

(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2014-503527

(P2014-503527A)

(43) 公表日 平成26年2月13日(2014.2.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)	A 6 1 K 31/4192	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 82 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-543879 (P2013-543879)	(71) 出願人	513149492 エレクトロプロホレトイクス リミテッド イギリス国 ケイティー11 3イービー スルレイ コプナム ドウンシデ ブリ ッジ ロード コペナム ハウス
(86) (22) 出願日	平成23年12月14日 (2011.12.14)	(74) 代理人	100097456 弁理士 石川 徹
(85) 翻訳文提出日	平成25年8月9日 (2013.8.9)	(72) 発明者	ジョセプフ エム. シェリダン イギリス国 ケイティー11 3イービー スルレイ コプナム ドウンシデ ブリ ッジ ロード コペナム ハウス シー/ オー エレクトロプロホレトイクス リミテ ッド
(86) 国際出願番号	PCT/GB2011/052473		
(87) 国際公開番号	W02012/080727		
(87) 国際公開日	平成24年6月21日 (2012.6.21)		
(31) 優先権主張番号	1021161.3		
(32) 優先日	平成22年12月14日 (2010.12.14)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
(31) 優先権主張番号	1109162.6		
(32) 優先日	平成23年6月1日 (2011.6.1)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

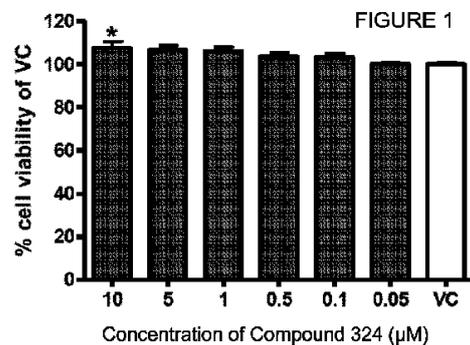
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カゼインキナーゼ1デルタ (CK1デルタ) 阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、カゼインキナーゼ1デルタ(CK1)を含む医薬組成物及びアルツハイマー病などの神経変性疾患の治療における前記阻害剤の使用に関する。

【選択図】 図1

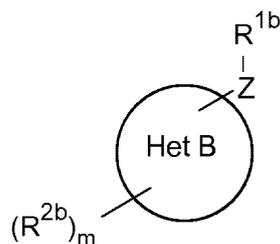


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (IB) の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物を含む医薬組成物:

【化 1】



(IB)

10

(式中、

「Het B」は、O、N、又はSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員の複素環系を表し、式中、前記環系は1個以上の(例えば1~3個の)さらなる環に縮合して、最大4個の環を含む多環系を形成し;

Zは、結合、 $-C(R^{7b})(R^{8b})-$ 、 $(CH_2)_2$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 NR^{6b} 、 $-N(R^{6b})-C(R^{7b})(R^{8b})-$ 、 $-N(R^{6b})-(CH_2)_2-$ 、 $-N(R^{6b})-(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2-N(R^{6b})-(CH_2)_2-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-$ 、 $-CH_2-NH-CO-(CH_2)_2-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-CH_2-$ 、 $=N-$ 、 $-N(R^{7b})-CH=$ 、 $-C(H)(CN)-$ 、 $-C(=N-NH-CO-C_{1-6}アルキル)-$ 、 $-CH=C(R^{6b})-CO-$ 、 $=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-N=C(Me)-$ 、 $-C(R^{6b})=CH-$ 、 $-NH-CO-C(=CH-ヘテロアリール)-$ 、 $-C(=C(R^{7b})(R^{8b}))-$ 、 $-CH=CH-CO-N(R^{6b})-$ 、 $-CH=C(R^{6b})-CO-NH-CH_2-$ 、 $-CH=C(R^{6b})-NH-CO-$ 、 $-CH=C(R^{6b})-CO-O-CH_2-$ 、 $-CS-S-CH_2-$ 、 $-NH-CS-NH-$ 、 $-NH-CS-NH-CH_2-$ 、 $-NH-CS-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-N(CSNH_2)-CH_2-$ 、 $-S-C(R^{5b})(R^{6b})-$ 、 $-S-(CH_2)_2-O-$ 、 SO_2 、 $-NH-SO_2-$ 、 $-CH_2-NH-SO_2-$ 、 CO 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-(CH_2)_2-CO-$ 、 $-O-CH_2-CO-$ 、 $-(CH_2)_2-CO-$ 、 COO 、 $-COO-C(R^{7b})CO-$ 、 $-CH=C(R^{5b})-CONH-CH_2-$ 、 $-CO-CH_2-N(R^{6b})-CO-$ 、 $-CO-CH_2-C(R^{6b})-CH_2-CO-$ 、 $-CO-CH_2-N(R^{6b})-CH_2-$ 、 $-CO-NH-N=C(R^{7b})-$ 、 $-S-CH_2-CO-$ 、 $-S-CH_2-CO-N(R^{6b})-$ 、 $-S-CH_2-CO-N(R^{6b})-CH_2-$ 、 $-SO_2-N(R^{6b})-C(R^{7b})(R^{8b})-CONH-$ 、 $-SO_2-N(R^{6b})-CH(-CH_2-アリール)-CONH-CH_2-$ 、 $-CH(-S-C_{1-6}アルキル)-C(Me)(OH)-$ 、 $-CH_2-C(R^{6b})(OH)-$ 、 $-C(OH)(CH(Me)(C_{3-8}シクロアルキル))-CH_2-$ 、 $-C(OH)(R^{6b})-CH_2-$ 、 $-CH(Me)-NH-CO-CH_2-$ 、 $-CO-N(R^{6b})-CH_2-$ 、 $-C(H)(R^{6b})-CO-N(R^{5b})-CH_2-$ 、 $-CO-N(R^{6b})-CH_2-CH_2-$ 、 $-CO-N(R^{6b})-CH_2-CH_2-CO-NH-CH_2-$ 、 $-CO-NH-C(-CONH_2)=CH-$ 、 $-CO-NH-CH(-CONH_2)-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(H)(Me)-CH_2-S-$ 、 $-O-CH_2-CO-NH-$ 、 $-CH_2-N(R^{6b})-CO-CH_2-O-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-CH_2-O-$ 、 $-C(H)(-CH_2-アリール)-$ 、 $-C(H)(-CH_2-ヘテロアリール)-$ 、 $-C(NH-アリール)=N-N=CH-$ 、 $-C(NH-アリール)=N-N=CH-$ 、 $-NH-CO-CH_2-N(R^{6b})-$ 、 $-NH-N=C(-アリール)-$ 、 $-NH-N=C(-アリール)-CO-$ 、 $-NH-C(=N-CO-C_{1-6}アルキル)-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-C(-NH-アリール)=N-N=CH-$ 、 $-NH-C(-NH-アリール)=N-CONH-$ 、 $-C(=CH-アリール)-CONH-CH_2-$ 、 $-CH=C(R^{6b})-CONH-$ 、 $-CH(-CH_2-アリール)-NH-CO-$ 、又は $-CH(OH)-$ を表し、式中、Zの前記アリール又はヘテロアリール基は、1個以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 NO_2 、又はヒドロキシル基により任意に置換されていてよく;

20

30

40

R^{5b} は、水素、 C_{1-6} アルキル、又はシアノを表し;

R^{6b} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、シアノ、 $COOH$ 、 $-COOC_{1-6}$ アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-CH_2-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキレン-アリール、 $-CO-$ アリール、 $-O-CO-$ ヘテロアリール、 $-CO-$ ヘテロアリール、又は $-C(R^{7b})(R^{8b})-$ ヘテロアリールを表し、式中、 R^{6b} の前記アリール基は、1個以上のハロゲン又は C_{1-6} アルコキシ基により任意に置換されていてよく;

R^{7b} 及び R^{8b} は、独立に、水素又は C_{1-6} アルキルを表し;

R^{1b} は、アリール、 C_{3-8} シクロアルキル、単環式若しくは二環式ヘテロシクリル、又は単環式若しくは二環式ヘテロアリール環系を表し、式中、 R^{1b} は、1個以上の(例えば、1、2、又は3個の) R^{4b} 基により置換されていてよく;

50

R^{4b} は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-O-C_{1-6}$ アルケニル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-CO-C_{1-6}$ アルキル、 $-COO-C_{1-6}$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2-CONH_2$ 、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C_{2-6}$ アルケニル、 $-NH-CO-C_{1-6}$ アルキル、 $-CO-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_2H_5-CO-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2-CH_2-CO-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2-NH_2-$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-CH_2-CO-C_{2-6}$ アルケニル、 $-SO_2-OH$ 、アミノ、シアノ、 NO_2 、 $=O$ 、 $-CO-NH-(CH_2)_2-OMe$ 、 $-NH-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-CH_2-CO-NH-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-CO-$ ヘテロシクリル、 $-CO-$ ヘテロアリール、 $-COO-(CH_2)_2-$ ヘテロシクリル、 $-CH_2-$ アリール、 $-OCH_2-$ アリール、 $-OCH_2-$ ヘテロアリール、 $-CH_2-O-CO-$ アリール、 $-O-$ アリール、 $-NH-CO-$ アリール、 $-NH-CO-$ ヘテロアリール、 $-NH-CO-CH_2-$ アリール、 $-NH-$ アリール、アリール、又はヘテロアリール基を表し、式中、 R^{4b} の前記アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリール基は、1個以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $=S$ 、又はヒドロキシル基により任意に置換されていてよく、式中、 R^{4b} の前記 C_{1-6} アルキル又は C_{2-6} アルケニル基は、1個以上のヒドロキシル、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 $CONH_2$ 、又は $-COO-C_{1-6}$ アルキル基により任意に置換されていてよく；
 m は、0～3の整数を表し；

R^{2b} は、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{2-6}$ アルキニル、アミノ、シアノ、 NO_2 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CO-C_{1-6}$ アルキル、 $-COO-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-CO-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-CO-CH=CH-CH_2-N(Me)_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-CO-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-CO-NH-CH(Me)-COOH$ 、 $-S-CH_2-CO-N(Et)_2$ 、 $-NH-(CH_2)_2-OH$ 、 $-NH-(CH_2)_3-OH$ 、 $-NH-CH(Et)-CH_2-OH$ 、 $-CO-NH-(CH_2)_3-OH$ 、 $-CH(CH_2OH)_2$ 、又は $-S-CH_2-CO-NH-CO-NH-C_{1-6}$ アルキルを表し、式中 R^{2b} の前記 C_{1-6} アルキル基は、1個以上のシアノ又はヒドロキシル基により任意に置換されていてよく；

但し、該化合物が、化合物番号54、373、458、496、585、590、594、596-597、601-602、649、703、778、877、891、910、912、926、及び962-963以外であることを条件とする）

【請求項2】

「Het B」が、O、N、又はSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員の複素環系であり、式中、前記環系が6員環に縮合して、二環式複素環系を形成し；

Zが、結合、 $-C(R^{7b})(R^{8b})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-N(R^{6b})-C(R^{7b})(R^{8b})-$ 、 $-N(R^{6b})-(CH_2)_2-$ 、 $-N(R^{6b})-(CH_2)_3-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-CH_2-$ 、 $-N(R^{7b})-CH=$ 、 $=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-C(R^{6b})=CH-$ 、 $-C(=C(R^{7b})(R^{8b}))-$ 、 SO_2 、 $-CH_2-NH-SO_2-$ 、 CO 、 $-O-CH_2-CO-$ 、 $-SO_2-N(R^{6b})-C(R^{7b})(R^{8b})-CONH-$ 、 $-SO_2-N(R^{6b})-CH(-CH_2-アリール)-CONH-CH_2-$ 、 $-CH(-S-C_{1-6}アルキル)-C(Me)(OH)-$ 、 $-C(H)(R^{6b})-CO-N(R^{5b})-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CO-NH-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-CH_2-O-$ 、 $-C(H)(-CH_2-アリール)-$ 、 $-C(NH-アリール)=N-N=CH-$ 、 $-NH-CO-CH_2-N(R^{6b})-$ 、 $-NH-N=C(-アリール)-$ 、 $-NH-C(=N-CO-C_{1-6}アルキル)-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-C(=CH-アリール)-CONH-CH_2-$ 、又は $-CH(-CH_2-アリール)-NH-CO-$ を表し、式中、Zの前記アリール又はヘテロアリール基が、1個以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 NO_2 、又はヒドロキシル基により任意に置換されていてよく；

R^{5b} が水素を表し；

R^{6b} が、水素、メチル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-CO-$ アリール、 $-O-CO-$ ヘテロアリール、又は $-CO-$ ヘテロアリールを表し、式中、 R^{6b} の前記アリール基が、1個以上のハロゲン又は C_{1-6} アルコキシ基により任意に置換されていてよく；

R^{7b} 及び R^{8b} が、独立に、水素又は C_{1-6} アルキルを表し；

R^{1b} が、単環式アリール又はヘテロアリール環系を表し、式中、 R^{1b} が1個以上の(例えば、1、2、又は3個の) R^{4b} 基により置換されていてよく；

R^{4b} が、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-O-C_{1-6}$ アルケニル、 $-COO-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2-NH_2$ 、アミノ、シアノ、 $=O$ 、 $-CH_2-CO-NH-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-CH_2-$ アリール、 $-OCH_2-$ ヘテロアリール、 $-O-$ アリール、 $-NH-CO-$ アリール、 $-NH-$ アリール、又はヘテロ

10

20

30

40

50

アリール基を表し、式中、 R^{4b} の前記アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリール基が、1個以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $=S$ 、又はヒドロキシル基により任意に置換されていてよく、式中、 R^{4b} の前記 C_{1-6} アルキル又は C_{2-6} アルケニル基が、1個以上のヒドロキシル、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 $CONH_2$ 、又は $-COO-C_{1-6}$ アルキル基により任意に置換されていてよく；

m が、0~2の整数を表し；かつ

R^{2b} が、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、シアノ、 NO_2 、 $=O$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CO-C_{1-6}$ アルキル、 $-COO-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 $-CO-NH-C_{1-6}$ アルキル、又は $-CO-NH-CH(Me)-COOH$ を表し、式中、 R^{2b} の前記 C_{1-6} アルキル基が、1個以上のシアノ又はヒドロキシル基により任意に置換されていてよい、請求項1記載の医薬組成物。

10

【請求項3】

Het Bが、O、N、又はSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員の複素環系を表し、式中、前記環系が6員環に縮合して、二環式複素環系を形成する、請求項1又は請求項2記載の医薬組成物。

【請求項4】

Het Bが、ベンゾオキサゾリル、インドリル、又はインドリジニルを表す、請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】

R^{1b} が、単環式アリール又はヘテロアリール環系を表し、式中、 R^{1b} が、1個以上の(例えば、1、2、又は3個の) R^{4b} 基により置換されていてよい、請求項1~4のいずれか一項記載の医薬組成物。

20

【請求項6】

R^{1b} が、1個以上の(例えば、1個の) R^{4b} 基により任意に置換されているフェニルなどの単環式アリール基、又は1個以上の(例えば、1又は2個の) R^{4b} 基により任意に置換されているチエニル、ピリミジニル、又はピラゾリニルなどの単環式ヘテロアリール基を表す、請求項5記載の医薬組成物。

【請求項7】

R^{4b} が、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-O-C_{1-6}$ アルケニル、 $-COO-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2-NH_2$ 、アミノ、シアノ、 $=O$ 、 $-CH_2-CO-NH-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-CH_2-$ アリール、 $-OCH_2-$ ヘテロアリール、 $-O-$ アリール、 $-NH-CO-$ アリール、 $-NH-$ アリール、又はヘテロアリール基を表し、式中、 R^{4b} の前記アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリール基が、1個以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $=S$ 、又はヒドロキシル基により任意に置換されていてよく、式中、 R^{4b} の前記 C_{1-6} アルキル又は C_{2-6} アルケニル基が、1個以上のヒドロキシル、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 $CONH_2$ 、又は $-COO-C_{1-6}$ アルキル基により任意に置換されていてよい、請求項1~6のいずれか一項記載の医薬組成物。

30

【請求項8】

R^{4b} が、ハロゲン(例えば、フッ素)、アミノ、又はヘテロアリール(例えば、ピリジル)を表す、請求項7記載の医薬組成物。

40

【請求項9】

Zが、結合、 $-C(R^{7b})(R^{8b})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-N(R^{6b})-C(R^{7b})(R^{8b})-$ 、 $-N(R^{6b})-(CH_2)_2-$ 、 $-N(R^{6b})-(CH_2)_3-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-CH_2-$ 、 $-N(R^{7b})-CH=$ 、 $=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-C(R^{6b})=CH-$ 、 $-C(=C(R^{7b})(R^{8b}))-$ 、 SO_2 、 $-CH_2-NH-SO_2-$ 、 CO 、 $-O-CH_2-CO-$ 、 $-SO_2-N(R^{6b})-C(R^{7b})(R^{8b})-CONH-$ 、 $-SO_2-N(R^{6b})-CH(-CH_2-アリール)-CONH-CH_2-$ 、 $-CH(-S-C_{1-6}アルキル)-C(Me)(OH)-$ 、 $-C(H)(R^{6b})-CO-N(R^{5b})-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CO-NH-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-CH_2-O-$ 、 $-C(H)(-CH_2-アリール)-$ 、 $-C(NH-アリール)=N-N=CH-$ 、 $-NH-CO-CH_2-N(R^{6b})-$ 、 $-NH-N=C(-アリール)-$ 、 $-NH-C(=N-CO-C_{1-6}アルキル)-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-C(=CH-アリール)-CONH-CH_2-$ 、又は $-CH(-CH_2-アリール)-NH-CO-$ を表し、式中、Zの前記アリール又はヘテロアリール基が、1個以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 NO_2 、又はヒドロキシル基により任意に置換

50

されていてよい、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 1 0】

Zが結合又はCOを表す、請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

mが、0又は2などの0~2の整数を表す、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

R^{2b}が、ハロゲン、ハロC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、ヒドロキシル、C₁₋₆アルコキシ、-S-C₁₋₆アルキル、アミノ、シアノ、NO₂、=O、-CONH₂、-CO-C₁₋₆アルキル、-COO-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル、-CO-NH-C₁₋₆アルキル、又は-CO-NH-CH(Me)-COOHを表し、式中、R^{2b}の前記C₁₋₆アルキル基が、1個以上のシアノ又はヒドロキシル基により任意に置換されていてよい、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 3】

R^{2b}がアミノ又は-CONH₂を表す、請求項 1 2 記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

式(1B)の化合物が、本明細書に記載される化合物

【化 2】

2-3, 26-28, 30-33, 35, 47-48, 51, 57-60,

63-64, 78, 84, 113, 123, 127-129, 145, 155-157, 171-173, 204, 206-207, 210, 225, 227,

20

233, 235-236, 241-242, 244, 249, 269, 285, 288, 303, 307-312, 314-316, 320, 324-325,

333, 336, 351, 357-360, 374-375, 384-391, 396, 399-402, 404-405, 407-411, 414, 424-

425, 427-428, 437, 448, 456-457, 482, 484-485, 489-491, 495, 497-498, 505, 507, 516,

519, 524, 526, 553, 559-560, 568, 570, 575, 609, 615-616, 618, 626-627, 638, 653, 669,

692-694, 705, 709, 712, 716, 719, 725, 734, 738, 740, 746, 749, 753-754, 756, 758-759,

767, 770, 777, 784-785, 790, 792, 796, 800-801, 804-805, 808, 819, 821, 827-828, 831,

833, 838, 844, 847, 857-858, 869, 872, 875, 933, 952, 955, 969, 987, 990又は999

30

のいずれか又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物から選択される、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

式(1B)の化合物が、化合物:

5-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン(化合物324);

2-[3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,3-ベンゾオキサゾール(化合物952);

2-アミノ-3-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]インドリジン-1-カルボキサミド(化合物987);及び

2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物999);

40

のいずれか又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物から選択される、請求項 1 4 記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

療法に使用するための、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項記載の式(1B)の化合物。

【請求項 1 7】

タウオパチーなどの神経変性疾患の治療におけるカゼインキナーゼデルタ(CK1)阻害剤として使用するための、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項記載の式(1B)の化合物。

【請求項 1 8】

前記タウオパチーが、アルツハイマー病、第17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴

50

う前頭側頭型認知症(FTDP-17)、進行性核上性麻痺(PSP)、ピック病、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症(MSA)、鉄蓄積を伴う神経基底変性、1型(ハレルフォルデン・スパッツ)、嗜銀顆粒性認知症、ダウン症候群、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ボクサー認知症、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、筋強直性ジストロフィー、ニーマンピック病C型、進行性皮質下グリオーシス、プリオンタンパク質脳アミロイドアンギオパチー、神経原線維変化型認知症、脳炎後パーキンソニズム、亜急性硬化性全脳炎、クロイツフェルト・ヤコブ病、筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合、神経原線維変化/認知症を伴う非グアム型運動ニューロン疾患、及びパーキンソン病から選択される、請求項17記載の化合物。

【請求項19】

10

前記タウオパチーがアルツハイマー病を含む、請求項17又は18記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カゼインキナーゼ1デルタ(CK1 δ)阻害剤を含む医薬組成物及びアルツハイマー病などの神経変性疾患の治療における前記阻害剤の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

アルツハイマー病(AD;アルツハイマー型老人性認知症(SDAT)、アルツハイマー型一次変性認知症(PDDAT)、又はアルツハイマーとしても知られる)は最もよく見られる形態の認知症である。最も多くの場合には、アルツハイマー病は65歳を超えた人々に診断されるが、あまり見られない早期発症型アルツハイマーははるかに早期に起こり得る。2006年には、世界中で2660万人の罹患者がいた。アルツハイマーは2050年までに世界中で85人に1人を冒すと予測されている。

20

【0003】

アルツハイマー病は、脳内の老人斑及び神経原線維濃縮体の存在により特徴付けられる神経変性疾患である。死亡時の認知症の程度は、老人斑の数よりも神経原線維濃縮体の数によく相関する。ニューロン中の神経原線維濃縮体の存在は、それらのニューロンの死をもたらす、濃縮体の形成の予防が治療上の重要な目標であることを意味している。神経原線維濃縮体を形成する主要なタンパク質は微小管随伴タンパク質タウであり、それは、集合して、対になって互いに巻き付く外観を有する線維になり、対らせん状細線維(PHF)と呼ばれる。PHFは、アルツハイマーの脳の変性しているニューロン中の種々の部位に存在し、神経細胞体中で多くが凝集すると、それらは神経原線維濃縮体を生み出す(Leeらの文献、2001)。

30

【0004】

ADの典型的な神経原線維濃縮体又は他のいくつかの神経変性疾患における他の形態的に異なるタウの凝集物の形態のタウのニューロン内の沈着は、これらの病態をタウオパチーと分類する基盤である。そのため、ADに加えて、タウオパチーの主な例は、第17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症(FTDP-17)、進行性核上性麻痺(PSP)、ピック病、大脳皮質基底核変性症、及び多系統萎縮症(MSA)である。細胞内のタウの沈着(通常ニューロンであるが、グリアのこともある)は全て線維状であり、ほとんどは対照のヒトの脳から得たタウのリン酸化のレベルに比べて過剰リン酸化された状態にある。ADの場合、この過剰リン酸化タウは、PHFから誘導されるので、PHF-タウと呼ばれることが多い。

40

【0005】

タウはリンタンパク質であり、リン酸化の機能はまだ明確に確立されていない。しかし、多くのセリン及びスレオニン残基でのタウのリン酸化増加は、タウが微小管会合を促進し会合した微小管を安定化する能力を低下させ、これはインビトロと細胞中の両方で実証された効果である。多くの研究によると、AD脳から得たPHF-タウが、対照の脳から得たタウよりもセリン及びスレオニンでより大量にリン酸化されていることが示された。これは

50

、部分的にはタンパク質のシーケンシングにより、部分的には、特定のモノクローナル抗体がPHF-タウ、又はリン酸化されていないタウ（かつPHF-タウではない）のいずれかのみを標識することを示すことにより示された。これらの抗体の多くに対するエピトープは、PHF-タウに存在し、かつ対照の脳のタウには存在しない特定のリン酸化された残基に対してマッピングされた。他のタウオパチーの他の症例のほとんどから得た病的なタウは、PHF-タウと同様に過剰リン酸化されているようである。

【0006】

これらの知見は、タウのリン酸化制御における類似の異常が、ADを含む全てのタウオパチーに共通していることを強く意味する。

カゼインキナーゼ1を含むいくつかのプロリン指向性及び非プロリン指向性プロテインキナーゼが、アルツハイマーの脳におけるPHF-タウの生成において役割を有することが示唆された。哺乳類のカゼインキナーゼ-1は、多数のアイソフォームCK1 α 、CK1 β 、CK1 γ 、CK1 δ 、CK1 ϵ 、及びCK1 ζ として存在する。潜在的なタウキナーゼとしてのCK1

の役割は特に興味深い。それは、等価な対照に比べてアルツハイマーの脳の海馬中でCK1 β タンパク質が30倍を超えて増加する(Ghoshal, Nらの文献(1999) *Am. J. Pathol.* 155, 1163-1172)一方で、そのmRNA含有量は24倍増加する(Yasojima, Kらの文献(2000) *Brain Res.* 865, 116-120)ことが報告されており、CK1がPHFと強く関連していることも示されているからである(Kuret, Jらの文献(1997) *J. Neurochem.* 69, 2506-2515)。CK1 β は、タウに対するリン酸化部位特異的モノクローナル抗体を使用して検出する2つのエピトープでタウをリン酸化することも報告されており、非神経細胞におけるCK1 β の外因性発現は微小管に対するタウの結合を低下させる(Li, Gらの文献(2004) *J. Biol. Chem.* 279, 15938-15945)。アルツハイマー病との関連で留意すべきことは、濃縮体と共にアルツハイマーの脳の特徴となっている老人斑の成分であるアミロイドベータ-ペプチド(A β)によりCK1活性が刺激される(Chauhan, Aらの文献(1993) *Brain Res.* 629, 47-52)という報告である。CK1のアルツハイマー病への可能性のある関与に関する追加のエビデンスは、ニューロン中のA β 生成の制御におけるCK1の報告されている影響から来ている(Flajolet, Mらの文献(2007) *PNAS USA* 104, 4159-4164)。さらなる研究は、PHF-タウ中の少なくとも6つの新規に特定されたリン酸化部位(全てセリン又はスレオニン残基上)がCK1 β により生成可能であることを確認した。CK1が唯一の公知のキナーゼである3つの部位を含む、CK1が強力な候補キナーゼであるPHF-タウ中のいくつかのリン酸化部位の知見は、CK1がアルツハイマー病の病因に重要な寄与をし得ることを意味している(Hangerらの文献(2007) *J. Biol. Chem.* 282, 23645-23654)。

【0007】

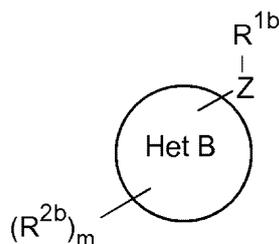
したがって、アルツハイマー病、第17番染色体に連鎖しパーキンソンニズムを伴う前頭側頭型認知症(FTDP-17)、進行性核上性麻痺(PSP)、ピック病、大脳皮質基底核変性症、及び多系統萎縮症(MSA)を含むタウオパチーなどの神経変性疾患の治療において潜在的な治療上の利益を有し得るCK1阻害剤が必要である。

【発明の概要】

【0008】

本発明の第1の態様によると、式(1B)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物を含む医薬組成物が提供される：

【化1】



(IB)

10

(式中、

「Het B」は、O、N、又はSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員の複素環系を表し、式中、前記環系は1個以上の(例えば1~3個の)さらなる環に縮合して、最大4個の環を含む多環系を形成し;

Zは、結合、 $-C(R^{7b})(R^{8b})-$ 、 $(CH_2)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 NR^{6b} 、 $-N(R^{6b})-C(R^{7b})(R^{8b})-$ 、 $-N(R^{6b})-(CH_2)_2-$ 、 $-N(R^{6b})-(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2-N(R^{6b})-(CH_2)_2-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-$ 、 $-CH_2-NH-CO-(CH_2)_2-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-CH_2-$ 、 $=N-$ 、 $-N(C^{7b})-CH=$ 、 $-C(H)(CN)-$ 、 $-C(=N-NH-CO-$ 20
 C_{1-6} アルキル)-、 $-CH=C(R^{6b})-CO-$ 、 $=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-N=C(Me)-$ 、 $-C(R^{6b})=CH-$ 、 $-NH-CO-C(=CH-$ ヘテロアリール)-、 $-C(=C(R^{7b})(R^{8b}))-$ 、 $-CH=CH-CO-N(R^{6b})-$ 、 $-CH=C(R^{6b})-CO-NH-CH_2-$ 、 $-CH=C(R^{6b})-NH-CO-$ 、 $-CH=C(R^{6b})-CO-O-CH_2-$ 、 $-CS-S-CH_2-$ 、 $-NH-CS-NH-$ 、 $-NH-CS-NH-CH_2-$ 、 $-NH-CS-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-N(CSNH_2)-CH_2-$ 、 $-S-C(R^{5b})(R^{6b})-$ 、 $-S-(CH_2)_2-O-$ 、 SO_2 、 $-NH-SO_2-$ 、 $-CH_2-NH-SO_2-$ 、 CO 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-(CH_2)_2-CO-$ 、 $-O-CH_2-CO-$ 、 $-(CH_2)_2-CO-$ 、 COO 、 $-COO-C(R^{7b})CO-$ 、 $-CH=C(R^{5b})-CONH-CH_2-$ 、 $-CO-CH_2-N(R^{6b})-CO-$ 、 $-CO-CH_2-C(R^{6b})-CH_2-CO-$ 、 $-CO-CH_2-N(R^{6b})-CH_2-$ 、 $-CO-NH-N=C(R^{7b})-$ 、 $-S-CH_2-CO-$ 、 $-S-CH_2-CO-N(R^{6b})-$ 、 $-S-CH_2-CO-N(R^{6b})-CH_2-$ 、 $-SO_2-N(R^{6b})-C(R^{7b})(R^{8b})-CONH-$ 、 $-SO_2-N(R^{6b})-CH(-CH_2-$ アリール)- $CONH-CH_2-$ 、 $-CH(-S-C_{1-6}$ アルキル)- $C(Me)(OH)-$ 、 $-CH_2-C(R^{6b})(OH)-$ 、 $-C(OH)(CH(Me)(C_{3-8}$ シクロアルキル))- CH_2- 、 $-C(OH)(R^{6b})-CH_2-$ 、 $-CH(Me)-NH-CO-CH_2-$ 、 $-CO-N(R^{6b})-CH_2-$ 、 $-C(H)(R^{6b})-CO-N(R^{5b})-CH_2-$ 、 $-CO-N(R^{6b})-CH_2-CH_2-$ 、 $-CO-N(R^{6b})-CH_2-CH_2-CO-NH-CH_2-$ 、 $-CO-NH-C(-CONH_2)=CH-$ 、 $-CO-NH-CH(-CONH_2)-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(H)(Me)-CH_2-S-$ 、 $-O-CH_2-CO-NH-$ 、 $-CH_2-N(R^{6b})-CO-CH_2-O-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-CH_2-O-$ 、 $-C(H)(-CH_2-$ アリール)-、 $-C(H)(-CH_2-$ ヘテロアリール)-、 $-C(NH-$ アリール) $=N=N=CH-$ 、 $-C(NH-$ アリール) $=N=N=CH-$ 、 $-NH-CO-CH_2-N(R^{6b})-$ 、 $-NH-N=C(-$ アリール)-、 $-NH-N=C(-$ アリール)- $CO-$ 、 $-NH-C(=N-CO-C_{1-6}$ アルキル)- $NH-(CH_2)_2-$ 、 $-C(-NH-$ アリール) $=N=N=CH-$ 、 $-NH-C(-NH-$ アリール) $=N-CONH-$ 、 $-C(=CH-$ アリール)- $CONH-CH_2-$ 、 $-CH=C(R^{6b})-CONH-$ 、 $-CH(-CH_2-$ アリール)- $NH-CO-$ 、又は $-CH(OH)-$ を表し、式中、Zの前記アリール又はヘテロアリール基は、1個以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 NO_2 、又はヒドロキシ基により任意に置換されていてよく;

20

30

40

R^{5b} は、水素、 C_{1-6} アルキル、又はシアノを表し;

R^{6b} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、シアノ、 $COOH$ 、 $-COOC_{1-6}$ アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-CH_2-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキレン-アリール、 $-CO-$ アリール、 $-O-CO-$ ヘテロアリール、 $-CO-$ ヘテロアリール、又は $-C(R^{7b})(R^{8b})-$ ヘテロアリールを表し、式中、 R^{6b} の前記アリール基は、1個以上のハロゲン又は C_{1-6} アルコキシ基により任意に置換されていてよく;

R^{7b} 及び R^{8b} は、独立に、水素又は C_{1-6} アルキルを表し;

R^{1b} は、アリール、 C_{3-8} シクロアルキル、単環式若しくは二環式ヘテロシクリル、又は単環式若しくは二環式ヘテロアリール環系を表し、式中、 R^{1b} は、1個以上の(例えば、1、2、又は3個の) R^{4b} 基により置換されていてよく;

R^{4b} は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキ

50

ル、ハロC₁₋₆アルキル、ヒドロキシル、C₁₋₆アルコキシ、-O-C₁₋₆アルケニル、ハロC₁₋₆アルコキシ、-COOH、-CO-C₁₋₆アルキル、-COO-C₁₋₆アルキル、-CONH₂、-CH₂-CONH₂、-NH-C₁₋₆アルキル、-NH-C₂₋₆アルケニル、-NH-CO-C₁₋₆アルキル、-CO-NH-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-NH-C₂₋₆アルケニル、-NH-CO-C₁₋₆アルキル、-CO-NH-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-S-C₁₋₆アルキル、-SO-C₁₋₆アルキル、-SO₂-C₁₋₆アルキル、-SO₂-NH₂、-SO₂-NH-C₁₋₆アルキル、-S-CH₂-CO-C₂₋₆アルケニル、-SO₂-OH、アミノ、シアノ、NO₂、=O、-CO-NH-(CH₂)₂-OMe、-NH-C₃₋₈シクロアルキル、-CH₂-CO-NH-C₃₋₈シクロアルキル、-CO-ヘテロシクリル、-CO-ヘテロアリアル、-COO-(CH₂)₂-ヘテロシクリル、-CH₂-アリアル、-OCH₂-アリアル、-OCH₂-ヘテロアリアル、-CH₂-O-CO-アリアル、-O-アリアル、-NH-CO-アリアル、-NH-CO-ヘテロアリアル、-NH-CO-CH₂-アリアル、-NH-アリアル、アリアル、又はヘテロアリアル基を表し、式中、R^{4b}の前記アリアル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリアル基は、1個以上のハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、=S、又はヒドロキシル基により任意に置換されていてよく、式中、R^{4b}の前記C₁₋₆アルキル又はC₂₋₆アルケニル基は、1個以上のヒドロキシル、アミノ、シアノ、C₁₋₆アルコキシ、CONH₂、又は-COO-C₁₋₆アルキル基により任意に置換されていてよく；mは、0~3の整数を表し；

10

R^{2b}は、ハロゲン、ハロC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、ヒドロキシル、C₁₋₆アルコキシ、-S-C₁₋₆アルキル、-CH₂-S-C₁₋₆アルキル、-S-C₂₋₆アルキニル、アミノ、シアノ、NO₂、=O、=S、-SO₂-C₁₋₆アルキル、-CONH₂、-CO-C₁₋₆アルキル、-COO-C₁₋₆アルキル、-NH-C₁₋₆アルキル、-NH-CO-C₁₋₆アルキル、-NH-CO-CH=CH-CH₂-N(Me)₂、C₁₋₆アルキル、-CO-NH-C₁₋₆アルキル、-CO-NH-CH(Me)-COOH、-S-CH₂-CO-N(Et)₂、-NH-(CH₂)₂-OH、-NH-(CH₂)₃-OH、-NH-CH(Et)-CH₂-OH、-CO-NH-(CH₂)₃-OH、-CH(CH₂OH)₂、又は-S-CH₂-CO-NH-CO-NH-C₁₋₆アルキルを表し、式中、R^{2b}の前記C₁₋₆アルキル基は、1個以上のシアノ又はヒドロキシル基により任意に置換されていてよく；

20

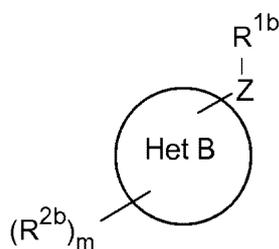
但し、該化合物が、化合物番号54、373、458、496、585、590、594、596-597、601-602、649、703、778、877、891、910、912、926、及び962-963以外であることを条件とする）

【0009】

言及され得る本発明の特別な態様によると、タウオパチーなどの神経変性疾患の治療においてカゼインキナーゼ1デルタ(CK1)阻害剤として使用するための、式(1B)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物が提供される：

30

【化2】



(1B)

40

(式中、

「Het B」は、O、N、又はSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員の複素環系を表し、式中、前記環系は1個以上の(例えば、1~3個の)さらなる環に縮合して、最大4個の環を含む多環系を形成し；

Zは、結合、-C(R^{7b})(R^{8b})-、(CH₂)₂、-O-、-S-、-CH₂-O-、-(CH₂)₂-O-、NR^{6b}、-N(R^{6b})-C(R^{7b})(R^{8b})-、-N(R^{6b})-(CH₂)₂-、-N(R^{6b})-(CH₂)₃-、-CH₂-N(R^{6b})-(CH₂)₂-、-N(R^{6b})-CO-、-CH₂-NH-CO-(CH₂)₂-、-N(R^{6b})-CO-CH₂-、=N-、-C(H)(CN)-、-C(=N-NH-COC₁₋₆アルキル)-、-CH=C(R^{6b})-CO-、=CH-、-N=CH-、-N=C(Me)-、-C(R^{6b})=CH-、-NH-CO-C(=CH-ヘテロアリアル)-、-C=C(Me)₂-、-CH=CH-CO-N(R^{6b})-、-CH=C(R^{6b})-CO-NH-CH₂-、-CH=C(R^{6b})-NH-CO-

50

、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{6b})-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CS}-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CSNH}_2)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{R}^{5b})(\text{R}^{6b})-$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ 、 SO_2 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、 CO 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-$ 、 COO 、 $-\text{COO}-\text{C}(\text{R}^{7b})\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{5b})-\text{CONH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{6b})-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^{6b})-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{6b})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{R}^{7b})-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{6b})-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{6b})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{6b})-\text{C}(\text{R}^{7b})(\text{R}^{8b})-\text{CONH}-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{6b})-\text{CH}(-\text{CH}_2-\text{アリール})-\text{CONH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(-\text{S}-\text{C}_{1-6}\text{アルキル})-\text{C}(\text{Me})(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^{6b})(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}(\text{Me})(\text{C}_{3-8}\text{シクロアルキル}))-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{R}^{6b})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{6b})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(\text{R}^{6b})-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{6b})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{6b})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^{6b})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}(-\text{CONH}_2)=\text{CH}-$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(-\text{CONH}_2)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{Me})-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{6b})-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{6b})-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(-\text{CH}_2-\text{アリール})-$ 、 $-\text{C}(\text{H})(-\text{CH}_2-\text{ヘテロアリール})-$ 、 $-\text{C}(\text{NH}-\text{アリール})=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{NH}-\text{アリール})=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{6b})-$ 、 $-\text{NH}-\text{N}=\text{C}(-\text{アリール})-$ 、 $-\text{NH}-\text{N}=\text{C}(-\text{アリール})-\text{CO}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{N}-\text{CO}-\text{C}_{1-6}\text{アルキル})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{C}(-\text{NH}-\text{アリール})=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(-\text{NH}-\text{アリール})=\text{N}-\text{CONH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{CH}-\text{アリール})-\text{CONH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{6b})-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}(-\text{CH}_2-\text{アリール})-\text{NH}-\text{CO}-$ 、又は $-\text{CH}(\text{OH})-$ を表し、式中、Zの前記アリール又はヘテロアリール基は、1個以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 NO_2 、又はヒドロキシル基により任意に置換されていてよく；

R^{5b} は、水素、 C_{1-6} アルキル、又はシアノを表し；

R^{6b} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、シアノ、 COOH 、 $-\text{COOC}_{1-6}$ アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキレン-アリール、 $-\text{CO}-$ アリール、 $-\text{O}-\text{CO}-$ ヘテロアリール、 $-\text{CO}-$ ヘテロアリール、又は $-\text{C}(\text{R}^{7b})(\text{R}^{8b})-\text{ヘテロアリール}$ を表し、式中、 R^{6b} の前記アリール基は、1個以上のハロゲン又は C_{1-6} アルコキシ基により任意に置換されていてよく；

R^{7b} 及び R^{8b} は、独立に、水素又は C_{1-6} アルキルを表し；

R^{1b} は、アリール、 C_{3-8} シクロアルキル、単環式若しくは二環式ヘテロシクリル、又は単環式若しくは二環式ヘテロアリール環系を表し、式中、 R^{1b} は、1個以上の(例えば、1、2、又は3個の) R^{4b} 基により置換されていてよく；

R^{4b} は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルケニル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{COO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NH}-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{SO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{SO}_2-\text{OH}$ 、アミノ、シアノ、 NO_2 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、 $-\text{CO}-$ ヘテロシクリル、 $-\text{CO}-$ ヘテロアリール、 $-\text{COO}-(\text{CH}_2)_2-$ ヘテロシクリル、 $-\text{OCH}_2-$ アリール、 $-\text{OCH}_2-$ ヘテロアリール、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$ アリール、 $-\text{O}-$ アリール、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ アリール、 $-\text{NH}-\text{CO}-$ ヘテロアリール、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$ アリール、 $-\text{NH}-$ アリール、アリール、又はヘテロアリール基を表し、式中、 R^{4b} の前記アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリール基は、1個以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $=\text{S}$ 、又はヒドロキシル基により任意に置換されていてよく、式中、 R^{4b} の前記 C_{1-6} アルキル又は C_{2-6} アルケニル基は、1個以上のヒドロキシル、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 CONH_2 、又は $-\text{COO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル基により任意に置換されていてよく；

mは、0~3の整数を表し；

R^{2b} は、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、アミノ、シアノ、 NO_2 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{COO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{Me})-\text{COOH}$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{Et})_2$ 、 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}(\text{Et})-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、又は $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ アルキルを表し、式中、 R^{2b} の前記 C_{1-6} アルキル基は、1個以上のヒドロキシル基により任意に

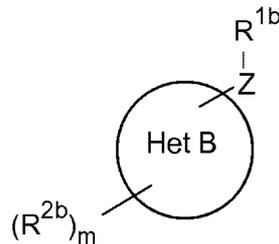
置換されていてよく;

但し、該化合物が、化合物番号54、373、496、及び585以外であることを条件とする)。

【0010】

言及され得る本発明のさらに特別な態様によると、タウオパチーなどの神経変性疾患の治療においてカゼインキナーゼ1デルタ(CK1)阻害剤として使用するための、式(1B)の化合物又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物が提供される:

【化3】



(1B)

10

(式中、

「Het B」は、O、N、又はSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員の複素環系を表し、式中、前記環系は1個以上の(例えば、1~3個の)さらなる環に縮合して、最大4個の環を含む多環系を形成し;

Zは、結合、 $-C(R^{7b})(R^{8b})-$ 、 $(CH_2)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 NR^{6b} 、 $-N(R^{6b})-C(R^{7b})(R^{8b})-$ 、 $-N(R^{6b})-(CH_2)_2-$ 、 $-N(R^{6b})-(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2-N(R^{6b})-(CH_2)_2-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-$ 、 $-CH_2-NH-CO-(CH_2)_2-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-CH_2-$ 、 $=N-$ 、 $-C(H)(CN)-$ 、 $-C(=N-NH-COC_{1-6}アルキル)-$ 、 $-CH=C(R^{6b})-CO-$ 、 $=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-N=C(Me)-$ 、 $-C(R^{6b})=CH-$ 、 $-NH-CO-C(=CH-ヘテロアリール)-$ 、 $-C=C(Me)_2-$ 、 $-CH=CH-CO-N(R^{6b})-$ 、 $-CH=C(R^{6b})-NH-CO-$ 、 $-CH=C(R^{6b})-CO-O-CH_2-$ 、 $-CS-S-CH_2-$ 、 $-NH-CS-NH-$ 、 $-NH-CS-NH-CH_2-$ 、 $-NH-CS-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-N(CSNH_2)-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-S-(CH_2)_2-O-$ 、 SO_2 、 $-NH-SO_2-$ 、 $-CH_2-NH-SO_2-$ 、 CO 、 $-CH_2-CO-$ 、 $-(CH_2)_2-CO-$ 、 $-O-CH_2-CO-$ 、 $-(CH_2)_2-CO-$ 、 COO 、 $-COO-C(R^{7b})CO-$ 、 $-CH=C(R^{5b})-CONH-CH_2-$ 、 $-CO-CH_2-N(R^{6b})-CO-$ 、 $-CO-CH_2-C(R^{6b})-CH_2-CO-$ 、 $-CO-CH_2-N(R^{6b})-CH_2-$ 、 $-CO-NH-N=C(R^{7b})-$ 、 $-S-CH_2-CO-$ 、 $-S-CH_2-CO-N(R^{6b})-$ 、 $-S-CH_2-CO-N(R^{6b})-CH_2-$ 、 $-SO_2-N(R^{6b})-C(R^{7b})(R^{8b})-CONH-$ 、 $-SO_2-N(R^{6b})-CH(-CH_2-アリール)-CONH-CH_2-$ 、 $-CH(-S-C_{1-6}アルキル)-C(Me)(OH)-$ 、 $-CH_2-C(R^{6b})(OH)-$ 、 $-C(OH)(CH(Me)(C_{3-8}シクロアルキル))-CH_2-$ 、 $-C(OH)(R^{6b})-CH_2-$ 、 $-CH(Me)-NH-CO-CH_2-$ 、 $-CO-N(R^{6b})-CH_2-$ 、 $-CO-N(R^{6b})-CH_2-CH_2-$ 、 $-CO-N(R^{6b})-CH_2-CH_2-CO-NH-CH_2-$ 、 $-CO-NH-C(-CONH_2)=CH-$ 、 $-CO-NH-CH(-CONH_2)-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(H)(Me)-CH_2-S-$ 、 $-O-CH_2-CO-NH-$ 、 $-CH_2-N(R^{6b})-CO-CH_2-O-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-CH_2-O-$ 、 $-C(H)(-CH_2-アリール)-$ 、 $-C(H)(-CH_2-ヘテロアリール)-$ 、 $-C(NH-アリール)=N-N=CH-$ 、 $-C(NH-アリール)=N-N=CH-$ 、 $-NH-N=C(-アリール)-$ 、 $-NH-N=C(-アリール)-CO-$ 、 $-NH-C(=N-CO-C_{1-6}アルキル)-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-C(-NH-アリール)=N-N=CH-$ 、 $-NH-C(-NH-アリール)=N-CONH-$ 、 $-C(=CH-アリール)-CONH-CH_2-$ 、 $-CH=C(R^{6b})-CONH-$ 、 $-CH(-CH_2-アリール)-NH-CO-$ 、又は $-CH(OH)-$ を表し、式中、Zの前記アリール又はヘテロアリール基は、1個以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 NO_2 、又はヒドロキシル基により任意に置換されていてよく;

20

30

40

R^{5b} は、水素、 C_{1-6} アルキル、又はシアノを表し;

R^{6b} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、シアノ、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-CH_2-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキレン-アリール、 $-CO-$ アリール、 $-CO-$ ヘテロアリール、又は $-C(R^{7b})(R^{8b})-$ ヘテロアリールを表し、式中、 R^{6b} の前記アリール基は、1個以上のハロゲン又は C_{1-6} アルコキシ基により任意に置換されていてよく;

R^{7b} 及び R^{8b} は、独立に、水素又は C_{1-6} アルキルを表し;

R^{1b} は、アリール、 C_{3-8} シクロアルキル、単環式若しくは二環式ヘテロシクリル、又は単環式若しくは二環式ヘテロアリール環系を表し、式中、 R^{1b} は、1個以上の(例えば、1、2

50

、又は3個の R^{4b} 基により置換されていてよく；

R^{4b} は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、 C_{1-6} アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-O-C_{1-6}$ アルケニル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-CO-C_{1-6}$ アルキル、 $-COO-C_{1-6}$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2-CONH_2$ 、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C_{2-6}$ アルケニル、 $-NH-CO-C_{1-6}$ アルキル、 $-CO-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-CH_2-CO-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2-CH_2-CO-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-CH_2-CO-C_{2-6}$ アルケニル、 $-SO_2-OH$ 、アミノ、シアノ、 NO_2 、 $=O$ 、 $-CO-NH-(CH_2)_2-OMe$ 、 $-NH-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-CO$ -ヘテロシクリル、 $-CO$ -ヘテロアリアル、 $-COO-(CH_2)_2$ -ヘテロシクリル、 $-OCH_2$ -アリアル、 $-OCH_2$ -ヘテロアリアル、 $-CH_2-O-CO$ -アリアル、 $-O$ -アリアル、 $-NH-CO$ -ヘテロアリアル、 $-NH-CO-CH_2$ -アリアル、アリアル、又はヘテロアリアル基を表し、式中、 R^{4b} の前記アリアル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリアル基は、1個以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $=S$ 、又はヒドロキシル基により任意に置換されていてよく、式中、 R^{4b} の前記 C_{1-6} アルキル又は C_{2-6} アルケニル基は、1個以上のヒドロキシル、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 $CONH_2$ 、又は $-COO-C_{1-6}$ アルキル基により任意に置換されていてよく；

m は、0~3の整数を表し；

R^{2b} は、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-CH_2-S-C_{1-6}$ アルキル、 $-S-C_{2-6}$ アルキニル、アミノ、シアノ、 NO_2 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CO-C_{1-6}$ アルキル、 $-COO-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-CO-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-CO-CH=CH-CH_2-N(Me)_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 $-CO-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-CO-NH-CH(Me)-COOH$ 、 $-S-CH_2-CO-N(Et)_2$ 、 $-NH-(CH_2)_2-OH$ 、 $-NH-(CH_2)_3-OH$ 、 $-NH-CH(Et)-CH_2-OH$ 、 $-CO-NH-(CH_2)_3-OH$ 、 $-CH(CH_2OH)_2$ 、又は $-S-CH_2-CO-NH-CO-NH-C_{1-6}$ アルキルを表し、式中、 R^{2b} の前記 C_{1-6} アルキル基は、1個以上のヒドロキシル基により任意に置換されていてよい。

【0011】

式(1B)の化合物の一実施態様において、

「Het B」は、O、N、又はSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員の複素環系であり、式中、前記環系は6員環に縮合して、二環式複素環系を形成し；

Zは、結合、 $-C(R^{7b})(R^{8b})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-N(R^{6b})-C(R^{7b})(R^{8b})-$ 、 $-N(R^{6b})-(CH_2)_2-$ 、 $-N(R^{6b})-(CH_2)_3-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-CH_2-$ 、 $-N(R^{7b})-CH=$ 、 $=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-C(R^{6b})=CH-$ 、 $-C(=C(R^{7b})(R^{8b}))-$ 、 SO_2 、 $-CH_2-NH-SO_2-$ 、 CO 、 $-O-CH_2-CO-$ 、 $-SO_2-N(R^{6b})-C(R^{7b})(R^{8b})-CONH-$ 、 $-SO_2-N(R^{6b})-CH(-CH_2-アリアル)-CONH-CH_2-$ 、 $-CH(-S-C_{1-6}アルキル)-C(Me)(OH)-$ 、 $-C(H)(R^{6b})-CO-N(R^{5b})-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CO-NH-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-CH_2-O-$ 、 $-C(H)(-CH_2-アリアル)-$ 、 $-C(NH-アリアル)=N-N=CH-$ 、 $-NH-CO-CH_2-N(R^{6b})-$ 、 $-NH-N=C(-アリアル)-$ 、 $-NH-C(=N-CO-C_{1-6}アルキル)-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-C(=CH-アリアル)-CONH-CH_2-$ 、又は $-CH(-CH_2-アリアル)-NH-CO-$ を表し、式中、Zの前記アリアル又はヘテロアリアル基は、1個以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 NO_2 、又はヒドロキシル基により任意に置換されていてよく；

R^{5b} は水素を表し；

R^{6b} は、水素、メチル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-CO$ -アリアル、 $-O-CO$ -ヘテロアリアル、又は $-CO$ -ヘテロアリアルを表し、式中、 R^{6b} の前記アリアル基は、1個以上のハロゲン又は C_{1-6} アルコキシ基により任意に置換されていてよく；

R^{7b} 及び R^{8b} は、独立に、水素又は C_{1-6} アルキルを表し；

R^{1b} は、単環式アリアル又はヘテロアリアル環系を表し、式中、 R^{1b} は1個以上の(例えば、1、2、又は3個の) R^{4b} 基により置換されていてよく；

R^{4b} は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-O-C_{1-6}$ アルケニル、 $-COO-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2-NH_2$ 、アミノ、シアノ、 $=O$ 、 $-CH_2-CO-NH-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-CH_2$ -アリアル、 $-OCH_2$ -ヘテロアリアル、 $-O$ -アリアル、 $-NH-CO$ -アリアル、 $-NH$ -アリアル、又はヘテロアリアル基を表し、式中、 R^{4b} の前記アリアル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリアル基は、1個以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $=S$ 、又はヒドロキシル基によ

10

20

30

40

50

り任意に置換されていてよく、式中、 R^{4b} の前記 C_{1-6} アルキル又は C_{2-6} アルケニル基は、1個以上のヒドロキシル、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 $CONH_2$ 、又は $-COO-C_{1-6}$ アルキル基により任意に置換されていてよく；

m は、0~2の整数を表し；かつ

R^{2b} は、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-S-C_{1-6}$ アルキル、アミノ、シアノ、 NO_2 、 $=O$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CO-C_{1-6}$ アルキル、 $-COO-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル、 $-CO-NH-C_{1-6}$ アルキル、又は $-CO-NH-CH(Me)-COOH$ を表し、式中、 R^{2b} の前記 C_{1-6} アルキル基は、1個以上のシアノ又はヒドロキシル基により任意に置換されていてよい。

【0012】

一実施態様において、Het Bは、O、N、又はSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員の複素環系を表し、式中、前記環系は6員環に縮合して、二環式複素環系を形成する。さらなる実施態様において、Het Bは、ベンゾオキサゾリル、インドリル、又はインドリジニルを表す。

一実施態様において、 R^{5b} は水素を表す。

一実施態様において、 R^{6b} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-COOH$ 、 $-CO-$ アリアル、 $-O-CO-$ ヘテロアリアル、 $-CO-$ ヘテロアリアル、又は $-C(R^{7b})(R^{8b})-$ ヘテロアリアルを表し、式中、 R^{6b} の前記アリアル基は、1個以上のハロゲン又は C_{1-6} アルコキシ基により任意に置換されていてよい。

【0013】

一実施態様において、 R^{1b} は、単環式アリアル又はヘテロアリアル環系を表し、式中、 R^{1b} は、1個以上の(例えば、1、2、又は3個の) R^{4b} 基により置換されていてよい。さらなる実施態様において、 R^{1b} は、1個以上の(例えば、1個の) R^{4b} 基により任意に置換されているフェニルなどの単環式アリアル基を表す。代わりとなる実施態様において、 R^{1b} は、1個以上の(例えば、1又は2個の) R^{4b} 基により任意に置換されているチエニル、ピリミジニル、又はピラゾリニルなどの単環式ヘテロアリアル基を表す。

【0014】

一実施態様において、 R^{4b} は、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-O-C_{1-6}$ アルケニル、 $-COO-C_{1-6}$ アルキル、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-SO_2-NH_2$ 、アミノ、シアノ、 $=O$ 、 $-CH_2-CO-NH-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-CH_2-$ アリアル、 $-OCH_2-$ ヘテロアリアル、 $-O-$ アリアル、 $-NH-CO-$ アリアル、 $-NH-$ アリアル、又はヘテロアリアル基を表し、式中、 R^{4b} の前記アリアル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリアル基は、1個以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $=S$ 、又はヒドロキシル基により任意に置換されていてよく、式中、 R^{4b} の前記 C_{1-6} アルキル又は C_{2-6} アルケニル基は、1個以上のヒドロキシル、アミノ、シアノ、 C_{1-6} アルコキシ、 $CONH_2$ 、又は $-COO-C_{1-6}$ アルキル基により任意に置換されていてよい。

さらなる実施態様において、 R^{4b} は、ハロゲン(例えば、フッ素)、アミノ、又はヘテロアリアル(例えば、ピリジル)を表す。

【0015】

一実施態様において、Zは、結合、 $-C(R^{7b})(R^{8b})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-N(R^{6b})-C(R^{7b})(R^{8b})-$ 、 $-N(R^{6b})-(CH_2)_2-$ 、 $-N(R^{6b})-(CH_2)_3-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-CH_2-$ 、 $-N(R^{7b})-CH=$ 、 $=CH-$ 、 $-N=CH-$ 、 $-C(R^{6b})=CH-$ 、 $-C(=C(R^{7b})(R^{8b}))-$ 、 SO_2 、 $-CH_2-NH-SO_2-$ 、 CO 、 $-O-CH_2-CO-$ 、 $-SO_2-N(R^{6b})-C(R^{7b})(R^{8b})-CONH-$ 、 $-SO_2-N(R^{6b})-CH(-CH_2-アリアル)-CONH-CH_2-$ 、 $-CH(-S-C_{1-6}アルキル)-C(Me)(OH)-$ 、 $-C(H)(R^{6b})-CO-N(R^{5b})-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CO-NH-$ 、 $-N(R^{6b})-CO-CH_2-O-$ 、 $-C(H)(-CH_2-アリアル)-$ 、 $-C(NH-アリアル)=N-N=CH-$ 、 $-NH-CO-CH_2-N(R^{6b})-$ 、 $-NH-N=C(-アリアル)-$ 、 $-NH-C(=N-CO-C_{1-6}アルキル)-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-C(=CH-アリアル)-CO-NH-CH_2-$ 、又は $-CH(-CH_2-アリアル)-NH-CO-$ を表し、式中、Zの前記アリアル又はヘテロアリアル基は、1個以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 NO_2 、又はヒドロキシル基により任意に置換されていてよい。

さらなる実施態様において、Zは結合又はCOを表す。

【0016】

10

20

30

40

50

一実施態様において、 m は、0~2の整数を表す。一実施態様において、 m は0を表す。代わりとなる実施態様において、 m は2を表す。

一実施態様において、 R^{2b} は、ハロゲン、ハロC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、ヒドロキシル、C₁₋₆アルコキシ、-S-C₁₋₆アルキル、アミノ、シアノ、NO₂、=O、-CONH₂、-CO-C₁₋₆アルキル、-COO-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル、-CO-NH-C₁₋₆アルキル、又は-CO-NH-CH(Me)-COOHを表し、式中、 R^{2b} の前記C₁₋₆アルキル基は、1個以上のシアノ又はヒドロキシル基により任意に置換されていてよい。

さらなる実施態様において、 R^{2b} は、アミノ又は-CONH₂を表す。

【0017】

一実施態様において、式(1B)の化合物は、本明細書に記載される化合物

10

【化4】

2-3, 26-28, 30-33, 35, 47-48, 51, 57-60, 63-64, 78, 84, 113, 123, 127-129, 145, 155-157, 171-173, 204, 206-207, 210, 225, 227, 233, 235-236, 241-242, 244, 249, 269, 285, 288, 303, 307-312, 314-316, 320, 324-325, 333, 336, 351, 357-360, 374-375, 384-391, 396, 399-402, 404-405, 407-411, 414, 424-425, 427-428, 437, 448, 456-457, 482, 484-485, 489-491, 495, 497-498, 505, 507, 516, 519, 524, 526, 553, 559-560, 568, 570, 575, 609, 615-616, 618, 626-627, 638, 653, 669, 692-694, 705, 709, 712, 716, 719, 725, 734, 738, 740, 746, 749, 753-754, 756, 758-759, 767, 770, 777, 784-785, 790, 792, 796, 800-801, 804-805, 808, 819, 821, 827-828, 831, 833, 838, 844, 847, 857-858, 869, 872, 875, 933, 952, 955, 969, 987, 990又は999

20

のいずれか又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物から選択される。

【0018】

さらなる実施態様において、式(1B)の化合物は、本明細書に記載される化合物

【化5】

2-3, 26-28, 30, 32-33, 47-48, 51, 59-60, 84, 113, 123, 127, 129, 145, 155, 157, 172-173, 204, 206-207, 210, 225, 233, 235-236, 241, 244, 269, 285, 288, 307-311, 315-316, 320, 324-325, 333, 336, 351, 357-360, 374-375, 385-386, 388-391, 396, 399-402, 404-405, 407-410, 414, 424, 427-428, 437, 457, 482, 490, 495, 497-498, 505, 516, 519, 553, 559-560又は568

30

のいずれか又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物から選択される。

【0019】

なおさらなる実施態様において、式(1B)の化合物は、本明細書に記載される化合物30、314、324-325、391、405、626、705、753-754、759、770、784、808、833、又は847のいずれか又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物から選択される。

40

なおさらなる実施態様において、式(1B)の化合物は、本明細書に記載される化合物324-325、405、754、又は847のいずれか又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物から選択される。

【0020】

一実施態様において、式(1B)の化合物は、本明細書に記載される化合物

【化6】

30, 288, 314, 324-325, 336, 374, 391, 405, 615-616, 626, 705, 740, 753-754, 756, 759, 770, 784, 808, 819, 833, 844, 847, 869, 872, 875, 933, 952, 955, 969, 987, 990及び999

のいずれか又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物から選択される。この実施

50

態様の化合物は、本明細書に記載されるCK1 阻害アッセイにおいて試験され、5%を超える阻害を示した。

【0021】

さらなる実施態様において、式(1B)の化合物は、本明細書に記載される化合物324-325、405、754、847、952、987、990、及び999のいずれか又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物から選択される。この実施態様の化合物は、本明細書に記載されるCK1 阻害アッセイにおいて試験され、50%を超える阻害を示した。

【0022】

なおさらなる実施態様において、式(1B)の化合物は、化合物：

5-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン(化合物324)；

2-アミノ-3-[(チオフェン-2-イル)カルボニル]インドリジン-1-カルボキサミド(化合物847)；

2-[3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,3-ベンゾオキサゾール(化合物952)；

2-アミノ-3-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]インドリジン-1-カルボキサミド(化合物987)；

2-アミノ-3-ベンゾイルインドリジン-1-カルボキサミド(化合物990)；及び

2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-1H-インドール-3-カルボキサミド(化合物999)；

のいずれか又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物から選択される。

【0023】

なおさらなる実施態様において、式(1B)の化合物は、本明細書に記載される化合物324、952、987、990、及び999のいずれか又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物から選択される。この実施態様の化合物は、本明細書に記載されるCK1 阻害アッセイにおいて試験され、90%を超える阻害を示した。

【0024】

なおさらなる実施態様において、式(1B)の化合物は、本明細書に記載される化合物324、952、987、及び999のいずれか又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物から選択される。この実施態様の化合物は、種々のキナーゼ阻害アッセイにおいて試験され、本明細書に記載されるCK1 阻害アッセイにおいて90%を超える阻害を示しただけでなく、他のキナーゼと比べてCK1 に対する著しい選択的な阻害も示した。

【0025】

例えば、化合物番号324(5-(1,3-ベンゾオキサゾール-2-イル)-4-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン)は、それぞれ40%未満のレベルで阻害されたABL2/ARG、ALK4/ACVR1B、ALK5/TGFBR1、CDK5/p25、CK1a1、CK1g1、CK1g3、CLK2、c-SRC、EGFR、EPHA2、FGFR1、GSK3b、HGK/MAP4K4、JNK2、KDR/VEGFR2、LCK、MSK1/RPS6KA5、PDK1/PDPK1、PIM3、PKA、PKCa、PKCb2、RIPK2、ROCK1、TNIK 及び YES/YES1に比較してCK1 に対する選択性を示した。

【0026】

例えば、化合物番号952(2-[3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,3-ベンゾオキサゾール)は、それぞれ40%未満のレベルで阻害されたABL2/ARG、ALK4/ACVR1B、ALK5/TGFBR1、CDK5/p25、CK1g1、CK1g2、CK1g3、c-SRC、EGFR、EPHA2、FGFR1、KDR/VEGFR2、LCK、MSK1/RPS6KA5、PDK1/PDPK1、PIM3、PKA、PKCa、PKCb2、ROCK1 及び YES/YES1に比較してCK1 に対する選択性を示した。

【0027】

例えば、化合物番号987(2-アミノ-3-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]インドリジン-1-カルボキサミド)は、それぞれ40%未満のレベルで阻害されたABL2/ARG、CDK5/p25、CK1g1、CK1g2、CK1g3、CLK2、c-SRC、FGFR1、GSK3b、HGK/MAP4K4、JNK2、KDR/VEGFR2、LCK、MSK1/RPS6KA5、PDK1/PDPK1、PIM3、PKCa、PKCb2、ROCK1 及びTNIKに比較してCK1 に対する選択性を示した。

【0028】

10

20

30

40

50

例えば、化合物番号999(2-アミノ-1-[(4-フルオロフェニル)カルボニル]-1H-インドール-3-カルボキサミド)は、それぞれ40%未満のレベルで阻害されたABL2/ARG、CDK5/p25、CK1g1、CK1g2、CLK2、c-SRC、FGFR1、GSK3b、HGK/MAP4K4、KDR/VEGFR2、LCK、MSK1/RPS6KA5、PDK1/PDPK1、PIM3、PKCa、PKCb2及びROCK1に比較してCK1に対する選択性を示した。

【0029】

なおさらなる実施態様において、式(1B)の化合物は、本明細書に記載される化合物324及び987のいずれか又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物から選択される。この実施態様の化合物は、本明細書に提示されるデータ、及び特に図1及び2内に提示されたデータに見られるとおり細胞生存性に対する保護効果を有することが示された。この実施態様の化合物は、図4及び5に示されるとおり、タウタンパク質内の2つの異なるアミノ酸残基(すなわち、Ser 396及びThr 391)のリン酸化を阻害することも示された。

10

【0030】

なおさらなる実施態様において、式(1B)の化合物は、本明細書に記載される化合物324又はその医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物である。この実施態様の化合物は、本明細書に提示されるデータ、及び特に図1内に提示されたデータに見られるとおり、用量依存的に細胞生存性に対する保護効果を有することが示された。この実施態様の化合物は、図4A及び5に示されるとおり、タウタンパク質内の2つの異なるアミノ酸残基(すなわち、Ser 396及びThr 391)のリン酸化を阻害することも示された。

20

【0031】

本文脈において、「医薬として許容し得る塩」という用語は、患者に有害でない塩を示すものとする。そのような塩には、医薬として許容し得る酸付加塩、医薬として許容し得る金属塩、及び医薬として許容し得るアルカリ付加塩(alkaline addition salt)がある。酸付加塩には、無機酸並びに有機酸の塩がある。

【0032】

好適な無機酸の代表例には、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸などがある。好適な有機酸の代表例には、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、ケイ皮酸、クエン酸、フマル酸、グリコール酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、シュウ酸、ピクリン酸、ビルビン酸、サリチル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、酒石酸、アスコルビン酸、パモ酸、ビスメチレンサリチル酸、エタンジスルホン酸、グルコン酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、EDTA、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などがある。医薬として許容し得る無機又は有機の酸付加塩のさらなる例には、引用により本明細書に組み込まれるJ. Pharm. Sci. 1977, 66, 2に列記される医薬として許容し得る塩がある。金属塩の例には、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム塩などがある。アンモニウム及びアルキル化アンモニウム塩の例には、アンモニウム、メチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、エチルアンモニウム、ヒドロキシエチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、ブチルアンモニウム、テトラメチルアンモニウム塩などがある。

30

40

【0033】

アルカリ塩の代表例には、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、若しくはアンモニウム、又は有機塩基、例えば、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、エタノールアミン、ピリジン、ペペリジン、ペペラジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、モルホリン、ベンジルアミン、プロカイン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、N-メチルグルカミンなどがある。

【0034】

本発明によると、式(1B)の化合物は、式(1B)の化合物が2個以上の不斉中心を有する場

50

合を含み、ラセミ形態、並びに純粋なエナンチオマー又はエナンチオマーの非ラセミ(スカレミック)混合物の形態になり得る。式(1B)の化合物が不飽和炭素炭素二重結合を有する場合、シス(Z)及びトランス(E)異性体の両方並びにそれらの混合物が本発明に属する。

本明細書での「ハロゲン」への言及は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子を意味する。

【0035】

本明細書での「 C_{1-6} アルキル」への言及は、1~6個の炭素原子を有する任意の直鎖、分岐鎖炭化水素基又は3~6個の炭素原子を有する環式炭化水素基を意味する。そのようなアルキル基の代表例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、及び*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、並びにシクロヘキシルがある。「ハロ C_{1-6} アルキル」への言及は、本明細書において定義される1個以上のハロゲン原子により置換されている C_{1-6} アルキル基を意味する。

10

【0036】

本明細書での「 C_{1-6} アルキレン」への言及は、特定の数の員原子を有する飽和二価炭化水素鎖を意味する。例えば、 C_{1-6} アルキレンは、結合又は1~6個の員原子を有するアルキレン基を意味する。アルキレン基は直鎖でも分岐鎖でもよい。代表的な分岐鎖アルキレン基は1又は2個の分岐を有する。アルキレンには、メチレン、エチレン、プロピレン(*n*-プロピレン及びイソプロピレン)、及びブチレン(*n*-ブチレン、イソブチレン、及び*t*-ブチレン)がある。

20

【0037】

本明細書での「 C_{2-6} アルケニル」への言及は、少なくとも1個の二重結合を有する2~6個の炭素原子の任意の直鎖、分岐鎖炭化水素基、又は3~6個の炭素原子を有する環式炭化水素基を意味する。そのようなアルケニル基の代表例には、エテニル、プロペニル、ブテニル、及びシクロヘキセニルがある。

【0038】

本明細書での「 C_{2-6} アルキニル」への言及は、少なくとも1個の三重結合を有する2~6個の炭素原子の任意の直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を意味する。そのようなアルキニル基の代表例には、エチニル、プロパルギル、及びブチニルがある。

本明細書での「 C_{1-6} アルコキシ」への言及は、 C_{1-6} アルキルが本明細書において定義された-O- C_{1-6} アルキル基を意味する。そのような基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、又はヘキソキシなどがある。

30

本明細書での「 C_{3-8} シクロアルキル」への言及は、3~8個の炭素原子の飽和単環式炭化水素環を意味する。そのような基の例には、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、シクロヘプチル、又はシクロオクチルなどがある。

【0039】

本明細書での「アリール」への言及は、少なくとも1個の環が芳香族である C_{6-12} 単環式又は二環式の炭化水素環を意味する。そのような基の例には、フェニル、インジル、又はナフチルなどがある。

本明細書での「ヘテロ原子」への言及は、窒素、硫黄、又は酸素原子を意味する。

40

【0040】

本明細書での「ヘテロシクリル」への言及は、環の中の員原子として1~4個のヘテロ原子を含む飽和又は不飽和の非芳香族環を意味する。2個以上のヘテロ原子を含むヘテロシクリル基は、異なるヘテロ原子を含んでよい。ヘテロシクリル基は、本明細書で定義される1個以上の置換基により任意に置換されていてよい。ヘテロシクリル基は、単環系、又は縮合した二環若しくは多環系、又は複素環「スピロ」環系として知られる二環構造である。特定の実施態様において、ヘテロシクリルは飽和している。他の実施態様において、ヘテロシクリルは、不飽和で非芳香族である。単環式ヘテロシクリル環系の非限定的な例には、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジ

50

ニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル、1,3-オキサチオラニル、1,3-オキサチアニル、1,3-ジチアニル、及びアゼチジニルがある。

【0041】

本明細書での「ヘテロアリール」への言及は、環の中の員原子として1~4個のヘテロ原子を含む芳香族環を意味する。2個以上のヘテロ原子を含むヘテロアリール基は、異なるヘテロ原子を含んでよい。ヘテロアリール基は、本明細書で定義される1個以上の置換基により任意に置換されていてよい。ヘテロアリール基は単環系であるか、或いは縮合した二環若しくは多環系である。単環式ヘテロアリール環は5又は6個の員原子を有する。二環式ヘテロアリール環は7~11個の員原子を有する。二環式ヘテロアリール環には、フェニルと単環式ヘテロシクリル環が結合して縮合二環系を形成した環及び単環式ヘテロアリール環と単環式シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、又はヘテロアリール環が結合して縮合二環系を形成した環がある。ヘテロアリールの非限定的な例には、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、フラザニル、チエニル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インダゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プテリジニル、シンノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル(benopyranyl)、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、フロピリジニル、及びナフチリジニル(naphthyridinyl)がある。

10

20

【0042】

本明細書での「複素環系」への言及は、上記で定義されたヘテロシクリル環系又はヘテロアリール環系のいずれかを意味する。

【図面の簡単な説明】

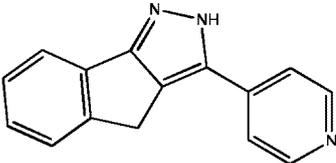
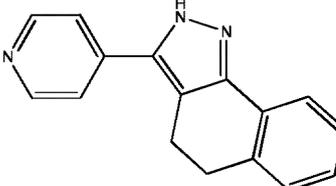
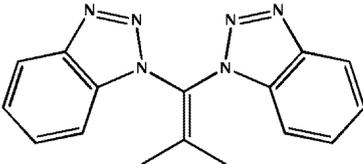
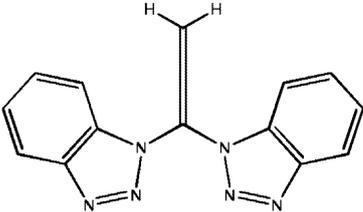
【0043】

【発明を実施するための形態】

【0044】

式(1B)の代表的な化合物には、以下に表される化合物がある。

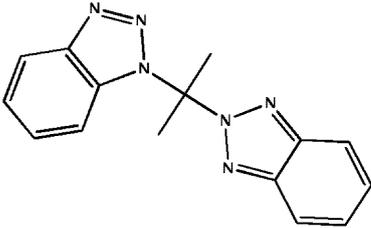
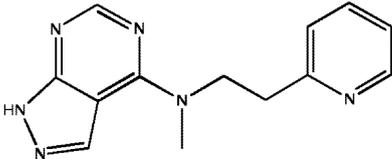
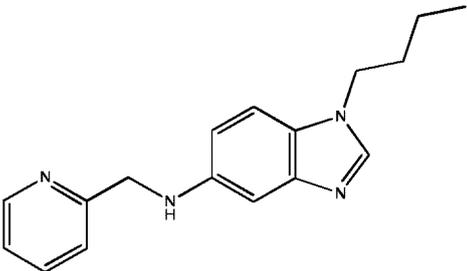
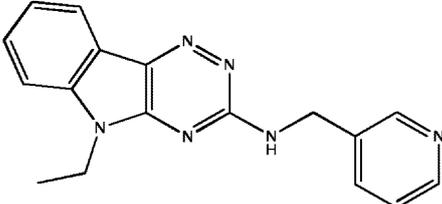
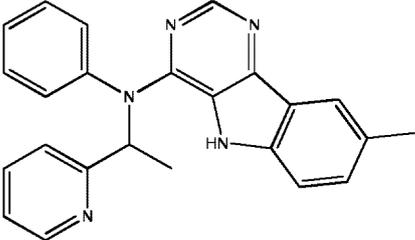
【表 1】

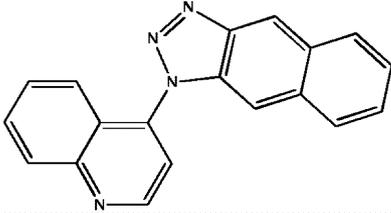
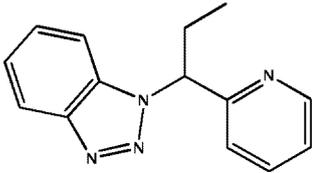
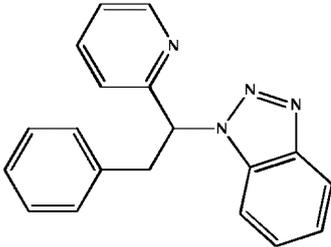
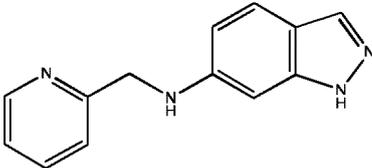
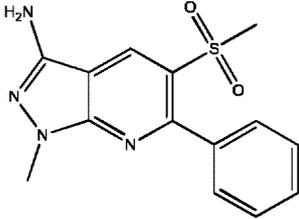
化合物番号	構造
2	 <chem>C1=CN2C(=N1)C3=CC=CC=C32c4cccnc4</chem>
3	 <chem>C1=CN2C(=N1)C3=CC=CC=C32c4cccnc4</chem>
26	 <chem>CC(=C1N2C=CN=C2C3=CC=CC=C13)N4C=CN=C45C=CC=CC=C5</chem>
27	 <chem>C=CC1=CN2C=CN=C2C3=CC=CC=C13N4C=CN=C45C=CC=CC=C5</chem>

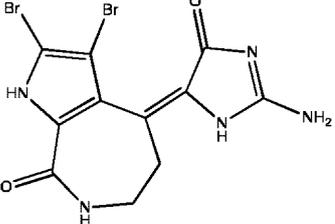
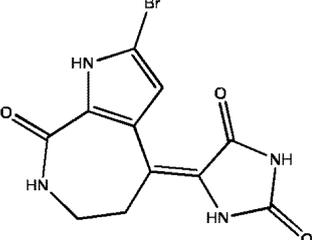
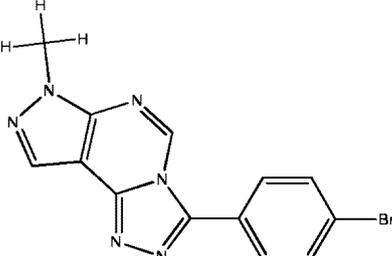
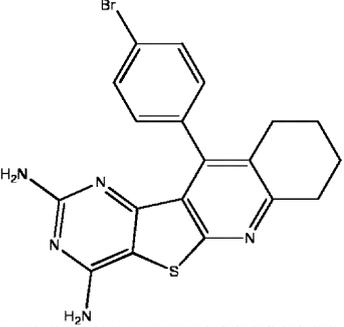
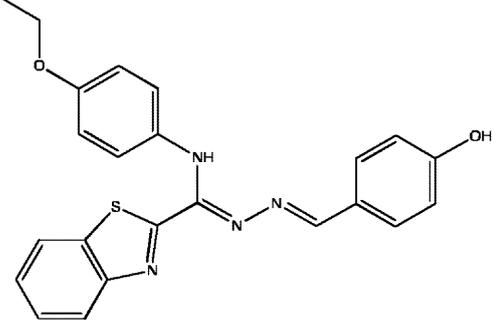
10

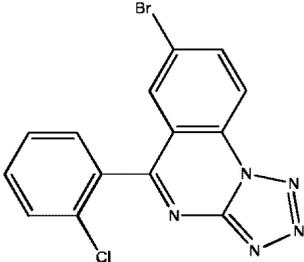
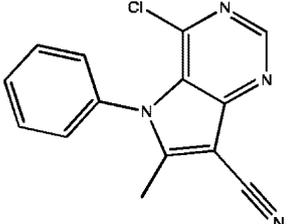
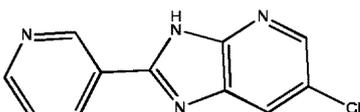
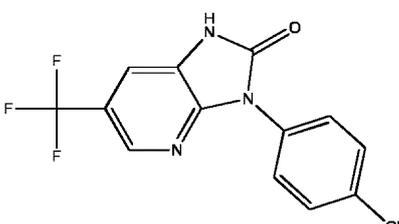
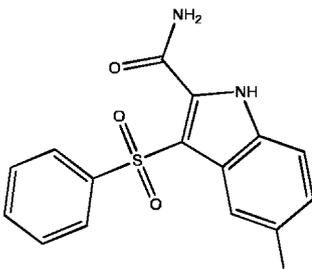
20

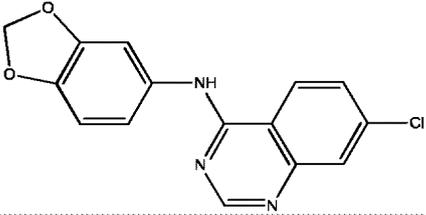
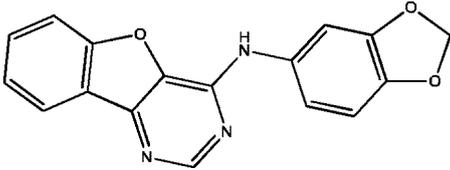
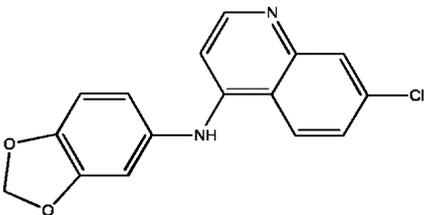
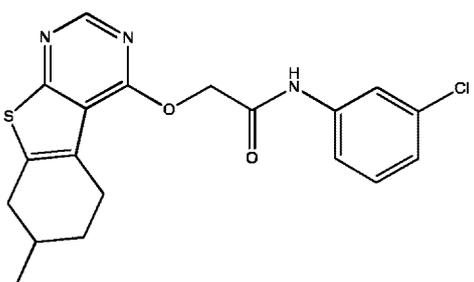
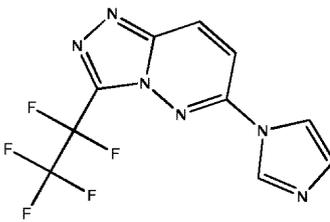
30

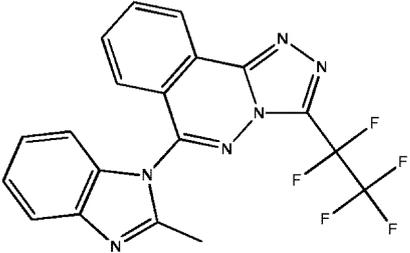
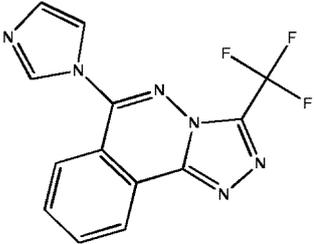
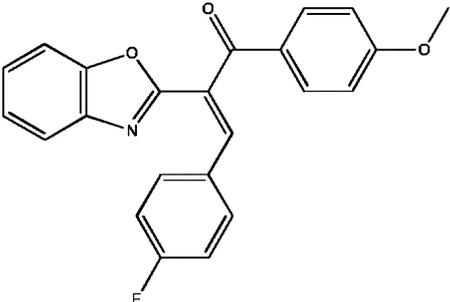
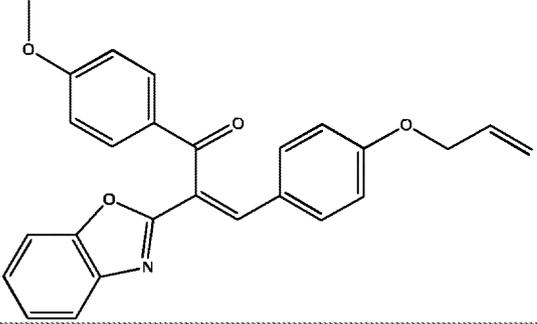
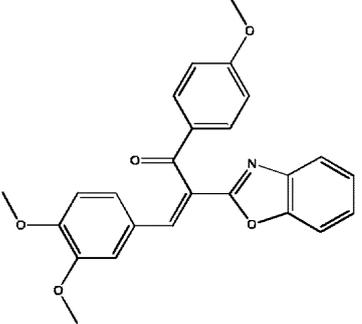
28		10
30		20
31		30
32		40
33		40

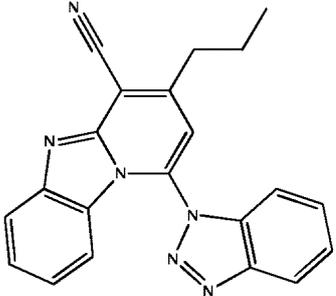
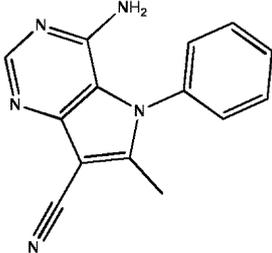
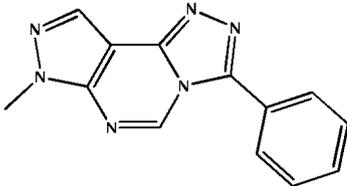
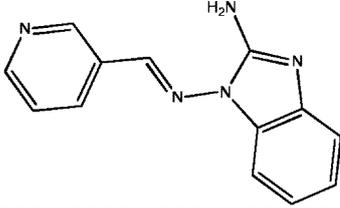
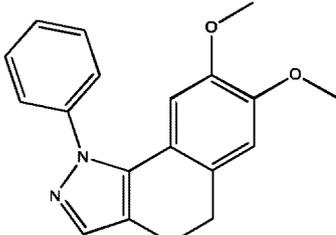
35		10
47		20
48		30
51		40
54		40

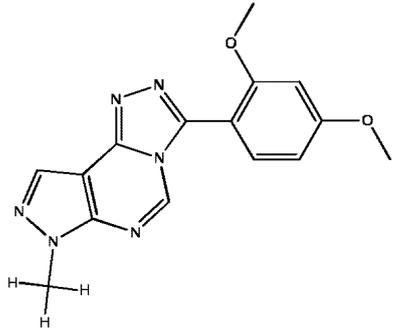
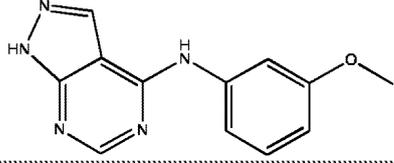
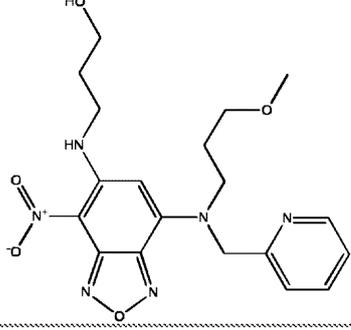
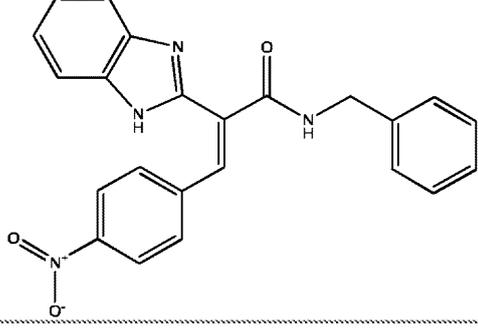
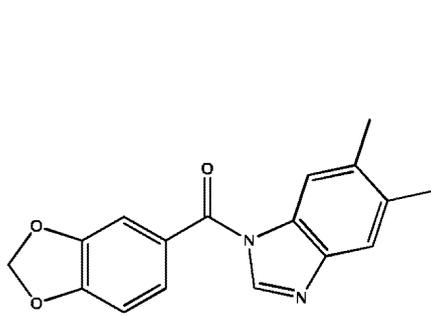
57		10
58		20
59		30
60		40
63		40

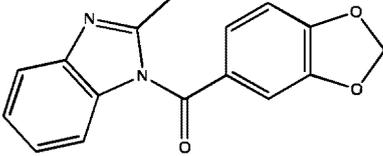
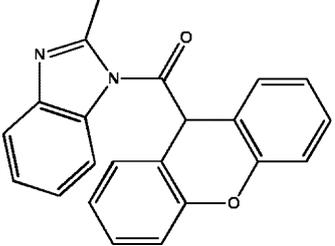
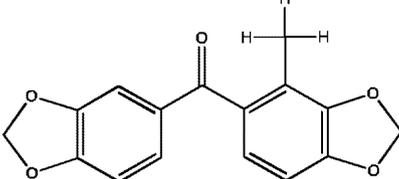
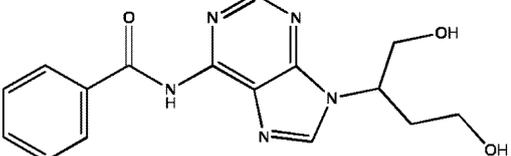
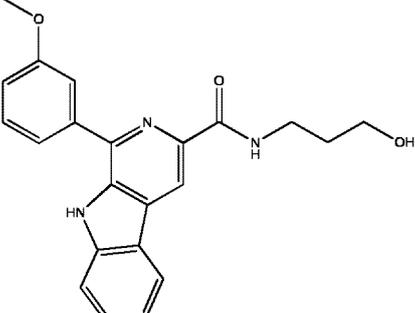
64	 <chem>Brc1ccc(cc1)c2nc3c(ncn3)cc(Cl)c2</chem>	10
78	 <chem>Cc1c(C#N)c2nc(Cl)cnc2c1-c3ccccc3</chem>	20
84	 <chem>Clc1cnc2c(n1)cc(C3=CC=CN=C3)cn2</chem>	30
113	 <chem>Clc1ccc(cc1)N2C(=O)Nc3cc(C(F)(F)F)nc32</chem>	30
123	 <chem>Nc1c(S(=O)(=O)c2ccccc2)c3c(ncn3)cc(Cl)c1</chem>	40

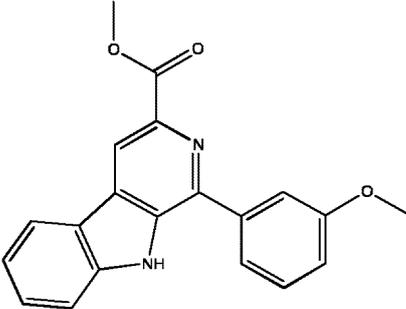
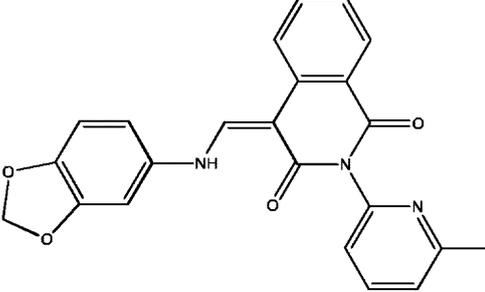
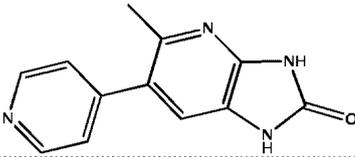
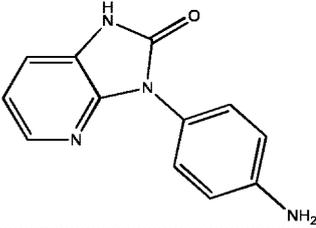
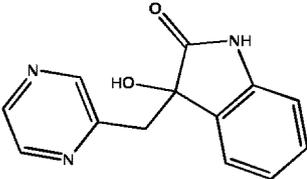
127		10
128		20
129		30
145		40
155		40

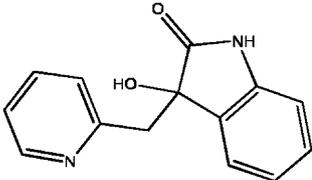
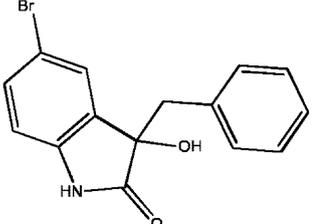
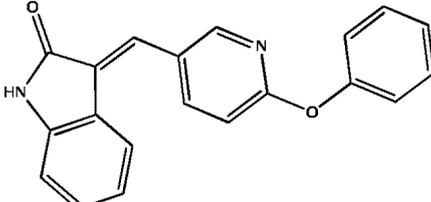
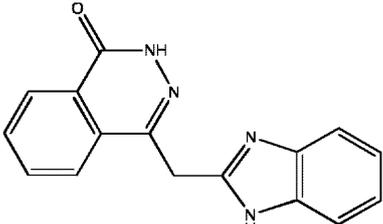
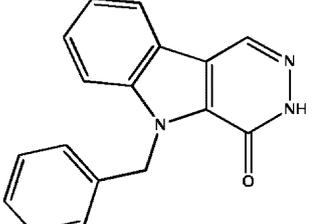
156		10
157		20
171		30
172		40
173		40

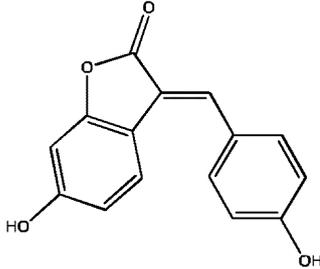
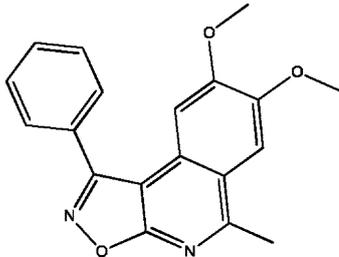
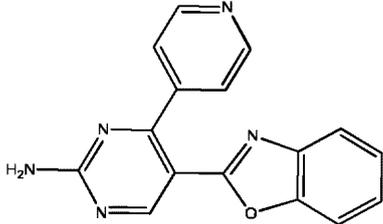
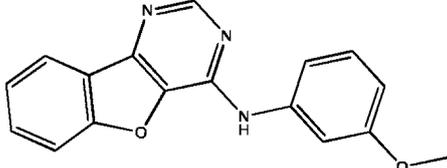
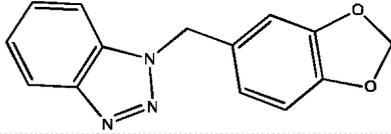
204		10
206		20
207		30
210		40
225		40

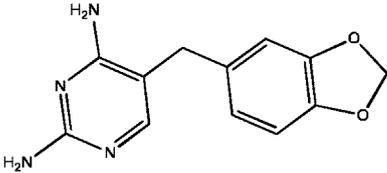
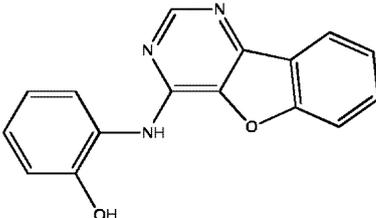
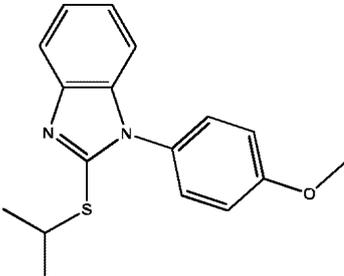
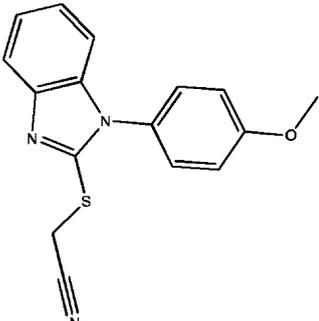
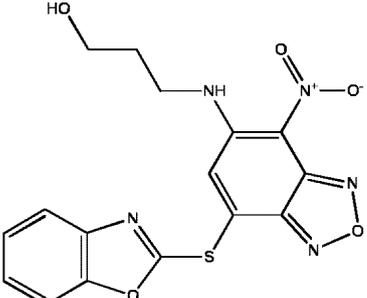
227		10
233		20
235		30
236		40
241		40

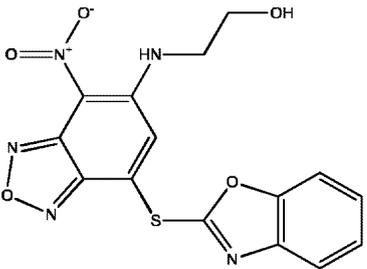
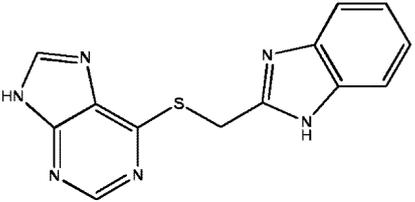
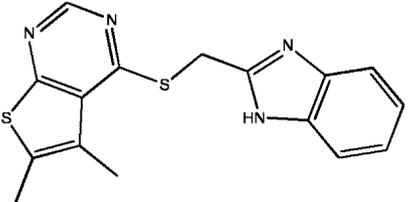
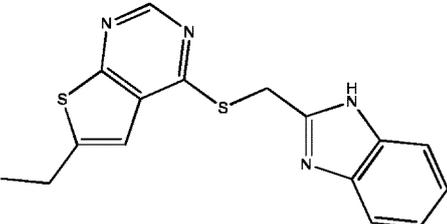
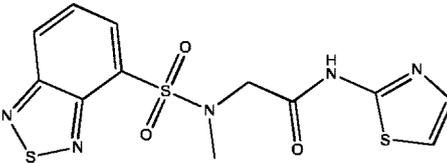
242		10
244		20
249		30
269		40
285		40

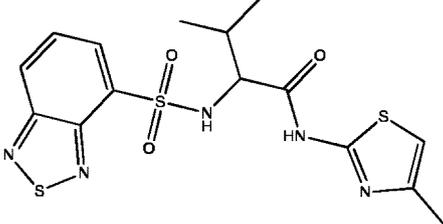
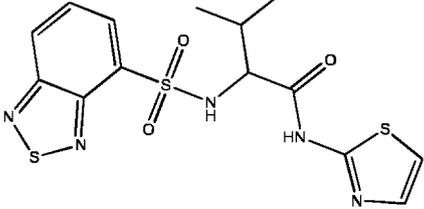
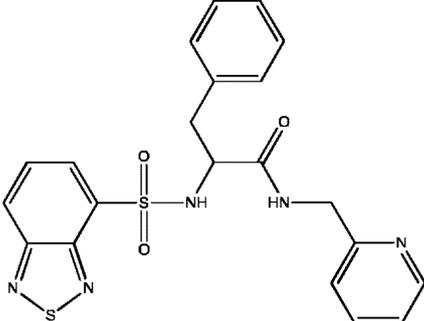
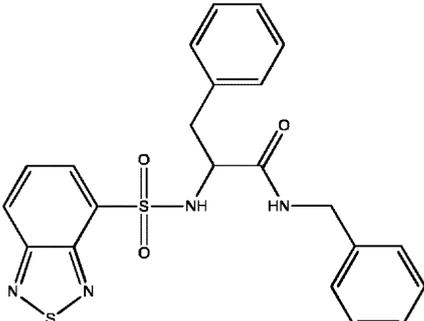
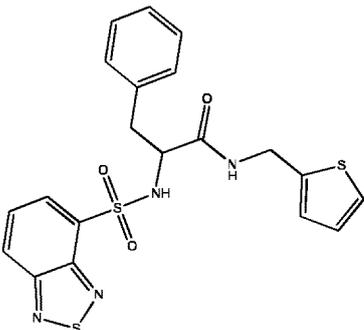
288	 <chem>COC(=O)c1nc2c(c1)c[nH]2-c3ccc(OC)cc3</chem>	10
303	 <chem>Cc1ccncc1N2C(=O)c3ccccc3C(=O)N2C=CNC4=CC=C5OCOC5=C4</chem>	20
307	 <chem>Cc1nc2c(c1)c[nH]2-c3ccncc3</chem>	30
308	 <chem>Nc1ccc(cc1)N2C(=O)c3ccncc32</chem>	40
309	 <chem>O=C1Nc2ccccc2N1C(O)Cc3ccncc3</chem>	40

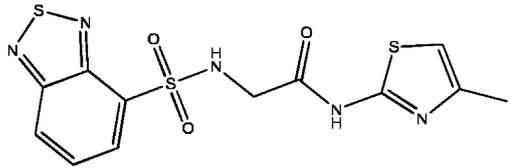
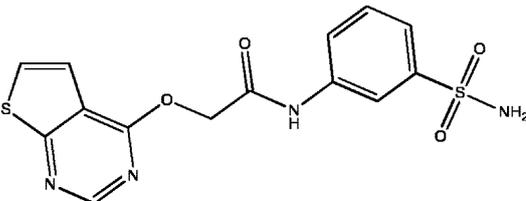
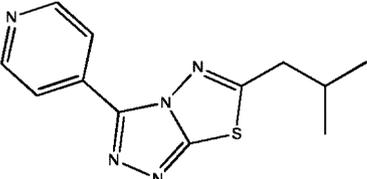
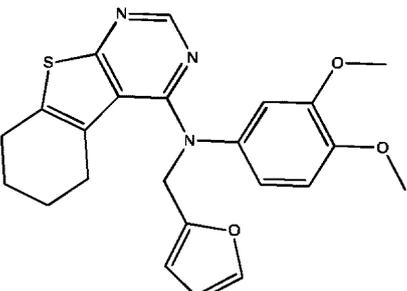
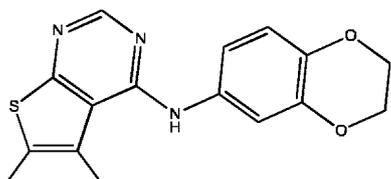
310	 <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2C1(O)CC3=CC=NC=C3</chem>	10
311	 <chem>O=C1NC2=CC=C(Br)C=C2C1(O)CC3=CC=CC=C3</chem>	20
312	 <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2C1(O)/C=C/C3=CC=C(OC4=CC=CC=C4)C=C3</chem>	30
314	 <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2C1(O)CN3C=NC4=CC=CC=C4N3</chem>	40
315	 <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2C1(O)CN3C=NC4=CC=CC=C4N3</chem>	40

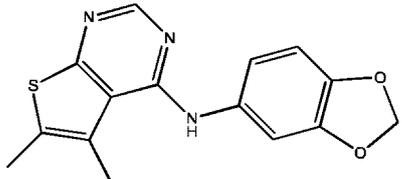
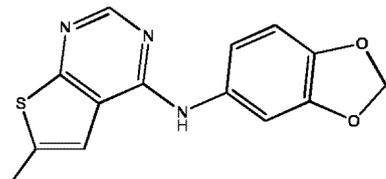
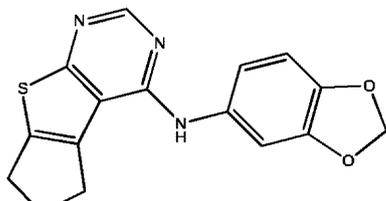
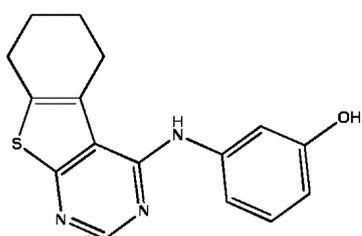
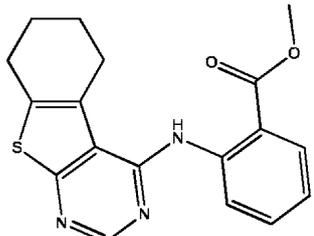
316		10
320		20
324		30
325		40
333		40

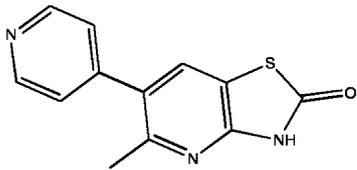
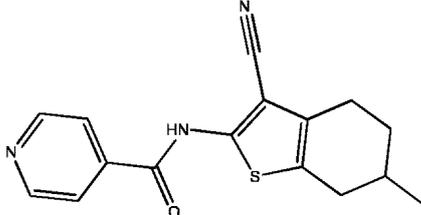
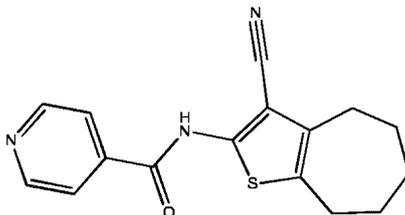
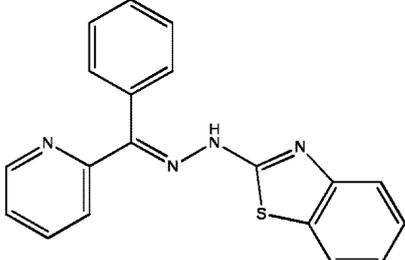
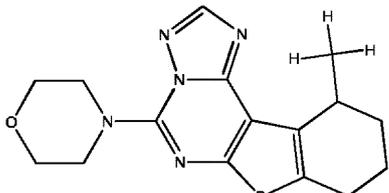
336	 <chem>Nc1nc(N)cnc1CCc2ccc3occc3c2</chem>	10
351	 <chem>Oc1ccc(Nc2nc3ccccc3n2)cc1</chem>	20
357	 <chem>CC(C)S[C@@H]1C=NC2=CC=CC=C12c3ccc(OC)cc3</chem>	30
358	 <chem>CC#CCS[C@@H]1C=NC2=CC=CC=C12c3ccc(OC)cc3</chem>	30
359	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)S[C@@H]2C=NC3=CC=CC=C3O2C(=C4C=CC(=C4)[N+]([O-])=O)NCCCO</chem>	40

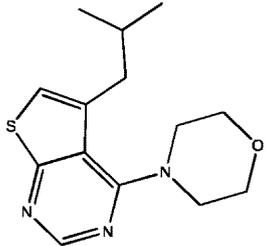
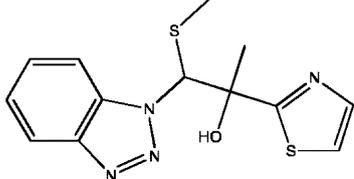
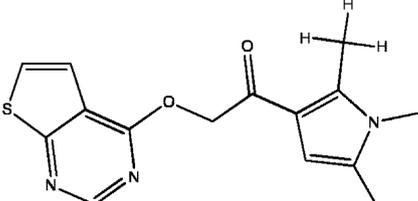
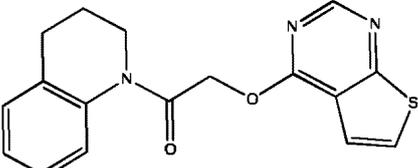
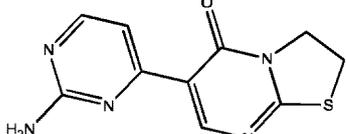
360		10
373		20
374		30
375		40
384		40

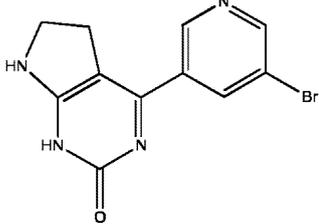
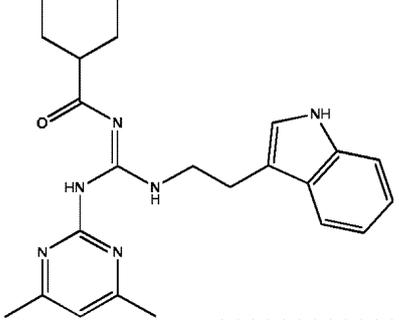
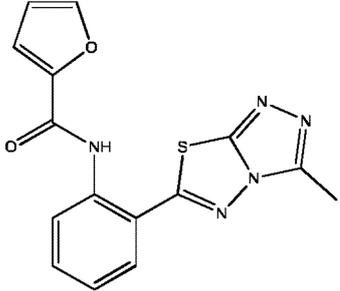
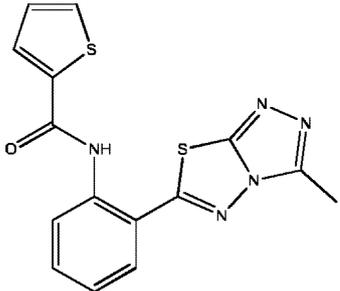
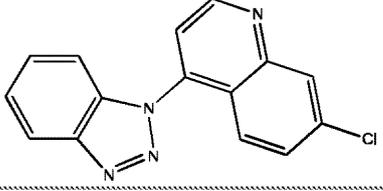
385		10
386		20
387		30
388		40
389		40

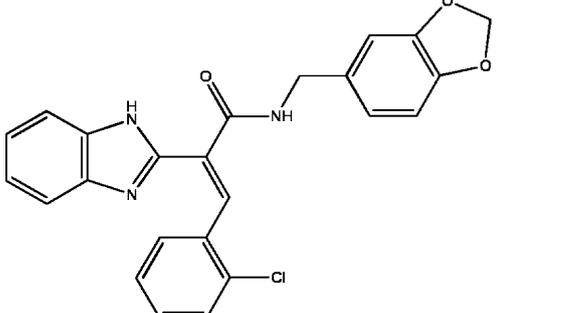
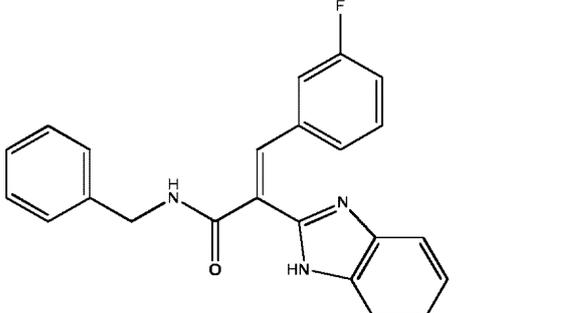
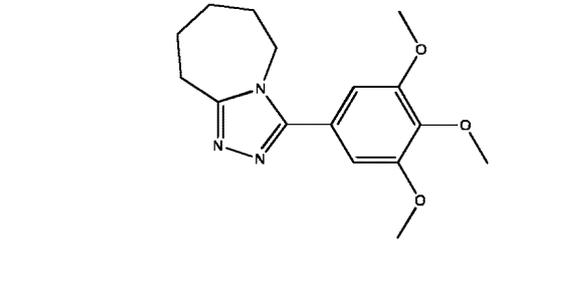
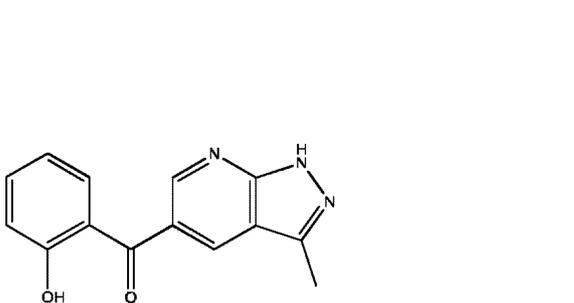
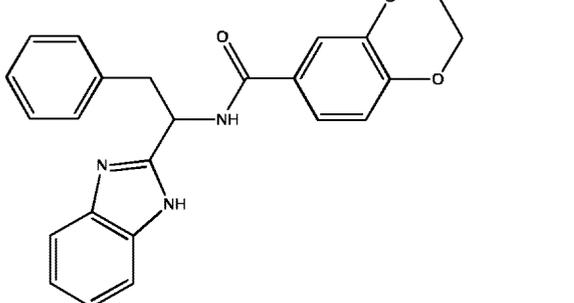
390		10
391		20
396		30
399		40
400		40

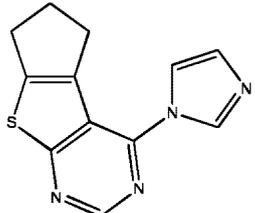
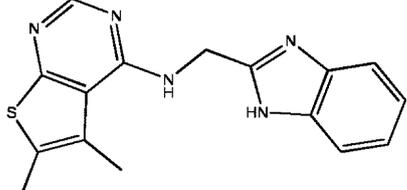
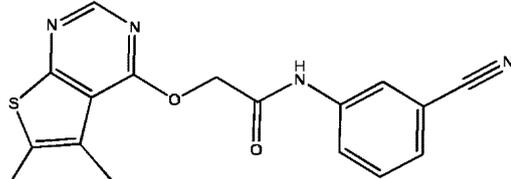
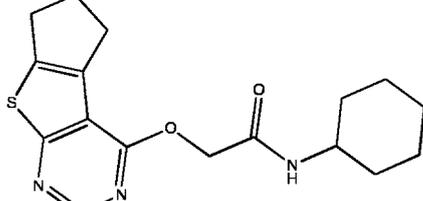
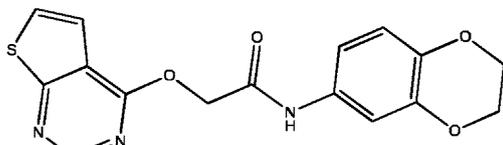
401		10
402		20
404		30
405		40
407		40

408		10
409		20
410		30
411		40
414		40

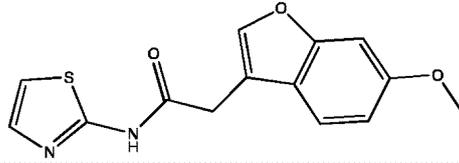
424		10
425		20
427		30
428		40
437		40

448		10
456		20
457		30
458		40
482		40

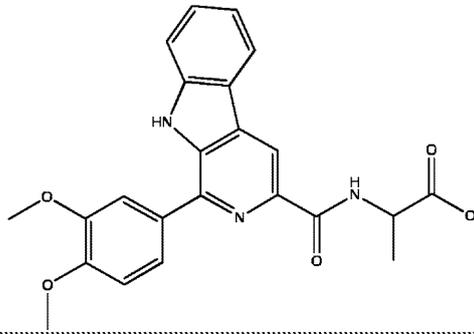
484		10
485		20
489		30
490		40
491		40

495		10
496		20
497		30
498		40
505		40

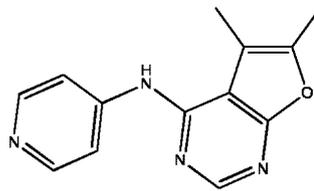
507



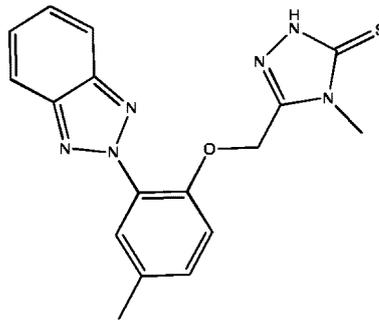
516



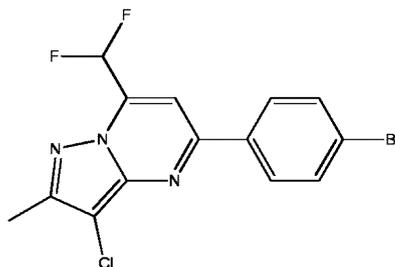
519



524



526

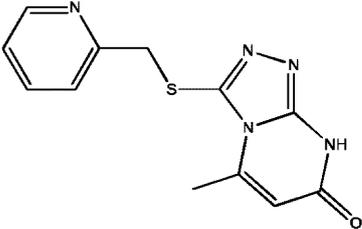
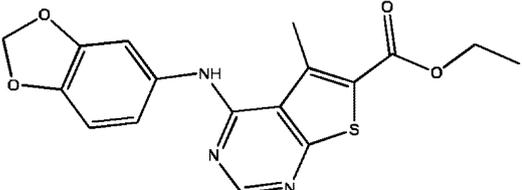
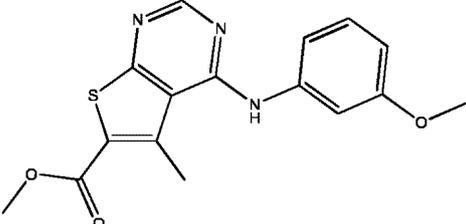
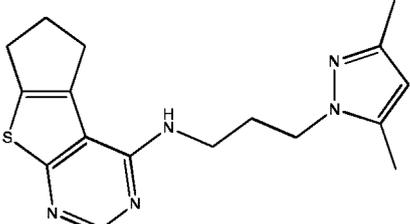
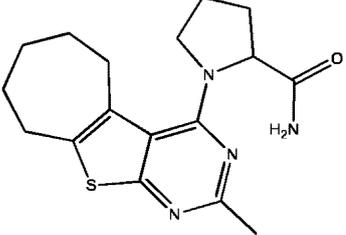


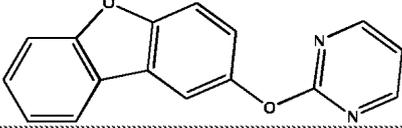
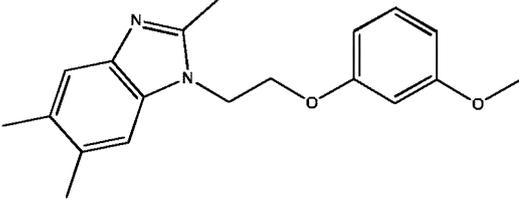
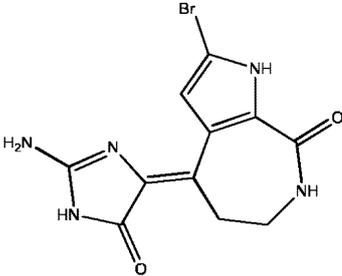
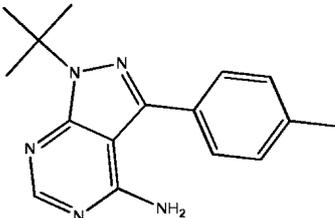
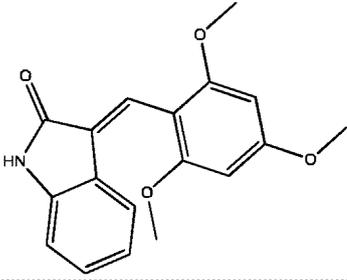
10

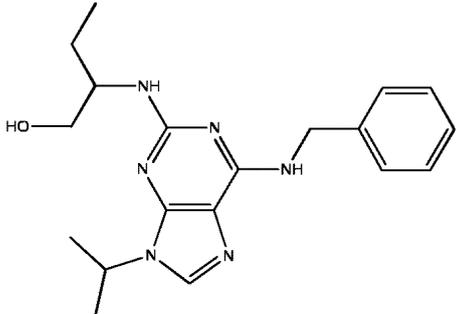
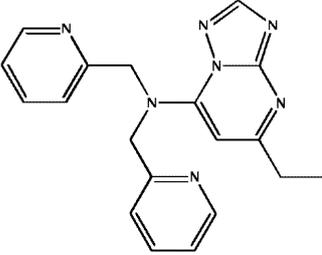
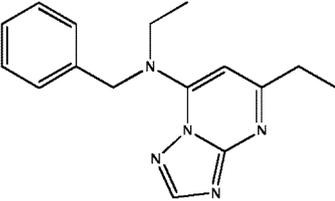
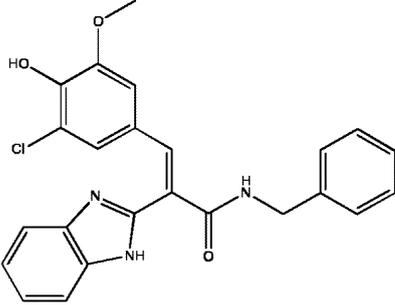
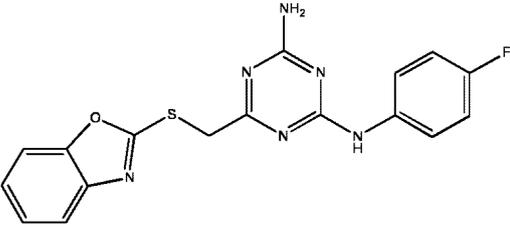
20

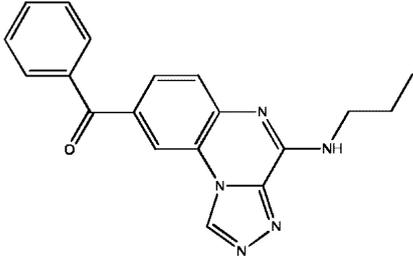
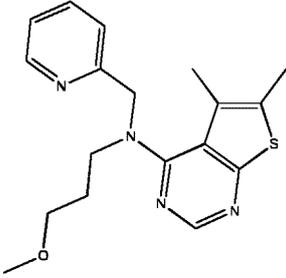
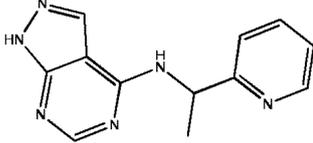
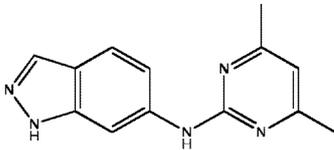
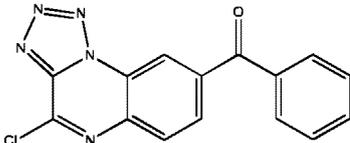
30

40

553		10
559		20
560		30
568		40
570		40

575		10
585		20
590		30
594		30
596		40

597		10
601		20
602		30
609		40
615		40

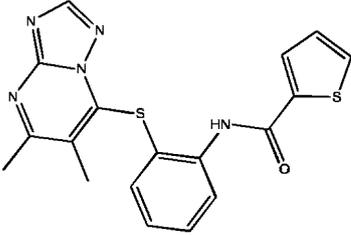
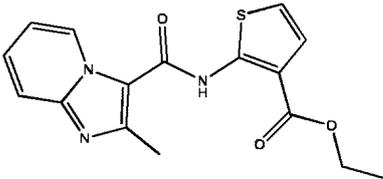
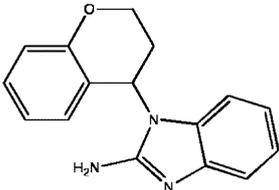
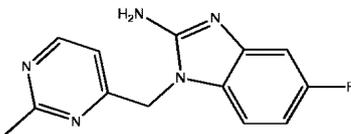
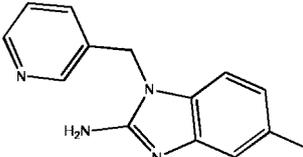
616	 <chem>CCCCNc1nc2ccccc2n1C(=O)c3ccccc3</chem>
618	 <chem>COCCCN(Cc1cccnc1)c2nc3ccsc3n2C</chem>
626	 <chem>Cc1nc2ccccc2n1NCc3cccnc3</chem>
627	 <chem>Cc1nc2ccccc2n1NCc3cc(C)nc(C)n3</chem>
638	 <chem>O=C(c1ccccc1)c2cc3nc(Cl)n3cc2</chem>

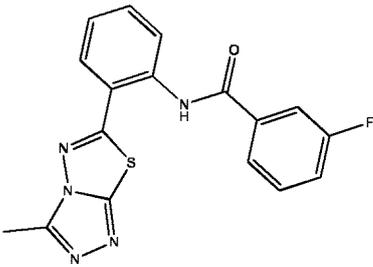
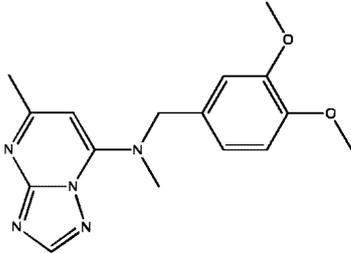
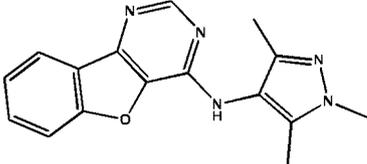
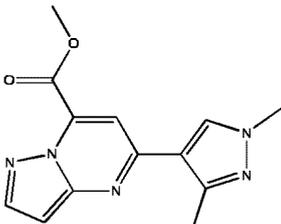
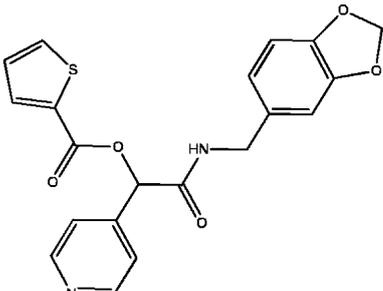
10

20

30

40

649		10
653		20
669		30
692		40
693		40

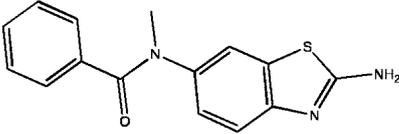
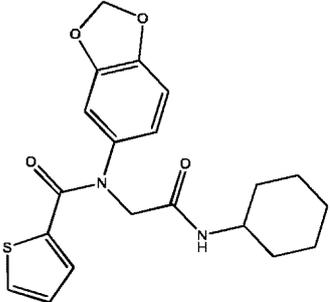
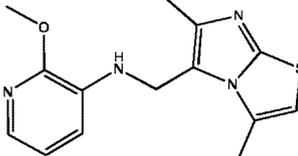
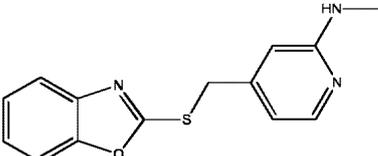
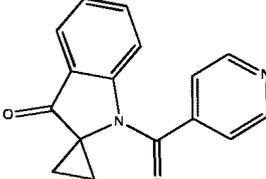
694	 <chem>Cc1nc2sc(c12)c3ccccc3NC(=O)c4ccc(F)cc4</chem>
703	 <chem>Cc1nc2c(nc12)C(C)N(C)Cc3cc(OC)c(OC)cc3</chem>
705	 <chem>Cc1nc2c(nc12)N(C)C(=O)c3c4ccccc4oc3</chem>
709	 <chem>Cc1nc2c(nc12)N(C)C(=O)OC3=CN(C)C=C3</chem>
712	 <chem>Cc1nc2c(nc12)N(C)C(=O)OC3=CC=CC=C3OC4=CN(C)C=C4</chem>

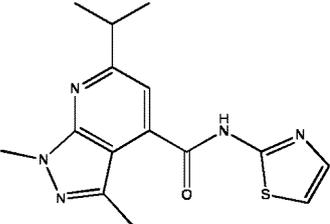
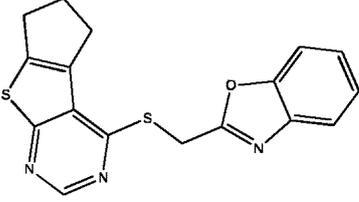
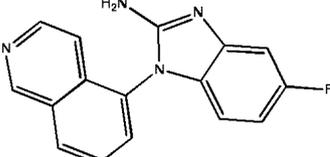
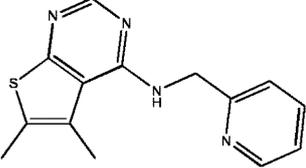
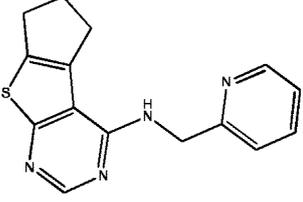
10

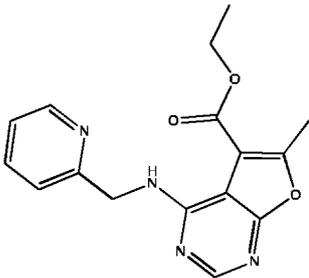
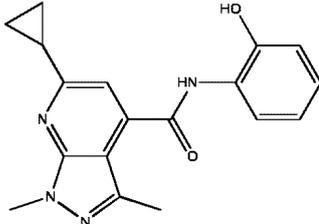
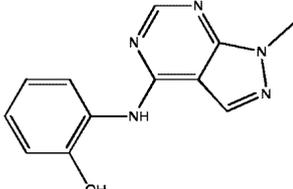
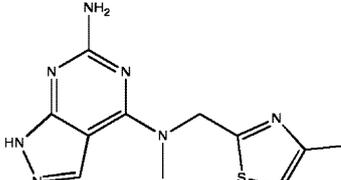
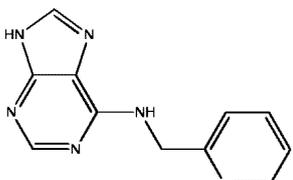
20

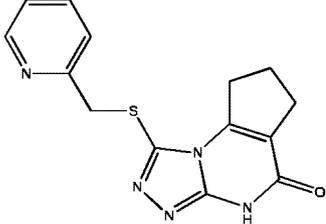
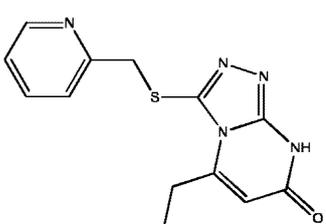
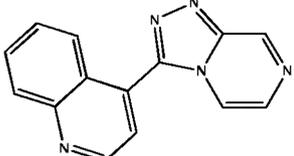
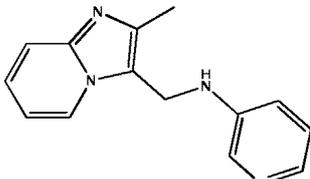
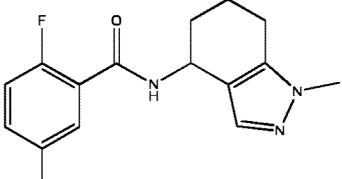
30

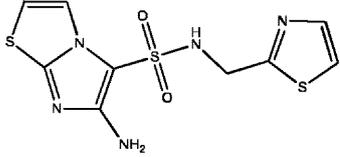
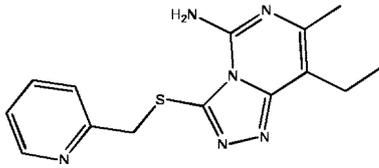
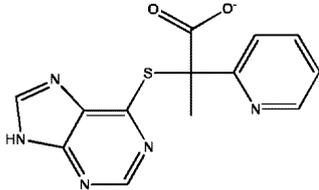
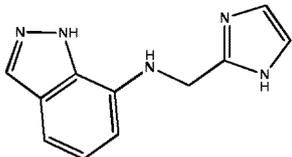
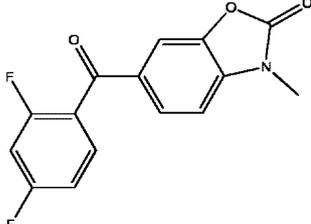
40

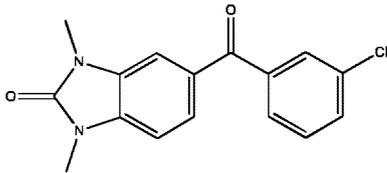
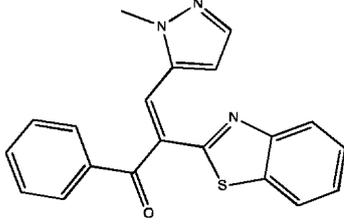
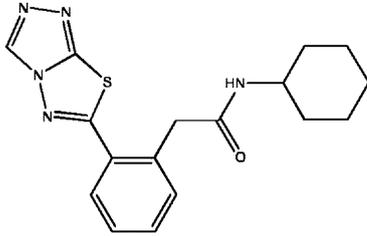
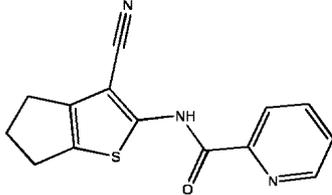
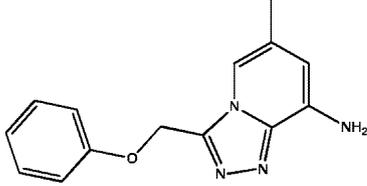
716	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccccc1c2nc3cc(N)sc3n2</chem>	10
719	 <chem>CC(=O)NCCc1ccc2c(c1)OCO2</chem>	20
725	 <chem>COc1ccncc1NCCc2c(C)n(C)c(C)s2</chem>	30
734	 <chem>CNc1ccncc1CCSc2oc3ccccc3n2</chem>	40
738	 <chem>CC(=O)NCCc1oc2ccccc2n1</chem>	40

740		10
746		20
749		30
753		40
754		40

756		10
758		20
759		30
767		40
770		40

777		10
778		20
784		30
785		40
790		40

792	 <chem>Nc1nc2scn2c1S(=O)(=O)NCc3scn3</chem>	10
796	 <chem>CC1=C(C)N(C)N=C1SNC2=CC=NC=C2NC</chem>	20
800	 <chem>CC1=CC=NC=C1S(C)C2=CN=C3C=NC=C3N2C(=O)[O-]</chem>	30
801	 <chem>C1=CN=C2C=CC=C12NCNC3=CN=CN3</chem>	40
804	 <chem>CN1C(=O)OC2=CC=C(C(=O)C3=CC=C(F)C(F)=C3)C=C12</chem>	

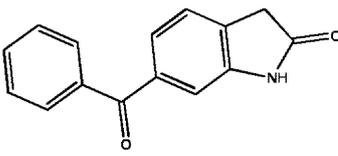
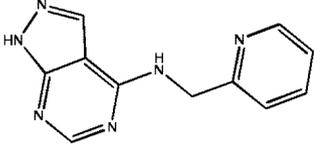
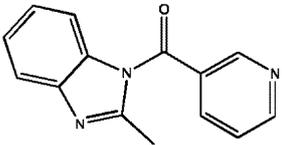
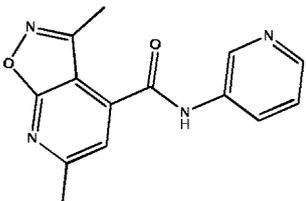
805	 <chem>CN1C(=O)N(C)C1c2ccc(cc2)C(=O)c3ccc(Cl)cc3</chem>
808	 <chem>CN1C=NC=N1C(=O)c2ccccc2C(=O)c3nc4ccccc4s3</chem>
819	 <chem>C1CN2C(S1)=NC=N2c3ccccc3CCNC4CCCCC4</chem>
821	 <chem>N#CC1=C(NC(=O)c2ccncc2)SC3=CC=CC=C31</chem>
827	 <chem>Cc1cc(N)nc2nc3ccccc3n12</chem>

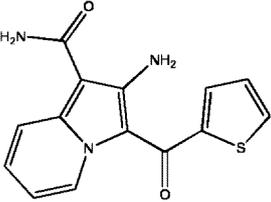
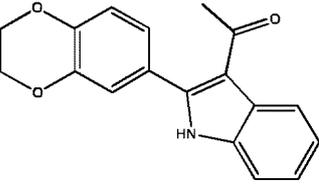
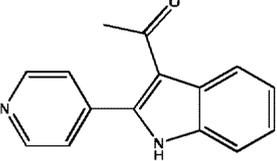
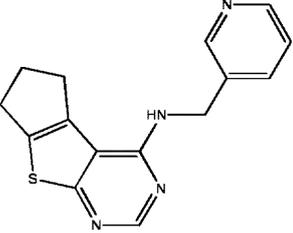
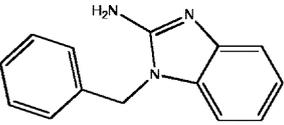
10

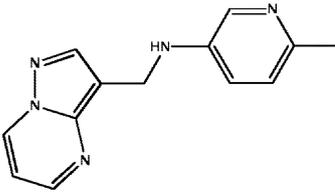
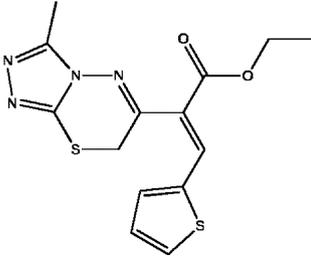
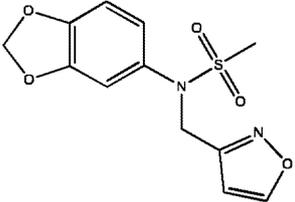
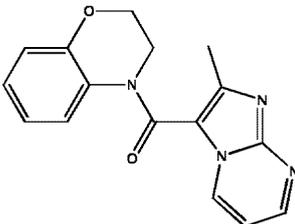
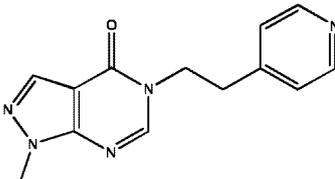
20

30

40

828		10
831		20
833		30
838		40
844		40

847		10
857		20
858		30
869		40
872		40

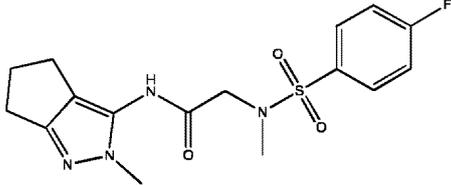
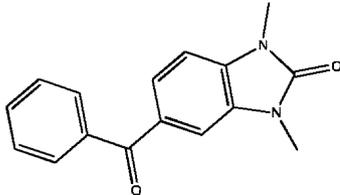
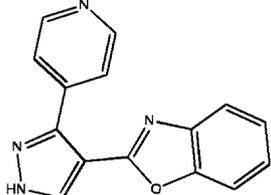
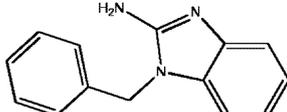
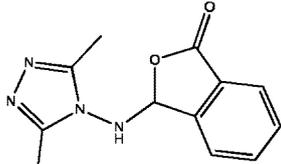
875	 <chem>Cc1ccncc1NCc2c3c(ncn3)c4c2ncc4</chem>
877	 <chem>CCOC(=O)C1=C(C2=CN3C=NC=C3N2)C=C4C=CC=S4</chem>
891	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)CNc1ccc2c(c1)OCO2</chem>
910	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)CNc1ccc2c(c1)OCO2</chem>
912	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(CCC3=CC=CC=N3)C2</chem>

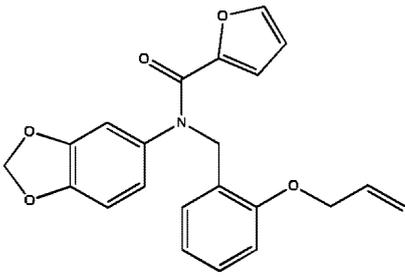
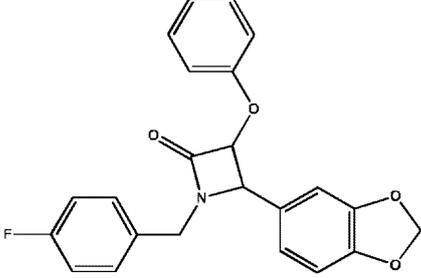
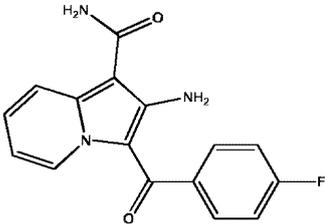
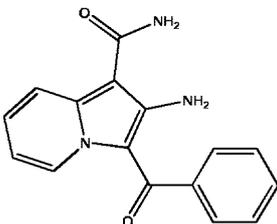
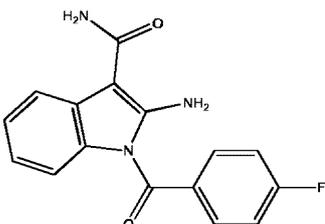
10

20

30

40

926		10
933		20
952		30
955		40
962		40

963		10
969		20
987		30
990		40
999		50

【 0 0 4 5 】

本発明のさらなる態様によると、タウオパチーなどの神経変性疾患の治療におけるカゼインキナーゼ1デルタ(CK1)阻害剤として使用するための式(1B)の化合物が提供される。

【 0 0 4 6 】

式の化合物

【化7】

2-3, 26-28, 30-33, 35, 47-48, 51, 57-60, 63-64, 78, 84, 113, 123, 127-129, 145, 155-157, 171-173, 204, 206-207, 210, 225, 227, 233, 235-236, 241-242, 244, 249, 269, 285, 288, 303, 307-312, 314-316, 320, 324-325, 333, 336, 351, 357-360, 374-375, 384-391, 396, 399-402, 404-405, 407-411, 414, 424-425, 427-428, 437, 448, 456-457, 482, 484-485, 489-491, 495, 497-498, 505, 507, 516, 519, 524, 526, 553, 559-560, 568, 570, 575, 609, 615-616, 618, 626-627, 638, 653, 669, 692-694, 705, 709, 712, 716, 719, 725, 734, 738, 740, 746, 749, 753-754, 756, 758-759, 767, 770, 777, 784-785, 790, 792, 796, 800-801, 804-805, 808, 819, 821, 827-828, 831, 833, 838, 844, 847, 857-858, 869, 872, 875, 933, 952, 955, 969, 987, 990又は999

10

は、市販されているか、或いは公知の合成手順により製造できるかのいずれかである。

【0047】

本発明のさらなる態様によると、タウオパチーなどの神経変性疾患の治療に使用するための、式(1B)の化合物を含む医薬組成物が提供される。

本発明の医薬組成物は、上記物質の1種に加えて、医薬として許容し得る賦形剤、担体、緩衝剤、安定剤、又は当業者に周知である他の物質を含み得る。そのような物質は非毒性でなくてはならず、有効成分の効能に干渉してはいけない。担体又は他の物質の正確な性質は、投与経路、例えば、経口、静脈内、皮膚又は皮下、鼻腔内、筋肉内、腹腔内経路に依存し得る。

20

【0048】

経口投与用の医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、散剤、又は液剤形態でよい。錠剤は、ゼラチンなどの固体担体又は補助剤を含み得る。

液体医薬組成物は、一般的に、水、石油(petroleum)、動物性又は植物性の油、鉱油、又は合成油などの液体担体を含む。

生理食塩水、デキストロース、若しくは他の糖類溶液、又はエチレングリコール、プロピレングリコール、若しくはポリエチレングリコールなどのグリコールが含まれてよい。

30

【0049】

静脈内、皮膚、若しくは皮下の注射又は病気の部位での注射用には、有効成分は、発熱性物質が除去され、好適なpH、等張性、及び安定性を有する非経口的に許容し得る水溶液の形態にあるだろう。当業者は、例えば、塩化ナトリウム注射液、リンゲル液、乳酸リンゲル液などの等張性ビヒクルを使用して好適な溶液を十分に製造することができる。保存剤、安定剤、緩衝剤、酸化防止剤、及び/又は他の添加剤を、必要に応じて含むこともできる。

【0050】

式(1B)の化合物はカゼインキナーゼ1デルタ(CK1 δ)阻害剤であると考えられる。式(1B)の特定の化合物は、5%を超える、特に10%を超える、より特に25%を超える、さらにより特に50%を超える、特に75%を超える、例えば90%を超えるなどの阻害活性を有する。そのような化合物は、タウオパチーなどの神経変性疾患の治療に有用になり得る。タウオパチーは、神経原線維濃縮体又はタウタンパク質の凝集により特徴付けられる病態である。タウオパチーは、当業者に公知である認識されたクラスの病態であり、アルツハイマー病、第17番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症(FTDP-17)、進行性核上性麻痺(PSP)、ピック病、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症(MSA)、鉄蓄積を伴う神経基底変性(neurobasal degeneration)、1型(ハレルフォルデン・スパッツ)、嗜銀顆粒性認知症、ダウン症候群、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病、ボクサー認知症、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病、筋強直性ジストロフィー、ニーマンピック病

40

50

C型、進行性皮質下グリオシス、プリオンタンパク質脳アミロイドアンギオパチー、神経原線維変化型認知症、脳炎後パーキンソンニズム、亜急性硬化性全脳炎、クロイツフェルト・ヤコブ病、筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合、神経原線維変化/認知症を伴う非グアム型運動ニューロン疾患、及びパーキンソン病がある。細胞内のタウの沈着は、通常ニューロン又はグリアであり、線維状であるが、一般的には対照のヒトの脳内のタウのリン酸化のレベルに比較して過剰リン酸化状態にある。ADの場合、この過剰リン酸化されたタウは、PHFから誘導されるので、対らせん状細線維タウ(PHF)タウと呼ばれることが多い。一実施態様において、タウオパチーはアルツハイマー病を含む。

【0051】

本発明のさらなる態様によると、治療上有効な量の式(1B)の化合物を投与することを含む、タウオパチーなどの神経変性疾患を治療する方法が提供される。

10

【実施例】

【0052】

(生物学的データ)

(CK1 阻害アッセイ)

本発明の化合物は、US 2010/0152157、EP 1,636,375、又はHangerらの文献(2007)J. Biol. Chem. 282, 23645-23654に記載のアッセイプロトコルに従って、カゼインキナーゼ1デルタ(CK1)の阻害に関して試験できる。具体的には、アッセイは、下記のプロトコルに従って実施した。

【0053】

20

(反応緩衝液)

基本反応緩衝液;20 mM Hepes (pH 7.5)、10 mM MgCl₂、1 mM EGTA、0.02% Brij35、0.02 mg/ml BSA、0.1 mM Na₃VO₄、2 mM DTT、1% DMSO

要求される補足因子が、個別に各キナーゼ反応に加えられることに留意されたい。

【0054】

(反応手順)

1. 示される基質を、上述の新しく調製した基本反応緩衝液に調製する
2. 必要な補足因子を基質溶液に与える
3. 示されるキナーゼを基質溶液に与え、穏やかに混合する
4. DMSO中の化合物をキナーゼ反応混合物に与える
5. ³³P-ATP(比放射能0.01 μCi/μl 最終)を反応混合物に与えて、反応を開始する
6. キナーゼ反応物を120分間室温でインキュベートする
7. 反応物をP81イオン交換紙(Whatman 3698-915番)にスポットする
8. フィルターを0.75%リン酸中で徹底的に洗浄する

30

【0055】

(キナーゼ情報)

CK1d-Genbank受け入れ番号NP_620693

リコンビナントヒト全長構築物。GSTタグ付き、昆虫細胞中に発現。

アッセイにおける最終濃度=4nM

基質:CK1tide

40

基質配列:

【化8】



アッセイにおける最終基質濃度=20 μM

追加の補足因子は全く反応混合物に加えられないことに留意されたい。

【0056】

化合物30、288、314、324-325、336、374、391、405、615-616、626、705、740、753-754、756、759、770、784、808、819、833、844、847、869、872、875、933、952、955、969、987、990 および 999を、CK1 阻害アッセイにおいて試験すると、5%を超える阻害を

50

示した。

特に、化合物324-325、405、754、847、952、987、990、及び999は、50%を超える阻害を示した。

さらに特に、化合物324、952、987、990、及び999は、90%を超える阻害を示した。

【0057】

(2. CK1d媒介性タウリン酸化に対する化合物の効果の測定)

タウタンパク質のインビボのリン酸化は、関与する推定上のいくつかのプロテインキナーゼにより複雑である。キナーゼGSK3b及びCDK5が、アルツハイマー病の神経原線維濃縮体に見られる病原形態、PHFタウの生成において重要な関与者であることは広く認められている。より最近では、インビボでのタウの過剰リン酸化における他のキナーゼ、特にCK1の役割を支持する証拠が増えつつある。Hangerらの2007年の文献(J. Biol. Chem. 282, 23645-23654)は、ヒトPHFタウにおける37のリン酸化部位を特定し、リコンビナントタウ及び種々の精製したキナーゼ調製物を使用してインビトロでこれらを再現できた。これらの研究は、特定の部位がCK1によりユニークにリン酸化され、特定の他の部位がCK1及びCK1と共に他のキナーゼを必要として、上流のリン酸化を与えて目標とする部位を第2のキナーゼが利用できるようにすることを特定した。そのため、候補化合物がCK1活性を選択的に阻害するのが、直接なのか、又は他のキナーゼのための下準備を阻害することによるのかを評価するために、いくつかの異なるスクリーンが開発された。これらのスクリーンの全般的な概念は、WO2005/001114に与えられている。

10

【0058】

CK1 媒介性リン酸化のレベルに対する推定上のCK1 阻害剤の効果測定のために、トランスジェニックヒト及び内因性ネズミ形態のタウにおける特異的部位でのホスフェート基占有率の定量的相対測定を与える選択反応モニタリングアッセイを実施した。

20

【0059】

PhosphoTau SRM V2アッセイは、総タウ及びタウ上の最も普通に研究される部位の5つでの相対リン酸化レベルを測定し、Proteome Sciences社(コブハム、英国)から得た。V2アッセイにおける部位のどれもCK1によりユニークにリン酸化されず、この方法により測定された、化合物誘発性のリン酸化の阻害が、GSK3b及び/又はCDK5などの他のキナーゼの無差別な阻害により達成され得る可能性がある。この限界に対処するため、Proteome Sciences社は、総タウ及び、CK1に加えて少なくとも1種の他のタウキナーゼによりインビトロでリン酸化されることが示された4部位に加えて、CK1によりもっぱらリン酸化される2つの部位を測定するV3アッセイを開発した。表1は、扱われた種々の部位及びHangerらの文献(2007)に報告された候補タウキナーゼを列記する。

30

【表 2】

表 1 : タウのリン酸化SRM V2及びV3アッセイにより扱われるタウのリン酸化部位

部位番号	候補キナーゼ
アッセイ V2	
Ser181	GSK3b
Ser199	CK2, GSK3b, PKA
Thr231	GSK3b, PKA
Ser262	CK1δ, GSK3b, PKA
Ser396	CK1δ, CK2, GSK3b
アッセイ V3	
Ser46	CK1δ, GSK3b
Thr50	CK1δ, GSK3b
Ser113*	CK1δ
Ser396	CK1δ, CK2, GSK3b
Ser404	CK1δ, CK2, GSK3b
Ser433*	CK1δ

ヒト2N4Rタウに基づく番号付け

* - CK1dユニークな部位

【 0 0 6 0 】

(SH-SY5Y-TMHT細胞系)

SH-SY5Y-TMHT細胞系(JSW Life Sciences社、グラーツ、オーストリア)は、タウオパチーのインビトロモデルの代表である。該細胞系は、ヒト神経芽細胞腫由来SH-SY5Y細胞系を、2つの共通な疾病関連変異(V337M/R406W)を運搬する全長ヒト2N4Rタウアイソフォームを含むベクターにより安定にトランスフェクトして作製される。最近の研究において(Flunkertらの文献、2011投稿済み、Loefflerらの文献、2011投稿済み)、SH-SY5Y-TMHT細胞系と、同じヒト導入遺伝子を運搬するトランスジェニックマウス系の両方が、アルツハイマー病を含む種々のヒトのタウオパチーにおいてリン酸化されることが先に示されている複数のエピトープで過剰リン酸化される高レベルのヒトのタウを発現することが示された。さらに、JNK-阻害剤SP600125及びCK1阻害剤IC261を含む異なるキナーゼ阻害剤に曝されたSH-SY5Y-TMHT細胞において、重要な病原部位でのタウのリン酸化のレベルは、標的キナーゼの公知の部位特異性に一致するパターンで低下した。このように、SH-SY5Y-TMHT細胞系は、新規のタウキナーゼ阻害剤のスクリーニングに理想的に適している。

【 0 0 6 1 】

(SH-SY5Y-TMHT細胞における化合物スクリーニング)

SH-SY5Y-TMHT細胞を、培地(DMEM培地、10% FCS、1% NEAA、1% L-グルタミン、100 µg/ml ゲンタマイシン、300 µg/ml ジェネティシンG-418)中で2日間、80~90%のコンフルエンスまで維持する。次いで、2、3日ごとに培地を替えながら、10 µMレチノイン酸(RA)を補った培地中で7日間分化させる。分化した細胞を、それぞれプレートあたり 1.25×10^6 及び 8×10^5 細胞の細胞密度で、6ウェルプレート及び96ウェルプレートに播種する。分化

後第8日に、被験化合物、基準化合物、及びビヒクル対照を培地に加えた。6時間の化合物曝露の後、1プレートの細胞をMTTアッセイに付して、細胞生存率に対する被験化合物及び基準化合物の効果を評価する。残りのウェルを冷PBSで1回洗浄し、300 µlのRIPA-緩衝液[新しく加えたプロテアーゼ(Calbiochem社製)及びホスファターゼ(Sigma社製)阻害剤カクテルを補った、50 mM Tris pH 7.4、1% Nonident P40、0.25%デオキシコール酸ナトリウム、150 mM NaCl、1 mM EDTA、1 µM NaF、1 µM オルトバナジウム酸ナトリウム、80 mM グリセロホスフェート]に採取する。細胞懸濁液を1.5 mlチューブに移し、氷上での超音波処理によりさらに溶解させる。20 µlのアリコートタンパク質濃度の決定のために採取する(BCAアッセイ)。次いで、溶解物を急速冷凍し、発送まで-80 °Cで保存する。

【0062】

3回(4回)の技術的反復における2つの独立した実験を、表2に示されるとおり実施する。

【表3】

表2

実験	細胞	処理	濃度	評価	
ExpA	SH-SY5Y-TMHT	ビヒクル	-	MTT	BSA TauP V2 TauP V3
		化合物 324	10-5-1-0.5-0.1-0.05 µM		
		化合物 987	10-5-1-0.5-0.1-0.05 µM		
		PF670462	1-0.5-0.1 µM		
ExpB	SH-SY5Y-TMHT	ビヒクル	-	MTT	BSA TauP V2 TauP V3
		化合物 324	10-5-1-0.5-0.1-0.05 µM		
		化合物 987	10-5-1-0.5-0.1-0.05 µM		
		PF670462	1-0.5-0.1 µM		

【0063】

(細胞生存率試験)

化合物活性を決定するために、全ての分子に対して潜在的な細胞毒性を補正することが必要である。培養物の生存率は、MTTアッセイにより決定する。このアッセイにより、黄色のMTTを濃紺のホルマザン結晶に還元する、ミトコンドリアデヒドロゲナーゼ活性の測定が可能である。この反応は生きている細胞においてのみ触媒されるので、このアッセイは細胞生存率の決定に利用される。MTT溶液を最終濃度0.5 mg/mlで各ウェルに加える。2時間後、MTT含有培地を吸引する。細胞を3% SDS中で溶解させ、ホルマザン結晶をイソプロパノール/HClに溶解させる。光学濃度をプレートリーダーにより波長570 nmで測定する。細胞生存率を光学濃度(OD)として表す。値を、対照値のパーセントとして計算する。

【0064】

(総タンパク質含量の定量決定)

具体的なタウリン酸化状態の評価の前に、各細胞溶解物における総タンパク質の濃度を、標準的なBCAアッセイ(Pierce Biotechnology社製、ロックフォード、アメリカ合衆国)を利用して決定する。簡単に言うと、20 µlの細胞溶解物を、製造業者の指示に従ってア

10

20

30

40

50

ッセイに使用した。

【0065】

(総タウ及びリン酸化されたタウの定量決定)
(質量分析アッセイ)

それぞれ化合物324、化合物987、PF670462、及び関連するビヒクル対照により処理されたTMHT細胞系からの全細胞溶解物を、最初に1次元SDS-PAGEに付し、タンパク質分画を精製した。濃縮ゲルを、BCAアッセイ結果に基づいておよそ100 µg総タンパク質でロードする。総タンパク質含量が濃縮ゲル中で単一の分かれたバンドを形成するまでゲルを流す。次いで、各タンパク質バンドをゲルから切りだし、トリプシン又はAsp-Nのいずれかで消化させ、それぞれPhosphoTau SRMアッセイV2又はV3を利用して分析する。各アッセイ方法は、三連四重極質量分析計(TSQ Vantage、Thermo Scientific社製、ヘルムヘムステッド、英国)を利用して前臨床物質におけるリン酸化を定量化する。SRM分析の前に、ホスホペプチド及び前臨床試料を、RP-クロマトグラフィー(XBridge column、Waters社製、マンチエスター、英国)により、9分の勾配0-30% ACN(緩衝液A;0.1% FA、緩衝液B;ACN、0.1% FA)で分離した。各ペプチドの軽いバージョン及び重いバージョン並びにホスホペプチドを、最適化されたSレンズ値及び衝突エネルギー設定を使用して、いくつかのSRMトランジションによりモニターした。SRM LCピーク下の面積を使用して、重いペプチドスパイクのシグナルに対して、単一点基準として各細胞溶解物に存在する分析物の量を定量化した。曲線中の各点が100 fmolの重いホスホペプチドによりスパイクされている軽いホスホペプチドの11点の校正曲線も作成して、アッセイの特性を決定した(LOD、LOQ、精度、及び確度)。特定されたタウ集団のそれぞれで、各タウホスホペプチドの内因性レベルを、その校正曲線に対して定量化した(0.25-1000 fmolオンカラム)。LC-SRM分析の前に、各タウ集団を、100fmolの重いホスホペプチド標準でスパイクした。データは全てPinpointソフトウェア(Thermo Scientific社製)を利用して処理し、結果をpgホスホペプチド/µg 総タンパク質で報告した。

10

20

【0066】

(ウェスタンブロッティング)

処理された細胞の溶解物を、Laemlli緩衝液に調製し、10 µgを10% Nu-PAGEゲル(Invitrogen社製、英国)の各レーンにロードした。クマシーブルー染料(front)がゲルの底部1cm内になるまで、試料を流した。分離したタンパク質をニトロセルロースに移し、それぞれ総タウ(Polyclonal Rabbit Anti-Human Tau、Dako社製、英国(カタログ番号A0024))及びホスホスレオニン231(Tau (Phospho-Thr231) Antibody、Signalway Antibody社製、アメリカ合衆国(カタログ番号11110))に特異的な抗体を使用してプロットを展開した。各場合で、結合した抗体をECL Rabbit IgG、HRP-結合(ロバ由来)(GE Healthcare社製、英国(カタログ番号NA934))を使用して検出した。

30

【0067】

(結果)

(SH-SY5Y-TMHT細胞の細胞生存率に対する被験化合物及び基準化合物の効果)

細胞生存率を、MTTアッセイにより、分化したSH-SY5Y-TMHT細胞において決定した。被験化合物及び基準化合物を、それぞれ0.05 µM~10 µM及び0.1 µM~1 µMの濃度範囲で適用した。6時間の処理と同時に細胞生存率を評価した。図1は、SH-SY5Y-TMHT細胞の細胞生存率に対する化合物324の効果を示し、グラフはビヒクル対照(VC、白いバー)に対する%でSH-SY5Y-TMHT細胞の細胞生存率に対する化合物324の効果を表す。統計的有意性は、一元分散分析により決定した* < 0.05、** < 0.01、*** < 0.001により示す。データを、2つの独立した実験から、群の平均 ± SEM(n=8)として示す。図1から、化合物324が、用量依存的にSH-SY5Y-TMHT細胞の細胞生存率に対して保護的効果を示すが、その効果が濃度10 µMでのみ統計的に有意であったことが分かる。図2は、SH-SY5Y-TMHT細胞の細胞生存率に対する化合物987の効果を示し、グラフはビヒクル対照(VC、白いバー)に対する%でSH-SY5Y-TMHT細胞の細胞生存率に対する化合物987の効果を表す。統計的有意性は、一元分散分析により決定した* < 0.05、** < 0.01、*** < 0.001により示す。データを、2つの独立

40

50

した実験から、群の平均 \pm SEM(n=8)として示す。図2から、化合物987が、低濃度範囲及び高濃度範囲において細胞生存率を低下させたことが分かる。1及び0.5 μ Mの濃度では、細胞毒性効果は全く見られなかった。図3は、SH-SY5Y-TMHT細胞の細胞生存率に対するPF670462の効果を示し、グラフはビヒクル対照(VC、白いバー)に対する%でSH-SY5Y-TMHT細胞の細胞生存率に対するPF670462の効果を表す。統計的有意性は、一元分散分析により決定した* <0.05 、** <0.01 、*** <0.001 により示す。データを、2つの独立した実験から、群の平均 \pm SEM(n=8)として示す。図3から、基準化合物PF670462が、濃度0.5 μ MでのみSH-SY5Y-TMHT細胞の細胞生存率に対する有意な保護効果を示したことが分かる。

【0068】

(処理後のSH-SY5Y-TMHT細胞のタンパク質決定)

処理されたSH-SY5Y-TMHT細胞の細胞溶解物のタンパク質濃度を、標準的なBCAアッセイを利用して決定した。タンパク質の量は、全ての試料から二連で決定した。試料のタンパク質濃度は、150~350 μ g/mlの範囲で12ウェルプレートあたり播種された細胞の量により予測される範囲であった。

【0069】

(特異的なリン酸化部位に対する化合物処理効果の決定)

(質量分析アッセイ)

SH-SY5Y-TMHT細胞溶解物の試験は、PhosphoTau SRMアッセイV2及びV3を利用して実施した。各部位でのリン酸化の相対レベルを、ビヒクル対照における比と比べる場合、化合物324(データを10 μ Mに関して示す)及び化合物987(データを10 μ Mに関して示す)により処理された細胞中のホスホペプチドのレベルは明確に低減した。セリン396でのリン酸化の低減を示す例を図4に示す。この図は、SH-SY5Y-TMHT細胞中のセリン396のリン酸化に対するCK1d-選択的化合物の質量分析的決定を示す。パネルAは、ビヒクル対照(VC)又は化合物324(T.I.1_10 μ M)により処理された細胞を示し、パネルBは、ビヒクル対照(VC)又は化合物987(T.I.2_10 μ M)により処理された細胞を示す。

【0070】

ビヒクル対照に曝露された細胞において、およそ83%のタウがS396でリン酸化される。10 μ Mの化合物324で処理すると、これが38%に低下し、10 μ Mの化合物987はpS396レベルを24%に低下させた。これらの結果は、CK1d選択的試薬によるpS396の阻害を確認する。

【0071】

(ウェスタンブロットアッセイ)

ビヒクル対照、化合物394(10 μ M)、化合物987(10 μ M)、及びPF670462(5 μ M)により処理されたSH-SY5Y-TMHT細胞溶解物における総タウ及びスレオニン231でリン酸化されたタウのレベルを、ウェスタンブロッティングにより定量化した。図5は、選択的CK1d阻害剤により処理されたSH-SY5Y-TMHT細胞中のpT231(パネルA)及び総タウ(パネルB)レベルのウェスタンブロット測定を示す。図5に示されるとおり、3種の化合物は全てタウタンパク質におけるpT231の検出可能なレベルを低下させた一方で、このエピトープはビヒクル対照細胞において強く存在していた。PF670462処理溶解物以外の調製物の間で総タウの検出可能なレベルに有意な差は無かったが、PF670462処理溶解物は、他のものよりわずかに少ない総タウを含むようであった。これらの結果は、CK1d選択的試薬によるpT231の阻害を確認する。

10

20

30

40

【 図 1 】

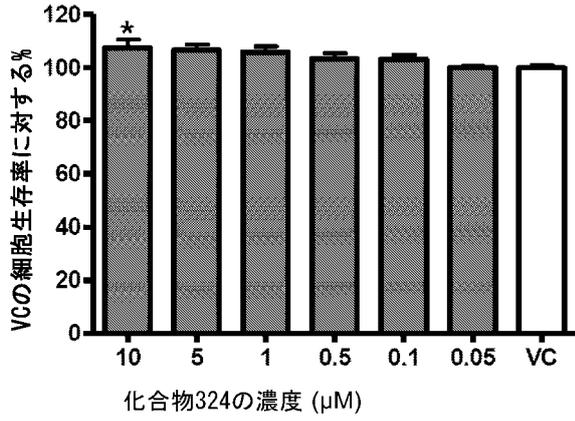


図 1

【 図 2 】

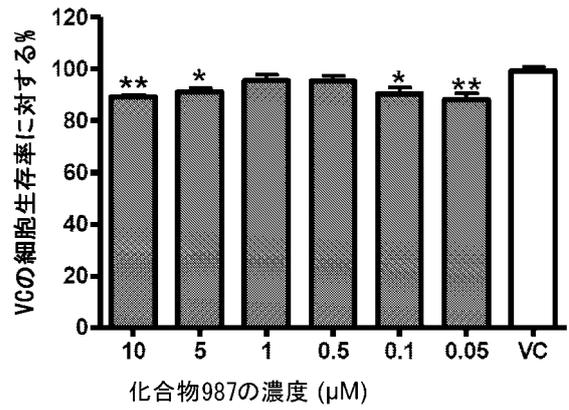


図 2

【 図 3 】

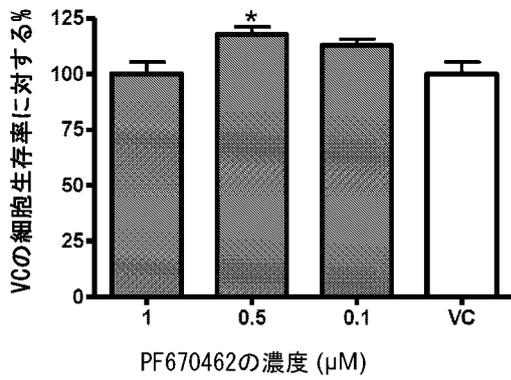


図 3

【 図 4 】

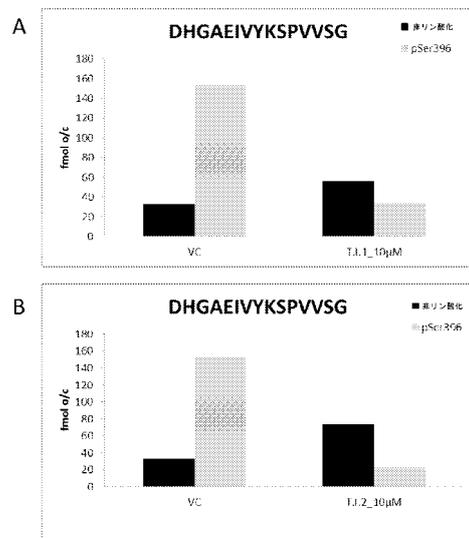


図 4

【 図 5 】

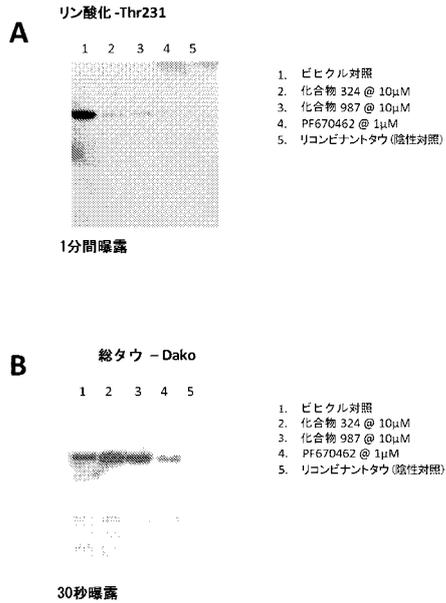


図5

【 手続補正書 】

【 提出日 】平成25年11月21日 (2013.11.21)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】明細書

【 補正対象項目名 】0 0 4 3

【 補正方法 】変更

【 補正の内容 】

【 0 0 4 3 】

【 図 1 】 SH-SY5Y-TMHT細胞の細胞生存率に対する化合物324の効果を示す。

【 図 2 】 SH-SY5Y-TMHT細胞の細胞生存率に対する化合物987の効果を示す。

【 図 3 】 SH-SY5Y-TMHT細胞の細胞生存率に対するPF670462の効果を示す。

【 図 4 】 SH-SY5Y-TMHT細胞中のセリン396のリン酸化に対するCK1d-選択的化合物の質量分析的決定を示す。パネルAは、ビヒクル対照 (VC) 又は化合物324 (T.I.1_10 μ M) により処理された細胞を示し、パネルBは、ビヒクル対照 (VC) 又は化合物987 (T.I.2_10 μ M) により処理された細胞を示す。

【 図 5 】 選択的CK1d阻害剤により処理されたSH-SY5Y-TMHT細胞中のpT231 (パネルA) 及び総タウ (パネルB) レベルのウェスタンブロット測定を示す。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2011/052473

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/00 A61K31/437 A61K31/4439 A61K31/506 ADD. A61P25/28		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/152157 A1 (PUECH FREDERIC [FR] ET AL) 17 June 2010 (2010-06-17) compounds 22, 26-29, claim 1; specific compounds on p. 17; 0002; 0314; 0321; 305-306	1,5, 9-12,16
X	US 2010/179154 A1 (ALMARIO GARCIA ANTONIO [FR] ET AL) 15 July 2010 (2010-07-15) [0650]; claim 13; 0002; 633-634, table 3; compounds 90, 91, 100, 103-110, 112, 116, 119, 191, 199, 203-211 ----- -/--	1,5, 9-12,16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 June 2012		03/07/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Dahse, Thomas

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2011/052473

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 2010/130934 A2 (SANOFI AVENTIS [FR]; OUDOT ROMAIN [FR]; PACAUD CHRISTOPHE [FR]; PUECH) 18 November 2010 (2010-11-18) p. 25/26, compounds 15, 16, 18; p. 1, first ; p. 32, last</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,5, 9-12,16
X	<p>WO 02/051821 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; BARLAAM BERNARD [FR]; BERNSTEIN PETER [US]; DANTZ) 4 July 2002 (2002-07-04) p. 1, first sentence of "background"; p. 16, first ; compounds 1-36, in particular compounds 23, 28</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-13, 16-19
X	<p>DATABASE PubChem Compound [Online]</p> <p>15 September 2005 (2005-09-15), "Peakdale1 000719 - Compound Summary", XP002670846, retrieved from NCBI Database accession no. 4480043 (CID) abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-11,14, 15
X	<p>DATABASE PubChem Compound [Online]</p> <p>13 September 2005 (2005-09-13), "Peakdale1 000707 - Compound Summary", XP002670847, retrieved from NCBI Database accession no. 4101452 (CID) abstract</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-11,14, 15
X	<p>WO 03/051833 A2 (MERCK & CO INC [US]; COSFORD NICHOLAS D P [US]; CHEN CHIXU [US]; EASTM) 26 June 2003 (2003-06-26) claim 29; compounds 270, 272-274, 228, 215, 196, 197, 187, 194, 153, 130 on p. 76-107; example p. 56-57, claim 35</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-11, 16-18
X	<p>WO 03/076398 A2 (LILLY CO ELI [US]; ALBAUGH PAMELA ANN [US]; AMMENN JOCHEN [DE]; BURKHO) 18 September 2003 (2003-09-18) p. 56, compound of example 1, compounds 12-15, 21, 169; claim 7; p. 1, l. 17-27; p. 76, table II; p. 1, l. 26-27; p. 4, l. 21-24</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-4,7, 9-12, 16-19
	----- -/--	

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2011/052473

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/041140 A2 (NEURIM PHARMA 1991 [IL]; PELEG-SHULMAN TAL [IL]; LAUDON MOSHE [IL]; DA) 10 April 2008 (2008-04-10) p. 35, table 2, experiment 2; examples 17, 18 on p. 29/30; table 1; claims 16, 19 -----	1-19
X	WO 2008/058402 A1 (UNIV KINGSTON [CA]; CARTER MICHAEL D [CA]; WEAVER DONALD F [CA]; JACOB) 22 May 2008 (2008-05-22) QR-244, QR0185, QR-0256, QR0261, QR-0287, Q0203, Q0204, see 00170, QR0205; compounds of 00334, e.g. QR0291; 0008; claim 46; 00465; compounds of schemes 6/7; 00462; 00297, scheme 26 -----	1-7, 9-12, 16-19
X	WO 2008/077138 A1 (UNIV ILLINOIS [US]; KOZIKOWSKI ALAN P [US]; GAYSINA IRINA [US]) 26 June 2008 (2008-06-26) tables 3, 4, 6 on p. 103/104/106-107; 0008 -----	1,3,4, 6-12, 16-19
X	BURKHARDT VOIGT ET AL: "Probing Novel 1-Aza-9-oxafluorenes as Selective GSK-3[beta] Inhibitors", CHEMMEDCHEM, vol. 3, no. 1, 11 January 2008 (2008-01-11), pages 120-126, XP055020996, ISSN: 1860-7179, DOI: 10.1002/cmdc.200700175 abstract; introduction, table I, -----	1,2,5,6, 9-13
X	US 2004/014802 A1 (DUTRUC-ROSSET GILLES [FR] ET AL) 22 January 2004 (2004-01-22) claims 7-8, 10, 12; 0982; 0251; 0164; 0204 -----	1-3, 5-12, 16-19
X	US 2003/219427 A1 (ALLEN HAMISH J [US] ET AL) 27 November 2003 (2003-11-27) fig. 11; claims 67-68 -----	1,5,6, 9-12,14, 16
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2011/052473

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	D. P. HANGER ET AL: "Novel Phosphorylation Sites in Tau from Alzheimer Brain Support a Role for Casein Kinase 1 in Disease Pathogenesis", JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 282, no. 32, 1 August 2007 (2007-08-01), pages 23645-23654, XP055021009, ISSN: 0021-9258, DOI: 10.1074/jbc.M703269200 abstract, last of introduction -----	1-19
X	ALDO ANDREANI ET AL: "Synthesis and Screening for Antiacetylcholinesterase Activity of (1-Benzyl-4-oxopiperidin-3-ylidene)methylindoles and -pyrroles Related to Donepezil", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 44, no. 23, 1 November 2001 (2001-11-01), pages 4011-4014, XP055030153, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm0109356 scheme I, compounds 4a-b; table 3, compounds 4a, 4b -----	1,3,4,7,9,11,12,16-19
X	WO 02/18386 A1 (SANOFI SYNTHELABO [FR]; MITSUBISHI TOKYO PHARM INC [JP]; ALMARIO GARCIA) 7 March 2002 (2002-03-07) compounds 1, 3, 35 of table 2; compounds 1,4,6 of table 1; claim 10 -----	1,3,4,7,11,12,16-19
X	US 2004/235819 A1 (GALLEY GUIDO [DE] ET AL) 25 November 2004 (2004-11-25) example 150; claim 37, 0039 -----	1,3,4,11,12,16-19
X	WO 2007/110243 A1 (G I M GES FUER INNOVATIVE MEDI [AT]; JUNGBAUER ALOIS [AT]; MEDJAKOVIC) 4 October 2007 (2007-10-04) claims 10, 13 -----	1,3-6,11,16-19
X	EP 2 149 551 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]) 3 February 2010 (2010-02-03) 0045, claims 19, 20; compounds 87, 88, 90, 92 -----	1,3,4,7,8,16-19
X	US 5 545 656 A (LOOSE LELAND D [US] ET AL) 13 August 1996 (1996-08-13) claim 1; table I; col. 4, l. 1-20; compounds of claim 6 -----	1-10,12,16-19
5	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2011/052473

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/052907 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; GALLEY GUIDO [DE]; GROEBKE ZBINDEN KATRIN [CH]) 8 May 2008 (2008-05-08) compounds of claim 3; compounds 12-24, 26-33; claims 15-17 -----	1-6, 9-12, 16-19
X	WO 2009/073141 A2 (STRITTMATTER STEPHEN M [US]; GUNTHER ERIK [US]) 11 June 2009 (2009-06-11) claim 30; 0032-0033; compounds 585, 5470, 535, 794 -----	1-7, 9-12, 16-19
X	US 6 087 363 A (LONGLEY ROSS E [US] ET AL) 11 July 2000 (2000-07-11) claim 5; fig. 3, above -----	1-12, 16-19
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2007, XP002677911, Database accession no. 938032-58-7 abstract -----	1-15
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2006, XP002677912, Database accession no. 889940-39-0 abstract -----	1-15
X	WO 03/106439 A1 (BF RES INST INC [JP]; KUDO YUKITSUKA [JP]; SUZUKI MASAKO [JP]; SUEMOTO) 24 December 2003 (2003-12-24) abstract; p. 31/32, BF-140, BF-164, BF-165, BF-190, BF-181, BF-173 -----	1-9,11, 12,16-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2011/052473

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010152157 A1	17-06-2010	AR 069272 A1	13-01-2010
		AU 2008300449 A1	26-03-2009
		CA 2693116 A1	26-03-2009
		CN 101784552 A	21-07-2010
		CO 6290690 A2	20-06-2011
		EA 201070161 A1	30-08-2010
		EP 2178879 A2	28-04-2010
		FR 2918986 A1	23-01-2009
		JP 2010533686 A	28-10-2010
		KR 20100041771 A	22-04-2010
		MA 31616 B1	02-08-2010
		NZ 582683 A	29-07-2011
		PA 8789901 A1	09-02-2009
		PE 04932009 A1	27-05-2009
		TW 200914456 A	01-04-2009
		US 2010152157 A1	17-06-2010
		UY 31236 A1	02-03-2009
WO 2009037394 A2	26-03-2009		
US 2010179154 A1	15-07-2010	AR 069269 A1	13-01-2010
		AU 2008281662 A1	05-02-2009
		CA 2691866 A1	05-02-2009
		CN 101765602 A	30-06-2010
		CO 6251269 A2	21-02-2011
		EA 201070072 A1	30-08-2010
		EP 2170889 A2	07-04-2010
		FR 2918061 A1	02-01-2009
		JP 2010531342 A	24-09-2010
		KR 20100050492 A	13-05-2010
		MA 31572 B1	02-08-2010
		NZ 582677 A	22-12-2011
		PA 8786101 A1	23-01-2009
		PE 05562009 A1	01-06-2009
		TW 200911812 A	16-03-2009
		US 2010179154 A1	15-07-2010
		UY 31193 A1	30-01-2009
WO 2009016286 A2	05-02-2009		
WO 2010130934 A2	18-11-2010	AR 076665 A1	29-06-2011
		FR 2945289 A1	12-11-2010
		WO 2010130934 A2	18-11-2010
WO 02051821 A1	04-07-2002	EP 1345914 A1	24-09-2003
		JP 2004524289 A	12-08-2004
		US 2004102435 A1	27-05-2004
		US 2006111408 A1	25-05-2006
		WO 02051821 A1	04-07-2002
WO 03051833 A2	26-06-2003	AU 2002359714 A1	30-06-2003
		CA 2469813 A1	26-06-2003
		DE 60223720 T2	30-10-2008
		EP 1458383 A2	22-09-2004
		ES 2295441 T3	16-04-2008
		JP 4286146 B2	24-06-2009
		JP 2005516934 A	09-06-2005
		US 2005026963 A1	03-02-2005
		WO 03051833 A2	26-06-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2011/052473**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 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:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. 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:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. 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.:
1-19 (partially)
4. 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.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/GB2011/052473

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-19(partially)

directed to pharmaceutical compositions comprising a compound of formula IB or salt/solvate thereof having a 5-membered heterocyclic ring system containing 1 to 3 heteroatoms selected from O, N or S, wherein said ring system is fused to one or more further rings to form a polycyclic ring system comprising up to 4 rings, wherein the linker Z represents a bond; and their use in therapy.

2. claims: 1-19(partially)

directed to 5-membered heterocyclic ring systems containing 1 to 3 heteroatoms selected from O, N or S, wherein said ring system is fused to one or more further rings to form a polycyclic ring system comprising up to 4 rings, wherein the linker Z is attached to Het B or R1b via a carbon atom (as e.g. in -C(R7b)(R8b), -(CH2)2 etc.) and wherein Z is not as defined in any of the following inventions; and their use in therapy.

3. claims: 1-9, 11-14, 16-19(all partially)

Claims 1-9, 11-14, 16-19 (all in part) directed to 5-membered heterocyclic ring systems containing 1 to 3 heteroatoms selected from O, N or S, wherein said ring system is fused to one or more further rings to form a polycyclic ring system comprising up to 4 rings, wherein the linker Z is attached to Het B or R1b via an oxygen atom and wherein Z is not as defined in any of the following inventions; and their use in therapy.

4. claims: 1-9, 11-14, 16-19(all partially)

directed to 5-membered heterocyclic ring systems containing 1 to 3 heteroatoms selected from O, N or S, wherein said ring system is fused to one or more further rings to form a polycyclic ring system comprising up to 4 rings, wherein the linker Z is attached to Het B or R1b via a sulfur atom and wherein Z is not as defined the following invention; and their use in therapy.

5. claims: 1-9, 11-14, 16-19(all partially)

directed to 5-membered heterocyclic ring systems containing 1 to 3 heteroatoms selected from O, N or S, wherein said ring system is fused to one or more further rings to form a polycyclic ring system comprising up to 4 rings, wherein the

International Application No. PCT/ GB2011/ 052473

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

linker Z is attached to Het B or R1b via a nitrogen atom
;and their use in therapy.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2011/052473

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 03076398	A2	18-09-2003	AT 368657 T 15-08-2007			
			AU 2003217596 A1 22-09-2003			
			CA 2477984 A1 18-09-2003			
			CN 1639152 A 13-07-2005			
			DE 60315270 T2 17-04-2008			
			EP 1487822 A2 22-12-2004			
			ES 2289274 T3 01-02-2008			
			JP 2005530707 A 13-10-2005			
			MX PA04008671 A 06-12-2004			
			US 2005288321 A1 29-12-2005			
			WO 03076398 A2 18-09-2003			

WO 2008041140	A2	10-04-2008	AR 063128 A1 30-12-2008			
			CL 28582007 A1 16-05-2008			
			CN 101528689 A 09-09-2009			
			EP 2086932 A2 12-08-2009			
			JP 2010505816 A 25-02-2010			
			TW 200824684 A 16-06-2008			
			US 2008132559 A1 05-06-2008			
			US 2010048663 A1 25-02-2010			
			US 2011319494 A1 29-12-2011			
			WO 2008041140 A2 10-04-2008			

			WO 2008058402	A1	22-05-2008	CA 2668744 A1 22-05-2008
EP 2081892 A1 29-07-2009						
JP 2010510177 A 02-04-2010						
US 2010144821 A1 10-06-2010						
US 2010152258 A1 17-06-2010						
WO 2008058402 A1 22-05-2008						

WO 2008077138	A1	26-06-2008	CA 2673368 A1 26-06-2008			
			EP 2125683 A1 02-12-2009			
			US 2010004308 A1 07-01-2010			
			WO 2008077138 A1 26-06-2008			

US 2004014802	A1	22-01-2004	AR 038915 A1 02-02-2005			
			AU 2003242809 A1 29-09-2003			
			BR 0308373 A 11-01-2005			
			CA 2478542 A1 25-09-2003			
			CN 1656078 A 17-08-2005			
			CN 101962365 A 02-02-2011			
			EP 1487804 A2 22-12-2004			
			FR 2836915 A1 12-09-2003			
			HR 20040824 A2 30-06-2005			
			IL 163831 A 30-12-2010			
			JP 4648630 B2 09-03-2011			
			JP 2005530711 A 13-10-2005			
			JP 2010222357 A 07-10-2010			
			MA 27230 A1 01-02-2005			
			MX PA04007478 A 10-11-2004			
			MY 138269 A 29-05-2009			
			NO 329384 B1 11-10-2010			
			NZ 535147 A 31-08-2007			
			PA 8568301 A1 04-02-2005			
			PE 01552004 A1 18-04-2004			
			RS 79504 A 15-12-2006			
			RU 2345070 C2 27-01-2009			
			SV 2003001494 A 10-07-2003			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2011/052473

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		TW 1329103 B	21-08-2010
		US 2004014802 A1	22-01-2004
		UY 27713 A1	30-09-2003
		WO 03078403 A2	25-09-2003
		ZA 200406687 A	23-08-2005

US 2003219427	A1	27-11-2003	NONE

WO 0218386	A1	07-03-2002	AR 030587 A1 27-08-2003
			AT 269333 T 15-07-2004
			AU 1224902 A 13-03-2002
			AU 2002212249 B2 30-11-2006
			CA 2419880 A1 07-03-2002
			CN 1449398 A 15-10-2003
			CN 1680379 A 12-10-2005
			DE 60103909 D1 22-07-2004
			DE 60103909 T2 22-09-2005
			DK 1315731 T3 11-10-2004
			ES 2222396 T3 01-02-2005
			JP 2004507546 A 11-03-2004
			TR 200402342 T4 22-11-2004
			US 2004087598 A1 06-05-2004
			US 2006014762 A1 19-01-2006
			WO 0218386 A1 07-03-2002

US 2004235819	A1	25-11-2004	AR 044363 A1 07-09-2005
			AT 360424 T 15-05-2007
			AU 2004238037 A1 25-11-2004
			BR PI0410647 A 04-07-2006
			CA 2524640 A1 25-11-2004
			CL 10682004 A1 15-04-2005
			CN 1794997 A 28-06-2006
			DE 602004006118 T2 03-01-2008
			EP 1631296 A1 08-03-2006
			ES 2285458 T3 16-11-2007
			JP 4510021 B2 21-07-2010
			JP 2007501261 A 25-01-2007
			KR 20060003107 A 09-01-2006
			MX PA05012368 A 02-02-2006
			MY 143953 A 29-07-2011
			TW I290550 B 01-12-2007
			US 2004235819 A1 25-11-2004
			WO 2004100958 A1 25-11-2004

WO 2007110243	A1	04-10-2007	EP 1842541 A1 10-10-2007
			EP 2004179 A1 24-12-2008
			US 2009182028 A1 16-07-2009
			WO 2007110241 A1 04-10-2007
			WO 2007110243 A1 04-10-2007

EP 2149551	A1	03-02-2010	EP 2149551 A1 03-02-2010
			US 2010029598 A1 04-02-2010
			WO 2010012397 A1 04-02-2010

US 5545656	A	13-08-1996	AU 700932 B2 14-01-1999
			AU 5053296 A 17-10-1996
			CA 2217513 A1 10-10-1996
			CN 1136921 A 04-12-1996

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2011/052473

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 0818999 A1	21-01-1998
		JP H10511978 A	17-11-1998
		NZ 286331 A	25-08-2000
		PH 31643 A	12-01-1999
		US 5545656 A	13-08-1996
		WO 9631209 A1	10-10-1996
		ZA 9602715 A	06-10-1997

WO 2008052907	A1	08-05-2008	
		AR 063775 A1	18-02-2009
		AT 533755 T	15-12-2011
		AU 2007316257 A1	08-05-2008
		CA 2668454 A1	08-05-2008
		CL 31482007 A1	13-06-2008
		CN 101535292 A	16-09-2009
		EP 2086959 A1	12-08-2009
		ES 2375578 T3	02-03-2012
		JP 2010508320 A	18-03-2010
		KR 20090061078 A	15-06-2009
		PE 09302008 A1	19-07-2008
		TW 200835500 A	01-09-2008
		US 2008113980 A1	15-05-2008
		WO 2008052907 A1	08-05-2008

WO 2009073141	A2	11-06-2009	
		AU 2008331854 A1	11-06-2009
		CA 2707076 A1	11-06-2009
		EP 2220499 A2	25-08-2010
		JP 2011505010 A	17-02-2011
		US 2011065715 A1	17-03-2011
		WO 2009073141 A2	11-06-2009

US 6087363	A	11-07-2000	NONE

WO 03106439	A1	24-12-2003	
		AU 2003242233 A1	31-12-2003
		WO 03106439 A1	24-12-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/5025 (2006.01)	A 6 1 K 31/5025	
A 6 1 K 31/423 (2006.01)	A 6 1 K 31/423	
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/36 (2006.01)	A 6 1 K 31/36	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/502 (2006.01)	A 6 1 K 31/502	
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343	
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433	
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/4188 (2006.01)	A 6 1 K 31/4188	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/549 (2006.01)	A 6 1 K 31/549	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/397	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
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	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, T J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI , NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(72)発明者 ジョナトハン アール・ヘア
イギリス国 ケイティー 1 1 3 イーピー スルレイ コプハム ドウンシデ ブリッジ ロード
コベハム ハウス シーノオー エレクトロプロホレトイクス リミテッド

(72)発明者 ウィルリアム ディー・オー・ハミルトン
イギリス国 ケイティー 1 1 3 イーピー スルレイ コプハム ドウンシデ ブリッジ ロード

コベハム ハウス シーノオー エレクトロプホレトイクス リミテッド

(72)発明者 イアン ピケ

イギリス国 ケイティー 1 1 3 イーピー スルレイ コブハム ドウンシデ ブリッジ ロード

コベハム ハウス シーノオー エレクトロプホレトイクス リミテッド

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BA05 BA13 BB02 BC02 BC13 BC28 BC30 BC37
BC39 BC41 BC48 BC61 BC67 BC69 BC71 BC82 BC84 BC85
CB05 CB11 CB22 CB26 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10
MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA15 ZA16 ZC20