

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5501355号
(P5501355)

(45) 発行日 平成26年5月21日 (2014. 5. 21)

(24) 登録日 平成26年3月20日 (2014. 3. 20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 7 A

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 5 O

A 6 1 K 31/55 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 5 1

A 6 1 K 31/551 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519

請求項の数 15 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-515670 (P2011-515670)
 (86) (22) 出願日 平成21年6月25日 (2009. 6. 25)
 (65) 公表番号 特表2011-525908 (P2011-525908A)
 (43) 公表日 平成23年9月29日 (2011. 9. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2009/006568
 (87) 国際公開番号 W02009/156864
 (87) 国際公開日 平成21年12月30日 (2009. 12. 30)
 審査請求日 平成24年4月25日 (2012. 4. 25)
 (31) 優先権主張番号 08290615.7
 (32) 優先日 平成20年6月26日 (2008. 6. 26)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 000002956
 田辺三菱製薬株式会社
 大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号
 (73) 特許権者 504456798
 サノファイ
 フランス国、エフ-75008・パリ、リ
 ュ・ラ・ボエティ・54
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (72) 発明者 ファイヨル, オード
 フランス国、エフ-75013・パリ、ア
 ブニユ・ドウ・フランス・174、サノフ
 イーアベンテイス、パテント・デパートメ
 ント気付

最終頁に続く

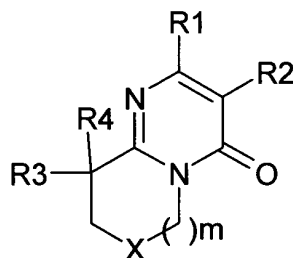
(54) 【発明の名称】 置換アルキルピリミジン-4-オン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

遊離塩基の形態または酸との付加塩の形態の、式 (I) によって表されるピリミドン誘導体またはこの塩：

【化 1】



(I)

(式中、

X は、メチレン、NH、C(O)-O-(C₁₋₆-アルキル)基によって置換されている窒素原子を表し；

R1 は、2、3 もしくは 4 - ピリジン環または 2、4 もしくは 5 - ピリミジン環を表し、前記環は、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基またはハロゲン原子により場合

によって置換されており；

R 2 は、水素原子、C₁ - 6 アルキル基またはハロゲン原子を表し；

R 3 は、C₁ - 6 アルキル基を表し、この C₁ - 6 アルキル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C₁ - 6 アルコキシ基、C₁ - 2 過ハロゲン化アルキル基、C₁ - 3 ハロゲン化アルキル基、C₁ - 6 アルキル基、芳香族基から選択される 1 - 4 個の置換基によって場合によって置換されており、芳香族基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C₁ - 6 アルコキシ基、C₁ - 6 アルキル基から選択される 1 - 4 個の置換基によって場合によって置換されており、

R 4 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C₁ - 6 アルキル基を表し；

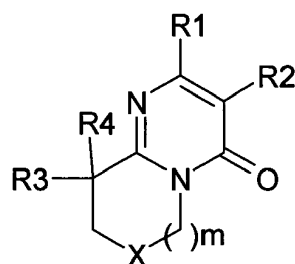
m は、X がメチレンであるとき、1 - 2 を表し、または、

m は、X が NH、C(O) - O - (C₁ - 6 - アルキル) 基によって置換されている窒素原子であるとき、2 を表す。)。

【請求項 2】

遊離塩基の形態または酸との付加塩の形態の、ピリミドン誘導体またはこの塩：

【化 2】



(I)

(式中、

X は、メチレン、NH、C(O) - O - (C₁ - 6 - アルキル) 基によって置換されている窒素原子を表し；

R 1 は、非置換 4 - ピリジン環または非置換 4 - ピリミジン環を表し；

R 2 は、水素原子を表し；

R 3 は、C₁ - 6 アルキル基を表し、この C₁ - 6 アルキル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C₁ - 2 過ハロゲン化アルキル基、C₁ - 6 アルキル基、フェニル基から選択される 1 - 4 個の置換基によって場合によって置換されており、フェニル基は、ハロゲン原子、C₁ - 6 アルコキシ基から選択される 1 - 4 個の置換基によって場合によって置換されており；

R 4 は、水素原子を表し；

m は、X がメチレンであるとき、1 - 2 を表し、または

m は、X が NH、C(O) - O - (C₁ - 6 - アルキル) 基によって置換されている窒素原子であるとき、2 を表す。)。

【請求項 3】

(+ / -) - 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 - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オン

(+ / -) - 9 - (3 - クロロ - ベンジル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オン

(+ / -) - 9 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オン

(+ / -) - 9 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシ - ベンジル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オン

(+ / -) - 10 - メチル - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒ

- ドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
 (+ / -) - 1 0 - メチル - 2 - ピリジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒド
 ロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
 (+ / -) - 1 0 - エチル - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒ
 ドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
 (+ / -) - 1 0 - エチル - 2 - ピリジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒド
 ロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
 (+ / -) - 1 0 - (2 - (フェニル - エチル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8
 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
 (+ / -) - 1 0 - ベンジル - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラ 10
 ヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
 (+ / -) - 1 0 - (3 - フェニル - プロピル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8
 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
 (+ 1 -) - 1 0 - [(4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - ヒドロキシ - メチ
 ル] - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
 (+ / -) - 1 0 - [2 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - エチル] - 2 - ピリミ
 ジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼ
 ピン - 4 - オン
 (+ / -) - 1 0 - [フルオロ - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - メチル 20
] - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1
 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
 (+ / -) - 1 0 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - 2 - ピリミジン -
 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン -
 4 - オン
 (+ / -) - 1 0 - [2 - (2 - メトキシ - フェニル) - エチル] - 2 - ピリミジン -
 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン -
 4 - オン
 (+ / -) - 1 0 - (2 - メチル - 2 - フェニル - プロピル) - 2 - ピリミジン - 4 -
 イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - 30
 オン
 (+ / -) - 1 0 - イソブチル - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テト
 ラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
 (+ / -) - 1 0 - [2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - エチル] - 2
 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 -
 a] アゼピン - 4 - オン
 (+ / -) - 1 0 - [2 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - エチル] - 2 - ピリミ
 ジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼ
 ピン - 4 - オン
 (+ / -) - 1 0 - (1 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) - 2 - ピリミジン - 4 40
 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4
 - オン
 (+ / -) - 1 0 - シクロペンチル - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 -
 テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
 (+ / -) - 1 0 - (1 - フルオロ - 2 - フェニル - エチル) - 2 - ピリミジン - 4 -
 イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 -
 オン
 (+ / -) - 1 0 - シクロプロピル - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 -
 テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
 (+ / -) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 1 0 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒ 50

ドロキシ - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - エチル] - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン

(+ / -) - 10 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン

(+ / -) - 10 - (1 - フルオロ - エチル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン

(+ / -) - 10 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン

(+ / -) - 10 - (1 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) - 10 - メチル - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン

10

(+) - 10 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン

(-) - 10 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン。

(+ / -) - 9 - エチル - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 4 H - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 7 - カルボン酸エチルエステル

(+ / -) - 9 - エチル - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 4 - オン

20

(+ / -) - 9 - (2 - フェニル - エチル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 4 - オン

(+ / -) - 9 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 4 H - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 7 - カルボン酸エチルエステル

からなる群から選択される、請求項 1 もしくは 2 に記載のピリミドン誘導体もしくはこの塩、またはこの溶媒和物もしくはこの水和物。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の、式 (I) によって表されるピリミドン誘導体またはこれらの塩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品。

30

【請求項 5】

請求項 1 に記載の、式 (I) によって表されるピリミドン誘導体またはこれらの塩、またはこれらの溶媒和物またはこれらの水和物の群から選択される、GSK3β 阻害剤。

【請求項 6】

神経変性疾患の予防的および / または治療的処置のための、請求項 1 から 3 のいずれか 一項に記載の化合物。

【請求項 7】

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、血管性認知症；急性脳卒中、外傷；脳血管発作、脳外傷、脊髄外傷；末梢神経障害；網膜症または緑内障からなる群から選択される、請求項 6 に記載の化合物。

40

【請求項 8】

インスリン非依存性糖尿病；肥満症；躁うつ病；統合失調症；脱毛症；癌；実質性腎疾患または筋萎縮症の予防的および / または治療的処置のための、請求項 1 から 3 のいずれか 一項に記載の化合物。

【請求項 9】

癌が乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、T もしくは B 細胞白血病またはウイルス誘導腫瘍である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

マラリアの予防的および / または治療的処置のための、請求項 1 から 3 のいずれか 一項に記載の化合物。

50

【請求項 1 1】

骨疾患の予防的および／または治療的処置のための、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

尋常性天疱瘡の予防的および／または治療的処置のための、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

癌の化学療法によって誘発される好中球減少症の予防的および／または治療的処置のための、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

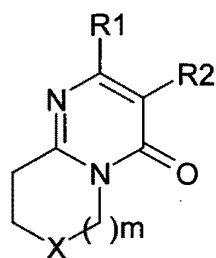
【請求項 1 4】

失認および記憶欠損を特徴とする疾患の治療的処置のための、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

中間体 (I I) :

【化 3】



(II)

(式中、

X は、NH、C(O)-O-(C₁₋₆-アルキル)基によって置換されている窒素原子を表し；

R 1 は、4 - ピリジン環または 4 - ピリミジン環を表し；

R 2 は、水素原子を表し；

Y は、ハロゲンを表し；および

m は、2 を表す。)

の R 4 - L、次いで R 3 - A [R 3、R 4 は請求項 2 に定義した通りであり；L はトシル、メシルまたは臭素を表し、A はトシル、メシルまたはハロゲンを表す。] との反応による請求項 1 から 3 のいずれか一項に定義される一般式 (I) の化合物を合成するための方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、GSK3β の異常な活性によって引き起こされる神経変性疾患の予防的および／または治療的処置のための医薬品の有効成分として有用である化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

GSK3β (グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 β) は、代謝、分化および生存の制御において重要な役割を果たすプロリン指向性セリントレオニンキナーゼである。この酵素は最初、リン酸化することができ、したがって、グリコーゲン合成酵素を阻害することができる酵素として同定された。その後、GSK3β が、アルツハイマー病およびいくつかのタウパシー (tauopathy) において過剰リン酸化されることも判明しているエピソードにおいてタウタンパク質をリン酸化する酵素である、タウプロテインキナーゼ 1 (T

P K 1) と同一であったことが認識された。

【 0 0 0 3 】

興味深いことに、G S K 3 β をプロテインキナーゼ B (A K T) でリン酸化すると、G S K 3 β のキナーゼ活性が失われ、この障害が神経栄養因子の効果の一部を媒介し得るといふ仮説が立てられている。さらに、細胞の生存に關与するタンパク質である、 β - カテニンを G S K 3 β によってリン酸化すると、ユビキチニン化依存プロテアソーム経路によって β - カテニンが分解される。

【 0 0 0 4 】

したがって、G S K 3 β 活性を障害すると、神経栄養活性が生じ得ると思われる。実際、G S K 3 β の非競合阻害薬であるリチウムが、いくつかのモデルにおいて神経突起生成を増強し、B c l - 2 などの生存因子の誘発および p 5 3 および B a x などのアポトーシス促進因子の発現の障害により神経生存をも増加させるという証拠がある。

【 0 0 0 5 】

最近の研究では、 β - アミロイドが G S K 3 β 活性およびタウタンパク質リン酸化を増加させることが証明されている。さらに、この過剰リン酸化ならびに β - アミロイドの神経毒性作用は、塩化リチウムおよび G S K 3 β アンチセンス m R N A によって遮断される。こうした観察は、G S K 3 β がアルツハイマー病の 2 つの主な病理過程、すなわち、異常な A P P (アミロイド前駆体タンパク質) プロセッシングとタウタンパク質過剰リン酸化とを結びつけるものとなり得ることを強く示唆している。

【 0 0 0 6 】

タウの過剰リン酸化はニューロンの細胞骨格の不安定化をもたらすが、上記の通り、G S K 3 β の過剰な活性がアポトーシスおよび抗アポトーシス因子の発現の変調によって生存に影響を与え得るため、異常な G S K 3 β 活性の病理学的な結果は、タウタンパク質の病的なリン酸化によるものだけではない可能性が最も高い。さらに、 β - アミロイドによって誘発される G S K 3 β 活性の増加は、リン酸化をもたらし、したがって、エネルギー産生およびアセチルコリン合成における枢要な酵素である、ピルビン酸デヒドロゲナーゼを障害することが示されている。

【 0 0 0 7 】

これらの実験的観察全体で、G S K 3 β が、アルツハイマー病に伴う神経病理学的事象および失認および注意欠陥、ならびに G S K 3 β が調節解除されている他の急性および慢性の神経変性疾患および他の疾患の治療に応用され得ることが示されている (N a t u r e reviews Vol . 3、2004 年 6 月、479 - 487 頁 ; T r e n d s in P h a r m a c o l o g i c a l S c i e n c e s Vol . 25 No . 9、2004 年 9 月、471 - 480 頁 ; J o u r n a l o f n e u r o c h e m i s t r y 2004 年、89 巻、1313 - 1317 頁 ; M e d i c i n a l R e s e a r c h R e v i e w s、Vol . 22、No . 4、373 - 384 頁、2002 年) 。

【 0 0 0 8 】

神経変性疾患には、限定しない方式で、パーキンソン病、タウオパシー (例えば、前頭側頭型認知症、大脳皮質基底核変性症、ピック病、進行性核上性麻痺)、ウイルソン病、ハンチントン病 (T h e J o u r n a l o f b i o l o g i c a l c h e m i s t r y Vol . 277、No . 37、9 月 13 日発行、33791 - 33798 頁、2002 年)、プリオン病 (B i o c h e m . J . 372 巻、129 - 136 頁、2003 年) および血管性認知症を含めた他の認知症 ; 急性脳卒中および他の外傷 ; 脳血管発作 (例えば、年齢に關連する黄斑変性) ; 脳および脊髄外傷 ; 筋萎縮性側索硬化症 (E u r o p e a n J o u r n a l o f N e u r o s c i e n c e、Vol . 22、301 - 309 頁、2005 年) 末梢神経障害 ; 網膜症および緑内障が含まれる。最近の研究では、G S K 3 β の障害は、胚性幹細胞 (E S C) のニューロン分化をもたらし、ヒトおよびマウスの E S C の再生およびこれらの多分化能の維持を支援することも示されている。これは、G S K 3 β の障害剤が再生医学に応用され得ることを示唆している (N a t u r e M e d i c i n e 10 巻、55 - 63 頁、2004 年) 。

【 0 0 0 9 】

G S K 3 β の阻害剤は、双極性障害（躁うつ病）などの他の神経系障害の治療に応用することもできる。例えば、リチウムは、気分安定剤および双極性障害の第 1 の治療として 5 0 年以上用いられている。リチウムの治療作用は、G S K 3 β の直接的な阻害剤である用量（1 - 2 m M）で観察されている。リチウムの作用機序は明らかでないが、G S K 3 β の阻害剤を使用して、リチウムの気分安定化効果を模倣することができた。A k t - G S K 3 β シグナル伝達の変更もまた、統合失調症の病因に関与しているとされてきた。

【 0 0 1 0 】

さらに、G S K 3 β の阻害は、結腸直腸癌、前立腺癌、乳癌、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ウイルス誘発腫瘍などの癌を治療するのに有用となり得る。例えば、結腸直腸癌患者の腫瘍で G S K 3 β の活性形態が上昇することが示されており、結腸直腸癌細胞中の G S K 3 β の阻害は、p 5 3 依存性アポトーシスを活性化し、腫瘍増殖に拮抗する。G S K 3 β の阻害はまた、前立腺癌細胞系における T R A I L 誘発アポトーシスを増強する。G S K 3 β はまた、紡錘体の動力学においてある役割を果たし、G S K 3 β の阻害剤は染色体移動を防ぎ、微小管を安定化させ、タキソールの低用量で観察されるものと類似する前中期様静止をもたらす。G S K 3 β 阻害剤の他のあり得る適用には、インスリン非依存性糖尿病（I I 型糖尿病など）、肥満症および脱毛症のための治療が含まれる。

10

【 0 0 1 1 】

ヒト G S K 3 β の阻害剤は、プラスモディウム・ファルシパルム（*P l a s m o d i u m f a l c i p a r u m*）で見出されたこの酵素のオルソログである、p f G S K 3 を阻害することもでき、結果として、これらの阻害剤はマラリアの治療に用いることができた（*B i o c h i m i c a e t B i o p h y s i c a A c t a* 1 6 9 7 巻、1 8 1 - 1 9 6 頁、2 0 0 4 年）。

20

【 0 0 1 2 】

近年、人類遺伝学および動物研究は、骨量自然増加の主な制御因子としての W n t / L P R 5 経路の役割を指摘している。G S K 3 β を阻害すると、正準の W n t シグナル伝達の結果として活性化が生じる。不完全な W n t シグナル伝達が、骨量が減少する障害に関与しているとされてきたことから、G S K 3 β 阻害剤は、骨量が減少する障害、骨関連疾患、骨粗鬆症を治療するために用いることもできる。

30

【 0 0 1 3 】

最近のデータによれば、G S K 3 β 阻害剤は、尋常性天疱瘡の治療または予防に用いることができる。

【 0 0 1 4 】

最近の研究では、G S K 3 β 阻害剤治療は、好中球および巨核球の回復を改善することが示されている。したがって、G S K 3 β 阻害剤は、癌の化学療法によって誘発される好中球減少症の治療のために有用である。

【 0 0 1 5 】

以前の研究では、G S K 3 活性は記憶固定の電気生理学的相関である L T P を減少させることが示されており、この酵素の阻害剤が認知促進活性を有し得ることが示唆されている。この化合物の認知促進効果は、アルツハイマー病、パーキンソン病、年齢関連記憶障害、軽度の認知障害、脳外傷、統合失調症およびかかる欠損が観察される他の状態に特徴的な記憶欠損の治療に応用することができる。

40

【 0 0 1 6 】

G S K 3 β の阻害剤は、実質性腎疾患の治療（*N e l s o n P J, K i d n e y I n t e r n a t i o n a l A d v a n c e o n l i n e p u b l i c a t i o n* 2 0 0 7 年 1 2 月 1 9 日）および筋萎縮症の予防または治療（*J . B i o l . C h e m* (2 8 3) 2 0 0 8 年、3 5 8 - 3 6 6 頁）に応用することができる。

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

50

【0017】

【非特許文献1】Nature reviews Vol. 3、2004年6月、479 - 487頁

【非特許文献2】Trends in Pharmacological Sciences Vol. 25 No. 9、2004年9月、471 - 480頁

【非特許文献3】Journal of neurochemistry 2004年、89巻、1313 - 1317頁

【非特許文献4】Medicinal Research Reviews、Vol. 22、No. 4、373 - 384頁、2002年

【非特許文献5】The Journal of biological chemistry Vol. 277、No. 37、9月13日発行、33791 - 33798頁、2002年

10

【非特許文献6】Biochem. J. 372巻、129 - 136頁、2003年

【非特許文献7】European Journal of Neuroscience、Vol. 22、301 - 309頁、2005年

【非特許文献8】Nature Medicine 10巻、55 - 63頁、2004年

【非特許文献9】Biochimica et Biophysica Acta 1697巻、181 - 196頁、2004年

【非特許文献10】Nelson PJ、Kidney International Advance online publication 2007年12月19日

20

【非特許文献11】J. Biol. Chem (283) 2008年、358 - 366頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

本発明の目的は、異常なGSK3 β 活性によって引き起こされる疾患、より具体的には、神経変性疾患の予防的および/または治療的処置のための医薬品の有効成分として有用な化合物を提供することである。より具体的には、本目的は、アルツハイマー病などの神経変性疾患の予防および/または治療を可能にする医薬品の有効成分として有用な新規な化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

30

【0019】

したがって、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同定している。その結果、発明者らは、以下の式(I)によって表される化合物が所望の活性を有し、前述の疾患の予防的および/または治療的処置のための医薬品の有効成分として有用であったことを見出した。

【発明を実施するための形態】

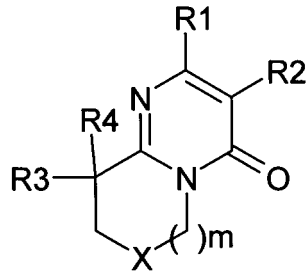
【0020】

したがって、本発明は、本発明の目的として、遊離塩基の形態または酸との付加塩の形態の、式(I)によって表されるピリミドン誘導体またはこれらの塩を提供する：

【0021】

40

【化 1】



(I)

10

(式中、

Xは、メチレン、NH、C(O)-O-(C₁₋₆-アルキル)基によって置換されている窒素原子を表し；

R1は、2、3もしくは4-ピリジン環または2、4もしくは5-ピリミジン環を表し、この環は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基またはハロゲン原子によって場合によって、置換されており；

R2は、水素原子、C₁₋₆アルキル基またはハロゲン原子を表し；

R3は、C₁₋₆アルキル基を表し、このC₁₋₆アルキル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₂過ハロゲン化アルキル基、C₁₋₃ハロゲン化アルキル基、C₁₋₆アルキル基、芳香族基から選択される1-4個の置換基により場合によって置換されており、芳香族基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキル基から選択される1-4個の置換基により場合によって置換されており、

20

R4は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C₁₋₆アルキル基を表し；

mは、Xがメチレンであるとき、1-2を表し、または、

mは、XがNH、C(O)-O-(C₁₋₆-アルキル)基によって置換されている窒素原子であるとき、2を表す。)

【0022】

30

本発明の他の態様によれば、式(I)によって表されるピリミドン誘導体および生理的に許容されるこれらの塩、およびこれらの溶媒和物およびこ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品が提供される。医薬品の好ましい実施形態として、異常なGSK3β活性によって引き起こされる疾患の予防的および/または治療的処置のために用いる前述の医薬品、ならびに神経変性疾患、さらに、インスリン非依存性糖尿病(II型糖尿病など)および肥満症；マラリア、双極性障害(躁うつ病)；統合失調症；脱毛症または結腸直腸癌、前立腺癌、乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、TまたはB細胞白血病、いくつかのウイルス誘発腫瘍などの癌および骨関連疾患などの他の疾患の予防的および/または治療的処置のために；実質性腎疾患の治療のためにおよび筋萎縮症の予防または治療に；失認および記憶欠損の治療のために用いられる前述の医薬品が提供される。医薬品は再生医学に応用することもできる。

40

【0023】

本発明のさらなる実施形態として、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、前頭側頭型認知症、大脳皮質基底核変性症、ピック病、進行性核上性麻痺)、ウイルソン病、ハンチントン病、プリオン病および血管性認知症を含めた他の認知症；急性脳卒中および他の外傷；脳血管発作(例えば、年齢関連黄斑変性)；脳および脊髄外傷；筋萎縮性側索硬化症；末梢神経障害；網膜症および緑内障からなる群から選択される前述の医薬品、および有効成分として上記物質を1種または複数の医薬品添加物と共に含む医薬組成物の形態の前述の医薬品が提供される。

【0024】

50

本発明のさらなる実施形態として、骨関連疾患が骨粗鬆症である前述の医薬品が提供される。

【0025】

本発明は、有効成分として、式(I)のピリミドン誘導体およびこれらの塩、およびこれらの溶媒和物およびこれらの水和物からなる群から選択される物質を含むGSK3β活性の阻害剤をさらに提供する。

【0026】

本発明のさらなる態様によれば、患者に式(I)のピリミドン誘導体および生理的に許容されるこれらの塩、およびこれらの溶媒和物およびこれらの水和物からなる群から選択される物質の予防および/または治療有効量を投与するステップを含む、異常なGSK3β活性によって引き起こされる神経変性疾患の予防的および/または治療的処置のための方法；および前述の医薬品の製造のための式(I)のピリミドン誘導体および生理的に許容されるこれらの塩、およびこれらの溶媒和物およびこれらの水和物からなる群から選択される物質の使用が提供される。

10

【0027】

本明細書では、 C_{x-t} 基は、xからtまでの炭素原子基を表す基を表す。

【0028】

アルキル基は、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、シクロプロピルメチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基などの直鎖状、分枝状または環状 C_{1-6} アルキル基により場合によって置換されている、直鎖状または分枝状または環状アルキル基を表す。

20

【0029】

C_{1-6} アルコキシ基は、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-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などの1-4個の炭素原子を有するアルキルオキシ基を表し；

ハロゲン原子は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を表し；

C_{1-2} 過ハロゲン化アルキル基は、例えば、 CF_3 または C_2F_5 などのすべての水素原子がハロゲンによって置換されているアルキル基を表し；

30

C_{1-3} ハロゲン化アルキル基は、少なくとも、1個の水素がハロゲン原子によって置換されていないアルキル基を表し；

芳香環は、フェニル基またはナフチル基を表し；

脱離基Lは、容易に切断され置換され得る基を表し；このような基は、例えば、トシル、メシル、プロミドなどとなり得る。

【0030】

前述の式(I)によって表された化合物は、塩を形成することができる。塩の例には、酸性基が存在するとき、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、およびカルシウムなどのアルカリ金属およびアルカリ土類金属の塩；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-グルカミンなどのアンモニウムおよびアミンの塩；またはリジン、δ-ヒドロキシリジンおよびアルギニンなどの塩基性アミノ酸との塩が含まれる。酸性化合物の塩基付加塩は、当技術分野で周知の標準手順によって調製される。

40

【0031】

塩基性基が存在するとき、例には、塩酸、臭化水素酸などの鉱酸との塩；酢酸、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、安息香酸などの有機酸との塩が含まれる。

【0032】

50

塩基性化合物の酸付加塩は、塩が、直接分離する、または第2の有機溶媒で沈殿させる、またはその溶液の濃度で得ることができる場合には、それだけには限らないが、適当な酸を含む水性アルコール溶液中に遊離塩基を溶解し、その溶液を蒸発させることによってまたは有機溶媒中で遊離塩基および酸を反応させることによって塩を単離することを含む、当技術分野で周知の標準手順で調製される。酸付加塩を調製するために使用することができる酸には、好ましくは、遊離塩基と組み合わせたとき、遊離塩基において固有の有益な特性が陰イオンに起因し得る副作用によって損なわれないように、薬学的に許容される塩、すなわち、陰イオンが塩の医薬用量で動物生体に対して比較的無害である塩を生成するものが含まれる。塩基性化合物の医学的に許容される塩が好ましいが、すべての酸付加塩は本発明の範囲内である。

10

【0033】

前述の式(I)によって表されるピリミドン誘導体およびこれらの塩の他に、これらの溶媒和物および水和物もまた、本発明の範囲内とする。

【0034】

前述の式(I)によって表されるピリミドン誘導体は、1種または複数の不斉炭素原子を有し得る。かかる不斉炭素原子の立体化学に関して、これらは、独立に(R)または(S)立体配置となり得、その誘導体は、光学異性体またはジアステレオマーなどの立体異性体、として存在し得る。純粋な形態の任意の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などは、本発明の範囲内とする。

【0035】

20

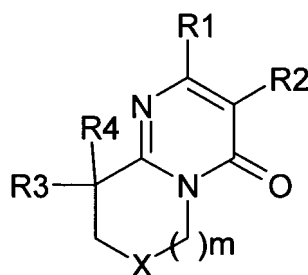
本発明の第1の実施形態において、遊離塩基または酸との付加塩の形態の、R1が非置換4-ピリジン環または非置換4-ピリミジン環を表す化合物が提供される。

【0036】

本発明の第2の実施形態において、遊離塩基の形態または酸との付加塩の形態の、式(I)の化合物が提供される：

【0037】

【化2】



30

(I)

(式中、

Xは、メチレン、NH、C(O)-O-(C₁₋₆-アルキル)基によって置換されている窒素原子を表し

40

R1は、非置換4-ピリジン環または非置換4-ピリミジン環を表し；

R2は、水素原子を表し；

R3は、C₁₋₆アルキル基を表し、このC₁₋₆アルキル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₂過ハロゲン化アルキル基、C₁₋₆アルキル基、フェニル基から選択される1-4個の置換基により場合によって置換されており、フェニル基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基から選択される1-4個の置換基によって場合によって置換されており、

R4は、水素原子を表し；

mは、Xがメチレンであるとき、1-2を表し、または

50

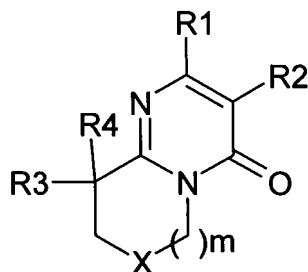
mは、XがNH、C(O)-O-(C₁₋₆-アルキル)基によって置換されている窒素原子であるとき、2を表す。)

【0038】

本発明の第3の実施形態において、遊離塩基の形態または酸との付加塩の形態の、式(I)の化合物が提供される：

【0039】

【化3】



(I)

(式中、

Xは、メチレン、NH、C(O)-O-(C₁₋₆-アルキル)基によって置換されている窒素原子を表し；

R1は、非置換4-ピリジン環または非置換4-ピリミジン環を表し；

R2は、水素原子を表し；

R3は、C₁₋₆アルキル基を表し、このC₁₋₆アルキル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C₁₋₂過ハロゲン化アルキル基、C₁₋₆アルキル基、フェニル基から選択される1-4個の置換基によって場合によって置換されており、フェニル基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基から選択される1-4個の置換基によって場合によって置換されており、

R4は、C₁₋₆アルキル基を表し；

mは、Xがメチレンであるとき、1-2を表し、または、

mは、XがNH、C(O)-O-(C₁₋₆-アルキル)基によって置換されている窒素原子であるとき、2を表す。)

【0040】

本発明の化合物の例を以下表1および表2に示す。しかし、本発明の範囲は、これらの化合物によって制限されない。IUPAC規則に従って名称を付す。

【0041】

本発明のさらなる目的には、以下に定義される通り、表1の式の化合物の基が含まれる。

【0042】

1. (+/-)-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-テトラヒドロピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン

2. (+/-)-9-(3-クロロ-ベンジル)-2-ピリミジン-4-イル-6,7,8,9-テトラヒドロ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン

3. (+/-)-9-(4-フルオロ-ベンジル)-2-ピリミジン-4-イル-6,7,8,9-テトラヒドロ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン

4. (+/-)-9-(5-ブロモ-2-メトキシ-ベンジル)-2-ピリミジン-4-イル-6,7,8,9-テトラヒドロ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン

【0043】

本発明のさらなる目的には、以下に定義される通り、表2の式の化合物の基が含まれる。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 4 】

- 1 . (+ / -) - 1 0 - メチル - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
- 2 . (+ / -) - 1 0 - メチル - 2 - ピリジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
- 3 . (+ / -) - 1 0 - エチル - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
- 4 . (+ / -) - 1 0 - エチル - 2 - ピリジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
- 5 . (+ / -) - 1 0 - (2 - フェニル - エチル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン 10
- 6 . (+ / -) - 1 0 - ベンジル - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
- 7 . (+ / -) - 1 0 - (3 - フェニル - プロピル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
- 8 . (+ / -) - 1 0 - [(4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - ヒドロキシ - メチル] - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
- 9 . (+ / -) - 1 0 - [2 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - エチル] - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン 20
- 1 0 . (+ / -) - 1 0 - [フルオロ - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - メチル] - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
- 1 1 . (+ / -) - 1 0 - [2 - (4 - メトキシ - フェニル) - エチル] - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
- 1 2 . (+ / -) - 1 0 - [2 - (2 - メトキシ - フェニル) - エチル] - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン 30
- 1 3 . (+ / -) - 1 0 - (2 - メチル - 2 - フェニル - プロピル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
- 1 4 . (+ / -) - 1 0 - イソブチル - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
- 1 5 . (+ / -) - 1 0 - [2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェニル) - エチル] - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
- 1 6 . (+ / -) - 1 0 - [2 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - エチル] - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン 40
- 1 7 . (+ / -) - 1 0 - (1 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
- 1 8 . (+ / -) - 1 0 - シクロペンチル - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
- 1 9 . (+ / -) - 1 0 - (1 - フルオロ - 2 - フェニル - エチル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
- 2 0 . (+ / -) - 1 0 - シクロプロピル - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 50

10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
 21 . (+ / -) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 10 - [2 , 2 , 2 - トリフルオロ -
 1 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メトキシ - ベンジル) - エチル] - 7 , 8 , 9 , 10 - テト
 ラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
 22 . (+ / -) - 10 - (1 - ヒドロキシ - エチル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル -
 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
 23 . (+ / -) - 10 - (1 - フルオロ - エチル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7
 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
 24 . (+ / -) - 10 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル -
 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
 25 . (+ / -) - 10 - (1 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) - 10 - メチル
 - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 ,
 2 - a] アゼピン - 4 - オン
 26 . (+) - 10 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 ,
 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン
 27 . (-) - 10 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 ,
 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン。

10

【 0045 】

本発明のさらなる目的には、以下に定義される通り、表 3 の式の化合物の基が含まれる。

20

【 0046 】

1 . (+ / -) - 9 - エチル - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 5 , 6 , 8 ,
 9 - テトラヒドロ - 4 H - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 7 - カルボ
 ン酸エチルエステル
 2 . (+ / -) - 9 - エチル - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒ
 ドロ - 5 H - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 4 - オン
 3 . (+ / -) - 9 - (2 - フェニル - エチル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 6 , 7
 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 4 -
 オン
 4 . (+ / -) - 9 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4
 - イル - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 4 H - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロ
 ヘプテン - 7 - カルボン酸エチルエステル

30

【 0047 】

さらなる目的として、本発明はまた、前述の式 (I) によって表されるピリミドン化合物を調製するための方法にも関する。

【 0048 】

これらの化合物は、例えば、下記に説明する方法に従って、調製することができる。

【 0049 】

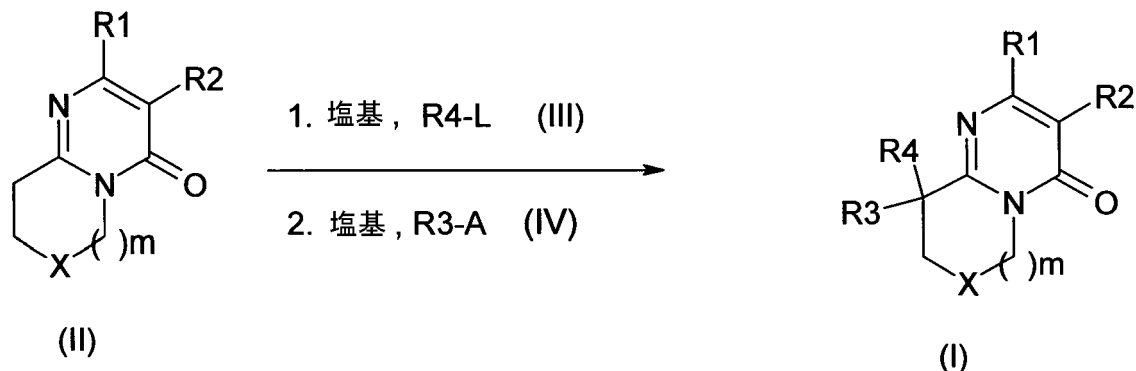
調製方法

前述の式 (I) によって表されるピリミドン化合物は、式 (II) の化合物から開始する、スキーム 1 に記載の方法に従って調製することができる。用いることができる条件は化学実施例中で示される。

40

【 0050 】

【化 4】



10

スキーム 1

(上記スキームにおいて、R 1、R 2、R 3、R 4、Xおよびmの定義は既に記載しているものと同一であり、Lは脱離基を表し、Aは上記の式(I)によって表されるピリミドン誘導体の調製を可能にする適当な求電子基を表す。)

【0051】

この方法に従って、上記の式(II)によって表されるピリミドン誘導体[式中、R 1、R 2、mおよびXは式(I)の化合物について定義した通りである。]を、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で、水素化ナトリウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、n - ブチルリチウム、tert - ブチルリチウムまたはsec - ブチルリチウムなどの強塩基で脱プロトン化することができ、得られた陰イオンは、適当な求電子体と反応することができる。得られた陰イオンは、式(III)の化合物[式中、R 4は式(I)の化合物について定義されており、Lは容易に切断され置換され得る脱離基を表し；このような基は、例えば、トシル、メシル、プロミドなどとなり得る。]と反応することができる。得られた化合物は、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で水素化ナトリウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、n - ブチルリチウム、tert - ブチルリチウムまたはsec - ブチルリチウムなどの強塩基で2回目の脱プロトン化をすることができ、得られた陰イオンは、前述の式(I)の化合物を生成するために式(IV)の適当な求電子体[式中、R 3およびAは、上記でおよび以下に定義した通りである。]と反応することができる。

20

30

【0052】

さらに、この方法に従って、上記の式(II)によって表されるピリミドン誘導体[式中、R 1、R 2、mおよびXは式(I)の化合物について定義した通りである。]を、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で水素化ナトリウム、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、n - ブチルリチウム、tert - ブチルリチウムまたはsec - ブチルリチウムなどの強塩基で脱プロトン化することができ、得られた陰イオンは、前述の式(I)の化合物(式中、R 4は水素原子を表す。)を生成するために、式(IV)の化合物[式中、R 3およびAは、上記でおよび以下に定義した通りである。]と直接反応することができる。

40

【0053】

式(III)および(IV)の化合物は、市販されている、または当業者に周知の方法に従って合成することができる。

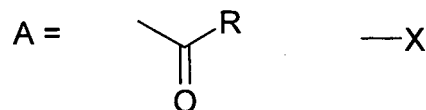
【0054】

Aが適当な求電子基を表す式(IV)の化合物。Aは以下の図1で表され、Rはハロゲン原子、水素原子、アルキル基；アルコキシ基、過ハロゲン化アルキル基を表し、Xは、ハロゲン原子、メシラートまたはトシラート基を表す。

50

【 0 0 5 5 】

【 化 5 】

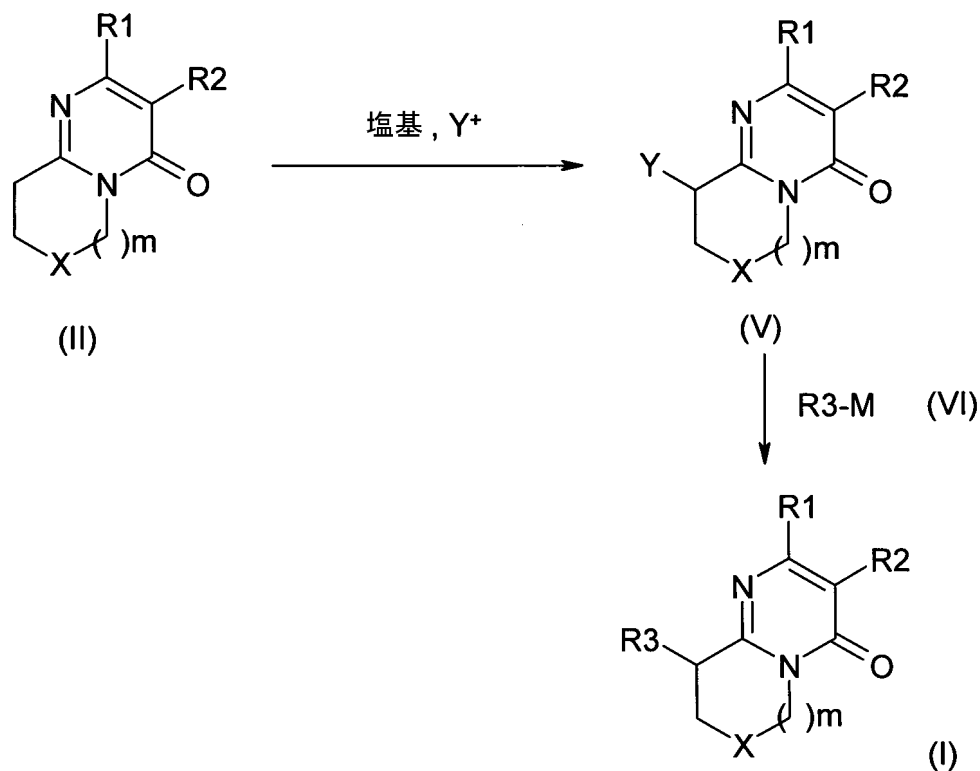
図 1

【 0 0 5 6 】

あるいは、式 (I) の化合物 [式中、R 1、R 2、R 3、X および m は既に記載しているものと同一であり、R 4 は水素を表す。] は、式 (I I) 化合物から開始する、スキーム 2 に定義される方法に従って調製することができる。用いることができる条件は化学実施例中で示される。

【 0 0 5 7 】

【 化 6 】

スキーム 2

(上記スキームにおいて、R 1、R 2、R 3、X および m の定義は既に記載しているものと同一であり、R 4 は水素を表し、Y はハロゲンを表し、M は前述の式 (I) によって表されるピリミドン誘導体の調製を可能にする金属基を表す。)

【 0 0 5 8 】

この方法に従って、上記の式 (I I) によって表されるピリミドン誘導体 [式中、R 1、R 2、X および m は式 (I) の化合物について定義した通りである。] を、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で水素化ナトリウム、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、リチウムジイソプロピルアミド、n - ブチルリチウム、tert - ブチルリチウムまたは sec - ブチルリチウムなどの強塩基で脱プロトン化することができ、得られた陰イオンは、式 (V) の化合物を生成するために、N - プロモスクシンイミド、N - ヨードスクシンイミド、臭素またはヨウ素などの適当な求電子体と反応することができる。得られた化合物 (V) は、前述の式 (I) の化合物を生成するた

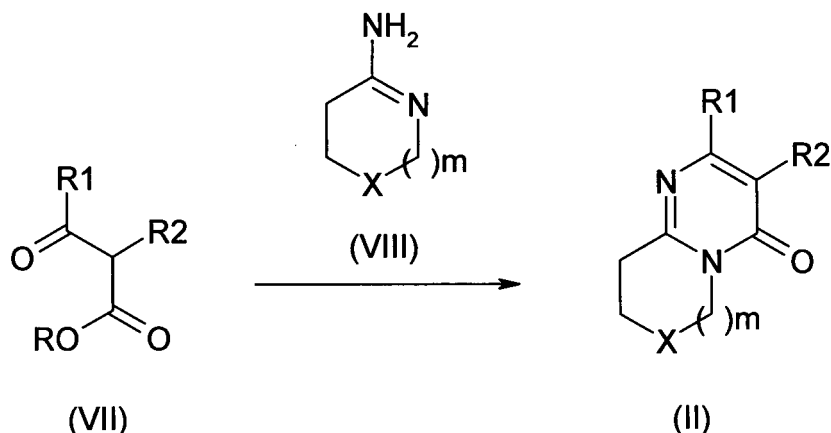
めに、テトラヒドロフランなどの溶媒中で、式(VI)の適当な求核試薬[式中、R3は式(I)の化合物について定義した通りであり、Mは、マグネシウム、銅、リチウムまたは亜鉛などの金属を表す。]と反応することができる。

【0059】

式(II)の化合物は、スキーム3に定義される方法に従って調製することができる。

【0060】

【化7】



スキーム3

(上記スキームにおいて、R1、R2、Xおよびmの定義は、既に記載しているものと同一であり、Rは、例えば、メチルまたはエチルなどのアルキル基を表す。)

【0061】

この方法に従って、式(VII)の3-ケトエステル[式中、R1およびR2は、式(I)の化合物について定義した通りであり、Rは例えば、メチルまたはエチルなどのアルキル基である。]を、式(VIII)の化合物[Xおよびmは、式(I)の化合物について定義した通りである]と反応させる。反応は、前述の式(II)の化合物を得るために、炭酸カリウムまたはナトリウムメトキシなどの塩基の存在下でメタノール、エタノールなどのアルコール溶媒またはトルエンなどの不活性溶媒中でまたは含まずに25 - 140の適当な温度で通常の空気下で実施することができる。

【0062】

式(VII)の化合物は、市販されている、または当業者に周知の方法に従って合成することができる。

【0063】

例えば、式(VII)の化合物[式中、R1は、C₁-6アルキル基、C₁-6アルコキシ基またはハロゲン原子により場合によって置換されているピリジン環またはピリミジン環を表す。]は、C₁-6アルキル基、C₁-6アルコキシ基またはハロゲンにより場合によって置換されているイソニコチン酸またはピリミジン-カルボン酸をそれぞれ、対応するマロン酸モノエステルと反応させることによって調製することができる。反応は、当業者に周知の方法を用いて、例えば、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾールなどのカップリング剤の存在下でテトラヒドロフランなどの溶媒中で20 - 70の温度で実施することができる。

【0064】

さらに、式(VII)の化合物[式中、R2はフッ素原子を表す。]は、Tetrahedron Letters、Vol. 30、No. 45、6113 - 6116頁、1989年に記載の方法と類似した方法によって得ることができる。

【0065】

さらに、式(VII)の化合物[式中、R2は、水素原子を表す。]は、特許DE 2705582に記載の方法と類似した方法によって得ることができる。

【0066】

さらなる目的として、本発明はまた、式(I)の化合物の中間体として式(II)の化合物に関する。

【0067】

式(VIII)の化合物[式中、Xは窒素原子を表し、mは2を表す。]は、WO97/16430およびTetrahedron Letters、Vol. 32、No. 22、2469-2470頁、1991年に記載の方法に従って合成することができる。

【0068】

式(VIII)の化合物[式中、mが1または2を表す場合、Xは炭素原子を表す。]は、WO96/14844およびJournal of Medicinal Chemistry(1998年)、41巻(9号)、1361-1366頁に記載の方法に従って合成することができる。

10

【0069】

上記の反応において、官能基の保護または脱保護は、必要である場合があり得る。適当な保護基Pgは、官能基のタイプに応じて選択することができ、文献に記載の方法は適用することができる。保護基の例、保護および脱保護の方法の例としては、例えば、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis、Greeneら、第4版(John Wiley & Sons、Inc.、New York)2007年が示される。

【0070】

20

本発明の化合物は、GSK3βに対して阻害活性を有する。したがって、本発明の化合物は、異常なGSK3β活性によって引き起こされる疾患、より具体的には、アルツハイマー病などの神経変性疾患の予防的および/または治療的処置を可能にする、医薬品の調製のための有効成分として有用である。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、前頭側頭型認知症、大脳皮質基底核変性症、ピック病、進行性核上性麻痺)、ウイルソン病、ハンチントン病、プリオン病および血管性認知症を含めた他の認知症などの神経変性疾患；急性脳卒中および他の外傷；脳血管発作(例えば、年齢関連黄斑変性)；脳および脊髄外傷；筋萎縮性側索硬化症、末梢神経障害；網膜症および緑内障；およびインスリン非依存性糖尿病(II型糖尿病など)および肥満症；マラリア、躁うつ病；統合失調症；脱毛症；結腸直腸癌、前立腺癌、乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、TまたはB-細胞白血病、いくつかのウイルス誘発腫瘍および骨関連疾患におけるなどの癌；実質性腎疾患または筋萎縮症などの他の疾患の予防的および/または治療的処置のための医薬品の調製のための有効成分としても有用である。医薬品は、再生医学に応用することもできる。医薬品は、尋常性天疱瘡の治療または予防に応用することもできる。医薬品は、癌の化学療法によって誘発される好中球減少症の治療に応用することもできる。医薬品は、アルツハイマー病、パーキンソン病、年齢関連記憶障害、軽度認知障害、脳外傷、統合失調症およびかかる欠損が観察される他の状態におけるなどの失認および記憶欠損を特徴とする疾患の治療的処置のために応用することもできる。

30

【0071】

本発明はさらに、GSK3βの異常活性によって引き起こされる神経変性疾患および治療を必要とする哺乳動物の生体に式(I)の化合物の有効量を投与することを含む前述の疾患を治療するための方法に関する。

40

【0072】

本発明の医薬品の有効成分として、前述の式(I)によって表される化合物および薬理的に許容されるこれらの塩、およびこれらの溶媒和物およびこれらの水和物からなる群から選択される物質を使用することができる。物質自体は、本発明の医薬品として投与することができるが、有効成分としての前述の物質および1種または複数の医薬品添加物を含む医薬組成物の形態で医薬品を投与することが望ましい。本発明の医薬品の有効成分として、前述の物質の2種以上は組み合わせる用いることができる。上記医薬組成物は、上記の疾患の治療のための他の医薬品の有効成分を補充することができる。医薬組成物のタ

50

イブは特に制限されず、組成物は、経口もしくは非経口投与用の任意の配合物として提供することができる。例えば、医薬組成物は、例えば、顆粒剤、細粒、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、液剤などの経口投与用の医薬組成物の形態で製剤化することができ、または静脈内、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、点鼻薬、吸入剤、坐剤などの非経口投与用の医薬組成物の形態で製剤化することができる。注射剤または点滴注入は、凍結乾燥製剤の形態などで粉状製剤として調製することができ、使用直前に生理食塩水などの適当な水性媒体中に溶解することによって使用することができる。ポリマーでコーティングされたものなどの持続放出製剤は、脳内に直接投与することができる。

【0073】

10

医薬組成物の製造のために用いられる医薬品添加物のタイプ、有効成分に対する医薬品添加物の含量比、および医薬組成物を調製する方法は、当業者によって適当に選択することができる。無機物質もしくは有機物質または固形もしくは液体物質を、医薬品添加物として用いることができる。一般に、医薬品添加物は、有効成分の重量に対して1重量%から90重量%の比で組み入れることができる。

【0074】

固形医薬組成物の調製に用いられる添加剤の例には、例えば、乳糖、スクロース、デンプン、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が含まれる。経口投与のための液体組成物を調製する場合、水または植物油などの従来の不活性賦形剤は用いることができる。液体組成物は、不活性賦形剤に加えて、湿潤剤、懸濁助剤、甘味剤、着香剤、着色剤、および保存剤などの助剤を含むことができる。液体組成物は、ゼラチンなどの吸収性物質で作られたカプセル剤に充填することができる。例えば、注射剤、坐剤などの非経口投与のための組成物の調製用に用いられる溶媒または懸濁媒体の例には、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、レシチンなどが含まれる。坐剤用に用いられる基剤の例には、例えば、カカオ脂、乳化したカカオ脂、ラウリン脂質、ウィテプゾールが含まれる。

20

【0075】

本発明の医薬品の投与の用量および回数は、特に制限されず、これらは、予防的および/または治療的処置の目的、疾患のタイプ、患者の体重または年齢、疾患の重症度などの条件に応じて適当に選択することができる。一般に、成人への経口投与のための1日量は0.01から1,000mg（有効成分の重量）となり得、用量は、1日1回または部分に分けた1日数回、または数日に1回投与することができる。医薬品が注射剤として用いられるとき、投与は、好ましくは、成人に0.001から100mg（有効成分の重量）を1日量として連続的にまたは間欠的に行うことができる。

30

【0076】

（実施例）

【実施例1】

【0077】

（表2の化合物No.1）

（+/-）10 - メチル - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [1, 2 - a] アゼピン - 4 - オン

40

1. 1 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [1, 2 - a] アゼピン - 4 - オン

2H - アゼピン - 7 - アミン、3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ、一塩酸塩（WO96/14844またはJournal of Medicinal Chemistry（1998年）、41巻（9号）、1361 - 1366頁に記載されているように合成）77.9g（524.1mmol）のエタノール390ml中懸濁液に、炭酸カリウム72.4g（524.1mmol）を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌し、3 - （4 - ピリミジニル） - 3 - オキソプロピオン酸エチル101.7g（524.1mmol）を加え、得られた混合物を、還流下で16時間攪拌した。冷却された溶液を蒸発させて溶媒

50

を除去した。混合物をジクロロメタンに溶解し、塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発乾固した。残留物をシリカのパッドでろ過し、ジクロロメタンですすぎ、次いで、酢酸エチルですすいだ。蒸発後、得られた固形物をジエチルエーテル中ですり混ぜ、ろ過して白色 - 褐色粉末として所望の化合物 36.4 g (28%) を生成した。

Mp: 148 - 150。

RMN ¹H (DMSO - d⁶; 400 MHz)

δ (ppm): 9.32 (s, 1H)、9.01 (d, 1H)、8.24 (d, 1H)、7.21 (s, 1H)、4.32 (m, 2H)、3.11 (m, 2H)、1.66 - 1.83 (m, 6H)。

10

【0078】

1.2 (+/-) - 10 - メチル - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [1, 2 - a] アゼピン - 4 - オン

- 78 のアルゴン下で 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [1, 2 - a] アゼピン - 4 - オン 10.00 g (41.27 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (200 mL) 中溶液に、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(テトラヒドロフラン中 1M) 82.5 mL (82.5 mmol) を加えた。溶液を - 78 で 10 分間攪拌し、ヨウ化メチル 25.7 mL (412.7 mmol) を加えた。反応を - 78 で 1 時間攪拌し、次いで、0 で 2 時間攪拌した。混合物を塩化アンモニウムの飽和溶液を加えて急冷し、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (1% メタノールを含むジクロロメタン) によって精製して白色固形物 11.0 g (40%) を精製した。

20

Mp: 182 - 184。

RMN ¹H (DMSO - d⁶; 400 MHz)

δ (ppm): 9.31 (s, 1H)、9.03 (d, 1H)、8.30 (d, 1H)、7.22 (s, 1H)、5.02 (m, 1H)、3.70 (m, 1H)、3.40 (m, 1H)、2.00 (m, 1H)、1.78 - 1.90 (m, 3H)、1.30 - 1.48 (m, 5H)。

【実施例 2】

【0079】

30

(表 2 の化合物 No. 2)

(+/-) 10 - メチル - 2 - ピリジン - 4 - イル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [1, 2 - a] アゼピン - 4 - オン

2.1 2 - ピリジン - 4 - イル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [1, 2 - a] アゼピン - 4 - オン

実施例 1 (ステップ 1.1) に記載の方法と類似した方法によって、3 - (4 - ピリミジニル) - 3 - オキソプロピオン酸エチルの代わりに 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 3 - オキソプロピオン酸エチルを用いて、化合物 20.0 g (54%) を白色粉末として得た。

Mp: 148 - 150。

40

RMN ¹H (DMSO - d⁶; 400 MHz)

δ (ppm): 8.79 (d, 2H)、8.01 (d, 2H)、7.08 (s, 1H)、4.31 (m, 2H)、3.11 (m, 2H)、1.80 (m, 4H)、1.78 (m, 2H)。

【0080】

2.2 (+/-) 10 - メチル - 2 - ピリジン - 4 - イル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [1, 2 - a] アゼピン - 4 - オン

実施例 1 (ステップ 1.2) に記載の方法と類似した方法によって、2 - ピリミジン - 4 - イル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H - ピリミド [1, 2 - a] アゼピン - 4 - オンの代わりに 2 - ピリジン - 4 - イル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6H -

50

ピリミド[1, 2-a]アゼピン-4-オンを用いて、化合物1.13g(21%)をだ
いだい色粉末として得た。

Mp: 137 - 139。

RMN ¹H (DMSO-d⁶; 400MHz)

δ(ppm): 8.72(d, 2H)、8.08(d, 2H)、7.09(s, 1H)、
5.01(m, 1H)、3.68(m, 1H)、3.37(m, 2H)、1.98(m,
1H)、1.83(m, 2H)、1.49 - 1.25(m, 5H)。

【実施例3】

【0081】

(表2の化合物No. 3)

(+/-)-10-エチル-2-ピリミジン-4-イル-7, 8, 9, 10-テトラヒド
ロ-6H-ピリミド[1, 2-a]アゼピン-4-オン

実施例1(ステップ1.2)に記載の方法と類似した方法によって、ヨウ化メチルの代
わりにヨウ化エチルを用いて、化合物0.46g(21%)を白色粉末として得た。

Mp: 128 - 130。

RMN ¹H (DMSO-d⁶; 400MHz)

δ(ppm): 9.32(s, 1H)、9.08(d, 1H)、8.27(d, 1H)、
7.22(s, 1H)、4.98(m, 1H)、3.78(m, 1H)、3.12(m,
1H)、2.15(m, 1H)、1.95(m, 2H)、1.80(m, 2H)、1.6
0(m, 1H)、1.35(m, 2H)、1.08(t, 3H)。

【実施例4】

【0082】

(表2の化合物No. 8)

(+/-)-10-[(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-ヒドロキシ-メチ
ル]-2-ピリミジン-4-イル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-ピリミド[
1, 2-a]アゼピン-4-オン

-40 のアルゴン下で2-ピリミジン-4-イル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ
-6H-ピリミド[1, 2-a]アゼピン-4-オン(ステップ4.1)0.500g(
2.06mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(20mL)中溶液に、リチウムビス(トリ
メチルシリル)アミド(テトラヒドロフラン中1M)2.48mL(2.48mmol)
を加えた。溶液を-40 で10分間攪拌し、乾燥テトラヒドロフラン5mLに希釈し
た4-フルオロ-2-メトキシ-ベンズアルデヒド0.636g(4.13mmol)を
加えた。反応を2時間放置して室温まで上昇させた。混合物を塩化アンモニウムの飽和溶
液を加えて急冷し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮し
た。残留物をフラッシュクロマトグラフィ(2%メタノールおよび0.2%アンモニアを
含むジクロロメタン)によって精製して白色固形物0.505g(62%)を生成した。

Mp: 235 - 237。

RMN ¹H (DMSO-d⁶; 400MHz)

δ(ppm): 9.30(s, 1H)、9.05(d, 1H)、8.15(d, 1H)、
7.52(m, 1H)、7.18(s, 1H)、6.88(d, 1H)、6.72(m,
1H)、5.58(m, 1H)、5.28(m, 1H)、4.88(m, 1H)、3.9
2(m, 1H)、3.85(s, 3H)、3.60(m, 1H)、2.12(m, 1H)
、1.92(m, 2H)、1.58(m, 2H)、1.42(m, 1H)。

【実施例5】

【0083】

(表2の化合物No. 10)

(+/-)-10-[フルオロ-(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニル)-メチル
]-2-ピリミジン-4-イル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6H-ピリミド[1
, 2-a]アゼピン-4-オン

-78 のアルゴン下で(+/-)-10-[(4-フルオロ-2-メトキシ-フェニ

10

20

30

40

50

ル) - ヒドロキシ - メチル] - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1, 2 - a] アゼピン - 4 - オン (実施例 4) 0.290 g (0.73 mmol) のジクロロメタン (14 mL) 中溶液に、ジクロロメタン 5 mL 中に希釈した三フッ化ジエチルアミノ硫黄 0.294 g (1.83 mmol) を加えた。反応を放置して室温まで上昇させた。反応を室温で 2 時間撹拌し、混合物をメタノールを加えて 0 で急冷し終夜撹拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を塩化ナトリウムの飽和溶液で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (2 % メタノールおよび 0.2 % アンモニアを含むジクロロメタン) によって精製して異性体混合物 (95 / 5) として白色固形物 0.072 g (25 %) を生成した。

10

Mp : 228 - 230 。

RMN ¹ H (DMSO - d⁶ ; 400 MHz)

δ (ppm) : 9.28 (s, 1 H)、9.08 (d, 1 H)、8.00 (d, 1 H)、7.68 (m, 1 H)、7.18 (s, 1 H)、6.98 (d, 1 H)、6.78 (m, 1 H)、6.35 (dd, 1 H)、4.98 (m, 1 H)、4.20 (m, 1 H)、3.98 (s, 3 H)、3.97 (m, 1 H)、2.35 (m, 1 H)、2.05 - 1.80 (m, 3 H)、1.68 (m, 1 H)、1.42 (m, 1 H)。

【実施例 6】

【0084】

(表 2 の化合物 No. 12)

20

(+ / -) - 10 - [2 - (2 - メトキシ - フェニル) - エチル] - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1, 2 - a] アゼピン - 4 - オン

- 30 のアルゴン下で 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1, 2 - a] アゼピン - 4 - オン 0.500 g (2.06 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (20 mL) 中溶液に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (テトラヒドロフラン中 1 M) 3.10 mL (3.10 mmol) を加えた。溶液を室温で 10 分間撹拌し、1 - (2 - プロモ - エチル) - 2 - メトキシ - ベンゼン 1.31 mL (8.25 mmol) を加えた。反応を 70 で 6 時間撹拌した。混合物を塩化アンモニウムの飽和溶液を加えて急冷し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (3 % メタノールおよび 0.3 % アンモニアを含むジクロロメタン) によって精製して固形物 0.087 g (11 %) を生成した。

30

Mp : 155 - 157 。

RMN ¹ H (DMSO - d⁶ ; 400 MHz)

δ (ppm) : 9.30 (s, 1 H)、9.08 (d, 1 H)、8.28 (d, 1 H)、7.25 (s, 1 H)、7.18 (m, 1 H)、6.96 (m, 1 H)、6.90 (m, 1 H)、4.98 (m, 1 H)、3.78 (s, 3 H)、3.69 (m, 1 H)、3.20 (m, 1 H)、2.78 (m, 2 H)、1.95 (m, 2 H)、1.95 (m, 1 H)、1.80 (m, 3 H)、1.41 (m, 3 H)。

40

【実施例 7】

【0085】

(表 2 の化合物 No. 26)

(+) - 10 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1, 2 - a] アゼピン - 4 - オン

(+ / -) - 10 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1, 2 - a] アゼピン - 4 - オン 0.090 g をヘプタン / エタノール (50 / 50) を溶離液とするキラル分取 HPLC (CHIRALPAK AD 20 μm ; 6 × 35 cm) によって分離して遊離塩基の形態で得られた純粋な生成物 0.044 g を得た。

50

Mp : 174 - 175 。 $[\alpha]_D^{20} = +70.3^\circ$ ($c = 1.929 \text{ mg} / 0.5 \text{ mL MeOH}$)。

RMN ^1H (DMSO ; 400 MHz)

δ (ppm) : 9.32 (s , 1 H)、9.02 (d , 1 H)、8.31 (d , 1 H)、7.45 (m , 2 H)、7.22 (s , 1 H)、7.11 (m , 2 H)、5.00 (m , 1 H)、3.80 (m , 1 H)、3.65 (m , 1 H)、3.47 (m , 1 H)、2.90 (m , 1 H)、1.97 (m , 1 H)、1.80 (m , 2 H)、1.61 (m , 1 H)、1.38 (m , 2 H)。

【実施例 8】

【0086】

10

(表 2 の化合物 No . 27)

(-) - 10 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン

(+ / -) - 10 - (4 - フルオロ - ベンジル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン 0.090 g をヘプタン / エタノール (50 / 50) を溶離液とするキラル分取 HPLC (CHIRALPAK AD 20 μm ; 6 $\times$ 35 cm) によって分離して遊離塩基の形態で得られた純粋な生成物 0.043 g を得た。

Mp : 174 - 175 。 $[\alpha]_D^{20} = -63^\circ$ ($c = 2.390 \text{ mg} / 1 \text{ mL MeOH}$)。

20

RMN ^1H (DMSO ; 400 MHz)

δ (ppm) : 9.32 (s , 1 H)、9.02 (d , 1 H)、8.31 (d , 1 H)、7.45 (m , 2 H)、7.22 (s , 1 H)、7.11 (m , 2 H)、5.00 (m , 1 H)、3.80 (m , 1 H)、3.65 (m , 1 H)、3.47 (m , 1 H)、2.90 (m , 1 H)、1.97 (m , 1 H)、1.80 (m , 2 H)、1.61 (m , 1 H)、1.38 (m , 2 H)。

【実施例 9】

【0087】

(表 2 の化合物 No . 20)

(+ / -) - 10 - シクロプロピル - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン

30

9.1 (+ / -) - 10 - プロモ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン

- 50 で 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 10 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン (実施例 4 のステップ 4.1) 1.00 g (4.13 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン 35 mL 中溶液に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (テトラヒドロフラン中 1 M) 8.25 mL (8.25 mmol) を加えた。得られた混合物を - 50 で 10 分間攪拌した。テトラヒドロフラン 5 mL に溶解した N - プロモスクシンイミド 0.808 g (4.54 mmol) を - 50 で加え、得られた混合物を 1 時間攪拌した。混合物を塩化アンモニウムおよび酢酸エチルの飽和溶液に溶解した。有機相を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発乾固した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (90 / 10 の割合のシクロヘキサン / 酢酸エチル) によって精製して白色固形物 0.410 g (31%) を生成した。

40

Mp : 117 - 119 。

RMN ^1H (DMSO ; 400 MHz)

δ (ppm) : 9.45 (s , 1 H)、9.08 (d , 1 H)、8.25 (d , 1 H)、7.32 (s , 1 H)、5.71 (m , 1 H)、5.01 (m , 1 H)、3.98 (m , 1 H)、2.23 (m , 2 H)、1.98 - 1.87 (m , 3 H)、1.55 (m , 1 H)。

【0088】

50

9 . 2 (+ / -) - 1 0 - シクロプロピル - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン - 7 8 の CuBr . DMS 1 . 3 3 g (6 . 4 8 m m o l) の乾燥テトラヒドロフラン 2 5 m L 中溶液に、シクロプロピルマグネシウムブロミド (テトラヒドロフラン中 0 . 5 M) 1 2 . 4 5 m L (6 . 2 3 m m o l) をゆっくりと加えた。得られた混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。乾燥テトラヒドロフラン 1 0 m L に溶解した (+ / -) - 1 0 - ブロモ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 7 , 8 , 9 , 1 0 - テトラヒドロ - 6 H - ピリミド [1 , 2 - a] アゼピン - 4 - オン 0 . 8 0 0 g (2 . 4 9 m m o l) を - 7 8 で加え、得られた混合物を 1 . 5 時間攪拌し、放置して室温まで温めた。混合物を塩化アンモニウムおよび酢酸エチルの飽和溶液に溶解した。有機相を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発乾固した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (9 9 / 1 / 0 . 1 の割合のジクロロメタン / メタノール / アンモニア) によって精製して白色固形物 0 . 2 3 0 g (3 3 %) を生成した。

Mp : 1 3 9 - 1 4 0 。

RMN ¹ H (DMSO ; 4 0 0 M H z)

9 . 3 0 (s , 1 H) 、 9 . 0 0 (d , 1 H) 、 8 . 3 0 (d , 1 H) 、 7 . 2 0 (s , 1 H) 、 4 . 8 9 (m , 1 H) 、 3 . 5 5 (m , 1 H) 、 2 . 4 5 (m , 1 H) 、 2 . 0 2 (m , 1 H) 、 1 . 9 2 - 1 . 2 8 (m , 6 H) 、 0 . 6 1 (m , 2 H) 、 0 . 2 5 (m , 2 H) 。

【実施例 1 0】

【 0 0 8 9】

(表 3 の化合物 No . 1)

(+ / -) - 9 - エチル - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 4 H - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 7 - カルボン酸エチルエステル

1 0 . 1 4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 4 H - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 7 - カルボン酸エチルエステル 5 - アミノ - 2 , 3 , 6 , 7 - テトラヒドロ - [1 , 4] ジアゼピン - 1 - カルボン酸エチルエステル塩酸塩 (WO 9 7 1 6 4 3 0 に記載されている合成) 1 3 . 4 g (6 0 . 4 5 m m o l) のエタノール 5 0 m L 中懸濁液に、炭酸カリウム 1 0 . 2 9 g (7 4 . 5 0 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 0 分間攪拌し、3 - (4 - ピリミジニル) - 3 - オキソプロピオン酸エチル 1 4 . 4 7 g (7 4 . 5 0 m m o l) を加え、得られた混合物を還流下で 2 . 5 時間攪拌した。冷却した溶液を蒸発させて溶媒を除去した。混合物を水およびジエチルエーテルで溶解した。攪拌後、得られた固形物をろ過し、水およびジエチルエーテルで洗浄して粉末として所望の化合物 8 . 8 0 g (4 6 %) を生成した。

Mp : 1 4 4 - 1 4 6 。

RMN ¹ H (DMSO - d ⁶ ; 4 0 0 M H z)

δ (p p m) : 9 . 3 4 (s , 1 H) 、 9 . 0 6 (d , 1 H) 、 8 . 2 8 (d , 1 H) 、 7 . 2 9 (s , 1 H) 、 4 . 4 2 (m , 2 H) 、 4 . 1 0 (m , 2 H) 、 3 . 7 2 (m , 4 H) 、 3 . 2 9 (m , 2 H) 、 1 . 2 0 (t , 3 H) 。

【 0 0 9 0】

1 0 . 2 (+ / -) - 9 - エチル - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 4 H - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 7 - カルボン酸エチルエステル

- 7 8 のアルゴン下で 4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 5 , 6 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 4 H - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 7 - カルボン酸エチルエステル 1 0 . 0 0 g (4 1 . 2 7 m m o l) の乾燥テトラヒドロフラン (8 m L) 中の溶液に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (テトラヒドロフラン中 1 M) 2 . 0 0 m L (2 . 0 0 m m o l) を加えた。溶液を - 7 8 で 1 0 分間攪拌し、ヨウ化エ

10

20

30

40

50

チル 1.28 mL (15.86 mmol) を加えた。反応を -78 で 1 時間攪拌し、次いで、0 で 2 時間攪拌した。混合物を塩化アンモニウムの飽和溶液を加えて急冷し酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (1% メタノールを含むジクロロメタン) によって精製して白色固形物 0.100 g (18%) を生成した。

Mp: 160 - 162 。

RMN ¹H (DMSO - d⁶; 400 MHz)

δ (ppm): 9.32 (s, 1H)、9.08 (d, 1H)、8.28 (d, 1H)、7.30 (s, 1H)、4.88 (m, 1H)、4.05 (m, 3H)、3.91 (m, 2H)、3.41 (m, 1H)、3.30 (m, 2H)、2.12 (m, 1H)、1.68 (m, 1H)、1.18 (t, 3H)、1.08 (t, 3H)。

10

【実施例 11】

【0091】

(表 3 の化合物 No. 2)

(+/-) - 9 - エチル - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - 1, 4a, 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 4 - オン臭化水素酸塩 (1:1)

氷酢酸 0.8 mL に溶解した (+/-) - 9 - エチル - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 4H - 1, 4a, 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 7 - カルボン酸エチルエステル (実施例 10) 0.075 g (0.22 mmol) の溶液に、臭化水素酸 0.77 mL (4.37 mmol) (氷酢酸中溶液 33 重量%) を加えた。得られた混合物を 90 で 4 時間攪拌し、冷却し、蒸発乾固した。メタノールを残留物に加え蒸発させた。トルエンを残留物に加え蒸発させた。粗生成物をジエチルエーテルですり混ぜろ過して白色粉末として生成物 0.068 g (88%) を生成した。

20

Mp: 278 - 280 。

RMN ¹H (DMSO; 400 MHz)

δ (ppm): 9.38 (s, 1H)、9.20 (br s, 1H)、9.10 (d, 1H)、8.28 (d, 1H)、7.32 (s, 1H)、5.18 (m, 1H)、4.10 (m, 1H)、3.67 (m, 1H)、3.48 (m, 2H)、3.18 (m, 2H)、2.26 (m, 1H)、1.69 (m, 1H)、1.10 (t, 3H)。

30

【実施例 12】

【0092】

(表 1 の化合物 No. 4)

(+/-) - 9 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシ - ベンジル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン
12.1 2 - ピリミジン - 4 - イル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン

3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 2 - イルアミン塩酸塩 25.0 g (185.72 mmol) のエタノール 138 mL 中懸濁液に炭酸カリウム 25.67 g (185.72 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌し、3 - (4 - ピリミジニル) - 3 - オキソプロピオン酸エチル 36.06 g (185.72 mmol) を加え、得られた混合物を還流下で 16 時間攪拌した。冷却した溶液を蒸発させて溶媒を除去した。混合物を酢酸エチルに溶解し、塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発乾固した。得られた固形物をジエチルエーテル中ですり混ぜ、ろ過して白色 - 褐色粉末として所望の化合物 9.23 g (22%) を生成した。

40

Mp: 177 - 179 。

RMN ¹H (DMSO - d⁶; 400 MHz)

δ (ppm): 9.32 (s, 1H)、9.05 (d, 1H)、8.25 (d, 1H)、7.22 (s, 1H)、3.89 (m, 2H)、3.00 (m, 2H)、1.98 - 1.

50

88 (m, 4H)。

【0093】

12.2 (+/-) - 9 - (5 - ブロモ - 2 - メトキシ - ベンジル) - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 4 - オン

実施例10 (ステップ10.2) に記載の方法と類似した方法によって、ヨウ化エチルの代わりに4 - ブロモ - 2 - ブロモメチル - 1 - メトキシ - ベンゼンを用いて、化合物0.394 g (53%) を白色粉末として得た。

Mp: 178 - 180 。

RMN ¹H (DMSO - d⁶; 400 MHz)

δ (ppm): 9.40 (s, 1H)、9.10 (d, 1H)、8.10 (d, 1H)、7.40 (m, 2H)、7.20 (s, 1H)、7.00 (d, 1H); 4.05 (m, 1H)、3.80 (m, 4H); 3.50 (m, 1H); 3.30 (d, 1H); 2.90 (dddd, 1H); 1.90 (m, 3H); 1.60 (m, 1H)。

【0094】

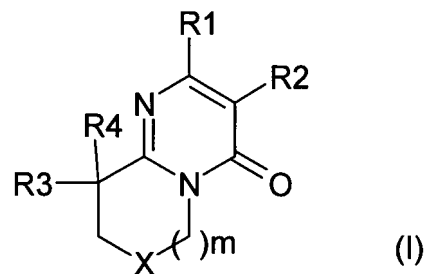
本発明を例示している、前述の式(I)の化合物についての化学構造および物理データのリストを、表1 - 3に示す。化合物は、実施例の方法に従って調製されている。

【0095】

表1中、mは1を表し、XはCH₂を表し、Meはメチル基を表し、(Rot.)は鏡像異性体化合物の左旋性または右旋性の特性を示し、(dec.)は、化合物の分解を示す。表1Aは表1の化合物についての分析データを示している。

【0096】

【化8】



【0097】

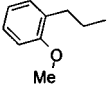
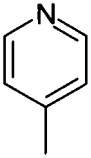
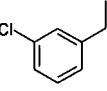
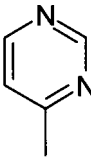
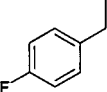
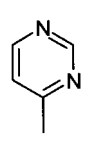
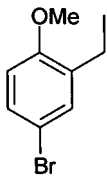
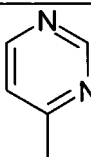
10

20

30

【表 1】

表 1

番号	Rot	R3	R1	R4	R2	塩
1	(+/-)			H	H	塩酸塩 (1:1)
2	(+/-)			H	H	遊離塩基
3	(+/-)			H	H	遊離塩基
4	(+/-)			H	H	遊離塩基

【0098】

【表 2】

表 1A:

番号	融点℃	NMR			
1	240-242	300 MHz	D ₂ O	δ (ppm) : 9.00 (d, 2H); 8.50 (d, 2H); 7.30 (d, 1H); 7.20 (m, 1H), 7.10 (s, 1H); 6.90 (m, 2H); 4.15 (m, 1H), 4.00 (m, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.20 (m, 1H); 2.90 (m, 2H); 2.50-2.30 (m, 2H); 2.20 (m, 2H); 2.00 (m, 2H).	
2	181-183	400 MHz	DMSO d6	δ (ppm) : 9.35 (s, 1H); 9.00 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 7.50-7.30 (m, 4H); 7.20 (s, 1H); 4.10 (m, 1H), 3.85 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 2.90 (m, 1H); 1.90 (m, 3H); 1.60 (m, 1H).	
3	202-203	400 MHz	DMSO	δ (ppm) : 9.35 (s, 1H); 9.00 (d, 1H); 8.30 (d,	

			d6	1H); 7.30 (m, 2H); 7.20 (s, 1H); 7.15 (m, 2H); 4.00 (m, 1H), 3.85 (m, 1H); 3.60 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 2.90 (m, 1H); 1.90 (m, 3H); 1.60 (m, 1H).
4	178-180	400 MHz	DMSO d6	δ (ppm) : 9.40 (s, 1H); 9.10 (d, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.20 (s, 1H); 7.00 (d, 1H); 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 4H); 3.50 (m, 1H); 3.30 (d, 1H); 2.90 (ddd, 1H); 1.90 (m, 3H); 1.60 (m, 1H).

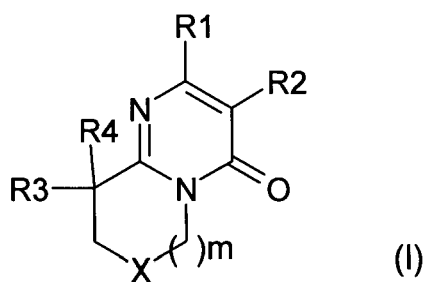
10

【 0 0 9 9 】

本発明を例示している、前述の式 (I) の化合物についての化学構造および物理データのリストを、表 2 に示す。化合物は、実施例の方法に従って調製されている。表 2 中、m は 2 を表し、X は CH_2 を表し、Me はメチル基を表し、(Rot .) は鏡像異性体化合物の左旋性または右旋性の特性を示し、(dec .) は、化合物の分解を示す。表 2 A は、表 2 の化合物についての分析データを示している。

【 0 1 0 0 】

【 化 9 】



20

【 0 1 0 1 】

【 表 3 】

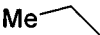
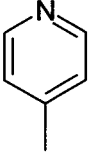
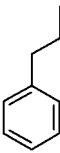
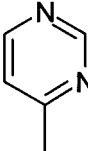
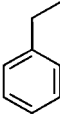
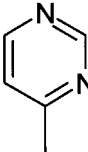
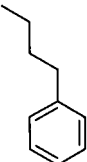
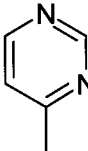
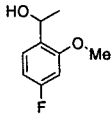
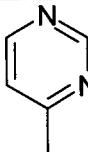
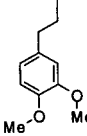
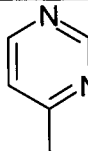
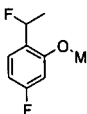
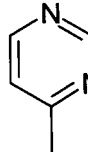
表 2

番号	Rot	R3	R1	R4	R2	塩
1	(+/-)	Me		H	H	遊離塩基
2	(+/-)	Me		H	H	遊離塩基
3	(+/-)	Me		H	H	遊離塩基

30

40

50

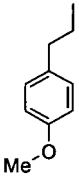
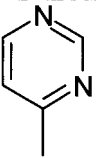
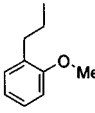
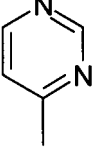
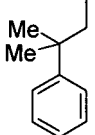
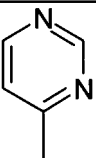
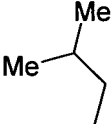
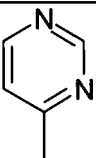
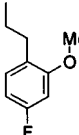
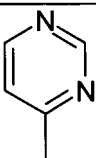
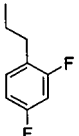
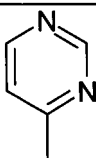
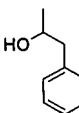
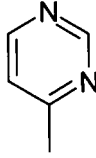
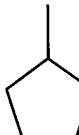
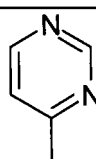
番号	Rot	R3	R1	R4	R2	塩
4	(+/-)	Me 		H	H	遊離塩基
5	(+/-)			H	H	遊離塩基
6	(+/-)			H	H	遊離塩基
7	(+/-)			H	H	遊離塩基
8	(+/-)			H	H	遊離塩基
9	(+/-)			H	H	遊離塩基
10	(+/-)			H	H	遊離塩基

10

20

30

40

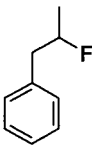
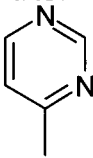
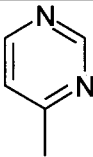
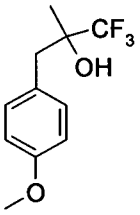
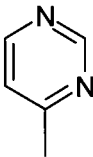
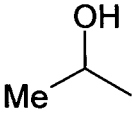
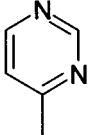
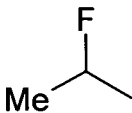
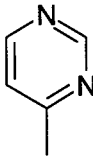
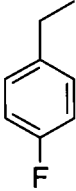
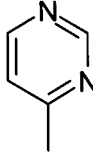
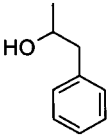
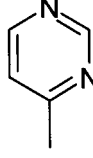
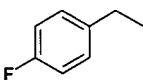
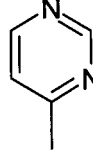
番号	Rot	R3	R1	R4	R2	塩
11	(+/-)			H	H	遊離塩基
12	(+/-)			H	H	遊離塩基
13	(+/-)			H	H	遊離塩基
14	(+/-)			H	H	遊離塩基
15	(+/-)			H	H	遊離塩基
16	(+/-)			H	H	遊離塩基
17	(+/-)			H	H	遊離塩基
18	(+/-)			H	H	遊離塩基

10

20

30

40

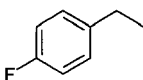
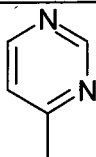
番号	Rot	R3	R1	R4	R2	塩
19	(+/-)			H	H	遊離塩基
20	(+/-)			H	H	遊離塩基
21	(+/-)			H	H	遊離塩基
22	(+/-)			H	H	遊離塩基
23	(+/-)			H	H	遊離塩基
24	(+/-)			H	H	遊離塩基
25	(+/-)			Me	H	遊離塩基
26	(+)			H	H	遊離塩基

10

20

30

40

番号	Rot	R3	R1	R4	R2	塩
27	(-)			H	H	遊離塩基

【 0 1 0 2 】

【 表 4 】

表 2A :

番号	融点℃	NMR			
1	182-184	400 MHz	DMSO d6	δ (ppm) : 9.31 (s, 1H), 9.03 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 3H), 1.30-1.48 (m, 5H).	
2	137-139	400 MHz	DMSO d6	δ (ppm) : 8.72 (d, 2H), 8.08 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.49-1.25 (m, 5H).	
3	128-130	400 MHz	DMSO d6	δ (ppm) : 9.32 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.08 (t, 3H).	
4	111-113	400 MHz	DMSO d6	δ (ppm) : 8.85 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.00 (dd, 1H), 3.68 (ddd, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.35 (m, 2H), 1.05 (t, 3H).	
5	127-129	400 MHz	DMSO d6	δ (ppm) : 9.35 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.40-7.10 (m, 6H), 5.00 (dd, 1H), 3.68 (ddd, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 3H), 1.50-1.30 (m, 2H).	
6	198-200	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.35 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 5.00 (dd, 1H), 3.80 (ddd, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.00-1.50 (m, 4H), 1.35 (m, 2H).	
7	134-136	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.35 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.40-7.10 (m, 6H), 5.00 (dd, 1H), 3.68 (ddd, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.60 (m, 1H), 1.35 (m, 2H).	
8	235-237	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.30 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.42 (m, 1H).	
9	130-132	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.35 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.00 (dd, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 7H), 3.30 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 3H), 1.50-1.30 (m, 2H).	

10

20

30

40

番号	融点℃	NMR		
10	228-230	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.28 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.35 (dd, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.05-1.80 (m, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.42 (m, 1H).
11	140-142	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.35 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 5.00 (dd, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 2.70 (t, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 3H), 1.50-1.30 (m, 2H).
12	155-157	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.30 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.80 (m, 3H), 1.41 (m, 3H).
13	105-107	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.35 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30-7.00 (m, 4H), 4.50 (br s, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.10 (br s, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.80 (dd, 1H), 1.70-1.30 (m, 12H).
14	105-107	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.32 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.95-1.70 (m, 4H), 1.50-1.30 (m, 4H), 0.95 (t, 6H).
15	134-136	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.35 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 5.00 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 3H), 1.50-1.30 (m, 2H).
16	128-129	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.35 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.00 (dd, 1H), 3.75 (ddd, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 3H), 1.50-1.30 (m, 2H).
17	172-176	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.35 (s, 1H), 9.00 (dd, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.40-7.10 (m, 6H), 4.95 (dd, 1H), 4.80 (dd, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.25 (dd, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.60-1.30 (m, 2H).
18	118-119	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.35 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.90 (d, 1H), 3.90 (ddd, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.10-1.50 (m, 11H), 1.40-1.10 (m, 3H).
19	206-209	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.35 (s, 1H), 9.00 (dd, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.40-7.10 (m, 6H), 5.45 (m, 1H), 5.00 (d, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.00-1.70 (m, 3H), 1.60-1.30 (m, 2H).
20	139-140	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.45 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 3H), 1.55 (m, 1H).

10

20

30

40

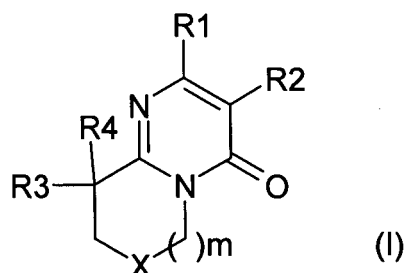
番号	融点℃	NMR			
21	172-176	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.35 (s, 1H), 9.00 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.70 (d, 2H), 5.00 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.65 (m, 5H), 3.40 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.70-1.40 (m, 4H).	
22	126-128	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.35 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.30-3.00 (m, 1H), 2.35-2.10 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 3H), 1.40-1.20 (m, 5H).	
23	156-158	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.35 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.60-5.30 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.65-1.30 (m, 5H).	
24	203-205	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.32 (s, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.38 (m, 2H).	
25	105-110	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.35 (m, 1H), 9.00 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.40-7.10 (m, 6H), 5.10 (m, 1H), 4.80-4.10 (m, 3H), 3.00-2.60 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.90-1.40 (m, 9H).	
26	174-175	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.32 (s, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.38 (m, 2H).	
27	174-175	400 MHz;	DMSO d6	δ (ppm) : 9.32 (s, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.38 (m, 2H).	

【 0 1 0 3 】

本発明を例示している、前述の式 (I) の化合物についての化学構造および物理データのリストを、表 3 に示す。化合物は、実施例の方法に従って調製されている。表 3 中、m は 2 を表し、Me はメチル基を表し、Et はエチル基を表し、(Rot .) は鏡像異性体化合物の左旋性または右旋性の特性を示し、(dec .) は、化合物の分解を示す。表 3 A は、表 3 の化合物についての分析データを示している。

【 0 1 0 4 】

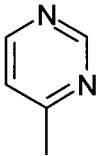
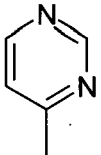
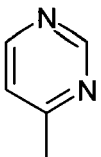
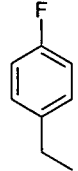
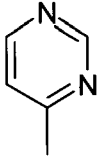
【 化 1 0 】



【 0 1 0 5 】

【表 5】

表 3

番号	Rot	R3	R1	R4	R2	X	塩
1	(+/-)			H	H	N-CO ₂ Et	遊離塩基
2	(+/-)			H	H	NH	Hydrobromide (1:1)
3	(+/-)			H	H	NH	Hydrochloride (1:1)
4	(+/-)			H	H	N-CO ₂ Et	遊離塩基

【0106】

【表 6】

表 3A:

番号	融点℃	NMR			
1	160-162	400 MHz	DMSO d6	δ (ppm) : 9.32 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.05 (m, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.18 (t, 3H), 1.08 (t, 3H).	
2	278-280	400 MHz	DMSO d6	δ (ppm) : 9.38 (s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.10 (t, 3H).	
3	288-290	400 MHz	DMSO d6	δ (ppm) : 9.60 (br s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.40-7.10 (m, 6H), 5.20 (dd, 1H), 4.10 (ddd, 1H), 3.80-3.50 (m, 3H), 3.25 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 1.90 (m, 1H).	
4	203-205	400 MHz	DMSO d6	δ (ppm) : 9.32 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.25(s,1H), 7.10(m,2H), 4.90 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.90 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.50- 3.30 (m, 3H), 3.00(m,2H), 1.08 (t, 3H).	

【0107】

試験実施例：GSK 3 β に対する本発明の医薬品の阻害活性

10

20

30

40

50

4つの異なるプロトコルを用いることができる。

【0108】

第1のプロトコルでは、事前にリン酸化したGS1ペプチド7.5 μMおよび10 μM ATP (^{33}P -ATP300,000 cpmを含む)を、GSK3βの存在下で、pH7.5のトリス-HCl 25 mM、DTT 0.6 mM、MgCl₂ 6 mM、EGTA 0.6 mM、BSA緩衝液0.05 mg/ml中で1時間室温でインキュベートした(総反応容積: 100マイクロリットル)。

【0109】

第2のプロトコルでは、事前にリン酸化したGS1ペプチド4.1 μMおよび(^{33}P -ATP260,000 cpmを含む)42 μM ATPを、GSK3βの存在下で、pH6.5のMes-NaOH 80 mM、酢酸Mg 1 mM、EGTA 0.5 mM、2-メルカプトエタノール5 mM、0.02% Tween 20、10%グリセロール緩衝液中で2時間室温でインキュベートした。

【0110】

第3のプロトコルでは、事前にリン酸化したGS1ペプチド7.5 μMおよび10 μM ATP (^{33}P -ATP300,000 cpmを含む)を、GSK3βの存在下で、pH7.2のヘセス50 mM、DTT 1 mM、MgCl₂ 1 mM、EGTA 1 mM、0.01% Tween 20緩衝液中で1時間室温でインキュベートした(総反応容積: 100マイクロリットル)。

【0111】

第4のプロトコルでは、事前にリン酸化したGS1ペプチド7.5 μMおよび10 μM ATP (^{33}P -ATP300,000 cpmを含む)を、市販用のGSK3β(Millipore)の存在下でpH7.2のヘセス50 mM、DTT 1 mM、MgCl₂ 1 mM、EGTA 1 mM、0.01% Tween 20緩衝液中で90分間室温でインキュベートした(総反応容積: 100マイクロリットル)。

【0112】

阻害剤をDMSO中で可溶化した(反応媒体中の最終溶媒濃度、1%)。

【0113】

ポリリン酸(85% P₂O₅) 25 g、85% H₃PO₄ 126 ml、500 mlまでのH₂Oで作製した溶液100マイクロリットルで反応を停止させ、次いで、使用前に1:100に希釈した。次いで、反応混合物のアリコート、Whatman P81陽イオン交換フィルターに移し、前述の溶液ですすいだ。組み入れた ^{33}P 放射能を液体シンチレーションスペクトロメトリーによって決定した。

【0114】

リン酸化GS-1ペプチドは以下の配列を有した。すなわち、NH₂-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(P)EDEE-COOHである。(Woodgett, J. R. (1989年) Analytical Biochemistry 180巻、237-241頁。

【0115】

本発明の化合物のGSK3β阻害活性をIC₅₀で表し、例証として、表1中の化合物のIC₅₀の範囲は、0.1ナノモルから3マイクロモル濃度である。

【0116】

例えば、プロトコル4に関して、表2の化合物No. 20は、IC₅₀ 0.008 μMを示す。表3の化合物No. 1は、1 μMで63%の阻害を示す。

【0117】

製剤の例

(1)錠剤

以下の成分を、通常の方法によって混合し、従来の装置を用いて圧縮した。

実施例1の化合物 30 mg

結晶セルロース 60 mg

10

20

30

40

50

トウモロコシデンプン	1 0 0 m g
乳糖	2 0 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	4 m g

(2) 軟カプセル剤

以下の成分を、通常の方法によって混合し、軟カプセル剤に充填した。

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

(3) 非経口製剤

以下の成分を、通常の方法によって混合して、アンプル 1 m l 中に含まれる注射剤を調製した。 10

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

【産業上の利用可能性】

【 0 1 1 8 】

本発明の化合物は、G S K 3 β 阻害活性を有し、G S K 3 β の異常な活性によって引き起こされる疾患、より具体的には、神経変性疾患の予防的および / または治療的処置のための医薬品の有効成分として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 K 31/551
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/14
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 33/06	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 33/06
		A 6 1 P 19/08
		A 6 1 P 17/00

(72)発明者 ロチード, アリステア

フランス国、エフ - 7 5 0 1 3 ・ パリ、アブニユ・ドウ・フランス・1 7 4、サノファイ - アベンテ
イス、パテント・デパートメント気付

(72)発明者 サデイ, ムラ

フランス国、エフ - 7 5 0 1 3 ・ パリ、アブニユ・ドウ・フランス・1 7 4、サノファイ - アベンテ
イス、パテント・デパートメント気付

(72)発明者 バツシュ, ジュリアン

フランス国、エフ - 7 5 0 1 3 ・ パリ、アブニユ・ドウ・フランス・1 7 4、サノファイ - アベンテ
イス、パテント・デパートメント気付

(72)発明者 イエシュ, フイリツプ

フランス国、エフ - 7 5 0 1 3 ・ パリ、アブニユ・ドウ・フランス・1 7 4、サノファイ - アベンテ
イス、パテント・デパートメント気付

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 7 / 0 5 7 7 9 0 (WO, A 1)

特表2 0 0 5 - 5 0 4 8 0 9 (JP, A)

特表2 0 0 5 - 5 1 9 0 8 7 (JP, A)

特表2 0 1 1 - 5 1 0 9 7 2 (JP, A)

特表2 0 1 1 - 5 1 0 9 7 0 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 0 - 4 7 1 / 2 2

C 0 7 D 4 8 7 / 0 0 - 4 9 1 / 2 2

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)