

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-507546

(P2004-507546A)

(43) 公表日 平成16年3月11日(2004.3.11)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04	C O 7 D 487/04 1 4 4	4 C O 5 0
A61K 31/519	C O 7 D 487/04 1 4 8	4 C O 8 6
A61P 3/04	A 6 1 K 31/519	
A61P 3/10	A 6 1 P 3/04	
A61P 9/00	A 6 1 P 3/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 97 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-523901 (P2002-523901)	(71) 出願人	399050909
(86) (22) 出願日	平成13年8月31日 (2001.8.31)		サノフィーサンテラボ
(85) 翻訳文提出日	平成15年2月25日 (2003.2.25)		SANOFI-SYNTHELABO
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/010726		フランス75013パリ、アヴェニュー・ドゥ
(87) 国際公開番号	W02002/018386		・フランス 174番
(87) 国際公開日	平成14年3月7日 (2002.3.7)	(71) 出願人	502227538
(31) 優先権主張番号	00402410.5		三菱ウェルファーマ株式会社
(32) 優先日	平成12年9月1日 (2000.9.1)		東京都中央区日本橋本町2丁目2-6
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100065248
(31) 優先権主張番号	00402412.1		弁理士 野河 信太郎
(32) 優先日	平成12年9月1日 (2000.9.1)	(72) 発明者	アルマリオ ガルシア, アントニオ
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		フランス、エフ-92290 シャトネ
			マラブリ、アヴェニュー ロジェ サラング
			ロ、26
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-ピリジニル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン
および7-ピリジニル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オ

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) :

で表わされるピリミドン誘導体またはその塩 :

[式中 :

Xは、2つの水素原子、硫黄原子、酸素原子、または1つのC₁₋₂ アルキル基と1つの水素原子を表わし ;

Yは、結合手、エテニレン基、エチニレン基、1, 2-シクロプロピレン、酸素原子、硫黄原子、スルホニル基、スルホキサイド基、カルボニル基、任意に置換されていてもよい窒素原子 ; または任意に置換されていてもよいメチレン基を表わし、

R₁は、C₃₋₆ シクロアルキル基、C₁₋₄ アルキル基、C₁₋₄ アルコキシ基、ベンジル基もしくはハロゲン原子で任意に置換されていてもよい2, 3または4-ピリジル基を表わし、

Yが結合手、任意に置換されていてもよいメチレン基またはカルボニル基を表わすとき、R₂はC₁₋₆ アルキル基、C₃₋₆ シクロアルキル基、C₁₋₄ アルキルチオ基、C₁₋₄ アルコキシ基、C₁₋₂ パーハロゲン化アルキル基、C₁₋₃ ハロゲン化アルキル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル環、ナフチル環、フェニルチオ基、ベンジル基、フェニル環、ピリジル環、インドール環、ピロール環、チオフェン環、フラン環またはイミダゾール環を表わし ;

Yがエテニレン基、エチニレン基、酸素原子、硫黄原子、スルホニル基、スルホキサイド基、または任意に置換されていてもよい窒素原子を表わすとき、R₂はC₁₋₆ アルキル

10

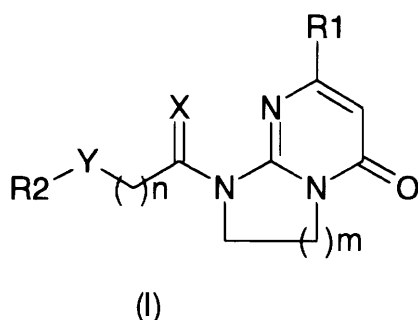
20

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

〔式中、

Xは、2つの水素原子、1つの硫黄原子、1つの酸素原子、または1つのC₁ - 2 アルキル基と1つの水素原子を表わし；

Yは、結合手、エテニレン基、エチニレン基、1, 2-シクロプロピレン、酸素原子、硫黄原子、スルホニル基、スルフィニル基、カルボニル基、C₁ - 6 アルキル、フェニルもしくはベンジル基で任意に置換されていてもよい窒素原子、またはC₁ - 6 アルキル、フェニル、ヒドロキシもしくはC₁ - 4 アルコキシから選択される1つまたは2つの基で任意に置換されていてもよいメチレン基を表わし、

R1は、C₃ - 6 シクロアルキル、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、ベンジルもしくはハロゲン原子で任意に置換されていてもよい2, 3または4-ピリジル基を表わし、Yが結合手、任意に置換されていてもよいメチレン基またはカルボニル基を表わすとき、R2はC₁ - 6 アルキル基、C₃ - 6 シクロアルキル基、C₁ - 4 アルキルチオ基、C₁ - 4 アルコキシ基、C₁ - 2 パーハロゲン化アルキル基、C₁ - 3 ハロゲン化アルキル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル環、ナフチル環、フェニルチオ基、ベンジル基、フェニル環、ピリジル環、インドール環、ピロール環、チオフエン環、フラン環またはイミダゾール環を表わし、ベンジル基および上記の環はC₁ - 6 アルキル基、メチレンジオキシ基、ハロゲン原子、C₁ - 2 パーハロゲン化アルキル基、C₁ - 3 ハロゲン化アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルコキシ基、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁ - 5 モノアルキルアミノ基、C₂ - 10 ジアルキルアミノ基、C₁ - 6 アルキルカルボニルアミノ基、C₆, 10 アリールカルボニルアミノ基、C₁ - 4 アルキルスルホニル基、C₁ - 4 アルキルスルホニルオキシ基またはフェニル基から選ばれた1~4の置換基で任意に置換されていてもよく、

Yがエテニレン基、エチニレン基、酸素原子、硫黄原子、スルホニル基、スルホキサイド基、または任意に置換されていてもよい窒素原子を表わすとき、R2はC₁ - 6 アルキル基、C₃ - 6 シクロアルキル基、C₁ - 2 パーハロゲン化アルキル基、C₁ - 3 ハロゲン化アルキル基、ナフチル環、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル環、ベンジル基、フェニル環、ピリジル環、インドール環、ピロール環、チオフエン環、フラン環またはイミダゾール環を表わし；ベンジル基または上記の環はC₁ - 6 アルキル基、メチレンジオキシ基、ハロゲン原子、C₁ - 2 パーハロゲン化アルキル基、C₁ - 3 ハロゲン化アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - 4 アルコキシ基、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁ - 5 モノアルキルアミノ基、C₂ - 10 ジアルキルアミノ基、C₁ - 6 アルキルカルボニルアミノ基、C₆, 10 アリールカルボニルアミノ基、C₁ - 4 アルキルスルホニル基、C₁ - 4 アルキルスルホニルオキシ基またはフェニル基から選ばれた1~4の置換基で任意に置換されていてもよく；

mは1または2を表わし；そして

50

nは0～3を表わす]

で表わされるピリミドン誘導体もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物もしくは水和物。

【請求項2】

R1が非置換の4ピリジル基を表わす請求項1に記載のピリミドン誘導体もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物もしくは水和物。

【請求項3】

R2がC₁ - 4 アルキル基、C₁ - 2 アルキルチオ基、C₁ - 2 アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C₅ - 6 シクロアルキル基、ナフチル環、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル環、フェニル環、ピリジル環、インドール環、チオフエン環を表わし、上記の環が1～4の置換基で任意に置換されていてもよい、請求項1または2に記載のピリミドン誘導体もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物もしくは水和物。 10

【請求項4】

次の群から選択されるピリミドン誘導体：

- 1 : 9-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン、
- 2 : 9-(3-フェニルプロピル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン、
- 3 : 9-(2-フェニルエチル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン、 20
- 4 : 9-[3-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン、
- 5 : 9-(2-フェノキシエチル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン、
- 6 : 9-[3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン、
- 7 : 9-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン、 30
- 8 : 9-[2-(4-フルオロフェノキシエチル)]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン、
- 9 : 9-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン、
- 10 : 9-[3-(4-メチルフェニル)プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン、
- 11 : 9-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン、
- 12 : 9-(4-フェニルブチル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン、 40
- 13 : 9-[3-(2-メチルフェニル)プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン、
- 14 : 9-[2-(2, 5-ジメトキシフェニル)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン、
- 15 : 9-[2-(2-メトキシフェノキシ)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン、
- 16 : 9-[3-(2-メトキシフェニル)プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン、 50

- 17 : 9- [2- (4-クロロフェノキシ) エチル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 18 : 9- [3- (3-メトキシフェニル) プロピル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 19 : 9- (2-メトキシフェニルメチル) - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 20 : 9- [2- フェニルチオエチル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 21 : 9- [3- (3, 4-ジメトキシフェニル) プロピル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 10
- 22 : 9- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) プロピル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 23 : 9- [2- (フェニルスルホニル) エチル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 24 : 9- [3- (3, 4-フルオロフェニル) プロピル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 25 : 9- [3- フェニルプロパノイル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 20
- 26 : 9- [3- (4-フルオロフェニル) プロピル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 27 : 9- [3- (2, 5-ジメトキシフェニル) プロピル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 28 : 9- [3- (2, 4-ジクロロフェニル) プロピル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 29 : 9- [3- (3-フルオロフェニル) プロピル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 30
- 30 : 9- [3- (4-クロロフェニル) プロピル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 31 : 9- (3, 3-ジメチルブチル) - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 32 : 9- (2-シクロヘキシルエチル) - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 33 : 9- [3- (ピリジン-3-イル) プロピル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 34 : 9- [2- (4-メチルスルホニルオキシフェニル) エチル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 40
- 35 : 9- (3-メチルブチル) - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 36 : 9- (3, 3-ジフェニルプロピル) - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 37 : 9- [4- (4-メトキシフェニル) ブチル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 38 : 9- [4- (4-ニトロフェニル) ブチル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 50

- 39 : 9- [3- (2-フルオロフェニル) プロピル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 40 : 9- (3-フェニルプロピ-2-ニル) - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 41 : 9- (3-フェニルブチル) - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 42 : 9- [2- (2-クロロ-4-フルオロフェニル) エチル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 43 : 9- (2-フェニル-2-オキソ-エチル) - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 10
- 44 : 9- (3-ベンジルオキシプロピル) - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 45 : 9- (3-メチルチオエチル) - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 46 : 9- [2- (1-ナフチル) エチル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 47 : 9- [2- (チオフェン-2-イル) エチル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 48 : 9- [2- (3-トリフルオロメチルフェニル) エチル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 20
- 49 : 9- [(2- (チオフェン-3-イル) エチル) - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 50 : 9- [2- (2-ブromoフェニル) エチル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 51 : 9- (4-シクロヘキシルブチル) - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 52 : 9- [2- (3-ブromoフェニル) エチル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 30
- 53 : 9- [2- (4-tert-ブチルフェニル) エチル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 54 : 9- [2- (2, 4, 6-トリメチルフェニル) エチル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 55 : 9- [2- (4-エトキシフェニル) エチル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 56 : 9- [2- (2-クロロ-6-フルオロフェニル) エチル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 40
- 57 : 9- [2- (3-クロロフェニル) エチル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 58 : 9- [2- (3-メチルフェニル) エチル] - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 59 : 9- (3-メトキシブチル) - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 60 : 9- (3-シクロヘキシルプロピル) - 2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 61 : 9- [3- [ジ (フェニルメチル) アミノ] プロピル] - 2-ピリジン-4-イル 50

- ル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 62 : 9-(2-フェニル-シクロプロピルメチル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 63 : 9-(3-フェニルプロペ-2-ニル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 64 : 9-(2-フェニル-2-ヒドロキシプロピル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 65 : 9-[3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソ-プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 10
- 66 : 9-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 67 : 9-[3-フェニル-3-オキソ-プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 68 : 9-[3-フェニル-3-ヒドロキシプロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 69 : 9-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 20
- 70 : (R)-9-[2-フェニル-2-ヒドロキシエチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 71 : (S)-9-[2-フェニル-2-ヒドロキシエチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 72 : 9-[3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 73 : 9-[1-メチル-2-オキソ-2-フェニル-エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 30
- 74 : 9-[1-メチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 75 : 9-[2-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 76 : 9-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 40
- 77 : 9-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 78 : 9-[2-(4-フェニルフェニル)-2-オキソ-エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 79 : 9-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソ-エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 50

80 : 9 - [2 - (2 - ナフチル) - 2 - オキソ - エチル] - 2 - ピリジン - 4 - イル
- 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 4 H - ピリミド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン

81 : 9 - [2 - (5, 5, 8, 8 - テトラメチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナ
フチ - 2 - イル) - 2 - オキソ - エチル] - 2 - ピリジン - 4 - イル - 6, 7, 8, 9 -
テトラヒドロ - 4 H - ピリミド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン、

82 : 9 - [2 - (3 - メトキシ - 4, 5 - メチレンジオキシフェニル) - 2 - オキソ
- 1 - メチルエチル] - 2 - ピリジン - 4 - イル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 4 H
- ピリミド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン、

83 : 9 - [2 - (4 - メチルフェニル) - 2 - ヒドロキシ - エチル] - 2 - ピリジン 10
- 4 - イル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 4 H - ピリミド [1, 2 - a] ピリミジン
- 4 - オン、

84 : 9 - [2 - (1, 1, 4, 4, - テトラメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ
ナフチ - 6 - イル) - 2 - ヒドロキシ - エチル] - 2 - ピリジン - 4 - イル - 6, 7, 8
, 9 - テトラヒドロ - 4 H - ピリミド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン、

85 : 9 - [2 - (フェニルアミノ) - 2 - オキソ - エチル] - 2 - ピリジン - 4 - イ
ル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 4 H - ピリミド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン、

86 : 9 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - オキソ - エチル] - 2 - ピリジン - 4
- イル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 4 H - ピリミド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 20
- オン、

87 : 9 - [2 - (3 - クロロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - エチル] - 2 - ピリジン
- 4 - イル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 4 H - ピリミド [1, 2 - a] ピリミジン
- 4 - オン、

88 : 9 - [2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - エチル] - 2 - ピリジン -
4 - イル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 4 H - ピリミド [1, 2 - a] ピリミジン -
4 - オン、および

89 : 9 - [2 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - エチル] - 2 - ピリジ
ン - 4 - イル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 4 H - ピリミド [1, 2 - a] ピリミジ
ン - 4 - オン、 30

もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 5】

次の群から選択されるピリミドン誘導体：

1 : 1 - [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - 7 - ピリジン - 4 - イル -
2, 3 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 5 (1 H) - オン、

2 : 1 - [3 - (フェニル) プロピル] - 7 - ピリジン - 4 - イル - 2, 3 - ジヒドロ
イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 5 (1 H) - オン、

3 : 1 - [3 - (1 H - インドール - 3 - イル) プロピル] - 7 - ピリジン - 4 - イル
- 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 5 (1 H) - オン、

4 : 1 - [2 - (フェニル) エチル] - 7 - ピリジン - 4 - イル - 2, 3 - ジヒドロイ 40
ミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 5 (1 H) - オン、

5 : 1 - [3 - (2 - メチルフェニル) プロピル] - 7 - ピリジン - 4 - イル - 2, 3
- ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 5 (1 H) - オン、

6 : 1 - [3 - (2 - メトキシフェニル) プロピル] - 7 - ピリジン - 4 - イル - 2,
3 - ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 5 (1 H) - オン、

7 : 1 - (4 - フェニルブチル) - 7 - ピリジン - 4 - イル - 2, 3 - ジヒドロイミダ
ゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 5 (1 H) - オン、

8 : 1 - [3 - (2 - クロロフェニル) プロピル] - 7 - ピリジン - 4 - イル - 2, 3
- ジヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 5 (1 H) - オン、

9 : 1 - [3 - (2, 5 - ジメトキシフェニル) プロピル] - 7 - ピリジン - 4 - イル 50

- 2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 10 : 1- [3- (4-メチルフェニル) プロピル] -7-ピリジン-4-イル-2,
 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 11 : 1- [3- (3-メトキシフェニル) プロピル] -7-ピリジン-4-イル-2
 , 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 12 : 1- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) プロピル] -7-ピリジン-
 4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 13 : 1- [2- (4-フルオロフェノキシ) エチル] -7-ピリジン-4-イル-2
 , 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 14 : 1- [2- (4-クロロフェノキシ) エチル] -7-ピリジン-4-イル-2, 10
 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 15 : 1- [3- (2, 4-ジクロロフェニル) プロピル] -7-ピリジン-4-イル
 -2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 16 : 1- [2- (フェニルチオ) エチル] -7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒ
 ドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 17 : 1- (3-フェニルプロパノイル) -7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒド
 ロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 18 : 1- [3- (4-フルオロフェニル) プロピル] -7-ピリジン-4-イル-2
 , 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 19 : 1- [3- (3, 4-ジフルオロフェニル) プロピル] -7-ピリジン-4-イ 20
 ル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 20 : 1- (2-シクロヘキシルエチル) -7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒド
 ロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 21 : 1- (3, 3-ジメチルブチル) -7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロ
 イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 22 : 1- (2-フェニル-2-オキソ-エチル) -7-ピリジン-4-イル-2, 3
 -ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 23 : (S) -1- (4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブチル) -7-ピリ
 ジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オ
 ン、 30
 24 : 1- (4, 4, 4-トリフルオロ-ブテ-2-エン-1-イル) -7-ピリジン
 -4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 25 : 1- [3- (4-トリフルオロメチルフェニル) プロピル] -7-ピリジン-4
 -イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 26 : (R) -1- (4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブチル) -7-ピリ
 ジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オ
 ン、
 27 : 1- [3- (2-フルオロフェニル) プロピル] -7-ピリジン-4-イル-2
 , 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 28 : 1- [2- (2, 5-ジメトキシフェニル) エチル] -7-ピリジン-4-イ 40
 ル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 29 : 1- [2- (フェニルスルホニル) エチル] -7-ピリジン-4-イル-2, 3
 -ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 30 : 1- (4, 4, 4-トリフルオロブチル) -7-ピリジン-4-イル-2, 3-
 ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 31 : 1- [3- (ピリジン-3-イル) プロピル] -7-ピリジン-4-イル-2,
 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 32 : 1- [2- (2-メトキシ) エチル] -7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒ
 ドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 33 : 1- [2- (4-クロロフェニル) -2-オキソ-エチル] -7-ピリジン- 50

4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 34 : 1- [2- (ナフチ-2-イル) -2-オキソ-エチル] -7-ピリジン-4-
 イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 35 : 1- [2- (3-メトキシ-4, 5-メチレンジオキシ-フェニル) -2-オキ
 ソ-1-メチル-エチル] -7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1
 , 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 36 : 1- [2- (4-フェニル-フェニル) -2-オキソ-エチル] -7-ピリジン
 -4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 37 : 1- [2- (4-メチルフェニル) 2-オキソ-エチル] -7-ピリジン-4-
 イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 38 : 1- [2- (5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナ
 フチ-2-イル) 2-オキソ-エチル] -7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロ
 イミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 39 : 1- [2- (4-フルオロフェニル) -2-オキソ-エチル] -7-ピリジン-
 4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、お
 よび
 40 : 1- [2- (3-メトキシフェニル) -2-オキソ-エチル] -7-ピリジン-
 4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン、
 もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物もしくは水和物。

10

20

【請求項6】

請求項1に記載のピリミドン誘導体からなる群から選択される物質を有効成分として含む
 医薬。

【請求項7】

請求項1に記載の式(I)で表わされるピリミドン誘導体もしくはその塩、またはそれら
 の溶媒和物もしくは水和物から選択されるGSK3 (阻害剤)。

【請求項8】

異常なGSK3 (活性により引き起こされる疾患の予防および/または臨床治療用医薬を
 製造するための、請求項1~5のいずれかに記載のピリミドン誘導体の使用。

【請求項9】

神経変性疾患の予防および/または臨床治療用医薬を製造するための、請求項1~5のい
 ずれかに記載のピリミドン誘導体の使用。

30

【請求項10】

神経変性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、タウオパシー、血管性痴呆；急性
 発作、外傷性損傷；脳血管障害、脳脈管外傷、脊髄脈管外傷；末梢神経障害；網膜障害ま
 たは緑内障からなる群から選択される、請求項9に記載の化合物の使用。

【請求項11】

神経変性疾患が、非インシュリン依存性糖尿病；肥満症；躁鬱病；精神分裂病；脱毛症；
 または癌の予防用または臨床治療用医薬を製造するための、請求項1~5のいずれかに記
 載の化合物の使用。

【請求項12】

癌が乳がん、非小細胞肺癌、甲状腺癌、TもしくはB細胞白血病またはビールス誘発性
 腫瘍である、請求項11に記載の使用。

40

【発明の詳細な説明】

【0001】

技術分野

この発明は、GSK3βの異常活性により誘発される神経退行性変性疾患の予防および/
 または治療用医薬の有効成分として有用な化合物に関する。

【0002】

技術背景

GSK3β (グリコゲン・シンターゼ・キナーゼ3β) は、代謝、分化および生存の調節

50

に重要な役割を果たす、プロリン支配セリン、スレオニン・キナーゼである。それは当初リン酸化できる酵素として認められ、したがってグリコゲン・シンターゼを阻害すると考えられていた。その後、GSK3 β は、タウ・プロテイン・キナーゼ1 (TPK1)、すなわちアルツハイマー病およびいくつかのタウオパシー (tauopathies) において過度にリン酸化されていることが分かったエピトープにおいてタウ・プロテインをリン酸化する酵素であると認められた。

【0003】

興味深いことに、GSK3 β のプロテイン・キナーゼB (AKT) リン酸化は、その助酵素活性の低下をもたらし、これの阻害が神経栄養に何らかの影響を媒介しているという仮説が生まれた。さらに、細胞の生存に関与しているプロテインである β -カテニンのGSK3 β によるリン酸化は、ユビキニレーション依存プロテアゾーム通路によるその分解をもたらす。

10

【0004】

このようにして、GSK3 β 活性の阻害は、神経栄養の作用につながっているかもしれないということが分かってきた。事実、GSK3 β の非競合的な阻害剤であるリチウムが、あるモデルにおいてニューリトゲネシス (neurogenesis) を高め、またBcl-2のような生存因子の誘発ならびにP53およびBaxのようなプロアポプティック (proapoptotic) 因子の発現の阻害を介して、神経の生存を高めるという証拠がある。

【0005】

最近の研究は、 β -アミロイドがGSK3 β 活性およびタウ・プロテイン・リン酸化を高めるということを実証した。さらに、この過度のリン酸化ならびに β -アミロイドの神経毒性効果は、リチウムクロライドにより、またGSK3 β アンチセンスmRNAにより阻止される。これらの現象は、GSK3 β がアルツハイマー病における二つの主要な病理プロセス：APP (アミロイド・プレカーサー・プロテイン) の生成とタウ・プロテインの過度のリン酸化とを結び付けているかもしれないことを強く示唆している。

20

【0006】

タウの過度のリン酸化は神経の細胞骨格の不安定化をもたらすけれども、異常なGSK3 β 活性の病理的帰結は、タウ・プロテインの病理的なリン酸化だけによるものではなさそうである。なぜならば、上記のように、この助酵素の過剰な活性は、アポプティックおよびアンチアポプティック因子の発現を調節することにより、生存に影響を与えているかもしれないからである。さらに、 β -アミロイドに誘発されたGSK3 β 活性の増加がリン酸化、ひいてはエネルギー産生およびアセチルコリン合成における中枢的酵素であるピルベート・デヒドロゲナーゼの阻害をもたらしていることが示されている。

30

【0007】

これらの実験的な観察をまとめると、GSK3 β が、神経病理的な帰結、ならびにアルツハイマー病に伴った認識および注意欠損、さらにはその他の急性および慢性の神経に起因する疾患の治療における適用を見出し得ることを示している。これらの疾患は、パーキンソン病、タウオパシー (例えば、前頭壁痴呆、コルチコバザル変性、ピック病、進行性核表面麻痺)、ならびに血管性痴呆、急性発作およびその他の外傷性損傷；脳血管障害 (例えば、老年性斑変性)；脳および脊髄外傷；末梢神経疾患；網膜疾患および緑内障を含むが、これらに限定されない。

40

【0008】

上記に加えて、GSK3 β は次のようなその他の疾患の治療にも適用が見出され得る：非インシュリン依存性糖尿病 (タイプII糖尿病のような) および肥満症；躁うつ病；精神分裂症；脱毛症；乳癌のような癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、T-またはB-細胞白血病およびいくつかのビールス性腫瘍のような癌。

【0009】

発明の開示

本発明の目的は、異常なGSK3 β 活性により引き起こされる疾患、より具体的には神経

50

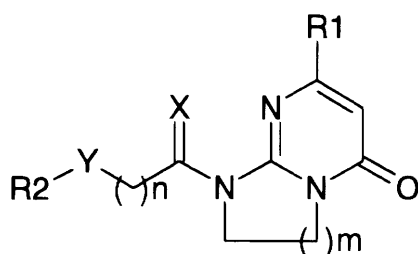
変性疾患の予防および／または臨床治療用医薬の有効成分として有用な化合物を提供することである。より詳細には、その目的は、アルツハイマー病のような神経変性疾患の予防および／または治療を可能ならしめる医薬の有効成分として有用な新規化合物を提供することである。かくして、本発明の発明者らは、GSK3 β に対して阻害活性を有する化合物を特定した。その結果として、彼らは次の式（I）で表される化合物が所望の活性を有しており、上記疾患の予防および／または治療用医薬の有効成分として有用であることを見出した。

【0010】

かくして、本発明は、式（I）で表されるピリミドン誘導体もしくはそれらの塩、それらの溶媒和物またはそれらの水和物を提供する：

10

【化2】



(I)

20

〔式中、

Xは、2つの水素原子、1つの硫黄原子、1つの酸素原子、または1つのC₁ - 2アルキル基と1つの水素原子を表わし；

Yは、結合手、エテニレン基、エチニレン基、1, 2-シクロプロピレン、酸素原子、硫黄原子、スルホニル基、スルフィニル基、カルボニル基、C₁ - 6アルキル、フェニルもしくはベンジルで任意に置換されていてもよい窒素原子；またはC₁ - 6アルキル、フェニル、ヒドロキシもしくはC₁ - 4アルコキシから選択される1つまたは2つの基で任意に置換されていてもよいメチレン基を表わし、

30

R1は、C₃ - 6シクロアルキル、C₁ - 4アルキル、C₁ - 4アルコキシ、ベンジルもしくはハロゲン原子で任意に置換されていてもよい2, 3または4-ピリジル基を表わし、

【0011】

Yが結合手、任意に置換されていてもよい1, 2-シクロプロピレン、メチレン基またはカルボニル基を表わすとき、R2はC₁ - 6アルキル基、C₃ - 6シクロアルキル基、C₁ - 4アルキルチオ基、C₁ - 4アルコキシ基、C₁ - 2パーハロゲン化アルキル基、C₁ - 3ハロゲン化アルキル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル環、ナフチル環、フェニルチオ基、ベンジル基、フェニル環、ピリジル環、インドール環、ピロール環、チオフェン環、フラン環またはイミダゾール環を表わし；ベンジル基および上記の環はC₁ - 6アルキル基、メチレンジオキシ基、ハロゲン原子、C₁ - 2パーハロゲン化アルキル基、C₁ - 3ハロゲン化アルキル基、ヒドロキシ基、C₁ - 4アルコキシ基、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁ - 5モノアルキルアミノ基、C₂ - 10ジアルキルアミノ基、C₁ - 6アルキルカルボニルアミノ基、C₆, 10アリールカルボニルアミノ基、C₁ - 4アルキルスルホニル基、C₁ - 4アルキルスルホニルオキシ基またはフェニル基から選ばれた1～4の置換基で任意に置換されていてもよく、

40

【0012】

Yがエテニレン基、エチニレン基、酸素原子、硫黄原子、スルホニル基、スルホキサイド基、または任意に置換されていてもよい窒素原子を表わすとき、R2はC₁ - 6アルキル基、C₃ - 6シクロアルキル基、C₁ - 2パーハロゲン化アルキル基、C₁ - 3ハロゲ

50

ン化アルキル基、ナフチル環、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル環、ベンジル基、フェニル環、ピリジル環、インドール環、ピロール環、チオフェン環、フラン環またはイミダゾール環を表わし；ベンジル基または上記の環は C_{1-6} アルキル基、メチレンジオキシ基、ハロゲン原子、 C_{1-2} パーハロゲン化アルキル基、 C_{1-3} ハロゲン化アルキル基、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ、シアノ、アミノ、 C_{1-5} モノアルキルアミノ基、 C_{2-10} ジアルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{6-10} アリールカルボニルアミノ基、 C_{1-4} アルキルスルホニル基、 C_{1-4} アルキルスルホニルオキシ基またはフェニル基から選ばれた1～4の置換基で任意に置換されていてもよく；

mは1または2を表わし；そして

nは0～3を表わす]

10

【0013】

本発明のもう一つの観点によれば、式(I)で表されるピリミドン誘導体および生理学的に許容されるそれらの塩、それらの溶媒和物ならびにそれらの水和物からなる群から選択される物質を有効成分として含む医薬を提供することである。医薬の好ましい形態として、異常なGSK3β活性により引き起こされる疾患の予防および／または臨床治療に用いられる上記の医薬、ならびに神経変性疾患および次のようなその他の疾患：

非インシュリン依存性糖尿病（タイプII糖尿病のような）および肥満症；躁うつ病；精神分裂症；脱毛症；乳癌のような癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、T-またはB-細胞白血病およびいくつかのビールス性腫瘍のような癌

20

の予防および／または臨床治療に用いられる上記の医薬が提供される。

【0014】

本発明のさらに好ましい形態として、疾患が神経変性疾患であり、アルツハイマー病、パーキンソン病、タウオパシー（例えば、前頭壁痴呆、コルチコバザル変性、ピック病、進行性核表面麻痺）、ならびに血管性痴呆、急性発作およびその他の外傷性損傷；脳血管障害（例えば、老年性筋肉変性）；脳および脊髄外傷；末梢神経疾患；網膜疾患および緑内障からなる群から選択される、上記の医薬、ならびに上記の物質を有効成分として1以上の医薬添加物とともに含む医薬組成物の形態にある上記の医薬が提供される。

【0015】

本発明は、式(I)のピリミドン誘導体およびそれらの塩、ならびにそれらの溶媒和物およびそれらの水和物からなる群から選択される物質を有効成分として含む、GSK3β活性の阻害剤がさらに提供される。

30

【0016】

本発明のさらなる観点によれば、異常なGSK3β活性により引き起こされる神経変性疾患の予防および／または臨床治療の方法が提供される。この方法は、式(I)のピリミドン誘導体および生理学的に許容されるそれらの塩、ならびにそれらの溶媒和物およびそれらの水和物からなる群から選択される物質の予防的および／または治療的有效量を患者に投与するステップを含む。また、本発明によれば、式(I)のピリミドン誘導体および生理学的に許容されるそれらの塩、ならびにそれらの溶媒和物およびそれらの水和物からなる群から選択される物質の、上記医薬を製造するための使用も提供される。

40

【0017】

ここで用いられている C_{1-6} アルキル基は1～6の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基などを表す。

【0018】

C_{3-6} シクロアルキル基は3～6の炭素原子を有する環状のアルキル基をあらわす。

C_{1-4} アルコキシ基は1～4の炭素原子を有するアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブ

50

トキシ基、tert-ブトキシ基などを表す。

C₁ - 4 アルキルチオ基は1～4の炭素原子を有するアルキルチオ基、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基などを表す。

C₁ - 4 アルキルスルホニル基は1～4の炭素原子を有するアルキルスルホニル基、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基などを表す。

ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を表す。

C₁ - 2 パーハロゲン化アルキル基は、すべての水素がハロゲン原子で置換されたアルキル基、例えばCF₃ またはC₂F₅ を表す。 10

C₁ - 3 ハロゲン化アルキル基は、少なくとも一つの水素がハロゲン原子で置換されていないアルキル基を表す。

【0019】

C₁ - 5 モノアルキルアミノ基は、C₁ - 5 アルキル基で置換されたアミノ基、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基およびイソペンチルアミノ基を表す。

C₂ - 10 ジアルキルアミノ基は、2つのC₁ - 5 アルキル基で置換されたアミノ基、例えばジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基およびジイソプロピルアミノ基を表す。 20

【0020】

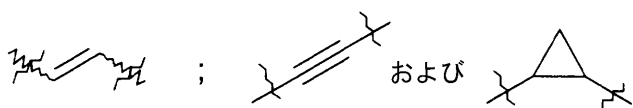
C₁ - 6 アルキルカルボニルアミノ基は、C₁ - 6 アシル基、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基、ブチリル基、イソブチリル基、ペンタノイル基、3-メチルブチリル基およびヘキサノイル基で置換されたアミノ基を表す。

C₆, 10 アリールカルボニルアミノ基は、ベンゾイル基およびナフトイル基で置換されたアミノ基を表す。

エテニレンおよびエチニレン基および1, 2-シクロプロピレン基は、それぞれ次の基を表す。

【化3】

30



脱離基は、例えばトシル、メシル、ブロマイドなどのような容易に開裂され置換され得る基を表す。

【0021】

上記の式(I)で表される化合物は、塩を形成することができる。塩の例は、酸性基が存在するときは、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウムのようなアルカリ金属およびアルカリ土類金属の塩；アンモニアおよびメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、N, N-ビス(ヒドロキシエチル)ピペラジン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、エタノールアミン、N-メチルグルカミンおよびL-グルカミンのようなアミンの塩；リジン、δ-ヒドロキシリジンおよびアルギニンのような塩基性アミノ酸との塩を含む。酸性化合物の塩基付加塩は、当技術分野でよく知られた標準的な方法で製造される。 40

【0022】

塩基性の基が存在するときは、塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸のような鉱酸との塩；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸 50

、プロピオン酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、けい皮酸、乳酸、グリコール酸、グルクロン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸およびサリチル酸のような有機酸との塩；アスパラギン酸、グルタミン酸のような酸性アミノ酸との塩を含む。塩基性化合物の酸付加塩は、当技術分野でよく知られた標準的な方法で製造される。その方法は、適当な酸を含む水性アルコール溶液に遊離の塩基を溶解し、溶液を蒸発させて塩を単離するか、あるいは有機溶媒中で遊離の塩基を酸と反応させて、塩を直接分離するか、または2番目の有機溶媒で塩を析出させるか、または溶液を濃縮することにより得られるが、これらの方法に限定されない。

【0023】

酸付加塩を製造するのに用いられ得る酸は、好ましくは遊離塩基と結合したときに医薬的に許容される塩、すなわちアニオンが塩の医薬投与量において動物の器官に対して比較的無毒であり、遊離塩基固有の有益な性質がアニオンに帰せられる副作用によって危なくならないような塩を生成するものである。塩基性化合物の医薬的に許容される塩が好ましいけれども、すべての酸付加塩が本発明の範囲に含まれる。

10

【0024】

上記の式(I)のピリミジノン誘導体およびそれらの塩に加えて、それらの溶媒和物および水和物も本発明の範囲に含まれる。

上記の式(I)のピリミジノン誘導体は、1つ以上の不斉炭素原子を有し得る。そのような不斉炭素原子の立体化学はどうかと言えば、それらは独立して(R)および(S)配位のいずれであってもよく、ピリミジノン誘導体は光学異性体またはジアステレオマーのような立体異性体として存在することができる。純粋な形態にあるいかなる立体異性体も、立体異性体のいかなる混合物も、ラセミ体なども、本発明の範囲に含まれる。

20

【0025】

本発明の好ましい化合物の例が、以下の表1に示されている。しかしながら、本発明の範囲はこれらの化合物に限定されない。

式(I)で表される本発明の好ましい化合物は次のものも含む：

(1) R₁が3-または4-ピリジル基、より好ましくは4-ピリジル基を表し、このピリジル基はC₁-₂アルキル基、C₁-₂アルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよい化合物；および／または

(2) Xが2つの水素原子、1つの酸素原子、または1つのメチル基と1つの水素原子を表わす化合物および／または

30

(3) Yが、結合手、エテニレン基、エチニレン基、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、カルボニル基、任意に置換されていてもよいメチレン基、1または2のベンジル基で任意に置換されていてもよい窒素原子を表わす化合物、および／または

(4) R₂が、C₁-₄アルキル基、C₁-₂アルキルチオ、C₁-₂アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C₅-₆シクロアルキル基、ナフチル環、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル環、フェニルチオ基、ベンジル基、フェニル環、ピリジル環、インドール環、チオフエン環を表わし；上記の環は1~4の置換基で任意に置換されていてもよい化合物。

【0026】

式(I)で表わされる本発明のより好ましい化合物は次のものも含む：

40

(1) R₁が非置換の4-ピリジル基を表わす化合物；および／または

(2) R₂がC₁-₄アルキル基、C₁-₂アルキルチオ基、C₁-₂アルコキシ基、トリフルオロメチル基、C₅-₆シクロアルキル基、ナフチル環、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル環、フェニル環、ピリジル環、インドール環、チオフエン環を表わし；上記の環は1~4の置換基で任意に置換されていてもよい化合物；および／または

(3) Xが2つの水素原子、1つの酸素原子、または1つのメチル基と1つの水素原子を表わす化合物；および／または

(4) Yが結合手、エテニレン、エチニレン、硫黄原子、酸素原子、カルボニル基、スルフィニル基、C₁-₄アルキル基および／またはヒドロキシ基で任意に置換されていても

50

(5) n が 0, 1 または 2. である化合物。

式（I）で表わされる本発明の特に好ましい化合物は、表1の化合物を含む：

5: 9-(2-フェノキシエチル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

10: 9-[3-(4-メチルフェニル)プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6,
7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

14: 9-[2-(2,5-ジメトキシフェニル)エチル]-2-ピリジン-4-イル
-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1,2-a]ピリミジン-4-オン

19: 9-(2-メトキシフェニルメチル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン、

20: 9-[2-フェニルチオエチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

【0031】

21: 9-[3-(3, 4-ジメトキシフェニル)プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

22: 9-[3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

23: 9-[2-(フェニルスルホニル)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 10

24: 9-[3-(3, 4-フルオロフェニル)プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

25: 9-[3-フェニルプロパノイル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

【0032】

26: 9-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

27: 9-[3-(2, 5-ジメトキシフェニル)プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 20

28: 9-[3-(2, 4-ジクロロフェニル)プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

29: 9-[3-(3-フルオロフェニル)プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

30: 9-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

【0033】

31: 9-(3, 3-ジメチルブチル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

32: 9-(2-シクロヘキシルエチル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

33: 9-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

34: 9-[2-(4-メチルスルホニルオキシフェニル)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

35: 9-(3-メチルブチル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 40

【0034】

36: 9-(3, 3-ジフェニルプロピル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

37: 9-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

38: 9-[4-(4-ニトロフェニル)ブチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

39: 9-[3-(2-フルオロフェニル)プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 50

- 40: 9-(3-フェニルプロピ-2-ニル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 【0035】
- 41: 9-(3-フェニルブチル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 42: 9-[2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 43: 9-(2-フェニル-2-オキソ-エチル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 10
- 44: 9-(3-ベンジルオキシプロピル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 45: 9-(3-メチルチオエチル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 【0036】
- 46: 9-[2-(1-ナフチル)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 47: 9-[2-(チオフェン-2-イル)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 48: 9-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 20
- 49: 9-[2-(チオフェン-3-イル)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 50: 9-[2-(2-プロモフェニル)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 【0037】
- 51: 9-(4-シクロヘキシルブチル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 52: 9-[2-(3-プロモフェニル)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、 30
- 53: 9-[2-(4-ter-ブチルフェニル)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 54: 9-[2-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 55: 9-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 【0038】 40
- 56: 9-[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 57: 9-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 58: 9-[2-(3-メチルフェニル)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 59: 9-(3-メトキシブチル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
- 60: 9-(3-シクロヘキシルプロピル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 50

9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

【0039】

61: 9-[3-[ジ(フェニルメチル)アミノ]プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

62: 9-(2-フェニル-シクロプロピルメチル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

63: 9-(3-フェニルプロペ-2-ニル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

64: 9-(2-フェニル-2-ヒドロキシプロピル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

65: 9-[3-(4-フルオロフェニル)-3-オキソプロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

【0040】

66: 9-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

67: 9-[3-フェニル-3-オキソプロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

68: 9-[3-フェニル-3-ヒドロキシプロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

69: 9-[3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

70: (R)-9-[2-フェニル-2-ヒドロキシエチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

【0041】

71: (S)-9-[2-フェニル-2-ヒドロキシエチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

72: 9-[3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

73: 9-[1-メチル-2-オキソ-2-フェニル-エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

74: 9-[1-メチル-2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

75: 9-[2-(4-メチルフェニル)-2-オキソ-エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

【0042】

76: 9-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソ-エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

77: 9-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-エチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

10

20

30

40

50

78: 9-[2-(4-フェニルフェニル)-2-オキソエチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
 79: 9-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
 80: 9-[2-(2-ナフチル)-2-オキソエチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

【0043】

81: 9-[2-(5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチ-2-イル)-2-オキソエチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
 82: 9-[2-(3-メトキシ-4, 5-メチレンジオキシフェニル)-2-オキソ-1-メチルエチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
 83: 9-[2-(4-メチルフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

84: 9-[2-(1, 1, 4, 4-テトラメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチ-6-イル)-2-ヒドロキシエチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、
 85: 9-[2-(フェニルアミノ)-2-オキソエチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

【0044】

86: 9-[2-(3-クロロフェニル)-2-オキソエチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

87: 9-[2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、

88: 9-[2-(3-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン、および

89: 9-[2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン；

【0045】

ならびに表2の化合物：

1: 1-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H)-オン、
 2: 1-[3-(フェニル)プロピル]-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H)-オン、
 3: 1-[3-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H)-オン、
 4: 1-[2-(フェニル)エチル]-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H)-オン、
 5: 1-[3-(2-メチルフェニル)プロピル]-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H)-オン、

10

20

30

40

50

【0046】

6: 1-[3-(2-メトキシフェニル)プロピル]-7-ピリジン-4-イル-2,
3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、

7: 1-(4-フェニルブチル)-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミ
ダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、

8: 1-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-7-ピリジン-4-イル-2,
3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、

9: 1-[3-(2, 5-ジメトキシフェニル)プロピル]-7-ピリジン-4-イ
ル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、

10: 1-[3-(4-メチルフェニル)プロピル]-7-ピリジン-4-イル-2 10
, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、

【0047】

11: 1-[3-(3-メトキシフェニル)プロピル]-7-ピリジン-4-イル-
2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、

12: 1-[3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロピル]-7-ピリジン
-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、

13: 1-[2-(4-フルオロフェノキシ)エチル]-7-ピリジン-4-イル-
2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、

14: 1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-7-ピリジン-4-イル-2 20
, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、

15: 1-[3-(2, 4-ジクロロフェニル)プロピル]-7-ピリジン-4-イ
ル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、

【0048】

16: 1-[2-(フェニルチオ)エチル]-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジ
ヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、

17: 1-(3-フェニルプロパノイル)-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒ
ドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、

18: 1-[3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-7-ピリジン-4-イル-
2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、

19: 1-[3-(3, 4-ジフルオロフェニル)プロピル]-7-ピリジン-4- 30
イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、

20: 1-(2-シクロヘキシルエチル)-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒ
ドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、

【0049】

21: 1-(3, 3-ジメチルブチル)-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒド
ロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、

22: 1-(2-フェニル-2-オキソ-エチル)-7-ピリジン-4-イル-2,
3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、

23: (S)-1-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブチル)-7-ピ
リジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)- 40
オン、

24: 1-(4, 4, 4-トリフルオロ-ブチ-2-エン-1-イル)-7-ピリジ
ン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン
、

25: 1-[3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピル]-7-ピリジン-
4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、

【0050】

26: (R)-1-(4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブチル)-7-ピ
リジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-
オン、

27: 1-[3-(2-フルオロフェニル)プロピル]-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、
 28: 1-[2-(2, 5-ジメトキシフェニル)エチル]-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、
 29: 1-[2-(フェニルスルホニル)エチル]-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、
 30: 1-(4, 4, 4-トリフルオロブチル)-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、

【0051】

31: 1-[3-(ピリジン-3-イル)プロピル]-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、
 32: 1-[2-(2-メトキシ)エチル]-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、
 33: 1-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、
 34: 1-[2-(ナフチ-2-イル)-2-オキソエチル]-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、
 35: [2-(3-メトキシ-4, 5-メチレンジオキシフェニル)-2-オキソ-1-メチルエチル]-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、

10

20

【0052】

36: 1-[2-(4-フェニルフェニル)-2-オキソエチル]-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、
 37: 1-[2-(4-メチルフェニル)-2-オキソエチル]-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、
 38: 1-[2-(5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチ-2-イル)-2-オキソエチル]-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、
 39: 1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン、
 および
 40: 1-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピリミジン-5(1H)-オン。

30

【0053】

さらなる目的として、本発明は前記の式(I)で表わされるピリミジン-4-オン化合物の製造法にも関する。

これらの化合物は、例えば以下に説明される方法に従って製造される。

【0054】

製造方法

前記の式(I)で表わされる2-[1, 2-a]ピリミジン-4-オン化合物は、スキーム1に従って製造される。

スキーム1

【化4】

40

例えば、式 (I V) (式中、R₁ は C₁ - 4 アルキル基、C₁ - 4 アルコキシ基またはハロゲン原子で任意に置換されていてもよいピリジル基を表わす) の化合物は、C₁ - 4 アルキル基、C₁ - 4 アルコキシ基またはハロゲン原子で任意に置換されていてもよいニコチン酸を、マロン酸モノエステルと反応させて製造することができる。この反応は、当業者に周知の方法、例えば 1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾールのようなカップリング剤の存在下に、テトラヒドロフランのような溶媒中、20 ~ 70 °C の範囲の温度で行なわれる。

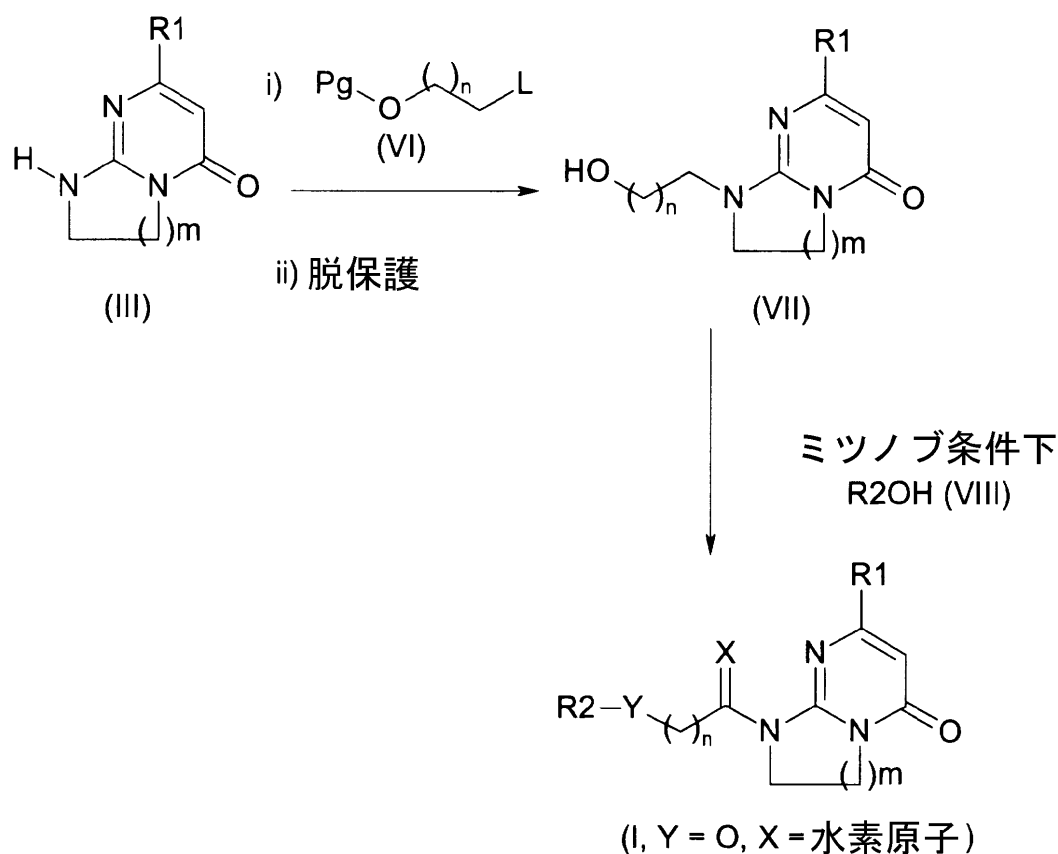
式 (V) の化合物は、スミスおよびクリステンセンによる J. Org. Chem. 1955, 20, 829 に記載の方法に従って合成することができる。

【0058】

あるいは、Y が酸素原子を表わし、X が 2 つの水素原子を表わし、R₂ がアリールまたはヘテロアリール基を表わすときは、前記の式 (I) の化合物はスキーム 3 に従って製造することもできる。

スキーム 3

【化 6】



(上記のスキームにおいて、R₁ の定義はすでに記載したのと同じである)

【0059】

この方法では、式 (I I I) の化合物を N, N-ジメチルホルムアミドのような溶媒中、70 °C ~ 130 °C の範囲の適当な温度で、常圧下に、水素化ナトリウム、炭酸カリウムのような塩基と反応させ、次いで式 (V I) (式中、Pg は保護基、好ましくはテトラヒドロピランを表わし、L は脱離基、好ましくはブロマイドを表わす) の化合物を加える。次いで、脱保護は、当業者によく知られた方法を用いて行なわれる。例えば、保護基がテトラヒドロピラン基であるとき、脱保護は、メタノールのような溶媒中、20 °C ~ 70 °C の範囲の温度で、アンモニウムクロライドの存在下に行われ、式 (V I I) の化合物が得られる。前記で定義された式 (I) の化合物は、次いで式 (V I I) の化合物を式 (V I I I) の化合物と、当業者に周知の方法を用いて、例えばテトラヒドロフランのような溶媒

中、室温で、カップリング剤としてのトリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートの存在下に反応させることにより製造される。

式(VI)および(VIII)の化合物は市場で入手できるか、あるいは当業者に周知の方法に従って合成することができる。

【0060】

上記の反応では、官能基の保護または脱保護が必要な場合もある。適当な保護基Pgは、官能基のタイプに応じて選択され、文献に記載の方法が適用される。保護基の例ならびに保護および脱保護の方法は、例えば、Protective groups in Organic Synthesis Greeneら, 2nd Ed. (John Wiley & Sons, Inc., New York)に記載されている。

10

【0061】

本発明の化合物は、GSK3 β に対する阻害活性を有する。

したがって、本発明の化合物は、異常なGSK3 β 活性により引き起こされる疾患、より具体的にはアルツハイマー病のような神経変性疾患を予防および／または臨床的に治療できる医薬を製造するための有効成分として有用である。

【0062】

さらに、本発明の化合物は、パーキンソン病、タウオパシー（例えば、前頭壁痴呆、コルチコバザル変性、ピック病、進行性核表面麻痺）、ならびに血管性痴呆、急性発作およびその他の外傷性損傷；脳血管障害（例えば、老年性斑変性）；脳および脊髄脈管外傷；末梢神経疾患；網膜疾患および緑内障のような神経変性疾患、ならびに非インシュリン依存性糖尿病（タイプII糖尿病のような）および肥満症；躁うつ病；精神分裂症；脱毛症；乳癌のような癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、T-またはB-細胞白血病およびいくつかのビールス誘発性腫瘍のような癌のようなその他の疾患を、予防および／または臨床的に治療できる医薬を製造するための有効成分としても有用である。

20

【0063】

本発明は、さらに有効量の式(I)の化合物を、必要とする哺乳動物の器官に投与することを含む、異常なGSK3 β 活性により引き起こされる神経変性疾患および前記のような疾患の治療方法にも関する。

【0064】

本発明の医薬の有効成分として、前記の式(I)で表わされる化合物およびその薬理学的に許容される塩、ならびにそれらの溶媒和物および水和物からなる群から選択される物質が使用され得る。物質自体が本発明の医薬として投与され得るが、有効成分としての上記物質および1以上の医薬添加物を含む医薬組成物の形態にある医薬を投与するのが望ましい。本発明の医薬の有効成分として、2つ以上の上記物質を組み合わせ用いてもよい。上記の医薬組成物には、前記疾患の治療用のその他の医薬の有効成分が補われていてもよい。

30

【0065】

医薬組成物のタイプは特に限定されず、組成物は経口投与用または非経口投与用のいずれの製剤でも提供され得る。医薬組成物は、例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁液剤、溶液剤などのような経口投与用の医薬組成物の形態に、あるいは静脈内、筋肉内もしくは皮下投与用の注射剤、点滴注入、経皮製剤、経粘膜製剤、点鼻剤、吸入剤、坐剤などのように非経口的に投与される医薬組成物の形態に製剤化される。

40

【0066】

注射剤または点滴注入剤は、凍結乾燥製剤のような粉末製剤として製造することができ、使用直前に生理食塩水のような適当な水性媒体に溶解して用いられる。ポリマーで被覆されたような徐放性製剤は、大脳内へ直接投与され得る。

【0067】

医薬組成物の製造に用いられる医薬添加物のタイプ、有効成分に対する医薬添加物の含量比、および医薬組成物の製造方法は、当業者により適宜選定される。無機もしくは有機の

50

物質、または固体もしくは液体の物質が医薬添加物として用いられる。通常、医薬添加物は、有効成分の重量に基づいて、1重量%～90重量%の範囲の比率で配合される。

【0068】

固形の医薬組成物を製造するのに用いられる賦形剤は、例えばラクトース、蔗糖、澱粉、タルク、セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウムなどを含む。経口投与用の液状組成物の製造には、水または植物油のような不活性な通常の希釈剤が用いられる。液状の組成物は、不活性な希釈剤に加えて、湿潤剤、懸濁助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤、保存剤のような補助剤を含んでいてもよい。このような液状の組成物は、ゼラチンのような吸収可能な材料で作られたカプセルに充填することができる。例えば、注射剤、坐剤などの非経口用組成物の製造に用いられる溶媒または懸濁媒体の例は、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチンなどを含む。坐剤に用いられる基剤の例は、例えばカカオバター、乳化されたカカオバター、脂質ラウリン酸、ウィテプゾールを含む。

10

【0069】

本発明の医薬の投与量および投与回数は、特に限定されず、予防および／または臨床的治療の目的、疾患のタイプ、患者の体重および年齢、疾患の重篤さなどのような条件に応じて適宜選定される。一般に、成人に対する1日経口投与量は0.01 to 1,000 mg（有効成分の重量）であり、この投与量は1日に1回、1日数回に分けて、あるいは数日に1回投与される。医薬が注射剤として使われるとき、好ましくは成人に対して0.001～100 mg（有効成分の重量）の1日投与量が連続的にまたは間欠的に

20

【0070】

化学的実施例

本発明は、以下の一般的な実施例を参照してより詳細に説明されるが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されない。

【0071】

実施例1（表1の化合物No. 7）

9-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (Z)-ブテ-2-エンジオエート (1:1)

30

1. 1. 2-ピリジン-4-イル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1,2-a]ピリミジン-4-オン

エタノール(60 ml)中の、エチル 3-(4-ピリジル)-3-オキソプロピオネート(8.98 g、46.5 mmol) および2-アミノ テトラヒドロピリミジン ジハイドロクロライド(8.0 g、46.5 mmol) (J. Org. Chem. 1955, 20, 829に従って製造) および炭酸カリウム(19.3 g、139.5 mmol)の混合物を還流温度で18時間加熱した。

冷却した溶液を蒸発させて除去し、残さを水で処理し、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を乾燥し、蒸発させて、目的物を(8.0 g)を白色粉末として得た(75%)。Mp: 219 °C。

40

【0072】

1. 2. 9-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-2-ピリジン-4-イル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1,2-a]ピリミジン-4-オン (Z)-ブテ-2-エンジオエート (1:1)

無水ジメチルホルムアミド(3 ml)中の2-ピリジン-4-イル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(0.25 g、1.09 mmol)の懸濁液を、水素化ナトリウム(57 mg、1.42 mmol) (60% 鉱油中の懸濁液) で処理し、得られた混合物を70 °Cで30分間加熱した。1-[2-(メチルスルホニルオキシ)エチル]-2-メトキシベンゼン(0.327 g、1.42 mmol) (J. Med. Chem. 1983, 26(1), 42に従

50

て製造)を加え、反応混合物を130℃で1時間加熱した。冷却した溶液を水で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥し、蒸発させて粗生成物を得た。これをジクロロメタン/メタノール(100/0~95/5)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィにより精製した。遊離塩基の形態で得られた精製品(0.338g)を熱エタノールに溶解し、1当量の(Z)-ブテ-2-エンジオイック酸で処理した。冷却した溶液を濾過して、白色固体(0.325g)を得た(62%)。Mp: 157-160℃。

【0073】

実施例 2 (表1の化合物No. 4)

9-[3-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン 10
2. 1. 3-(1H-インドール-3-イル)プロパノール(J. Med. Chem. (1995), 38(11), 1998)

ジエチルエーテル(240ml)中の水素化アルミニウムリチウム(4.8g、126.8mmol)の懸濁液に、ジエチルエーテル(430ml)中に溶解した3-(1H-インドール-3-イル)プロパン酸(10g、52.8mmol)を0℃で滴下し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテル(100ml)で0℃で希釈し、過剰の硫酸ナトリウムの飽和水溶液で処理した。さらに、固体の硫酸ナトリウムを加え、有機相を濾過して、塩を除去した。溶媒を蒸発乾固して、目的物(9g)を油状物として得た(98%)。

【0074】

2. 2. 3-(1H-インドール-3-イル)プロピルブロマイド(Chem. Pharm. Bull. (1988), 36(8), 2853) 20

ジオキサン(40ml)中の3-(1H-インドール-3-イル)プロパノール(2g、11.41mmol)の溶液に、ジブルモトリフェニルホスホラン(5.3g、12.55mmol)を室温に加え、得られた溶液を18時間攪拌した。過剰のシクロヘキサンを加え、生成した析出物を濾過して除いた。溶媒を蒸発乾固して、目的物(2.7g)を油状物として得た(99%)。この物質をさらに精製することなく、次のステップで用いた。

2. 3. 9-[3-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン 30

無水ジメチルホルムアミド(8ml)中の2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン(0.30g、1.31mmol)の懸濁液を、水素化ナトリウム(68mg、1.44mmol)(鉱油中の60%懸濁液)で処理し、得られた混合物を70℃で30分間加熱した。3-(1H-インドール-3-イル)プロピルブロマイド(0.407g、1.71mmol)を加え、反応混合物を130℃で18時間加熱した。

冷却した溶液を水で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥し、蒸発させて、粗生成物を得た。これをジクロロメタン/メタノール/アンモニア(98/2/0.2~90/10/1)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィで精製して、精製品(0.3g)を得た(59%)。Mp: 230-232℃。 40

【0075】

実施例 3 (表1の化合物No. 15)

9-(2-(2-メトキシフェノキシエチル))-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン (Z)-ブテ-2-エンジオエート (1:1)

3. 1. 9-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン
無水ジメチルホルムアミド(6ml)中の2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テ 50
トラヒドロ-4H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン(0.30g、1.3

1 mmol) の懸濁液を、水素化ナトリウム (63 mg、1.58 mmol) (鉱油中の60%懸濁液) で処理し、得られた混合物を70℃で30分間加熱した。2-(2-ブロモエトキシ) テトラヒドロ-2H-ピラン (0.329 g、1.58 mmol) を加え、反応混合物を130℃で1時間加熱した。

冷却した溶液を水で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を乾燥し、蒸発させて、油状物を得た。これをメタノール (2 ml) に溶解し、アンモニウムクロライド (0.127 g) で処理した。得られた混合物を還流温度で18時間加熱した。

冷却した溶液を蒸発乾固し、残さを水および固体の炭酸カリウムで処理し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を蒸発させて、目的物 (0.158 g) を油状物として得た (49%)。これをさらに精製することなく次の工程で用いた。

10

【0076】

3. 2. 9-(2-(2-メトキシフェノキシエチル))-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (Z)-ブテ-2-エンジオエート (1:1)

アルゴン雰囲気下にあるテトラヒドロフラン (4 ml) 中の9-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (0.146 g、0.536 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (0.197 g、0.75 mmol)、2-メトキシフェノール (0.080 g、0.643 mmol) および ジエチルアゾジカルボキシレート (0.131 g、0.75 mmol) を加えた。反応混合物を1時間撹拌した。

20

溶媒を蒸発させ、残さを水および希塩酸で処理し、ジエチルエーテルで洗浄した。水相を固体の炭酸カリウムで中性にし、ジクロロメタンで抽出した。有機相を蒸発させて、粗生成物を得た。これをジクロロメタン/メタノール/アンモニア (95/5/0.5) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィで精製して、遊離塩基の形態にある目的物 (0.080 g) を得た。エタノール中の1当量の (Z)-ブテ-2-エンジオイック酸で処理して、目的物 (0.060 g) を得た (23%)。Mp : 140-142 °C。

【0077】

実施例 4 (表1の化合物 No. 25)

9-[3-フェニルプロパノイル]-2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン

30

クロロホルム (5 ml) 中の2-ピリジン-4-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-4H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (0.2 g、0.87 mmol) の懸濁液を、水素化ナトリウム (26 mg、1.14 mmol) (鉱油中の60%懸濁液) で処理し、得られた混合物を室温で15分間撹拌し、次いで0℃に冷却した。3-フェニルプロピオニルクロライド (0.148 g、0.964 mmol) を加え、反応混合物を室温で18時間撹拌した。

反応混合物をアンモニウムクロライドの飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。残さをジクロロメタン/メタノール (100/0~95/5) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィで精製して、精製品 (0.120 mg) を白色固体として得た (38%)。Mp : 137-140 °C。

40

【0078】

本発明を説明する前記の式 (I) の化合物の化学構造および物理データのリストを表1および2に示す。化合物は実施例の方法に従って製造された。

【0079】

実施例 5 (表2の化合物 No. 3)

1-[3-(1H-インドール-3-イル) プロピル]-7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H)-オン

5. 1. 7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H)-オン エタノール (75 ml) 中のエチル 3-(4-ピリジル)-3-オキソプロピオネート (8 g、41.4 mmol) および 4, 5-ジヒドロ-1H-

50

イミダゾール-2-イルアミン (14 g、164 mmol) を含む混合物を、還流温度で18時間加熱した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をジクロロメタン/メタノール (100/0~90/10) 混液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィにより精製して、7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン (6.3 g) を遊離塩基として得た。Mp : 318-320 °C。

5. 2. 3- (1H-インドール-3-イル) プロパノール (J. Med. Chem. (1995), 38 (11), 1998)

ジエチルエーテル (240 ml) 中の水素化アルミニウムリチウム (4.8 g、126.8 mmol) の懸濁液に、ジエチルエーテル (430 ml) 中に溶解した3- (1H-インドール-3-イル) プロパン酸 (10 g、52.8 mmol) を0 °Cで滴下し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。10

反応混合物をジエチルエーテル (100 ml) で0 °Cで希釈し、過剰の硫酸ナトリウム飽和水溶液で処理した。固体の硫酸ナトリウムをさらに加え、有機相を濾過して塩を除去した。溶媒を蒸発乾固して、目的物 (9 g) を油状物としてえた (98%)。

【0080】

5. 3. 3- (1H-インドール-3-イル) プロピルブロマイド (Chem. Pharm. Bull. (1988), 36 (8), 2853)

ジオキサン (40 ml) 中の3- (1H-インドール-3-イル) プロパノール (2 g、11.41 mmol) の溶液に、ジブromotリフェニルホスホラン (5.3 g、12.55 mmol) を室温に加え、得られた溶液を18時間攪拌した。過剰のシクロヘキサンを加え、生成した析出物を濾過して除いた。溶媒を蒸発乾固して、目的物 (2.7 g) を油状物として得た (99%)。これをさらに精製することなく、次のステップで用いた。20

【0081】

5. 4. 1- [3- (1H-インドール-3-イル) プロピル] -7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン

無水N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 中の7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン (0.19 g、0.89 mmol) の懸濁液に、炭酸カリウム (0.135 g、0.97 mmol) を加え、得られた混合物を130 °Cに10分間加熱した。3- (1H-インドール-3-イル) プロピルブロマイド (0.232 g、0.97 mmol) を加え、3時間加熱を続けた。30

冷却した懸濁液を水で処理し、酢酸エチルで抽出し、有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した。粗生成物をジクロロメタン/メタノール/アンモニアの混液 (90/10/1) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィにより精製して、精製品 (0.18 g) を得た。Mp : 218-220 °C。

【0082】

実施例 6 (表2の化合物No. 16)

1- [2- (フェニルチオ) エチル] -7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン塩酸塩 (1:1) 40

無水N, N-ジメチルホルムアミド (ml) 中の7-ピリジン-4-イル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン (0.2 g、0.93 mmol) の懸濁液に、水素化ナトリウム (48.5 mg、1.21 mmol) (鉱油中の60%懸濁液) を加え、得られた混合物を70 °Cで30分間加熱した。2-ブromotエチルフェニルサルファイド (0.32 g、1.49 mmol) を加え、130 °Cで1時間加熱を続けた。

冷却した混合物に水を加え、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせ、水洗し、蒸発させた。粗生成物をジクロロメタン/メタノール/ジエチルアミン混液 (98/2/0.2) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィにより精製して、精製化合物を遊離塩基として得た。遊離塩基のイソプロピル性溶液に塩酸を加えて、この化合物を塩酸 50

塩に変えた。目的物（0.11 g）を黄色固体として得た。Mp : 199 – 202 °C。

【0083】

実施例 7（表 2 の化合物 No. 14）

1 – [2 – (4 – クロロフェノキシ) エチル] – 7 – ピリジン – 4 – イル – 2, 3 – ジヒドロイミダゾ [1, 2 – a] ピリミジン – 5 (1H) – オン塩酸塩 (1 : 1)

無水 N, N – ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の 7 – ピリジン – 4 – イル – 2, 3 – ジヒドロイミダゾ [1, 2 – a] ピリミジン – 5 (1H) – オン (0.2 g、0.93 mmol) の懸濁液に、水素化ナトリウム (48.5 mg、1.21 mmol)（鉱油中の 60% 懸濁液）を加え、得られた混合物を 70 °C で 30 分間加熱した。2 – (4 – クロロフェノキシ) エチル ブロマイド (0.351 g、1.49 mmol) を加え、反応混合物を 130 °C で 18 時間加熱した。

冷却した混合物に水を加え、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせ、水洗し、蒸発させた。粗生成物をジクロロメタン / メタノール混液 (100 / 0 ~ 96 / 4) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィで精製して、精製化合物を遊離塩基として得た。遊離塩基のエタノール性溶液に塩酸を加えて、この化合物を塩酸塩に変えた。目的物 (0.24 g) を黄色固体として得た。Mp : 211 – 213 °C。

【0084】

実施例 8（表 2 の化合物 No. 17）

1 – [– (3 – フェニル) プロパノイル] – 7 – ピリジン – 4 – イル – 2, 3 – ジヒドロイミダゾ [1, 2 – a] ピリミジン – 5 (1H) – オン

N, N – ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の 7 – ピリジン – 4 – イル – 2, 3 – ジヒドロイミダゾ [1, 2 – a] ピリミジン – 5 (1H) – オン (0.2 g、0.93 mmol) の懸濁液を、水素化ナトリウム (48 mg、1.20 mmol)（鉱油中の 60% 懸濁液）で処理し、得られた混合物を室温で 15 分間攪拌し、0 °C に冷却した。3 – フェニルプロピオニルクロライド (0.251 g、1.49 mmol) を加え、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。

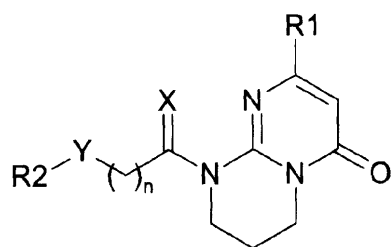
反応混合物をアンモニウムクロライドの飽和水溶液で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。残さをジクロロメタン / メタノール (100 / 0 ~ 95 / 5) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィにより精製して、精製物質 (0.2 g) を白色固体として得た。Mp : 171 – 172 °C。

【0085】

表中、R1 は非置換の 4 – ピリジル基を表わし、Ph はフェニル基を表わし、” X ” の欄において、X が 2 つの水素原子を表わすとき、” H ” だけが示されており、そして R2 の欄において、” — ” は Y 基に付いている結合手を示す。

【0086】

【表 1】



(I)

N°	X	Y	R2	n	Mp °C	塩
1	H	CH ₂		0	217-219	(1:1) (+/-) 2,3-ジヒドロキシブタンジオエート
2	H	CH ₂	Ph	1	130-132	(1:1) (Z)-ブテ-2-エンジオエート
3	H	CH ₂	Ph	0	141-143	(1:1) (Z)-ブテ-2-エンジオエート
4	H	CH ₂		1	230-232	塩基
5	H	O	Ph	1	190-192	(1:1) (Z)-ブテ-2-エンジオエート
6	H	CH ₂		1	150-152	(1:1) (Z)-ブテ-2-エンジオエート
7	H	CH ₂		0	157-160	(1:1) (Z)-ブテ-2-エンジオエート
8	H	O		1	161-163	(1:1) (Z)-ブテ-2-エンジオエート
9	H	CH ₂		1	128-130	(1:1) (Z)-ブテ-2-エンジオエート
10	H	CH ₂		1	157-159	(1:1) (Z)-ブテ-2-エンジオエート
11	H	CH ₂		1	160-162	(1:1) (Z)-ブテ-2-エンジオエート

10

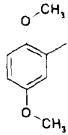
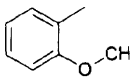
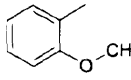
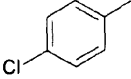
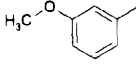
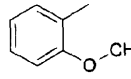
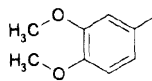
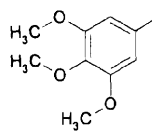
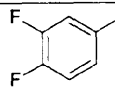
20

30

40

【 0 0 8 7 】

【 表 1 つ づ き 】

N°	X	Y	R2	n	Mp °C	塩
12	H	CH ₂	Ph	2	156-158	(1:1) (Z) - ブテ-2-エンジオエート
13	H	CH ₂		1	160-162	(1:1) (Z) - ブテ-2-エンジオエート
14	H	CH ₂		0	160-162	(1:1) (Z) - ブテ-2-エンジオエート
15	H	O		1	140-142	(1:1) (Z) - ブテ-2-エンジオエート
16	H	CH ₂		1	153-155	(1:1) (Z) - ブテ-2-エンジオエート
17	H	O		1	223-225	(1:1) 塩酸塩
18	H	CH ₂		1	238-240	(1:1) 塩酸塩
19	H	bond		0	258-260	(1:1) 塩酸塩
20	H	S	Ph	1	215-217	(1:1) 塩酸塩
21	H	CH ₂		1	176-178	(1:1) 塩酸塩
22	H	CH ₂		1	225-227	(1:1) 塩酸塩
23	H	SO ₂	Ph	1	254-256	(1:1) 塩酸塩
24	H	CH ₂		1	215-217	(1:1) 塩酸塩
25	O	CH ₂	Ph	1	137-140	塩基

10

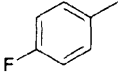
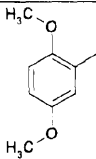
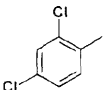
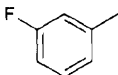
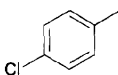
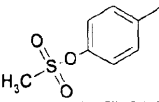
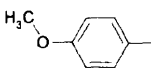
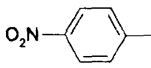
20

30

40

【 0 0 8 8 】

【 表 1 つづき 】

N°	X	Y	R2	n	Mp °C	塩
26	H	CH ₂		1	245-247	(1:1) 塩酸塩
27	H	CH ₂		1	245-247	(1:1) 塩酸塩
28	H	CH ₂		1	208-210	(1:1) 塩酸塩
29	H	CH ₂		1	221-223	(1:1) 塩酸塩
30	H	CH ₂		1	222-224	(1:1) 塩酸塩
31	H	CH ₂		0	166-167	塩基
32	H	CH ₂		0	134-135	塩基
33	H	CH ₂		1	81.5	塩基
34	H	CH ₂		0	148.8	塩基
35	H	CH ₂		0	137.4	塩基
36	H	PhCH	Ph	1	154.3	塩基
37	H	CH ₂		2	89.3	塩基
38	H	CH ₂		2	140.4	塩基
39	H	CH ₂		1	243-245	(1:1) 塩酸塩
40	H	≡	Ph	0	235-237	(1:1) 塩酸塩

10

20

30

40

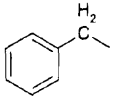
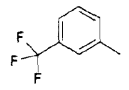
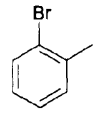
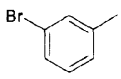
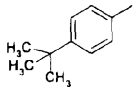
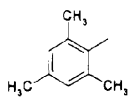
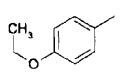
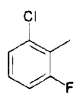
【 0 0 8 9 】

【 表 1 つづき 】

N°	X	Y	R2	n	Mp °C	塩
41	H	CHCH ₃	Ph	1	222-224	(1:1) 塩酸塩
42	H	CH ₂		0	268-272	(1:1) 塩酸塩
43	H	CO	Ph	0	284-286	(1:1) 塩酸塩

【 0 0 9 0 】

【 表 1 つづき 】

N°	X	Y	R2	n	[M+H] ⁺ 実測値	塩基
44	H	O		2	391	塩基
45	H	CH ₂	SMe	2	331	塩基
46	H	CH ₂		0	383	塩基
47	H	CH ₂		0	339	塩基
48	H	CH ₂		0	401	塩基
49	H	CH ₂		0	339	塩基
50	H	CH ₂		0	412	塩基
51	H	CH ₂		2	367	塩基
52	H	CH ₂		0	412	塩基
53	H	CH ₂		0	389	塩基
54	H	CH ₂		0	375	塩基
55	H	CH ₂		0	377	塩基
56	H	CH ₂		0	385	塩基

10

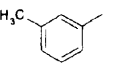
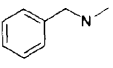
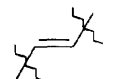
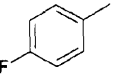
20

30

40

【0091】

【表1つづき】

N°	X	Y	R2	n	[M+H] ⁺ 実測値	塩
57	H	CH ₂		0	367	塩基
58	H	CH ₂		0	347	塩基
59	H	CHCH ₃	OCH ₃	1	315	塩基
60	H	CH ₂		1	353	塩基
61	H			2	466	塩基
62	H	 ラセミ体	Ph	0	213-216	塩酸塩
63	H	 ラセミ体	Ph	0	264-266	塩酸塩
64	H	C(OH)(C H ₃) ラセミ体	Ph	0	126-129	(Z)-ブテ-エ ンジオエー ト
65	H	CO		1	226-229	塩酸塩
66	H	CH ₂		1	254-256	塩酸塩
67	H	CO	Ph	1	136-138	(Z)-ブテ-エ ンジオエー ト
68	H	CH(OH) ラセミ体	Ph	1	147-149	塩基
69	H	CH(OH) ラセミ体		0	248-250	塩酸塩
70	H	CH(OH) (+)-(R)	Ph	0	232-234	塩酸塩

10

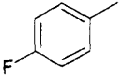
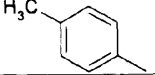
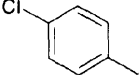
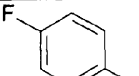
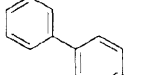
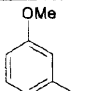
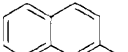
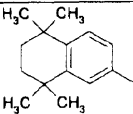
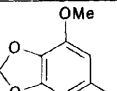
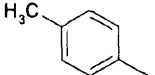
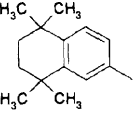
20

30

40

【0092】

【表1つづき】

N°	X	Y	R2	n	[M+H] ⁺ 実測値	塩
71	H	CH(OH) (-)-(S)	Ph	0	220-222	塩酸塩
72	H	CH(OH) ラセミ体		1	145-147	塩基
73*	H, CH ₃ (rac)	CO	Ph	0	194-196	塩酸塩
74*	H, CH ₃ (rac)	CH(OH) ラセミ体	Ph	0	232-234	塩基
75	H	CO		0	263-264	塩酸塩
76	H	CO		0	247	塩酸塩
77	H	CO		0	245	塩酸塩
78	H	CO		0	140-141	塩酸塩
79	H	CO		0	204-205	塩酸塩
80	H	CO		0	217-218	塩酸塩
81	H	CO		0	209-210	塩酸塩
82*	H, CH ₃ (rac)	CO		0	233-234	塩酸塩
83	H	CH(OH) ラセミ体		0	157-158	塩基
84	H	CH(OH) ラセミ体		0	248-249	塩基

10

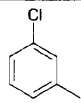
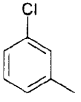
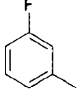
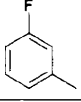
20

30

40

【 0 0 9 3 】

【 表 1 つ づ き 】

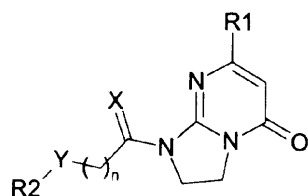
N°	X	Y	R2	n	[M+H] ⁺ 実測値	塩
85	H	CO		0	220-222	塩基
86	H	CO		0	263-265	塩酸塩
87	H	CH(OH) ラセミ体		0	172-174	塩基
88	H	CO		0	273-275	塩酸塩
89	H	CH(OH) ラセミ体		0	96-98	塩基

10

【 0 0 9 4 】

20

【 表 2 】



N°	R1	Y	X	R2	n	Mp °C	塩
1	4-py	CH ₂	H		0	205-207	(Z)-ブテ-エンジオエート
2	4-py	CH ₂	H	Ph	1	258-260	(Z)-ブテ-エンジオエート
3	4-py	CH ₂	H		1	218-220	塩基
4	4-py	CH ₂	H	Ph	0	158-160	(Z)-ブテ-エンジオエート
5	4-py	CH ₂	H		1	224-225	塩酸塩
6	4-py	CH ₂	H		1	228-229	塩酸塩
7	4-py	CH ₂	H	Ph	2	238.5-240	塩酸塩
8	4-py	CH ₂	H		1	222-223	塩酸塩
9	4-py	CH ₂	H		1	208-209	塩酸塩

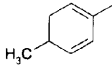
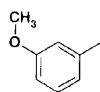
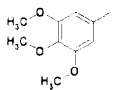
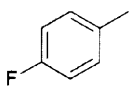
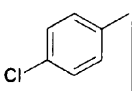
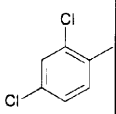
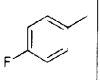
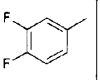
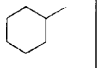
10

20

30

40

【 0 0 9 5 】
【 表 2 つ づ き 】

N°	R1	Y	X	R2	n	Mp °C	塩
10	4-p y	CH ₂	H		1	227-228	塩酸塩
11	4-p y	CH ₂	H		1	190-191	塩酸塩
12	4-p y	CH ₂	H		1	197-201	塩酸塩
13	4-p y	O	H		1	205-207	塩酸塩
14	4-p y	O	H		1	211-213	塩酸塩
15	4-p y	CH ₂	H		1	207-208	塩酸塩
16	4-p y	S	H	Ph	1	199-202	塩酸塩
17	4-p y	CH ₂	O	Ph	1	170	塩基
18	4-p y	CH ₂	H		1	251-252	塩酸塩
19	4-p y	CH ₂	H		1	187-188	塩酸塩
20	4-p y	CH ₂	H		0	117-118	塩基
21	4-p y	CH ₂	H		0	142-143	塩基
22	4-p y	CO	H	Ph	0	252-256	塩酸塩

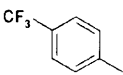
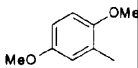
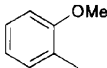
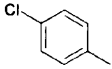
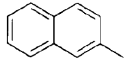
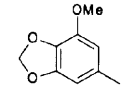
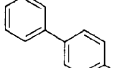
10

20

30

40

【 0 0 9 6 】
【 表 2 つ づ き 】

N°	R1	Y	X	R2	n	Mp °C	塩
23	4-p y	CH(OH) (S)	H	CF ₃	1	191-192	塩基
24	4-p y	$\equiv$ (トランス)	H	CF ₃	0	136-138	塩基
25	4-p y	CH ₂	H		1	136-137	塩基
26	4-p y	CH(OH) (R)	H	CF ₃	1	187-189	塩基
27	4-p y	CH ₂	H		1	201-203	塩酸塩
28	4-p y	CH ₂	H		0	221-223	塩酸塩
29	4-p y	SO ₂	H	Ph	1	261-264	塩基
30	4-p y	CH ₂	H	CF ₃	1	261-263	塩酸塩
31	4-p y	CH ₂	H		1	186-187	塩酸塩
32	4-p y	CH ₂	H		0	240-242	塩酸塩
33	4-p y	CO	H		0	241-242	塩酸塩
34	4-p y	CO	H		0	284-285	塩酸塩
35	4-p y	CO	CH ₃ (Rac)		0	252-253	塩酸塩
36	4-p y	CO	H		0	238-239	塩酸塩

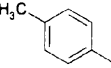
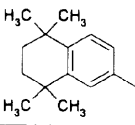
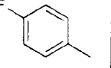
10

20

30

40

【 0 0 9 7 】
【 表 2 つ づ き 】

N°	R1	Y	X	R2	n	Mp °C	塩
37	4-p y	CO	H		0	226-227	塩酸塩
38	4-p y	CO	H		0	233-234	塩酸塩
39	4-p y	CO	H		0	250-251	塩酸塩
40	4-p y	CO	H		0	238-239	塩酸塩

10

【0098】

試験例：GSK3βに対する本発明の医薬の阻害活性

2つの異なったプロトコルが用いられる。

最初のプロトコルにおいて：7.5 μMのプレホスホリル化されたGS1ペプチドおよび10 μM ATP（300,000 cpmの33P-ATP含有）を、25 mM トリス-HCl, pH 7.5, 0.6 mM DTT, 6 mM MgCl₂, 0.6 mM EGTA, 0.05 mg/ml BSAバッファ中、GSK3β（総反応容量：100 μl）の存在下に、室温で1時間培養した。

20

2番目のプロトコルにおいて：4.1 μMのプレホスホリル化されたGS1ペプチドおよび42 μM ATP（260,000 cpm 33P-ATP含有）を、80 mM Mes-NaOH, pH 6.5, 1 mM Mgアセテート, 0.5 mM EGTA, 5 mM 2-メルカプトエタノール, 0.02% ツイーン20, 10% グリセロールバッファ中、GSK3βの存在下に、室温で2時間培養した。

【0099】

阻害剤をDMSO中に溶解した（反応媒体中の最終溶媒濃度、1%）。

30

ポリリン酸（85% P₂O₅）（25 g），126 ml 85% H₃PO₄にH₂Oを加えて500 mlとし、使用前に1:100に希釈して調製された溶液（100 μl）で反応を停止させた。反応混合物のアリコートを次いでWhatman P81カチオン交換フィルターに移し、上記の溶液ですすいだ。統合した33Pラジオアクティビティを液体シンチレーション・スペクトロメトリーで測定した。

ホスホリル化されたGS-1ペプチドは、次の配列を有していた：

NH₂-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(P)EDEE-COOH.

本発明の化合物のGSK3（阻害活性はIC₅₀で表わされ、示されているように、表1中の化合物のIC₅₀の範囲は10ナノモル～1マイクロモル濃度の範囲である。

【0100】

40

製剤実施例

(1) 錠剤

以下の成分を通常の方法に従って混合し、通常の装置を用いて圧縮した。

実施例1の化合物	30 mg
結晶性セルロース	60 mg
コーンスターチ	100 mg
ラクトース	200 mg
ステアリン酸マグネシウム	4 mg

【0101】

(2) 軟カプセル剤

50

以下の成分を通常の方法で混合し、軟カプセルに充填した。

実施例 1 の化合物	3 0 m g
オリーブ油	3 0 0 m g
レシチン	2 0 m g

【0102】

(1) 非経口用製剤

以下の成分を通常の方法により混合して、1 m l アンプルに含まれる注射剤を製造した。

実施例 1 の化合物	3 m g
塩化ナトリウム	4 m g
注射用蒸留水	1 m l

10

【0103】

産業上の利用可能性

本発明の化合物は G S K 3 β 阻害活性を有し、異常な G S K 3 β 活性により引き起こされる疾患の予防および／または臨床治療用医薬の有効成分として有用である。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
7 March 2002 (07.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/18386 A1(51) International Patent Classification: C07D 487/04,
A61K 31/519, A61P 25/00 // (C07D 487/04, 239:00,
239:00) (C07D 487/04, 239:00, 235:00)7 bis, rue du Loiret, F-75013 Paris (FR). NEDELEC,
Alain [FR/FR]; 97, rue Victor Hugo, F-92700 Colombes
(FR). SAADY, Mourad [FR/FR]; 224, rue de Faubourg
Saint-Antoine, F-75012 Paris (FR). YAICHE, Philippe
[FR/FR]; 2, place Marc Sangnier, F-93260 Les Lilas (FR).

(21) International Application Number: PCT/EP01/10726

(22) International Filing Date: 31 August 2001 (31.08.2001)

(74) Agent: KUGEL, Dominique; Sanofi-Synthelabo, 174
Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
00402410.5 1 September 2000 (01.09.2000) EP
00402412.1 1 September 2000 (01.09.2000) EP(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.(71) Applicants (for all designated States except US):
SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR). MITSUBISHI-TOKYO
PHARMACEUTICALS, INC. [JP/JP]; 2-6, Nihon-
bashi-honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8405 (JP).(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: 2-PYRIDINYL-6,7,8,9-TETRAHYDROPYRIMIDO[1,2-a]PYRIMIDIN-4-ONE AND 7-PYRIDINYL-2,3-DIHY-
DROIMIDAZO[1,2-a]PYRIMIDIN-5(1H)ONE DERIVATIVES(57) Abstract: The invention relates to pyrimidine derivative represented by formula (I) or a salt thereof wherein X represents
hydrogen atoms, a sulfur atom, an oxygen atom or a C₁₋₂ alkyl group and a hydrogen atom; Y represents a bond, an ethynylene
group, an ethynylene group, a 1,2-cyclopropylene, an oxygen atom, a sulfur atom, a sulfonyl group, a sulfoxide group, a carbonyl
group, a nitrogen atom being optionally substituted; or a methylene group optionally substituted; R₁ represent a 2,3 or 4-pyridyl
group optionally substituted by a C₃₋₆cycloalkyl group or a C₁₋₄alkyl group, a C₁₋₄alkoxy group, a benzyl group or a halogen atom;
when Y represents a bond, a methylene group optionally substituted or a carbonyl group then R₂ represent a C₁₋₆alkyl group, a
C₃₋₆cycloalkyl group, a C₁₋₄alkylthio group, a C₁₋₄alkoxy group, a C₁₋₂perhalogenated alkyl group, a C₁₋₃halogenated alkyl group,
a 5,6,7,8-tetrahydronaphthyl ring, a naphthyl ring, a phenylthio group, a benzyl group, a phenyl ring, a pyridyl ring, an indole ring,
a pyrrole ring, a thiophene ring, a furan ring or an imidazole ring; when Y represents an ethynylene group, an ethynylene group, an
oxygen atom, a sulfur atom, a sulfonyl group, a sulfoxide group or a nitrogen atom being optionally substituted then R₂ represents a
C₁₋₆alkyl group, a C₃₋₆cycloalkyl group, a C₁₋₂perhalogenated alkyl group, a C₁₋₃halogenated alkyl group, a naphthyl ring, a 5,6,7,8-
tetrahydronaphthyl ring, a benzyl group, a phenyl ring, a pyridyl ring, an indole ring, a pyrrole ring, a thiophene ring, a furan ring
or an imidazole ring. And a medicament comprising the said derivative or a salt thereof as an active ingredient which is used for
preventive and/or therapeutic treatment of a neurodegenerative diseases caused by abnormal activity of GSK3β such as Alzheimer's
disease.

WO 02/18386 A1

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

SPECIFICATION

2-PYRIDINYL-6,7,8,9-TETRAHYDROPYRIMIDO[1,2-a] PYRIMIDIN-4-ONE AND
 7-PYRIDINYL-2,3-DIHYDROIMIDAZO[1,2-a] PYRIMIDIN-5(1H)ONE
 5 DERIVATIVES

Technical Field

10 The present invention relates to compounds that are useful as an active ingredient of a medicament for preventive and/or therapeutic treatment of neurodegenerative diseases caused by abnormal activity of GSK3 β .

Background Art

15 GSK3 β (glycogen synthase kinase 3 β) is a proline directed serine, threonine kinase that plays an important role in the control of metabolism, differentiation and survival. It was initially identified as an enzyme able to phosphorylate and hence inhibit glycogen synthase. It was later recognized that GSK3 β was identical to tau protein kinase 1 (TPK1), an enzyme that phosphorylates tau protein in epitopes
 20 that are also found to be hyperphosphorylated in Alzheimer's disease and in several tauopathies.
 Interestingly, protein kinase B (AKT) phosphorylation of GSK3 β results in a loss of its kinase activity, and it has been hypothesized that this inhibition may mediate some of the effects of neurotrophic factors. Moreover, phosphorylation by GSK3 β
 25 of β -catenin, a protein involved in cell survival, results in its degradation by an ubiquitination dependent proteasome pathway.
 Thus, it appears that inhibition of GSK3 β activity may result in neurotrophic activity. Indeed there is evidence that lithium, an uncompetitive inhibitor of GSK3 β , enhances neuritogenesis in some models and also increases neuronal
 30 survival, through the induction of survival factors such as Bcl-2 and the inhibition of the expression of proapoptotic factors such as P53 and Bax.
 Recent studies have demonstrated that β -amyloid increases the GSK3 β activity and tau protein phosphorylation. Moreover, this hyperphosphorylation as well as the neurotoxic effects of β -amyloid are blocked by lithium chloride and by a
 35 GSK3 β antisense mRNA. These observations strongly suggest that GSK3 β may be the link between the two major pathological processes in Alzheimer's disease: abnormal APP (Amyloid Precursor Protein) processing and tau protein hyperphosphorylation.

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

Although tau hyperphosphorylation results in a destabilization of the neuronal cytoskeleton, the pathological consequences of abnormal GSK3 β activity are, most likely, not only due to a pathological phosphorylation of tau protein because, as mentioned above, an excessive activity of this kinase may affect survival
5 through the modulation of the expression of apoptotic and antiapoptotic factors. Moreover, it has been shown that β -amyloid-induced increase in GSK3 β activity results in the phosphorylation and, hence the inhibition of pyruvate dehydrogenase, a pivotal enzyme in energy production and acetylcholine synthesis.

10 Altogether these experimental observations indicate that GSK3 β may find application in the treatment of the neuropathological consequences and the cognitive and attention deficits associated with Alzheimer's disease, as well as other acute and chronic neurodegenerative diseases. These include, in a non-limiting manner, Parkinson's disease, tauopathies (e.g. frontotemporoparietal
15 dementia, corticobasal degeneration, Pick's disease, progressive supranuclear palsy) and other dementia including vascular dementia; acute stroke and others traumatic injuries; cerebrovascular accidents (e.g. age related macular degeneration); brain and spinal cord trauma; peripheral neuropathies;
20 retinopathies and glaucoma.

In addition GSK3 β may find application in the treatment of other diseases such as:
Non-insulin dependent diabetes (such as diabetes type II) and obesity; manic
depressive illness; schizophrenia; alopecia; cancers such as breast cancer, non-
25 small cell lung carcinoma, thyroid cancer, T or B-cell leukemia and several virus-induced tumors

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

Disclosure of the Invention

An object of the present invention is to provide compounds useful as an active ingredient of a medicament for preventive and/or therapeutic treatment of a disease caused by abnormal GSK3 β activity, more particularly of

5 neurodegenerative diseases. More specifically, the object is to provide novel compounds useful as an active ingredient of a medicament that enables prevention and/or treatment of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease.

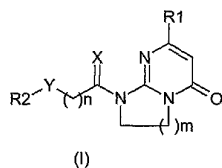
Thus, the inventors of the present invention have identified compounds

10 possessing inhibitory activity against GSK3 β . As a result, they found that compounds represented by the following formula (I) had the desired activity and were useful as an active ingredient of a medicament for preventive and/or therapeutic treatment of the aforementioned diseases.

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

The present invention thus provides pyrimidone derivatives represented by formula (I) or salts thereof, solvates thereof or hydrates thereof:



wherein:

5 X represents hydrogen atoms, a sulphur atom, an oxygen atom or a C₁₋₂ alkyl group and a hydrogen atom;

Y represents a bond, an ethenylene group, an ethynylene group, a 1,2-cyclopropylene, an oxygen atom, a sulphur atom, a sulfonyl group, a sulfinyl group, a carbonyl group, a nitrogen atom being optionally substituted by a C₁₋₆ alkyl group, a phenyl or a benzyl group; or a methylene group optionally substituted by one or two groups chosen from a C₁₋₆ alkyl group, a phenyl group, a hydroxyl group or a C₁₋₄ alkoxy group;

15 R1 represents a 2, 3 or 4-pyridyl group optionally substituted by a C₃₋₆ cycloalkyl group a C₁₋₄ alkyl group, a C₁₋₄ alkoxy group, a benzyl group or a halogen atom;

when Y represents a bond, a 1,2-cyclopropylene, a methylene group optionally substituted or a carbonyl group then R2 represents a C₁₋₆ alkyl group, a C₃₋₆ cycloalkyl group, a C₁₋₄ alkylthio group, a C₁₋₄ alkoxy group, a C₁₋₂ perhalogenated alkyl group, a C₁₋₃ halogenated alkyl group, a 5,6,7,8-tetrahydronaphthyl ring, a naphthyl ring, a phenylthio group, a benzyl group, a phenyl ring, a pyridyl ring, an indole ring, a pyrrole ring, a thiophene ring, a furan ring or an imidazole ring; the benzyl group or the rings being optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from a C₁₋₆ alkyl group, a methylenedioxy group, a halogen atom, a C₁₋₂ perhalogenated alkyl group, a C₁₋₃ halogenated alkyl group, a hydroxyl group, a C₁₋₄ alkoxy group, a nitro, a cyano, an amino, a C₁₋₅ monoalkylamino group, a C₂₋₁₀ dialkylamino group, a C₁₋₆ alkylcarbonylamino group, a C₈₋₁₀ arylcarbonylamino group, a C₁₋₄ alkylsulfonyl group, C₁₋₄ alkylsulfonyloxy group or a phenyl group;

30

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

- when Y represents an ethenylene group, an ethynylene group, an oxygen atom, a sulphur atom, a sulfonyl group, a sulfoxide group or a nitrogen atom being optionally substituted then R² represents a C₁₋₆ alkyl group, a C₃₋₆ cycloalkyl group, a C₁₋₂ perhalogenated alkyl group, a C₁₋₃ halogenated alkyl group, a naphthyl ring, a 5,6,7,8-tetrahydronaphthyl ring, a benzyl group, a phenyl ring, a pyridyl ring, an indole ring, a pyrrole ring, a thiophene ring, a furan ring or an imidazole ring; the benzyl group or the rings being optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from a C₁₋₆ alkyl group, a methylenedioxy group, a halogen atom, a C₁₋₂ perhalogenated alkyl group, a C₁₋₃ halogenated alkyl group, a hydroxyl group, a C₁₋₄ alkoxy group, a nitro, a cyano, an amino, a C₁₋₅ monoalkylamino group, a C₂₋₁₀ dialkylamino group, a C₁₋₆ alkylcarbonylamino group, a C_{6,10} arylcarbonylamino group, a C₁₋₄ alkylsulfonyl group, C₁₋₄ alkylsulfonyloxy group or a phenyl group;
- 15 m represents 1 or 2;
and n represents 0 to 3.

- According to another aspect of the present invention, there is provided a medicament comprising as an active ingredient a substance selected from the group consisting of the pyrimidone derivatives represented by formula (I) and the physiologically acceptable salts thereof, and the solvates thereof and the hydrates thereof. As preferred embodiments of the medicament, there are provided the aforementioned medicament which is used for preventive and/or therapeutic treatment of diseases caused by abnormal GSK3 β activity, and the
- 20 aforementioned medicament which is used for preventive and/or therapeutic treatment of neurodegenerative diseases and in addition other diseases such as: Non-insulin dependent diabetes (such as diabetes type II) and obesity; manic depressive illness; schizophrenia; alopecia; cancers such as breast cancer, non-small cell lung carcinoma, thyroid cancer, T or B-cell leukemia and several virus-induced tumors.

- As further preferred embodiments of the present invention, there are provided the aforementioned medicament wherein the diseases are neurodegenerative diseases and are selected from the group consisting of Alzheimer's disease,
- 35 Parkinson's disease, tauopathies (e.g. frontotemporoparietal dementia, corticobasal degeneration, Pick's disease, progressive supranuclear palsy) and other dementia including vascular dementia; acute stroke and others traumatic injuries; cerebrovascular accidents (e.g. age related macular degeneration); brain

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

and spinal cord trauma; peripheral neuropathies; retinopathies and glaucoma, and the aforementioned medicament in the form of pharmaceutical composition containing the above substance as an active ingredient together with one or more pharmaceutical additives.

5 The present invention further provides an inhibitor of GSK3 β activity comprising as an active ingredient a substance selected from the group consisting of the pyrimidone derivatives of formula (I) and the salts thereof, and the solvates thereof and the hydrates thereof.

10 According to further aspects of the present invention, there is provided a method for preventive and/or therapeutic treatment of neurodegenerative diseases caused by abnormal GSK3 β activity, which comprises the step of administering to a patient a preventively and/or therapeutically effective amount of a substance selected from the group consisting of the pyrimidone derivatives of
15 formula (I) and the physiologically acceptable salts thereof, and the solvates thereof and the hydrates thereof; and a use of a substance selected from the group consisting of the pyrimidone derivatives of formula (I) and the physiologically acceptable salts thereof, and the solvates thereof and the hydrates thereof for the manufacture of the aforementioned medicament.

20 As used herein, the C₁₋₆ alkyl group represents a straight or branched alkyl group having 1 to 6 carbon atoms, for example, methyl group, ethyl group, n-propyl group, isopropyl group, n-butyl group, isobutyl group, sec-butyl group, tert-butyl group, n-pentyl group, isopentyl group, neopentyl group, 1,1-dimethylpropyl
25 group, n-hexyl group, isohexyl group, and the like;

The C₃₋₆ cycloalkyl group represents a cyclic alkyl group having from 3 to 6 carbon atoms;

The C₁₋₄ alkoxy group represents an alkyloxy group having 1 to 4 carbon atoms for example, methoxy group, ethoxy group, propoxy group, isopropoxy
30 group, butoxy group, isobutoxy group, sec-butoxy group, tert-butoxy group, and the like;

The C₁₋₄ alkylthio group represents an alkylthio group having 1 to 4 carbon atoms for example, methylthio group, ethylthio group, propylthio group, isopropylthio group, butylthio group, isobutylthio group, sec-butylthio group, tert-
35 butylthio group, and the like;

The C₁₋₄ alkylsulfonyl group represents an alkylsulfonyl group having 1 to 4 carbon atoms for example, methylsulfonyl group, ethylsulfonyl group,

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

propylsulfonyl group, isopropylsulfonyl group, butylsulfonyl group, isobutylsulfonyl group, sec-butylsulfonyl group, tert-butylsulfonyl group, and the like;

The halogen atom represents a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom;

The C₁₋₂ perhalogenated alkyl group represents an alkyl group wherein all the hydrogen have been substituted by halogen atoms, for example a CF₃ or C₂F₅;

The C₁₋₃ halogenated alkyl group represents an alkyl group wherein at least one hydrogen has not been substituted by a halogen atom;

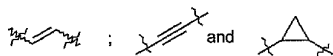
The C₁₋₅ monoalkylamino group represents an amino group substituted by one C₁₋₅ alkyl group, for example, methylamino group, ethylamino group, propylamino group, isopropylamino group, butylamino group, isobutylamino group, tert-butylamino group, pentylamino group and isopentylamino group;

The C₂₋₁₀ dialkylamino group represents an amino group substituted by two C₁₋₅ alkyl groups, for example, dimethylamino group, ethylmethylamino group, diethylamino group, methylpropylamino group and diisopropylamino group;

The C₁₋₆ alkylcarbonylamino group represents an amino group substituted by a C₁₋₆ acyl group, for example, formyl group, acetyl group, propionyl group, pivaloyl group, butyryl group, isobutyryl group, pentanoyl group, 3-methylbutyryl group and hexanoyl group;

The C₆₋₁₀ arylcarbonylamino group represents an amino group substituted by a benzoyl group and a naphthoyl group;

The ethenylene, ethynylene and the 1,2-cyclopropylene group represents respectively the following groups:



The leaving group represents a group which could be easily cleaved and substituted, such a group may be for example a tosyl, a mesyl, a bromide and the like.

The compounds represented by the aforementioned formula (I) may form a salt. Examples of the salt include, when an acidic group exists, salts of alkali metals and alkaline earth metals such as lithium, sodium, potassium, magnesium, and calcium; salts of ammonia and amines such as methylamine, dimethylamine, trimethylamine, dicyclohexylamine, tris(hydroxymethyl)aminomethane, *N,N*-bis(hydroxyethyl)piperazine, 2-amino-2-methyl-1-propanol, ethanolamine, *N*-methylglucamine, and L-glucamine; or salts with basic amino acids such as lysine,

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

D-hydroxylysine, and arginine. The base-addition salts of acidic compounds are prepared by standard procedures well known in the art.

When a basic group exists, examples include salts with mineral acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid; salts with organic acids such as methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, acetic acid, propionic acid, tartaric acid, fumaric acid, maleic acid, malic acid, oxalic acid, succinic acid, citric acid, benzoic acid, mandelic acid, cinnamic acid, lactic acid, glycolic acid, glucuronic acid, ascorbic acid, nicotinic acid, and salicylic acid; or salts with acidic amino acids such as aspartic acid, and glutamic acid.

The acid-addition salts of the basic compounds are prepared by standard procedures well known in the art which include, but are not limited thereto, dissolving the free base in an aqueous alcohol solution containing the appropriate acid and isolating the salt by evaporating the solution, or by reacting the free base and an acid in an organic solvent, in which case the salt separates directly, or is precipitated with a second organic solvent, or can be obtained by concentration of the solution. The acids which can be used to prepare the acid-addition salts include preferably those which produce, when combined with the free base, pharmaceutically-acceptable salts, that is, salts whose anions are relatively innocuous to the animal organism in pharmaceutical doses of the salts, so that the beneficial properties inherent in the free base are not compromised by side effects ascribable to the anions. Although medicinally acceptable salts of the basic compounds are preferred, all acid-addition salts are within the scope of the present invention.

In addition to the pyrimidinone derivatives represented by the aforementioned formula (I) and salts thereof, their solvates and hydrates also fall within the scope of the present invention. The pyrimidinone derivatives represented by the aforementioned formula (I) may have one or more asymmetric carbon atoms. As for the stereochemistry of such asymmetric carbon atoms, they may independently be in either (R) and (S) configuration, and the pyrimidinone derivative may exist as stereoisomers such as optical isomers, or diastereoisomers. Any stereoisomers in pure form, any mixtures of stereoisomers, racemates and the like fall within the scope of the present invention.

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

Examples of preferred compounds of the present invention are shown in table 1 hereinafter. However, the scope of the present invention is not limited by these compounds.

- 5 Preferred compounds of the present invention represented by formula (I) include also:

- (1) Compounds wherein R1 represents a 3- or 4-pyridyl group and more preferably 4-pyridyl group, which may be substituted by a C₁₋₂ alkyl group, C₁₋₂ alkoxy group or a halogen atom; and/or
- 10 (2) Compounds wherein X represents hydrogen atoms, an oxygen atom or a methyl group and a hydrogen atom; and/or
- (3) Compounds wherein Y represents a bond, an ethenylene group, an ethynylene group, an oxygen atom, a sulphur atom, a sulfinyl group, a carbonyl group, a methylene group optionally substituted or a nitrogen atom being
- 15 optionally substituted by one or two benzyl group; and/or
- (4) R2 represents a C₁₋₄ alkyl group, C₁₋₂ alkylthio group, C₁₋₂ alkoxy group, a trifluoromethyl group, a C₅₋₆ cycloalkyl group, a naphthyl ring, a 5,6,7,8-tetrahydronaphthyl ring, a phenylthio group, a benzyl group, a phenyl ring, a
- 20 pyridyl ring, an indole ring, a thiophene ring; the rings being optionally substituted by 1 to 4 substituents.

More preferred compounds of the present invention represented by formula (I) include also:

- 25 (1) Compounds wherein R1 represents an unsubstituted 4-pyridyl group; and/or
- (2) Compounds wherein R2 represents a C₁₋₄ alkyl group, C₁₋₂ alkylthio group, C₁₋₂ alkoxy group, a trifluoromethyl group, a C₅₋₆ cycloalkyl group, a naphthyl ring, a 5,6,7,8-tetrahydronaphthyl ring, a phenyl ring, a pyridyl ring, an indole ring, a thiophene ring; the rings being optionally substituted by 1 to 4 substituents;
- 30 and/or
- (3) Compounds wherein X represents hydrogen atoms, an oxygen atom or a methyl group and a hydrogen atom; and/or
- (4) Compounds wherein Y represents a bond, a ethenylene, a ethynylene, a sulphur atom, an oxygen atom, a carbonyl group, a sulfinyl group, a methylene
- 35 group optionally substituted by a C₁₋₄ alkyl group and/or a hydroxy group, or a nitrogen atom optionally substituted by one or two benzyl group; and/or
- (5) n is 0, 1 or 2.

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

Particularly preferred compounds of the present invention represented by formula (I) include the compounds of table 1 :

- 1 : 9-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
5 a]pyrimidin-4-one;
- 2 : 9-[3-phenylpropyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 3 : 9-[2-phenylethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 10 4 : 9-[2-(1*H*-indol-3-yl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 5 : 9-[2-phenoxyethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 6 : 9-[3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
15 pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 7 : 9-[2-(2-methoxyphenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 8 : 9-[2-(4-fluorophenoxyethyl)]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 20 9 : 9-[3-(2-chlorophenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 10 : 9-[3-(4-methylphenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 11 : 9-[3-(4-trifluoromethylphenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
25 pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 12 : 9-(4-phenylbutyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 13 : 9-[3-(2-methylphenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 30 14 : 9-[2-(2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 15 : 9-[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 16 : 9-[3-(2-methoxyphenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
35 pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 17 : 9-[2-(4-chlorophenoxy)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

- 18 : 9-[3-(3-methoxyphenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 19 : 9-[2-(2-methoxyphenylmethyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 5 20 : 9-[2-phenylthioethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 21 : 9-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 22 : 9-[3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 10 23 : 9-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 24 : 9-[3-(3,4-fluorophenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 15 25 : 9-[3-phenylpropanoyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 26 : 9-[3-(4-fluorophenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 27 : 9-[3-(2,5-dimethoxyphenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 20 28 : 9-[3-(2,4-dichlorophenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 29 : 9-[3-(3-fluorophenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 25 30 : 9-[3-(4-chlorophenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 31 : 9-[3-(3-dimethylbutyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 32 : 9-[2-(2-cyclohexylethyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 30 33 : 9-[3-(pyridin-3-yl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 34 : 9-[2-(4-methylsulfonyloxyphenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 35 35 : 9-(3-methylbutyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 36 : 9-(3,3-diphenylpropyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

- 37 : 9-[4-(4-methoxyphenyl)butyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 38 : 9-[4-(4-nitrophenyl)butyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 5 39 : 9-[3-(2-fluorophenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 40 : 9-[3-(phenylprop-2-ynyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 41 : 9-[3-(phenylbutyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 10 42 : 9-[2-(2-chloro-4-fluorophenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 43 : 9-[2-(phenyl-2-oxo-ethyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 15 44 : 9-[2-(benzyloxypropyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 45 : 9-[3-(methylthioethyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 46 : 9-[2-(1-naphthyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 20 47 : 9-[2-(thiophen-2-yl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 48 : 9-[2-(3-trifluoromethylphenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 25 49 : 9-[2-(thiophen-3-yl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 50 : 9-[2-(2-bromophenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 51 : 9-[4-(4-cyclohexylbutyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 30 52 : 9-[2-(3-bromophenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 53 : 9-[2-(4-*tert*-butylphenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 35 54 : 9-[2-(2,4,6-trimethylphenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 55 : 9-[2-(4-ethoxyphenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

- 56 : 9-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 57 : 9-[2-(3-chlorophenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 5 58 : 9-[2-(3-methylphenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 59 : 9-(3-methoxybutyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 60 : 9-(3-cyclohexylpropyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 10 61 : 9-[3-[di(phenylmethyl)amino]propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 62 : 9-[2-phenyl-cyclopropylmethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 15 63 : 9-[3-phenylprop-2-enyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 64 : 9-(2-phenyl-2-hydroxypropyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 65 : 9-[3-(4-fluorophenyl)-3-oxo-propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 20 66 : 9-(4,4,4-trifluorobutyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 67 : 9-[3-phenyl-3-oxo-propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 25 68 : 9-[3-phenyl-3-hydroxypropyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 69 : 9-[3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 70 : (R)-9-[2-phenyl-2-hydroxyethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 30 71 : (S)-9-[2-phenyl-2-hydroxyethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 72 : 9-[3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 35 73 : 9-[1-methyl-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 74 : 9-[1-methyl-2-hydroxy-2-phenyl-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

- 75 : 9-[2-(4-methylphenyl)-2-oxo-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 76 : 9-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxo-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 5 77 : 9-[2-(4-fluorophenyl)-2-oxo-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 78 : 9-[2-(4-phenylphenyl)-2-oxo-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 79 : 9-[2-(3-methoxyphenyl)-2-oxo-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 10 80 : 9-[2-(2-naphthyl)-2-oxo-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 81 : 9-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-yl)-2-oxo-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 15 82 : 9-[2-(3-methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)-2-oxo-1-methylethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 83 : 9-[2-(4-methylphenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 84 : 9-[2-(1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-6-yl)-2-hydroxy-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 20 85 : 9-[2-(phenylamino)-2-oxo-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 86 : 9-[2-(3-chlorophenyl)-2-oxo-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 25 87 : 9-[2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 88 : 9-[2-(3-fluorophenyl)-2-oxo-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 89 : 9-[2-(3-fluorophenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 30

And the compounds of table 2 :

- 1 : 1-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 35 2 : 1-[3-(phenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 3 : 1-[3-(1*H*-indol-3-yl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-one,

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

- 4 : 1-[2-(phenyl)ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 5 : 1-[3-(2-methylphenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 5 6 : 1-[3-(2-methoxyphenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 7 : 1-(4-phenylbutyl)-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 8 : 1-[3-(2-chlorophenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 10 9 : 1-[3-(2,5-dimethoxyphenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 10 : 1-[3-(4-methylphenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 11 : 1-[3-(3-methoxyphenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 15 12 : 1-[3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 13 : 1-[2-(4-fluorophenoxy)ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 20 14 : 1-[2-(4-chlorophenoxy)ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 15 : 1-[3-(2,4-dichlorophenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 16 : 1-[2-(phenylthio)ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 25 17 : 1-(3-phenylpropanoyl)-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 18 : 1-[3-(4-fluorophenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 30 19 : 1-[3-(3,4-difluorophenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 20 : 1-(2-cyclohexylethyl)-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 21 : 1-(3,3-dimethylbutyl)-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
- 35 22 : 1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, and
- 23 : (S)-1-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyl)-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

- a]pyrimidin-5(1*H*)-one:
- 24 : 1-(4,4,4-trifluoro-but-2-en-1-yl)-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-
a]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 25 : 1-[3-(4-trifluoromethylphenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-
a]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 26 : (R)-1-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyl)-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-
a]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 27 : 1-[2-(2-fluorophenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-
5(1*H*)-one,
- 28 : 1-[3-(2,5-dimethoxy-phenyl)ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-
a]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 29 : 1-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-
5(1*H*)-one,
- 30 : 1-(4,4,4-trifluorobutyl)-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1*H*)-
one,
- 31 : 1-[3-(pyridin-3-yl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-
5(1*H*)-one,
- 32 : 1-[2-(2-methoxy)ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-
5(1*H*)-one,
- 33 : 1-[2-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-
a]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 34 : 1-[2-(naphth-2-yl)-2-oxo-ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-
a]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 35 : 1-[2-(3-methoxy-4,5-methylenedioxy-phenyl)-2-oxo-1-methyl-ethyl]-7-pyridin-4-
yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 36 : 1-[2-(4-phenyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-
a]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 37 : 1-[2-(4-methylphenyl)-2-oxo-ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-
a]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 38 : 1-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-yl)-2-oxo-ethyl]-7-pyridin-
4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 39 : 1-[2-(4-fluorophenyl)-2-oxo-ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-
a]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 40 : 1-[2-(3-methoxyphenyl)-2-oxo-ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-
a]pyrimidin-5(1*H*)-one.

As a further object, the present invention concerns also methods for preparing the
pyrimidin-4-one compounds represented by the aforementioned formula (I).

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

These compounds can be prepared, for example, according to methods explained below.

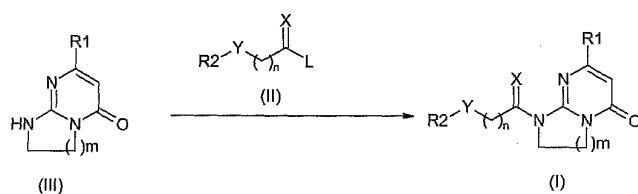
Preparation method

5

2-[1,2-*a*]pyrimidin-4-one compounds represented by the aforementioned formula (I) may be prepared according to scheme 1.

Scheme 1

10



(In the above scheme the definition of R¹, R², X, Y and n are the same as those already described for compound of formula (I)).

15

The [1,2-*a*]pyrimidin-4-one derivative represented by the above formula (III), wherein R¹ is as defined for compound of formula (I), is allowed to react with a base such as sodium hydride, sodium carbonate or potassium carbonate, in a solvent such as *N,N*-dimethylformamide, *N*-methylpyrrolidine, *N,N*-dimethylacetamide or chloroform, at a suitable temperature ranging from 0 to 130°C under ordinary air, and then with a compound of formula (II), wherein R², Y and n are as defined for compound of formula (I) and L represents a leaving group, to obtain the compound of the aforementioned formula (I).

20

Preferably when X represents hydrogen atoms, L represents a bromide or mesyl group and the reaction is carried out with sodium hydride in *N,N*-dimethylformamide at a suitable temperature ranging from 70 to 130 °C.

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

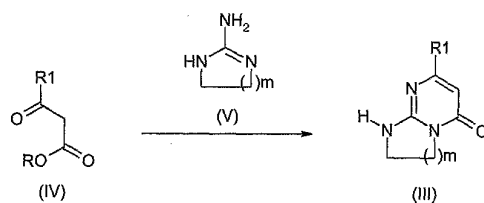
Preferably when X represents oxygen atom, L represents a chloride and the reaction is carried out with sodium hydride in chloroform at a suitable temperature ranging from 0 to 70 °C.

5 Compound of formula (II) is commercially available or may be synthesized according to well-known methods of one skilled in the art.

The compound of formula (III) may be prepared according to the method defined in scheme 2.

10

Scheme 2



15

(In the above scheme the definition of R^1 is the same as already described.)

20 According to this method, the 3-ketoester of formula (IV) is allowed to react with a compound 2 of formula (V). The reaction may be carried out in an alcoholic solvent such as ethanol, propanol or isopropanol, in presence of a base such as sodium hydride, sodium carbonate or potassium carbonate, at a suitable temperature ranging from 25°-100°C under ordinary air.

25

Compound of formula (IV) is commercially available or may be synthesised according to well-known methods of one skilled in the art.

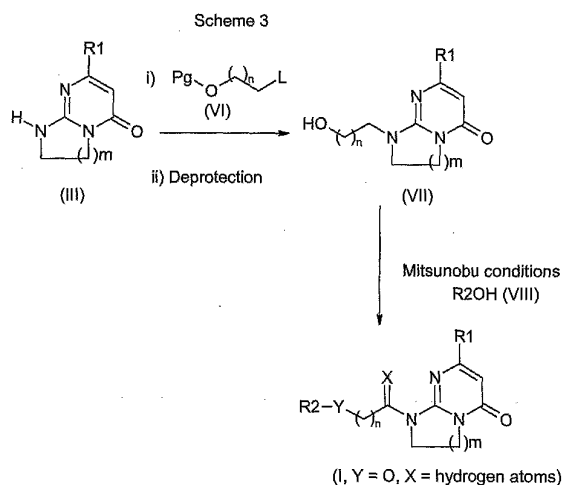
WO 02/18386

PCT/EP01/10726

For example compounds of formula (IV), wherein R1 represent a pyridyl group optionally substituted by a C₁₋₄ alkyl group, C₁₋₄ alkoxy group or a halogen atom, can be prepared by reacting a nicotinic acid optionally substituted by a C₁₋₄ alkyl group, C₁₋₄ alkoxy group or an halogen, with a malonic acid monoester. The reaction can be carried out using methods well known to one skilled in the art, such as for example in presence of a coupling agent such as 1,1'-carbonylbis-1*H*-imidazole in a solvent such as tetrahydrofuran at a temperature ranging from 20 to 70°C.

Compound of formula (V) may be synthesised according to the method described by Smith and Christensen (J. Org. Chem. 1955, 20, 829).

Alternatively and when Y represents an oxygen atom, X represents hydrogen atoms and R2 represents an aryl or heteroaryl group, compounds of the aforementioned formula (I) may be prepared according to scheme 3.



(In the above scheme the definition of R1 is the same as already described.)

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

According to this method, compounds of formula (III), are allowed to react with a base such as sodium hydride or potassium carbonate in a solvent such as *N,N*-dimethylformamide at a suitable temperature ranging from 70° to 130 °C under ordinary air, then followed by addition compounds of formula (VI), wherein

5 Pg represents a protecting group, preferably a tetrahydropyran, and L represents a leaving group, preferably a bromide. The deprotection is then carried out using methods well known to one skilled in the art, such as for example when the protecting group is a tetrahydropyran group, the deprotection is then carried out in presence of ammonium chloride in a solvent such as methanol at a temperature

10 ranging from 20° to 70°C to give compound of formula (VII). Compounds of formula (I), as defined hereabove, can then be prepared by reacting the compound of formula (VII) with a compound of formula (VIII) using methods well known to one skilled in the art, such as for example in presence of triphenylphosphine and diethylazodicarboxylate as coupling agent in a solvent

15 such tetrahydrofuran at room temperature.

Compounds of formula (VI) and (VIII) are commercially available or may be synthesised according to well-known methods of one skilled in the art.

20 In the above reactions, protection or deprotection of a functional group may sometimes be necessary. A suitable protecting group Pg can be chosen depending on the type of a functional group, and a method described in the literature may be applied. Examples of protecting groups, of protection and deprotection methods are given for example in *Protective groups in Organic*

25 *Synthesis* Greene et al., 2nd Ed. (John Wiley & Sons, Inc., New York).

The compounds of the present invention have inhibitory activity against GSK3 β .

Accordingly, the compounds of the present invention are useful as an active

30 ingredient for the preparation of a medicament, which enables preventive and/or therapeutic treatment of a disease caused by abnormal GSK3 β activity and more particularly of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. In addition, the compounds of the present invention are also useful as an active ingredient for the preparation of a medicament for preventive and/or therapeutic

35 treatment of neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease, tauopathies (e.g. frontotemporoparietal dementia, corticobasal degeneration, Pick's disease, progressive supranuclear palsy) and other dementia including vascular dementia; acute stroke and others traumatic injuries; cerebrovascular

accidents (e.g. age related macular degeneration); brain and spinal cord trauma; peripheral neuropathies; retinopathies and glaucoma; and other diseases such as non-insulin dependent diabetes (such as diabetes type II) and obesity; manic depressive illness; schizophrenia; alopecia; cancers such as breast cancer, non-small cell lung carcinoma, thyroid cancer, T or B-cell leukemia and several virus-induced tumors.

The present invention further relates to a method for treating neurodegenerative diseases caused by abnormal activity of GSK3 β and of the aforementioned diseases which comprises administering to a mammalian organism in need thereof an effective amount of a compound of the formula (I).

As the active ingredient of the medicament of the present invention, a substance may be used which is selected from the group consisting of the compound represented by the aforementioned formula (I) and pharmacologically acceptable salts thereof, and solvates thereof and hydrates thereof. The substance, per se, may be administered as the medicament of the present invention, however, it is desirable to administer the medicament in a form of a pharmaceutical composition which comprises the aforementioned substance as an active ingredient and one or more pharmaceutical additives. As the active ingredient of the medicament of the present invention, two or more of the aforementioned substances may be used in combination. The above pharmaceutical composition may be supplemented with an active ingredient of another medicament for the treatment of the above mentioned diseases. The type of pharmaceutical composition is not particularly limited, and the composition may be provided as any formulation for oral or parenteral administration. For example, the pharmaceutical composition may be formulated, for example, in the form of pharmaceutical compositions for oral administration such as granules, fine granules, powders, hard capsules, soft capsules, syrups, emulsions, suspensions, solutions and the like, or in the form of pharmaceutical compositions for parenteral administrations such as injections for intravenous, intramuscular, or subcutaneous administration, drip infusions, transdermal preparations, transmucosal preparations, nasal drops, inhalants, suppositories and the like. Injections or drip infusions may be prepared as powdery preparations such as in the form of lyophilized preparations, and may be used by dissolving just before use in an appropriate aqueous medium such as physiological saline. Sustained-release preparations such as those coated with a polymer may be directly administered intracerebrally.

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

- Types of pharmaceutical additives used for the manufacture of the pharmaceutical composition, content ratios of the pharmaceutical additives relative to the active ingredient, and methods for preparing the pharmaceutical composition may be appropriately chosen by those skilled in the art. Inorganic or organic substances, or solid or liquid substances may be used as pharmaceutical additives. Generally, the pharmaceutical additives may be incorporated in a ratio ranging from 1% by weight to 90% by weight based on the weight of an active ingredient.
- Examples of excipients used for the preparation of solid pharmaceutical compositions include, for example, lactose, sucrose, starch, talc, cellulose, dextrin, kaolin, calcium carbonate and the like. For the preparation of liquid compositions for oral administration, a conventional inert diluent such as water or a vegetable oil may be used. The liquid composition may contain, in addition to the inert diluent, auxiliaries such as moistening agents, suspension aids, sweeteners, aromatics, colorants, and preservatives. The liquid composition may be filled in capsules made of an absorbable material such as gelatin. Examples of solvents or suspension mediums used for the preparation of compositions for parenteral administration, e.g. injections, suppositories, include water, propylene glycol, polyethylene glycol, benzyl alcohol, ethyl oleate, lecithin and the like. Examples of base materials used for suppositories include, for example, cacao butter, emulsified cacao butter, lauric lipid, witepsol.
- The dose and frequency of administration of the medicament of the present invention are not particularly limited, and they may be appropriately chosen depending on conditions such as a purpose of preventive and/or therapeutic treatment, a type of a disease, the body weight or age of a patient, severity of a disease and the like. Generally, a daily dose for oral administration to an adult may be 0.01 to 1,000 mg (the weight of an active ingredient), and the dose may be administered once a day or several times a day as divided portions, or once in several days. When the medicament is used as an injection, administrations may preferably be performed continuously or intermittently in a daily dose of 0.001 to 100 mg (the weight of an active ingredient) to an adult.

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

Chemical Examples

The present invention will be explained more specifically with reference to the following general examples, however, the scope of the present invention is not limited to these examples.

Example 1 (Compound N° 7 of table 1)

9-[2-(2-Methoxyphenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one (Z)-but-2-enedioate (1:1)

1.1. 2-Pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one

A mixture of 8.98g (46.5 mmol) of ethyl 3-(4-pyridyl)-3-oxopropionate and 8.0g (46.5 mmol) of 2-amino tetrahydropyrimidine dihydrochloride (prepared according to J. Org. Chem. 1955, 20, 829.) and 19.3g (139.5 mmol) of potassium carbonate in 60ml of ethanol was heated at reflux temperature during 18 h. The cooled solution was evaporated to removed solvent and the residue was treated with water and extracted with dichloromethane. The extracts were dried and evaporated to give 8.0g (75%) of product as a white powder. Mp : 219 °C.

1.2. 9-[2-(2-Methoxyphenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one (Z)-but-2-enedioate (1:1)

A suspension of 0.25g (1.09 mmol) of 2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one in 3ml of anhydrous dimethylformamide was treated with 57mg (1.42 mmol) of sodium hydride (60% suspension in mineral oil) and the resulting mixture was heated at 70 °C for 30 min. 0.327g (1.42 mmol) of 1-[2-(methylsulfonyloxy)ethyl]-2-methoxybenzene (prepared according to J. Med. Chem. 1983, 26(1), 42) was added and the reaction mixture was heated at 130 °C during 1h. The cooled solution was treated with water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried and evaporated to give crude product, which was purified by silica gel chromatography, eluting with dichloromethane/methanol in the proportions 100/0 to 95/5. The 0.338g of pure product obtained in the form of free base was dissolved in hot ethanol and treated with 1 equivalent of (Z)-but-2-enedioic acid. The cooled solution was filtered to afford 0.325 g (62%) of white solid. Mp : 157-160°C.

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

Example 2 (Compound N° 4 of table 1)

9-[3-(1*H*-Indol-3-yl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one

- 5 2.1. 3-(1*H*-Indol-3-yl)propanol (J. Med. Chem. (1995), 38(11), 1998)

To a suspension of 4.8g (126.8 mmol) of lithium aluminium hydride in 240ml of diethylether at 0°C was added dropwise 10g (52.8 mmol) of 3-(1*H*-indol-3-yl)propanoic acid dissolved in 430ml of diethylether and the resulting mixture
10 stirred at room temperature for 1h.

The reaction mixture was diluted with 100ml of diethylether at 0°C and treated with excess of a saturated aqueous solution of sodium sulfate. Further solid sodium sulfate was added and the organic phase was filtered to remove salts. The solvent was evaporated to dryness to give 9g (98%) of product as an oil.

15

- 2.2. 3-(1*H*-Indol-3-yl)propyl bromide (Chem. Pharm. Bull. (1988), 36(8), 2853)

To a solution of 2g (11.41 mmol) of 3-(1*H*-indol-3-yl)propanol in 40 ml of dioxane was added at room temperature 5.3g (12.55 mmol) of
20 dibromotriphenylphosphorane and the resulting solution was stirred during 18h. An excess of cyclohexane was added and the resulting precipitate was filtered and discarded. The solvent was evaporated to dryness to give 2.7g (99%) of product as an oil which was used in the subsequent step without further purification.

25

- 2.3. 9-[3-(1*H*-Indol-3-yl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one

A suspension of 0.30g (1.31 mmol) of 2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one in 8ml of anhydrous dimethylformamide was
30 treated with 68mg (1.44 mmol) of sodium hydride (60% suspension in mineral oil) and the resulting mixture was heated at 70°C for 30 min. 0.407g (1.71 mmol) of 3-(1*H*-indol-3-yl)propyl bromide was added and the reaction mixture was heated at 130 °C during 18h.

The cooled solution was treated with water and extracted with ethyl acetate. The
35 organic phase was dried and evaporated to give crude product which was purified by silica gel chromatography, eluting with dichloromethane/methanol/ammonia in the proportions 98/2/0.2 to 90/10/1 to afford 0.3g (59%) of pure product.

Mp : 230-232°C.

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

Example 3 (Compound N° 15 of table 1)

9-(2-(2-Methoxyphenoxyethyl))-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one (Z)-but-2-enedioate (1:1)

- 3.1. 9-(2-Hydroxyethyl))-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one

A suspension of 0.30g (1.31 mmol) of 2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one in 6ml of anhydrous dimethylformamide was treated with 63mg (1.58 mmol) of sodium hydride (60% suspension in mineral oil) and the resulting mixture was heated at 70 °C for 30 min. 0.329g (1.58 mmol) of 2-(2-bromoethoxy)tetrahydro-2*H*-pyran was added and the reaction mixture was heated at 130°C during 1h.

The cooled solution was treated with water and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried and evaporated to give an oil, which was dissolved in 2ml of methanol and treated with 0.127g of ammonium chloride. The resulting mixture was heated for 18h at reflux temperature.

The cooled solution was evaporated to dryness and the residue treated with water and solid potassium carbonate and extracted with dichloromethane. The organic phase was evaporated to give 0.158g (49%) of product as an oil which was used without further purification.

3.2. 9-(2-(2-Methoxyphenoxyethyl))-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one (Z)-but-2-enedioate (1:1)

To a solution of 0.146g (0.536 mmol) of 9-(2-hydroxyethyl))-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one in 4ml of tetrahydrofuran under argon atmosphere, was added 0.197g (0.75 mmol) of triphenylphosphine, 0.080g (0.643 mmol) 2-methoxyphenol and 0.131g (0.75 mmol) of diethylazodicarboxylate. The reaction mixture was stirred for 1h.

The solvent was evaporated and the residue was treated with water and dilute aqueous hydrochloric acid and washed with diethylether. The aqueous phase was neutralised with solid potassium carbonate and extracted with dichloromethane.

Evaporation of the organic phase gave crude product, which was purified by chromatography on silica gel, eluting with dichloromethane/methanol/ammonia in the proportions 95/5/0.5 to give 0.080g of product in the form of a free base. Treatment with 1 equivalent of (Z)-but-2-enedioic acid in ethanol afforded 0.060g (23%) of product.

Mp : 140-142°C.

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

Example 4 (Compound N° 25 of table 1) 9-[3-Phenylpropanoyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one

- 5 A suspension of 0.2g (0.87 mmol) of 2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one in 5ml of chloroform was treated with 26mg (1.14 mmol) of sodium hydride (60% suspension in mineral oil) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 15min and then cooled to 0°C. 0.148g (0.964 mmol) of 3-phenylpropionyl chloride was added and the reaction mixture was stirred at room temperature during 18h.
- 10 The reaction mixture was washed with a saturated aqueous solution of ammonium chloride and dried and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol in the proportion 100/0 to 95/5 to afford give 0.120mg (38%) of pure product as a white solid.
- 15 Mp : 137-140°C.

A list of chemical structures and physical data for compounds of the aforementioned formula (I) illustrating the present invention is given in table 1 and 2. The compounds have been prepared according to the methods of the example.

20

Example 5 (Compound N° 3 of table 2)

1-[3-(1*H*-Indol-3-yl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-one

- 25 5.1. 7-Pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-one

A mixture containing 8g (41.4 mmol) of ethyl 3-(4-pyridyl)-3-oxopropionate and 14g (164 mmol) of 4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-ylamine in 75 ml of ethanol was heated at reflux temperature during 18 h.

- 30 The solvent was evaporated and the crude product was purified by chromatography on silica gel eluting with a mixture of dichloromethane/methanol in the proportions 100/0 to 90/10 to obtain 6.3g of 7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-one as free base.

Mp : 318-320°C

35

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

5.2. 3-(1*H*-Indol-3-yl)propanol (J. Med. Chem. (1995), 38(11), 1998)

To a suspension of 4.8g (126.8 mmol) of lithium aluminium hydride in 240ml of diethylether at 0°C was added dropwise 10g (52.8 mmol) of 3-(1*H*-indol-3-yl)propanoic acid dissolved in 430ml of diethylether and the resulting mixture stirred at room temperature for 1h.

The reaction mixture was diluted with 100ml of diethylether at 0°C and treated with excess of a saturated aqueous solution of sodium sulfate. Further solid sodium sulfate was added and the organic phase was filtered to remove salts.

The solvent was evaporated to dryness to give 9g (98%) of product as an oil.

5.3. 3-(1*H*-Indol-3-yl)propyl bromide (Chem. Pharm. Bull. (1988), 36(8), 2853)

To a solution of 2g (11.41 mmol) of 3-(1*H*-indol-3-yl)propanol in 40 ml of dioxane was added at room temperature 5.3g (12.55 mmol) of dibromotriphenylphosphorane and the resulting solution was stirred during 18h. An excess of cyclohexane was added and the resulting precipitate was filtered and discarded. The solvent was evaporated to dryness to give 2.7g (99%) of product as an oil which was used in the subsequent step without further purification.

5.4. 1-[3-(1*H*-Indol-3-yl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-one

To a suspension of 0.19g (0.89 mmol) of 7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-one in 10 ml of anhydrous *N,N*-dimethylformamide was added 0.135g (0.97 mmol) of potassium carbonate and the resulting mixture was heated at 130°C during 10min. There is added 0.232g (0.97 mmol) of 3-(1*H*-indol-3-yl)propyl bromide and heating is continued for 3 h.

The cooled suspension is treated with water, extracted with ethyl acetate and the organic extracts dried over sodium sulfate. The crude product was purified by chromatography on silica gel eluting with a mixture dichloromethane/methanol/ammonia in the ratio 90/10/1 to afford 0.18g of pure product.

Mp : 218-220°C.

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

Example 6 (Compound N°16 of table 2)

1-[2-(Phenylthio)ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1*H*)-one hydrochloride (1:1)

- 5 To a suspension of 0.2g (0.93 mmol) of 7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1*H*)-one in ml of anhydrous *N,N*-dimethylformamide was added 48.5mg (1.21 mmol) of sodium hydride (60% suspension in mineral oil) and the resulting mixture was heated at 70°C during 30min. There was added 0.32g (1.49 mmol) of 2-bromoethyl phenyl sulphide and heating was continued at 130°C during 1 h.
- 10 Water was added to the cooled mixture and the resulting solution extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed with water and evaporated. The crude product was purified by chromatography on silica gel eluting with a mixture of dichloromethane/methanol/diethylamine in the proportions 98/2/0.2 to obtain pure compound as free base. The compound was converted to the
- 15 hydrochloride salt by addition of hydrochloric acid to an isopropyl solution of the free base. There is obtained 0.11g of product as a yellow solid.
Mp : 199-202°C

20 Example 7 (Compound N°14 of table 2)

1-[2-(4-Chlorophenoxy)ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1*H*)-one hydrochloride (1:1)

- 25 To a suspension of 0.2 g (0.93 mmol) of 7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1*H*)-one in 5 ml of anhydrous *N,N*-dimethylformamide was added 48.5mg (1.21 mmol) of sodium hydride (60% suspension in mineral oil) and the resulting mixture was heated at 70°C for 30 min. 0.351g (1.49 mmol) of 2-(4-chlorophenoxy)ethyl bromide was added and the reaction mixture was heated at 130 °C during 18h.
- 30 Water was added to the cooled mixture and the resulting solution extracted with ethyl acetate. The combined extracts were washed with water and evaporated. The crude product was purified by chromatography on silica gel eluting with a mixture of dichloromethane/methanol in the proportions 100/0 to 96/4 to obtain pure compound as free base. The compound was converted to the hydrochloride
- 35 salt by addition of hydrochloric acid to an ethanolic solution of the free base. There is obtained 0.24g of product as a yellow solid.
Mp : 211-213°C

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

Example 8 (Compound N°17 of table 2)

1-[-(3-Phenyl)propanoyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one

- 5 A suspension of 0.2g (0.93 mmol) of 7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one in 5ml of *N,N*-dimethylformamide was treated with 48mg (1.20 mmol) of sodium hydride (60% suspension in mineral oil) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 15min and then cooled to 0°C. 0.251g (1.49 mmol) of 3-phenylpropionyl chloride was added and the reaction mixture
- 10 was stirred at room temperature during 18h.
- The reaction mixture was washed with a saturated aqueous solution of ammonium chloride and dried and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel eluting with dichloromethane/methanol in the proportion 100/0 to 95/5 to afford give 0.2g of pure product as a white solid.
- 15 Mp : 171-172°C.

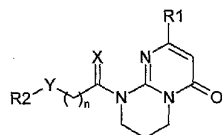
In the table, R1 is an unsubstituted 4-pyridyl group, Ph represents a phenyl group, in the column "X", when X represents two hydrogen atoms, only "H" is indicated, and in the column R2 , " ____ " indicates the bond attached to the Y group.

20

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

Table 1



(I)

N°	X	Y	R2	n	Mp °C	salt
1	H	CH ₂		0	217-219	(1:1) (+/-) 2,3-dihydroxy butanedioate
2	H	CH ₂	Ph	1	130-132	(1:1) (Z)-but-2-enedioate
3	H	CH ₂	Ph	0	141-143	(1:1) (Z)-but-2-enedioate
4	H	CH ₂		1	230-232	base
5	H	O	Ph	1	190-192	(1:1) (Z)-but-2-enedioate
6	H	CH ₂		1	150-152	(1:1) (Z)-but-2-enedioate
7	H	CH ₂		0	157-160	(1:1) (Z)-but-2-enedioate
8	H	O		1	161-163	(1:1) (Z)-but-2-enedioate
9	H	CH ₂		1	128-130	(1:1) (Z)-but-2-enedioate
10	H	CH ₂		1	157-159	(1:1) (Z)-but-2-enedioate
11	H	CH ₂		1	160-162	(1:1) (Z)-but-2-enedioate
12	H	CH ₂	Ph	2	156-158	(1:1) (Z)-but-2-enedioate
13	H	CH ₂		1	160-162	(1:1) (Z)-but-2-enedioate

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

N°	X	Y	R2	n	Mp °C	salt
14	H	CH ₂		0	160-162	(1:1) (Z)-but-2-enedioate
15	H	O		1	140-142	(1:1) (Z)-but-2-enedioate
16	H	CH ₂		1	153-155	(1:1) (Z)-but-2-enedioate
17	H	O		1	223-225	(1:1) hydrochloride
18	H	CH ₂		1	238-240	(1:1) hydrochloride
19	H	bond		0	258-260	(1:1) hydrochloride
20	H	S	Ph	1	215-217	(1:1) hydrochloride
21	H	CH ₂		1	176-178	(1:1) hydrochloride
22	H	CH ₂		1	225-227	(1:1) hydrochloride
23	H	SO ₂	Ph	1	254-256	(1:1) hydrochloride
24	H	CH ₂		1	215-217	(1:1) hydrochloride
25	O	CH ₂	Ph	1	137-140	base
26	H	CH ₂		1	245-247	(1:1) hydrochloride
27	H	CH ₂		1	245-247	(1:1) hydrochloride

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

N°	X	Y	R2	n	Mp °C	salt
28	H	CH ₂		1	208-210	(1:1) hydrochloride
29	H	CH ₂		1	221-223	(1:1) hydrochloride
30	H	CH ₂		1	222-224	(1:1) hydrochloride
31	H	CH ₂		0	166-167	base
32	H	CH ₂		0	134-135	base
33	H	CH ₂		1	81.5	base
34	H	CH ₂		0	148.8	base
35	H	CH ₂		0	137.4	base
36	H	PhCH	Ph	1	154.3	base
37	H	CH ₂		2	89.3	base
38	H	CH ₂		2	140.4	base
39	H	CH ₂		1	243-245	(1:1) hydrochloride
40	H	≡	Ph	0	235-237	(1:1) hydrochloride
41	H	CHCH ₃	Ph	1	222-224	(1:1) hydrochloride
42	H	CH ₂		0	268-272	(1:1) hydrochloride
43	H	CO	Ph	0	284-286	(1:1) hydrochloride

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

N°	X	Y	R2	n	[M+H] ⁺ Observed	salt
44	H	O		2	391	base
45	H	CH ₂	SMe	2	331	base
46	H	CH ₂		0	383	base
47	H	CH ₂		0	339	base
48	H	CH ₂		0	401	base
49	H	CH ₂		0	339	base
50	H	CH ₂		0	412	base
51	H	CH ₂		2	367	base
52	H	CH ₂		0	412	base
53	H	CH ₂		0	389	base
54	H	CH ₂		0	375	base
55	H	CH ₂		0	377	base
56	H	CH ₂		0	385	base

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

N°	X	Y	R2	n	[M+H] ⁺ Observed	salt
57	H	CH ₂		0	367	base
58	H	CH ₂		0	347	base
59	H	CHCH ₃	OCH ₃	1	315	base
60	H	CH ₂		1	353	base
61	H			2	466	Base
62	H	 racemate	Ph	0	213-216	Hydrochloride
63	H	 racemate	Ph	0	264-266	Hydrochloride
64	H	C(OH)(CH ₃) racemate	Ph	0	126-129	(Z)-but-enedioate
65	H	CO		1	226-229	hydrochloride
66	H	CH ₂		1	254-256	hydrochloride
67	H	CO	Ph	1	136-138	(Z)-but-enedioate
68	H	CH(OH) racemate	Ph	1	147-149	base
69	H	CH(OH) racemate		0	248-250	hydrochloride
70	H	CH(OH) (+)-(R)	Ph	0	232-234	hydrochloride
71	H	CH(OH) (-)-(S)	Ph	0	220-222	hydrochloride

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

N°	X	Y	R2	n	[M+H] ⁺ Observed	salt
72	H	CH(OH) racemate		1	145-147	base
73*	H, CH ₃ (rac)	CO	Ph	0	194-196	hydrochloride
74*	H, CH ₃ (rac)	CH(OH) racemate	Ph	0	232-234	base
75	H	CO		0	263-264	hydrochloride
76	H	CO		0	247	hydrochloride
77	H	CO		0	245	hydrochloride
78	H	CO		0	140-141	hydrochloride
79	H	CO		0	204-205	hydrochloride
80	H	CO		0	217-218	hydrochloride
81	H	CO		0	209-210	Hydrochloride
82*	H, CH ₃ (rac)	CO		0	233-234	hydrochloride
83	H	CH(OH) racemate		0	157-158	base
84	H	CH(OH) racemate		0	248-249	Base

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

N°	X	Y	R2	n	[M+H] ⁺ Observed	salt
85	H	CO		0	220-222	Base
86	H	CO		0	263-265	hydrochloride
87	H	CH(OH) racemate		0	172-174	base
88	H	CO		0	273-275	hydrochloride
89	H	CH(OH) racemate		0	96-98	base

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

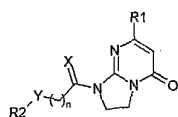


Table 2

N°	R1	Y	X	R2	n	Mp °C	salt
1	4-py	CH ₂	H		0	205-207	(Z)-but-enedioate
2	4-py	CH ₂	H	Ph	1	258-260	(Z)-but-enedioate
3	4-py	CH ₂	H		1	218-220	base
4	4-py	CH ₂	H	Ph	0	158-160	(Z)-but-enedioate
5	4-py	CH ₂	H		1	224-225	hydrochloride
6	4-py	CH ₂	H		1	228-229	hydrochloride
7	4-py	CH ₂	H	Ph	2	238.5-240	hydrochloride
8	4-py	CH ₂	H		1	222-223	hydrochloride
9	4-py	CH ₂	H		1	208-209	hydrochloride
10	4-py	CH ₂	H		1	227-228	hydrochloride
11	4-py	CH ₂	H		1	190-191	hydrochloride

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

N°	R1	Y	X	R2	n	Mp °C	Salt
12	4-py	CH ₂	H		1	197-201	hydrochloride
13	4-py	O	H		1	205-207	hydrochloride
14	4-py	O	H		1	211-213	Hydrochloride
15	4-py	CH ₂	H		1	207-208	hydrochloride
16	4-py	S	H	Ph	1	199-202	hydrochloride
17	4-py	CH ₂	O	Ph	1	170	base
18	4-py	CH ₂	H		1	251-252	hydrochloride
19	4-py	CH ₂	H		1	187-188	hydrochloride
20	4-py	CH ₂	H		0	117-118	base
21	4-py	CH ₂	H		0	142-143	base
22	4-py	CO	H	Ph	0	252-256	hydrochloride
23	4-py	CH(OH) (S)	H	CF ₃	1	191-192	base
24	4-py	 (trans)	H	CF ₃	0	136-138	base
25	4-py	CH ₂	H		1	136-137	base

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

N°	R1	Y	X	R2	n	Mp °C	Salt
26	4-py	CH(OH) (R)	H	CF ₃	1	187-189	base
27	4-py	CH ₂	H		1	201-203	hydrochloride
28	4-py	CH ₂	H		0	221-223	hydrochloride
29	4-py	SO ₂	H	Ph	1	261-264	base
30	4-py	CH ₂	H	CF ₃	1	261-263	hydrochloride
31	4-py	CH ₂	H		1	186-187	hydrochloride
32	4-py	CH ₂	H		0	240-242	hydrochloride
33	4-py	CO	H		0	241-242	hydrochloride
34	4-py	CO	H		0	284-285	hydrochloride
35	4-py	CO	CH ₂ (Rac)		0	262-263	hydrochloride
36	4-py	CO	H		0	238-239	hydrochloride
37	4-py	CO	H		0	226-227	hydrochloride
38	4-py	CO	H		0	233-234	Hydrochloride
39	4-py	CO	H		0	250-251	Hydrochloride
40	4-py	CO	H		0	238-239	hydrochloride

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

Test Example: Inhibitory activity of the medicament of the present invention against GSK3 β :

Two different protocols can be used.

5

In a first protocol : 7.5 μ M of prephosphorylated GS1 peptide and 10 μ M ATP (containing 300,000 cpm of 33P-ATP) were incubated in 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 0.6 mM DTT, 6 mM MgCl₂, 0.6 mM EGTA, 0.05 mg/ml BSA buffer for 1 hour at room temperature in the presence of GSK3 β (total reaction volume : 100

10

microliters).

In a second protocol : 4.1 μ M of prephosphorylated GS1 peptide and 42 μ M ATP (containing 260,000 cpm 33P-ATP) were incubated in 80 mM Mes-NaOH, pH 6.5, 1 mM Mg acetate, 0.5 mM EGTA, 5 mM 2-mercaptoethanol, 0.02% Tween

15

20, 10% glycerol buffer for 2 hours at room temperature in the presence of GSK3 β .
Inhibitors were solubilised in DMSO (final solvent concentration in the reaction medium, 1%).

20

The reaction was stopped with 100 microliters of a solution made of 25 g polyphosphoric acid (85% P₂O₅), 126 ml 85% H₃PO₄, H₂O to 500 ml and then diluted to 1:100 before use. An aliquot of the reaction mixture was then transferred to Whatman P81 cation exchange filters and rinsed with the solution described above. Incorporated 33P radioactivity was determined by liquid

25

scintillation spectrometry.

The phosphorylated GS-1 peptide had the following sequence :
NH₂-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(P)EDEE-COOH.

30

The GSK3 β inhibitory activity of the compounds of the present invention are expressed in IC₅₀, and as an illustration the range of IC₅₀'s of the compounds in table 1 is between 2 nanomolar to 1 micromolar concentrations.

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

Formulation Example

(1) Tablets

5 The ingredients below were mixed by an ordinary method and compressed by using a conventional apparatus.

Compound of Example 1	30 mg
Crystalline cellulose	60 mg
Corn starch	100 mg
Lactose	200 mg
10 Magnesium stearate	4 mg

(2) Soft capsules

 The ingredients below were mixed by an ordinary method and filled in soft capsules.

15 Compound of Example 1	30 mg
Olive oil	300 mg
Lecithin	20 mg

(1) Parenteral preparations

20

 The ingredients below were mixed by an ordinary method to prepare injections contained in a 1 ml ampoule.

Compound of Example 1	3 mg
Sodium chloride	4 mg
25 Distilled water for injection	1 ml

Industrial Applicability

30

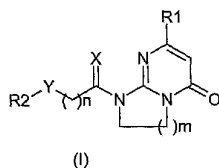
 The compounds of the present invention have GSK3 β inhibitory activity and are useful as an active ingredient of a medicament for preventive and/or therapeutic treatment of neurodegenerative diseases caused by abnormal activity of GSK3 β .

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

What is claimed is:

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



5 wherein:

X represents hydrogen atoms, a sulphur atom, an oxygen atom or a C₁₋₂ alkyl group and a hydrogen atom;

Y represents a bond, an ethenylene group, an ethynylene group, a 1,2-cyclopropylene, an oxygen atom, a sulphur atom, a sulfonyl group, a sulfinyl group, a carbonyl group, a nitrogen atom being optionally substituted by a C₁₋₆ alkyl group, a phenyl or a benzyl group; or a methylene group optionally substituted by one or two groups chosen from a C₁₋₆ alkyl group, a phenyl group, a hydroxyl group or a C₁₋₄ alkoxy group;

15

R1 represents a 2, 3 or 4-pyridyl group optionally substituted by a C₃₋₆ cycloalkyl group a C₁₋₄ alkyl group, a C₁₋₄ alkoxy group, a benzyl group or a halogen atom;

when Y represents a bond, a methylene group optionally substituted or a carbonyl group then R2 represents a C₁₋₆ alkyl group, a C₃₋₆ cycloalkyl group, a C₁₋₄ alkylthio group, a C₁₋₄ alkoxy group, a C₁₋₂ perhalogenated alkyl group, a C₁₋₃ halogenated alkyl group, a 5,6,7,8-tetrahydronaphthyl ring, a naphthyl ring, a phenylthio group, a benzyl group, a phenyl ring, a pyridyl ring, an indole ring, a pyrrole ring, a thiophene ring, a furan ring or an imidazole ring; the benzyl group or the rings being optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from a C₁₋₆ alkyl group, a methylenedioxy group, a halogen atom, a C₁₋₂ perhalogenated alkyl group, a C₁₋₃ halogenated alkyl group, a hydroxyl group, a C₁₋₄ alkoxy group, a nitro, a cyano, an amino, a C₁₋₅ monoalkylamino group, a C₂₋₁₀ dialkylamino group, a C₁₋₆ alkylcarbonylamino group, a C₆₋₁₀ arylcarbonylamino group, a C₁₋₄ alkylsulfonyl group, C₁₋₄ alkylsulfonyloxy group or a phenyl group;

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

- when Y represents an ethenylene group, an ethynylene group, an oxygen atom, a sulphur atom, a sulfonyl group, a sulfoxide group or a nitrogen atom being optionally substituted then R2 represents a C₁₋₆ alkyl group, a C₃₋₆ cycloalkyl group, a C₁₋₂ perhalogenated alkyl group, a C₁₋₃ halogenated alkyl group, a naphthyl ring, a 5,6,7,8-tetrahydronaphthyl ring, a benzyl group, a phenyl ring, a pyridyl ring, an indole ring, a pyrrole ring, a thiophene ring, a furan ring or an imidazole ring; the benzyl group or the rings being optionally substituted by 1 to 4 substituents selected from a C₁₋₆ alkyl group, a methylenedioxy group, a halogen atom, a C₁₋₂ perhalogenated alkyl group, a C₁₋₃ halogenated alkyl group, a hydroxyl group, a C₁₋₄ alkoxy group, a nitro, a cyano, an amino, a C₁₋₆ monoalkylamino group, a C₂₋₁₀ dialkylamino group, a C₁₋₆ alkylcarbonylamino group, a C_{6,10} arylcarbonylamino group, a C₁₋₄ alkylsulfonyl group, C₁₋₄ alkylsulfonyloxy group or a phenyl group;
- 15 m represents 1 or 2;
- and n represents 0 to 3.
2. A pyrimidone derivative or a salt thereof or a solvate thereof or a hydrate thereof according to claim 1, wherein R1 represents an unsubstituted 4-pyridyl group.
3. A pyrimidone derivative or a salt thereof or a solvate thereof or a hydrate thereof according to claim 1 or 2, wherein R2 represents a C₁₋₄ alkyl group, C₁₋₂ alkylthio group, C₁₋₂ alkoxy group, a trifluoromethyl group, a C₅₋₆ cycloalkyl group, a naphthyl ring, a 5,6,7,8-tetrahydronaphthyl ring, a phenyl ring, a pyridyl ring, an indole ring, a thiophene ring; the rings being optionally substituted by 1 to 4 substituents.
- 30 4. A pyrimidone derivative which is selected from the group consisting of :
- 1 : 9-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
 - 2 : 9-(3-phenylpropyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
 - 35 3 : 9-(2-phenylethyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
 - 4 : 9-[3-(1*H*-indol-3-yl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;

- 5 : 9-(2-phenoxyethyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 6 : 9-[3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 5 7 : 9-[2-(2-methoxyphenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 8 : 9-[2-(4-fluorophenoxyethyl)]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 9 : 9-[3-(2-chlorophenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 10 10 : 9-[3-(4-methylphenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 11 : 9-[3-(4-trifluoromethylphenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 15 12 : 9-(4-phenylbutyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 13 : 9-[3-(2-methylphenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 14 : 9-[2-(2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 20 15 : 9-[2-(2-methoxyphenoxy)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 16 : 9-[3-(2-methoxyphenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 25 17 : 9-[2-(4-chlorophenoxy)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 18 : 9-[3-(3-methoxyphenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 19 : 9-(2-methoxyphenylmethyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 30 20 : 9-[2-phenylthioethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 21 : 9-[3-(3,4-dimethoxyphenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 35 22 : 9-[3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 23 : 9-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

- 24 : 9-[3-(3,4-fluorophenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 25 : 9-[3-phenylpropanoyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 5 26 : 9-[3-(4-fluorophenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 27 : 9-[3-(2,5-dimethoxyphenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 28 : 9-[3-(2,4-dichlorophenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 10 29 : 9-[3-(3-fluorophenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 30 : 9-[3-(4-chlorophenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 15 31 : 9-[3-(3-dimethylbutyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 32 : 9-(2-cyclohexylethyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 33 : 9-[3-(pyridin-3-yl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 20 34 : 9-[2-(4-methylsulfonyloxyphenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 35 : 9-(3-methylbutyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 25 36 : 9-(3,3-diphenylpropyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 37 : 9-[4-(4-methoxyphenyl)butyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 38 : 9-[4-(4-nitrophenyl)butyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 30 39 : 9-[3-(2-fluorophenyl)propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 40 : 9-(3-phenylprop-2-ynyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 35 41 : 9-(3-phenylbutyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 42 : 9-[2-(2-chloro-4-fluorophenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;₄₅

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

- 43 : 9-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 44 : 9-(3-benzoyloxypropyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 5 45 : 9-(3-methylthioethyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 46 : 9-[2-(1-naphthyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 47 : 9-[2-(thiophen-2-yl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 10 48 : 9-[2-(3-trifluoromethylphenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 49 : 9-[2-(thiophen-3-yl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 15 50 : 9-[2-(2-bromophenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 51 : 9-(4-cyclohexylbutyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 52 : 9-[2-(3-bromophenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 20 53 : 9-[2-(4-*tert*-butylphenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 54 : 9-[2-(2,4,6-trimethylphenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 25 55 : 9-[2-(4-ethoxyphenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 56 : 9-[2-(2-chloro-6-fluorophenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;
- 57 : 9-[2-(3-chlorophenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 30 58 : 9-[2-(3-methylphenyl)ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 59 : 9-(3-methoxybutyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 35 60 : 9-(3-cyclohexylpropyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-
a]pyrimidin-4-one;
- 61 : 9-[3-[di(phenylmethyl)amino]propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-
pyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one;₄₆

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

- 62 : 9-(2-phenyl-cyclopropylmethyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 63 : 9-(3-phenylprop-2-enyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 5 64 : 9-(2-phenyl-2-hydroxypropyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 65 : 9-(3-(4-fluorophenyl)-3-oxo-propyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 66 : 9-(4,4,4-trifluorobutyl)-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 10 67 : 9-[3-phenyl-3-oxo-propyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 68 : 9-[3-phenyl-3-hydroxypropyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 15 69 : 9-[3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one
- 70 : (R)-9-[2-phenyl-2-hydroxyethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one
- 71 : (S)-9-[2-phenyl-2-hydroxyethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one
- 20 72 : 9-[3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one
- 73 : 9-[1-methyl-2-oxo-2-phenyl-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one
- 25 74 : 9-[1-methyl-2-hydroxy-2-phenyl-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one
- 75 : 9-[2-(4-methylphenyl)-2-oxo-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 76 : 9-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxo-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 30 77 : 9-[2-(4-fluorophenyl)-2-oxo-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 78 : 9-[2-(4-phenylphenyl)-2-oxo-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 35 79 : 9-[2-(3-methoxyphenyl)-2-oxo-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 80 : 9-[2-(2-naphthyl)-2-oxo-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;₄₇

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

- 81 : 9-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-yl)-2-oxo-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 82 : 9-[2-(3-methoxy-4,5-methylenedioxyphenyl)-2-oxo-1-methylethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 5 83 : 9-[2-(4-methylphenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 84 : 9-[2-(1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphth-6-yl)-2-hydroxy-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 85 : 9-[2-(phenylamino)-2-oxo-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 10 86 : 9-[2-(3-chlorophenyl)-2-oxo-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 87 : 9-[2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- 15 88 : 9-[2-(3-fluorophenyl)-2-oxo-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one; and
- 89 : 9-[2-(3-fluorophenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-pyridin-4-yl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one;
- or a salt thereof or a solvate thereof or a hydrate thereof.

20

5. A pyrimidone derivative which is selective from the group consisting of :

- 1 : 1-[2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 2 : 1-[3-(phenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 25 3 : 1-[3-(1*H*-indol-3-yl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 4 : 1-[2-(phenyl)ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 30 5 : 1-[3-(2-methylphenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 6 : 1-[3-(2-methoxyphenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 7 : 1-(4-phenylbutyl)-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 35 8 : 1-[3-(2-chlorophenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-one,
- 9 : 1-[3-(2,5-dimethoxyphenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-one,

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

- 10 : 1-[3-(4-methylphenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 11 : 1-[3-(3-methoxyphenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 5 12 : 1-[3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 13 : 1-[2-(4-fluorophenoxy)ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 14 : 1-[2-(4-chlorophenoxy)ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 10 15 : 1-[3-(2,4-dichlorophenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 16 : 1-[2-(phenylthio)ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 15 17 : 1-(3-phenylpropanoyl)-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 18 : 1-[3-(4-fluorophenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 19 : 1-[3-(3,4-difluorophenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 20 20 : 1-(2-cyclohexylethyl)-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 21 : 1-(3,3-dimethylbutyl)-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 25 22 : 1-(2-phenyl-2-oxo-ethyl)-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, and
 23 : (S)-1-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyl)-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one.
 24 : 1-(4,4,4-trifluoro-but-2-en-1-yl)-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 30 25 : 1-[3-(4-trifluoromethylphenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 26 : (R)-1-(4,4,4-trifluoro-3-hydroxybutyl)-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 35 27 : 1-[3-(2-fluorophenyl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 28 : 1-[2-(2,5-dimethoxy-phenyl)ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

- 29 : 1-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 30 : 1-(4,4,4-trifluorobutyl)-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 5 31 : 1-[3-(pyridin-3-yl)propyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 32 : 1-[2-(2-methoxy)ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 33 : 1-[2-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 10 34 : 1-[2-(naphth-2-yl)-2-oxo-ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 35 : 1-[2-(3-methoxy-4,5-methylenedioxy-phenyl)-2-oxo-1-methyl-ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 15 36 : 1-[2-(4-phenyl-phenyl)-2-oxo-ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 37 : 1-[2-(4-methylphenyl)-2-oxo-ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 38 : 1-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphth-2-yl)-2-oxo-ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one,
 20 39 : 1-[2-(4-fluorophenyl)-2-oxo-ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one, and
 40 : 1-[2-(3-methoxyphenyl)-2-oxo-ethyl]-7-pyridin-4-yl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidin-5(1H)-one;
 25 or a salt thereof or a solvate thereof or a hydrate thereof.

6. A medicament comprising as an active ingredient a substance selected from the group consisting of a pyrimidone derivative according to claim 1.

- 30 7. A GSK3 β inhibitor selected from the group of a pyrimidone derivative represented by formula (I) or a salt thereof or a solvate thereof or a hydrate thereof according to claim 1.

- 35 8. Use of a pyrimidone derivative according to any one of claims 1 to 5 for the preparation of a medicament for preventive and/or therapeutic treatment of a disease caused by abnormal GSK3 β activity.

WO 02/18386

PCT/EP01/10726

9. Use of a pyrimidone derivative according to any one of claims 1 to 5 for the preparation of a medicament for preventive and/or therapeutic treatment of a neurodegenerative disease.
- 5 10. Use of a compound according to claim 9, wherein the neurodegenerative disease is selected from the group consisting of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, tauopathies, vascular dementia; acute stroke, traumatic injuries; cerebrovascular accidents, brain cord trauma, spinal cord trauma; peripheral neuropathies; retinopathies or glaucoma.
- 10 11. Use of a compound according to any one of claims 1 to 5 for the preparation of a medicament for preventive and/or therapeutic treatment of non-insulin dependent diabetes; obesity; manic depressive illness; schizophrenia; alopecia; or cancers.
- 15 12. Use according to claim 11 wherein cancer is breast cancer, non-small cell lung carcinoma, thyroid cancer, T or B-cell leukemia or virus-induced tumors.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 01/10726
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D487/04 A61K31/519 A61P25/00 //((C07D487/04, 239:00, (C07D487/04, 239:00, 235:00)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 18758 A (MITSUBISHI CHEMICALS) 6 April 2000 (2000-04-06) claims 1,12	1,6,9
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 December 2001		Date of mailing of the international search report 12/12/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5616 Palatinen 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo NL Fax (+31-70) 340-0016		Authorized officer Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/EP 01/10726

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0018758	A	06-04-2000	AU	5759999 A		17-04-2000
			EP	1115721 A1		18-07-2001
			WO	0018758 A1		06-04-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 9/10	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 17/14	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 23/02	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 25/02	A 6 1 P 23/02	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 27/06	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 35/02	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 35/02	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,R O,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ガレ, ティエリ
フランス、エフー 9 1 1 2 0 パレゾ、ブルヴァール ド パレゾ、1 0 5

(72)発明者 リ, アドリアン, タク
フランス、エフー 6 7 2 0 0 ストラスブールーエルソ、リュ マルタン ションゴエ、6 6

(72)発明者 ロショ, アリステール
フランス、エフー 9 4 2 2 0 シャラントン ル ボン、リュ ド パリ、9 5

(72)発明者 マルグリ, セヴリーヌ
フランス、エフー 7 5 0 1 3 パリ、リュ デュ ロワレ、7 ビス

(72)発明者 スドレ, アラン
フランス、エフー 9 2 7 0 0 コロンブ、リュ ヴィクトール ユーゴー、9 7

(72)発明者 サアーディ, ムラ
フランス、エフー 7 5 0 1 2 パリ、リュ ド フォブール サンタントワース、2 2 4

(72)発明者 イエシュ, フィリップ
フランス、エフー 9 3 2 6 0 レ リラ、プラス マルク サンニエ、2

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB05 BB08 CC08 EE03 FF01 GG03 HH04
4C086 AA01 AA02 AA03 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZA20
ZA33 ZA36 ZA92 ZB26

(54)【発明の名称】 2-ピリジニル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロピリミド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン
および7-ピリジニル-2, 3-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-5 (1H) -オン誘導体

【要約の続き】

基、C₃-6 シクロアルキル基、C₁-2 パーハロゲン化アルキル基、C₁-3 ハロゲン化アルキル基、ナフチル環、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル環、ベンジル基、フェニル環、ピリジル環、インドール環、ピロール環、チオフェン環、フラン環またはイミダゾール環を表わす]、
ならびに、アルツハイマー病のようなGSK3βの異常活性により引き起こされる神経変性疾患の予防および／または臨床治療に用いられる有効成分として上記の誘導体またはその塩を含む医薬に関する。