(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5409783号
(P5409783)
(45)発行日　平成26年2月5日(2014.2.5)　(24)登録日　平成25年11月15日(2013.11.15)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 241/20 (2006.01)　C07D 241/20　CSP
A61K 31/4965 (2006.01)　A61K 31/4965
C07D 401/04 (2006.01)　C07D 401/04
A61K 31/497 (2006.01)　A61K 31/497
A61P 25/28 (2006.01)　A61P 25/28

請求項の数 15　(全 15 頁)　最終頁に続く

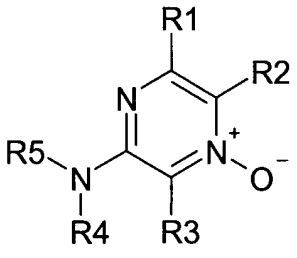
(21)出願番号　特願2011-515665 (P2011-515665)
(86)(22)出願日　平成21年6月25日 (2009.6.25)
(65)公表番号　特表2011-525903 (P2011-525903A)
(43)公表日　平成23年9月29日 (2011.9.29)
(86)国際出願番号　PCT/IB2009/006445
(87)国際公開番号　WO2009/156857
(87)国際公開日　平成21年12月30日 (2009.12.30)
審査請求日　平成24年4月25日 (2012.4.25)
(31)優先権主張番号　08290619.9
(32)優先日　平成20年6月26日 (2008.6.26)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

(73)特許権者　000002956
田辺三菱製薬株式会社
大阪府大阪市中央区北浜二丁目６番１８号
(73)特許権者　504456798
サノフイ
フランス国、エフ－７５００８・パリ、リユ・ラ・ボエテイ・５４
(74)代理人　110001173
特許業務法人川口國際特許事務所
(72)発明者　ロチード，アリステア
フランス国、エフ－７５０１３・パリ、アブニユ・ドウ・フランス・１７４、サノフイ－アベンテイス、パテント・デパートメント気付

最終頁に続く

(54)【発明の名称】置換Ｎ－オキシドピラジン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
遊離塩基の形態または酸との付加塩の形態の、式（Ｉ）によって表されるＮ－オキシドピラジン誘導体またはその塩：
【化１】



(I)

［式中、
Ｒ１は、４－ピリジン環、ハロゲン原子を表し；
Ｒ２は、水素原子を表し；
Ｒ３は、水素原子を表し；
Ｒ４は、
－フェニルＣ$_{1-3}$アルキル基（この基は、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-2}$過ハロゲン化アルキル基、Ｃ$_{1-3}$ハロゲン化アルキル基、ヒドロキシル基、Ｃ$_{1-}$

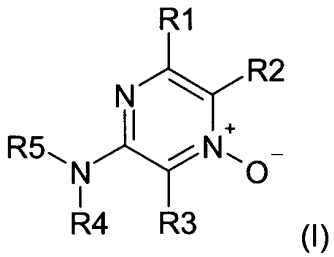
$_6$アルコキシ基、C_{1-2}過ハロゲン化アルコキシ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、ニトロ、シアノ、アミノ、C_{1-6}モノアルキルアミノ基またはC_{2-12}ジアルキルアミノ基、アセトキシ基、アミノスルホニル基から選択される１－４個の置換基により場合によって置換されている。）を表し；

Ｒ５は、水素原子を表す。］。

【請求項２】

遊離塩基の形態または酸との付加塩の形態の、Ｎ－オキシドピラジン誘導体またはその塩：

【化２】



(I)

［式中

Ｒ１は、４－ピリジン環、ハロゲン原子を表し；

Ｒ２は、水素原子を表し；

Ｒ３は、水素原子を表し；

Ｒ４は、フェニルC_{1-3}アルキル基（この基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基から選択される１－４個の置換基により場合によって置換されている。）を表し；

Ｒ５は、水素原子を表す。］。

【請求項３】

Ｎ－（２－フェニルエチル）－６－ピリジン－４－イルピラジン－２－アミン４－オキシド

（＋／－）２－［（４－オキシド－６－ピリジン－４－イルピラジン－２－イル）アミノ］－１－フェニルエタノール

（＋／－）６－２－［（６－クロロ－４－オキシドピラジン－２－イル）アミノ］－１－フェニルエタノール

６－クロロ－Ｎ－（２－フェニルエチル）ピラジン－２－アミン４－オキシド

からなる群から選択される、請求項１および２に記載の、Ｎ－オキシドピラジン誘導体またはこれらの塩、またはこれらの溶媒和物またはこれらの水和物。

【請求項４】

請求項１から３に記載の、式（Ｉ）によって表されるＮ－オキシドピラジン誘導体またはこれらの塩からなる群から選択される物質を有効成分として含む医薬品。

【請求項５】

請求項１に記載の、式（Ｉ）によって表されるＮ－オキシドピラジン誘導体またはこれらの塩、またはこれらの溶媒和物またはこれらの水和物の群から選択される、ＧＳＫ３β阻害剤。

【請求項６】

異常なＧＳＫ３β活性によって引き起こされる疾患の予防的および／または治療的処置のための、請求項１から３に記載の化合物。

【請求項７】

神経変性疾患の予防的および／または治療的処置のための、請求項１から３に記載の化合物。

【請求項８】

神経変性疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、タウオパシー、血管性認知症；急性脳卒中、外傷；脳血管発作、脳外傷、脊髄外傷；末梢神経障害；網膜症または緑内障か

らなる群から選択される、請求項１から３に記載の化合物。
【請求項９】
インスリン非依存性糖尿病；肥満症；躁うつ病；統合失調症；脱毛症；癌；実質性腎疾患または筋萎縮症の予防的および／または治療的処置のための、請求項１から３に記載の化合物。
【請求項１０】
癌が乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、ＴもしくはＢ細胞白血病またはウイルス誘導腫瘍である、請求項９に記載の化合物。
【請求項１１】
マラリアの予防的および／または治療的処置のための、請求項１から３に記載の化合物。
【請求項１２】
骨疾患の予防的および／または治療的処置のための、請求項１から３に記載の化合物。
【請求項１３】
尋常性天疱瘡の予防的および／または治療的処置のための、請求項１から３に記載の化合物。
【請求項１４】
癌の化学療法によって誘発される好中球減少症の予防的および／または治療的処置のための、請求項１から３に記載の化合物。
【請求項１５】
失認および記憶欠損を特徴とする疾患の治療的処置のための、請求項１から３に記載の化合物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ＧＳＫ３βの異常な活性によって引き起こされる神経変性疾患の予防的および／または治療的処置のための医薬品の有効成分として有用である化合物に関する。
【背景技術】
【０００２】
ＧＳＫ３β（グリコーゲン合成酵素キナーゼ３β）は、代謝、分化および生存の制御において重要な役割を果たすプロリン指向性セリントレオニンキナーゼである。この酵素は最初、リン酸化することができ、したがって、グリコーゲン合成酵素を阻害することができる酵素として同定された。その後、ＧＳＫ３βが、アルツハイマー病およびいくつかのタウパシー（ｔａｕｐａｔｈｙ）において過剰リン酸化されることも判明しているエピトープにおいてタウタンパク質をリン酸化する酵素である、タウプロテインキナーゼ１（ＴＰＫ１）と同一であったことが認識された。
【０００３】
興味深いことに、ＧＳＫ３βをプロテインキナーゼＢ（ＡＫＴ）でリン酸化すると、ＧＳＫ３βのキナーゼ活性が失われ、この阻害が神経栄養因子の効果の一部を媒介し得るという仮説が立てられている。さらに、細胞の生存に関与するタンパク質である、β－カテニンをＧＳＫ３βによってリン酸化すると、ユビキチニン化依存プロテアソーム経路によってβ－カテニンが分解される。
【０００４】
したがって、ＧＳＫ３β活性を阻害すると、神経栄養活性が生じ得ると思われる。実際、ＧＳＫ３βの非競合阻害薬であるリチウムが、いくつかのモデルにおいて神経突起生成を増強し、Ｂｃｌ－２などの生存因子の誘発およびｐ５３およびＢａｘなどのアポトーシス促進因子の発現の阻害により神経生存をも増加させるという証拠がある。
【０００５】
最近の研究では、β－アミロイドがＧＳＫ３β活性およびタウタンパク質リン酸化を増加させることが証明されている。さらに、この過剰リン酸化ならびにβ－アミロイドの神

経毒性作用は、塩化リチウムおよびＧＳＫ３βアンチセンスｍＲＮＡによって遮断される。こうした観察は、ＧＳＫ３βがアルツハイマー病の２つの主な病理過程、すなわち、異常なＡＰＰ（アミロイド前駆体タンパク質）プロセシングとタウタンパク質過剰リン酸化とを結びつけるものとなり得ることを強く示唆している。

【０００６】

タウの過剰リン酸化はニューロンの細胞骨格の不安定化をもたらすが、上記の通り、ＧＳＫ３βの過剰な活性がアポトーシスおよび抗アポトーシス因子の発現の変調によって生存に影響を与え得るため、異常なＧＳＫ３β活性の病理学的な結果は、タウタンパク質の病的なリン酸化によるものだけではない可能性が最も高い。さらに、β－アミロイドによって誘発されるＧＳＫ３β活性の増加は、リン酸化をもたらし、したがって、エネルギー産生およびアセチルコリン合成における枢要な酵素である、ピルビン酸デヒドロゲナーゼを阻害することが示されている。

【０００７】

これらの実験的観察全体で、ＧＳＫ３βが、アルツハイマー病に伴う神経病理学的事象および失認および注意欠陥、ならびにＧＳＫ３βが調節解除されている他の急性および慢性の神経変性疾患および他の疾患の治療に応用され得ることが示されている（Ｎａｔｕｒｅ ｒｅｖｉｅｗｓ Ｖｏｌ．３、２００４年６月、４７９－４８７頁；Ｔｒｅｎｄｓ ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ Ｖｏｌ．２５ Ｎｏ．９、２００４年９月、４７１－４８０頁；Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｎｅｕｒｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２００４年、８９巻、１３１３－１３１７頁；Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｒｅｖｉｅｗｓ、Ｖｏｌ．２２、Ｎｏ．４、３７３－３８４頁、２００２年）。

【０００８】

神経変性疾患には、限定しない方式で、パーキンソン病、タウオパシー（例えば、前頭側頭型認知症、大脳皮質基底核変性症、ピック病、進行性核上性麻痺）、ウイルソン病、ハンチントン病（Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｖｏｌ．２７７、Ｎｏ．３７、９月１３日発行、３３７９１－３３７９８頁、２００２年）、プリオン病（Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．３７２巻、１２９－１３６頁、２００３年）および血管性認知症を含めた他の認知症；急性脳卒中および他の外傷；脳血管発作（例えば、年齢に関連する黄斑変性）；脳および脊髄外傷；筋萎縮性側索硬化症（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ、Ｖｏｌ．２２、３０１－３０９頁、２００５年）末梢神経障害；網膜症および緑内障が含まれる。最近の研究では、ＧＳＫ３βの阻害は、胚性幹細胞（ＥＳＣ）のニューロン分化をもたらし、ヒトおよびマウスのＥＳＣの再生およびこれらの多分化能の維持を支援することも示されている。これは、ＧＳＫ３βの阻害剤が再生医学に応用され得ることを示唆している（Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ １０巻、５５－６３頁、２００４年）。

【０００９】

ＧＳＫ３βの阻害剤は、双極性障害（躁うつ病）などの他の神経系障害の治療に応用することもできる。例えば、リチウムは、気分安定剤および双極性障害の第１の治療として５０年以上用いられている。リチウムの治療作用は、ＧＳＫ３βの直接的な阻害剤である用量（１－２ｍＭ）で観察されている。リチウムの作用機序は明らかでないが、ＧＳＫ３βの阻害剤を使用して、リチウムの気分安定化効果を模倣することができた。Ａｋｔ－ＧＳＫ３βシグナル伝達の変更もまた、統合失調症の病因に関与しているとされてきた。

【００１０】

さらに、ＧＳＫ３βの阻害は、結腸直腸癌、前立腺癌、乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、ＴまたはＢ細胞白血病およびいくつかのウイルス誘発腫瘍などの癌を治療するのに有用となり得る。例えば、結腸直腸癌患者の腫瘍でＧＳＫ３βの活性形態が上昇することが示されており、結腸直腸癌細胞中のＧＳＫ３βの阻害は、ｐ５３依存性アポトーシスを活性化し、腫瘍増殖に拮抗する。ＧＳＫ３βの阻害はまた、前立腺癌細胞系におけるＴＲＡＩＬ誘発アポトーシスを増強する。ＧＳＫ３βはまた、紡錘体の動力学においてある役割を果たし、ＧＳＫ３βの阻害剤は染色体移動を防ぎ、微小管を安定化させ、タキソールの低

用量で観察されるものと類似する前中期様静止をもたらす。ＧＳＫ３β阻害剤の他のあり得る適用には、インスリン非依存性糖尿病（ＩＩ型糖尿病など）、肥満症および脱毛症のための治療が含まれる。

【００１１】

ヒトＧＳＫ３βの阻害剤は、プラスモディウム・ファルシパルム（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ　ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ）で見出されたこの酵素のオルソログである、ｐｆＧＳＫ３を阻害することもでき、結果として、これらの阻害剤はマラリアの治療に用いることができた（Ｂｉｏｃｈｉｍｉｃａ　ｅｔ　Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａ　Ａｃｔａ　１６９７巻、１８１－１９６頁、２００４年）。

【００１２】

近年、人類遺伝学および動物研究は、骨量自然増加の主な制御因子としてのＷｎｔ／ＬＰＲ５経路の役割を指摘している。ＧＳＫ３βを阻害すると、正準のＷｎｔシグナル伝達の結果として活性化が生じる。不完全なＷｎｔシグナル伝達が、骨量が減少する障害に関与しているとされてきたことから、ＧＳＫ３β阻害剤は、骨量が減少する障害、骨関連疾患、骨粗鬆症を治療するために用いることもできる。

【００１３】

最近のデータによれば、ＧＳＫ３β阻害剤は、尋常性天疱瘡の治療または予防に用いることができる。

【００１４】

最近の研究では、ＧＳＫ３β阻害剤治療は、好中球および巨核球の回復を改善することが示されている。したがって、ＧＳＫ３β阻害剤は、癌の化学療法によって誘発される好中球減少症の治療のために有用である。

【００１５】

以前の研究では、ＧＳＫ３活性は記憶固定の電気生理学的相関であるＬＴＰを減少させることが示されており、この酵素の阻害剤が認知促進活性を有し得ることが示唆されている。この化合物の認知促進効果は、アルツハイマー病、パーキンソン病、年齢関連記憶障害、軽度の認知障害、脳外傷、統合失調症およびかかる欠損が観察される他の状態に特徴的な記憶欠損の治療に応用することができる。

【００１６】

ＧＳＫ３βの阻害剤は、実質性腎疾患の治療（Ｎｅｌｓｏｎ　ＰＪ、Ｋｉｄｎｅｙ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ａｄｖａｎｃｅ　ｏｎｌｉｎｅ　ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ　２００７年１２月１９日）および筋萎縮症の予防または治療（Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ（２８３）２００８年、３５８－３６６頁）に応用することができる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【００１７】

【非特許文献１】Ｎａｔｕｒｅ　ｒｅｖｉｅｗｓ　Ｖｏｌ．３、２００４年6月、４７９－４８７頁

【非特許文献２】Ｔｒｅｎｄｓ　ｉｎ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ　Ｖｏｌ．２５　Ｎｏ．９、２００４年9月、４７１－４８０頁

【非特許文献３】Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　ｎｅｕｒｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　２００４年、８９巻、１３１３－１３１７頁

【非特許文献４】Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｒｅｖｉｅｗｓ、Ｖｏｌ．２２、Ｎｏ．４、３７３－３８４頁、２００２年

【非特許文献５】Ｔｈｅ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　Ｖｏｌ．２７７、Ｎｏ．３７、9月１３日発行、３３７９１－３３７９８頁、２００２年

【非特許文献６】Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．３７２巻、１２９－１３６頁、２００３年

【非特許文献７】Ｅｕｒｏｐｅａｎ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ、Ｖｏｌ．２２、３０１－３０９頁、２００５年

【非特許文献８】Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ １０巻、５５－６３頁、２００４年
【非特許文献９】Ｂｉｏｃｈｉｍｉｃａ ｅｔ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａ Ａｃｔａ １６９７巻、１８１－１９６頁、２００４年
【非特許文献１０】Ｎｅｌｓｏｎ ＰＪ、Ｋｉｄｎｅｙ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ａｄｖａｎｃｅ ｏｎｌｉｎｅ ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ ２００７年１２月１９日
【非特許文献１１】Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ（２８３）２００８年、３５８－３６６頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１８】

本発明の目的は、異常なＧＳＫ３β活性によって引き起こされる疾患、より具体的には、神経変性疾患の予防的および／または治療的処置のための医薬品の有効成分として有用な化合物を提供することである。より具体的には、本目的は、アルツハイマー病などの神経変性疾患の予防および／または治療を可能にする医薬品の有効成分として有用な新規な化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【００１９】

したがって、本発明の発明者らは、ＧＳＫ３βに対して阻害活性を有する化合物を同定している。その結果、発明者らは、以下の式（Ｉ）によって表される化合物が所望の活性を有し、前述の疾患の予防的および／または治療的処置のための医薬品の有効成分として有用であったことを見出した。

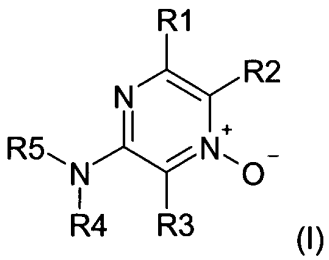
【発明を実施するための形態】

【００２０】

したがって、本発明は、本発明の目的として、遊離塩基または酸との付加塩の形態の、式（Ｉ）によって表されるＮ－オキシドピラジン誘導体またはこれらの塩、これらの溶媒和物もしくはこれらの水和物を提供する

【００２１】

【化１】



(I)

［式中、
Ｒ１は、４－ピリジン環、ハロゲン原子を表し；
Ｒ２は、水素原子を表し；
Ｒ３は、水素原子を表し；
Ｒ４は、
－フェニル$Ｃ_{1-3}$アルキル基（この基は、$Ｃ_{1-6}$アルキル基、ハロゲン原子、$Ｃ_{1-2}$過ハロゲン化アルキル基、$Ｃ_{1-3}$ハロゲン化アルキル基、ヒドロキシル基、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ基、$Ｃ_{1-2}$過ハロゲン化アルコキシ基、$Ｃ_{1-6}$アルキルスルホニル基、ニトロ、シアノ、アミノ、$Ｃ_{1-6}$モノアルキルアミノ基または$Ｃ_{2-12}$ジアルキルアミノ基、アセトキシ基、アミノスルホニル基から選択される１－４個の置換基により場合によって置換されている。）を表し；
Ｒ５は、水素原子を表す。］。

【００２２】

本発明の他の態様によれば、式（Ｉ）によって表されるＮ－オキシドピラジン誘導体および生理的に許容されるこれらの塩、およびこれらの溶媒和物およびこれらの水和物から

なる群から選択される物質を有効成分として含む医薬品が提供される。医薬品の好ましい実施形態として、異常なＧＳＫ３β活性によって引き起こされる疾患の予防的および／または治療的処置のために用いる前述の医薬品、ならびに神経変性疾患、さらに、インスリン非依存性糖尿病（ＩＩ型糖尿病など）および肥満症；マラリア、双極性障害（躁うつ病）；統合失調症；脱毛症または結腸直腸癌、前立腺癌、乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、ＴまたはＢ細胞白血病、いくつかのウイルス誘発腫瘍などの癌および骨関連疾患などの他の疾患の予防的および／または治療的処置のために；実質性腎疾患の治療のためにおよび筋萎縮症の予防または治療に；失認および記憶欠損の治療のために用いられる前述の医薬品が提供される。医薬品は再生医学に応用することもできる。

【００２３】

本発明のさらなる実施形態として、疾患が神経変性疾患であり、アルツハイマー病、パーキンソン病、タウオパシー（例えば、前頭側頭型認知症、大脳皮質基底核変性症、ピック病、進行性核上性麻痺）、ウイルソン病、ハンチントン病、プリオン病および血管性認知症を含めた他の認知症；急性脳卒中および他の外傷；脳血管発作（例えば、年齢関連黄斑変性）；脳および脊髄外傷；筋萎縮性側索硬化症；末梢神経障害；網膜症および緑内障からなる群から選択される前述の医薬品、および有効成分として上記物質を１種または複数の医薬品添加物と共に含む医薬組成物の形態の前述の医薬品が提供される。

【００２４】

本発明のさらなる実施形態として、骨関連疾患が骨粗鬆症である前述の医薬品が提供される。

【００２５】

本発明は、有効成分として、式（Ｉ）のＮ－オキシドピラジン誘導体およびこれらの塩、およびこれらの溶媒和物およびこれらの水和物からなる群から選択される物質を含むＧＳＫ３β活性の阻害剤をさらに提供する。

【００２６】

本発明のさらなる態様によれば、患者に式（Ｉ）のＮ－オキシドピラジン誘導体および生理的に許容されるこれらの塩、およびこれらの溶媒和物およびこれらの水和物からなる群から選択される物質の予防および／または治療有効量を投与するステップを含む、異常なＧＳＫ３β活性によって引き起こされる神経変性疾患の予防的および／または治療的処置のための方法；および前述の医薬品の製造のための式（Ｉ）のＮ－オキシドピラジン誘導体および生理的に許容されるこれらの塩、およびこれらの溶媒和物およびこれらの水和物からなる群から選択される物質の使用が提供される。

【００２７】

本明細書では、C_{1-6}アルキル基は、例えば、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、１，１－ジメチルプロピル基、ｎ－ヘキシル基、イソヘキシル基、シクロプロピルメチル基などの直鎖状、分枝状または環状C_{1-6}アルキル基によって、場合によって置換されている、１から６個の炭素原子を有する直鎖状または分枝状または環状アルキル基を表す。

【００２８】

C_{2-12}ジアルキルアミノ基は、例えば、ジメチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基およびジイソプロピルアミノ基などの２つのC_{1-6}アルキル基によって置換されているアミノ基を表し；

「フェニルC_{1-3}アルキル基（この基は、場合によって置換されている。）」は、フェニルC_{1-3}アルキル基のアルキル部分またはフェニル部分での場合による置換を表す。

【００２９】

脱離基Ｌは、容易に切断され置換され得る基を表し、このような基は、例えば、トシル、メシル、ブロミドなどとなり得る。

【００３０】

前述の式（Ｉ）によって表された化合物は、塩を形成することができる。塩の例には、酸性基が存在するとき、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、およびカルシウムなどのアルカリ金属およびアルカリ土類金属の塩；メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、Ｎ，Ｎ－ビス（ヒドロキシエチル）ピペラジン、２－アミノ－２－メチル－１－プロパノール、エタノールアミン、Ｎ－メチルグルカミン、およびＬ－グルカミンなどのアンモニアおよびアミンの塩；またはリジン、δ－ヒドロキシリジンおよびアルギニンなどの塩基性アミノ酸との塩が含まれる。酸性化合物の塩基付加塩は、当技術分野で周知の標準手順によって調製される。

【００３１】

塩基性基が存在するとき、例には、塩酸、臭化水素酸などの鉱酸との塩；酢酸、プロピオン酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸などの有機酸との塩が含まれる。

【００３２】

塩基性化合物の酸付加塩は、塩が、直接分離する、または第２の有機溶媒で沈殿させる、またはその溶液の濃度で得ることができる場合には、それだけには限らないが、適当な酸を含む水性アルコール溶液中に遊離塩基を溶解し、その溶液を蒸発させることによってまたは有機溶媒中で遊離塩基および酸を反応させることによって塩を単離することを含む、当技術分野で周知の標準手順で調製される。酸付加塩を調製するために使用することができる酸には、好ましくは、遊離塩基と組み合わせたとき、遊離塩基において固有の有益な特性が陰イオンに起因し得る副作用によって損なわれないように、薬学的に許容される塩、すなわち、陰イオンが塩の医薬用量で動物生体に対して比較的無害である塩を生成するものが含まれる。塩基性化合物の医学的に許容される塩が好ましいが、すべての酸付加塩は本発明の範囲内である。

【００３３】

前述の式（Ｉ）によって表されるＮ－オキシドピラジン誘導体およびこれらの塩の他に、これらの溶媒和物および水和物もまた、本発明の範囲内とする。

【００３４】

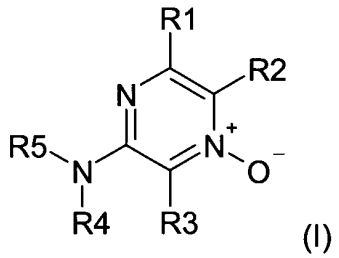
前述の式（Ｉ）によって表されるＮ－オキシドピラジン誘導体は、１種または複数の不斉炭素原子を有し得る。かかる不斉炭素原子の立体化学に関して、これらは、独立に（Ｒ）または（Ｓ）立体配置となり得、その誘導体は、光学異性体またはジアステレオマーなどの立体異性体、として存在し得る。純粋な形態の任意の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などは、本発明の範囲内とする。

【００３５】

本発明の第１の実施形態において、遊離塩基または酸との付加塩の形態で、化合物

【００３６】

【化２】



(I)

［式中、

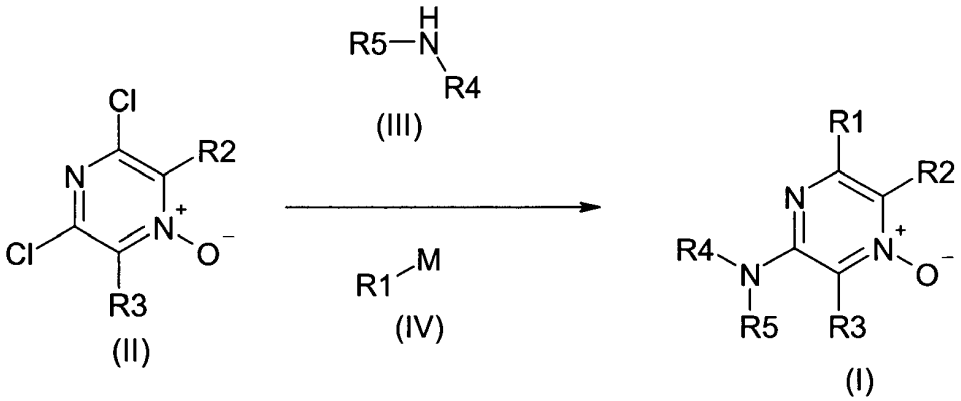
Ｒ１は、４－ピリジン環、ハロゲン原子を表し；

Ｒ２は、水素原子を表し；

Ｒ３は、水素原子を表し；

Ｒ４は、フェニルＣ$_{1-3}$アルキル基（この基は、ハロゲン原子、ヒドロキシル基から

選択される１－４個の置換基により場合によって置換されている。）を表し；
Ｒ５は、水素原子を表す。］
が提供される。
【００３７】
本発明の化合物の例を以下表１に示す。しかし、本発明の範囲は、これらの化合物によって制限されない。ＩＵＰＡＣ規則に従って名称を付す。
【００３８】
本発明のさらなる目的には、以下に定義される通り、表１の式の化合物の基が含まれる。
１．　Ｎ－（２－フェニルエチル）－６－ピリジン－４－イルピラジン－２－アミン４－オキシド
２．　（＋／－）２－［（４－オキシド－６－ピリジン－４－イルピラジン－２－イル）アミノ］－１－フェニルエタノール
３．　（＋／－）６－２－［（６－クロロ－４－オキシドピラジン－２－イル）アミノ］－１－フェニルエタノール
４．　６－クロロ－Ｎ－（２－フェニルエチル）ピラジン－２－アミン４－オキシド
【００３９】
さらなる目的として、本発明はまた、前述の式（Ｉ）によって表されるＮ－オキシドピラジン化合物を調製するための方法にも関する。
【００４０】
これらの化合物は、例えば、下記に説明する方法に従って、調製することができる。
【００４１】
調製方法
前述の式（Ｉ）によって表されるＮ－オキシドピラジン化合物は、スキーム１に記載されている方法に従って調製することができる。
【００４２】
【化３】



スキーム１

（上記スキームにおいて、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５の定義は式（Ｉ）の化合物について既に記載しているものと同一である。）。
【００４３】
この方法に従って、式（ＩＩＩ）のアミン［式中、Ｒ５およびＲ４は、式（Ｉ）の化合物について定義されている。］は、通常の空気下で２５℃－１８０℃の適当な温度で式（ＩＩ）の化合物と反応させて式（Ｉ）の化合物を得る。
【００４４】
Ｒ１が、ハロゲン原子を表すとき、式（Ｉ）の化合物を、式（ＩＶ）の化合物［式中、Ｍは、ボロン酸またはスタンニル基を表す。］と反応させる。反応は、式（Ｉ）の化合物

を生成するためにＳｕｚｕｋｉまたはＳｔｉｌｌｅ反応などの通常の周知のカップリング反応で実施することができる。

【００４５】

式（ＩＩ）、（ＩＩＩ）および（ＩＶ）の化合物は、市販されている、または当業者に周知の方法に従って合成することができる。

【００４６】

本発明の化合物は、ＧＳＫ３βに対して阻害活性を有する。したがって、本発明の化合物は、異常なＧＳＫ３β活性によって引き起こされる疾患、より具体的には、アルツハイマー病などの神経変性疾患の予防的および／または治療的処置を可能にする、医薬品の調製のための有効成分として有用である。さらに、本発明の化合物は、パーキンソン病、タウオパシー（例えば、前頭側頭型認知症、大脳皮質基底核変性症、ピック病、進行性核上性麻痺）、ウイルソン病、ハンチントン病、プリオン病および血管性認知症を含めた他の認知症などの神経変性疾患；急性脳卒中および他の外傷；脳血管発作（例えば、年齢関連黄斑変性）；脳および脊髄外傷；筋萎縮性側索硬化症、末梢神経障害；網膜症および緑内障；およびインスリン非依存性糖尿病（ＩＩ型糖尿病など）および肥満症；マラリア、躁うつ病；統合失調症；脱毛症；結腸直腸癌、前立腺癌、乳癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、ＴまたはＢ－細胞白血病、いくつかのウイルス誘発腫瘍および骨関連疾患におけるなどの癌；実質性腎疾患または筋萎縮症などの他の疾患の予防的および／または治療的処置のための医薬品の調製のための有効成分としても有用である。医薬品は、再生医学に応用することもできる。医薬品は、尋常性天疱瘡の治療または予防に応用することもできる。医薬品は、癌の化学療法によって誘発される好中球減少症の治療に応用することもできる。医薬品は、アルツハイマー病、パーキンソン病、年齢関連記憶障害、軽度認知障害、脳外傷、統合失調症およびかかる欠損が観察される他の状態におけるなどの失認および記憶欠損を特徴とする疾患の治療的処置のために応用することもできる。

【００４７】

本発明はさらに、ＧＳＫ３βの異常活性によって引き起こされる神経変性疾患および治療を必要とする哺乳動物の生体に式（Ｉ）の化合物の有効量を投与することを含む前述の疾患を治療するための方法に関する。

【００４８】

本発明の医薬品の有効成分として、前述の式（Ｉ）によって表される化合物および薬理学的に許容されるこれらの塩、およびこれらの溶媒和物およびこれらの水和物からなる群から選択される物質を使用することができる。物質自体は、本発明の医薬品として投与することができるが、有効成分としての前述の物質および１種または複数の医薬品添加物を含む医薬組成物の形態で医薬品を投与することが望ましい。本発明の医薬品の有効成分として、前述の物質の２種以上は組み合わせて用いることができる。上記医薬組成物は、上記の疾患の治療のための他の医薬品の有効成分を補充することができる。医薬組成物のタイプは特に制限されず、組成物は、経口もしくは非経口投与用の任意の配合物として提供することができる。例えば、医薬組成物は、例えば、顆粒剤、細粒、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、液剤などの経口投与用の医薬組成物の形態で製剤化することができ、または静脈内、筋肉内もしくは皮下投与用の注射剤、点滴注入、経皮製剤、経粘膜製剤、点鼻薬、吸入剤、坐剤などの非経口投与用の医薬組成物の形態で製剤化することができる。注射剤または点滴注入は、凍結乾燥製剤の形態などで粉状製剤として調製することができ、使用直前に生理食塩水などの適当な水性媒体中に溶解することによって使用することができる。ポリマーでコーティングされたものなどの持続放出製剤は、脳内に直接投与することができる。

【００４９】

医薬組成物の製造のために用いられる医薬品添加物のタイプ、有効成分に対する医薬品添加物の含量比、および医薬組成物を調製する方法は、当業者によって適当に選択することができる。無機物質もしくは有機物質または固形もしくは液体物質を、医薬品添加物として用いることができる。一般に、医薬品添加物は、有効成分の重量に対して１重量％か

ら９０重量％の比で組み入れることができる。
【００５０】
固形医薬組成物の調製に用いられる添加剤の例には、例えば、乳糖、スクロース、デンプン、タルク、セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウムなどが含まれる。経口投与のための液体組成物を調製する場合、水または植物油などの従来の不活性賦形剤は用いることができる。液体組成物は、不活性賦形剤に加えて、湿潤剤、懸濁助剤、甘味剤、着香剤、着色剤、および保存剤などの助剤を含むことができる。液体組成物は、ゼラチンなどの吸収性物質で作られたカプセル剤に充填することができる。例えば、注射剤、坐剤などの非経口投与のための組成物の調製用に用いられる溶媒または懸濁媒体の例には、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチンなどが含まれる。坐剤用に用いられる基剤の例には、例えば、カカオ脂、乳化したカカオ脂、ラウリン脂質、ウィテプゾールが含まれる。
【００５１】
本発明の医薬品の投与の用量および回数は、特に制限されず、これらは、予防的および／または治療的処置の目的、疾患のタイプ、患者の体重または年齢、疾患の重症度などの条件に応じて適当に選択することができる。一般に、成人への経口投与のための１日量は０．０１から１，０００ｍｇ（有効成分の重量）となり得、用量は、１日１回または部分に分けた１日数回、または数日に１回投与することができる。医薬品が注射剤として用いられるとき、投与は、好ましくは、成人に０．００１から１００ｍｇ（有効成分の重量）を１日量として連続的にまたは間欠的に行うことができる。
【００５２】
（実施例）
【実施例１】
【００５３】
（表１の化合物Ｎｏ．４）
６－クロロ－Ｎ－（２－フェニルエチル）ピラジン－２－アミン４－オキシド
２，６－ジクロロ－ピラジン４－オキシド０．３３０ｇ（２．０ｍｍｏｌ）のフェネチルアミン０．４８５ｇ（４．０ｍｍｏｌ）中懸濁液を還流下で１０分撹拌させた。冷却した水を加え、混合物をジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し蒸留乾固した。
【００５４】
得られた残留物を、９７／３／０．３の割合のジクロロメタン／メタノール／ジエチルアミンの混合物を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィによって精製して、ジエチルエーテルですり混ぜた後、灰色固形物として純粋な生成物０．３７０ｇ（７４％）を得た。
Ｍｐ：１４２－１４３℃
ＲＭＮ ^{1}Ｈ（ＣＤＣｌ$_{3}$；２００ＭＨｚ）：
δ（ｐｐｍ）：７．５０（ｓ，１Ｈ）、７．３０－７．１０（ｍ，５Ｈ）、５．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、３．６０（ｄｄ，２Ｈ）、２．９０（ｄｄ，２Ｈ）。
【実施例２】
【００５５】
（表１の化合物Ｎｏ．１）
Ｎ－（２－フェニルエチル）－６－ピリジン－４－イルピラジン－２－アミン４－オキシド
５／１の割合のエタノール／水の混合物５ｍＬ中で、６－クロロ－Ｎ－（２－フェニルエチル）ピラジン－２－アミン４－オキシド０．２５０ｇ（１．０ｍｍｏｌ）、４－ピリジンボロン酸０．２９６ｇ（２．４０ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウムの２Ｍ水溶液０．６０ｍＬ（１．２ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）０．１１６ｇ（０．１ｍｍｏｌ）を含む混合物を還流下で１６時間撹拌した。冷却した水を加え、混合物をジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸留乾固した。得られた残留物を、９８／２／０．２の割合のジクロロメタン／メタノール／ジエチルアミ

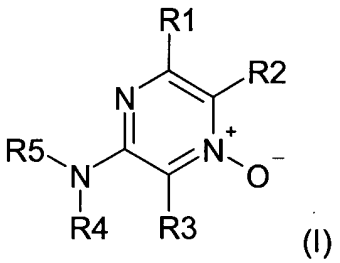
ンの混合物を溶離液とするシリカゲルのクロマトグラフィによって精製してジエチルエーテルですり混ぜた後、黄色固形物として純粋な生成物０．０５８ｇ（２０％）を得た。
Ｍｐ：１８４－１８５℃
ＲＭＮ ^{1}Ｈ（ＣＤＣｌ$_{3}$；２００ＭＨｚ）：
δ（ｐｐｍ）：８．７０（ｄ，２Ｈ）；７．９０（ｓ，１Ｈ）；７．７０（ｄ，２Ｈ）；７．４５（ｓ，１Ｈ）；７．３０－７．００（ｍ，５Ｈ）；４．８０（ｂｒ　ｔ，１Ｈ）、３．７０（ｍ，２Ｈ）；２．９０（ｔ，２Ｈ）。

【００５６】

本発明を例示している、前述の式（Ｉ）の化合物についての化学構造および物理データのリストを、表１に示す。表１の化合物は本発明の化合物を表す。化合物は、実施例の方法に従って調製されている。表中、（Ｒｏｔ．）は鏡像異性体化合物の左旋性または右旋性の特性を示す。

【００５７】

【化４】

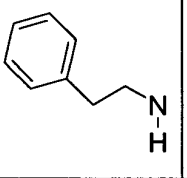
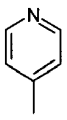
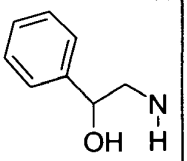
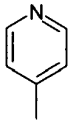
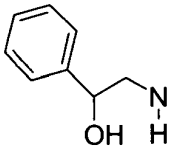


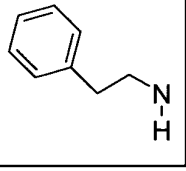
(I)

【００５８】

【表１】

表1

番号	Rot	R5, N, R4	R1	R3	R2	融点 °C	塩
1				H	H	184-185	遊離塩基
2	(+/-)			H	H	224-225	遊離塩基
3	(+/-)		Cl	H	H	175-176	遊離塩基

番号	Rot	R5 N R4	R1	R3	R2	融点 °C	塩
4			Cl	H	H	142-143	遊離塩基

【００５９】

試験実施例：ＧＳＫ３βに対する本発明の医薬品の阻害活性

【００６０】

４つの異なるプロトコールを用いることができる。

【００６１】

第１のプロトコールでは、事前にリン酸化したＧＳ１ペプチド７．５μＭおよび１０μＭ　ＡＴＰ（^{33}Ｐ－ＡＴＰ３００，０００ｃｐｍを含む。）を、ＧＳＫ３βの存在下で、ｐＨ７．５のトリス－ＨＣｌ２５ｍＭ、ＤＴＴ０．６ｍＭ、$MgCl_2$ ６ｍＭ、ＥＧＴＡ０．６ｍＭ、ＢＳＡ緩衝液０．０５ｍｇ／ｍｌ中で１時間室温でインキュベートした（総反応容積：１００マイクロリットル）。

【００６２】

第２のプロトコールでは、事前にリン酸化したＧＳ１ペプチド４．１μＭおよび（^{33}Ｐ－ＡＴＰ２６０，０００ｃｐｍを含む。）４２μＭ　ＡＴＰを、ＧＳＫ３βの存在下で、ｐＨ６．５のＭｅｓ－ＮａＯＨ８０ｍＭ、酢酸Ｍｇ１ｍＭ、ＥＧＴＡ０．５ｍＭ、２－メルカプトエタノール５ｍＭ、０．０２％Ｔｗｅｅｎ２０、１０％グリセロール緩衝液中で２時間室温でインキュベートした。

【００６３】

第３のプロトコールでは、事前にリン酸化したＧＳ１ペプチド７．５μＭおよび１０μＭ　ＡＴＰ（^{33}Ｐ－ＡＴＰ３００，０００ｃｐｍを含む。）を、ＧＳＫ３βの存在下で、ｐＨ７．２のヘペス５０ｍＭ、ＤＴＴ１ｍＭ、$MgCl_2$ １ｍＭ、ＥＧＴＡ１ｍＭ、０．０１％Ｔｗｅｅｎ２０緩衝液中で１時間室温でインキュベートした（総反応容積：１００マイクロリットル）。

【００６４】

第４のプロトコールでは、事前にリン酸化したＧＳ１ペプチド７．５μＭおよび１０μＭ　ＡＴＰ（^{33}Ｐ－ＡＴＰ３００，０００ｃｐｍを含む。）を、市販用のＧＳＫ３β（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）の存在下でｐＨ７．２のヘペス５０ｍＭ、ＤＴＴ１ｍＭ、$MgCl_2$ １ｍＭ、ＥＧＴＡ１ｍＭ、０．０１％Ｔｗｅｅｎ２０緩衝液中で９０分間室温でインキュベートした（総反応容積：１００マイクロリットル）。

【００６５】

阻害剤をＤＭＳＯ中で可溶化した（反応媒体中の最終溶媒濃度、１％）。

【００６６】

ポリリン酸（８５％　P_2O_5）２５ｇ、８５％H_3PO_4 １２６ｍｌ、５００ｍｌまでのH_2Oで作製した溶液１００マイクロリットルで反応を停止させ、次いで、使用前に１：１００に希釈した。次いで、反応混合物のアリコートを、Ｗｈａｔｍａｎ　Ｐ８１陽イオン交換フィルターに移し、前述の溶液ですすいだ。組み入れた^{33}Ｐ放射能を液体シンチレーションスペクトロメトリーによって決定した。

【００６７】

リン酸化ＧＳ－１ペプチドは以下の配列を有した。すなわち、ＮＨ２－ＹＲＲＡＡＶＰＰＳＰＳＬＳＲＨＳＳＰＨＱＳ（Ｐ）ＥＤＥＥ－ＣＯＯＨである。（Ｗｏｏｄｇｅｔｔ、Ｊ．Ｒ．（１９８９年）Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　１８０巻、２３７－２４１頁。

【００６８】
本発明の化合物のＧＳＫ３β阻害活性をＩＣ$_{50}$で表し、例証として、表１中の化合物のＩＣ$_{50}$の範囲は、０．１ナノモルから３マイクロモル濃度である。
【００６９】
例えば、プロトコール３に関して、表１の化合物Ｎｏ．２は、ＩＣ$_{50}$　０．５０６μＭを示す。
【００７０】
製剤の例
（１）錠剤
以下の成分を、通常の方法によって混合し、従来の装置を用いて圧縮した。

実施例１の化合物	３０ｍｇ
結晶セルロース	６０ｍｇ
トウモロコシデンプン	１００ｍｇ
乳糖	２００ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	４ｍｇ

（２）軟カプセル剤
以下の成分を、通常の方法によって混合し、軟カプセル剤に充填した。

実施例１の化合物	３０ｍｇ
オリーブ油	３００ｍｇ
レシチン	２０ｍｇ

（３）非経口製剤
以下の成分を、通常の方法によって混合して、アンプル１ｍｌ中に含まれる注射剤を調製した。

実施例１の化合物	３ｍｇ
塩化ナトリウム	４ｍｇ
注射用蒸留水	１ｍｌ

【産業上の利用可能性】
【００７１】
本発明の化合物は、ＧＳＫ３β阻害活性を有し、ＧＳＫ３βの異常な活性によって引き起こされる疾患、より具体的には、神経変性疾患の予防的および／または治療的処置のための医薬品の有効成分として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
A61P 25/16	*(2006.01)*	A61P	25/16
A61P 17/02	*(2006.01)*	A61P	17/02
A61P 9/00	*(2006.01)*	A61P	9/00
A61P 25/02	*(2006.01)*	A61P	25/02
A61P 27/02	*(2006.01)*	A61P	27/02
A61P 27/06	*(2006.01)*	A61P	27/06
A61P 3/10	*(2006.01)*	A61P	3/10
A61P 3/04	*(2006.01)*	A61P	3/04
A61P 25/24	*(2006.01)*	A61P	25/24
A61P 25/18	*(2006.01)*	A61P	25/18
A61P 17/14	*(2006.01)*	A61P	17/14
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00
A61P 13/12	*(2006.01)*	A61P	13/12
A61P 21/00	*(2006.01)*	A61P	21/00
A61P 35/02	*(2006.01)*	A61P	35/02
A61P 31/12	*(2006.01)*	A61P	31/12
A61P 33/06	*(2006.01)*	A61P	33/06
A61P 19/00	*(2006.01)*	A61P	19/00
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P	17/00
A61P 7/00	*(2006.01)*	A61P	7/00

(72)発明者　サデイ，ムラ
フランス国、エフ－７５０１３・パリ、アブニユ・ドウ・フランス・１７４、サノフイ－アベンテイス、パテント・デパートメント気付
(72)発明者　イエシユ，フイリツプ
フランス国、エフ－７５０１３・パリ、アブニユ・ドウ・フランス・１７４、サノフイ－アベンテイス、パテント・デパートメント気付

審査官　大野　晃

(56)参考文献　特表２００６－５１３１８０（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ　２４１／２０
Ｃ０７Ｄ　４０１／０４
Ａ６１Ｋ　３１／４９６５
Ａ６１Ｋ　３１／４９７
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）