

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104356136 A

(43) 申请公布日 2015.02.18

(21) 申请号 201410533054.4

代理人 于巧玲

(22) 申请日 2008.04.10

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

60/911,462 2007.04.12 US

61/035,519 2008.03.11 US

61/040,115 2008.03.27 US

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

200880014779.5 2008.04.10

(71) 申请人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约州

(72) 发明人 I·伯特鲁斯 洪玉峰 李辉

K·K-C·刘 贯井齐治 滕敏

E·V·汤普金斯 尹春风

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

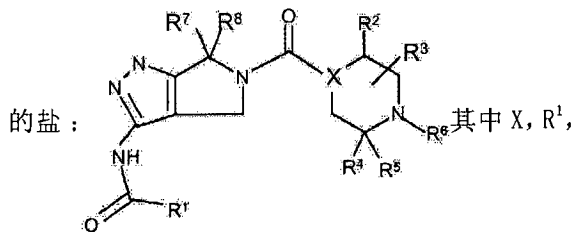
权利要求书3页 说明书94页

(54) 发明名称

作为蛋白酶C抑制剂的3-酰氨基-吡咯并  
[3,4-c]吡唑-5(1H,4H,6H)甲醛衍生物

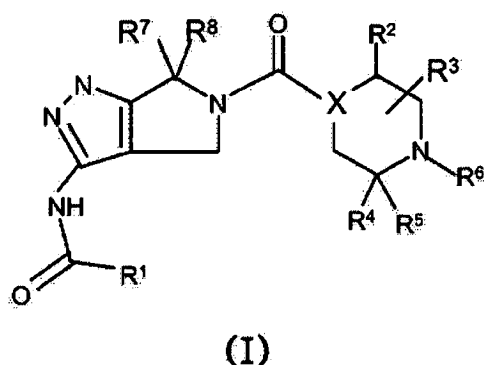
(57) 摘要

本发明涉及式(I)的化合物及其药学可接受




R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>和 R<sup>8</sup>如说明书中定义的。本发明另外涉及包括所述化合物和药学可接受的盐的药物组合物以及治疗糖尿病及其并发症(特别是包括糖尿病性视网膜病、肾病和神经病)、癌症、缺血、炎症、中枢神经系统病症、心血管疾病、阿尔茨海默氏病和皮肤病压力、病毒病、炎症性病症、或其中肝脏为目标器官的疾病的方法。

1. 式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物,



其中,

X 是 C 或 N;

R<sup>1</sup> 选自芳基或者  其中环 A 是含有 Z 的 5 至 6 元杂环基, 其中 Z 是 O, S 或 N

杂原子, 其与连接点毗邻, 且其中 R<sup>1</sup> 任选地进一步用 0 至 3 个 R<sup>9</sup> 基团取代, 并且其中 R<sup>9</sup> 基团中的两个可以任选环化形成芳基或含有 N 或 S 的 5-6 元杂环, 其稠合到其所连接的所述的芳基或杂环基上;

R<sup>2</sup> 是 H 或任选进一步用 0 至 3 个 R<sup>9</sup> 基团取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;

R<sup>3</sup> 可以连接到环上的任何不饱和碳上, 并且选自 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或卤素, 或全氟烷基;

R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自独立地选自 H, R<sup>a</sup>-O-R<sup>b</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 链烯基, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 炔基, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 环烷基), -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-芳基, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-(3-15 元杂环基), -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 全氟烷基), -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-卤素, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-CN, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-C(O)R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-O-S(O)R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OS(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>c</sup>)C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)S(O)R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-S(O)R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-O-(R<sup>e</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 或 -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>a</sup>-(R<sup>e</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>b</sup>, 或 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 可以一起环化形成 3- 至 -5- 元螺-环烷基; 其中所述的 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 环烷基, 芳基, 杂环基, 或杂芳基中的任何基团独立地任选进一步被 0 至 3 个 R<sub>9</sub> 基团取代;

R<sup>6</sup> 选自 H, R<sup>a</sup>-O-R<sup>b</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 链烯基, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 炔基, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 环烷基), -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-芳基, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-(3-15 元杂环基), -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 全氟烷基), -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-卤素, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-CN, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-C(O)R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-O-S(O)R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OS(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>c</sup>)C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)S(O)R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-S(O)R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-O-(R<sup>e</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 或 -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>a</sup>-(R<sup>e</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>b</sup>; 或 R<sup>6</sup> 可以与 R<sup>4</sup> 一起环化形成 4- 至 7- 元杂环, 其稠合到它们所连接的哌嗪或哌啶 (piperadine) 上; 且其中所述的烷基, 链烯基, 炔基, 环烷基, 芳基, 杂环基, 和杂芳基中的任何基团可以独立地进一步用 0 至 3 个 R<sup>9</sup> 基团取代;

$R^7$  和  $R^8$  各自独立地是  $C_1$ - $C_2$  烷基或可以一起环化形成环丙基或环丁基；

$R^9$  各自独立地选自 H,  $R^a$ -O- $R^b$ ,  $C_1$ - $C_8$  烷基,  $C_2$ - $C_8$  链烯基,  $C_2$ - $C_8$  炔基,  $-(R^d)_m$ -( $C_3$ - $C_{12}$  环烷基),  $-(R^d)_m$ -芳基,  $-(R^d)_m$ -(3-15 元杂环基),  $-(R^d)_m$ -( $C_1$ - $C_6$  全氟烷基),  $-(R^d)_m$ -卤素,  $-(R^d)_m$ -CN,  $-(R^d)_m$ -C(O) $R^a$ ,  $-(R^d)_m$ -C(O)OR $a$ ,  $-(R^d)_m$ -C(O)NR $a$ R $b$ ,  $-(R^d)_m$ -OR $a$ ,  $-(R^d)_m$ -OC(O) $R^a$ ,  $-(R^d)_m$ -OC(O)NR $a$ R $b$ ,  $-(R^d)_m$ -O-S(O) $R^a$ ,  $-(R^d)_m$ -OS(O) $_2R^a$ ,  $-(R^d)_m$ -OS(O) $_2$ NR $a$ R $b$ ,  $-(R^d)_m$ -OS(O)NR $a$ R $b$ ,  $-(R^d)_m$ -NO $_2$ ,  $-(R^d)_m$ -NR $a$ R $b$ ,  $-(R^d)_m$ -N( $R^a$ )C(O)R $b$ ,  $-(R^d)_m$ -N( $R^a$ )C(O)OR $b$ ,  $-(R^d)_m$ -N( $R^c$ )C(O)NR $a$ R $b$ ,  $-(R^d)_m$ -N( $R^a$ )S(O) $_2R^b$ ,  $-(R^d)_m$ -N( $R^a$ )S(O)R $b$ ,  $-(R^d)_m$ -SR $a$ ,  $-(R^d)_m$ -S(O) $R^a$ ,  $-(R^d)_m$ -S(O) $_2R^a$ ,  $-(R^d)_m$ -S(O)NR $a$ R $b$ ,  $-(R^d)_m$ -S(O) $_2$ NR $a$ R $b$ ,  $-(R^d)_m$ -O-( $R^e$ ) $_m$ -NR $a$ R $b$  或  $-(R^d)_m$ -NR $a$ -( $R^e$ )-OR $b$ ; 且其中所述的烷基, 链烯基, 炔基,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $C_3$ - $C_{12}$  环烷基, 芳基或 3-15 元杂环基的任何基团独立地任选进一步被 1-3 个基团取代, 所述基团选自 - 卤素,  $C_1$ - $C_6$  烷基,  $C_1$ - $C_6$  全氟烷基,  $C_1$ - $C_6$  烷氧基,  $C_1$ - $C_6$  烷基氨基, CN 或氧代;

$R^a$ ,  $R^b$  和  $R^c$  各自独立地选自 H,  $C_1$ - $C_6$  全氟烷基,  $C_1$ - $C_8$  烷基,  $C_2$ - $C_8$  链烯基,  $-(C_1$ - $C_3$  亚烷基) $_m$ -( $C_3$ - $C_8$  环烷基),  $-(C_1$ - $C_3$  亚烷基) $_m$ -( $C_3$ - $C_8$  环链烯基),  $C_2$ - $C_8$  炔基,  $-(C_1$ - $C_3$  亚烷基) $_m$ -芳基, 或  $-(C_1$ - $C_3$  亚烷基) $_m$ -(3-8 元杂环基), 且  $R^a$ ,  $R^b$  和  $R^c$  各自独立地任选进一步被 0 至 3 个基团取代, 所述基团选自卤素, 羟基, -CN,  $C_1$ - $C_6$  烷基,  $C_1$ - $C_6$  全氟烷基,  $C_1$ - $C_6$  烷氧基和  $C_1$ - $C_6$  烷基氨基; 或者, 当连接于相同的氮时,  $R^a$  和  $R^b$  可以任选形成  $-(3$ -8 元杂环基), 且所述的环任选进一步被 0 至 3 个基团取代, 所述基团选自卤素, 羟基, -CN,  $C_1$ - $C_6$  烷基,  $C_1$ - $C_6$  全氟烷基,  $C_1$ - $C_6$  烷氧基或  $C_1$ - $C_6$  烷基氨基;

$R^d$  和  $R^e$  各自独立地是  $-(C_1$ - $C_3$  亚烷基)-,  $-(C_2$ - $C_5$  亚烯基)-, 或者  $-(C_2$ - $C_5$  亚炔基)-;  $m$  各自独立地是 0 或 1; 且

条件是  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  和  $R^5$  不全是 H。

2. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐, 其中  $R^7$  和  $R^8$  都是甲基。
3. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐, 其中 X 为 N。
4. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐, 其中  $R^1$  是吡啶或哌嗪。
5. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐, 其中  $R^1$  是 5- 元杂环基。
6. 权利要求 5 的化合物或其药物可接受的盐, 其中  $R^1$  选自 噁唑, 异噁唑, 噻唑或咪唑。
7. 前述权利要求中任一项的化合物或其药物可接受的盐, 其中  $R^2$  或  $R^4$  是甲基。
8. 前述权利要求中任一项的化合物或其药物可接受的盐, 其中  $R^6$  是  $-(R^d)_m$ -(3-15 元杂环基)。
9. 权利要求 8 的化合物或其药物可接受的盐, 其中  $R^6$  是  $-(R^d)_m$  四氢吡喃。
10. 权利要求 9 的化合物或其药物可接受的盐, 其中  $R^6$  是四氢-2H-吡喃-4-基甲基。
11. 前述权利要求中任一项的化合物或其药物可接受的盐, 其中  $R^2$  是 (S) 构型的  $-CH_3$ 。
12. 前述权利要求中任一项的化合物或其药物可接受的盐, 其中  $R^6$  是  $-(R^d)_m$ -OR $a$ 。
13. 选自下述的化合物或其药物可接受的盐,  
N-(5-((2R, 5S)-2, 5-二甲基-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌嗪-4-羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并 [3, 4-c] 吡啶-3-基)吡啶酰胺;  
N-(5-([(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基]羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并 [3, 4-c] 吡啶-3-基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

N-(5-[(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡啶-3-基)-5-乙基异噁唑-3-甲酰胺;

N-(5-[(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡啶-3-基)-2, 4-二甲基-1, 3-噁唑-5-甲酰胺;

N-(5-[(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡啶-3-基)-2-甲基-1, 3-噁唑-4-甲酰胺;

N-(5-[(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡啶-3-基)-2-乙基-4-甲基-1, 3-噁唑-5-甲酰胺;

1-环丁基-N-(5-[(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-甲酰胺;

N-(5-[(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡啶-3-基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酰胺;

N-(5-[(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡啶-3-基)-2-乙基-1, 3-噁唑-4-甲酰胺;

N-(5-[(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基]羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡啶-3-基)-5-吗啉-4-基吡啶-2-甲酰胺; 以及

N-(5-[(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺。

14. 药物组合物, 包括有效量的前述权利要求中任一项的化合物或其药学可接受的盐, 和药学可接受的载体。

15. 治疗糖尿病及其并发症、癌症、缺血、炎症、中枢神经系统病症、心血管疾病、阿尔茨海默氏病和皮肤病压力、病毒病、炎性病症、或其中肝脏为靶器官的疾病的方法, 所述方法包括对哺乳动物给予有效量的前述权利要求中任一项的化合物或其药学可接受的盐。

## 作为蛋白酶 C 抑制剂的 3- 酰氨基 - 吡咯并 [3, 4-C] 吡唑 -5 (1H, 4H, 6H) 甲醛衍生物

[0001] 本申请是中国专利申请号 200880014779.5 (PCT/IB2008/000862)、申请日 2008 年 10 月 4 日、发明名称为“作为蛋白酶 C 抑制剂的 3- 酰氨基 - 吡咯并 [3, 4-C] 吡唑 -5 (1H, 4H, 6H) 甲醛衍生物”的分案申请。

[0002] 本申请要求 2007 年 4 月 12 日提交的美国临时申请 60/911,462、2008 年 3 月 11 日提交的美国临时申请 61/035,519、和 2008 年 3 月 27 日提交的美国临时申请 61/040,115 的权益,所述申请被全文并入本文作为参考。

### 发明领域

[0003] 本发明涉及新的化合物、包括所述化合物的药物组合物、以及所述化合物在药物中和用于制备药物的用途,所述药物作用于人的蛋白激酶 C,特别是  $\beta$  II 同工型 (pkc  $\beta$  II)。

### [0004] 发明背景

[0005] 蛋白激酶 C (PKC) 是与多重信号转导途径有关的脂质激活的 Ser/Thr 激酶超家族。已经识别了十三种 PKC 同工型并且根据它们受细胞信号分子例如甘油二酯、磷脂、和钙的调节分类。蛋白激酶 C 同工酶  $\alpha$ 、 $\beta$  (两种拼接变体 PKC  $\beta$  I 和 PKC  $\beta$  II) 和  $\gamma$  的完全活化需要膜磷脂、钙和二酰基甘油佛波醇 (diacylglycerolphorbol) 酯。PKC 的  $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\eta$ 、 $\theta$  形式的活化模式是独立于钙的。PKC 的  $\xi$  和  $\lambda$  形式对钙和甘油二酯都是不依赖的,并且认为其活化只需要膜磷脂。

[0006] PKC 同工型的组织特异性表达和活化提示,单独的 PKC 同工型可能是潜在的治疗靶标。对于糖尿病来说,已经在糖尿病患动物的组织中证明了 PKC- $\beta$  的活化,并且涉及与高血糖状态有关的微血管异常的进展。在 II 型糖尿病的日本患者中,已经在 PKC  $\beta$  基因的 5'-侧上游区域确定了遗传多态性。这种 PKC  $\beta$  遗传变异与发展为糖尿病性血管并发症和大血管疾病例如冠心病的敏感性显著增加有关。

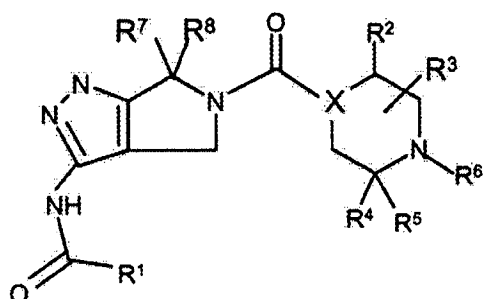
[0007] 在 Joslin Diabetes Center 进行的大病例对照研究中,在 PKC  $\beta$  启动子区域确定了另外的多形性,其伴随有 I 型糖尿病 (持续时间 <24 年) 和糖尿病性肾病发展的更大危险。在糖尿病动物模型中给予 PKC  $\beta$  抑制剂例如甲磺酸芦波妥林 (LY333531, Lilly) 表现出预防或改善与糖尿病性肾病、糖尿病性外周神经病、和糖尿病性视网膜病有关的血液动力学改变和血管损害。Way, K. J. 等人, *Diabet. Med.* 18:945-959 (2001); Vinik, A., *Expert Opin. Investig. Drugs* 14:1547-1559 (2005)。与得自甲磺酸芦波妥林用于治疗糖尿病和糖尿病性微血管并发症的 II 期和 III 期临床研究的另外的数据一起,有充足的证据支持如下的理论:PKC  $\beta$  可以起糖尿病并发症的分子靶标的作用并且用于开发选择性的 PKC  $\beta$  抑制剂作为可能的治疗剂。

[0008] 本发明的化合物是蛋白激酶 C  $\beta$  II 抑制剂,因此被认为可用于治疗与糖尿病及其并发症、癌症、缺血、炎症、中枢神经系统病症、心血管疾病和皮肤疾有关的病况。

## 发明内容

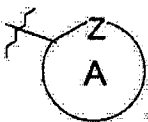
[0009] 本发明涉及式 (I) 的化合物或药学可接受的盐或溶剂合物,

[0010]



(I)

[0011] X 是 C 或 N;

[0012] R<sup>1</sup> 选自芳基或者  其中环 A 是含有 Z 的 5 至 6 元杂环基, 其中 Z 是 O, S

或 N 杂原子, 其与连接点毗邻, 且其中 R<sup>1</sup> 任选地进一步用 0 至 3 个 R<sup>9</sup> 基团取代, 并且其中 R<sup>9</sup> 基团中的两个可以任选环化形成芳基或含有 N 或 S 的 5-6 元杂环, 其稠合到其所连接的所述的芳基或杂环基上;

[0013] R<sup>2</sup> 是 H 或任选进一步用 0 至 3 个 R<sup>9</sup> 基团取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;

[0014] R<sup>3</sup> 可以连接到环上的任何不饱和碳上, 并且选自 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或卤素, 或全氟烷基;

[0015] R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自独立地选自 H, R<sup>a</sup>-O-R<sup>b</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 链烯基, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 炔基, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 环烷基), -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-芳基, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-(3-15 元杂环基), -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 全氟烷基), -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-卤素, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-CN, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-C(O)R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-O-S(O)R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OS(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>c</sup>)C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)S(O)R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-S(O)R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-O-(R<sup>e</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 或 -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>a</sup>-(R<sup>e</sup>)-OR<sup>b</sup>, 或 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 可以一起环化形成 3- 至 -5- 元螺-环烷基; 其中所述的 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 环烷基, 芳基, 杂环基, 或杂芳基中的任何基团独立地任选进一步被 0 至 3 个 R<sub>9</sub> 基团取代;

[0016] R<sup>6</sup> 选自 H, R<sup>a</sup>-O-R<sup>b</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 链烯基, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 炔基, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 环烷基), -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-芳基, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-(3-15 元杂环基), -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 全氟烷基), -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-卤素, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-CN, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-C(O)R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-O-S(O)R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-OS(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)OR<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>c</sup>)C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)S(O)R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-S(O)R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-S(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-O-(R<sup>e</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 或 -(R<sup>d</sup>)<sub>m</sub>-NR<sup>a</sup>-(R<sup>e</sup>)-OR<sup>b</sup>; 或 R<sup>6</sup> 可以与 R<sup>4</sup> 一起环化形成 4- 至 7- 元杂环, 其稠合到它们所连接的哌嗪或哌啶 (piperadine) 上; 且其中所述的烷基, 链烯基, 炔基, 环烷基, 芳基, 杂环基, 和杂芳

基中的任何基团可以独立地进一步用 0 至 3 个  $R^9$  基团取代；

[0017]  $R^7$  和  $R^8$  各自独立地是  $C_1-C_2$  烷基或可以一起环化形成环丙基或环丁基；

[0018]  $R^9$  各自独立地选自 H,  $R^a-O-R^b$ ,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $C_2-C_8$  炔基,  $-(R^d)_m-(C_3-C_{12}$  环烷基),  $-(R^d)_m$ -芳基,  $-(R^d)_m-(3-15$  元杂环基),  $-(R^d)_m-(C_1-C_6$  全氟烷基),  $-(R^d)_m$ -卤素,  $-(R^d)_m-CN$ ,  $-(R^d)_m-C(O)R^a$ ,  $-(R^d)_m-C(O)OR^a$ ,  $-(R^d)_m-C(O)NR^aR^b$ ,  $-(R^d)_m-OR^a$ ,  $-(R^d)_m-OC(O)R^a$ ,  $-(R^d)_m-OC(O)NR^aR^b$ ,  $-(R^d)_m-O-S(O)R^a$ ,  $-(R^d)_m-OS(O)_2R^a$ ,  $-(R^d)_m-OS(O)_2NR^aR^b$ ,  $-(R^d)_m-OS(O)NR^aR^b$ ,  $-(R^d)_m-NO_2$ ,  $-(R^d)_m-NR^aR^b$ ,  $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)R^b$ ,  $-(R^d)_m-N(R^a)C(O)OR^b$ ,  $-(R^d)_m-N(R^c)C(O)NR^aR^b$ ,  $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)_2R^b$ ,  $-(R^d)_m-N(R^a)S(O)R^b$ ,  $-(R^d)_m-SR^a$ ,  $-(R^d)_m-S(O)R^a$ ,  $-(R^d)_m-S(O)_2R^a$ ,  $-(R^d)_m-S(O)NR^aR^b$ ,  $-(R^d)_m-S(O)_2NR^aR^b$ ,  $-(R^d)_m-O-(R^e)_m-NR^aR^b$  或  $-(R^d)_m-NR^a-(R^e)-OR^b$ ; 且其中所述的烷基, 链烯基, 炔基,  $R^d, R^e, C_3-C_{12}$  环烷基, 芳基或 3-15 元杂环基的任何基团独立地任选进一步被 1-3 个基团取代, 所述基团选自 - 卤素,  $C_1-C_6$  烷基,  $C_1-C_6$  全氟烷基,  $C_1-C_6$  烷氧基,  $C_1-C_6$  烷基氨基, CN 或氧代；

[0019]  $R^a, R^b$  和  $R^c$  各自独立地选自 H,  $C_1-C_6$  全氟烷基,  $C_1-C_8$  烷基,  $C_2-C_8$  链烯基,  $-(C_1-C_3$  亚烷基) $_m-(C_3-C_8$  环烷基),  $-(C_1-C_3$  亚烷基) $_m-(C_3-C_8$  环链烯基),  $C_2-C_8$  炔基,  $-(C_1-C_3$  亚烷基) $_m$ -芳基, 或  $-(C_1-C_3$  亚烷基) $_m-(3-8$  元杂环基), 且  $R^a, R^b$  和  $R^c$  各自独立地任选进一步被 0 至 3 个基团取代, 所述基团选自卤素, 羟基,  $-CN$ ,  $C_1-C_6$  烷基,  $C_1-C_6$  全氟烷基,  $C_1-C_6$  烷氧基和  $C_1-C_6$  烷基氨基; 或者, 当连接于相同的氮时,  $R^a$  和  $R^b$  可以任选形成  $-(3-8$  元杂环基), 且所述的环任选进一步被 0 至 3 个基团取代, 所述基团选自卤素, 羟基,  $-CN$ ,  $C_1-C_6$  烷基,  $C_1-C_6$  全氟烷基,  $C_1-C_6$  烷氧基或  $C_1-C_6$  烷基氨基；

[0020]  $R^d$  和  $R^e$  各自独立地是  $-(C_1-C_3$  亚烷基) $-$ ,  $-(C_2-C_5$  亚烯基) $-$ , 或者  $-(C_2-C_5$  亚炔基) $-$ ；

[0021]  $m$  各自独立地是 0 或 1；且

[0022] 条件是  $R^2, R^3, R^4$  和  $R^5$  不全是 H。

[0023] 在本发明的一个实施方式中,  $R^7$  和  $R^8$  都是甲基。

[0024] 在本发明的另一个实施方式中, X 是 N。在本发明的可选实施方式中, X 是 C 且连接在  $R^3$  上。

[0025] 在本发明的一个实施方式中, Z 是 N。

[0026] 在本发明的又一个实施方式中,  $R^3$  是氟。在本发明的可选实施方式中,  $R^3$  是 H, 且  $R^2, R^4$  或  $R^5$  的至少一个是  $C_1-C_6$  烷基。

[0027] 在本发明的又一个实施方式中,  $R^1$  是芳基。在本发明的可选实施方式中,  $R^1$  是吡啶。

[0028] 在本发明的一个实施方式中,  $R^2$  或  $R^4$  是甲基。

[0029] 在本发明的另一个实施方式中,  $R^6$  和  $R^4$  环化形成 4- 至 7- 元杂环, 其稠合到它们所连接的哌嗪上, 且其中所述的杂环基可以独立地进一步被取代。

[0030]  $X_{xx}$

[0031] 在另一个实施方式中, 其中  $R^1$  是 6- 元杂环基。在该实施方式的另一方面,  $R^1$  是吡啶或哌嗪。

[0032] 在另一个实施方式中,  $R^1$  是 5- 元杂环基。在该实施方式的另一方面,  $R^1$  选自噁唑, 异噁唑, 噻唑或咪唑。

[0033] 在另一个实施方式中,  $R^2$  或  $R^4$  是甲基。

[0034] 在另一个实施方式中,  $R^6$  是  $-(R^d)_m$ - (3-15 元杂环基)。在该实施方式的另一方面,  $R^6$  是  $-(R^d)_m$  四氢吡喃。在该实施方式的另一方面,  $R^6$  是四氢-2H-吡喃-4-基甲基。

[0035] 在一个可选的实施方式中,  $R^6$  是  $-(R^d)_m$ -OR<sup>a</sup>。

[0036] 在另一个实施方式中,  $R^2$  是 (S) 构型的  $-CH_3$ 。在该实施方式的另一方面,  $R^4$  是  $-(C_1-C_3$  亚烷基)- 且  $R^a$  是 H 或甲基。

[0037] 本发明包括下面的化合物或其药学上可接受的盐:

[0038] N-(5-((2R, 5S)-2, 5-二甲基-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)哌嗪-4-羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡啶-3-基)吡啶酰胺;

[0039] N-(5-([(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基]羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡啶-3-基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺;

[0040] N-(5-([(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡啶-3-基)-5-乙基异噁唑-3-甲酰胺;

[0041] N-(5-([(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡啶-3-基)-2, 4-二甲基-1, 3-噁唑-5-甲酰胺;

[0042] N-(5-([(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡啶-3-基)-2-甲基-1, 3-噁唑-4-甲酰胺;

[0043] N-(5-([(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡啶-3-基)-2-乙基-4-甲基-1, 3-噁唑-5-甲酰胺;

[0044] 1-环丁基-N-(5-([(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-甲酰胺;

[0045] N-(5-([(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡啶-3-基)-1-异丙基-1H-咪唑-4-甲酰胺;

[0046] N-(5-([(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡啶-3-基)-2-乙基-1, 3-噁唑-4-甲酰胺;

[0047] N-(5-([(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基]羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡啶-3-基)-5-吗啉-4-基吡啶-2-甲酰胺; 以及

[0048] N-(5-([(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺。

[0049] 本发明另外涉及药物组合物,其包括有效量的前述权利要求中任一项的化合物或其药学可接受的盐、和药学可接受的载体。

[0050] 本发明另外包括一种方法,用于治疗糖尿病及其并发症、癌症、缺血、炎症、中枢神经系统病症、心血管疾病、阿尔茨海默氏病和皮肤病压力 (dermatological disease pressure)、病毒病、炎性病症、或其中肝脏为靶器官的疾病,所述方法包括对哺乳动物给予有效量的前述式 I 的化合物或其药学可接受的盐。在本发明的另一方面,治疗方法涉及眼睛并发症。在本发明的又一个方面中,所述糖尿病并发症包括糖尿病性视网膜病 (包括糖尿病性黄斑水肿)、肾病和神经病。

[0051] 定义

[0052] 如本文中使用的,术语“包括”和“包含”以其开放的非限制性含义使用。

[0053] 术语“烷基”,如本文中使用的,除非另有说明,包括具有直链或支链部分的饱和的单价烃基。

[0054] 术语“烯基”,如本文中使用的,除非另有说明,包括具有至少一个碳-碳双键的烷基部分,其中所述烷基如上述定义的,并且包括所述烯基部分的 E 和 Z 异构体。

[0055] 术语“炔基”,如本文中使用的,除非另有说明,包括具有至少一个碳-碳三键的烷基部分,其中所述烷基如上述定义的。

[0056] 术语“烷氧基”,如本文中使用的,除非另有说明,包括 O-烷基,其中烷基如上述定义的。

[0057] 术语“氨基”,如本文中使用的,除非另有说明,意在包括  $-NH_2$  基团,以及在 N 原子上的任何取代作用。

[0058] 术语“卤素”和“卤代”,如本文中使用的,除非另有说明,表示氯、氟、溴或碘。

[0059] 术语“三氟甲基”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示  $-CF_3$  基团。

[0060] 术语“全氟烷基”,如本文中使用的,意在表示烷基基团,其中所有与碳连接的氢都被氟代替,例如  $CF_3$ 、 $CF_2-CF_3$ 、 $C(CF_2)(CF_2)$  等。

[0061] 术语“三氟甲氧基”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示  $-OCF_3$  基团。

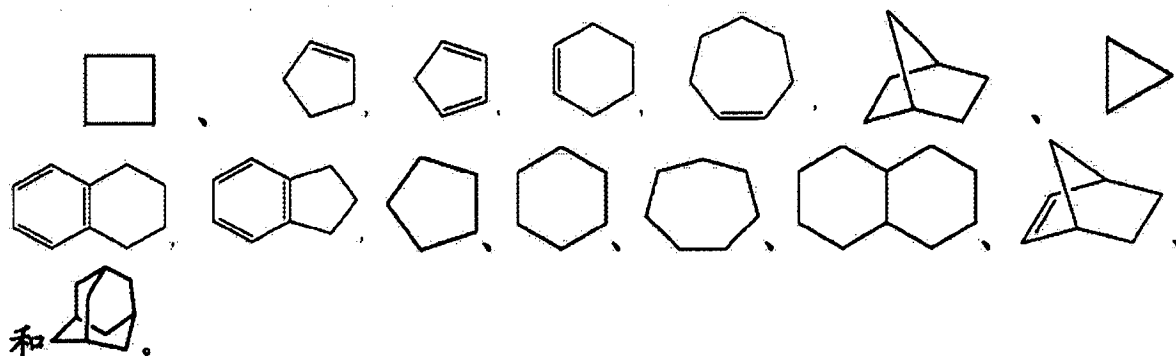
[0062] 术语“氰基”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示  $-CN$  基团。

[0063] 术语“ $CH_2Cl_2$ ”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示二氯甲烷。

[0064] 术语“ $C_3-C_{12}$  环烷基”或“ $C_5-C_8$  环烷基”,如本文中使用的,除非另有说明,是指本文中所述的非芳香族的、饱和或部分饱和的、单环或稠合的、螺环或未稠合的二环或三环烃,分别包含总共 3-12 个碳原子 / 或 5-8 个环碳原子。示例性的环烷基包括具有 3-10 个碳原子的环,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、和金刚烷基。

[0065] 说明性的环烷基的实例衍生自以下结构,但不限于以下结构:

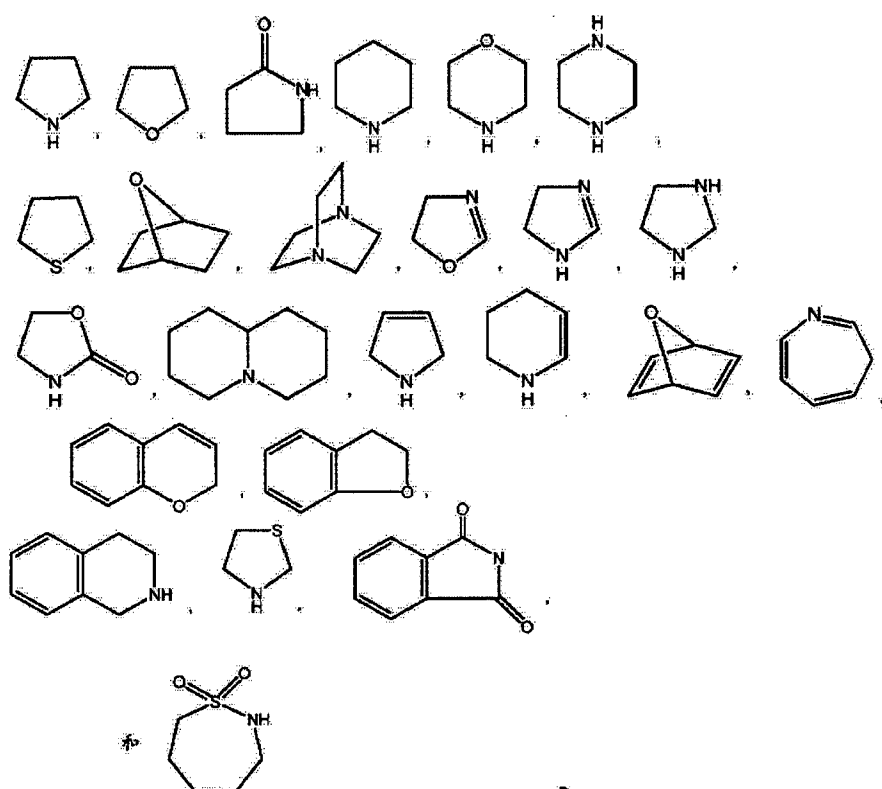
[0066]



[0067] 术语“芳基”，如本文中使用的，除非另有说明，包括通过从芳香族烃除去一个氢衍生的有机基，例如苯基或萘基。

[0068] 术语“(3-15)-元杂环基”、“(3-8)-元杂环基”、“(6-10)-元杂环基”、或“(4-10)-元杂环基”，如本文中使用的，除非另有说明，包括包含一到四个各自选自 O、S 和 N 的杂原子的芳香族和非芳香族杂环基团，其中每个杂环基团分别在其环状系统中具有 3-15、3-8、6-10、或 4-10 个原子，条件是所述基团的环不包含两个相邻的 O 或 S 原子。非芳香族的杂环基团包括在其环状系统中只有 3 个原子的基团，但是芳香族的杂环基团必需在其环状系统中具有至少 5 个原子。所述杂环基团包括苯并稠合的环状系统。3 元杂环基团的实例为氮丙啶，4 元杂环基团的实例为氮杂环丁基（衍生自氮杂环丁烷）。5 元杂环基团的实例为噻唑基，7 元环的实例为氮杂~~苯~~基，10 元杂环基团的实例为喹啉基。非芳香族杂环基团的实例为吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶子基、吗啉代、硫代吗啉代、噻~~噻~~烷基、哌嗪基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基 (thiepanyl)、氧氮杂环庚烷基、二氮杂~~苯~~基、硫氮杂~~苯~~基、1, 2, 3, 6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己烷基、1, 3-二氧杂环戊烷基、吡唑啉基、二硫杂环己烷基、二硫杂环戊烷基、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] 己烷基、3-氮杂双环 [4. 1. 0] 庚烷基、3H-吲哚基和喹啉基。杂环包括单环和多环的芳族环结构，“(5-12)-元杂芳基”是指在环状系统中具有 5-12 个原子的杂环的杂芳基。“(5-12)-元杂芳基”的实例为吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻~~噻~~唑基、噻~~噻~~唑基、噻~~噻~~唑基、异噻~~噻~~唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、1, 2-二氮杂萘基、吲唑基、中氮茛基、2, 3-二氮杂萘基、吡嗪基、三嗪基、异吲哚基、喋啶基、嘌呤基、噻~~噻~~二唑基、噻~~噻~~二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻~~噻~~唑基、喹啉基、喹~~噻~~啉基、1, 5-二氮杂萘基、和呋喃并吡啶基。前述基团，例如衍生自上述列举的基团的那些，可以是 C-连接的或在可能时为 N-连接的。例如，衍生自吡咯的基团可以是吡咯 -1-基 (N-连接的) 或吡咯 -3-基 (C-连接的)。另外，衍生自咪唑的基团可以是咪唑 -1-基 (N-连接的) 或咪唑 -3-基 (C-连接的)。上述杂环基团可以任选地在每个环的任何环碳、环硫、或环氮原子上被一到两个氧代基团取代。其中 2 个环碳原子被氧代部分取代的杂环基团的实例为 1, 1-二氧化 - 硫代吗啉基。4-10 元杂环基的其它说明性实例衍生自以下杂环，但不限于以下杂环：

[0069]



[0070] 术语“(12-15)-元杂环基”,如本文中使用的,除非另有说明,包括部分稠合或螺环构造的芳香族和非芳香族杂环基团,并且其包含至少一个N和任选的另外的1-5个各自选自O、S和N的杂原子,其中杂环基团在其环状系统中分别具有12-15个原子,条件是所述基团的任何环都不包含两个相邻的O或S原子。所述杂环基团包括三环稠环和螺环系统。13元三环螺环杂环基团的实例为3,4-二氢吡嗪并[1,2-a]苯并咪唑,15-元三环螺环杂环基团的实例为3,4-二氢-1'-H-螺色烯(spirochromene)。

[0071] 除非另有说明,术语“氧代”是指=O。

[0072] “溶剂合物”意在表示具体化合物的药学可接受的溶剂合物形式,其保留了这种化合物的生物有效性。溶剂合物的实例包括与以下溶剂结合的本发明化合物:水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO(二甲基亚砜)、乙酸乙酯、乙酸、或乙醇胺。

[0073] 短语“药学可接受的盐”,如本文中使用的,除非另有说明,包括可能存在于式I的化合物中的酸性或碱性基团的盐。性质上为碱性的式I的化合物能够与各种无机酸和有机酸形成各种各样的盐。可以用于制备式I的这种碱性化合物的药学可接受的酸加成盐的酸为形成无毒的酸加成盐的那些,所述无毒的酸加成盐即包含药理学可接受的阴离子的盐,例如乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙盐、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、乙基琥珀酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基对氨基苯基砷酸盐(glycollylarsanilate)、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、哈胺(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐(isothionate)、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲




基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐 / 二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、茶氨酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物 (triethiodode)、和戊酸盐。


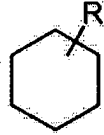
[0074] 术语“治疗 (treating)”,如本文中使用的,除非另有说明,意思是逆转、减轻、抑制应用这种术语的病症或病况或这种病症或病况的一种或多种症状的进展、或预防所述病症或病况或这种病症或病况的一种或多种症状。术语“治疗 (treatment)”,如本文中使用的,除非另有说明,是指进行“治疗 (treating)”的行为,该治疗如上述刚刚定义的。

[0075] 短语“治疗有效量”,如本文中使用的,是指引起研究人员、兽医、医生或其它人所寻求的组织、系统、动物、或人的生物学或医学应答的药物或药物制剂的量。

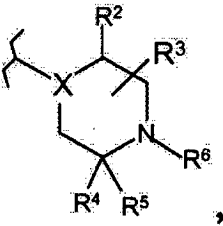
[0076] 术语“取代的”是指所说明的基团或部分带有一个或多个取代基。术语“未被取代的”是指所说明的基团没有带有取代基。术语“任选地被取代的”是指所说明的基团为未被取代的或被一个或多个取代基取代。

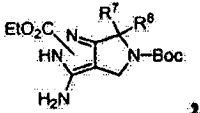
[0077] 根据惯例,在本文的一些结构式中,没有明确地示出碳原子和它们所结合的氢原

子例如,  表示甲基基团,  表示乙基基团,  表示环戊基基团,等等。常规

的  表示连接在化合物的残余部分的点,常规的  表示 R 取代基可以连接在给定

结构上的可行的任意原子上,除非另有说明,在此作为环己基给出。在特定的实施方式中,

 ,  
R<sup>3</sup> 可以连接到该杂环的任意该杂原子上,如果 X 是 C 包括 X。在特定的吡

唑并中间体实施方式中,  该酰基可以连接到该耦合的吡唑环的两个氮原子的任一个上。

[0078] 某些式 I 的化合物可以具有不对称中心,并且因此以不同的对映体形式存在。式 I 的化合物的所有旋光异构体和立体异构体、及其混合物都被认为是在本发明范围内。关于式 I 的化合物,本发明包括其外消旋物、一种或多种对映体形式 / 一种或多种非对映体形式、或其混合物的用途。所述式 I 的化合物还可以作为互变异构体存在。本发明涉及所有这种互变异构体及其混合物的用途。

[0079] 包含在本发明的化合物内的某些官能团可以被生物等排基团代替,所述生物等排基团即具有与母体基团相似的空间或电子需要但是表现出不同或改善的物理化学或其它性能的基团。适合的实例为本领域技术人员公知的,包括但不限于在 Patini 等人, Chem. Rev, 1996, 96, 3147-3176 以及其中引用的参考文献中描述的部分。

[0080] 本发明还包括同位素标记的化合物,其与式 I 中所述的化合物相同,不同之处在

于一个或多个原子被具有原子质量或质量数与通常在自然界中发现的原子质量或质量数不同的原子所代替。可以被并入到本发明中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如分别为 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 和 $^{36}\text{Cl}$ 。包含上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明的化合物和所述化合物的药学可接受的盐或溶剂合物在本发明范围内。某些同位素标记的本发明化合物,例如其中并入有放射性同位素例如 $^3\text{H}$ 和 $^{14}\text{C}$ 的那些,可用于药物和/或底物组织分布测定。氘化的(即, $^3\text{H}$ )和碳14(即, $^{14}\text{C}$ )同位素由于容易制备和可检测性是特别优选的。另外,用重同位素例如氘(即, $^2\text{H}$ )取代可以提供来源于更大代谢稳定性的某些治疗利益,例如延长体内半衰期或降低剂量需要,因此一些情况中是优选的。本发明的同位素标记的式I的化合物通常可以通过实施以下反应路线和/或实施例中公开的操作通过用容易得到的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备。

[0081] 术语“mmol”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示毫摩尔。术语“equiv”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示当量。术语“mL”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示毫升。术语“U”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示单位。如本文中使用的术语“mm”,除非另有说明,意在表示毫米。术语“g”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示克。术语“kg”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示千克。术语“h”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示小时。术语“min”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示分钟。术语“ $\mu\text{L}$ ”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示微升。术语“ $\mu\text{M}$ ”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示微摩尔。术语“ $\mu\text{m}$ ”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示微米。术语“M”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示摩尔。术语“N”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示正相的。术语“nm”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示纳米。术语“nM”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示纳摩尔。术语“amu”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示原子质量单位。术语“ $^{\circ}\text{C}$ ”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示摄氏度。术语“m/z”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示质量/电荷比。术语“wt/wt”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示重量/重量。术语“v/v”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示体积/体积。术语“mL/min”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示毫升/分钟。术语“UV”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示紫外线。术语“APCI-MS”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示大气压力化学电离质谱法。术语“HPLC”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示高效液相色谱法。色谱法在约 $20^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行,除非另有说明。术语“LC”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示液相色谱法。术语“LCMS”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示液相色谱-质谱法。术语“TLC”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示薄层色谱法。术语“SFC”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示超临界流体色谱法。术语“sat”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示饱和的。术语“aq”,如本文中使用的,意在表示含水的。术语“ELSD”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示蒸发光散射检测。术语“MS”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示质谱法。术语“HRMS(ESI)”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示高分辨质谱法(电喷射离子化)。术语“Anal.”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示分析值。术语“Calcd”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示计算值。术语“N/A”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示未检测到。术语“RT”或者“rt”,如本文中使用的,除

非另有说明,意在表示室温。术语“Mth.”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示方法。术语“**Celite®**”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示白色固体硅藻土过滤剂,购自位于美国加利福尼亚州洛杉矶的 World Minerals。术语“Eg.”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示例如。

[0082] 术语“ $K_i$ ”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示酶抑制常数的值。术语“ $K_i$  app”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示表观的  $K_i$ 。术语“ $IC_{50}$ ”,如本文中使用的,除非另有说明,意在表示用于至少 50% 酶抑制作用所需的浓度。

[0083] 本发明的其它方面、优点、和特征从以下发明详述来看变得显而易见。

#### [0084] 发明详述

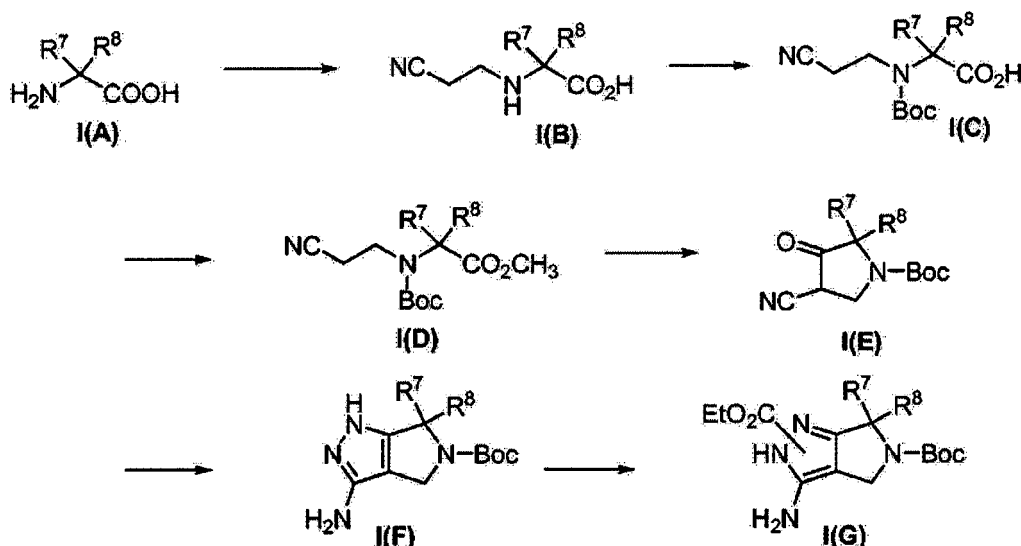
[0085] 以下反应路线举例说明本发明化合物的制备方法。除非另有说明,在反应路线和随后的讨论中的  $R^1$  到  $R^{12}$  和  $R^a$  到  $R^e$  如上述定义的。

#### [0086] 详细描述

[0087] 通式 I 化合物可以根据反应路线 1 到反应路线 5 中的合成路线制备。在下列方案和实施例中,术语“BOC”、“Boc”或“boc”表示 N-叔丁氧基羰基;“BOP”表示苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐,“DCM”表示  $CH_2Cl_2$ ;DIPEA(也称为 Hunig's 碱)表示二异丙基乙基胺;“DMA”表示二甲胺;“DMF”表示二甲基甲酰胺;“DMSO”表示二甲基亚砜;“Me”表示  $-CH_3$ ;“Et”表示  $-CH_2CH_3$ ;“MTBE”表示甲基叔丁基醚;TEA 表示三乙胺;TFA 表示三氟乙酸;THF 表示四氢呋喃,以及“SEM”表示 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基,“HATU”表示 2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐。

[0088] 反应路线 1 (吡咯并 [3,4-C] 吡唑中间体)

[0089]



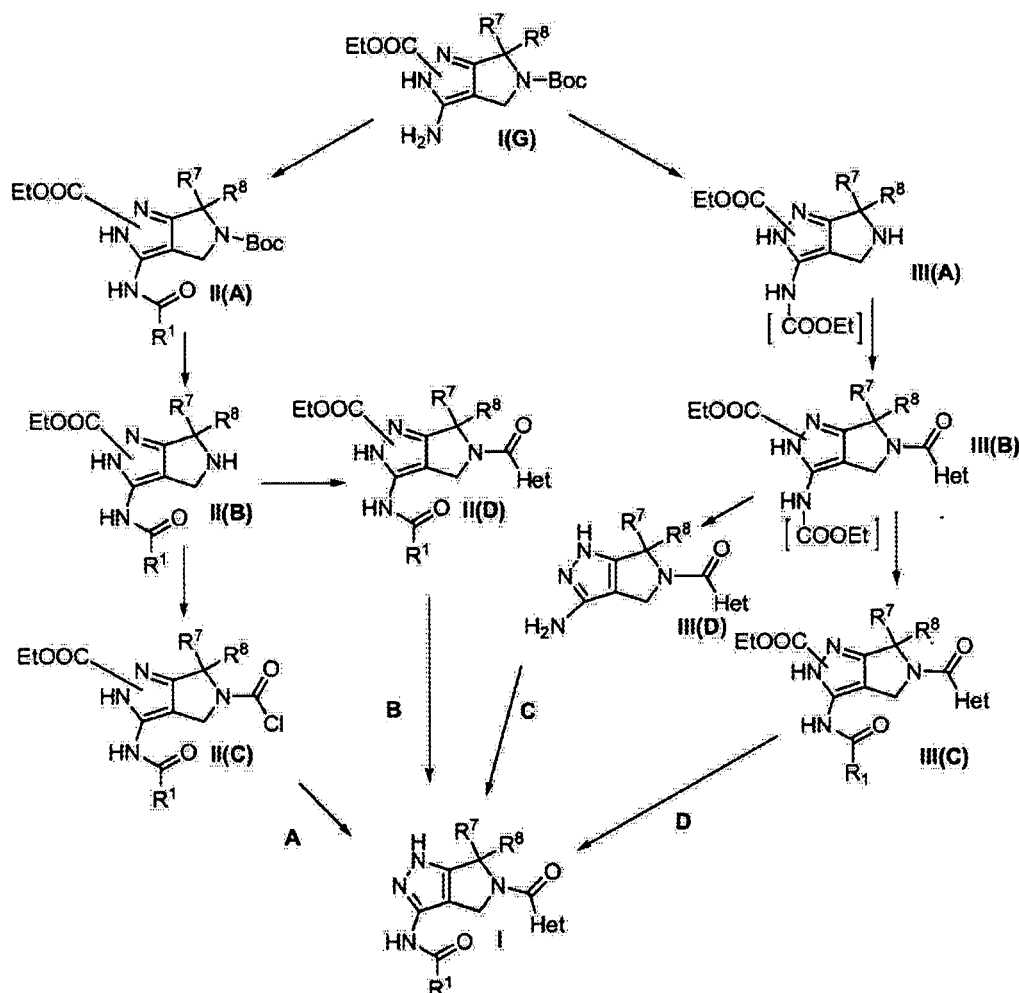
[0090] 反应路线 1 举例说明用于制备式 I 的化合物的中间体 I(A) 至 I(G) 的合成方法。将被取代的氨基酸 I(A) 的氨基基团烷基化,得到化合物 I(B)。这典型地可以在碱的存在下用烷化剂处理化合物 I(A) 来进行。通常使用的烷化剂是活化的亲电子性双键部分。用活化的亲电子性双键部分烷基化 I(A) 的典型反应条件是在强碱的存在下用活化的双键部分处理 I(A)。随后进行含水后处理,得到化合物 I(B)。然后用 boc 基团保护化合物 I(B) 的

氨基,得到化合物 I (C)。这典型地可以在碱的存在下用 Boc 试剂处理化合物 I (B) 来进行。典型的条件是在溶剂 MeCN 中在  $\text{Me}_4\text{NOH}$  的存在下用  $(\text{Boc})_2\text{O}$  处理化合物 I (B)。然后将化合物 I (C) 的羧基团转化为化合物 I (D) 的甲基酯。将羧基团转化为甲基酯的典型条件是在碱的存在下在 DMF 中用碘甲烷处理 I (C)。化合物 I (D) 然后经过分子内的醛醇缩合,得到化合物 I (E)。这典型地可以在非质子性溶剂中用强碱处理化合物 I (D) 来进行。典型的条件是在甲苯中用  $t\text{-BuOK}$  处理化合物 I (D)。随后进行含水后处理,得到化合物 I (E)。化合物 I (E) 然后与胍部分进行 2+3 环化,形成化合物 I (F)。环化的典型条件是使化合物 I (E) 与胍和乙酸在 EtOH 中回流。然后将化合物 I (F) 的游离碱吡唑氮酰化,得到化合物 I (G)。酰化作用的典型条件是在 THF 中用氯代甲酸乙酯 (chloro ethyl carbonate) 处理化合物 I (F)。如上述结构 I (G) 所示,酰基可以连接在吡唑的任一个氮上。

[0091] 用于反应路线 1 的中间体 I (G) 的更详细合成条件可以在美国专利申请公布 2003/0171357 和 PCT 公布 WO 02/12242 中找到,其公开内容被并入本文作为参考。

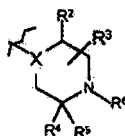
[0092] 反应路线 2 (途径 A-D)

[0093]



[0094] 反应路线 2 举例说明了可以从中间体 I (G) 得到式 I 的化合物的几条途径。取代

基  $R^1$ ,  $R^7$  和  $R^8$  如上述式 I 所定义。术语“Het”是如



所定义的哌嗪或哌啶杂环基

团。在反应路线 2 的一个途径中,化合物 I(G) 经历与  $R^1$  亲电子试剂部分进行的亲核反应。所述亲核反应可以是由胺官能度进行的任一的酰化。典型的酰化反应条件是在溶剂例如二氯甲烷中在碱例如 2 当量 DIPEA 的存在下用酰化剂例如  $R^1$ -COCl 处理化合物 I(G)。将反应混合物在  $0^\circ\text{C}$  至室温之间的温度搅拌约 12 小时。随后进行含水后处理,得到化合物 II(A)。然后除去化合物 II(A) 的吡咯氮上的 Boc 基团,得到化合物 II(B)。这典型地可以通过用强酸处理 II(A) 来进行。典型的反应条件是用含 4N HCl 的二氧杂环己烷和 DCM 处理化合物 II(A)。随后进行含水后处理,得到化合物 II(B)。然后将化合物 II(B) 的吡咯 NH 转化为氯甲酸酯 II(C)。这典型地可以使用光气、三光气、或一些其它等价物来进行。典型的反应条件是在  $0^\circ\text{C}$  在 DCM 中用 2 当量的三光气处理 II(B) 四小时。随后用饱和  $\text{NaHCO}_3$  进行温和碱性的后处理和纯化,得到化合物 II(C)。然后用亲核试剂部分处理化合物 II(C)。所述亲核试剂可以是与亲电子试剂 II(C) 反应的任意胺。典型的反应涉及在溶剂例如 THF 在 1 当量碱例如 DIPEA 的存在下用亲核试剂例如 1.5 当量的胺处理 II(C)。随后在质子性溶剂例如甲醇中在碱例如 TEA 的存在下进行乙氧基羰基基团的脱保护,然后纯化得到式 I 化合物。

[0095] 或者,然后化合物 II(B) 可以与 Het 亲电子试剂进行亲核反应,得到化合物 II(D)。用于这种转化所进行的亲核反应可以是酰化。II(B) 得到 II(D) 的酰化反应通过在碱的存在下用酰化试剂处理化合物 II(B) 来进行。典型的反应条件是将化合物 II(B) 与过量的碱例如 DIPEA 在 DCM 中混合然后在  $0^\circ\text{C}$  将得到的溶液添加到酰基氯中。将反应在室温搅拌约 2 小时,随后进行含水后处理,得到化合物 II(D)。除去化合物 II(D) 的吡唑氮上的乙氧基羰基保护基,得到式 I 的化合物。这典型地可以通过用碱处理化合物 II(D) 来进行。典型的反应条件是在碱例如 TEA 的存在下,在质子溶剂例如甲醇中处理化合物 III(B),或者在 2-3 当量的 NaOH 的存在下在室温在 MeOH 中处理化合物 II(D)。随后的含水后处理得到式 I 的化合物。

[0096] 在反应路线 2 的可选途径中,除去吡咯氮上的 Boc 基团,得到化合物 III(A)。反应典型地可以通过用强酸处理化合物 I(G) 来进行。典型的反应条件是用含 4N HCl 的二氧杂环己烷和 DCM 处理化合物 I(G)。随后的含水后处理得到化合物 III(A)。或者,然后化合物 III(A) 可以与 Het 亲电子试剂进行亲核反应,得到化合物 III(B)。由于与化合物 III(A) 的吡唑所连接的  $-\text{NH}_2$  基团的反应性低于 III(A) 的吡咯氮,所以可以在无需保护化合物 III(A) 的吡唑  $-\text{NH}_2$  基团的情况下进行 III(A) 到 III(B) 的转化。用于这种转化所进行的亲核反应可以是酰化。为了实现反应选择性,优选相对温和的反应条件。III(A) 得到 III(B) 的酰化反应通过在碱的存在下用酰化试剂处理化合物 III(A) 来进行。典型的反应条件是将化合物 III(A) 与过量的碱例如 DIPEA 在 DCM 中混合并且在  $0^\circ\text{C}$  将得到的溶液添加到酰基氯中。将反应混合物在  $0^\circ\text{C}$  保持约二小时,随后进行含水后处理,得到化合物 III(B)。

[0097] 然后,化合物 III(B) 进行与  $R^1$  亲电子试剂部分的亲核反应。所述亲核反应可以是由胺官能度进行的酰化。典型的酰化反应条件是在溶剂例如二氯甲烷中在碱例如 2 当量 DIPEA 的存在下用酰化剂例如  $\text{RCOCl}$  处理化合物 III(B)。随后进行含水后处理,得到化合

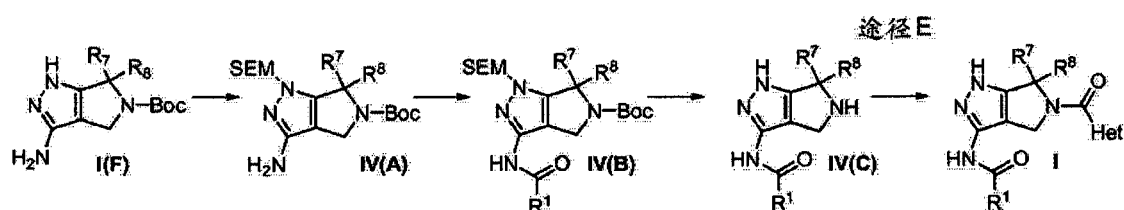
物 III (C)。化合物 III (C) 的吡唑氮上的乙氧基羰基保护基典型地用碱除去, 得到化合物 I 的游离碱。典型的反应条件是在质子性溶剂例如甲醇中将化合物 III (C) 与 TEA 混合, 随后进行纯化, 得到式 I 的化合物。

[0098] 或者, 除去化合物 III (B) 的吡唑氮上的乙氧基羰基保护基, 得到化合物 III (D) 的游离碱。这典型地可以通过用碱处理化合物 III (B) 来进行。典型的反应条件是使化合物 III (B) 在 2-3 当量的 LiOH 的存在下在二氧杂环己烷和 DCM 中回流。随后的含水后处理得到化合物 III (D)。然后, 化合物 III (D) 进行与 R<sup>1</sup> 亲电子试剂部分的亲核反应。所述亲核反应可以是胺官能度进行的酰化。典型的酰化反应条件是在溶剂例如二氯甲烷中在碱例如 2 当量 DIPEA 的存在下用酰化剂例如 R<sup>1</sup>-COCl 处理化合物 III (D)。将反应混合物搅拌四小时, 随后进行含水后处理和纯化, 得到式 I 的化合物。

[0099] 在与前述途径 B 相似的方法中, 式 I 化合物也可以通过下述途径 3 的方法来合成。

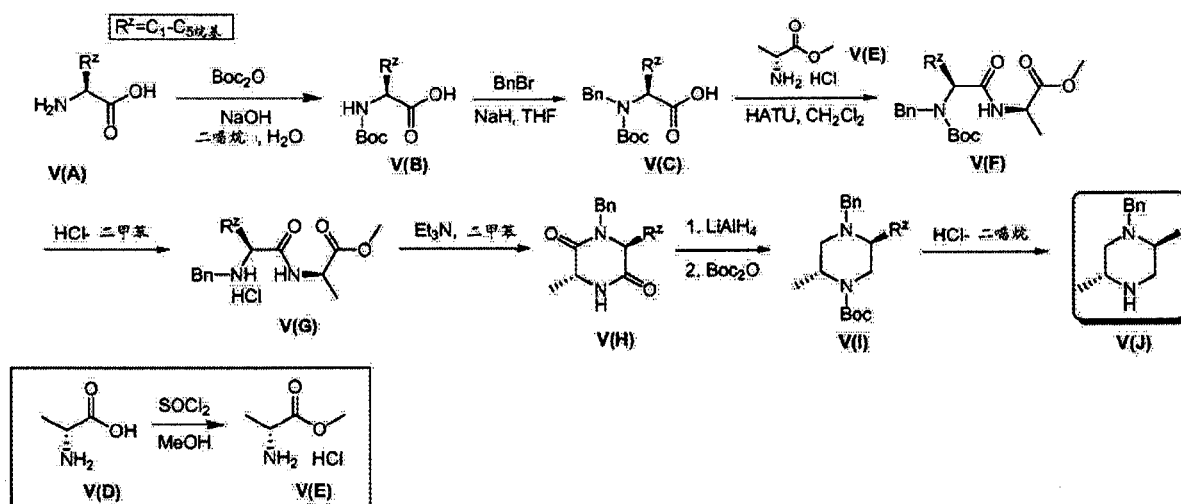
[0100] 反应路线 3 (途径 E)

[0101]



[0102] 反应路线 4 (哌嗪中间体)

[0103]



[0104] 中间体 V(B) 通过将 V(A) (267g, 3mol) 于二噁烷 (6L) 中的溶液, H<sub>2</sub>O (3L) 和 1M NaOH (3L) 混合并且在冰-水浴中冷却来制备。在 0-10°C 加入 Boc<sub>2</sub>O (720g, 3mol) 并且在室温继续搅拌过夜。在真空中除去溶剂。将 3L H<sub>2</sub>O 加入使残余物溶解。所得的溶液冷却到 0-5°C 且用 1N HCl 酸化到 pH = 3。所得的溶液用乙酸乙酯 (1.5L × 3) 提取。合并有机相在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥并且浓缩得到化合物 V(B) (465g, 82%), 作为白色固体。(R<sup>a</sup> = CH<sub>3</sub>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.30 (br, 1H), 6.90 (br, 0.5H), 5.10 (br, 0.5H), 4.50-4.00 (m, 1H), 1.40 (m, 12H)

[0105] 在下一步骤中, 通过把 NaH (200g, 5mol) 在 2.5L 无水 THF 中混悬并且冷却该混

合物到  $-10-0^{\circ}\text{C}$  随后制备中间体 V(C)。在  $-10-0^{\circ}\text{C}$  下逐滴加入 V(B) (94.5g, 0.5mol) 在 800mL 无水 THF 的溶液。加入后, 在  $-10-0^{\circ}\text{C}$  搅拌混合物 30 分钟。然后在  $-10-0^{\circ}\text{C}$  逐滴加入 BnBr (478mL, 4mol)。在室温搅拌反应混合物 60 小时。混合物小心倾倒入 3L 冰水中。所得的溶液用 1.5L 二乙基醚洗涤。水相在  $0-5^{\circ}\text{C}$  用 2N HCl 水溶液酸化到  $\text{pH} = 3-4$  并用二乙基醚 (1.5L $\times$ 2) 提取。合并的有机层在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并在真空蒸发得到化合物 V(C) (115g, 84%), 作为黄色的固体。( $\text{R}^z = \text{CH}_3$ :  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.50 (br, 1H), 7.38 (m, 5H), 4.63-3.95 (m, 3H), 1.51 (m, 12H))。

[0106] 在单独的反应中, 中间体试剂 V(E) 通过将 V(D) (100g, 1.12mol) 悬浮到 1L MeOH 中来制备。混合物冷却到  $0-5^{\circ}\text{C}$ 。在  $0-5^{\circ}\text{C}$  逐滴加入 50mL  $\text{SOCl}_2$ 。然后将反应混合物在 rt 搅拌 24 小时。该混合物在真空蒸发得到化合物 V(E) (141g, 90%), 作为白色的固体。

[0107] 中间体 V(F) 通过 V(C) 和 V(E) 制备。化合物 V(C) (100g, 0.358mol) 和 DIPEA (138g, 1.07mol) 溶解到 900mL DMF 中。混合物冷却到  $0-10^{\circ}\text{C}$ 。然后在  $0-10^{\circ}\text{C}$  逐滴加入 HATU (150g, 0.394mol) 到该混合物中。所得的混合物在  $0-10^{\circ}\text{C}$  搅拌 10 分钟。在  $0-10^{\circ}\text{C}$  分份地加入化合物 V(E) (55g, 0.394mol)。反应混合物在 rt 搅拌过夜。在真空除去溶剂且残余物溶解到 500mL 水中。所得到的混合物用乙酸乙酯 (300mL $\times$ 3) 提取。有机相合并, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥并在真空浓缩。残余物通过采用硅胶的色谱法纯化, 用石油醚 / 乙酸乙酯 (50:1 ~ 10:1) 洗脱得到化合物 V(F) (100g, 76%), 作为黄色的油。

[0108] 化合物 V(F) (100g, 0.274mol) 在  $0-5^{\circ}\text{C}$  下溶于 2L 4N HCl (g) / 二噁烷。混合物在 rt 搅拌过夜并在真空中浓缩得到化合物 V(G) (85g, 100%), 作为无色浆液。( $\text{R}^z = \text{CH}_3$ :  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.41 (m, 5H), 4.38 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.44 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 3H), 1.35 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H))。

[0109] 在下一步骤中, V(G) (75g, 0.25mol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (41.7mL, 0.3mol) 悬浮在 1500mL 二甲苯中。在 rt 搅拌混合物 30 分钟。然后加入作为催化剂的 DMAP 并将混合物加热回流 48 小时。在真空除去溶剂并且残余物用硅胶色谱纯化, 用 petroleum ether / 乙酸乙酯 (50:1 ~ 10:1) 洗脱得到化合物 V(H) (47g, 81%), 作为褐色的油。( $\text{R}^z = \text{CH}_3$ :  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 (br, 1H), 7.33 (m, 5H), 5.16 (d,  $J = 14.8\text{Hz}$ , 1H), 4.13 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 1.59 (d,  $J = 12.8\text{Hz}$ , 3H), 1.38 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 3H))。

[0110]  $\text{LiAlH}_4$  (31g, 0.82mol) 悬浮于 200mL 无水 THF。逐滴加入化合物 V(H) (47g, 0.203mol) 于 600mL 无水 THF 的溶液。加入后, 混合物加热回流过夜。反应混合物冷却到  $0-5^{\circ}\text{C}$  并用 300mL THF 稀释。逐滴加入 190mL 20% NaOH 水溶液到反应混合物中。加入后, 在室温搅拌混合物 30 分钟。向混合物中加入  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (66.5g, 0.31mol)。混合物在 rt 搅拌过夜。在真空除去溶剂且残余物通过采用硅胶的色谱法纯化, 用 petroleum ether / 乙酸乙酯 (100:1) 洗脱得到化合物 V(J) (48g, 77%), 作为淡黄色的液体。( $\text{R}^z = \text{CH}_3$ :  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (m, 5H), 4.19 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.27 (d,  $J = 25.6\text{Hz}$ , 1H), 1.48 (s, 9H), 1.36 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 3H), 0.99 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H))。

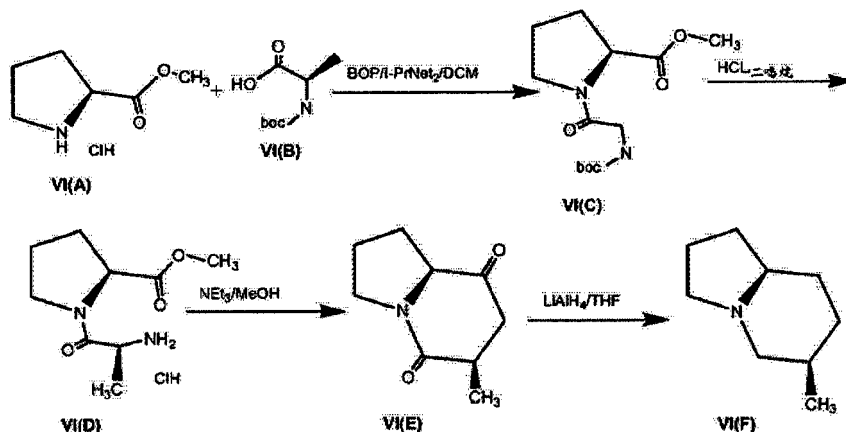
[0111] 在最后的步骤中, V(I) (48g, 0.158mol) 溶于 1500mL 4N HCl (g) / 二噁烷且在室温下搅拌所得的溶液过夜。在真空除去溶剂且残余物用 500mL 二乙基醚研磨。过滤形成的固体, 滤饼用 50mL 二乙基醚洗涤, 然后在真空下干燥得到 V(J) (37g, 100%), 作为白色的固

体。(R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDC13) δ 7.42(s, 5H), 4.82(d, J = 17.6Hz, 1H), 4.10(d, J = 17.6Hz, 1H), 3.71-2.98(m, 6H), 1.56(d, J = 8.0Hz, 3H), 1.20(d, J = 8.8Hz, 3H)。

[0112] 螺环哌嗪衍生物例如在实施例 A2 中的, 可以通过采用与上述反应路线相似的方法进行制备, 其中 R<sup>2</sup> 是 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> 烷基。

[0113] 反应路线 5 (双环哌嗪中间体)

[0114]



[0115] 中间体 VI(C) 通过将 N-(叔丁氧基羰基)-D-丙氨酸 VI(B) (114.23g, 0.603mol), 甲基 L-脯氨酸酯 VI(A) (100g, 0.603mol), BOP (291.72g, 0.66mol), 和二氯甲烷 (1.5L) 在 2L 烧瓶中混合制备。在搅拌下逐滴加入 DIPEA (193g, 1.5mol) 并在水浴中冷却。在室温下搅拌反应混合物过夜并蒸发。加入水 (1L), 乙酸乙酯 (400mL), 和乙醚 (400mL)。提取后, 分离有机层。水层用乙醚 (300mL) 洗涤。合并的提取物用 1M HCl (1L), 水 (1L), 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2×1L) 洗涤, 用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 并蒸发。获得粘性油 VI(C) (110g, 61%)。

[0116] 将中间体 VI(C) (110g, 0.366mol) 用于二噁烷中 (~400mL) 的 4M HCl 处理。将溶液在室温保持 16h, 并蒸发。油性的残余物用乙醚 (2×500mL) 洗涤。倾析该醚, 并在真空干燥油 VI(D)。

[0117] 中间体 VI(D) 溶于无水甲醇 (700mL)。加入三乙胺 (105mL, 0.75mol) 到 pH ~ 8-9。在室温搅拌反应混合物过夜。蒸发该溶液。固体残余物在二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 (1:1, 600mL) 中搅拌, 并所获得的混合物用 40% 碳酸钾水溶液 (500mL) 洗涤。水层用二氯甲烷 / 乙酸乙酯混合物 (1:1, 2×300mL) 提取。用碳酸钾干燥合并的提取物并蒸发。固体残余物用乙醚 (400mL) 处理。所得到的混合物在室温保持 2h, 然后在 4°C 过夜。形成的结晶用冷乙醚 (100mL) 洗涤并真空干燥以提供 VI(E) (48.1g, 78.08%)。附上 <sup>1</sup>H NMR 谱 (参见 LJMT0165-07\_Additional\_QC\_Data folder)。

[0118] 中间体 VI(E) (48.1g, 0.286mol) 悬浮于 THF (600mL)。在氩气流在使溶剂沸腾的速率的搅拌和加热下, 将该悬浮液加入到 LiAlH<sub>4</sub> (27.2g, 0.715mol) 在 THF (300mL) 中的溶液。其后, 将反应混合物回流 15h, 冷却到室温, 并且用 5M NaOH (200mL) 处理。分离有机层, 且用乙醚 (3×100mL) 洗涤凝乳样残余物。用无水 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 干燥合并的提取物并且蒸发。液体残余物在真空 (72-75°C / 10mmHg) 下蒸馏。产率: 75.2% (30.1g)。获得了满意的 C, H, N- 分析。

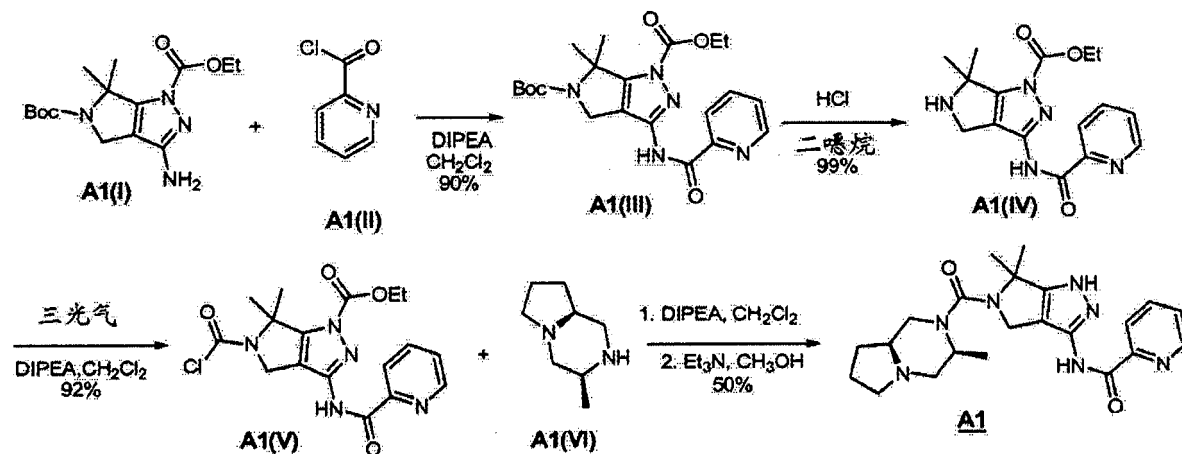
## 实施例

[0119] 可以参照以下实施例将本发明进行描述。这些实施例并不视为限定本发明的范围,但是仅仅做为示例的方式。以下提供的实施例和制备方法进一步说明和举例了本发明的化合物以及这些化合物的制备方法。可以理解本发明的范围并不任意地受下述实施例和制备的范围的限制。在下述实施例中,除非另外说明,具有单一手性中心的分子作为外消旋混合物存在。除非另有说明,具有两个或者更多手性中心的那些分子作为非对映异构体的外消旋混合物存在。可以通过本领域技术人员已知的方法获得单一对映体/非对映异构体。

[0120] 化合物的结构通过元素分析或者 NMR 确认,其中标题化合物中的指定特征质子的峰在适当的时候存在。<sup>1</sup>H NMR 位移 ( $\delta_H$ ) 在离内部参考标准的下游区域以百万分之 (ppm) 几份表示出来。除非另有说明, NMR 数据提供在下面的表 1 中。

[0121] 实施例 A1: N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶酰胺

[0122]



[0123] 中间体 A1(III): 5-叔-丁基-1-乙基-6,6-二甲基-3-(吡啶酰氨基)吡咯并[3,4-c]吡啶-1,5(4H,6H)-二羧酸酯

[0124] 向 5-叔-丁基-1-乙基-3-氨基-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1,5-二羧酸酯, **A1(I)**, (7.32g, 22.56mmol) 和 DIPEA (12mL) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60mL) 的溶液中缓慢加入甲代吡啶酰基氯盐酸化物 (picolinoyl chloride hydrochloride), **A1(II)**, (4.82g, 27.07mmol)。反应在室温搅拌 2 小时。反应混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50mL) 稀释, 用水 (2X30mL), 饱和 NaCl (盐水) 洗涤, 并在  $\text{MgSO}_4$  上干燥, 过滤并且浓缩得到 **A1(III)** (9.12g, 94% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d)  $\delta$  ppm 1.39-1.50 (m, 2H) 1.49-1.58 (m, 10H) 1.72 (s, 3H) 1.78 (s, 3H) 4.63 (q,  $J = 7.07\text{Hz}$ , 2H) 4.81 (d,  $J = 19.45\text{Hz}$ , 2H) 7.46-7.58 (m, 1H) 7.82-7.97 (m, 1H) 8.25 (dd,  $J = 7.71, 3.41\text{Hz}$ , 1H) 8.73 (dd,  $J = 9.60, 4.55\text{Hz}$ , 1H)。

[0125] 中间体 A1(IV): 6,6-二甲基-3-(吡啶酰氨基)(picolinamido)-5,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1(4H)-羧酸乙基酯二盐酸

[0126] 中间体 **A1(III)** 溶于在 1,4-二噁烷 (80mL) 的 4N HCl 中。反应在室温搅拌 16hr。

浓缩溶剂得到 A1(IV) (8.97g, 99% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 1.52 (t, J = 7.20Hz, 3H) 1.78 (s, 6H) 4.60 (q, J = 7.24Hz, 2H) 4.85 (s, 2H) 7.60-7.74 (m, 1H) 8.00-8.12 (m, 1H) 8.23 (d, J = 7.83Hz, 1H) 8.69-8.84 (m, 1H)。

[0127] 中间体 A1(V): 5-(氯羰基)-6,6-二甲基-3-(吡啶酰氨基)-5,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1(4H)-羧酸乙基酯

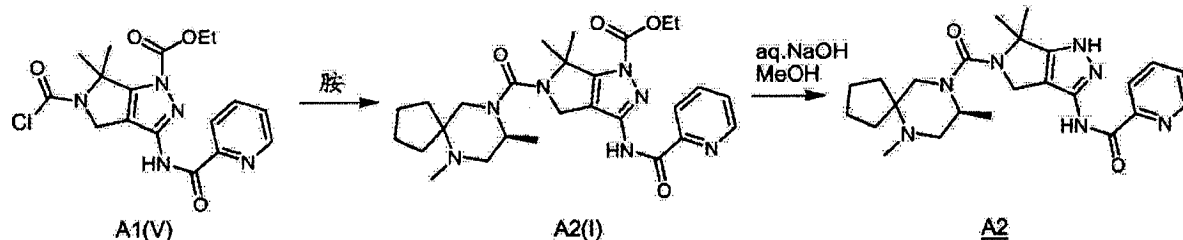
[0128] 向 A1(IV) (5.0g, 12.43mmol) 和 DIPEA (11mL) 于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL) 中的冷却浴 (0℃) 中缓慢加入在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL) 中的三光气 (9.22g, 31.08mmol)。反应在室温搅拌 2hr。反应混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL) 稀释, 用水 (2X50mL), 饱和 NaCl (盐水) 洗涤, 在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥并浓缩。残余物溶于最少量的丙酮并加入水沉淀。过滤该化合物用水洗涤得到 A1(V) (4.48g, 92% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.40 (t, J = 7.07Hz, 3H) 1.69 (s, 6H) 4.51 (q, J = 7.07Hz, 2H) 5.03 (s, 2H) 7.76 (dd, J = 7.45, 4.93Hz, 1H) 8.04-8.17 (m, 1H) 8.18-8.32 (m, 1H) 8.78 (d, J = 4.80Hz, 1H) 12.15 (s, 1H)。

[0129] 化合物 A1: N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶酰胺

[0130] 将 A1(IV) (4.48g, 11.4mmol), (3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶 (2.40g, 17.1mmol), 和 DIPEA (7mL) 于 THF (50mL) 中的溶液加热到 80℃ 持续 2hr。浓缩 THF。反应混合物溶于 CH<sub>3</sub>OH (30mL) 和 Et<sub>3</sub>N (30mL), 然后在室温搅拌 16hr。通过 HPLC (10% ACN (0.1% AcOH)-30% ACN (0.1% AcOH)) 纯化残余物得到标题化合物 A1 (3.01g, 62% 产率)。

[0131] 实施例 A2: N-(5-[(8S)-6,8-二甲基-6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基]羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺

[0132]



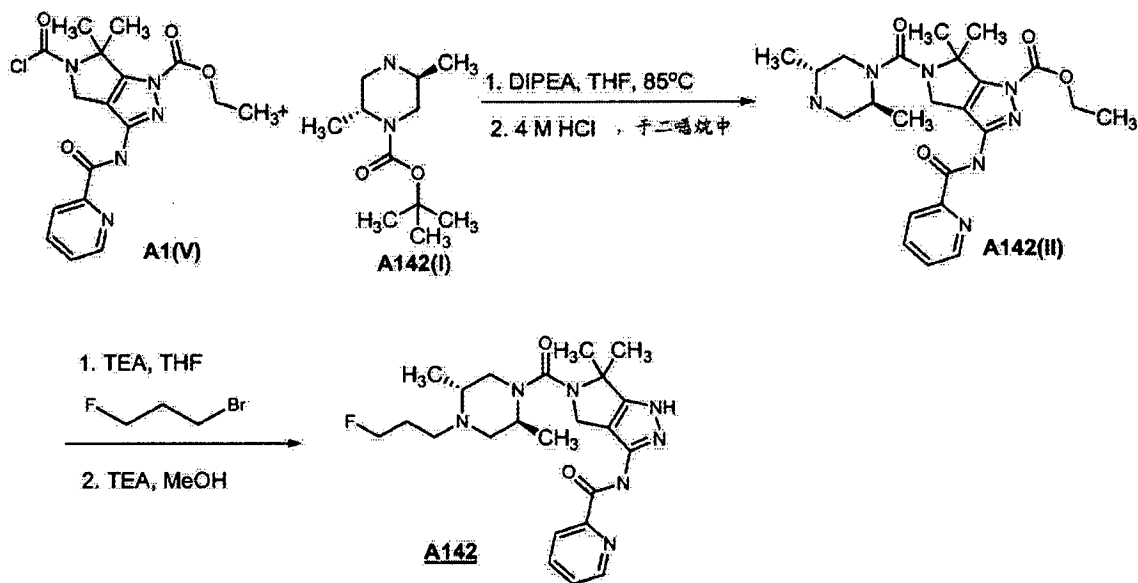
[0133] 与上述制备 A1 的相似的方式从 A1(V) 制备中间体 A2(I), 除了用 (8S)-6,8-二甲基-6,9-二氮杂螺[4,5]癸烷代替 A1(VI)。向所得的 A2(I) (668mg, 1.28mmol) 在 30mL 甲醇的混悬液中加入氢氧化钠 (3mL 10% 溶液, 于甲醇中)。在室温搅拌 30 分钟后, 在真空除去溶剂。如在实施例 A1 那样纯化提供标题化合物 A2, 为白色固体 (254mg, 29%)。

[0134] 实施例 A3-A141

[0135] 实施例 A3-A141 通过采用与上述实施例 A1 和 A2 相似的方法制备。

[0136] 实施例 A142: N-(5-((2R,5S)-1-(3-氟丙基)-2,5-二甲基哌嗪-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶酰胺

[0137]



[0138] 中间体 A142(II): 5-((2S, 5R)-2, 5-二甲基哌嗪-1-羰基)-6, 6-二甲基-3-(吡啶酰氨基)-5, 6-二氢吡咯并[3, 4-c]吡唑-1(4H)-羧酸乙基酯

[0139] 向密封管加入哌嗪 A142(I) (1.0g, 2.4mmol, 1.0 当量), 四氢呋喃 (50.0mL), 该 A1(V) (0.627g, 2.93mmol, 1.2 当量) 和 DIPEA (1.27mL, 7.32mmol, 3.0 当量)。过夜加热该管到 85°C。使反应冷却到室温然后浓缩。然后将所得的残余物再溶解于二氯甲烷 (50mL) 并用饱和碳酸氢钠水溶液 (2x20mL) 洗涤。收集的有机物在硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩得到淡橙色固体。然后将该物质 (1.1g, 1.9mmol, 1 当量) 溶解于二噁烷 (5mL) 中并加入含 4M HCl 的二噁烷 (4.83mL, 19.3mmol, 10 当量) 中。使所得的溶液在室温搅拌 15 分钟。在真空除去二噁烷, 残余物再溶解于二氯甲烷 (20mL) 且用饱和碳酸氢钠 (10mL) 洗涤。收集的有机物在硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩得到期望的产品 A142(II)。粗产物不需要进一步纯化进行下一个步骤 (参见所有反应产率的下一步骤)。MS (ESI+) m/z 465. <sup>4</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.97 (dd, J = 11.68, 6.03Hz, 6H) 1.40 (t, J = 7.06Hz, 3H) 1.61 (s, 3H) 1.69 (s, 3H) 2.25 (d, J = 10.93Hz, 1H) 2.85 (m, 3H) 3.01-3.14 (m, 1H) 3.56 (s, 2H) 4.49 (q, J = 7.03Hz, 2H) 4.82 (d, J = 4.33Hz, 2H) 7.71-7.79 (m, 1H) 8.05-8.16 (m, 1H) 8.18-8.26 (m, 1H) 8.77 (d, J = 3.96Hz, 1H) 12.15 (s, 1H) 化合物 A142: N-(5-((2R, 5S)-1-(3-氟丙基)-2, 5-二甲基哌嗪-4-羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺

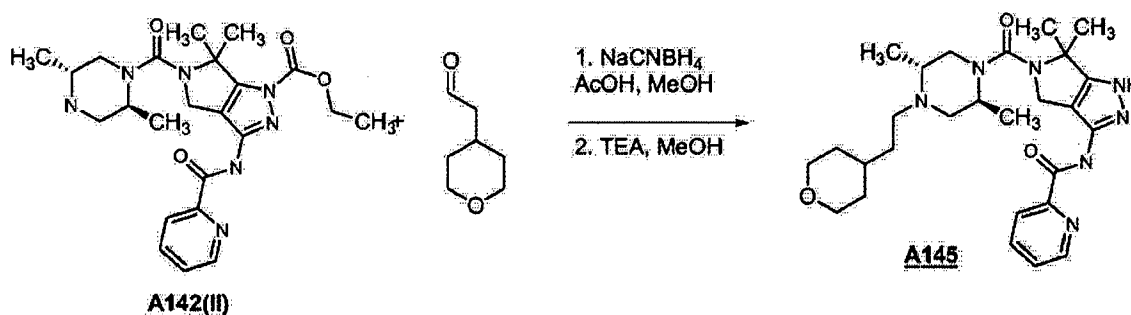
[0140] 向微波瓶中加入 A142(II) (0.200g, 0.426mmol, 1.0 当量), 三乙胺 (0.148mL, 1.06mmol, 2.5 当量), 1-溴-3-氟丙烷 (0.090g, 0.639mmol, 1.5 当量) 和四氢呋喃 (1.5mL)。所得的反应混合物在微波中在 150°C 加热 1 小时。在真空浓缩粗反应物并溶解于甲醇和三甲基胺 (6mL-6mL) 并在室温搅拌 16 小时。然后再浓缩反应混合物且所得的残余物溶解在二氯甲烷 (50mL) 中并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。收集的有机物在硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩得到粗产品。粗产品通过快速色谱法纯化。用甲醇在二氯甲烷 (0 → 1% 甲醇) 中进行洗脱提供所期望的产品 A142, 经过两步骤, 23% 产率, 作为灰白色固体。

[0141] 实施例 A143-A144:

[0142] 实施例 A143 和 A144 采用与上述实施例 A142 相似的方法来制备。实施例

A145: :N-(5-((2R,5S)-2,5-二甲基-1-(2(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)哌嗪-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶酰胺

[0143]



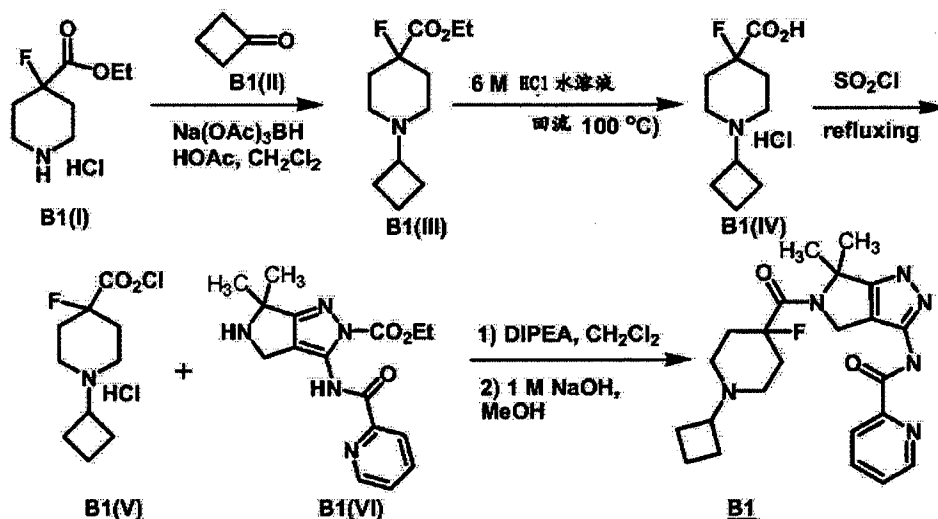
[0144] 向 100mL 圆底烧瓶加入 A142(II) (0.100g, 0.213mmol, 1.0 当量), 甲醇 (3.0mL), 四氢吡喃基-4-乙醛 (0.041g, 0.319mmol, 1.5 当量) 和乙酸 (0.013mL, 0.213mmol, 1.0 当量)。1 小时后加入氰基硼氢化钠 (0.022g, 0.341mmol, 1.6 当量) 且使反应在室温搅拌 16 小时。向反应中加入三乙胺 (3mL) 并在室温下再搅拌 16 小时。浓缩反应, 用二氯甲烷 (5mL) 稀释且用饱和硫酸钠 (2mL) 和盐水 (2mL) 洗涤。在硫酸钠上干燥收集的有机物, 过滤并浓缩。粗产物用制备性 HPLC (0.1% HOAc) 纯化以提供 60mg 所期望的产物 A145, 53% 产率, 作为白色的固体。

[0145] 实施例 A146-A164:

[0146] 实施例 A146-A164 采用与上述的实施例 A1, A142 和 A145 相类似的方法制备。

[0147] 实施例 B1: 吡啶-2-羧酸 [5-(1-环丁基-4-氟-哌啶-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢-吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基]-酰胺

[0148]



[0149] 中间体 B1(III): 1-环丁基-4-氟-哌啶-4-羧酸乙基酯

[0150] 向 250mL 圆底烧瓶中加入化合物 B1(I) 4-氟哌啶-4-羧酸乙基酯, 盐酸盐 (1.25g, 5.91mmol, 1.0eq),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40mL), 环丁酮 B1(II) (1.30g, 7.68mmol, 1.30eq), 和冰 HOAc (0.338mL, 5.91mmol, 1.0eq)。在室温搅拌 5-10min 后, 一次性加入三乙酰氧基硼氢化钠 (2.00g, 9.45mmol, 1.60eq)。得到混浊的溶液。反应混合物在室温搅拌 2h。向反应混合物

加入 100mL NaOH 水溶液 (1M), 并将所得混悬液在室温搅拌 10min。该反应用 EtOAc (150mL) 提取。收集有机层, 用盐水 (200mL) 洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤, 并浓缩以提供所期望的产物, B1(III), 作为无色的油。洗涤粗产物并且不需要纯化用于下一个步骤 (参见下一步骤, 用于总的反应产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ 1.28 (t, J = 7.20Hz, 3H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.82-1.99 (m, 4H), 2.01-2.21 (m, 6H), 2.72-2.80 (m, 3H), 4.22 (q, J = 7.2Hz, 2H); <sup>19</sup>F NMR (376Hz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ -166.83。

[0151] 中间体 B1(IV): 1-环丁基-4-氟-哌啶-4-羧酸盐 (hydrochlorite)

[0152] 将中间体 B1(III) (粗, 5.91mmol) 溶于 10mL 6M HCl 水溶液。将无色的溶液温热到 100°C 并在 N<sub>2</sub> 下回流。2h 后, 将反应混合物冷却到室温。除去溶剂得到黄色固体。该固体用 10mL EtOAc 洗涤, 且在真空干燥以提供 1.20g 所期望的产物 B1(IV), 作为白色的固体, 经过两步骤后为 85% 产率。该产物不需要进一步纯化用于下一个步骤。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ 1.63-1.78 (m, 2H), 2.10-2.16 (m, 4H), 2.35-2.45 (m, 4H), 2.82-2.88 (m, 2H), 3.29-3.32 (m, 2H), 3.66-3.70 (m, 1H), 11.63 (br s, 1H), 13.68 (br s, 1H); <sup>19</sup>F NMR (376Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) δ -166.31。

[0153] 化合物 B1: 吡啶-2-羧酸 [5-(1-环丁基-4-氟-哌啶-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢-吡咯并 [3,4-c] 吡啶-3-基]-酰胺

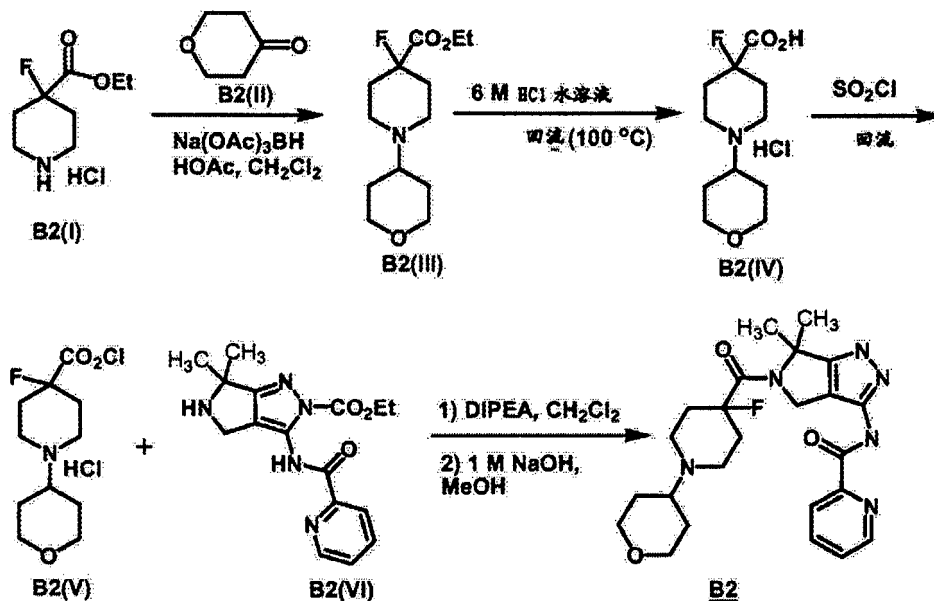
[0154] 粗起始原料 B1(IV) (0.673mmol) 溶于 10mL SOCl<sub>2</sub>。获得的淡黄色混悬液温热到 80°C 且在 N<sub>2</sub> 回流 1h。在该时刻, 反应变成澄明的淡黄色溶液。将反应混合物冷却到室温。在减压下除去溶剂获得酰基氯 B1(V), 作为黄色固体, 定量产率。

[0155] 向 100mL RB 中加入酰基氯 B1(V) (粗, 0.673mmol, 1.3eq), 化合物 6,6-二甲基-3-[(吡啶-2-基羰基)氨基]-5,6-二氢吡咯并 [3,4-c] 吡啶-2(4H)-羧酸乙基酯, B1(VI), (189mg, 0.518mmol, 1.0eq), 和 13mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。所得到的混悬液在室温在 N<sub>2</sub> 下搅拌 5min。缓慢加入 DIPEA (0.354ml, 2.07mmol, 4.0eq), 且可以看到产生大量烟。在室温搅拌 1hr 后, 反应用盐水 (50mL) 淬灭, 用 EtOAc (50mL) 提取, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 并浓缩。粗偶联产物用于下一脱保护步骤。

[0156] 向粗偶联产物在 10mL MeOH 的溶液中室温下逐滴加入 1.5mL 1.0M NaOH 水溶液。获得黄色透明溶液。LC-MS 显示反应在 30min 内完成。反应用 50mL EtOAc 稀释, 并用盐水 (50mL) 洗涤。收集有机层, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤, 并浓缩以得到粗产物。该粗产物用制备性 HPLC (0.1% HOAc) 纯化以提供 80mg 期望的产物, B1, 两步后 28% 产率, 作为白色固体。

[0157] 实施例 B2: 吡啶-2-羧酸 [5-[4-氟-1-(四氢-吡喃-4-基)-哌啶-4-羰基]-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢-吡咯并 [3,4-c] 吡啶-3-基]-酰胺

[0158]



[0159] 中间体 B2(III) : 4-氟-1-(四氢-吡喃-4-基)-哌啶-4-羧酸乙基酯

[0160] 向 250mL RB 中加入化合物 B2(I) 4-氟哌啶-4-羧酸乙基酯, 盐酸盐 (1.25g, 5.91mmol, 1.0eq),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL), 4-氧代四氢吡喃酮 B2(II) (0.61mL, 6.50mmol, 1.10eq), 和冰 HOAc (0.340mL, 5.91mmol, 1.0eq)。在室温搅拌 5-10min, 一次性加入三乙酰氧基硼氢化钠 (2.02g, 9.45mmol, 1.60eq)。得到混浊溶液。在室温搅拌 12h, 用 150mLEt<sub>2</sub>O 和 200mL NaOH(1M 水溶液) 稀释反应混合物。所得混悬液在室温搅拌 1h。收集有机层, 用 200mL 盐水洗涤, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤, 并浓缩以提供 320mg 所期望的产物, 4-氟-1-(四氢-吡喃-4-基)-哌啶-4-羧酸乙基酯 B2(III), 21% 产率, 作为无色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  1.30(t,  $J = 7.08$ , 3H), 1.56-1.66(m, 2H), 1.74-1.78(m, 2H), 1.94-2.21(m, 4H), 2.46-2.55(m, 3H), 2.82-2.85(m, 2H), 3.38(ddd,  $J = 1.52, 11.84, 11.84$ , 2H), 4.03(dd,  $J = 4.28, 11.08$ , 2H), 4.24(q,  $J = 7.05\text{Hz}$ , 2H); <sup>19</sup>F NMR(376Hz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  -166.94。

[0161] 中间体 B2(IV) : 4-氟-1-(四氢-吡喃-4-基)-哌啶-4-羧酸盐盐酸盐 (hydrochlorite)

[0162] 向瓶中加入 B2(III) (260mg, 1.0mmol) 和 8mL HCl(6.0M) 水溶液。获得无色溶液。将该溶液在室温搅拌 5min 并且温热到 100 °C。将该混合物在 100 °C 下回流 2h 获得淡橙色溶液。然后将反应冷却到室温, 并在减压下除去溶剂以提供黄色的固体。将该固体用 2x3mL EtOAc 洗涤以提供 260mg 所期望的产物 4-氟-1-(四氢-吡喃-4-基)-哌啶-4-羧酸盐盐酸盐 (hydrochlorite) B2(IV), 作为黄色的固体, 97% 产率。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm)  $\delta$  1.70-1.80(m, 2H), 2.02-2.05(m, 2H), 2.14-2.20(m, 2H), 2.41-2.59(m, 2H), 2.97-3.09(m, 2H), 3.29(dd,  $J = 11.33, 11.33\text{Hz}$ , 2H), 3.39-3.53(m, 3H), 3.96(dd,  $J = 3.78, 11.08\text{Hz}$ , 2H), 11.19(s, 1H), 13.76(s, 1H); <sup>19</sup>F NMR(376Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ , ppm)  $\delta$  -166.57。

[0163] 化合物 B2 : 吡啶-2-羧酸 {5-[4-氟-1-(四氢-吡喃-4-基)-哌啶-4-羧基]-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢-吡咯并 [3,4-c] 吡啶-3-基}-酰胺

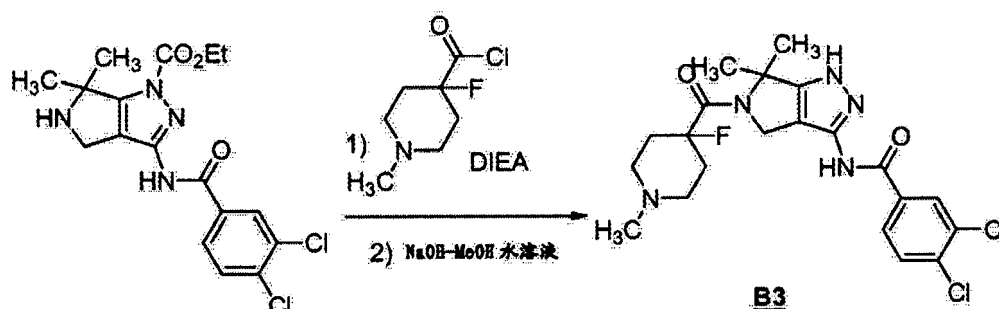
[0164] 中间体 B2(IV) (240mg, 0.896mmol) 溶于 10mL  $\text{SOCl}_2$ 。将该混悬液温热到 80 °C。在

80°C 搅拌该混合物 1h, 该混悬液变成澄明的淡黄色溶液显示该反应完成。将该混合物冷却到室温并在减压下除去溶剂以提供 257mg (100%) 所期望的产物酰基氯 B2(V), 作为白色的固体。

[0165] 向 100mL RB 中加入酰基氯 B2(V) (257mg, 0.896mmol, 1.5eq), 化合物 B2(VI) 6,6-二甲基-3-[(吡啶-2-基羰基)氨基]-5,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-2(4H)-羧酸乙基酯 (219mg, 0.598mmol, 1.0eq), 和 13mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。所得混悬液在室温在 N<sub>2</sub> 下搅拌 5min。缓慢加入 DIPEA (0.408ml, 2.39mmol, 4.0eq) 以产生烟。在室温搅拌该反应 1h, 用盐水 (20mL) 淬灭该反应, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL) 提取, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 并浓缩。粗产物溶于 10mL MeOH。在室温, 逐滴加入 1.5mL 1M NaOH 水溶液。LC-MS 显示反应在 5-10min 内完成。用 100mL EtOAc 稀释该反应, 用 100mL 盐水洗涤。收集有机溶剂, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤, 并浓缩以获得粗的终产物。通过制备性 HPLC 纯化粗产物以得到 200mg 所期望的产物, B2 作为部分 HOAc 盐, 经过两步骤后 47% 产率。

[0166] 实施例 B3: 3,4-二氯-N-[5-(4-氟-1-甲基-哌啶-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢-吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基]-苯甲酰胺

[0167]



[0168] DIEA (0.220mL, 1.66mmol) 和 3-(3,4-二氯-苯甲酰基氨基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-c]吡唑-1-羧酸乙基酯 (221mg, 0.51mmol) 加入向 4-氟-1-甲基-哌啶-4-碳酰氯 (0.51mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 中的溶液。该反应在室温搅拌 4h。该混合物用 H<sub>2</sub>O (30mL) 淬灭, 用 CHCl<sub>3</sub> (2x30mL) 提取。有机层在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥并浓缩得到标题化合物, 作为褐色的油, 其不用进一步纯化而使用。ESI (MNa<sup>+</sup>): 564.10。

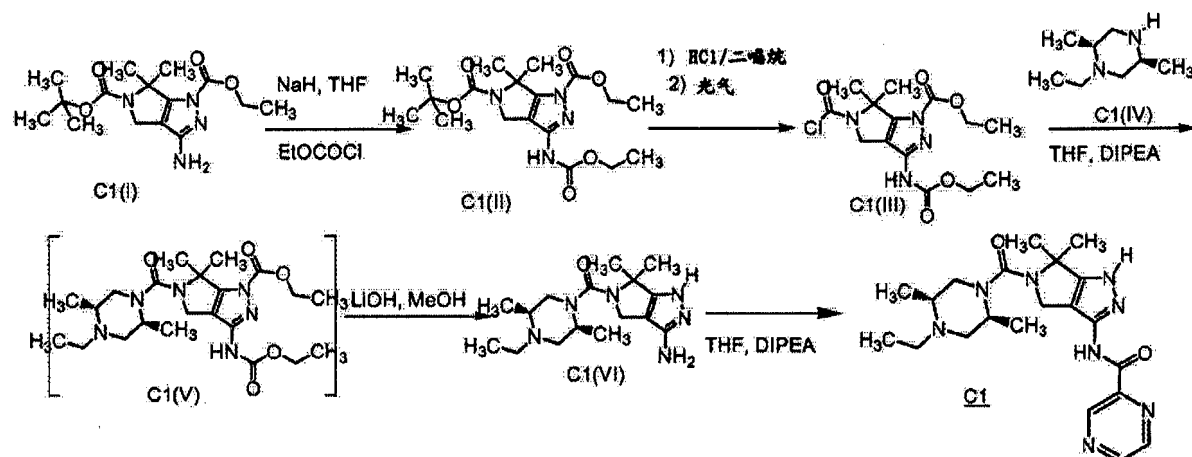
[0169] 将上述的油溶解于 MeOH (5mL) 并加入 NaOH (1N, 3mL)。在室温搅拌混合物 2h, 浓缩并通过反相 HPLC 纯化以得到白色固体 B3 (15mg, 6%)。

[0170] 实施例 B4:

[0171] 实施例 B4 采用与上述实施例 B1 相似的方法来制备。

[0172] 实施例 C1: N-(5-[(2S,5R)-4-乙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基]羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0173]



[0174] 中间体 C1(II): 5-叔-丁基-1-乙基-3-氨基-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1,5-二羧酸酯

[0175] 向 5-叔-丁基-1-乙基-3-氨基-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1,5-二羧酸酯, C1(I) (16.2g, 49.9mmol) 于 THF(100mL) 中的 0℃ 溶液分 3 次加入 NaH(2.4g, 59.9mmol)。在冰浴上搅拌反应 15min, 然后用 10 分钟加入氯甲酸乙酯 (6.5g, 59.9mmol)。反应温热到室温并搅拌 16h, 然后用 NH<sub>4</sub>Cl (饱和) 淬灭, 用 EtOAc (2x50mL) 提取。合并的提取物用盐水洗涤然后干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 过滤并浓缩得到期望的化合物 C1(II) (19.8g, 99%)。质谱: 计算值 C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M+H): 397。实测值 397。

[0176] 中间体 C1(III): 5-(氯羰基)-3-[(乙氧基羰基)氨基]-6,6-二甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1(4H)-羧酸乙基酯

[0177] 向 C1(II) (19.8g, 49.9mmol) 于二噁烷 (20mL) 中的溶液加入 HCl (60mL, 4M 于二噁烷中)。反应在室温搅拌 3h 然后浓缩并在真空干燥。将 3-[(乙氧基羰基)氨基]-6,6-二甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1(4H)-羧酸乙基酯的 HCl 盐溶解于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60mL)。加入 DIPEA (16.1g, 125mmol) 且在冰浴下冷却反应混合物。缓慢加入光气 (30mL, 20% 于甲苯) 然后反应温热到室温并过夜温热。反应浓缩然后溶解于 EtOAc (100mL) 和水 (100mL) 中。水相用 EtOAc (2x25mL) 提取然后将合并的有机提取物用盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。粗物质通过用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-2% 7NH<sub>3</sub>/MeOH 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 C1(III), 作为白色固体 (9.58g, 54%)。质谱: 计算值 C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H): 359。实测值 359。

[0178] 中间体 C1(V): 3-[(乙氧基羰基)氨基]-6,6-二甲基-5-[[4-乙基(2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基]羰基]-5,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1(4H)-羧酸乙基酯

[0179] 向密封管加入 N-乙基(2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪 C1(IV), DIPEA 和 THF, 然后加入 C1(III)。密封管并放置在 80℃ 的油浴中加热 16h。反应冷却到室温然后浓缩。所得的物质 C1(V) 不需要进一步纯化进行下一步。

[0180] 中间体 C1(VI): 5-[(2S,5R)-4-乙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基]羰基-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-胺

[0181] 向微波瓶中加入 C1(V), MeOH 和 LiOH。反应在微波中在 110℃ 加热 20min。粗反应混合物浓缩并溶解于 THF。过滤掉不溶解的物质, 然后浓缩滤液得到标题化合物 C1(VI)。

该物质不需要进一步纯化进行使用。

[0182] 化合物 C1 :N-(5-[(2S, 5R)-4-乙基-2,5-二甲基哌嗪-1-基]羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡嗪-2-甲酰胺

[0183] C1(VI) (240mg, 0.7mmol) 的 2mL THF 混悬液加入到吡嗪-2-碳酰氯 (213mg, 2eq) 和二异丙基乙基胺 (0.5mL, 3eq) 于 3mL THF 的溶液中。在室温搅拌 3 小时后, 在真空下除去溶剂。按照实施例 A1 进行纯化提供标题化合物 C1, 作为白色固体 (16mg, 5%)。

[0184] 实施例 C2-C8:

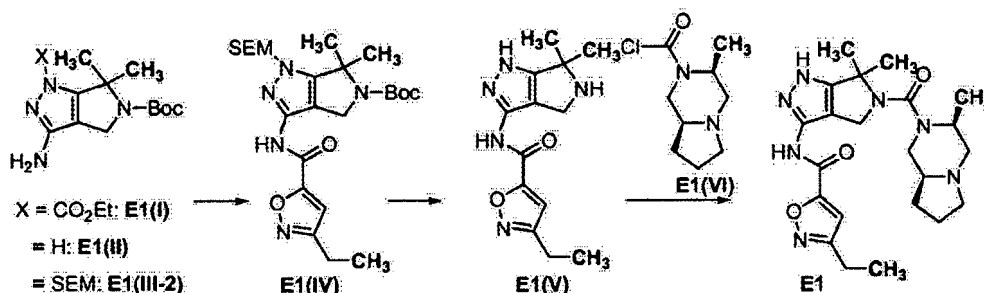
[0185] 实施例 C2-C8 采用与上述实施例 C1 相似的方法来制备。

[0186] 实施例 D1:

[0187] 当前并没有采用与上述方案 2 所示的路线 D 进行制备的实施方案, 虽然期望本领域技术人员可以采用如上所述的路线 D 来制备本发明的很多化合物。

[0188] 实施例 E1 :N-(6,6-二甲基-5-[(3S, 8aS)-3-甲基六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基]羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-3-乙基异吲唑-5-甲酰胺

[0189]

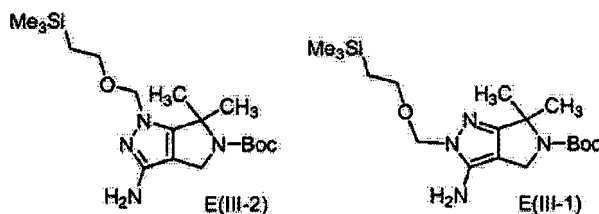


[0190] 中间体 E1(II) :叔-丁基 3-氨基-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-羧酸酯

[0191] 将试剂 5-叔-丁基 1-乙基 3-氨基-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-1,5-二羧酸酯, E1(I), (10.97g, 33.9mmol) 溶于 MeOH(200mL), 之后加入 NaOH(5eq, 169mmol)。在室温搅拌混合物 3h 后, 初始原料消失。除去 MeOH 后, 加入 H<sub>2</sub>O 和 AcOEt, 用 AcOEt 提取该产物并在 Na<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> 上干燥, 然后浓缩以提供 E1(II)。

[0192] 中间体 E1(III-2) :叔-丁基 3-氨基-6,6-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基]-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-羧酸酯

[0193]



[0194] 在 0°C 向中间体 E1(II) (87g), 亚甲基氯 (1.74L) 和二异丙基乙基胺 (87g) 的混合物中逐滴加入 (1 小时加入) 0°C 的 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯 (63g)。在室温搅拌反应混合物过夜。反应是淡褐色溶液。然后将该混合物浓缩以得到淡黄色/褐色油, 且残余

物与乙酸乙酯混合且滤掉盐。该混合物用硅胶 (2:1-1:1EtOAc/ 含有 0.5% TEA 的己烷) 纯化以提供区域异构体 (regioisomer) E1(III-2) (24g, 利用 HPLC 的纯度 >90%) 和 E(III-1) (10g, 利用 HPLC 的纯度 >98%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD3OD) ppm-0.03 (s, 9H) 0.88 (t, J = 8.2Hz, 2H) 1.48 和 1.53 (s, 每一个 4.5H, 共计 9H)。1.70 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 3.56-3.62 (m, 2H), 4.24-4.26 (m, 2H), 5.16 (s, 2H)。

[0195] 中间体 E1(VII): N-(6,6-二甲基-5-[[ (3S,8aS)-3-甲基六氢吡咯并 [1,2-a] 吡嗪-2(1H)-基] 羰基]-1,4,5,6-四氢吡咯并 [3,4-c] 吡啶-3-基)-3-乙基异噁唑-5-甲酰胺

[0196] 采用无水 DMF 作为溶剂制备 0.25M SEM-Boc 保护的氨基吡咯并吡啶、E1(III-2) 的溶液。采用无水 DMF 作为溶剂制备 3-乙基异噁唑-5-羧酸的 0.25M 溶液。在无水 DMF 中制备新鲜的 0.5M 邻-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒·六氟磷酸盐 (HATU) 的溶液。向反应管中加入制备的 320 μL (0.08mmol, 1 当量, 0.25M) 的 3-乙基异噁唑-5-羧酸 DMF 溶液, 制备的 320 μL (0.08mmol, 1 当量, 0.25M) SEM-Boc 保护的氨基吡咯并吡啶 DMF 溶液, 和 40 μL (0.288mmol, 3.6 当量) 纯净 TEA, 然后加入 160 μL (0.080mmol, 1 当量) 的 HATU DMF 溶液。在 60°C 搅拌反应混合物 16h。然后将管冷却到室温。在真空下从管中除去溶剂和挥发物。向残余物中加入 1mL EtOAc 和 1mL 2M NaOH 水溶液。在将该管用 Parafilm 覆盖后, 剧烈摇动该覆盖的试验管直到所有的残余物已溶解或者混合物完全匀化。停止搅拌并完全分离各相。将每一测试管得上清的有机层 (EtOAc 层) 转移到其相应的接收管中。将 EtOAc (0.5mL) 加入到该管中并且在搅拌混合物后提取有机层, 重复该操作两次。在真空下从接收管中除去溶剂 (EtOAc) 和挥发物直到它们干燥。向残余物中加入 0.6mL (2.4mmol, 30 当量) 于二噁烷中的 4M HCl 且在室温下搅拌混合物 2h。然后在真空下从该管中除去溶剂, 挥发物和 HCl。向残余物加入 500 μL 无水 DMA, 70 μL 纯净 DIPEA (0.400mmol, 5 当量)。在无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中制备 0.25M (3S,8aS)-3-甲基六氢吡咯并 [1,2-a] 吡嗪-2(1H)-羰基氯, E1(VI) 的溶液。

[0197] 中间体 E1(VI): (3S,8aS)-3-甲基六氢吡咯并 [1,2-a] 吡嗪-2(1H)-碳酰氯

[0198] 在 0°C 在 N<sub>2</sub> 下在圆底烧瓶中将三光气 (1.1 当量) 溶于 DCM, 在 0°C 在 N<sub>2</sub> 下将 DIPEA (2 当量) 逐滴加入到搅拌的溶液中。在 0°C 在 N<sub>2</sub> 下将 (3S,8aS)-3-甲基八氢吡咯并 [1,2-a] 吡嗪在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的溶液逐滴加入到三光气反应混合物中。在 0°C 在 N<sub>2</sub> 下搅拌 1 小时, 将反应混合物温热到室温且在 N<sub>2</sub> 下搅拌 16 小时。蒸发溶剂且在真空下在室温干燥。该干燥的产物 E1(VI) 不需纯化被用于脲形成反应。

[0199] 向该管中加入 385 μL (0.096mmol, 1.2 当量) 的 E1(VI), 且在 40°C 搅拌混合物 20h。在真空除去溶剂和挥发物后, 将 1340 μL DMSO (含有 0.01% BHT) 加入到每一个管中以获得终浓度 0.0572M, 并搅拌混合物以溶解产物。为了制备分析样品, 移走 5 μL 溶液, 用 95:5MeOH/H<sub>2</sub>O 稀释该等分部分到 1.0mL, 且提交用于 LC-MS 分析。

[0200] 将来自盘 821-107-3930 的粗反应混合物溶解到 MeOH:DMSO:H<sub>2</sub>O (95:5:5) 溶液并利用分析度量衡 (analytical scale) CO<sub>2</sub>SFC (UV/MS {APCI+}/ELSD 检测) 来分析。分析 SFC 方法参数包括: 柱: Zymor/Pegasus (150X4.6mm, 5 μm), 线形梯度: 在 2.5min 内 5-50% 洗脱液 A (MeOH)。以 5.6ml/min (140bar 出口压力)。

[0201] 将相同的粗反应混合物利用制备性度量衡 CO<sub>2</sub>SFC (UV 检测 {260nm}) 纯化。制备性 SFC 方法参数包括: 柱: Zymor/Pegasus (150X21.2mm, 5 μm), 线性梯度: 5 到 50% 洗脱液 A (MeOH) 在 5min 内。以 56ml/min (140bar 出口压力)。

[0202] 干燥产物, 称量, 以 30mM 溶解在 DMSO。然后使用 RP-HPLC (UV {260nm} / MS {APCI+} / ELSD 检测) 分析产物。HPLC 方法参数包括: 柱: Peeke Scientific/HI-Q (C<sub>18</sub>, 50X4.6mm, 3 μm), 线性梯度: 在 1.75min 内以 3ml/min 从 100% 洗脱液 A (H<sub>2</sub>O+0.05% TFA) 到 100% 洗脱液 B (乙腈 +0.05% TFA)。

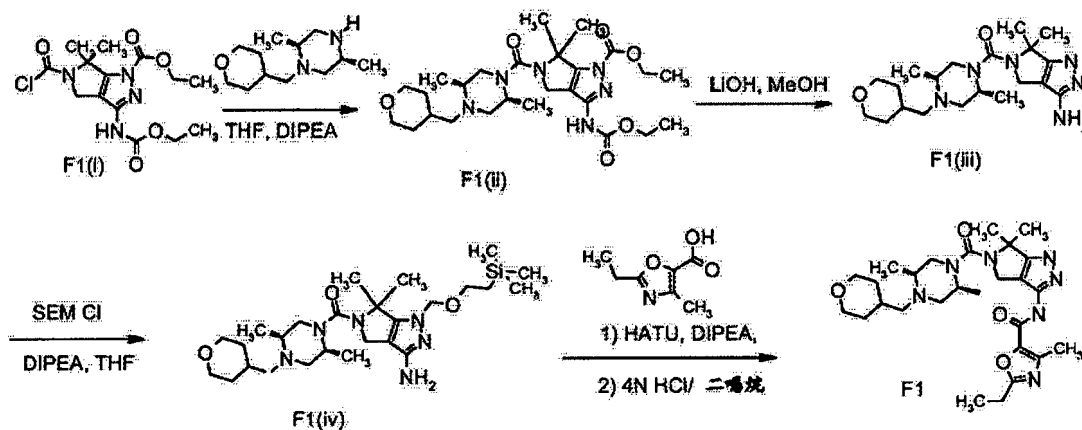
[0203] 所有的产物纯度至少为 85%, 利用具有 NMR 光谱的 HPLC 两次以上的检测, 证实结构与分子量一致, 可以获得用于筛选。

[0204] 实施例 E1-E14:

[0205] 所有的实施例 E2-E14 使用与上述的实施例 E1 相同的分析和纯化条件。

[0206] 实施例 F1: N-(5-[[[(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基]-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡唑-3-基]-2-乙基-4-甲基-1, 3-吡唑-5-甲酰胺

[0207]



[0208] 中间体 F1(ii): 5-[[[(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基]-3-[(乙氧基羰基)氨基]-6, 6-二甲基-5, 6-二氢吡咯并[3, 4-c]吡唑-1(4H)-羧酸乙基酯

[0209] 向密封管加入 (2R, 5S)-2, 5-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪 (piperazine) (2.1g, 9.89mmol), DIPEA (3.8mL, 21.8mmol) 和 THF (50mL), 然后加入 F1(i) (3.6g, 9.89mmol)。将管密封并放置在 90°C 的油浴中并加热 16h。该反应冷却到室温并浓缩然后分两批用 MeOH 研磨以获得标题化合物 F1(ii) (4.89g, 93%), 作为白色的固体。质谱: 计算值 C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub> (M+H): 535。实测值 535。

[0210] 中间体 F1(iii): 5-[[[(2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)哌嗪-1-基]羰基]-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡唑-3-胺

[0211] 向密封管加入 F1(ii) (4.0g, 7.54mmol) 在 MeOH (75mL) 和 LiOH (1.0g, 42mmol) 中的浆液。该反应在 100°C 加热 16h。浓缩该反应然后溶解在 THF (100mL) 中。该混合物过滤通过硅藻土和 MgSO<sub>4</sub> 然后用 THF (100mL) 洗涤。浓缩滤液以得到 1.9g (65%) 的 F1(iii), 作为黄色的固体。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.82-0.92 (m, 1H), 0.92-1.00 (m, 6H),

1.00-1.14(m, 2H), 1.48(s, 3H), 1.57(s, 3H), 1.69(d, J = 14.32Hz, 2H), 1.78-1.95(m, 2H), 2.27-2.48(m, 3H), 2.74-2.88(m, 1H), 2.94-3.15(m, 2H), 3.18-3.31(m, 2H), 3.70-3.93(m, 2H), 4.26(s, 2H), 4.96(br. s., 2H). 质谱: 计算值  $C_{20}H_{34}N_6O_2$  (M+H): 391. 实测值 391.

[0212] 中间体 F1(iv): 5-[[ (2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基) 哌嗪-1-基] 羰基]-6, 6-二甲基-1-[[2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基] 甲基]-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并 [3, 4-c] 吡唑-3-胺

[0213] 向 0°C 的 F1(iii) (1.7g, 4.35mmol) 在 THF (30mL) 中的溶液加入 DIPEA (0.95mL, 5.44mmol), 然后加入 [2-(氯甲氧基) 乙基] (三甲基) 甲硅烷 (0.81mL, 4.57mmol)。该反应缓慢温热到室温并搅拌 16h。该反应用水 (50mL) 淬灭并用 EtOAc (2x100mL) 提取。合并的提取物用盐水 (50mL) 洗涤然后干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩以提供标题化合物 F1(iv) (1.7g, 65%), 作为黄色的固体。质谱: 计算值  $C_{26}H_{48}N_6O_3Si$  (M+H): 521. 实测值 521.

[0214] 实施例 F1: N-(5-[[ (2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基) 哌嗪-1-基] 羰基]-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并 [3, 4-c] 吡唑-3-基)-2-乙基-4-甲基-1, 3-吡唑-5-甲酰胺

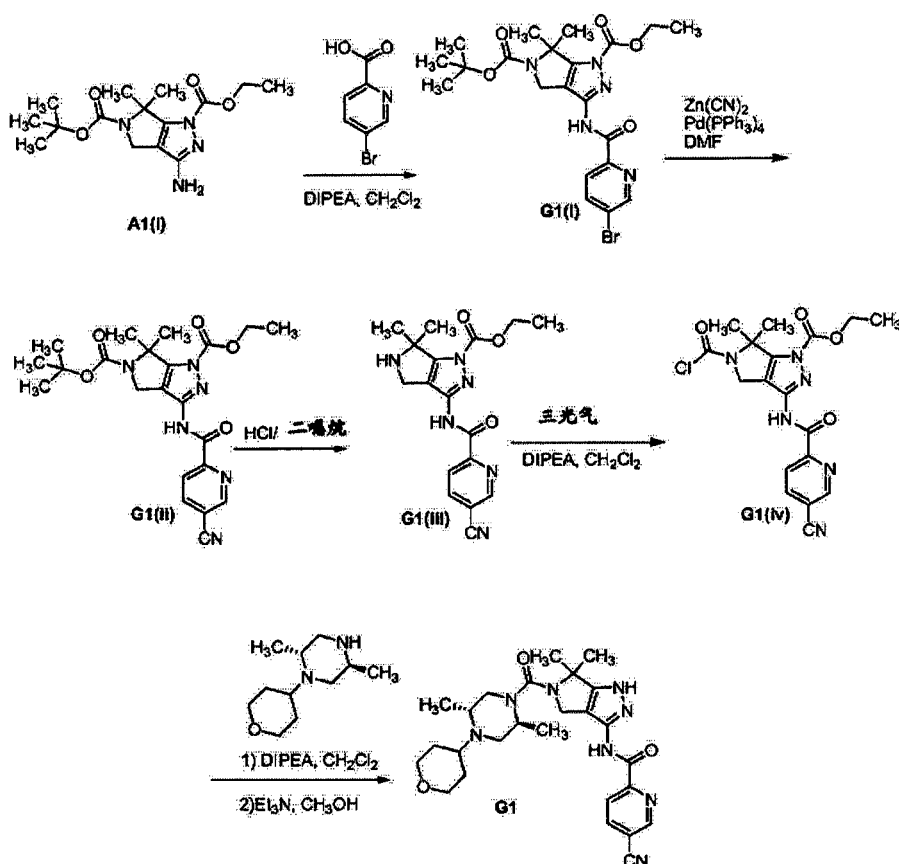
[0215] 向 2-乙基-4-甲基-1, 3-吡唑-5-羧酸 (223mg, 1.44mmol) 和 F1(iv) (500mg, 0.960mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液加入 DIPEA (0.52mL, 2.88mmol), 然后加入 HATU (548mg, 1.44mmol)。在 65°C 搅拌该反应 16h 然后用 NaHCO<sub>3</sub> (饱和) (10mL) 稀释并且用 MTBE (2x20mL) 提取。将合并的提取物用盐水 (15mL) 洗涤然后干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。该粗的固体溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) 中并加入于二噁烷中 (5mL) 的 4N HCl。该反应在室温搅拌 5h。浓缩该反应然后溶解到 EtOAc (15mL) 和 NaHCO<sub>3</sub> (饱和) (15mL) 中, 用 EtOAc (2x10mL) 提取。用盐水 (15mL) 洗涤合并的提取物然后干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。通过使用 5-50% ACN/H<sub>2</sub>O (0.1% AcOH) 的制备性 HPLC 提供了标题化合物 F1, 作为白色固体 (35mg, 6%)。

[0216] 实施例 F2-F60:

[0217] 实施例 F2-F60 采用与上述实施例 F1 的相似的方法来制备。

[0218] 实施例 G1: 5-氰基-N-(5-[[ (2S, 5R)-2, 5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基) 哌嗪-1-基] 羰基]-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并 [3, 4-c] 吡唑-3-基) 吡啶-2-甲酰胺

[0219]



[0220] 中间体 G1(i):叔-丁基 1-乙基 3-[[ (5-溴吡啶-2-基) 羰基 ] 氨基]-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并 [3,4-c] 吡唑-1,5-二羧酸酯

[0221] 向 5-溴吡啶-2-羧酸 (3.11g, 15.4mmol) 和 5-叔-丁基 1-乙基 3-氨基-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并 [3,4-c] 吡唑-1,5-二羧酸酯 (5.00g, 15.4mmol) 在 DCM (200mL) 中的溶液加入 DIPEA (5.37mL, 30.8mmol), 然后加入 HATU (7.03g, 18.5mmol)。使该反应在 22℃ 过夜。将反应混合物用 NaHCO<sub>3</sub> 稀释, 分离各层, 干燥有机部分 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。该粗固体用 Et<sub>2</sub>O 研磨得到产物 G1(i), 作为淡黄色固体 (2.8g, 15%)。质谱: 计算值 C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (M+H): 509。实测值: 509。

[0222] 中间体 G1(ii):5-叔-丁基 1-乙基 3-[[ (5-氰基吡啶-2-基) 羰基 ] 氨基]-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并 [3,4-c] 吡唑-1,5-二羧酸酯。

[0223] 向 G1(ii) (2.80g, 5.51mmol) 在 DMF (40mL) 中的混悬液加入 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.636g, 0.551mmol) 和 Zn(CN)<sub>2</sub> (0.647g, 5.51mmol)。该溶液用氩气 x3 排气 / 回填充, 然后加热到 80℃ 2 小时, 用水和 EtOAc 稀释反应混合物, 水层用 EtOAc x2 提取, 有机层用水和盐水洗涤, 在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥并浓缩以得到亮黄色固体。该粗固体用 Et<sub>2</sub>O 研磨得到 G1(ii), 作为淡黄色固体 (1.9g, 76%)。质谱: 计算值 C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> (M+H): 455。实测值: 455。

[0224] 中间体 G1(iii):3-[[ (5-氰基吡啶-2-基) 羰基 ] 氨基]-6,6-二甲基-5,6-二氢吡咯并 [3,4-c] 吡唑-1(4H)-羧酸乙基酯。

[0225] 向 G1(ii) (1.9g, 4.18mmol) 在 DCM (20mL) 的溶液中加入 20mL HCl / 二噁烷溶液。将反应混合物在 22℃ 搅拌过夜。该混悬液浓缩获得 G1(iii), 为淡黄色固体 (1.9g, 100%)。

质谱：计算值 C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>:355。实测值:355。

[0226] 中间体 G1(iv):5-(氯羰基)-3-[(5-氰基吡啶-2-基)羰基]氨基}-6,6-二甲基-5,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1(4H)-羧酸乙基酯。

[0227] 向 G1(iii) (1.90g, 4.45mmol) 在 DCM (50mL) 的溶液中加入 DIPEA (2.30mL, 17.8mmol)。反应混合物冷却到 -78°C 用加料漏斗逐滴加入三光气 (0.924g, 3.11mmol) 在 DCM (30mL) 的溶液。在 -70°C 搅拌该反应 15m 然后用 NaHCO<sub>3</sub> (饱和水溶液) 淬灭并温热到 22°C。用水稀释反应混合物, 水层用 DCMx2 提取。有机层用水和盐水洗涤, 在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥并浓缩以获得 G1(iv) 作为亮黄色固体 (1.9g, 100%)。

[0228] 实施例 G1:5-氰基-N-(5-[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基]羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺。

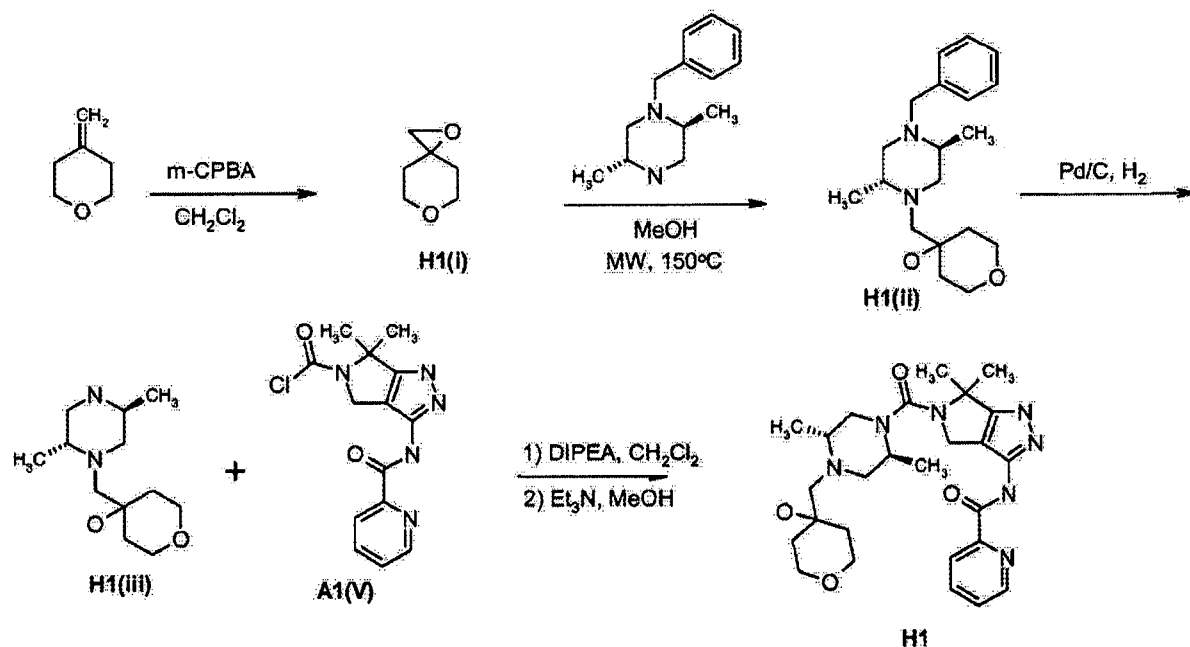
[0229] 向 G1(iv) (0.250g, 0.600mmol) 和 (2R,5S)-2,5-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪 (0.238g, 1.20mmol) 在 THF (4mL) 中的溶液加入 DIPEA (0.5mL, 3.00mmol)。该反应在密封的管中加热到 90°C 过夜。在真空除去挥发物且残余物溶于 MeOH (3mL)。加入 TEA (3mL) 且该溶液在 45°C 搅拌 3 小时。浓缩该溶液且该粗混合物通过制备性色谱法纯化获得 G1 作为白色粉末 (0.130g, 38%)。

[0230] 实施例 G2-G3:

[0231] 实施例 G2-G3 采用与上述实施例 G1 相似的方法来制备。

[0232] 实施例 H1:N-[5-((2S,5R)-4-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]-2,5-二甲基哌嗪-1-基)羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基]吡啶-2-甲酰胺

[0233]



[0234] 中间体 H1(i):1,6-二氧杂螺[2.5]辛烷

[0235] 4-亚甲基四氢-2H-吡喃 (1.00g, 10.2mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30mL) 的溶液放置在冰浴中然后分三次加入间-氯过氧苯甲酸 (2.46g, 14.3mmol)。反应缓慢温热到室温并且搅拌

3h 然后用 10% NaOH(aq) (10mL) 淬灭,并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x15mL) 提取。干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 合并的提取物,过滤并浓缩以提供中间体 H1(i) 作为澄明的油 (607mg, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, 氘代氯仿) δ ppm 1.45-1.63 (m, 2H), 1.76-1.99 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 3.71-3.95 (m, 4H)。

[0236] 中间体 H1(ii): 4-[[ (2R, 5S)-4-苄基-2,5-二甲基哌嗪-1-基] 甲基] 四氢-2H-吡喃-4-醇

[0237] 向微波瓶中加入 1,6-二氧杂螺 [2.5] 辛烷 (259mg, 2.3mmol), (2S, 5R)-1-苄基-2,5-二甲基哌嗪 (464mg, 2.3mmol) 和 5mL MeOH。将该瓶在微波中加热到 150°C 2h。粗反应浓缩以提供中间体 H1(ii) (723mg, 100%) <sup>1</sup>H NMR (300MHz, 氘代氯仿) δ ppm 0.92 (d, J = 6.22Hz, 3H), 1.13 (d, J = 5.84Hz, 3H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.46-1.68 (m, 4H), 1.83 (dd, J = 11.30, 9.80Hz, 1H), 2.12 (d, J = 13.94Hz, 1H), 2.36-2.53 (m, 3H), 2.60-2.69 (m, 2H), 2.85 (d, J = 9.04Hz, 1H), 3.08 (d, J = 13.38Hz, 1H), 3.71-3.82 (m, 4H), 4.04 (d, J = 13.38Hz, 1H), 7.10-7.47 (m, 5H)。质谱: 计算值 C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H): 318。实测值: 318。

[0238] 中间体 H1(iii): 4-[[ (2R, 5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基] 甲基] 四氢-2H-吡喃-4-醇

[0239] 向氮气吹扫的 H1(ii) (723mg, 2.3mmol) 在 MeOH (15mL) 中的溶液加入 Pd/C (72mg, 0.07mmol)。反应用 H<sub>2</sub> 气体排气-回填充 (3x), 然后在 H<sub>2</sub> 下过夜。通过硅藻土垫过滤完成的反应混合物, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和 MeOH 洗涤然后浓缩以得到标题化合物 (500mg, 97%) 作为黄色-橙色的半固体。质谱: 计算值 C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H): 229。实测值: 229。

[0240] 化合物 H1: N-[5-((2S, 5R)-4-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基]-2,5-二甲基哌嗪-1-基) 羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并 [3,4-c] 吡啶-3-基] 吡啶-2-甲酰胺。

[0241] 标题化合物通过使用与上述实施例 A1 相似的方法来制备, 其中用 4-[[ (2R, 5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-基] 甲基] 四氢-2H-吡喃-4-醇代替 (3S, 8aS)-3-甲基八氢吡咯并 [1,2-a] 吡嗪。

[0242] 表 1 提供了全部列出的本发明化合物, 包括相关 H NMR 数据和可以获得的 Ki 值。

[0243] 上述定义的任何上述式 I 的化合物都可以通过标准化学操作转化为另一个类似化合物。除非另有说明, 所有的起始原料、试剂、和溶剂都是市售的并且是本领域技术人员已知的。这些化学操作是本领域技术人员已知的, 包括 (a) 通过在 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed., John Wiley and Sons, New York, 1991 中所述的方法除去保护基; (b) 用伯胺或仲胺、硫醇或醇置换离去基团 (卤素、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯等), 以便分别形成仲胺或叔胺、硫醚或醚; (c) 用异氰酸酯、酰基氯 (或其它活化的羧酸衍生物)、烷基 / 芳基氯甲酸酯或磺酰氯处理伯胺和仲胺, 以便提供相应的脲、酰胺、氨基甲酸酯或磺酰胺; (d) 使用醛对伯胺或仲胺进行还原胺化。

[0244] 本发明的化合物可具有不对称碳原子。可以基于物理化学差异通过本领域技术人员已知的方法将非对映体混合物分离为个别的非对映体, 例如通过色谱法或分级结晶。可以如下分离对映异构体: 通过与适当的光学活性化合物 (例如, 醇) 反应将对映异构体混合物转化为非对映体混合物, 分离非对映体并且将单独的非对映体转化 (例如, 水解) 为相应的纯的对映异构体。包括非对映体混合物和纯的对映异构体在内的所有这种异构体都被认为是本发明的一部分。

[0245] 性质上为碱性的式 I 的化合物能够与各种无机酸和有机酸形成各种各样不同的盐。尽管这种盐对于对动物给药来说必需是药学可接受的,但是在实践中经常期望将式 I 的化合物最初作为药学不可接受的盐从反应混合物分离,然后通过用碱性试剂处理简单地将其转化为游离碱化合物,随后将游离碱转化为药学可接受的酸加成盐。本发明的碱化合物的酸加成盐可以容易地通过在含水溶剂介质中或在适合的有机溶剂例如甲醇或乙醇中用基本上相当量的所选无机酸或有机酸处理碱化合物来制备。在小心地蒸发溶剂之后,容易地得到所需的固体盐。还可以通过加入适当的无机酸或有机酸而使所需的酸性盐从游离碱的有机溶剂溶液中沉淀出来。

[0246] 在性质上为酸性的那些式 I 的化合物能够与各种药理学可接受的阳离子形成碱盐。这种盐的实例包括碱金属盐或碱土金属盐,特别是钠盐和钾盐。这些盐全部都是通过常规方法制备的。作为用于制备本发明的药学可接受的碱盐的试剂的化学碱是与酸性的式 I 的化合物形成无毒碱盐的那些。这种无毒的碱盐包括衍生自药理学可接受的阳离子的那些,所述药理学可接受的阳离子如钠、钾、钙、和镁等。这些盐容易地通过用包含所需药理学可接受的阳离子的水溶液处理相应的酸性化合物,然后将得到的溶液蒸发(优选在减压下)到干燥来制备。或者,还可以通过将酸性化合物的低级链烷醇(alkanolic)溶液与期望的碱金属醇盐混合在一起,然后以与前述相同的方法将得到的溶液蒸发到干燥来进行制备。在任一情况中,优选使用化学计量量的试剂,以便确保反应完全以及所需最终产品的最大收率。

[0247] 本发明的化合物是蛋白激酶 C 的抑制剂,并且优选选择性地抑制蛋白激酶 C 的  $\beta$ -1、 $\beta$ -2 和可选的  $\alpha$  同工酶。特别地,关于  $\beta$ -2 同工酶,本发明的化合物具有低于 200nM 的  $K_i$  值。

[0248] 作为蛋白激酶 C 的抑制剂,所述化合物可用于治疗其中蛋白激酶 C 在病理学中起到作用的病况。本领域中已知的病况包括:糖尿病及其并发症、癌症、缺血、炎症、中枢神经系统病症、心血管疾病、阿尔茨海默氏病和皮肤学疾病。

[0249] 蛋白激酶 C 已经牵涉糖尿病的几个不同的方面。蛋白激酶 C 的过度活性已经牵涉胰岛素信号传导缺陷,因此牵涉 II 型糖尿病中可见的胰岛素抵抗。Karasik, A. 等人, J. Biol. Chem. 265:10226-10231(1990);Chen, K. S. 等人, Trans. Assoc. Am. Physicians104:206-212(1991);Chin, J. E. 等人, J. Biol. Chem. 268:6338-6347(1993)。另外,研究已经证明,在已知在暴露于高血糖情况时易感染糖尿病并发症的组织中,蛋白激酶 C 活性显著升高。Lee, T. S. 等人, J. Clin. Invest. 83:90-94(1989);Lee, T. S. 等人, Proc. Natl. Acad. Sci USA 86:5141-5145(1989);Craven, P. A. 和 DeRubertis, F. R. J. Clin. Invest. 83:1667-1675(1989);Wolf, B. A. J. Clin. Invest. 87:1643-1648(1991)。

[0250] 蛋白激酶 C 活性长久以来与细胞生长、肿瘤诱发和癌症有关。Rotenberg, S. A. 和 Weinstein, I. B. Biochem. Mol. Aspects Sel. Cancer 1:25-73(1991)。Ahamd 等人, Molecular Pharmacology:43,858-862(1993)。已知的是,蛋白激酶 C 抑制剂在动物中在预防瘤生长方面是有效的。Meyer, T. 等人, Int. J. Cancer 43:851-856(1989);Akinagaka, S. 等人, Cancer Res. 51:4888-4892(1991)。新近,蛋白激酶 C  $\beta$  抑制剂恩扎喹林(Enzastaurin)(LY317615.HCl)表现出通过诱导凋亡和抑制增殖的培养的肿瘤细胞,特别是对于人成胶质细胞瘤和结肠癌而具有直接的肿瘤效果。Graff 等人, Cancer

Res. 16:7462-7469(2005)。本发明的化合物还作为多药耐药逆转 (MDR) 药起作用,使得它们在与其它化疗剂共同给药时是有效的。

[0251] 蛋白激酶 C 抑制剂已经表现出阻断炎症应答,例如嗜中性粒细胞氧化猝发 (oxidative burst)、T-淋巴细胞中的 CD3 向下调节、和佛波醇诱导的爪水肿。Towemy, B. 等人, Biochem. Biophys. Res. Commun. 171:1087-1092(1999); Mulqueen, M. J. 等人, Agents Actions 37:85-89(1992)。因此,作为 PKC 的抑制剂,本发明的化合物可用于治疗炎症。

[0252] 蛋白激酶 C 活性在中枢神经系统的功能中起着重要作用。Huang, K. P. Trends Neurosci. 12:425-432(1989)。另外,蛋白激酶 C 抑制剂已经表现出预防在局部和中枢的缺血性脑损伤和脑水肿中所见的损害。Hara, H. 等人, J. Cereb. Blood Flow Metab. 10:646-653(1990); Shibata, S. 等人, Brain Res. 594:290-294(1992)。还测定到蛋白激酶 C 与阿尔茨海默氏病有牵连。Shimohama, S. 等人, Neurology 43:1407-1413(1993)。因此,本发明的化合物可用于治疗阿尔茨海默氏病和缺血性脑损伤。

[0253] 蛋白激酶 C 活性还在心血管疾病中起重要作用。脉管系统中的增加的蛋白激酶 C 活性已经表现出引起增加的血管收缩和高血压。已知的蛋白激酶 C 抑制剂预防这种增加。Bilder, G. E. 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 252:526-430(1990)。因为蛋白激酶 C 抑制剂显示对嗜中性粒细胞氧化猝发的抑制作用,蛋白激酶 C 抑制剂还可以用于治疗心血管性缺血和在缺血后改善心脏功能。Muid, R. E. 等人, FEBS Lett. 293:169-172(1990); Sonoki, H. 等人, Kokyu-To Junkan 37:669-674(1989)。蛋白激酶 C 在血小板功能中的作用也得到研究,并且表明,蛋白激酶 C 水平升高与对激动剂的应答增加有关。Bastyr III, E. J. 和 Lu, J. Diabetes 42: (Suppl. 1)97A(1993)。PKC 已经涉及在微管渗透性的血小板活动因子调节中的生物化学通道。Kobayashi 等人, Amer. Phys. Soc. H1214-H1220(1994)。有效的蛋白激酶 C 抑制剂已经显示影响激动剂诱导的血小板聚集。Toullec, D. 等人, J. Biol. Chem. 266:15771-15781(1991)。蛋白激酶 C 抑制剂还阻断激动剂诱导的平滑肌细胞增殖。Matsumoto, H. 和 Sasaki, Y. Biochem. Biophys. Res. Commun. 158:105-109(1989)。因此,本发明的化合物可用于治疗心血管疾病、动脉粥样硬化和再狭窄。

[0254] 蛋白激酶 C 的异常活性还涉及皮肤学病症,例如银屑病。Horn, F. 等人, J. Invest. Dermatol. 88:220-222(1987); Raynaud, F. 和 Evain-Brion, D. Br. J. Dermatol. 124:542-546(1991)。银屑病的特征在于角化细胞的异常增殖。已知的蛋白激酶 C 抑制剂已经表现出以其类似于作为 PKC 抑制剂的效力平行的方式抑制角化细胞增殖。Hegemann, L. 等人, Arch. Dermatol. Res. 283:456-460(1991); Bollag, W. B. 等人, J. Invest. Dermatol. 100:240-246(1993)。因此,PKC 抑制剂可用于治疗银屑病。

[0255] 本发明的化合物还具有同工酶选择性。所述化合物择优地抑制蛋白激酶 C  $\beta$ -1 和  $\beta$ -2 同工酶和可选的  $\alpha$  同工酶,对前述同工酶的选择性优于对其余的蛋白激酶 C 同工酶(即,  $\gamma$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\xi$  和  $\eta$ ) 的选择性。本发明的化合物在比对于最小抑制其它 PKC 同工酶所需浓度低得多的浓度抑制蛋白激酶 C 的  $\beta$ -1、 $\beta$ -2 同工酶和可选的  $\alpha$  同工酶。

[0256] 本发明的化合物特别地可用于治疗其中涉及蛋白激酶 C 同工酶  $\beta$ -1、 $\beta$ -2、和可选的  $\alpha$  的那些疾病状态。例如,糖尿病中所见的血糖水平升高导致脉管组织中  $\beta$ -2 同工酶的同工酶特异性升高。 Proc. Natl Acad. Sci. USA 89:11059-11065(1992)。在人血小板中的与糖尿病相关的  $\beta$  同工酶升高已经涉及其对激动剂的应答发生变化。Bastyr III,

E. J. 和 Lu, *J. Diabetes* 42: (Suppl 1)97A(1993)。人维生素 D 受体已经表现出选择性被蛋白激酶 C $\beta$  磷酸化。这种磷酸化作用已经涉及受体功能的变化。Hsieh 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:931509319(1991); Hsieh 等人, *J. Biol. Chem.* 268:15118-15126(1993)。另外,最近的工作表明,  $\beta$ -2 同工酶负责红白血病细胞增殖,而  $\alpha$  同工酶涉及这些前述细胞的巨核细胞分化。Murray 等人, *J. Biol. Chem.* 268:15847-15853(1993)。

[0257] 除了上述讨论的  $\beta$ -1 和  $\beta$ -2 同工酶之外,蛋白激酶 C $\alpha$  同工酶已经表现出可能用于治疗肾病:患有 STZ 诱导的糖尿病的 PKC- $\alpha$  敲除小鼠表现出肾病改善。Menne 等人, *Diabetes* 53:2101-2109(2005)。PKC $\alpha$  与心脏收缩力有关, Braz 等人, *Nature Medicine* 10:248-254(2004); 并且与内皮细胞的 Akt 活化和 eNOS 磷酸化的调节有关。Partovian&Simons, *Cellular Signalling* 16:951-957(2004)。

#### [0258] 测定法

[0259] 蛋白激酶 C $\beta$  2 (PKC $\beta$  II) 催化从 ATP 产生 ADP, 伴随着磷酸基转移到 PKC 假底物肽上 (A $\rightarrow$ S, RFARKGSLRQKNV)。这种转移是偶合至通过丙酮酸激酶 (PK) 和乳酸脱氢酶 (LDH) 的活性进行氧化的  $\beta$ -NADH。通过使用 Molecular Devices SPECTRA max PLUS 分光光度计观察的在 340nm 的吸光度降低 ( $\epsilon = 6.22\text{cm}^{-1}\text{mM}^{-1}$ ) 监控  $\beta$ -NADH 转化为 NAD $^{+}$ 。

[0260] 典型的测定法在 Molecular Devices 分光光度计中在 96 孔透明微量滴定板上在 0.1mL 的测定缓冲液中以 30 $^{\circ}\text{C}$  测量 20 分钟来进行, 所述测定缓冲液包含 50mM HEPES, pH 7.4, 5nM PKC、23 单位的丙酮酸激酶、33 单位的乳酸脱氢酶、0.15mM 肽、0.1mM ATP、1mM DTT、4mM PEP、8mM MgCl $_2$ 、0.3mM NADH、60mM CaCl $_2$ 、10mg/mL PS、50ng/mL PMA、7.5% DMSO 和约 10,000nM 至 0.169nM 化合物抑制剂。在添加测定缓冲液之前将 3-sn-磷脂酰基-L-丝氨酸 (PS) 和佛波醇-12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯 (PMA) 超声处理 30 秒, 并且通过添加 100  $\mu$ M ATP 引发试验。

[0261] 通过将初始速度数据对 Michaelis-Menten 方程进行拟合来测定在饱和磷酸-受体肽底物浓度 (0.15mM) 的 bi-bi 激酶反应的稳态动力学参数。

$$[0262] \quad v = V_{\max} [S] / (K_M + [S])$$

[0263] 其中  $v$  为测量的起始速度,  $V_{\max}$  为最大的酶速度,  $[S]$  为 ATP 底物浓度, 和  $K_M$  为 ATP 的米氏常数。根据  $k_{\text{cat}} = V_{\max} [E]$  测定酶转换数值 ( $k_{\text{cat}}$ ), 其中  $[E]$  为总的酶浓度。通过基于 Morrison 方程将不同抑制剂浓度的初始速度对 ATP 竞争性抑制模型进行拟合测定酶抑制常数 (表观  $K_i$  值)。Morrison, J. F., *Biochim. Biophys Acta* 185:269-286(1969)。

#### [0264] 药物组合物 / 制剂、剂量和给药方式

[0265] 制备含有特定量活性化合物的各种药物组合物的方法是已知的, 或者是本领域技术人员显而易见的。另外, 本领域技术人员熟知制剂和给药技术。这种主题在例如 Goodman 和 Gilman's *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, 最新版本, Pergamon Press; 和 Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 最新版本, Mack Publishing, Co., Easton, PA 中讨论。这些技术可用于本文中所述的方法和组合物的适当的方面和实施方法中。提供以下实施例只是用于说明性的目的, 而非意味着限制本发明。

[0266] 式 I 的化合物可以作为适合的局部、口服和非肠道药物制剂提供, 用于治疗 PKC $\beta$  II 介导的疾病。本发明的化合物可以口服给药, 作为片剂或胶囊、作为油性或水性悬浮液、锭剂、糖锭剂、粉剂、颗粒剂、乳液、糖浆或酞剂的形式。用于口服应用的组合物可以包

括一种或多种调味剂、甜味剂、着色剂和防腐剂,以便生产药学上精致和适口的制备物。片剂可以包含药学可接受的赋形剂以便生产这种片剂。作为本领域中的惯例,这些片剂可以用药学可接受的肠溶衣进行包衣,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯,以便延迟在胃肠道中的崩解和吸收,以提供更长的持续作用时间。

[0267] 用于口服使用的制剂可以是硬胶囊的形式,其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合。它们还可以是软胶囊的形式,其中活性成分与水或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0268] 水性悬浮液通常包含与适合于生产水性悬浮液的赋形剂混合的活性成分。这种赋形剂可以是助悬剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂,其可以是天然存在的磷脂例如卵磷脂、环氧乙烷和长链脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯、环氧乙烷和长链脂肪醇的缩合产物例如十七(氧化乙烯)十六烷醇(heptadecaethylenoxycetanol)、环氧乙烷和衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯,或环氧乙烷和脂肪酸己糖醇酐的缩合产物例如聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯。

[0269] 所述药物组合物可以是无菌的可注射水性悬浮液或油性悬浮液的形式。这种悬浮液可以根据已知的方法配制,使用上述那些适合的分散剂或润湿剂和助悬剂。无菌的可注射制备物还可以配制为在无毒的非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的悬浮液,例如配制为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂为水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。为此可以使用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,可以将脂肪酸例如油酸用于可注射的制备物中。

[0270] 式I的化合物还可以以栓剂的形式给药,用于药物的直肠给药。这些组合物可以通过将药物与适合的无刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在大约25°C为固体,但是在直肠温度为液体,因此在直肠中融化以便释放药物。这种材料包括可可脂和其它甘油酯。

[0271] 对于局部用制备物来说,可以使用包含本发明化合物的例如霜剂、软膏剂、胶体溶液、或悬浮液。

[0272] 式I的化合物还可以作为脂质体递送系统的形式给药,例如小单层囊泡、大单层囊泡、和多层囊泡。脂质体可以由各种磷脂形成,例如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱。

[0273] 本发明化合物的剂量水平为约0.5mg/kg体重至约100mg/kg体重的量级。优选的剂量比例为约30mg/kg体重至约100mg/kg体重。然而,应该理解,用于任何特定患者的具体剂量水平取决于许多因素,包括要给药的特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物联合和所治疗的特定疾病的严重程度。为了增强本发明化合物的治疗活性,可以将它们与其它口服活性的抗糖尿病化合物并行给药,例如磺酰脲类(例如,甲苯磺丁脲)等。

[0274] 对于向眼睛给药而言,在药学可接受的眼科媒介物中递送本发明的化合物,使得化合物保持与眼睛表面接触充分的时间段,以允许化合物渗透角膜和/或巩膜和眼睛的内部区域,包括例如前房、后房、玻璃体、眼房水、玻璃体液、角膜、虹膜/睫状体、晶状体、脉络膜/视网膜和巩膜。药学可接受的眼科媒介物可以是软膏剂、植物油、或包囊材料。还可以将本发明的化合物直接注射到玻璃体液或眼房水中。

[0275] 本发明化合物以及其药学可接受的盐可以给予用于治疗眼疾病例如与年龄相关

的黄斑变性（湿和干‘AMD’），青光眼，糖尿病性视网膜病（包括糖尿病性黄斑水肿），脉络膜新生血管膜（CNV），葡萄膜炎，近视性变性，眼瘤，视网膜中央静脉闭塞（entral retinal vein occlusion），潮红，眼新生血管形成，浆液性中心性视网膜病，眼表面盘症（ocular surface discus）例如干眼症，视网膜中央动脉闭塞，囊样黄斑水肿以及其它视网膜变性性疾病。

[0276] 化合物可以配制为储库制备物。这种长效制剂可以通过植入（例如，皮下或肌肉内）、肌肉注射或通过上述眼球筋膜囊下或玻璃体内注射。或者，活性成分可以是粉末形式，用于在使用之前用适合的媒介物（例如无菌的无热原的水）构造。

[0277] 在特别优选的本发明实施方案中，化合物可以制备为用于在盐水中局部给药（与任何通常用于眼睛制备物的防腐剂和抗微生物剂组合），并且以滴眼剂形式给药。溶液或悬浮液可以制备为其纯的形式并且每天给药几次。或者，如上所述制备的本发明组合物还可以直接对角膜给药。

[0278] 在优选实施方案中，用结合于角膜的粘膜粘合性聚合物制备组合物。因此，例如，化合物可以与适合的聚合物材料或疏水性材料（例如，作为在可接受的油中的乳液）或离子交换树脂配制，或者作为微溶的衍生物（例如微溶的盐）配制。

[0279] 用于疏水性化合物的药用载体为包括苜醇、非极性表面活性剂、与水可互溶的有机聚合物、和水相的共溶剂系统。所述共溶剂系统可以是VPD共溶剂系统。VPD为3% w/v 苜醇、8% w/v 非极性表面活性剂聚山梨酸酯80、和65% w/v 聚乙二醇300制得的定容无水乙醇溶液。VPD共溶剂系统（VPD:5W）包含用5%葡萄糖水溶液以1:1稀释的VPD。这种共溶剂系统很好地溶解疏水性化合物，并且本身在系统给药时产生低的毒性。当然，共溶剂系统的比例可以显著变化而不破坏其溶解度和毒性特征。此外，共溶剂的组分可以变化：例如，可以使用其它低毒性的非极性表面活性剂代替聚山梨酸酯80；聚乙二醇的级分大小可以变化；可以使用其它生物相容的聚合物代替聚乙二醇，例如，聚乙烯基吡咯烷酮；以及可以使用其它糖或聚糖代替葡萄糖。

[0280] 或者，可以使用用于疏水性药用化合物的其它递送系统。脂质体和乳液是已知用于疏水性药物的媒介物或载体的实例。还可以使用某些有机溶剂（例如，二甲基亚砜），尽管通常是以更大的毒性为代价。另外，化合物可以使用持续释放系统递送，例如包含治疗剂的固体疏水性聚合物的半渗透性基体。已经确定了各种持续释放材料并且是本领域技术人员已知的。取决于化学性质，持续释放胶囊可以释放化合物达几周直到超过100天。取决于治疗剂的化学性质和生物学稳定性，可以使用用于蛋白质稳定化的另外的策略。

[0281] 所述药物组合物还可以包括适合的固相或凝胶相载体或赋形剂。这种载体或赋形剂的实例包括碳酸钙、磷酸钙、糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶、和聚合物例如聚乙二醇。

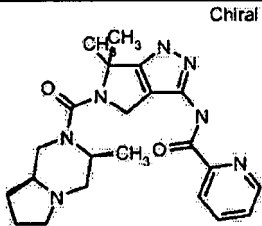
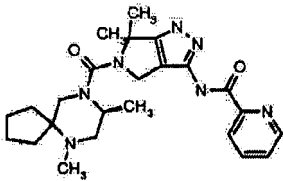
[0282] 一些本发明的化合物可以作为与药学相容的平衡离子形成的盐提供。药学相容的盐可以与许多酸类形成，包括盐酸、硫酸、乙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、琥珀酸等。盐倾向于比相应的游离碱形式更易溶解于含水或其它质子性溶剂中。

[0283] 在以下实施例中详细描述本发明的优选化合物的制备，但是技术人员会认识到，所述的化学反应可以容易地加以改造，以便制备许多其它的本发明化合物。例如，本发明的未举例说明的化合物的合成可以通过本领域技术人员显而易见的改变进行，例如，适当地保护干扰基团、更换为本领域中已知的其它适合的试剂、或进行反应条件的常规改变。或

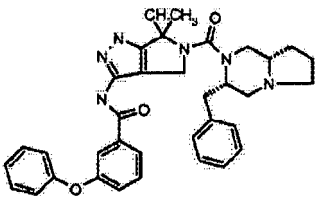
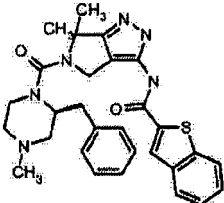
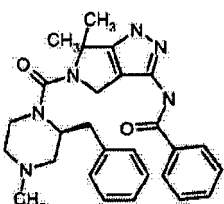
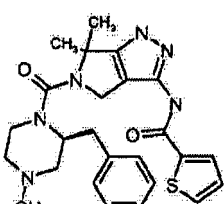
者,应该认识到,本文中公开的或本领域中已知的其它反应可用于制备本发明的其它化合物。

[0284] 以下表 1 描述了本发明进一步实施方案的进一步的 Ki app、结构、命名、和 NMR 数据。除非另作说明,表 1 中的化合物从市售的材料开始合成或者使用上述实施例的常规修饰通过已知的方法合成。尽管已经参考具体的实施方案对本发明进行了说明,但是本领域技术人员会认识到,通过常规的实验和实践本发明可以进行改变和修饰。因此,本发明意在不受前述说明书的限制而是由权利要求及其等价物来限定。给出前述的详细说明和实施例只是用于清楚的理解。

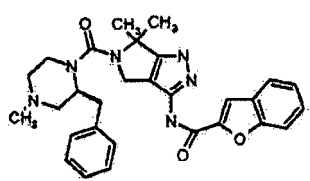
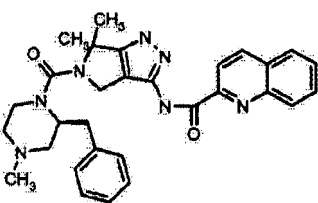
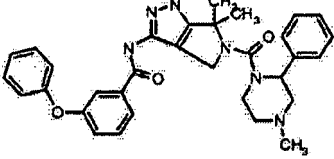
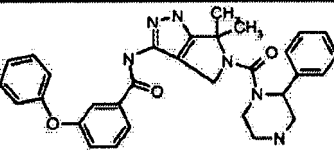
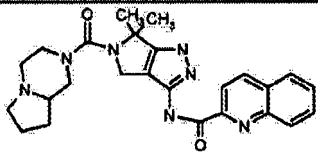
[0285]

实施例 No.	结构	PKCb Ki (nM)	<sup>1</sup> H NMR
A1	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-亚基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	29.2	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ ppm 1.13-1.26 (m, 3H) 1.26-1.36 (m, 1H) 1.61 (d, J=14.40Hz, 6H) 1.64-1.79 (m, 2H) 1.82-2.04 (m, 4H) 2.24 (dd, J=10.48, 3.16Hz, 1H) 2.69-2.83 (m, 2H) 2.94 (t, J=7.58Hz, 1H) 3.22-3.45 (m, 2H) 3.86 (d, J=2.02Hz, 1H) 4.44-4.71 (m, 2H) 7.63-7.82 (m, 1H) 7.99-8.10 (m, 1H) 8.17 (d, J=7.83Hz, 1H) 8.74 (d, J=4.55Hz, 1H).
A2	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-(((8S)-6,8-二甲基-6,9-二氮杂螺[4.5]癸-9-基)亚基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	3.05	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm 1.03 (3H, d, J=6.06Hz), 1.31 (1H, d, J=5.81Hz), 1.57 (6H, s), 1.66 (4H, s), 1.89 (3H, d, J=1.77Hz), 2.09 (3H, d, J=1.52Hz), 2.16 (1H, d, J=18.19Hz), 2.60-2.67 (1H, m), 2.86 (1H, d, J=11.87Hz), 3.31 (21H, s), 4.59-4.70 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.10-8.15 (2H, m), 8.72 (1H, d, J=4.30Hz).

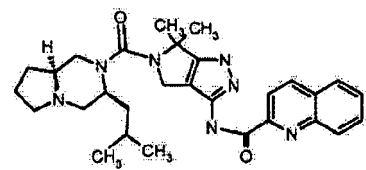
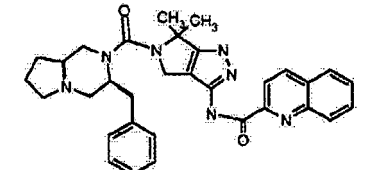
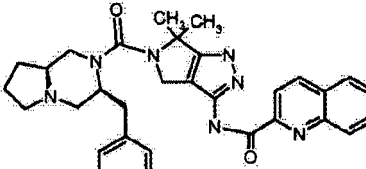
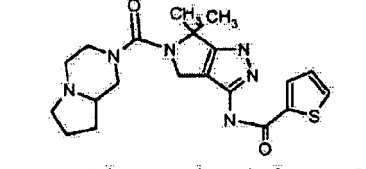
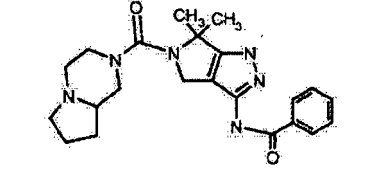
[0286]

实施例 No.	结构	PKC $\beta$ Ki (nM)	1H NMR
A3	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S, 8aS)-3-苄基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-3-苯氧基苯甲酰胺</p>	36.8	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) d ppm 1.31-2.25 (m, 13H), 2.52-2.63 (m, 1H), 2.75-3.18 (m, 5H), 3.35-3.48 (m, 1H), 3.92-4.58 (m, 3H), 6.80-7.65 (m, 14H), 9.53 (s, br, 1H).</p>
A4	<p>Chiral</p>  <p>(S)-N-(5-(3-苄基-1-甲基咪唑-4-羧基)-6,6-二甲基-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)苯并[b]噻吩-2-甲酰胺</p>	146	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) <math>\delta</math> ppm : 1.65 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.34-2.46 (m, 2H), 2.55 (dd, J=11.24, 4.67Hz, 1H), 2.62-2.73 (m, 1H), 2.89 (dd, J=13.26, 8.46Hz, 1H), 3.09 (dd, J=13.39, 6.32Hz, 1H), 3.16-3.26 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 4.39 (b, 1H), 4.59 (b, 1H), 7.11-7.19 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 4H), 7.40-7.53 (m, 2H), 7.90-8.00 (m, 2H), 8.15 (s, 1H).</p>
A5	<p>Chiral</p>  <p>(S)-N-(5-(3-苄基-1-甲基咪唑-4-羧基)-6,6-二甲基-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)苯甲酰胺</p>	189	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) d ppm : 1.56 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.26-2.39 (m, 2H), 2.46 (dd, J=11.62, 4.80Hz, 1H), 2.54-2.64 (m, 1H), 2.80 (dd, J=13.26, 8.46Hz, 1H), 2.99 (dd, J=13.39, 6.32Hz, 1H), 3.07-3.16 (m, 1H), 3.27-3.36 (m, 1H), 3.69 (b, 1H), 4.30 (d, J=12.63Hz, 1H), 4.51 (d, J=13.14Hz, 1H), 7.02-7.11 (m, 1H), 7.12-7.19 (m, 4H), 7.43 (t, J=7.45Hz, 2H), 7.48-7.56 (m, 1H), 7.86 (d, J=7.33Hz, 2H).</p>
A6	<p>Chiral</p>  <p>(S)-N-(5-(3-苄基-1-甲基咪唑-4-羧基)-6,6-二甲基-2,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)噻吩-2-甲酰胺</p>	187	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) d ppm : 1.55 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.29-2.40 (m, J=11.37, 3.03Hz, 2H), 2.48 (dd, J=11.49, 4.93Hz, 1H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.79 (dd, J=13.39, 8.34Hz, 1H), 2.99 (dd, J=13.39, 6.06Hz, 1H), 3.06-3.16 (m, 1H), 3.29-3.36 (m, 1H), 3.69 (b, 1H), 4.27 (d, J=11.87Hz, 1H), 4.48 (d, J=13.39Hz, 1H), 7.05-7.12 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 4H), 7.67 (d, J=4.29Hz, 1H), 7.76-7.84 (m, 1H).</p>

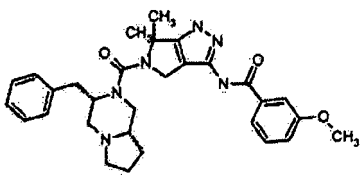
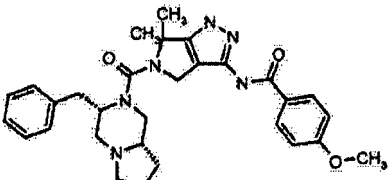
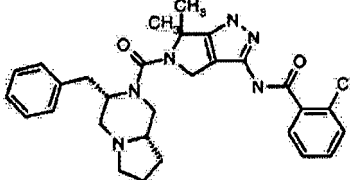
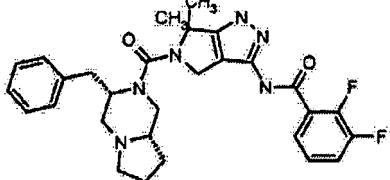
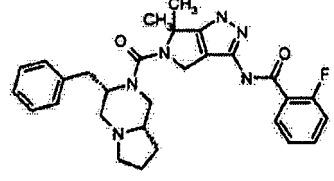
[0287]

实施例 No.	结构	PKCb K1 (nM)	<sup>1</sup> H NMR
A7	<p>Chiral</p>  <p>(S)-N-(5-(3-苄基-1-甲基咪唑-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)苯并呋喃-2-甲酰胺</p>	124	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.38-1.85 (m, J=24.76Hz, 6H) 2.68-2.82 (m, 3H) 2.83-3.06 (m, 3H) 3.09-3.55 (m, 4H) 3.95-4.27 (m, 1H) 4.27-4.62 (m, 2H) 6.51 (s, 1H) 7.03-7.35 (m, 6H) 7.44 (t, J=7.83Hz, 1H) 7.62 (d, J=7.83Hz, 1H) 7.69-7.90 (m, 2H) 9.56-10.03 (m, 1H) 11.16 (s, 1H).
A8	<p>Chiral</p>  <p>(S)-N-(5-(3-苄基-1-甲基咪唑-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)喹啉-2-甲酰胺</p>	78.1	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.43-1.71 (m, 6H) 2.55-2.67 (m, J=12.38Hz, 1H) 2.71-2.86 (m, 5H) 3.37 (s, 4H) 4.44-4.67 (m, 2H) 7.15 (d, J=8.08Hz, 2H) 7.25 (d, J=5.31Hz, 3H) 7.63-7.76 (m, 1H) 7.81-7.93 (m, 1H) 8.08 (d, J=8.08Hz, 1H) 8.10-8.25 (m, 2H) 8.59 (d, J=8.59Hz, 1H) 9.41-9.95 (m, 1H) 10.89 (s, 1H).
A9	 <p>N-(6,6-二甲基-5-(1-甲基-3-苯基咪唑-4-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-3-苯氧基苯甲酰胺</p>	159	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1.38 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.38-2.47 (m, 4H), 2.52-2.63 (m, 1H), 2.89-2.98 (m, 2H), 3.15-3.33 (m, 2H), 4.35-4.41 (m, 1H), 4.77 (d, J=16Hz, 1H), 4.91 (d, J=16Hz), 6.95-7.66 (m, 14H), 9.52 (s, br, 1H).
A10	 <p>N-(6,6-二甲基-5-(2-苯基咪唑-1-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-3-苯氧基苯甲酰胺</p>	55.9	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 1.34 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.93-3.03 (m, 2H), 3.12-3.25 (m, 3H), 3.47 (d, J=12Hz, 1H), 4.12-4.17 (m, 1H), 4.82 (d, J=12Hz, 1H), 4.97 (d, J=12Hz), 7.02-7.75 (m, 14H).
A11	 <p>N-(6,6-二甲基-5-(八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)喹啉-2-甲酰胺</p>	73.9	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-D6) δ ppm 1.75 (无, 1H) 1.89-1.99 (m, 1H) 2.02-2.24 (m, 2H) 2.73-2.88 (m, 1H) 2.90-3.08 (m, 2H) 3.48 (dd, J=42.95, 12.13Hz, 2H) 4.53-4.83 (m, 2H) 7.76 (t, J=6.95Hz, 1H) 7.87-7.99 (m, 1H) 8.13 (d, J=7.33Hz, 1H) 8.24 (d, J=8.08Hz, 2H) 8.55-8.79 (m, J=8.08Hz, 1H) 10.64 (s, 1H) 12.58 (s, 1H).

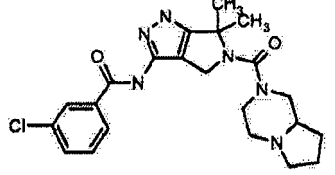
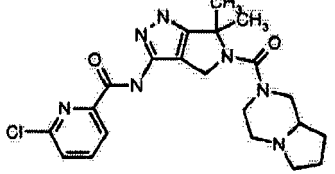
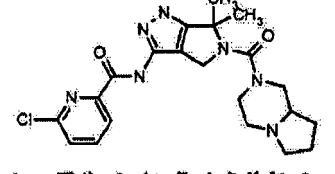
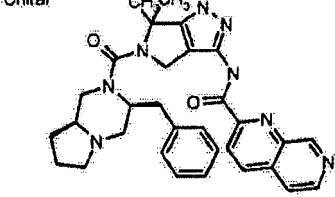
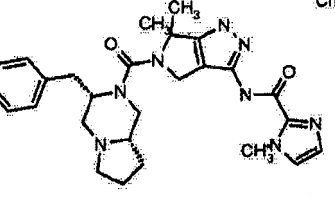
[0288]

实施例 No.	结构	PKC $\beta$ Ki (nM)	<sup>1</sup> H NMR
A12	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S, 8aS)-3-异丁基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)喹啉-2-甲酰胺</p>	103	<p><sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDC13) d ppm 0.82-0.89(m, J=8.72, 6.69Hz, 7H) 1.50-1.88(m, J=30.57Hz, 13H) 2.82-3.13(m, 2H) 3.56(s, 1H) 3.80-4.00(m, J=5.05Hz, 1H) 4.57(s, 1H) 4.72(d, J=12.88Hz, 1H) 7.60(t, J=7.45Hz, 1H) 7.75(t, J=7.33Hz, 1H) 7.85(d, J=8.08Hz, 1H) 8.11(d, J=8.59Hz, 1H) 8.23-8.39(m, 2H) 10.48(s, 1H).</p>
A13	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S, 8aS)-3-苄基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)喹啉-2-甲酰胺</p>	27.7	<p><sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-D6) d ppm 1.21-1.30(m, 1H) 1.42(s, 3H) 1.48(s, 3H) 1.61-1.69(m, 2H) 1.71-1.79(m, 1H) 1.89(d, J=8.84Hz, 1H) 2.05(dd, J=10.86, 3.54Hz, 1H) 2.25-2.34(m, 1H) 2.71-2.79(m, 1H) 2.80-2.90(m, 3H) 2.97(dd, J=13.14, 8.08Hz, 1H) 3.29-3.41(m, 1H) 3.75-3.84(m, J=2.02Hz, 1H) 4.17(d, J=13.14Hz, 1H) 4.50(d, J=12.88Hz, 1H) 6.98-7.07(m, 1H) 7.08-7.18(m, 4H) 7.64-7.68(m, 1H) 7.76-7.84(m, 1H) 8.02(d, J=7.83Hz, 1H) 8.13(d, J=8.84Hz, 1H) 8.16(d, J=8.59Hz, 1H) 8.54(d, J=8.34Hz, 1H).</p>
A14	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S, 8aS)-3-苄基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)苯甲酰胺</p>	16.1	<p><sup>1</sup>H NMR(500MHz, D2O) d ppm 1.47(s, 1H) 1.52(s, 1H) 1.59(s, 3H) 1.64(s, 3H) 1.76(s, 2H) 2.04(s, 2H) 2.90(d, J=4.94Hz, 1H) 3.08(s, 1H) 3.77(d, J=15.66Hz, 4H) 3.84(s, 1H) 4.48(s, 2H) 7.09-7.20(m, 5H) 7.22-7.29(m, 3H) 7.34-7.40(m, 3H) 7.49(dd, J=12.50, 8.65Hz, 3H) 10.87(s, 1H).</p>
A15	 <p>N-(6,6-二甲基-5-(八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)噻吩-2-甲酰胺</p>	136	<p><sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDC13) d ppm 1.23-1.36(m, 1H) 1.59-1.67(m, J=2.02Hz, 6H) 1.67-1.81(m, 3H) 1.91-2.05(m, 1H) 2.08(q, J=8.42Hz, 1H) 2.16-2.29(m, 1H) 2.50-2.68(m, 1H) 2.85-3.05(m, 3H) 3.47(d, J=12.63Hz, 1H) 3.57(d, J=12.13Hz, 1H) 4.50-4.77(m, 2H) 7.37(t, J=7.58Hz, 2H) 7.46(t, J=7.20Hz, 1H) 7.81(d, J=7.58Hz, 2H) 9.46(s, 1H).</p>
A16	 <p>N-(5-(1-(2-羟基乙基)咪唑-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-3-苯氧基苯甲酰胺</p>	113	<p><sup>1</sup>H NMR(500MHz, D<sub>2</sub>O) d ppm 1.58(s, 10H) 2.36(s, 1H) 2.49(d, J=6.04Hz, 2H) 2.98(s, 2H) 4.51(s, 2H) 7.02(d, J=8.24Hz, 3H) 7.14(s, 3H) 7.36-7.40(m, 3H) 7.44-7.47(m, 1H) 7.55(s, 2H) 7.73(s, 1H) 10.89(s, 1H) 12.39(s, 1H).</p>

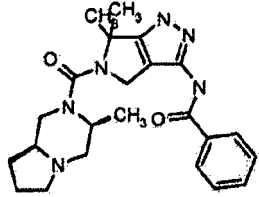
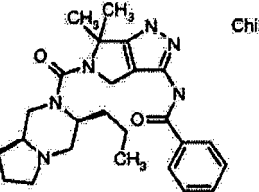
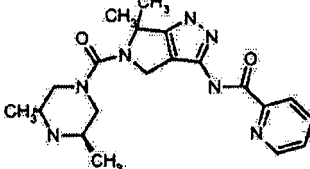
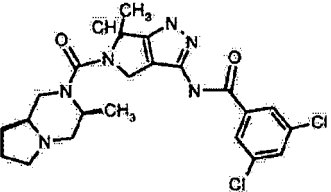
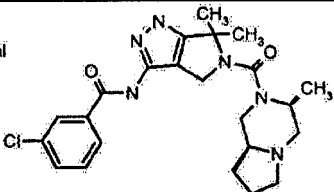
[0289]

实施例 No.	结构	PICb Ki (nM)	<sup>1</sup> H NMR
A17	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S,8aS)-3-苄基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-3-甲氧基苯甲酰胺</p>	16.1	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, D2O) δ ppm 1.47 (s, 1H) 1.52 (s, 1H) 1.59 (s, 3H) 1.64 (s, 3H) 1.76 (s, 2H) 2.04 (s, 2H) 2.90 (d, J=4.94Hz, 1H) 3.08 (s, 1H) 3.77 (d, J=15.66Hz, 4H) 3.84 (s, 1H) 4.48 (s, 2H) 7.09-7.20 (m, 5H) 7.22-7.29 (m, 3H) 7.34-7.40 (m, 3H) 7.49 (dd, J=12.50, 8.65Hz, 3H) 10.87 (s, 1H).
A18	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S,8aS)-3-苄基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-4-甲氧基苯甲酰胺</p>	30.2	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, D2O) δ ppm 1.47 (s, 1H) 1.51 (s, 1H) 1.59 (s, 3H) 1.63 (s, 3H) 1.76 (s, 2H) 2.03 (s, 2H) 2.90 (s, 1H) 3.08 (s, 1H) 3.78 (d, J=6.59Hz, 6H) 4.48 (d, J=14.28Hz, 2H) 6.98 (dd, J=11.81, 8.79Hz, 3H) 7.18 (d, J=7.42Hz, 3H) 7.21-7.29 (m, 3H) 7.84 (d, J=8.52Hz, 1H) 7.94 (t, J=9.34Hz, 2H) 9.83 (s, 1H) 10.70 (s, 1H).
A19	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S,8aS)-3-苄基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-2-氯苯甲酰胺</p>	91.4	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, D2O) δ ppm 1.49 (d, J=16.21Hz, 2H) 1.60 (s, 3H) 1.65 (s, 3H) 1.78 (s, 1H) 2.03 (s, 2H) 2.90 (s, 1H) 2.94 (s, 1H) 3.66 (s, 1H) 3.79 (s, 1H) 4.48 (s, 2H) 7.17 (d, J=7.69Hz, 3H) 7.21-7.29 (m, 3H) 7.36-7.42 (m, 2H) 7.45 (s, 2H) 7.49 (d, J=2.20Hz, 3H) 7.73 (d, J=7.69Hz, 1H) 9.82 (s, 1H) 10.99 (s, 1H).
A20	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S,8aS)-3-苄基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-2,3-二氟苯甲酰胺</p>	50.8	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, D2O) δ ppm 1.47 (s, 1H) 1.51 (s, 1H) 1.59 (s, 3H) 1.64 (s, 3H) 1.77 (s, 2H) 2.03 (s, 2H) 2.56 (s, 1H) 2.88 (d, J=13.73Hz, 1H) 2.95 (d, J=8.52Hz, 1H) 3.07 (s, 1H) 3.80 (s, 1H) 4.48 (s, 2H) 7.18 (t, J=8.24Hz, 3H) 7.23 (s, 1H) 7.24-7.30 (m, 4H) 7.39 (s, 1H) 7.56 (s, 1H) 7.63 (d, J=8.24Hz, 1H) 9.83 (s, 1H) 11.03 (s, 1H).
A21	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S,8aS)-3-苄基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-2-氟苯甲酰胺</p>	53.2	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, D2O) δ ppm 1.47 (s, 1H) 1.51 (s, 1H) 1.59 (s, 3H) 1.64 (s, 3H) 1.77 (s, 2H) 2.04 (s, 2H) 2.56 (s, 1H) 2.90 (s, 1H) 3.47 (s, 2H) 3.66 (s, 1H) 3.80 (s, 1H) 4.44 (s, 1H) 4.50 (d, J=14.01Hz, 1H) 7.18 (t, J=7.83Hz, 3H) 7.24 (s, 1H) 7.26 (dd, J=12.77, 5.63Hz, 5H) 7.53 (s, 1H) 7.59 (s, 1H) 9.83 (s, 1H) 10.84 (s, 1H).

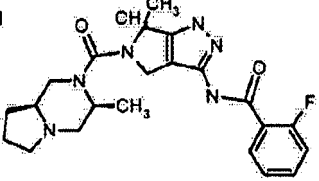
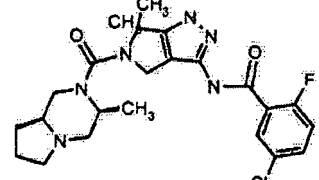
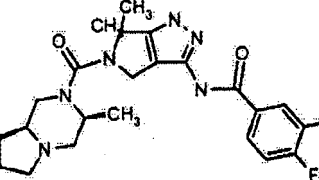
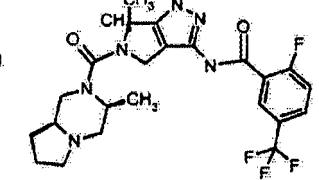
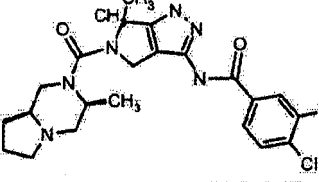
[0290]

实施例 No.	结构	PKC $\beta$ KI (nM)	1H NMR
A22	 <p>3-氯-N-(6,6-二甲基-5-(八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-巯基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)苯甲酰胺</p>	28.9	<p>1H NMR (500MHz, D2O) <math>\delta</math> ppm 1.45 (s, 1H) 1.60 (s, 5H) 1.89 (s, 1H) 2.06 (s, 1H) 3.54 (s, 10H) 3.71 (s, 1H) 3.80 (s, 1H) 4.57 (s, 2H) 7.50 (t, J=7.97Hz, 1H) 7.61 (s, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.98 (s, 1H) 11.03 (s, 1H).</p>
A23	 <p>6-氯-N-(6,6-二甲基-5-(八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-巯基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶酰胺</p>	55.9	<p>1H NMR (500MHz, D2O) <math>\delta</math> ppm 1.45 (s, 1H) 1.59 (s, 6H) 1.90 (s, 2H) 2.06 (s, 1H) 2.86 (s, 1H) 2.94 (s, 1H) 3.55 (s, 6H) 3.64 (s, 1H) 3.72 (s, 1H) 4.61 (s, 2H) 7.78 (d, J=7.69Hz, 1H) 8.05 (s, 1H) 8.07 (d, J=15.38Hz, 1H) 10.64 (s, 1H).</p>
A24	 <p>N-(6,6-二甲基-5-(八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-巯基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶酰胺</p>	42.9	<p>1H NMR (500MHz, D2O) <math>\delta</math> ppm 1.45 (s, 1H) 1.59 (s, 6H) 1.90 (s, 2H) 2.06 (s, 1H) 2.86 (s, 1H) 3.55 (s, 7H) 3.65 (s, 1H) 3.80 (s, 1H) 4.63 (s, 2H) 7.66 (dd, J=6.59, 5.49Hz, 1H) 8.02-8.10 (m, 2H) 8.69 (d, J=4.40Hz, 1H) 10.77 (s, 1H).</p>
A25	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S,8aS)-3-苄基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-巯基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-1,7-萘啶-2-甲酰胺</p>	28.8	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm 1.55 (d, J=15.41Hz, 2H) 1.68 (d, J=14.65Hz, 4H) 1.77-1.90 (m, 2H) 1.92-2.21 (m, 2H) 2.59-2.74 (m, 1H) 2.84-2.98 (m, 1H) 3.04-3.22 (m, 3H) 3.65-3.78 (m, 4H) 3.84-3.98 (m, 1H) 4.54-4.74 (m, 2H) 7.19-7.27 (m, 2H) 7.28-7.41 (m, 3H) 8.11 (d, J=6.06Hz, 1H) 8.35 (d, J=8.59Hz, 1H) 8.83-8.94 (m, 2H) 9.59 (s, 1H) 9.96 (s, 1H).</p>
A26	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S,8aS)-3-苄基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-巯基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺</p>	69.3	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm 1.35 (s, 1H) 1.50 (s, 2H) 1.53-1.59 (m, 4H) 1.60-1.68 (m, 1H) 1.69-1.81 (m, J=15.16Hz, 2H) 1.83 (dd, J=13.77, 6.69Hz, 1H) 1.99 (d, J=9.35Hz, 1H) 2.12 (dd, J=10.61, 3.54Hz, 1H) 2.88-2.99 (m, 4H) 3.03-3.17 (m, 1H) 3.45 (d, J=17.43Hz, 1H) 3.80-3.91 (m, 1H) 4.01 (s, 3H) 4.15-4.23 (m, 1H) 4.46 (d, J=12.88Hz, 1H) 7.08 (s, 1H) 7.16 (dd, 1H) 7.20-7.30 (m, 4H) 7.45 (s, 1H).</p>

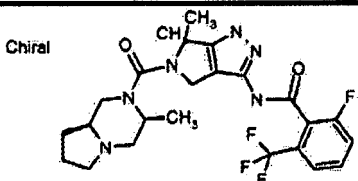
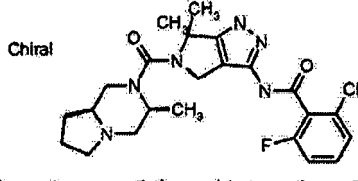
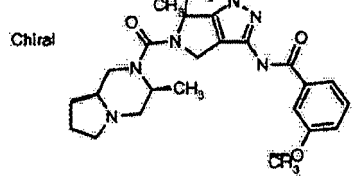
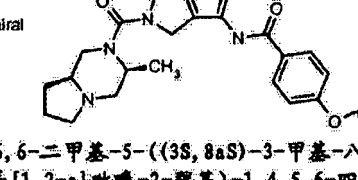
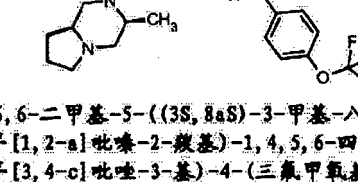
[0291]

实施例 No.	结构	PKC $\beta$ Ki (nM)	<sup>1</sup> H NMR
A27	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-巯基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)苯甲酰胺</p>	35.1	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD3OD) d ppm 1.35 (d, J=6.80Hz, 3H) 1.41-1.55 (m, 1H) 1.66-1.96 (m, 9H) 2.03-2.26 (m, 2H) 2.40-2.51 (m, 1H) 2.88-3.08 (m, 3H) 3.43-3.52 (m, 1H) 3.92-4.01 (m, 1H) 4.52-4.82 (m, 2H) 7.49-7.65 (m, 3H) 7.96 (d, J=6.00Hz, 2H).
A28	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-丙基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-巯基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)苯甲酰胺</p>	96.1	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD3OD) d ppm 0.95 (t, J=7.30Hz, 3H) 1.32-1.48 (m, 3H) 1.63-2.03 (m, J=31.73Hz, 12H) 2.08-2.19 (m, 1H) 2.36-2.45 (m, 1H) 2.93-3.08 (m, 3H) 3.52 (d, J=9.57Hz, 1H) 3.83-3.91 (m, 1H) 4.50-4.61 (m, 1H) 4.73-4.83 (m, 1H) 7.47-7.67 (m, 3H) 7.95 (d, J=7.55Hz, 3H).
A29	 <p>N-(5-(2,6-二甲基吡啶-4-巯基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶酰胺</p>	77.6	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 1.11 (d, J=5.81Hz, 6H) 1.64 (s, 6H) 2.93-3.12 (m, 2H) 3.38-3.51 (m, J=12.13Hz, 4H) 4.64 (s, 2H) 7.64-7.79 (m, 1H) 8.05-8.13 (m, 1H) 8.15-8.22 (m, 1H) 8.76 (d, J=4.55Hz, 1H).
A30	<p>Chiral</p>  <p>3,5-二氯-N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-巯基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)苯甲酰胺</p>	22.9	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, D2O) d ppm 1.07 (s, 1H) 1.19 (s, 1H) 1.56 (s, 4H) 1.62 (s, 4H) 1.82 (s, 2H) 1.99 (s, 1H) 3.45 (s, 9H) 4.54 (s, 2H) 7.79 (s, 1H) 7.93 (s, 2H) 11.12 (s, 1H).
A31	<p>Chiral</p>  <p>3-氯-N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-巯基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)苯甲酰胺</p>	21.3	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 1.22 (d, J=6.82Hz, 3H) 1.27-1.40 (m, J=9.98, 6.95Hz, 1H) 1.62 (d, J=15.66Hz, 6H) 1.68-1.81 (m, 3H) 1.84-2.12 (m, 3H) 2.29 (s, 1H) 2.80 (t, J=10.74Hz, 2H) 2.94 (t, J=7.58Hz, 1H) 3.83 (s, 1H) 4.36-4.68 (m, 2H) 7.54 (t, J=7.83Hz, 1H) 7.66 (d, J=8.08Hz, 1H) 7.95 (d, J=7.58Hz, 1H) 8.04 (s, 1H) 11.06 (s, 1H).

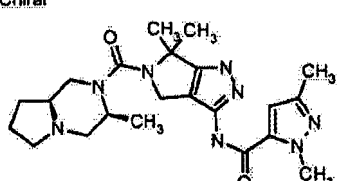
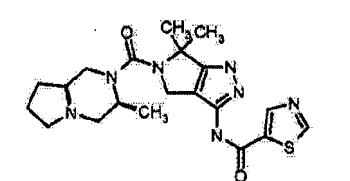
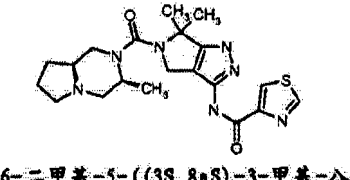
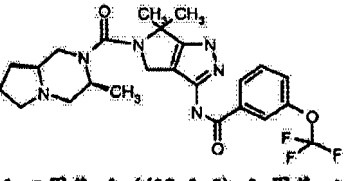
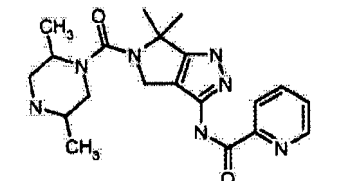
[0292]

实施例 No.	结构	PKC $\beta$ Ki (nM)	1H NMR
A32	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺</p>	92.4	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm 1.16-1.24(m, 3H)1.26-1.37(m, 1H)1.62(d, J=13.89Hz, 6H)1.64-1.77(m, 3H)1.97(d, J=8.84Hz, 3H)2.12-2.29(m, 1H)2.69-2.83(m, 2H)2.89-2.99(m, 1H)3.83(d, J=5.05Hz, 1H)4.56(s, 2H)7.23-7.38(m, 2H)7.49-7.80(m, 2H)10.87(s, 1H).</p>
A33	<p>Chiral</p>  <p>5-氯-N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺</p>	82.7	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm 1.22(d, J=6.57Hz, 3H)1.35(d, 1H)1.62(d, J=14.91Hz, 6H)1.66-1.77(m, 3H)1.86-2.13(m, 3H)2.15-2.36(m, 1H)2.69-3.06(m, 3H)3.82(s, 1H)4.36-4.68(m, 2H)7.40(t, J=9.22Hz, 1H)7.55-7.74(m, 2H)11.03(s, 1H).</p>
A34	<p>Chiral</p>  <p>3-氯-N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-4-氟苯甲酰胺</p>	21.9	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm 1.22(d, J=6.57Hz, 3H)1.29-1.35(m, 1H)1.52-1.74(m, 9H)1.81-2.05(m, 4H)2.14-2.31(m, 1H)2.79(d, J=10.61Hz, 2H)2.92(s, 1H)3.82(s, 1H)4.31-4.63(m, 2H)7.56(t, J=8.84Hz, 1H)7.88-8.11(m, 1H)8.23(dd, J=7.07, 2.27Hz, 1H)11.06(s, 1H).</p>
A35	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酰胺</p>	176	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm 1.18-1.40(m, 4H)1.55-1.75(m, 9H)1.81-2.04(m, 3H)2.16-2.27(m, 1H)2.69-2.83(m, 2H)2.92(t, J=7.58Hz, 1H)3.84(s, 1H)4.37-4.78(m, 2H)7.59(t, J=9.09Hz, 1H)7.84-8.14(m, 2H)11.14(s, 1H)12.42(s, 1H).</p>
A36	<p>Chiral</p>  <p>3,4-二氯-N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺</p>	13.9	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm 1.22(d, J=6.57Hz, 3H)1.27-1.41(m, 1H)1.55-1.76(m, 9H)1.80-2.27(m, 4H)2.68-3.01(m, J=53.05Hz, 3H)3.78(s, 1H)4.48(d, J=5.05Hz, 2H)7.45-7.78(m, 3H)11.29(s, 1H).</p>

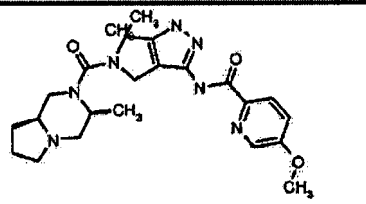
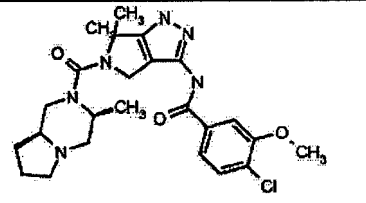
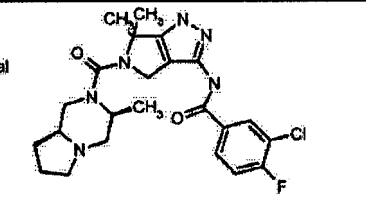
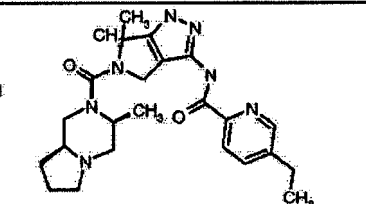
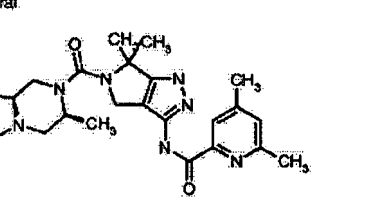
[0293]

实施例 No.	结构	PKCb Ki (nM)	<sup>1</sup> H NMR
A37	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-亚基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰胺</p>	155	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 1.22 (d, J=6.57Hz, 3H) 1.26-1.34 (m, 1H) 1.45-1.76 (m, 9H) 1.79-2.04 (m, 4H) 2.22 (dd, J=10.48, 3.41Hz, 1H) 2.67-2.83 (m, 2H) 2.90-3.02 (m, 1H) 3.84 (s, 1H) 4.42-4.64 (m, 2H) 7.79 (d, J=8.34Hz, 1H) 7.97 (dd, J=8.34, 2.02Hz, 1H) 8.25 (d, J=2.02Hz, 1H) 11.15 (s, 1H).
A38	<p>Chiral</p>  <p>2-氯-N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-亚基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-6-氟苯甲酰胺</p>	181	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 1.19-1.27 (m, 3H) 1.25-1.38 (m, 1H) 1.63 (d, J=11.62Hz, 6H) 1.66-1.76 (m, 3H) 1.79-1.96 (m, 3H) 2.18-2.25 (m, 1H) 2.67-2.84 (m, 2H) 2.87-3.01 (m, 1H) 3.82 (dd, J=6.44, 2.15Hz, 1H) 4.39-4.57 (m, 2H) 7.20-7.44 (m, 2H) 7.48-7.59 (m, 1H) 11.31 (s, 1H) 12.41 (s, 1H).
A39	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-亚基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-3-甲氧基苯甲酰胺</p>	47.4	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 1.07 (d, J=6.06Hz, 3H) 1.56-1.75 (m, 6H) 1.83-2.22 (m, 4H) 3.01-3.68 (m, 8H) 3.77-3.88 (m, 3H) 4.49-4.71 (m, 2H) 7.15 (dd, J=8.08, 2.53Hz, 1H) 7.42 (t, J=7.83Hz, 1H) 7.46-7.62 (m, 2H) 10.98 (s, 1H).
A40	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-亚基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-4-甲氧基苯甲酰胺</p>	32.7	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 1.06 (d, J=6.06Hz, 2H) 1.33 (d, J=7.07Hz, 1H) 1.52-1.76 (m, 6H) 1.81-2.20 (m, 4H) 3.02-3.60 (m, 8H) 3.79-3.91 (m, 3H) 4.49-4.78 (m, 2H) 7.04 (d, J=8.84Hz, 2H) 7.98 (d, J=8.59Hz, 2H) 10.80 (s, 1H).
A41	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-亚基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺</p>	45.4	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 1.06 (d, J=6.06Hz, 2H) 1.33 (d, J=7.33Hz, 1H) 1.61-1.80 (m, 6H) 1.88-2.24 (m, 4H) 3.02-3.86 (m, 8H) 4.54-4.77 (m, 2H) 7.51 (d, J=8.34Hz, 2H) 7.99-8.19 (m, 2H) 11.12 (s, 1H).

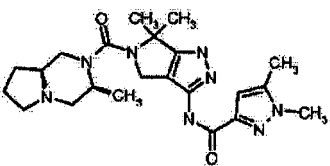
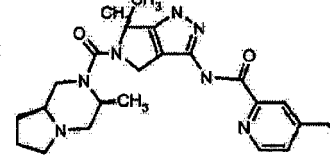
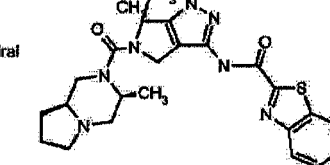
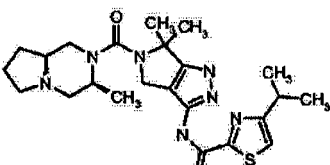
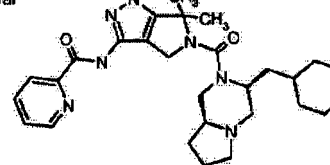
[0294]

实施例 No.	结构	PKC $\beta$ Ki (nM)	<sup>1</sup> H NMR
A42	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺</p>	67.9	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) d ppm 1.11-1.25 (m, 2H) 1.44 (s, 1H) 1.69 (s, 3H) 1.76 (s, 3H) 2.05-2.20 (m, 2H) 2.26 (s, 3H) 3.02 (s, 1H) 3.15-3.27 (m, 2H) 3.15-3.28 (m, 2H) 3.34-3.45 (m, J=12.38Hz, 2H) 3.57 (s, 2H) 3.78-3.91 (m, 1H) 4.07 (s, 3H) 4.64-4.75 (m, 2H) 6.66 (s, 1H) 7.54 (s, 2H).
A43	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)噻唑-5-甲酰胺</p>	135	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) d ppm 1.17 (s, 2H) 1.41 (s, 1H) 1.60-1.82 (m, 6H) 2.14 (s, 2H) 2.26 (s, 2H) 2.66 (s, 2H) 2.92-3.05 (m, 1H) 3.12-3.27 (m, 2H) 3.34-3.43 (m, 1H) 3.48-3.64 (m, 1H) 3.76 (d, J=53.56Hz, 1H) 4.59-4.79 (m, 2H) 7.45 (s, 2H) 8.53 (s, 1H) 9.03 (s, 1H).
A44	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	43.5	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) d ppm 1.34 (d, J=6.82Hz, 3H) 1.73 (d, J=15.92Hz, 6H) 1.81-2.02 (m, 3H) 2.24-2.46 (m, 1H) 2.58 (s, 1H) 2.86-3.21 (m, 4H) 3.48 (d, J=12.38Hz, 1H) 3.95 (s, 1H) 4.58 (s, 5H) 8.42 (s, 1H) 9.08 (s, 1H).
A45	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺</p>	104	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 1.06 (d, J=5.81Hz, 2H) 1.33 (d, J=7.07Hz, 1H) 1.55-1.73 (m, 6H) 1.84-2.23 (m, 4H) 2.94-3.49 (m, 8H) 4.46-4.75 (m, 2H) 7.50-7.75 (m, 2H) 7.86-8.12 (m, 2H) 11.22 (s, 1H).
A46	 <p>N-(5-(2,5-二甲基咪唑-1-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	36.2	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 1.05 (d, J=5.81Hz, 3H) 1.17 (s, 1H) 1.24 (d, J=6.32Hz, 3H) 1.60 (s, 3H) 1.68 (s, 3H) 2.65 (t, J=11.62Hz, 1H) 2.75-2.91 (m, 1H) 3.18-3.38 (m, 3H) 4.73 (d, J=7.58Hz, 2H) 7.63-7.75 (m, J=1.77Hz, 1H) 8.08 (d, J=6.32Hz, 1H) 8.15 (d, 1H) 8.72 (s, 1H) 8.86-9.06 (m, 1H) 9.34 (s, 1H) 10.79 (s, 1H).

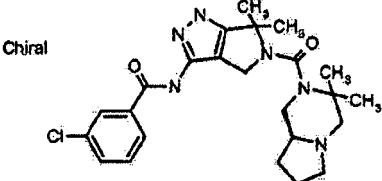
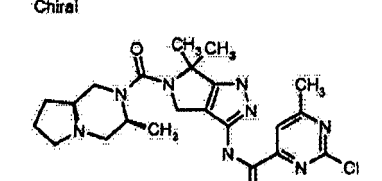
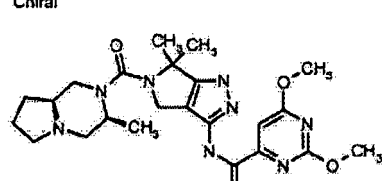
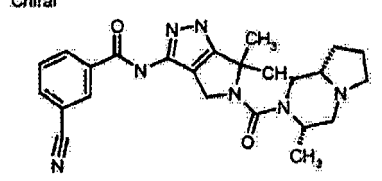
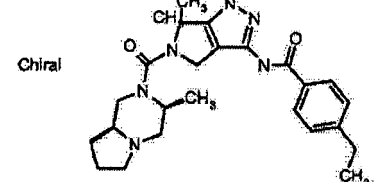
[0295]

实例 No.	结构	PKCb K1 (nm)	1H NMR
A47	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基)-5-甲氧基吡啶酰胺</p>	65.5	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d6) d ppm 0.93-1.19 (m, 3H) 1.57-1.74 (m, 6H) 1.84-2.21 (m, 4H) 3.02-3.77 (m, 3H) 3.85-3.98 (m, 3H) 4.55-4.77 (m, 2H) 7.18-7.35 (m, 1H) 7.53-7.72 (m, 1H) 8.56 (d, J=5.56Hz, 1H).</p>
A48	<p>Chiral</p>  <p>4-氯-N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基)-3-甲氧基苯甲酰胺</p>	68.8	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d6) d ppm 0.85-1.14 (m, 3H) 1.55-1.75 (m, 6H) 1.77-2.12 (m, 4H) 2.86-3.14 (m, 3H) 3.26-3.74 (m, 5H) 3.89-4.00 (m, 3H) 4.00-4.16 (m, 1H) 4.49-4.69 (m, 2H) 7.43-7.61 (m, 2H) 7.76 (s, 1H) 11.15 (s, 2H).</p>
A49	<p>Chiral</p>  <p>3-氟-N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基)-4-氯苯甲酰胺</p>	53.6	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d6) d ppm 0.91-1.18 (m, 3H) 1.56-1.67 (m, 6H) 1.79-2.08 (m, 4H) 2.88-3.15 (m, 3H) 3.17-3.72 (m, 5H) 4.34-4.71 (m, 2H) 7.35-7.64 (m, 1H) 7.88-8.00 (m, 1H) 8.11-8.26 (m, 1H) 11.13 (s, 1H) 11.25 (s, 1H).</p>
A50	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基)-5-乙基吡啶酰胺</p>	82.1	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d6) d ppm 0.99 (d, J=5.81Hz, 3H) 1.08-1.23 (m, 6H) 1.43-1.70 (m, 4H) 1.96-2.10 (m, 3H) 2.60-2.74 (m, 2H) 2.81-3.10 (m, 4H) 3.23-3.76 (m, 4H) 4.45-4.76 (m, 2H) 7.45-7.56 (m, 1H) 7.89-8.03 (m, 1H) 8.55 (d, J=5.05Hz, 1H) 10.51-10.91 (m, 1H).</p>
A51	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基)-4,6-二甲基吡啶酰胺</p>	20.9	<p>1H NMR (400MHz, MeOD) d ppm 1.21 (d, J=6.06Hz, 3H) 1.46 (d, J=7.83Hz, 1H) 1.73 (s, 2H) 1.75 (d, J=8.34Hz, 3H) 1.81 (s, 3H) 2.05-2.22 (m, 1H) 2.21-2.35 (m, 2H) 2.44 (s, 3H) 2.60 (s, 3H) 3.11-3.27 (m, J=3.54Hz, 1H) 3.36-3.50 (m, 2H) 3.50-3.68 (m, 2H) 3.82-3.99 (m, 1H) 4.90 (s, 2H) 7.36 (s, 1H) 7.82 (s, 1H).</p>

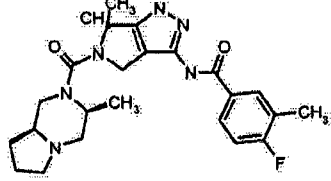
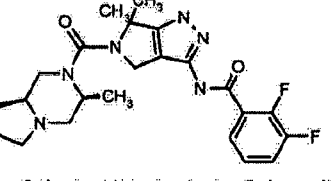
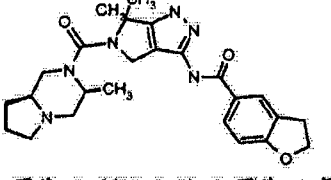
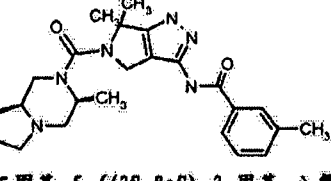
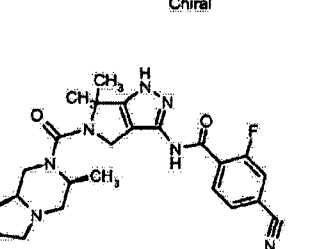
[0296]

实施例 No.	结构	PKC $\beta$ Ki (nM)	1H NMR
A52	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺</p>	149	<p>1H NMR (400MHz, MeOD) d ppm 1.10-1.22 (m, 3H) 1.35-1.46 (m, 2H) 1.64-1.82 (m, 6H) 2.03-2.15 (m, 2H) 2.18-2.35 (m, 2H) 3.01-3.13 (m, 3H) 3.29-3.43 (m, 2H) 3.44-3.65 (m, 3H) 3.82-3.90 (m, 6H) 4.72 (s, 2H) 6.55 (s, 1H).</p>
A53	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-4-乙基吡啶酰胺</p>	66.3	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 0.99-1.16 (m, 3H) 1.16-1.32 (m, 6H) 1.50-1.82 (m, 2H) 1.85-2.06 (m, 2H) 2.07-2.19 (m, 3H) 2.62-2.84 (m, 2H) 2.86-3.15 (m, 4H) 3.36-3.63 (m, 2H) 3.98-4.13 (m, 2H) 7.81-7.98 (m, 1H) 8.04-8.16 (m, 1H) 8.61 (d, J=1.52Hz, 1H).</p>
A54	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)苯并[d]噻唑-2-甲酰胺</p>	49.9	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 0.98-1.11 (m, 3H) 1.17-1.40 (m, 2H) 1.61-1.78 (m, 2H) 1.84-2.09 (m, 6H) 2.83-3.18 (m, 4H) 3.42-3.63 (m, 4H) 5.18-5.46 (m, 2H) 7.44-7.77 (m, 2H) 7.94-8.37 (m, 2H) 10.64-11.47 (m, 2H).</p>
A55	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-4-异丙基噻唑-2-甲酰胺</p>	177	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 0.80-0.92 (m, 1H) 1.00-1.14 (m, 2H) 1.15-1.39 (m, 9H) 1.50 (s, 2H) 1.57-1.85 (m, 2H) 1.86-2.09 (m, 2H) 2.83-3.22 (m, 4H) 3.33-3.76 (m, 2H) 3.96-4.29 (m, 3H) 4.37-4.80 (m, 2H) 5.24 (s, 1H) 5.30-5.81 (m, 1H) 7.51-7.83 (m, 1H).</p>
A56	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S,8aS)-3-(环己基甲基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	18.1	<p>1H NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) d ppm 0.84 (s, 2H) 1.09 (s, 2H) 1.38 (s, 1H) 1.57 (s, 9H) 1.62 (s, 9H) 1.78 (s, 2H) 2.06 (s, 3H) 3.03 (s, 2H) 3.74 (s, 1H) 4.01 (s, 1H) 4.65 (s, 1H) 7.65 (s, 1H) 8.07 (s, 3H) 8.69 (s, 1H) 10.77 (d, J=2.75Hz, 1H).</p>

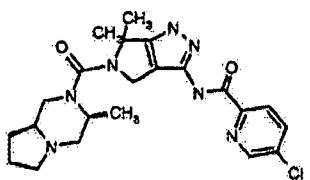
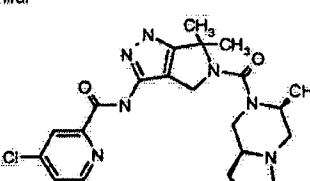
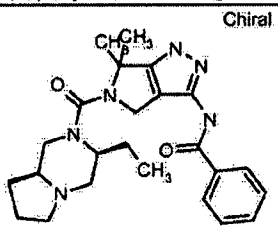
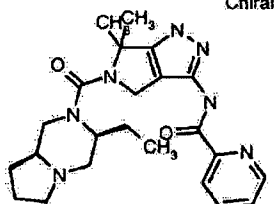
[0297]

实施例 No.	结构	PKCb Ki (nM)	1H NMR
A57	<p>Chiral</p>  <p>(S)-3-氯-N-(5-(3,3-二甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)苯甲酰胺</p>	87.4	<p><sup>1</sup>H NMR (500MHz, D2O) d ppm 1.21 (s, 4H) 1.43 (s, 5H) 1.55 (s, 5H) 1.63 (s, 5H) 2.09 (s, 3H) 3.01 (s, 2H) 3.35 (s, 1H) 4.59 (s, 2H) 7.50 (s, 1H) 7.96 (s, 1H) 9.70 (s, 1H) 11.00 (s, 1H).</p>
A58	<p>Chiral</p>  <p>2-氯-N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-6-甲基吡啶-4-甲酰胺</p>	35.3	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 1.05 (d, J=6.06Hz, 3H) 1.13-1.30 (m, 2H) 1.54-1.78 (m, 6H) 1.86-2.02 (m, 2H) 2.62 (s, 3H) 2.95-3.20 (m, 6H) 3.95-4.15 (m, 2H) 4.53-4.77 (m, 2H) 7.91-8.17 (m, 1H) 10.97 (s, 2H).</p>
A59	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-2,6-二甲氧基苯甲酰胺</p>	94.5	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 1.05 (d, J=6.06Hz, 3H) 1.17-1.31 (m, J=7.58, 7.58Hz, 2H) 1.38-1.46 (m, J=4.29Hz, 1H) 1.61 (s, 3H) 1.69 (s, 3H) 1.84-1.98 (m, J=7.58Hz, 1H) 2.02-2.21 (m, 2H) 2.98-3.13 (m, 2H) 3.38-3.50 (m, 2H) 3.64 (d, J=57.35Hz, 2H) 3.98 (s, 3H) 4.06 (s, 3H) 4.54-4.74 (m, 2H) 7.05 (s, 1H) 10.72 (s, 1H).</p>
A60	<p>Chiral</p>  <p>3-氰基-N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)苯甲酰胺</p>	17.1	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 0.90-1.30 (m, 4H) 1.40-1.67 (m, J=22.74Hz, 6H) 1.61-2.15 (m, 6H) 2.67-3.14 (m, J=54.06Hz, 3H) 3.33-3.87 (m, 3H) 4.55 (s, 2H) 7.65 (t, J=7.71Hz, 1H) 7.98 (d, J=7.58Hz, 1H) 8.20 (d, J=7.58Hz, 1H) 8.35 (s, 1H) 11.11 (s, 1H) 12.47 (s, 1H).</p>
A61	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-4-乙基苯甲酰胺</p>	23.8	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 1.11-1.38 (m, 7H) 1.51-1.65 (m, 6H) 1.62-2.27 (m, 6H) 2.61-3.03 (m, 5H) 3.83 (s, 1H) 4.56 (s, 2H) 7.33 (s, 2H) 7.91 (d, J=7.58Hz, 2H) 10.80 (s, 1H) 12.40 (s, 1H).</p>

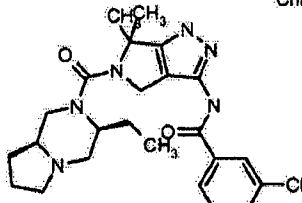
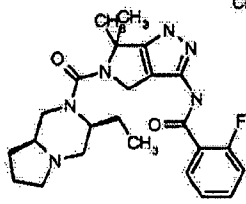
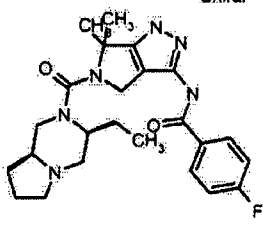
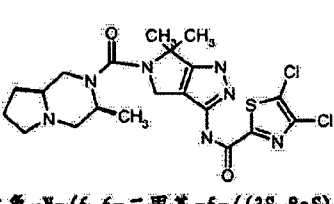
[0298]

实施例 No.	结构	PKCb Et (nm)	1H NMR
A62	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-亚基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-4-氟-3-甲基苯甲酰胺</p>	50.8	<p>1H NMR (500MHz, D2O) d ppm 1.04 (s, 2H) 1.20 (s, 2H) 1.56 (s, 4H) 1.58-1.66 (m, 6H) 1.83 (s, 2H) 2.01 (s, 2H) 2.24 (s, 5H) 3.41 (s, 1H) 4.55 (s, 2H) 7.21 (s, 1H) 7.80 (s, 1H) 7.90 (s, 1H) 10.83 (s, 1H).</p>
A63	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-亚基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-2,3-二氟苯甲酰胺</p>	65.4	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d6) d ppm 1.22 (d, J=6.57Hz, 3H) 1.26-1.36 (m, J=10.61, 6.57Hz, 1H) 1.62 (d, J=13.64Hz, 6H) 1.66-1.76 (m, 3H) 1.80-1.88 (m, 1H) 1.91-2.02 (m, 1H) 2.20 (dd, J=10.48, 3.16Hz, 1H) 2.67-2.84 (m, 2H) 2.89-3.00 (m, 1H) 3.83 (s, 1H) 4.34-4.67 (m, 2H) 7.16-7.36 (m, 1H) 7.46 (s, 1H) 7.61 (s, 1H) 11.07 (s, 1H).</p>
A64	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-亚基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酰胺</p>	15.9	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d6) d ppm 1.10 (s, 5H) 1.39-1.91 (m, 13H) 2.99-3.18 (m, 10H) 4.04 (q, J=5.31Hz, 3H) 4.33-4.74 (m, J=8.72, 8.72Hz, 4H) 7.83 (s, 2H) 10.60 (s, 1H) 12.33 (s, 1H).</p>
A65	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-亚基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-3-甲基苯甲酰胺</p>	54.5	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d6) d ppm 0.95-1.28 (m, 3H) 1.54 (s, 6H) 1.68-2.03 (m, 4H) 2.20-2.37 (m, 3H) 2.79-3.64 (m, 8H) 4.53 (s, 2H) 7.32 (s, 2H) 7.73 (d, J=15.41Hz, 2H) 10.78 (s, 2H) 12.40 (s, 1H).</p>
A66	<p>Chiral</p>  <p>4-氰基-N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-亚基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺</p>	122	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d6) d ppm 1.18-1.26 (m, J=6.57, 6.57Hz, 3H) 1.25-1.33 (m, 1H) 1.55-1.64 (m, J=13.39Hz, 6H) 1.74 (d, J=5.05Hz, 3H) 1.79-2.06 (m, 4H) 2.20 (dd, J=10.48, 3.41Hz, 1H) 2.62-2.96 (m, 4H) 3.83 (s, 1H) 4.56 (s, 2H) 7.82 (s, 2H) 8.02 (d, J=9.35Hz, 1H) 11.20 (s, 1H) 12.49 (s, 1H).</p>

[0299]

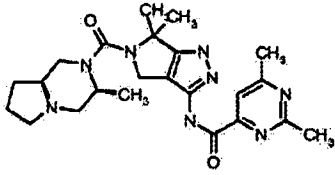
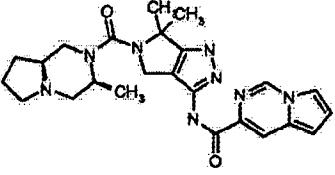
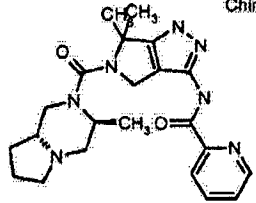
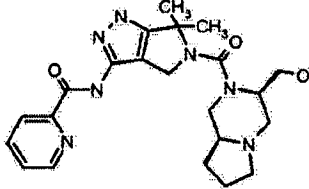
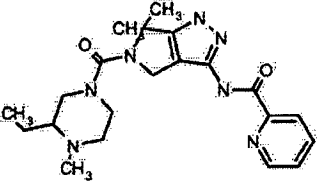
实施例 No.	结构	PKCb Ki (nM)	<sup>1</sup> H NMR
A67	<p>Chiral</p>  <p>5-氯-N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶酰胺</p>	24.3	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.14-1.36 (m, 4H) 1.47-1.80 (m, 9H) 1.80-2.03 (m, 3H) 2.22 (dd, J=10.61, 3.28Hz, 1H) 2.69-2.85 (m, 2H) 2.87-3.01 (m, 1H) 3.85 (s, 1H) 4.42-4.71 (m, 2H) 8.00-8.34 (m, 2H) 8.80 (s, 1H) 12.24 (d, J=211.96Hz, 1H).
A68	<p>Chiral</p>  <p>4-氯-N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶酰胺</p>	21.3	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, D <sub>2</sub> O) δ ppm 1.09 (s, 2H) 1.54-1.63 (m, 14H) 1.84 (s, 2H) 1.99 (s, 2H) 4.56 (s, 2H) 4.61 (s, 1H) 7.80 (s, 2H) 8.07 (s, 1H) 8.67 (s, 2H).
A69	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S,8aS)-3-乙基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)苯甲酰胺</p>	67.8	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.77 (t, J=7.55Hz, 1H) 0.85 (t, J=7.42Hz, 3H) 1.26 (d, J=10.99Hz, 1H) 1.58 (s, 4H) 1.62-1.69 (m, 6H) 1.72 (d, J=7.42Hz, 2H) 1.79 (s, 1H) 1.90 (s, 1H) 1.97 (d, J=8.79Hz, 1H) 2.18 (d, J=3.57Hz, 1H) 2.70-2.79 (m, 2H) 2.90 (d, J=10.99Hz, 2H) 3.60 (s, 1H) 4.43 (s, 1H) 4.59 (s, 1H) 7.51 (d, J=7.14Hz, 2H) 7.57 (s, 1H) 7.98 (d, J=7.69Hz, 2H).
A70	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S,8aS)-3-乙基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶酰胺</p>	46.2	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 0.96 (t, J=7.43Hz, 3H) 1.12-1.22 (m, 1H) 1.34-1.49 (m, 1H) 1.65-2.02 (m, 11H) 2.04-2.16 (m, 1H) 2.38 (dd, J=10.95, 3.90Hz, 1H) 2.90-3.08 (m, 3H) 3.47-3.57 (m, 1H) 3.72-3.81 (m, 1H) 4.57-4.67 (m, 1H) 4.79-4.86 (m, 1H) 7.63 (dd, J=7.55, 4.78Hz, 1H) 7.96-8.09 (m, 1H) 8.21 (d, J=7.55Hz, 1H) 8.71 (d, J=4.78Hz, 1H).

[0300]

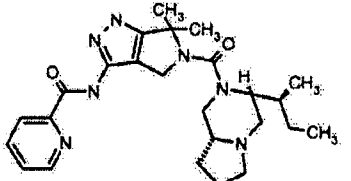
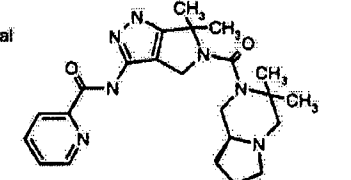
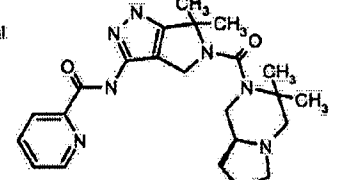
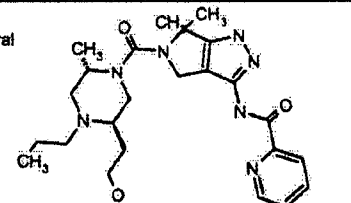
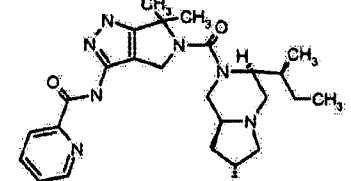
实施例 No.	结构	PKC $\beta$ KI (nM)	1H NMR
A71	<p style="text-align: center;">Chiral</p>  <p>3-乙基-N-(5-((3S,8aS)-3-乙基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)苯甲酰胺</p>	49.9	<p>1H NMR (400MHz, CD3OD) d ppm 0.95 (t, J=7.43Hz, 3H) 1.33-1.49 (m, 1H) 1.65-2.02 (m, 12H) 2.11 (q, J=8.81Hz, 1H) 2.37 (dd, J=11.20, 3.90Hz, 1H) 2.89-3.07 (m, 3H) 3.47-3.56 (m, 1H) 3.66-3.82 (m, 1H) 4.48-4.60 (m, 1H) 4.72-4.82 (m, 1H) 7.52 (t, J=7.93Hz, 1H) 7.62 (d, J=7.93Hz, 1H) 7.89 (d, J=7.93Hz, 1H) 7.98 (s, 1H).</p>
A72	<p style="text-align: center;">Chiral</p>  <p>N-(5-((3S,8aS)-3-乙基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-2-氟苯甲酰胺</p>	105	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) d ppm 0.85 (t, J=7.42Hz, 3H) 1.26 (d, J=10.16Hz, 1H) 1.57 (s, 3H) 1.64-1.73 (m, 7H) 1.88 (s, 2H) 1.96 (d, J=8.79Hz, 1H) 2.18 (dd, J=10.71, 3.30Hz, 1H) 2.70-2.79 (m, 2H) 2.90 (d, J=10.71Hz, 3H) 2.99 (s, 1H) 3.40 (s, 1H) 4.43 (d, J=12.64Hz, 1H) 4.61 (d, J=12.64Hz, 1H) 7.31 (q, J=7.33Hz, 2H) 7.57 (d, J=2.20Hz, 1H) 7.67 (s, 1H).</p>
A73	<p style="text-align: center;">Chiral</p>  <p>N-(5-((3S,8aS)-3-乙基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-4-氟苯甲酰胺</p>	115	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) d ppm 0.85 (t, J=7.42Hz, 3H) 1.27 (s, 1H) 1.58 (s, 4H) 1.62-1.69 (m, 6H) 1.72 (d, J=7.14Hz, 2H) 1.79 (s, 1H) 1.90 (s, 2H) 1.97 (d, J=8.52Hz, 1H) 2.19 (d, J=10.71Hz, 1H) 2.90 (d, J=10.99Hz, 2H) 3.59 (s, 2H) 4.43 (s, 1H) 4.60 (d, J=12.91Hz, 1H) 7.29-7.37 (m, 2H) 8.06 (dd, J=8.24, 5.49Hz, 2H).</p>
A74	<p style="text-align: center;">Chiral</p>  <p>4,5-二氯-N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)噻唑-2-甲酰胺</p>	10.4	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d6) d ppm 1.21 (d, J=6.57Hz, 3H) 1.24-1.36 (m, 1H) 1.57 (s, 3H) 1.61 (s, 3H) 1.63-1.77 (m, 2H) 1.84 (s, 1H) 1.98 (d, J=7.83Hz, 1H) 2.21 (d, J=8.34Hz, 1H) 2.70-2.85 (m, 2H) 2.92 (t, J=7.71Hz, 1H) 3.27-3.44 (m, 2H) 3.75-3.88 (m, 1H) 4.37-4.60 (m, 2H).</p>

[0301]

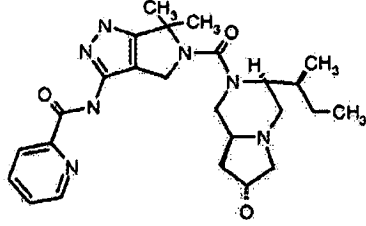
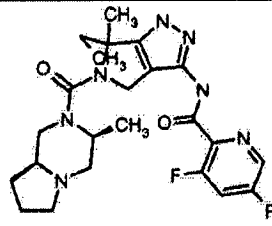
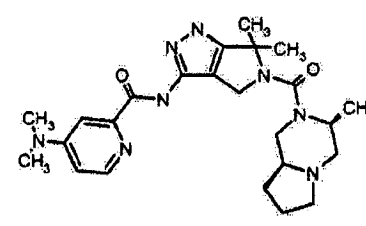
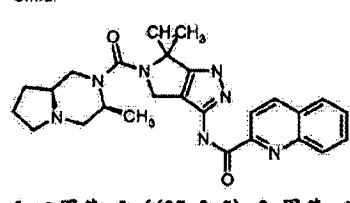
CN 104356136 A

实施例 No.	结构	PKCb Ki (nM)	<sup>1</sup> H NMR
A75	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-巯基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-2,6-二甲基吡啶-4-甲酰胺</p>	56.9	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 1.03-1.16(m, 1H) 1.23(d, J=6.57Hz, 3H) 1.30(dd, J=10.99, 6.44Hz, 1H) 1.59(s, 3H) 1.63(s, 3H) 1.65-1.77(m, 3H) 1.80-1.89(m, J=9.09Hz, 1H) 1.93-2.04(m, 1H) 2.19-2.27(m, 1H) 2.55(s, 3H) 2.71(s, 3H) 2.74-2.84(m, 2H) 2.93(t, J=7.71Hz, 1H) 3.83(s, 1H) 4.46-4.70(m, 2H) 7.84(s, 1H).
A76	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-巯基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-2-甲基吡啶-5-甲酰胺</p>	13.9	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 1.24(d, J=6.57Hz, 3H) 1.25-1.39(m, J=16.67Hz, 1H) 1.58(s, 3H) 1.62(s, 3H) 1.64-1.76(m, 2H) 1.80-1.88(m, 1H) 1.98(q, J=8.59Hz, 1H) 2.22(dd, J=10.48, 3.41Hz, 1H) 2.45-2.57(m, 2H) 2.72-2.84(m, 2H) 2.93(t, J=7.71Hz, 1H) 3.85(d, J=7.07Hz, 1H) 4.46-4.74(m, 2H) 6.85(d, J=3.28Hz, 1H) 7.06(t, J=3.16Hz, 1H) 7.90(s, 1H) 8.24(s, 1H) 9.29(s, 1H).
A77	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aR)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-巯基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶-5-甲酰胺</p>	77.8	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 0.96(d, J=5.81Hz, 3H) 1.19-1.34(m, 1H) 1.58(s, 3H) 1.60-1.66(m, 1H) 1.67(s, 3H) 1.69-1.80(m, 2H) 1.97-2.12(m, 2H) 2.34(t, J=10.48Hz, 1H) 2.90-3.05(m, 3H) 3.19-3.25(m, 1H) 3.27-3.41(m, 1H) 4.66(q, 2H) 7.65-7.72(m, 1H) 8.02-8.10(m, 1H) 8.16(d, 1H) 8.72(d, J=4.55Hz, 1H) 10.12-11.38(m, 1H) 11.50-12.80(m, 1H).
A78	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3R,8aS)-3-(苄基甲基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-巯基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	165	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, D <sub>2</sub> O) d ppm 1.57(s, 7H) 1.62(s, 2H) 1.73(s, 2H) 1.83(s, 1H) 2.01(s, 2H) 3.56(s, 1H) 3.70(s, 1H) 3.78(s, 1H) 4.54(s, 2H) 4.66(s, 2H) 7.65(s, 2H) 8.03(s, 4H) 8.69(s, 2H) 10.36(s, 1H) 11.23(s, 1H).
A79	 <p>N-(5-(2-乙基-1-甲基哌啶-4-巯基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	79.6	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, D <sub>2</sub> O) d ppm 0.90(s, 5H) 1.48(s, 1H) 1.61(s, 11H) 1.90(s, 1H) 2.83(s, 3H) 4.60(s, 2H) 7.65(s, 2H) 8.04(s, 2H) 8.10(s, 1H) 8.69(s, 2H).

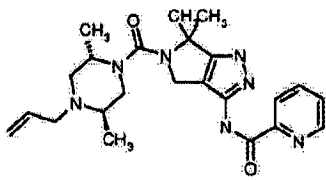
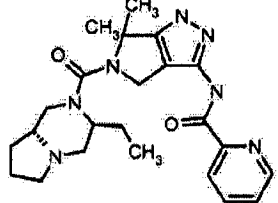
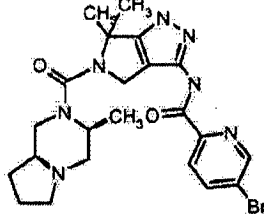
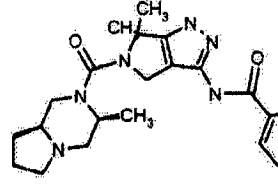
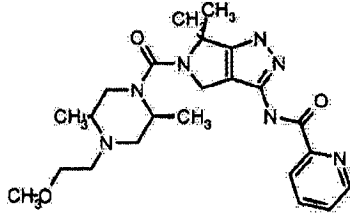
[0302]

实施例 No.	结构	PKC $\beta$ K1 (nM)	1H NMR
A80	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S, 8aR)-3-(仲丁基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	129	<p><sup>1</sup>H NMR (500MHz, D2O) <math>\delta</math> ppm 0.81 (s, 10H) 1.10 (s, 2H) 1.29 (s, 1H) 1.59 (s, 8H) 1.65 (s, 4H) 1.92 (s, 2H) 4.65 (s, 2H) 7.65 (s, 2H) 8.04 (s, 2H) 8.11 (s, 1H) 8.68 (s, 1H).</p>
A81	<p>Chiral</p>  <p>(S)-N-(5-(3,3-二甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	125	<p><sup>1</sup>H NMR (500MHz, D2O) <math>\delta</math> ppm 1.12 (s, 3H) 1.19 (s, 2H) 1.36 (s, 4H) 1.54 (s, 5H) 1.59 (s, 7H) 1.92 (s, 1H) 2.94 (s, 1H) 4.59 (s, 3H) 7.65 (s, 2H) 8.04 (s, 2H) 8.11 (s, 1H) 8.68 (s, 1H).</p>
A82	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3R, 8aS)-3-(叔丁氧基乙基)-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	81.8	<p><sup>1</sup>H NMR (500MHz, D2O) <math>\delta</math> ppm 1.00 (s, 4H) 1.12 (s, 17H) 1.52 (s, 2H) 1.57 (s, 2H) 1.61 (s, 2H) 1.65 (s, 3H) 3.84 (s, 1H) 4.48 (s, 1H) 4.70 (s, 1H) 7.65 (s, 1H) 8.06 (s, 3H) 8.69 (s, 1H).</p>
A83	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((2R, 5S)-2-(2-羟基乙基)-5-甲基-1-丙基哌嗪-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	9.53	<p><sup>1</sup>H NMR (500MHz, D<sub>2</sub>O) <math>\delta</math> ppm 0.85 (s, 5H) 1.00 (d, J=5.49Hz, 5H) 1.59 (d, J=14.28Hz, 10H) 1.65 (s, 4H) 4.63 (s, 3H) 7.65 (s, 2H) 8.04 (s, 2H) 8.10 (s, 2H) 8.68 (s, 2H).</p>
A84	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S, 7R, 8aS)-3-(仲丁基)-7-羟基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	139	<p><sup>1</sup>H NMR (500MHz, D2O) <math>\delta</math> ppm 0.79 (d, J=6.59Hz, 8H) 1.06 (s, 1H) 1.48 (s, 3H) 1.57 (s, 6H) 1.64 (s, 2H) 2.01 (s, 2H) 4.13 (s, 1H) 4.34 (s, 1H) 4.66 (s, 2H) 7.65 (s, 2H) 8.03 (s, 2H) 8.10 (s, 2H) 8.68 (s, 2H) 10.33 (s, 1H).</p>

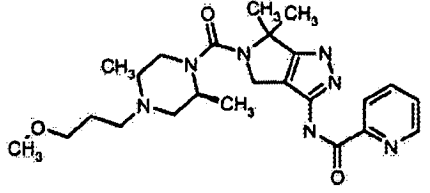
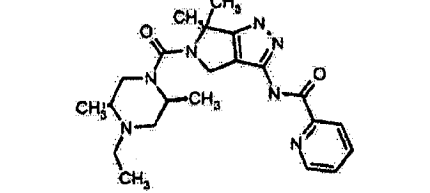
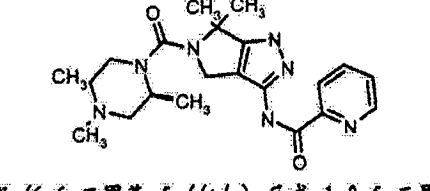
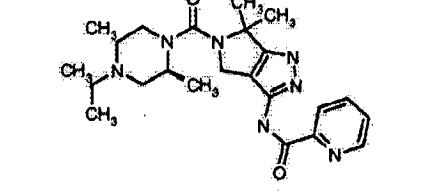
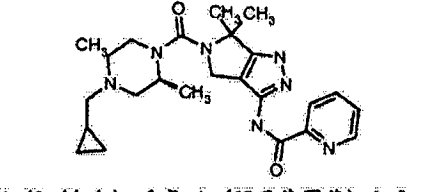
[0303]

实例 No.	结构	PKC $\beta$ Ki (nM)	1H NMR
A85	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-5-甲基吡啶酰胺</p>	15.2	<p><sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d ppm 1.23(d, J=6.57Hz, 3H)1.24-1.36(m, 1H)1.58(s, 3H)1.62(s, 3H)1.63-1.78(m, 4H)1.78-1.87(m, 1H)1.90-2.02(m, 1H)2.21(dd, J=10.61, 3.28Hz, 1H)2.67-2.82(m, 2H)2.92(t, 1H)3.83(d, J=8.59Hz, 1H)4.48-4.66(m, 2H)8.37(d, J=8.59Hz, 1H)8.79(dd, J=8.59, 2.53Hz, 1H)9.44(d, J=2.53Hz, 1H).</p>
A86	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-3,5-二氟吡啶酰胺</p>	74.1	<p><sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d ppm 1.23(d, J=6.57Hz, 3H)1.30(dd, J=10.61, 6.57Hz, 1H)1.60(s, 3H)1.63(s, 3H)1.68-1.77(m, 3H)1.80-1.88(m, 1H)1.95-2.04(m, 1H)2.22(dd, J=10.61, 3.54Hz, 1H)2.68-2.85(m, 2H)2.85-3.01(m, 1H)3.70-3.90(m, 1H)4.41-4.69(m, 2H)8.03-8.28(m, 1H)8.65(d, J=1.77Hz, 1H)10.86(s, 1H)11.98-12.37(m, 1H).</p>
A87	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-4-(二甲基氨基)吡啶酰胺</p>	32.3	<p><sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d ppm 1.22(d, J=6.82Hz, 3H)1.24-1.37(m, J=10.74, 6.69Hz, 1H)1.57(s, 3H)1.62(s, 3H)1.65-1.77(m, 2H)1.78-1.87(m, 1H)1.97(q, J=8.59Hz, 1H)2.23(dd, J=10.48, 3.41Hz, 1H)2.71-2.82(m, 2H)2.86-2.98(m, 2H)3.05(s, 6H)3.31(s, 1H)3.84(d, J=2.78Hz, 1H)4.40-4.75(m, 2H)6.81(dd, J=5.81, 2.78Hz, 1H)7.34(d, J=2.78Hz, 1H)8.22(d, J=5.81Hz, 1H).</p>
A88	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)喹啉-2-甲酰胺</p>	17.8	<p><sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d ppm 1.25(d, J=6.57Hz, 3H)1.27-1.38(m, 1H)1.61(s, 3H)1.65(s, 3H)1.66-1.79(m, J=10.36Hz, 2H)1.80-1.89(m, 1H)1.94-2.07(m, 1H)2.24(dd, J=10.61, 3.79Hz, 1H)2.75-2.86(m, 2H)2.93(t, J=9.35Hz, 1H)3.34-3.43(m, 2H)3.87(s, 1H)4.52-4.75(m, 2H)7.73-7.81(m, 1H)7.92(t, J=7.45Hz, 1H)8.14(d, J=8.34Hz, 1H)8.21-8.30(m, 2H)8.65(d, J=8.59Hz, 1H).</p>

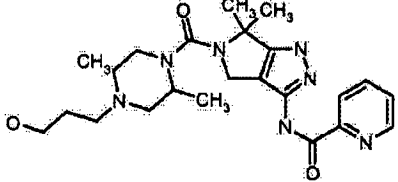
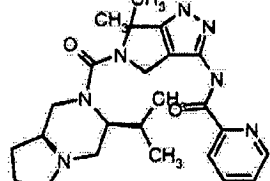
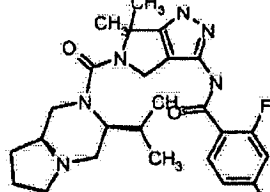
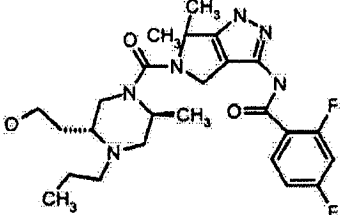
[0304]

实施例 No.	结构	PKC $\beta$ KI (nM)	1H NMR
A89	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((+/-)-反式-1-烯丙基-2,5-二甲基咪唑-4-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	15.7	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 0.94-1.05 (m, 6H) 1.58 (s, 3H) 1.67 (s, 3H) 2.00 (dd, J=11.12, 9.35Hz, 1H) 2.37-2.45 (m, 2H) 2.74 (dd, J=11.24, 2.65Hz, 1H) 2.88 (dd, J=14.15, 7.58Hz, 1H) 3.01-3.11 (m, 2H) 3.22-3.42 (m, 1H) 4.65 (s, 2H) 5.15 (d, J=10.11Hz, 1H) 5.21 (d, J=16.93Hz, 1H) 5.80-5.95 (m, 1H) 7.70 (dd, J=6.95, 5.18Hz, 1H) 8.04-8.12 (m, 1H) 8.14-8.20 (m, 1H) 8.74 (d, J=4.29Hz, 1H).
A90	 <p>N-(5-((3S,8aR)-3-乙基-八氢吡咯并[1,2-a]吡唑-2-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	107	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD3OD-d <sub>4</sub> ) $\delta$ ppm 0.92 (t, J=7.43Hz, 3H) 1.40-1.54 (m, 2H) 1.64-1.97 (m, 10H) 2.13-2.40 (m, 3H) 2.56-2.71 (m, 1H) 3.04-3.22 (m, 3H) 3.36-3.47 (m, 1H) 4.76-4.86 (m, 2H) 7.49-7.71 (m, 1H) 7.94-8.10 (m, 1H) 8.21 (d, J=7.81Hz, 1H) 8.71 (d, J=4.78Hz, 1H).
A91	<p>Chiral</p>  <p>5-溴-N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡唑-2-羧基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	20.3	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1.22 (d, J=6.57Hz, 3H) 1.24-1.37 (m, 1H) 1.57 (s, 3H) 1.61 (s, 3H) 1.63-1.78 (m, 2H) 1.78-1.88 (m, 1H) 1.97 (q, J=8.67Hz, 1H) 2.21 (dd, J=10.48, 3.41Hz, 1H) 2.65-2.83 (m, 2H) 2.91 (t, 1H) 3.33 (d, J=9.60Hz, 2H) 3.82 (s, 1H) 4.42-4.67 (m, 2H) 8.07 (d, J=8.34Hz, 1H) 8.31 (dd, J=8.34, 2.27Hz, 1H) 8.85 (d, J=2.27Hz, 1H) 10.83 (s, 1H) 12.07 (s, 1H).
A92	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡唑-2-羧基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-5-氟吡啶酰胺</p>	20.3	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1.22 (d, J=6.82Hz, 3H) 1.24-1.35 (m, 1H) 1.57 (s, 3H) 1.61 (s, 3H) 1.63-1.77 (m, 2H) 1.79-1.88 (m, 1H) 1.92-2.01 (m, 1H) 2.21 (dd, J=10.48, 3.41Hz, 1H) 2.70-2.83 (m, 2H) 2.85-2.97 (m, 1H) 3.33 (dd, J=12.25, 2.40Hz, 2H) 3.75-3.90 (m, 1H) 4.45-4.70 (m, 2H) 7.85-8.02 (m, 1H) 8.22 (dd, J=8.84, 4.55Hz, 1H) 8.72 (d, J=2.78Hz, 1H) 10.74 (s, 1H) 12.13 (s, 1H).
A93	 <p>N-(5-((+/-)-反式-1-(2-甲氧基乙基)-2,5-二甲基咪唑-4-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	63.6	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 0.98 (d, J=6.06Hz, 6H) 1.58 (s, 3H) 1.67 (s, 3H) 2.03-2.18 (m, 1H) 2.33-2.47 (m, 4H) 2.74-2.88 (m, 2H) 3.05 (d, J=9.85Hz, 2H) 3.25 (s, 3H) 3.39-3.49 (m, 3H) 4.66 (s, 2H) 7.65-7.80 (m, 1H) 8.00-8.12 (m, 1H) 8.17 (d, J=8.08Hz, 1H) 8.66-8.83 (m, 1H).

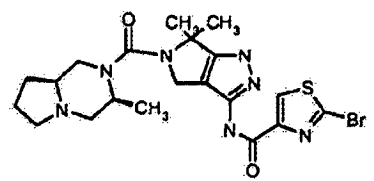
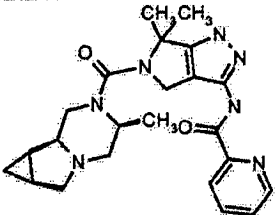
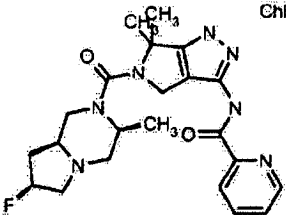
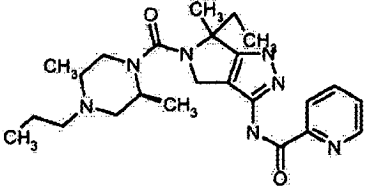
[0305]

实例 No.	结构	PKCb Ki (nM)	1H NMR
A94	 <p>N-(5-((+/-)-反式-1-(3-甲氧基丙基)-2,5-二甲基咪唑-4-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	23.8	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 0.99(dd, 6H) 1.58(s, 3H) 1.63(dd, 1H) 1.67(s, 3H) 1.95-2.09(m, 1H) 2.39-2.47(m, 2H) 2.70-2.82(m, 1H) 2.86-2.99(m, 1H) 3.01-3.15(m, J=7.83Hz, 3H) 3.22(s, 2H) 3.33(s, 4H) 4.66(s, 2H) 5.11-5.28(m, 1H) 5.87(d, J=15.16Hz, 1H) 7.70(dd, 1H) 8.08(t, J=7.45Hz, 1H) 8.17(d, J=7.83Hz, 1H) 8.73(d, J=4.04Hz, 1H).
A95	 <p>N-(5-((+/-)-反式-1-乙基-2,5-二甲基咪唑-4-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	9.11	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 1.00(d, J=5.81Hz, 9H) 1.58(s, 3H) 1.68(s, 3H) 1.94-2.10(m, 1H) 2.30-2.46(m, J=30.57Hz, 2H) 2.78(s, 1H) 3.02-3.14(m, 2H) 3.33(s, 2H) 4.66(s, 2H) 7.66-7.73(m, 1H) 8.03-8.11(m, 1H) 8.17(d, J=7.58Hz, 1H) 8.74(d, J=4.29Hz, 1H).
A96	 <p>N-(6,6-二甲基-5-((+/-)-反式-1,2,5-三甲基咪唑-4-羧基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	28.2	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 0.95(d, J=6.32Hz, 3H) 0.97(d, J=6.06Hz, 3H) 1.58(s, 3H) 1.68(s, 3H) 2.03-2.12(m, 1H) 2.16(s, 3H) 2.33(t, J=10.74Hz, 1H) 2.37-2.45(m, 1H) 2.65-2.70(m, 1H) 2.70-2.76(m, 1H) 2.95-3.06(m, 3H) 4.67(q, 2H) 7.65-7.73(m, 1H) 8.04-8.11(m, 1H) 8.17(d, J=7.83Hz, 1H) 8.73(d, J=4.80Hz, 1H).
A97	 <p>N-(5-((+/-)-反式-1-异丙基-2,5-二甲基咪唑-4-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	69.2	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 0.86(d, J=6.32Hz, 3H) 0.97(d, J=2.53Hz, 3H) 0.98(d, J=2.27Hz, 3H) 1.05(d, J=6.57Hz, 3H) 1.58(s, 3H) 1.67(s, 3H) 1.97-2.05(m, 1H) 2.31-2.41(m, 1H) 2.54-2.57(m, 1H) 2.57-2.62(m, 1H) 2.65-2.74(m, 1H) 2.95-3.08(m, 2H) 3.10-3.19(m, 1H) 4.66(s, 2H) 7.70(dd, J=6.44, 4.93Hz, 1H) 8.04-8.11(m, 1H) 8.17(d, J=7.83Hz, 1H) 8.74(d, J=4.55Hz, 1H).
A98	 <p>N-(5-((+/-)-反式-1-(环丙基甲基)-2,5-二甲基咪唑-4-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	19.1	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 0.03-0.13(m, 2H) 0.39-0.54(m, 2H) 0.78-0.89(m, 1H) 0.97(d, J=6.06Hz, 3H) 1.00(d, J=6.06Hz, 3H) 1.58(s, 2H) 1.68(s, 3H) 2.05-2.21(m, 2H) 2.34-2.47(m, 2H) 2.96(dd, J=11.37, 2.78Hz, 1H) 3.01-3.11(m, 2H) 4.66(d, J=4.04Hz, 2H) 7.66-7.76(m, 1H) 8.03-8.11(m, 1H) 8.17(d, J=7.83Hz, 1H) 8.73(d, J=4.29Hz, 1H).

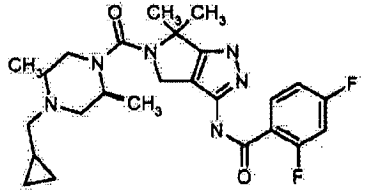
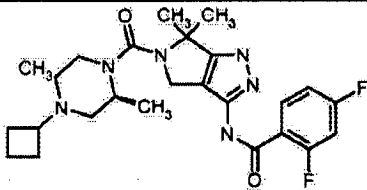
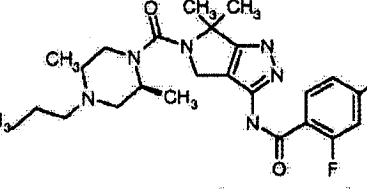
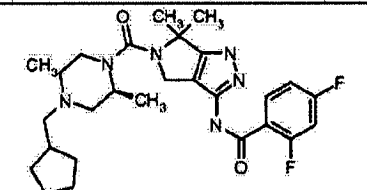
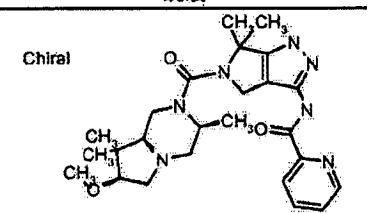
[0306]

实例 No.	结构	PKCb KI (nM)	1H NMR
A99	 <p>N-(5-(1-(3-羟基丙基)-2,5-二甲基咪唑-4-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	19.9	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.94-0.98 (m, 2H) 1.00 (d, J=6.06Hz, 3H) 1.04 (d, J=6.06Hz, 3H) 1.58 (s, 3H) 1.67 (s, 3H) 2.00-2.18 (m, 2H) 2.32-2.46 (m, 2H) 2.80-2.90 (m, 1H) 3.05-3.17 (m, 2H) 3.67-3.79 (m, 1H) 4.65 (s, 2H) 7.70 (dd, 1H) 8.03-8.12 (m, 1H) 8.17 (d, J=7.58Hz, 1H) 8.73 (d, J=4.29Hz, 1H).
A100	 <p>N-(5-((3S,8aS)-3-异丙基-8氢吡啶并[1,2-a]咪唑-2-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	14.1	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD3OD) δ ppm 0.97 (d, J=6.80Hz, 6H) 1.33-1.48 (m, 1H) 1.63-1.99 (m, 10H) 1.99-2.21 (m, 1H) 2.26-2.39 (m, 2H) 2.90-3.07 (m, 2H) 3.19-3.27 (m, 1H) 3.44-3.51 (m, 1H) 3.55-3.63 (m, 1H) 4.48-4.64 (m, 1H) 4.89-4.94 (m, 1H) 7.57-7.67 (m, 1H) 7.98-8.06 (m, 1H) 8.20 (d, J=7.81Hz, 1H) 8.70 (d, J=4.78Hz, 1H).
A101	 <p>2,4-二氟-N-(5-((3S,8aS)-3-异丙基-8氢吡啶并[1,2-a]咪唑-2-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-c]吡唑-3-基)苯甲酰胺</p>	148	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD3OD) δ ppm 0.97 (dd, J=6.55, 3.27Hz, 6H) 1.34-1.46 (m, 1H) 1.65-1.96 (m, 10H) 2.07-2.16 (m, 1H) 2.27-2.39 (m, 2H) 2.92-3.07 (m, 2H) 3.21-3.27 (m, 1H) 3.44-3.51 (m, 1H) 3.56-3.63 (m, 1H) 4.46-4.56 (m, 1H) 4.79-4.87 (m, 1H) 7.07-7.21 (m, 2H) 7.84-7.95 (m, 1H).
A102	 <p>2,4-二氟-N-(5-((2R,5S)-2-(2-羟基乙基)-5-甲基-1-丙基咪唑-4-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-c]吡唑-3-基)苯甲酰胺</p>	45.9	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> -d) δ ppm 0.89 (t, J=7Hz, 3H), 1.14 (d, J=4Hz, 3H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.60-1.90 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.25-2.40 (m, 1H), 2.70-2.85 (m, 2H), 2.89-2.93 (m, 1H), 3.05-3.25 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.65-3.90 (m, 2H), 4.05-4.25 (m, 1H), 4.60-4.85 (m, 2H), 6.93 (dd, J=8.5Hz, J=11.6Hz, 1H), 7.01-7.10 (m, 1H), 8.05-8.20 (m, 1H), 9.00-9.10 (m, 1H).

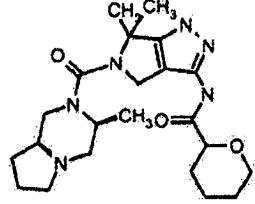
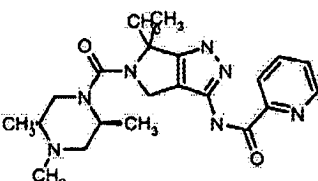
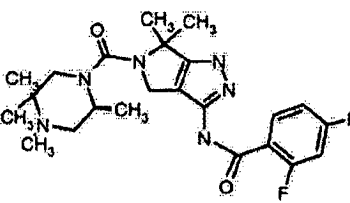
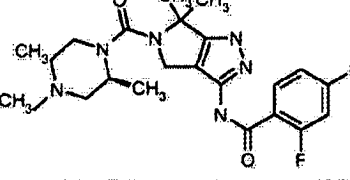
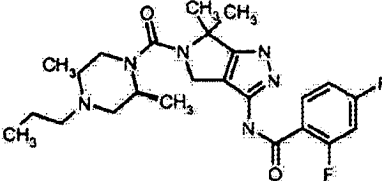
[0307]

实施例 No.	结构	PKCb Ki (nM)	<sup>1</sup> H NMR
A103	<p>Chiral</p>  <p>2-溴-N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	12.9	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.21 (d, J=6.57Hz, 3H) 1.23-1.35 (m, 1H) 1.57 (s, 3H) 1.60 (s, 3H) 1.62-1.77 (m, 2H) 1.78-1.87 (m, 1H) 1.96 (q, J=8.59Hz, 1H) 2.20 (dd, J=10.36, 3.54Hz, 1H) 2.69-2.82 (m, 2H) 2.86-2.96 (m, 1H) 3.25-3.44 (m, J=9.09Hz, 2H) 3.77-3.88 (m, 1H) 4.40-4.65 (m, 2H) 8.52 (s, 1H) 10.66 (s, 1H) 11.96 (s, 1H).
A104	 <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,6aS,7aS,7bS)-3-甲基-八氢-1H-3-氮杂-双环[3.1.0]己-1(5)-烯并[3,2-a]吡嗪-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	83.7	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.12-0.25 (m, 1H) 0.66-0.84 (m, 1H) 1.04 (dd, J=101.31, 6.32Hz, 3H) 1.22-1.38 (m, 2H) 1.58 (s, 3H) 1.64 (d, J=25.52Hz, 3H) 2.19-2.43 (m, 3H) 2.64 (d, J=10.36Hz, 1H) 2.72-2.94 (m, 3H) 3.08-3.25 (m, 1H) 3.67-3.82 (m, 1H) 4.44-4.74 (m, 2H) 7.64-7.73 (m, 1H) 8.01-8.11 (m, 1H) 8.12-8.21 (m, 1H) 8.66-8.76 (m, 1H).
A105	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S,7S,8aS)-7-氟-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	109	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 1.40 (d, J=6.55Hz, 3H) 1.71 (s, 3H) 1.74 (s, 3H) 1.97-2.09 (m, 1H) 2.15-2.46 (m, 3H) 2.90 (d, J=10.83Hz, 1H) 2.98-3.25 (m, 3H) 3.47 (d, J=12.59Hz, 1H) 3.92-4.04 (m, 1H) 4.65-4.81 (m, 2H) 5.02-5.24 (m, 1H) 7.58-7.66 (m, 1H) 7.99-8.06 (m, 1H) 8.20 (d, J=7.81Hz, 1H) 8.67-8.75 (m, 1H).
A106	 <p>N-(5-(+/-)-反式-2,5-二甲基-1-丙基哌嗪-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	39.5	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.85 (t, J=7.33Hz, 3H) 0.97 (d, J=5.31Hz, 3H) 0.99 (d, J=6.32Hz, 3H) 1.36-1.49 (m, 2H) 1.58 (s, 3H) 1.67 (s, 3H) 1.95 (t, 1H) 2.10-2.22 (m, 1H) 2.41 (d, J=6.57Hz, 2H) 2.52-2.64 (m, 1H) 2.79 (dd, J=11.12, 2.78Hz, 1H) 3.02-3.14 (m, 2H) 4.65 (s, 2H) 7.70 (dd, 1H) 8.08 (t, 1H) 8.17 (d, J=7.83Hz, 1H) 8.73 (d, J=4.29Hz, 1H).

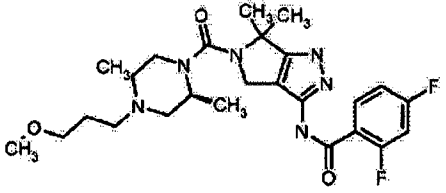
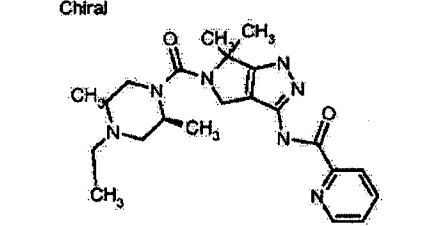
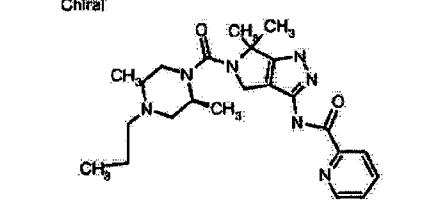
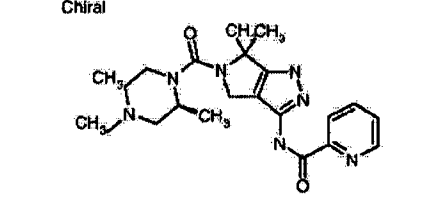
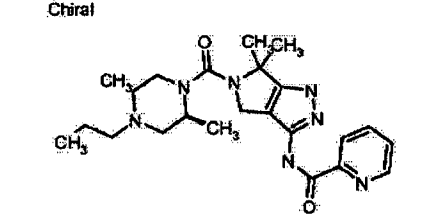
[0308]

实例 No.	结构	PKCb KI (nM)	1H NMR
A107	 <p>N-(5-((+/-)-反式-1-(环丙基甲基)-2,5-二甲基咪唑-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-2,4-二氟苯甲酰胺</p>	68.9	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.06(d, J=4.80Hz, 2H) 0.45(dd, J=7.96, 3.66Hz, 2H) 0.76-0.88(m, J=4.55Hz, 1H) 0.96(d, J=5.81Hz, 3H) 0.98(d, J=5.81Hz, 3H) 1.59(s, 3H) 1.68(s, 3H) 2.04-2.21(m, 2H) 2.31-2.45(m, 2H) 2.88-2.99(m, 1H) 3.00-3.09(m, 2H) 3.17(d, J=3.28Hz, 1H) 4.59(s, 2H) 7.20(t, J=7.83Hz, 1H) 7.39(t, J=8.97Hz, 1H) 7.67-7.84(m, 1H) 10.92(s, 1H).
A108	 <p>N-(5-((+/-)-反式-1-环丁基-2,5-二甲基咪唑-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-2,4-二氟苯甲酰胺</p>	74.2	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.92(d, J=6.32Hz, 3H) 1.03(d, J=6.32Hz, 3H) 1.50-1.60(m, 5H) 1.67(s, 3H) 1.76-1.89(m, 3H) 1.92-2.07(m, 1H) 2.40-2.47(m, 1H) 2.53-2.58(m, J=7.07Hz, 1H) 2.61-2.71(m, 1H) 2.91-3.01(m, 1H) 3.00-3.13(m, 1H) 3.17-3.27(m, 2H) 4.57(s, 2H) 7.20(s, 1H) 7.39(s, 1H) 7.73(s, 1H) 10.89(s, 1H) 12.44(s, 1H).
A109	 <p>N-(5-((+/-)-反式-1-丁基-2,5-二甲基咪唑-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-2,4-二氟苯甲酰胺</p>	54.9	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.84-0.90(m, 3H) 0.93-0.97(m, 3H) 0.98(d, J=6.06Hz, 3H) 1.18-1.33(m, 2H) 1.31-1.43(m, 2H) 1.58(s, 3H) 1.67(s, 3H) 1.91-1.98(m, 1H) 2.11-2.23(m, 1H) 2.34-2.44(m, 1H) 2.54-2.65(m, 1H) 2.76(dd, J=11.12, 2.78Hz, 1H) 3.05(t, J=9.22Hz, 1H) 3.16(s, 2H) 4.59(s, 2H) 7.20(t, J=7.71Hz, 1H) 7.39(t, J=9.47Hz, 1H) 7.68-7.82(m, 1H).
A110	 <p>N-(5-((+/-)-反式-1-(环戊基甲基)-2,5-二甲基咪唑-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-2,4-二氟苯甲酰胺</p>	81.3	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.92(d, J=6.32Hz, 3H) 1.03(d, J=6.32Hz, 3H) 1.50-1.60(m, 5H) 1.67(s, 3H) 1.76-1.89(m, 3H) 1.92-2.07(m, 1H) 2.40-2.47(m, 1H) 2.53-2.58(m, J=7.07Hz, 1H) 2.61-2.71(m, 1H) 2.91-3.01(m, 1H) 3.00-3.13(m, 1H) 3.17-3.27(m, 2H) 4.57(s, 2H) 7.20(s, 1H) 7.39(s, 1H) 7.73(s, 1H) 10.89(s, 1H) 12.44(s, 1H).
A111	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S, 7S, 8aS)-7-甲氧基-3,8,8-三甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡唑-2-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶甲酰胺</p>	177	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.82-0.90(m, 3H) 0.91-0.97(m, 1H) 1.03(s, 3H) 1.22(d, J=6.57Hz, 3H) 1.58(s, 3H) 1.61(s, 3H) 1.78(dd, J=10.61, 2.53Hz, 1H) 2.19(dd, J=10.36, 3.28Hz, 1H) 2.32(dd, J=9.85, 8.34Hz, 1H) 2.71(d, J=10.36Hz, 1H) 2.78-2.87(m, 2H) 3.08(dd, J=12.38, 2.27Hz, 1H) 3.22-3.25(m, 3H) 3.38(dd, J=8.08, 3.03Hz, 2H) 3.74(d, J=3.54Hz, 1H) 4.58(d, J=3.54Hz, 1H) 7.58-7.76(m, 1H) 8.02-8.11(m, 1H) 8.11-8.20(m, 1H) 8.72(d, J=4.29Hz, 1H).

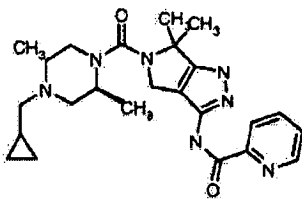
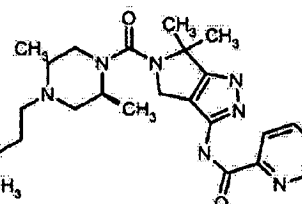
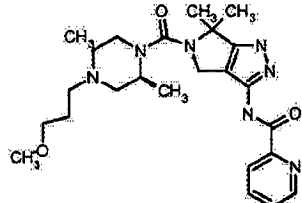
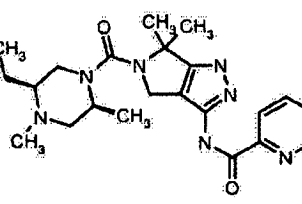
[0309]

实施例 No.	结构	PICb Ki (nM)	1H NMR
A112	<p style="text-align: center;">结构</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,3aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-亚基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-四氢-2H-吡喃-2-甲酰胺</p>	186	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 1.14-1.22 (m, J=7.07Hz, 3H) 1.25-1.46 (m, 2H) 1.47-1.52 (m, 3H) 1.54 (s, 3H) 1.58 (s, 3H) 1.60-1.73 (m, 2H) 1.75-1.85 (m, 3H) 1.91-2.05 (m, 1H) 2.06-2.31 (m, 1H) 2.66-2.86 (m, 2H) 2.86-3.01 (m, 1H) 3.23-3.37 (m, 2H) 3.40-3.53 (m, 1H) 3.76 (s, 1H) 3.86-4.03 (m, 2H) 4.33-4.57 (m, 2H).</p>
A113	<p style="text-align: center;">Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((2R,5S)-1,2,5-三甲基咪唑-4-亚基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	13.9	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 0.96 (d, J=6.06Hz, 3H) 0.99 (d, J=6.06Hz, 3H) 1.59 (s, 3H) 1.68 (s, 3H) 1.92-2.01 (m, 1H) 2.08-2.17 (m, 1H) 2.20 (s, 3H) 2.35 (t, J=10.48Hz, 1H) 2.67-2.82 (m, J=9.09Hz, 1H) 2.95-3.12 (m, 2H) 4.59-4.79 (m, 2H) 7.65-7.79 (m, 1H) 8.02-8.13 (m, 1H) 8.13-8.21 (m, 1H) 8.74 (d, J=4.29Hz, 1H).</p>
A114	<p style="text-align: center;">Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-(((2S)-2,4,5,5-四甲基咪唑-4-亚基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-2,4-二氟苯基)-2,4-二氟苯甲酰胺</p>	87.1	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 0.82-0.89 (m, 3H) 0.92-1.00 (m, 6H) 1.43-1.54 (m, 3H) 1.55-1.66 (m, 3H) 1.96-2.05 (m, 3H) 2.02-2.25 (m, 2H) 2.45-2.56 (m, 2H) 2.65-2.87 (m, 2H) 4.39-4.68 (m, 2H) 7.13 (t, J=7.58Hz, 1H) 7.32 (t, J=9.35Hz, 1H) 7.65 (q, J=7.58Hz, 1H) 10.83 (s, 1H) 12.37 (s, 1H).</p>
A115	 <p>N-(5-((+/-)-反式-1-乙基-2,5-二甲基咪唑-4-亚基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-2,4-二氟苯甲酰胺</p>	83.1	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 0.90-1.04 (m, J=6.06Hz, 9H) 1.58 (s, 3H) 1.68 (s, 3H) 2.28-2.35 (m, 1H) 2.36-2.42 (m, 3H) 2.53-2.59 (m, 2H) 2.69-2.80 (m, 2H) 2.99-3.11 (m, 2H) 4.61 (s, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.39 (s, 1H) 7.74 (s, 1H) 10.90 (s, 1H) 12.46 (s, 1H).</p>
A116	 <p>N-(5-((+/-)-反式-2,5-二甲基-1-丙基咪唑-4-亚基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-2,4-二氟苯甲酰胺</p>	87.3	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 0.83 (t, J=7.33Hz, 3H) 0.95 (d, J=5.56Hz, 3H) 0.98 (d, J=6.06Hz, 3H) 1.31-1.48 (m, 2H) 1.58 (s, 3H) 1.67 (s, 3H) 1.95 (dd, J=10.86, 9.35Hz, 1H) 2.08-2.19 (m, 1H) 2.31-2.42 (m, 2H) 2.54-2.60 (m, 1H) 2.77 (dd, J=11.12, 2.53Hz, 1H) 3.00-3.11 (m, J=8.97, 8.97Hz, 2H) 4.59 (s, 2H) 7.20 (t, J=7.96Hz, 1H) 7.39 (t, J=8.46Hz, 1H) 7.67-7.82 (m, 1H) 10.90 (s, 1H) 12.46 (s, 1H).</p>

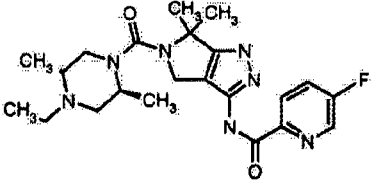
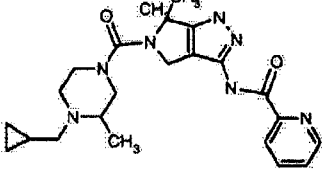
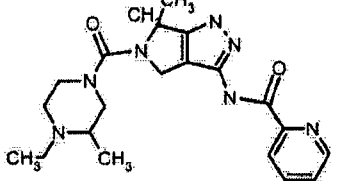
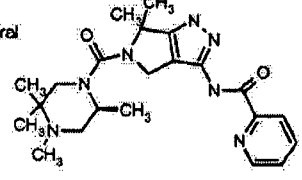
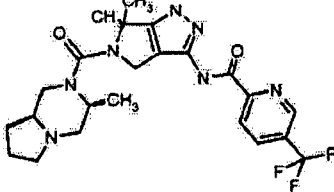
[0310]

实施例 No.	结构	PKC $\beta$ Ki (nM)	1H NMR
A117	 <p>2,4-二氟-N-(5-((+/-)-反式-1-(3-甲氧基丙基)-2,5-二甲基哌啶-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)苯甲酰胺</p>	131	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.95(d, J=5.31Hz, 3H) 0.98(d, J=6.06Hz, 3H) 1.58(s, 3H) 1.59-1.64(m, 2H) 1.67(s, 3H) 1.90-2.01(m, 1H) 2.13-2.26(m, 1H) 2.32-2.44(m, 2H) 2.58-2.72(m, 1H) 2.72-2.82(m, 1H) 2.99-3.11(m, 2H) 3.22(s, 3H) 3.27-3.39(m, 2H) 4.59(s, 2H) 7.21(t, 1H) 7.39(t, J=9.35Hz, 1H) 7.70-7.84(m, 1H) 10.92(s, 1H) 12.46(s, 1H).
A118	 <p>Chiral N-(5-((2S,5S)-4-乙基-2,5-二甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	149	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.86(t, J=7.07Hz, 3H) 0.94(d, J=6.06Hz, 3H) 1.10(d, J=6.57Hz, 3H) 1.52(s, 3H) 1.56(s, 3H) 1.83(s, 3H) 2.09-2.36(m, 3H) 2.49(dd, J=11.24, 3.41Hz, 1H) 2.57-2.74(m, 2H) 2.93(dd, J=12.51, 2.40Hz, 1H) 3.45-3.61(m, 1H) 4.44-4.66(m, 2H) 7.50-7.69(m, 1H) 7.89-8.03(m, 1H) 8.05-8.16(m, 1H) 8.67(d, J=4.04Hz, 1H).
A119	 <p>Chiral N-(5-((2S,5S)-2,5-二甲基-4-丙基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	52.5	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm 0.77(t, J=7.33Hz, 3H) 0.94(d, J=6.06Hz, 3H) 1.11(d, J=6.57Hz, 3H) 1.24-1.38(m, 3H) 1.44-1.61(m, 6H) 1.97-2.10(m, 1H) 2.16-2.35(m, 2H) 2.52(dd, J=10.86, 3.28Hz, 2H) 2.59-2.75(m, 1H) 2.94(dd, J=12.51, 2.65Hz, 1H) 3.48-3.66(m, 1H) 4.31-4.63(m, 2H) 7.49-7.70(m, 1H) 7.93-8.05(m, 1H) 8.08-8.15(m, 1H) 8.67(d, J=4.04Hz, 1H) 10.74(s, 1H) 12.09(s, 1H).
A120	 <p>Chiral N-(5-((2R,5S)-1-乙基-2,5-二甲基哌啶-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	19.5	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.91-1.03(m, 9H) 1.58(s, 3H) 1.67(s, 3H) 1.99(dd, J=10.99, 9.73Hz, 1H) 2.32(dd, J=12.88, 6.82Hz, 1H) 2.37-2.44(m, 2H) 2.66-2.82(m, 2H) 3.00-3.11(m, 2H) 4.66(d, J=2.53Hz, 2H) 7.65-7.73(m, 1H) 8.03-8.12(m, 1H) 8.12-8.22(m, 1H) 8.73(d, J=4.29Hz, 1H).
A121	 <p>Chiral N-(5-((2R,5S)-2,5-二甲基-1-丙基哌啶-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	14.6	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.85(t, J=7.33Hz, 3H) 0.93-1.04(m, 6H) 1.33-1.46(m, 2H) 1.58(s, 3H) 1.67(s, 3H) 1.96-2.02(m, 1H) 2.09-2.25(m, J=5.31Hz, 1H) 2.37-2.46(m, 2H) 2.79(dd, J=11.37, 2.78Hz, 1H) 3.00-3.14(m, 3H) 4.65(s, 2H) 7.70(dd, J=6.82, 5.31Hz, 1H) 8.01-8.12(m, 1H) 8.13-8.24(m, 1H) 8.73(d, J=4.55Hz, 1H).

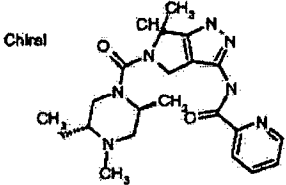
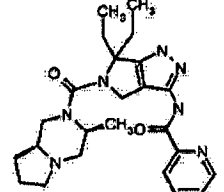
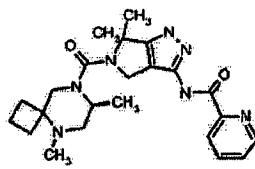
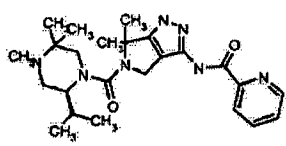
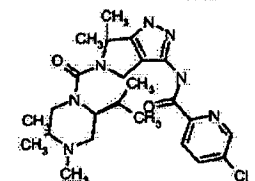
[0311]

实施例 No.	结构	PKCb K1 (αM)	<sup>1</sup> H NMR
A122	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((2R,5S)-1-(环丙基甲基)-2,5-二甲基咪唑-4-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	13.3	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm -0.04-0.14(m, 2H) 0.40-0.54(m, 2H) 0.84(s, 1H) 0.98(dd, J=10.86, 6.06Hz, 6H) 1.58(s, 3H) 1.68(s, 3H) 2.04-2.21(m, 2H) 2.56-2.73(m, 1H) 2.91-3.01(m, 1H) 3.01-3.10(m, 2H) 3.41-3.56(m, 2H) 4.66(d, J=3.54Hz, 2H) 7.62-7.74(m, 1H) 7.99-8.13(m, 1H) 8.14-8.21(m, 1H) 8.73(d, J=4.29Hz, 1H).
A123	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((2R,5S)-1-丁基-2,5-二甲基咪唑-4-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	13.3	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 0.89(t, J=7.20Hz, 3H) 0.98(dd, J=10.48, 5.68Hz, 6H) 1.21-1.34(m, 2H) 1.32-1.45(m, 2H) 1.58(s, 3H) 1.67(s, 3H) 1.97(dd, J=10.99, 9.22Hz, 1H) 2.12-2.24(m, 1H) 2.41(d, J=6.57Hz, 2H) 2.56-2.67(m, 1H) 2.78(dd, J=11.12, 2.78Hz, 1H) 2.99-3.11(m, 2H) 4.65(s, 2H) 7.70(dd, J=6.95, 5.43Hz, 1H) 8.01-8.12(m, 1H) 8.13-8.26(m, 1H) 8.73(d, J=4.55Hz, 1H).
A124	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-(((2S,5S)-4-(3-甲氧基丙基)-2,5-二甲基咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	143	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 0.85-1.00(m, 3H) 1.11(d, J=6.32Hz, 3H) 1.54(d, J=15.16Hz, 8H) 1.99-2.15(m, 1H) 2.16-2.34(m, 2H) 2.52(dd, J=11.24, 2.91Hz, 1H) 2.59-2.77(m, 2H) 2.94(d, J=10.36Hz, 1H) 3.22-3.36(m, 4H) 3.54(d, J=5.56Hz, 1H) 4.43-4.66(m, 2H) 7.42-7.74(m, 1H) 8.01(t, J=7.71Hz, 1H) 8.06-8.15(m, 1H) 8.67(d, J=4.04Hz, 1H) 10.40-11.17(m, 1H) 12.09(s, 1H).
A125	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-(((2S,5S)-5-乙基-2,4-二甲基咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	93.9	<sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 0.80(t, J=7.45Hz, 3H) 1.15(d, J=6.57Hz, 3H) 1.24-1.38(m, 1H) 1.54(d, J=10.61Hz, 6H) 1.81(s, 2H) 2.07(s, 3H) 2.15-2.32(m, 1H) 2.50(d, J=11.12Hz, 1H) 2.66-2.84(m, 1H) 3.03(d, J=12.63Hz, 1H) 3.57-3.73(m, 1H) 4.37-4.59(m, 2H) 7.47-7.78(m, 1H) 8.01(t, J=7.58Hz, 1H) 8.05-8.17(m, 1H) 8.67(d, J=4.55Hz, 1H) 10.76(s, 1H).

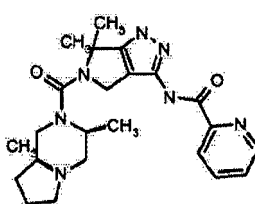
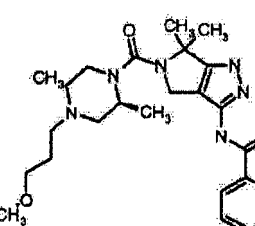
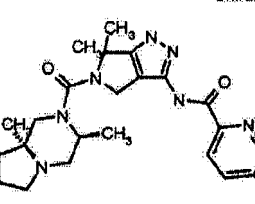
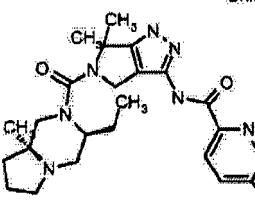
[0312]

实例 No.	结构	PKC $\beta$ KI (nM)	1H NMR
A126	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((2R,5S)-1-乙基-2,5-二甲基哌啶-4-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]噻唑-3-基)-5-氟吡啶酰胺</p>	22.2	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d ppm 0.90-1.03(m, 9H) 1.57(s, 3H) 1.66(s, 3H) 1.97(dd, J=10.99, 9.47Hz, 1H) 2.30(dd, J=13.01, 6.95Hz, 1H) 2.34-2.43(m, 2H) 2.62-2.81(m, 2H) 2.96-3.19(m, 2H) 4.63(s, 2H) 7.92-8.04(m, 1H) 8.24(dd, J=8.59, 4.55Hz, 1H) 8.73(d, J=1.77Hz, 1H).</p>
A127	 <p>N-(5-(1-(环丙基甲基)-2-甲基哌啶-4-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]噻唑-3-基)吡啶酰胺</p>	134	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d ppm 0.02-0.14(m, 2H) 0.38-0.53(m, 2H) 0.75-0.89(m, 1H) 0.99(d, J=6.32Hz, 3H) 1.61(d, J=3.54Hz, 6H) 2.13(dd, J=13.14, 6.57Hz, 1H) 2.30-2.39(m, 1H) 2.43-2.61(m, 2H) 2.82-3.01(m, 2H) 3.23(dd, J=18.06, 13.77Hz, 3H) 4.61(s, 2H) 7.62-7.76(m, 1H) 8.04-8.10(m, 1H) 8.13-8.20(m, 1H) 8.73(d, J=4.29Hz, 1H).</p>
A128	 <p>N-(5-(1-乙基-2-甲基哌啶-4-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]噻唑-3-基)吡啶酰胺</p>	156	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d ppm 0.89-1.03(m, 6H) 1.61(d, J=4.04Hz, 6H) 2.18-2.28(m, 1H) 2.28-2.37(m, 1H) 2.37-2.47(m, 1H) 2.57(dd, J=12.13, 8.84Hz, 1H) 2.65-2.78(m, 2H) 2.82-2.94(m, 1H) 3.21(t, J=13.39Hz, 2H) 4.61(s, 2H) 7.65-7.74(m, 1H) 8.02-8.11(m, 1H) 8.12-8.21(m, 1H) 8.73(d, J=4.55Hz, 1H) 10.82(s, 1H).</p>
A129	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-(((2S)-2,4,5,5-四甲基哌啶-1-基)羧基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]噻唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	18.1	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d ppm 1.03(s, 3H) 1.11-1.18(m, 6H) 1.66(s, 3H) 1.75(s, 3H) 2.19(s, 3H) 2.26-2.35(m, 1H) 2.63-2.72(m, 2H) 2.95(d, J=11.87Hz, 1H) 3.35-3.43(m, 1H) 4.60-4.84(m, 2H) 7.65-7.87(m, 1H) 8.05-8.18(m, 1H) 8.19-8.33(m, 1H) 8.82(d, J=4.80Hz, 1H) 10.91(s, 1H).</p>
A130	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-(((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羧基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶酰胺</p>	31.5	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)d ppm 1.24(d, J=6.57Hz, 3H) 1.25-1.36(m, 1H) 1.61(d, J=13.64Hz, 6H) 1.64-1.78(m, 4H) 1.80-1.86(m, 1H) 1.97(q, 1H) 2.17-2.27(m, 1H) 2.73-2.83(m, 2H) 2.87-2.98(m, 1H) 3.84(s, 1H) 4.49-4.67(m, 2H) 8.34(d, J=8.34Hz, 1H) 8.49(d, J=9.35Hz, 1H) 9.13(s, 1H).</p>

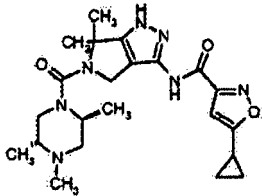
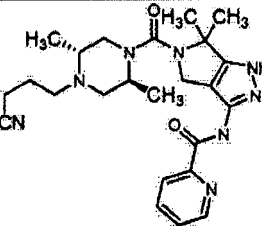
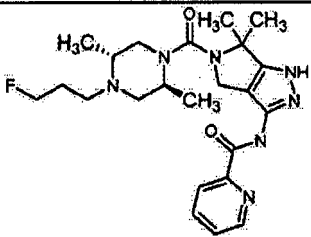
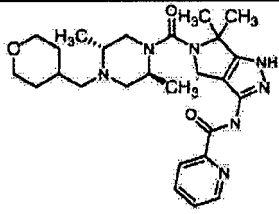
[0313]

实例 No.	结构	PKC $\beta$ Ki (nM)	1H NMR
A131	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((2R,5S)-2-乙基-1,5-二甲基咪唑-4-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	37.2	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm 0.72-0.95(m, 3H) 1.46-1.60(m, 6H) 1.73-1.96(m, 2H) 1.99-2.12(m, 3H) 2.31-2.54(m, 4H) 2.59-2.79(m, 1H) 2.82-3.03(m, 2H) 4.44-4.66(m, 2H) 7.46-7.73(m, 1H) 7.93-8.03(m, 1H) 8.05-8.18(m, 1H) 8.67(d, J=4.29Hz, 1H) 10.19-11.03(m, 1H) 11.65-12.26(m, J=36.13Hz, 1H).</p>
A132	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二乙基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]咪唑-2-羧基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	61.9	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm 0.52-0.69(m, 6H) 0.88-1.21(m, 2H) 1.26(d, J=6.82Hz, 3H) 1.28-1.38(m, 1H) 1.54-1.81(m, 6H) 1.99(q, J=8.67Hz, 1H) 2.19-2.34(m, 2H) 2.40(dd, J=13.39, 7.33Hz, 1H) 2.72-2.85(m, 2H) 2.93(t, J=7.58Hz, 1H) 3.84(s, 1H) 4.52-4.74(m, 2H) 7.69(dd, J=6.82, 5.05Hz, 1H) 7.98-8.11(m, 1H) 8.11-8.20(m, 1H) 8.73(d, J=4.29Hz, 1H).</p>
A133	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-(((7S)-5,7-二甲基-5,8-二氮杂螺[3.5]壬-8-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	8.58	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) ppm 1.01(3H, d, J=6.32Hz), 1.53(1H, m), 1.58(3H, s), 1.67(3H, s), 1.68-1.77(2H, m), 1.90(2H, s), 2.10-2.20(2H, m), 2.22(3H, s), 2.44(1H, dd, J=11.62, 3.54Hz), 2.79(1H, d, J=12.13Hz), 3.07(1H, d, J=11.87Hz), 7.68(1H, ddd, J=7.58, 4.80, 1.26Hz), 8.04-8.12(2H, m), 8.72(1H, d, J=4.29Hz).</p>
A134	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-(((2S)-2-异丙基-4,5,5-三甲基咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	90.1	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm 0.82-0.89(m, 9H) 0.98(s, 3H) 1.22-1.31(m, 2H) 1.54(s, 3H) 1.66(s, 3H) 2.10(s, 3H) 2.24-2.35(m, 1H) 2.81-2.93(m, 2H) 3.15-3.17(m, 1H) 4.34-4.50(m, 1H) 4.66-4.77(m, 1H) 7.65-7.75(m, 1H) 8.03-8.12(m, 1H) 8.11-8.24(m, 1H) 8.67-8.81(m, 1H).</p>
A135	<p>Chiral</p>  <p>5-氯-N-(5-(((2S)-2-异丙基-4,5,5-三甲基咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	51.2	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm 0.79-0.89(m, 9H) 0.98(s, 3H) 1.22-1.31(m, 1H) 1.54(s, 3H) 1.66(s, 3H) 2.10(s, 3H) 2.24-2.36(m, 1H) 2.54-2.62(m, 1H) 2.81-2.94(m, 2H) 3.12-3.19(m, 1H) 4.42(s, 1H) 4.68(s, 1H) 8.17-8.18(m, 2H) 8.79(s, 1H).</p>

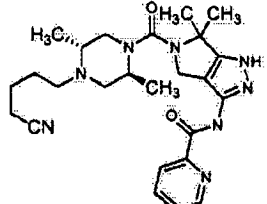
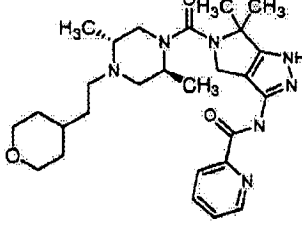
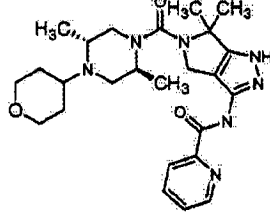
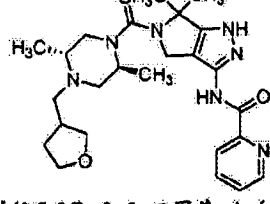
[0314]

实施例 No.	结构	PKC $\beta$ KI (nM)	1H NMR
A136	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S, 8aS)-3, 8a-二甲基六氢吡咯并[1, 2-a]吡嗪-2(1H)-基)羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	57.6	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d ppm 0.86 (s, 3H) 1.07 (d, J=6.29Hz, 3H) 1.19-1.29 (m, 2H) 1.42-1.75 (m, 8H) 2.36-2.45 (m, 1H) 2.54-2.62 (m, 1H) 2.63-2.80 (m, 2H) 3.10 (s, 2H) 3.78-3.87 (m, 1H) 4.63-4.75 (m, 1H) 7.60-7.76 (m, 1H) 7.98-8.23 (m, 2H) 8.71 (s, 1H).</p>
A137	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((2S, 5R)-4-(3-甲氧基丙基)-2, 5-二甲基咪唑-1-基)羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	19.5	<p>1H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d 0.95-1.00 (m, 4H) 1.58 (s, 3H) 1.59-1.66 (m, 1H) 1.67 (s, 3H) 1.90 (s, 3H) 1.97-2.01 (m, 1H) 2.15-2.30 (m, 1H) 2.40-2.42 (m, 2H) 2.67-2.71 (m, 1H) 2.76-2.81 (m, 1H) 3.01-3.14 (m, 2H) 3.22 (s, 3H) 3.32-3.36 (m, 3H) 4.65 (s, 2H) 7.68-7.72 (m, 1H) 8.05-8.10 (m, 1H) 8.13-8.20 (m, 1H) 8.73-8.73 (m, 1H) 10.9 (bs, 1H).</p>
A138	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S, 8aS)-3, 8a-二甲基六氢吡咯并[1, 2-a]吡嗪-2(1H)-基)羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡唑-3-基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺</p>	29.3	<p>1H NMR (400MHz, MeOD) d ppm 1.18 (d, J=6.04, 3H) 1.26 (s, 3H) 1.69 (s, 3H) 1.75-1.86 (m, 4H) 1.95-2.10 (m, 3H) 2.80-2.97 (m, 2H) 3.10-3.19 (m, 1H) 3.21-3.28 (m, 1H) 3.35-3.44 (m, 1H) 3.52-3.55 (m, 1H) 3.77-3.93 (m, 1H) 4.64-4.68 (m, 1H) 4.88-4.97 (m, 1H) 7.74-7.91 (m, 1H) 8.25-8.28 (m, 1H) 8.61 (d, J=2.77Hz, 1H).</p>
A139	<p>Chiral</p>  <p>N-(5-((3S, 8aS)-3-乙基-8a-甲基六氢吡咯并[1, 2-a]吡嗪-2(1H)-基)羰基)-6, 6-二甲基-1, 4, 5, 6-四氢吡咯并[3, 4-c]吡唑-3-基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺</p>	75.2	<p>1H NMR (400MHz, MeOD) d ppm 0.93 (t, J=7.43Hz, 3H) 1.12 (s, 3H) 1.48-1.58 (m, 1H) 1.68 (s, 3H) 1.69-1.77 (m, 3H) 1.80 (s, 3H) 1.82-1.92 (m, 2H) 2.65-2.77 (m, 2H) 3.00-3.12 (m, 2H) 3.22-3.29 (m, 1H) 3.34-3.45 (m, 1H) 3.77-3.88 (m, 1H) 4.53-4.66 (m, 2H) 7.74-7.91 (m, 1H) 8.27 (dd, J=8.81, 4.53Hz, 1H) 8.61 (d, J=2.77Hz, 1H).</p>

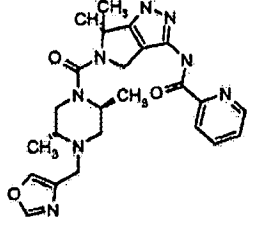
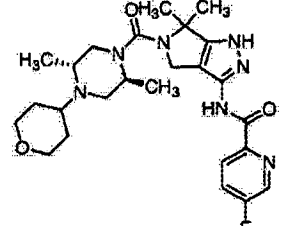
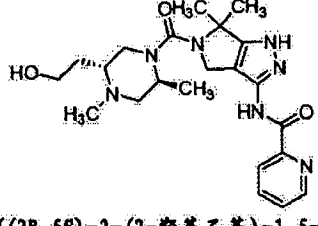
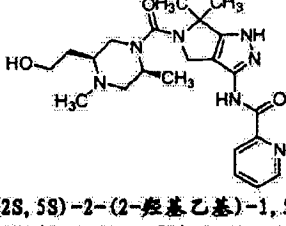
[0315]

实施例 No.	结构	PKCb Ki (nM)	<sup>1</sup> H NMR
A140	<p>Chiral</p>  <p>5-环丙基-N-(6,6-二甲基-5-[[[(2S,5R)-2,4,5-三甲基咪唑-1-基]羰基]-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基]异噁唑-3-甲酰胺</p>	26.8	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 0.95-1.05 (m, 2H) 1.10-1.22 (m, 5H) 1.38-1.43 (m, 3H), 1.73 (s, 3H) 1.78 (s, 3H) 2.16-2.26 (m, 1H) 2.67 (s, 3H) 2.70-2.81 (m, 1H) 2.90-3.10 (m, 3H) 3.40-3.60 (m, 2H) 4.75-4.90 (m, 2H) 6.47 (s, 1H).
A141	 <p>N-(5-((2R,5S)-1-(3-氰基丙基)-2,5-二甲基咪唑-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	23.6	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.89-1.09 (m, 6H) 1.50-1.83 (m, 9H) 1.89-2.02 (m, J=9.42Hz, 1H) 2.16-2.28 (m, 1H) 2.44 (d, J=6.78Hz, 3H) 2.75 (m, 2H) 3.10 (m, 2H) 4.66 (s, 2H) 7.63-7.75 (m, 1H) 8.02-8.12 (m, 1H) 8.13-8.23 (m, 1H) 8.73 (d, J=4.14Hz, 1H) 10.32-11.39 (m, 1H) 12.28 (d, J=146.37Hz, 1H).
A142	 <p>N-(5-((2R,5S)-1-(3-氟丙基)-2,5-二甲基咪唑-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	43.4	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.04 (m, 6H) 1.72 (m, 8H) 1.93-2.07 (m, 1H) 2.27 (d, J=5.09Hz, 1H) 2.44 (s, 2H) 2.78 (m, 2H) 3.11 (m, 2H) 4.36-4.48 (m, 1H) 4.51-4.61 (m, 1H) 4.68 (m, 2H) 7.70 (s, 1H) 8.12 (d, J=25.05Hz, 2H) 8.73 (s, 1H) 10.87 (d, J=267.50Hz, 1H) 12.29 (d, J=144.86Hz, 1H)
A143	 <p>N-(5-((2R,5S)-2,5-二甲基-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)咪唑-4-羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	1.9	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, 氯仿-d <sub>3</sub> ) δ ppm 1.01 (m, 3H) 1.12 (d, J=6.03Hz, 3H) 1.25 (m, 3H) 1.65 (m, 2H) 1.73 (s, 3H) 1.81 (s, 3H) 2.04 (m, 2H) 2.17 (s, 1H) 2.52 (m, 2H) 2.67-2.80 (m, 1H) 2.81-2.93 (m, 1H) 3.12 (dd, J=11.40, 1.79Hz, 1H) 3.39 (m, 3H) 3.97 (dd, J=10.93, 3.01Hz, 2H) 4.73 (m, 2H) 7.52 (dd, J=6.50, 4.80Hz, 1H) 7.88-7.98 (m, 1H) 8.26 (d, J=7.72Hz, 1H) 8.62 (d, J=4.14Hz, 1H) 10.38 (s, 1H).

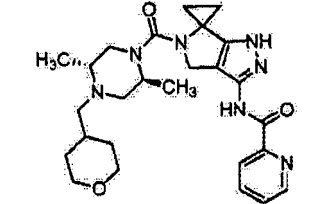
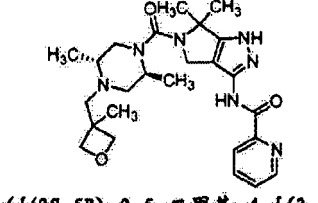
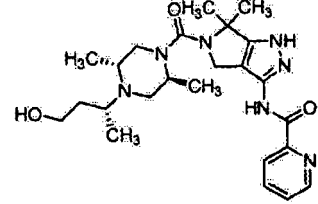
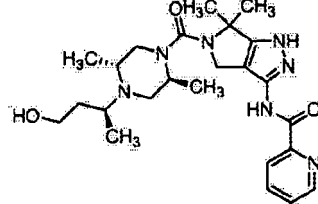
[0316]

实例 No.	结构	PKC $\beta$ Ki (nM)	1H NMR
A144	 <p>N-(5-((2R,5S)-1-(4-氰基丁基)-2,5-二甲基咪唑-4-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	38.3	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 0.99 (m, 6H) 1.59 (m, 8H) 1.88-2.05 (m, 1H) 2.13-2.29 (m, 1H) 2.43 (d, J=6.59Hz, 2H) 2.65 (d, J=5.84Hz, 1H) 2.79 (d, J=9.61Hz, 1H) 3.09 (m, 3H) 3.35 (m, 3H) 4.65 (s, 2H) 7.70 (s, 1H) 8.12 (m, 2H) 8.73 (d, 1H) 10.87 (d, J=266.37Hz, 1H) 12.29 (d, J=147.31Hz, 1H).
A145	 <p>N-(5-((2R,5S)-2,5-二甲基-1-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)咪唑-4-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	17.6	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 0.91-1.05 (m, 6H) 1.05-1.26 (m, 2H) 1.35 (t, J=7.91Hz, 2H) 1.41-1.72 (m, 7H) 1.99 (d, J=8.10Hz, 1H) 2.17-2.51 (m, 2H) 2.41 (d, J=6.40Hz, 2H) 2.61-2.83 (m, 3H) 2.99-3.13 (m, 2H) 3.19-3.29 (m, 2H) 3.74-3.86 (m, 2H) 4.65 (s, 2H) 7.66-7.70 (m, 1H) 8.08 (m, 1H) 8.18 (m, 1H) 8.73 (s, 1H) 10.87 (d, J=269.38Hz, 1H) 12.28 (d, J=149.76Hz, 1H).
A146	 <p>N-(5-((2R,5S)-2,5-二甲基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑-4-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶酰胺</p>	1.7	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1.07 (d, J=5.84Hz, 3H) 1.32 (d, J=5.84Hz, 3H) 1.62 (s, 3H) 1.65-1.81 (m, 5H) 1.81-1.99 (m, 2H) 2.69-2.99 (m, 2H) 3.30 (s, 1H) 3.36-3.55 (m, 3H) 3.80 (m, 1H) 3.97 (d, J=9.04Hz, 2H) 4.72 (d, J=1.88Hz, 2H) 7.70 (m, 1H) 8.05-8.18 (m, 2H) 8.73 (d, J=0.75Hz, 1H) 9.47 (s, 1H) 10.87 (s, 1H)
A147	 <p>N-(5-((1S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氢呋喃-3-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	<10	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.06 (d, J=5.84Hz, 3H) 1.23-1.28 (m, 1H) 1.32 (d, J=4.33Hz, 3H) 1.62 (s, 3H) 1.69 (s, 3H) 2.04-2.19 (m, 1H) 2.59-2.81 (m, 1H) 2.59-2.81 (m, 1H) 2.83-2.98 (m, 1H) 3.05-3.20 (m, 1H) 3.21-3.46 (m, 4H) 3.21-3.46 (m, 1H) 3.54-3.71 (m, 2H) 3.72-3.81 (m, 1H) 3.81-3.91 (m, 1H) 4.63-4.80 (m, 2H) 7.65-7.74 (m, 1H) 7.99-8.16 (m, 1H) 8.09 (d, J=0.94Hz, 1H) 8.74 (d, J=4.52Hz, 1H) 9.56 (br. s., 1H) 10.86 (s, 1H).

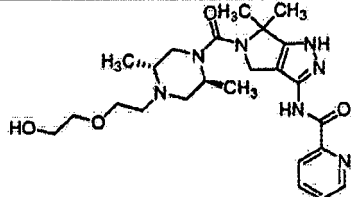
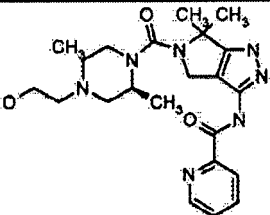
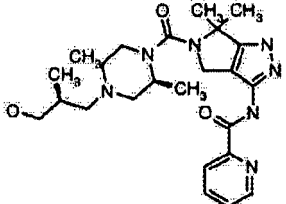
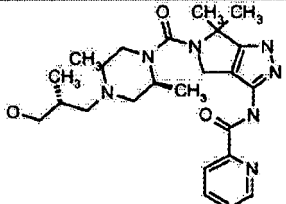
[0317]

实施例 No.	结构	PKCb Ki (nM)	1H NMR
A148	 <p>N-(5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(1,3-噻唑-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-d]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	48.3	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.06 (d, J=6.03Hz, 3H), 1.20 (d, J=5.84Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.15-2.32 (m, 1H), 2.65-2.80 (m, 2H), 2.80-2.91 (m, 1H), 3.00-3.14 (m, 1H), 3.24-3.41 (m, 1H), 3.59-3.91 (m, 2H), 4.57-4.83 (m, 2H), 7.47-7.59 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.87-7.99 (m, 2H), 8.27 (d, J=7.91Hz, 1H), 8.63 (d, J=4.14Hz, 1H), 10.36 (s, 1H).
A149	 <p>N-(5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺</p>	<10	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO-d) δ 0.95-1.07 (m, 6H) 1.33-1.54 (m, 2H) 1.33-1.54 (m, 1H) 1.54-1.63 (m, 5H) 1.67 (br. s., 4H) 2.11-2.22 (m, 1H) 2.68-2.91 (m, 1H) 2.68-2.91 (m, 2H) 3.06-3.20 (m, 3H) 3.06-3.20 (m, 1H) 3.20-3.28 (m, 1H) 3.88 (d, J=9.04Hz, 2H) 4.02-4.18 (m, 0H) 4.56-4.71 (m, 2H) 7.93-8.04 (m, 1H) 8.19-8.29 (m, 1H) 8.69-8.79 (m, 1H).
A150	 <p>N-(5-((2R,5S)-2-(2-羟基乙基)-1,5-二甲基咪唑-4-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺 (异构体 A)</p>	42.0	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO-d) δ 0.96 (d, J=6.03Hz, 3H) 1.37-1.52 (m, 1H) 1.59 (s, 3H) 1.63-1.77 (m, 1H) 1.67 (s, 3H) 1.86-1.92 (m, 2H) 1.92-1.99 (m, 1H) 2.11-2.23 (m, 4H) 2.66-2.79 (m, 1H) 2.98-3.15 (m, 1H) 2.98-3.15 (m, 1H) 3.38-3.50 (m, 2H) 3.38-3.50 (m, 1H) 4.57-4.73 (m, 2H) 7.65-7.76 (m, 1H) 8.04-8.13 (m, 1H) 8.13-8.22 (m, 1H) 8.73 (d, J=4.52Hz, 1H) 10.86 (br. s., 1H).
A151	 <p>N-(5-((2S,5S)-2-(2-羟基乙基)-1,5-二甲基咪唑-4-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺 (异构体 B)</p>	152	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO-d) δ 1.19 (d, J=6.59Hz, 3H) 1.42-1.55 (m, 1H) 1.61 (d, J=10.93Hz, 6H) 1.70-1.82 (m, 1H) 1.87-1.96 (m, 2H) 1.99-2.11 (m, 1H) 2.15 (s, 3H) 2.20-2.32 (m, 1H) 2.77-2.90 (m, 1H) 3.06-3.14 (m, 1H) 3.24-3.40 (m, 1H) 3.40-3.55 (m, 1H) 3.40-3.55 (m, 1H) 3.58-3.72 (m, 1H) 4.51-4.67 (m, 2H) 7.65-7.74 (m, 1H) 8.03-8.12 (m, 1H) 8.12-8.19 (m, 1H) 8.73 (d, J=4.71Hz, 1H) 10.82 (br. s., 1H).

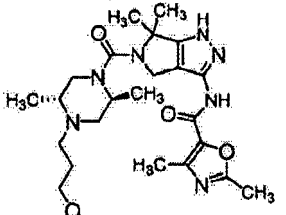
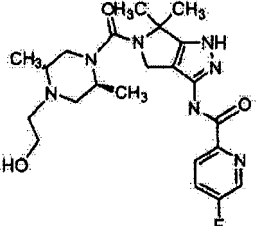
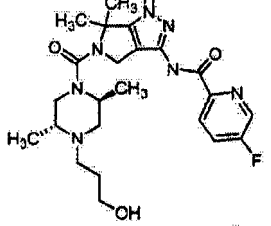
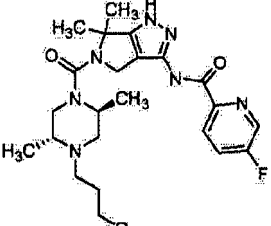
[0318]

实例 No.	结构	PKC $\beta$ KI (nM)	1H NMR
A152	 <p>N-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-((4S)-2H-吡啶-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-4',5'-二甲基-1'H-氮[环丙烷-1,6'-吡咯并[3,4-c]吡唑]-3'-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	76.2	<p>1H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 0.94 (d, <math>J=5.84</math>Hz, 6H) 0.98-1.08 (m, 5H) 1.08-1.23 (m, 2H) 1.49-1.59 (m, 1H) 1.59-1.76 (m, 3H) 1.92-2.04 (m, 2H) 2.17-2.31 (m, 1H) 2.71-2.86 (m, 1H) 3.08-3.19 (m, 1H) 3.19-3.29 (m, 3H) 3.76-3.92 (m, 2H) 4.69-4.88 (m, 2H) 7.64-7.78 (m, 1H) 8.03-8.12 (m, 1H) 8.12-8.23 (m, 1H) 8.73 (d, <math>J=4.14</math>Hz, 1H) 11.00 (br. s., 1H) 12.01 (br. s., 1H).</p>
A153	 <p>N-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-((3-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	37	<p>1H NMR (300MHz, 氯仿-d<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 1.04 (d, <math>J=6.22</math>Hz, 3H) 1.14 (d, <math>J=6.22</math>Hz, 3H) 1.39 (s, 3H) 1.72 (s, 3H) 1.81 (s, 3H) 1.92-2.04 (m, 1H) 2.41-2.51 (m, 1H) 2.52-2.65 (m, 1H) 2.52-2.65 (m, 1H) 2.68-2.76 (m, 1H) 2.76-2.85 (m, 1H) 3.13-3.24 (m, 1H) 3.41-3.53 (m, 1H) 4.28-4.38 (m, 2H) 4.48 (d, <math>J=5.65</math>Hz, 1H) 4.55 (d, <math>J=5.65</math>Hz, 1H) 4.65-4.75 (m, 2H) 7.49-7.58 (m, 1H) 7.89-8.00 (m, 1H) 8.28 (d, <math>J=7.91</math>Hz, 1H) 8.64 (d, <math>J=4.52</math>Hz, 1H) 10.33 (s, 1H).</p>
A154	 <p>N-((2S,5R)-4-((1R)-3-羟基-1-甲基丙基)-2,5-二甲基咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	25.1	<p>1H NMR (400MHz, MeOD) <math>\delta</math> 1.00-1.02 (m, 6H) 1.08-1.18 (m, 3H) 1.50-1.60 (m, 2H) 1.66 (s, 3H) 1.69 (s, 3H) 2.07-2.10 (m, 1H) 2.41-2.49 (m, 1H) 2.51-2.52 (m, 2H) 2.72-2.82 (m, 2H) 3.05-3.11 (m, 1H) 3.12-3.22 (m, 1H) 3.70-3.76 (m, 2H) 7.51-7.54 (m, 1H) 7.91-7.95 (m, 1H) 8.10-8.12 (m, 1H) 8.60-8.61 (m, 1H).</p>
A155	 <p>N-((2S,5R)-4-((1S)-3-羟基-1-甲基丙基)-2,5-二甲基咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	43.3	<p>1H NMR (400MHz, MeOD) <math>\delta</math> 0.99-1.01 (m, 6H) 1.15-1.17 (m, 3H) 1.44-1.56 (m, 2H) 1.58 (s, 3H) 1.60 (s, 3H) 1.91-1.99 (m, 1H) 2.23-2.29 (m, 1H) 2.43-2.50 (m, 2H) 2.89-2.96 (m, 2H) 3.04-3.10 (m, 2H) 3.69-3.77 (m, 1H) 4.68-4.84 (m, 2H) 7.50-7.53 (m, 1H) 7.90-7.94 (m, 1H) 8.10-8.11 (m, 1H) 8.59-8.60 (m, 1H).</p>

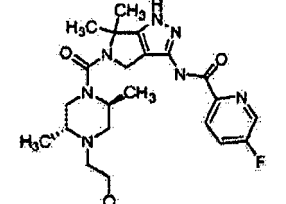
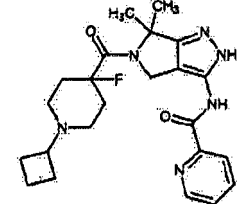
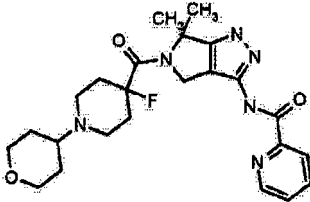
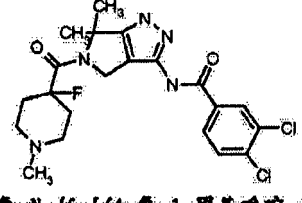
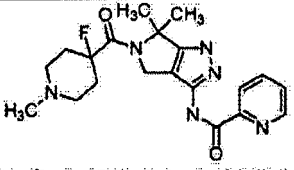
[0319]

实施例 No.	结构	PICb Ki (nM)	<sup>1</sup> H NMR
A156	 <p>N-[5-((2S,5R)-4-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-2,5-二甲基咪唑-1-基)羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基]吡啶-2-甲酰胺</p>	108	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ 0.98-1.01 (m, 6H) 1.60 (s, 3H) 1.69 (s, 3H) 2.08-2.13 (m, 1H) 2.37-2.43 (m, 1H) 2.47-2.53 (m, 2H) 2.89-2.97 (m, 2H) 3.04-3.14 (m, 2H) 3.44-3.47 (m, 2H) 3.50-3.61 (m, 4H) 4.68-4.76 (m, 2H) 7.51-7.54 (m, 1H) 7.91-7.95 (m, 1H) 8.10-8.12 (m, 1H) 8.59-8.60 (m, 1H).
A157	 <p>N-[5-[(2S,5R)-4-(2-甲氧基乙基)-2,5-二甲基咪唑-1-基]羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基]吡啶-2-甲酰胺</p>	38.8	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.88-1.07 (m, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 2.10 (t, J=10.0Hz, 1H), 2.32-2.48 (m, 3H), 2.75-2.91 (m, 2H), 3.06 (dd, J=9.2, 1.5Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.39-3.46 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 7.64-7.77 (m, 1H), 8.03-8.13 (m, 1H), 8.14-8.24 (m, 1H), 8.69-8.80 (m, 1H), 10.86 (br. s., 1H), 12.18 (br. s., 1H)
A158	 <p>N-[5-((2S,5R)-4-[(2S)-3-羟基-2-甲基丙基]-2,5-二甲基咪唑-1-基)羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基]吡啶-2-甲酰胺</p>	50.4	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 0.79 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.96-2.07 (m, 2H), 2.15-2.19 (m, 1H), 2.49-2.56 (m, 2H), 2.76-2.83 (m, 2H), 3.07-3.14 (m, 3H), 3.44-3.46 (m, 2H), 4.73-4.79 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.59-8.61 (m, 1H).
A159	 <p>N-[5-((2S,5R)-4-[(2R)-3-羟基-2-甲基丙基]-2,5-二甲基咪唑-1-基)羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基]吡啶-2-甲酰胺</p>	49.6	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 0.76 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.00-1.02 (m, 6H), 1.60 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.02-2.07 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 2H), 2.69-2.72 (m, 1H), 2.97-3.00 (m, 1H), 3.08-3.10 (m, 2H), 3.40-3.48 (m, 2H), 4.72-4.78 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 8.10-8.12 (m, 1H), 8.59-8.60 (m, 1H).

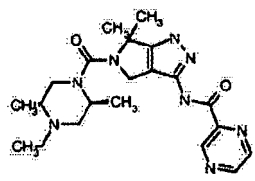
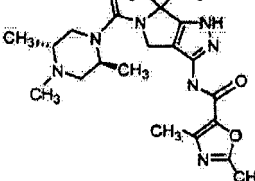
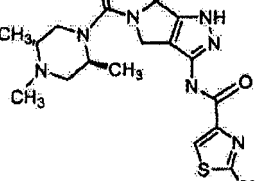
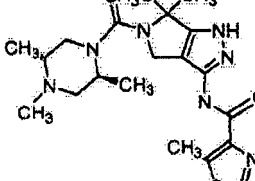
[0320]

实施例 No.	结构	PKCb X1 (nm)	1H NMR
A160	 <p data-bbox="295 548 766 660">N-(5-[[[(2S,5R)-4-(3-羟基丙基)-2,5-二甲基咪唑-1-基]羧基]-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基]-2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-甲酰胺</p>	24.9	<p data-bbox="885 403 1372 582">1H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm1.07-1.16(m, 6H)1.70(s, 3H)1.72-1.80(m, 5H)2.47(s, 3H)2.54(s, 3H)2.60(d, J=6.55Hz, 2H)2.89-3.00(m, 2H)3.13-3.37(m, 2H)3.48-3.52(m, 1H)3.64(t, J=6.17Hz, 2H)4.59-4.62(m, 2H)</p>
A161	 <p data-bbox="295 929 766 1008">5-氟-N-(5-[(2R,5S)-1-(2-羟基乙基)-2,5-二甲基咪唑-4-羧基]-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶酰胺</p>	38.8	<p data-bbox="885 739 1372 940">1H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm1.04-1.15(m, 6H)1.70(s, 3H)1.79(s, 3H)2.20-2.30(1H)2.41-2.53(m, 1H)2.54-2.75(m, 2H)2.87-3.05(m, 1H)3.10-3.28(m, 3H)3.64-3.76(m, 2H)4.74-4.85(m, 2H)7.75-7.92(m, 1H)8.27-8.29(m, 1H)8.61(d, J=2.77Hz, 1H)</p>
A162	 <p data-bbox="295 1254 766 1355">5-氟-N-(5-[[[(2S,5R)-4-(3-羟基丙基)-2,5-二甲基咪唑-1-基]羧基]-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基]吡啶-2-甲酰胺</p>	21.7	<p data-bbox="885 1086 1372 1265">1H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm1.11-1.13(m, 6H)1.65-1.83(m, 8H)2.11-2.24(m, 1H)2.43-2.52(m, 1H)2.56-2.69(m, 2H)2.90-3.00(m, 1H)3.10-3.30(m, 3H)3.63(t, J=6.04Hz, 2H)4.81(s, 2H)7.74-7.89(m, 1H)8.25-8.30(m, 1H)8.57-8.63(m, 1H)</p>
A163	 <p data-bbox="295 1624 766 1747">5-氟-N-(5-[[[(2S,5R)-4-(3-甲氧基丙基)-2,5-二甲基咪唑-1-基]羧基]-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基]吡啶-2-甲酰胺</p>	24.5	<p data-bbox="885 1467 1372 1668">1H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm1.06-1.13(m, 6H)1.68-1.84(m, 8H)2.10-2.19(m, 1H)2.37-2.48(m, 1H)2.54-2.65(m, 2H)2.75-2.93(m, 2H)3.11-3.26(m, 2H)3.34(s, 3H)3.40-3.50(m, 2H)4.73-4.85(m, 2H)7.74-7.91(m, 1H)8.25-8.33(m, 1H)8.60-8.62(m, 1H)</p>

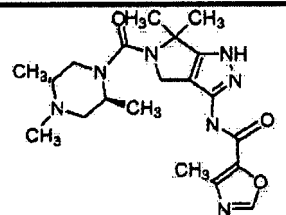
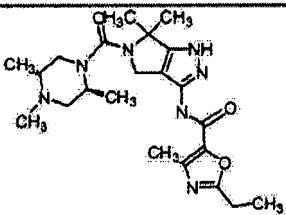
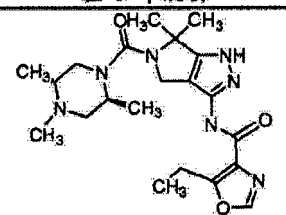
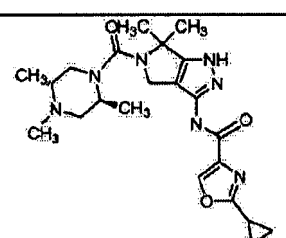
[0321]

实施例 No.	结构	PKC $\beta$ Ki (nM)	1H NMR
A164	 <p>5-氟-N-(5-((2S,5R)-4-(2-甲氧基乙基)-2,5-二甲咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	56.9	<p>1H NMR(400MHz, MeOD) <math>\delta</math> ppm1.07-1.13(m, 6H)1.71(s, 3H)1.80(s, 3H)2.19-2.27(m, 1H)2.48-2.67(m, 3H)2.95-3.05(m, 2H)3.13-3.25(m, 2H)3.37(s, 3H)3.53-3.61(m, 2H)4.75-4.86(m, 2H)7.76-7.89(m, 1H)8.27-8.32(m, 1H)8.60-8.64(m, 1H)</p>
B1	 <p>吡啶-2-羧酸[5-(1-环丁基-4-氟-哌啶-4-羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢-吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基]-酰胺</p>	75.3	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) <math>\delta</math> 1.68(s, 6H), 1.53-3.03(br m, 12H), 2.57-3.10(br s, 3H), 4.96(s, 2H), 7.67-7.71(m, 1H), 8.08(dd, J=7.56, 7.80Hz, 1H), 8.16(d, J=7.80Hz, 1H), 8.74(d, J=4.28Hz, 1H), 10.42(s, 0.5H), 11.33(s, 0.5H), 12.06(s, 0.5H), 12.59(s, 0.5H).</p>
B2	 <p>吡啶-2-羧酸[5-[4-氟-1-(四氢-吡喃-4-基)-哌啶-4-羧基]-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢-吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基]-酰胺</p>	89.8	<p>1H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) <math>\delta</math> 1.41-1.51(m, 2H), 1.65-1.71(m, 2H), 1.68(s, 6H), 1.93-2.02(m, 3H), 2.07-2.14(m, 2H), 2.42-2.54(m, 2H), 2.83-2.86(m, 2H), 3.27(dd, J=10.56, 10.56Hz, 2H), 3.88(dd, J=3.27, 11.04Hz, 2H), 4.96(d, J=4.28Hz, 2H), 7.70(ddd, J=1.26, 4.80, 7.56Hz, 1H), 8.08(ddd, J=1.76, 7.56, 7.56Hz, 1H), 8.16(d, J=7.56Hz, 1H), 8.73(d, J=4.03Hz, 1H) (由于氘代交换一个吡啶 N-H 和一个酰胺 N-H 丢失); 19FNMR(376Hz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) <math>\delta</math> -16</p>
B3	 <p>3,4-二氟-N-(5-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)羧基]-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)苯甲酰胺</p>	67.4	<p>1H NMR(400MHz, MeOD) <math>\delta</math> ppm8.12-8.17(m, 1H)7.86-7.92(m, 1H)7.69-7.77(m, 1H)5.07(d, J=4.80Hz, 2H)4.61-4.66(m, 2H)3.55-3.66(m, 2H)2.98(s, 3H)2.34-2.59(m, 2H)1.80-1.84(m, 5H)1.78(s, 3H).</p>
B4	 <p>N-(5-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)羧基]-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	NT	<p>1H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> ppm1.68(s, 6H)1.91-2.08(m, 1H)1.91-2.08(m, 2H)2.10-2.17(m, 3H)2.20(s, 3H)2.62-2.68(m, 1H)2.68-2.75(m, 1H)4.89-5.00(m, 2H)7.66-7.72(m, 1H)8.04-8.11(m, 1H)8.04-8.11(m, 1H)8.14-8.19(m, 1H)8.70-8.75(m, 1H)10.85(br s, 1H)</p>

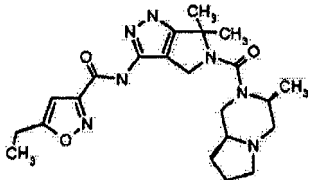
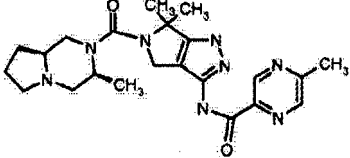
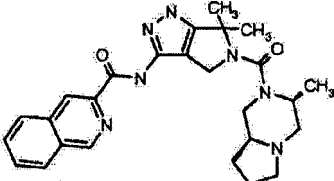
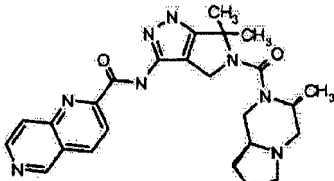
[0322]

实施例 No.	结构	PKCb %I (αD)	1H NMR
C1	<p style="text-align: center;">Chiral</p>  <p>N-(5-((2S,5R)-4-乙基-2,5-二甲基哌啶-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	28.6	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.95-1.00 (1H, m), 1.59 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.88 (3H, s), 1.99 (1H, dd, J=11.08, 9.32Hz), 2.27-2.37 (2H, m), 2.37-2.44 (2H, m), 2.66-2.78 (2H, m), 3.01-3.10 (2H, m), 4.65 (2H, d, J=3.53Hz), 8.80-8.83 (1H, m), 8.94 (1H, d, J=2.27Hz), 9.31 (1H, d, J=1.26Hz).</p>
C2	 <p>N-(6,6-二甲基-5-((2S,5R)-2,4,5-三甲基哌啶-1-基)羧基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>	50.3	<p>1H NMR (400MHz, 氯仿-d<sub>3</sub>) δ ppm 1.08-1.20 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.64-2.74 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 1H), 4.68 (d, J=9.60Hz, 1H), 4.83 (d, J=9.60Hz, 1H), 8.55 (s, 1H)</p>
C3	 <p>N-(6,6-二甲基-5-((2S,5R)-2,4,5-三甲基哌啶-1-基)羧基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺</p>	35.1	<p>1H NMR (400MHz, 氯仿-d<sub>3</sub>) δ ppm 1.00-1.11 (m, 6H), 1.67 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.65-2.72 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.75-2.80 (m, 1H), 2.92-3.00 (m, 1H), 3.20-3.35 (m, 1H), 4.62 (d, J=12.80Hz, 1H), 4.72 (d, J=12.80Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 9.58 (br s, 1H)</p>
C4	 <p>N-(6,6-二甲基-5-((2S,5R)-2,4,5-三甲基哌啶-1-基)羧基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-5-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺</p>	45.1	<p>1H NMR (400MHz, 氯仿-d<sub>3</sub>) δ ppm 0.98-1.11 (m, 6H), 1.65 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.94-2.02 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.62-2.73 (m, 4H), 2.80-2.95 (m, 1H), 3.12-3.20 (m, 1H), 4.53 (d, J=13.60Hz, 1H), 4.67 (d, J=13.60Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 9.35 (br s, 1H).</p>

[0323]

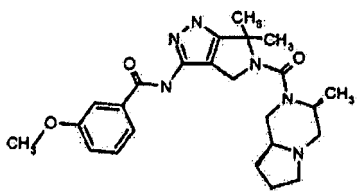
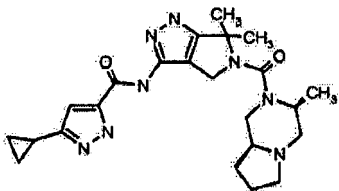
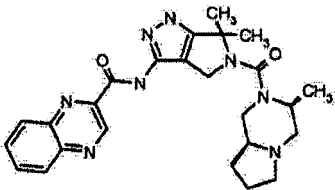
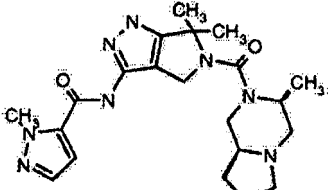
实例 No.	结构	PKCb Ki (nM)	1H NMR
C5	 <p data-bbox="295 515 758 638"><i>N</i>-(6,6-二甲基-5-[(2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,4,5-三甲基咪唑并[1,4-<i>b</i>]吡啶-1-基]羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>d</i>]噻唑-3-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>	46.5	<p>1H NMR (400MHz, 氯仿-<i>d</i>) <math>\delta</math> ppm 0.98-1.02 (m, 6H) 1.66 (s, 3H) 1.74 (s, 3H) 2.00-2.06 (m, 1H) 2.18-2.23 (m, 1H) 2.23 (s, 3H) 2.52-2.60 (m, 4H) 2.69-2.73 (m, 1H) 2.91-2.95 (m, 1H) 3.17-3.23 (m, 1H) 4.60 (d, <i>J</i>=13.60Hz, 1H) 4.74 (d, <i>J</i>=13.60Hz, 1H) 7.80 (s, 1H) 8.64 (br s, 1H)</p>
C6	 <p data-bbox="295 873 758 985"><i>N</i>-(6,6-二甲基-5-[(2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,4,5-三甲基咪唑并[1,4-<i>b</i>]吡啶-1-基]羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>d</i>]噻唑-3-基)-2-乙基-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>	25.7	<p>1H NMR (400MHz, 氯仿-<i>d</i>) <math>\delta</math> ppm 0.98-1.03 (m, 6H) 1.32 (t, <i>J</i>=7.6Hz, 3H) 1.65 (s, 3H) 1.74 (s, 3H) 1.99-2.07 (m, 1H) 2.15-2.24 (m, 4H) 2.47 (s, 3H) 2.54-2.62 (m, 1H) 2.69-2.80 (m, 3H) 2.91-2.95 (m, 1H) 3.12-3.25 (m, 1H) 4.56-4.73 (m, 2H) 8.30 (s, 1H)</p>
C7	 <p data-bbox="295 1198 758 1310"><i>N</i>-(6,6-二甲基-5-[(2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,4,5-三甲基咪唑并[1,4-<i>b</i>]吡啶-1-基]羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>d</i>]噻唑-3-基)-5-乙基-1,3-噻唑-4-甲酰胺</p>	66.4	<p>1H NMR (400MHz, 氯仿-<i>d</i>) <math>\delta</math> ppm 0.98-1.02 (m, 6H) 1.26 (t, <i>J</i>=7.6Hz, 3H) 1.65 (s, 3H) 1.73 (s, 3H) 1.95-2.05 (m, 1H) 2.12-2.23 (m, 3H) 2.53-2.58 (m, 1H) 2.69-2.73 (m, 1H) 2.89-2.93 (m, 1H) 3.09-3.23 (m, 3H) 4.51 (d, <i>J</i>=13.60Hz, 1H) 4.65 (d, <i>J</i>=13.60Hz, 1H) 7.73 (s, 1H) 9.25 (br s, 1H)</p>
C8	 <p data-bbox="295 1568 758 1691">2-环丙基-<i>N</i>-(6,6-二甲基-5-[(2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,4,5-三甲基咪唑并[1,4-<i>b</i>]吡啶-1-基]羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>d</i>]噻唑-3-基)-1,3-噻唑-4-甲酰胺</p>	25	<p>1H NMR (400MHz, 氯仿-<i>d</i>) <math>\delta</math> ppm 1.03-1.19 (m, 10H) 1.66-1.74 (m, 6H) 1.99-2.06 (s, 1H) 2.20-2.60 (m, 5H) 2.70-2.90 (m, 2H) 2.95-3.05 (m, 1H), 3.30-3.42 (m, 1H) 4.60 (d, <i>J</i>=13.60Hz, 1H) 4.73 (d, <i>J</i>=13.60Hz, 1H) 8.10 (s, 1H) 9.90 (br s, 1H)</p>

[0324]

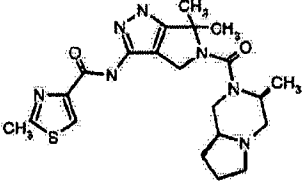
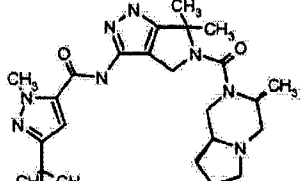
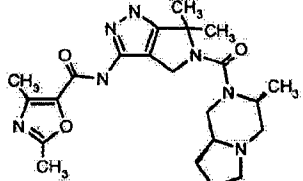
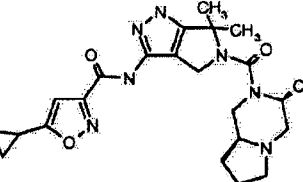
实施例 No.	结构	PKC $\beta$ EI (nM)	1H NMR
B1	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-5-乙基吡咯啉-3-甲酰胺</p>	61.6	<p>1H NMR (500MHz, D2O) <math>\delta</math> ppm 1.03 (s, 2H) 1.20 (t, J=7.42Hz, 3H) 1.54-1.63 (m, 10H) 1.84 (s, 2H) 2.00 (s, 2H) 2.79 (d, J=7.42Hz, 3H) 3.05 (s, 1H) 4.50 (s, 3H) 6.66 (s, 1H) 11.05 (s, 1H).</p>
B2	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-5-甲基吡咯啉-2-甲酰胺</p>	72.9	<p>1H NMR (500MHz, D2O) <math>\delta</math> ppm 1.09 (s, 2H) 1.54-1.63 (m, 11H) 1.81 (s, 2H) 1.97 (s, 1H) 3.41 (s, 9H) 4.54 (s, 1H) 4.61 (s, 1H) 8.63 (s, 1H) 9.07 (s, 1H).</p>
B3	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)异喹啉-3-甲酰胺</p>	5.51	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm 1.24 (d, J=6.57Hz, 3H) 1.25-1.37 (m, 1H) 1.60 (s, 3H) 1.64 (s, 3H) 1.66-1.78 (m, 2H) 1.79-1.88 (m, 1H) 1.97 (q, J=8.76Hz, 1H) 2.23 (dd, J=10.36, 3.54Hz, 1H) 2.72-2.83 (m, 2H) 2.88-2.96 (m, 1H) 3.36 (dd, J=12.51, 2.40Hz, 2H) 3.79-3.91 (m, 1H) 4.54-4.73 (m, 2H) 7.76 (t, J=7.45Hz, 1H) 7.86-7.95 (m, 1H) 8.12 (d, J=7.83Hz, 1H) 8.20-8.27 (m, 2H) 8.63 (d, J=8.59Hz, 1H) 10.90 (s, 1H) 12.17 (s, 1H)</p>
B4	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-1,6-萘啶-2-甲酰胺</p>	6.17	<p>1H NMR (400MHz, DMSO-d6) <math>\delta</math> ppm 1.24 (d, J=6.82Hz, 3H) 1.26-1.36 (m, 1H) 1.60 (s, 3H) 1.64 (s, 3H) 1.66-1.78 (m, 2H) 1.79-1.87 (m, 1H) 1.97 (q, J=8.67Hz, 1H) 2.22 (dd, J=10.48, 3.41Hz, 1H) 2.71-2.85 (m, 2H) 2.86-3.00 (m, 1H) 3.35-3.40 (m, 2H) 3.80-3.90 (m, 1H) 4.52-4.77 (m, 2H) 8.10 (d, J=6.06Hz, 1H) 8.38 (d, J=8.34Hz, 1H) 8.80-8.93 (m, 2H) 9.56 (s, 1H).</p>

[0325]

CN 104356136 A

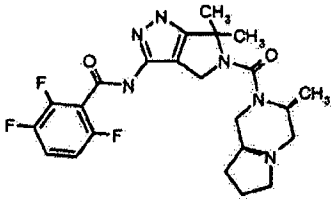
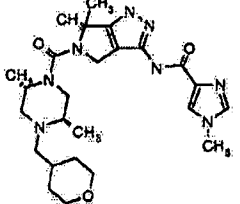
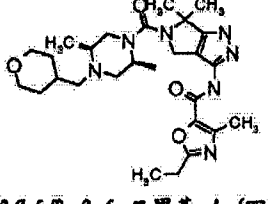
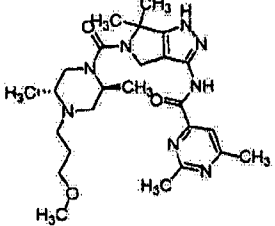
实施例 No.	结构	PKC $\beta$ Ki (nM)	<sup>1</sup> H NMR
B5	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-3-乙氧基苯甲酰胺</p>	37.5	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, D <sub>2</sub> O) $\delta$ ppm 1.09 (s, 2H) 1.30 (t, J=6.73Hz, 4H) 1.56 (s, 4H) 1.62 (s, 5H) 1.81 (s, 2H) 1.97 (s, 2H) 3.40 (s, 5H) 4.05 (q, J=6.78Hz, 3H) 4.54 (s, 2H) 7.07 (s, 1H) 7.35 (s, 1H) 7.46 (s, 3H) 10.82 (s, 1H).
B8	<p>Chiral</p>  <p>3-环丙基-N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺</p>	6.81	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, D <sub>2</sub> O) $\delta$ ppm 0.67 (s, 2H) 0.92 (s, 3H) 1.04 (s, 2H) 1.21 (s, 2H) 1.55 (d, J=12.91Hz, 9H) 1.89 (s, 2H) 2.01 (s, 1H) 2.28 (s, 1H) 2.72 (s, 1H) 2.85 (s, 2H) 3.05 (s, 1H) 3.42 (s, 4H) 4.51 (s, 2H) 6.24-6.52 (m, 1H).
B7	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)咪唑啉-2-甲酰胺</p>	12.5	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1.23 (d, J=5.81Hz, 3H) 1.26-1.41 (m, 1H) 1.61 (s, 3H) 1.65 (s, 3H) 1.67-1.84 (m, J=6.06Hz, 4H) 1.93-2.11 (m, 1H) 2.15-2.33 (m, 1H) 2.75-2.87 (m, 2H) 2.90-3.01 (m, 1H) 3.24-3.40 (m, 2H) 3.80-3.96 (m, 1H) 4.53-4.75 (m, 2H) 7.98-8.05 (m, 1H) 8.18-8.25 (m, 1H) 8.26-8.33 (m, 1H) 9.54 (s, 1H) 11.65-12.21 (m, 1H) 12.54 (s, 1H).
B8	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺</p>	118	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, D <sub>2</sub> O) $\delta$ ppm 1.06 (s, 2H) 1.19 (s, 2H) 1.56 (s, 4H) 1.58-1.65 (m, 5H) 1.83 (s, 1H) 1.99 (s, 1H) 3.42 (s, 8H) 4.02 (s, 3H) 4.51 (s, 2H) 7.05 (s, 1H) 7.45 (s, 1H) 10.87 (s, 1H).

[0326]

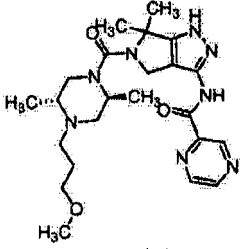
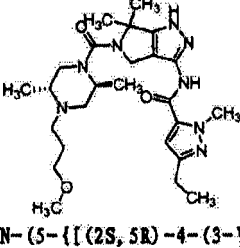
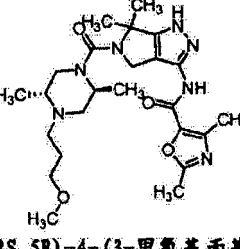
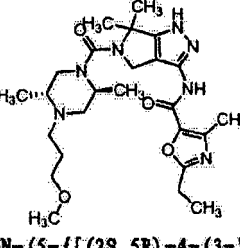
实施例 No.	结构	PKC $\beta$ KI (nM)	1H NMR
E9	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-2-甲基咪唑-4-甲酰胺</p>	31.3	<p>1H NMR (500MHz, D2O) <math>\delta</math> ppm 1.06 (s, 2H) 1.20 (s, 2H) 1.54-1.63 (m, 11H) 1.82 (s, 2H) 2.00 (s, 2H) 2.67-2.73 (m, 5H) 3.12 (s, 1H) 4.52 (s, 1H) 4.58 (s, 1H) 8.24 (s, 1H).</p>
E10	<p>Chiral</p>  <p>3-叔丁基-N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酰胺</p>	10.6	<p>1H NMR (500MHz, D2O) <math>\delta</math> ppm 1.05 (s, 1H) 1.20 (s, 12H) 1.55 (s, 4H) 1.57-1.65 (m, 4H) 1.84 (s, 2H) 1.99 (s, 1H) 3.41 (s, 7H) 3.95 (s, 3H) 4.50 (s, 2H) 6.95 (s, 1H) 10.74 (s, 1H).</p>
E11	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-2,4-二甲基咪唑-5-甲酰胺</p>	28.9	<p>1H NMR (500MHz, D2O) <math>\delta</math> ppm 1.09 (s, 2H) 1.21 (s, 2H) 1.53-1.62 (m, 12H) 1.82 (s, 2H) 2.00 (s, 2H) 2.30 (s, 6H) 4.47 (s, 3H) 10.57 (s, 1H).</p>
E12	<p>Chiral</p>  <p>5-环丙基-N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-1-甲基-1H-咪唑-3-甲酰胺</p>	58.6	<p>1H NMR (500MHz, D2O) <math>\delta</math> ppm 0.89 (d, J=4.94Hz, 2H) 0.91 (s, 1H) 1.07 (d, J=5.22Hz, 5H) 1.22 (s, 2H) 1.55 (s, 5H) 1.61 (s, 6H) 1.83 (s, 2H) 1.99 (s, 2H) 2.17 (s, 2H) 4.49 (s, 3H) 6.59 (s, 1H) 11.01 (s, 1H).</p>

[0327]

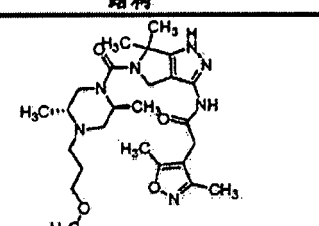
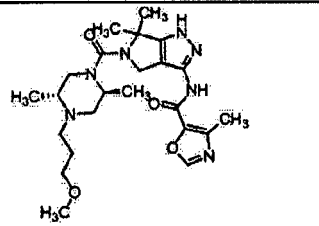
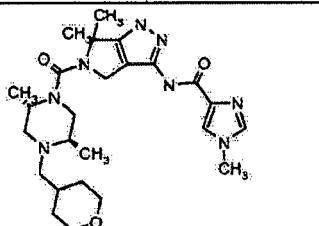
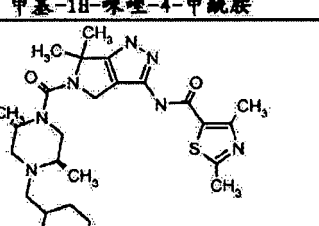
CN 104356136 A

实例 No.	结构	PKC $\beta$ KI (nM)	1H NMR
B13	<p>Chiral</p>  <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-2,3,6-三氟苯甲酰胺</p>	135	<p><sup>1</sup>H NMR (500MHz, D2O) <math>\delta</math> ppm 1.01 (s, 2H) 1.20 (d, <math>J=14.28</math>Hz, 3H) 1.28 (s, 1H) 1.57 (s, 10H) 1.86 (s, 1H) 2.05 (s, 1H) 2.71 (s, 1H) 4.56 (s, 2H) 7.21 (s, 1H) 7.59 (s, 1H) 11.38 (s, 1H) 12.50 (s, 1H).</p>
B14	 <p>N-(6,6-二甲基-5-((3S,8aS)-3-甲基-八氢吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-3-乙基异吡啶-5-甲酰胺</p>	157	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) <math>\delta</math> ppm 1.29-1.40 (m, 3H), 1.33 (t, <math>J=7.5</math>Hz, 3H), 1.63-2.14 (m, 11H), 2.26-2.46 (m, 1H), 2.72-3.06 (m, 6H), 3.48-3.63 (m, 1H), 3.90-4.05 (m, 1H), 4.53-4.84 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 10.05 (br s, 1H) 10.54 (br s, 1H).</p>
F1	 <p>N-(5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-2-乙基-4-甲基-1,3-噁唑-5-甲酰胺</p>	22.4	<p><sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d) <math>\delta</math> ppm 0.95 (d, <math>J=5.27</math>Hz, 3H), 1.00 (d, <math>J=5.84</math>Hz, 3H), 1.06-1.20 (m, 2H), 1.29 (t, <math>J=7.54</math>Hz, 3H), 1.48-1.73 (m, 10H), 1.92-2.00 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.39-2.46 (m, 2H), 2.72-2.89 (m, 3H), 3.01-3.18 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.82 (d, <math>J=9.04</math>Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 10.66 (s, 1H), 12.16 (br s, 1H).</p>
F2	 <p>N-(5-((2S,5R)-4-(3-甲基丙基)-2,5-二甲基咪唑-1-基)羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)-2,6-二甲基吡啶-4-甲酰胺</p>	78.4	<p><sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d) <math>\delta</math> 0.87-1.07 (m, 6H) 1.51-1.61 (m, 4H) 1.61-1.76 (m, 6H) 1.91 (s, 3H) 2.00-2.12 (m, 2H) 3.00-3.16 (m, 4H) 3.20-3.30 (m, 2H) 4.54-4.77 (m, 2H) 7.82 (s, 1H).</p>

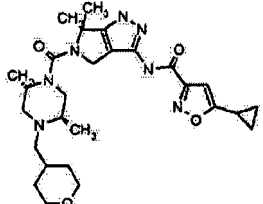
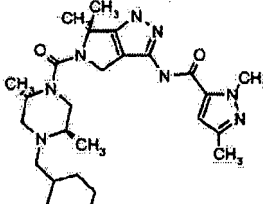
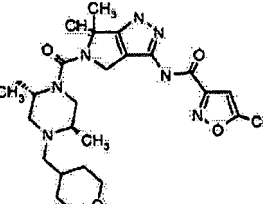
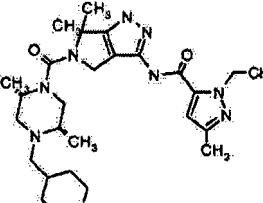
[0328]

实例 No.	结构	PKCb EI (aM)	1H NMR
P3	 <p>N-(5-((1-(2S,5R)-4-(3-甲氧基丙基)-2,5-二甲基咪唑-1-基]噻基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)噻唑-2-甲酰胺</p>	625	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 0.96-1.09 (m, 3H) 1.09-1.22 (m, 4H) 1.52-1.63 (m, 4H) 1.63-1.70 (m, 4H) 1.72-1.80 (m, 1H) 1.79-1.88 (m, 1H) 2.89-3.11 (m, 5H) 3.11-3.29 (m, 4H) 4.68 (br. s, 2H) 8.71-8.87 (m, 1H) 8.87-8.99 (m, 1H) 9.20-9.33 (m, 1H).</p>
P4	 <p>3-乙基-N-(5-((1-(2S,5R)-4-(3-甲氧基丙基)-2,5-二甲基咪唑-1-基]噻基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺</p>	37.3	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 0.90-0.96 (m, 3H) 0.96-1.05 (m, 3H) 1.10-1.22 (m, 3H) 1.52-1.58 (m, 3H) 1.58-1.64 (m, 3H) 1.64-1.68 (m, 3H) 2.97-3.06 (m, 2H) 3.05-3.15 (m, 3H) 3.14-3.25 (m, 4H) 3.90-4.05 (m, 2H) 4.47-4.65 (m, 2H) 6.87-6.99 (m, 1H).</p>
P5	 <p>N-(5-((1-(2S,5R)-4-(3-甲氧基丙基)-2,5-二甲基咪唑-1-基]噻基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>	71.8	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 0.93-1.03 (m, 3H) 1.04-1.10 (m, 3H) 1.10-1.18 (m, 3H) 1.51-1.62 (m, 4H) 1.62-1.68 (m, 3H) 1.69-1.82 (m, 2H) 2.35 (br. s, 3H) 2.82-2.97 (m, 3H) 2.95-3.10 (m, 2H) 3.10-3.20 (m, 2H) 3.23 (s, 2H) 4.50-4.63 (m, 2H).</p>
P6	 <p>2-乙基-N-(5-((1-(2S,5R)-4-(3-甲氧基丙基)-2,5-二甲基咪唑-1-基]噻基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>	83.6	<p>1H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 0.88-1.06 (m, 6H) 1.23-1.34 (m, 3H) 1.57 (br. s, 3H) 1.58-1.64 (m, 3H) 1.65 (br. s, 3H) 1.92-2.03 (m, 2H) 2.15-2.27 (m, 3H) 2.31-2.38 (m, 4H) 2.73-2.85 (m, 3H) 2.97-3.05 (m, 2H) 3.05-3.13 (m, 2H) 3.21 (s, 2H) 4.45-4.61 (m, 2H).</p>

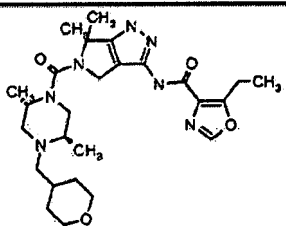
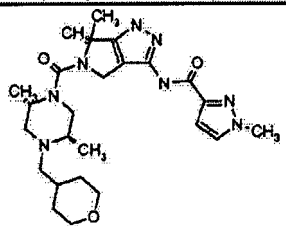
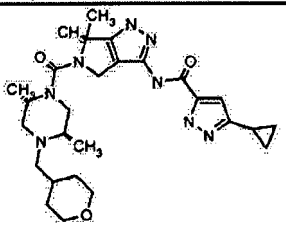
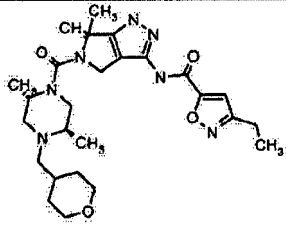
[0329]

实施例 No.	结构	PKC $\beta$ Ki (nM)	<sup>1</sup> H NMR
F7	 <p>2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(5-[(2S,5R)-4-(3-甲氧基丙基)-2,5-二甲基咪唑-1-基]羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)乙酰胺</p>	67.1	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 0.94-1.02 (m, 3H) 1.02-1.11 (m, 3H) 1.56 (br. s., 3H) 1.64 (br. s., 3H) 1.67-1.81 (m, 2H) 1.91 (s, 3H) 2.08-2.12 (m, 2H) 2.13 (s, 3H) 2.26-2.29 (m, 2H) 2.31 (s, 3H) 2.94 (无, 4H) 3.08-3.19 (m, 2H) 3.19-3.25 (m, 1H) 4.41-4.59 (m, 2H) 10.64 (br. s., 1H).
F8	 <p>N-(5-[(2S,5R)-4-(3-甲氧基丙基)-2,5-二甲基咪唑-1-基]羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>	95.6	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 0.96-1.06 (m, 3H) 1.53-1.62 (m, 3H) 1.62-1.70 (m, 4H) 1.70-1.86 (m, 4H) 1.91 (s, 3H) 3.03-3.26 (m, 7H) 3.70-3.92 (m, 2H) 4.49-4.68 (m, 2H) 8.45 (br. s., 1H).
F9	 <p>N-(5-[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基]羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-1-甲基-1H-噻唑-4-甲酰胺</p>	62.4	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 0.99-1.10 (m, 6H), 1.50-1.70 (m, 10H), 3.74 (s, 3H), 3.82-3.93 (m, 2H), 4.60-4.74 (m, 2H), 7.76-7.78 (m, 1H), 7.78-7.80 (m, 1H)
F10	 <p>N-(5-[(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基]羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>	22.6	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 0.99-1.06 (m, 3H), 1.06-1.27 (m, 5H), 1.44-1.77 (m, 10H), 2.64 (s, 3H), 3.80-3.89 (m, 2H), 4.52-4.62 (m, 2H), 10.58-10.65 (m, 1H)

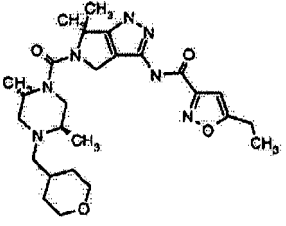
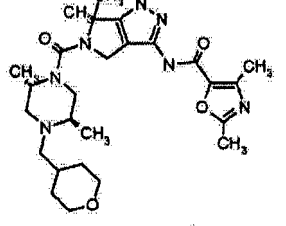
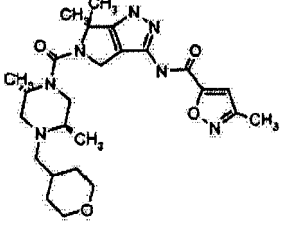
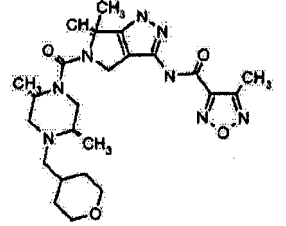
[0330]

实施例 No.	结构	PKC $\beta$ KI (nM)	1H NMR
F11	 <p>5-环丙基-N-(5-[(2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基]羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡啶-3-基)异噁唑-3-甲酰胺</p>	29.8	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 0.95 (d, <i>J</i> =6.11Hz, 3H); 1.00 (d, <i>J</i> =5.84Hz, 3H); 1.06-1.17 (m, 3H); 1.48-1.71 (m, 10H); 1.92-1.98 (m, 2H); 2.17-2.27 (m, 2H); 2.77-2.85 (m, 1H); 3.77-3.86 (m, 3H); 4.56 (s, 2H); 6.66 (s, 1H)
F12	 <p>N-(5-[(2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基]羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡啶-3-基)-1,3-二甲基-5-甲酰胺</p>	33.0	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1.00-1.07 (m, 6H); 1.08-1.22 (m, 2H); 1.47-1.73 (m, 10H); 2.18 (s, 3H); 3.78-3.90 (m, 3H); 4.00 (s, 3H); 4.51-4.64 (m, 2H); 6.85 (d, <i>J</i> =1.30Hz, 1H); 10.69-10.80 (m, 1H)
F13	 <p>N-(5-[(2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基]羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡啶-3-基)-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺</p>	41.1	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 0.97 (d, <i>J</i> =3.85Hz, 3H); 1.01 (d, <i>J</i> =6.04Hz, 3H); 1.04-1.20 (m, 2H); 1.48-1.73 (m, 10H); 1.93-2.02 (m, 2H); 2.68 (s, 3H); 3.76-3.87 (m, 3H); 4.57 (s, 2H); 6.70 (s, 1H)
F14	 <p>N-(5-[(2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基]羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡啶-3-基)-1-乙基-3-甲基-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺</p>	20.0	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 0.92-0.97 (m, 3H); 1.03 (d, <i>J</i> =0.48Hz, 3H); 1.05-1.17 (m, 2H); 1.26-1.34 (m, 3H); 1.46-1.72 (m, 10H); 1.92-2.00 (m, 2H); 2.68 (s, 3H); 2.74-2.88 (m, 1H); 3.75-3.88 (m, 2H); 4.38-4.48 (m, 2H); 4.51-4.57 (m, 2H); 6.81-6.86 (m, 1H)

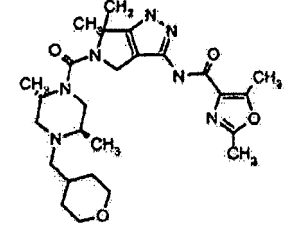
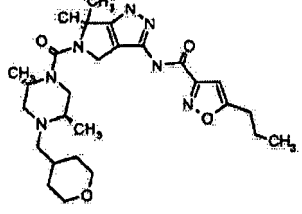
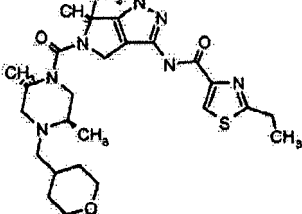
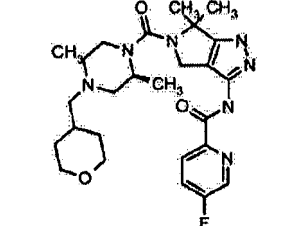
[0331]

实施例 No.	结构	PKCb Ki (nM)	<sup>1</sup> H NMR
F15	 <p><i>N</i>-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡啶-3-基)-5-乙基-1,3-噻唑-4-甲酰胺</p>	52.1	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.84-1.06 (m, 6H), 1.17-1.28 (m, 3H), 1.46-1.77 (m, 10H), 3.69-3.94 (m, 2H), 4.48-4.69 (m, 2H), 8.33-8.51 (m, 1H)
F16	 <p><i>N</i>-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡啶-3-基)-1-甲基-1<i>H</i>-吡啶-3-甲酰胺</p>	25.8	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.98-1.10 (m, 3H), 1.13-1.36 (m, 5H), 1.49-1.78 (m, 10H), 3.79-3.91 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.55-4.80 (m, 2H), 6.71-6.87 (m, <i>J</i> =2.98, 1.59, 0.70, 0.70Hz, 1H), 7.74-7.93 (m, 1H)
F17	 <p>3-环丙基-<i>N</i>-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡啶-3-基)-1<i>H</i>-吡啶-5-甲酰胺</p>	19.4	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.69-0.74 (m, 2H), 0.92-0.98 (m, 5H), 0.99-1.02 (m, 3H), 1.04-1.20 (m, 2H), 1.46-1.74 (m, 10H), 1.91-1.99 (m, 2H), 2.82 (d, <i>J</i> =14.15Hz, 1H), 3.78-3.90 (m, 2H), 4.57 (s, 2H)
F18	 <p><i>N</i>-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡啶-3-基)-3-乙基-1,3-噻唑-5-甲酰胺</p>	32.1	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.92-0.97 (m, 3H), 0.99-1.03 (m, 3H), 1.04-1.18 (m, 2H), 1.24 (t, <i>J</i> =7.49Hz, 3H), 1.51-1.73 (m, 10H), 1.92-1.98 (m, 2H), 2.69-2.76 (m, 2H), 2.78-2.85 (m, 1H), 3.71-3.92 (m, 3H), 4.47-4.63 (m, 1H), 7.24 (s, 1H)

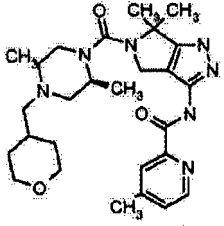
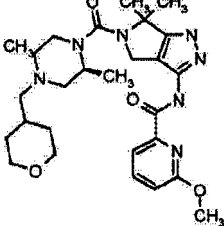
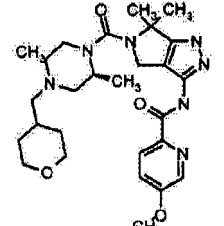
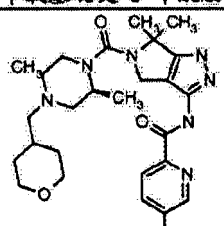
[0332]

实例 No.	结构	PKC $\beta$ Ki (nM)	1H NMR
F19	 <p data-bbox="295 548 766 660">N-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡啶-3-基)-5-乙基异噁唑-3-甲酰胺</p>	26.5	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 0.94-0.99 (m, 3H), 1.00-1.03 (m, 3H), 1.05-1.18 (m, 2H), 1.23-1.30 (m, 3H), 1.50-1.75 (m, 10H), 1.93-2.08 (m, 2H), 2.80-2.88 (m, 3H), 3.78-3.88 (m, 2H), 4.49-4.65 (m, 2H), 6.65-6.79 (m, 1H)
F20	 <p data-bbox="295 907 766 1019">N-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡啶-3-基)-2,4-二甲基-1,3-噁唑-5-甲酰胺</p>	19.7	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 0.97-1.08 (m, 3H), 1.13-1.28 (m, 3H), 1.52-1.73 (m, 10H), 2.32-2.39 (m, 3H), 3.77-3.92 (m, 3H), 4.53-4.65 (m, 2H)
F21	 <p data-bbox="295 1254 766 1366">N-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡啶-3-基)-3-甲基异噁唑-5-甲酰胺</p>	38.1	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 0.97-1.10 (m, 3H), 1.10-1.28 (m, 5H), 1.50-1.77 (m, 10H), 2.26-2.37 (m, 3H), 3.81-3.90 (m, 2H), 4.55-4.68 (m, 2H), 7.14-7.19 (m, 1H)
F22	 <p data-bbox="295 1601 766 1713">N-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡啶-3-基)-4-甲基-1,2,5-噁二唑-3-甲酰胺</p>	47.3	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 0.92-0.99 (m, 3H), 1.00-1.03 (m, 3H), 1.06-1.20 (m, 2H), 1.48-1.75 (m, 10H), 1.91-2.08 (m, 2H), 3.77-3.88 (m, 3H), 4.53-4.63 (m, 2H)

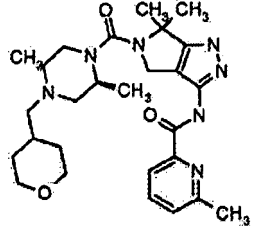
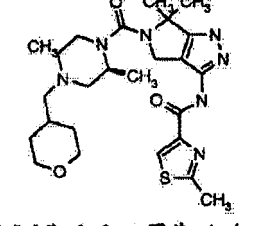
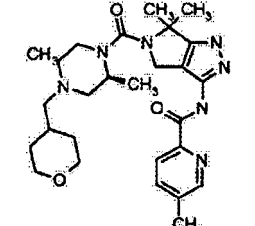
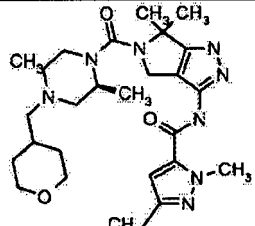
[0333]

实例 No.	结构	PKCb Ki (nM)	1H NMR
F23	 <p data-bbox="295 548 758 660">N-(5-((2S,5D)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-d]吡唑-3-基)-2,5-二甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺</p>	31.3	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.90-1.01 (m, 3H), 1.00-1.06 (m, 3H), 1.07-1.20 (m, 2H), 1.23-1.28 (m, 1H), 1.48-1.74 (m, 10H), 3.77-3.88 (m, 3H), 4.50-4.63 (m, 2H)
F24	 <p data-bbox="295 884 758 996">N-(5-((2S,5D)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-d]吡唑-3-基)-5-丙基-1,3-噻唑-4-甲酰胺</p>	59.4	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.91-0.98 (m, 6H), 0.98-1.02 (m, 3H), 1.04-1.18 (m, 2H), 1.46-1.60 (m, 5H), 1.60-1.73 (m, 7H), 1.92-1.99 (m, 2H), 2.77-2.85 (m, 2H), 3.76-3.86 (m, 2H), 4.50-4.61 (m, 2H), 6.70-6.76 (m, 1H)
F25	 <p data-bbox="295 1243 758 1355">N-(5-((2S,5D)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-d]吡唑-3-基)-2-乙基-1,3-噻唑-4-甲酰胺</p>	33.3	<sup>1</sup> H NMR (500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.93-0.97 (m, 3H), 0.98-1.03 (m, 3H), 1.05-1.18 (m, 2H), 1.36 (t, J=7.62Hz, 3H), 1.49-1.73 (m, 10H), 1.92-1.99 (m, 2H), 2.79-2.86 (m, 1H), 3.02-3.11 (m, 1H), 3.75-3.88 (m, 3H), 4.04-4.15 (m, 2H), 4.55-4.69 (m, 2H), 8.36 (d, J=1.37Hz, 1H)
F26	 <p data-bbox="295 1601 758 1713">N-(5-((2S,5D)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-d]吡唑-3-基)-5-氟吡啶-2-甲酰胺</p>	12.8	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 0.95 (d, J=5.46Hz, 3H), 1.00 (d, J=6.03Hz, 3H), 1.05-1.26 (m, 2H), 1.47-1.78 (m, 10H), 1.91-2.00 (m, 2H), 2.32-2.47 (m, 2H), 2.82 (d, J=9.04Hz, 1H), 3.00-3.19 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.74-3.91 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.92-8.05 (m, 1H), 8.17-8.32 (m, 1H), 8.73 (d, J=2.45Hz, 1H), 10.79 (br. s., 1H), 12.22 (br. s., 1H)

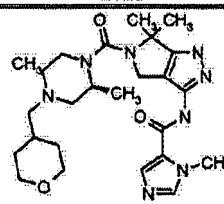
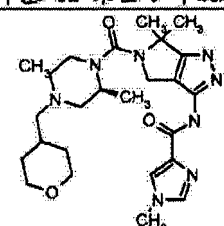
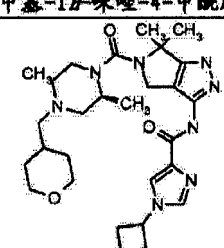
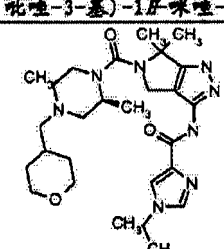
[0334]

实施例 No.	结构	PKCb Et (nM)	1H NMR
F27	 <p data-bbox="300 555 762 660">N-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡唑-3-基)-4-甲基吡唑-2-甲酰胺</p>	21.7	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.97 (d, <i>J</i> =4.71Hz, 3H), 1.01 (d, <i>J</i> =6.03Hz, 3H), 1.06-1.25 (m, 2H), 1.45-1.77 (m, 10H), 1.92-2.05 (m, 2H), 2.34-2.47 (m, 5H), 2.80-2.91 (m, 1H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> =9.23Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> =4.14Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> =4.90Hz, 1H)
F28	 <p data-bbox="300 907 762 1012">N-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡唑-3-基)-6-甲氧基吡唑-2-甲酰胺</p>	46.7	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.95 (d, <i>J</i> =5.46Hz, 3H), 1.01 (d, <i>J</i> =6.03Hz, 3H), 1.05-1.24 (m, 2H), 1.47-1.75 (m, 10H), 1.91-1.99 (m, 2H), 2.32-2.47 (m, 2H), 2.75-2.90 (m, 1H), 3.03-3.18 (m, 2H), 3.22-3.30 (m, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> =10.55Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> =8.29Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> =7.16Hz, 1H), 7.94 (t, <i>J</i> =7.82Hz, 1H), 10.41 (br. s., 1H), 12.56 (br. s., 1H)
F29	 <p data-bbox="300 1258 762 1364">N-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡唑-3-基)-5-甲氧基吡唑-2-甲酰胺</p>	<10	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.96 (d, <i>J</i> =4.33Hz, 3H), 1.01 (d, <i>J</i> =6.03Hz, 3H), 1.06-1.23 (m, 2H), 1.45-1.75 (m, 10H), 1.91-2.01 (m, 2H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.77-2.94 (m, 1H), 3.04-3.19 (m, 2H), 3.21-3.31 (m, 2H), 3.76-3.87 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 7.54-7.68 (m, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =8.85Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> =2.64Hz, 1H)
F30	 <p data-bbox="300 1610 762 1738">5-氯-N-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡唑-3-基)吡唑-2-甲酰胺</p>	11.9	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.95 (d, <i>J</i> =5.65Hz, 3H), 1.01 (d, <i>J</i> =6.03Hz, 3H), 1.06-1.28 (m, 2H), 1.46-1.76 (m, 10H), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.29-2.47 (m, 2H), 2.76-2.89 (m, 1H), 3.02-3.19 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.75-3.90 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 8.11-8.28 (m, 2H), 8.79 (d, <i>J</i> =1.88Hz, 1H)

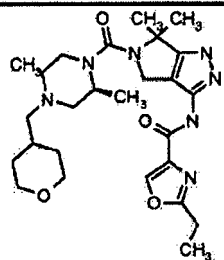
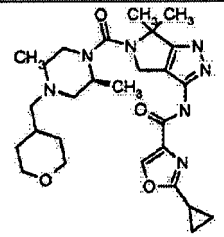
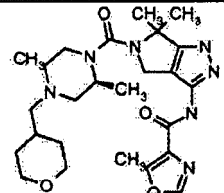
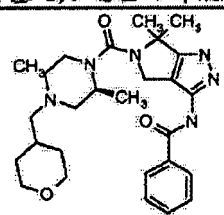
[0335]

实施例 No.	结构	PKCb KI (nM)	1H NMR
F31	 <p data-bbox="287 548 758 649">N-(5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-d]吡唑-3-基)-6-甲基吡啶-2-甲酰胺</p>	15.0	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.95(d, <i>J</i> =5.46Hz, 3H), 1.00(d, <i>J</i> =5.84Hz, 3H), 1.05-1.25(m, 2H), 1.48-1.81(m, 10H), 1.91-2.02(m, 2H), 2.32-2.48(m, 2H), 2.61(s, 3H), 2.75-2.90(m, 1H), 3.03-3.19(m, 2H), 3.20-3.31(m, 2H), 3.66-3.97(m, 2H), 4.66(s, 2H), 7.40-7.71(m, 1H), 7.80-8.16(m, 2H)
F32	 <p data-bbox="287 907 758 985">N-(5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-d]吡唑-3-基)-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺</p>	12.8	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.96(d, <i>J</i> =4.33Hz, 3H), 1.00(d, <i>J</i> =6.03Hz, 3H), 1.05-1.24(m, 2H), 1.48-1.79(m, 10H), 1.92-2.03(m, 2H), 2.35-2.47(m, 2H), 2.75(s, 3H), 2.78-2.90(m, 1H), 3.02-3.17(m, 2H), 3.20-3.30(m, 2H), 3.75-3.88(m, 2H), 4.60(s, 2H), 8.35(s, 1H)
F33	 <p data-bbox="287 1243 758 1344">N-(5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-d]吡唑-3-基)-5-甲基吡啶-2-甲酰胺</p>	26.4	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.96(d, <i>J</i> =5.27Hz, 3H), 1.01(d, <i>J</i> =5.84Hz, 3H), 1.04-1.19(m, 2H), 1.49-1.79(m, 10H), 1.91-2.00(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.44-2.47(m, 2H), 2.75-2.88(m, 1H), 3.01-3.19(m, 2H), 3.20-3.29(m, 2H), 3.77-3.89(m, 2H), 4.64(s, 2H), 7.83-7.94(m, 1H), 8.06(d, <i>J</i> =7.72Hz, 1H), 8.57(d, <i>J</i> =1.32Hz, 1H)
F34	 <p data-bbox="287 1601 758 1702">N-(5-((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-d]吡唑-3-基)-3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺</p>	<10	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.95(d, <i>J</i> =4.52Hz, 3H), 1.01(d, <i>J</i> =6.03Hz, 3H), 1.04-1.12(m, 2H), 1.18(t, <i>J</i> =7.54Hz, 3H), 1.47-1.76(m, 10H), 1.91-2.01(m, 2H), 2.35-2.47(m, 2H), 2.53-2.61(m, 2H), 2.73-2.90(m, 1H), 3.00-3.17(m, 2H), 3.18-3.30(m, 2H), 3.82(d, <i>J</i> =9.23Hz, 2H), 4.00(s, 3H), 4.55(s, 2H), 6.92(s, 1H), 10.80(s, 1H), 12.47(br. s., 1H)

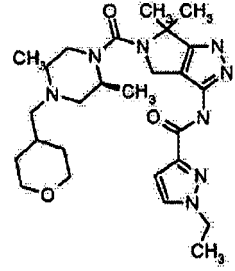
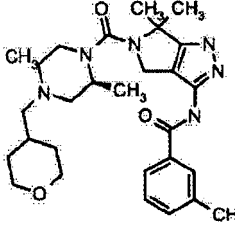
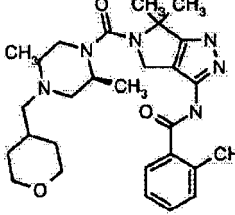
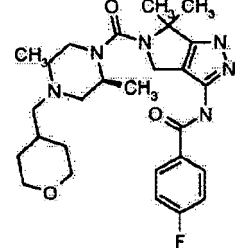
[0336]

实施例 No.	结构	PKC $\alpha$ Ki (nM)	<sup>1</sup> H NMR
F35	 <p><i>N</i>-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-<i>c</i>]吡唑-3-基)-1-甲基-1<i>H</i>-咪唑-5-甲酰胺</p>	47.9	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, MeOH) $\delta$ ppm 1.04 (d, <i>J</i> =6.03Hz, 3H), 1.11 (d, <i>J</i> =6.03Hz, 3H), 1.15-1.34 (m, 2H), 1.57-1.86 (m, 10H), 1.97-2.11 (m, 2H), 2.47-2.70 (m, 3H), 2.86-2.96 (m, 1H), 3.11-3.22 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.88-3.96 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.82 (s, 1H).
F36	 <p><i>N</i>-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-<i>c</i>]吡唑-3-基)-1-甲基-1<i>H</i>-咪唑-4-甲酰胺</p>	62.4	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 0.95 (d, <i>J</i> =5.46Hz, 3H), 1.00 (d, <i>J</i> =6.03Hz, 3H), 1.06-1.28 (m, 2H), 1.45-1.80 (m, 10H), 1.93-1.98 (m, 2H), 2.31-2.47 (m, 2H), 2.76-2.88 (m, 1H), 3.01-3.19 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.77-3.88 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 10.08 (br. s., 1H).
F37	 <p>1-环丁基-<i>N</i>-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-<i>c</i>]吡唑-3-基)-1<i>H</i>-咪唑-4-甲酰胺</p>	14.1	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 0.95 (d, <i>J</i> =5.46Hz, 3H) 1.00 (d, <i>J</i> =5.84Hz, 3H) 1.04-1.29 (m, 2H) 1.50-1.69 (m, 10H) 1.72-2.02 (m, 6H) 2.29-2.46 (m, 4H) 2.75-2.89 (m, 1H) 2.98-3.20 (m, 4H) 3.82 (d, <i>J</i> =10.93Hz, 2H) 4.58 (s, 2H) 4.66-4.92 (m, 1H) 7.91 (s, 1H) 8.09 (s, 1H).
F38	 <p><i>N</i>-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)羰基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-<i>c</i>]吡唑-3-基)-1-异丙基-1<i>H</i>-咪唑-4-甲酰胺</p>	23.8	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 0.95 (d, <i>J</i> =5.65Hz, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> =6.22Hz, 3H), 1.03-1.27 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.50-1.77 (m, 10H), 1.87-1.99 (m, 2H), 2.33-2.46 (m, 2H), 2.77-2.88 (m, 1H), 3.02-3.29 (m, 4H), 3.76-3.87 (m, 2H), 4.43-4.54 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> =1.13Hz, 1H).

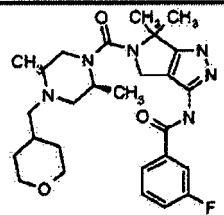
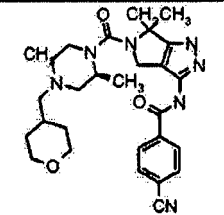
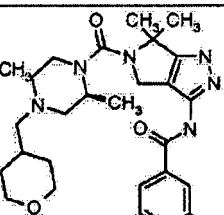
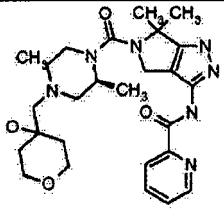
[0337]

实例 No.	结构	PKCb K1 (nm)	1H NMR
F39	 <p data-bbox="295 571 758 683"><i>N</i>-(5-[(2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基]苯基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-<i>c</i>]吡唑-3-基)-2-乙基-1,3-噁唑-4-甲酰胺</p>	14.9	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.01 (d, <i>J</i> =5.09Hz, 6H), 1.07-1.19 (m, 2H), 1.28 (t, <i>J</i> =7.54Hz, 3H), 1.45-1.81 (m, 10H), 1.83-2.06 (m, 2H), 2.28-2.46 (m, 2H), 2.79-2.88 (m, 3H), 2.90-3.22 (m, 4H), 3.83 (d, <i>J</i> =9.23Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 8.69 (s, 1H)
F40	 <p data-bbox="295 929 758 1041">2-环丙基-<i>N</i>-(5-[(2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基]苯基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-<i>c</i>]吡唑-3-基)-1,3-噁唑-4-甲酰胺</p>	15.7	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.93-1.06 (m, 6H), 1.04-1.17 (m, 4H), 1.16-1.28 (m, <i>J</i> =6.40, 1.88Hz, 2H), 1.46-1.77 (m, 10H), 1.82-2.03 (m, 2H), 2.11-2.24 (m, 1H), 2.32-2.46 (m, 1H), 2.63-2.99 (m, 2H), 3.03-3.25 (m, 4H), 3.83 (d, <i>J</i> =9.61Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 8.62 (s, 1H).
F41	 <p data-bbox="295 1243 758 1355"><i>N</i>-(5-[(2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基]苯基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-<i>c</i>]吡唑-3-基)-5-甲基-1,3-噁唑-4-甲酰胺</p>	117	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.97 (d, <i>J</i> =2.07Hz, 4H), 1.01 (d, <i>J</i> =6.03Hz, 3H), 1.07-1.22 (m, 2H), 1.45-1.61 (m, 5H), 1.61-1.76 (m, 5H), 1.91 (s, 1H), 1.95 (d, <i>J</i> =3.77Hz, 1H), 2.53-2.57 (m, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.83 (d, <i>J</i> =5.46Hz, 1H), 3.07 (s, 1H), 3.12 (d, <i>J</i> =11.49Hz, 2H), 3.24 (d, <i>J</i> =5.46Hz, 1H), 3.26-3.30 (m, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> =9.04Hz, 2H), 4.56 (s, 1H), 8.44 (s, 1H).
F42	 <p data-bbox="295 1579 758 1691"><i>N</i>-(5-[(2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基]苯基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-<i>c</i>]吡唑-3-基)苯甲酰胺</p>	30.1	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 1.02 (d, <i>J</i> =5.09Hz, 6H), 1.17 (s, 3H), 1.60 (s, 6H), 1.68 (s, 5H), 1.91 (s, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.78 (d, <i>J</i> =4.52Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 7.47-7.62 (m, 3H), 7.98 (d, <i>J</i> =7.35Hz, 2H), 10.92 (s, 1H)

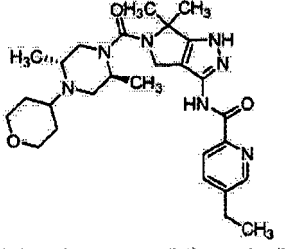
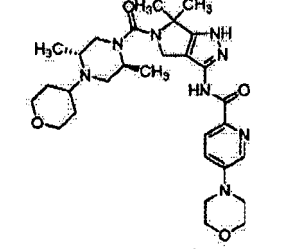
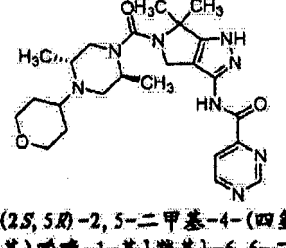
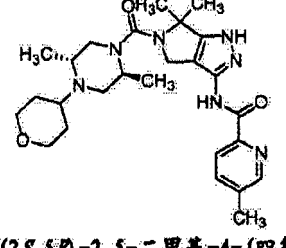
[0338]

实施例 No.	结构	PKCb Et (nM)	1H NMR
F43	 <p data-bbox="300 593 762 707">N-(5-((2S,5D)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)苯基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-c]吡唑-3-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-甲酰胺</p>	26.9	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.95(d, <i>J</i> =5.65Hz, 3H), 1.00(d, <i>J</i> =6.03Hz, 3H), 1.04-1.24(m, 2H), 1.43(t, <i>J</i> =7.25Hz, 3H), 1.48-1.76(m, 10H), 1.85-2.01(m, 2H), 2.37-2.46(m, <i>J</i> =10.36Hz, 2H), 2.82(dd, <i>J</i> =10.93, 2.45Hz, 1H), 2.99-3.18(m, 2H), 3.18-3.28(m, 2H), 3.82(d, <i>J</i> =9.23Hz, 2H), 4.24(q, <i>J</i> =6.97Hz, 2H), 4.58(s, 2H), 6.82(s, 1H), 7.90(s, 1H), 10.29(br. s., 1H), 12.13(br. s., 1H).
F44	 <p data-bbox="300 952 762 1066">N-(5-((2S,5D)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)苯基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-c]吡唑-3-基)-3-甲基苯甲酰胺</p>	<10	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.96(d, <i>J</i> =3.20Hz, 3H), 1.01(d, <i>J</i> =6.03Hz, 3H), 1.06-1.25(m, 2H), 1.48-1.80(m, 4H), 1.59(s, 3H), 1.68(s, 3H), 1.92-2.02(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.40-2.47(m, 2H), 2.75-2.90(m, 1H), 3.01-3.19(m, 2H), 3.19-3.28(m, 2H), 3.82(d, <i>J</i> =9.42Hz, 2H), 4.58(s, 2H), 7.31-7.45(m, 2H), 7.72-7.86(m, 2H), 10.82(s, 1H), 12.28(br. s., 1H)
F45	 <p data-bbox="300 1288 762 1413">N-(5-((2S,5D)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)苯基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-c]吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酰胺</p>	67.1	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.95(d, <i>J</i> =5.84Hz, 3H), 1.01(d, <i>J</i> =6.03Hz, 3H), 1.05-1.22(m, 2H), 1.46-1.79(m, 4H), 1.58(s, 3H), 1.67(s, 3H), 1.86-1.96(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.41-2.47(m, 2H), 2.76-2.85(m, 1H), 3.01-3.19(m, 2H), 3.21-3.28(m, 2H), 3.82(d, <i>J</i> =8.48Hz, 2H), 4.56(s, 2H), 7.28(d, <i>J</i> =7.54Hz, 2H), 7.32-7.48(m, 2H), 10.76(br. s., 1H), 12.27(br. s., 1H).
F46	 <p data-bbox="300 1668 762 1792">N-(5-((2S,5D)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)咪唑-1-基)苯基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-c]吡唑-3-基)-4-氟苯甲酰胺</p>	11.2	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.95(d, <i>J</i> =5.65Hz, 3H), 1.00(d, <i>J</i> =6.03Hz, 3H), 1.06-1.22(m, 2H), 1.47-1.84(m, 4H), 1.58(s, 3H), 1.68(s, 3H), 1.91-2.01(m, 2H), 2.30-2.48(m, 2H), 2.76-2.87(m, 1H), 3.01-3.19(m, 2H), 3.19-3.29(m, 2H), 3.72-3.91(m, 2H), 4.58(s, 2H), 7.18-7.48(m, 2H), 7.89-8.30(m, 2H), 10.98(s, 1H), 12.43, (br. s., 1H).

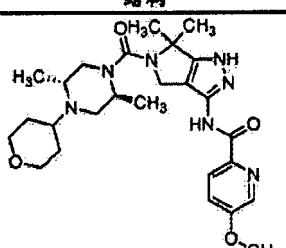
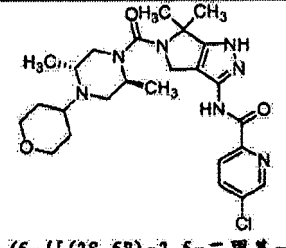
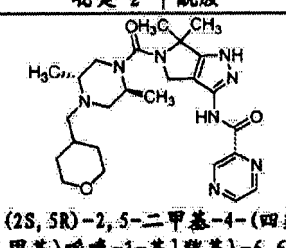
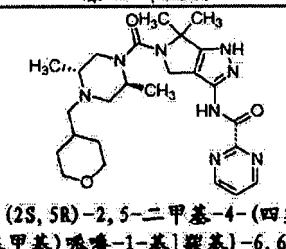
[0339]

实例 No.	结构	PICb Ki (nM)	1H NMR
F47	 <p data-bbox="295 526 758 638"><i>N</i>-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡啶-4-基甲基)咪唑-1-基)苯基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡啶-3-基)苯甲酰胺</p>	<10	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.95 (d, <i>J</i> =5.84Hz, 3H), 1.00 (d, <i>J</i> =6.03Hz, 3H), 1.05-1.22 (m, 2H), 1.47-1.80 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.91-1.99 (m, 2H), 2.35-2.47 (m, 2H), 2.76-2.86 (m, 1H), 3.01-3.18 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.74-3.89 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.38-7.49 (m, 1H), 7.50-7.62 (m, 1H), 7.73-7.91 (m, 2H), 11.05 (s, 1H), 12.23 (br. s., 1H).
F48	 <p data-bbox="295 862 758 974">4-氰基-<i>N</i>-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡啶-4-基甲基)咪唑-1-基)苯基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡啶-3-基)苯甲酰胺</p>	24.3	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.95 (d, <i>J</i> =5.65Hz, 3H), 1.00 (d, <i>J</i> =6.03Hz, 3H), 1.05-1.23 (m, 2H), 1.47-1.76 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.90-1.99 (m, 2H), 2.33-2.50 (m, 2H), 2.74-2.90 (m, 1H), 3.01-3.18 (m, 2H), 3.18-3.28 (m, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> =10.36Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.93-8.04 (m, 2H), 8.07-8.18 (m, 2H), 11.22 (s, 1H), 12.42 (br. s., 1H).
F49	 <p data-bbox="295 1243 758 1355">3-氰基-<i>N</i>-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-吡啶-4-基甲基)咪唑-1-基)苯基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡啶-3-基)苯甲酰胺</p>	25.6	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.95 (d, <i>J</i> =5.65Hz, 3H), 1.00 (d, <i>J</i> =6.03Hz, 3H), 1.05-1.26 (m, 2H), 1.44-1.80 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.91-2.00 (m, 2H), 2.34-2.48 (m, 2H), 2.75-2.88 (m, 1H), 3.02-3.18 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.82 (d, <i>J</i> =9.80Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 7.67-7.79 (m, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =7.72Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> =7.91Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 12.50 (br. s., 1H).
F50	 <p data-bbox="295 1579 758 1657"><i>N</i>-(6,6-二甲基-5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,4,5-三甲基咪唑-1-基)苯基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-<i>c</i>]吡啶-3-基)喹啉-2-甲酰胺</p>	96.1	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 0.90-1.02 (m, 6H), 1.59 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.01-2.13 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.27-2.40 (m, 1H), 2.70 (dd, <i>J</i> =11.11, 2.45Hz, 1H), 2.91-3.09 (m, 2H), 4.48-4.81 (m, 2H), 7.75 (t, <i>J</i> =4.80Hz, 1H), 9.03 (d, <i>J</i> =4.71Hz, 2H), 10.84 (br. s., 1H), 12.46 (br. s., 1H).

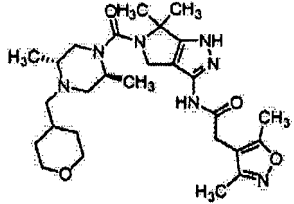
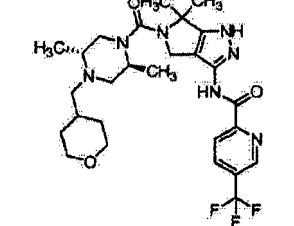
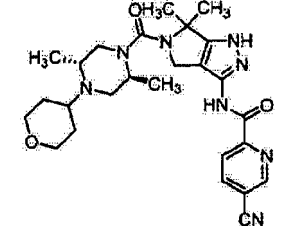
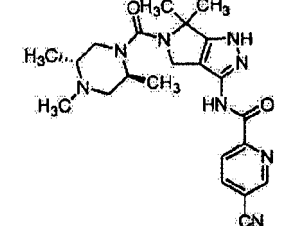
[0340]

实施 例 No.	结构	PKC $\beta$ Ki (nM)	1H NMR
F51	 <p>N-(5-(((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]噻唑-3-基)-5-乙基吡唑-2-甲酰胺</p>	<10	<p>1H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 0.99-1.14 (m, 3H) 1.15-1.28 (m, 3H) 1.28-1.40 (m, 3H) 1.50-1.73 (m, 6H) 1.73-1.83 (m, 1H) 1.84-2.06 (m, 2H) 2.67-2.88 (m, 3H) 2.88-3.03 (m, 1H) 3.24-3.36 (m, 2H) 3.56-3.72 (m, 3H) 3.72-3.89 (m, 4H) 3.90-4.09 (m, 4H) 4.63-4.80 (m, 1H) 7.92 (d, <math>J=8.10</math>Hz, 1H) 8.05 (d, <math>J=7.54</math>Hz, 1H) 8.60 (br. s., 1H).</p>
F52	 <p>N-(5-(((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]噻唑-3-基)-5-吗啉-4-基吡唑-2-甲酰胺</p>	<10	<p>1H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 1.00-1.14 (m, 8H) 1.14-1.31 (m, 3H) 1.14-1.31 (m, 2H) 1.51-1.63 (m, 6H) 1.63-1.81 (m, 8H) 3.69-3.84 (m, 6H) 3.85-4.04 (m, 4H) 4.56-4.74 (m, 2H) 7.46 (d, <math>J=8.85</math>Hz, 1H) 7.96 (d, <math>J=8.48</math>Hz, 1H) 8.37 (d, <math>J=2.45</math>Hz, 1H).</p>
F53	 <p>N-(5-(((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]噻唑-3-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	24.0	<p>1H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 0.99-1.15 (m, 3H) 1.23-1.41 (m, 3H) 1.62 (br. s., 3H) 1.69 (br. s., 4H) 1.72-1.81 (m, 2H) 1.81-1.90 (m, 2H) 1.91-2.00 (m, 1H) 2.69-2.86 (m, 2H) 2.86-3.05 (m, 2H) 3.40-3.52 (m, 4H) 3.68-3.87 (m, 1H) 3.89-4.03 (m, 2H) 4.63-4.74 (m, 2H) 8.03-8.13 (m, 1H) 9.06-9.19 (m, 1H) 9.42 (s, 1H).</p>
F54	 <p>N-(5-(((2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑-1-基)羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]噻唑-3-基)-5-甲基吡唑-2-甲酰胺</p>	12.2	<p>1H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 0.94-1.12 (m, 6H) 1.51 (br. s., 3H) 1.55-1.63 (m, 5H) 1.67 (br. s., 4H) 2.11-2.22 (m, 1H) 2.43 (s, 3H) 2.69-2.83 (m, 3H) 2.83-2.94 (m, 1H) 3.05-3.22 (m, 3H) 3.05-3.22 (m, 1H) 3.82-3.95 (m, 2H) 4.56-4.70 (m, 2H) 7.88 (d, <math>J=7.54</math>Hz, 1H) 8.02-8.09 (m, 1H) 8.58 (s, 1H).</p>

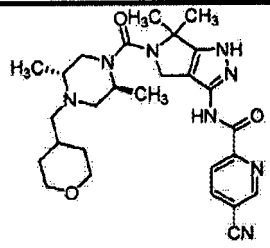
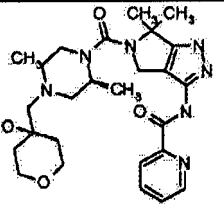
[0341]

实施例 No.	结构	PKCb KI (nM)	<sup>1</sup> H NMR
F55	 <p><i>N</i>-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-咪唑-4-基)咪唑-1-基)吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-甲酰胺</p>	<10	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0.94-1.08 (m, 6H) 1.40-1.53 (m, 2H) 1.54-1.62 (m, 4H) 1.62-1.74 (m, 4H) 2.00-2.12 (m, 4H) 2.12-2.22 (m, 1H) 2.69-2.81 (m, 2H) 2.81-2.91 (m, 1H) 3.06-3.22 (m, 3H) 3.84-3.99 (m, 5H) 4.60-4.71 (m, 2H) 7.62 (d, <i>J</i> =8.29Hz, 1H) 8.14 (d, <i>J</i> =8.48Hz, 1H) 8.39 (s, 1H).
F56	 <p>5-氯-<i>N</i>-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-咪唑-4-基)咪唑-1-基)吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-甲酰胺</p>	<10	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0.91-1.18 (m, 6H) 1.19-1.41 (m, 2H) 1.43-1.63 (m, 6H) 1.63-1.84 (m, 7H) 2.01-2.18 (m, 1H) 2.18-2.35 (m, 1H) 2.68-2.79 (m, 1H) 2.79-2.99 (m, 2H) 3.53-3.68 (m, 1H) 3.79-4.02 (m, 2H) 4.53-4.77 (m, 2H) 8.05-8.25 (m, 2H) 8.79 (br. s., 1H).
F57	 <p><i>N</i>-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-咪唑-4-基)咪唑-1-基)吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-甲酰胺</p>	52.7	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0.89-0.99 (m, 3H) 0.99-1.06 (m, 4H) 1.46-1.63 (m, 6H) 1.63-1.76 (m, 6H) 1.88-2.02 (m, 2H) 2.34-2.46 (m, 3H) 2.76-2.90 (m, 1H) 3.14-3.19 (m, 3H) 3.76-3.88 (m, 3H) 4.59-4.71 (m, 2H) 8.72-8.85 (m, 1H) 8.86-9.01 (m, 1H) 9.21-9.35 (m, 1H).
F58	 <p><i>N</i>-(5-((2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-二甲基-4-(四氢-2<i>H</i>-咪唑-4-基)咪唑-1-基)吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-甲酰胺</p>	133	<sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 0.91-0.98 (m, 4H) 1.01 (d, <i>J</i> =5.84Hz, 3H) 1.42-1.55 (m, 3H) 1.55-1.62 (m, 4H) 1.62-1.81 (m, 6H) 1.85-2.00 (m, 3H) 2.77-2.89 (m, 1H) 2.95-3.19 (m, 4H) 3.75-3.89 (m, 3H) 4.52-4.71 (m, 2H) 7.68-7.81 (m, 1H) 8.90-9.08 (m, 2H).

[0342]

实施例 No.	结构	PKC $\beta$ Ki (nM)	1H NMR
F59	 <p>2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-(5-([(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑-1-基]羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)乙酰胺</p>	20	<p>1H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 1.01 (d, <math>J=6.03</math>Hz, 3H) 1.09-1.18 (m, 1H) 1.18-1.27 (m, 2H) 1.28-1.40 (m, 4H) 1.47-1.53 (m, 3H) 1.59 (s, 3H) 1.65 (s, 3H) 1.86-2.00 (m, 1H) 2.02-2.11 (m, 1H) 2.12 (s, 3H) 2.31 (s, 3H) 2.73-2.91 (m, 3H) 2.91-3.07 (m, 2H) 3.77-3.89 (m, 3H) 4.46-4.60 (m, 2H) 6.35-6.66 (m, 1H) 9.95-10.18 (m, 1H) 10.62-10.78 (m, 1H).</p>
F60	 <p>N-(5-([(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑-1-基]羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺</p>	4.17	<p>1H NMR (300MHz, 氯仿-d<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 0.94-1.23 (m, 6H) 1.23-1.46 (m, 4H) 1.71-1.85 (m, 9H) 1.84-2.02 (m, 1H) 3.09-3.25 (m, 1H) 3.28-3.41 (m, 1H) 3.41-3.51 (m, 2H) 3.88-4.02 (m, 4H) 4.64-4.87 (m, 2H) 8.11-8.30 (m, 1H) 8.33-8.53 (m, 1H) 8.90 (s, 1H) 10.29 (br. s., 1H).</p>
G1	 <p>5-氰基-N-(5-([(2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑-1-基]羧基)-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	<10	<p>1H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 0.87-1.13 (m, 6H) 1.26-1.40 (m, 1H) 1.40-1.54 (m, 2H) 1.54-1.63 (m, 3H) 1.63-1.77 (m, 4H) 2.06-2.27 (m, 2H) 2.68-2.94 (m, 3H) 3.04-3.20 (m, 4H) 3.79-3.95 (m, 2H) 4.52-4.76 (m, 2H) 8.29 (d, <math>J=8.10</math>Hz, 1H) 8.59 (d, <math>J=9.61</math>Hz, 1H) 9.19 (br. s., 1H).</p>
G2	 <p>5-氰基-N-(6,6-二甲基-5-([(2S,5R)-2,4,5-三甲基咪唑-1-基]羧基)-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	28.7	<p>1H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) <math>\delta</math> 0.97-1.12 (m, 3H) 1.19-1.33 (m, 3H) 1.61 (s, 3H) 1.69 (s, 3H) 2.66-2.81 (m, 6H) 2.81-2.96 (m, 2H) 3.12-3.19 (m, 1H) 4.65-4.78 (m, 2H) 6.54 (s, 1H) 8.25 (d, <math>J=8.10</math>Hz, 1H) 8.59 (dd, <math>J=8.19</math>; 1.98Hz, 1H) 9.20 (d, <math>J=1.32</math>Hz, 1H) 11.05 (br. s., 1H).</p>

[0343]

实例 No.	结构	PKCb KI (nM)	1H NMR
G3	 <p>5-氨基-N-(5-((1,2S,5R)-2,5-二甲基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑-1-基)咪唑-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	<10	<p>1H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.91-1.09 (m, 8H) 1.09-1.25 (m, 2H) 1.49-1.62 (m, 4H) 1.62-1.81 (m, 6H) 1.86-2.02 (m, 3H) 2.34-2.47 (m, 2H) 2.76-2.91 (m, 1H) 3.00-3.21 (m, 3H) 3.77-3.95 (m, 2H) 4.58-4.75 (m, 2H) 8.29 (d, J=7.91Hz, 1H) 8.59 (d, J=6.03Hz, 1H) 9.20 (br. s., 1H).</p>
H1	 <p>N-[5-(((2S,5R)-4-[(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]-2,5-二甲基咪唑-1-基)咪唑-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)吡啶-2-甲酰胺</p>	NA	<p>1H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.97 (d, J=5.27Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.03Hz, 3H), 1.25-1.47 (m, 2H), 1.52-1.75 (m, 8H), 2.07-2.26 (m, 2H), 2.36-2.47 (m, 1H), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.99-3.12 (m, 1H), 3.16 (d, J=8.48Hz, 1H), 3.23-3.31 (m, 1H), 3.52-3.69 (m, 4H), 4.10 (s, 1H), 4.53-4.74 (m, 2H), 7.64-7.76 (m, 1H), 8.09 (t, J=6.97Hz, 1H), 8.13-8.22 (m, 1H), 8.74 (d, J=3.77Hz, 1H).</p>

[0344] NA = 不能得到。

[0345] NT = 没有测试。

[0346] Chiral = 手性。

## IHC150300 Abstract

The present invention relates to compounds and pharmaceutically acceptable salts of Formula (I): wherein X, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, and R8 are as defined above. The invention further relates to pharmaceutical compositions comprising the compounds and pharmaceutically acceptable salts and to methods of treating diabetes mellitus and its complications (including in particular diabetic retinopathy, nephropathy or neuropathy), cancer, ischemia, inflammation, central nervous system disorders, cardiovascular disease, Alzheimer's disease and dermatological disease, viral diseases, inflammatory disorders, or diseases in which the liver is a target organ.