

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4748823号
(P4748823)

(45) 発行日 平成23年8月17日(2011.8.17)

(24) 登録日 平成23年5月27日(2011.5.27)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24

請求項の数 26 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-549951 (P2010-549951)
 (86) (22) 出願日 平成21年12月28日(2009.12.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2009/007329
 (87) 国際公開番号 W02010/092660
 (87) 国際公開日 平成22年8月19日(2010.8.19)
 審査請求日 平成22年12月7日(2010.12.7)
 (31) 優先権主張番号 特願2009-30232 (P2009-30232)
 (32) 優先日 平成21年2月12日(2009.2.12)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2009-68390 (P2009-68390)
 (32) 優先日 平成21年3月19日(2009.3.19)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2009-245477 (P2009-245477)
 (32) 優先日 平成21年10月26日(2009.10.26)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 500386563
 株式会社ファルマデザイン
 東京都中央区八丁堀二丁目19番8号
 (73) 特許権者 507420835
 株式会社エヌビー健康研究所
 北海道札幌市南区石山東七丁目2番22号
 (74) 代理人 100137512
 弁理士 奥原 康司
 (72) 発明者 岡本 雅子
 東京都中央区八丁堀二丁目19番8号
 株式会社ファルマデザイン内

最終頁に続く

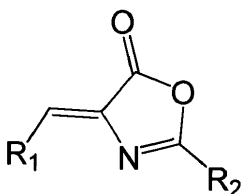
(54) 【発明の名称】 カゼインキナーゼ1δ及びカゼインキナーゼ1ε阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(1)で表されるオキサゾロン誘導体、もしくはその塩又はそれらの溶媒和物もしくはそれらの水和物を有効成分として含むカゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1阻害剤。

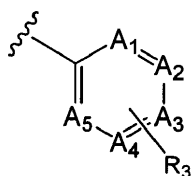
【化1】



(1)

〔式(1)中、R₁及びR₂はそれぞれ独立して、縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式(2)で表される6員環複素環基

【化2】

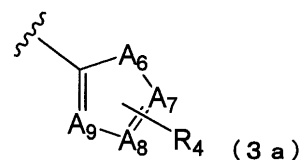


(2)

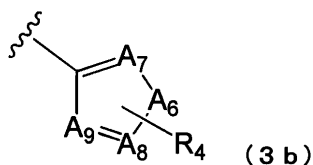
(式(2)中、 $A_1 \sim A_5$ はそれぞれ独立して炭素原子又は窒素原子であって、 $A_1 \sim A_5$ のうち少なくとも1つは窒素原子、 R_3 は $A_1 \sim A_5$ 上の同一又は異なる1~5個の置換基で、それぞれ独立して 水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、低級アシロキシ基、低級アシロキシアルキル基、カルバモイル基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、置換もしくは無置換アリル基、置換もしくは無置換ヘテロアリル基、置換もしくは無置換フェノキシ基、置換もしくは無置換アミノ基、置換もしくは無置換低級アルキル基、置換もしくは無置換低級アルケニル基、置換もしくは無置換芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換芳香族複素環基(置換基が複数である場合は複数の置換基により環を形成してもよい)を表す)、縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式(3a)あるいは(3b)で表される5員環複素環基

10

【化3】



(3a)



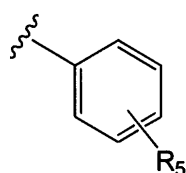
(3b)

(式(3a)あるいは(3b)中、 A_6 は酸素原子、硫黄原子、あるいは窒素原子、 A_7 , A_8 , A_9 は炭素原子又は窒素原子、 R_4 は $A_6 \sim A_9$ (A_6 については窒素原子の場合)上の同一又は異なる1~4個の置換基で、それぞれ独立して 水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、低級アシロキシ基、低級アシロキシアルキル基、カルバモイル基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、置換もしくは無置換アリル基、置換もしくは無置換ヘテロアリル基、置換もしくは無置換フェノキシ基、置換もしくは無置換アミノ基、置換もしくは無置換低級アルキル基、置換もしくは無置換低級アルケニル基、置換もしくは無置換芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換芳香族複素環基(置換基が複数である場合は複数の置換基により環を形成してもよい)を表す)、縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式(4)で表される芳香族炭化水素基

20

30

【化4】



(4)

(式(4)中、 R_5 はベンゼン環上の同一又は異なる1~5個の置換基で、それぞれ独立して 水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、低級アシロキシ基、低級アシロキシアルキル基、カルバモイル基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、置換もしくは無置換アリル基、置換もしくは無置換ヘテロアリル基、置換もしくは無置換フェノキシ基、置換もしくは無置換アミノ基、置換もしくは無置換低

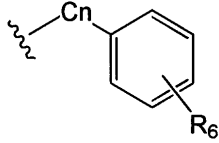
40

50

級アルキル基、置換もしくは無置換低級アルケニル基、置換もしくは無置換芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換芳香族複素環基（置換基が複数である場合、複数の置換基により環を形成してもよい）を表す）、

あるいは、 R_2 は縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式(5)で表される芳香族炭化水素低級アルキル基又は芳香族炭化水素低級アルケニル基

【化5】



(5)

(式(5)中、 C_n (n は1~10の整数)で表される低級アルキル部分あるいは低級アルケニル部分は炭素数1~10の直鎖状、分枝鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよく、 R_6 はベンゼン環上の同一又は異なる1~5個の置換基で、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、低級アシロキシ基、低級アシロキシアルキル基、カルバモイル基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、置換もしくは無置換アリル基、置換もしくは無置換ヘテロアリル基、置換もしくは無置換フェノキシ基、置換もしくは無置換アミノ基、置換もしくは無置換低級アルキル基、置換もしくは無置換低級アルケニル基、置換もしくは無置換芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換芳香族複素環基（置換基が複数である場合は複数の置換基により環を形成してもよい）を表す）、

のいずれかである]

【請求項2】

R_1 が縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式(2)で表される6員環複素環基で、 R_2 が置換もしくは無置換の縮合環を有していてもよい式(4)で表される芳香族炭化水素基である、請求項1に記載のカゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1阻害剤。

【請求項3】

R_1 が置換もしくは無置換のピリジニル基で、 R_2 が縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式(4)で表される芳香族炭化水素基である、請求項2に記載のカゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1阻害剤。

【請求項4】

一般式(1)で表される化合物が2-(4-プロモ-3-メチルフェニル)-4-(3-ピリジニルメチレン)-5(4H)-オキサゾロン[あるいは、2-(4-プロモ-3-メチルフェニル)-4-(ピリジン-3-イルメチレン)オキサゾール-5(4H)-オン]、2-(3-プロモ-4-メトキシフェニル)-4-(3-ピリジニルメチレン)-5(4H)-オキサゾロンのいずれかである、請求項3に記載のカゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1阻害剤。

【請求項5】

R_1 が置換もしくは無置換のピリジニル基で、 R_2 が縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式(5)で表される芳香族炭化水素低級アルキル基又は芳香族炭化水素低級アルケニル基である、請求項1に記載のカゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1阻害剤。

【請求項6】

一般式(1)で表される化合物が2-(2-フェニルエテニル)-4-(3-ピリジニルメチレン)-5(4H)-オキサゾロンである、請求項5に記載のカゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1阻害剤。

【請求項7】

R_1 が置換もしくは無置換のピリジニル基で、 R_2 が縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式(3a)あるいは(3b)で表される5員環複素環基である、請求項1

10

20

30

40

50

に記載のカゼインキナーゼ 1 及びカゼインキナーゼ 1 阻害剤。

【請求項 8】

R₁ が置換もしくは無置換のピリジニル基で、R₂ が置換もしくは無置換のチオフェニル基である、請求項 7 に記載のカゼインキナーゼ 1 及びカゼインキナーゼ 1 阻害剤。

【請求項 9】

一般式 (1) で表される化合物が 2 - (5 - メチル - 2 - チエニル) - 4 - (3 - ピリジニルメチレン) - 5 (4 H) - オキサゾロン、4 - ((5 - メトキシ - 3 - ピリジニル)メチレン) - 2 - (5 - メチル - 2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン、4 - ((5 - メトキシ - 3 - ピリジニル)メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン、4 - ((5 - フルオロ - 3 - ピリジニル)メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン、4 - ((2 - フルオロ - 3 - ピリジニル)メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン、4 - ((6 - メトキシ - 3 - ピリジニル)メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン、4 - ((6 - アセチルメチルアミノ - 3 - ピリジニル)メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン、4 - ((2 - ジメチルアミノ - 3 - ピリジニル)メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン、4 - ((6 - メトキシ - 2 - ピリジニル)メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン、4 - ((2 - メトキシ - 4 - ピリジニル)メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン、4 - ((2, 6 - ジメトキシ - 3 - ピリジニル)メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン、4 - ((6 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - ピリジニル)メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロンからなるグループより選択されるものである、請求項 8 に記載のカゼインキナーゼ 1 及びカゼインキナーゼ 1 阻害剤。

【請求項 10】

R₁ が縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式 (4) で表される芳香族炭化水素基で、R₂ が置換もしくは無置換のチオフェニル基である、請求項 1 に記載のカゼインキナーゼ 1 及びカゼインキナーゼ 1 阻害剤。

【請求項 11】

一般式 (1) で表される化合物が 4 - ((4 - メトキシフェニル)メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン、4 - ((5 - オキソ - 2 - (2 - チエニル) - 4 (5 H) - オキサゾリリデン)メチル) - メチルベンゾエート、4 - ((4 - メトキシ - 3 - ニトロフェニル)メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン、4 - ((6 - クロロ - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル)メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン、4 - ((3 - クロロ - 4 - ニトロフェニル)メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン、4 - ((3 - ブロモ - 4 - ニトロフェニル)メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン、4 - ((8 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル)メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロンからなるグループより選択されるものである、請求項 10 に記載のカゼインキナーゼ 1 及びカゼインキナーゼ 1 阻害剤。

【請求項 12】

R₁ が縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式 (3 a) あるいは (3 b) で表される 5 員環複素環基で、R₂ が置換もしくは無置換のチオフェニル基である、請求項 1 に記載のカゼインキナーゼ 1 及びカゼインキナーゼ 1 阻害剤。

【請求項 13】

一般式 (1) で表される化合物が 4 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル)メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン、4 - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル)メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン、4 - ((5 - アセチロキシメチル - 2 - フラニル)メチレン) - 2 - (2 - チ

10

20

30

40

50

エニル) - 5 (4H) - オキサゾロン、4 - ((5 - メトキシメチル - 2 - フラニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4H) - オキサゾロン、4 - ((4 - オキサゾイル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4H) - オキサゾロン、4 - ((1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4H) - オキサゾロン、4 - ((1, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4H) - オキサゾロン、4 - ((1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4H) - オキサゾロンからなるグループより選択されるものである、請求項 1 2 に記載のカゼインキナーゼ 1 及びカゼインキナーゼ 1 阻害剤。

【請求項 1 4】

請求項 1 ないし 1 3 のいずれかに記載のカゼインキナーゼ 1 及びカゼインキナーゼ 1 阻害剤を有効成分とする、カゼインキナーゼ 1 あるいはカゼインキナーゼ 1 の酵素活性化が病態に關与する疾患の治療のための医薬。

【請求項 1 5】

前記疾患が、概日リズム周期障害である、請求項 1 4 に記載の医薬。

【請求項 1 6】

前記概日リズム周期障害が、気分障害又は睡眠障害である、請求項 1 5 に記載の医薬。

【請求項 1 7】

前記睡眠障害が、概日リズム性睡眠障害であって、概日リズム性睡眠障害が交代勤務睡眠障害、ジェットラグ症候群、睡眠相前進症候群及び睡眠相遅延症候群からなるグループから選択される、請求項 1 6 に記載の医薬。

【請求項 1 8】

前記睡眠障害が、不眠症、睡眠関連呼吸障害、中枢性過眠症、睡眠時随伴症、睡眠関連運動障害からなるグループから選択される請求項 1 6 に記載の医薬。

【請求項 1 9】

前記気分障害が、抑うつ障害又は双極性障害である請求項 1 6 に記載の医薬。

【請求項 2 0】

前記抑うつ障害が、大うつ病性障害である請求項 1 9 に記載の医薬。

【請求項 2 1】

前記双極性障害が、双極 I 型障害又は双極 I I 型障害である請求項 1 9 に記載の医薬。

【請求項 2 2】

前記疾患が、神経変性疾患である請求項 1 4 に記載の医薬。

【請求項 2 3】

前記神経変性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、ダウン症を背景とする神経変性疾患、脳血管障害に起因する神経変性疾患からなる請求項 2 2 に記載の医薬。

【請求項 2 4】

前記疾患が、癌である請求項 1 4 に記載の医薬。

【請求項 2 5】

前記癌が、膵臓から発生した癌である請求項 2 4 に記載の医薬。

【請求項 2 6】

前記膵臓から発生した癌が、膵管癌及び浸潤性膵管癌、膵内分泌腫瘍、膵管内乳頭粘液性腫瘍、粘液性嚢胞腫瘍、腺房細胞癌、転移性膵癌からなるグループから選択される請求項 2 5 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、オキサゾロン誘導体、若しくはその塩又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物を有効成分として含むカゼインキナーゼ 1 及びカゼインキナーゼ 1 阻害剤に関する。本発明は、カゼインキナーゼ 1 あるいはカゼインキナーゼ 1 の酵素の活性化がその病態に關連している疾患の治療のための医薬に関する。カゼインキナーゼ 1 ある

10

20

30

40

50

いはカゼインキナーゼ1の酵素活性化がその病態に関連している疾患のうち、とりわけ、概日リズム周期障害(睡眠障害を含む)、中枢神経変性疾患、癌の治療及び/又は予防に有用なカゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1阻害剤を含む医薬に関する。

【背景技術】

【0002】

カゼインキナーゼ1はセリンスレオニンキナーゼ(ある場合にはチロシン残基をもリン酸化する)に属し、哺乳類でのそのアイソフォーム(isoforms)として、1、2、3、及びの7種が知られている。これらのアイソフォームは種々の異なる基質タンパク質をリン酸化し、そのタンパク質の機能を活性化したりあるいは不活性化したりあるいは安定化あるいは不安定化したりすることにより、種々の異なる生体の機能の調節に参与していることが知られている。哺乳類のカゼインキナーゼ1あるいはカゼインキナーゼ1は、その構造として他のアイソフォームと類似したキナーゼドメインを有するが、N末端及びC末端ドメインにおいて他のアイソフォームと異なる。すなわち、C末端ドメインには複数の自己リン酸化部位があり自己酵素活性の調節に参与すると考えられている。また、キナーゼドメインには、核内移行に参与すると思われる配列(NLS: nuclear location signal)とキネシン様ドメイン(KHD: kinesin homology domain)が存在する。

【0003】

カゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1が概日リズム周期障害に、またカゼインキナーゼ1が神経変性疾患に、またカゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1が癌に、それぞれ関与していることが知られており、それらの病態への関与の詳細は対応するカゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1に対する基質タンパク質など相互作用する対象タンパク質とカゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1との相互作用の研究において知られる事となりつつある。具体的にカゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1がリン酸化する基質タンパク質として、例示するならば、ペリオドタンパク質(Per)、タウタンパク質(tau)、p53、ベータカテニン(β -catenin)などをあげることができる。

【0004】

概日リズム発生中核装置(central generator of the circadian rhythm)としての中核体内時計(the core of the biological clock)は、およそ10種のいわゆる時計遺伝子(clock genes)と呼ばれる遺伝子の相互作用ネットワークからなると今日では考えられている。これらの5種の遺伝子グループのうち、Per1, 2, 3(Period 1, 2, 3)及びCry1, 2(cryptochrome 1, 2)及びBmal1(brain and muscle ARNT-like 1)及びClock(circadian locomotor output cycles kaput)は転写因子をコードし、また、CK1、はこれらの転写因子をリン酸化するカゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1をコードする。これらの時計遺伝子の機能的異常がヒトを含めた各種の動物の概日リズム表現型に影響を及ぼすことが知られている。この体内時計の分子機構は種を越えてよく保存されている為、ヒトでの概日リズム表現型の異常について時計遺伝子の研究をin vitro試験でも行い得る有利性がある。Clockは体内時計相互作用ネットワークのうち活性化信号を発する経路を司り、PerやCryその他の下流標的遺伝子を活性化する。他方、調節性信号を発する経路を司るPer及びCryはClock活性を抑制するように働く。カゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1はPer及びCryをリン酸化することによりPerの細胞質内分解を促進する。また、これらのリン酸化の結果は、これら転写因子の核内移行及び核内での安定性の制御に参与する。このように、生体内における内在性の分子振動リズムが司られていると考えられている。哺乳類における中枢体内時計は視床交叉核(SCN: suprachiasmatic nucleus)にあるが、このSCN体内時計はSCN以外の中枢及び末梢組織の遺伝子発現体内時計と連動している。

【0005】

Perは、生体内における概日リズム調節タンパク質として知られている。PerのmRNA及びタンパク質レベルは概日リズムに应答して振動し、体内時計の制御に密接に関

10

20

30

40

50

与する。例えばヒト *Per2* リン酸化部位変異(S662G)を有する遺伝子疾患では、カゼインキナーゼ1 あるいはカゼインキナーゼ1 によるリン酸化の低下に伴い家族性睡眠相前進症候群(FASPS: familial advanced sleep phase syndrome)となることが知られており、これは *Per* が睡眠調節に重要な役割を果たすことを示している。*Per* の細胞内タンパク質量の変化はカゼインキナーゼ1 あるいはカゼインキナーゼ1 によるリン酸化により制御されていることが知られている。すなわち、これらのキナーゼにより *Per* がリン酸化されると、著しくタンパク質の安定性が低下することが知られている。

【0006】

Xu, Y.等により、ヒト *Per2* リン酸化部位変異(S662G)トランスジェニックマウスではヒトで認められるFASPSと同様な表現型が認められたとの報告が為されているが、同研究者らは更に、このトランスジェニックマウスとカゼインキナーゼ1 WT (WT: wild type、野生型) 及びカゼインキナーゼ1 + / - (heterozygous knockout)マウスとの交雑マウスによるカゼインキナーゼ1 発現量の変化による影響を検討した結果、この表現型が影響を受け、野生型で認められた概日リズム表現型の異常が、+ / - マウスでは是正されたと報告し、*Per2* のリン酸化状況とリン酸化に与かるカゼインキナーゼ1 の関与の重要性を示している(非特許文献5)。また、Badula, Loi等は、カゼインキナーゼ1 阻害化合物4-[3-cyclohexyl-5-(4-fluoro-phenyl)-3H-imidazol-4-yl]-pyrimidin-2-ylamine (PF-670462)をラットに皮下投与することにより、概日リズムの位相を有意に遅延し得たと報告している(非特許文献4)。この如く *Per* のリン酸化の状況と概日リズムとが関係しており、カゼインキナーゼ1 あるいはカゼインキナーゼ1 の阻害剤は、概日リズムを調整する新たな方法を提供する。概日リズムの位相をシフトさせ、あるいはリセットすることで様々な睡眠障害を含む概日リズム障害の治療に寄与することが期待できる。

【0007】

従来技術における直接的な概日リズム障害の治療を目的とする医薬は殆ど知られておらず、また従来技術における睡眠障害治療薬としては、睡眠導入剤が開発され臨床において使用されている。一方、概日リズム性睡眠障害(交代勤務睡眠障害、ジェットラグ症候群、睡眠相前進症候群及び睡眠相遅延症候群)などを改善する薬物の完成には至っていない。またその他の睡眠障害(不眠症、睡眠関連呼吸障害、中枢性過眠症、睡眠時随伴症、睡眠関連運動障害)における概日リズムの位相をシフトさせ、あるいはリセットすることに基づく薬物治療についても完成には至っていない。

【0008】

以下に、カゼインキナーゼ1 あるいはカゼインキナーゼ1 と中枢神経変性疾患、特にアルツハイマー病との関連について述べる。

アルツハイマー病病変部位におけるタウタンパク質の凝集は病態の重要なマーカーであることはよく知られている。且つこのタウタンパク質の過剰なリン酸化が凝集に重要な関与をしていることもよく知られている。そこで、このタウタンパク質をリン酸化する候補キナーゼとして当該病変部位に過剰に発現している酵素であるカゼインキナーゼ1ファミリーが考えられるため、そのうち、カゼインキナーゼ1 についてLi, Guibon等は、HEK-293細胞発現系を用いた研究を行っている。その結果、まず、カゼインキナーゼ1 とタウタンパク質とは*in situ*で会合し直接カゼインキナーゼ1 がタウタンパク質をリン酸化すること、そして、カゼインキナーゼ1 の過剰発現により、タウタンパク質の*in vitro*でリン酸化される部位と同じ部位のリン酸化が増加することなどを、非選択的カゼインキナーゼ1阻害化合物3-[(2,3,6-trimethoxy phenyl) methylidene]-indolin-2-one (IC261)を用いるなどして示している(非特許文献6)。他方、Hanger, Diane P.等は、アルツハイマー病患者の病変部位より得られた極めてリン酸化され凝集した、いわゆる不溶性タウ: PHF-tau (paired helical filaments-tau)及び正常ヒトのそれとのリン酸化部位を質量分析により比較を行い、アルツハイマー病患者の病変部位に特有のリン酸化部位を同定するとともに、そのリン酸化部位の特徴から、対象候補キナーゼとしてグリコーゲンシンターゼキナーゼ3 (glycogen synthase kinase 3)と

もにカゼインキナーゼ1 が病変発生過程に関与している可能性の高さを示唆している（非特許文献7）。

【0009】

以下に、カゼインキナーゼ1 あるいはカゼインキナーゼ1 と中枢神経変性疾患、特にアルツハイマー病との関連について更に述べる。

アルツハイマー病においては、神経細胞に毒性を示すアミロイドベータ(amyloid- β : A β)の蓄積がその病変に関与すると考えられている。他方、同時にアルツハイマー病患者の病変部位にはカゼインキナーゼ1の発現が増加している事実が知られている。A β はAPP(amyloid precursor protein)がベータセクレターゼ(β -secretase)及びガンマセクレターゼ(γ -secretase)によって切断されて形成されると考えられているため、Flajolet, Marc等は、in silico解析によってこれらAPP、ベータセクレターゼ、ガンマセクレターゼのサブユニットの配列の中に存在すると考えられるカゼインキナーゼ1によって共通にリン酸化される部位を検討した。次に、これらの結果を参考にして、APPを安定に発現しているN2A細胞(N2A-APP695 cells)に対して常時安定に活性な(constitutively active)カゼインキナーゼ1を過剰発現したところ、A β 40及びA β 42の量が対照に比して、夫々約2倍と2.5倍となったと報告している。更に、この系に、非選択的カゼインキナーゼ1阻害化合物IC261を添加した際にA β 40及びA β 42の量が低下したとされ、更に、別の2種の非選択的カゼインキナーゼ1阻害化合物、CKI-7及びD4476によっても同様の結果が得られたと報告をしている（非特許文献8）。

これらの報告（非特許文献6、7及び8）は、アルツハイマー病の発症にカゼインキナーゼ1、特にカゼインキナーゼ1 あるいはカゼインキナーゼ1 が関与しており、その酵素活性の阻害によりアルツハイマー病の治療が為される可能性を大きく示唆するものである。

また、アルツハイマー病の原因遺伝子が存在すると想定される第21染色体がダウン症患者の体細胞でトリソミー(3倍体)になっていることなどから、ダウン症は、アルツハイマー病の遺伝的背景あるいは発症の研究などのモデルになりうると考えられてきた。特に、両者に共通して見られる特定のタンパク質の異常蓄積は、その発症機序に係る重要な病理学的、生化学的指標の一つであると考えられ研究されてきた。実際に、ダウン症患者では中年期(35歳前後)以降にアルツハイマー様脳病変が多発することが知られている。これらの事実は、ダウン症を背景とする神経変性疾患に関しても、カゼインキナーゼ1、特にカゼインキナーゼ1 あるいはカゼインキナーゼ1 の酵素活性の阻害により、ダウン症を背景とする神経変性疾患の治療が為される可能性を大きく示唆するものである。

【0010】

従来技術における直接的なタウタンパク質あるいはアミロイドベータの凝集阻害を作用点とするアルツハイマー病を含む中枢神経変性疾患の治療を目的とする医薬は殆ど知られておらず、また従来技術における本機序に基づく中枢神経変性疾患の進行を妨げる薬物治療についても完成には至っていない。

【0011】

以下に、カゼインキナーゼ1 あるいはカゼインキナーゼ1 と癌、特に膀胱癌との関連について述べる。

カゼインキナーゼ1ファミリーは細胞内の様々な重要な生理活性の調整に与っており、そのリン酸化される基質タンパク質は多岐にわたっている。例えば、癌抑制因子p53及び癌遺伝子mdm2は何れも癌化を制御する重要なタンパク質であり同時にカゼインキナーゼ1の基質でもある。これらのリン酸化の状況により細胞の癌化が亢進されると考えられているが、カゼインキナーゼ1のアイソフォームのうち、中でもカゼインキナーゼ1

あるいはカゼインキナーゼ1 によるp53のリン酸化、及びその結果としてのp53とmdm2との相互作用の変化及びp53の安定化と活性化などについて大いに注目されている。更には、カゼインキナーゼ1 あるいはカゼインキナーゼ1 が、細胞分裂の際

の中心体、紡錘体形成の際に關与する調整タンパク質に關与する事実、あるいはT R A I L (tumor necrosis factor-related apoptosis inducing factor)及びF a sを介するアポトーシスに關与することも知られている。

【 0 0 1 2 】

ところで、膵管腺癌(PDACs: pancreatic ductal adenocarcinomas)は難治性癌とされるが、Brockschmidt, C.等は、P D A C sではカゼインキナーゼ1 あるいはカゼインキナーゼ1 が強く発現していることを検討した。その結果に基づき、非選択的カゼインキナーゼ1 阻害化合物I C 2 6 1をヒト膵癌細胞株に*i n v i t r o*で添加したところその細胞増殖の抑制が認められた。また同様膵癌細胞株をマウスの皮下に移植し、非選択的カゼインキナーゼ1 阻害化合物I C 2 6 1を投与したところ、gemcitabine投与群と同じく有意な腫瘍細胞の増殖抑制効果が認められたと報告している(非特許文献9)。

10

【 0 0 1 3 】

従来技術におけるカゼインキナーゼ1 あるいはカゼインキナーゼ1 の阻害に基づく抗癌剤としての医薬は知られておらず、また特に従来技術における本機序に基づく難治性の膵癌の薬物治療についても完成には至っていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 1 4 】

【特許文献1】特表2008-510712

【特許文献2】特表2008-510704

20

【非特許文献】

【 0 0 1 5 】

【非特許文献1】Uwe Knippschild et al., Cellular Signaling, 17, 675-689 (2005)

【非特許文献2】Takashi Ebisawa, J. Pharmacol. Sci., 103, 150-154 (2007)

【非特許文献3】Caroline H. Ko et Jpseph S. Takahashi, Hu.Mol.Genetics, 15(2) R271-R277 (2006)

【非特許文献4】Lori Badura et al, J.Pharmacol. Exp.Therapy, 322, 730-738 (2007)

【非特許文献5】Xu, Y. et al., Cell 128, 59-70 (2007)

【非特許文献6】Li, Guibin et al., J. Biol. Chem., 279(16), 15938-15945 (2004)

30

【非特許文献7】Hanger, Diane P. Et al., J. Biol. Chem., 282(32), 23645-23654 (2007)

【非特許文献8】Flajolet, Marc et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 104(10), 4159-4164 (2007)

【非特許文献9】Brockschmidt, C. et al.: Gut, 57, 799-809 (2008)

【非特許文献10】Mashhoon, Neda et al., J. Biol.Chem., 275(26), 20052-20060 (2000)

【非特許文献11】Rena, Graham, et al., EMBO Rep., 5(1), 60-65, (2004)

【非特許文献12】Godl, Klaus, et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 100(26), 15434-15439 (2003)

40

【非特許文献13】Cozza, Giorgio et al., Bioorg. Medicinal Chem. Lett., 18(20), 5622-5675 (2008)

【非特許文献14】Protein Data Bank [online]、<URL : <http://www.rcsb.org/pdb/>>、ID番号 ; 2CMW (CK1gamma1)、2C47 (CK1gamma2)、2CHL、2IZR、2IZS、2IZT、2IZU (CK1gamma3)、1CKI、1CKJ (CK1delta)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 6 】

本発明は、オキサゾロン誘導体、若しくはその塩又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物を有効成分として含むカゼインキナーゼ1 及びカゼインキナーゼ1 阻害剤

50

の提供を目的とする。

また、本発明は、本発明のカゼインキナーゼ1 及びカゼインキナーゼ1 の選択的阻害剤を医薬上の有効性成分として含む、カゼインキナーゼ1 あるいはカゼインキナーゼ1 の生体内での機能を調節することにより、カゼインキナーゼ1 あるいはカゼインキナーゼ1 の酵素活性化が病態の発生過程に関連している疾患の治療及び/又は予防に有用な医薬を提供することを目的とする。カゼインキナーゼ1 あるいはカゼインキナーゼ1 の酵素活性化が病態の発生過程に関連している疾患のうち、概日リズム周期障害（睡眠障害を含む）、中枢神経変性疾患、癌の治療及び/又は予防に有用な医薬を提供することを目的とする。さらに、本発明は、上記医薬を用いた概日リズム周期障害（睡眠障害を含む）、中枢神経変性疾患、癌の治療及び/又は予防方法を提供することを目的とする。

10

さらに、本発明は、新規オキサゾロン誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにそれらの水和物の提供を目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0017】

これまで、カゼインキナーゼ1アイソフォームに対して非特異的なカゼインキナーゼ1阻害作用を有する研究用試薬としての化合物は知られており、その代表的な化合物を例としてあげるならば、IC261、D4476、SB203580などを示すことができる（非特許文献10、11及び12）。これら化合物は未だ課題を解決するのに十分な性質を有していない。これら化合物は、当初単純にカゼインキナーゼ1選択的阻害作用を期待したのであって、そのアイソフォームとしてカゼインキナーゼ1を対象とした。他方、カゼインキナーゼ1選択的阻害作用を期待した結果得られた化合物として、PF-670462があるが、この化合物とて他のキナーゼに対する阻害作用を有しており、偶然そのうち、カゼインキナーゼ1に対する阻害作用をも有することが薬理的に有意義であることに気付いたにすぎない（非特許文献4）。さらに同様にカゼインキナーゼ1選択的阻害作用を標榜する化合物が示されているものの、そのアイソフォーム阻害の選択性についての言及はあいまいである（特許文献1、2）。また、対象タンパク質の立体構造情報に基づいたモデルを構築した上での所謂バーチャルスクリーニングを実施した報告があるが、得られた化合物の作用はカゼインキナーゼ1を対象とした阻害作用について述べているにとどまる（非特許文献13）。すなわち、これまで、本発明者らの如く、カゼインキナーゼ1選択的な阻害作用であって、かつ、そのアイソフォーム阻害の選択性についてはカゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1の選択的阻害作用を有することが治療的に有意義であることに着目して、目的とする化合物を探索するために鋭意検討を行った事実は知られていない。

20

30

【0018】

本発明者らは、上記課題を解決すべく、カゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1のリン酸化能に対する阻害作用を有する各種化合物を見出す目的で、カゼインキナーゼ1を含めその他の類似タンパク質の立体構造情報に基づいた複合体モデルを構築した上で、市販化合物データベースに対してコンセンサスコアを導入したDOCK4を用いたバーチャルスクリーニングを実施した（カゼインキナーゼ1の立体構造情報については、Protein Data Bankへの登録がなされるなど既に知られている（非特許文献14））。

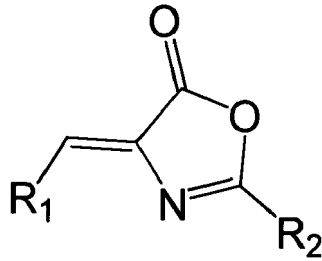
40

その結果、下記の一般式(1)で表される化合物がカゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1のリン酸化能に対する阻害作用を有することを見出した。さらに、該化合物はこれまでに知られていない選択的な阻害作用を有することを見出した。よって該化合物が上記の疾患の治療のための医薬の有効成分として有用であることを明らかにした。本発明はこれらの知見を基にして完成されたものである。

【0019】

すなわち、本発明は、下記一般式(1)で表されるオキサゾロン誘導体、もしくはその塩又はそれらの溶媒和物もしくはそれらの水和物を有効成分として含むカゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1阻害剤である。

【化 1】

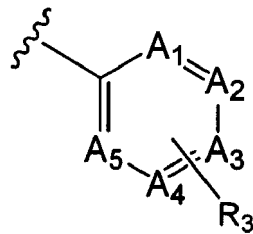


(1)

〔式(1)中、 R_1 及び R_2 はそれぞれ独立して、縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式(2)で表される6員環複素環基

10

【化 2】



(2)

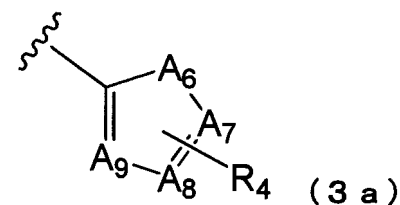
(式(2)中、 $A_1 \sim A_5$ はそれぞれ独立して炭素原子又は窒素原子、 R_3 は $A_1 \sim A_5$ 上の同一又は異なる1~5個の置換基で、それぞれ独立して 水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、低級アシロキシ基、低級アシロキシアルキル基、カルバモイル基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、置換もしくは無置換アリル基、置換もしくは無置換ヘテロアリル基、置換もしくは無置換フェノキシ基、置換もしくは無置換アミノ基、置換もしくは無置換低級アルキル基、置換もしくは無置換低級アルケニル基、置換もしくは無置換芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換芳香族複素環基(置換基が複数である場合は複数の置換基により環を形成してもよい)を表す)

20

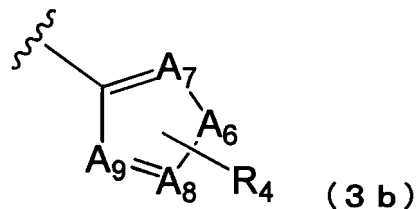
縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式(3a)あるいは(3b)で表される5員環複素環基

30

【化 3】



(3 a)



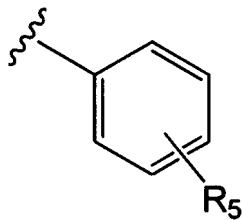
(3 b)

(式(3a)あるいは(3b)中、 A_6 は酸素原子、硫黄原子、あるいは窒素原子、 A_7 、 A_8 、 A_9 は炭素原子又は窒素原子、 R_4 は $A_6 \sim A_9$ (A_6 については窒素原子の場合)上の同一又は異なる1~4個の置換基で、それぞれ独立して 水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、低級アシロキシ基、低級アシロキシアルキル基、カルバモイル基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、置換もしくは無置換アリル基、置換もしくは無置換ヘテロアリル基、置換もしくは無置換フェノキシ基、置換もしくは無置換アミノ基、置換もしくは無置換低級アルキル基、置換もしくは無置換低級アルケニル基、置換もしくは無置換芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換芳香族複素環基(置換基が複数である場合は複数の置換基により環を形成してもよい)を表

40

50

す)、
縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式(4)で表される芳香族炭化水素基
【化4】



(4)

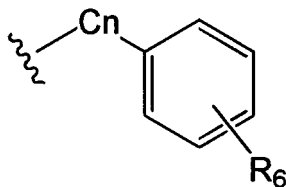
10

(式(4)中、 R_5 はベンゼン環上の同一又は異なる1~5個の置換基で、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、低級アシロキシ基、低級アシロキシアルキル基、カルバモイル基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、置換もしくは無置換アリル基、置換もしくは無置換ヘテロアリル基、置換もしくは無置換フェノキシ基、置換もしくは無置換アミノ基、置換もしくは無置換低級アルキル基、置換もしくは無置換低級アルケニル基、置換もしくは無置換芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換芳香族複素環基(置換基が複数である場合、複数の置換基により環を形成してもよい)を表す)、

20

縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式(5)で表される芳香族炭化水素低級アルキル基又は芳香族炭化水素低級アルケニル基

【化5】



(5)

(式(5)中、 C_n (n は1~10の整数)で表される低級アルキル部分あるいは低級アルケニル部分は炭素数1~10の直鎖状、分枝鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよく、 R_6 はベンゼン環上の同一又は異なる1~5個の置換基で、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、低級アシロキシ基、低級アシロキシアルキル基、カルバモイル基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、置換もしくは無置換アリル基、置換もしくは無置換ヘテロアリル基、置換もしくは無置換フェノキシ基、置換もしくは無置換アミノ基、置換もしくは無置換低級アルキル基、置換もしくは無置換低級アルケニル基、置換もしくは無置換芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換芳香族複素環基(置換基が複数である場合は複数の置換基により環を形成してもよい)を表す)、

30

のいずれかである]

40

また、本発明は、上記一般式(1)で表されるオキサゾロン誘導体若しくはその塩又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物を有効成分として含むカゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1阻害剤を用いたカゼインキナーゼ1あるいはカゼインキナーゼ1の酵素活性化が病態の発生過程に関連している疾患の治療及び/又は予防に有用な医薬である。また本発明は、上記一般式(1)で表されるオキサゾロン誘導体若しくはその塩又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物を有効成分として含むカゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1阻害剤を用いた、概日リズム周期障害(睡眠障害を含む)、中枢神経変性疾患、癌の治療及び/又は予防のための医薬である。

さらに、本発明は、上記医薬を用いた、カゼインキナーゼ1あるいはカゼインキナー

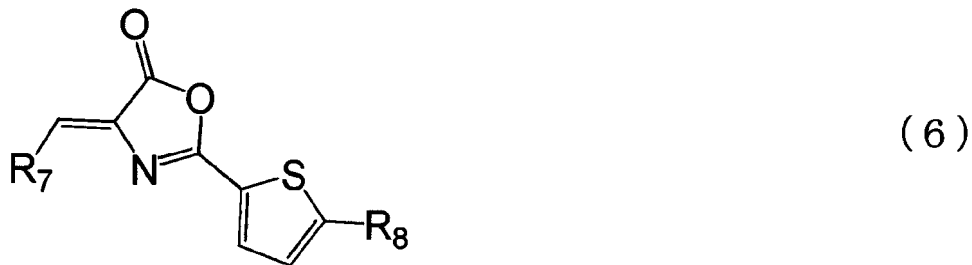
50

ゼ 1 の酵素活性化機序が病態に關与する疾患の治療方法である。

【 0 0 2 0 】

また、本発明は、一般式 (6) で表されるオキサゾロン誘導体及びその薬劑上許容される塩並びにそれらの水和物である。

【化 6】



10

〔式 (6) 中、 R_8 は水素原子もしくはメチル基、 R_7 は縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式 (7) で表される 6 員環複素環基

【化 7】



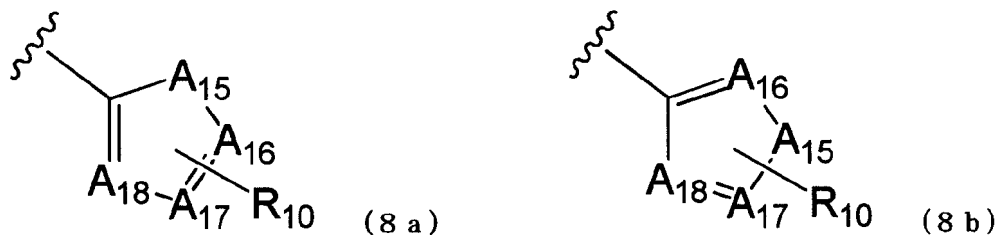
20

(式 (7) 中、 $A_{10} \sim A_{14}$ はそれぞれ独立して炭素原子又は窒素原子、 R_9 は $A_{10} \sim A_{14}$ 上の同一又は異なる 1 ~ 5 個の置換基で、それぞれ独立して 水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、低級アシロキシ基、低級アシロキシアルキル基、カルバモイル基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、置換もしくは無置換アリル基、置換もしくは無置換ヘテロアリル基、置換もしくは無置換フェノキシ基、置換もしくは無置換アミノ基、置換もしくは無置換低級アルキル基、置換もしくは無置換低級アルケニル基、置換もしくは無置換芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換芳香族複素環基 (置換基が複数である場合は複数の置換基により環を形成してもよい) を表す)、

30

縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式 (8 a) あるいは (8 b) で表される 5 員環複素環基

【化 8】



40

(式 (8 a) あるいは (8 b) 中、 A_{15} は酸素原子、硫黄原子、あるいは窒素原子、 A_{16} 、 A_{17} 、 A_{18} は炭素原子又は窒素原子、 R_{10} は $A_{15} \sim A_{18}$ (A_{15} については窒素原子の場合) 上の同一又は異なる 1 ~ 4 個の置換基で、それぞれ独立して 水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、

50

低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、低級アシロキシ基、低級アシロキシアルキル基、カルバモイル基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、置換もしくは無置換アリル基、置換もしくは無置換ヘテロアリル基、置換もしくは無置換フェノキシ基、置換もしくは無置換アミノ基、置換もしくは無置換低級アルキル基、置換もしくは無置換低級アルケニル基、置換もしくは無置換芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換芳香族複素環基（置換基が複数である場合は複数の置換基により環を形成してもよい）を表す）、

のいずれかである]

【発明の効果】

【0021】

本発明の化合物は、カゼインキナーゼ1 ならびにカゼインキナーゼ1 活性を阻害することができる。その結果、カゼインキナーゼ1 あるいはカゼインキナーゼ1 の活性化機序が病態に關与する疾患を治癒せしめることができる。

【0022】

本発明の化合物及びこれを薬学的有効成分として含有する医薬は、カゼインキナーゼ1 あるいはカゼインキナーゼ1 の活性化機序が病態に關与する疾患の治療のために用いることができる。

【0023】

本発明の化合物及びこれを薬学的有効成分として含有する医薬は、従来のカゼインキナーゼ1 阻害活性を有する化合物と比較して、よりカゼインキナーゼ1 及びカゼインキナーゼ1 に対して高い選択性を有している。その結果、本発明の化合物及びこれを薬学的有効成分として含有する医薬は、カゼインキナーゼ1 あるいはカゼインキナーゼ1 の活性化機序が病態に關与する疾患の治療に対して、既存化合物と比較してより臨床的な有効性が期待できると同時に、既存化合物と比較してより高い安全性が期待できる。

【発明を実施するための形態】

【0024】

一般式(1)において、 R_1 及び R_2 はそれぞれ独立して、縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式(2)で表される6員環複素環基、縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式(3a)あるいは(3b)で表される5員環複素環基、縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式(4)で表される芳香族炭化水素基、縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式(5)で表される芳香族炭化水素低級アルキル基又は芳香族炭化水素低級アルケニル基 のいずれかである。

また、一般式(6)において、 R_7 は、縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式(7)で表される6員環複素環基、縮合環を有していてもよい置換もしくは無置換の式(8a)あるいは(8b)で表される5員環複素環基のいずれかである。 R_8 は水素原子又はメチル基である。

ここで「複素環」とは、1以上の窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含む、主に5員環、6員環のものを示す。「6員環複素環」とは、限定はしないが、具体的にはピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、トリアジン環、ピリドン環、ピラン環等が挙げられる。また、「5員環複素環」とは、限定はしないが、具体的にはピロール環、フラン環、チオフェン環、イミダゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、ピラゾール環、イソオキサゾール環、イソチアゾール環、トリアゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環、テトラゾール環、オキサトリアゾール環、チアトリアゾール環等が挙げられる。

「縮合複素環」とは、1以上の窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含む、主に5員環、6員環で、2以上の環が1対1で辺を共有する構造のものを示し、限定はしないが、具体的には、インドール環、ベンゾイミダゾール環、キノリン環、ベンゾフラン環、クロメン環、ベンゾフラン環、ベンゾジオキサソール環、ジヒドロベンゾジオキシン環、ジベンゾフラン環等が挙げられる。

「芳香族炭化水素」とは、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン等が

10

20

30

40

50

挙げられる。

「低級アルキル」とは飽和の、「低級アルケニル」とは不飽和の、炭素数 1 ~ 20 個、好ましくは炭素数 1 ~ 10 個の直鎖状、分枝鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよく、限定はしないが、具体的には、飽和アルキルの直鎖状ではメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、イソペンチル、ネオペンチル等、環状ではシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等、不飽和アルキルの直鎖状ではビニル、プロペニル、ブテニル、ブテジエニル等、環状ではシクロプロペニル、シクロブテニル等である。

【0025】

また、式(2)~(5)、(7)及び(8)において、 $R_3 \sim R_6$ 、 R_9 及び R_{10} はそれぞれ、同一でも異なってもよく、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシアルキル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アシル基、低級アシロキシ基、低級アシロキシアルキル基、カルバモイル基、スルファモイル基、トリフルオロメチル基、置換もしくは無置換アリル基、置換もしくは無置換ヘテロアリル基、置換もしくは無置換フェノキシ基、置換もしくは無置換アミノ基、置換もしくは無置換低級アルキル基、置換もしくは無置換低級アルケニル基、置換もしくは無置換芳香族炭化水素基、置換もしくは無置換芳香族複素環基(置換基が複数である場合は複数の置換基により環を形成してもよい)を表す。式(5)において、アルキル基及びアルケニル基又はアルキル部分及びアルケニル部分について低級という場合には、例えば炭素数 1 ないし 10 個、好ましくは炭素数 1 ないし 4 個程度であることを意味する。本明細書において、ハロゲン原子という場合にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい。本明細書において、ある官能基について「置換基を有していてもよい」と言う場合には、その置換基の個数又は置換位置は特に限定されない。

また、本発明に係るカゼインキナーゼ 1 あるいはカゼインキナーゼ 1 阻害剤及び医薬の有効成分として含まれる一般式(1)及び一般式(6)で表されるオキサゾロン誘導体には、特に断らない限り、その互変異性体、幾何異性体(例えば、E体、Z体など)、鏡像異性体等の立体異性体も含まれる。すなわち、一般式(1)及び一般式(6)で表されるオキサゾロン誘導体は 1 個又は 2 個以上の不斉炭素を有する場合があるが、不斉炭素の立体化学についてはそれぞれ独立して(R)体又は(S)体のいずれかをとることができ、該オキサゾロン誘導体は鏡像異性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体として存在することがある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の任意の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などを用いることが可能である。

【0026】

一般式(1)で示される化合物及びその塩としては、限定はしないが、例えば次のものが挙げられる。

2 - (4 - プロモ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (3 - ピリジニルメチレン) - 5 (4 H) - オキサゾロン[あるいは、2 - (4 - プロモ - 3 - メチルフェニル) - 4 - (ピリジン - 3 - イルメチレン) オキサゾール - 5 (4 H) - オン]及びその許容される塩、

2 - (3 - プロモ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (3 - ピリジニルメチレン) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、

2 - (2 - フェニルエチニル) - 4 - (3 - ピリジニルメチレン) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、

2 - (5 - メチル - 2 - チエニル) - 4 - (3 - ピリジニルメチレン) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、

4 - ((4 - メトキシフェニル)メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、

4 - ((5 - オキソ - 2 - (2 - チエニル) - 4 (5 H) - オキサゾリリデン)メチル) - メチルベンゾエート及びその許容される塩、

4 - ((4 - メトキシ - 3 - ニトロフェニル)メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (

10

20

30

40

50

4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、
 4 - ((6 - クロロ - 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、
 4 - ((3 - クロロ - 4 - ニトロフェニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、
 4 - ((3 - ブロモ - 4 - ニトロフェニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、
 4 - ((8 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、
 4 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩。

10

【 0 0 2 7 】

本発明の一般式 (1) で表わされるオキサゾロン誘導体は、いずれも公知の文献又は通常の化学的合成方法を用いて得ることができ、例えば米国特許公開公報 2 0 0 4 0 1 8 0 9 4 3 に記載された合成方法により合成することができる。あるいは、上記 [0 0 2 6] に挙げた化合物は、Enamine社、Pharmeks社、Labotest社等から市販されているものを購入することもできる。

【 0 0 2 8 】

また、一般式 (1) に包含される (一般式 (1) で表される化合物の下位概念の化合物) である一般式 (6) で表される化合物は、本発明において新規に合成されたものである。さらに、一般式 (6) で表される化合物がカゼインキナーゼ 1 及びカゼインキナーゼ 1 活性の阻害活性を有することは、本発明により初めて開示される。本発明の一般式 (6) で表される新規オキサゾロン誘導体は、後述の実施例で示されるように、公知の出発物質から、通常の化学的合成方法を用いて製造することができる。

20

一般式 (6) で示される化合物及びその塩としては、限定はしないが、例えば次のものが挙げられる。

4 - ((5 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチレン) - 2 - (5 - メチル - 2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、
 4 - ((5 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、
 4 - ((5 - フルオロ - 3 - ピリジニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、
 4 - ((2 - フルオロ - 3 - ピリジニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、
 4 - ((6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、
 4 - ((6 - アセチルメチルアミノ - 3 - ピリジニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、
 4 - ((2 - ジメチルアミノ - 3 - ピリジニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、
 4 - ((6 - メトキシ - 2 - ピリジニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、
 4 - ((2 - メトキシ - 4 - ピリジニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、
 4 - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、
 4 - ((5 - アセチロキシメチル - 2 - フラニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、
 4 - ((5 - メトキシメチル - 2 - フラニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、

30

40

50

4 - ((4 - オキサゾイル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、

4 - ((1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - イル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、

4 - ((1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、

4 - ((1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、

4 - ((2 , 6 - ジメトキシ - 3 - ピリジニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、

4 - ((6 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - ピリジニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩、

4 - ((2 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン及びその許容される塩。

【 0 0 2 9 】

本発明は、一般式 (1) 及び一般式 (6) で表される本発明の化合物がカゼインキナーゼ 1 及びカゼインキナーゼ 1 の活性を阻害することを初めて見出し、また、一般式 (6) で表される新規オキサゾロン誘導体を製造したことに基づいて完成されたものである。

【 0 0 3 0 】

本発明の好ましい態様によれば、一般式 (1) 及び一般式 (6) で表される置換ピリジン誘導体若しくはその塩、又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物を有効成分として含むカゼインキナーゼ 1 及びカゼインキナーゼ 1 阻害化合物が提供される。さらに、本発明の他の好ましい態様によれば、該化合物を薬理的に有効な成分として含有する、カゼインキナーゼ 1 あるいはカゼインキナーゼ 1 の活性化がその病態に関連している疾患、とりわけ概日リズム周期障害 (睡眠障害を含む) 、中枢神経変性疾患、癌の治療のための医薬が提供される。

【 0 0 3 1 】

本発明におけるカゼインキナーゼ 1 とは、“カゼインキナーゼ 1 デルタ”、Casein Kinase 1 delta”、“Casein kinase 1 isoform delta”、CK1 (-) delta”、“CK1 d”

”などの類縁名あるいは別名で称されることもあり、National Center for Biotechnology Information (NCBI) が公開している NCBI Reference Sequences (RefSeq) のデータベース内において、アミノ酸配列として登録されている右記番号の NP_001884.2、NP_620693.1、NP_620690.1、NP_082150.1 と同一又は実質的に同一のアミノ酸配列を含むタンパク質のことである。

ここで、「実質的に同一のアミノ酸配列を含むタンパク質」とは、上記 RefSeq 番号 NP_001884.2、NP_620693.1、NP_620690.1、NP_082150.1 で表わされるアミノ酸配列と約 60% 以上、好ましくは約 70% 以上、より好ましくは約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、最も好ましくは約 99% のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、タンパク質リン酸化酵素活性を有するタンパク質である。

あるいは、RefSeq 番号 NP_001884.2、NP_620693.1、NP_620690.1、NP_082150.1 で表わされるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含むタンパク質としては、RefSeq 番号 NP_001884.2、NP_620693.1、NP_620690.1、NP_082150.1 で表わされるアミノ酸配列中の 1 又は数個 (好ましくは、1 ~ 30 個程度、より好ましくは 1 ~ 10 個程度、さらに好ましくは 1 ~ 5 個) のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ、タンパク質リン酸化酵素活性を有するタンパク質である。

【 0 0 3 2 】

本発明におけるカゼインキナーゼ1とは、“カゼインキナーゼ1イプシロン”、Casein Kinase 1 epsilon”、“Casein kinase 1 isoform epsilon”、“CK1(-) epsilon”、“CK1e”、“HCKIE”、“Casein Kinase 1”、“Casein kinase 1 isoform”、“CK1(-)”などの類縁名あるいは別名で称されることもあり、National Center for Biotechnology Information (NCBI) が公開しているNCBI Reference Sequences (RefSeq)のデータベース内において、アミノ酸配列として登録されている右記番号のNP_001885.1、NP_689407.1、NP_038795.3と同一又は実質的に同一のアミノ酸配列を含むタンパク質のことである。

ここで、「実質的に同一のアミノ酸配列を含むタンパク質」とは、上記RefSeq番号NP_001885.1、NP_689407.1、NP_038795.3で表わされるアミノ酸配列と約60%以上、好ましくは約70%以上、より好ましくは約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、最も好ましくは約99%のアミノ酸同一性を有するアミノ酸配列を含み、かつ、タンパク質リン酸化酵素活性を有するタンパク質である。

あるいは、RefSeq番号NP_001885.1、NP_689407.1、NP_038795.3で表わされるアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を含むタンパク質としては、RefSeq番号NP_001885.1、NP_689407.1、NP_038795.3で表わされるアミノ酸配列中の1又は数個（好ましくは、1～30個程度、より好ましくは1～10個程度、さらに好ましくは1～5個）のアミノ酸が欠失、置換若しくは付加されたアミノ酸配列からなり、かつ、タンパク質リン酸化酵素活性を有するタンパク質である。

【0033】

カゼインキナーゼ1あるいはカゼインキナーゼ1の活性化機序がその病態に関連している疾患としては、限定はしないが、例えば、概日リズム周期障害（睡眠障害を含む）、神経変性疾患、癌などが挙げられる。

【0034】

本明細書において概日リズム周期障害とは、限定はしないが、気分障害及び睡眠障害を含み、その睡眠障害が概日リズム性睡眠障害であって、概日リズム性睡眠障害が交代勤務睡眠障害、ジェットラグ症候群、睡眠相前進症候群及び睡眠相遅延症候群から成るグループから選択される疾患を含む。かつ睡眠障害が、不眠症、睡眠関連呼吸障害、中枢性過眠症、睡眠時随伴症、睡眠関連運動障害からなるグループから選択される疾患を含む。さらに、上記記載の気分障害が抑うつ障害又は双極性障害から選択され、抑うつ障害が大うつ病性障害であり、また、気分障害が抑うつ障害又は双極性障害から選択され、双極性障害が双極Ⅰ型障害及び双極Ⅱ型障害から成るグループから選択される疾患を含む。更には、例えば、不眠症、睡眠関連呼吸障害、中枢性過眠症、概日リズム性睡眠障害、睡眠時随伴症、睡眠関連運動障害やその他の原因による睡眠障害などが挙げられる。

【0035】

本明細書において不眠症としては、ストレス等による精神生理性不眠、内科的疾患による不眠などが挙げられる。睡眠関連呼吸障害としては、中枢性睡眠時無呼吸症候群、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、睡眠関連低換気・低酸素血症候群などが上げられる。中枢性過眠症としてはナルコレプシー、特発性過眠症、反復性過眠症などが上げられる。概日リズム性睡眠障害としては、交代勤務睡眠障害、ジェットラグ症候群、睡眠相前進症候群及び睡眠相遅延症候群などが上げられる。睡眠時随伴症としては、睡眠時遊行症、レム睡眠行動障害などが上げられる。睡眠関連運動障害としてはむずむず脚症候群、周期性四肢運動障害等が上げられる。

【0036】

本明細書において神経変性疾患としては、限定はしないが、例えば、中枢性神経変性疾患としては、アルツハイマー病、パーキンソン病、ダウン症を背景とする神経変性疾患、神経の物理的損傷（脳挫傷等の脳組織損傷、頭部外傷等により生じる神経損傷）に起因する神経変性、虚血若しくは虚血再灌流後における神経損傷（脳卒中、脳梗塞、脳出血、脳虚血、クモ膜下出血、動脈瘤出血、心筋梗塞、低酸素症、無酸素症による外発作/大脳虚

10

20

30

40

50

血等により生じる神経損傷) 神経変性などが上げられる。

【0037】

本明細書において膵臓から発生した癌としては、限定はしないが例えば、膵管癌及び浸潤性膵管癌、膵内分泌腫瘍、膵管内乳頭粘液性腫瘍、粘液性嚢胞腫瘍、腺房細胞癌、転移性膵癌などが挙げられる。

【0038】

本発明の医薬の有効成分としては、上記一般式(1)及び一般式(6)で表される化合物のほか、生理学的に許容されるその塩を用いてもよい。塩としては、例えば、酸性基が存在する場合には、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属及びアルカリ土類金属塩；アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、N,N-ビス(ヒドロキシエチル)ピペラジン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、エタノールアミン、N-メチルグルカミン、L-グルカミン等のアミンの塩；又はリジン、 α -ヒドロキシリジン、アルギニンなどの塩基性アミノ酸との塩を形成することができる。塩基性基が存在する場合には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸の塩；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、酢酸、プロピオン酸塩、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、ケイ皮酸、乳酸、グリコール酸、グルクロン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、サリチル酸等の有機酸との塩；又はアスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との塩などを挙げることができる。

さらに、本発明の医薬の有効成分として、一般式(1)及び一般式(6)で表される化合物又はその塩の溶媒和物若しくは水和物を用いることもできる。

【0039】

本発明の医薬は、有効成分である一般式(1)及び一般式(6)で表される化合物及び薬理的に許容されるその塩、又はそれらの溶媒和物若しくはそれらの水和物自体を投与してもよいが、一般的には、有効成分である上記物質と1又は2以上の製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で投与することが望ましい。本発明の医薬の有効成分としては、上記の物質の2種以上を組み合わせることで用いることができ、上記医薬組成物には、カゼインキナーゼ1あるいはカゼインキナーゼ1の活性化機序がその病態に関連している疾患の治療及び/又は予防に対する他の医薬の有効成分を配合することも可能である。それら疾患のうち、概日リズム周期障害(睡眠障害を含む)、中枢神経変性疾患、癌の治療及び/又は予防に対する他の医薬の有効成分を配合することも可能である。

【0040】

医薬組成物の種類は特に限定されず、剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、座剤、軟膏、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤、吸入剤、注射剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。尚、液体製剤にあつては、用時、水又は他の適当な溶媒に溶解又は懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。注射剤の場合には、本発明の化合物を水に溶解させて調製されるが、必要に応じて生理食塩水或いはブドウ糖溶液に溶解させてもよく、また緩衝剤や保存剤を添加してもよい。経口投与用又は非経口投与用の任意の製剤形態で提供される。例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤又は液剤等の形態の経口投与用医薬組成物、静脈内投与用、筋肉内投与用、若しくは皮下投与用などの注射剤、点滴剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、吸入剤、坐剤などの形態の非経口投与用医薬組成物として調製することができる。注射剤や点滴剤などは、凍結乾燥形態などの粉末状の剤形として調製し、用時に生理食塩水などの適宜の水性媒体に溶解して用いることもできる。また、高分子などで被覆した徐放製剤を脳内に直接投与することも可能である。

【0041】

医薬組成物の製造に用いられる製剤用添加物の種類、有効成分に対する製剤用添加物の割合、又は医薬組成物の製造方法は、組成物の形態に応じて当業者が適宜選択することが

10

20

30

40

50

可能である。製剤用添加物としては無機又は有機物質、或いは固体又は液体の物質を用いることができ、一般的には、有効成分重量に対して1重量%から90重量%の間で配合することができる。具体的には、その様な物質の例として乳糖、ブドウ糖、マンニット、デキストリン、シクロデキストリン、デンプン、蔗糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンブ、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トラガント、ベントナイト、ビーガム、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、流動パラフィン、白色ワセリン、フルオロカーボン、非イオン性界面活性剤、プロピレングルコール、水等が挙げられる。

10

【0042】

経口投与用の固形製剤を製造するには、有効成分と賦形剤成分例えば乳糖、澱粉、結晶セルロース、乳酸カルシウム、無水ケイ酸などと混合して散剤とするか、さらに必要に応じて白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどの崩壊剤などを加えて湿式又は乾式造粒して顆粒剤とする。錠剤を製造するには、これらの散剤及び顆粒剤をそのまま或いはステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤を加えて打錠すればよい。これらの顆粒又は錠剤はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸 - メタクリル酸メチルポリマーなどの腸溶剤基剤で被覆して腸溶剤製剤、或いはエチルセルロース、カルナウバロウ、硬化油などで被覆して持続性製剤とすることもできる。また、カプセル剤を製造するには、散剤又は顆粒剤を硬カプセルに充填するか、有効成分をそのまま或いはグリセリン、ポリエチレングリコール、ゴマ油、オリーブ油などに溶解した後ゼラチン膜で被覆し軟カプセルとすることができる。

20

【0043】

注射剤を製造するには、有効成分を必要に応じて塩酸、水酸化ナトリウム、乳糖、乳酸、ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムなどのpH調整剤、塩化ナトリウム、ブドウ糖などの等張化剤と共に注射用蒸留水に溶解し、無菌濾過してアンブルに充填するか、更にマンニトール、デキストリン、シクロデキストリン、ゼラチンなどを加えて真空凍結乾燥し、用事溶解型の注射剤としてもよい。また、有効成分にレチシン、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などを加えて水中で乳化せしめ注射剤用乳剤とすることもできる。

30

【0044】

直腸投与剤を製造するには、有効成分をカカオ脂、脂肪酸のトリ、ジ及びモノグリセリド、ポリエチレングリコールなどの座剤用基材と共に加湿して溶解し型に流し込んで冷却するか、有効成分をポリエチレングリコール、大豆油などに溶解した後、ゼラチン膜で被覆すればよい。

【0045】

皮膚外用剤を製造するには、有効成分を白色ワセリン、ミツロウ、流動パラフィン、ポリエチレングリコールなどに加えて必要ならば加湿して練合し軟膏剤とするか、ロジン、アクリル酸アルキルエステル重合体などの粘着剤と練合した後ポリアルキルなどの不織布に展延してテープ剤とする。

40

【0046】

本発明の医薬の投与量及び投与回数は特に限定されず、治療対象疾患の悪化・進展の防止及び/又は治療の目的、疾患の種類、患者の体重や年齢などの条件に応じて、医師の判断により適宜選択することが可能である。一般的には、経口投与における成人一日あたりの投与量は0.01~1000mg(有効成分重量)程度であり、一日1回又は数回に分けて、あるいは数日ごとに投与することができる。注射剤として用いる場合には、成人に

50

対して一日量 0.001 ~ 100 mg (有効成分重量) を連続投与又は間欠投与することが望ましい。

【0047】

本発明の医薬は、植込錠及びマイクロカプセルに封入された送達システムなどの徐放性製剤として、体内から即時に除去されることを防ぎ得る担体を用いて調製することができる。例えば、エチレンビニル酢酸塩、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸などの、生物分解性、生物適合性ポリマーを用いることができる。このような材料は、当業者によって容易に調製することができる。また、リポソームの懸濁液も薬剂的に受容可能な担体として使用することができる。有用なリポソームは、限定はしないが、ホスファチジルコリン、コレステロール及びPEG誘導ホスファチジルエタノール(PEG-PE)を含む脂質組成物として、使用に適するサイズになるように、適当なポアサイズのフィルターを通して調製され、逆相蒸発法によって精製される。

10

【0048】

本発明の医薬は、医薬組成物としてキットの形態で、容器、パック中に投与の説明書と共に含めることができる。本発明に係る薬剤組成物がキットとして供給される場合、該薬剤組成物のうち異なる構成成分が別々の容器中に包装され、使用直前に混合される。このように構成成分を別々に包装するのは、活性構成成分の機能を失うことなく長期間の貯蔵を可能にするためである。

【0049】

20

キット中に含まれる試薬は、構成成分が活性を長期間有効に持続し、容器の材質によって吸着されず、変質を受けないような何れかの種類の容器中に供給される。例えば、封着されたガラスアンプルは、窒素ガスのような中性で不反応性ガスの下において包装されたバッファーを含む。アンプルは、ガラス、ポリカーボネート、ポリスチレンなどの有機ポリマー、セラミック、金属、又は試薬を保持するために通常用いられる他の何れかの適切な材料などから構成される。他の適切な容器の例には、アンプルなどの類似物質から作られる簡単なボトル、及び内部がアルミニウム又は合金などのホイルで裏打ちされた包装材料が含まれる。他の容器には、試験管、バイアル、フラスコ、ボトル、シリンジ、又はその類似物が含まれる。容器は、皮下用注射針で貫通可能なストッパーを有するボトルなどの無菌のアクセスポートを有する。

30

【0050】

また、キットには使用説明書も添付される。当該医薬組成物からなるキットの使用説明は、紙又は他の材質上に印刷され、及び/又はフロッピー(登録商標)ディスク、CD-ROM、DVD-ROM、Zipディスク、ビデオテープ、オーディオテープなどの電氣的又は電磁的に読み取り可能な媒体として供給されてもよい。詳細な使用説明は、キット内に実際に添付されていてもよく、あるいは、キットの製造者又は分配者によって指定され又は電子メール等で通知されるウェブサイトに掲載されていてもよい。

【0051】

さらに、本発明は、本発明の医薬を用いた疾患の治療方法を提供する。

本発明の治療方法には、カゼインキナーゼ1 あるいはカゼインキナーゼ1 の活性化機序がその病態に関連して発症する疾患又は疾病に罹患した哺乳動物の該疾患に関する治療方法が含まれる。

40

ここで「治療」とは、疾患に罹患するおそれがあるか又は罹患した哺乳動物において、該疾患の病態の進行及び悪化を阻止又は緩和することを意味し、これによって該疾患の諸症状等の進行及び悪化を阻止又は緩和することを目的とする治療的処置の意味として使用される。

【0052】

また、「疾患」とは、カゼインキナーゼ1 あるいはカゼインキナーゼ1 の活性化機序が病態に関連する疾患全般のことを意味し、特に限定されるものではなく、例えば、不眠症、睡眠関連呼吸障害、中枢性過眠症、概日リズム性睡眠障害、睡眠時随伴症、睡眠関連

50

運動障害などを含み、概日リズム周期障害の睡眠障害が概日リズム性睡眠障害であって、交代勤務睡眠障害、ジェットラグ症候群、睡眠相前進症候群及び睡眠相遅延症候群を含み概日リズム周期障害の気分障害が抑うつ障害又は双極性障害を含むのであって、加えて、アルツハイマー病、パーキンソン病、ダウン症を背景とする神経変性疾患、脳血管障害に起因する中枢神経変性疾患、更に、癌種を特定しない癌全般、及び特に膵臓由来の癌として、膵管癌、浸潤性膵管癌、膵内分泌腫瘍、膵管内乳頭粘液性腫瘍、粘液性嚢胞腫瘍、腺房細胞癌、転移性膵癌等を含む概念である。

【0053】

治療の対象となる「哺乳動物」は、哺乳類に分類される任意の動物を意味し、特に限定はしないが、例えば、ヒトの他、イヌ、ネコ、ウサギなどのペット動物、ウシ、ブタ、ヒツジ、ウマなどの家畜動物などのことである。特に好ましい「哺乳動物」は、ヒトである。

10

【0054】

次に本発明を具体例によって説明するがこれらの例によって本発明が限定されるものではない。

【実施例1】

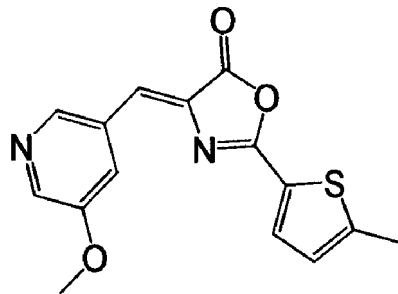
【0055】

〔実施例1〕

4 - ((5 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチレン) - 2 - (5 - メチル - 2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン

20

【化9】



30

スクリーキャップ付試験管にN - [(5 - メチル - 2 - チエニル) カルボニル] グリシン (60 mg , 0.3 mmol) , 5 - メトキシ - 3 - ピリジンカルボキシアリド (45 mg , 0.3 mmol) 、酢酸ナトリウム (25 mg , 0.3 mmol) 及び無水酢酸 (0.3 mL) を入れ封をし、外温90 にて攪拌した。3時間後、反応溶液を室温にした後、水 (1.5 mL) を加えた。同温度で1.5時間攪拌した後、析出した結晶をろ取し、水 (5 mL) で洗浄後、減圧下乾燥し、51 mg の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO - d_6 ,) 8.83 (s , 1 H) , 8.36 (s , 1 H) , 8.31 (s , 1 H) , 7.84 (d , J = 3.7 Hz , 1 H) , 7.28 (s , 1 H) , 7.09 (d , J = 3.7 Hz , 1 H) , 3.91 (s , 3 H) , 2.60 (s , 3 H)

40

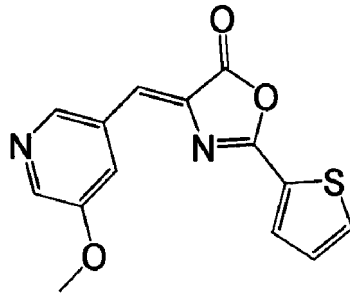
ESI - MS m / z 301 (M + H) $^+$

【0056】

〔実施例2〕

4 - ((5 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン

【化10】



10

スクリーキャップ付試験管にN-(2-チエニルカルボニル)グリシン(56 mg, 0.3 mmol), 5-メトキシ-3-ピリジンカルボキシアルデヒド(45 mg, 0.3 mmol)、酢酸ナトリウム(25 mg, 0.3 mmol)及び無水酢酸(0.3 mL)を入れ封をし、外温90にて攪拌した。3時間後、反応溶液を室温にした後、水(1.5 mL)を加えた。同温度で1.5時間攪拌した後、析出した結晶をろ取し、水(5 mL)で洗浄後、減圧下乾燥し、40 mgの表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 ,) 8.86 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 4.8, 3.9$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 3.92 (s, 3H)

20

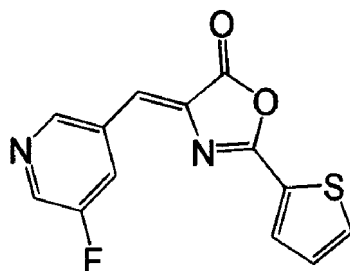
E S I - M S m/z 287 (M+H) $^+$

【0057】

〔実施例3〕

4-((5-フルオロ-3-ピリジニル)メチレン)-2-(2-チエニル)-5(4H)-オキサゾロン

【化11】



30

スクリーキャップ付試験管にN-(2-チエニルカルボニル)グリシン(56 mg, 0.3 mmol), 5-フルオロ-3-ピリジンカルボキシアルデヒド(41 mg, 0.3 mmol)、酢酸ナトリウム(25 mg, 0.3 mmol)及び無水酢酸(0.3 mL)を入れ封をし、外温90にて攪拌した。3時間後、反応溶液を室温にした後、水(1.5 mL)を加えた。同温度で1.5時間攪拌した後、析出した結晶をろ取し、水(5 mL)で洗浄後、減圧下乾燥し、56 mgの表題化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 ,) 9.13 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 4.8, 3.8$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H)

E S I - M S m/z 275 (M+H) $^+$

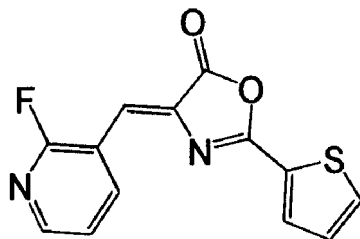
【0058】

〔実施例4〕

4-((2-フルオロ-3-ピリジニル)メチレン)-2-(2-チエニル)-5(4H)-オキサゾロン

50

【化 1 2】



10

スクリーキャップ付試験管にN-(2-チエニルカルボニル)グリシン(56 mg, 0.3 mmol), 2-フルオロピリジン-3-カルボキシアルデヒド(41 mg, 0.3 mmol)、酢酸ナトリウム(25 mg, 0.3 mmol)及び無水酢酸(0.3 mL)を入れ封をし、外温90にて攪拌した。3時間後、反応溶液を室温にした後、水(1.5 mL)を加えた。同温度で1.5時間攪拌した後、析出した結晶をろ取し、水(5 mL)で洗浄後、減圧下乾燥し、53 mgの表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 ,) 9.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 4.8, 3.7$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H)

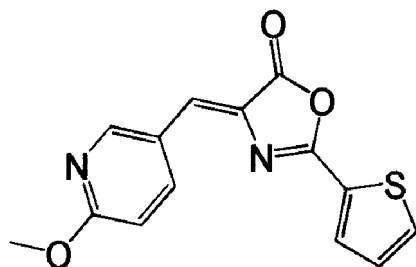
20

【0059】

〔実施例5〕

4-(6-メトキシ-3-ピリジニル)メチレン)-2-(2-チエニル)-5(4H)-オキサゾロン

【化 1 3】



30

スクリーキャップ付試験管にN-(2-チエニルカルボニル)グリシン(56 mg, 0.3 mmol), 6-メトキシ-3-ピリジンカルボキシアルデヒド(45 mg, 0.3 mmol)、酢酸ナトリウム(25 mg, 0.3 mmol)及び無水酢酸(0.3 mL)を入れ封をし、外温90にて攪拌した。3時間後、反応溶液を室温にした後、水(1.5 mL)を加えた。同温度で1.5時間攪拌した後、析出した結晶をろ取し、水(5 mL)で洗浄後、減圧下乾燥し、56 mgの表題化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 ,) 8.87 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 4.8, 3.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)

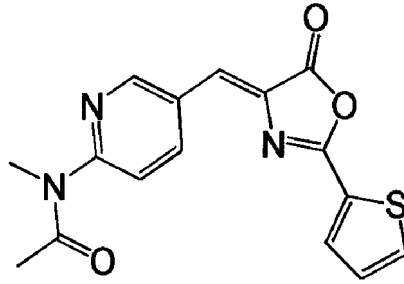
ESI-MS m/z 287 ($M+H$) $^+$

【0060】

〔実施例6〕

4-(6-アセチルメチルアミノ-3-ピリジニル)メチレン)-2-(2-チエニル)-5(4H)-オキサゾロン

【化14】



10

スクリーキャップ付試験管にN-(2-チエニルカルボニル)グリシン(56 mg, 0.3 mmol), 6-(メチルアミノ)-3-ピリジンカルボキシアルデヒド(45 mg, 0.3 mmol)、酢酸ナトリウム(25 mg, 0.3 mmol)及び無水酢酸(0.3 mL)を入れ封をし、外温90にて攪拌した。3時間後、反応溶液を室温にした後、水(1.5 mL)を加えた。同温度で1.5時間攪拌した後、析出した結晶をろ取し、水(5 mL)で洗浄後、減圧下乾燥し、28 mgの表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 ,) 9.10 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)

20

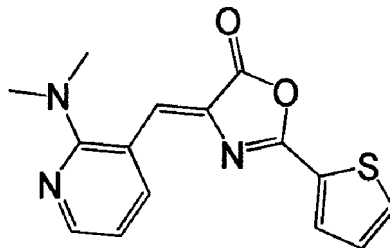
E S I - M S m/z 328 (M+H)⁺

【0061】

【実施例7】

4-(2-ジメチルアミノ-3-ピリジンメチレン)-2-(2-チエニル)-5(4H)-オキサゾロン

【化15】



30

スクリーキャップ付試験管にN-(2-チエニルカルボニル)グリシン(56 mg, 0.3 mmol), 2-(ジメチルアミノ)-3-ピリジンカルボキシアルデヒド(50 mg, 0.3 mmol)、酢酸ナトリウム(25 mg, 0.3 mmol)及び無水酢酸(0.3 mL)を入れ封をし、外温90にて攪拌した。3時間後、反応溶液を室温にした後、水(1.5 mL)を加えた。同温度で1.5時間攪拌した後、析出した結晶をろ取し、水(5 mL)で洗浄後、減圧下乾燥し、29 mgの表題化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 ,) 8.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 3.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (dd, $J = 4.7, 7.7$ Hz), 2.97 (s, 6H)

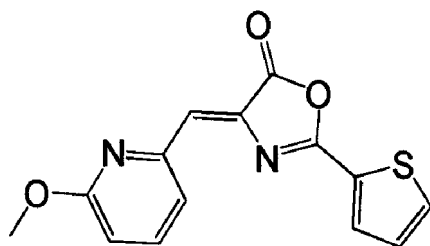
E S I - M S m/z 300 (M+H)⁺

【0062】

50

〔実施例 8〕

4 - ((6 - メトキシ - 2 - ピリジニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン
【化 1 6】



10

スクリーキャップ付試験管に N - (2 - チエニルカルボニル) グリシン (56 mg , 0.3 mmol) , 6 - メトキシ - 2 - ピリジンカルボキシアリド (46 mg , 0.3 mmol) 、 酢酸ナトリウム (25 mg , 0.3 mmol) 及び無水酢酸 (0.3 mL) を入れ封をし、外温 90 にて攪拌した。3 時間後、反応溶液を室温にした後、水 (1.5 mL) を加えた。同温度で 1.5 時間攪拌した後、析出した結晶をろ取し、水 (5 mL) で洗浄後、減圧下乾燥し、38 mg の表題化合物を得た。

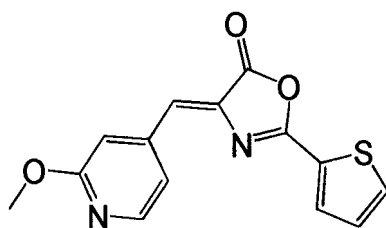
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO - d_6 ,) 8.25 (d , $J = 7.1$ Hz , 1 H) , 8.18 (d , $J = 4.9$ Hz , 1 H) , 8.03 (d , $J = 3.8$ Hz , 1 H) , 7.91 (d , $J = 7.9$ Hz , 1 H) , 7.38 (dd , $J = 3.8$, 4.9 Hz , 1 H) , 6.99 (s , 1 H) , 6.91 (d , $J = 7.9$ Hz) , 3.92 (s , 6 H)

20

【 0 0 6 3】

〔実施例 9〕

4 - ((2 - メトキシ - 4 - ピリジニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン
【化 1 7】



30

N - (2 - チエニルカルボニル) グリシン (454 mg , 2.45 mmol) , 2 - メトキシ - 4 - ピリジンカルボキシアリド (370 mg , 2.7 mmol) 、 酢酸ナトリウム (201 mg , 2.45 mmol) 及び無水酢酸 (3.0 mL) の混合物を封管中、90 にて 3 時間攪拌した。反応溶液を室温にした後、水 (15 mL) を加え、同温度で 1 時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、水 (50 mL) で洗浄後、減圧下乾燥し、572 mg の表題化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO - d_6 ,) 8.31 (d , $J = 5.3$ Hz , 1 H) , 8.19 (d , $J = 5.0$ Hz , 1 H) , 8.04 (d , $J = 3.7$ Hz , 1 H) , 7.76 (d , $J = 5.3$ Hz , 1 H) , 7.54 (s , 1 H) , 7.38 (dd , $J = 4.9$, 3.7 Hz , 1 H) , 7.21 (s , 1 H) , 3.90 (s , 3 H)

ESI - MS m/z 287 ($M + H$) $^+$

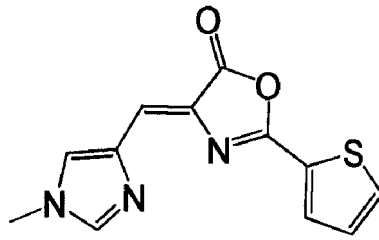
【 0 0 6 4】

〔実施例 10〕

4 - ((1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル)

50

ル) - 5 (4 H) - オキサゾロン
【化 1 8】



10

スクリーキャップ付試験管にN - (2 - チエニルカルボニル) グリシン (5 6 m g , 0 . 3 m m o l) , 1 - メチルイミダゾール - 4 - カルボキシアリデヒド (3 6 m g , 0 . 3 m m o l) 、 酢酸ナトリウム (2 5 m g , 0 . 3 m m o l) 及び無水酢酸 (0 . 3 m L) を入れ封をし、外温 9 0 にて攪拌した。3 時間後、反応溶液を室温にした後、水 (1 . 5 m L) を加えた。同温度で 1 . 5 時間攪拌した後、析出した結晶をろ取し、水 (5 m L) で洗浄後、減圧下乾燥し、1 6 m g の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆ ,) 8 . 1 6 (s , 1 H) , 8 . 0 9 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 7 . 9 5 (d , J = 3 . 8 H z , 1 H) , 7 . 8 3 (s , 1 H) , 7 . 3 4 (d d , J = 4 . 8 , 3 . 8 H z , 1 H) , 7 . 0 9 (s , 1 H) , 3 . 8 0 (s , 3 H)

20

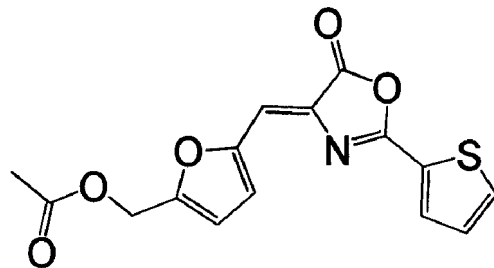
E S I - M S m / z 2 6 0 (M + H) ⁺

【 0 0 6 5 】

【 実施例 1 1 】

4 - ((5 - アセチロキシメチル - 2 - フラニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン

【 化 1 9 】



30

N - (2 - チエニルカルボニル) グリシン (1 0 0 m g , 0 . 5 4 m m o l) , 5 - ヒドロキシメチルフラン - 2 - アルデヒド (6 1 μ L , 0 . 6 m m o l) 、 酢酸ナトリウム (4 5 m g , 0 . 5 4 m m o l) 及び無水酢酸 (0 . 3 2 m L) を入れ封をし、外温 9 0 にて攪拌した。3 時間後、反応溶液を室温にした後、水 (1 . 5 m L) を加えた。反応混合物を酢酸エチル (5 m L) で 2 回抽出した後、有機相を合わせ、水 (5 m L) で 2 回及び飽和食塩水 (5 m L) で 1 回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過した後、減圧下濃縮した。得られた残渣を中圧シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 4 : 6) にて精製、減圧下乾燥し、3 1 m g の表題化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆ ,) 8 . 1 2 (d , J = 4 . 1 H z , 1 H) , 7 . 9 6 (d , J = 4 . 1 H z , 1 H) , 7 . 4 6 (d , J = 3 . 4 H z , 1 H) , 7 . 3 5 (d , J = 4 . 6 H z , 1 H) , 7 . 1 2 (s , 1 H) , 6 . 8 4 (d , J = 3 . 4 H z , 1 H) , 5 . 1 5 (s , 2 H) , 2 . 0 9 (s , 3 H)

E S I - M S m / z 3 1 8 (M + H) ⁺

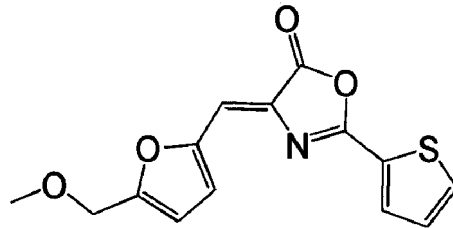
50

【 0 0 6 6 】

〔実施例 1 2 〕

4 - ((5 - メトキシメチル - 2 - フラニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン

【化 2 0 〕



10

スクリーキャップ付試験管にN - (2 - チエニルカルボニル) グリシン (5 6 m g , 0 . 3 m m o l) , 5 - (メトキシメチル) - 2 - フランカルボキシアルデヒド (4 6 m g , 0 . 3 m m o l) 、 酢酸ナトリウム (2 5 m g , 0 . 3 m m o l) 及び無水酢酸 (0 . 3 m L) を入れ封をし、外温 9 0 にて攪拌した。3 時間後、反応溶液を室温にした後、水 (1 . 5 m L) を加えた。同温度で 1 . 5 時間攪拌した後、析出した結晶をろ取し、水 (5 m L) で洗浄後、減圧下乾燥し、4 4 m g の表題化合物を得た

20

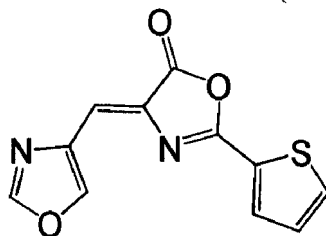
$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆ ,) 8 . 1 2 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 7 . 9 5 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 7 . 4 6 (d , J = 3 . 4 H z , 1 H) , 7 . 3 4 (d d , J = 3 . 4 , 4 . 9 H z , 1 H) , 7 . 1 3 (s , 1 H) , 6 . 7 7 (d , J = 3 . 5 H z , 1 H) , 4 . 4 7 (s , 2 H) , 3 . 3 3 (s , 3 H)
E S I - M S m / z 2 9 0 (M + H) ⁺

【 0 0 6 7 】

〔実施例 1 3 〕

4 - ((4 - オキサゾール) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン

【化 2 1 〕



30

スクリーキャップ付試験管にN - (2 - チエニルカルボニル) グリシン (5 6 m g , 0 . 3 m m o l) , 4 - オキサゾールカルボキシアルデヒド (3 2 m g , 0 . 3 m m o l) 、 酢酸ナトリウム (2 5 m g , 0 . 3 m m o l) 及び無水酢酸 (0 . 3 m L) を入れ封をし、外温 9 0 にて攪拌した。3 時間後、反応溶液を室温にした後、水 (1 . 5 m L) を加えた。同温度で 1 . 5 時間攪拌した後、析出した結晶をろ取し、水 (5 m L) で洗浄後、減圧下乾燥し、2 6 m g の表題化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆ ,) 8 . 8 6 (s , 1 H) , 8 . 6 0 (s , 1 H) , 8 . 1 6 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 8 . 0 5 (d , J = 3 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 6 (d d , J = 3 . 8 , 4 . 9 H z , 1 H) , 7 . 0 7 (s , 1 H)
E S I - M S m / z 2 4 7 (M + H) ⁺

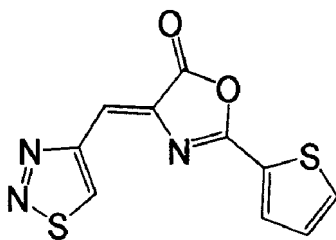
50

【0068】

〔実施例14〕

4 - ((1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - イル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル)
- 5 (4 H) - オキサゾロン

【化22】



10

スクリーキャップ付試験管にN - (2 - チエニルカルボニル) グリシン (56 mg ,
0.3 mmol) , 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - カルボキシアリド (37
mg , 0.3 mmol) 、酢酸ナトリウム (25 mg , 0.3 mmol) 及び無
水酢酸 (0.3 mL) を入れ封をし、外温90にて攪拌した。3時間後、反応溶液を
室温にした後、水 (1.5 mL) を加えた。同温度で1.5時間攪拌した後、析出した
結晶をろ取し、水 (5 mL) で洗浄後、減圧下乾燥し、30 mg の表題化合物を得た

20

。

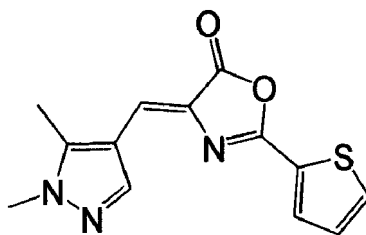
¹H - NMR (400 MHz , DMSO - d₆ ,) 9.92 (s , 1 H) , 8.21
(d , J = 4.9 Hz , 1 H) , 8.07 (d , J = 3.7 Hz , 1 H) , 7.73 (s
, 1 H) , 7.39 (dd , J = 3.7 , 4.8 Hz , 1 H)

【0069】

〔実施例15〕

4 - ((1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチレン) - 2 - (2 - チ
エニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン

【化23】



30

スクリーキャップ付試験管にN - (2 - チエニルカルボニル) グリシン (56 mg ,
0.3 mmol) , 1 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシアリド (41
mg , 0.3 mmol) 、酢酸ナトリウム (25 mg , 0.3 mmol) 及び無水酢酸 (0.3 mL) を入れ封をし、外温90にて攪拌した。3時間後、反
応溶液を室温にした後、水 (1.5 mL) を加えた。同温度で1.5時間攪拌した後、
析出した結晶をろ取し、水 (5 mL) で洗浄後、減圧下乾燥し、35 mg の表題化合
物を得た。

40

¹H - NMR (400 MHz , DMSO - d₆ ,) 8.34 (s , 1 H) , 8.04
(d , J = 4.9 Hz , 1 H) , 7.90 (d , J = 3.7 Hz , 1 H) , 7.32 (d
d , J = 3.8 , 4.9 Hz , 1 H) , 7.19 (s , 1 H) , 3.81 (s , 3 H) ,
2.45 (s , 3 H)

ESI - MS m / z 274 (M + H)⁺

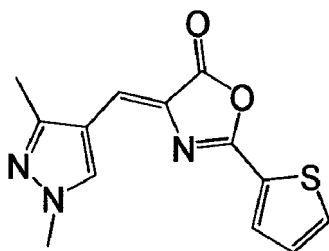
【0070】

50

【実施例 16】

4 - ((1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン

【化 2 4】



10

スクリーキャップ付試験管に N - (2 - チエニルカルボニル) グリシン (56 mg , 0.3 mmol) , 1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキシアリド (41 mg , 0.3 mmol) 、 酢酸ナトリウム (25 mg , 0.3 mmol) 及び無水酢酸 (0.3 mL) を入れ封をし、外温 90 ° にて攪拌した。3 時間後、反応溶液を室温にした後、水 (1.5 mL) を加えた。同温度で 1.5 時間攪拌した後、析出した結晶をろ取し、水 (5 mL) で洗浄後、減圧下乾燥し、24 mg の表題化合物を得た。

¹H - NMR (400 MHz , DMSO - d₆ ,) 8.51 (s , 1 H) , 8.07 (d , J = 4.9 Hz , 1 H) , 7.93 (d , J = 3.7 Hz , 1 H) , 7.33 (dd , J = 3.8 , 4.9 Hz , 1 H) , 7.12 (s , 1 H) , 3.89 (s , 3 H) , 2.32 (s , 3 H)

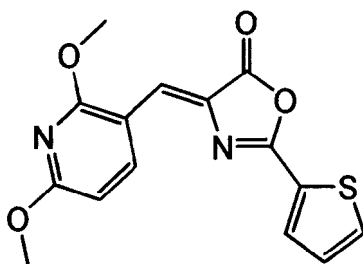
E S I - M S m / z 274 (M + H)⁺

【 0 0 7 1】

【実施例 17】

4 - ((2 , 6 - ジメトキシ - 3 - ピリジニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン

【化 2 5】



30

シールドチューブに 2 , 6 - ジメトキシピリジン - 3 - カルボキシアリド (368 mg , 2.2 mmol) 、 グリシンチオフェンアミド (374 mg , 2.0 mmol) 、 酢酸ナトリウム (無水) (165 mg , 2.0 mmol) 及び無水酢酸 (3.0 mL) を入れ、封管中、90 ° にて 3 時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、氷冷下、水 (15 mL) を加えた。混合物を室温にて 1 時間攪拌した後、ろ取した。結晶を水 (50 mL) で洗浄後、減圧下乾燥し、385 mg の表題化合物を得た。

¹H - NMR (400 MHz , DMSO - d₆ ,) 8.91 (d , J = 8.6 Hz , 1 H) , 8.09 (d , J = 4.9 Hz , 1 H) , 7.93 (d , J = 3.8 Hz , 1 H) , 7.34 (dd , J = 4.8 , 3.9 Hz , 1 H) , 7.30 (s , 1 H) , 6.66 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) , 4.02 (s , 3 H) , 3.97 (s , 3 H)

E S I - M S m / z 317 (M + H)⁺

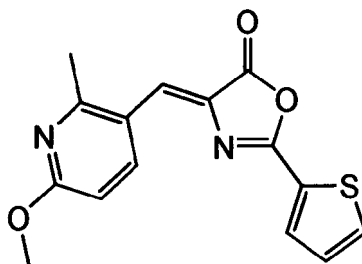
【 0 0 7 2】

50

〔実施例 18〕

4 - ((6 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - ピリジニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル) - 5 (4 H) - オキサゾロン

【化 26】



10

(18 - 1)

2 - メトキシ - 6 - メチルピリジン (10 mL , 81 mmol) を 0.15 mol / L リン酸水素二ナトリウム水溶液 (160 mL) に懸濁させ、室温にて、臭素 (4.15 mL , 81 mmol) を 0.15 mol / L リン酸水素二ナトリウム水溶液 (160 mL) に懸濁させた溶液を 1 時間かけて滴下した。反応溶液を一晚同温度にて攪拌した後、塩化メチレン (300 mL) で 3 回抽出した。有機層を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣を減圧蒸留 (91 - 96 / 16 mmHg) し、9.47 g の 3 - プロモ - 6 - メトキシ - 2 - メチル - ピリジンを得た。

20

(18 - 2)

(18 - 1) で得られた 3 - プロモ - 6 - メトキシ - 2 - メチル - ピリジン (2.0 g , 9.9 mmol) をトルエン (脱水) (50 mL) に溶解させ、アルゴン雰囲気下、-78 にて、n - ブチルリチウム (6.4 mL , 10 mmol , 1.57 mmol / L ヘキサン溶液) を滴下した。同温度にて 30 分攪拌した後、DMF (3.0 mL) を加え、さらに 30 分攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニア水 (100 mL) をゆっくり加えた後、室温まで昇温させた。混合物をジエチルエーテル (100 mL) で 3 回抽出した後、有機層を併せ、水 (100 mL) 及び飽和食塩水 (100 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 30 g , ヘキサン : 酢酸エチル = 98 : 2 ~ 90 : 10) にて精製し、487 mg の 6 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - ピリジンカルボキシアルデヒドを得た。

30

(18 - 3)

シールドチューブに (18 - 2) で得られた 6 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - ピリジンカルボキシアルデヒド (333 mg , 2.2 mmol) 、グリシンチオフェンアミド (374 mg , 2.0 mmol) 、酢酸ナトリウム (無水) (165 mg , 2.0 mmol) 及び無水酢酸 (3.0 mL) を入れ、封管中、90 にて 3 時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、氷冷下、水 (15 mL) を加えた。混合物を室温にて 1 時間攪拌した後、ろ取した。結晶を水 (50 mL) で洗浄後、減圧下乾燥し、275 mg の表題化合物を得た。

40

¹H - NMR (400 MHz , DMSO - d₆ ,) 8.91 (d , J = 8.8 Hz , 1H) , 8.12 (d , J = 5.0 Hz , 1H) , 7.96 (d , J = 3.9 Hz , 1H) , 7.34 (dd , J = 4.8 , 3.9 Hz , 1H) , 7.29 (s , 1H) , 6.89 (d , J = 8.8 Hz , 1H) , 3.92 (s , 3H) , 2.63 (s , 3H)

ESI - MS m / z 301 (M + H)⁺

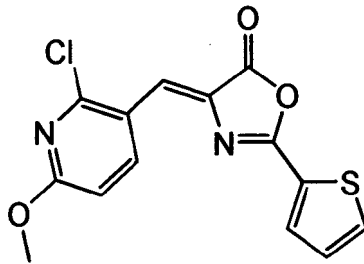
【 0073 】

〔実施例 19〕

4 - ((2 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - ピリジニル) メチレン) - 2 - (2 - チエニル)

50

ル) - 5 (4 H) - オキサゾロン
【化 2 7】



10

(1 9 - 1)

2 - クロロ - 6 - メチルピリジン (0 . 9 6 m L , 8 . 1 m m o l) を 0 . 1 5 m o l / L リン酸水素二ナトリウム水溶液 (1 6 m L) に懸濁させ、室温にて、臭素 (0 . 4 6 m L , 8 . 9 m m o l) を 0 . 1 5 m o l / L リン酸水素二ナトリウム水溶液 (1 6 m L) に懸濁させた溶液を 1 時間かけて滴下した。反応溶液を一晩同温度にて攪拌した後、塩化メチレン (3 0 m L) で 3 回抽出した。有機層を併せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 3 0 g , ヘキサン : 酢酸エチル = 9 9 : 1 ~ 9 5 : 5) にて精製し、5 0 6 m g の 3 - ブロモ - 2 - クロロ - 6 - メトキシ - ピリジンを得た。

20

(1 9 - 2)

(1 9 - 1) で得られた 3 - ブロモ - 2 - クロロ - 6 - メトキシ - ピリジン (0 . 5 0 g , 2 . 2 6 m m o l) をトルエン (脱水) (1 1 m L) に溶解させ、アルゴン雰囲気下、- 7 8 にて、n - ブチルリチウム (1 . 4 6 m L , 2 . 3 m m o l , 1 . 5 7 m m o l / L ヘキサン溶液) を滴下した。同温度にて 3 0 分攪拌した後、DMF (1 . 0 m L) を加え、さらに 3 0 分攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニア水 (2 0 m L) をゆっくり加えた後、室温まで昇温させた。混合物を酢酸エチル (2 0 m L) で 2 回抽出した後、有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 3 0 g , ヘキサン : 酢酸エチル = 9 5 : 5 ~ 8 0 : 2 0) にて精製し、1 8 0 m g の 2 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - ピリジンカルボキシアリドを得た。

30

(1 9 - 3)

シールドチューブに (1 9 - 2) で得られた 2 - クロロ - 6 - メトキシ - 3 - ピリジンカルボキシアリド (1 3 7 m g , 0 . 8 m m o l) 、グリシンチオフェンアミド (1 4 8 m g , 0 . 8 m m o l) 、酢酸ナトリウム (無水) (6 6 m g , 0 . 8 m m o l) 及び無水酢酸 (1 . 5 m L) を入れ、封管中、9 0 にて 3 時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、氷冷下、水 (1 0 m L) を加えた。混合物を室温にて 1 時間攪拌した後、ろ取した。結晶を水 (5 0 m L) で洗浄後、減圧下乾燥し、2 1 3 m g の粗結晶を得た。得られた粗結晶 1 0 0 m g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (S i O ₂ 1 0 g , ヘキサン : 酢酸エチル = 9 5 : 5 ~ 8 0 : 2 0) にて精製し、5 5 m g の表題化合物を得た。

40

¹H - NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆ ,) 9 . 0 4 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 8 . 1 6 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 8 . 0 1 (d , J = 3 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 7 (d d , J = 4 . 7 , 3 . 9 H z , 1 H) , 7 . 2 6 (s , 1 H) , 7 . 1 3 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 3 . 9 4 (s , 3 H)

E S I - M S m / z 3 2 1 (M + H) ⁺

【 0 0 7 4 】

〔実験例〕

1 . オキサゾロン誘導体のカゼインキナーゼ 1 及びカゼインキナーゼ 1 阻害作用
当該化合物のカゼインキナーゼ 1 及びカゼインキナーゼ 1 阻害活性は、ヒトリコン

50

ピナントカゼインキナーゼ 1 (INVITROGEN社Cat No.PV3665)もしくは、カゼインキナーゼ 1 (INVITROGEN社Cat No.PV3500) を酵素源として使用し、Z'-LYTE Ser/Thr 11 Peptide(INVITROGEN社Cat No.PV3671)をリン酸化基質として測定した。阻害活性測定アッセイ時の組成(最終濃度)は下記の通りである。

カゼインキナーゼ 1 のアッセイ

カゼインキナーゼ 1 3.0 μg/ml、当該化合物 0.3 μg/ml、Peptide 1.0 μM、ATP 20 μM、HEPES (pH 7.4) 50mM、MgCl₂ 10mM、Brij-35 0.01%、DMSO 0.5%

カゼインキナーゼ 1 のアッセイ

カゼインキナーゼ 1 0.5 μg/ml、当該化合物0.3 μg/ml、Peptide 1.0 μM、ATP 20 μM、HEPES (pH 7.4) 50mM、MgCl₂ 10mM、Brij-35 0.01%、DMSO 0.5%

あらかじめ当該化合物と酵素を 15 分間室温で反応させたのち、2 時間後の残存するリン酸化活性を、Z'-LYTE Kinase Assay Kit-Ser/Thr 11 Peptide(INVITROGEN社Cat No.PV3670)を用いて測定した。

【 0 0 7 5 】

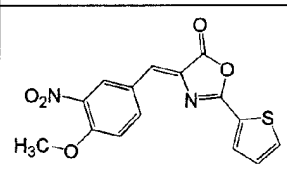
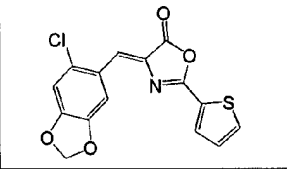
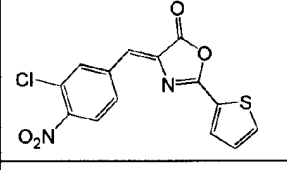
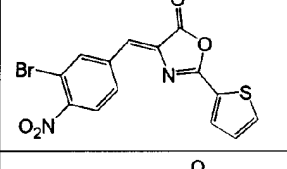
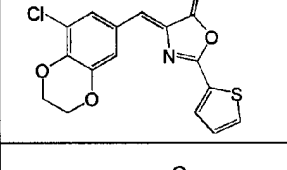
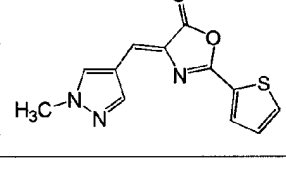
化合物を添加しない場合のカゼインキナーゼ 1 及びカゼインキナーゼ 1 酵素のリン酸化活性に対する、当該化合物による阻害率を算出した。表 1 ~ 表 4 は各化合物による阻害率(%)を示す。

【表 1】

構造式	化合物名	カゼインキナーゼ 1 _δ 阻害率	カゼインキナーゼ 1 _ε 阻害率
	2-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-4-(3-ピリジニルメチレン)-5(4H)-オキサゾロン[あるいは、2-(4-ブロモ-3-メチルフェニル)-4-(ピリジン-3-イルメチレン)オキサゾール-5(4H)-オン]	83.2%	97.8%
	2-(3-ブロモ-4-メトキシフェニル)-4-(3-ピリジニルメチレン)-5(4H)-オキサゾロン	94.2%	99.4%
	2-(2-フェニルエチニル)-4-(3-ピリジニルメチレン)-5(4H)-オキサゾロン	85.0%	83.4%
	2-(5-メチル-2-チエニル)-4-(3-ピリジニルメチレン)-5(4H)-オキサゾロン	95.5%	97.5%
	4-((4-メトキシフェニル)メチレン)-2-(2-チエニル)-5(4H)-オキサゾロン	96.1%	98.6%
	4-((5-オキソ-2-(2-チエニル)-4(5H)-オキサゾリリデン)メチル)-メチルベンゾエート	86.8%	95.1%

【 0 0 7 6 】

【表 2】

構造式	化合物名	カゼインキナーゼ1 δ 阻害率	カゼインキナーゼ1 ϵ 阻害率
	4-((4-メトキシ-3-ニトロフェニル)メチレン)-2-(2-チエニル)-5(4H)-オキサゾロン	91.0%	94.8%
	4-((6-クロロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチレン)-2-(2-チエニル)-5(4H)-オキサゾロン	74.3%	97.0%
	4-((3-クロロ-4-ニトロフェニル)メチレン)-2-(2-チエニル)-5(4H)-オキサゾロン	87.6%	97.6%
	4-((3-ブロモ-4-ニトロフェニル)メチレン)-2-(2-チエニル)-5(4H)-オキサゾロン	85.9%	94.4%
	4-((8-クロロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-イル)メチレン)-2-(2-チエニル)-5(4H)-オキサゾロン	76.7%	85.8%
	4-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチレン)-2-(2-チエニル)-5(4H)-オキサゾロン	73.6%	48.8%

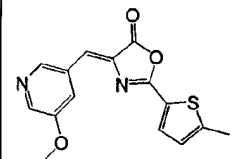
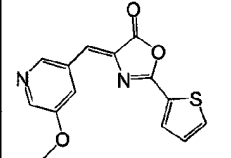
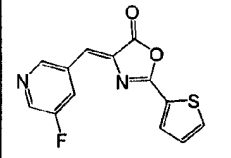
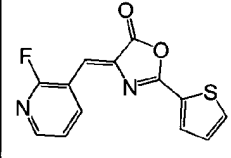
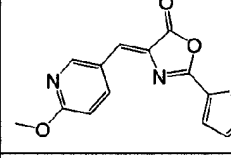
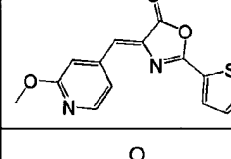
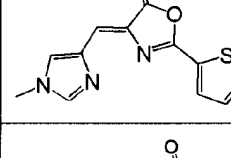
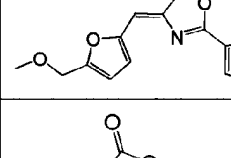
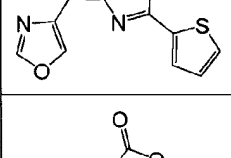
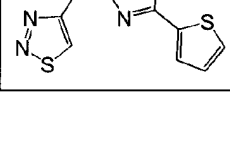
10

20

30

【0077】

【表 3】

構造式	化合物名	カゼインキナーゼ1 δ 阻害率	カゼインキナーゼ1 ϵ 阻害率
	4-((5-メトキシ-3-ピリジニル)メチレン) - 2-(5-メチル-2-チエニル) - 5(4H) - オキサゾロン	82.0%	97.1%
	4-((5-メトキシ-3-ピリジニル)メチレン) - 2-(2-チエニル) - 5(4H) - オキサゾロン	91.1%	96.6%
	4-((5-フルオロ-3-ピリジニル)メチレン) - 2-(2-チエニル) - 5(4H) - オキサゾロン	87.4%	92.1%
	4-((2-フルオロ-3-ピリジニル)メチレン) - 2-(2-チエニル) - 5(4H) - オキサゾロン	65.6%	39.2%
	4-((6-メトキシ-3-ピリジニル)メチレン) - 2-(2-チエニル) - 5(4H) - オキサゾロン	86.3%	95.6%
	4-((2-メトキシ-4-ピリジニル)メチレン) - 2-(2-チエニル) - 5(4H) - オキサゾロン	60.5%	93.8%
	4-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン) - 2-(2-チエニル) - 5(4H) - オキサゾロン	37.0%	18.1%
	4-((5-メトキシメチル-2-フラニル)メチレン) - 2-(2-チエニル) - 5(4H) - オキサゾロン	29.0%	9.0%
	4-((4-オキサゾイル)メチレン) - 2-(2-チエニル) - 5(4H) - オキサゾロン	67.9%	32.0%
	4-((1,2,3-チアゾール-4-イル)メチレン) - 2-(2-チエニル) - 5(4H) - オキサゾロン	32.2%	19.2%

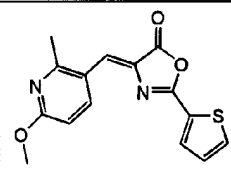
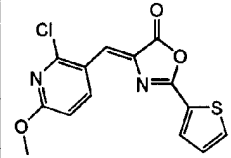
10

20

30

40

【表 4】

構造式	化合物名	カゼインキナーゼ1 δ 阻害率	カゼインキナーゼ1 ϵ 阻害率
	4-((6-メトキシ-2-メチル-3-ピリジニル)メチレン)-2-(2-チエニル)-5(4H)-オキサゾロン	55.3%	32.8%
	4-((2-クロロ-6-メトキシ-3-ピリジニル)メチレン)-2-(2-チエニル)-5(4H)-オキサゾロン	76.1%	52.5%

10

【0079】

カゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1阻害化合物の各種キナーゼに対する阻害特異性は、Profiler Pro kit(キャリパーライフサイエンス社製)を用い、添付書類の方法に従って調べた。表1~表4に示す化合物について、10 μ Mが最終濃度となるように各種キナーゼと15分間反応させた。反応後酵素活性を検討した。その結果、酵素阻害による副作用発現が懸念される各種キナーゼ(MAPKAPK2, AurA, PKC, RSK1, PRAK, Erk1, PKD2, CHK1, ABL, FYN, LYN, CHK2, MET, LCK, SRC, GSK3, Erk2, PKA, AKT2, INS R, p38, AKT1, MSK1, PKC2, ROCK2, CDK2, MST2, PKG1, PAK2, IGF1R, FGFR1, MARK1, CAMK2, PIM2, BTK, c-TAK1, CAMK4, AMPK, FLT3, HGK, VEGFR2, KDR, c-RAF, P70S6K, IRAK4, SGK1, SYK)に対する有効(阻害活性として25%以上)な阻害活性は見出されず、当該化合物はカゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1に対してより選択性の高い阻害化合物であった。

20

【0080】

2. 本発明の化合物の有効性について

カゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1阻害化合物の概日リズム周期障害の有効性は、以下の動物モデルで証明することができる。すなわち、ラットを、12時間明期:12時間暗期の明暗(light/dark: LD)条件に1週間以上馴化させる。明期9時間目に阻害化合物を、溶解補助剤(カルボキシメチルセルロースなど)と混合し、経口あるいは腹腔投与する。投与後の自由継続周期(free-running period)の変化を経日的に観察する。自由継続周期が、溶解補助剤のみと比較して、位相が前進あるいは後進するかをもって証明することができる。

30

【0081】

カゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1阻害化合物の中樞神経変性疾患の有効性は、以下の動物モデルで証明することができる。神経原線維変化を呈する変異タウタンパク質を脳内に過剰に発現するトランスジェニックマウスを用いて、阻害化合物を混餌あるいは飲水により長期投与する。非投与群と比較してシナプス消失、神経脱落が起こる程度が減少することを病理学的に検討することにより証明することができる。

40

【0082】

カゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1阻害化合物の膵癌の有効性は、以下の動物モデルで証明することができる。すなわち、ヒト膵臓癌の細胞株を*in vitro*で約500万個培養したのち、SCIDマウスの背面に皮下注射する。14日後より、阻害化合物を、溶解補助剤(カルボキシメチルセルロースなど)と混合し、経口あるいは腹腔投与する。皮下の腫瘍サイズを経日的に観察する。さらに投与後10日目に、皮下より腫瘍を摘出し、腫瘍重量を計測することで阻害剤の有効性を証明することができる。

【産業上の利用可能性】

【0083】

本発明のカゼインキナーゼ1及びカゼインキナーゼ1阻害剤及び該阻害剤を有効成

50

分として含有する医薬は、カゼインキナーゼ1 あるいはカゼインキナーゼ1 の活性化機序が病態に関連している疾患の治療及び/又は予防に有用な医薬の開発に大きく貢献するものである。なかんずく、概日リズム周期障害（睡眠障害を含む）、中枢神経変性疾患、癌の治療及び/又は予防に有用な医薬の開発に大きく貢献するものである。

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 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 K 31/433	(2006.01)	A 6 1 K 31/433

早期審査対象出願

(72)発明者 高山 喜好
札幌市南区石山東七丁目2番22号

株式会社エヌビー健康研究所内

審査官 福井 悟

(56)参考文献 国際公開第2006/044626(WO, A1)
特表2008-510704(JP, A)
特表2008-510712(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 31/33-33/44
C07D 401/00-421/14
CA/REGISTRY(STN)