



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：200936141

(43)公開日：中華民國98(2009)年9月1日

(21)申請案號：098102265

(22)申請日：中華民國98(2009)年1月21日

(51)Int. Cl. : **A61K31/553 (2006.01)**

**C07D498/02 (2006.01)**

(30)優先權主張：2008/01/29

歐洲專利局

08290077.0

(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：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 47 頁

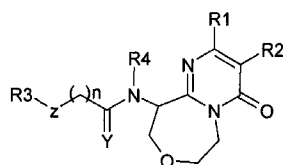
(54)名稱

經取代之雜芳基噁胺氧雜吡啶因 (OXAZEPINO) 嘓啶酮衍生物

SUBSTITUTED HETEROARYLAMIDE OXAZEPINOPYRIMIDONE DERIVATIVES

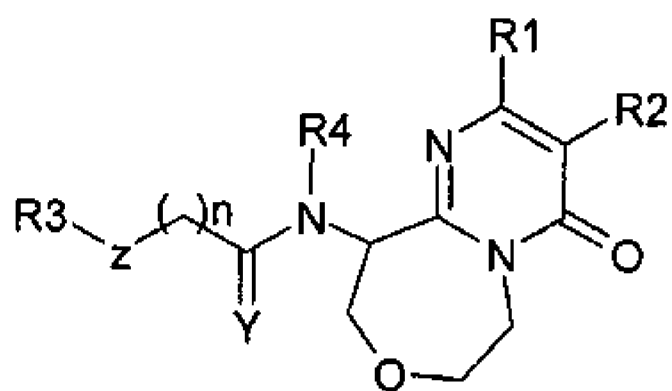
(57)摘要

一種式(I)所表示之嘓啶酮衍生物或其鹽或其溶劑合物或其水合物：



(I)

其中：Y表示兩個氫原子、一個硫原子、一個氧原子或一個C<sub>1-2</sub>烷基及一個氫原子；Z表示一鍵，氧原子，經一個氫原子或C<sub>1-3</sub>烷基取代之氮原子，硫原子，視情況經一或兩個選自C<sub>1-6</sub>烷基、羥基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-2</sub>全鹵化烷基或胺基之基團取代之亞甲基；R<sub>1</sub>表示2-吡啶環、3-吡啶環或4-吡啶環，或2-嘓啶環、4-嘓啶環或5-嘓啶環，該環視情況經一個C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或鹵素原子取代；R<sub>2</sub>表示氫原子、C<sub>1-6</sub>烷基或鹵素原子；R<sub>3</sub>表示4-15員雜環基，此基團視情況經取代；R<sub>4</sub>表示氫原子或C<sub>1-6</sub>烷基；n表示0至3；及其治療用途。



(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：200936141

(43)公開日：中華民國98(2009)年9月1日

(21)申請案號：098102265

(22)申請日：中華民國98(2009)年1月21日

(51)Int. Cl. : **A61K31/553 (2006.01)**

**C07D498/02 (2006.01)**

(30)優先權主張：2008/01/29

歐洲專利局

08290077.0

(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：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 47 頁

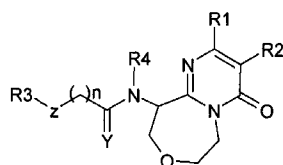
(54)名稱

經取代之雜芳基噁胺氧雜吡啶因 (OXAZEPINO) 嘧啶酮衍生物

SUBSTITUTED HETEROARYLAMIDE OXAZEPINOPYRIMIDONE DERIVATIVES

(57)摘要

一種式(I)所表示之嘧啶酮衍生物或其鹽或其溶劑合物或其水合物：



(I)

其中：Y表示兩個氫原子、一個硫原子、一個氧原子或一個C<sub>1-2</sub>烷基及一個氫原子；Z表示一鍵，氧原子，經一個氫原子或C<sub>1-3</sub>烷基取代之氮原子，硫原子，視情況經一或兩個選自C<sub>1-6</sub>烷基、羥基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-2</sub>全鹵化烷基或胺基之基團取代之亞甲基；R<sub>1</sub>表示2-吡啶環、3-吡啶環或4-吡啶環，或2-嘧啶環、4-嘧啶環或5-嘧啶環，該環視情況經一個C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或鹵素原子取代；R<sub>2</sub>表示氫原子、C<sub>1-6</sub>烷基或鹵素原子；R<sub>3</sub>表示4-15員雜環基，此基團視情況經取代；R<sub>4</sub>表示氫原子或C<sub>1-6</sub>烷基；n表示0至3；及其治療用途。

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於適用作預防性及/或治療性治療由GSK3 $\beta$ 異常活性引起之神經退化性疾病之藥物之活性成份的化合物。

### 【先前技術】

GSK3 $\beta$ (肝糖合成酶激酶3 $\beta$ )為在控制代謝、分化及存活方面起重要作用之脯胺酸導引絲胺酸/蘇胺酸激酶。其最初被鑑別為能夠使肝糖合成酶磷酸化且因此抑制該肝糖合成酶之酶。稍後認識到GSK3 $\beta$ 與 $\tau$ 蛋白激酶1(TPK1)(使抗原決定基中之 $\tau$ 蛋白磷酸化之酶)相同，亦發現該 $\tau$ 蛋白在阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)及一些 $\tau$ 蛋白病變中經超磷酸化。

令人關注的是，GSK3 $\beta$ 之蛋白激酶B(AKT)磷酸化使得其激酶活性損失，且已假設此抑制可介導神經營養因子之一些作用。此外，由GSK3 $\beta$ 使 $\beta$ -索煙素(細胞存活中所涉及之蛋白質)磷酸化使得該 $\beta$ -索煙素經由泛素化依賴性蛋白酶體路徑而降解。

因此，看似抑制GSK3 $\beta$ 活性可產生神經營養活性。實際上，有跡象表明鋰(GSK3 $\beta$ 之非競爭性抑制劑)經由誘導諸如Bcl-2之存活因子及抑制諸如p53及Bax之促凋亡因子表現而增強一些模型中之神經突生成以及增加神經元存活。

新近研究已證實 $\beta$ -澱粉狀蛋白增加GSK3 $\beta$ 活性及 $\tau$ 蛋白磷酸化。此外， $\beta$ -澱粉狀蛋白之此超磷酸化作用以及神經毒

性作用係由氯化鋰及由 GSK3 $\beta$  反義 mRNA 阻斷。此等觀測強有力地表明 GSK3 $\beta$  可為阿茲海默氏病中之兩個主要病理過程異常 APP(澱粉狀前驅蛋白)加工與  $\tau$  蛋白超磷酸化之間的紐帶。

儘管  $\tau$  蛋白超磷酸化使得神經元細胞骨架不穩定，但異常 GSK3 $\beta$  活性之病理結果很可能不僅僅歸因於  $\tau$  蛋白之病理性磷酸化，此係由於，如上文所提及，此激酶之過度活性可經由調節凋亡因子及抗凋亡因子之表現而影響存活。此外，已顯示  $\beta$ -澱粉狀蛋白誘導之 GSK3 $\beta$  活性增加使得丙酮酸脫氫酶(能量產生及乙醯膽鹼合成中之關鍵酶)發生磷酸化且因此抑制該酶。

總而言之，此等實驗觀測表明 GSK3 $\beta$  可應用於治療神經病理性結果及與阿茲海默氏病相關之認知及注意力缺失以及其他急性及慢性神經退化性疾病及 GSK3 $\beta$  失調之其他病變 (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制性方式包括帕金森氏病 (Parkinson's disease)、 $\tau$  蛋白病變(例如額顳葉型癡呆、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)、亨丁頓氏病 (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)、朊病毒病(Biochem. J. 372，第 129-136 頁，2003)及包括血管型癡呆之其他癡呆；急性中風及其他創傷性損傷；腦血管意外(例如，年齡相關之黃斑部變性)；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)；周邊神經病變；視網膜病變及青光眼。新近研究亦已顯示抑制 GSK3 $\beta$ 使得胚胎幹細胞(ESC)發生神經元分化且支持人類及小鼠 ESC 之更新及其多能性之維持。此表明 GSK3 $\beta$ 之抑制劑可應用於再生醫學(Nature Medicine 10，第 55-63 頁，2004)。

GSK3 $\beta$ 之抑制劑亦可應用於治療其他神經系統病症，諸如雙極性病症(躁鬱症)。舉例而言，鋰已作為情緒穩定劑及雙極性病症之初步治療而使用超過 50 年。鋰之治療作用係在其為 GSK3 $\beta$ 之直接抑制劑時在劑量(1-2 mM)下觀測到。儘管鋰之作用機制尚不清楚，但 GSK3 $\beta$ 之抑制劑可用於模擬鋰之情緒穩定作用。Akt-GSK3 $\beta$ 信號轉導之變化亦已牽涉於精神分裂症之發病機制中。

另外，抑制 GSK3 $\beta$ 可適用於治療癌症，諸如結腸直腸癌、前列腺癌、乳癌、非小細胞肺癌、甲狀腺癌、T 細胞或 B 細胞白血病及若干病毒誘發性腫瘤。舉例而言，已顯示 GSK3 $\beta$ 之活性形式在結腸直腸癌患者之腫瘤中增加，且抑制結腸直腸癌細胞中之 GSK3 $\beta$ 會活化 p53 依賴性細胞凋亡且拮抗腫瘤生長。抑制 GSK3 $\beta$ 亦增強前列腺癌細胞株中

之TRAIL誘發性細胞凋亡。GSK3 $\beta$ 亦在有絲分裂紡錘體之動力學中起作用，且GSK3 $\beta$ 之抑制劑防止染色體移動且使微管穩定且引起與以低劑量紫杉酚所觀測之情況類似的類前中期停滯。GSK3 $\beta$ 抑制劑之其他可能應用包括供非胰島素依賴性糖尿病(諸如II型糖尿病)、肥胖及脫髮用之療法。

人類GSK3 $\beta$ 之抑制劑亦可抑制pfGSK3(在惡性瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)中發現之此酶的直系同源物)，因此其可用於治療瘧疾(Biochimica et Biophysica Acta 1697, 181-196, 2004)。

最近，人類遺傳學與動物研究均已指出Wnt/LPR5路徑作為骨質增生之主要調節劑的作用。抑制GSK3 $\beta$ 使得典型Wnt信號轉導隨之活化。由於Wnt信號轉導不足已牽涉於骨質減少病症中，因此GSK3 $\beta$ 抑制劑亦可用於治療骨質減少病症、骨相關病變、骨質疏鬆症。

根據新近資料，GSK3 $\beta$ 抑制劑可用於治療或預防尋常天庖瘡(*Pemphigus vulgaris*)。

新近研究顯示GSK3 $\beta$ 抑制劑治療改良嗜中性白血球及巨核細胞恢復。因此，GSK3 $\beta$ 抑制劑將適用於治療由癌症化學療法誘發之嗜中性白血球減少症。

先前研究已顯示GSK3活性使LTP(記憶鞏固之電生理學相關物)降低，表明此酶之抑制劑可具有促認知活性。化合物之促認知作用可應用於治療特徵在於記憶缺失之阿茲海默氏病、帕金森氏病、年齡相關之記憶障礙、輕度認知

障礙、腦創傷、精神分裂症及觀測到該等缺失之其他病況。

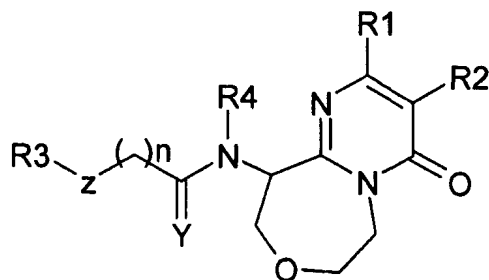
GSK3 $\beta$ 之抑制劑亦可應用於治療實質性腎病(Nelson PJ, Kidney International Advance online publication, 2007年12月19日)及預防或治療肌肉萎縮(J. Biol. Chem. (283) 2008, 358-366)。

### 【發明內容】

本發明之一目的在於提供適用作預防性及/或治療性治療由異常GSK3 $\beta$ 活性引起之疾病、更特定言之神經退化性之藥物之活性成份的化合物。更特定言之，該目的在於提供適用作能夠預防及/或治療諸如阿茲海默氏病之神經退化性之藥物之活性成份的新穎化合物。

因此，本發明之發明者已鑑別對GSK3 $\beta$ 具有抑制活性之化合物。從而，其發現下式(I)所表示之化合物具有所要活性且適用作預防性及/或治療性治療上述疾病之藥物的活性成份。

本發明因此提供式(I)所表示之嘧啶酮衍生物或其鹽、其溶劑合物或其水合物作為本發明之一目的：



(I)



其中：

Y表示兩個氫原子、一個硫原子、一個氧原子或一個C<sub>1-2</sub>烷基及一個氫原子；

Z表示一鍵，氧原子，經氫原子或C<sub>1-3</sub>烷基取代之氮原子，硫原子，視情況經一或兩個選自C<sub>1-6</sub>烷基、羥基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-2</sub>全鹵化烷基或胺基之基團取代之亞甲基；

R1表示2-吡啶環、3-吡啶環或4-吡啶環或2-嘧啶環、4-嘧啶環或5-嘧啶環，該環視情況經C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或鹵素原子取代；

R2表示氫原子、C<sub>1-6</sub>烷基或鹵素原子；

R3表示4-15員雜環基，此基團視情況經1至4個選自以下基團之取代基取代：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵素原子、C<sub>1-2</sub>全鹵化烷基、C<sub>1-6</sub>鹵化烷基、羥基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵化烷氧基、硝基、氰基、胺基、C<sub>1-6</sub>單烷基胺基、C<sub>2-12</sub>二烷基胺基、S-(C<sub>1-6</sub>烷基)基團、C(O)O(C<sub>1-6</sub>烷基)或C(O)O(芳基)基團、4-15員雜環基、芳基、O-芳基或S-芳基，上述基團視情況經1至4個選自C<sub>1-6</sub>烷基、鹵素原子、(C<sub>1-6</sub>)烷氧基(alcoxy)、C(O)O(C<sub>1-6</sub>烷基)或C(O)O(芳基)基團之取代基取代；

R4表示氫原子或C<sub>1-6</sub>烷基；且

n表示0至3。

根據本發明之另一態樣，提供包含選自由式(I)所表示之嘧啶酮衍生物及其生理學上可接受之鹽及其溶劑合物及其水合物組成之群之物質作為活性成份的藥物。作為藥物之較佳實施例，提供用於預防性及/或治療性治療由異常

GSK3 $\beta$ 活性引起之疾病的上述藥物，及用於預防性及/或治療性治療神經退化性疾病及另外諸如以下疾病之其他疾病：非胰島素依賴性糖尿病(諸如II型糖尿病)及肥胖；瘧疾、雙極性病(躁鬱症)；精神分裂症；脫髮或癌症，諸如結腸直腸癌、前列腺癌、乳癌、非小細胞肺癌、甲狀腺癌、T細胞或B細胞白血病、若干病毒誘發性腫瘤及骨相關病變；治療實質性腎病及預防或治療肌肉萎縮；治療認知及記憶缺失的上述藥物。該藥物亦可應用於再生醫學。

作為本發明之其他實施例，提供上述藥物，其中疾病為神經退化性疾病且係選自由以下疾病組成之群：阿茲海默氏病、帕金森氏病、 $\tau$ 蛋白病變(例如額顳葉型癡呆、皮質基底核退化症、皮克氏病、進行性核上麻痹)、威爾森氏病、亨丁頓氏病、朊病毒病及包括血管型癡呆之其他癡呆；急性中風及其他創傷性損傷；腦血管意外(例如年齡相關之黃斑部變性)；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，及呈含有作為活性成份之上述物質以及一或多種醫藥添加劑之醫藥組合物形式的上述藥物。

作為本發明之其他實施例，提供上述藥物，其中骨相關病變為骨質疏鬆症。

本發明進一步提供一種包含選自由式(I)之嘧啶酮衍生物及其鹽及其溶劑合物及其水合物組成之群之物質作為活性成份的GSK3 $\beta$ 活性抑制劑。

根據本發明之其他態樣，提供一種預防性及/或治療性

治療由異常 GSK3 $\beta$  活性引起之神經退化性疾病之方法，其包含向患者投與預防有效量及/或治療有效量之選自由式 (I) 之嘧啶酮衍生物及其生理學上可接受之鹽及其溶劑合物及其水合物組成之群之物質的步驟；及一種選自由式 (I) 之嘧啶酮衍生物及其生理學上可接受之鹽及其溶劑合物及其水合物組成之群之物質用於製造上述藥物的用途。

如本文所用之 C<sub>1-6</sub> 烷基表示視情況經直鏈、分支鏈或環狀 C<sub>1-6</sub> 烷基取代之具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈或環狀烷基，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、環丙基甲基及其類似基團。

4-15 員雜環基表示含有 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單環或多環基團(例如 4 至 10 員)。雜環基之實例包括吡啶、4-氮茚(pyrindine)、嘧啶、吡嗪、噻嗪、三嗪、吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、三唑、四唑、噁唑、異噁唑、噁二唑、噻唑、異噻唑、噻二唑、吡咯并吡咯、吡咯并咪唑、吡咯并吡唑、吡咯并三唑、咪唑并咪唑、咪唑并吡唑、咪唑并三唑、喹啉、異喹啉、吡啉、酞嗪、喹啉、喹唑啉、嘧啶、苯并三嗪、吡啶并嘧啶、吡啶并吡嗪、吡啶并噻嗪、吡啶并三嗪、嘧啶并嘧啶、嘧啶并吡嗪、嘧啶并噻嗪、嘧啶并三嗪、吡嗪并吡嗪、吡嗪并噻嗪、吡嗪并三嗪、噻嗪并噻嗪、噻嗪并三嗪、吡啉、異吡啉、苯并咪唑、吡啉、吡啉嗪、苯并呋

喃、異苯并呋喃、苯并噻吩、苯并[c]噻吩、吡咯并吡啶、咪唑并吡啶、吡唑并吡啶、三唑并吡啶、四唑并吡啶、吡咯并嘧啶、咪唑并嘧啶、吡唑并嘧啶、三唑并嘧啶、四唑并嘧啶、吡咯并吡嗪、咪唑并吡嗪、吡唑并吡嗪、三唑并吡嗪、四唑并吡嗪、吡咯并噻嗪、咪唑并噻嗪、吡唑并噻嗪、三唑并噻嗪、四唑并噻嗪、吡咯并三嗪、咪唑并三嗪、吡唑并三嗪、三唑并三嗪、四唑并三嗪、呋喃并吡啶、呋喃并嘧啶、呋喃并吡嗪、呋喃并噻嗪、呋喃并三嗪、噁唑并吡啶、噁唑并嘧啶、噁唑并吡嗪、噁唑并噻嗪、噁唑并三嗪、異噁唑并吡啶、異噁唑并嘧啶、異噁唑并吡嗪、異噁唑并噻嗪、異噁唑并三嗪、噁二唑并吡啶、噁二唑并嘧啶、噁二唑并吡嗪、噁二唑并噻嗪、噁二唑并三嗪、苯并噁唑、苯并異噁唑、苯并噁二唑、噻吩并吡啶、噻吩并嘧啶、噻吩并吡嗪、噻吩并噻嗪、噻吩并三嗪、噻唑并吡啶、噻唑并嘧啶、噻唑并吡嗪、噻唑并噻嗪、噻唑并三嗪、異噻唑并吡啶、異噻唑并嘧啶、異噻唑并吡嗪、異噻唑并噻嗪、異噻唑并三嗪、噻二唑并吡啶、噻二唑并嘧啶、噻二唑并吡嗪、噻二唑并噻嗪、噻二唑并三嗪、苯并噻唑、苯并異噻唑、苯并噻二唑、苯并三唑、苯并二氧呋、苯并二噁烷、苯并二氧雜環己烯(benzodioxine)、二氮雜環庚烷。此等雜環亦可以部分或完全飽和形式存在，例如(作為說明)二氮苯并呋喃、四氮喹啉等。

C<sub>1-6</sub>烷氧基表示具有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、第三丁氧基及其類似基團；

鹵素原子表示氟、氯、溴或碘原子；

$C_{1-2}$ 全鹵化烷基表示所有氫原子已經鹵基取代之烷基，例如  $CF_3$  或  $C_2F_5$ ；

$C_{1-3}$ 鹵化烷基表示至少一個氫未經鹵素原子取代之烷基；

$C_{1-6}$ 單烷基胺基表示經一個  $C_{1-6}$ 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、異戊基胺基及其類似基團；

$C_{2-12}$ 二烷基胺基表示經兩個  $C_{1-6}$ 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其類似基團；

離去基L表示可容易地分裂及取代之基團，該基團可為例如甲苯磺醯基、甲磺醯基、溴基及其類似基團。

上述式(I)所表示之化合物可形成鹽。

當存在酸性基團時，鹽之實例包括諸如鋰、鈉、鉀、鎂及鈣之鹼金屬及鹼土金屬之鹽；氮及諸如甲胺、二甲胺、三甲胺、二環己胺、參(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*-甲基還原葡糖胺及L-還原葡糖胺之胺的鹽；或與諸如離胺酸、 $\delta$ -羥基離胺酸及精胺酸之鹼性胺基酸形成之鹽。酸性化合物之鹼加成鹽係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，實例包括與諸如鹽酸、氫溴酸之無機酸形成之鹽；與諸如乙酸、丙酸、酒石酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、蘋果酸、草酸、丁二酸、檸檬酸、苯甲酸及其類似酸之有機酸形成的鹽。

鹼性化合物之酸加成鹽係由此項技術中所熟知之標準程序來製備，該等標準程序包括(但不限於)：將游離鹼溶解於含有適當酸之醇水溶液中且藉由蒸發溶液使鹽分離；或藉由使游離鹼與酸在有機溶劑中反應，在該狀況下，鹽直接分離或用第二有機溶劑使之沈澱或可藉由濃縮溶液而獲得。可用於製備酸加成鹽之酸較佳包括當與游離鹼組合時產生醫藥學上可接受之鹽的彼等酸，該等醫藥學上可接受之鹽亦即在醫藥劑量之鹽中陰離子對動物有機體相對無害使得游離鹼中所固有之有利特性不會由可歸因於該等陰離子之副作用而受損的鹽。儘管鹼性化合物之醫學上可接受之鹽為較佳，但所有酸加成鹽皆處於本發明之範疇內。

除上述式(I)所表示之嘧啶酮衍生物及其鹽以外，其溶劑合物及水合物亦屬於本發明之範疇。

上述式(I)所表示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，且衍生物可以立體異構體諸如光學異構體或非對映異構體形式存在。純形式之任何立體異構體、立體異構體之任何混合物、外消旋體及其類似物皆屬於本發明之範疇。

在本發明之第一實施例中，提供其中Z表示一鍵；R1表

示未經取代之4-吡啶環或未經取代之4-嘧啶環；R<sub>2</sub>為氫；R<sub>3</sub>表示吡啶基、嘧啶基、苯并二氧雜環己烯基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、哌啶基、苯并呋喃基、噻吩基，且此等基團視情況經1至4個選自鹵素原子、C<sub>1-6</sub>烷氧基、胺基、S-(C<sub>1-6</sub>烷基)、4-15員雜環基、芳基、O-芳基或S-芳基、C(O)O(C<sub>1-6</sub>烷基)之取代基取代；R<sub>4</sub>表示氫；Y表示O或兩個氫原子；n表示0之化合物，呈游離鹼或與酸之加成鹽形式。

下文表1中展示本發明化合物之實例。然而，本發明之範疇不受此等化合物限制。命名係根據IUPAC規則。

本發明之又一目的包括如下所定義之式的表1化合物之群：

1. (+/-)-2-甲氧基-N-(4-側氧基(oxo)-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)-菸鹼鹽胺
2. (+/-)-7-(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)胺甲鹽基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯
3. (+/-)-6-(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)胺甲鹽基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯
4. (+/-)-[1,5]哌啶-2-甲酸(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)-鹽胺

5. (+/-)-6-甲氧基-吡啶-2-甲酸(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)-醯胺
6. (+/-)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸(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)-醯胺
7. (+/-)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-甲酸(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)-醯胺
8. (+/-)-5-溴-2,3-二氫-苯并呋喃-7-甲酸(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)-醯胺
9. (+/-)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-甲酸(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)-醯胺
10. (+/-)-8-胺基-7-氯-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-甲酸(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)-醯胺
11. (+/-)-2,6-二甲氧基-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)-菸鹼醯胺
12. (+/-)-6-氯-4H-苯并[1,3]二氧雜環己烯-8-甲酸(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)-醯胺



13. (+/-)-2,2-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-甲酸(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)-醯胺
14. (+/-)-3,6-二甲氧基-噻嗪-4-甲酸(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)-醯胺
15. (+/-)-5-氯-2-甲基硫基-嘧啶-4-甲酸(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)-醯胺
16. (+/-)-2,3-二氫-苯并呋喃-7-甲酸(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)-醯胺
17. (+/-)-吡啶-2-甲酸(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)-醯胺
18. (+/-)-5-溴-2-甲基硫基-嘧啶-4-甲酸(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)-醯胺
19. (+/-)-9-[(吡啶-2-基甲基)-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
20. (+/-)-吡啶-2-甲酸(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)-醯胺
21. (+/-)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸(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)-醯胺

22. (+/-)-2,6-二甲氧基-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)-菸鹼鹽胺

23. (+/-)-9-[(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-胺基]-2-嘓啶-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-[(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-4-基甲基)-胺基]-2-嘓啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮

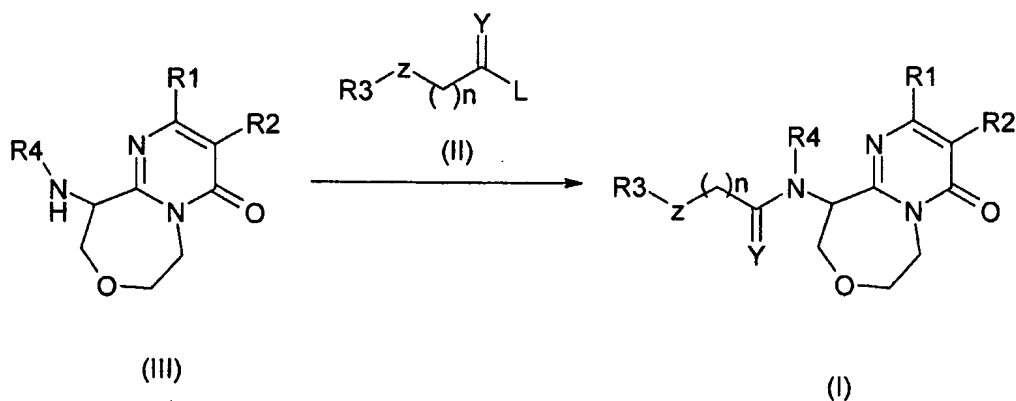
25. (+/-)-9-[(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基甲基)-胺基]-2-嘓啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-4-酮。

作為又一目的，本發明亦係關於製備上述式(I)所表示之嘓啶酮化合物之方法。

此等化合物可例如根據下文所說明之方法製備。

### 製備方法

上述式(I)所表示之嘓啶酮化合物可根據流程1中所述之方法製備。



### 流程 1

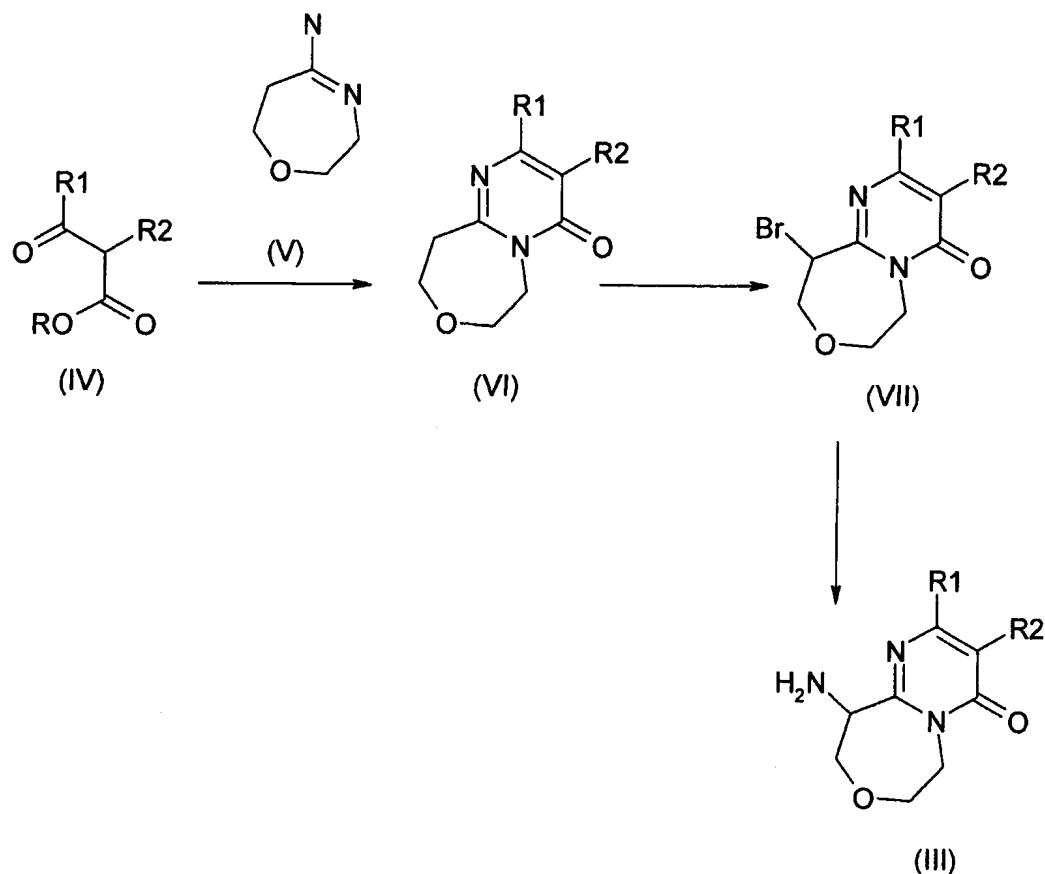
(在上述流程中，R1、R2、R3、R4、n、Y及Z之定義與已針對式(I)化合物所述之彼等定義相同)。

遵循此方法，使用上述式(III)所表示之嘧啶酮衍生物作為中間物，其中R1、R2及R4如針對式(I)化合物所定義。或者，使式(I)化合物與諸如三乙胺、碳酸鈉或碳酸鉀之鹼在諸如四氫呋喃、*N*-甲基吡咯啶酮、*N,N*-二甲基乙醯胺或氯仿之溶劑中在0°C至130°C範圍內之合適溫度下於普通空氣下反應，接著與R3、Z、Y及n如針對式(I)化合物所定義且L表示離去基(較佳為氯基、溴基或甲磺醯基)之式(II)化合物反應，以獲得上述式(I)化合物。

或者，根據熟習此項技術者所熟知之方法，可藉由以R1、R2及R4如針對式(I)化合物所定義之式(III)化合物使Y表示氧原子且L表示氫原子之式(II)化合物還原胺基化來製備Y表示兩個氫原子之式(I)化合物。

式(II)化合物市售可得或可根據熟習此項技術者所熟知之方法合成。

式(III)化合物可根據流程2中所定義之方法以式(IV)化合物起始來製備。可使用之條件在化學實例中給出。



## 流程 2

作為又一目的，本發明亦係關於用於製備上述式(I)所表示之嘓啶酮化合物的中間物(III)、(VI)及(VII)。

(在上述流程中，R1及R2之定義與已描述者相同。)

根據此方法，使R1及R2如針對式(I)化合物所定義，R為烷基(諸如甲基或乙基)之式(IV)之3-酮酯與式(V)化合物反應。該反應可在諸如碳酸鉀之鹼存在下，於諸如甲醇、乙醇及其類似醇之醇溶劑中或無醇溶劑之情況下，在25°C至140°C範圍內之合適溫度下，於普通空氣下進行以獲得上述式(VI)化合物。

可用強鹼(諸如雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰或二異丙基醯胺鋰)使R1及R2如針對式(I)化合物所定義之式(VI)化合物去質子化且使所得陰離子與溴或N-溴代丁二醯亞胺反應以得

到式(VII)化合物。

R1及R2如針對式(I)化合物所定義之式(VII)化合物可與合適之親核性氮源(諸如氨、4-甲氧基苄胺)反應以得到式(III)化合物。

另外，可使R2表示氮原子之式(III)化合物鹵化以得到R2為鹵素原子(諸如溴原子或氯原子)之式(III)化合物。反應可在諸如乙酸或丙酸之酸性介質中，在溴代丁二醯亞胺、氯代丁二醯亞胺或溴存在下進行。

另外，R2表示氟原子之式(IV)化合物可由Tetrahedron Letters，第30卷，第45期，第6113-6116頁，1989中所述之方法的類似方法獲得。

另外，R2表示氮原子之式(IV)化合物可由專利DE 2705582中所述之方法的類似方法獲得。

式(IV)化合物市售可得或可根據熟習此項技術者所熟知之方法合成。

舉例而言，可藉由分別使視情況經C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或鹵素取代之異菸酸或嘧啶-甲酸與相應丙二酸單酯反應來製備R1表示視情況經C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或鹵素原子取代之吡啶環或嘧啶環之式(IV)化合物。該反應可使用熟習此項技術者所熟知之方法來進行，例如，在諸如1,1'-羰基雙-1*H*-咪唑之偶合劑存在下，於諸如四氫呋喃之溶劑中，在20°C至70°C範圍內之溫度下進行。

式(V)化合物可根據WO97/16430及Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2004), 14(23), 5907-5911中所

述之方法合成。

在上述反應中，有時可能需要官能基之保護或去保護。合適之保護基Pg可視官能基之類型而選擇，且可應用文獻中所述之方法。保護基、保護與去保護方法之實例在(例如)Greene's Protective groups in Organic Synthesis, Greene等人，第4版(John Wiley & Sons, Inc., New York)2007中給出。

本發明之化合物對GSK3 $\beta$ 具有抑制活性。因此，本發明之化合物適用作製備藥物之活性成份，該藥物能夠預防性及/或治療性治療由異常GSK3 $\beta$ 活性引起之疾病及更特定言之神經退化性疾病，諸如阿茲海默氏病。另外，本發明之化合物亦適用作製備預防性及/或治療性治療以下疾病之藥物的活性成份：神經退化性疾病，諸如帕金森氏病、 $\tau$ 蛋白病變(例如額顳葉型癡呆、皮質基底核退化症、皮克氏病、進行性核上麻痹)、威爾森氏病、亨丁頓氏病、朊病毒病及包括血管型癡呆之其他癡呆；急性中風及其他創傷性損傷；腦血管意外(例如年齡相關之黃斑部變性)；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，諸如非胰島素依賴性糖尿病(諸如II型糖尿病)及肥胖；瘧疾、躁鬱症；精神分裂症；脫髮；癌症，諸如結腸直腸癌、前列腺癌、乳癌、非小細胞肺癌、甲狀腺癌、T細胞或B細胞白血病、若干病毒誘發性腫瘤；及骨相關病變；實質性腎病或肌肉萎縮。該藥物亦可應用於再生醫學。該藥物亦可應用於治療或預防尋常

天庖瘡。該藥物亦可應用於治療由癌症化學療法誘發之嗜中性白血球減少症。該藥物亦可應用於治療性治療特徵在於認知及記憶缺失之疾病，諸如阿茲海默氏病、帕金森氏病、年齡相關之記憶障礙、輕度認知障礙、腦創傷、精神分裂症及觀測到該等缺失之其他病況。

本發明進一步係關於一種治療由GSK3 $\beta$ 異常活性引起之神經退化性疾病及上述疾病之方法，其包含向有需要之哺乳動物有機體投與有效量之式(I)化合物。

作為本發明之藥物的活性成份，可使用選自由上述式(I)所表示之化合物及其藥理學上可接受之鹽及其溶劑合物及其水合物組成之群的物質。該物質本身可作為本發明之藥物而投與；然而，理想的是以包含作為活性成份之上述物質及一或多種醫藥添加劑之醫藥組合物形式投與藥物。作為本發明之藥物的活性成份，可組合使用上述物質中之兩者或兩者以上。上述醫藥組合物可補充有用於治療上述疾病之另一藥物的活性成份。醫藥組合物之類型不受特定限制，且組合物可以供經口或非經腸投與之任何調配物形式提供。舉例而言，醫藥組合物可(例如)以供經口投與之醫藥組合物形式調配，諸如顆粒、細粒劑、散劑、硬膠囊、軟膠囊、糖漿、乳液、懸浮液、溶液及其類似物；或以供非經腸投與之醫藥組合物形式調配，諸如供靜脈內、肌肉內或皮下投與之注射劑，點滴，經皮製劑，經黏膜製劑，滴鼻劑，吸入劑，栓劑及其類似物。注射劑或點滴可製備成粉狀製劑，諸如呈凍乾製劑之形式，且可藉由恰於使用

前溶解於諸如生理食鹽水之適當水性介質中而使用。持續釋放型製劑(諸如塗覆有聚合物之彼等製劑)可直接經大腦內投與。

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，及製備醫藥組合物之方法可由熟習此項技術者適當地選擇。無機或有機物質或固體或液體物質可用作醫藥添加劑。一般而言，以活性成份之重量計，醫藥添加劑可以1重量%至90重量%範圍內之比率併入。

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、纖維素、糊精、高嶺土、碳酸鈣及其類似物。為製備經口投與之液體組合物，可使用習知惰性稀釋劑，諸如水或植物油。除含有惰性稀釋劑以外，該液體組合物亦可含有輔助劑，諸如濕潤劑、懸浮助劑、甜味劑、芳香劑、著色劑及防腐劑。液體組合物可填充於可吸收材料(諸如明膠)製成之膠囊中。用於製備非經腸投與之組合物(例如注射劑、栓劑)之溶劑或懸浮介質的實例包括水、丙二醇、聚乙二醇、苜醇、油酸乙酯、卵磷脂及其類似物。用於栓劑之基質材料之實例包括例如可可脂、乳化可可脂、月桂脂類(lauric lipid)、半合成脂肪酸酯(witepsol)。

本發明藥物之投與劑量及頻率不特定限制，可視條件而適當選擇，該等條件為諸如預防性及/或治療性治療之目的、疾病類型、患者之體重或年齡、疾病之嚴重度及其類



似條件。一般而言，成人經口投藥之每日劑量可為0.01 mg至1,000 mg(活性成份之重量)，該劑量可一日一次投與，或分成數份一日數次投與，或數日一次投與。當藥物以注射劑形式使用時，較佳可以0.001 mg至100 mg(活性成份之重量)之每日劑量連續或間歇地對成人進行投藥。

### 【實施方式】

#### 化學實例

##### 實例1 (表1之第2號化合物)

(+/-)-7-(4-側氧基-2-嘓啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基胺甲鹽基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯

1.1 2-嘓啶-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]氧雜吡庚因-5-基胺單鹽酸鹽(如WO97/16430及Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2004), 14(23), 5907-5911中所述而合成)於550 mL乙醇中之懸浮液中添加25.23 g(182.59 mmol)碳酸鉀。將反應混合物在室溫下攪拌10分鐘，添加35.45 g(182.59 mmol)3-(4-嘓啶基)-3-側氧基丙酸乙酯且將所得混合物在回流下攪拌4小時。蒸發冷卻之溶液以移除溶劑。以水及乙醚溶解混合物。攪拌後，將所得固體過濾，以水及乙醚洗滌以得到21.7 g(53%)呈粉末狀之所要化合物。

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

$\delta$  (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

在氫氣下於  $-40^{\circ}\text{C}$  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(三甲基矽烷基)醯胺鋰(於四氫呋喃中之 1 M)。將溶液在  $-40^{\circ}\text{C}$  下攪拌 10 分鐘且迅速添加 1.10 mL (21.49 mmol) 溴。在  $-40^{\circ}\text{C}$  下於 20 分鐘內攪拌反應物且將反應混合物藉由添加氯化銨飽和溶液而中止且以乙酸乙酯萃取。將有機相以氯化鈉飽和溶液洗滌且經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由急驟層析(環己烷/乙酸乙酯: 80/20 至 70/30)純化殘餘物以得到 2.18 g (33%) 產物。

熔點:  $176-178^{\circ}\text{C}$ 。

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{d}_6$ ; 400 MHz)

$\delta$  (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 (於 MeOH 中之 7 N 溶液) 中之懸浮液在 100°C 下攪拌 4 小時。蒸發冷卻之溶液以移除溶劑。在酸性-鹼性處理且以二氯甲烷萃取後，以氯化鈉飽和溶液洗滌混合物。將有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。使殘餘物在乙醚中有機化以得到 6.70 g (44%) 呈黃色固體狀之產物。

熔點：149-141°C。

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz)

$\delta$  (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 (+/-)-7-(4-側氧基-2-嘓啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氫雜-苯并環庚烯-9-基胺甲鹽基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯

向 0.080 g (0.31 mmol) (+/-)-9-胺基-2-嘓啶-4-基-5,6,8,9-四氫-7-氧雜-1,4a-二氫雜-苯并環庚烯-4-酮溶解於 2.60 mL 二甲基甲鹽胺中之溶液中添加 0.086 g (0.31 mmol) 3,4-二氫-1H-異喹啉-2,7-二甲酸 2-第三丁酯。在 0°C 下向所得混合物中添加 60  $\mu\text{L}$  (0.37 mmol) 氰基膦酸二乙酯及 40  $\mu\text{L}$  (0.31 mmol) 三乙胺。將所得混合物在室溫下攪拌 15 小時。添加水及乙酸乙酯且攪拌混合物。將所得殘餘物過濾，以水、乙酸乙酯及乙醚洗滌以得到 0.062 g (38%) 呈白色粉末狀之純產物。

熔點：252-254°C。

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

$\delta$  (ppm): 9.37 (s, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.62 (m, 3H), 2.90 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

## 實例2 (表1之第7號化合物)

1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-甲酸(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)-醯胺鹽酸鹽(1:1)

向 0.049 g(0.10 mmol)(+/-)-7-(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)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯(實例1)溶解於 0.5 mL二氯甲烷中之溶液中添加 0.24 mL(0.96 mmol)鹽酸(於二噁烷中之 4 M)。將所得混合物在室溫下攪拌 2.5 小時。將所得殘餘物過濾，以二氯甲烷及異丙醚洗滌以得到 0.031 g(70%)呈黃色粉末狀之純產物。

熔點：239°C (分解)

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

$\delta$  (ppm): 9.38 (s, 1H), 9.04 (d, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.41-4.05 (m, 5H), 3.91 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.15 (m, 2H)。

## 實例3 (表1之第19號化合物)

(+/-)9-[(吡啶-2-基甲基)-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 0.030 mL(0.36 mmol)2-吡啶甲醛、0.184 g(0.87 mmol)三乙醯氧基硼氫化鈉及數滴冰醋酸。將反應混合物在室溫下攪拌 15 小時。將殘餘物溶解於二氯甲烷及碳酸鈉飽和水溶液中，以二氯甲烷萃取且以氯化鈉飽和水溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且蒸發。在異丙醇中再結晶得到 0.042 g(35%)純產物。

熔點：162-164°C。

RMN <sup>1</sup>H (DMSO; 400 MHz)

δ (ppm): 9.38 (m, 1H), 9.08 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.05 (m, 3H), 3.85 (m, 3H), 3.58 (m, 1H)。

**實例 4** (表 1 之第 20 號化合物)

(+/-)-吡啶-2-甲酸(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)-醯胺

4.1 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 **實例 1**(步驟 1.1)中所述之方法的類似方法，使用 3-側氧基-3-吡啶-4-基-丙酸乙酯替代 3-(4-嘧啶基)-3-側氧基丙酸乙酯，獲得 10.40 g(51%)呈粉末狀之化合物。

熔點：156-159°C。

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz)

$\delta$  (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)。

4.2 (+/-) 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

藉由實例1(步驟1.2)中所述之方法的類似方法，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-酮替代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，獲得呈粉末狀之化合物且按原樣用於下一步驟。

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-甲氧基苄胺及 7.01 mL(98.64 mmol)二甲亞碲。將反應混合物在 85°C 下攪拌 15 小時。蒸發冷卻之溶液以移除溶劑。將混合物藉由添加氯化銨飽和溶液而中止且以二氯甲烷萃取，以氯化鈉飽和溶液洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由以二氯甲烷且接著以比例為 97/3/0.3 之二氯甲烷/甲醇/氨水溶液(29%)之混合物溶離的矽膠層析來純化粗產物以得到 2.00 g 產物。獲得呈粉末狀之化合物且按原樣用於下一步驟。

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)硝酸銨。將反應物在室溫下攪拌 15 小時。在酸性-鹼性處理且

以二氯甲烷萃取後，將有機相以氯化鈉飽和溶液洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由以比例為98/2/0.2之二氯甲烷/甲醇/氨水溶液(29%)之混合物溶離的矽膠層析來純化粗產物以得到0.226 g(5%，三步)呈白色粉末狀之產物。

熔點：155-157°C。

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

$\delta$  (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)。

4.3 (+/-)-吡啶-2-甲酸(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)-醯胺

藉由實例1(步驟1.4)中所述之方法的類似方法，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-酮及2-吡啶甲酸替代(+/-)-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-酮及3,4-二氫-1H-異喹啉-2,7-二甲酸2-第三丁酯，獲得0.035 g(57%)呈白色粉末狀之化合物。

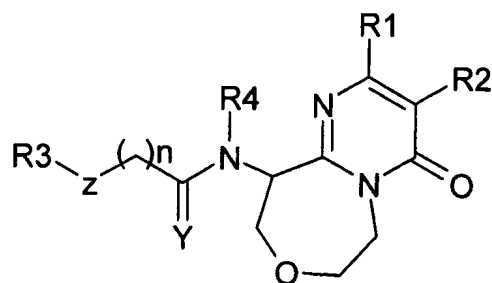
熔點：287-289°C。

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

$\delta$  (ppm): 9.95 (br s, 1H), 8.90 (m, 1H), 8.85 (d, 2H), 8.20 (d, 2H), 8.10 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.58 (m, 1H)。

表1中給出說明本發明的上述式(I)化合物之化學結構及

物理資料之列表。該等化合物已根據實例之方法製備。在表中，Me表示甲基，(Rot.)表示對映異構化合物之左旋或右旋特性，(dec.)表示化合物分解。

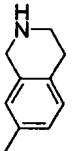
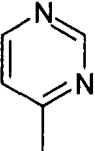
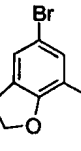
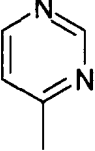
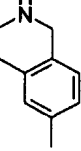
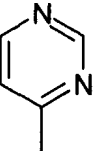
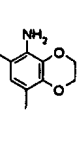
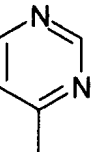
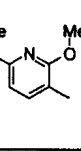
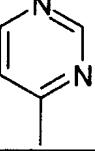
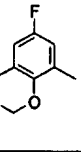
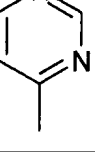
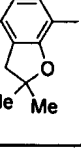
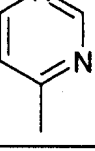
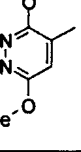
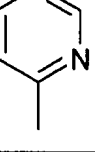
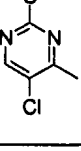
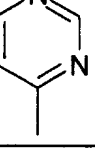
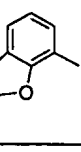
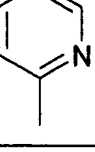


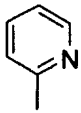
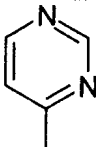
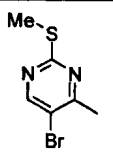
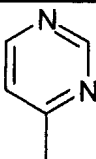
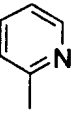
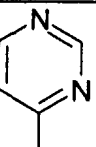
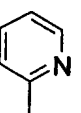
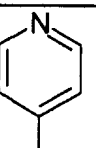
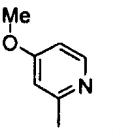
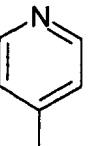
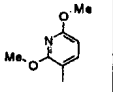
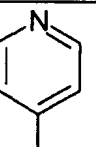
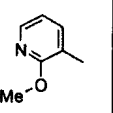
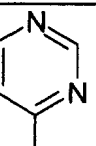
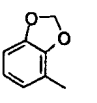
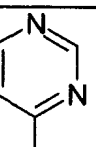
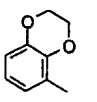
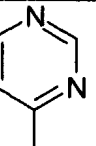
(I)

表 1

| 編號 | Rot   | R3 | Z | R1 | R4 | R2 | Y | n | 熔點℃     | 鹽   |
|----|-------|----|---|----|----|----|---|---|---------|-----|
| 1  | (+/-) |    | 鍵 |    | H  | H  | O | 0 | 283-285 | 游離鹼 |
| 2  | (+/-) |    | 鍵 |    | H  | H  | O | 0 | 252-254 | 游離鹼 |
| 3  | (+/-) |    | 鍵 |    | H  | H  | O | 0 | 247-248 | 游離鹼 |
| 4  | (+/-) |    | 鍵 |    | H  | H  | O | 0 | 325-335 | 游離鹼 |
| 5  | (+/-) |    | 鍵 |    | H  | H  | O | 0 | 282-284 | 游離鹼 |
| 6  | (+/-) |    | 鍵 |    | H  | H  | O | 0 | 276-278 | 游離鹼 |



| 編號 | Rot   | R3                                                                                  | Z | R1                                                                                  | R4 | R2 | Y | n | 熔點℃       | 鹽            |
|----|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|----|----|---|---|-----------|--------------|
| 7  | (+/-) |    | 鍵 |    | H  | H  | O | 0 | 239(dec.) | 鹽酸鹽<br>(1:1) |
| 8  | (+/-) |    | 鍵 |    | H  | H  | O | 0 | 275-277   | 游離鹼          |
| 9  | (+/-) |    | 鍵 |    | H  | H  | O | 0 | 204(dec.) | 鹽酸鹽<br>(1:1) |
| 10 | (+/-) |    | 鍵 |    | H  | H  | O | 0 | 282-284   | 游離鹼          |
| 11 | (+/-) |   | 鍵 |   | H  | H  | O | 0 | 187-189   | 游離鹼          |
| 12 | (+/-) |  | 鍵 |  | H  | H  | O | 0 | 260(dec.) | 游離鹼          |
| 13 | (+/-) |  | 鍵 |  | H  | H  | O | 0 | 244-246   | 游離鹼          |
| 14 | (+/-) |  | 鍵 |  | H  | H  | O | 0 | 276(dec.) | 游離鹼          |
| 15 | (+/-) |  | 鍵 |  | H  | H  | O | 0 | 258-260   | 游離鹼          |
| 16 | (+/-) |  | 鍵 |  | H  | H  | O | 0 | 286-288   | 游離鹼          |

| 編號 | Rot   | R3                                                                                  | Z | R1                                                                                  | R4 | R2 | Y   | n | 熔點°C      | 鹽            |
|----|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|----|----|-----|---|-----------|--------------|
| 17 | (+/-) |    | 鍵 |    | H  | H  | O   | 0 | 325-327   | 游離鹼          |
| 18 | (+/-) |    | 鍵 |    | H  | H  | O   | 0 | 277-279   | 游離鹼          |
| 19 | (+/-) |    | 鍵 |    | H  | H  | H,H | 0 | 162-164   | 游離鹼          |
| 20 | (+/-) |    | 鍵 |    | H  | H  | O   | 0 | 287-289   | 游離鹼          |
| 21 | (+/-) |   | 鍵 |   | H  | H  | O   | 0 | 275-277   | 游離鹼          |
| 22 | (+/-) |  | 鍵 |  | H  | H  | O   | 0 | 265-267   | 游離鹼          |
| 23 | (+/-) |  | 鍵 |  | H  | H  | H,H | 0 | 222-224   | 鹽酸鹽<br>(1:1) |
| 24 | (+/-) |  | 鍵 |  | H  | H  | H,H | 0 | 247-250   | 鹽酸鹽<br>(1:1) |
| 25 | (+/-) |  | 鍵 |  | H  | H  | H,H | 0 | 238(dec.) | 鹽酸鹽<br>(1:1) |

測試實例：本發明之藥物對GSK3 $\beta$ 之抑制活性：

可使用四種不同方案。

在第一方案中：在室溫下於GSK3 $\beta$ 存在下，將7.5  $\mu$ M預磷酸化GS1肽及10  $\mu$ M ATP(含有300,000 cpm  $^{33}$ P-ATP)在25

mM Tris-HCl(pH 7.5)、0.6 mM DTT、6 mM MgCl<sub>2</sub>、0.6 mM EGTA、0.05 mg/ml BSA緩衝液中培育1小時(總反應體積：100微升)。

在第二方案中：在室溫下於GSK3 $\beta$ 存在下，將4.1  $\mu$ M預磷酸化GS1肽及42  $\mu$ M ATP(含有260,000 cpm <sup>33</sup>P-ATP)在80 mM Mes-NaOH(pH 6.5)、1 mM 乙酸鎂、0.5 mM EGTA、5 mM 2-巰基乙醇、0.02% Tween 20、10%甘油緩衝液中培育2小時。

在第三方案中：在室溫下於GSK3 $\beta$ 存在下，將7.5  $\mu$ M預磷酸化GS1肽及10  $\mu$ M ATP(含有300,000 cpm <sup>33</sup>P-ATP)在50 mM Hepes(pH 7.2)、1 mM DTT、1 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EGTA、0.01% Tween 20緩衝液中培育1小時(總反應體積：100微升)。

在第四方案中：在室溫下於市售GSK3 $\beta$ (Millipore)存在下，將7.5  $\mu$ M預磷酸化GS1肽及10  $\mu$ M ATP(含有300,000 cpm <sup>33</sup>P-ATP)在50 mM Hepes(pH 7.2)、1 mM DTT、1 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EGTA、0.01% Tween 20緩衝液中培育90分鐘(總反應體積：100微升)。

將抑制劑溶解於DMSO中(反應介質中之最終溶劑濃度為1%)。

用100微升由25 g多磷酸(85% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)、126 ml 85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、H<sub>2</sub>O(補足至500 ml)製成之溶液使反應停止且接著稀釋至1:100待用。接著將反應混合物之等分試樣轉移至Whatman P81陽離子交換過濾器且用上文所述之溶液沖

洗。由液體閃爍光譜測定法測定所併入之 $^{33}\text{P}$ 放射性。

磷酸化GS-1肽具有以下序列：

NH<sub>2</sub>-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(P)EDEE-COOH。(Woodgett, J. R. (1989) Analytical Biochemistry 180, 237-241)。

本發明化合物之GSK3 $\beta$ 抑制活性以IC<sub>50</sub>表示，且作為說明，表1中之化合物的IC<sub>50</sub>範圍介於0.1奈莫耳濃度至3微莫耳濃度之間。

舉例而言，關於方案4，表1之第12號化合物顯示0.005  $\mu\text{M}$ 之IC<sub>50</sub>，表1之第15號化合物顯示0.031  $\mu\text{M}$ 之IC<sub>50</sub>，表1之第17號化合物顯示0.015  $\mu\text{M}$ 之IC<sub>50</sub>，表1之第18號化合物顯示0.052  $\mu\text{M}$ 之IC<sub>50</sub>。

調配物實例

#### (1)錠劑

用一般方法混合以下成份且藉由使用習知裝置壓製。

|         |        |
|---------|--------|
| 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

用一般方法混合以下成份且填充於軟膠囊中。

|         |        |
|---------|--------|
| 實例1之化合物 | 30 mg  |
| 橄欖油     | 300 mg |
| 卵磷脂     | 20 mg  |

## (1)非經腸製劑

用一般方法混合以下成份以製備容納於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

工業適用性

本發明之化合物具有GSK3 $\beta$ 抑制活性且適用作預防性及/或治療性治療由GSK3 $\beta$ 異常活性引起之疾病及更特定言之神經退化性疾病之藥物的活性成份。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：~~9810665~~ 98102265

※申請日：98. 1. 21

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/553 (2006.01)  
C07D 498/02 (2006.01)

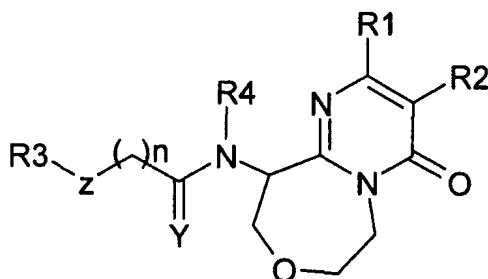
## 一、發明名稱：(中文/英文)

經取代之雜芳基醯胺氧雜吡庚因(OXAZEPINO)嘧啶酮衍生物

SUBSTITUTED HETEROARYLAMIDE OXAZEPINOPYRIMIDONE  
DERIVATIVES

## 二、中文發明摘要：

一種式(I)所表示之嘧啶酮衍生物或其鹽或其溶劑合物或其水合物：



(I)

其中：

Y表示兩個氫原子、一個硫原子、一個氧原子或一個C<sub>1-2</sub>烷基及一個氫原子；

Z表示一鍵，氧原子，經一個氫原子或C<sub>1-3</sub>烷基取代之氮原子，硫原子，視情況經一或兩個選自C<sub>1-6</sub>烷基、羥基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-2</sub>全鹵化烷基或胺基之基團取代之亞甲基；

R1表示2-吡啶環、3-吡啶環或4-吡啶環，或2-嘧啶環、4-嘧啶環或5-嘧啶環，該環視情況經一個C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧

基或鹵素原子取代；

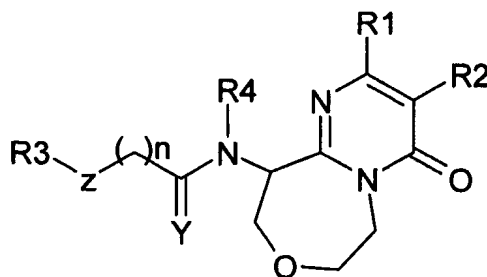
R<sub>2</sub>表示氫原子、C<sub>1-6</sub>烷基或鹵素原子；

R<sub>3</sub>表示4-15員雜環基，此基團視情況經取代；R<sub>4</sub>表示氫原子或C<sub>1-6</sub>烷基；n表示0至3；

及其治療用途。

### 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<sub>1-2</sub> alkyl group and a hydrogen atom;

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

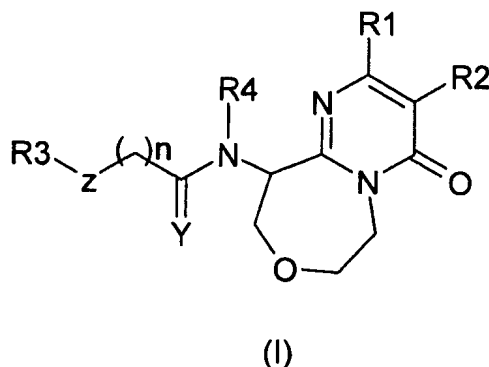
R<sub>1</sub> represents a 2, 3 or 4-pyridine ring or a 2, 4 or 5-pyrimidine ring, the ring being optionally substituted by a C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>1-6</sub> alkoxy group or a halogen atom;

R<sub>2</sub> represents a hydrogen atom, a C<sub>1-6</sub> alkyl group or a halogen atom;

R<sub>3</sub> represents a 4-15 membered heterocyclic group, this group being optionally substituted; R<sub>4</sub> represents a hydrogen atom or a C<sub>1-6</sub> alkyl group; and n represents 0 to 3 and their therapeutic use.

## 七、申請專利範圍：

1. 一種式(I)所表示之嘧啶酮衍生物或其鹽或其溶劑合物或其水合物：



其中：

Y表示兩個氫原子、一個硫原子、一個氧原子或一個C<sub>1-2</sub>烷基及一個氫原子；

Z表示一鍵，氧原子，經一個氫原子或C<sub>1-3</sub>烷基取代之氮原子，硫原子，視情況經一或兩個選自C<sub>1-6</sub>烷基、羥基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-2</sub>全鹵化烷基或胺基之基團取代之亞甲基；

R<sub>1</sub>表示2-吡啶環、3-吡啶環或4-吡啶環，或2-嘧啶環、4-嘧啶環或5-嘧啶環，該環視情況經一個C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或鹵素原子取代；

R<sub>2</sub>表示氫原子、C<sub>1-6</sub>烷基或鹵素原子；

R<sub>3</sub>表示4-15員雜環基，此基團視情況經1至4個選自以下之取代基取代：C<sub>1-6</sub>烷基、鹵素原子、C<sub>1-2</sub>全鹵化烷基、C<sub>1-6</sub>鹵化烷基、羥基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>鹵化烷氧基、硝基、氰基、胺基、C<sub>1-6</sub>單烷基胺基、C<sub>2-12</sub>二烷基胺基、S-(C<sub>1-6</sub>烷基)、C(O)O(C<sub>1-6</sub>烷基)或C(O)O(芳基)、4-15員



雜環基、芳基、O-芳基或S-芳基，上述基團視情況經1至4個選自C<sub>1-6</sub>烷基、鹵素原子、(C<sub>1-6</sub>)烷氧基(alcoxy)、C(O)O(C<sub>1-6</sub>烷基)或C(O)O(芳基)之取代基取代；

R<sub>4</sub>表示氫原子或C<sub>1-6</sub>烷基；

n表示0至3。

2. 如請求項1之嘓啶酮衍生物或其鹽或其溶劑合物或其水合物，其中Z表示一鍵；R<sub>1</sub>表示未經取代之4-吡啶環或未經取代之4-嘓啶環；R<sub>2</sub>為氫；R<sub>3</sub>表示吡啶基、嘓啶基、噻嗪基、苯并二氧雜環己烯基(benzodioxin)、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、噻啶基、苯并呋喃基，此等基團視情況經1至4個選自鹵素原子、C<sub>1-6</sub>烷氧基、胺基、S-(C<sub>1-6</sub>烷基)、4-15員雜環基、芳基、O-芳基或S-芳基、C(O)O(C<sub>1-6</sub>烷基)之取代基取代；R<sub>4</sub>表示氫；Y表示O或兩個氫原子；n表示0。

3. 如請求項1及2之嘓啶酮衍生物或其鹽或其溶劑合物或其水合物，其係選自由以下組成之群：

- (+/-)-2-甲氧基-N-(4-側氧基(oxo)-2-嘓啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜(oxa)-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-菸鹼鹽胺
- (+/-)-7-(4-側氧基-2-嘓啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基胺甲鹽基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯
- (+/-)-6-(4-側氧基-2-嘓啶-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基胺甲鹽基)-3,4-二氫-

## 1H-異喹啉-2-甲酸第三丁酯

- (+/-)-[1,5]噻啉-2-甲酸(4-側氧基-2-噻啉-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-醯胺
- (+/-)-6-甲氧基-吡啉-2-甲酸(4-側氧基-2-噻啉-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-醯胺
- (+/-)-4-甲氧基-吡啉-2-甲酸(4-側氧基-2-噻啉-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-醯胺
- (+/-)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-甲酸(4-側氧基-2-噻啉-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-醯胺
- (+/-)-5-溴-2,3-二氫-苯并呋喃-7-甲酸(4-側氧基-2-噻啉-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-醯胺
- (+/-)-1,2,3,4-四氫-異喹啉-6-甲酸(4-側氧基-2-噻啉-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-醯胺
- (+/-)-8-胺基-7-氯-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯(dioxine)-5-甲酸(4-側氧基-2-噻啉-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-醯胺
- (+/-)-2,6-二甲氧基-N-(4-側氧基-2-噻啉-4-基-5,6,8,9-四氫-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-菸鹼

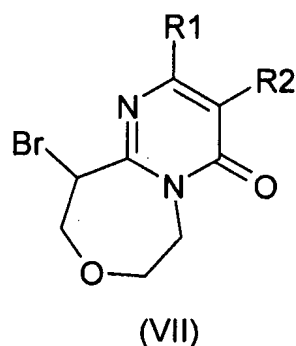
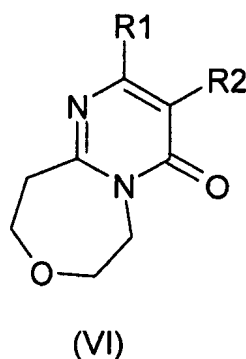
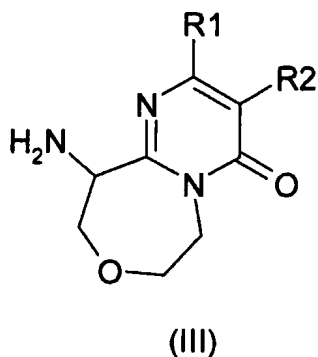
## 醯胺

- (+/-)-6-氟-4H-苯并[1,3]二氧雜環己烯-8-甲酸(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)-醯胺
- (+/-)-2,2-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-甲酸(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)-醯胺
- (+/-)-3,6-二甲氧基-噻嗪-4-甲酸(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)-醯胺
- (+/-)-5-氯-2-甲基硫基-嘧啶-4-甲酸(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)-醯胺
- (+/-)-2,3-二氫-苯并呋喃-7-甲酸(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)-醯胺
- (+/-)-吡啶-2-甲酸(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)-醯胺
- (+/-)-5-溴-2-甲基硫基-嘧啶-4-甲酸(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)-醯胺
- (+/-)-9-[(吡啶-2-基甲基)-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
- (+/-)-吡啶-2-甲酸(4-側氧基-2-吡啶-4-基-5,6,8,9-四

氮-4H-7-氧雜-1,4a-二氮雜-苯并環庚烯-9-基)-醯胺

- (+/-)-4-甲氧基-吡啶-2-甲酸(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)-醯胺
- (+/-)-2,6-二甲氧基-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)-菸鹼醯胺
- (+/-)-9-[(2-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-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-[(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯(dioxol)-4-基甲基)-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-[(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基甲基)-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. 一種式(III)、(VI)及(VII)所表示之嘧啶酮衍生物，其中：



R1及R2如請求項1之式(I)化合物所定義。

5. 一種藥物，其包含一種選自由如請求項1至3之式(I)所表

示之嘧啶酮衍生物或其鹽或其溶劑合物或其水合物組成之群的物質作為活性成份。

6. 一種GSK3 $\beta$ 抑制劑，其係選自如請求項1之式(I)所表示之嘧啶酮衍生物或其鹽或其溶劑合物或其水合物之群。
7. 如請求項1至3之化合物，其用於預防性及/或治療性治療由異常GSK3 $\beta$ 活性引起之疾病。
8. 如請求項1至3之化合物，其用於預防性及/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以下組成之群：阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、 $\tau$ 蛋白病變(tauopathies)、血管型癡呆；急性中風、創傷性損傷；腦血管意外、腦創傷、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，其用於預防性及/或治療性治療非胰島素依賴性糖尿病；肥胖；躁鬱症；精神分裂症；脫髮；癌症；實質性腎病或肌肉萎縮。
11. 如請求項10之化合物，其中癌症為乳癌、非小細胞肺癌、甲狀腺癌、T細胞或B細胞白血病或病毒誘發之腫瘤。
12. 如請求項1至3之化合物，其用於預防性及/或治療性治療瘧疾。
13. 如請求項1至3之化合物，其用於預防性及/或治療性治療骨病。

14. 如請求項1至3之化合物，其用於預防性及/或治療性治療尋常天庖瘡(*Pemphigus vulgaris*)。
15. 如請求項1至3之化合物，其用於預防性及/或治療性治療癌症化學療法所誘發之嗜中性白血球減少症。
16. 如請求項1至3之化合物，其用於治療性治療特徵在於認知及記憶缺失之疾病。
17. 一種以如請求項4之中間物合成如請求項1至3之通式(I)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：**