

[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 200780032019.2

[51] Int. Cl.

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

C07D 501/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 8 月 19 日

[11] 公开号 CN 101511824A

[22] 申请日 2007.6.26

[21] 申请号 200780032019.2

[30] 优先权

[32] 2006.6.27 [33] US [31] 60/816,755

[86] 国际申请 PCT/SE2007/000621 2007.6.26

[87] 国际公布 WO2008/002245 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

托拜厄斯·赖因 迪迪尔·罗蒂西

卡林·斯塔夫 多米尼卡·图雷克

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 陈 桢

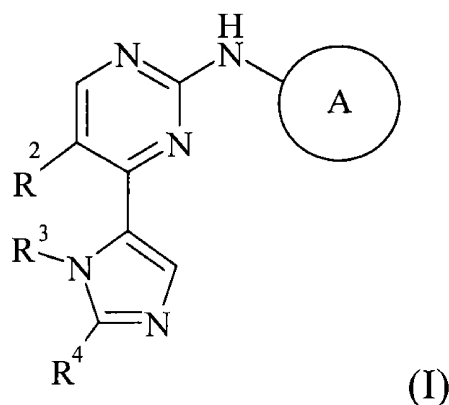
权利要求书 15 页 说明书 63 页

[54] 发明名称

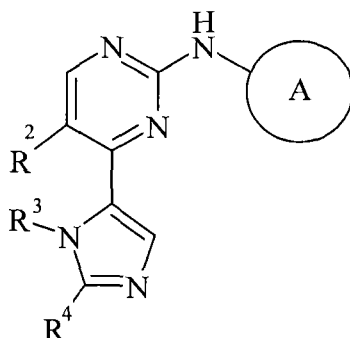
用于治疗糖原合酶激酶(GSK3)相关疾病的
咪唑-嘧啶衍生物

[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用途。本发明进一步涉及制备式(I)化合物的方法和该方法中所使用的中间体。



1. 游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐:



(I)

其中:

A 是杂环基或碳环基; 其中所述杂环基或碳环基任选在碳原子上被一个或多个 R^1 取代, 以及其中如果所述杂环基含有 -NH- 部分, 则所述 -NH- 部分中的氮原子任选被基团 - R^5 - R^7 取代, 条件是所述碳环基不是苯基;

R^1 选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基磺酰基、氨基甲酰基、 C_{1-3} 烷基、碳环基、杂环基和基团 - R^6 - R^7 , 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个卤素取代, 以及其中所述碳环基或杂环基任选与 A 一起形成共轭环系;

R^2 选自卤素、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基和氰基;

R^3 选自甲基、 C_6 烷基、 C_6 烯基、 C_6 炔基、6-元非芳族碳环基和 6-元非芳族杂环基, 其中所述 C_6 烷基、 C_6 烯基、 C_6 炔基、碳环基或杂环基任选被一个或多个下述基团取代: 卤素、氰基、三氟甲氧基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 烷基;

R^4 选自氢、 C_{1-3} 烷基、氰基和 C_{1-3} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基任选被一个或多个 OR^8 取代; 其中 R^8 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R^5 选自 - $C(O)N(R^9)$ -, - $S(O)_z$ -, - $SO_2N(R^{10})$ -, - SO_2O -, - $C(O)$ -, - $C(O)O$ - 和 - $(CH_2)_m$ -; 其中 R^9 和 R^{10} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^{19} 取代; 以及其中 m 是 0、1、2 或 3, 其中 z 是 1 或 2;

R^6 选自 - O -, - $N(R^{11})C(O)$ -, - $C(O)N(R^{12})$ -, - $S(O)_r$ -, - $SO_2N(R^{13})$ -, - $N(R^{14})SO_2$ -, - $(CH_2)_pN(R^{15})$ -, - OSO_2 -, - $C(O)$ -, - $C(O)O$ -, - $N(R^{16})C(O)O$ -, - $N(R^{17})C(O)N(R^{18})$ - 和 - $(CH_2)_n$ -; 其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和

R^{18} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^{19} 取代; 以及其中 n 是 0、1、2 或 3, 其中 p 是 0、1、2 或 3, 其中 r 是 0、1 或 2;

R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基- C_{1-4} 烷基-、杂环基- C_{1-4} 烷基-、碳环基和杂环基; 其中 R^7 任选在碳原子上被一个或多个 R^{20} 取代; 其中如果所述杂环基含有-NH-部分, 则所述-NH-部分中的氮原子任选被选自 R^{21} 的基团取代;

R^{19} 和 R^{20} 独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨甲酰基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基-、 C_{1-6} 烷酰基、 N -(C_{1-6} 烷基)氨基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 N -(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ -、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 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} 烷基磺酰基氨基、碳环基、杂环基、碳环基 C_{1-6} 烷基- R^{22} -、杂环基 C_{1-6} 烷基- R^{23} -、碳环基- R^{24} -和杂环基- R^{25} -; 其中 a 是 0、1 或 2; 以及其中 R^{19} 和 R^{20} 各自独立地任选在碳原子上被一个或多个 R^{26} 取代; 以及其中如果所述杂环基含有-NH-部分, 则所述-NH-部分中的氮原子任选被选自 R^{27} 的基团取代;

R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 独立地选自-O-、- $N(R^{28})$ -、- $C(O)$ -、- $N(R^{29})C(O)$ -、- $C(O)N(R^{30})$ -、- $S(O)_s$ -、- $SO_2N(R^{31})$ -和- $N(R^{32})SO_2$ -; 其中 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 和 R^{32} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 以及 s 是 0、1 或 2;

R^{21} 和 R^{27} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氨甲酰基、 N -(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、碳环基、杂环基、碳环基- C_{1-6} 烷基-、杂环基- C_{1-6} 烷基-、苄氧基羰基、苯甲酰基和苯磺酰基; 其中 R^{21} 和 R^{27} 各自独立地任选在碳原子上被一个或多个 R^{33} 取代; 以及

R^{26} 和 R^{33} 独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基- C_{1-3} 烷基-、甲氧基- C_{1-3} 烷基-、乙氧基- C_{1-3} 烷基-、异丙氧基- C_{1-3} 烷基-、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、环丙基、环丁基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、 N -甲基- N -乙基氨基、乙酰基氨基、 N -甲基氨甲酰基、 N -乙基氨甲酰基、 N,N -二甲基氨甲酰基、 N,N -二乙基氨甲酰基、 N -甲基- N -乙基氨甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、

乙磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、*N*-甲基氨磺酰基、*N*-乙基氨磺酰基、*N,N*-二甲基氨磺酰基、*N,N*-二乙基氨磺酰基、*N*-甲基-*N*-乙基氨磺酰基、碳环基和杂环基；其中所述碳环基或杂环基任选被卤素、甲基、三氟甲基、氰基或乙基取代。

2. 权利要求 1 的化合物，其中

A 是杂环基或碳环基；其中所述杂环基或碳环基任选在碳原子上被一个或多个 R^1 取代，以及其中如果所述杂环基含有-NH-部分，则所述-NH-部分中的氮原子任选被 $-R^5-R^7$ 取代，条件是所述碳环基不是苯基；

R^1 选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、氨磺酰基、氨甲酰基、 C_{1-3} 烷基、碳环基、杂环基和基团 $-R^6-R^7$ ，其中所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个卤素取代，以及其中所述碳环基或杂环基任选与 A 一起形成共轭环系；

R^2 选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基和氰基；

R^3 选自甲基、 C_6 烷基、 C_6 烯基、 C_6 炔基、6-元非芳族碳环基和 6-元非芳族杂环基，其中所述 C_6 烷基、 C_6 烯基、 C_6 炔基、碳环基或杂环基任选被一个或多个下述基团取代：卤素、氰基、三氟甲氧基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 烷基；

R^4 选自氢、 C_{1-3} 烷基、氰基和 C_{1-3} 卤代烷基，其中所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基任选被一个或多个 OR^8 取代；其中 R^8 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R^5 选自 $-C(O)N(R^9)-$ 、 $-S(O)_z-$ 、 $-SO_2N(R^{10})-$ 、 $-SO_2O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 和 $-(CH_2)_m-$ ；其中 R^9 和 R^{10} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^{19} 取代；以及其中 m 是 0、1、2 或 3，其中 z 是 1 或 2；

R^6 选自 $-O-$ 、 $-N(R^{11})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{12})-$ 、 $-S(O)_r-$ 、 $-SO_2N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{14})SO_2-$ 、 $-(CH_2)_pN(R^{15})-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R^{16})C(O)O-$ 、 $-N(R^{17})C(O)N(R^{18})-$ 和 $-(CH_2)_n-$ ；其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^{19} 取代；其中 n 是 0、1、2 或 3，其中 p 是 0、1、2 或 3，其中 r 是 0、1 或 2；

R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基- C_{1-4} 烷基-、杂环基- C_{1-4} 烷基-、碳环基和杂环基；其中 R^7 任选在碳原子上被一个或多个 R^{20} 取代；其中如果所述杂环基含有-NH-部分，则所述-NH-部分中的氮原子任选被选自 R^{21} 的基团取代；

R^{19} 和 R^{20} 独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基-、 C_{1-6} 烷酰基、 N -(C_{1-6} 烷基)氨基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 N -(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ -、碳环基、杂环基、碳环基 C_{1-6} 烷基- R^{22} -、杂环基 C_{1-6} 烷基- R^{23} -、碳环基- R^{24} -和杂环基- R^{25} -; 其中 a 是 0、1 或 2; 其中 R^{19} 和 R^{20} 各自独立地任选在碳原子上被一个或多个 R^{26} 取代; 以及其中如果所述杂环基含有-NH-部分, 则所述-NH-部分中的氮原子任选被选自 R^{27} 的基团取代;

R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 独立地选自-O-、- $N(R^{28})$ -、- $C(O)$ -、- $N(R^{29})C(O)$ -、- $C(O)N(R^{30})$ -、- $S(O)_s$ -、- $SO_2N(R^{31})$ -和- $N(R^{32})SO_2$ -; 其中 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 和 R^{32} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 以及 s 是 0、1 或 2;

R^{21} 和 R^{27} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氨基甲酰基、 N -(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、碳环基、杂环基、碳环基- C_{1-6} 烷基-、杂环基- C_{1-6} 烷基-、苄氧基羰基、苯甲酰基和苯磺酰基; 其中 R^{21} 和 R^{27} 各自独立地任选在碳原子上被一个或多个 R^{33} 取代; 以及

R^{26} 和 R^{33} 独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基- C_{1-3} 烷基-、甲氧基- C_{1-3} 烷基-、乙氧基- C_{1-3} 烷基-、异丙氧基- C_{1-3} 烷基-、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、甲基、乙基、环丙基、环丁基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、 N,N -二甲基氨基磺酰基、 N,N -二乙基氨基磺酰基、 N -甲基- N -乙基氨基磺酰基、碳环基和杂环基; 其中所述碳环基或杂环基任选被卤素、甲基、三氟甲基、氰基或乙基取代。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中

A 是杂环基或碳环基; 其中所述杂环基或碳环基任选在碳原子上被一个或多个 R^1 取代, 以及其中如果所述杂环基含有-NH-部分, 则所述-NH-部分中的氮原子任选被- R^5 - R^7 取代, 条件是所述碳环基不是苯基;

R^1 选自 C_{1-3} 烷基、碳环基、杂环基和基团- R^6 - R^7 , 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个卤素取代, 以及其中所述碳环基或杂环基任选与 A 一起形成共轭环系;

R^2 选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基和氰基;

R^3 选自甲基、 C_6 烷基、6-元非芳族碳环基和 6-元非芳族杂环基, 其中所述 C_6 烷基、碳环基或杂环基任选被一个或多个下述基团取代: 卤素、氰基、三氟甲氧基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 烷基;

R^4 选自氢、 C_{1-3} 烷基、氰基和 C_{1-3} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基任选被一个或多个 OR^8 取代; 其中 R^8 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R^5 选自 $-C(O)N(R^9)-$ 、 $-S(O)_z-$ 、 $-SO_2N(R^{10})-$ 、 $-SO_2O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 和 $-(CH_2)_m-$; 其中 R^9 和 R^{10} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^{19} 取代; 以及其中 m 是 0、1、2 或 3, 其中 z 是 1 或 2;

R^6 选自 $-O-$ 、 $-N(R^{11})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{12})-$ 、 $-S(O)_r-$ 、 $-SO_2N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{14})SO_2-$ 、 $-(CH_2)_pN(R^{15})-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R^{16})C(O)O-$ 、 $-N(R^{17})C(O)N(R^{18})-$ 和 $-(CH_2)_n-$; 其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^{19} 取代; 以及其中 n 是 0、1、2 或 3, 其中 p 是 0、1、2 或 3, 其中 r 是 0、1 或 2;

R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基- C_{1-4} 烷基-、杂环基- C_{1-4} 烷基-、碳环基和杂环基; 其中 R^7 任选在碳原子上被一个或多个 R^{20} 取代; 其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则所述 $-NH-$ 部分中的氮原子任选被选自 R^{21} 的基团取代;

R^{19} 和 R^{20} 独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基-、 C_{1-6} 烷酰基、 N -(C_{1-6} 烷基)氨基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 N -(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、碳环基、杂环基、碳环基 C_{1-6} 烷基- R^{22} -、杂环基 C_{1-6} 烷基- R^{23} -、碳环基- R^{24} -和杂环基- R^{25} -; 以及其中 R^{19} 和 R^{20} 各自独立地任选在碳原子上被一个或多个 R^{26} 取代; 以及其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则所述 $-NH-$ 部分中的氮原子任选被选自 R^{27} 的基团取代;

R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 独立地选自 $-O-$ 、 $-N(R^{28})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{29})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{30})-$ 、 $-S(O)_s-$ 、 $-SO_2N(R^{31})-$ 和 $-N(R^{32})SO_2-$; 其中 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 和 R^{32} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 以及 s 是 0、1 或 2;

R^{21} 和 R^{27} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氨基甲酰

基、*N*-(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基、*N,N*-(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基、碳环基、杂环基、碳环基-C₁₋₆烷基-、杂环基-C₁₋₆烷基-、苯甲酰基和苯磺酰基；其中 R²¹ 和 R²⁷ 各自独立地任选在碳原子上被一个或多个 R³³ 取代；以及

R²⁶ 和 R³³ 独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基-C₁₋₃烷基-、甲氧基-C₁₋₃烷基-、乙氧基-C₁₋₃烷基-、异丙氧基-C₁₋₃烷基-、羧基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、甲基、乙基、环丙基、环丁基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、*N,N*-二乙基氨基磺酰基、碳环基和杂环基；其中所述碳环基或杂环基任选被卤素、甲基、三氟甲基、氰基或乙基取代。

4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R² 是卤素或氰基。

5. 权利要求 1-4 中任一项的化合物，其中 R² 是卤素。

6. 权利要求 5 的化合物，其中 R² 是氟。

7. 权利要求 1-6 中任一项的化合物，其中 R³ 选自 6-元非芳族碳环基或 6-元非芳族杂环基，其中所述碳环基或杂环基任选被一个或多个下述基团取代：卤素、氰基、三氟甲氧基、C₁₋₃ 卤代烷基或 C₁₋₃ 烷基。

8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物，其中 R³ 是非芳族 6-元杂环基。

9. 权利要求 1-8 中任一项的化合物，其中 R³ 是四氢吡喃-3-基或四氢吡喃-4-基。

10. 权利要求 1-9 中任一项的化合物，其中 R³ 是四氢吡喃-4-基。

11. 权利要求 1-10 中任一项的化合物，其中 R⁴ 是 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基，其中所述 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 卤代烷基任选被一个或多个 OR⁸ 取代；其中 R⁸ 独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基。

12. 权利要求 1-11 中任一项的化合物，其中 R⁴ 是 C₁₋₃ 烷基。

13. 权利要求 1-12 中任一项的化合物，其中 R⁴ 是甲基。

14. 权利要求 1-13 中任一项的化合物，其中 A 是杂环基；其中所述杂环基任选在碳原子上被一个或多个 R¹ 取代，以及其中如果所述杂环基含有 -NH- 部分，则所述 -NH- 部分中的氮原子任选被 -R⁵-R⁷ 取代。

15. 权利要求 14 的化合物，其中 A 是哌啶-4-基、四氢吡喃-4-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-5-基、异喹啉-4-基或吡啶-2-基。

16. 权利要求 1-13 中任一项的化合物，其中 A 是非芳族碳环基；其中

所述碳环基任选在碳原子上被一个或多个 R^1 取代。

17. 权利要求 16 的化合物，其中所述非芳族碳环基是环己基。

18. 权利要求 1-17 中任一项的化合物，其中 R^1 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。

19. 权利要求 18 的化合物，其中 R^1 是甲基。

20. 权利要求 18 的化合物，其中 R^1 是被一个或多个卤素取代的 C_{1-3} 烷基。

21. 权利要求 20 的化合物，其中 R^1 是三氟甲基。

22. 权利要求 1-17 中任一项的化合物，其中 R^1 选自基团 $-R^6-R^7$ 。

23. 权利要求 22 的化合物，其中 R^6 选自 $-O-$ 、 $-(CH_2)_pN(R^{15})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R^{16})C(O)O-$ 和 $(-CH_2-)_n$ 。

24. 权利要求 23 的化合物，其中 R^6 选自 $-O-$ 、 $-(CH_2)_pN(R^{15})-$ 、 $-C(O)-$ 和 $(-CH_2-)_n$ 。

25. 权利要求 23 或 24 的化合物，其中 R^6 是 $(-CH_2-)_n$ ，以及 n 是 0 或 1。

26. 权利要求 23 或 24 的化合物，其中 R^6 是 $-(CH_2)_pN(R^{15})-$ ，以及 p 是 1。

27. 权利要求 1-17 中任一项的化合物，其中 R^5 选自 $-C(O)N(R^9)-$ 、 $-S(O)_z-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 和 $(-CH_2)_m-$ ；以及其中 m 是 0 或 1，其中 z 是 2。

28. 权利要求 27 的化合物，其中 R^5 选自 $-S(O)_z-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 和 $(-CH_2)_m-$ ；以及其中 m 是 0 或 1，其中 z 是 2。

29. 权利要求 23-28 中任一项的化合物，其中 R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、碳环基- C_{1-4} 烷基-、杂环基- C_{1-4} 烷基-、碳环基和杂环基；其中 R^7 任选在碳原子上被一个或多个 R^{20} 取代；以及其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分，则所述 $-NH-$ 部分中的氮原子任选被选自 R^{21} 的基团取代。

30. 权利要求 29 的化合物，其中 R^7 是 C_{1-6} 烷基、杂环基或碳环基；其中 R^7 任选在碳原子上被一个或多个 R^{20} 取代；以及其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分，则所述 $-NH-$ 部分中的氮原子任选被选自 R^{21} 的基团取代。

31. 权利要求 30 的化合物，其中 R^7 是 C_{1-6} 烷基。

32. 权利要求 31 的化合物，其中 R^7 是甲基。

33. 权利要求 14 或权利要求 15 的化合物，其中 A 未被取代。

34. 权利要求 1 的化合物，其中

A 是杂环基或碳环基；其中所述杂环基或碳环基任选在碳原子上被一

个或多个 R^1 取代, 以及其中如果所述杂环基含有-NH-部分, 则所述-NH-部分中的氮原子任选被基团- R^5 - R^7 取代, 条件是所述碳环基不是苯基;

R^1 选自 C_{1-3} 烷基、碳环基和基团- R^6 - R^7 , 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个卤素取代;

R^2 是卤素;

R^3 是 6-元非芳族杂环基;

R^4 是 C_{1-3} 烷基;

R^5 选自 $-S(O)_z-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 和 $-(CH_2)_m-$; 以及其中 m 是 0 或 1, 其中 z 是 2;

R^6 选自 $-O-$ 、 $-(CH_2)_pN(R^{15})-$ 、 $-C(O)-$ 和 $-(CH_2-)_n$; 其中 R^{15} 选自氢或 C_{1-6} 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^{19} 取代; 以及其中 n 是 0 或 1, 其中 p 是 1;

R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、碳环基- C_{1-4} 烷基-、杂环基- C_{1-4} 烷基-、碳环基和杂环基; 其中 R^7 任选在碳原子上被一个或多个 R^{20} 取代; 以及其中如果所述杂环基含有-NH-部分, 则所述-NH-部分中的氮原子任选被选自 R^{21} 的基团取代;

R^{19} 和 R^{20} 独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 N -(C_{1-6} 烷基)氨基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基、碳环基和杂环基; 以及其中 R^{19} 和 R^{20} 各自独立地任选在碳原子上被一个或多个 R^{26} 取代;

R^{21} 是 C_{1-6} 烷酰基或杂环基; 以及

R^{26} 选自卤素、氰基、甲氧基- C_{1-3} 烷基-、羟基、甲基、杂环基和甲氧基; 其中所述碳环基或杂环基任选被卤素取代。

35. 权利要求 34 的化合物, 其中 R^2 是氟。

36. 权利要求 34 或 35 的化合物, 其中 R^3 是四氢吡喃-4-基。

37. 权利要求 34-36 中任一项的化合物, 其中 R^4 是甲基。

38. 权利要求 1 的化合物, 其中

A 是杂环基, 其中所述杂环基任选在碳原子上被一个或多个 R^1 取代;

R^1 是 C_{1-3} 烷基或基团- R^6 - R^7 , 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个卤素取代;

R^2 是卤素;

R^3 是 6-元非芳族杂环基;

R^4 是 C_{1-3} 烷基;

R^6 是 -O- 或 -C(O)-; 以及

R^7 是 C_{1-6} 烷基。

39. 游离碱形式的化合物或其可药用盐, 所述化合物选自:

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

1-[5-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)吡啶-3-基]乙酮;

5-氟-*N*-(6-甲氧基吡啶-2-基)-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

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

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

5-氟-*N*-(4-甲氧基吡啶-2-基)-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]-*N*-[6-(吗啉-4-基甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2-胺;

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]-*N*-[6-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2-胺;

5-氟-*N*-{6-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基]吡啶-3-基}-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

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

5-氟-*N*-(6-{[(2*S*)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]甲基}吡啶-3-基)-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

N-{6-[(4-乙酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基]吡啶-3-基}-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

N-{6-[(2,6-二甲基吗啉-4-基)甲基]吡啶-3-基}-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

N-{6-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡啶-3-基}-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-

吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]-*N*-[6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2-胺;

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

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]-*N*-[6-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2-胺;

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

(1-{[5-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)吡啶-2-基]甲基}哌啶-3-基)甲醇;

1-[3-({[5-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)吡啶-2-基]甲基}氨基)丙基]吡咯烷-2-酮;

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]-*N*-{6-[(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)甲基]吡啶-3-基}嘧啶-2-胺;

3-([5-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)吡啶-2-基]甲基)(四氢呋喃-2-基甲基)氨基]丙腈;

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

N-(6-{[乙基(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-3-基)-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

({[5-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)吡啶-2-基]甲基}氨基)乙腈;

N-{5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3*H*-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-*N*-(异喹啉-4-基)胺;

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

4-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯;

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

N-(1-乙酰基哌啶-4-基)-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

N-环己基-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

N-(1-苄基哌啶-4-基)-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

N-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]-*N*-[1-(苯基乙酰基)哌啶-4-基]嘧啶-2-胺;

4-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)哌啶-1-羧酸苄酯;

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

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]-*N*-[1-(苯磺酰基)哌啶-4-基]嘧啶-2-胺;

N-[1-(苄基磺酰基)哌啶-4-基]-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺; 和

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]-*N*-[1-(三氟乙酰基)哌啶-4-基]嘧啶-2-胺。

40. 一种药物制剂, 其含有治疗有效量的权利要求 1-39 中任一项的化合物作为活性成分以及可药用赋型剂、载体或稀释剂。

41. 如权利要求 1-39 中任一项所述的化合物, 其用于治疗。

42. 如权利要求 1-39 中任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。

43. 如权利要求 1-39 中任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。

44. 权利要求 43 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)。

45. 权利要求 44 的用途, 其中所述疾病是精神分裂症中的认知缺陷。

46. 权利要求 44 的用途, 其中所述痴呆与神经原纤维缠结病理学有关。

47. 权利要求 44 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。

48. 权利要求 44 的用途, 其中所述痴呆是阿尔茨海默氏病(AD)、唐氏综合征、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。

49. 权利要求 48 的用途, 其中所述痴呆是阿尔茨海默氏病。

50. 权利要求 48 的用途, 其中所述用途为延迟阿尔茨海默氏病的疾病进程。

51. 如权利要求 1-39 中任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。

52. 权利要求 51 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。

53. 如权利要求 1-39 中任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、炎症疾病或癌症的药物中的用途。

54. 如权利要求 1-39 中任一项所述的化合物在制备用于预防和/或治疗哺乳动物中骨相关障碍或病症的药物中的用途。

55. 如权利要求 1-39 中任一项所述的化合物在制备用于预防和/或治疗哺乳动物中骨质疏松症的药物中的用途。

56. 如权利要求 1-39 中任一项所述的化合物在制备用于增加哺乳动物中骨形成的药物中的用途。

57. 如权利要求 1-39 中任一项所述的化合物在制备用于增加哺乳动物中松质骨形成和/或新骨形成的药物中的用途。

58. 如权利要求 1-39 中任一项所述的化合物在制备用于增加哺乳动物中骨矿物质密度的药物中的用途。

59. 如权利要求 1-39 中任一项所述的化合物在制备用于降低哺乳动物中骨折发生率的药物中的用途。

60. 如权利要求 1-39 中任一项所述的化合物在制备用于促进哺乳动物中骨折愈合的药物中的用途。

61. 权利要求 43-60 中任一项的用途, 其中所述哺乳动物是人。

62. 预防和/或治疗与糖原合酶激酶-3 有关的病症的方法, 所述方法包括向有所述预防和/或治疗需要的哺乳动物包括人给予治疗有效量的如权利要求 1-39 中任一项所述的化合物。

63. 预防和/或治疗认知障碍的方法, 所述方法包括向有所述预防和/或治疗需要的哺乳动物包括人给予治疗有效量的如权利要求 1-39 中任一项所述的化合物。

64. 权利要求 63 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)。

65. 权利要求 64 的方法, 其中所述疾病是精神分裂症中的认知缺陷。

66. 权利要求 64 的方法, 其中所述痴呆与神经原纤维缠结病理学有关。

67. 权利要求 64 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。

68. 权利要求 64 的方法, 其中所述痴呆是阿尔茨海默氏病(AD)、唐氏综合征、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。

69. 权利要求 68 的方法, 其中所述痴呆是阿尔茨海默氏病。

70. 权利要求 68 的方法, 其中所述治疗为延迟阿尔茨海默氏病的疾病进程。

71. 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, 所述方法包括向有所述预防和/或治疗需要的哺乳动物包括人给予治疗有效量的如权利要求 1-39 中任一项所述的化合物。

72. 权利要求 71 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。

73. 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, 所述方法包括向有所述预防和/或治疗需要的哺乳动物包括人给予治疗有效量的如权利要求 1-39 中任一项所述的盐化合物。

74. 预防和/或治疗骨相关障碍或病症的方法, 所述方法包括向有所述预防和/或治疗需要的哺乳动物给予治疗有效量的如权利要求 1-39 中任一项所述的盐化合物。

75. 预防和/或治疗骨质疏松症的方法, 所述方法包括向有所述预防和/或治疗需要的哺乳动物给予治疗有效量的如权利要求 1-39 中任一项所述的化合物。

76. 增加骨形成的方法, 所述方法包括向有所述预防和/或治疗需要的哺乳动物给予治疗有效量的如权利要求 1-39 中任一项所述的化合物。

77. 增加松质骨形成和/或新骨形成的方法, 所述方法包括向有所述预防和/或治疗需要的哺乳动物给予治疗有效量的如权利要求 1-39 中任一项所述的化合物。

78. 提高骨矿物质密度的方法, 所述方法包括向有所述预防和/或治疗需要的哺乳动物给予治疗有效量的如权利要求 1-39 中任一项所述的化合物。

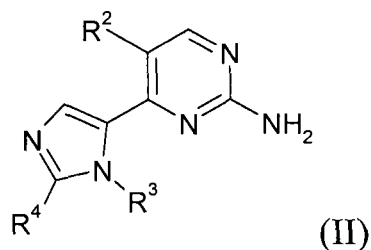
79. 降低骨折发生率的方法, 所述方法包括向需要所述预防和/或治疗的哺乳动物施用治疗有效量的如权利要求 1-39 中任一项所述的化合物。

80. 促进骨折愈合的方法, 所述方法包括向有所述预防和/或治疗需要的哺乳动物给予治疗有效量的如权利要求 1-39 中任一项所述的化合物。

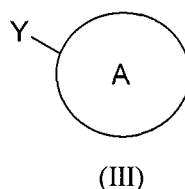
81. 权利要求 61-79 中任一项的方法, 其中所述哺乳动物是人。

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

a) 使式(II)的嘧啶与式(III)化合物反应,
式(II)的嘧啶:



式(III)化合物:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 A 除非另外特别指出如权利要求 1 中定义;

其中 A 含有芳族单环或二环杂环;

其中 Y 是可置换的基团;

以及随后任选地:

b) 将式(I)化合物转化为其它式(I)化合物;

c) 脱除任意的保护基团; 以及

d) 形成可药用盐或体内可水解酯。

83. 选自下述的化合物:

5-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)吡啶-2-甲醛; 和

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

84. 权利要求 83 的化合物用作制备权利要求 1 的化合物的中间体的用途。

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(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度同源性。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。

阿尔茨海默氏病(AD)痴呆和 *taupathies*

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

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,但认为它们是相关的。糖原合酶激酶 3 β (GSK3 β)或 Tau(τ)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 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性营养不良。神经原纤维缠结一贯地在以下疾病中被发现:例如 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)、皮质基质变性(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

上性麻痹(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 的蓄积是 AD 的早期事件。GSK Tg 小鼠在大脑中显示出高水平的淀粉样蛋白- β 。另外, 喂食锂的 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

生长因子介导的 PI3K/Akt 途径的活化已经显示出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(例如脑缺血)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, 这些变性疾病例如为认知障碍、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, 68(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，在对 BD 以及患有情感障碍的 AD 患者的治疗中，抑制 GSK3 β 可能是治疗上相关的。

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。GSK3 牵涉在多细胞过程的信号转导级联中，特别是在神经发育期间。Kozlovsky et al., Am. J. Psychiatry, 2000, 157, 5: 831-833 发现精神分裂症患者的 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，在对 I 型和 II 型糖

尿病和糖尿病性神经病中，抑制 GSK3 可能是治疗上相关的。

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成为可能(Martin 等人, Nat. Immunol. 2005, 6(8): 777-784; Joje 等人, Neurochem. Res. 2006, DOI 10.1007/s11064-006-9128-5)。炎症是多种病症(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 可在促成多种实体瘤类型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 NF κ B。缺乏 GSK3b 的 MEF 表明其在由 NF κ B 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

GSK3 抑制剂已经表明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)。

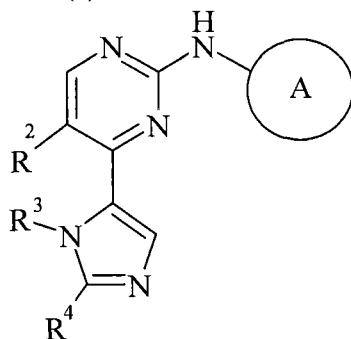
经由 RANK、RANK 配体和骨保护素调节系统,这两种细胞类型通过相互作用来维持正常的骨周转(Bell NH, Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders, 2001, 1: 93-102)。

骨质疏松症是一种其中骨质量低下和骨微结构退化引起骨质疏松和骨折风险增加的骨骼障碍。治疗骨质疏松症有两种主要策略,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症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症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:



(I)

其中:

A 是杂环基或碳环基; 其中所述杂环基或碳环基任选在碳原子上被一个或多个 R¹ 取代, 以及其中如果所述杂环基含有-NH-部分, 则所述-NH-部

分中的氮原子可以任选被基团- R^5 - R^7 取代,条件是所述碳环基不是苯基;

R^1 选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、氨磺酰基、氨甲酰基、 C_{1-3} 烷基、碳环基、杂环基和基团- R^6 - R^7 ,其中所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个卤素取代,以及其中所述碳环基或杂环基任选与A一起形成共轭环系;

R^2 选自卤素、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基和氰基;

R^3 选自甲基、 C_6 烷基、 C_6 烯基、 C_6 炔基、6-元非芳族碳环基和6-元非芳族杂环基,其中所述 C_6 烷基、 C_6 烯基、 C_6 炔基、碳环基或杂环基任选被一个或多个下述基团取代:卤素、氰基、三氟甲氧基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 烷基;

R^4 选自氢、 C_{1-3} 烷基、氰基和 C_{1-3} 卤代烷基,其中所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基任选被一个或多个 OR^8 取代;其中 R^8 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R^5 选自- $C(O)N(R^9)$ -、- $S(O)_z$ -、- $SO_2N(R^{10})$ -、- SO_2O -、- $C(O)$ -、- $C(O)O$ -和- $(CH_2)_m$ -;其中 R^9 和 R^{10} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^{19} 取代;以及其中m是0、1、2或3,其中z是1或2;

R^6 选自- O -、- $N(R^{11})C(O)$ -、- $C(O)N(R^{12})$ -、- $S(O)_r$ -、- $SO_2N(R^{13})$ -、- $N(R^{14})SO_2$ -、- $(CH_2)_pN(R^{15})$ -、- OSO_2 -、- $C(O)$ -、- $C(O)O$ -、- $N(R^{16})C(O)O$ -、- $N(R^{17})C(O)N(R^{18})$ -和- $(CH_2)_n$ -;其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基,以及其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^{19} 取代;以及其中n是0、1、2或3,其中p是0、1、2或3,其中r是0、1或2;

R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基- C_{1-4} 烷基-、杂环基- C_{1-4} 烷基-、碳环基和杂环基;其中 R^7 可以任选在碳原子上被一个或多个 R^{20} 取代;以及其中如果所述杂环基含有-NH-部分,则所述-NH-部分中的氮原子可以任选被选自 R^{21} 的基团取代;

R^{19} 和 R^{20} 独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨甲酰基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基-、 C_{1-6} 烷酰基、 N -(C_{1-6} 烷基)氨基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 N -(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨甲酰基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ -、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 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} 烷基磺酰基氨基、碳环基、杂环基、碳环基- C_{1-6} 烷基- R^{22} -、杂环基- C_{1-6} 烷基-

-R²³-、碳环基-R²⁴-和杂环基-R²⁵-; 其中 a 是 0、1 或 2; 以及其中 R¹⁹和 R²⁰各自独立地任选在碳原子上被一个或多个 R²⁶取代; 以及其中如果所述杂环基含有-NH-部分, 则所述-NH-部分中的氮原子任选被选自 R²⁷的基团取代;

R²²、R²³、R²⁴和 R²⁵独立地选自-O-、-N(R²⁸)-、-C(O)-、-N(R²⁹)C(O)-、-C(O)N(R³⁰)-、-S(O)_s-、-SO₂N(R³¹)-和-N(R³²)SO₂-; 其中 R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹和 R³²独立地选自氢或 C₁₋₆烷基, 以及 s 是 0、1 或 2;

R²¹和 R²⁷独立地选自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基、N,N-二(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基、碳环基、杂环基、碳环基-C₁₋₆烷基-、杂环基-C₁₋₆烷基-、苄氧基羰基、苯甲酰基和苯磺酰基; 其中 R²¹和 R²⁷各自独立地任选在碳原子上被一个或多个 R³³取代; 以及

R²⁶和 R³³独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基-C₁₋₃烷基-、甲氧基-C₁₋₃烷基-、乙氧基-C₁₋₃烷基-、异丙氧基-C₁₋₃烷基-、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、甲基、乙基、环丙基、环丁基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N-甲基-N-乙基氨基、乙酰基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N-甲基氨基磺酰基、N-乙基氨基磺酰基、N,N-二甲基氨基磺酰基、N,N-二乙基氨基磺酰基、N-甲基-N-乙基氨基磺酰基、碳环基和杂环基; 其中所述碳环基或杂环基任选被卤素、甲基、三氟甲基、氰基或乙基取代。

本发明一方面涉及式(I)化合物, 其中

A 是杂环基或碳环基; 其中所述杂环基或碳环基任选在碳原子上被一个或多个 R¹取代, 以及其中如果所述杂环基含有-NH-部分, 则所述-NH-部分中的氮原子可以任选被-R⁵-R⁷取代, 条件是所述碳环基不是苯基;

R¹选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基磺酰基、氨基甲酰基、C₁₋₃烷基、碳环基、杂环基和基团-R⁶-R⁷, 其中所述 C₁₋₃烷基任选被一个或多个卤素取代, 以及其中所述碳环基或杂环基任选与 A 一起形成共轭环系;

R²选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基和氰基;

R³选自甲基、C₆烷基、C₆烯基、C₆炔基、6-元非芳族碳环基和 6-元非

芳族杂环基, 其中所述 C_6 烷基、 C_6 烯基、 C_6 炔基、碳环基或杂环基任选被一个或多个下述基团取代: 卤素、氰基、三氟甲氧基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 烷基;

R^4 选自氢、 C_{1-3} 烷基、氰基和 C_{1-3} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基任选被一个或多个 OR^8 取代; 其中 R^8 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R^5 选自 $-C(O)N(R^9)-$ 、 $-S(O)_z-$ 、 $-SO_2N(R^{10})-$ 、 $-SO_2O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 和 $-(CH_2)_m-$; 其中 R^9 和 R^{10} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^{19} 取代; 以及其中 m 是 0、1、2 或 3, 其中 z 是 1 或 2;

R^6 选自 $-O-$ 、 $-N(R^{11})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{12})-$ 、 $-S(O)_r-$ 、 $-SO_2N(R^{13})-$ 、 $-N(R^{14})SO_2-$ 、 $-(CH_2)_pN(R^{15})-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R^{16})C(O)O-$ 、 $-N(R^{17})C(O)N(R^{18})-$ 和 $-(CH_2)_n-$; 其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^{19} 取代; 其中 n 是 0、1、2 或 3, 其中 p 是 0、1、2 或 3, 其中 r 是 0、1 或 2;

R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基- C_{1-4} 烷基-、杂环基- C_{1-4} 烷基-、碳环基和杂环基; 其中 R^7 可以任选在碳原子上被一个或多个 R^{20} 取代; 以及其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则所述 $-NH-$ 部分中的氮原子可以任选被选自 R^{21} 的基团取代;

R^{19} 和 R^{20} 独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基-、 C_{1-6} 烷酰基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)氨基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)氨基甲酰基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a-$ 、碳环基、杂环基、碳环基 C_{1-6} 烷基- R^{22} -、杂环基 C_{1-6} 烷基- R^{23} -、碳环基- R^{24} -和杂环基- R^{25} -; 其中 a 是 0、1 或 2; 其中 R^{19} 和 R^{20} 各自独立地任选在碳原子上被一个或多个 R^{26} 取代; 以及其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则所述 $-NH-$ 部分中的氮原子可以任选被选自 R^{27} 的基团取代;

R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 独立地选自 $-O-$ 、 $-N(R^{28})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^{29})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{30})-$ 、 $-S(O)_s-$ 、 $-SO_2N(R^{31})-$ 和 $-N(R^{32})SO_2-$; 其中 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 和 R^{32} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 以及 s 是 0、1 或 2;

R^{21} 和 R^{27} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氨基甲酰基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)氨基甲酰基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、

碳环基、杂环基、碳环基- C_{1-6} 烷基-、杂环基- C_{1-6} 烷基-、苄氧基羰基、苯甲酰基和苯磺酰基；其中 R^{21} 和 R^{27} 各自独立地任选在碳原子上被一个或多个 R^{33} 取代；以及

R^{26} 和 R^{33} 独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基- C_{1-3} 烷基-、甲氧基- C_{1-3} 烷基-、乙氧基- C_{1-3} 烷基-、异丙氧基- C_{1-3} 烷基-、羧基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、甲基、乙基、环丙基、环丁基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、 N,N -二甲基氨基磺酰基、 N,N -二乙基氨基磺酰基、 N -甲基- N -乙基氨基磺酰基、碳环基和杂环基；其中所述碳环基或杂环基任选被卤素、甲基、三氟甲基、氰基或乙基取代。

本发明另一方面涉及式(I)化合物，其中

A 是杂环基或碳环基；其中所述杂环基或碳环基任选在碳原子上被一个或多个 R^1 取代，以及其中如果所述杂环基含有-NH-部分，则所述-NH-部分中的氮原子可以任选被- R^5 - R^7 取代，条件是所述碳环基不是苯基；

R^1 选自 C_{1-3} 烷基、碳环基、杂环基和基团- R^6 - R^7 ，其中所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个卤素取代，以及其中所述碳环基或杂环基任选与 A 一起形成共轭环系；

R^2 选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基和氰基；

R^3 选自甲基、 C_6 烷基、6-元非芳族碳环基和 6-元非芳族杂环基，其中所述 C_6 烷基、碳环基或杂环基任选被一个或多个下述基团取代：卤素、氰基、三氟甲氧基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 烷基；

R^4 选自氢、 C_{1-3} 烷基、氰基和 C_{1-3} 卤代烷基，其中所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基任选被一个或多个 OR^8 取代；其中 R^8 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R^5 选自- $C(O)N(R^9)$ -、- $S(O)_z$ -、- $SO_2N(R^{10})$ -、- SO_2O -、- $C(O)$ -、- $C(O)O$ -和- $(CH_2)_m$ -；其中 R^9 和 R^{10} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^{19} 取代；以及其中 m 是 0、1、2 或 3，其中 z 是 1 或 2；

R^6 选自 - O -、- $N(R^{11})C(O)$ -、- $C(O)N(R^{12})$ -、- $S(O)_r$ -、- $SO_2N(R^{13})$ -、- $N(R^{14})SO_2$ -、- $(CH_2)_pN(R^{15})$ -、- OSO_2 -、- $C(O)$ -、- $C(O)O$ -、- $N(R^{16})C(O)O$ -、- $N(R^{17})C(O)N(R^{18})$ -和- $(CH_2)_n$ -；其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和

R^{18} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^{19} 取代; 以及其中 n 是 0、1、2 或 3, 其中 p 是 0、1、2 或 3, 其中 r 是 0、1 或 2;

R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、碳环基- C_{1-4} 烷基-、杂环基- C_{1-4} 烷基-、碳环基和杂环基; 其中 R^7 可以任选在碳原子上被一个或多个 R^{20} 取代; 以及其中如果所述杂环基含有-NH-部分, 则所述-NH-部分中的氮原子可以任选被选自 R^{21} 的基团取代;

R^{19} 和 R^{20} 独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基-、 C_{1-6} 烷酰基、 N -(C_{1-6} 烷基)氨基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 N -(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、碳环基、杂环基、碳环基 C_{1-6} 烷基- R^{22} -、杂环基 C_{1-6} 烷基- R^{23} -、碳环基- R^{24} -和杂环基- R^{25} -; 以及其中 R^{19} 和 R^{20} 各自独立地任选在碳原子上被一个或多个 R^{26} 取代; 以及其中如果所述杂环基含有-NH-部分, 则所述-NH-部分中的氮原子可以任选被选自 R^{27} 的基团取代;

R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 独立地选自-O-、- $N(R^{28})$ -、-C(O)-、- $N(R^{29})C(O)$ -、-C(O) $N(R^{30})$ -、-S(O) $_s$ -、-SO $_2N(R^{31})$ -和- $N(R^{32})SO_2$ -; 其中 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 和 R^{32} 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基, 以及 s 是 0、1 或 2;

R^{21} 和 R^{27} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氨基甲酰基、 N -(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、碳环基、杂环基、碳环基- C_{1-6} 烷基-、杂环基- C_{1-6} 烷基-、苯甲酰基和苯磺酰基; 其中 R^{21} 和 R^{27} 各自独立地任选在碳原子上被一个或多个 R^{33} 取代; 以及

R^{26} 和 R^{33} 独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基- C_{1-3} 烷基-、甲氧基- C_{1-3} 烷基-、乙氧基- C_{1-3} 烷基-、异丙氧基- C_{1-3} 烷基-、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、甲基、乙基、环丙基、环丁基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、 N,N -二乙基氨基磺酰基、碳环基和杂环基; 其中所述碳环基或杂环基任选被卤素、甲基、三氟甲基、氰基或乙基取代。

本发明又一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^2 是卤素或氰基。

本发明进一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^2 是卤素。根据本发明一实施方案, R^2 是氟。

本发明一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^3 选自 6-元非芳族碳环基或 6-元非芳族杂环基, 其中所述碳环基或杂环基任选被一个或多个下述基团取代: 卤素、氰基、三氟甲氧基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{1-3} 烷基。

本发明另一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^3 是非芳族 6-元杂环基。

本发明又一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^3 是四氢吡喃-3-基或四氢吡喃-4-基。

本发明一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^3 是四氢吡喃-4-基。

本发明又一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^4 是 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基任选被一个或多个 OR^8 取代; 其中 R^8 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

本发明进一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^4 是 C_{1-3} 烷基。

本发明一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^4 是甲基。

本发明另一方面涉及式(I)化合物, 其中 A 是杂环基; 其中所述杂环基任选在碳原子上被一个或多个 R^1 取代, 其中如果所述杂环基含有-NH-部分, 则所述-NH-部分中的氮原子可以任选被- R^5 - R^7 取代。根据本发明一实施方案, A 是哌啶-4-基、四氢吡喃-4-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-5-基、异喹啉-4-基或吡啶-2-基。

本发明又一方面涉及式(I)化合物, 其中 A 是非芳族碳环基; 其中所述碳环基任选在碳原子上被一个或多个 R^1 取代。根据本发明一实施方案, 所述非芳族碳环基是环己基。

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

本发明另一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^1 选自基团- R^6 - R^7 。根据本发明一实施方案, R^6 选自-O-、 $-(CH_2)_pN(R^{15})$ -、-C(O)-、-C(O)O-、 $-N(R^{16})C(O)O$ -和 $-(CH_2)_n$ 。根据本发明另一实施方案, R^6 选自-O-、 $-(CH_2)_pN(R^{15})$ -、-C(O)-和 $-(CH_2)_n$ 。根据本发明另一实施方案, R^6 是 $-(CH_2)_n$ 以及 n 是 0 或 1。根据本发明另一实施方案, R^6 是 $-(CH_2)_pN(R^{15})$ -以及 p 是 1。

本发明进一方面涉及式(I)化合物, 其中 R^5 选自-C(O) $N(R^9)$ -、-S(O) $_z$ -、-C(O)-、-C(O)O-和 $-(CH_2)_m$ -; 以及其中 m 是 0 或 1, 其中 z 是 2。根据本发

明一实施方案, R^5 选自 $-S(O)_z-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 和 $-(CH_2)_m-$; 以及其中 m 是 0 或 1, 其中 z 是 2。

根据本发明一实施方案, R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、碳环基- C_{1-4} 烷基-、杂环基- C_{1-4} 烷基-、碳环基和杂环基; 其中 R^7 可以任选在碳原子上被一个或多个 R^{20} 取代; 以及其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则所述 $-NH-$ 部分中的氮原子可以任选被选自 R^{21} 的基团取代。根据本发明另一实施方案, R^7 是 C_{1-6} 烷基、杂环基或碳环基; 其中 R^7 可以任选在碳原子上被一个或多个 R^{20} 取代; 以及其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则所述 $-NH-$ 部分中的氮原子可以任选被选自 R^{21} 的基团取代。根据本发明又一实施方案, R^7 是 C_{1-6} 烷基。根据本发明进一步实施方案, R^7 是甲基。

根据本发明一实施方案, A 未被取代。

本发明另一方面涉及式(I)化合物, 其中

A 是杂环基或碳环基; 其中所述杂环基或碳环基任选在碳原子上被一个或多个 R^1 取代, 以及其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则所述 $-NH-$ 部分中的氮原子可以任选被基团 $-R^5-R^7$ 取代, 条件是所述碳环基不是苯基;

R^1 选自 C_{1-3} 烷基、碳环基和基团 $-R^6-R^7$, 其中所述 C_{1-3} 烷基任选被一个或多个卤素取代; R^2 是卤素; R^3 是 6-元非芳族杂环基; R^4 是 C_{1-3} 烷基; R^5 选自 $-S(O)_z-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 和 $-(CH_2)_m-$; 以及其中 m 是 0 或 1, 其中 z 是 2; R^6 选自 $-O-$ 、 $-(CH_2)_pN(R^{15})-$ 、 $-C(O)-$ 和 $-(CH_2-)_n$; 其中 R^{15} 选自氢或 C_{1-6} 烷基, 以及其中所述 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^{19} 取代; 以及其中 n 是 0 或 1, 其中 p 是 1; R^7 选自氢、 C_{1-6} 烷基、碳环基- C_{1-4} 烷基-、杂环基- C_{1-4} 烷基-、碳环基和杂环基; 其中 R^7 可以任选在碳原子上被一个或多个 R^{20} 取代; 以及其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则所述 $-NH-$ 部分中的氮原子可以任选被选自 R^{21} 的基团取代; R^{19} 和 R^{20} 独立地选自卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 N -(C_{1-6} 烷基)氨基、 N,N -二(C_{1-6} 烷基)氨基、碳环基和杂环基; 以及其中 R^{19} 和 R^{20} 各自独立地任选在碳原子上被一个或多个 R^{26} 取代; R^{21} 是 C_{1-6} 烷酰基或杂环基; 以及 R^{26} 选自卤素、氰基、甲氧基- C_{1-3} 烷基-、羟基、甲基、杂环基和甲氧基; 其中所述碳环基或杂环基任选被卤素取代。

根据本发明一实施方案, R^2 是氟。根据本发明另一实施方案, R^3 是四氢吡喃-4-基。根据本发明另一实施方案, R^4 是甲基。

本发明又一方面涉及式(I)化合物, 其中

A 是杂环基, 其中所述杂环基任选在碳原子上被一个或多个 R^1 取代;
 R^1 是 C_{1-3} 烷基或基团- R^6 - R^7 , 其中所述 C_{1-3} 烷基可以任选被一个或多个卤素取代;
 R^2 是卤素;
 R^3 是 6-元非芳族杂环基;
 R^4 是 C_{1-3} 烷基;
 R^6 是 -O- 或 -C(O)-;
以及 R^7 是 C_{1-6} 烷基。

本发明还提供了游离碱形式的化合物或其可药用盐, 所述化合物选自:

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

1-[5-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)吡啶-3-基]乙酮;

5-氟-*N*-(6-甲氧基吡啶-2-基)-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

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

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

5-氟-*N*-(4-甲氧基吡啶-2-基)-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]-*N*-[6-(吗啉-4-基甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2-胺;

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]-*N*-[6-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2-胺;

5-氟-*N*-{6-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基]吡啶-3-基}-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

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

5-氟-*N*-(6-{[(2*S*)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]甲基}吡啶-3-基)-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

N-{6-[(4-乙酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基]吡啶-3-基}-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

N-{6-[(2,6-二甲基吗啉-4-基)甲基]吡啶-3-基}-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

N-{6-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]吡啶-3-基}-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]-*N*-[6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2-胺;

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

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]-*N*-[6-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2-胺;

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

(1-{[5-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)吡啶-2-基]甲基}哌啶-3-基)甲醇;

1-[3-({[5-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)吡啶-2-基]甲基}氨基)丙基]吡咯烷-2-酮;

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]-*N*-{6-[(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)甲基]吡啶-3-基}嘧啶-2-胺;

3-([5-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)吡啶-2-基]甲基){(四氢呋喃-2-基甲基)氨基}丙腈;

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

N-(6-{[乙基(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}吡啶-3-基)-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

([5-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)吡啶-2-基]甲基)氨基乙腈;

N-{5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3*H*-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-*N*-(异喹啉-4-基)胺;

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

4-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯;

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

-4-基)嘧啶-2-胺;

N-(1-乙酰基哌啶-4-基)-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

N-环己基-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

N-(1-苄基哌啶-4-基)-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

N-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺;

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]-*N*-[1-(苯基乙酰基)哌啶-4-基]嘧啶-2-胺;

4-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)哌啶-1-羧酸苄酯;

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

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]-*N*-[1-(苯磺酰基)哌啶-4-基]嘧啶-2-胺;

N-[1-(苄基磺酰基)哌啶-4-基]-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺; 和

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]-*N*-[1-(三氟乙酰基)哌啶-4-基]嘧啶-2-胺。

本发明还提供了选自下述的化合物:

5-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)吡啶-2-甲醛; 和 2-溴-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶。所述化合物可用作获得式(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。另外, 例如“C₆烷基”是指包括具有6个碳原子的直链和支链烷基, 例如己-1-基、己-2-基和己-3-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 C_{1-6} 烷基- R^{22} ”包括碳环基甲基- R^{22} 、1-碳环基乙基- R^{22} 和 2-碳环基乙基- R^{22} 。

在本说明书中,术语“烯基”包括直链和支链烯基。例如,“ C_{2-6} 烯基”和“ C_{2-4} 烯基”包括烯丙基、乙烯基、2-甲基丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基和 2-甲基丁-2-烯基。另外,例如“ C_6 烯基”是指包括具有 6 个碳原子的直链和支链烯基,例如己-4-烯基、己-5-烯基和 2-甲基-戊-3-烯基。

在本说明书中,术语“炔基”包括直链和支链炔基。例如,“ C_{2-6} 炔基”包括乙炔基、丙炔基、丁-2-炔基和 2-甲基戊-2-炔基。另外,例如“ C_6 炔基”是指包括具有 6 个碳原子的直链和支链烯基,例如 2-甲基戊-2-炔基和己-4-炔基。

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基团之一或者取代基选自所述特定基团中的两个或更多个。

“杂环基”或“杂环”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- CH_2 -基团可以任选被-C(O)-替代,环氮原子可以任选携带有 C_{1-6} 烷基,并且形成季铵化合物或者环氮和/或硫原子可以任选被氧化,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、异噻唑基、*N*-甲基吡咯基、4-吡啶酮、1-异喹啉酮、2-吡咯烷酮、4-噻唑烷酮、吡啶-*N*-氧化物和喹啉-*N*-氧化物。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,- CH_2 -基团可以任选被-C(O)-替代,环硫原子可以任选被氧化,形成 *S*-氧化物。

“碳环基”或“碳环”是指含有 3-12 个原子的饱和、部分饱和或不饱和单碳环或二碳环;其中- CH_2 -基团可以任选被-C(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。

“C₁₋₆ 烷氧基”的实例包括甲氧基、乙氧基和丙氧基。“C₁₋₆ 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 0-2 的 C₁₋₆ 烷基 S(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。“C₁₋₆ 烷酰基”的实例包括丙酰基和乙酰基。“N-(C₁₋₆ 烷基)氨基”的实例包括甲氨基和乙氨基。“N,N-二(C₁₋₆ 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。“N-(C₁₋₆ 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。“N,N-二(C₁₋₆ 烷基)氨基磺酰基”的实例是 N,N-二(甲基)氨基磺酰基和 N-(甲基)-N-(乙基)氨基磺酰基。“N-(C₁₋₆ 烷基)氨基甲酰基”的实例是甲氨基羰基和乙氨基羰基。“N,N-二(C₁₋₆ 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。“C₁₋₆ 烷基磺酰氨基”的实例包括甲基磺酰氨基、异丙基磺酰氨基和叔丁基磺酰氨基。“C₁₋₆ 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 C₁₋₄ 烷基-”和“杂环基 C₁₋₄ 烷基-”包括具有 1-4 个碳原子且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，碳环基 C₁₋₄ 烷基-的非限制性实例包括苄基、2-苯基乙基、1-苯基乙基、环丙基甲基和环己基乙基。杂环基 C₁₋₄ 烷基-的非限制性实例包括吡啶-3-基甲基、氧杂戊环-2-基-甲基、2-(哌啶-4-基)乙基和 1-(噻吩-2-基)乙基。

术语“羟基-C₁₋₃ 烷基-”、“甲氧基-C₁₋₃ 烷基-”、“乙氧基-C₁₋₃ 烷基-”和“异丙氧基-C₁₋₃ 烷基-”包括具有 1-3 个碳原子且分别与羟基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基连接的直链和支链烷基。“羟基-C₁₋₃ 烷基-”的非限制性实例包括羟基甲基、1-羟基乙基和 2-羟基乙基。“甲氧基-C₁₋₃ 烷基-”的非限制性实例包括甲氧基甲基、1-甲氧基乙基和 2-甲氧基乙基。“乙氧基-C₁₋₃ 烷基-”的非限制性实例包括乙氧基甲基、1-乙氧基乙基和 2-乙氧基乙基。“异丙氧基-C₁₋₃ 烷基-”的非限制性实例包括异丙氧甲基、1-异丙氧基乙基和 2-异丙氧基乙基。

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或钾盐、碱土金属盐例如钙或镁盐、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-羟乙基)胺的盐。

含有羧基或羟基的式(I)化合物的体内可水解酯为例如在人体或动物体中水解生成母体酸或醇的可药用酯。适合羧基的可药用酯包括 C₁₋₆ 烷氧基甲基酯如甲氧基甲基酯、C₁₋₆ 烷酰氧基甲基酯如特戊酰氧基甲基酯、酰基酯、C₃₋₈ 环烷氧基羧基氧基 C₁₋₆ 烷基酯如 1-环己基羧基氧基乙基酯；1,3-二氧戊烯-2-酮基甲基酯如 5-甲基-1,3-二氧戊烯-2-酮基甲基酯；以及 C₁₋₆ 烷氧基羧基氧基乙基酯如 1-甲氧基羧基氧基乙基酯，它们可以在本发明化合物中的任意一个羧基上形成。

含有羟基的式(I)化合物的体内可水解酯包括无机酯例如磷酸酯和 α -酰氧基烷基醚以及该酯在体内水解断裂得到母体羟基的相关化合物。 α -酰氧基烷基醚的实例包括乙酰氧基甲氧基和 2,2-二甲基丙酰氧基-甲氧基。适合羟基形成体内可水解酯的基团包括烷酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和取代的苯甲酰基和苯基乙酰基、烷氧基羧基(得到烷基碳酸酯)、二烷基氨基甲酰基和 *N*-(二烷基氨基乙基)-*N*-烷基氨基甲酰基(得到氨基甲酸酯)、二烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。苯甲酰基上的取代基实例包括由环氮原子通过亚甲基与苯甲酰基环 3-或 4-位相连的吗啉代和哌嗪子基。

部分式(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、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。

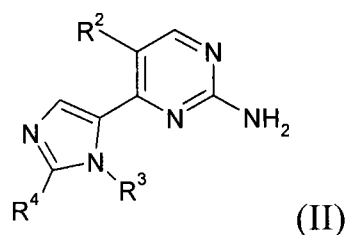
式(I)化合物的定义还包括体内可水解酯、溶剂化物或其盐的溶剂化物。

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

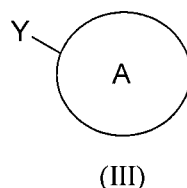
制备方法

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,
式(II)的嘧啶:



式(III)化合物:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 A 的定义除非另外特别指出如同式(I)所定义;

其中 A 含有芳族单环或二环杂环;

其中 Y 是可置换的基团;

以及随后任选:

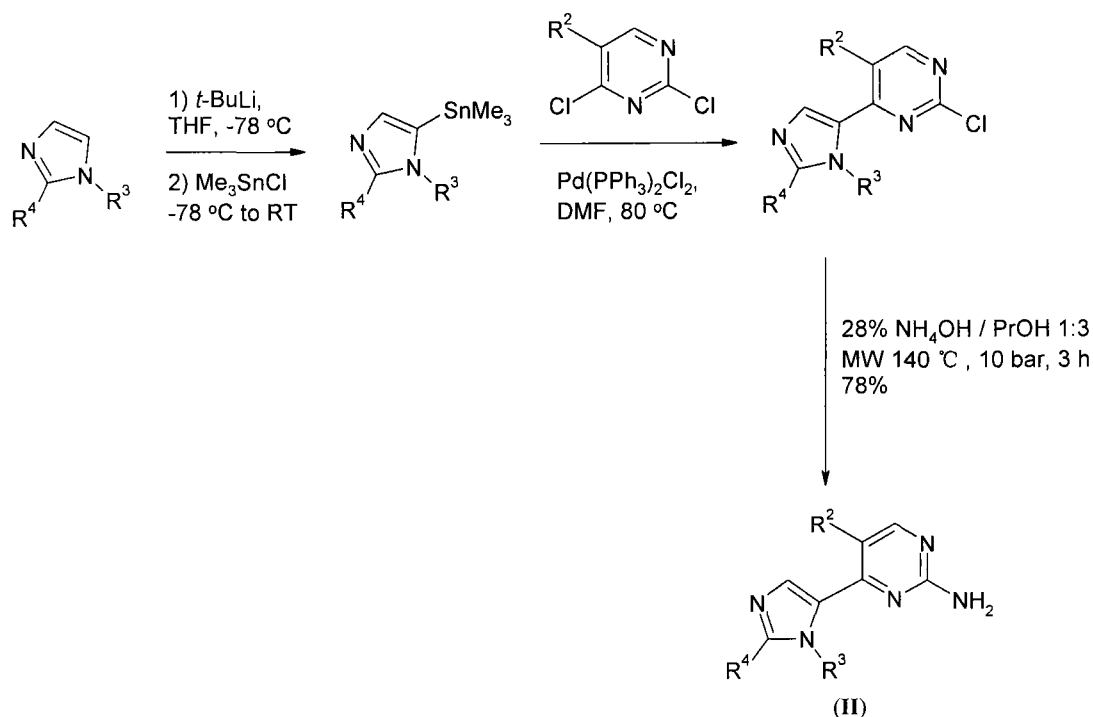
- b) 将式(I)化合物转化为其它式(I)化合物;
- c) 脱除任意的保护基团; 以及
- d) 形成可药用盐或体内可水解酯。

Y 是可置换的基团, 例如卤素(如氯、溴或碘)或磺酰氧基(如三氟甲烷磺酰氧基)。根据本发明一实施方案, Y 是氯、溴或碘。

用于上述反应的具体反应条件如下:

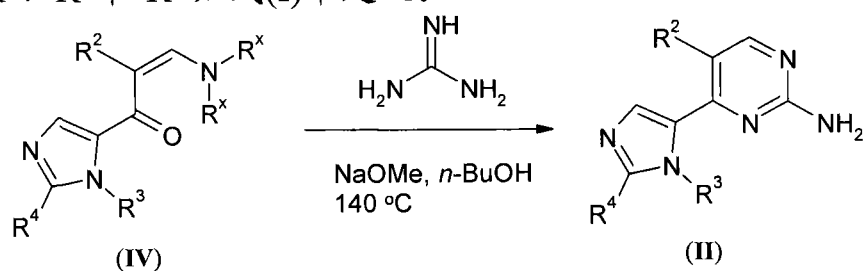
步骤 a): 式(II)的胺和式(III)化合物可以在标准 Buchwald-Hartwig 条件下一起反应(例如, 参见 *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 7215; *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 8451; *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 6653; *J. Org. Chem.*, 62, 1568 和 6066), 例如反应条件如下: 在醋酸钯存在下, 在适宜溶剂例如芳香溶剂如甲苯、苯或二甲苯中, 与适宜碱例如无机碱如碳酸铯, 或有机碱如叔丁醇钾中, 在适宜配体例如 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘或 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯存在下, 在+25 至+90°C 的温度范围内。

式(II)的嘧啶(其中 R^3 是甲基; 以及 R^2 和 R^4 同式(I)中定义的)可以按照方案 1 制备:



方案 1

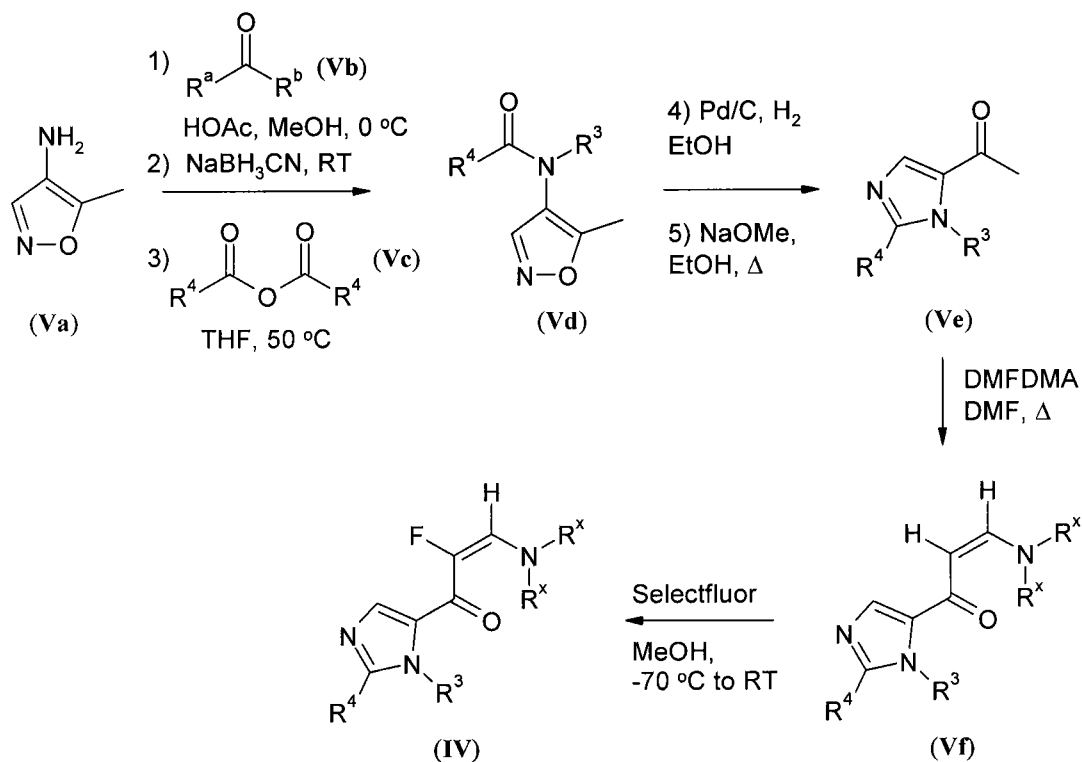
式(II)的嘧啶的备选合成如方案 2 所述, 其中 R^x 选自相同或不同的 C_{1-6} 烷基, 以及 R^2 、 R^3 和 R^4 如式(I)中定义。



方案 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。

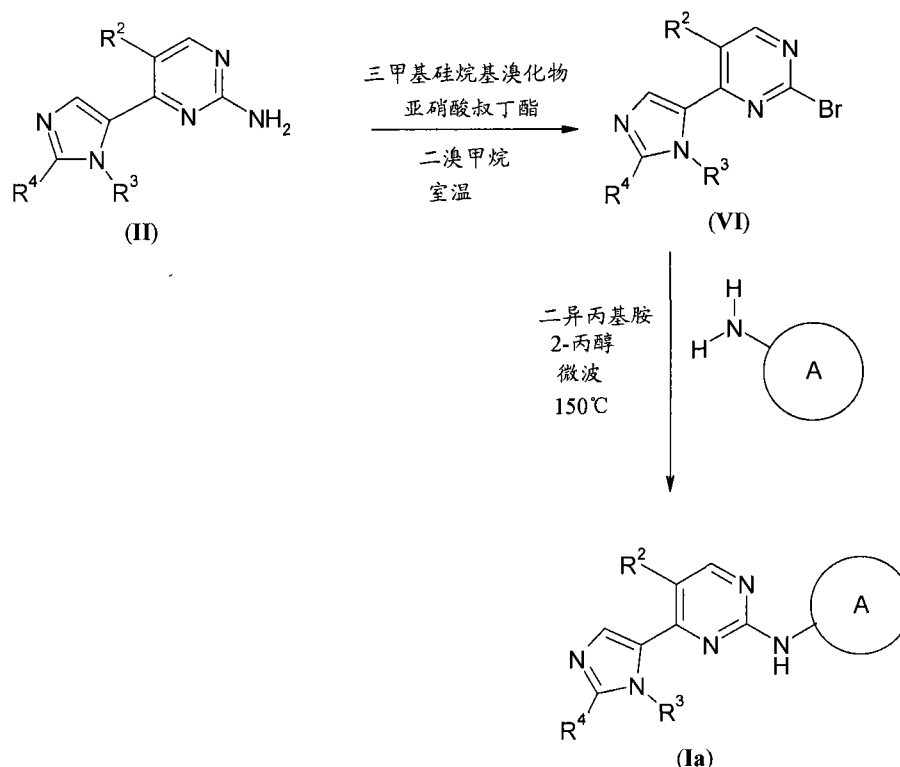
式(IV)化合物(其中 R^3 具有通式结构 $\text{R}^a\text{-CH-R}^b$, 其中 R^a 和 R^b 是氢或者一起形成四氢吡喃环, 其中 R^4 是氢或 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基可以任选被一个或多个卤素取代, 其中 R^2 是氟, R^x 定义同上)可以按照方案 3 制备:



方案3

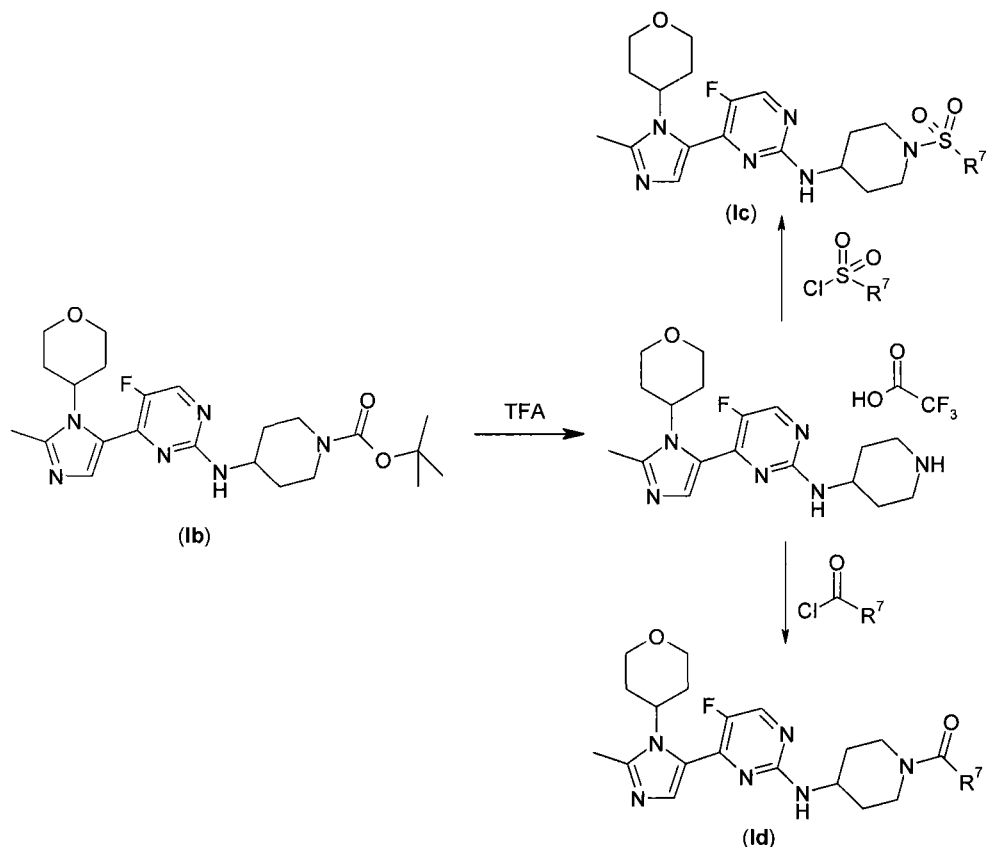
式(Va)、(Vb)和(Vc)化合物是可商购得到的化合物，或者是文献中已知的化合物，它们也可以通过本领域已知的标准方法制备得到。化合物(Vf)在烯烃周围可以存在E或Z构型。

此外，式(Ia)化合物还可以通过将中间体例如化合物 VI 反应制备得到，化合物 VI 由式(II)化合物通过与三甲基硅烷基溴化物(TMSBr)和亚硝酸叔丁酯(t-butyl nitrite)在极性疏质子溶剂中反应制备得到，除非另外特别指出，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 A 同式(I)中定义；A 是饱和或部分饱和的碳环或者饱和或部分饱和的杂环。



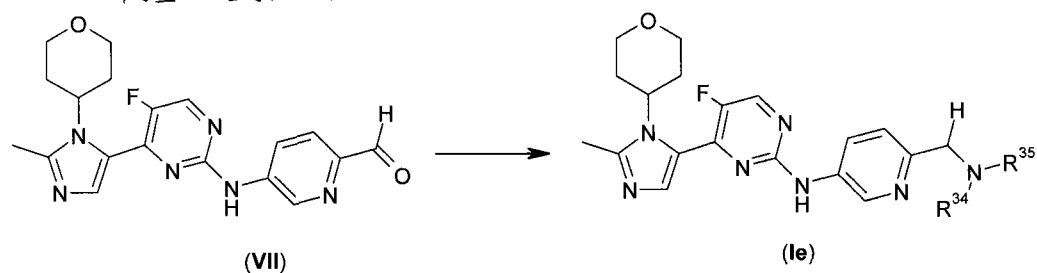
方案 4

A 还可以是受保护的饱和或部分饱和杂环(例如叔丁氧基羰基保护的哌啶)或者具有保护基的饱和或部分饱和碳环(例如取代在环己基环上的叔丁氧基羰基保护的氨基),在上述情形中,其它的式(Ia)化合物可以通过脱除保护基团制备,随后将该胺反应以得到例如酰胺或磺酰胺。如方案 5 所示,其中将式(Ib)的起始化合物(其中 R^3 是四氢吡喃-4-基, R^4 是甲基, R^2 是氟, A 是哌啶-4-基, R^5 是 $-C(=O)O-$ 以及 R^7 是叔丁基)脱保护得到仲胺,所述胺反应得到式(Id)化合物(其中 R^5 是 $C(O)$ 以及 R^7 定义同上)或者式(Ic)化合物(其中 R^5 是 SO_2 以及 R^7 定义同上)。式(Ib)化合物的脱保护反应可以在酸性介质或溶剂例如三氟乙酸(TFA)或无水盐酸的甲醇溶液中进行。得到式(Id)化合物的酰胺偶联反应可以使用标准酰胺偶联试剂在极性疏质子溶剂中、在碱存在下进行。式(Ic)的磺酰胺可以通过与磺酰卤(例如氟、氯或溴)在极性疏质子溶剂中、在碱存在下反应制备得到。



方案5

式(Ie)化合物可以通过将式(VII)的醛中间体使用伯胺或仲胺如方案6所示还原得到。上述反应可以通过将所述醛与胺混合于极性疏质子溶剂中形成亚胺，然后再将该亚胺还原为胺而实现。还原胺化条件包括例如提供胺和醛在NMP中的混合物，在亚胺形成后，向所述混合物中加入氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠。



方案6

应该理解的是，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，这些也包括在本发明的方法方面中。这些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。

还应该理解的是，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，如果反应物包括例如氨基、羧基或羟基那样的基团，则可以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例如为酰基，例如烷酰基(例如乙酰基)、烷氧基羰基(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或丁氧基羰基)、芳基甲氧基羰基(例如苄氧基羰基)或芳酰基(例如苯甲酰基)。上述保护基的脱保护条件必然随保护基的选择而变化。因而，例如，酰基(例如烷酰基或烷氧基羰基或芳酰基)可例如通过用合适的碱(例如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂或氢氧化钠))进行水解来脱除。或者，酰基(例如丁氧基羰基)可例如通过用合适的酸(例如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸)进行处理来脱除，而芳基甲氧基羰基(例如苄氧基羰基)可例如通过用催化剂(例如钯/碳)进行氢化或通过用路易斯酸(例如三(三氟乙酸)硼)进行处理来脱除。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)或用肼进行处理来脱除。

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

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(例如氢氧化钠)进行水解来脱除)或例如叔丁基(其可例如通过用酸(例如有机酸(例如三氟乙酸))进行处理来脱除)或例如苄基(其可例如通过用催化

剂(例如钨/碳)进行氢化来脱除)。

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脱除。

一般方法

所使用的所有溶剂都为分析级, 这些反应通常都是使用商购得到的无水溶剂。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。所述质谱仪在 m/z 97-800之

间扫描，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。二极管阵列检测器在210 nm-300 nm之间扫描，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(例如乙酸乙酯)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™正相快速柱或利用Merck硅胶60 (0.040-0.063 mm)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/甲醇的混合物、庚烷/乙酸乙酯的混合物、氯仿/甲醇/氨(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(例如甲醇)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(例如乙醚、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；
Ar (气体)	氩气；
CDCl ₃	氘代氯仿；
CHCl ₃	氯仿；
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷；
Cs ₂ CO ₃	碳酸铯；
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺；
DMFDMA	二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛；
DMSO	二甲亚砜；
DMSO-d ₆	氘代二甲亚砜；
EtOAc	乙酸乙酯；
EtOH	乙醇；
HCOOH	甲酸；
HCl	盐酸；
HOAc	乙酸；
MeCN	乙腈；
MeOH	甲醇；
MeOD	氘代甲醇；
Me ₃ SnCl	氯化三甲基锡；
MgSO ₄	硫酸镁；
Min	分钟；
NaBH(OAc) ₃	三乙酰氧基硼氢化钠；
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;
Pd/C	钯/碳;
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	双(三苯基膦)二氯化钯;
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苺基丙酮)二钯;
PrOH	丙-1-醇;
r.t.或 RT	室温;
Ret. T	保留时间;
Selectfluor	<i>N</i> -氟- <i>N'</i> -氯甲基-三亚乙基二胺-双(四氟硼酸盐);
t-BuLi	叔丁基锂;
THF	四氢呋喃;
TMSBr	三甲基硅烷基溴化物;
Xantphos	9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)夹氧杂蒽;
X-Phos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯。

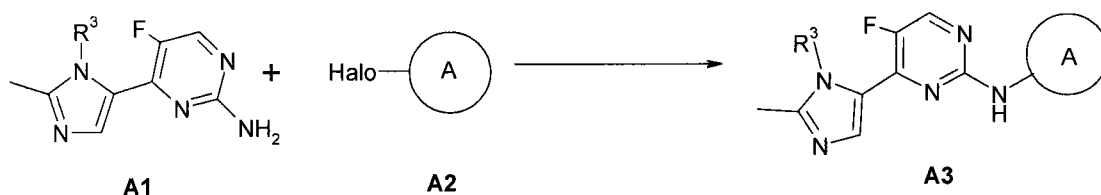
使用的起始原料既可以由商业途径获得,也可以按照文献中记载步骤制备得到,因而它们具有与已报道数据相一致的实验数据。

化合物可以使用 ACD/Name 命名(版本 8.08 或 9, 来自 Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs), 多伦多, 加拿大, www.acdlabs.com, 2004 的软件)或者按照 IUPAC 协议进行命名。

一般方法 A-D

在下面的一般方法 A-D 中,基团 R¹、R²、R³、R⁴、卤素和 A 各自独立地使用,表示每种结构中不同的取代情况。根据用于每个具体实施例中的起始原料和中间体,R¹、R²、R³、R⁴、卤素和 A 对于本领域普通技术人员而言是清楚的。例如在称作一般方法 A 的实施例 1 中,A1 是 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺,如此 R³ 是四氢吡喃-4-基,以及 A2 是 5-溴嘧啶,从而 A 是嘧啶,以及卤素是溴,位于嘧啶环的 5-位。

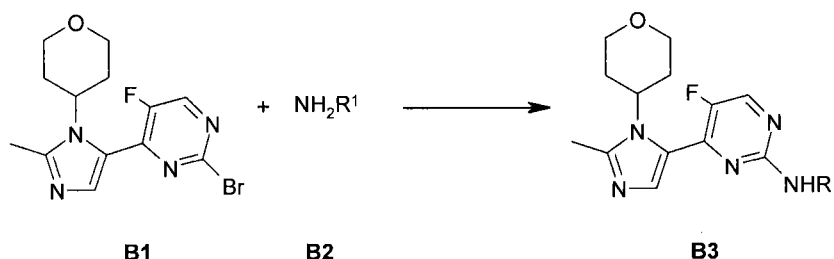
一般方法 A



其中 Halo 表示卤素

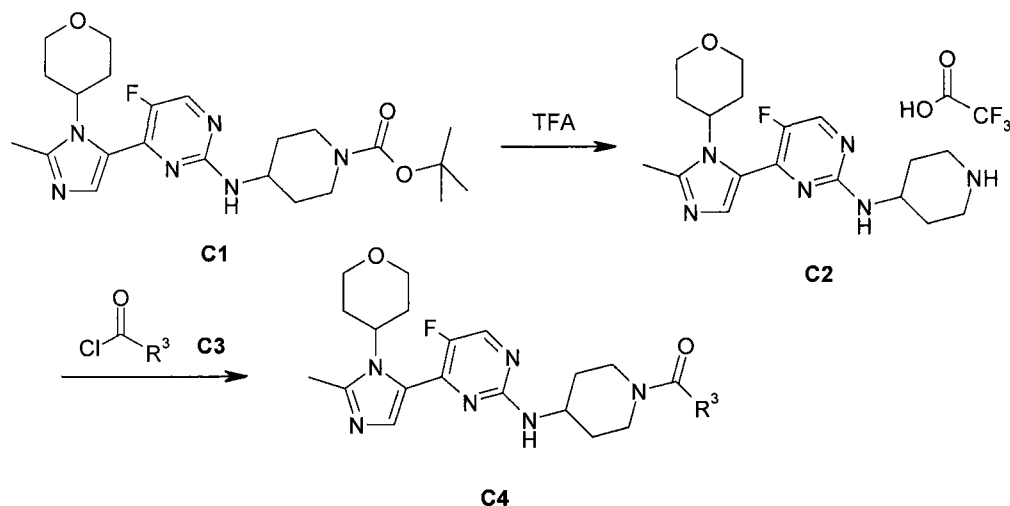
将 A1 (1.01-1.27 当量)、A2 (1.0 当量) (其中 A 和 R³ 定义同式(I)以及卤素是 Cl、Br 或 I)和 Cs₂CO₃ (1.6-2.25 当量)混合于无水 1,4-二氧杂环己烷中,混合物用氩气吹洗 5 分钟,然后加入 Pd₂(dba)₃ (0.05-0.08 当量)和 X-Phos 或 Xantphos (0.10-0.16 当量)。混合物用氩气吹洗后,在密闭试管中于+90 至 +100°C 的温度加热直到反应完全。真空除去溶剂,将残余物吸收在 CH₂Cl₂ 中,用稀 NaHCO₃ (aq.)或水洗涤。有机层干燥(Na₂SO₄),过滤后蒸发。碱性粗产物使用制备性 HPLC 纯化。任选地,将所得的化合物溶于溶剂例如乙醚溶液、四氢呋喃、二氯甲烷、二氯甲烷/甲苯或二氯甲烷/甲醇中,然后加入 1M 氯化氢的乙醚溶液,由此制备所述化合物的单盐酸盐或二盐酸盐。

一般方法 B



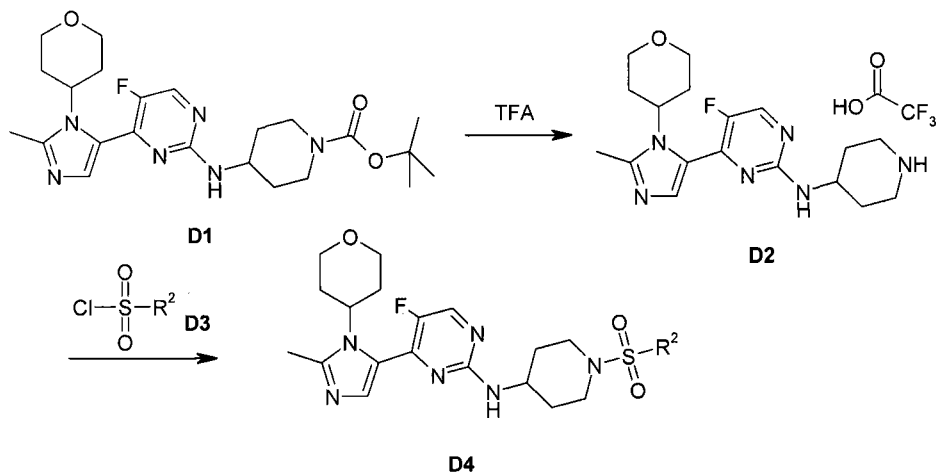
将 2-溴-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶(B1) (1.0 当量)、伯胺 B2 (2.0 当量)、二异丙基乙胺(2.0-5.0 当量)和 2-丙醇加至微波试管中,同时在 150°C 微波下加热 6 小时。真空蒸发除去溶剂,粗产物使用制备性 HPLC 纯化。

一般方法 C



将 4-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)吡啶-1-羧酸叔丁酯(C1) (1.0 当量)溶于 TFA 中, 在室温搅拌 30 分钟。真空蒸发除去溶剂, 将残余物(C2)溶于 CH_2Cl_2 中。先后加入二异丙基乙胺 (2.5 当量)和酰氯 C3 (1 当量), 混合物在室温搅拌 1 小时, 然后用 CH_2Cl_2 稀释, 饱和 NaHCO_3 (aq.)洗涤, 干燥(Na_2SO_4)后过滤。真空蒸发除去溶剂, 粗产物使用制备性 HPLC 纯化。

一般方法 D



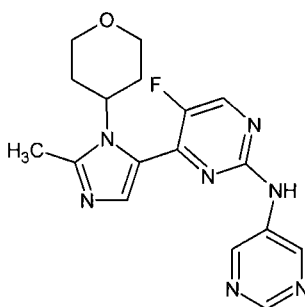
将 4-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)吡啶-1-羧酸叔丁酯 D1 (1.0 当量)溶于 TFA 中, 在室温搅拌 30 分钟。真空蒸发除去溶剂, 将残余物(D2)溶于 CH_2Cl_2 中。先后加入二异丙基乙胺 (2.5 当量)和磺酰氯 D3 (1 当量), 混合物在室温搅拌 1 小时后用 CH_2Cl_2 稀释, 饱和 NaHCO_3 (aq.)洗涤, 干燥(Na_2SO_4)后过滤。真空蒸发除去溶剂, 粗产物使用制备性 HPLC 纯化。

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

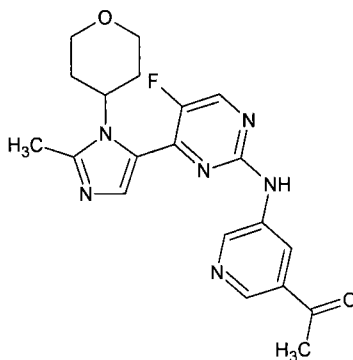


标题化合物按照一般方法 A 制备，使用 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(50 mg, 0.18 mmol)和 5-溴嘧啶(29 mg, 0.18 mmol)，得到标题化合物(13 mg, 20%)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 9.04 (s, 2 H) 8.92 (s, 1 H) 8.36 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 5.02-5.12 (m, 1 H) 4.09 (d, $J=4.55$ Hz, 1 H) 4.06 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H) 3.26 (td, $J=11.87, 1.77$ Hz, 2 H) 2.65 (s, 3 H) 2.44-2.55 (m, 2 H) 1.86 (dd, $J=2.78, 3.03$ Hz, 2 H); MS (ES) m/z 356 ($M+1$)。

实施例2

1-[5-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)吡啶-3-基]乙酮



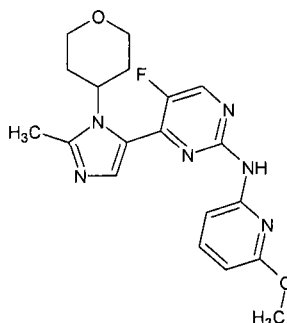
标题化合物按照一般方法 A 制备，使用 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(50 mg, 0.18 mmol)和 1-(5-溴吡啶-3-基)乙

酮(34 mg, 0.17 mmol), 得到标题化合物(29 mg, 43%), 然后如一般方法 A 所述, 将其转化为盐酸盐。

^1H NMR (HCl 盐, DMSO-*d*) δ ppm 10.46 (s, 1 H) 9.20 (s, 1 H) 8.91 (m, 2 H) 8.62 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 4.97 (m, 1 H) 3.82 (m, 2 H) 3.20 (m, 2 H) 2.85 (s, 3 H) 2.65 (s, 3 H) 2.16 (m, 2 H) 1.94 (m, 2 H); MS (ES) m/z 397 (M+1)。

实施例 3

5-氟-N-(6-甲氧基吡啶-2-基)-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺

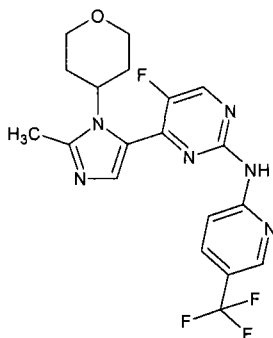


标题化合物按照一般方法 A 制备, 使用 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(35 mg, 0.13 mmol)和 2-溴-6-甲氧基吡啶(21 mg, 0.11 mmol), 得到标题化合物(38 mg, 87%), 然后如一般方法 A 所述, 将其转化为盐酸盐。

^1H NMR (HCl 盐, DMSO-*d*) δ ppm 10.06 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.97 (m, 2H); MS (ES) m/z 385 (M+1)。

实施例 4

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

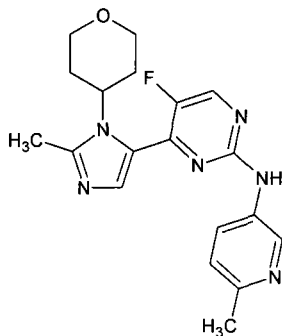


标题化合物按照一般方法 A 制备, 使用 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(35 mg, 0.13 mmol)和 2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(21 mg, 0.11 mmol), 得到标题化合物(40 mg, 84%), 然后如一般方法 A 所述, 将其转化为盐酸盐。

^1H NMR (HCl 盐, DMSO-*d*) δ ppm 10.95 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.16 (m, 3H), 5.05 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.00 (m, 2H); MS (ES) m/z 423 (M+1)。

实施例 5

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

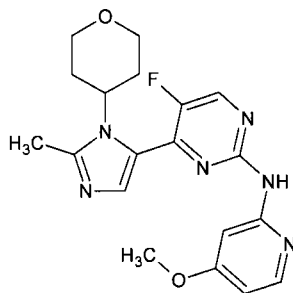


标题化合物按照一般方法 A 制备, 使用 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(35 mg, 0.13 mmol)和 2-溴-5-甲基吡啶(22 mg, 0.13 mmol), 得到标题化合物(22 mg, 48%), 然后如一般方法 A 所述, 将其转化为盐酸盐。

^1H NMR (HCl 盐, DMSO-*d*) δ ppm 10.68 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.97 (m, 2H); MS (ES) m/z 369 (M+1)。

实施例 6

5-氟-N-(4-甲氧基吡啶-2-基)-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺



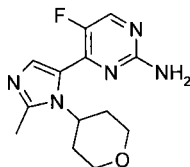
标题化合物按照一般方法 A 制备, 使用 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(40 mg, 0.14 mmol)和 2-氯-4-甲氧基吡啶(23 mg, 0.16 mmol), 得到标题化合物(49 mg, 88%), 然后如一般方法 A 所述, 将其转化为盐酸盐。

^1H NMR (HCl 盐, DMSO- d_6) δ ppm 12.21 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.04 (m, 2H); MS (ES) m/z 385 (M+1)。

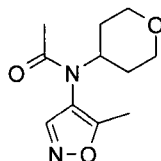
主要中间体制备如下:

实施例 7

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

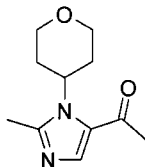


将 5-甲基-4-氨基-异噁唑(Reiter, L.A., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2714-2726) (0.68 g, 5.1 mmol)和乙酸(0.61 g, 10.2 mmol)溶于 MeOH (20 mL)中。加入四氢-2H-吡喃-4-酮(0.76 g, 7.6 mmol), 混合物冷却至 0 至(-5)°C, 同时搅拌 1 h。在-5°C向反应混合物中加入氰基硼氢化钠(0.32 g, 5.1 mmol), 引起轻微放热, 同时逸出气体。移去冷却浴, 混合物在室温搅拌 1 h, 然后加入第二份氰基硼氢化钠(0.1 g, 1.6 mmol)。在室温搅拌 2 h 后, 过滤混合物, 滤液真空浓缩。将残余物溶于甲苯中, 再次浓缩。将残余物溶于 THF (10 mL)中, 加入醋酸

酐(1.56 g, 15.3 mmol)。所得到的混合物在室温搅拌过夜, 然后在+50°C搅拌 1 h。真空除去挥发物, 将残余物溶于甲苯中, 真空浓缩得到标题化合物(1.36 g, 78%)。

^1H NMR (CDCl_3) ppm δ 8.04 (s, 1 H), 4.86-4.73 (m, 1 H), 4.00-3.89 (m, 2 H), 3.52-3.42 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.81 (s, 3 H), 1.70-1.57 (m, 2 H), 1.49-1.23 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 225 ($M+1$)。

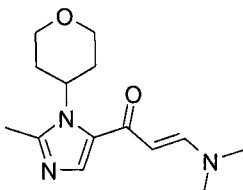
实施例 7(b) 5-乙酰基-2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑



将 4-[*N*-乙酰基-*N*-(四氢-2H-吡喃-4-基)]氨基-5-甲基异噁唑(4.8 g, 21.4 mmol)溶于 EtOH (30 ml)中, 混合物用 Pd/C (10%, 潮湿浆状物, 0.10 g)在 3 bar 的压力下氢化。反应混合物在 50°C 搅拌 3 h。加入另外的 Pd/C (10%, 潮湿浆状物, 0.15 g), 混合物继续在 50°C 搅拌 3 h。加入甲醇钠(1.70 g, 31.46 mmol), 所得到的混合物加热回流 30 h。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, 先后用 EtOAc、 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纯化(EtOAc), 得到标题化合物(3.7 g, 83%)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.70 (s, 1 H), 5.40-5.30 (m, 1 H), 4.13-4.01 (m, 2 H), 3.57-3.44 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.43-2.30 (m, 2 H), 1.80-1.72 (m, 2 H)。

实施例 7(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

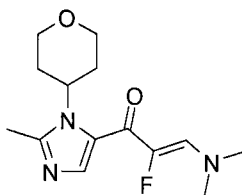


将 5-乙酰基-2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑(3.7 g, 17.79 mmol)溶于 DMFDMA/DMF (1:1, 100 mL)中, 混合物在回流下搅拌过夜。冷却至室温后, 混合物用 CH_2Cl_2 萃取。有机相干燥(Na_2SO_4), 过滤后真空浓缩。粗

产物通过快速色谱法纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1), 得到标题化合物(3.85 g, 82%)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 12.6$ Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 5.55-5.42 (m, 2 H), 4.08 (dd, $J = 11$ Hz, 4.4 Hz, 2 H), 3.52 (t, $J = 11$ Hz, 2 H), 2.99 (br s, 6 H), 2.56 (s, 3 H), 2.45-2.32 (m, 2 H), 1.80-1.72 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 264 ($\text{M}+1$)。

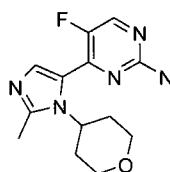
实施例 7(d) (2Z)-3-二甲氨基-2-氟-1-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮



在室温, 将 Selectfluor (7.75 g, 21.87 mmol) 份份加至搅拌的(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(3.85 g, 14.58 mmol)的 MeOH (100 mL) 溶液中。在室温搅拌 3 h 后, 反应混合物在冰/丙酮中冷却, 过滤。滤液减压蒸发后, 将残余物吸收在 CH_2Cl_2 中。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纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1)。反应未进行完全, 使用 Selectfluor (1.5 当量) 再次重复上述反应, 然后进行相同操作。得到标题化合物(1.47 g, 36%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.34 (s, 1 H), 6.84 (d, $J = 27.9$ Hz, 1 H), 5.00-4.88 (m, 1 H), 4.04 (dd, $J = 11.2$ Hz, 4.2 Hz, 2 H), 3.46 (t, $J = 11$ Hz, 2 H), 3.08 (s, 6 H), 2.53 (s, 3 H), 2.42-2.28 (m, 2 H), 1.84-1.75 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 282 (M^++1)。

实施例 7(e) 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺



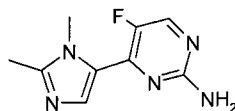
在 140°C 和氩气或氮气气氛下, 将(2Z)-3-二甲氨基-2-氟-1-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-酮(1.47 g, 5.22 mmol)、碳酸脲(2.35 g, 13.06 mmol)和甲醇钠(4.0 当量)在 1-丁醇中的混合物在微波反应器中加热

10 分钟。混合物过滤后, 滤器用 CH_2Cl_2 冲洗。真空蒸发除去溶剂, 粗产物用快速柱色谱法纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1), 得到标题化合物(1.21 g, 84%)。

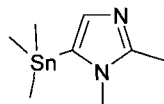
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.17 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J = 3.9$ Hz, 1 H), 5.27-5.13 (m, 1 H), 4.93 (br s, 2 H), 4.13 (dd, $J = 11.5$ Hz, 4.3 Hz, 2 H), 3.48 (t, $J = 11$ Hz, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.58-2.40 (m, 2 H), 1.95-1.84 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 278 ($\text{M}+1$)。

实施例 8

4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺



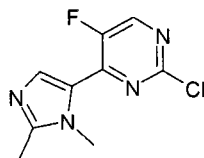
实施例 8(a) 1,2-二甲基-5-(三甲基锡烷基)-1H-咪唑



在氩气氛下, 将 1,2-二甲基咪唑(0.960 g, 10.0 mmol)稀释于无水 THF (50 mL), 溶液冷却至 -78°C 。历时 5 分钟逐滴加入叔丁基锂(1.7M 的戊烷溶液, 6.47 mL, 11.0 mmol)。反应混合物在 -78°C 搅拌 1 h, 使用氯化三丁基锡(2.2 g, 11.0 mmol)的无水 THF (10 mL)溶液处理。混合物在 -78°C 至室温的温度搅拌 60 h。然后真空蒸发除去溶剂得到标题化合物(1.29 g, 50%)。粗产物直接用于接下来的步骤中而没有进一步纯化。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 6.87 (s, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 0.45-0.18 (m, 9 H); MS (CI) m/z 261 (^{120}Sn) ($\text{M}+1$)。

实施例 8(b) 2-氯-4-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶

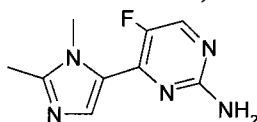


将 1,2-二甲基-5-(三甲基锡烷基)-1H-咪唑(0.950 g, 3.68 mmol)和 2,4-二氯-5-氟嘧啶(0.601 g, 3.60 mmol)稀释于无水 DMF (20 mL), 溶液用氩气脱气。加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.126 g, 0.17 mmol), 反应混合物在 $+80^\circ\text{C}$ 搅拌 15 h。反应混合物冷却至室温后减压浓缩。加入饱和氟化钾(aq., 50 mL), 混合物搅拌

30 分钟后用 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纯化(庚烷/EtOAc, 7:3), 得到标题化合物(0.41 g, 50%)。

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

实施例 8(c) 4-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺



在微波小瓶中, 将 2-氯-4-(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)-5-氟嘧啶(0.295 g, 1.30 mmol)溶于 1-丙醇(3.0 mL)中。加入氢氧化铵(28%, 1.0 mL), 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。将残余物在 CH₂Cl₂ 和 1M HCl 水溶液之间分配。含有产物的水相用饱和 NaHCO₃ 水溶液中和, 产物用 CH₂Cl₂ 萃取。有机相与乙醇一起蒸发后, 残余物通过快速色谱法纯化, 用(CH₂Cl₂/MeOH 梯度; 100:1 至 94:6)洗脱得到标题化合物(0.210 g, 78%)。

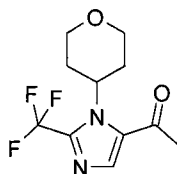
¹H NMR (CDCl₃) δ ppm 8.15 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J*=4.3 Hz, 1 H), 4.87 (br s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 208 (M+1)。

实施例 9

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



实施例 9(a) 5-乙酰基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2-三氟甲基-1*H*-咪唑

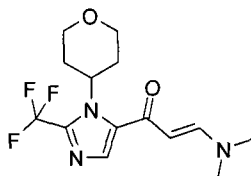


将 5-甲基-4-氨基-异噁唑(1.7 g, 17.25 mmol)和乙酸(1.1 g, 19 mmol)溶于甲醇(50 mL)中。加入四氢-2*H*-吡喃-4-酮(1.9 g, 19 mmol), 混合物冷却至 0 至(-5)°C, 同时搅拌 1 h。在-5°C, 向反应混合物中分份加入氰基硼氢化钠(0.812 g, 12.9 mmol), 引起轻微放热, 同时逸出气体。移去冷却浴, 混合物

在室温搅拌 2 h, 然后加入水(20 mL)。通过真空蒸馏除去反应混合物中的甲醇, 中间体胺用乙酸乙酯萃取(3×80 mL)。合并的有机层干燥(Na_2SO_4), 浓缩至干, 溶于甲苯后再次浓缩。将该粗中间体胺溶于 CH_2Cl_2 (20 mL) 中, 加入吡啶(2 mL, 26 mmol)。混合物冷却至 0°C, 逐滴加入三氟乙酸酐(4.35 g, 20.7 mmol)。混合物在室温继续搅拌 2 h, 然后用水和饱和 NaHCO_3 洗涤。水层用 CH_2Cl_2 萃取(2×30 mL), 有机萃取物干燥(Na_2SO_4)后浓缩至干, 得到第二批粗中间体 4-[*N*-(四氢-2*H*-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-2*H*-吡喃-4-基)]-*N*-三氟乙酰基-氨基-5-甲基异噁唑(最多 17.25 mmol), 只是产物通过快速色谱法纯化(庚烷/EtOAc 3:2 洗脱), 得到标题化合物(3.03 g, 67%)。

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

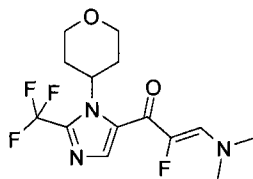
实施例 9(b) (2*E*)-3-二甲氨基-1-[1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2-三氟甲基-1*H*-咪唑-5-基] 丙-2-烯-1-酮



标题化合物按照实施例 7(c) 的一般方法制备, 只是产物通过快速色谱法纯化(EtOAc 洗脱)。使用 5-乙酰基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2-三氟甲基-1*H*-咪唑(3.03 g, 11.55 mmol), 得到标题化合物(3.2 g, 87%)。

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

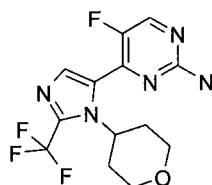
实施例 9(c) (2*Z*)-3-二甲氨基-2-氟-1-[1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2-三氟甲基-1*H*-咪唑-5-基] 丙-2-烯-1-酮



在 0℃, 将 Selectfluor (0.370 g, 1.04 mmol) 分份加至搅拌的 (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 (0.300 g, 0.946 mmol) 的 MeCN (20 mL) 溶液中。在室温搅拌 0.5 h 后, 加入更多 Selectfluor (0.050 g, 0.14 mmol), 混合物搅拌 0.5 h。真空蒸发除去溶剂, 用 3% NH₃ 水溶液 (20 mL) 稀释, 用 CHCl₃ 萃取 (3×20 mL)。有机萃取物干燥 (Na₂SO₄), 真空蒸发后, 粗产物通过快速色谱法纯化 (先后用庚烷/EtOAc 1:2 和洁净 EtOAc 洗脱), 得到标题化合物 (0.170 g, 53 %)。

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

实施例 9(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

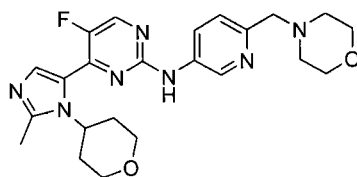


标题化合物按照实施例 7 (e) 的方法制备。使用 (2Z)-3-二甲氨基-2-氟-1-[1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2-三氟甲基-1H-咪唑-5-基]丙-2-烯-1-酮 (0.330 g, 1.0 mmol) 和碳酸脲 (0.45 g, 2.50 mmol)。通过快速色谱法纯化 (庚烷/EtOAc 1:2 洗脱), 得到标题化合物 (0.170 g, 51 %)。

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

实施例 10

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

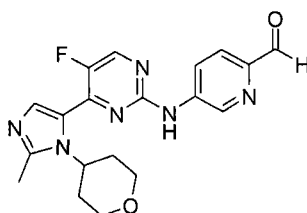


将 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(在实施例 7 中得到的) (50 mg, 180 μ mol)和 4-[(5-溴吡啶-2-基)甲基]吗啉(如 WO 200190072 所述) (46.4 mg, 180 μ mol)的无水二氧杂环己烷(2.3 mL)溶液用 Ar (气体)净化 10 min。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8.3 mg, 9 μ mol)、X-Phos (8.6 mg, 18 μ mol)和 Cs_2CO_3 (102 mg, 289 μ mol), 向混合物中鼓泡通过 Ar (气体)持续 5 min, 然后在 90°C 加热 72 h。待混合物冷却后, 用 CH_2Cl_2 稀释后通过硅藻土过滤。有机相用水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤后浓缩。粗产物通过快速硅胶色谱法 (EtOAc/MeOH 20:1 至 4:1 洗脱)纯化, 将残余物溶于 CHCl_3 中, 通过紧密填充的玻璃棉过滤, 浓缩得到 33 mg (40%)标题化合物。

^1H NMR (400 MHz, MeOD, 298 K) δ 8.75 (d, 1 H), 8.45 (d, 1H), 8.11 (dd, 1 H), 7.47-7.43 (m, 2 H), 5.16 (m, 1 H), 3.94 (m, 2 H), 3.70 (t, 4 H), 3.61 (s, 2 H), 3.24 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.51 (t, 4 H), 2.37 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H); MS (ES) m/z 454 (M+1)。

实施例 11

5-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)吡啶-2-甲醛



将 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(在实施例 7 中得到的) (1.3 g, 4.7mmol)和 5-溴吡啶-2-甲醛(872 mg, 4.69 mmol)的无水二氧杂环己烷(60 mL)用 Ar (气体)净化 10 min。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (258 mg, 281 μ mol)、X-Phos (268 mg, 562 μ mol)和 Cs_2CO_3 (2.9 g, 8.91 mmol), 向混合物中鼓泡通过 Ar (气体), 持续 5 min, 然后在 90°C 加热 68 h。待混合物冷却后, 用 CH_2Cl_2 稀释, 通过硅藻土过滤后浓缩。将残余物再次溶于 CH_2Cl_2 中, 有机相用水洗涤, 水相用 CH_2Cl_2 逆流洗涤。合并的有机相干燥(Na_2SO_4),

过滤后浓缩。将粗产物与来自另一相同反应的粗产物合并, 所述相同反应只是使用了不同用量的起始原料: 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(1.1 g, 3.97 mmol)、5-溴吡啶-2-甲醛(738mg, 3.97 mmol)、无水二氧杂环己烷(51 mL)、Pd₂(dba)₃ (21 mg, 238 μmol)、X-Phos (227 mg, 476 μmol)和 Cs₂CO₃ (2.456 g, 7.54 mmol), 反应在 90℃加热 45 h。合并后的粗产物通过快速硅胶色谱法(EtOAc/MeOH 50:1 至 15:1)纯化, 残余物用 EtOAc/庚烷研磨得到 1.293 g (39%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ 10.33 (s, 1 H), 9.86 (m, 1H), 9.04 (d, 1 H), 8.72 (d, 1 H), 8.32 (dd, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 3.83 (m, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.20 (m, 2 H), 1.84 (m, 2 H); MS (ES) m/z 383 (M+1)。

实施例 12-29

下述实施例按照下面的步骤制备:

将 5-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)吡啶-2-甲醛(在实施例 11 中得到的) (50 mg, 130.8 μmol)加至深孔板中。向相应孔中加入各种胺(依次如各实施例所示) (1.5 当量)。向各孔先后加入三乙酰氧基硼氢化钠(大约 2-3 当量)和 NMP (500 μL)。反应混合物在 21℃搅拌 70 h, 然后转移至另一深孔板中, 用 NMP (300 μL)稀释后通过制备性色谱纯化。

由于制备性色谱纯化后还残留有盐和溶剂, 因此收率是大概的; 特别是 100%的收率则表示样本中除了所述最终化合物以外还存在盐或溶剂。

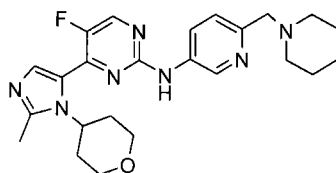
制备性色谱在具有自动采样器的 Waters FractionLynx 系统上进行, 该系统还结合有 Automated Fraction Collector (Waters 2767)、Gradient Pump (Waters 2525)、Regeneration Pump (Waters 600)、Make Up Pump (Waters 515)、Waters Active Splitter、Column Switch (Waters CFO)、PDA (Waters 2996)和 Waters ZQ 质谱计。柱: XBridge™ Prep C8 5μm OBD™ 19 x 100mm, 以及具有保护柱; XTerra® Prep MS C8 10μm 19 x 10mm Cartridge. 对 LC 分离应用 100% A (95% 0.1M NH₄Oac 的 MilliQ 水溶液和 5% MeCN)至 100% B (100% MeCN)的梯度, 流速为 25ml/min。PDA 在 210-350 nm 之间扫描。ZQ 质谱计使用 ESI 以正模式运行。毛细管电压为 3kV, 锥电压为 30V。通过混

合触发、UV 和 MS 信号测量分馏收集器。

纯度分析在具有 PDA (Waters 2996)和 Waters ZQ 质谱仪的 Water Acquity 系统上进行。柱子: Acquity UPLC™ BEH C₈ 1.7 μm 2.1 x 50mm。柱温设定为 65°C。对 LC-分离应用由 100% A (A: 95% 0.01 M NH₄Oac 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 2 min 梯度, 流速为 1.2 mL/min。PDA 在 210-350 nm 之间扫描, 收集 254 nm 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 3 kV, 锥电压为 30V。

实施例 12

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



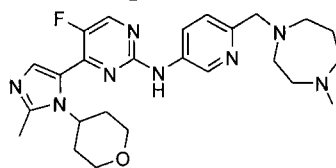
胺: 哌啶;

收率(%): Ret. T (min): 0.66

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 9.64 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.94 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 3.79 (dd, 2 H), 3.47 (s, 2 H), 3.06 (m, 2 H), 2.35 (m, 4 H), 2.16 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 1.49 (m, 4 H), 1.39 (m, 2 H); *m/z* 452 (M+1).

实施例 13

5-氟-N-{6-[4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]甲基]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



胺: 1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷

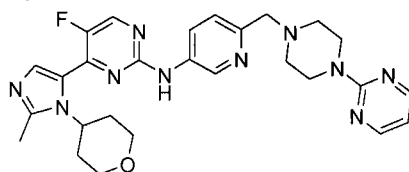
收率(%): 37; Ret. T (min): 0.62

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 9.63 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H),

8.58 (d, 1 H), 7.95 (dd, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 2.66 (m, 4 H), 2.56 (m, 2 H, 部分被DMSO湮没), 2.24 (s, 3 H), 2.16 (m, 2 H), 1.67-1.80 (m, 4 H); m/z 481(M+1)。

实施例 14

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



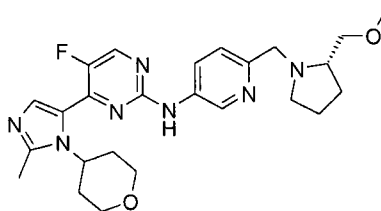
胺: 2-哌嗪-1-基嘧啶

收率(%): 60; Ret. T (min): 0.82

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ ppm 9.67 (s, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 8.35 (d, 2 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 6.61 (t, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 3.81 (dd, 2 H), 3.73 (m, 4 H), 3.58 (s, 2 H), 3.07 (m, 2 H), 2.47 (m, 4 H), 2.16 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H) m/z 531 (M+1)。

实施例 15

5-氟-N-(6-[(2S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基]甲基}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



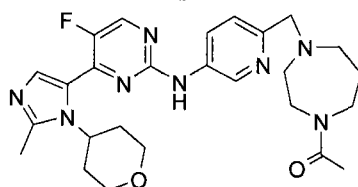
胺: (2S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷

收率(%): 100; Ret. T (min): 0.70

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ ppm 9.62 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.93 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 4.06 (d, 1 H), 3.79 (dd, 2 H), 3.47 (d, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 3.06 (m, 2 H), 2.84 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.14-2.26 (m, 3 H), 1.85 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 1.63 (m, 2 H), 1.50 (m, 1 H); m/z 482 (M+1)。

实施例 16

N-{6-[(4-乙酰基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基]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



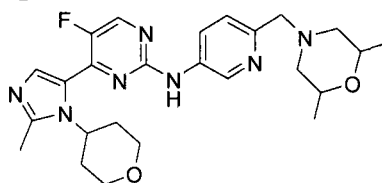
胺: 1-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙酮

收率(%): 61; Ret. T (min): 0.68

m/z 509 (M+1)。

实施例 17

N-{6-[(2,6-二甲基吗啉-4-基)甲基]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

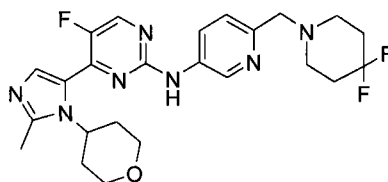


胺: 2,6-二甲基吗啉

收率(%): 100; Ret. T (min): 0.81 *m/z* 482 (M+1)。

实施例 18

N-{6-[(4,4-二氟哌啶-1-基)甲基]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



胺: 4,4-二氟哌啶

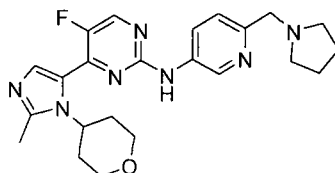
收率(%): 77; Ret. T (min): 0.90

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K) δ ppm 9.67 (s, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.97 (dd, 1 H), 7.34-7.35 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 3.80 (dd, 2 H),

3.60 (s, 2 H), 3.07 (m, 2 H), 2.16 (m, 2 H), 1.91-2.00 (m, 4 H), 1.76 (m, 2 H); m/z 488 (M+1)。

实施例 19

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]-N-[6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2-胺



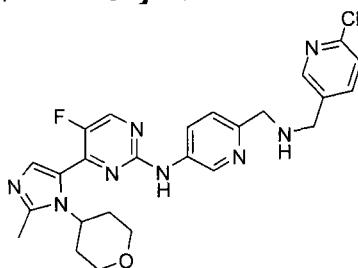
胺: 吡咯烷

收率(%): 55; Ret. T (min): 0.61

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ ppm 9.63 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.93 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 5.01 (m, 1 H), 3.79 (dd, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 3.05 (m, 2 H), 2.46 (m, 4 H), 2.16 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 1.69 (m, 4 H); m/z 438 (M+1)。

实施例 20

N-[6-({[(6-氯吡啶-3-基)甲基]氨基}甲基)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



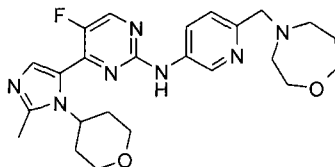
胺: (6-氯吡啶-3-基)甲胺

收率(%) 50; Ret T (min): 0.79

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ ppm 9.63 (s, 1 H), 8.68 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 7.95 (dd, 1 H), 7.84 (dd, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 7.34-7.37 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.72 (m, 4 H), 3.06 (m, 2 H), 2.15 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H); m/z 509 (M+1)。

实施例 21

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]-N-[6-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基甲基)吡啶-3-基]嘧啶-2-胺



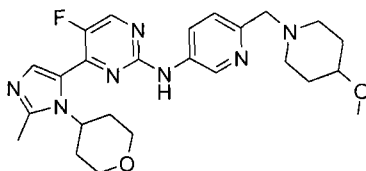
胺: 1,4-氧杂氮杂环庚烷

收率(%): 39; Ret T (min): 0.68

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ ppm 9.64 (s, 1 H), 8.67 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.96 (dd, 1 H), 7.34-7.38 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.68-3.71 (m, 4 H), 3.60 (m, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 2.65 (m, 4 H), 2.16 (m, 2 H), 1.74-1.83 (m, 4 H); m/z 468 (M+1).

实施例 22

5-氟-N-{6-[4-(4-甲氧基哌啶-1-基)甲基]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



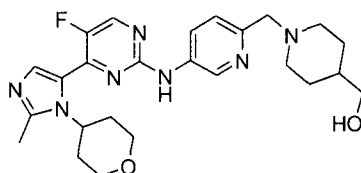
胺: 4-甲氧基哌啶

收率(%): 76; Ret. T (min): 0.68

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ ppm 9.64 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.95 (dd, 1 H), 7.30-7.35 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 3.79 (dd, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.16 (m, 1 H), 3.05 (m, 2 H), 2.66 (m, 2 H), 2.09-2.21 (m, 4 H), 1.82 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 1.41 (m, 2 H); m/z 482 (M+1).

实施例 23

(1-{[5-{5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基]吡啶-2-基}甲基)哌啶-3-基)甲醇



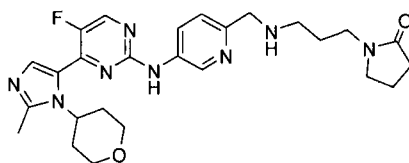
胺: 3-哌啶基甲醇

收率(%): 60; Ret. T (min): 0.62

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ ppm 9.63 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.94 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 4.99 (m, 1 H), 4.36 (t, 1 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.49 (dd, 2 H), 3.15-3.27 (m, 2 H), 3.07 (m, 2 H), 2.84 (m, 1 H), 2.70-2.72 (m, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.16 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 1.76 (m, 2 H), 1.57-1.70 (m, 4 H), 1.45 (m, 1 H), 0.88 (m, 1 H); m/z 482 (M+1).

实施例 24

1-[3-({5-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)吡啶-2-基]甲基}氨基)丙基]吡咯烷-2-酮

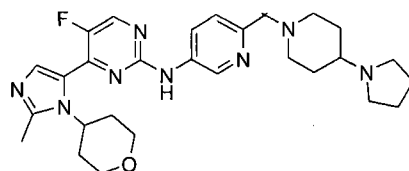


胺: 1-(3-氨基丙基)吡咯烷-2-酮

收率(%): 72; Ret. T (min): 0.61 m/z 509 (M+1).

实施例 25

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



胺: 4-吡咯烷-1-基哌啶

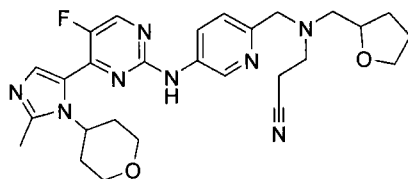
收率(%): 53; Ret. T (min): 0.64

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ ppm 9.64 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.95 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 3.79 (m, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 3.05 (m, 2 H), 2.78 (m, 2 H), 2.45 (br. s., 4 H), 2.16 (m, 2 H),

1.92-2.03 (m, 3 H), 1.77 (m, 4 H), 1.65 (br. s., 4 H), 1.39 (m, 2 H); m/z 521 (M+1)。

实施例 26

3-[{5-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)吡啶-2-基}甲基]{(四氢呋喃-2-基甲基)氨基}丙腈



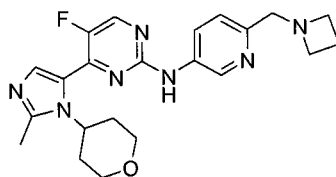
胺: 3-(氧杂环戊-2-基甲基氨基)丙腈

收率(%): 64; Ret. T (min): 0.86

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ ppm 9.65 (s, 1 H), 8.69 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.97 (dd, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 3.92 (m, 1 H), 3.78-3.84 (m, 3 H), 3.68-3.75 (m, 2 H), 3.60 (m, 1 H), 3.11 (m, 2 H), 2.76-2.88 (m, 2 H), 2.64-2.68 (m, 2 H), 2.56-2.58 (m, 2 H), 2.17 (m, 2 H), 1.84-1.92 (m, 1 H), 1.73-1.78 (m, 4 H), 1.42-1.51 (m, 1 H); m/z 521 (M+1)。

实施例 27

N-[6-(氮杂环丁烷-1-基甲基)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

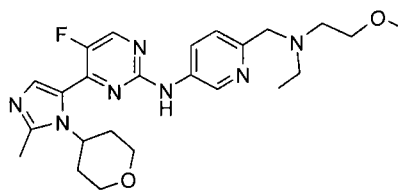


胺: 氮杂环丁烷

收率(%): 44; Ret. T (min): 0.59 m/z 424 (M+1)。

实施例 28

N-(6-{[乙基(2-甲氧基乙基)氨基]甲基}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



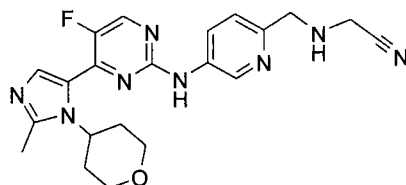
胺: N-(2-甲氧基乙基)乙胺

收率(%): 46; Ret. T (min): 0.71

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ ppm 9.62 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H), 8.58 (d, 1 H), 7.94 (dd, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 3.80 (dd, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 3.41 (t, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 3.08 (m, 2 H), 2.62 (t, 2 H), 2.16 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 0.98 (t, 3 H); m/z 470 (M+1).

实施例 29

{[5-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)吡啶-2-基]甲基}氨基乙腈



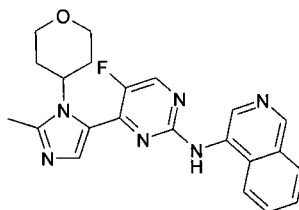
胺: 2-氨基乙腈

收率(%): 42; Ret. T (min): 0.67

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ ppm 9.66 (s, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.96 (dd, 1 H), 7.31-7.35 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 3.79-3.83 (m, 4 H), 3.65 (m, 2 H), 3.06 (m, 2 H), 2.16 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H); m/z 423 (M+1).

实施例 30

N-{5-氟-4-[2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-3H-咪唑-4-基]-嘧啶-2-基}-N-(异喹啉-4-基)胺



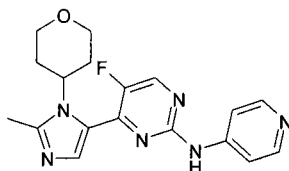
标题化合物按照一般方法 A 制备, 使用 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(在实施例 7 中得到的) (50 mg, 0.18 mmol)

和 4-溴-异喹啉(37 mg, 0.18 mmol), 得到标题化合物(11 mg, 15%)。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 9.08 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.41 (d, $J=3.03$ Hz, 1 H) 8.14 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 8.06 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.77 (m, 1 H) 7.70 (m, 1 H) 7.43 (m, 1 H) 4.96 (m, 1 H) 3.63 (m, 2 H) 2.64 (m, 2 H) 2.49 (s, 3 H) 2.14-2.04 (m, 2 H), 1.39 (m, 2 H); MS (ES) m/z 405 (M+1)。

实施例 31

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

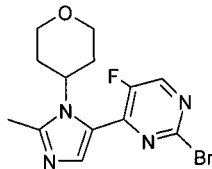


标题化合物按照一般方法 A 制备, 使用 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(在实施例 7 中得到的) (50 mg, 0.18 mmol) 和 4-溴吡啶(35 mg, 0.18 mmol), 得到标题化合物(29 mg, 45%), 然后如一般方法 A 所述, 将其转化为盐酸盐。

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 8.44 (m, 2 H) 8.38 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 7.91 (br s, 1 H) 7.66 (d, $J=4.04$ Hz, 1 H) 7.54 (m, 2 H) 5.10 (m, 1 H) 4.07 (m, 2 H) 3.33 (m, 2 H) 2.65 (s, 3 H) 2.50 (m, 2 H) 1.88 (m, 2 H); MS (ES) m/z 355 (M+1)。

实施例 32

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

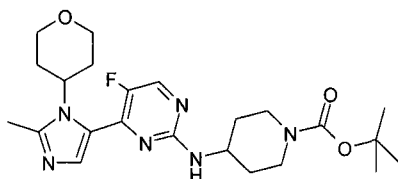


在氩气氛下, 将三甲基硅烷基溴化物(6.4 mL, 49 mmol)逐滴加至 5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺(1.5g, 5.4 mmol)的 CH_2Br_2 (60 mL)溶液中, 然后加入亚硝酸叔丁酯(12 mL, 100 mmol)。反应在室温搅拌 5 小时后加入饱和 NaHCO_3 (aq): H_2O (1:1, 100 mL)和 CH_2Cl_2 (50 mL)。混合物萃取后, 水相用 CH_2Cl_2 洗涤(2 x 50 mL)。有机相合并后, 干燥, 真空蒸发除去溶剂得到标题产物(1.48g, 80%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.44 (d, 1 H) 7.83 (d, 1 H) 5.42-5.52 (m, 1 H) 4.18 (dd, 2 H) 3.52-3.63 (m, 2 H) 2.75 (s, 3 H) 2.35-2.49 (m, 2 H) 1.96-2.05 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 341/343 ($M+1$).

实施例33

4-(5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-基)氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯

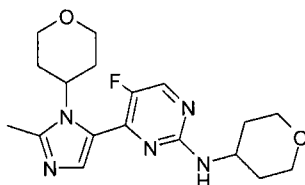


标题化合物按照一般方法B制备,使用2-溴-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶(在实施例32中得到的) (900 mg, 2.64 mmol) 和 4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.1g, 5.7 mmol), 得到标题化合物(560 mg, 46%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.17 (d, 1 H) 7.51 (d, 1 H) 5.07-5.20 (m, 1 H) 4.98 (d, 1 H) 4.13 (dd, 2 H) 3.85-4.10 (m, 3 H) 3.41-3.50 (m, 2 H) 2.89 (t, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 2.40-2.55 (m, 2 H) 1.99-2.08 (m, 2 H) 1.85-1.92 (m, 7 H) 1.46 (s, 9 H) 1.38-1.44 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 461 ($M+1$).

实施例34

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



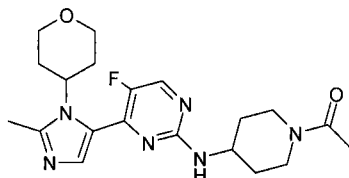
标题化合物按照一般方法B制备,使用2-溴-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶(在实施例32中得到的) (40 mg, 0.117 mmol) 和四氢-2H-吡喃-4-胺盐酸盐(32 mg, 0.234 mmol), 得到标题化合物(25 mg, 59%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.18 (d, 1 H) 7.54 (br. s., 1 H) 5.04 (d, 1 H) 4.15 (dd, 2 H) 3.97-4.04 (m, 2 H) 3.43-3.53 (m, 4 H) 2.61-2.67 (m, 3 H)

2.41-2.56 (m, 2 H) 2.01 (s, 3 H) 1.90 (dd, 2 H) 1.49-1.65 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 362 (M+1)。

实施例35

N-(1-乙酰基哌啶-4-基)-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺

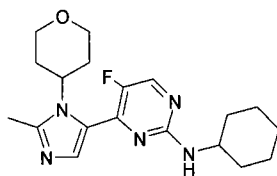


标题化合物按照一般方法 C 制备, 使用 4-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(在实施例 33 中得到的) (54 mg, 0.117 mmol) 和乙酰氯(8.5 μ L, 0.117 mmol), 得到标题化合物(38 mg, 81%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.17 (d, 1 H) 4.99-5.15 (m, 2 H) 4.48 (d, 1 H) 4.12 (dd, 2 H) 3.93-4.05 (m, 1 H) 3.76-3.85 (m, 1 H) 3.45 (t, 2 H) 3.12-3.23 (m, 1 H) 2.77-2.87 (m, 1 H) 2.62 (s, 3 H) 2.42-2.55 (m, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 2.03-2.16 (m, 2 H) 1.84-1.91 (m, 2 H) 1.35-1.51 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 403 (M+1)。

实施例36

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



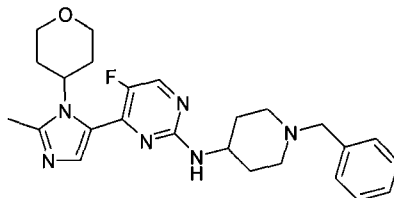
标题化合物按照一般方法 B 制备, 使用 2-溴-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶(在实施例 32 中得到的) (40 mg, 0.117 mmol) 和环己胺(27 μ L, 0.24 mmol), 得到标题化合物(28 mg, 67%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.15 (d, 1 H) 7.51 (d, 1 H) 5.20-5.33 (m, 1 H) 5.03 -5.12 (m, 1 H) 4.14 (dd, 2 H) 3.43-3.54 (m, 2 H) 2.64 (s, 3 H) 2.37-2.51 (m, 2 H) 1.99-2.07 (m, 2 H) 1.88-1.96 (m, 2 H) 1.72-1.81 (m, 2 H)

1.58-1.68 (m, 1 H) 1.15-1.40 (m, 5 H); MS (ESI) m/z 360 (M + 1)。

实施例 37

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

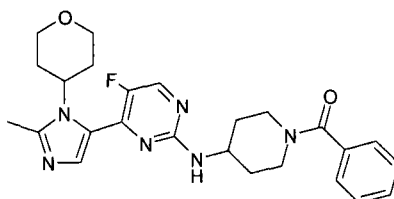


标题化合物按照一般方法 B 制备, 使用 2-溴-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶(在实施例 32 中得到的) (40 mg, 0.117 mmol) 和 1-苄基哌啶-4-胺(50 μ L, 0.25 mmol), 得到标题化合物(30 mg, 57%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.16 (d, 1 H) 7.52 (d, 1 H) 7.25-7.37 (m, 5 H) 5.16-5.28 (m, 1 H) 5.01 (d, 1 H) 4.11 (dd, 2 H) 3.70-3.86 (m, 1 H) 3.56 (s, 2 H) 3.40-3.52 (m, 2 H) 2.87 (d, 2 H) 2.64 (s, 3 H) 2.37-2.53 (m, 2 H) 2.16 (br. s., 2 H) 2.00-2.08 (m, 2 H) 1.85-1.93 (m, 2 H) 1.53-1.68 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 451 (M + 1)。

实施例 38

N-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)-5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-胺



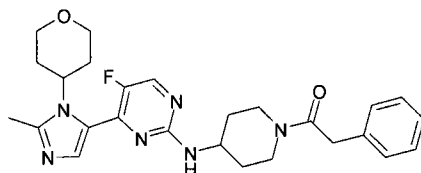
标题化合物按照一般方法 C 制备, 使用 4-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(在实施例 33 中得到的) (45 mg, 0.1 mmol) 和 苯甲酰氯(11.5 μ L, 0.1 mmol), 得到标题化合物(26 mg, 57%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.18 (d, 1 H) 7.53 (br. s., 1 H) 7.36-7.45 (m, 5 H) 5.04-5.17 (m, 2 H) 4.61 (br. s., 1 H) 4.14 (dd, 2 H) 3.98-4.10 (m, 1 H) 3.78 (br. s., 1 H) 3.40-3.53 (m, 2 H) 3.09 (br. s., 2 H) 2.63 (s, 3 H) 2.42-2.56 (m,

2 H) 2.17 (br. s., 2 H) 1.88 (dd, 2 H) 1.37-1.62 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 465 (M+1)。

实施例 39

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]-N-[1-(苯基乙酰基)哌啶-4-基]嘧啶-2-胺

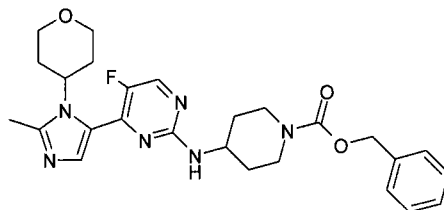


标题化合物按照一般方法 C 制备, 使用 4-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(在实施例 33 中得到的) (45 mg, 0.1 mmol) 和苯基乙酰氯 (13 μ L, 0.1 mmol), 得到标题化合物 (27 mg, 58%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.16 (d, 1 H) 7.52 (d, 1 H) 7.19-7.39 (m, 5 H) 4.93-5.03 (m, 1 H) 4.51 (d, 1 H) 4.12 (dd, 2 H) 3.80-4.01 (m, 2 H) 3.76 (s, 2 H) 3.44 (t, 2 H) 3.03-3.18 (m, 1 H) 2.80-2.92 (m, 1 H) 2.64 (s, 3 H) 2.39-2.55 (m, 2 H) 1.83-2.12 (m, 4 H) 1.33-1.49 (m, 1 H) 1.07-1.21 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 479 (M+1)。

实施例 40

4-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)哌啶-1-羧酸苄酯



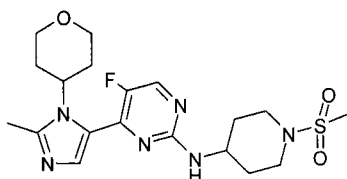
标题化合物按照一般方法 C 制备, 使用 4-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(在实施例 33 中得到的) (45 mg, 0.1 mmol) 和氯甲酸苄酯 (14 μ L, 0.1 mmol), 得到标题化合物 (21 mg, 43%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.18 (d, 1 H) 7.53 (br. s., 1 H) 7.29-7.42

(m, 5 H) 4.98-5.20 (m, 4 H) 4.14 (dd, 4 H) 3.86-4.02 (m, 1 H) 3.38-3.54 (m, 2 H) 2.90-3.12 (m, 2 H) 2.64 (s, 3 H) 2.42-2.55 (m, 2 H) 2.00-2.11 (m, 2 H) 1.85-1.94 (m, 2 H) 1.45 (d, 2 H); MS (ESI) m/z 495 ($M+1$).

实施例 41

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

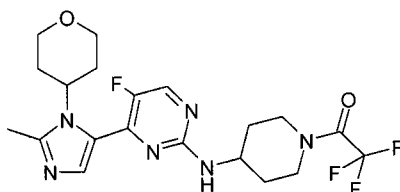


标题化合物按照一般方法 D 制备, 使用 4-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(在实施例 33 中得到的) (45 mg, 0.1 mmol) 和甲磺酰氯 (8 μ L, 0.1 mmol), 得到标题化合物 (20 mg, 47%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.18 (d, 1 H) 7.53 (d, 1 H) 5.02-5.13 (m, 2 H) 4.13 (dd, 2 H) 3.87-3.98 (m, 1 H) 3.70-3.79 (m, 2 H) 3.41-3.51 (m, 2 H) 2.86-2.96 (m, 2 H) 2.81 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 2.44-2.57 (m, 2 H) 2.12-2.22 (m, 2 H) 1.88 (dd, 2 H) 1.60-1.73 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 439 ($M+1$).

实施例 42

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]-N-[1-(三氟乙酰基)哌啶-4-基]嘧啶-2-胺

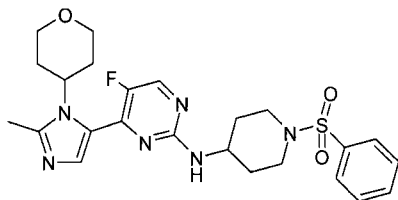


标题化合物是从实施例 41 分离出的副产物 (10 mg, 22%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.20 (d, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 4.98-5.13 (m, 2 H) 4.45 (d, 1 H) 4.15 (dd, 2 H) 3.97-4.12 (m, 2 H) 3.47 (t, 2 H) 3.24-3.35 (m, 1 H) 2.99-3.10 (m, 1 H) 2.65 (s, 3 H) 2.46-2.59 (m, 2 H) 2.15-2.25 (m, 2 H) 1.85-1.93 (m, 2 H) 1.48-1.62 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 457 ($M+1$).

实施例 43

5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]-N-[1-(苯磺酰基)哌啶-4-基]嘧啶-2-胺

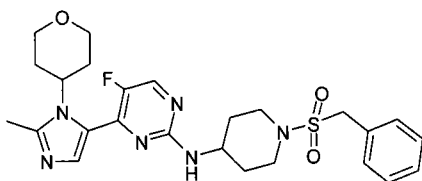


标题化合物按照一般方法 D 制备, 使用 4-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(在实施例 33 中得到的) (45 mg, 0.1 mmol) 和苯磺酰氯 (12.5 μ L, 0.1 mmol), 得到标题化合物 (35 mg, 71%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.12 (d, 1 H) 7.72-7.81 (m, 2 H) 7.60-7.68 (m, 1 H) 7.56 (t, 2 H) 7.50 (d, 2 H) 4.98-5.09 (m, 2 H) 3.94 (d, 2 H) 3.63-3.77 (m, 3 H) 3.34 (t, 2 H) 2.61 (s, 3 H) 2.45-2.55 (m, 2 H) 2.33-2.44 (m, 2 H) 2.06-2.15 (m, 2 H) 1.76-1.85 (m, 2 H) 1.58-1.72 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 501 (M+1)。

实施例 44

N-[1-(苄基磺酰基)哌啶-4-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 D 制备, 使用 4-({5-氟-4-[2-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-咪唑-5-基]嘧啶-2-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(在实施例 33 中得到的) (45 mg, 0.1 mmol) 和苯甲磺酰氯 (19 mg, 0.1 mmol), 得到标题化合物 (28 mg, 56%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.16 (d, 1 H) 7.51 (d, 1 H) 7.35-7.44 (m, 5 H) 5.00-5.13 (m, 1 H) 4.93 (d, 1 H) 4.24 (s, 2 H) 4.11 (dd, 2 H) 3.73-3.87 (m, 1 H) 3.61 (d, 2 H) 3.37-3.49 (m, 2 H) 2.68-2.77 (m, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 2.40-2.54 (m, 2 H) 1.95-2.05 (m, 2 H) 1.82-1.90 (m, 2 H) 1.39-1.52 (m, 2 H); MS (ESI) m/z

515 (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，其中含有游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐，所述化合物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，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、肌肉、血管内或输注)，软膏剂、贴剂或霜剂形式用于局部给药，栓剂形式用于直肠给药以及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，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哺乳动物包括人治疗中的适宜日剂量为每次口服给药大约 0.01-250 mg/kg 体重和每次非肠道给药大约 0.001-250 mg/kg 体重。活性成分的典型日剂量可以在较大范围内变化，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式(I)化合物的游离碱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，药物制剂中可以含有 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成而言。

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(例如蔗糖)、胶质、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/或被包衣(例如使用肠溶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，其中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将最终制剂的 pH 提高至大约 4-6，特别是大约 5，以及还可以含有表面活性剂以帮助溶出。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的盐。

医学应用

业已发现，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，也就是说该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 抑制效应。

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/或治疗与认知障碍和痴呆前状态有关的病症，尤其是痴呆、阿尔茨海默氏病(AD)、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)和非痴呆型认知缺损(CIND)、与神经原纤维缠结病理有关的疾病、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(CBD)、创伤性脑损伤(TBI)和拳击员痴呆。

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

其它病症选自唐氏综合征(Down 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 diseases,

MND)、克-雅综合征(Creutzfeld-Jacob's disease)和朊病毒病(prion diseases)。

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 disorders), 其中所述情感障碍是双相性精神障碍(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 disorders, 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(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、炎症性疾病和癌症。

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症的用途。

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/或治疗骨质疏松症的方法, 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，以及其中所述哺乳动物是脊椎动物，优选但不限于较大的动物例如马、骆驼、单峰骆驼。

本文所述式(I)化合物作为 GSK3 抑制剂可用于原发性和继发性骨质疏松症，其中原发性骨质疏松症包括绝经后骨质疏松症和老年骨质疏松症(包括男性和女性)，继发性骨质疏松症包括可的松诱导的骨质疏松症以及其它类型的诱导性继发性骨质疏松症，它们均包括在术语“骨质疏松症”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、降低骨折比例和/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合。

本发明可在手术过程中使用，其中治疗外科医生将适当制剂形式的本发明局部置于骨缺乏(bone deficient)区域附近和/或体腔内。例如，在骨断裂时，然后在开放性骨折修复的过程中利用本申请所述和所要求的本发明将其置于骨折裂缝中或其附近。在一些情况下，骨碎片可缺失(例如，肿瘤切除或严重的意外伤害之后)，以及利用本申请所述和所要求的本发明将其置于修复(constructive)骨外科位置附近。

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治疗特定疾病所需的剂量可以有所不同，这取决于待治疗的宿主、给药途径和待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待治疗动物的个体要求。

在本说明书上下文中，术语“治疗”还包括“预防”，除非有与此相反的特别说明。术语“治疗的(therapeutic)”和“治疗上的(therapeutically)”也应相应理解。

在本说明书上下文中，术语“障碍”还包括“病症”，除非有与此相反的特别说明。

药理学

在闪烁亲近 GSK3 β 测定中确定 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 10,000 nM。 K_i 的其它值为大约 0.001 至大约 1000 nM。 K_i 的其它值为大约 0.001 nM 至大约 300 nM。

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)
1	220	25	210
2	49	26	75
3	530	27	330
4	2600	28	280
5	28	29	48
6	1100	30	200
10	64	31	39
12	260	33	210
13	290	34	87
14	10	35	120
15	1300	36	16
16	75	37	140
17	760	38	57
18	42	39	36
19	210	40	31
20	37	41	120
21	79	42	91
22	150	43	53
23	170	44	80
24	230		