



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108137561 B

(45) 授权公告日 2021.03.26

(21) 申请号 201680056575.2
 (22) 申请日 2016.11.02
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 108137561 A
 (43) 申请公布日 2018.06.08
 (30) 优先权数据
 15193355.3 2015.11.06 EP
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2018.03.28
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/EP2016/076315 2016.11.02
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02017/076842 EN 2017.05.11
 (73) 专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司
 地址 瑞士巴塞尔
 (72) 发明人 德尔菲娜·高福赫托
 萨宾·克尔茨维斯基
 让-马克·普朗谢
 西奥多·施托尔
 (74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
 11256
 代理人 郇红

(51) Int.Cl.
 C07D 403/14 (2006.01)
 C07D 401/14 (2006.01)
 C07D 405/14 (2006.01)
 C07D 413/14 (2006.01)
 C07D 491/08 (2006.01)
 C07D 417/14 (2006.01)
 C07D 471/04 (2006.01)
 C07D 487/04 (2006.01)
 C07D 491/04 (2006.01)
 A61K 31/403 (2006.01)
 A61P 25/00 (2006.01)
 A61P 27/02 (2006.01)
 A61P 37/00 (2006.01)
 A61P 31/00 (2006.01)
 A61P 9/00 (2006.01)
 (56) 对比文件
 WO 2014202493 A1, 2014.12.24
 CN 102015680 A, 2011.04.13
 CN 102026972 A, 2011.04.20
 审查员 王超

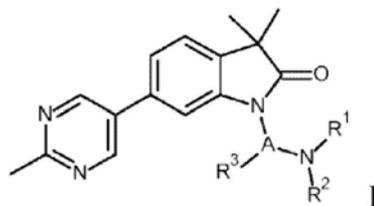
权利要求书10页 说明书62页

(54) 发明名称
 二氢吡啶-2-酮衍生物

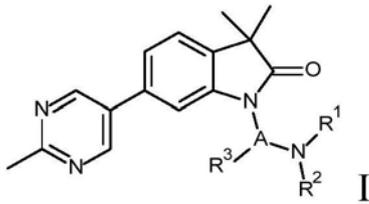
(57) 摘要

本发明涉及通式(I)的二氢吡啶-2-酮衍生物,其中取代基如权利要求1所定义。所述化合物可以用于治疗与以下相关的CNS疾病:精神分裂症的阳性症状(精神病)和阴性症状、精神药物滥用、酒精和药物成瘾、强迫症、认知损害、双相性精神障碍、心境障碍、重性抑郁症、难治性抑郁症、焦虑症、阿尔茨海默病、自闭症、帕金森病、慢性疼痛、边缘型人格障碍、神经变性疾病、睡眠障碍、慢性疲劳综合征、僵硬、炎性疾病、哮喘、亨廷顿病、ADHD、肌萎缩侧索硬化、关节炎中的作用、

自体免疫病、病毒和真菌感染、心血管疾病、眼科和炎性视网膜疾病和平衡问题、癫痫症和具有并发癫痫症的神经发育病症。

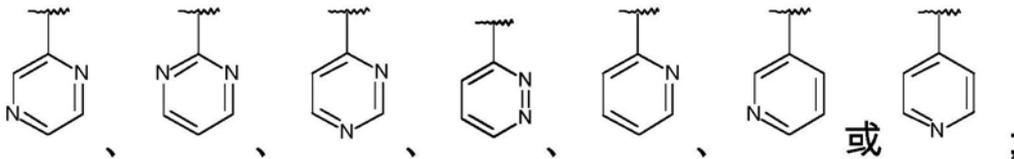


1. 一种式I的化合物，

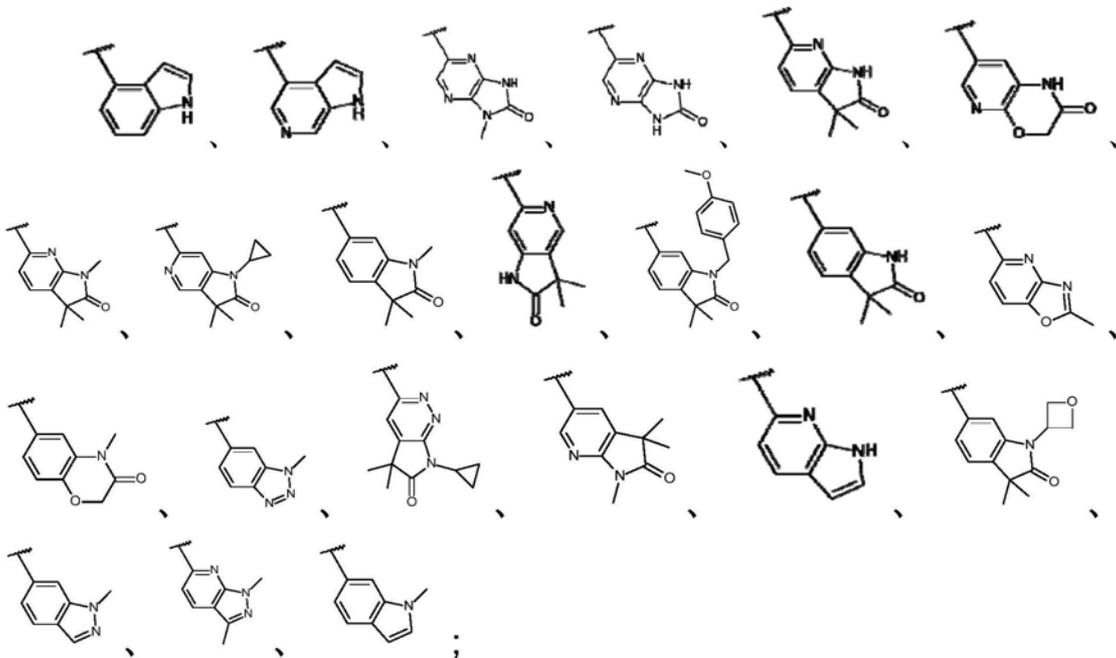


其中

A是苯基或含有一个或两个N原子的六元杂芳基，所述六元杂芳基选自

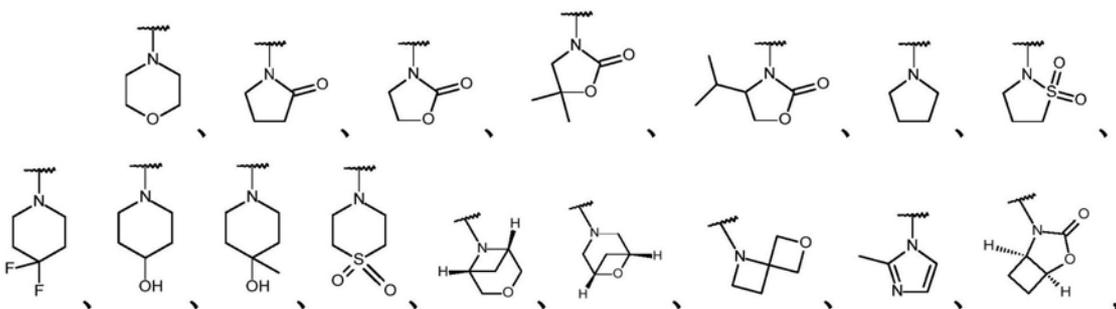


或者式中的胺基-NR¹R²与来自所述基团A的两个相邻碳原子可以一起形成另外的稠合环，所述另外的稠合环选自



R¹、R²彼此独立地为氢、C(O)-低级烷基、环烷基、-(CH₂)₂-低级烷氧基、低级烷基或氧杂环丁烷基；

或者R¹和R²可以与它们所连接的N原子一起形成基团



R³是氢或低级烷基；

其中，

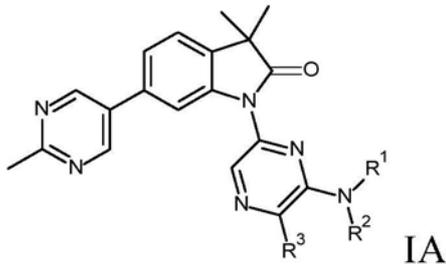
低级烷基是指含有1至7个碳原子的烷基；

低级烷氧基是指含有1至7个碳原子的烷氧基，其中所述烷基残基经由氧原子连接；且

环烷基是指具有3-6个碳环原子的烷基环；

以及其药用盐、或它的相应对映异构体。

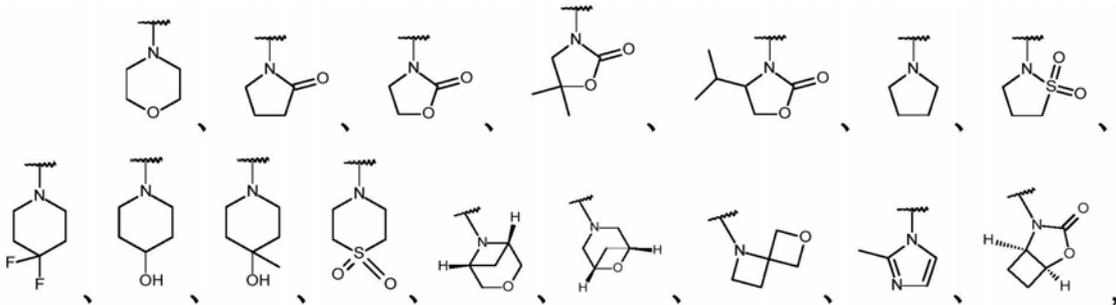
2. 根据权利要求1的化合物，其为式IA的化合物，



其中

R^1 、 R^2 彼此独立地为氢、C(0)-低级烷基、环烷基、 $-(CH_2)_2$ -低级烷氧基、低级烷基或氧杂环丁烷基；

或者 R^1 和 R^2 可以与它们所连接的N原子一起形成基团



R^3 是氢或低级烷基；

并且其中所述胺基 NR^1R^2 也可以处于对位并且 R^3 可以处于间位，

其中，

低级烷基是指含有1至7个碳原子的烷基；

低级烷氧基是指含有1至7个碳原子的烷氧基，其中所述烷基残基经由氧原子连接；且

环烷基是指具有3-6个碳环原子的烷基环；

以及其药用盐、或它的相应对映异构体。

3. 根据权利要求1的化合物，其为式I的化合物，所述化合物是

3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(6-吗啉代吡嗪-2-基)二氢吡啶-2-酮

1-(6-氨基吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡嗪-2-基)二氢吡啶-2-酮

3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(6-(吡咯烷-1-基)吡嗪-2-基)二氢吡啶-2-酮

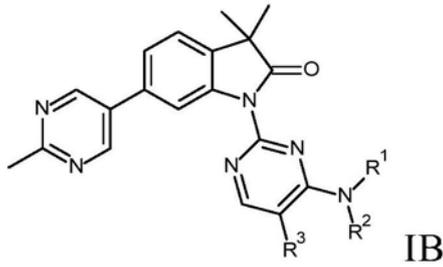
N-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)吡嗪-2-基)乙酰胺

1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

- 1-(6-(环丙基氨基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮
- 1-[6-(2-甲氧基乙基氨基)吡嗪-2-基]-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮
- 1-(6-(4-羟基哌啶-1-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮
- 1-(6-(1,1-二氧化硫代吗啉代)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮
- 1-(6-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮
- 1-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮
- 1-(6-((1R,5S)-3-氧杂-6-氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮
- 1-(6-(6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚烷-1-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮
- 3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)吡嗪-2-基)噁唑烷-2-酮
- 1-(6-((1R,5S)-6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮
- 3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(6-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡嗪-2-基)二氢吡啶-2-酮
- 3,3-二甲基-1-(5-甲基-6-吗啉代吡嗪-2-基)-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮
- 1-(6-((2-甲氧基乙基)氨基)-5-甲基吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮
- 3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-3-甲基吡嗪-2-基)噁唑烷-2-酮
- (R)-3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)吡嗪-2-基)-4-异丙基噁唑烷-2-酮
- (S)-3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)吡嗪-2-基)-4-异丙基噁唑烷-2-酮
- 3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(5-吗啉代吡嗪-2-基)二氢吡啶-2-酮
- 3,3-二甲基-1-(5-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-基)-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮
- 1-(5-((1R,5S)-3-氧杂-6-氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮
- 外消旋-(1S,5R)-4-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)吡嗪-2-基)-2-氧杂-4-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-酮
- 3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)吡嗪-2-基)-5,5-二甲基噁唑烷-2-酮,或

1- (6- (1,1-二氧化异噻唑烷-2-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6- (2-甲基嘧啶-5-基) 二氢吲哚-2-酮。

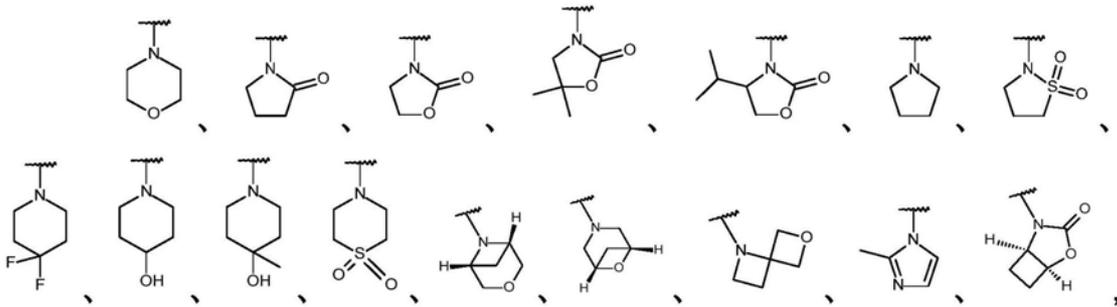
4. 根据权利要求1的化合物,其为式IB的化合物,



其中

R^1 、 R^2 彼此独立地为氢、C (0)-低级烷基、环烷基、 $-(CH_2)_2$ -低级烷氧基、低级烷基或氧杂环丁烷基;

或者 R^1 和 R^2 可以与它们所连接的N原子一起形成基团



R^3 是氢或低级烷基;

并且其中所述胺基 NR^1R^2 和 R^3 可以处于其他位置,

其中,

低级烷基是指含有1至7个碳原子的烷基;

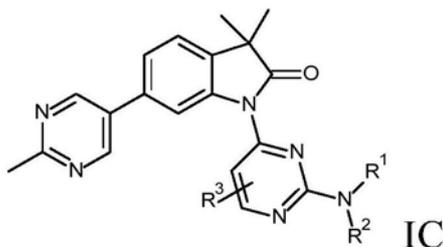
低级烷氧基是指含有1至7个碳原子的烷氧基,其中所述烷基残基经由氧原子连接;且环烷基是指具有3-6个碳环原子的烷基环;

以及其药用盐、或它的相应对映异构体。

5. 根据权利要求1的化合物,其为式I的化合物,所述化合物是

3,3-二甲基-6- (2-甲基嘧啶-5-基) -1- (4-吗啉代嘧啶-2-基) 二氢吲哚-2-酮。

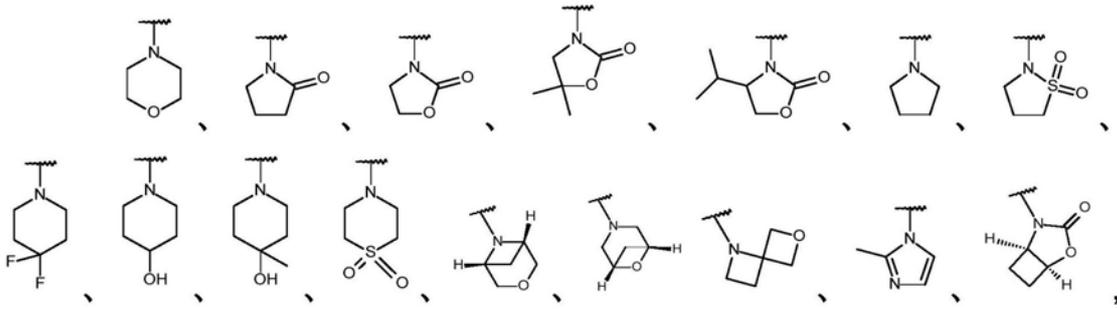
6. 根据权利要求1的化合物,其为式IC的化合物,



其中

R^1 、 R^2 彼此独立地为氢、C (0)-低级烷基、环烷基、 $-(CH_2)_2$ -低级烷氧基、低级烷基或氧杂环丁烷基;

或者 R^1 和 R^2 可以与它们所连接的N原子一起形成基团



R^3 是氢或低级烷基；

并且其中所述胺基 NR^1R^2 可以处于其他位置，

其中，

低级烷基是指含有1至7个碳原子的烷基；

低级烷氧基是指含有1至7个碳原子的烷氧基，其中所述烷基残基经由氧原子连接；且

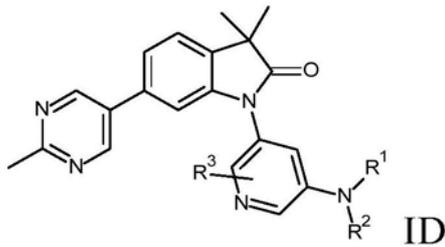
环烷基是指具有3-6个碳环原子的烷基环；

以及其药用盐、或它的相应对映异构体。

7. 根据权利要求1的化合物，其为式I的化合物，所述化合物是

3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(2-吗啉代嘧啶-4-基)二氢吲哚-2-酮。

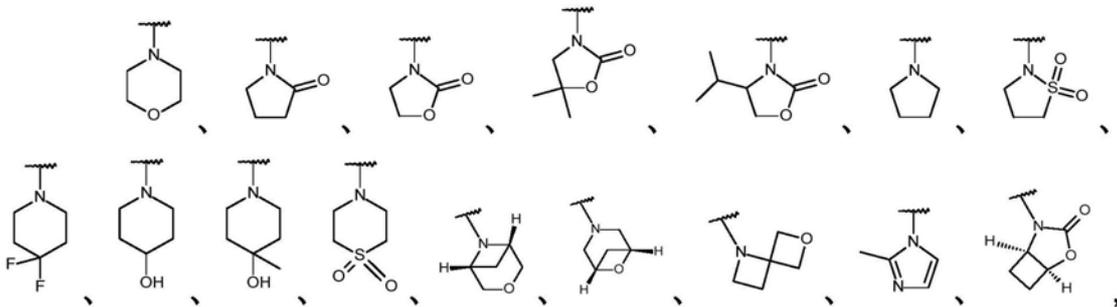
8. 根据权利要求1的化合物，其为式ID的化合物，



其中

R^1 、 R^2 彼此独立地为自氢、C(O)-低级烷基、环烷基、 $-(CH_2)_2$ -低级烷氧基、低级烷基或氧杂环丁烷基；

或者 R^1 和 R^2 可以与它们所连接的N原子一起形成基团



R^3 是氢或低级烷基；

并且其中所述胺基 NR^1R^2 可以处于其他位置，

其中，

低级烷基是指含有1至7个碳原子的烷基；

低级烷氧基是指含有1至7个碳原子的烷氧基，其中所述烷基残基经由氧原子连接；且

环烷基是指具有3-6个碳环原子的烷基环；

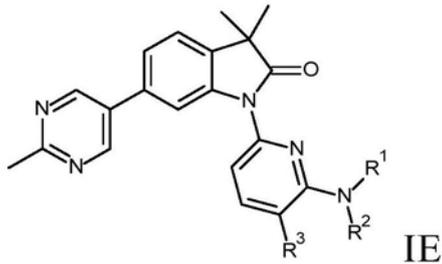
以及其药用盐、或它的相应对映异构体。

9. 根据权利要求1的化合物, 其为式I的化合物, 所述化合物是

1-(5-氨基吡啶-3-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮, 或

3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(5-吗啉代吡啶-3-基)二氢吡啶-2-酮。

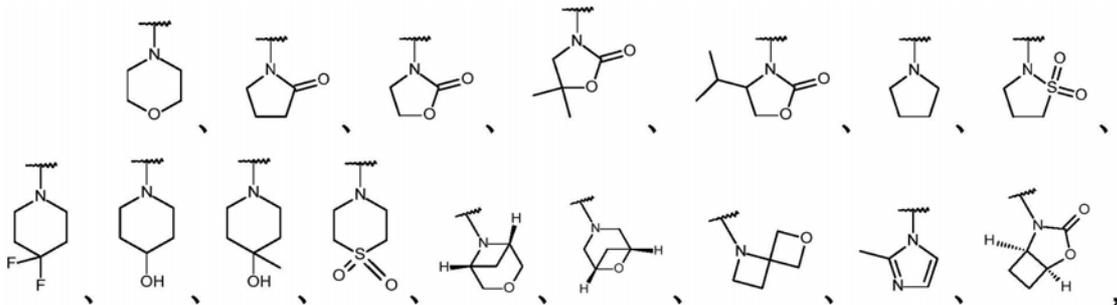
10. 根据权利要求1的化合物, 其为式IE的化合物,



其中

R^1 、 R^2 彼此独立地为氢、C(0)-低级烷基、环烷基、 $-(CH_2)_2$ -低级烷氧基、低级烷基或氧杂环丁烷基;

或者 R^1 和 R^2 可以与它们所连接的N原子一起形成基团



R^3 是氢或低级烷基;

并且其中所述胺基 NR^1R^2 和 R^3 可以处于其他位置,

其中,

低级烷基是指含有1至7个碳原子的烷基;

低级烷氧基是指含有1至7个碳原子的烷氧基, 其中所述烷基残基经由氧原子连接; 且

环烷基是指具有3-6个碳环原子的烷基环;

以及其药用盐、或它的相应对映异构体。

11. 根据权利要求1的化合物, 其为式I的化合物, 所述化合物是

3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(6-吗啉代吡啶-2-基)二氢吡啶-2-酮

3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)吡啶-2-基)噁唑烷-2-酮

1-(6-氨基-5-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

N-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-3-甲基吡啶-2-基)乙酰胺

3,3-二甲基-1-(5-甲基-6-吗啉代吡啶-2-基)-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮,

或

3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-3-甲基吡啶-2-

6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-1,3,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

1-环丙基-6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-3,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2(3H)-酮

1',3,3,3',3'-五甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-[1,6'-联二氢吡啶]-2,2'-二酮

1'-(4-甲氧基苄基)-3,3,3',3'-四甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-[1,6'-联二氢吡啶]-2,2'-二酮

6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

3,3-二甲基-1-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

7-环丙基-3-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-5,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-6(7H)-酮

5-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-1,3,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

3,3,3',3'-四甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-[1,6'-联二氢吡啶]-2,2'-二酮

3,3-二甲基-1-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

1-(1,3-二甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-6-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮,或

3,3-二甲基-1-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮。

15. 一种化合物,其为1-(5-((2-羟基乙基)氨基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮;或

7'-氟-1',3,3,3',3'-五甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-[1,6'-联二氢吡啶]-2,2'-二酮
以及其药用盐、或它的相应对映异构体。

16. 一种根据权利要求1-15中任一项所述的化合物与已知的市售的抗精神病药、抗抑郁药、抗焦虑药或情绪稳定剂的组合产品。

17. 根据权利要求16所述的组合产品,其中所述市售的抗精神病药是奥氮平、氯氮平、利培酮、阿立哌唑或齐拉西酮。

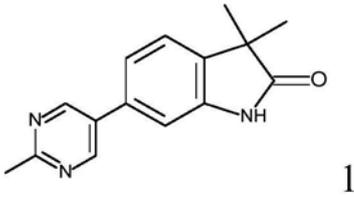
18. 根据权利要求16所述的组合产品,其中所述市售的抗抑郁药是西酞普兰、依他普仑、帕罗西汀、氟西汀、舍曲林、度洛西汀、米那普仑、文拉法辛或米尔塔扎平。

19. 根据权利要求16所述的组合产品,其中所述市售的抗焦虑药是阿普唑仑、利眠宁、氯硝西泮、地西泮、艾司唑仑、艾司佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦、普瑞巴林或加巴喷丁。

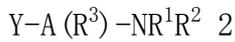
20. 根据权利要求16所述的组合产品,其中所述市售的情绪稳定剂是卡马西平、拉莫三嗪、锂和丙戊酸。

21. 一种用于制备根据权利要求1-14中任一项所述的式I化合物的方法,所述方法包括:

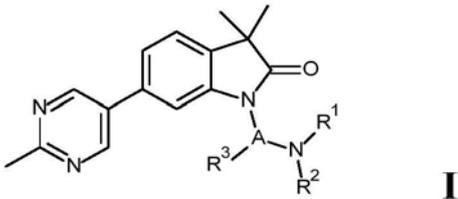
a) 将式1的化合物



与式2的化合物反应

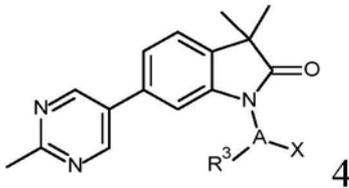


生成式I化合物



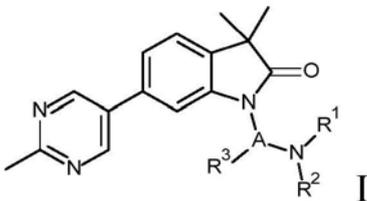
其中Y是Cl、Br或I并且其他基团具有以上所述的含义,并且,如果需要,将所获得的化合物转化为药用酸加成盐,或者

b) 将式4的化合物



与HNR¹R²反应,

生成式I化合物



其中X是Cl、Br或I并且其他基团具有以上所述的含义,并且,如果需要,将所获得的化合物转化为药用酸加成盐。

22. 通过根据权利要求21所述的方法制备的根据权利要求1-14中任一项所述的化合物。

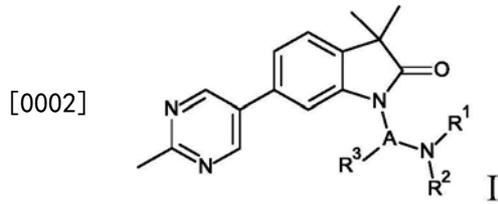
23. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1-15中任一项所述的化合物和治疗活性载体,所述药物组合物用于治疗与以下相关的CNS疾病:精神分裂症的阳性症状和阴性症状、精神药物滥用、酒精和药物成瘾、强迫症、认知损害、双相性精神障碍、心境障碍、重性抑郁症、难治性抑郁症、焦虑症、阿尔茨海默病、自闭症、帕金森病、慢性疼痛、边缘型人格障碍、神经变性疾病、睡眠障碍、慢性疲劳综合征、僵硬、炎症性疾病、哮喘、亨廷顿病、ADHD、肌萎缩侧索硬化、自体免疫病、病毒和真菌感染、心血管疾病、眼科和炎症视网膜疾病和平衡问题、癫痫症和具有并发癫痫症的神经发育病症。

24. 根据权利要求1-15中任一项所述的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗与以下相关的CNS疾病:精神分裂症的阳性症状和阴性症状、精神药物滥用、酒精和药物

成瘾、强迫症、认知损害、双相性精神障碍、心境障碍、重性抑郁症、难治性抑郁症、焦虑症、阿尔茨海默病、自闭症、帕金森病、慢性疼痛、边缘型人格障碍、神经变性疾病、睡眠障碍、慢性疲劳综合征、僵硬、炎性疾病、哮喘、亨廷顿病、ADHD、肌萎缩侧索硬化、自体免疫病、病毒和真菌感染、心血管疾病、眼科和炎性视网膜疾病和平衡问题、癫痫症和具有并发癫痫症的神经发育病症。

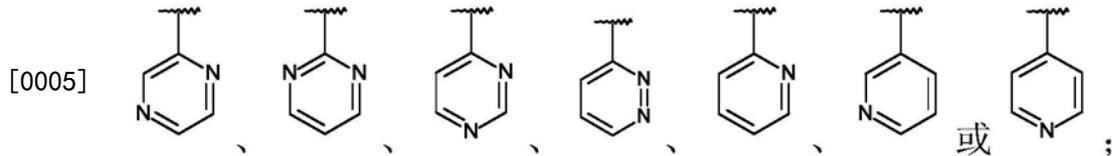
二氢吡啶-2-酮衍生物

[0001] 本发明涉及通式I的二氢吡啶-2-酮衍生物

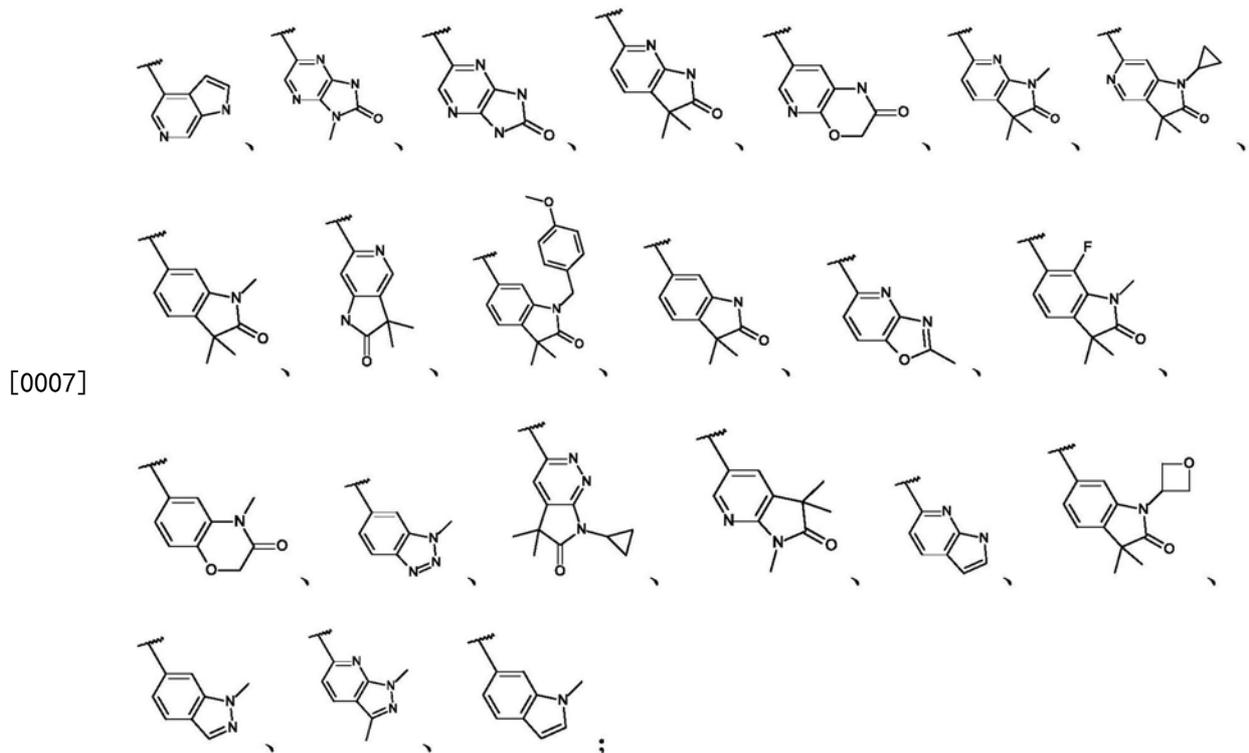


[0003] 其中

[0004] A是苯基或含有一个或两个N原子的六元杂芳基,所述六元杂芳基选自

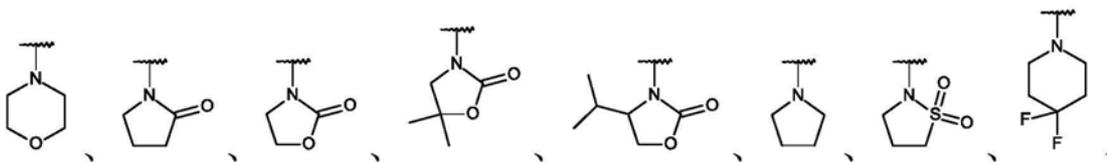


[0006] 或者胺基-NR¹R²与来自基团A的两个相邻碳原子可以一起形成另外的稠合环,所述另外的稠合环选自

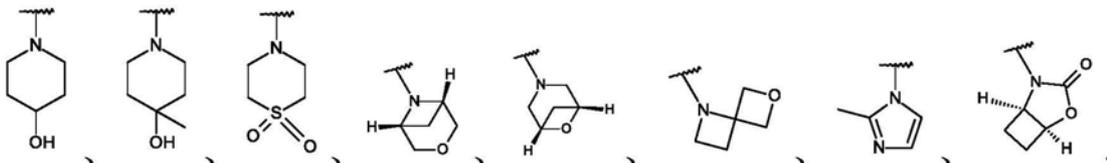


[0008] R¹/R²彼此独立地为氢、C(O)-低级烷基、环烷基、-(CH₂)₂-低级烷氧基、低级烷基或氧杂环丁烷基;

[0009] 或者R¹和R²与它们所连接的N原子一起形成基团



[0010]

[0011] R^3 是氢或低级烷基;

[0012] 以及其药用盐、外消旋混合物,或它的相应对映异构体和/或其旋光异构体和/或立体异构体。

[0013] 胺基 NR^1R^2 和 R^3 可以具有在A上的不同位置。

[0014] 现在已发现,式I化合物可以用于治疗CNS疾病。所描述的化合物已显示反转L-687,414((3R,4R)-3-氨基-1-羟基-4-甲基-吡咯烷-2-酮,一种NMDA甘氨酸位点拮抗剂)诱导的过度移动(hyperlocomotion),一种用于精神分裂症的行为药代动力学小鼠模型,由D.Alberati等描述于Pharmacology,Biochemistry and Behavior,97(2010),185-191。作者描述了由L-687,414诱导的过度移动被一系列已知的抗精神病药物抑制。式I化合物在此模型中展现显著活性。这些发现预示本发明化合物的抗精神病活性,使得它们可用于治疗精神分裂症(schizophrenia)的阳性症状(精神病)和阴性症状、精神药物滥用(substance abuse)、酒精和药物成瘾(alcohol and drug addiction)、强迫症(obsessive-compulsive disorders)、认知损害(cognitive impairment)、双相性精神障碍(bipolar disorders)、心境障碍(mood disorders)、重度抑郁症(major depression)、难治性抑郁症(resistant depression)、焦虑症(anxiety disorders)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、自闭症(autism)、帕金森病(Parkinson's disease)、慢性疼痛(chronic pain)、边缘型人格障碍(borderline personality disorder)、睡眠障碍(sleep disturbances)、慢性疲劳综合征(chronic fatigue syndrome)、僵硬(stiffness)、关节炎中的抗炎作用(antiinflammatory effects in arthritis)和平衡问题(balance problem),以及治疗癫痫(epilepsy)和具有并发癫痫症的神经发育病症(neurodevelopmental disorders with co-morbid epilepsy)。

[0015] 除了上述的反转L-687,414诱导的过度移动实验之外,本发明的一些化合物已在SmartCube[®]中测试,该SmartCube[®]是一种自动化系统,其中化合物治疗小鼠响应于多种挑战的行为通过数字视频捕获并且用计算机算法分析(Roberds等,Frontiers in Neuroscience,2011,Vol.5,Art.103,1-4;Vadim Alexandrov,Dani Brunner,Taleen Hanania,Emer Leahy Eur.J.Pharmacol.2015,750,82-99)。以这种方式,试验化合物的神经-药理作用可以通过与大量的化合物如抗精神病药、抗焦虑药和抗抑郁药的类似性预测。实施例1、3、15、18、20、39、50和54显示与非典型抗精神病药的类似性。结果显示在表3中。

[0016] 除了以上提及的实验以外,已经证明,某些式I化合物还是ENT1抑制剂(平衡型核苷转运蛋白1)。ENT1抑制剂的治疗潜力被直接或间接(经由腺苷和/或腺苷受体调节的作用)在文献中被描述为用于治疗以下疾病:自体免疫病(US 2006/253263)、癌症

(W09857643)、病毒感染和真菌感染(W02004060902)、神经变性疾病、帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病(Huntington's disease)、肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis)、精神疾病、精神药物滥用、ADHD、抑郁症、癫痫症、焦虑症、神经分裂症(W00168105、EP 1252910、EP1612210、W02009018275)、自闭症谱系障碍(Susan A.Masinoa, Masahito Kawamura Jr., Jessica L.Cotea, Rebecca B.Williams, David N.Ruskina, Neuropharmacology, 2013, 68, 116-121、疼痛(W02009062990、W02009064497)、炎症、哮喘(US 2007213296、Inflammation research, 2011, 60, 75-76)、心血管疾病(Trends in Pharmacological science, 2006, 27, 416-425)、睡眠障碍(Psychopharmacology, 1987, 91, 434-439)和眼科和炎性视网膜疾病(World Journal of Diabetes, vol.1, 12-18)、癫痫症和具有并发癫痫症的神经发育病症(ENT1 Inhibition Attenuates Epileptic Seizure Severity Via Regulation of Glutamatergic Neurotransmission, Xu等, Neuromol Med (2015) 17:1-11 and Epigenetic changes induced by adenosine augmentation therapy prevent epileptogenesis, Williams-Karnesky等 J Clin Invest. 2013 Aug; 123(8): 3552-63。

[0017] 精神分裂症是一种复杂的精神疾病,典型地出现在青春期晚期或成年期早期,世界范围患病率为约1%的成年人口,其具有巨大的社会和经济冲击。欧洲精神病学家协会(the Association of European Psychiatrists) (ICD) 和美国精神病协会(the American Psychiatric Association) (DSM) 对于精神分裂症的诊断的标准要求存在两种以上的特征症状:妄想(delusions), 幻觉(hallucinations), 言语紊乱(disorganized speech), 严重紊乱或紧张性行为(grossly disorganized或catatonic behavior) (阳性症状), 或阴性症状(失语症(alogia), 情感冷淡(affective flattening), 缺乏动力(lack of motivation), 兴趣缺失(anhedonia))。总的来说,患有精神分裂症的人具有这样的功能缺损,其可能在童年开始,在整个成年生活中持续并且使得大多数患者不能维持正常工作或者其他方面具有正常社会功能。相比于一般群体,他们还具有缩短的寿命,并且遭受宽范围的各种各样其他神经精神综合症的升高的患病率,所述神经精神综合症包括精神药物滥用,强迫综合症和异常不随意运动。精神分裂症还与宽范围的以下疾病相关:认知损害,双相性精神障碍,重性抑郁症和焦虑症,其严重度限制患者的功能发挥,即使是在精神病症状被良好控制时。精神分裂症的主要治疗是抗精神病药施药。然而,抗精神病药,例如利培酮(risperidone) 和奥氮平(olanzapine) 不能显著地减轻所述阴性症状和认知功能障碍。

[0018] 抗精神病药物对于以下疾病的治疗已显示临床效力:

[0019] 纤维肌痛(Fibromyalgia), 其是一种以与不同躯体症状相关的慢性全身疼痛为特征的综合征,所述躯体症状如睡眠障碍,疲劳,僵硬,平衡问题,对物理和生理环境刺激的超敏性,抑郁和焦虑(CNS Drugs, 2012, 26, 2, 135-53)。

[0020] 分裂情感性障碍(Schizoaffective disorders):包括精神病和情感症状,这种病症落到双相性精神障碍(具有抑郁和躁狂发作,酒精和药物成瘾,精神药物滥用)和精神分裂症之间的范围。J.Clin.Psychiatry, 2010, 71, S2, 14-9, Pediatr.Drugs 2011, 13, 5, 291-302

[0021] 重性抑郁症: BMC Psychiatry 2011, 11, 86

[0022] 难治性抑郁: Journal of Psychopharmacology, 0 (0) 1-16

- [0023] 焦虑症:European Neuropsychopharmacology,2011,21,429-449
- [0024] 双相性精神障碍:Encephale,International J.of Neuropsychopharmacology,2011,14,1029-104,International J.of Neuropsychopharmacology,2012,1-12;J.of Neuropsychopharmacology,2011,0,0,1-15
- [0025] 心境障碍:J.Psychopharmacol.2012,Jan 11,CNS Drugs,2010,2,131-61
- [0026] 自闭症:Current opinion in pediatrics,2011,23,621-627; J.Clin.Psychiatry,2011,72,9,1270-1276
- [0027] 阿尔茨海默病:J.Clin.Psychiatry,2012,73,1,121-128
- [0028] 帕金森病:Movement Disorders,2011,26,6
- [0029] 慢性疲劳综合征:European Neuropsychopharmacology,2011,21,282-286
- [0030] 边缘型人格障碍:J.Clin.Psychiatry,2011,72,10,1363-1365
- [0031] J.Clin.Psychiatry,2011,72,10,1353-1362
- [0032] 关节炎中的抗炎作用:European J.of Pharmacology,2012,678,55-60
- [0033] 本发明的目的是新的式I化合物和式I化合物及其药用盐用于治疗与以下相关的大脑疾病的用途:精神分裂症的阳性症状(精神病)和阴性症状、精神药物滥用、酒精和药物成瘾、强迫症、认知损害、双相性精神障碍、心境障碍、重性抑郁症、难治性抑郁症、焦虑症、阿尔茨海默病、自闭症、帕金森病、慢性疼痛、边缘型人格障碍、神经变性疾病、睡眠障碍、慢性疲劳综合征、僵硬、炎性疾病、哮喘、亨廷顿病、ADHD、肌萎缩侧索硬化、关节炎(arthritis)、自体免疫病、病毒和真菌感染、心血管疾病、眼科和炎性视网膜疾病和平衡问题,癫痫症和具有并发癫痫症的神经发育病症。
- [0034] 本发明的另外的目的是含有此种新型化合物的药物以及用于制备式I化合物的方法,式I化合物与市售的抗精神病药、抗抑郁药、抗焦虑药或情绪稳定剂的组合,以及用于治疗如上所述的大脑病症的方法。
- [0035] 本发明涵盖式I化合物的相应前药。
- [0036] 用于治疗精神分裂症的一种常见抗精神病药物是奥氮平。奥氮平(Zyprexa)属于称为非典型抗精神病药的药物类。这类的其他成员包括例如氯氮平(Clozaril)、利培酮(Risperdal)、阿立哌唑(Abilify)和齐拉西酮(Geodon)。
- [0037] 奥氮平被批准用于治疗精神障碍(psychotic disorders),长期治疗双相性精神障碍并与氟西汀联合用于治疗与双相性精神障碍相关的抑郁发作和用于治疗难治性抑郁症。
- [0038] 本发明的化合物可以与抗精神病药物联合,所述抗精神病药物比如奥氮平(Zyprexa)、氯氮平(Clozaril)、利培酮(Risperdal)、阿立哌唑(Abilify)、氨磺必利(Solian)、阿塞那平(asenapine)(Saphris)、布南色林(Lonasen)、氯噻平(Entumine)、伊洛培酮(Fanapt)、鲁拉西酮(lurasidone)(Latuda)、莫沙帕明(Cremin)、帕潘立酮(Invega)、哌罗匹隆(Lullan)、喹硫平(Seroquel)、瑞莫必利(Roxiam)、施立碟(sertindole)(Serdolact)、舒必利(sulpiride)(Sulpirid,Eglonyl)、齐拉西酮(Geodon,Zeldox)、佐替平(Nipolept)、氟哌啶醇(haloperidol)(Haldol,Serenace)、氟哌利多(Droleptan)、氯丙嗪(Thorazine,Largactil)、氟奋乃静(Prolixin)、奋乃静(perphenazine)(Trilafon)、丙氯拉嗪(Compazine)、硫利达嗪(Mellaril,Melleril)、三氟拉嗪(Stelazine)、三氟丙嗪

(Vesprin)、左美丙嗪 (Nozinan)、异丙嗪 (Phenergan)、匹莫齐特 (Orap) 和氰美马嗪 (Tercian)。

[0039] 本发明的一个优选实施方案是一种组合,其中所述市售的抗精神病药物是奥氮平 (Zyprexa)、氯氮平 (Clozaril)、利培酮 (Risperdal)、阿立哌唑 (Abilify) 或齐拉西酮。

[0040] 此外,本发明的化合物可以与抗抑郁药联合,所述抗抑郁药如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂[西酞普兰 (Celexa)、依他普仑 (Lexapro、Ciprallex)、帕罗西汀 (Paxil、Seroxat)、氟西汀 (Prozac)、氟伏沙明 (Luvox)、舍曲林 (Zoloft、Lustral)]、5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂[度洛西汀 (Cymbalta)、米那普仑 (Ixel、Savella)、文拉法辛 (Effexor)、去甲文拉法辛 (Pristiq)、曲马多 (Tramal、Ultram)、西布曲明 (Meridia、Reductil)]、5-羟色胺拮抗剂和再摄取抑制剂[依托哌酮 (Axiomin、Etonin)、鲁巴唑酮 (Lubazodone) (YM-992、YM-35、995)、奈法唑酮 (Serzone、Nefadar)、曲唑酮 (Desyrel)]、去甲肾上腺素再摄取抑制剂[瑞波西汀 (Edronax)、维洛沙秦 (Vivalan)、托莫西汀 (Strattera)]、去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂[安非他酮 (Wellbutrin、Zyban)、右哌甲酯 (Dexmethylphenidate) (Focalin)、哌醋甲酯 (Ritalin、Concerta)]、去甲肾上腺素-多巴胺释放剂[安非他命 (Adderall)、右旋安非他命 (Dexedrine)、右旋甲基苯丙胺 (Dextromethamphetamine) (Desoxyn)、赖右苯丙胺 (Lisdexamfetamine) (Vyvanse)]、三环类抗抑郁药[阿米替林 (Elavil、Endep)、氯米帕明 (Anafranil)、地昔帕明 (Norpramin、Pertofrane)、多苏列平 [Dothiepin] (Prothiaden)、多塞平 (Adapin、Sinequan)、丙米嗪 (Tofranil)、洛非帕明 (Feprapax、Gamanil、Lomont)、去甲替林 (Pamelor)、普罗替林 (Vivactil)、曲米帕明 (Surmontil)]、四环类抗抑郁药[阿莫沙平 (Asendin)、马普替林 (Ludiomil)、米安色林 (Bolvidon、Norval、Tolvon)、米尔塔扎平 (Remeron)]、单胺氧化酶抑制剂[异卡波肼 (Marplan)、吗氯贝胺 (Aurorix、Manerix)、苯乙肼 (Nardil)、司来吉兰 [L-地普雷尼尔] (Eldepryl、Zelapar、Emsam)、反苯环丙胺 (Parnate)、吡叻啉 (Pirazidol)]、5-HT_{1A}受体激动剂[丁螺环酮 (Buspar)、坦度螺酮 (Sediel)、维拉佐酮 (Viibryd)]、5-HT₂受体拮抗剂[阿戈美拉汀 (Valdoxan)、奈法唑酮 (Nefadar、Serzone)、选择性5-羟色胺再摄取促进剂[噻奈普汀 (Tianeptine)]。

[0041] 本发明的一个优选实施方案是一种组合,其中所述市售的抗抑郁药是西酞普兰 (Celexa)、依他普仑 (Lexapro、Ciprallex)、帕罗西汀 (Paxil、Seroxat)、氟西汀 (Prozac)、舍曲林 (Zoloft、Lustral)、度洛西汀 (Cymbalta)、米那普仑 (Ixel、Savella)、文拉法辛 (Effexor)、或米尔塔扎平 (Remeron)。

[0042] 化合物还可以与抗焦虑药联合,所述抗焦虑药如阿普唑仑 (Helex、Xanax、Xanor、Onax、Alprox、Restyl、Tafil、Paxal)、溴他西尼、溴西洋 (Lectopam、Lexotanil、Lexotan、Bromam)、溴替唑仑 (Lendormin、Dormex、Sintonal、Noctilan)、利眠宁 (Librium、Risolid、Elenium)、西诺西洋 (Gerodorm)、氯硝西洋 (Rivotril、Klonopin、Iktorivil、Paxam)、氯拉卓酸 (Tranxene、Tranxilium)、氯噻西洋 (Veratran、Clozan、Rize)、氯■唑仑 (Sepazon、Olcadil)、地洛西洋 (Dadumir)、地西洋 (Antenex、Apaurin、Apzepam、Apozepam、Hexalid、Pax、Stesolid、Stedon、Valium、Vival、Valaxona)、艾司唑仑 (ProSom)、依替唑仑 (Etilaam、Pasaden、Depas)、氟硝西洋 (Rohypnol、Fluscand、Flunipam、Ronal、Rohydorm)、氟西洋 (Dalmadorm、Dalmane)、氟托西洋 (Restas)、哈拉西洋 (Paxipam)、凯他唑仑 (Anxon)、氯普唑

仑 (Dormonoc)、劳拉西泮 (Ativan、Temesta、Tavor、Lorabenz)、氯甲西泮 (Loramet、Noctamid、Pronoctan)、美达西泮 (Nobrium)、咪达唑仑 (Dormicum、Versed、Hypnovel、Dormonid)、尼美西泮 (Erimin)、硝西泮 (Mogadon、Alodorm、Pacisyn、Dumolid、Nitrazadon)、去甲西泮 (Madar、Stilny)、奥沙西泮 (Seresta、Serax、Serenid、Serepax、Sobril、Oxabenz、Oxapax)、芬纳西泮 (Phenazepam)、匹那西泮 (Domar)、普拉西泮 (Lysanxia、Centrax)、普瑞西泮、夸西泮 (Doral)、替马西泮 (Restoril、Normison、Euhypnos、Temaze、Tenox)、四氢西泮 (Mylostan)、三唑仑 (Halcion、Rilamir)、氯巴占 (Frisium、Urbanol)、艾司佐匹克隆 (Lunesta)、扎来普隆 (Sonata、Starnoc)、唑吡坦 (Ambien、Nytamel、Stilnoct、Stilnox、Zoldem、Zolnod)、佐匹克隆 (Imovane、Rhovane、Ximovan、Zileze、Zimoclone、Zimovane、Zopitan、Zorclone)、普瑞巴林 (Lyrica) 和加巴喷丁 (Fanatrex、Gabarone、Gralise、Neurontin、Nupentin)。

[0043] 本发明的一个优选实施方案是一种组合,其中所述市售的抗焦虑药物是阿普唑仑 (Helax、Xanax、Xanor、Onax、Alprox、Restyl、Tafil、Paxal)、利眠宁 (Librium、Risolid、Elenium)、氯硝西泮 (Rivotril、Klonopin、Iktorivil、Paxam)、地西泮 (Antenex、Apaurin、Apzepam、Apozepam、Hexalid、Pax、Stesolid、Stedon、Valium、Vival、Valaxona)、艾司唑仑 (ProSom)、艾司佐匹克隆 (Lunesta)、扎来普隆 (Sonata、Starnoc)、唑吡坦 (Ambien、Nytamel、Stilnoct、Stilnox、Zoldem、Zolnod)、普瑞巴林 (Lyrica) 或加巴喷丁 (Fanatrex、Gabarone、Gralise、Neurontin、Nupentin)。

[0044] 本发明的另一个目的是与情绪稳定剂的组合,所述情绪稳定剂如卡马西平 (Tegretol)、拉莫三嗪 (Lamictal)、锂 (Eskalith、Lithane、Lithobid) 和丙戊酸 (Depakote)。

[0045] 化合物还可以与促认知化合物 (procognitive compound) 如多奈哌齐 (Aricept)、加兰他敏 (Razadyne)、利斯的明 (Exelon) 和美金刚 (Namenda) 联合。

[0046] 使用本发明化合物的优选适应症是精神疾病如精神分裂症。

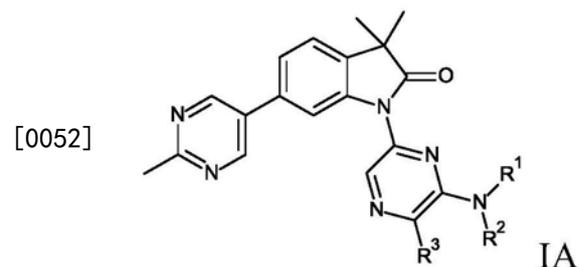
[0047] 如本文使用的,术语“低级烷基”是指含有1至7个碳原子的饱和直链或支链基团,例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、2-丁基、叔丁基等。优选的烷基是具有1-4个碳原子的基团。

[0048] 如本文使用的,术语“低级烷氧基”是指如上所限定的烷基,其中所述烷基残基经由氧原子连接。

[0049] 术语“环烷基”是指具有3-6个碳环原子的烷基环。

[0050] 术语“药用酸加成盐”包括与无机和有机酸的盐,所述无机和有机酸如盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等。

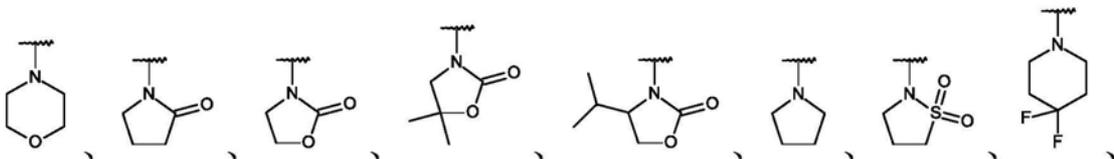
[0051] 本发明的一个实施方案是式IA的化合物



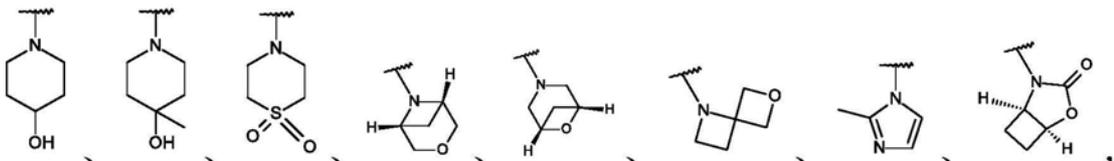
[0053] 其中

[0054] R^1/R^2 彼此独立地为氢、C(O)-低级烷基、环烷基、 $-(CH_2)_2$ -低级烷氧基、低级烷基或氧杂环丁烷基；

[0055] 或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的N原子一起形成基团



[0056]



[0057] R^3 是氢或低级烷基；

[0058] 并且其中胺基 NR^1R^2 也可以处于对位并且 R^3 可以处于间位，

[0059] 以及其药用盐、外消旋混合物，或它的相应对映异构体和/或其旋光异构体和/或立体异构体，例如化合物

[0060] 3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(6-吗啉代吡嗪-2-基)二氢吡啶-2-酮

[0061] 1-(6-氨基吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0062] 3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡嗪-2-基)二氢吡啶-2-酮

[0063] 3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(6-(吡咯烷-1-基)吡嗪-2-基)二氢吡啶-2-酮

[0064] N-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)吡嗪-2-基)乙酰胺

[0065] 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0066] 1-(6-(环丙基氨基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0067] 1-[6-(2-甲氧基乙基氨基)吡嗪-2-基]-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0068] 1-(6-(4-羟基哌啶-1-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0069] 1-(6-(1,1-二氧化硫代吗啉代)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0070] 1-(6-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0071] 1-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0072] 1-(6-((1R,5S)-3-氧杂-6-氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲

基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0073] 1-(6-(6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚烷-1-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0074] 3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)吡嗪-2-基)唑烷-2-酮

[0075] 1-(6-((1R,5S)-6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0076] 3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(6-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡嗪-2-基)二氢吡啶-2-酮

[0077] 3,3-二甲基-1-(5-甲基-6-吗啉代吡嗪-2-基)-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0078] 1-(6-((2-甲氧基乙基)氨基)-5-甲基吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0079] 3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-3-甲基吡嗪-2-基)唑烷-2-酮

[0080] (R)-3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)吡嗪-2-基)-4-异丙基唑烷-2-酮

[0081] (S)-3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)吡嗪-2-基)-4-异丙基唑烷-2-酮

[0082] 3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(5-吗啉代吡嗪-2-基)二氢吡啶-2-酮

[0083] 3,3-二甲基-1-(5-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-基)-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0084] 1-(5-((1R,5S)-3-氧杂-6-氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

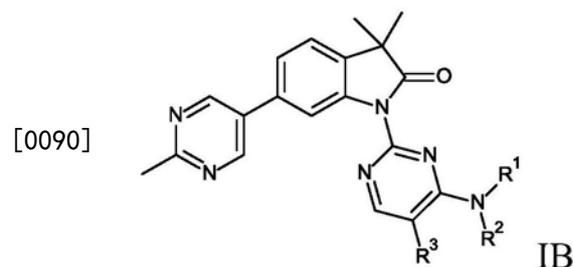
[0085] 1-(5-((2-羟基乙基)氨基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0086] 外消旋-(1S,5R)-4-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)吡嗪-2-基)-2-氧杂-4-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-酮

[0087] 3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)吡嗪-2-基)-5,5-二甲基唑烷-2-酮,或

[0088] 1-(6-(1,1-二氧化异噻唑烷-2-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮。

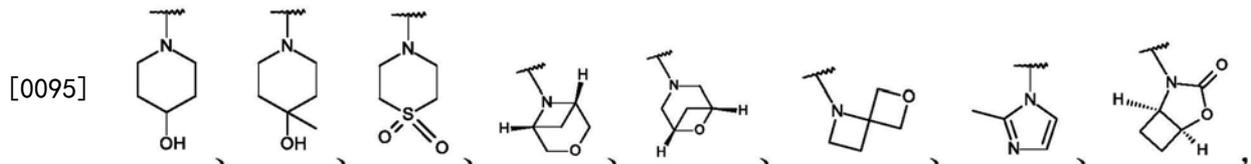
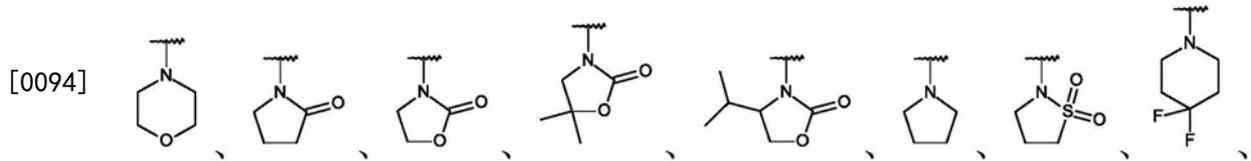
[0089] 本发明的一个实施方案是式IB的化合物



[0091] 其中

[0092] R^1/R^2 彼此独立地为氢、C(O)-低级烷基、环烷基、 $-(CH_2)_2$ -低级烷氧基、低级烷基或氧杂环丁烷基；

[0093] 或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的N原子一起可以形成基团



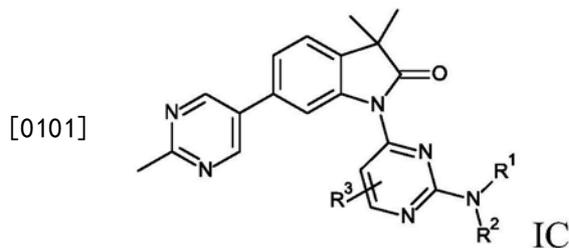
[0096] R^3 是氢或低级烷基；

[0097] 并且其中胺基 NR^1R^2 和 R^3 可以处于其他位置，

[0098] 以及其药用盐、外消旋混合物，或它的相应对映异构体和/或其旋光异构体和/或立体异构体，例如化合物

[0099] 3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(4-吗啉代嘧啶-2-基)二氢吲哚-2-酮。

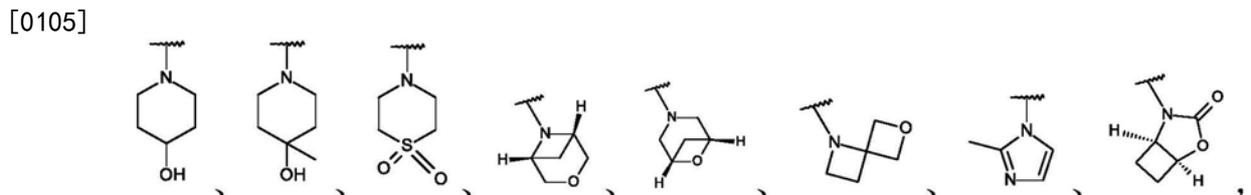
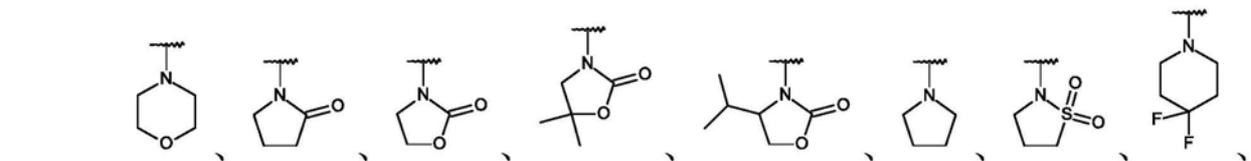
[0100] 本发明的一个实施方案是式IC的化合物



[0102] 其中

[0103] R^1/R^2 彼此独立地为氢、C(O)-低级烷基、环烷基、 $-(CH_2)_2$ -低级烷氧基、低级烷基或氧杂环丁烷基；

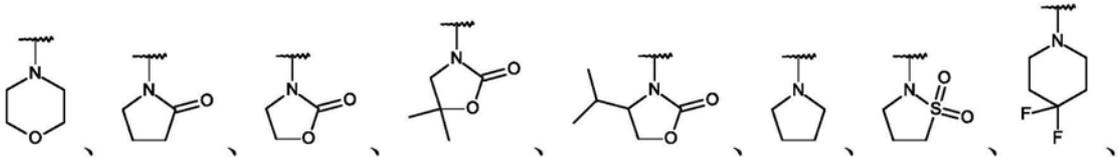
[0104] 或者 R^1 和 R^2 与它们所连接的N原子一起可以形成基团



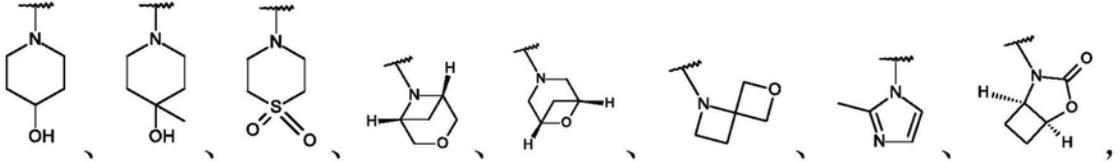
[0106] R^3 是氢或低级烷基；

[0107] 并且其中胺基 NR^1R^2 可以处于其他位置，

[0108] 以及其药用盐、外消旋混合物，或它的相应对映异构体和/或其旋光异构体和/或



[0126]

[0127] R^3 是氢或低级烷基；[0128] 并且其中胺基 NR^1R^2 和 R^3 可以处于其他位置，

[0129] 以及其药用盐、外消旋混合物，或它的相应对映异构体和/或其旋光异构体和/或立体异构体，例如化合物

[0130] 3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(6-吗啉代吡啶-2-基)二氢吡啶-2-酮

[0131] 3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)吡啶-2-基)唑烷-2-酮

[0132] 1-(6-氨基-5-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

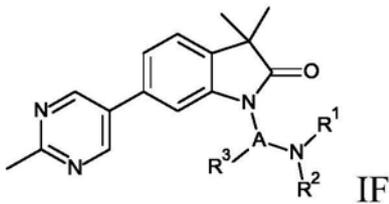
[0133] N-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-3-甲基吡啶-2-基)乙酰胺

[0134] 3,3-二甲基-1-(5-甲基-6-吗啉代吡啶-2-基)-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮，或

[0135] 3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-3-甲基吡啶-2-基)唑烷-2-酮。

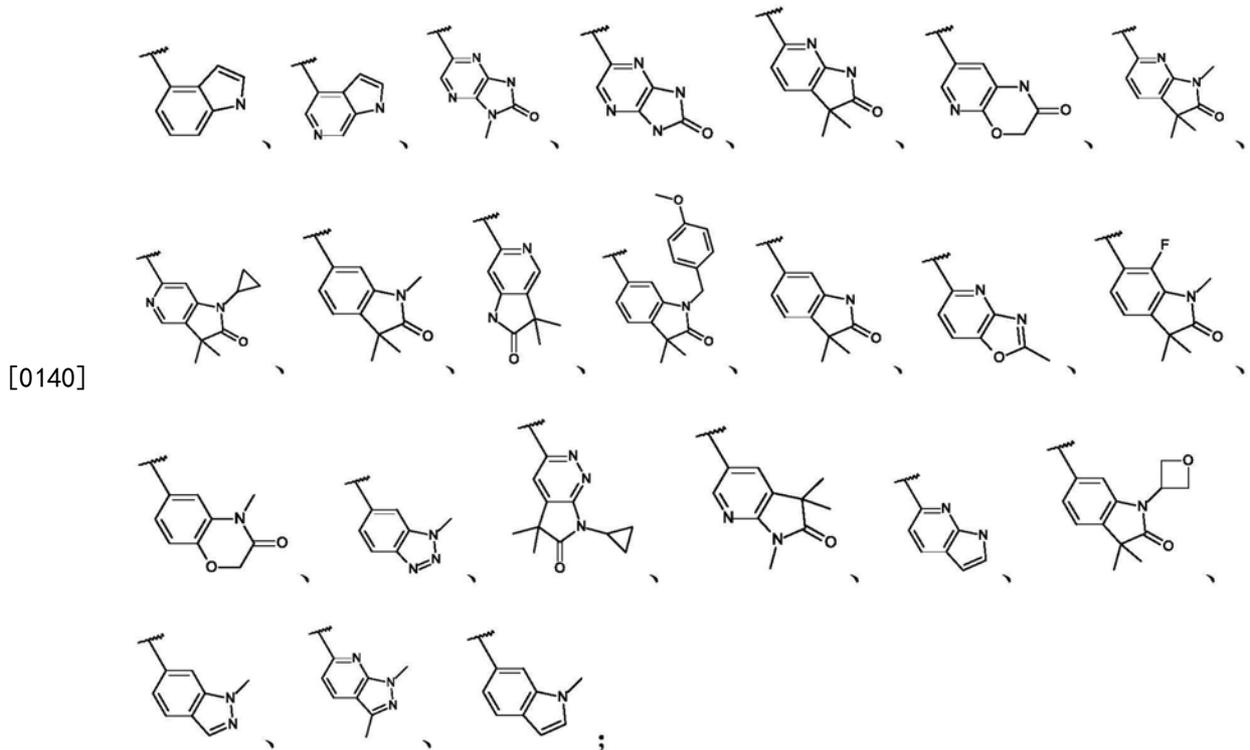
[0136] 本发明的一个实施方案是式IF的化合物

[0137]



[0138] 其中

[0139] 对于 R^2 是氢时，胺基- NR^1R^2 与来自如式I中所述的基团A的两个相邻碳原子一起可以形成另外的稠合环，所述另外的稠合环选自



[0141] R^3 是氢；

[0142] 以及其药用盐、外消旋混合物，或它的相应对映异构体和/或其旋光异构体和/或立体异构体，例如化合物

[0143] 1-(1H-吡啶-4-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0144] 3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢吡啶-2-酮

[0145] 5-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮

[0146] 5-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮

[0147] 6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-3,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

[0148] 7-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻-2(3H)-酮

[0149] 6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-1,3,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

[0150] 1-环丙基-6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-3,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2(3H)-酮

[0151] 1',3,3,3',3'-五甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-[1,6'-联二氢吡啶]-2,2'-二酮

[0152] 1'-(4-甲氧基苄基)-3,3,3',3'-四甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-[1,6'-联二氢吡啶]-2,2'-二酮

[0153] 6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-3,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2(3H)-酮

[0154] 3,3,3',3'-四甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-[1,6'-联二氢吲哚]-2,2'-二酮

[0155] 3,3-二甲基-1-(2-甲基唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮

[0156] 7'-氟-1',3,3,3',3'-五甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-[1,6'-联二氢吲哚]-2,2'-二酮

[0157] 6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吲哚-1-基)-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噻-3(4H)-酮

[0158] 3,3-二甲基-1-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮

[0159] 7-环丙基-3-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吲哚-1-基)-5,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-6(7H)-酮

[0160] 5-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吲哚-1-基)-1,3,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

[0161] 3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)二氢吲哚-2-酮

[0162] 3,3,3',3'-四甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-[1,6'-联二氢吲哚]-2,2'-二酮

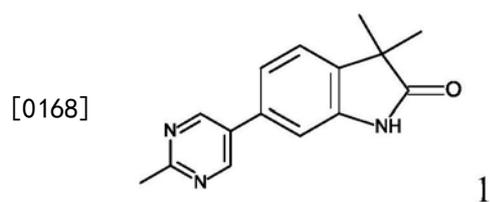
[0163] 3,3-二甲基-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮

[0164] 1-(1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮,或

[0165] 3,3-二甲基-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮。

[0166] 本发明的式I化合物及其药用盐可以通过本领域中已知的方法制备,例如,通过下述方法制备,所述方法包括:

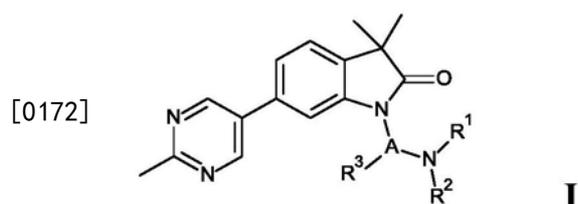
[0167] a) 将式1的化合物



[0169] 与式2的化合物反应

[0170] $Y-A(R^3)-NR^1R^2$ 2

[0171] 生成式I化合物

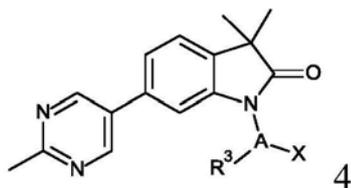


[0173] 其中Y是Cl、Br或I并且其他基团具有以上描述的含义,并且,

[0174] 如果需要,将获得的化合物转化为药用酸加成盐,或者

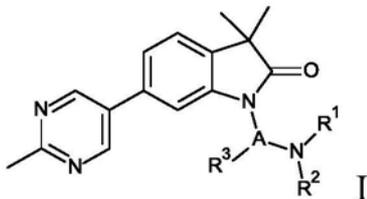
[0175] b) 将式4的化合物

[0176]

[0177] 与 HNR^1R^2 反应

[0178] 生成式I化合物

[0179]



[0180] 其中X是Cl、Br或I并且其他基团具有以上描述的含义,并且,

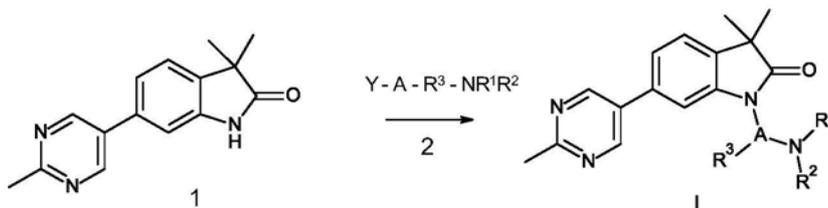
[0181] 如果需要,将获得的化合物转化为药用酸加成盐。

[0182] 本发明的式I化合物的制备可以以顺序或汇聚的合成路线进行。本发明的化合物的合成显示在以下方案中。用于实施反应和所得产物的纯化所需的技巧对于本领域技术人员是已知的。除非有相反指明,在以下方法描述中使用的取代基和标志具有本文之前给出的含义。

[0183] 更详细地,式I化合物可以通过以下给出的方法、通过实施例中给出的方法或通过类似方法制备。用于单个反应步骤的恰当反应条件对于本领域技术人员是已知的。反应顺序不限于方案中所展示的顺序,然而取决于起始原料及其各自的反应性,反应步骤的顺序可以自由改变。起始原料可商购获得或者可以通过与以下给出的方法类似的方法、通过实施例中描述的方法或通过本领域已知的方法制备。

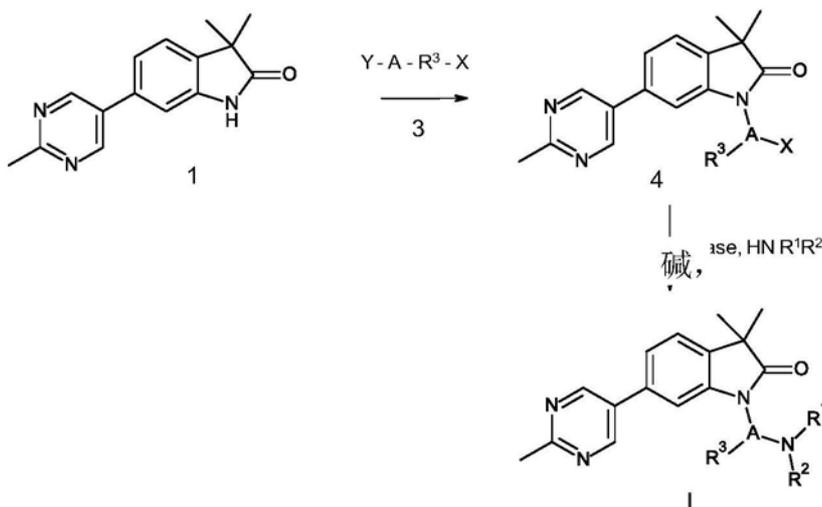
[0184] 方案1

[0185]



[0186] 其中A=取代的吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡啶和稠合环的式I的化合物可以通过在碘化铜(I)、配体如N,N'-二甲基乙二胺和碱例如碳酸钾存在下将化合物1 (W02014/202493 A1) 与芳基-卤化物2 (Y=Cl、Br、I) 偶联而制备。

[0187] 方案2



[0188]

[0189] 式4的化合物可以在碘化铜(I)、配体如N,N'-二甲基乙二胺和碱例如碳酸钾存在下用化合物1 (W02014/202493 A1) 和芳基-卤化物3 (Y=Cl、Br、I) 合成。最终的化合物I可以在碱, 优先地三乙胺或碳酸钾存在下通过芳族取代由化合物4 (X=Cl、F) 制备。

[0190] 实验部分

[0191] 提供以下实施例用于说明本发明。它们不应该理解为限制本发明的范围, 而仅作为其代表。

[0192] 缩写:

[0193] Boc, 叔丁氧基羰基;

[0194] DIPEA, 二异丙基乙胺;

[0195] DMAP, 二甲基氨基吡啶;

[0196] DMF, 二甲基甲酰胺;

[0197] DMSO, 二甲亚砜;

[0198] EDCI, 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺;

[0199] EtOAc, 乙酸乙酯;

[0200] HOBt, 1-羟基苯并三唑;

[0201] MeOH, 甲醇;

[0202] NMP, N-甲基-2-吡咯烷酮;

[0203] PMB, 对甲氧基苄基;

[0204] TFA, 三氟乙酸;

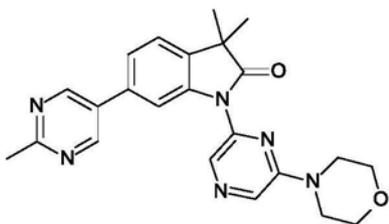
[0205] THF, 四氢呋喃。

[0206] 通用: 硅胶色谱使用填充有硅胶 (ISOLUTE® Columns, TELOSTM Flash Columns) 或二氧化硅-NH₂凝胶 (TELOSTM Flash NH₂ Columns) 的柱筒在ISCO Combi Flash Companion上或在硅胶60 (32-60目, 60 Å) 上的玻璃柱上进行。MS: 质谱 (MS) 利用离子喷射正或负方法在Perkin-Elmer SCIEX API 300上测量。

[0207] 实施例1

[0208] 3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(6-吗啉代吡嗪-2-基) 二氢吲哚-2-酮

[0209]



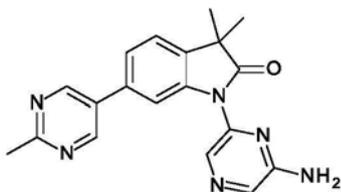
[0210] 在压力管中,将氩气鼓泡通过3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)二氢吲哚-2-酮(80mg,316 μ mol,当量(Eq):1,W02014/202493 A1)、4-(6-溴吡嗪-2-基)吗啉(116mg,474 μ mol,当量:1.5)和碳酸钾(87.3mg,632 μ mol,当量:2)在乙腈(1.26ml)中的悬浮液达5分钟。加入碘化铜(I)(6.02mg,31.6 μ mol,当量:0.1)和N,N'-二甲基乙二胺(5.57mg,6.8 μ l,63.2 μ mol,当量:0.2),再次用氩气冲洗,并将所述管密封并将反应混合物加热至120 $^{\circ}$ C过夜。粗制物料用二氯甲烷稀释并在真空浓缩。

[0211] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化,得到所需产物,为白色固体(115mg,87%)。MS(m/z)=417.2[M+H]⁺。

[0212] 实施例2

[0213] 1-(6-氨基吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)二氢吲哚-2-酮

[0214]



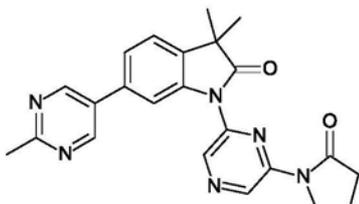
[0215] 在压力管中,将氩气鼓泡通过3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)二氢吲哚-2-酮(80mg,316 μ mol,当量:1,W02014/202493 A1)、6-溴吡嗪-2-胺(82.4mg,474 μ mol,当量:1.5)和碳酸钾(87.3mg,632 μ mol,当量:2)在乙腈(1.26ml)中的悬浮液达5分钟。加入碘化铜(I)(12mg,63.2 μ mol,当量:0.2)和N,N'-二甲基乙二胺(11.1mg,13.6 μ l,126 μ mol,当量:0.4),再次用氩气冲洗,将所述管密封并将反应混合物加热至120 $^{\circ}$ C过夜。粗制物料用二氯甲烷稀释并在真空浓缩。

[0216] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化,得到所需产物,为白色固体(80mg,73%)。MS(m/z)=347.2[(M+H)⁺]。

[0217] 实施例3

[0218] 3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)-1-(6-(2-氧代吡咯烷-1-基)吡嗪-2-基)二氢吲哚-2-酮

[0219]



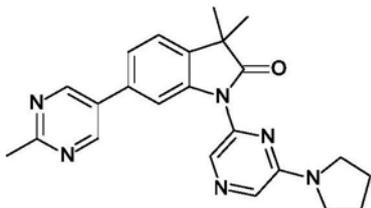
[0220] 类似于实施例2,实施例3由3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)二氢吲哚-2-酮(来自W02014/202493 A1)与1-(6-溴吡嗪-2-基)吡咯烷-2-酮制备,得到标题化合物(97%),为浅黄色固体。

[0221] MS(m/z)=415.2[(M+H)⁺]。

[0222] 实施例4

[0223] 3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(6-(吡咯烷-1-基)吡嗪-2-基)二氢吲哚-2-酮

[0224]

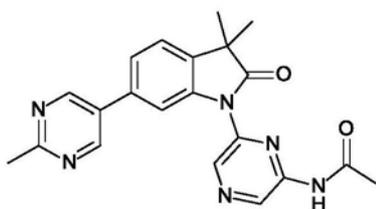


[0225] 类似于实施例2,实施例4由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮(来自W02014/202493 A1)与2-溴-6-(吡咯烷-1-基)吡嗪制备,得到标题化合物(92%),为浅红色固体。MS (m/z) = 401.2 [(M+H)⁺]。

[0226] 实施例5

[0227] N-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吲哚-1-基)吡嗪-2-基)乙酰胺

[0228]

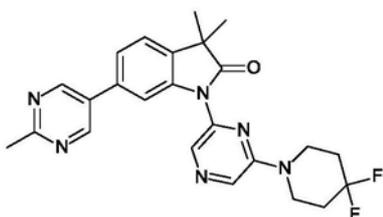


[0229] 将1-(6-氨基吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮(55mg, 159μmol, 当量:1, 实施例2)和乙酸酐(32.4mg, 30μl, 318μmol, 当量:2)与乙酸(529μl)混合。将反应混合物加热至80℃并搅拌2h。将反应混合物倒入到50mL的饱和碳酸氢钠中并用二氯甲烷(2x50mL)萃取。将有机层合并并用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,用硫酸钠干燥然后过滤并在真空蒸发。剩余物通过在硅胶上的色谱纯化,得到所需产物,为白色固体(53mg, 85%)。MS (m/z) = 389.1 [M+H]⁺。

[0230] 实施例6

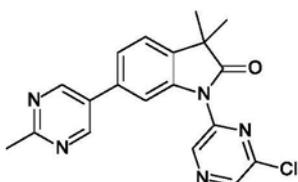
[0231] 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮

[0232]



[0233] a) 1-(6-氯吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮

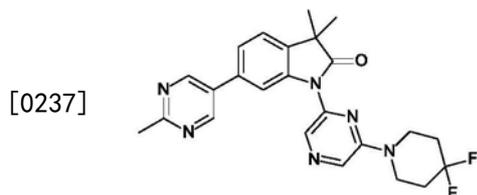
[0234]



[0235] 类似于实施例1,实施例6a由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮

(来自W02014/202493 A1)与2-溴-6-氯吡嗪制备,得到标题化合物(58%),为浅黄色固体。
MS (m/z) = 366.2 [(M+H)⁺]。

[0236] b) 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮

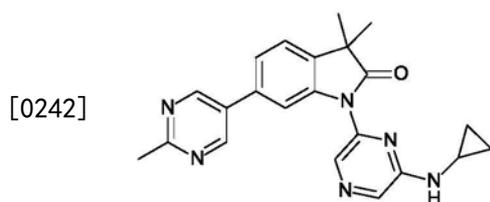


[0238] 将1-(6-氯吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮(50mg, 137 μ mol, 当量:1)、三乙胺(27.7mg, 38.1 μ l, 273 μ mol, 当量:2)和4,4-二氟哌啶盐酸盐(25.8mg, 164 μ mol, 当量:1.2)与四氢呋喃(342 μ l)混合。在常规添加胺和碱的情况下将反应混合物加热至100-150 $^{\circ}$ C达3天,直至没有起始物料留下。将粗制物料在真空浓缩。

[0239] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化,接着通过制备型HPLC纯化,得到所需产物,为白色固体(29mg, 47%)。MS (m/z) = 451.2 [M+H]⁺。

[0240] 实施例7

[0241] 1-(6-(环丙基氨基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮



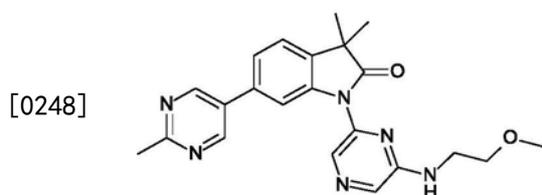
[0243] 将1-(6-氯吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮(50mg, 137 μ mol, 当量:1, 实施例6a)和环丙基胺(546mg, 674 μ l, 9.57mmol, 当量:70)合并。将反应混合物加热至100 $^{\circ}$ C并搅拌5h。

[0244] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化,接着用二异丙基醚研磨,得到所需产物,为浅黄色固体(30mg, 56%)。

[0245] MS (m/z) = 387.2 [M+H]⁺。

[0246] 实施例8

[0247] 1-[6-(2-甲氧基乙基氨基)吡嗪-2-基]-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮



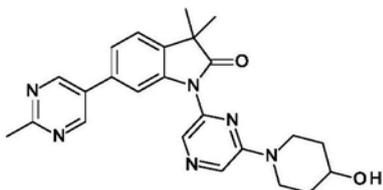
[0249] 将1-(6-氯吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮(50mg, 137 μ mol, 当量:1, 实施例6a)和2-甲氧基乙胺(616mg, 716 μ l, 8.2mmol, 当量:60)在100 $^{\circ}$ C加热24h。

[0250] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化,得到所需产物,为白色泡沫(52mg,94%)。MS (m/z) = 405.2 [M+H]⁺。

[0251] 实施例9

[0252] 1-(6-(4-羟基哌啶-1-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮

[0253]

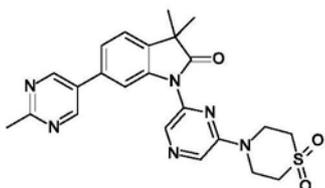


[0254] 类似于实施例6b,实施例9由1-(6-氯吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮(实施例6a)与哌啶-4-醇制备,得到标题化合物(88%),为白色固体。MS (m/z) = 431.2 [(M+H)⁺]。

[0255] 实施例10

[0256] 1-(6-(1,1-二氧化硫代吗啉代)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮

[0257]

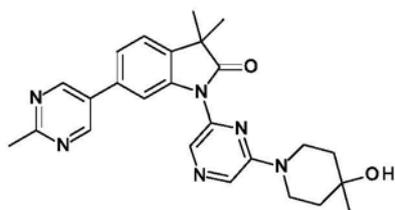


[0258] 类似于实施例6b,实施例10由1-(6-氯吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮(实施例6a)与硫代吗啉1,1-二氧化物制备,得到标题化合物(77%),为白色固体。MS (m/z) = 465.2 [(M+H)⁺]。

[0259] 实施例11

[0260] 1-(6-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮

[0261]



[0262] 将1-(6-氯吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮(52mg, 142μmol, 当量:1, 实施例6a)、4-甲基哌啶-4-醇(24.6mg, 213μmol, 当量:1.5)和碳酸钾(39.3mg, 284μmol, 当量:2)与乙腈(711μl)混合。将反应混合物加热至100℃并搅拌3天,直至没有起始物料留下。

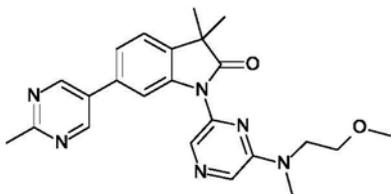
[0263] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化,得到所需产物,为浅黄色泡沫(63mg,99%)。MS (m/z) = 445.2 [M+H]⁺。

[0264] 实施例12

[0265] 1-(6-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-

基) 二氢吡啶-2-酮

[0266]

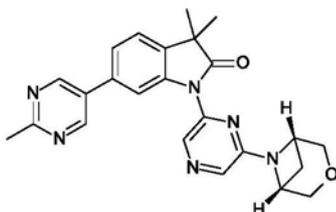


[0267] 类似于实施例11, 实施例12由1-(6-氯吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮(实施例6a)与2-甲氧基-N-甲基乙胺制备, 得到标题化合物(95%), 为浅黄色固体。MS (m/z) = 419.2 [(M+H)⁺]。

[0268] 实施例13

[0269] 1-(6-((1R,5S)-3-氧杂-6-氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0270]

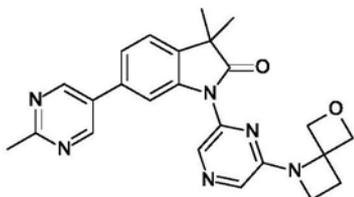


[0271] 类似于实施例11, 实施例13由1-(6-氯吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮(实施例6a)与(1R,5S)-3-氧杂-6-氮杂二环[3.1.1]庚烷2,2,2-三氟乙酸盐制备, 得到标题化合物(91%), 为浅黄色固体。MS (m/z) = 429.2 [(M+H)⁺]。

[0272] 实施例14

[0273] 1-(6-(6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚烷-1-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0274]

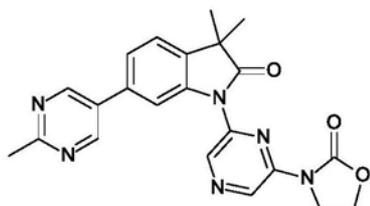


[0275] 类似于实施例11, 实施例14由1-(6-氯吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮(实施例6a)与6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚烷-1-草酸盐制备, 得到标题化合物(17%), 为白色固体。MS (m/z) = 429.3 [(M+H)⁺]。

[0276] 实施例15

[0277] 3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)吡嗪-2-基)噻烷-2-酮

[0278]



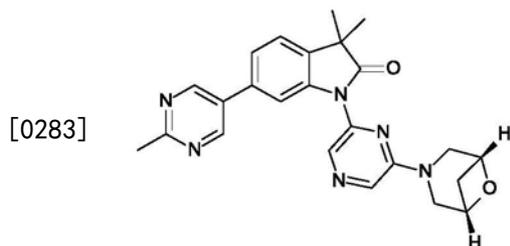
[0279] 在压力管中, 将氩气鼓泡通过1-(6-氯吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-

5-基) 二氢吡啶-2-酮 (50mg, 137 μ mol, 当量:1, 实施例6a)、唑烷-2-酮 (17.9mg, 205 μ mol, 当量:1.5) 和碳酸钾 (37.8mg, 273 μ mol, 当量:2) 在乙腈 (911 μ l) 中的悬浮液达5分钟。加入碘化铜 (I) (10.4mg, 54.7 μ mol, 当量:0.4) 和N,N'-二甲基乙二胺 (9.64mg, 11.8 μ l, 109 μ mol, 当量:0.8), 再次用氩气冲洗, 将所述管密封并将反应混合物加热至120 $^{\circ}$ C达6.5h。

[0280] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化, 得到所需产物, 为浅黄色固体 (30mg, 52%)。MS (m/z) = 417.2 [M+H]⁺。

[0281] 实施例16

[0282] 1-(6-((1R,5S)-6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基咪啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

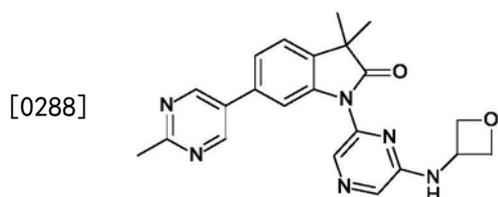


[0284] 类似于实施例11, 实施例16由1-(6-氯吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基咪啶-5-基)二氢吡啶-2-酮 (实施例6a) 与(1R,5S)-6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-草酸盐制备, 得到标题化合物 (92%), 为浅黄色固体。

[0285] MS (m/z) = 429.3 [(M+H)⁺]。

[0286] 实施例17

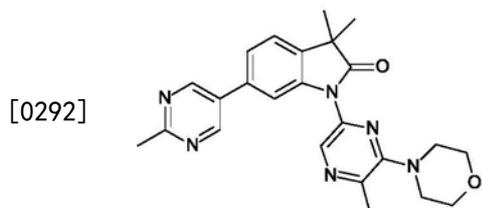
[0287] 3,3-二甲基-6-(2-甲基咪啶-5-基)-1-(6-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡嗪-2-基)二氢吡啶-2-酮



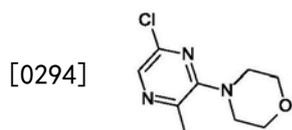
[0289] 类似于实施例8, 实施例17由1-(6-氯吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基咪啶-5-基)二氢吡啶-2-酮 (实施例6a) 与氧杂环丁烷-3-胺制备, 得到标题化合物 (36%), 为浅黄色固体。MS (m/z) = 403.2 [(M+H)⁺]。

[0290] 实施例18

[0291] 3,3-二甲基-1-(5-甲基-6-吗啉代吡嗪-2-基)-6-(2-甲基咪啶-5-基)二氢吡啶-2-酮



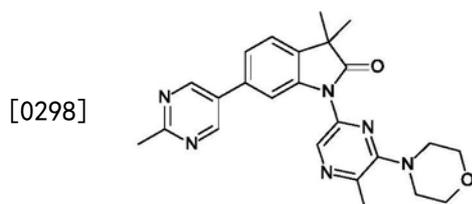
[0293] a) 4-(6-氯-3-甲基吡嗪-2-基)吗啉



[0295] 将3,5-二氯-2-甲基吡啶(100mg,613 μ mol,当量:1)、氟化铯(280mg,1.84mmol,当量:3)和吗啉(53.4mg,52.9 μ l,613 μ mol,当量:1)与二甲亚砜(2.04ml)混合并在室温搅拌过夜。将反应混合物倒入20mL的水中并用乙酸乙酯(2x25mL)萃取。有机层用水洗涤,用硫酸钠干燥然后过滤并在真空蒸发。

[0296] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化,得到所需产物,为浅黄色粘性油状物(78mg,59%)。MS(m/z)=214.1[M+H]⁺。

[0297] b) 3,3-二甲基-1-(5-甲基-6-吗啉代吡啶-2-基)-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮

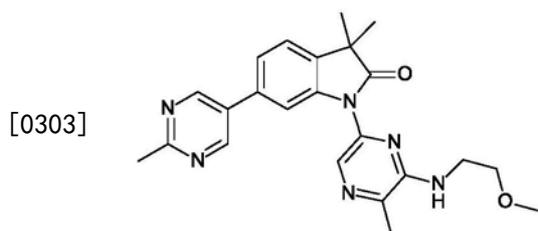


[0299] 在压力管中,将氩气鼓泡通过3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮(80mg,316 μ mol,当量:1,W02014/202493 A1)、4-(6-氯-3-甲基吡啶-2-基)吗啉(74.2mg,347 μ mol,当量:1.1)和碳酸铯(134mg,411 μ mol,当量:1.3)在二烷(1.58ml)中的悬浮液达5分钟。Xantphos(36.5mg,63.2 μ mol,当量:0.2)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(57.8mg,63.2 μ mol,当量:0.2),再次用氩气冲洗,将所述管密封并将反应混合物加热至120 $^{\circ}$ C过夜。

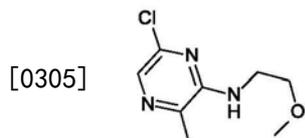
[0300] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化,得到所需产物,为浅红色泡沫(90mg,66%)。MS(m/z)=431.2[M+H]⁺。

[0301] 实施例19

[0302] 1-(6-((2-甲氧基乙基)氨基)-5-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮



[0304] a) 6-氯-N-(2-甲氧基乙基)-3-甲基吡啶-2-胺



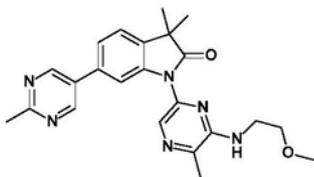
[0306] 类似于实施例18a,实施例19a由3,5-二氯-2-甲基吡啶与2-甲氧基乙胺制备,得到标题化合物(53%),为白色固体。

[0307] MS(m/z)=202.1[(M+H)⁺]。

[0308] b) 1-(6-((2-甲氧基乙基)氨基)-5-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧

啉-5-基)二氢吡啶-2-酮6-氯-N-(2-甲氧基乙基)-3-甲基吡嗪-2-胺

[0309]



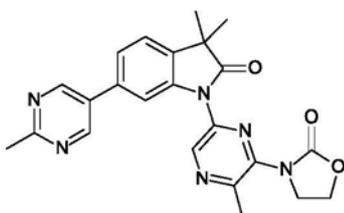
[0310] 类似于实施例18b,实施例19b由3,3-二甲基-6-(2-甲基咪啉-5-基)二氢吡啶-2-酮(WO2014/202493 A1)与6-氯-N-(2-甲氧基乙基)-3-甲基吡嗪-2-胺制备,得到标题化合物(65%),为浅黄色泡沫。

[0311] MS (m/z) = 417.4 [(M-H)⁺]。

[0312] 实施例20

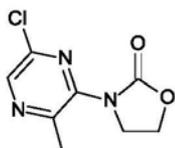
[0313] 3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基咪啉-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-3-甲基吡嗪-2-基)唑烷-2-酮

[0314]



[0315] a) 3-(6-氯-3-甲基吡嗪-2-基)唑烷-2-酮

[0316]

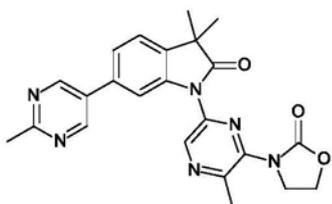


[0317] 类似于实施例18a,实施例20a由3,5-二氯-2-甲基吡嗪与唑烷-2-酮制备,得到标题化合物(77%),为无色粘性油状物。

[0318] MS (m/z) = 214.1 [(M+H)⁺]。

[0319] b) 3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基咪啉-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-3-甲基吡嗪-2-基)唑烷-2-酮

[0320]



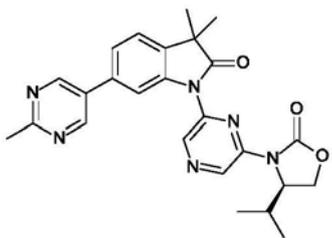
[0321] 类似于实施例18b,实施例20b由3,3-二甲基-6-(2-甲基咪啉-5-基)二氢吡啶-2-酮(WO2014/202493 A1)与3-(6-氯-3-甲基吡嗪-2-基)唑烷-2-酮制备,得到标题化合物(79%),为浅褐色泡沫。

[0322] MS (m/z) = 431.3 [(M+H)⁺]。

[0323] 实施例21

[0324] (R)-3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基咪啉-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)吡嗪-2-基)-4-异丙基唑烷-2-酮

[0325]



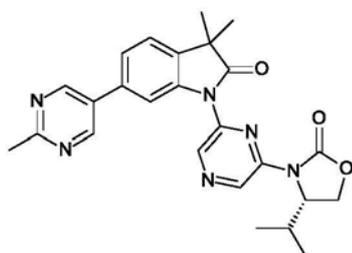
[0326] 类似于实施例15, 实施例21由1-(6-氯吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮(实施例6a)与(R)-(+)-4-异丙基唑烷-2-酮制备, 得到标题化合物(24%), 为浅黄色非晶固体。

[0327] MS (m/z) = 459.4 [(M+H)⁺]。

[0328] 实施例22

[0329] (S)-3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吲哚-1-基)吡嗪-2-基)-4-异丙基唑烷-2-酮

[0330]



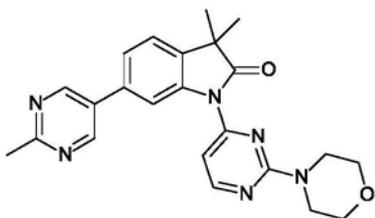
[0331] 类似于实施例15, 实施例22由1-(6-氯吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮(实施例6a)与(S)-(-)-4-异丙基唑烷-2-酮制备, 得到标题化合物(24%), 为浅黄色非晶固体。

[0332] MS (m/z) = 459.4 [(M+H)⁺]。

[0333] 实施例23

[0334] 3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(2-吗啉代嘧啶-4-基)二氢吲哚-2-酮

[0335]

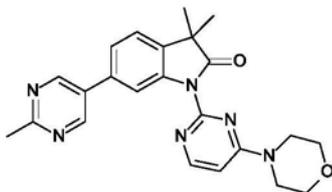


[0336] 类似于实施例2, 实施例23由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮(WO2014/202493 A1)与4-(4-溴嘧啶-2-基)吗啉制备, 得到标题化合物(99%), 为白色泡沫。MS (m/z) = 417.2 [(M+H)⁺]。

[0337] 实施例24

[0338] 3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(4-吗啉代嘧啶-2-基)二氢吲哚-2-酮

[0339]

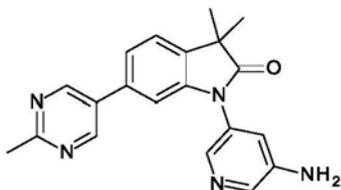


[0340] 类似于实施例2, 实施例24由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮(WO2014/202493 A1)与4-(2-溴嘧啶-4-基)吗啉制备, 得到标题化合物(70%), 为无色固体。MS (m/z) = 417.2 [(M+H)⁺]。

[0341] 实施例25

[0342] 1-(5-氨基吡啶-3-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮

[0343]

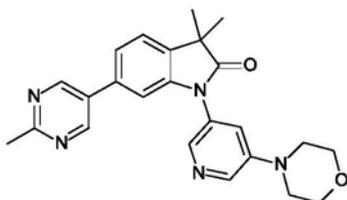


[0344] 似于实施例2, 实施例25由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮(WO2014/202493 A1)与5-溴吡啶-3-胺类制备, 得到标题化合物(100%), 为浅褐色固体。MS (m/z) = 346.1 [(M+H)⁺]。

[0345] 实施例26

[0346] 3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(5-吗啉代吡啶-3-基)二氢吲哚-2-酮

[0347]

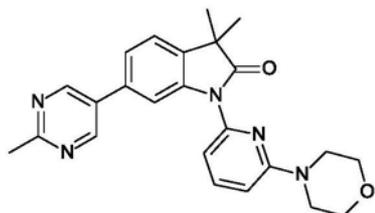


[0348] 类似于实施例2, 实施例26由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮(WO2014/202493 A1)与4-(5-溴吡啶-3-基)吗啉制备, 得到标题化合物(46%), 为白色固体。MS (m/z) = 416.2 [(M+H)⁺]。

[0349] 实施例27

[0350] 3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(6-吗啉代吡啶-2-基)二氢吲哚-2-酮

[0351]

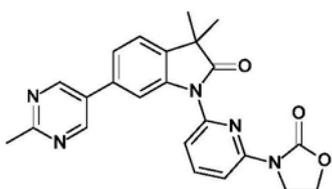


[0352] 类似于实施例2, 实施例27由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮(WO2014/202493 A1)与4-(6-溴吡啶-2-基)吗啉制备, 得到标题化合物(72%), 为白色固体。MS (m/z) = 416.2 [(M+H)⁺]。

[0353] 实施例28

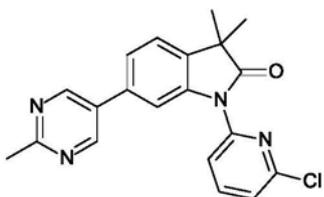
[0354] 3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吲哚-1-基)吡啶-2-基)唑烷-2-酮

[0355]



[0356] a) 1-(6-氯吡啶-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮

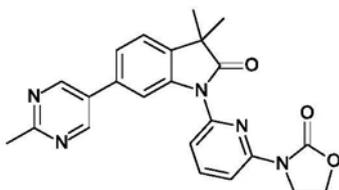
[0357]



[0358] 类似于实施例2, 实施例28a由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮 (W02014/202493 A1) 与2-溴-6-氯吡啶制备, 得到标题化合物 (63%), 为黄色固体。MS (m/z) = 365.2 [(M+H)⁺]。

[0359] b) 3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吲哚-1-基)吡啶-2-基)唑烷-2-酮

[0360]

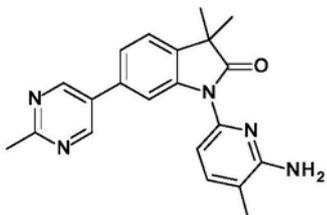


[0361] 类似于实施例15, 实施例28b由1-(6-氯吡啶-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮与唑烷-2-酮制备, 得到标题化合物 (42%), 为白色固体。MS (m/z) = 416.3 [(M+H)⁺]。

[0362] 实施例29

[0363] 1-(6-氨基-5-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮

[0364]

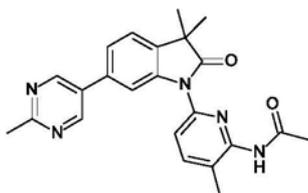


[0365] 类似于实施例2, 实施例29由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮 (W02014/202493 A1) 与6-溴-3-甲基吡啶-2-胺制备, 得到标题化合物 (89%), 为浅黄色固体。MS (m/z) = 360.2 [(M+H)⁺]。

[0366] 实施例30

[0367] N-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吲哚-1-基)-3-甲基吡啶-2-基)乙酰胺

[0368]



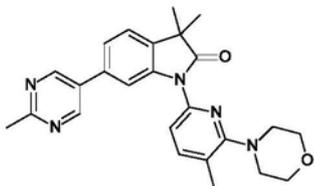
[0369] 将1-(6-氨基-5-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮 (72mg, 200μmol, 当量:1, 实施例29) 用乙酸 (668μl) 稀释。然后加入乙酸酐 (40.9mg, 37.8μl, 401μmol, 当量:2)。将反应混合物在80℃搅拌2h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠

中并用二氯甲烷萃取 (2x)。将有机相合并并用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,然后过滤并在真空蒸发,得到所需产物,为浅黄色固体 (82mg, 100%)。MS (m/z) = 402.3 [(M+H)⁺]。

[0370] 实施例31

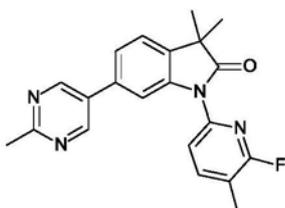
[0371] 3,3-二甲基-1-(5-甲基-6-吗啉代吡啶-2-基)-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮

[0372]



[0373] a) 1-(6-氟-5-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮

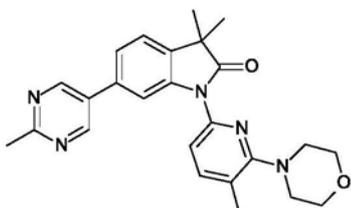
[0374]



[0375] 类似于实施例2,实施例31a由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮 (W02014/202493 A1) 与6-溴-2-氟-3-甲基吡啶制备,得到标题化合物 (75%),为白色固体。MS (m/z) = 363.2 [(M+H)⁺]。

[0376] b) 3,3-二甲基-1-(5-甲基-6-吗啉代吡啶-2-基)-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮

[0377]



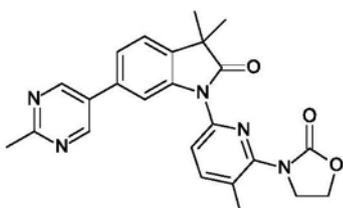
[0378] 将1-(6-氟-5-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮 (53.8mg, 148μmol, 当量:1) 和吗啉 (776mg, 779μl, 8.91mmol, 当量:60) 在110℃加热2天。

[0379] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化,得到所需产物,为浅黄色泡沫 (55mg, 86%)。MS (m/z) = 430.3 [M+H]⁺。

[0380] 实施例32

[0381] 3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吲哚-1-基)-3-甲基吡啶-2-基)唑烷-2-酮

[0382]



[0383] 将1-(6-氟-5-甲基吡啶-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-

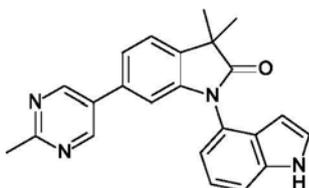
酮(40mg, 110 μ mol, 当量:1, 实施例31a) 溶解在二甲亚砜(368 μ l) 中。加入氟化铯(50.3mg, 331 μ mol, 当量:3) 和唑烷-2-酮(12.5mg, 143 μ mol, 当量:1.3)。将混合物在100 $^{\circ}$ C 搅拌24h。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取(2x)。将有机相合并并用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥然后过滤并在真空蒸发。

[0384] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化, 得到所需产物, 为灰白色固体(14mg, 29%)。MS (m/z) = 430.3 [(M+H) $^{+}$]。

[0385] 实施例33

[0386] 1-(1H-吡啶-4-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0387]

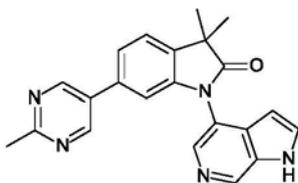


[0388] 类似于实施例2, 实施例33由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮(WO2014/202493 A1) 与4-溴-1H-吡啶制备, 得到标题化合物(44%), 为白色固体。MS (m/z) = 369.2 [(M+H) $^{+}$]。

[0389] 实施例34

[0390] 3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)二氢吡啶-2-酮

[0391]

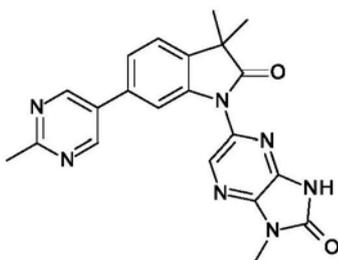


[0392] 类似于实施例2, 实施例34由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮(WO2014/202493 A1) 与4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶制备, 得到标题化合物(17%), 为白色固体。MS (m/z) = 370.2 [(M+H) $^{+}$]。

[0393] 实施例35

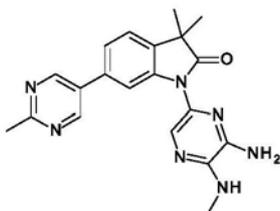
[0394] 5-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮

[0395]



[0396] a) 1-(6-氨基-5-(甲基氨基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

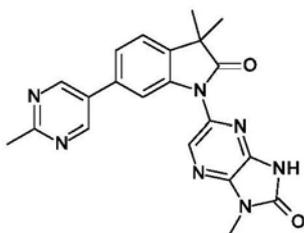
[0397]



[0398] 类似于实施例2, 实施例35a由3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)二氢吡啶-2-酮(WO2014/202493 A1)与5-溴-N2-甲基吡嗪-2,3-二胺制备, 得到标题化合物(52%), 为褐色固体。MS (m/z) = 376.2 [(M+H)⁺]。

[0399] b) 5-(3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-1-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮

[0400]



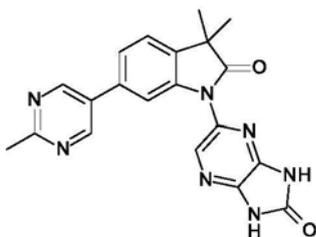
[0401] 将1-(6-氨基-5-(甲基氨基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)二氢吡啶-2-酮(60mg, 160μmol, 当量:1)和1,1'-羰基二咪唑(64.8mg, 400μmol, 当量:2.5)与四氢呋喃(864μl)混合。将反应混合物加热至50℃并搅拌过夜。

[0402] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化并且最后用乙酸乙酯研磨, 得到所需产物, 为浅褐色固体(19mg, 29%)。MS (m/z) = 402.2 [M+H]⁺。

[0403] 实施例36

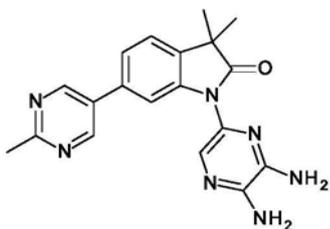
[0404] 5-(3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2(3H)-酮

[0405]



[0406] a) 1-(5,6-二氨基吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0407]

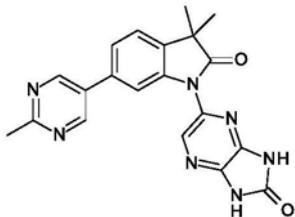


[0408] 类似于实施例2, 实施例36a由3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)二氢吡啶-2-酮(WO2014/202493 A1)与5-溴吡嗪-2,3-二胺制备, 得到标题化合物(94%), 为浅黄色固体。MS (m/z) = 362.1 [(M+H)⁺]。

[0409] b) 5-(3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-1H-咪唑并[4,

5-b]吡嗪-2(3H)-酮

[0410]

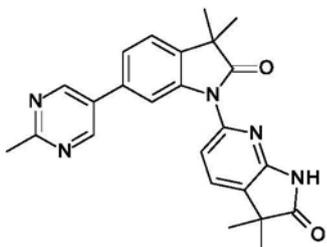


[0411] 类似于实施例35b, 实施例36b由1-(5,6-二氨基吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)二氢吡咯-2-酮制备, 得到标题化合物(62%), 为浅黄色结晶固体。MS (m/z) = 388.2 [(M+H)⁺].

[0412] 实施例37

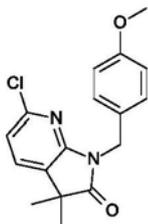
[0413] 6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)-2-氧代二氢吡咯-1-基)-3,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

[0414]



[0415] a) 6-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

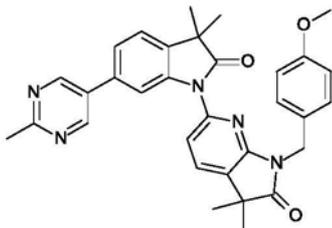
[0416]



[0417] 将6-氯-3,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮(300mg, 1.53mmol, 当量: 1, PCT国际申请, 2014040969) 溶解在二甲基甲酰胺(10.2ml)中。加入碳酸铯(994mg, 3.05mmol, 当量: 2) 和1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(263mg, 229μl, 1.68mmol, 当量: 1.1)。将反应混合物在80℃搅拌5h。将反应混合物倒入50mL的水中并用乙酸乙酯萃取(2x)。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 然后过滤并在真空蒸发, 得到所需产物, 为浅黄色固体(473mg, 97%)。MS (m/z) = 317.1 [M+H]⁺。

[0418] b) 6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)-2-氧代二氢吡咯-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

[0419]

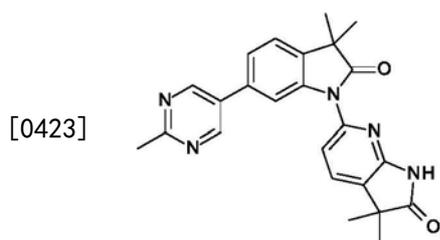


[0420] 在氩气氛下将3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)二氢吡咯-2-酮(80mg, 316μmol, 当量: 1, W02014/202493 A1) 溶解在无水且脱气的二■烷(1.58ml)中。然后加入6-氯-1-(4-

甲氧基苄基)-3,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮(150mg,474 μ mol,当量:1.5)和碳酸铯(134mg,411 μ mol,当量:1.3),接着加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(57.8mg,63.2 μ mol,当量:0.2)和xantphos(36.5mg,63.2 μ mol,当量:0.2)并将所述管用氩气吹洗。将反应混合物在120 $^{\circ}$ C搅拌24h。

[0421] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化,得到所需产物,为浅黄色固体(158mg,94%)。MS (m/z) = 534.3 [M+H]⁺。

[0422] c) 6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-3,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

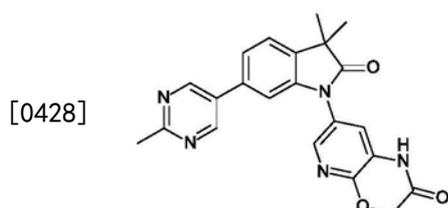


[0424] 将6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮(158.9mg,298 μ mol,当量:1)和三氟乙酸(1.65ml)在110 $^{\circ}$ C加热几天,直至没有起始物料留下。将反应混合物在真空蒸发。

[0425] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化,得到所需产物,为灰白色固体(42mg,34%)。MS (m/z) = 414.3 [M+H]⁺。

[0426] 实施例38

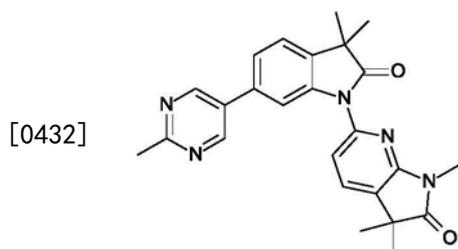
[0427] 7-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻-2(3H)-酮



[0429] 类似于实施例2,实施例38由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮(WO2014/202493 A1)与7-溴-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噻-2(3H)-酮制备,得到标题化合物(88%),为褐色固体。MS (m/z) = 402.2 [M+H]⁺。

[0430] 实施例39

[0431] 6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-1,3,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮



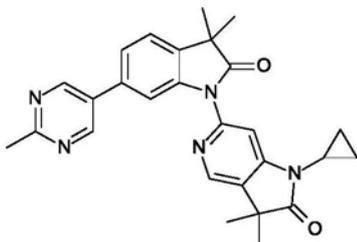
[0433] 类似于实施例37b,实施例39由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

(W02014/202493 A1) 与6-氯-1,3,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮(PCT国际申请,2014040969)制备,得到标题化合物(64%),为褐色固体。MS (m/z) = 428.3 [(M+H)⁺]。

[0434] 实施例40

[0435] 1-环丙基-6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-3,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2(3H)-酮

[0436]

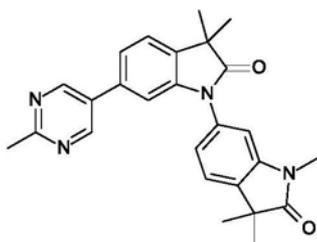


[0437] 类似于实施例37b,实施例40由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮(W02014/202493 A1)与6-氯-1-环丙基-3,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2(3H)-酮(PCT国际申请,2014040969)制备,得到标题化合物(51%),为白色固体。MS (m/z) = 454.4 [(M+H)⁺]。

[0438] 实施例41

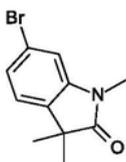
[0439] 1',3,3,3',3'-五甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-[1,6'-联二氢吡啶]-2,2'-二酮

[0440]



[0441] a) 6-溴-1,3,3-三甲基二氢吡啶-2-酮

[0442]

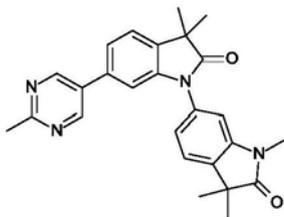


[0443] 在氩气下将氢化钠(4.53g,94.3mmol,当量:4)和无水四氢呋喃(20ml)混合。分批加入6-溴二氢吡啶-2-酮(5g,23.6mmol,当量:1.00)在无水四氢呋喃(50ml)的悬浮液。将混合物在室温搅拌20min。然后在23-26℃逐滴加入碘甲烷(13.4g,5.87ml,94.3mmol,当量:4)。将该浅褐色悬浮液在室温搅拌过夜。反应混合物小心地用10mL的饱和氯化铵猝灭。将混合物用200mL的乙酸乙酯、100mL的水和50mL的饱和碳酸氢钠稀释。混合物用100mL的乙酸乙酯萃取(2x)并且有机层用50mL的饱和碳酸氢钠洗涤。合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并在真空浓缩。

[0444] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化,得到所需产物,为白色固体(4.16g,69%)。MS (m/z) = 254.4/256.4 [(M+H)⁺]。

[0445] b) 1',3,3,3',3'-五甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-[1,6'-联二氢吡啶]-2,2'-二酮

[0446]

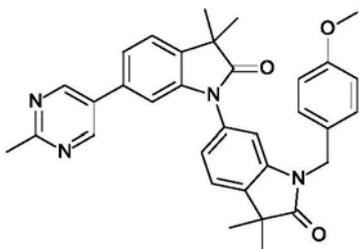


[0447] 类似于实施例2, 实施例41b由3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)二氢吲哚-2-酮(WO2014/202493 A1)与6-溴-1,3,3-三甲基二氢吲哚-2-酮制备, 得到标题化合物(100%), 为灰白色固体。MS (m/z) = 427.3 [(M+H)⁺]。

[0448] 实施例42

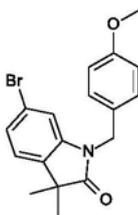
[0449] 1'-(4-甲氧基苄基)-3,3,3',3'-四甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)-[1,6'-联二氢吲哚]-2,2'-二酮

[0450]



[0451] a) 6-溴-1-(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基二氢吲哚-2-酮

[0452]

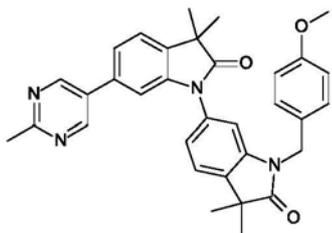


[0453] 将6-溴-3,3-二甲基二氢吲哚-2-酮(6.58g, 27.4mmol, 当量:1.00, WO2014/202493 A1)、1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(4.72g, 4.11ml, 30.1mmol, 当量:1.1)和碳酸铯(17.9g, 54.8mmol, 当量:2)与二甲基甲酰胺(170ml)混合。将反应混合物加热至80℃并搅拌20h。将粗制反应混合物在真空浓缩。将反应混合物倒入200mL的水中并用乙酸乙酯(2x200mL)萃取。有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥并在真空浓缩。

[0454] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化, 得到所需产物, 为浅褐色结晶固体(9.18g, 93%)。MS (m/z) = 362.4 [(M+H)⁺]。

[0455] b) 1'-(4-甲氧基苄基)-3,3,3',3'-四甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)-[1,6'-联二氢吲哚]-2,2'-二酮

[0456]



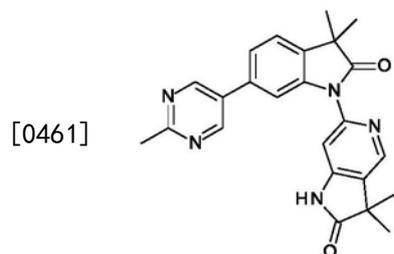
[0457] 类似于实施例2, 实施例42b由3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)二氢吲哚-2-酮(WO2014/202493 A1)与6-溴-1-(4-甲氧基苄基)-3,3-二甲基二氢吲哚-2-酮制备, 得到标

题化合物 (97%), 为浅黄色泡沫。

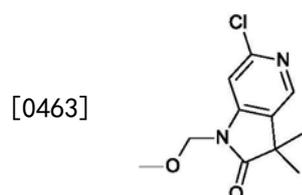
[0458] MS (m/z) = 533.4 [(M+H)⁺]。

[0459] 实施例43

[0460] 6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-3,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2(3H)-酮



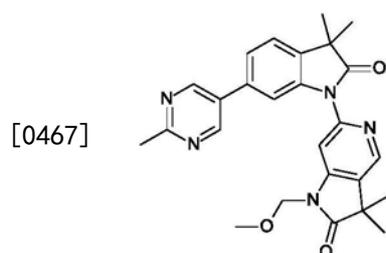
[0462] a) 6-氯-1-(甲氧基甲基)-3,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2(3H)-酮



[0464] 在10℃将6-氯-3,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2(3H)-酮(70mg, 356μmol, 当量:1, PCT国际申请, 2012143726)和氢化钠(17.1mg, 427μmol, 当量:1.2)与二甲基甲酰胺(890μl)和四氢呋喃(890μl)混合。在30min之后,加入氯(甲氧基)甲烷(43mg, 40.6μl, 534μmol, 当量:1.5)并将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取。有机层用水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空浓缩。

[0465] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化,得到所需产物,为浅黄色固体(68mg, 79%)。MS (m/z) = 241.1 [M+H]⁺。

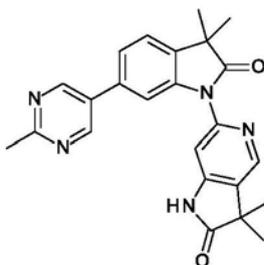
[0466] b) 6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-1-(甲氧基甲基)-3,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2(3H)-酮



[0468] 类似于实施例37b, 实施例43b由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮(WO2014/202493 A1)与6-氯-1-(甲氧基甲基)-3,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2(3H)-酮制备,得到标题化合物(94%),为橙色泡沫。MS (m/z) = 458.3 [(M+H)⁺]。

[0469] c) 6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-3,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2(3H)-酮

[0470]



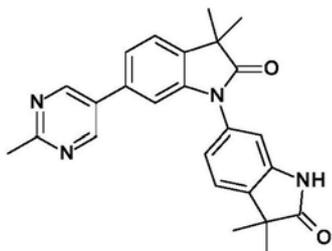
[0471] 将6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)-2-氧代二氢吲哚-1-基)-1-(甲氧基甲基)-3,3-二甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2(3H)-酮(111mg, 243 μ mol, 当量:1)与三氟乙酸(2.43ml)混合。将反应混合物在密封管中加热至85 $^{\circ}$ C并搅拌1天,然后加热至120 $^{\circ}$ C并搅拌1.5天。反应混合物用水稀释,然后加入饱和碳酸氢钠并将其用二氯甲烷萃取。有机层用硫酸钠干燥,过滤并在真空浓缩。

[0472] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化,得到所需产物,为白色固体(49mg, 48%)。MS (m/z) = 414.3 [$(M+H)^+$]。

[0473] 实施例44

[0474] 3,3,3',3'-四甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)-[1,6'-联二氢吲哚]-2,2'-二酮

[0475]



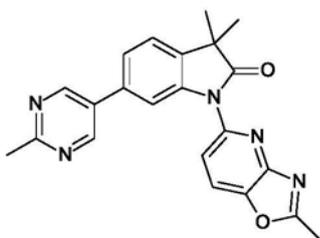
[0476] 将1'-(4-甲氧基苄基)-3,3,3',3'-四甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)-[1,6'-联二氢吲哚]-2,2'-二酮(0.21g, 394 μ mol, 当量:1, 实施例42)在三氟乙酸(1.78g, 1.2ml, 15.6mmol, 当量:39.5)中的溶液加热至110 $^{\circ}$ C达10h。反应混合物用二氯甲烷稀释并在真空浓缩。将反应混合物用乙酸乙酯、水稀释并用1M碳酸钠碱化。混合物用乙酸乙酯萃取2次并将有机层用1M碳酸氢钠洗涤。合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并在真空浓缩。

[0477] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化,得到所需产物,为浅黄色固体(123mg, 75%)。MS (m/z) = 413.3 [$(M+H)^+$]。

[0478] 实施例45

[0479] 3,3-二甲基-1-(2-甲基唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-6-(2-甲基咪唑-5-基)二氢吲哚-2-酮

[0480]



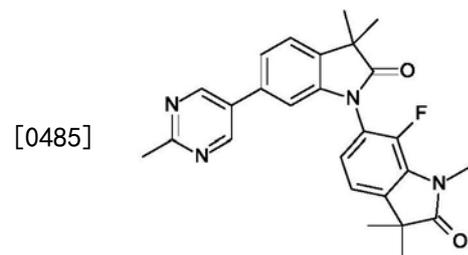
[0481] 将3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)二氢吲哚-2-酮(100mg, 395 μ mol, 当量:1, W02014/202493 A1)、5-溴-2-甲基唑并[4,5-b]吡啶(109mg, 513 μ mol, 当量:1.30)、碘化铜(I)(7.52mg, 39.5 μ mol, 当量:0.10)、碳酸钾(109mg, 790 μ mol, 当量:2.00)和(1R,2R)-N1,

N2-二甲基环己烷-1,2-二胺 (11.6mg, 12.8 μ l, 79 μ mol, 当量:0.20) 与脱气的二■烷 (6ml) 混合并用氮气吹洗。在氮气氛下将反应混合物加热至110 $^{\circ}$ C并搅拌24h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠并用乙酸乙酯萃取 (2x)。将有机层合并并用水和盐水洗涤。有机相用硫酸钠干燥, 过滤并在真空浓缩。

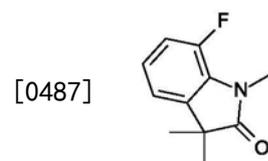
[0482] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化, 得到所需产物, 为黄色固体 (50mg, 32%)。MS (m/z) = 386.3 [(M+H)⁺]。

[0483] 实施例46

[0484] 7'-氟-1',3,3,3',3'-五甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-[1,6'-联二氢吡啶]-2,2'-二酮



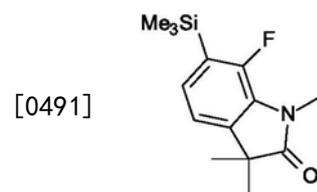
[0486] a) 7-氟-1,3,3-三甲基二氢吡啶-2-酮



[0488] 将氢化钠 (6.35g, 159mmol, 当量:4) 悬浮在四氢呋喃 (72.3ml) 中并在20min期间分批加入7-氟二氢吡啶-2-酮 (6g, 39.7mmol, 当量:1.00)。将反应混合物在室温搅拌4h。将反应在5-15 $^{\circ}$ C用20mL的氯化铵猝灭, 然后用叔丁基甲基醚和水稀释。混合物用叔丁基甲基醚萃取 (2x) 并用盐水洗涤。合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤并在真空浓缩。

[0489] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化, 得到所需产物, 为粉红色固体 (7.48g, 97%)。MS (m/z) = 194.4 [M+H]⁺。

[0490] b) 7-氟-1,3,3-三甲基-6-(三甲基甲硅烷基)二氢吡啶-2-酮

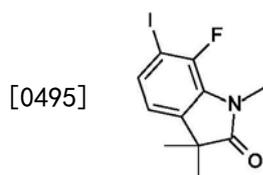


[0492] 将7-氟-1,3,3-三甲基二氢吡啶-2-酮 (7.4g, 38.3mmol, 当量:1.00) 和三甲基氯硅烷 (4.58g, 5.38ml, 42.1mmol, 当量:1.1) 溶解在无水四氢呋喃 (57.4ml) 中。将混合物冷却至-75 $^{\circ}$ C, 并在10min期间逐滴加入二异丙基胺锂的新制溶液 (制备自二异丙基胺 (4.5g, 6.34ml, 44.0mmol, 当量:1.15) 和正丁基锂 (26.3ml, 42.1mmol, 当量:1.1) 在-40 $^{\circ}$ C的无水四氢呋喃 (19.1ml)) (温度升高最高至-68 $^{\circ}$ C)。将反应混合物在冰浴中搅拌4h然后在室温搅拌过夜。反应混合物用水猝灭并用乙酸乙酯萃取 (2x)。有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并在真空浓缩。

[0493] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化, 得到所需产物, 为橙色固体 (6.32g, 62%)。MS

$(m/z) = 266.5 [M+H]^+$ 。

[0494] c) 7-氟-6-碘-1,3,3-三甲基二氢吲哚-2-酮

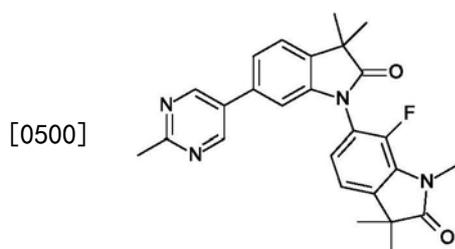


[0496] 7-氟-1,3,3-三甲基-6-(三甲基甲硅烷基)二氢吲哚-2-酮 (6.23g, 23.5mmol, 当量:1.00) 溶解在无水二氯甲烷 (354ml) 中。将反应冷却至0℃并逐滴加入在二氯甲烷中的1M一氯化碘 (23.5ml, 23.5mmol, 当量:1.00)。

[0497] 将反应混合物在室温搅拌过夜。再次加入在二氯甲烷中的1M一氯化碘 (11.7ml, 11.7mmol, 当量:0.5) 并搅拌45min。反应混合物用硫代硫酸钠猝灭并将其搅拌30min。混合物用二氯甲烷萃取并用水洗涤。有机相用硫酸钠干燥, 过滤并在真空浓缩。

[0498] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化, 得到所需产物, 为橙色固体 (6.84g, 91%)。MS $(m/z) = 320.3 [M+H]^+$ 。

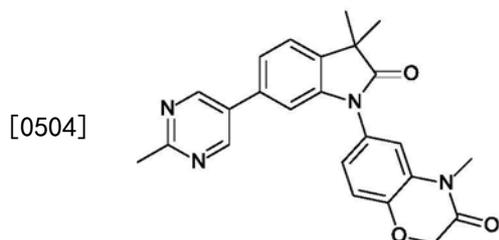
[0499] d) 7'-氟-1',3,3,3',3'-五甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-[1,6'-联二氢吲哚]-2,2'-二酮



[0501] 类似于实施例2, 实施例46d由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮 (W02014/202493 A1) 与7-氟-6-碘-1,3,3-三甲基二氢吲哚-2-酮制备, 得到标题化合物 (18%), 为无色非晶固体。MS $(m/z) = 445.3 [M+H]^+$ 。

[0502] 实施例47

[0503] 6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吲哚-1-基)-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噻-3(4H)-酮

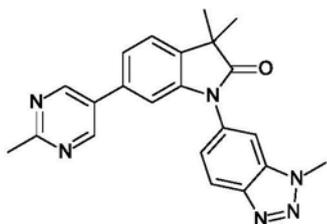


[0505] 类似于实施例45, 实施例47由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮 (W02014/202493 A1) 与6-溴-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噻-3(4H)-酮制备, 得到标题化合物 (55%), 为灰白色固体。MS $(m/z) = 415.3 [M+H]^+$ 。

[0506] 实施例48

[0507] 3,3-二甲基-1-(1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-基)-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮

[0508]

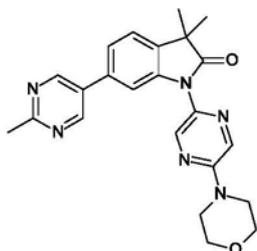


[0509] 类似于实施例2, 实施例48由3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)二氢吲哚-2-酮 (W02014/202493 A1) 与6-溴-1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑制备, 得到标题化合物 (80%), 为灰白色固体。MS (m/z) = 385.3 [(M+H)⁺]。

[0510] 实施例49

[0511] 3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)-1-(5-吗啉代吡嗪-2-基)二氢吲哚-2-酮

[0512]

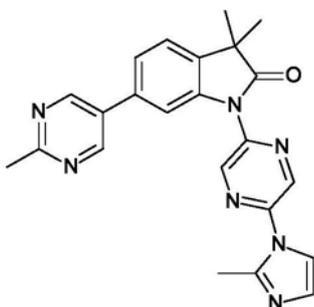


[0513] 类似于实施例2, 实施例49由3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)二氢吲哚-2-酮 (W02014/202493 A1) 与4-(5-溴吡嗪-2-基)吗啉制备, 得到标题化合物 (81%), 为白色固体。MS (m/z) = 417.2 [(M+H)⁺]。

[0514] 实施例50

[0515] 3,3-二甲基-1-(5-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-基)-6-(2-甲基咪唑-5-基)二氢吲哚-2-酮

[0516]



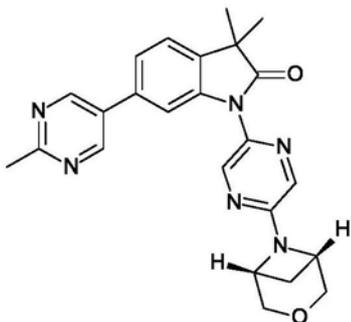
[0517] 类似于实施例2, 实施例50由3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)二氢吲哚-2-酮 (W02014/202493 A1) 与2-溴-5-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)吡嗪制备, 得到标题化合物 (91%), 为浅黄色固体。

[0518] MS (m/z) = 412.2 [(M+H)⁺]。

[0519] 实施例51

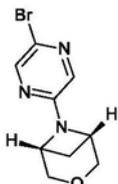
[0520] 1-(5-((1R,5S)-3-氧杂-6-氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基咪唑-5-基)二氢吲哚-2-酮

[0521]



[0522] a) (1R,5S)-6-(5-溴吡嗪-2-基)-3-氧杂-6-氮杂二环[3.1.1]庚烷

[0523]

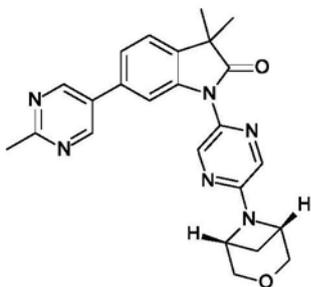


[0524] 将2,5-二溴吡嗪(70mg,288 μ mol,当量:1)溶解在二甲亚砜(961 μ l)中。加入氟化铯(131mg,865 μ mol,当量:3)和3-氧杂-6-氮杂二环[3.1.1]庚烷2,2,2-三氟乙酸盐(61.5mg,288 μ mol,当量:1)。将反应混合物在70 $^{\circ}$ C搅拌48h。反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取(2x)。合并的有机相用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空浓缩。

[0525] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化,得到所需产物,为灰白色固体(41mg,56%)。MS (m/z) = 256.1 [M+H]⁺。

[0526] b) 1-(5-((1R,5S)-3-氧杂-6-氮杂二环[3.1.1]庚烷-6-基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0527]

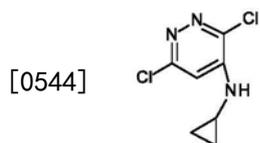


[0528] 类似于实施例2,实施例51b由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮(WO2014/202493 A1)与(1R,5S)-6-(5-溴吡嗪-2-基)-3-氧杂-6-氮杂二环[3.1.1]庚烷制备,得到标题化合物(86%),为灰白色固体。

[0529] MS (m/z) = 429.2 [(M+H)⁺]。

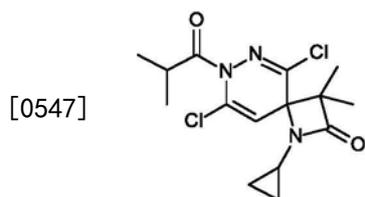
[0530] 实施例52

[0531] 1-(5-((2-羟基乙基)氨基)吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮



[0545] 将3,4,6-三氯吡啶(10g, 53.4mmol, 当量:1.00)和环丙胺(31.1g, 38.2ml, 534mmol, 当量:10)与四氢呋喃(100ml)混合。将反应混合物加热至50℃并搅拌3h。反应混合物用乙酸乙酯和水稀释。混合物用乙酸乙酯萃取2次并且有机层用盐水洗涤。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并在真空浓缩。剩余物通过在硅胶上的色谱纯化, 得到所需产物, 为浅黄色结晶固体(9.75g, 89%)。MS (m/z) = 204/206 [M+H]⁺。

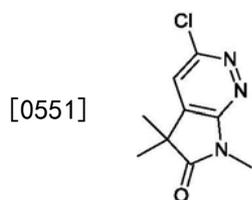
[0546] b) 5,8-二氯-1-环丙基-7-异丁酰基-3,3-二甲基-1,6,7-三氮杂螺[3.5]壬-5,8-二烯-2-酮



[0548] 将3,6-二氯-N-环丙基吡啶-4-胺(8.68g, 42.5mmol, 当量:1.00)、三乙胺(7.75g, 10.7ml, 76.6mmol, 当量:1.8)和异丁酰氯(6.94g, 6.82ml, 63.8mmol, 当量:1.5)与二氯甲烷(130ml)混合并在室温搅拌20h。反应混合物用二氯甲烷和水稀释并用二氯甲烷萃取2次。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并在真空浓缩。

[0549] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化, 得到所需产物, 为黄色固体(13.75g, 93%)。MS (m/z) = 344.09 [M+H]⁺。

[0550] c) 3-氯-7-环丙基-5,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(7H)-酮

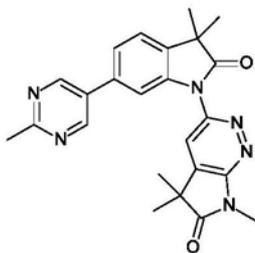


[0552] 将5,8-二氯-1-环丙基-7-异丁酰基-3,3-二甲基-1,6,7-三氮杂螺[3.5]壬-5,8-二烯-2-酮(10.4g, 30.3mmol, Eq:1)和叔丁醇钠(5.82g, 60.6mmol, 当量:2)与二噁烷(250ml)混合。将烧瓶抽真空并用氩气冲洗3次。然后加入二-1-金刚烷基氧化膦(214mg, 606μmol, 当量:0.02)和乙酸钡(II)(136mg, 606μmol, 当量:0.02)并在80℃搅拌过夜。粗制反应混合物在真空浓缩。

[0553] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化, 得到所需产物, 为浅黄色结晶固体(2g, 27%)。MS (m/z) = 238.2 [M+H]⁺。

[0554] d) 7-环丙基-3-(3,3-二甲基-6-(2-甲基咪啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)-5,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-c]吡啶-6(7H)-酮

[0555]



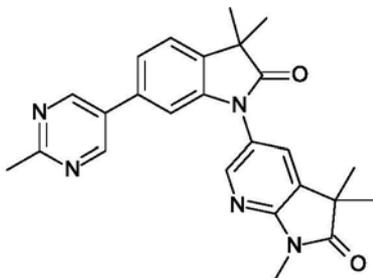
[0556] 类似于实施例37b, 实施例53d由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡咯-2-酮(WO2014/202493 A1)与3-氯-7-环丙基-5,5-二甲基-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-6(7H)-酮制备, 得到标题化合物(46%), 为白色固体。

[0557] MS (m/z) = 455.3 [(M+H)⁺]。

[0558] 实施例54

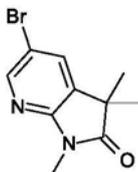
[0559] 5-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡咯-1-基)-1,3,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

[0560]



[0561] a) 5-溴-1,3,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

[0562]

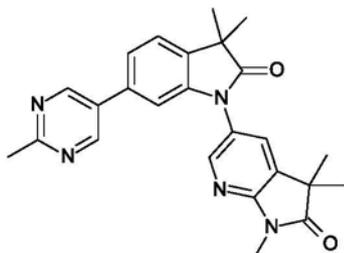


[0563] 将5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮(500mg, 2.35mmol, 当量:1)与二甲基甲酰胺(4ml)混合。加入氢氧化钠(113mg, 2.82mmol, 当量:1.20)和碘甲烷(500mg, 223μl, 3.52mmol, 当量:1.50)并将其在室温搅拌2h。将反应混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取(2x)。将有机层合并并用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并在真空浓缩。

[0564] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化, 得到所需产物, 为黄色固体(150mg, 25%)。MS (m/z) = 255.1 [(M+H)⁺]。

[0565] b) 5-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡咯-1-基)-1,3,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮

[0566]



[0567] 类似于实施例45, 实施例54b由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡咯-2-酮

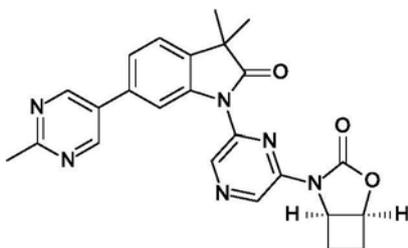
(W02014/202493 A1) 与5-溴-1,3,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3H)-酮制备,得到标题化合物(83%),为浅黄色固体。

[0568] MS (m/z) = 428.4 [(M+H)⁺]。

[0569] 实施例55

[0570] 外消旋-(1S,5R)-4-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)吡啶-2-基)-2-氧杂-4-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-酮

[0571]



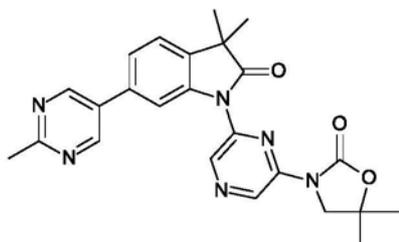
[0572] 在压力管中将1-(6-氯吡啶-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮(0.08g, 219 μ mol, 当量:1, 实施例6a)、外消旋-(1S,5R)-2-氧杂-4-氮杂二环[3.2.0]庚烷-3-酮(32.2mg, 284 μ mol, 当量:1.3)和碳酸钾(60.4mg, 437 μ mol, 当量:2)在乙腈(1.09ml)中混合并将氩气鼓泡通过反应混合物达5分钟。然后加入N,N'-二甲基乙二胺(7.71mg, 9.42 μ l, 87.5 μ mol, 当量:0.4)和碘化铜(I)(8.33mg, 43.7 μ mol, 当量:0.2),将其用氩气再次冲洗2分钟,将所述管密封并将反应加热至120 $^{\circ}$ C达24h。

[0573] 剩余物通过在硅胶上的色谱纯化,得到所需产物,为白色固体(19mg, 19%)。MS (m/z) = 443.4 [M+H]⁺。

[0574] 实施例56

[0575] 3-(6-(3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-氧代二氢吡啶-1-基)吡啶-2-基)-5,5-二甲基咪唑烷-2-酮

[0576]

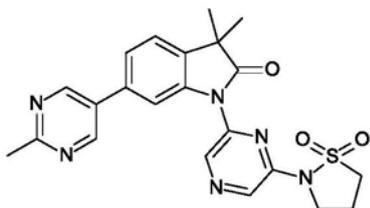


[0577] 类似于实施例55,实施例56由1-(6-氯吡啶-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮(实施例6a)与5,5-二甲基咪唑烷-2-酮制备,得到标题化合物(43%),为白色固体。MS (m/z) = 445.3 [(M+H)⁺]。

[0578] 实施例57

[0579] 1-(6-(1,1-二氧化异噻唑烷-2-基)吡啶-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吡啶-2-酮

[0580]

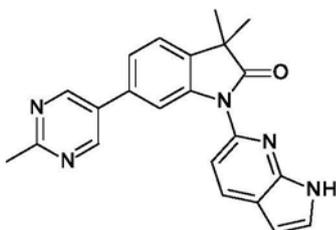


[0581] 类似于实施例55, 实施例57由1-(6-氯吡嗪-2-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮(实施例6a)与异噻唑烷1,1-二氧化物制备, 得到标题化合物(50%), 为浅黄色固体。MS (m/z) = 451.3 [(M+H)⁺]。

[0582] 实施例58

[0583] 3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)二氢吲哚-2-酮

[0584]

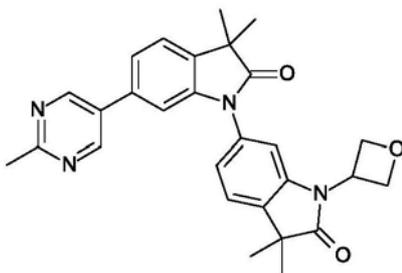


[0585] 类似于实施例18b, 实施例58由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮(WO2014/202493 A1)与6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶制备, 得到标题化合物(9%), 为非晶黄色固体。MS (m/z) = 370.2 [(M+H)⁺]。

[0586] 实施例59

[0587] 3,3,3',3'-四甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-[1,6'-联二氢吲哚]-2,2'-二酮

[0588]

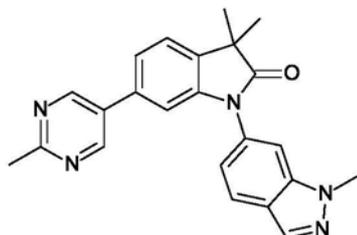


[0589] 类似于实施例2, 实施例59由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮(来自WO2014/202493 A1)与6-溴-3,3-二甲基-1-(氧杂环丁烷-3-基)二氢吲哚-2-酮(来自WO2014/202493 A1)制备, 得到标题化合物(100%), 为白色固体。MS (m/z) = 469.3 [(M+H)⁺]。

[0590] 实施例60

[0591] 3,3-二甲基-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮

[0592]



[0593] 类似于实施例2, 实施例60由3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-基)二氢吲哚-2-酮(来自WO2014/202493 A1)与6-溴-1-甲基-1H-吲唑制备, 得到标题化合物(99%), 为白色固体。MS (m/z) = 384.3 [(M+H)⁺]。

[0594] 实施例61

[0595] 1-(1,3-二甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-6-基)-3,3-二甲基-6-(2-甲基嘧啶-5-

[0609] 现在已发现,式I化合物可以用于治疗CNS疾病。

[0610] 所描述的式I化合物减少L-687,414-诱导的过度移动。这通过以下方式评估:使用计算机化Digiscan 16动物活动监控系统(Digiscan 16Animal Activity Monitoring System)(Omnitech Electronics,Columbus,Ohio)来定量运动活动。动物保持在12h亮/黑周期并在亮期期间进行实验。每个活动监测室由具有嵌入在地板上的锯末的Plexiglas箱(41×41×28cm;W×L×H)构成,其由不可见的水平和垂直红外传感器光束围绕。试验箱通过Plexiglas十字架分开,从而为每只小鼠提供20×20cm的活动空间。笼子连接于Digiscan分析仪,其连接于恒定地收集光束状态信息的计算机。对于单个动物的光电束中断的记录在实验期持续期间内每5分钟进行并且前6个期间的总和用作最终参数。每个治疗组中至少使用8只小鼠。在皮下注射(s.c.injection)50mg/kg的L-687,414之前15分钟腹膜内注射(i.p.)给药化合物。然后将小鼠从其住所笼子转移到记录室达15-min适应期,允许自由探查新环境。然后记录水平活动达30-min时间期。根据以下公式计算L-687,414-诱导的过度移动的%抑制:

[0611]
$$\left(\frac{\text{赋形剂 (Veh)} + \text{L-687,414水平活动} - \text{药物} + \text{L-687,414水平活动}}{\text{赋形剂} + \text{L-687,414水平活动}} \right) \times 100$$

[0612] ID₅₀值,其定义为产生L-687,414-诱导的过度移动的50%抑制的每种化合物的剂量,使用基于Excel的计算机拟合程序通过剂量-响应数据的线性回归分析计算。

[0613] 由于数据没有假定为正态分布,使用单尾(one-tailed)Mann-Whitney U检验将用试验化合物治疗的组与对照(赋形剂治疗的)组进行统计学比较。在统计学上,Mann-Whitney U检验(也称为Mann-Whitney-Wilcoxon(MWW)或Wilcoxon秩和检验)是用于评估独立观察结果的两个样品之一是否趋于比另一个具有更大值的非参数统计假设检验。其是最熟知的非参数显著性检验之一。p值给出两个组彼此显著不同的概率并且<0.05的值通常被认为是标准,其意味着两个组彼此实际上不同存在>95%机会。表1中给出的p值是单尾的,因为仅预期和测试运动力下降(Mann,H.B.,Whitney,D.R.(1947),“On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other”,Annals of Mathematical Statistics,18(1),50-60)。

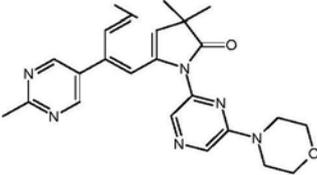
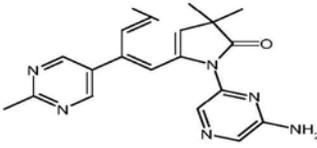
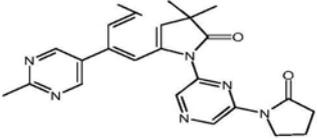
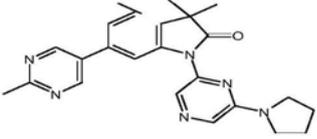
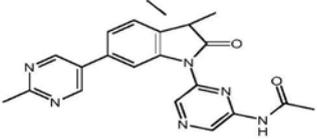
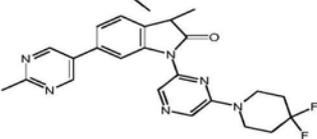
[0614] 测定腺苷转运活性

[0615] 为了测量ENT-1哺乳动物细胞的腺苷转运活性,在第1天将表达小鼠ENT-1转运蛋白的稳定细胞以60,000个细胞/孔的密度铺板于96孔培养板中在补充有glutamax、10%FBS和10μg/ml嘌呤霉素的完全DMEM/F12培养基中。在第2天,将培养基吸出并将细胞用吸收缓冲液(10mM HEPES-Tris,pH 7.4,含150mM NaCl,1mM CaCl₂,2.5mM KCl,2.5mM MgSO₄,10mM D-葡萄糖)(UB)洗涤两次。对于抑制实验,之后在室温将细胞与不同浓度的化合物以及1%终浓度的DMSO温育。在10μM S-(4-硝基苄基)-6-硫代肌苷(NBTI,Sigma Cat#N2255)存在下定义非特异性吸收。

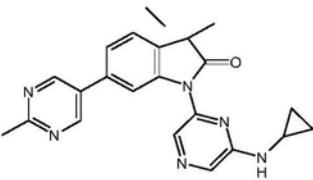
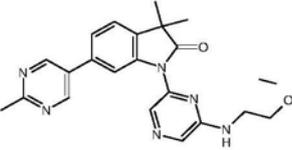
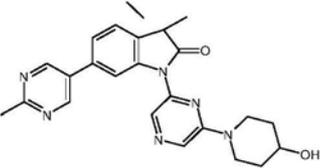
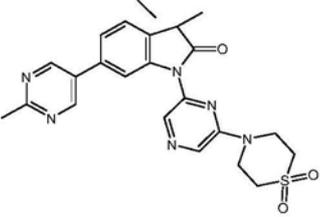
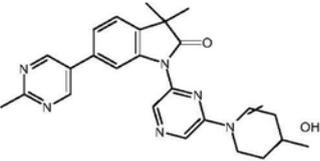
[0616] 然后向孔中立即添加含[2,8-³H]-腺苷6nM(40 Ci/mmol,American Radiolabeled chemicals Inc,Cat#ART 0287A)的溶液。然后在轻轻摇动的情况下将平板温育20min,并通过吸出混合物并用冰冷的UB洗涤(三次)终止反应。通过添加闪烁液将细胞裂解,摇动3小时,并使用微板闪烁计数器(TopCount NXT,Packard)评估细胞中的放射性。

[0617] 表1

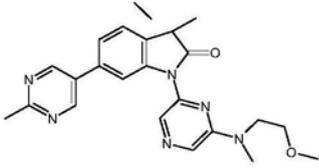
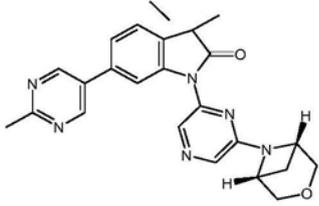
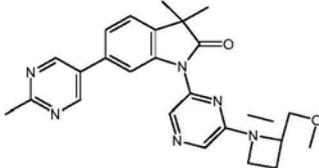
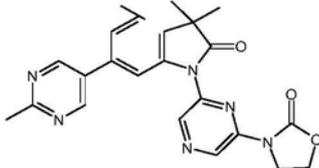
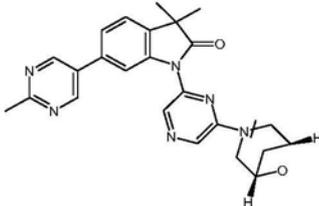
[0618] 式I化合物对ENT1抑制的效应

实施 例	结构	ENT1, 腺嘌呤吸收, IC50 (uM)
[0619] 1		0.0390
2		0.1626
3		0.0570
[0620] 4		0.2526
5		0.0480
6		0.0324

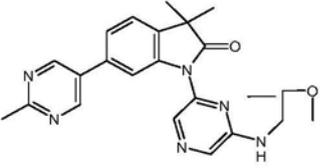
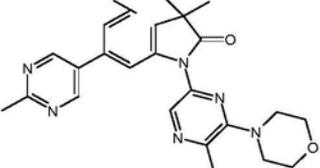
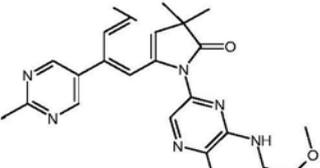
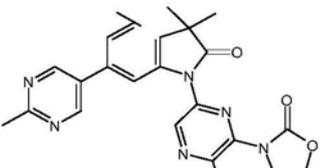
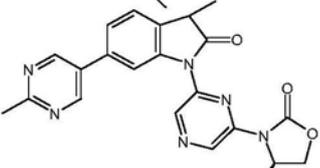
[0621]

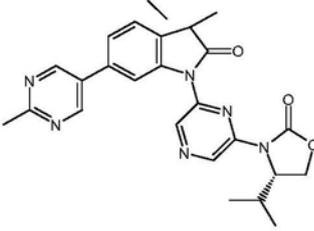
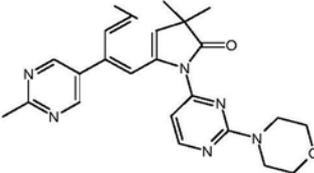
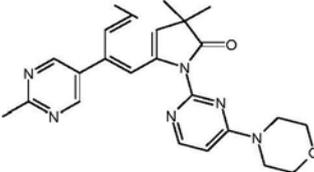
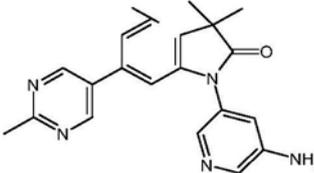
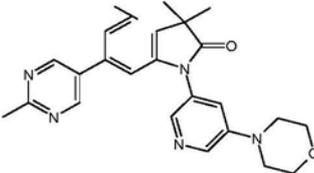
7		0.0396
8		0.0876
9		0.0218
10		0.0296
11		0.0338

[0622]

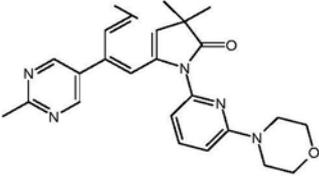
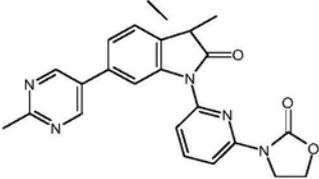
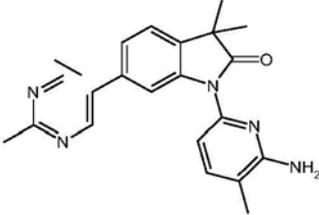
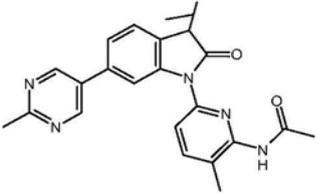
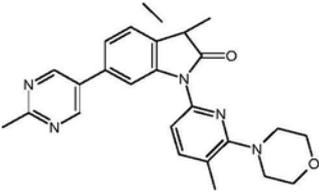
12		0.0545
13		0.1374
14		0.1103
15		0.0260
16		0.0887

[0623]

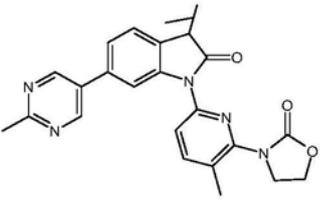
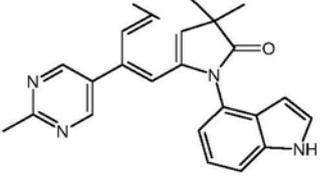
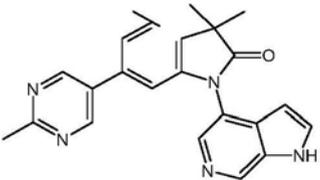
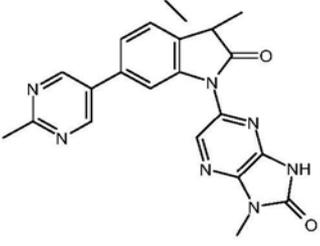
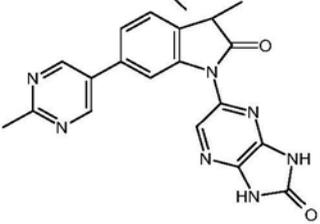
17		0.2443
18		0.0970
19		0.1097
20		0.0165
21		0.2378

22		0.3873
23		0.0522
[0624] 24		0.3206
25		0.4663
26		0.0176

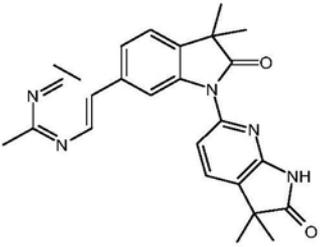
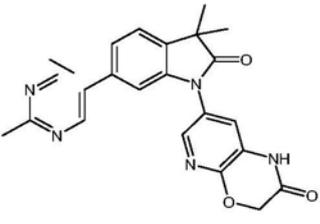
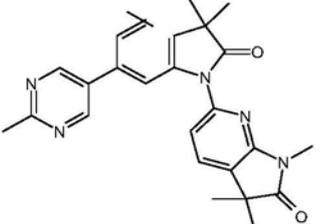
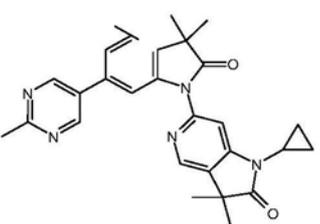
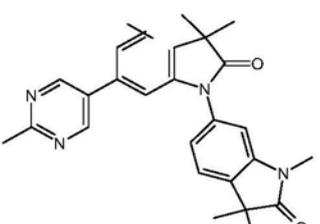
[0625]

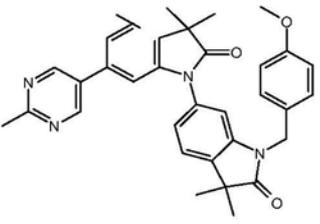
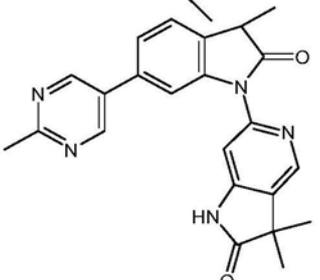
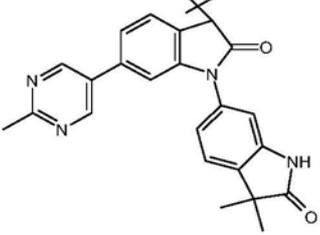
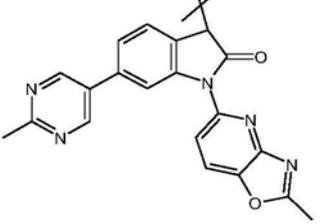
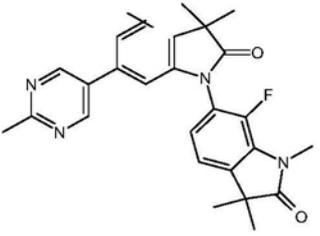
27		0.0575
28		0.0050
29		0.1264
30		0.3459
31		0.0401

[0626]

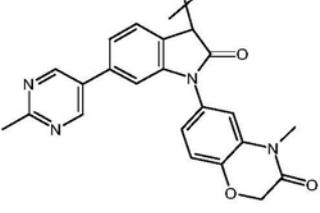
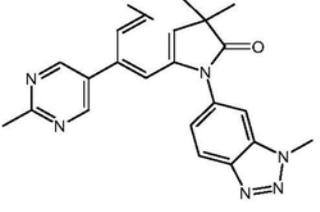
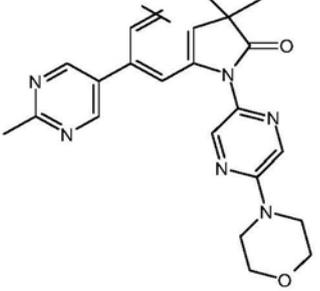
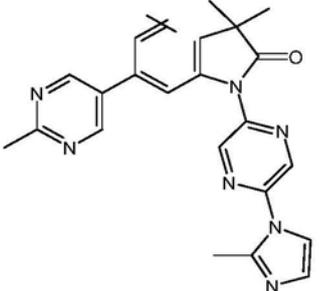
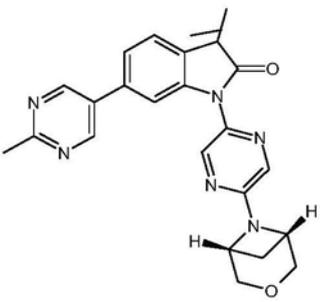
32		0.0324
33		0.7424
34		0.8382
35		0.4959
36		0.3746

[0627]

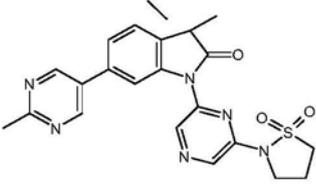
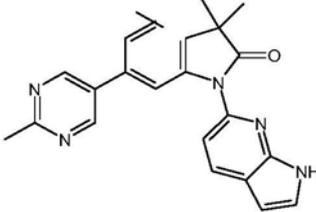
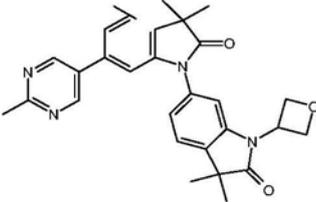
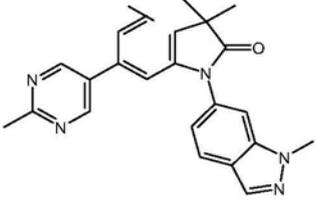
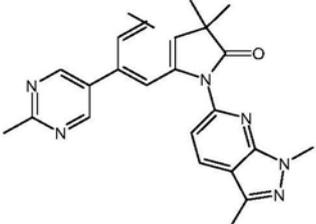
37		0.0067
38		0.0614
39		0.0269
40		0.4935
41		0.1136

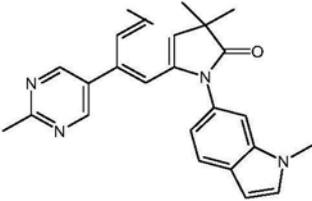
42		0.1931
43		0.3853
[0628] 44		0.1279
45		0.5927
46		0.2436

[0629]

47		0.0142
48		0.1845
49		0.4154
50		0.0311
51		0.2274

[0631]

57		0.0608
58		0.2429
59		0.2026
60		0.0377
61		0.2020

[0632] 62		0.4276
-----------	---	--------

[0633] 表2

[0634] 化合物对L-687,414-诱导的快速移动的效应

实施例	L-687,414-诱导的快速移动		
	剂量 ip [mg/kg]	抑制, ip [%]	P 值
1	30 ip	90	0.00008
3	30 ip	87.8	0.00031
[0635] 15	30 ip	87.1	0.00008
18	30 ip	88.8	0.00016
20	30 ip	89.7	0.00016
39	30 ip	99.5	0.00008
47	30 ip	93.8	0.00008
50	30 ip	96.3	0.00008
54	30 ip	93.5	0.00016

[0636] 如上所述,一些化合物已在SmartCube[®] (一种由PsychoGenics Inc.开发的分析系统)中进行测试。

[0637] SmartCube[®]用来比较试验化合物的行为特征与获自大组临床批准的参考化合物的行为特征数据库(根据适应症分组)。以这种方式,试验化合物的神经-药理作用可以通过与大类的化合物如抗精神病药、抗焦虑药和抗抑郁药的类似性进行预测。这种方法理想地适于筛选具有之前未知的神经药理学的现有药物或药物候选的集合,其可以加快用于精神疾病的新且出乎意料的治疗的开发。

[0638] 本发明的一些化合物在试验之前15分钟以不同剂量腹膜内注射。每个治疗组使用至少8只小鼠。受试者的数字视频用计算机版算法处理以提取超过2000个相关量度,包括许多不同行为状态的频率和持续时间。分类的结果对于每个化合物和剂量(mg/kg)作为棒状图呈现,Y-轴表示试验化合物在特定CNS适应症中将显示效力的相对概率。

[0639] 本发明的化合物显示与非典型抗精神病药的那些类似的特征。对未分类数据进行

独立分析,以确定实施例化合物与已知的非典型抗精神病药的活性剂量的类似性。对于这种分析,我们使用识别率作为两种药物之间的可分性的量度,即一种药物与另一种药物的“可区分性”。等于50%(或0.5)的比率对应于零可区分性。经验数据已显示,用于可靠分开的阈值比率在70%以上,即显示70%以下的辨别比率的两种药物被认为是类似的,而高于70%的辨别比率表明两种药物不类似。下表显示所选的本发明化合物与几种非典型抗精神病药的类似性分析。在大多数情况下,实施例化合物显示与利培酮、氯氮平和奥氮平的类似性,其中辨别比率 ≤ 0.70 。

[0640] 表3:

[0641] 在 SmartCube[®] 中显示作用的式I化合物的相似性分析

实施例	氯氮平(1.0 mg/kg)	奥氮平 (0.25 mg/kg)	利培酮(0.06 mg/kg)
1 (3 mg/kg)	0.56	0.59	0.83
3 (5 mg/kg)	0.62	0.66	0.68
15 (3 mg/kg)	0.57	0.56	0.59
18 (3 mg/kg)	0.61	0.62	0.73
20 (3 mg/kg)	0.53	0.51	0.57
39 (3 mg/kg)	0.59	0.58	0.62
50 (3 mg/kg)	0.52	0.51	0.63
54 (3 mg/kg)	0.54	0.51	0.57

[0643] 因此,可以认为,本发明的化合物具有与已知的非典型抗精神病药类似的效力。

[0644] 式(I)的化合物及其药用盐可以用作药物,例如以药物制剂的形式。药物制剂可以经口给药,例如以片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液、乳剂或混悬剂的形式。然而,所述给药也可以经直肠实现,例如以栓剂的形式,或者胃肠外实现,例如以注射液的形式。

[0645] 式(I)的化合物及其药用盐可以与药学上惰性的无机或有机载体一起加工用于生产药物制剂。例如,可以使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等作为这样的载体用于片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊。用于软明胶胶囊的合适载体例如是植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等;然而取决于活性物质的性质,在软明胶胶囊情况下通常不需要载体。用于生产溶液和糖浆的合适载体例如是水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。辅剂如醇、多元醇、甘油、植物油等可以用于式(I)化合物的水溶性盐的注射水溶液,但一般来说不是必需的。用于栓剂的合适载体例如是天然或硬化油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇等。

[0646] 此外,药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、增甜剂、着色剂、芳香剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们也可以还含有其他治疗有价值的物质。

[0647] 如之前提及的,含有式(I)的化合物或其药用盐和治疗惰性赋形剂的药剂也是本

发明的一个目的,如同用于生产这样的药剂的方法一样,所述方法包括使一种或多种式(I)的化合物或其药用盐和如果需要的一种或多种其他治疗有价值的物质,连同一种或多种治疗惰性载体一起,形成盖仑制剂剂型。活性化合物也可以以它们的前药形式使用。

[0648] 还如之前提及的,式(I)的化合物用于制备可用于预防和/或治疗上述疾病的药物的用途也是本发明一个目的。

[0649] 剂量可以在宽范围内变化,并且当然在每种特定情况下将适于个体需要。一般来说,用于口服或胃肠外给药的有效剂量为0.01-20mg/kg/天,其中0.1-10mg/kg/天的剂量对于所有所述适应症是优选的。对于体重70kg的成年人的日剂量相应地在0.7-1400mg/天之间,优选7至700mg/天。

[0650] 包含本发明化合物的药物组合物的制备:

[0651] 以下组成的片剂以通常的方式制备:

[0652]	成分	mg/片			
		5	25	100	500
	式 I 化合物	5	25	100	500
	无水乳糖 DTG	125	105	30	150
[0653]	Sta-Rx 1500	6	6	6	60
	微晶纤维素	30	30	30	450
	硬脂酸镁	1	1	1	1
	总重	167	167	167	831

[0654] 制备程序

[0655] 1. 将成分1,2,3和4混合并以纯水制粒。

[0656] 2. 将颗粒在50°C干燥。

[0657] 3. 将颗粒通过合适的研磨装置。

[0658] 4. 添加成分5并混合三分钟;在合适的压力机上压制。

[0659] 制备以下组成的胶囊:

[0660]	成分	mg/胶囊			
		5	25	100	500
	式 I 化合物	5	25	100	500
	含水乳糖	159	123	148	-
	玉米淀粉	25	35	40	70
	滑石	10	15	10	25
	硬脂酸镁	1	2	2	5
	总重	200	200	300	600

[0661] 制备程序

[0662] 1. 在合适的搅拌器中将成分1,2和3混合30分钟。

[0663] 2. 添加成分4和5并混合3分钟。

[0664] 3. 装入合适的胶囊中。

[0665] 首先在搅拌器中将式I化合物、乳糖和玉米淀粉混合,并随后在粉碎机中混合。将混合物返回搅拌器中;向其中加入滑石并彻底混合。用机器将混合物装入合适的胶囊,例如硬明胶胶囊中。

[0666] 制备以下组成的注射液:

成分	mg/注射液
式I化合物	3
聚乙二醇400	150
乙酸	适量调节至pH 5.0
用于注射液的水	调节至1.0ml

[0668] 制备程序

[0669] 将式I化合物溶解在聚乙二醇400和用于注射的水(部分)的混合物中。用乙酸将pH调节至5.0。通过加入余量的水将体积调节至1.0ml。过滤溶液,使用适当过量装入瓶中并消毒。