

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5501352号  
(P5501352)

(45) 発行日 平成26年5月21日 (2014.5.21)

(24) 登録日 平成26年3月20日 (2014.3.20)

(51) Int. Cl.

F I

<b>C07D 471/04</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 471/04	116
<b>A61P 25/28</b>	<b>(2006.01)</b>	C07D 471/04	CSP
<b>A61P 25/16</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 25/28	
<b>A61P 25/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 25/16	
<b>A61P 25/02</b>	<b>(2006.01)</b>	A61P 25/00	

請求項の数 14 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-515666 (P2011-515666)	(73) 特許権者	000002956 田辺三菱製薬株式会社
(86) (22) 出願日	平成21年6月25日 (2009.6.25)		大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号
(65) 公表番号	特表2011-525904 (P2011-525904A)	(73) 特許権者	504456798
(43) 公表日	平成23年9月29日 (2011.9.29)		サノファイ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2009/006460		フランス国、エフ-75008・パリ、リ
(87) 国際公開番号	W02009/156859		ユ・ラ・ボエテイ・54
(87) 国際公開日	平成21年12月30日 (2009.12.30)	(74) 代理人	110001173
審査請求日	平成24年4月25日 (2012.4.25)		特許業務法人川口国際特許事務所
(31) 優先権主張番号	08290618.1	(72) 発明者	ロチード、アリスティア
(32) 優先日	平成20年6月26日 (2008.6.26)		フランス国、エフ-75013・パリ、ア
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		ブニユ・ドウ・フランス・174、サノフ
			イーアベンテイス、パテント・デパートメ
			ント気付

最終頁に続く

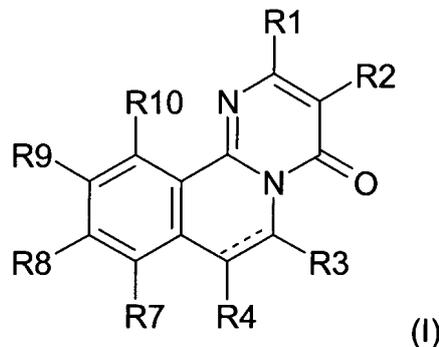
(54) 【発明の名称】 置換ピリミド [2, 1-A] イソキノリン-4-オン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

遊離塩基または酸との付加塩の形態の、式 (I) によって表されるピリミドイソキノリン誘導体：

【化1】



[ 式中、

R 1 は、4 - ピリジン環または 4 - ピリミジン環を表し；

R 2 は、水素原子を表し；

R 3 は、水素原子を表し；

R 4 は、水素原子またはハロゲン原子を表し；

R 7、R 8、R 9、R 10 は、互いに独立に、水素原子、ハロゲン原子、C 1 - 6 アルコキシ基、ニトロ、ヒドロキシル、またはアミノを表し；

【化 2】

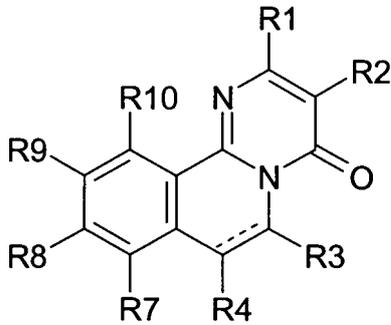


は、単結合または二重結合を表す。]

【請求項 2】

遊離塩基または酸との付加塩の形態の、式 ( I ) によって表されるピリミドイソキノリン誘導体：

【化 3】



10

20

[ 式中、

R 1 は、4 - ピリジン環または 4 - ピリミジン環を表し；

R 2 は、水素原子を表し；

R 3 は、水素原子を表し；

R 4 は、水素原子を表し；

R 7、R 8、R 9、R 10 は、互いに独立に、水素原子、ハロゲン原子、C 1 - 6 アルコキシ基、ニトロ、ヒドロキシル、またはアミノを表し；

【化 4】



は、単結合または二重結合を表す。]

【請求項 3】

2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 4 - オン

10 - プロモ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 4 - オン

10 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 4 - オン

8 - ニトロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 4 - オン

8 - アミノ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 4 - オン

10 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 4 - オン

10 - メトキシ - 2 - ピリミジン - 4 - イル - ピリミド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 4 - オン

2 - ピリジン - 4 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - ピリミド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 4 - オン

9 , 10 - ジメトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - ピリミド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 4 - オン

からなる群から選択される、請求項 1 および 2 に記載の、ピリミドイソキノリン誘導体ま

30

40

50

たはこれらの塩、またはこれらの溶媒和物またはこれらの水和物。

【請求項 4】

請求項 1 から 3 に記載の、式 ( I ) によって表されるピリミドン誘導体またはこれらの塩、またはこれらの溶媒和物またはこれらの水和物からなる群から選択される物質を有効成分として含む医薬品。

【請求項 5】

請求項 1 から 3 に記載の、式 ( I ) によって表されるピリミドン誘導体またはこれらの塩の群から選択される、G S K 3 阻害剤。

【請求項 6】

神経変性疾患の予防的および/または治療的処置のための、請求項 1 から 3 に記載の化合物。 10

【請求項 7】

神経変性疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、タウオパシー、血管性認知症；急性脳卒中、外傷；脳血管発作、脳外傷、脊髄外傷；末梢神経障害；網膜症または緑内障からなる群から選択される、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

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

【請求項 9】

癌が乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、T もしくは B 細胞白血病またはウイルス誘導腫瘍である、請求項 8 に記載の化合物。 20

【請求項 10】

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

【請求項 11】

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

【請求項 12】

尋常性天疱瘡の予防的および/または治療的処置のための、請求項 1 から 3 に記載の化合物。 30

【請求項 13】

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

【請求項 14】

失認および記憶欠損を特徴とする疾患の治療的処置のための、請求項 1 から 4 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、G S K 3 の異常な活性によって引き起こされる神経変性疾患の予防的および/または治療的処置のための医薬品の有効成分として有用である化合物に関する。 40

【背景技術】

【0002】

G S K 3 ( グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 ) は、代謝、分化および生存の制御において重要な役割を果たすプロリン指向性セリントレオニンキナーゼである。この酵素は最初、リン酸化することができ、したがって、グリコーゲン合成酵素を阻害することができる酵素として同定された。その後、G S K 3 が、アルツハイマー病およびいくつかのタウパシー ( t a u p a t h y ) において過剰リン酸化されることも判明している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、タウプロテインキナーゼ 1 ( T P K 1 ) と同一であったことが認識された。 50

## 【0003】

興味深いことに、GSK3 をプロテインキナーゼB (AKT) でリン酸化すると、GSK3 のキナーゼ活性が失われ、この阻害が神経栄養因子の効果の一部を媒介し得るといふ仮説が立てられている。さらに、細胞の生存に關与するタンパク質である、 $\beta$ -カテニンをGSK3 によってリン酸化すると、ユビキチニン化依存プロテアソーム経路によって $\beta$ -カテニンが分解される。

## 【0004】

したがって、GSK3 活性を阻害すると、神経栄養活性が生じ得ると思われる。実際、GSK3 の非競合阻害薬であるリチウムが、いくつかのモデルにおいて神経突起生成を増強し、Bcl-2などの生存因子の誘発およびp53およびBaxなどのアポトーシス促進因子の発現の阻害により神経生存をも増加させるという証拠がある。

10

## 【0005】

最近の研究では、 $\beta$ -アミロイドがGSK3 活性およびタウタンパク質リン酸化を増加させることが証明されている。さらに、この過剰リン酸化ならびに $\beta$ -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mRNAによって遮断される。こうした観察は、GSK3 がアルツハイマー病の2つの主な病理過程、すなわち、異常なAPP (アミロイド前駆体タンパク質) プロセッシングとタウタンパク質過剰リン酸化とを結びつけるものとなり得ることを強く示唆している。

## 【0006】

タウの過剰リン酸化はニューロンの細胞骨格の不安定化をもたらすが、上記の通り、GSK3 の過剰な活性がアポトーシスおよび抗アポトーシス因子の発現の変調によって生存に影響を与え得るため、異常なGSK3 活性の病理学的な結果は、タウタンパク質の病的なリン酸化によるものだけではない可能性が最も高い。さらに、 $\beta$ -アミロイドによって誘発されるGSK3 活性の増加は、リン酸化をもたらし、したがって、エネルギー産生およびアセチルコリン合成における枢要な酵素である、ピルビン酸デヒドロゲナーゼを阻害することが示されている。

20

## 【0007】

これらの実験的観察全体で、GSK3 が、アルツハイマー病に伴う神経病理学的事象および失認および注意欠陥、ならびにGSK3 が調節解除されている他の急性および慢性の神経変性疾患および他の疾患の治療に応用され得ることが示されている (Nature reviews Vol. 3、2004年6月、479-487頁; Trends in Pharmacological Sciences Vol. 25 No. 9、2004年9月、471-480頁; Journal of neurochemistry 2004年、89巻、1313-1317頁; Medicinal Research Reviews、Vol. 22、No. 4、373-384頁、2002年)。

30

## 【0008】

神経変性疾患には、限定しない方式で、パーキンソン病、タウオパシー (例えば、前頭側頭型認知症、大脳皮質基底核変性症、ピック病、進行性核上性麻痺)、ウイルソン病、ハンチントン病 (The Journal of biological chemistry Vol. 277、No. 37、9月13日発行、33791-33798頁、2002年)、プリオン病 (Biochem. J. 372巻、129-136頁、2003年) および血管性認知症を含めた他の認知症; 急性脳卒中および他の外傷; 脳血管発作 (例えば、年齢に關連する黄斑変性); 脳および脊髄外傷; 筋萎縮性側索硬化症 (European Journal of Neuroscience、Vol. 22、301-309頁、2005年) 末梢神経障害; 網膜症および緑内障が含まれる。最近の研究では、GSK3 の阻害は、胚性幹細胞 (ESC) のニューロン分化をもたらし、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支援することも示されている。これは、GSK3 の阻害剤が再生医学に応用され得ることを示唆している (Nature Medicine 10巻、55-63頁、2004年)。

40

## 【0009】

50

GSK3 の阻害剤は、双極性障害（躁うつ病）などの他の神経系障害の治療に応用することもできる。例えば、リチウムは、気分安定剤および双極性障害の第1の治療として50年以上用いられている。リチウムの治療作用は、GSK3 の直接的な阻害剤である用量（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ないが、GSK3 の阻害剤を使用して、リチウムの気分安定化効果を模倣することができた。Akt - GSK3 シグナル伝達の変更もまた、統合失調症の病因に関与しているとされてきた。

【0010】

さらに、GSK3 の阻害は、結腸直腸癌、前立腺癌、乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、TまたはB細胞白血病およびいくつかのウイルス誘発腫瘍などの癌を治療するのに有用となり得る。例えば、結腸直腸癌患者の腫瘍でGSK3 の活性形態が上昇することが示されており、結腸直腸癌細胞中の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 の阻害はまた、前立腺癌細胞系におけるTRAIL誘発アポトーシスを増強する。GSK3 はまた、紡錘体の動力学においてある役割を果たし、GSK3 の阻害剤は染色体移動を防ぎ、微小管を安定化させ、タキソールの低用量で観察されるものと類似する前中期様静止をもたらす。GSK3 阻害剤の他のあり得る適用には、インスリン非依存性糖尿病（II型糖尿病など）、肥満症および脱毛症のための治療が含まれる。

10

【0011】

ヒトGSK3 の阻害剤は、プラスモディウム・ファルシパルム（Plasmodium falciparum）で見出されたこの酵素のオルソログである、pfGSK3を阻害することもでき、結果として、これらの阻害剤はマラリアの治療に用いることができた（Biochimica et Biophysica Acta 1697巻、181 - 196頁、2004年）。

20

【0012】

近年、人類遺伝学および動物研究は、骨量自然増加の主な制御因子としてのWnt/LPR5経路の役割を指摘している。GSK3 を阻害すると、正準のWntシグナル伝達の結果として活性化が生じる。不完全なWntシグナル伝達が、骨量が減少する障害に関与しているとされてきたことから、GSK3 阻害剤は、骨量が減少する障害、骨関連疾患、骨粗鬆症を治療するために用いることもできる。

30

【0013】

最近のデータによれば、GSK3 阻害剤は、尋常性天疱瘡の治療または予防に用いることができる。

【0014】

最近の研究では、GSK3 阻害剤治療は、好中球および巨核球の回復を改善することが示されている。したがって、GSK3 阻害剤は、癌の化学療法によって誘発される好中球減少症の治療のために有用である。

【0015】

以前の研究では、GSK3 活性は記憶固定の電気生理学的相関であるLTPを減少させることが示されており、この酵素の阻害剤が認知促進活性を有し得ることが示唆されている。この化合物の認知促進効果は、アルツハイマー病、パーキンソン病、年齢関連記憶障害、軽度の認知障害、脳外傷、統合失調症およびかかる欠損が観察される他の状態に特徴的な記憶欠損の治療に応用することができる。

40

【0016】

GSK3 の阻害剤は、実質性腎疾患の治療（Nelson PJ、Kidney International Advance online publication 2007年12月19日）および筋萎縮症の予防または治療（J. Biol. Chem. (283) 2008年、358 - 366頁）に応用することができる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0017】

50

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

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

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

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

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

10

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

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

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

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

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

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

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

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

【課題を解決するための手段】

【0019】

30

したがって、本発明の発明者らは、GSK3 に対して阻害活性を有する化合物を同定している。その結果、発明者らは、以下の式(I)によって表される化合物が所望の活性を有し、前述の疾患の予防的および/または治療的処置のための医薬品の有効成分として有用であったことを見出した。

【発明を実施するための形態】

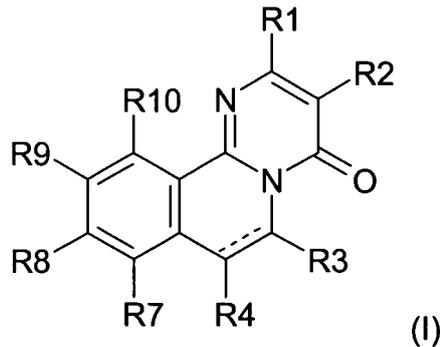
【0020】

したがって、本発明は、本発明の目的として、遊離塩基または酸との付加塩の形態の、式(I)によって表されるピリミドン誘導體またはこれらの塩、これらの溶媒和物もしくはこれらの水和物を提供する

【0021】

40

## 【化1】



10

[ 式中、

R 1 は、4 - ピリジン環または4 - ピリミジン環を表し；

R 2 は、水素原子を表し；

R 3 は、水素原子を表し；

R 4 は、水素原子またはハロゲン原子を表し；

R 7、R 8、R 9、R 10 は、互いに独立に、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、ニトロ、ヒドロキシル、またはアミノを表し；

【0022】

【化2】

20



は、単結合または二重結合を表す。]

【0023】

本発明の他の態様によれば、式 ( I ) によって表されるピリミドン誘導体および生理的に許容されるこれらの塩、およびこれらの溶媒和物およびこれらの水和物からなる群から選択される物質を有効成分として含む医薬品が提供される。医薬品の好ましい実施形態として、異常な G S K 3 活性によって引き起こされる疾患の予防的および/または治療的処置のために用いる前述の医薬品、ならびに神経変性疾患、さらに、インスリン非依存性糖尿病 ( I I 型糖尿病など) および肥満症；マラリア、双極性障害 ( 躁うつ病) ；統合失調症；脱毛症または結腸直腸癌、前立腺癌、乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、T または B 細胞白血病、いくつかのウイルス誘発腫瘍などの癌および骨関連疾患などの他の疾患の予防的および/または治療的処置のために；実質性腎疾患の治療のためにおよび筋萎縮症の予防または治療に；失認および記憶欠損の治療のために用いられる前述の医薬品が提供される。医薬品は再生医学に応用することもできる。

30

【0024】

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

40

【0025】

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

【0026】

本発明は、有効成分として、式 ( I ) のピリミドン誘導体およびこれらの塩、およびこれらの溶媒和物およびこれらの水和物からなる群から選択される物質を含む G S K 3 活性の阻害剤をさらに提供する。

50

## 【0027】

本発明のさらなる態様によれば、患者に式(I)のピリミドン誘導体および生理的に許容されるこれらの塩、およびこれらの溶媒和物およびこれらの水和物からなる群から選択される物質の予防および/または治療有効量を投与するステップを含む、異常なGSK3

活性によって引き起こされる神経変性疾患の予防的および/または治療的処置のための方法；および前述の医薬品の製造のための式(I)のピリミドン誘導体および生理的に許容されるこれらの塩、およびこれらの溶媒和物およびこれらの水和物からなる群から選択される物質の使用が提供される。

## 【0028】

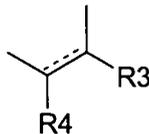
本明細書では、 $C_{1-6}$ アルキル基は、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、シクロプロピルメチル基などの直鎖状、分枝状または環状 $C_{1-6}$ アルキル基によって、場合によって置換された、1から6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状または環状アルキル基を表す。

## 【0029】

$C_{2-12}$ ジアルキルアミノ基は、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の2つの $C_{1-6}$ アルキル基によって置換されたアミノ基を表し；

## 【0030】

## 【化3】



では、

## 【0031】

## 【化4】



は単結合または二重結合を表す。

## 【0032】

前述の式(I)によって表された化合物は、塩を形成することができる。塩の例には、酸性基が存在するとき、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、およびカルシウムなどのアルカリ金属およびアルカリ土類金属の塩；メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、*N,N*-ビス(ヒドロキシエチル)ピペラジン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、エタノールアミン、*N*-メチルグルカミン、および*L*-グルカミンなどのアンモニウムおよびアミンの塩；またはリジン、 $\alpha$ -ヒドロキシリジンおよびアルギニンなどの塩基性アミノ酸との塩が含まれる。酸性化合物の塩基付加塩は、当技術分野で周知の標準手順によって調製される。

## 【0033】

塩基性基が存在するとき、例には、塩酸、臭化水素酸などの鉱酸との塩；酢酸、プロピオン酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸などの有機酸との塩が含まれる。

## 【0034】

塩基性化合物の酸付加塩は、塩が、直接分離する、または第2の有機溶媒で沈殿させる、またはその溶液の濃度で得ることができる場合には、それだけには限らないが、適当な酸を含む水性アルコール溶液中に遊離塩基を溶解し、その溶液を蒸発させることによって

10

20

30

40

50

または有機溶媒中で遊離塩基および酸を反応させることによって塩を単離することを含む、当技術分野で周知の標準手順で調製される。酸付加塩を調製するために使用することができる酸には、好ましくは、遊離塩基と組み合わせたとき、遊離塩基において固有の有益な特性が陰イオンに起因し得る副作用によって損なわれないように、薬学的に許容される塩、すなわち、陰イオンが塩の医薬用量で動物生体に対して比較的無害である塩を生成するものが含まれる。塩基性化合物の医学的に許容される塩が好ましいが、すべての酸付加塩は本発明の範囲内である。

## 【 0 0 3 5 】

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

10

## 【 0 0 3 6 】

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

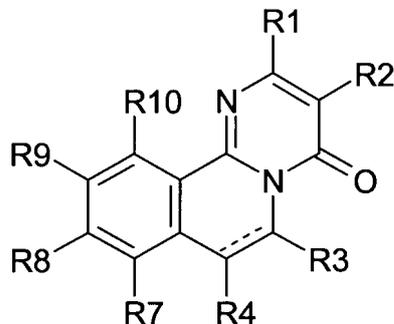
## 【 0 0 3 7 】

本発明の第 1 の実施形態において、本発明の化合物は、遊離塩基または酸との付加塩の形態で、式 ( I ) によって表される

## 【 0 0 3 8 】

20

## 【 化 5 】



30

[ 式中、

R 1 は、4 - ピリジン環または 4 - ピリミジン環を表し；

R 2 は、水素原子を表し；

R 3 は、水素原子を表し；

R 4 は、水素原子を表し；

R 7、R 8、R 9、R 10 は、互いに独立に、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ基、ニトロ、ヒドロキシル、またはアミノを表し；

## 【 0 0 3 9 】

## 【 化 6 】



40

は、単結合または二重結合を表す。 ]。

## 【 0 0 4 0 】

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

および表 1 の化合物

1 . 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 4 - オン

2 . 10 - プロモ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 4 - オン

3 . 10 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン -

50

4 - オン

4 . 8 - ニトロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 4 - オン

5 . 8 - アミノ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 4 - オン

6 . 10 - ヒドロキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 4 - オン

7 . 10 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリミド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 4 - オン

8 . 2 - ピリジン - 4 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - ピリミド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 4 - オン

9 . 9 , 10 - ジメトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 6 , 7 - ジヒドロ - ピリミド [ 2 , 1 - a ] イソキノリン - 4 - オン

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

【 0041 】

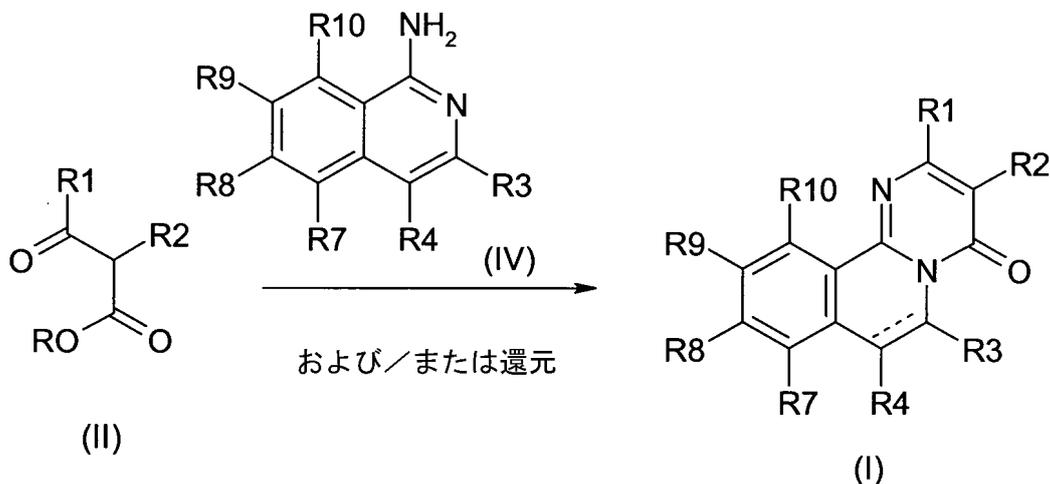
これらの化合物は、例えば、下記に説明する方法に従って、調製することができる。

調製方法：

前述の式 ( I ) によって表されるピリミドン化合物は、スキーム 1 に記載されている方法に従って調製することができる。

【 0042 】

【 化 7 】



### スキーム 1

(上記スキームにおいて、R 1 から R 10 までの定義は式 ( I ) の化合物について既に記載しているものと同一である。)

【 0043 】

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

【 0044 】

本発明の化合物は、GSK3 に対して阻害活性を有する。したがって、本発明の化合物は、異常な GSK3 活性によって引き起こされる疾患、より具体的には、アルツハイマー病などの神経変性疾患の予防的および/または治療的処置を可能にする、医薬品の調製のための有効成分として有用である。さらに、本発明の化合物は、パーキンソン病、タウオパシー (例えば、前頭側頭型認知症、大脳皮質基底核変性症、ピック病、進行性核上性麻痺)、ウイルソン病、ハンチントン病、プリオン病および血管性認知症を含めた他の認知症などの神経変性疾患；急性脳卒中および他の外傷；脳血管発作 (例えば、年齢関連

10

20

30

40

50

黄斑変性)；脳および脊髄外傷；筋萎縮性側索硬化症、末梢神経障害；網膜症および緑内障；およびインスリン非依存性糖尿病（ⅠⅡ型糖尿病など）および肥満症；マラリア、躁うつ病；統合失調症；脱毛症；結腸直腸癌、前立腺癌、乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、TまたはB-細胞白血病、いくつかのウイルス誘発腫瘍および骨関連疾患におけるなどの癌；実質性腎疾患または筋萎縮症などの他の疾患の予防的および/または治療的処置のための医薬品の調製のための有効成分としても有用である。医薬品は、再生医学に応用することもできる。医薬品は、尋常性天疱瘡の治療または予防に応用することもできる。医薬品は、癌の化学療法によって誘発される好中球減少症の治療に応用することもできる。医薬品は、アルツハイマー病、パーキンソン病、年齢関連記憶障害、軽度認知障害、脳外傷、統合失調症およびかかる欠損が観察される他の状態におけるなどの失認および記憶欠損を特徴とする疾患の治療的処置のために応用することもできる。

10

## 【0045】

本発明はさらに、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治療を必要とする哺乳動物の生体に式（Ⅰ）の化合物の有効量を投与することを含む前述の疾患を治療するための方法に関する。

## 【0046】

本発明の医薬品の有効成分として、前述の式（Ⅰ）によって表される化合物および薬理的に許容されるこれらの塩、およびこれらの溶媒和物およびこれらの水和物からなる群から選択される物質を使用することができる。物質自体は、本発明の医薬品として投与することができるが、有効成分としての前述の物質および1種または複数の医薬品添加物を含む医薬組成物の形態で医薬品を投与することが望ましい。本発明の医薬品の有効成分として、前述の物質の2種以上は組み合わせ用いることができる。上記医薬組成物は、上記の疾患の治療のための他の医薬品の有効成分を補充することができる。医薬組成物のタイプは特に制限されず、組成物は、経口もしくは非経口投与用の任意の配合物として提供することができる。例えば、医薬組成物は、例えば、顆粒剤、細粒、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、液剤などの経口投与用の医薬組成物の形態で製剤化することができ、または静脈内、筋肉内もしくは皮下投与用の注射剤、点滴注入、経皮製剤、経粘膜製剤、点鼻薬、吸入剤、坐剤などの非経口投与用の医薬組成物の形態で製剤化することができる。注射剤または点滴注入は、凍結乾燥製剤の形態などで粉状製剤として調製することができ、使用直前に生理食塩水などの適当な水性媒体中に溶解することによって使用することができる。ポリマーでコーティングされたものなどの持続放出製剤は、脳内に直接投与することができる。

20

30

## 【0047】

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

## 【0048】

固形医薬組成物の調製に用いられる添加剤の例には、例えば、乳糖、スクロース、デンプン、タルク、セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウムなどが含まれる。経口投与のための液体組成物を調製する場合、水または植物油などの従来の不活性賦形剤は用いることができる。液体組成物は、不活性賦形剤に加えて、湿潤剤、懸濁助剤、甘味剤、着香剤、着色剤、および保存剤などの助剤を含むことができる。液体組成物は、ゼラチンなどの吸収性物質で作られたカプセル剤に充填することができる。例えば、注射剤、坐剤などの非経口投与のための組成物の調製用に用いられる溶媒または懸濁媒体の例には、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチンなどが含まれる。坐剤用に用いられる基剤の例には、例えば、カカオ脂、乳化したカカオ脂、ラウリン脂質、ウイテプゾールが含まれる。

40

## 【0049】

50

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

## 【0050】

(実施例)

## 【実施例1】

## 【0051】

(表1の化合物No.2)

10-プロモ-2-ピリジン-4-イル-4H-ピリミド[2,1-a]イソキノリン-4-オンショウ酸塩(1:1)

7-プロモイソキノリン-1-アミン(WO9847876に記載されている合成)0.1g(0.38mmol)および3-(4-ピリジニル)-3-オキソプロピオン酸エチル0.134g(0.69mmol)の混合物に、酢酸アンモニウム0.059g(0.77mmol)を加えた。反応混合物を140℃で12時間加熱した。次いで、Dowtherm Aを2ml加え、得られた混合物を210℃で8時間攪拌させた。冷却後、水を加え、得られた溶液を6N塩酸イソプロパノールを用いて酸性化させた。Dowtherm Aをジエチルエーテルを用いて抽出し、水相を水酸化ナトリウム(30%)の水溶液によって塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。得られた残留物を99/1から95/5の割合のジクロロメタン/メタノール混合物を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製して、通常的方式でショウ酸塩に転換した所望の化合物0.041g(30%)を得て、固形物として純粋な生成物を得た。

Mp: 244-246

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sup>6</sup>; 200MHz)

(ppm): 9.25(s, 1H)、8.80(d, 2H)、8.70(d, 1H)、8.30(d, 2H)、8.10(dd, 1H)、8.00(dd, 1H)、7.65(d, 1H)、7.40(s, 1H)。

## 【実施例2】

## 【0052】

(表1の化合物No.3)

10-メトキシ-2-ピリジン-4-イル-4H-ピリミド[2,1-a]イソキノリン-4-オンマレイン酸塩(1:1)

実施例1に記載した方法と類似した方法によって、7-プロモイソキノリン-1-アミンの代わりに7-メトキシイソキノリン-1-アミン(WO9847876に記載されている合成)を用いて、生成物を得、これを通常的方式でマレイン酸塩に転換して固形物0.22g(16%)を得た。

Mp: 260-262

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sup>6</sup>; 200MHz)

(ppm): 9.20(d, 2H)、9.00(d, 2H)、8.75(d, 1H)、8.55(d, 1H)、8.00(d, 1H)、7.60(m, 3H)、4.00(s, 3H)。

## 【実施例3】

## 【0053】

(表1の化合物No.8)

2-ピリジン-4-イル-6,7-ジヒドロ-ピリミド[2,1-a]イソキノリン-4-オンショウ酸塩(1:1)

10

20

30

40

50

## 4.1 2-ピリジン-4-イル-ピリミド[2,1-a]イソキノリン-4-オン

実施例1に記載した方法と類似した方法によって、7-プロモイソキノリン-1-アミンの代わりにイソキノリン-1-アミン(WO9847876に記載されている合成)を用いて、遊離塩基として生成物を得て、固形物1.0g(13%)を得、これはそのまま次のステップに使用された。

## 【0054】

4.2 2-ピリジン-4-イル-6,7-ジヒドロ-ピリミド[2,1-a]イソキノリン-4-オンシヨウ酸塩(1:1)

2-ピリジン-4-イル-ピリミド[2,1-a]イソキノリン-4-オン0.20g(0.73mmol)のメタノール15ml中溶液に、塩酸のイソプロパノール中6N溶液0.500mlおよびパラジウム炭素触媒0.05g(10%重量/重量)を加えた。

## 【0055】

懸濁液を10psiの圧力下で室温で4時間水素化した。

## 【0056】

触媒をろ過によって除去し、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた固形物をメタノールに溶解し、95/5/0.5の割合のジクロロメタン/メタノール/水性アンモニア溶液(29%)の混合物を溶離液とする調製用の薄層クロマトグラフィーで精製して、遊離塩基として化合物0.04g(20%)を得て、これを通常の方法でシユウ酸塩に転換して固形物0.02gを得た。

Mp: 255-257

RMN <sup>1</sup>H(DMSO-d<sup>6</sup>; 200MHz)

(ppm): 8.80(br s, 2H)、8.50(d, 1H)、8.15(d, 2H)、7.80-7.40(m, 3H)、7.15(s, 1H)、4.20(dd, 2H)、3.10(dd, 2H)。

## 【0057】

本発明を例示している、前述の式(Ib)の化合物についての化学構造および物理データのリストを、表2に示す。表1の化合物は本発明の化合物を表す。化合物は、実施例の方法に従って調製されている。

## 【0058】

表中、Meはメチル基を表し、(Rot.)は鏡像異性体化合物の左旋性または右旋性の特性を示し、(dec.)は、化合物の分解を示し; R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>10</sub>は、水素原子を表す。

## 【0059】

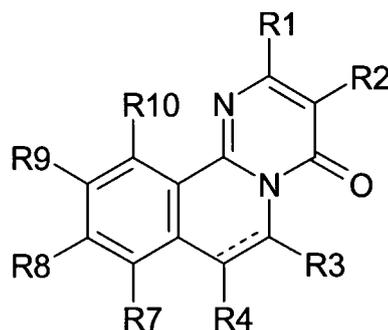
## 【化8】



は、単結合または二重結合を表す。

## 【0060】

## 【化9】



(I)

10

20

30

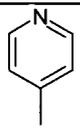
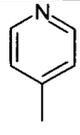
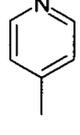
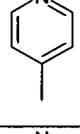
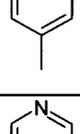
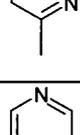
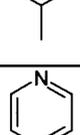
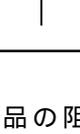
40

50

【 0 0 6 1 】

【 表 1 】

表 1

番号	R9	R8	R7	R4	R1		融点°C	塩
1	H	H	H	H		二重結合	260-261	シュウ酸塩 1:1
2	Br	H	H	H		二重結合	244-246	シュウ酸塩 1:1
3	CH <sub>3</sub> O	H	H	H		二重結合	260-262	シュウ酸塩 1:1
4	H	H	NO <sub>2</sub>	H		二重結合	270-272	塩酸塩 1:1
5	H	H	NH <sub>2</sub>	H		二重結合	329-331	遊離塩基
6	OH	H	H	H		二重結合	368-370	シュウ酸塩 1:1
7	CH <sub>3</sub> O	H	H	H		二重結合	302-304	遊離塩基
8	H	H	H	H		単結合	255-257	シュウ酸塩 (1:1)
9	OMe	OMe	H	H		単結合	271-273	遊離塩基

【 0 0 6 2 】

試験実施例：GSK3 に対する本発明の医薬品の阻害活性

4つの異なるプロトコルを用いることができる。

【 0 0 6 3 】

第1のプロトコルでは、事前にリン酸化したGS1ペプチド7.5 μMおよび10 μM ATP (<sup>33</sup>P-ATP 300,000 cpmを含む)を、GSK3 の存在下で、pH 7.5のトリス-HCl 25 mM、DTT 0.6 mM、MgCl<sub>2</sub> 6 mM、EGTA 0.6 mM、BSA緩衝液 0.05 mg/ml 中で1時間室温でインキュベートした(総反応容積：100マイクロリットル)。

【 0 0 6 4 】

10

20

30

40

50

第2のプロトコールでは、事前にリン酸化したGS1ペプチド4.1 μMおよび(<sup>33</sup>P-ATP260,000cpmを含む)42 μM ATPを、GSK3の存在下で、pH6.5のMes-NaOH80mM、酢酸Mg1mM、EGTA0.5mM、2-メルカプトエタノール5mM、0.02%Tween20、10%グリセロール緩衝液中で2時間室温でインキュベートした。

【0065】

第3のプロトコールでは、事前にリン酸化したGS1ペプチド7.5 μMおよび10 μM ATP(<sup>33</sup>P-ATP300,000cpmを含む)を、GSK3の存在下で、pH7.2のヘプス50mM、DTT1mM、MgCl<sub>2</sub>1mM、EGTA1mM、0.01%Tween20緩衝液中で1時間室温でインキュベートした(総反応容積:100マイクロリットル)。

10

【0066】

第4のプロトコールでは、事前にリン酸化したGS1ペプチド7.5 μMおよび10 μM ATP(<sup>33</sup>P-ATP300,000cpmを含む)を、市販用のGSK3(Millipore)の存在下でpH7.2のヘプス50mM、DTT1mM、MgCl<sub>2</sub>1mM、EGTA1mM、0.01%Tween20緩衝液中で90分間室温でインキュベートした(総反応容積:100マイクロリットル)。

【0067】

阻害剤をDMSO中で可溶化した(反応媒体中の最終溶媒濃度、1%)。

【0068】

ポリリン酸(85% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)25g、85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>126ml、500mlまでのH<sub>2</sub>Oで作製した溶液100マイクロリットルで反応を停止させ、次いで、使用前に1:100に希釈した。次いで、反応混合物のアリコートをし、Whatman P81陽イオン交換フィルターに移し、前述の溶液ですすいだ。組み入れた<sup>33</sup>P放射能を液体シンチレーションスペクトロメトリーによって決定した。

20

【0069】

リン酸化GS-1ペプチドは以下の配列を有した。すなわち、NH<sub>2</sub>-YRRAAVPSPSLSRHSSPHQS(P)EDEE-COOHである。(Woodgett, J.R.(1989年)Analytical Biochemistry 180巻、237-241頁。

30

【0070】

本発明の化合物のGSK3阻害活性をIC<sub>50</sub>で表し、例証として、表1および表2中の化合物のIC<sub>50</sub>の範囲は、30ナノモルから5マイクロモル濃度である。

【0071】

例えば、プロトコール3に関して、表1の化合物No.1は、IC<sub>50</sub>0.330 μMを示し、表1の化合物No.5は、IC<sub>50</sub>0.170 μMを示し、表1の化合物No.12は、IC<sub>50</sub>0.195 μMを示す。

【0072】

製剤の例

(1)錠剤

以下の成分を、通常の方法によって混合し、従来の装置を用いて圧縮した。

実施例1の化合物	30mg
結晶セルロース	60mg
トウモロコシデンプン	100mg
乳糖	200mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

(2)軟カプセル剤

以下の成分を、通常の方法によって混合し、軟カプセル剤に充填した。

実施例1の化合物	30mg
オリーブ油	300mg

40

50

レシチン 20 mg

(3) 非経口製剤

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

実施例 1 の化合物 3 mg

塩化ナトリウム 4 mg

注射用蒸留水 1 ml

【産業上の利用可能性】

【0073】

本発明の化合物は、GSK3 阻害活性を有し、GSK3 の異常な活性によって引き起こされる疾患、より具体的には、神経変性疾患の予防的および/または治療的処置のための医薬品の有効成分として有用である。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/02
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P 27/06
A 6 1 P	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	35/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	33/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P	19/08 (2006.01)	A 6 1 P 33/06
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/08
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
		A 6 1 K 31/519

- (72)発明者 サデイ, ムラ  
フランス国、エフ - 7 5 0 1 3 ・パリ、アブニユ・ドウ・フランス・1 7 4、サノファイ - アベンテ  
イス、パテント・デパートメント気付
- (72)発明者 イエシュ, ファイリツプ  
フランス国、エフ - 7 5 0 1 3 ・パリ、アブニユ・ドウ・フランス・1 7 4、サノファイ - アベンテ  
イス、パテント・デパートメント気付

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第2 0 0 7 / 0 5 7 7 9 0 (WO, A 1)  
特表2 0 0 6 - 5 1 9 8 1 4 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D 4 7 1 / 0 0 - 4 7 1 / 2 2  
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4  
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )