

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5611836号
(P5611836)

(45) 発行日 平成26年10月22日(2014.10.22)

(24) 登録日 平成26年9月12日(2014.9.12)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 487/04	(2006.01)	C07D 487/04	151
A61P 43/00	(2006.01)	C07D 487/04	C S P
A61P 25/28	(2006.01)	A61P 43/00	111
A61P 25/16	(2006.01)	A61P 25/28	
A61P 9/10	(2006.01)	A61P 25/16	

請求項の数 16 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-544814 (P2010-544814)
(86) (22) 出願日	平成21年1月27日(2009.1.27)
(65) 公表番号	特表2011-510970 (P2011-510970A)
(43) 公表日	平成23年4月7日(2011.4.7)
(86) 國際出願番号	PCT/IB2009/000324
(87) 國際公開番号	W02009/095789
(87) 國際公開日	平成21年8月6日(2009.8.6)
審査請求日	平成23年11月25日(2011.11.25)
(31) 優先権主張番号	08290074.7
(32) 優先日	平成20年1月29日(2008.1.29)
(33) 優先権主張国	歐州特許庁(EP)

(73) 特許権者	504456798 サノフィ フランス国、エフ-75008・パリ、リュ・ラ・ボエティ・54
(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
(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口國際特許事務所
(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、サノフィー・アベンテス、パテント・デパートメント気付

最終頁に続く

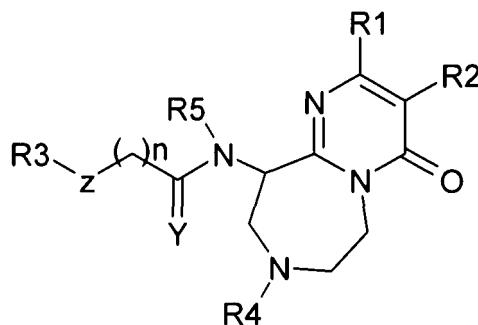
(54) 【発明の名称】 GS K 3ベータの異常活性によって引き起こされる神経変性疾患の治療のための置換アリールアミドジアゼピノピリミドン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)で表される、ピリミドン化合物もしくはその塩、またはその溶媒和化合物もしくはその水和物

【化1】



10

(I)

(式中、

Yは、水素原子2個、硫黄原子、酸素原子またはC₁~₃アルキル基および水素原子を表し、Zは、結合、酸素原子、窒素原子(水素原子またはC₁~₃アルキル基で置換されてい

20

る。)、硫黄原子、メチレン基($C_{1\sim6}$ アルキル基、ヒドロキシル基、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ基、 $C_{1\sim2}$ 過ハロゲン化アルキル基またはアミノ基から選択される、1または2つの基で任意に置換されている。)を表し、

R 1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、環は、 $C_{1\sim6}$ アルキル基、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ基またはハロゲン原子で任意に置換されており、

R 2は、水素原子、 $C_{1\sim6}$ アルキル基またはハロゲン原子を表し、

R 3は、ベンゼン環またはナフタレン環を表し、環は、 $C_{1\sim6}$ アルキル基、ハロゲン原子、 $C_{1\sim2}$ 過ハロゲン化アルキル基、 $C_{1\sim3}$ ハロゲン化アルキル基、ヒドロキシル基、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ基、 $C_{1\sim2}$ 過ハロゲン化アルコキシ基、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル基、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1\sim6}$ モノアルキルアミノ基、 $C_{2\sim12}$ ジアルキルアミノ基、アセトキシ基またはアミノスルホニル基、4-15員の複素環式基(この基は、 $C_{1\sim6}$ アルキル基、ハロゲン原子、 $C_{1\sim2}$ 過ハロゲン化アルキル基、 $C_{1\sim3}$ ハロゲン化アルキル基、ヒドロキシル基、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ基で任意に置換されている。)から選択される1個から4個の置換基で任意に置換されており、

R 4は、水素原子； $C_{1\sim6}$ アルキル基；ベンジル基、フェネチル基、ベンジルオキシカルボニル基、 $C_{1\sim4}$ アルコキシカルボニル基、ベンゼン基、ナフタレン基、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン基、ベンゼンスルホニル基、ベンゾイル基、4-15員の複素環式基(上記で述べた基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ基から選択される1個から4個の置換基で任意に置換されている。)； $C_{1\sim2}$ 過ハロゲン化アルキル基、 $C_{1\sim6}$ アルキル基、ベンゼン基、ハロゲン原子、 $C_{1\sim3}$ ハロゲン化アルキル基、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_{1\sim6}$ モノアルキルアミノ基または $C_{2\sim10}$ ジアルキルアミノ基を表し、

R 5は、水素原子または $C_{1\sim6}$ アルキル基を表し、

nは、0から3を表す。)。

【請求項2】

Yが、酸素原子または2個の水素原子を表し、

Zが、結合を表し、

R 1が、非置換4-ピリジン環または非置換4-ピリミジン環を表し、

R 2が、水素原子を表し、

R 3が、ハロゲン原子、 $C_{1\sim3}$ 過ハロゲン化アルキル基、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ基、アミノ、ピラゾール基、オキサジアゾール基から選択される1個から4個の置換基で任意に置換されているベンゼン基を表し、オキサジアゾール基およびピラゾール基は、 $C_{1\sim6}$ アルキル基から選択される1個から4個の置換基で任意に置換されており、

R 4が、水素原子、 $C_{1\sim6}$ アルキル基、 $COO(C_{1\sim6}-\text{アルキル})$ 基、フェニル基を表し、これらの基は、1個から3個のハロゲンで最終的に置換されており、

nが、0を表す、

請求項1に記載のピリミドン化合物またはこの塩またはこの溶媒和物またはこの水和物。

【請求項3】

(+/-)-9-(4-クロロ-2-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-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

(+/-)-4-クロロ-2-メトキシ-N-(4-オキソ-2-ピリミジン-4-イル-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1,4a,7-トリアザ-ベンゾシクロヘプテン-9-イル)-ベンズアミド

(+/-)-4-クロロ-2-メトキシ-N-(7-メチル-4-オキソ-2-ピリミジン-4-イル-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1,4a,7-トリアザ-ベンゾシクロヘプテン-9-イル)-ベンズアミド

(+/-)-4-クロロ-N-[7-(4-フルオロ-フェニル)-4-オキソ-2-ピリミジン-4-イル-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1,4a,7-トリア

10

20

30

40

50

ザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド
 (+ / -) - 4 - クロロ - N - (7 - シクロプロピルメチル - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - 2 - メトキシ - ベンズアミド
 (+ / -) - 4 - クロロ - N - (7 - イソプロピル - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - 2 - メトキシ - ベンズアミド
 (+ / -) - 4 - クロロ - N - (7 - シクロペンチル - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - 2 - メトキシ - ベンズアミド
 (+ / -) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
 (+ / -) - 2 , 4 - ジメトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
 (+ / -) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
 (-) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
 (+) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
 (+ / -) - 9 - (4 - メトキシ - ベンジルアミノ) - 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 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジルアミノ) - 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
 (-) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (7 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
 (+) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (7 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
 (+ / -) - 9 - (2 , 3 - ジメトキシ - ベンゾイルアミノ) - 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 - (2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ) - 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 - (4 - ブロモ - ベンゾイルアミノ) - 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 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ) - 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 - (2 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン

10

20

30

40

50

- 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 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
- (+ / -) - 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
- (+ / -) - 2 , 3 - ジメトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド 10
- (+ / -) - 9 - ベンジルアミノ - 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 , 3 - ジメトキシ - N - (7 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
- (+ / -) - 9 - ベンジルアミノ - 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 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ベンゾイルアミノ] - 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
- (+ / -) - 4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
- (+ / -) - 5 - ブロモ - 2 - メトキシ - N - (7 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
- (+ / -) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (7 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド 30
- (+ / -) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
- (+ / -) - 9 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンゾイルアミノ) - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 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 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 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 40
- (+ / -) - 9 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 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 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシ - ベンゾイル) - メチル - アミノ] - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 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 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド 50

(+ / -) - 2 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - N - (7 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド

(+ / -) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - N - (7 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド

(+ / -) - N - (7 - イソプロピル - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - 2 - メトキシ - ベンズアミド

(+ / -) - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド

(+ / -) - 4 - クロロ - N - (7 - シクロプロピルメチル - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - 2 - メトキシ - ベンズアミド

(+ / -) - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - 4 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

(+ / -) - N - (7 - イソプロピル - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - 2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

(+ / -) - N - (7 - シクロプロピルメチル - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - 2 , 5 - ジメトキシ - ベンズアミド

(+ / -) - 2 , 5 - ジメトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド

(+ / -) - 4 - フルオロ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

(+ / -) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド

(+ / -) - 4 - フルオロ - N - (7 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンズアミド

(+ / -) - N - (7 - ベンジル - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - ベンズアミド

からなる群から選択される、請求項 1 に記載のピリミドン化合物またはこの塩またはこの溶媒和物またはこの水和物。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 に記載の式 (I) で表されるピリミドン化合物もしくはその塩、またはその溶媒和化合物もしくはその水和物からなる群から選択される物質を活性成分として含む薬剤。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の式 (I) で表されるピリミドン化合物もしくはその塩、またはその溶媒和化合物もしくは水和物の群から選択される GSK3 阻害剤。

【請求項 6】

10

20

30

40

50

【0001】

本発明は、GSK3 の異常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薬剤の活性成分として有用な化合物に関する。

【背景技術】**【0002】**

GSK3 (グリコーゲンシンターゼキナーゼ3) は、代謝、分化および生存の制御に重要な役割を果たすプロリン指向性セリン、スレオニンキナーゼである。当初 GSK3 は、リン酸化でき、したがってグリコーゲン合成酵素を阻害できる酵素として特定された。その後、GSK3 は、アルツハイマー病およびいくつかのタウパシーにおいて過剰リン酸化されていることも判明しているエピトープ中のタウタンパク質をリン酸化する酵素であるタウタンパク質キナーゼ1 (TPK1) と同一であることが分かった。
10

【0003】

興味深いことに、GSK3 のタンパク質キナーゼB (AKT) によるリン酸化は、GSK3 のキナーゼ活性を損失させることになり、この阻害は、神経栄養因子の作用のいくつかを媒介し得るとの仮説が立てられている。さらに、細胞生存に関与しているタンパク質である - カテニンを GSK3 がリン酸化することによって、ユビキチン化依存性プロテアソーム経路による - カテニンの分解が生じる。

【0004】

したがって、GSK3 活性の阻害により、神経栄養活性をもたらすことができると思われる。実際、GSK3 の非競合的阻害剤であるリチウムは、いくつかのモデルにおいて神経突起生成を増強し、Bcl-2 のような生存因子の誘導ならびに p53 および Bax などのアポトーシス促進因子の発現の阻害を介して、神経細胞の生存をも高めるという証拠がある。
20

【0005】

最近の研究により、 - アミロイドは、GSK3 活性およびタウタンパク質リン酸化を増大させることが実証された。さらに、この過剰リン酸化、さらに - アミロイドの神経毒性作用は、塩化リチウムおよび GSK3 アンチセンスマRNAにより遮断される。このような知見は、GSK3 が、アルツハイマー病の 2 つの主要な病理過程である異常 APP (アミロイド前駆タンパク質) の進行とタウタンパク質の過剰リン酸化とをリンクしている可能性を強く示唆している。
30

【0006】

タウの過剰リン酸化により、神経細胞骨格の不安定化が起こるが、GSK3 の異常活性による病理学的帰結は、タウタンパク質の病理的リン酸化のみが原因ではない可能性が高い。なぜなら上述されているように、このキナーゼの過剰な活性は、アポトーシス因子および抗アポトーシス因子の発現の調節を介して生存に影響を及ぼし得るからである。さらに、 - アミロイド誘導による GSK3 活性の増加は、リン酸化を起こし、よってエネルギー産生およびアセチルコリン合成の中心的酵素であるピルビン酸デヒドロゲナーゼの阻害をもたらすことが示されている。

【0007】

これらの実験による知見は、神經病理学的帰結ならびにアルツハイマー病に伴う認知欠陥および注意欠陥ばかりでなく、他の急性および慢性の神経変性疾患ならびに GSK3 が調節されていない他の病理 (Nature reviews, 第 3 卷、2004 年 6 月、479-487 頁、Trends in Pharmacological Sciences, 第 25 卷、第 9 号、2004 年 9 月、471-480 頁、Journal of neurochemistry, 2004 年、89、1313-1317 頁、Medical Research Reviews, 第 22 卷、第 4 号、373-384 頁、2002 年) の治療に GSK3 の用途を見出すことができることを示している。
40

【0008】

神経変性疾患には、非限定的なものとして、パーキンソン病、タウオパチー (例えば、前頭側頭型認知症、皮質基底核変性症、ピック病、進行性核上性麻痺) 、ウィルソン病、
50

ハンチントン病 (The Journal of biological chemistry、第277巻、第37号、9月13日号、33791 - 33798頁、2002年)、プリオン病 (Biochem. J.、第372号、129 - 136頁、2003年) および脳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性障害、脳血管障害（例えば加齢に伴う黄斑変性症）、脳および脊髄の損傷、筋萎縮性側索硬化症 (European Journal of Neuroscience、第22巻、301 - 309頁、2005年)、末梢神経障害、網膜症および線内障が挙げられる。最近の研究により、GSK3 の阻害は、胚幹細胞 (ESC) の神経細胞の分化を引き起こし、ヒトおよびマウスのESCの再生およびこれらの多分化能の維持を補助することも示された。これは、GSK3 阻害剤が、再生医療に応用される可能性を示唆している (Nature Medicine、10、55 - 63頁、2004年)。
10

【0009】

GSK3 阻害剤は、双極性障害（躁うつ病）など他の神経系障害の治療にもその用途を見出すことができる。例えばリチウムは、50年以上もの間、気分安定薬として使用されており、双極性障害の主要な治療法である。リチウムの治療効果は、GSK3 の直接の阻害剤となるような投与量 (1 - 2 mM) で観察されている。リチウムの作用機序は明らかではないが、GSK3 の阻害剤は、リチウムの気分安定効果を模倣するために使用することもできる。Akt - GSK3 シグナル伝達における変化も、統合失調症の発症機序に関係づけられている。
20

【0010】

さらに、GSK3 の阻害は、結腸直腸癌、前立腺癌、乳癌、肺非小細胞癌、甲状腺癌、T細胞白血病もしくはB細胞白血病およびいくつかのウイルス誘導性腫瘍などの癌の治療に有用となり得る。例えば、GSK3 の活性型が、直腸結腸癌の患者の腫瘍において上昇していることが示されており、直腸結腸癌細胞内のGSK3 の阻害は、p53依存性アポトーシスを活性化し、腫瘍増殖に拮抗する。GSK3 の阻害は、前立腺癌の培養細胞株においてTRAIL誘発性アポトーシスも増強する。GSK3 はまた、紡錘体の動力学においてもある役割を果たし、GSK3 阻害剤は、染色体の運動を阻止し、微小管の安定化をもたらし、タキソールを少量投与した場合に観察されるものと同様の、分裂前中期に似た停止をもたらす。GSK3 阻害剤に対する他の可能な用途は、インスリン非依存性糖尿病（例えばII型糖尿病）、肥満および脱毛症の治療を含む。
30

【0011】

ヒトGSK3 の阻害剤はまた、熱帯熱マラリア原虫 (Plasmodium falciparum) 内で発見された酵素のオルソログであるpfGSK3も阻害することができ、その結果、マラリアの治療に使用することができる (Biochimica et Biophysica Acta 1697、181 - 196頁、2004年)。
30

【0012】

最近、ヒト遺伝学および動物実験の両方が、骨質量の自然増加の主要な制御因子としてのWnt / LPR5経路の役割を指摘した。GSK3 の阻害が結果として標準的Wntシグナル伝達の活性化に繋がる。不十分なWntシグナル伝達が、骨質量の減少という障害に関与しているので、GSK3 阻害剤は、骨質量の減少という障害、骨関連の病理、骨粗鬆症を治療するためにも使用し得る。
40

【0013】

最近のデータによると、GSK3 阻害剤は、尋常性天疱瘡の治療または予防に使用することもできる。

【0014】

最近の研究で、GSK3 阻害剤での治療は、好中球および巨核球の回復を改善することが示された。したがって、GSK3 阻害剤は、癌化学療法により誘発される好中球減少症の治療に有用となる。

【0015】

以前の研究でGSK3活性は、記憶固定の電気生理的相関物であるLTPを減少させる
50

ことが示されたが、これは、この酵素の阻害剤が、認知促進活性を有し得ることを示唆している。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、加齢に伴う記憶機能障害、軽度の認知障害、頭部外傷、統合失調症およびそのような欠陥が観察されている他の状態に特徴的な記憶の欠損の治療にその用途を見出すことができる。

【0016】

GSK3 の阻害剤は、腎実質性疾患の治療 (Nelson PJ, Kidney International Advance online publication, 12月19日、2007年) および筋萎縮の予防または治療 (J. Biol. Chem. (283) 2008年、358 - 366頁) にその用途を見出すことができる。

【先行技術文献】

10

【非特許文献】

【0017】

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

【非特許文献2】Trends in Pharmacological Sciences、第25巻、第9号、2004年9月、471 - 480頁

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

【非特許文献4】Medicinal Research Reviews、第22巻、第4号、373 - 384頁、2002年

20

【非特許文献5】The Journal of biological chemistry、第277巻、第37号、9月13日号、33791 - 33798頁、2002年

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

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

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

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

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

30

【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】

(発明の開示)

本発明の目的は、GSK3 の異常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薬剤の活性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、本発明の目的は、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薬剤の活性成分として有用な新規化合物を提供することである。

40

【0019】

したがって、本発明の発明者らは、GSK3 に対する阻害活性を有する化合物を特定した。その結果、本発明者らは、以下の式(1)で表される化合物が、所望の活性を有し、上述の疾患の予防的および / または治療的処置のための薬剤の活性成分として有用であることを見出した。

【課題を解決するための手段】

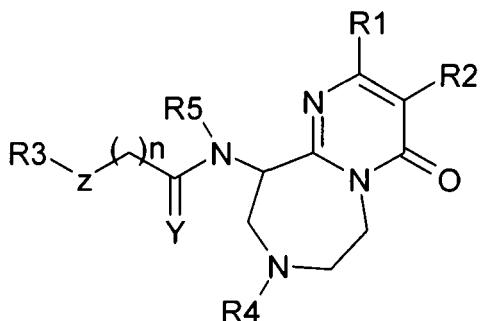
【0020】

したがって、本発明は、本発明の目的として、式(I)で表される、ピリミドン誘導体もしくはその塩、その溶媒和化合物もしくはその水和物を提供する

【0021】

50

【化1】



10

(I)

(式中、

Yは、水素原子2個、硫黄原子、酸素原子またはC_{1～2}アルキル基および水素原子を表し、

Zは、結合、酸素原子、窒素原子（水素原子またはC_{1～3}アルキル基で置換されている。）、硫黄原子、メチレン基（C_{1～6}アルキル基、ヒドロキシリル基、C_{1～6}アルコキシ基、C_{1～2}過ハロゲン化アルキル基またはアミノ基から選択される1または2つの基で任意に置換されている。）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、環は、C_{1～6}アルキル基、C_{1～6}アルコキシ基またはハロゲン原子で任意に置換されており、

R2は、水素原子、C_{1～6}アルキル基またはハロゲン原子を表し、

R3は、ベンゼン環またはナフタレン環を表し、環は、C_{1～6}アルキル基、ハロゲン原子、C_{1～2}過ハロゲン化アルキル基、C_{1～3}ハロゲン化アルキル基、ヒドロキシリル基、C_{1～6}アルコキシ基、C_{1～2}過ハロゲン化アルコキシ基、C_{1～6}アルキルスルホニル基、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1～6}モノアルキルアミノ基、C_{2～12}ジアルキルアミノ基、アセトキシ基またはアミノスルホニル基、4-15員の複素環式基（この基は、C_{1～6}アルキル基、ハロゲン原子、C_{1～2}過ハロゲン化アルキル基、C_{1～3}ハロゲン化アルキル基、ヒドロキシリル基、C_{1～6}アルコキシ基で任意に置換されている。）から選択される1個から4個の置換基で任意に置換されており、

R4は、水素原子；C_{1～6}アルキル基；ベンジル基、フェネチル基、ベンジルオキシカルボニル基、C_{1～4}アルコキシカルボニル基、ベンゼン基、ナフタレン基、5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン基、ベンゼンスルホニル基、ベンゾイル基、4-15員の複素環式基（上記で述べた基は、ハロゲン原子、ヒドロキシリル基、C_{1～4}アルコキシ基から選択される1個から4個の置換基で任意に置換されている。）；C_{1～2}過ハロゲン化アルキル基、C_{1～6}アルキル基、ベンゼン基、ハロゲン原子、C_{1～3}ハロゲン化アルキル基、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1～6}モノアルキルアミノ基またはC_{2～10}ジアルキルアミノ基を表し、

R5は、水素原子またはC_{1～6}アルキル基を表し、

nは、0から3を表す。）。

【発明を実施するための形態】

【0022】

本発明の別の態様によると、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の塩ならびにその溶媒和化合物およびその水和物からなる群から選択される物質を活性成分として含む薬剤が提供される。薬剤の好ましい実施形態として、GSK3の異常活性によって引き起こされる疾患の予防的および/または治療的処置に使用される上述の薬剤、ならびに神経変性疾患、さらに以下に記す他の疾患の予防的および/または治療的処置に使用される上述の薬剤が提供される。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

20

30

40

50

たは結腸直腸癌、前立腺癌、乳癌、肺非小細胞癌、甲状腺癌、T細胞白血病もしくはB細胞白血病、いくつかのウイルス誘発性腫瘍などの癌および骨関連の病理、腎実質性疾患の治療および筋萎縮の予防または治療；認知障害および記憶障害の治療。この薬剤はまた、再生医療にもその用途を見出すことができる。

【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、さらにアルツハイマー病、パーキンソン病、タウオパチー（例えば前頭側頭型認知症、皮質基底核変性症、ピック病、進行性核上性麻痺）、ウィルソン病、ハンチントン病、ブリオン病および脳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性障害、脳血管障害（例えば加齢に伴う黄斑変性症）、脳および脊髄の損傷、筋萎縮性側索硬化症、末梢神経障害、網膜症および線内障からなる群から選択される上述の薬剤、ならびに1種以上の医薬品添加剤と一緒に、上記物質を活性成分として含有する医薬組成物の形態での上述の薬剤が提供される。10

【0024】

本発明のさらなる実施形態として、骨関連の病理が、骨粗鬆症である上述の薬剤を提供する。

【0025】

本発明は、式(I)のピリミドン誘導体およびその塩ならびにその溶媒和化合物およびその水和物からなる群から選択される物質を活性成分として含むGSK3活性阻害剤をさらに提供する。20

【0026】

本発明のさらなる態様により、式(I)のピリミドン誘導体およびその生理学的に許容される塩ならびにその溶媒和化合物およびその水和物からなる群から選択される物質の予防有効量および/または治療有効量を患者に投与するステップを含む、GSK3の異常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ならびに式(I)のピリミドン誘導体およびその生理学的に許容される塩ならびにその溶媒和化合物および水和物からなる群から選択される物質の、上述の薬剤の製造のための使用が提供される。20

【0027】

本明細書で使用する場合、C₁ - C₆アルキル基は、直鎖、分枝または環式のC₁ - C₆アルキル基で任意に置換されている1から6個の炭素原子を有する、直鎖または分枝または環式のアルキル基、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、シクロプロピルメチル基などを表す。30

【0028】

C₁ - C₆アルコキシ基は、1から4個の炭素原子を有するアルキルオキシ基、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-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などを表す。

【0029】

ハロゲン原子は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素の原子を表す。40

【0030】

C₁ - C₂過ハロゲン化アルキル基は、すべての水素原子が、ハロゲノ、例えばCF₃またはC₂F₅で置換されているアルキル基を表す。

【0031】

C₁ - C₃ハロゲン化アルキル基は、少なくとも1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。

【0032】

C₁ - C₆モノアルキルアミノ基は、1つのC₁ - C₆アルキル基で置換されているアミノ基、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、50

基、イソペンチルアミノ基などを表す。

[0 0 3 3]

C_{2-1-2} ジアルキルアミノ基は、2つの C_{1-6} アルキル基で置換されているアミノ基、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などを表す。

【 0 0 3 4 】

4 - 1 5 員の複素環式基は、N、O および S から選択される 1 個から 7 個のヘテロ原子を含有する不飽和、完全飽和または部分飽和の単環式基または多環式基（例えば、4 員から 10 員）を表す。複素環式基の例として、ピリジン、ピリンジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、ピロロピロール、ピロロイミダゾール、ピロロピラゾール、ピロロトリアゾール、イミダゾイミダゾール、イミダゾピラゾール、イミダゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キノキサリン、キナゾリン、ナフチリジン、ベンゾトリアジン、ピリドピリミジン、ピリドピラジン、ピリドピリダジン、ピリドトリアジン、ピリミドピリミジン、ピリミドピラジン、ピリミドピリダジン、ピリミドトリアジン、ピラジノピラジン、ピラジノピリダジン、ピラジノトリアジン、ピリダジノピリダジン、ピリダジノトリアジン、インドール、イソインドール、ベンズイミダゾール、インダゾール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾ [c] チオフェン、ピロロピリジン、イミダゾピリジン、ピラゾロピリジン、トリアゾロピリジン、テトラゾロピリジン、ピロロピリミジン、イミダゾピリミジン、ピラゾロピリミジン、トリアゾロピリミジン、テトラゾロピリミジン、ピロロピラジン、イミダゾピラジン、ピラゾロピラジン、トリアゾロピラジン、テトラゾロピラジン、ピロロピリダジン、イミダゾピリダジン、ピラゾロピリダジン、トリアゾロピリダジン、テトラゾロピリダジン、ピロロトリアジン、イミダゾトリアジン、ピラゾロトリアジン、トリアゾロトリアジン、テトラゾロトリアジン、フロピリジン、フロピリミジン、フロピラジン、フロピリダジン、フロトリアジン、オキサゾロピリジン、オキサゾロピリミジン、オキサゾロピラジン、オキサゾロトリアジン、オキサゾロピリダジン、オキサゾロトリアジン、オキサゾロピリジン、オキサゾロトリアジン、オキサゾロピラジン、オキサゾロピリダジン、オキサゾロトリアジン、オキサジアゾロピリジン、オキサジアゾロトリアジン、オキサジアゾロピラジン、オキサジアゾロピリダジン、オキサジアゾロトリアジン、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、チエノピリジン、チエノピリミジン、チエノピラジン、チエノピリダジン、チエノトリアジン、チアゾロピリジン、チアゾロピリミジン、チアゾロピラジン、チアゾロピリダジン、チアゾロトリアジン、イソチアゾロピリジン、イソチアゾロピリミジン、イソチアゾロピラジン、イソチアゾロピリダジン、イソチアゾロトリアジン、チアジアゾロピリジン、チアジアゾロピリミジン、チアジアゾロピラジン、チアジアゾロピリダジン、チアジアゾロトリアジン、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾジオキセピン、ベンゾジオキサン、ベンゾジオキシン、ジアゼパンが挙げられる。これらの複素環は、例えば例示として、ジヒドロベンゾフラン、テトラヒドロキノリンなど、部分飽和または完全飽和の形態でも存在することができる。

〔 0 0 3 5 〕

脱離基⁻は、容易に切断、置換できる基を表し、このような基は、例えばトシリ、メシル、プロミドなどであってよい。

【 0 0 3 6 】

上述の式（Ⅰ）で表される化合物は、塩を形成してもよい。塩の例として、酸性基が存在する場合、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、アンモニアの塩ならびにメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、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ミンの塩、またはリジン、D-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挙げられる。酸性化合物の塩基付加塩は、当分野で周知の標準的手順で調製される。

【0037】

塩基性基が存在する場合、塩酸、臭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例として挙げられる。

【0038】

塩基性化合物の酸付加塩は、適切な酸を含有するアルコール水溶液中に遊離塩基を溶解すること、および溶液を蒸発させることにより、または有機溶媒中で遊離塩基と酸を反応させることにより（この場合、塩は直接分離する、または塩は第2の有機溶媒で沈殿させる、または塩は溶液を濃縮することによって得ることができる。）塩を単離することを含む、当技術分野で周知の標準的手順により調製されるがこれらに限らない。酸付加塩を調製するために使用することができる酸は好ましくは、遊離塩基と組み合わせた場合、医薬として許容される塩、すなわち、この塩のアニオンが、この塩の医薬的投与量において動物の生体に対して比較的無害である塩を生成し、よって、遊離塩基特有の有利な性質が、このアニオンに起因する副作用により損なわれないようなものを含む。塩基性化合物の医学的に許容できる塩が好ましいが、すべての酸付加塩は本発明の範囲内である。

【0039】

上述の式(I)で表されるピリミドン誘導体およびその塩に加えて、この溶媒和化合物および水和物もまた本発明の範囲内である。

【0040】

上述の式(I)で表されるピリミドン誘導体は、1つ以上の不斉炭素原子を有することもできる。このような不斉炭素原子の立体化学に関して、これらは独立して(R)または(S)の立体配置のいずれかであってよく、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。いかなる純粋な形態の立体異性体ならびに立体異性体およびラセミ体などのいずれの混合物も、本発明の範囲内に含まれる。

【0041】

本発明の化合物の例を、以下の表1に示す。しかし、本発明の範囲は、これらの化合物により限定されない。

【0042】

本発明の第一実施形態において、遊離塩基または酸との付加塩の形態での式(I)の化合物

(式中、

Yは、酸素原子または2個の水素原子を表し、

Zは、結合を表し、

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、ハロゲン原子、C₁₋₃過ハロゲン化アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、アミノ、ピラゾール基、オキサジアゾール基から選択される1個から4個の置換基で任意に置換されているベンゼン基を表し、オキサジアゾール基およびピラゾール基は、C₁₋₆アルキル基から選択される1個から4個の置換基で任意に置換されており、

R4は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、COO(C₁₋₆-アルキル)基、フェニル基を表し、これらの基は、1個から3個のハロゲンで最終的に置換されており、

nは、0を表す。)。

【0043】

本発明のさらなる目的は、本明細書で定義された式の表1の化合物の群を含む：

1. (+/-)-9-(4-クロロ-2-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-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

10

20

30

40

50

- 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 . (+ / -) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 -
 イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロ
 ヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
 3 . (+ / -) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (7 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピリ
 ミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ -
 ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
 4 . (+ / -) - 4 - クロロ - N - [7 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - オキソ - 2
 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ -
 アザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド 10
 5 . (+ / -) - 4 - クロロ - N - (7 - シクロプロピルメチル - 4 - オキソ - 2 - ピリ
 ミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ -
 ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - 2 - メトキシ - ベンズアミド
 6 . (+ / -) - 4 - クロロ - N - (7 - イソプロピル - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン -
 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシ
 クロヘプテン - 9 - イル) - 2 - メトキシ - ベンズアミド
 7 . (+ / -) - 4 - クロロ - N - (7 - シクロペンチル - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン
 - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾ
 シクロヘプテン - 9 - イル) - 2 - メトキシ - ベンズアミド
 8 . (+ / -) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4
 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシク
 ロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド 20
 9 . (+ / -) - 2 , 4 - ジメトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル -
 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテ
 ン - 9 - イル) - ベンズアミド
 10 . (+ / -) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 -
 イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロ
 ヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
 11 . (-) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イ
 ル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘ
 プテン - 9 - イル) - ベンズアミド 30
 12 . (+) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イ
 ル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘ
 プテン - 9 - イル) - ベンズアミド
 13 . (+ / -) - 9 - (4 - メトキシ - ベンジルアミノ) - 4 - オキソ - 2 - ピリミジ
 ソン - 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
 14 . (+ / -) - 9 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンジルアミノ) - 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 40
 15 . (-) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (7 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピリミ
 ジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベ
 んゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
 16 . (+) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (7 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピリミ
 ジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベ
 んゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
 17 . (+ / -) - 9 - (2 , 3 - ジメトキシ - ベンゾイルアミノ) - 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
 18 . (+ / -) - 9 - (2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ) 50

- 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
19 . (+ / -) - 9 - (4 - プロモ - ベンゾイルアミノ) - 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
20 . (+ / -) - 9 - (4 - フルオロ - 2 - トリフルオロメチル - ベンゾイルアミノ)
- 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
21 . (+ / -) - 9 - (2 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - 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 10
22 . (+ / -) - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 ,
5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン -
9 - イル) - ベンズアミド
23 . (+ / -) - 5 - プロモ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
24 . (+ / -) - 2 , 3 - ジメトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプтен - 9 - イル) - ベンズアミド 20
25 . (+ / -) - 9 - ベンジルアミノ - 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
26 . (+ / -) - 2 , 3 - ジメトキシ - N - (7 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
27 . (+ / -) - 9 - ベンジルアミノ - 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
28 . (+ / -) - 9 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - ベンゾイ
ルアミノ] - 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
29 . (+ / -) - 4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピ
リミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ
- ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
30 . (+ / -) - 5 - プロモ - 2 - メトキシ - N - (7 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピ
リミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ
- ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
31 . (+ / -) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (7 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピ
リミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ
- ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド 40
32 . (+ / -) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4
- イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシク
ロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
33 . (+ / -) - 9 - (2 , 4 - ジメトキシ - ベンゾイルアミノ) - 4 - オキソ - 2 -
ピリジン - 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
34 . (+ / -) - 9 - (5 - クロロ - 2 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - 4 - オキソ
- 2 - ピリジン - 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
35 . (+ / -) - 9 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - 4 - オキ 50

- ソ - 2 - ピリジン - 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
 36 . (+ / -) - 9 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシ - ベンゾイル) - メチル - アミノ] - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 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
 37 . (+ / -) - 2 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
 38 . (+ / -) - 2 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - N - (7 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド 10
 39 . (+ / -) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - N - (7 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
 40 . (+ / -) - N - (7 - イソプロビル - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - 2 - メトキシ - ベンズアミド
 41 . (+ / -) - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド 20
 42 . (+ / -) - 4 - クロロ - N - (7 - シクロプロピルメチル - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - 2 - メトキシ - ベンズアミド
 43 . (+ / -) - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - 4 - トリフルオロメチル - ベンズアミド
 44 . (+ / -) - N - (7 - イソプロビル - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - 2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメチル - ベンズアミド 30
 45 . (+ / -) - N - (7 - シクロプロピルメチル - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - 2 , 5 - ジメトキシ - ベンズアミド
 46 . (+ / -) - 2 , 5 - ジメトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
 47 . (+ / -) - 4 - フルオロ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンズアミド 40
 48 . (+ / -) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
 49 . (+ / -) - 4 - フルオロ - N - (7 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - 2 - トリフルオロメチル - ベンズアミド
 50 . (+ / -) - N - (7 - ベンジル - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - ベンズアミド
 【 0 0 4 4 】 50

さらなる目的として、本発明はまた、上述の式(Ⅰ)により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。

〔 0 0 4 5 〕

これらの化合物は、例えば、以下に説明する方法により調製することができる。

〔 0 0 4 6 〕

調製方法

上述の式(Ⅰ)により表されるピリミドン化合物は、スキーム1に記載されている方法に従い調製し得る。

【 0 0 4 7 】

【化 2】

The reaction scheme illustrates the synthesis of compound I (right) from compound III (left) and reagent II (top center). Compound III is a purine derivative with substituents R1, R2, R4, and R5. Reagent II is a general carbonyl-containing molecule with substituents R3, Z, Y, and L. The reaction, labeled (II), results in the formation of compound I, where the carbonyl group of reagent II has been attached to the nitrogen atom of compound III, creating a new ring system.

スキーム1

(上記スキームにおいて、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、n、YおよびZの定義は、式(I)の化合物に対してすでに記載されているものと同じである。)

[0 0 4 8]

本方法に従い、上記の式(ⅠⅡⅢ)で表されるピリミドン誘導体(式中、R1、R2、R4およびR5は、式(Ⅰ)の化合物に対して定義されている通りである。)を、中間体として使用する。あるいは、式(ⅠⅡⅢ)の化合物を、トリエチルアミン、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなどの塩基と、テトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミドまたはクロロホルムなどの溶媒中、0から130℃の範囲の適切な温度で、通常の空気下で反応させ、次いで式(ⅠⅡ)の化合物(式中、R3、Z、Yおよびnは、式(Ⅰ)の化合物に対して定義されている通りであり、Lは、脱離基好ましくは塩素、プロミドまたはメシリル基を表す。)と反応させることによって、上述の式(Ⅰ)の化合物を得る。

〔 0 0 4 9 〕

あるいは、式(I)の化合物(式中、Yは、水素原子2個を表す。)は、当業者に周知の方法で、式(II)の化合物(式中、Yは、酸素原子を表し、Lは、水素原子を表す。)を、式(III)の化合物(式中、R1、R2、R4およびR5は、式(I)の化合物に対して定義された通りである。)で還元アミノ化することによって調製することができる。

〔 0 0 5 0 〕

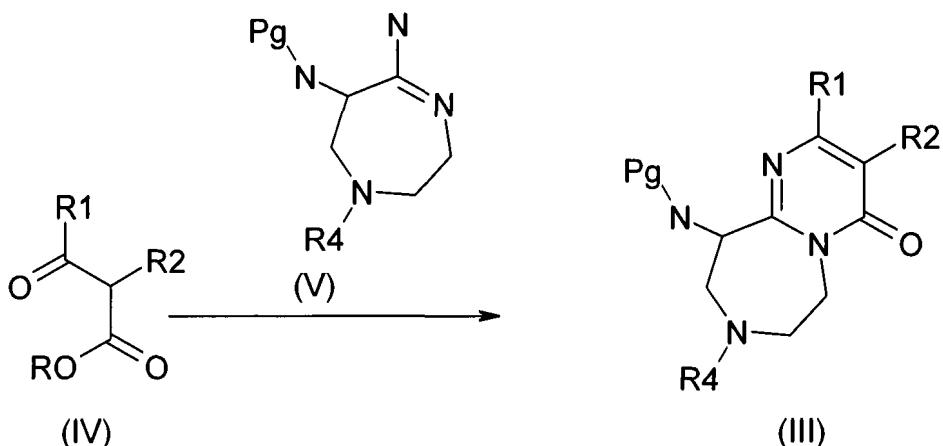
式(II)の化合物は、市販されておりまたは当業者に周知の方法で合成することもできる。

【 0 0 5 1 】

式(III)の化合物は、スキーム2において定義されている方法により調製することもできる。

【 0 0 5 2 】

【化3】

スキーム2

【0053】

さらなる目的として、本発明は、上述の式(I)で表されるピリミドン化合物を調製するための中間体(V)にも関する。

(上記スキームにおいて、Pg、R1、R2およびR4の定義は、すでに記載されているのと同じであり、Pgは、ベンジル基、tert-ブトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アセチル基、フタルイミド基、ベンジルオキシカルボニルを表す。)

【0054】

本方法によると、式(IV)の3-ケトエステル(式中、R1およびR2は、式(I)の化合物に対して定義されている通りであり、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(V)の化合物(式中、R4は、式(I)の化合物に対して定義されている通りであり、Pgは、例えばフタルイミド基などの適切な保護基である。)と反応させる。炭酸カリウムなどの塩基の存在下、メタノール、エタノールなどのアルコール性溶媒中または溶媒なしで、25から140の範囲の適切な温度で、通常の空気下で反応を行うことによって、上述の式(III)の化合物を得ることができる。

【0055】

さらに、式(III)の化合物(式中、R2は、水素原子を表す。)をハロゲン化することによって、式(III)の化合物(式中、R2は、臭素原子または塩素原子などのハロゲン原子である。)を得ることができる。反応は、酢酸またはプロピオン酸などの酸性媒体中、ブロモスクシンイミド、クロロスクシンイミドまたは臭素の存在下行うこともできる。

【0056】

加えて、式(IV)の化合物(式中、R2は、フッ素原子を表す。)は、Tetrahedron Letters、第30巻、第45号、6113-6116頁、1989年に記載されている方法と類似の方法で得ることもできる。

【0057】

加えて、式(IV)の化合物(式中、R2は、水素原子を表す。)は、DE2705582に記載されている方法と類似の方法で得ることもできる。

【0058】

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(III)の化合物にも関する。

【0059】

式(IV)の化合物は、市販されておりまたは当業者に周知の方法で合成することもできる。

【0060】

例えば式(IV)の化合物(式中、R1は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ

10

20

30

40

50

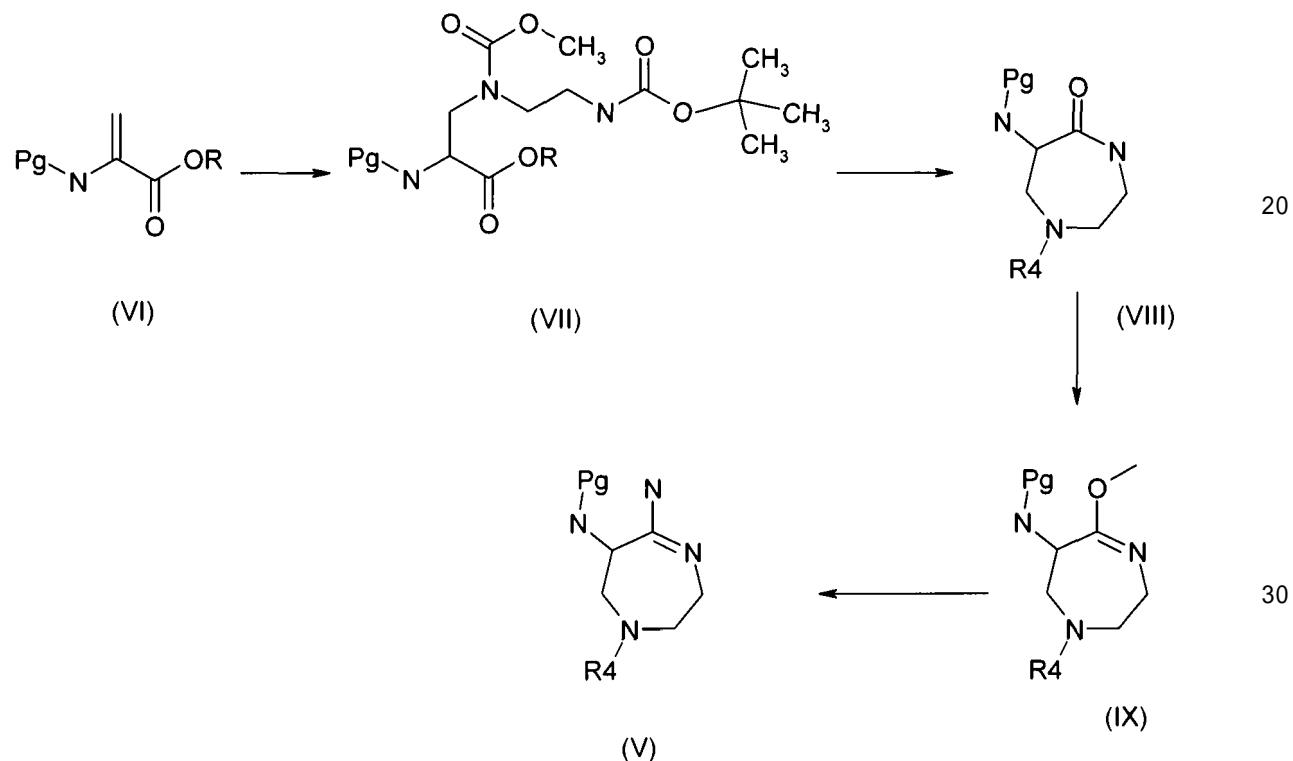
基またはハロゲン原子で任意に置換されているピリジン環またはピリミジン環を表す。) は、イソニコチニ酸またはピリミジンカルボン酸 (C₁ - 6 アルキル基、C₁ - 6 アルコキシ基またはハロゲンで任意に置換されている。) と、対応するマロン酸モノエステルとをそれぞれ反応させることによって調製することができる。反応は、例えば 1, 1' - カルボニルビス - 1 H - イミダゾールなどのカップリング剤の存在下、テトラヒドロフランなどの溶媒中、20 から 70 の範囲の温度で、当業者に周知の方法を用いて行うことができる。

【0061】

例え式 (V) の化合物 (式中、R4 は、式 (I) の化合物に対して定義されている通りであり、適切な保護基 Pg は、例えばフタルイミド基などである。) は、式 (VII) の化合物から開始して、スキーム 3 に定義されている方法に従い調製することができる。使用し得る条件を、化学的実施例に記載する。

【0062】

【化4】



スキーム 3

【0063】

式 (VII) の化合物は、Synthetic Communications, 33 (8)、1375 - 1382; 2003 に記載されている方法に従い合成することができる。

【0064】

式 (VII) の化合物は、式 (VII) の化合物上に適切な求核剤を添加することにより合成することができる。

【0065】

式 (VII) の化合物を環化することによって、上述の式 (VII) の化合物を得ることができる。

【0066】

式 (IX) および式 (V) の化合物は、WO 96 / 14844 に記載されている方法に従い、式 (VII) の化合物から合成することができる。

10

20

30

40

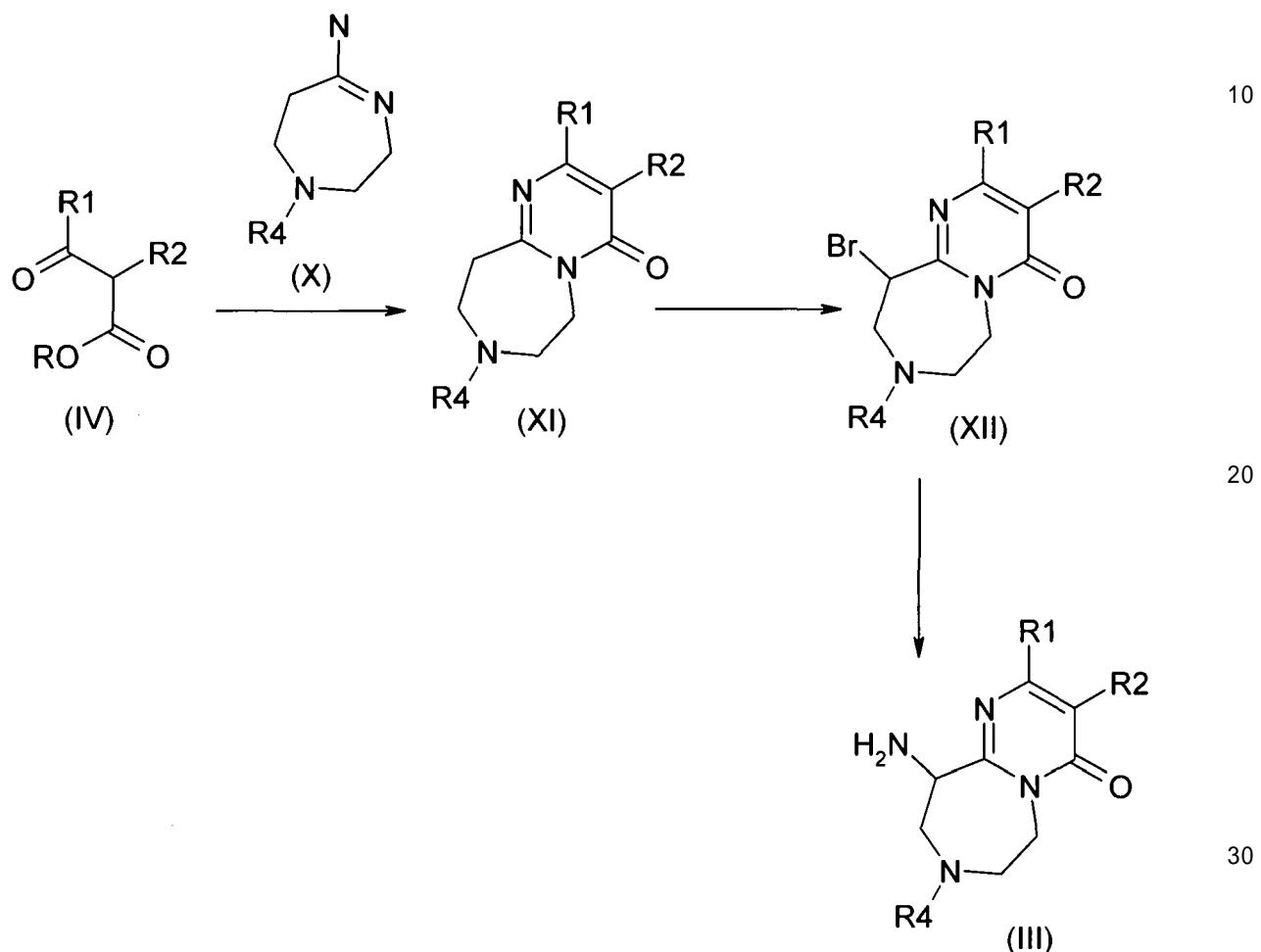
50

【0067】

あるいは、式(III)の化合物(式中、R₁、R₂およびR₄は、式(I)の化合物に対して定義されている通りである。)は、式(XIV)の化合物から出発するスキーム4に定義されている方法に従い調製することができる。使用し得る条件を、化学実施例に記載する。

【0068】

【化5】

スキーム4

【0069】

さらなる目的として、本発明は、上述の式(I)で表されるピリミドン化合物を調製するための中間体(III)、(XI)および(XII)にも関する。

【0070】

この方法に従い、式(XIV)の3-ケトエステル(式中、R₁、R₂およびR₄は、式(I)の化合物に対して定義されている通りであり、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。)は、式(X)の化合物(式中、R₄は、式(I)の化合物に対して定義されている通りである。)と反応させる。この反応を、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、メタノールおよびエタノールなどのアルコール溶媒中または溶媒なしで、25から140の範囲の適切な温度で、通常の空気下で行うことによって、上述の式(XIV)の化合物を得ることができる。

【0071】

式(XIV)の化合物(式中、R₁、R₂およびR₄は、式(I)の化合物に対して定義されている通りである。)を強塩基(リチウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはリチウムジイソプロピルアミドなど)で脱プロトン化し、結果として生じるアニオンを、臭素またはN-ブロモカハク酸イミドと反応させることによって、式(XII)の化合物を

10

20

30

40

50

得ることができる。

【0072】

式(XII)の化合物(式中、R1、R2およびR4は、式(I)の化合物に対して定義されている通りである。)を、アンモニア、4-メトキシベンジルアミンなどの適切な求核性窒素供給源と反応させることによって、式(III)の化合物を得ることができる。

【0073】

式(X)の化合物は、WO97/16430およびTetrahedron Letters、32巻、第22号、2469-2470頁、1991年に記載されている方法に従い合成することができる。

10

【0074】

上記反応において、官能基の保護または脱保護が必要なこともあり得る。適切な保護基Pgは、官能基の種類に応じて選択することができ、文献に記載されている方法を適用し得る。保護基、保護および脱保護の方法の例は、例えばGreeneらのGreene's Protective groups in Organic Synthesis、第4版、2007年(John Wiley & Sons, Inc., New York)に記載されている。

【0075】

本発明の化合物は、GSK3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、GSK3の異常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薬剤の調製のための活性成分として有用である。加えて、本発明の化合物はまた、神経変性疾患、例えばパーキンソン病、タウオバチー(例えば前頭側頭型認知症、皮質基底核変性症、ピック病、進行性核上性麻痺)、ウィルソン病、ハンチントン病、プリオント病および脳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性障害、脳血管障害(例えば加齢に伴う黄斑変性症)、脳および脊髄の損傷、筋萎縮性側索硬化症、末梢神経障害、網膜症および緑内障、ならびに他の疾患、例えばインスリン非依存性糖尿病(I型糖尿病)および肥満、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、肺非小細胞癌、甲状腺癌、T細胞白血病もしくはB細胞白血病、いくつかのウイルス誘発性腫瘍などの癌、さらに骨に関連した病理、腎実質性疾患または筋萎縮などの予防的および/または治療的処置のための薬剤の調製のための活性成分として有用である。この薬剤は、再生医療にもその用途を見出すことができる。この薬剤は、尋常性天疱瘡の治療または予防にその用途を見出すことができる。この薬剤は、癌化学療法により誘発される好中球減少の治療にその用途を見出すことができる。この薬剤は、アルツハイマー病、パーキンソン病、加齢に伴う記憶障害、軽度認知障害、脳外傷、統合失調症およびそのような欠陥が観察されている他の状態などにおける認知障害および記憶障害を特徴とする疾患の治療的処置にその用途を見出すことができる。

20

【0076】

本発明は、式(I)の化合物の有効量を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む、GSK3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上述の疾患を治療するための方法にさらに関する。

30

【0077】

本発明の薬剤の活性成分として、上述の式(I)により表される化合物および薬理的に許容されるその塩ならびにその溶媒和化合物およびその水和物からなる群から選択される物質を使用してもよい。この物質自体は、本発明の薬剤として投与することができる。しかし、上述の物質を活性成分として含み、1つ以上の医薬品添加剤を含む医薬組成物の形態で、薬剤を投与することが望ましい。本発明の薬剤の活性成分として、上述の物質を2種以上組み合わせて使用することもできる。上述の疾患の治療のための別の薬剤の活性成分を上記医薬組成物に補充してもよい。医薬組成物の種類は、特に限定されないが、組成物は、経口投与または非経口投与のためのいかなる製剤として提供することができる。例

40

50

えば、医薬組成物は、例えば、経口投与のための医薬組成物の形態、例えば粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ、乳濁液、懸濁液、溶液など、または非経口投与のための医薬組成物の形態、例えば静脈内投与、筋肉内投与または皮下投与用の注射剤、点滴剤、経皮製剤、経粘膜製剤、点鼻薬、吸入剤、坐薬などに配合し得る。注射剤または点滴剤は、凍結乾燥剤の形態など粉末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適切な水性媒体に溶解して使用することもできる。ポリマーでコーティングされたような徐放性製剤は、脳内に直接投与してもよい。

【0078】

医薬組成物の製造のために使用される医薬品添加剤の種類、活性成分に対する医薬品添加剤の含有比および医薬組成物を調製するための方法は、当業者が適宜選択し得る。無機物質もしくは有機物質または固体物質もしくは液体物質を、医薬品添加剤として使用してもよい。一般的に、医薬品添加剤は、活性成分の重量に対して、1重量%から90重量%の範囲の割合で組み込むことができる。10

【0079】

固体医薬組成物の調製に使用される賦形剤の例として、例えば、乳糖、ショ糖、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が挙げられる。経口投与用の液体組成物の調製に、水または植物油などの従来からの不活性希釈剤を使用してもよい。液体組成物は、不活性希釈剤に加えて、湿潤剤、懸濁助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤および保存剤などの助剤を含有してもよい。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もできる。例えば注射剤、坐薬などの非経口投用の組成物の調製のために使用される溶媒または懸濁媒体の例として、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、レシチンなどが挙げられる。坐薬に使用される基剤の例として、例えば、カカオバター、乳化カカオバター、ラウリン酸脂質、ウイテップゾールが挙げられる。20

【0080】

本発明の薬剤の投与量および投与回数は、特に限定されないが、予防的および／または治療的処置の目的、疾患の種類、患者の体重もしくは年齢、疾患の重症度などの条件に応じて、適宜選択し得る。一般的に、成人に対する経口投与の1日量は、0.01から1,000mg（活性成分の重量）であってよく、この投与量を、1日1回もしくは1日数回に分けた分量で、または数日に1回投与してもよい。薬剤が注射として使用される場合、成人に対する1日量0.001から100mg（活性成分の重量）の投与は、好ましくは持続的または断続的に行われてもよい。30

【実施例】

【0081】

化学的実施例

【0082】

（実施例1）

（表1の化合物番号1）

(+/-)-9-(4-クロロ-2-メトキシ-ベンゾイルアミノ)-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40

1.1 (+/-)-3-(2-tert-ブтокシカルボニルアミノ-エチルアミノ)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-プロピオン酸メチルエステル

アセトニトリル170mL中に溶解した(Synthetic Communications, 33(8), 1375-1382; 2003に記載されている)2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-アクリル酸メチルエステル12.60g(51.38mmol)の溶液に、炭酸カリウム42.60g(308.28mmol)および(2-アミノ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル9.05g(56.52mmol)を室温で添加した。生成した混合物を室温で12時間50

搅拌した。ジクロロメタン 300 mL を添加し、この混合物を濾過し、得られた固体をジクロロメタンで粉末化し、濾過し、生成した濾液を蒸発乾燥させた。残留物をジエチルエーテル中に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾燥させた。この残留物を、98 / 2 / 0.2 比のクロロホルム / メタノール / アンモニア水溶液 (29%) の混合物で溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけることによって、所望の化合物 6.50 g (31%)を得るに至った。

RMN ^1H (CDC₃; 200 MHz)

(ppm) : 7.80 (m, 2H)、7.65 (m, 2H)、4.88 (m, 1H)、4.80 (s, 1H)、4.12 (m, 2H)、3.28 (m, 2H)、3.07 (m, 2H)、2.64 (m, 2H)、1.30 (s, 9H)、1.12 (t, 3H)

【0083】

1.2 (+/-)-3-[(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エチル)-エトキシカルボニル-アミノ]-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオン酸メチルエステル

無水ジクロロメタン 156 mL 中に溶解した 3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノエチルアミノ)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオン酸メチルエステル 18.80 g (47.54 mmol) の溶液に、トリエチルアミン 8.02 mL (57.05 mmol) を添加した。生成した混合物を 0 度で冷却し、無水ジクロロメタン 30 mL 中に溶解したクロロギ酸エチル 5.00 mL (52.29 mmol) を添加した。生成した混合物を室温で 12 時間搅拌した。塩化アンモニウムの飽和水溶液を添加し、この混合物をジクロロメタンで抽出した。この抽出物を塩化ナトリウム、炭酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾燥させた。この残留物を、99 / 1 比のジクロロメタン / メタノールの混合物で溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけることによって、所望の化合物 20.00 g (90%) をオイルとして得るに至った。

RMN ^1H (DMSO; 400 MHz)

(ppm) : 7.91 (m, 4H)、6.81 (s, 1H)、5.22 (m, 1H)、4.07 (m, 1H)、3.80 (m, 2H)、3.70 (s, 3H)、3.47 (m, 1H)、3.20 (m, 2H)、3.08 (m, 2H)、1.38 (s, 9H)、0.90 (m, 3H)。

【0084】

1.3 (+/-)-N-{2-[(2-アミノ-エチル)-エトキシカルボニル-アミノ]-1-カルボキシ-エチル}-フタルアミド酸

テトラヒドロフラン 600 mL 中に溶解した 3-[(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エチル)-エトキシカルボニル-アミノ]-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-プロピオン酸メチルエステル 218.80 g (470.35 mmol) の溶液に、水 100 mL および水酸化リチウム-水和物 39.47 g (940.70 mmol) を添加した。生成した混合物を 65 度で 2 時間加熱した。水酸化リチウム-水和物 19.73 g (470.35 mmol) を添加した。生成した混合物を 65 度で 1 時間搅拌した。この混合物を蒸発乾燥させた。トルエンを残留物に添加し、蒸発乾燥させることによって、所望の化合物 225.00 g をリチウム塩として得た。生成したリチウム塩 (225.00 g) のジクロロメタン 1 L 中懸濁液に、トリフルオロ酢酸 500 mL をゆっくり添加した。生成した混合物を室温で 2 時間 30 分間搅拌し、蒸発乾燥させた。この残留物をジエチルエーテル / ジクロロメタンの混合物で粉末化し、濾過することによって、粉末 300.00 g (89%) を得た。この化合物をそのまま次のステップで使用した。

【0085】

1.4 (+/-)-6-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-5-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-カルボン酸エチルエステル

10

20

30

40

50

無水ジメチルホルムアミド 3 L 中に溶解した N - { 2 - [(2 - アミノ - エチル) - エトキシカルボニルアミノ] - 1 - カルボキシ - エチル } - フタルアミド酸 150.00 g (208.00 mmol) の溶液に、 N - メチルモルホリン 75.50 mL (686.40 mmol) を添加した。生成した混合物を室温で 10 分間攪拌し、ジフェニルホスホリルアジド 143.00 g (520.00 mmol) を添加した。この混合物を室温で 36 時間攪拌し、蒸発乾燥させた。この混合物をジクロロメタン中に溶解し、塩化アンモニウムの飽和水溶液、塩化ナトリウムの飽和水溶液、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾燥させた。この残留物を、 96/4/0.6 比のジクロロメタン / メタノール / アンモニア水溶液 (29%) の混合物で溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけることによって、所望の化合物 23.00 g (33%) を得るに至った。
10

Mp : 195 - 197。

RMN ^1H (DMSO ; 400 MHz)

(ppm) : 8.19 (m , 1 H) 、 7.92 (m , 4 H) 、 4.80 (m , 1 H) 、
4.22 - 4.03 (m , 4 H) 、 3.88 (m , 1 H) 、 3.42 (m , 1 H) 、 3.
28 (m , 1 H) 、 3.08 (m , 1 H) 、 1.22 (m , 3 H) 。

【 0086 】

1.5 (+ / -) - 6 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール -
2 - イル) - 5 - メトキシ - 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
20

(+ / -) - 6 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - 5 - オキソ - [1 , 4] ジアゼパン - 1 - カルボン酸エチルエステル 45.00 g (135.82 mmol) の無水ジクロロメタン 339 mL 中溶液に、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート 22.09 g (149.40 mmol) を添加した。生成した混合物を室温で 12 時間攪拌した。この混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で加水分解し、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、この溶媒を蒸発させることによって、純粋な生成物 46.90 g (99%) を黄色のオイルとして得た。この化合物をそのまま次のステップで使用した。

RMN ^1H (CDCl₃ ; 200 MHz)

(ppm) : 7.90 (m , 2 H) 、 7.80 (m , 2 H) 、 4.95 (m , 1 H) 、
4.15 - 3.85 (m , 6 H) 、 3.60 (m , 1 H) 、 3.48 (m , 3 H) 、 3.
20 (m , 1 H) 、 1.12 (m , 3 H) 。

【 0087 】

1.6 (+ / -) - 9 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール -
2 - イル) - 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
メタノール 350 mL 中に溶解した (+ / -) - 6 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジ
ヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - 5 - メトキシ - 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 39.00 g (112.93 mm
o 1) の溶液に、塩化アンモニウム 6.34 g (118.57 mmol) を室温で添加し
た。生成した混合物を還流下で 12 時間攪拌した。冷却した溶液を蒸発させることによ
って、溶媒を除去した。この残留物をジエチルエーテルで粉末化し、濾過することによ
って、 (+ / -) - 5 - アミノ - 6 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインド
ール - 2 - イル) - 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 (1 : 1) 33.00 g (80%) を白色粉末として得た。この
化合物をそのまま次のステップで使用した。
40

【 0088 】

(+ / -) - 5 - アミノ - 6 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインド
ール - 2 - イル) - 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 (1 : 1) 33.00 g (89.97 mmol) のテトラヒドロ
50

フラン 300 mL 中懸濁液に、水素化ナトリウム 6.47 g (161.94 mmol) (オイル中 60%) を添加し、この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、トルエン 300 mL 中に溶解したエチル 3-(ピリミジン-4-イル)-3-オキソプロピオネート 17.47 g (89.97 mmol) を添加した。生成した溶液を蒸発させることによってテトラヒドロフランを除去し、還流下で加熱し、冰酢酸 5.00 mL を添加した。この反応混合物を還流下で 12 時間攪拌した。冷却した溶液を蒸発させることによって、溶媒を除去した。この混合物をジクロロメタン中に溶解し、塩化アンモニウムの飽和水溶液、塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾燥させた。この残留物をジエチルエーテルで粉末化し、濾過することによって、生成物 18.60 g (45%) を褐色粉末として得た。この化合物をそのまま次のステップで使用した。

10

RMN ¹H (DMSO; 300 MHz)

(ppm) : 9.28 (s, 1H)、8.68 (d, 1H)、8.01 (m, 4H)、
7.24 (m, 2H)、5.71 (m, 1H)、5.18 (m, 1H)、4.51 (m,
1H)、4.30 (m, 1H)、4.12 (m, 5H)、1.22 (m, 3H)

【0089】

1.7 (+/-) - 9 - アミノ - 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臭化水素酸塩 (1:1)

エタノール 200 mL 中に溶解した (+/-) - 9 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - 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 18.60 g (40.40 mmol) の溶液に、ヒドラジン水和物 19.60 mL (403.95 mmol) を添加し、生成した混合物を還流下で 2 時間攪拌した。この混合物を濾過し、得られた固体をジクロロメタンで粉末化し、濾過し、生成した濾液を炭酸ナトリウムの飽和水溶液、塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾燥させた。臭化水素酸 (冰酢酸中 33 wt% 溶液) を遊離塩基のイソプロピル溶液に添加することにより、この残留物を臭化水素酸塩に変換した。茶色固体 9.70 g (72%) を得る。

Mp : 243 - 246。

RMN ¹H (DMSO; 400 MHz)

30

(ppm) : 9.32 (s, 1H)、9.05 (d, 1H)、8.44 (d, 1H)、
7.28 (s, 1H)、4.89 (m, 1H)、4.40 (m, 1H)、4.12 - 4.
01 (m, 3H)、3.90 (m, 1H)、3.75 (m, 1H)、3.50 (m, 2H)
、2.32 (br s, 2H)、1.15 (t, 3H)

【0090】

1.8 (+/-) - 9 - (4 - クロロ - 2 - メトキシ - ベンゾイルアミノ) - 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

ジメチルホルムアミド 1.80 mL 中に溶解した (+/-) - 9 - アミノ - 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臭化水素酸塩 (1:1) 0.060 g (0.18 mmol) の溶液に、4 - クロロ - 2 - メトキシ - 安息香酸 0.037 g (0.20 mmol) を添加した。生成した混合物に、ジエチルシアノホスホネート 40 μL (0.22 mmol) およびトリエチルアミン 30 μL (0.20 mmol) を 0 度添加した。生成した混合物を室温で 2 時間攪拌し、蒸発乾燥させた。水を添加し、この混合物をジクロロメタンで抽出した。この抽出物を炭酸ナトリウムの飽和水溶液、塩化ナトリウムの飽和水溶液、塩化アンモニウムの飽和水溶液で洗浄し、乾燥させ、蒸発させた。この残留物をジエチルエーテル / 酢酸エチルの混合物で粉末化し、濾過することによって、純粋な生成物 0.048 g (53%) を粉末として得た。

Mp : 175 - 177。

50

R M N 1 H (D M S O ; 4 0 0 M H z)

(p p m) : 9 . 4 0 (s , 1 H) 、 9 . 2 8 (m , 1 H) 、 9 . 1 0 (d , 1 H) 、
 8 . 2 8 (m , 1 H) 、 7 . 9 8 (d , 1 H) 、 7 . 3 8 (s , 1 H) 、 7 . 3 5 (s ,
 1 H) 、 7 . 2 1 (d , 1 H) 、 5 . 5 9 (m , 1 H) 、 5 . 0 1 (m , 1 H) 、 4 . 2
 4 (m , 1 H) 、 4 . 0 5 (s , 3 H) 、 4 . 0 2 (m , 4 H) 、 3 . 5 8 (m , 1 H)
 、 3 . 4 1 (m , 1 H) 、 1 . 1 8 (t , 3 H) 。

【 0 0 9 1 】

(実施例 2)

(表 1 の化合物番号 2)

(+ / -) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド塩酸塩 (1 : 1)

2 . 1 (+ / -) - 9 - アミノ - 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 - オンニ臭化水素酸塩 (2 : 1)

氷酢酸 1 1 8 m L 中に溶解した (+ / -) - 9 - アミノ - 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 . 7 0 g (2 3 . 5 9 m m o l) の溶液に、臭化水素酸 (氷酢酸中 3 3 w t % 溶液) 4 1 . 3 8 m L (2 3 5 . 8 6 m m o l) を添加した。生成した混合物を 9 0 度で 1 6 時間攪拌し、冷却し、蒸発乾燥させた。トルエンを残留物に添加し、蒸発させた。エタノールを残留物に添加し、蒸発させた。この粗物をジエチルエーテルで粉末化し、濾過することによって、生成物 1 2 . 4 0 g を褐色粉末として得た。

M p : 2 2 5 - 2 3 5 。

R M N 1 H (D M S O ; 4 0 0 M H z)

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

【 0 0 9 2 】

2 . 2 (+ / -) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド塩酸塩 (1 : 1)

無水ジクロロメタン 2 0 m L 中に溶解した 4 - クロロ - 2 - メトキシ - 安息香酸 0 . 1 6 3 g (0 . 8 8 m m o l) の溶液に、トリエチルアミン 0 . 2 7 m L (1 . 9 7 m m o l) 、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 0 . 1 6 8 g (0 . 8 8 m m o l) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール 0 . 1 1 8 g (0 . 8 8 m m o l) を添加した。生成した混合物を室温で 1 0 分間攪拌し、無水ジクロロメタン 1 0 0 m L およびトリエチルアミン 0 . 4 0 m L (2 . 8 5 m m o l) の混合物中に溶解した (+ / -) - 9 - アミノ - 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 - オンニ臭化水素酸塩 (2 : 1) 0 . 4 6 0 g (1 . 0 9 m m o l) の溶液に - 1 0 度でゆっくり添加した。生成した混合物を - 1 0 度で 3 時間および室温で 1 6 時間攪拌した。この反応混合物を炭酸ナトリウムの飽和水溶液、塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾燥させた。この残留物を、 9 7 / 3 / 0 . 3 比のジクロロメタン / メタノール / アンモニア水溶液 (2 9 %) の混合物で溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけることによって、純粋な生成物 0 . 2 4 0 g (5 1 %) を粉末として得た。塩酸 (イソプロパノール中 5 - 6 N) を遊離塩基のイソプロピル溶液に添加することによって、純粋な生成物 0 . 2 0 0 g を塩酸塩に変換した。生成物 0 . 1 8 0 g (8 3 %) を白色固体として得た。

10

20

30

40

50

M p : 2 5 6 - 2 5 8

R M N 1 H (D M S O ; 4 0 0 M H z)

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

【 0 0 9 3 】

(実施例 3)

(表 1 の化合物番号 3)

(+ / -) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (7 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピリミ
ジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベ
ンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド塩酸塩 (1 : 1)

(+ / -) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イ
ル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘ
プテン - 9 - イル) - ベンズアミド 0 . 0 4 0 g (0 . 0 9 m m o l) のメタノール 1 .
9 m l 中溶液に、パラホルムアルデヒド 0 . 0 0 3 g (0 . 0 4 m m o l) 、ナトリウム
トリアセトキシボロヒドリド 0 . 0 2 2 g (0 . 1 0 m m o l) および塩酸 4 0 μ L (0
. 2 0 m m o l) (イソプロパノール中 5 - 6 N) を添加した。この反応混合物を室温で
1 2 時間攪拌した。生成した混合物に、パラホルムアルデヒド 0 . 0 0 6 g (0 . 0 7 m
m o l) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 0 . 0 4 2 g (0 . 2 0 m m o l)
20 を添加し、氷酢酸で pH を 6 に調節した。生成した混合物を室温で 2 時間攪拌した。こ
の反応混合物を濃縮し、この残留物をジクロロメタン中に溶解し、炭酸ナトリウムの飽和
水溶液、塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ
た。この遊離塩基をこの塩酸塩に転換することによって、純粋な生成物 0 . 0 3 5 g を
得た。

M p 1 9 7 - 1 9 9

R M N 1 H (D M S O ; 4 0 0 M H z)

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

【 0 0 9 4 】

(実施例 4)

(表 1 の化合物番号 4)

(+ / -) - 4 - クロロ - N - [7 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - オキソ - 2 -
ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリア
ザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル] - 2 - メトキシ - ベンズアミド

アルゴン雰囲気下で、無水トルエン 1 . 6 0 m L 中に (+ / -) - 4 - クロロ - 2 - メ
トキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキ
サヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド
0 . 0 3 5 g (0 . 0 8 m m o l) 、 4 - ブロモフルオロベンゼン 0 . 0 1 6 g (0 . 0
9 m m o l) 、 ナトリウム t e r t - ブトキシド 0 . 0 0 9 g (0 . 1 0 m m o l) 、 ト
リ - t e r t - ブチルホスフィン 0 . 0 0 6 g (0 . 0 3 m m o l) およびトリス (ジベ
ンジリデンアセトン) ニパラジウム (0) 0 . 0 0 7 g (0 . 0 1 m m o l) を含有する
混合物を、還流下で 4 時間 3 0 分間攪拌した。この反応混合物を冷却し、炭酸ナトリウム
の水溶液を添加し、生成した溶液をジクロロメタンで抽出した。合わせて抽出物を塩化ナ
トリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。 9 0 / 1 0
/ 1 比のジクロロメタン / メタノール / アンモニア水溶液 (2 9 %) の混合物で溶出する
シリカゲル上のクロマトグラフィーでこの粗生成物を精製することによって、純粋な生成
物 0 . 0 1 6 g (3 8 %) を粉末として得た。

M p : 2 0 7 - 2 0 9 。

R M N 1 H (D M S O ; 4 0 0 M H z)

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

【 0 0 9 5 】

(実施例 5)

(表 1 の化合物番号 1 1)

(-) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル -
4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテ
ン - 9 - イル) - ベンズアミド

9 / 1 比のアセトニトリル / エタノールの混合物で溶出するキラル分取 H P L C (C H
I R A L P A K I A - H 2 0 μ m) で (+ / -) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N -
(4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1
, 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド 0 . 4 0 0 g
(0 . 9 3 m m o l) を分離することによって、純粋な生成物 0 . 1 8 5 g を遊離塩基の
形態で得た。

M p : 2 4 7 - 2 4 9 。 []_D^{2 0} = - 4 2 ° (c = 2 . 2 5 4 . , D M S O)。

R M N 1 H (D M S O ; 4 0 0 M H z)

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

【 0 0 9 6 】

(実施例 6)

(表 1 の化合物番号 1 2)

(+) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル -
4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテ
ン - 9 - イル) - ベンズアミド

9 / 1 比のアセトニトリル / エタノールの混合物で溶出するキラル分取 H P L C (C H
I R A L P A K I A - H 2 0 μ m) で (+ / -) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N -
(4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1
, 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド 0 . 4 0 0 g
(0 . 9 3 m m o l) を分離することによって、純粋な生成物 0 . 1 7 0 g を遊離塩基の
形態で得た。

M p : 2 4 0 - 2 4 2 。 []_D^{2 0} = + 6 4 ° (c = 3 . 2 7 6 . D M S O)。

R M N 1 H (D M S O ; 4 0 0 M H z)

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

【 0 0 9 7 】

(実施例 7)

(表 1 の化合物番号 1 5)

(-) - 4 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (7 - メチル - 4 - オキソ - 2 - ピリミジン
- 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾ

10

20

30

40

50

シクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド

実施例3に記載されている方法と類似の方法により、(+/-)-4-クロロ-2-メトキシ-N-(4-オキソ-2-ピリミジン-4-イル-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1,4a,7-トリアザ-ベンゾシクロヘプテン-9-イル)-ベンズアミドの代わりに(-)-4-クロロ-2-メトキシ-N-(4-オキソ-2-ピリミジン-4-イル-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1,4a,7-トリアザベンゾシクロヘプテン-9-イル)-ベンズアミド(実施例5)を用いて、この化合物を粉末(69%)として得た。

Mp : 239-241。[]_D²⁰ = -72.57°(c = 0.261, DMSO)

10

RMN ¹H(DMSO; 400MHz)

(ppm) : 9.38(m, 1H)、9.12(d, 1H)、8.28(d, 1H)、8.01(d, 1H)、7.40(s, 1H)、7.32(s, 1H)、7.20(d, 1H)、5.61(m, 1H)、5.02(m, 1H)、4.08(s, 3H)、4.06(m, 1H)、3.10-2.95(m, 4H)、2.40(s, 3H)。

【0098】

(実施例8)

(表1の化合物番号16)

(+)-4-クロロ-2-メトキシ-N-(7-メチル-4-オキソ-2-ピリミジン-4-イル-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1,4a,7-トリアザ-ベンゾシクロヘプテン-9-イル)-ベンズアミド

20

実施例3に記載されている方法と類似の方法により、(+/-)-4-クロロ-2-メトキシ-N-(4-オキソ-2-ピリミジン-4-イル-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1,4a,7-トリアザベンゾシクロヘプテン-9-イル)-ベンズアミドの代わりに(+)-4-クロロ-2-メトキシ-N-(4-オキソ-2-ピリミジン-4-イル-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-1,4a,7-トリアザ-ベンゾシクロヘプテン-9-イル)-ベンズアミド(実施例6)を用いて、この化合物を粉末(59%)として得た。

Mp : 232-234。[]_D²⁰ = +73.58°(c = 0.212, DMSO)

30

RMN ¹H(DMSO; 400MHz)

(ppm) : 9.38(m, 1H)、9.12(d, 1H)、8.28(d, 1H)、8.01(d, 1H)、7.40(s, 1H)、7.32(s, 1H)、7.20(d, 1H)、5.61(m, 1H)、5.02(m, 1H)、4.08(s, 3H)、4.06(m, 1H)、3.10-2.95(m, 4H)、2.40(s, 3H)。

【0099】

(実施例9)

(表1の化合物番号13)

(+/-)-9-(4-メトキシ-ベンジルアミノ)-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

40

9.1 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

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 9716430に記載されている通りに合成。)13.4g(60.45mmol)のエタノール50mL中懸濁液に、炭酸カリウム10.29g(74.50mmol)を添加した。この反応混合物を室温で10分間攪拌し、エチル3-(4-ピリミジニル)-3-オキソプロピオネート14.47g(74.50mmol)を添加し、生成し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ることによって、溶媒を除去した。この混合物を水およびジエチルエーテルで溶解した。攪

50

拌後、生成した固体を濾過し、水およびジエチルエーテルで洗浄することによって、所望の化合物 8 . 80 g (46%) を粉末として得た。

Mp : 144 - 146。

RMN ^1H (DMSO-d 6 ; 400 MHz)

(ppm) : 9.34 (s, 1H)、9.06 (d, 1H)、8.28 (d, 1H)、7.29 (s, 1H)、4.42 (m, 2H)、4.10 (m, 2H)、3.72 (m, 4H)、3.29 (m, 2H)、1.20 (t, 3H)。

【0100】

9.2 (+/-) - 9 - ブロモ - 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 10

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 4 . 5 g (14 . 27 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (140 mL) 中溶液に、アルゴン下 - 30 度で、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド 15 . 70 mL (15 . 70 mmol) (テトラヒドロフラン中 1M) を添加した。この溶液を - 30 度で 5 分間攪拌し、臭素 0 . 77 mL (14 . 98 mmol) を添加した。この反応物を - 30 度から室温で 3 時間攪拌した。この混合物を塩化アンモニウムの飽和溶液の添加でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。この有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (1% から 3% のメタノールとのジクロロメタン) でこの残留物を精製することによって、生成物 2 . 6 g (46%) を得た。 20

RMN ^1H (DMSO-d 6 ; 400 MHz)

(ppm) : 9.35 (s, 1H)、9.08 (d, 1H)、8.23 (d, 1H)、7.35 (s, 1H)、5.68 (m, 1H)、5.21 (m, 1H)、4.31 (m, 3H)、4.11 (m, 2H)、3.95 (m, 2H)、1.21 (t, 3H)。

【0101】

9.3 (+/-) - 9 - (4 - メトキシ - ベンジルアミノ) - 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 - ブロモ - 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 8 . 20 g (20 . 80 mmol) のトルエン 208 mL 中懸濁液に、4 - メトキシベンジルアミン 8 . 56 g (62 . 40 mmol) およびジメチルスルホキシド 14 . 77 mL (208 . 00 mmol) を添加した。この反応混合物を 85 度で 15 時間攪拌した。冷却した溶液を蒸発させることによって、溶媒を除去した。この混合物を塩化アンモニウムの飽和溶液の添加でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、塩化ナトリウムの飽和溶液で洗浄した。この有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタンメタノール / アンモニア 98 / 2 / 0 . 2 から 97 / 3 / 0 . 3) でこの残留物を精製することによって、生成物 5 . 80 g (62%) を得た。 30

Mp : 217 - 219。

RMN ^1H (DMSO-d 6 ; 400 MHz)

(ppm) : 9.31 (s, 1H)、9.04 (d, 1H)、8.28 (d, 1H)、7.21 (m, 3H)、6.82 (d, 2H)、4.72 (m, 1H)、4.38 (m, 1H)、4.20 (m, 1H)、4.02 (m, 2H)、3.78 (m, 5H)、3.70 (s, 3H)、3.52 (m, 1H)、1.12 (t, 3H)

【0102】

(実施例 10)

(表 1 の化合物番号 19)

(+/-) - 9 - (4 - ブロモ - ベンゾイルアミノ) - 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 50

ロヘプテン-7-カルボン酸エチルエステル

【0103】

10.1 (+/-)-9-アミノ-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

9-(4-メトキシ-ベンジルアミノ)-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 10.75 g (23.86 mmol) のアセトニトリル/水(160/80 mL) 中溶液に、硝酸セリウムアンモニウム 26.16 g (47.73 mmol) を添加した。この反応物を室温で2時間攪拌した。硝酸セリウムアンモニウム 13.08 g (23.86 mmol) を添加し、この反応物を室温で0.5時間攪拌した。酸塩基後処理およびジクロロメタンでの抽出後、この有機相を塩化ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮することによって、粉末 5.15 g (65%)を得た。

Mp : 185 - 187。

RMN ^1H (DMSO-d $_6$; 400 MHz)

(ppm) : 9.32 (s, 1H)、9.05 (d, 1H)、8.44 (d, 1H)、7.28 (s, 1H)、4.89 (m, 1H)、4.40 (m, 1H)、4.12-4.01 (m, 3H)、3.90 (m, 1H)、3.75 (m, 1H)、3.50 (m, 2H)、2.32 (br s, 2H)、1.15 (t, 3H)

【0104】

10.2 (+/-)-9-(4-ブロモ-ベンゾイルアミノ)-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1(ステップ1.8)に記載されている方法と類似の方法により、4-クロロ-2-メトキシ-安息香酸の代わりに4-ブロモ安息香酸を用いて、化合物 0.062 g (11%)を白色粉末として得た。

Mp : 259 - 261。

RMN ^1H (DMSO-d $_6$; 400 MHz)

(ppm) : 9.32 (s, 1H)、9.18 (br s, 1H)、9.01 (d, 1H)、8.15 (m, 1H)、7.96 (m, 2H)、7.80 (m, 2H)、7.32 (s, 1H)、5.55 (m, 1H)、5.02 (m, 1H)、4.18 (m, 2H)、4.02 (m, 2H)、3.75 (m, 1H)、3.48 (m, 2H)、1.15 (m, 3H)

【0105】

(実施例11)

(表1の化合物番号28)

9-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ベンゾイルアミノ]-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

アルゴン雰囲気下で、トルエン/EtOH(10/1) 5.60 mL 中に 9-(4-ブロモ-ベンゾイルアミノ)-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 0.145 g (0.28 mmol) (実施例10)、1-メチル-1H-ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル 0.082 g (0.40 mmol)、炭酸ナトリウム 0.35 mL (0.71 mmol) (2M溶液)、テトラキス(トリ-フェニルホスフィン)パラジウム 0.065 g (0.06 mmol) を含有する混合物を、90

で15時間攪拌した。この反応混合物を冷却し、炭酸ナトリウムの飽和水溶液を添加し、生成した溶液をジクロロメタンで抽出した。合わせて抽出物を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。98/2/0.2から97/

10

20

30

40

50

3 / 0 . 3 比のジクロロメタン / メタノール / アンモニア水溶液 (2 9 %) の混合物で溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーでこの粗生成物を精製することによって、純粋な生成物 0 . 0 8 8 g (7 6 %) を白色粉末として得た。

M p : 2 6 5 - 2 6 7 。

R M N ¹ H (D M S O ; 4 0 0 M H z)

(p p m) : 9 . 3 2 (s , 1 H) 、 9 . 0 0 (m , 2 H) 、 8 . 3 0 (d , 1 H) 、
8 . 1 8 (b r s , 1 H) 、 8 . 0 0 (m , 3 H) 、 7 . 7 8 (d , 2 H) 、 7 . 3 2
(s , 1 H) 、 5 . 5 8 (m , 1 H) 、 5 . 0 5 (m , 1 H) 、 4 . 1 8 (m , 2 H) 、
4 . 0 5 (m , 3 H) 、 3 . 9 1 (s , 3 H) 、 3 . 7 5 (m , 1 H) 、 3 . 4 8 (m ,
1 H) 、 1 . 1 8 (m , 3 H) 。

10

【 0 1 0 6 】

(実施例 1 2)

(表 1 の化合物番号 2 5)

(+ / -) - 9 - ベンジルアミノ - 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塩酸塩 (1 : 1)

9 - アミノ - 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 0 . 1 2 0 g (0 . 3 6 m m o l) のジクロロメタン 3 . 6 m l 中溶液に、ベンズアル
デヒド 0 . 0 4 1 g (0 . 3 8 m m o l) 、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 0 .
1 9 2 g (0 . 9 1 m m o l) および数滴の冰酢酸を添加した。この反応混合物を室温で
1 5 時間攪拌した。この残留物をジクロロメタンおよび炭酸ナトリウムの飽和水溶液中に
溶解し、ジクロロメタンで抽出し、塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウ
ム上で乾燥させ、蒸発させた。9 7 / 3 / 0 . 3 比のジクロロメタン / メタノール / アン
モニア水溶液 (2 9 %) の混合物で溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーでこの粗
生成物を精製することによって、純粋な生成物 0 . 1 4 5 g (9 5 %) を得た。この遊離
塩基をこの塩酸塩に転換させた。

M p : 1 8 6 - 1 8 8 。

R M N ¹ H (D M S O ; 4 0 0 M H z)

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

30

【 0 1 0 7 】

(実施例 1 3)

(表 1 の化合物番号 2 7)

(+ / -) - 9 - ベンジルアミノ - 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 - オン臭化水素酸
塩 (1 : 2)

40

冰酢酸 3 . 0 0 m L 中に溶解した 9 - ベンジルアミノ - 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 0 . 0 9 0 g (0 . 2 1 m m o l) の溶液に
、臭化水素酸 0 . 7 5 m L (4 . 2 8 m m o l) (冰酢酸中 3 3 w t % 溶液) を添加した。
生成した混合物を 8 0 ° C で 1 6 時間攪拌し、冷却し、蒸発乾燥させた。トルエンを残留
物に添加し、蒸発させた。エタノールを残留物に添加し、蒸発させた。この粗物をジエチ
ルエーテルおよびジクロロメタンで粉末化し、濾過することによって、生成物 0 . 0 8 3
g (7 6 %) を粉末として得た。

M p : 2 1 0 - 2 1 2 。

R M N ¹ H (D M S O ; 4 0 0 M H z)

50

(ppm) : 9.40 (s, 1H)、9.12 (d, 1H)、8.41 (d, 1H)、
 7.64 (m, 2H)、7.50 (m, 3H)、7.41 (s, 1H)、5.40 (m,
 1H)、5.22 (m, 1H)、4.40 (m, 2H)、4.11 (m, 1H)、3.78
 (m, 2H)、3.60 (m, 1H)、3.31 (m, 1H)。

【0108】

(実施例14)

(表1の化合物番号33)

(+/-)-9-(2,4-ジメトキシ-ベンゾイルアミノ)-4-オキソ-2-ピリジン-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

14.1 4-オキソ-2-ピリジン-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9(ステップ9.1)に記載されている方法と類似の方法により、エチル3-(4-ピリミジニル)-3-オキソプロピオネットの代わりに3-オキソ-3-ピリジン-4-イル-プロピオン酸エチルエステルを用いて、この化合物9.45g(44%)を白色粉末として得た。

Mp : 191-193。

RMN ¹H(DMSO-d⁶; 400MHz)

(ppm) : 8.76 (d, 2H)、8.02 (d, 2H)、7.12 (s, 1H)、
 4.42 (m, 2H)、4.11 (q, 2H)、3.75 (m, 4H)、3.28 (m,
 2H)、1.21 (t, 3H)。

【0109】

14.2 9-アミノ-4-オキソ-2-ピリジン-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9(ステップ9.2、ステップ9.3、ステップ10.1)に記載されている方法と類似の方法により、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の代わりに4-オキソ-2-ピリジン-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を用いて、この化合物を白色粉末として得た。

Mp : 171-173。

RMN ¹H(DMSO-d⁶; 400MHz)

(ppm) : 8.72 (d, 2H)、8.11 (d, 2H)、7.29 (s, 1H)、
 4.85 (m, 1H)、4.40 (m, 1H)、4.08 (m, 3H)、3.90 (m,
 1H)、3.75 (m, 1H)、3.48 (m, 2H)、2.35 (br s, 2H)、
 1.18 (t, 3H)

【0110】

14.3 (+/-)-9-(2,4-ジメトキシ-ベンゾイルアミノ)-4-オキソ-2-ピリジン-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1(ステップ1.8)に記載されている方法と類似の方法により、(+/-)-9-アミノ-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臭化水素酸塩(1:1)および4-クロロ-2-メトキシ-安息香酸の代わりに9-アミノ-4-オキソ-2-ピリジン-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および2,4-ジメトキシ-安息香酸を用いて、この化合物0.103g(76%)を白色粉末として得た。

Mp : 231-233。

10

20

30

40

50

R M N 1 H (D M S O - d 6 ; 4 0 0 M H z)

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

【 0 1 1 1 】

(実施例 1 5)

(表 1 の化合物番号 2 9)

4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - N - (4 - オキソ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - 4 , 5 , 6 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 1 , 4 a , 7 - トリアザ - ベンゾシクロヘプテン - 9 - イル) - ベンズアミド

無水ジメチルホルムアミド 5 m L 中に溶解した 4 - アミノ - 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 安息香酸 0 . 0 4 0 g (0 . 1 9 9 m m o l) の溶液に、トリエチルアミン 0 . 0 6 m L (0 . 4 3 m m o l) 、 O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (H B T U) 0 . 0 7 7 g (0 . 2 0 m m o l) を添加した。生成した混合物を室温で 5 分間攪拌し、無水ジメチルホルムアミド 5 m L およびトリエチルアミン 0 . 0 9 m L (0 . 6 4 m m o l) の混合物中に溶解した (+ / -) - 9 - アミノ - 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 - オンニ臭化水素酸塩 (2 : 1) 0 . 0 9 0 g (0 . 2 1 m m o l) の溶液に - 1 0 度ゆっくり添加した。生成した混合物をゆっくり室温に上げ、 1 6 時間攪拌した。蒸発後、この反応混合物をジクロロメタンおよび炭酸ナトリウムの飽和水溶液中に希釈した。この有機相を塩化ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発乾燥させた。この残留物を、 9 7 / 3 / 0 . 3 比のジクロロメタン / メタノール / アンモニア水溶液 (2 9 %) の混合物で溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーにかけることによって、純粋な生成物 0 . 0 2 2 g (2 3 %) を粉末として得た。

M p : 2 7 7 - 2 7 9 。

R M N 1 H (D M S O - d 6 ; 4 0 0 M H z)

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

【 0 1 1 2 】

(実施例 1 6)

(表 1 の化合物番号 3 6)

(+ / -) - 9 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシ - ベンゾイル) - メチル - アミノ] - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 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 6 . 1 9 - [(4 - メトキシ - ベンジル) - メチル - アミノ] - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 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

実施例 1 2 に記載されている方法と類似の方法により、 9 - アミノ - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 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の代わりに 9 - (4 - メトキシ - ベンジルアミノ) - 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 (実施例 9) 、およびベンズアルデヒドの代わりにホルムアルデヒド (3 7 %) を用いて、この化合物を固体オイルとして得た。この化合物をそのまま次のステップで使用し

10

20

30

40

50

た。

【0113】

16.2 (+/-) - 9 - メチルアミノ - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 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

9 - (4 - メトキシ - ベンジルアミノ) - 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の代わりに 9 - [(4 - メトキシ - ベンジル) - メチル - アミノ] - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 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を用いる、実施例10（ステップ10.1）に記載されている方法と類似の方法による。 10

RMN ¹H (DMSO - d⁶; 400 MHz)

(ppm) : 8.72 (d, 2H)、8.08 (d, 2H)、7.18 (s, 1H)、4.78 (m, 1H)、4.28 (m, 1H)、4.08 (m, 3H)、3.86 (m, 1H)、3.62 (m, 3H)、2.41 (s, 3H)、1.18 (t, 3H)。

【0114】

16.3 (+/-) - 9 - [(4 - クロロ - 2 - メトキシ - ベンゾイル) - メチル - アミノ] - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 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1（ステップ1.8）に記載されている方法と類似の方法により、(+/-) - 9 - アミノ - 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臭化水素酸塩（1:1）の代わりに (+/-) - 9 - メチルアミノ - 4 - オキソ - 2 - ピリジン - 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を用いて、この化合物0.075g(77%)を白色粉末として得た。 20

Mp : 232 - 234。

RMN ¹H (DMSO - d⁶; 400 MHz)

(ppm) : 8.75 (m, 2H)、8.01 (m, 2H)、7.28 (s, 1H)、7.18 (m, 3H)、5.94 (m, 1H)、5.10 (m, 1H)、4.22 - 3.81 (m, 9H)、3.41 (m, 1H)、3.02 (s, 3H)、1.16 (m, 3H)。 30

【0115】

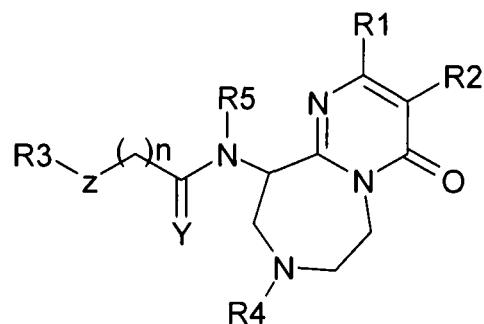
本発明を例示する上述の式(I)の化合物に関する化学構造および物理データの一覧を表1に示す。これらの化合物は、実施例の方法に従い調製した。

【0116】

この表において、Meは、メチル基を表し、Etは、エチル基を表し、(Rot.)は、鏡像異性化合物の左旋性特性または右旋性特性を示し、(dec.)は、化合物の分解を示す。

【0117】

【化6】



10

(I)

【0 1 1 8】

【表1】

表1

番号	R _o t	R ₃	Z	R ₁	R ₄	R ₅	R ₂	Y	n	Mp°C	塩
1	(+/-)		結合		CO ₂ Et	H	H	O	0	175-177	遊離塩基
2	(+/-)		結合		H	H	H	O	0	256-258	塩酸塩(1:1)
3	(+/-)		結合		Me	H	H	O	0	197-199	塩酸塩(1:1)
4	(+/-)		結合			H	H	O	0	207-209	遊離塩基
5	(+/-)		結合			H	H	O	0	187-190	塩酸塩(1:1)

20

30

番号	Rot	R3	Z	R1	R4	R5	R2	Y	n	Mp°C	塩
6	(+/-)		結合			H	H	O	0	194-196	塩酸塩(1:1)
7	(+/-)		結合			H	H	O	0	243-245	塩酸塩(1:1)
8	(+/-)		結合		H	H	H	O	0	225-227	塩酸塩(1:1)
9	(+/-)		結合		H	H	H	O	0	227-229	塩酸塩(1:1)
10	(+/-)		結合		H	H	H	O	0	233-236	塩酸塩(1:1)
11	(-)		結合		H	H	H	O	0	247-249	遊離塩基
12	(+)		結合		H	H	H	O	0	240-242	遊離塩基
13	(+/-)		結合		CO ₂ Et	H	H	H, H	O	217-219	塩酸塩(1:1)
14	(+/-)		結合		CO ₂ Et	H	H	H, H	O	144-146	遊離塩基
15	(-)		結合		Me	H	H	O	0	239-241	遊離塩基

10

20

30

番号	Rot	R3	Z	R1	R4	R5	R2	Y	n	Mp°C	塩
16	(+)		結合		Me	H	H	O	O	232-234	遊離塩基
17	(+/-)		結合		CO2Et	H	H	O	O	204-206	遊離塩基
18	(+/-)		結合		CO2Et	H	H	O	O	206-208	遊離塩基
19	(+/-)		結合		CO2Et	H	H	O	O	259-261	遊離塩基
20	(+/-)		結合		CO2Et	H	H	O	O	250-252	遊離塩基
21	(+/-)		結合		CO2Et	H	H	O	O	182-184	遊離塩基
22	(+/-)		結合		H	H	H	O	O	213-216	塩酸塩(1:1)
23	(+/-)		結合		H	H	H	O	O	217-220	遊離塩基
24	(+/-)		結合		H	H	H	O	O	245-247	塩酸塩(1:1)
25	(+/-)		結合		CO2Et	H	H	H, H	O	186-188	塩酸塩(1:1)

10

20

30

番号	R o t	R3	Z	R1	R4	R5	R2	Y	n	Mp°C	塩
26	(+/-)		結合		Me	H	H	O	O	195-197	塩酸塩(1:1)
27	(+/-)		結合		H	H	H, H	O	210-212	臭化水素酸塩(1:2)	
28	(+/-)		結合		CO2Et	H	H	O	O	265-267	遊離塩基
29	(+/-)		結合		H	H	H	O	O	277-279	遊離塩基
30	(+/-)		結合		Me	H	H	O	O	204-206	遊離塩基
31	(+/-)		結合		Me	H	H	O	O	212-214	遊離塩基
32	(+/-)		結合		H	H	H	O	O	214-216	塩酸塩(1:1)
33	(+/-)		結合		CO2Et	H	H	O	O	231-233	遊離塩基
34	(+/-)		結合		CO2Et	H	H	O	O	205-207	遊離塩基
35	(+/-)		結合		CO2Et	H	H	O	O	210-212	遊離塩基

10

20

30

番号	Rot	R3	Z	R1	R4	R5	R2	Y	n	Mp°C	塩
36	(+/-)		結合		CO2Et	Me	H	O	0	232~234	遊離塩基
37	(+/-)		結合		H	H	H	O	0	203~205	遊離塩基
38	(+/-)		結合		Me	H	H	O	0	157~159	遊離塩基
39	(+/-)		結合		Me	H	H	O	0	216~218	塩酸塩(1:1)
40	(+/-)		結合		Me-CH(Me)	H	H	O	0	220~222	塩酸塩(1:1)
41	(+/-)		結合		H	H	H	O	0	234~236	塩酸塩(1:1)
42	(+/-)		結合			H	H	O	0	212~214	塩酸塩(1:1)
43	(+/-)		結合		H	H	H	O	0	228~230	塩酸塩(1:1)
44	(+/-)		結合		Me-CH(Me)	H	H	O	0	204~206	塩酸塩(1:1)
45	(+/-)		結合			H	H	O	0	239~241	塩酸塩(1:1)

10

20

30

40

番号	R _o t	R ₃	Z	R ₁	R ₄	R ₅	R ₂	Y	n	Mp°C	塩
46	(+/-)		結合		H	H	H	O	0	214~216	塩酸塩(1:1)
47	(+/-)		結合		H	H	H	O	0	231~233	塩酸塩(1:1)
48	(+/-)		結合		H	H	H	O	0	234~236	塩酸塩(1:1)
49	(+/-)		結合		Me	H	H	O	0	215~217	塩酸塩(1:1)
50	(+/-)		結合			H	H	O	0	198~200	塩酸塩(1:1)

【0119】

試験実施例：GSK3に対する本発明の薬剤の阻害活性：

4つの異なるプロトコルを使用することができる。

【0120】

第1のプロトコル：予めリン酸化したGS1ペプチド(7.5 μM)および10 μMのATP(³³P-ATPを300,000 cpm含有)を、GSK3ベータ(総反応量：100 μl)の存在下、室温で1時間、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緩衝液中で温置した。

【0121】

第2のプロトコル：予めリン酸化したGS1ペプチド(4.1 μM)および4.2 μMのATP(³³P-ATPを260,000 cpm含有)を、GSK3ベータ存在下、室温で2時間、80 mM Mes-NaOH、pH 6.5、1 mM Mg酢酸、0.5 mM EGTA、5 mM 2-メルカプトエタノール、0.02% Tween 20、10%グリセロール緩衝液中で温置した。

【0122】

第3のプロトコル：7.5 μMの予めリン酸化したGS1ペプチドおよび10 μMのATP(³³P-ATPを300,000 cpm含有)を、GSK3ベータ(総反応量：100マイクロリットル)の存在下、1時間室温で、50 mM Hepes、pH 7.2、1 mM DTT、1 mM MgCl₂、1 mM EGTA、0.01% Tween 20緩衝液中で温置した。

【0123】

第四4のプロトコル：7.5 μMの予めリン酸化したGS1ペプチドおよび10 μMのATP(³³P-ATPを300,000 cpm含有)を、GSK3ベータ(ミリポア)(総反応量：100マイクロリットル)の存在下、90分間室温で、50 mM Hepes、pH 7.2、1 mM DTT、1 mM MgCl₂、1 mM EGTA、0.01% Tween 20緩衝液中で温置した。

【0124】

10

20

30

40

50

阻害剤をDMSO(反応媒体中の最終溶媒濃度、1%)中に可溶化させた。

【0125】

ポリリン酸(85%P₂O₅)25g、85%H₃PO₄(126ml)、H₂Oで500mlにした溶液(100μl)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1アリコットをWhatman P81カチオン交換フィルターに移し、上述の溶液ですすいだ。取り込まれた³³P放射活性を液体シンチレーションスペクトロメータで求めた。

【0126】

リン酸化したGS-1ペプチドの配列は以下の通りである：

NH₂-YRRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(P)EDEE-COOH(W
o o d g e t t , J . R . (1 9 8 9 年) 、 A n a l y t i c a l B i o c h e m i s
t r y 、 1 8 0 、 2 3 7 - 2 4 1 頁) 。 10

【0127】

本発明の化合物のGSK3阻害活性はIC₅₀で表され、例示のように、表1の化合物のIC₅₀の範囲は、0.1ナノモルから3マイクロモルの間の濃度である。

【0128】

例えば、プロトコル4で、表1の化合物番号7は、0.046μMのIC₅₀を示し、表1の化合物番号12は、0.0003μMのIC₅₀を示し、表1の化合物番号21は、0.005μMのIC₅₀を示し、表1の化合物番号35は、0.012μMのIC₅₀を示す。 20

【0129】

配合実施例

【0130】

(1)錠剤

以下の成分を通常方法で混合し、従来の装置を用いて圧縮した。

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

【0131】

(2)軟カプセル剤

以下の成分を通常の方法で混合し、軟カプセル剤に充填した。

実施例1の化合物	30mg
オリーブ油	300mg
レシチン	20mg

【0132】

(1)非経口製剤

以下の成分を通常の方法で混合し、1mlアンプル中に含有される注射剤を調製した。

実施例1の化合物	3mg
塩化ナトリウム	4mg
注射用蒸留水	1ml

【産業上の利用可能性】

【0133】

本発明の化合物は、GSK3阻害活性を有し、GSK3の異常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薬剤の活性成分として有用である。 40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/02
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
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 25/24
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/14
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02
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 33/06
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 P 19/08
	A 6 1 K 31/551

(72)発明者 ロチード , アリストア

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 - アベンテ
イス、パテント・デパートメント気付

(72)発明者 サディ , ムラ

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 - 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 - 75013・パリ、アブニユ・ドウ・フランス・174、サノフイ - 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 , フイリップ

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 - アベンテ
イス、パテント・デパートメント気付

審査官 田村 聖子

(56)参考文献 特表2011-510972(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D , A 61 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)