

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780039407.3

[51] Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 9 月 9 日

[11] 公开号 CN 101528729 A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

[22] 申请日 2007.8.13

[21] 申请号 200780039407.3

[30] 优先权

[32] 2006.8.23 [33] US [31] 60/823,267

[86] 国际申请 PCT/IB2007/002390 2007.8.13

[87] 国际公布 WO2008/023239 英 2008.2.28

[85] 进入国家阶段日期 2009.4.23

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 布鲁斯·A·莱夫克

迈克尔·A·布罗德尼

萨巴斯·M·萨克亚

布鲁斯·A·海 马修·D·韦塞尔

爱德华·L·康恩

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 巫肖南

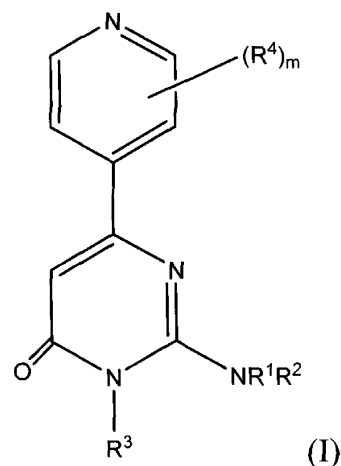
权利要求书 6 页 说明书 88 页

[54] 发明名称

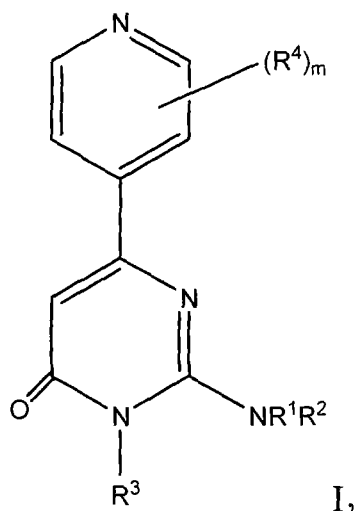
作为 GSK-3 抑制剂的嘧啶酮化合物

[57] 摘要

本发明涉及具有 GSK-3 抑制剂活性的嘧啶酮衍生物。本发明还涉及包含该衍生物的药物组合物，及其在治疗某些病症中的应用。



1. 式 I 的化合物,



或其可药用盐, 其中:

R^1 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

R^2 是-(4-15元)杂环烷基、-(5-10元)杂芳基或 C_1 - C_6 烷基, 其中所述烷基被-(4-15元)杂环烷基或-(5-10元)杂芳基所取代, 且其中所述 R^2 的杂环烷基和杂芳基选择性地被一个或多个选自基团 R^7 的取代基所取代;

或者- NR^1R^2 整体形成(8-15元)杂环烷基或-(5-10元)杂芳基, 二者均选择性地被一个或多个选自基团 R^7 的取代基所取代;

其中 R^3 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

其中 R^4 是卤素; C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基;

其中每个 R^7 独立地选自-OH、卤素、- C_1 - C_6 烷基、- C_3 - C_8 环烷基、- C_2 - C_6 烯基、- C_2 - C_6 炔基、- C_1 - C_6 烷氧基、- C_2 - C_6 烯氧基、- C_2 - C_6 炔氧基、- C_1 - C_6 羟烷基、-CN、-NO₂、- NR^8R^9 、-C(=O) N^8R^9 、-C(=O) R^8 、-C(=O)OR⁸、-S(O)₂ NR^8R^9 、-S(O)_n R^8 、- $NR^9C(=O)R^8$ 、- $NR^9SO_2R^8$ 、-(C_0 - C_6 亚烷基)- C_6 - C_{15} 芳基、-(C_0 - C_6 亚烷基)-(5-15 元)杂环烷基、-(C_0 - C_6 亚烷基)-(5-15 元)杂芳基、-(C_0 - C_6 亚烷基)- C_6 - C_{15} 芳氧基和-(C_0 - C_6 亚烷基)-(5-15 元)杂芳氧基, 其中所述 R^7 的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、羟烷基、芳基、芳氧基、杂芳基和杂芳氧基每个均选择性地独立地被一个或多个选自卤素、- C_1 - C_{12} 烷基、- C_1 - C_4 烷氧基、

$-\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^8$ 或 $-\text{OH}$ 的取代基所取代;

每个 R^8 和 R^9 独立地选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_{15}$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_{15}$ 烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_{15}$ 炔基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_4 \text{ 亚烷基})-(\text{C}_3\text{-C}_{15} \text{ 环烷基})$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_4 \text{ 亚烷基})-(\text{C}_4\text{-C}_8 \text{ 环烯基})$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_4 \text{ 亚烷基})-((5\text{-}15 \text{ 元}) \text{ 杂环烷基})$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_4 \text{ 亚烷基})-(\text{C}_6\text{-C}_{15} \text{ 芳基})$ 和 $-(\text{C}_0\text{-C}_4 \text{ 亚烷基})-((5\text{-}15 \text{ 元}) \text{ 杂芳基})$, 其中所述 R^8 和 R^9 的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基和杂芳基每个均选择性地独立地被一个或多个独立地选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯氧基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔氧基、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ 的取代基所取代;

n 是 0、1 或 2; 且 m 是 0、1、2、3 或 4。

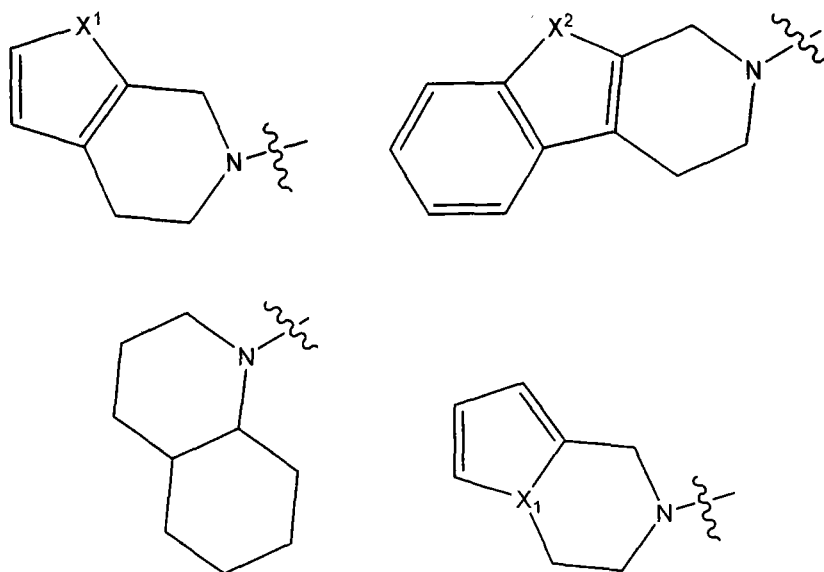
2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^2 是 $-(5\text{-}15 \text{ 元}) \text{ 杂环烷基}$ 或 $-(5\text{-}10 \text{ 元}) \text{ 杂芳基}$ 。

3. 如权利要求 2 所述的化合物, 其中 R^2 是 $-(5\text{-}15 \text{ 元}) \text{ 杂环烷基}$ 。

4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^2 是被 $-(5\text{-}15 \text{ 元}) \text{ 杂环烷基}$ 或 $-(5\text{-}10 \text{ 元}) \text{ 杂芳基}$ 所取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

5. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 整体形成 8-、9-或 10-元杂环烷基。

6. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 整体选自: 四氢异喹啉基、桥接的氮杂双环基团、桥接的二氮杂双环基团、以及选自下述的基团:

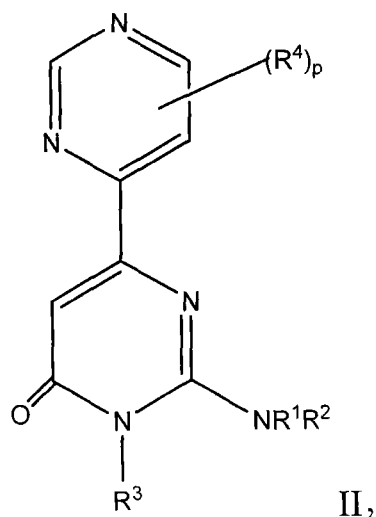


并且其中 X^1 是 NR^{13} 或 S, X^2 是 O 或 NR^{13} , 其中 R^{13} 不存在或者是氢或 C_1 - C_6 烷基。

7. 如权利要求 5 所述的化合物, 其中所述 8-、9-或 10-元杂环烷基被一个或多个选自 -OH、卤素、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-C_6-C_{15}$ 芳基、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(5-15 \text{ 元})$ 杂环烷基或 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(5-15 \text{ 元})$ 杂芳基的取代基所取代。

8. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^2 是被 R^7 取代的 $-(5-15 \text{ 元})$ 杂环烷基; 其中 R^7 是 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 或 $-S(O)_nR^8$, 且 R^8 是 $-(C_0-C_6 \text{ 亚烷基})-C_6-C_{15}$ 芳基。

9. 式 II 的化合物,



II,

或其可药用盐, 其中:

R^1 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

R^2 是-(4-15元)杂环烷基、-(5-10元)杂芳基或 C_1 - C_6 烷基, 其中所述烷基被-(4-15元)杂环烷基或-(5-10元)杂芳基所取代, 且其中所述 R^2 的杂环烷基和杂芳基选择性地被一个或多个选自 R^7 的取代基所取代;

或者- NR^1R^2 整体形成(8-15元)杂环烷基或-(5-10元)杂芳基, 二者均选择性地被一个或多个选自基团 R^7 的取代基所取代;

其中 R^3 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

其中 R^4 是卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基;

其中每个 R^7 独立地选自-OH、卤素、- C_1 - C_6 烷基、- C_2 - C_6 烯基、- C_2 - C_6 炔基、- C_1 - C_6 烷氧基、- C_2 - C_6 烯氧基、- C_2 - C_6 炔氧基、- C_1 - C_6 羟烷基、-CN、-NO₂、- NR^8R^9 、-C(=O)N⁸R⁹、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-S(O)₂N⁸R⁹、-S(O)_nR⁸、-NR⁹C(=O)R⁸、-NR⁹SO₂R⁸、-(C₀-C₆亚烷基)-C₆-C₁₅芳基、-(C₀-C₆亚烷基)-(5-15元)杂环烷基、-(C₀-C₆亚烷基)-(5-15元)杂芳基、-(C₀-C₆亚烷基)-C₆-C₁₅芳氧基和-(C₀-C₆亚烷基)-(5-15元)杂芳氧基, 其中所述 R^7 的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、羟烷基、芳基、芳氧基、杂芳基和杂芳氧基每个均选择性地独立地被一个或多个选自卤素、- C_1 - C_{12} 烷基、- C_1 - C_4 烷氧基、- NR^8R^9 、-C(=O)N⁸R⁹、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-NR⁹C(=O)R⁸、-NR⁹SO₂R⁸、-S(O)₂N⁸R⁹、-S(O)_nR⁸或-OH的取代基所取代;

每个 R^8 和 R^9 独立地选自-H、- C_1 - C_{15} 烷基、- C_2 - C_{15} 烯基、- C_2 - C_{15} 炔基、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₃-C₁₅环烷基)、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₄-C₈环烯基)、-(C₀-C₄亚烷基)-((5-15元)杂环烷基)、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₆-C₁₅芳基)和-(C₀-C₄亚烷基)-((5-15元)杂芳基), 其中所述 R^8 和 R^9 的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基和杂芳基每个均选择性地独立地被一个或多个独立地选自-OH、- C_1 - C_{12} 烷基、- C_2 - C_{12} 烯基、- C_2 - C_{12} 炔基、- C_1 - C_6 烷氧基、- C_2 - C_6 烯氧基、- C_2 - C_6 炔氧基、- C_1 - C_6 羟烷基、卤素、-CN、-NO₂、-CF₃、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(=O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)H、-C(=O)OH 和

-C(=O)O(C₁-C₆ 烷基)的取代基所取代;

n是0、1或2; 且p是0、1、2或3。

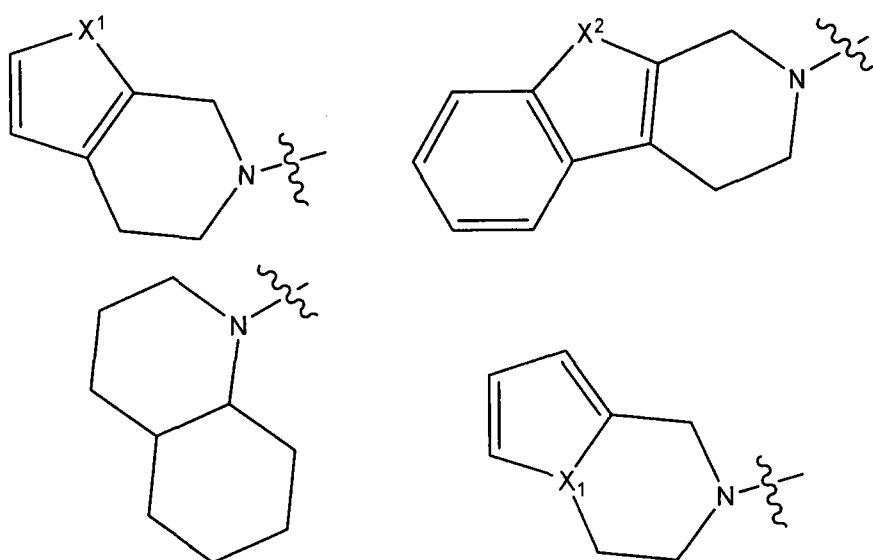
10. 如权利要求 9 所述的化合物, 其中 R² 是-(5-15 元)杂环烷基或-(5-10 元)杂芳基。

11. 如权利要求 10 所述的化合物, 其中 R² 是-(5-15 元)杂环烷基。

12. 如权利要求 9 所述的化合物, 其中 R² 是被-(5-15 元)杂环烷基或-(5-10 元)杂芳基取代的 C₁-C₆ 烷基。

13. 如权利要求 9 所述的化合物, 其中-NR¹R² 整体形成 8-、9-或 10-元杂环烷基。

14. 如权利要求 9 所述的化合物, 其中-NR¹R² 整体选自: 四氢异喹啉基、桥接的氮杂双环基团、桥接的二氮杂双环基团、以及选自下述的基团:



且其中 X¹ 是 NR¹³ 或 S, X² 是 O 或 NR¹³, 其中 R¹³ 不存在或者是氢或 C₁-C₆ 烷基。

15. 如权利要求 13 所述的化合物, 其中所述 8-、9-或 10-元杂环

烷基被一个或多个选自-OH、卤素、-(C₀-C₄亚烷基)-C₆-C₁₅芳基、-(C₀-C₄亚烷基)-(5-15元)杂环烷基或-(C₀-C₄亚烷基)-(5-15元)杂芳基的取代基所取代。

16. 如权利要求9所述的化合物，其中 R²是被 R⁷取代的-(5-15元)杂环烷基；其中 R⁷是-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸或-S(O)_nR⁸，且 R⁸是-(C₀-C₆亚烷基)-C₆-C₁₅芳基。

17. 一种药物组合物，所述药物组合物包含一定量的权利要求1或权利要求9所述的化合物以及可药用的载体、载剂或稀释剂。

18. 一种治疗选自下述的病症的方法：阿尔茨海默氏病、癌症、糖尿病、X综合征、肥胖症、脱发、炎症、情绪障碍、神经细胞死亡、中风、双极性病症、因肌肉质量和功能丧失而导致的疾病状态、脆弱和心肌保护，该方法包括施用有效治疗所述病症的量的权利要求1或权利要求9所述的化合物。

作为 GSK-3 抑制剂的嘧啶酮化合物

本申请要求于 2006 年 8 月 23 日提交的美国临时申请第 60/823,267 号的优先权。

技术领域

本发明涉及具有 GSK-3 抑制剂活性的嘧啶酮衍生物。本发明还涉及包含该衍生物的药物组合物，及其在治疗某些病症中的应用。

背景技术

蛋白激酶调节胞外事件在细胞质和细胞核内的信号，其实际上参与了多种与细胞的存活和死亡有关的事件，包括有丝分裂、分化和细胞凋亡。当激酶并未被错误调节(misregulated)，但仍然对疾病持续必不可少时，某些激酶的抑制剂可以在疾病治疗中发挥效用。在这种情况下，激酶活性的抑制将对这些疾病起到治疗或减缓的作用，因而蛋白激酶抑制剂长期以来都是令人感兴趣的药物目标。

糖原合成酶激酶-3 (GSK-3)是一种脯氨酸指导的丝氨酸/苏氨酸激酶，已经识别出该酶的两亚型 GSK-3a 和 GSK-3b，该酶使糖原合成的限速酶——糖原合成酶(GS)——磷酸化。参见，例如 Embi 等，Eur. J. Biochem., 107, 519-527 (1980)。GSK-3a 和 GSK-3b 是高度表达的。参见，例如，Woodgett 等，EMBO, 9, 2431-2438 (1990)和 Loy 等，J. Peptide Res., 54, 85-91 (1999)。除 GS 之外，已经识别了许多其它 GSK-3 底物，包括新陈代谢蛋白、信号蛋白和结构蛋白。在通过 GSK-3 调节的信号蛋白中，值得注意的是许多转录因子，包括激活蛋白环腺苷酸-1；环 AMP 反应元件结合蛋白(CREB)；活化 T 细胞的核转录因子(NF)；热激因子-1； β -连环蛋白；c-Jun；c-Myc；c-Myb 和 NF- κ B。参见，例如，C. A. Grimes 等，Prog. Neurobiol., 65, 391-426 (2001)；H.

Eldar-Finkelman, *Trends in Molecular Medicine*, 8, 126-132 (2002); 以及 P. Cohen 等, *Nature*, 2, 1-8, (2001)。

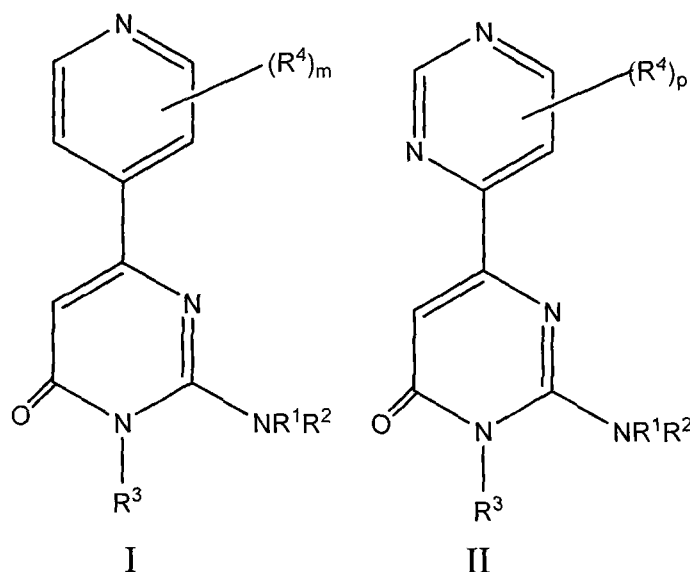
以 GSK-3 活性为目标在包括下述在内的病症的治疗中具有显著的治疗潜力:所述病症包括阿尔茨海默氏病(A. Castro 等, *Exp. Opin. Ther. Pat.*, 10, 1519-1527 (2000)); 哮喘(P. J. Barnes, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 42, 81-98 (2002)); 癌症(Beals 等, *Science*, 275, 1930-1933 (1997), L. Kim 等, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 10, 508-514 (2000), 以及 Q. Eastman 等, *Curr. Opin. Cell Biol.*, 11, 233 (1999)); 糖尿病及其相关后遗症,例如,X 综合征和肥胖症(S. E. Nikoulina 等, *Diabetes*, 51, 2190-2198 (2002), Orena 等, *JBC*, 15765-15772 (2000), 以及 Summers 等, *J. Biol. Chem.*, 274 17934-17940 (1999)); 脱发(S. E. Millar 等, *Dev. Biol.*, 207, 133-149 (1999)和 E. Fuchs 等, *Dev. Cell*, 1, 13-25 (2001)); 炎症(P. Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268, 5001-5010 (2001)); 情绪障碍,例如抑郁症(A. Adnan 等, *Chem. Rev.*, 101, 2527-2540 (2001)和 R. S. B. Williams 等, *Trends Pharmacol. Sci.*, 21, 61-64 (2000)); 神经细胞死亡和中风(D. A. E. Cross 等, *J. Neurochem.*, 77, 94-102 (2001)和 C. Sasaki 等, *Neurol. Res.*, 23, 588-592 (2001)); 双极性病症(bipolar disorder) (Klein 等, *PNAS*, 93, 8455-8459 (1996)); 以及心肌保护(C. Badorff 等, *J. Clin. Invest.*, 109, 373-381 (2002), S. Haq 等, *J. Cell Biol.*, 151, 117-129 (2000), 以及 H. Tong 等, *Circulation Res.*, 90, 377-379 (2002))。

GSK-3在多种细胞途径中用作负性介导体,包括胰岛素、IGF-I以及控制肌细胞增殖和分化的Wnt信号级联(Glass, *Int. J. Biochem. and Cell Biol.*, 37, 1974 (2005); McManus等, *EMBO J.*, 24, 1571 (2005); 以及Rochat等, *Mol. Biol. Cell.*, 15, 4544 (2004))。GSK-3的蛋白水平和活性在肌肉萎缩情况下增加,例如在大鼠和人的衰老及固定(immobilization)中(Cosgrove等, *Frontiers in Myogenesis*, p. 71 (2006); 以及Funai等, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 290, R1080 (2006); 在去神经术诱发的哮喘中和在II型糖尿病和肥胖的受试者中(Frame等, *Expert Opin. Ther. Targets*, 10, 429 (2006))。通过RNA干扰或通过小分子的GSK-3抑制刺激肌小管形成,并且减少肌细胞培养中和动

物模型中的蛋白水解作用(Van der Velden等, Am. J. Physiol. Cell. Physiol., 290, C453-(2006); Li等, Int. J. Biochem. and Cell Biol., 37, 2207 (2005); Fang等, Endocrinology, 146, 3141 (2005); Evenson等, Int. J. Biochem. Cell. Biol., 37, 2226 (2005))。因此, GSK-3活性抑制在对源自肌肉质量和功能的降低或与肌肉质量和功能的降低有关的疾病状态或机能障碍的治疗中具有治疗潜力。这种疾病状态或机能障碍包括, 例如, 青年的遗传性或外伤性神经病学肌肉疾病状态(例如, 肌营养不良); 源自痼疾的疾病状态(例如, 充血性心力衰竭、慢性肾衰竭、癌、中风等); 因长期卧床休息导致的急性病; 与老年患者的体力活动降低有关的疾病状态; 和/或经历了因长期固定和/或卧床休息(例如, 髋关节置换术、大型外科手术等)而导致的急性损伤/疾病的疾病状态。

发明内容

本发明涉及式 I 和 II 的 GSK-3 抑制剂或其可药用盐,



其中 R^1 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

R^2 是-(4-15元)杂环烷基、-(5-10元)杂芳基或 C_1 - C_6 烷基, 其中所述烷基被-(4-15元)杂环烷基或-(5-10元)杂芳基所取代, 且其中所述 R^2 的杂环烷基和杂芳基选择性地被一个或多个选自基团 R^7 的取代基所取代;

或者- NR^1R^2 可整体形成(8-15元)杂环烷基或-(5-10元)杂芳基, 二者均选择性地被一个或多个选自基团 R^7 的取代基所取代;

其中 R^3 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

其中 R^4 是卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基；

其中每个 R^7 独立地选自-OH、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烯氧基、 C_2 - C_6 炔氧基、 C_1 - C_6 羟烷基、-CN、-NO₂、-NR⁸R⁹、-C(=O)N⁸R⁹、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-S(O)₂NR⁸R⁹、-S(O)_nR⁸、-NR⁹C(=O)R⁸、-NR⁹SO₂R⁸、-(C₀-C₆亚烷基)-C₆-C₁₅芳基、-(C₀-C₆亚烷基)-(5-15元)杂环烷基、-(C₀-C₆亚烷基)-(5-15元)杂芳基、-(C₀-C₆亚烷基)-C₆-C₁₅芳氧基和-(C₀-C₆亚烷基)-(5-15元)杂芳氧基，其中所述 R^7 的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、羟烷基、芳基、芳氧基、杂芳基和杂芳氧基每个均选择性地独立地被一个或多个选自卤素、 C_1 -C₁₂烷基、 C_1 -C₄烷氧基、-NR⁸R⁹、-C(=O)N⁸R⁹、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-NR⁹C(=O)R⁸、-NR⁹SO₂R⁸、-S(O)₂NR⁸R⁹、-S(O)_nR⁸或-OH的取代基所取代；

每个 R^8 和 R^9 独立地选自-H、 C_1 -C₁₅烷基、 C_2 -C₁₅烯基、 C_2 -C₁₅炔基、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₃-C₁₅环烷基)、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₄-C₈环烯基)、(C₀-C₄亚烷基)-((5-15元)杂环烷基)、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₆-C₁₅芳基)和-(C₀-C₄亚烷基)-((5-15元)杂芳基)，其中所述 R^8 和 R^9 的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环烷基、芳基和杂芳基每个均选择性地独立地被一个或多个选自-OH、 C_1 -C₁₂烷基、 C_2 -C₁₂烯基、 C_2 -C₁₂炔基、 C_1 -C₆烷氧基、 C_2 -C₆烯氧基、 C_2 -C₆炔氧基、 C_1 -C₆羟烷基、卤素、-CN、-NO₂、-CF₃、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(=O)N(C₁-C₆烷基)₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)H、-C(=O)OH和-C(=O)O(C₁-C₆烷基)的取代基所取代；

n 是0、1或2； m 是0、1、2、3或4；且 p 是0、1、2或3。

具体实施方式

本发明提供了如上所示的式I或II的化合物或其可药用盐。

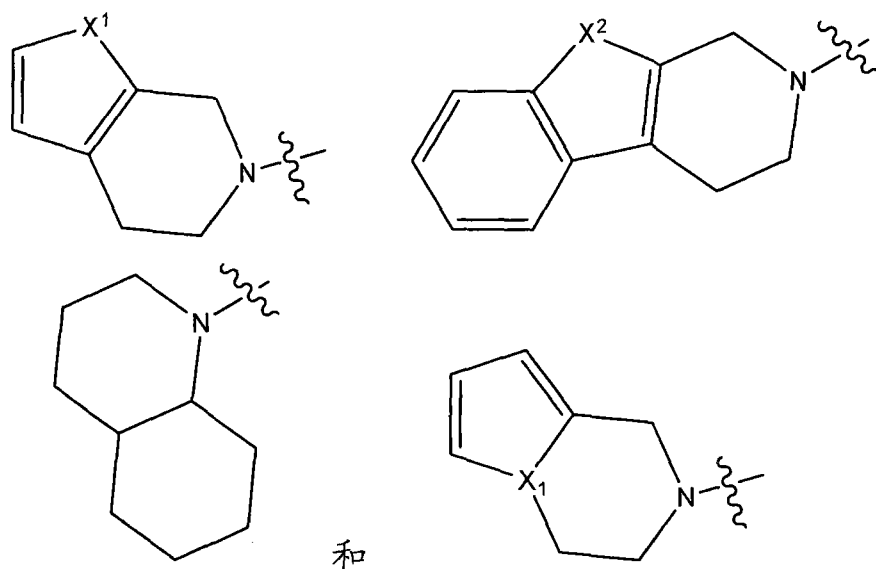
在式I或II的一个本发明的实施方式中， R^2 是-(5-15元)杂环烷基或-(5-10元)杂芳基。

在式I或II的另一个本发明的实施方式中， R^2 是-(5-15元)杂环烷基。

在式I或II的另一个本发明的实施方式中, R^2 是被-(5-15元)杂环烷基或-(5-10元)杂芳基所取代的 C_1 - C_6 烷基。

在式I或II的另一个本发明的实施方式中, $-NR^1R^2$ 整体形成8、9或10元杂环烷基。在另一个实施方式中, 所述8、9或10元杂环烷基被一个或多个选自-OH、卤素、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基)- C_6-C_{15} 芳基、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基)-(5-15元)杂环烷基或 $-(C_0-C_4$ 亚烷基)-(5-15元)杂芳基的取代基所取代。

在式I或II的另一个本发明的实施方式中, $-NR^1R^2$ 整体选自下组: 四氢异喹啉基、桥接的氮杂双环基团、桥接的二氮杂双环基团和选自以下的基团:



其中 X^1 是 NR^{13} 或 S, 且 X^2 是 O 或 NR^{13} , 其中 R^{13} 不存在或者是氢或 C_1 - C_6 烷基。

在另一个实施方式中, R^2 是被 R^7 取代的-(5-15元)杂环烷基; 其中 R^7 是 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 或 $-S(O)_nR^8$, 且 R^8 是 $(C_0-C_6$ 亚烷基)- C_6-C_{15} 芳基。

式I或II的化合物可具有光学中心, 因此可以以不同的对映异构和非对映异构构型存在。本发明包括这些式I或II的化合物的所有对映异构体、非对映异构体及其它立体异构体, 以及外消旋化合物、混合物及其立体异构体的其它混合物。

式I或II的化合物的可药用盐包括其酸加成盐和碱盐。

合适酸加成盐由形成无毒盐的酸来形成。例子包括但不限于乙酸

盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、右旋樟脑磺酸、柠檬酸盐、环己基氨基磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酸盐(naphthylate)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、水杨酸盐、糖酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺酸盐、锡酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐和昔美酸盐(xinofate)。

合适的碱盐由形成无毒盐的碱来形成。例子包括但不限于铝盐、精氨酸盐、苜星青霉素 G 盐、钙盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、镁盐、葡甲胺盐、乙醇胺盐、钾盐、钠盐、缓血酸胺(tromethamine)盐和锌盐。

也可形成酸和碱的半盐，例如半硫酸盐和半钙盐。

对于这些和其它合适盐的综述，参见 Stahl 和 Wermuth 的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use”(Wiley-VCH, 2002)。

式 I 或 II 的化合物的可药用盐可通过下述方法制备：

- (i) 将式 I 或 II 的化合物与所需的酸或碱反应；
- (ii) 使用所需的酸或碱来从式 I 或 II 的化合物的合适前体上脱去对酸或碱不稳定的保护基，或通过使用所需酸和碱来使合适的环状前体(例如，内酯或内酰胺)开环；
- (iii) 通过与合适的酸或碱的反应或通过合适的离子交换柱来将式 I 或 II 的化合物的一种盐转化为另一种。

成盐反应通常在溶液中进行。得到的盐可以沉淀或通过将溶剂蒸发来回收。所得盐的电离度可在完全电离到几乎不电离之间变化。

本发明的化合物可以以完全无定形到完全结晶的连续固体形态范围的固态存在。术语“无定形”是指其中材料在分子水平上大范围内无序，并且可根据温度而表现出固体或液体的物理性质的状态。通常，这种材料不能给出特有的 X 射线衍射图案，且其尽管表现出固体性质，

但更规范地被描述为液体。当加热时,发生由固体到液体性质的变化,其特征为通常是二级的状态变化(“玻璃化转变”)。术语“结晶”是指其中物质在分子水平上具有规则有序的内部结构并且给出具有确定峰的特有 X 射线衍射图案的固体状态。这种物质在充分加热时也将显示液体性质,但从固体到液体的变化的特征在于通常为一级的相变(“熔点”)。

本发明的化合物也可以以非溶剂化和溶剂化的形式存在。术语“溶剂合物”在本文中用于描述包含本发明的化合物和一种或多种可药用溶剂分子(例如,乙醇)的分子配合物。当所述溶剂是水时,使用术语“水合物”。

对于有机水合物,一种目前接受的分类系统是定义了隔离位置(isolated site)水合物、通道水合物或金属离子配位水合物的分类系统。参见,例如, Polymorphism in Pharmaceutical Solids; K. R. Morris (H. G. Brittain 编, Marcel Dekker, 1995)。隔离位置水合物是其中水分子被介于其间的有机分子隔开而不能互相直接接触的水合物。在通道水合物中,水分子位于晶格通道中,在这里它们紧挨着其它水分子。在金属离子配位水合物中,水分子与金属离子键合。

当处于合适条件下时,本发明的化合物也以介晶态(介晶或液晶)存在。介晶态是处于真晶态和真液态(熔体或者溶液)之间的中间状态。因温度变化而导致的介晶现象被称作“热致型”,而因加入第二组分(如水或另一种溶剂)而导致的介晶现象被称作“溶致型”。具有形成溶致介晶相潜在性的化合物被称为“两亲性的”,并且由具有离子极性端基(例如, $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ 、 $-\text{COO}^-\text{K}^+$ 或 $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$)或者非离子极性端基(例如, $-\text{NN}^+(\text{CH}_3)_3$)的分子组成。对于更多信息,参见 Crystals and the Polarizing Microscope; N. H. Hartshorne and A. Stuart, 第四版(Edward Arnold, 1970)。

本发明的化合物包括如上所定义的式 I 或 II 的化合物(包括其所有多晶型物和晶相)、如下所定义的其前体药物和异构体(包括光学异构体、几何异构体和互变异构体)、以及同位素标记的式 I 或 II 的化合物。

如本文所示,所谓的式 I 或 II 的化合物的“前体药物”也在本发明的范围内,并且可通过用本领域技术人员已知用作“前体部分”的某些部分替换式 I 或 II 的化合物中存在的合适官能团来制备。参见,例如,

H. Bundgaard 的 Design of Prodrugs (Elsevier, 1985)。

根据本发明的前体药物的一些例子包括:

(i) 含有羧酸官能团(COOH)的式 I 或 II 的化合物, 其相应的酯, 例如其中式(I)化合物的羧酸官能团的氢被(C₁-C₈)烷基代替的化合物;

(ii) 含有醇官能团(-OH)的式 I 或 II 的化合物, 其相应的醚, 例如其中式 I 或 II 的化合物的醇官能团的氢被(C₁-C₆)烷酰氧基甲基代替的化合物; 和

(iii) 含有伯氨基或仲氨基官能团(-NH₂ 或 -NHR, 其中 R≠H)的化合物, 其相应的酰胺, 例如视情况而定其中式 I 或 II 的化合物的氨基官能团的一个或两个氢被(C₁-C₁₀)烷酰基替代的化合物。

根据前述例子和其它前体药物类型的例子的替换基团的更多例子可在上述参考文献中找到。

含有一个或多个不对称碳原子的式 I 或 II 的化合物可以两种或两种以上的立体异构体存在。当式 I 或 II 的化合物含有烯基或亚烯基时, 几何顺/反(或 Z/E)异构体是可能的。当结构异构体可经由低能垒而互相转换时, 可发生互变异构化(“互变异构现象”)。在含有例如亚氨基、酮基或肟基的式 I 或 II 的化合物中, 这可以采取质子互变异构的形式, 或者在含有芳香部分的化合物中可采取被称为价键互变异构的形式。由此, 单一化合物可显示一种以上的异构现象。

本发明的范围内包括式 I 或 II 的化合物的所有立体异构、几何异构和互变异构形式, 包括显示一种以上类型的异构现象的化合物及其中一种或多种的混合物。还包括其中抗衡离子具光学活性(例如, *d*-乳酸盐或 *l*-赖氨酸)或是外消旋体(例如, *dl*-酒石酸盐或 *dl*-精氨酸)的酸加成盐或碱盐。

顺/反异构体可通过本领域技术人员公知的传统方法来分离, 例如, 色谱法和分级结晶。

用于制备/分离独立对映异构体的传统方法包括由合适的光学纯前体进行手性合成或者使用例如手性高压液相色谱(HPLC)来拆分外消旋物(或者盐或衍生物的外消旋物)。

或者, 外消旋物(或者外消旋前体)可与合适的光学活性化合物反应, 例如醇, 或者在式 I 或 II 的化合物含有酸性或碱性部分的情况下

采用碱或酸,例如 1-苯乙胺或酒石酸。得到的非对映混合物可通过色谱法和/或分级结晶来分离,且非对映异构物中的一个或两个通过本领域技术人员公知的方式而被转化为相应的纯对映异构体。

本发明的手性化合物(及其手性前体)可使用色谱法(通常为 HPLC)在不对称树脂上用由含有 0-50% (体积)的异丙醇(通常为 2-20%)和 2-5% (体积)的烷基胺(通常为 0.1%的二乙胺)的烃(通常为庚烷或己烷)构成的流动相而以富集对映异构体的形式获得。将洗脱物浓缩得到富集的混合物。

当任何外消旋物结晶时,可能有两种不同类型的晶体。第一种类型是以上所指的外消旋化合物(真外消旋物),其中产生了一种包含等摩尔量的两种对映异构体的均相晶体形式。第二种类型是外消旋混合物或聚集体,其中产生了等摩尔量的各自包含一种对映异构体的两种晶体形式。

尽管存在于外消旋混合物中的两种晶体形式具有相同的物理特性,它们可具有与真外消旋物不同的物理性质。外消旋混合物可通过本领域技术人员已知的传统方法来分离。参见,例如, *Stereochemistry of Organic Compounds*; E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994)。

本发明包括所有可药用的同位素标记的式 I 或 II 的化合物,在所述同位素标记的化合物中,一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数与自然界中占优势地位的原子质量或质量数不同的原子所替代。

适合包含在本发明化合物中的同位素的例子包括但不限于下述元素的同位素: 氢,例如 ^2H 和 ^3H ; 碳,例如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ; 氯,例如 ^{36}Cl ; 氟,例如 ^{18}F ; 碘,例如 ^{123}I 和 ^{125}I ; 氮,例如 ^{13}N 和 ^{15}N ; 氧,例如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ; 磷,例如 ^{32}P ; 以及硫,例如 ^{35}S 。

某些同位素标记的式 I 或 II 的化合物,例如掺入放射性同位素的那些化合物,可用于药物和/或底物组织分配研究。放射性同位素氚(即 ^3H)和碳-14 (即 ^{14}C)因其掺入容易和已有的检测手段而特别适用于此目的。

同位素标记的式 I 或 II 的化合物通常可通过本领域技术人员已知的传统方法或通过所附实施例中描述的那些方法类似的方法而使用

合适的同位素标记的试剂替代以前使用的非标记试剂来制备。

根据本发明的可药用溶剂合物包括其中结晶溶剂可被同位素取代, 例如 D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO 的那些可药用溶剂合物。

本发明的具体实施方式包括在以下实施例中举例说明的化合物及其可药用盐、配合物、溶剂合物、多晶型物、立体异构体、代谢物、前体药物及它们的其它衍生物。

本发明还涉及一种包含有效治疗所述病症或疾病状态的量的式 I 或 II 的化合物的药物组合物。

本发明还涉及一种治疗选自下组的病症的方法: 阿尔茨海默氏病、癌、糖尿病、X 综合征、肥胖症、脱发、炎症、情绪障碍、神经细胞死亡、中风、双极性病症、因肌肉质量和功能丧失而导致的疾病状态、精子活力降低和心脏保护, 该方法包括施用有效治疗所述病症的量的式 I 或 II 的化合物。

本发明还提供了一种治疗哺乳动物(包括人)的情绪障碍或情绪发作的方法, 该方法包括对所述哺乳动物给予有效治疗所述障碍或发作的量的式 I 或 II 的化合物。

本发明还提供了一种治疗哺乳动物(包括人)的情绪障碍或情绪发作的方法, 该方法包括对所述哺乳动物给予有效抑制 PDE10 的量的式 I 或 II 的化合物。

可根据本发明治疗的情绪障碍和情绪发作的例子包括但不限于轻度、中度或重度的严重情绪发作; 躁狂型或混和型情绪发作; 轻躁狂型情绪发作; 具有非典型特征的抑郁发作; 具有忧郁症特征的抑郁发作; 具有紧张症特征的抑郁发作; 产后出现的情绪发作; 中风后抑郁; 严重抑郁症; 精神抑郁症; 轻微抑郁症; 经前焦虑症; 精神分裂症的精神病后抑郁症; 精神病(例如妄想症或精神分裂症)所伴随的严重抑郁症; 双极性病症, 例如双极性 I 型病症、双极性 II 型病症和循环性精神病。

本发明还提供了一种治疗哺乳动物(包括人)的神经变性病症或疾病状态的方法, 该方法包括对所述哺乳动物给予有效治疗所述病症或疾病状态的量的式 I 或 II 的化合物。

本发明还提供了一种治疗哺乳动物(包括人)的神经变性病症或疾

病状态的方法，该方法包括对所述哺乳动物给予有效抑制 PDE10 的量的式 I 或 II 的化合物。

除非另外表明，这里所使用的“神经变性病症或疾病状态”是指因中枢神经系统中的神经元的功能障碍和/或死亡而引起的病症或疾病状态。施用下述药剂可促进对这些病症和疾病状态的治疗：所述药剂预防处于这些病症或疾病状态的风险之中的神经元的功能障碍或死亡，和/或以补偿因处于风险中的神经元的功能障碍或死亡而引起的功能丧失的方式来增强受损或健康神经元的功能。这里所使用的术语“亲神经性药剂”是指具有一些或全部这些性质中的物质或药剂。

可根据本发明治疗的神经变性病症和疾病状态的例子包括帕金森氏病；亨廷顿氏病；痴呆，例如阿尔茨海默氏病、多发性梗塞性痴呆、与 AIDS 相关的痴呆和额颞痴呆症(Fronto temporal Dementia)；与脑创伤有关的神经变性；与中风有关的神经变性，与脑梗塞相关的神经变性；因低血糖诱发的神经变性；与癫痫发作有关的神经变性；与神经毒素中毒有关的神经变性；以及多系统萎缩。

在本发明的一个实施方式中，神经变性病症或疾病状态包括哺乳动物(包括人)的纹状体棘状神经元的神经变性。

在本发明的另一个实施方式中，神经变性病症或疾病状态是亨廷顿氏病。

除非另外指明，本文所使用的术语“烷基”包括具有直链或支链部分的饱和一价烃基。烷基的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。

除非另外指明，本文所使用的术语“烯基”包括具有至少一个碳-碳双键的烷基部分，其中烷基如上所定义。烯基的例子包括乙烯基和丙烯基。

除非另外指明，本文所使用的术语“炔基”包括具有至少一个碳-碳三键的烷基部分，其中烷基如上所定义。炔基的例子包括乙炔基和 2-丙炔基。

除非另外指明，本文所使用的术语“烷氧基”当在本文中单独使用或作为另一基团的一部分时是指与氧原子相连的烷基。

除非另外指明，本文所使用的术语“烷硫基”当在本文中单独使用

或作为另一基团的一部分时包括任何通过硫原子连接的上述烷基。

除非另外指明，本文所单独使用或作为另一基团的一部分的术语“卤素”或“卤原子”是指溴、氯、氟或碘。

除非另外指明，本文所使用的术语“卤代烷基”是指至少一个卤原子与烷基连接。卤代烷基的例子包括三氟甲基、二氟甲基和氟代甲基。

除非另外指明，本文所使用的术语“环烷基”包括非芳香性的饱和环状烷基部分，其中烷基如上所定义。环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

除非另外指明，本文所使用的术语“芳基”包括通过去除氢原子而从芳烃得到的有机基团，例如苯基、萘基、茚基和芴基。芳基包括其中至少一个环具芳香性的稠环基团。

本文所使用的术语“杂环”、“杂环烷基”和类似术语是指含有一个或多个杂原子的非芳香性环状基团，优选一至四个杂原子，每个杂原子优选选自氧、硫和氮。本发明的杂环基团还可包括被一个或多个氧代部分所取代的环状系统。非芳香性杂环的例子是氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂卓基、哌嗪基、1,2,3,6-四氢吡啶基、环氧乙烷基、环氧丙烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、硫吗啉基、噻𠔁烷基、吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噻烷基、1,3-二氧六环基、吡唑啉基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、喹啉基、奎宁环基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸基、1,4-二氧杂螺[4.4]壬基、1,4-二氧杂螺[4.3]辛基和1,4-二氧杂螺[4.2]庚基。

本文所使用的术语“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子(优选氧、硫和氮)、优选一至四个杂原子的芳族基团。其中该基团的至少一个环具芳香性的含有一个或多个杂原子的多环基团是“杂芳基”。本发明的杂芳基还可包括被一个或多个氧代部分所取代的环状系统。杂芳基的例子是吡啶基、哒嗪基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲哚基、酞嗪基、三嗪基、异氮茚基、嘌呤基、噻

二唑基、噻二唑基、呋呋基、苯并呋呋基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、二氢异喹啉基、四氢异喹啉基、苯并呋喃基、呋喃并吡啶基、吡咯并嘧啶基和氮杂吲哚基。

除非另外指明，所有前述来源于烃的基团可具有至多约 1 到约 20 个碳原子(例如， C_1 - C_{20} 烷基、 C_2 - C_{20} 烯基、 C_3 - C_{20} 环烷基、3-20 元杂环烷基； C_6 - C_{20} 芳基、5-20 元杂芳基等)或 1 到约 15 个碳原子(例如， C_1 - C_{15} 烷基、 C_2 - C_{15} 烯基、 C_3 - C_{15} 环烷基、3-15 元杂环烷基、 C_6 - C_{15} 芳基、5-15 元杂芳基等)，或 1 到约 12 个碳原子，或 1 到约 8 个碳原子，或 1 到约 6 个碳原子。

一般来说，本发明的优选 GSK-3 抑制剂的 K_i 值小于或约为 10 μM ，更优选小于或约为 0.1 μM 。

当在“治疗病症的方法”中使用时，术语“治疗”是指逆转、减轻或抑制该术语所适用病症的发展或该病症的一种或多种症状。如本文所使用的，根据患者的状态，该术语还包括预防所述病症，包括预防所述病症或与其相关的任何症状的发作，以及在发作前降低所述病症或其任何症状的严重程度。本文所使用的治疗也指预防病症的再次发生。

本文所使用的术语“哺乳动物”是指“哺乳动物”类的任何成员，包括人、狗和猫。

本发明的化合物可以以单剂量或多剂量来单独施用或与可药用载体协同施用。合适药用载体包括惰性固体稀释剂或填料、无菌水溶液和多种有机溶剂。然后，由此形成的药物组合物可容易地以多种剂型施用，例如片剂、粉末剂、锭剂、液体制剂、糖浆剂、可注射溶液剂等。这些药物组合物可选择性地含有其它成分，例如调味剂、粘合剂、赋形剂等。因此，本发明的化合物可经配制而用于口服施用、经口腔施用、鼻内施用、肠胃外(例如，静脉内、肌肉或皮下)施用、透皮施用(例如，贴剂)或直肠施用，或者可以配制为适于通过吸入或吹入施用的形式。

对于口服施用，药物组合物可采取通过传统方法使用可药用赋形剂而制备的例如片剂或胶囊的形式，所述可药用赋形剂的例子是粘合剂(例如，预胶凝化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素)；

填料(例如,乳糖、微晶纤维素或磷酸钙);润滑剂(例如,硬脂酸镁、滑石或硅石);崩解剂(例如,马铃薯淀粉或淀粉羟基乙酸钠);或者润湿剂(例如,月桂基硫酸钠)。片剂可通过已知方法来覆以包衣。用于口服施用的液体制剂可采取例如溶液、糖浆或悬浮液的形式,或者它们可以为干制产品,在使用前用水或其它合适载剂进行冲调。这种液体制剂可通过传统方法使用可药用添加剂而制备,所述可药用添加剂的例子是悬浮剂(例如,山梨糖醇糖浆、甲基纤维素或氢化食用油脂);乳化剂(例如,卵磷脂或阿拉伯胶);非水载剂(例如,杏仁油、油性酯或乙醇);以及防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或者山梨酸)。

用于经口腔施用,组合物可采用以传统方式配制的片剂或锭剂的形式。

本发明的化合物可配制为用于通过注射(包括使用传统的导管插入技术或输注)来肠胃外施用。用于注射的制剂可以以伴有加入的防腐剂的单位剂型存在于例如安瓿中或多剂量容器中。它们可以采取诸如在油性或水性载剂中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可含有配制剂如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。另外一种方式,活性成分可以为粉末形式以在使用前使用合适载剂如无菌无热原的水来冲调。

当需要产品溶液时,其可通过将独立的包络物(inclusion complex)溶解在水中(或其它水性介质中)来制成,所述独立的包络物的量足以形成具有对患者进行口服或肠胃外施用所需强度的溶液。化合物可配制为经设计在口腔内释放活性成分的快速分散剂型。这些通常使用可迅速溶解的凝胶类基体来配制。这些剂型是众所周知的,并且可用于输送各种药物。最快分散的剂型利用凝胶作为载体或者结构形成剂。通常,凝胶用于为剂型提供足够的强度以防止其在去除包装的过程中被破损,但是一旦将其放入口中,凝胶使得该剂型立即溶解。另外一种方式,各种淀粉可用于相同目的。

本发明的化合物还可配制为例如含有传统的栓剂基质如可可脂或其它甘油酯的直肠组合物如栓剂或保留灌肠剂。

对于鼻内施用或通过吸入施用来说,本发明的化合物可方便地如下输送:由患者挤压或泵抽而以溶液或悬浮液的形式从泵喷雾容器中

输送,或者作为来自使用合适的推进剂如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适气体的增压容器或喷雾器的气溶胶喷雾方式来输送。在增压气溶胶的情况中,剂量单位可通过提供输送计量量的阀门来确定。增压容器或喷雾器可含有活性化合物的溶液或悬浮液。在吸入器或吹入器中使用的胶囊和药筒(由例如凝胶制成)可配制为含有本发明的化合物与合适的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。

用于在普通成年人中治疗上面提及的疾病状态(例如,偏头痛)的气雾剂优选设置为每个计量量的气溶胶含有约 20 到约 1,000 毫克的本发明的化合物。气溶胶的总日剂量将在约 100 毫克到约 10 毫克的范围内。可每日施用若干次,例如,2、3、4 或 8 次,每次给予例如 1、2 或 3 份剂量。

用于对普通成年人进行口服、肠胃外、直肠或经口腔施用的本发明化合物的建议日剂量可为每单位剂量中含有约 0.01 毫克到约 2,000 毫克、优选约 0.1 毫克到约 200 毫克式 I 或 II 的活性成分,所述单位剂量可以每天施用例如 1-4 次。

用于对普通成年人进行口服、肠胃外、直肠或经口腔施用的本发明化合物的建议日剂量可为每单位剂量中含有约 0.01 毫克到约 2,000 毫克、优选约 0.1 毫克到约 200 毫克式 I 或 II 的活性成分,所述单位剂量可以每天施用例如 1-4 次。

可诱导细胞系中的 GSK-3 β (糖原合成酶激酶)全细胞活性的试验方案

人重组 GSK-3 β 和人重组 Tau 在 CHO Tet-Off 细胞系中表达。使用下述免疫试验来测量 GSK-3b 活性,所述免疫试验使用诱导细胞系的细胞溶解产物来检测 tau 在丝氨酸 202 和苏氨酸 205 处的特异性磷酸化作用。细胞在补充有 10%四环素安全的 FBS(BD Biosciences Clontech)和 400 pg/ml 多西环素(Sigma)的极限必需培养基 α (Invitrogen)中生长。通过在不含多西环素的培养基中生长 72 小时来诱导 tau 和 GSK-3b 的表达。细胞用测试剂温育 90 分钟,然后移去培养基,并用含有 250 mM NaCl、50 mM Tris (pH 7.5)、5 mM EDTA、0.1% NP40、5 mM DTT、1

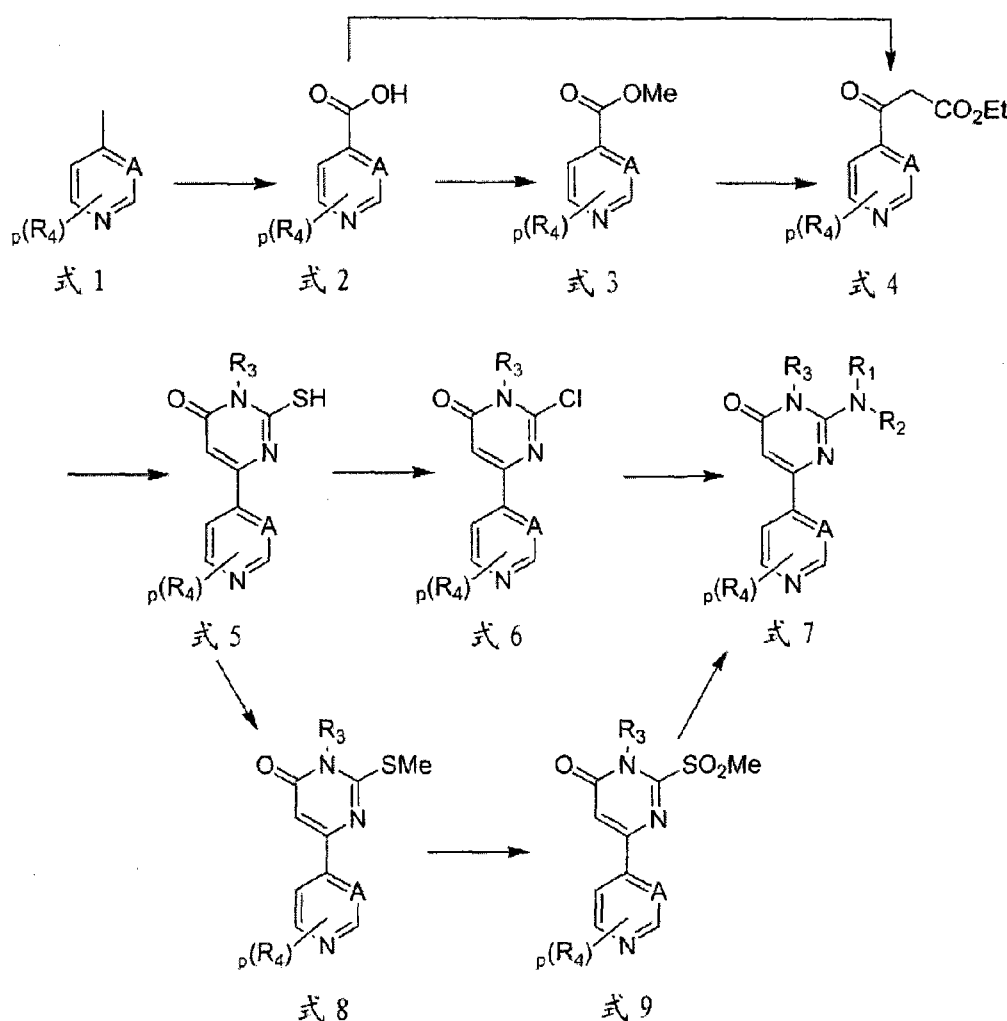
mM 原钒酸钠、1 μ M 冈田酸和 1 $\times$ 蛋白酶抑制剂(Roche-完整片剂)的缓冲液来溶解细胞。细胞溶解产物在含有下述成分的夹心免疫分析物中使用,所述夹心免疫分析物包含在缓冲液中的 16 ng/孔的生物素化抗体 HT7 (Pierce)、20 ng/孔的钆化抗体 AT8、10 μ g/孔的抗生蛋白链菌素磁珠 M-280 (Bioveris),所述缓冲液含有在 PBS (Sigma)中的 0.5% BSA (Roche)、0.5% Tween 20 (Sigma)。在 4 $^{\circ}$ C 振荡温育过夜后,试验信号的读出在 M-8 分析仪(Bioveris)上进行。

在无细胞酶试验中 GSK-3 β (糖原合成酶激酶)的试验方案

人重组 GSK3 在 SF9/Baculo 病毒细胞中表达。His-tag 蛋白通过亲和色谱提纯到 Ni-NTA Superflow 柱上。以从[33P]ATP 的 γ -磷酸酯 (PerkinElmer) 中进入生物素化肽底物 bio-LC-S-R-H-S-S-P-H-Q-pS-E-D-E-E-E-OH (Anaspec)中的[33P]来测试酶活性。反应在含有下述组分的缓冲液中进行: 8 mM MOPS (pH 7.0)、10 mM 乙酸镁、0.2 mM EDTA、1 mM DTT 和 2 μ M 的冷 ATP。加入 33P-ATP 使其达到 0.025 μ Ci/孔(120 μ L),且底物的最终浓度为 1.0 μ M。酶在室温用检测剂预温育 30 min,然后加入底物混合物以启动反应。温育在室温进行 60 min。加入 0.66 体积含有在 PBS 中的下述组分且不含 Ca 或 Mg 的缓冲液以停止反应: 12.5 mM EDTA、0.25% Triton-X 100、125 μ M ATP 和 6.2 mg/ml 抗生蛋白链菌素涂覆的 SPA 珠(Amersham)。与所述 SPA 珠相关的放射性在 Trilux 计数器(PerkinElmer)中通过 CPM 的闪烁计数来量化。

以下方案描绘了本发明化合物的多种制备方法。应注意,在所述方案中举例说明的各种取代基(例如, P、Cap、X1 等)仅用于说明目的,并且可以与上文中和权利要求书中所描述的那些取代基无关。

以下反应方案意图提供在实施例的制备中采用的方法的示例性描述。然而,要注意的是根据这些方案制备的化合物可进一步修饰以提供在本发明范围内的新的实施例。例如,酯官能团可使用本领域技术人员公知的方法来进一步反应以得到另一种酯、酰胺、卡比醇或酮。



方案 1

根据方案 1, 可从式 1 和式 4 的化合物来制备其中 A 是碳或氮且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如上所述的方案 1 的中间体, 所述式 1 和式 4 的化合物可通过商业途径获得, 或者可通过本领域技术人员公知的方法(例如在诸如吡啶的溶剂中用二氧化硒氧化)来制备。

如方案 1 所示, 式 3 的化合物可通过在诸如甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)或异丙醇的溶剂中用诸如硫酸或盐酸的酸来对式 2 的化合物进行酯化来制备。优选, 所述溶剂是乙醇, 所述酸为硫酸, 温度在 0°C 到 67°C 之间, 优选 20°C 到 67°C。

如方案 1 所示, 式 4 的化合物可通过在诸如四氢呋喃(THF)、二甲基甲酰胺(DMF)或 EtOAc 的极性溶剂中使用诸如氢化钠、叔丁醇钾或金属化六甲基二硅胺的碱来与乙酸乙酯(EtOAc)缩合而制备。优选的碱

是叔丁醇钾, 优选的溶剂是 EtOAc/THF, 温度在 0°C 到 67°C 之间, 优选 20°C 到 67°C。

另外一种方式, 式 4 的化合物可通过下述方式来制备: 在诸如 THF 的溶剂中, 用 N,N-碳二咪唑(CDI)处理式 2 的化合物以形成反应性中间体, 所述反应性中间体可用丙二酸乙酯的镁盐来烷基化, 随后加热得到脱羧产品。

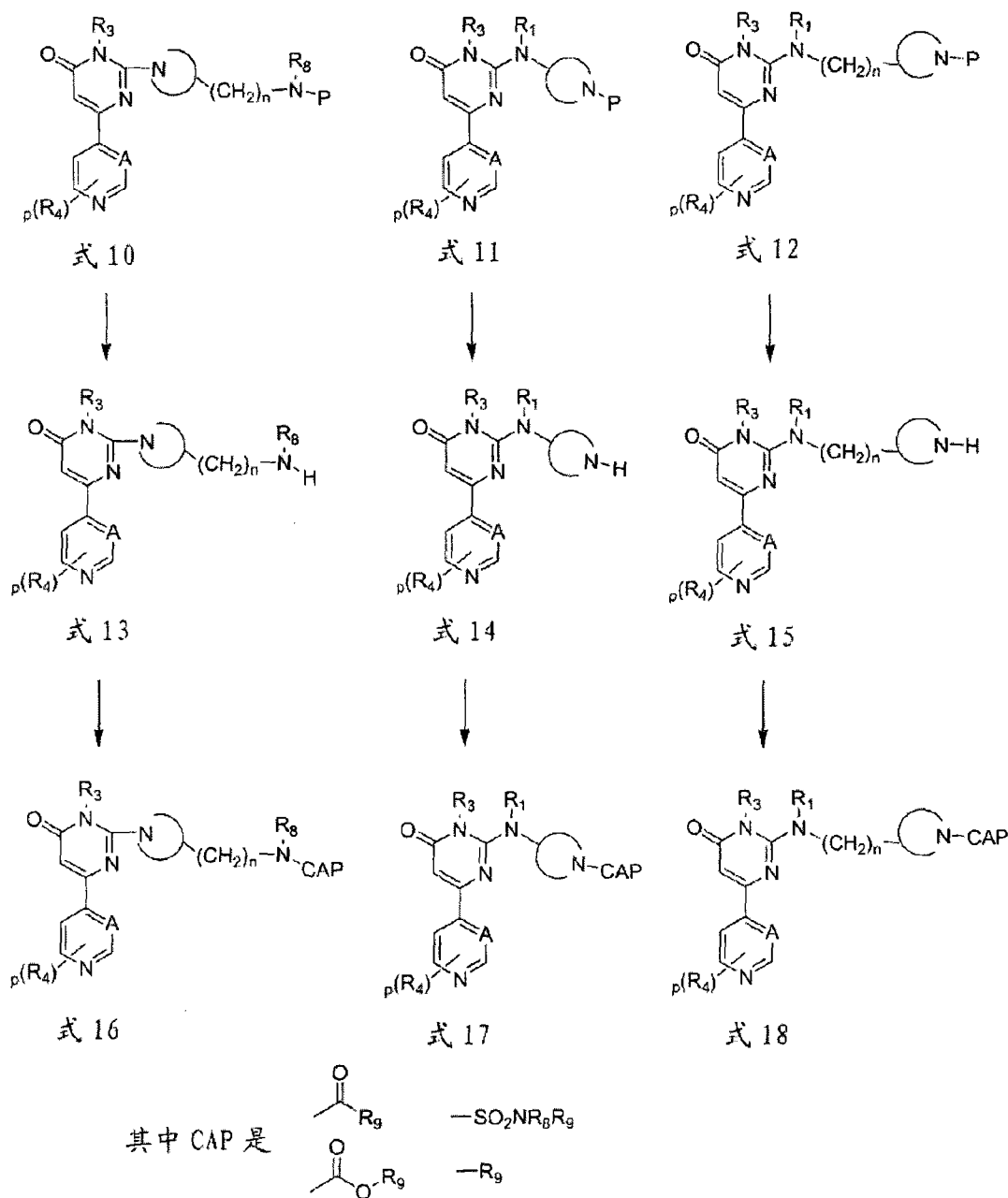
如方案 1 所示, 式 5 的化合物可通过在诸如 MeOH 或 EtOH 的溶剂中在诸如氢氧化钠、叔丁醇钾或 DBU 的碱的存在下与 1-甲基-2-硫脲缩合来制备。优选的溶剂是乙醇, 优选的碱是 DBU, 温度在 0°C 到 80°C 之间, 优选 60°C 到 80°C。

如方案 1 所示, 式 6 的化合物可通过在诸如 DMF 或 DCE 的溶剂中使用诸如三氯氧磷或五氯化磷的氯化剂来对式 5 的化合物进行氯化而制备。优选的溶剂是 DMF, 优选的氯化剂是三氯氧磷, 温度在 0°C 到 110°C 之间, 优选 40°C 到 80°C。

如方案 1 所示, 式 7 的化合物可通过在诸如 DMF、DMSO 或 NMP 的溶剂中在诸如三乙胺(TEA)、二异丙基乙胺(DIPEA)或 DBU 的碱的存在下用式 6 或式 9 的胺进行亲核性胺置换来制备。优选的溶剂为 DMF, 优选的碱为 DBU, 温度为 0°C 到 110°C, 优选 40°C 到 80°C。

如方案 1 所示, 式 8 的化合物可通过在诸如 THF、水、MeOH 或乙腈的溶剂中在诸如氢氧化钠、氢化钠、叔丁醇钾或 DBU 的碱的存在下用式 5 的化合物来置换碘甲烷来制备。优选溶剂是水和 THF 的混合物, 优选的碱是氢氧化钠, 温度为 0°C 到 80°C, 优选 0°C 到 40°C。

如方案 1 所示, 式 9 的化合物可通过在诸如 THF 或二氯甲烷的溶剂中在 mCPBA 或过氧化氢的存在下通过硫化物的氧化来制备。优选的溶剂是含有 mCPBA 的二氯甲烷, 温度为 0°C 到 80°C, 优选 0°C 到 40°C。



方案 2

式 10、11 和 12 的化合物涉及在方案 1 中制备的式 7 的化合物，其中式 7 的 $-\text{NR}_1\text{R}_2$ 基团包含用保护基团保护的胺基团(例如，其中 P 代表诸如 Boc、Fmoc 或 CBZ 的保护基团的式 10、11 和 12 的化合物)。根据方案 2，式 10、11 和 12 的化合物可脱保护然后封端以得到式 16、17 或 18 的化合物。保护/脱保护方法的使用对本领域技术人员来说是已知的。参见 T.W. Greene; *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, New York, 1991。

根据方案 2, 式 10、11 和 12 的化合物的脱保护通过已知方法进行以得到式 13、14 和 15 的化合物。优选的保护基团是 BOC, 其可通过已知方法脱去, 优选在 -78°C 到 67°C (优选 $0-50^{\circ}\text{C}$)的温度在 DCE 中使用三氟乙酸脱去。优选的溶剂是 DMSO, 优选的碱是 TEA, 温度在 20°C 到 120°C 之间, 优选 20°C 到 60°C 。

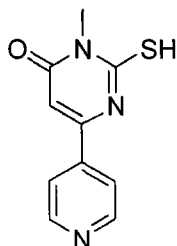
另外一种方式, 其中 CAP 基团为带有侧链 R_9 的酰胺基的式 16、17 和 18 的化合物可通过下述方法制备: 使用诸如 DCC 或 HATU 的合适的偶联试剂和诸如 TEA、DIPEA、碳酸钾或碳酸钠的碱, 用羧酸来处理式 13、14 和 15 的化合物。优选的碱是在诸如 DMF、THF、二氯甲烷或二氧六环的合适的惰性溶剂中的 DIPEA。优选的偶联剂是 HATU。优选的溶剂是 DMF, 温度为 -40°C 到 40°C , 优选 20°C 到 40°C 。

根据反应方案 2, 其中 CAP 为带有侧链 R_9 的氨基甲酸盐的所需的式 16、17 和 18 的化合物可通过下述方法来制备: 在例如 DMSO、DMF、THF、DCE 或乙腈的溶剂中, 在诸如 TEA、DIPEA 或吡啶的胺碱的存在下, 使式 13、14 和 15 的化合物与氯甲酸酯反应。优选的溶剂是 DCE, 优选的胺碱是 TEA, 温度为 0°C 到 120°C 之间, 优选 0°C 到 30°C 。

根据反应方案 2, 其中 CAP 为带有侧链 NR_8R_9 的氨磺酰基团的所需的式 16、17 和 18 的化合物可通过下述方法来制备: 在例如 DMSO、DMF、THF、DCE 或乙腈的溶剂中, 在诸如 TEA、DIPEA 或吡啶的碱的存在下, 使用磺酰氯来从式 13、14 和 15 制备。优选的溶剂是 DCE, 优选的胺碱是 TEA, 温度为 0°C 到 120°C 之间, 优选 0°C 到 30°C 。

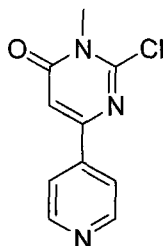
优选的还原剂是在诸如 EtOH、THF、二氯甲烷、二氧六环或甲苯的溶剂中的氰基硼氢化钠。优选的溶剂是温度为 -78°C 到 67°C , 优选 0°C 到 50°C 的 EtOH。

制备 1: 2-氯-3-甲基-6-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮



步骤 A: 2-巯基-3-甲基-6-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮: 将异烟酰乙酸

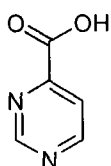
乙酯(Acros) (40.6 g, 210 mmol)、1-甲基-2-硫脲(56.8 g, 630 mmol)、DBU (31.4 ml, 31.9 g, 210 mmol)和 EtOH (400 ml)的混合物回流加热 4 hr。在冰-水浴中冷却之后,缓慢加入甲烷磺酸(13.6 ml, 20.2 g, 210 mmol)在水(70 ml)中的溶液,通过过滤来收集快速沉淀物并用水洗涤。固体风干过夜,得到标题化合物(32.6g)。收集来自母液的晶体,洗涤并如上干燥,得到更多的标题化合物(1.45g)。总产率 = 34.03 g (74%)近似白色的固体。¹H-NMR(DMSO): δ ppm 12.88 (s, 1H), 8.69-8.72 (m, 2H), 7.68-7.71 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 3.55 (s, 3H)。



步骤 B: 2-氯-3-甲基-6-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮:

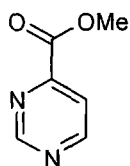
边在氮气氛下搅拌边将新蒸馏的 POCl₃ (21.8 ml, 35.8 g, 0.23 mol) 加入到 DMF (245 ml)中, 混合物搅拌 20 min。分批加入制备 1 步骤 A 的产物(33.2 g, 0.15 mol), 得到的混合物在室温搅拌 5 min, 然后在 70°C 加热 4 hr。冷却(4°C)过夜后, 混合物在氮气下密封, 并且边搅拌边加入 EtOAc (865 ml)。搅拌 30 min 之后, 收集沉淀物, 用 EtOAc 洗涤, 并干燥。将固体溶解在水(550 ml)中, 并用 15%的氢氧化钠水溶液将 pH 值调节到 10。收集沉淀物并用水洗涤。固体先用泵干燥, 然后在真空烘箱中用五氧化二磷在 45-50°C 干燥 4 天, 得到粗产物(27.4 g)。该固体从 EtOAc (最终体积约 170 ml)中重结晶(热过滤), 得到为浅褐色固体的标题化合物(21.0 g), m.p. = 147.8-148°C。蒸发母液, 得到更多产品(5.60 g)。总产率(26.6 g, 79%)。¹H-NMR(DMSO): δ ppm 8.65-8.72 (m, 18 H), 7.89-7.96 (m, 21H), 7.25 (s, 1H), 3.56 (s, 3H)。

制备 2: 2-氯-1-甲基-1H-[4,4']联嘧啶-6-酮

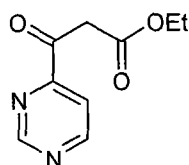


步骤 A: 嘧啶-4-甲酸的制备: 向 4-甲基嘧啶(Aldrich) (10 g, 0.10

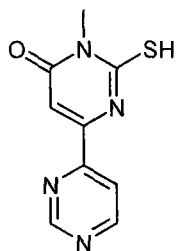
mmol)在吡啶(100 ml)中的溶液中加入 SeO_2 (17.8 g, 0.16 mmol)。混合物加热到 55°C 并保持 2 hr, 然后加热到 85°C 并保持 3.5 hr。使反应冷却到室温并搅拌 36 hr。固体通过硅藻土过滤。蒸发除去溶剂, 残余物在 100 ml MeOH 中稀释。收集沉淀物, 得到为棕色固体的标题化合物 (9.7 g, 78%)。 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: δ ppm 13.4-14.0(宽峰, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.04 (d, $J=4.98$ Hz, 1H)和 8.02((d, $J=4.98$ Hz, 1H)。分子量: (M+1) 125, 计算为 $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$ 。



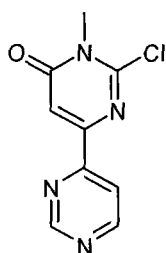
步骤 B: 嘧啶-4-甲酸甲酯的制备: 将制备 2 步骤 A 的产物(6.17 g, 49.7 mmol)在 MeOH (60 ml)中的溶液加入到硫酸(0.3 ml)中, 然后加热回流并保持 16 hr。真空去除过滤溶剂, 得到残余物, 将该残余物溶解在 10% MeOH/ CHCl_3 (100 ml)中并吸附在硅胶上。粗材料通过柱色谱经硅胶纯化, 然后先用 CHCl_3 再用 10% MeOH/ CHCl_3 洗脱, 得到为黄色固体的标题化合物(5.8 g, 85%)。 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$: δ 9.4(s, 1H), 9.0(d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.0(d, $J=4.9$ Hz, 1H)和 4.0(s, 3H)。分子量(M+H): 140, 计算为 $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2$ 。



步骤 C: 3-氧-3-嘧啶-4-基-丙酸乙酯: 边进行机械搅拌边分四次向制备 2 步骤 B 的产物(5.8 g, 42 mmol)在 EtOAc (180 ml)中的溶液中加入在 THF (85 ml, 85 mmol)中的 1M 叔丁醇钾。反应回流 40 hr。加入水(200 ml)并分层。水相用 EtOAc (2×100 ml)洗涤。水相用浓 HCl 酸化到 pH 2-3, 然后用 CHCl_3 (3×100 ml)萃取。合并有机相, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 然后浓缩得到为橙色固体的标题化合物(7.07g 86%)。(酮和烯醇形式的混合物)酮: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm 12.22 (s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.89 (d, $J=4.98$ Hz, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.26(s, 1H), 6.46(s, 1H), 4.30 (q, $J=7.05$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J=7.26$ Hz, 3H)。

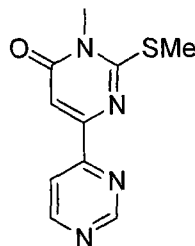


步骤 D: 2-巯基-1-甲基-1H-[4,4']联吡啶-6-酮: 在室温向制备 2 步骤 C 的产物(8 g, 41.2371 mmol)在 EtOH (70 ml)中的溶液中加入 N-甲基硫脲 (7.43 g, 82.47 mmol)和 DBU (6.27 g, 41.29 mmol)。混合物加热到 70℃并搅拌 4 hr。将混合物浓缩,粗残余物通过柱色谱经 60-120 目硅胶柱纯化,使用在 DCM 中的 40% EtOAc 作为洗脱溶剂,得到为黄色结晶固体的标题化合物(6 g, 66%)。¹H-NMR (DMSO): δ ppm 10.5-10.8(broad, 1H), 9.4(s, 1H), 9.0(d, *J*=5 Hz, 1H), 7.8(d, *J*=5 Hz, 1H), 6.6(s, 1H)和 3.75(s, 3H)。分子量: (M+H) 221, 计算为 C₉H₈N₄OS。

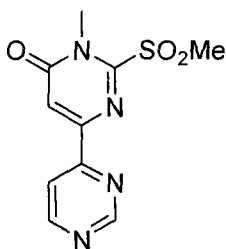


步骤 E: 2-氯-1-甲基-1H-[4,4']联吡啶-6-酮: 向在冰浴中冷却的 DMF (50 ml)中加入 POCl₃ (11 ml)。混合物搅拌 30 min,然后一次性加入制备 2 步骤 C 的产物(5 g, 22.7 mmol)。反应混合物在 50℃的油浴中加热并搅拌 1 hr。反应混合物冷却到室温并倒入冰水(~200 ml)中,搅拌直到升温至室温。用固体碳酸氢钠将溶液中和到 pH ~ 7。收集形成的固体,得到棕色固体(3.42g)。粗残余物重新溶解在 EtOAc 中,并用 1N NaOH (2×100ml)然后用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩得到为茶色固体的标题化合物(1.44g)。中和后的水相用 EtOAc (3×)萃取。有机相用 1N NaOH (100 ml)、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩得到为茶色固体的标题化合物(0.933 g)。总产率为 2.37 g, 47%。¹H-NMR(DMSO): δ ppm 9.32(s, 1H), 9.01 (d, *J*=5 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=5 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H)和 3.57 (s, 3H)。

制备 3: 3-甲基-2-(甲基磺酰基)-6-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮

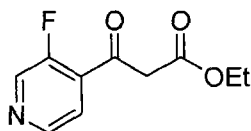


步骤 A: 3-甲基-2-(甲硫基)-6-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮: 向制备 2 步骤 D 的产物(250 mg, 1.1 mmol)在 THF (3 ml)中的悬浮液中加入 MeI (0.08 ml, 1.2 mmol), 然后加入 1N NaOH (1.4 ml, 1.4 mmol)。悬浮液搅拌 30 min。混合物用水稀释, 然后用 CHCl₃ (3×)萃取。合并有机相, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩得到为黄色结晶固体的标题化合物 (277 mg, 100%)。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ ppm 9.30 (s, 1H), 9.02 (d, *J*=5 Hz, 1H), 8.31 (d, *J*=5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。



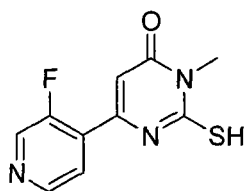
步骤 B: 3-甲基-2-(甲基磺酰基)-6-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮: 向制备 3 步骤 A 的产物 (550 mg, 2.3 mmol)在 THF (55 ml)中的溶液中加入 mCPBA (1.0 g, 5.8 mmol), 并搅拌 16 hr。去除溶剂, 将残余物重新溶解在 CHCl₃ 中并吸附到硅胶上。残余物通过柱色谱经 60-120 目硅胶柱纯化, 用在己烷中的 50% EtOAc 洗脱, 得到白色固体(625 mg, 54%)。¹H-NMR(DMSO-*d*₆): δ ppm 9.35 (s, 1H), 9.06 (d, *J*=5 Hz, 1H), 8.31 (d, *J*=5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)。

制备 4: 2-氯-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮

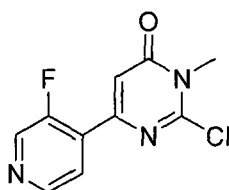


步骤 A: 3-(3-氟吡啶-4-基)-3-氧丙酸乙酯: 向 3-氟烟酸(3 g, 21.3 mmol)在 THF (50 ml)中的悬浮液中加入 CDI (3.6 g, 22.4 mmol)。混合物在 50℃加热约 16-18 hr。在单独的烧瓶中, 将丙二酸乙酯单钾盐 (potassium ethyl malonate) (4.7g, 27.7 mmol)和氯化镁(3.2 g, 33.2 mmol)

悬浮在 THF 中，并在 35℃ 搅拌 1 hr。向该混合物中加入来自前一步骤的酞混合物。合并的混合物加热回流 1 hr，然后在 50℃ 加热 16-18 hr。混合物冷却到室温，并用 HCl 水溶液(1 N)酸化到 pH ~ 5。加入水(5 ml)之后，分离有机层。水层用 EtOAc (3×30 ml)进一步萃取，干燥合并的有机层(硫酸钠)，并且蒸发至粗油状物。加入 MeOH 以沉淀为白色固体的标题产物，3.9 g (86.4%): $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 8.52 (d, 1H), 8.41(q, 1H), 7.63 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.00 (q, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.16 (t, 3H); LCMS 212.2 (M+H)。

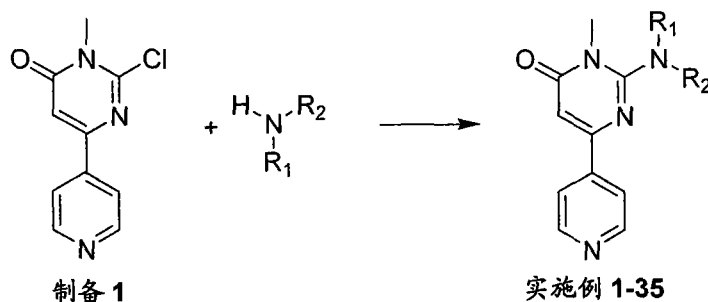


步骤 B: 6-(3-氟吡啶-4-基)-2-巯基-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮: 向制备 4 步骤 A 的产物(3.9 g, 18.4 mmol)在甲苯(40 ml)中的溶液中加入 N-甲基硫脲(5.6 g, 62.6 mmol)和 DBU (3.0 ml, 20.3 mmol)，混合物在 100℃ 加热 48 hr。加入 30 ml EtOH，反应在 100℃ 加热~18 hr。反应冷却到室温，加入水(18 ml)和甲烷磺酸(2 ml)，并搅拌 1 hr。水层浓缩至小体积，并收集形成的沉淀，从而得到黄色固体 2.4 g (55%)。 $^1\text{H-NMR}(\text{MeOH-d}_4)$ δ 8.65 (d, 1H), 8.55(d, 1H), 7.63 (q, 1H), 6.17 (s, 1H), 3.69 (s, 3H); LCMS 238.2 (M+H)。



步骤 C: 2-氯-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮的制备: 三氯氧磷(0.41 ml, 4.43 mmol)加入到 DMF (5 ml)中，并在室温搅拌 30 min。向该混合物中分批加入制备 4 步骤 B 的产物(700mg, 2.95 mmol)，混合物在 62℃ 加热 2 hr。冷却并浓缩后，缓慢加入水。混合物用二氯甲烷(5 ×30 ml)萃取，干燥(硫酸钠)，并浓缩得到为黄色固体的标题产物(365 mg, 52%)。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.68 (d, 1H), 8.57(q, 1H), 7.99 (q, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.72 (s, 3H); LCMS 240.3 (M+H)。

实施例 1 至 35 的一般方法

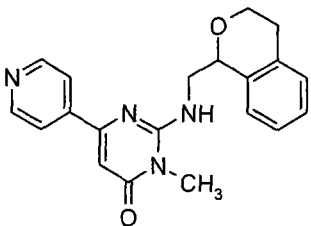
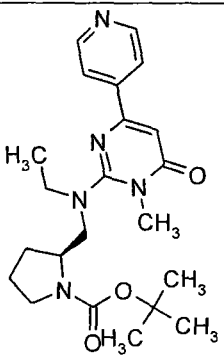
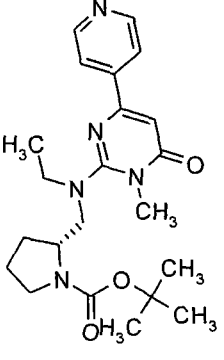
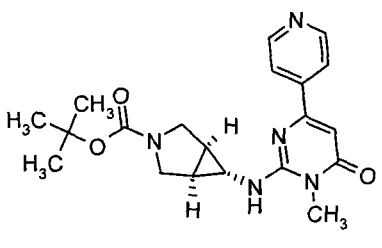
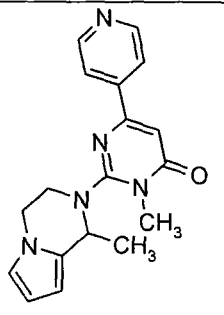


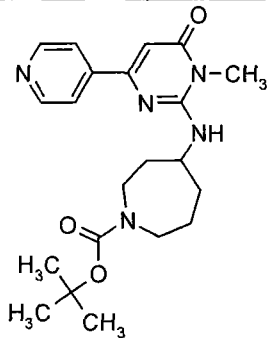
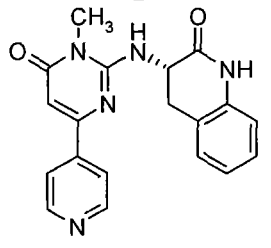
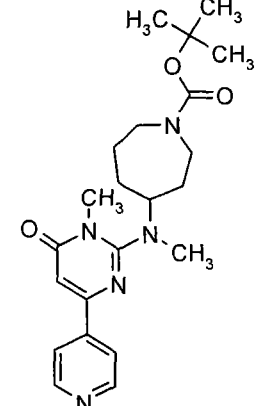
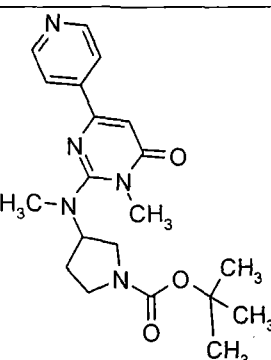
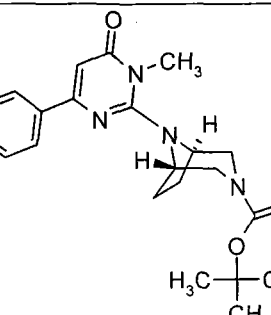
向胺(80 μmol)中加入制备 1 的产物(15.5 mg, 70 μmol)和 TEA (16 mg, 160 μmol) 在 DMF (400 μl) 中的溶液。将混合物密封, 加热到 80 $^{\circ}\text{C}$ 并保持 12 hr, 同时进行搅拌。混合物用 EtOAc (2 ml) 和水(2 ml)稀释, 然后振荡。将有机层转移到涂了焦油的小瓶(tarred vials)中, 并用 EtOAc (2 ml) 萃取水相。将有机相转移到涂了焦油的小瓶中。蒸发有机物, 并对小瓶进行称重以计算粗质量。残余物溶解在 DMSO (930 μl) 中, 加热到 60 $^{\circ}\text{C}$ 并保持 1 hr。产物通过制备 HPLC 来纯化。

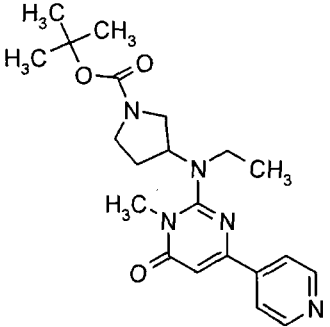
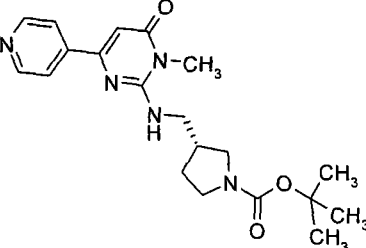
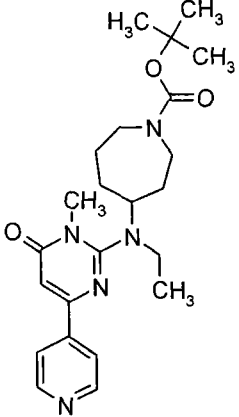
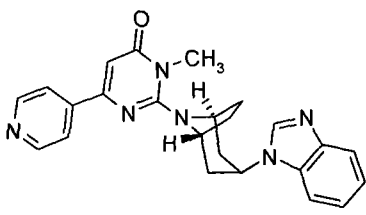
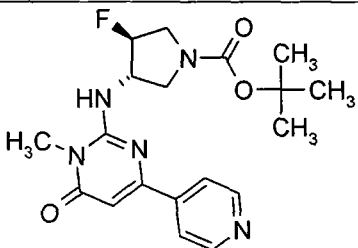
实施例

以下实施例 1 至 35 根据上述一般方法来制备。

实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
1		2-[(4S,4aS,8aR)-4-羟基-4-苯基八氢喹啉-1(2H)-基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	417.1	0.7
2		(1R,5S,6s)-6-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯	384.1	2.2

实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
3		2-[(3,4-二氢-1H-异色烯-1-基甲基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	349.1	23
4		(2S)-2-[[乙基(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	414.1	4.2
5		(2R)-2-[[乙基(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	414.1	2.1
6		(1R,5S,6s)-6-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯	384.2	2.8
7		3-甲基-2-(1-甲基-3,4-二氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	322.1	10.7

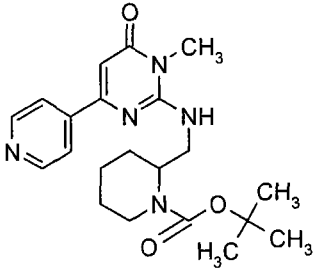
实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
8		4-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯	400.1	9.1
9		(3S)-3-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮	348.1	30
10		4-[甲基(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯	414.1	14.4
11		3-[甲基(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	386.1	17.7
12		(1R,5S)-8-(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁酯	398.1	32.4

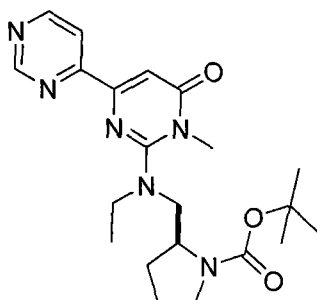
实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
13		3-[乙基(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	400.1	16.5
14		(3R)-3-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]甲基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	386.1	74
15		4-[乙基(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯	428.2	31
16		2-[(1R,5S)-3-(1H-苯并咪唑-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	413.1	20.5
17		(3S,4S)-3-氟-4-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	390.1	26.3

实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
18		2-([(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	386.1	107.5
19		3-([(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯	386.1	42
20		3-([(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯	400.1	24.1
21		{(1R,3R)-3-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]环戊基}氨基甲酸叔丁酯	386.1	52.5
22		2-(1-苄基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	409.1	37
23		3-甲基-2-{甲基[(3aS,5S,7aR)-3a-甲基八氢-1H-吲哚-5-基]氨基}-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	354.2	47

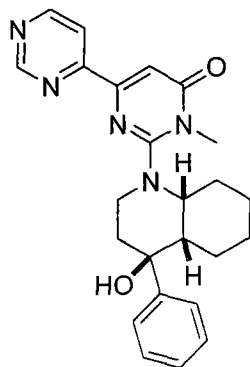
实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
24		3-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	372.1	43
25		(4aR,8aR)-4-(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)八氢喹啉-1(2H)-甲酸叔丁酯	426.1	40
26		(3aR,6aR)-1-(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-甲酸叔丁酯	398.1	97
27		2-[[4-(3-叔丁基苯基)四氢-2H-吡喃-4-基]氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	419.1	12
28		2-[[[(1S,2R)-5-甲氧基-1-甲基-1,2,3,4-四氢化喹-2-基]氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	377.1	3.9
29		3-甲基-2-[[2-(4-苯基-1,3-噻唑-2-基)乙基]氨基}-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-	390	16

实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
		酮		
30		1-{2-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]乙基}喹啉-2(1H)-酮	374.1	25
31		(3aS,5R,7aR)-3a-甲基-5-[甲基(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]八氢-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯	454.2	30.1
32		(2R)-2-{[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]甲基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	386.1	71
33		(3S,4R)-3-氟-4-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	390.1	77
34		3-{[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]甲基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	386.1	113.5

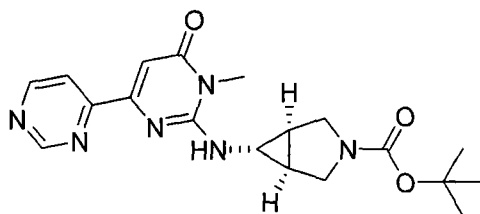
实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
35		2-[[[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯	400.1	168.5



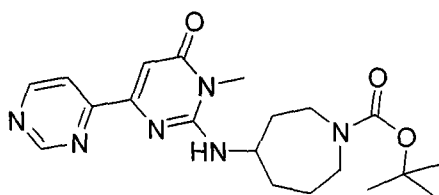
实施例 36: (2S)-2-[[乙基(1-甲基-6-氧-4-嘧啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯: 向制备 2 的产物(67 mg, 0.30 mmol)在 DMF (1.5 ml) 中的溶液中加入(S)-2-((乙基氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(82 mg, 0.36 mmol), 然后加入 TEA (0.1 ml, 0.7 mmol)。反应加热到 80℃ 并保持 16 hr。反应在 EtOAc 和水之间分配, 分离有机层并吸附到硅胶上。粗残余物通过柱色谱经 60-120 目硅胶纯化, 使用在己烷中的 50-100% EtOAc 进行梯度洗脱, 得到为黄色半固体的标题化合物(104 mg, 83%)。¹H-NMR(CDCl₃): δ ppm 9.22(s, 1H), 8.90 (d, J=5 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5 Hz, 1H), 7.18(s, 1H), 4.19(m, 1H), 3.68(m, 1H), 3.47-3.29(m, 5H), 2.00-1.70(m, 4H), 1.42(s, 9H), 1.25(t, J=7 Hz, 3H), MW 计算值: 414.5, 实测值: 415.4 (MH⁺)。



实施例 37: 2-[(4S,4aS,8aR)-4-羟基-4-苯基八氢喹啉-1(2H)-基]-3-甲基-6-嘧啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮: 向制备 2 的产物(67 mg, 0.30 mmols)在 DMF (1.5 ml)中的溶液中加入(4S,4aS,8aR)-4-苯基-十氢喹啉-4-醇(82 mg, 0.36 mmol), 然后加入 TEA (0.1 ml, 0.7 mmol)。反应加热到 80℃ 并保持 16 hr。反应物在 EtOAc 和水之间分配, 有机物分离并吸附到硅胶上。粗残余物通过柱色谱经 60-120 目硅胶纯化, 使用在己烷中的 50-100% EtOAc 进行梯度洗脱, 得到为黄色半固体的标题化合物(47 mg, 37%)。¹H-NMR(CDCl₃): δ ppm 9.32(s, 1H), 9.05 (d, *J*=5 Hz, 1H), 8.2 (d, *J*=5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.32 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.95(s, 1H), 3.49(m, 1H), 3.29(s, 3H), 3.22-3.06(m, 2H), 2.26(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.66-1.49(m, 3H), 1.29-0.97(m, 5H)。MW 计算值: 417.5, 实测值: 418.5 (MH⁺)。

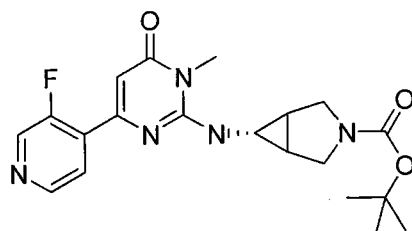


实施例 38: (1R,5S,6s)-6-[(1-甲基-6-氧-4-嘧啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯: 向制备 3 的产物(20 mg, 0.07mmol)在 DMF (0.5 ml)中的溶液中加入(1R,5S,6s)-6-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(20 mg, 0.10 mmol), 然后加入 TEA (0.1 ml, 0.7 mmol)。反应加热到 80℃ 并保持 16 hr, 冷却并用 DMSO (0.5 ml)稀释。粗混合物在制备 HPLC 上纯化, 用含有 0.01%氢氧化铵调节剂的乙腈和水的混合物洗脱, 得到为黄色半固体的标题化合物(19.9 mg, 68%)。¹H-NMR(CDCl₃): δ ppm 9.22(s, 1H), 8.93 (d, *J*=5 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=5 Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 3.75(m, 2H), 3.63(m, 1H), 3.51(m, 2H), 3.40(s, 3H), 2.55(m, 1H), 1.97(m, 1H), 1.89(m, 1H), 1.48(s, 1H)。MW 计算值: 384.4, 实测值: 385.4 (MH⁺)。

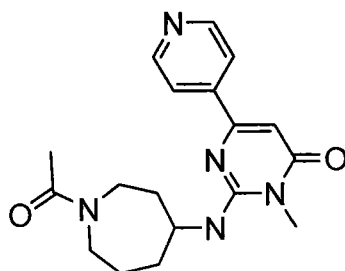


实施例 39: 4-[(1-甲基-6-氧-4-嘧啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]

氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯: 向制备 3 的产物(80 mg, 0.30 mmol)在 DMF (1.0ml)的溶液中加入 4-氨基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (75 mg, 0.35 mmol), 然后加入 TEA (0.15 ml, 1.1 mmol)。接着将反应加热到 80℃并 保持 16 hr, 然后冷却到室温。反应用 DMSO (1.5 ml)稀释, 并在制备 HPLC 上纯化, 用含有 0.01%氢氧化铵调节剂的乙腈和水的混合物洗脱, 得到为黄色半固体的标题化合物(23.2 mg, 19%)。¹H-NMR(CDCl₃): δ ppm 9.21(s, 1H), 8.91 (d, *J*=5 Hz, 1H), 8.32 (d, *J*=5 Hz, 1H), 8.27 (d, *J*=5 Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 4.27(m, 1H), 3.68-3.36(m, 7H), 2.23(m, 1H), 2.09(m, 1H), 1.99-1.64(m, 4H), 1.49 (d, *J*=5 Hz, 9 H)。MW 计算值: 400.4, 实测值: 401.4 (MH⁺)。



实施例 40: 2-(6-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯)-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮: 将制备 4 步骤 C 的产物(50 mg, 0.21 mmol)、TEA (58 mg, 0.42 mol)和(1R,5S,6s)-6-氨基-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(50 mg, 0.25 mmol)在 DMF (0.5 ml)中的溶液在微波炉(Biotage)中在 150℃加热 5 min。加入水以获得沉淀, 将其用 EtOAc (2 X 5 ml)萃取。粗残余物用制备 TLC 纯化, 使用 100% EtOAc 作为流动相, 得到白色固体(31 mg, 37%)。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): δ ppm 8.57(d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.16 (q, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.5 (t, H), 1.9 (m, 2H), 1.46 (s, 9 H)。MW 计算值: 401.4, 实测值: 402.5 (MH⁺)。

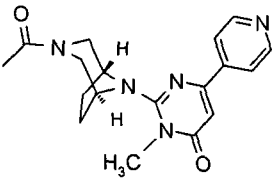
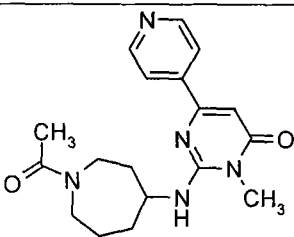
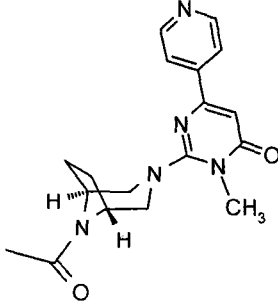


实施例 41: 2-(1-乙酰基氮杂环庚烷-4-基氨基)-3-甲基-6-(吡啶-4-

基)嘧啶-4(3H)-酮: 向实施例 8 的产物(80 μmol)中加入 TFA (2 ml)在 DCE (2 ml)中的溶液。反应振荡 4 hr。蒸发除去溶剂, 得到粗残余物, 将其溶解在 DMF (500 μl)中。加入在 DMF (0.2 ml)中的 TEA (160 μmol), 然后加入在 DMF (0.2 ml)中的 1-羟基苯并三唑/二甲亚砜-N-甲基吡咯烷酮(HBTU) (80 μmol)。向其中加入在 DMF (0.1 ml)中的乙酸。反应在室温振荡 16 hr。将粗混合物蒸发, 溶解在 DMSO 中, 并通过制备 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (1.9 mg)。MW 计算值: 341.2, 实测值: 342 (MH^+), 保留时间 1.37 min。

实施例 42 至 60 的一般方法

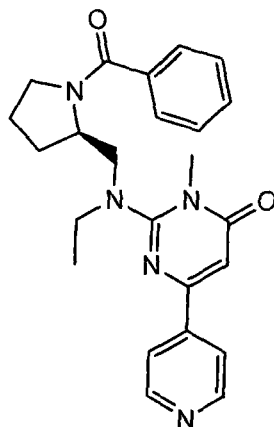
实施例 42 至 60 使用与所述用于制备实施例 41 类似的方法来制备, 不同之处在于更换了合适的起始材料(实施例 1 至 35)并用合适的酸进行偶联。所使用的测试方案是在上述无细胞酶实验中的 GSK-3 β 在 1 μM 时的抑制百分数。

实 施 例	结构	名称	观测质量 (MH^+)	1 μM 时的 抑制百分数
42		2-[(1R,5S)-8-乙酰基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	340	74
43		2-[(1-乙酰基氮杂环庚烷-4-基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	342	84
44		2-[(1R,5S)-3-乙酰基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	340	72

实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	1 μ M 时的 抑制百分数
45		2-[(1-乙酰基吡咯烷-3-基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	314	39
46		2-[(1-乙酰基氮杂环庚烷-3-基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	482	51
47		2-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	328	44
48		2-[(1-乙酰基哌啶-3-基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	328	55
49		2-[(1R,5S,6S)-3-乙酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	326	75
50		2-[(3a,S5,S7,aR)-1-乙酰基-3a-甲基八氢-1H-吲哚-5-基](甲基)氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	342	82

实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	1 μ M 时的抑制百分数
51		2-([(3R,4S)-1-乙酰基-4-氟吡咯烷-3-基]氨基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	332	78
52		2-[(1-乙酰基吡咯烷-3-基)(甲基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	328	51
53		2-[(1-乙酰基氮杂环庚烷-4-基)(甲基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	356	79
54		2-[(1-乙酰基吡咯烷-3-基)(乙基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	342	64
55		2-([(3a,S5,R7,aR)-1-乙酰基-3a-甲基八氢-1H-吲哚-5-基](甲基)氨基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	396	71

实 施 例	结 构	名 称	观 测 质 量 (MH ⁺)	1 μ M 时的 抑 制 百 分 数
56		2-[(1-乙酰基氮杂环庚烷-4-基)(乙基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	370	85
57		2-[(1-乙酰基哌啶-4-基)(乙基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	356	93
58		2-([(2R)-1-乙酰基吡咯烷-2-基]甲基)氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	328	64
59		2-[(1-乙酰基吡咯烷-3-基)甲基]氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	328	37
60		N-[(1R,3R)-3-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]环戊基}乙酰胺	328	77

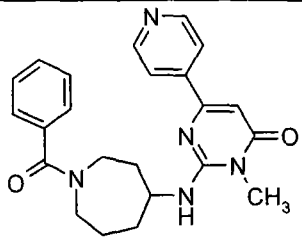
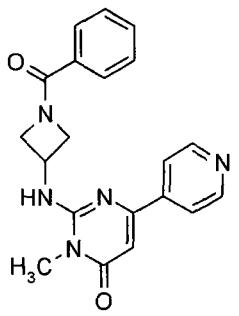
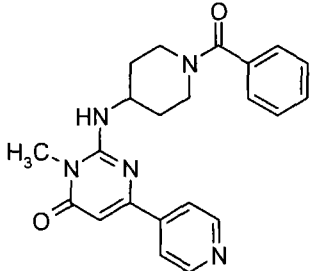
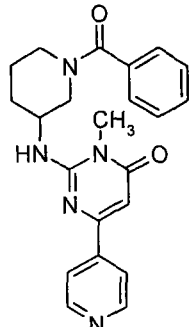
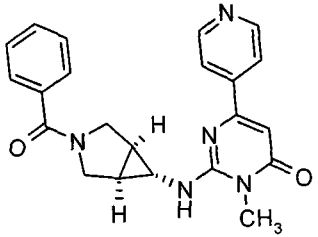


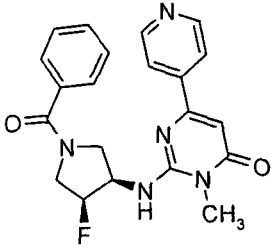
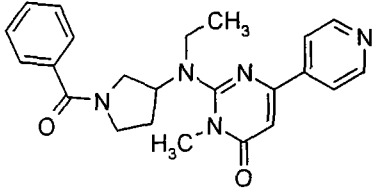
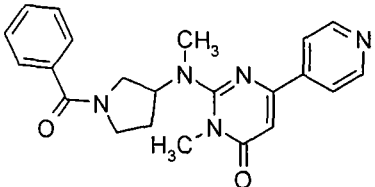
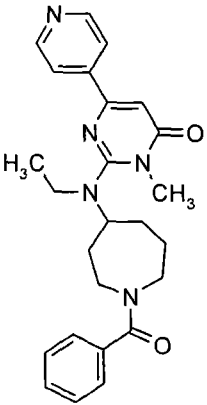
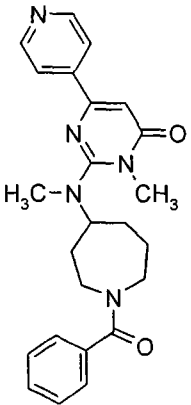
实施例 61: (R)-2-(((1-苯甲酰基吡咯烷-2-基)甲基)(乙基)氨基)-3-甲基-6-(吡啶-4-基)嘧啶-4(3H)-酮: 向实施例 4 的产物(80 μmol)中加入在 DCE (2 ml)中的 TFA (2 ml), 混合物振荡 4 hr。除去溶剂, 残余物溶解在 DMF (500 μl)中。加入在 DMF (0.2 ml)中的 TEA (160 μmol), 然后加入在 DMF (0.2 ml)中的苯甲酰氯(80 μmol)。反应在室温振荡 16 hr。将粗混合物蒸发, 然后溶解在 DMSO 中, 并通过制备 HPLC 纯化, 得到标题化合物(4.0 mg)。MW 计算值: 417.5, 实测值: 418 (MH⁺), 保留时间: 1.89 min。

实施例 62 至 155 的一般方法

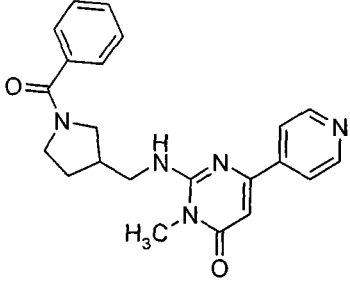
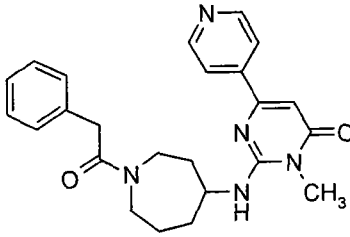
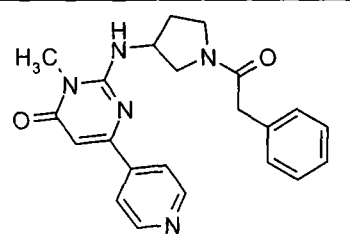
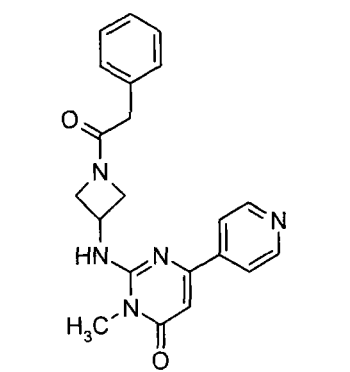
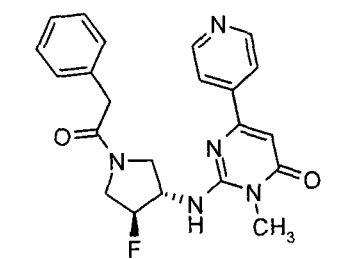
实施例 62 至 155 通过与所述用于制备实施例 61 类似的方法来制备, 不同之处在于更换了合适的起始材料(实施例 1 到 35), 并用合适的酰氯进行偶联。

实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
62		2-[(1-苯甲酰基吡咯烷-3-基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	376	77.5

实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
63		2-[(1-苯甲酰基氮杂环庚烷-4-基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	404	12.4
64		2-[(1-苯甲酰基氮杂环丁烷-3-基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	362	367
65		2-[(1-苯甲酰基哌啶-4-基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	390	202
66		2-[(1-苯甲酰基哌啶-3-基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	390	1,000
67		2-[(1R,5S,6S)-3-苯甲酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	388	2.00

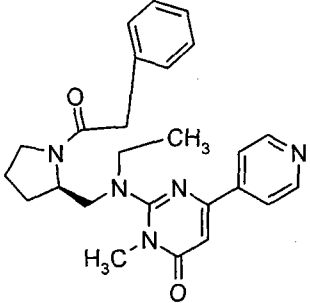
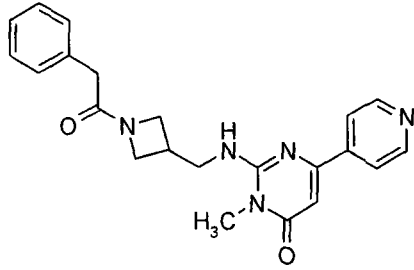
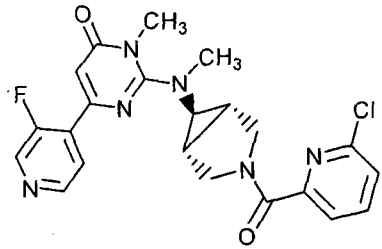
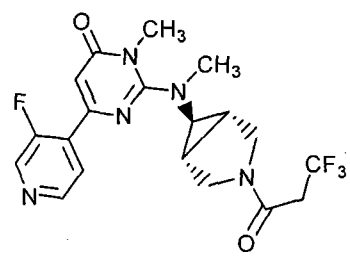
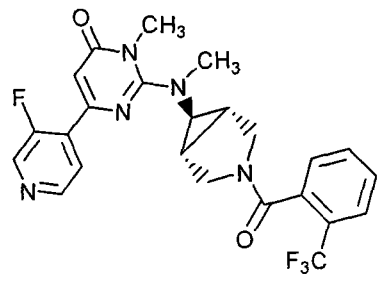
实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
68		2-[[[(3R,4S)-1-苯甲酰基-4-氟吡咯烷-3-基]氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	394	56.0
69		2-[(1-苯甲酰基吡咯烷-3-基)(乙基氨基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	404	96.1
70		2-[(1-苯甲酰基吡咯烷-3-基)(甲基氨基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	390	170.3
71		2-[(1-苯甲酰基氮杂环庚烷-4-基)(乙基氨基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	432	36.3
72		2-[(1-苯甲酰基氮杂环庚烷-4-基)(甲基氨基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	418	61.5

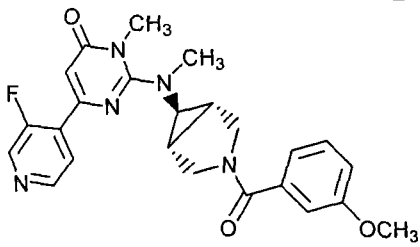
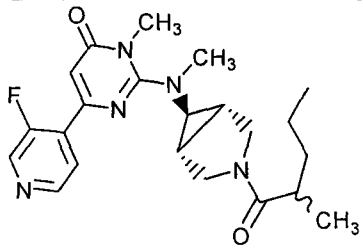
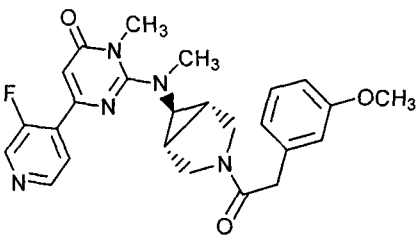
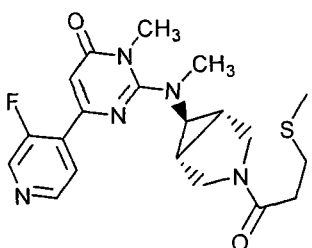
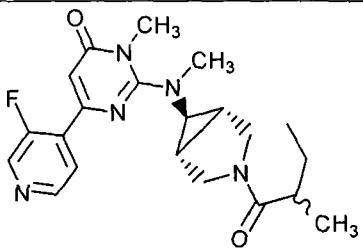
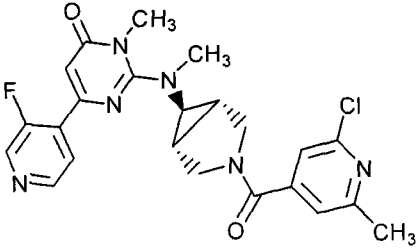
实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
73		2-[(1-苯甲酰基哌啶-3-基)(乙基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	418	345
74		2-[(1-苯甲酰基哌啶-4-基)(乙基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	418	143.9
75		2-([(2S)-1-苯甲酰基吡咯烷-2-基]甲基)氨基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	390	183
76		2-[(1-苯甲酰基氮杂环丁烷-3-基)甲基]氨基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	376	72.4
77		2-([(2R)-1-苯甲酰基吡咯烷-2-基]甲基)(乙基)氨基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	418	29.5
78		2-([(2R)-1-苯甲酰基吡咯烷-2-基]甲基)氨基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	390	277

实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
79		2-([(1-苯甲酰基吡咯烷-3-基)甲基]氨基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	390	69.9
80		3-甲基-2-([(1-苯乙酰基)氮杂环庚烷-4-基]氨基)-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	418	53.8
81		3-甲基-2-([(1-苯乙酰基)吡咯烷-3-基]氨基)-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	390	111.4
82		3-甲基-2-([(1-苯乙酰基)氮杂环丁烷-3-基]氨基)-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	376	818
83		2-([(3S,4S)-4-氟-1-(苯乙酰基)吡咯烷-3-基]氨基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	408	39

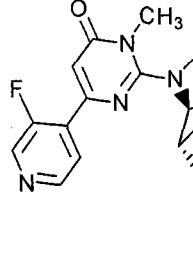
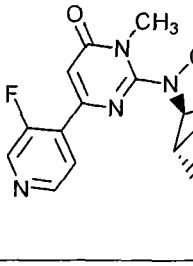
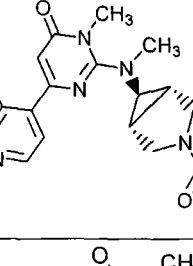
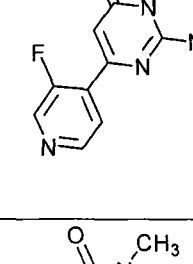
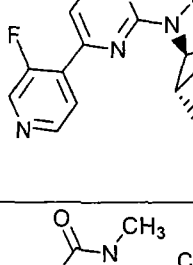
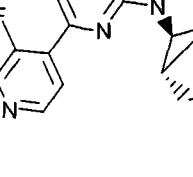
实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
84		3-甲基-2-{[1-(苯乙酰基)氮杂环庚烷-3-基]氨基}-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	418	674
85		3-甲基-2-{[1-(苯乙酰基)哌啶-4-基]氨基}-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	404	333
86		3-甲基-2-{[1-(苯乙酰基)哌啶-3-基]氨基}-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	404	136
87		2-{[(3R,4S)-4-氟-1-(苯乙酰基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	408	285
88		3-甲基-2-{甲基[1-(苯乙酰基)氮杂环庚烷-4-基]氨基}-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	432	102

实 施 例	结 构	名 称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
89		2-{乙基[1-(苯乙酰基)氮杂环庚烷-4-基]氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	446	64.6
90		3-甲基-2-{甲基[1-(苯乙酰基)吡咯烷-3-基]氨基}-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	404	132.6
91		2-{乙基[1-(苯乙酰基)哌啶-3-基]氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	432	147
92		2-{乙基[1-(苯乙酰基)哌啶-4-基]氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	432	105
93		3-甲基-2-({[(2S)-1-(苯乙酰基)吡咯烷-2-基]甲基}氨基)-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	404	878

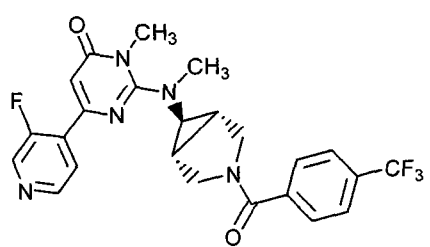
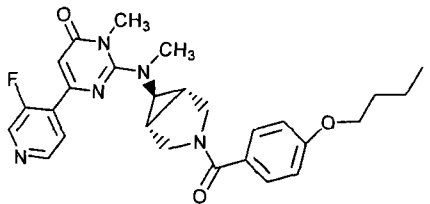
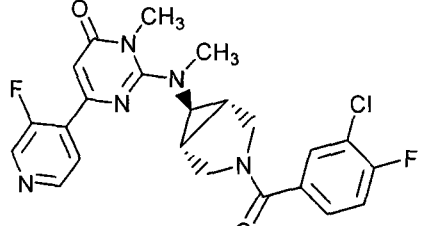
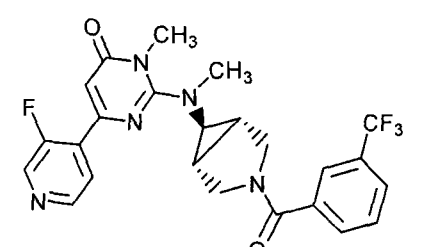
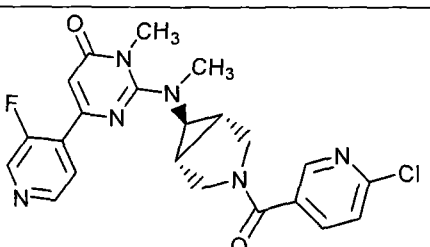
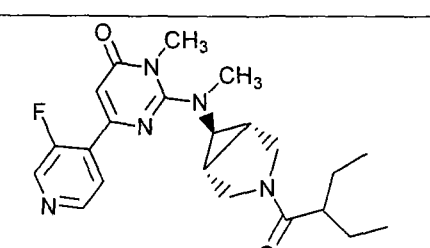
实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
94		2-(乙基{[(2R)-1-(苯乙酰基)吡咯烷-2-基]甲基}氨基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	432	18.2
95		3-甲基-2-({[1-(苯乙酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}氨基)-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	390	1,381
96		2-[(1R,5S,6s)-3-[(6-氯吡啶-2-基)羰基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基}(甲基)氨基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	455	3.92
97		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-({[1-(3,3,3-三氟丙酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基}嘧啶-4(3H)-酮	426	55.4
98		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-({[1-(3,3,3-三氟甲基)苯甲酰基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基}氨基)嘧啶-4(3H)-酮	488	4.39

实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
99		6-(3- 氟 吡 啶 -4-基)-2-{[(1R,5S,6s)-3-(3-甲氧基苯甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	450	1.46
100		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-{ 甲 基 [(1R,5S,6s)-3-(2-甲基戊酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基}嘧啶-4(3H)-酮	414	9.02
101		6-(3- 氟 吡 啶 -4-基)-2-{[(1R,5S,6s)-3-[(3-甲氧基苯基)乙酰基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	464	13.6
102		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-(甲 基 {[(1R,5S,6s)-3-[3-(甲硫基)丙酰基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基}嘧啶-4(3H)-酮	418	16.0
103		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-{ 甲 基 [(1R,5S,6s)-3-(2-甲基丁酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基}嘧啶-4(3H)-酮	400	2.77
104		2-{[(1R,5S,6s)-3-(2- 氯 -6-甲基异烟酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	469	16.1

实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
105		6-(3- 氟 吡 啶 -4-基)-2-[[[(1R,5S,6s)-3-(3-糠酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	410	8.81
106		6-(3- 氟 吡 啶 -4-基)-2-[[[(1R,5S,6s)-3-(2-甲氧基苯甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	450	0.91
107		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(环丁基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	398	18.4
108		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(环戊基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	412	6.39
109		6-(3- 氟 吡 啶 -4-基)-2-[{(1R,5S,6s)-3-[(4-甲氧基苄基)乙酰基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基}(甲基)氨基]-3- 甲基嘧啶-4(3H)-酮	464	4.03
110		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-{ 甲基 [(1R,5S,6s)-3-(3-甲基丁酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基 }嘧啶-4(3H)-酮	400	18.3

实施 例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
111		2-[(1R,5S,6s)-3-[(2-氯吡啶-3-基)羰基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	455	2.20
112		2-[(1R,5S,6s)-3-(2-氯异烟酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	455	2.63
113		2-[(1R,5S,6s)-3-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	486	8.57
114		6-(3-氟吡啶-4-基)-2-[(1R,5S,6s)-3-异丁酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	386	15.3
115		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-{甲基[(1R,5S,6s)-3-(苯乙酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基}嘧啶-4(3H)-酮	434	14.2
116		2-[(1R,5S,6s)-3-(3,5-二氯苯甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	488	4.40

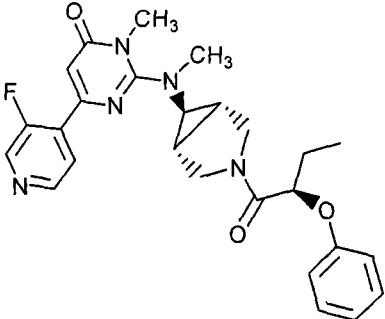
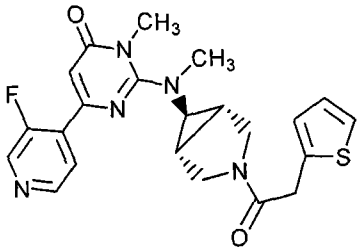
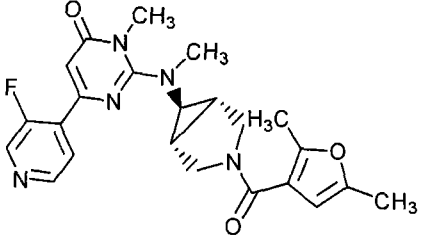
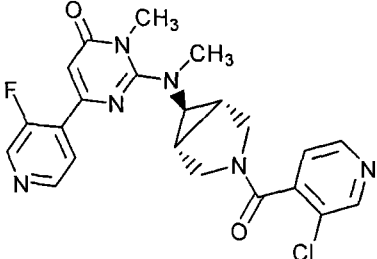
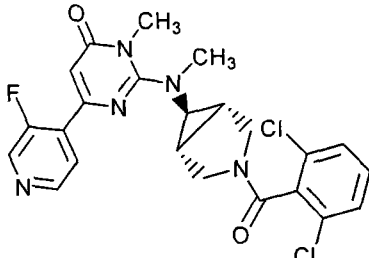
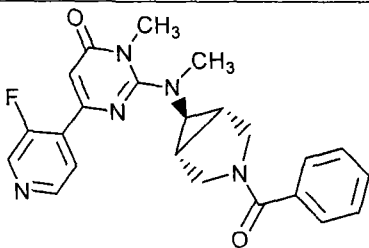
实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
117		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-[[1R,5S,6s]-3-(2,4,6-三氯苯甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基}嘧啶-4(3H)-酮	474	1.84
118		2-[[1R,5S,6s]-3-(2-氟苯甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	438	1.11
119		(1S)-2-[[1R,5S,6R]-6-[[4-(3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-6-氧-1,6-二氢嘧啶-2-基](甲基)氨基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]-1-甲基-2-氧代乙基乙酸酯	430	32.9
120		2-[[1R,5S,6s]-3-[(5-氯-1-甲基-1H-吡唑-4-基)羰基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	458	4.52
121		2-[[1R,5S,6s]-3-(2,2-二甲基丙酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	400	1.41

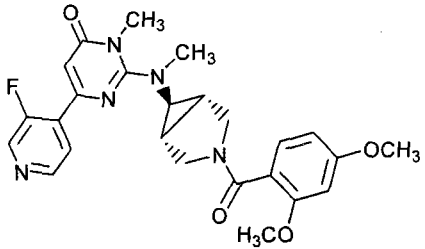
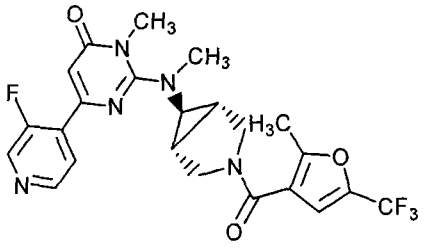
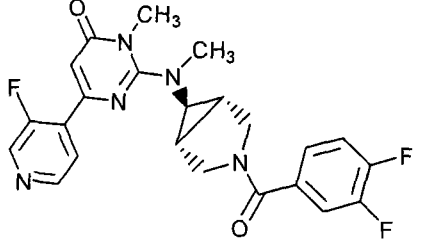
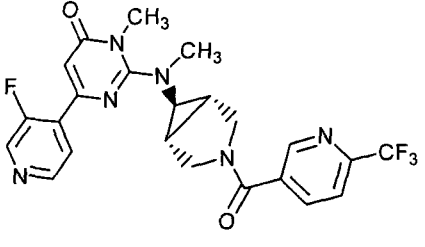
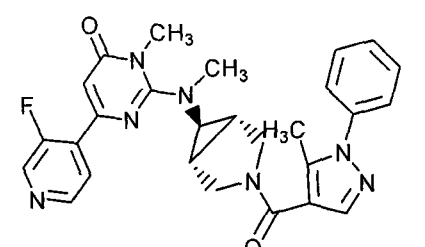
实 施 例	结 构	名 称	观 测 质 量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
122		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基}氨基)嘧啶-4(3H)-酮	488	15.1
123		2-2-[(1R,5S,6s)-3-(4-丁氧基苯甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	492	13.6
124		2-2-[(1R,5S,6s)-3-(3-氯-4-氟苯甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	472	4.58
125		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-(4-(三氟甲基)苯甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基}氨基)嘧啶-4(3H)-酮	488	2.11
126		2-2-[(1R,5S,6s)-3-[(6-氯吡啶-3-基)羰基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	455	6.98
127		2-2-[(1R,5S,6s)-3-(2-乙基丁酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	414	4.41

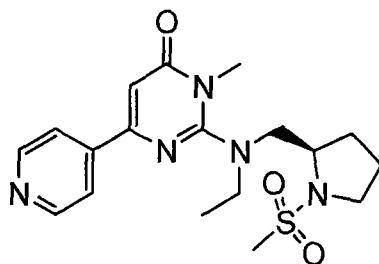
实 施 例	结 构	名 称	观 测 质 量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
128		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-([甲基[(1R,5S,6s)-3-戊酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基}嘧啶-4(3H)-酮	400	16.4
129		4-[(1R,5S,6s)-6-{[4-(3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-6-氧-1,6-二氢嘧啶-2-基](甲基)氨基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]-4-氧代丁酸甲酯	430	84.4
130		2-{[(1R,5S,6s)-3-(2,5-二氟苯甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	456	1.69
131		2-{[(1R,5S,6s)-3-(3,3-二甲基丁酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	414	1.57
132		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-([甲基[(1R,5S,6s)-3-(3-甲基苯甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基}嘧啶-4(3H)-酮	434	1.05
133		2-{[(1R,5S,6s)-3-(3-氟-4-甲基苯甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	452	2.91

实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
134		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-{{ 甲基 [(1R,5S,6R)-3-{{[(1S,4R)-4,7,7-三甲基-3-氧-2-氧杂双环[2.2.1]庚-1-基}羰基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基}氨基}嘧啶-4(3H)-酮	496	65.7
135		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-{{ 甲基 [(1R,5S,6s)-3-丙酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基}氨基}嘧啶-4(3H)-酮	372	5.46
136		4-{{[(1R,5S,6s)-6-{{[4-(3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-6-氧-1,6-二氢嘧啶-2-基](甲基)氨基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基}羰基}苄腈	445	42.6
137		2-{{[(1R,5S,6s)-3-(2,3-二氟苯甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	456	3.29
138		2-{{[(1R,5S,6s)-3-丁酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	386	13.8

实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
139		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(4-氟苯甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	438	5.67
140		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(环己-3-烯-1-基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	424	8.72
141		2-[[[(1R,5S,6s)-3-[(2,5-二氯-3-噻吩基)羰基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	494	1.04
142		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-[[[(1R,5S,6s)-3-(4-甲基苯甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基]嘧啶-4(3H)-酮	434	3.51
143		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(3,5-二氟苯甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	456	4.09

实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
145		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-{甲基[(1R,5S,6s)-3-(2-苯甲基丁酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基}嘧啶-4(3H)-酮	478	13.2
146		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-{甲基[(1R,5S,6s)-3-(2-噻吩基乙酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基}嘧啶-4(3H)-酮	440	6.16
147		2-{[(1R,5S,6s)-3-(2,5-二甲基-3-糠酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	438	3.70
148		2-{[(1R,5S,6s)-3-(3-氯异烟酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	455	36.1
149		2-{[(1R,5S,6s)-3-(2,6-二氯苯甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	488	3.81
150		2-{[(1R,5S,6s)-3-苯甲酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	420	1.51

实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
151		2-{[(1R,5S,6s)-3-(2,4-二甲氧基苯甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	480	1.22
152		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-(甲基{(1R,5S,6s)-3-[5-甲基-2-(三氟甲基)-3-糠酰基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基}氨基)嘧啶-4(3H)-酮	492	11.9
153		2-{[(1R,5S,6s)-3-(3,4-二氟苯甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	456	7.23
154		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-{甲基[(1R,5S,6s)-3-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]羰基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基}嘧啶-4(3H)-酮	489	26.4
155		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-(甲基{(1R,5S,6s)-3-[(5-甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基)羰基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基}氨基)嘧啶-4(3H)-酮	500	102



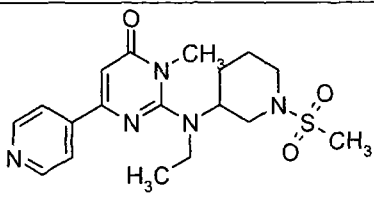
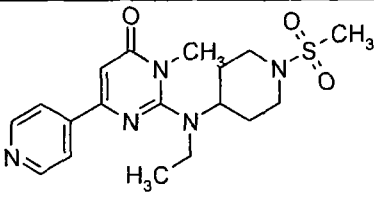
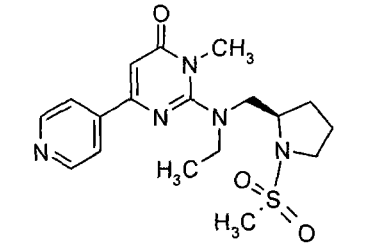
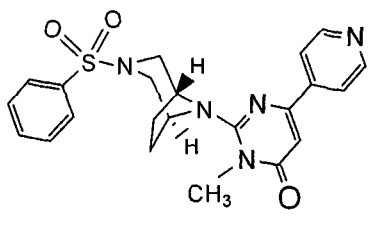
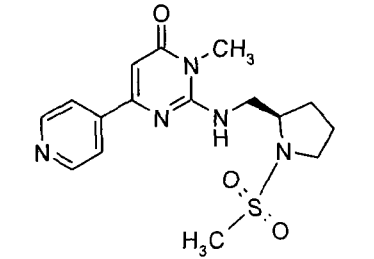
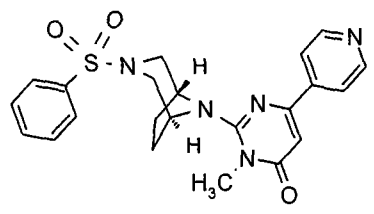
实施例 156: (R)-2-(乙基((1-(甲基磺酰基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基)-3-甲基-6-(吡啶-4-基)嘧啶-4(3H)-酮: 向实施例 32 的产物(80 μmol)中加入 TFA (2 ml)在 DCE (2 ml)中的溶液, 混合物振荡 4 hr。除去溶剂得到残余物, 将该残余物溶解在 DCE (500 μl)中。加入在 DCE (0.2 ml)中的 TEA (160 μmol), 然后加入在 DCE (0.2 ml)中的甲烷磺酰氯(80 μmol)。反应在室温振荡 16 hr。将混合物蒸发, 然后溶解在 DMSO 中, 并用制备 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (8.9 mg)。MW 计算值: 391.5, 实测值: 392 (MH⁺), 保留时间: 2.41 min。

实施例 157 至 199 的一般方法

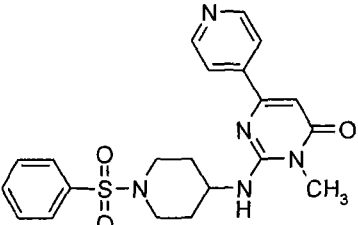
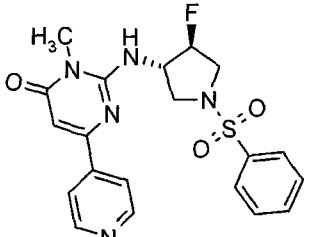
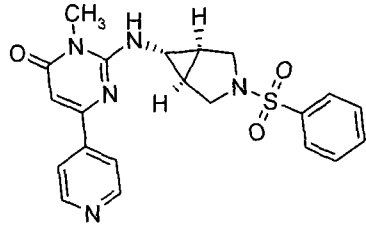
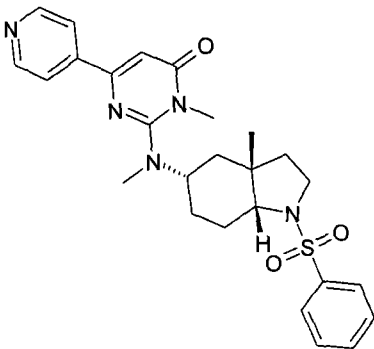
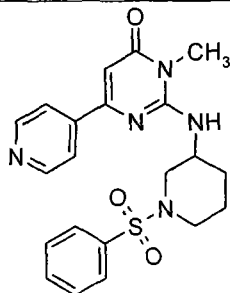
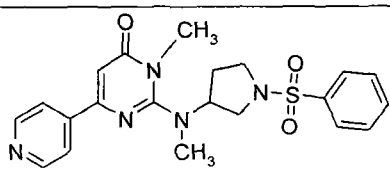
实施例 157 至 199 使用与所述用于制备实施例 156 类似的方法来制备, 不同之处在于更换了合适的起始材料(实施例 1 至 35), 并用合适的磺酰氯进行偶联。

实 施 例	结 构	名 称	观 测 质 量 (MH ⁺)	1 μM 时 的抑制百 分数
157		3- 甲 基 -2-{{[(1R,5S,6s)-3-(甲 基磺酰基)-3-氮杂双环 [3.1.0] 己 -6- 基] 氨 基}-6-吡啶-4-基嘧啶 -4(3H)-酮	362	61
158		2-{{[(3S,4S)-4-氟-1-(甲 基磺酰基)吡咯烷-3- 基]氨基}-3-甲基-6-吡 啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	368	74

实 施 例	结 构	名 称	观 测 质 量 (MH ⁺)	1 μM 时 的抑制百 分数
159		3-甲基-2-{甲基[1-(甲基磺酰基)氮杂环庚烷-4-基]氨基}-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	392	100
160		3-甲基-2-{甲基[1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]氨基}-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	364	79
161		2-{[(3R,4S)-4-氟-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	368	93
162		3-甲基-2-{甲基[(3a,S5,R7,aR)-3a-甲基-1-(甲基磺酰基)八氢-1H-吲哚-5-基]氨基}-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	432	84
163		2-{乙基[1-(甲基磺酰基)氮杂环庚烷-4-基]氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	406	100

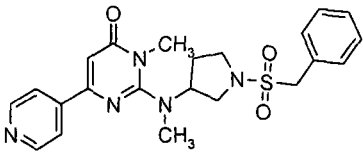
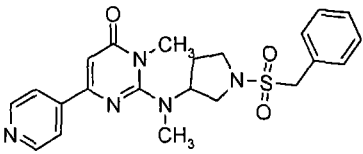
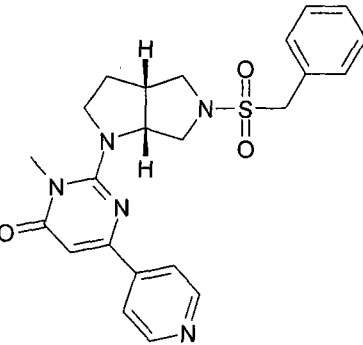
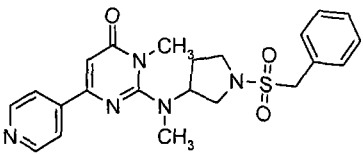
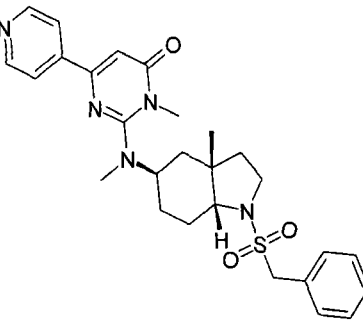
实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	1 μM 时的抑制百分数
164		2-{乙基[1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基]氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	392	82
165		2-{乙基[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	392	80
166		2-(乙基{[(2R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-2-基]甲基}氨基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	392	74
167		3-甲基-2-[(1R,5S)-8-(苯基磺酰基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	438	98
168		3-甲基-2-([(2R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-2-基]甲基)氨基)-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	364	78
169		3-甲基-2-[(1R,5S)-3-(苯基磺酰基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	438	92

实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	1 μ M 时的抑制百分数
170		3-甲基-2-{[1-(苯基磺酰基)氮杂卓-4-基]氨基}-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	440	99
171		3-甲基-2-{[1-(苯基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基]氨基}-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	398	61
172		3-甲基-2-[(3a,R6,aR)-5-(苯基磺酰基)六氢吡咯并[3,4-b]吡啶-1(2H)-基]-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	438	81
173		3-甲基-2-{[1-(苯基磺酰基)氮杂环庚烷-3-基]氨基}-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	440	51
174		3-甲基-2-{[1-(苯基磺酰基)吡咯烷-3-基]氨基}-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	412	95

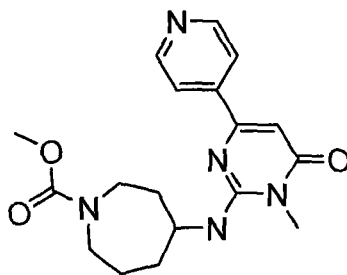
实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	1 μ M 时的抑制百分数
175		3-甲基-2-{{[1-(苯基磺酰基)吡啶-4-基]氨基}-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	426	49
176		2-{{[(3S,4S)-4-氟-1-(苯基磺酰基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	430	96
177		3-甲基-2-{{[(1R,5S,6s)-3-(苯基磺酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基}-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	424	97
178		3-甲基-2-{{甲基[(3a,S5,S7,aR)-3a-甲基-1-(苯基磺酰基)八氢-1H-吲哚-5-基]氨基}-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	494	100
179		3-甲基-2-{{[1-(苯基磺酰基)吡啶-3-基]氨基}-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	426	93
180		3-甲基-2-{{甲基[1-(苯基磺酰基)吡咯烷-3-基]氨基}-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	426	93

实 施 例	结 构	名 称	观 测 质 量 (MH ⁺)	1 μM 时 的抑制百 分数
		嘧啶-4(3H)-酮		
181		3-甲基-2-{{甲基[1-(苯基磺酰基)氮杂环戊烷-4-基]氨基}-6-吡啶-4-基}嘧啶-4(3H)-酮	454	96
182		3-甲基-2-{{甲基[1-(苯基磺酰基)氮杂环庚烷-4-基]氨基}-6-吡啶-4-基}嘧啶-4(3H)-酮	454	96
183		3-甲基-2-{{甲基[(3,aS5,R7,aR)-3a-甲基-1-(苯基磺酰基)八氢-1H-吲哚-5-基]氨基}-6-吡啶-4-基}嘧啶-4(3H)-酮	494	100
184		2-{{[(3R,4S)-4-氟-1-(苯基磺酰基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基}嘧啶-4(3H)-酮	430	100
185		2-{{乙基[1-(苯基磺酰基)哌啶-3-基]氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基}嘧啶-4(3H)-酮	454	101

实 施 例	结 构	名 称	观 测 质 量 (MH ⁺)	1 μ M 时 的抑制百 分数
186		2-{乙基[1-(苯基磺酰基)氮杂环庚烷-4-基]氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	468	101
187		2-{乙基[1-(苯基磺酰基)哌啶-4-基]氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	454	102
188		3-甲基-2-({[(2R)-1-(苯基磺酰基)吡咯烷-2-基]甲基}氨基)-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	426	94
189		2-(乙基{[(2R)-1-(苯基磺酰基)吡咯烷-2-基]甲基}氨基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	454	95
190		3-甲基-2-({[1-(苯基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基]甲基}氨基)-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	412	35

实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	1 μ M 时的抑制百分数
191		3-甲基-2-([1-(苯基磺酰基)吡咯烷-3-基]甲基)氨基)-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	426	76
192		2-([1-(苯甲酰基磺酰基)氮杂环戊烷-4-基]氨基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	454	81
193		2-[(3a,R6,aR)-5-(苯甲酰基磺酰基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	452	80
194		2-([1-(苯甲酰基磺酰基)吡咯烷-3-基](甲基)氨基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	440	90
195		2-([(3,aS5,R7,aR)-1-(苯甲酰基磺酰基)-3a-甲基八氢-1H-吲哚-5-基](甲基)氨基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	508	92

实 施 例	结 构	名 称	观 测 质 量 (MH ⁺)	1 μM 时 的抑制百 分 数
196		2-{{[1-(苯甲酰基磺酰基)氮杂环庚烷-4-基](甲基)氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	468	94
197		2-{{[1-(苯甲酰基磺酰基)氮杂环庚烷-4-基](乙基)氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	344	93
198		2-{{[1-(苯甲酰基磺酰基)吡咯烷-3-基](乙基)氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	454	97
199		2-{{[1-(苯甲酰基磺酰基)哌啶-4-基](乙基)氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	468	89



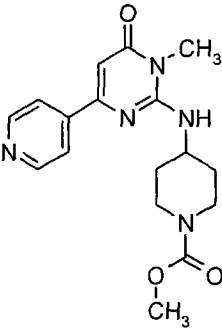
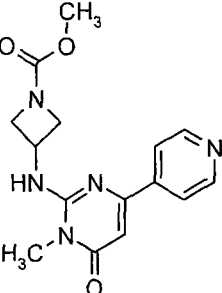
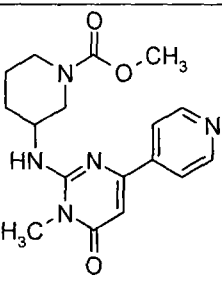
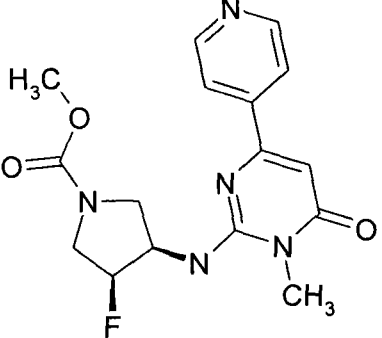
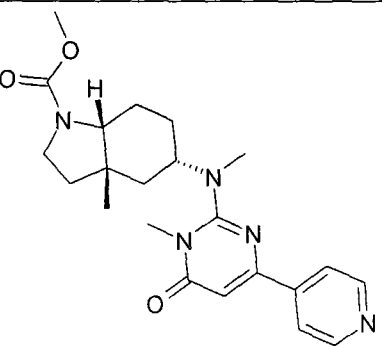
实施例 200: (R)-2-(乙基((1-(甲基磺酰基)吡咯烷-2-基)甲基)氨基)-3-甲基-6-(吡啶-4-基)嘧啶-4(3H)-酮: 向实施例 8 的产物(80 μmol)中加入 TFA (2 ml)在 DCE (2 ml)中的溶液, 并将混合物振荡 4 hr。去除溶剂以得到粗残余物, 将其溶于 DCE (500 ml)中。加入在 DCE (0.2 ml)中的 TEA (160 μmol), 然后加入在 DCE (0.2 ml)中的氯甲酸甲酯(80 μmol)。反应在室温振荡 16 hr。将粗混合物蒸发, 然后溶于 DMSO 中, 并通过制备 HPLC 纯化, 得到标题化合物(3.9 mg)。MW 计算值: 357.4, 实测值: 358 (MH⁺), 保留时间: 1.7min。

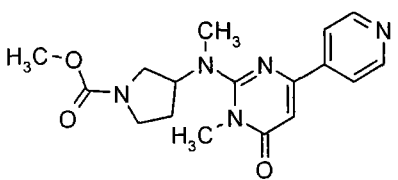
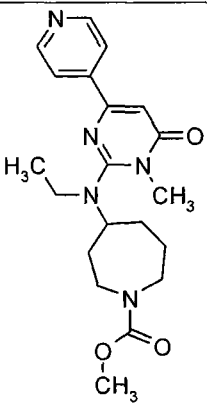
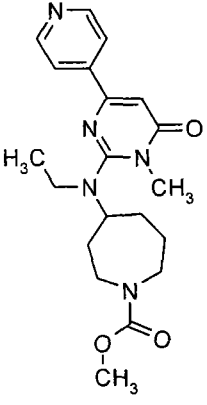
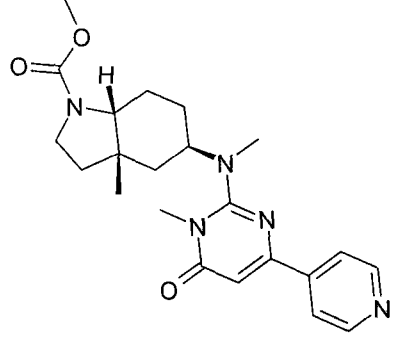
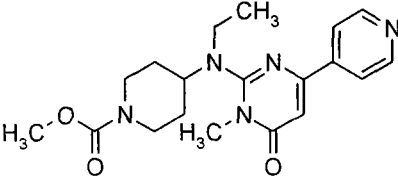
实施例 201 至 221 的一般方法

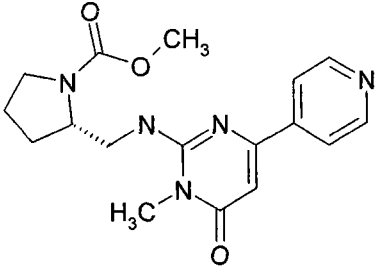
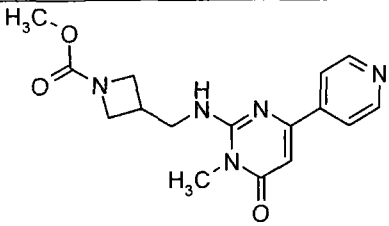
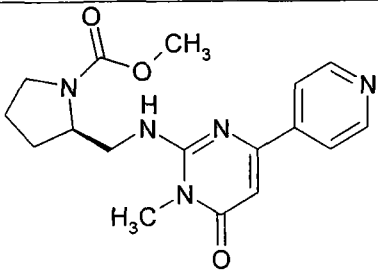
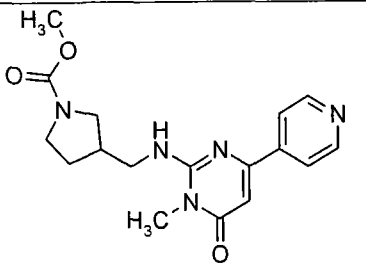
实施例 201 至 221 通过使用与所述用于制备实施例 200 类似的方法来制备, 不同之处在于更换了合适的起始材料(实施例 1-35)并用合适的氯甲酸酯进行偶联。

实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	在 1 μM 时的抑制百分数
201		(1R,5S)-3-(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸甲酯	314	89
202		(1R,5S)-8-(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸甲酯	314	93

实 施 例	结 构	名 称	观 测 质 量 (MH ⁺)	在 1 μ M 时的抑制 百分数
203		(3a,R6,aR)-1-(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-甲酸甲酯	356	32
204		3-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]吡咯烷-1-甲酸甲酯	330	82
205		4-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]氮杂环庚烷-1-甲酸甲酯	358	86
206		3-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]氮杂环庚烷-1-甲酸甲酯	358	94
207		(3S,4S)-3-氟-4-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]吡咯烷-1-甲酸甲酯	348	74

实施例	结构	名称	观测质量 (MH ⁺)	在 1 μ M 时的抑制百分数
208		4-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]哌啶-1-甲酸甲酯	344	77
209		3-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]氮杂环丁烷-1-甲酸甲酯	356	80
210		3-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]哌啶-1-甲酸甲酯	344	99
211		(3S,4R)-3-氟-4-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]吡咯烷-1-甲酸甲酯	348	67
212		(3a,S5,S7,aR)-3a-甲基-5-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]八氢-1H-吲哚-1-甲酸甲酯	356	93

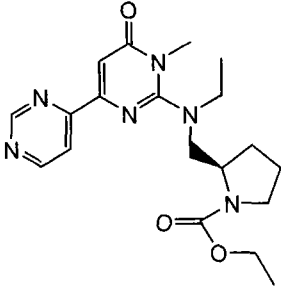
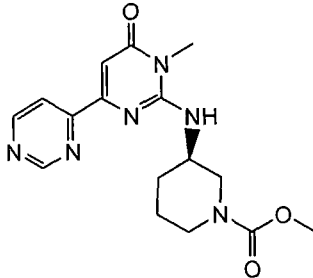
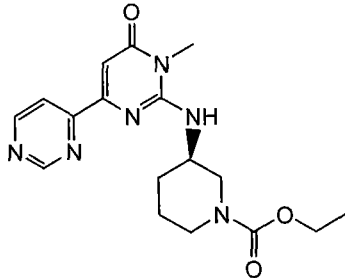
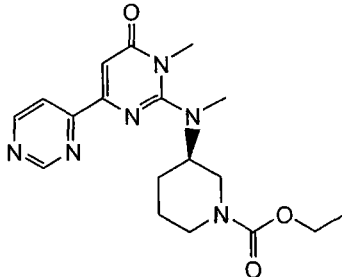
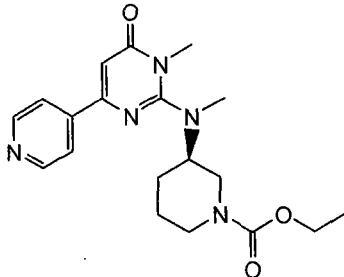
实 施 例	结 构	名 称	观 测 质 量 (MH ⁺)	在 1 μ M 时的抑制 百分数
213		3-[甲基(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]吡咯烷-1-甲酸甲酯	344	95
214		4-[甲基(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]氮杂环庚烷-1-甲酸甲酯	372	99
215		4-[乙基(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]氮杂环庚烷-1-甲酸甲酯	386	93
216		(3a,S5,R7,aR)-3a-甲基-5-[甲基(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]八氢-1H-吲哚-1-甲酸甲酯	412	88
217		4-[乙基(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]哌啶-1-甲酸甲酯	372	84

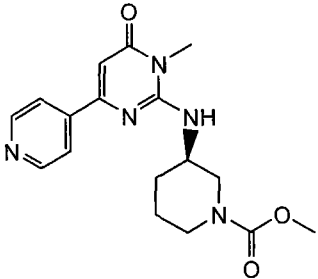
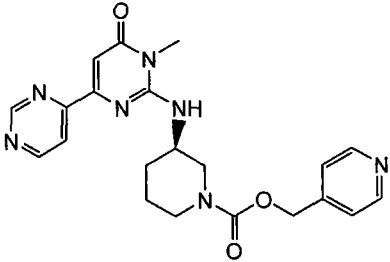
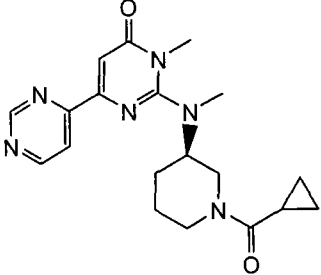
实 施 例	结 构	名 称	观 测 质 量 (MH ⁺)	在 1 μ M 时的抑制 百分数
218		(2S)-2-([(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]甲基}吡咯烷-1-甲酸甲酯	344	68
219		3-([(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]甲基}氮杂环丁烷-1-甲酸甲酯	330	72
220		(2R)-2-([(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]甲基}吡咯烷-1-甲酸甲酯	344	91
221		3-([(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]甲基}吡咯烷-1-甲酸甲酯	344	71

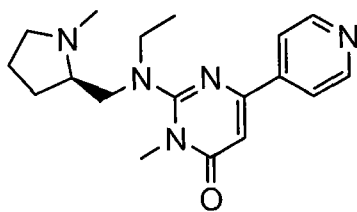
实施例 222 至 234 通过使用与所述用于制备实施例 200 类似的方法来制备, 不同之处在于更换了合适的起始材料(实施例 1-35)并用合适的氯甲酸酯进行偶联。

实 施 例	结 构	名 称	观 测 质 量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
-------------	--------	--------	--	----------------------------

实 施 例	结 构	名 称	观 测 质 量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
222		3-[甲基(1-甲基-6-氧-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)氨基]哌啶-1-甲酸乙酯	372	1.14
223		3-[甲基(1-甲基-6-氧-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)氨基]哌啶-1-甲酸甲酯	358	1.04
224		(2S)-2-[[乙基(1-甲基-6-氧-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)氨基]甲基]吡咯烷-1-甲酸甲酯	372	1.11
225		(2S)-2-[[乙基(1-甲基-6-氧-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)氨基]甲基]吡咯烷-1-甲酸乙酯	386	0.755
226		(2R)-2-[[乙基(1-甲基-6-氧-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)氨基]甲基]吡咯烷-1-甲酸甲酯	372	1.00

实 施 例	结 构	名 称	观 测 质 量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
227		(2R)-2-[[乙基(1-甲基-6-氧-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)氨基]甲基]吡咯烷-1-甲酸乙酯	386	0.825
228		(3R)-3-[(1-甲基-6-氧-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)氨基]哌啶-1-甲酸甲酯	344	0.994
229		(3R)-3-[(1-甲基-6-氧-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)氨基]哌啶-1-甲酸乙酯	359	1.99
230		(3R)-3-[甲基(1-甲基-6-氧-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)氨基]哌啶-1-甲酸乙酯	373	0.95
231		(3R)-3-[甲基(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]哌啶-1-甲酸乙酯	372	1.15

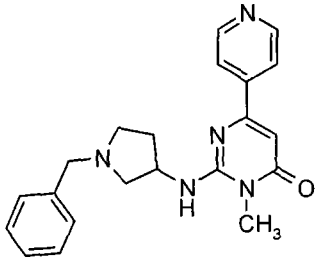
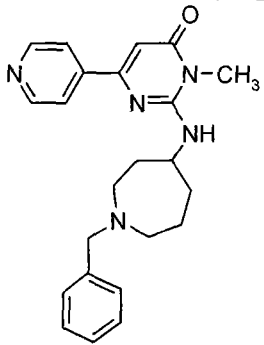
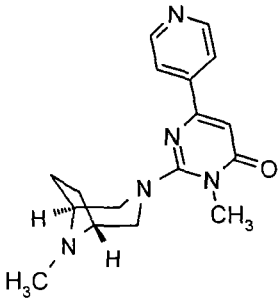
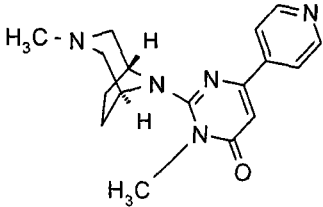
实 施 例	结 构	名 称	观测质量 (MH ⁺)	酶 IC ₅₀ (nM)
232		(3R)-3-[(1-甲基-6-氧-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基]哌啶-1-甲酸甲酯	344	0.854
233		(3R)-3-[(1-甲基-6-氧-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)氨基]哌啶-1-甲酸(吡啶-4-基甲醇)酯	422	5.00
234		2-[[[(3R)-1-(环丙基羰基)哌啶-3-基](甲基)氨基]-1-甲基-4,4'-联嘧啶-6(1H)-酮	369	1.68

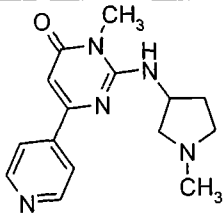
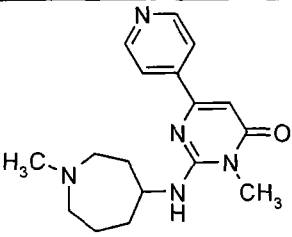
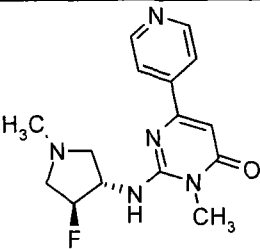
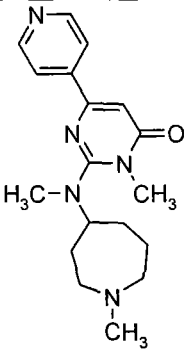
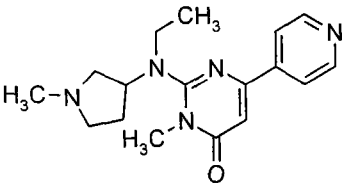
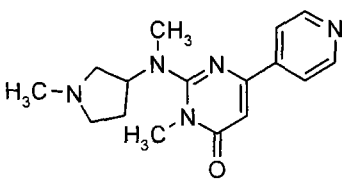


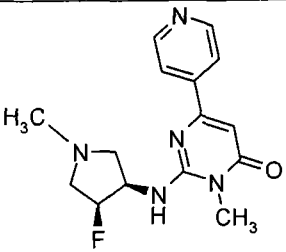
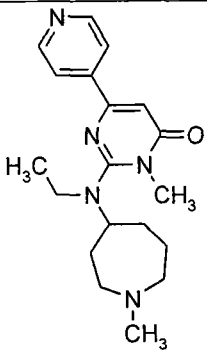
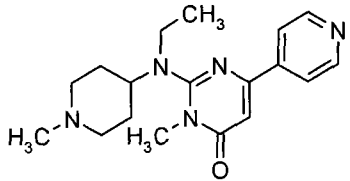
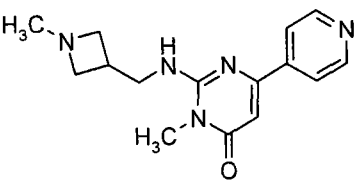
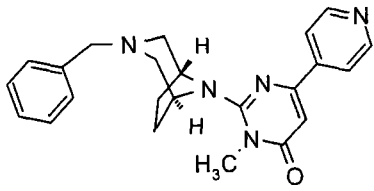
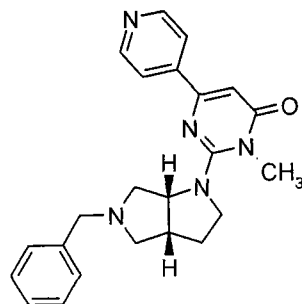
实施例 235: (R)-2-(乙基((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)-3-甲基-6-(吡啶-4-基)嘧啶-4(3H)-酮: 向实施例 4 的产物(80 μmol)中加入 TFA (2 ml)在 DCE (2 ml)中的溶液, 混合物振荡 4 hr。除去溶剂得到残余物, 将该残余物溶解在 MeOH (0.5 ml)中。加入在 MeOH (0.2 ml)中的 TEA (160 μmol), 然后加入在 MeOH (0.2 ml)中的甲醛(80 μmol)。加入溶解在 MeOH (0.5 ml)中的氰基硼氢化钠(100 μmol)。反应在室温振荡 16 hr。将混合物蒸发, 溶解在 DMSO 中, 并通过制备 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (5.0 mg)。MW 计算值: 327.4, 实测值: 328 (MH⁺), 保留时间: 2.13 min。

实施例 236 至 262 的一般方法

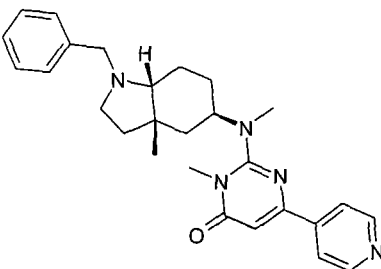
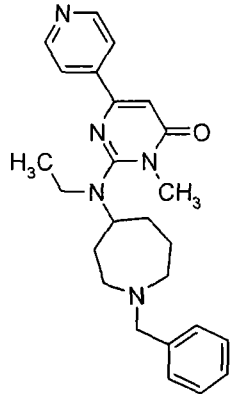
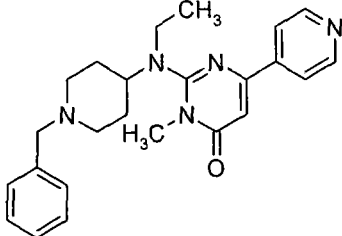
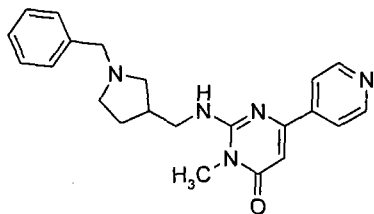
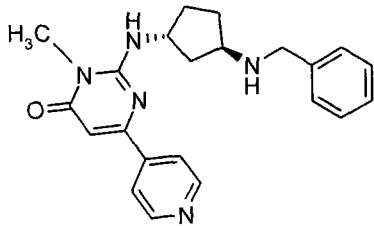
实施例 236 至 262 可通过使用与所述用于制备实施例 235 类似的方法来制备, 不同之处在于更换了合适的起始材料(实施例 1 到 35), 并用合适的醛进行偶联。

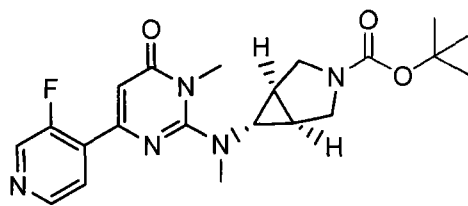
实 施 例	结 构	名 称	观 测 MW	在 1 μ M 时的抑制 百分数
236		2-[(1-苄基吡咯烷 -3-基)氨基]-3-甲基 -6-吡啶-4-基嘧啶 -4(3H)-酮	362	63
237		2-[(1-苄基氮杂环 庚烷-4-基)氨基]-3- 甲基-6-吡啶-4-基 嘧啶-4(3H)-酮	390	84
238		3-甲基 -2-[(1R,5S)-8-甲基 -3,8-二氮杂双环 [3.2.1]辛-3-基]-6- 吡啶-4-基嘧啶 -4(3H)-酮	312	47
239		3-甲基 -2-[(1R,5S)-3-甲基 -3,8-二氮杂双环 [3.2.1]辛-8-基]-6- 吡啶-4-基嘧啶 -4(3H)-酮	312	57

实施例	结构	名称	观测 MW	在 1 μ M 时的抑制百分数
240		3-甲基-2-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基]-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	286	49
241		3-甲基-2-[(1-甲基氮杂环庚烷-4-基)氨基]-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	314	72
242		2-[[[(3S,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基]-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	304	43
243		3-甲基-2-[甲基(1-甲基氮杂环庚烷-4-基)氨基]-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	328	60
244		2-[乙基(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	314	60
245		3-甲基-2-[甲基(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基]-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	300	52

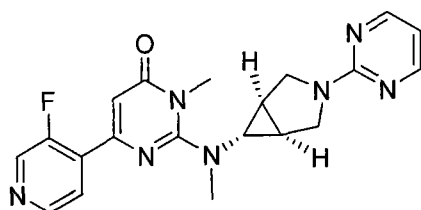
实施例	结构	名称	观测 MW	在 1 μ M 时的抑制百分数
246		2-[[[(3R,4S)-4-氟-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	304	67
247		2-[乙基(1-甲基氮杂环庚烷-4-基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	342	78
248		2-[乙基(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	328	39
249		3-甲基-2-[[[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基]氨基]-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	286	33
250		2-[(1R,5S)-3-苄基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	300	69
251		2-[(3a,R6,aR)-5-苄基六氢吡咯并[3,4-b]吡啶-1(2H)-基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	388	47

实施例	结构	名称	观测 MW	在 1 μ M 时的抑制百分数
252		2-[(1-苄基氮杂环庚烷-3-基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	390	74
253		2-([(3R,4S)-1-苄基-4-氟吡咯烷-3-基]氨基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	380	91
254		2-([(3a,S5,S7,aR)-1-苄基-3a-甲基八氢-1H-吲哚-5-基](甲基)氨基)-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	444	47
255		2-[(1-苄基氮杂环庚烷-4-基)(甲基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	404	76
256		2-[(1-苄基吡咯烷-3-基)(甲基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	376	83
257		2-[(1-苄基吡咯烷-3-基)(乙基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	390	71

实施例	结构	名称	观测 MW	在 1 μ M 时的抑制百分数
		酮		
258		2-{[(3a,S5,R7,aR)-1-苄基-3a-甲基八氢-1H-吡啶-5-基](甲基)氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	444	43
259		2-[(1-苄基氮杂环庚烷-4-基)(乙基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	418	83
260		2-[(1-苄基哌啶-4-基)(乙基)氨基]-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	404	44
261		2-{[(1-苄基吡咯烷-3-基)甲基]氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	376	70
262		2-{[(1R,3R)-3-(苄基氨基)环戊基]氨基}-3-甲基-6-吡啶-4-基嘧啶-4(3H)-酮	376	48



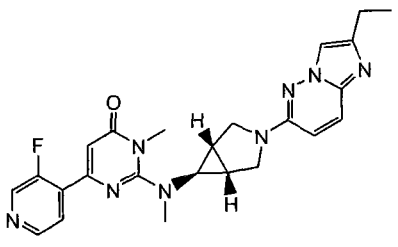
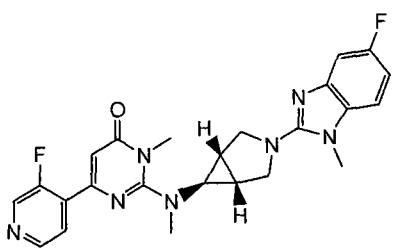
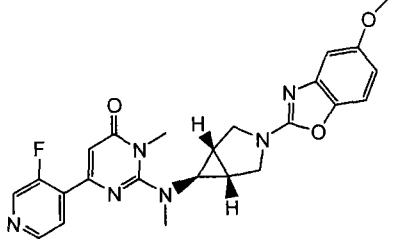
实施例 263: (1S,5R,6s)-6-((4-(3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-6-氧-1,6-二氢嘧啶-2-基)(甲基氨基)-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯: 向 (1S,5R,6s)-6-(4-(3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-6-氧-1,6-二氢嘧啶-2-基氨基)-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(1.2 g, 3 mmol)在 DMF (15 ml)的溶液中加入 60%的 NaH (956 mg, 6 mmol), 混合物在室温搅拌 10 min。向该混合物中加入 0.4 ml MeI 在 2 ml DMF 中的溶液, 并在室温将混合物搅拌 2 hr。将混合物在 EtOAc 和水之间分配, 有机层被分离并用硫酸镁干燥。残余物通过柱色谱法纯化得到为白色固体的标题化合物(864 mg, 72%), 其中用梯度为 5-100%的 EtOAc/己烷洗脱。

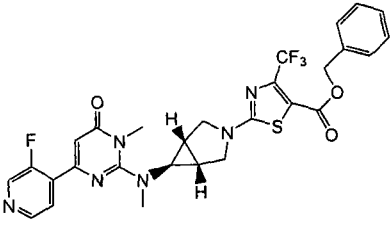
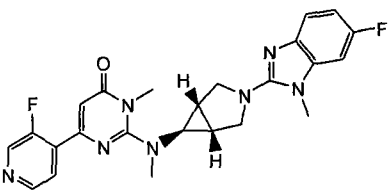
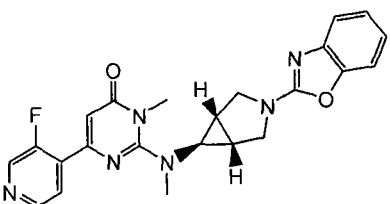
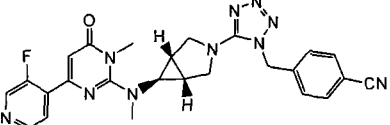


实施例 264: 6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-(甲基((1S,5R,6S)-3-(嘧啶-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基)氨基)嘧啶-4(3H)-酮: 向实施例 274 的产物中加入 TFA (5 ml)在 DCM (5 ml)中的溶液, 并将该混合物振荡 1 小时。蒸发溶剂, 得到粗残余物(35 mg, 85 μ mol), 将其溶解在 DMF (1 ml)中, 然后加入 TEA (90 μ l, 510 μ mol), 接着加入 2-氯嘧啶(19 mg, 166 μ mol)。反应在 170 $^{\circ}$ C 在 Biotage 微波反应器中进行 10 min。将反应物在 EtOAc 和水之间分配, 有机层被分离并用硫酸镁干燥。残余物通过柱色谱法纯化得到标题化合物(5 mg, 11%), 其中使用梯度为 100%的 EtOAc 到 10%的甲醇/EtOAc 作为洗脱溶剂。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ ppm 8.48 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.28 (d, 2H), 7.95 (t, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.53 (t, 1H), 3.94 (d, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.68 (t, 1H), 1.88 (m, 1H); LCMS 394.3 (M+H)。

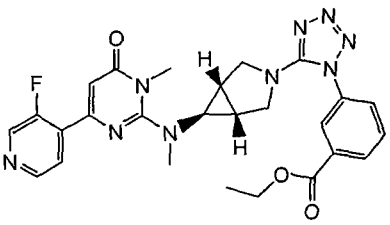
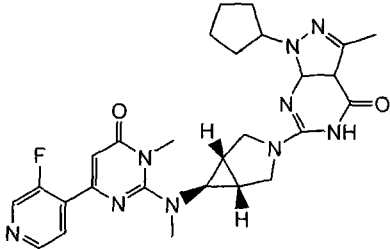
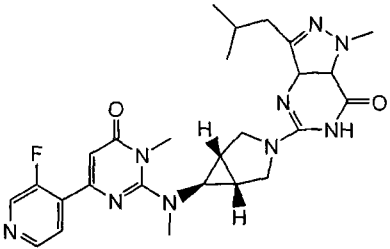
实施例 265 至 291 的一般方法

实施例 265 至 291 通过使用与所述用于制备实施例 263 和 264 类似的方法来制备, 不同之处在于更换了合适的起始材料, 并用合适的试剂偶联。

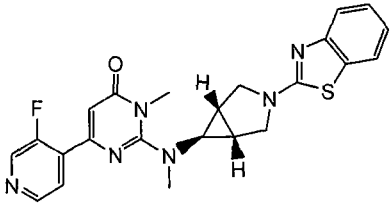
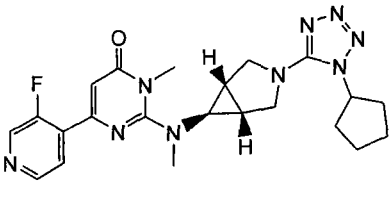
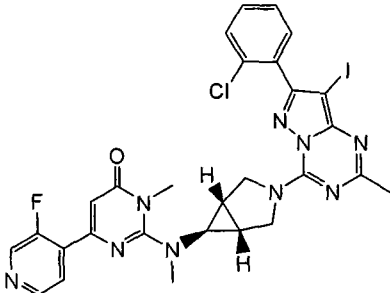
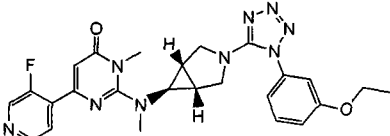
实 施 例	结 构	名 称	观 测 MW	酶 IC ₅₀ (nM)
265		2-{[(1R,5S,6s)-3-(2-乙基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	460	52.4
266		2-{[(1R,5S,6s)-3-(5-氟-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	463	16.7
267		6-(3-氟吡啶-4-基)-2-{[(1R,5S,6s)-3-(5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	462	14.2

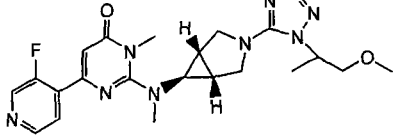
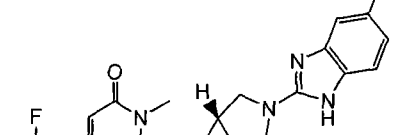
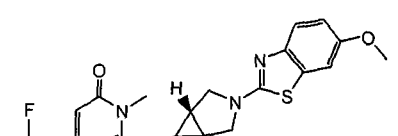
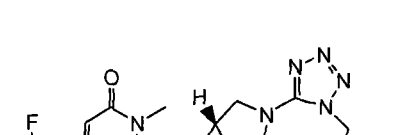
实施例	结构	名称	观测 MW	酶 IC ₅₀ (nM)
268		2-[(1R,5S,6s)-6-{[4-(3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-6-氧-1,6-二氢嘧啶-2-基](甲基)氨基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酸苄酯	600	126
269		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(6-氟-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	463	18.8
270		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(1,3-苯并噁唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	432	24.6
271		4-({5-[(1R,5S,6s)-6-{[4-(3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-6-氧-1,6-二氢嘧啶-2-基](甲基)氨基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]-1H-四唑-1-基}甲基)苯基)腈	499	8.8

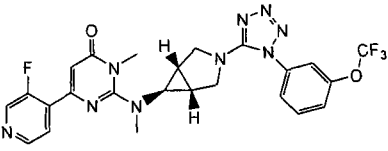
实 施 例	结 构	名 称	观 测 MW	酶 IC ₅₀ (nM)
272		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	431	76.1
273		2-[[[(1R,5S,6s)-3-[1-(2-乙氧基乙基)-1H-四唑-5-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	455	29.0
274		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-{甲基[(1R,5S,6s)-3-(3-甲基-6-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基}嘧啶-4(3H)-酮	524	234
275		2-[[[(1R,5S,6s)-3-[1-(2-氟苯基)-1H-四唑-5-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	477	1.12

实施例	结构	名称	观测 MW	酶 IC ₅₀ (nM)
276		3-{5-[(1R,5S,6s)-6-{[4-(3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-6-氧-1,6-二氢嘧啶-2-基](甲基)氨基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]-1H-四唑-1-基}苯甲酸乙酯	532	6.21
277		1-环戊基-6-[(1R,5S,6s)-6-{[4-(3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-6-氧-1,6-二氢嘧啶-2-基](甲基)氨基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]-3-甲基-1,5-二氢-4H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮	532	51.7
278		5-[(1R,5S,6s)-6-{[4-(3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-6-氧-1,6-二氢嘧啶-2-基](甲基)氨基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基]-3-异丁基-1-甲基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮	520	109

实 施 例	结 构	名 称	观 测 MW	酶 IC ₅₀ (nM)
279		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-{甲基[(1R,5S,6s)-3-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基}嘧啶-4(3H)-酮	397	58.6
280		2-[[{(1R,5S,6s)-3-[1-(环丙基甲基)-1H-四唑-5-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	437	4.48
281		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-(甲基{[(1R,5S,6s)-3-[5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基}嘧啶-4(3H)-酮	499	36.3
282		6-(3-氟吡啶-4-基)-2-[[{(1R,5S,6s)-3-(1-异丙基-1H-四唑-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	426	3.25

实施例	结构	名称	观测 MW	酶 IC ₅₀ (nM)
283		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	448	55.7
284		2-[[[(1R,5S,6s)-3-(1-环戊基-1H-四唑-5-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	451	12.5
285		2-[[[(1R,5S,6s)-3-[7-(2-氯苯基)-8-碘-2-甲基吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	683	5666
286		2-[[[(1R,5S,6s)-3-[1-(3-乙氧基苯基)-1H-四唑-5-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基](甲基)氨基]-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	504	3.20

实施例	结构	名称	观测 MW	酶 IC ₅₀ (nM)
287		6-(3-氟吡啶-4-基)-2-[[{(1R,5S,6s)-3-[1-(2-甲氧基-1-甲基乙基)-1H-四唑-5-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基}(甲基)氨基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	455	3.06
288		2-[[{(1R,5S,6s)-3-(5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基}(甲基)氨基}-6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	449	116
289		6-(3-氟吡啶-4-基)-2-[[{(1R,5S,6s)-3-(6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基}(甲基)氨基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮	478	25.1
290		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-[[{(1R,5S,6s)-3-[1-[3-(三氟甲氧基)苄基]-1H-四唑-5-基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基}嘧啶-4(3H)-酮	558	27.7

实施例	结构	名称	观测 MW	酶 IC ₅₀ (nM)
291		6-(3-氟吡啶-4-基)-3-甲基-2-{[(1R,5S,6s)-3-{1-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1H-四唑-5-基}-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]氨基}嘧啶-4(3H)-酮	543	5.99