

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380105057.8

C07D 237/24 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

[43] 公开日 2006年3月1日

[11] 公开号 CN 1741999A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.11.19

[21] 申请号 200380105057.8

[30] 优先权

[32] 2002.11.19 [33] FR [31] 0214443

[86] 国际申请 PCT/EP2003/012950 2003.11.19

[87] 国际公布 WO2004/046117 英 2004.6.3

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.3

[71] 申请人 安万特医药德国有限公司

地址 德国法兰克福

[72] 发明人 S·赫尔德 T·瑙曼

K·舍纳芬格 D·W·威尔

H·马特 G·米勒 D·勒叙斯

B·博杜安 T·鲁尼 F·阿莱

G·蒂拉博斯奇

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隋晓平

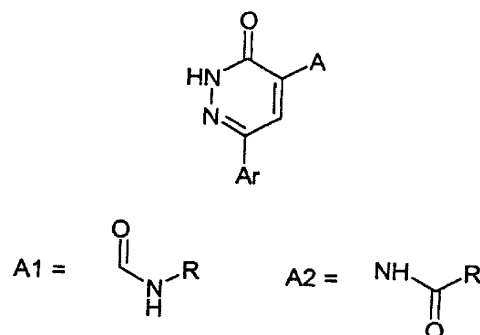
权利要求书 9 页 说明书 89 页

[54] 发明名称

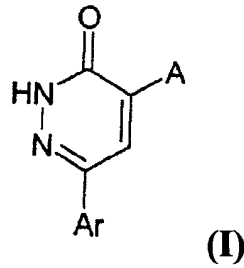
用作 GSK-3 β 抑制剂的哒嗪酮衍生物

[57] 摘要

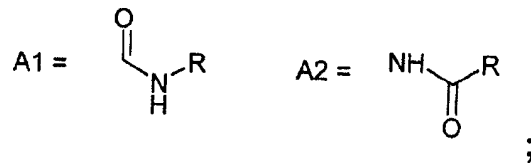
本发明涉及新的通式(I)的哒嗪酮衍生物,在该式中, A 为 A1 或 A2; R 为未取代的或至少单取代的 C₁-C₁₀-烷基、芳基、芳基-(C₁-C₁₀-烷基)-、杂芳基、杂芳基-(C₁-C₁₀-烷基)-、杂环基、杂环基-(C₁-C₁₀-烷基)-、C₃-C₁₀-环烷基、多环烷基、C₂-C₁₀-链烯基或 C₂-C₁₀-炔基,并且 Ar 为未取代的或至少单取代的芳基或杂芳基。



1. 式(I)化合物



5 其中 A 代表 A1 或 A2



R 为未取代的或至少单取代的 C₁-C₁₀-烷基、芳基、芳基-(C₁-C₁₀-烷基)-、杂芳基、杂芳基-(C₁-C₁₀-烷基)-、杂环基、杂环基-(C₁-C₁₀-烷基)-、C₃-C₁₀-环烷基、多环烷基、C₂-C₁₀-链烯基或 C₂-C₁₀-炔基，

10 所述取代基选自：卤素、-CN、C₁-C₁₀-烷基、-NO₂、-OR₁、-C(O)OR₁、-O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、-SO₂R₁、-NHSO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、-C(S)NR₁R₂、-NHC(S)R₁、-O-SO₂R₁、-SO₂-O-R₁、氧代、-C(O)R₁、-C(NH)NH₂、杂环基、C₃-C₁₀-环烷基、芳基-(C₁-C₆-烷基)-、芳基、杂芳基、三氟甲基、三氟甲硫基和三氟甲氧基，

15 并且芳基、杂环基和杂芳基又可以至少被 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基或 OH 单取代；

Ar 为未取代的或至少单取代的芳基或杂芳基；

20 所述取代基选自：卤素、-CN、NO₂、C₁-C₁₀-烷基、-OR₁、-C(O)OR₁、-O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)NR₁R₂、-NHC(S)R₁、-C(S)NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、-SO₂R₁、-NHSO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、-O-SO₂R₁、-SO₂-O-R₁、芳基、杂芳基、芳基-(C₁-C₆-烷基)-、甲酰基、三氟甲基和三氟甲氧基，

并且芳基和杂芳基又可以至少被 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基或 OH 单取代；

R1 和 R2 彼此互相独立为:

氢;

未取代的或至少单取代的 C₁-C₁₀-烷基、C₃-C₁₀-环烷基、芳基、芳基
 5 -(C₁-C₁₀-烷基)-、C₂-C₁₀-链烯基、C₂-C₁₀-炔基、杂环基、杂环基-(C₁-C₁₀-
 烷基)-或杂芳基, 所述取代基选自: 卤素、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、CN、
 NO₂、NH₂、(C₁-C₆-烷基)氨基-、二(C₁-C₆-烷基)氨基-、OH、COOH、
 -COO-(C₁-C₆-烷基)、-CONH₂、甲酰基、三氟甲基和三氟甲氧基;

杂芳基为包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元芳族单环
 或双环杂环;

10 芳基为苯基、茚满基、茚基或萘基;

杂环基为包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元脂族单环
 或双环杂环;

或者它们的外消旋物、对映异构体、非对映异构体和它们的混合物、
 互变异构体或生理学上可接受的盐;

15 前提是: 当 Ar 为被含有氮的杂环基或杂芳基至少单取代的苯基时, A
 不为-C(O)NH(C₁-C₆-烷基)。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中在式(I)中

A 为 A1;

20 R 为未取代的或至少单取代的 C₁-C₁₀-烷基、芳基、芳基-(C₁-C₁₀-烷基)-、
 杂芳基、杂芳基-(C₁-C₁₀-烷基)-、杂环基、杂环基-(C₁-C₁₀-烷基)-、C₃-C₁₀-
 环烷基、多环烷基、C₂-C₁₀-链烯基或 C₂-C₁₀-炔基,

25 所述取代基选自: 卤素、-CN、C₁-C₁₀-烷基、-NO₂、-OR1、-C(O)OR1、
 -O-C(O)R1、-NR1R2、-NHC(O)R1、-C(O)NR1R2、-SR1、-S(O)R1、-SO₂R1、
 -NHSO₂R1、-SO₂NR1R2、-C(S)NR1R2、-NHC(S)R1、-O-SO₂R1、
 -SO₂-O-R1、氧代、-C(O)R1、-C(NH)NH₂、杂环基、C₃-C₁₀-环烷基、芳基
 -(C₁-C₆-烷基)-、芳基、杂芳基、三氟甲基、三氟甲硫基和三氟甲氧基,

并且芳基、杂环基和杂芳基又可以至少被 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、
 卤素、三氟甲基、三氟甲氧基或 OH 单取代;

R1 和 R2 互相独立为:

氢;

未取代的或至少单取代的 C_1-C_{10} -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基、芳基、芳基
 -(C_1-C_{10} -烷基)-、 C_2-C_{10} -链烯基、 C_2-C_{10} -炔基、杂环基、杂环基-(C_1-C_{10} -
 烷基)-或杂芳基, 所述取代基选自: 卤素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、CN、
 5 NO_2 、 NH_2 、(C_1-C_6 -烷基)氨基-、二(C_1-C_6 -烷基)氨基-、OH、COOH、
 -COO-(C_1-C_6 -烷基)、-CONH₂、甲酰基、三氟甲基和三氟甲氧基;

杂芳基为包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元芳族单环
 或双环杂环;

芳基为苯基、茛满基、茛基或萘基;

10 杂环基为包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元脂族单环
 或双环杂环;

或者它们的外消旋物、对映异构体、非对映异构体和它们的混合物、
 互变异构体或生理学上可接受的盐。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 在式(I)中

15 R 为未取代的或至少单取代的 C_1-C_{10} -烷基、芳基、芳基-(C_1-C_{10} -烷基)-、
 杂环基、杂环基-(C_1-C_{10} -烷基)-、 C_3-C_{10} -环烷基、杂芳基或杂芳基-(C_1-C_{10} -
 烷基)-,

所述取代基选自: 卤素、-CN、 C_1-C_{10} -烷基、-NO₂、-OR₁、-C(O)OR₁、
 -O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、-SO₂R₁、
 20 -NHSO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、-C(S)NR₁R₂、-NHC(S)R₁、-O-SO₂R₁、
 -SO₂-O-R₁、氧代、-C(O)R₁、-C(NH)NH₂、杂环基、 C_3-C_{10} -环烷基、芳基
 -(C_1-C_6 -烷基)-、芳基、杂芳基、三氟甲基、三氟甲硫基和三氟甲氧基,

并且芳基、杂环基和杂芳基又可以至少被 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、
 卤素、三氟甲基、三氟乙氧基或 OH 单取代;

25 R₁ 和 R₂ 彼此互相独立为:

氢;

未取代的或至少单取代的 C_1-C_{10} -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基、芳基、芳基
 -(C_1-C_{10} -烷基)-、 C_2-C_{10} -链烯基、 C_2-C_{10} -炔基、杂环基、杂环基-(C_1-C_{10} -
 烷基)-或杂芳基, 所述取代基选自: 卤素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、CN、

NO₂、NH₂、(C₁-C₆-烷基)氨基-、二(C₁-C₆-烷基)氨基-、OH、COOH、
-COO-(C₁-C₆-烷基)、-CONH₂、甲酰基、三氟甲基和三氟甲氧基;

杂芳基为包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元芳族单环
或双环杂环;

5 芳基为苯基、茛满基、茛基或萘基;

杂环基为包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元脂族单环
或双环杂环;

或者它们的外消旋物、对映异构体、非对映异构体和它们的混合物、
互变异构体或生理学上可接受的盐。

10 4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物, 在式(I)中

Ar 为未取代的或至少单取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻吩
基、异噻唑基、苯并[b]噻吩基、苯并间二氧杂环戊烯基或噻唑并
[3,2-b][1,2,4]-三唑基,

15 所述取代基选自: 卤素、-CN、NO₂、C₁-C₁₀-烷基、-OR₁、-C(O)OR₁、
-O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)NR₁R₂、-NHC(S)R₁、
-C(S)NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、-SO₂R₁、-NHSO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、-O-SO₂R₁、
-SO₂-O-R₁、芳基、杂芳基、芳基-(C₁-C₆-烷基)-、甲酰基、三氟甲基和三
氟甲氧基,

20 并且芳基和杂芳基又可以至少被 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、卤素、
三氟甲基、三氟甲氧基或 OH 单取代;

R₁ 和 R₂ 彼此互相独立为:

氢;

25 未取代的或至少单取代的 C₁-C₁₀-烷基、C₃-C₁₀-环烷基、芳基、芳基
-(C₁-C₁₀-烷基)-、C₂-C₁₀-链烯基、C₂-C₁₀-炔基、杂环基、杂环基-(C₁-C₁₀-
烷基)-或杂芳基, 所述取代基选自: 卤素、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、CN、
NO₂、NH₂、(C₁-C₆-烷基)氨基-、二(C₁-C₆-烷基)氨基-、OH、COOH、
-COO-(C₁-C₆-烷基)、-CONH₂、甲酰基、三氟甲基和三氟甲氧基;

杂芳基为包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元芳族单环
或双环杂环;

芳基为苯基、茛满基、茛基或萘基;

杂环基为包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元脂族单环或双环杂环;

5 或者它们的外消旋物、对映异构体、非对映异构体和它们的混合物、互变异构体或生理学上可接受的盐。

5. 权利要求 1-4 中任一项的化合物, 在式(I)中

A 为 A1;

R 为未取代的或至少单取代的芳基-(C₁-C₆-烷基)-或杂芳基-(C₁-C₆-烷基)-,

10 所述取代基选自: 卤素、C₁-C₆-烷基、-OH、-O-芳基、C₁-C₆-烷氧基、-O-(C₁-C₆-亚烷基)-N(C₁-C₆-烷基)₂、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₆-烷基)、-NH₂、-N(C₁-C₆-烷基)₂、-NH(C₁-C₆-烷基)、-NH(C₁-C₁₀-环烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH-杂芳基、-C(O)NH-(C₁-C₆-烷基)、-SO₂(C₁-C₆-烷基)、-SO₂NH₂、-C(O)-杂环基、-C(NH)NH₂、杂环基、芳基-(C₁-C₆-烷基)-、芳基、三氟甲
15 基和三氟甲氧基,

并且芳基、杂环基和杂芳基又可以至少被 C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基或 OH 单取代;

杂芳基为咪唑基、噻吩基、呋喃基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、苯并咪唑基、吲哚基或苯并间二氧杂环戊烯基;

20 芳基为苯基或萘基;

杂环基为吗啉基、哌嗪基或哌啶基;

或者它们的外消旋物、对映异构体、非对映异构体和它们的混合物、互变异构体或生理学上可接受的盐。

6. 权利要求 1-5 中任一项的化合物, 在式(I)中

25 A 为 A1;

Ar 为未取代的或至少单取代的苯基、吡啶-4-基或嘧啶-4-基,

所述取代基选自: 卤素、C₁-C₆-烷基、-OH、C₁-C₆-烷氧基、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₆-烷基)、-NH₂、-N(C₁-C₆-烷基)₂、-NH(C₁-C₆-烷基)、-NH(C₁-C₁₀-环烷基)、-NH(杂环基-(C₁-C₆-烷基-))、-NH(芳基-(C₁-C₆-烷基

-)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-(C_1-C_6\text{-烷基})$ 、芳基和杂芳基，
并且芳基、杂环基和杂芳基又可以至少被 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基、
氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基或 OH 单取代；

杂芳基为吡啶基或嘧啶基；

5 芳基为苯基或萘基；

杂环基为吗啉基、哌嗪基或哌啶基；

或者它们的外消旋物、对映异构体、非对映异构体和它们的混合物、
互变异构体或生理学上可接受的盐。

7. 权利要求 1-6 中任一项的化合物，在式(I)中

10 A 为 A1；

R 为未取代的或至少单取代的苄基、苯基乙基-、苯基丙基-、吡啶基
甲基-、吡啶基乙基-或吡啶基丙基-，

所述取代基选自：氟、溴、氯、三氟甲基和羧基；

Ar 为未取代的或至少单取代的吡啶-4-基、嘧啶-4-基或苯基，

15 所述取代基选自：甲氨基-、乙氨基-、丙氨基-、丁氨基-、羟基、甲氧
基、乙氧基、甲基、乙基、丙基、(苯基乙基)氨基-、苄基氨基-和(吗啉基
乙基)氨基-；

或者它们的外消旋物、对映异构体、非对映异构体和它们的混合物、
互变异构体或生理学上可接受的盐。

20 8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物，选自

6-(2-丁氨基-嘧啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(3-吡啶-3-基-丙
基)-酰胺，

6-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(3-吡啶-3-基-
丙基)-酰胺，

6-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(3-吡啶-3-基-
丙基)-酰胺，

6-(4-羟基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(3-吡啶-3-基-丙基)-酰
胺，

- 6-(2-乙氨基-嘧啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸4-氟代-苄基酰胺,
- 6-(3-氟代-4-羟基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸4-氟代-苄基酰胺,
- 6-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸4-氟代-苄基酰胺,
- 4-([6-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-羰基]-氨基)-甲基)-苯甲酸,
- 4-([6-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-羰基]-氨基)-甲基)-苯甲酸,
- 6-(2-丁氨基-嘧啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺,
- 6-(3-氟代-4-羟基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸4-氟代-苄基酰胺,
- 6-(4-羟基-3-甲基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸4-氟代-苄基酰胺,
- 6-[2-(2-吗啉-4-基-乙氨基)-嘧啶-4-基]-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸4-氟代-苄基酰胺,
- 6-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸4-氟代-苄基酰胺,
- 6-(2-甲氨基-嘧啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸4-氟代-苄基酰胺,
- R-3-氧代-6-[2-(1-苯基-乙氨基)-嘧啶-4-基]-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(3-苯基-丙基)-酰胺,
- 6-(4-羟基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸4-氟代-苄基酰胺,
- 3-氧代-6-吡啶-4-基-N-[4-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺,
- 3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸4-溴代-苄基酰胺,
- 3-氧代-6-吡啶-4-基-N-(吡啶-3-基甲基)-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺,
- N-(2,4-二氟苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺,

3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸4-氯代-2-氟代-苄基酰胺, 和
N-(4-氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺;

或者它们的外消旋物、对映异构体、非对映异构体和它们的混合物、互变异构体或生理学上可接受的盐。

9. 用作药物的权利要求 1-8 中任一项的化合物或它们生理学上可接受的盐。

5 10. 权利要求 1-8 中任一项的化合物或它们生理学上可接受的盐用于生产预防和/或治疗观察到 Tau 蛋白质磷酸化的疾病的药物中的用途。

11. 权利要求 1-8 中任一项的化合物或它们生理学上可接受的盐用于生产为 GSK-3 β 抑制剂的药物中的用途。

10 12. 权利要求 1-8 中任一项的化合物或它们生理学上可接受的盐用于生产预防和/或治疗下列疾病的药物中的用途: 神经退行性疾病、中风、颅和脊柱损伤以及外围神经病、肥胖病、代谢性疾病、II 型糖尿病、原发性高血压、动脉粥样硬化心血管疾病、多囊卵巢综合征、综合征 X、免疫缺陷或癌症。

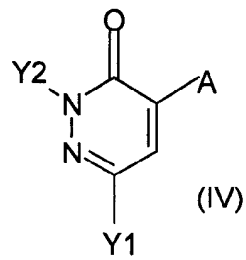
13. 权利要求 12 的用途, 其中所述神经退行性疾病为阿尔茨海默氏病、
15 帕金森氏症、额顶骨性痴呆、皮质基底核变性症或匹克氏病。

14. 权利要求 12 的用途, 用于预防和/或治疗 II 型糖尿病或阿尔茨海默氏病。

15. 药物制剂, 该药物制剂包括至少一种有效剂量的权利要求 1-8 中任一项定义的化合物或它们生理学上可接受的盐和生理学上可接受的载体。

20 16. 权利要求 15 的药物制剂, 所述药物制剂以下列形式存在: 丸剂、片剂、糖锭、包衣片剂、颗粒、胶囊、硬或软明胶胶囊、水溶液、醇溶液、油溶液、糖浆剂、乳液、混悬液、锭剂、栓剂、注射或输注溶剂、软膏、酞剂、霜剂、洗剂、粉剂、喷雾剂、透皮治疗系统、鼻喷剂、气雾剂混合物、微囊、植入剂、棒剂或膏剂。

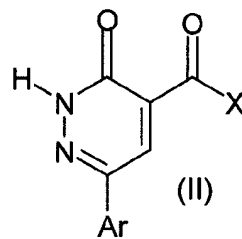
25 17. 制备权利要求 1-8 中任一项的式(I)化合物的方法, 其中
a) 使式(IV)化合物



其中 Y1 为卤素、 $B(OH)_2$ 或 $Sn(C_1-C_{10}\text{-烷基})$ ，且
Y2 为 H 或保护基团，

在钯络合物存在下，与 Ar-Z 一起转化，其中 Z 为 $B(OH)_2$ 、 $B(C_1-C_{10}\text{-烷氧基})_2$ 、 $Sn(C_1-C_{10}\text{-烷基})_3$ 、 $Zn-(C_1-C_{10}\text{-烷基})$ 或卤素，
或者

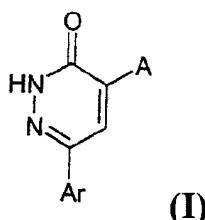
b)前提是：在 A 为 A1 的式(I)中，式(II)化合物



其中 X 为 $-OH$ 、 $C_1-C_{10}\text{-烷氧基}$ 、氯或 $-O-C(O)O-(C_1-C_{10}\text{-烷基})$ ，与 RNH_2
一起转化。

用作 GSK-3 β 抑制剂的吡嗪酮衍生物

5 本发明涉及通式(I)化合物, 取代基 A 和 Ar 如下文给出定义, 本发明还涉及它们生理学上可接受的盐、制备这些化合物的方法以及它们作为药物的用途。



10 这些化合物为激酶抑制剂, 特别是激酶 GSK-3 β 抑制剂(糖原合成酶激酶-3 β)。

自文献中可知, 在治疗代谢疾病如糖尿病或神经退化疾病如阿尔茨海默氏病时, 治疗所述疾病和抑制 GSK-3 β 或 tau-蛋白质磷酸化之间存在一定联系(S.E. Nikoulina. Diabetes 51, 2190-2198, 2002; Henrikson. Am. J. Physiol. 284, E892-900, 2003)。已知许多化合物或药物分别被用于治疗所述疾病, 这些化合物在引起生物各种疾病的化学过程的不同阶段起作用。然而, 迄今为止, 尚未发现可以有效抑制 GSK-3 β 的化合物。

吡嗪酮衍生物是人们所熟知的药物, 但是到目前为止, 尚无报道指出吡嗪酮衍生物可以分别用于抑制 GSK-3 β 或 tau-磷酸化。文献中所述吡嗪酮衍生物不同于本发明所述化合物, 这是由于其不同的取代方式和(部分)不同的特性所致。

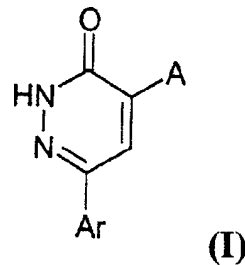
20 WO 03/059891 公开了用于治疗由 p38 MAP 激酶活性和/或 TNF 活性失调引起或恶化的疾病和紊乱的吡嗪酮衍生物。该文献中所述化合物可以用于, 例如, 治疗炎症性疾病、糖尿病、阿尔茨海默氏病或癌症。它们与本发明化合物的区别在于吡嗪酮环的取代, 位于环 2 位的氮通常被烷基、芳基或杂芳基取代以及环 4 位不存在定义为取代基的酰氨基基团(相当于本发明化合物的取代基 A)。

文献 EP-A 075 436、US 4,734,415 和 US 4,353,905 描述了作为抗高血

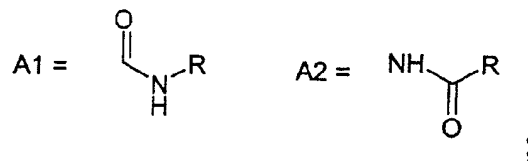
压药物以及增强心脏收缩性的吡嗪酮衍生物。这些吡嗪酮衍生物在吡嗪酮环的6位具有苯基基团，所述苯基基团可以进一步被含有至少一个氮原子的杂环取代。但是在文献 EP-A 075 436 和 US 4,353,905 中所述的吡嗪酮衍生物在吡嗪酮环的4位不具有取代基，那些公开于 US 4,734,415 中的化合物可以在这个位置具有被低级烷基取代的酰氨基基团。这些在 US 4,743,415 中明确公开的化合物不是本发明的目标。

因此，非常需要一类对 GSK-3 β 和/或 tau-蛋白质磷酸化具有抑制作用的化合物。本发明的目标则是提供具有这种特性的化合物。

这一目标可以通过下文所述式(I)的吡嗪酮衍生物来实现



其中 A 代表 A1 或 A2



R 为未取代的或至少单取代的 C₁-C₁₀-烷基、芳基、芳基-(C₁-C₁₀-烷基)-、杂芳基、杂芳基-(C₁-C₁₀-烷基)-、杂环基、杂环基-(C₁-C₁₀-烷基)-、C₃-C₁₀-环烷基、多环烷基、C₂-C₁₀-链烯基或 C₂-C₁₀-炔基，

所述取代基选自：卤素、-CN、C₁-C₁₀-烷基、-NO₂、-OR₁、-C(O)OR₁、-O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、-SO₂R₁、-NHSO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、-C(S)NR₁R₂、-NHC(S)R₁、-O-SO₂R₁、-SO₂-O-R₁、氧代、-C(O)R₁、-C(NH)NH₂、杂环基、C₃-C₁₀-环烷基、芳基-(C₁-C₆-烷基)-、芳基、杂芳基、三氟甲基、三氟甲硫基和三氟甲氧基，

并且芳基、杂环基和杂芳基又可以至少被 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基或 OH 单取代；

Ar 为未取代的或至少单取代的芳基或杂芳基；

所述取代基选自：卤素、-CN、NO₂、C₁-C₁₀-烷基、-OR₁、-C(O)OR₁、
-O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)NR₁R₂、-NHC(S)R₁、
-C(S)NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、-SO₂R₁、-NH₂SO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、-O-SO₂R₁、
-SO₂-O-R₁、芳基、杂芳基、芳基-(C₁-C₆-烷基)-、甲酰基、三氟甲基和三
5 氟甲氧基，

并且芳基和杂芳基又可以至少被 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、卤素、
三氟甲基、三氟甲氧基或 OH 单取代；

R₁ 和 R₂ 彼此互相独立为：

氢；

10 未取代的或至少单取代的 C₁-C₁₀-烷基、C₃-C₁₀-环烷基、芳基、芳基
-(C₁-C₁₀-烷基)-、C₂-C₁₀-链烯基、C₂-C₁₀-炔基、杂环基、杂环基-(C₁-C₁₀-
烷基)-或杂芳基，所述取代基选自：卤素、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、CN、
NO₂、NH₂、(C₁-C₆-烷基)氨基-、二(C₁-C₆-烷基)氨基-、OH、COOH、
-COO-(C₁-C₆-烷基)、-CONH₂、甲酰基、三氟甲基和三氟甲氧基；

15 杂芳基为包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元芳族单环
或双环杂环；

芳基为苯基、茛苳基、茛苳基或萘基；

杂环基为包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元脂族单环
或双环杂环；

20 前提是：当 Ar 为被含有氮的杂环基或杂芳基至少单取代的苯基时，A
不为-C(O)NH(C₁-C₆-烷基)。

如果在式(I)化合物中，基团、部分、残基或取代基，例如芳基、杂芳
基、烷基等可以出现多次时，那么它们均互相独立具有所述定义，并且因
此，在每个独立的情形下，它们彼此相同或不同。下列说明既适用于(例如)
25 芳基也适用于分类为芳基基团、-取代基、-部分或-残基的芳基残基。一个
实例为其中烷基取代基可以相同或不同的二(C₁-C₁₀-烷基)氨基基团(如 2 ×
乙基或 1 × 丙基和 1 × 庚基)的化合物。

在上文中定义的式(I)化合物中，如果取代基，例如芳基，可以是未取
代的或至少被另外的取代基，例如、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、卤素等单

取代的,那么该情况也适用于下述情况,既当芳基为多取代的时,所述另外的取代基互相独立。因此,所有另外的取代基的组合也适用于例如,芳基为二取代的情况。因此,芳基可以被乙基取代两次,芳基可以分别被甲基或乙氧基单取代,芳基可以分别被乙基或氟单取代,芳基可以被甲氧基取代两次等等。

烷基、链烯基和炔基可以为直链或支链。这也适用于当它们是其它基团,例如烷氧基基团(C_1-C_{10} -烷基-O-),烷氧基羰基或氨基的一部分时或当它们被取代时的情况。

烷基的实例为:甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基。这包含这些基团的正-异构体,以及异丙基、异丁基、异戊基、仲-丁基、叔-丁基、新戊基、3,3-二甲基丁基等。另外,除非特别指明,此处所使用的术语烷基也包括未取代的烷基,以及被一个或多个例如1、2、3或4个相同或不同残基,例如芳基、杂芳基、烷氧基或卤素取代的烷基。取代基可以存在于烷基的任何所需位置。

环烷基的实例为:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。所有环烷基可以是未取代的或任选被一个或多个基团取代,如上文关于烷基中的举例。

链烯基和炔基的实例为乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、2-丁烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-甲基-2-丁烯基、乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、2-丁炔基或3-丁炔基。此处使用的术语链烯基也包括环烯基和包含至少三个碳原子的环烯基-烷基-残基(烷基被环烯基取代)。环烯基的实例为环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。

链烯基的一个直链或支链可以具有1-3个共轭或非共轭双键;这同样适用于炔基的三键是。链烯基和炔基可以未取代或任选被一个或多个残基取代,如上文关于烷基中的举例。

多环烷基的实例为:金刚烷基、奎宁环基、茛烷基、降茛烷基、冰片烯基和降冰片烯基。

如果没有特别指明,上文所述芳基、杂芳基和杂环残基,可以是未取代的或具有一个或多个,例如一个、两个、三个或四个上文所定义的取代

基, 所述取代基可以在所需的任何位置。在单取代的苯基中, 例如, 取代基可以在 2-位、3-位或 4-位, 在二取代的苯基中, 取代基可以在 2,3-位、2,4-位、2,5-位、2,6-位、3,4-位或 3,5-位。在三取代的苯基中, 取代基可以在 2,3,4-位、2,3,5-位、2,3,6-位、2,4,5-位、2,4,6-位或 3,4,5-位。在四取代的苯基中, 取代基可以在 2,3,4,5-位、2,3,4,6-位或 2,3,5,6-位。

上下文中涉及单价残基的定义, 也同样适用于二价残基、亚苯基、亚萘基和亚杂芳基。这些二价残基(部分)可以通过任何环碳原子与相邻的基团连接。当为亚苯基时, 可以在 1,2-位(邻-亚苯基)、1,3-位(间-亚苯基)或 1,4-位(对-亚苯基)。当 5-元环芳族含有一个杂原子时, 例如, 噻吩或呋喃, 两个游离键可以在 2,3-位、2,4-位、2,5-位或 3,4-位。衍生自吡啶的二价残基可以为 2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-吡啶二基。当为不对称二价残基时, 本发明包括所有的位置异构体, 即, 如果是 2,3-吡啶二基, 例如, 包括相邻的基团可以在 2-位的化合物, 另一个相邻的基团可以在 3-位的化合物以及一个相邻的基团在 3-位, 另一个相邻的基团在 2-位的化合物。

除非特别指明, 杂芳基、亚杂芳基、杂环基、亚杂环基和由两个基团连接至一个氮原子形成的环优选衍生自完全饱和的、部分饱和的或完全不饱和的杂环(即杂环烷烃、杂环烯烃、杂芳族化合物), 所述杂环包含一个、两个、三个或四个杂原子, 杂原子可以相同或不同; 更优选它们衍生自包含一个、两个或三个, 特别是一个或两个杂原子的杂环, 所述杂原子可以相同或不同。除非特别指明, 杂环可以为单环或多环, 例如单环、双环或三环。优选单环或双环。环优选为 5-元环、6-元环或 7-元环。可以衍生出式(I)化合物的基团的单环和双环杂环系的实例如吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,3-间二氧杂环戊烯、1,3-噁唑(=噁唑)、1,2-噁唑(=异噁唑)、1,3-噻唑(=噻唑)、1,2-噻唑(=异噻唑)、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡喃、噻喃、1,4-二氧杂环己烯、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,4,5-四嗪、氮杂革、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、1,3-氧氮杂革、1,3-硫氮杂革、吲哚、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并间二氧杂环戊烯、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、二氮杂萘、噻吩

并噻吩、1,8-二氮杂萘和其它二氮杂萘、蝶啶或吩噻嗪，它们中的每一个均可以为饱和形式(全氢形式)或部分不饱和形式(例如二氢形式或四氢形式)或最高的不饱和形式，只要它们是已知的并且是稳定的。此处使用的术语“芳基”和术语“杂芳基”包括其中两个环均为芳族的双环残基，以及其中只有一个环为芳族的双环残基。适当的脂族杂环包括，例如，饱和的杂环吡咯烷、哌啶、哌嗪、咪唑烷、吡唑烷、异噻唑烷、噻唑烷、异噁唑烷、噁唑烷、四氢呋喃、二氧戊环、2-氧代-氮杂环庚烷、吗啉和硫代吗啉以及部分不饱和的杂环异苯并二氢吡喃基、苯并二氢吡喃基、1,2,3,4-四氢异喹啉基和1,2,3,4-四氢喹啉基。杂环基团的饱和度在它们各自的定义中表明。

衍生自这些杂环的取代基可以通过任何适当的碳原子连接。衍生自含氮杂环的基团在环氮原子上可以具有一个氢原子或有一个取代基，其实例包括吡咯、咪唑、吡咯烷、吗啉、哌嗪基团等。这些含氮杂环残基也可以通过一个环氮原子连接，特别是如果各自的杂环残基是通过一个碳原子连接的时。例如，噻吩基可以以2-噻吩基或3-噻吩基的形式存在，哌啶基可以以1-哌啶基(=哌啶子基)、2-哌啶基、3-哌啶基或4-哌啶基的形式存在。适当的含氮杂环也可以以N-氧化物或含有衍生自生理学上可接受的酸的抗衡离子的四元盐的形式存在。例如，吡啶基可以以吡啶-N-氧化物的形式存在。

芳基烷基指被芳基取代的烷基基团。杂芳基烷基指被杂芳基取代的烷基基团。杂环基烷基指被杂环基取代的烷基基团。烷基、杂芳基、杂环基和芳基的定义及可能的取代基均如上文所述定义。

卤素为氟、氯、溴或碘，优选氟、氯或溴，最优选氟或氯。

本发明包括所有式(I)化合物的立体异构形式。式(I)化合物的所有不对称中心互相独立具有S或R构型。本发明包括所有可能的对映异构体和非对映异构体以及两种或多种立体异构体的混合物，例如对映异构体和/或非对映异构体所有比率的混合物。因此，本发明化合物的对映异构体可以以对映异构体的纯净形式存在，可以为左旋，也可以为右旋，以外消旋物的形式或两种对映异构体的所有比率的混合物的形式存在。当为顺/反异构时，本发明包括顺式和反式形式以及它们这些形式所有比率的混合物。所

有这些均包括在本发明的范围内。单一立体异构体的制备可以，如果需要，通过常规方法分离混合物实现，例如通过层析或结晶，通过采用用于合成的立体化学均一的原料或通过立体选择性合成来分离。也可以，在分离立体异构体之前进行衍生化。分离立体异构体的混合物可以在式(I)化合物的状态或合成的中间体状态进行。本发明也包括式(I)化合物的所有互变异构形式，特别是酮-烯醇互变异构，即各个化合物可以以它们的酮形式或它们的烯醇形式或这些形式的所有比率的混合物形式存在。

当式(I)化合物包含一个或多个酸性或碱性基团时，本发明也包括它们相应的生理学或毒理学上可接受的盐。

10 由于与起始或碱性化合物相比生理学上可接受的盐具有高的水溶性，因此它们特别适于用作药物。所述盐必须是生理学上可接受的阴离子或阳离子。本发明化合物的适当生理学上可接受的酸加成盐为与下列酸形成的盐，无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、磺酸和硫酸，以及有机酸，例如，乙酸、茶碱乙酸、亚甲基-双-b-氧基萘甲酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、水杨酸、富马酸、葡糖酸、乙醇酸、羧乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、p-甲苯磺酸、酒石酸和三氟乙酸。适当的药学上可接受的碱盐为铵盐、碱金属盐(如钠盐和钾盐)和碱土金属盐(如镁盐和钙盐)。

20 药学上不可接受的阴离子的盐同样也包括于本发明的范围内，它们可以用作中间体以制备或纯化药学上可接受的盐和/或用于非治疗用途，例如体外使用。

如果式(I)化合物分子中同时包含酸性和碱性基团，那么除了上述盐形式为，本发明还包括内盐或内铵盐(两性离子)。

25 式(I)的各种盐可以通过本领域技术人员已知的常规方法获得，例如通过将 25 这些化合物与有机或无机酸或碱在溶剂或分散剂中反应，或通过与其它盐进行阴离子或阳离子交换来获得。

另外，本发明还包括所有式(I)化合物的溶剂化物，例如水合物或与醇的加合物，式(I)化合物的活性代谢物以及衍生物，所述衍生物含有生理学上可耐受且可裂解的基团，例如酯或酰胺。

此处使用的术语“生理学功能衍生物”指本发明化合物式 I 的任何生理学上可接受的衍生物，例如酯，该物质在给予哺乳动物，例如人类时可以形成(直接或间接)式 I 化合物或它们的活性代谢物。

生理学功能衍生物也包括本发明化合物的前药。此类前药可以在体内代谢为本发明化合物。这些前药本身可以是活性的，也可以是无活性的，这同样也是本发明的目标。

本发明化合物也可以以各种多晶形物存在，例如非晶形物和晶体多晶形物。本发明化合物的所有多晶形物也包含于本发明范围内，它们是本发明的另一方面。

10 优选如下定义的式(I)化合物，其中

A 为 A1;

R 为未取代的或至少单取代的 C₁-C₁₀-烷基、芳基、芳基-(C₁-C₁₀-烷基)-、杂芳基、杂芳基-(C₁-C₁₀-烷基)-、杂环基、杂环基-(C₁-C₁₀-烷基)-、C₃-C₁₀-环烷基、多环烷基、C₂-C₁₀-链烯基或 C₂-C₁₀-炔基，

15 所述取代基选自：卤素、-CN、C₁-C₁₀-烷基、-NO₂、-OR₁、-C(O)OR₁、-O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、-SO₂R₁、-NHSO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、-C(S)NR₁R₂、-NHC(S)R₁、-O-SO₂R₁、-SO₂-O-R₁、氧代、-C(O)R₁、-C(NH)NH₂、杂环基、C₃-C₁₀-环烷基、芳基-(C₁-C₆-烷基)-、芳基、杂芳基、三氟甲基、三氟甲硫基和三氟甲氧基，

20 并且芳基、杂环基和杂芳基又可以至少被 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基或 OH 单取代；

R₁ 和 R₂ 彼此互相独立为：

氢；

25 未取代的或至少单取代的 C₁-C₁₀-烷基、C₃-C₁₀-环烷基、芳基、芳基-(C₁-C₁₀-烷基)-、C₂-C₁₀-链烯基、C₂-C₁₀-炔基、杂环基、杂环基-(C₁-C₁₀-烷基)-或杂芳基，所述取代基选自：卤素、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、CN、NO₂、NH₂、(C₁-C₆-烷基)氨基-、二(C₁-C₆-烷基)氨基-、OH、COOH、-COO-(C₁-C₆-烷基)、-CONH₂、甲酰基、三氟甲基和三氟甲氧基；

杂芳基为包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元芳族单环

或双环杂环;

芳基为苯基、茛满基、茛基或萘基;

杂环基为包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元脂族单环或双环杂环;

5 在另一个实施方案中, 优选如下定义的式(I)化合物, 其中

R 为未取代的或至少单取代的 C₁-C₁₀-烷基、芳基、芳基-(C₁-C₁₀-烷基)-、杂环基、杂环基-(C₁-C₁₀-烷基)-、C₃-C₁₀-环烷基、杂芳基或杂芳基-(C₁-C₁₀-烷基)-,

其中取代基选自: 卤素、-CN、C₁-C₁₀-烷基、-NO₂、-OR₁、-C(O)OR₁、
10 -O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、-SO₂R₁、
-NHSO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、-C(S)NR₁R₂、-NHC(S)R₁、-O-SO₂R₁、
-SO₂-O-R₁、氧代、-C(O)R₁、-C(NH)NH₂、杂环基、C₃-C₁₀-环烷基、芳基
-(C₁-C₆-烷基)-、芳基、杂芳基、三氟甲基、三氟甲硫基和三氟甲氧基,

15 并且芳基、杂环基和杂芳基又可以至少被 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、
卤素、三氟甲基、三氟乙氧基或 OH 单取代;

R₁ 和 R₂ 彼此互相独立为:

氢;

未取代的或至少单取代的 C₁-C₁₀-烷基、C₃-C₁₀-环烷基、芳基、芳基
-(C₁-C₁₀-烷基)-、C₂-C₁₀-链烯基、C₂-C₁₀-炔基、杂环基、杂环基-(C₁-C₁₀-
20 烷基)-或杂芳基, 所述取代基选自: 卤素、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、CN、
NO₂、NH₂、(C₁-C₆-烷基)氨基-、二(C₁-C₆-烷基)氨基-、OH、COOH、
-COO-(C₁-C₆-烷基)、-CONH₂、甲酰基、三氟甲基和三氟甲氧基;

杂芳基为包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元芳族单环或双环杂环;

25 芳基为苯基、茛满基、茛基或萘基;

杂环基为包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元脂族单环或双环杂环;

在另一个实施方案中, 优选如下定义的式(I)化合物, 其中

Ar 为未取代的或至少单取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻吩

基、异噁唑基、苯并[b]噻吩基、苯并间二氧杂环戊烯基或噻唑并[3,2-b][1,2,4]-三唑基,

所述取代基选自: 卤素、-CN、NO₂、C₁-C₁₀-烷基、-OR₁、-C(O)OR₁、-O-C(O)R₁、-NR₁R₂、-NHC(O)R₁、-C(O)NR₁R₂、-NHC(S)R₁、
5 -C(S)NR₁R₂、-SR₁、-S(O)R₁、-SO₂R₁、-NHSO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、-O-SO₂R₁、-SO₂-O-R₁、芳基、杂芳基、芳基-(C₁-C₆-烷基)-、甲酰基、三氟甲基和三氟甲氧基,

并且芳基和杂芳基又可以至少被 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基或 OH 单取代;

10 R₁ 和 R₂ 彼此互相独立为:

氢;

未取代的或至少单取代的 C₁-C₁₀-烷基、C₃-C₁₀-环烷基、芳基、芳基-(C₁-C₁₀-烷基)-、C₂-C₁₀-链烯基、C₂-C₁₀-炔基、杂环基、杂环基-(C₁-C₁₀-烷基)-或杂芳基, 所述取代基选自: 卤素、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、CN、
15 NO₂、NH₂、(C₁-C₆-烷基)氨基-、二(C₁-C₆-烷基)氨基-、OH、COOH、-COO-(C₁-C₆-烷基)、-CONH₂、甲酰基、三氟甲基和三氟甲氧基;

杂芳基为包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元芳族单环或双环杂环;

芳基为苯基、茛满基、茛基或萘基;

20 杂环基为包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元脂族单环或双环杂环;

更优选如下定义的式(I)化合物, 其中

A 为 A₁;

R 为未取代的或至少单取代的 C₁-C₁₀-烷基、芳基、芳基-(C₁-C₁₀-烷基)-、
25 杂环基、杂环基-(C₁-C₁₀-烷基)-、C₃-C₁₀-环烷基、杂芳基或杂芳基-(C₁-C₁₀-烷基)-,

所述取代基选自: 卤素、C₁-C₁₀-烷基、-OR₁、-C(O)OR₁、-NR₁R₂、-C(O)NR₁R₂、-SR₁、-SO₂R₁、-SO₂NR₁R₂、氧代、-C(O)R₁、-C(NH)NH₂、杂环基、C₃-C₁₀-环烷基、芳基-(C₁-C₆-烷基)-、芳基、三氟甲基和三氟甲氧基

基,

并且芳基、杂环基和杂芳基又可以至少被 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基或 OH 单取代;

Ar 为未取代的或至少单取代的苯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噻吩基、异噻唑基、苯并[b]噻吩基、苯并间二氧杂环戊烯基或噻唑并[3,2-b][1,2,4]-三唑基,

所述取代基选自: 卤素、 C_1-C_{10} -烷基、-OR1、-C(O)OR1、-NR1R2、-C(O)NR1R2、芳基、杂芳基、芳基-(C_1-C_6 -烷基)-、三氟甲基和三氟甲氧基,

并且芳基和杂芳基又可以至少被 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、卤素、三氟甲基或 OH 单取代;

R1 和 R2 彼此互相独立为:

氢;

未取代的或至少单取代的 C_1-C_{10} -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基、芳基、芳基-(C_1-C_{10} -烷基)-、杂环基、杂环基-(C_1-C_{10} -烷基)-或杂芳基, 所述取代基选自: 卤素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 NH_2 、(C_1-C_6 -烷基)氨基-、二(C_1-C_6 -烷基)氨基-、OH、三氟甲基和三氟甲氧基;

杂芳基为包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元芳族单环或双环杂环; 杂芳基优选为咪唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、1,2,3,4-四氢喹啉基、苯并咪唑基、吲哚基或苯并间二氧杂环戊烯基;

芳基为苯基、茚满基、茚基或萘基; 芳基优选为苯基或萘基。

杂环基为包含一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-10 元脂族单环或双环杂环; 杂环基优选 2-氧代-氮杂环庚烷基、四氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、吗啉基、哌嗪基或哌啶基;

甚至更优选如下定义的式(I)化合物, 其中

A 为 A1;

R 为未取代的或至少单取代的 C_1-C_{10} -烷基、芳基、芳基-(C_1-C_{10} -烷基)-、杂环基、杂环基-(C_1-C_{10} -烷基)-、 C_3-C_{10} -环烷基、杂芳基或杂芳基-(C_1-C_{10} -

烷基)-,

所述取代基选自: 卤素、 C_1 - C_{10} -烷基、-OR1、-C(O)OR1、-NR1R2、
-C(O)NR1R2、-SR1、-SO₂R1、-SO₂NR1R2、氧代、-C(O)R1、-C(NH)NH₂、
杂环基、 C_3 - C_{10} -环烷基、芳基-(C_1 - C_6 -烷基)-、芳基、三氟甲基和三氟甲氧
5 基,

并且芳基、杂环基和杂芳基又可以至少被 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、
卤素、三氟甲基、三氟甲氧基或 OH 单取代;

Ar 为未取代的或至少单取代的苯基、吡啶基或嘧啶基,

所述取代基选自: 卤素、 C_1 - C_{10} -烷基、-OR1、-C(O)OR1、-NR1R2、
10 -C(O)NR1R2、芳基、杂芳基、芳基-(C_1 - C_6 -烷基)-、三氟甲基和三氟甲氧
基,

并且芳基和杂芳基又可以至少被 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、卤素、
三氟甲基或 OH 单取代;

R1 和 R2 彼此互相独立为:

15 氢;

未取代的或至少单取代的 C_1 - C_{10} -烷基、 C_3 - C_{10} -环烷基、芳基、芳基
-(C_1 - C_{10} -烷基)-、杂环基、杂环基-(C_1 - C_{10} -烷基)-或杂芳基, 所述取代基选
自: 卤素、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、NH₂、(C_1 - C_6 -烷基)氨基-、二(C_1 - C_6 -
烷基)氨基-、OH、三氟甲基和三氟甲氧基;

20 杂芳基为包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元芳族单环
或双环杂环; 杂芳基优选为咪唑基、噻吩基、呋喃基、异噻唑基、吡啶基、
嘧啶基、1,2,3,4-四氢喹啉基、苯并咪唑基、吲哚基或苯并间二氧杂环戊烯
基;

芳基为苯基、茛满基、茛基或萘基; 芳基优选苯基或萘基。

25 杂环基为包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5-10 元脂族单环
或双环杂环; 杂环基优选 2-氧代-氮杂环庚烷基、四氢呋喃基、1,3-二氧戊
环基、吗啉基、哌嗪基或哌啶基;

甚至更优选如下定义的式(I)化合物, 其中

A 为 A1;

R 为未取代的或至少单取代的芳基-(C₁-C₆-烷基)-或杂芳基-(C₁-C₆-烷基)-,

所述取代基选自: 卤素、C₁-C₆-烷基、-OH、-O-芳基、C₁-C₆-烷氧基、
-O-(C₁-C₆-亚烷基)-N(C₁-C₆-烷基)₂、-C(O)OH、-C(O)O-(C₁-C₆-烷基)、-NH₂、
5 -N(C₁-C₆-烷基)₂、-NH(C₁-C₆-烷基)、-NH(C₁-C₁₀-环烷基)、-C(O)NH₂、
-C(O)NH-杂芳基、-C(O)NH-(C₁-C₆-烷基)、-SO₂(C₁-C₆-烷基)、-SO₂NH₂、
-C(O)-杂环基、-C(NH)NH₂、杂环基、芳基-(C₁-C₆-烷基)-、芳基、三氟甲
基和三氟甲氧基,

并且芳基、杂环基和杂芳基又可以至少被 C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、
10 氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基或 OH 单取代;

杂芳基为咪唑基、噻吩基、呋喃基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、苯
并咪唑基、吲哚基或苯并间二氧杂环戊烯基;

芳基为苯基或萘基;

杂环基为吗啉基、哌嗪基或哌啶基;

15 在另一个实施方案中, 甚至更加优选如下定义的式(I)化合物, 其中
A 为 A1;

Ar 为未取代的或至少单取代的苯基、吡啶-4-基或嘧啶-4-基,

所述取代基选自: 卤素、C₁-C₆-烷基、-OH、C₁-C₆-烷氧基、-C(O)OH、
-C(O)O-(C₁-C₆-烷基)、-NH₂、-N(C₁-C₆-烷基)₂、-NH(C₁-C₆-烷基)、
20 -NH(C₁-C₁₀-环烷基)、-NH(杂环基-(C₁-C₆-烷基-))、-NH(芳基-(C₁-C₆-烷基
-))、-C(O)NH₂、-C(O)NH-(C₁-C₆-烷基)、芳基和杂芳基,

并且芳基、杂环基和杂芳基又可以至少被 C₁-C₃-烷基、C₁-C₃-烷氧基、
氟、氯、溴、三氟甲基、三氟甲氧基或 OH 单取代;

杂芳基为吡啶基或嘧啶基;

25 芳基为苯基或萘基;

杂环基为吗啉基、哌嗪基或哌啶基;

特别优选如下定义的式(I)化合物, 其中

A 为 A1;

R 为未取代的或至少单取代的苄基、苄基乙基-、苄基丙基-、吡啶基

甲基-、吡啶基乙基-或吡啶基丙基-,

所述取代基选自: 氯、溴、氟、三氟甲基和羧基;

Ar 为未取代的或至少单取代的吡啶-4-基、嘧啶-4-基或苯基,

所述取代基选自: 甲氧基-、乙氧基-、丙氧基-、丁氧基-、羟基、甲氧基、乙氧基、甲基、乙基、丙基、(苯基乙基)氨基-、苄基氨基-和(吗啉基乙基)氨基-;

特别优选的式(I)化合物选自:

6-(2-丁氨基-嘧啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(3-吡啶-3-基-丙基)-酰胺,

6-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(3-吡啶-3-基-丙基)-酰胺,

6-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(3-吡啶-3-基-丙基)-酰胺,

6-(4-羟基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(3-吡啶-3-基-丙基)-酰胺,

6-(2-乙氨基-嘧啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯代-苄基酰胺,

6-(3-氯代-4-羟基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯代-苄基酰胺,

6-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯代-苄基酰胺,

4-({[6-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-羰基]-氨基}-甲基)-苯甲酸,

4-({[6-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-羰基]-氨基}-甲基)-苯甲酸,

6-(2-丁氨基-嘧啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺,

6-(3-氯代-4-羟基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯代-苄基酰胺,

6-(4-羟基-3-甲基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯代-苄基酰胺,

6-[2-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-嘧啶-4-基]-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯代-苄基酰胺,

6-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯代-苄基酰胺,

6-(2-甲氧基-嘧啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯代-苄基酰胺,

R-3-氧代-6-[2-(1-苯基-乙氧基)-嘧啶-4-基]-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(3-苯基-丙基)-酰胺,

6-(4-羟基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯代-苄基酰胺,

3-氧代-6-吡啶-4-基-N-[4-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺,

3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-溴代-苄基酰胺,

3-氧代-6-吡啶-4-基-N-(吡啶-3-基甲基)-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺,

N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺,

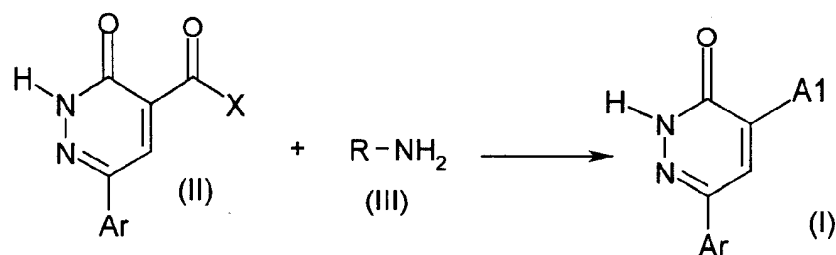
3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯代-2-氯代-苄基酰胺, 以及

N-(4-氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺。

再次明确表示, 优选的、更优选的、甚至更优选的、甚至更加优选的、特别优选的以及异常优选的上文所述式(I)的定义也适用其各自的盐、立体异构体、前药、N-氧化物等; 特别地, 也包括各自生理学上可接受的盐。

5 式(I)衍生物, 其中 $A=A1=CONHR$ 可以得自式(II)化合物, 其中 X 为功能基团, 优选-OH、 C_1-C_{10} -烷氧基、氯或-O-C(O)-(C₁-C₁₀-烷基)。与胺(III)一起进行的转化可以采用惰性溶剂于 0-150°C 进行。

当 X 为 OH 时, 式(I)化合物可以通过胺衍生物的酰化作用实现, 也可以事先加入酰氯或通过活化剂存在下反应。



该反应也可以根据任何本领域已知的方法通过形成酰氯进行或更优选在甲苯、二氯甲烷中通过草酰氯的作用(R.D.MILLER, *J. Org. Chem.*, **56**, (4) 1453, (1991)), 然后在碱如吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺存在下, 将这样得到的酰氯与胺(III)反应; 该反应可以始于 0℃, 并当加入酰氯完成时, 于室温下, 搅拌该反应物(G. DAIDONE, *Heterocycles*, **43**, (11), 2385-96, (1996))或如果需要可以加热。

所述反应也可以在单独的碳二亚胺类活化剂(DCC, EDAC) (M. C. DESAI, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7685, (1993))或羟基苯并三唑和二甲氨基吡啶(J. P. GAMET, *Tetrahedron*, **40**, 1995, (1984), K. BARLOS, *J. Org. Chem.*, **50**, 696, (1985))存在下进行或根据肽化学中熟知的偶合方法 (M. BODANSZKY, *Principles of Peptide Synthesis*; Springer-Verlag, New York, NY, pages 9-58, (1984))或形成酰胺键进行。

式(II)的衍生物可以根据专利 F.R 2481284 和 Y. Shojiro. *Chem. Pharm. Bull.*; **19**(11) 第 2354 页中所述方法获得。保护反应功能基团是很必要的。保护基团可以根据任何本领域技术人员所熟知的方法特别是 T.W. GREENE 在 *Protective Groups in Organic Synthesis*, J. Wiley-Interscience Publication(1991)中所述方法引入。对于酚类来说, 特别优选引入苄基基团, 在无机碱如碳酸钠存在下, 于丙酮或乙腈的回流温度下进行(A. R Mac Kenzie, *Tetrahedron*, **42**, 3259, (1986)), 然后通过催化氢化除去或更具体地根据专利 WO 9727846 中所述的方法于回流下用三氟乙酸脱除。

通式(III)的产物可以得自商业或根据 Larock 在 *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York, 1999 中所述方法, 通过将商业得到的物质的活化功能基团进行功能化并加以保护来获得。在催化剂

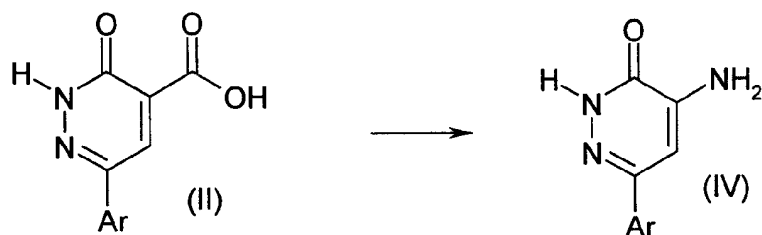
BH_3 存在下用氢进行还原, 或更具体而言, 在氢化铝锂存在下, 于溶剂如二噁烷或 THF 中, 还原腈功能基团(T.M. Koenig, *Tetrahedron Letters*, **35**, 1339, (1994)). 于室温、在氢化钠存在下, 通过使起始化合物与三甲基甲硅烷基乙氧基甲基氯在溶剂如二甲基甲酰胺中反应, 可以用三甲基甲

5 硅烷基乙氧基甲基保护酚功能基团(J. P. WHITTEN, *J. Org. Chem.*, **51**, 1891, (1986); M. P. EDWARDS, *Tetrahedron*, **42**, 3723, (1986)). 根据本领域技术人员已知的方法以及 T.W. GREENE 在 *Protective Groups in Organic Synthesis*, J. Wiley-Interscience Publication (1991) 中所述的方法进行脱保护。

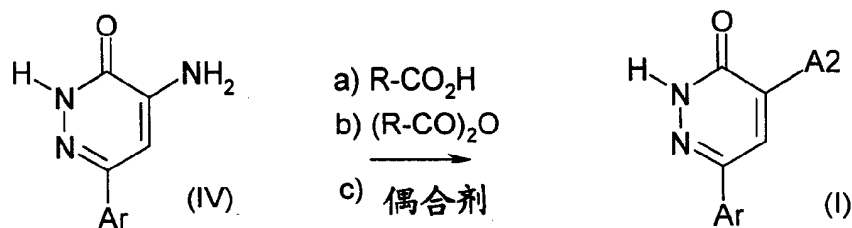
10 保护基团为三甲基甲硅烷基乙氧基甲基的式(I)衍生物可以于回流下, 在溶剂如四氢呋喃、二噁烷中, 通过与四丁基铵氟化物反应来脱保护(J. P. WHITTEN, *J. Org. Chem.*, **51**, 1891, (1986); B. H. LIPSHUTZ, *Tetrahedron Lett.*, 4095, (1986)).

15 保护基团为酯的式(I)的衍生物可以根据任何本领域技术人员已知的方法皂化, 特别是通过氢氧化钠在回流下的作用(L. Anzalone, *J. Org. Chem.*, **50**, 2128, (1985)).

20 对于 $\text{A}=\text{A}_2=\text{NHCOR}$ 的式(I)的衍生物, 则有必要通过 Larock 在 *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York, 1999 中所述的方法或更特别是 B. Singh 在 *HETEROCYCLES*, **31**, (12), 2163, (1990) 中所述的方法, 使式(II)衍生物重排。



式(I)衍生物可以根据途径 a) 通过采用酰氯酰化式(IV)衍生物得到, 或者根据途径 b) 通过采用酸酐酰化式(IV)衍生物得到, 或者根据途径 c) 通过在活化剂存在下使酸反应获得。

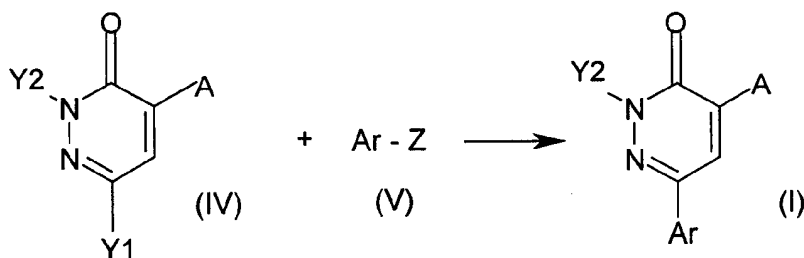


通过途径(a), 反应可以在碱如吡啶、三乙胺、二异丙基乙胺存在下进行; 反应可以始于 0℃, 当加入酰氯完成后, 将反应物于室温搅拌(G. DAIDONE, *Heterocycles*, **43**, (11), 2385-96, (1996)或者如果必要可以

5 加热。
通过途径(b), 反应可以在惰性溶剂如二甲苯或四氢呋喃(F. ALBERICIO, *Synth. Commun.*, **31**, (2), 225-32, (2001))或二氯甲烷(G. PROCTER, *Tetrahedron*, **51**, (47), 12837-842, (1995))或酐本身的回流温度下进行。

10 通过途径(c), 反应可以在单独的碳二亚胺类活化剂(DCC, EDAC)(M. C. DESAI, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7685, (1993))或羟基苯并三唑和二氨基吡啶(J. P. GAMET, *Tetrahedron*, **40**, 1995, (1984), K. BARLOS, *J. Org. Chem.*, **50**, 696, (1985))存在下或根据熟知的肽化学的偶合方法(M. BODANSZKY, *Principles of Peptide Synthesis*;
15 *Springer-Verlag*, New York, NY, 第 9-58 页, (1984))或形成酰胺键进行。

另外, 通式(I)的化合物可以根据 Suzuki 反应通过钯催化偶合(I. Parrot 等人, *Synthesis*; **7**; 1999; 1163-1168)制备。式(IV)化合物, 其中 Y1 为卤素、B(OH)₂ 或 Sn(C₁-C₁₀-烷基), Y2 为 H 或保护基团, 可以用式(V)



Z 可以为, 例如 B(OH)₂、B(C₁-C₁₀-烷基)₂、Sn(C₁-C₁₀-烷基)₃、Zn(C₁-C₁₀-

烷基)或卤素。如果 Y2 为保护基团, 所述基团在 (IV)和(V)反应后采用本领域技术人员已知的方法除去。所有本领域技术人员已知的保护基团均可以用作保护基团, 优选三甲基甲硅烷基乙氧基甲基-。对于钯催化偶合而言, 所有本领域技术人员已知的钯络合物均可以采用, 优选采用 Pd(三苯

5 膦)₄(Pd-tetrakis-催化剂), 优选由乙酸钯原地获得。

分离式(I)化合物并采用已知方法纯化, 例如结晶、层析或萃取。

本发明的目标也是通式(I)化合物分别作为制药或药物的用途。至于取代基 A 和 Ar 的定义(以及所有上文所述的另外的取代基的取代基), 上文关于所述化合物的所有描述对于这些化合物均是适用的。

10 通式(I)化合物作为药物的用途, 其中化合物具有上文所述优选、更优选、甚至更优选、特别优选或非常优选的定义, 均为本发明的目标。

式(I)化合物为激酶抑制剂, 并且因此可用于治疗激酶活性异常导致的疾病。至于激酶活性异常, 提到的有, 例如, PI3K、Akt、GSK-3 β 等的异常。

15 更具体地讲, 本发明化合物可以用于抑制 GSK-3 β 激酶。该作用特别对治疗代谢疾病如 II 型糖尿病或神经退化疾病如阿尔茨海默氏病相关。

另外, 通式(I)化合物对 tau-蛋白质磷酸化具有抑制作用。这一作用对治疗神经退化疾病如阿尔茨海默氏病特别有效。

可以采用本发明的化合物治疗的疾病的实例包括: 神经退行性疾病、

20 中风、头部和脊柱损伤和周围神经病、肥胖症、代谢疾病、II 型糖尿病、原发性高血压、动脉粥样硬化心血管疾病、多囊卵巢综合征、综合征 X、免疫缺陷或癌症。神经退化疾病优选: 阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、额顶骨性痴呆(frontoparietal dementia)、皮质基底核变性症和匹克氏病。

本发明化合物优选用于治疗代谢疾病, 特别是 II 型糖尿病。

25 在另一个本发明的实施方案中, 通式(I)化合物优选用于治疗神经退行性疾病, 特别是阿尔茨海默氏病。

在上文所定义的治疗也包括预防、治疗或治愈上文所述疾病。

下文所有提到的“式(I)化合物”意指上文式(I)化合物以及它们的盐、溶剂合物和此处所述的生理学功能衍生物。

式(I)化合物可以给予动物，优选哺乳动物，特别是人类。式(I)化合物可以本身作为药物给药，也可以与另一种或其它药物混合或以药物制剂的形式给药。因此，本发明的另一目的也是式(I)化合物用于制备一种或多种药物以预防和/或治疗上文所述疾病的用途，含有至少一种有效剂量的式(I)化合物的药物制剂(或药用组合物)以及含有至少一种有效剂量的式(I)化合物的药物制剂用于预防和/或治疗上文所述疾病的用途。

可以达到所需生物效果的式(I)化合物的量取决于大量因素，例如所选择的特定化合物、所要达到的效果、给药途径和病人的临床状态。通常，日剂量在 0.3mg-100mg(典型地 3mg-50mg)每日每千克体重的范围内，例如 3-10mg/kg/日。静脉给药的剂量为，例如，在 0.3mg 至 1.0mg/kg 范围内，并且可以以适当的输注方式给药，剂量为 10ng-100ng 每千克每分钟。为达到此目的的适当的输注溶液可以包含，例如，0.1ng-10mg，典型为 1ng-10mg 每毫升。单一剂量可以包含，例如，1mg-10g 活性化合物。因此，注射用安瓿可以包含，例如，1mg-100mg，口服给药单一剂型，例如，片剂或胶囊可以包含，例如，1.0-1000mg，典型地 10-600mg。对于药学上可接受的盐，上述量是基于该盐的游离化合物而言。用于预防或治疗上文所述紊乱的化合物可以为式(I)化合物本身，但优选它们以与可接受的载体一起的药用组合物形式存在。所述载体必须是天然可接受的，就是说它必须与所述组合物的其它成分相容并且对病人的健康无害。所述载体可以是固体或液体或两种均有，并且优选为化合物的单一剂量，例如含有 0.05%-95%重量的活性化合物的片剂。也可以存在另外的药学上的活性物质，包括另外的式(I)化合物。本发明的药用组合物可以根据任何已知的制药方法制备，所述方法主要包括将该成分与药学上可接受的载体和/或赋形剂一起混合。

除了至少一种式(I)化合物以及一种或多种载体外，该药物制剂还可以包含添加剂。作为可以使用的添加剂，例如：填充剂、粘合剂、润滑剂、润湿剂、稳定剂、乳化剂、分散剂、防腐剂、甜味剂、着色剂、调味剂、芳香剂、增稠剂、稀释剂、缓冲物质、溶剂、增溶剂、获得长期效果的物质、改变渗透压的盐、包衣剂或抗氧化剂。

本发明药用组合物可以以下列形式存在：丸剂、片剂、糖锭、包衣片

剂、颗粒、胶囊、硬或软明胶胶囊、水溶液、醇溶液、油溶液、糖浆剂、乳状悬浮液、锭剂、栓剂、注射或输注溶剂、软膏、酏剂、霜剂、洗剂、粉末、喷剂、透皮治疗系统、鼻喷剂、气雾剂混合物、微囊、植入剂、棒或膏剂。

- 5 本发明药用组合物为那些适于口服、直肠、局部、经口(如舌下)和肠胃外(如皮下、肌肉、皮内或静脉)给药的组合物, 尽管最适当的给药方法取决于所治疗紊乱的个体的性质和严重程度和每一病例所采用的式(I)化合物的性质。糖包衣制剂和糖包衣缓释制剂均包含于本发明。优选给予抗酸肠溶制剂。适当的肠包衣物包括乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸邻苯二甲酸聚乙烯酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯以及丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子聚合物。
- 10

用于口服给药的适当的药用化合物可以以单独的剂量形式存在, 例如胶囊剂、扁囊剂、锭剂或片剂, 所述几种形式在每种情况下均包含特定量的式(I)化合物; 粉末(明胶胶囊或扁囊剂)或颗粒; 含水液体或非水液体的溶液或悬浮液; 或者为水包油型或油包水型乳液。如上所述, 所述组合物可以根据任何适当的制药方法制备, 包括将活性化合物和载体混合在一起的步骤(可以包含一种或多种另外的成分)。通常, 可以通过将活性化合物与液体和/或细分散的固体载体均匀混合来制备组合物, 如果需要, 随后将产物塑型。因此, 例如, 片剂可以通过将化合物的粉末或颗粒压制或塑型来制备, 并且适当时, 可以加入一种或多种另外的成分。压制片剂可以通过将自由流动形式(如粉末或颗粒)的化合物在合适的机器中压片制备, 适当时, 可以加入粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或一种或多种表面活性/分散剂。塑型片剂可以通过在适当的机器中, 将粉状化合物塑型, 然后用一种惰性液体稀释剂润湿来制备。可以使用的稀释剂有, 例如, 淀粉、纤维素、蔗糖、乳糖或硅土。本发明的药用组合物也可以包含除稀释剂以外的物质, 例如一种或多种润滑剂如硬脂酸镁或滑石、着色剂、包衣剂(糖包衣片剂)或掩蔽剂。

15

20

25

适于经口(舌下)给药的药用组合物包括锭剂, 所述锭剂包含式(I)化合物与调味剂, 通常是蔗糖和阿拉伯树胶或黄芪胶, 以及软锭剂, 所述软锭

剂在惰性基质如明胶和甘油或蔗糖以及阿拉伯树脂中包含化合物。

适于胃肠外给药的药用组合物优选包含式(I)化合物的无菌水制剂，所述制剂优选与目的受体的血液等渗。尽管这些制剂也可以通过皮下、肌肉或皮内注射给药，但优选经静脉给药。优选将化合物与水混合制备所述制剂，将得到的溶液无菌并使其与血液等渗。可注射的本发明组合物通常包含 0.1-5%重量的活性化合物。

这些用于胃肠外给药的无菌组合物可以优选为水或非水溶液、悬浮液或乳液。作为溶剂或溶媒，可以采用水、丙二醇、聚乙二醇、植物油特别是橄榄油、注射用有机酯例如油酸乙酯或其它适当的有机溶剂。这些组合物也可以包含辅助剂，特别是润湿剂、等渗剂(isotonizing)、乳化剂、分散剂和稳定剂。灭菌可以以几种方式进行，例如通过无菌过滤，通过向组合物中引入灭菌剂，通过辐射或加热。它们也可以以无菌固体组合物的形式制备，在使用时所述组合物可以溶于消毒水或其它注射用无菌溶媒。

适当的用于直肠给药的药用组合物优选以单一剂量栓剂的形式提供。这些药用组合物可以通过将式(I)化合物与一种或多种常规固体载体(例如可可油)混合制备，并将得到的混合物塑型。

适当的用于皮肤局部给药的药用组合物优选以下列形式存在：软膏、霜剂、洗剂、糊剂、喷雾剂、气雾剂或油。载体可以采用凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、醇和两种或多种这些物质的组合。通常，活性化合物的浓度为组合物重量的 0.1-15%，例如 0.5-2%。

也可以经皮给药。经皮给药的适当的药用组合物可以以适于长时间与病人表皮密切接触的单一贴剂的形式提供。这类贴剂适于在任选缓冲的水溶液中包含活性化合物，该化合物溶于和/或分散于粘合剂中或分散于聚合物中。适当的活性化合物浓度为约 1%-35%，优选约 3%-15%。活性化合物通过电迁移或离子电透疗法释放的一种具体的方法如在 *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318(1986)中所述。

下列实施例用来说明本发明化合物：

实施例 A

根据通用技术制备含有 50mg 活性产物的具有下列组成的明胶胶囊：

	- 式(I)化合物.....	50mg
	- 纤维素.....	18mg
	- 乳糖.....	55mg
	- 胶体二氧化硅.....	1mg
5	- 羧甲基淀粉钠.....	10mg
	- 滑石粉.....	10mg
	- 硬脂酸镁.....	1mg.

实施例 B

根据通用技术制备含有 50mg 活性产物的具有下列组成的片剂:

10	- 式(I)化合物.....	50mg
	- 乳糖.....	104mg
	- 纤维素.....	40mg
	- 聚乙烯吡咯烷酮.....	10mg
	- 羧甲基淀粉钠.....	22mg
15	- 滑石粉.....	10mg
	- 硬脂酸镁.....	2mg
	- 胶体二氧化硅.....	2mg
	- 羟甲基纤维素、丙三醇、二氧化钛混合物 (72-3.5-24.5) 适量 1 粒成品包衣片剂	245mg

实施例 C

制备含有 10mg 活性产物的具有下列组成的注射溶液:

	- 式(I)化合物.....	10mg
	- 苯甲酸.....	80mg
	- 苄醇.....	0.06ml
25	- 苯甲酸钠.....	80mg
	- 95%乙醇.....	0.4ml
	- 氢氧化钠.....	24mg
	- 丙二醇.....	1.6ml
	- 水..... 适量	4ml.

本发明的另一个目标是式(I)化合物与不被式(I)包含的其它药学活性物质的组合。

式(I)化合物的显著特征为作用于脂类代谢而起有益作用，并且它们特别适用于减轻体重，并且体重减轻后在哺乳动物中保持减轻的体重并用作食欲抑制剂。这些化合物的另外的显著特征为低毒性和很少的副作用。

这些化合物可以单独使用或与其它体重减轻或抑制食欲的化合物联合使用。其他的抑制食欲的化合物在例如 Rote Liste 的第 01 章在体重减轻剂和食欲抑制剂中所述，也包括那些增加有机体能量转化并且因此导致减轻体重的活性化合物，或者那些影响所述有机体总代谢的化合物，籍此，尽管提高卡路里摄入量但不会引起所述生物体脂肪储备增加以及在正常卡路里摄入量下引起所述有机体的脂肪储备减少。所述化合物适于预防、并且特别是治疗超重或肥胖。

式(I)化合物有益于葡萄糖代谢，它们能显著降低血糖水平，因此可用于治疗 I 型和 II 型糖尿病。因此，所述化合物可以单独使用或与其它降糖活性化合物(抗糖尿药)联合使用。本发明的另一个方面，式 I 化合物可以与一种或多种另外的药学活性物质联合给药，这些物质可以选自如下药物，包括：抗糖尿药、抗脂肪药、降压活性化合物、脂类减少剂，以及用于治疗 and/或预防由糖尿病引起的或与糖尿病有关的并发症的活性化合物。

适当的抗糖尿药包括胰岛素、支链淀粉、GLP-1 和 GLP-2 衍生物，例如，那些被 Novo Nordisk A/S 公开于 WO 98/08871 中的化合物和口服降糖活性化合物。

所述口服降糖活性化合物优选包括磺酰脲类、双胍类、美格列奈、噁二唑烷二酮类、噻唑烷二酮类、葡萄糖苷酶抑制剂、胰高血糖素受体拮抗剂、GLP-1 激动剂、钾离子通道开放剂，例如那些被 Novo Nordisk A/S 公开于 WO 97/26265 和 WO 99/03861 中的化合物，胰岛素增敏剂、胰岛素受体激酶激活剂、与糖原异生和/或肝糖分解刺激有关的肝脏酶的抑制剂，例如糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖摄入和葡萄糖消除调节剂、调节脂类代谢的化合物如抗高血脂活性化合物和抗脂活性化合物，例如 HMGCoA-还原酶抑制剂、胆固醇转运/胆固醇摄取抑制剂、胆汁酸重吸收抑制剂或微粒

体内三酸甘油酯转移蛋白(MTP)抑制剂、减少食物摄入量的化合物、PPAR和RXR激动剂以及作用于 β 细胞的ATP-依赖型钾离子通道的活性化合物。

在本发明的一个实施方案中，本发明化合物与胰岛素联合给药。

5 在另一个实施方案中，本发明化合物与磺酰脲，例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列美脲、格列吡嗪、格列喹酮、格列派特、格列波脲或格列齐特联合给药。在另一个实施方案中，本发明化合物与双胍例如二甲双胍联合给药。在另一个实施方案中，本发明化合物与美格列奈类例如瑞格列奈联合给药。此外在另一个实施方案中，本发明化合物与噻唑烷二酮，例如
10 曲格列酮、环格列酮、匹格列酮、罗西格列酮或被 Dr. Reddy's Research Foundation 公开于 WO 97/41097 的化合物，特别是 5-[[4-[(3,4-二氢-3-甲基-4-氧代-2-噻唑啉基甲氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮联合给药。

在另一个实施方案中，本发明化合物与 α -葡萄糖苷酶抑制剂例如米格列醇或阿卡波糖联合给药。

15 在另一个实施方案中，本发明化合物与作用于 β 细胞的ATP-依赖钾离子通道的活性化合物，例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列美脲、格列吡嗪、格列齐特或瑞格列奈联合给药。此外在另一个实施方案中，本发明化合物与抗高血脂活性化合物或抗脂活性化合物，例如考来烯胺、考来替泊、
20 氯贝丁酯、非诺贝特、吉非贝齐、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、普罗布考、依泽替米贝或右旋甲状腺素联合给药。

在另一个实施方案中，本发明化合物与不只一种上述化合物联合给药，例如与磺酰脲和二甲双胍、磺酰脲和阿卡波糖、瑞格列奈和二甲双胍、胰岛素和磺酰脲、胰岛素和二甲双胍、胰岛素和曲格列酮、胰岛素和洛伐他汀等联合。
25

另外，本发明化合物可以与一种或多种抗脂肪制剂或食欲控制活性化合物联合给药。

这些活性化合物可以选自下列药物，包括：CART激动剂、NPY拮抗剂、MC4激动剂、苯基二氢噻唑啉(orexin)拮抗剂、H3激动剂、TNF激动

剂、CRF 激动剂、CRF BP 拮抗剂、urocortin 激动剂、 $\beta 3$ 激动剂、MSH(黑素细胞刺激激素)激动剂、CCK 激动剂、5-羟色胺再吸收抑制剂、混合 5-羟色胺和去甲肾上腺素再吸收抑制剂、5HT 调节剂、MAO 抑制剂、铃蟾肽激动剂、甘丙肽(galanin)拮抗剂、生长激素、生长激素释放化合物、TRH 激动剂、解偶联蛋白 2 或 3 调节剂、瘦素(leptin)激动剂、多巴胺激动剂(溴隐亭, doprexin)、脂肪酶/淀粉酶抑制剂、大麻素受体 1 拮抗剂、酰化作用刺激蛋白质(ASP)调节剂、PPAR 调节剂、RXR 调节剂、hCNTF 模拟物或 TR- β 激动剂。

在本发明的一个实施方案中，抗脂肪制剂为瘦素或改良瘦素。在另一个实施方案中，抗脂肪制剂为右旋苯丙胺或苯丙胺。在另一个实施方案中，抗脂肪制剂为芬氟拉明或右旋芬氟拉明。此外在另一个实施方案中，抗脂肪制剂为西布曲明或西布曲明的单-和双-脱甲基活性代谢物。在另一个实施方案中，抗脂肪制剂为奥利司他。在另一个实施方案中，抗脂肪制剂为马吲哚、安非拉酮或芬特明。

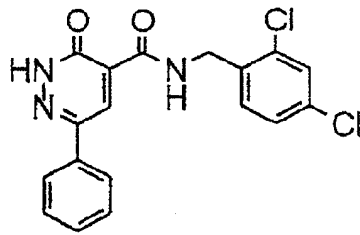
另外，本发明化合物可以与一种或多种抗高血压活性化合物联合给药。抗高血压活性化合物的实例为 β -受体阻断剂如阿普洛尔、阿替洛尔、噻吗洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔和美托洛尔，ACE(血管紧张素转换酶)抑制剂例如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、喹那普利和雷米普利，钙离子通道阻断剂如硝苯地平、非洛地平、尼卡地平、伊拉地平、尼莫地平、地尔硫革和维拉帕米，和 α -受体阻断剂如多沙唑啉、乌拉地尔、哌唑啉和特拉唑啉。另外，可以参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 19 版, Gennaro 编辑, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995。

显而易见，可认为本发明的保护范围包括本发明化合物与一种或多种此前所述化合物且任选一种或多种其它药学活性物质的每个适当组合。

下列实施例用于说明但不用于限制本发明。

实施例 1

N-(2,4-二氟苄基)-3-氧代-6-苄基-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺



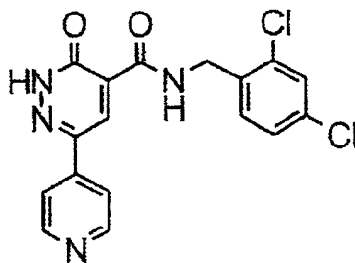
将 0.14g 1-羟基苯并三唑、0.14cm³ 2,4-二氯苄胺和 0.14 cm³ 三乙胺加至如 Y. Shojiro 等人, Chem. Pharm. Bull; 19, (11), 第 2354 页中所述制备的 0.2g 3-氧代-6-苯基-2,3-二氢咪嗪-4-甲酸的 10 cm³ 二氯甲烷中。然后加入 0.2g 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐。于 19°C, 搅拌混合物 48 小时。加入 10cm³ 蒸馏水。有机层重复用 10cm³ 标准盐酸水溶液洗涤 3 次、然后用 10cm³ 饱和的氯化钠水溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥。混合物经烧结玻璃漏斗过滤, 然后减压蒸发(2kPa; 45°C)。残留物用 10cm³ 二异丙基醚提取。不溶物质经烧结漏斗滤出, 然后再用 10cm³ 二异丙基醚洗涤。干燥后(10kPa; 20°C), 得到 28mg N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-苯基-4-基-2,3-二氢咪嗪-4-甲酰胺, 为米色固体形式, 熔点约 258°C。

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 4.64 (d, J=6 Hz: 2H); 7.40-7.60 (mt: 5H); 7.66 (宽峰 s: 1H); 7.92 (mt: 2H); 8.55 (s: 1H); 10.04 (宽峰 t, J=6 Hz: 1H); 13.80-14.15 (未拆分的宽峰: 1H)。

[M+1]-峰值: 374

实施例 2

N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢咪嗪-4-甲酰胺



将 0.02cm³ 二甲基甲酰胺然后 0.12cm³ 草酰氯加至如专利 FR 2 481 284 所述制备、溶于 10cm³ 二氯甲烷的 0.3g 3-氧代-6-(吡啶-4-基)-2,3-二氢咪嗪

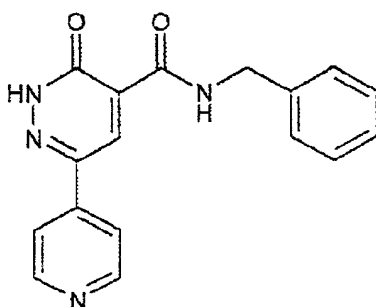
-4-甲酸中。于 19℃，将反应物搅拌 3 小时。然后加入另一份 0.12cm³ 草酰氯并于 19℃ 将混合物再搅拌 1 小时。反应混合物然后倾至含有 0.19cm³ 三乙胺和 0.21cm³ 2,4-二氯苄胺的 10cm³ 二氯甲烷溶液中。于 19℃ 将反应物搅拌 12 小时，然后经烧结玻璃漏斗过滤，用 10cm³ 二氯甲烷、10cm³ 蒸馏水并用 10cm³ 标准盐酸水溶液洗涤。干燥后(10kPa; 20℃)，得到 0.25g N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺，为白色固体形式，熔点 233℃。

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 4.64 (d, J=6 Hz: 2H); 7.45 (mt: 2H); 7.66 (宽峰 s: 1H); 7.91 (宽峰 d, J=5 Hz: 2H); 8.62 (s: 1H); 8.73 (宽峰 d, J=5 Hz: 2H); 9.95 (宽峰 t, J=6 Hz: 1H); 14.25 (未拆分的峰: 1H)。

[M+1]-峰值: 375.03

实施例 3

N-苄基-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺



15

如实施例 2 的方法制备 N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺，但采用 0.3g 3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酸、10cm³ 二氯甲烷、0.02cm³ 二甲基甲酰胺、0.12cm³ 草酰氯、0.17cm³ 苄胺和 0.19cm³ 三乙胺作为原料，得到 0.22g N-苄基-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺，为米色固体形式，熔点 258℃。

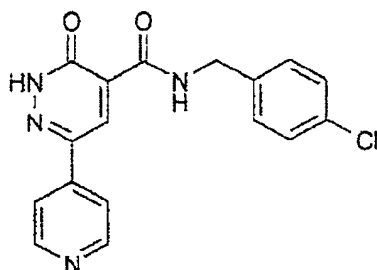
20

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 4.61 (d, J=6 Hz: 2H); 7.25-7.45 (mt: 5H); 7.92 (宽峰 d, J=6 Hz: 2H); 8.64 (s: 1H); 8.73 (宽峰 d, J=6 Hz: 2H); 9.93 (宽峰 t, J=6 Hz: 1H)。

[M+1]-峰值: 307

实施例 4

N-(4-氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺



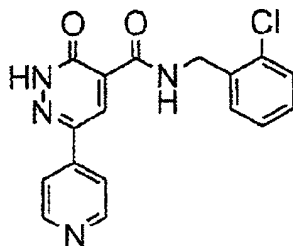
5 如实施例 2 的方法制备 N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺, 但采用 0.3g 3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酸、 10cm^3 二氯甲烷、 0.02cm^3 二甲基甲酰胺、 0.12cm^3 草酰氯、 0.19cm^3 4-氯苄胺和 0.19cm^3 三乙胺作为原料, 得到 0.2g N-(4-氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺, 为米色固体形式, 熔点 250°C 。

10 ^1H NMR 质谱 (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ , 以 ppm 表示): 4.60 (d, $J=6$ Hz: 2H); 7.41 (mt: 4H); 7.92 (宽峰 d, $J=6$ Hz: 2H); 8.64 (s: 1H); 8.73 (宽峰 d, $J=6$ Hz: 2H); 9.91 (宽峰 t, $J=6$ Hz: 1H)。

[M+1]-峰值: 341

实施例 5

15 N-(2-氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺



20 如实施例 2 的方法制备 N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺, 但采用 0.3g 3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酸、 10cm^3 二氯甲烷、 0.02cm^3 二甲基甲酰胺、 0.12cm^3 草酰氯、 0.19cm^3 2-氯苄胺和 0.19cm^3 三乙胺作为原料, 得到 0.25g N-(2-氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-

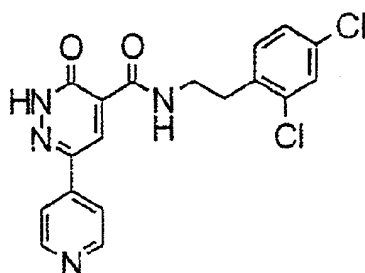
基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺, 为白色固体形式, 熔点 260°C 以上。

^1H NMR 质谱 (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ , 以 ppm 表示): 4.67 (d, $J=6$ Hz: 2H); 7.35 (mt: 2H); 7.40-7.55 (mt: 2H); 7.92 (宽峰 d, $J=6$ Hz: 2H); 8.63 (s: 1H); 8.72 (宽峰 d, $J=6$ Hz: 2H); 9.95 (宽峰 t, $J=6$ Hz: 1H); 14.25 (s: 1H)。

[M+1]-峰值: 341

实施例 6

N-[2-(2,4-二氯苄基)乙基]-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺



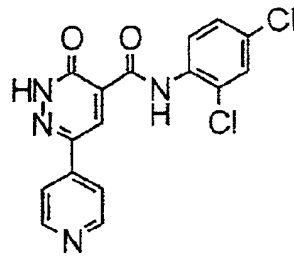
10 如实施例 2 的方法制备 N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺, 但采用 0.3g 3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酸、 10cm^3 二氯甲烷、 0.02cm^3 二甲基甲酰胺、 0.12cm^3 草酰氯、 0.23cm^3 2,4-二氯苄基乙胺和 0.19cm^3 三乙胺作为原料, 得到 0.23g N-[2-(2,4-二氯苄基)乙基]-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺, 为米色固体形式, 熔点
15 202°C 。

^1H NMR 质谱 (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ , 以 ppm 表示): 3.00 (t, $J=7$ Hz: 2H); 3.63 (q, $J=7$ Hz: 2H); 7.38 (dd, $J=8.5$ 和 2 Hz: 1H); 7.44 (d, $J=8$ Hz: 1H); 7.60 (d, $J=2$ Hz: 1H); 7.90 (d mt, $J=6$ Hz: 2H); 8.49 (s: 1H); 8.68 (d mt, $J=6$ Hz: 2H); 9.96 (未拆分的峰: 1H); 13.50-14.50 (未拆分的非常宽的峰: 1H)。
20

[M+1]-峰值: 389

实施例 7

N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺



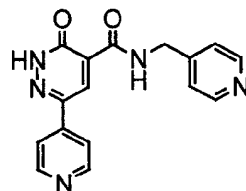
如实施例 2 的方法制备 N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢
 吡嗪-4-甲酰胺, 但采用 0.3g 3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酸、
 10cm³ 二氯甲烷、0.02cm³ 二甲基甲酰胺、0.12cm³ 草酰氯、0.036g 2,4-二氯
 5 苯胺和 0.19cm³ 三乙胺作为原料, 得到 0.16g N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-吡
 啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺, 为米色固体形式, 熔点 260℃ 以上。

¹H NMR 质谱 (400 MHz, (CD₃)₂SOd₆, 加入数滴 CD₃COODd₄,
 δ, 以 ppm 表示): 7.52 (dd, J=8.5 和 2.5 Hz: 1H); 7.75 (d, J=2.5 Hz:
 1H); 7.96 (d mt, J=6 Hz: 2H); 8.60 (d, J=8.5 Hz: 1H); 8.75 (宽峰
 10 d, J=6 Hz: 2H); 8.77 (s: 1H)。

[M+1]-峰值: 361

实施例 8

3-氧代-6-吡啶-4-基-N-(吡啶-4-基甲基)-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺



15 如实施例 2 的方法制备 N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢
 吡嗪-4-甲酰胺, 但采用 0.3g 3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酸、
 10cm³ 二氯甲烷、0.02cm³ 二甲基甲酰胺、0.12cm³ 草酰氯、0.15cm³ 4-(氨基
 甲基)吡啶和 0.19cm³ 三乙胺作为原料, 得到 0.14g 3-氧代-6-吡啶-4-基-N-(吡
 啶-4-基甲基)-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺, 为米色固体形式, 熔点 254℃。

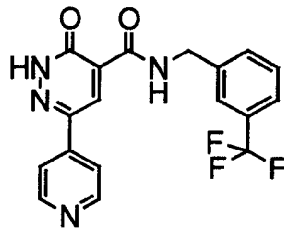
20 ¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 4.63
 (d, J=6 Hz: 2H); 7.35 (宽峰 d, J=6 Hz: 2H); 7.92 (d mt, J=6 Hz:
 2H); 8.53 (宽峰 d, J=6 Hz: 2H); 8.62 (s: 1H); 8.72 (宽峰 d, J=6

H_z: 2H); 9.99 (t, J=6 Hz: 1H); 14.26 (未拆分的峰: 1H).

[M+1]-峰值: 308

实施例 9

3-氧代-6-吡啶-4-基-N-[3-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺



5

如实施例 2 的方法制备 N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺, 但采用 0.3g 3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酸、10cm³ 二氯甲烷、0.02cm³ 二甲基甲酰胺、0.12cm³ 草酰氯、0.21cm³ 3-(三氟甲基)苄胺和 0.19cm³ 三乙胺作为原料, 得到 0.22g 3-氧代-6-吡啶-4-基-N-[3-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺, 为米色固体形式, 熔点 224°C。

10

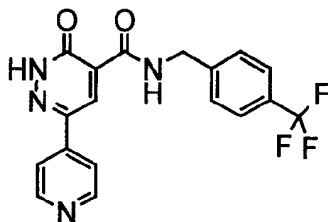
¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 4.68 (d, J=6 Hz: 2H); 7.55-7.75 (mt: 3H); 7.74 (宽峰 s: 1H); 7.91 (d mt, J=6 Hz: 2H); 8.63 (s: 1H); 8.72 (d mt, J=6 Hz: 2H); 9.96 (宽峰 t, J=6 Hz: 1H); 14.21 (未拆分的峰: 1H)。

15

[M+1]-峰值: 375

实施例 10

3-氧代-6-吡啶-4-基-N-[4-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺



20

如实施例 2 的方法制备 N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酰胺, 但采用 0.3g 3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢哒嗪-4-甲酸、10cm³ 二氯甲烷、0.02cm³ 二甲基甲酰胺、0.12cm³ 草酰氯、0.21cm³ 4-(三氟

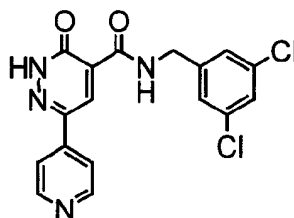
甲基)苄胺和 0.19cm³ 三乙胺作为原料, 得到 0.22g 3-氧代-6-吡啶-4-基-N-[4-(三氟甲基)苄基]-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺, 为米色固体形式, 熔点 227°C。

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 4.69 (d, J=6 Hz: 2H); 7.59 (宽峰 d, J=8 Hz: 2H); 7.73 (宽峰 d, J=8 Hz: 2H); 7.91 (d mt, J=6 Hz: 2H); 8.62 (s: 1H); 8.72 (d mt, J=6 Hz: 2H); 10.04 (非常宽的峰 t, J=6 Hz: 1H); 14.24 (未拆分的峰: 1H)。

[M+1]-峰值: 375

10 实施例 11

N-(3,5-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺



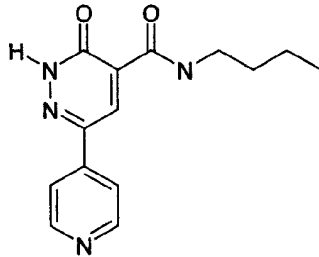
如实施例 2 的方法制备 N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺, 但采用 0.3g 3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酸、10cm³ 二氯甲烷、0.02cm³ 二甲基甲酰胺、0.12cm³ 草酰氯、0.19cm³ 3,5-二氯苄胺和 0.19cm³ 三乙胺作为原料, 得到 0.025g N-(3,5-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺, 为白色固体形式, 熔点 260°C 以上。

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 4.59 (d, J=6 Hz: 2H); 7.43 (mt: 2H); 7.51 (mt: 1H); 7.91 (d mt, J=6 Hz: 2H); 8.57 (s: 1H); 8.70 (d mt, J=6Hz: 2H); 10.14 (未拆分的峰: 1H); 14.18 (未拆分的宽峰: 1H)。

[M+1]-峰值: 375

实施例 12

3-氧代-6-吡啶-4-基-N-(正-丁基)-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺



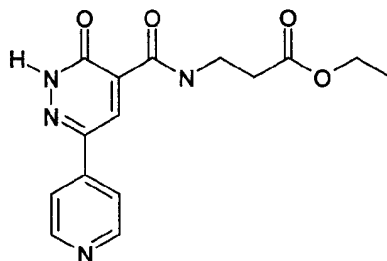
如实施例 2 的方法制备 N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢
 咪嗪-4-甲酰胺, 但采用 0.3g 3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢咪嗪-4-甲酸、
 10cm³ 二氯甲烷、0.02cm³ 二甲基甲酰胺、0.12cm³ 草酰氯、0.15cm³ 正丁
 5 胺和 0.19cm³ 三乙胺作为原料, 并经硅胶(粒度 40-63μm, 于 150kPa 氩气
 压下)层析纯化后, 洗脱剂: 二氯甲烷和甲醇混合物(体积比 97.5/2.5), 得到
 0.23g 3-氧代-6-吡啶-4-基-N-(正-丁基)-2,3-二氢咪嗪-4-甲酰胺, 为白色固体
 形式, 熔点 209℃。

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 0.93 (t,
 10 J=7 Hz: 3H); 1.38 (mt: 2H); 1.55 (mt: 2H); 3.37 (mt: 2H); 7.90
 (d mt, J=6 Hz: 2H); 8.60 (s: 1H); 8.72 (宽峰 d, J=6 Hz: 2H);
 9.50 (t, J=6 Hz: 1H); 14.20 (未拆分的峰: 1H)。

[M+1]-峰值: 273

实施例 13

15 3-[(3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢咪嗪-4-羧基)氨基]丙酸乙酯



将 0.733g 1-羟基苯并三唑、0.833g β-丙氨酸乙酯盐酸盐、0.96cm³ N,N-
 二异丙基乙胺和 2.06g O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六
 氟磷酸盐依次加至溶于 100cm³ N,N-二甲基甲酰胺的 0.94g 3-氧代-6-吡啶
 20 -4-基-2,3-二氢咪嗪-4-甲酸中。于 19℃, 将反应物搅拌 12 小时。减压(2kPa;
 55℃)蒸发除去溶剂。固体残留物在 20cm³ 二氯甲烷中研磨, 抽滤并经加热
 炉减压干燥(10kPa; 20℃)。经硅胶(粒度 40-63μm, 于 150kPa 氩气压下)

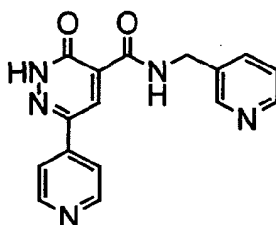
层析纯化后，洗脱剂：二氯甲烷，得到 0.45g 3-[(3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-羰基)氨基]丙酸乙酯，为白色固体形式，熔点 180°C。

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 1.22 (t, J=7 Hz: 3H); 2.63 (宽峰 t, J=6.5 Hz: 2H); 3.62 (q, J=6.5 Hz: 2H); 4.12 (q, J=7 Hz: 2H); 7.92 (宽峰 d, J=6 Hz: 2H); 8.61 (s: 1H); 8.73 (宽峰 d, J=6 Hz: 2H); 9.69 (宽峰 t, J=6.5 Hz: 1H)。

[M+1]-峰值: 317

实施例 14

3-氧代-6-吡啶-4-基-N-(吡啶-3-基甲基)-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺



10

如实施例 13 的方法制备 3-[(3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-羰基)氨基]丙酸乙酯，但采用 0.3g 3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酸、30cm³ N,N-二甲基甲酰胺、0.233g 1-羟基苯并三唑、0.18cm³ 3-(氨基甲基)吡啶、0.31cm³ N,N-二异丙基乙胺和 0.65g O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐作为原料，得到 0.046g 3-氧代-6-吡啶-4-基-N-(吡啶-3-基甲基)-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺，为黄色固体形式，熔点 262°C。

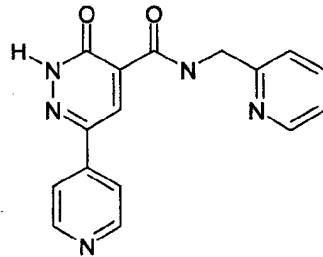
¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 4.62 (d, J=6 Hz: 2H); 7.38 (宽峰 dd, J=8 和 5 Hz: 1H); 7.79 (非常宽的峰 d, J=8 Hz: 1H); 7.91 (宽峰 d, J=6 Hz: 2H); 8.48 (宽峰 d, J=5 Hz: 1H); 8.60 (宽峰 s: 1H); 8.62 (s: 1H); 8.72 (宽峰 d, J=6 Hz: 2H); 9.94 (宽峰 t, J=6 Hz: 1H); 14.15 (未拆分的峰: 1H)。

[M+1]-峰值: 308

实施例 15

3-氧代-6-吡啶-4-基-N-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺

25



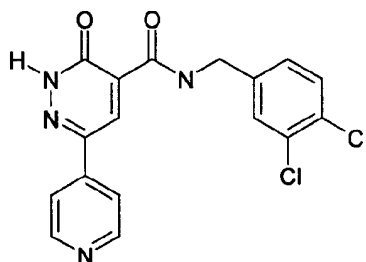
如实施例 13 的方法制备 3-[(3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢咪嗪-4-羰基)氨基]丙酸乙酯, 但采用 0.3g 3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢咪嗪-4-甲酸、
 30cm³ N,N-二甲基甲酰胺、0.233g 1-羟基苯并三唑、0.18cm³ 2-(氨基甲基)吡
 5 啶、0.31cm³ N,N-二异丙基乙胺和 0.65g O-(7-氯杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐作为原料, 得到 0.125g 3-氧代-6-吡
 啶-4-基-N-(吡啶-2-基甲基)-2,3-二氢咪嗪-4-甲酰胺, 为白色固体形式, 熔点
 242°C。

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 4.71
 10 (d, J=6 Hz: 2H); 7.33 (宽峰 dd, J=8 和 5.5 Hz: 1H); 7.42 (宽峰 d,
 J=8 Hz: 1H); 7.81 (拆分的 t, J=8 和 2 Hz: 1H); 7.93 (宽峰 d, J=6
 Hz: 2H); 8.57 (宽峰 d, J=5.5 Hz: 1H); 8.63 (s: 1H); 8.73 (宽峰
 d, J=6 Hz: 2H); 10.24 (宽峰 t, J=6 Hz: 1H); 14.00-14.50 (未拆分的
 非常宽的峰: 1H)。

15 [M+1]-峰值: 308

实施例 16

N-(3,4-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢咪嗪-4-甲酰胺



如实施例 13 的方法制备 3-[(3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢咪嗪-4-羰基)
 20 氨基]丙酸乙酯, 但采用 0.3g 3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢咪嗪-4-甲酸、
 30cm³ N,N-二甲基甲酰胺、0.233g 1-羟基苯并三唑、0.19cm³ 3,4-二氯苄胺、
 0.31cm³ N,N-二异丙基乙胺和 0.65g O-(7-氯杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四

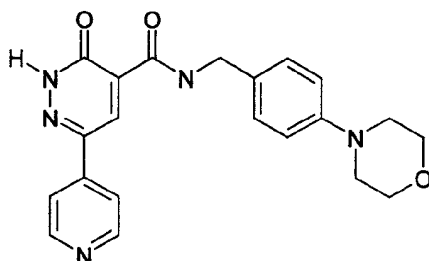
甲基脲六氟磷酸盐作为原料,得到 0.28g N-(3,4-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺,为米色固体形式,熔点 265℃。

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 4.58 (d, J=6 Hz: 2H); 7.37 (dd, J=8 和 1.5 Hz: 1H); 7.62 (d, J=8 Hz: 1H); 7.64 (mt: 1H); 7.91 (宽峰 d, J=6 Hz: 2H); 8.62 (s: 1H); 8.72 (宽峰 d, J=6 Hz: 2H); 9.92 (宽峰 t, J=6 Hz: 1H); 14.00-14.40 (未拆分的非常宽的峰: 1H)。

[M+1]-峰值: 375

实施例 17

10 N-(4-吗啉-4-基苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺



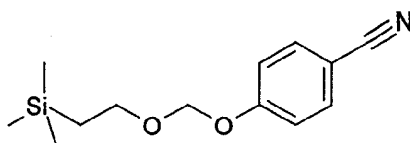
如实施例 13 的方法制备 3-[(3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-羰基)氨基]丙酸乙酯,但采用 0.3g 3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酸、30cm³ N,N-二甲基甲酰胺、0.233g 1-羟基苯并三唑、0.265g 4-吗啉苄胺、15 0.31cm³ N,N-二异丙基乙胺和 0.65g O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐作为原料,并经硅胶(粒度 40-63μm,于 150kPa 氩气压下)层析纯化后,洗脱剂:二氯甲烷,得到 0.13g N-(4-吗啉-4-基苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺,为黄色固体形式,熔点 252℃。

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 3.09 (t, J=5 Hz: 4H); 3.74 (t, J=5 Hz: 4H); 4.48 (d, J=6 Hz: 2H); 6.93 (d, J=8 Hz: 2H); 7.24 (d, J=8 Hz: 2H); 7.91 (宽峰 d, J=6 Hz: 2H); 8.62 (s: 1H); 8.72 (宽峰 d, J=6 Hz: 2H); 9.85 (非常宽的峰 t, J=6 Hz: 1H); 14.22 (未拆分的峰: 1H)。

[M+1]-峰值: 392, 16

25 实施例 18

(三甲基甲硅烷基)-2-乙氧基甲氧基-4-苄腈

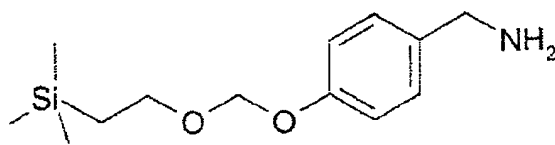


将 0.085g 4-二甲氨基吡啶和 4.9cm³ 氯甲基乙氧基(三甲基甲硅烷基)依次加至溶于 60cm³ 二氯甲烷的 3g 4-羟基苄腈中, 随后加入 5.62cm³ 三乙胺。于 19℃ 将反应物搅拌 12 小时, 用 10cm³ 标准盐酸水溶液洗涤 3 次, 然后顺次用 10cm³ 水、10cm³ 标准氢氧化钠且最后用 10cm³ 饱和的氯化钠溶液洗涤。有机层经硫酸镁干燥, 经烧结玻璃漏斗过滤, 然后减压(2kPa; 45℃)蒸发。经硅胶(粒度 40-63μm, 于 150kPa 氩气压下)层析纯化后, 洗脱剂: 二氯甲烷, 得到 3.5g (三甲基甲硅烷基)-2-乙氧基甲氧基-4-苄腈, 为无色油状形式。

质谱: EI, $m/z=206$ (M-SiCH₃)⁺, $m/z=191$ (M-Si(CH₃)₂)⁺, $m/z=176$ (M-Si(CH₃)₃)⁺ 基础峰值, $m/z=103$ (PhCN)⁺, $m/z=73$ (Si(CH₃)₃)⁺

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): - 0.03 (s: 9H); 0.89 (t, J=8 Hz: 2H); 3.72 (t, J=8 Hz: 2H); 5.35 (s: 2H); 7.18 (d, J=9 Hz: 2H); 7.79 (d, J=9 Hz: 2H)。

(三甲基甲硅烷基)-2-乙氧基甲氧基-4-苄胺



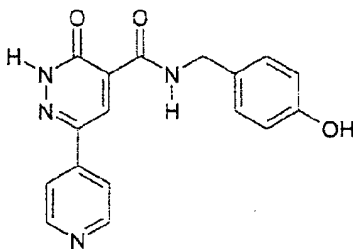
于约 19℃ 的温度下, 将 15.5cm³ 氯化铝锂摩尔溶液加至溶于 70cm³ 四氢呋喃的 3.5g (三甲基甲硅烷基)-2-乙氧基甲氧基-4-苄腈中。加热反应物并于四氢呋喃的回流温度下持续 4 小时。冷却至约 19℃ 的温度后, 将 0.6cm³ 水加至反应物, 随后加入 0.6cm³ 0.5N 氢氧化钠水溶液和 1.8cm³ 水。得到的悬浮液经烧结玻璃漏斗过滤并将残留物用 1.8cm³ 四氢呋喃洗涤 5 次。有机层经硫酸镁干燥, 经烧结玻璃漏斗过滤, 然后减压(2kPa; 45℃)蒸发。得到 3.3g (三甲基甲硅烷基)-2-乙氧基甲氧基-4-苄胺, 为黄色油状形式。

质谱: EI, $m/z=253$ M⁺, $m/z=194$ (M-CH₃CH₂OCH₂)⁺ 基础峰值,

$m/z=180$ ($M-Si(CH_3)_3^+$, $m/z=73$ ($Si(CH_3)_3^+$)

1H NMR 质谱 (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ , 以 ppm 表示): 0.00 (s: 9H); 0.90 (t, $J=8$ Hz: 2H); 3.66 (s: 2H); 3.71 (t, $J=8$ Hz: 2H); 5.20 (s: 2H); 6.95 (宽峰 d, $J=8.5$ Hz: 2H); 7.24 (宽峰 d, $J=8.5$ Hz: 2H).

N-(4-羟基苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺



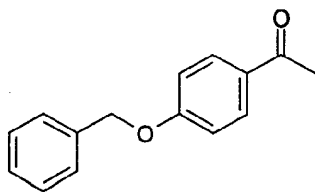
如实施例 13 的方法制备 3-[(3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-羰基)氨基]丙酸乙酯, 但采用 0.6g 3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酸、
10 60cm³ N,N-二甲基甲酰胺、0.466g 1-羟基苯并三唑、0.91g (三甲基甲硅烷基)-2-乙氧基甲氧基-4-苄胺、0.6cm³ N,N-二异丙基乙胺和 1.31g O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐作为原料, 并于 100 × 30mm HyPURITY® 5 μ m 柱上经高效液相层析纯化后, 洗脱剂: 25%-95% 递增的乙腈/水混合物(含有 0.05%三氟乙酸), 得到 0.16g N-(4-羟基苄基)-3-
15 氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺, 为米色固体形式, 熔点 260°C 以上。

1H NMR 质谱 (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ , 以 ppm 表示): 4.48 (d, $J=6$ Hz: 2H); 6.75 (d, $J=8$ Hz: 2H); 7.19 (d, $J=8$ Hz: 2H); 8.05 (宽峰 d, $J=6$ Hz: 2H); 8.69 (s: 1H); 8.79 (宽峰 d, $J=6$ Hz: 2H); 9.00-9.60 (未拆分的宽峰: 1H); 9.74 (t, $J=6$ Hz: 1H); 14.28 (宽峰 s: 1H).

[M+1]-峰值: 323.11

实施例 19

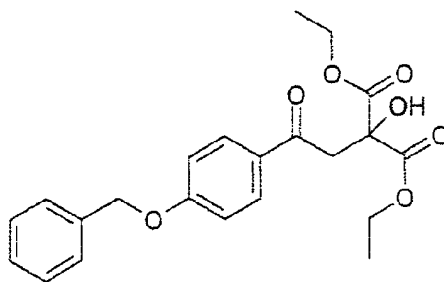
4-苄氧基苯乙酮



于约 19℃ 的温度下，将 14.5cm³ 苄基溴和 16.75g 碳酸钾加至溶于 180cm³ 丙酮的 15g 4-羟基苯乙酮中。加热反应物并于丙酮回流温度下持续 4 小时。冷却至约 19℃ 的温度后，经烧结漏斗抽滤反应物并再用 10cm³ 丙酮洗涤不溶物质。将有机层减压蒸发(2kPa; 45℃)并将得到的固体溶于 300cm³ 乙酸乙酯。有机溶液用 100cm³ 水洗涤 2 次，然后用 100cm³ 饱和的氯化钠溶液洗涤。经硫酸镁干燥有机层，经烧结玻璃漏斗过滤，然后减压蒸发(2kPa; 45℃)。固体残留物在 20cm³ 戊烷中研磨，经烧结玻璃漏斗抽滤并经加热炉减压干燥(10kPa; 20℃)。得到 23.1g 4-苄氧基苯乙酮，为白色固体形式，熔点 99℃。

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 2.52 (s: 3H); 5.21 (s: 2H); 7.13 (d, J=9 Hz: 2H); 7.30-7.55 (mt: 5H); 7.95 (d, J=9 Hz: 2H)。

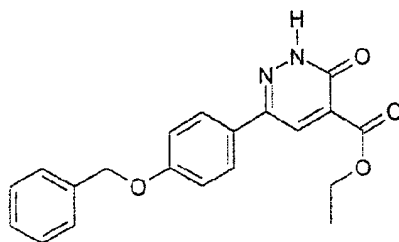
羟基[2-(4-苄氧基苯基)-2-氧代乙基]丙二酸二乙酯



将 19cm³ 酮基丙二酸乙酯和 2.5cm³ 吡啶加至 23.1g 4-苄氧基苯乙酮中。加热反应物并持续回流 12 小时。冷却后，反应物经硅胶(粒度 40-63μm, 于 150kPa 氩气压下)层析纯化，洗脱剂：二氯甲烷和甲醇混合物(体积比 99/1)。合并含有产物的馏分，然后减压浓缩(45℃; 5kPa)。得到的产物在 150cm³ 乙醇中研磨，经烧结玻璃漏斗过滤，用 50cm³ 乙醇和 50cm³ 异丙基醚洗涤 2 次，减压干燥(2kPa; 55℃)后，得到 5.6g 羟基[2-(4-苄氧基苯基)-2-氧代乙基]丙二酸二乙酯，熔点 80℃。

$^1\text{H NMR}$ 质谱 (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO d}_6$, δ , 以 ppm 表示): 1.21 (t, $J=7$ Hz: 6H); 3.65 (s: 2H); 4.18 (q, $J=7$ Hz: 4H); 5.22 (s: 2H); 6.25 (s: 1H); 7.14 (d, $J=9$ Hz: 2H); 7.30-7.55 (mt: 5H); 7.94 (d, $J=9$ Hz: 2H).

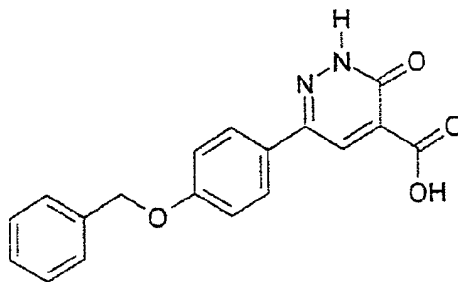
5 6-[4-(苄氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲酸乙酯



于约 19°C 的温度下, 将 1.69g 二盐酸胍加至溶于 180cm^3 乙醇的 5.6g 羟基[2-(4-苄氧基苯基)-2-氧代乙基]丙二酸二乙酯中。加热反应物并持续回流 12 小时。冷却后, 减压(2kPa; 55°C)除去溶剂。固体残留物在 20cm^3 乙醇中研磨, 经烧结漏斗抽滤并经加热炉减压干燥(10kPa; 50°C)。得到 3.85g 6-[4-(苄氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲酸乙酯, 为绿色固体形式, 熔点 239°C 。

$^1\text{H NMR}$ 质谱 (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO d}_6$, δ , 以 ppm 表示): 1.32 (t, $J=7$ Hz: 3H); 4.32 (q, $J=7$ Hz: 2H); 5.19 (s: 2H); 7.14 (d, $J=9$ Hz: 2H); 7.30-7.55 (mt: 5H); 7.84 (d, $J=9$ Hz: 2H); 8.30 (s: 1H); 13.51 (宽峰 s: 1H)。

6-[4-(苄氧基)苯基]-3-氧代-2,3,4,5-四氢吡嗪-4-甲酸

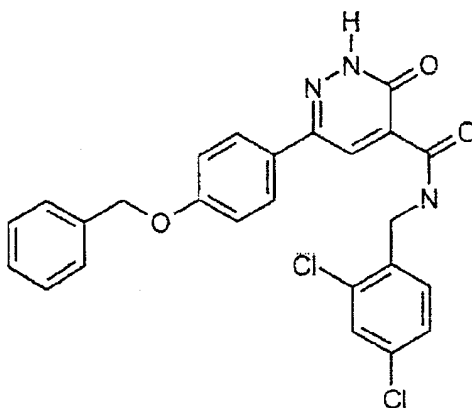


将 33cm^3 1 摩尔氢氧化钠溶液加至 3.85g 6-[4-(苄氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲酸乙酯中。加热反应物并持续回流 30 分钟。冷却后, 加入 33cm^3 1 摩尔盐酸溶液。

得到的悬浮液经烧结玻璃漏斗过滤，将残留物用 25cm³ 水洗涤 2 次并经加热炉减压干燥(10kPa; 50°C)。得到 3.05g 6-[4-(苄氧基)苯基]-3-氧代-2,3,4,5-四氢吡嗪-4-甲酸，为黄色固体形式，熔点 260°C 以上。

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 5.20 (s: 2H); 7.15 (d, J=9 Hz: 2H); 7.30-7.55 (mt: 5H); 7.92 (d, J=9 Hz: 2H); 8.42 (s: 1H)。

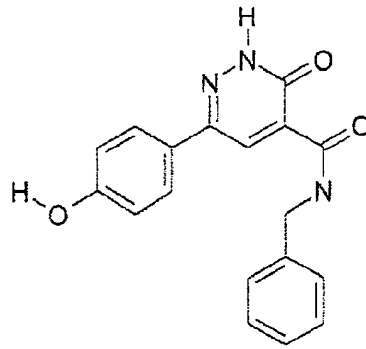
N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-[4-(苄氧基)苯基]-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺



如实施例 13 的方法制备 3-[(3-氧代-6-吡啶-4-基)-2,3-二氢吡嗪-4-羰基]氨基]丙酸乙酯，但采用 1g 6-[4-(苄氧基)苯基]-3-氧代-2,3,4,5-四氢吡嗪-4-甲酸、100cm³ N,N-二甲基甲酰胺、0.523g 1-羟基苯并三唑、0.56cm³ 2,4-二氯苄胺、1.1cm³ N,N-二异丙基乙胺和 1.47g O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐作为原料，得到 1.02g N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-[4-(苄氧基)苯基]-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺，为黄色固体形式，熔点 225°C。

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 4.53 (d, J=6 Hz: 2H); 5.19 (s: 2H); 7.15 (d, J=9 Hz: 2H); 7.30-7.55 (mt: 7H); 7.66 (宽峰 s: 1H); 7.86 (d, J=9 Hz: 2H); 8.47 (s: 1H); 10.24 (未拆分的峰: 1H); 13.75-13.95 (未拆分的宽峰: 1H)。

N-苄基-3-氧代-6-[4-(羟基)苯基]-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺

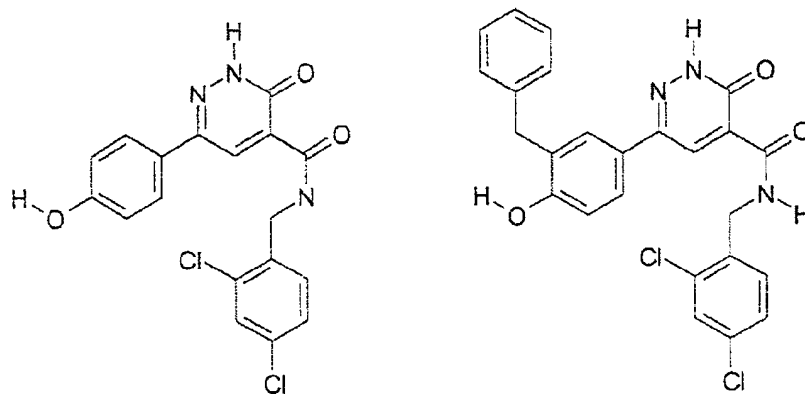


将 0.525g 甲酸铵和 0.022g 氢氧化钡加至溶于 10cm³ 甲醇的 0.4g N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-[4-(苄氧基)苯基]-2,3-二氢咪嗪-4-甲酰胺。加热反应物并持续回流 2 小时。冷却后，反应物经烧结漏斗抽滤并将不溶物质重复用 10cm³ 热甲醇洗涤 3 次。减压(2kPa; 45℃)蒸发有机层。残留物自甲醇重结晶。经烧结玻璃漏斗过滤后，用 10cm³ 甲醇洗涤 2 次并经加热炉减压(10kPa; 50℃)干燥，得到 0.022g N-苄基-3-氧代-6-[4-(羟基)苯基]-2,3-二氢咪嗪-4-甲酰胺，为黄色固体形式，熔点 260℃ 以上。

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 4.53 (d, J=6 Hz: 2H); 6.89 (宽峰 d, J=9 Hz: 2H); 7.20-7.45 (mt: 5H); 7.75 (宽峰 d, J=9 Hz: 2H); 8.50 (s: 1H); 10.02 (t, J=6 Hz: 1H)。

[M+1]-峰值: 322

N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-[4-(羟基)苯基]-2,3-二氢咪嗪-4-甲酰胺和 N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-[3-苄基-4-羟基苯基]-2,3-二氢咪嗪-4-甲酰胺



15

将 5cm³ 三氟乙酸加至 0.4g N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-[4-(苄氧基)苯基]

基]-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺中。加热反应物并持续回流 2 小时。冷却后, 减压(2kPa; 55°C)除去溶剂。残留物于 100 × 30mm HyPURITY® 5μm 柱上经高效液相层析纯化, 洗脱剂: 5%-95%递增的乙腈/水混合物(含有 0.05% 三氟乙酸)。

5 得到 0.021g N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-[4-(羟基)苯基]-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺, 为黄色固体形式, 熔点 260°C 以上。

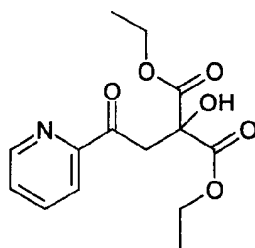
¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 4.63 (d, J=6 Hz: 2H); 6.88 (d, J=8 Hz: 2H); 7.45 (s: 2H); 7.65 (s: 1H); 7.75 (d, J=8 Hz: 2H); 8.47 (s: 1H); 9.90 (未拆分的峰: 1H);
10 10.11 (宽峰 t, J=6 Hz: 1H); 13.78 (未拆分的宽峰: 1H)。

也得到 0.040g N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-[3-苄基-4-羟基苯基]-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺, 为黄色固体形式, 熔点约 270°C 的温度。

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 3.95 (s: 2H); 4.62 (d, J=6 Hz: 2H); 6.94 (d, J=8.5 Hz: 1H); 7.10 to
15 7.35 (mt: 5H); 7.44 (mt: 2H); 7.60 (dd, J=8.5 和 2 Hz: 1H); 7.65 (mt: 2H); 8.45 (s: 1H); 9.95 (宽峰 s: 1H); 10.07 (宽峰 t, J=6 Hz: 1H); 13.81 (未拆分的峰: 1H)。

实施例 20

羟基(吡啶-2-氧代乙基)丙二酸二乙酯

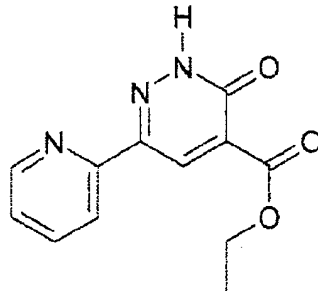


20

如实施例 19 的方法制备羟基[2-(4-苄氧基苯基)-2-氧代乙基]丙二酸二乙酯, 但采用 13cm³ 2-乙酰基吡啶、21cm³ 酮基丙二酸乙酯和 2.5cm³ 吡啶作为原料, 并经硅胶(粒度 40-63μm, 于 150kPa 氩气压下)层析纯化后, 洗脱剂: 二氯甲烷, 得到 31.1g 羟基(吡啶-2-氧代乙基)丙二酸二乙酯, 为褐色油状形式。
25

$^1\text{H NMR}$ 质谱 (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO d}_6$, δ , 以 ppm 表示): 1.20 (t, $J=7$ Hz: 6H); 3.90 (s: 2H); 4.19 (q, $J=7$ Hz: 4H); 6.38 (s: 1H); 7.71 (ddd, $J=7.5-5$ 和 1.5 Hz: 1H); 7.97 (宽峰 d, $J=7.5$ Hz: 1H); 8.04 (拆分的 t, $J=7.5$ 和 1.5 Hz: 1H); 8.76 (宽峰 d, $J=5$ Hz: 1H)。

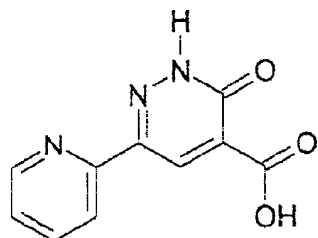
5 6-吡啶-2-基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲酸乙酯



如实施例 19 的方法制备 6-[4-(苄氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲酸乙酯, 但采用 31.1g 羟基(吡啶-2-氧代乙基)丙二酸二乙酯、11.55g 二盐酸胍和 700cm^3 乙醇作为原料, 并经硅胶(粒度 40-63 μm , 于 150kPa 氩气压下)层析纯化后, 洗脱剂: 二氯甲烷, 然后自乙醇重结晶, 得到 6.9g 6-吡啶-2-基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲酸乙酯, 为黄色固体形式, 熔点 182°C 。

$^1\text{H NMR}$ 质谱 (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO d}_6$, δ , 以 ppm 表示): 1.33 (t, $J=7$ Hz: 3H); 4.33 (q, $J=7$ Hz: 2H); 7.50 (ddd, $J=8-5$ 和 1.5 Hz: 1H); 7.97 (拆分的 t, $J=8$ 和 2 Hz: 1H); 8.08 (宽峰 d, $J=8$ Hz: 1H); 8.67 (s: 1H); 8.70 (ddd, $J=5-2$ 和 1.5 Hz: 1H); 13.72 (宽峰 s: 1H)。

6-吡啶-2-基-3-氧代-2,3,4,5-四氢吡嗪-4-甲酸

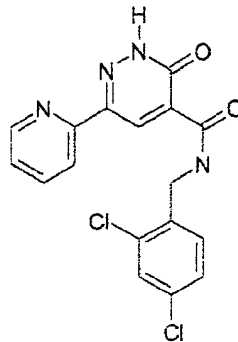


如实施例 19 的方法制备 6-[4-(苄氧基)苯基]-3-氧代-2,3,4,5-四氢吡嗪-4-甲酸, 但采用 4g 6-吡啶-2-基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲酸乙酯、 49cm^3 1 摩尔氢氧化钠溶液和 50cm^3 1 摩尔盐酸溶液作为原料, 得到 3.44g 6-吡啶-2-

基-3-氧代-2,3,4,5-四氢吡嗪-4-甲酸, 为浅褐色固体形式, 熔点 260°C 以上。

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 7.53 (宽峰 dd, J=7.5 和 5 Hz: 1H); 7.99 (拆分的 t, J=7.5 和 1.5 Hz: 1H); 8.13 (宽峰 d, J=7.5 Hz: 1H); 8.72 (宽峰 d, J=5 Hz: 1H); 8.83 (s: 1H); 13.55-14.30 (未拆分的峰: 2H)。

N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-2-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺



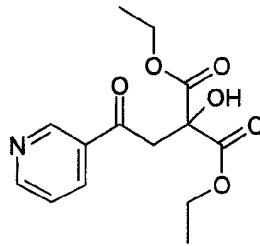
如实施例 2 的方法制备 N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺, 但采用 0.3g 3-氧代-6-吡啶-2-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酸、10cm³ 二氯甲烷、1cm³ 二甲基甲酰胺、0.12cm³ 草酰氯、0.21cm³ 2,4-二氯苄胺和 0.22cm³ 三乙胺作为原料, 得到 0.22g N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-吡啶-2-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺, 为米色固体形式, 熔点 260°C 以上。

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 4.65 (d, J=6 Hz: 2H); 7.46 (s: 2H); 7.55 (宽峰 dd, J=8 和 5 Hz: 1H); 7.67 (宽峰 s: 1H); 8.31 (ddd, J=8-2.5 和 2 Hz: 1H); 8.59 (s: 1H); 8.68 (dd, J=5 和 2 Hz: 1H); 9.10(宽峰 d, J=2.5 Hz: 1H); 10.09 (t, J=6 Hz: 1H)。

[M+1]-峰值: 375

实施例 21

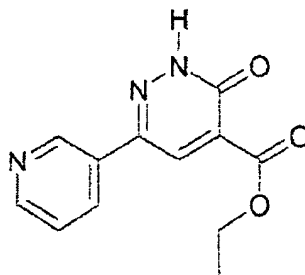
羟基(吡啶-3-氧代乙基)丙二酸二乙酯



如实施例 19 的方法制备羟基[2-(4-苄氧基苯基)-2-氧代乙基]丙二酸二乙酯，但采用 8cm³ 3-乙酰基吡啶、14cm³ 酮基丙二酸乙酯和 2cm³ 吡啶作为原料，并经硅胶(粒度 40-63μm，于 150kPa 氩气压下)层析纯化后，洗脱剂：二氯甲烷，得到 8.85g 羟基(吡啶-3-氧代乙基)丙二酸二乙酯，为褐色油状形式。

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 1.21 (t, J=7 Hz: 6H); 3.76 (s: 2H); 4.20 (q, J=7 Hz: 4H); 6.44 (s: 1H); 7.59 (宽峰 dd, J=8 和 5 Hz: 1H); 8.31 (ddd, J=8-2.5 和 2 Hz: 1H); 8.83 (dd, J=5 和 2 Hz: 1H); 9.12 (宽峰 d, J=2.5 Hz: 1H)。

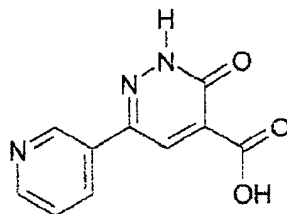
6-吡啶-3-基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲酸乙酯



如实施例 19 的方法制备 6-[4-(苄氧基)苯基]-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲酸乙酯，但采用 8.85g 羟基(吡啶-3-氧代乙基)丙二酸二乙酯、3.67g 二盐酸胍和 250cm³ 乙醇作为原料，并自乙醇重结晶后，得到 3.6g 6-吡啶-3-基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲酸乙酯，为绿色固体形式，熔点约 150℃ 的温度。

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 1.33 (t, J=7 Hz: 3H); 4.34 (q, J=7 Hz: 2H); 7.54 (宽峰 dd, J=8 和 5 Hz: 1H); 8.28 (ddd, J=8-2.5 和 2 Hz: 1H); 8.41 (s: 1H); 8.67 (dd, J=5 和 2 Hz: 1H); 9.09 (宽峰 d, J=2.5 Hz: 1H); 13.75 (未拆分的峰: 1H)。

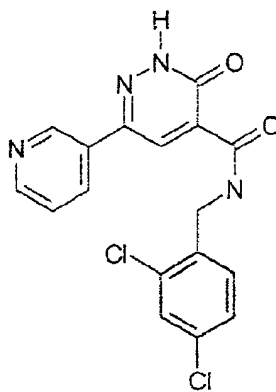
6-吡啶-3-基-3-氧代-2,3,4,5-四氢吡嗪-4-甲酸



如实施例 19 的方法制备 6-[4-(苜氧基)苯基]-3-氧代-2,3,4,5-四氢吡嗪-4-甲酸，但采用 2g 6-吡啶-3-基-3-氧代-2,3-二氢吡嗪-4-甲酸乙酯、24.5cm³ 1 摩尔氢氧化钠溶液和 25cm³ 1 摩尔盐酸溶液作为原料，得到 1.65g 6-吡啶-3-基-3-氧代-2,3,4,5-四氢吡嗪-4-甲酸，为米色固体形式，熔点 260℃ 以上。

¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 7.55 (宽峰 dd, J=8 和 5 Hz: 1H); 8.33 (ddd, J=8-2.5 和 2 Hz: 1H); 8.56 (s: 1H); 8.68 (dd, J=5 和 2 Hz: 1H); 9.12 (宽峰 d, J=2.5 Hz: 1H); 13.50-14.80 (未拆分的非常宽的峰: 2H)。

N-(2,4-二氯苜基)-3-氧代-6-吡啶-3-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺



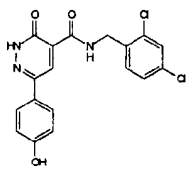
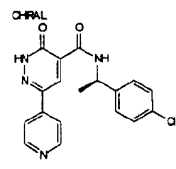
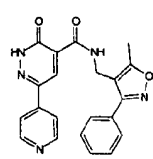
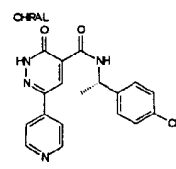
如实施例 2 的方法制备 N-(2,4-二氯苜基)-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺，但采用 0.3g 3-氧代-6-吡啶-3-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酸、10cm³ 二氯甲烷、1cm³ 二甲基甲酰胺、0.12cm³ 草酰氯、0.21cm³ 2,4-二氯苜胺和 0.22cm³ 三乙胺作为原料，并经硅胶(粒度 40-63μm, 于 150kPa 气压下)层析纯化后，洗脱剂: 二氯甲烷和甲醇混合物(体积比 90/10)，得到 0.204g N-(2,4-二氯苜基)-3-氧代-6-吡啶-3-基-2,3-二氢吡嗪-4-甲酰胺，为米

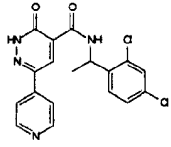
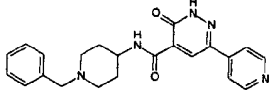
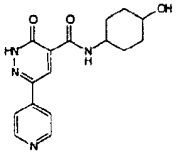
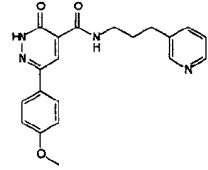
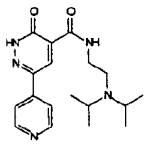
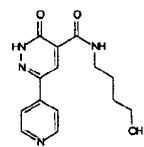
色固体形式，熔点温度约 260°C。

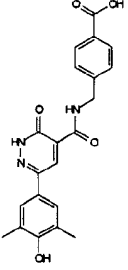
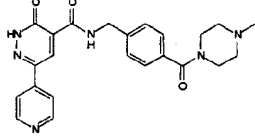
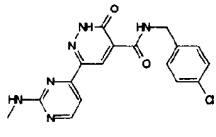
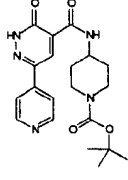
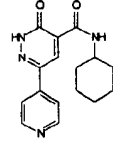
¹H NMR 质谱 (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ, 以 ppm 表示): 4.65 (d, J=6 Hz: 2H); 7.46 (s: 2H); 7.55 (宽峰 dd, J=8 和 5 Hz: 1H); 7.67 (宽峰 s: 1H); 8.31 (ddd, J=8-2.5 和 2 Hz: 1H); 8.59 (s: 1H); 8.68 (dd, J=5 和 2 Hz: 1H); 9.10(宽峰 d, J=2.5 Hz: 1H); 10.09 (t, J=6 Hz: 1H)。

[M+1]-峰值: 375

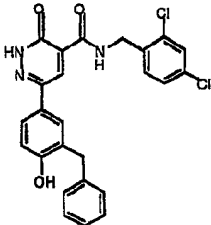
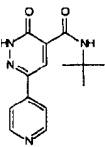
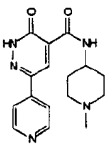
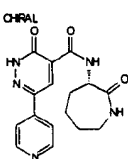
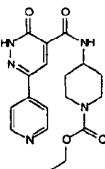
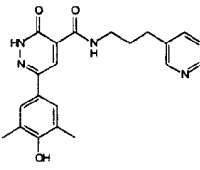
如果没有特别指明，根据上文所述方法合成列于下表中的实施例化合物。

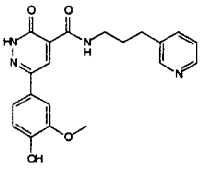
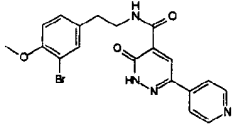
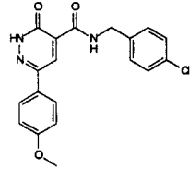
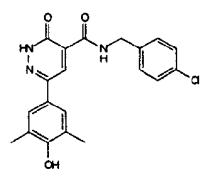
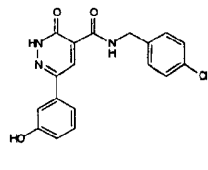
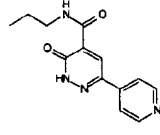
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所依据的实施例
22		N-(2,4-二氯苄基)-3-氧代-6-[4-(羟基)苯基]-2,3-二氢咪嗪-4-甲酸	390	13
23		R-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 [1-(4-氯-苯基)-乙基]-酰胺	355.09	13
24		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基甲基)-酰胺	388.13	13
25		S-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 [1-(4-氯-苯基)-乙基]-酰胺	355.09	13

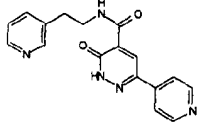
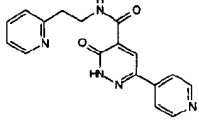
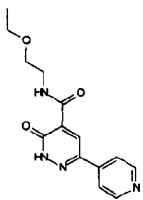
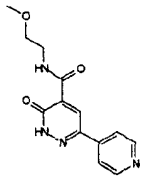
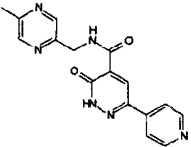
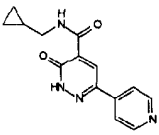
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
26		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[1-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-酰胺	389.05	13
27		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(1-苄基-哌啶-4-基)-酰胺	390.19	13
28		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(4-羟基-环己基)-酰胺	315.14	13
29		6-(4-甲氧基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(3-吡啶-3-基-丙基)-酰胺	365.15	13
30		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(2-二异丙氨基-乙基)-酰胺	344.2	13
31		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(4-羟基-丁基)-酰胺	289.12	13

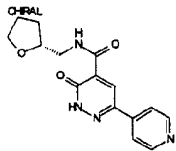
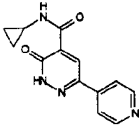
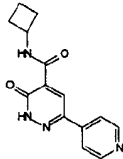
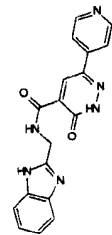
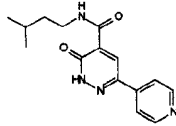
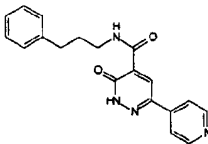
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
32		4-((6-(4-羟基-3,5-二甲 基-苯基)-3-氧代-2,3-二 氢-咪嗪-4-羰基)-氨基)- 甲基)-苯甲酸	394.13	13
33		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3- 二氢-咪嗪-4-甲酸 4-(4- 甲基-哌嗪-1-羰基)-苄基 酰胺; 与三氟乙酸化合	433.19	13
34		6-(2-甲氨基-嘧啶-4- 基)-3-氧代-2,3-二氢-咪 嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰 胺	371.1	13
35		4-[(3-氧代-6-吡啶-4-基 -2,3-二氢-咪嗪-4-羰基)- 氨基]-哌啶-1-甲酸叔-丁 酯	400.19	13
36		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3- 二氢-咪嗪-4-甲酸环己 基酰胺	299.14	13

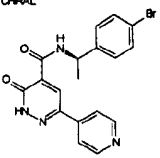
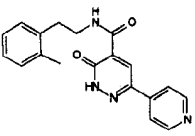
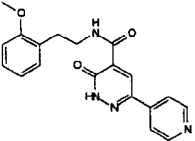
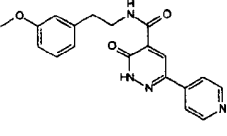
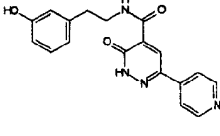
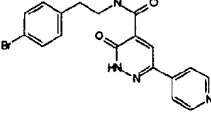
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
37		S,S-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(2-苄氧基-环己基)-酰胺	405.19	13
38		R,R-3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(2-苄氧基-环己基)-酰胺	405.19	13
39		3-氧代-6-(1H-吡唑-4-基)-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸4-氯-苄基酰胺	330.07	41
40		6-(4-羟基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸4-氯-苄基酰胺	356.07	41
41		6-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸4-氯-苄基酰胺	386.08	合成描述于本表末
42		6-(3-氯-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸4-氯-苄基酰胺	375.03	41

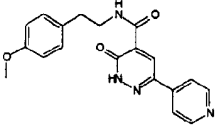
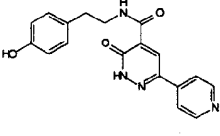
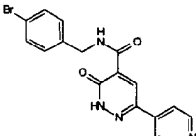
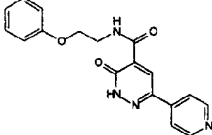
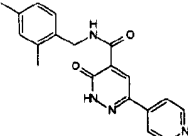
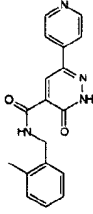
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
43		6-氯-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	298.01	13
44		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸叔-丁基酰胺	273.13	13
45		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺	314.15	13
46		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(2-氧代-氮杂环庚烷-3-基)-酰胺	328.13	13
47		4-[(3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-羰基)-氨基]-哌啶-1-甲酸乙酯	372.16	13
48		6-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(3-吡啶-3-基-丙基)-酰胺	379.17	13

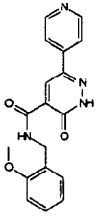
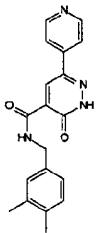
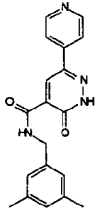
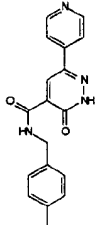
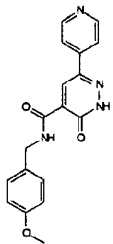
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
49		6-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(3-吡啶-3-基-丙基)-酰胺	381.15	13
50		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[2-(3-溴代-4-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	429.05	13
51		6-(4-甲氧基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	370.09	41
52		6-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	384.1	41
53		6-(3-羟基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	356.07	41
54		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸丙基酰胺; 与三氟乙酸化合	259.11	13

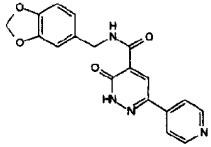
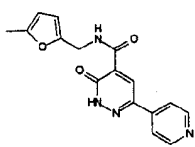
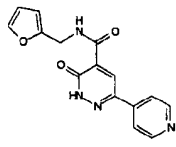
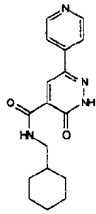
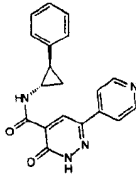
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
55		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(2-吡啶-3-基-乙基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	322.12	13
56		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(2-吡啶-2-基-乙基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	322.12	13
57		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(2-乙氧基-乙基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	289.12	13
58		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(2-甲氧基-乙基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	275.11	13
59		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(5-甲基-吡啶-2-基甲基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	323.12	13
60		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸环丙基甲基-酰胺; 与三氟乙酸化合	271.11	13

实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
61		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[(R)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	301.12	13
62		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸环丙基酰胺; 与三氟乙酸化合	257.1	13
63		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸环丁基酰胺; 与三氟乙酸化合	271.11	13
64		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	347.12	13
65		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(3-甲基-丁基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	287.14	13
66		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(3-苯基-丙基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	335.14	13

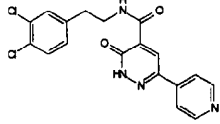
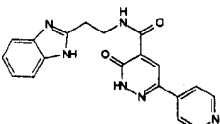
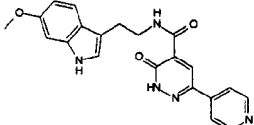
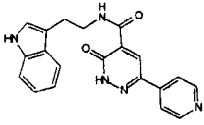
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
67		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[(R)-1-(4-溴代-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	399.04	13
68		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(2-邻-甲苯基-乙基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	335.14	13
69		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	351.14	13
70		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	351.14	13
71		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[2-(3-羟基-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	337.12	13
72		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[2-(4-溴代-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	399.04	13

实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
73		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	351.14	13
74		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[2-(4-羟基-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	337.12	13
75		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-溴代-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	385.02	13
76		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(2-苯氧基-乙基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	337.12	13
77		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 2,4-二甲基-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	335.14	13
78		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 2-甲基-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	321.13	13

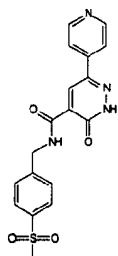
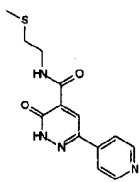
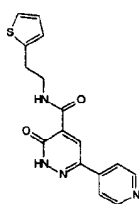
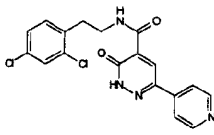
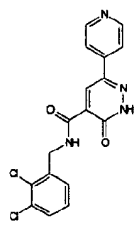
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
79		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 2-甲氧基-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	337.12	13
80		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 3,4-二甲基-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	335.14	13
81		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 3,5-二甲基-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	335.14	13
82		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-甲基-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	321.13	13
83		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-甲氧基-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	337.12	13

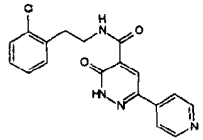
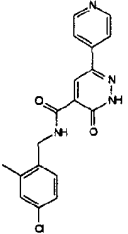
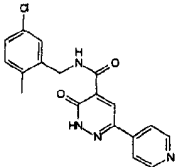
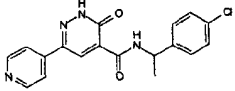
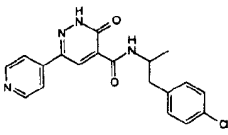
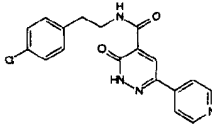
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
84		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	351.1	13
85		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(5-甲基-咪喃-2-基甲基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	311.11	13
86		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(咪喃-2-基甲基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	297.09	13
87		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸环己基甲基-酰胺; 与三氟乙酸化合	313.16	13
88		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸((1S,2R)-2-苯基-环丙基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	333.13	13

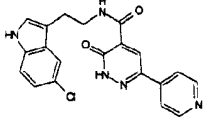
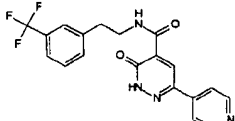
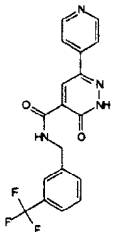
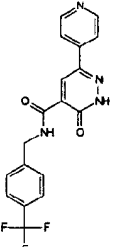
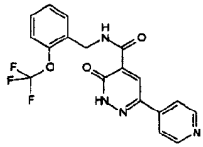
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
89		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(4-甲基-环己基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	313.16	13
90		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸环戊酰胺; 与三氟乙酸化合	285.13	13
91		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸茛苕-2-基酰胺; 与三氟乙酸化合	333.13	13
92		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[2-(5-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	374.15	13
93		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 3-溴代-4-氟代-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	403.01	13

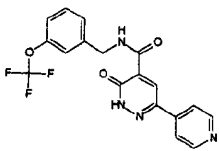
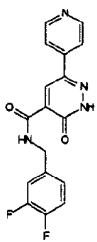
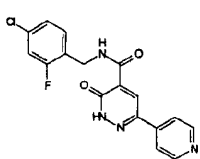
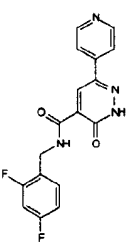
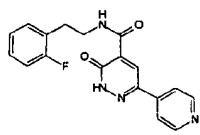
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
94		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[2-(3,4-二氯-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	389.05	13
95		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[2-(1H-苯并咪唑-2-基)-乙基]-酰胺	361.13	13
96		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[2-(6-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	390.15	13
97		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[2-(1H-吲哚-3-基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	360.14	13

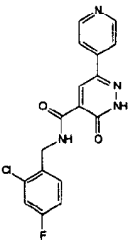
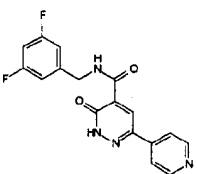
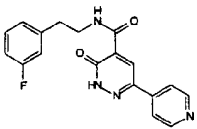
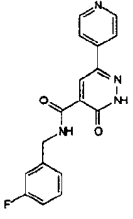
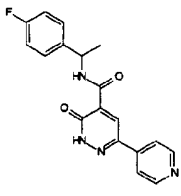
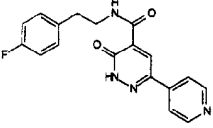
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
-----	-----	----	-----------	-------------------

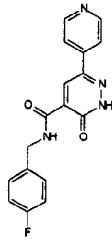
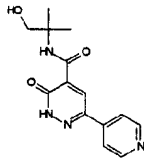
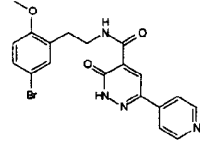
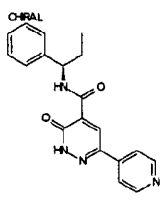
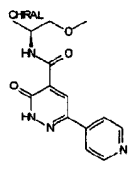
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
98		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-甲基磺酰基-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	385.09	13
99		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(2-甲硫基-乙基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	291.08	13
100		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(2-噻吩-2-基-乙基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	327.08	13
101		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[2-(2,4-二氯-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	389.05	13
102		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 2,3-二氯-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	375.03	13

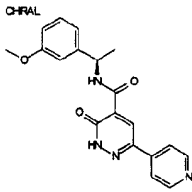
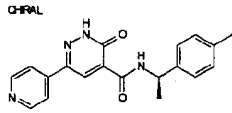
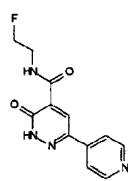
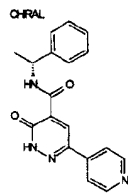
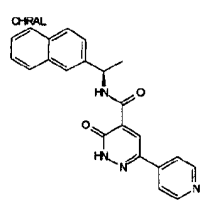
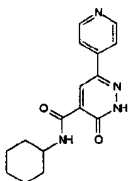
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
103		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 [2-(2-氯-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	355.09	13
104		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-氯-2-甲基-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	355.09	13
105		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 5-氯-2-甲基-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	355.09	13
106		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 [1-(4-氯-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	355,09	13
107		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 [2-(4-氯-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	369.1	13
108		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 [2-(4-氯-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	355.09	13

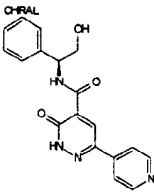
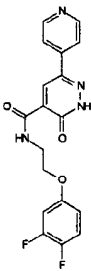
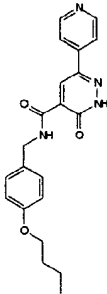
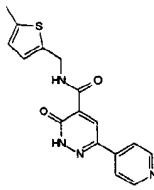
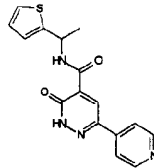
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
109		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸[2-(5-氯-1H-咪唑-3-基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	394.1	13
110		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	389.12	13
111		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 3-三氟甲基-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	375.1	13
112		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-三氟甲基-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	375.1	13
113		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 2-三氟甲氧基-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	391.09	13

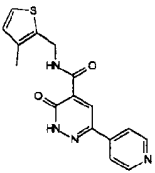
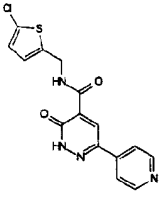
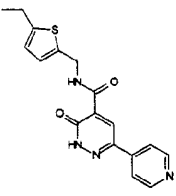
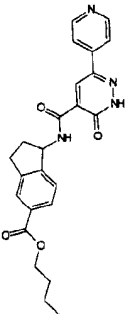
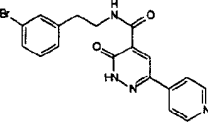
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
114		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 3-三氟甲氧基-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	391.09	13
115		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 3,4-二氟代-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	343.09	13
116		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-2-氟代-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	359.06	13
117		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 2,4-二氟代-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	343.09	13
118		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 [2-(2-氟代-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	339.12	13

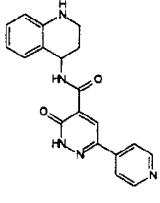
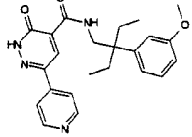
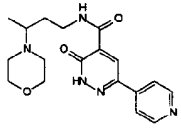
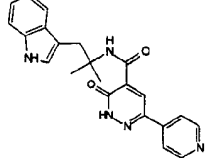
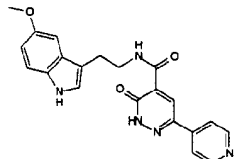
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
119		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 2-氯-4-氟代-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	359.06	13
120		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 3,5-二氟代-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	343.09	13
121		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 [2-(3-氟代-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	339.12	13
122		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 3-氟代-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	325.1	13
123		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 [1-(4-氟代-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	339.12	13
124		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 [2-(4-氟代-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	339.12	13

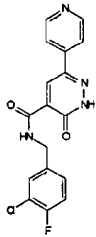
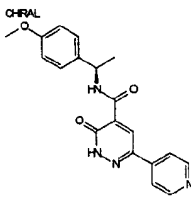
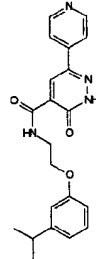
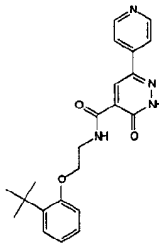
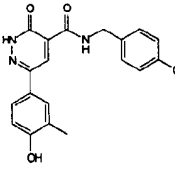
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
125		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-氟代-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	325.1	13
126		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	289.12	13
127		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[2-(5-溴代-2-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	429.05	13
128		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸((R)-1-苯基-丙基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	335.14	13
129		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	289.12	13

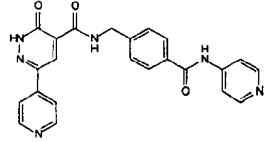
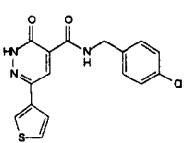
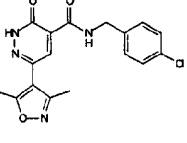
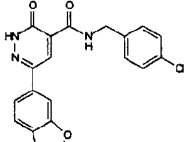
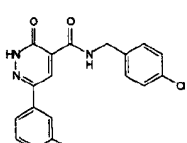
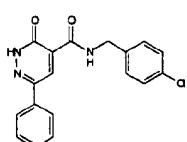
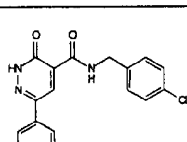
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
130		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[(R)-1-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	351.14	13
131		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸((R)-1-对-甲苯基-乙基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	335.14	13
132		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(2-氟代-乙基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	263.09	13
133		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸((R)-1-苯基-乙基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	321.13	13
134		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸((R)-1-萘-2-基-乙基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	371.14	13
135		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸环己基酰胺; 与三氟乙酸化合	299.14	13

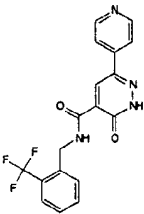
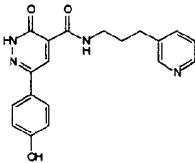
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
136		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸((S)-2-羟基-1-苯基-乙基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	337.12	13
137		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[2-(3,4-二氟代-苯氧基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	373.1	13
138		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-丁氧基-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	379.17	13
139		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(5-甲基-噻吩-2-基甲基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	327.08	13
140		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(1-噻吩-2-基-乙基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	327.08	13

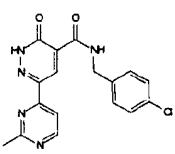
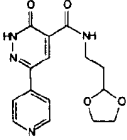
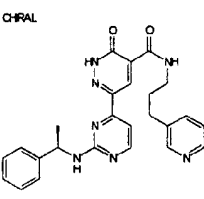
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
141		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(3-甲基-噻吩-2-基甲基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	327.08	13
142		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(5-氯-噻吩-2-基甲基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	347.03	13
143		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(5-乙基-噻吩-2-基甲基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	341.1	13
144		1-[(3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-羧基)-氨基]-茛满-5-甲酸丁酯; 与三氟乙酸化合	433.18	13
145		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[2-(3-溴代-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	399.04	13

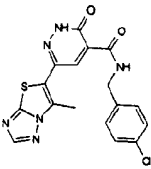
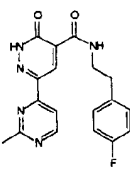
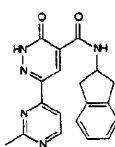
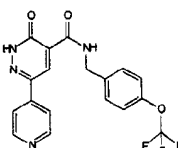
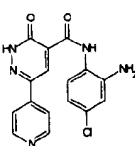
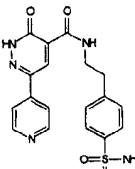
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
146		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(1,2,3,4-四氢-喹啉-4-基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	348.14	13
147		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[2-乙基-2-(3-甲氧基-苯基)-丁基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	407.2	13
148		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(3-吗啉-4-基-丁基)-酰胺; 与三氟乙酸化合	358.18	13
149		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[2-(1H-吲哚-3-基)-1,1-二甲基-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	388.17	13
150		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸[2-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	390.15	13

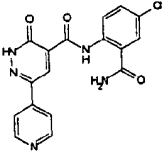
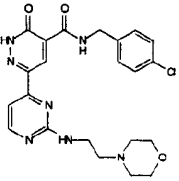
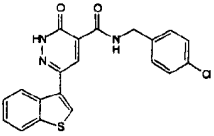
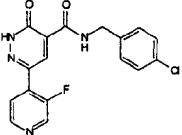
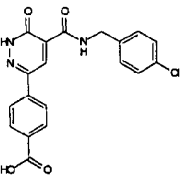
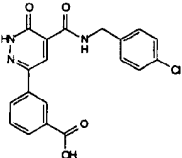
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
151		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 3-氯-4-氟代-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	359.06	13
152		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 [(R)-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	351.14	13
153		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 [2-(3-异丙基-苯氧基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	379.17	13
154		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 [2-(2-叔-丁基-苯氧基)-乙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	393.19	13
155		6-(4-羟基-3-甲基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	370.09	41

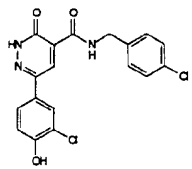
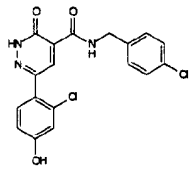
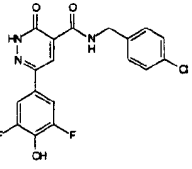
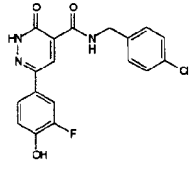
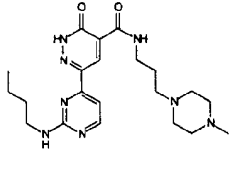
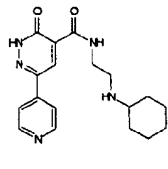
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
156		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-(吡啶-4-基氨基甲酰基)-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	427.14	13
157		3-氧代-6-噻吩-3-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	346.03	41
158		6-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	359.08	41
159		6-1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	384.07	41
160		6-(3,4-二氟代-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	376.06	41
161		6-(4-氨基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	355.09	13
162		3-氧代-6-嘧啶-5-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	342.07	13

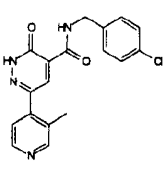
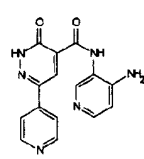
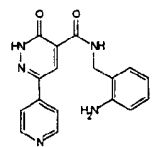
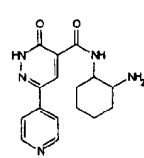
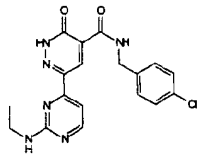
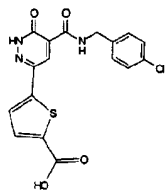
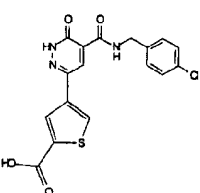
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
163		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 2-三氟甲基-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	375.1	13
164		6-(4-羟基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(3-吡啶-3-基-丙基)-酰胺	351.14	13

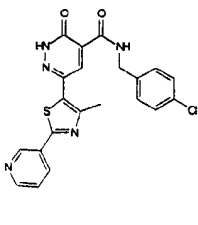
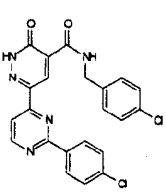
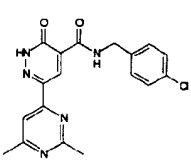
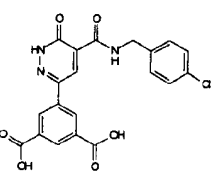
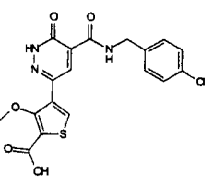
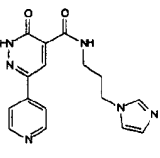
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
165		6-(2-甲基-咪啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	356.08	13
166		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(2-[1,3]二氧戊环-2-基-乙基)-酰胺	317.12	13
167		R-3-氧代-6-[2-(1-苯基-乙氨基)-咪啶-4-基]-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(3-吡啶-3-基-丙基)-酰胺	456.21	13

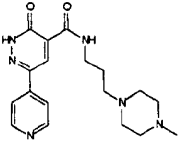
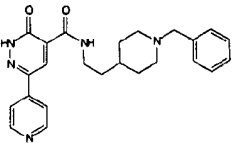
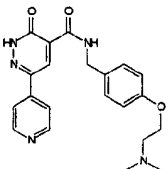
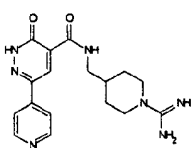
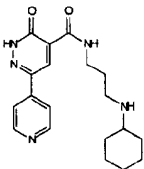
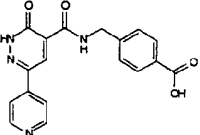
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
168		6-(6-甲基-噻唑并 [3,2-b][1,2,4]三唑-5- 基)-3-氧代-2,3-二氢-哒 嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	401.05	13
169		6-(2-甲基-嘧啶-4-基)-3- 氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲 酸 [2-(4-氟代-苯基)-乙 基]-酰胺	354.13	13
170		6-(2-甲基-嘧啶-4-基)-3- 氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲 酸 茚满-2-基酰胺	348.14	13
171		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3- 二氢-哒嗪-4-甲酸 4-三氟 甲氧基-苄基酰胺	391.09	13
172		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3- 二氢-哒嗪-4-甲酸 (2-氨 基-4-氯-苯基)-酰胺	342.07	13
173		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3- 二氢-哒嗪-4-甲酸 [2-(4- 氨磺酰基-苯基)-乙基]- 酰胺	400.1	13

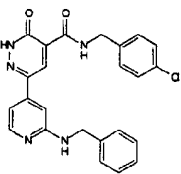
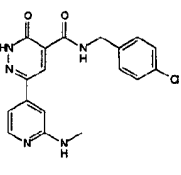
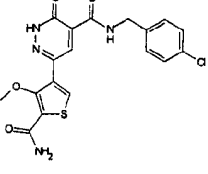
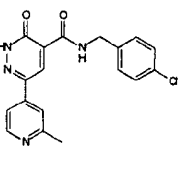
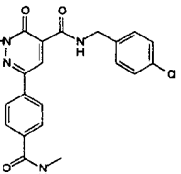
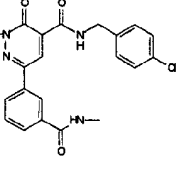
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
174		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(2-氯基甲酰基-4-氯-苯基)-酰胺	370.06	13
175		6-[2-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-吡啶-4-基]-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	470.16	13
176		6-苯并[b]噻吩-3-基-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	396.05	41
177		6-(3-氟代-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	359.06	41
178		4-[5-(4-氯-苄基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢-咪嗪-3-基]-苯甲酸	384.07	41
179		3-[5-(4-氯-苄基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢-咪嗪-3-基]-苯甲酸	384.07	41

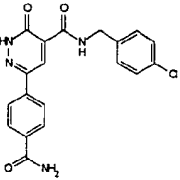
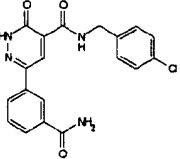
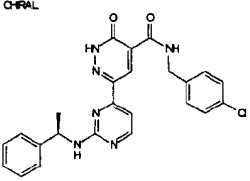
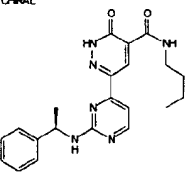
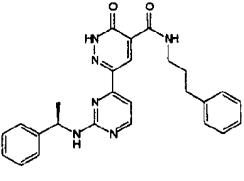
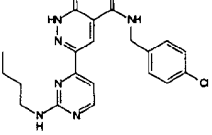
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
180		6-(3-氯-4-羟基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	390.03	41
181		6-(2-氯-4-羟基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	390.03	41
182		6-(3,5-二氟代-4-羟基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	392.05	41
183		6-(3-氟代-4-羟基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	374.06	41
184		6-(2-丁氨基-咪唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-酰胺	429.27	13
185		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(2-环己基氨基-乙基)-酰胺	342.19	13

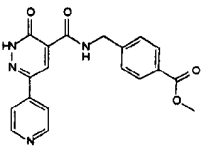
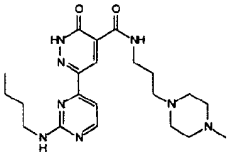
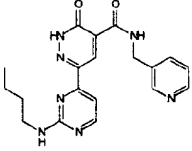
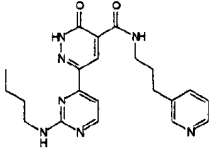
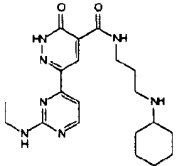
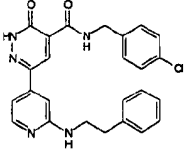
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
186		6-(3-甲基-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	355.09	13
187		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(4-氨基-吡啶-3-基)-酰胺	309.1	13
188		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 2-氨基-苄基酰胺	322.12	13
189		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸(2-氨基-环己基)-酰胺	314.15	13
190		6-(2-乙氨基-咪唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	385.11	13
191		5-[5-(4-氯-苄基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢-咪嗪-3-基]-噻吩-2-甲酸	390.02	41
192		4-[5-(4-氯-苄基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢-咪嗪-3-基]-噻吩-2-甲酸	390.02	41

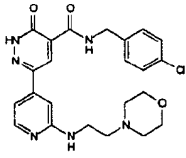
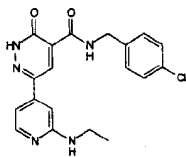
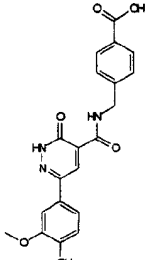
实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
193		6-(4-甲基-2-吡啶-3-基-噻唑-5-基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	438.07	13
194		6-[2-(4-氯-苯基)-咪唑-4-基]-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	452.06	13
195		6-(2,6-二甲基-咪唑-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺-盐酸盐	370.1	13
196		5-[5-(4-氯-苄基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基]-间苯二酸	428.06	13
197		4-[5-(4-氯-苄基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基]-3-甲氧基-噻吩-2-甲酸	420.03	41
198		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(3-咪唑-1-基-丙基)-酰胺	325.13	13

实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
199		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-酰胺	357.2	13
200		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸[2-(1-苄基-哌啶-4-基)-乙基]-酰胺	418.22	13
201		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苄基酰胺	394.18	13
202		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(1-亚氨基氨基甲酰基-哌啶-4-基甲基)-酰胺	356.18	13
203		3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(3-环己基氨基-丙基)-酰胺	356.2	13
204		4-[(3-氧代-6-吡啶-4-基-2,3-二氢-哒嗪-4-羧基)-氨基]-甲基}-苯甲酸	351.1	13

实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
205		6-(2-苄基氨基-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	446.13	41
206		6-(2-甲基氨基-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	370.1	41
207		6-(5-氨基甲酰基-4-甲氧基-噻吩-3-基)-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	419.05	41
208		6-(2-甲基-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺; 与三氟乙酸化合	355.09	41
209		6-(4-甲基氨基甲酰基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	397.1	41
210		6-(3-甲基氨基甲酰基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-咪嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	397.1	41

实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
211		6-(4-氨基甲酰基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	383.08	41
212		6-(3-氨基甲酰基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	383.08	41
213		R-3-氧代-6-[2-(1-苯基-乙氨基)-嘧啶-4-基]-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	461.14	13
214		R-3-氧代-6-[2-(1-苯基-乙氨基)-嘧啶-4-基]-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸丁基酰胺	461.14	13
215		R-3-氧代-6-[2-(1-苯基-乙氨基)-嘧啶-4-基]-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(3-苯基-丙基)-酰胺	455.21	13
216		6-(2-丁氨基-嘧啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	413.14	13

实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
217		4-[[[(3-氧代-6-吡啶-4-基)-2,3-二氢-哒嗪-4-羰基)-氨基]-甲基]-苯甲酸甲酯; 与三氟乙酸化合	365.12	13
218		6-(2-丁氨基-嘧啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-酰胺; 与三氟乙酸化合	429.27	13
219		6-(2-丁氨基-嘧啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺	380.18	13
220		6-(2-丁氨基-嘧啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(3-吡啶-3-基-丙基)-酰胺	408.21	13
221		6-(2-乙氨基-嘧啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸(3-环己基氨基-丙基)-酰胺	400.24	13
222		3-氧代-6-(2-苄氨基-吡啶-4-基)-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	460.15	41

实施例	结构式	名称	M+1 峰值	合成所 依据的 实施例
223		6-[2-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-吡啶-4-基]-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	469.17	41
224		6-(2-乙氧基-吡啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺	384.12	41
225		4-({[6-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-羧基]-氨基}-甲基)-苯甲酸	396.11	41

实施例 41

6-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺
a) 3,6-二氯-哒嗪-4-甲酸

5 于 40℃，将 24.9g 3,6-二氯-4-甲基哒嗪和 56.7g 重铬酸钾的 250ml 浓硫酸溶液搅拌 2 小时，反应混合物倾至 1.5l 冰水中并用乙酸乙酯提取。有机层用水和饱和 NaCl 溶液提取，经 Mg SO₄ 干燥并蒸发。粗品产物不经进一步纯化直接采用。

产率：27.1 g

10 MS: M+1=193.1

b) 6-氯-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸

于 50℃，将 27g 3,6-二氯-哒嗪-4-甲酸在浓硫酸和水 1:1 混合物中搅拌 6 小时。冷却反应混合物后，结晶出纯净产物并过滤。

产率：12.48 g

MS: M+1=175.1

c) 6-氯-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺

于 5-10℃, 将草酰氯加至 8.73g 6-氯-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸和 1ml DMF 的 250ml THF 溶液中并将混合物于室温下搅拌 2 小时。然后, 将其蒸发至干, 残留物溶于 450ml THF 中并加入 13.8g 碳酸钾和 7.2g 4-氯-苄基酰胺的 THF 溶液。于室温下搅拌 2 小时后, 蒸馏除去溶剂, 残留物悬浮于 100ml 水并将 pH 调至 6.4。吸出得到的沉淀, 再悬浮于 50ml 水并将 pH 调至 3。然后, 滤出沉淀并在干燥器中经五氧化磷干燥。

产率: 9.3 g

10 MS: M+1=298.

d) 6-氯-3-氧代-2-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲基)-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺

将 8.6g 6-氯-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺溶于 100ml 纯 DMF 中并加入 4.8g N,N-二异丙基乙胺, 然后于室温下搅拌 30 分钟。然后, 滴加 5.9g 三甲基甲硅烷基乙氧基甲基氯化物并于室温下搅拌 5 小时。将混合物加至 1000ml 水中处理, 用乙酸乙酯提取, 有机层用饱和 NaCl 溶液洗涤并经 Mg SO₄ 干燥。蒸馏除去溶剂后, 将残留物层析纯化(硅胶, 正-庚烷/乙酸乙酯)。

产率: 7.6 g

20 MS: M+1=428.18.

e) 6-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-3-氧代-2-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺

128.5mg 6-氯-3-氧代-2-(2-三甲基甲硅烷基-乙氧基甲基)-2,3-二氢哒嗪-4-甲酸 4-氯-苄基酰胺、91.8mg 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯酚、82.9mg K₂CO₃ 和 32.1mg 三苯膦的 3.2ml DME/H₂O (2/1) 溶液经导入氩脱气。然后, 用乙酸乙酯稀释混合物并用 0.5N HCl 洗涤。经 Mg SO₄ 干燥后, 蒸馏除去溶剂并将粗品产物经 HPLC 纯化(柱 125 × 25, 封端的 PurospherStar RP18 柱, 5μm; 溶剂: A: 水(0.05% HCOOH), B: 乙腈(0.05% HCOOH))。

产率: 70.7mg

MS: M+1=516.31

f)6-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氟-苄基酰胺

- 5 将 70.7mg 6-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-3-氧代-2-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-2,3-二氢-哒嗪-4-甲酸 4-氟-苄基酰胺、60 μ l 乙二硫醇和 60 μ l 水溶于 750 μ l TFA 并于室温下搅拌 3 小时。然后, 蒸馏除去溶剂并将粗品产物经 HPLC 纯化(柱 125 \times 25, 封端的 PurospherStar RP18 柱, 5 μ m; 溶剂: A: 水(0.05% HCOOH), B: 乙腈(0.05% HCOOH))。

10 产率: 19.7mg

MS: M+1=386.14

测定 IC₅₀ 值的功能测定

Tau-磷酸化

- 15 经测定对成年大鼠皮层部分的 Tau 蛋白磷酸化的抑制作用来测定化合物的活性。

由断头处死的 8-10 周大的雄性 OFA 大鼠(Iffa-Credo)制备厚约 300 μ m 的皮层部分。于 37 $^{\circ}$ C, 将其在含有丙酮酸盐和葡萄糖 4.5g/l 的 5ml DMEM 培养基中培育 40 分钟。然后用培养基洗涤该部分二次, 分配于微管中(50 μ l 于 500 μ l 培养基中, 在存在或不存在试验化合物的条件下), 并于 37 $^{\circ}$ C 搅拌下 20 下进行培育。两小时后, 经离心过滤停止实验。将该部分洗涤、超声并于 4 $^{\circ}$ C 下 18300g 离心 15 分钟分离。经基于 Lowry 方法的商业分析法(BCA 蛋白质分析, Pierce), 测定上清液中蛋白的浓度。

将样本于 70 $^{\circ}$ C 预先变性 10 分钟, 在 MOPS-SDS 缓冲液存在下, 于 4-12% Bis-Tris 垂直凝胶上分离并电转移至硝基纤维素膜上。用它们的单 25 克隆抗体 AD2 进行免疫标记, 该抗体可以特异性识别 Tau 蛋白的磷酸化表位 Ser396/404。通过加入第二种抗体, 该抗体直接针对小鼠 Ig G 且与过氧化物酶和化学发光物质偶合, 来显示免疫活性蛋白。采用来自 Syngene (GeneGnome, Ozyme)的‘GeneTools’软件对获得的放射自显影图进行最终定量, 从而测定 IC₅₀。

式(I)化合物具有非常有益的活性，具体而言，某些化合物的 IC_{50} 值低于 $100\mu M$ 。

实施例	$IC_{50}[\mu M]$
2	22
4	13
8	9.0
10	9.5
16	3.5
19	4.1
22	22
34	0.24
40	0.3
43	2.2
52	19
53	19
66	1.1

GSK-3 β

5 在384孔板(小体积板, 白色, GREINER)上, 基于AlphaScreen技术, 采用人重组GSK-3 β 和已接触过抗原的(前磷酸化)底物肽(衍生自糖原合成酶且含有磷酸化位点3a、b和c), 测定GSK-3 β 活性。于室温下, 将最终体积为11 μ l, 2 μ l化合物(1nM-100nM于激酶缓冲液中, 保持恒定于0.9%的DMSO)、2 μ l GSK-3 β 溶液(0.18 nM)和2 μ l biot.磷酸糖原合成酶肽(34nM)

10 的激酶缓冲液(20mM HEPES, pH 7.4, 10mM MgCl₂, 200mM EDTA, 1mM DTT, 0.1mg/ml BSA, 10 μ M ATP)一起培育60分钟。加入2.5ml 供体珠(20 μ g /ml)和2.5ml抗体(抗磷酸糖原合成酶1:2000)包被的受体珠(40 μ g /ml)的AlphaScreen检测缓冲液(20mM HEPES, pH 7.4, 10mM MgCl₂, 40mM EDTA, 1mM DTT, 0.1mg/ml BSA), 于室温下将板培育(在暗处!)过夜,

15 然后置于读板仪上(Alphaquest或Fusion)测定最终荧光。 IC_{50} 值由对空白值(不存在GSK-3 β)校正的拟合曲线计算, 以一式三份进行。

实施例	IC ₅₀ [μ M]
2	0.72
4	0.18
14	0.097
17	0.251
32	0.005
40	2.8
41	2.3
48	0.036
49	0.001
52	> 10
53	4.4
66	0.095
75	0.38
112	0.123
116	0.25
117	0.065
155	10.3
156	0.086
164	0.007
175	0.017
180	0.227
182	0.17
183	0.039
190	> 1
206	0.03
215	0.024
218	0.022
219	0.029
220	0.036
225	0.009.