



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 102811620 B

(45) 授权公告日 2015. 03. 25

(21) 申请号 201180015784. X

(22) 申请日 2011. 01. 20

(30) 优先权数据

61/298, 095 2010. 01. 25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 09. 25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/021890 2011. 01. 20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/091153 EN 2011. 07. 28

(73) 专利权人 CHDI 基金会股份有限公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 C. 多明格兹 L. M. 托勒多 - 舍曼

D. 温克勒 F. 布鲁克菲尔德

P. C. 德阿古雅佩纳

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 张红春

(51) Int. Cl.

A61K 31/505(2006. 01)

C07D 401/04(2006. 01)

A61P 25/00(2006. 01)

A61P 25/28(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 101268058 A, 2008. 09. 17, 说明书第 3 页

(54) 发明名称

一些犬尿氨酸 -3- 单加氧酶抑制剂、药物组合物及其使用方法

(57) 摘要

本发明提供一些化学实体。本发明还提供药物组合物,其包含至少一种化学实体和一种或多种药用媒介物。本发明描述了治疗患有对抑制 KMO 活性有响应的一些疾病和障碍的患者的方法,所述方法包括向所述患者给药有效减少所述疾病或障碍的体征或症状的一定量的至少一种化学实体。这些疾病包括神经变性障碍例如亨廷顿病。本发明还描述了治疗方法,其包括给药作为单一活性剂的至少一种化学实体或给药至少一种化

通式 I, 第 7 页方案 3.

EP 1928842 B1, 2008. 06. 11, 说明书第 [0025] 段.

WO 2008022281 A1, 2008. 02. 21, 全文.

US 20080187575 A1, 2008. 08. 07, 说明书第 [0023]、[0030] 段.

US 5439912 A, 1995. 08. 08, 说明书第 1 栏第 16-26 行.

CN 102238950 A, 2011. 11. 09, 说明书第 0319 段.

TETSUZO KATO et al. The Vilsmeier Reaction of Methylpyrimidine Derivatives. 《YAKUGAKU ZASSHI》. 1970, 第 90 卷 (第 7 期), 870-876.

Wienhoefer, ekkehard et al. 《protophanes and polyarenes. 18. linear linkage of different 5-and 6-membered arenes》. 《tetrahedron letters》. 1974, 第 15 卷 (第 27 期), 2347-50.

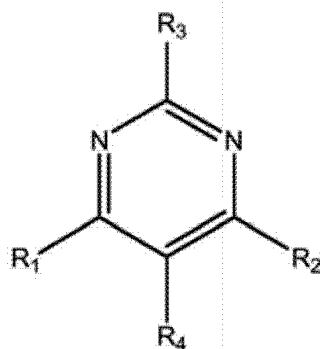
Baram, S. G. et al. 《Reactivity constant of complex substituents. 2-substituted and 6-substituted 4-pyrimidyl groups》. 《Database CA(online)》. 1983, 1.

审查员 曹慧

权利要求书4页 说明书59页

学实体与一种或多种其它治疗剂的组合。本发明还提供筛选能够抑制 KMO 活性的化合物的方法。

1. 至少一种化学实体,其选自式 I 化合物及其药用盐:



式 I

其中:

R_1 选自苯基,其任选取代有一个、两个或三个选自以下的基团:卤素、 C_1-C_4 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_1-C_4 烷氧基和羟基;和吡啶-3-基,其任选取代有一个、两个或三个选自以下的基团:卤素、 C_1-C_4 烷基、三氟甲基、 C_1-C_4 烷氧基和羟基;

R_2 选自噻唑-2-基、1H-吡唑-3-基、[1,2,4]噁二唑-5-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮-3-基、4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮-3-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-5-基、2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮-5-基、4H-[1,2,4]三唑-3-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、噁唑-2-基、苯并噁唑-2-基、咪唑-1-基、吡唑-1-基、2,3-二氢-1H-吡唑-4-基和 4,5-二氢-1H-咪唑-2-基,所述基团各自任选取代有一个或两个选自以下的基团:氨基羰基、任选取代有一个或两个 C_1-C_4 烷基的氨基、氧代、 C_1-C_4 烷基、三氟甲基、卤素和吗啉基;

R_3 为氢;和

R_4 为氢。

2. 权利要求 1 的至少一种化学实体,其中 R_1 为苯基,其任选取代有一个、两个或三个选自以下的基团:卤素、 C_1-C_4 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、 C_1-C_4 烷氧基和羟基。

3. 权利要求 2 的至少一种化学实体,其中 R_1 为苯基,其任选取代有一个、两个或三个选自以下的基团:卤素、 C_1-C_4 烷基、三氟甲氧基和三氟甲基。

4. 权利要求 3 的至少一种化学实体,其中 R_1 选自 3-氯-4-三氟甲氧基苯基、3-氯-4-甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-4-异丙氧基苯基、3,4-二氟苯基、2-三氟甲基苯基、3,4-二氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基和 3,5-二氯苯基。

5. 权利要求 1 的至少一种化学实体,其中 R_1 为吡啶-3-基,其任选取代有一个、两个或三个选自以下的基团:卤素、 C_1-C_4 烷基、三氟甲基、 C_1-C_4 烷氧基和羟基。

6. 权利要求 5 的至少一种化学实体,其中 R_1 为吡啶-3-基,其任选取代有一个、两个或三个选自以下的基团:卤素、 C_1-C_4 烷基和三氟甲基。

7. 权利要求 1 至 6 中任一项的至少一种化学实体,其中 R_2 选自噻唑-2-基、1H-吡唑-3-基、[1,2,4]噁二唑-5-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮-3-基、4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮-3-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-5-基、2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮-5-基、4H-[1,2,4]三唑-3-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪

唑-4-基、噁唑-2-基、苯并噁唑-2-基、咪唑-1-基、吡唑-1-基、2,3-二氢-1H-吡唑-4-基和4,5-二氢-1H-咪唑-2-基,所述基团各自任选取代有一个或两个选自以下的基团:氨基、羰基、任选取代有一个或两个C₁-C₄烷基的氨基、氧代、C₁-C₄烷基、三氟甲基、卤素和吗啉基。

8. 权利要求7的至少一种化学实体,其中R₂选自噁唑-2-基、1H-吡唑-3-基、3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、[1,2,4]噁二唑-5-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-四唑-5-基、1-甲基-1H-四唑-5-基、2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮-5-基、2-甲基-2H-四唑-5-基、3-三氟甲基-吡唑-1-基、4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮-3-基、4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮-3-基、4H-[1,2,4]三唑-3-基、4-甲基-1H-咪唑-2-基、4-甲基-噁唑-2-基、5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、苯并噁唑-2-基、咪唑-1-基、吡唑-1-基、2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基、1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基、2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基、1,2-二甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基、2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基、3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基、5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基、4,5-二氢-1H-咪唑-2-基、3-甲基-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡唑-1-基、1H-咪唑-2-基和4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基。

9. 至少一种化学实体,选自:

- 4-(3-氯-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶;
- 4-(3-氯-苯基)-6-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-嘧啶;
- 4-(3-氯-苯基)-6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-嘧啶;
- 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶;
- 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-嘧啶;
- 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-嘧啶;
- 4-(3,4-二氟-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶;
- 4-(3-氯-4-氟-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶;
- 2-[6-(3-氯-苯基)-嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑;
- 2-[6-(3-氯-苯基)-嘧啶-4-基]-5,6-二氟-1H-苯并咪唑;
- 2-[6-(3-氯-苯基)-嘧啶-4-基]-5-氟-1H-苯并咪唑;
- 2-[6-(3-氯-苯基)-嘧啶-4-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑;
- 6-氯-2-[6-(3-氯-苯基)-嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑;
- 2-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑;
- 2-[6-(3-氯-苯基)-嘧啶-4-基]-苯并噁唑;
- 4-(3-氯-苯基)-6-(4-甲基-噁唑-2-基)-嘧啶;
- 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(4-甲基-噁唑-2-基)-嘧啶;
- 4-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-噁唑-2-基)-嘧啶;
- 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-嘧啶;
- 4-(3,4-二氯-苯基)-6-([1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶;
- 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶;
- 3-[6-(3-氯-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮;
- 3-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮;

3-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-4-甲基-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮;
3-[6-(5-氯-吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮;
3-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮;
4-(3-氯-苯基)-6-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶;
4-(3-氯-苯基)-6-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-嘧啶;
4-(3,4-二氯-苯基)-6-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-嘧啶;
5-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮;
4-{3-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-吗啉;
{3-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-二甲基-胺;
(2-{3-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-乙基)-二甲
基-胺;
4-(3,4-二氯-苯基)-6-(4-三氟甲基-咪唑-1-基)-嘧啶;
1-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-1,3-二氢-咪唑-2-酮;
1-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-3-甲基-1,3-二氢-咪唑-2-酮;
6-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-N-甲基-吡啶-3-甲酰胺;
2-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-5-甲基-1,2-二氢-吡唑-3-酮;
4-(3,4-二氯-苯基)-6-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-嘧啶;
4-(3,4-二氯-苯基)-6-(1H-咪唑-2-基)-嘧啶;
4-(3,4-二氯-苯基)-6-(5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-嘧啶;
4-(3,4-二氯-苯基)-6-(5-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶;
4-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-2-甲基-1,2-二氢-吡唑-3-酮;
4-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-1,2-二甲基-1,2-二氢-吡唑-3-酮;
4-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-1,3-二氢-咪唑-2-酮;
4-(3,4-二氯-苯基)-6-(咪唑-1-基)-嘧啶;
4-(3,4-二氯-苯基)-6-(吡唑-1-基)-嘧啶;
4-(3-氯-苯基)-6-(咪唑-1-基)-嘧啶;
4-(3-氯-苯基)-6-(吡唑-1-基)-嘧啶;
4-(3,4-二氯-苯基)-6-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-嘧啶;
3-[6-(3,4-二氟-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮;
3-[6-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮;
3-[6-(3-氯-4-甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮;
3-[6-(3-氟-4-甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮;
4-(3-氟-4-甲基-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶;
3-[6-(3-氯-4-氟-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮;
4-(3-氯-4-异丙氧基-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶;
3-[6-(3-氯-4-异丙氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮;
4-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶;
4-(3,4-二氯-苯基)-6-(噁唑-2-基)-嘧啶;
4-(3,4-二氯-苯基)-6-(噻唑-2-基)-嘧啶;和

4-(3,4-二氯-苯基)-6-(1H-吡唑-3-基)-嘧啶,
及其药用盐。

10. 权利要求1的至少一种化学实体,其中式I化合物的药用盐选自:

4-(3,4-二氟苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶的钠盐;

4-(3-氯-4-氟-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶的钠盐;和

4-(3,4-二氯-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶的钠盐。

11. 一种药物组合物,其包含权利要求1至10中任一项的至少一种化学实体和至少一种药用赋形剂。

12. 权利要求1至10中任一项的至少一种化学实体在制备用于治疗由犬尿氨酸-3-单加氧酶活性介导的病症或障碍的药物中的用途。

13. 权利要求12的用途,其中至少一种化学实体与犬尿氨酸-3-单加氧酶结合。

14. 权利要求12的用途,其中所述病症或障碍涉及神经变性病理。

15. 权利要求14的用途,其中所述神经变性病理选自亨廷顿病、阿尔茨海默病、帕金森病、橄榄体脑桥小脑萎缩、非阿尔茨海默痴呆、多发梗塞性痴呆、大脑肌萎缩性侧索硬化、脑缺血、脑缺氧、脊髓或头部创伤和癫痫。

16. 一种包装药物组合物,其包含权利要求11的至少一种药用组合物和使用所述组合物治疗患有由犬尿氨酸-3-单加氧酶活性介导的病症或障碍的受试者的说明书。

17. 权利要求16的包装药物组合物,其中所述病症或障碍为亨廷顿病。

一些犬尿氨酸-3-单加氧酶抑制剂、药物组合物及其使用方法

[0001] 本申请要求 2010 年 1 月 25 日提交的美国申请 61/298,095 的优先权,出于所有目的,将其引入到本申请中作为参考。

技术领域

[0002] 本申请提供一些犬尿氨酸-3-单加氧酶 (Kynurenine-3-monooxygenase) 抑制剂、其药物组合物及其使用方法。

背景技术

[0003] 犬尿氨酸-3-单加氧酶 (KMO) 为色氨酸降解途径的酶,其催化犬尿氨酸 (KYN) 转化成 3-羟基犬尿氨酸 (3-HK),所述 3-羟基犬尿氨酸进一步降解成兴奋性神经毒性 NMDA 受体激动剂 QUIN(3-羟基邻氨基苯甲酸加氧酶)。3-OH-KYN 和 QUIN 协同发挥作用,即 3-OH-KYN 显著增强 QUIN 的兴奋性神经毒性作用。来自数个实验室的研究已提供证据证明 KYN 途径代谢偏离 3-OH-KYN/QUIN 支路使脑中神经保护剂 KYNA 增加,这会带来神经保护作用。

[0004] 也已报道,KMO 表达在炎症病症或免疫刺激后增加。3-OH-KYN(KMO 的活性产物)在维生素 B-6 缺陷的新生大鼠的脑中积累且当将其加到初级培养物中的神经元细胞时或当将其局部注射到所述脑中时,其引起细胞毒性。近来的报道称,相对低浓度(纳摩尔)的 3-OH-KYN 可造成初级神经元培养物中的神经元发生凋亡性细胞死亡。事实上,结构-活性研究已证明 3-OH-KYN 和其它邻-氨基苯酚可经历由它们转化成醌亚胺而引发的氧化反应,该过程与伴随产生氧自由基相关。最近几年已对缺血性神经元死亡中涉及的这些反应类型进行广泛研究且已证明,氧自由基和谷氨酸介导的神经传递在缺血性神经元死亡的发展中相互配合。

[0005] 近来也已证明,KMO 活性在虹膜-睫状体中特别高且新形成的 3-OH-KYN 被分泌到晶状体液中。3-OH-KYN 在所述晶状体中的过度累积可引起白内障。

[0006] QUIN 是 NMDA 受体亚群的激动剂,当将其直接注射到脑区域中时,其破坏大多数神经元细胞体(该神经元细胞体使中途纤维(neuronal cell bodies sparing fiber en passant)和神经元末梢(neuronal terminal)空余出来)。对于含有 NR2C 或 NR2D 亚单元的 NMDA 受体复合物,QUIN 是相对较差的激动剂,但其与含有 NR2B 亚单元的 NMDA 受体复合物以相对较高的亲和力相互作用。纹状体内注射 QUIN 后发现的神经毒性分布非常类似于在亨廷顿病患者基底核中发现的神经毒性分布:尽管大多数内源性纹状体神经元受到破坏,但 NADH-心肌黄酶-染色神经元(现在认为其能够表达一氧化氮合成酶)和含有神经肽 Y 的神经元看上去与轴突末梢和中途纤维(fiber en passant)一起被空余(spare)出来。

[0007] 在体外,已在不同模型系统中研究所述化合物的神经毒性作用,所得不同结果为:使器官型皮质-纹状体培养物慢性暴露于亚微摩尔浓度的 QUIN 引起组织学病理体征,在经培养的神经元细胞慢性暴露后得到类似的结果。

[0008] 在炎性神经障碍（例如实验性变应性脑炎 (experimental allergic encephalitis)、细菌和病毒感染、前脑和全脑缺血 (forebrain global ischemia) 或脊髓损伤 (spinal trauma)）模型中，脑 QUIN 水平非常高。脑 QUIN 浓度的这种增加可能是由于兴奋性毒素的高循环浓度 (circulating concentration) 或由于被激活的小胶质中或浸润巨噬细胞中从头合成增加。在感染反转录病毒的猕猴中，据推测，脑 QUIN 浓度的增加（约 98%）大多数是由于局部产生 (local production)。事实上，已在脑炎症区域中发现 IDO、KMO 和犬尿氨酸酶活性的剧烈增加。

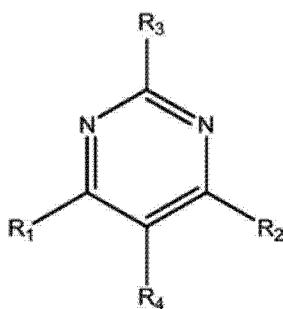
[0009] 在先的研究已证明，能够增加脑 KYNA 浓度的药物引起镇静、轻度镇痛、惊厥阈值增加和抗兴奋性神经毒性或缺血性损伤的神经保护作用。除了上面报道的证据，近来已证明，能够增加脑 KYNA 形成的多种化合物可通过减少脑细胞外间隙中 GLU 的浓度而造成谷氨酸 (GLU) 介导的神经传递的剧烈减少。

[0010] 仍然需要为 KMO 有效抑制剂并可用于治疗神经变性障碍的化合物。

发明内容

[0011] 本发明提供至少一种化学实体，其选自式 I 化合物及其药用盐和前药：

[0012]



式 I

[0013] 其中：

[0014] R₁ 选自任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0015] R₂ 选自氰基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环烷基；

[0016] R₃ 选自氢和任选取代的低级烷基；和

[0017] R₄ 选自氢、卤素和任选取代的低级烷基。

[0018] 本发明还提供药物组合物，其包含本申请描述的至少一种化学实体和至少一种药用赋形剂。

[0019] 本发明还提供在需要所述治疗的受试者中治疗由犬尿氨酸-3-单加氧酶活性介导的病症或障碍的方法，所述方法包括向所述受试者给药治疗有效量的至少一种本申请描述的化学实体。

[0020] 本发明还提供在需要所述治疗的受试者中治疗由犬尿氨酸-3-单加氧酶活性介导的病症或障碍的方法，所述方法包括向所述受试者给药治疗有效量的至少一种本申请描述的化学实体。

[0021] 本发明还提供包装药物组合物，其包含至少一种本申请描述的药物组合物和使用所述组合物治疗患有由犬尿氨酸-3-单加氧酶活性介导的病症或障碍的受试者的说明书。

[0022] 本说明书使用的以下词语、短语和符号通常旨在具有下述含义,除非使用它们的上下文另有说明。以下缩写和术语在通篇中具有所示含义:

[0023] 不是位于两个字母或符号之间的破折号(“-”)表示取代基的连接点。例如, $-\text{CONH}_2$ 通过碳原子来连接。

[0024] “任选”是指随后描述的事件或情况可能或不可能发生且描述包括事件或情况的发生和事件或情况的不发生。例如,“任选取代的烷基”包括如下定义的“烷基”和“取代的烷基”。本领域技术人员应当理解的是,就含有一个或多个取代基的任意基团而言,这样的基团不意在引入立体化学上不实际的、合成上不可行的和/或内在不稳定的任意取代或取代模式。

[0025] “烷基”包括具有所示碳原子数的直链和支链烷基,其通常具有 1 至 20 个碳原子,例如 1 至 8 个碳原子,例如 1 至 6 个碳原子。例如, C_1 - C_6 烷基包括具有 1 至 6 个碳原子的直链和支链烷基。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、3-甲基戊基等。亚烷基是烷基的另一亚组,其是指与烷基相同的残基,但具有两个连接点。亚烷基通常将具有 2 至 20 个碳原子,例如 2 至 8 个碳原子,例如 2 至 6 个碳原子。例如, C_6 亚烷基表示共价键且 C_1 亚烷基为亚甲基。当提到具有特定碳数的烷基残基时,意在包括具有该碳数的所有几何异构体;因此,例如“丁基”意在包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;“丙基”包括正丙基和异丙基。“低级烷基”是指具有 1 至 4 个碳的烷基。

[0026] “环烷基”表示具有特定碳原子数(通常为 3 至 7 个环碳原子)的饱和烃环基团。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基及桥连和笼形饱和环基例如降莰烷。

[0027] “烷氧基”是指通过氧桥连接的具有指定碳原子数的烷基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-戊基氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基等。烷氧基通常将具有 1 至 6 个通过氧桥连接的碳原子。“低级烷氧基”是指具有 1 至 4 个碳的烷氧基。

[0028] “芳基”包括:

[0029] 5 和 6 元芳族碳环,例如苯;

[0030] 二环环系,其中至少一个环为碳环和芳族的,例如萘、蒽满和四氢萘;和

[0031] 三环环系,其中至少一个环为碳环和芳族的,例如茚。

[0032] 例如,芳基包括与含有 1 个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元杂环烷基环稠合的 5 和 6 元芳族碳环,条件是连接点在芳族碳环上。由取代的苯衍生物形成的并在环原子上具有自由价的二价基团称作取代的亚苯基。通过从具有自由价的碳原子上除去一个氢原子而衍生自单价多环烃基(其名称以“-基”结尾)的二价基团通过向相应单价基团的名称中加入“-亚基”来命名,例如具有两个连接点的萘基称作亚萘基。然而,芳基绝不包括以下另有定义的杂芳基或与以下另有定义的杂芳基重叠。因此,若一个或多个芳族碳环与芳族杂环烷基环稠合,则所得环系为如下定义的杂芳基而不是芳基。

[0033] 术语“卤代”包括氟代、氯代、溴代和碘代且术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0034] “杂芳基”包括:

[0035] 5 至 7 元芳族单环,其含有一个或多个例如 1 至 4 个或在一些实施方案中为 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子且其余环原子为碳;和

[0036] 二环杂环烷基环,其含有一个或多个例如 1 至 4 个或在一些实施方案中为 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子且其余环原子为碳且其中至少一个杂原子存在于芳环中。

[0037] 例如,杂芳基包括与 5 至 7 元环烷基环耦合的 5 至 7 元芳族杂环烷基环。例如,杂芳基也包括与 5 至 7 元芳基环耦合的 5 或 6 元芳族杂环烷基环。对于其中仅一个环含有一个或多个杂原子的上述耦合二环杂芳基环系,连接点可在杂芳环上或在环烷基环上。当杂芳基中 S 原子和 O 原子的总数超过 1 时,这些杂原子不彼此相邻。在一些实施方案中,杂芳基中 S 原子和 O 原子的总数不多于 2 个。在一些实施方案中,芳族杂环中 S 原子和 O 原子的总数不多于 1 个。杂芳基的实例包括但不限于(由被优先指定为 1 的连接位开始编号):2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2,3-吡嗪基、3,4-吡嗪基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、2,3-吡唑啉基、2,4-咪唑啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、噁唑基、噁唑啉基、噁二唑基、噁唑啉基、噁二唑啉基、四唑基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并咪唑啉基、苯并噁唑基、二氢吡啶基、吡嗪基、三唑基、喹啉基、吡唑基和 5,6,7,8-四氢异喹啉基。通过从具有自由价的碳原子上除去一个氢原子而衍生自单价杂芳基(其名称以“-基”结尾)的二价基团通过向相应单价基团的名称中加入“-亚基”来命名,例如具有两个连接点的吡啶基为亚吡啶基。杂芳基不包括如上定义的芳基或与如上定义的芳基重叠。

[0038] 取代的杂芳基也包括取代有一个或多个氧化物($-O^-$)取代基的环系,例如吡啶基-N-氧化物。

[0039] “杂环烷基”是指脂族单环,其通常具有 3 至 7 个环原子,除 1-3 个独立选自氧、硫和氮及其组合(包含至少一个上述杂原子)的杂原子外还含有至少 2 个碳原子。“杂环烷基”也指与含有 1 个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 7 元杂环烷基环耦合的 5 和 6 元芳族碳环,条件是连接点在杂环烷基环上。适当的杂环烷基包括例如(由被优先指定为 1 的连接位开始编号):2-吡咯啉基、2,4-咪唑啉基、2,3-吡唑啉基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基和 2,5-哌嗪基。吗啉基也在本发明范围内,包括 2-吗啉基和 3-吗啉基(按氧被优先指定为 1 来编号)。取代的杂环烷基也包括取代有一个或多个氧代部分的环系,例如哌啶基-N-氧化物、吗啉基-N-氧化物、1-氧代-1-硫吗啉基和 1,1-二氧代-1-硫吗啉基。

[0040] 本申请使用的术语“取代”是指指定原子或基团上的任意一个或多个氢被从指定组中选择的基团代替,条件是不超过指定原子的正常化合价。当取代基为氧代(即=O)时,原子上的 2 个氢被代替。仅当取代基和/或变量的组合得到稳定的化合物或有用的合成中间体时,这样的组合才是允许的。稳定的化合物或稳定的结构预示化合物足够稳定以经历从反应混合物中分离和随后配制成具有至少一种实际用途的药物。除非另有说明,将取代基命名到核心结构中。例如,应当理解的是,当将(环烷基)烷基列为可能的取代基时,该取代基与核心结构的连接点在所述烷基部分中。

[0041] 除非另有专门定义,术语“取代的”烷基(包括但不限于低级烷基)、环烷基、芳基(包括但不限于苯基)、杂环烷基(包括但不限于吗啉-4-基、3,4-二氢喹啉-1(2H)-基、二氢吡啶-1-基、3-氧代哌嗪-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吡咯烷-1-基、氮杂环丁烷-1-基和异二氢吡啶-2-基)和杂芳基(包括但不限于吡啶基)分别是指其中一个或多个(例如最多 5 个且例如最多 3 个)氢原子被独立选自以下的取代基代替的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基:

[0042] $-R^a$ 、 $-OR^b$ 、 $-O(C_1-C_2 \text{ 烷基})O-$ (例如亚甲基二氧基)、 $-SR^b$ 、胍基、胍上的一个或多个

氢被低级烷基代替的胍基、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、卤素、氰基、氧代（作为杂环烷基上的取代基）、硝基、 $-\text{CO}\text{R}^b$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OCOR}^b$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OCONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^c\text{COR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{CONR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SOR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^a$ ，

[0043] 其中 R^a 选自任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环烷基和任选取代的杂芳基；

[0044] R^b 选自 H、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环烷基和任选取代的杂芳基；和

[0045] R^c 选自氢和任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；或

[0046] R^b 和 R^c 与它们所连接的氮形成任选取代的杂环烷基；和

[0047] 其中每个任选取代的基团为未取代的或独立取代有一个或多个例如一个、两个或三个独立选自以下的取代基： $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、杂芳基、芳基 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基-、杂芳基 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基-、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基-、 $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ 烷基苯基、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基 $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基苯基})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基苯基})$ 、氰基、硝基、氧代（作为杂芳基上的取代基）、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{CON}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{苯基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})\text{C}(\text{O})(\text{苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ 苯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 卤代烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{苯基})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{苯基})$ 和 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 卤代烷基})$ 。

[0048] 术语“取代的烷氧基”是指烷基部分被取代的烷氧基（即 $-\text{O}-$ （取代的烷基）），其中“取代的烷基”如本申请所述。“取代的烷氧基”也包括糖苷（即糖基）和抗坏血酸的衍生物。

[0049] 术语“取代的氨基”是指基团 $-\text{NHR}^d$ 或 $-\text{NR}^d\text{R}^d$ ，其中每个 R^d 独立选自羟基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的酰基、氨基羰基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基羰基、亚磺酰基和磺酰基，所述基团各自如本申请所述且条件是仅一个 R^d 可为羟基。术语“取代的氨基”也指各自如上所述的基团 $-\text{NHR}^d$ 和 $-\text{NR}^d\text{R}^d$ 的 N-氧化物。N-氧化物可如下制备：相应的氨基用例如过氧化氢或间氯过氧苯甲酸处理。本领域技术人员熟知进行 N-氧化的反应条件。

[0050] “氨基羰基”包括式 $-(\text{C}=\text{O})$ （任选取代的氨基）基团，其中取代的氨基如上所述。

[0051] “酰基”是指基团（烷基） $-\text{C}(\text{O})-$ ；（环烷基） $-\text{C}(\text{O})-$ ；（芳基） $-\text{C}(\text{O})-$ ；（杂芳基） $-\text{C}(\text{O})-$ ；和（杂环烷基） $-\text{C}(\text{O})-$ ，其中所述基团通过羰基官能团与母体结构连接且其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基如本申请所述。酰基具有所指示的碳原子数，其中酮基的碳包括在所编号的碳原子内。例如， C_2 酰基为具有式 $\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-$ 的乙酰基。

[0052] “烷氧基羰基”是指通过羰基碳连接的具有式（烷氧基） $-(\text{C}=\text{O})-$ 的酯基，其中所述烷氧基具有所指示的碳原子数。因此， $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基羰基为通过其氧与羰基连接基连接的具有 1 至 6 个碳原子的烷氧基。

[0053] “氨基”是指基团 $-\text{NH}_2$ 。

[0054] 术语“亚磺酰基”包括基团 $-\text{S}(\text{O})-\text{H}$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ （任选取代的 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷

基)、-S(O)-(任选取代的芳基)、-S(O)-(任选取代的杂芳基)、-S(O)-(任选取代的杂环烷基)和-S(O)-(任选取代的氨基)。

[0055] 术语“磺酰基”包括基团-S(O₂)-H、-S(O₂)-(任选取代的(C₁-C₆)烷基)、-S(O₂)-(任选取代的芳基)、-S(O₂)-(任选取代的杂芳基)、-S(O₂)-(任选取代的杂环烷基)、-S(O₂)-(任选取代的烷氧基)、-S(O₂)-(任选取代的芳基氧基)、-S(O₂)-(任选取代的杂芳基氧基)、-S(O₂)-(任选取代的杂环基氧基)和-S(O₂)-(任选取代的氨基)。

[0056] 术语“取代的酰基”是指基团(取代的烷基)-C(O)-、(取代的环烷基)-C(O)-、(取代的芳基)-C(O)-、(取代的杂芳基)-C(O)-和(取代的杂环烷基)-C(O)-,其中所述基团通过羰基官能团与母体结构连接且其中取代的烷基、取代的环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基和取代的杂环烷基如本申请所述。

[0057] 术语“取代的烷氧基羰基”是指基团(取代的烷基)-O-C(O)-,其中所述基团通过羰基官能团与母体结构连接且其中取代的烷基如本申请所述。

[0058] “糖苷”是指多种糖衍生物中的任意一种,其含有与糖中的氧原子或氮原子连接的非糖基团且在水解后得到该糖。糖基的实例为葡萄糖基。

[0059] “抗坏血酸的衍生物”或“抗坏血酸衍生物”是指以下多种衍生物中的任意一种,其含有与抗坏血酸中的氧原子或氮原子连接的非糖基团且在水解后得到抗坏血酸(即(R)-5-((S)-1,2-二羟基乙基)-3,4-二羟基呋喃-2(5H)-酮)。

[0060] 本申请所述化合物包括但不限于它们的光学异构体、外消旋体和它们的其它混合物。在这些情况下,单一的对映异构体或非对映异构体(即光学活性形式)可通过非对称合成或通过拆分外消旋体来得到。可通过例如以下方式完成外消旋体的拆分:常规方法,例如在拆分剂存在下进行结晶,或色谱法(使用例如手性高压液相色谱(HPLC)柱)。另外,这样的化合物包括具有碳-碳双键的化合物的Z-和E-形式(或顺式-和反式-形式)。当本申请所述化合物以不同互变异构形式存在时,术语“化合物”意欲包括所述化合物的所有互变异构形式。这样的化合物也包括晶体形式包括多晶型物和包合物。类似地,术语“盐”意欲包括所述化合物的所有互变异构形式和晶体形式。

[0061] 化学实体包括但不限于本申请描述的化合物及其所有药用形式。本申请所述化合物的药用形式包括药用盐、前药和它们的混合物。在一些实施方案中,本申请所述化合物为药用盐和前药形式。因此,术语“化学实体(一种或多种)”也包括药用盐、前药和它们的混合物。

[0062] “药用盐”包括但不限于与无机酸的盐,例如盐酸盐、磷酸盐、焦磷酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚磺酸盐、硝酸盐等类似盐;及与无机酸的盐,例如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、枸橼酸盐、乙酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-羟基乙基磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐和烷酸盐例如乙酸盐、HOOC-(CH₂)_n-COOH(其中n为0-4)等类似盐。类似地,药用阳离子包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵。

[0063] 另外,若本申请所述化合物以酸加成盐形式得到,则可通过碱化所述酸式盐的溶液得到游离碱。反之,若所述产物为游离碱,则可按照由碱性化合物制备酸加成盐的常规操作,通过将所述游离碱溶解在适当的有机溶剂中并用酸的溶液处理来自制备加成盐特别是药用加成盐。本领域技术人员会意识到可用于制备无毒药用加成盐的各种合成方法。

[0064] 如上所述,前药也落入本申请描述的化学实体的范围内。在一些实施方案中,本申

请所述“前药”包括当给药至患者时变成（例如经所述前药的代谢加工）式 I 化合物的任意化合物。前药的实例包括式 I 化合物中的官能团例如羧酸基团的衍生物。

[0065] 羧酸基团的示例性前药包括但不限于羧酸酯例如烷基酯、羟基烷基酯、芳基烷基酯和芳基氧基烷基酯。其它示例性前药包括低级烷基酯例如乙基酯、酰基氧基烷基酯例如特戊酰基氧基甲基 (POM)、糖苷和抗坏血酸衍生物。

[0066] 其它示例性前药包括羧酸的酰胺。示例性酰胺前药包括由例如胺和羧酸形成的代谢不稳定酰胺。胺的实例包括 NH_2 、伯胺和仲胺例如 NHR^x 和 NR^xR^y ，其中 R^x 为氢、 $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_{18})\text{--}$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{--}\text{C}_7)\text{--}$ 环烷基、 $(\text{C}_3\text{--}\text{C}_7)\text{--}$ 环烷基- $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)\text{--}$ 烷基-、 $(\text{C}_6\text{--}\text{C}_{14})\text{--}$ 芳基（其为未取代的或被残基 $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_2)\text{--}$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_2)\text{--}$ 烷氧基、氟或氯取代）；杂芳基-、 $(\text{C}_6\text{--}\text{C}_{14})\text{--}$ 芳基- $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)\text{--}$ 烷基-，其中所述芳基为未取代的或被残基 $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_2)\text{--}$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_2)\text{--}$ 烷氧基、氟或氯取代；或杂芳基- $(\text{C}_1\text{--}\text{C}_4)\text{--}$ 烷基-且其中 R^y 具有针对 R^x 所示的含义，但不包括氢，或 R^x 和 R^y 与它们连接的氮一起形成任选取代的 4 至 7 元杂环烷基环，其任选包括一个或两个额外的选自氮、氧和硫的杂原子。关于前药的讨论在以下文献中提供：T. Higuchi 和 V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association 和 Pergamon Press, 1987 和 Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985。

[0067] “溶剂化物”是通过溶剂与化合物相互作用形成的。术语“化合物”意在包括化合物的溶剂化物。类似地，“盐”包括盐的溶剂化物。适当的溶剂化物为药用溶剂化物如水合物（包括一水合物和半水合物）。

[0068] “螯合物”是通过化合物与金属离子在两个（或更多）点处配位形成的。术语“化合物”意在包括化合物的螯合物。类似地，“盐”包括盐的螯合物。

[0069] “非共价络合物”是通过化合物与另一分子相互作用形成的，其中在所化化合物与所述分子之间没有形成共价键。例如，可通过范德华相互作用、氢键和静电作用（也称作离子键合）发生络合。这样的非共价络合物也包括在术语“化合物”内。

[0070] 术语“氢键”是指一个电负性原子（也称作氢键受体）和与另一个相对电负性原子（也称作氢键供体）连接的氢原子之间的缔合形式。适当的氢键供体和受体是药物化学领域熟知的（G. C. Pimentel 和 A. L. McClellan, The Hydrogen Bond, Freeman, San Francisco, 1960；R. Taylor 和 O. Kennard, “Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals”, Accounts of Chemical Research, 17, pp. 320-326 (1984)）。

[0071] “氢键受体”是指包含氧或氮的基团，例如 sp^2 -杂化的氧或氮、醚型氧或亚砷型或 N-氧化物型氧。

[0072] 术语“氢键供体”是指具有氢的氧、氮或杂芳族碳、含有环氮的杂环基或含有环氮的杂芳基。

[0073] 本申请使用的术语“基团”、“基”或“片段”是同义的并预期是指分子的官能团或片段，所述官能团或片段其与分子的键或其它片段是可连接的。

[0074] 术语“活性剂”用于指具有生物活性的化学实体。在一些实施方案中，“活性剂”为具有药物用途的化合物。例如，活性剂可为抗-神经变性治疗剂。

[0075] 本申请描述的术语化学实体的“治疗有效量”是指当给药至人或非-人受试者

时有效提供治疗益处例如改善症状、减慢疾病进展或预防疾病的量,例如治疗有效量可为足以减少以下疾病的症状的量,所述疾病对抑制 KMO 活性和调节犬尿氨酸途径代谢产物(例如犬尿氨酸、犬尿烯酸、邻氨基苯甲酸、3-OH-犬尿氨酸、3-OH-2-氨基苯甲酸或喹啉酸)有响应。在一些实施方案中,治疗有效量为足以治疗神经变性途径或疾病的症状的量。在一些实施方案中,治疗有效量为足以减少神经变性疾病症状或副作用的量。在一些实施方案中,化学实体的治疗有效量为足以预防神经元细胞死亡水平显著增加或显著减少的量。在一些实施方案中,化学实体的治疗有效量为足以预防与神经元细胞死亡有关的 QUIN 水平显著增加或显著减少的量。在一些实施方案中,化学实体的治疗有效量为足以引起与神经元细胞死亡有关的 KYNA 水平增加的量。在一些实施方案中,化学实体的治疗有效量为足以增加与降低水平的 QUIN 或增加水平的 KYNA 有关的抗惊厥和神经保护性质的量。在一些实施方案中,治疗有效量为足以调节体内炎性过程的量,所述炎性过程包括但不限于脑、脊髓和外周神经系统或脑膜中的炎症。在一些实施方案中,治疗有效量为足以调节负责发动有效免疫应答的细胞因子(例如 IL-1 β 或 TNF- α)产生的量或在血-脑屏障受到损害的病症(例如多发性硬化症)中足以引起外周或脑中单核细胞/巨噬细胞促炎症活性的量。

[0076] 在本申请描述的用于治疗神经变性障碍的方法中,治疗有效量也可当给药至患者时足以可检测性地减慢神经变性疾病进展的量或预防被给药所述化学实体的患者表现出所述神经变性疾病症状的量。在本申请描述的治疗神经变性疾病的一些方法中,治疗有效量也可当足以产生神经元细胞死亡水平可检测性减少的量。例如,在一些实施方案中,治疗有效量为本申请描述的化学实体通过以下方式足以显著降低神经元死亡水平的量,所述方式为引起 QUIN 量可检测减少和引起犬尿氨酸、KYNA 或邻氨基苯甲酸量可检测增加。

[0077] 另外,若一种量的特征为上述标准或实验条件中的至少一个,则认为所述量为治疗有效量,而不考虑在一套不同标准或实验条件下的结果是否不一致或相互矛盾。

[0078] 术语“抑制”表示生物活性或过程的基线活性显著降低。“抑制 KMO 活性”是指 KMO 活性的降低(相对于不存在至少一种化学实体时 KMO 的活性),其是对存在本申请描述的至少一种化学实体的直接或间接响应。活性的降低可能是由于所述化合物与 KMO 的直接相互作用,或是由于本申请所述化学实体(一种或多种)与一种或多种随之影响 KMO 活性的其它因子的相互作用。例如,存在的所述化学实体(一种或多种)可通过以下途径降低 KMO 活性:直接与 KMO 结合、导致(直接或间接)另一种因子降低 KMO 或(直接或间接)减少细胞或有机体中存在的 KMO 的量。

[0079] “抑制 KMO 活性”是指 KMO 活性的降低(相对于不存在至少一种化学实体时 KMO 的活性),其是对存在本申请描述的至少一种化学实体的直接或间接响应。活性的降低可能是由于所述化合物与 KMO 的直接相互作用,或是由于所述化合物与一种或多种随之影响 KMO 活性的其它因子的相互作用。

[0080] 抑制 KMO 活性也指在标准测定例如下述测定中,可观测性的抑制 3-HK 和 QUIN 产生。抑制 KMO 活性也指 KYNA 产生的可观测性增加。在一些实施方案中,本申请描述的化学实体具有小于或等于 1 微摩尔的 IC₅₀ 值。在一些实施方案中,所述化学实体具有等于或小于 100 微摩尔的 IC₅₀ 值。在一些实施方案中,所述化学实体具有小于或等于 10 纳摩尔的 IC₅₀ 值。

[0081] “KMO 活性”也包括激活、重新分配、重组或加帽一种或多种不同 KMO 膜相关蛋

白（例如在线粒体中发现的那些受体），或结合位点可能经历会引发信号转导的重新分配和加帽。KMO 活性也可调节犬尿氨酸的利用率，这可引起 QUIN、KYNA、邻氨基苯甲酸和 / 或 3-HK 的合成或产生。

[0082] “对抑制 KMO 活性有响应的疾病”是抑制 KMO 提供治疗益处的疾病，所述治疗益处例如改善症状、减慢疾病进展、预防或延迟疾病发作、预防或改善炎性应答或抑制一些细胞 - 类型（例如神经元细胞）的异常活性和 / 或死亡。

[0083] “治疗”是指对患者中的疾病进行的任何治疗，包括：

[0084] a) 预防疾病，即使所述疾病的临床症状不发展；

[0085] b) 抑制所述疾病进展；

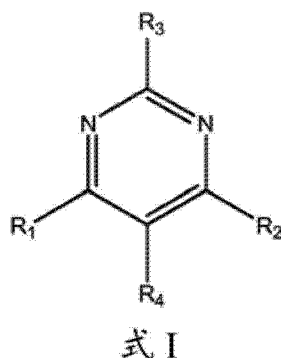
[0086] c) 减慢或阻止临床症状发展，和 / 或

[0087] d) 缓解疾病，即使临床症状消退。

[0088] “受试者”或“患者”是指动物，例如哺乳动物，其已经是或将会是治疗、观察或实验的目标。本申请描述的方法可用在人类疗法和兽医应用中。在一些实施方案中，所述受试者为哺乳动物；在一些实施方案中，所述受试者为人。

[0089] 本发明提供至少一种化学实体，其选自式 I 化合物及其药用盐和前药：

[0090]



[0091] 其中：

[0092] R_1 选自任选取代的芳基和任选取代的杂芳基；

[0093] R_2 选自氰基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环烷基；

[0094] R_3 选自氢和任选取代的低级烷基；和

[0095] R_4 选自氢、卤素和任选取代的低级烷基。

[0096] 在一些实施方案中， R_1 选自芳基和杂芳基，所述基团各自任选取代有一个、两个或三个独立选自以下的基团： $-R^a$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-NR^bR^c$ 、卤素、氰基、硝基、 $-COR^b$ 、 $-CO_2R^b$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-OCOR^b$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OCONR^bR^c$ 、 $-NR^cCOR^b$ 、 $-NR^cCO_2R^a$ 、 $-NR^cCONR^bR^c$ 、 $-CO_2R^b$ 、 $-CONR^bR^c$ 、 $-NR^cCOR^b$ 、 $-SOR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^bR^c$ 和 $-NR^cSO_2R^a$ ，

[0097] 其中 R^a 选自任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环烷基和任选取代的杂芳基；

[0098] R^b 选自 H、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环烷基和任选取代的杂芳基；和

[0099] R^c 选自氢和任选取代的 C_1 - C_4 烷基；或

[0100] R^b 和 R^c 与它们所连接的氮形成任选取代的杂环烷基；和

[0101] 其中每个任选取代的基团为未取代的或独立取代有一个或多个例如一个、两个

或三个独立选自以下的取代基： C_1-C_4 烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、芳基 $-C_1-C_4$ 烷基-、杂芳基 $-C_1-C_4$ 烷基-、 C_1-C_4 卤代烷基-、 $-OC_1-C_4$ 烷基、 $-OC_1-C_4$ 烷基苯基、 $-C_1-C_4$ 烷基 $-OH$ 、 $-OC_1-C_4$ 卤代烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $(C_1-C_4$ 烷基)、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $(C_1-C_4$ 烷基苯基)、 $-NH(C_1-C_4$ 烷基苯基)、氰基、硝基、氧代（作为杂芳基上的取代基）、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_4$ 烷基、 $-CON(C_1-C_4$ 烷基) $(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CONH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_4$ 烷基)、 $-NHC(O)($ 苯基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $C(O)(C_1-C_4$ 烷基)、 $-N(C_1-C_4$ 烷基) $C(O)($ 苯基)、 $-C(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-C(O)C_1-C_4$ 苯基、 $-C(O)C_1-C_4$ 卤代烷基、 $-OC(O)C_1-C_4$ 烷基、 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)、 $-SO_2($ 苯基)、 $-SO_2(C_1-C_4$ 卤代烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_4$ 烷基)、 $-SO_2NH($ 苯基)、 $-NHSO_2(C_1-C_4$ 烷基)、 $-NHSO_2($ 苯基)和 $-NHSO_2(C_1-C_4$ 卤代烷基)。

[0102] 在一些实施方案中， R_1 选自任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，所述基团各自任选取代有一个、两个或三个独立选自以下的基团：卤素、任选取代的低级烷基、低级烷氧基、任选取代的氨基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基和羟基。

[0103] 在一些实施方案中， R_1 为苯基，其任选取代有一个、两个或三个选自以下的基团：卤素、低级烷基、低级烷氧基、任选取代的氨基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基和羟基。在一些实施方案中， R_1 为苯基，其任选取代有一个、两个或三个选自以下的基团：卤素、任选取代的低级烷基、任选取代的低级烷氧基和羟基。在一些实施方案中， R_1 为苯基，其任选取代有一个、两个或三个选自以下的基团：卤素、低级烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、低级烷氧基和羟基。在一些实施方案中， R_1 为苯基，其任选取代有一个、两个或三个选自以下的基团：卤素、低级烷基、三氟甲基、低级烷氧基和羟基。在一些实施方案中， R_1 为苯基，其任选取代有一个、两个或三个选自以下的基团：卤素、低级烷基、三氟甲氧基和三氟甲基。在一些实施方案中， R_1 为苯基，其任选取代有一个、两个或三个选自以下的基团：卤素、低级烷基和三氟甲基。在一些实施方案中， R_1 选自苯基、2,4-二氟苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-三氟甲基苯基、2-氟-5-三氟甲基苯基、3-氟-5-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-氟-3-三氟甲基苯基、2-三氟甲基苯基、3,4-二氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基和 3,5-二氯苯基。在一些实施方案中， R_1 选自 3-氯-4-三氟甲氧基苯基、3-氯-4-甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-4-异丙氧基苯基、3,4-二氟苯基、2-三氟甲基苯基、3,4-二氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基和 3,5-二氯苯基。在一些实施方案中， R_1 选自 2-三氟甲基苯基、3,4-二氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基和 3,5-二氯苯基。

[0104] 在一些实施方案中， R_1 为吡啶-3-基，其任选取代有一个、两个或三个选自以下的基团：卤素、低级烷基、低级烷氧基、任选取代的氨基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基和羟基。在一些实施方案中， R_1 为吡啶-3-基，其任选取代有一个、两个或三个选自以下的基团：卤素、任选取代的低级烷基、任选取代的低级烷氧基和羟基。在一些实施方案中， R_1 为吡啶-3-基，其任选取代有一个、两个或三个选自以下的基团：卤素、低级烷基、三氟甲基、低级烷氧基和羟基。在一些实施方案中， R_1 为吡啶-3-基，其任选取代有一个、两个或三个选自以下的基团：卤素、低级烷基和三氟甲基。在一些实施方案中， R_1 选自吡啶-3-基、5-氟吡啶-3-基和 5-氯吡啶-3-基。

[0105] 在一些实施方案中， R_2 选自噻唑-2-基、1H-吡唑-3-基、[1,2,4] 噁二唑-5-基、[1,2,4] 噁二唑-3-基、4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮-3-基、4H-[1,2,4] 噁二唑-5-硫

酮-3-基、[1, 2, 4] 三唑-1-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-5-基、四唑-1-基、2, 4-二氢-[1, 2, 4] 三唑-3-酮-5-基、4H-[1, 2, 4] 三唑-3-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、噁唑-2-基、吡啶-2-基、苯并噁唑-2-基、咪唑-1-基、哌嗪-2-酮-4-基、吡唑-1-基、1, 6-二氢嘧啶-5-基、2, 3-二氢-1H-吡唑-4-基、2, 3-二氢-1H-咪唑-1-基、4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基、2, 5-二氢-1H-吡唑-1-基和 1H-咪唑-1-基, 所述基团各自为任选取代的。在一些实施方案中, R_2 选自 [1, 2, 4] 噁二唑-5-基、[1, 2, 4] 噁二唑-3-基、4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-酮-3-基、4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-硫酮-3-基、[1, 2, 4] 三唑-1-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-5-基、四唑-1-基、2, 4-二氢-[1, 2, 4] 三唑-3-酮-5-基、4H-[1, 2, 4] 三唑-3-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、噁唑-2-基、吡啶-2-基、苯并噁唑-2-基、咪唑-1-基、哌嗪-2-酮-4-基、吡唑-1-基、1, 6-二氢嘧啶-5-基、2, 3-二氢-1H-吡唑-4-基、2, 3-二氢-1H-咪唑-1-基、4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基、2, 5-二氢-1H-吡唑-1-基和 1H-咪唑-1-基, 所述基团各自为任选取代的。

[0106] 在一些实施方案中, R_2 选自噁唑-2-基、1H-吡唑-3-基、[1, 2, 4] 噁二唑-5-基、[1, 2, 4] 噁二唑-3-基、4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-酮-3-基、4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-硫酮-3-基、[1, 2, 4] 三唑-1-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-5-基、四唑-1-基、2, 4-二氢-[1, 2, 4] 三唑-3-酮-5-基、4H-[1, 2, 4] 三唑-3-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、噁唑-2-基、吡啶-2-基、苯并噁唑-2-基、咪唑-1-基、哌嗪-2-酮-4-基、吡唑-1-基、1, 6-二氢嘧啶-5-基、2, 3-二氢-1H-吡唑-4-基、2, 3-二氢-1H-咪唑-1-基、4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基、2, 5-二氢-1H-吡唑-1-基和 1H-咪唑-1-基, 所述基团各自任选取代有一个或两个选自以下的基团: 氨基羰基、任选取代的氨基、氧代、低级烷基、三氟甲基、卤素和杂环烷基。在一些实施方案中, R_2 选自 [1, 2, 4] 噁二唑-5-基、[1, 2, 4] 噁二唑-3-基、4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-酮-3-基、4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-硫酮-3-基、[1, 2, 4] 三唑-1-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-四唑-5-基、2H-四唑-5-基、四唑-1-基、2, 4-二氢-[1, 2, 4] 三唑-3-酮-5-基、4H-[1, 2, 4] 三唑-3-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、噁唑-2-基、吡啶-2-基、苯并噁唑-2-基、咪唑-1-基、哌嗪-2-酮-4-基、吡唑-1-基、1, 6-二氢嘧啶-5-基、2, 3-二氢-1H-吡唑-4-基、2, 3-二氢-1H-咪唑-1-基、4, 5-二氢-1H-咪唑-2-基、2, 5-二氢-1H-吡唑-1-基和 1H-咪唑-1-基, 所述基团各自任选取代有一个或两个选自以下的基团: 氨基羰基、任选取代的氨基、氧代、低级烷基、三氟甲基、卤素和杂环烷基。

[0107] 在一些实施方案中, R_2 选自噁唑-2-基、1H-吡唑-3-基、3-甲基-[1, 2, 4] 噁二唑-5-基、[1, 2, 4] 噁二唑-3-基、[1, 2, 4] 噁二唑-5-基、[1, 2, 4] 三唑-1-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-四唑-5-基、1-甲基-1H-四唑-5-基、2, 4-二氢-[1, 2, 4] 三唑-3-酮-5-基、2-甲基-2H-四唑-5-基、3-三氟甲基-吡唑-1-基、4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-酮-3-基、4H-[1, 2, 4] 噁二唑-5-硫酮-3-基、4H-[1, 2, 4] 三唑-3-基、4-甲基-1H-咪唑-2-基、4-甲基-噁唑-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-甲基-[1, 2, 4] 噁二唑-3-基、四唑-1-基、苯并噁唑-2-基、咪唑-1-基、哌嗪-2-酮-4-基、吡唑-1-基、2-氧代-2, 3-二氢-1H-咪唑-4-基、6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-5-基、1-甲基-3-氧代-2, 3-二氢-1H-吡唑-4-基、2-甲基-3-氧代-2, 3-二氢-1H-吡唑-4-基、1, 2-二甲基-3-氧代-2, 3-二氢-1H-吡唑-4-基、2-氨基-6-氧代-1, 6-二氢嘧啶-5-基、2-氧代-2, 3-二氢-1H-咪唑-1-基、3-甲基-2-氧

代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基、5-(甲基氨基甲酰基)吡啶-2-基、5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基、4,5-二氢-1H-咪唑-2-基、3-甲基-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡唑-1-基、1H-咪唑-2-基和4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基。在一些实施方案中, R_2 选自3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、[1,2,4]噁二唑-5-基、[1,2,4]三唑-1-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-四唑-5-基、1-甲基-1H-四唑-5-基、2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮-5-基、2-甲基-2H-四唑-5-基、3-三氟甲基-吡唑-1-基、4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮-3-基、4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮-3-基、4H-[1,2,4]三唑-3-基、4-甲基-1H-咪唑-2-基、4-甲基-噁唑-2-基、5-氟-吡啶-2-基、5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基、四唑-1-基、苯并噁唑-2-基、咪唑-1-基、哌嗪-2-酮-4-基、吡唑-1-基、2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-4-基、6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基、1-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基、2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基、1,2-二甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基、2-氨基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-基、2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基、3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基、5-(甲基氨基甲酰基)吡啶-2-基、5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基、5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基、4,5-二氢-1H-咪唑-2-基、3-甲基-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡唑-1-基、1H-咪唑-2-基和4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基。

[0108] 在一些实施方案中, R_2 为氰基。

[0109] 在一些实施方案中, R_3 为氢。在一些实施方案中, R_3 为低级烷基。在一些实施方案中, R_3 为甲基或乙基。在一些实施方案中, R_3 为甲基。

[0110] 在一些实施方案中, R_4 为氢。在一些实施方案中, R_4 为氟。在一些实施方案中, R_4 为甲基。

[0111] 本发明还提供至少一种选自以下的化学实体及其药用盐和前药：

[0112] 4-(3-氯-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶；

[0113] 4-(3-氯-苯基)-6-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-嘧啶；

[0114] 4-(3-氯-苯基)-6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-嘧啶；

[0115] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶；

[0116] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-嘧啶；

[0117] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-嘧啶；

[0118] 4-(3,4-二氟-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶；

[0119] 4-(3-氯-4-氟-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶；

[0120] 2-[6-(3-氯-苯基)-嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑；

[0121] 2-[6-(3-氯-苯基)-嘧啶-4-基]-5,6-二氟-1H-苯并咪唑；

[0122] 2-[6-(3-氯-苯基)-嘧啶-4-基]-5-氟-1H-苯并咪唑；

[0123] 2-[6-(3-氯-苯基)-嘧啶-4-基]-1-甲基-1H-苯并咪唑；

[0124] 6-氯-2-[6-(3-氯-苯基)-嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑；

[0125] 2-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑；

[0126] 2-[6-(3-氯-苯基)-嘧啶-4-基]-苯并噁唑；

[0127] 4-(3-氯-苯基)-6-(4-甲基-噁唑-2-基)-嘧啶；

[0128] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(4-甲基-噁唑-2-基)-嘧啶；

- [0129] 4-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-噁唑-2-基)-嘧啶；
- [0130] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-嘧啶；
- [0131] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-([1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶；
- [0132] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶；
- [0133] 3-[6-(3-氯-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮；
- [0134] 3-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮；
- [0135] 3-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-4-甲基-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮；
- [0136] 3-[6-(5-氯-吡啶-3-基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮；
- [0137] 3-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-硫酮；
- [0138] 4-(3-氯-苯基)-6-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶；
- [0139] 4-(3-氯-苯基)-6-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-嘧啶；
- [0140] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(4H-[1,2,4]三唑-3-基)-嘧啶；
- [0141] 5-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-2,4-二氢-[1,2,4]三唑-3-酮；
- [0142] 4-{3-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-吗啉；
- [0143] {3-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-二甲基-胺；
- [0144] (2-{3-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-乙基)-二甲基-胺；
- [0145] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(5-氟-吡啶-2-基)-嘧啶；
- [0146] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(4-三氟甲基-咪唑-1-基)-嘧啶；
- [0147] 1-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-1,3-二氢-咪唑-2-酮；
- [0148] 1-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-3-甲基-1,3-二氢-咪唑-2-酮；
- [0149] 6-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-N-甲基-吡啶-3-甲酰胺；
- [0150] 2-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-5-甲基-1,2-二氢-吡唑-3-酮；
- [0151] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-嘧啶；
- [0152] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(1H-咪唑-2-基)-嘧啶；
- [0153] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-嘧啶；
- [0154] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(5-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶；
- [0155] 6-(3,4-二氯-苯基)-3'-H-[4,5']联嘧啶-4'-酮；
- [0156] 4-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-2-甲基-1,2-二氢-吡唑-3-酮；
- [0157] 2'-氨基-6-(3,4-二氯-苯基)-3'-H-[4,5']联嘧啶-4'-酮；
- [0158] 4-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-1,2-二甲基-1,2-二氢-吡唑-3-酮；
- [0159] 4-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-1,3-二氢-咪唑-2-酮；
- [0160] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-([1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶；
- [0161] 4-(3-氯-苯基)-6-([1,2,4]三唑-1-基)-嘧啶；
- [0162] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(咪唑-1-基)-嘧啶；
- [0163] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(吡唑-1-基)-嘧啶；
- [0164] 4-(3-氯-苯基)-6-(咪唑-1-基)-嘧啶；
- [0165] 4-(3-氯-苯基)-6-(吡唑-1-基)-嘧啶；
- [0166] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-嘧啶；

- [0167] 4-(3-氯-苯基)-6-(四唑-1-基)-嘧啶；
- [0168] 4-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-2-酮；和
- [0169] 4-[6-(3,5-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-哌嗪-2-酮。
- [0170] 本发明还提供至少一种选自以下的化学实体及其药用盐和前药：
- [0171] 3-[6-(3,4-二氟-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮；
- [0172] 3-[6-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮；
- [0173] 3-[6-(3-氯-4-甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮；
- [0174] 3-[6-(3-氟-4-甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮；
- [0175] 4-(3-氟-4-甲基-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶；
- [0176] 3-[6-(3-氯-4-氟-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮；
- [0177] 4-(3-氯-4-异丙氧基-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶；
- [0178] 3-[6-(3-氯-4-异丙氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮；
- [0179] 4-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶；
- [0180] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(噁唑-2-基)-嘧啶；
- [0181] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(噻唑-2-基)-嘧啶；和
- [0182] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(1H-吡唑-3-基)-嘧啶。
- [0183] 本发明还提供至少一种选自以下的化学实体：
- [0184] 4-(3,4-二氟苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶的钠盐；
- [0185] 4-(3-氯-4-氟-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶的钠盐；
- [0186] 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶的钠盐；和
- [0187] 6'-(3-氯-苯基)-[1,4'] 联嘧啶-2,4-二酮的钾盐。
- [0188] 本发明还提供在需要所述治疗的受试者中治疗由犬尿氨酸-3-单加氧酶活性介导的病症或障碍的方法，所述方法包括向所述受试者给药治疗有效量的至少一种本申请描述的化学实体。
- [0189] 得到本申请所述化学实体的方法对于本领域技术人员将是显而易见的，其中适当的操作参见例如以下实施例和本申请引用的参考文献。
- [0190] 本发明提供抑制 KMO 催化活性的方法，所述方法包括使所述 KMO 与有效量的至少一种本申请描述的化学实体接触。
- [0191] 本发明还提供在需要所述治疗的受试者中治疗由 KMO 活性介导的病症或障碍的方法，所述方法包括向所述受试者给药治疗有效量的至少一种本申请描述的化学实体。
- [0192] 本发明还提供在需要所述治疗的受试者中治疗由 KMO 活性介导的神经变性病的方法，所述方法包括向所述受试者给药治疗有效量的至少一种本申请描述的化学实体。
- [0193] 本发明还提供对由（或至少部分由）所存在的 3-OH-KYN、QUIN 和 / 或 KYNA 介导的障碍进行治疗的方法。本发明还提供治疗变性或炎性病症的方法，在所述变性或炎性病症中涉及脑中 QUIN、3-OH-KYN 合成增加或 GLU 释放增加且所述变性或炎性病症可导致神经元损伤。
- [0194] 所述疾病包括例如亨廷顿病和其它多谷氨酰胺障碍例如脊髓小脑性共济失调 (spinocerebellar ataxias)、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease)、帕金森病 (Parkinson's disease)、高压神经综合征 (high-pressure neurological syndrome)、张

力障碍 (dystonia)、橄榄体脑桥小脑萎缩 (olivopontocerebellar atrophy)、肌萎缩性侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis)、多发性硬化症、癫痫 (epilepsy)、中风后遗症、脑缺血、缺血性障碍包括中风 (局部缺血 (focal ischemia))、缺氧 (hypoxia)、多发梗塞性痴呆 (multi-infarct dementia)、脑创伤或损伤后遗症、脊髓损伤、痴呆例如老年痴呆和 AIDS- 痴呆综合症、病毒或细菌性脑膜炎、由病毒、细菌和其它寄生虫引起的传染病例如一般性中枢神经系统 (CNS) 感染例如病毒感染、细菌感染或寄生虫感染例如脊髓灰质炎 (poliomyelitis)、莱姆病 (Lyme disease) (伯氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*) 感染)、败血症性休克 (septic shock) 和疟疾、定位于大脑的癌症、图雷特综合征 (Tourette's syndrome)、肝性脑病 (hepatic encephalopathy)、全身性狼疮 (systemic lupus)、痛觉缺失 (analgesia) 和鸦片戒断综合征 (opiate withdrawal symptom)、进食行为障碍 (feeding behavior)、精神病 (psychiatric disorder) 例如失眠 (insomnia)、抑郁、精神分裂症 (schizophrenia) 和焦虑症、抑郁症 (depressive disorder)、发育或脑老化障碍、糖尿病及其并发症。所述疾病还包括例如急性坏死性胰腺炎 (acute necrotizing pancreatitis)、AIDS (疾病)、痛觉缺失、无菌性脑膜炎 (aseptic meningitis)、脑疾病例如抽动秽语综合征 (Gilles de la Tourette syndrome)、老化相关脑疾病和发育性脑疾病、耗损综合征 (burnout syndrome)、一氧化碳中毒 (carbon monoxide poisoning)、心脏停搏 (cardiac arrest) 或心功能不全 (cardiac insufficiency) 和失血性休克 (hemorrhagic shock) (全脑缺血 (global brain ischemia))、眼白内障形成和眼老化、中枢神经系统疾病、脑血管疾病、长期疲劳综合征 (chronic fatigue syndrome)、长期应激 (chronic stress)、认知障碍 (cognitive disorder)、惊厥性障碍 (convulsive disorder) 例如癫痫大发作 (grand mal) 和癫痫小发作 (petit mal) 及部分性癫痫综合症的变体、糖尿病 (diabetes mellitus)、神经系统疾病 (例如运动障碍 (dyskinesia)、由 L-多巴诱导的运动失调、药物成瘾、疼痛和白内障)、药物依赖、药物戒断、进食障碍、吉-巴综合征 (Guillain Barr Syndrome) 和其它神经病、肝性脑病、免疫疾病、免疫障碍和以调节生物应答为目标的治疗性处置 (例如给药干扰素或白细胞介素)、炎症 (全身性炎症应答综合征)、脑和 / 或外周神经系统炎性障碍、损伤 (创伤、多发性创伤)、精神障碍和行为失常、代谢病、多器官衰竭、近乎溺死 (near drowning)、坏死、脑赘生物、肿瘤性障碍包括淋巴瘤和其它恶性血液病、神经系统疾病 (高压神经综合征、感染)、尼古丁成瘾和其它成瘾性障碍包括酗酒、大麻、苯并二氮杂䓬、巴比妥、吗啡和可卡因依赖 (作为神经保护剂)、疼痛、创伤后应激障碍、败血症、脊髓疾病、脊髓小脑性共济失调、全身性红斑狼疮、创伤性脑和脊髓损伤及震颤综合征和各种运动失调 (dyskinesia)。

[0195] 本发明还提供治疗方法,其中将本申请描述的至少一种化学实体作为唯一的活性剂给药受试者,本发明还提供治疗方法,其中将本申请描述的至少一种化学实体与一种或多种其它活性剂联合给药受试者。

[0196] 大体上,通过就具有类似用途的药物所使用的任意公认给药模式来给药治疗有效量的本申请描述的化学实体。所述化合物即活性成分的实际量依赖于多种因素例如待治疗疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康、所用化合物的效力、给药途径和形式和本领域技术人员公知的其它因素。可将所述药物每天给药至少一次,例如每天一次或两次。

[0197] 在一些实施方案中,将本申请描述的化学实体以药物组合物形式给药。因此,本发

明提供药物组合物,其包含至少一种本申请描述的化学实体和至少一种选自载体、助剂和赋形剂的药用媒介物。

[0198] 药用媒介物必须为足够高纯度和足够低毒性的,从而使它们适于给药至待治疗的动物。所述媒介物可为惰性的且其具有药学益处。为了给药每单位剂量化学实体,与所述化学实体结合使用的媒介物的量足以提供实用量的物质。

[0199] 示例性药用载体或其组分为糖例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和甲基纤维素;西黄蓍胶粉;麦芽;明胶;滑石;固体润滑剂例如硬脂酸和硬脂酸镁;硫酸钙;合成油;植物油例如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油和玉米油;多元醇例如丙二醇、甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;海藻酸;磷酸盐缓冲溶液;乳化剂,例如 TWEENS;润湿剂如月桂基硫酸钠;着色剂;矫味剂;压片剂;稳定剂;抗氧化剂;防腐剂;无热原水;等渗盐水;和磷酸盐缓冲溶液。

[0200] 任选的活性剂也可包括在药物组合物中,所述任选的活性剂基本上不干扰本申请描述的化学实体的活性。

[0201] 有效浓度的本申请描述的至少一种化学实体与适当的药用媒介物混合。在所述化学实体未表现出足够溶解性的情况下,可使用使化合物增溶的方法。这样的方法是本领域技术人员已知的且包括但不限于使用共溶剂例如二甲基亚砜(DMSO)、使用表面活性剂例如 TWEEN 或溶解在碳酸氢钠水溶液中。

[0202] 一旦与本申请描述的化学实体混合或一旦加入本申请描述的化学实体,所得混合物可为溶液、混悬液、乳液等。所得混合物的形式依赖于多种因素,包括预期的给药模式和所述化学实体在所选媒介物中的溶解度。可凭经验确定足以改善待治疗的疾病的症状的所述有效浓度。

[0203] 可通过以下方式以单位剂量制剂形式给药本申请描述的化学实体:口服给药、局部给药、胃肠外给药、静脉内给药、肌肉内注射、吸入或喷雾给药、舌下给药、透皮给药、经含服给药、直肠给药、眼用溶液形式或其它方式。

[0204] 可将药物组合物配制为用于口服使用,例如配制成片剂、糖锭剂(troche)、锭剂(lozenge)、水性或油性混悬剂、可分散散剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊或糖浆剂或酏剂。预期用于口服用途的药物组合物可根据本领域已知的用于制备药物组合物的任意方法来制备且所述药物组合物可含有一种或多种试剂例如增甜剂、矫味剂、着色剂和防腐剂,目的是提供药学上美观和适口的制剂。在一些实施方案中,口服药用组合物含有 0.1 至 99% 的本申请描述的至少一种化学实体。在一些实施方案中,口服药用组合物含有至少 5%(重量%)的本申请描述的至少一种化学实体。一些实施方案含有 25% 至 50%,或 5% 至 75% 的本申请描述的至少一种化学实体。

[0205] 口服给药的药物组合物也包括液体溶液剂、乳剂、混悬剂、散剂、颗粒剂、酏剂、酊剂、糖浆剂等。适于制备所述组合物的药用载体是本领域公知的。口服药用组合物可含有防腐剂、矫味剂、增甜剂例如蔗糖或糖精、掩味剂和着色剂。

[0206] 用于糖浆剂、酏剂、乳剂和混悬剂的常见载体组分包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液体蔗糖、山梨醇和水。糖浆剂和酏剂用增甜剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制。这样的药物组合物也可含有缓和剂。

[0207] 可将本申请描述的化学实体结合到口服液体制剂例如水性或油性混悬剂、溶液

剂、乳剂、糖浆剂或酞剂中。另外,含有这些化学实体的药物组合物可按用于在使用前用水或其它适当媒介物构建的干燥产品形式提供。这样的液体制剂可含有常规添加剂,例如助悬剂(例如山梨醇糖浆、甲基纤维素、葡萄糖/糖、糖浆、明胶、羟甲基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶和氢化食用脂)、乳化剂(例如卵磷脂、脱水山梨醇单油酸酯或阿拉伯胶)、非水性媒介物(其可包括食用油(例如杏仁油、分级椰子油、硅酯(silyl ester)、丙二醇和乙醇)和防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯和山梨酸)。

[0208] 对于混悬液,常见的助悬剂包括甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、AVICEL RC-591、西黄蓍胶和海藻酸钠;常见的润湿剂包括卵磷脂和聚山梨酯 80;和常见的防腐剂包括尼泊金甲酯和苯甲酸钠。

[0209] 水性混悬剂含有活性物质(一种或多种)和适于制备水性混悬液的赋形剂。这样的赋形剂为助悬剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或润湿剂;所述赋形剂也可天然存在的磷脂,例如卵磷脂或氧化烯与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物例如十七烯氧基鲸蜡醇,或衍生自脂肪酸与己糖醇的部分酯与环氧乙烷的缩合产物例如聚氧乙烯山梨醇替代物,或衍生自脂肪酸与己糖醇酞混合物的部分酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚乙烯脱水山梨糖醇替代物。所述水性混悬液也可含有一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯。

[0210] 可通过以下方式制备油性混悬液:将活性成分混悬在植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油,或混悬在矿物油例如液体石蜡中。所述油性混悬液可含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入增甜剂例如上述的那些和矫味剂以提供适口的口服制剂。可通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸使这些药物组合物防腐。

[0211] 药物组合物也可水包油乳液形式。所述油相可为植物油例如橄榄油或花生油,或为矿物油例如液体石蜡,或这些的混合物。适当的乳化剂可为天然存在的胶质,例如阿拉伯胶或西黄蓍胶、天然存在的磷脂例如大豆、卵磷脂和酯或衍生自脂肪酸和己糖醇、酸酐的部分酯(例如脱水山梨糖醇单油酸酯),和所述部分酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。

[0212] 可分散剂和颗粒剂适于通过加入水来制备水性混悬剂,所述可分散剂和颗粒剂提供活性成分与分散剂或润湿剂、助悬剂和一种或多种防腐剂的混合物。适当的分散剂或润湿剂和助悬剂的实例为上面已描述的那些。

[0213] 片剂通常含有常规药用助剂例如惰性稀释剂如碳酸钙、碳酸钠、甘露醇、乳糖和纤维素;粘合剂如淀粉、明胶和蔗糖;崩解剂如淀粉、海藻酸和交联羧甲基纤维素;润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。助流剂如二氧化硅可用于改善粉末混合物的流动特征。为了美观,可加入着色剂例如 FD&C 染料。增甜剂和矫味剂如阿司帕坦、糖精、薄荷醇、薄荷和水果味香料可为用于可咀嚼片剂的有用助剂。胶囊(包括定时释放和持续释放制剂)通常含有一种或多种上面披露的固体稀释剂。载体组分的选择通常依赖于次级考虑因素如味道、成本和贮存稳定性。

[0214] 也可通过常规方法对所述药物组合物进行包衣,通常用 pH 或时间-依赖性包衣,从而使所述化学实体在胃肠道中在期望局部应用的附近释放,或使所述化学实体在不同时间释放以延长期望的作用。这样的剂型通常包含但不限于一种或多种醋酸邻苯二甲酸纤维

素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙基纤维素、丙烯酸树脂包衣 (Eudragit coating)、蜡和虫胶。

[0215] 口服用药物组合物也可按硬明胶胶囊形式存在 (其中所述活性成分与惰性固体稀释剂混合, 所述固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土) 或软明胶胶囊 (其中所述活性成分与水或油性介质混合, 所述油性介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油)。

[0216] 药物组合物也可可为无菌可注射水性或油性混悬液形式。可根据已知技术配置该混悬液, 使用上面已描述的那些适当的分散剂或润湿剂和助悬剂。所述无菌可注射制剂也可可为于无毒胃肠外用媒介物中的无菌可注射溶液或混悬液, 例如其对于 1, 3- 丁二醇中的溶液。可采用的众多可接受媒介物中包括水、林格溶液 (Ringer's solution) 和等渗氯化钠溶液。通常使用无菌不挥发性油作为溶剂或混悬介质。出于该目的, 可使用任何温和的不挥发性油包括合成性甘油一酯或甘油二酯。另外, 脂肪酸例如油酸可用于制备注射剂。

[0217] 本申请描述的化学实体可在无菌介质中被胃肠外给药。胃肠外给药包括皮下注射、静脉内注射、肌肉注射、鞘内注射或灌注技术。可将本申请描述的化学实体混悬或溶解在媒介物中 (取决于所使用的媒介物和浓度)。有利地, 可将助剂例如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂溶解在媒介物中。在胃肠外给药的多种药物组合物中, 所述载体占组合物总重量的至少 90%。在一些实施方案中, 用于胃肠外给药的载体选自丙二醇、油酸乙酯、吡咯烷酮、乙醇和芝麻油。

[0218] 本申请描述的化学实体也可按用于直肠给药药物的栓剂形式给药。这些药物组合物可通过以下方式来制备: 将所述药物与适当的非刺激性赋形剂混合, 所述非刺激性赋形剂在常温为固体, 但在直肠温度为液体, 因此会在直肠中融化以释放所述药物。这样的物质包括可可脂和聚乙二醇。

[0219] 可将本申请描述的化学实体配制为用于局部应用, 例如用于局部应用到皮肤或粘膜, 例如在眼中, 采用凝胶、乳膏和洗剂形式并用于应用至眼部。局部药物组合物可为任意形式, 包括例如溶液剂、乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、洗剂、乳剂、清洁剂、增湿剂、喷雾剂、皮肤贴剂等。

[0220] 可用适当的盐将所述溶液剂配制成 0.01%-10% 等渗溶液 (pH 5-7)。也可将本申请描述的化学实体配制成以透皮贴剂形式透皮给药。

[0221] 可将包含本申请描述的至少一种化学实体的局部药物组合物与本领域公知的多种载体物质混合, 所述载体物质例如水、醇、芦荟凝胶、尿囊素、甘油、维生素 A 和 E 油、矿物油、丙二醇、PPG-2 丙酸肉豆蔻酯等。

[0222] 适于用在局部载体中的其它物质包括例如润滑剂、溶剂、保湿剂、增稠剂和散剂。这些类型物质可单独使用或作为一种或多种物质的混合物来使用, 所述物质中的每一种的实例为:

[0223] 代表性润滑剂包括十八烷醇、单蓖麻油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、丙烷 -1, 2- 二醇、丁烷 -1, 3- 二醇、貂油 (mink oil)、鲸蜡醇、异硬脂酸异丙酯、硬脂酸、棕榈酸异丁酯、硬脂酸异鲸蜡酯、油醇、月桂酸异丙酯、月桂酸己酯、油酸癸酯、十八烷 -2- 醇、异鲸蜡醇、棕榈酸鲸蜡酯、二甲基聚硅氧烷、癸二酸二正丁酯、肉豆蔻酸异丙基酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸异丙酯、硬脂酸丁酯、聚乙二醇、三甘醇、羊毛脂、芝麻油、椰子油、花生油、蓖麻油、乙酰化羊毛脂醇、石油、矿物油、肉豆蔻酸丁酯、异硬脂酸、棕榈酸、亚油酸异丙酯、乳酸月桂酯、

乳酸肉豆蔻酯、油酸癸酯和肉豆蔻酸肉豆蔻酯；推进剂，例如丙烷、丁烷、异丁烷、甲醚、二氧化碳和一氧化二氮；溶剂，例如乙醇、二氯甲烷、异丙醇、蓖麻油、乙二醇单乙醚、二甘醇单丁醚、二甘醇单乙醚、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、四氢呋喃；保湿剂，例如甘油、山梨醇、2-吡咯烷酮-5-甲酸钠、可溶胶原、邻苯二甲酸二丁酯和明胶；和散剂，例如白垩、滑石、富勒土 (fullers earth)、高岭土、淀粉、胶质、胶体二氧化硅、聚丙烯酸钠、蒙脱石四烷基铵 (tetra alkyl ammonium smectite)、蒙脱石三烷基芳基铵、化学改性的硅酸镁铝、有机改性的蒙脱石粘土 (organically modified montmorillonite clay)、含水硅酸铝 (hydrated aluminium silicate)、热解硅石 (fumed silica)、羧基乙烯基聚合物 (carboxyvinyl polymer)、羧甲基纤维素钠和乙二醇单硬脂酸酯。

[0224] 本申请描述的化学实体也可按脂质体递送系统形式局部给药，所述脂质体递送系统为例如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡。脂质体可由多种磷脂形成，所述磷脂为例如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱。

[0225] 用于实现全身递送所述化学实体的其它药物组合物包括舌下剂型、含服剂型和鼻腔剂型。这样的药物组合物通常包含一种或多种可溶填料物质例如蔗糖、山梨醇和甘露醇和粘合剂例如阿拉伯胶、微晶纤维素、羧甲基纤维素和羟基丙基甲基纤维素。也可包括上述助流剂、润滑剂、增甜剂、着色剂、抗氧化剂和矫味剂。

[0226] 用于吸入的药物组合物通常可按溶液剂、混悬剂或乳剂的形式提供，所述形式可被按干粉形式或按气雾剂形式给药，使用常规的推进剂（例如二氯二氟甲烷或三氯氟甲烷）。

[0227] 所述药物组合物也可任选含有活性增强剂。所述活性增强剂可选自种类繁多的分子，所述分子以不同的方式发挥作用以提高本申请描述的化学实体的治疗作用或独立于本申请描述的化学实体的治疗作用。具体类型的活性增强剂包括透皮促进剂 (skin penetration enhancer) 和吸收促进剂 (absorption enhancer)。

[0228] 药物组合物也可含有其它活性剂，所述活性剂可选自种类繁多的分子，所述分子以不同的方式发挥作用以提高本申请描述的化学实体的治疗作用或独立于本申请描述的化学实体的治疗作用。当存在这些任选的其它活性剂时，所述活性剂通常以 0.01% 至 15% 的水平范围用在药物组合物中。一些实施方案含有所述组合物重量 0.1% 至 10% 的其它活性剂。其它实施方案含有所述组合物重量 0.5% 至 5% 的其它活性剂。

[0229] 本发明还提供包装药物组合物。这样的包装组合物包括药物组合物（包含本申请描述的至少一种化学实体）和使用所述组合物治疗受试者（通常为人类患者）的说明书。在一些实施方案中，所述说明书用于使用所述药物组合物治疗患有由犬尿氨酸-3-单加氧酶活性介导的病症或障碍。所述包装药物组合物可包括向例如患者或保健提供者提供处方信息（或其为于包装药物组合物上的标签）。处方信息可包括例如与药物组合物有关的效力、剂量和给药、禁忌症和副反应信息。

[0230] 在所有前述内容中，可将所述化学实体单独给药或以混合物形式给药或与其它活性剂联合给药。

[0231] 本申请描述的方法包括治疗亨廷顿病的方法，所述方法包括治疗与亨廷顿病有关的记忆和 / 或认知损伤，所述方法包括向受试者同时或顺序给药本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗亨廷顿病中的其它药物，所述其它药物包括但不限于

阿米替林 (Amitriptyline)、丙咪嗪 (Imipramine)、地昔帕明 (Despiramine)、去甲替林 (Nortriptyline)、帕罗西汀 (Paroxetine)、氟西汀 (Fluoxetine)、舍曲林 (Sertraline)、丁苯那嗪 (Terabenazine)、氟哌啶醇 (Haloperidol)、氯丙嗪 (Chlorpromazine)、硫利达嗪 (Thioridazine)、舒必利 (Sulpride)、喹硫平 (Quetiapine)、氯氮平 (Clozapine) 和利培酮 (Risperidone)。在采用同时给药的方法中,所述药物可存在于结合型组合物中或可被分开给药。因此,本发明还提供药物组合物,其包含本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗亨廷顿病的其它药物,所述其它药物为例如但不限于阿米替林、丙咪嗪、地昔帕明、去甲替林、帕罗西汀、氟西汀、舍曲林、丁苯那嗪、氟哌啶醇、氯丙嗪、硫利达嗪、舒必利、喹硫平、氯氮平和利培酮。类似地,本发明还提供包装药物组合物,其含有本申请描述的至少一种化学实体和另一种组合物,该组合物包含一种或多种用于治疗亨廷顿病的其它药物,所述其它药物为例如但不限于阿米替林、丙咪嗪、地昔帕明、去甲替林、帕罗西汀、氟西汀、舍曲林、丁苯那嗪、氟哌啶醇、氯丙嗪、硫利达嗪、舒必利、喹硫平、氯氮平和利培酮。

[0232] 本发明还提供治疗帕金森病的方法,所述方法包括治疗与帕金森病相关的记忆和 / 或认知损伤,所述方法包括向受试者同时或顺序给药本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗帕金森病的其它药物,所述其它药物为例如但不包括左旋多巴 (Levodopa)、溴隐亭 (Parlodel)、培高利特 (Permax)、普拉克索 (Mirapex)、托卡朋 (Tasmar)、Contan、丙环定 (Kemadin)、苯海索 (Artane) 和苯扎托品 (Cogentin)。在采用同时给药的方法中,所述药物可存在于结合型组合物中或可被分开给药。本发明还提供药物组合物,其包含本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗帕金森病的其它药物,所述其它药物为例如但不限于左旋多巴、溴隐亭、培高利特、普拉克索、托卡朋、Contan、丙环定、苯海索和苯扎托品。本发明还提供包装药物组合物,其含有药物组合物 (该组合物含有本申请描述的至少一种化学实体) 和另一种组合物 (该组合物包含一种或多种用于治疗帕金森病的其它药物,所述其它药物为例如但不限于左旋多巴、溴隐亭、培高利特、普拉克索、托卡朋、Contan、丙环定、苯海索和苯扎托品)。

[0233] 本发明还提供治疗与阿尔茨海默病相关的记忆和 / 或认知损伤的方法,所述方法包括向受试者同时或顺序给药本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗阿尔茨海默病的其它药物,所述其它药物为例如但不限于 Reminyl、他克林 (Cognex)、安理申 (Aricept)、艾斯能 (Exelon)、美金刚 (Akatinol)、布他诺吡啶 (Neotropin)、司来吉兰 (Eldepryl)、雌激素 (Estrogen) 和氯碘喹啉 (Cliquinol)。在采用同时给药的方法中,所述药物可存在于结合型组合物中或可被分开给药。本发明还提供药物组合物,其包含本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗阿尔茨海默病的其它药物,所述其它药物为例如但不限于 Reminyl、他克林、安理申、艾斯能、美金刚、布他诺吡啶、司来吉兰、雌激素和氯碘喹啉。类似地,本发明还提供包装药物组合物,其含有药物组合物 (该组合物包含本申请描述的至少一种化学实体) 和另一种组合物 (该组合物包含一种或多种用于治疗阿尔茨海默病的其它药物,所述其它药物为例如但不限于 Reminyl、他克林、安理申、艾斯能、美金刚、布他诺吡啶、司来吉兰、雌激素和氯碘喹啉)。

[0234] 本发明还提供治疗与痴呆或认知损伤相关的记忆和 / 或认知损伤的方法,所述方法包括向受试者同时或顺序给药本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗痴呆的其它药物,所述其它药物为例如但不限于硫利达嗪、氟哌啶醇、利培酮、他克林、安理

申和艾斯能。在采用同时给药的方法中,所述药物可存在于结合型组合物中或可被分开给药。本发明还提供药物组合物,其包含本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗痴呆的其它药物,所述其它药物例如但不限于疏利达嗪、氟哌啶醇、利培酮、他克林、安理申和艾斯能。本发明还提供包装药物组合物,其含有药物组合物(该组合物包含本申请描述的至少一种化学实体)和另一种药物组合物(该组合物包含一种或多种治疗痴呆的其它药物,所述其它药物例如但不限于疏利达嗪、氟哌啶醇、利培酮、他克林、安理申和艾斯能)。

[0235] 本发明还提供治疗与癫痫相关的记忆和/或认知损伤的方法,所述方法包括向受试者同时或顺序给药本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗癫痫的其它药物,所述其它药物例如但不限于苯妥英(Dilantin)、鲁米诺(Luminol)、得理多(Tegretol)、双丙戊酸钠(Depakote)、丙戊酸制剂(Depakene)、乙琥胺制剂(Zarontin)、加巴喷丁(Neurontin)、巴比妥(Barbita)、苯巴比妥(Solfeton)和非尔氨酯制剂(Felbatol)。在采用同时给药的方法中,所述药物可存在于结合型组合物中或可被分开给药。本发明还提供药物组合物,其包含本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗癫痫的其它药物,所述其它药物例如但不限于苯妥英、鲁米诺、得理多、双丙戊酸钠、丙戊酸制剂、乙琥胺制剂、加巴喷丁、巴比妥、苯巴比妥和非尔氨酯制剂。本发明还提供包装药物组合物,其含有药物组合物(该组合物包含本申请描述的至少一种化学实体)和另一种药物组合物(该组合物包含一种或多种治疗痴呆的其它药物,所述其它药物例如但不限于苯妥英、鲁米诺、得理多、双丙戊酸钠、丙戊酸制剂、乙琥胺制剂、加巴喷丁、巴比妥、苯巴比妥和非尔氨酯制剂)。

[0236] 本发明还提供治疗与多发性硬化症有关的记忆和/或认知损伤的方法,所述方法包括向受试者同时或顺序给药本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗多发性硬化症的其它药物,所述其它药物例如但不限于托特罗定(Detrol)、氯化奥昔布宁制剂(Ditropan XL)、盐酸羟考酮控释片剂(OxyContin)、重组干扰素 β -1b(Betaseron)、干扰素 β -1a粉针剂(Avonex)、依木兰(Azothioprine)、甲氨蝶呤(Methotrexate)和Copaxone。在采用同时给药的方法中,所述药物可存在于结合型组合物中或可被分开给药。本发明还提供药物组合物,其包含本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗多发性硬化症的其它药物,所述其它药物例如但不限于托特罗定、氯化奥昔布宁制剂、盐酸羟考酮控释片剂、重组干扰素 β -1b、干扰素 β -1a粉针剂、依木兰、甲氨蝶呤和Copaxone。本发明还提供包装药物组合物,其含有药物组合物(该组合物包含本申请描述的至少一种化学实体)和另一种药物组合物(该组合物包含一种或多种治疗多发性硬化症的其它药物,所述其它药物例如但不限于托特罗定、氯化奥昔布宁制剂、盐酸羟考酮控释片剂、重组干扰素 β -1b、干扰素 β -1a粉针剂、依木兰、甲氨蝶呤和Copaxone)。

[0237] 当与一种或多种其它药物联用时,可将本申请描述的化合物在给药所述一种或多种其它药物之前、之后给药或与所述一种或多种其它药物同时给药。

[0238] 本申请描述的化合物的剂量取决于多种因素,众多考虑因素中包括待治疗的具体症状、症状的严重程度、给药途径、剂量间隔频率、所使用的具体化合物、化合物的毒理学分布、化合物的药代动力学分布和是否存在任何有害的副作用。

[0239] 通常将本申请描述的化学实体以KMO抑制剂常用的剂量水平和方式来给

药。例如,可通过口服给药将所述化学实体分一次或多次剂量给药,剂量水平通常为 0.001-100mg/kg/日,例如 0.01-100mg/kg/日如 0.1-70mg/kg/日,例如 0.5-10mg/kg/日。单位剂量形式通常可含有 0.01-1000mg 本申请描述的至少一种化学实体,例如含有 0.1-50mg 本申请描述的至少一种化学实体。对于静脉内给药,可将所述化合物分一次或多次剂量给药,剂量水平例如 0.001-50mg/kg/日如 0.001-10mg/kg/日,例如 0.01-1mg/kg/日。单位剂量形式可含有例如,0.1-10mg 本申请描述的至少一种化学实体。

[0240] 可将标记形式的本申请所述化学实体用作诊断剂用于识别和 / 或得到具有如本申请所述调节 KMO 活性功能的化合物。另外,本申请描述的化学实体可用于验证、优化生物测定或使生物测定标准化。

[0241] 本申请中的“标记的”是指用提供可检测信号的标记直接或间接标记的化合物,所述标记例如放射性同位素、荧光标志、酶、抗体、颗粒例如磁性颗粒、化学发光标志或特异性结合分子等。特异性结合分子包括配对体如生物素和链霉抗生物素、地高辛和抗地高辛等。对于特异性结合成员,通常按照已知方法将互补成员用上述提供检测的分子标记。所述标记可直接或间接提供可检测信号。

[0242] 在实施本申请所述方法的过程中,应当理解的是,当提及具体缓冲剂、介质、试剂、细胞、培养条件等时并不是预期进行限制,而是使其能被阅读并由此包括所有相关的物质,本领域技术人员会意识到所述物质在进行上述讨论的具体背景下是重要或有价值的。例如,通常可能的是用一种缓冲剂系统或培养基代替另一种缓冲剂系统或培养基,并仍实现非相同即类似的结果。本领域技术人员掌握关于所述系统和方法学的充足知识,从而在不进行过度实验的情况下就能够进行这样的替代,在使用本申请披露的方法和操作中,这样的替代会最佳地用于它们的目的。

具体实施方式

[0243] 实施例

[0244] 本申请描述的化学实体、组合物和方法进一步通过以下非限制性实施例来说明。

[0245] 本申请使用的以下缩写具有以下含义。若缩写未定义,则其具有其公认的含义。

[0246] CDI= 羰基二咪唑

[0247] DCM= 二氯甲烷

[0248] DME= 甲醚

[0249] DMEM= 达尔伯克改良伊格尔培养基

[0250] DMF=N, N- 二甲基甲酰胺

[0251] DMSO= 二甲基亚砷

[0252] EDC • HCl=1- 乙基 -3-(3- 二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐

[0253] EtOH= 乙醇

[0254] Et₂O= 乙醚

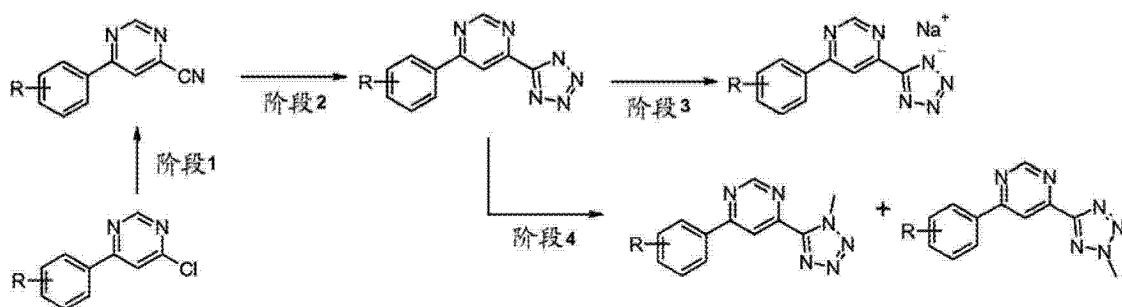
[0255] EtOAc= 乙酸乙酯

[0256] g= 克

[0257] hr= 小时

[0258] hrs= 小时

- [0259] HOBt=1-羟基苯并三唑
- [0260] LiHMDS=二(三甲基甲硅烷基)氨基锂
- [0261] LC/MS=液相色谱 / 质谱
- [0262] mg=毫克
- [0263] min=分钟
- [0264] mL=毫升
- [0265] mmol=毫摩尔
- [0266] mM=毫摩尔浓度
- [0267] ng=纳克
- [0268] nm=纳米
- [0269] nM=纳摩尔浓度
- [0270] PBS=磷酸盐缓冲盐水
- [0271] rt=室温
- [0272] TBME=叔丁基甲基醚
- [0273] THF=四氢呋喃
- [0274] TMOF=原甲酸三甲酯
- [0275] μ L=微升
- [0276] μ M=微摩尔浓度
- [0277] 实验
- [0278] 商购试剂和溶剂 (HPLC 级) 不经进一步纯化即使用。
- [0279] 薄层色谱法 (TLC) 用 Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) 板进行并使用 UV 光来显影。微波反应使用 CEM 聚焦微波来进行。
- [0280] 分析性 HPLC-MS 用 Agilent HP1100 和 Shimadzu 2010 系统进行, 其中使用反相 Atlantis dC18 柱 (5 μ m, 2.1 $\times$ 50mm), 梯度为历时 3 分钟 5-100%B (A=水 /0.1% 甲酸且 B=乙腈 /0.1% 甲酸), 注射体积为 3 μ l, 流速=1.0ml/min。UV 光谱以 215nm 记录, 其中使用 Waters 2487 双波长 UV 检测器或 Shimadzu 2010 系统。通过 Shimadzu 2010 LC-MS 系统使用 Waters ZMD 在 m/z 为 150 至 850 的范围内以 2 次扫描 / 秒的采样速率和使用电喷雾离子化在 m/z 为 100 至 1000 的范围内以 2Hz 的采样速率得到质谱, 或分析性 HPLC-MS 用 Agilent HP1100 和 Shimadzu 2010 系统进行, 其中使用反相 Water Atlantis dC18 柱 (3 μ m, 2.1 $\times$ 100mm), 梯度为历时 7 分钟 5-100%B (A=水 /0.1% 甲酸且 B=乙腈 /0.1% 甲酸), 注射体积为 3 μ l, 流速=0.6ml/min。UV 光谱用 Waters 2996 光敏二极管阵列或 Shimadzu 2010 系统以 215nm 记录。通过 Shimadzu 2010LC-MS 系统使用 Waters ZQ 在 m/z 为 150 至 850 的范围内以 2 次扫描 / 秒的采样速率和使用电喷雾离子化在 m/z 为 100 至 1000 的范围内以 2Hz 的采样速率得到质谱。使用 OpenLynx 和 OpenLynx Browser 软件或 Shimadzu PsiPort 软件对数据进行积分和报告。
- [0281] 1g/1ml=1 体积
- [0282] 实施例 1
- [0283] 反应方案 1
- [0284]



[0285] 对于反应方案 1 阶段 1, 向 4-氯-6-(取代的苯基)-嘧啶 (1 当量) 于脱气 DMF (20 体积) 中的溶液中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (四(三苯基膦)钯) (0.05 当量), 然后加入氰化锌 (1 当量)。将反应混合物在 100°C 加热直到反应完成, 然后将其冷却至室温。向反应混合物中加入水 (37.5 体积), 其用 EtOAc (150 体积) 萃取。有机层用水 (1000 体积) 洗涤, 然后用饱和 NaCl 水溶液 (200 体积) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法 (洗脱剂为 [0:1 至 1:1] EtOAc: 庚烷) 来纯化, 得到目标化合物。

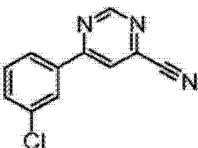
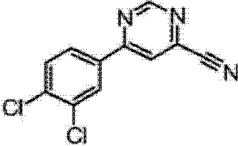
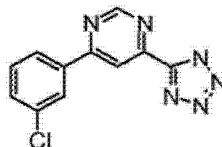
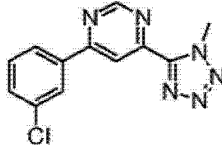
[0286] 对于反应方案 1 阶段 2, 在搅拌下将 6-(取代的苯基)-嘧啶-4-甲腈 (1 当量)、叠氮化钠 (12 当量) 和氯化铵 (12 当量) 于 DMF (46 体积) 中的溶液在微波中在 200°C (20 瓦) 加热 15 分钟。将反应混合物加到饱和 NaHCO_3 溶液中并用 EtOAc (4 $\times$) 洗涤。然后水相使用浓 HCl 来酸化至 pH 1, 这使所需产物析出, 滤出所述产物并用水洗涤。

[0287] 对于反应方案 1 阶段 3, 将 4-取代的苯基-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶在 2M NaOH 溶液 (7.3 当量) 中研磨, 过滤, 用水 (2 $\times$) 和丙酮 (2 $\times$) 洗涤, 得到所需钠盐。

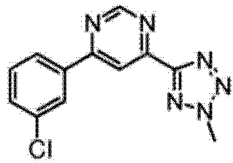
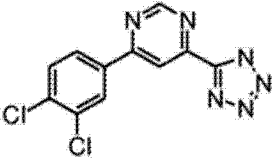
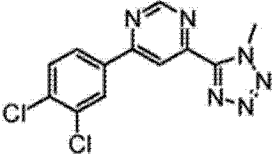
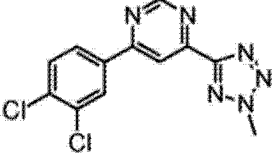
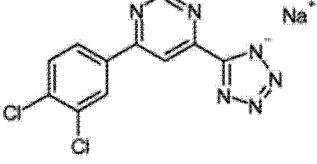
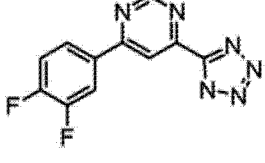
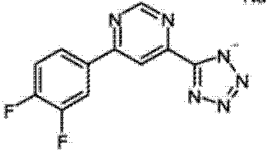
[0288] 对于反应方案 1 阶段 4, 在 0°C 向搅拌的 4-取代的苯基-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶 (1 当量) 于 DMF (15 体积) 中的溶液中加入氢化钠 (1 当量)。将所得混合物在 0°C 搅拌 20 分钟, 然后加入碘甲烷 (2 当量)。然后将反应混合物在室温搅拌 2 小时, 然后在 40°C 搅拌 1 小时。将反应混合物倒入水中并用 EtOAc 萃取, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法 (洗脱剂为 [0:1 至 1:1] EtOAc: 庚烷) 来纯化, 得到目标化合物。

[0289] 以下化合物基本如上所述来制备。

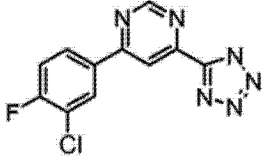
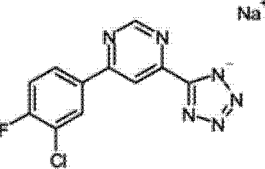
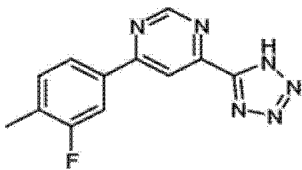
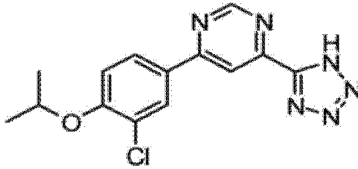
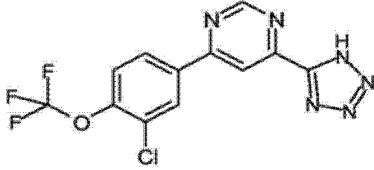
[0290]

结构	分子量	质谱结果
	215.64	$[M+H]^+ = 215/218$, 100% @ rt = 4.50 min
	250.09	$[M+H]^+ = 249/251$, 100% @ rt = 4.96 min
	258.67	$[M+H]^+ = 259$, 100% @ rt = 4.06 min
	272.7	$[M+H]^+ = 273$, 99% @ rt = 4.40 min

[0291]

	272.7	$[M+H]^+ = 273$, 99% @ rt = 4.18 min
	293.12	$[M+H]^+ = 292/294$, 100% @ rt = 4.39 min
	307.14	$[M+H]^+ = 306/308$, 98% @ rt = 4.77 min
	307.14	$[M+H]^+ = 306/308$, 97% @ rt = 4.58 min
	315.1	$[M+H]^+ = 292$, 100% @ rt = 4.50 min
	260.21	$[M+H]^+ = 261$, 100% @ rt = 3.78 min
	282.19	$[M+H]^+ = 261$, 100% @ rt = 3.78 min

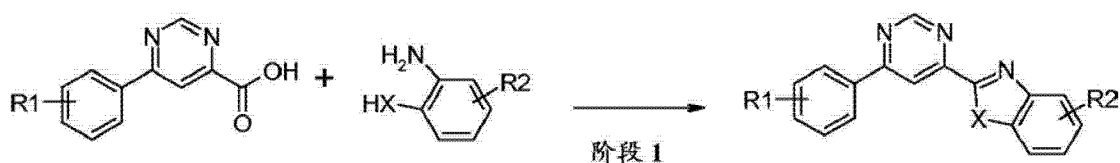
[0292]

	276.66	$[M+H]^+ = 277$, 100% @ rt = 3.96 min
	298.64	$[M+H]^+ = 277$, 94% @ rt = 4.07 min
	256.24	$[M+H]^+ = 257$, 100% @ rt = 3.78 min
	316.75	$[M+H]^+ = 317/318.6$, 100% @ rt = 4.18 min
	342.67	$[M+H]^+ = 343/345$, 100% @ rt = 4.45 min

[0293] 实施例 2

[0294] 反应方案 2

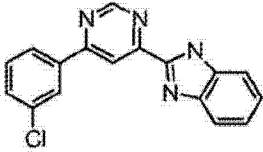
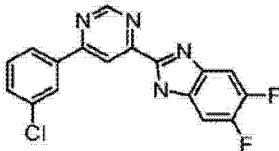
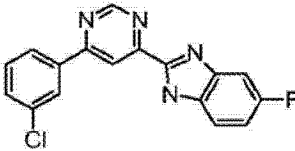
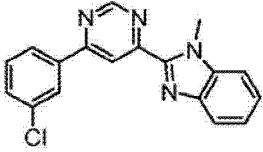
[0295]

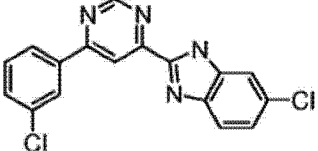
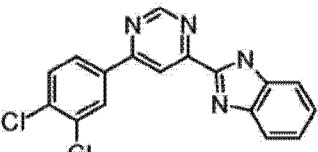
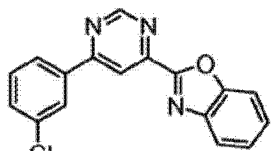


[0296] 对于反应方案 2 阶段 1, 向搅拌的 6-(取代的苯基)-嘧啶-4-羧酸 (1 当量) 于 DMF (6 体积) 中的溶液中加入 EDC · HCl (2 当量)、HOBT (1.1 当量) 和适当的苯胺 (1.1 当量)。将反应混合物在环境温度搅拌 16 小时且真空除去溶剂。残余物用乙腈 / 水 (1/1) 研磨, 得到中间体, 将其在耐压管中在范围为 120℃ 至 170℃ 的温度 (取决于使用哪种苯胺) 加热 16 小时。将反应混合物冷却至室温并用 NaHCO₃ 粹灭。过滤所得析出物并用水和甲醇洗涤。其按需通过制备性 HPLC 来进一步纯化, 得到所需目标化合物。

[0297] 以下化合物基本如上所述来制备。

[0298]

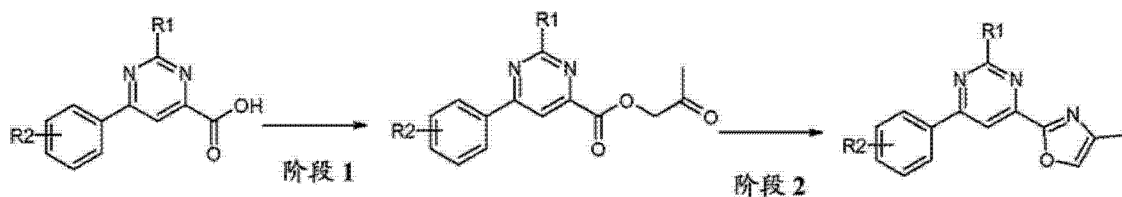
结构	分子量	质谱结果
	306.76	$[M+H]^+ = 307$, 100% @ rt = 4.55 min
	342.74	$[M+H]^+ = 342$, 100% @ rt = 4.97 min
	324.75	$[M+H]^+ = 325$, 100% @ rt = 4.82 min
	320.78	$[M+H]^+ = 321$, 100% @ rt = 5.14 min

	341.2	$[M+H]^+ = 340$, 97% @ rt = 5.09 min
	341.2	$[M+H]^+ = 340$, 100% @ rt = 4.97 min
	307.74	$[M+H]^+ = 308$, 100% @ rt = 5.12 min

[0299] 实施例 3

[0300] 反应方案 3

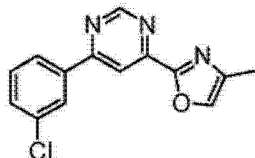
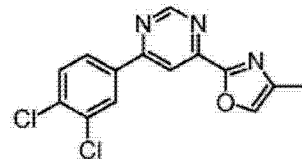
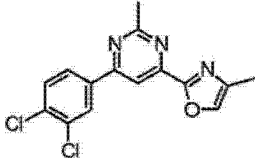
[0301]



[0302] 对于反应方案 3 阶段 1, 向搅拌的 2-甲基-6-(取代的苯基)-嘧啶-4-羧酸 (1 当量) 或 6-(取代的苯基)-嘧啶-4-羧酸 (1 当量) 于 DMF (15 体积) 中的溶液中加入三乙胺 (1.05 当量) 和氯代丙酮 (1.05 当量) 且将反应混合物在环境温度搅拌 16 小时。向反应混合物中加入水 (35 体积), 过滤所述反应混合物, 得到酯中间体, 其为浅棕色固体。酯中间体用水洗涤, 在真空烘箱中干燥 16 小时且不经进一步纯化即用于下一阶段。

[0303] 对于反应方案 3 阶段 2, 向搅拌的上述酯中间体 (1 当量) 于乙酸 (23 体积) 中的溶液中加入乙酸铵 (4 当量) 且在搅拌下将反应混合物在 115℃ 加热 2 小时。将其冷却至室温并真空除去溶剂。将所得黑色固体溶解在 EtOAc 中并用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空除去溶剂。通过柱色谱法 (洗脱剂为 [0:1 至 1:4] EtOAc: 庚烷) 来纯化, 得到所需目标化合物。

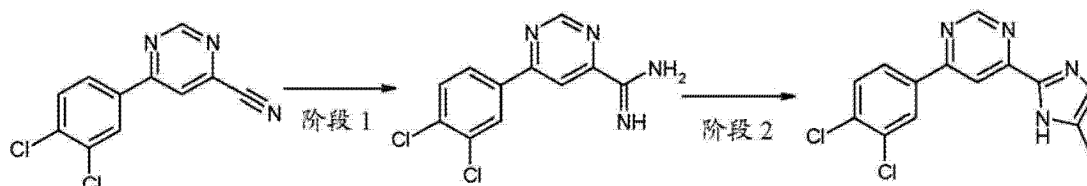
[0304] 以下化合物基本如上所述来制备。

结构	分子量	质谱结果
	271.71	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 272/274, 100\% @ \text{rt} = 4.49 \text{ min}$
	306.15	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 305, 97\% @ \text{rt} = 4.95 \text{ min}$
	320.18	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 321, 100\% @ \text{rt} = 5.42 \text{ min}$

[0306] 实施例 4

[0307] 反应方案 4

[0308]



[0309] 对于反应方案 4 阶段 1, 在 0℃ 向搅拌的 6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-甲腈 (1 当量) 于无水甲苯 (20 体积) 中的溶液中加入二 (三甲基甲硅烷基) 氨基锂 (2 当量) 且将反应混合物在氮气气氛下在环境温度搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至 0℃ 并用 HCl (3M) 淬灭。搅拌 30 分钟后, 加入水 (40 体积), 然后加入甲苯 (20 体积)。对混合物进行分配且滤出存在于水相中的析出物。将固体混悬在 3M 氢氧化钠溶液中, 在室温搅拌 30 分钟, 得到 6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-甲脒, 其不经进一步纯化即用于下一阶段。

[0310] 对于反应方案 4 阶段 2, 向搅拌的 6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-甲脒 (1 当量) 于 1,4-二噁烷 (10 体积) 中的溶液中加入氯代丙酮 (0.33 当量) 且将反应混合物在密封耐压管中在 100℃ 搅拌 4 小时。将反应混合物冷却至室温。向反应混合物中加入二异丙基乙基胺 (1 当量) 和氯代丙酮 (0.33 当量), 将所述反应混合物在 110℃ 搅拌 16 小时。真空除去溶剂且所得固体用水研磨, 过滤并用甲醇洗涤。通过制备性 HPLC 来纯化, 得到所需目标化合物。

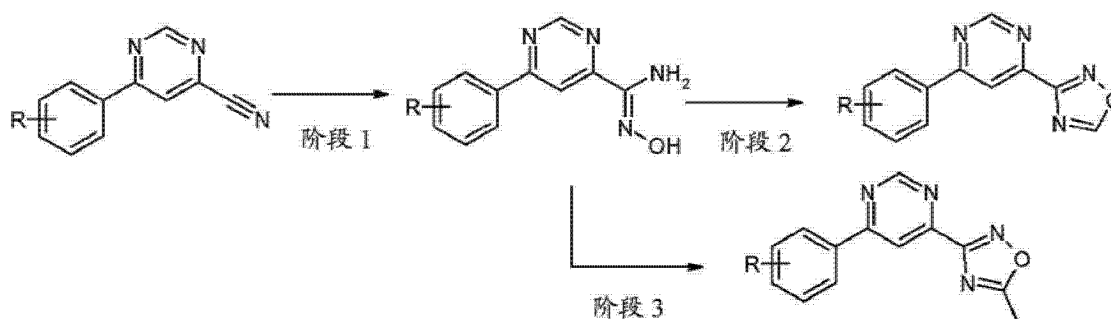
[0311] 以下化合物基本如上所述来制备。

	结构	分子量	质谱结果
[0312]		305.17	$[M+H]^+ = 304$, 95% @ rt = 3.47 min

[0313] 实施例 5

[0314] 反应方案 5

[0315]



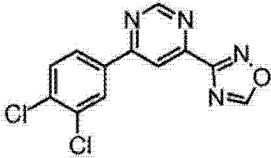
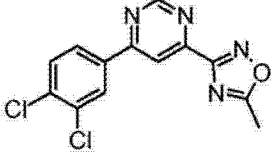
[0316] 对于反应方案 5 阶段 1, 向搅拌的 6-(取代的苯基)-嘧啶-4-甲腈 (1 当量) 于乙醇 (25 体积) 中的溶液中加入盐酸羟胺 (1.05 当量), 然后加入二异丙基乙基胺 (1.05 当量)。将反应混合物在 70℃ 加热 1 小时。将其冷却至室温并用 EtOAc (750 体积) 稀释。有

机层用水 (2500 体积) 和饱和 NaCl 水溶液 (2500 体积) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空除去溶剂, 得到所需中间体, 其为黄色粉末, 所述粉末不经任何进一步纯化即用于下一阶段。

[0317] 对于反应方案 5 阶段 2, 向搅拌的 N-羟基-6-(取代的苯基)-嘧啶-4-甲脒 (1 当量) 于原甲酸三甲酯 (25 体积) 中的溶液中加入浓 HCl (催化剂)。在搅拌下将反应混合物在 100°C 加热 1 小时。然后将其冷却至室温且滤出所得析出物并用庚烷洗涤, 得到所需目标化合物。

[0318] 对于反应方案 5 阶段 3, 向搅拌的 N-羟基-6-(取代的苯基)-嘧啶-4-甲脒 (1 当量) 于吡啶 (25 体积) 中的溶液中加入乙酰氯 (2 当量)。将反应混合物在 105°C 加热 2 小时, 然后向反应混合物中加入乙酰氯 (1 当量), 将所述反应混合物再加热 2.5 小时。然后将其冷却至室温并用水 (800 体积) 稀释。过滤分离所需化合物并通过快速柱色谱法 (洗脱剂为 EtOAc: 庚烷) 来纯化。

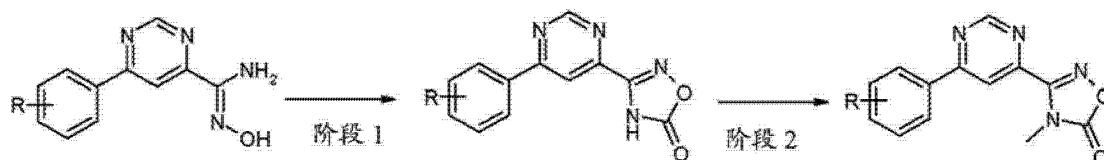
[0319] 以下化合物基本如上所述来制备。

	结构	分子量	质谱结果
[0320]		293.11	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 292$, 100% @ $\text{rt} = 4.63 \text{ min}$
		307.14	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 306$, 100% @ $\text{rt} = 4.81 \text{ min}$

[0321] 实施例 6

[0322] 反应方案 6

[0323]



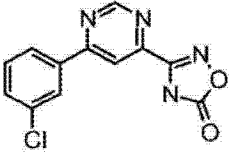
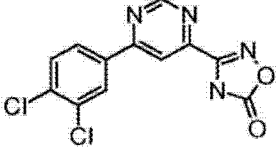
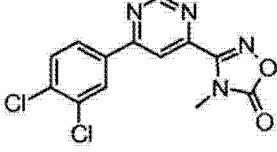
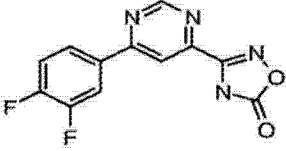
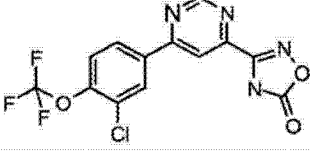
[0324] 对于反应方案 6 阶段 1, 向搅拌 N-羟基-6-(取代的苯基)-嘧啶-4-甲脒 (1 当量) 于 1,4-二噁烷 (16 体积) 中的溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑 (1.24 当量) 和 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (1.07 当量) 且将反应混合物在 110°C 搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至室温并真空除去溶剂。将所得残余物溶解在水和 EtOAc 中。分离水层并用 EtOAc (3×) 洗涤。然后用 2M HCl 溶液将其酸化至 pH 1 并用 EtOAc (3×) 萃取。合并有机相并用饱和 NaCl 水溶液 (50 体积) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。

[0325] 对于反应方案 6 阶段 2, 在 0°C 向搅拌 3-(6-(取代的苯基)-嘧

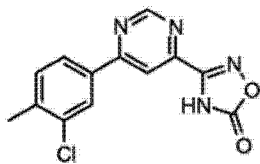
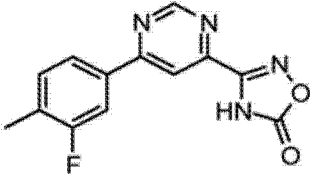
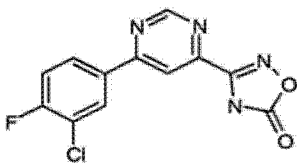
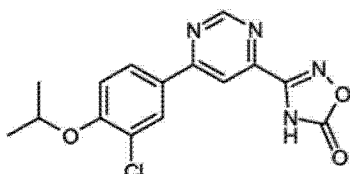
啶-4-基)-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮于 DMF (20 体积) 中的溶液中加入氢化钠 (1 当量) 且将反应混合物在该温度搅拌 15 分钟。加入碘甲烷 (2 当量) 并将反应混合物在环境温度搅拌 1.5 小时, 然后在 30℃ 搅拌 45 分钟。加入水, 这使所需目标化合物析出, 过滤分离所述目标化合物并用水 (500 体积) 和庚烷 (1000 体积) 洗涤。

[0326] 以下化合物基本如上所述来制备。

[0327]

结构	分子量	质谱结果
	274.67	$[M+H]^+ = 274$, 100% @ rt = 4.41 min
	309.11	$[M+H]^+ = 308$, 97% @ rt = 4.57 min
	323.14	$[M+H]^+ = 322$, 100% @ rt = 4.82 min
	276.2	$[M+H]^+ = 277$, 100% @ rt = 3.81 min
	358.66	$[M+H]^+ = 359$, 100% @ rt = 4.43 min

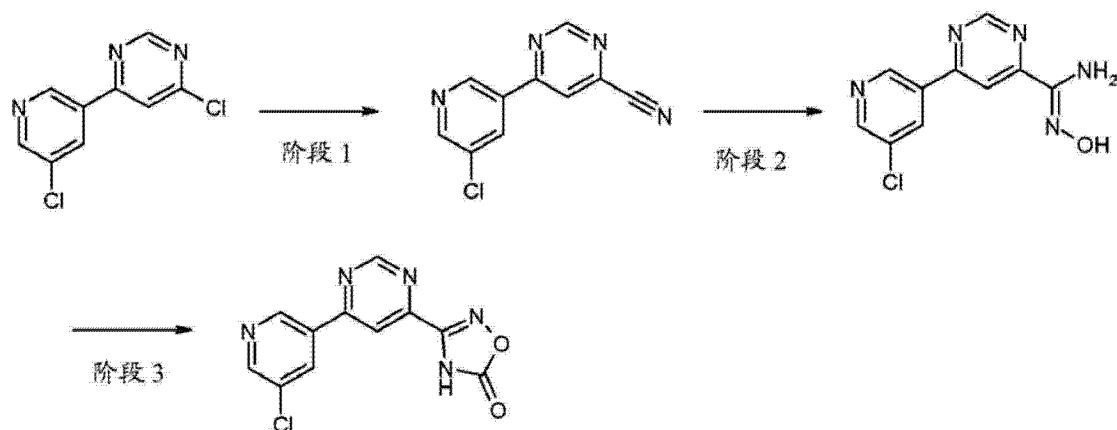
[0328]

	288.69	$[M+H]^+ = 289/291$, 100% @ rt = 4.16 min
	272.24	$[M+H]^+ = 273$, 100% @ rt = 4.03 min
	292.66	$[M+H]^+ = 293/295$, 100% @ rt = 4.13 min
	332.75	$[M+H]^+ = 333/335$, 100% @ rt = 4.49 min

[0329] 实施例 7

[0330] 反应方案 7

[0331]



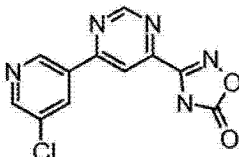
[0332] 对于反应方案 7 阶段 1, 向 4-氯-6-(5-氯-吡啶-3-基)-嘧啶 (1 当量) 于脱气 DMF (20 体积) 中的溶液中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 当量), 然后加入氰化锌 (1 当量)。将反应混合物在 100°C 加热直到 LCMS 表明反应完成, 然后将其冷却至室温。向反应混合物中加入水 (37.5 体积), 所述反应混合物用 EtOAc (150 体积) 萃取。有机层用水 (1000 体积) 洗涤, 然后用饱和 NaCl 水溶液 (200 体积) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法 (洗脱剂为 EtOAc: 庚烷) 来纯化, 得到目标化合物。

[0333] 对于反应方案 7 阶段 2, 向搅拌的 6-(5-氯-吡啶-3-基)-嘧啶-4-甲腈 (1 当量) 于乙醇 (25 体积) 中的溶液中加入盐酸羟胺 (1.05 当量), 然后加入二异丙基乙基胺 (1.05 当量)。在搅拌下将反应混合物在 70°C 加热 1 小时。将其冷却至室温并用 EtOAc (750

体积) 稀释。有机层用水 (2500 体积) 和饱和 NaCl 水溶液 (2500 体积) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空除去溶剂, 得到所需中间体, 其为黄色粉末, 所述粉末不经任何进一步纯化即用于下一阶段。

[0334] 对于反应方案 7 阶段 3, 向搅拌的 6-(5-氯-吡啶-3-基)-N-羟基-嘧啶-4-甲脒 (1 当量) 于 1,4-二噁烷 (16 体积) 中的溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑 (1.24 当量) 和 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (1.07 当量) 且将反应混合物在 110°C 搅拌 5 小时。向烧瓶中再加入 1,1'-羰基二咪唑 (0.24 当量) 和 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (0.07 当量), 如此进行三次且反应通过 LCMS 来监测直到其完成。将反应混合物冷却至室温并真空除去溶剂。将所得残余物溶解在水和 EtOAc 中。分离水层并用 EtOAc (3×) 洗涤。然后用 2M HCl 溶液将其酸化至 pH 1 且用 EtOAc (3×) 萃取。合并有机相并用饱和 NaCl 水溶液 (50 体积) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到所需目标化合物。

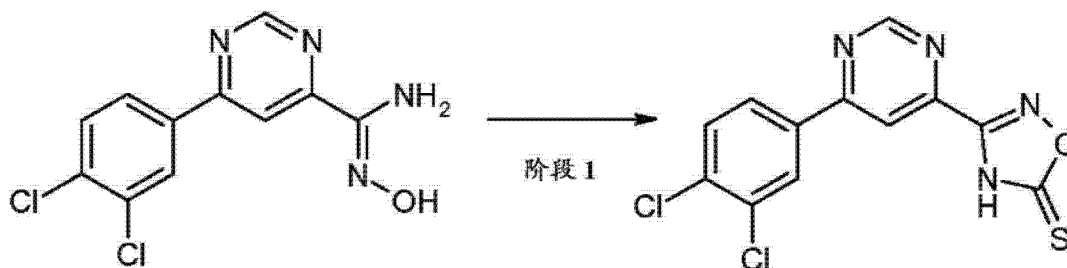
[0335] 以下化合物基本如上所述来制备。

	结构	分子量	质谱结果
[0336]		275.66	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 275$, 100% @ rt = 3.41 min

[0337] 实施例 8

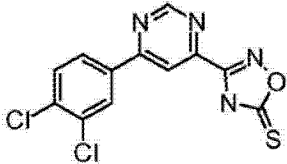
[0338] 反应方案 8

[0339]



[0340] 对于反应方案 8 阶段 1, 向搅拌的 N-羟基-6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-甲脒 (1 当量) 于乙腈 (25 体积) 中的溶液中加入 1,1'-硫羰基二咪唑 (1.5 当量) 和 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (4 当量) 且将反应混合物在环境温度搅拌 2 小时。真空除去溶剂且所得残余物用 2M HCl 溶液研磨。过滤收集中间体, 在空气抽吸条件下干燥并混悬在 THF (18 体积) 中。向上述混悬液中加入三氟化硼乙醚合物 (5 当量), 将所述混悬液在环境温度搅拌 16 小时。真空除去溶剂且所得残余物用水研磨并过滤。所需目标化合物通过使其通过短树脂 MP-TsOH(65) (3.37mmol/g) 垫 (用甲醇洗脱) 来进一步纯化。

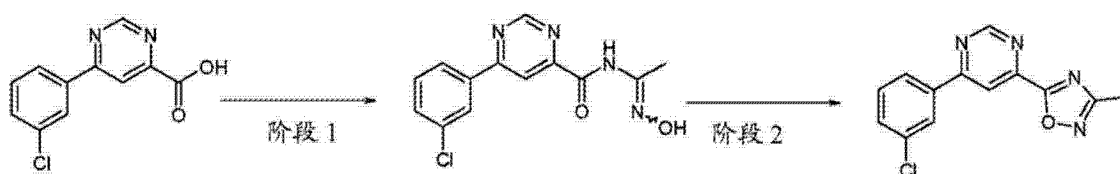
[0341] 以下化合物基本如上所述来制备。

	结构	分子量	质谱结果
[0342]		325.18	$[M+H]^+ = 324$, 94% @ rt = 4.96 min

[0343] 实施例 9

[0344] 反应方案 9

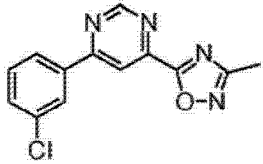
[0345]



[0346] 对于反应方案 9 阶段 1, 向搅拌的 6-(3-氯-苯基)-嘧啶-4-羧酸 (1 当量) 于 DMF (6 体积) 中的溶液中加入 EDC (1.5 当量) 和 HOBt (1.1) 且将反应混合物在环境温度搅拌 1 小时。向反应混合物中加入乙酰胺脒 (1.2 当量), 将其在环境温度搅拌 16 小时。将反应混合物倒入水中, 这使析出物形成, 过滤收集所述析出物。通过快速柱色谱法 (洗脱剂为 EtOAc) 来纯化, 得到所需中间体。

[0347] 对于反应方案 9 阶段 1, 向搅拌的 6-(3-氯-苯基)-嘧啶-4-羧酸 [1-(羟基亚氨基)-乙基]-酰胺 (1 当量) 于 DCM (130 体积) 中的溶液中加入叔丁醇钾 (6 当量) 且将反应混合物在环境温度搅拌 1.5 小时。向反应混合物中加入水 (170 体积) 且分离水相并用 DCM (2×) 萃取。合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空除去溶剂, 得到所需目标化合物, 其通过制备性 HPLC 来纯化。

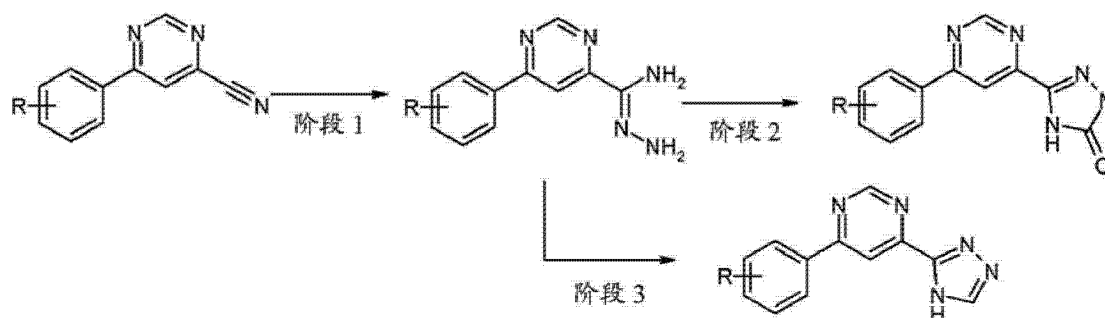
[0348] 以下化合物基本如上所述来制备。

	结构	分子量	质谱结果
[0349]		272.7	$[M+H]^+ = 273$, 100% @ rt = 4.30 min

[0350] 实施例 10

[0351] 反应方案 10

[0352]

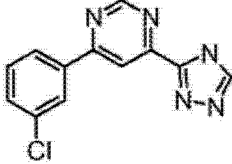
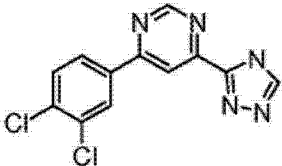
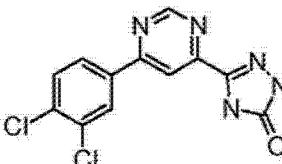


[0353] 对于反应方案 10 阶段 1, 向搅拌的 6-(取代的苯基)- 嘧啶 -4- 甲腈 (1 当量) 于乙醇 (10 体积) 中的溶液中加入一水合肼 (2 当量) 且在搅拌下将反应混合物在 100℃ 加热 2 小时。将反应混合物冷却至室温并过滤由此形成的析出物且用甲醇洗涤, 得到灰白色固体, 其不经进一步纯化即用于下一阶段。

[0354] 对于反应方案 10 阶段 2, 向搅拌的阶段 1 中得到的中间体 (1 当量) 于 1, 4- 二噁烷 (16 体积) 中的溶液中加入 1, 1'- 羰基二咪唑 (1.24 当量), 然后加入 1, 8- 二氮杂二环 [5. 4. 0] 十一碳 -7- 烯 (1.07 当量) 且将反应混合物在 100℃ 搅拌 2 小时。向反应混合物中加入 1, 1'- 羰基二咪唑 (0.5 当量) 和 1, 8- 二氮杂二环 [5. 4. 0] 十一碳 -7- 烯 (0.2 当量), 将所述反应混合物在 100℃ 再搅拌 2 小时。真空除去溶剂。所得固体用 EtOAc 和水研磨。将其过滤并先后用 DCM、EtOAc、DCM/ 甲醇和 DCM 洗涤, 得到所需化合物, 将其在真空烘箱中干燥。

[0355] 对于反应方案 10 阶段 3, 向阶段 1 中得到的中间体中加入甲酸 (10 体积) 且在搅拌下将反应混合物在 100℃ 加热 48 小时。向反应混合物中加入分子筛和甲酸 (10 体积), 将所述反应混合物在 120℃ 加热 16 小时。将反应混合物冷却至室温, 过滤并真空除去溶剂。所得固体用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和甲醇洗涤, 得到所需目标分子。

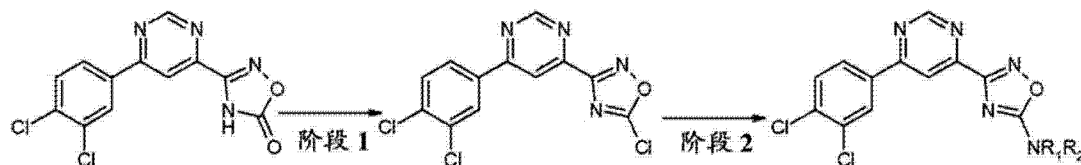
[0356] 以下化合物基本如上所述来制备。

	结构	分子量	质谱结果
		257.68	$[M+H]^+ = 257$, 99% @ rt = 3.61 min
[0357]		292.13	$[M+H]^+ = 291$, 98% @ rt = 3.92 min
		308.13	化合物是非常不可溶的- 不可获得 LCMS 1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 9.27 - 9.32 (1 H, m), 8.39 - 8.47 (2 H, m), 8.17 - 8.25 (1 H, m), 7.76 - 7.85 (1 H, m)

[0358] 实施例 11

[0359] 反应方案 11

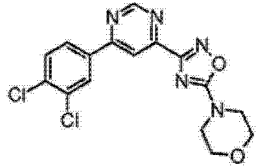
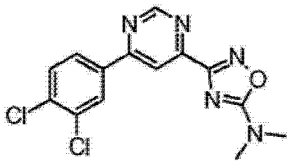
[0360]



[0361] 对于反应方案 11 阶段 1, 向搅拌的 3-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4] 噁二唑-5-酮 (1 当量) 于磷酸氯 (8 体积) 中的溶液中加入吡啶 (1 当量) 且将反应混合物在 80°C 搅拌 16 小时。将反应混合物冷却至 0°C 并倒在冰上。水相用 EtOAc 萃取。然后有机相用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空除去溶剂, 得到所需中间体, 其不经进一步纯化即用于下一阶段。

[0362] 对于反应方案 11 阶段 2, 向搅拌的上述中间体 (1 当量) 于 DMF (14 体积) 中的溶液中加入三乙胺 (2.5 当量), 然后加入适当的胺 (1 当量至 5 当量) 且将反应混合物在环境温度搅拌并通过 LCMS 来监测直到完成。过滤收集所得析出物并用水洗涤。通过快速柱色谱法 (洗脱剂为 [1:9 至 1:1] EtOAc: 庚烷) 来纯化, 得到所需目标化合物。

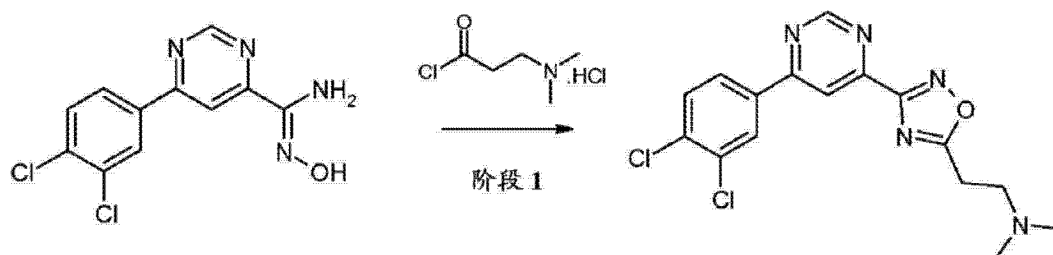
[0363] 以下化合物基本如上所述来制备。

	结构	分子量	质谱结果
[0364]		378.22	$[M+H]^+ = 377$, 100% @ rt = 4.81 min
		336.18	$[M+H]^+ = 335$, 99% @ rt = 4.84 min

[0365] 实施例 12

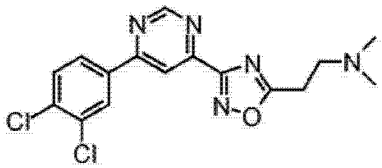
[0366] 反应方案 12

[0367]



[0368] 对于反应方案 12 阶段 1, 向搅拌的 3-二甲基氨基丙酸盐 (1 当量) 于 DCM (58 体积) 中的溶液中加入二异丙基乙基胺、催化量的 DMF 和草酰氯 (3.6 当量)。将反应混合物在环境温度搅拌 1 小时并真空除去溶剂。将所得残余物溶解在 DCM (25 体积) 中并加到搅拌的 6-(3,4-二氯-苯基)-N-羟基-嘧啶-4-甲脒和二异丙基乙基胺 (1.2 当量) 于 DCM (33 体积) 中的溶液中。向反应混合物中加入氢化钠 (1.2 当量), 将其在环境温度搅拌 4 小时。真空除去溶剂并将所得残余物溶解在 EtOAc 中, 用水 (2×) 洗涤并真空除去 EtOAc。通过快速柱色谱法 (洗脱剂为 [0:1 至 5:95] 甲醇:EtOAc) 来纯化, 得到所需目标化合物。

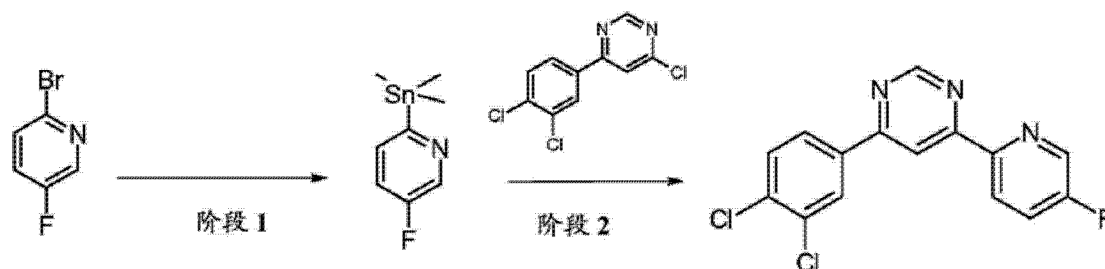
[0369] 以下化合物基本如上所述来制备。

	结构	分子量	质谱结果
[0370]		364.24	$[M+H]^+ = 365$, 98% @ rt = 3.44 min

[0371] 实施例 13

[0372] 反应方案 13

[0373]



[0374] 对于反应方案 13 阶段 1, 向搅拌的 2-溴-5-氟-吡啶 (1 当量) 和六甲基二锡烷 (1 当量) 于脱气 1,2-二甲氧基乙烷 (125 体积) 中的溶液中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 当量)。将反应混合物在 80°C 搅拌 16 小时并将其冷却至室温。所得溶液未经进一步纯化即用于下一阶段。

[0375] 对于反应方案 13 阶段 2, 将 4-氯-6-(3,4-二氯苯基)-咪唑 (1 当量) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 当量) 加到上述含有 5-氟-2-三甲基甲锡烷基-吡啶 (1.5 当量) 的溶液中且将反应混合物加热回流 16 小时。将其冷却至室温并用 EtOAc 稀释。有机层用水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空除去溶剂。所得残余物用 EtOAc 和 DCM 研磨, 得到所需化合物。

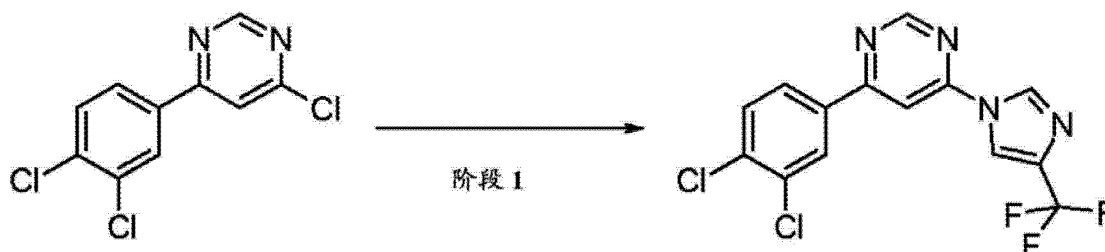
[0376] 以下化合物基本如上所述来制备。

结构	分子量	质谱结果
	320.16	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 319, 100\% \text{ @ } \text{rt} = 5.41 \text{ min}$

[0378] 实施例 14

[0379] 反应方案 14

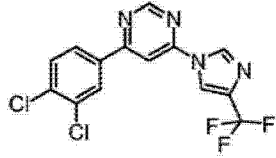
[0380]



[0381] 对于反应方案 14 阶段 1, 将 4-氯-6-(3,4-二氯-苯基)-咪唑 (1 当量)、4-(三氟甲基)-1H-咪唑 (2 当量) 和碳酸钾 (1.1 当量) 于叔丁醇 (10 体积) 中的溶液在微波中在 150°C 加热 25 分钟。将碳酸钾 (1.1 当量) 加到反应混合物中, 将所述反应混合物在微波中在 160°C 加热 35 分钟。加入水且所需物质用 EtOAc 萃取。有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤并

蒸干。通过快速柱色谱法（洗脱剂为 [99.5:0.5]DCM:MeOH）来纯化，得到目标化合物。

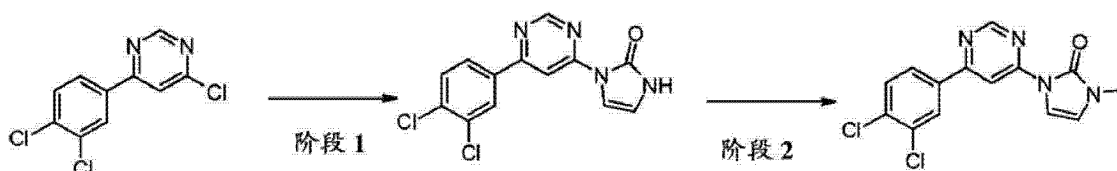
[0382] 以下化合物基本如上所述来制备。

	结构	分子量	质谱结果
[0383]		359.14	$[M+H]^+ = 359/361$, 98% @ rt = 5.04 min

[0384] 实施例 15

[0385] 反应方案 15

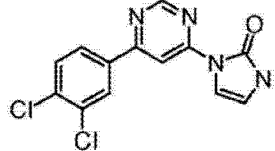
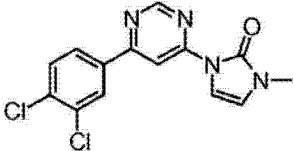
[0386]



[0387] 对于反应方案 15 阶段 1，向 4-氯-6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶（1 当量）于 DMF（20 体积）中的溶液中加入氢化钠（1.5 当量）和咪唑酮（1.5 当量）。将反应混合物在微波中在 90℃ 加热 5 分钟。向冷的混合物中加入二氯甲烷和饱和 NaHCO_3 溶液。分离有机层且水层再用二氯甲烷萃取。合并有机层，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并蒸干。通过快速柱色谱法来纯化并使用适当的溶剂来研磨，得到目标化合物。

[0388] 对于反应方案 15 阶段 2，在 5℃ 向 1-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-1,3-二氢-咪唑-2-酮于 DMF（30 体积）中的溶液中加入氢化钠（1 当量）且将反应混合物搅拌 15 分钟。向反应混合物中加入碘甲烷（2 当量），将其在室温搅拌 3 小时且在 40℃ 搅拌 30 分钟。将反应混合物倒入水中并用 EtOAc 萃取，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并蒸干。通过快速柱色谱法（洗脱剂为 [1:2]EtOAc: 庚烷）来纯化，得到目标化合物。

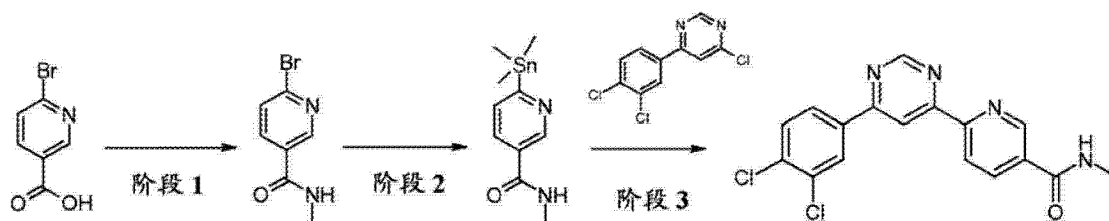
[0389] 以下化合物基本如上所述来制备。

	结构	分子量	质谱结果
[0390]		307.14	$[M+H]^+ = 307/309$, 99% @ rt = 4.26 min
		321.17	$[M+H]^+ = 321/323$, 99% @ rt = 4.56 min

[0391] 实施例 16

[0392] 反应方案 16

[0393]

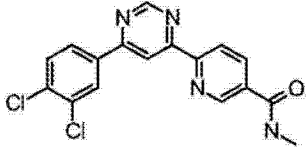


[0394] 对于反应方案 16 阶段 1, 将 6-溴-吡啶-3-甲酸 (1 当量)、HOBt (1.4 当量) 和 HATU (1.3 当量) 溶解在 DMF (25 体积) 中且将反应混合物在环境温度搅拌 1 小时。加入甲胺盐酸盐 (1.5 当量) 和三乙胺 (1.1 当量) 且将反应混合物在环境温度搅拌 16 小时。真空除去 DMF 且向残余物中加入水和 EtOAc。分离有机相且用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空除去溶剂。残余物用 EtOAc/庚烷 (1/1) 研磨, 得到所需中间体。

[0395] 对于反应方案 16 阶段 2, 向搅拌的 6-溴-N-甲基-吡啶-3-甲酰胺 (1 当量) 和六甲基二锡烷 (1 当量) 于脱气 1,2-二甲氧基乙烷 (125 体积) 中的溶液中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 当量)。将反应混合物在 80°C 搅拌 16 小时并将其冷却至室温。所得溶液不经进一步纯化即用于下一阶段。

[0396] 对于反应方案 16 阶段 3, 将 4-氯-6-(3,4-二氯苯基)-嘧啶 (1 当量) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 当量) 加到上述含有 N-甲基-6-(三甲基甲锡烷基)-吡啶-3-甲酰胺 (1.5 当量) 的溶液中且将反应混合物加热回流 16 小时。将其冷却至室温并用 EtOAc 稀释。有机层用水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空除去溶剂。通过快速柱色谱法 (洗脱剂为 [2:1] EtOAc:庚烷) 来纯化, 得到目标化合物。

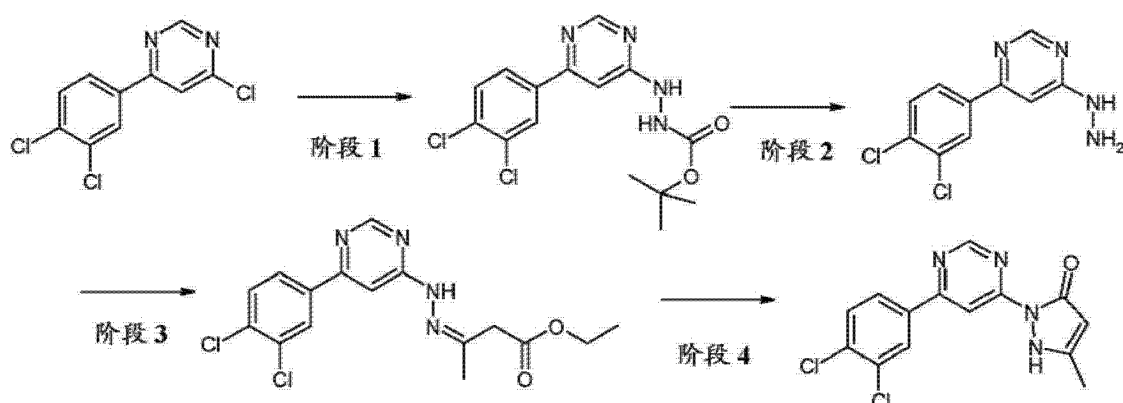
[0397] 以下化合物基本如上所述来制备。

	结构	分子量	质谱结果
[0398]		359.22	$[M+H]^+ = 359/361$, 100% @ rt = 4.48 min

[0399] 实施例 17

[0400] 反应方案 17

[0401]



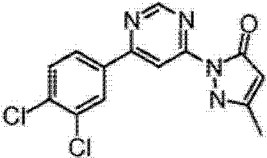
[0402] 对于反应方案 17 阶段 1, 将 4-氯-6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶 (1 当量) 和肼基甲酸叔丁酯 (2.1 当量) 溶解在 1,4-二噁烷 (10 体积) 中。对反应混合物进行搅拌并在氮气气氛下加热回流 6 小时。真空蒸发反应混合物, 用饱和 NaHCO_3 水溶液处理且过滤, 得到所需中间体, 将其真空干燥。

[0403] 对于反应方案 17 阶段 2, 将 N'-[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-肼基甲酸叔丁酯 (1 当量) 溶解在 MeOH (120 体积) 中且用 4M HCl /1,4-二噁烷 (100 体积) 处理并在室温保持 4 小时同时搅拌。过滤反应混合物并将析出物溶解在热水中。向水溶液中加入饱和 NaHCO_3 水溶液且将反应混合物搅拌 1 小时同时冷却至室温。滤出析出物并真空干燥, 得到所需中间体。

[0404] 对于反应方案 17 阶段 3, 将 [6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-肼 (1 当量)、乙酰乙酸乙酯 (1.2 当量) 和乙醇 (100 体积) 的混合物加热回流 2 小时。真空蒸发反应混合物且残余物用己烷研磨, 得到所需中间体, 其不经进一步纯化即用于下一步。

[0405] 对于反应方案 17 阶段 4, 在环境温度将 3-[[6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-肼叉基]-丁酸乙酯 (1 当量) 在氢氧化钠溶液 (2M, 1.1 当量) 中搅拌 45 分钟, 然后在搅拌下回流 45 分钟。向冷却的反应混合物中先后加入乙酸和乙醇 (1mL) 且将反应混合物在环境温度剧烈搅拌。过滤析出物并用乙醇和水洗涤, 得到所需化合物, 将其真空干燥。

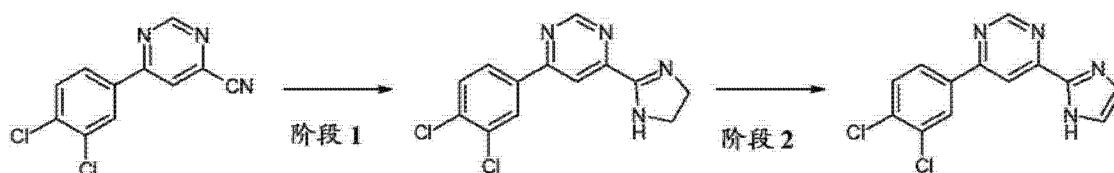
[0406] 以下化合物基本如上所述来制备。

	结构	分子量	质谱结果
[0407]		321.17	$[M+H]^+ = 321$, 100% @ rt = 4.32 min

[0408] 实施例 18

[0409] 反应方案 18

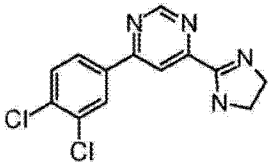
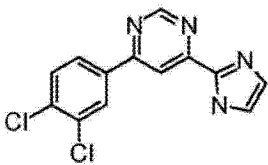
[0410]



[0411] 对于反应方案 18 阶段 1, 向 6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-甲腈 (1 当量) 和乙烷-1,2-二胺 (1 当量) 于甲苯 (12 体积) 中的溶液中加入五硫化二磷。搅拌反应混合物并加热回流 3.5 小时。将反应混合物倒入水中并用 DCM (×3) 萃取。合并有机层并用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空除去溶剂。通过快速柱色谱法 (洗脱剂为 [1 : 1] 至 [1:0] EtOAc: 庚烷) 来纯化, 得到目标化合物。

[0412] 对于反应方案 18 阶段 2, 向 4-(3,4-二氯-苯基)-6-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-嘧啶 (1 当量) 于乙腈 (40 体积) 中的混悬液中加入高锰酸钾 (2.5 当量) 和硅胶 (8.5 当量)。将反应混合物在室温搅拌 3 小时。将反应混合物倒入水中并用 DCM (2×) 萃取。合并有机层并真空蒸干。通过快速柱色谱法 (洗脱剂为 [99:1] DCM:MeOH) 来纯化, 然后通过 SCX 柱 (洗脱剂为 [100:0] 至 [80:20] MeOH:0.880 氨) 来纯化, 得到目标化合物。

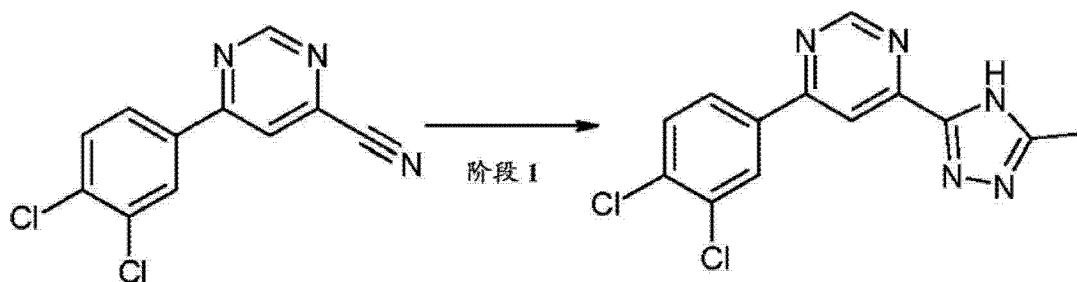
[0413] 以下化合物基本如上所述来制备。

	结构	分子量	质谱结果
[0414]		293.16	$[M+H]^+ = 294$, 100% @ rt = 2.85 min
		291.14	$[M+H]^+ = 292$, 99% @ rt = 3.64 min

[0415] 实施例 19

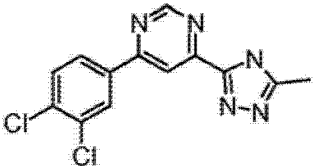
[0416] 反应方案 19

[0417]



[0418] 对于反应方案 19 阶段 1, 在 0℃ 向搅拌的乙酰肼 (1.2 当量) 于无水甲苯 (30 体积) 中的混悬液中加入三乙基铝 (1M 于己烷中, 2.5 当量)。将反应混合物在氮气气氛下在环境温度搅拌 40 分钟。向上述反应混合物中加入 6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-甲腈 (1 当量), 将其在 85℃ 搅拌 6 小时, 然后在 170℃ 搅拌 2 小时。然后将反应混合物在微波中在 180℃ 照射 30 分钟。真空除去溶剂且残余物通过快速柱色谱法 (洗脱剂为 [5:95] (氨 / MeOH) : DCM) 来进一步纯化并用乙腈 / 水 (1/1) 研磨, 得到所需分子。

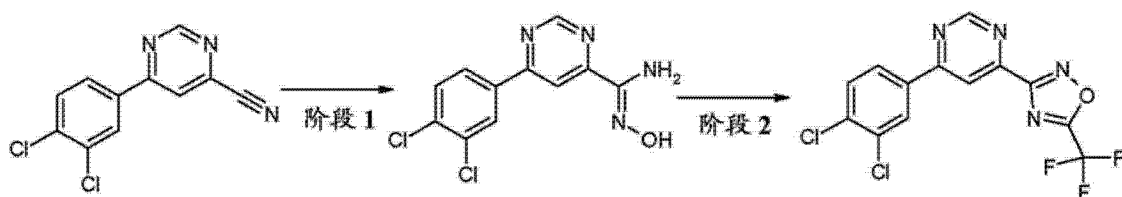
[0419] 以下化合物基本如上所述来制备。

	结构	分子量	质谱结果
[0420]		306.16	$[M+H]^+ = 306/308$, 98% @ rt = 4.02 min

[0421] 实施例 20

[0422] 反应方案 20

[0423]



[0424] 对于反应方案 20 阶段 1, 向搅拌的 6-(3, 4-二氯-苯基)-嘧啶-4-甲脒 (1 当量) 于乙醇 (25 体积) 中的溶液中加入盐酸羟胺 (1.05 当量), 然后加入二异丙基乙基胺 (1.05 当量)。将反应混合物在 70°C 加热 1 小时。将其冷却至室温并用水 (60 体积) 稀释。滤出析出物并用水洗涤, 得到所需中间体, 其不经任何进一步纯化即用于下一阶段。

[0425] 对于反应方案 20 阶段 2, 向搅拌的 N-羟基-6-(3, 4-二氯-苯基)-嘧啶-4-甲脒 (1 当量) 于 DCM (25 体积) 中的溶液中加入三氟乙酸酐 (8 当量) 且将反应混合物在室温搅拌 2 小时, 然后加入二异丙基乙基胺 (2 当量)。将反应混合物在 DCM 和 1M Na₂CO₃ 水溶液之间分配且收集有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空除去溶剂。通过快速柱色谱法 (洗脱剂为 [1:9] EtOAc: 庚烷) 来纯化, 然后用乙醇重结晶, 得到目标化合物。

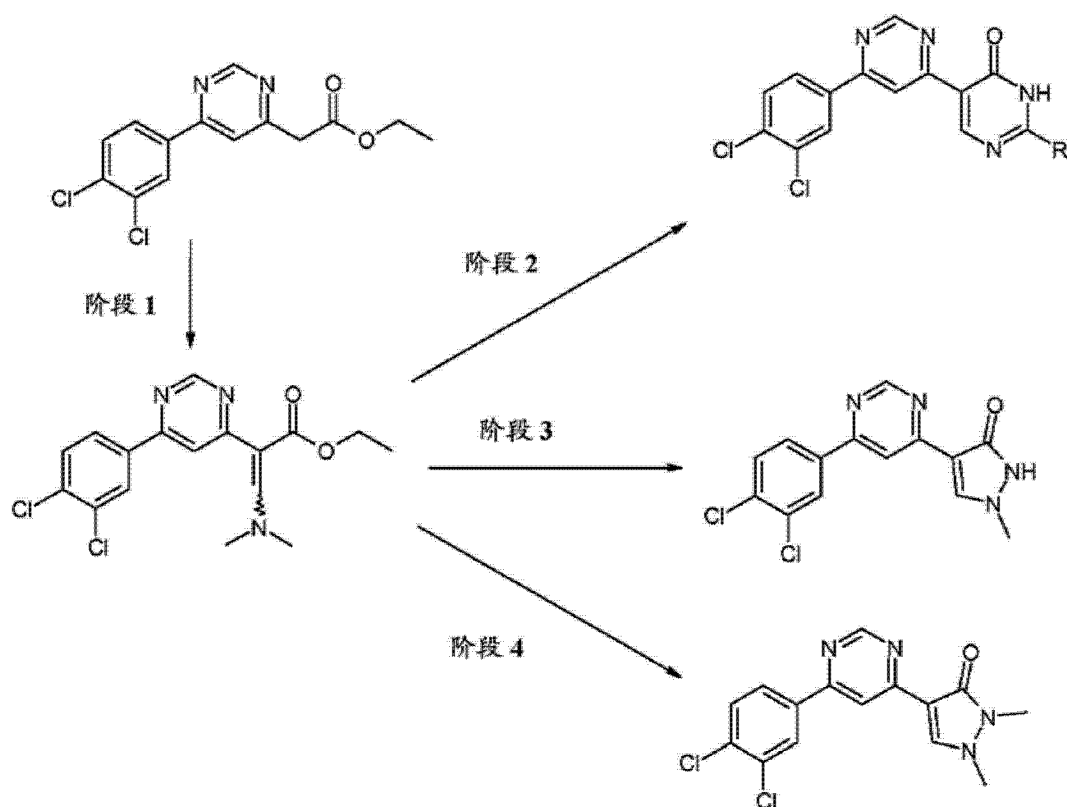
[0426] 以下化合物基本如上所述来制备。

结构	分子量	质谱结果
	361.11	[M+H] ⁺ = 361/363, 100% @ rt = 5.28 min

[0428] 实施例 21

[0429] 反应方案 21

[0430]



[0431] 对于反应方案 21 阶段 1, 将 [6-(3, 4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-乙酸乙酯 (1 当量) 和二甲基甲酰胺缩二甲醇 (20 体积) 在氮气气氛下回流搅拌 8 小时。冷却后, 蒸发溶液且残余物通过硅胶快速柱色谱法来纯化。用乙酸乙酯洗脱, 先后得到杂质和产物 (89% 收率), 所述产物为米色固体。

[0432] 对于反应方案 21 阶段 2, 将 2-[6-(3, 4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-3-二甲基氨基-丙烯酸乙酯 (1 当量)、DMF (20 体积) 和乙酸甲脒 (4 当量) 的混合物在用氮气吹洗的密封管中在 100℃ 搅拌 16 小时。真空蒸发混合物, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (100 体积) 处理并用乙酸乙酯 (先后为 4000 体积和 1000 体积) 萃取。将合并的干燥 (Na_2SO_4) 的有机萃取物真空蒸发。将残余物溶解在热甲醇中并吸附到硅胶 (20 体积) 上。将其加载到 Isolute 硅胶柱上并用二氯甲烷-乙醇 (先后为 100:0、98:2、95:5 和 93:7) 洗脱, 先后得到杂质和产物, 所述产物为灰白色固体 (41% 收率)。

[0433] 在使用碳酸胍 (代替乙酸甲脒) 的类似反应中, 后处理操作如下所述:

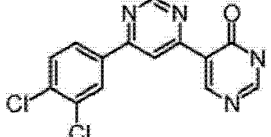
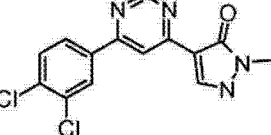
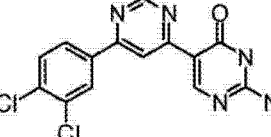
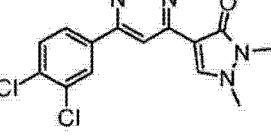
[0434] 加入水 (140 体积), 收集析出物并先后用水 (280 体积)、庚烷和乙醚洗涤且真空干燥。产物用乙腈/水洗涤以除去 DMF。将所得固体在甲醇中搅拌, 弃去上清液并将该操作重复五次。将所得固体在乙腈中搅拌, 弃去上清液并将该操作重复三次。将固体混悬在乙腈中, 在 Genevac 中在 40℃ 蒸发, 然后在 40℃ 真空干燥过夜, 得到产物。

[0435] 对于反应方案 21 阶段 3, 2-[6-(3, 4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-3-二甲基氨基-丙烯酸乙酯 (1 当量) 于二噁烷 (10 体积) 中的混合物用甲基胍 (1 当量) 处理且在密封管中在氮气下在搅拌下在 80℃ 加热 14 小时。冷却后, 滤出析出物, 用二噁烷 (40 体积) 洗涤并真空干燥。析出物用甲醇 (200 体积) 处理并回流搅拌 20 分钟。冷却后, 滤出析出物并真空干燥, 得到产物, 其为橙色粉末 (47% 收率)。

[0436] 对于反应方案 21 阶段 4, 将 2-[6-(3, 4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-3-二甲基氨基-

基-丙烯酸乙酯(1当量)、N,N'-二甲基胍二盐酸盐(1当量)和二噁烷(25体积)的混合物在氮气下在室温搅拌同时滴加 N,N'-二异丙基乙胺(2.5当量)。将搅拌的混合物在 80℃加热 16 小时。冷却后,真空蒸发混合物,然后用热甲醇吸附到硅胶(20 体积)上。所得硅胶用 Isolute 柱(硅胶)(用乙酸乙酯-甲醇(88:12 至 84:16)洗脱)纯化,得到产物,其为浅米色固体(45%收率)。

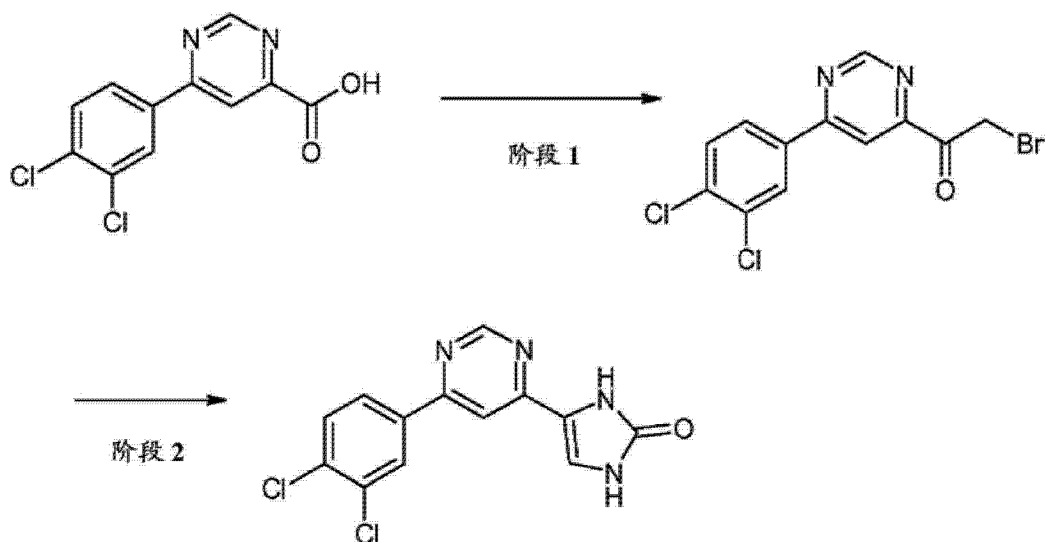
[0437] 以下化合物基本如上所述来制备。

	结构	分子量	质谱结果
[0438]		319.15	$[M+H]^+ = 319/321$, 100% @ rt = 3.92 min
[0439]		321.17	化合物在任意可接受的溶剂中都不是充分可溶的目的是得到有意义的 LCMS 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d ppm 8.88 (1 H, s), 8.44 (1 H, br. s.), 8.26 (1 H, br. s.), 8.19 (1 H, d), 8.06 (1 H, br. s.), 7.85 (1 H, d), 3.45 (3 H, s)
		334.17	$[M+H]^+ = 334/336$, 100% @ rt = 3.70 min
		335.2	$[M+H]^+ = 335/337$, 100% @ rt = 3.88 min

[0440] 实施例 22

[0441] 反应方案 22

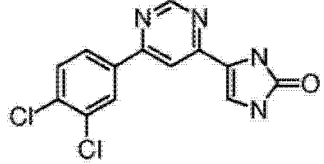
[0442]



[0443] 对于反应方案 22 阶段 1, 6-(3, 4-二氯-苯基)-嘧啶-4-羧酸 (1 当量) 于二氯甲烷 (20 体积) 中的溶液用 DMF (催化量) 处理, 然后滴加草酰氯 (3 当量)。搅拌 2 小时后, 真空蒸发混合物, 用甲苯 (9 体积) 处理并冷却至 0℃。滴加三甲基甲硅烷基偶氮甲烷 (5 当量) 并继续搅拌 16 小时。在 0℃ 先后加入 1, 4-二噁烷 (10 体积) 和 48% 氢溴酸 (10 当量)/1, 4-二噁烷 (5 体积)。1 小时后, 用饱和碳酸氢钠水溶液将 pH 调节至 8-9 且混合物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的干燥 (Na_2SO_4) 的有机萃取物蒸发且残余物用 Isolute 柱 (硅胶) 纯化。用乙酸乙酯-庚烷 (1:10) 洗脱, 得到粗产物, 其用乙酸乙酯-庚烷结晶。所得晶体通过重复进行色谱法来进一步纯化, 然后产物从洗脱剂中结晶出来 (NMR 表明纯度为 80%)。

[0444] 对于反应方案 22 阶段 2, 将乙酸 (3 当量) 加到 2-溴-1-[6-(3, 4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基]-乙酮 (1 当量)、脲 (1 当量) 和乙酸铵 (3 当量) 的混合物中且将其加热回流 36 小时。加入乙酸乙酯和水, 分离有机层且水层再用乙酸乙酯萃取。蒸发合并的有机萃取物且残余物通过硅胶色谱法 (先后用乙酸乙酯和二氯甲烷-甲醇 (先后为 98:2、95:5 和 9:1) 洗脱) 来纯化, 得到产物 (5%)。

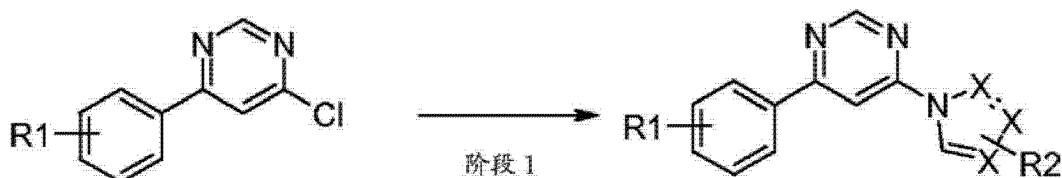
[0445] 以下化合物基本如上所述来制备。

结构	分子量	质谱结果
[0446] 	307.14	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 307/309, 100\%$ @ rt = 3.81 min

[0447] 实施例 23

[0448] 反应方案 23

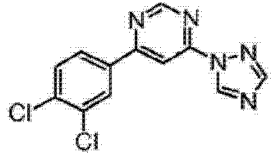
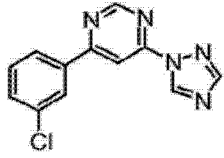
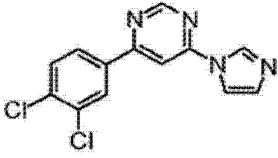
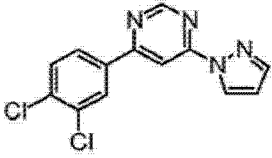
[0449]

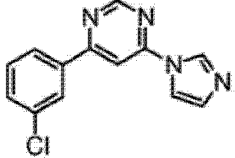
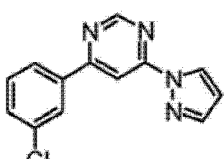
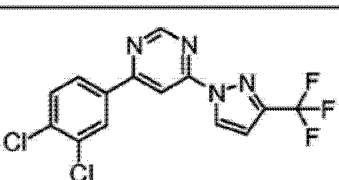


[0450] 对于反应方案 23 阶段 1, 将 4-氯-6-(取代的苯基)-嘧啶 (1 当量) 和适当的胺 (4 当量) 于乙醇 (10 体积) 或叔丁醇 (10 体积) 中的溶液在微波中在 130℃ 至 160℃ 加热 40 至 60 分钟。在 3-(三氟甲基) 吡唑的情况下, 向反应混合物中加入碳酸钾 (1.1 当量), 然后加热。向反应混合物中加入乙腈 / 水 (1/1), 这使所需产物析出, 过滤所述产物并用乙腈 / 水 (1/1) (3×) 洗涤。在空气抽吸条件下干燥产物且当需要时, 其通过快速柱色谱法 (洗脱剂为 [1:3 至 0:1] 庚烷 : DCM) 来进一步纯化。

[0451] 以下化合物基本如上所述来制备。

[0452]

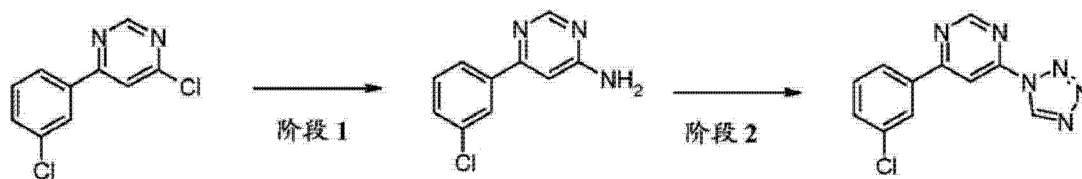
结构	分子量	质谱结果
	292.13	$[M+H]^+ = 291$, 99% @ rt = 4.73 min
	257.68	$[M+H]^+ = 257$, 99% @ rt = 4.32 min
	291.14	$[M+H]^+ = 290$, 100% @ rt = 4.18 min
	291.14	$[M+H]^+ = 290$, 100% @ rt = 5.42 min

	256.7	$[M+H]^+ = 256$, 99% @ rt = 3.72 min
	256.7	$[M+H]^+ = 256$, 96% @ rt = 4.86 min
	359.14	$[M+H]^+ = 360$, 99% @ rt = 5.59 min

[0453] 实施例 24

[0454] 反应方案 24

[0455]



[0456] 对于反应方案 24 阶段 1, 向搅拌的 4-氯-6-(3-氯-苯基)-嘧啶 (1 当量) 于乙醇 / 1, 4-二噁烷 (1/4) (5 体积) 中的混悬液中加入氢氧化铵溶液 (1 体积)。将反应混合物在密封管中在搅拌下在 100°C 加热 24 小时。一旦冷却即发生析出且滤出所得固体, 用乙腈 / 水 (1/1) (10 体积) 洗涤, 得到所需胺。

[0457] 对于反应方案 24 阶段 2, 向搅拌的 6-(3-氯-苯基)-嘧啶-4-基胺 (1 当量) 于乙酸 (4 体积) 中的混悬液中先后加入原甲酸三乙酯 (4.6 当量) 和叠氮化钠 (1.2 当量)。将反应混合物在搅拌下加热回流 2.5 小时并冷却至室温。真空除去溶剂且所得残余物用乙腈 / 水 (3/1) 研磨, 过滤并在空气抽吸条件下干燥, 得到所需目标化合物。

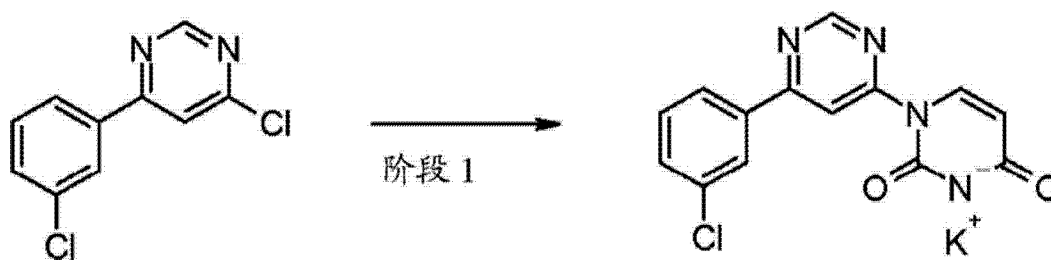
[0458] 以下化合物基本如上所述来制备。

结构	分子量	质谱结果
[0459]	258.67	$[M+H]^+ = 258, 98\% @ rt = 4.27 \text{ min}$

[0460] 实施例 25

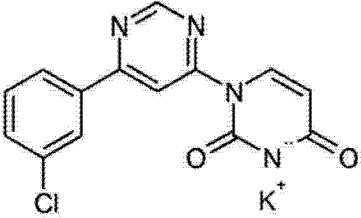
[0461] 反应方案 25

[0462]



[0463] 对于反应方案 25 阶段 1, 向搅拌的 4-氯-6-(3-氯-苯基)-嘧啶 (1 当量) 于 DMSO (20 体积) 中的溶液中加入 1H-嘧啶-2, 4-二酮 (1 当量) 和碳酸钾 (2 当量) 且在搅拌下将反应混合物在 100°C 加热 16 小时。然后将反应混合物冷却至室温, 用水 (200 体积) 稀释并在环境温度搅拌 1 小时。过滤固体残余物并用水 (200 体积) 和叔丁基甲基醚 (200 体积) 洗涤, 得到所需化合物, 将其在真空烘箱中在 40°C 进一步干燥 16 小时。

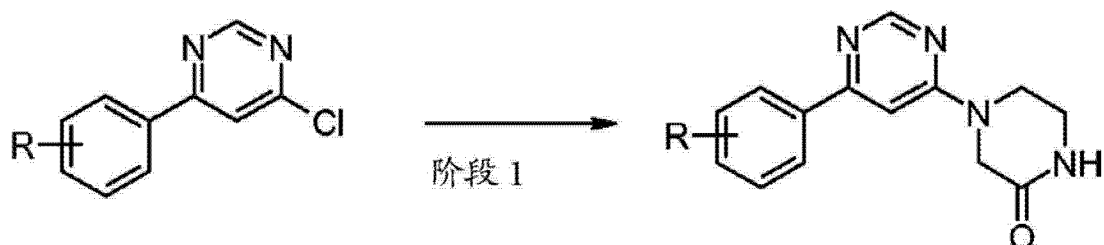
[0464] 以下化合物基本如上所述来制备。

	结构	分子量	质谱结果
[0465]		338.8	$[M+H]^+ = 300$, 100% @ rt = 3.90 min

[0466] 实施例 26

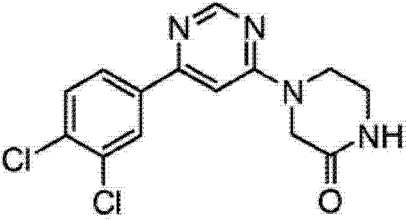
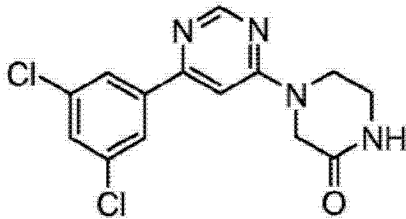
[0467] 反应方案 26

[0468]



[0469] 对于反应方案 26 阶段 1, 将 4-氯-6-(取代的苯基)-嘧啶 (1 当量) 和哌嗪-2-酮 (4 当量) 于叔丁醇 (10 体积) 中的溶液在微波中在搅拌下在 150°C 加热 40 分钟。真空除去溶剂且残余物用乙腈 / 水 (1/1) 研磨, 得到所需化合物。

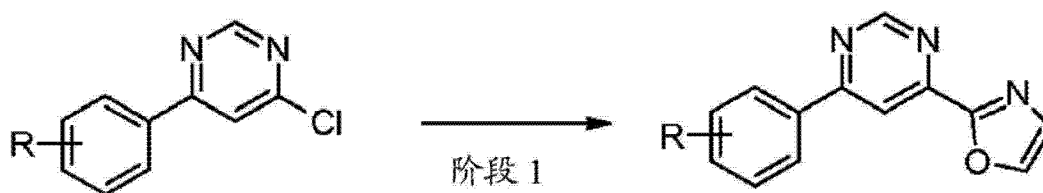
[0470] 以下化合物基本如上所述来制备。

	结构	分子量	质谱结果
[0471]		323.18	$[M+H]^+ = 324$, 100% @ rt = 3.51 min
		323.18	$[M+H]^+ = 322$, 99.6% @ rt = 3.77 min

[0472] 实施例 27

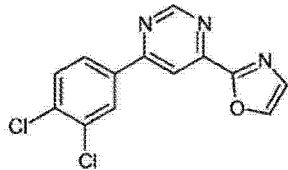
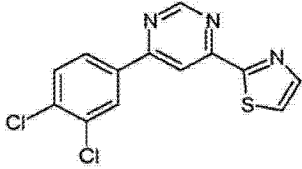
[0473] 反应方案 27

[0474]



[0475] 对于反应方案 27 阶段 1, 在 -78°C 向搅拌的 1, 3-噁唑 (1.3 当量) 于 THF (10 体积) 中的溶液中滴加正丁基锂 (1.4 当量), 将反应混合物在该温度搅拌 30 分钟, 然后加入氯化锌 (3 当量) 且将反应混合物在搅拌下历时 1 小时温热至室温。向混合物中加入四 (三苯基膦) 钯 (0.05 当量) 和 4-氯-6-(取代的苯基)-嘧啶 (1 当量) 且将混合物在搅拌下加热回流 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 倒在 HCl (1M, 20 体积) 上并用乙醚 (3 $\times$) 萃取。合并有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空蒸干。通过制备性 HPLC 来纯化, 得到所需化合物。

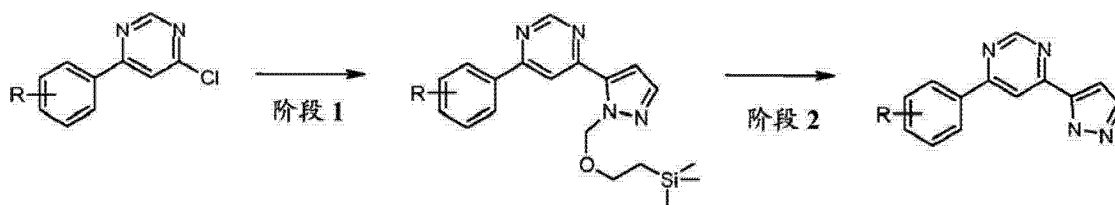
[0476] 以下化合物基本如上所述来制备。

结构	分子量	质谱结果
[0477] 	292.13	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 292/294$, 100% @ $\text{rt} = 4.68 \text{ min}$
	308.19	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 308/310$, 100% @ $\text{rt} = 5.34 \text{ min}$

[0478] 实施例 28

[0479] 反应方案 28

[0480]

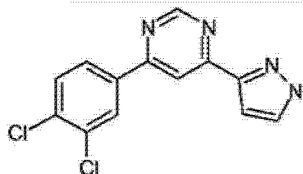


[0481] 对于反应方案 28 阶段 1, 向搅拌的 4-氯-6-(3, 4-二氯-苯基)-嘧啶 (1 当量) 和 5-(4, 4, 5, 5-四甲基-[1, 3, 2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑 (1.1 当量) 于二噁烷 (10 体积) 中的溶液中加入碳酸钾 (4 当量), 反应混合物用氮气脱气, 加入四 (三苯基膦) 钯 (0.05 当量) 且将混合物在搅拌下加热回流

16 小时。将反应混合物冷却至室温,倒在水 (20 体积) 上并用乙酸乙酯 (3×) 萃取。合并有机层,用盐水 (10 体积) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并真空蒸干。通过快速柱色谱法 (洗脱剂为 [80:20]EtOAc: 庚烷) 来纯化,得到所需化合物。

[0482] 对于反应方案 28 阶段 2, 将 HCl / 二噁烷 (4M, 10 当量) 一次性加到搅拌的 4-(3, 4- 二氯 - 苯基) -6-[2-(2- 三甲基甲硅烷基 - 乙氧基甲基) -2H- 吡唑 -3- 基] - 嘧啶 (1 当量) 于二噁烷 (2 体积) 中的溶液中且将混合物在室温搅拌 20 小时。真空除去溶剂, 残余物用乙醚研磨且过滤收集所得析出物并真空干燥, 得到所需化合物。

[0483] 以下化合物基本如上所述来制备。

	结构	分子量	质谱结果
[0484]		291.14	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 291/293$, 100% @ $t_r = 4.35$ min

[0485] 实施例 29

[0486] 通过 LC/MS 来监测 L- 犬尿氨酸 (KYN) 被羟化以形成产物 3- 羟基 - 犬尿氨酸 (3-OH-KYN) 的一般操作如下所述。产物通过多反应监测 (使用 MS) 来量化。

[0487] 重要试剂:

[0488] 化合物: 原液浓度为 10mM 于 100%DMSO 中

[0489] 细胞系: CHO GST HIS KMO 细胞系, 1×10^4 个细胞 / 孔 / $100 \mu\text{l}$ 于 96 孔细胞板中

[0490] 底物: L- 犬尿氨酸 (Sigma: 目录号 K3750, 原液浓度: 10mM 于 100mM 磷酸钾缓冲液 (pH 7.4) 中)

[0491] 测定条件:

[0492] 培养基: OptiMem (血清减少的培养基 $1 \times$, +L- 谷氨酰胺 +HEPES- 酚磺酞; GIBCO: 目录号 11058)

[0493] 测定体积: $200 \mu\text{l}$

[0494] 板式: 透明 96 孔板 (Corning)

[0495] 读取: 使用产物特异性 MRM 对产物 (3-OH-KYN) 进行量化

[0496] 读数器: LC/MS/MS

[0497] 测定方案:

[0498] ○ 制备化合物于 100%DMSO 中的系列稀释液 (因子 3) (最大浓度 = 6.67mM, 100%DMSO)

[0499] [8 个 点: 6.67mM; 2.22mM; 0.74mM; 0.247mM; 0.082mM; 0.027mM; 0.009mM; 0.003mM]

[0500] ○ 在 OptiMem 培养基中制备每种化合物浓度的 300 倍浓溶液 (最大浓度为 $22.22 \mu\text{M}$, 0.3%DMSO)

- [0501] [22.2 μ M ;7.41 μ M ;2.47 μ M ;0.82 μ M ;0.27 μ M ;0.09 μ M ;0.03 μ M ;0.01 μ M]
- [0502] ○在培养基中制备浓度为 1.1mM 的底物 (10mM)
- [0503] ○抽出细胞板中的培养基
- [0504] ○细胞用 OptiMem(100 μ l/ 孔) 洗涤并再次抽出
- [0505] ○测定混合物 :90 μ l OptiMem/ 孔 +90 μ l 每种浓度的化合物 / 孔
- [0506] [最终化合物最大浓度 :10 μ M ;0.15%DMSO]
- [0507] [最终化合物最小浓度 :0.004 μ M ;0.15%DMSO]
- [0508] ○预孵育 :在 37℃ 孵育 30 分钟
- [0509] ○加入 20 μ l/ 孔浓度为 1.1mM 的底物溶液 (最终测定浓度 :100 μ M)
- [0510] ○阳性对照 :200 μ l OptiMem
- [0511] ○阴性对照 :180 μ l OptiMem+20 μ l 1.1mM 底物
- [0512] ○在 37℃ 孵育 ~ 24 小时
- [0513] ○将每个孔中的 100 μ l 转移到透明 96 孔板 (Corning) 中
- [0514] ○以 100 μ l/ 孔加入 10% 三氯乙酸 (TCA)/ 水
- [0515] ○以 4000rpm 将板离心 3 分钟
- [0516] ○产物通过 LC/MS 来检测 (注射 50 μ l/ 孔 ;对 20 μ l 样品环进行 2.5 倍过充)
- [0517] 数据分析 :IC₅₀ 使用自动拟合算法 (A+ 分析) 来计算。
- [0518] 实施例 30
- [0519] 通过 LC/MS 来监测 L- 犬尿氨酸 (KYN) 被羟化以形成产物 3- 羟基 - 犬尿氨酸 (3-OH-KYN) 的方法如下所述。产物通过多反应监测来量化。
- [0520] 重要试剂 :
- [0521] 化合物 :原液浓度为 10mM 于 100%DMSO 中
- [0522] 酶 :在 Evotec 通过从 CHO-GST HIS KMO 细胞中分离线粒体而制备的 KMO 酶
- [0523] 底物 :L- 犬尿氨酸 (Sigma ;目录号 K3750)
- [0524] [原液浓度 :10mM 于 100mM 磷酸钾缓冲液 (pH 7.4) 中]
- [0525] 测定条件 :
- [0526] 缓冲液 :100mM 磷酸钾 (pH 7.4) ,200 μ M NADPH,0.4U/ml G6P-DH(葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶) ,3mM G6P(D- 葡萄糖 -6- 磷酸)
- [0527] 测定体积 :40 μ l
- [0528] 板式 :透明 384 孔板 (Matrix)
- [0529] 读取 :使用产物特异性 MRM 对产物 (3-OH-KYN) 进行量化
- [0530] 读数器 :LC/MS/MS
- [0531] 测定方案 :
- [0532] ○制备化合物于 100%DMSO 中的系列稀释液 (因子 3) (最大浓度 =10mM, 100%DMSO)
- [0533] [8 个 点 :10mM ;3.33mM ;1.11mM ;0.37mM ;0.12mM ;0.04mM ;0.0137mM ;0.0045mM ;0.0015mM]
- [0534] ○在测定缓冲液中制备每种化合物浓度的 3.33 倍浓溶液 (最大浓度为 300 μ M, 3%DMSO)

[0535] [浓度:300 μ M ;100 μ M ;33.3 μ M ;11.1 μ M ;3.70 μ M ;1.23 μ M ;0.41 μ M ;0.137 μ M]

[0536] ○在测定缓冲液中制备浓度为 1mM 的底物 (10mM)

[0537] ○测定混合物:4 μ l 每种浓度的化合物 / 孔 +24 μ l 测定缓冲液 / 孔 +8 μ l 人 KMO 酶 +4 μ l 浓度为 1mM 的底物 (最终浓度 =100 μ M)

[0538] [最终化合物最大浓度:30 μ M ;0.3%DMSO]

[0539] [最终化合物最小浓度:0.0137 μ M ;0.3%DMSO]

[0540] ○阴性对照:4 μ l 浓度为 50 μ M 的 FCE28833 于测定缓冲液 [0.5%DMSO] 中 (最终测定浓度 =5 μ M) +24 μ l 测定缓冲液 / 孔 +8 μ l 人 KMO 酶 +4 μ l 浓度为 1mM 的底物 (最终浓度 =100 μ M)

[0541] ○阴性对照:28 μ l 测定缓冲液 / 孔 +8 μ l 人 KMO 酶 +4 μ l 浓度为 1mM 的底物 (最终浓度 =100 μ M)

[0542] ○在室温孵育 400min

[0543] ○以 40 μ l / 孔加入 10% 三氯乙酸 / 水以终止测定且使蛋白质析出

[0544] ○以 4000rpm 将板离心 3 分钟

[0545] ○产物通过 LC/MS 来检测 (注射 50 μ l / 孔 ;对 20 μ l 样品环进行 2.5 倍过充)

[0546] 数据分析:IC₅₀ 使用自动拟合算法 (A+ 分析) 来计算。

[0547] 实施例 31

[0548] 通过 LC/MS 来监测 L- 犬尿氨酸 (KYN) 被羟化以形成产物 3- 羟基 - 犬尿氨酸 (3-OH-KYN) 的方法如下所述。产物通过多反应监测 (MRM 方法) 来量化。

[0549] 重要试剂:

[0550] 化合物:原液浓度为 10mM 于 100%DMSO 中

[0551] 酶:在 Evotec 如文献中所述那样通过分离线粒体由小鼠 (4-6 周龄) 肝脏制备的 KMO 酶

[0552] 底物:L- 犬尿氨酸 (Sigma:目录号 K3750,原液浓度:10mM 于 100mM 磷酸钾缓冲液 (pH 7.4) 中)

[0553] 测定条件:

[0554] 缓冲液:100mM 磷酸钾 (pH 7.4), 200 μ M NADPH, 0.4U/ml G6P-DH (葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶), 3mM G6P (D- 葡萄糖 -6- 磷酸)

[0555] 测定体积:40 μ l

[0556] 板式:透明 384 孔板 (Matrix)

[0557] 读取:使用产物特异性 MRM 对产物 (3-OH-KYN) 进行量化

[0558] 读数器:LC/MS/MS

[0559] 测定方案:

[0560] ○制备化合物于 100%DMSO 中的系列稀释液 (因子 3) (最大浓度 =10mM, 100%DMSO)

[0561] [8 个点:10mM ;3.33mM ;1.11mM ;0.37mM ;0.12mM ;0.04mM ;0.0137mM ;0.0045mM ;0.0015mM]

[0562] ○在测定缓冲液中制备每种化合物浓度的 3.33 倍浓溶液 (最大浓度为 300 μ M, 3%DMSO)

[0563] [浓度 :300 μ M ;100 μ M ;33.3 μ M ;11.1 μ M ;3.70 μ M ;1.23 μ M ;0.41 μ M ;0.137 μ M]

[0564] ○在测定缓冲液中制备浓度为 1mM 的底物 (10mM)

[0565] ○测定混合物 :4 μ l 每种浓度的化合物 / 孔 +24 μ l 测定缓冲液 / 孔 +8 μ l 小鼠 KMO 酶 +4 μ l 浓度为 1mM 的底物 (最终浓度 =100 μ M)

[0566] [最终化合物最大浓度 :30 μ M ;0.3%DMSO]

[0567] [最终化合物最小浓度 :0.0137 μ M ;0.3%DMSO]

[0568] ○阴性对照 :4 μ l 浓度为 50 μ M 的 FCE28833 于测定缓冲液 [0.5%DMSO] 中 [最终测定浓度 =5 μ M]+24 μ l 测定缓冲液 / 孔 +8 μ l 小鼠 KMO 酶 +4 μ l 浓度为 1mM 的底物 [最终浓度 =100 μ M]

[0569] ○阴性对照 :28 μ l 测定缓冲液 / 孔 +8 μ l 小鼠 KMO 酶 +4 μ l 浓度为 1mM 的底物 [最终浓度 =100 μ M]

[0570] ○在室温孵育 40 分钟

[0571] ○以 40 μ l / 孔加入 10% 三氯乙酸 / 水以终止测定且使蛋白质析出

[0572] ○以 4000rpm 将板离心 3 分钟

[0573] ○产物通过 LC/MS 来检测 (注射 20 μ l / 孔 ;对 10 μ l 样品环进行 2 倍过充) 数据分析 :IC₅₀ 使用自动拟合算法 (A+ 分析) 来计算。

[0574] 实施例 32

[0575] 使用与本申请上述那些操作类似的操作来测定以下化合物的活性。

[0576]

IUPAC 名称	INH. 小鼠 @10 μ M
4-[6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基]-1,3-二氢咪唑-2-酮	105.15
4-(3-氯苯基)-6-(1H-四唑-5-基)嘧啶	102.87
4-(3-氯-4-氟苯基)-6-(1H-四唑-5-基)嘧啶	102.51
4-(3,4-二氯苯基)-6-(1H-四唑-5-基)嘧啶	102.49
4-(3-氯苯基)-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)嘧啶	102.37
3-[6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-硫酮	102.13
2-[6-(3-氯苯基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑	102.1
3-[6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮	101.78
3-[6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮	101.2
4-(3,4-二氟苯基)-6-(1H-四唑-5-基)嘧啶	101.01

4-(3-氯苯基)-6-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)嘧啶	100.91
4-(3,4-二氯苯基)-6-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)嘧啶	100.65
4-(3,4-二氯苯基)-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)嘧啶	100.29
4-(3,4-二氯苯基)-6-(1H-咪唑-2-基)嘧啶	99
4-(3,4-二氯苯基)-6-(2-甲基四唑-5-基)嘧啶	97.57
3-[6-(3-氯苯基)嘧啶-4-基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮	96.28
4-(3,4-二氯苯基)-6-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)嘧啶	95.45
4-(3,4-二氯苯基)-6-(1-甲基四唑-5-基)嘧啶	92.72
4-(3,4-二氯苯基)-6-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)嘧啶	92.3
4-(3-氯苯基)-6-(2-甲基四唑-5-基)嘧啶	91.16
4-(3-氯苯基)-6-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)嘧啶	90.97
4-(3,4-二氯苯基)-6-[5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基]嘧啶	87.01
4-(3,4-二氯苯基)-6-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)嘧啶	79.99
4-[6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基]-2-甲基-1H-吡唑-3-酮	73.63
4-(3,4-二氯苯基)-6-(1,2,4-噁二唑-3-基)嘧啶	68.52
6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-甲腈	68.36
4-(3-氯苯基)-6-(1-甲基四唑-5-基)嘧啶	65.57
3-[6-(5-氯吡啶-3-基)嘧啶-4-基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮	65.18
4-(3,4-二氯苯基)-6-[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]嘧啶	64.41
5-[6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基]-2,4-二氢-1,2,4-三唑-3-酮	58.11
4-(3,4-二氯苯基)-6-[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]嘧啶	56.68
2-[6-(3-氯苯基)嘧啶-4-基]-1,3-苯并噁唑	54.41
4-(3,4-二氯苯基)-6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)嘧啶	51.01

[0577]

2-[6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑	49.74
4-(3,4-二氯苯基)-2-甲基-6-(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)嘧啶	46.84
6-[6-(3,4-二氯苯基)嘧啶-4-基]-N-甲基吡啶-3-甲酰胺	39.11
6-氯-2-[6-(3-氯苯基)嘧啶-4-基]-1H-苯并咪唑	39.06
3-[6-(3,4-二氟-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮	100
3-[6-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮	99
3-[6-(3-氯-4-甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮	98
3-[6-(3-氟-4-甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮	100
4-(3-氟-4-甲基-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶	100
3-[6-(3-氯-4-氟-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮	100
4-(3-氯-4-异丙氧基-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶	100
3-[6-(3-氯-4-异丙氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮	96
4-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-6-(1H-四唑-5-基)-嘧啶	100
4-(3,4-二氯-苯基)-6-(噁唑-2-基)-嘧啶	93
4-(3,4-二氯-苯基)-6-(噻唑-2-基)-嘧啶	48
4-(3,4-二氯-苯基)-6-(1H-吡唑-3-基)-嘧啶	19

[0578] 尽管已展示和描述了一些实施方案,但可对这些实施方案进行修饰和替代而不背离本发明的主旨和范围。例如,对于构建权利要求的目的,绝不是预期将本申请前述权利要求理解为比其字面语言的范围窄,因此并不预期将说明书的示例性实施方案强加到权利要求中。因此,应当理解的是,已通过举例的方式描述本发明,但绝不是限制权利要求的范围。