

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-536111

(P2004-536111A)

(43) 公表日 平成16年12月2日(2004.12.2)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 277/20

A61K 31/426

A61P 17/14

A61P 25/00

A61P 25/14

F 1

C07D 277/58

A61K 31/426

A61P 17/14

A61P 25/00 101

A61P 25/14

テーマコード(参考)

4 C086

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-510645 (P2003-510645)
 (86) (22) 出願日 平成14年7月3日 (2002.7.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年12月26日 (2003.12.26)
 (86) 國際出願番号 PCT/SE2002/001338
 (87) 國際公開番号 WO2003/004478
 (87) 國際公開日 平成15年1月16日 (2003.1.16)
 (31) 優先権主張番号 0102440-5
 (32) 優先日 平成13年7月5日 (2001.7.5)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン(SE)

(71) 出願人 391008951
 アストラゼネカ・アクチエボラード
 A S T R A Z E N E C A A K T I E B O
 L A G
 スウェーデン国エスエー-151 85セ
 ーデルティエ
 (74) 代理人 100091731
 弁理士 高木 千嘉
 (74) 代理人 100080355
 弁理士 西村 公佑
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次

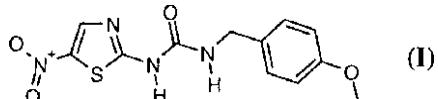
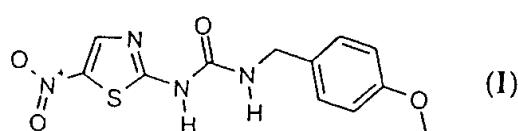
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 4-(4-メトキシベンジル)-N'-(5-ニトロ-1,3-チアゾール-2-イル)尿素、
 およびグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3 (GSK3) に関する症状の治療におけるその使用

(57) 【要約】

本発明は遊離塩基としての式I

【化1】



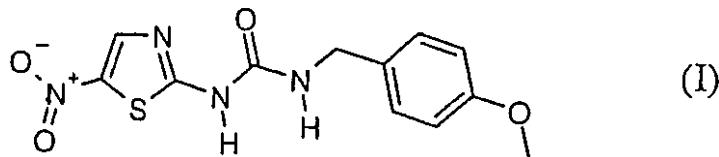
の新規な化合物またはその薬学的に許容し得る塩、その
 製造方法、治療的に有効な該化合物を含有する医薬製剤
 、そして治療における該化合物の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

遊離塩基としての式 I

【化 1】



10

の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2】

薬学的に許容し得る担体または希釈剤と共に、請求項 1 記載の化合物の治療的に有効な量を有効成分として含有する医薬製剤。

【請求項 3】

グリコーゲン合成酵素キナーゼ - 3 に関する症状の予防および / または治療に使用するための請求項 2 記載の医薬製剤。

【請求項 4】

例えば痴呆、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型痴呆パーキンソン・タイプ、グアムのパーキンソン痴呆複合、HIV痴呆、神経原線維変化の症状に関する疾患、筋萎縮性側索硬化症、大脳皮質基底核変性症、ボクサー痴呆、ダウン症候群、ハンチントン病、脳炎後パーキンソン症候群、進行性核上性麻痺、ピック病、ニーマン・ピック病、脳卒中、頭部外傷および他の慢性神経変性疾患、双極性障害、情動障害、鬱病、統合失調症、認知障害、I型およびII型糖尿病、糖尿病性神経障害、脱毛症ならびに薬剤による避妊の 1 つまたはそれ以上の症状の予防および / または治療に使用するための請求項 3 記載の医薬製剤。

20

【請求項 5】

症状が痴呆またはアルツハイマー病である請求項 4 記載の医薬製剤。

【請求項 6】

治療に使用するための請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 7】

グリコーゲン合成酵素キナーゼ - 3 に関する症状の予防および / または治療に使用するための請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

例えば痴呆、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型痴呆パーキンソン・タイプ、グアムのパーキンソン痴呆複合、HIV痴呆、神経原線維変化の症状に関する疾患、筋萎縮性側索硬化症、大脳皮質基底核変性症、ボクサー痴呆、ダウン症候群、ハンチントン病、脳炎後パーキンソン症候群、進行性核上性麻痺、ピック病、ニーマン・ピック病、脳卒中、頭部外傷および他の慢性神経変性疾患、双極性障害、情動障害、鬱病、統合失調症、認知障害、I型およびII型糖尿病、糖尿病性神経障害、脱毛症ならびに薬剤による避妊の 1 つまたはそれ以上の症状の予防および / または治療に使用するための請求項 1 記載の化合物。

40

【請求項 9】

痴呆またはアルツハイマー病の予防および / または治療に使用するための請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

グリコーゲン合成酵素キナーゼ - 3 に関する症状の予防および / または治療のための薬剤の製造における請求項 1 記載の化合物の使用。

【請求項 11】

例えば痴呆、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型痴呆パーキンソン・タイプ

50

、グアムのパーキンソン痴呆複合、HIV痴呆、神経原線維変化の症状に関連する疾患、筋萎縮性側索硬化症、大脳皮質基底核変性症、ボクサー痴呆、ダウント症候群、ハンチントン病、脳炎後パーキンソン症候群、進行性核上性麻痺、ピック病、ニーマン・ピック病、脳卒中、頭部外傷および他の慢性神経変性疾患、双極性障害、情動障害、鬱病、統合失調症、認知障害、I型およびII型糖尿病、糖尿病性神経障害、脱毛症ならびに薬剤による避妊の1つまたはそれ以上の症状の予防および/または治療のための薬剤の製造における請求項10記載の使用。

【請求項 1 2】

症状が痴呆またはアルツハイマー病である請求項11記載の使用。

【請求項 1 3】

グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3に関連する症状の予防および/または治療の方法であって、かかる予防および/または治療を必要とするヒトを含む哺乳類に、請求項1記載の式Iの化合物の治療的に有効な量を投与することを含む方法。

【請求項 14】

症状が1つまたはそれ以上の痴呆、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型痴呆パーキンソン・タイプ、グアムのパーキンソン痴呆複合、HIV痴呆、神經原線維変化の症候に関連する疾患、筋萎縮性側索硬化症、大脳皮質基底核変性症、ボクサー痴呆、ダウン症候群、ハンチントン病、脳炎後パーキンソン症候群、進行性核上性麻痺、ニーマン・ピック病、ピック病、脳卒中、頭部外傷および他の慢性神經変性疾患、双極性障害、情動障害、鬱病、統合失調症、認知障害、I型およびII型糖尿病、糖尿病性神經障害、脱毛症ならびに薬剤による避妊である、請求項13記載の方法。

【請求項 15】

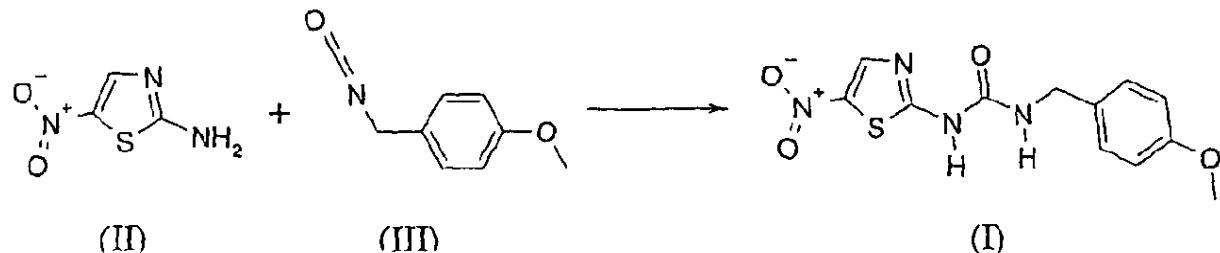
症状が痴呆またはアルツハイマー病である請求項14記載の方法。

【請求項 16】

式IIの化合物を式IIIの化合物と反応させることによって、式Iの化合物を製造する方法

8

【化 2】



【発明の詳細な説明】

【技術分野】

(0 0 0 1)

本発明は遊離塩基としての式Iの新規な化合物またはその薬学的に許容し得る塩、前述の化合物を含有する医薬製剤、そして前述の活性化合物の治療における使用に関する。本発明はさらに、式Iの化合物の製造方法に関する。

[0 0 0 2]

本発明の目的は、治療上の使用のために式Iの化合物を提供することであって、特にヒトを含む哺乳類におけるグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3 (GSK3) に関連する症状の予防および/または治療に有効である化合物を提供することである。とりわけ、GSK-3に対して選択的阻害を示す式Iの化合物を提供することである。

【背景技术】

〔 0 0 0 3 〕

グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3 (GSK3) は、異なる遺伝子によってコードされる

が触媒ドメイン内では非常に相同意のある、2つのアイソフォーム（および）から成るセリン／スレオニンプロテインキナーゼである。GSK3は中枢および末梢神経系に高度に発現する。GSK3はタウ、-カテニン、グリコーゲン合成酵素、ピルビン酸脱水素酵素および伸長開始因子2b（eIF2b）を含むいくつかの基質をリン酸化する。インシュリンおよび成長因子はプロテインキナーゼBを活性化し、該酵素はセリン9残基においてGSK3をリン酸化し、そしてそれを不活性化する。

【0004】

アルツハイマー病（AD）痴呆およびタウパシー

ADは認識力低下、コリン作用性障害および神経細胞の死、神経原線維変化、ならびにアミロイドの沈着から成る老人斑を特徴とする。ADにおける一連のこれらの現象は不明瞭ではあるが、関連性があると考えられている。グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3（GSK3）またはタウ（）をリン酸化するキナーゼは、ADの脳の過剰にリン酸化された部位において神経細胞中の微小管結合タンパク質を選択的にリン酸化する。

【0005】

過剰にリン酸化されたタンパク質は微小管に対してより低い親和性を有し、そしてADの脳において神経原線維濃縮体およびニューロピルスレッドを構成する主な要素である対らせんフィラメントとして蓄積する。これにより微小管の脱重合が生じ、軸索の瀕死および神経炎性ジストロフィーをもたらす。神経原線維変化はAD、筋萎縮性側索硬化症、グアムのパーキンソン痴呆、大脳皮質基底核変性症、ボクサー痴呆および頭部外傷、ダウント候群、脳炎後パーキンソン症候群、進行性核上性麻痺、ニーマン・ピック病およびピック病といった疾患で一貫して見出される。海馬の一次培養にアミロイドを添加すると、GSK3活性の誘発によっておよび対らせんフィラメントの高リン酸化様状態という結果を生じ、続いて軸索輸送が破壊されそして神経細胞が死に至る（Imahori and Uchida., J. Biochem 121:178-188, 1997）。GSK3は選択的に神経原線維濃縮体を標識化し、そしてADの脳の濃縮前の神経細胞において活性であることが示されている。GSK3タンパク質レベルはまた、ADの患者の脳組織において50%増加している。さらにGSK3は、解糖系の鍵となる酵素であるピルビン酸脱水素酵素をリン酸化し、そしてピルビン酸のアセチル-Co-Aへの転換を妨げる（Hoshi他., PNAS 93:2719-2723, 1996）。アセチル-Co-Aは、認識機能に関する神経伝達物質であるアセチルコリンの合成に不可欠である。したがってGSK3の阻害は、アルツハイマー病および上述した他の疾患に関連する認識障害ならびに進行に有利な効果を有し得る。

【0006】

慢性および急性の神経変性疾患

PI3K/Akt経路の成長因子により介される活性化は、神経細胞の生存に主要な役割を果たすことが示されている。この経路の活性化はGSK3の阻害をもたらす。最近の研究（Bhat他., PNAS 97:11074-11079 (2000)）は神経変性、例えば脳虚血の細胞および動物のモデルにおいて、または成長因子欠乏後にGSK3の活性が上昇することを指摘する。例えば活性部位のリン酸化は、アポトーシスを起こしやすい神経細胞において増加した。アポトーシスは細胞死の一形で、慢性および急性の変性疾患例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病およびHIV痴呆、虚血性脳卒中および頭部外傷において発現すると一般的に考えられている。リチウムは、GSK3の阻害をもたらす用量で、細胞および脳においてアポトーシスを抑制する点で神経保護的であった。したがってGSK3阻害剤は、神経変性疾患の経過を抑制する点で有効になり得るだろう。

【0007】

双極性障害（BD）

双極性障害は躁病の発症および鬱病の発症によって特徴付けられる。リチウムは、気分を安定化する作用に基づいてBDの治療に使用してきた。リチウムの不都合な点は薬効期の期間が限られること、そしてリチウム中毒をもたらし得る過量投与の危険性である。リチウムは治療的濃度でGSK3を阻害するという最近の発見により、この酵素が脳における

10

20

30

40

50

るリチウムの作用の主な標的であるという可能性が高まってきた (Stambolic 他., *Curr. Biol.* 6:1664-1668, 1996; Klein and Melton; *PNAS* 93:8455-8459, 1996)。したがって GSK3 の阻害は、情動障害を有する AD の患者におけるのと同様に、BD の治療においても治療的に関連があり得る。

【0008】

統合失調症

GSK3 は複数の細胞で進行する情報伝達力スケードに関係し、特に神経系の発達に関する。コズロフスキイ (Kozlofsky) 他 (*Am J Psychiatry* 2000 May; 157(5):831-3) は、GSK3 のレベルが統合失調症の患者の方が比較対象に比べて 41% 低いことを見出した。この研究は、統合失調症が神経系発達の病変に関係しそして GSK3 の異常な制御が統合失調症において役割を果たし得ることを指摘する。さらに、統合失調症に罹患した患者において - カテニンのレベルの低下が報告されている (Cotter 他., *Neuroreport* 9:1379-1383(1998))。

【0009】

糖尿病

インシュリンは脱リン酸化およびそれによるグリコーゲン合成酵素の活性化によって、骨格筋におけるグリコーゲン合成を刺激する。安静状態下では GSK3 はグリコーゲン合成酵素をリン酸化し、そして脱リン酸化によりそれを不活性化する。GSK3 はまた、II型糖尿病の患者の筋肉に過剰に発現する (Nikouli 他., *Diabetes* 2000 Feb; 49(2):263-71)。GSK3 の阻害はグリコーゲン合成酵素の活性を上昇させ、その結果、グルコースのグリコーゲンへの変換によってグルコースのレベルを低下させる。したがって、I型およびII型の糖尿病ならびに糖尿病性神経障害の治療において、GSK3 の阻害は治療的に関連があり得る。

【0010】

脱毛症

GSK3 は - カテニンをリン酸化しそして分解する。 - カテニンはケラチン (keratin) 合成の経路のエフェクターである。 - カテニンの安定化は体毛の発育の増加をもたらし得る。GSK3 でリン酸化された部位の突然変異によって安定化した - カテニンを示すマウスは、新たな体毛の形態形成に類似した過程を経る (Gat 他., *Cell* 1998 Nov 25; 95 (5):605-14)。その新規の毛包は、通常は胚形成においてのみ確立される皮脂腺および真皮乳頭を形成した。したがって、GSK3 の阻害は脱毛症の治療を提供し得る。

【0011】

経口避妊薬

ヴィジャジャラガヴァン (Vijayaraghavan) 他 (*Biol Repord* 2000 Jun; 62 (6):1647-54) は、運動能力のない精子に比べて運動能力のある精子において GSK3 が高濃度であることを報告した。免疫細胞化学は、精子頭部の前部および鞭毛に GSK3 が存在することを明らかにした。これらのデータは、精巣上体における運動開始および成熟した精子の機能の制御に、GSK3 が根本的に関わる重要な要素になり得ることを示唆する。GSK3 阻害剤は男性用避妊薬として有効になり得る。

【発明の開示】

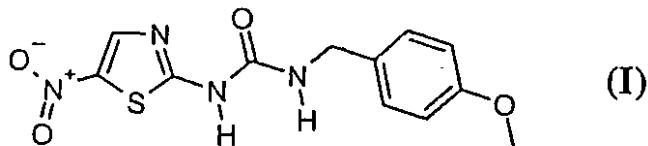
【0012】

本発明の目的は、GSK3 に対する選択的阻害作用を有しそして良好な生物学的利用能を有する化合物を提供することである。

【0013】

したがって、本発明は遊離塩基としての式 I

【化1】



の化合物またはその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0014】

本発明の化合物の薬学的に許容し得る適当な塩は、例えば十分に塩基性である酸付加塩であり、例えば無機もしくは有機の酸またはアルカリ金属の塩、アルカリ土類金属塩である。
10

【0015】

式Iの化合物は、ヒトまたは動物の体内で分解して式Iの化合物を与えるプロドラッグの形態で投与され得る。

式Iの化合物は溶媒和物の形態例えば水和物の形態でも、そして溶媒和物ではない形態でも存在できることもまた理解される。本発明はかかる形態をすべて含むと理解される。

【0016】

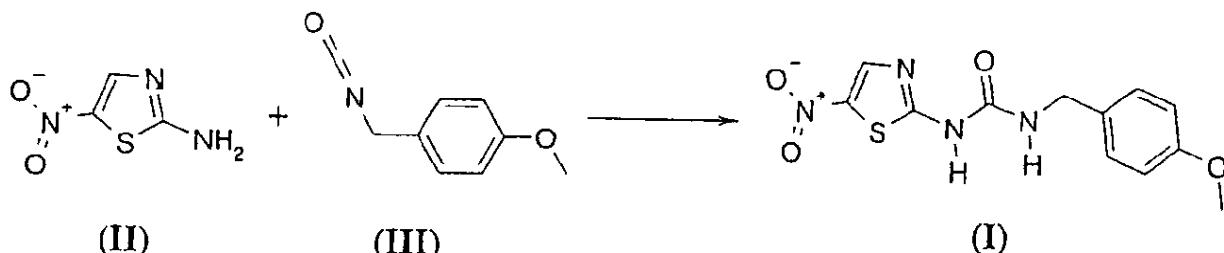
製造方法

本発明の他の態称は、遊離塩基としての式Iの化合物またはその薬学的に許容し得る塩を製造する方法を提供する。

【0017】

式Iの化合物の製造方法は、適当な溶媒例えばN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジオキサンまたはテトラヒドロフラン中で、+70~+150の範囲内の温度で式IIの化合物を式IIIの化合物と反応させることを含む。
20

【化2】



【実施例1】

【0018】

N-(4-メトキシベンジル)-N-(5-ニトロ-1,3-チアゾール-2-イル)尿素

N,N-ジメチルホルムアミド(6mL)中の2-アミノ-5-ニトロチアゾール(0.89g、6.13ミリモル)および4-メトキシベンジルイソシアネート(1g、6.13ミリモル)の混合物を、窒素雰囲気下100で15時間加熱した。その混合物を放置して冷却すると、水と酢酸エチルとの間に分離した。水層を、別に分配した酢酸エチルで抽出した。合一した有機層をブラインで洗浄し、乾燥した(MgSO₄)後、エバボレートして半固体の粗製生成物2.5gを得た。該物質の大半をクロロホルム/エタノール(98:2、約15mL)およびトリエチルアミン(3mL)に溶解した後、濾過した。溶解した粗製生成物を、CHCl₃/エタノール(95:5)を溶離液として用いてシリカゲルカラム上で精製し、黄色を帯びた固体として標題化合物408mgを得た(収率22%)。融点>190(分解); ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) 11.64(幅広s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.25-7.23(m, 3H), 6.92-6.89(m, 2H), 4.30(d, J=5.9Hz, 2H), 3.73(s, 3H); ¹³C NMR(DMSO-d₆, 100MHz) 164.42, 158.43, 153.48, 143.47, 140.80, 130.82, 128.72, 113.82, 55.08, 42.60; ESMS m/z 309 (M⁺+1)。
40

【0019】

医薬製剤

本発明の1つの態称にしたがって、グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3に関連する症状の予防および/または治療に使用するための、遊離塩基としての式Iの化合物またはその薬学的に許容し得る塩を含有する医薬製剤を提供する。

【0020】

該製剤は例えば錠剤、丸剤、シロップ剤、散剤、顆粒剤もしくはカプセル剤として経口投与に、滅菌液剤、懸濁剤もしくは乳剤として非経口的注射（静脈内、皮下、筋肉内、血管内もしくは注入を含む）に、軟膏剤、貼付剤もしくはクリーム剤として局所投与に、または坐剤として直腸投与に適する形態であり得る。

一般的に前述の製剤を、薬学的に許容し得る担体および希釈剤を使用して従来の方法で調製し得る。

【0021】

ヒトを含む哺乳類の治療における式Iの化合物の適当な1日量は、経口投与では体重1kg当たり約0.01~250mg、そして非経口投与では体重1kg当たり約0.001~250mgである。有効成分の典型的な1日量は広い範囲内で変動し、そして種々の要素例えば関係する適応症、投与経路、患者の年齢、体重および性別に依存するだろうし、さらには医師によって決定され得る。

【0022】

医学的使用

驚いたことに、遊離塩基としての本発明の化合物またはその薬学的に許容し得る塩はグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3（GSK3）の阻害に非常に適することが見出されている。したがって、本発明の化合物はグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3の活性に関連する症状の予防および/または治療に有効であると予想され、すなわち、かかる予防および/または治療を必要とするヒトを含む哺乳類に、GSK3の阻害作用を引き起こすために該化合物を使用し得る。

【0023】

GSK3は中枢および末梢神経系ならびに他の組織に高度に発現する。したがって、中枢および末梢神経系におけるグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3に関連する症状の予防および/または治療に、本発明の化合物は非常に適すると予想される。特に、例えば痴呆、アルツハイマー病、パーキンソン病、前頭側頭型痴呆パーキンソン・タイプ、グアムのパーキンソン痴呆複合、HIV痴呆、神経原線維変化の症状に関連する疾患、筋萎縮性側索硬化症、大脳皮質基底核変性症、ボクサー痴呆、ダウン症候群、ハンチントン病、脳炎後パーキンソン症候群、進行性核上性麻痺、ピック病、ニーマン・ピック病、脳卒中、頭部外傷および他の慢性神経変性疾患、双極性障害、情動障害、鬱病、統合失調症、認知障害、I型およびII型糖尿病ならびに糖尿病性神経障害、脱毛症そして薬剤による避妊の1つまたはそれ以上の症状の予防および/または治療に本発明の化合物は適すると予想される。

【0024】

特定の疾患の治療的または予防的処置に必要とされる用量は、処置を受ける動物、投与経路および処置される疾患の重症度によって必然的に変動するだろう。

本発明はまた、GSK3に関連する症状の予防および/または治療のための薬剤の製造における式Iの化合物の使用に関する。

【0025】

本明細書の文脈において「治療」という語は、それに反する明確な指示のある場合を除いて、処置および予防を含む。「治療的」および「治療的に」という語は、それに応じて解釈されるものとする。

【0026】

本発明はまた、GSK3の関連する症状に罹患しているか、または該症状の危険性のある患者における該症状の治療および/または予防の方法であって、式Iの化合物の有効量を患者に投与することを含む方法を提供する。

【0027】

10

20

30

40

50

非医学的使用

治療における使用の他に、遊離塩基としての式 I の化合物またはその薬学的に許容し得る塩はまた、治療上の新規な薬剤を研究する役割としての実験動物例えはネコ、イヌ、ウサギ、サル、ラットおよびマウスにおいて、GSK3 阻害剤の有効性測定のための生体外および生体内の試験方法の開発および標準化における薬理学的ツールとしても有効である。

【0028】

薬理学

GSK3 のシンチレーション近接アッセイにおける ATP 競合の測定

GSK3 のシンチレーション近接アッセイ

底の透明なマイクロタイタープレート (Wallac, フィンランド) において、該阻害剤の 10
0 の異なる濃度を 2 つ用意して競合実験を実施した。遺伝子組換えヒト GSK3 (ダン
ディー大学、英国) 1 mU、モルホリンプロパンスルホン酸 (MOPS) 12 mM、pH
7.0 の EDTA 0.3 mM、0.01% - メルカプトエタノール、0.004% ブリジ (Brij) 35 (ホスファターゼ阻害剤)、0.5% グリセロールおよび BSA 0.5 µg を 25
µl 中に含有するアッセイ緩衝液に、ビオチン化ペプチド基質、ビオチン - Ala - Ala
- Glu - Glu - Leu - Asp - Ser - Arg - Ala - Gly - Ser (PO₃H₂) - Pro - Glu - Leu (アストラゼネカ、ルンド) を最終濃度 1 µM で添加し
た。0.04 µCi [- ³³P]ATP (アマシャム、英国) および非標識の ATP を最終濃度 1 µM で添加し、そしてアッセイ容量 25 µl で反応を開始した。室温で 20 分間定温
放置した後、EDTA 5 mM、ATP 50 µM、0.1% トリトン X-100 およびスト
レプトアビジンでコートしたシンチレーション近接アッセイ (SPA) ビーズ 0.25 mg (アマシャム、英国) を含有する停止液 25 µl の添加によって各反応を停止させた。
6 時間後、放射能を液体シンチレーション計数器 (1450 マイクロベータ・トリラックス (MicroBeta Trilux)、Wallac) で測定した。阻害曲線をグラフパッド・プリズム
(GraphPad Prism, 米国) を用いて非線形回帰によって分析した。GSK3 に対する ATP の K_m 値は 20 µM であった。K_m 値は種々の化合物の阻害定数 (K_i) を計算する
ために使用する。

【0029】

以下の略語を使用している。

MOPS : モルホリンプロパンスルホン酸

EDTA : エチレンジアミン四酢酸

BSA : ウシ血清アルブミン

ATP : アデノシン三リン酸

SPA : シンチレーション近接アッセイ

GSK3 : グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3

【0030】

結果

本発明の化合物の K_i 値は 96 nM である。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
16 January 2003 (16.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/004478 A1(51) International Patent Classification⁵: C07D 277/58, A61K 31/426, A61P 3/10, 15/00, 17/14, 25/00

(21) International Application Number: PCT/SE02/01338

(22) International Filing Date: 3 July 2002 (03.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0102440-5 5 July 2001 (05.07.2001) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Söderlärlje (SL).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BERG, Stefan [SE/SE]; AstraZeneca R & D Söderlärlje, S-151 85 Söderlärlje (SL); HELLBERG, Sven [S1/SL]; AstraZeneca R & D Söderlärlje, S-151 85 Söderlärlje (SL).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY: AstraZeneca AB, S-151 85 Söderlärlje (SL).

(81) Designated States (nationally): AL, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, L, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MZ, NO, NZ, OM, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SL, SI, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

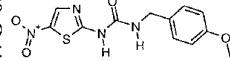
Declarations under Rule 4.17:
as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, L, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MZ, NO, NZ, OM, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SL, SI, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, VN, YU, ZA, ZM, ZW. ARIPO patent (GH, GM, KH, L, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW). Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IL, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR). OAPI patent (BF, BJ, CH, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:
*with international search report
 before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/004478 A1

(54) Title: 4-(4-METHOXYBENZYL)-N'-(5-NITRO-1,3-THIAZOL-2-YL)URIDYLIC ACID AND ITS USE IN THE TREATMENT OF CONDITIONS ASSOCIATED WITH GLYCOGEN-SYNTHASE KINASE-3(GSK3)



(57) Abstract: The present invention relates to a new compound of formula I as a free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a process for the preparation, pharmaceutical formulations containing said therapeutically active compound and to the use of said compound in therapy.

WO 03/004478

PCT/SE02/01338

1

4-(4-METHOXYBENZYL)-N¹-(5-NITRO-1,3-THIAZOL-2-YL)UREA
AND ITS USE IN THE TREATMENT OF CONDITIONS ASSOCIATED
WITH GLYCOGEN-SYNTHASE KINASE-3 (GSK3)

FIELD OF THE INVENTION

- 5 The present invention relates to a new compound of formula I, as a free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to pharmaceutical formulations containing said compound and to the use of said active compound in therapy. The present invention further relates to a process for the preparation of the compound of formula I.
- 10 An object of the invention is to provide a compound of formula I for therapeutic use, especially a compound that is useful for the prevention and/or treatment of conditions associated with glycogen synthase kinase-3 (GSK3) in mammals, including man. Particularly, a compound of formula I exhibiting a selective inhibition of GSK-3.

15

BACKGROUND OF THE INVENTION

Glycogen synthase kinase 3 (GSK3) is a serine / threonine protein kinase composed of two isoforms (α and β), which are encoded by distinct genes but are highly homologous within the catalytic domain. GSK3 is highly expressed in the central and peripheral nervous system. GSK3 phosphorylates several substrates including tau, β -catenin, glycogen synthase, pyruvate dehydrogenase and elongation initiation factor 2b (eIF2b). Insulin and growth factors activate protein kinase B, which phosphorylates GSK3 on serine 9 residue and inactivates it.

Alzheimer's Disease (AD) dementias, and tauopathies.

AD is characterized by cognitive decline, cholinergic dysfunction and neuronal death, neurofibrillary tangles and senile plaques consisting of amyloid- β deposits. The sequence of these events in AD is unclear, but believed to be related. Glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) or Tau (τ) phosphorylating kinase selectively phosphorylates the microtubule associated protein τ in neurons at sites that are hyperphosphorylated in AD brains.

Hyperphosphorylated protein τ has lower affinity for microtubules and accumulates as paired helical filaments, which are the main components that constitute neurofibrillary tangles and neuropil threads in AD brains. This results in depolymerization of microtubules, which leads to dying back of axons and neuritic dystrophy. Neurofibrillary tangles are consistently found in diseases such as AD, amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism-dementia of Gaun, corticobasal degeneration, dementia pugilistica and head trauma, Down's syndrome, postencephalitic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, Niemann-Pick's Disease and Pick's Disease. Addition of amyloid- β to primary hippocampal cultures results in hyperphosphorylation of τ and a paired helical filaments-like state via induction of GSK3 β activity, followed by disruption of axonal transport and neuronal death (Imahori and Uchida, J. Biochem 121:179-188, 1997). GSK3 β preferentially labels neurofibrillary tangles and has been shown to be active in pre-tangle neurons in AD brains. GSK3 protein levels are also increased by 50% in brain tissue from AD patients. Furthermore, GSK3 β phosphorylates pyruvate dehydrogenase, a key enzyme in the glycolytic pathway and prevents the conversion of pyruvate to acetyl-Co-A (Hoshi et al., PNAS 93:2719-2723, 1996). Acetyl-Co-A is critical for the synthesis of acetylcholine, a neurotransmitter with cognitive functions. Thus, GSK3 β inhibition may have beneficial effects in progression as well as the cognitive deficits associated with Alzheimer's disease and other above-referred to diseases.

20

Chronic and Acute Neurodegenerative Diseases.

Growth factor mediated activation of the PI3K /Akt pathway has been shown to play a key role in neuronal survival. The activation of this pathway results in GSK3 β inhibition. Recent studies (Bhat et. al., PNAS 97:11074-11079 (2000)) indicate that GSK3 β activity is increased in cellular and animal models of neurodegeneration such as cerebral ischemia or after growth factor deprivation. For example, the active site phosphorylation was increased in neurons vulnerable to apoptosis, a type of cell death commonly thought to occur in chronic and acute degenerative diseases such as Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's Disease and HIV dementia, ischemic stroke and head trauma. Lithium was neuroprotective in inhibiting apoptosis in cells and in the brain at doses that resulted in the inhibition of GSK3 β . Thus GSK3 β inhibitors could be useful in attenuating the course of neurodegenerative diseases.

Bipolar Disorders (BD)

Bipolar Disorders are characterised by manic episodes and depressive episodes. Lithium has been used to treat BD based on its mood stabilising effects. The disadvantage of lithium is the narrow therapeutic window and the danger of overdosing that can lead to lithium intoxication. The recent discovery that lithium inhibits GSK3 at therapeutic concentrations has raised the possibility that this enzyme represents a key target of lithium's action in the brain (Stambolic et al., *Curr. Biol.* 6:1664-1668, 1996; Klein and Melton; *PNAS* 93:8455-8459, 1996). Inhibition of GSK3 β may therefore be of therapeutic relevance in the treatment of BD as well as in AD patients that have affective disorders.

Schizophrenia

GSK3 is involved in signal transduction cascades of multiple cellular processes, particularly during neural development. Kozlovsky et al (*Am J Psychiatry* 2000 May;157(5):831-3) found that GSK3 β levels were 41% lower in the schizophrenic patients than in comparison subjects. This study indicates that schizophrenia involves neurodevelopmental pathology and that abnormal GSK3 regulation could play a role in schizophrenia. Furthermore, reduced β -catenin levels have been reported in patients exhibiting schizophrenia (Cotter et al., *Neuroreport* 9:1379-1383 (1998)).

20 Diabetes

Insulin stimulates glycogen synthesis in skeletal muscles via the dephosphorylation and thus activation of glycogen synthase. Under resting conditions, GSK3 phosphorylates and inactivates glycogen synthase via dephosphorylation. GSK3 is also over-expressed in muscles from Type II diabetic patients (Nikoulina et al., *Diabetes* 2000 Feb;49(2):263-71). Inhibition of GSK3 increases the activity of glycogen synthase thereby decreasing glucose levels by its conversion to glycogen. GSK3 inhibition may therefore be of therapeutic relevance in the treatment of Type I and Type II diabetes and diabetic neuropathy.

30 Hair Loss

GSK3 phosphorylates and degrades β -catenin. β -catenin is an effector of the pathway for keratinin synthesis. β -catenin stabilisation may be lead to increase hair development. Mice

expressing a stabilised β -catenin by mutation of sites phosphorylated by GSK3 undergo a process resembling de novo hair morphogenesis (Gat et al., Cell 1998 Nov 25;95 (5):605-14)). The new follicles formed sebaceous glands and dermal papilla, normally established only in embryogenesis. Thus GSK3 inhibition may offer treatment for baldness.

5

Oral contraceptives

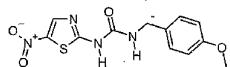
Vijayaraghavan et al. (Biol Reprod 2000 Jun; 62 (6):1647-54) reported that GSK3 is high in motile versus immotile sperm. Immunocytochemistry revealed that GSK3 is present in the flagellum and the anterior portion of the sperm head. These data suggest that GSK3 could be a key element underlying motility initiation in the epididymis and regulation of mature sperm function. Inhibitors of GSK3 could be useful as contraceptives for males.

DISCLOSURE OF THE INVENTION.

15

The object of the present invention is to provide a compound having a selective inhibiting effect at GSK3 as well as having a good bioavailability.

Accordingly, the present invention provides a compound of formula I:



20

(I)

as a free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A suitable pharmaceutically acceptable salt of the compound of the invention is, for example, an acid-addition salt, which is sufficiently basic, such as an inorganic or organic acid or an alkali metal salt, an alkaline earth metal salt.

The compound of formula I may be administered in the form of a pro-drug, which is broken down in the human or animal body to give the compound of formula I.

WO 03/004478

PCT/SE02/01338

5

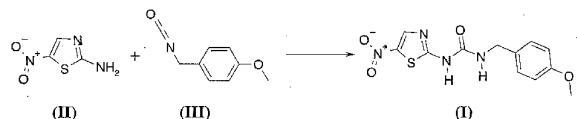
It is also to be understood that the compound of formula I can exist in the solvated form such as the hydrated form, as well as in the unsolvated form. It is to be understood that the invention encompasses all such forms.

5

Methods of Preparation

Another aspect of the present invention provides a process for preparing the compound of formula I as a free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 10 The process for the preparation of the compound of formula I comprises of:



reacting a compound of formula **II** with a compound of formula **III** in a suitable solvent such as *N,N*-dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, dioxane or tetrahydrofuran at a temperature within the range of +70 to +150 °C.

- 15 temperature within the range of +70 to +150 °C.

Example 1

***N*-(4-Methoxybenzyl)-*N'*-(5-nitro-1,3-thiazol-2-yl)urea**

- 20 A mixture of 2-amino-5-nitrothiazole (0.89 g, 6.13 mmol) and 4-methoxybenzylisocyanate (1 g, 6.13 mmol) in *N,N*-dimethylformamide (6 mL) was heated at 100 °C under nitrogen atmosphere for 15 h. The mixture was allowed to cool and was partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted with another portion of ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO_4) and evaporated to give 2.5 g of a semi-solid crude product. Most of the material was dissolved in chloroform/ethanol (98:2, approx. 15 mL) and triethylamine (3 mL) followed by filtration. The dissolved crude product was purified on a silica gel column using $\text{CHCl}_3/\text{Etanol}$, 95:5 as the eluent to give 408 mg (22% yield) of the title compound as a yellowish solid: mp

>190 °C (decomp.); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.64 (br s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.25-7.23 (m, 3 H), 6.92-6.89 (m, 2 H), 4.30 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.73 (s, 3 H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 164.42, 158.43, 153.48, 143.47, 140.80, 130.82, 128.72, 113.82, 55.08, 42.60; ESMS m/z 309 ($M^+ + 1$).

5

Pharmaceutical formulations

According to one aspect of the present invention there is provided a pharmaceutical formulation comprising the compound of formula I, as a free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the prevention and/or treatment of conditions associated with glycogen synthase kinase-3.

The formulation may be in a form suitable for oral administration, for example as a tablet, pill, syrup, powder, granule or capsule, for parenteral injection (including intravenous, 15 subcutaneous, intramuscular, intravascular or infusion) as a sterile solution, suspension or emulsion, for topical administration as an ointment, patch or cream or for rectal administration as a suppository.

In general the above formulations may be prepared in a conventional manner using pharmaceutically acceptable carriers and diluents. 20 Suitable daily doses of the compound of formula I in the treatment of a mammal, including man are approximately 0.01 to 250 mg/kg bodyweight at peroral administration and about 0.001 to 250 mg/kg bodyweight at parenteral administration. The typical daily dose of the active ingredient varies within a wide range and will depend on various factors such as the relevant indication, the route of administration, the age, weight and sex of the patient and 25 may be determined by a physician.

Medical use

- Surprisingly, it has been found that the compound of the present invention, as a free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is well suited for inhibiting glycogen synthase kinase-3 (GSK3). Accordingly, the compound of the present invention is expected to be useful in the prevention and/or treatment of conditions associated with glycogen synthase kinase-3 activity, i.e. the compound may be used to produce an inhibitory effect of GSK3 in mammals, including man, in need of such prevention and/or treatment.
- GSK3 is highly expressed in the central and peripheral nervous system and in other tissues. Thus, it is expected that the compound of the invention is well suited for the prevention and/or treatment of conditions associated with glycogen synthase kinase-3 in the central and peripheral nervous system. In particular, the compound of the invention is expected to be suitable for prevention and/or treatment of one or more conditions such as dementia, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Frontotemporal dementia Parkinson's Type, Parkinson dementia complex of Gaum, HIV dementia, diseases with associated neurofibrillar tangle pathologies, amyotrophic lateral sclerosis, corticobasal degeneration, dementia pugilistica, Down's syndrome, Huntington's Disease, postencephalitic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, Pick's Disease; Niemann-Pick's Disease, stroke, head trauma and other chronic neurodegenerative diseases, Bipolar Disease, affective disorders, depression, schizophrenia, cognitive disorders, Type I and Type II diabetes and diabetic neuropathy, hair loss and contraceptive medication.
- The dose required for the therapeutic or preventive treatment of a particular disease will necessarily be varied depending on the host treated, the route of administration and the severity of the illness being treated.

The present invention relates also to the use of the compound of formula I, in the manufacture of a medicament for the prevention and/or treatment of conditions associated with GSK3.

In the context of the present specification, the term "therapy" includes treatment as well as prevention, unless there are specific indications to the contrary. The terms "therapeutic" and "therapeutically" should be construed accordingly.

- 5 The invention also provides a method of treatment and/or prevention of conditions associated with GSK3, in a patient suffering from, or at risk of said condition, which comprises administering to the patient an effective amount of the compound of formula I.

Non-Medical use

- 10 In addition to their use in therapy, the compound of formula I, as a free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is also useful as a pharmacological tool in the development and standardisation of *in vitro* and *in vivo* test systems for the evaluation of the effects of inhibitors of GSK3 in laboratory animals such as cats, dogs, rabbits, 15 monkeys, rats and mice, as part of the search for new therapeutical agents.

Pharmacology

Determination of ATP competition in Scintillation Proximity GSK3 β Assay.

20 ***GSK3 β scintillation proximity assay.***
The competition experiments were carried out in duplicate with 10 different concentrations of the inhibitors in clear-bottom microtiter plates (Wallac, Finland). A biotinylated peptide substrate, Biotin-Ala-Ala-Glu-Glu-Leu-Asp-Ser-Arg-Ala-Gly-Ser(PO₃H₂)-Pro-Gln-Leu 25 (AstraZeneca, Lund), was added at a final concentration of 1 μ M in an assay buffer containing 1 mM recombinant human GSK3 β (Dundee University, UK), 12 mM morpholinepropanesulfonic acid (MOPS), pH 7.0, 0.3 mM EDTA, 0.01% β -mercaptoethanol, 0.004% Brij 35 (a phosphatase inhibitor), 0.5% glycerol and 0.5 μ g BSA/25 μ l. The reaction was initiated by the addition of 0.04 μ Ci [γ -³³P]ATP (Amersham, 30 UK) and unlabelled ATP at a final concentration of 1 μ M and assay volume of 25 μ l. After incubation for 20 minutes at room temperature, each reaction was terminated by the addition of 25 μ l stop solution containing 5 mM EDTA, 50 μ M ATP, 0.1% Triton X-100

and 0.25 mg streptavidin coated Scintillation Proximity Assay (SPA) beads (Amersham, UK). After 6 hours the radioactivity was determined in a liquid scintillation counter (1450 MicroBeta Trilux, Wallac). The inhibition curves were analysed by non-linear regression using GraphPad Prism, USA. The K_m value of ATP for GSK3 β , used to calculate the inhibition constants (K_i) of the various compounds, was 20 μ M.

5 The following abbreviations have been used:

MOPS Morpholinepropanesulfonic acid
EDTA Ethylenediaminetetraacetic acid
10 BSA Bovin Serum Albumin
ATP Adenosine Triphophatase
SPA Scintillation Proximity Assay
GSK3 Glycogen synthase kinase 3

15 **Results**

The K_i value for the compound of the present invention is 96 nM.

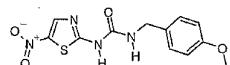
WO 03/004478

PCT/SE02/01338

10

CLAIMS

1. A compound of formula I



5 (I)

as a free base or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A pharmaceutical formulation comprising as active ingredient a therapeutically effective amount of the compound of claim 1 in association with pharmaceutically acceptable carriers or diluents.

10 3. The pharmaceutical formulation according to claim 2 for use in the prevention and/or treatment of conditions associated with glycogen synthase kinase-3.

15 4. The pharmaceutical formulation according to claim 3 for use in the prevention and/or treatment of one or more conditions such as dementia, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Frontotemporal dementia Parkinson's Type, Parkinson dementia complex of Gaum, HTV dementia, diseases with associated neurofibrillar tangle pathologies, amyotrophic lateral sclerosis, corticobasal degeneration, dementia pugilistica, Down syndrome, Huntington's Disease, postencephalitic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, Pick's Disease Niemann-Pick's Disease, stroke, head trauma and other chronic neurodegenerative diseases, Bipolar Disease, affective disorders, depression, schizophrenia, cognitive disorders, Type I and Type II diabetes, diabetic neuropathy, hair loss and contraceptive medication.

20 25 5. The pharmaceutical formulation according to claim 4, wherein the condition is dementia or Alzheimer's Disease.

6. The compound as defined in claim 1 for use in therapy.

7. The compound as defined in claim 1 for use in prevention and/or treatment of conditions associated with glycogen synthase kinase-3.
- 5 8. The compound as defined in claim 1 for use in prevention and/or treatment of one or more conditions such as dementia, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Frontotemporal dementia Parkinson's Type, Parkinson dementia complex of Gaum, HIV dementia, diseases with associated neurofibrillar tangle pathologies, amyotrophic lateral sclerosis, corticobasal degeneration, dementia pugilistica, Down syndrome, Huntington's
- 10 Disease, postencephalitic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, Pick's Disease, Niemann-Pick's Disease, stroke, head trauma and other chronic neurodegenerative diseases, Bipolar Disease, affective disorders, depression, schizophrenia, cognitive disorders, Type I and Type II diabetes, diabetic neuropathy, hair loss and contraceptive medication.
- 15 9. The compound as defined in claim 1 for use in prevention and/or treatment of dementia or Alzheimer's Disease.
10. A use of the compound of claim 1 in the manufacture of a medicament for the prevention and/or treatment of conditions associated with glycogen synthase kinase-3.
- 20 11. The use according to claim 10 in the manufacture of a medicament for the prevention and/or treatment of one or more conditions such as dementia, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Frontotemporal dementia Parkinson's Type, Parkinson dementia complex of Gaum, HIV dementia, diseases with associated neurofibrillar tangle
- 25 pathologies, amyotrophic lateral sclerosis, corticobasal degeneration, dementia pugilistica, Down syndrome, Huntington's Disease, postencephalitic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, Pick's Disease, Niemann-Pick's Disease, stroke, head trauma and other chronic neurodegenerative diseases, Bipolar Disease, affective disorders, depression, schizophrenia, cognitive disorders, Type I and Type II diabetes, diabetic neuropathy, hair
- 30 loss and contraceptive medication.

WO 03/004478

PCT/SE02/01338

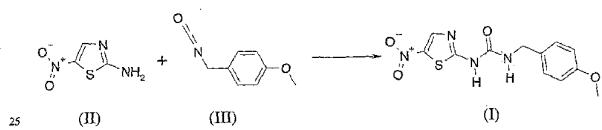
12. The use according to claim 11, wherein the condition is dementia or Alzheimer's Disease.

13. A method of prevention and/or treatment of conditions associated with glycogen
synthase kinase-3, comprising administering to a mammal, including man in need of such
prevention and/or treatment, a therapeutically effective amount of the compound of
formula I as defined in claim 1.

14. The method according to claim 13, wherein the condition is one or more of dementia,
10 Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Frontotemporal dementia Parkinson's Type,
Parkinson dementia complex of Gaun, HIV dementia, diseases with associated
neurofibrillar tangle pathologies, amyotrophic lateral sclerosis, corticobasal degeneration,
dementia pugilistica, Down syndrome, Huntington's Disease, postencephalic
parkinsonism, progressive supranuclear palsy, Niemann-Pick's Disease, Pick's Disease,
15 stroke, head trauma and other chronic neurodegenerative diseases, Bipolar Disease, affective
disorders, depression, schizophrenia, cognitive disorders, Type I and Type II diabetes,
diabetic neuropathy, hair loss and contraceptive medication.

15. The method according to claim 14, wherein the condition is dementia or Alzheimer's
20 Disease.

16. A process for the preparation of the compound of formula I, by reacting a compound of formula II with a compound of formula III.



【国際調査報告】

1 INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE 02/01338
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<p>IPC7: C07D 277/58, A61K 31/426, A61P 3/10, A61P 15/00, A61P 17/14, A61P 25/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
B. FIELDS SEARCHED		
<p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</p> <p>IPC7: C07D, A61K</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>SE, DK, FI, NO classes as above</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p>		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0026203 A1 (PHARMACIA & UPJOHN S.P.A.), 11 May 2000 (11.05.00) -----	1-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report 12-11-2002	
7 November 2002	Authorized officer NEBIL GECER/BS Telephone No. +46 8 782 25 00	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Information on patent family members			International application No.	
					30/09/02 PCT/SE 02/01338	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date		
WO 0026203	A1 11/05/00	AU	1044700 A	22/05/00		
		BR	9914968 A	03/07/01		
		CN	1325390 T	05/12/01		
		CZ	20011413 A	12/09/01		
		EP	1124811 A	22/08/01		
		GB	9823873 D	00/00/00		
		NO	20012058 A	28/06/01		
		PL	347506 A	08/04/02		

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/SE02/01338
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
<p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 13-15 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: see next sheet</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>		
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:		
<p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p>		
<p>Remark on Protest</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>		

Form PCT/I5A/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE02/01338

Claims 13-15 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule. 39.1.(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 277/58		

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N 0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ステファン・ベルレイ

スウェーデン国S-151 85セーデルティエ・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セ
ーデルティエ

(72)発明者 スヴェン・ヘルベルレイ

スウェーデン国S-151 85セーデルティエ・アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・セ
ーデルティエ

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA03 BC82 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA11 ZA12 ZA15
ZA16