

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02818338. X

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 3 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 1247585C

[22] 申请日 2002.9.19 [21] 申请号 02818338. X

[30] 优先权

[32] 2001. 9. 21 [33] EP [31] 01402432. 7

[32] 2002. 2. 28 [33] EP [31] 02290489. 0

[86] 国际申请 PCT/EP2002/011128 2002.9.19

[87] 国际公布 WO2003/027116 英 2003.4.3

[85] 进入国家阶段日期 2004.3.19

[71] 专利权人 赛诺菲 安万特

地址 法国巴黎

共同专利权人 三菱制药株式会社

[72] 发明人 T·加雷特 P·拉德诺斯

A·洛切德 S·马古雷

A·内德莱克 M·沙迪

F·斯洛温斯基 P·雅齐

审查员 王景华

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 周承泽

权利要求书 10 页 说明书 44 页

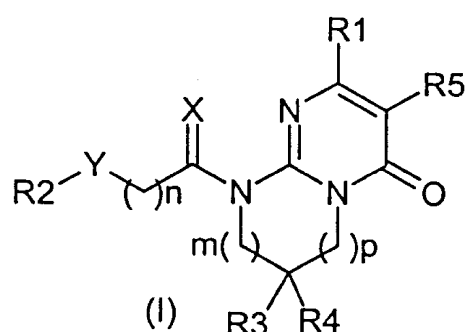
[54] 发明名称

取代的 2-吡啶基-6,7,8,9-四氢嘧啶并
[1,2-A] 嘧啶-4-酮及 7-吡啶基-2,3-
-二氢咪唑并 [1,2-A] 嘧啶-5(1H) 酮衍
生物

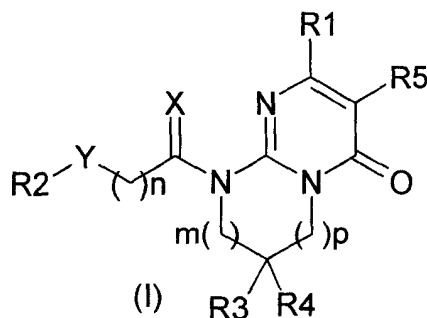
[57] 摘要

本发明涉及以通式 (I) 表示的嘧啶酮衍生物或其盐, 式中: X 表示 2 个氢原子、1 个硫原子、1 个氧原子或 1 个 C₁₋₂ 烷基和 1 个氢原子; Y 表示键、亚乙烯基、亚乙炔基、氧原子、硫原子、磺酰基、亚砷基、羰基、羟基亚氨基亚甲基、二氧戊环基、可任意取代的氮原子; 或者可任意取代的亚甲基; R₁ 表示可任意取代的 2, 3 或 4-吡啶环; R₂ 可表示任意的 C₁₋₆ 烷基; C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₂ 全卤化烷基、C₁₋₃ 卤化烷基、苯硫基、苄基、苯环、1, 2 二氢化茛环、5, 6, 7, 8-四氢化萘环、萘环、吡啶环、吡咯环、噻吩环、呋喃环或咪唑环; R₃ 和 R₄ 各分别表示氢

原子、C₁₋₆ 烷基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基或卤素原子; R₅ 表示氢原子、C₁₋₆ 烷基或卤素原子; 条件是当 R₃ 和 R₄ 各表示氢原子时, R₅ 不是氢原子。本发明还涉及一种含有作为活性成分的所述衍生物或其盐的药物, 所述药物用来预防和/或治疗由 GSK3 β 或 GSK3 β 和 cdk5/p25 的异常活性引起的神经退化性疾病, 如阿耳茨海默氏病。



1. 以通式(I)表示的嘧啶酮衍生物或其盐,



式中,

X 表示 2 个氢原子、1 个硫原子、1 个氧原子或 1 个 C₁₋₂ 烷基和 1 个氢原子;

Y 表示键、羰基、羟基亚氨基亚甲基、二氧戊环基;或者可被 1 或 2 个 C₁₋₆ 烷基、苄基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₂ 全卤化烷基、氨基、乙酰氨基或苯基任意取代的亚甲基;

R1 表示可被 C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、苄基或卤素原子任意取代的 2,3 或 4-吡啶环;

当 Y 表示键,可任意取代的亚甲基、羟基亚氨基亚甲基、二氧戊环基或羰基时,R2 表示可被羟基、C_{6,10} 芳氧基或 C_{6,10} 芳氨基任意取代的 C₁₋₆ 烷基;C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₂ 全卤化烷基、C₁₋₃ 卤化烷基、苯硫基、苄基、苯环、1,2 二氢化茛环、5,6,7,8-四氢化萘环、萘环、吡啶环、吡咯环、噻吩环、呋喃环或咪唑环;所述苄基或所述环可任选地被 1-4 个选自 C₁₋₆ 烷基、亚甲二氧基、卤素原子、C₁₋₂ 全卤化烷基、C₁₋₃ 卤化烷基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₅ 单烷基氨基、C₂₋₁₀ 二烷基氨基、C₁₋₆ 烷基羰基氨基、C_{6,10} 芳基羰基氨基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰氧基或苯基的取代基取代;

R3 表示氢原子、C₁₋₆ 烷基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基或卤素原子;

R4 表示氢原子、C₁₋₆ 烷基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基或卤素原子;

R5 表示氢原子、C₁₋₆ 烷基或卤素原子;条件是当 R3 和 R4 各表示氢原子时,R5 不是氢原子;

当 m 等于 0, p 等于 1、2 或 3,

当 m 等于 1, p 等于 0、1 或 2,

当 m 等于 2, p 等于 0 或 1;

以及

n 表示 0 至 3。

2. 如权利要求 1 所述的嘧啶酮衍生物或其盐, 其特征在于: R1 表示未取代的吡啶环。

3. 一种嘧啶酮衍生物或其盐, 其特征在于: 所述嘧啶酮衍生物选自下列化合物:

- 9-[3-(2-氟苯基)-丙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2-羟基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-7,7-二氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2(S)-羟基-2-苯基-乙基)-7,7-二氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-3-氟-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-氧-2-(3-氯苯基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2(S)-羟基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-氧-2-(3-氟苯基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-羟基-2-(3-氯苯基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-羟基-2-(3-氟苯基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

啉并[1,2-a]嘧啶-4-酮

- 9-(2(S)-羟基-2-苯基-乙基)-3-氟-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-氧-2-(4-氟苯基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-氧-2-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-氧-2-(3-甲氧基苯基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-氧-2-(4-苯基苯基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(1-甲基-2-氧-2-(3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基苯基)-乙基)]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-氧-2-(4-氯苯基)乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-氧-2-(萘-2-基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-氧-2-(4-甲基苯基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-3-溴-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2(S)-甲氧基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(3-苯基-丙酰基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2-羟基-2-甲基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2-甲氧基-2-苯基-2-三氟甲基-乙酰基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2-羟基-2,2-联苯基乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶

- 并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2-羟基亚氨基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
 - 9-(2-羟基-2-甲基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-3-氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
 - 7,7-二甲基-9-(2-苯基-[1,3]二氧戊环-2-基甲基)-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
 - 9-(2,3-二羟基丙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
 - (2(R)-甲氧基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
 - 9-(2-羟基-3-苯基氨基丙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
 - 9-(2-乙酰氨基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
 - 9-(2-氨基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
 - 9-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
 - 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-3-氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
 - 9-[2-氧-2-(3-氟苯基)-乙基]-3-氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
 - 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-3-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
 - 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-3-氯-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
 - 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-3-溴-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
 - 2-(7-甲基-6-氧-8-吡啶基-3,4-二氢-2H,6H 嘧啶并[1,2-a]嘧啶-1-基)-N-苯基-

乙酰胺

- 9-(2(S)-羟基-2-苯基-乙基)-3-氯-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2(S)-羟基-2-苯基-乙基)-3-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2(S)-羟基-2-苯基-乙基)-3-氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2(S)-甲氧基-2-苯基-乙基)-3-氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2(R)-甲氧基-2-苯基-乙基)-3-氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[3-(2-氟苯基)丙基]-7-羟基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[3-(2-氟苯基)丙基]-7-甲氧基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-7-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2-羟基-2-苯基-乙基)-7-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2-羟基-2-甲基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2-羟基-2-甲基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2(R)-甲氧基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 3-氟-9-[2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基]-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-1,2-二氢化茚-2-基甲基-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 3-氟-9-[2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四

氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

- 9-[2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮。
4. 一种嘧啶酮衍生物或其盐，其特征在于：所述嘧啶酮衍生物选自下列化合物：
- [3-(2-氟-苯基)-丙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮
 - [2-氧-2-苯基乙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮
 - [2-羟基-2-苯基乙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮
 - [2-氧-2-(4-氯苯基)乙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮
 - [2-氧-2-(4-甲基苯基)乙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮
 - [2-氧-4-苯基苯基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮
 - [1-甲基-2-氧-2-(3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基苯基)-乙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮
 - [2-氧-2-(萘-2-基)-乙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮
 - [2-氧-2-(4-氟苯基)-乙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮
 - [2-氧-2-(3-甲氧基苯基)-乙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮
 - [2-氧-2-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)-乙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮。
5. 一种嘧啶酮衍生物或其盐，或其溶剂化物或水合物，其特征在于：所述嘧啶酮衍生物选自下列化合物：
- 9-[2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并

[1,2-a]嘧啶-4-酮

- 9-[2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 8-甲基-9-(2-氧-2-苯基-乙基)-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(2,5-二甲氧基-苯基)-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2(S)-羟基-2-苯基-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2(S)-羟基-2-苯基-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 8-甲基-9-[萘-1-基甲基]-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 8,8-二甲基-9-[2-氧-2-苯基-乙基]-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 8-甲基-9-[萘-2-基甲基]-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(3-甲氧基-苯基)-2-氧-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(3-氯-苯基)-2-氧-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 8,8-二甲基-9-[2(S)-苯基-丙基]-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 8,8-二甲基-9-[2(R)-苯基-丙基]-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 8-乙基-9-[2-氧-2-苯基-乙基]-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 8-乙基-9-[2(S)-羟基-2-苯基-乙基]-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]

嘧啶-4-酮

- 3-氟-8-甲基-9-(2-氧-2-苯基-乙基)-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 8,8-二甲基-9[萘-1-基甲基]-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(4-氟-苯基)-2(S)-羟基-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(3-氟-苯基)-2-羟基-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(3,5-二氯-苯基)-2-羟基-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-苯并[1,3]二氧环戊烯-5-基-2-氧-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(3-溴-苯基)-2(S)-羟基-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二恶英-6-基)-2-氧-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 3-氟-9-(2-(S)-羟基-2-苯基-乙基)-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2-联苯基-4-基-2(S)-羟基-乙基)-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(3-氟-苯基)-2(S)-羟基-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2(S)-羟基-2-萘-2-基-乙基)-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(4-氯-苯基)-2(S)-羟基-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(3,4-二氯苯基)-2(S)-羟基-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-(2(S)-羟基-2-对甲苯基-乙基)-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶

并[1,2-a]嘧啶-4-酮

- 3-溴-8-甲基-9-(2-氧-2-苯基-乙基)-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2(S)-羟基-2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(2,4-二氯-苯基)-2(S)-羟基-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 3-氟-9-(2(S)-羟基-2-苯基-乙基)-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(3-甲氧基-苯基)-2-氧-乙基]-8,8-二甲基-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2(S)-羟基-2-苯基-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (非对映异构体 I)
- 9-[2(S)-羟基-2-苯基-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (非对映异构体 II)
- 8,8-二甲基 9-(2-氧-2-对甲苯基-乙基)-乙基)-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(3-溴-苯基)-2-氧-乙基]-8,8-二甲基-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 4-[2-(2,2-二甲基-6-氧-8-吡啶-4-基-3,4-二氢-2H,6H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-1-基)-1-羟基-乙基]-苄腈
- 9-[2-(3-氟-苯基)-2-氧-乙基]-8,8-二甲基-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(3,4-二氯-苯基)-2-羟基-乙基]-8,8-二甲基-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(4-氯-苯基)-2-羟基-乙基]-8-乙基-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(3-溴-苯基)-2-氧-乙基]-8-乙基-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 9-[2-(4-氯-苯基)-2-氧-乙基]-8-乙基-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]

嘧啶-4-酮

- 8-乙基-9-(2-羟基-2-对甲苯基-乙基)-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮。
6. 一种药物, 其特征在于: 所述药物含有作为活性成分的物质, 所述物质选自如权利要求 1 至 5 所述的以通式(I)表示的嘧啶酮衍生物或其盐、或其溶剂化物或水合物。
 7. 一种 GSK3 β 或 GSK3 β 和 cdk5/p25 抑制剂, 其特征在于: 所述抑制剂选自如权利要求 1 至 5 所述的以通式(I)表示的嘧啶酮衍生物或其盐、其溶剂化物或水合物。
 8. 如权利要求 1 至 5 所述的化合物在制备预防和/或治疗由 GSK3 β 或 GSK3 β 和 cdk5/p25 的异常活性引起的疾病的药物中的应用。
 9. 如权利要求 1 至 5 所述的化合物在制备预防和/或治疗神经退化性疾病的药物中的应用。
 10. 如权利要求 9 所述的应用, 其特征在于: 所述神经退化性疾病选自阿耳茨海默氏病、帕金森氏病、tauopathies、血管性痴呆症; 急性脑中风、创伤性损伤; 脑血管意外、脑髓损伤、脊髓损伤; 外周神经病变; 肌萎缩性侧索硬化症; 视网膜病或青光眼。
 11. 如权利要求 1 至 5 所述的化合物在制备预防和/或治疗非胰岛素依赖型糖尿病、肥胖症、躁狂抑郁症、精神分裂症、秃头症、戒烟、癫痫症或癌症的药物中的应用。
 12. 如权利要求 11 所述的应用, 其特征在于: 所述癌症是乳癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌、T 或 B-细胞白血病及病毒诱导的肿瘤。

取代的 2-吡啶基-6,7,8,9-四氢嘧啶并[1,2-A]嘧啶-4-酮
及 7-吡啶基-2,3-二氢咪唑并[1,2-A]嘧啶-5(1H)酮衍生物

5

技术领域

本发明涉及一些用作预防和/或治疗由单独 GSK3 β 的异常活性或 GSK3 β 和 cdk5/p25 综合作用引起的神经退化性疾病的药物的活性成分的化合物。

10 发明背景

GSK3 β (糖原合成酶激酶 3 β)是一种脯氨酸指导的丝氨酸、苏氨酸激酶,在控制新陈代谢、分化和生存中起重要作用。它最初被认定为一种能够使糖原合成酶磷酸化,因而能抑制糖原合成酶的酶。后来认为 GSK3 β 与 tau 蛋白激酶 1(TPK1)一样,是一种在阿耳茨海默氏病和数种 tauopathies 中也被发现
15 过度磷酸化的表位上使 tau 蛋白磷酸化的酶。有趣的是, GSK3 β 的蛋白激酶 B(AKT)磷酸化导致其激酶活性丧失,据此可推测:这种抑制可介导某些神经营养因子效应。此外,由 β 连环蛋白(β 连环蛋白是一种参与细胞存活的蛋白质)的 GSK3 β 引起的磷酸化通过遍在依赖性蛋白酶体通道可导致其降解。所以,抑制 GSK3 β 活性似乎可以产生神经营养活性。事实上,有证据显示,通过诱
20 导诸如 Bcl-2 等存活因子和抑制诸如 P53 和 Bax 等细胞凋亡前因子的表达,锂(GSK3 β 的非竞争性抑制剂)能增强一些模型中的轴突生成(neuritogenesis),并且也提高神经元存活能力。最新研究表明, β 淀粉状蛋白增加 GSK3 β 的活性和 tau 蛋白磷酸化。另外,用氯化锂和 GSK3 β 反义 mRNA 可阻断这种过度磷酸化以及 β 淀粉状蛋白的神经毒性效应。这些研究结果强烈提示, GSK3 β
25 可能是阿耳茨海默氏病中两种主要致病过程:异常 APP(淀粉样前体蛋白)加工和 tau 蛋白过度磷酸化之间的连接物。

虽然 tau 过度磷酸化导致神经元细胞骨架不稳,但 GSK3 β 的异常活性的致病结果最可能并不是由于 tau 蛋白致病磷酸化,如上所述,因为这种激酶的过度活动可能通过凋亡因子与抗凋亡因子表达的调节影响存活能力。此外,
30 还显示, β 淀粉状蛋白诱导 GSK3 β 活性增加可产生磷酸化,因而抑制丙酮酸

脱氢酶，这是一种在能量产生和乙酰胆碱合成中起关键作用的酶。

Cdk5/p25 也称 tau 蛋白激酶 2(TPK2)，是一种脯氨酸指导的丝氨酸/苏氨酸激酶，其对中枢神经系统发育特别是神经元迁移和轴突生长是所必需的。

Cdk5 是依赖于细胞周蛋白的激酶的一种同系物并被相当普遍存在地表达。它

5 的激活剂 p35(一种 305 aa 蛋白)或平截型 p25(208 aa, 缺失活性不需要的 N-末端富含脯氨酸的结构域)在神经元中选择性表达，限制了对中枢神经系统是所必需的 cdk5 激酶活性。Cdk5 在缺乏 p35 或 p25 的情况下是完全失活的。术语 cdk5/p25 在此处表示活性酶，因为有证据提示 p25 和 p35 可能参与致病过程。

10 Cdk5/p25 的生理底物包括 DARPP-32、Munc-18、PAK1、突触蛋白 1，可能还有其他生理物质。另外，现已确定，cdk5/p25 使阿耳茨海默氏病中过度磷酸化的 tau 蛋白表位磷酸化。最近发现，在阿耳茨海默氏病患者的脑内 cdk5/p25 活性增加，cdk5 发生错位以及 p25 激活剂增多。有趣的是，由 cdk5/p25 引起的 tau 蛋白预磷酸化能显著增强 GSK3 β 使 tau 在其他表位(在阿耳茨海默氏病也可找到的过度磷酸化表位)上发生磷酸化。此外，在阿耳茨海默氏病的表征神经纤维缠结上注以 GSK3 β 和 cdk5，而非 GSK3 α 和 MAP 激酶的抗血清，另外，GSK3 β 和 cdk5 与微管相关，二者与 PKA 与 CK 一样能促成 tau 蛋白的 AD 类磷酸化。综合这些结果可知，GSK3 β 和 cdk5/p25 混合抑制剂应该能有效地保护 tau 蛋白不发生过度磷酸化。所以，它们可用于治疗任何与 tau 蛋白

15 异常磷酸化相关的疾病，特别是阿耳茨海默氏病，但也适合其他 tauopathies 疾病(例如额颞痴呆症(frontotemporoparietal dementia)、皮层基底节变性(corticobasal degeneration)、皮克病(Pick's disease)、进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy))。

一般而言，cdk5/p25 与细胞凋亡和神经退化有关。它的过度表达诱导培养神经元中的细胞凋亡，脑组织内的凋亡细胞对 cdk5 具有很强的免疫反应性。

25 包括 A β (1-42)在内的神经毒剂、神经损伤、缺血或生长因子消除均导致 cdk5/p25 的活化和错位、cdk5 底物异常磷酸化、细胞骨架破裂和细胞死亡。此外，由 cdk5/p25 引起的磷酸化将 DARPP-32 转化为蛋白激酶 A 的抑制剂，从而减低纹状体内的信号转导，这是帕金森氏病的明显表现。已有人基于 cdk5

30 具有使神经丝磷酸化的能力而假设 cdk5 在肌萎缩性侧索硬化症中起一定作

用。最近，在肌萎缩性侧索硬化症小鼠模型中检测到 cdk5 解除调节。

综合而言，这些实验结果显示，GSK3 β 抑制剂可应用于治疗神经病理性疾病、阿耳茨海默氏病相关的认知力和注意力缺陷以及其他急性和慢性神经退化性疾病。以非限制方式来说，它们包括帕金森氏病、tauopathies(例如额
5 颞痴呆症、皮层基底节变性、皮克病、进行性核上性麻痹)和包括血管性痴呆症在内的其他痴呆症；急性脑中风及其他创伤性损伤；脑血管意外(例如老年性黄斑变性)；脑和脊髓损伤；外周神经病变；视网膜病和青光眼。

另外，GSK3 β 的抑制还可应用于治疗其他疾病，例如：非胰岛素依赖型糖尿病(如 II 型糖尿病)和肥胖症；躁狂抑郁症；精神分裂症；秃头症；癌症如
10 乳癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌、T 或 B-细胞白血病及某些病毒诱导的肿瘤。

因为 GSK3 β 和 cdk5/p25 似乎在神经元细胞中诱导细胞凋亡起主要作用，所以结合抑制这两种酶不仅可用来治疗阿耳茨海默氏病和上述所提到的 tauopathies，而且还可用来治疗许多其他神经退化性疾病，特别是帕金森氏病和肌萎缩性侧索硬化症；包括血管性痴呆症在内的痴呆症；急性脑中风和其
15 他创伤性损伤；脑血管意外(例如老年性黄斑变性)；脑和脊髓损伤；外周神经病变；视网膜病和青光眼。

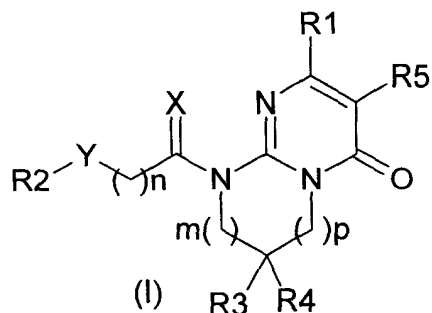
此外，TPK1/TPK2 混合抑制剂可用来治疗其他疾病，例如戒烟和其他戒断综合症、癫痫症。

20 发明内容

本发明的一个目的在于提供一些用作药物活性成分的化合物，所述药物用于预防和/或治疗由 GSK3 β 或 GSK3 β 和 cdk5/p25 的异常活性引起的疾病，特别是神经退化性疾病。更具体地说，本发明的一个目的在于提供一些用作能预防和/或治疗神经退化性疾病如阿耳茨海默氏病的药物的活性成分的新化
25 合物。

所以，本发明的发明人鉴定了对 GSK3 β 具有抑制活性的化合物。结果是发现以下式(I)表示的化合物具有所希望的活性，可用作预防和/或治疗上述疾病的药物的活性成分。

所以，本发明提供以通式(I)表示的嘧啶酮衍生物或其盐、其溶剂化物或
30 水合物，



式中,

X 表示 2 个氢原子、1 个硫原子、1 个氧原子或 1 个 C₁₋₂ 烷基和 1 个氢原子;

Y 表示键、亚乙烯基、亚乙炔基、氧原子、硫原子、磺酰基、亚砷基、
5 羰基、羟基亚氨基亚甲基、二氧戊环基、可被 C₁₋₆ 烷基、苯基或苄基任意取代的氮原子; 或者可被 1 或 2 个 C₁₋₆ 烷基、苄基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₂ 全卤化烷基、氨基、乙酰氨基或苯基任意取代的亚甲基;

R1 表示可被 C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、苄基或卤素原子任意取代的 2,3 或 4-吡啶环;

10 当 Y 表示键, 可任意取代的亚甲基、羟基亚氨基亚甲基、二氧戊环基或羰基时, R2 表示可被羟基、C_{6,10} 芳氧基或 C_{6,10} 芳氨基任意取代的 C₁₋₆ 烷基; C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₂ 全卤化烷基、C₁₋₃ 卤化烷基、苯硫基、苄基、苯环、1,2 二氢化茛环、5,6,7,8-四氢化萘环、萘环、吡啶环、吡咯环、噻吩环、呋喃环或咪唑环; 可被选自 C₁₋₆ 烷基、亚甲二氧基、卤素原子、
15 C₁₋₂ 全卤化烷基、C₁₋₃ 卤化烷基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₅ 单烷基氨基、C₂₋₁₀ 二烷基氨基、C₁₋₆ 烷基羰基氨基、C_{6,10} 芳基羰基氨基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、C₁₋₄ 烷基磺酰氧基或苯基的 1 至 4 个取代基任意取代的苄基或苄环;

20 当 Y 表示亚乙烯基、亚乙炔基、氧原子、硫原子、磺酰基、亚砷基或可任意取代的氮原子时, R2 表示可被羟基、C_{6,10} 芳氧基或 C_{6,10} 芳氨基任意取代的 C₁₋₆ 烷基; C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₂ 全卤化烷基、C₁₋₃ 卤化烷基、苄基、苯环、1,2 二氢化茛环、5,6,7,8-四氢化萘环、萘环、C_{6,10} 芳氨基、吡啶环、吡咯环、噻吩环、呋喃环或咪唑环; 可被选自 C₁₋₆ 烷基、亚甲二氧基、卤素原子、C₁₋₂ 全卤化烷基、C₁₋₃ 卤化烷基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₅ 单

烷基氨基、C₂₋₁₀二烷基氨基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C_{6,10}芳基羰基氨基、C₁₋₄烷基磺酰基、C₁₋₄烷基磺酰氧基或苯基的1至4个取代基任意取代的苄基或苄环；

R₃表示氢原子、C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₄烷氧基或卤素原子；

R₄表示氢原子、C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₄烷氧基或卤素原子；

5 R₅表示氢原子、C₁₋₆烷基或卤素原子；条件是当R₃和R₄各表示氢原子时，R₅不是氢原子；

当m等于0，p等于1、2或3，

当m等于1，p等于0、1或2，

当m等于2，p等于0或1；

10 以及

n表示0至3。

本发明另一方面内容在于提供一种含有作为活性成分的物质药物，作为活性成分的所述物质选自以通式(I)表示的嘧啶酮衍生物及其生理学上可接受的盐、其溶剂化物和水合物。本发明的优选实施例提供用来预防和/或治疗
15 由GSK3β或GSK3β和cdk5/p25的异常活性引起的疾病的上述药物，以及用来预防和/或治疗神经退化性疾病和其他以下列出的疾病的上述药物：非胰岛素依赖型糖尿病(如II型糖尿病)和肥胖症；燥狂抑郁症；精神分裂症；秃头症；戒烟和其他戒断综合症、癫痫症；癌症如乳癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌、T或B-细胞白血病及某些病毒诱导的肿瘤。

20 本发明另一些优选实施例提供用来治疗神经退化性疾病及阿耳茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化症、tauopathies(例如额颞痴呆症、皮层基底节变性、皮克病、进行性核上性麻痹)和包括血管性痴呆症在内的其他痴呆症；急性脑中风及其他创伤性损伤；脑血管意外(例如老年性黄斑变性)；脑和脊髓损伤；外周神经病变；视网膜病和青光眼的上述药物，以及以含有作为活性成分的上述物质与一或多种药物添加剂的药物组合物形式存在的药物。
25

本发明还提供一种对GSK3β或GSK3β和cdk5/p25具有抑制活性的抑制剂，所述抑制剂包括作为活性成分的选自以通式(I)表示的嘧啶酮衍生物及其盐、其溶剂化物和水合物的物质。

30 本发明另一方面内容提供一种由GSK3β或GSK3β和cdk5/p25的异常活

性引起的疾病的预防和/或治疗方法，所述方法包括把预防或治疗有效量的选自以通式(I)表示的嘧啶酮衍生物及其生理学上可接受的盐、其溶剂化物和水合物的物质给予患者的步骤；本发明还提供选自以通式(I)表示的嘧啶酮衍生物及其生理学上可接受的盐、其溶剂化物和水合物的物质在制备上述药物中的应用。

本文所用的 C_{1-6} 烷基表示带有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、1, 1-二甲基丙基、正己基、异己基等；

C_{1-4} 烷氧基表示带有 1 至 4 个碳原子的烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等；

卤素原子表示氟、氯、溴或碘原子；

C_{1-2} 全卤化烷基表示全部氢原子均被卤素原子取代的烷基，例如 CF_3 或 C_2F_5 ；

C_{1-3} 卤化烷基表示至少有 1 个氢原子未被卤素原子取代的烷基；

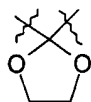
C_{1-5} 单烷基氨基表示被 1 个 C_{1-5} 烷基取代的氨基，例如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基、戊基氨基和异戊基氨基；

C_{2-10} 二烷基氨基表示被 2 个 C_{1-5} 烷基取代的氨基，例如二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、甲丙基氨基和二异丙基氨基；

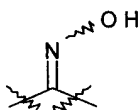
$C_{6,10}$ 芳氨基表示被苯基或萘基取代的氨基；

$C_{6,10}$ 芳氧基表示苯氧基和萘氧基。

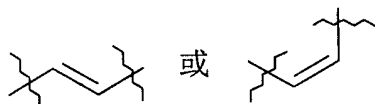
二氧戊环基表示下列基团：



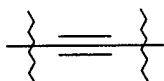
羟基亚氨基亚甲基表示下列基团：



亚乙烯基表示下列二价基团：



亚乙炔基表示下列二价基团：



离去基团表示可轻易裂解或取代的基团，这样一个基团例如是甲苯磺酰基、甲磺酰基、溴化物等。

以上式(I)表示的化合物可形成盐。当存在酸性基团时，所述盐的例子包括碱金属盐和碱土金属盐如锂、钠、钾、镁和钙盐；氨盐或胺盐，如甲胺、二甲胺、三甲胺、二环己胺、三(羟甲基)氨基甲烷、N,N-二(羟乙基)哌嗪、2-氨基-2-甲基-1-丙醇、乙醇胺、N-甲基葡糖胺和L-葡糖胺等盐；以及诸如赖氨酸、 δ -羟基赖氨酸和精氨酸等碱性氨基酸盐。酸性化合物的碱加成盐用本技术领域的标准方法制备。

当存在碱性基团时，所述盐的例子包括诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸盐；诸如甲烷磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、富马酸、马来酸、苹果酸、草酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、苯乙酸、乳酸、乙醇酸、葡糖醛酸、抗坏血酸、烟酸和水杨酸等有机酸盐；或者诸如天冬氨酸和谷氨酸等酸性氨基酸盐。

碱性化合物的酸加成盐用本技术领域的标准方法制备，包括但不限于，将游离碱溶于含有合适酸的醇水溶液中，通过蒸发溶液或使游离碱与酸在有机溶剂中反应分离出盐，在此情况下，盐直接地或通过第二有机溶剂沉淀被分离出来，或者可浓缩溶液而得到盐。可用来制备酸加成盐的酸优选包括那些当与游离碱结合时能产生药学上可接受的盐，即产生在药物剂量的盐中所含阴离子对动物有机体相对无害的盐的酸，这样，游离碱的固有有益性质不会受阴离子副作用损害。虽然碱性化合物在医学上可接受的盐是优选的，但所有酸加成盐都在本发明的范围之内。

除了以上式(I)表示的嘧啶酮衍生物及其盐之外，其溶剂化物和水合物也在本发明范围内。以上式(I)表示的嘧啶酮衍生物可带有一或多个不对称碳原子。至于这些不对称碳原子的立体化学，它们可各自为(R)或(S)构型，嘧啶酮

衍生物可以立体异构体存在，如光学异构体或非对映异构体。任何纯形式的立体异构体、立体异构体的任何混合物、外消旋物等都在本发明的范围之内。

本发明的优选化合物的例子见下文的表 1 和表 2。然而，本发明的范围不限于所列出的这些化合物。

5 以通式(I)表示的本发明优选化合物还包括以下化合物：

(1) 式中 R1 表示可被 C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基或卤素原子取代的 3-或 4-吡啶环，更好是 4-吡啶环；和/或

(2) X 表示 2 个氢原子、1 个氧原子或 1 个 C₁₋₂ 烷基和 1 个氢原子；

10 (3) Y 表示键、羰基、羟基亚氨基亚甲基、二氧戊环基；或者可被选自 C₁₋₆ 烷基、苄基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₂ 全卤化烷基、氨基、乙酰氨基或苯基的 1 或 2 个基团取代的亚甲基。

以通式(I)表示的本发明更优选化合物还包括以下化合物：

(1) 式中 R1 表示未取代的 4-吡啶环。

15 以通式(I)表示的本发明特别优选化合物还包括表 1 列出的化合物：

1. 9-[3-(2-氟苯基)-丙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

2. 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

20 3. 9-(2-羟基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

4. 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-7,7-二氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

25 5. 9-(2(S)-羟基-2-苯基-乙基)-7,7-二氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

6. 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-3-氟-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

7. 9-[2-氧-2-(3-氯苯基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

30 8. 9-(2(S)-羟基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶

- 并[1,2-a]嘧啶-4-酮
9. 9-[2-氧-2-(3-氟苯基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
10. 9-[2-羟基-2-(3-氯苯基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 5 11. 9-[2-羟基-2-(3-氟苯基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
12. 9-(2(S)-羟基-2-苯基-乙基)-3-氟-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 10 13. 9-[2-氧-2-(4-氟苯基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
14. 9-[2-氧-2-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
15. 9-[2-氧-2-(3-甲氧基苯基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 15 16. 9-[2-氧-2-(4-苯基苯基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
17. 9-[2-(1-甲基-2-氧-2-(3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基苯基)-乙基)]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 20 18. 9-[2-氧-2-(4-氯苯基)乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
19. 9-[2-氧-2-(萘-2-基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
20. 9-[2-氧-2-(4-甲基苯基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 25 21. 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-3-溴-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
22. 9-(2(S)-甲氧基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 30 23. 9-(3-苯基-丙酰基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]

嘧啶-4-酮

24. 9-(2-羟基-2-甲基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 5 25. 9-(2-甲氧基-2-苯基-2-三氟甲基-乙酰基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
26. 9-(2-羟基-2,2-联苯基乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
27. 9-(2-羟基亚氨基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 10 28. 9-(2-羟基-2-甲基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-3-氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
29. 7,7-二甲基-9-(2-苯基-[1,3]二氧戊环-2-基甲基)-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
30. 9-(2,3-二羟基丙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 15 31. (2R)-甲氧基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
32. 9-(2-羟基-3-苯基氨基丙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 20 33. 9-(2-乙酰氨基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
34. 9-(2-氨基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
35. 9-(2-羟基-3-苯氧基丙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 25 36. 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-3-氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
37. 9-[2-氧-2-(3-氟苯基)-乙基]-3-氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 30 38. 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-3-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]

- 嘧啶-4-酮
39. 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-3-氯-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
40. 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-3-溴-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 5 41. 2-(7-甲基-6-氧-8-吡啶基-3,4-二氢-2H,6H 嘧啶并[1,2-a]嘧啶-1-基)-N-苯基-乙酰胺
42. 9-(2(S)-羟基-2-苯基-乙基)-3-氯-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 10 43. 9-(2(S)-羟基-2-苯基-乙基)-3-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
44. 9-(2(S)-羟基-2-苯基-乙基)-3-氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
45. 9-(2(S)-甲氧基-2-苯基-乙基)-3-氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 15 46. 9-(2(R)-甲氧基-2-苯基-乙基)-3-氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
47. 9-[3-(2-氟苯基)丙基]-7-羟基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢 4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 20 48. 9-[3-(2-氟苯基)丙基]-7-甲氧基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
49. 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-7-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢 4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
50. 9-(2-羟基-2-苯基-乙基)-7-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 25 51. 9-(2-羟基-2-甲基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
52. 9-(2-羟基-2-甲基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 30 53. 9-(2(R)-甲氧基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶

啉并[1,2-a]嘧啶-4-酮

54. 3-氟-9-[2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基]-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

55. 9-1,2 二氢化茛-2-基甲基-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

56. 3-氟-9-[2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

57. 9-[2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基]-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮;

10 和表 2 列出的化合物:

1. [3-(2-氟-苯基)-丙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

2. [2-氧-2-苯基乙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

15 3. [2-羟基-2-苯基乙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

4. [2-氧-2-(4-氯苯基)乙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

20 5. [2-氧-2-(4-甲基苯基)乙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

6. [2-氧-4-苯基苯基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

7. [1-甲基-2-氧-2-(3,4-亚甲二氧基-5-甲氧基苯基)-乙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

25 8. [2-氧-2-(萘-2-基)-乙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

9. [2-氧-2-(4-氟苯基)-乙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

30 10. [2-氧-2-(3-甲氧基苯基)-乙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

11. [2-氧-2-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)-乙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮;

以及表 3 列出的化合物:

1. 9-[2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并
5 [1,2-a]嘧啶-4-酮
2. 9-[2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧
啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
3. 9-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧
啶-4-酮
- 10 4. 8-甲基-9-(2-氧-2-苯基-乙基)-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶
-4-酮
5. 9-[2-(2,5-二甲氧基-苯基)-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并
[1,2-a]嘧啶-4-酮
6. 9-[2-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]
15 嘧啶-4-酮
7. 9-[2(S)-羟基-2-苯基-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]
嘧啶-4-酮
8. 9-[2(S)-羟基-2-苯基-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并
[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 20 9. 8-甲基-9-[萘-1-基甲基]-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
10. 8,8-二甲基-9-[2-氧-2-苯基-乙基]-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧
啶-4-酮
11. 8-甲基-9-[萘-2-基甲基]-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
12. 9-[2-(3-甲氧基-苯基)-2-氧-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并
25 [1,2-a]嘧啶-4-酮
13. 9-[2-(3-氯-苯基)-2-氧-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并
[1,2-a]嘧啶-4-酮
14. 8,8-二甲基-9-[2(S)-苯基-丙基]-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧
啶-4-酮
- 30 15. 8,8-二甲基-9-[2(R)-苯基-丙基]-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧

- 啉-4-酮
16. 8-乙基-9-[2-氧-2-苯基-乙基]-2-(吡啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
17. 8-乙基-9-[2(S)-羟基-2-苯基-乙基]-2-(吡啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 5 18. 3-氟-8-甲基-9-(2-氧-2-苯基-乙基)-2-(吡啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
19. 8,8-二甲基-9[萘-1-基甲基]-2-(吡啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 10 20. 9-[2-(4-氟-苯基)-2(S)-羟基-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
21. 9-[2-(3-氟-苯基)-2-羟基-乙基]-8-甲基-2-(吡啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
22. 9-[2-(3,5-二氯-苯基)-2-羟基-乙基]-8-甲基-2-(吡啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 15 23. 9-[2-苯并[1,3]二氧环戊烯-5-基-2-氧-乙基]-8-甲基-2-(吡啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
24. 9-[2-(3-溴-苯基)-2(S)-羟基-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 20 25. 9-[2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二恶英-6-基)-2-氧-乙基]-8-甲基-2-(吡啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
26. 3-氟-9-(2-(S)-羟基-2-苯基-乙基)-8-甲基-2-(吡啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
27. 9-(2-联苯基-4-基-2(S)-羟基-乙基)-8,8-二甲基-2-(吡啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 25 28. 9-[2-(3-氟-苯基)-2(S)-羟基-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
29. 9-(2(S)-羟基-2-萘-2-基-乙基)-8,8-二甲基-2-(吡啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 30 30. 9-[2-(4-氯-苯基)-2(S)-羟基-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啉-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶

- 啉并[1,2-a]嘧啶-4-酮
31. 9-[2-(3,4-二氯苯基)-2(S)-羟基-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
32. 9-(2(S)-羟基-2-对甲苯基-乙基)-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 5 33. 3-溴-8-甲基-9-(2-氧-2-苯基-乙基)-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
34. 9-[2(S)-羟基-2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 10 35. 9-[2-(2,4-二氯-苯基)-2(S)-羟基-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
36. 3-氟-9-(2(S)-羟基-2-苯基-乙基)-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
37. 9-[2-(3-甲氧基-苯基)-2-氧-乙基]-8,8-二甲基-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 15 38. 9-[2(S)-羟基-2-苯基-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (非对映异构体 I)
39. 9-[2(S)-羟基-2-苯基-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (非对映异构体 II)
- 20 40. 8,8-二甲基 9-(2-氧-2-对甲苯基-乙基)-乙基)-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
41. 9-[2-(3-溴-苯基)-2-氧-乙基]-8,8-二甲基-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
42. 4-[2-(2,2-二甲基-6-氧-8-吡啶-4-基-3,4-二氢-2H,6H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-1-基)-1-羟基-乙基]-苄腈
- 25 43. 9-[2-(3-氟-苯基)-2-氧-乙基]-8,8-二甲基-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
44. 9-[2-(3,4-二氯-苯基)-2-羟基-乙基]-8,8-二甲基-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮
- 30 45. 9-[2-(4-氯-苯基)-2-羟基-乙基]-8-乙基-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并

[1,2-a]嘧啶-4-酮

46. 9-[2-(3-溴-苯基)-2-氧-乙基]-8-乙基-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

47. 9-[2-(4-氯-苯基)-2-氧-乙基]-8-乙基-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

48. 8-乙基-9-(2-羟基-2-对甲苯基-乙基)-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮。

本发明的再一个目的还涉及以上式(I)表示的化合物的制备方法。

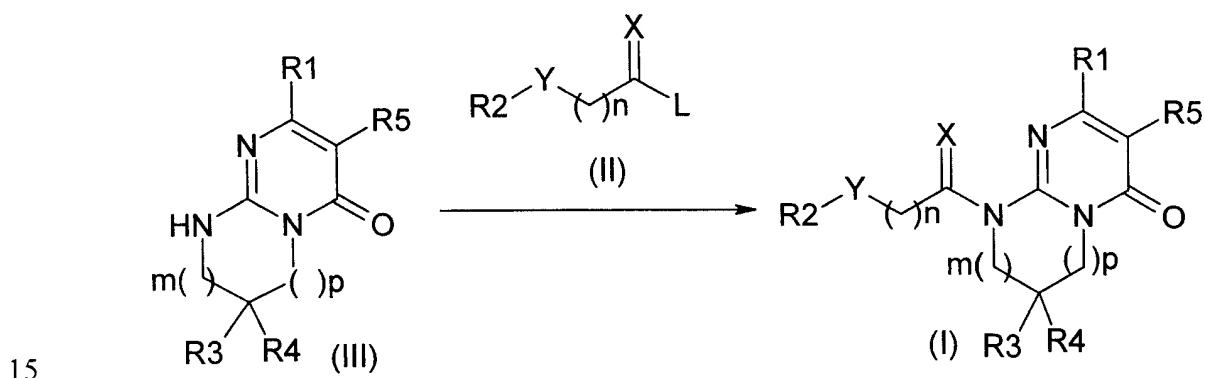
这些化合物例如可用下述方法制备。

10

制备方法

以上式(I)表示的嘧啶酮化合物可按照方案一进行制备。

方案一

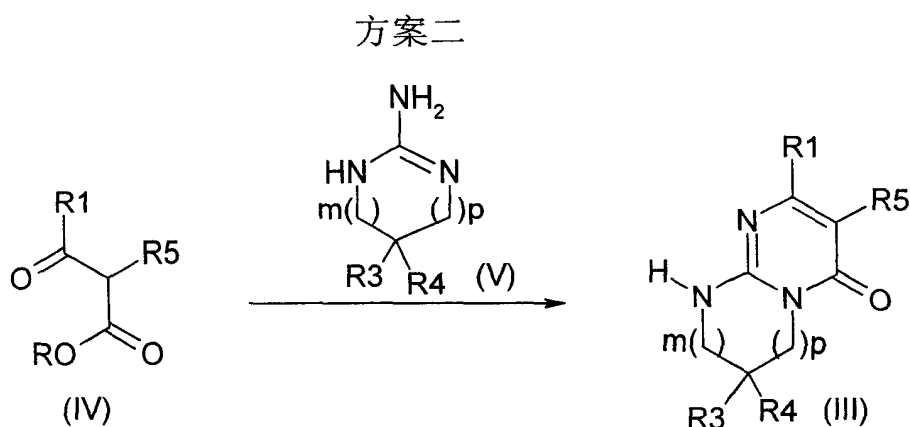


(上述方案中, R1、R2、R3、R4、R5、X、p、m 和 n 的定义与对式(I)化合物所限定的定义相同)。

以上式(III)表示的嘧啶酮衍生物, 式中 R1 如通式(I)的化合物所限定, 在 0-130°C 的适当温度和大气压下可以在溶剂中与碱反应, 例如, 溶剂可以是 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺或氯仿, 碱可以是氢化钠、碳酸钠或碳酸钾, 然后, 再加入通式(II)化合物, 式(II)中 R2、X、Y 和 n 如通式(I)的化合物所限定, L 表示离去基团, 优选为溴化物或甲磺酰基, 得到上式(I)化合物。

式(II)化合物可在市场上购买或按本领域技术人员公知的方法合成。式(III)

化合物可按方案二的方法制备。



5

(上述方案中, R1、R3、R4、R5、p 和 m 的定义与上述定义相同)。

按照此方法, 以通式(IV)表示的 3-酮酯可以与通式(V)的化合物反应。反应可于 25-140°C 的适当温度和大气压下, 在碳酸钾存在下, 在甲醇、乙醇等醇溶剂中进行, 或者也可不采用溶剂。

另一个选择是可使式(III)表示的化合物(式中 R5 表示氢原子)卤化, 得到式(III)表示的化合物, 式中 R5 是卤素原子, 如溴原子或氯原子。反应可在溴代丁二酰亚胺或氯代丁二酰亚胺或溴存在下, 在酸性介质如乙酸或丙酸中进行。

15 另外, 参照 Tetrahedron Letters, Vol.30, N°45, pp 6113-6116, 1989 所述的方法, 可得到式(III)化合物, 式中 R5 表示氟原子。

以式(V)或式(IV)表示的化合物可在市场上购买或按本领域技术人员公知的方法合成。

例如, 使可被 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或卤素原子任意取代的烟酸与丙二酸单酯反应得到式(IV)化合物, 式中 R1 表示可被 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或卤素原子任意取代的吡啶环。反应可用本领域技术人员公知的方法进行, 例如于 20-70°C 在 1,1'-羰基二-1H-咪唑等偶联剂存在下, 在四氢呋喃等溶剂中进行。

利用本领域技术人员公知的方法, 以式(I)表示的另一种化合物为原料也可得到一些式(I)化合物。

在上述反应中，有时需要对官能团进行保护或去保护。合适的保护基团Pg是根据该官能团的类型来选择，可应用文献中记载的方法。例如，“有机合成的保护基”(Greene等人，第二版，John Wiley & Sons, Inc., New York)给出了保护基团、保护及去保护方法的例子。

- 5 本发明的化合物对 GSK3 β 具有抑制活性。因此，本发明的化合物可用作制备一种药物的活性成分，所述药物能够预防和/或治疗由 GSK3 β 或 GSK3 β 和 cdk5/p25 的异常活性引起的疾病，特别是神经退化性疾病，如阿耳茨海默氏病。此外，本发明的化合物还可用作制备另一种药物的活性成分，所述药物能够预防和/或治疗神经退化性疾病，例如帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化
- 10 症、tauopathies(例如额颞痴呆症、皮层基底节变性、皮克病、进行性核上性麻痹)和包括血管性痴呆症在内的其他痴呆症；急性脑中风及其他创伤性损伤；脑血管意外(例如老年性黄斑变性)；脑和脊髓损伤；外周神经病变；视网膜病和青光眼；以及其他疾病，例如非胰岛素依赖型糖尿病(如II型糖尿病)和肥胖症；燥狂抑郁症；精神分裂症；秃头症；戒烟和其他戒断综合症、癫痫症；癌症如乳癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌、T或B-细胞白血病及某些病毒诱导的肿瘤。
- 15

本发明还涉及一种治疗由 GSK3 β 或 GSK3 β 和 cdk5/p25 的异常活性引起的神经退化性疾病及上述疾病的方法，所述方法包括把有效量的式(I)化合物给予有需要的哺乳动物有机体。

- 20 可用作本发明药物的活性成分的物质选自以上式(I)表示的化合物及其药理学上可接受的盐、其溶剂化物和水合物。该物质本身可作为本发明的药物给予，然而，给予以含有作为活性成分的上述物质与一或多种药物添加剂的药物组合物形式存在的药物是较佳的。本发明药物的活性成分可结合使用上述两或多种物质。上述药物组合物可加入另一种药物的活性成分，以治疗上
- 25 面提到的疾病。药物组合物的类型没有具体限制，组合物可以是口服或肠胃外给予的任何制剂。例如，药物组合物可制成口服型和肠胃外给予型，口服药物组合物，如颗粒剂、细粒剂、粉末、硬胶囊、软胶囊、糖浆、乳液、悬浮液、溶液等，或者肠胃外给予的药物组合物，如静脉、肌肉或皮下注射剂、点滴注射、经皮制剂、跨粘膜制剂、滴鼻液、吸入剂、栓剂等。注射剂或点
- 30 滴注射可按粉末制剂如冻干制剂的方法制备，使用前溶于适当水性介质如生

理盐水中即可使用。缓释制剂如那些带有聚合物涂层的缓释制剂可直接在脑内给予。

本领域技术人员可适当选择制备药物组合物所用的药物添加剂类型、药物添加剂相对于活性成分的含量比以及药物组合物的制备方法。无机或有机物质、或者固体或液体物质都可用作药物添加剂。所含药物添加剂的比例基于活性成分的重量一般为 1%至 90%(重量)。

制备固体药物组合物所用的赋形剂包括例如乳糖、蔗糖、淀粉、滑石、纤维素、糊精、高岭土、碳酸钙等。制备口服液体组合物可使用常规惰性稀释剂，如水或植物油。液体组合物除了含有惰性稀释剂之外，还可含有辅助剂，如润湿剂、悬浮液助剂、甜味剂、芳香剂、着色剂和防腐剂。液体组合物可装在由可吸收物质如明胶制成的胶囊中。制备肠胃外给予的组合物例如注射剂、栓剂所用的溶剂或悬浮液包括水、丙二醇、聚乙二醇、苯甲醇、油酸乙酯、卵磷脂等。栓剂所用的基质材料包括例如可可脂、乳化可可脂、月桂脂质、witepsol。

本发明药物给予的剂量和频率没有具体限制，取决于预防和/或治疗目的、疾病类型、患者的体重和年龄、病情的严重程度等各种条件作出适当选择。一般来说，口服给予的成人日剂量可以是 0.01 至 1,000 毫克(活性成分重量)，剂量可每日一次或每日分多次，或者几日一次给予。当药物用来注射时，最好以日剂量 0.001 至 100 毫克(活性成分重量)连续或间断地给予成人。

20

具体实施方式

化学实施例

给合下列通用实施例对本发明作更具体地叙述，但本发明的范围不限于这些实施例。

25

实施例 1 (表 1 编号为 8 的化合物)

9-(2(S)-羟基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮盐酸盐 (1: 1)

1.1 7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

30 使由 5.9 克(30.55 mmol) 3-(吡啶-4-基)-3-氧代丙酸乙酯(参照美国专利号

4,262,122 所述的方法制备)、5.0 克(30.55 mmol) 5,5-二甲基-1,4,5,6-四氢-2-嘧啶胺单盐酸盐与 6.33 克(45.82 mmol)碳酸钾组成的混合物在 60 毫升乙醇中在回流温度下加热 72 小时。过滤冷却后的悬浮液，蒸发去掉溶剂。将所得到的残留物溶于二氯甲烷中，用水洗涤。有机相干燥，蒸发，得到 6.30 克(80%) 5 浅褐色固体产物。熔点为 152-154°C。

1.2 9-(2(S)-羟基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮盐酸盐 (1: 1)

0.8 克(3.12 mmol) 7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a] 10 嘧啶-4-酮在 8 毫升无水二甲基甲酰胺中的悬浮液用 274 毫克(6.86mmol)氢化钠(在矿物油中 60% 悬浮液)处理，所得的混合物在 50°C 加热 30 分钟。加入 0.494 毫升(3.74 mmol) (S)-2-氯-1-苯乙醇，反应混合物在 50°C 加热 4 小时。

冷却后的溶液用水处理，以乙酸乙酯萃取。有机相干燥，蒸发，得到粗产物，其通过硅胶层析纯化，洗脱液为 98/2 至 90/10 之比的二氯甲烷/甲醇。 15 将得到的 0.486 克以游离碱形式存在的纯产物溶于加热乙醇中，在异丙醇中用 1 当量氯化氢处理。冷却溶液经过滤得到 0.192 克(15%)白色固体。熔点为 234-236°C。[α]_D=-22.9° (c=1, 甲醇)。

实施例 2 (表 1 编号为 49 的化合物)

20 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-7-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢 4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

2.1 5-甲基-1,4,5,6-四氢-2-嘧啶胺盐酸盐

向含有 6.7 克(41.6 mmol)2-甲基-1,3-丙二胺盐酸盐(Tetrahedron (1994) 50(29), 8617-8632)在 50 毫升甲醇中的溶液加入 83 毫升甲基化钠在甲醇中的 25 溶液(1 mmol/ml)，所得的混合物用 3.97 克(41.6 mmol)盐酸胍处理。反应混合物在 140°C 加热 3 小时。

使溶液过滤，蒸发溶剂，所得的残留物直接用于下一步骤。

2.2 7-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

30 参照步骤 1.1，以步骤 2.1 的中间体制得上述产物。

2.3 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-7-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢 4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

0.32 克(1.34 mmol) 7-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮在 10 毫升无水二甲基甲酰胺中的悬浮液用 64 毫克(1.34mmol)氢化钠(在矿物油中 50%悬浮液)处理,所得的混合物搅拌 40 分钟。加入 0.267 克(1.34 mmol)溴苯乙酮,该反应混合物室温搅拌 2 小时。

溶液用水处理,以乙酸乙酯萃取。有机相干燥,蒸发,得到粗产物,其通过硅胶层析纯化,洗脱液为 100/0 至 90/10 之比的二氯甲烷/甲醇,得到的 0.235 克以游离碱形式存在的纯产物。熔点为 202-203°C。

实施例 3 (表 1 编号为 47 的化合物)

9-[3-(2-氟苯基)丙基]-7-羟基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢 4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

3.1 7-羟基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

参照步骤 1.1,以 2-氨基-1,4,5,6-四氢-5-嘧啶醇(Arch.Int.Pharmacodyn.Ther. (1968), 175(1), 193-211)制得上述产物。熔点为 305-307°C。

3.2 9-[3-(2-氟苯基)丙基]-7-羟基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢 4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

1.0 克(4.09 mmol) 7-羟基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮和 0.95 克(4.09 mmol) 1-[3-(甲磺酰氧基)丙基]-2-氟苯在 100 毫升无水乙腈中的悬浮液用悬于氧化铝的 4.1 克(1.42 mmol)氟化钾(Fluka)处理,所得的混合物在 80°C 加热 24 小时。

过滤冷却后的溶液,蒸发溶剂得到一残留物,使其通过硅胶层析纯化,洗脱液为 98/2/0.2 至 96//4/0.4 之比的二氯甲烷/甲醇/氨水。得到 0.96 克(61%)以游离碱形式存在的纯产物。熔点为 205-207°C。

实施例 4 (表 1 编号为 48 的化合物)

9-[3-(2-氟苯基)丙基]-7-甲氧基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧

啶-4-酮草酸盐(1: 1)

4.1 9-[3-(2-氟苯基)丙基]-7-甲氧基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮草酸盐(1: 1)

向含有 0.12 克(0.31 mmol) 9-[3-(2-氟苯基)丙基]-7-羟基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮在 3 毫升二甲基甲酰胺中的悬浮液加入 14 毫克(0.34 mmol)氢化钠在矿物油中的悬浮液(60%)，所得的混合物室温搅拌 15 分钟。将混合物冷却至-20°C，用 19.6 μ L (0.31 mmol)碘甲烷处理。搅拌持续 1 小时。

加入水，分离有机相。蒸发溶剂得到一残留物，其通过硅胶层析纯化，洗脱液为 98/2/0.2 的二氯甲烷/甲醇/氨水。得到 0.1 克(85%)纯产物，以 1 当量草酸(0.085g, 65%)处理，该产物转化为单草酸盐。熔点为 164-166°C。

实施例 5 (表 1 编号为 4 的化合物)

9-(2-氧-2-苯基-乙基)-7,7-二氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

5.1 5,5-二氟-1,4,5,6-四氢-2-嘧啶胺

参照 2.1 所述的方法，以 2,2-二氟-1,3-丙二胺(Tetrahedron (1994) 50(29), 8617-8632)制得上述产物，用于下一步骤中。

5.2 7,7-二氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

参照步骤 1.1 所述的方法，以步骤 5.1 的中间体制得上述产物。熔点为 239-240°C。

5.3 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-7,7-二氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

参照步骤 2.3 所述的方法，得到上述产物，它是一种游离碱。熔点为 217-219°C。

实施例 6 (表 1 编号为 6 的化合物)

9-(2-氧-2-苯基-乙基)-3-氟-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并

[1,2-a]嘧啶-4-酮盐酸盐 (1: 1)

6.1 2-氟-3-氧-3-吡啶-4-基丙酸乙酯盐酸盐(Tetrahedron Letters, Vol.30, No.45, pp 6113-6116,1989)

在氩气存在下向 134.88 毫升(0.54 mol)三-正丁基磷在 500 毫升无水四氢呋喃中的溶液加入 63.8 毫升(0.54 mol)溴氟乙酸乙酯, 所得的混合物室温搅拌 40 小时。

将反应混合物冷却至-78°C, 逐滴加入 237.58 毫升(0.594 mol)正丁基锂(2.5M 在己烷中), 搅拌 1 小时。

加入 76.44 克(0.54 mol)异烟酰氯(Heterocyclic Chemistry, 18, 519, 1981), 使该混合物搅拌 1 小时。

在一夜的时间内使温度升至室温, 并在 0°C 加入 700 毫升 5%碳酸氢钠水溶液, 所得混合物搅拌过夜。减压蒸发四氢呋喃, 所得的水相以二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 蒸发, 得到深褐色残留物。经硅胶闪点层析(洗脱液为 90/10 至 50/50 环己烷/乙酸乙酯)纯化。所得产物用盐酸在异丙醇中的溶液(6N)处理, 得到 20 克(17%)产物。熔点为 142-144°C。

6.2 7,7-二甲基-3-氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

使由 5.0 克(20.19 mmol)吡啶-4-基-3-氧-2-氟丙酸乙酯盐酸盐、3.30 克(20.19 mmol) 5,5-二甲基-1,4,5,6-四氢-2-吡啶胺盐酸盐(参照美国专利号 4,262,122 所述的方法制备)与 8.37 克(60.57 mmol)碳酸钾组成的混合物在 30 毫升乙醇(6.33g, 45.82 mmol)中在回流温度下加热 18 小时。

过滤冷却后的悬浮液, 蒸发去掉溶剂。所得到的残留物以二氯甲烷处理, 用水洗涤。有机相干燥, 蒸发, 得到 1.9 克(34%)浅褐色固体产物。熔点为 190-192°C。

25

6.3 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-3-氟-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮盐酸盐 (1: 1)

0.30 克(1.09 mmol) 7,7-二甲基-3-氟-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮在 6 毫升无水二甲基甲酰胺中的悬浮液用 53 毫克(1.31mmol) 氢化钠(在矿物油中 60%悬浮液)处理, 所得的混合物搅拌 10 分钟。加入 0.261

毫克(1.31 mmol) 溴苯乙酮, 该反应混合物室温搅拌 3 小时。

溶液用水处理, 以乙酸乙酯萃取。有机相干燥, 蒸发, 得到粗产物, 其通过硅胶层析纯化, 洗脱液为 98/2 至 90/10 之比的二氯甲烷/甲醇, 得到 0.10 克以游离碱形式存在的纯产物, 将所述产物转化为盐酸盐。熔点为 236-238°C。

5

实施例 7 (表 1 编号为 21 的化合物)

9-(2-氧-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-3-溴-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

7.1 3-溴-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮氢
10 溴酸盐(1: 1)

向 3.0 克(11.7 mmol) 7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮在 75 毫升乙酸中的溶液逐滴加入 0.6 毫升(11.7 mmol)溴。该混合物室温搅拌 2 小时。

15 过滤回收沉淀固体, 用醚洗涤, 干燥, 得到 4.53 克(97%)黄色固体产物。
熔点为 270-272°C。

7.2 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-3-溴-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

20 含有 4.15 克(10.43 mmol) 3-溴-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮氢溴酸盐的水溶液用过量氢氧化钠水溶液处理。游离碱用二氯甲烷萃取, 有机相干燥, 蒸发。将残留物溶于 25 毫升无水二甲基甲酰胺和 0.542 克(13.56 mmol)氢化钠(在矿物油中 60%悬浮液)中, 所得混合物搅拌 40 分钟。加入 2.43 克(12.49 mmol)溴苯乙酮, 使反应混合物室温搅拌 5 小时。

25 在 0°C 下用水处理溶液, 过滤回收形成的沉淀物, 干燥, 得到 3.5 克(74%)。熔点为 223-225°C。

实施例 8 (表 1 编号为 38 的化合物)

30 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-3-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

8.1 3-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

- 使由 14.0 克(67.56 mmol) 2-甲基-3-(吡啶-4-基)-3-氧代丙酸乙酯(参照法国专利 FR 2529786 所述的方法制备)、9.16 克(67.66 mmol) 1,4,5,6-四氢-2-嘧啶胺单盐酸盐(参照 J.Org.Chem. 1955, 20, 829 的方法制备)和 9.33 克(67.66 mmol) 5 碳酸钾组成的混合物在 300 毫升乙醇中在回流温度下加热 12 小时。

过滤冷却后的悬浮液，蒸发去掉溶剂。所得到的残留物用水处理，过滤沉淀物，干燥。由此得到 10.5 克(64%)褐色固体产物。熔点为 242-243°C。

8.2 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-3-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

- 0.25 克(1.03 mmol) 3-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮在 4 毫升无水二甲基甲酰胺中的悬浮液用 45 毫克(1.03mmol)氢化钠(在矿物油中 50%悬浮液)处理，所得的混合物搅拌 1 小时。加入 0.205 克(1.03 mmol) 15 溴苯乙酮，该反应混合物室温搅拌 5 小时。

- 溶液用水处理，以乙酸乙酯萃取。有机相干燥，蒸发，得到粗产物，其通过硅胶层析纯化，洗脱液为 98/2/0.2 的二氯甲烷/甲醇/氨水，得到 0.10 克(27%) 以游离碱形式存在的纯产物。熔点为 190-192°C。

实施例 9 (表 1 编号为 2 的化合物)

- 20 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮盐酸盐 (1: 1)

采用步骤 2.3 所述的方法，以 7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮制成上述产物。熔点为 283-285°C。

- 25 实施例 10 (表 1 编号为 3 的化合物)

9-(2-羟基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-

a]嘧啶-4-酮

在 0°C 下向实施例 9 所得的 2.0 克(5.34 mmol) 9-(2-氧-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮在 100 毫升甲醇中的溶液加入 0.24 克(6.41 mmol)硼氢化钠。连续搅拌 30 分钟,蒸发去掉溶剂。

- 5 加入水,所得的混合物以二氯甲烷萃取。有机相干燥,蒸发,残留物用乙酸乙酯研磨,得到 1.66 克(83%)产物。对该产物的 Z-丁-2-烯二酸盐(Z-but-2-endioate)作特性分析。熔点为 195-197°C。

实施例 11 (表 1 编号为 34 的化合物)

- 10 9-(2-氨基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮盐酸盐 (1: 1)

11.2 2-[2-(3,3-二甲基-6-氧-8-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H,6H-嘧啶并[1,2-a]吡啶-1-基)-1-苯基-乙基]-异吲哚-1,3-二酮

- 15 在 0°C 下向 0.2 克(0.531 mmol) 9-(2-羟基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮、0.080 克(0.584 mmol)邻苯二甲酰亚胺和 0.195 克(0.742 mmol)三苯基膦在 30 毫升无水四氢呋喃中的溶液加入 0.142 毫升(0.903 mmol) 偶氮二甲酸二乙酯,该反应混合搅拌 18 小时。

蒸发溶剂,残留物经硅胶层析纯化,洗脱液为 98/2/0.2 的二氯甲烷/甲醇/二乙胺,得到 0.06 克(22%)产物。

20

11.2 9-(2-氨基-2-苯基-乙基)-7,7-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-4H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮盐酸盐 (1: 1)

- 25 使 0.470 克(0.929 mmol) 2-[2-(3,3-二甲基-6-氧-8-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H,6H-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-1-基)-1-苯基-乙基]-异吲哚-1,3-二酮在含有 0.452 毫升(9.29 mmol)水合肼的 50 毫升乙醇中的溶液在回流温度下加热 18 小时。

过滤冷却后的悬浮液,蒸发去掉溶剂。所得到的残留物通过硅胶层析纯化,洗脱液为 95/5/0.5 至 94/6/0.6 之比的乙酸乙酯/甲醇/二乙胺。将回收得到的游离碱转化为盐酸盐,得到 0.283 克(68%)产物。熔点为 227-231°C。

- 30 实施例 12 (表 2 编号为 1 的化合物)

[3-(2-氟-苯基)-丙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮盐酸盐 (1: 2)

12.1 5,5-二甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基胺氢溴酸盐 (1: 1)

在 0°C 下向 15 克(0.17 mol) 1,2-二氨基-2-甲基丙烷在 150 毫升水中的溶液分批加入 18 克(0.17 mol)溴化氰, 4 小时内使温度上升至室温。

蒸发去掉水, 加入乙醇, 再蒸发。在二乙醚和乙醇混合物中研磨, 得到 29.5 克(89%)非晶态吸湿固体产物。

12.2 2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮

10 使 4.5 克(23.2 mmol) 5,5-二甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基胺氢溴酸盐、2.99 克(15.46 mmol) 3-(吡啶-4-基)-3-氧代丙酸乙酯和 4.27 克(30.89 mmol)碳酸钾在 100 毫升乙醇中的悬浮液在回流温度下加热 18 小时。

过滤冷却后的悬浮液, 蒸发去掉溶剂。将所得到的残留物溶于二氯甲烷中, 用水洗涤。蒸发溶剂, 得到 2.5 克(67%)纯产物。熔点为 226-228°C。

15

12.3 [3-(2-氟-苯基)-丙基]-2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮盐酸盐 (1: 2)

0.3 克(1.23 mmol) 2,2-二甲基-7-(吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮在 6 毫升无水二甲基甲酰胺中的悬浮液用 64 毫克 (1.6 mmol)氢化钠 (在矿物油中 60%悬浮液)处理。该混合物在 60°C 加热 10 分钟。然后加入 0.322 克(1.48 mmol) 3-(2-氟苯基)溴丙烷, 混合物在 120°C 加热 1 小时。

20 冷却后的溶液用水处理, 以乙酸乙酯萃取。蒸发溶剂得到残留物, 使其通过硅胶层析纯化, 洗脱液为 98/2 至 95/5 之比的二氯甲烷/甲醇, 得到 0.248 克(55%)以游离碱形式存在的纯产物, 其再转化为二盐酸盐。熔点为 25 140-142°C。

实施例 13 (表 3 编号为 1 的化合物)

9-[2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

30 13.1 8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

使由 6 克(31.0 mmol) 3-(吡啶-4-基)-3-氧代丙酸乙酯、4.6 克(31.0 mmol) 6-甲基-1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基胺盐酸盐(参照 J.Org. Chem., 20, 1955, 829-838 的方法制备)和 6.44 克(46.0 mmol)碳酸钾组成的混合物在 50 毫升乙醇中在回流温度下加热 18 小时。

- 5 使反应混合物冷却, 蒸发去掉溶剂。所得到的残留物用水处理, 过滤回收沉淀物, 得到 3.85 克(51%)产物。熔点为 245-247°C。

13.2 (4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙酸甲酯

- 10 向 14.34 克(32.47 mmol)乙酸铅(IV)在 100 毫升无水甲苯中的悬浮液加入 5.2 克(30.92 mmol) 1-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙酮和 15.02 毫升(123.13 mmol)三氟化硼醚合物在 9 毫升甲醇中的混合物。该反应混合物室温搅拌多 16 小时。向冷却混合物加入水, 所得溶液用甲苯萃取。萃取液以碳酸氢钠饱和溶液、氯化钠饱和溶液洗涤, 并以硫酸钠干燥。蒸干溶剂, 得到 6 克油状产物, 其可用于下一步骤而无需作进一步纯化。

15

13.3 2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙醇

在 0°C 下向 1.72 克(45.41 mmol)氢化锂铝在 120 毫升四氢呋喃中的悬浮液逐滴加入 6 克(30.27 mmol) (4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙酸甲酯在 120 毫升四氢呋喃中的溶液, 所得混合物室温搅拌 1 小时。

- 20 反应混合物在 0°C 下用 100 毫升二乙醚稀释, 再以过量硫酸钠饱和水溶液处理。另外再加入固体硫酸钠, 有机相经过滤除去盐。蒸干溶剂, 得到 5.1 克(99%)油状产物。

13.4 甲烷磺酸 2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙酯

- 25 在 0°C 向 5.1 克(29.97 mmol) 2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙醇在 30 毫升无水二氯甲烷中的溶液加入 6.26 毫升(44.95 mmol)三乙胺和 3.5 毫升(44.95 mmol) 甲烷磺酰氯。

所得的混合物在 0°C 搅拌 1 小时。该混合物再用水和二氯甲烷稀释, 以二氯甲烷萃取。有机层干燥, 蒸发, 得到 7 克(100%)甲烷磺酸 2-(4-氟-2-甲

氧基-苯基)-乙酯。

13.5 9-[2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基]-8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮盐酸盐 (1: 1)

5 向 0.25 克(1.03 mmol) 8-甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮在 4 毫升无水二甲基甲酰胺中的溶液加入 0.046g 克(1.14 mmol)氢化钠(在矿物油中 60%悬浮液), 该混合物在 50°C 搅拌 20 分钟。加入 0.282 克(1.14 mmol)甲烷磺酸 2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙酯, 连续搅拌 18 小时。

加入水, 混合物以二氯甲烷萃取。萃取液用氯化钠饱和水溶液洗涤, 干燥, 蒸发, 得到粗产物。该粗产物通过硅胶层析纯化, 洗脱液为 100/0 至 96/4 之比的二氯甲烷/甲醇混合物。得到的化合物以游离碱形式存在, 再使其转化为盐酸盐, 得到 0.192 克(43%)纯产物。熔点为 206-208°C。

10

实施例 14 (表 3 编号为 2 的化合物)

15 9-[2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

14.1 8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

使由 7.68 克(39.8 mmol) 3-(吡啶-4-基)-3-氧代丙酸乙酯、7.9 克(37.9 mmol) 6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基胺氢溴酸盐(参照 Bull. Soc. Chim. Belg., 1950, 59, 573-587 所述的方法制备)和 11 克(79.5 mmol)碳酸钾组成的混合物在 80 毫升乙醇中在回流温度下加热 18 小时。

20

使反应混合物冷却, 蒸发去掉溶剂。所得到的残留物用水处理, 过滤回收沉淀物, 得到 3.21 克(33%)产物。熔点为 345-347°C。

25 14.2 9-[2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

向 0.222 克(0.87 mmol) 8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮在 5 毫升无水二甲基甲酰胺中的溶液加入 0.039 克(0.95 mmol)氢化钠(在矿物油中 60%悬浮液), 该混合物在 50°C 搅拌 20 分钟。加入 0.236 克(0.95 mmol)甲烷磺酸 2-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-乙酯, 连续搅拌 18 小时。

30

加入水，所得的混合物以二氯甲烷萃取。萃取液用氯化钠饱和水溶液洗涤，干燥，蒸发，得到粗产物。该粗产物经硅胶层析纯化，洗脱液为 100/0 至 96/4 之比的二氯甲烷/甲醇混合物，得到 0.18 克(50%)纯产物。熔点为 217-219°C。

5

实施例 15 (表 3 编号为 8 的化合物)

9-[2(S)-羟基-2-苯基-乙基]-8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮盐酸盐 (1: 1)

10 向 1 克(3.90 mmol) 8,8-二甲基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮在 12 毫升无水二甲基甲酰胺中的溶液加入 0.343 克(8.58 mmol)氯化钠(在矿物油中 60%悬浮液)，该混合物在 50°C 搅拌 1 小时。加入 0.794 克(5.07 mmol) (1-S)-2-氯-1-苯乙醇，混合物在 120°C 下搅拌 12 小时。

15 加入水，所得的混合物以乙酸乙酯萃取。萃取液用氯化钠饱和水溶液洗涤，干燥，蒸发，得到粗产物。该粗产物经硅胶层析纯化，洗脱液为 100/0 至 96/4 之比的乙酸乙酯/乙醇混合物。得到的化合物以游离碱形式存在，使其转化为盐酸盐，得到 0.87 克(59%)纯产物。熔点为 204-206°C， $[\alpha]_D^{25} = -20.7^\circ$ (c=0.855，甲醇)。

实施例 16 (表 3 编号为 10 的化合物)

20 8,8-二甲基-9-[2-氧-2-苯基-乙基]-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮盐酸盐 (1: 1)

25 在-78°C 下向 0.12 毫升(1.65 mmol)二甲基亚砜在 3 毫升无水二氯甲烷中的溶液加入 0.21 毫升(1.46 mmol)三氟乙酸酐在 1 毫升无水二氯甲烷中的溶液，该混合物在-78°C 搅拌 20 分钟。在-78°C 下加入 0.1 克(0.27 mmol) 9-(2(S)-羟基-2-苯基-乙基)-8,8-二甲基-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮在 2 毫升无水二氯甲烷中的溶液，连续搅拌 30 分钟。

30 加入 0.31 毫升(2.23 mmol)三乙胺，该混合物室温搅拌 12 小时。加入水，所得的混合物以乙酸乙酯萃取，萃取液用氯化铵饱和水溶液和氯化钠饱和水溶液洗涤，干燥，蒸发，得到粗产物。该粗产物经硅胶层析纯化，洗脱液为 95/5/0.5 的二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵混合物。得到的化合物以游离碱形式存在，

使其转化为盐酸盐，得到 0.026 克(24%)纯产物。熔点为 247-249°C。

实施例 17 (表 3 编号为 16 的化合物)

8-乙基-9-[2-氧-2-苯基-乙基]-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮盐酸盐 (1: 1)

17.1 8-乙基-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

使由 5 克(25.88 mmol) 3-(4-吡啶基)-3-氧代丙酸乙酯、3.85 克(23.53 mmol) 6-乙基-1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基胺盐酸盐(参照 J.Org. Chem., 20, 1955, 829-838 所述的方法制备)和 6.83 克(49.41 mmol)碳酸钾组成的混合物在 51 毫升乙醇中在回流温度下加热 18 小时。

使反应混合物冷却，蒸发去掉溶剂。所得到的残留物用水处理，过滤回收沉淀物，得到 4.1 克(68%)产物。熔点为 244-246°C。

17.2 8-乙基-9-[2-氧-2-苯基-乙基]-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮盐酸盐 (1: 1)

向 0.3 克(1.17 mmol) 8-乙基-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮在 6 毫升无水二甲基甲酰胺中的溶液加入 0.343 克(8.58 mmol)氢化钠(在矿物油中 60%悬浮液)，该混合物在 50°C 搅拌 15 分钟。在 0°C 下加入 0.303 克(1.52 mmol)溴苯乙酮，混合物在 0°C 下搅拌 3 小时。在 12 小时内使温度上升至室温。

加入水，所得的混合物以乙酸乙酯萃取。萃取液用氯化钠饱和水溶液洗涤，干燥，蒸发，得到粗产物。该粗产物经硅胶层析纯化，洗脱液为 100/0 至 96/4 之比的二氯甲烷/甲醇混合物。得到的化合物以游离碱形式存在，使其转化为盐酸盐，得到 0.134 克(28%)纯产物。熔点为 189-191°C。

25

实施例 18 (表 3 编号为 18 的化合物)

3-氟-8-甲基-9-(2-氧-2-苯基-乙基)-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

18.1 3-氟-8-甲基-2-吡啶-4-基-6,7,8,9-四氢-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

30 参照步骤 13.1，以步骤 6.1 所得的中间体制成上述产物。熔点为

274-276°C。

18.2 3-氟-8-甲基-9-(2-氧-2-苯基-乙基)-2-(吡啶-4-基)-6,7,8,9-四氢-嘧啶并
[1,2-a]嘧啶-4-酮

5 参照步骤 17.2 制成上述产物。熔点为 201-202°C。

表 1 和表 2 给出以上式(I)表示的本发明化合物的化学结构和物理数据。
这些化合物按实施例的方法制备。

表中的 R1 是未取代的 4-吡啶环(4-py), Ph 表示苯基, Et 表示乙基, Me
10 表示甲基;在“X”栏中,当 X 表示 2 个氢原子时,只显示“H”,在“Y”
栏中,(S)、(R)或(Rac)分别表示碳原子的立体化学(S)、(R)或(Rac)构型。

(rac)表示外消旋混合物

(S)表示绝对构型 S

(R)表示绝对构型 R

15 在表 1 中,式(I)化合物的“m”和“p”等于 1;在表 2 中,式(I)化合物的
“m”等于 0,“p”等于 1;在表 3 中,式(I)化合物的“m”等于 0,“p”等
于 2。

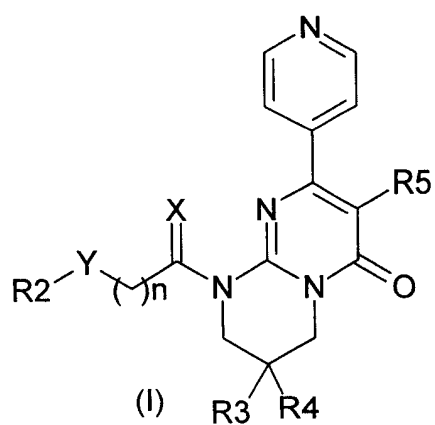
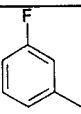
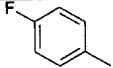
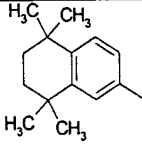
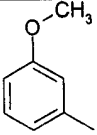
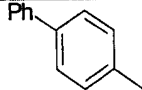
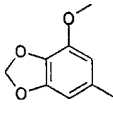
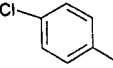
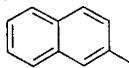
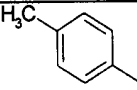
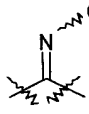
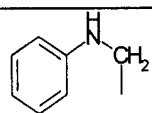
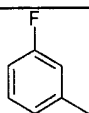
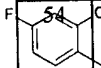
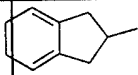
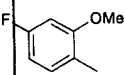
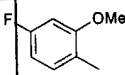


表 1

编号	X	Y	R2	R3	R4	R5	n	熔点 °C	盐
1	H	CH ₂		CH ₃	CH ₃	H	1	250-252	(1:1) 盐酸盐
2	H	CO	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	283-285	(1:1) 盐酸盐
3	H	CH(OH) (rac.)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	195-197	(1:1) (Z)-丁-2-烯 二酸盐
4	H	CO	Ph	F	F	H	0	217-219	游离碱
5	H	CH(OH) (S)	Ph	F	F	H	0	179-180	游离碱
6	H	CO	Ph	CH ₃	CH ₃	F	0	236-238	(1:1) 盐酸盐
7	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	238-240	(1:1) 盐酸盐
8	H	CH(OH) (S)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	234-236	(1:1) 盐酸盐
9	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	233-235	(1:1) 盐酸盐
10	H	CH(OH) (rac.)		CH ₃	CH ₃	H	0	195-197	游离碱

编号	X	Y	R2	R3	R4	R5	n	熔点 °C	盐
11	H	CH(OH) (rac.)		CH ₃	CH ₃	H	0	198-199	游离碱
12	H	CH(OH) (S)	Ph	CH ₃	CH ₃	F	0	228-230	(1:1) 盐酸盐
13	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	256-257	(1:1) 盐酸盐
14	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	237-238	(1:1) 盐酸盐
15	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	203-204	(1:1) 盐酸盐
16	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	232-233	(1:1) 盐酸盐
17	H,CH ₃ (rac.)	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	241-242	(1:1) 盐酸盐
18	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	257-258	(1:1) 盐酸盐
19	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	232-233	(1:1) 盐酸盐
20	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	256-257	(1:1) 盐酸盐
21	H	CO	Ph	CH ₃	CH ₃	Br	0	223-225	游离碱
22	H	CH(OMe) (S)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	145-146	游离碱
23	O	CH ₂	Ph	CH ₃	CH ₃	H	1	134-136	游离碱
24	H	C(OH)(CH ₃) (rac.)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	208-210	游离碱
25	O	C(OMe)(CF ₃) (rac.)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	162-163	游离碱
26	H	C(OH)(Ph) (rac.)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	270-272	游离碱

编号	X	Y	R2	R3	R4	R5	n	熔点 °C	盐
27	H		Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	249-250	游离碱
28	H	C(OH)(CH ₃) (rac.)	Ph	CH ₃	CH ₃	F	0	230-232	(1:1) 盐酸盐
29	H		Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	214-215	游离碱
30	H	CH(OH) (rac.)	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	H	0	242-243	(1:1) 盐酸盐
31	H	C(H)(OMe) (R)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	190-192	(1:1) 盐酸盐
32	H	C(H)(OH) (rac.)		CH ₃	CH ₃	H	0	199-200	游离碱
33	H	C(H)(NHAc) (rac.)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	246-247	游离碱
34	H	C(H)(NH ₂) (rac.)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	227-231	(1:1) 盐酸盐
36	H	CO	Ph	H	H	F	0	264-266	(1:1) 盐酸盐
37	H	CO		H	H	F	0	260-262	(1:1) 盐酸盐
38	H	CO	Ph	H	H	CH ₃	0	190-192	游离碱
39	H	CO	Ph	H	H	Cl	0	260-262	(1:1) 盐酸盐
40	H	CO	Ph	H	H	Br	0	260-262	(1:1) 盐酸盐
41	H	CO		H	H	CH ₃	0	242-243	游离碱
42	H	C(H)(OH) (S)	Ph	H	H	Cl	0	221-213	(1:1) 盐酸盐
43	H	C(H)(OH) (S)	Ph	H	H	CH ₃	0	211-213	(1:1) 盐酸盐
44	H	C(H)(OH) (S)	Ph	H	H	F	0	170-172	(1:1) 盐酸盐
45	H	C(H)(OMe) (S)	Ph	H	H	F	0	108-110	(1:1) 盐酸盐
46	H	C(H)(OMe) (R)	Ph	H	H	F	0	202-204	(1:1) 盐酸盐

编号	X	Y	R2	R3	R4	R5	n	熔点 °C	盐
47	H	CH ₂		H	OH (rac)	H	1	205-207	游离碱
48	H	CH ₂		H	OMe (rac)	H	1	164-166	(1:1) 草酸盐
49	H	CO	Ph	H	CH ₃ (rac)	H	0	202-203	游离碱
50	H	C(H)(OH) (rac.)	Ph	H	CH ₃ (rac)	H	0	174-175	游离碱
51	H	C(OH)(CH ₃) 手性	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	150-151	游离碱
52	H	C(OH)(CH ₃) 手性	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	144-146	游离碱
53	H	C(H)(OMe) (R)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	143-145	游离碱
54		CH ₂		H	H	F	0	190-192	游离碱
55	H	键		CH ₃	CH ₃	H	0	238-240	(1:1) 盐酸盐
56	H	CH ₂		CH ₃	CH ₃	F	0	140-142	游离碱
57	H	CH ₂		CH ₃	CH ₃	H	0	235-237	(1:1) 盐酸盐

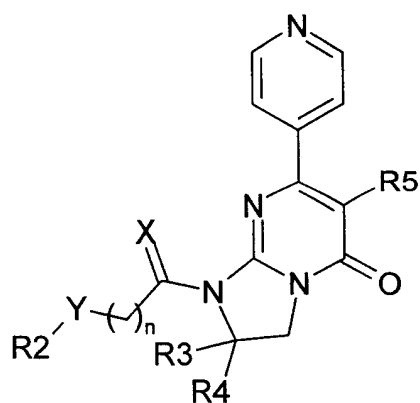


表 2

编号	X	Y	R2	R3	R4	R5	n	熔点 °C	盐
1	H	CH ₂		CH ₃	CH ₃	H	1	140-142	(1:1) 盐酸盐
2	H	CO	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	314-316	(1:1) 盐酸盐
3	H	C(H)(OH) (rac.)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	173-175	碱
4	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	268-269	(1:1) 盐酸盐
5	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	252-253	(1:1) 盐酸盐
6	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	230-231	(1:1) 盐酸盐
7	H ₂ CH ₃ (rac.)	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	259-260	(1:1) 盐酸盐
8	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	186-187	(1:1) 盐酸盐
9	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	249	(1:1) 盐酸盐
10	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	233	(1:1) 盐酸盐
11	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	250-251	(1:1) 盐酸盐

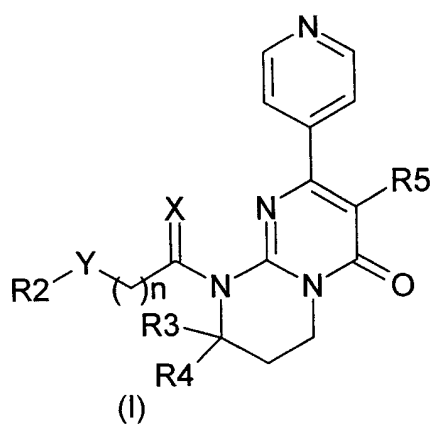
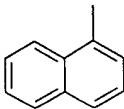
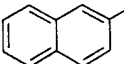
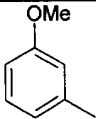
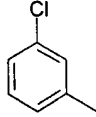
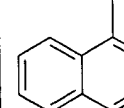
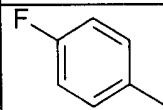
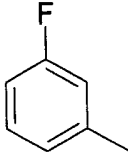
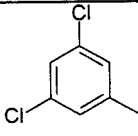
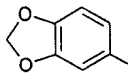
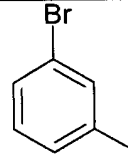
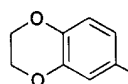
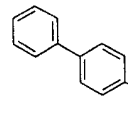
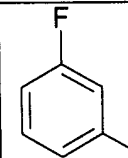
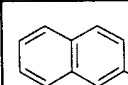
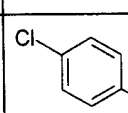
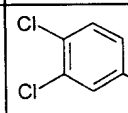
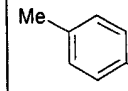
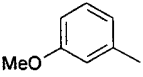
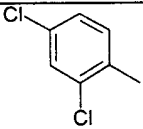
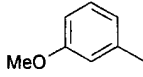
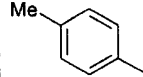
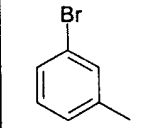
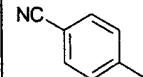
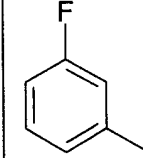
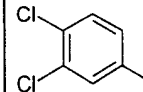


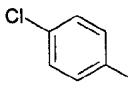
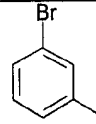
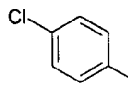
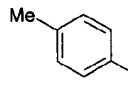
表 3

编号	X	Y	R2	R3	R4	R5	n	熔点℃	盐
1	H	CH ₂		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	206-208	盐酸盐 (1:1)
2	H	CH ₂		CH ₃	CH ₃	H	0	217-219	游离碱
3	H	CH ₂		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	230-232	盐酸盐 (1:1)
4	H	CO	Ph	CH ₃ (Rac.)	H	H	0	279-291	盐酸盐 (1:1)
5	H	CH ₂		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	136-138	盐酸盐 (1:1)
6	H	CH ₂		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	236-238	盐酸盐 (1:1)
7	H	C(H)(OH) (S)	Ph	CH ₃ (Rac.)	H	H	0	105-107	游离碱
8	H	C(H)(OH) (S)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	204-206	盐酸盐 (1:1)

编号	X	Y	R2	R3	R4	R5	n	熔点°C	盐
9	H	键		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	275-277	盐酸盐 (1:1)
10	H	CO	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	247-249	盐酸盐 (1:1)
11	H	键		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	210-212	盐酸盐 (1:1)
12	H	CO		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	260-262	盐酸盐 (1:1)
13	H	CO		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	258-260	盐酸盐 (1:1)
14	H	C(H)(CH ₃) (S)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	165-167	盐酸盐 (1:1)
15	H	C(H)(CH ₃) (R)	Ph	CH ₃	CH ₃	H	0	158-160	盐酸盐 (1:1)
16	H	CO	Ph	CH ₃ CH ₂ (Rac.)	H	H	0	189-191	盐酸盐 (1:1)
17	H	C(H)(OH) (S)	Ph	CH ₃ CH ₂ (Rac.)	H	H	0	176-178	盐酸盐 (1:1)
18	H	CO	Ph	CH ₃ (Rac.)	H	F	0	201-202	游离碱
19	H	键		CH ₃	CH ₃	H	0	178-180	盐酸盐 (1:1)
20	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	198-200	游离碱

编号	X	Y	R2	R3	R4	R5	n	熔点°C	盐
21	H	C(H)(OH) (Rac.)		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	232-234	盐酸盐 (1:1)
22	H	C(H)(OH) (Rac.)		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	251-253	盐酸盐 (1:1)
23	H	CO		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	233-235	盐酸盐 (1:1)
24	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	244-246	盐酸盐 (1:1)
25	H	CO		CH ₃ (Rac.)	H	H	0	262-264	盐酸盐 (1:1)
26	H	C(H)(OH) (S)	Ph	CH ₃ (Rac.)	H	F	0	170-172	游离碱
27	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	188-190	盐酸盐 (1:1)
28	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	217-219	盐酸盐 (1:1)
29	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	231-233	盐酸盐 (1:1)
30	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	209-211	盐酸盐 (1:1)
31	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	257-259	盐酸盐 (1:1)
32	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	193-195	盐酸盐 (1:1)

编号	X	Y	R2	R3	R4	R5	n	熔点/°C	盐
33	H	CO	Ph	CH ₃ (Rac.)	H	Br	0	288-290	游离碱
34	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	111-113	游离碱
35	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	241-243	盐酸盐 (1:1)
36	H	C(H)(OH) (S)	Ph	CH ₃	CH ₃	F	0	231-233	盐酸盐 (1:1)
37	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	182-184	游离碱
38	H	C(H)(OH) (S)	Ph	CH ₃	H	H	0	165-167 (非对映异构体 I)	游离碱
39	H	C(H)(OH) (S)	Ph	H	CH ₃	H	0	118-120 (非对映异构体 II)	游离碱
40	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	204-206	游离碱
41	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	182-184	游离碱
42	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	241-243	盐酸盐 (1:1)
43	H	CO		CH ₃	CH ₃	H	0	196-198	盐酸盐
44	H	C(H)(OH) (S)		CH ₃	CH ₃	H	0	237-239	盐酸盐 (1:1)

编号	X	Y	R2	R3	R4	R5	n	熔点°C	盐
45	H	C(H)(OH) (S)		Et (Rac)	H	H	0	172-174	游离碱
46	H	CO		Et (Rac)	H	H	0	222-224	盐酸盐 (1:1)
47	H	CO		Et (Rac)	H	H	0	172-174	盐酸盐 (1:1)
48	H	C(H)(OH) (S)		Et (Rac)	H	H	0	208-210	盐酸盐 (1:1)

测试实施例 1: 本发明的化合物对 GSK3 β 具有抑制活性

可采用两种不同方案

第一种方案: 在室温和 GSK3 β 存在下使 7.5 μ M 磷酸化前的 GS1 肽和 10
5 μ M ATP (含 300,000 cpm 33 P-ATP)在 25 mM pH 7.5 Tris-HCl、0.6 mM DTT、6
mM 氯化镁、0.6 mM EGTA、0.05 毫克/毫升 BSA 缓冲液中培育 1 小时(总反
应体积: 100 微升)。

第二种方案: 在室温和 GSK3 β 存在下使 4.1 μ M 磷酸化前的 GS1 肽和 42
10 μ M ATP (含 260,000 cpm 33 P-ATP)在 80 mM pH 6.5 Mes-NaOH、1 mM 乙酸镁、
0.5 mM EGTA、5 mM 2-膦基乙醇、0.02% Tween 20、10%甘油缓冲液中培育 2
小时。

将抑制剂溶于 DMSO 中(反应培养液中溶剂的终浓度为 1%)。

由 25 克多磷酸(85% P_2O_5)、126 毫升 85%磷酸和配至 500 毫升的水配成
溶液(使用前稀释至 1: 100), 取 100 微升这种溶液终止反应。将等分反应混
15 合物转移到 Whatman P81 阳离子交换过滤器中, 用上述溶液洗涤。通过液体
闪烁光谱法测定所带有的 33 P 放射性。

磷酸化前的 GS1 肽具有以下序列:

NH₂-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(P)EDEE-COOH。

本发明化合物对 GSK3 β 的抑制活性以 IC₅₀ 表示, 作为举例说明, 表 1 所
20 列化合物的 IC₅₀ 在 4 纳摩尔至 2 微摩尔浓度之间, 表 2 所列化合物的 IC₅₀ 在

30 纳摩尔至 2 微摩尔浓度之间, 而表 3 所列化合物的 IC_{50} 在 1 纳摩尔至 2 微摩尔浓度之间。

测试实施例 2: 本发明的化合物对 cdk5/p25 具有抑制活性

5 可采用下列方案:

在室温和 cdk5/p25 存在下使 0.4 毫克/毫升组蛋白 H1 和 10 μ M ATP (含 300,000 cpm ^{33}P -ATP) 在 50 mM pH 7.2 Hepes、1 mM DTT、1 mM 氯化镁、1 mM EGTA、0.02% Tween 20 缓冲液中培育 1 小时(总反应体积: 100 微升)。

将抑制剂溶于 DMSO 中(反应培养液中溶剂的终浓度为 1%)。

10 由 25 克多磷酸(85% P_2O_5)、126 毫升 85%磷酸和配至 500 毫升的水配成溶液(使用前稀释至 1: 100), 取 100 微升这种溶液终止反应。将等分反应混合物转移到 Whatman P81 阳离子交换过滤器中, 用上述溶液洗涤。通过液体闪烁光谱法测定所带有的 ^{33}P 放射性。

15 本发明的化合物对 cdk5/p25 的抑制活性以 IC_{50} 表示。通常使用 3 倍连续稀释的抑制剂在至少 1000 倍浓度范围内。

作为举例说明, 表 1 所列化合物的 IC_{50} 在 200 纳摩尔至 5 微摩尔浓度之间。

作为举例说明, 以上式(I)表示的一些本发明化合物的特异性 IC_{50} 列于表 4 中。

20

表 4

表编号	化合物编号	TPK1 IC_{50} μ M	TPK2 IC_{50} μ M
1	37	0.004	4.6
3	32	0.001	>1.0
1	45	0.006	>1.0
3	7	0.004	0.344
1	12	0.011	0.334
1	39	0.004	0.062
1	5	0.060	0.067
1	40	0.005	0.077

1	42	0.028	0.154
1	44	0.006	>1.0

配制实施例

(1) 片剂

以一般方法混合下列成分，并用常规装置进行压片。

实施例 1 的化合物	30 毫克
结晶纤维素	60 毫克
玉米淀粉	100 毫克
乳糖	200 毫克
硬脂酸镁	4 毫克

5

(2) 软胶囊

以一般方法混合下列成分，并装入软胶囊中。

实施例 1 的化合物	30 毫克
橄榄油	300 毫克
卵磷脂	20 毫克

(3) 肠胃外制剂

以一般方法混合下列成分，制成 1 毫升安瓿注射剂。

实施例 1 的化合物	3 毫克
氯化钠	4 毫克
注射蒸馏水	1 毫升

10

工业实用性

本发明的化合物具有抑制 GSK3 β 或抑制 GSK3 β 和 cdk5/p25 的抑制活性，可用作预防和/或治疗由 GSK3 β 或 GSK3 β 和 cdk5/p25 的异常活性引起的疾病，特别是神经退化性疾病的药物的活性成分。

15