

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号  
特許第4995076号  
(P4995076)

(45) 発行日 平成24年8月8日 (2012.8.8)

(24) 登録日 平成24年5月18日 (2012.5.18)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 285/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/433 (2006.01)

C O 7 D 417/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

C O 7 D 285/08 C S P

A 6 1 K 31/433

C O 7 D 417/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

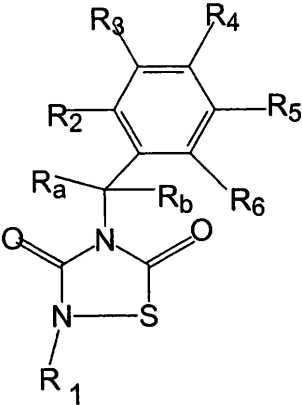
A 6 1 P 3/10

請求項の数 33 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-506716 (P2007-506716)	(73) 特許権者	505132389
(86) (22) 出願日	平成17年4月4日 (2005.4.4)		ノスシラ、ソシエダッド、アノニマ
(65) 公表番号	特表2007-531782 (P2007-531782A)		N O S C I R A S . A .
(43) 公表日	平成19年11月8日 (2007.11.8)		スペイン・E-28760・マドリッド・
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/003613		トレス・カントス・アヴェニューダ・ドウ・
(87) 国際公開番号	W02005/097117		ラ・インディストリア・52
(87) 国際公開日	平成17年10月20日 (2005.10.20)	(74) 代理人	100075812
審査請求日	平成20年4月4日 (2008.4.4)		弁理士 吉武 賢次
(31) 優先権主張番号	04075997.9	(74) 代理人	100091487
(32) 優先日	平成16年4月5日 (2004.4.5)		弁理士 中村 行孝
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100094640
			弁理士 紺野 昭男
		(74) 代理人	100107342
			弁理士 横田 修孝
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 G S K - 3 阻害剤

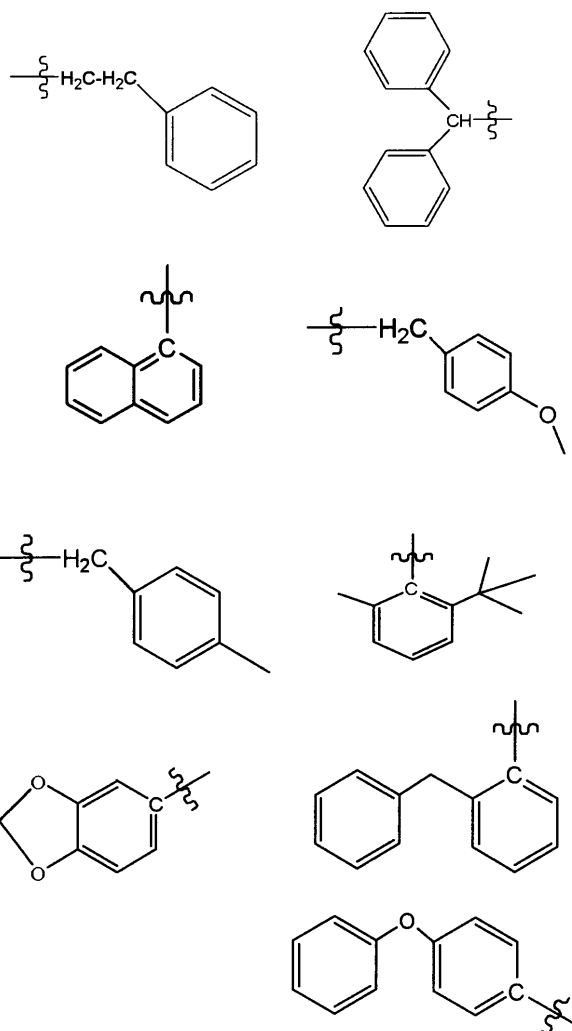
(57) 【特許請求の範囲】  
【請求項 1】  
一般式 ( I )  
【化 1】



式 ( I )

[ 式中、  
R<sub>1</sub> は、

## 【化 2】



10

20

から選択される基であり、

30

$R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  は水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_7R_8$ 、 $-C=NR_7$ 、 $-CN$ 、 $-OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-S(O)_t-R_7$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $NR_7C(O)R_8$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR_7R_8$  またはハロゲンから独立に選択され、

ここで、 $R_a$  および  $R_b$  は一緒になって基 = O を形成することができ、 $R_aR_2$ 、 $R_2R_3$ 、 $R_3R_4$ 、 $R_4R_5$ 、 $R_5R_6$ 、 $R_6R_b$  または  $R_7R_8$  のいずれかの対は一緒になって環状置換基を形成することができ、

$t$  は 0、1 または 2 であり、

40

$R_7$  および  $R_8$  はそれぞれ独立に水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換アリールオキシ、およびハロゲンから選択される]

で示される化合物、またはその医薬上許容される塩、もしくは溶媒和物。

## 【請求項 2】

$R_a$  および  $R_b$  が双方とも H である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、および  $R_6$  が水素、置換もしくは非置換アルキル、 $COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OR_7$ 、 $-NR_7R_8$  またはハロゲンから独立に選択される (こ

50

ここで、 $R_7$  および  $R_8$  は請求項 1 で定義された通りである)、請求項 1 に記載の化合物。

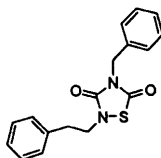
【請求項 4】

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、および  $R_6$  が H である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

下式：

【化 3】



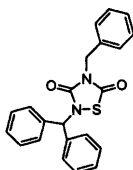
10

を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

下式：

【化 4】



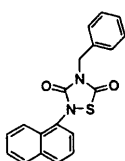
20

を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

下式：

【化 5】



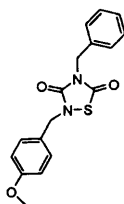
30

を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

下式：

【化 6】



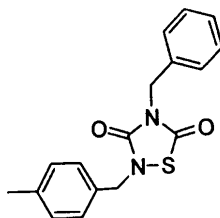
40

を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

下式：

【化 7】



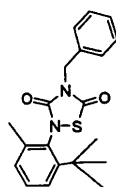
を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、もしくは溶媒和物。

10

【請求項 10】

下式：

【化 8】



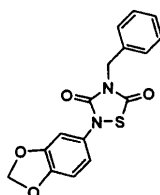
を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、もしくは溶媒和物。

20

【請求項 11】

下式：

【化 9】



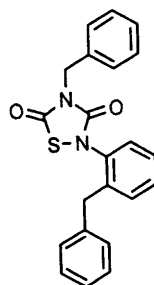
30

を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 12】

下式：

【化 10】



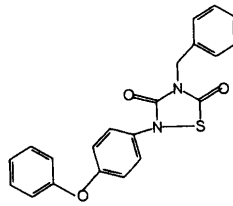
40

を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 13】

下式：

## 【化 1 1】

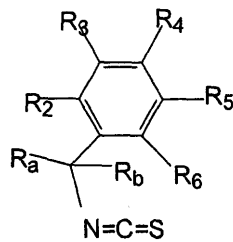


を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、もしくは溶媒和物 10

## 【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の式 ( I ) の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物の製造方法であって、式 II

## 【化 1 2】



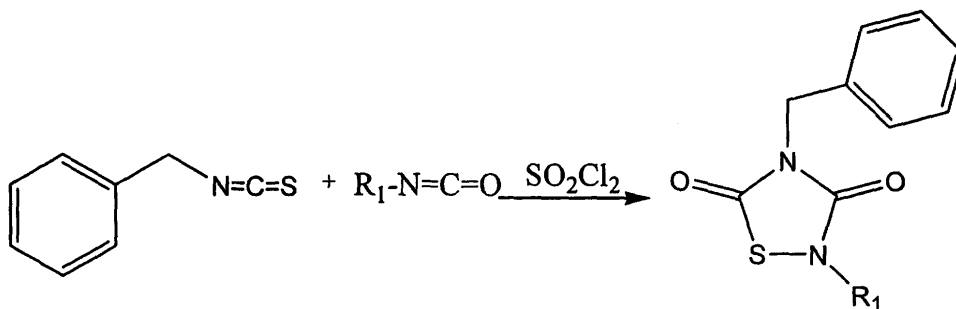
式 II

のベンジル置換イソチオシアネートと式  $R_1 - N = C = O$  の化合物とを反応させることを含む、方法。

## 【請求項 1 5】

反応：

## 【化 1 3】



( 式中、 $R_1$  は請求項 1 で定義された通りである )  
を含む、請求項 1 4 に記載の方法。

## 【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩、もしくは溶媒和物と医薬上許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含んでなる、医薬組成物。

## 【請求項 1 7】

経口投与用の、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 8】

薬剤の製造における、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項で定義された化合物の使用。

## 【請求項 1 9】

薬剤が G S K - 3 介在疾病または症状の治療を目的としたものである、請求項 1 8 に記 50

載の使用。

【請求項 2 0】

疾病または症状が糖尿病、糖尿病関連症状；慢性神経変性症状；神経外傷性疾患；癲癇；気分障害；脳卒中後の機能回復の促進；孤立性脳アミロイドアンギオパチーによる脳出血；脱毛症；肥満症；アテローム性動脈硬化症性心血管疾患；高血圧症；多嚢胞性卵巣症候群；X症候群；虚血；脳損傷；白血病；ダウン症候群；レビー小体病；炎症；癌および過剰増殖性疾患；および免疫不全である、請求項 1 9 に記載の使用。

【請求項 2 1】

慢性神経変性症状が痴呆、筋萎縮性側索硬化症および多発性硬化症からなる群から選択される、請求項 2 0 に記載の使用。

10

【請求項 2 2】

痴呆がアルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上麻痺、亜急性硬化性汎脳炎性パーキンソン症候群、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘脳炎、グアムパーキンソン症候群、痴呆合併症、ピック病、皮質基底変性症、前頭側頭性痴呆、ハンチントン病および A I D S 関連痴呆から選択される、請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 3】

神経外傷性疾患が急性脳卒中である、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 4】

気分障害が鬱病、精神分裂症および双極性障害から選択される、請求項 2 0 に記載の使用。

20

【請求項 2 5】

脳損傷が外傷性脳損傷である、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 6】

炎症が慢性炎症性疾患である、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 7】

過剰増殖性疾患が過形成である、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 8】

疾病がアルツハイマー病である、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 2 9】

疾病がⅡ型糖尿病である、請求項 2 0 に記載の使用。

30

【請求項 3 0】

疾病が鬱病である、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 3 1】

疾病が脳損傷である、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 3 2】

疾病が進行性核上麻痺である、請求項 2 0 に記載の使用。

【請求項 3 3】

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項で定義された式 ( I ) の化合物を含んでなる、G S K - 3 阻害剤。

【発明の詳細な説明】

40

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

発明の分野

本発明は、酵素阻害剤、より詳しくは、グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3 、 G S K - 3 の複素環式阻害剤、このような化合物の製造方法、それらを含んでなる医薬組成物、およびアルツハイマー病または非インスリン依存性真性糖尿病などの、 G S K - 3 が関与する疾病の治療および / または予防のためのそれらの使用に関する。

【0 0 0 2】

発明の背景

近年、新規な治療薬の探索は、標的とする疾病に関連する酵素およびその他の生体分子

50

の構造の理解の深まりに大いに助けられてきた。包括的研究の対象となっている重要な酵素種の1つがタンパク質キナーゼである。多くの疾病が、タンパク質キナーゼが介在する事象によって誘発される異常な細胞応答に関連している。これらの疾病として、自己免疫疾患、炎症性疾患、神経疾患および神経変性性疾患、癌、心血管疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病またはホルモン関連疾患がある。従って、治療薬として有効なタンパク質キナーゼ阻害剤を見出すべく、医化学分野で多大な努力がなされてきた。

#### 【0003】

グリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3 (GSK - 3) は、それぞれ異なる遺伝子によってコードされている イソ型と イソ型からなるセリン/トレオニンタンパク質キナーゼである (Coghlan et al., Chemistry & Biology, 7, 793-803 (2000); Kim and Kimmel, Curr. Opin. Genetics Dev., 10, 508-514 (2000))。トレオニン/セリンキナーゼグリコーゲンシンターゼキナーゼ - 3 (GSK - 3) は、種々のシグナル伝達経路において中枢的な役割を果たしている (Doble, BW, Woodgett, JR J. Cell Sci. 2003, 116:1175-1186)。これらの経路内での調節不全が、II型糖尿病 (Kaidanovich O, Eldar-Finkelman H, Expert Opin. Ther. Targets, 2002, 6:555-561)、アルツハイマー病 (Grimes CA, Jope RS, Prog. Neurobiol. 2001, 65:391-426)、躁鬱病および神経変性性疾患などの CNS、ならびに慢性炎症疾患 (Hoeflich KP, Luo J, Rubie EA, Tsao MS, Jin O, Woodgett J, Nature 2000, 406:86-90) といった多発しているいくつかのヒト疾患の発症において決定的なものであると考えられている。これらの疾病は、GSK - 3 が役割を果たしている特定の細胞シグナル伝達経路の異常な作動によって引き起こされる、またはその異常な作動の結果として起こる可能性がある。

#### 【0004】

GSK - 3 はいくつかのタンパク質をリン酸化し、その活性を調節することが分かっている。これらのタンパク質としては、グリコーゲン合成に必要な律速酵素であるグリコーゲンシンターゼ、微小管結合タンパク質タウ、遺伝子転写因子 - カテニン、翻訳開始因子 e1F2B、ならびに ATP クエン酸リアーゼ、アキシン、熱ショック因子 - 1、c - Jun、c - Myc、c - Myb、CREB、および CEPB が挙げられる。これらの多様なタンパク質標的は、細胞の代謝、増殖、分化および発達の様々な局面で GSK - 3 を巻き込んでいる。

#### 【0005】

目下のところ、GSK - 3 の阻害は、それぞれインスリンの模倣、タウの脱リン酸化およびアミロイドのプロセッシング、または転写調節を通じて、まだ対処されていないこのような疾病の処置を目的とした新規な薬物を開発するための実行可能な戦略となる可能性がある (Martinez A, Castro A, Dorronsoro I, Alonso M, Med. Res. Rev., 2002, 22:373-384)。

#### 【0006】

すでに見出されている、GSK - 3 阻害を備えた、多様性の高い化学構造 (Dorronsoro, I; Castro, A; Martinez, A Exp Opin Ther Patents 2002, 12:1527-1536; Alonso, M. and Martinez, A. Current Medicinal Chemistry 2004, 11, 753-761) の中でも、2, 4 - 二置換チアジアゾリジノン (TDZD) は初の ATP 非競合 GSK - 3 阻害剤として提案されたものである (Martinez A, Alonso M, Castro A, Perez C, Moreno F, J Med Chem, 2002, 45:1292-1299; WO 01 85685 および US 2003/0195238)。これらの化合物は選択性があり、PKA、PKC、CK - 2 および CDK 1 / サイクリン B などの他のいくつかのキナーゼに対しては阻害を示さないことから大きな関心が寄せられている。しかしながら、チアジアゾリジノンは求核物質と反応する傾向があり、この特性がこれらの薬物としての可能性を損なう恐れもある。

#### 【0007】

有効性と選択性を兼ね備え、良好な「薬剤特性」、すなわち、投与、分布、代謝および排泄に関連する良好な医薬特性を有する優れた GSK - 3 阻害剤を見出す必要が依然として存在する。

## 【 0 0 0 8 】

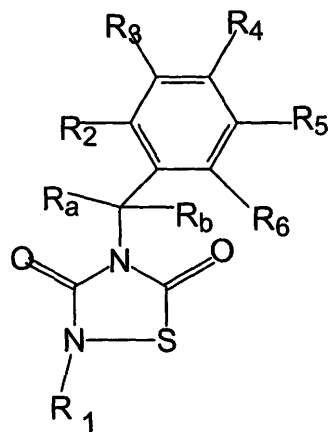
## 発明の説明

本発明者らの分子モデリング結果と理論のいくつかを利用して、本発明者らは、グルタチオンやB S A（ウシ血清アルブミン）などのチオール含有生体分子に対して極めて安定な第二世代2, 4 - 二置換チアジアゾリジノン（T D Z D）をデザインおよび合成した。驚くことに、これらの化合物はまた、極めて好適な薬剤特性、特に経口バイオアベイラビリティと血液脳関門浸透性も備えたものであった。

## 【 0 0 0 9 】

一つの態様において、本発明は一般式（I）：

## 【化1】



I

[ 式中、

$R_1$  は、CまたはOから選択される少なくとも8個の原子を有する有機基であって、この有機基は - C ( O ) - を介してNと直接結合しておらず、かつ、少なくとも1つの芳香環を含み、

$R_a$ 、 $R_b$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  は水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、- C O R<sub>7</sub>、- C ( O ) O R<sub>7</sub>、- C ( O ) N R<sub>7</sub> R<sub>8</sub>、- C = N R<sub>7</sub>、- C N、- O R<sub>7</sub>、- O C ( O ) R<sub>7</sub>、- S ( O )<sub>t</sub> - R<sub>7</sub>、- N R<sub>7</sub> R<sub>8</sub>、N R<sub>7</sub> C ( O ) R<sub>8</sub>、- N O<sub>2</sub>、- N = C R<sub>7</sub> R<sub>8</sub> またはハロゲンから独立に選択され、

t は0、1、2または3であり、

$R_7$  および  $R_8$  はそれぞれ独立に水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換アリールオキシ、ハロゲンから選択され、

ここで、 $R_a$  および  $R_b$  は一緒になって基 = O を形成することができ、 $R_a R_2$ 、 $R_2 R_3$ 、 $R_3 R_4$ 、 $R_4 R_5$ 、 $R_5 R_6$ 、 $R_6 R_b$  または  $R_7 R_8$  のいずれかの対は一緒になって環状置換基を形成することができる]

で示される化合物、またはその医薬上許容される塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を対象とする。

## 【 0 0 1 0 】

本発明者らは、チアジアゾリジノンの4位にベンジル様構造と、2位に1個または複数の芳香環Nを含む量の高い基とを有する化合物が、G S K - 3 酵素と最適な相互作用をするとともに、良好な薬剤特性を示すことを見出した。

## 【 0 0 1 1 】

好ましくは化合物は、 $R_1$  が、少なくとも10個の芳香族炭素を有する芳香基を有する

10

20

30

40

50



ものである。これらの化合物は良好な活性、安定性を示し、グルタチオンやアルブミンのような血漿タンパク質との結合も少ない。

【0012】

また、 $R_1$  が、チアジアゾリジンのNと直接結合している芳香基を有する化合物も好ましい。

特定の実施形態では、 $R_1$  がナフチル基である化合物が好ましく、 $R_1$  が  $1$ -ナフチル基であれば最も好ましい。

もう1つの好ましい化合物種としては、TDZDの4位の置換基が非置換ベンジル基であるものである。

【0013】

もう1つの態様において、本発明は、式(I)の化合物、またはその医薬上許容される塩、プロドラッグもしくは溶媒和物と、医薬上許容される担体、アジュバントまたはビヒクルとを含んでなる医薬組成物を対象とする。好ましい実施形態では、この処方物は経口用である。

【0014】

本発明はまた、好ましくはGSK-3介在疾病または症状のための薬剤の製造における上記定義の化合物の使用も対象とする。あるいは、本発明はまた、有効量の、上記定義の式Iの化合物、またはその医薬上許容される塩、プロドラッグもしくは溶媒和物をそれを必要とする患者に投与することを含む、GSK-3介在疾病または症状の処置方法も対象とする。

【0015】

もう1つの態様において、本発明は、生物学的アッセイの反応体としての、好ましくは、GSK-3阻害のための反応体としての、上記定義の化合物の使用を対象とする。

さらにもう1つの態様において、本発明は、適当なベンジルイソチオシアネートを式 $R_1-N=C=O$ のイソシアネートと反応させることによる、上記式Iの化合物の製造方法を対象とする。

【0016】

発明の具体的説明

本発明の典型的な化合物はGSK-3を選択的に阻害し、PKA、PKC、CK-2およびCDK2などの他のタンパク質キナーゼを阻害せず、その影響をなくすることができる。さらにこれらの化合物は、グルタチオンやウシ血清アルブミンなどのモデルタンパク質と有意な結合をせず、このことは血漿中でのそれらの安定を十分に示すものである。これらの化合物はまた、実施例によって実証されるように、良好な吸収と血液脳関門浸透性を示す。

式(I)の化合物の上記定義において、次の用語は以下に示す意味を有する。

【0017】

「アルキル」とは、炭素原子と水素原子からなり、不飽和を含み、1~8個の炭素原子を有し、一重結合により分子の他の部分と結合している、直鎖または分枝した炭化水素鎖基を意味し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチルなどがある。アルキル基はハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、シアノ、カルボニル、アシル、アルコシカルボニル、アミノ、ニトロ、メルカプトおよびアルキルチオなどの1以上の置換基によって場合により置換されていてもよい。

【0018】

「アルコキシ」とは、式-OR<sub>a</sub>(ここで、R<sub>a</sub>は上記で定義したようなアルキル基である)の基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどがある。

「アルコシカルボニル」とは、式-C(O)OR<sub>a</sub>(ここで、R<sub>a</sub>は上記で定義したようなアルキル基である)の基を意味し、例えば、メトシカルボニル、エトシカルボニル、プロポシカルボニルなどがある。

【0019】

「アルキルチオ」とは、式-SR<sub>a</sub>(ここで、R<sub>a</sub>は上記で定義したようなアルキル基

10

20

30

40

50

である)の基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオなどである。

「アミノ」とは、式 - NH<sub>2</sub>、- NH R<sub>a</sub>または - N R<sub>a</sub> R<sub>b</sub> (ここで、R<sub>a</sub>および R<sub>b</sub>は上記定義の通りである)の基を意味する。

【0020】

「アリール」とは、フェニル、ナフチル、インデニル、フェナントリルまたはアントラシル基、好ましくは、フェニルまたはナフチル基を意味する。このアリール基は、本明細書で定義したようにヒドロキシ、メルカプト、ハロ、アルキル、フェニル、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アシルおよびアルコキシカルボニルなどの1以上の置換基によって場合により置換されていてもよい。

【0021】

「アルキル」とは、アルキルと結合したアリール基を意味する。好ましい例としては、ベンジルおよびフェネチルが挙げられる。「アシル」とは、式 - C(O) - R<sub>c</sub>および - C(O) - R<sub>d</sub> (ここで、R<sub>c</sub>は上記で定義したようなアルキル基であり、R<sub>d</sub>は上記で定義したようなアリール基である)の基を意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ベンゾイルなどがある。

【0022】

「アロイルアルキル」とは、- R<sub>a</sub> - C(O) - R<sub>d</sub> (ここで、R<sub>a</sub>はアルキル基である)で置換されたアルキル基を意味する。好ましい例としてはベンゾイルメチルが適宜挙げられる。

「カルボキシ」とは、式 - C(O)OHの基を意味する。

【0023】

「シクロアルキル」とは、飽和または部分飽和型であり、炭素原子と水素原子だけからなる安定な3~10員の単環式基または二環式基を意味する。本明細書において特に断りがない限り、「シクロアルキル」とは、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、カルボキシおよびアルコキシカルボニルなどの1以上によって場合により置換されていてもよいシクロアルキル基を含むものとする。

「縮合アリール」とは、別の環と縮合したアリール基、特にフェニルまたはヘテロアリール基を意味する。

【0024】

「ハロ」とは、フロモ、クロロ、ヨードまたはフルオロを意味する。

「ハロアルキル」とは、上記定義のような1以上のハロ基によって置換されている上記定義のようなアルキル基を意味し、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、1 - フルオロメチル - 2 - フルオロエチルなどがある。

【0025】

「複素環」とは、ヘテロシクリル基を意味する。複素環とは、炭素原子と、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される1~5個のヘテロ原子からなる安定な3~15員環、好ましくは、1以上のヘテロ原子を有する4~8員環、より好ましくは、1以上のヘテロ原子を有する5または6員環を意味する。本発明において、複素環は単環系、二環系または三環系であってよく、縮合環系を含んでもよく、このヘテロシクリル基の窒素、炭素または硫黄原子は場合により酸化されていてもよく、窒素原子は場合により第四級化されていてもよく、ヘテロシクリル基は部分的または完全に飽和されていてもよく、あるいは芳香族であってもよい。このような複素環の例としては、限定されるものではないが、アゼピン、ベンズイミダゾール、ベンゾチアゾール、フラン、イソチアゾール、イミダゾール、インドール、ピペリジン、ピペラジン、プリン、キノリン、チアジアゾール、テトラヒドロフランが挙げられる。

【0026】

本明細書において、本発明の化合物において置換された基という場合には、1以上の好適な基、例えば、フルオロ、クロロ、フロモおよびヨードなどのハロゲン；シアノ；ヒドロキシル；ニトロ；アジド；アシルなどのようなC1 - 6アルカノイル基などのアルカノイル；カルボキサミド；1~約12個の炭素原子または1~約6個の炭素原子、より好ま

10

20

30

40

50

しくは、1～3個の炭素原子を有する基を含むアルキル基；1以上の不飽和結合と2～約12個の炭素原子または2～約6個の炭素原子とを有する基を含むアルケニル基およびアルキニル基；1以上の酸素結合と1～約12個の炭素原子または1～約6個の炭素原子とを有するアルコキシ基；フェノキシなどのアリールオキシ；1以上のチオエーテル結合と1～約12個の炭素原子または1～約6個の炭素原子とを有する部分を含むアルキルチオ基；1以上のスルフィニル結合と1～約12個の炭素原子または1～約6個の炭素原子とを有する部分を含むアルキルスルフィニル基；1以上のスルホニル結合と1～約12個の炭素原子または1～約6個の炭素原子とを有する部分を含むアルキルスルホニル基；1以上のN原子と1～約12個の炭素原子または1～約6個の炭素原子とを有する基などのアミノアルキル基；6個以上の炭素を有する炭素環式アリール、特にフェニルまたはナフチルおよびアラルキル（ベンジルなど）によって、1以上の利用可能な位置で置換されていてもよい特定の置換基を意味する。特に断りのない限り、場合により置換されていてもよい基はその基の置換可能な各位置に置換基を有してよく、各置換は他の置換とは独立のものである。

#### 【0027】

特に断りのない限り、本発明の化合物はまた、同位体的に豊富な1以上の原子の存在下でのみ違いを示す化合物も含むものとする。例えば、水素がジューテリウムまたはトリチウムにより置換されていること、あるいは炭素が、 $^{13}\text{C}$  - もしくは  $^{14}\text{C}$  が豊富な炭素または  $^{15}\text{N}$  が豊富な窒素により置換されていること以外には本構造を有する化合物は本発明の範囲内である。

#### 【0028】

「医薬上許容される塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグ」とは、レシipientに投与した際に本明細書に記載のような化合物を提供し得る（直接的または間接的に）医薬上許容される塩、エステル、溶媒和物、または他のいずれかの化合物を意味する。しかしながら、医薬上許容されない塩もまた医薬上許容される塩の製造に有用であり得ることから、本発明の範囲内に入るものと考えられる。塩、プロドラッグおよび誘導体の製造は当技術分野で公知の方法により実施することができる。

#### 【0029】

例えば、本明細書で提供される化合物の医薬上許容される塩は、従来の化合物法により塩基性部分または酸性部分を含む親化合物から合成される。一般に、このような塩は例えば、遊離の酸または塩基の形態のこれら化合物を、水中、または有機溶媒中、または両者の混合物中で化学量論的な量の適当な塩基または酸と反応させることによって作製される。一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい。酸付加塩の例としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸付加塩、ならびに例えば、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩などの有機酸付加塩が挙げられる。アルカリ付加塩の例としては、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、マグネシウム、アルミニウムおよびリチウム塩などの無機塩、ならびに例えば、エチレンジアミン、エタノールアミン、N,N-ジアルキレンエタノールアミン、トリエタノールアミン、グルカミンおよび塩基性アミノ酸塩などの有機アルカリ塩が挙げられる。

#### 【0030】

特に好適な誘導体またはプロドラッグは、親種に比べて、本発明の化合物を患者に投与した際にその化合物のバイオアベイラビリティを増強する（例えば、経口投与された化合物を血流中により吸収されやすくすることによる）もの、または本発明の化合物の生体コンパートメント（例えば、脳またはリンパ系）への送達を促進するものである。

#### 【0031】

式(I)の化合物のプロドラッグである化合物はいずれも本発明の範囲内にある。「プロドラッグ」は、その最も広い意味で用い、in vivoで本発明の化合物に変換される誘導

10

20

30

40

50

体も包含する。このような誘導体は当業者ならば容易に思い浮かび、その分子内に存在する官能基に応じて、限定されるものではないが、本発明の次のような誘導体を含む：エステル、アミノ酸エステル、リン酸エステル、金属塩、スルホン酸エステル、カルバミン酸塩およびアミド。ある特定の作用化合物のプロドラッグを製造するよく知られた方法の例は当業者に公知のものであり、例えば、Krogsgaard-Larsen et al. “Textbook of Drug Design and Discovery” Taylor & Francis (April 2002)に見出すことができる。

【0032】

本発明の化合物は遊離化合物または溶媒和物（例えば、水和物）のいずれかとして結晶形態で存在することができ、両形態とも本発明の範囲内にあるものとする。溶媒和の方法は一般に当技術分野で公知のものである。好適な溶媒和物は、医薬上許容される溶媒和物である。特定の実施形態では、溶媒和物は水和物である。

10

【0033】

式(I)の化合物またはそれらの塩もしくは溶媒和物は、好ましくは医薬上許容される形態または実質的に純粋な形態である。医薬上許容される形態とは、とりわけ、希釈剤および担体などの通常の添加剤を除けば医薬上許容されるレベルの純度を有し、通常の投与レベルで有毒と考えられる材料を含まないことを意味する。薬剤物質の純度は好ましくは50%を超え、より好ましくは70%を超え、最も好ましくは90%を超える。好ましい実施形態では、これは95%を超える式(I)の化合物、またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグである。上記式(I)で示される本発明の化合物はキラル中心の存在に応じて鏡像異性体、または多重結合の存在に応じて異性体（例えば、Z、E）を含み得る。単独の異性体、鏡像異性体またはジアステレオマーならびにその混合物も本発明の範囲内に含まれる。

20

【0034】

本発明者らは、上記式Iの化合物が選択的GSK-3阻害剤であり（これらは他のキナーゼに対して阻害を示さない）、その上、創薬に好適なものとする良好な医薬特性を示すことを見出した。実際に、TDZD環上の置換基の大きさと化学特性を適切に選択することで、本発明者らはグルタチオンおよびBSAなどの血漿分子に対して極めて安定で、優れた経口バイオアベイラビリティと血液障壁浸透性が示された化合物を得た。

【0035】

R<sub>1</sub>は芳香基を含み、これが安定性を向上させる。一実施形態では、R<sub>1</sub>は少なくとも10個の芳香族炭素を有する。あるいは、アルコキシルまたはメチレンジオキシなどの芳香環上の電子供与基を有する場合に良好な化合物が得られる。

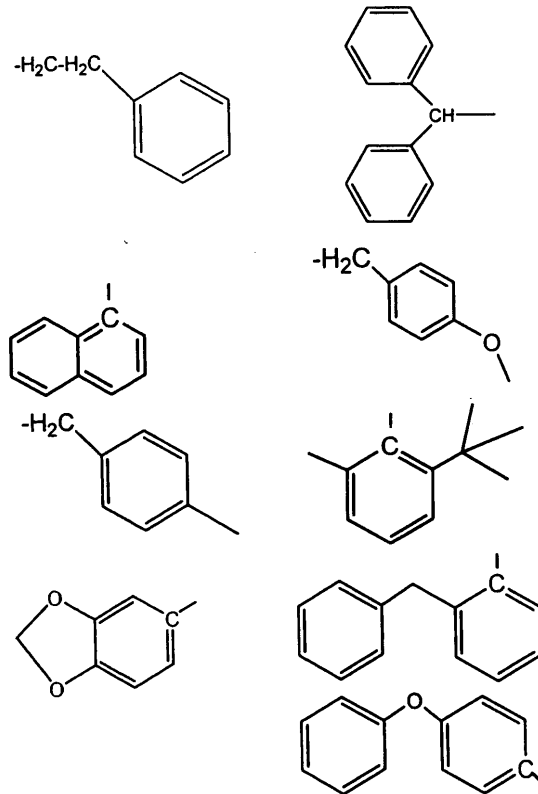
30

【0036】

R<sub>1</sub>は、C(O)-でない限り（血漿中で分解し、安定性が乏しいため）いずれの基を介してTDZDと結合していてもよく、芳香基がTDZDのNと直接結合していることが好ましい。

R<sub>1</sub>として使用可能な代表的置換基としては、次のものがある。

## 【化 2】



10

20

## 【0037】

ナフチルなどの量の高い芳香基を有する場合に、*in vivo*安定性およびバイオアベイラビリティに関して極めて良好な結果が得られた。特に、 $\alpha$ -ナフチルの場合に良好な結果が得られた。 $R_1$ が $\alpha$ -ナフチルであるとき、これは非置換 $\alpha$ -ナフチルであるのが好ましい。

TDZDの4位の置換基に関しては、 $R_a$ および $R_b$ がHであるのが好ましい。

## 【0038】

もう1つの実施形態では、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ は水素、置換もしくは非置換アルキル、 $CO R_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OR_7$ 、 $-NR_7R_8$ 、またはハロゲンから独立に選択されるのが好ましい。

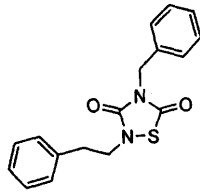
## 【0039】

最も好ましくは、4位の置換基は非置換ベンジルである。

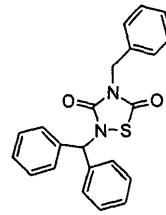
本発明の代表的化合物としては、次のもの

30

## 【化 3】

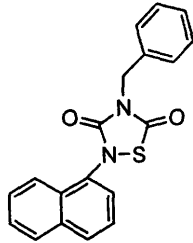


4-ベンジル-2-フェネチル-[1, 2, 4]  
チアジアゾリジン-3, 5-ジオン

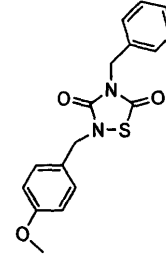


4-ベンジル-2-ジフェニルメチル-1, 2, 4-  
チアジアゾリジン-3, 5-ジオン

10

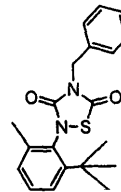


4-ベンジル-2-ナフタレン-1-イル-  
[1, 2, 4] チアジアゾリジン-  
3, 5-ジオン

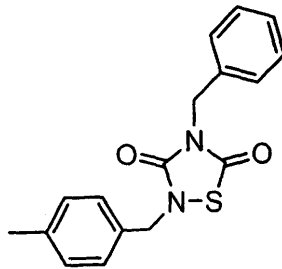


4-ベンジル-2-(4-メトキシベンジル)-[1, 2, 4]  
チアジアゾリジン-3, 5-ジオン

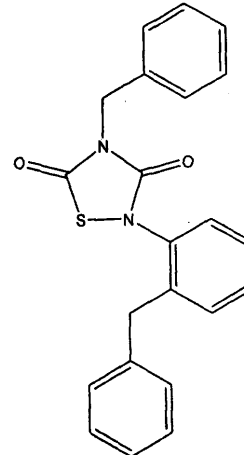
20



4-ベンジル-2-(2-tert-ブチル-6-メチルフェニル)-  
[1, 2, 4] チアジアゾリジン-3, 5-ジオン



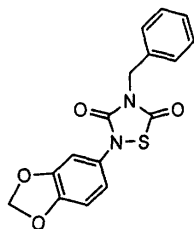
4-ベンジル-2-(4-メチルベンジル)-  
[1, 2, 4] チアジアゾリジン-3, 5-ジオン



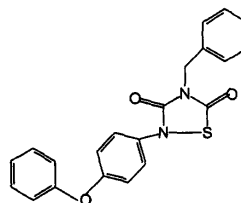
4-ベンジル-2-(2-ベンジルフェニル)-  
[1, 2, 4] チアジアゾリジン-3, 5-ジオン

30

40



2-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル-4-ベンジル-  
[1, 2, 4] チアジアゾリジン-3, 5-ジオン



4-ベンジル-2-(4-フェノキシフェニル)-  
[1, 2, 4] チアジアゾリジン-3, 5-ジオン

10

ならびにそれらの塩、プロドラッグおよび溶媒和物がある。

【0040】

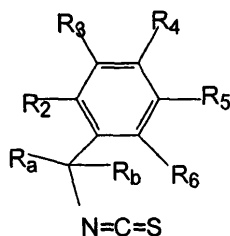
上記定義の式 (I) の化合物は利用可能な合成的手法によって得ることができる。これらの手法のうちいくつかの例が WO 01 / 85685 および US 2003 / 0195238 およびそれらの中の参考文献に記載されている。これらの文書の内容は引用することによりそのまま本明細書の一部とされる。

【0041】

よって、もう1つの態様では、本発明は、請求項 1 ~ 11 のいずれかの一項に記載の式 (I) の化合物またはその塩もしくは溶媒和物の製造方法を提供し、その方法は、式 II

【化 4】

20



式II

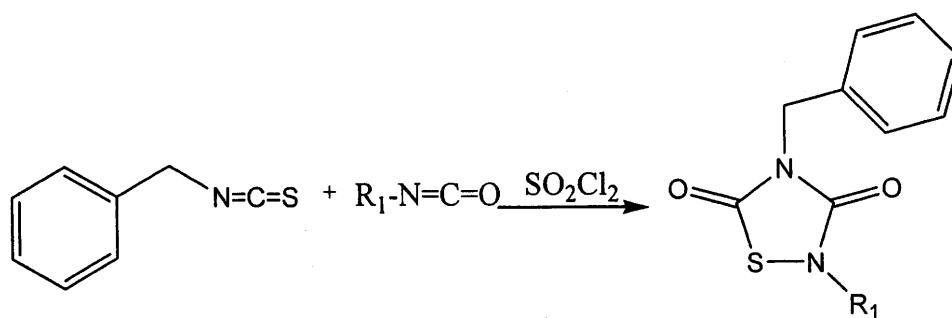
のベンジル置換イソチオシアネートと式  $R_1-N=C=O$  の化合物とを反応させることを含む。方法を提供する。

30

【0042】

例えば、次のような手順を用いて 4-N-ベンジル置換チアジアゾリジンを製造することができる。

【化 5】



スキーム 1

40

スキーム 1 の一般実験手順は、例えば、Slomczynska, U.; Barany, G., "Efficient Synthesis of 1,2,4-Dithiazolidine-3,5-diones (Dithiasuccinoyl-amines) and observations on formation of 1,2,4-Thiadiazolodione-3,5-dione by related Chemistry", J. Heterocyclic Chem., 1984, 21, 241-246に記載されている。

50

## 【 0 0 4 3 】

例えば、ヘキサン、エーテルまたはTHFなどの好適な溶媒中、ベンジルイソチオシアネートおよび各場合に示されているイソシアネートの溶液に、窒素雰囲気下、好ましくは低温、好ましくは約5℃で攪拌しながら塩化スルフルルを滴下する。添加が終わったところで、その混合物を、例えば、室温で20時間攪拌することにより反応させる。その後、得られた生成物を、吸引濾過または溶媒蒸発などの常法により単離し、次いで、精製を行う（例えば、再結晶または適当な溶出剤を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる）。

## 【 0 0 4 4 】

塩化スルフルルの代わりとして他のいずれかの塩素化剤の使用、試薬の添加順序および反応条件（溶媒、温度など）の変更など、他の選択の手順も当業者には明らかであろう。

これらの反応生成物は所望により、結晶化、クロマトグラフィーおよびトリチュレーションなどの常法によって精製してもよい。

## 【 0 0 4 5 】

1つの好ましい医薬上許容される形態は結晶形態であり、医薬組成物中のそのような形態を含む。塩および溶媒和物の場合、付加的なイオン部分および溶媒部分も無毒でなければならない。本発明の化合物は種々の多型形態で存在する場合があります、本発明はこのようなあらゆる形態を包含するものとする。

## 【 0 0 4 6 】

本発明のもう1つの態様は、上記のようなGSK-3阻害剤でGSK-3介在疾病を処置または予防する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に治療上有効な量の式(I)の化合物またはその医薬組成物を投与することを含む。

## 【 0 0 4 7 】

本明細書において「GSK-3介在疾病またはGSK-3介在症状」とは、GSK-3が役割を果たすことが知られている疾病またはその他の有害な症状もしくは病態を意味する。このような疾病または症状は、限定されるものではないが、糖尿病、糖尿病関連症状；アルツハイマー病などの痴呆症、パーキンソン病、進行性核上麻痺、亜急性硬化性汎脳炎性パーキンソン症候群、脳炎後パーキンソン症候群、拳闘脳炎、グアムパーキンソン症候群、痴呆合併症、ピック病、皮質基底変性症、前頭側頭性痴呆、ハンチントン病、AIDS関連痴呆、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症および神経外傷性疾患（急性脳卒中など）をはじめとする慢性神経変性症状；癲癇；鬱病、精神分裂症および双極性障害などの気分障害；脳卒中後の機能回復の促進；脳出血（例えば、孤立性脳アミロイドアングリオパチーによるもの）；脱毛症；肥満症；アテローム性動脈硬化症性心血管疾患；高血圧症；多嚢胞性卵巣症候群；X症候群；虚血；脳損傷、特に外傷性脳損傷；癌；白血病；ダウン症候群；レビー小体病；炎症；慢性炎症性疾患；癌および過形成などの過剰増殖性疾患；および免疫不全が挙げられる。

## 【 0 0 4 8 】

本発明の特定の実施形態では、式(I)の化合物またはそれらの医薬組成物、例えば経口形はアルツハイマー病の処置のために用いられる。

本発明のもう1つの実施形態では、式(I)の化合物またはそれらの医薬組成物、例えば経口形は糖尿病の処置のために用いられる。

## 【 0 0 4 9 】

本発明のもう1つの実施形態では、式(I)の化合物またはそれらの医薬組成物、例えば経口形は鬱病の処置のために用いられる。

本発明のもう1つの実施形態では、式(I)の化合物またはそれらの医薬組成物、例えば経口形は脳損傷の処置のために用いられる。

## 【 0 0 5 0 】

本発明はさらに、患者に投与するための、本発明の化合物、その医薬上許容される塩、誘導体、プロドラッグまたは立体異性体を、医薬上許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含んでなる医薬組成物を提供する。

10

20

30

40

50



## 【 0 0 5 1 】

医薬組成物の例としては、経口投与、局所投与または非経口投与用の固体（錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒など）または液体（溶液、懸濁液またはエマルション）組成物が挙げられる。

好ましい実施形態では、これらの医薬組成物は経口形である。経口投与に好適な投与形は錠剤およびカプセル剤であってよく、結合剤、例えば、シロップ、アラビアガム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントガム、もしくはポリビニルピロリドン；増量剤、例えば、ラクトース、糖類、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールもしくはグリシン；錠剤滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム；崩壊剤、例えば、デンプン、ポリビニルピロリドン、グリコール酸ナトリウムデンプンもしくは微晶質セルロース；またはラウリル硫酸ナトリウムなどの医薬上許容される湿潤剤といった当技術分野で公知の通常の賦形剤を含み得る。

10

## 【 0 0 5 2 】

これらの固体経口組成物は配合、充填または打錠の常法によって製造することができる。繰り返し配合操作を行うことで、多量の増量剤を用いてこれらの組成物中に有効薬を分布させることができる。このような操作は当技術分野では常法である。錠剤は例えば、湿式または乾式造粒により製造することができ、所望により通常の製薬実践で周知の方法に従い、特に腸溶コーティングとしてコーティングすることができる。

## 【 0 0 5 3 】

これらの医薬組成物はまた、適当な単位投与形としての無菌溶液、懸濁液または凍結乾燥物など、非経口投与に適したものとすることもできる。充填剤、緩衝剤または界面活性剤など適切な賦形剤を使用することができる。

20

## 【 0 0 5 4 】

上述の処方物はスペインおよび米国薬局方および同様の参照教本に記載または引用されているものなどの標準法を用いて製造される。

本発明の化合物または組成物の投与は、静脈注入、経口製剤ならびに腹腔内および静脈内投与などのいずれの好適な方法によるものでもよい。経口投与は患者および処置する多くの疾病の慢性特性にとって便宜なものである。

## 【 0 0 5 5 】

一般に本発明の化合物の有効投与量は、選択された化合物の相対的効力、処置する疾患の重篤度および患者の体重によって異なる。しかしながら、有効化合物は典型的には一般に1回以上、例えば1日1回、2回、3回または4回投与し、典型的な1日総量は0.1 ~ 1000 mg / kg / 日の範囲である。

30

## 【 0 0 5 6 】

本発明の化合物および組成物は他の薬物とともに用いて併用療法を提供することができる。これら他の薬物は同じ組成物の一部であっても、あるいは、同時または異なる時間に投与する個別の組成物として提供してもよい。

## 【 0 0 5 7 】

もう1つの態様では、本発明は式(I)の化合物で生体サンプル中のGSK-3活性を阻害することに関し、この方法は生体サンプルを式(I)のGSK-3阻害剤と接触させることを含む。本明細書において「生体サンプル」としては、限定されるものではないが、細胞培養物またはその抽出物；in vitroアッセイに好適な酵素調製物；哺乳類から得られた生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙、または他の体液もしくはその抽出物が挙げられる。よって、一態様では、本発明は、生物学的アッセイの反応体としての、特に、GSK-3阻害のための反応体としての式Iの化合物の使用を対象とする。

40

以下の実施例により本発明をさらに説明する。これらの実施例は請求項で定義された本発明の範囲を限定するものではない。

## 【 実施例 】

## 【 0 0 5 8 】

50

## 化合物の合成

## 一般実験法：

ヘキサン、エーテルまたはTHF中、ベンジルイソチオシアネートおよび各場合に示されているイソシアネートの溶液に、窒素下、好ましくは低温、好ましくは約5℃で攪拌しながら塩化スルフリルを滴下する。添加が終わったところで、その混合物を室温で20時間攪拌する。その後、得られた生成物を、吸引濾過または溶媒蒸発により単離し、次いで、再結晶または適当な溶出剤を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製を行う。さらに詳しいことは、Slomczynska, U.; Barany, G., "Efficient Synthesis of 1,2,4-Dithiazolidine-3,5-diones (Dithiasuccinoyl-amines) and observations on formation of 1,2,4-Thiadiazolodione-3,5-dione by related Chemistry", J. Heterocyclic Chem., 1984, 21, 241-246に見出すことができる。

10

【0059】

## 実施例 1

2 - フェネチル - 4 - ベンジル - (1, 2, 4) チアジアゾリジン - 3, 5 - ジオン (1)

試薬：ジエチルエーテル (25 mL) 中、ベンジル - イソチオシアネート (6.5 mmol、0.85 mL)、フェネチルイソシアネート (6.5 mmol、0.89 mL) および  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (6.5 mmol、0.52 mL)。単離：溶媒蒸発。精製：シリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt / ヘキサン、1 : 4)。

収量：1.5 g (74%)、黄色油状物。

20

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.9 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $J=7.2$  Hz); 3.9 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $J=7.2$  Hz); 4.8 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7.2-7.4 (m, 10 H, 芳香族)

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 34.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 4.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 46.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 126.9; 128.5; 128.6; 136.6 (C 芳香族  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 128.1; 128.6; 128.6; 135.0 (C 芳香族  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 152.6 (3-C=O); 165.6 (5-C=O)。

分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ), C, H, N, S。

【0060】

## 実施例 2

4 - ベンジル - 2 - ナフタレン - 1 - イル - [1, 2, 4] チアジアゾリジン - 3, 5 - ジオン (2)

30

試薬：ヘキサン (50 mL) 中、ベンジル - イソチオシアネート (13 mmol、1.72 mL)、1 - ナフチル - イソシアネート (13 mmol、1.9 mL) および  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (13 mmol、1.04 mL)。単離：反応混合物の濾過。精製：EtOHからの再結晶化。

収量：3.8 g (87%)、白色針状結晶。融点 = 150

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.9 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7.3-7.9 (m, 12H, 芳香族)

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 46.5 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 128.3; 128.6; 129.0; 135.0 (C 芳香族, Ph); 122.0; 125.3; 126.8; 127.2; 127.5; 128.5; 130.8; 134.4 (C 芳香族, ナフチル); 152.2 (3-C=O); 165.9 (5-C=O)。

分析 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ), C, H, N, S。

40

【0061】

## 実施例 3 (比較)

2 - (1 - アダマンチル) - 4 - ベンジル - [1, 2, 4] チアジアゾリジン - 3, 5 - ジオン (3)

試薬：ジエチルエーテル (25 mL) 中、ベンジルイソチオシアネート (6.5 mmol、0.85 mL)、1 - アダマンチル - イソシアネート (6.5 mmol、1.15 g) および  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (6.5 mmol、0.52 mL)。単離：溶媒蒸発。精製：シリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt / ヘキサン、1 : 4)。収量：0.89 g (40%)、黄色結晶。融点 = 128.8

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.7 (m, 6H, アダマンチル); 2.2 (m, 3H, アダマンチル); 2.3 (m, 6H

50

, アダマンチル); 4.8 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 7.2-7.4 (m, 5H, 芳香族)

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 29.9; 30.0; 35.9; 41.0; 60.0 (C アダマンチル); 45.3 (CH<sub>2</sub>Ph); 127.8; 128.5; 128.6; 135.4 (C 芳香族)。

分析(C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S), C, H, N, S。

【 0 0 6 2 】

#### 実施例 4

4 - ベンジル - 2 - ( 4 - メチル - ベンジル ) - [ 1 , 2 , 4 ] チアジアゾリジン - 3 , 5 - ジオン ( 4 )

試薬: ジエチルエーテル ( 2 5 m L ) 中、ベンジルイソチオシアネート ( 6 . 5 m m o l、0 . 8 5 m L )、4 - メチルベンジル - イソシアネート ( 6 . 5 m m o l、0 . 9 0 m L ) および S O<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 6 . 5 m m o l、0 . 5 2 m L )。単離: 反応混合物の濾過。精製: M e O H からの再結晶化。

収量: 0 . 9 5 g ( 4 8 % )、白色固体。融点 = 6 9 . 1

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2.4 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4.7 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph); 4.8 (2H, s, CH<sub>2</sub>-Ph); 7.2 (s, 4H, 芳香族); 7.2-7.5 (m, 5H, 芳香族)。

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 21.3 (CH<sub>3</sub>); 45.9 (CH<sub>2</sub>Ph); 48.5 (CH<sub>2</sub>Ph); 128.1; 128.6; 128.7; 135.0 (C 芳香族); 128.4; 129.5; 131.1; 138.6 (C 芳香族); 152.8 (3-C=O); 165.7 (5-C=O)。

分析(C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S), C, H, N, S。

【 0 0 6 3 】

#### 実施例 5

4 - ベンジル 2 - ( ( 3 , 4 - メチレンジオキシ ) フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] チアジアゾリジン - 3 , 5 - ジオン ( 5 )

試薬: ジエチルエーテル ( 2 5 m L ) 中、ベンジルイソチオシアネート ( 6 . 5 m m o l、0 . 8 5 m L )、3 , 4 - ( メチレンジオキシ ) フェニル - イソシアネート ( 6 . 5 m m o l、1 . 0 6 m L ) および S O<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 6 . 5 m m o l、0 . 5 2 m L )。単離: 反応混合物の濾過。精製: M e O H からの再結晶化。

収量: 1 . 4 g ( 6 6 % )、白色固体。融点 = 1 2 6 . 5

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4.9 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 6.0 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O); 6.7-7.0 (m, 3H, 芳香族); 7.3-7.5 (m, 5H, 芳香族)

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 46.2 (CH<sub>2</sub>Ph); 128.2; 128.6; 129.0; 134.9 (C 芳香族); 101.8 (O-C H<sub>2</sub>-O); 106.4; 108.3; 118.2; 129.0; 148.1; 146.8 (C 芳香族); 151.2 (3-C=O); 164.9 (5-C=O)

分析(C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S), C, H, N, S。

【 0 0 6 4 】

#### 実施例 6

4 - ベンジル - 2 - ジフェニルメチル - 1 , 2 , 4 - チアジアゾリジン - 3 , 5 - ジオン ( 6 )

試薬: ジエチルエーテル ( 2 5 m L ) 中、ベンジルイソチオシアネート ( 6 . 5 m m o l、0 . 8 5 m L )、ジフェニルメチル - イソシアネート ( 6 . 5 m m o l、1 . 2 3 m L ) および S O<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 6 . 5 m m o l、0 . 5 2 m L )。単離: 反応混合物の濾過。精製: M e O H からの再結晶化。

収量: 1 . 7 9 g ( 8 0 % )、白色固体。融点 = 1 1 1 . 5

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 6.8 (s, 1H, Ph-CH-Ph); 7.2-7.4 (m, 15 H, 芳香族)

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 45.9 (CH<sub>2</sub>Ph); 61.6 (Ph-CH-Ph); 128.0; 128.6; 128.7; 135.0 (C 芳香族); 128.1; 128.5; 128.5; 137.5 (2xPh); 152.6 (3-C=O); 165.8 (5-C=O)

分析(C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S), C, H, N, S。

【 0 0 6 5 】

#### 実施例 7

4 - ベンジル - 2 - ( 4 - メトキシベンジル ) - [ 1 , 2 , 4 ] チアジアゾリジン - 3 ,  
5 - ジオン ( 7 )

試薬：ジエチルエーテル ( 25 mL ) 中、ベンジルイソチオシアネート ( 6.5 mmol、0.85 mL )、p - メトキシベンジル - イソシアネート ( 6.5 mmol、0.92 mL ) および  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  ( 6.5 mmol、0.52 mL )。単離：溶媒蒸発。精製：シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( AcOEt / ヘキサン、1 : 4 )。収量：1.30 g ( 61% )、黄色がかった固体。融点 = 86.4

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.8 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.7 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ -Ph-OMe); 4.8(s, 2H,  $\text{CH}_2$ -Ph); 7.2-7.4 (m, 5H, 芳香族); 6.8 (d, 2H, J=8.6 Hz); 7.2 (d, 2H, J=8.6 Hz)(芳香族)

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 45.9 ( $\text{CH}_2$ -Ph); 48.2 ( $\text{CH}_2$ -Ph-OMe); 55.2 (O- $\text{CH}_3$ ); 128.0; 129.8; 128.4; 135.0 (C 芳香族-Ph); 126.2; 128.5; 114.2; 159.7 (C 芳香族 Ph-OMe); 152.7 (3-C=O); 165.6 (5-C=O)。

分析 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ), C, H, N, S

【 0 0 6 6 】

#### 実施例 8

4 - ベンジル - 2 - ( 2 - tert - ブチル - 6 - メチル - フェニル ) - ( 1 , 2 , 4 )  
チアジアゾリジン - 3 , 5 - ジオン ( 8 )

試薬：ジエチルエーテル ( 15 mL ) 中、ベンジルイソチオシアネート ( 3.5 mmol、0.45 mL )、2 - tert - ブチル - 6 - メチルイソシアネート ( 3.5 mmol、662.5 mg ) および  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  ( 3.5 mmol、0.25 mL )。単離：溶媒蒸発。精製：シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( AcOEt / ヘキサン、1 : 10 )。収量：0.17 g ( 14% )、褐色固体。融点 = 89.8

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.4 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 2.1 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.9 (2d, 2H,  $\text{CH}_2$ -Ph, J=6.3 Hz); 7.1-7.5 (m, 8H, 芳香族)

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 17.8 ( $\text{CH}_3$ ); 31.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 35.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 46.2 ( $\text{CH}_2$ -Ph); 126.1; 128.6; 128.5; 135.1 (C 芳香族-Bn); 131.5; 150.4; 139.4; 128.1; 129.5; 129.9 (C 芳香族-Ph); 152.4 (3-C=O); 165.7 (5-C=O)

分析 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ), C, H, N, S。

【 0 0 6 7 】

#### 実施例 9

4 - ベンジル - 2 - ( 2 - ベンジル - フェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] チアジアゾリジン - 3 ,  
5 - ジオン ( 9 )

試薬：ジエチルエーテル ( 25 mL ) 中、ベンジルイソチオシアネート ( 6.5 mmol、0.85 mL )、2 - ベンジルフェニル - イソシアネート ( 6.5 mmol、0.82 mL ) および  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  ( 6.5 mmol、0.5 mL )。単離：反応混合物の濾過。精製：EtOHからの再結晶化。

収量：1.50 g ( 62% )、白色固体。融点 = 154.9

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 3.9 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ -Ph); 4.86 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ Ph); 6.9-7.5 (m, 14 H, 芳香族)  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 38.1 (Ph- $\text{CH}_2$ -Ph); 46.1( $\text{CN}_2$ -Ph); 135.1; 128.5; 128.6; 129.2 (C-Bn); 138.9; 129.9; 131.6; 128.4; 127.9; 133.1 (Ph- $\text{CH}_2$ -Ph); 140.9; 128.7; 128.6; 126.4 (Ph- $\text{CH}_2$ -Ph); 151.2 (3-C=O); 166.0 (5-C=O)

分析 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ), C, H, N, S。

【 0 0 6 8 】

#### 実施例 10

4 - ベンジル - 2 - ( 4 - フェノキシフェニル ) - [ 1 , 2 , 4 ] チアジアゾリジン - 3 ,  
5 - ジオン ( 10 )

試薬：ジエチルエーテル ( 50 mL ) 中、ベンジルイソチオシアネート ( 13 mmol、1.6 mL )、4 - フェノキシフェニル - イソシアネート ( 13 mmol、2.3 mL ) および  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  ( 13 mmol、1 mL )。単離：反応混合物の濾過。精製：EtOHからの再結晶化。

10

20

30

40

50

収量：4.12 g (84%)、白色固体。融点 = 88.8

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 4.92 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 7.0-7.6 (m, 14 H, 芳香族)

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 46.1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 134.9; 128.7; 129.1; 128.3 ( $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ); 130.1; 125.7; 119.2; 156.3 ( $\text{Ph-O-Ph}$ ); 156.3; 119.1; 129.8; 123.8 ( $\text{Ph-O-Ph}$ ); 151.1 (3-C=O); 165.0 (5-C=O)

分析 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ), C, H, N, S.

【0069】

生物学的方法

実施例 11

GSK-3 の阻害

GSK-3 活性は、対応する試験化合物の存在下および不在下で組換えヒト GSK-3 酵素、リン酸基供給源および GSK-3 基質の混合物をインキュベートし、この混合物の GSK-3 活性を測定することにより求めた。

【0070】

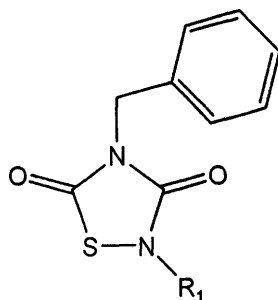
組換えヒトグリコーゲンシンターゼキナーゼ3 は、62.5  $\mu\text{M}$  のホスホグリコーゲンシンターゼペプチド-2 (GS-2)、0.5  $\mu\text{Ci}$  -  $^3\text{P}$ -ATP および終濃度 12.5  $\mu\text{M}$  の非標識 ATP の存在下、MOPS 8 mM pH 7.3、EDTA 0.2 mM、 $\text{MgCl}_2$  10 mM およびオルトバナジン酸ナトリウム中でアッセイした。最終アッセイ量は 20  $\mu\text{l}$  であった。30 で 30 分間インキュベートした後、15  $\mu\text{l}$  アリコートを用いて P81 ホスホセルロースパーパー上にスポットした。濾紙を各少なくとも 10 分間 4 回洗浄し、シンチレーションカウンターにてシンチレーションカクテル 1.5 ml を用いて計数した。化合物の  $\text{IC}_{50}$  値は、GraphPad Prism を用い、非線形回帰により阻害曲線を解析して算出した。

$\text{IC}_{50}$  (50% の酵素阻害を示す濃度) 値を表 1 にまとめる。

【0071】

【表 1】

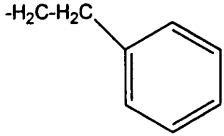
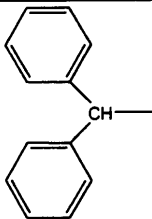
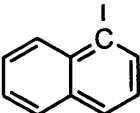
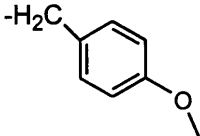
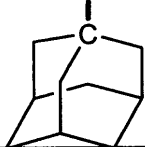
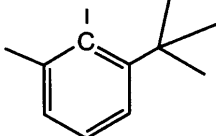
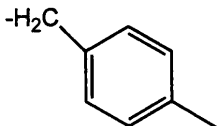
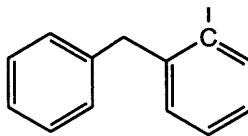
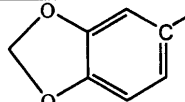
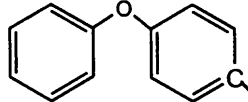
表 1 -  $\text{IC}_{50}$  値



10

20

30

化合物	R <sub>1</sub>	IC <sub>50</sub> GSK- 3 ( $\mu$ M)	化合物	R <sub>1</sub>	IC <sub>50</sub> GSK- 3 ( $\mu$ M)
1		3	6		2
2		2.4	7		< 50
3 (比較)		> 50	8		3
4		1.8	9		8
5		4.2	10		3

## 【 0 0 7 2 】

## 実施例 1 2

G S H および B S A との結合

## サンプル調製

これらの化合物（検量線用溶液 1 m M）を室温にて 3 0 分間、当モル濃度（1 m M）のグルタチオン(Sigma)およびウシ血清アルブミン（画分 V）(Sigma)とともにインキュベートした。その後、この溶液を濾過し、H P L C - U V / M S で分析した。

## 【 0 0 7 3 】

## クロマトグラフィー法

H P L C は、分析的分離のため、ならびに U V および質量測定のために用いる 2 9 9 6 フォトダイオードアレイおよび Z Q 2 0 0 0 質量分析計を備えた W a t e r s A l l i a n c e 2 6 9 5 を用い、シンメトリー C 1 8（2 . 1 × 1 5 0 m m、3 . 5  $\mu$  m）で

## 【 0 0 7 4 】

時間 (分)	%A	%B
0	1 0 0	0
2 0	0	1 0 0
2 1	1 0 0	0
2 5	1 0 0	0

流速：0.25 mL / 分；温度：30；検出：250 nm；注射量：10  $\mu$  L  
結果を表2にまとめる。

【0075】

【表2】

表2

化合物	%非結合化合物	
	グルタチオン	アルブミン
1	34.7	80.2
2	95.0	98.0
3 (比較)	15.0	54.0
4	32.3	67.2
5	72.0	65.5
6	52.0	84.0
7	31.0	68.3
8	59.4	62.3
9	71.7	91.4
10	100.0	98.9

【0076】

この表は、芳香環を持たない化合物3を除く総ての化合物が、アッセイした2つの特性のうち少なくとも1つで非結合化合物の50%を超えていることを明らかに示している。また、これら2つのアッセイにおいて非結合化合物の70%を超える化合物もいくつかある。TDZDの2位(R<sub>1</sub>)に芳香基が存在する場合には、これらの化合物の特性が明らかに向上する。この作用は置換基、または化合物5および10の場合のような電子供与置換基に少なくとも10個の芳香性炭素が存在する場合に大きくなる。また、芳香基がTDZDのNに直接結合する場合に結果が良好となることを観察することができる。フェニルオキシフェニルの場合、および - ナフチルの場合に最良の結果が見られた。これらのデータは従来のTDZD化合物に比べて明らかによいものである。実際、これまでに記載した2, 4, - ジベンジル - 1, 2, 4 - チアジアゾリジン - 3, 5 - ジオンでは、チアジアゾリジノンの2位に小さな置換基を有する場合にはグルタチオンアッセイで17.1、そしてアルブミンアッセイでは57.0の値を示し、これは例えば付加的メチル基を有する本発明の化合物4よりもはるかに小さく、芳香環を持たない比較例3の範囲である。そして、R

<sub>1</sub> = ベンゾイルを有する化合物はアッセイ中に分解され、従って、式Iの化合物よりもはるかに性能が悪かった。

【0077】

### 実施例13

経口投与および静脈投与後の脳浸透性

この試験はスペインのCIDA S.A.L., Sta Perpetua de Mogola (Barcelona)で行った。本試験の目的は化合物2(R<sub>1</sub> = - ナフチル)の薬物動態挙動と経口投与および静脈投与双方の後の脳組織におけるその蓄積を調べることであった。本試験にはスペインのCharles River研究室から入手したC57 / BL6マウス(15 ~ 30 g)を用いた。総てのマウスに乾燥ペレット状の標準マウス食を自由に摂らせた。水も自由に摂ることができた。処置前4時間は動物を絶食させたが、水は自由摂取とした。投与2時間後に餌を与えた。

【0078】

化合物2は、再蒸留水10.0%PEG400、10.0%クレモホール中に処方した

。投与経路は20 g / kg ( 10 mL / kg ) の経口投与1回および2 mg / kg ( 10 mL / kg ) の静脈投与1回とした。吸収の比例関係を判定するため、経口経路により200 mg / kg での追加実験も行った。

【0079】

各抽出時間には4個体(雄2個体、雌2個体)を用いた。血液をヘパリン処理し、遠心分離(3000 rpm、10分、5 ) の後、血漿アリコート2画分を-20 および-30 で分析(HPLC / MS - MS)まで保存した。

試験結果の要約を表3に示す。

【0080】

【表3】

表3

用量	200mg/kg	20mg/kg
Cmax	9061.34ng/mL	904.95ng/mL
バイオアベイラビリティ	評価せず	31.87%

化合物2は経口投与後GI管から速やかに吸収される。20 mg / kg の経口投与後の半減期は6時間であることが分かった。化合物2は31.87%のバイオアベイラビリティを示した。経口投与後にも静脈投与後にも、脳であるレベルの化合物2が検出された。このことは、式Iの化合物が良好なバイオアベイラビリティ特性を有し、GSK-3介在

疾病または症状の治療用薬物としての開発に適していることを示す。



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	15/08	(2006.01)	A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	5/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	37/04	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
			A 6 1 P	43/00	1 0 5
			A 6 1 P	37/04	

- (72)発明者 アナ、マルティネス、ヒル  
スペイン国マドリッド、トレス、カントス、アベニーダ、デ、ラ、インドゥストリア、5 2
- (72)発明者 イザベル、ドロソロ、ディアス  
スペイン国マドリッド、トレス、カントス、アベニーダ、デ、ラ、インドゥストリア、5 2
- (72)発明者 メルセデス、アロンソ、カスコン  
スペイン国マドリッド、トレス、カントス、アベニーダ、デ、ラ、インドゥストリア、5 2
- (72)発明者 ヘマ、パニソ、デル、プリエゴ  
スペイン国マドリッド、トレス、カントス、アベニーダ、デ、ラ、インドゥストリア、5 2
- (72)発明者 アナ、フエルテス、ウエルタ  
スペイン国マドリッド、トレス、カントス、アベニーダ、デ、ラ、インドゥストリア、5 2
- (72)発明者 マリア、ホセ、ペレス、プエルト  
スペイン国マドリッド、トレス、カントス、アベニーダ、デ、ラ、インドゥストリア、5 2
- (72)発明者 ミゲル、メディナ、パディーリャ  
スペイン国マドリッド、トレス、カントス、アベニーダ、デ、ラ、インドゥストリア、5 2

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特表2003-532708(JP, A)

J. Med. Chem., 2002年, 45(6), pp.1292-1299

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K