(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：200936140
(43)公開日：中華民國98(2009)年9月1日

(21)申請案號：098101926　(22)申請日：中華民國98(2009)年1月19日

(51)Int. Cl.：
A61K31/553 (2006.01)　*C07D498/04 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01)　*A61P25/28 (2006.01)*
A61P27/06 (2006.01)　*A61P35/00 (2006.01)*
A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權主張：2008/01/29　歐洲專利局　08290075.4

(71)申請人：田邊三菱製藥股份有限公司 MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
日本
賽諾菲　安萬特公司 SANOFI-AVENTIS
法國
(72)發明人：菲歐　歐德 FAYOL, AUDE；羅查德　艾利斯特 LOCHEAD, ALISTAIR；沙迪　莫拉 SAADY, MOURAD；范奇　茱莉安 VACHE, JULIEN；葉齊　菲利普 YAICHE, PHILIPPE
(72)代理人：陳長文

申請實體審查：有　申請專利範圍項數：17 項　圖式數：0　共 48 頁

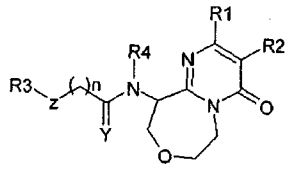
(54)名稱

經取代之芳基醯胺氧雜吖庚因（ＯＸＡＺＥＰＩＮＯ）嘧啶酮衍生物

SUBSTITUTED ARYLAMIDE OXAZEPINOPYRIMIDONE DERIVATIVES

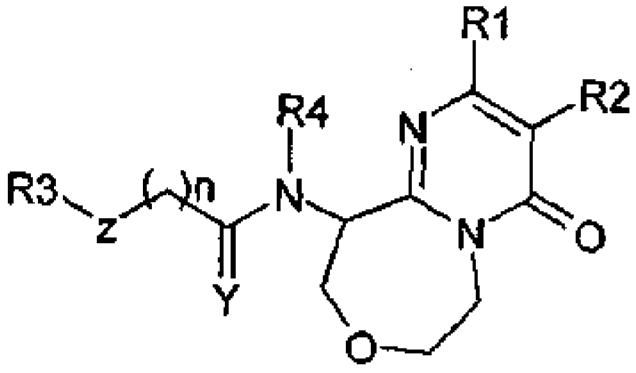
(57)摘要

本發明係關於由式(I)代表之嘧啶酮衍生物或其鹽、或其溶合物或其水合物：



(I)

其中：Y代表2個氫原子、一個硫原子、一個氧原子或一個C_{1-2}烷基與一個氫原子；Z代表鍵、氧原子、經氫原子或C_{1-3}烷基取代之氮原子、硫原子、視情況經1或2個選自C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-2}全鹵代烷基或胺基之基團取代之亞甲基；R1代表2、3或4-吡啶環或2、4或5-嘧啶環，該環視情況經C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或鹵素原子取代；R2代表氫原子、C_{1-6}烷基或鹵素原子；R3代表苯環或萘環；該等環視情況經取代；R4代表氫原子或C_{1-6}烷基；且n代表0至3，且係關於其治療用途。



(I)

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：200936140
(43)公開日：中華民國98(2009)年9月1日

(21)申請案號：098101926　(22)申請日：中華民國98(2009)年1月19日

(51)Int. Cl.：
A61K31/553 (2006.01)　*C07D498/04 (2006.01)*
A61P25/00 (2006.01)　*A61P25/28 (2006.01)*
A61P27/06 (2006.01)　*A61P35/00 (2006.01)*
A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權主張：2008/01/29　歐洲專利局　08290075.4

(71)申請人：田邊三菱製藥股份有限公司 MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
日本
賽諾菲　安萬特公司 SANOFI-AVENTIS
法國
(72)發明人：菲歐　歐德 FAYOL, AUDE；羅查德　艾利斯特 LOCHEAD, ALISTAIR；沙迪　莫拉 SAADY, MOURAD；范奇　茱莉安 VACHE, JULIEN；葉齊　菲利普 YAICHE, PHILIPPE
(72)代理人：陳長文

申請實體審查：有　申請專利範圍項數：17 項　圖式數：0　共 48 頁

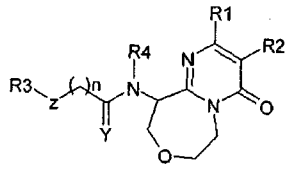
(54)名稱

經取代之芳基醯胺氧雜吖庚因（ＯＸＡＺＥＰＩＮＯ）嘧啶酮衍生物

SUBSTITUTED ARYLAMIDE OXAZEPINOPYRIMIDONE DERIVATIVES

(57)摘要

本發明係關於由式(I)代表之嘧啶酮衍生物或其鹽、或其溶合物或其水合物：



(I)

其中：Y代表2個氫原子、一個硫原子、一個氧原子或一個C_{1-2}烷基與一個氫原子；Z代表鍵、氧原子、經氫原子或C_{1-3}烷基取代之氮原子、硫原子、視情況經1或2個選自C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-2}全鹵代烷基或胺基之基團取代之亞甲基；R1代表2、3或4-吡啶環或2、4或5-嘧啶環，該環視情況經C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或鹵素原子取代；R2代表氫原子、C_{1-6}烷基或鹵素原子；R3代表苯環或萘環；該等環視情況經取代；R4代表氫原子或C_{1-6}烷基；且n代表0至3，且係關於其治療用途。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於用作藥劑活性成份之化合物，該藥劑係用於預防及/或治療性治療由GSK3β活性異常引起的神經退化性疾病。

【先前技術】

GSK3β(糖原合酶激酶3β)係脯胺酸引導的絲胺酸、蘇胺酸激酶，其在控制新陳代謝、分化及存活中起重要作用。起初將其鑒定為能夠磷酸化且因此抑制糖原合酶的酶。但後來認識到GSK3β與tau蛋白質激酶1(TPK1)相同，TPK1係使抗原決定部位中之tau蛋白質磷酸化的酶，亦發現該等抗原決定部位在阿爾茨海默氏病(Alzheimer's disease)及一些tau蛋白病(taupathy)中過度磷酸化。

令人感興趣的是，GSK3β之蛋白質激酶B(AKT)磷酸化導致其激酶活性損失，且已猜測此抑制可調節神經營養因子之一些作用。此外，GSK3β使β-連環蛋白(與細胞存活有關之蛋白質)磷酸化藉由遍在蛋白化依賴性蛋白酶體途徑使β-連環蛋白降解。

因此，似乎抑制GSK3β活性可獲得神經營養活性。實際上，有證據表明藉助引入諸如Bcl-2等存活因子並抑制諸如p53及Bax等促凋亡因子之表現，鋰(GSK3β之非競爭性抑制劑)在一些模型中增強神經發生以及增加神經元存活。

最近研究證明β-澱粉樣蛋白可增加GSK3β活性及tau蛋白

質磷酸化。此外，藉由氯化鋰及GSK3β反義mRNA來阻斷β-澱粉樣蛋白之此過度磷酸化及神經毒性作用。該等觀察結果有力地表明GSK3β可能係阿爾茨海默氏病中兩個主要病理過程間之紐帶：APP(澱粉樣前體蛋白)加工異常及tau蛋白質過度磷酸化。

儘管tau過度磷酸化使得神經元細胞骨架不穩定，但GSK3β活性異常之病理學後果很可能不僅係由於tau蛋白質之病理磷酸化且如上文所述，亦係由於此激酶之過度活性可藉助調節細胞凋亡因子及抗細胞凋亡因子之表現而影響存活。此外，已顯示由β-澱粉樣蛋白誘導的GSK3β活性增加導致丙酮酸脫氫酶之磷酸化且因此其之抑制，丙酮酸脫氫酶係能量產生及乙醯膽鹼合成中之關鍵酶。

全部該等實驗觀察結果表明，發現GSK3β可用於治療與阿爾茨海默氏病相關之神經病理後果及認知及注意缺陷、以及其他急性與慢性神經退化性疾病及其他GSK3β失調之病理(Nature reviews第3卷，2004年6月，第479-487頁；Trends in Pharmacological Sciences，第25卷第9期，2004年9月，第471-480頁；Journal of neurochemistry 2004, 89, 1313-1317；Medicinal Research Reviews，第22卷，第4期，373-384, 2002)。

神經退化性疾病以非限定方式包括：帕金森氏病(Parkinson's disease)、tau蛋白病變(例如額顳葉癡呆、皮質基底核退化症、皮克氏病(Pick's disease)、進行性核上麻痺)、威爾森氏病(Wilson's disease)、亨庭頓氏病

(Huntington's disease)(The Journal of biological chemistry，第277卷，第37期，9月13日發行，第33791-33798頁，2002)、肌病毒病(Biochem. J. 372，第129-136頁，2003年)及其他癡呆症(包括血管性癡呆)；急性中風及其他創傷性損傷；腦血管意外(例如年齡相關性黃斑變性)；腦及脊髓創傷；肌萎縮性側索硬化(European Journal of Neuroscience，第22卷，第301-309頁，2005年)周邊神經病變；視網膜病變及青光眼。最近研究亦顯示抑制GSK3β導致胚胎幹細胞(ESC)之神經元分化並支持人類與小鼠ESC之更新並維持其多能性。此表明GSK3β抑制劑可用於再生醫學(Nature Medicine 10，第55-63頁，2004)。

亦發現GSK3β抑制劑可用於治療其他神經系統病症，例如雙相型障礙(躁狂抑鬱症)。例如，已使用鋰作為情緒穩定劑及雙相型障礙之初步治療有50餘年。在劑量(1-2 mM)下觀察到鋰之治療作用，其中鋰係GSK3β之直接抑制劑。儘管尚不清楚鋰的作用機制，但可使用GSK3β抑制劑來模擬鋰之情緒穩定作用。Akt-GSK3β信號轉導之改變亦與精神分裂症之發病機理有關。

此外，抑制GSK3β可用於治療癌症，例如結腸直腸癌、前列腺癌、乳癌、非小細胞性肺癌、甲狀腺癌、T或B-細胞性白血病及許多病毒誘導之腫瘤。例如，在結腸直腸癌患者腫瘤中GSK3β之活性形式展示升高且抑制結腸直腸癌細胞中之GSK3β活化p53-依賴性凋亡並阻止腫瘤生長。抑制GSK3β亦會增強前列腺癌細胞系中TRAIL誘導之凋亡。

GSK3β亦在有絲分裂紡錘體動力學中起作用且GSK3β抑制劑可阻止染色體運動並使得微管穩定及類似於使用低劑量紫杉醇(Taxol)所觀察到的前中期樣捕捉(prometaphase-like arrest)。GSK3β抑制劑之其他可能應用包括治療非胰島素依賴性糖尿病(例如II型糖尿病)、肥胖症及脫髮症。

人類GSK3β抑制劑亦可抑制pfGSK3，pfGSK3係於惡性瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)中發現之此類酶之同源物，因此其可用於治療瘧疾(Biochimica et Biophysica Acta 1697, 181-196, 2004)。最近，人類遺傳學及動物實驗二者均指出Wnt/LPR5途徑作為骨量增加之主要調節因子之作用。抑制GSK3β導致隨後活化經典Wnt信號轉導。由於Wnt信號轉導缺乏與骨量減少之病症有關，故GSK3β抑制劑亦可用於治療骨量減少之病症、與骨相關之病狀、骨質疏鬆症。

根據最近資料，GSK3β抑制劑可用於治療或預防尋常天皰瘡(*Pemphigus vulgaris*)。

最近研究顯示GSK3β抑制劑治療可改良嗜中性粒細胞與巨核細胞恢復。因此，GSK3β抑制劑可用於治療由癌症化學療法引發之嗜中性白血球減少症。

先前研究顯示GSK3活性使LTP(LTP係記憶鞏固之電生理相關物)減少，此表明此類酶之抑制劑可能具有促認知(procognitive)活性。發現化合物之促認知作用可用於治療特徵為記憶缺陷之阿爾茨海默氏病、帕金森氏病、年齡相關性記憶損傷、輕度認知損傷、腦創傷、精神分裂症及其

他觀察到該等缺陷之病況。

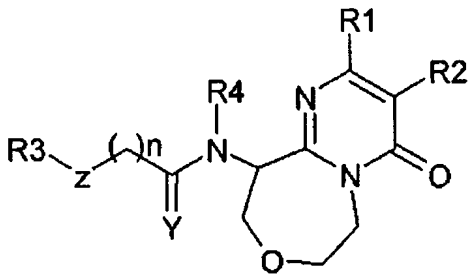
亦發現GSK3β抑制劑可用於治療實質性腎病(Nelson PJ，Kidney International Advance online publication，2007年12月19日)及預防或治療肌肉萎縮(J. Biol. Chem (283) 2008, 358-366)。

【發明內容】

本發明之目的係提供用作藥劑之活性成份之化合物，該藥劑係用於預防及/或治療性治療由GSK3β活性異常引起的疾病、更具體而言神經退化性疾病。更特定而言，目的係提供用作能夠預防及/或治療諸如阿爾茨海默氏病等神經退化性疾病之藥劑之活性成份的新穎化合物。

因此，本發明者已鑑別出對GSK3β具有抑制活性之化合物。因此，其發現由下式(I)代表之化合物具有期望活性且可作為用於預防及/或治療性治療上述疾病之藥劑活性成份使用。

因此，作為本發明之目的，本發明提供由式(I)代表之嘧啶酮衍生物或其鹽、其溶合物或其水合物：



(I)

其中：

Y代表2個氫原子、一個硫原子、一個氧原子或一個C_{1-2}烷基與一個氫原子；

Z代表鍵、氧原子、經氫原子或C_{1-3}烷基取代之氮原子、硫原子、視情況經1或2個選自C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-2}全鹵代烷基或胺基之基團取代之亞甲基；

R1代表2、3或4-吡啶環或2、4或5-嘧啶環，該環視情況經C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或鹵素原子取代；

R2代表氫原子、C_{1-6}烷基或鹵素原子；

R3代表苯環或萘環；該等環視情況經1至4個選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、鹵素原子、C_{1-2}全鹵代烷基、C_{1-3}鹵代烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-2}全鹵代烷氧基C_{1-6}烷基磺醯基、硝基、氰基、胺基、C_{1-6}單烷基胺基、C_{2-12}二烷基胺基、乙醯氧基、胺基磺醯基、4-15員雜環基團，該4-15員雜環基團視情況經C_{1-6}烷基、鹵素原子、C_{1-2}全鹵代烷基、C_{1-3}鹵代烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基取代；

R4代表氫原子或C_{1-6}烷基；且

n代表0至3。

根據本發明之另一態樣，提供藥劑，其包含選自由下列組成之群之物質作為活性成份：由式(I)代表之嘧啶酮衍生物及其生理上可接受之鹽、及其溶合物及其水合物。作為該藥劑之較佳實施例，提供上述用於預防及/或治療性治療由GSK3β活性異常引起的疾病之藥劑、及上述用於預防及/或治療性治療神經退化性疾病以及諸如下述其他疾病之藥劑：非胰島素依賴型糖尿病(例如II型糖尿病)及肥胖

症；癲疾、雙相型障礙(躁狂抑鬱症)；精神分裂症；脫髮症或癌症，例如結腸直腸癌、前列腺癌、乳癌、非小細胞性肺癌、甲狀腺癌、T或B-細胞性白血病、一些由病毒引發之腫瘤及與骨相關之病狀；用於治療實質性腎臟病及預防或治療肌肉萎縮；治療認知與記憶缺陷。亦發現該藥劑可用於再生醫學中。

作為本發明之其他實施例，提供上述藥劑，其中疾病係神經退化性疾病並選自由下列組成之群：阿爾茨海默氏病、帕金森氏病、tau蛋白病變(例如額顳葉癡呆、皮質基底核退化症、皮克氏病、進行性核上麻痹)、威爾森氏病、亨庭頓氏病、朊病毒病及其他癡呆症(包括血管性癡呆)；急性中風及其他創傷性損傷；腦血管意外(例如年齡相關性黃斑變性)；腦及脊髓創傷；肌萎縮性側索硬化；周邊神經病變；視網膜病變及青光眼，且上述藥劑係呈醫藥組合物之形式，該醫藥組合物含有上文物質作為活性成份連同一或多種醫藥添加劑。

作為本發明之其他實施例，提供上述藥劑，其中與骨相關之病狀係骨質疏鬆症。

本發明另外提供GSK3β活性之抑制劑，其包含選自由式(I)之嘧啶酮衍生物及其鹽、及其溶合物及其水合物組成之群之物質作為活性成份。

根據本發明之其他態樣，提供用於預防及/或治療性治療由GSK3β活性異常引起的神經退化性疾病之方法，其包含向患者投與預防及/或治療有效量之物質之步驟，該物

質係選自由下列組成之群：式(I)之嘧啶酮衍生物及其生理上可接受之鹽、及其溶合物及其水合物；及選自由式(I)之嘧啶酮衍生物及其生理上可接受之鹽、及其溶合物及其水合物組成之群之物質用於製造上述藥劑之用途。

【實施方式】

本文所用之C_{1-6}烷基代表具有1至6個碳原子之直鏈或具支鏈或環烷基，其視情況經直鏈、具支鏈或環狀C_{1-6}烷基取代，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、正戊基、異戊基、新戊基、1,1-二甲基丙基、正己基、異己基、環丙基甲基及諸如此類。

C_{1-6}烷氧基代表具有1至4個碳原子之烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二-丁氧基、第三-丁氧基、及諸如此類；

鹵素原子代表氟、氯、溴或碘原子；

C_{1-2}全鹵代烷基代表其中所有氫原子均經鹵素取代之烷基，例如，CF_3或C_2F_5；

C_{1-3}鹵代烷基代表其中至少1個氫未經鹵素原子取代之烷基；

C_{1-6}單烷基胺基代表經1個C_{1-6}烷基取代之胺基，例如，甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、異丙基胺基、丁基胺基、異丁基胺基、第三-丁基胺基、戊基胺基、異戊基胺基及諸如此類；

C_{2-12}二烷基胺基代表經2個C_{1-6}烷基取代之胺基，例如，

二甲基胺基、乙基甲基胺基、二乙基胺基、甲基丙基胺基及二異丙基胺基及諸如此類；

4-15員雜環基團代表含有1至7個選自N、O、及S之雜原子的不飽和、完全飽和或部分飽和之單-或多環基團(例如4至10員)。雜環基團之實例包括吡啶基基、氮茚基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、三嗪基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡咯并吡咯基、吡咯并咪唑基、吡咯并吡唑基、吡咯并三唑基、咪唑并咪唑基、咪唑并吡唑基、咪唑并三唑基、喹啉基、異喹啉基、啐啉基、酞嗪基、喹喔啉基、喹唑啉基、萘啶基、苯并三嗪基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并噠嗪基、吡啶并三嗪基、嘧啶并嘧啶基、嘧啶并吡嗪基、嘧啶并噠嗪基、嘧啶并三嗪基、吡嗪并吡嗪基、吡嗪并噠嗪基、吡嗪并三嗪基、噠嗪并噠嗪基、噠嗪并三嗪基、吲哚基、異吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、吲嗪基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并[c]噻吩基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、四唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、咪唑并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、三唑并嘧啶基、四唑并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、咪唑并吡嗪基、吡唑并吡嗪基、三唑并吡嗪基、四唑并吡嗪基、吡咯并噠嗪基、咪唑并噠嗪基、吡唑并噠嗪基、三唑并噠嗪基、四唑并噠嗪基、吡咯并三嗪基、咪唑并三嗪基、吡唑并三嗪基、三唑并三嗪基、四唑并三嗪

基、呋喃并吡啶基、呋喃并嘧啶基、呋喃并吡嗪基、呋喃并噠嗪基、呋喃并三嗪基、噁唑并吡啶基、噁唑并嘧啶基、噁唑并吡嗪基、噁唑并噠嗪基、噁唑并三嗪基、異噁唑并吡啶基、異噁唑并嘧啶基、異噁唑并吡嗪基、異噁唑并噠嗪基、異噁唑并三嗪基、噁二唑并吡啶基、噁二唑并嘧啶基、噁二唑并吡嗪基、噁二唑并噠嗪基、噁二唑并三嗪基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噁二唑基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡嗪基、噻吩并噠嗪基、噻吩并三嗪基、噻唑并吡啶基、噻唑并嘧啶基、噻唑并吡嗪基、噻唑并噠嗪基、噻唑并三嗪基、異噻唑并吡啶基、異噻唑并嘧啶基、異噻唑并吡嗪基、異噻唑并噠嗪基、異噻唑并三嗪基、噻二唑并吡啶基、噻二唑并嘧啶基、噻二唑并吡嗪基、噻二唑并噠嗪基、噻二唑并三嗪基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并二氧呯基、苯并二噁烷基、苯并二氧雜環己烯基、二氮呯基。該等雜環亦可以部分或完全飽和形式存在，例如二氫苯并呋喃基、四氫喹啉基等。

離去基團L代表可易於斷裂及取代之基團；例如，此一基團可為甲苯磺醯基、甲磺醯基、溴及諸如此類。

由上述式(I)代表之化合物可形成鹽。當存在酸性基團時，鹽之實例包括鹼金屬及鹼土金屬(例如鋰、鈉、鉀、鎂、及鈣)之鹽；氨及胺(例如甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、二環己基胺、叁(羥基甲基)胺基甲烷、*N,N*-雙(羥基乙基)哌嗪、2-胺基-2-甲基-1-丙醇、乙醇胺、*N*-甲基葡萄糖

胺、及L-葡萄糖胺)之鹽；或與鹼性胺基酸(例如離胺酸、δ-羥基離胺酸及精胺酸)形成之鹽。酸性化合物之鹼加成鹽藉由此項技術中所熟知之標準程序來製備。

當存在鹼性基團時，實例包括與無機酸(例如氫氯酸、氫溴酸)形成之鹽；與有機酸(例如乙酸、丙酸、酒石酸、富馬酸、馬來酸、蘋果酸、草酸、琥珀酸、檸檬酸、苯甲酸及諸如此類)形成之鹽。

鹼性化合物之酸加成鹽係藉由此項技術中所熟知之標準程序來製備，其包括(但不限於)將游離鹼溶於含有適當酸之醇水溶液中並藉由蒸發溶液分離出鹽，或藉由使游離鹼與酸在有機溶劑中反應，在此情況下直接分離出鹽，或使其利用第二有機溶劑進行沉澱，或可藉由濃縮溶液獲得。可用來製備酸加成鹽之酸較佳包括彼等當與游離鹼結合時產生醫藥上可接受之鹽(即其陰離子在鹽之醫藥劑量下對動物有機體相對無害的鹽)的酸，以使游離鹼之固有有益性質不因陰離子之副作用而受到損害。儘管較佳為鹼性化合物之醫學上可接受之鹽，但所有酸加成鹽均在本發明之範疇內。

除由上述式(I)代表之嘧啶酮衍生物及其鹽之外，其溶合物及水合物亦屬於本發明之範疇。

由上述式(I)代表之嘧啶酮衍生物可具有一或多個不對稱碳原子。就該等不對稱碳原子之立體化學而言，其可獨立地呈(R)或(S)構型，且衍生物可作為立體異構體(例如光學異構體、或非對映異構體)存在。任何純淨形式之立體異

構體、任何立體異構體之混合物、外消旋異構體及諸如此類均屬於本發明之範疇。

在本發明第一實施例中，提供化合物，其中

Y代表一個氧原子或2個氫原子；

Z代表鍵；

R1代表未經取代之4-吡啶環或未經取代之4-嘧啶環；

R2代表氫原子；

R3代表視情況經1至4個選自C_{1-6}烷基、鹵素原子、C_{1-6}烷氧基、羥基、胺基、OC(O)(C_{1-6}-烷基)、胺基磺醯基、噁二唑基之取代基取代之苯基，該噁二唑基視情況經C_{1-6}烷基、鹵素原子、C_{1-6}烷氧基取代；

R4代表氫原子，n代表0，該等化合物呈游離鹼或與酸形成之加成鹽形式。

本發明化合物之實例顯示於下文表1中。然而，本發明之範疇不限於此等化合物。命名法根據IUPAC規則給出。

本發明之另一目的包括表1如下文所定義之式之化合物群組：

1. (+/-)-4-氯-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

2. (-)-4-氯-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

3. (+)-4-氯-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-

四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

4. (+/-)-4-氟-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

5. (+/-)-4-胺基-5-氯-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

6. (+/-)-4-胺基-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

7. (+/-)-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-5-胺磺醯基-苯甲醯胺

8. (+/-)-2,4-二甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

9. (+/-)-2,3-二甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

10. (+/-)-2,5-二甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

11. (+/-)-5-氯-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

12. (+/-)-5-溴-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-

苯甲醯胺

13. (+/-)-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

14. (+/-)-乙酸2-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基胺甲醯基)-苯基酯

15. (+/-)-2-甲氧基-4-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

16. (+/-)-2-羥基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

17. (+/-)-9-苄基胺基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮

18. (+/-)-4-氯-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-吡啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

19. (+/-)-5-氯-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-吡啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

20. (+/-)-4-氟-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-吡啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

21. (+/-)-9-(2-甲氧基-苄基胺基)-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮

22. (+/-)-9-(4-氟-2-甲氧基-苄基胺基)-2-嘧啶-4-基-

5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮

23. (+/-)-9-(5-氟-2-甲氧基-苄基胺基)-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮

24. (+/-)-9-(5-氯-2-羥基-苄基胺基)-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮

25. (+/-)-9-(5-氟-2-甲氧基-苄基胺基)-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮

26. (+/-)-9-(5-溴-2-甲氧基-苄基胺基)-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮

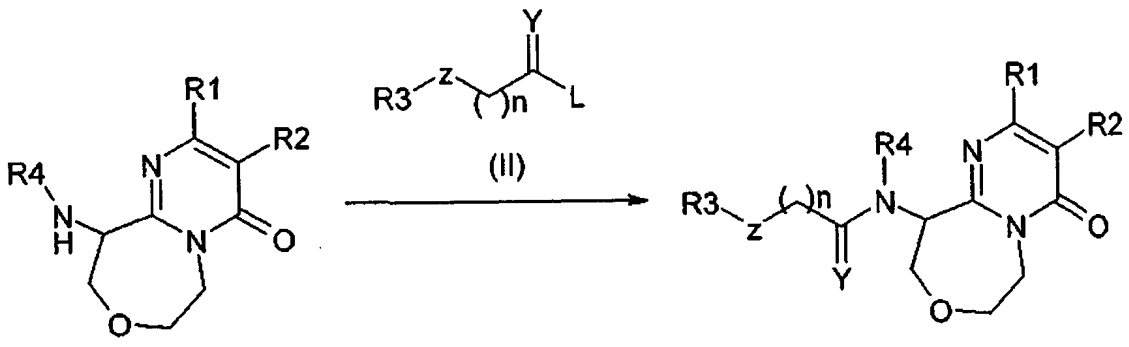
27. (+/-)-9-(2,5-二甲氧基-苄基胺基)-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮

作為另一目的，本發明亦係關於製備由上述式(I)代表之嘧啶酮化合物之方法。

此等化合物可根據例如下文所說明之方法製備。

製備方法

可根據反應圖1中所闡述之方法製備由上述式(I)代表之嘧啶酮化合物。



(III) (I)

反應圖1

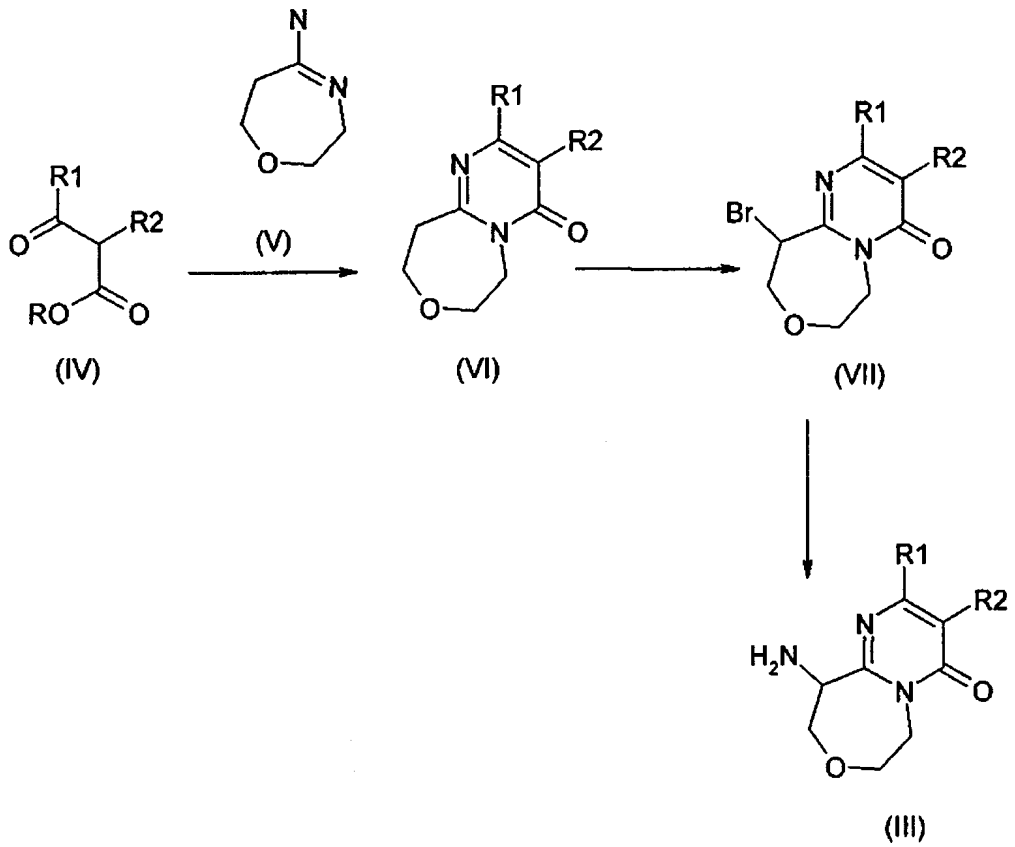
(在以上反應圖中，R1、R2、R3、R4、n、Y及Z之定義與彼等已針對式(I)之化合物闡述者相同)。

根據該方法，使用由上式(III)(其中R1、R2及R4係如式(I)之化合物所定義)代表之嘧啶酮衍生物作為中間體。或者，在大氣中於介於0至130℃間之適宜溫度下使式(III)之化合物與鹼(例如三乙胺、碳酸鈉或碳酸鉀)在溶劑(例如四氫呋喃、*N*-甲基吡咯啶酮、*N*,*N*-二甲基乙醯胺或氯仿)中反應，隨後與式(II)之化合物(其中R3、Z、Y及n係如式(I)之化合物所定義且L代表離去基團，較佳為氯、溴或甲磺醯基)反應，以獲得上述式(I)之化合物。

或者，根據熟悉此項技術者所熟知之方法，可藉由式(III)之化合物(其中R1、R2及R4係如式(I)之化合物所定義)還原胺化式(II)之化合物(其中Y代表氧原子且L代表氫原子)來製備式(I)之化合物(其中Y代表2個氫原子)。

式(II)之化合物係市售品或可根據熟悉此項技術者所熟知之方法合成。

可根據反應圖2中所定義之方法由式(IV)之化合物開始製備式(III)之化合物。可使用之條件於化學實例中給出。



反應圖2

作為另一目的，本發明亦係關於用於製備由上述式(I)代表之嘧啶酮化合物之中間體(III)、(VI)及(VII)。

(在以上反應圖中，R1及R2之定義與已闡述之定義相同)。

根據該方法，使式(IV)之3-酮酯(其中R1及R2係如式(I)之化合物所定義，R係諸如甲基或乙基等烷基)與式(V)之化合物反應。該反應可在大氣中在介於25℃至140℃間之適宜溫度下在諸如碳酸鉀等鹼存在下在醇溶劑(例如甲醇、乙醇及諸如此類)中或在沒有醇溶劑之情況下實施，獲得上述式(VI)之化合物。

可使用強鹼(諸如雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰或二異丙基醯胺鋰)使式(VI)之化合物(其中R1及R2係如式(I)之化合物

所定義)去質子化並使所得陰離子與溴或N-溴琥珀醯亞胺反應以提供式(VII)之化合物。

可使式(VII)之化合物(其中R1及R2係如式(I)之化合物所定義)與諸如氨、4-甲氧基苄基胺等適宜親核氮來源反應以提供式(III)之化合物。

此外，為得到式(III)之化合物(其中R2係鹵素原子，例如溴原子或氯原子)，可使式(III)之化合物(其中R2代表氫原子)鹵化。該反應可在諸如乙酸或丙酸等酸性介質中於溴琥珀醯亞胺、氯琥珀醯亞胺或溴存在下實施。

此外，式(IV)之化合物(其中R2代表氟原子)可藉由類似於Tetrahedron Letters，第30卷，第45期，第6113-6116頁，1989中所闡述之方法獲得。

此外，式(IV)之化合物(其中R2代表氫原子)可藉由類似於德國專利第2705582號所闡述之方法獲得。

式(IV)之化合物係市售品或可根據熟悉此項技術者所熟知之方法合成。

舉例而言，可藉由使異煙酸或嘧啶-羧酸(視情況經C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或鹵素取代)分別與相應丙二酸單酯反應來製備式(IV)之化合物(其中R1代表吡啶環或嘧啶環，其視情況經C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或鹵素原子取代)。可使用熟悉此項技術者所熟知之方法實施該反應，例如在諸如1,1'-羰基雙-1*H*-咪唑等偶合劑存在下在諸如四氫呋喃等溶劑中於介於20-70℃間之溫度下實施。

式(V)之化合物可根據WO97/16430及Bioorganic &

Medicinal Chemistry Letters (2004), 14(23), 5907-5911中所闡述之方法合成。

在以上反應中，有時可能需要對官能團進行保護或去保護。可視官能團類型選擇適宜之保護基團Pg，並可應用文獻中所闡述之方法。保護基團、保護及去保護方法之實例於例如Greene's Protective Groups in Organic Synthesis，Greene等人，第4版(John Wiley & Sons公司，New York) 2007中給出。

本發明之化合物對GSK3β具有抑制活性。因此，本發明化合物作為活性成份用於製備藥劑，該藥劑能夠預防及/或治療性治療由GSK3β活性異常所引起的疾病且更具體而言諸如阿爾茨海默氏病等神經退化性疾病。此外，本發明之化合物亦可作為活性成份用來製備用於預防及/或治療性治療以下疾病之藥劑：神經退化性疾病，例如帕金森氏病、tau蛋白病變(例如額顳葉癡呆、皮質基底核退化症、皮克氏病、進行性核上麻痹)、威爾森氏病、亨庭頓氏病、朊病毒病及其他癡呆症(包括血管性癡呆)；急性中風及其他創傷性損傷；腦血管意外(例如年齡相關性黃斑變性)；腦及脊髓創傷；肌萎縮性側索硬化、周邊神經病變；視網膜病變及青光眼；及其他疾病，例如非胰島素依賴性糖尿病(例如II型糖尿病)及肥胖症；癆疾、躁狂抑鬱症；精神分裂症；脫髮症；癌症，例如結腸直腸癌、前列腺癌、乳癌、非小細胞性肺癌、甲狀腺癌、T或B-細胞性白血病、一些由病毒引發之腫瘤及與骨相關之病狀；實質

性腎臟病或肌肉萎縮。亦發現該藥劑可用於再生醫學中。亦發現該藥劑可用於治療或預防尋常型天皰瘡。亦發現該藥劑可用於治療由癌症化學療法引發之嗜中性白血球減少症。亦發現該藥劑可用於治療性治療以認知與記憶缺陷為特徵之疾病，例如阿爾茨海默氏病、帕金森氏病、年齡相關性記憶損傷、輕度認知損傷、腦創傷、精神分裂症及其他觀察到該等缺陷之病況。

本發明進一步係關於用於治療由GSK3β活性異常引起的神經退化性疾病及上述疾病之方法，其包含向有需要的哺乳動物有機體投與有效量的式(I)化合物。

就本發明藥劑之活性成份而言，可使用選自由上述式(I)代表之化合物及其藥理學上可接受之鹽、及其溶合物及其水合物組成之群之物質。該物質本身可作為本發明之藥劑投與；然而，期望以醫藥組合物之形式投與該藥劑，該醫藥組合物包含上述物質作為活性成份及一或多種醫藥添加劑。就本發明藥劑之活性成份而言，兩種或兩種以上之上述物質可組合使用。以上醫療組合物亦可補充有用於治療上述疾病之另一藥劑之活性成份。對醫藥組合物之類型沒有特別限制，且該組合物可作為口服或非經腸投與之任何調配物提供。例如，該醫藥組合物可經調配(例如)呈口服投與之醫藥組合物之形式，例如顆粒、細顆粒、粉末、硬膠囊、軟膠囊、糖漿、乳液、懸浮液、溶液及諸如此類；或呈非經腸投與之醫藥組合物之形式，例如用於靜脈內、肌肉內、或皮下投與之注射劑、點滴輸注液、透皮製劑、

經黏膜製劑、滴鼻劑、吸入劑、栓劑及諸如此類。亦可將注射劑或點滴輸注液製成諸如呈凍乾製劑形式等粉末製劑，且可在使用前藉由溶於諸如生理鹽水等適當水性介質中來使用。持續釋放製劑(例如彼等用聚合物塗佈者)可直接經大腦內投與。

彼等熟悉此項技術者可適當選擇用於製造醫藥組合物之醫藥添加劑之類型、醫藥添加劑相對於活性成份之含量比率、及製備醫藥組合物之方法。可使用無機物或有機物或固體物質或液體物質作為醫藥添加劑。通常，醫藥添加劑可以活性成份重量的1重量%至90重量%間之比率納入。

用於製備固體醫藥組合物之賦形劑之實例包括(例如)乳糖、蔗糖、澱粉、滑石粉、纖維素、糊精、高嶺土、碳酸鈣及諸如此類。可使用諸如水或植物油等習用惰性稀釋劑來製備口服投與之液體組合物。除惰性稀釋劑外，液體組合物可包含助劑，例如濕潤劑、懸浮助劑、甜味劑、芳香劑、色素、及防腐劑。液體組合物可填充於由諸如明膠等易吸收材料製成之膠囊中。用於製備非經腸投與組合物(例如注射劑、栓劑)之溶劑或懸浮介質之實例包括水、丙二醇、聚乙二醇、苄醇、油酸乙酯、卵磷脂及諸如此類。栓劑所用基本材料之實例包括(例如)可可脂、乳化可可脂、月桂酸脂質、威特普索(witepsol)。

對本發明藥劑之投與劑量及頻率並無特別限制，且可根據例如預防及/或治療性治療之目的、疾病類型、患者體重或年齡、疾病嚴重程度及諸如此類等狀況對其進行適當

選擇。通常，成人口服投與的日劑量可為0.01-1,000 mg(活性成份重量)，且該劑量可每天投與一次或作為若干分開部分每天投與若干次，或數天投與一次。當該藥劑作為注射劑使用時，對成人較佳可以0.001-100 mg(活性成份重量)之日劑量連續或間歇地實施投與。

化學實例

實例1(表1之1號化合物)

(+/-)-4-氯-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

1.1 2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮

向25.00 g (165.99 mmol) 2,3,6,7-四氫-[1,4]氧氮呼-5-基胺單鹽酸鹽(按WO97/16430及Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2004)，14(23)，5907-5911中所闡述進行合成)於550 mL乙醇中之懸浮液中添加25.23 g(182.59 mmol)碳酸鉀。於室溫下攪拌反應混合物10 min，添加35.45 g(182.59 mmol)3-(4-嘧啶基)-3-側氧基丙酸乙酯並於回流下攪拌所得混合物4小時。蒸發冷卻後的溶液以除去溶劑。混合物用水及乙醚溶解。攪拌後，過濾所得固體，用水及乙醚洗滌以提供21.7 g (53%)粉末狀期望化合物。

RMN ^{1}H (DMSO-d^{6}; 400 MHz)

δ(ppm)：9.32 (s, 1H), 9.04 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.31 (m, 2H)。

1.2 (+/-)-9-溴-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-

二氮雜-苯并環庚烯-4-酮

於氬氣下於-40℃下向5.00 g (20.47 mmol)嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮於無水四氫呋喃(200 ml)中之溶液中添加22.52 mL(22.52 mmol)雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰(1 M於四氫呋喃中)。於-40℃下攪拌該溶液10 min並快速添加1.10 mL(21.49 mmol)溴。於-40℃下攪拌反應混合物20分鐘並添加氯化銨飽和溶液使反應混合物終止反應並用乙酸乙酯萃取。有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌並經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由急驟層析法(環己烷/乙酸乙酯：80/20-70/30)純化殘餘物以提供2.18 g (33%)產物。

Mp：176-178℃。

RMN ^{1}H (DMSO-d^{6}; 400 MHz)

δ(ppm)：9.35 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.21-4.01 (m, 4H), 3.68 (m, 1H)。

1.3 (+/-)-9-胺基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮

在密封管中將18.7 g(57.89 mmol)(+/-)-9-溴-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮於520 ml氨(7 N於MeOH中之溶液)中之懸浮液於100℃下攪拌4小時。蒸發冷卻後的溶液以除去溶劑。在酸-鹼處理並用二氯甲烷萃取後，用氯化鈉飽和溶液洗滌混合物。有機相經硫酸鈉乾燥並濃縮。將殘餘物收集於乙醚中，以得到

6.70 g(44%)黃色固體產物。

Mp：149-141℃。

RMN ^{1}H (DMSO-d^{6}; 400 MHz)

δ(ppm)：9.38 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 2.38 (br s, 2H)。

1.4 (+/-)-4-氯-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

向0.700 g (2.70 mmol)(+/-)-9-胺基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮溶於54 mL二甲基甲醯胺中之溶液中添加0.554 g(2.97 mmol) 4-氯-2-甲氧基-苯甲酸。於0℃下向所得混合物中添加440 μL(2.97 mmol)氰基膦酸二乙酯及450 μL(3.24 mmol)三乙胺。於室溫下攪拌所得混合物4小時。添加水及乙酸乙酯並攪拌混合物。過濾所得殘餘物，用水、乙酸乙酯及乙醚洗滌以提供0.932 g (81%)白色粉末狀純淨產物。

Mp：274-276℃。

RMN ^{1}H (DMSO; 400MHz)

δ(ppm)：9.40 (s, 1H), 9.30 (m, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.35 (s 1H), 7.21 (d, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.11 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.60 (m, 1H)。

實例2(表1之2號化合物)

(-)-4-氯-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

藉由對掌性製備型HPLC (Daicel CHIRALCEL IA-H 20 μm)用異丙醇洗脫來分離0.250 g(0.58 mmol)(-/+)-4-氯-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺，得到0.047 g以游離鹼形式獲得之純淨產物。

Mp：260℃。$[\alpha]_D^{20}$=-60.95°(c=0.253, DMSO)。

RMN ^{1}H (DMSO; 400MHz)

δ(ppm)：9.40 (s, 1H), 9.30 (m, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.35 (s 1H), 7.21 (d, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.11 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.60 (m, 1H)。

實例3(表1之3號化合物)

(+)-4-氯-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

藉由對掌性製備型HPLC (Daicel CHIRALCEL IA-H 20 μm)用異丙醇洗脫來分離0.250 g (0.58 mmol) (-/+)-4-氯-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺，得到0.084 g以游離鹼形式獲得之純淨產物。

Mp：262℃。$[\alpha]_D^{20}$=+34.56°(c=0.071, DMSO)。

RMN ^{1}H (DMSO; 400 MHz)

δ(ppm)：9.40 (s, 1H), 9.30 (m, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.30 (d,

1H), 8.01 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.35 (s 1H), 7.21 (d, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.11 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.60 (m, 1H)。

實例4(表1之17號化合物)

(+/-) 9-苄基胺基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮

向0.090 g(0.35 mmol)(+/-)-9-胺基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮於3.5 ml二氯甲烷中之溶液中添加0.040 mL(0.36 mmol)苯甲醛、0.184 g (0.87 mmol)三乙醯氧基硼氫化鈉及幾滴冰乙酸。於室溫下攪拌反應混合物15小時。將殘餘物溶解於二氯甲烷及飽和碳酸鈉水溶液中，用二氯甲烷萃取並用氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸發。藉由在矽膠上急驟層析用二氯甲烷/甲醇/氨水溶液(29%) 95/5/0.5比例之混合物脫洗來純化粗產物，以得到0.022 g(13%)純淨產物。

Mp：150-152℃。

RMN ^{1}H (DMSO; 400MHz)

δ(ppm)：9.38 (m, 1H), 9.10 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.42-7.22 (m, 6H), 4.84 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.88-3.75 (m, 4H)。

實例5(表1之20號化合物)

(+/-)-4-氟-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-吡啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

5.1 2-吡啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并

環庚烯-4-酮

藉由類似於**實例1**(步驟1.1)中所闡述之方法，使用3-側氧基-3-吡啶-4-基-丙酸乙酯代替3-(4-嘧啶基)-3-側氧基丙酸乙酯，獲得10.40 g(51%)粉末狀化合物。

Mp：156-159℃。

RMN ^{1}H (DMSO-d^{6}; 400 MHz)

δ(ppm)：8.71 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.49 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.35 (m, 2H)。

5.2 (+/-)9-胺基-2-吡啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮

藉由類似於**實例1**(步驟1.2)中所闡述之方法，使用2-吡啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮代替2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮，獲得粉末狀化合物並如此用於下一步驟。

向5.29 g (16.44 mmol) 9-溴-2-吡啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮於164 mL甲苯中之懸浮液中添加4.51 g (32.88 mmol) 4-甲氧基苄基胺與7.01 mL (98.64 mmol)二甲基亞碸。於85℃下攪拌反應混合物15小時。蒸發冷卻後的溶液以除去溶劑。添加氯化銨飽和溶液使混合物終止反應並用二氯甲烷萃取，用氯化鈉飽和溶液洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由在矽膠上急驟層析用二氯甲烷洗脫且隨後用二氯甲烷/甲醇/氨水溶液(29%)按97/3/0.3比例之混合物洗脫來純化粗產物，得到2.00 g產物。獲得粉末狀化合物並如此用於下一步驟。

向2.00 g(1.32 mmol)9-(4-甲氧基-苄基胺基)-2-吡啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮於乙腈/水(20/10 mL)中之溶液中添加2.17 g(3.96 mmol)硝酸鈰銨。於室溫下攪拌反應15小時。在酸-鹼處理及用二氯甲烷萃取後，有機相用氯化鈉飽和溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由在矽膠上急驟層析用二氯甲烷/甲醇/氨水溶液(29%)按98/2/0.2比例之混合物洗脫來純化粗產物，得到0.226 g(5%，3步)白色粉末狀產物。

Mp：155-157℃。

RMN ^{1}H (DMSO-d^{6}; 400 MHz)

δ(ppm)：8.75 (d, 2H), 8.11 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.73 (m, 2H)。

5.3 (+/-)-4-氟-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-吡啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

藉由類似於**實例1**(步驟1.4)中所闡述之方法，使用(+/-)9-胺基-2-吡啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮與4-氟-2-甲氧基苯甲酸代替(+/-)-9-胺基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮與4-氟-2-甲氧基-苯甲酸，得到0.068 g(71%)粉末狀化合物。

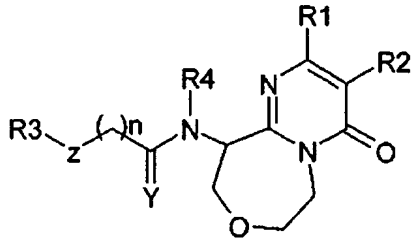
Mp：238-240℃。

RMN ^{1}H (DMSO-d^{6}; 400 MHz)

δ(ppm)：9.31 (brs, 1H), 8.82 (d, 2H), 8.10 (m, 3H), 7.21

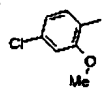
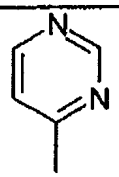
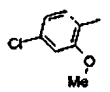
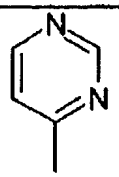
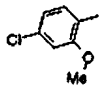
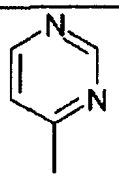
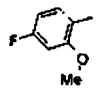
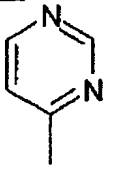
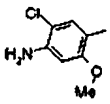
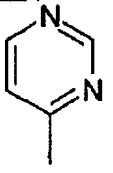
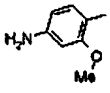
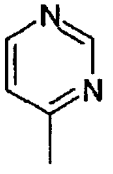
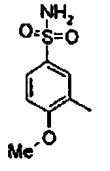
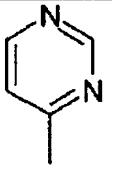
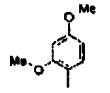
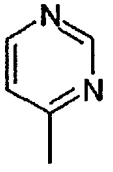
(3, 2H), 7.00 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.09 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.58 (m, 1H)。

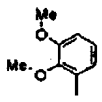
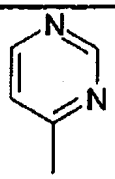
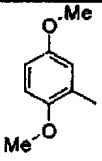
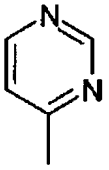
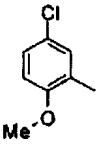
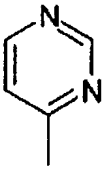
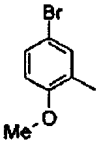
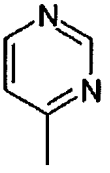
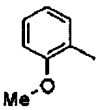
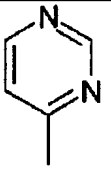
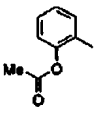
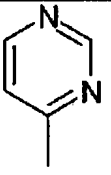
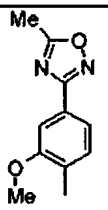
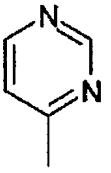
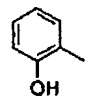
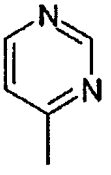
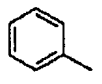
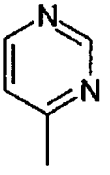
為闡釋本發明，上述式(I)化合物之化學結構及物理數據之列表於表1中給出。該等化合物已根據該等實例之方法製得。在表中，Me代表甲基，(Rot.)指示對映異構體化合物之左旋性或右旋性，(dec.)指示化合物之分解。

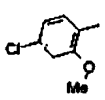
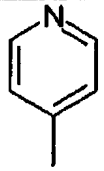
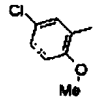
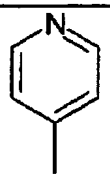
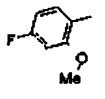
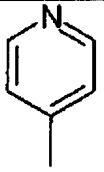
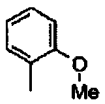
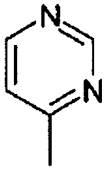
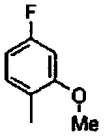
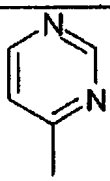
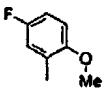
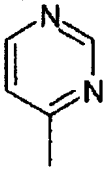
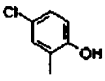
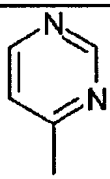
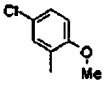
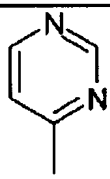
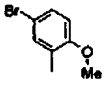
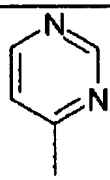


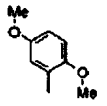
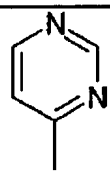
(I)

表 1

編號	Rot	R3	Z	R1	R4	R2	Y	n	Mp °C	鹽
1	(+/-)		鍵		H	H	O	0	274-276	游離鹼
2	(-)		鍵		H	H	O	0	260	游離鹼
3	(+)		鍵		H	H	O	0	262	游離鹼
4	(+/-)		鍵		H	H	O	0	285-287	游離鹼
5	(+/-)		鍵		H	H	O	0	276-278	游離鹼
6	(+/-)		鍵		H	H	O	0	264-266	游離鹼
7	(+/-)		鍵		H	H	O	0	257-259	游離鹼
8	(+/-)		鍵		H	H	O	0	248-250	游離鹼

編號	Rot	R3	Z	R1	R4	R2	Y	n	Mp °C	鹽
9	(+/-)		鍵		H	H	O	0	246-248	游離鹼
10	(+/-)		鍵		H	H	O	0	220-222	游離鹼
11	(+/-)		鍵		H	H	O	0	232-234	游離鹼
12	(+/-)		鍵		H	H	O	0	237-239	游離鹼
13	(+/-)		鍵		H	H	O	0	285-287	游離鹼
14	(+/-)		鍵		H	H	O	0	202-204	游離鹼
15	(+/-)		鍵		H	H	O	0	254-256	游離鹼
16	(+/-)		鍵		H	H	O	0	251-253	游離鹼
17	(+/-)		鍵		H	H	H, H	0	150-152	游離鹼

編號	Rot	R3	Z	R1	R4	R2	Y	n	Mp °C	鹽
18	(+/-)		鍵		H	H	O	0	256-258	游離鹼
19	(+/-)		鍵		H	H	O	0	235-237	游離鹼
20	(+/-)		鍵		H	H	O	0	238-240	游離鹼
21	(+/-)		鍵		H	H	H, H	0	254-256	氫氯酸 1:1
22	(+/-)		鍵		H	H	H, H	0	253-255	氫氯酸 1:1
23	(+/-)		鍵		H	H	H, H	0	233-235	氫氯酸 1:1
24	(+/-)		鍵		H	H	H, H	0	217-219	氫氯酸 1:1
25	(+/-)		鍵		H	H	H, H	0	221-223	氫氯酸 1:1
26	(+/-)		鍵		H	H	H, H	0	224-226	氫氯酸 1:1

編號	Rot	R3	Z	R1	R4	R2	Y	n	Mp °C	鹽
27	(+/-)		鍵		H	H	H, H	0	240-242	氫氯酸 1:1

測試實例：本發明藥劑對GSK3β之抑制活性：

可使用4個不同方案。

在第一方案中：於室溫下在GSK3β之存在下將7.5 μM預磷酸化GS1肽與10 μM ATP(含有300,000 cpm ^{33}P-ATP)於25 mM Tris-HCl(pH7.5)、0.6 mM DTT、6 mM $MgCl_2$、0.6 mM EGTA、0.05 mg/ml BSA緩衝液中培養1小時(總反應體積：100微升)。

在第二方案中：於室溫下在GSK3β存在下將4.1 μM預磷酸化GS1肽與42 μM ATP(含有260,000 cpm ^{33}P-ATP)於80 mM Mes-NaOH(pH 6.5)、1 mM乙酸鎂、0.5 mM EGTA、5 mM 2-巯基乙醇、0.02% Tween 20、10%甘油緩衝液中培養2小時。

在第三方案中：於室溫下在GSK3β之存在下將7.5 μM預磷酸化GS1肽與10 μM ATP(含有300,000 cpm ^{33}P-ATP)於50 mM Hepes(pH 7.2)、1 mM DTT、1 mM $MgCl_2$、1 mM EGTA、0.01% Tween 20緩衝液中培養1小時(總反應體積：100微升)。

在第四方案中：於室溫下在市售GSK3β (Millipore)之存在下將7.5 μM預磷酸化GS1肽與10 μM ATP(含有300,000 cpm ^{33}P-ATP)於50 mM Hepes(pH 7.2)、1 mM DTT、1 mM

$MgCl_2$、1 mM EGTA、0.01% Tween 20緩衝液中培養90分鐘(總反應體積：100微升)。

將抑制劑溶解於DMSO中(在反應介質中之最終溶劑濃度為1%)。

用100微升由25 g聚磷酸(85% P_2O_5)組成之溶液、126 ml 85% H_3PO_4終止反應，用H_2O補足至500 ml且然後在使用前稀釋至1:100。然後將反應混合物之等分試樣轉移至Whatman P81陽離子交換過濾器並用以上所述溶液沖洗。藉由液體閃爍光譜測定所納入^{33}P放射性。

磷酸化GS-1肽具有下列序列：NH2-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(P)EDEE-COOH。(Woodgett, J. R. (1989) Analytical Biochemistry 180, 237-241.)

用IC_{50}表示本發明化合物之GSK3β抑制活性，且如表1中化合物之IC_{50}範圍所示，其介於0.1毫微莫耳至3微莫耳濃度之間。

例如，根據方案4，表1之7號化合物顯示IC_{50}為0.0005 μM，表1之14號化合物顯示IC_{50}為0.010 μM，表1之19號化合物顯示IC_{50}為0.002 μM，表1之21號化合物顯示IC_{50}為0.041 μM。

調配物實例

(1)錠劑

藉由常用方法混合以下成份並使用習用裝置將其進行壓製。

實例1之化合物　　30 mg

結晶纖維素	60 mg
玉米澱粉	100 mg
乳糖	200 mg
硬脂酸鎂	4 mg

(2)軟膠囊

藉由常用方法混合以下成份並將其填充至軟膠囊中。

實例1之化合物	30 mg
橄欖油	300 mg
卵磷酯	20 mg

(3)非經腸製劑

藉由常用方法混合以下成份來製備包含於1 ml安瓿中之注射劑。

實例1之化合物	3 mg
氯化鈉	4 mg
注射用蒸餾水	1 ml

工業應用性

本發明之化合物具有GSK3β抑制活性並可用作藥劑之活性成份，該藥劑係用於預防及/或治療性治療由GSK3β活性異常引起的疾病且更具體而言神經退化性疾病。

200936140

發明專利說明書

A61K	31/553	2006.01
C07D	498/04	2006.01
A61P	25/00	2006.01
A61P	25/28	2006.01
A61P	27/06	2006.01
A61P	35/00	2006.01
A61P	3/10	2006.01

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記

※ 申請案號：98101926

※ 申請日：98.1.19　　※IPC 分類：

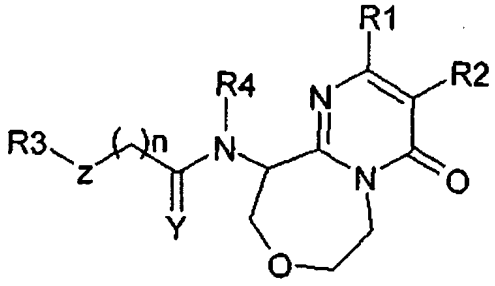
一、發明名稱：(中文/英文)

經取代之芳基醯胺氧雜吖庚因(OXAZEPINO)嘧啶酮衍生物

SUBSTITUTED ARYLAMIDE OXAZEPINOPYRIMIDONE DERIVATIVES

二、中文發明摘要：

本發明係關於由式(I)代表之嘧啶酮衍生物或其鹽、或其溶合物或其水合物：



(I)

其中：

Y代表2個氫原子、一個硫原子、一個氧原子或一個C_{1-2}烷基與一個氫原子；

Z代表鍵、氧原子、經氫原子或C_{1-3}烷基取代之氮原子、硫原子、視情況經1或2個選自C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-2}全鹵代烷基或胺基之基團取代之亞甲基；

R1代表2、3或4-吡啶環或2、4或5-嘧啶環，該環視情況經C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或鹵素原子取代；

R2代表氫原子、C_{1-6}烷基或鹵素原子；

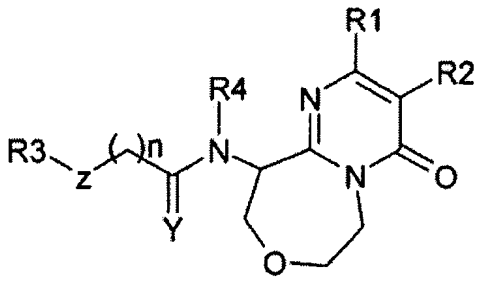
R3代表苯環或萘環；該等環視情況經取代；

R4代表氫原子或C_{1-6}烷基；且

n代表0至3，且係關於其治療用途。

三、英文發明摘要：

A pyrimidone derivative represented by formula (I) or a salt thereof, or a solvate thereof or a hydrate thereof:



(I)

wherein:

Y represents two hydrogen atoms, a sulphur atom, an oxygen atom or a C_{1-2} alkyl group and a hydrogen atom;

Z represents a bond, an oxygen atom, a nitrogen atom substituted by a hydrogen atom or a C_{1-3} alkyl group, a sulphur atom, a methylene group optionally substituted by one or two groups chosen from a C_{1-6} alkyl group, a hydroxyl group, a C_{1-6} alkoxy group, a C_{1-2} perhalogenated alkyl group or an amino group;

R1 represents a 2, 3 or 4-pyridine ring or a 2, 4 or 5-pyrimidine ring, the ring being optionally substituted by a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group or a halogen atom;

R2 represents a hydrogen atom, a C_{1-6} alkyl group or a halogen atom;

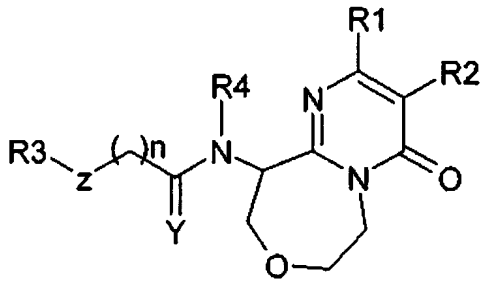
R3 represents a benzene ring or a naphthalene ring; the rings being optionally substituted

R4 represents a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl group; and

n represents 0 to 3 and their therapeutic use.

七、申請專利範圍：

1. 一種由式(I)代表之嘧啶酮衍生物或其鹽、或其溶合物或其水合物：



(I)

其中：

Y代表兩個氫原子、一個硫原子、一個氧原子或一個C_{1-2}烷基與一個氫原子；

Z代表鍵、氧原子、經氫原子或C_{1-3}烷基取代之氮原子、硫原子、視情況經1或2個選自C_{1-6}烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-2}全鹵代烷基或胺基之基團取代之亞甲基；

R1代表2、3或4-吡啶環或2、4或5-嘧啶環，該環視情況經C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或鹵素原子取代；

R2代表氫原子、C_{1-6}烷基或鹵素原子；

R3代表苯環或萘環；該等環視情況經1至4個選自以下之取代基取代：C_{1-6}烷基、鹵素原子、C_{1-2}全鹵代烷基、C_{1-3}鹵代烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-2}全鹵代烷氧基、C_{1-6}烷基磺醯基、硝基、氰基、胺基、C_{1-6}單烷基胺基、C_{2-12}二烷基胺基、乙醯氧基、胺基磺醯基、4-15員雜環基團，該4-15員雜環基團視情況經C_{1-6}烷基、鹵素原子、C_{1-2}全鹵代烷基、C_{1-3}鹵代烷基、羥基、C_{1-6}烷氧基取代；

R4代表氫原子或C_{1-6}烷基；且

n代表0至3。

2. 如請求項1之嘧啶酮衍生物或其鹽、或其溶合物或其水合物，

Y代表一個氧原子或兩個氫原子；

Z代表鍵；

R1代表未經取代之4-吡啶環或未經取代之4-嘧啶環；

R2代表氫原子；

R3代表視情況經1至4個選自以下之取代基取代之苯基：C_{1-6}烷基、鹵素原子、C_{1-6}烷氧基、羥基、胺基、OC(O)(C_{1-6}-烷基)基、胺基磺醯基、噁二唑基，該噁二唑基視情況經C_{1-6}烷基、鹵素原子、C_{1-6}烷氧基取代；

R4代表氫原子，n代表0。

3. 如請求項1之嘧啶酮衍生物或其鹽、或其溶合物或其水合物，其係選自由下列組成之群：

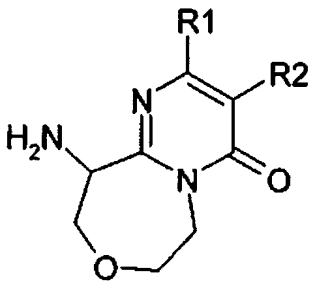
- (+/-)-4-氯-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺
- (-)-4-氯-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺
- (+)-4-氯-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺
- (+/-)-4-氟-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺
- (+/-)-4-胺基-5-氯-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-

5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

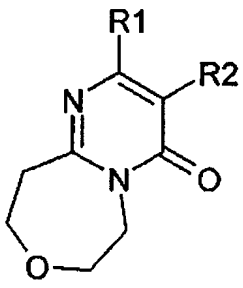
- (+/-)-4-胺基-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺
- (+/-)-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-5-胺磺醯基-苯甲醯胺
- (+/-)-2,4-二甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺
- (+/-)-2,3-二甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺
- (+/-)-2,5-二甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺
- (+/-)-5-氯-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺
- (+/-)-5-溴-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺
- (+/-)-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺
- (+/-)-乙酸2-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基胺甲醯基)-苯基酯
- (+/-)-2-甲氧基-4-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺

- (+/-)-2-羥基-N-(4-側氧基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺
- (+/-)-9-苄基胺基-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮
- (+/-)-4-氯-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-吡啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺
- (+/-)-5-氯-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-吡啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺
- (+/-)-4-氟-2-甲氧基-N-(4-側氧基-2-吡啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-苯甲醯胺
- (+/-)-9-(2-甲氧基-苄基胺基)-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮
- (+/-)-9-(4-氟-2-甲氧基-苄基胺基)-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮
- (+/-)-9-(5-氟-2-甲氧基-苄基胺基)-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮
- (+/-)-9-(5-氯-2-羥基-苄基胺基)-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮
- (+/-)-9-(5-氯-2-甲氧基-苄基胺基)-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮
- (+/-)-9-(5-溴-2-甲氧基-苄基胺基)-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮
- (+/-)-9-(2,5-二甲氧基-苄基胺基)-2-嘧啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮。

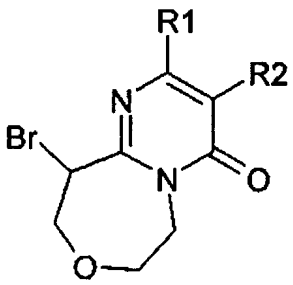
4. 一種由式(III)、(VI)及(VII)代表之嘧啶酮衍生物，其中



(III)



(VI)



(VII)

R1及R2係如請求項1之式(I)化合物所定義。

5. 一種藥劑，其包含選自由下列組成之群的物質作為活性成份：如請求項1至3之由式(I)代表之嘧啶酮衍生物或其鹽、或其溶合物或其水合物。

6. 一種GSK3β抑制劑，其係選自由請求項1之由式(I)代表之嘧啶酮衍生物或其鹽、或其溶合物或其水合物之群。

7. 如請求項1至3之化合物，其用於預防及/或治療性治療由GSK3β活性異常引起的疾病。

8. 如請求項1至3之化合物，其用於預防及/或治療性治療神經退化性疾病。

9. 如請求項8之化合物，其中該神經退化性疾病係選自由下列組成之群：阿爾茨海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、tau蛋白病變、血管性癡呆；急性中風、創傷性損傷；腦血管意外、腦髓創傷、脊髓創傷；周邊神經病變；視網膜病變或青光眼。

10. 如請求項1至3之化合物，其用於預防及/或治療性治療非胰島素依賴型糖尿病；肥胖症；躁狂抑鬱症；精神分裂症；脫髮症；癌症；實質性腎臟病或肌肉萎縮。

11. 如請求項10之化合物，其中癌症係乳癌、非小細胞性肺癌、甲狀腺癌、T或B-細胞性白血病或由病毒引發之腫瘤。

12. 如請求項1至3之化合物，其用於預防及/或治療性治療瘧疾。

13. 如請求項1至3之化合物，其用於預防及/或治療性治療骨病。

14. 如請求項1至3之化合物，其用於預防及/或治療性治療尋常型天皰瘡。

15. 如請求項1至3之化合物，其用於預防及/或治療性治療由癌症化學療法引發之嗜中性白血球減少症。

16. 如請求項1至3之化合物，其用於治療性治療以認知與記憶缺陷為特徵之疾病。

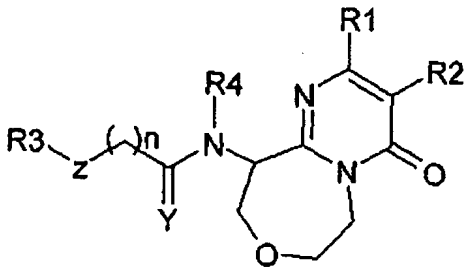
17. 一種利用如請求項4中所定義之中間體合成如請求項1至3中所定義之通式(I)之化合物之方法。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)