

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480010997.3

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

[43] 公开日 2006年5月24日

[11] 公开号 CN 1777607A

[22] 申请日 2004.3.5

[21] 申请号 200480010997.3

[30] 优先权

[32] 2003.3.7 [33] EP [31] 03290569.7

[86] 国际申请 PCT/EP2004/003051 2004.3.5

[87] 国际公布 WO2004/078760 英 2004.9.16

[85] 进入国家阶段日期 2005.10.24

[71] 申请人 赛诺菲安万特

地址 法国巴黎

共同申请人 三菱制药株式会社

[72] 发明人 P·乔治 A·罗彻德 M·沙迪

F·斯洛温斯基 P·雅齐

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 沙永生

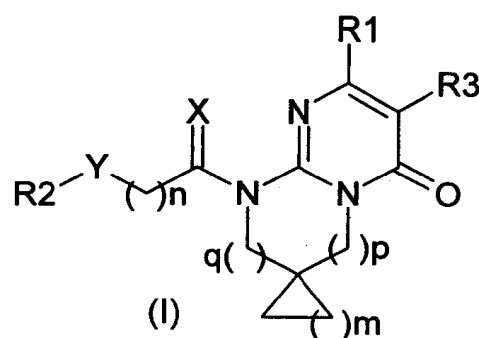
权利要求书 4 页 说明书 20 页

## [54] 发明名称

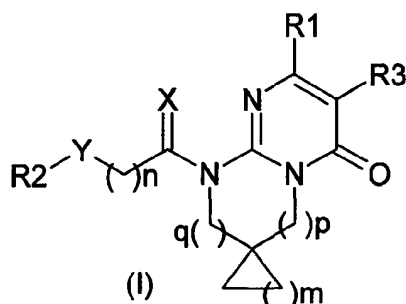
取代的 8'-吡啶基 - 二氢螺 - [环烷基] - 嘧啶并 [1,2-a] 嘧啶 - 6 - 酮和 8'-嘧啶基 - 二氢螺 - [环烷基] - 嘧啶并 [1,2-a] 嘧啶 - 6 - 酮衍生物

## [57] 摘要

本发明涉及式(I)代表的二氢螺 - [环烷基] - 嘧啶酮衍生物或其盐：其中：X 代表两个氢原子、一个硫原子、一个氧原子、或一个 C<sub>1-2</sub>烷基和一个氢原子；Y 代表键、羰基、任选地取代的亚甲基；R1 表示 2,3 或 4 - 吡啶环或 2,4, 或 5 - 嘧啶环，该环可被任选地取代；R2 表示苯环或萘环；这些环可被任选地取代；R3 表示氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基或卤原子；m 代表 1 - 4；n 代表 0 - 3，p 代表 0 - 2，q 代表 0 - 2，p + q 小于 4。本发明还涉及包含所述衍生物或其盐作为活性成分的药物，用于预防和/或治疗由不正常的 GSK3β 活性引起的神经变性疾病，如阿尔茨海默氏病。



1. 式(I)代表的二氢螺[环烷基]-嘧啶酮衍生物或其盐、其溶剂化物或其水合物:



5

其中:

X代表两个氢原子、一个硫原子、一个氧原子或一个C<sub>1-2</sub>烷基和一个氢原子;

Y代表键、羰基、亚甲基(任选地被一个或两个选自以下的基团取代: C<sub>1-6</sub>烷基、羟基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-2</sub>全卤代烷基或氨基);

10 R1表示2, 3, 或4-吡啶环或2, 4或5-嘧啶环, 该环任选地被以下的基团取代: C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、或卤原子;

R2表示苯环或萘环; 这些环任选地被1-4个选自以下的取代基取代: C<sub>1-6</sub>烷基、亚甲基二氧基、卤原子、C<sub>1-2</sub>全卤代烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基、羟基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、硝基、氰基、氨基、C<sub>1-5</sub>单烷基氨基或C<sub>2-10</sub>二烷基氨基;

15 R3表示氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基或卤原子;

m代表1-4;

n代表0-3;

p代表0-2

q代表0-2, p+q小于4。

20 2. 如权利要求1所述的二氢螺-[环烷基]-嘧啶酮衍生物或其盐、其溶剂化物或其水合物, 其中R1代表未取代的4-吡啶基或未取代的4-嘧啶基。

3. 如权利要求1或2所述的二氢螺-[环烷基]-嘧啶酮衍生物或其盐、其溶剂化物或其水合物, 其中

R1代表未取代的4-吡啶环或4-嘧啶环;

25 R2代表苯环, 该环任选地被1-4个选自以下的取代基取代: C<sub>1-3</sub>烷基、卤原子、羟基、或C<sub>1-2</sub>烷氧基;

R3代表氢原子；

X代表两个氢原子

Y代表键、羰基或任选地被羟基取代的亚甲基；

P代表2，q代表0。

5 4. 二氢螺-[环烷基]-嘧啶酮衍生物，选自：

1'-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丙烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮，

1'-(2-氧代-2-苯基乙基)-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丙烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮，

10 1'-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环戊烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮，

1'-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-嘧啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环戊烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮，

15 1'-[(2R)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-嘧啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环戊烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮，

1'-(2-氧代-2-苯基乙基)-8'-嘧啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环戊烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮，

1'-(2-氧代-2-苯基乙基)-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环戊烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮，

20 1'-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮，

1'-(2-氧代-2-苯基乙基)-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮，

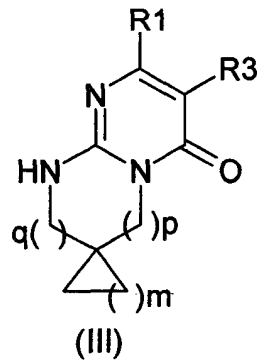
25 1'-(2-氧代-2-苯基乙基)-8'-嘧啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮，

1'-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-嘧啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮，

1'-[(2R)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-嘧啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮，

30 1'-[(2R)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮，

- 1'- (苯基甲基) -8'-咪啉-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-咪啉并[1,2-a]咪啉]-6'(1'H)-酮,
- 1'-[(2R)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-吡啉-4-基-3',4'-二氢螺-[环戊烷-1,2'-咪啉并[1,2-a]咪啉]-6'(1'H)-酮,
- 5 1'- (苯基甲基) -8'-咪啉-4-基-3',4'-二氢螺-[环戊烷-1,2'-咪啉并[1,2-a]咪啉]-6'(1'H)-酮,
- 1'- (苯基甲基) -8'-吡啉-4-基-3',4'-二氢螺-[环丙烷-1,2'-咪啉并[1,2-a]咪啉]-6'(1'H)-酮,
- 1'- (苯基甲基) -8'-吡啉-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-咪啉并[1,2-a]咪啉]-6'(1'H)-酮,
- 10 1'- (苯基甲基) -8'-吡啉-4-基-3',4'-二氢螺-[环戊烷-1,2'-咪啉并[1,2-a]咪啉]-6'(1'H)-酮,
- 1'- (苯基乙基) -8'-吡啉-4-基-3',4'-二氢螺-[环戊烷-1,2'-咪啉并[1,2-a]咪啉]-6'(1'H)-酮,
- 15 1'- (苯基乙基) -8'-吡啉-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-咪啉并[1,2-a]咪啉]-6'(1'H)-酮,
- 1'- (苯基乙基) -8'-咪啉-4-基-3',4'-二氢螺-[环丙烷-1,2'-咪啉并[1,2-a]咪啉]-6'(1'H)-酮,
- 1'- (苯基乙基) -8'-咪啉-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-咪啉并[1,2-a]咪啉]-6'(1'H)-酮,
- 20 1'- (苯基乙基) -8'-咪啉-4-基-3',4'-二氢螺-[环戊烷-1,2'-咪啉并[1,2-a]咪啉]-6'(1'H)-酮,
- 1'- (2-羟基-2- (3-溴-苯基乙基) -8'-咪啉-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-咪啉并[1,2-a]咪啉]-6'(1'H)-酮,
- 25 1'- (2-氧代-2- (3-溴-苯基乙基) -8'-咪啉-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-咪啉并[1,2-a]咪啉]-6'(1'H)-酮,
- 或其盐, 或其溶剂化物, 或其水合物。
5. 式(III)的化合物



其中：R1, R3, m, p, q和q如权利要求1的式(I)化合物所定义。

6. 一种药物，包含选自如权利要求1所述的式(I)代表的二氢螺-[环烷基]-嘧啶酮衍生物或其盐、或其溶剂化物、或其水合物作为活性成分。

5        7. 一种GSK3 $\beta$ 抑制剂，选自如权利要求1所述的式(I)代表的二氢螺-[环烷基]嘧啶酮衍生物或其盐、或其溶剂化物、或其水合物。

8. 如权利要求1-4任何一项所述的化合物在制备用于预防和/或治疗由不正常的GSK3 $\beta$ 活性引起的疾病的药物中的应用。

10       9. 如权利要求1-4任何一项所述的化合物在制备用于预防和/或治疗神经变性疾病的药物中的应用。

10. 如权利要求9所述的化合物的应用，其中所述的神经变性疾病选自：阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、 $\tau$ 病 (taupathy)、血管性痴呆症；急性中风、创伤性伤害；脑血管事故、脑索外伤、脊髓外伤；末梢神经变性病；视网膜病或青光眼。

15       11. 如权利要求1-4的任何一项所述的化合物在制备用于预防和/或治疗以下疾病的药物中的应用：非胰岛素依赖性糖尿病、肥胖症、狂燥性抑郁症、精神分裂症、脱发、或癌症。

12. 如权利要求11所述的应用，其中所述的癌症是乳腺癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌、T或B-细胞白血病或病毒引起的肿瘤。

20

取代的8'-吡啶基-二氢螺-[环烷基]-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-6-酮和8'-吡啶基-二氢螺-[环烷基]-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-6-酮衍生物

5

### 技术领域

本发明涉及在由GSK3 $\beta$ 的不正常活性引起的神经变性疾病的预防和/或治疗药物中用作活性组分的化合物。

### 10 背景技术

GSK3 $\beta$ (糖原合酶激酶3 $\beta$ )是一种脯氨酸指向的丝氨酸、苏氨酸激酶,在代谢的控制、分化和存活中起重要的作用。它最初被鉴定为一种能进行磷酸化的酶,因此抑制糖原合酶。后来认识到,GSK3 $\beta$ 和 $\tau$ 蛋白激酶1(TPK1)(一种在表位磷酸化 $\tau$ 蛋白的酶)是同一种酶。在阿尔茨海默病和几种 $\tau$ 病(taupathy或tauopathy)中也发现该表位被高磷酸化。有趣的是,GSK3 $\beta$ 的蛋白激酶B(AKT)磷酸化造成其激酶活性的丧失,已经提出假说,该抑制作用可能介导神经营养因子的某些作用。而且,由GSK3 $\beta$ 进行的 $\beta$ -连环蛋白(一种涉及细胞存活的蛋白质)的磷酸化引起它通过一种遍在蛋白化作用依赖性的蛋白酶体途径的降解。

因此,看来GSK3 $\beta$ 活性的抑制可能导致神经营养活性。的确,有证据说,锂(GSK3 $\beta$ 的一种无竞争性(uncompetitive)抑制剂)通过诱导存活因子如Bcl-2并抑制促凋亡因子如P53和Bax的表达,在某些模型中提高了突触发生(neuritogenesis)也增加了神经元存活。

最近的研究证明, $\beta$ -淀粉样蛋白增加GSK3 $\beta$ 活性和 $\tau$ 蛋白磷酸化。而且,该高磷酸化以及 $\beta$ -淀粉样蛋白的神经毒性效应可被氯化锂和被GSK3 $\beta$ 反义mRNA阻断或封阻。这些观察强烈提示,GSK3 $\beta$ 可能是在阿尔茨海默氏病中的两个主要的病理过程:不正常APP(淀粉样蛋白前体蛋白)加工和 $\tau$ 蛋白高磷酸化之间的环节或连接。

虽然 $\tau$ 高磷酸化导致神经元细胞骨架的失稳定化作用,但不正常的GSK3 $\beta$ 活性的病理学后果最可能是,不仅由于 $\tau$ 蛋白的病理性磷酸化,因为,如上述,该激酶的过度活性可能通过调节凋亡的和抗凋亡的因子的表达而影响存活。而

且，已经显示， $\beta$ 淀粉样蛋白-诱导的GSK3 $\beta$ 活性的增加导致丙酮酸脱氢酶的磷酸化因而抑制了该酶。丙酮酸脱氢酶在能量产生和乙酰胆碱合成中是一个关键性的酶。

所有这些实验观察表明，GSK3 $\beta$ 可能在神经病理学后果和与阿尔茨海默氏病相关的认识力和注意力缺乏以及其他急性的和慢性的神经变性疾病的治疗中的应用。这些疾病包括，但不限于，帕金森氏病、 $\tau$ 病（taupathy）（如额与颞顶骨（frontotemporoparietal）痴呆症、脑皮质基底（corticobasal）退化、皮克氏（Pick）病、进行性核上麻痹（progressive supranuclear palsy）和其他痴呆症（包括血管性痴呆症）；急性中风和其他创伤性伤害；脑血管意外（如老年性斑点变性）；脑和脊髓创伤；末梢神经变性病；视网膜病和青光眼。

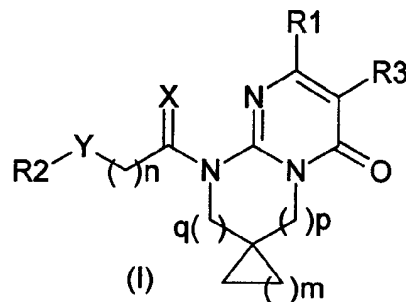
此外，GSK3 $\beta$ 在其他疾病的治疗中也可找到用途，如非胰岛素依赖性糖尿病（如II型糖尿病）和肥胖症；狂燥性抑郁病；精神分裂症；脱发；癌症（如乳腺癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌、T或B-细胞白血病和一些病毒诱导的肿瘤）。

## 15 发明内容

本发明的目的是提供在由GSK3 $\beta$ 的不正常活性引起的疾病，更具体是神经变性疾病的预防和/或治疗药物中用作活性成分的化合物。更具体地说，本发明的目的是提供能预防和/或治疗神经变性疾病如阿尔茨海默氏病的药物中用作活性成分的新颖化合物。

20 因此，本发明人已经鉴定了对GSK3 $\beta$ 有抑制活性的化合物。结果，他们发现，由下式(I)代表的化合物具有所需的活性，在预防和/或治疗上述疾病的药物中可用作活性成分。

本发明因此提供式(I)代表的二氢螺-[环烷基]-嘧啶酮衍生物或其盐、其溶剂化物或其水合物：



25

其中：

X代表两个氢原子、一个硫原子、一个氧原子或一个C<sub>1-2</sub>烷基和一个氢原子；

Y代表键、羰基、亚甲基（任选地被一个或两个选自以下的基团取代：C<sub>1-6</sub>烷基、羟基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-2</sub>全卤烷基、或氨基）；

R1表示2, 3或4-吡啶环或2, 4或5-嘧啶环，该环任选地被C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基或卤原子取代；

- 5 R2表示苯环或萘环；该环任选地被1-4个选自以下的取代基取代：C<sub>1-6</sub>烷基、亚甲基二氧基、卤原子、C<sub>1-2</sub>全卤代烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基、羟基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、硝基、氰基、氨基、C<sub>1-5</sub>单烷基氨基或C<sub>2-10</sub>二烷基氨基；

R3表示氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基或卤原子；

m表示1-4；

- 10 n表示0-3；

p表示0-2；

q表示0-2，p+q小于4。

本发明的另一个方面，提供一种药物，其包含选自以下物质作为活性成分：式(I)表示的嘧啶酮衍生物、其生理上可接受的盐、其溶剂化物、和其水合物。

- 15 作为优选的药物实施方案，提供上述的可用于预防和/或治疗由GSK3 $\beta$ 的不正常的活性引起的疾病的药物，和用于预防和/或治疗神经变性疾病以及其他疾病，如非胰岛素依赖性糖尿病（如II型糖尿病）和肥胖症；狂燥性抑郁病；精神分裂症；脱发；癌症（如乳腺癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌、T或B-细胞白血病和一些病毒诱导的肿瘤）的上述药物。

- 20 本发明的另一个优选的实施方案，提供上述的药物，其中所述的疾病是神经变性疾病，选自阿茨海默氏病、帕金森氏病、 $\tau$ 病（taupathy）（如额与颞顶骨（frontotemporoparietal）痴呆症、脑皮质基底（corticobasal）退化、皮克氏(Pick)病、进行性核上麻痹(progressive supranuclear palsy))和其他痴呆症（包括血管性痴呆症）；急性中风和其他创伤性伤害；脑血管意外（如老年性斑点变性）；
- 25 脑和脊髓创伤；末梢神经变性病；视网膜病和青光眼；上述药物以药物组合物的形式出现，含有上述物质作为活性成分与一种或多种药用添加剂混合。

本发明还提供GSK3 $\beta$ 活性的抑制剂，包含选自以下的物质作为活性成分：式(I)的二氢螺[环烷基]-嘧啶酮衍生物及其盐、其溶剂化物和其水合物。

- 30 本发明的再一个方面，提供一种方法，用于预防和/或治疗由不正常的GSK3 $\beta$ 活性引起的神经变性疾病，该方法包含向病人供给预防和/或治疗有效量的选自以下物质的步骤：式(I)的二氢螺[环烷基]-嘧啶酮衍生物、其盐、其溶剂



化物和其水合物；和选自以下的物质在制备上述药物中的用途：式(I)的二氢螺[环烷基]-嘧啶酮衍生物、其生理上可接受的盐、其溶剂化物、和其水合物。

本文所用的C<sub>1-6</sub>烷基代表有1-6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、  
5 新戊基、1,1-二甲基丙基、正己基、异己基等；

C<sub>1-4</sub>烷氧基代表有1-4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；

卤原子代表氟、氯、溴、或碘原子；

C<sub>1-2</sub>全卤代烷基代表其中所有的氢都被卤素取代的烷基，如CF<sub>3</sub>或C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>；

10 C<sub>1-3</sub>卤代烷基代表其中至少一个氢未被卤原子取代的烷基；

C<sub>1-5</sub>单烷基氨基代表被一个C<sub>1-6</sub>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<sub>2-10</sub>二烷基氨基代表被两个C<sub>1-5</sub>烷基取代的氨基，例如，二甲基氨基、乙基  
15 甲基氨基、二乙基氨基、甲基丙基氨基、和二异丙基氨基；

离去基团L代表容易被断裂和取代的基团，如甲苯磺酰基、甲磺酰基、溴等。

由上述式(I)代表的化合物可形成盐。盐的例子包括，当存在酸性基团时，碱金属或碱土金属的盐，如锂、钠、钾、镁和钙的盐；氨和胺的盐，如甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、二环己基胺、三（羟基甲基）氨基甲烷、N,N-二（羟基  
20 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；或与碱性氨基酸，如赖氨酸、 $\delta$ -羟基赖氨酸和精氨酸的盐。酸性化合物的碱加成盐按本领域已知的标准方法制备。

当存在碱性基团时，例子包括与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸的盐；与有机酸的盐，如甲烷磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、乙酸、丙酸、酒  
25 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、肉桂酸、乳酸、乙醇酸、葡糖醛酸、抗坏血酸、尼克酸和水杨酸的盐；或与酸性氨基酸如天冬氨酸、谷氨酸的盐。

碱性化合物的酸加成盐按本领域已知的标准方法制备，包括但不限于，将游离碱溶解在含有合适的酸的水醇溶液中，通过蒸发溶液分离盐，或在有机溶剂中使游  
30 离碱和酸反应，在此情况下直接分离盐，或用第二有机溶剂沉淀，或可通过浓缩溶液获得。可用来制备酸加成盐的酸优选包括那些当与游离碱混合时产生药学上可接

受的盐的酸，即，它的阴离子在盐的药物剂量下对动物组织相对无害，这样游离碱固有的有益性质不会被阴离子产生的副作用损坏。虽然最好选用碱性化合物的药物上可接受的盐，但所有的酸加成盐都在本发明的范围内。

除了上述式(I)的二氢螺[环烷基]-嘧啶酮衍生物及其盐以外，其溶剂化物和5 水合物也在本发明范围内。

上述式(I)的二氢螺[环烷基]-嘧啶酮衍生物可有一个或多个不对称碳原子。这种不对称碳原子的立体化学可以是(R)和(S)构型，衍生物可以立体异构体的形式存在，如光学异构体或非对映异构体。任何纯形式的立体异构体、任何立体异构体的混合物、外消旋体等均在本发明范围内。

10 本发明化合物的例子示于下表1。但是，本发明范围不限于这些化合物。

本发明的一个实施方案包括如下用式(I)代表的化合物，其中：

- (1) R1代表3-或4-吡啶环，更优选4-吡啶环；或4-或5-嘧啶环，更优选4-嘧啶环，这些环任选地被C<sub>1-2</sub>烷基、C<sub>1-2</sub>烷氧基或卤原子取代；和/或
- 15 (2) R2代表苯环或萘环，该环任选地被1-4个选自以下的取代基取代：C<sub>1-3</sub>烷基、卤原子、羟基或C<sub>1-2</sub>烷氧基；和/或
- (3) R3代表氢原子、C<sub>1-3</sub>烷基、或卤原子；优选氢原子；和/或
- (4) Y代表键、羰基、亚甲基（任选地被一个或两个选自以下的取代基取代：C<sub>1-3</sub>烷基、羟基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-2</sub>全卤代烷基或氨基）；
- 20 (5) p+q等于2或3，优选2；更具体的是其中R1, R2, R3和Y如上述定义。

本发明的另一个实施方案包括式(I)化合物，其中：

- (1) R1代表未取代的4-吡啶环或4-嘧啶环；和/或
- (2) R2代表苯环，该环任选地被1-4个选自以下的取代基取代：C<sub>1-3</sub>烷基、卤原子、羟基、或C<sub>1-2</sub>烷氧基；和/或
- 25 (3) R3代表氢原子；和/或
- (4) X代表两个氢原子；和/或
- (5) Y代表键、羰基或任选地被羟基取代的亚甲基；和/或
- (6) p代表2，q代表0；更具体的是其中R1, R2, R3, X, Y, p和q如上定义。

本发明由式(I)代表的具体化合物包括表1的化合物：

- 30 1: 1'-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丙烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮，

- 2: 1'-(2-氧代-2-苯基乙基)-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丙烷-1,2'-噻啶并[1,2-a]噻啶]-6'(1'H)-酮,
- 3: 1'-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环戊烷-1,2'-噻啶并[1,2-a]噻啶]-6'(1'H)-酮,
- 5 4: 1'-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-噻啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环戊烷-1,2'-噻啶并[1,2-a]噻啶]-6'(1'H)-酮,
- 5: 1'-[(2R)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-噻啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环戊烷-1,2'-噻啶并[1,2-a]噻啶]-6'(1'H)-酮,
- 6: 1'-(2-氧代-2-苯基乙基)-8'-噻啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环戊烷-1,2'-噻啶并
- 10 [1,2-a]噻啶]-6'(1'H)-酮,
- 7: 1'-(2-氧代-2-苯基乙基)-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环戊烷-1,2'-噻啶并[1,2-a]噻啶]-6'(1'H)-酮,
- 8: 1'-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-噻啶并[1,2-a]噻啶]-6'(1'H)-酮,
- 15 9: 1'-(2-氧代-2-苯基乙基)-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-噻啶并[1,2-a]噻啶]-6'(1'H)-酮,
- 10: 1'-(2-氧代-2-苯基乙基)-8'-噻啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-噻啶并[1,2-a]噻啶]-6'(1'H)-酮,
- 11: 1'-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-噻啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-噻啶并[1,2-a]噻啶]-6'(1'H)-酮,
- 20 12: 1'-[(2R)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-噻啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-噻啶并[1,2-a]噻啶]-6'(1'H)-酮,
- 13: 1'-[(2R)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-噻啶并[1,2-a]噻啶]-6'(1'H)-酮,
- 25 14: 1'-(苯基甲基)-8'-噻啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-噻啶并[1,2-a]噻啶]-6'(1'H)-酮,
- 15: 1'-[(2R)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环戊烷-1,2'-噻啶并[1,2-a]噻啶]-6'(1'H)-酮,
- 16: 1'-(苯基甲基)-8'-噻啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环戊烷-1,2'-噻啶并[1,2-a]
- 30 噻啶]-6'(1'H)-酮,
- 17: 1'-(苯基甲基)-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丙烷-1,2'-噻啶并[1,2-a]

嘧啶]-6'(1'H)-酮,

18: 1'-(苯基甲基)-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]

嘧啶]-6'(1'H)-酮,

19: 1'-(苯基甲基)-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环戊烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]

5 嘧啶]-6'(1'H)-酮,

20: 1'-(苯基乙基)-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环戊烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]

嘧啶]-6'(1'H)-酮,

21: 1'-(苯基乙基)-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]

嘧啶]-6'(1'H)-酮,

10 22: 1'-(苯基乙基)-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丙烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]

嘧啶]-6'(1'H)-酮,

23: 1'-(苯基乙基)-8'-嘧啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]

嘧啶]-6'(1'H)-酮,

24: 1'-(苯基乙基)-8'-嘧啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环戊烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]

15 嘧啶]-6'(1'H)-酮,

25: 1'-(2-羟基-2-(3-溴-苯基乙基))-8'-嘧啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮,

26: 1'-(2-氧代-2-(3-溴-苯基乙基))-8'-嘧啶-4-基-3',4'-二氢螺-[环丁烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮,

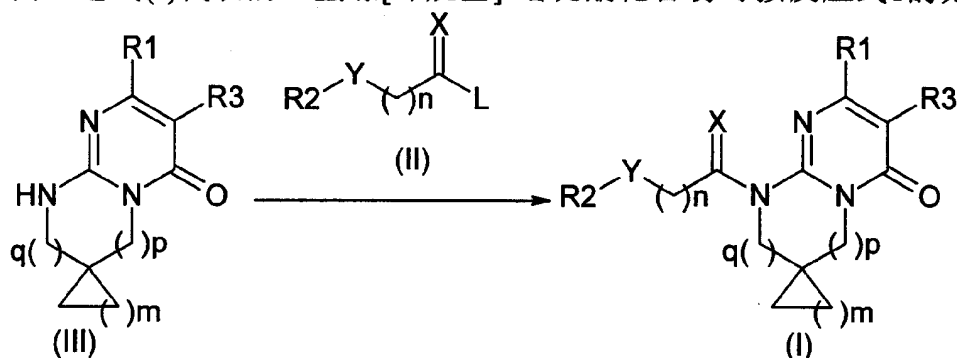
20

作为进一步的目的, 本发明还涉及制备上述式(I)代表的二氢螺[环烷基]-嘧啶酮化合物的方法。

例如, 这些化合物可按照下述的方法制备。

### 制备方法

25 由上述式(I)代表的二氢螺[环烷基]-嘧啶酮化合物可按反应式1的方法制备。



## 反应式1

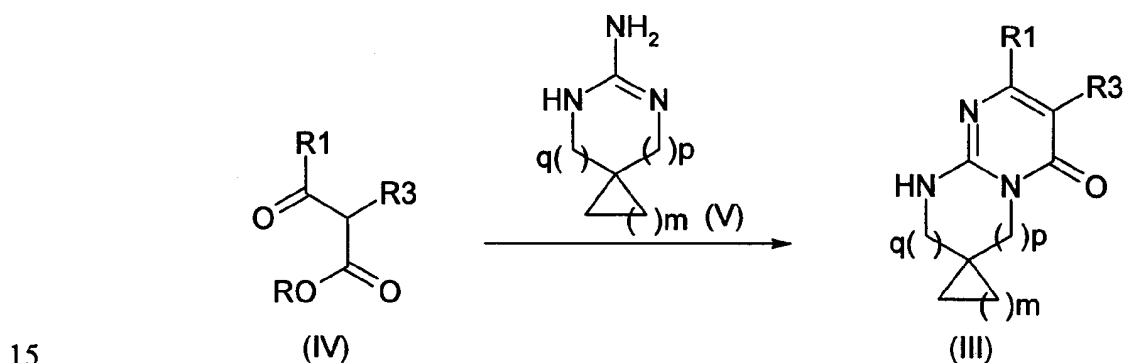
(在上面的反应式中, R1, R2, R3, X, Y, m, n, p和q的定义与式(I)化合物所述的相同)。

按照这个方法, 上式(III)代表的嘧啶酮衍生物, 其中R1, R3, m, n, p和q如式(I)化合物所定义, 与碱(如氢氧化钠、碳酸钠或碳酸钾)在溶剂(如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等)中, 在合适的温度范围0-130°C在普通的空气中进行反应, 然后与式(II)化合物(其中R2, X, Y, n如式(I)化合物的定义, L代表离去基团, 优选溴或甲烷磺酰基)反应, 产生上述式(I)化合物。

10 或者, 式(I)化合物, 其中Y代表羰基, 可通过式(I)化合物(其中Y代表被羟基取代的亚甲基)按本领域已知的方法氧化来制备。

式(II)化合物可以购买, 或按本领域已知的方法制备。

式(III)化合物可按反应式2的方法制备



## 反应式 2

(在上面的反应式中, R1, R3, m, p和q与前述的定义相同)。

按照这个方法, 式(IV)的3-酮酸酯, 其中R1, R3如式(I)化合物所定义, R代表烷基(如甲基或乙基), 与式(V)化合物反应。该反应可在碱如碳酸钾存在下在醇溶剂如甲醇、乙醇等中, 或无溶剂, 在合适的温度范围25-140°C在普通空气中进行。

20 或者, 式(III)化合物(其中R3代表氢原子)可以被卤化, 以便得到式(III)化合物(其中R3代表卤原子如溴原子或氯原子)。该反应可在酸性介质(如乙酸或丙酸)中, 在溴代琥珀酰亚胺或氯代琥珀酰亚胺或溴的存在下进行。

25 此外, 式(III)化合物(其中R3代表氟原子)可按在Tetrahedron Letters, 第30卷, 第45期, 6113-6116页, 1989类似的方法得到。

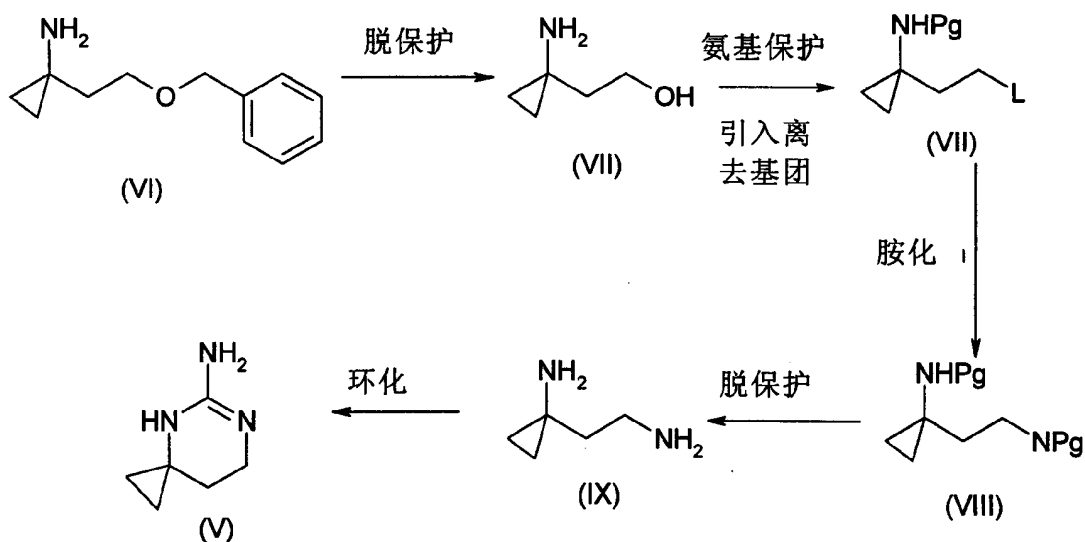
本发明的又一个目的还涉及式(III)化合物作为制备式(I)化合物的中间体。

式(IV)化合物可以购买或按本领域已知的方法制备。

例如，式(IV)化合物（其中R1代表吡啶环或嘧啶环，该环任选地被C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基或卤原子取代）可通过分别使异烟酸或嘧啶-羧酸（任选地被C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基或卤原子取代）与相应的丙二酸单酯反应来制备。该反应可用本领域已知的方法，例如在偶合剂如1,1'-羰基二-1H-咪唑存在下在溶剂如四氢呋喃中在温度范围20-70°C下进行。

式(V)化合物可以购买或按本领域已知的方法制备。

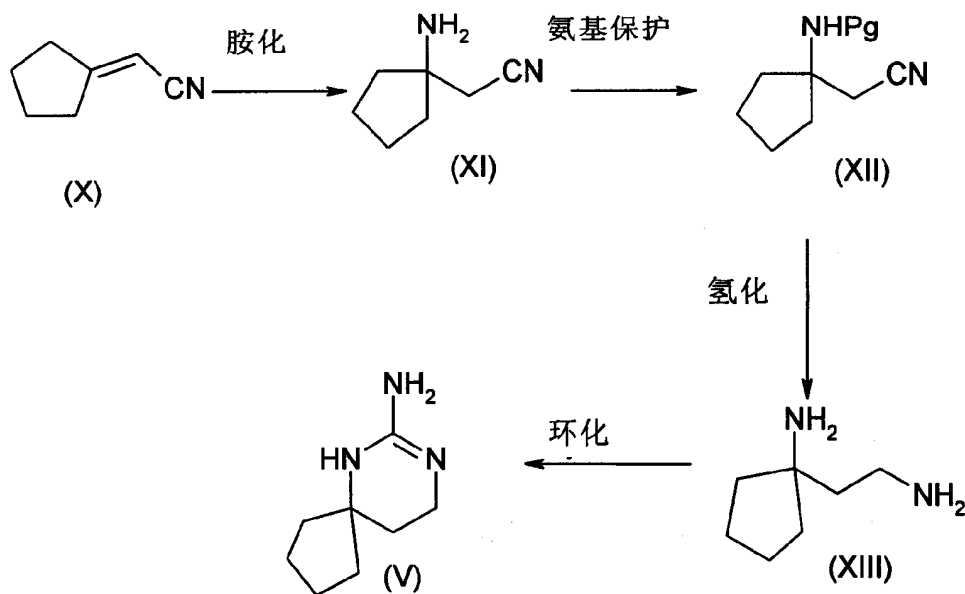
例如，式(V)化合物（当m是1，p是2，q是0时）可按照反应式3所述的方法和按照Smith和Christensen (J. Org. Chem. 1955, 20, 829)的方法（用于最后一步）来制备。使用的反应条件在化学实施例中叙述。



反应式 3

15 （在上面的反应式中，Pg代表氨基保护基，L是离去基团）

式(V)化合物的另一个例子（其中m是3，p是2，q是0）可按照反应式4的方法和按照Smith和Christensen (J. Org. Chem. 1955, 20, 829)的方法（用于最后一步）来制备。使用的反应条件在化学实施例中叙述。



反应式4

(在上面的反应式中, Pg代表保护基)

式(VI)化合物可按照Bertus和Szymoniak (Chem. Commun. 2001,1792)所述的方法制备。

式(X)化合物可按照Suzuki等人 (Synthetic Communication 1998, 28(4), 701)所述的方法制备。

在上面的反应中, 官能团的保护和脱保护有时是必要的。可按照官能团的类型选择合适的保护基Pg, 可使用文献中叙述的方法。保护基的例子、保护和脱保护的方法例如可见Greene 等人的Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed. (John Wiley & Sons, Inc., New York)。

本发明化合物对GSK3 $\beta$ 具有抑制活性。因此, 本发明化合物可用作活性成分制备药物, 该药物能预防和/或治疗由不正常的GSK3 $\beta$ 活性引起的疾病, 更具体是神经变性疾病如阿尔茨海默氏病。此外, 本发明化合物还可用作活性成分用于制备药物, 用来预防和/或治疗神经变性疾病, 例如帕金森氏病、 $\tau$ 病 (taupathy) (如额颞顶骨 (frontotemporoparietal) 痴呆症、脑皮质基底 (corticobasal) 退化、皮克氏病、进行性核上麻痹)和其他痴呆症 (包括血管性痴呆症); 急性中风和其他创伤性伤害; 脑血管意外 (如老年性斑点变性); 脑和脊髓创伤; 末梢神经变性病; 视网膜病和青光眼; 其他疾病如非胰岛素依赖性糖尿病 (如II型糖尿病) 和肥胖症; 狂燥性抑郁病; 精神分裂症; 脱发; 癌症 (如乳腺癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌、T或B-细胞白血病和一些病毒诱

导的肿瘤)。

本发明还涉及治疗由不正常的GSK3 $\beta$ 活性引起的神经变性疾病的方法和上述疾病的方法，包含向需要治疗的哺乳动物给予有效量的式(I)化合物。

作为本发明药物的活性成分，可使用选自以下的式(I)代表的化合物的物质及其药学上可接受的盐、其溶剂化物、其水合物。该物质本身可作为本发明药物使用，但是，更希望以药物组合物的形式给予药物，该组合物包含上述物质作为活性成分和一种或多种药用添加剂。作为本发明药物的活性成分，可组合使用两种或多种上述化合物。上述药物组合物可用其他治疗上述疾病的药物来补充。药物组合物的类型没有特别的限制，组合物可作为口服的或肠胃外给药的任何配方提供。例如，组合物可按口服药物组合物来配方，如胶囊、微胶囊、粉剂、硬胶囊、软胶囊、糖浆、乳剂、悬浮剂、溶液等，或作为肠胃外给药的组合物配方，如静脉内、肌肉内、或皮下注射给药，输液滴剂、透皮制剂、透黏膜制剂、鼻滴剂、吸入剂、栓剂等。注射剂或输液滴剂可制备为粉末制剂如冷冻干燥制剂，在使用前溶解在合适的水性介质如生理盐水中。缓释制剂如用聚合物包衣的制剂可直接在大脑皮层内给药。

用于制造药物组合物的药用添加剂的类型、药用添加剂相对于活性成分的含量比例、制备药物组合物的方法可由本领域技术人员适当选用。无机或有机物质，或固体或液体物质都可用作药用添加剂。一般，药用添加剂可按活性成分重量的1-90重量%掺入。

用来制备固体药物组合物的赋形剂的例子包括例如乳糖、蔗糖、淀粉、滑石、纤维素、糊精、高岭土、碳酸钙等。为了制备口服的液体组合物，可使用常规的惰性稀释剂如水或植物油。在惰性稀释剂外，液体组合物可含有助剂如润湿剂、悬浮助剂、甜味剂、芳香剂、着色剂和防腐剂。液体组合物可充入由可吸收材料如明胶制造的胶囊中。用来制备肠胃外给药的组合物(如注射剂、栓剂)的溶剂或悬浮介质包括水、丙二醇、聚乙二醇、苯甲醇、油酸乙酯、卵磷脂等。用于栓剂的基料的例子包括例如可可脂、乳化可可脂、月桂酯、witepsol。

本发明药物的给药剂量和次数没有特别的限制，可按情况如用于预防和/或治疗的目的、疾病的类型、病人的体重或年龄、疾病的严重程度等加以适当选择。一般，成人的口服日剂量为0.01-1000mg(活性成分的重量)，该剂量可每日一次给予或分成几份每日给予数次，几日给药一次。当药物用作注射剂时，优选成人以日剂量0.001-100mg(活性成分重量)连续或间歇给药。



## 化学实施例

本发明将更具体地参考以下一般实施例说明，但是，本发明范围不受这些实施例的限制。

### 实施例1 (表1的化合物1)

5 1'-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺[环丙烷-1,2'-咪啉并[1,2-a]咪啉]-6'(1'H)-酮。(1:1) (盐酸盐)

1.1 2-(1-氨基-环丙基)乙醇盐酸盐(1:1)

向8.63g(45.11mmol)的1-(2-苄氧基-乙基)环丙基胺和3g 10重量%Pd/C在100ml异丙醇的溶液中加入100ml盐酸在异丙醇中的溶液(5-6N)。混合物在40°C  
10 在4个大气压氢气下振荡直到停止吸氢。

过滤除去催化剂，用异丙醇洗涤。滤液蒸发至干，得到6.22g纯产物，为粘性的油。

1.2 1-(2-羟基乙基)环丙基氨基甲酸叔丁酯

向6.21g(45.11mmol) 2-(1-氨基-环丙基)乙醇盐酸盐(1:1)在63ml四氢  
15 呋喃的溶液中加入1ml水，12.68ml(90.22mmol)三乙胺和9.84g(45.11mmol)二碳酸二叔丁酯在21ml四氢呋喃中的溶液。得到的溶液在室温搅拌16小时。

混合物蒸发，溶解在100ml乙醚中，用盐酸水溶液(0.1N)处理。合并的萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤，蒸发。粗产物用水研磨，过滤，6.68g纯产物，为白色固体。

20 Mp: 93-95°C

1.3 2-{1-[ (叔丁氧羰基)氨基]环丙基}乙基甲烷磺酸酯

向6.472g(32.16mmol) 1-(2-羟基乙基)环丙基氨基甲酸叔丁酯在61ml无水二氯甲烷中的溶液加入12.79ml(91mmol)无水三乙胺。得到的混合物在-20°C冷却。然后加入3.54ml(45.66mmol)甲烷磺酰氯在11ml无水二氯甲烷中的溶液。得  
25 到的混合物室温搅拌2小时。将混合物倒入冰水中，有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤，硫酸钠干燥，蒸发。粗产物用石油醚研磨，过滤，得到7.82g纯产物，为橙色固体。

Mp: 88-89°C

1.4 1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-环丙基氨基甲酸叔  
30 丁酯

向7.82g(28mmol) 2-{1-[ (叔丁氧羰基)氨基]环丙基}乙基甲烷磺酸酯在

35ml无水二甲基甲酰胺的溶液中加入5.45g(29.4mmol)邻苯二甲酰亚胺钾。得到的混合物在150°C搅拌18小时。过滤混合物，用乙醚洗涤。滤液蒸发到干，粗产物在水中加热，过滤沉淀。产物干燥，得到4.63g纯化合物，为橙色固体。

Mp: 125-127°C

5 1.5 1-(2-氨基乙基)环丙基氨基甲酸叔丁酯

向4.57g(13.83mmol) 1-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙基]-环丙基氨基甲酸叔丁酯在80ml乙醇的溶液中加入3.36ml(69.16mmol)水合肼，得到的混合物加热回流16小时。过滤混合物，用乙醚洗涤。蒸发滤液到干，得到2.3g纯化合物，为橙色油。

10 1.6 1-(2-氨基乙基)环丙烷胺氢溴酸盐(1:2)

向20ml氢溴酸(33%)在乙酸中的溶液加入2.29g(11.46mmol) 1-(2-氨基乙基)环丙基氨基甲酸叔丁酯，得到的混合物在60°C搅拌1小时。

冷却混合物，加入乙醚。过滤生成的沉淀。干燥产物，得到2.69g纯化合物，为棕色固体。

15 Mp: 233-235°C

1.7 4,6-二氮杂螺[2.5]辛-5-烯-5-胺氢溴酸盐(1:1)

向2.65g(10.11mmol) 1-(2-氨基乙基)环丙烷胺氢溴酸盐在21ml甲醇中的溶液加入3.83ml(21.24mmol)甲醇钠在甲醇中的溶液(5.55N)。混合物室温搅拌2小时。过滤沉淀，蒸发滤液。粗产物溶解在9ml水中，分批加入1.07g(10.11mmol)溴化氰。得到的混合物室温搅拌2小时，蒸发到干，得到2.08g纯化合物，为橙色油。

1.8 8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺[环丙烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶-6'(1'H)-酮

1.77g(9.19mmol) 3-(吡啶-4-基)-3-氧代丙酸乙酯，2.084g(10.11mmol) 4,6-二氮杂螺[2.5]辛-5-烯-5-胺氢溴酸盐和2.79g(20.22mmol)碳酸钾在17ml乙醇中的混合物加热回流12小时。冷却的溶液蒸发除去溶剂，残留物用水处理，过滤沉淀，得到0.88g产物，为黄色粉末。

Mp: 277-278°C

1.9 1'-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺[环丙烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮(1:1)(盐酸盐)

向0.5g(1.97mmol) 8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺[环丙烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧

啶-6'(1'H)-酮在10ml无水二甲基甲酰胺中的溶液加入0.173g(4.33mmol)氢化钠  
 (在矿物油中的60%悬浮液)。混合物在50°C搅拌1小时。然后加入  
 0.4g(2.56mmol) (1-S)-2-氯-1-苯基乙醇, 混合物在120°C搅拌16小时。加入水,  
 混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用氯化钠饱和水溶液洗涤, 干燥, 蒸发, 得到  
 5 粗产物。硅胶色谱提纯, 用二氯甲烷/甲醇混合物(比例: 100/0-95/5)洗脱,  
 得到游离碱形式的化合物。该碱被转化为盐酸盐, 得到0.443g纯产物。

Mp: 219-221°C,  $[\alpha]_D = -9.5$  (c=0.4, CH<sub>3</sub>OH)

RMN(200 MHz; DMSO-d<sup>6</sup>):  $\delta$  8.90(d, 2H); 8.35(d, 2H); 7.12-7.46(m, 5H);  
 6.61(s, 1H); 4.88(t, 1H); 3.40-4.05(m, 4H); 1.83(t, 2H); 1.03-1.33(m, 2H);  
 10 0.58-0.85(m, 2H).

### 实施例2 (表1化合物2)

1'-(2-氧代-2-苯基乙基)-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺[环丙烷-1,2'-咪啶并  
 [1,2-a]咪啶]-6'(1'H)-酮(1:1)(盐酸盐)

0.31g (0.83mmol) 1'-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺  
 15 [环丙烷-1,2'-咪啶并[1,2-a]咪啶]-6'(1'H)-酮溶解在8ml无水二氯甲烷, 并与  
 0.145g(1.24mmol) N-甲基吗啉N-氧化物, 0.003g(0.0083mmol)四正丙基铵过钨酸  
 盐和1g粉状分子筛(4A)混合。混合物在20°C在氮气氛中搅拌12小时。

过滤混合物。滤液用饱和氯化铵水溶液洗涤, 干燥, 蒸发, 得到粗产物。  
 硅胶色谱提纯, 用二氯甲烷/甲醇混合物(比例: 100/0-95/5)洗脱, 得到游离  
 20 碱形式的化合物, 转化为盐酸盐, 得到0.078g纯产物。

Mp: 232-234°C

RMN(200 MHz; DMSO-d<sup>6</sup>):  $\delta$  8.62(d, 2H); 8.03(d, 2H); 8.00(d, 2H);  
 7.51-7.78(m, 3H); 6.61(s, 1H); 5.15(s, 2H); 4.01(t, 2H); 2.04(t, 2H); 1.17(t, 2H);  
 0.78(t, 2H).

### 25 实施例3 (表1化合物3)

1'-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺[环戊烷-1,2'-咪啶并  
 [1,2-a]咪啶]-6'(1'H)-酮 (1:1) (盐酸盐)

#### 3.1 (1-氨基环戊基)乙腈

15.91g(0.15mol)亚环戊基乙腈在170ml氨水溶液(29%)和57ml甲醇中的溶  
 30 液在封管中在100°C下加热24小时。浓缩反应混合物, 残留物进行硅胶色谱,  
 用二氯甲烷/甲醇混合物(比例: 90/10)洗脱, 得到12.15g产物, 为无色油。

### 3.2 1-(氰基甲基)环戊基氨基甲酸叔丁酯

用(1-氨基环戊基)乙腈,通过用步骤1.2相似的方法,得到产物。该化合物就此用于下一个步骤。

### 3.3 1-(2-氨基乙基)环戊基氨基甲酸叔丁酯

5 向8.48g(223.63mmol)氢化锂铝在687ml乙醚的悬浮液,在0°C滴加16.7g(74.54mmol)1-(氰基甲基)环戊基氨基甲酸叔丁酯在344ml乙醚中的溶液。得到的混合物在0°C在氮气氛下搅拌1小时。在0°C用100ml乙醚稀释反应混合物,用过量的硫酸钠饱和水溶液处理。再加入固体的硫酸钠,过滤有机相,除去盐。蒸发溶剂到干,得到13.83g产物,为油。

### 10 3.4 1-(2-氨基乙基)环戊烷胺氢溴酸盐(1:2)

按照步骤1.6类似的方法,用1-(2-氨基乙基)环戊基氨基甲酸叔丁酯得到产物。该化合物就此用于下一个步骤。

Mp: 194-196°C

### 3.5 6,8-二氮杂螺[4.5]癸-7-烯-7-胺氢溴酸盐(1:1)

15 按照步骤1.7类似的方法,用1-(2-氨基乙基)环戊烷胺氢溴酸盐(1:2)得到产物。该化合物就此用于下一个步骤。

### 3.6 8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺[环戊烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮

20 按照步骤1.8类似的方法,用6,8-二氮杂螺[4.5]癸-7-烯-7-胺氢溴酸盐(1:1)得到产物。该化合物就此用于下一个步骤。

Mp: 241-243°C

### 3.7 1'-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺[环戊烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮(1:1)(盐酸盐)

25 按照步骤1.9类似的方法,用8'-吡啶-4-基-3',4'-二氢螺[环戊烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮得到产物。

Mp: 221-223°C,  $[\alpha]_D = -32.8$  (c=1.036, CH<sub>3</sub>OH)

RMN(200 MHz; DMSO-d<sup>6</sup>):  $\delta$  8.91(d, 2H); 8.41(d, 2H); 7.13-7.47(m, 5H); 6.67(s, 1H); 5.22(dd, 1H); 3.71-4.04(m, 3H); 3.38-3.59(m, 1H); 2.26-2.62(m, 2H); 1.76-2.15(dm, 2H); 1.30-1.76(m, 6H).

### 30 实施例4(表1化合物4)

1'-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-嘧啶-4-基-3',4'-二氢螺[环戊烷-1,2'-嘧啶并

## [1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮

## 4.1 8'-嘧啶-4-基-3',4'-二氢螺[环戊烷-1,2'-嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮

按照步骤1.8类似的方法，用3-(4-嘧啶基)-3-氧代丙酸乙酯（按德国专利  
5 2705582类似的方法制备）和6,8-二氮杂螺[4.5]癸-7-烯-7-胺氢溴酸盐（1:1）（按  
实施例3.5制备）得到产物。得到的化合物用水处理，过滤收集沉淀，得到2.92g  
产物。

Mp: 243-244°C

4.2 1'-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-8'-嘧啶-4-基-3',4'-二氢螺[环戊烷-1,2'-  
10 嘧啶并[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮

按照步骤1.9类似的方法，用8'-嘧啶-4-基-3',4'-二氢螺[环戊烷-1,2'-嘧啶并  
[1,2-a]嘧啶]-6'(1'H)-酮得到产物。

Mp: 157-158°C,  $[\alpha]_D = -28.9$  (c=1.018, CH<sub>3</sub>OH)

15 RMN(200 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9.28(s, 1H); 9.01(d, 1H); 8.14(d, 1H);  
7.15-7.50(m, 5H); 6.72(s, 1H); 5.19(t, 1H); 3.70-4.04(m, 3H); 3.38-3.58(m, 1H);  
2.26-2.55(m, 2H); 1.74-2.12(dm, 2H); 1.25-1.74(m, 6H).

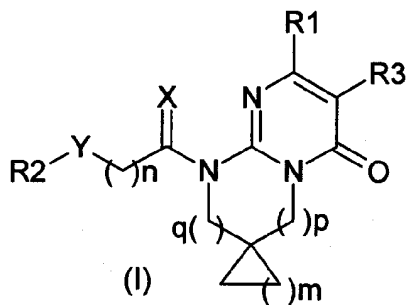
表1是说明本发明的上述式(I)化合物的化学结构和物理数据。这些化合物  
是按实施例的方法制备的。

20 在表中，R1是未取代的嘧啶-4-基或未取代的吡啶-4-基，p代表2，q代表0，  
Ph代表苯基，(S)，(R)或(Rac.)表示栏“Y”中碳原子的立体化学：

(rac.)指外消旋混合物

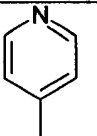
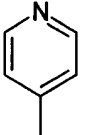
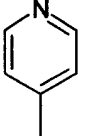
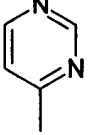
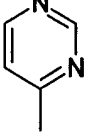
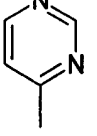
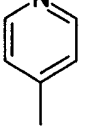
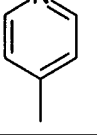
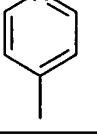
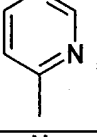
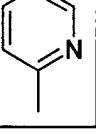
(R)指绝对构型R

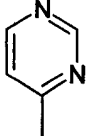
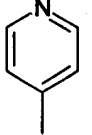
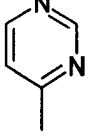

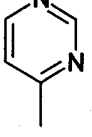
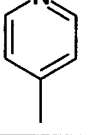
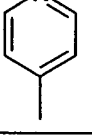
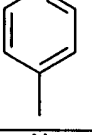
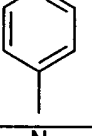
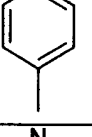
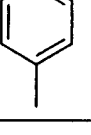
(S)指绝对构型S

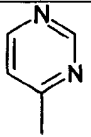
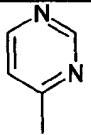
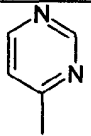
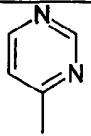


25

表1

N°	R2	Y	X	R1	R3	m	n	Mp °C	盐
1	Ph	CH(OH) (S)	H,H		H	1	0	219-221	(1:1) (盐酸盐)
2	Ph	CO	H,H		H	1	0	232-234	(1:1) (盐酸盐)
3	Ph	CH(OH) (S)	H,H		H	3	0	221-223	(1:1) (盐酸盐)
4	Ph	CH(OH) (S)	H,H		H	3	0	157-158	自由碱
5	Ph	CH(OH) (R)	H,H		H	3	0	155-156	自由碱
6	Ph	CO	H,H		H	3	0	194-196	自由碱
7	Ph	CO	H,H		H	3	0	161-162	(1:1) (盐酸盐)
8	Ph	CH(OH) (S)	H,H		H	2	0	214-216	(1:1) (盐酸盐)
9	Ph	CO	H,H		H	2	0	242-244	(1:1) (盐酸盐)
10	Ph	CO	H,H		H	2	0	207-208	自由碱
11	Ph	CH(OH) (S)	H,H		H	2	0	186-187	自由碱

N°	R2	Y	X	R1	R3	m	n	Mp °C	盐
12	Ph	CH(OH) (R)	H,H		H	2	0	182-184	自由碱
13	Ph	CH(OH) (R)	H,H		H	2	0	218-220	(1:1) (盐酸盐)
14	Ph	化学键	H,H		H	2	0	149-150	自由碱
15	Ph	CH(OH) (R)	H,H		H	3	0	221-222	(1:1) (盐酸盐)
16	Ph	化学键	H,H		H	3	0	191-193	自由碱
17	Ph	化学键	H,H		H	1	0	233-235	(1:1) (盐酸盐)
18	Ph	化学键	H,H		H	2	0	213-215	(1:1) (盐酸盐)
19	Ph	化学键	H,H		H	3	0	227-228	(1:1) (盐酸盐)
20	Ph	化学键	H,H		H	3	1	208-210	(1:1) (盐酸盐)
21	Ph	化学键	H,H		H	2	1	210-211	(1:1) (盐酸盐)
22	Ph	化学键	H,H		H	1	1	224-225	(1:1) (盐酸盐)

N°	R2	Y	X	R1	R3	m	n	Mp °C	盐
23	Ph	化学键	H,H		H	2	1	166-167	自由碱
24	Ph	化学键	H,H		H	3	1	190-191	自由碱
25	3-Br-Ph	C(H)(OH) (Rac.)	H,H		H	2	1	177-178	自由碱
26	3-Br-Ph	CO	H,H		H	2	1	169-171	自由碱

### 试验实施例：本发明药物对GSK3 $\beta$ 的抑制活性：

可使用两个不同的方案。

第一方案：7.5 $\mu$ M预磷酸化的GS1肽和10 $\mu$ M ATP(含300000cpm <sup>33</sup>P-ATP)在GSK3 $\beta$ 存在下在25mM Tris-HCl, pH 7.5, 0.6mM DTT, 6mM MgCl<sub>2</sub>, 0.6mM EGTA, 0.05mg/ml BSA缓冲液(总反应体积100微升)中在室温下温育1小时。

第二方案：4.1 $\mu$ M预磷酸化的GS1肽和42 $\mu$ M ATP(含260000cpm <sup>33</sup>P-ATP)在GSK3 $\beta$ 存在下在80mM Mes-NaOH, pH 6.5, 1mM Mg(OAc)<sub>2</sub>, 0.5mM EGTA, 5mM 2-巯基乙醇, 0.02% Tween 20, 10%甘油缓冲液中在室温下温育2小时。抑制剂溶解在DMSO中(在反应介质中最终的溶剂浓度为1%)。

用以下组成的溶液100微升停止反应：25g聚磷酸(85% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), 126ml 85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 加水到500ml, 然后在使用前稀释到1:100。然后将1等份反应混合物转移到Whatman P81阳离子交换过滤器上, 用上述溶液淋洗。用液体闪烁光谱计测定结合的<sup>33</sup>P放射性。

磷酸化的GS-1肽的序列如下：

NH<sub>2</sub>-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(P)EDEE-COOH。

本发明化合物的GSK3 $\beta$ 抑制活性以IC<sub>50</sub>表示, 表1化合物的说明性IC<sub>50</sub>的范围在1纳摩尔-1微摩尔浓度之间。

例如, 表1的化合物10的IC<sub>50</sub>为0.0006 $\mu$ M。



## 配方实施例

### (1) 片剂

用常规方法混合以下成分并用常规机器压片。

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

### (2) 软胶囊

10 用常规方法混合以下成分并装入软胶囊。

	实施例1化合物	30mg
	橄榄油	300mg
	卵磷脂	20mg

### (1) 肠胃外制剂

15 用常规方法混合以下成分制备注射液装在1ml安瓿中。

	实施例1化合物	3mg
	氯化钠	4mg
	注射用蒸馏水	1ml

## 20 工业应用性

本发明化合物具有GSK3 $\beta$ 抑制活性，可用作预防和/或治疗由不正常的GSK3 $\beta$ 活性引起的疾病，更具体说是神经变性疾病。