

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780032210.7

[51] Int. Cl.

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

[43] 公开日 2009年8月19日

[11] 公开号 CN 101511825A

[22] 申请日 2007.6.26

[21] 申请号 200780032210.7

[30] 优先权

[32] 2006.6.27 [33] US [31] 60/816,756

[86] 国际申请 PCT/SE2007/000620 2007.6.26

[87] 国际公布 WO2008/002244 英 2008.1.3

[85] 进入国家阶段日期 2009.2.27

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 杰里米·伯罗斯 费尔南多·许尔塔

弗雷德里克·莱克 托本·佩德森

托拜厄斯·赖因 迪迪尔·罗蒂西

卡林·斯塔夫 乌尔里卡·英格夫

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 陈 桢

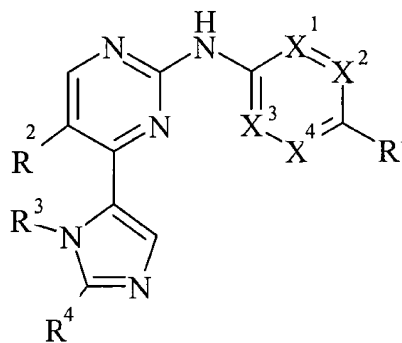
权利要求书 13 页 说明书 71 页

[54] 发明名称

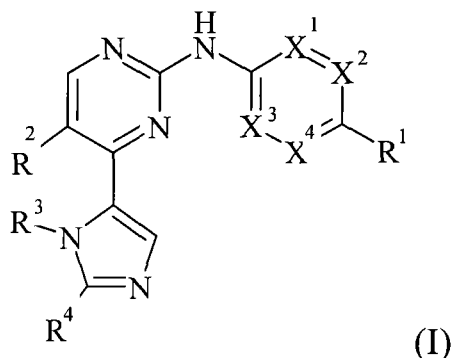
用于治疗糖原合酶激酶(GSK3)相关疾病的
咪唑-嘧啶衍生物

[57] 摘要

本发明涉及游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐。本发明还涉及含有所述化合物的药物制剂以及所述化合物在治疗中的应用。本发明进一步涉及制备式(I)化合物的方法和用于该方法的新中间体。



1. 游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐:



其中

R^1 选自氨磺酰基、氨甲酰基、基团- R^5 - R^6 以及氮连接的 4-7 元饱和环, 所述环任选含有另外的氮、氧或硫原子; 其中所述环任选在碳上被一个或多个 R^7 取代; 以及其中如果所述环含有另外的氮原子, 则所述氮任选被 R^8 取代;

X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一个是 N, 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中的其余三个独立地选自 N 或 $C(R^9)$, 条件是 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中的至多两个是 N;

R^2 是卤素或氰基;

R^3 是甲基、四氢吡喃-3-基或四氢吡喃-4-基, 其中所述四氢吡喃-3-基或四氢吡喃-4-基任选在碳上被一个或多个 R^{10} 取代;

R^4 选自氢、卤素、氰基和 C_{1-3} 烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个卤素取代;

R^5 选自 -O-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R^{11})-、-S(O)_r- 和 -SO₂N(R^{12})-; 其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 所述烷基任选被一个或多个 R^{13} 取代; 以及 r 是 0、1 或 2;

R^6 选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基; 其中 R^6 任选在碳上被一个或多个 R^{14} 取代; 以及其中如果所述杂环基含有 -NH- 部分, 则所述 -NH- 部分中的氮任选被选自 R^{15} 中的基团取代;

R^7 选自卤素、氰基、羟基、三氟甲氧基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个卤素取代;

R^9 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自卤素、氰基、羟基、氨基、氨磺酰基、 C_{1-6}

烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 N -(C_{1-6} 烷基)氨基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷酰氨基、 N -(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、其中 a 是 0-2 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ -、 N -(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、碳环基、杂环基、碳环基 C_{1-3} 烷基- R^{16} -、杂环基 C_{1-3} 烷基- R^{17} -、碳环基- R^{18} -和杂环基- R^{19} -; 其中 R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地在碳上被一个或多个 R^{20} 取代; 以及其中如果所述杂环基含有-NH-部分, 则所述-NH-部分中的氮任选被选自 R^{21} 中的基团取代;

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 独立地选自 -O-、- $N(R^{22})$ -、-C(O)-、- $N(R^{23})C(O)$ -、-C(O) $N(R^{24})$ -、- $S(O)_s$ -、- $SO_2N(R^{25})$ -和- $N(R^{26})SO_2$ -; 其中 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 和 R^{26} 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基; 以及 s 是 0、1 或 2;

R^8 、 R^{15} 和 R^{21} 独立地选自 C_{1-4} 烷基、碳环基、杂环基、碳环基 C_{1-4} 烷基-、杂环基 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基和 C_{1-4} 烷氧基羰基; 其中 R^8 、 R^{15} 和 R^{21} 各自独立地任选在碳上被一个或多个 R^{27} 取代; 以及

R^{20} 和 R^{27} 独立地选自卤素、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲基、乙基、苯基、环丙基、环丁基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、甲磺酰基、乙磺酰基和苯基。

2. 根据权利要求 1 的游离碱形式的化合物或其可药用盐、体内可水解的酯、溶剂化物或盐的溶剂化物, 其中

R^1 是基团- R^5 - R^6 或氮连接的 4-7 元饱和环, 所述环任选含有另外的氮、氧或硫原子; 其中所述环任选在碳上被一个或多个 R^7 取代; 以及其中如果所述环含有另外的氮原子, 则所述氮任选被 R^8 取代;

X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一个是 N, 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中的其余三个独立地选自 N 或 $C(R^9)$, 条件是 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中的至多两个是 N;

R^2 是卤素或氰基;

R^3 是甲基或四氢吡喃-4-基, 其中所述四氢吡喃-4-基任选在碳上被一个或多个 R^{10} 取代;

R^4 选自氢、卤素、氰基和 C_{1-3} 烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个卤素取代;

R^5 选自 -O-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O) $N(R^{11})$ -、- $S(O)_r$ -和- $SO_2N(R^{12})$ -; 其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 所述烷基任选被一个或多个 R^{13} 取代; 以及 r 是 0 或 2;

R^6 选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基；其中 R^6 任选在碳上被一个或多个 R^{14} 取代；以及其中如果所述杂环基含有-NH-部分，则所述-NH-部分中的氮任选被选自 R^{15} 中的基团取代；

R^7 选自卤素、氰基、羟基、三氟甲氧基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 烷基，其中所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个卤素取代；

R^9 选自氢、卤素、氰基、羟基、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基；

R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自卤素、氰基、羟基、氨基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基、N,N-二(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷酰氨基、N-(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、N,N-二(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、其中 a 是 0-2 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ -、N-(C_{1-6} 烷基)氨磺酰基、N,N-二(C_{1-6} 烷基)氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、碳环基、杂环基、碳环基 C_{1-3} 烷基- R^{16} -、杂环基 C_{1-3} 烷基- R^{17} -、碳环基- R^{18} -和杂环基- R^{19} -；其中 R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地任选在碳上被一个或多个 R^{20} 取代；以及其中如果所述杂环基含有-NH-部分，则所述-NH-部分中的氮任选被选自 R^{21} 中的基团取代；

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 独立地选自-O-、-N(R^{22})-、-C(O)-、-N(R^{23})C(O)-、-C(O)N(R^{24})-、-S(O)_s-、-SO₂N(R^{25})-和-N(R^{26})SO₂-；其中 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 和 R^{26} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基；以及 s 是 0、1 或 2；

R^8 、 R^{15} 和 R^{21} 独立地选自 C_{1-4} 烷基、碳环基、杂环基、碳环基 C_{1-4} 烷基-、杂环基 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基和 C_{1-4} 烷氧基羰基；其中 R^8 、 R^{15} 和 R^{21} 各自独立地任选在碳上被一个或多个 R^{27} 取代；以及

R^{20} 和 R^{27} 独立地选自卤素、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲基、乙基、苯基、环丙基、环丁基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、甲磺酰基和乙磺酰基。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R^2 是卤素。

4. 根据权利要求 1-3 中任意一项的化合物，其中 R^2 是氟。

5. 根据权利要求 1-4 中任意一项的化合物，其中 R^3 是四氢吡喃-4-基或甲基。

6. 根据权利要求 1-5 中任意一项的化合物，其中 R^4 是氢或 C_{1-3} 烷基，其中所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个卤素取代。

7. 根据权利要求 6 的化合物，其中 R^4 是 C_{1-3} 烷基。

8. 根据权利要求 7 的化合物，其中 R^4 是甲基。

9. 根据权利要求6的化合物, 其中 R^4 是三氟甲基。
10. 根据权利要求1-9中任意一项的化合物, 其中 R^5 是 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_r-$; 以及 r 是0或2。
11. 根据权利要求10的化合物, 其中 R^5 是 $-C(O)-$ 。
12. 根据权利要求10的化合物, 其中 R^5 是 $-S(O)_r-$; 以及 r 是2。
13. 根据权利要求1-9中任意一项的化合物, 其中 R^5 是 $-O-$ 或 $-C(O)O-$ 。
14. 根据权利要求1-9中任意一项的化合物, 其中 R^5 是 $-C(O)N(R^{11})-$ 或 $-SO_2N(R^{12})-$; 其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基。
15. 根据权利要求1-14中任意一项的化合物, 其中 R^6 是 C_{1-6} 烷基或杂环基; 其中 R^6 任选在碳上被一个或多个 R^{14} 取代; 以及其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则所述 $-NH-$ 部分中的氮任选被选自 R^{15} 中的基团取代。
16. 根据权利要求15的化合物, 其中所述 C_{1-6} 烷基是甲基、乙基、丁-2-基、丁-3-基、丙-2-基或叔丁基。
17. 根据权利要求15或16的化合物, 其中所述杂环基选自吗啉基、高吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌嗪基、高哌啶基和高哌嗪基。
18. 根据权利要求17的化合物, 其中所述杂环基选自哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基和哌嗪基。
19. 根据权利要求15的化合物, 其中 R^{14} 是 C_{1-6} 烷氧基、卤素、 C_{1-6} 烷基、碳环基、杂环基和 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基; 其中 R^{14} 任选在碳上被一个或多个 R^{20} 取代。
20. 根据权利要求15的化合物, 其中 R^{15} 是 C_{1-4} 烷基或碳环基; 其中 R^{15} 任选在碳上被一个或多个 R^{27} 取代。
21. 根据权利要求1-20中任意一项的化合物, 其中 R^8 是 C_{1-4} 烷基, 以及其中 R^8 任选在碳上被一个或多个 R^{27} 取代。
22. 根据权利要求20或21的化合物, 其中 R^{27} 是羟基、卤素、乙氧基、甲氧基或苯基。
23. 根据权利要求1-22中任意一项的化合物, 其中 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一个是 N , 以及 X^2 、 X^3 或 X^4 中的其余两个独立地选自 N 或 $C(R^9)$ 。
24. 根据权利要求23的化合物, 其中 X^3 或 X^4 是 N 。
25. 根据权利要求1-24中任意一项的化合物, 其中 R^9 是氢、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或卤素。

26. 根据权利要求 25 的化合物, 其中 R^9 是氢。

27. 根据权利要求 25 的化合物, 其中一个 R^9 是卤素。

28. 根据权利要求 27 的化合物, 其中所述卤素是氟。

29. 根据权利要求 1 或权利要求 2 的化合物, 其中

R^1 是基团 $-R^5-R^6$;

X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一个是 N, 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中的其余三个独立地选自 N 或 $C(R^9)$, 条件是 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中的至多两个是 N;

R^2 是卤素;

R^3 是甲基或四氢吡喃-4-基;

R^4 是 C_{1-3} 烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个卤素取代;

R^5 选自 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_r-$ 和 $-SO_2N(R^{12})-$; 其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 所述烷基任选被一个或多个 R^{13} 取代, 以及 r 是 2;

R^6 是 C_{1-6} 烷基或杂环基; 其中 R^6 任选在碳上被一个或多个 R^{14} 取代; 以及其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则所述 $-NH-$ 部分中的氮任选被选自 R^{15} 中的基团取代;

R^9 是氢或卤素;

R^{14} 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、碳环基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基、杂环基和 C_{1-6} 烷氧基; 其中 R^{14} 任选在碳上被一个或多个 R^{20} 取代;

R^{15} 是 C_{1-4} 烷基或碳环基; 其中 R^{15} 任选在碳上被一个或多个 R^{27} 取代; 以及

R^{20} 和 R^{27} 独立地选自卤素、甲氧基、乙氧基和苯基。

30. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中

R^1 是基团 $-R^5-R^6$;

X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一个是 N, 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中的其余三个独立地选自 N 或 $C(R^9)$, 条件是 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中的至多两个是 N;

R^2 是卤素;

R^3 是四氢吡喃-4-基;

R^4 是 C_{1-3} 烷基;

R^5 是 $-C(O)$ 、 $-S(O)_r$ 或 $-SO_2N(R^{12})-$; 以及 r 是 2;

R^6 是 C_{1-6} 烷基或杂环基; 其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则所述

-NH-部分中的氮任选被选自 R¹⁵ 中的基团取代;

R⁹ 是氢; 以及

R¹⁵ 是 C₁₋₄ 烷基。

31. 一种化合物, 所述化合物选自:

5-氟-N-[5-(甲磺酰基)吡啶-2-基]-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺盐酸盐;

(氮杂环丁烷-1-基)-[3-氯-5-[[5-氟-4-[3-甲基-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮盐酸盐;

N-[5-氯-6-(哌啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺盐酸盐;

N-[5-氯-6-(哌啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺盐酸盐;

N-[5-氯-6-(哌啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟-4-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺盐酸盐; 和

N-[5-氯-6-(哌啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟-4-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺盐酸盐;

或者它们的其它可药用盐或游离碱。

32. 游离碱形式的化合物或其可药用盐, 所述化合物选自:

5-氟-N-[6-(甲磺酰基)吡啶-3-基]-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

5-氟-N-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]吡啶-2-基}-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

5-氟-N-{6-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]吡啶-3-基}-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

N-[6-(氮杂环丁烷-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-{5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-胺;

{5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-胺;

N-(丁-2-基)-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]

氨基]-N-丙基-吡啶-2-甲酰胺;

(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮;

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-(3-甲基-哌啶-1-基)甲酮;

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-甲基-N-(丙-2-基)-吡啶-2-甲酰胺;

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-(4-(4-氟苯基)-哌啶-1-基)甲酮;

(4-乙基哌嗪-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮;

(4-丁基哌嗪-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮;

N-乙基-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-(丙-2-基)-吡啶-2-甲酰胺;

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-(哌啶-1-基)甲酮;

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-(4-(丙-2-基)哌嗪-1-基)甲酮;

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N,N-二(丙-2-基)-吡啶-2-甲酰胺;

(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮;

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N,N-二丙基-吡啶-2-甲酰胺;

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-(4-甲氧基-哌啶-1-基)甲酮;

N-乙基-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺;

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-(4-甲基-哌啶-1-基)甲酮;

(4-苄基哌嗪-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮;

(4,4-二氟-哌啶-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮;

N-苄基-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-(丙-2-基)-吡啶-2-甲酰胺;

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-甲基-N-(2-甲基丙基)吡啶-2-甲酰胺;

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-[4-氟-哌啶-1-基]甲酮;

N-苄基-N-乙基-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

(4-(丁-2-基)哌嗪-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮;

N-(环丙基甲基)-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-丙基-吡啶-2-甲酰胺;

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-[4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基]甲酮;

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-[4-丙基哌嗪-1-基]甲酮;

N,N-二乙基-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-(3-二甲氨基-2,2-二甲基-丙基)-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮;

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯;

(氮杂环丁烷-1-基)-[3-氯-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮;

[3-氯-5-[[5-氟-4-[3-(氧杂环己烷-4-基)-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]

氨基]吡啶-2-基]-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;

[3-氯-5-[[5-氟-4-[3-甲基-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;

N-[6-(氮杂环丁烷-1-基羰基)吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺;

4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟-N-{6-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]吡啶-3-基}嘧啶-2-胺;

N-[6-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-5-氯吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺;

N-{5-氯-6-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]吡啶-3-基}-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺;

{5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-[6-(丙-2-基磺酰基)-吡啶-3-基]-胺;

(6-乙磺酰基-吡啶-3-基)-{5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-胺;

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)-3H-咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-磺酰胺;

N,N-二甲基-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)-3H-咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-磺酰胺; 和

{5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-[6-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-吡啶-3-基]-胺。

33. 一种药物制剂, 其含有作为活性成分的治疗有效量的根据权利要求 1-32 中任意一项的化合物以及可药用赋型剂、载体或稀释剂。

34. 如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物, 其用于治疗。

35. 如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物在制备用于预防和/或治疗与糖原合酶激酶-3 有关的病症的药物中的用途。

36. 如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物在制备用于预防和/或治疗认知障碍的药物中的用途。

37. 根据权利要求 36 的用途, 其中所述认知障碍是痴呆、精神分裂症中的认知缺陷(CDS)、轻度认知缺损(MCI)、年龄有关的记忆缺损(AAMI)、年龄有关的认知衰退(ARCD)或非痴呆型认知缺损(CIND)。

38. 根据权利要求 37 的用途, 其中所述疾病是精神分裂症中的认知缺陷。

39. 根据权利要求 37 的用途, 其中所述痴呆与神经原纤维缠结病理学有关。

40. 根据权利要求 37 的用途, 其中所述痴呆是额颞痴呆(FTD)、帕金森型额颞痴呆(FTDP)、进行性核上性麻痹(PSP)、皮克病、尼曼-皮克病、皮质基质变性、创伤性脑损伤(TBI)或拳击员痴呆。

41. 根据权利要求 37 的用途, 其中所述痴呆是阿尔茨海默病(AD)、唐氏综合症、血管性痴呆、帕金森病(PD)、脑炎后帕金森综合征、卢伊体痴呆、HIV 痴呆、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、运动神经元病(MND)、克-雅综合征或朊病毒病。

42. 根据权利要求 41 的用途, 其中所述痴呆是阿尔茨海默病。

43. 根据权利要求 37 的用途, 其中所述用途为延迟阿尔茨海默病的疾病进程。

44. 如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物在制备用于预防和/或治疗注意力缺陷障碍(ADD)、注意力缺陷多动症(ADHD)或情感障碍的药物中的用途。

45. 根据权利要求 44 的用途, 其中所述情感障碍是双相性精神障碍, 所述双相性精神障碍包括急性躁狂、双相性抑郁、双相性维持; 严重抑郁性障碍(MDD), 所述严重抑郁性障碍包括抑郁、严重抑郁、情绪安定; 精神分裂症情感障碍, 所述精神分裂症情感障碍包括精神分裂症; 或者心境恶劣。

46. 如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物在制备用于预防和/或治疗 I 型糖尿病、II 型糖尿病、糖尿病性神经病、脱发、炎性疾病或癌症的药物中的用途。

47. 如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物在制备用于预防和/或治疗哺乳动物骨相关障碍或病症的药物中的用途。

48. 如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物在制备用于预防和/或治疗哺乳动物骨质疏松的药物中的用途。

49. 如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物在制备用于增加哺乳动物骨形成的药物中的用途。

50. 如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物在制备用于增加哺乳动物松质骨形成和/或新骨形成的药物中的用途。

51. 如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物在制备用于增加哺乳动

物骨矿物质密度的药物中的用途。

52. 如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物在制备用于降低哺乳动物骨折发生率的药物中的用途。

53. 如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物在制备用于促进哺乳动物骨折愈合的药物中的用途。

54. 根据权利要求 35-53 中任意一项的用途, 其中所述哺乳动物是人。

55. 预防和/或治疗与糖原合酶激酶-3 有关的病症的方法, 所述方法包括向有该预防和/或治疗需要的哺乳动物包括人施用治疗有效量的如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物。

56. 预防和/或治疗认知障碍的方法, 所述方法包括向有该预防和/或治疗需要的哺乳动物包括人施用治疗有效量的如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物。

57. 根据权利要求 56 的方法, 其中所述认知障碍是痴呆、精神分裂症中的认知缺陷(CDS)、轻度认知缺损(MCI)、年龄有关的记忆缺损(AAMI)、年龄有关的认知衰退(ARCD)或非痴呆型认知缺损(CIND)。

58. 根据权利要求 57 的方法, 其中所述疾病是精神分裂症中的认知缺陷。

59. 根据权利要求 57 的方法, 其中所述痴呆与神经原纤维缠结病理学有关。

60. 根据权利要求 57 的方法, 其中所述痴呆是额颞痴呆(FTD)、帕金森型额颞痴呆(FTDP)、进行性核上性麻痹(PSP)、皮克病、尼曼-皮克病、皮质基质变性、创伤性脑损伤(TBI)或拳击员痴呆。

61. 根据权利要求 60 的方法, 其中所述痴呆是阿尔茨海默病(AD)、唐氏综合症、血管性痴呆、帕金森病(PD)、脑炎后帕金森综合征、卢伊体痴呆、HIV 痴呆、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、运动神经元病(MND)、克雅综合征或朊病毒病。

62. 根据权利要求 61 的方法, 其中所述痴呆是阿尔茨海默病。

63. 根据权利要求 61 的方法, 其中所述治疗为延迟阿尔茨海默病的疾病进程。

64. 预防和/或治疗注意力缺陷障碍(ADD)、注意力缺陷多动症(ADHD)或情感障碍的方法, 所述方法包括向有该预防和/或治疗需要的哺乳动物包括人施用治疗有效量的如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物。

65. 根据权利要求 64 的方法, 其中所述情感障碍是双相性精神障碍, 所

述双相性精神障碍包括急性躁狂、双相性抑郁、双相性维持；严重抑郁性障碍(MDD)，所述严重抑郁性障碍包括抑郁、严重抑郁、情绪安定；精神分裂症情感障碍，所述精神分裂症情感障碍包括精神分裂症；或者心境恶劣。

66. 预防和/或治疗 I 型糖尿病、II 型糖尿病、糖尿病性神经病、脱发、炎性疾病或癌症的方法，所述方法包括向有该预防和/或治疗需要的哺乳动物包括人施用治疗有效量的如权利要求 1-32 中任意一项所述的盐化合物。

67. 预防和/或治疗骨相关障碍或病症的方法，所述方法包括向有该预防和/或治疗需要的哺乳动物施用治疗有效量的如权利要求 1-32 中任意一项所述的盐化合物。

68. 预防和/或治疗骨质疏松的方法，所述方法包括向有该预防和/或治疗需要的哺乳动物施用治疗有效量的如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物。

69. 增加骨形成的方法，所述方法包括向有该预防和/或治疗需要的哺乳动物施用治疗有效量的如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物。

70. 增加松质骨形成和/或新骨形成的方法，所述方法包括向有该预防和/或治疗需要的哺乳动物施用治疗有效量的如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物。

71. 提高骨矿物质密度的方法，所述方法包括向有该预防和/或治疗需要的哺乳动物施用治疗有效量的如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物。

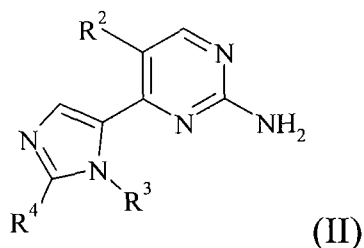
72. 降低骨折发生率的方法，所述方法包括向需要所述预防和/或治疗的哺乳动物施用治疗有效量的如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物。

73. 促进骨折愈合的方法，所述方法包括向有该预防和/或治疗需要的哺乳动物施用治疗有效量的如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物。

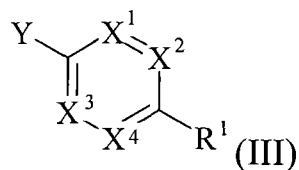
74. 根据权利要求 55-73 中任意一项的方法，其中所述哺乳动物是人。

75. 制备式(I)化合物或者其可药用盐或体内可水解的酯的方法，所述方法包括：

a) 使式(II)的嘧啶：



与式(III)化合物反应:



其中 Y 是可置换基团; 以及

除非另外特别指出, R¹、R²、R³、R⁴、X¹、X²、X³ 和 X⁴ 如权利要求 1 中定义;

以及随后任选:

- b) 将式(I)化合物转化为式(I)的另一种化合物;
- c) 除去任意的保护基团; 以及
- d) 形成可药用盐或体内可水解的酯。

76. 一种化合物, 所述化合物选自:

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-羧酸锂;

(氮杂环丁烷-1-基)-(3,5-二氯吡啶-2-基)甲酮;

(3,5-二氯吡啶-2-基)-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;

5-溴-吡啶-2-磺酸(2,2,2-三氟-乙基)-酰胺;

1-(5-溴-吡啶-2-磺酰基)-4-甲基-哌嗪;

5-溴-吡啶-2-磺酸二甲基酰胺; 以及

3,5-二氯-2-(哌啶-1-基羰基)吡啶。

77. 根据权利要求 76 的化合物作为中间体在制备根据权利要求 1 的化合物中的用途。

用于治疗糖原合酶激酶(GSK3)相关疾病的咪唑-嘧啶衍生物

技术领域

本发明涉及游离碱形式的新式(I)化合物或其可药用盐,含有所述化合物的药物制剂以及所述化合物在治疗中的用途。本发明进一步涉及制备式(I)化合物的方法和用于该方法中的新中间体。

背景技术

糖原合酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK3)是由两种同工型(isoform)(α 和 β)组成的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,这两种同工型由不同基因编码,但在催化域内具有高的同源性。GSK3在中枢和外周神经系统中高度表达。GSK3使一些底物磷酸化,这些底物包括 τ 、 β -联蛋白、糖原合酶、丙酮酸脱氢酶和延伸起始因子2b(eIF2b)。胰岛素和生长因子使蛋白激酶B活化,蛋白激酶B在丝氨酸9残基上使GSK3磷酸化并使其灭活。

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)、痴呆和 τ 疾病(tauopathy)

AD的特征在于认知衰退、胆碱能功能紊乱和神经元死亡、神经原纤维缠结和淀粉样蛋白 β 沉积物所组成的老年斑。AD中这些病情的顺序尚不清楚,但认为所述顺序是相关的。糖原合酶激酶-3 β (GSK3 β)或Tau磷酸化激酶选择性地使位于AD大脑中高度磷酸化位点的神经元中的微管相关蛋白 τ 磷酸化。高度磷酸化的蛋白 τ 对于微管具有较低的亲和力,并且以配对螺旋丝的形式积聚,所述配对螺旋丝是组成AD大脑中神经原纤维缠结和神经纤维网线(neuropil thread)的主要组分。这导致微管解聚,从而导致轴突枯萎和神经炎症营养不良。神经原纤维缠结一贯地在以下疾病中被发现:诸如AD、肌萎缩性侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis)、关岛震颤麻痹痴呆综合征(parkinsonism-dementia of Guam)、皮质基质退化(corticobasal degeneration)、拳击员痴呆(dementia pugilistica)和头部创伤、唐氏综合征(Down's syndrome)、脑炎后帕金森综合征(postencephalatic parkinsonism)、进行性核上麻痹(progressive supranuclear palsy)、尼曼-皮克病(Niemann-Pick's Disease)和皮克病(Pick's Disease)。将淀粉样蛋白 β 加至初级海马培养物(primary hippocampal

culture), 这通过诱导GSK3 β 活性而导致 τ 高度磷酸化和配对螺旋丝样状态, 接下来导致轴突转运破坏和神经元死亡(Imahori and Uchida, *J. Biochem.* 1997, 121:179-188)。GSK3 β 优先地标示了神经原纤维缠结, 并且已经显示的是, GSK3 β 在AD大脑的预缠结神经元中具有活性。在AD患者的脑组织中, GSK3蛋白水平也增加50%。此外, GSK3 β 使丙酮酸脱氢酶(即糖酵解途径中的关键酶)磷酸化, 并且阻止丙酮酸酯转化为乙酰辅酶A(Hoshi et al., *PNAS* 1996, 93: 2719-2723)。乙酰辅酶A对于合成乙酰胆碱(即与认知功能相关的神经递质)是关键的。淀粉样蛋白 β 的聚集是AD的早期事件。GSK Tg小鼠在大脑中显示出水平提高的淀粉样蛋白 β 。另外, 饲喂有锂的PDAPP小鼠在海马中显示出淀粉样蛋白 β 水平降低, 同时淀粉样蛋白斑块区域减少(Su等人, *Biochemistry* 2004, 43: 6899-6908)。因此, 就与阿尔茨海默病和其它上述疾病相关的进展及认知缺陷而言, 抑制GSK3 β 可能具有有利的效果。

慢性和急性神经变性疾病

已经显示的是, 生长因子介导的PI3K/Akt途径的活化在神经元存活中发挥关键的作用。该途径的活化导致对GSK3 β 的抑制。近期的研究(Bhat et. al., *PNAS* 2000, 97: 11074-11079)表明, 在神经变性(诸如脑缺血)的细胞和动物模型中, 或在生长因子丧失之后, GSK3 β 活性增加。例如, 在易受凋亡损伤的神经元中, 活性位点磷酸化增加, 所述凋亡是一种细胞死亡类型, 通常被认为发生在慢性和急性变性疾病中, 这些变性疾病诸如为认知障碍、阿尔茨海默病、帕金森病(Parkinson's Disease)、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿病(Huntington's Disease)、HIV痴呆和创伤性脑损伤(traumatic brain injury); 以及缺血性发作(ischemic stroke)中的情况。处在抑制GSK3 β 剂量的锂在抑制细胞凋亡中并且在大脑中具有神经保护作用。因此, GSK3 β 抑制剂可用于缓解神经变性疾病的病程。

双相性精神障碍(Bipolar Disorder, BD)

双相性精神障碍的特征在于躁狂性发作和抑郁性发作。基于锂的情绪稳定作用, 已经将其用于治疗BD。锂的缺点是治疗窗窄和剂量过高时可能导致锂中毒的危险。发现处在治疗浓度的锂可抑制GSK3, 该发现增加了上述酶是锂在脑中作用的关键靶标的可能性(Stambolic等人, *Curr. Biol.* 1996, 6(12): 1664-1668, 1996; Klein和Melton; *PNAS* 1996, 93: 8455-8459; Gould等人, *Neuropsychopharmacology*, 2005, 30: 1223-1237)。已表明GSK3抑制剂可缩

短强迫游泳测试中的不动时间(immobilisation time), 所述测试是评价抑郁行为的模型(O'Brien等人, *J Neurosci* 2004, 24(30): 6791-6798)。GSK3与II型双相性障碍中发现的多态现象有关(Szczepankiewicz等人, *Neuropsychobiology*. 2006, 53: 51-56)。因此, 就治疗BD及患有情感障碍的AD患者而言, 抑制GSK3 β 可能在治疗上与之相关。

精神分裂症

大量证据表明GSK3在情感障碍和精神分裂症中具有异常活性。在多细胞过程的信号转导级联中, 特别是在神经发育期间涉及了GSK3。Kozlovsky et al., *Am. J. Psychiatry*, 2000, 157, 5: 831-833发现神经分裂症患者的GSK3 β 水平比对照受试者低41%。这项研究表明精神分裂症涉及神经发育病理学, 并且表明异常的GSK3调节可能在精神分裂症中发挥作用。此外, 已经报道的是, 在表现出精神分裂的患者中, β -联蛋白水平是下降的(Cotter et al., *Neuroreport* 1998, 9(7):1379-1383)。非典型抗精神病药物例如奥氮平、氯氮平、喹硫平和齐拉西酮通过增强Ser 9磷酸化作用抑制GSK3, 这表明抗精神病药物可通过抑制GSK3而发挥其有益作用(Li X.等人, *Int. J. of Neuropsychopharmacol*, 2007, 10: 7-19, Epubl. 2006年5月4日)。

糖尿病

胰岛素通过脱磷酸化由此活化糖原合酶来刺激骨骼肌中的糖原合成。在静止条件下, GSK3通过脱磷酸化来使糖原合酶磷酸化并且使其失活。GSK3在II型糖尿病患者的肌肉中也是过度表达的(Nikoulina等人, *Diabetes* 2000 Feb; 49(2): 263-71)。抑制GSK3可增加糖原合酶的活性, 由此通过将葡萄糖转化成糖原来降低葡萄糖水平。在糖尿病的动物模型中, GSK3抑制剂使血浆葡萄糖水平降低的程度高达50%(Cline等人, *Diabetes*, 2002, 51: 2903-2910; Ring等人, *Diabetes* 2003, 52: 588-595)。因此, 就治疗I型和II型糖尿病和糖尿病性神经病而言, 抑制GSK3可能在治疗上与之相关。

脱发

GSK3使 β -联蛋白磷酸化并且使其降解。 β -联蛋白为角蛋白(keratin)合成途径的效应器。 β -联蛋白的稳定化可导致毛发发育的增加。由于GSK3磷酸化位点的突变而表达稳定 β -联蛋白的小鼠出现类似于重新形成头发的过程(Gat等人, *Cell*, 1998, 95(5): 605-14)。新的囊泡(follicle)形成皮脂腺和真皮乳头, 这一般只在胚胎形成时才发生。因此, 抑制GSK3可治疗脱发。

炎性疾病

发现 GSK3 抑制剂具有抗炎作用,这使得使用 GSK3 抑制剂用于治疗性介入炎性疾病愈发成为可能(Martin 等人, *Nat. Immunol.* 2005, 6(8): 777-784; Jope 等人, *Neurochem. Res.* 2006, DOI 10.1007/s11064-006-9128-5)。炎症是许多种病症(包括阿尔茨海默病和情感障碍)的共同特征。

癌症

GSK3 过度表达在卵巢癌、乳癌和前列腺癌细胞中,最新数据表明 GSK3b 可在促成数种实体瘤类型中的细胞增殖和存活途径中具有一定作用。GSK3 在影响细胞增殖和存活的数种信号转导体系中发挥重要作用,这些系统例如为 WNT、PI3 激酶和 NFkB。缺乏 GSK3b 的 MEF 表明其在由 NFkB 途径介导的细胞存活中发挥关键作用(Ougolkov AV 和 Billadeau DD., *Future Oncol.* 2006 Feb; 2(1): 91-100)。因此, GSK3 抑制剂可以抑制实体瘤的生长和存活,所述实体瘤包括胰腺癌、直肠癌和前列腺癌。

骨相关障碍和病症

已表明 GSK3 抑制剂可用于治疗骨相关障碍。这在例如 Tobias 等人, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2002 年 2 月, 第 41-56 页中有过讨论。GSK3 抑制剂可用于治疗骨相关障碍或者涉及需要新的和增加的骨形成的其他病症。骨骼重塑是持续性过程,受系统激素例如甲状旁腺素(PTH)、局部因子(如前列腺素 E2)、细胞因子和其他生物活性物质的控制。有两种细胞类型具有关键的重要性:成骨细胞(负责骨形成)和破骨细胞(负责骨吸收)。经由 RANK、RANK 配体和骨保护素调节系统,这两种细胞类型通过相互作用来维持正常的骨周转(Bell NH, *Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders*, 2001, 1: 93-102)。

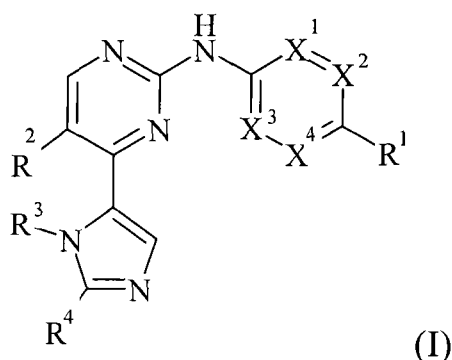
骨质疏松是一种其中骨质量低下和骨微结构退化引起骨脆性和骨折风险增加的骨骼障碍。治疗骨质疏松有两种主要策略,要么抑制骨吸收,要么刺激骨形成。目前上市用于治疗骨质疏松的大多数药物都是作用于通过抑制骨分裂性骨吸收来提高骨质量。公认的是,能够增加骨形成的药物在骨质疏松治疗中具有重要价值,以及可以潜在用于促进患者骨折愈合。

最新体外研究表明 GSK3 β 在成骨细胞分化中具有一定作用。首先,已表明在培养试验中,糖皮质激素在成骨细胞分化过程中抑制细胞周期进程。其背后的机理在于激活成骨细胞中的 GSK3 β , 导致 c-Myc 向下调节和 G₁/S

细胞周期过渡受到阻碍。当使用氯化锂抑制 GSK3 β 时, 衰减的细胞周期和降低的 c-Myc 水平回归正常(Smith 等人, J. Biol. Chem., 2002, 277: 18191-18197)。其次, 抑制多能间质细胞系 C3H10T1/2 中的 GSK3 β 导致内源性 β -联蛋白信号转导活性显著增强。这接下来诱导碱性磷酸酯酶 mRNA 和蛋白质的表达, 其是早期成骨细胞分化的标志(Bain 等人, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2003, 301: 84-91)。

发明内容

本发明涉及游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐:



其中

R^1 选自氨磺酰基、氨甲酰基、基团- R^5 - R^6 以及氮连接的 4-7 元饱和环, 所述环任选含有另外的氮、氧或硫原子(a nitrogen linked 4-7 membered saturated ring which optionally contains an additional nitrogen, oxygen or sulphur atom); 其中所述环任选在碳上被一个或多个 R^7 取代; 以及其中如果所述环含有另外的氮原子, 则所述氮任选被 R^8 取代;

X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一个是 N, 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中的其余三个独立地选自 N 或 C(R^9), 条件是 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中的至多两个是 N;

R^2 是卤素或氰基;

R^3 是甲基、四氢吡喃-3-基或四氢吡喃-4-基, 其中所述四氢吡喃-3-基或四氢吡喃-4-基任选在碳上被一个或多个 R^{10} 取代;

R^4 选自氢、卤素、氰基和 C_{1-3} 烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个卤素取代;

R^5 选自 -O-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R^{11})-、-S(O) $_r$ - 和 -SO $_2$ N(R^{12})-; 其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 所述烷基任选被一个或多个 R^{13} 取代; 以及 r 是 0、1 或 2;

R^6 选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基；其中 R^6 任选在碳上被一个或多个 R^{14} 取代；以及其中如果所述杂环基含有-NH-部分，则所述-NH-部分中的氮任选被选自 R^{15} 中的基团取代；

R^7 选自卤素、氰基、羟基、三氟甲氧基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 烷基，其中所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个卤素取代；

R^9 选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基；

R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自卤素、氰基、羟基、氨基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基、N,N-二(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷酰氨基、N-(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、N,N-二(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、其中 a 是 0-2 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ -、N-(C_{1-6} 烷基)氨磺酰基、N,N-二(C_{1-6} 烷基)氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、碳环基、杂环基、碳环基 C_{1-3} 烷基- R^{16} -、杂环基 C_{1-3} 烷基- R^{17} -、碳环基- R^{18} -和杂环基- R^{19} -；其中 R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地在碳上被一个或多个 R^{20} 取代；以及其中如果所述杂环基含有-NH-部分，则所述-NH-部分中的氮任选被选自 R^{21} 中的基团取代；

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 独立地选自-O-、-N(R^{22})-、-C(O)-、-N(R^{23})C(O)-、-C(O)N(R^{24})-、-S(O)_s-、-SO₂N(R^{25})-和-N(R^{26})SO₂-；其中 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 和 R^{26} 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基；以及 s 是 0、1 或 2；

R^8 、 R^{15} 和 R^{21} 独立地选自 C_{1-4} 烷基、碳环基、杂环基、碳环基 C_{1-4} 烷基-、杂环基 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基和 C_{1-4} 烷氧基羰基；其中 R^8 、 R^{15} 和 R^{21} 各自独立地任选在碳上被一个或多个 R^{27} 取代；以及

R^{20} 和 R^{27} 独立地选自卤素、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲基、乙基、苯基、环丙基、环丁基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、甲磺酰基、乙磺酰基和苯基。

本发明一方面涉及游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐、体内可水解的酯、溶剂化物或盐的溶剂化物，其中

R^1 是基团- R^5 - R^6 或者氮连接的 4-7 元饱和环，所述环任选含有另外的氮、氧或硫原子；其中所述环任选在碳上被一个或多个 R^7 取代；以及其中如果所述环含有另外的氮原子，则所述氮任选被 R^8 取代；

X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一个是 N，以及 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中的其余三个独立地选自 N 或 C(R^9)，条件是 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中的至多两个是 N；

R^2 是卤素或氰基；

R^3 是甲基或四氢吡喃-4-基, 其中所述四氢吡喃-4-基任选在碳上被一个或多个 R^{10} 取代;

R^4 选自氢、卤素、氰基和 C_{1-3} 烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个卤素取代;

R^5 选自 -O-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R^{11})-、-S(O)_r-和 -SO₂N(R^{12})-; 其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 所述烷基任选被一个或多个 R^{13} 取代; 以及 r 是 0 或 2;

R^6 选自 C_{1-6} 烷基、碳环基和杂环基; 其中 R^6 任选在碳上被一个或多个 R^{14} 取代; 以及其中如果所述杂环基含有 -NH- 部分, 则所述 -NH- 部分中的氮任选被选自 R^{15} 中的基团取代;

R^7 选自卤素、氰基、羟基、三氟甲氧基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个卤素取代;

R^9 选自氢、卤素、氰基、羟基、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地选自卤素、氰基、羟基、氨基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基、N,N-二(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷酰氨基、N-(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、N,N-二(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、其中 a 是 0-2 的 C_{1-6} 烷基 S(O)_a-、N-(C_{1-6} 烷基)氨磺酰基、N,N-二(C_{1-6} 烷基)氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰氨基、碳环基、杂环基、碳环基 C_{1-3} 烷基- R^{16} -、杂环基 C_{1-3} 烷基- R^{17} -、碳环基- R^{18} -和杂环基- R^{19} -; 其中 R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地任选在碳上被一个或多个 R^{20} 取代; 以及其中如果所述杂环基含有 -NH- 部分, 则所述 -NH- 部分中的氮任选被选自 R^{21} 中的基团取代;

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 独立地选自 -O-、-N(R^{22})-、-C(O)-、-N(R^{23})C(O)-、-C(O)N(R^{24})-、-S(O)_s-、-SO₂N(R^{25})-和 -N(R^{26})SO₂-; 其中 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 和 R^{26} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基; 以及 s 是 0、1 或 2;

R^8 、 R^{15} 和 R^{21} 独立地选自 C_{1-4} 烷基、碳环基、杂环基、碳环基 C_{1-4} 烷基-、杂环基 C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基和 C_{1-4} 烷氧基羰基; 其中 R^8 、 R^{15} 和 R^{21} 各自独立地任选在碳上被一个或多个 R^{27} 取代; 以及

R^{20} 和 R^{27} 独立地选自卤素、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲基、乙基、苯基、环丙基、环丁基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、甲磺酰基和乙磺酰基。

除了对 GSK3 具有选择性抑制作用以外, 任意的或所有的本发明化合物

对 GSK3 还具有强效的抑制作用。

本发明另一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^2 是卤素。

本发明又一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^2 是氟。

本发明另一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^3 是四氢吡喃-4-基或甲基。

本发明又一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^4 是氢或 C_{1-3} 烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个卤素取代。根据本发明一实施方案, R^4 是 C_{1-3} 烷基。根据本发明另一实施方案, R^4 是甲基。根据本发明一实施方案, R^4 是三氟甲基。

本发明一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^5 是 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_r-$; 以及 r 是 0 或 2。根据本发明一实施方案, R^5 是 $-C(O)-$ 。根据本发明一实施方案, R^5 是 $-S(O)_r-$; 以及 r 是 2。

本发明一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^5 是 $-O-$ 或 $-C(O)O-$ 。

本发明另一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^5 是 $-C(O)N(R^{11})-$ 或 $-SO_2N(R^{12})-$; 其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基。

本发明又一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^6 是 C_{1-6} 烷基或杂环基; 其中 R^6 任选在碳上被一个或多个 R^{14} 取代; 以及其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则所述 $-NH-$ 部分中的氮任选被选自 R^{15} 中的基团取代。根据本发明一实施方案, 所述 C_{1-6} 烷基是甲基、乙基、丁-2-基、丁-3-基、丙-2-基或叔丁基。根据本发明另一实施方案, 所述杂环基选自吗啉基、高吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、哌嗪基、高哌啶基和高哌嗪基。根据本发明又一实施方案, 所述杂环基选自哌啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基和哌嗪基。

根据本发明一实施方案, R^{14} 是 C_{1-6} 烷氧基、卤素、 C_{1-6} 烷基、碳环基、杂环基和 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基; 其中 R^{14} 任选在碳上被一个或多个 R^{20} 取代。

根据本发明一实施方案, R^{15} 是 C_{1-4} 烷基或碳环基; 其中 R^{15} 任选在碳上被一个或多个 R^{27} 取代。

本发明一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^8 是 C_{1-4} 烷基, 以及其中 R^8 任选在碳上被一个或多个 R^{27} 取代。根据本发明一实施方案, R^{27} 是羟基、卤素、乙氧基、甲氧基或苯基。

本发明另一方面涉及式(I)化合物, 其中 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一个是 N , 以及 X^2 、 X^3 或 X^4 中的其余两个独立地选自 N 或 $C(R^9)$ 。根据本发明一实施方案, X^3 或 X^4 是 N 。

本发明又一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^9 是氢、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基或卤素。根据本发明一实施方案, R^9 是氢。根据本发明一实施方案, 一个 R^9 是卤素。根据本发明另一实施方案, 所述卤素是氯。

R^{10} 的其它适宜取值是例如氟、氰基、甲基和乙基, 以及 R^{11} 和 R^{12} 的其它适宜取值是例如氢和 C_{1-3} 烷基。

本发明一方面涉及式(I)化合物, 其中

R^1 是基团 $-R^5-R^6$;

X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一个是 N, 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中的其余三个独立地选自 N 或 $C(R^9)$, 条件是 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中的至多两个是 N;

R^2 是卤素;

R^3 是甲基或四氢吡喃-4-基;

R^4 是 C_{1-3} 烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个卤素取代;

R^5 选自 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{11})-$ 、 $-S(O)_r-$ 和 $-SO_2N(R^{12})-$; 其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 所述烷基任选被一个或多个 R^{13} 取代, 以及 r 是 2;

R^6 是 C_{1-6} 烷基或杂环基; 其中 R^6 任选在碳上被一个或多个 R^{14} 取代; 以及其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则所述 $-NH-$ 部分中的氮任选被选自 R^{15} 中的基团取代;

R^9 是氢或卤素;

R^{14} 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、碳环基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基、杂环基和 C_{1-6} 烷氧基; 其中 R^{14} 任选在碳上被一个或多个 R^{20} 取代;

R^{15} 是 C_{1-4} 烷基或碳环基; 其中 R^{15} 任选在碳上被一个或多个 R^{27} 取代; 以及 R^{20} 和 R^{27} 独立地选自卤素、甲氧基、乙氧基和苯基。

本发明另一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^1 是基团 $-R^5-R^6$; X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一个是 N, 以及 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中的其余三个独立地选自 N 或 $C(R^9)$, 条件是 X^1 、 X^2 、 X^3 或 X^4 中的至多两个是 N; R^2 是卤素; R^3 是四氢吡喃-4-基; R^4 是 C_{1-3} 烷基; R^5 是 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_r-$ 或 $-SO_2N(R^{12})-$; 以及 r 是 2; R^6 是 C_{1-6} 烷基或杂环基; 其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则所述 $-NH-$ 部分中的氮任选被选自 R^{15} 中的基团取代; R^9 是氢; 以及 R^{15} 是 C_{1-4} 烷基。

本发明还提供了选自下述的化合物:

5-氟-N-[5-(甲磺酰基)吡啶-2-基]-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪

唑-5-基]嘧啶-2-胺盐酸盐;

(氮杂环丁烷-1-基)-[3-氟-5-[[5-氟-4-[3-甲基-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮盐酸盐;

N-[5-氟-6-(哌啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺盐酸盐;

N-[5-氟-6-(哌啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺盐酸盐;

N-[5-氟-6-(哌啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟-4-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺盐酸盐; 和

N-[5-氟-6-(哌啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟-4-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺盐酸盐;

或者它们的其它可药用盐或游离碱。

本发明还提供了选自下述的游离碱形式的化合物或其可药用盐:

5-氟-N-[6-(甲磺酰基)吡啶-3-基]-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

5-氟-N-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]吡啶-2-基}-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

5-氟-N-{6-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]吡啶-3-基}-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

N-[6-(氮杂环丁烷-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-{5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-胺;

{5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-胺;

N-(丁-2-基)-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-丙基-吡啶-2-甲酰胺;

(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮;

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-(3-甲基-哌啶-1-基)甲酮;

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-甲基-N-(丙-2-基)-吡啶-2-甲酰胺;

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-[4-(4-氟苯基)-哌啶-1-基]甲酮;

(4-乙基哌嗪-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮;

(4-丁基哌嗪-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮;

N-乙基-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-(丙-2-基)-吡啶-2-甲酰胺;

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-[哌啶-1-基]甲酮;

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-[4-(丙-2-基)哌嗪-1-基]甲酮;

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N,N-二(丙-2-基)-吡啶-2-甲酰胺;

(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮;

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N,N-二丙基-吡啶-2-甲酰胺;

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-[4-甲氧基-哌啶-1-基]甲酮;

N-乙基-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺;

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-[4-甲基-哌啶-1-基]甲酮;

(4-苄基哌嗪-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮;

(4,4-二氟-哌啶-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮;

N-苄基-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基

基]-N-(丙-2-基)-吡啶-2-甲酰胺;

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-甲基-N-(2-甲基丙基)吡啶-2-甲酰胺;

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-(4-氟-哌啶-1-基)甲酮;

N-苄基-N-乙基-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

(4-(丁-2-基)哌嗪-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮;

N-(环丙基甲基)-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-丙基-吡啶-2-甲酰胺;

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-(4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)甲酮;

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-(4-丙基哌嗪-1-基)甲酮;

N,N-二乙基-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

N-(3-二甲氨基-2,2-二甲基-丙基)-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-甲酰胺;

(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮;

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯;

(氮杂环丁烷-1-基)-[3-氯-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮;

[3-氯-5-[[5-氟-4-[3-(氧杂环己烷-4-基)-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;

[3-氯-5-[[5-氟-4-[3-甲基-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;

N-[6-(氮杂环丁烷-1-基羰基)吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺;

4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟-N-{6-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]吡啶-3-基}嘧啶-2-胺;

N-[6-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-5-氯吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺;

N-{5-氯-6-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]吡啶-3-基}-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺;

{5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-[6-(丙-2-基磺酰基)-吡啶-3-基]-胺;

(6-乙磺酰基-吡啶-3-基)-{5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-胺;

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)-3H-咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-磺酰胺;

N,N-二甲基-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)-3H-咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-磺酰胺; 以及

{5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-[6-(4-甲基哌嗪-1-磺酰基)-吡啶-3-基]-胺。

本发明还提供了选自下述的化合物:

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-羧酸锂;

(氮杂环丁烷-1-基)-(3,5-二氯吡啶-2-基)甲酮;

(3,5-二氯吡啶-2-基)-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;

5-溴-吡啶-2-磺酸(2,2,2-三氟-乙基)-酰胺;

1-(5-溴-吡啶-2-磺酰基)-4-甲基-哌嗪;

5-溴-吡啶-2-磺酸二甲基酰胺; 以及

3,5-二氯-2-(哌啶-1-基羰基)吡啶。

所述化合物可用作在制备式(I)化合物方法中的中间体。

在本说明书中, 术语“烷基”包括直链和支链烷基, 但是如果涉及单个具体烷基例如“丙基”时, 则仅特指其直链形式。例如, “C₁₋₆烷基”和“C₁₋₄烷基”包括甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。但是如果涉及单个具体烷基例如‘丙基’时, 则仅特指其直链形式, 如果涉及单个具体支链烷基例如‘异丙基’时, 则仅特指其支链形式。类似的规定同样适用于其它基团, 例如“碳环基

C₁₋₃烷基-R¹⁶”包括碳环基甲基-R¹⁶、1-碳环基乙基-R¹⁶和2-碳环基乙基-R¹⁶。

术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

当任选的取代基选自“一个或多个”基团时，应该理解上述定义包括所有的取代基选自所述特定组中的一个或者所述取代基选自所述特定组中的两个或更多个。

“4-7元饱和杂环基团”是指含有4-7个原子且其中至少一个原子选自氮、硫或氧的饱和单环，除非另外特别指出，该饱和单环可以是碳或氮连接的，其中-CH₂-基团任选被-C(O)-替代，硫原子任选被氧化形成S-氧化物。术语“4-7元饱和杂环基团”的实例和适宜取值是吗啉代、哌啶基、1,4-二氧杂环己基、1,3-二氧杂环戊基、1,2-氧杂硫杂环戊基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌嗪基、噻唑烷基、吡咯烷基、硫吗啉代、高哌嗪基和四氢吡喃基。

“氮连接的4-7元饱和环，所述环任选含有另外的氮、氧或硫原子”是指与式(I)中含X¹-X⁴的环通过所述饱和环中的氮原子相连的含有4-7个原子的饱和单环。所述饱和环任选含有选自氮、硫或氧中的其它杂原子，其中-CH₂-基团任选被-C(O)-取代，任选的硫原子任选被氧化形成S-氧化物。“氮连接的4-7元饱和环，所述环任选含有另外的氮、氧或硫原子”的具体实例是哌嗪-1-基和吗啉代，特别是吗啉代。

“杂环基”是指含有4-12个原子且其中至少一个原子选自氮、硫或氧的饱和、部分饱和或不饱和单环或二环，除非另外特别指出，该单环或二环可以是碳或氮连接的，其中-CH₂-基团任选被-C(O)-替代，环氮原子任选带有C₁₋₆烷基以及任选形成季铵化合物，或者环氮原子和/或环硫原子任选氧化形成N-氧化物或S-氧化物。术语“杂环基”的实例和适宜取值是吗啉代、哌啶基、吡啶基、吡喃基、吡咯基、异噻唑基、吡啶基、喹啉基、噻吩基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、噻二唑基、哌嗪基、噻唑烷基、吡咯烷基、硫吗啉代、吡咯啉基、高哌嗪基、3,5-二氧杂哌啶基、四氢吡喃基、咪唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、异噁唑基、N-甲基吡咯基、4-吡啶酮基团、1-异喹啉酮基团、2-吡咯烷酮基团、4-噻唑烷酮基团、吡啶-N-氧化物基团和喹啉-N-氧化物基团。在本发明一方面，“杂环基”是指含有5或6个原子且其中至少一个原子选自氮、硫或氧的饱和、部分饱和或不饱和单环或二环，除非另外特别指出，该单环或二环可以是碳或氮连接的，-CH₂-基团任选被-C(O)-替代，环硫原子任选氧化形成S-氧化物。

“碳环基”是指含有 3-12 个原子的饱和、部分饱和或不饱和单环碳环或二环碳环；其中 $-\text{CH}_2-$ 基团任选被 $-\text{C}(\text{O})-$ 替代。特别地，“碳环基”是指含有 5 或 6 个原子的单环或者含有 9 或 10 个原子的二环。“碳环基”的适宜取值包括环丙基、环丁基、1-氧代环戊基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、苯基、萘基、四氢萘基、茚满基或 1-氧代茚满基。

“ C_{1-6} 烷氧基”的实例包括甲氧基、乙氧基和丙氧基。“ C_{1-6} 烷酰基氨基”的实例包括甲酰氨基、乙酰氨基和丙酰氨基。“其中 a 是 0、1 或 2 的 C_{1-6} 烷基 $\text{S}(\text{O})_a-$ ”的实例包括甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基和乙磺酰基。“ C_{1-6} 烷酰基”的实例包括丙酰基和乙酰基。“ $\text{N}-(\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基”的实例包括甲氨基和乙氨基。“ $\text{N},\text{N}-二(\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基”的实例包括二-(N -甲基)氨基、二-(N -乙基)氨基和 N -乙基- N -甲基氨基。“ $\text{N}-(\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基”的实例是 N -(甲基)氨基磺酰基和 N -(乙基)氨基磺酰基。“ $\text{N},\text{N}-二(\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基”的实例是 $\text{N},\text{N}-二(\text{甲基})氨基磺酰基$ 和 $\text{N}-(\text{甲基})-\text{N}-(\text{乙基})氨基磺酰基$ 。“ $\text{N}-(\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基甲酰基”的实例是甲氨基羰基和乙氨基羰基。“ $\text{N},\text{N}-二(\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基甲酰基”的实例是二甲氨基羰基和甲基(乙基)氨基羰基。“ C_{1-6} 烷基磺酰氨基”的实例包括甲磺酰氨基、异丙磺酰氨基和叔丁磺酰氨基。“ C_{1-6} 烷基磺酰基”的实例包括甲磺酰基、异丙磺酰基和叔丁磺酰基。

术语“碳环基 C_{1-4} 烷基-”和“杂环基 C_{1-4} 烷基-”包括具有 1-4 个碳原子且然后分别与碳环或杂环相连的直链和支链烷基。术语碳环和杂环定义同上。因此， C_{1-4} 烷基碳环基的非限制性实例包括苄基、2-苄基乙基、1-苄基乙基、环丙基甲基和环己基乙基。 C_{1-4} 烷基杂环基的非限制性实例包括吡啶-3-基甲基、氧杂环戊烷-2-基-甲基、2-(4-吡啶基)乙基和 1-噻吩-2-基乙基。

本发明化合物的适宜可药用盐是指例如具有足够碱性的本发明化合物的酸加成盐，例如与如无机或有机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、柠檬酸或马来酸的酸加成盐。此外，具有足够酸性的本发明化合物的适宜可药用盐是指碱金属盐例如钠盐或钾盐、碱土金属盐例如钙盐或镁盐、铵盐或者与得到生理学上可接受阳离子的有机碱的盐例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、吡啶、吗啉或三-(2-羟基乙基)胺的盐。

一些式(I)化合物可以具有立体异构中心和/或几何异构中心(E-和 Z-异构体)，因此应该理解本发明包括具有 GSK3 抑制活性的所有这些旋光异构体、非对映异构体和几何异构体。

本发明涉及具有 GSK3 抑制活性的式(I)化合物的任意的和所有的互变异构形式。

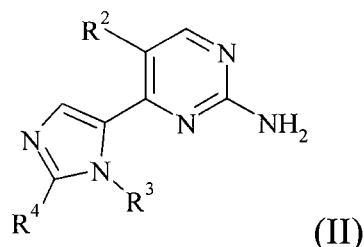
式(I)化合物的定义还包括其体内可水解的酯、溶剂化物或盐的溶剂化物。

还应该理解某些式(I)化合物可能存在溶剂化或非溶剂化形式,例如水合形式。应该理解本发明包括具有 GSK3 抑制活性的所有这些溶剂化形式。

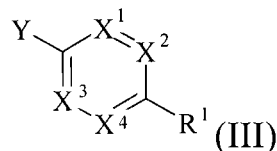
制备方法

本发明还提供了制备式(I)化合物或者其可药用盐或体内可水解的酯的方法,所述方法包括:

a) 将式(II)的嘧啶:



与式(III)化合物反应:



其中 Y 是可置换基团; 以及

除非另外特别指出, R¹、R²、R³、R⁴、X¹、X²、X³ 和 X⁴ 定义同式(I); 以及随后任选:

- b) 将式(I)化合物转化为其它式(I)化合物;
- c) 除去任意的保护基团; 以及
- d) 形成可药用盐或体内可水解的酯。

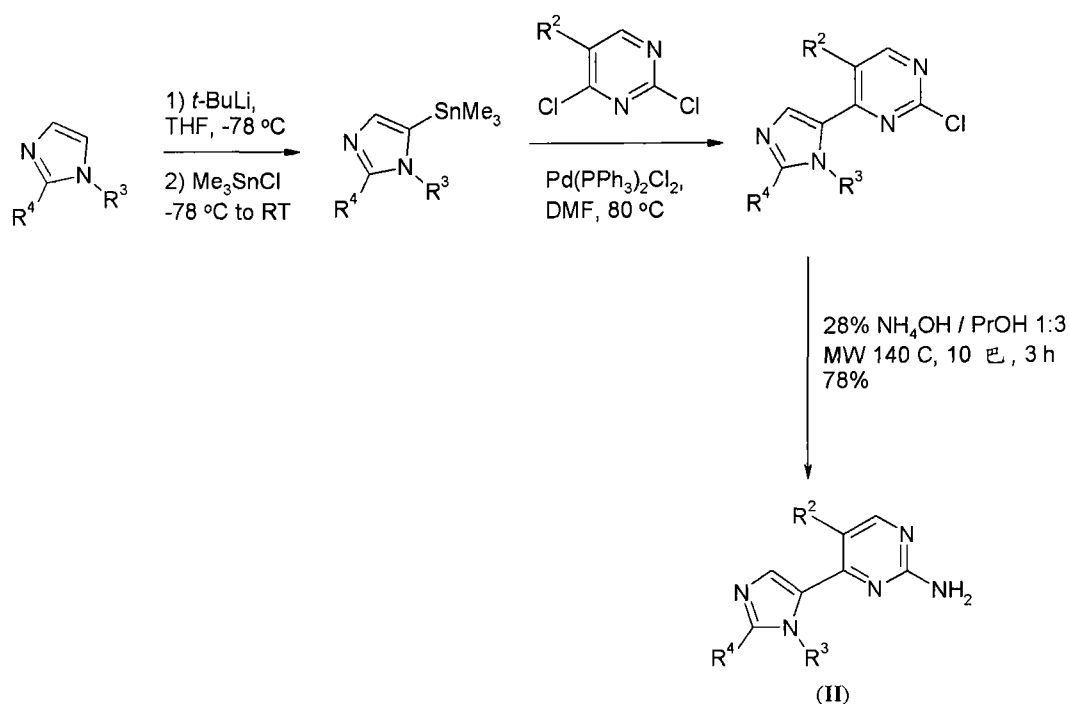
如上所述, Y 是可置换基团。Y 的适宜取值是例如卤素(如氯、溴或碘)或磺酰氧基(如三氟甲磺酰氧基)。根据本发明一实施方案, Y 是氯、溴或碘。

用于上述反应的特定反应条件如下:

步骤 a): 式(II)的胺和式(III)化合物可以在标准 Buchwald-Hartwig 条件下一起反应(参见例如 J. Am. Chem. Soc., **118**, 7215; J. Am. Chem. Soc., **119**, 8451; J. Am. Chem. Soc., **125**, 6653; J. Org. Chem., **62**, 1568 和 6066), 例如在醋酸钯存在下, 在适宜溶剂例如芳香族溶剂如甲苯、苯或二甲苯与适宜碱例

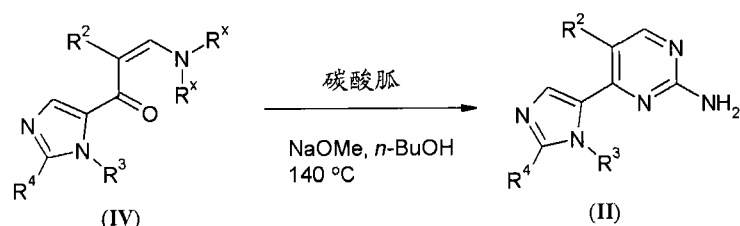
如无机碱如碳酸铯或有机碱如叔丁醇钾中，在适宜配体例如 2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联苯或 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯存在下，在 25-80°C 的温度范围内。

其中 R³ 是甲基以及 R² 和 R⁴ 同式(I)中定义的式(II)的嘧啶可以按照流程图 1 制备：



流程图 1

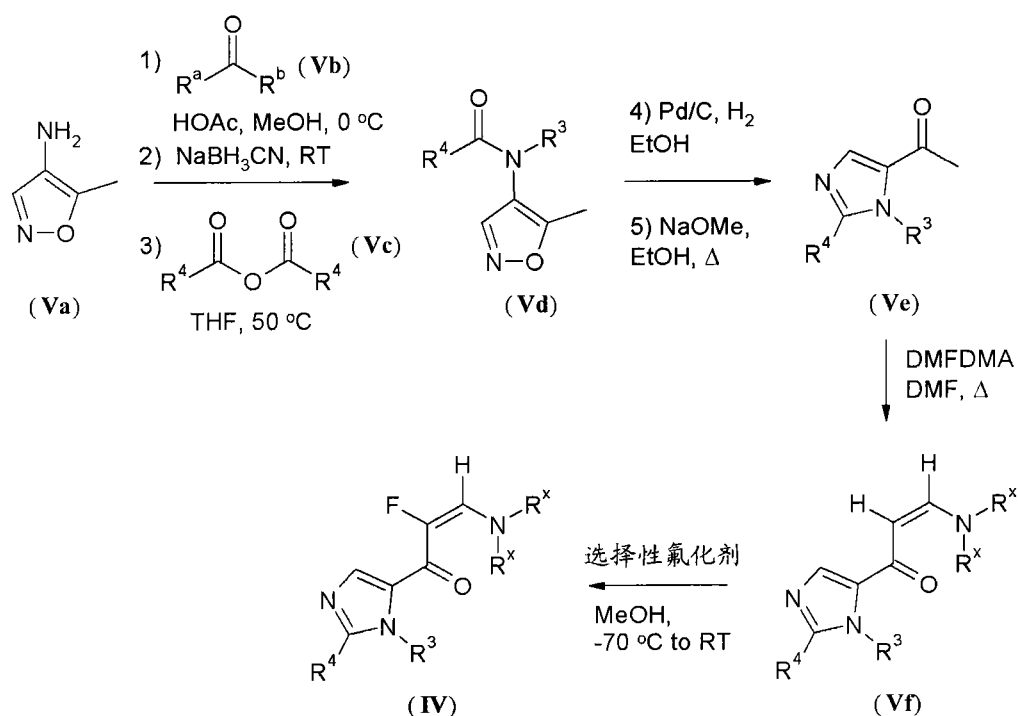
式(II)的嘧啶的合成如流程图 2 所述，其中 R^x 选自相同或不同的 C₁₋₆ 烷基，以及 R²、R³ 和 R⁴ 如式(I)中定义。



流程图 2

式(III)化合物是可商购得到的化合物，或者是文献中已知的化合物，它们也可以通过本领域已知的标准方法制备得到。

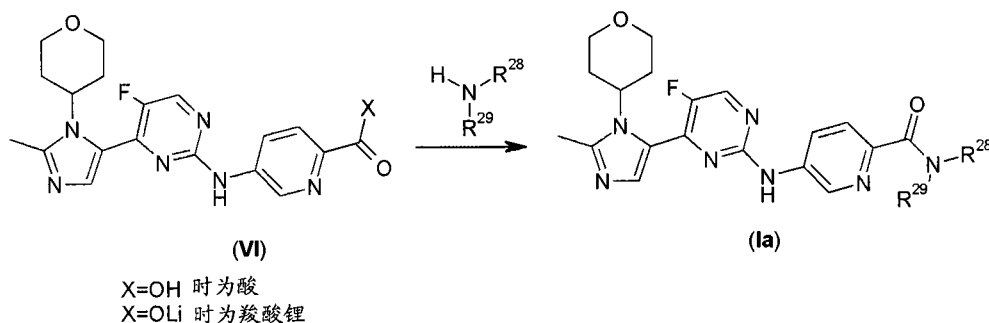
式(IV)化合物(其中 R³ 具有通式结构 R^a-CH-R^b，其中 R^a 和 R^b 是氢或者一起形成四氢吡喃环，其中 R⁴ 是氢或 C₁₋₃ 烷基，其中所述 C₁₋₃ 烷基任选被一个或多个卤素取代，以及其中 R² 是氟，以及 R^x 定义同上)可以按照流程图 3 制备，其中



流程图 3

式(Va)、(Vb)和(Vc)化合物是可商购得到的化合物，或者是文献中已知的化合物，它们也可以通过本领域已知的标准方法制备得到。化合物(Vf)在烯烃周围可以存在E或Z构型。

式(Ia)化合物可以通过将酸中间体(VI)与伯胺或仲胺如流程图4所示进行反应制备得到。上述反应可以通过将该酸或羧酸盐与偶联剂在极性疏质子溶剂中混合然后加入伯胺或仲胺实现。酰胺化条件包括例如将羧酸盐或酸、偶联剂(例如HBTU或CDI)、碱例如DIPEA的混合物一起置于溶剂例如DCM、N-甲基吡咯烷酮或二甲基甲酰胺中，然后在室温加入胺。在该实例中， $C(O)NR^{28}R^{29}$ 定义同前面的 $-R^5-R^6$ 。



流程图 4

应该理解，在上述步骤之前或者紧接之后，可以通过标准的芳香取代反应引入或者通过常规的官能基团修饰手段生成本发明化合物中的某些不同环取代基，这些也被包括在本发明的方法方面。这类反应和修饰手段包括例

如借助芳香取代反应引入取代基、还原取代基、烷基化取代基和氧化取代基。用于这类步骤的试剂和反应条件是化学领域熟知的。芳香取代反应的具体实例包括使用浓硝酸引入硝基；使用例如酰基卤化物和路易斯酸(Lewis acid)(如三氯化铝)在弗里德尔-克拉夫茨(Friedel Crafts)条件下引入酰基；使用烷基卤化物和路易斯酸(如三氯化铝)在弗里德尔-克拉夫茨条件下引入烷基；以及引入卤素基团。修饰手段的具体实例包括通过例如使用镍催化剂催化氢化或使用铁在盐酸存在下同时加热处理，将硝基还原为氨基；将烷硫基氧化为烷基亚磺酰基或烷基磺酰基。

还应该理解，在本文所述的一些反应中可能需要/希望保护化合物中某些敏感基团。需要或希望进行保护的情形以及用于保护的适宜方法是本领域普通技术人员已知的。常规的保护基团可以按照标准实践使用(例如参见 T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1999)。因此，如果反应物包括诸如氨基、羧基或羟基那样的基团，则可以希望在本文所述的一些反应中对这些基团进行保护。

适于氨基或烷基氨基的保护基为例如酰基，例如烷酰基(诸如乙酰基)、烷氧羰基(例如甲氧羰基、乙氧羰基或丁氧羰基)、芳基甲氧羰基(例如苄氧羰基)或芳酰基(例如苯甲酰基)。上述保护基的去保护条件必然随保护基的选择而变化。因而，例如，酰基(诸如烷酰基或烷氧羰基或芳酰基)可例如通过用合适的碱(诸如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂或氢氧化钠))进行水解来除去。或者，酰基(诸如丁氧羰基)可例如通过用合适的酸(诸如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸)进行处理来除去，而芳基甲氧羰基(诸如苄氧羰基)可例如通过用催化剂(诸如钯/碳)进行氢化或通过用路易斯酸(例如三(三氟乙酸)硼)进行处理来除去。适于伯氨基的候选保护基为例如酞酰基，所述酞酰基可通过用烷基胺(例如二甲氨基丙胺)或用胍进行处理来除去。

适于羟基的保护基为例如酰基(例如烷酰基(诸如乙酰基)、芳酰基(例如苯甲酰基))或芳甲基(例如苄基)。上述保护基的去保护条件必然随保护基的选择而变化。因而，例如，酰基(诸如烷酰基或芳酰基)可例如通过用合适的碱(诸如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂或氢氧化钠))进行水解来除去。或者，芳甲基(诸如苄基)可例如通过用催化剂(诸如钯/碳)进行氢化来除去。

适于羧基的保护基为例如酯化基团，例如甲基或乙基(其可例如通过用碱(诸如氢氧化钠)进行水解来除去)或例如叔丁基(其可例如通过用酸(例如有

机酸(诸如三氟乙酸))进行处理来除去)或例如苄基(其可例如通过用催化剂(诸如钨/碳)进行氢化来除去)。

保护基可在合成过程的任意方便阶段利用化学领域众所周知的常规技术来除去。

一般方法

所使用的所有溶剂都为分析级,商购的无水溶剂按常规用于反应。反应通常在氮气或氩气的惰性气氛下进行。

^1H 、 ^{19}F 和 ^{13}C NMR谱在以下仪器上记录: 配备有带Z-梯度(Z-gradient)的5mm BBO探头的Varian Unity+ 400 NMR波谱仪、配备有5mm BBI探头的Varian Gemini 300 NMR波谱仪、配备有带Z-梯度的60 μl 双相反式流动探头(dual inverse flow probehead)的Bruker Avance 400 NMR波谱仪、配备有带Z-梯度的4核探头(4-nucleus probehead)的Bruker DPX400 NMR波谱仪或配备有带Z-梯度的5mm BBI探头的Bruker Avance 600 NMR波谱仪。除非实施例中另有明确说明,针对质子以400MHz记录波谱,针对氟-19以376MHz记录波谱,针对碳-13以100MHz记录波谱。

使用了以下参考信号: DMSO- d_6 的中线 δ 2.50 (^1H)、 δ 39.51 (^{13}C); CD_3OD 的中线 δ 3.31 (^1H)或 δ 49.15 (^{13}C); CDCl_3 δ 7.26 (^1H)和 CDCl_3 的中线 δ 77.16 (^{13}C)(除非另有说明)。NMR 光谱由高场向低场或者由低场向高场进行记录。

质谱在Waters LCMS(由Alliance 2795 (LC)、Waters PDA 2996和ZQ单级四极杆质谱仪(single quadrupole mass spectrometer)组成)上记录。所述质谱仪配备有以正离子或负离子模式运行的电喷射离子源(ESI)。毛细管电压(capillary voltage)为3kV,锥电压(cone voltage)为30V。所述质谱仪在 m/z 100-700之间进行扫描,扫描时间为0.3秒。在得自ScantecLab的Waters X-Terra MS C8 (3.5 μm , 50或100mm \times 2.1mm i.d.)或ACE 3 AQ (100mm \times 2.1mm i.d.)上进行分离。将流速分别调至1.0或0.3mL/min。将柱温设为40 $^\circ\text{C}$ 。线性梯度利用中性或酸性流动相体系来施加,以100%A (A: 95:5 10 mM NH_4OAc :MeCN或95:5 8 mM HCOOH :MeCN)开始,以100%B (MeCN)结束。

或者,质谱在Waters LCMS(由Alliance 2690 Separations Module、Waters 2487 Dual 1 Absorbance Detector (220和254nm)和Waters ZQ单级四极杆质谱仪组成)上记录。所述质谱仪配备有以正离子或负离子模式运行的电喷射离子源(ESI)。毛细管电压为3kV,锥电压为30V。所述质谱仪扫描 m/z 97-800,

扫描时间为0.3或0.8秒。在Chromolith Performance RP-18e (100×4.6mm)上进行分离。施加5分钟的线性梯度，以95%A (A: 0.1% HCOOH (水溶液))开始，以100%B (MeCN)结束。流速为2.0mL/min。

微波加热在单模微波腔(single-mode microwave cavity)中进行，以2450MHz产生持续的照射。

HPLC分析在Agilent HP1000系统(由G1379A微型真空脱气器、G1312A二元泵、G1367A孔板自动采样器、G1316A柱温箱和G1315B二极管阵列检测器组成)上进行。柱: X-Terra MS, Waters, 3.0×100 mm, 3.5 μm 。将柱温设为40°C，将流速设为1.0 ml/min。二极管阵列检测器从210 nm扫描至300 nm，将步长和峰宽分别设为2 nm和0.05 min。施加4分钟的线性梯度，以100%A (A: 95:5 10 mM NH_4OAc :MeCN)开始，以100%B (B: MeCN)结束。

或者，HPLC分析在Gynkotek P580 HPG(由梯度泵、Gynkotek UVD 170S UV-可见光检测器和Chromolith Performance RP柱(C18, 100 mm×4.6 mm)组成)上进行。将柱温设为+25°C。施加线性梯度，使用MeCN/0.1三氟乙酸的MilliQ水溶液，在5分钟内从10%MeCN运行至100%MeCN。流速: 3 ml/min。

反应后的典型处理操作包括用溶剂(诸如乙酸乙酯)萃取产物，用水洗涤，接下来用 MgSO_4 或 Na_2SO_4 干燥有机相，过滤，然后对溶液进行真空浓缩。

薄层色谱(TLC)在Merck TLC板(Silica gel 60 F₂₅₄)上进行，利用UV使斑点显现。快速色谱在Combi Flash[®] Companion[™]上利用RediSep[™]正相快速柱来进行。快速色谱所使用的典型溶剂为氯仿/甲醇的混合物、二氯甲烷(DCM)/甲醇的混合物、庚烷/乙酸乙酯的混合物、氯仿/甲醇/氨(NH_3)(水溶液)的混合物和二氯甲烷/甲醇/ NH_3 (水溶液)的混合物。SCX离子交换色谱在Isolute[®]柱上进行。利用离子交换柱的色谱典型地在溶剂(诸如甲醇)中进行。

制备性色谱在Waters自动纯化HPLC(配备有二极管阵列检测器)上进行。柱: XTerra MS C8, 19 × 300 mm, 10 μm 。使用狭窄梯度(MeCN/(95:5 0.1M NH_4OAc :MeCN))，流速为20 ml/min。或者，在半制备性Shimadzu LC-8A HPLC(配备有Shimadzu SPD-10A UV-可见光检测器和Waters Symmetry[®]柱(C18, 5 μm , 100mm×19mm))上进行纯化。使用狭窄梯度(MeCN/0.1%三氟乙酸的MilliQ水溶液)，流速为10 ml/min。

终产物的盐酸盐通常如下形成：在溶剂或溶剂混合物(诸如乙醚、四氢呋喃、二氯甲烷/甲苯、二氯甲烷/甲醇)中添加 1M 氯化氢的乙醚溶液而形成。

使用下述缩写:

aq.	水溶液;
CDI	羰基二咪唑;
CHCl ₃	氯仿;
CDCl ₃	氘代氯仿;
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷;
Cs ₂ CO ₃	碳酸铯;
DCM	二氯甲烷;
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺;
DMF	N,N-二甲基甲酰胺;
DMFDMA	二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛;
DMSO	二甲基亚砷;
EtOAc	乙酸乙酯;
EtOH	乙醇;
HBTU	O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基铍六氟磷酸盐;
HOAc	乙酸;
HCOOH	甲酸;
MeCN	乙腈;
MeOH	甲醇;
Me ₃ SnCl	氯化三甲基锡;
MgSO ₄	硫酸镁;
Min	分钟;
NaBH ₃ CN	氰基硼氢化钠;
NaHCO ₃	碳酸氢钠;
NaOMe	甲醇钠;
Na ₂ SO ₄	硫酸钠;
n-BuOH	正丁醇;
NH ₃	氨;
NH ₄ OAc	醋酸铵;
NH ₄ OH	氢氧化铵;
o.n.	过夜;

Pd/C	钯/碳;
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	二(三苯基膦)二氯化钯;
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯;
PrOH	丙-1-醇;
r.t.或 RT	室温;
Ret. T	保留时间;
Selectfluor	N-氟-N'-氯甲基-三乙二胺-二(四氟硼酸盐);
THF	四氢呋喃;
t-BuLi	叔丁基锂;
Xantphos	9,9-二甲基-4,5-二(二苯基膦基)夹氧杂蒽; 以及
X-Phos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯。

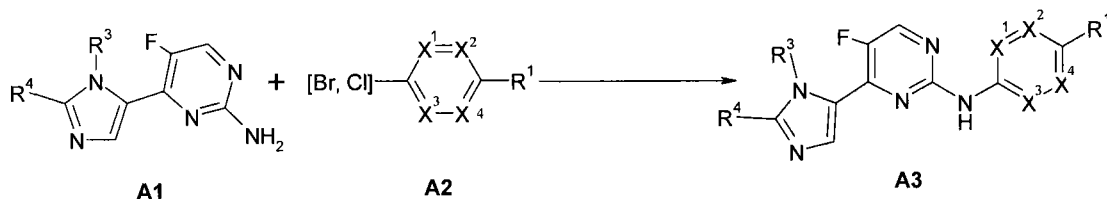
使用的起始原料既可以由商业途径获得,也可以按照文献步骤制备得到,并且它们具有与已报道数据相吻合的实验数据。

化合物使用 ACD/Name(版本 8.08 或 9, Advanced Chemistry Development, Inc.(ACD/Labs), 多伦多, 加拿大, www.acdlabs.com, 2004)命名或者按照 IUPAC 协议命名。

一般方法 A-C

在下面的一般方法 A-C 中,基团 R¹、R²、R³、R⁴、X¹、X²、X³、X⁴ 和 Y 独立地用来表示取代情况在每个结构中是不同的。根据用于每个特定实施例中的起始原料和中间体, R¹、R²、R³、R⁴、X¹、X²、X³、X⁴ 和 Y 的确定对于本领域普通技术人员而言是清楚的。例如在引用一般方法 A 的实施例 1 中, A1 是 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺,这样的话, R³ 是四氢吡喃-4-基以及 R⁴ 是甲基, A2 是 2-溴-5-(甲磺酰基)吡啶,这样的话, X¹ 是 N, 以及 X²、X³ 和 X⁴ 是 CH, R¹ 是甲磺酰基。

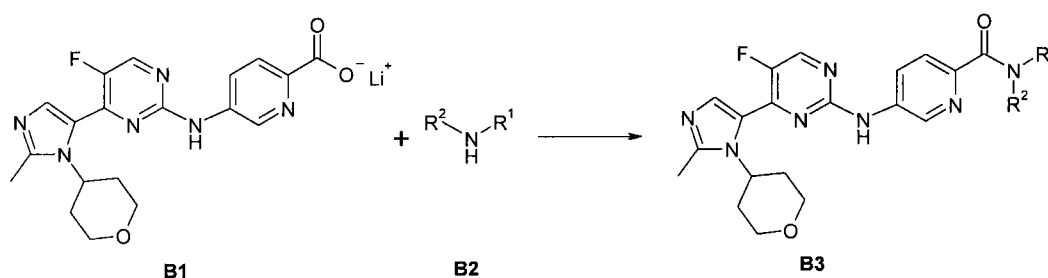
一般方法 A



将 A1(1.01-1.27 当量)、A2(1.0 当量)和 Cs₂CO₃(1.6-2.25 当量)混合于无水 1,4-二氧杂环己烷中,混合物用氩气冲洗 5 分钟,然后加入 Pd₂(dba)₃(0.05-0.2 当量)和 X-Phos 或 Xantphos(0.10-0.20 当量)。混合物用氩气冲洗后,在密闭

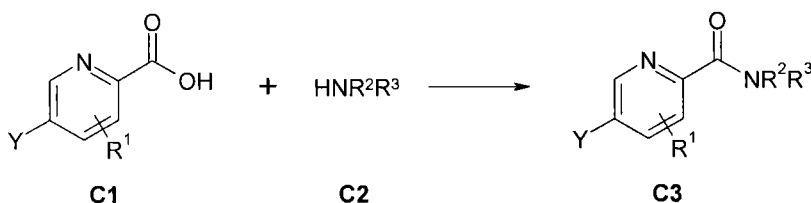
试管中在+90至+100°C加热直到反应完全。按照下述步骤中的一步完成操作：1) 将反应混合物用 H₂O/CH₂Cl₂ 混合物稀释，产物用 CH₂Cl₂ 萃取，合并后的有机相干燥(Mg₂SO₄)，过滤后浓缩。2) 将反应混合物用 CH₂Cl₂ 稀释，过滤后浓缩。3) 真空除去溶剂，残余物投入 CH₂Cl₂，用稀 NaHCO₃(aq.)或水洗涤。有机层干燥(Na₂SO₄)，过滤后浓缩。使用制备性 HPLC 或硅胶色谱法完成纯化。制备得到游离碱或 HCl 盐。

一般方法 B



向 **B1**(0.12mmol, 1.0 当量)的无水 DMF(0.65mL)溶液中加入 HBTU(59mg, 0.15mmol, 1.2 当量)、胺 **B2** 或其盐(0.16mmol, 1.3 当量)和 DIPEA(48mg, 0.37mmol, 游离胺为 3 当量, 每当量盐再加 1 当量)。反应混合物在室温振摇。粗产物通过制备性 HPLC 纯化。

一般方法 C



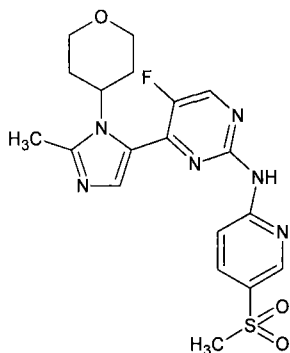
将亚硫酸二氯(5mL)加入至 **C1**(1.0 当量)。加入 2 滴无水 DMF 后，反应混合物在氮气气氛下回流 30 分钟。真空蒸发除去溶剂，残余物溶解于 CH₂Cl₂(直到得到透明溶液)。逐滴加入 **C2**(1.0 当量)，再加入三乙胺(1.0 当量)。反应混合物在室温搅拌 30 分钟，然后用 CH₂Cl₂ 稀释，饱和 NaHCO₃(aq.)洗涤，干燥(Na₂SO₄)后过滤。真空蒸发除去溶剂，粗产物用快速柱色谱法纯化。

实施例

通过下面的实施例进一步对本发明进行更详细的描述，这些实施例并不能理解为对本发明构成限制。

实施例 1

5-氟-N-[5-(甲磺酰基)吡啶-2-基]-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺盐酸盐

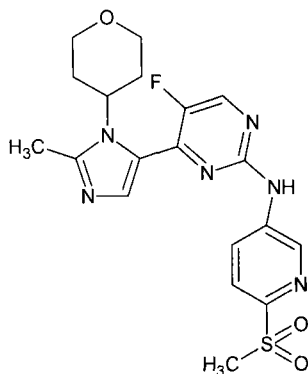


标题化合物按照一般方法 A 制备, 使用 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(如实施例 6 所述)(50mg, 0.18mmol)和 2-溴-5-(甲磺酰基)吡啶(42mg, 0.18mmol), 得到标题化合物(34mg, 44%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm 9.19(s, 1H) 8.91(d, $J=2.02\text{Hz}$, 1H) 8.48-8.53(m, 2H) 8.12(dd, $J=8.84, 2.53\text{Hz}$, 1H) 7.65(d, $J=3.79\text{Hz}$, 1H) 5.10(tt, $J=12.28, 4.26\text{Hz}$, 1H) 4.10(dd, $J=11.62, 4.29\text{Hz}$, 2H) 3.34-3.44(m, 2H) 3.09(s, 3H) 2.66(s, 3H) 2.46(qd, $J=12.46, 4.55\text{Hz}$, 2H) 1.91(dd, $J=12.25, 2.65\text{Hz}$, 2H); MS(ES) m/z 433(M+1)。

实施例 2

5-氟-N-[6-(甲磺酰基)吡啶-3-基]-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺

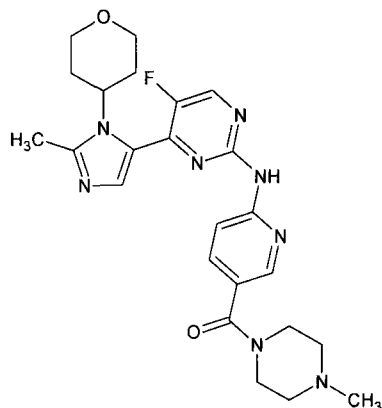


标题化合物按照一般方法 A 制备, 使用 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(如实施例 6 所述)(50mg, 0.18mmol)和 5-溴-2-(甲磺酰基)吡啶(42mg, 0.18mmol), 得到标题化合物(36mg, 46%)。

$^1\text{H NMR}(\text{氯仿-d})$ δ ppm 8.85(d, $J=2.53\text{Hz}$, 1H) 8.34-8.39(m, 2H) 8.11(s, 1H) 8.00(d, $J=8.84\text{Hz}$, 1H) 7.69(d, $J=3.79\text{Hz}$, 1H) 4.99-5.09(m, 1H) 4.10(dd, $J=11.62, 4.80\text{Hz}$, 2H) 3.36(td, $J=11.87, 1.77\text{Hz}$, 2H) 3.20(s, 3H) 2.65(s, 3H) 2.48-2.60(m, 2H) 1.87(dd, $J=12.38, 3.28\text{Hz}$, 2H); MS(ES) m/z 433(M+1)。

实施例 3

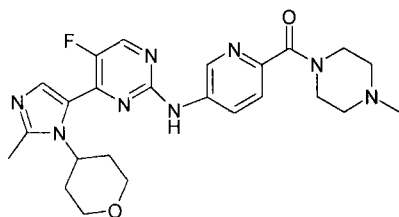
5-氟-N-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]吡啶-2-基}-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺



标题化合物按照一般方法 A 制备, 使用 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(如实施例 6 所述)(35mg, 0.13mmol)和 1-[(6-氯吡啶-3-基)羰基]-4-甲基哌嗪(在 WO 2003082853 中报道过)(27mg, 0.11mmol), 得到标题化合物(60mg, 100%)。MS(ES, 保留时间: 2.53min) m/z 385(M+1)。

实施例 4

5-氟-N-{6-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]吡啶-3-基}-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺

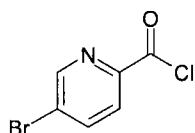


标题化合物按照一般方法 A 制备, 使用 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(如实施例 6 所述)(26mg, 0.095mmol)和 1-[(5-溴吡啶-2-基)羰基]-4-甲基哌嗪(由实施例 4b 得到)(27mg, 0.095mmol), 得到标题化合物, 收率为 61%(28mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.95(s, 1H) 8.79(d, J=2.26Hz, 1H) 8.64(d, J=2.76Hz, 1H) 8.11(dd, J=8.66, 2.64Hz, 1H) 7.55(d, J=8.78Hz, 1H) 7.35(d, J=3.76Hz, 1H) 5.03-4.91(m, 1H) 3.81(dd, J=11.42, 4.14Hz, 2H) 3.67-3.56(m, 2H) 3.56-3.47(m, 2H) 3.11(t, J=11.29Hz, 2H) 2.54(s, 3H) 2.40-2.31(m, 2H) 2.31-2.24(m, 2H) 2.18(s, 3H) 2.24-2.10(m, 2H) 1.78(dd, J=12.17, 2.38Hz, 2H)。MS(ES) m/z 481(M+1)。

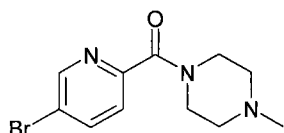
1-[(5-溴吡啶-2-基)羰基]-4-甲基哌嗪制备如下:

实施例 4(a): 5-溴吡啶-2-甲酰氯



将亚硫酸二氯(8.15g, 68.5mmol)和无水 DMF(催化用量)加入至 5-溴吡啶-2-羧酸(0.50g, 2.48mmol), 反应混合物回流直到得到透明溶液。真空除去过量的亚硫酸二氯得到粗产物, 其直接使用不再进一步纯化或分析。

实施例 4(b): 1-[(5-溴吡啶-2-基)羰基]-4-甲基哌嗪

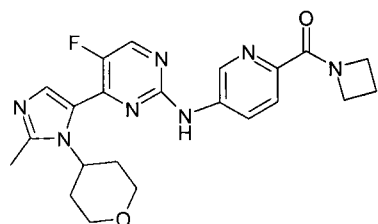


将 1-甲基哌嗪(0.13g, 1.3mmol)和三乙胺(0.13g, 1.3mmol)依次加入至搅拌的在实施例 4(a)中得到的 5-溴吡啶-2-甲酰氯(0.27g, 1.24mmol)的 CH_2Cl_2 (5mL)溶液中, 反应在环境温度搅拌直到反应完全。有机相稀释 (CH_2Cl_2)后, 使用 i)饱和 NaHCO_3 水溶液和 ii)水洗涤。然后加入无水 EtOH, 再蒸发至干。得到粗产物, 收率为 89%(0.31g)。上述产物直接用于接下来的步骤(实施例 4)中, 不再进一步纯化。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72(d, $J=2.26\text{Hz}$, 1H) 8.18(dd, $J=8.41, 2.38\text{Hz}$, 1H) 7.55(d, $J=8.28\text{Hz}$, 1H) 3.68-3.58(m, 2H) 3.40-3.33(m, 2H) 2.40-2.33(m, 2H) 2.29-2.22(m, 2H) 2.19(s, 3H)。MS(ES) m/z 286(^{81}Br)($M+1$)。

实施例 5

N-[6-(氮杂环丁烷-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺



标题化合物按照一般方法 A 制备, 不同的是, 为了得到纯净产物需要在硅胶柱上进行第二次纯化, 使用 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(如实施例 6 所述)(36mg, 0.13mmol)和 2-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-5-溴吡啶(在 WO 2005014571 中报道过)(32mg, 0.13mmol), 得到标题化合物, 收率为 18%(10mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.03(s, 1H) 8.88(d, $J=2.26\text{Hz}$, 1H) 8.66(d, $J=2.51\text{Hz}$, 1H) 8.12(dd, $J=8.66, 2.64\text{Hz}$, 1H) 7.89(d, $J=8.53\text{Hz}$, 1H)

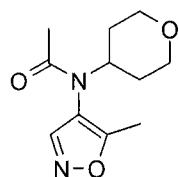
7.37(d, J=3.51Hz, 1H) 5.06-4.95(m, 1H) 4.57(t, J=7.65Hz, 2H) 4.05(t, J=7.70Hz, 2H) 3.82(dd, J=11.42, 4.14Hz, 2H) 3.12(t, J=11.04Hz, 2H) 2.55(s, 3H) 2.31-2.13(m, 4H) 1.81(dd, J=12.05, 2.26Hz, 2H)。MS(ES) m/z 438(M+1)。

主要中间体按照实施例 6-9 制备:

实施例 6

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺

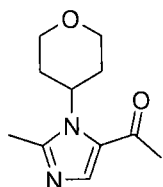
实施例 6(a): 4-[N-乙酰基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)]氨基-5-甲基异噁唑



将 5-甲基-4-氨基-异噁唑(Reiter, L.A., J. Org. Chem. **1987**, 52, 2714-2726)(0.68g, 5.1mmol)和乙酸(0.61g, 10.2mmol)溶解于 MeOH(20mL)。加入四氢-2H-吡喃-4-酮(0.76g, 7.6mmol), 混合物冷却至 0 至-5°C, 同时搅拌 1h。在-5°C 向反应混合物中加入氰基硼氢化钠(0.32g, 5.1mmol), 引起轻微放热, 同时逸出气体。移开冷却浴, 混合物在室温搅拌 1h, 接着加入第二份氰基硼氢化钠(0.1g, 1.6mmol)。在室温搅拌 2h 后, 混合物过滤, 滤液真空浓缩。残余物溶解于甲苯, 再次浓缩。残余物溶解于 THF(10mL), 加入乙酸酐(1.56g, 15.3mmol)。所得到的混合物在室温搅拌过夜, 然后在+50°C 搅拌 1h。真空除去挥发物, 残余物溶解于甲苯, 真空浓缩得到标题化合物(1.36g, 78%)。

¹H NMR(CDCl₃) ppm δ 8.04(s, 1H), 4.86-4.73(m, 1H), 4.00-3.89(m, 2H), 3.52-3.42(m, 2H), 2.35(s, 3H), 1.81(s, 3H), 1.70-1.57(m, 2H), 1.49-1.23(m, 2H); MS(ESI) m/z 225(M+1)。

实施例 6(b): 5-乙酰基-2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑

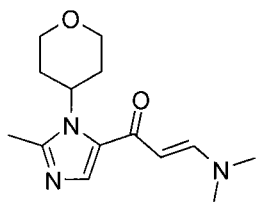


将 4-[N-乙酰基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)]氨基-5-甲基异噁唑(4.8g, 21.4mmol)溶解于 EtOH(30ml), 混合物用 Pd/C(10%, 潮湿糊状物, 0.10g)在 3 巴的压力下氢化。反应混合物在 50°C 搅拌 3h。加入另外用量的 Pd/C(10%, 潮湿糊状物, 0.15g), 混合物在+50°C 继续搅拌 3h。加入甲醇钠(1.70g, 31.46mmol), 所得到的混合物加热回流 30h。加入氯化铵猝灭反应。混合物

通过硅藻土过滤，滤液真空蒸发。残余物用饱和碳酸氢钠(aq.)稀释，EtOAc萃取，再用 CHCl_3 萃取。合并的有机层干燥(Na_2SO_4)后真空浓缩。粗产物通过快速色谱法(EtOAc)纯化，得到标题化合物(3.7g, 83%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.70(s, 1H), 5.40-5.30(m, 1H), 4.13-4.01(m, 2H), 3.57-3.44(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.43-2.30(m, 2H), 1.80-1.72(m, 2H)。

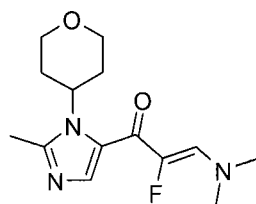
实施例 6(c): (2E)-3-二甲氨基-1-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮



将 5-乙酰基-2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑(3.7g, 17.79mmol)溶解于 DMFDMA/DMF(1:1, 100mL)，混合物在回流下搅拌过夜。冷却至室温后，混合物用 CH_2Cl_2 萃取。有机相干燥(Na_2SO_4)，过滤后真空浓缩。粗产物通过快速色谱法($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1)纯化，得到标题化合物(3.85g, 82%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.65(d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 7.46(s, 1H), 5.55-5.42(m, 2H), 4.08(dd, $J=11\text{Hz}$, 4.4Hz, 2H), 3.52(t, $J=11\text{Hz}$, 2H), 2.99(br s, 6H), 2.56(s, 3H), 2.45-2.32(m, 2H), 1.80-1.72(m, 2H); MS(ESI) m/z 264(M+1)。

实施例 6(d): (2Z)-3-二甲氨基-2-氟-1-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮

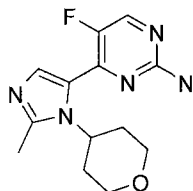


在室温将 Selectfluor(选择性氟化剂)(7.75g, 21.87mmol)分成数份加入至搅拌的(2E)-3-二甲氨基-1-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮(3.85g, 14.58mmol)的 MeOH (100mL)溶液中。在室温搅拌 3h 后，反应混合物在冰/丙酮中冷却后过滤。滤液减压蒸发，残余物投入 CH_2Cl_2 。将其用氨水溶液、盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)后真空浓缩。粗产物通过快速色谱法($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1)纯化。反应未进行完全，使用 Selectfluor(1.5 当量)重复上述反应，再进行上述相同处理。得到标题化合物(1.47g, 36%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$ δ 7.34(s, 1H), 6.84(d, $J=27.9\text{Hz}$, 1H),

5.00-4.88(m, 1H), 4.04(dd, J=11.2Hz, 4.2Hz, 2H), 3.46(t, J=11Hz, 2H), 3.08(s, 6H), 2.53(s, 3H), 2.42-2.28(m, 2H), 1.84-1.75(m, 2H); MS(ESI) m/z 282(M⁺+1)。

实施例 6(e): 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺



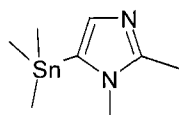
将(2Z)-3-二甲氨基-2-氟-1-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-酮(1.47g, 5.22mmol)、碳酸脲(2.35g, 13.06mmol)和甲醇钠(4.0 当量)在1-丁醇中的反应混合物在微波反应器中在140°C和氩气或氮气气氛下加热10分钟。混合物过滤后,过滤器用CH₂Cl₂冲洗。真空蒸发除去溶剂,粗产物使用快速柱色谱法(CH₂Cl₂/MeOH 20:1)纯化,得到标题化合物(1.21g, 84%)。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 8.17(d, J=3.3Hz, 1H), 7.59(d, J=3.9Hz, 1H), 5.27-5.13(m, 1H), 4.93(br s, 2H), 4.13(dd, J=11.5Hz, 4.3Hz, 2H), 3.48(t, J=11Hz, 2H), 2.62(s, 3H), 2.58-2.40(m, 2H), 1.95-1.84(m, 2H); MS(ESI) m/z 278(M+1)。

实施例 7

4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺

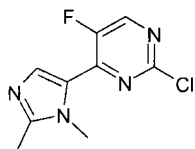
实施例 7(a): 1,2-二甲基-5-(三甲基锡基)-1H-咪唑



在氩气气氛下将1,2-二甲基咪唑(0.960g, 10.0mmol)稀释于无水THF(50mL)中,溶液冷却至-78°C。历时5分钟逐滴加入叔丁基锂(1.7M 戊烷溶液, 6.47mL, 11.0mmol)。反应混合物在-78°C搅拌1h,然后用氯化三甲基锡(2.2g, 11.0mmol)的无水THF(10mL)溶液处理。混合物在-78°C至室温搅拌60h。然后真空蒸发除去溶剂,得到标题化合物(1.29g, 50%)。粗产物直接用于接下来的步骤中,不再进一步纯化。

¹H NMR(CDCl₃) δ ppm 6.87(s, 1H), 3.56(s, 3H), 2.41(s, 3H), 0.45-0.18(m, 9H); MS(CI) m/z 261(¹²⁰Sn)(M+1)。

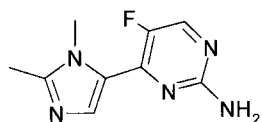
实施例 7(b): 2-氟-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶



将 1,2-二甲基-5-(三甲基锡基)-1H-咪唑(0.950g, 3.68mmol)和 2,4-二氯-5-氟嘧啶(0.601g, 3.60mmol)稀释于无水 DMF(20mL), 溶液使用氩气除气。加入 Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.126g, 0.17mmol), 反应混合物在+80°C 搅拌 15h。反应混合物冷却至室温, 减压浓缩。加入饱和氟化钾(aq., 50mL), 混合物搅拌 30 分钟, 然后用 EtOAc 萃取。有机层干燥(MgSO₄), 过滤后减压浓缩。粗产物通过快速色谱法(庚烷/EtOAc, 7:3)纯化, 得到标题化合物(0.41g, 50%)。

¹H NMR(CDCl₃, 600MHz) δ ppm 8.40(d, J=2.9Hz, 1H), 7.86(d, J=4.4Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 2.53(s, 3H); MS(ESI) m/z 227(M+1)。

实施例 7(c): 4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺



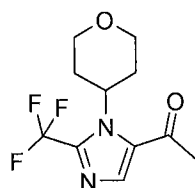
在微波瓶中将 2-氯-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶(0.295g, 1.30mmol)溶解于 1-丙醇(3.0mL)。加入氢氧化铵(28%, 1.0mL), 小瓶密闭后, 混合物在微波炉中加热(+140°C, 4h)。反应混合物冷却至室温, 蒸发除去溶剂。残余物在 CH₂Cl₂ 和 1M HCl 水溶液之间分配。将含有产物的水相用饱和 NaHCO₃ 中和, 产物用 CH₂Cl₂ 萃取。有机相与乙醇一起蒸发, 残余物通过快速色谱法(使用 CH₂Cl₂/MeOH 梯度; 100:1-94:6)纯化, 得到标题化合物(0.210g, 78%)。

¹H NMR(CDCl₃) δ ppm 8.15(d, J=3.5Hz, 1H), 7.71(d, J=4.3Hz, 1H), 4.87(br s, 2H), 3.97(s, 3H), 2.49(s, 3H); MS(ESI) m/z 208(M+1)。

实施例 8

5-氟-4-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺

实施例 8(a): 5-乙酰基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-三氟甲基-1H-咪唑

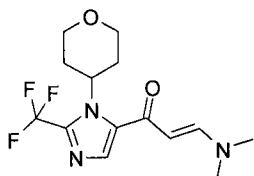


将 5-甲基-4-氨基-异噁唑(1.7g, 17.25mmol)和乙酸(1.1g, 19mmol)溶解于甲醇(50mL)。加入四氢-2H-吡喃-4-酮(1.9g, 19mmol), 混合物冷却至 0 至-5°C,

同时搅拌 1h。在 -5°C ，向反应混合物中加入分成数份的氰基硼氢化钠(0.812g, 12.9mmol)，引起轻微放热，同时逸出气体。移开冷却浴，混合物在室温搅拌 2h，再加入水(20mL)。由反应混合物中除去甲醇，中间体胺用乙酸乙酯($3\times 80\text{mL}$)萃取。合并的有机层干燥(Na_2SO_4)，浓缩至干，溶解于甲苯，再次浓缩。粗中间体胺溶解于 CH_2Cl_2 (20mL)，加入吡啶(2mL, 26mmol)。混合物冷却至 0°C ，逐滴加入三氟乙酸酐(4.35g, 20.7mmol)。混合物在室温继续搅拌 2h，然后用水和饱和 NaHCO_3 洗涤。水层用 CH_2Cl_2 ($2\times 30\text{mL}$)萃取，有机萃取液干燥(Na_2SO_4)并浓缩至干得到第二粗中间体即 4-[N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-N-三氟乙酰基]-氨基-5-甲基异噁唑。MS(ES) m/z 279(M^++1)。标题化合物按照实施例 6(b)的一般方法制备，使用中间体 4-[N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-N-三氟乙酰基]-氨基-5-甲基异噁唑(最多 17.25mmol)，不同的是，产物通过快速色谱法(庚烷/EtOAc 3:2)纯化，得到标题化合物(3.03g, 67%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.85(s, 1H), 4.89-4.75(m, 1H), 4.17-4.07(m, 2H), 3.54-3.44(m, 2H), 2.75-2.60(m, 2H), 2.56(s, 3H), 1.72-1.63(m, 2H); MS(ES) m/z 263($\text{M}+1$)。

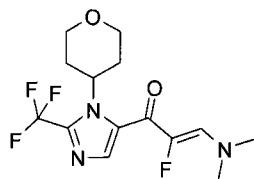
实施例 8(b): (2E)-3-二甲氨基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-三氟甲基-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮



标题化合物按照实施例 6(c)的一般方法制备，不同的是，产物通过快速色谱法(EtOAc)纯化。使用 5-乙酰基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-三氟甲基-1H-咪唑(3.03g, 11.55mmol)，得到标题化合物(3.2g, 87%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.72(d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 7.49(s, 1H), 5.50(d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 4.89-4.75(m, 1H), 4.14-4.05(m, 2H), 3.54-3.44(m, 2H), 3.16(br. s, 3H), 2.93(br. s, 3H), 2.86-2.72(m, 2H), 1.80-1.72(m, 2H); MS(ES) m/z 318($\text{M}+1$)。

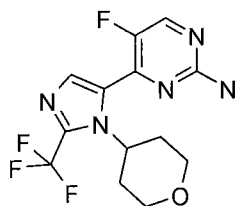
实施例 8(c): (2Z)-3-二甲氨基-2-氟-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-三氟甲基-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮



在 0°C 将 Selectfluor(0.370g, 1.04mmol)分成数份加入至搅拌的(2E)-3-二甲氨基-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-三氟甲基-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮(0.300g, 0.946mmol)的 MeCN(20mL)溶液中。在室温搅拌 0.5h 后, 加入更多的 Selectfluor(0.050g, 0.14mmol), 混合物搅拌 0.5h。真空蒸发除去溶剂, 用 3%NH₃ 水溶液(20mL)稀释, CHCl₃ 萃取(3×20mL)。有机萃取液干燥(Na₂SO₄)后真空蒸发, 粗产物通过快速色谱法(先用庚烷/EtOAc(1:2)洗脱再用纯净的 EtOAc 洗脱)纯化, 得到标题化合物(0.170g, 53%)。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 7.34(s, 1H), 6.85(d, J=26.7Hz, 1H), 4.67-4.54(m, 1H), 4.11-4.03(m, 2H), 3.50-3.38(m, 2H), 3.14(s, 6H), 2.72-2.56(m, 2H), 1.83-1.74(m, 2H); MS(ES) m/z 336(M+1)。

实施例 8(d): 5-氟-4-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺



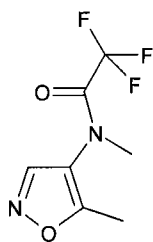
标题化合物按照 6(e)中的方法制备, 使用(2Z)-3-二甲氨基-2-氟-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-三氟甲基-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮(0.330g, 1.0mmol)和碳酸胍(0.45g, 2.50mmol)。通过快速色谱法(庚烷/EtOAc 1:2)纯化, 得到标题化合物(0.170g, 51%)。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 8.29(s, 1H), 7.63(d, J=2.7Hz, 1H), 5.10(br.s., 2H), 4.88-4.76(m, 1H), 4.16-4.07(m, 2H), 3.53-3.42(m, 2H), 2.80-2.65(m, 2H), 1.89-1.81(m, 2H); MS(ES) m/z 332(M+1)。

实施例 9

5-氟-4-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺

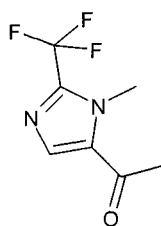
实施例 9(a): 2,2,2-三氟-N-甲基-N-(5-甲基异噁唑-4-基)乙酰胺



在 0°C 将三氟乙酸酐(10mL, 71mmol)的 CH₂Cl₂(100mL)溶液加入至 N,5-二甲基异噁唑-4-胺(Reiter, L.A., J. Org. Chem. **1987**, 52, 2714-2726)(6.68g, 59.6mmol)的 DCM(200mL)和吡啶(6mL, 74mmol)溶液中。混合物在 0°C 搅拌 30 min, 在室温搅拌 2h。反应混合物用 CH₂Cl₂(100mL)稀释, 用 H₂O 和饱和 NaHCO₃(aq.)洗涤。有机层干燥(Na₂SO₄)后真空浓缩, 得到标题化合物(12.4g, 100%)。

MS(ESI) m/z 208(M⁺)。

实施例 9(b): 1-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]乙酮

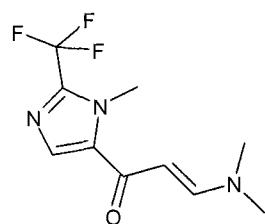


将 2,2,2-三氟-N-甲基-N-(5-甲基异噁唑-4-基)乙酰胺(12.4g, 59.6mmol, 由实施例 9(a)得到)的 EtOH(30ml)溶液使用 Pd/C(10%, 1.0g)在 50psi(磅每平方英寸)的压力下氢化。反应混合物在 +50°C 搅拌过夜。加入甲醇钠(5.0g, 87.7mmol), 所得到的混合物加热回流过夜。混合物通过硅藻土过滤, 残余物用饱和 NaHCO₃(aq.)稀释, EtOAc 萃取。合并的有机层干燥(Na₂SO₄)后真空浓缩。粗产物通过快速色谱法(庚烷:EtOAc 2: 1)纯化, 得到标题化合物(6.1g, 52%)。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.77(s, 1H), 4.07(s, 3H), 2.54(s, 3H);

MS(ESI) m/z 192(M⁺)。

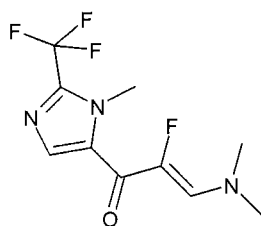
实施例 9(c): (2E)-3-(二甲氨基)-1-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮



将 1-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]乙酮(6.0g, 31mmol, 由实施例 9(b)得到)溶解于 DMFDMA/DMF(1:1, 46mL), 混合物在+100°C 搅拌过夜。冷却至室温后, 混合物用 H₂O 稀释, CH₂Cl₂ 萃取(3 次)。有机相合并后干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 真空浓缩得到标题化合物(7.11g, 93%)。

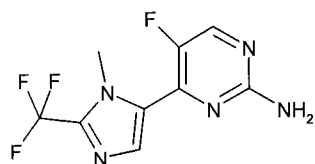
MS(ESI) m/z 247(M⁺); MS(ESI) m/z 248(M+1)。

实施例 9(d): (2Z)-3-(二甲氨基)-2-氟-1-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮



在 0°C 将 Selectfluor(10.9g, 30.8mmol)分成数份加入至搅拌的(2E)-3-(二甲氨基)-1-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮(7.0g, 28.3mmol, 由实施例 9(c)得到)的 CH₃CN(250mL)溶液中。在 0°C 搅拌 1.5h 后, 反应混合物用 H₂O 稀释, CH₂Cl₂ 萃取(3 次)。有机相合并后干燥(Na₂SO₄), 过滤后真空浓缩得到粗标题化合物, 其直接用于接下来的步骤中, 不再进一步作任何纯化。MS(ESI) m/z 265(M⁺); MS(ESI) m/z 266(M+1)。

实施例 9(e): 5-氟-4-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺

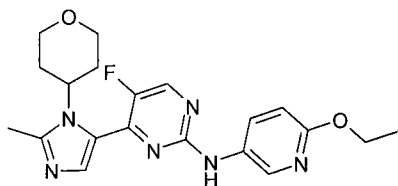


将(2Z)-3-(二甲氨基)-2-氟-1-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮(28.3mmol, 来自实施例 9(d)的粗产物)、碳酸胍(13.5g, 75mmol)和 NaOMe(甲醇钠)(6.5g, 120mmol)在 1-丁醇(250mL)中的反应混合物在氩气气氛下加热回流 2.5h。混合物用 H₂O 稀释, CH₂Cl₂ 萃取。有机相合并后干燥 (Na₂SO₄), 过滤后真空浓缩。粗产物通过快速色谱法(庚烷:EtOAc 1:1 至庚烷:EtOAc 1:2)纯化, 得到标题化合物(1.76g, 21%)。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.27(d, J=3.03Hz, 1H) 7.74(d, J=4.04Hz, 1H) 5.02(br. s., 2H) 4.14(s, 3H); MS(ESI) m/z 261(M⁺)。

实施例 10

(6-乙氧基-吡啶-3-基)-{5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-胺

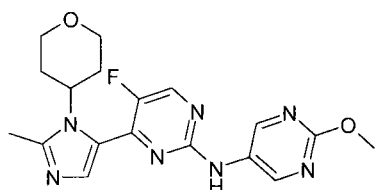


标题化合物按照一般方法 A 制备, 使用 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(如实施例 6 所述)(50mg, 0.18mmol)和 5-溴-2-乙氧基-吡啶(36mg, 0.18mmol), 得到标题化合物(27mg, 38%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm 8.24(m, 2H) 7.68(m, 1H) 7.56(m, 1H) 7.36(br s, 1H) 6.70(d, $J=8.84\text{Hz}$, 1H) 5.11(m, 1H) 4.32(q, $J=7.07$, 2H) 3.95-3.91(m, 2H) 3.05(m, 2H) 2.61(s, 3H) 2.35-2.24(m, 2H) 1.75(m, 2H), 1.39(t, $J=7.07\text{Hz}$, 3H); MS(ES) m/z 399(M+1)。

实施例 11

{5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-(2-甲氧基-吡啶-5-基)-胺



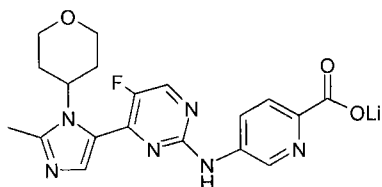
标题化合物按照一般方法 A 制备, 使用 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(如实施例 6 所述)(50mg, 0.18mmol)和 5-溴-2-甲氧基-吡啶(34mg, 0.18mmol), 得到标题化合物(8mg, 12%)。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm 8.70(s, 2H) 8.29(m, 1H) 7.62(d, $J=4.04\text{Hz}$, 1H) 7.11(s, 1H) 5.06(m, 1H) 4.03(m, 1H) 4.01(s, 3H) 3.17(m, 2H) 2.63(s, 3H) 2.41(m, 2H) 1.81(m, 2H); MS(ES) m/z 386(M+1)。

实施例 12-40

下述实施例 12-40 按照一般步骤 B 制备, 使用适宜的起始原料(包括 5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-羧酸锂(如下所述)以及衍生得到下表所示酰胺所需要的胺)。

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-羧酸锂

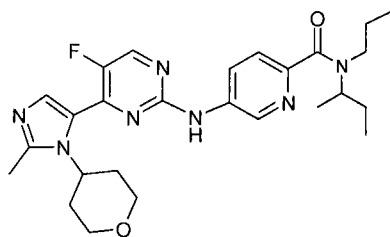


将 5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯(如实施例 41 所述制备)(1.49g, 3.61mmol)的 MeOH(70mL)溶液在 60°C 加热 30 min。由油浴中移开烧瓶, 历时 1 分钟逐滴加入 LiOH 一水合物(167mg, 3.97mmol)的水(13mL)溶液。混合物在 60°C 加热 4h, 放冷后浓缩得到黄色粉末, 真空干燥得到 1.44 g(99%)标题化合物。分离后的物质直接用于酰胺化反应中, 不再进一步纯化。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.52(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.83(d, 1H), 7.32(d, 1H), 5.08-4.99(m, 1H), 3.82-3.78(m, 2H), 3.06(t, 2H), 2.56(s, 3H), 2.22-2.14(m, 2H), 1.79-1.77(m, 2H); MS(ESI) m/z 399(M+1)。

实施例 12

N-(丁-2-基)-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-丙基-吡啶-2-甲酰胺



胺: N-丙基丁-2-胺

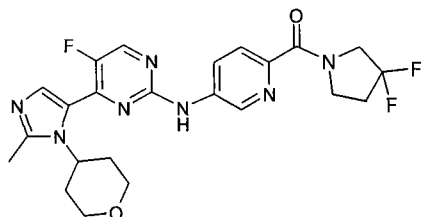
收率: 56%

$m/z^*(M+1)$: 496

NMR: 9.90(s, 1H), 8.75-8.80(m, 1H), 8.64(d, 1H), 8.08-8.18(m, 1H), 7.40-7.48(m, 1H), 7.36(d, 1H), 4.93-5.05(m, 1H), 4.15-4.25(m, 0.5H), 3.80-3.87(m, 2H), 3.70-3.79(m, 0.5H), 3.09-3.19(m, 2H), 2.98-3.08(m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.11-2.25(m, 2H), 1.80(d, 2H), 1.30-1.74(m, 4H), 1.17-1.26(m, 1H), 1.14(d, 2H), 0.84-0.95(m, 3H), 0.68(t, 2H), 0.61(t, 1H)。

实施例 13

(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮



胺: 3,3-二氟吡咯烷

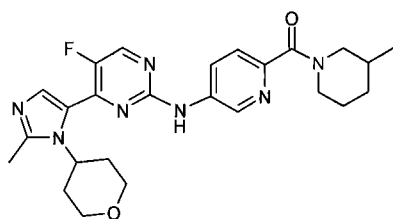
收率: 62%

$m/z^*(M+1)$: 488

NMR: 10.08(s, 0.6H), 10.06(s, 0.4H), 8.85-8.91(m, 1H), 8.67(d, 1H), 8.18(dd, 1H), 7.86(d, 0.6H), 7.81(d, 0.4H), 7.37(d, 1H), 4.93-5.07(m, 1H), 4.28(t, 1H), 4.05(t, 1H), 3.92(t, 1H), 3.83(dd, 2H), 3.75(t, 1H), 3.14(t, 2H), 2.55(s, 3H), 2.35-2.48(m, 2H), 2.12-2.27(m, 2H), 1.81(d, 2H)。

实施例 14

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基)-(3-甲基哌啶-1-基)甲酮



胺: 3-甲基哌啶

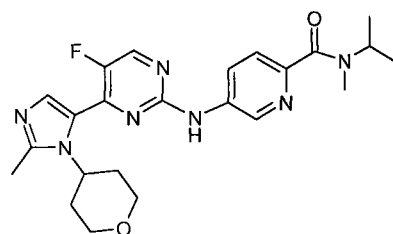
收率: 68%

$m/z^*(M+1)$: 480

NMR: 9.93(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.64(d, 1H), 8.08-8.15(m, 1H), 7.51(d, 1H), 7.36(d, 1H), 4.93-5.05(m, 1H), 4.23-4.36(m, 1H), 3.78-3.87(m, 2.5H), 3.69-3.79(m, 1H), 3.06-3.17(m, 2H), 2.94-3.05(m, 0.5H), 2.64-2.84(m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.11-2.24(m, 2H), 1.75-1.83(m, 3H), 1.53-1.73(m, 2H), 1.36-1.49(m, 1H), 1.11-1.22(m, 1H), 0.92(d, 1.5H), 0.74(d, 1.5H)。

实施例 15

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-甲基-N-(丙-2-基)-吡啶-2-甲酰胺



胺: N-甲基丙-2-胺

收率: 39%

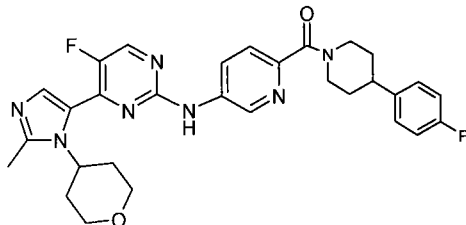
$m/z^*(M+1)$: 454

NMR: 9.92(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.64(d, 1H), 8.06-8.16(m, 1H), 7.44-7.54(m, 1H), 7.36(d, 1H), 4.92-5.03(m, 1H), 4.66-4.77(m, 0.4H), 3.99-4.09(m, 0.6H),

3.83(dd, 2H), 3.12(t, 2H), 2.82(s, 2H), 2.80(s, 1H), 2.54(s, 3H), 2.11-2.25(m, 2H), 1.79(d, 2H), 1.08-1.18(m, 6H)。

实施例 16

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-[4-(4-氟苯基)-哌啶-1-基]甲酮



胺: 4-(4-氟苯基)哌啶

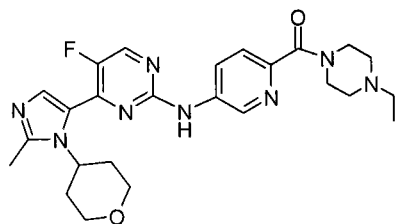
收率: 62%

$m/z^*(M+1)$: 560

NMR: 9.95(s, 1H), 8.80(d, 1H), 8.64(d, 1H), 8.13(dd, 1H), 7.57(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.30(dd, 2H), 7.11(t, 2H), 4.93-5.03(m, 1H), 4.59-4.69(m, 1H), 3.98-4.07(m, 1H), 3.82(dd, 2H), 3.06-3.21(m, 3H), 2.79-2.91(m, 2H), 2.54(重叠 s, 3H), 2.12-2.24(m, 2H), 1.69-1.92(m, 4H), 1.52-1.66(m, 2H)。

实施例 17

(4-乙基哌嗪-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮



胺: 1-乙基哌嗪

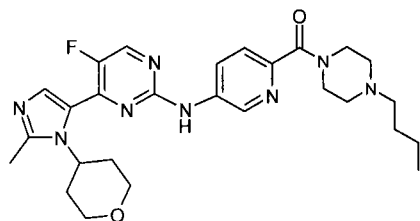
收率: 77%

$m/z^*(M+1)$: 495

NMR: 9.96(s, 1H), 8.80(d, 1H), 8.65(d, 1H), 8.13(dd, 1H), 7.55(d, 1H), 7.36(d, 1H), 4.93-5.03(m, 1H), 3.82(dd, 2H), 3.62(br. s., 2H), 3.53(br. s., 2H), 3.12(t, 2H), 2.55(s, 3H), 2.41(br. s., 2H), 2.30-2.38(m, 4H), 2.11-2.24(m, 2H), 1.79(dd, 2H), 1.00(t, 3H)。

实施例 18

(4-丁基哌嗪-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮

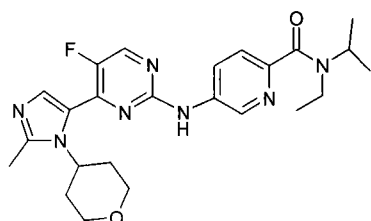
啉-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮

胺: 1-丁基哌嗪

收率: 64%

$m/z^*(M+1)$: 523

NMR: 9.96(s, 1H), 8.80(d, 1H), 8.65(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.55(d, 1H), 7.36(d, 1H), 4.93-5.03(m, 1H), 3.82(dd, 2H), 3.62(br. s., 2H), 3.52(br. s., 2H), 3.12(t, 2H), 2.55(s, 3H), 2.41(br. s., 2H), 2.33(br. s., 2H), 2.25-2.31(m, 2H), 2.11-2.24(m, 2H), 1.79(dd, 2H), 1.22-1.46(m, 4H), 0.88(t, 3H)。

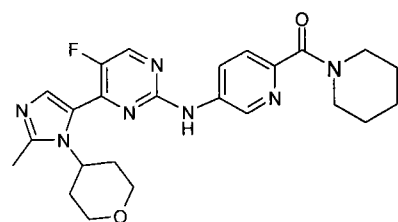
实施例 19**N-乙基-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-(丙-2-基)-吡啶-2-甲酰胺**

胺: N-乙基丙-2-胺

收率: 59%

$m/z^*(M+1)$: 468

NMR: 9.91(s, 1H), 8.78(d, 1H), 8.64(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.37(d, 1H), 4.92-5.04(m, 1H), 3.98-4.09(m, 1H), 3.83(dd, 2H), 3.13(t, 2H), 2.55(s, 3H), 2.11-2.26(m, 2H), 1.79(d, 2H), 1.08-1.27(m, 9H), 0.99(t, 1H)。

实施例 20**[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-(哌啶-1-基)甲酮**

胺：哌啶

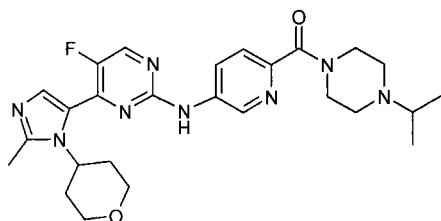
收率：50%

$m/z^*(M+1)$: 466

NMR: 9.93(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.62-8.67(m, 1H), 8.08-8.15(m, 1H), 7.50(d, 1H), 7.36(d, 1H), 4.92-5.04(m, 1H), 3.78-3.87(m, 2H), 3.58(br. s., 2H), 3.42(br. s., 2H), 3.12(t, 2H), 2.54(s, 3H), 2.10-2.25(m, 2H), 1.79(d, 2H), 1.58-1.66(m, 2H), 1.55(br. s., 2H), 1.48(br. s., 2H)。

实施例 21

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-4-(丙-2-基)哌嗪-1-基甲酮



胺：1-丙-2-基哌嗪

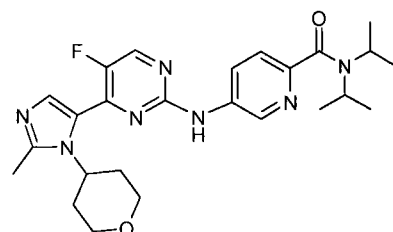
收率：100%

$m/z^*(M+1)$: 509

NMR: 9.95(s, 1H), 8.80(d, 1H), 8.64(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.55(d, 1H), 7.36(d, 1H), 4.92-5.04(m, 1H), 3.82(dd, 2H), 3.61(br. s., 2H), 3.50(br. s., 2H), 3.12(t, 2H), 2.63-2.72(m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.41(br. s., 2H), 2.11-2.25(m, 2H), 1.75-1.84(m, 2H), 0.97(d, 6H)。

实施例 22

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N,N-二(丙-2-基)-吡啶-2-甲酰胺



胺：N-丙-2-基丙-2-胺

收率：44%

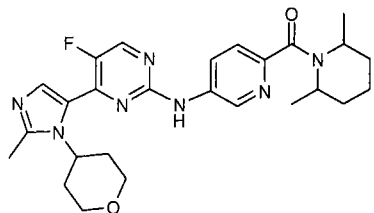
$m/z^*(M+1)$: 482

NMR: 9.87(s, 1H), 8.74(d, 1H), 8.63(d, 1H), 8.09(dd, 1H), 7.39(d, 1H), 7.35(d, 1H), 4.92-5.04(m, 1H), 3.81-3.84(m, 3H), 3.57(br. s., 1H), 3.12(t, 2H),

2.54(s, 3H), 2.11-2.25(m, 2H), 1.79(dd, 2H), 1.43(br. s., 6H), 1.12(br. s., 6H)。

实施例 23

(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮



胺: 2,6-二甲基哌啶

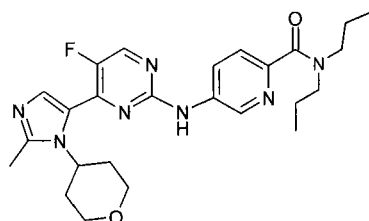
收率: 39%

$m/z^*(M+1)$: 494

NMR: 9.89(s, 1H), 8.77(d, 1H), 8.64(d, 1H), 8.11(dd, 1H), 7.43(d, 1H), 7.36(d, 1H), 4.91-5.06(m, 1H), 4.38(br. s., 2H), 3.76-3.90(m, 2H), 3.13(t, 2H), 2.54(s, 3H), 2.10-2.26(m, 2H), 1.73-1.88(m, 3H), 1.39-1.68(m, 5H), 1.22(d, 6H)。

实施例 24

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N,N-二丙基-吡啶-2-甲酰胺



胺: N-丙基丙-1-胺

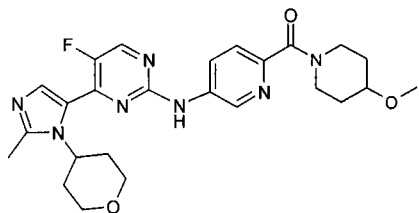
收率: 69%

$m/z^*(M+1)$: 482

NMR: 9.92(s, 1H), 8.77(d, 1H), 8.64(d, 1H), 8.14(dd, 1H), 7.49(d, 1H), 7.36(d, 1H), 4.94-5.04(m, 1H), 3.83(dd, 2H), 3.34-3.40(m, 4H), 3.13(t, 2H), 2.54(s, 3H), 2.11-2.25(m, 2H), 1.80(d, 2H), 1.46-1.66(m, 4H), 0.90(t, 3H), 0.68(t, 3H)。

实施例 25

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-(4-甲氧基-哌啶-1-基)甲酮



胺: 4-甲氧基哌啶

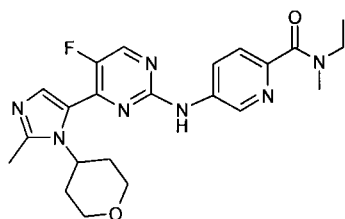
收率: 68%

$m/z^*(M+1)$: 496

NMR: 9.95(s, 1H), 8.80(d, 1H), 8.64(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.54(d, 1H), 7.36(d, 1H), 4.93-5.04(m, 1H), 3.95(br. s., 1H), 3.82(dd, 2H), 3.67(br. s., 1H), 3.39-3.49(m, 2H), 3.26(s, 3H), 3.12(t, 2H), 2.55(s, 3H), 2.11-2.25(m, 2H), 1.74-1.96(m, 4H), 1.44(br. s., 2H)。

实施例 26

N-乙基-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺



胺: N-甲基乙胺

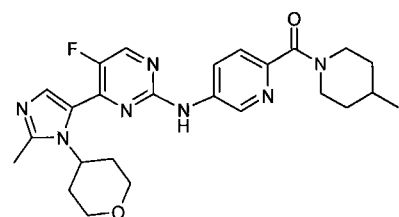
收率: 67%

$m/z^*(M+1)$: 440

NMR: 9.93(s, 1H), 8.79(s., 1H), 8.64(d, 1H), 8.09-8.15(m, 1H), 7.52(dd, 1H), 7.36(d, 1H), 4.94-5.04(m, 1H), 3.83(dd, 2H), 3.46(q, 1H), 3.35-3.40(重叠多重峰, 1H), 3.13(t, 2H), 2.99(s, 1.5H), 2.95(s, 1.5H), 2.54(s, 3H), 2.12-2.25(m, 2H), 1.75-1.84(m, 2H), 1.12(q, 3H)。

实施例 27

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-(4-甲基-哌啶-1-基)甲酮



胺: 4-甲基哌啶

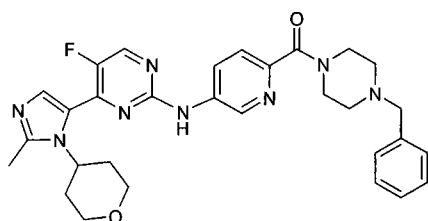
收率: 75%

$m/z^*(M+1)$: 480

NMR: 9.93(s, 1H), 8.78(d, 1H), 8.64(d, 1H), 8.11(dd, 1H), 7.50(d, 1H), 7.36(d, 1H), 4.93-5.03(m, 1H), 4.44(d, 1H), 3.77-3.88(m, 3H), 3.07-3.17(m, 2H), 3.01(t, 1H), 2.69-2.80(m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.11-2.24(m, 2H), 1.79(d, 2H), 1.51-1.74(m, 3H), 1.02-1.15(m, 2H), 0.92(d, 3H).

实施例 28

(4-苄基哌嗪-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮



胺: 1-苄基哌嗪

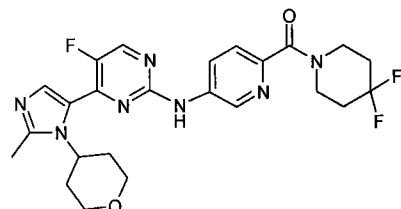
收率: 66%

$m/z^*(M+1)$: 557

NMR: 9.95(s, 1H), 8.79(d, 1H), 8.64(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.55(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.22-7.34(m, 5H), 4.93-5.03(m, 1H), 3.82(dd, 2H), 3.63(br. s., 2H), 3.54(br. s., 2H), 3.51(s, 2H), 3.11(t, 2H), 2.54(s, 3H), 2.42(br. s., 2H), 2.36(br. s., 2H), 2.11-2.24(m, 2H), 1.75-1.83(m, 2H).

实施例 29

(4,4-二氟哌啶-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮



胺: 4,4-二氟哌啶

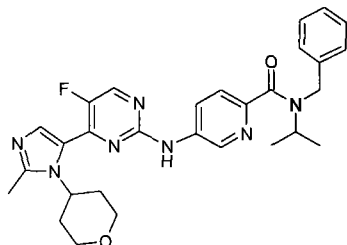
收率: 56%

$m/z^*(M+1)$: 502

NMR: 9.99(s, 1H), 8.82(d, 1H), 8.65(d, 1H), 8.15(dd, 1H), 7.63(d, 1H), 7.36(d, 1H), 4.92-5.05(m, 1H), 3.83(dd, 2H), 3.74(br. s., 2H), 3.67(br. s., 2H), 3.13(t, 2H), 2.55(s, 3H), 2.12-2.25(m, 2H), 2.04(br. s., 4H), 1.79(d, 2H).

实施例 30

N-苄基-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-(丙-2-基)-吡啶-2-甲酰胺



胺: N-苄基丙-2-胺

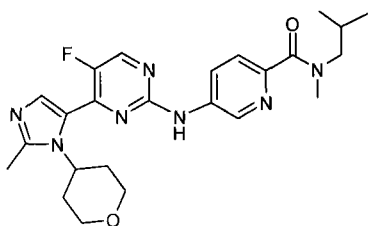
收率: 61%

$m/z^*(M+1)$: 530

NMR: 9.95(s, 0.7H), 9.88(br. s., 0.3H), 8.85(br. s., 0.7H), 8.72(br. s., 0.3H), 8.65(br. s., 0.7H), 8.62(br. s., 0.3H), 8.14(d, 0.7H), 8.05(d, 0.3H), 7.49-7.59(m, 1H), 7.13-7.39(m, 6H), 4.88-5.06(m, 1H), 4.69(br. s., 0.6H), 4.63(s, 1.4H), 4.39-4.50(m, 0.3H), 4.15-4.27(m, 0.7H), 3.72-3.88(m, 2H), 3.04-3.20(m, 2H), 2.54(s, 3H), 2.08-2.26(m, 2H), 1.68-1.85(m, 2H), 1.14(d, 2H), 1.08(d, 4H)。

实施例 31

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-甲基-N-(2-甲基丙基)吡啶-2-甲酰胺



胺: N,2-二甲基丙-1-胺

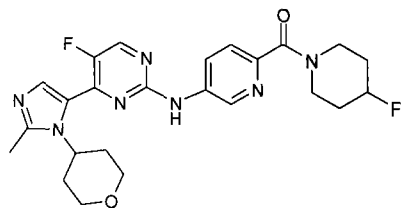
收率: 74%

$m/z^*(M+1)$: 468

NMR: 9.93(s, 1H), 8.80(d, 1H), 8.64(s, 1H), 8.09-8.17(m, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.36(d, 1H), 4.94-5.05(m, 1H), 3.78-3.87(m, 2H), 3.26-3.30(重叠多重峰, 2H), 3.08-3.19(m, 2H), 2.97(s, 3H), 2.55(br. s., 3H), 2.11-2.24(m, 2H), 1.98-2.08(m, 0.5H), 1.84-1.92(m, 0.5H), 1.80(d, 2H), 0.91(d, 3H), 0.69(d, 3H)。

实施例 32

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-(4-氟-哌啶-1-基)甲酮



胺: 4-氟哌啶

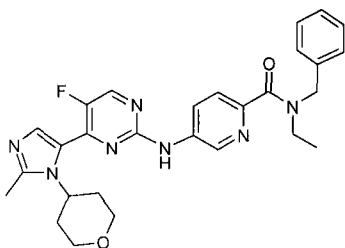
收率: 44%

$m/z^*(M+1)$: 484

NMR: 9.96(s, 1H), 8.81(d, 1H), 8.65(d, 1H), 8.13(dd, 1H), 7.57(d, 1H), 7.36(d, 1H), 4.93-5.04(m, 1.5H), 4.83-4.90(m, 0.5H), 3.83(dd, 2H), 3.43-3.75(m, 4H), 3.13(t, 2H), 2.55(s, 3H), 2.12-2.25(m, 2H), 1.65-2.02(m, 6H)。

实施例 33

N-苄基-N-乙基-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



胺: N-苄基乙胺

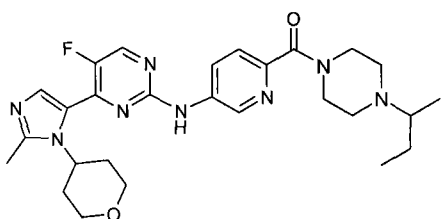
收率: 71%

$m/z^*(M+1)$: 516

NMR: 9.96(br. s., 0.6H), 9.95(br. s., 0.4H), 8.82-8.85(m, 0.6H), 8.78-8.80(m, 0.4H), 8.62-8.66(m, 1H), 8.09-8.17(m, 1H), 7.58-7.64(m, 1H), 7.25-7.38(m, 6H), 4.91-5.03(m, 1H), 4.71(br. s., 1H), 4.69(s, 1H), 3.73-3.87(m, 2H), 3.33-3.37(m, 2H), 3.03-3.19(重叠多重峰, 2H), 2.55(br. s., 3H), 2.07-2.24(m, 2H), 1.71-1.84(m, 2H), 1.07(t, 3H)。

实施例 34

(4-(丁-2-基)哌嗪-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮



胺: 1-丁-2-基哌嗪

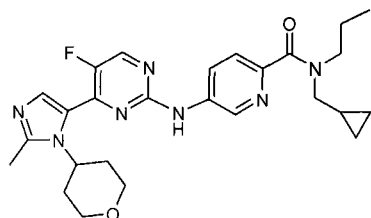
收率: 68%

$m/z^*(M+1)$: 523

NMR: 9.95(s, 1H), 8.80(d, 1H), 8.64(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.55(d, 1H), 7.36(d, 1H), 4.93-5.04(m, 1H), 3.82(dd, 2H), 3.60(br. s., 2H), 3.49(br. s., 2H), 3.12(t, 2H), 2.55(s, 3H), 2.31-2.48(m, 4H), 2.11-2.25(m, 2H), 1.79(d, 2H), 1.41-1.55(m, 1H), 1.20-1.32(m, 2H), 0.90(d, 3H), 0.86(t, 3H)。

实施例 35

N-(环丙基甲基)-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-丙基-吡啶-2-甲酰胺



胺: N-(环丙基甲基)丙-1-胺

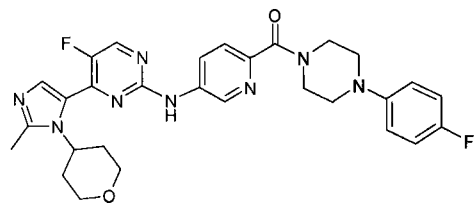
收率: 73%

$m/z^*(M+1)$: 494

Ret T.: 0.99。

实施例 36

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]甲酮



胺: 1-(4-氟苯基)哌嗪

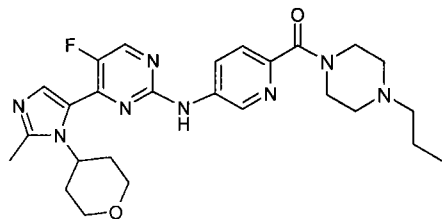
收率: 75%

$m/z^*(M+1)$: 561

NMR: 9.98(s, 1H), 8.83(d, 1H), 8.65(d, 1H), 8.15(dd, 1H), 7.62(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.06(t, 2H), 6.94-7.02(m, 2H), 4.92-5.04(m, 1H), 3.80-3.87(m, 2H), 3.78(br. s., 2H), 3.73(br. s., 2H), 3.04-3.20(m, 6H), 2.55(s, 3H), 2.11-2.26(m, 2H), 1.80(d, 2H)。

实施例 37

[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-(4-丙基哌嗪-1-基)甲酮



胺: 1-丙基哌嗪

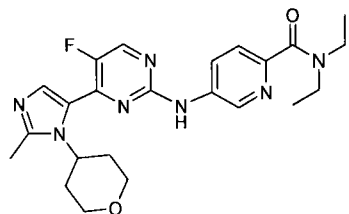
收率: 93%

$m/z^*(M+1)$: 509

NMR: 9.96(s, 1H), 8.80(d, 1H), 8.65(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.55(d, 1H), 7.36(d, 1H), 4.93-5.04(m, 1H), 3.78-3.86(m, 2H), 3.62(br. s., 2H), 3.52(br. s., 2H), 3.12(t, 2H), 2.55(s, 3H), 2.41(br. s., 2H), 2.33(br. s., 2H), 2.22-2.28(m, 2H), 2.11-2.22(m, 2H), 1.75-1.83(m, 2H), 1.38-1.50(m, 2H), 0.86(t, 3H)。

实施例 38

N,N-二乙基-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



胺: N-乙基乙胺

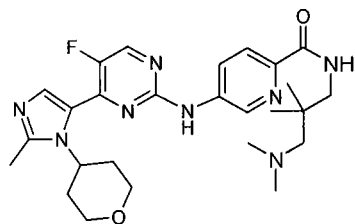
收率: 60%

$m/z^*(M+1)$: 454

NMR: 9.92(s, 1H), 8.79(d, 1H), 8.65(d, 1H), 8.13(dd, 1H), 7.52(d, 1H), 7.36(d, 1H), 4.92-5.04(m, 1H), 3.83(dd, 2H), 3.43(q, 2H), 3.34-3.38(重叠多重峰, 2H), 3.13(t, 2H), 2.55(s, 3H), 2.12-2.26(m, 2H), 1.80(d, 2H), 1.06-1.18(m, 6H)。

实施例 39

N-(3-二甲氨基-2,2-二甲基-丙基)-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-甲酰胺



胺: N,N,2,2-四甲基丙-1,3-二胺

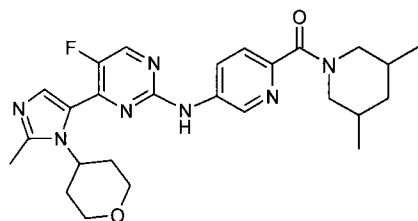
收率: 51%

$m/z^*(M+1)$: 511

NMR: 10.04(s, 1H), 8.88(d, 1H), 8.76(t, 1H), 8.66(d, 1H), 8.16(dd, 1H), 7.96(d, 1H), 7.38(d, 1H), 4.96-5.07(m, 1H), 3.80(dd, 2H), 3.22(d, 2H), 3.08(t, 2H), 2.55(s, 3H), 2.26(s, 6H), 2.15-2.21(m, 4H), 1.81(d, 2H), 0.88(s, 6H)。

实施例 40

(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-[5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮



胺: 3,5-二甲基哌啶

收率: 30%

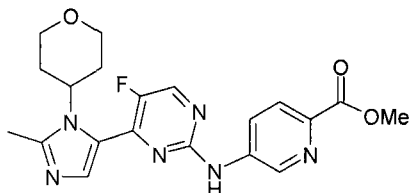
$m/z^*(M+1)$: 494

NMR: 9.93(s, 1H), 8.78(d, 1H), 8.64(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.50(d, 1H), 7.36(d, 1H), 4.94-5.05(m, 1H), 4.46(d, 1H), 3.83-3.77(m, 3H), 3.11(q, 2H), 2.54(s, 3H), 2.26-2.13(m, 3H), 1.79(d, 3H), 1.58(br. s., 2H), 0.91(d, 3H), 0.81(q, 1H), 0.73(d, 3H)。

*纯度分析在具有 PDA(Waters 2996)和 Waters ZQ 质谱仪的 Water Acquity 系统上进行。色谱柱为 Acquity UPLC™ BEH C₈ 1.7 μm 2.1×50mm。柱温设定为 65°C。对于 LC 分离应用 100%A(95%0.01 M NH₄OAc(乙酸铵)的 MilliQ 水溶液和 5%MeCN)到 100%B(5%0.01 M NH₄OAc 的 MilliQ 水溶液和 95%MeCN)的线性 2min 梯度, 流速为 1.2mL/min。PDA 扫描 210-350nm, 采集 254nm 用于纯度测定。ZQ 质谱仪使用 ESI 以正/负转换模式进行。毛细管电压为 3kV, 锥电压为 30V。

实施例 41

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-羧酸甲酯

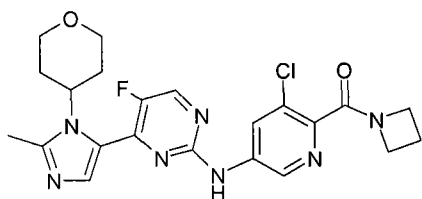


按照一般方法 A, 使用 5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-胺(如实施例 6 所述)(1.30g, 4.69mmol)、5-溴吡啶-2-羧酸甲酯(1.42g, 6.56mmol)、 Cs_2CO_3 (2.44g, 7.50mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (215mg, 0.23mmol)和 X-Phos(224mg, 0.47mmol)。混合物在 90°C 加热 7h, 在室温保持过夜, 然后加入 5-溴吡啶-2-羧酸甲酯(0.48g, 2.22mmol)、 Cs_2CO_3 (0.41g, 1.26mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (60mg, 0.066mmol)、X-Phos(62mg, 0.13mmol)和 1,4-二氧杂环己烷(5mL)。混合物在 90°C 加热 4.5h。按照方法 1 处理, 由硅胶色谱法(0→7%MeOH 的 DCM 溶液)纯化, 得到黄色粘性固体。用 CH_3CN 研磨后由 EtOH 重结晶得到标题化合物(1.3g, 67%)。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.75(d, 1H), 8.38(d, 1H), 8.34(dd, 1H), 8.12(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.47(br. s, 1H), 5.10-5.03(m, 1H), 4.10(dd, 2H), 4.01(s, 3H) 3.75-3.71(m, 1H), 3.36-3.29(m, 2H), 2.67(s, 3H), 2.59-2.51(m, 2H), 1.91-1.87(m, 2H); MS(ESI) m/z 413(M+1)。

实施例 42

(氮杂环丁烷-1-基)-[3-氯-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮



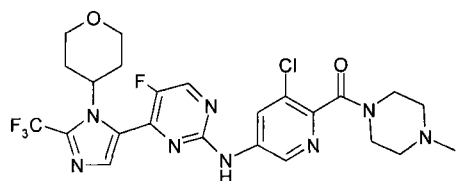
按照一般方法 A, 使用 5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)咪唑-4-基]嘧啶-2-胺(如实施例 6 所述)(0.070g, 0.252mmol)、(氮杂环丁烷-1-基)-(3,5-二氯吡啶-2-基)甲酮(如实施例 48(a)所述)(0.0583g, 0.252mmol)、 Cs_2CO_3 (0.131g, 0.403mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22.9mg, 0.025mmol)和 X-Phos(23.8mg, 0.050mmol)。混合物在 90°C 加热 24h, 在室温保持过夜后加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14mg, 0.0153mmol)和 X-Phos(16mg, 0.0336mmol)。混合物在 90°C 加热 6h。通过方法 2 处理和制备性 HPLC 纯化后, 再用硅胶色谱法(0→5%MeOH 的 DCM 溶液)纯化,

得到标题化合物(0.0145g), 收率为 6.6%。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.49(d, 1H), 8.36-8.33(m, 2H), 7.93(br. s, 1H), 7.66(d, 1H), 5.13-5.05(m, 1H), 4.27-4.23(m, 2H), 4.19-4.16(m, 2H), 4.14-4.07(m, 2H), 3.38-3.32(m, 2H), 2.64(s, 3H), 2.55-2.45(m, 2H), 2.37-2.29(m, 2H), 1.91-1.87(m, 2H); MS(ESI) m/z 471(M-1)。

实施例 43

[3-氯-5-[[5-氟-4-[3-(氧杂环己烷-4-基)-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮

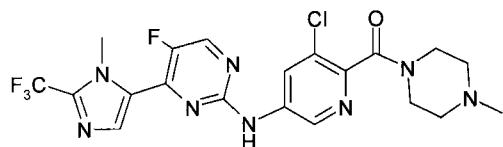


按照一般方法 A, 使用 5-氟-4-[3-(氧杂环己烷-4-基)-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-胺(如实施例 8 所述)(0.060g, 0.181mmol)、(3,5-二氯吡啶-2-基)-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(如实施例 49(a)所述)(0.0496g, 0.181mmol)、 Cs_2CO_3 (0.094g, 0.29mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16.5mg, 0.018mmol)和 X-Phos(17.2mg, 0.036mmol)。混合物在 90°C 加热 17h, 接着加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12mg, 0.013mmol)和 X-Phos(13mg, 0.027mmol), 然后在 90°C 继续加热 3h。按照方法 2 处理后, 通过制备性 HPLC 纯化得到标题化合物(0.033g), 收率为 15%。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.52(d, 1H), 8.47(d, 1H), 8.36(d, 1H), 8.10(br. s, 1H), 7.73(d, 1H), 4.89-4.81(m, 1H), 4.12(dd, 2H), 3.86-3.83(m, 2H), 3.51-3.44(m, 2H), 3.29-3.27(m, 2H), 2.76-2.66(m, 2H), 2.52-2.50(m, 2H), 2.40-2.37(m, 2H), 2.32(s, 3H), 1.90-1.86(m, 2H); MS(ESI) m/z 570(M+1)。

实施例 44

[3-氯-5-[[5-氟-4-[3-甲基-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮



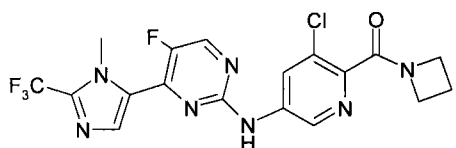
按照一般方法 A, 使用 5-氟-4-[3-甲基-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-胺(如实施例 9 所述)(0.16g, 0.62mmol)、(3,5-二氯吡啶-2-基)-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(如实施例 49(a)所述)(0.17g, 0.62mmol)、 Cs_2CO_3 (0.32g, 0.99mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43.0mg, 0.047mmol)和 X-Phos(44.3mg, 0.093mmol)。混合物在 90°C

加热 17h。按照方法 1 处理后，通过制备性 HPLC 纯化得到标题化合物 (0.054g)，收率为 17%。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.35(s, 1H), 8.82(d, 1H), 8.75(d, 1H), 8.45(d, 1H), 7.77(d, 1H), 4.11(s, 3H), 3.61-3.67(m, 2H), 3.10-3.16(m, 2H), 2.32-2.41(m, 2H), 2.21-2.30(m, 2H), 2.19(s, 3H); MS(ESI) m/z 498(M-1)。

实施例 45

(氮杂环丁烷-1-基)-[3-氯-5-[[5-氟-4-[3-甲基-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-基]甲酮盐酸盐

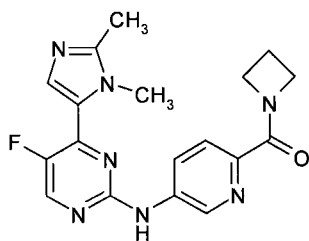


按照一般方法 A，使用 5-氟-4-[3-甲基-2-(三氟甲基)咪唑-4-基]嘧啶-2-胺 (如实施例 9 所述)(0.20g, 0.75mmol)、(氮杂环丁烷-1-基)-(3,5-二氯吡啶-2-基)甲酮(如实施例 48(a)所述)(0.17g, 0.75mmol)、 Cs_2CO_3 (0.39g, 1.2mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (51.7mg, 0.056mmol)和 X-Phos(53.8mg, 0.11mmol)。混合物在 90°C 加热 17h。按照方法 1 处理后，通过制备性 HPLC 纯化，再形成盐酸盐，得到标题化合物(0.054g)，收率为 15%。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.41(s, 1H), 8.83(d, 1H), 8.75(d, 1H), 8.45(d, 1H), 7.77(d, 1H), 4.11(s, 3H), 4.01-4.08(m, 4H), 2.20-2.31(m, 2H); MS(ESI) m/z 457(M+1)。

实施例 46

N-[6-(氮杂环丁烷-1-基羰基)吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺



标题化合物按照一般方法 A 制备，使用 4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺(如实施例 7 所述)(30mg, 0.145mmol)和 2-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-5-溴吡啶(41mg, 0.17mmol)(在 WO 2005014571 中报道过)，得到标题化合物(22mg, 41%)。

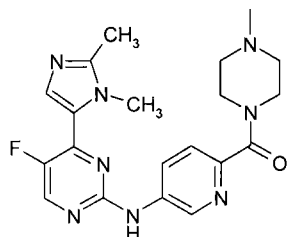
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.69(d, $J=2.53\text{Hz}$, 1H) 8.31(d, $J=3.03\text{Hz}$,

1H) 8.14-8.20(m, 1H) 8.07-8.12(m, 1H) 7.77(d, J=4.29Hz, 1H) 7.36-7.50(m, 1H) 4.72(t, J=7.71Hz, 2H) 4.25(t, 2H) 3.93(s, 3H) 2.50(s, 3H) 2.31-2.44(m, 3H);

MS(ESI) m/z 368(M+1)。

实施例 47

4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟-N-{6-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]吡啶-3-基}嘧啶-2-胺

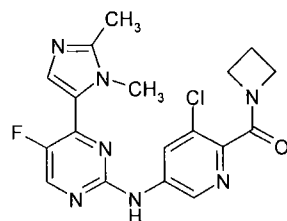


标题化合物按照一般方法 A 制备, 使用 4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺(如实施例 7 所述)(40mg, 0.193mmol)和 1-[(5-溴吡啶-2-基)羰基]-4-甲基哌嗪(如实施例 4(b)所述)(55mg, 0.23mmol), 得到标题化合物(45mg, 57%)。

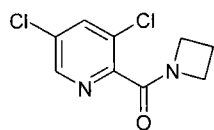
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.70(d, J=2.53Hz, 1H) 8.30(d, J=3.28Hz, 1H) 8.18(dd, J=8.59, 2.53Hz, 1H) 7.76(d, J=4.29Hz, 1H) 7.70(d, J=8.59Hz, 1H) 3.93(s, 3H) 3.81-3.87(m, J=5.81Hz, 2H) 3.71-3.78(m, 2H) 2.50-2.57(m, 2H) 2.49(s, 3H) 2.40-2.46(m, 2H) 2.33(s, 3H); MS(ESI) m/z 411(M+1)。

实施例 48

N-[6-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-5-氯吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺



实施例 48(a): 2-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-3,5-二氯吡啶

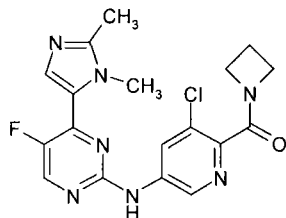


标题化合物按照一般方法 C 制备, 使用 3,5-二氯吡啶-2-羧酸(500mg, 2.6mmol)和氮杂环丁烷(150mg, 2.6mmol), 得到标题化合物(430mg, 72%)。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.45(d, J=2.02Hz, 1H) 7.80(d, J=2.02Hz, 1H) 4.27(t, J=7.83Hz, 2H) 4.15(t, J=7.71Hz, 2H) 2.28-2.42(m, 2H); MS(ESI) m/z

231(M+1)。

实施例 48(b): N-[6-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-5-氯吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺

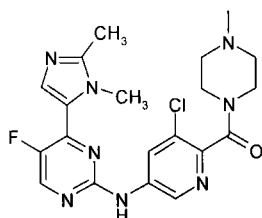


标题化合物按照一般方法 A 制备, 使用 4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺(如实施例 7 所述)(50mg, 0.24mmol)和 2-(氮杂环丁烷-1-基羰基)-3,5-二氯吡啶(如上所述)(57mg, 0.25mmol), 得到标题化合物(26mg, 27%)。

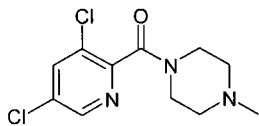
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.50(d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H) 8.39(d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H) 8.30(d, $J=3.28\text{Hz}$, 1H) 8.07(s, 1H) 7.77(d, $J=4.29\text{Hz}$, 1H) 4.26(t, $J=7.83\text{Hz}$, 2H) 4.19(t, 2H) 3.94(s, 3H) 2.49(s, 3H) 2.29-2.39(m, 2H); $\text{MS}(\text{ESI})$ m/z 402(M+1)。

实施例 49

N-{5-氯-6-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]吡啶-3-基}-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺



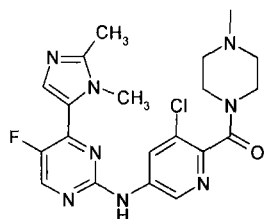
实施例 49(a): (3,5-二氯吡啶-2-基)-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮



标题化合物按照一般方法 C 制备, 使用 3,5-二氯吡啶-2-羧酸(555mg, 2.89mmol)和 1-甲基哌嗪(320 μL , 2.89mmol), 得到标题化合物(417mg, 53%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.49(d, $J=2.02\text{Hz}$, 1H) 7.79(d, $J=2.02\text{Hz}$, 1H) 3.82-3.88(m, 2H) 3.22-3.27(m, 2H) 2.50-2.55(m, 2H) 2.37-2.42(m, 2H) 2.33(s, 3H); $\text{MS}(\text{ESI})$ m/z 274(M+1)。

实施例 49(b): N-{5-氯-6-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]吡啶-3-基}-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺

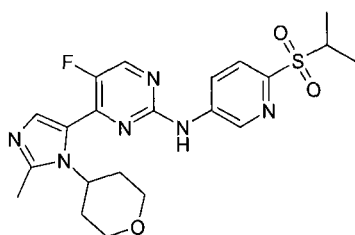


标题化合物按照一般方法 A 制备, 使用 4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺(如实施例 7 所述)(50mg, 0.24mmol)和(3,5-二氯吡啶-2-基)-(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(如上所述)(66mg, 0.24mmol), 得到标题化合物(29mg, 27%)。

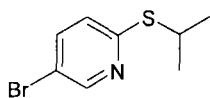
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.47(d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H) 8.36(d, $J=2.27\text{Hz}$, 1H) 8.28(d, $J=3.03\text{Hz}$, 1H) 8.18(s, 1H) 7.76(d, $J=4.29\text{Hz}$, 1H) 3.94(s, 3H) 3.85(t, 2H) 3.29(t, 2H) 2.51(t, 2H) 2.48(s, 3H) 2.39(t, 2H) 2.32(s, 3H); MS(ESI) m/z 445(M+1)。

实施例 50

{5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-[6-(丙-2-基磺酰基)-吡啶-3-基]-胺



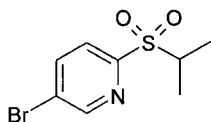
实施例 50(a): 5-溴-2-异丙基磺基-吡啶



将 5-溴-2-异丙基磺基-吡啶(516.0mg, 2.681mmol)溶解于 DMF(10mL), 在室温加入 2-丙硫醇钠(1.5g, 15.28mmol)。反应混合物在室温搅拌 1 小时, 然后通过 GC-MS 分析显示仅剩余少许起始原料。加入水(10mL), 然后用 CH_2Cl_2 (3 \times 20mL)萃取。合并的有机相干燥(MgSO_4), 过滤后浓缩得到标题化合物(600mg, 96%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.38(d, $J=6.82\text{Hz}$, 6H) 3.87-4.02(m, 1H) 7.04(d, $J=8.59\text{Hz}$, 1H) 7.56(dd, $J=8.59, 2.53\text{Hz}$, 1H) 8.47(d, $J=1.77\text{Hz}$, 1H); MS(ESI) m/z 233(M+1)。

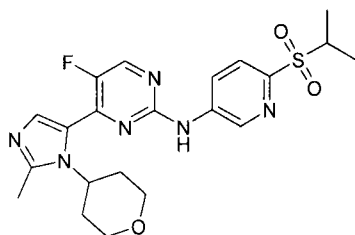
实施例 50(b): 5-溴-2-(丙-2-基磺酰基)-吡啶



将 5-溴-2-异丙基硫基-吡啶(271.8mg, 1.171mmol)溶解于 CH_2Cl_2 (2.5mL), 分批加入 mCPBA(间氯过氧苯甲酸)(1010mg, 2.927mmol)。反应混合物在室温搅拌 30 min, 然后通过 LC-MS 分析显示全部起始原料转化为所需产物。反应通过加入 NaOH(5mL, 1M)猝灭, 再加入 5mL CH_2Cl_2 后, 用 CH_2Cl_2 萃取(3×10mL), 用水洗涤(10mL)。合并的有机相干燥(MgSO_4), 过滤后浓缩得到标题化合物(266mg, 86%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.34(d, $J=6.82\text{Hz}$, 6H) 3.68-3.80(m, 1H) 7.99(d, $J=7.58\text{Hz}$, 1H) 8.11(dd, $J=8.21, 2.15\text{Hz}$, 1H) 8.80-8.84(m, 1H); MS(ESI) m/z 265(M+1)。

实施例 50(c): {5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-[6-(丙-2-基磺酰基)-吡啶-3-基]-胺

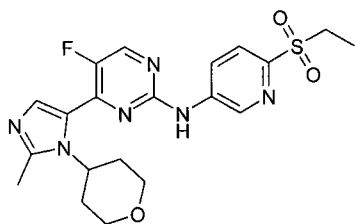


将 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(如实施例 6 所述)(157.3mg, 0.567mmol)、5-溴-2-(丙-2-基磺酰基)-吡啶(149.8mg, 0.567mmol)、 Cs_2CO_3 (370mg, 1.134mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26mg, 0.028mmol)和 XantPhos(33mg, 0.057mmol)称量后置于 50mL 圆底烧瓶中, 加入二氧杂环己烷(13mL)。整个体系用氩气冲洗后加热至 90°C , 同时搅拌 17 小时。加入水(60mL), 混合物用 CH_2Cl_2 (3×60mL)萃取。干燥(Na_2SO_4), 过滤后浓缩得到粗产物, 通过制备性 HPLC 纯化得到标题化合物(102mg, 39%)。

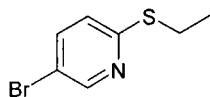
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.31(d, $J=6.82\text{Hz}$, 6H) 1.87(dd, $J=13.14, 3.79\text{Hz}$, 2H) 2.45-2.59(m, 2H) 2.64(s, 3H) 3.31-3.41(m, 2H) 3.59-3.71(m, 1H) 4.09(dd, $J=11.62, 4.55\text{Hz}$, 2H) 4.99-5.10(m, 1H) 7.67(d, $J=4.04\text{Hz}$, 1H) 7.98(d, $J=8.84\text{Hz}$, 1H) 8.26(s, 1H) 8.36-8.41(m, 2H) 8.86(d, $J=2.02\text{Hz}$, 1H); MS(ESI) m/z 462(M+1)。

实施例 51

(6-乙磺酰基-吡啶-3-基)-{5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-胺



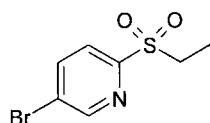
实施例 51(a): 5-溴-2-乙硫基-吡啶



将 5-溴-2-乙硫基-吡啶(5.0g, 25.98mmol)溶解于 DMF(94mL), 在室温加入乙硫醇钠(10.9g, 129.9mmol)。反应混合物在室温搅拌 1 小时, 然后通过 GC-MS 分析显示仅剩余少许起始原料。加入水(100mL), 再用 CH₂Cl₂(3×200mL)萃取。合并的有机相干燥(MgSO₄), 过滤后浓缩得到标题化合物(5.0g, 88%)。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.32-1.42(m, 3H) 3.09-3.20(m, 2H) 7.05(dd, J=8.46, 2.65Hz, 1H) 7.53-7.61(m, 1H) 8.47(s, 1H); MS(ESI) m/z 219(M+1)。

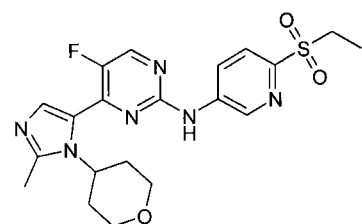
实施例 51(b): 5-溴-2-乙磺酰基-吡啶



将 5-溴-2-乙硫基-吡啶(5.0g, 22.92mmol)溶解于 CH₂Cl₂(62mL), 分批加入 mCPBA(12.9g, 57.3mmol)。反应混合物在室温搅拌 30 min, 然后通过 LC-MS 分析显示全部起始原料转化为所需产物。反应通过加入 NaOH(100mL, 1M)猝灭, 再加入 100mL CH₂Cl₂后用 CH₂Cl₂(3×200mL)萃取, 用水洗涤(200mL)。合并的有机相干燥(MgSO₄), 过滤后浓缩得到标题化合物(5.7g, 99%)。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 1.30(t, 3H) 3.41(q, J=7.58Hz, 2H) 7.99(d, J=7.58Hz, 1H) 8.11(dd, J=8.34, 2.27Hz, 1H) 8.80(d, J=2.27Hz, 1H); MS(ESI) m/z 251(M+1)。

实施例 51(c): (6-乙磺酰基-吡啶-3-基)-{5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-胺

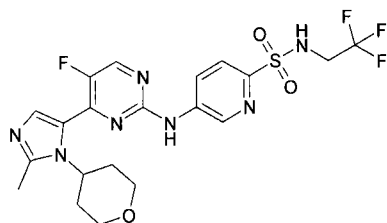


将 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(如实实施例 6 所述)(836.6mg, 3.017mmol)、5-溴-2-乙磺酰基-吡啶(754.6mg, 3.017mmol)、 Cs_2CO_3 (2.0g, 6.033mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (138mg, 0.151mmol)和 XantPhos(175mg, 0.302mmol)称量后置于 250mL 圆底烧瓶中, 加入二氧杂环己烷(68mL)。整个体系用氩气冲洗后加热至 90°C, 同时搅拌 17 小时。加入水(150mL), 混合物用 CH_2Cl_2 (3×150mL)萃取。合并的有机相用 HCl(4×100mL, 2M)洗涤。合并的酸性水相用 50%NaOH(aq)中和直到呈中性或弱碱性, 然后用 CH_2Cl_2 (3×150mL)萃取。干燥(Na_2SO_4), 过滤后浓缩得到粗产物, 通过制备性 HPLC 纯化得到标题化合物(790mg, 59%)。

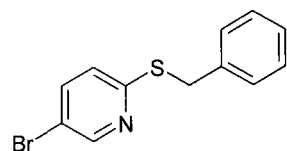
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.30(t, $J=7.45\text{Hz}$, 3H) 1.89(dd, $J=12.88, 4.04\text{Hz}$, 2H) 2.52-2.65(m, 2H) 2.67(s, 3H) 3.34-3.44(m, 4H) 4.13(dd, $J=11.62, 4.80\text{Hz}$, 2H) 4.97-5.10(m, 1H) 7.71(d, $J=3.79\text{Hz}$, 1H) 7.87(s, 1H) 8.02(d, $J=8.59\text{Hz}$, 1H) 8.37-8.42(m, 2H) 8.85(d, $J=2.53\text{Hz}$, 1H); MS(ESI) m/z 448(M+1)。

实施例 52

5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)-3H-咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-磺酰胺

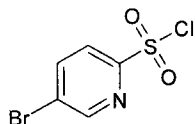


实施例 52(a): 2-苄硫基-5-溴-吡啶



将叔丁醇钾(2.79g, 24.84mmol)溶解于 DMF(10mL), 在 0°C 逐滴加入苄硫醇(2.57g, 20.70mmol)。混合物在室温搅拌 15 min, 然后冷却至 0°C。在 0°C 逐滴加入溶解于 DMF(4mL)的 5-溴-2-氯-吡啶(3.98g, 20.70mmol), 混合物在 80°C 加热 1.5 小时。混合物倾入水(100mL)中, 用乙醚(3×100mL)萃取。合并的有机相用盐水(100mL)、水(100mL)洗涤后干燥(Na_2SO_4)。浓缩得到标题化合物(5.52g, 95%)。MS(ESI) m/z 281(M+1)。

实施例 52(b): 5-溴吡啶-2-磺酰氯



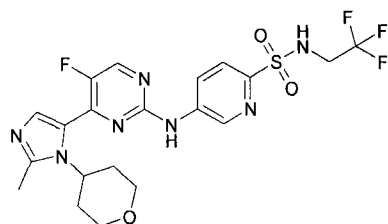
在 1L Schlenk 烧瓶中将 2-苄硫基-5-溴-吡啶(3.0g, 10.71mmol)溶解于 CH_2Cl_2 (500mL), 加入水(250mL)和 HCOOH (250mL)。将异质混合物冷却至 0°C , 将 Cl_2 气由巴斯德(Pasteur)吸管鼓泡通过剧烈搅拌的上述混合物。继续加入氯气持续 3 分钟或者直到混合物变为深黄色。有机相分离后用 CH_2Cl_2 (100mL)稀释。水相用 CH_2Cl_2 (3×250mL)萃取, 合并的有机相先后用 1M NaOH (500mL)和盐水(500mL)洗涤。干燥(Na_2SO_4)后浓缩得到标题化合物(2.73g, 99%)。MS(ESI) m/z 258(M+1)。

实施例 52(c): 5-溴-吡啶-2-磺酸(2,2,2-三氟-乙基)-酰胺



将 5-溴吡啶-2-磺酰氯(100.7mg, 0.393mmol)溶解于 CH_2Cl_2 (1mL), 加入 2,2,2-三氟-乙胺(34 μL , 0.432mmol)。在室温继续搅拌 3 小时, 然后加入饱和 NaHCO_3 水溶液(1mL)。混合物用 CH_2Cl_2 (5mL)稀释, 水相用 CH_2Cl_2 (3×5mL)萃取。合并的有机相干燥(Na_2SO_4)后浓缩得到标题化合物(49mg, 39%)。MS(ESI) m/z 320(M+1)。

实施例 52(d): 5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)-3H-咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]-N-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2-磺酰胺

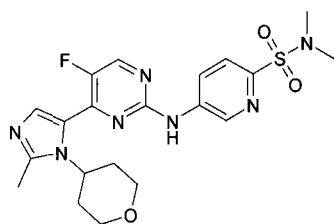


将 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(如实施例 6 所述)(42.1mg, 0.152mmol)、5-溴-吡啶-2-磺酸(2,2,2-三氟-乙基)-酰胺(48.5mg, 0.152mmol)、 Cs_2CO_3 (79.2mg, 0.243mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7mg, 0.008mmol)和 XantPhos(9mg, 0.016mmol)称量后置于 25mL 圆底烧瓶中, 加入二氧杂环己烷(3mL)。整个体系用氩气冲洗后加热至 90°C , 同时搅拌 17 小时。加入水(30mL), 混合物用 CH_2Cl_2 (3×30mL)萃取。干燥(Na_2SO_4), 过滤后浓缩得到粗产物, 通过制备性 HPLC 纯化得到标题化合物(3mg, 3%)。

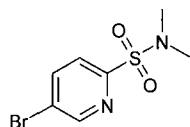
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.83-1.92(m, 2H) 2.53-2.65(m, 2H) 2.68(s, 3H) 3.39(t, $J=11.87\text{Hz}$, 2H) 3.73-3.85(m, 2H) 4.11-4.20(m, 2H) 5.00(br. s., 1H) 5.74(br. s., 1H) 7.73(br. s., 1H) 7.81(s, 1H) 7.93(d, $J=8.84\text{Hz}$, 1H) 8.33-8.42(m, 2H) 8.81(s, 1H); $\text{MS}(\text{ESI})$ m/z 516($\text{M}+1$).

实施例 53

N,N-二甲基-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)-3H-咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-磺酰胺



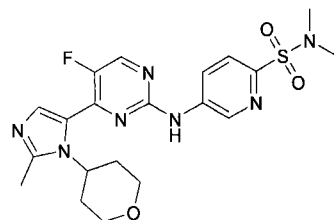
实施例 53(a): 5-溴-吡啶-2-磺酸二甲基酰胺



将 5-溴吡啶-2-磺酰氯(如实施例 52 所述)(129.4mg, 0.505mmol)溶解于 CH_2Cl_2 (1mL), 加入二甲胺(29 μL , 0.555mmol)。在室温继续搅拌 3 小时, 加入饱和 NaHCO_3 水溶液(1mL)。混合物用 CH_2Cl_2 (5mL)稀释, 水相用 CH_2Cl_2 (3 \times 5mL)萃取。合并的有机相干燥(Na_2SO_4)后浓缩得到标题化合物(97mg, 67%)。

$\text{MS}(\text{ESI})$ m/z 266($\text{M}+1$)。

实施例 53(b): N,N-二甲基-5-[[5-氟-4-[2-甲基-3-(氧杂环己烷-4-基)-3H-咪唑-4-基]嘧啶-2-基]氨基]吡啶-2-磺酰胺



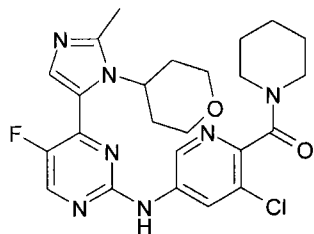
将 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(如实施例 6 所述)(98.1mg, 0.354mmol)、5-溴-吡啶-2-磺酸二甲基酰胺(93.8mg, 0.354mmol)、 Cs_2CO_3 (230.5mg, 0.708mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16mg, 0.018mmol)和 XantPhos(21mg, 0.035mmol)称量后置于 25mL 圆底烧瓶中, 加入二氧杂环己烷(5mL)。整个体系用氩气冲洗后加热至 90°C , 同时搅拌 17 小时。加入水

(30mL), 混合物用 CH_2Cl_2 (3×30mL) 萃取。干燥(Na_2SO_4), 过滤后浓缩得到粗产物, 通过制备性 HPLC 纯化得到标题化合物(9mg, 6%)。

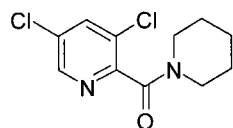
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.88(dd, $J=12.63, 3.79\text{Hz}$, 2H) 2.50-2.63(m, 2H) 2.66(s, 3H) 2.91(s, 6H) 3.31-3.42(m, 2H) 4.12(dd, $J=11.62, 4.80\text{Hz}$, 2H) 4.98-5.09(m, 1H) 7.70(d, $J=3.54\text{Hz}$, 1H) 7.86-7.91(m, 2H) 8.32(dd, $J=8.72, 2.65\text{Hz}$, 1H) 8.38(d, $J=2.78\text{Hz}$, 1H) 8.83(d, $J=2.53\text{Hz}$, 1H); MS(ESI) m/z 462(M+1)。

实施例 54

N-[5-氯-6-(哌啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺盐酸盐



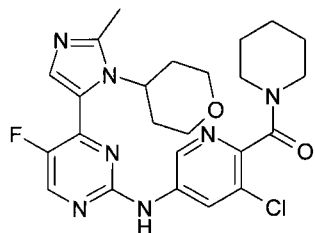
实施例 54(a): 3,5-二氯-2-(哌啶-1-基羰基)吡啶



将 3,5-二氯-2-吡啶羧酸(1.25g, 6.5mmol)悬浮于亚硫酸二氯(10ml)。加入 DMF(2 滴), 混合物在氮气气氛下回流 15 分钟。蒸发除去溶剂。加入甲苯, 蒸发除去溶剂得到固体。将固体溶解于 DCM(8ml), 混合物冷却至 0°C 。先后逐滴加入哌啶(0.64 ml, 6.5mmol)和三乙胺(0.91 ml, 6.5mmol)。移开冷却浴。混合物在氮气气氛下搅拌直到达到室温, 然后再搅拌 15 分钟。混合物用碳酸氢钠水溶液洗涤, 有机相干燥(MgSO_4), 过滤后浓缩。残余物通过柱色谱法(用庚烷和乙酸乙酯梯度洗脱)纯化, 得到标题化合物(1.28g, 76%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.46(d, 1H) 7.77(d, 1H) 3.74(m., 2H) 3.11-3.16(m, 2H) 1.64-1.71(m, 4H) 1.55(m, 2H) MS(ESI) m/z 259; 261(M+1)。

实施例 54(b): N-[5-氯-6-(哌啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺盐酸盐

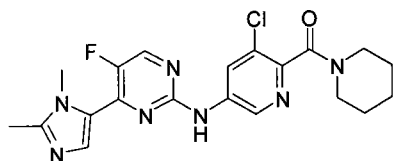


将 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(如实施例 6 所述)(150mg, 0.54mmol)、3,5-二氯-2-(哌啶-1-基羰基)吡啶(如实施例 54(a)所述)(124mg, 0.48mmol)和碳酸铯(351mg, 1.08mmol)悬浮于二氧杂环己烷(4ml)。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26mg, 0.029mmol)和 Xantphos(27mg, 0.047mmol), 混合物在 90°C 和氩气气氛下搅拌 16h。加热 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5mg), 混合物在 90°C 加热 4h。混合物用 DCM 稀释, 通过硅藻土过滤。有机相用碳酸氢钠水溶液洗涤后蒸发。残余物溶解于 DMSO, 通过制备性 HPLC 纯化。含有产物的馏分合并后浓缩。加入碳酸氢钠水溶液, 混合物用 DCM($\times 4$)萃取。有机相干燥 (MgSO_4), 过滤后浓缩。残余物溶解于 DCM(1ml), 加入 1M 盐酸的乙醚(0.2ml)溶液。蒸发除去溶剂得到标题化合物(40mg, 14%)。

^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.39-7.43(m, 2H) 7.14(d, 1H) 6.67(d, 1H) 3.88-3.99(m, 1H) 2.74(dd, 2H) 1.95-2.07(m, 4H) 1.64(s, 3H) 1.06-1.20(m, 2H) 0.80(dd, 2H) 0.44-0.52(m, 4H) 0.31-0.40(m, 2H)。MS(ESI) m/z 500; 502(M+1)。

实施例 55

N-[5-氯-6-(哌啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺盐酸盐



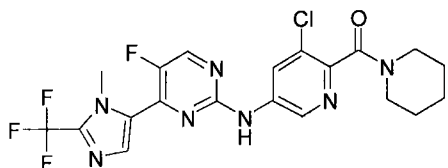
将(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺(如实施例 7 所述)(50mg, 0.24mmol)、3,5-二氯-2-(哌啶-1-基羰基)吡啶(如实施例 54(a)所述)(62mg, 0.24mmol)和碳酸铯(156mg, 0.48mmol)悬浮于二氧杂环己烷(2ml)。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22mg, 0.024mmol)和 Xantphos(23mg, 0.040mmol), 混合物在 90°C 和氩气气氛下搅拌 16h。混合物用 DCM 稀释后, 通过硅藻土过滤。有机相用碳酸氢钠水溶液洗涤后浓缩。残余物溶解于 DMSO, 通过制备性 HPLC 纯化。含有产物的馏分合并后浓缩。加入碳酸氢钠水溶液, 混合物用 DCM($\times 4$)

萃取。有机相干燥(MgSO_4)，过滤后浓缩。残余物溶解于 DCM(1ml)，加入 1M 盐酸的乙醚(0.1ml)溶液。蒸发除去溶剂，得到标题化合物(28mg, 25%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.40(s, 1H) 8.85(d, 1H) 8.78(d, 1H) 8.41(d, 1H) 8.21(d, 1H) 4.03(s, 3H) 3.59-3.65(m, 2H) 3.07-3.12(m, 2H) 2.68(s, 3H) 1.42-1.66(m, 6H)。MS(ESI) m/z 430; 432(M+1)。

实施例 56

N-[5-氯-6-(哌啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟-4-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺盐酸盐

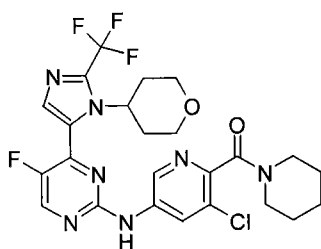


将 5-氟-4-[1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(如实施例 9 所述)(130mg, 0.50mmol)、3,5-二氯-2-(哌啶-1-基羰基)吡啶(如实施例 54(a)所述)(130mg, 0.50mmol)和碳酸铯(326mg, 1.0mmol)悬浮于二氧杂环己烷(4ml)。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27mg, 0.030mmol)和 Xantphos(29mg, 0.050mmol)，混合物在 90°C 和氩气气氛下搅拌 16h。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10mg, 0.011mmol)，混合物在 90°C 和氩气气氛下加热 6h。混合物用 DCM 稀释后，通过硅藻土过滤。有机相用碳酸氢钠水溶液洗涤后浓缩。残余物溶解于 DMSO，通过制备性 HPLC 纯化。含有产物的馏分合并后浓缩。加入碳酸氢钠水溶液，混合物用 DCM($\times 4$)萃取。有机相干燥(MgSO_4)，过滤后浓缩。残余物溶解于 DCM(1ml)，加入 1M 盐酸的乙醚(0.1ml)溶液。蒸发除去溶剂，得到标题化合物(13mg, 5%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.34(s, 1H) 8.81(d, 1H) 8.75(d, 1H) 8.43(d, 1H) 7.76(d, 1H) 4.10(s, 3H) 3.58-3.65(m, 2H) 3.05-3.13(m, 2H) 1.42-1.66(m, 6H)。MS(ESI) m/z 482; 484(M+1)。

实施例 57

N-[5-氯-6-(哌啶-1-基羰基)吡啶-3-基]-5-氟-4-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺盐酸盐

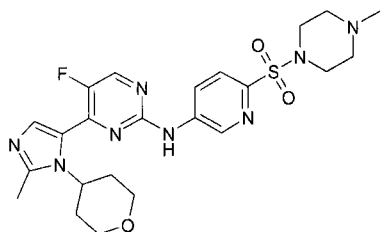


将 5-氟-4-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(如实施例 8 所述)(70mg, 0.21mmol)、3,5-二氯-2-(哌啶-1-基羰基)吡啶(如实施例 54(a)所述)(55mg, 0.21mmol)和碳酸铯(137mg, 0.42mmol)悬浮于二氧杂环己烷(2ml)。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19mg, 0.021mmol)和 Xantphos(20mg, 0.035mmol), 混合物在 90°C 和氩气气氛下搅拌 16h。混合物用 DCM 稀释后, 通过硅藻土过滤。有机相用盐水洗涤后浓缩。残余物溶解于 DMSO, 通过制备性 HPLC 纯化。含有产物的馏分合并后浓缩。加入碳酸氢钠水溶液, 混合物用 DCM($\times 4$)萃取。有机相干燥(MgSO_4), 过滤后浓缩。残余物溶解于 DCM(1ml), 加入 1M 盐酸的乙醚(0.2ml)溶液。蒸发除去溶剂。残余物溶解于 DCM 和甲醇, 蒸发除去溶剂, 得到标题化合物(66mg, 53%)。

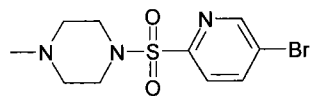
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.36(s, 1H) 8.89(d, 1H) 8.74(d, 1H) 8.35(d, 1H) 7.59(d, 1H) 4.76-4.86(m, 1H) 3.83(dd, 2H) 3.25(t, 2H) 3.05-3.11(m, 2H) 2.08-2.20(m, 2H) 1.85-1.93(m, 2H) 1.40-1.66(m, 6H)。MS(ESI) m/z 554; 556(M+1)。

实施例 58

{5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-[6-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-吡啶-3-基]-胺



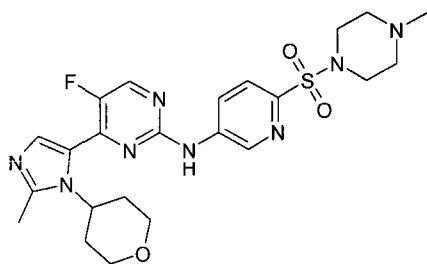
实施例 58(a): 1-(5-溴-吡啶-2-磺酰基)-4-甲基-哌嗪



将 5-溴吡啶-2-磺酰氯(如实施例 52(b)所述)(55.0mg, 0.214mmol)溶解于 CH_2Cl_2 (1mL), 加入 1-甲基-哌嗪(26 μL , 0.236mmol)。在室温继续搅拌 3 小时后加入饱和 NaHCO_3 水溶液(1mL)。混合物用 CH_2Cl_2 (5mL)稀释, 水相用 CH_2Cl_2 ($3 \times 5\text{mL}$)萃取。合并的有机相干燥(Na_2SO_4)后浓缩得到标题化合物(61mg, 89%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 2.29(s, 3H) 2.33-2.38(m, 2H) 2.45-2.50(m, 2H) 3.10-3.18(m, 2H) 3.30-3.37(m, 2H) 7.31(d, $J=4.29\text{Hz}$, 1H) 7.81(d, $J=7.58\text{Hz}$, 1H) 8.04(dd, $J=8.34, 2.27\text{Hz}$, 1H); MS(ESI) m/z 321(M+1)。

实施例 58(b): {5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-[6-(4-甲基-哌嗪-1-磺酰基)-吡啶-3-基]-胺



将 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(如实施例 6 所述)(56.0mg, 0.202mmol)、1-(5-溴-吡啶-2-磺酰基)-4-甲基-哌嗪(如实施例 58(a)所述)(64.7mg, 0.202mmol)、 Cs_2CO_3 (131.7mg, 0.404mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9mg, 0.010mmol)和 XantPhos(12mg, 0.020mmol)称量后置于 25mL 圆底烧瓶中, 加入二氧杂环己烷(5mL)。整个体系用氩气冲洗后加热至 90°C , 同时搅拌 17 小时。加入水(30mL), 混合物用 CH_2Cl_2 (3×30mL)萃取。干燥(Na_2SO_4), 过滤后浓缩得到粗产物, 通过制备性 HPLC 纯化得到标题化合物(18mg, 17%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.83-1.92(m, 2H) 2.31(s, 3H) 2.46-2.62(m, 6H) 2.65(s, 3H) 3.28-3.44(m, 6H) 4.12(dd, $J=11.62, 4.80\text{Hz}$, 2H) 4.97-5.09(m, 1H) 7.70(br. s., 1H) 7.83-7.90(m, 2H) 8.32-8.39(m, 2H) 8.77(d, $J=2.02\text{Hz}$, 1H); MS(ESI) m/z 518(M+1)。

药物制剂

根据本发明一方面, 提供了用于预防和/或治疗与糖原合酶激酶-3 有关的病症的药物制剂, 其含有游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐, 所述化合物或其可药用盐为基本上纯净和分离的形式。

按照本发明使用的制剂可以为例如片剂、丸剂、糖浆剂、散剂、颗粒剂或胶囊剂形式用于口服给药, 可以为无菌溶液剂、混悬剂或乳剂形式用于非肠道注射(包括静脉内、皮下、肌内、血管内或输注), 可以为软膏剂、贴剂或霜剂形式用于局部给药, 可以为栓剂形式用于直肠给药, 以及可以用于体腔或骨腔局部给药。

制剂可以为例如片剂形式用于口服给药, 可以为无菌溶液剂或混悬剂形式用于非肠道注射。通常, 上述制剂可以以常规方式使用药学载体或稀释剂制备。

游离碱形式的式(I)化合物及其可药用盐在治疗哺乳动物(包括人)中的适

宜日剂量为每次口服给药大约 0.01-250mg/kg 体重和每次非肠道给药大约 0.001-250mg/kg 体重。活性成分的典型日剂量可以在大范围内变化，这取决于各种因素例如相关适应症、给药途径、患者年龄、体重和性别，且可由医生确定。

基本上纯净和分离的游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐可以单独使用，但是通常以药物制剂的形式给药，其中将活性成分与可药用稀释剂、赋型剂或惰性载体相混合。根据给药模式，药物制剂可以含有 0.05-99%w(重量百分比)例如 0.10-50%w 的活性成分，所有重量百分比基于总组合物而言。

稀释剂或载体包括水、含水聚(乙二醇)、碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖(例如乳糖)、果胶、糊精、淀粉、西黄蓍胶、微晶纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或可可脂。

本发明制剂可以为单位剂型，例如片剂或注射溶液剂。片剂还可以含有崩解剂和/或可以被包衣(例如用肠溶衣包衣或者用包衣剂例如羟丙基甲基纤维素包衣)。

本发明进一步提供了制备本发明药物制剂的方法，所述方法包括将本文所述式(I)化合物或其可药用盐与可药用稀释剂、赋型剂或惰性载体混合。

本发明药物制剂的实例为注射溶液剂，其含有本文所述的游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐和无菌水，以及如果需要的话，还含有碱即氢氧化钠或酸即盐酸以使最终制剂的 pH 为大约 4-6，特别是大约 5，以及还可以含有表面活性剂以帮助溶解。适宜的碱是氢氧化钠。适宜的酸是盐酸。

可用于本发明中的具有足够碱性的式(I)化合物的适宜可药用盐是例如酸加成盐如无机酸加成盐或有机酸加成盐。此外，具有足够酸性的本发明化合物的适宜可药用盐是碱金属盐、碱土金属盐或者与可以提供生理学上可接受阳离子的有机碱形成的盐。

医学应用

已发现本发明式(I)化合物非常适合用于抑制糖原合酶激酶-3(GSK3)。因此，预期本发明所述化合物可用于预防和/或治疗与糖原合酶激酶-3 活性有关的病症，也就是说所述化合物可用于在需要接受上述预防和/或治疗的哺乳动物(包括人)中产生 GSK3 抑制作用。

GSK3 高度表达于中枢和外周神经系统以及其它组织中。因此，预期本发明化合物非常适合用于预防和/或治疗中枢和外周神经系统中与糖原合酶

激酶-3 有关的病症。特别地，预期本发明化合物适合用于预防和/或治疗与认知障碍(cognitive disorder)和痴呆前状态(predemented state)有关的病症，尤其是痴呆(dementia)、阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease)(AD)、精神分裂症中的认知缺陷(Cognitive Deficit in Schizophrenia)(CDS)、轻度认知缺损(Mild Cognitive Impairment)(MCI)、年龄有关的记忆缺损(Age-Associated Memory Impairment)(AAMI)、年龄有关的认知衰退(Age-Related Cognitive Decline)(ARCD)和非痴呆型认知缺损(Cognitive Impairment No Dementia)(CIND)、与神经原纤维缠结病理学有关的疾病(disease associated with neurofibrillar tangle pathology)、额颞痴呆(Frontotemporal dementia)(FTD)、帕金森型额颞痴呆(Frontotemporal dementia Parkinson's Type)(FTDP)、进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy)(PSP)、皮克病(Pick's Disease)、尼曼-皮克病(Niemann-Pick's Disease)、皮质基质变性(corticobasal degeneration)(CBD)、创伤性脑损伤(traumatic brain injury)(TBI)和拳击员痴呆(dementia pugilistica)。

本发明一实施方案涉及阿尔茨海默病的预防和/或治疗，特别是在延迟阿尔茨海默病的疾病进程中的用途。

其它病症选自唐氏综合征(Down's syndrome)、血管性痴呆(vascular dementia)、帕金森病(Parkinson's Disease) (PD)、脑炎后帕金森综合征(postencephalic parkinsonism)、卢伊体痴呆(dementia with Lewy bodies)、HIV 痴呆(HIV dementia)、亨廷顿病(Huntington's Disease)、肌萎缩性侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis) (ALS)、运动神经元病(motor neuron disease) (MND)、克-雅综合征(Creutzfeld-Jacob's disease)和阮病毒病(prion disease)。

其它病症选自注意力缺陷障碍(attention deficit disorder) (ADD)、注意力缺陷多动症(attention deficit hyperactivity disorder) (ADHD)和情感障碍(affective disorder)，其中所述情感障碍是双相性精神障碍(Bipolar Disorder)包括急性躁狂(acute mania)、双相性抑郁(bipolar depression)、双相性维持(bipolar maintenance)、严重抑郁性障碍(major depressive disorder) (MDD)包括抑郁(depression)、严重抑郁(major depression)、情绪安定(mood stabilization)、精神分裂症情感障碍(schizoaffective disorder)包括精神分裂症(schizophrenia)和心境恶劣(dysthymia)。

其它病症选自 I 型糖尿病、II 型糖尿病、糖尿病性神经病、脱发、炎性

疾病和癌症。

本发明一实施方案涉及本发明所述式(I)化合物在预防和/或治疗哺乳动物中骨相关障碍或病症中的用途。

本发明一方面涉及本发明所述式(I)化合物治疗骨质疏松的用途。

本发明一方面涉及本发明所述式(I)化合物增强和促进哺乳动物中骨形成的用途。

本发明一方面涉及本发明所述式(I)化合物增加哺乳动物中骨矿物质密度的用途。

本发明另一方面涉及本发明所述式(I)化合物降低哺乳动物中骨折率和/或升高哺乳动物中骨折愈合率的用途。

本发明另一方面涉及本发明所述式(I)化合物增加哺乳动物中松质骨(cancellous bone)形成和/或新骨形成的用途。

本发明另一方面涉及预防和/或治疗骨相关障碍的方法,所述方法包括向需要所述预防和/或治疗的哺乳动物施用治疗有效量的本发明所述式(I)化合物。

本发明另一方面涉及预防和/或治疗骨质疏松的方法,所述方法包括向需要所述预防和/或治疗的哺乳动物施用治疗有效量的本发明所述式(I)化合物。

本发明另一方面涉及增加骨形成的方法,所述方法包括向需要所述治疗的哺乳动物施用治疗有效量的本发明所述式(I)化合物。

本发明另一方面涉及增加骨矿物质密度的方法,所述方法包括向需要所述治疗的哺乳动物施用治疗有效量的本发明所述式(I)化合物。

本发明另一方面涉及降低骨折发生率的方法,所述方法包括向需要所述治疗的哺乳动物施用治疗有效量的本发明所述式(I)化合物。

本发明另一方面涉及促进骨折愈合的方法,所述方法包括向需要所述治疗的哺乳动物施用治疗有效量的本发明所述式(I)化合物。

本发明另一方面涉及所述方法,其中所述哺乳动物是人。

本发明另一方面涉及所述方法,其中所述哺乳动物是脊椎动物,优选但不限于较大动物例如马、骆驼、单峰骆驼,但不局限于此。

本文所述式(I)化合物作为GSK3抑制剂在原发性和继发性骨质疏松中的用途,其中原发性骨质疏松包括绝经后骨质疏松和老年骨质疏松(包括男性和女性),继发性骨质疏松包括可的松诱发的骨质疏松以及任何其它类型的

诱发性继发性骨质疏松，它们均被包括在术语“骨质疏松”中。除此以外，这些 GSK3 抑制剂还可以用于治疗骨髓瘤。为了治疗上述病症，这些 GSK3 抑制剂在不同的制剂方案中可以通过局部或全身给药。

促进或增加骨形成使得本文所述式(I)化合物在哺乳动物中适合用于降低骨折发生率、降低骨折率和/或增加骨折愈合率、增加松质骨形成和/或新骨形成。

促进或增加新骨形成的用途可以与手术联用。

本发明可以在手术过程中应用，其中治疗医生可以在缺陷骨附近和/或在体腔中将本发明局部置于适当的制剂中。骨可能例如已经断裂，然后可以在开放性骨折修复过程中将本文描述和要求保护的本发明置于骨折中或附近。在一些实例中可能会丢失骨碎片(例如摘除肿瘤或严重伤亡以后)，然后可以将本文描述和要求保护的本发明置于构造性骨手术位置附近。

本发明还涉及本发明所述式(I)化合物在制备用于预防和/或治疗与糖原合酶激酶-3 有关的病症的药物中的用途。

本发明还提供了治疗和/或预防与糖原合酶激酶-3 有关的病症的方法，所述方法包括向有上述治疗和/或预防需要的哺乳动物包括人施用治疗有效量的本发明所述式(I)化合物。

用于治疗性或预防性处置特定疾病所需的剂量必然是不同的，这取决于所治疗的宿主、给药途径和所治疗疾病的严重程度。对于兽用，不同组分的用量、剂型和药物剂量可以不同，这取决于各种因素例如所治疗动物的个体需要。

在本说明书的上下文中，除非有相反的具体表述，术语“治疗”还包括“预防”。术语“治疗的”和“治疗地”应该相应地解释。

在本说明书的上下文中，除非有相反的具体表述，术语“障碍”还包括“病症”。

非医学应用

游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐除了在治疗药物中的用途外，它们还可用作对用于评价GSK3相关活性的抑制剂在实验室动物(诸如猫、狗、兔、猴、大鼠和小鼠)中的作用的体外和体内测试系统进行研发和标准化的药理学工具，所述药理学工具作为寻找新治疗剂的部分。

药理学

在闪烁亲近 GSK3 β 测定(Scintillation Proximity GSK3 β Assay)中确定 ATP 竞争

GSK3 β 闪烁亲近测定

竞争实验在底部透明的微量滴定板(Wallac, Finland)中用10种不同浓度的抑制剂一式两份地进行。添加生物素化的肽底物即生物素-Ala-Ala-Glu-Glu-Leu-Asp-Ser-Arg-Ala-Gly-Ser(PO₃H₂)-Pro-Gln-Leu(AstraZeneca, Lund), 使其在测定缓冲液中的最终浓度为1 μ M, 所述测定缓冲液含有1mU重组人GSK3 β (Dundee University, UK)、12mM吗啉丙磺酸(MOPS)、pH 7.0、0.3mM EDTA、0.01% β -巯基乙醇、0.004%Brij 35(一种天然去污剂)、0.5%甘油和0.5 μ g BSA/25 μ l。反应通过添加0.04 μ Ci[γ -³³P]ATP(Amersham, UK)和最终浓度为1 μ M的未标记ATP来启动, 测定体积为25 μ l。在室温孵育20分钟后, 各反应通过添加25 μ l停止溶液来终止, 所述停止溶液含有5mM EDTA、50 μ M ATP、0.1%Triton X-100和0.25mg链霉亲和素包被的闪烁亲近测定(SPA)珠子(Amersham, UK)。6小时后, 在液体闪烁计数器(1450 MicroBeta Trilux, Wallac)中测定放射性。抑制曲线通过非线性回归利用GraphPad Prism, USA来分析。就GSK3 β 而言, 用于计算各化合物抑制常数(K_i)的ATP的K_m值为20 μ M。

使用下述缩写:

MOPS	吗啉丙磺酸
EDTA	乙二胺四乙酸
BSA	牛血清白蛋白
ATP	三磷酸腺苷
SPA	闪烁亲近测定
GSK3	糖原合酶激酶-3

结果

本发明化合物的典型 K_i 值为大约 0.001 至大约 10,000nM。K_i 的其它值为大约 0.001 至大约 1000nM。K_i 的其它值为大约 0.001nM 至大约 700nM。

表 1. 来自测定的样本结果

实施例编号	K _i (nM)	实施例编号	K _i (nM)	实施例编号	K _i (nM)
1	468	23	41	42	11
2	40	24	24	43	23
3	661	25	28	44	55
4	63	26	31	45	32
5	70	27	28	46	39

10	45	28	19	47	100
11	60	29	34	48	16
12	29	30	17	49	19
13	34	31	12	50	33
14	16	32	33	51	21
15	43	33	16	52	39
16	9	34	85	53	20
17	50	35	20	54	7
18	47	36	10	55	18
19	25	37	56	56	55
20	26	38	29	57	19
21	90	39	160	58	30
22	67	40	16		