



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1946398 B

(45) 授权公告日 2011.03.30

(21) 申请号 200580012141.4

(22) 申请日 2005.04.04

(30) 优先权数据

04075997.9 2004.04.05 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.10.08

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2005/003613 2005.04.04

(87) PCT申请的公布数据

WO2005/097117 EN 2005.10.20

(73) 专利权人 神经药物有限公司

地址 西班牙马德里

(72) 发明人 安娜·马丁纳茨吉尔

伊莎贝尔·多龙索罗迪亚斯

默西迪斯·阿郎索切斯孔

赫马·帕尼索德尔普列戈

安娜·富埃尔特韦尔塔

玛丽亚何塞·佩雷斯普埃尔托

米格尔·麦迪纳帕迪拉

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 韩克飞

(51) Int. Cl.

A61K 31/433 (2006.01)

C07D 285/08 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 01/85685 A1, 2001.11.15, 权利要求
7, 23, 25, 实施例 1, 表 5, 第 10 页倒数第 5 行 - 第
11 页第 8 行, 图 1.

审查员 尹俊亭

权利要求书 5 页 说明书 17 页

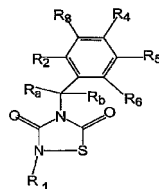
(54) 发明名称

噻二唑二酮作为 GSK-3 抑制剂

(57) 摘要

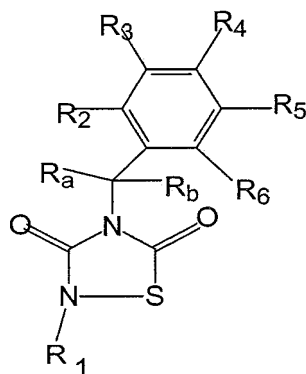
提供通式 (I) 的噻二唑烷化合物及其药物可接受的组合物, 其中 R_1 为具有至少 8 个选自 C 或 O 的原子的有机基团, 其不通过 -C(O)- 直接与 N 相连, 并至少包含芳环。这些化合物为选择性的 GSK-3 抑制剂并具有改良的生物利用度。它们用于治疗 GSK-3 介导的疾病, 其中包括阿尔茨海默

病、II 型糖尿病、抑郁症和脑损伤。



(I)

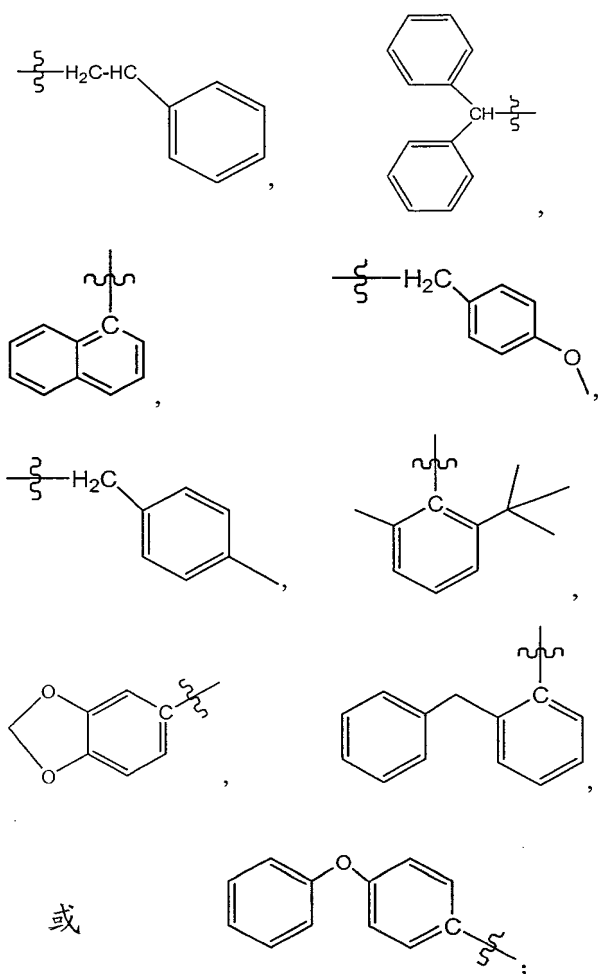
1. 通式 (I) 化合物或其药物可接受的盐,



通式 (I)

其中:

R₁ 为选自下列的基团:



R_a、R_b 为 H;

R₂、R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 独立选自氢、取代或未取代的具有 1 至 8 个碳原子的烷基、-COR₇、-C(O)OR₇、-C(O)NR₇R₈、-CN、-OR₇、-NR₇R₈、-NO₂ 或卤素,

每一 R_7 和 R_8 独立地选自氢、取代或未取代的具有 1 至 8 个碳原子的烷基；

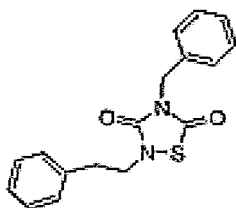
其中被取代的基团可以在一个或多个位置被一个或多个选自下列的适当基团取代：卤素、氰基、羟基、硝基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自氢、取代或未取代的具有 1 至 8 个碳原子的烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或卤素；

其中被取代的基团可以在一个或多个位置被一个或多个选自下列的适当基团取代：卤素、羟基和硝基。

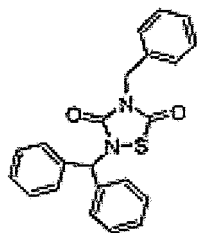
3. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 是 H。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其具有如下式：



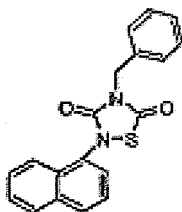
或其药物可接受的盐。

5. 如权利要求 1 所述的化合物，其具有如下式：



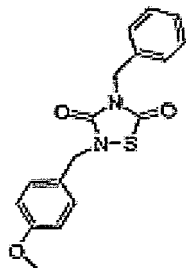
或其药物可接受的盐。

6. 如权利要求 1 所述的化合物，其具有如下式：



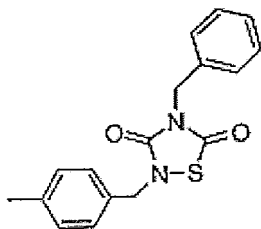
或其药物可接受的盐。

7. 如权利要求 1 所述的化合物，其具有如下式：



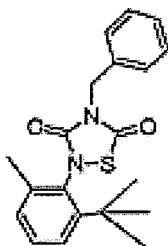
或其药物可接受的盐。

8. 如权利要求 1 所述的化合物,其具有如下式:



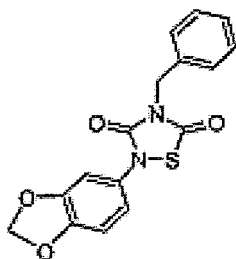
或其药物可接受的盐。

9. 如权利要求 1 所述的化合物,其具有如下式:



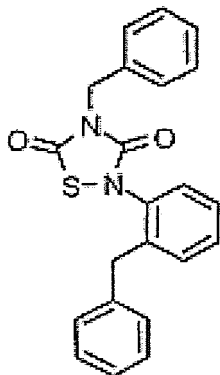
或其药物可接受的盐。

10. 如权利要求 1 所述的化合物,其具有如下式:



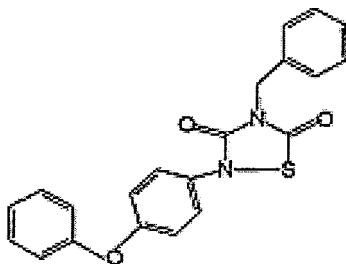
或其药物可接受的盐。

11. 如权利要求 1 所述的化合物,其具有如下式:



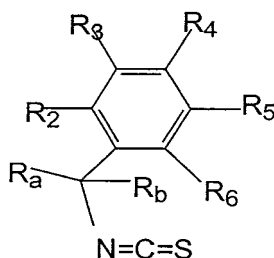
或其药物可接受的盐。

12. 如权利要求 1 所述的化合物,其具有如下式:



或其药物可接受的盐。

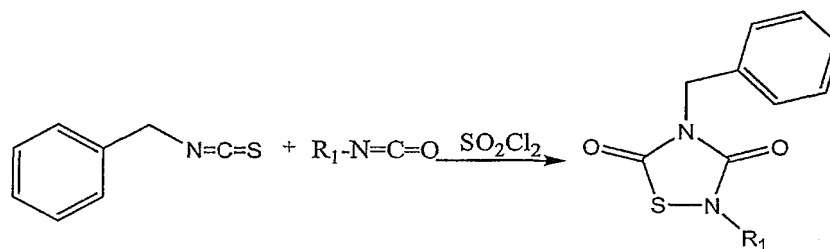
13. 权利要求 1-12 中任一权利要求所要求的通式 (I) 化合物或其盐的制备方法, 所述方法包括通式 II 所示的苄基取代的异硫氰酸酯与式 $R_1-N=C=O$ 所示的化合物反应,



通式 II

其中 R_a 、 R_b 、 R_1 - R_6 具有与权利要求 1 中所定义的相同的含义。

14. 如权利要求 13 所述的方法, 所述方法包括如下反应:



其中 R_1 如权利要求 1 所定义。

15. 药物组合物, 其包括权利要求 1-12 中任一权利要求所要求的化合物或其药物可接受的盐和药物可接受的载体。

16. 如权利要求 15 所述的药物组合物, 其用于口服给药。

17. 权利要求 1-12 中任一权利要求所定义的化合物在制备用于治疗 GSK-3 介导的疾病或疾病状态的药物中的用途, 所述疾病或疾病状态选自 II 型糖尿病, 阿尔茨海默病, AIDS 相关的痴呆, 急性中风, 抑郁症, 精神分裂症, 双相性精神障碍, X 综合征, 局部缺血, 癌症和超常增生。

18. 权利要求 1-12 中任一权利要求所定义的化合物在制备用于治疗 GSK-3 介导的疾病或疾病状态的药物中的用途, 所述疾病或疾病状态选自脱发症, 肥胖症, 动脉粥样硬化心血管疾病, 高血压, 多囊性卵巢综合征, 白细胞减少症, 唐氏综合征, 路易小体病, 癫痫, 心境障碍, 炎症和脑损伤。

19. 如权利要求 18 所述的用途, 其中所述疾病为慢性炎性疾病。

20. 权利要求 1-12 中任一权利要求所定义的化合物在制备用于治疗 GSK-3 介导的疾病

或疾病状态的药物中的用途,所述疾病或疾病状态选自帕金森氏症,进行性核上性麻痹症,亚急性硬化性全脑炎帕金森病,脑炎后帕金森综合征,拳击相关脑炎,关岛帕金森氏症-失智症复合症,皮克病,皮质基底节变性,额颞叶痴呆症,亨廷顿舞蹈病,肌萎缩性脊髓侧索硬化症和多发性硬化症。

21. 如权利要求 17 所述的用途,其中所述疾病为阿尔茨海默病。

22. 如权利要求 20 所述的用途,其中所述疾病为进行性核上性麻痹症。

23. 如权利要求 17 所述的用途,其中所述疾病为抑郁症。

24. 如权利要求 17 所述的用途,其中所述疾病为超常增生。

25. 权利要求 1-12 中任一权利要求所定义的通式 (I) 化合物作为用于 GSK-3 抑制作用的生物分析反应物的用途。

噻二唑二酮作为 GSK-3 抑制剂

发明领域

[0001] 本发明涉及酶抑制剂,并且更特别地涉及糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3) 的杂环抑制剂,涉及这类化合物的制备方法,包含这类化合物的药物组合物,及其在治疗和 / 或预防涉及 GSK-3 的、诸如阿尔茨海默病或非胰岛素依赖型糖尿病的疾病中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 近年来,对与目标疾病相关的酶和其它生物分子结构更好的理解极大地帮助了对新的治疗剂的探索。蛋白激酶已成为广泛研究主题的一类重要的酶。许多疾病都与由蛋白激酶介导的事件所引发的异常细胞应答相关有关。这些疾病包括自身免疫疾病、炎症疾病、神经和神经变性疾病、癌症、心血管疾病、变态反应和哮喘、阿尔茨海默病或激素相关疾病。因此,已经在药物化学上付出了极大的努力以便找到作为治疗剂有效的蛋白激酶抑制剂。

[0004] 糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 为包含 α 和 β 同型异构体的丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶,每一同型异构体由不同基因编码 (参见 Coghlan 等人, *Cheinistiy & Biology*, 7, 793-803 (2000); Kim 和 Kimmel, *Curr. Opinion Genetics Dev.*, 10, 508-514 (2000))。所述丝氨酸 / 苏氨酸激酶糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 在多种受体连接的信号传导途径中具有关键作用 (参见 Doble, BW, Woodgett, JRJ. *Cell Sci.* 2003, 116 :1175-1186)。这些途径内的失调被认为在几种普遍的人类病症的发展中起着决定性作用,所述的人类病症例如 II 型糖尿病 (参见 Kaidanovich O, Eldar-Finkelman H, *Expert Opin. Ther. Targets*, 2002, 6 : 555-561)、阿尔茨海默病 (参见 Grimes CA, Joje RS, *Prog. Neurobiol.* 2001, 65 :391-426)、诸如躁狂抑郁病症和神经变性疾病的 CNS 紊乱和慢性炎症性疾病 (参见 Hoeflich KP, Luo J, Rubie EA, Tsao MS, Jin O, Woodgett J, *Nature* 2000, 406 :86-90)。这些疾病可能由 GSK-3 发挥作用的某些细胞信号传导途径的异常行为引起或者导致该异常行为。

[0005] 已发现 GSK-3 使许多调节蛋白磷酸化并调控其活性。这些蛋白质包括糖原合成酶,其为糖原合成所必需的限速酶、微管相关蛋白 Tau、基因转录因子 β -连环蛋白 (catenin)、翻译起始因子 eIF2B 以及 ATP 柠檬酸裂合酶、体轴发育抑制因子 (axin)、热休克因子-1、c-Jun、c-Myc、c-Myb、CREB 和 CEPBa。这些不同的蛋白靶点在细胞代谢、增殖、分化和发育的许多方面涉及 GSK-3。

[0006] 目前, GSK-3 的抑制可能代表分别通过胰岛素模拟、tau 脱磷酸作用和淀粉样处理或转录调控开发用于治疗这些未解决疾病的新药物实体的可行性策略 (参见 Martinez A, Castro A, Dorronsoro I, Alonso M, *Med. Res. Rev.*, 2002, 22 :373-384)。

[0007] 在已发现的具有 GSK-3 抑制作用的各种不同化学结构中 (参见 Dorronsoro, I; Castro, A; Martínez, A *Exp Opin Ther Patents* 2002, 12 :1527-1536; Alonso, M. 和 Martínez, A. *Current Medicinal Chemistry* 2004, 11, 753-761), 2,4-二取代的噻二唑二酮 (thiadiazolidinone) (TDZD) 表现为首要的 ATP-非竞争性 GSK-3 抑制剂 (参见 Martinez A, Alonso M, Castro A, Perez C, Moreno F, *J Med Chem*, 2002, 45 :1292-1299; W00185685 和 US 2003/0195238)。这些化合物具有很大的价值,因为它们具有选择性且未表现出对诸如 PKA、PKC、CK-2 和 CDK1/ 细胞周期蛋白 B 的其它多种激酶的抑制作用。但是噻二唑二酮

具有与亲核试剂反应的倾向,并且这一特性可能危害它们的药物潜力。

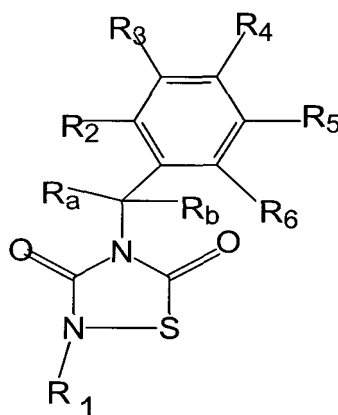
[0008] 亟需寻找良好的 GSK-3 抑制剂,该 GSK-3 抑制剂具有有效性和选择性,且具有良好的“可药性”性能,即:涉及给药、分布、代谢和排泄的良好药物特性。

[0009] 发明描述

[0010] 利用一些我们的分子模拟结果与理论,我们设计并合成了第二代 2,4-二取代的噻二唑二酮(TDZD),其对于诸如谷胱甘肽和 BSA(牛血清白蛋白)的含巯基的生物分子非常稳定。令人惊讶的是,这些化合物也具有具有良好的可药性特征,特别是口服生物利用度和血脑屏障的穿透性。

[0011] 本发明一方面涉及通式 I 的化合物或其药物可接受的盐、前药或溶剂化物:

[0012]



[0013] I

[0014] 其中:

[0015] R_1 为具有至少 8 个选自 C 或 O 原子的有机基团,其不通过 $-C(O)-$ 直接与 N 连接,并至少包含芳环;

[0016] R_a 、 R_b 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-COR_7$ 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-C(O)NR_7R_8$ 、 $-C=NR_7$ 、 $-CN$ 、 $-OR_7$ 、 $-OC(O)R_7$ 、 $-S(O)_t-R_7$ 、 $-NR_7R_8$ 、 $-NR_7C(O)R_8$ 、 $-NO_2$ 、 $-N=CR_7R_8$ 或卤素,

[0017] t 为 0、1、2 或 3,

[0018] 每一 R_7 和 R_8 独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、卤素;

[0019] 其中 R_a 和 R_b 可共同形成 $=O$ 基团,并且其中任何一对 R_aR_2 、 R_2R_3 、 R_3R_4 、 R_4R_5 、 R_5R_6 、 R_6R_b 或 R_7R_8 可共同形成环状取代基。

[0020] 我们发现在所述噻二唑二酮的 4 位具有苄基样结构以及在 2 位具有包含一个或多个芳环的大基团的化合物与 GSK-3 酶相互作用最佳,并同时表现出良好的可药性性能。

[0021] 优选那些 R_1 具有芳基的化合物,所述芳基具有至少 10 个芳香碳。这些化合物显示良好的活性、稳定性并且减少与诸如谷胱甘肽和白蛋白的血浆蛋白的结合。

[0022] 也优选 R_1 具有直接与所述噻二唑烷(thiadiazolidine)的 N 连接的芳基的化合物。

[0023] 在特定的实施方案中,优选 R_1 为萘基的化合物,最优选 R_1 为 α -萘基基团的化合物。

[0024] 另一类优选的化合物是那些在 TDZD4 位的取代基为未取代苄基基团的化合物。

[0025] 本发明的另一方面涉及药物组合物,该药物组合物包含通式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐、前药或溶剂化物,和药物可接受的载体 (carrier)、辅剂或介质 (vehicle)。在优选的实施方案中所述制剂为口服制剂。

[0026] 本发明也涉及以上定义的化合物在药物制造中的用途,该药物优选地用于 GSK-3 介导的疾病或疾病状态。

[0027] 或者,本发明也涉及 GSK-3 介导的疾病或疾病状态的治疗方法,所述方法包括将有效量的如上定义的通式 (I) 化合物或其药物可接受的盐、前药或溶剂化物对需要进行这种治疗的患者给药。

[0028] 另一方面,本发明也涉及以上定义的化合物作为用于生物分析的反应物的用途,优选为用于 GSK-3 抑制作用的反应物。

[0029] 本发明的另一方面涉及由恰当的异硫氰酸苄酯与式 $R_1-N=C=O$ 的异氰酸酯的反应制备以上通式 I 的化合物的方法。

[0030] 发明的详细说明

[0031] 本发明的典型化合物选择性地抑制 GSK-3 β , 而不抑制其它诸如 PKA、PKC、CK-2 和 CdK2 的能够消除所述效应的蛋白激酶。另外,其不与诸如谷胱甘肽和牛血清白蛋白的模型蛋白显著结合,这良好地表现了其在血浆中的稳定性。如实施例所示,其也显示了良好的吸收性和血脑屏障的穿透性。

[0032] 在通式 (I) 化合物的上述定义的中,下列术语具有如下所示的意思:

[0033] “烷基”是指直链或支链的烃链基团,所述烷基由碳原子和氢原子组成、包含不饱和键、具有一至八个碳原子,且以单键与所述分子的其余部分相连,所述烷基例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基等等。烷基基团可任选地被一个或多个取代基取代,该取代基例如为卤素、羟基、烷氧基、羧基、氰基、羰基、酰基、烷氧基羰基、氨基、硝基、巯基和烷基硫基。

[0034] “烷氧基”是指式 $-OR_a$ 的基团,其中 R_a 为如上定义的烷基基团,所述烷氧基例如为甲氧基、乙氧基、丙氧基等等。

[0035] “烷氧基羰基”是指式 $-C(O)OR_a$ 的基团,其中 R_a 为如上定义的烷基基团,所述烷氧基羰基例如为甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基等等。

[0036] “烷基硫基”是指式 $-SR_a$ 的基团,其中 R_a 为如上定义的烷基基团,所述烷基硫基例如为甲硫基、乙硫基、丙硫基等等。

[0037] “氨基”是指式 $-NH_2$ 、 $-NHR_a$ 、或 $-NR_aR_b$ 的基团,其中 R_a 和 R_b 如上所定义。

[0038] “芳基”是指苯基、萘基、茚基、fenanthryl 或蒽基的基团,优选苯基或萘基基团。所述芳基基团可任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基例如为本发明所定义的羟基、巯基、卤素、烷基、苯基、烷氧基、卤代烷基、硝基、氰基、二烷基氨基、氨基烷基、酰基和烷氧基羰基。

[0039] “芳烷基”指连接烷基的芳基。优选的实例包括苄基和苯乙基。

[0040] “酰基”是指式 $-C(O)-R_c$ 和 $-C(O)-R_d$ 的基团,其中 R_c 为如上定义的烷基基团, R_d 为

如上定义的芳基基团,所述酰基例如为乙酰基、丙酰基、苯甲酰基等等。

[0041] “芳酰基烷基”是指用 $-R_a-C(O)-R_d$ 取代的烷基基团,其中 R_a 为烷基基团。优选的实例包括苯甲酰基甲基。[verificar si es correcto]

[0042] “羧基”是指式 $-C(O)OH$ 的基团。

[0043] “环烷基”是指稳定的 3 元至 10 元单环或二环基团,所述环状烷基为饱和或部分饱和的,并且完全由碳和氢原子组成。除说明书中另有具体的叙述外,术语“环烷基”意为还包括任选地被一个或多个取代基取代的环烷基基团,所述取代基例如为烷基、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、烷氧基、羧基和烷氧基羰基。

[0044] “稠芳基”是指与另一环稠合的芳基基团,所述芳基基团尤其为苯基或杂芳基基团。

[0045] “卤素”是指溴、氯、碘或氟。

[0046] “卤代烷基”是指被一个或多个如上定义的卤素取代的如上定义的烷基基团,所述卤代烷基例如为三氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等等。

[0047] “杂环”是指杂环基基团。杂环指稳定的 3 元至 15 元环,其由碳原子和一至五个选自氮、氧、硫的杂原子组成,优选含有一种或多种杂原子的 4 元至 8 元环,更优选含有一种或多种杂原子的 5 元或 6 元环。为了本发明的目的,所述杂环可为单环、双环或三环系统,该系统可包括稠合环系统;以及在该杂环基基团中的氮、碳、硫原子可任选地被氧化;所述氮原子可任选地被季铵化;以及该杂环基基团可以是部分或完全饱和的或是芳香族的。这种杂环的实例包括但不限于氮杂卓(azepines)、苯并咪唑、苯并噻唑、呋喃、异噻唑、咪唑、吡啶、哌啶、哌嗪、嘌呤、喹啉、噻二唑、四氢呋喃。

[0048] 在本发明所述化合物中本发明所指的取代基团是指在一个或多个可利用的位置上可被一种或多种适当的基团取代的特定部分,例如卤素,如氟、氯、溴和碘;氰基;羟基;硝基;叠氮基;诸如 C1-6 烷酰基基团的烷酰基,如酰基等等;羧酰胺基;烷基基团,其包括那些具有 1 至约 12 个碳原子或具有 1 至约 6 个碳原子且更优选具有 1-3 个碳原子的烷基基团;烯基和炔基基团,其包括具有一个或多个不饱和键且具有 2 至约 12 个碳原子或 2 至约 6 个碳原子的基团;烷氧基基团,其具有一个或多个氧键且具有 1 至约 12 个碳原子或 1 至约 6 个碳原子;诸如苯氧基的芳氧基;烷基硫基基团,其包括那些具有一个或多个硫醚键且具有 1 至约 12 个碳原子或具有 1 至约 6 个碳原子的部分;烷基亚硫酰基基团,其包括具有一个或多个亚硫酰键且具有 1 至约 12 个碳原子或具有 1 至约 6 个碳原子的那些部分;烷基磺酰基基团,其包括具有一个或多个磺酰键且具有 1 至约 12 个碳原子或具有 1 至约 6 个碳原子的那些部分;氨基烷基基团,例如,其具有一个或多个 N 原子且具有 1 至约 12 个碳原子或具有 1 至约 6 个碳原子的基团;碳环芳基,其具有 6 个或更多碳,特别是苯基、萘基和诸如苄基的芳烷基。除非另有说明,被任选取代的基团可在该基团的每个可取代的位置含有取代基,且每个取代都相互独立于其它的取代。

[0049] 除非另有说明,本发明所述化合物也意味着包括仅在存在一个或多个同位素富集原子的方面有区别的化合物。例如,除了氢被氘或氚替换,或碳被 ^{13}C - 或 ^{14}C - 富集的碳或 ^{15}N - 富集的氮替换外,具有当前结构的化合物被包括在本发明的范围之内。

[0050] 术语“药物可接受的盐、衍生物、溶剂化物、前药”是指任何药物可接受的盐、酯、溶剂化物,或对接受者给药时能够(直接或间接)提供如本发明描述的化合物的任何其它化

合物。然而,可以理解非药物可接受的盐也在本发明的范围之内,因为那些盐也可以用于制备药物可接受的盐。可以通过本领域已知方法实现所述盐、前药和衍生物的制备。

[0051] 例如,本发明提供的化合物的药物可接受的盐是由含有碱性或酸性部分的母体化合物通过常规化学方法合成的。通常,例如,在水中或在有机溶剂中或在二者的混合物中由这些化合物的游离酸或碱的形式与化学计量的合适的碱或酸反应制备这些盐。通常,优选非水介质,如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇、乙腈。酸加成盐的实例包括矿物酸加成盐,如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐和磷酸盐,以及有机酸加成盐,如醋酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐和对甲苯磺酸盐。碱加成盐的实例包括,如钠、钾、钙、铵、镁、铝、锂盐,以及有机碱盐,如氨茶碱、乙醇胺、N, N- 二亚烷基乙醇胺、三乙醇胺、葡萄糖胺和碱性氨基酸盐。

[0052] 特别适宜的衍生物或前药是这些化合物:当将其对患者给药时(例如通过使用口服给药的化合物使其更易被吸收到血液中),增加本发明所述化合物的生物利用度,或者相对于母体种类,其增强母体化合物到生物区室(如脑或淋巴系统)的输送。

[0053] 任何为通式(I)化合物的前药的化合物均在本发明的范围之内。术语“前药”以其最广泛的意义被使用并且包括那些在体内转换为本发明所述化合物的衍生物。这样的衍生物容易被本领域技术人员想到,并且依据所述分子中存在的功能基团,该衍生物包括且不限于本发明所述化合物的下列衍生物:酯类、氨基酸酯、磷酸酯、金属盐磺酸酯、氨基甲酸酯和酰胺。产生给定起作用化合物的前药的公知方法的实例是本领域技术人员已知的,并且能在 Krogsgaard-Larsen 等人的“Textbook of Drugdesign and Discovery(药物设计与发现)”Taylor & Francis(2002 年 4 月)中找到。

[0054] 本发明的化合物可以是作为游离的化合物的或作为溶剂化物(如水合物)的晶体形式,并且意图将这两种形式都包括在本发明的范围之内。在本领域内,溶剂化的方法通常是公知的。合适的溶剂化物为药物可接受的溶剂化物。在特定的实施方案中,所述溶剂化物为水合物。

[0055] 通式(I)的化合物或其盐或溶剂化物优选药物可接受的形式或基本上纯的形式。药物可接受的形式指,尤其是指除了正常的诸如稀释剂和载体等的药物添加剂外具有药物可接受的纯度水平,并且不包括在正常剂量水平时被认为是有毒的物质。药品的纯度水平优选高于 50%,更优选高于 70%,最优选高于 90%。在优选实施方案中,通式(I)的化合物或其盐、溶剂化物或前药的纯度水平高于 95%。

[0056] 由上述通式(I)所示的本发明的化合物可以包括取决于手性中心存在的对映体或取决于多重键(如 Z/E)存在的异构体。所述单异构体、对映异构体或非对映异构体及其混合物在本发明的范围之内。

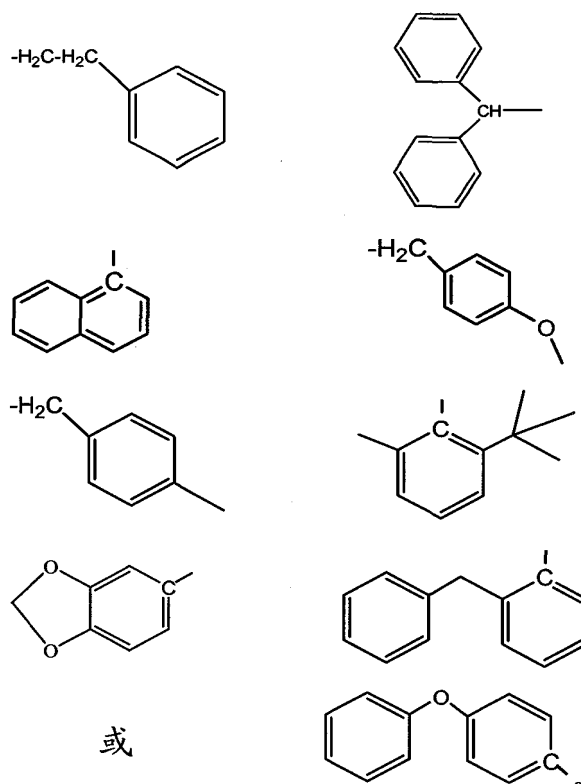
[0057] 我们发现以上通式 I 的化合物为选择性的 GSK-3 抑制剂(其未显示对其它激酶的抑制作用),另外,它们表现了适于药物开发的良好药物特性。实际上,通过适当选择 TDZD 环上取代基的大小和化学特性,我们得到对诸如谷胱甘肽和 BSA 的血浆分子非常稳定的、并且表现了良好的口服生物利用度和血液屏障穿透性的化合物。

[0058] R_1 包含芳族基团,这改善了稳定性。在实施方案中, R_1 具有至少 10 个芳香碳。或者,可以得到在所述芳香环上具有诸如烷氧基或亚甲基二氧基的供电子基团的良好化合物。

[0059] 虽然 R_1 可通过除了 $-C(O)-$ 以外 (由于其在血浆中降解以及稳定性差) 的任何基团与 TDZD 连接, 但是优选所述芳香族基团直接与 TDZD 的 N 相连。

[0060] 可用作 R_1 的代表性取代基如下:

[0061]



[0062] 具有诸如萘基的大芳香基团的化合物在体内获得了很好的稳定性和生物利用度结果。特别是 α -萘基给予良好的结果。当 R_1 为 α -萘基时, 优选未取代的 α -萘基。

[0063] 关于在 TDZD4 位上的所述取代基, 优选 R_a 和 R_b 为 H。

[0064] 在另一实施方案中, 优选 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、 COR_7 、 $-C(O)OR_7$ 、 $-OR_7$ 、 $-NR_7R_8$ 或卤素。

[0065] 最优选 4 位上的取代基为未取代的苄基。

[0066] 本发明的代表性化合物为如下的化合物:

[0067]



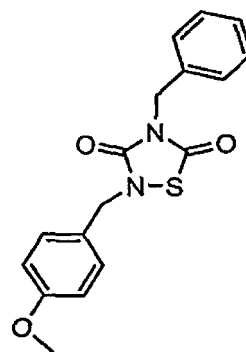
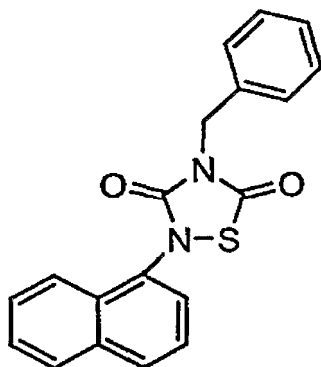
[0068] 4-苄基-2-苄基-[1,2,4]噻二唑烷-3,5-二酮

[0069]

4-苄基-2-二苯甲

基 -1,2,4-
5- 二酮
[0070]

噻二唑烷 -3,

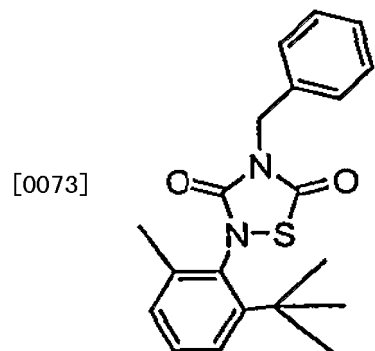


[0071] 4- 苄基 -2- 萘基 -1- 基 -[1,2,4] 噻二唑烷 -3,5- 二酮

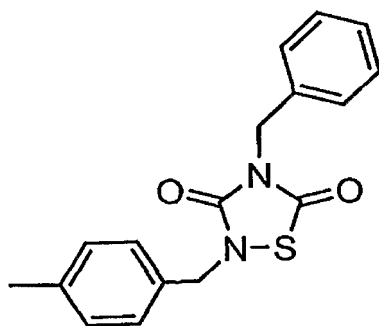
[0072]

4- 苄基 -2-(4- 甲氧
噻

基 - 苄基)-[1,2,4]
二唑烷 -3,5- 二酮



[0073]



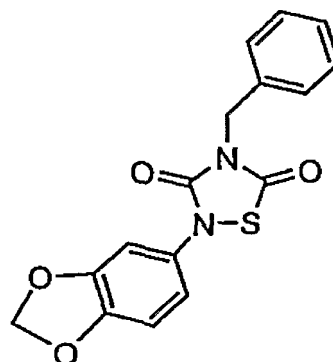
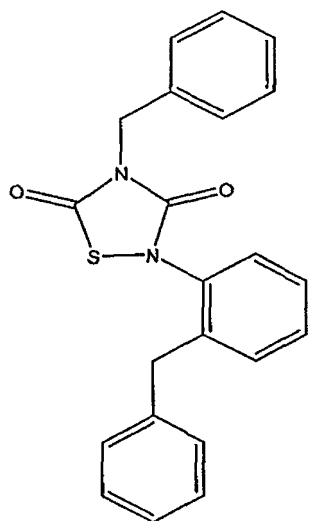
[0074] 4- 苄基 -2-(2- 叔丁基 -6- 甲基 - 苯基)-[1,2,4] 噻二唑烷 -3,5- 二酮

[0075]

4- 苄基 -2-(4- 甲
噻

基 - 苄基)-[1,2,4]
二唑烷 -3,5- 二酮

[0076]



[0077] 4-苄基-2-(2-苄基-苯基)-[1,2,4] 噻二唑烷-3,5-二酮

[0078]

2-苯并[1,3] 间二氧杂

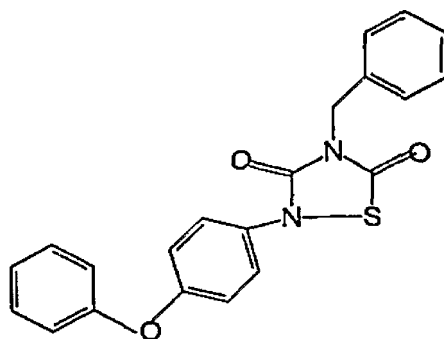
环戊烯-5-基-

4-苄基-[1,2,4]

噻二唑烷-3,5-二

酮

[0079]



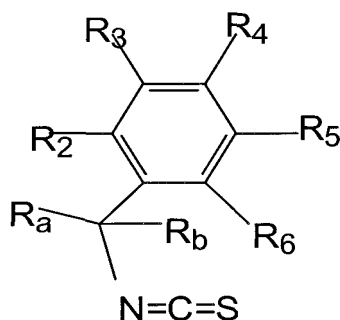
[0080] 4-苄基-2-(4-苯氧基-苯基)-[1,2,4] 噻二唑烷-3,5-二酮

[0081] 及其盐、前药和溶剂化物。

[0082] 可以通过可利用的合成步骤得到以上定义的通式 (I) 的化合物。这些步骤的一些实例在 w001/85685 和 US2003/0195238 以及其中的参考文献中有所描述。在此引入这些文件的全部内容作为参考。

[0083] 因此,另一方面,本发明提供了权利要求 1-11 中任一权利要求所要求的通式 (I) 的化合物或其盐或溶剂化物的制备方法,其包括通式 II 的苄基取代的异硫氰酸酯与式 $R_1-N=C=O$ 的化合物反应。

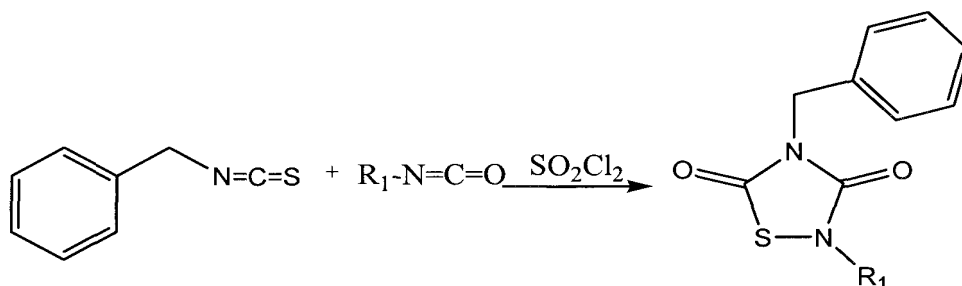
[0084]



[0085] 通式 II

[0086] 例如,以下步骤可用于生成 4-N- 苄基取代的噻二唑二酮:

[0087]



[0088] 方案 1

[0089] 例如在 Slomczynska, U.; Barany, G, “Efficient Synthesis of 1,2,4-Dithiazolidine-3,5-diones (Dithiasuccinoyl-amines) and observations on formation of 1,2,4-Thiadiazolidine-3,5-dione by related Chemistry (1,2,4-二噻唑烷-3,5-二酮 (二噻丁二酰-胺) 的有效合成及通过相关的化学反应观察 1,2,4-噻二唑烷-3,5-二酮的生成)”, J. Heterocyclic Chem., 1984, 21, 241-246 中描述了方案 1 的一般实验步骤。

[0090] 例如,在氮气气氛中,优选在低温下,优选在约 5 °C 下,在搅拌条件下将磺酰氯逐滴加入至苄基异硫氰酸酯和每种情况中所表明的异氰酸酯的诸如己烷、乙醚或 TNF 的适宜溶剂的溶液中。当添加完成时,使混合物反应,例如通过在室温下搅拌 20 小时。此后,采用诸如抽吸过滤或溶剂蒸发的常规方法分离所得产物,然后进行纯化(如通过重结晶或通过采用合适洗脱液的硅胶柱层析)。

[0091] 其它可选择的步骤对于本领域的技术人员将是显而易见的,诸如 采用任何其它的氯化剂代替磺酰氯、改变反应物的添加顺序和反应条件(溶剂、温度等)。

[0092] 如果需要,反应产物可采用诸如结晶、层析和研磨的常规方法纯化。

[0093] 一种优选的药物可接受的形式为晶体形式,包括以药物组合物的这种形式。在盐和溶剂化物的情况下,添加的离子和溶剂部分也必须是无毒的。本发明的化合物可表现为不同的多晶形式,本发明旨在包括所有这些形式。

[0094] 本发明另一方面涉及使用上述 GSK-3 抑制剂治疗或预防 GSK-3 介导的疾病的方法,所述方法包括对需要这种治疗的患者给予治疗有效量的通式 (I) 的化合物或其药物组合物。

[0095] 本文此处使用的术语“GSK-3 介导的疾病”或“GSK-3 介导的疾病状态”意思是公

知的 GSK-3 发挥作用的任何疾病或其它的有害疾病状态或状况。这样的疾病或疾病状态包括但不限于糖尿病,糖尿病相关的疾病状态,包括痴呆的慢性神经变性疾病状态,如阿尔茨海默病、帕金森氏症,进行性核上性麻痹症,亚急性硬化性全脑炎帕金森病,脑炎后帕金森综合征,拳击相关脑炎 (pugilistic encephalitis),关岛巴金森氏症 - 失智症复合症,皮克病,皮质基底节变性、额颞叶痴呆症、亨廷顿舞蹈病,AIDS 相关的痴呆,肌萎缩性脊髓侧索硬化症,多发性硬化症和诸如急性中风、癫痫的神经外伤性疾病,诸如抑郁症、精神分裂症和双相性精神障碍的心境障碍,中风后功能恢复促进 (promotion of functional recovery post stroke),脑出血 (例如,由于孤立性脑淀粉样血管病 (solitary cerebral amyloid angiopathy)),脱发症,肥胖症,动脉粥样硬化心血管疾病,高血压,多囊性卵巢综合征,X 综合征,局部缺血,脑损伤,尤其是外伤性脑损伤,癌症,白细胞减少症,唐氏综合征,路易小体病,炎症,慢性炎性疾病,癌症和诸如超常增生和免疫缺陷的过度增生性疾病。

[0096] 在本发明的特定实施方案中,通式 (I) 的化合物或其诸如口服形式的药物组合物用于治疗阿尔茨海默病。

[0097] 在本发明的另一实施方案中,通式 (I) 的化合物或其诸如口服形式的药物组合物用于治疗糖尿病。

[0098] 在本发明的另一实施方案中,通式 (I) 的化合物或其诸如口服形式的药物组合物用于治疗抑郁症。

[0099] 在本发明的另一实施方案中,通式 (I) 的化合物或其诸如口服形式的药物组合物用于治疗脑损伤。

[0100] 本发明还提供对患者给药的药物组合物,所述药物组合物包含本发明的化合物、其药物可接受的盐、衍生物、前药或立体异构体和药物可接受的载体、辅剂或介质。

[0101] 药物组合物的实例包括用于口服、局部或胃肠道外给药的任何固体 (片剂、丸剂、胶囊、粒剂等) 或液体 (溶液、混悬液或乳剂) 组合物。

[0102] 在优选实施方案中,药物组合物为口服形式。用于口服给药的合适剂型可以是片剂及胶囊,并且可以含有本领域已知的常规赋形剂,如结合剂,例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨糖醇、黄芪胶或聚乙烯吡咯酮;如充填剂,例如乳糖、蔗糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨糖醇或甘氨酸;如压片润滑剂,例如硬脂酸镁;如崩解剂,例如淀粉、聚乙烯吡咯酮、羧甲淀粉钠或微晶纤维素;或药物可接受的湿润剂,例如十二烷基硫酸钠。

[0103] 固体口服组合物可通过掺和、充填、压片的常规方法制备。重复掺和操作可用于将所述活性剂分布在那些使用了大量填充剂的组合物的各处。这样的操作在本领域中是常规的。片剂可例如由湿法或干法制粒制备,根据在通常药物实践中公知的方法任选地包被所述片剂,尤其是使用肠溶衣进行包被。

[0104] 药物组合物也可适于胃肠道外给药,如以适当的单位剂型存在的无菌溶液、混悬液或低压冻干产品。可使用适当的赋形剂,例如填充剂、缓冲剂或表面活性剂。

[0105] 将采用诸如在西班牙和美国药典及类似参考文件中所描述或指出的标准方法制备所提及的制剂。

[0106] 本发明所述化合物或组合物的给药可以以任何合适的方法进行,例如静脉注射、口服制剂、腹膜内和静脉内给药。因为方便患者及需要治疗的许多疾病的慢性特点,所以优选口服给药。

[0107] 通常本发明的化合物的有效给药量取决于所选化合物的相对有效性、所治疗病症的严重度及患者的体重。然而,活性化合物通常以 0.1-1000mg/kg/ 天的总的日剂量每天一次或数次给药,例如每天 1、2、3 或 4 次给药。

[0108] 本发明的化合物和组合物可与其它药物使用以提供联合治疗。所述其它药物可以形成同一组合物的一部分,或作为同时或不同时给药的单独的组合物。

[0109] 本发明另一方面涉及用通式 (I) 的化合物抑制生物样品中的 GSK-3 的活性,所述方法包括将该生物样品与通式 (I) 的 GSK-3 抑制剂接触。此处所用术语“生物样品”包括但不限于细胞培养物或其提取物;适合体外分析的酶制剂;从哺乳动物或其提取物中获得的活组织检查材料;以及血液、唾液、尿液、粪便、精液、泪液或其它体液或其提取物。因此本发明一方面涉及通式 I 的化合物作为用于生物分析的反应物的用途,尤其是作为用于 GSK-3 抑制作用的反应物。

[0110] 以下实施例旨在进一步解释本发明。它们不应被解释为限制如权利要求所定义的本发明的范围。

[0111] 实施例

[0112] 化合物的合成

[0113] 通常的实验步骤:

[0114] 在氦气氛中,优选在低温下,优选在约 5℃ 下,在搅拌条件下将磺酰氯逐滴加入至苄基异硫氰酸酯和每种情况中所表明的异氰酸酯的己烷、乙醚或 TNF 的溶液中。当添加完成时,使该混合物反应,例如通过在室温下搅拌 20 小时。此后,采用诸如抽吸过滤或溶剂蒸发的常规方法分离结果产物,然后通过重结晶或通过采用适宜的洗脱液的硅胶柱层析进行纯化。详见 Slomczynska, U.; Barany, G, “Efficient Synthesis of 1,2,4-Dithiazolidine-3,5-diones (Dithiasuccinoyl-amines) and observations on formation of 1,2,4-Thiadiazolidine-3,5-dione by related Chemistry (1,2,4-二噻唑烷-3,5-二酮(二噻丁二酰-胺)的有效合成及通过相关化学观察 1,2,4-噻二唑烷-3,5-二酮的生成)”, J. Heterocyclic Chem., 1984, 21, 241-246。

[0115] 实施例 1

[0116] 2-苄基-4-苄基-(1,2,4)噻二唑烷-3,5-二酮 (1)

[0117] 反应试剂:在二乙醚 (25mL) 中,苄基-异硫氰酸酯 (6.5mmol, 0.85mL)、苄基异氰酸酯 (6.5mmol, 0.89mL) 和 SO₂Cl₂ (6.5mmol, 0.52mL)。分离:溶剂蒸发。纯化:硅胶柱层析 (AcOEt/己烷, 1 : 4)。

[0118] 收率:1.5g (74%), 黄色油状物。

[0119] ¹H-RMN (CDCl₃): 2.9 (t, 2H, CH₂CH₂Ph, J = 7.2Hz); 3.9 (t, 2H, CH₂CH₂Ph, J = 7.2Hz); 4.8 (s, 2H, CH₂Ph); 7.2-7.4 (m, 10H, arom)

[0120] ¹³C-RMN (CDCl₃): 34.9 (CH₂CH₂Ph); 4.9 (CH₂CH₂Ph); 46.2 (CH₂Ph); 126.9; 128.5; 128.6; 136.6 (C arom CH₂Ph); 128.1; 128.6; 128.6; 135.0 (C arom CH₂CH₂Ph); 152.6 (3-C = O); 165.6 (5-C = O)。

[0121] Anal (C₁₇H₁₆N₂O₂S), C, H, N, S

[0122] 实施例 2

[0123] 4-苄基-2-萘基-1-基-[1,2,4]噻二唑烷-3,5-二酮 (2)

[0124] 反应试剂:在己烷(50mL)中,苄基-异硫氰酸酯(13mmol,1.72mL)、1-萘基-异氰酸酯(13mmol,1.9mL)和 SO_2Cl_2 (13mmol,1.04mL)。

[0125] 分离:过滤反应混合物。纯化:从EtOH中重结晶。

[0126] 收率:3.8g(87%),白色针状物。 $\text{mp} = 150^\circ\text{C}$

[0127] ^1H -RMN(CDCl_3):4.9(s,2H, CH_2Ph);7.3-7.9(m,12H,arom.)

[0128] ^{13}C -RMN(CDCl_3):46.5(CH_2Ph);128.3;128.6;129.0;135.0(Carom,Ph);122.0;125.3;126.8;127.2;127.5;128.5;130.8;134.4(Carom,萘基);152.2(3-C=O);165.9(5-C=O)

[0129] Anal($\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$), C, H, N, S

[0130] 实施例3(对比的)

[0131] 2-(1-金刚烷基)-4-苄基-[1,2,4]噻二唑烷-3,5-二酮(3)

[0132] 反应试剂:在二乙醚(25mL)中,苄基异硫氰酸苄酯(6.5mmol,0.85mL)、1-金刚烷基-异氰酸酯(6.5mmol,1.15g)和 SO_2Cl_2 (6.5mmol,0.52mL)。分离:溶剂蒸发。纯化:硅胶柱层析(AcOEt/己烷,1:4)。

[0133] 收率:0.89g(40%),黄色晶体。 $\text{mp} = 128.8^\circ\text{C}$

[0134] ^1H -RMN(CDCl_3):1.7(m,6H,金刚烷基);2.2(m,3H,金刚烷基);2.3(m,6H,金刚烷基);4.8(s,2H, CH_2Ph);7.2-7.4(m,5H,arom)

[0135] ^{13}C -RMN(CDCl_3):29.9;30.0;35.9;41.0;60.0(C金刚烷基);45.3(CH_2Ph);127.8;128.5;128.6;135.4(Carom)

[0136] Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$), C, H, N, S

[0137] 实施例4

[0138] 4-苄基-2-(4-甲基-苄基)-[1,2,4]噻二唑烷-3,5-二酮(4)

[0139] 反应试剂:在二乙醚(25mL)中,苄基异硫氰酸苄酯(6.5mmol,0.85mL)、4-甲基苄基-异氰酸酯(6.5mmol,0.90mL)和 SO_2Cl_2 (6.5mmol,0.52mL)。分离:过滤反应混合物。纯化:从MeOH中重结晶。

[0140] 收率:0.95g(48%),白色固体。 $\text{mp} = 69.1^\circ\text{C}$

[0141] ^1H -RMN(CDCl_3):2.4(s,3H, CH_3);4.7(s,2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$);4.8(2H,s, $\text{CH}_2\text{-Ph}$);7.2(s,4H,arom);7.2-7.5(m,5H,arom)

[0142] ^{13}C -RMN(CDCl_3):21.3(CH_3);45.9(CH_2Ph);48.5(CH_2Ph);128.1;128.6;128.7;135.0(Carom);128.4;129.5;131.1;138.6(Carom);152.8(3-C=O);165.7(5-C=O)

[0143] Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$), C, H, N, S

[0144] 实施例5

[0145] 4-苄基-2-((3,4-亚甲基二氧基)苯基)-[1,2,4]噻二唑烷-3,5-二酮(5)

[0146] 反应试剂:在二乙醚(25mL)中,苄基异硫氰酸苄酯(6.5mmol,0.85mL)、3,4-(亚甲基二氧基)苯基-异氰酸酯(6.5mmol,1.06mL)和 SO_2Cl_2 (6.5mmol,0.52mL)。分离:过滤反应混合物。纯化:从MeOH中重结晶。

[0147] 收率:1.4g(66%),白色固体。 $\text{mp} = 126.5^\circ\text{C}$

[0148] ^1H -RMN(CDCl_3):4.9(s,2H, CH_2Ph);6.0(s,2H,0- CH_2 -O);6.7-7.0(m,3H,arom);7.3-7.5(m,5H,arom)

[0149] ^{13}C -RMN (CDCl_3) : 46.2 (CH_2Ph) ; 128.2 ; 128.6 ; 129.0 ; 134.9 (Carom) ; 101.8 ($\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$) ; 106.4 ; 108.3 ; 118.2 ; 129.0 ; 148.1 ; 146.8 (Carom) ; 151.2 ($3-\text{C}=\text{O}$) ; 164.9 ($5-\text{C}=\text{O}$)

[0150] Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$), C, H, N, S

[0151] 实施例 6

[0152] 4-苄基-2-二苯甲基-1,2,4-噻二唑烷-3,5-二酮 (6)

[0153] 反应试剂:在二乙醚 (25mL) 中,苄基异硫氰酸苄酯 (6.5mmol, 0.85mL)、二苯甲基-异氰酸酯 (6.5mmol, 1.23mL) 和 SO_2Cl_2 (6.5mmol, 0.52mL)。分离:过滤反应混合物。纯化:从 MeOH 中重结晶。

[0154] 收率:1.79g (80%), 白色固体。mp = 111.5°C

[0155] ^1H -RMN (CDCl_3) : 4.85 (s, 2H, CH_2Ph) ; 6.8 (s, 1H, $\text{Ph}-\text{CH}-\text{Ph}$) ; 7.2-7.4 (m, 15H, arom)

[0156] ^{13}C -RMN (CDCl_3) : 45.9 (CH_2Ph) ; 61.6 ($\text{Ph}-\text{CH}-\text{Ph}$) ; 128.0 ; 128.6 ; 128.7 ; 135.0 (C arom) ; 128.1 ; 128.5 ; 128.5 ; 137.5 (2xPh) ; 152.6 ($3-\text{C}=\text{O}$) ; 165.8 ($5-\text{C}=\text{O}$)

[0157] Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$), C, H, N, S

[0158] 实施例 7

[0159] 4-苄基-2-(4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4] 噻二唑烷-3,5-二酮 (7)

[0160] 反应试剂:在二乙醚 (25mL) 中,苄基异硫氰酸苄酯 (6.5mmol, 0.85mL)、对甲氧基苯甲基-异氰酸酯 (6.5mmol, 0.92mL) 和 SO_2Cl_2 (6.5mmol, 0.52mL)。分离:溶剂蒸发。纯化:硅胶柱层析 (AcOEt/ 己烷, 1 : 4)。

[0161] 收率:1.30g (61%), 浅黄色固体。mp = 86.4°C

[0162] ^1H -RMN (CDCl_3) : 3.8 (s, 3H, CH_3) ; 4.7 (s, 2H, $\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OMe}$) ; 4.8 (s, 2H, CH_2-Ph) ; 7.2-7.4 (m, 5H, arom) ; 6.8 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$) ; 7.2 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$) (Arom)

[0163] ^{13}C -RMN (CDCl_3) : 45.9 (CH_2-Ph) ; 48.2 ($\text{CH}_2-\text{Ph}-\text{OMe}$) ; 55.2 ($\text{O}-\text{CH}_3$) ; 128.0 ; 129.8 ; 128.4 ; 135.0 (C arom-Ph) ; 126.2 ; 128.5 ; 114.2 ; 159.7 (C arom Ph-OMe) ; 152.7 ($3-\text{C}=\text{O}$) ; 165.6 ($5-\text{C}=\text{O}$)

[0164] Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$), C, H, N, S

[0165] 实施例 8

[0166] 4-苄基-2-(2-叔丁基-6-甲基-苯基)-(1,2,4) 噻二唑烷-3,5-二酮 (8)

[0167] 反应试剂:在二乙醚 (15mL) 中,苄基异硫氰酸苄酯 (3.5mmol, 0.45mL), 2-叔丁基-6-甲基异氰酸酯 (3.5mmol, 662.5mg) 和 SO_2Cl_2 (3.5mmol, 0.25mL)。分离:溶剂蒸发。纯化:硅胶柱层析 (AcOEt/ 己烷, 1 : 10)。

[0168] 收率:0.17g (14%), 棕色固体。mp = 89.8°C

[0169] ^1H -RMN (CDCl_3) : 1.4 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 2.1 (s, 3H, CH_3) ; 4.9 (2d, 2H, CH_2-Ph , $J = 6.3 \text{ Hz}$) ; 7.1-7.5 (m, 8H, arom)

[0170] ^{13}C -RMN (CDCl_3) : 17.8 (CH_3) ; 31.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 35.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 46.2 (CH_2-Ph) ; 126.1 ; 128.6 ; 128.5 ; 135.1 (C arom-Bn) ; 131.5 ; 150.4 ; 139.4 ; 128.1 ; 129.5 ; 129.9 (C arom-Ph) ; 152.4 ($3-\text{C}=\text{O}$) ; 165.7 ($5-\text{C}=\text{O}$)

[0171] Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$), C, H, N, S

[0172] 实施例 9

[0173] 4-苄基-2-(2-苄基-苯基)-[1,2,4]噻二唑烷-3,5-二酮 (9)

[0174] 反应试剂:在二乙醚 (25mL) 中,苄基异硫氰酸苄酯 (6.5mmol,0.85mL)、2-苄基异硫氰酸苄酯 (6.5mmol,0.82mL) 和 SO_2Cl_2 (6.5mmol,0.5mL)。分离:过滤反应混合物。纯化:从 EtOH 中重结晶。

[0175] 收率:1.50g (62%),白色固体。mp = 154.9°C

[0176] ^1H -RMN (CDCl_3): 3.9 (s, 2H, Ph-CH₂-Ph); 4.86 (s, 2H, CH₂Ph);

[0177] 6.9-7.5 (m, 14H, arom)

[0178] ^{13}C -RMN (CDCl_3): 38.1 (Ph-CH₂-Ph); 46.1 (CH₂-Ph); 135.1; 128.5; 128.6; 129.2 (C-Bn); 138.9; 129.9; 131.6; 128.4; 127.9; 133.1 (Ph-CH₂-Ph); 140.9; 128.7; 128.6; 126.4 (Ph-CH₂-Ph); 151.2 (3-C = O);

[0179] 166.0 (5-C = O)

[0180] Anal. ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$), C, H, N, S

[0181] 实施例 10

[0182] 4-苄基-2-(4-苯氧基苯基)-[1,2,4]噻二唑烷-3,5-二酮 (10)

[0183] 反应试剂:在二乙醚 (50mL) 中,苄基异硫氰酸苄酯 (13mmol,1.6mL)、4-苯氧基异硫氰酸苄酯 (13mmol,2.3mL) 和 SO_2Cl_2 (13mmol,1mL)。分离:过滤反应混合物。纯化:从 EtOH 中重结晶。

[0184] 收率:4.12g (84%),白色固体。mp = 88.8°C

[0185] ^1H -RMN (CDCl_3): 4.92 (s, 2H, CH₂Ph); 7.0-7.6 (m, 14H, arom)

[0186] ^{13}C -RMN (CDCl_3): 46.1 (CH₂Ph); 134.9; 128.7; 129.1; 128.3 (CH₂-Ph); 130.1; 125.7; 119.2; 156.3 (Ph-O-Ph); 156.3; 119.1; 129.8;

[0187] 123.8 (Ph-O-Ph); 151.1 (3-C = O); 165.0 (5-C = O)

[0188] Anal. ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$), C, H, N, S.

[0189] 生物学方法

[0190] 实施例 11

[0191] GSK-3 β 抑制

[0192] 在存在和不存在相应的测试化合物的条件下,通过孵育重组人 GSK-3 酶、磷源和 GSK-3 底物的混合物,并通过测量此混合物的 GSK-3 活性测定 GSK-3 β 的活性。

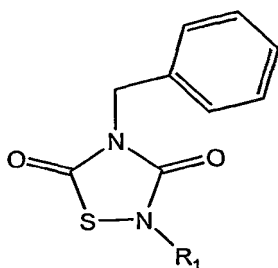
[0193] 在 62.5 μM 的磷酸基-糖原合成酶肽-2 (GS-2), 0.5 μCi γ - ^{33}P -ATP 和终浓度为 12.5 μM 的未标记的 ATP 存在下,在 8mM pH7.3 的 MOPS、0.2mM 的 EDTA、10mM 的 MgCl_2 和 0.25mM 的原钒酸钠中,分析重组人糖原合成酶激酶 3 β 。最终分析容积为 20 μl 。在 30°C 下孵育 30 分钟后,将 15 μl 的等份在 P81 磷酸纤维素纸上进行点样。洗涤 4 次滤纸,每次至少 10 分钟,并用 1.5ml 闪烁混合剂在闪烁计数器上计数。

[0194] 计算化合物的 IC_{50} 值,采用 GraphPad Prism 通过非线性回归分析抑制作用曲线。

[0195] IC_{50} (显示 50%酶抑制作用时的浓度) 值归纳于表 1 中。

[0196] 表 1- IC_{50} 值

[0197]



[0198]

化合物	R ₁	IC ₅₀ GSK-3 (μM)	化合物	R ₁	IC ₅₀ GSK-3 (μM)
1		3	6		2
2		2.4	7		< 50
3 对比		> 50	8		3
4		1.8	9		8
5		4.2	10		3

[0199] 实施例 12

[0200] 与 GSH 及 BSA 结合

[0201] 样品制备

[0202] 在室温下,用等摩尔浓度 (1mM) 的谷胱甘肽 (Sigma)、牛血清白蛋白 (Fraction V) (Sigma) 孵育化合物 (工作溶液为 1mM) 30 分钟。此后过滤溶液并用 HPLC-UV/MS 分析。

[0203] 层析方法

[0204] 以 symmetry C18 (2.1×150mm, 3.5 μm) 柱,使用具有 2996 光敏二极管阵列的 Waters Alliance 2695 和用于分析分离及用于 UV 和质量测定的 ZQ2000 质谱仪进行 HPLC。

用于洗脱的梯度为：

[0205]

时间（分钟）	% A	% B
0	100	0
20	0	100
21	100	0
25	100	0

[0206] 流量 :0.25mL/min ;温度 :30℃ ;检测 :250nm ;注射容积 :10 μ L

[0207] 结果归纳于表 2 中

[0208] 表 2

[0209]

化合物	% 未结合化合物	
	谷胱甘肽	白蛋白
1	34.7	80.2
2	95.0	98.0
3 (对比)	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

[0210]

9	71.7	91.4
10	100.0	98.9

[0211] 此表明明显地指出除不含有芳环的化合物 3 以外的所有化合物在分析的两项特性中至少有一项的未结合化合物高于 50%。也有一些化合物在两项分析中的未结合化合物高于 70%。在 TDZD2 位 (R_1) 上芳香基团的存在明显地改进了这些化合物的特性。若在所述取代基中具有至少 10 个芳香碳存在或有诸如在化合物 5 和 10 中的供电子取代基,此效应就更大。我们也可观察到当芳香基团与 TDZD 的 N 直接相连时结果更好。用苯氧苯基和 α -萘基获得了最好的结果。

[0212] 这些数据明显比那些以前的 TDZD 化合物更好。确实,前述的在噻二唑二酮 2 位上有较小的取代基的 2,4-联苄基-1,2,4-噻二唑烷-3,5-二酮在谷胱甘肽分析中得到 17,1 的值,在白蛋白分析中得 57,0 的值,这远低于例如具有附加甲基的本发明的化合物 4 的值,并且在无芳环的对比实施例 3 的范围内。具有 R_1 = 苯甲酰的化合物在该分析中分解,因而其表现得比通式 I 的化合物更差。

[0213] 实施例 13

[0214] 口服和静脉内给药后的脑穿透

[0215] 本研究是在 CIDAS. A. L, Sta Perpètua de Mogola (Barcelona) Spain 完成的。本研究的目的是调查在口服和静脉内给药后化合物 2 ($R_1 = \alpha$ -萘基) 的药物动力学行为及在脑组织中的可能的蓄积。

[0216] 本研究使用来自西班牙 Charles River 实验室的 C57/BL6 小鼠 (15-30g)。所有的小鼠均自由摄取干燥的、球状标准鼠粮。水可以任意取用。处理前让动物禁食 4 小时, 但任意给水。给药后饲喂 2 小时。

[0217] 将化合物 2 在含 10.0% 的 PEG400 和 10.0% 的聚乙二醇类化合物的双蒸水中进行组方。给药途径为 20g/kg (100mL/kg) 的单次口服给药和 2mg/kg (100mL/kg) 的单次静脉内给药。通过口服途径以 200mg/kg 实施另外的实验只是为了确定吸收比例。

[0218] 在每次抽取时使用 4 只动物 (2 只雄性和 2 只雌性)。将血液肝素化, 离心 (3000rpm, 10 分钟, 5°C) 后, 将两等份血浆储存于 -20°C 和 -30°C 直至测定 (HPLC/MS-MS)。

[0219] 该实验结果的总结显示于表 3 中。

[0220] 表 3

[0221]

剂量	200mg/kg	20mg/kg
C max	9061.34 ng/mL	904.95ng/mL
生物利用度	未评估	31.87%

[0222] 化合物 2 在口服给药后从 GI 通道被快速吸收。发现 20mg/kg 的口服给药后半衰期为 6 小时。化合物 2 表现出 31.87% 的生物利用度。口服和静脉内给药后均在脑中检测到化合物 2 的水平。这表明以上通式 I 的化合物具有良好的生物利用度特性并且适于开发为用于治疗 GSK-3 介导的疾病或疾病状态的药物。