

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4778657号
(P4778657)

(45) 発行日 平成23年9月21日 (2011.9.21)

(24) 登録日 平成23年7月8日 (2011.7.8)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 401/04	(2006.01)	C O 7 D 401/04	C S P
C O 7 D 401/14	(2006.01)	C O 7 D 401/14	
C O 7 D 409/14	(2006.01)	C O 7 D 409/14	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	

請求項の数 8 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-568932 (P2001-568932)
(86) (22) 出願日	平成13年3月22日 (2001.3.22)
(65) 公表番号	特表2003-528095 (P2003-528095A)
(43) 公表日	平成15年9月24日 (2003.9.24)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/003640
(87) 国際公開番号	W02001/070729
(87) 国際公開日	平成13年9月27日 (2001.9.27)
審査請求日	平成20年1月30日 (2008.1.30)
(31) 優先権主張番号	00400800.9
(32) 優先日	平成12年3月23日 (2000.3.23)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	399050909 サノフィー・アベンティス フランス75013パリ、アヴェニュー・ドゥ ・フランス 174番
(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	100065248 弁理士 野河 信太郎
(72) 発明者	アルマリオ ガルシア, アントニオ フランス、エフ-92290 シャトネ マラブリ、アヴェニュー ロジェ サラング ロ、26

最終頁に続く

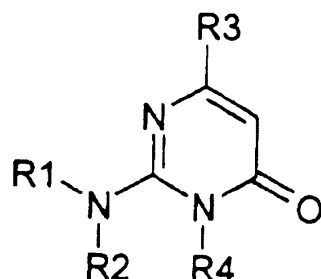
(54) 【発明の名称】 GSK3、β阻害剤としての2-アミノ-3-(アルキル)-ピリミドン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



(I)

[式中、R1は、水素原子又はC₆₋₁₀のアリール基で置換され得るC₁₋₆アルキル基を示し；
R2は、置換され得るC₁₋₁₀アルキル基、置換され得るC₂₋₆アルケニル基、置換され得るC₃₋₆アルキニル基、置換され得るC₃₋₆シクロアルキル基または置換され得るC₆₋₁₀アリール基を示すか；

又は、R1とR2は、一緒になって置換され得るC₂₋₆アルキレン基を形成するか；

又は、R1とR2は、一緒になって式 (CH₂)₂ X (CH₂)₂ 又は (CH₂)₂ X (CH₂)₃ (X

は酸素原子、硫黄原子又は置換され得る窒素原子を示す)の鎖を形成し；

R3は、2、3または4 ピリジル基を示し、該ピリジル基はC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基またはハロゲン原子で任意に置換され；かつ

R4は、C₁₋₁₀アルキル基を示し、該アルキル基はヒドロキシル基、アミノ、C₁₋₆モノアルキルアミノ基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基又はC₆₋₁₀アリール基で任意に置換されていてもよく、該アリール基は置換されていてもよいによって示されるピリミドン誘導体又はその塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 2】

R3が非置換4 ピリジル基を示す請求項 1 に記載のピリミドン誘導体又はその塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 3】

R1が水素原子又はフェニル基で置換され得るC₁₋₃アルキル基を示す請求項 1 に記載のピリミドン誘導体又はその塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 4】

R2が、非置換C₁₋₁₀アルキル基を示す請求項 1 に記載のピリミドン誘導体又はその塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 5】

R2が、置換C₁₋₆アルキル基、置換され得るC₃₋₆シクロアルキル基、置換され得るインダニル基または置換され得るC₂₋₄アルケニル基を示す、請求項 1 に記載のピリミドン誘導体又はその塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 6】

R1とR2が、一緒になってC₂₋₆アルキレン基を形成する請求項 1 に記載のピリミドン誘導体又はその塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 7】

R1が、水素原子又はフェニル基で置換され得るC₁₋₃アルキル基を示し、R2がC₁₋₆アルキル基を示し、該C₁₋₆アルキル基がC₃₋₆シクロアルキル、アダマンチル、C₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシル基、フェニルチオ基、アミノ、C₁₋₆モノアルキルアミノ基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基、フェニルアミノ基、C₁₋₆アシルオキシ、置換され得るフェニル基、インドール環又は置換インドール環、チオフェン又は置換チオフェン環、ピリジン環及びピペリジン環から選択される複素環式環で置換され得る請求項 1 に記載のピリミドン誘導体又はその塩、溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 8】

2 [[2 (フェニル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4 (3H) オン、

2 [[2 (4 メトキシフェニル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、

2 [[2 (3 メトキシフェニル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、

2 [[2 (2 メトキシフェニル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、

2 [[2 (2 フルオロフェニル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、

2 [[2 (3 フルオロフェニル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、

2 [[2 (4 フルオロフェニル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、

2 [[2 (4 ブロモフェニル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、

2 [[2 (2 クロロフェニル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、

10

20

30

40

50

- 2 [[2 (2,4 ジクロロフェニル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[2 (4 アミノフェニル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[2 (3,4 ジメトキシフェニル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[2 (2,5 ジメトキシフェニル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[2 (4 クロロフェニル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[2 (4 ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[2 (4 メチルフェニル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[2 (4 アミノスルホニルフェニル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[2 (3 クロロフェニル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[2 (チオフェン 2 イル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[4 (フェニル)ブチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[2 (4 フェニルメトキシフェニル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[2 (4 フェニルフェニル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [(フェニルメチル)アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[2 (メトキシフェニル)メチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[2 (2,5 ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[[3 (3 アミノプロポキシ)フェニル]メチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[[3 (アミノメチル)フェニル]メチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[3 (フェニル)プロピル]アミノ] 3 フェニルメチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[2 (1H インドール 3 イル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[2 (5 メトキシ 1H インドール 3 イル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[2 (5 フェニルメトキシ 1H インドール 3 イル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[2 (7 メチル 1H インドール 3 イル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[2 (1 メチル 1H インドール 3 イル)エチル]アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [[2 (1 メチル 1H インドール 3 イル)エチル]メチルアミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、

10

20

30

40

50

- 2 (シクロペンチルアミノ) 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 (エチルアミノ) 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 [(インダン 2 イル)アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 (ピペリジン 1 イル) 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 (ピロリジン 1 イル) 3 メチル 6 ピリジン 4 イルピリミジン 4(3H) オン、
- 2 (5 アミノ ペンチルアミノ) 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、 10
- 2 (4 アミノ ブチルアミノ) 3 (3 フェニル プロピル) 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 2 (6 アミノ ヘキシルアミノ) 3 (3 フェニル プロピル) 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 2 (5 アミノ ペンチルアミノ) 3 フェネチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 2 (6 アミノ ヘキシルアミノ) 3 フェネチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 2 (4 アミノ ブチルアミノ) 3 フェネチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、 20
- 2 シクロヘキシルアミノ 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 2 ブチルアミノ 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 3 メチル 2 ペンチルアミノ 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 2 ヘキシルアミノ 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 2 ヘプチルアミノ 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 3 メチル 2 オクチルアミノ 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 3 メチル 2 ノニルアミノ 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 2 デシルアミノ 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、 30
- 2 (2 シクロヘキシル エチルアミノ) 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 3 メチル 2 (3 メチル ブチルアミノ) 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 2 (シクロヘキシルメチル アミノ) 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 3 メチル 2 (2 プロポキシ エチルアミノ) 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 2 (3 シクロヘキシル プロピルアミノ) 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、 40
- 2 (3 エトキシ プロピルアミノ) 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 2 [(5 アミノ ペンチル) フェネチル アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 2 (5 ヒドロキシ ペンチルアミノ) 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 2 (4 ヒドロキシ ブチルアミノ) 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 2 (3 イソプロポキシ プロピルアミノ) 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、 50

- 3 メチル 2 (3 プロポキシ プロピルアミノ) 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 2 (2 ヒドロキシ 2 フェニル エチルアミノ) 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 2 (2 シクロペンチル エチルアミノ) 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 3 メチル 2 (3 ピペリジン 1 イル プロピルアミノ) 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 2 [(3 シクロヘキシル プロピル) メチル アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 酢酸2 (1 メチル 6 オキソ 4 ピリジン 4 イル 1,6 ジヒドロ ピリミジン 2 イルアミノ) 1 フェニルエチルエステル、
- 2 (2 アダマンタン 1 イル エチルアミノ) 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 2 [3 (3 ヒドロキシ プロポキシ) ベンジルアミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 3 メチル 2 [3 (2 ピペリジン 4 イル エトキシ) ベンジルアミノ] 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 酢酸3 {3 [(1 メチル 6 オキソ 4 ピリジン 4 イル 1,6 ジヒドロ ピリミジン 2 イルアミノ) メチル] フェノキシ} プロピルエステル、
- 2 [3 (3 ジメチルアミノ プロポキシ) ベンジルアミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 3 メチル 2 {メチル [2 (4 メチルアミノメチル フェニル) エチル] アミノ} 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 2 [(4 アミノ ブチル)フェネチル アミノ] 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 3 (3 アミノ プロピル) 2 (3 フェニル プロピルアミノ) 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 3 メチル 2 (3 フェニル プロピルアミノ) 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 3 (5 アミノ ペンチル) 2 (3 フェニル プロピルアミノ) 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 3 (4 アミノ ブチル) 2 (3 フェニル プロピルアミノ) 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 3 メチル 6 ピリジン 4 イル 2 [3 (3 ピリジン 4 イル プロポキシ) ベンジルアミノ] 3H ピリミジン 4 オン、
- 3 (6 アミノ ヘキシル) 2 (3 フェニル プロピルアミノ) 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 3 (6 アミノ ヘキシル) 2 フェネチルアミノ 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 3 (2 アミノ エチル) 2 (3 フェニル プロピルアミノ) 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 3 (3 アミノ プロピル) 2 [2 (2 メトキシ フェニル) エチルアミノ] 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 3 (2 ヒドロキシ エチル) 2 (3 フェニル プロピルアミノ) 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 3 (2 ジメチルアミノ エチル) 2 (3 フェニル プロピルアミノ) 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、
- 3 (5 アミノ ペンチル) 2 フェネチルアミノ 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、

10

20

30

40

50

3 (4 アミノ ブチル) 2 フェネチルアミノ 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、

2 (4 アミノ ブチルアミノ) 3 ベンジル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、

2 (6 アミノ ヘキシルアミノ) 3 ベンジル 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、

3 メチル 2 (2 フェニルチオ エチルアミノ) 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、

3 メチル 2 (2 フェニルアミノ エチルアミノ) 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、

3 メチル 2 (2 フェノキシ エチルアミノ) 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、

3 メチル 2 (3 フェニル アリルアミノ) 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、

3 メチル 2 (3 フェニル プロピルアミノ) 6 ピリジン 4 イル 3H ピリミジン 4 オン、

及び

3 メチル 6 ピリジン 4 イル 2(2 ピリジン 2 イル エチルアミノ) 3H ピリミジン 4 オン

からなる群から選択されるピリミドン誘導体又はその塩、溶媒和物もしくは水和物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

技術分野

この発明は、GSK3 の異常活性によって起こされる神経変性疾患の予防及び/又は治療上の処置用薬剤の有効成分として有用な化合物に関する。

【0002】

背景技術

GSK3 (グリコーゲンシンターゼキナーゼ3) はプロリン-ディレクト(proline directed)のセリン、トレオニンキナーゼで、代謝、分化及び生存の制御で重要な役割を果たす。それは、最初はリン酸化し、それ故にグリコーゲンシンターゼを阻害しうる酵素として同定された。後に、GSK3 は、アルツハイマー疾患や幾つかのタウパシー(taupathy)で過度にリン酸化されることも見出されたエピトープにおいて、タウタンパク質をリン酸化する酵素であるタウタンパク質キナーゼ(TPK1)と同一であることが認められた。

興味深いことに、GSK3 のプロテインキナーゼB(AKT)のリン酸化は、そのキナーゼ活性を損失させ、この阻害は神経栄養因子の幾つかの作用を媒介する可能性のあることが仮説として取り上げられている。さらに、細胞の生存に関わるタンパク質である -カテニンのGSK3 によるリン酸化は、ユビキチン化依存性プロテアソーム経路によって分解を生じる。

【0003】

したがって、GSK3 活性の阻害は神経栄養活性を生じるものと思われる。実際、GSK3 の非競合阻害剤であるリチウムは、幾つかのモデルで軸索形成(neuritogenesis)を増強し、Bcl-2のような生存因子の誘導とP53及びBaxのようなプロアポトーシス(proapoptotic)因子の発現阻害によってニューロンの生存を増すことが立証されている。

最近の研究によって、 -アミロイドはGSK3 活性とタウタンパク質のリン酸化を増すことが明らかにされている。さらに、このリン酸化過多ならびに -アミロイドの神経毒性作用は、塩化リチウムとGSK3 アンチセンスmRNAによって阻害される。これらの知見は、GSK3 がアルツハイマー疾患における2つの主要な病状過程：異常APP(アミロイド前駆体タンパク質)のプロセッシングとタウタンパク質のリン酸化過多とのリンクである可能性を強力に示唆している。

【0004】

タウのリン酸化過多はニューロン細胞骨格を不安定にするが、異常なGSK3 活性の病理学的結果が、タウタンパク質の病理学的なリン酸化のみに起因している可能性は低い。というのは、上記のように、このキナーゼの過剰な活性は、アポトーシス因子と非アポトーシス因子の発現の調節によって生存に影響を及ぼす可能性があるからである。さらに、
- アミロイド-誘発性GSK3 活性の増加はリン酸化を生じ、その結果エネルギー生産とアセチルコリン合成における中枢酵素であるピルベートデヒドロゲナーゼの阻害を生じることが示されている。

【 0 0 0 5 】

概して、これらの実験の知見は、GSK3 が神経病状の結果の治療及びアルツハイマー疾患に伴う認識欠陥と注意欠陥ならびに他の急性及び慢性の神経変性疾患において適用され得ることを示しておける。これらには、非限定的な方法で、パーキンソン病、タウパシー(例えば前頭側頭骨痴呆(frontotemporoparietal dementia)、皮質基底変性、ピック症、進行性核上性麻痺)及び血管性痴呆を含む他の痴呆症；急性発作及び他の外傷性損傷；脳血管障害(例えば加齢に関連する黄斑変性)；脳及び脊髄の外傷；末梢ニューロパシー；網膜症及び緑内障が含まれる。

さらに、GSK3 は、非インシュリン依存性糖尿病(例えばII型糖尿病)及び肥満；躁鬱病；精神分裂病；脱毛症；乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、T又はB-細胞白血病のような癌及び幾つかのウイルス誘発性腫瘍のような他の疾患の治療での適用が見出される。

【 0 0 0 6 】

発明の開示

この発明の目的は、神経変性疾患の予防及び/又は治療の処置用薬剤の有効成分として有用な化合物を提供することである。さらに詳細には、目的は、アルツハイマーのような疾患の予防及び/又は治療を可能にする薬剤の有効成分として有用な新規化合物を提供することである。

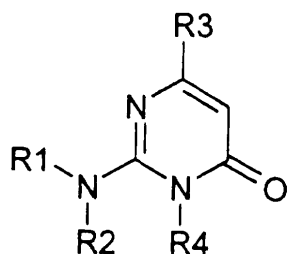
したがって、この発明の発明者らは、GSK3 に対する阻害活性をプロセッシングする化合物を同定した。

結果として、以下の式(I)で示される化合物が所望の活性を有し、上記疾患の予防及び/又は治療の処置用薬剤の有効成分として有用であることが見出された。

【 0 0 0 7 】

したがって、この発明は、式(I)

【化 2】



(I)

[式中、R1は、水素原子又はC₆₋₁₀のアリール基で置換され得るC₁₋₆アルキル基を示し；
R2は、置換され得るC₁₋₁₀アルキル基、置換され得るC₂₋₆アルケニル基、置換され得るC₃₋₆アルキニル基、置換され得るC₃₋₆シクロアルキル基または置換され得るC₆₋₁₀アリール基を示し；

又は、R1とR2は、置換され得るC₂₋₆アルキレン基をと共に形成し；

又は、R1とR2は、式-(CH₂)₂-X-(CH₂)₂-又は-(CH₂)₂-X-(CH₂)₃- (Xは酸素原子、硫黄原子又は置換され得る窒素原子を示す)の鎖をと共に形成し；

R3は、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基またはハロゲン原子で任意に置換される2、3又は4-ピリジル基を示し；かつ

R4は、ヒドロキシ基、アミノ、置換され得るC₁₋₆モノアルキルアミノ基、C₂₋₁₂ジアル

キルアミノ基又は C_{6-10} アリール基で任意に置換される C_{1-10} アルキル基を示す]によって示されるピリミドン誘導体又はその塩、溶媒和物もしくは水和物を提供する。

【0008】

この発明の別の観点によれば、式(1)で示されるピリミドン誘導体及び生理学的に許容されるその塩及び溶媒和物ならびに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薬剤が提供される。薬剤の好ましい具体例としては、異常なGSK3 活性によって起こされる疾患の予防及び/又は治療上の処置に用いられる上記薬剤、及び神経変性疾患、さらに非インシュリン依存性糖尿病(例えばII型糖尿病)及び肥満；躁鬱病；精神分裂病；脱毛症；乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、T又はB-細胞白血病のような癌及び幾つかのウイルス誘発性腫瘍のような他の疾患の予防及び/又は治療上の処置に用いられる上記薬剤が提供される。

10

【0009】

この発明のさらに好ましい具体例としては、疾患が神経変性疾患であって、アルツハイマー疾患、パーキンソン病、タウパシー(例えば前頭側頭骨痴呆、皮質基底変性、ピック症、進行性核上性麻痺)及び血管性痴呆を含む他の痴呆症；急性発作及び他の外傷性損傷；脳血管障害(例えば加齢に関連する黄斑変性)；脳及び脊髄の外傷；末梢ニューロパシー；網膜症及び緑内障からなる群から選択される上記薬剤、及び1以上の医薬上の添加剤とともに有効成分として上記物質を含む医薬組成物形態の上記薬剤が提供される。

さらに、この発明は、式(1)のピリミドン誘導体、その塩及びその溶媒和物及びそ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GSK3 活性阻害剤を提供する。

20

【0010】

この発明のさらなる観点によれば、予防上及び/又は治療上有効な量の、式(1)のピリミドン誘導体及びその生理学的に許容される塩、溶媒和物ならびに水和物からなる群から選択される物質を、患者に投与する工程からなる、異常なGSK3 活性によって起こされる神経変性疾患の予防及び/又は治療上の処置のための方法；及び上記薬剤の製造のための、式(1)のピリミドン誘導体及びその生理学的に許容される塩、溶媒和物ならびに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。

【0011】

ここで用いられるように、 C_{1-6} アルキル基は、1~6個の炭素原子を有する直線状又は分枝状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基などを示す； C_{1-10} アルキル基は、1~10個の炭素原子を有する直線状又は分枝状のアルキル基、例えば上記の C_{1-6} アルキル基に加えて、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などを示す；

30

C_{2-6} アルキレン基は、二価のアルキル基を示す；

C_{2-6} アルケニル基は、2~6個の炭素原子と1又は2個の二重結合を有するアルキル基を示す；

【0012】

C_{3-6} アルキニル基は、3~6個の炭素原子と1又は2個の三重結合を有するアルキル基を示す；

40

C_{1-6} アルコキシ基は、1~6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、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、1,1-ジメチルプロピルオキシ基などを示す；

C_{1-6} アシルオキシ基は、1~6個の炭素原子を有するアルキルカルボニルオキシ基、例えばメチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、プロピルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基、ブチルカルボニルオキシ基、イソブチルカルボニルオキシ基、sec-ブチルカルボニルオキシ基、tert-ブチルカルボニルオキシ基、ペンチルカルボニルオキシ基、イソペンチルカルボニルオキシ基、ネオペンチルカルボニルオキシ基

50

、1,1-ジメチルプロピルカルボニルオキシ基などを示す；

【0013】

ハロゲン原子は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子を示す；

C_{1-2} 過ハロゲン化アルキル基は、全ての水素がハロゲン原子で置換されたアルキル基、例えば CF_3 又は C_2F_5 を示す；

C_{1-3} 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示す；

C_{6-10} アリール基は、フェニル基、ナフト-1-イル基又はナフト-2-イル基を示す；

R2についての C_{6-10} アリール基は、インダン-1-イル環、インダン-2-イル環、テトラヒドロナフタレン-1-イル環、テトラヒドロナフタレン-2-イル環、フェニル基、ナフト-1-イル基またはナフト-2-イル基を示す；

C_{6-10} アリールオキシ基は、フェノキシ基、1-ナフチルオキシ基又は2-ナフチルオキシ基を示す；

【0014】

C_{1-6} モノアルキルアミノ基は、1つの C_{1-6} アルキル基で置換されるアミノ基、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、ペンチルアミノ基及びイソペンチルアミノ基を示す；

C_{2-12} 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及びジイソプロピルアミノ基を示す；

【0015】

酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される1~4個のヘテロ原子を有し、環を構成する原子を全部で5~10個有する複素環式環は、例えばフラン環、ジヒドロフラン環、テトラヒドロフラン環、ピラン環、ジヒドロピラン環、テトラヒドロピラン環、ベンゾフラン環、フロピリジン環、イソベンゾフラン環、クロメン環、クロマン環、イソクロマン環、チオフェン環、ベンゾチオフェン環、チエノピリジン環、ピロール環、ピロリン環、ピロリジン環、イミダゾール環、イミダゾリン環、イミダゾリジン環、イミダゾピリジン環、ピラゾール環、ピラゾリン環、ピラゾリジン環、トリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピリジンオキシド環、ピペリジン環、ピラジン環、ピペラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、インドリジン環、インドール環、インドリン環、イソインドール環、イソインドリン環、インダゾール環、ベンズイミダゾール環、プリン環、キノリジン環、キノリン環、イソキノリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キノキサリン環、キナゾリン環、シンノリン環、プテリジン環、オキサゾール環、オキサゾリジン環、イソキサゾール環、イソキサゾリジン環、チアゾール環、ベンゾチアゾール環、チアジリジン環、イソチアゾール環、イソチアゾリジン環、ジオキサン環、ジチアン環、モルホリン環、チオモルホリン環、フタルイミド環、テトラヒドロピリドインドール環、テトラヒドロイソキノリン環、テトラヒドロチエノピリジン環、テトラヒドロベンゾフロピリジン環などを示す。

【0016】

R2が、置換され得る C_{1-10} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-6} アルキニル基、 C_{3-6} シクロアルキル基を示す際、これらの基は、 C_{3-6} シクロアルキル、アダマンチル、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基、置換され得る C_{6-10} アリールオキシ基、ヒドロキシル基、 C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{6-10} アリールチオ基、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、 C_{6-10} アリールアミノ基、 C_{1-6} アシルオキシ、置換され得る C_{6-10} アリール基、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される1~4個のヘテロ原子を有し、全体で、置換され得る環構成原子を5~10個有する複素環式環からなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい。

【0017】

C_{6-10} アリール基が置換される際、 C_{6-10} アリール基は、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子、

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、ヒドロキシル基、C₁₋₆アルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁₋₆モノアルキルアミノ基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基、(C₁₋₆アルキル)カルボニルアミノ基、(C_{6,10}-アリール)カルボニルアミノ基、(C₁₋₆アルコキシ)カルボニルアミノ基、アミノカルボニル基、(C₁₋₆モノアルキルアミノ)カルボニル基、(C₂₋₁₂ジアルキルアミノ)カルボニル基、ホルミル、C₁₋₆アルキルカルボニル基、(C_{6,10}-アリール)カルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C_{6,10}アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、C₁₋₆モノアルキルアミノスルホニル基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノスルホニル基又はフェニル基からなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい；

【0018】

10

ここで、C₁₋₆アルキル基及びC₁₋₆アルコキシ基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アシルオキシ基、アミノ、C₁₋₆モノアルキルアミノ基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基、(C₁₋₆アルキル)カルボニルアミノ基、アミノ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆モノアルキルアミノ-C₁₋₆アルキル基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノ-C₁₋₆アルキル基、(C₁₋₆アルキル)カルボニルアミノ基、(C_{6,10}-アリール)カルボニルアミノ基、(C₁₋₆-アルコキシ)カルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C_{6,10}アリールスルホニルアミノ基、フェニル基又は酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される1~4個のヘテロ原子を有し、全体で置換され得る環構成原子を5~10個有する複素環式環で任意に置換される。

【0019】

C₆₋₁₀アリール基が置換される際、C₆₋₁₀アリール基は、C₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子、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、ヒドロキシル基、C₁₋₆アルコキシ基、メチレンジオキシ基、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁₋₆モノアルキルアミノ基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基、(C₁₋₆アルキル)カルボニルアミノ基、(C_{6,10}アリール)カルボニルアミノ基、(C₁₋₆アルコキシ)カルボニルアミノ基からなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい。

20

C_{6,10}アリールオキシ基が置換される際、C_{6,10}アリール基は、C_{6,10}アリール基について上記した置換基を1~3個有していてもよい。

【0020】

酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択される1~4個のヘテロ原子を有し、全体で5~10個の環構成原子を有する複素環式環が置換される際、複素環式環は、C₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子、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、ヒドロキシル基、C₁₋₆アルコキシ基、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁₋₆モノアルキルアミノ基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基、(C₁₋₆アルキル)カルボニルアミノ基、(C_{6,10}アリール)カルボニルアミノ基、(C₁₋₆アルコキシ)カルボニルアミノ基、アミノカルボニル基、(C₁₋₆モノアルキルアミノ)カルボニル基、(C₂₋₁₂ジアルキルアミノ)カルボニル基、ホルミル、C₁₋₆アルキルカルボニル基、(C_{6,10}アリール)カルボニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C_{6,10}アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、C₁₋₆モノアルキルアミノスルホニル基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノスルホニル基またはフェニル基からなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい。

30

【0021】

40

ここで、C₁₋₆アルキル基とC₁₋₆アルコキシ基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C₁₋₆アルコキシ基、アミノ、C₁₋₆モノアルキルアミノ基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基、(C₁₋₆アルキル)カルボニルアミノ基、(C_{6,10}アリール)カルボニルアミノ基、(C₁₋₆アルコキシ)カルボニルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基、C_{6,10}アリールスルホニルアミノ基又はフェニル基によって任意に置換される。

C₂₋₆アルキレン基が置換される際、C₂₋₆アルキレン基は、置換され得るC_{6,10}アリール基で置換され得るC₁₋₆アルキル基、置換され得る複素環式環で置換されうるC₁₋₆アルキル基、置換され得るC_{6,10}アリール基、置換されうる複素環式環(置換基は上記のように定義される)からなる群から選択される1~3個の置換基を有していてもよい。

【0022】

50

R1とR2が、式 $-(CH_2)_2X-(CH_2)_2-$ 又は $-(CH_2)_2-X-(CH_2)_3$ (Xは置換され得る窒素原子を示す)の鎖をともに形成する場合、基NR1R2は、ピペラジン環又はホモピペラジンを示す。これらは、置換され得る C_{6-10} アリール基、又は置換され得る複素環式環で置換され得る C_{1-6} アルキル基；置換されうる C_{6-10} アリール基、又は置換されうる複素環式環(置換基は上記のとおり)からなる群から選択される置換基により4の位置を置換されているもよい。

【0023】

上記の式(1)で示される化合物は、塩を形成できる。酸性基が存在する場合、その塩の例には、アルカリ金属とアルカリ土類金属、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム及びカルシウムの塩；アンモニア及びアミン、例えばメチルアミン、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)ジピペラジン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、エタノールアミン、N-メチルグルカミン及びL-グルカミンの塩；又は塩基性アミノ酸、例えばリジン、 α -ヒドロキシリジン及びアルギニンとの塩が含まれる。酸性化合物の塩基付加塩は、当該分野で周知の標準的な方法にしたがって製造される。

【0024】

塩基性基が存在する場合、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、燐酸との塩；有機酸、例えばメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、ケイ皮酸、乳酸、グリコール酸、グルクロン酸、アルコールビン酸、ニコチン酸及びサリチル酸；又は酸性アミノ酸、例えばアスパラギン酸及びグルタミン酸との塩が例に含まれる。

【0025】

塩基性化合物の酸付加塩は、当該分野で周知の標準的な手法により製造される。その手法には、適当な酸を含むアルコール水溶液中に遊離の塩基を溶解し、溶液の蒸留によって、又は塩が直接分離したり、第二の有機溶媒で沈澱するか、もしくは溶液の濃縮によって得られる場合に、有機溶媒中での遊離塩基と酸との反応によって、塩を単離することを含むが、それらに限定されない。酸付加塩の調整に使用できる酸は、遊離塩基と組み合わせた場合に、医薬的に許容される塩、つまりアニオンが医薬的な用量の塩で動物の生体に比較的無害で、遊離塩基に固有の有益な特性がアニオンに起因する副作用を伴わない塩を生じるものを含むことが好ましい。塩基性化合物の医薬的に許容される塩が好ましいが、全ての酸付加塩が、この発明の範囲に含まれる。

【0026】

上記の式(1)によって示されるピリミドン誘導体及びその塩に加えて、その溶媒和物と水和物も本発明の範囲に含まれる。上記の式(1)で示されるピリミドン誘導体は、1以上の不斉炭素原子を有しているもよい。そのような不斉炭素原子の立体化学に関し、原子は独立して(R)及び(S)配置のいずれであってもよく、ピリミドン誘導体は光学異性体又はジアステレオ異性体のような立体異性体として存在してもよい。純粋型のいずれの立体異性体、立体異性体、ラセミ化合物のあらゆる混合物なども、この発明の範囲に含まれる。この発明の好ましい化合物例を、以下の表1に示す。しかし、この発明の範囲は、これらの化合物に限定されない。

【0027】

式(1)によって示されるこの発明の好ましい化合物は、以下をも含む：

- (1) R3が、 C_{1-2} アルキル基、 C_{1-2} アルコキシ基またはハロゲン原子で置換され得る3-又は4-ピリジル基、より好ましくは4-ピリジル基を示す化合物；
- (2) R1が、水素原子又はフェニル基で置換されうる C_{1-3} アルキル基を示す化合物；
- (3) R2が、非置換 C_{1-10} アルキル基を示す化合物；
- (4) R2が、置換 C_{1-6} アルキル基、置換され得る C_{3-6} シクロアルキル基、置換され得るインダニル基又は置換され得る C_{2-4} アルケニル基を示す化合物；
- (5) R1が水素原子又は C_{1-3} アルキル基を示し、R2が置換され得る C_{1-6} アルキル基、置換され得る C_{3-6} シクロアルキル基、置換され得るインダニル基を示す化合物；

(6) R1とR2がともにC₂₋₆アルキレン基を形成する化合物。

【0028】

式(1)によって示されるこの発明のさらに好ましい化合物には、以下も含まれる：

(1) R3が非置換4-ピリジル基を示す化合物；

(2) R1が水素原子又はフェニル基で置換され得るC₁₋₃アルキル基を示し、R2がC₃₋₆シクロアルキル、アダマンチル、C₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシル基、フェニルチオ基、アミノ、C₁₋₆モノアルキルアミノ基、C₂₋₁₂ジアルキルアミノ基、フェニルアミノ基、C₁₋₆アシルオキシ、置換され得るフェニル基、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選択されるヘテロ原子を1~4個有し、置換され得る環構成原子を全部で5~10個有する複素環式環、好ましくはインドール環又は置換インドール環、チオフェン又は置換チオフェン環、ピリジン環及びピペリジン環から選択される複素環式環で置換され得るC₁₋₆アルキル基を示す化合物；

10

(3) R3が、より好ましい化合物について(1)に詳述されるとおりであり、かつR1とR2が(2)に詳述される化合物；

(4) R1が水素原子又はC₁₋₃アルキル基を示し、かつR2がインダニル基または置換インダニル基を示す化合物。

【0029】

式(1)で示されるこの発明の特に好ましい化合物には、以下が含まれる：

2-[[2-(フェニル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、
2-[[2-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、

20

2-[[2-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、

2-[[2-(2-メトキシフェニル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、

2-[[2-(2-フルオロフェニル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、

2-[[2-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、

2-[[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、

30

2-[[2-(4-ブロモフェニル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、

2-[[2-(2-クロロフェニル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、

2-[[2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、

【0030】

2-[[2-(4-アミノフェニル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、

40

2-[[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、

2-[[2-(2,5-ジメトキシフェニル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、

2-[[2-(4-クロロフェニル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、

2-[[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、

2-[[2-(4-メチルフェニル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、

50

- 2-[[2-(4-アミノスルホニルフェニル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、
- 2-[[2-(3-クロロフェニル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、
- 2-[[2-(チオフェン-2-イル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、
- 2-[[4-(フェニル)ブチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、
【0031】
- 2-[[2-(4-フェニルメトキシフェニル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、 10
- 2-[[2-(4-フェニルフェニル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、
- 2-[(フェニルメチル)アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、
- 2-[[2-(メトキシフェニル)メチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、
- 2-[[2-(2,5-ジメトキシフェニル)エチル]メチルアミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、
- 2-[[3-(3-アミノプロポキシ)フェニル]メチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、
- 2-[[3-(アミノメチル)フェニル]メチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、 20
- 2-[[3-(フェニル)プロピル]アミノ]-3-フェニルメチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、
- 2-[[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、
- 2-[[2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、
【0032】
- 2-[[2-(5-フェニルメトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、 30
- 2-[[2-(7-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、
- 2-[[2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、
- 2-[[2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル]メチルアミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、
- 2-(シクロペンチルアミノ)-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、
- 2-(エチルアミノ)-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、
- 2-[(インダン-2-イル)アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、
- 2-(ピペリジン-1-イル)-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、 40
- 2-(ピロリジン-1-イル)-3-メチル-6-ピリジン-4-イルピリミジン-4(3H)-オン、
- 2-(5-アミノ-ペンチルアミノ)-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
【0033】
- 2-(4-アミノ-ブチルアミノ)-3-(3-フェニル-プロピル)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
- 2-(6-アミノ-ヘキシルアミノ)-3-(3-フェニル-プロピル)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
- 2-(5-アミノ-ペンチルアミノ)-3-フェネチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
- 2-(6-アミノ-ヘキシルアミノ)-3-フェネチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン 50

- 、
 2-(4-アミノ-ブチルアミノ)-3-フェネチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 2-シクロヘキシルアミノ-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 2-ブチルアミノ-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-メチル-2-ペンチルアミノ-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 2-ヘキシルアミノ-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 2-ヘブチルアミノ-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 【 0 0 3 4 】
 3-メチル-2-オクチルアミノ-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-メチル-2-ノニルアミノ-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 2-デシルアミノ-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 2-(2-シクロヘキシル-エチルアミノ)-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-メチル-2-(3-メチル-ブチルアミノ)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 2-(シクロヘキシルメチル-アミノ)-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン
 、
 3-メチル-2-(2-プロポキシ-エチルアミノ)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 2-(3-シクロヘキシル-プロピルアミノ)-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 2-(3-エトキシ-プロピルアミノ)-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 2-[(5-アミノ-ペンチル)-フェネチル-アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 【 0 0 3 5 】
 2-(5-ヒドロキシ-ペンチルアミノ)-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン
 、
 2-(4-ヒドロキシ-ブチルアミノ)-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 2-(3-イソプロポキシ-プロピルアミノ)-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-メチル-2-(3-プロポキシ-プロピルアミノ)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン
 、
 2-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチルアミノ)-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 2-(2-シクロペンチル-エチルアミノ)-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-メチル-2-(3-ピペリジン-1-イル-プロピルアミノ)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 2-[(3-シクロヘキシル-プロピル)-メチル-アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 酢酸2-(1-メチル-6-オキソ-4-ピリジン-4-イル-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-2-イルアミノ)-1-フェニルエチルエステル、
 2-(2-アダマンタン-1-イル-エチルアミノ)-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 【 0 0 3 6 】
 2-[3-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-ベンジルアミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-メチル-2-[3-(2-ピペリジン-4-イル-エトキシ)-ベンジルアミノ]-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 酢酸3-{3-[(1-メチル-6-オキソ-4-ピリジン-4-イル-1,6-ジヒドロ-ピリミジン-2-イルアミノ)-メチル]-フェノキシ}-プロピルエステル、
 2-[3-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-ベンジルアミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H

-ピリミジン-4-オン、
 3-メチル-2- {メチル-[2-(4-メチルアミノメチル-フェニル)-エチル]-アミノ}-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 2-[(4-アミノ-ブチル)フェネチル-アミノ]-3-メチル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-(3-アミノ-プロピル)-2-(3-フェニル-プロピルアミノ)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-メチル-2-(3-フェニル-プロピルアミノ)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-(5-アミノ-ペンチル)-2-(3-フェニル-プロピルアミノ)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、

10

【0037】

3-(4-アミノ-ブチル)-2-(3-フェニル-プロピルアミノ)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-メチル-6-ピリジン-4-イル-2-[3-(3-ピリジン-4-イル-プロポキシ)-ベンジルアミノ]-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-(6-アミノ-ヘキシル)-2-(3-フェニル-プロピルアミノ)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-(6-アミノ-ヘキシル)-2-フェネチルアミノ-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-(2-アミノ-エチル)-2-(3-フェニル-プロピルアミノ)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-(3-アミノ-プロピル)-2-[2-(2-メトキシ-フェニル)-エチルアミノ]-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-(3-フェニル-プロピルアミノ)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-(2-ジメチルアミノ-エチル)-2-(3-フェニル-プロピルアミノ)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-(5-アミノ-ペンチル)-2-フェネチルアミノ-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-(4-アミノ-ブチル)-2-フェネチルアミノ-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、

20

【0038】

2-(4-アミノ-ブチルアミノ)-3-ベンジル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 2-(6-アミノ-ヘキシルアミノ)-3-ベンジル-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-メチル-2-(2-フェニルチオ-エチルアミノ)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-メチル-2-(2-フェニルアミノ-エチルアミノ)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-メチル-2-(2-フェノキシ-エチルアミノ)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-メチル-2-(3-フェニル-アリルアミノ)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 3-メチル-2-(3-フェニル-プロピルアミノ)-6-ピリジン-4-イル-3H-ピリミジン-4-オン、
 及び
 3-メチル-6-ピリジン-4-イル-2(2-ピリジン-2-イル-エチルアミノ)-3H-ピリミジン-4-オン。

30

40

【0039】

さらなる対象として、この発明は、上記の式(1)によって示されるピリミドン化合物の製造方法にも関する。

これらの化合物は、例えば後述する方法にしたがって製造することができる。

1. 製造方法 1

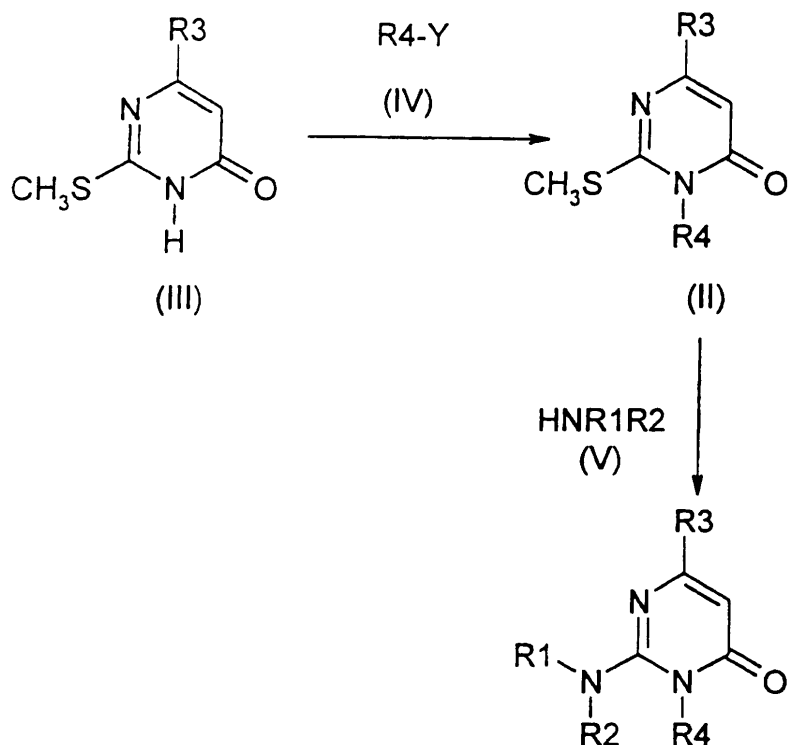
上記の式(1)で示されるピリミドン化合物は、図式 1 にしたがって製造できる：

【0040】

50

【化 3】

図式 1



10

20

(上記の図式において、R₁、R₂、R₃及びR₄の定義は、式(I)の化合物について記述した定義と同一である)

【0041】

R₃が式(I)の化合物について定義されるような上記の式(III)によって示される2-メチルチオ誘導体を、例えば炭酸カリウムのような塩基の存在下で式(IV)の化合物(Yは例えば臭素又はヨウ素のようなハロゲン原子を示す)と反応させ、式(II)の化合物を得ることができる。反応は、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどのような非プロトン性極性溶媒中で、-10～+20 の適温で通常の大気下で行なうことができる。

30

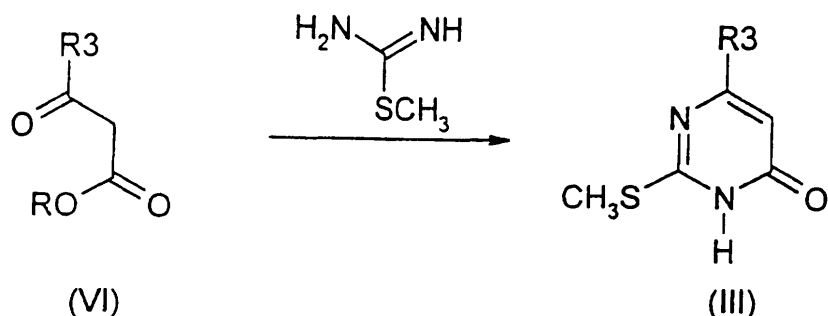
次に、式(II)の化合物を式(V)のアミンと反応させ、上記の式(I)の化合物を得てもよい。反応は、25 ～ 還流温度の適当な温度で、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)の存在下のピリジン中で行うことができる。

式(III)の化合物は、図式2に記載の方法にしたがって製造できる。

【0042】

【化 4】

図式 2



10

(上記の図式において、Rはアルキル基を示し、R2とR3の定義は式(I)の化合物について記述した定義と同一である)

【0043】

この方法によれば、式(VI)の3-ケトエステルを、水酸化カリウムのような塩基の存在下で2-メチル-2-チオプソイドユレアスルフェートと反応させる。反応は、25～100 の適当な温度で、通常空気下、水又はアルコール、例えばエタノール、プロパノール及びブタノールの溶媒中で行うことができる。

20

式(IV)、(V)及び式(VI)の化合物は、市場で入手可能であるか、あるいは当該分野で公知の方法にしたがって合成してもよい。

例えば式(VI)の化合物(R、R2及びR3は上記のとおり)は、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基又はハロゲンで任意に置換されるニコチン酸を、マロン酸モノエステルと反応させて製造することができる。反応は、当業者に周知の方法を用いて、例えばテトラヒドロフランのような溶媒中、20～70 の温度範囲で、カップリング剤、例えば1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾールの存在下で行うことができる。

【0044】

2. 製造方法2

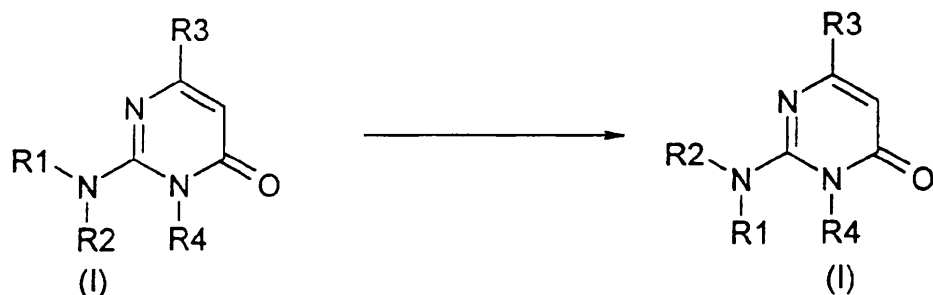
あるいは、上記式(I)によって示されるピリミドン化合物は、図式2によって製造してもよい。

30

【0045】

【化5】

図式 2



40

式中 R1 = H

式中 R1 =
任意に置換されるアルキル基

【0046】

50

R1が水素原子を示す式(1)の化合物は、それ自体当業者に周知の方法により、例えば0~10の温度範囲でジメチルアセタミド又はジメチルホルムアミドのような非プロトン性極性中で、R1が水素原子を示す(1)を水素化ナトリウムと反応させることにより、アルキル化させることができる。任意に置換されるC₁₋₆アルキルハライドのようなアルキル化剤を加え、R1が任意に置換されたC₁₋₆アルキル基を示す上記の式(1)化合物を得る。さらに、適用可能な場合には、式(1)の化合物を誘導化して、当業者に周知の方法を用いて、式(1)の他の化合物を生ずることができる。例えばC₆₋₁₀アリール基または複素環式環がヒドロキシル基で置換される際に、ヒドロキシル基をアルキル化してC₁₋₆アルコキシ基を生ずるか、又はC₆₋₁₀アリール基、C₆₋₁₀アリール基又は複素環式環がアミノ基又はアミノアルキル基で置換される際に、アミノ官能性をアルキル化、アシル化などして、相当する誘導体を生ずることができる。

10

【0047】

上記の反応では、官能基の保護又は脱保護が時々必要である。適当な保護基は官能基のタイプによって選択でき、文献に記載の方法を適用してもよい。保護及び脱保護方法の保護基の例は、例えばProtective groups in Organic Synthesis (Greeneら)第二版(John Wiley & Sons, Inc., New York)に示されている。

【0048】

この発明の化合物は、GSK3 に阻害活性を有する。したがって、この発明の化合物は、アルツハイマー疾患のような神経変性疾患の予防及び/又は治療上の処置を可能にする薬剤の製造用の有効成分として有用である。さらに、この発明の化合物は、神経変性疾患、例えばパーキンソン病、タウパシー(例えば前頭側頭骨痴呆、皮質基底変性、ピック症、進行性核上性麻痺)及び血管性痴呆を含む他の痴呆症；急性発作及び他の外傷性損傷；脳血管障害(例えば加齢に関連する黄斑変性)；脳及び脊髄の外傷；末梢ニューロパシー；網膜症及び緑内障；及び他の疾患、例えば非インシュリン依存性糖尿病(例えばII型糖尿病)及び肥満；躁鬱病；精神分裂病；脱毛症；乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、T又はB-細胞白血病のような癌及び幾つかのウイルス誘発性腫瘍の予防及び/又は治療上の処置用薬剤を製造するための有効成分としても有用である。

20

【0049】

この発明はさらに、有効量の式(1)化合物を必要とする哺乳動物に投与することからなる、GSK3 の異常活性によって起こされる神経変性疾患及び上記疾患の治療方法に関する。

30

【0050】

この発明の薬剤の有効成分として、上記の式(1)で示される化合物及び医薬的に許容されるその塩、その溶媒和物及び水和物からなる群から選択される物質を用いることができる。物質は、それ自体、この発明の薬剤として投与できるが、有効成分としての上記物質と1以上の医薬上の添加剤とからなる医薬組成物の形態で薬剤を投与することが望ましい。この発明の薬剤の有効成分としては、2以上の上記物質を組合わせて用いることができる。上記の医薬組成物は、上記疾患の治療用の別の薬剤の有効成分で補充してもよい。医薬組成物の形態は特に限定されず、経口又は非経口の投与用のいずれの製剤としても組成物を提供できる。例えば、医薬組成物は、例えば顆粒剤、微粒剤、粉剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ、エマルジョン、懸濁剤、液剤などの経口投与用の医薬組成物形態、あるいは静脈、筋肉内又は皮下投与用注射、点滴、経皮製剤、経粘膜製剤、点鼻剤、吸入剤、坐薬などの非経口投与用の医薬組成物形態として処方されてもよい。注射又は点滴は、凍結乾燥製剤形態のような粉末状の製剤として調製してもよく、生理食塩水のような適当な水性媒体での使用直前に溶解して使用してもよい。ポリマーで被覆したような持続放出性製剤は、直接大脳内に投与してもよい。

40

【0051】

医薬組成物の製造に用いられる医薬添加剤のタイプ、有効成分に対する医薬添加剤の含量比及び医薬組成物の製造方法は、当業者によって適宜選択される。無機又は有機の物質、又は固体又は液体物質は、医薬添加剤としても使用できる。一般に、医薬添加剤は、有効

50

成分の重量に基づいて1～90重量%の比で導入されてもよい。

【0052】

固体の医薬組成物の製造に用いられる賦形剤の例には、例えばラクトース、スクロース、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含まれる。経口投与用の液体組成物の製造には、水又は植物油のような従来の不活性希釈剤を用いてもよい。液体組成物は、不活性希釈剤に加えて、補助剤、例えば湿潤化剤、懸濁助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤及び保存剤を含んでいてもよい。液体組成物は、ゼラチンのような吸収性物質からなるカプセルに充填してもよい。非経口投与用組成物、例えば注射剤、坐薬の製造に用いられる溶媒又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。坐薬に用いられる基本物質の例には、例えばカカオバター、乳化カカオバター、ラウリン脂質、ウィテップゾールが含まれる。

10

【0053】

この発明の薬剤の投与の用量と頻度は特に制限されず、予防及び/又は治療上の処置、疾患のタイプ、患者の体重又は年齢、疾患の重篤度などの条件によって適宜選択される。一般に、成人に対する経口投与の一日当たりの用量は0.01～1,000mgであってもよく(有効成分の重量)、用量を、1日に1回又は小分けにして1日に数回、又は数日間に1回投与してもよい。薬剤が注射剤として用いられる場合、投与は、成人に対し一日当たり0.001～100mgの用量(有効成分の重量)で連続的に又は断続的に行うことが好ましい。

【0054】

20

化学実施例

以下の一般的な実施例を参照して、この発明をより詳細に説明するが、この発明の範囲はこれらの実施例に限定されない。

実施例1：置換2-アミノ-3-メチルピリミジノンの製造(方法1)

1.1 エチル3-(4-ピリジル)-3-オキシプロピオネートの製造

isonicotinic acid (35.56g, 289mmol)をtetrahydrofuran (700ml)中の1,1'-carbonylbis-1H-imidazole (46.98g, 290mmol)の溶液に加え、得られた溶液を1.5時間50℃で攪拌した。室温に冷却後、malonic acid monoethyl calcium salt (51.7g, 304mmol)と塩化マグネシウム (34.33g, 361mmol)を加え、混合物を1時間還流し、次いで6時間50℃で加熱した。溶媒を減圧下で除き、酢酸を加えて残渣を急冷した。有機相を酢酸エチルで抽出し(3回)、合わせた抽出物を希二炭酸水性ナトリウムとブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーで残渣を精製し(溶出：ヘキサン/酢酸エチル=2/1～1/1)、ヘキサン-酢酸エチルからの再結晶により、表題化合物41.52g(74%)を得た。

30

【0055】

1.2 2-(メチルチオ)-6-ピリジニル-4-イルピリミジン-4(1H)-オンの製造

水48ml中5.76g(20.7mmol)の2-メチル-2-チオブソイドユレアスルフェートの溶液に、水酸化カリウム4.85g(86.52mmol)を加えた。混合物を攪拌し、8.0g(41.4mmol)のエチル3-(4-ピリジル)-3-オキシプロピオネートを加え、48時間攪拌を維持した。

沈殿物を濾過で回収し、水、次いでエーテルで洗浄した。生成物を真空中で90℃で乾燥させ、白色固形物6.26g 69%を得た。Mp:328～330℃。

40

【0056】

1.3 3-メチル-2-(メチルチオ)-6-ピリジン-4-イル-ピリミジン-4(3H)-オンの製造

dimethylホルムアミド50ml中3.0g(13.7mmol)の2-メチルチオ-6-(4-ピリジル)ピリミジン-4-オンに、炭酸カリウム2.08g(15.05mmol)を加え、次いでヨウ化メチル0.85ml(13.68mmol)を0℃で加え、1.5時間攪拌を維持した。

反応混合物を冷水に加え、ジクロロメタンで抽出した。

溶媒を蒸留し、得られた固体をシリカゲルのクロマトグラフィーで精製し、ジクロロメタン/メタノール(99:1～90:10)の混合物で溶出し、白色固体2.36g 78%を得た。Mp:176～178℃。

【0057】

50

1.4 置換2-アミノ-3-メチルピリミジノンの製造

1当量の3-メチル-2-(メチルチオ)-6-ピリジン-4-イル-ピリミジン-(3H)-オン及び1~5当量の式HNR₄R₅のアミンの溶液を、3当量のDBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン)を含むピリジン(0.1~1M)に懸濁し、24時間還流した。

冷却した溶液を、飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を乾燥させ、蒸留して粗生成物を得て、これをシリカゲルのクロマトグラフィーで精製した。

【0058】

2. 置換2-アルキルアミノ-3-アルキルピリミジノンの製造(方法2)

N,N-ジメチルアセトアミド(0.35ml)中の置換2-アミノ-3-メチルピリミジノンの冷却(0) 10
溶液(1当量、0.1モル)に、水素化ナトリウム(0.11モル)を加えた。混合物を5分攪拌し、ヨウ化アルキル(0.1mmol)を加え、0 でさらに20分、室温で40分攪拌した。水(10ml)を加え、反応混合物を酢酸エチル(3X3ml)で抽出した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸留して残渣を得て、シリカゲルのクロマトグラフィーで精製した。

この発明を例示する上記式(1)の化合物の化学構造と物理データのリストを表1に示す。
化合物は、実施例にしたがって製造した。

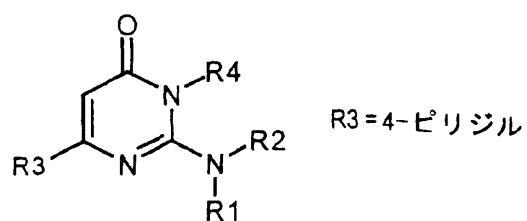
表1：次頁

表中：Meは、メチル基を示す。

Phは、フェニル基を示す。

【0059】

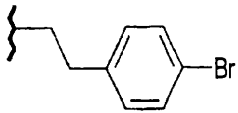
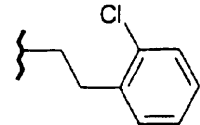
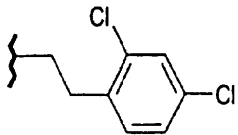
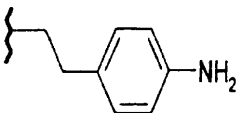
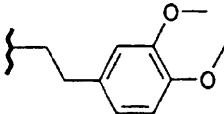
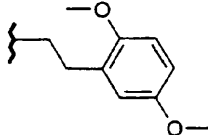
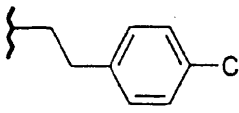
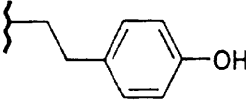
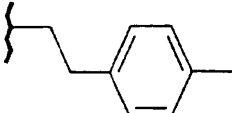
【表1】



No.	R1	R2	R4	m.p. (°C)	[M+H] ⁺
1	H		Me	186-187.5	307
2	H		Me	142.4-142.6	337
3	H		Me		337
4	H		Me	149.2-149.5	337
5	H		Me	184.0-187.2	325
6	H		Me	158.9-159.2	325
7	H		Me	178.8-178.9	325

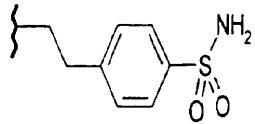
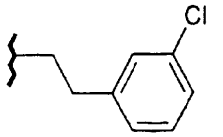
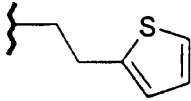
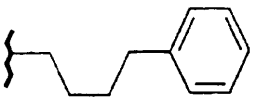
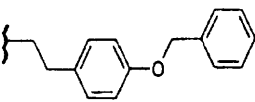
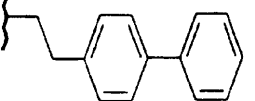
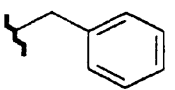
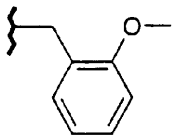
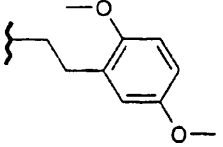
【 0 0 6 0 】

【 表 1 つ づ き 】

No.	R1	R2	R4	m.p. (°C)	[M+H] ⁺
8	H		Me	192.2-192.3	386
9	H		Me	175.2-175.4	341
10	H		Me	189.5-189.7	376
11	H		Me	197.3-197.5	322
12	H		Me	187.0-187.1	367
13	H		Me	180.9-181.3	367
14	H		Me	165.3-165.5	341
15	H		Me	257.4-257.9	323
16	H		Me	184.7-185	321

【 0 0 6 1 】

【 表 1 つづき 】

No.	R1	R2	R4	m.p. (°C)	[M+H] ⁺
17	H		Me	-	386
18	H		Me	162.8-163	341
19	H		Me	171.7-171.9	313
20	H		Me	-	335
21	H		Me	169.7-169.8	413
22	H		Me	175.4-175.6	383
23	H		Me	-	293
24	H		Me	-	323
25	Me		Me	-	381

【 0 0 6 2 】

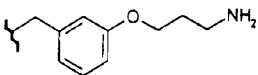
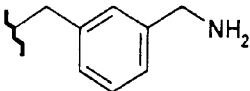
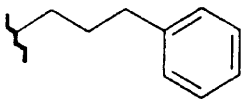
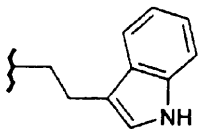
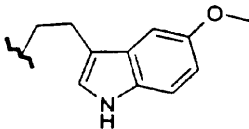
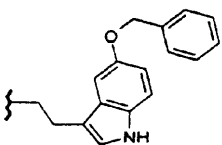
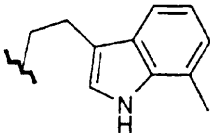
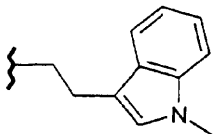
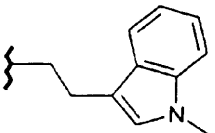
【 表 1 つ づ き 】

10

20

30

40

No.	R1	R2	R4	m.p. (°C)	[M+H] ⁺
26	H		Me	193-196 (*)	-
27	H		Me	193-197 (*)	-
28	H		CH ₂ -Ph	218-221	-
29	H		Me	217-218 (□)	346
30	H		Me	242.7-243.0	376
31	H		Me	168.4-168.6	452
32	H		Me	217.2-217.3	360
33	H		Me	-	360
34	Me		Me	-	374

【 0 0 6 3 】

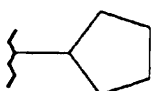
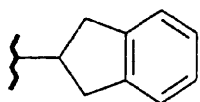
【 表 1 つ づ き 】

10

20

30

40

No.	R1	R2	R4	m.p. (°C)	[M+H] ⁺
35	H		Me	-	271
36	H	Et	Me	239-241 (□)	231
37	H		Me	211.5-211.8	319
38	-(CH ₂) ₅ -		Me	228-230 (***)	271
39	-(CH ₂) ₄ -		Me	-	257

(*) : ジヒドロクロライド、(**) : モノヒドロクロライド、(□) : シュウ酸塩及び (***) : 酒石酸塩以外は全て、塩基である。

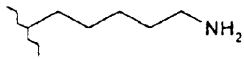
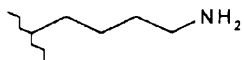
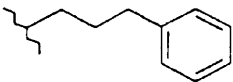
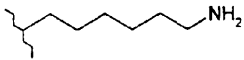
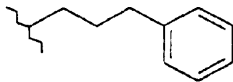
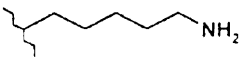
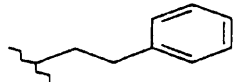
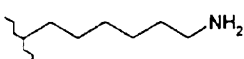
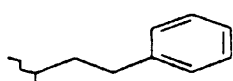
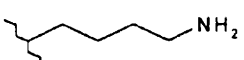
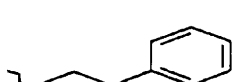
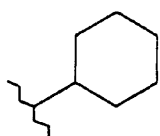

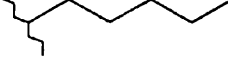
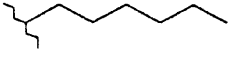
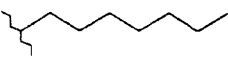
【 0 0 6 4 】

【 表 1 つづき 】

10

20

30

40	H		Me	259-262(*)
41	H			134-136(*)
42	H			142-143(*)
43	H			235-238(*)
44	H			225-228(*)
45	H			246-248(*)
46	H		Me	268-270
47	H		Me	180-182
48	H		Me	157-159
49	H		Me	133-135
50	H		Me	121-123

10

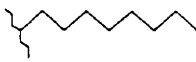
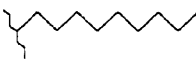
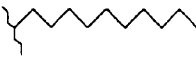
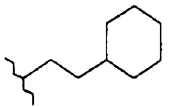
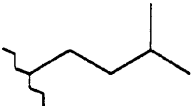
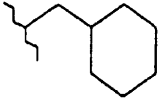
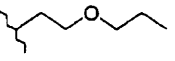
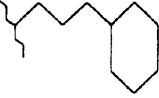
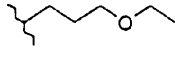
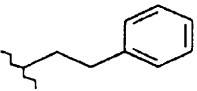
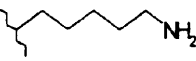
20

30

40

【 0 0 6 5 】

【 表 1 つ づ き 】

51	H		Me	114-116
52	H		Me	113-115
53	H		Me	162-164(**)
54	H		Me	146-150
55	H		Me	213-217
56	H		Me	218-220
57	H		Me	147-150
58	H		Me	177-180
59	H		Me	118-120
60		 	Me	158-162(*)

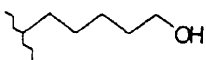
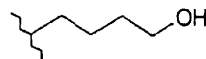
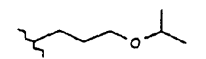
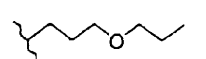
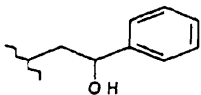
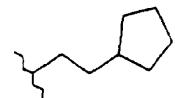
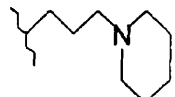
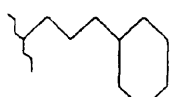
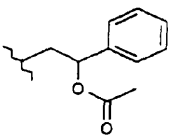
【 0 0 6 6 】
【 表 1 つづき 】

10

20

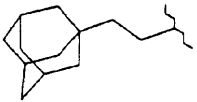
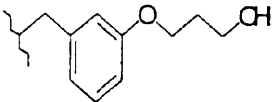
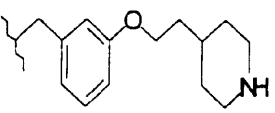
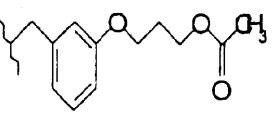
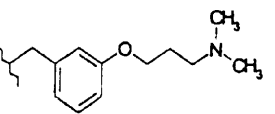
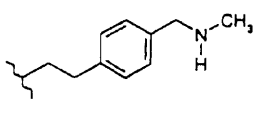
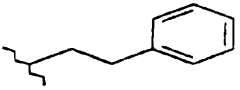
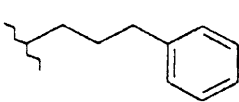
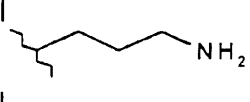
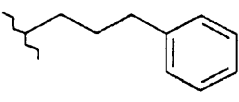
30

40

61	H		Me	164-165
62	H		Me	159-161
63	H		Me	95-98
64	H		Me	107-109
65	H		Me	202-206
66	H		Me	190-194
67	H		Me	162-163
68	Me		Me	188-191(**)
69	H		Me	81-84

【 0 0 6 7 】

【表 1 つづき】

70	H		Me	107-111
71	H		Me	98-101
72	H		Me	225-232(*)
73	H		Me	198-201
74	H		Me	80-82
75	Me		Me	157-160(*)
76			Me	210-213(**)
77	H			185-189(*)
78	H		Me	122-124

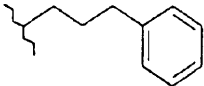
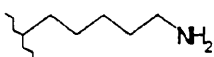
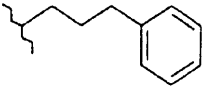
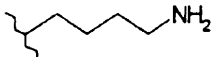
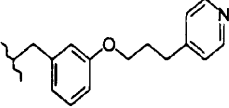
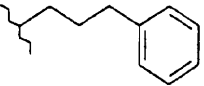

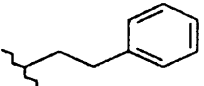

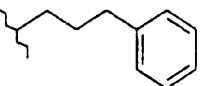
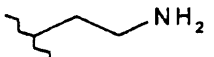
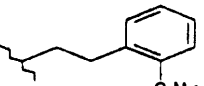
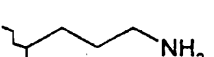
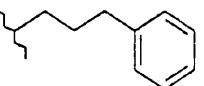
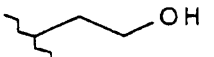
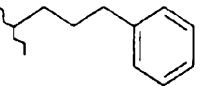
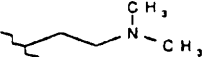
【 0 0 6 8 】
【 表 1 つ づ き 】

10

20

30

40

79	H			123-126(*)
80	H			124-127(*)
81	H		Me	210-213(*)
82	H			192-195(*)
83	H			125-127(*)
84	H			145-148(*)
85	H			198-201(*)
86	H			143-145
87	H			212-215(*)

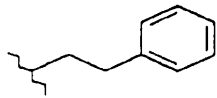
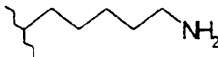
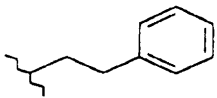
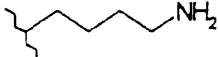
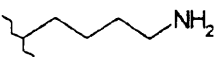
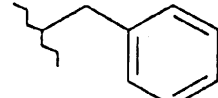

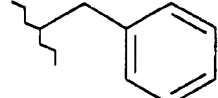
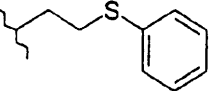
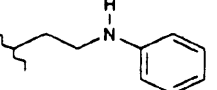
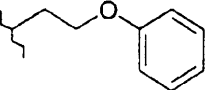
【 0 0 6 9 】
【 表 1 つづき 】

10

20

30

40

88	H			178-180(*)
89	H			170-175(*)
90	H			163-168分解(*)
91	H			292-298(*)
92	H		Me	162-168
93	H		Me	102-105
94	H		Me	193-194

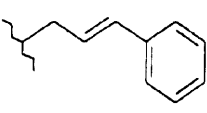
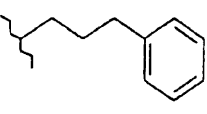
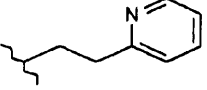
10

20

30

【 0 0 7 0 】

【表 1 つづき】

95	H		Me	198-200(**)
96	H		Me	187-189(**)
97	H		Me	154-156分解

10

(*) : ジヒドロクロライド、(**) : モノヒドロクロライド、(□) : シュウ酸塩及び(***) : 酒石酸塩以外は全て、塩基である。

【 0 0 7 1 】

20

試験例 : GSK3 に対するこの発明の薬剤の阻害活性

2つの異なるプロトコルを用いることができる。

第一プロトコル : 予めリン酸化したGS1ペプチド7.5 μMとATP 10 μM (300,000cpmの33P-ATPを含む)を、GSK3 の存在下1時間室温で25mM Tris-HCl(pH 7.5)、0.6mM DTT、6mM MgCl₂、0.6mM EGTA、0.05mg/ml BSA緩衝液中でインキュベートした(総反応容量 : 100 μl)。

第二プロトコル : 予めリン酸化したGS1ペプチド4.1 μMとATP 42 μM (260,000cpmの33P-ATPを含む)を、GSK3 の存在下2時間室温で80mM Mes-NaOH(pH 6.5)、1mM 酢酸マグネシウム、0.5mM EGTA、5mM 2-メルカプトエタノール、0.02% ツイン20、10% グリセロール緩衝液中でインキュベートした。阻害剤は、DMSOに溶解させた(反応媒体中の最終溶媒濃度 : 1%)。

30

【 0 0 7 2 】

反応を、ポリリン酸(80%P₂O₅)25g、85% H₃PO₄ 126ml、500mlまでのH₂Oからなる溶液100 μlで止め、次いで使用前に1:100に希釈した。反応混合物のアリコートにワットマンP81カチオン交換フィルターに移し、上記溶液で洗浄した。導入された33Pの放射活性は、液体シンチレーション分光計で測定した。

リン酸化GS-1ペプチドは以下の配列を有していた :

NH₂-YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(P)EDEL-COOH。

この発明の化合物のGSK3 阻害活性を、IC₅₀で示す。一例として、表1の化合物のIC₅₀の範囲は0.1 ~ 10 μmol濃度である。

【 0 0 7 3 】

40

処方例

(1) 錠剤

以下の成分を通常の方法で混合し、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
ラクトース	200mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

【 0 0 7 4 】

(2) 軟カプセル剤

50

以下の成分を通常の方法で混合し、軟カプセルに充填した。

実施例 1 の化合物	30mg
オリーブオイル	300mg
レシチン	20mg

(3) 非経口製剤

以下の成分を通常の方法で混合し、1mlのアンブル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

【 0 0 7 5 】

10

工業上の適用性

この発明の化合物は、GSK3 の異常活性によって起こされる神経変性疾患の予防及び/
又は治療上の処置用薬剤の有効成分として有用なGSK3 阻害活性を有する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/00	(2006.01)	A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/26	(2006.01)	A 6 1 P	25/26	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

- (72)発明者 安藤 亮一
日本国神奈川県横浜市青葉区鴨志田町 1 0 0 0 三菱ウェルファーマ株式会社内 横浜リサーチセンター
- (72)発明者 有友 啓一
日本国神奈川県横浜市青葉区鴨志田町 1 0 0 0 三菱ウェルファーマ株式会社内 横浜リサーチセンター
- (72)発明者 フロスト, ジョナサン, ライド
フランス, エフ - 9 1 3 2 0 ヴィスー、リュ デュ パルク、1 2
- (72)発明者 リ, アドリアン, タク
フランス, エフ - 9 2 2 6 0 フォントネ オ ローズ、リュ ピエール ボナール、1 4
- (72)発明者 照田 文
日本国神奈川県横浜市青葉区鴨志田町 1 0 0 0 三菱ウェルファーマ株式会社内 横浜リサーチセンター
- (72)発明者 上原 史朗
日本国神奈川県横浜市青葉区鴨志田町 1 0 0 0 三菱ウェルファーマ株式会社内 横浜リサーチセンター
- (72)発明者 渡邊 和俊
日本国神奈川県横浜市青葉区鴨志田町 1 0 0 0 三菱ウェルファーマ株式会社内 横浜リサーチセンター

審査官 富永 保

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D

CA/REGISTRY(STN)