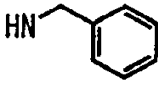
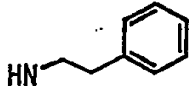
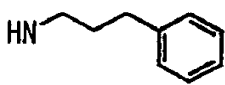
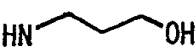
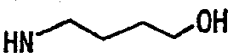
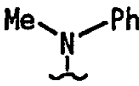
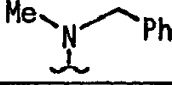
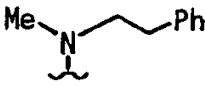
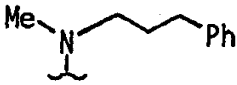
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
396		H	4-Py
397		H	4-Py
398		H	4-Py
399		H	4-Py
400		H	4-Py
401		H	4-Py
402		H	4-Py
403		H	4-Py
404		H	4-Py
405		H	4-Py
406		H	4-Py

表 1 (续)

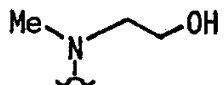
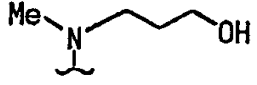
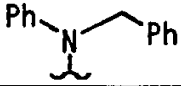
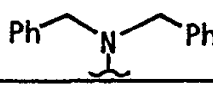
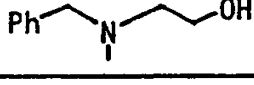
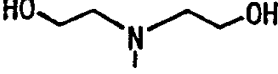
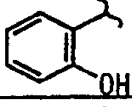
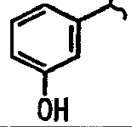
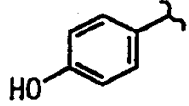
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
4 0 7		H	4-Py
4 0 8		H	4-Py
4 0 9		H	4-Py
4 1 0		H	4-Py
4 1 1		H	4-Py
4 1 2		H	4-Py
4 1 3		H	4-Py
4 1 4		H	4-Py
4 1 5		H	4-Py
4 1 6		H	4-Py

表 1 (续)

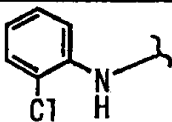
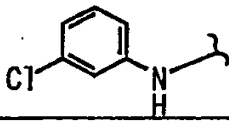
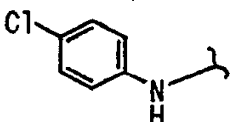
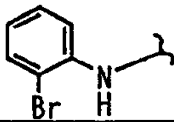
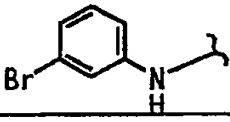
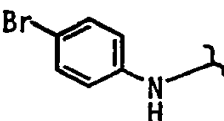
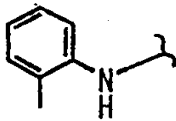
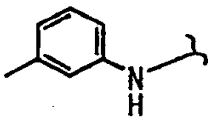
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
4 1 7		H	4-Py
4 1 8		H	4-Py
4 1 9		H	4-Py
4 2 0		H	4-Py
4 2 1		H	4-Py
4 2 2		H	4-Py
4 2 3		H	4-Py
4 2 4		H	4-Py

表 1 (续)

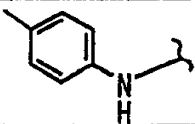
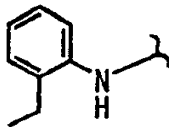
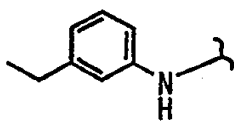
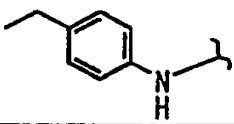
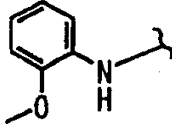
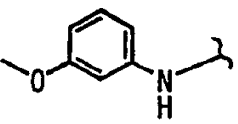
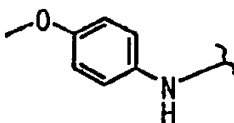
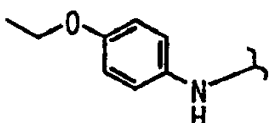
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
4 2 5		H	4-Py
4 2 6		H	4-Py
4 2 7		H	4-Py
4 2 8		H	4-Py
4 2 9		H	4-Py
4 3 0		H	4-Py
4 3 1		H	4-Py
4 3 2		H	4-Py

表 1 (续)

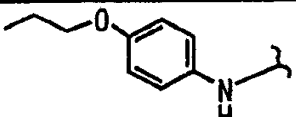
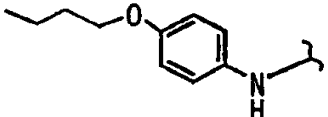
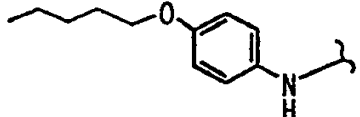
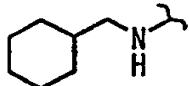
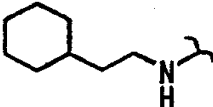
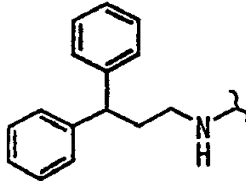
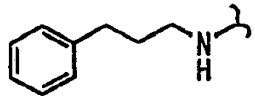
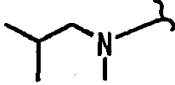
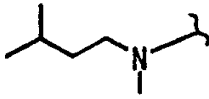
化合物 编号	R ¹	R ²	R ³
4 3 3		H	4-Py
4 3 4		H	4-Py
4 3 5		H	4-Py
4 3 6		H	4-Py
4 3 7		H	4-Py
4 3 8		H	4-Py
4 3 9		H	4-Py

表 1 (续)

化合物编号	R ¹	R ²	R ³
4 4 0		H	4-Py
4 4 1		H	4-Py

特别优选的式(I)代表的本发明化合物包括:

(1) 化合物, 其中 R^2 是氢原子、可被取代的 C_1-C_8 烷基、可被取代的 C_3-C_8 烯基、可被取代的 C_3-C_8 环烷基、卤原子、硝基、氰基、氨基其可以被取代、羧基、可被取代的 C_1-C_8 烷氧羰基、
5 可被取代的 C_3-C_8 环烷氧基羰基、氨基甲酰基、可被取代的 C_1-C_8 烷基氨基羰基或可被取代的 C_1-C_8 二烷基氨基羰基;

(2) 化合物, 其中 R^1 是可被取代的 C_1-C_{18} 烷基, 可被取代的 C_3-C_{18} 烯基, 可被取代的 C_3-C_{18} 炔基, 可被取代的 C_3-C_8 环烷基, 可被取代的 C_6-C_{14} 芳基, 可被烷基取代的杂环基, 或 $-N(R^4)-$
10 $W-R^5$ -代表的基团, 其中 R^4 和 R^5 独立代表氢原子、可被取代的 C_1-C_{18} 烷基、可被取代的 C_3-C_{18} 烯基、可被取代的 C_3-C_{18} 炔基、可被取代的 C_3-C_8 环烷基, 或可被取代的 C_6-C_{14} 芳基, 且符号“W”代表单键、羰基、磺酰基或氮原子, 其可以被取代的 C_1-C_{18} 烷基取代;

15 (3) 化合物, 其中 R^2 是氢原子、 C_1-C_{18} 烷基或卤原子;

(4) 化合物, 其中 R^1 是可被取代的 C_1-C_{18} 烷基, 可被取代的 C_3-C_8 环烷基, 可被取代的 C_6-C_{14} 芳基, 杂环基, 其可以被未被取代的烷基取代, 或 $-N(R^4)-W-R^5$ -代表的基团, 其中 R^4 和 R^5 独立地代表氢原子、可被取代的 C_1-C_{18} 烷基、或可被取代的 C_6-
20 C_{14} 芳基, 且符号“W”代表单键。

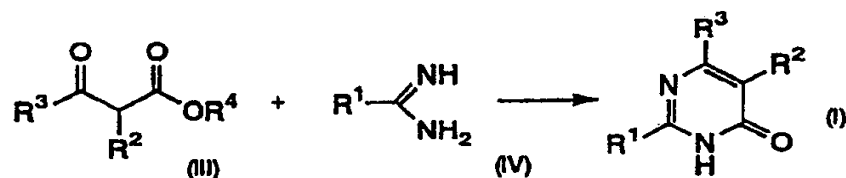
(5) 化合物, 其中 R^2 是氢原子;

(6) 化合物, 其中 R^3 代表可被取代的 3-吡啶基或可被取代的 4-吡啶基; 和

(7) 化合物, 其中 R^3 代表 4-吡啶基, 其可以被取代。

25 上述式(I)代表的嘧啶酮化合物可以按照, 例如, 下列描述的方法制备。

<制备方法 1>



(上面流程中， R^4 代表可被取代的烷基而 R^1 - R^3 的定义与前文描述的那些相同。)

5 在碱如叔丁氧基锂、叔丁氧基钠、叔丁氧基钾、甲醇锂、甲醇钠、甲醇钾、乙醇锂、乙醇钠、乙醇钾、1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯、三乙胺、二异丙基乙胺、二甲基苄胺、二甲基苯胺、二乙基苯胺等存在下，使上述式(III)代表的 3-酮基酯与式(IV)代表的化合物或其盐反应获得上述式(I)代表的化合物。式(III)和式(IV)化合物可以从商业途径获得或按照本领域内技术人员已知的方法合成。采用本领域内熟知的方法可以将式(I)化合物衍生为其它

10 的式(I)化合物。

溶剂实例包括，例如，醇溶剂如甲醇、乙醇、1-丙醇、异丙醇、叔丁醇；醚溶剂如乙醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、异丙基醚；烃溶剂如苯、甲苯、二甲苯；卤代溶剂如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷；非质子极性溶剂如甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、环丁砜、六甲基磷酸三胺等。一般地，可以采用单一溶剂或两种或两种以上的溶剂混合物以适合所采用的碱，而且该反应在从 0°C 到 250°C 范围内的合适温度下，在氮气或氩气或通常空气中进行 1 分钟至 14

15 天。在上述反应中，有的时候需要对功能团的进行保护和去保护。可以根据功能团的类型选择合适的保护基团，并且可以将文献中所述方法应用于实际步骤中。

20

本发明化合物具有抑制 TPK1 的活性，而且它们在阿尔茨海

默氏病及类似疾病中抑制 TPK1 的活性，因此抑制 A β 的神经毒性和 PHF 的形成以及阻断神经细胞死亡。相应地，本发明化合物被用作药物的活性成分使之能够积极预防和 / 或治疗阿尔茨海默氏病。此外，本发明化合物还可以用作药物的活性成分以预防
5 和 / 或治疗缺血性脑血管意外、Down 综合征、脑淀粉样血管病引起的脑出血、进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全脑炎、脑炎后震颤性麻痹、拳击性脑炎、Guam 震颤性麻痹-痴呆综合征、Lewy body 病、皮克氏病、皮层退化和额颞缝性痴呆等等。

至于本发明药物的活性成份，其可以采用的物质选自一组
10 包括式(I)代表的化合物及其生理学上可接受的盐，以及它们的溶剂化物和它们的水合物。该物质本身可以作为本发明的药物给予，然而通常希望以药用组合物形式的药物给予，其包括作为活性成份的上述物质以及一种或一种以上的药用添加剂。至于本发明药物的活性成份，可以将两种或两种以上的上述物质联合使用。
15 上述药用组合物中可以补充用于治疗阿尔茨海默氏病等的其它药用活性成份。药用组合物的类型没有特别限制，并且可以提供任何适合口服或胃肠外给药的该组合物制剂。例如，该药用组合物可以配制为，例如，适合口服的药用组合物剂型如颗粒剂、精细颗粒、粉剂、硬胶囊、软胶囊、糖浆剂、乳剂、混悬液、溶
20 液等等，或以适合胃肠外给药的药用组合物剂型如适合静脉内、肌肉内或皮下给药的注射剂，滴注制剂、透皮制剂、透粘膜制剂、滴鼻剂、吸入剂、栓剂等等。注射剂或滴注制剂可以制备成粉末状的制剂如冷冻干燥剂型，并可以在使用前溶解在合适的含水介质如生理盐水中。延缓释放制剂如用聚合物包衣的那些可以大
25 脑内直接给药的制剂。

用于制备药用组合物的药用添加剂种类、相对于活性成分的药用添加剂的含有率，以及药用组合物的制备方法可以由本领域内技术人员适当地选择。无机或有机物质，或固体或液体物质

可以用作药用添加剂。通常，以活性成分重量计，掺入的药用添加剂的重量比范围是 1%至 90%。

用于固体药用组合物制剂的赋形剂的实例包括，例如，乳糖、蔗糖、淀粉、滑石粉、纤维素、糊精、高岭土、碳酸钙等。

5 对于口服液体组合物制剂，可以采用常规惰性稀释剂如水或植物油。除稀释剂外，液体组合物还可以含有辅料如润湿剂、助悬剂、甜味剂、芳香剂、着色剂和防腐剂。该液体组合物可以填充到由可吸收材料如明胶制成的胶囊。用作胃肠外给药的组合物制剂，例如，注射剂、栓剂的溶剂或混悬液的介质的实例包括水、丙二
10 醇、聚乙二醇、苯甲醇、油酸乙酯、卵磷脂等等。用作栓剂基质材料的实例包括，例如，可可油、乳化可可油、月桂脂、witepsol。

本发明药物的给药剂量和次数没有特别限制，并且它们可以根据情况如预防和/或治疗的目的、疾病类型、患者的体重或年龄、疾病严重程度等而适当地选择。通常，成人口服每日剂量
15 可以是 0.01 至 1000mg(活性成分的重量)，并且可以每天给药一次或每天以分剂量给药数次，或数天给药一次。当采用药物的注射剂时，对成人给药可优选按每天 0.001 至 100mg(活性成分的重量)的剂量连续或间断地进行给药。

20 实施例

本发明将通过参考实施例作更详细的说明。然而，本发明的范围不受下列实施例的限制。实施例中的化合物编号与上述表格相对应。

25 实施例 1: 2-(3-吡啶基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 125)的制备

将 3-(4-吡啶基)-3-氧代丙酸乙酯(0.60g)、3-脒基吡啶盐酸盐(0.54g)和碳酸钾(1.15g)加入到 5ml 乙醇中，并将混合物在 75°C 下加热回流 20 小时。向反应混合物中加入乙酸，并蒸馏除去溶

剂。向该残留物中加入水再加入乙酸，并过滤分离所得固体，以水和乙酸乙酯洗涤，并干燥获得 0.39g 所希望的化合物。

产率：50%。

熔点：>300°C。

- 5 NMR(DMSO-d₆, δ): 7.21(1H, s), 7.59-7.63(1H, m), 8.16(2H, dd, J=1.5, 4.7Hz), 8.59-8.62(1H, m), 8.74-8.79(3H, m), 9.41(1H, d, J=1.8Hz).

以类似实施例 1 的方法制备实施例 2 至 63 的化合物。这些化合物的物理性质如下所示。

10

实施例 2: 2-甲基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 1)的制备

熔点: >300°C。

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.38(3H, s), 6.94(1H, s), 7.98(2H, dd, J=1.9, 4.5Hz), 8.69(2H, dd, J=1.9, 4.6Hz).

15

实施例 3: 2-乙基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 2)的制备

熔点: 265-269°C。

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.26(3H, t, J=7.5Hz), 2.65(2H, t, J=7.5Hz), 6.93(1H, s), 7.99(2H, dd, J=1.8, 4.6Hz), 8.69(2H, dd, J=1.4, 4.6Hz).

20

实施例 4: 2-丙基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 3)的制备

熔点: >300°C。

NMR(DMSO-d₆, δ): 0.95(3H, t, J=7.5Hz), 1.70-1.83(2H, m), 2.61(2H, t, J=7.8Hz), 6.95(1H, s), 7.99(2H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.70(2H, dd, J=1.8, 4.8Hz), 12.64(1H, bs).

25

实施例 5: 2-异丙基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 4)的制备

熔点: 250-252°C。

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.27(6H, d, J=7.2Hz), 2.86-2.95(1H, m), 6.91(1H, s), 8.00(2H, dd, J=1.5, 4.2Hz), 8.70(2H, dd, J=1.5, 4.5Hz).

30

实施例 6: 2-丁基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 5)的制备

熔点: 282-285°C.

5 NMR(DMSO-d₆, δ): 0.92(3H, t, J=7.5Hz), 1.32-1.40(2H, m), 1.67-1.75(2H, m), 2.63(2H, t, J=7.5Hz), 6.94(1H, s), 7.98(2H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.70(2H, dd, J=1.5, 4.2Hz), 12.59(1H, bs).

实施例 7: 2-异丁基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 6)的制备

熔点: 280-283°C.

10 NMR(DMSO-d₆, δ): 0.95(6H, d, J=6.6Hz), 2.16-2.25(1H, m), 2.51(2H, d, J=7.2Hz), 6.93(1H, s), 7.98(2H, dd, J=1.8, 4.5Hz), 8.70(2H, dd, J=1.8, 4.5Hz), 12.59(1H, bs).

实施例 8: 2-戊基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 9)的制备

熔点: 238-240°C.

15 NMR(DMSO-d₆, δ): 0.88(3H, t, J=6.6Hz), 1.24-1.38(4H, m), 1.78-1.90(2H, m), 2.62(2H, t, J=7.5Hz), 6.93(1H, s), 7.98(2H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.70(2H, dd, J=1.5, 4.5Hz).

实施例 9: 2-己基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 14)的制备

20 熔点: 226-229°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 0.86(3H, t, J=6.9Hz), 1.21-1.38(6H, m), 1.68-1.78(2H, m), 2.62(2H, t, J=7.5Hz), 6.93(1H, s), 7.98(2H, dd, J=1.8, 4.5Hz), 8.70(2H, dd, J=1.5, 4.5Hz), 12.60(1H, bs).

25 实施例 10: 2-庚基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 16)的制备

熔点: 219-220°C.

30 NMR(DMSO-d₆, δ): 0.85(3H, t, J=6.8Hz), 1.19-1.37(8H, m), 1.69-1.78(2H, m), 2.62(2H, t, J=7.3Hz), 6.92(1H, s), 7.98(2H, dd, J=1.4, 4.6Hz), 8.69(2H, dd, J=1.9, 4.6Hz).

实施例 11: 2-辛基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 17)的制备

熔点: 197-200°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 0.84(3H, t, J=6.9Hz), 1.10-1.37(10H, m), 1.67-1.78(2H, m), 2.61(2H, t, J=7.5Hz), 6.89(1H, s), 7.98(2H, dd, J=1.8, 4.5Hz), 8.68(2H, dd, J=1.5, 4.5Hz).

实施例 12: 2-苯基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 35)的制备

熔点: >300°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 7.14(1H, s), 7.55-7.78(3H, m), 8.14(2H, dd, J=1.4, 4.6Hz), 8.26-8.29(2H, m), 8.75(2H, dd, J=1.7, 4.6Hz).

实施例 13: 2-(1-萘基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 36)的制备

熔点: >300°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 7.20(1H, s), 7.60-7.69(3H, m), 7.80-7.86(1H, m), 8.00-8.08(3H, m), 8.10-8.18(1H, m), 8.19-8.27(1H, m), 8.71(H, dd, J=1.6, 4.4Hz).

实施例 14: 6-(4-吡啶基)-2-(2-甲基苯基)嘧啶-4-酮(化合物 39)的制备

熔点: >300°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.44(3H, s), 7.12(1H, s), 7.29-7.38(2H, m), 7.40-7.48(1H, m), 7.50-7.58(1H, m), 8.03(2H, d, J=6.3Hz), 8.71(2H, d, J=6.0Hz), 12.90(1H, s).

实施例 15: 6-(4-吡啶基)-2-(3-甲基苯基)嘧啶-4-酮(化合物 39)的制备

熔点: >300°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.42(3H, s), 7.11(1H, s), 7.44-7.49(2H, m), 8.01-8.09(2H, m), 8.12(2H, dd, J=1.5, 4.5Hz), 8.75(2H, dd, J=1.5, 4.5Hz).

实施例 16: 6-(4-吡啶基)-2-(4-甲基苯基)嘧啶-4-酮(化合物 40)的制备

熔点: $>300^{\circ}\text{C}$.

5 NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.41(3H, s), 7.08(1H, s), 7.38(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.12(2H, dd, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$), 8.18(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.74(2H, d, $J=1.5, 4.8\text{Hz}$).

实施例 17: 2-(4-氟苯基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 46)的制备

10 熔点: $>300^{\circ}\text{C}$.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 7.06(1H, s), 7.35-7.41(2H, m), 8.11(2H, dd, $J=1.7, 4.5\text{Hz}$), 8.36-8.39(2H, m), 8.73(2H, dd, $J=1.6, 4.6\text{Hz}$).

实施例 18: 2-(4-氯苯基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 49)的制备

15 熔点: $>300^{\circ}\text{C}$.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 7.15(1H, s), 7.63(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.13(2H, dd, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$), 8.31(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.75(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$).

20 实施例 19: 2-(3-溴苯基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 51)的制备

熔点: $285-287^{\circ}\text{C}$.

25 NMR(DMSO- d_6 , δ): 7.19(1H, s), 7.52-7.57(1H, m), 7.81-7.84(1H, m), 8.14(2H, dd, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$), 8.28-8.32(1H, m), 8.42-8.48(1H, m), 8.75(2H, dd, $J=1.5, 4.8\text{Hz}$).

实施例 20: 2-(3-甲氧基苯基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 54)的制备

熔点: $262-264^{\circ}\text{C}$.

30 NMR(DMSO- d_6 , δ): 3.87(3H, s), 7.11(1H, s), 7.16-7.20(1H, m), 7.45

-7.51(1H, m), 7.82(1H, s), 7.87-7.90(1H, m), 8.12(2H, dd, J=1.5, 4.5Hz), 8.74(2H, dd, J=1.5, 4.5Hz).

实施例 21: 2-(3-乙氧基苯基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 57)
的制备

熔点: 250-253°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.38(3H, t, J=6.9Hz), 4.15(2H, q, J=6.9Hz), 7.13
(1H, s), 7.15-7.19(1H, m), 7.44-7.50(1H, m), 7.80(1H, s), 7.84-
7.88(1H, m), 8.13(2H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.75(2H, dd, J=1.5, 4.8Hz),
12.92(1H, bs).

实施例 22: 2-(3-氟基苯基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 60)的
制备

熔点: >300°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 7.22(1H, s), 7.76-7.81(1H, m), 8.07-8.10(1H, m),
8.18(2H, dd, J=1.2, 4.5Hz), 8.57-8.62(1H, m), 8.71-8.77(3H, m).

实施例 23: 2-(4-氟基苯基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 61)的
制备

熔点: >300°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 7.25(1H, s), 8.06(2H, d, J=8.4Hz), 8.16(2H, dd,
J=1.5, 4.5Hz), 8.47(2H, d, J=8.4Hz), 8.76(2H, d, J=1.5, 4.8Hz).

实施例 24: 2-(4-硝基苯基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 64)的
制备

熔点: >300°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 7.30(1H, s), 8.17(2H, dd, J=1.1, 4.7Hz), 8.40
(2H, d, J=8.8Hz), 8.56(2H, d, J=8.8Hz), 8.76(2H, d, J=5.9Hz).

实施例 25: 6-(4-吡啶基)-2-(3-三氟苯基)嘧啶-4-酮(化合物 66)的制备

NMR(DMSO- d_6 , δ): 7.18(1H, s), 7.78-7.84(1H, m), 7.95-8.00(1H, m), 8.13(2H, dd, $J=1.6, 4.5\text{Hz}$), 8.60-8.63(2H, m), 8.76(2H, dd, $J=1.6, 4.5\text{Hz}$).

实施例 26: 6-(4-吡啶基)-2-(4-三氟苯基)-嘧啶-4-酮(化合物 67)的制备

熔点: $>300^\circ\text{C}$.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 7.26(1H, s), 7.95(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.15(2H, dd, $J=1.2, 4.8\text{Hz}$), 8.50(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.77(2H, dd, $J=0.9, 4.8\text{Hz}$), 13.09(1H, bs).

实施例 27: 2-(3-(二甲基氨基甲基)苯基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮 二盐酸盐(化合物 75)的制备

熔点: $185-190^\circ\text{C}$.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.75(6H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 4.40(2H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.36(1H, s), 7.68(1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.85(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.33(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.51(1H, s), 8.59(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.94(2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 10.98(1H, bs).

实施例 28: 2-苄基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 77)的制备

熔点: $290-294^\circ\text{C}$.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 3.96(2H, s), 6.97(1H, s), 7.26-7.42(5H, m), 7.96(2H, dd, $J=1.5, 4.8\text{Hz}$), 8.69(2H, dd, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$), 12.87(1H, bs).

实施例 29: 2-(2-甲基苄基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 78)的制备

熔点: $260-263^\circ\text{C}$.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.39(3H, s), 3.99(2H, s), 6.98(1H, s), 7.10-

7.20(3H, m), 7.21-7.29(1H, m), 7.89(2H, dd, J=1.5, 4.5Hz), 8.67(2H, dd, J=1.5, 4.5Hz), 12.83(1H, bs).

实施例 30: 2-(3-甲基苄基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 79)的制备

熔点: 245-247°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.29(3H, s), 3.92(2H, s), 6.97(1H, s), 7.05-7.09 (1H, m), 7.17-7.26(3H, m), 7.96(2H, dd, J=1.8, 4.5Hz), 8.69(2H, dd, J=1.5, 4.5Hz), 12.85(1H, bs).

实施例 31: 2-(4-甲基苄基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 80)的制备

熔点: 267-270°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.26(3H, s), 3.91(2H, s), 6.96(1H, s), 7.14(2H, d, J=7.9Hz), 7.29(2H, d, J=8.1Hz), 7.96(2H, dd, J=1.5, 4.6Hz), 8.69(2H, dd, J=1.8, 4.6Hz).

实施例 32: 2-(4-甲氧基苄基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 83)的制备

熔点: 255-257°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 3.72(3H, s), 3.88(2H, s), 6.90(2H, d, J=11.7Hz), 6.95(1H, s), 7.32(2H, d, J=11.7Hz), 7.96(2H, dd, J=1.5, 4.5Hz), 8.69(2H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 12.83(1H, bs).

实施例 33: 2-(4-氯苄基)-6-(4-吡啶基)-嘧啶-4-酮(化合物 86)的制备

熔点: 277-280°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 3.97(2H, s), 6.96(1H, s), 7.37-7.41(1H, m), 7.94 (2H, dd, J=1.6, 4.4Hz), 8.68(2H, dd, J=1.6, 4.5Hz).

实施例 34: 2-(2,4-二氯苄基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 88)的制备

熔点: $>300^{\circ}\text{C}$.

5 NMR(DMSO- d_6 , δ): 4.14(2H, s), 7.00(1H, s), 7.44-7.52(2H, m), 7.66(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 7.80(2H, dd, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$), 8.65(2H, dd, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$), 12.91(1H, bs).

实施例 35: 2-(2-苄乙基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 93)的制备

10 熔点: $264-266^{\circ}\text{C}$.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.91-2.97(2H, m), 3.06-3.11(2H, m), 6.95(1H, s), 7.17-7.22(1H, m), 7.25-7.33(4H, m), 8.00(2H, dd, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$), 8.70(2H, dd, $J=1.5, 4.8\text{Hz}$).

15 实施例 36: 2-(3-苄丙基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 94)的制备

熔点: $238-248^{\circ}\text{C}$.

20 NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.01-2.11(2H, m), 2.63-2.70(4H, m), 6.94(1H, s), 7.16-7.32(4H, m), 7.99(2H, dd, $J=1.5, 4.8\text{Hz}$), 8.70(2H, dd, $J=1.5, 4.8\text{Hz}$), 12.60(1H, bs).

实施例 37: 2-(2-吡啶基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 124)的制备

熔点: $>300^{\circ}\text{C}$.

25 NMR(DMSO- d_6 , δ): 7.22(1H, s), 7.66-7.71(1H, m), 8.08-8.18(3H, m), 8.54-8.59(1H, m), 8.75-8.80(3H, m).

实施例 38: 2,6-二(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 126)的制备

熔点: $>300^{\circ}\text{C}$.

30 NMR(DMSO- d_6 , δ): 7.29(1H, s), 8.17(2H, dd, $J=1.4, 4.6\text{Hz}$), 8.22

(2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 8.76(2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 8.82(2H, dd, $J=1.6, 4.6\text{Hz}$).

实施例 39: 2-(2-吡嗪基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 128)的制备

5 熔点: $>300^{\circ}\text{C}$.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 6.73(1H, s), 8.05(2H, dd, $J=1.4, 4.7\text{Hz}$), 8.65-8.74(4H, m), 9.52(1H, s).

10 实施例 40: 6-(4-吡啶基)-2-(2-吡啶基甲基)嘧啶-4-酮(化合物 145)的制备

熔点: $249-252^{\circ}\text{C}$.

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.19(2H, s), 7.00(1H, s), 7.25-7.33(1H, m), 7.41-7.49(1H, m), 7.77-7.82(1H, m), 7.90(2H, dd, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$), 8.48-8.51(1H, m), 8.67(2H, dd, $J=1.5, 4.8\text{Hz}$), 12.84(1H, bs).

15

实施例 41: 6-(4-吡啶基)-2-(3-吡啶基甲基)嘧啶-4-酮(化合物 146)的制备

熔点: $267-269^{\circ}\text{C}$.

20 NMR(DMSO- d_6 , δ): 4.01(2H, s), 6.94(1H, s), 7.36-7.42(1H, m), 7.80-7.85(1H, m), 7.91(2H, dd, $J=1.7, 4.6\text{Hz}$), 8.46-8.50(1H, m), 8.59-8.62(1H, m), 8.67(2H, dd, $J=1.4, 4.6\text{Hz}$).

实施例 42: 6-(4-吡啶基)-2-(2-噻吩基甲基)嘧啶-4-酮(化合物 150)的制备

25 熔点: $268-270^{\circ}\text{C}$.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 4.19(2H, s), 6.98-7.01(2H, m), 6.99(1H, s), 7.06-7.07(1H, m), 7.44(1H, dd, $J=1.2, 5.2\text{Hz}$), 7.99(2H, dd, $J=1.5, 4.6\text{Hz}$), 8.71(2H, dd, $J=1.7, 4.6\text{Hz}$).

30

实施例 43: 2-氨基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 157)的制备

熔点: $>300^{\circ}\text{C}$.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 6.28(1H, s), 6.73(2H, bs), 7.87(2H, dd, $J=1.5$, 4.8Hz), 8.64(2H, dd, $J=1.5$, 4.8Hz), 10.99(1H, bs).

5

实施例 44: 2-二甲基氨基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 169)的制备

熔点: $>240^{\circ}\text{C}$.

10 NMR(DMSO- d_6 , δ): 3.14(6H, s), 6.31(1H, s), 7.94(2H, dd, $J=1.5$, 4.8Hz), 8.67(2H, dd, $J=1.5$, 4.8Hz).

实施例 45: 5-甲基-2-苯基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 183)的制备

熔点: $>300^{\circ}\text{C}$.

15 NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.06(3H, s), 7.49-7.59(3H, m), 7.64(2H, dd, $J=1.5$, 4.5Hz), 8.12-8.15(2H, m), 8.72(2H, dd, $J=1.5$, 4.5Hz), 12.93(1H, bs).

20 实施例 46: 5-甲基-2-(3-苯丙基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 184)的制备

熔点: $141-143^{\circ}\text{C}$.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.93-2.03(2H, m), 1.95(3H, s), 2.55-2.66(4H, m), 7.14-7.30(5H, m), 7.51(2H, dd, $J=1.5$, 4.5Hz), 8.68(2H, dd, $J=1.5$, 4.2Hz), 12.50(1H, bs).

25

实施例 47: 5-乙基-2-苯基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 185)的制备

熔点: $>300^{\circ}\text{C}$.

30 NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.09(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.42(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 7.48-7.59(5H, m), 8.09-8.12(2H, m), 8.72(2H, dd, $J=1.5$, 4.2Hz),

12.87(1H, bs).

实施例 48: 5-乙基-2-(3-苯丙基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 186)的制备

5 熔点: 161-163°C.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.02(3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.89-2.01(2H, m), 2.31(2H, q, $J=7.5$ Hz), 2.54-2.66(4H, m), 7.14-7.29(5H, m), 7.43(2H, dd, $J=1.2, 4.5$ Hz), 8.67(2H, d, $J=1.5, 4.8$ Hz), 12.50(1H, bs).

10 实施例 49: 2-苯基-5-丙基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 187)的制备

熔点: 274-275°C.

15 NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.81(3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.49(2H, m), 2.39(2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.48-7.60(5H, m), 8.10(2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.72(2H, dd, $J=1.5, 4.5$ Hz), 12.91(1H, bs).

实施例 50: 2-(3-苯丙基)-5-丙基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 188)的制备

熔点: 148-149°C.

20 NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.76(3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.14(2H, m), 1.96(2H, m), 2.27(2H, t, $J=7.8$ Hz), 2.51-2.65(4H, m), 7.13-7.20(3H, m), 7.24-7.29(2H, m), 7.41(2H, dd, $J=1.5, 4.5$ Hz), 8.67(2H, dd, $J=1.5, 4.5$ Hz), 12.51(1H, bs).

25 实施例 51: 5-丁基-2-苯基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 191)的制备

熔点: 269-270°C.

30 NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.78(3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.21(2H, m), 1.46(2H, m), 2.42(2H, t, $J=8.7$ Hz), 7.48-7.60(5H, m), 8.11(2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.71(2H, dd, $J=1.5, 4.5$ Hz).

实施例 52: 5-丁基-2-(3-苯丙基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 192)的制备

熔点: 146-147°C.

5 NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.75(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.17(2H, m), 1.40(2H, m), 1.96(2H, m), 2.49(2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.50-2.65(4H, m), 7.13-7.20(3H, m), 7.24-7.29(2H, m), 7.42(2H, dd, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$), 8.67(2H, dd, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$), 12.51(1H, bs).

10 实施例 53: 5-苄基-2-甲基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 211)的制备

NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.33(3H, s), 3.73(2H, s), 6.91-6.99(2H, m), 7.11-7.29(3H, m), 7.35(2H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 7.62(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 12.68(1H, bs).

15 实施例 54: 5-苄基-2-苯基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 212)的制备

熔点: $>300^\circ\text{C}$.

20 NMR(DMSO- d_6 , δ): 7.04-7.07(2H, m), 7.15-7.26(3H, m), 7.48-7.59(5H, m), 8.13-8.16(2H, m), 8.67(2H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 13.02(1H, bs).

实施例 55: 6-(2-乙基吡啶-4-基)-2-(3-苯丙基)嘧啶-4-酮(化合物 256)的制备

熔点: 139-141°C.

25 NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.26(3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.06(2H, m), 2.63-2.70(4H, m), 2.82(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 6.90(1H, s), 7.18-7.30(5H, m), 7.78(1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 7.84(1H, s), 8.58(1H, d, $J=5.1\text{Hz}$).

实施例 56: 6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-(3-苯丙基)嘧啶-4-酮(化合物 268)的制备

30 熔点: 179-181°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.09(2H, m), 2.62-2.67(4H, m), 3.89(3H, s), 6.89(1H, s), 7.12-7.38(5H, m), 7.41(1H, s), 8.27(1H, d, J=5.4Hz), 12.55(1H, bs).

5 实施例 57: 6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 269)的制备

熔点: 273-274°C.

10 NMR(DMSO-d₆, δ): 3.93(3H, s), 7.24(1H, bs), 7.58(1H, s), 7.74(1H, d, J=5.4Hz), 8.20(2H, d, J=6.0Hz), 8.33(2H, d, J=5.4Hz), 8.80(2H, dd, J=1.5, 4.5Hz).

实施例 58: 6-(2-氯吡啶-4-基)-2-(3-苯丙基)嘧啶-4-酮(化合物 283)的制备

熔点: 177-179°C.

15 NMR(DMSO-d₆, δ): 2.06(2H, m), 2.63-2.70(4H, m), 7.02(1H, s), 7.18-7.31(5H, m), 8.02(1H, dd, J=1.5, 5.1Hz), 8.08(1H, d, J=1.5Hz), 8.53(1H, d, J=5.1Hz), 12.63(1H, bs).

20 实施例 59: 6-(2-氯吡啶-4-基)-2-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 284)的制备

熔点: 179-181°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 7.35(1H, bs), 8.19-8.23(3H, m), 8.27(1H, s), 8.59(1H, d, J=4.8Hz), 8.81(2H, dd, J=1.5, 4.5Hz).

25 实施例 60: 2-甲基-6-(3-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 297)的制备

熔点: 261-263°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.38(3H, s), 6.87(1H, s), 7.43-7.53(1H, m), 8.36-8.40(1H, m), 8.65-8.67(1H, m), 9.20(1H, d, J=2.1Hz), 12.57(1H, bs).

实施例 61: 2-苯基-6-(3-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 298)的制备

熔点: 233-236°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 7.05(1H, s), 7.54-7.60(4H, m), 8.26-8.30(2H, m), 8.52-8.55(1H, m), 8.69-8.72(1H, m), 9.36(1H, d, J=2.1Hz).

5

实施例 62: 6-(3-吡啶基)-2-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 300)的制备

熔点: >300°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 7.23(1H, s), 7.55-7.59(1H, m), 8.23(2H, dd, J=1.2, 4.5Hz), 8.56-8.60(1H, m), 8.71-8.74(1H, m), 8.81(2H, d, J=1.5, 4.8Hz), 9.39(1H, d, J=2.1Hz), 13.03(1H, bs).

10

实施例 63: 2-二甲基氨基-6-(3-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 301)的制备

熔点: 263-266°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 3.14(6H, s), 6.25(1H, bs), 7.45-7.50(1H, m), 8.34-8.37(1H, m), 8.62-8.65(1H, m), 9.19(1H, d, J=1.8Hz).

15

实施例 64: 5-溴-2-苯基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 233)的制备

20

将实施例 12 获得的 2-苯基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(0.61g)溶于 3ml 乙酸, 然后向混合物中加入 0.48g 的 N-溴琥珀酰亚胺并于 90°C 下加热 1 小时。向反应混合物中加水, 并通过过滤分离固体物质。将该固体以水、丙酮、和乙酸乙酯洗涤, 并干燥获得 0.74g 所希望的化合物。

25

产率: 93%.

熔点: >300°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 7.51-7.65(3H, m), 7.73(2H, dd, J=1.5, 4.5Hz), 8.13(2H, d, J=7.2Hz), 8.75(2H, dd, J=1.5, 4.5Hz), 13.45(1H, bs).

实施例 65 至 98 的化合物以类似实施例 1 的方式制备。化合物的物理性质如下所示。

5 实施例 65: 5-氯-2-苯基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 230)的制备

熔点: $>300^{\circ}\text{C}$.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 7.52-7.62(3H, m), 7.79(2H, dd, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$), 8.12-8.16(2H, m), 8.77(2H, dd, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$), 13.51(1H, bs).

10 实施例 66: 2-氨基-5-氯-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 232)的制备

熔点: $>300^{\circ}\text{C}$.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 6.86(2H, bs), 7.56(2H, dd, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$), 8.67(2H, dd, $J=1.5, 4.5\text{Hz}$), 11.59(1H, bs).

15

实施例 67: 2-苯甲酰氨基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 179)的制备

熔点: $257-259^{\circ}\text{C}$.

20 NMR(DMSO- d_6 , δ): 7.25(1H, bs), 7.29(1H, s), 7.62-7.67(2H, m), 7.80(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 8.02(2H, dd, $J=1.8, 4.5\text{Hz}$), 8.12-8.15(2H, m), 8.75(2H, dd, $J=1.8, 4.5\text{Hz}$).

实施例 68: 2-(2-氯苄基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 84)的制备

25 熔点: $264-266^{\circ}\text{C}$.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 4.14(2H, s), 7.00(1H, s), 7.31-7.50(4H, m), 7.81(2H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 8.64(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 12.91(1H, bs).

实施例 69: 2-(1-哌啶子基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 141)的制备

熔点: 267-268°C.

5 NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.50-1.59(6H, m), 3.67(4H, m), 6.29(1H, s), 7.89(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 8.62(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$).

实施例 70: 2-(4-甲基-1-哌嗪基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 144)的制备

熔点: 275°C. 分解.

10 NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.77-2.79(3H, s), 3.00-3.20(2H, m), 3.40-3.58(4H, m), 4.62-4.78(2H, m), 6.80(1H, br), 8.45(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 8.92(2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 11.28(1H, br).

实施例 71: 2-(二乙基氨基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 170)的制备

15

熔点: 199-200°C.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.15(6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.60(4H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.32(1H, s), 7.93(2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 8.67(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$).

20 实施例 72: 6-(4-氯-3-吡啶基)-2-苯基嘧啶-4-酮(化合物 320)的制备

熔点: 286-288°C.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 7.09(1H, s), 7.54-7.69(4H, m), 8.25-8.28(2H, m), 8.60(1H, dd, $J=2.5, 8.4\text{Hz}$), 9.19(1H, d, $J=2.3\text{Hz}$).

25

实施例 73: 6-(4-氯-3-吡啶基)-2-(3-苯丙基)嘧啶-4-酮(化合物 321)的制备

熔点: 194-196°C.

30 NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.01-2.11(2H, m), 2.62-2.69(4H, m), 6.89(1H, s), 7.15-7.31(5H, m), 7.63(1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 8.44(1H, dd, $J=2.5, 8.4\text{Hz}$),

9.05(1H, d, J=2.3Hz).

实施例 74: 2-苯基-6-(2-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 326)的制备

熔点: 268-271°C.

5 NMR(DMSO-d₆, δ): 7.22(1H, s), 7.51-7.61(4H, m), 7.97-8.03(1H, m), 8.28-8.36(2H, m), 8.49(1H, d, J=7.5Hz), 8.73(1H, d, J=4.2Hz).

实施例 75: 2-(3-苯丙基)-6-(2-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 327)的制备

10 熔点: 168-170°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.03-2.13(2H, m), 2.64-2.71(4H, m), 7.06(1H, s), 7.17-7.33(5H, m), 7.49-7.53(1H, m), 7.94-8.00(1H, m), 8.29(1H, d, J=8.1Hz), 8.69(1H, d, J=3.9Hz), 12.55(1H, bs).

15 实施例 76: 2-(3-联苯基)苯基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 369)的制备

熔点: 296-298°C.

20 NMR(DMSO-d₆, δ): 7.10(1H, s), 7.40-7.47(1H, m), 7.51-7.56(2H, m), 7.62-7.70(1H, m), 7.82-7.85(2H, m), 7.90-7.93(1H, m), 8.14(2H, d, J=5.8Hz), 8.29-8.34(1H, m), 8.53(1H, s), 8.74(2H, d, J=5.8Hz).

实施例 77: 2-(4-丙基苄基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 381)的制备

熔点: 249-252°C.

25 NMR(DMSO-d₆, δ): 0.87(3H, t, J=6.9Hz), 1.52-1.59(2H, m), 2.52(2H, t, J=7.2Hz), 3.91(2H, s), 6.97(1H, s), 7.15(2H, d, J=8.1Hz), 7.30(2H, d, J=8.1Hz), 7.97(2H, d, J=6.3Hz), 8.69(2H, d, J=6.0Hz), 12.86(1H, bs).

实施例 78: 2-(4-丁基苄基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 383)的制备

熔点: 241-243°C.

5 NMR(DMSO- d_6 , δ): 0.87(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.24-1.31(2H, m), 1.47-1.57(2H, m), 2.53(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.91(2H, s), 6.96(1H, s), 7.15(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.30(2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.96(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 8.69(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 12.85(1H, bs).

10 实施例 79: 2-(N-苄基-N-甲基氨基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 404)的制备

熔点: 223-224°C.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 3.11(3H, s), 4.92(2H, s), 6.40(1H, s), 7.24-7.38(5H, m), 7.95(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 8.66(2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 11.36(1H, bs).

15 实施例 80: 2-苄基氨基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 397)的制备

熔点: 230-232°C.

20 NMR(DMSO- d_6 , δ): 4.61(d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 6.34(s, 1H), 7.12(br, 1H), 7.23-7.41(m, 5H), 7.90(dd, $J=1.5\text{Hz}$, 4.5Hz, 2H), 8.65(dd, $J=1.5\text{Hz}$, 4.5 Hz, 2H), 11.02(br, 1H).

实施例 81: 2-(3,3-二苯基丙基氨基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 438)的制备

熔点: 227-228°C.

25 NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.33(m, 2H), 4.04(t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 6.28(s, 1H), 6.70(br, 1H), 7.16-7.36(m, 10H), 7.77(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 8.64(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 6.0Hz, 2H), 10.93(br, 1H).

实施例 82: 2-(4-吗啉基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 142)的制备

熔点: 285-288°C.

5 NMR(DMSO-d₆, δ): 3.70(m, 8H), 6.44(br, 1H), 7.95(d, J=6.0Hz, 2H), 8.66(dd, J=1.5Hz, 6.0Hz, 2H), 11.44(br, 1H).

实施例 83: 2-环己基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 33)的制备

熔点: >300°C.

10 NMR(DMSO-d₆, δ): 1.20-1.40(m, 3H), 1.55-1.75(m, 3H), 1.78-1.93(m, 4H), 2.63(m, 1H), 2.92(s, 1H), 7.99(dd, J=1.5Hz, 4.8Hz, 2H), 8.70(dd, J=1.1Hz, 4.8Hz, 2H), 12.49(br, 1H).

实施例 84: 2-(N-异丁基-N-甲基氨基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 440)的制备

15 熔点: 212-213°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 0.89(d, J=6.6Hz, 6H), 2.06(m, 1H), 3.12(s, 3H), 3.46(d, J=7.2Hz, 2H), 6.29(br, 1H), 7.93(d, J=6.0Hz, 2H), 8.67(dd, J=1.5Hz, 6.0Hz, 2H), 11.10(br, 1H).

20 实施例 85: 2-二丙基氨基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 171)的制备

熔点: 208-209°C.

25 NMR(DMSO-d₆, δ): 0.90(t, J=7.5Hz, 6H), 1.60(m, 4H), 3.50(t, J=7.5Hz, 4H), 6.30(br, 1H), 7.92(d, J=6.0Hz, 2H), 8.67(d, J=6.0Hz, 2H), 11.20(br, 1H).

实施例 86: 2-(3-羟基丙基氨基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 401)的制备

熔点: 217-219°C.

30 NMR(DMSO-d₆, δ): 1.73(m, 2H), 3.44-3.53(m, 4H), 4.59(t, J=5.1Hz,

1H), 6.31(s, 1H), 6.64(br, 1H), 7.93(dd, J=1.5Hz, 6.0Hz, 2H), 8.66(dd, J=1.5Hz, 6.0Hz, 2H), 10.94(br, 1H).

实施例 87: 2-(1-吡咯烷基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 140)的
5 制备

熔点: >300°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.92(m, 4H), 3.53(m, 4H), 6.28(brs, 1H), 7.94(dd, J=1.5Hz, 6.0Hz, 2H), 8.66(dd, J=1.5Hz, 6.0Hz, 2H), 11.14(br, 1H).

10 实施例 88: 2-环己基甲基氨基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 436)的制备

熔点: 203-205°C.

15 NMR(DMSO-d₆, δ): 0.80-1.05(m, 2H), 1.05-1.35(m, 3H), 1.55-1.80(m, 6H), 3.25(m, 2H), 6.30(s, 1H), 6.65(br, 1H), 7.91(dd, J=1.5Hz, 4.5Hz, 2H), 8.66(dd, J=1.5Hz, 4.5Hz, 2H), 10.78(br, 1H).

实施例 89: 2-(乙基苯基氨基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 428)的制备

20 熔点: 232-235°C.

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.19(t, J=7.5Hz, 3H), 2.59(q, J=7.5Hz, 2H), 6.58(s, 1H), 7.23(d, J=8.4Hz, 2H), 7.60(d, J=8.4Hz, 2H), 7.95(d, J=6.0Hz, 2H), 8.71(dd, J=1.2Hz, 6.0Hz, 2H), 8.89(br, 1H), 10.91(br, 1H).

25 实施例 90: 2-(丁氧基苯基氨基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 434)的制备

熔点: 207-209°C.

30 NMR(DMSO-d₆, δ): 0.94(t, J=7.5Hz, 3H), 1.42(m, 2H), 1.70(m, 2H), 3.96(t, J=6.6Hz, 2H), 6.54(s, 1H), 6.95(d, J=9.0Hz, 2H), 7.56(d,

$J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.92(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 8.69(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 8.85(br, 1H), 10.93(br, 1H).

5 实施例 91: 2-(溴苯基氨基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 421)的制备

熔点: $289-291^{\circ}\text{C}$.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 6.69(br, 1H), 7.23(m, 1H), 7.33(t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.65(m, 1H), 7.96(d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 8.15(s, 1H), 8.72(d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H).

10 m.p. : $289-291^{\circ}\text{C}$.

实施例 92: 2-苯基氨基-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 168)的制备

熔点: $252-253^{\circ}\text{C}$.

15 NMR(DMSO- d_6 , δ): 6.62(s, 1H), 7.08(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.39(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.71(d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.95(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 8.71(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 9.00(br, 1H), 10.95(br, 1H).

20 实施例 93: 2-(3-甲氧基苯基氨基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 430)的制备

熔点: 155°C .

NMR(DMSO- d_6 , δ): 3.79(s, 3H), 6.59-6.65(m, 2H), 7.05-7.30(m, 3H), 7.54(s, 1H), 7.96(d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 8.71(d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H).

25 实施例 94: 2-(3,3-二苯基丙基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 396)的制备

熔点: $297-299^{\circ}\text{C}$.

30 NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.49-2.55(m, 4H), 4.05(m, 1H), 6.86(s, 1H), 7.10-7.20(m, 2H), 7.26-7.37(m, 8H), 7.97(dd, $J=1.5\text{Hz}$, 4.5Hz, 2H), 8.69(dd, $J=1.5\text{Hz}$, 4.5Hz, 2H).

实施例 95: 2-(2-萘基甲基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 97)的制备

熔点: $>300^{\circ}\text{C}$.

5 NMR(DMSO- d_6 , δ): 4.15(s, 2H), 6.99(s, 1H), 7.48-7.52(m, 2H), 7.58(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 7.87-7.92(m, 4H), 7.96(dd, $J=1.5\text{Hz}$, 4.5Hz, 2H), 8.68(dd, $J=1.5\text{Hz}$, 4.5Hz, 2H), 12.96(br, 1H).

实施例 96: 2-(3-苯基苄基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 379)的制备

10 熔点: $234-237^{\circ}\text{C}$.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 4.05(s, 2H), 6.99(s, 1H), 7.37-7.56(m, 6H), 7.67(dd, $J=1.2\text{Hz}$, 6.0Hz, 2H), 7.74(s, 1H), 7.98(dd, $J=1.5\text{Hz}$, 4.5Hz, 2H), 8.68(dd, $J=1.5\text{Hz}$, 4.5Hz, 2H), 12.91(br, 1H).

15 实施例 97: 2-(4-羟基苯基)-6-(4-吡啶基)嘧啶-4-酮(化合物 416)的制备

熔点: $>300^{\circ}\text{C}$.

NMR(DMSO- d_6 , δ): 6.87(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.96(s, 1H), 8.05-8.14(m, 4H), 8.69(dd, $J=1.5\text{Hz}$, 6.0Hz, 2H), 10.25(br, 1H), 12.66(br, 1H).

20

试验实施例: 本发明药物对小牛大脑 TPK1 催化 P-GS1 磷酸化的抑制活性:

25 采用含 100mM MES-氢氧化钠(pH6.5)、1mM 乙酸镁、0.5mM EGTA、5mM β -巯基乙醇、0.02%土温 20、10%甘油、12 $\mu\text{g/ml}$ P-GS1、41.7 μM [γ - ^{32}P]ATP(68kBq/ml)、小牛大脑 TPK1 和如表所示化合物的混合物(由于制备待检化合物的溶液时存在 10%的 DMSO, 最终混合物含有 1.7%的 DMSO)作为反应体系。通过加入 ATP 启动磷酸化反应, 且该反应在 25°C 下进行 2 小时, 然后在冰浴冷却下加入 21%高氯酸终止反应。该反应混合物在

- 5 12000rpm 下离心 5 分钟并吸附于 P81 纸(Whatmann)上, 然后该纸以 75mM 磷酸洗涤 4 次, 水洗涤三次和丙酮洗涤一次。将该纸干燥, 并以液体闪烁计数器测定残留物的放射活性。结果如下表所示。受检化合物显著抑制 TPK1 催化的 P-GS1 磷酸化。该结果显然提示本发明药物抑制了 TPK1 的活性, 进而抑制 A β 的神经毒性和 PHF 形成, 以及本发明药物能够有效预防和/或治疗阿尔海默茨氏病和上文提及的疾病。

表 2

实例	(化合物号)	IC ₅₀ (μ M)
1	(125)	2.3
2	(1)	3.0
5	(4)	2.1
6	(5)	1.3
7	(6)	2.4
12	(35)	1.8
14	(38)	4.0
15	(39)	2.2
16	(40)	4.8
19	(51)	8.7
22	(60)	6.2
24	(64)	5.3
27	(75)	3.3
28	(77)	1.3
29	(78)	1.4
31	(80)	2.9
33	(86)	5.5
35	(93)	8.9
36	(94)	0.50
37	(124)	3.8
38	(126)	1.8

42	(150)	7.6
43	(157)	5.7
44	(169)	3.7
68	(84)	1.3
69	(141)	2.5
71	(170)	1.1
79	(404)	2.8
80	(397)	1.1
82	(142)	4.3
83	(33)	2.8
84	(440)	1.1
85	(171)	0.96
86	(401)	10
87	(140)	2.6
88	(436)	1.4
89	(428)	2.3
90	(434)	6.3
91	(421)	1.6
92	(168)	1.6
93	(430)	1.8
96	(379)	0.77
97	(416)	1.7

制剂实施例

(1) 片剂

以常规方法混合下列成分并采用常规设备压片。

实施例 1 的化合物	30mg
结晶纤维素	60mg
玉米淀粉	100mg
乳糖	200mg
硬脂酸镁	4mg

(2) 软胶囊

以常规方法混合下列成分并填充软胶囊。

实施例 1 的化合物	30mg
橄榄油	300mg
卵磷脂	20mg

(3) 胃肠外制剂

5 以常规方法混合下列成分以制备装入 1ml 安瓿的注射剂。

实施例 27 的化合物	3mg
氯化钠	4mg
注射用蒸馏水	1ml

工业应用

10 本发明的化合物具有抑制 TPK1 的活性并用作药物活性成分以治疗和/或预防由于 TPK1 活性异常过高所致的疾病如阿尔海默茨氏病。