

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： 97118157

C07D 403/04 (2006.01)

※申請日期： 97.5.16

※IPC 分類：~~C07D, A61K~~

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

芳基醯胺嘧啶酮化合物

ARYLAMIDE PYRIMIDONE COMPOUNDS

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 日商田邊三菱製藥股份有限公司

MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION

2. 法商賽諾菲-安萬特公司

SANOFI-AVENTIS

代表人：(中文/英文)

1. 松本 由紀子

MATSUO, YUKIKO

2. 瑪麗亞 蘇利

SOULEAU, MARIA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 日本國大阪府大阪市中央區道修町三丁目2番10號

2-10, DOSHO-MACHI 3-CHOME CHUO-KU, OSAKA-SHI, OSAKA,
JAPAN

2. 法國巴黎市法蘭西大道174號

174 AVENUE DE FRANCE, FR-75013 PARIS, FRANCE

國籍：(中文/英文)

1. 日本 JAPAN

2. 法國 FRANCE

三、發明人：（共 4 人）

姓 名：（中文/英文）

1. 艾利斯特 羅查德
LOCHEAD, ALISTAIR
2. 莫拉 沙迪
SAADY, MOURAD
3. 可瑞尼 維若尼克
VERONIQUE, CORINNE
4. 菲利普 葉齊
YAICHE, PHILIPPE

國 籍：（中文/英文）

1. 英國 U.K.
2. 法國 FRANCE
3. 法國 FRANCE
4. 法國 FRANCE

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2007年05月16日；07290626.6

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於可用作預防性及/或治療性治療由異常之GSK3 β 活性所引起之神經退化性疾病之藥劑的活性成份的化合物。

【先前技術】

GSK3 β (糖原合成酶激酶3 β)為脯胺酸指導之絲胺酸、蘇胺酸激酶，其在控制代謝、分化及存活中發揮重要作用。其最初確定為能夠將糖原合成酶磷酸化且因此抑制該酶之酶。隨後認識到GSK3 β 與將抗原決定基中之 τ 蛋白磷酸化之酶-- τ 蛋白激酶1(TPK1)相同，在阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)及一些 τ 蛋白病變中亦發現 τ 蛋白被超磷酸化。

有趣的是，GSK3 β 之蛋白激酶B(AKT)磷酸化使得其喪失激酶活性，且已假設該抑制可介導一些神經營養因子效應。此外，由GSK3 β 磷酸化 β -索煙素(一種涉及細胞存活之蛋白)使得 β -索煙素藉由泛素化依賴性蛋白酶體路徑降解。

因此，似乎抑制GSK3 β 活性可產生神經營養活性。實際上，有證據說明GSK3 β 之非競爭性抑制劑--鋰經由誘導諸如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率。

最近研究已展示 β -澱粉樣蛋白增加GSK3 β 活性及 τ 蛋白磷酸化。此外， β -澱粉樣蛋白之該超磷酸化作用以及毒害神

經效應藉由氯化鋰且藉由GSK3 β 反義 mRNA阻斷。該等觀察結果有力地表明GSK3 β 可為阿茲海默氏症中之兩個主要病理過程(異常之APP(澱粉樣前驅蛋白)加工及 τ 蛋白超磷酸化)之關鍵。

儘管 τ 超磷酸化使得神經元細胞骨架不穩定，但異常之GSK3 β 活性之病理學結果很可能不僅僅歸因於 τ 蛋白之病理學磷酸化，因為，如上所述，該激酶之過度活性可經由調節細胞凋亡及抗細胞凋亡因子表現而影響存活。此外，已展示 β -澱粉樣蛋白誘導GSK3 β 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)磷酸化且因此抑制該酶。

該等實驗觀察結果一起表明GSK3 β 可用於治療神經病理學結果及阿茲海默氏症相關之認知及注意力不足以及其他急性及慢性神經退化性疾病及GSK3 β 脫調節之其他病變(Nature reviews, 第3卷, 2004年6月, 第479-478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症(Parkinson's disease)、 τ 蛋白病變(例如額顳葉癡呆、皮質基底核退化症、畢克氏症(Pick's disease)、進行性核上眼神經麻痺症)、威爾森氏症(Wilson's disease)、亨廷頓氏症(Huntington's disease)(The Journal of biological chemistry,

第 277 卷，第 37 期，2002 年 9 月 13 日發行，第 33791-33798 頁)、朊病毒疾病(Biochem. J. 372，第 129-136 頁，2003 年)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退化)；腦髓(brain cord)及脊髓(spinal cord)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。最近研究亦已展示抑制 GSK3 β 使得胚胎幹細胞(ESC)神經元分化且支持人類及小鼠 ESC 更新及其多能性維持。此表明 GSK3 β 之抑制劑可應用於再生醫學(Nature Medicine 10，第 55-63 頁，2004)。

GSK3 β 抑制劑亦可應用於諸如雙極性病徵(躁狂抑鬱疾病)之其他神經系統病徵之治療中。舉例而言，鋰已作為情感穩定劑及雙極性病徵初步治療而使用超過 50 年。鋰之治療性作用係在其中其為 GSK3 β 之直接抑制劑的劑量(1-2 mM)下觀察到。儘管鋰作用之機制尚不清楚，但 GSK3 β 之抑制劑可用於模擬鋰之情感穩定效應。Akt-GSK3 β 信號轉導變化亦與精神分裂症之發病機制有關。

此外，抑制 GSK3 β 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 或 B 細胞白血病及若干病毒誘發之腫瘤。舉例而言，已展示 GSK3 β 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 β 活化 p53 依賴性細胞凋亡且拮抗腫瘤生長。抑制 GSK3 β 亦增加前列腺癌細胞株中

TRAIL誘發之細胞凋亡。GSK3 β 亦在有絲分裂紡錘體動態學中發揮作用，且GSK3 β 抑制劑阻礙染色體移動且使微管穩定且引起類似於使用低劑量紫杉酚所觀察到的前中期樣停頓(prometaphase-like arrest)。GSK3 β 抑制劑之其他可能應用包括治療非胰島素依賴型糖尿病(諸如II型糖尿病)、肥胖症及脫髮。

人類GSK3 β 之抑制劑亦可抑制pfGSK3，在惡性瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)中發現之GSK3 β 之直系同源物，因此其可用於治療瘧疾(Biochimica et Biophysica Acta 1697, 181-196, 2004)。近年來，人類遺傳學與動物研究均指出Wnt/LPR5路徑作為骨質增生(bone mass accrual)之主要調節者之作用。抑制GSK3 β 使得典型Wnt信號轉導隨之活化。因為Wnt信號轉導不足與骨質減少病症有關，故GSK3 β 抑制劑亦可用於治療骨質減少病症、骨相關之病變、骨質疏鬆症。

根據目前的資料，GSK3 β 抑制劑可用於治療或預防尋常型天庖瘡(*Pemphigus vulgaris*)。

最近研究展示GSK3 β 抑制劑治療改良嗜中性白血球及巨核細胞恢復。因此，GSK3 β 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。

前述研究已展示GSK3活性降低LTP--記憶鞏固之電生理學相關者，表明該酶之抑制劑可具有原認知(procognitive)活性。該化合物之原認知效應可應用於治療以下疾病之記憶缺失特徵：阿茲海默氏症、帕金森病、年齡相關之記憶

障礙、輕度認知障礙、腦外傷、精神分裂症及觀察到該等缺失之其他病狀。

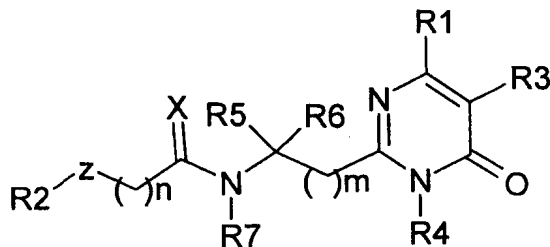
GSK3 β 之抑制劑亦可用於治療實質性腎病(Nelson PJ, *Kidney International Advance online publication*, 2007年12月19日)及預防或治療肌肉萎縮(*J. Biol. Chem* (283) 2008, 358-366)。

【發明內容】

本發明之一目的在於提供可用作預防性及/或治療性治療由異常之GSK3 β 活性引起之疾病，更特定言之神經退化性疾病之藥劑的活性成份的化合物。更特定言之，目的在於提供可用作能夠預防及/或治療諸如阿茲海默氏症之神經退化性疾病之藥劑的活性成份的新穎化合物。

因此，本發明之發明者已確定對於GSK3 β 具有抑制活性之化合物。因此，其發現由下式(I)表示之化合物具有所需活性且適用作預防性及/或治療性治療上述疾病之藥劑之活性成份。

因此，作為本發明之一目的，本發明提供由式(I)表示之嘓啶酮衍生物或其鹽、其溶劑合物或其水合物：



(I)

其中：

X表示兩個氫原子、一個硫原子、一個氧原子或一個C₁₋₂烷基及一個氫原子；

Z表示一鍵，氧原子，經氫原子或C₁₋₃烷基取代之氮原子，硫原子，視情況經一或兩個選自下列者之基團取代之亞甲基：C₁₋₆烷基、羥基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₂全鹵化烷基或胺基；

R1表示2、4或5-嘓啶環或4-吡啶環，該環視情況經C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或鹵素原子取代；

R2表示苯環、萘環或苯甲基；該等環視情況經1至4個選自下列者之取代基取代：C₁₋₆烷基；C₃₋₇環烷基；C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基；鹵素原子；C₁₋₂全鹵化烷基；C₁₋₃鹵化烷基；羥基；雜芳基，其視情況經以下基團取代：C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基、視情況經C₃₋₅環烷基取代之C₁₋₆烷氧基、C₁₋₂全鹵化烷氧基、C₁₋₆烷基磺醯基、硝基、氰基、胺基、C₁₋₆單烷基胺基或C₂₋₁₂二烷基胺基、乙醯氧基或胺基磺醯基；

R3表示氫原子、C₁₋₆烷基或鹵素原子；

R4表示氫原子或C₁₋₆烷基；

R5表示氫原子或C₁₋₆烷基；

R6表示氫原子或C₁₋₆烷基；

R7表示氫原子或C₁₋₆烷基；

n表示0至3，

且m表示1，

其係呈游離鹼或以酸之加成鹽形式。

根據本發明之另一態樣，提供一種藥劑，其包含作為活性成份之選自由以下各物組成之群之物質：由式(I)表示之嘓啶酮衍生物及其生理上可接受之鹽及其溶劑合物及其水合物。作為藥劑之較佳實施例，提供用於預防性及/或治療性治療由異常之GSK3 β 活性引起之疾病的上述藥劑，及用於預防性及/或治療性治療神經退化性疾病以及諸如以下疾病之其他疾病的上述藥劑：非胰島素依賴型糖尿病(諸如II型糖尿病)及肥胖症；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或B細胞白血病、若干病毒誘發之腫瘤。該藥劑亦可用於再生醫學、尋常型天疱瘡、嗜中性白血球減少症及骨病。

作為本發明之其他實施例，提供上述藥劑，其中該等疾病為神經退化性疾病且係選自由以下疾病組成之群：阿茲海默氏症、帕金森氏症、 τ 蛋白病變(例如額顳葉癡呆、皮質基底核退化症、畢克氏症、進行性核上眼神經麻痺症)、威爾森氏症、亨廷頓氏症、朊病毒疾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退化)；腦髓及脊髓創傷；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以上物質以及一或多種醫藥添加劑之醫藥組合物形式之上述藥劑。

作為本發明之其他實施例，提供上述藥劑，其中骨病為骨質疏鬆症。

本發明進一步提供GSK3 β 活性抑制劑，其包含作為活性成份之選自由以下各物組成之群之物質：式(I)之嘧啶酮衍生物及其鹽及其溶劑合物及其水合物。

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之GSK3 β 活性引起之神經退化性疾病之方法，其包含以下步驟：向患者投與預防及/或治療有效量之選自由式(I)之嘧啶酮衍生物及其生理上可接受之鹽及其溶劑合物及其水合物組成之群之物質；及一種選自由式(I)之嘧啶酮衍生物及其生理上可接受之鹽及其溶劑合物及其水合物組成之群之物質用於製造上述藥劑之用途。

在本發明之框架中：

C_{t-z}(其中t及z為1至12之間的數字)表示具有t至z個碳原子之直鏈或支鏈或環狀鏈，亦即C₁₋₃基團表示具有1至3個碳原子之直鏈、支鏈或環狀鏈；

如本文中所使用之C₁₋₆烷基表示具有1至6個碳原子之直鏈或支鏈烷基，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、異己基及其類似基團。

C₁₋₆烷氧基表示具有1至4個碳原子之烷基氧基，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；

C₁₋₂全鹵化烷基表示所有氫原子已經鹵素原子取代之烷基，例如CF₃或C₂F₅；

C₁₋₃ 鹵化烷基表示至少一個氫未經鹵素原子取代之烷基；

C₁₋₆ 單烷基胺基表示經一個 C₁₋₆ 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；

C₂₋₁₂ 二烷基胺基表示經兩個 C₁₋₆ 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；

苯甲基為 CH₂-苯環；

雜芳基表示吡咯基、咪喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基。

離去基 L 表示可易於分解且經取代之基團，該基團可為(例如)甲苯磺醯基、甲磺醯基、溴及其類似基團。

由上述式 (I) 表示之化合物可形成鹽。當酸性基團存在時，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；氮及諸如甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、二環己基胺、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-甲基葡糖胺及 L-葡糖胺之胺之鹽；或以諸如離胺酸、 δ -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藉由此項技術中熟知之標準程序來製備。

當鹼性基團存在時，實例包括以諸如鹽酸、氫溴酸之無

機酸形成之鹽；以諸如乙酸、丙酸、酒石酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、蘋果酸、草酸、琥珀酸、檸檬酸、苯甲酸及類似物之有機酸形成之鹽。

鹼性化合物之酸加成鹽係藉由此項技術中熟知之標準程序來製備，該等程序包括(但不限於)將游離鹼溶解於含有適當酸之醇水溶液中及藉由蒸發溶液來分離鹽，或藉由使游離鹼與酸在有機溶劑中反應，在該情況下將鹽直接分離，或將鹽以第二有機溶劑沈澱，或可藉由濃縮該溶液來獲得。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之彼等酸，亦即該等鹽之陰離子以鹽之醫藥劑量相對無害於動物有機體，所以游離鹼中固有之有利特性不受可歸因於該等陰離子之副作用連累。儘管鹼性化合物之醫學上可接受之鹽較佳，但所有酸加成鹽均在於本發明之範疇內。

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

由上述式(I)表示之嘧啶酮衍生物可具有一或多個不對稱碳原子。至於該等不對稱碳原子之立體化學，其可能獨立地呈(R)及(S)組態，且該衍生物可以諸如光學異構物或非對映異構物之立體異構物形式存在。任何純淨形式之立體異構物、立體異構物之任何混合物、外消旋體及類似物均屬於本發明之範疇內。

下文表1中展示本發明之化合物之實例。然而，本發明之範疇並非由該等化合物限制。

本發明之一目的亦包括由式(I)表示之化合物，其中m為1，且由獨立或混合採用之不同子集(1)至(10)定義：

(1) R1表示4-或5-嘓啶環或4-吡啶環；該環視情況經C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基或鹵素原子取代；及/或

(2) R2表示苯環、萘環或苯甲基；該等環視情況經1至4個選自下列者之取代基取代：C₁₋₆烷基；C₃₋₇環烷基；C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基；鹵素原子；C₁₋₂全鹵化烷基；C₁₋₃鹵化烷基；羥基；雜芳基，其視情況經以下基團取代：C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基、視情況經C₃₋₅環烷基取代之C₁₋₆烷氧基、C₁₋₂全鹵化烷氧基、C₁₋₆烷基磺醯基、硝基、氰基、胺基、C₁₋₃單烷基胺基或C₂₋₆二烷基胺基、乙醯氧基或胺基磺醯基；及/或

(3) R3表示氫原子、C₁₋₆烷基或鹵素原子；及/或

(4) R4表示氫原子或C₁₋₆烷基；及/或

(5) R5表示氫原子或C₁₋₆烷基；及/或

(6) R6表示氫原子或C₁₋₆烷基；及/或

(7) R7表示氫原子或C₁₋₆烷基；及/或

(8) X表示兩個氫原子、一個氧原子或一個C₁₋₂烷基及一個氫原子；及/或

(9) Z表示一鍵，氧原子，經氫原子或C₁₋₃烷基取代之氮原子，視情況經一或兩個選自下列者之基團取代之亞甲基：C₁₋₃烷基、羥基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₂全鹵化烷基或胺基；及/或

(10) n表示0至3，其係呈游離鹼或以酸之加成鹽形式。

本發明之另一目的包括由式(I)表示之化合物，其中m為1，且由獨立或混合採用之不同子集(1)至(10)定義：

- (1) R1表示未經取代之4-嘓啶環；及/或
- (2) R2表示苯環、萘環或苯甲基；該等環視情況經1至4個選自下列者之取代基取代：C₁₋₆烷基、鹵素原子、胺基、C₁₋₂全鹵化烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₂全鹵化烷氧基或經C₁₋₆烷基取代之噁二唑基團；及/或
- (3) R3表示氫原子；及/或
- (4) R4表示甲基；及/或
- (5) R5表示氫原子；及/或
- (6) R6表示氫原子；及/或
- (7) R7表示氫原子；及/或
- (8) X表示氧原子；及/或
- (9) Z表示一鍵或氧原子；及/或
- (10) n表示0，其係呈游離鹼或以酸之加成鹽形式。

本發明之另一目的包括具有如下文所定義之式的表1化合物之群：

1. 4-氯-2-甲氧基-N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘓啶-2-基)-乙基]-苯甲醯胺
2. 2-甲氧基-4-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘓啶-2-基)-乙基]-苯甲醯胺
3. 4-胺基-5-氯-2-甲氧基-N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘓啶-2-基)-乙基]-苯甲醯胺

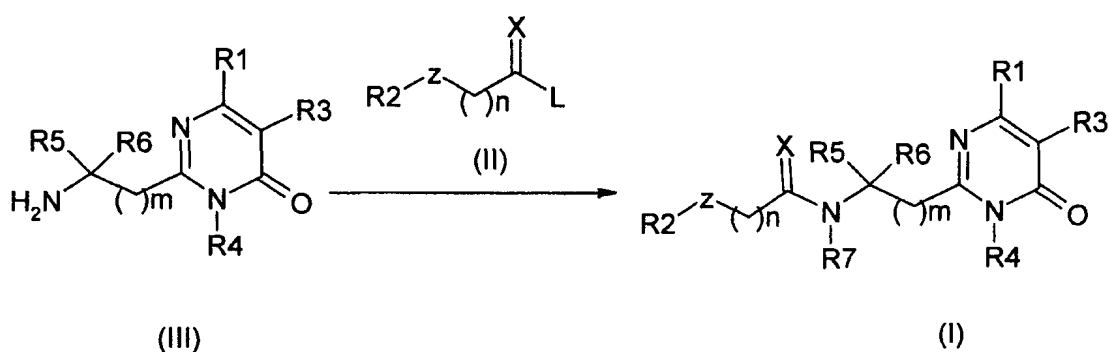
4. 5-溴-2-甲氧基-N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-苯甲醯胺
5. N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-苯甲醯胺
6. 2-甲氧基-N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-4-三氟甲基-苯甲醯胺
7. [2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-胺基甲酸苯甲酯
8. 4-氟-N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-苯甲醯胺
9. 4-氟-2-甲氧基-N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-苯甲醯胺
10. 2,5-二甲氧基-N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-苯甲醯胺
11. 萘-2-甲酸[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-醯胺
12. N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-2-三氟甲基-苯甲醯胺
13. 2-氟-5-氟-N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-苯甲醯胺
14. N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-2-三氟甲氧基-苯甲醯胺。

作為另一目的，本發明亦關於製備由上述式(I)表示之嘧啶酮化合物之方法。

該等化合物可(例如)根據以下說明之方法製備。

製備方法

由上述式(I)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

(在以上流程中，R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、m、n、X及Z之定義係與彼等已對於式(I)化合物所述之定義相同)。

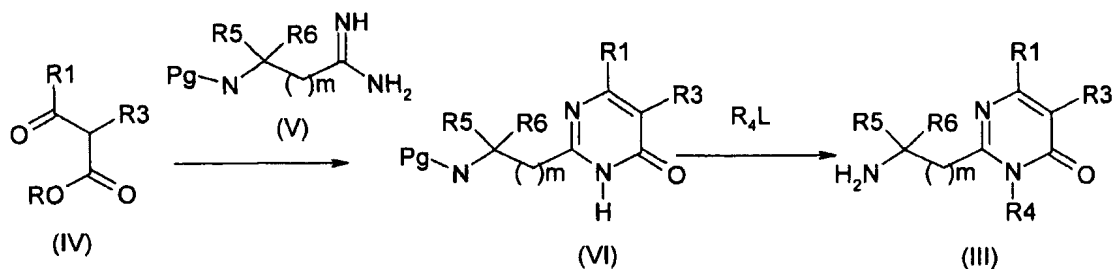
根據該方法，使得由上式(III)表示之嘓啶酮衍生物(其中R1、R3、R4、R5、R6及m係如對於式(I)化合物所定義)與諸如三乙基胺、碳酸鈉或碳酸鉀之鹼在介於0至130°C之合適溫度下，在一般空氣中，在諸如四氫呋喃、N-甲基吡咯啶酮、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基甲醯胺或氯仿之溶劑中反應，隨後與式(II)化合物(其中R2、X、Z及n係如對於式(I)化合物所定義且L表示離去基，較佳為氯、溴)反應以獲得上式(I)之化合物。

或者，根據熟習此項技術者熟知之方法，式(I)化合物(其中X表示兩個氫原子)可藉由將式(II)化合物(其中X表示氧原子且L表示氫原子)藉由式(III)化合物(其中R1、R3、

R4、R5、R6及m係如對於式(I)化合物所定義且R7為氫)還原胺基化來製備。

式(II)化合物可市售或可根據熟習此項技術者熟知之方法合成。

式(III)化合物可根據流程2中所定義之方法製備。



流程 2

(在以上流程中，R1、R2、R3、R4、R5、R6、m及o之定義係與已述者相同)。

根據該方法，使得式(IV)之3-酮酯(其中R1及R3係如對於式(I)化合物所定義，R為烷基，諸如甲基或乙基)與式(V)化合物(其中R5、R6及m係如對於式(I)化合物所定義且Pg為合適保護基，諸如酞醯亞胺基或烷氧基羰基)反應。該反應可在諸如碳酸鉀或氫氧化鈉之鹼存在下，在諸如甲醇、乙醇及類似物之醇溶劑中或在無溶劑存在的情況下，在介於25°C至140°C之合適溫度下，在一般空氣中進行以獲得上述式(VI)化合物。可將式(VI)化合物在諸如碳酸鉀或氫化鈉之鹼存在下，在諸如二噁烷或二甲基甲醯胺之溶劑中，以式R4L化合物(其中R4係如對於式(I)化合物所定義，L表示離去基，較佳為氯或溴)烷基化以在移除保護基(Pg)之後獲得式(III)化合物。

此外，R3表示氫原子之式(III)化合物可經鹵化以產生R3為鹵素原子(諸如溴原子或氯原子)之式(III)化合物。該反應可在諸如乙酸或丙酸之酸性介質中，在溴代琥珀醯亞胺或氯代琥珀醯亞胺或溴存在下進行。

此外，R3表示氟原子之式(IV)化合物可藉由類似於Tetrahedron Letters，第30卷，第45期，第6113-6116頁，1989中所述之方法獲得。

此外，R3表示氫原子之式(IV)化合物可藉由類似於專利DE 2705582中所述之方法獲得。

作為另一目的，本發明亦關於作為式(I)化合物中間物之式(III)化合物。

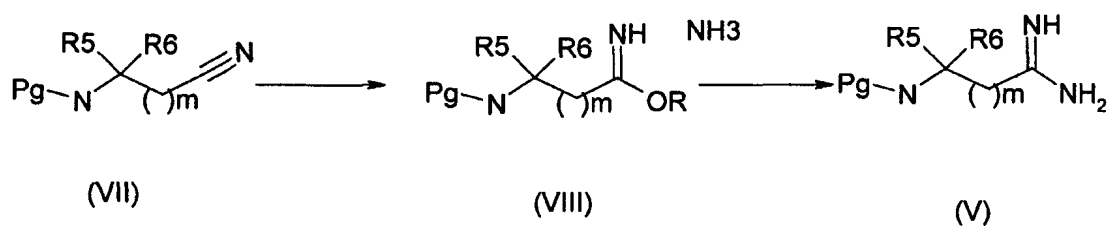
式(IV)化合物可市售或可根據熟習此項技術者熟知之方法合成。

舉例而言，式(IV)化合物(其中R1表示視情況經C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或鹵素原子取代之嘓啶環)可藉由使視情況經C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或鹵素取代之異菸酸或嘓啶-甲酸分別與相應丙二酸單酯反應來製備。該反應可使用熟習此項技術者所熟知之方法進行，諸如在諸如1,1'-羰基雙-1H-咪唑之偶合劑存在下，在諸如四氫呋喃之溶劑中，在介於20°C至70°C之溫度下進行。

式(V)化合物可根據熟習此項技術者熟知之方法合成。

舉例而言，式(V)化合物(其中m、R5及R6係如對於式(I)化合物所定義且合適保護基Pg諸如酞醯亞胺基或烷氧基羰基)可根據流程3中所定義之方法，由式(VII)化合物開始製

備。在化學實例中給出可使用之條件。



流程 3

式(VII)化合物可市售或可根據熟習此項技術者所熟知之方法合成。

式(VIII)化合物可根據Bulletin of the Chemical Society of Japan (1979), 52 (10), 2938-41中所述之方法合成。

式(V)化合物可根據WO96/14844及Journal of Organic Chemistry (1981), 46(12), 2455-65中所述之方法合成。

在以上反應中，有時可能需要官能基之保護或去保護。合適保護基Pg可視官能基類型而選擇，且可應用文獻中所述之方法。保護基之實例、保護及去保護方法之實例係(例如)在Protective groups in Organic Synthesis, Greene等人，第三版(John Wiley & Sons, Inc., New York) 1999中給出。

本發明之化合物對於GSK3 β 具有抑制活性。因此，本發明之化合物可用作製備藥劑之活性成份，該藥劑能夠預防性及/或治療性治療由異常之GSK3 β 活性引起之疾病且更特定言之神經退化性疾病，諸如阿茲海默氏症。此外，本發明之化合物亦可用作製備預防性及/或治療性治療以下疾病之藥劑的活性成份：神經退化性疾病，諸如帕金森氏

症、 τ 蛋白病變(例如額顳葉癡呆、皮質基底核退化症、畢克氏症、進行性核上眼神經麻痺症)、威爾森氏症、亨廷頓氏症、朊病毒疾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退化)；腦髓及脊髓創傷；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，諸如非胰島素依賴型糖尿病(諸如II型糖尿病)及肥胖症；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或B細胞白血病、若干病毒誘發之腫瘤；及骨相關病變。該藥劑亦可用於再生醫學。

本發明另外關於一種治療由異常之GSK3 β 活性引起之神經退化性疾病及上述疾病之方法，其包含以有效量之式(I)化合物投與需要其之哺乳動物有機體。

可使用選自由由上述式(I)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之物質作為本發明之藥劑的活性成份。該物質本身可作為本發明之藥劑投與，然而，希望投與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之藥劑。可使用二或多種上述物質之組合作為本發明之藥劑的活性成份。上述醫藥組合物可以治療上述疾病之另一藥劑之活性成份補充。醫藥組合物之類型並不特別限制，且可提供組合物作為用於經口或非經腸投與之任何調配物形式。舉例而言，醫藥組合物可(例如)調配成用於經口投與之醫藥組合物之

形式，諸如顆粒、微粒劑、散劑、硬膠囊、軟膠囊、糖漿劑、乳液、懸浮液、溶液及類似物；或用於非經腸投與之醫藥組合物形式，諸如用於靜脈內、肌肉內或皮下投與之注射劑，點滴輸注劑，穿透皮膚製劑，穿透黏膜製劑，鼻滴劑，吸入劑，栓劑及類似物。注射劑或點滴輸注劑可製備為粉狀製劑，諸如呈冷凍乾燥製劑之形式，且可在即將使用前藉由溶解於諸如生理鹽水之適當水性介質中使用。持續釋放型製劑(諸如以聚合物包衣者)可直接經大腦內投與。

用於製造醫藥組合物之醫藥添加劑的類型、醫藥添加劑相對於活性成份之含量比率及製備醫藥組合物之方法可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。通常，以活性成份之重量計，醫藥添加劑可以介於1重量%至90重量%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、碳酸鈣及類似物。可使用諸如水或植物油之習知情性稀釋劑用於製備經口投與之液體組合物。除情性稀釋劑之外，該液體組合物可含有諸如濕潤劑、懸浮助劑、甜味劑、芳香劑、著色劑及防腐劑之助劑。液體組合物可填充於由諸如明膠之可吸收材料製成之膠囊中。用於製備非經腸投與之組合物(例如注射劑、栓劑)之溶劑或懸浮介質之實例包括水、丙二醇、聚乙二醇、苯甲醇、油酸乙酯、卵磷脂及類似物。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、witepsol。

本發明之藥劑的投與劑量及頻率並不特別限制，且其可視條件而適當地選擇，該等條件諸如預防性及/或治療性治療之目的、疾病類型、患者之體重或年齡、疾病嚴重程度及類似條件。通常，用於成人之經口投與之日劑量可為0.01 mg至1,000 mg(活性成份之重量)，且該劑量可以每一日投與一次或分成數份以每一日投與數次或數日投與一次。當藥劑以注射劑形式使用時，則較佳可以0.001 mg至100 mg(活性成份之重量)之日劑量連續或間歇地向成人執行投藥。

【實施方式】

化學實例

實例1 表1中之第1號化合物

4-氯-2-甲氧基-N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-苯甲醯胺

1.1 [2-(6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-胺基甲酸苯甲酯

向6 g(23.3 mmol)鹽酸(2-甲脒基-乙基)-胺基甲酸苯甲酯(1:1)於60 ml乙醇中之懸浮液中添加0.93 g(23.3 mmol)氫氧化鈉及4.5 g(23.3 mmol) 3-(4-嘧啶基)-3-氧代丙酸乙酯(藉由類似於專利DE2705582中所述之方法來製備)。在回流下攪拌所得混合物12 h。蒸發冷卻之溶液以移除溶劑。將所得混合物以水處理且將沈澱物過濾，以二乙醚洗滌以提供2.7 g(33%)棕色粉末狀之所需化合物。

Mp.: 252-254°C。

RMN ¹H (DMSO-d⁶; 200 MHz)

δ (ppm): 9.30 (s, 1H); 9.00 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.30 (m, 5H); 7.15 (s, 1H); 5.00 (s, 2H); 3.50 (m, 2H); 3.30 (brs, 1H); 2.80 (m, 2H)。

1.2 [2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-胺基甲酸苯甲酯

向 0.15 g (0.43 mmol) [2-(6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-胺基甲酸苯甲酯於 5 mL 無水二甲基甲醯胺中之懸浮液中添加 0.06 g (0.47 mmol) 碳酸鉀。使所得混合物在室溫下攪拌 15 分鐘，在 0°C 下冷卻且逐滴添加 30 μl (0.43 mmol) 甲基碘。

將混合物在室溫下變溫且攪拌 3 h。添加水且將混合物以乙酸二乙酯萃取。將萃取物以氯化銨之飽和水溶液洗滌，乾燥且蒸發。將殘餘物在以比例為 95/5/0.5 之二氯甲烷/甲醇/氨水溶液 (29%) 混合物溶離之製備型薄層層析上純化以提供 0.1 g (64%) 棕色粉末狀之所需化合物。

Mp.: 121-123°C。

RMN ¹H (DMSO-d⁶; 200 MHz)

δ (ppm): 9.40 (s, 1H); 9.10 (d, 1H); 8.40 (d, 1H); 7.70 - 7.35 (m, 6H); 7.25 (s, 1H); 5.10 (s, 2H); 3.70 (m, 2H); 3.60 (s, 3H); 3.20 (m, 2H)。

1.3 氫溴酸 2-(2-胺基-乙基)-1-甲基-1H-[4,4']聯嘧啶基-6-酮 (1:1)

將 0.085 g (0.23 mmol) [2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-胺基甲酸苯甲酯溶解於 0.164 g (1.16 mmol) 於乙酸中之氫溴酸中。在室溫下攪拌所得混合物 2 h。將所得沈澱物過濾，以二乙醚洗滌且乾燥以提供 0.07 g 黃色化合物。

Mp.: 220-222°C。

RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 200 MHz)

δ (ppm): 9.30 (s, 1H); 9.00 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 7.20 (s, 1H); 3.50 (s, 3H); 3.25 (brs, 2H); 3.10-2.80 (m, 4H)。

1.4 4-氯-2-甲氧基-N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-苯甲醯胺

向 0.07 g (0.22 mmol) 氫溴酸 2-(2-胺基-乙基)-1-甲基-1H-[4,4']聯嘧啶基-6-酮 (1:1) 於 5 mL 二甲基甲醯胺中之溶液中添加 0.042 g (0.22 mmol) 4-氯-2-甲氧基-苯甲酸及 40 μL (0.27 mmol) 氯基磷酸二乙酯 (DEPC)。將所得混合物在 0°C 下冷卻，添加 70 μL (0.49 mmol) 三乙基胺且在室溫下攪拌 1 h。

添加水且將混合物以乙酸二乙酯萃取。將萃取物以氯化銨之飽和水溶液洗滌，乾燥且蒸發。將殘餘物以乙醚濕磨以提供 0.048 g (53%) 白色粉末狀之所需化合物。

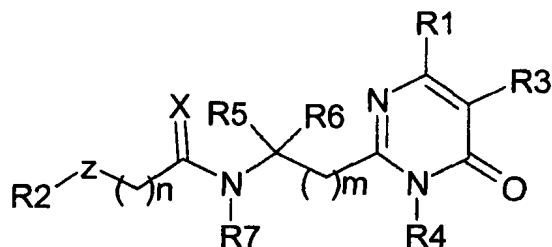
Mp.: 197-199°C。

RMN ^1H (DMSO- d_6 ; 200 MHz)

δ (ppm): 9.30 (s, 1H); 9.05 (d, 1H); 8.45 (brs, 1H); 8.30 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.10 (d, 1H); 3.90 (m, 2H); 3.70 (s, 3H); 3.55 (s, 3H); 3.20 (m, 2H)。

表1中給出說明本發明之上述式(I)化合物之化學結構及物理數據的列表。該等化合物係根據實例之方法製備。

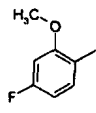
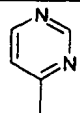
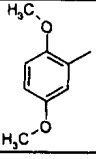
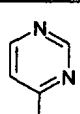

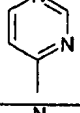

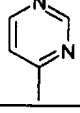
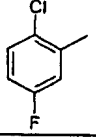
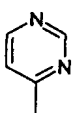
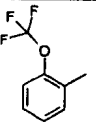
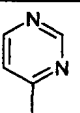
在表1中，Ph表示苯基，(Rot.)表明鏡像異構化合物之左旋或右旋特性且m為1。



(I)

表 1

編號	Rot	R2	Z	R1	R4	R5	R6	R7	X	R3	n	Mp, °C	鹽
1			鍵		CH ₃	H	H	H	O	H	0	197-199	游離鹼
2			鍵		CH ₃	H	H	H	O	H	0	234-236	游離鹼
3			鍵		CH ₃	H	H	H	O	H	0	250 (分解)	游離鹼
4			鍵		CH ₃	H	H	H	O	H	0	207-209	游離鹼
5		Ph	鍵		CH ₃	H	H	H	O	H	0	160-162	游離鹼
6			鍵		CH ₃	H	H	H	O	H	0	164-166	游離鹼
7			O		CH ₃	H	H	H	O	H	0	121-123	游離鹼
8			鍵		CH ₃	H	H	H	O	H	0	203-205	游離鹼

編號	Rot	R2	Z	R1	R4	R5	R6	R7	X	R3	n	Mp, °C	鹽
9			鍵		CH ₃	H	H	H	O	H	0	208-210	游離鹼
10			鍵		CH ₃	H	H	H	O	H	0	185-187	游離鹼
11			鍵		CH ₃	H	H	H	O	H	0	227-229	游離鹼
12			鍵		CH ₃	H	H	H	O	H	0	181-183	游離鹼
13			鍵		CH ₃	H	H	H	O	H	0	212-214	游離鹼
14			鍵		CH ₃	H	H	H	O	H	0	145-147	游離鹼

測試實例：本發明之藥劑對於GSK3 β 之抑制活性：

可使用兩種不同方案。

在第一方案中：在室溫下，在GSK3 β 存在下，將7.5 μ M預磷酸化之GS1肽及10 μ M ATP(含有300,000 cpm ³³P-ATP)在25 mM Tris-HCl(pH值7.5)、0.6 mM DTT、6 mM MgCl₂、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，在GSK3 β 存在下，將4.1 μ M預磷酸化之GS1肽及42 μ M ATP(含有260,000 cpm ³³P-ATP)在80 mM Mes-NaOH(pH值6.5)、1 mM 乙酸鎂、0.5 mM EGTA、5 mM 2-巰基乙醇、0.02%吐溫20、10%甘油緩衝液中培育2小時。將抑制劑溶解於DMSO中(反應介質中最終溶劑濃度為1%)。

將反應以100微升之溶液中止，該溶液由25 g多磷酸(85% P₂O₅)、126 ml 85% H₃PO₄，添加H₂O至500 ml製成且隨後在使用之前以1:100稀釋。隨後將反應混合物之等分試樣轉移至Whatman P81陽離子交換過濾器且以上述溶液沖洗。藉由液體閃爍光譜法測定所併入之³³P放射能。

磷酸化之GS-1肽具有以下序列：

NH₂-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(P)EDEE-COOH 。

(Woodgett, J. R. (1989) Analytical Biochemistry 180, 237-241)。

本發明之化合物之GSK3β抑制活性係以IC₅₀值表示，且作為說明，表1中之化合物之IC₅₀值範圍係介於0.1奈莫耳至3微莫耳濃度之間。

舉例而言，表1中之第1號化合物展示0.085 μM之IC₅₀值。

調配物實例

(1)錠劑

藉由一般方法混合以下成份且使用習知裝置將其壓縮。

實例1之化合物	30 mg
結晶纖維素	60 mg
玉米澱粉	100 mg
乳糖	200 mg
硬脂酸鎂	4 mg

(2)軟膠囊

藉由一般方法混合以下成份且將其填充於軟膠囊中。

實例 1 之化合物	30 mg
橄欖油	300 mg
卵磷脂	20 mg

(3) 非經腸製劑

藉由一般方法混合以下成份以製備 1 ml 安瓿中所含之注射劑。

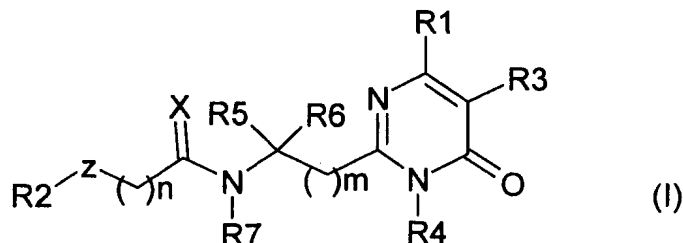
實例 1 之化合物	3 mg
氯化鈉	4 mg
注射用蒸餾水	1 ml

工業應用

本發明之化合物具有 GSK3 β 抑制活性且適用作預防性及 / 或治療性治療由異常之 GSK3 β 活性引起之疾病且更特定言之神經退化性疾病之藥劑的活性成份。

五、中文發明摘要：

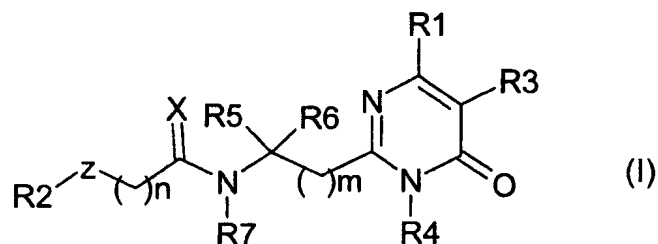
本發明提供一種由式(I)表示之嘓啶酮衍生物或其鹽或其溶劑合物或其水合物：



其中：X表示兩個氫原子、一個硫原子、一個氧原子或一個C₁₋₂烷基及一個氫原子；Z表示一鍵，氧原子，經氫原子或C₁₋₃烷基取代之氮原子，硫原子，視情況經一或兩個選自下列者之基團取代之亞甲基：C₁₋₆烷基、羥基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₂全鹵化烷基或胺基；R₁表示2、4或5-嘓啶環或4-吡啶環，該環視情況經C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或鹵素原子取代；R₂表示苯環、萘環或苯甲基；該等環視情況經1至4個選自下列者之取代基取代：C₁₋₆烷基；C₃₋₇環烷基；C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基；鹵素原子；C₁₋₂全鹵化烷基；C₁₋₃鹵化烷基；羥基；雜芳基，其視情況經以下基團取代：C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基、視情況經C₃₋₅環烷基取代之C₁₋₆烷氧基、C₁₋₂全鹵化烷氧基、C₁₋₆烷基磺醯基、硝基、氰基、胺基、C₁₋₆單烷基胺基或C₂₋₁₂二烷基胺基；乙醯氧基或胺基磺醯基；R₃表示氫原子、C₁₋₆烷基或鹵素原子；R₄表示氫原子或C₁₋₆烷基；R₅表示氫原子、C₁₋₆烷基；R₆表示氫原子、C₁₋₆烷基；R₇表示氫原子或C₁₋₆烷基；n表示0至3，且m表示1，其係呈游離鹼或以酸之加成鹽形式。

六、英文發明摘要：

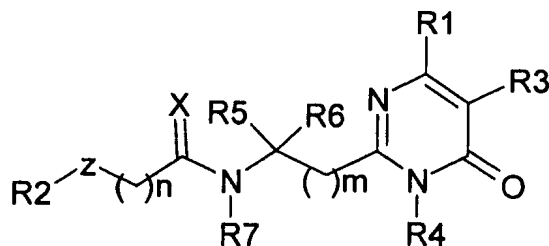
A pyrimidone derivative represented by formula (I) or a salt thereof, or a solvate thereof or a hydrate thereof:



wherein X represents two hydrogen atoms, a sulphur atom, an oxygen atom or a C₁₋₂ alkyl group and a hydrogen atom; Z represents a bond, an oxygen atom, a nitrogen atom substituted by a hydrogen atom or a C₁₋₃ alkyl group, a sulphur atom, a methylene group optionally substituted by one or two groups chosen from a C₁₋₆ alkyl group, a hydroxyl group, a C₁₋₆ alkoxy group, a C₁₋₂ perhalogenated alkyl group or an amino group; R₁ represents a 2, 4 or 5-pyrimidine ring or a 4-pyridine ring, the ring being optionally substituted by a C₁₋₆ alkyl group, a C₁₋₆ alkoxy group or a halogen atom; R₂ represents a benzene ring, a naphthalene ring or a benzyl group; the rings being optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from a C₁₋₆ alkyl group, C₃₋₇ cycloalkyl group, a C₃₋₇ cycloalkyl-C₁₋₆ alkyl group, a halogen atom, a C₁₋₂ perhalogenated alkyl group, a C₁₋₃ halogenated alkyl group, a hydroxyl group, an heteroaryl group optionally substituted by a C₁₋₆ alkyl group, C₃₋₇ cycloalkyl group, a C₃₋₇ cycloalkyl-C₁₋₆ alkyl group, C₁₋₆ alkoxy group optionally substituted by a C₃₋₅ cycloalkyl group, a C₁₋₂ perhalogenated alkoxy group, a C₁₋₆ alkylsulfonyl group, a nitro, a cyano, an amino, a C₁₋₆ monoalkylamino group or a C₂₋₁₂ dialkylamino group, an acetoxy group or an aminosulfonyl group; R₃ represents a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group or a halogen atom; R₄ represents a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group; R₅ represents a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group; R₆ represents a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl group; R₇ represents a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group; n represents 0 to 3 and m represents 1 in the form of a free base or of an addition salt with an acid.

十、申請專利範圍：

1. 一種由式(I)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：

X表示兩個氫原子、一個硫原子、一個氧原子或一個C₁₋₂烷基及一個氫原子；

Z表示一鍵，氧原子，經氫原子或C₁₋₃烷基取代之氮原子，硫原子，視情況經一或兩個選自下列者之基團取代之亞甲基：C₁₋₆烷基、羥基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₂全鹵化烷基或胺基；

R1表示2、4或5-嘓啶環或4-吡啶環，該環視情況經C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或鹵素原子取代；

R2表示苯環、萘環或苯甲基；該等環視情況經1至4個選自下列者之取代基取代：C₁₋₆烷基；C₃₋₇環烷基；C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基；鹵素原子；C₁₋₂全鹵化烷基；C₁₋₃鹵化烷基；羥基；雜芳基，其視情況經以下基團取代：C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基、視情況經C₃₋₅環烷基取代之C₁₋₆烷氧基、C₁₋₂全鹵化烷氧基、C₁₋₆烷基磺醯基、硝基、氰基、胺基、C₁₋₆單烷基胺基或C₂₋₁₂二烷基胺基；乙醯氧基或胺基磺醯基；

R3表示氫原子、C₁₋₆烷基或鹵素原子；

R4表示氫原子或C₁₋₆烷基；

R5表示氫原子或C₁₋₆烷基；

R6表示氫原子或C₁₋₆烷基；

R7表示氫原子或C₁₋₆烷基；

n表示0至3，

且m表示1，

其係呈游離鹼或以酸之加成鹽形式。

2. 如請求項1之嘧啶酮衍生物或其鹽或其溶劑合物或其水合物，其中R1表示未經取代之4-嘧啶環。
3. 如請求項1之嘧啶酮衍生物或其鹽或其溶劑合物或其水合物，其中：

R1表示4-或5-嘧啶環或4-吡啶環；該環視情況經C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基或鹵素原子取代；

R2表示苯環、萘環或苯甲基；該等環視情況經1至4個選自下列者之取代基取代：C₁₋₆烷基；C₃₋₇環烷基；C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基；鹵素原子；C₁₋₂全鹵化烷基；C₁₋₃鹵化烷基；羥基；雜芳基，其視情況經以下基團取代：C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基-C₁₋₆烷基、視情況經C₃₋₅環烷基取代之C₁₋₆烷氧基、C₁₋₂全鹵化烷氧基、C₁₋₆烷基磺醯基、硝基、氰基、胺基、C₁₋₃單烷基胺基或C₂₋₆二烷基胺基；乙醯氧基或胺基磺醯基；

R3表示氫原子、C₁₋₆烷基或鹵素原子；

R4表示氫原子或C₁₋₆烷基；

R5表示氫原子或C₁₋₆烷基；

R6表示氫原子或C₁₋₆烷基；

R7表示氫原子或C₁₋₆烷基；

X表示兩個氫原子、一個氧原子或一個C₁₋₂烷基及一個氫原子；

Z表示一鍵，氧原子，經氫原子或C₁₋₃烷基取代之氮原子，視情況經一或兩個選自下列者之基團取代之亞甲基：C₁₋₃烷基、羥基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₂全鹵化烷基或胺基；

n表示0至3，其係呈游離鹼或以酸之加成鹽形式。

4. 如請求項1之嘧啶酮衍生物或其鹽或其溶劑合物或其水合物，其中：

R1表示未經取代之4-嘧啶環；及/或

R2表示苯環、萘環或苯甲基；該等環視情況經1至4個選自下列者之取代基取代：C₁₋₆烷基、鹵素原子、胺基、C₁₋₂全鹵化烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₂全鹵化烷氧基或經C₁₋₆烷基取代之噁二唑基團；及/或

R3表示氫原子；及/或

R4表示甲基；及/或

R5表示氫原子；及/或

R6表示氫原子；及/或

R7表示氫原子；及/或

X表示氧原子；及/或

Z表示一鍵或氧原子；及/或

n表示0，其係呈游離鹼或以酸之加成鹽形式。

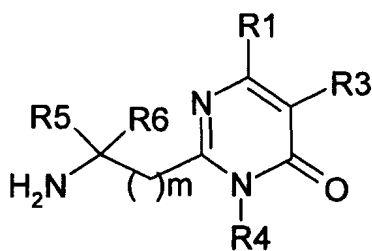
5. 如請求項1之嘓啖酮衍生物或其鹽或其溶劑合物或其水合物，其係選自由以下各物組成之群：

- 4-氟-2-甲氧基-N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘓啖-2-基)-乙基]-苯甲醯胺
- 2-甲氧基-4-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘓啖-2-基)-乙基]-苯甲醯胺
- 4-胺基-5-氟-2-甲氧基-N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘓啖-2-基)-乙基]-苯甲醯胺
- 5-溴-2-甲氧基-N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘓啖-2-基)-乙基]-苯甲醯胺
- N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘓啖-2-基)-乙基]-苯甲醯胺
- 2-甲氧基-N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘓啖-2-基)-乙基]-4-三氟甲基-苯甲醯胺
- [2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘓啖-2-基)-乙基]-胺基甲酸苯甲酯
- 4-氟-N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘓啖-2-基)-乙基]-苯甲醯胺
- 4-氟-2-甲氧基-N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘓啖-2-基)-乙基]-苯甲醯胺
- 2,5-二甲氧基-N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘓啖-2-基)-乙基]-苯甲醯胺

- 菸-2-甲酸[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-醯胺
 - N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-2-三氟甲基-苯甲醯胺
 - 2-氯-5-氟-N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-苯甲醯胺
 - N-[2-(1-甲基-6-側氧基-1,6-二氫-[4,4']聯嘧啶-2-基)-乙基]-2-三氟甲氧基-苯甲醯胺。
6. 一種藥劑，其包含作為活性成份之選自由如請求項1至5之式(I)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之物質。
 7. 一種GSK3 β 抑制劑，其係選自如請求項1之式(I)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。
 8. 如請求項1至5之化合物，其係用於預防性及/或治療性治療由異常之GSK3 β 活性引起之疾病。
 9. 如請求項1至5之化合物，其係用於預防性及/或治療性治療神經退化性疾病。
 10. 如請求項9之化合物，其中該神經退化性疾病係選自由以下疾病組成之群：阿茲海默氏症 (Alzheimer's disease)、帕金森氏症 (Parkinson's disease)、 τ 蛋白病變、血管型癡呆；急性中風、創傷性損傷；腦血管意外、腦髓(brain cord)創傷、脊髓創傷；周邊神經病變；視網膜病變或青光眼。
 11. 如請求項1至5之化合物，其係用於預防性及/或治療性治

療非胰島素依賴型糖尿病；肥胖症；躁鬱症；精神分裂症；脫髮；癌症；實質性腎病或肌肉萎縮。

12. 如請求項 11 之化合物，其中該癌症為乳癌、非小細胞肺癌、甲狀腺癌、T 或 B 細胞白血病或病毒誘發之腫瘤。
13. 如請求項 1 至 5 之化合物，其係用於預防性及/或治療性治療瘡疾。
14. 如請求項 1 至 5 之化合物，其係用於預防性及/或治療性治療骨病。
15. 如請求項 1 至 5 之化合物，其係用於預防性及/或治療性治療尋常型天庖瘡 (Pemphigus vulgaris)。
16. 如請求項 1 至 5 之化合物，其係用於預防性及/或治療性治療由癌症化學療法誘發之嗜中性白血球減少症。
17. 如請求項 1 至 5 之化合物，其係用於治療性治療以認知及記憶缺失為特徵之疾病。
18. 一種由式 (III) 表示之嘓啶酮衍生物，其中



(III)

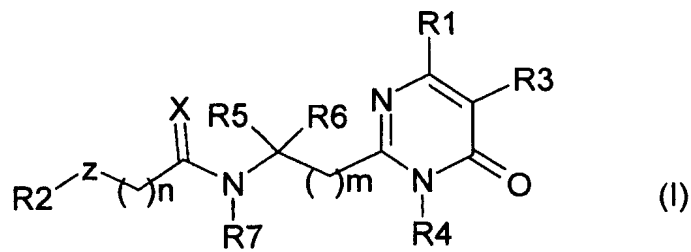
R1、R3、R4、R5、R6 及 m 係如就請求項 1 之式 (I) 化合物所定義。

19. 一種合成如請求項 1 至 5 之通式 (I) 之化合物之方法，其係使用如請求項 18 之中間物。

七、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：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)