

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年3月8日(08.03.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/043674 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01) *A61P 25/14* (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/031453

(22) 国際出願日: 2017年8月31日(31.08.2017)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2016-170168 2016年8月31日(31.08.2016) JP

(71) 出願人: 国立大学法人京都大学 (KYOTO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町3番地1 Kyoto (JP).

(72) 発明者: 萩原正敏 (HAGIWARA Masatoshi). 小林亜希子 (KOBAYASHI Akiko). 細谷孝充 (HOSOYA Takamitsu). 吉田優 (YOSHIDA Suguru). 隅田有人 (SUMIDA Yuto).

(74) 代理人: 特許業務法人池内・佐藤アンドパートナーズ (IKEUCHI SATO & PARTNER PATENT ATTORNEYS); 〒5306026 大阪府大阪市北区天満橋1丁目8番30号OAPタワー26階 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,

(54) Title: COMPOSITION FOR ACTIVATING NEUROGENESIS

(54) 発明の名称: 神経新生を活性化するための組成物

(57) Abstract: Provided are: a composition for activating neurogenesis; use of the same; and a method for preventing, improving, inhibiting the progress and/or treating disorders and the like of the central and/or peripheral nervous systems. The present invention pertains to: a composition for activating neurogenesis, containing, as an active ingredient, a compound having a function of inhibiting phosphorylation activity of protein phosphoenzymes, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a composition for improving, suppressing the progress of and/or treating functional disorders of the central and/or peripheral nervous systems, and for preventing, improving, suppressing the progress of and/or treating disorders of the central and/or peripheral nervous systems, said composition containing, as an active ingredient, a compound having a function of inhibiting phosphorylation activity of protein phosphoenzymes, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 神経新生を活性化するための組成物、それらの使用、又は、それらを用いた中枢及び／若しくは末梢神経系の疾患等の予防、改善、進行抑制及び／又は治療方法の提供。タンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、神経新生を活性化するための組成物、並びにタンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、中枢及び／若しくは末梢神経系の疾患の予防、改善、進行抑制及び／若しくは治療、又は中枢及び／若しくは末梢神経系の機能障害の改善、進行抑制及び／若しくは治療のための組成物に関する。

LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称： 神経新生を活性化するための組成物

技術分野

[0001] 本開示は、神経新生を活性化するための組成物、並びに中枢及び／若しくは末梢神経系の疾患又は機能障害の治療等のための組成物に関する。また、本開示は、それらの使用、それらを用いた疾患の予防、改善、進行抑制及び／又は治療方法、神経新生を活性化する方法、及び神経細胞の増殖を活性化する方法に関する。

背景技術

[0002] 近年、中枢神経系で神経を新生又は再生させることの可能性があることが明らかとされつつある。それにともない、神経新生を制御できる薬剤の開発がすすめられている。特許文献1は、哺乳動物の脳の海馬において神経新生を促進しうるペプチドを含有する神経新生促進剤を開示する。また、特許文献2は、神経新生作用を有する低分子化合物を開示する。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開2010-105996号公報

特許文献2：特開2009-292782号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 本開示は、一態様において、神経新生を活性化するための組成物、それらの使用、それらを用いた疾患の予防、改善、進行抑制及び／又は治療方法を提供する。

課題を解決するための手段

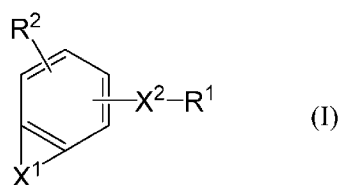
[0005] 本開示は、一態様において、タンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、神経新生を活性化するための組成物に関

する。

[0006] 本開示は、その他の態様において、タンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、中枢及び／若しくは末梢神経系の疾患の予防、改善、進行抑制及び／若しくは治療、又は中枢及び／若しくは末梢神経系の機能障害の改善、進行抑制及び／若しくは治療のための組成物に関する。

[0007] 本開示は、その他の態様において、一般式（I）で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、神経新生を活性化するための組成物に関する。

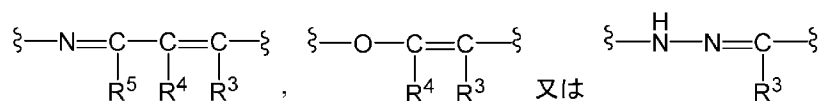
[化1]



[ここで、一般式（I）において、

X^1 は、

[化2]

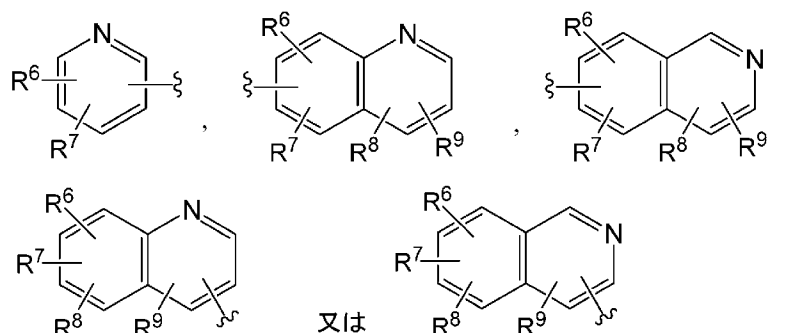


であって、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、又はハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基であり、

X^2 は、－（結合手）又は－NH－であり、

R^1 は、

[化3]



であって、R⁶、R⁷、R⁸及びR⁹は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、C₁₋₄アルキル基、又はハロゲン原子で置換されたC₁₋₄アルキル基であり、

R²は、水素、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、C₁₋₄アルキル基、又はハロゲン原子で置換されたC₁₋₄アルキル基である。]

[0008] 本開示は、その他の態様において、一般式（I）で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、中枢及び／若しくは末梢神経系の疾患の予防、改善、進行抑制及び／若しくは治療、又は中枢及び／若しくは末梢神経系の機能障害の改善、進行抑制及び／若しくは治療のための組成物に関する。

[0009] 本開示は、その他の態様において、中枢及び／若しくは末梢神経系の疾患の予防、改善、進行抑制及び／若しくは治療、又は中枢及び／若しくは末梢神経系の機能障害の改善、進行抑制及び／若しくは治療の方法であって、本開示の組成物を対象に投与することを含む方法に関する。

[0010] 本開示は、その他の態様において、中枢及び／若しくは末梢神経系の疾患の予防、改善、進行抑制及び／若しくは治療、又は中枢及び／若しくは末梢神経系の機能障害の改善、進行抑制及び／若しくは治療のための医薬組成物を製造するための一般式（I）で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩の使用に関する。

[0011] 本開示は、その他の態様において、神経新生を活性化するための一般式（I）で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される

塩の使用に関する。

図面の簡単な説明

[0012] [図1] 図 1 は、化合物 4 又は 10 による Dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 1A (DYRK1A) 阻害活性を、試験管内リン酸化酵素アッセイ (in vitro キナーゼ解析) で確認した結果のグラフの一例である。

[図2] 図 2 は、化合物 4 及び 10 の細胞内でのリン酸化酵素に対する阻害活性をウエスタンブロッティングにより検出した結果の一例である。

[図3] 図 3 は、化合物 4 又は 10 で処理したマウス神経幹細胞の BrdU 陽性細胞の割合をアレイスキャンにより解析した結果の一例を、コントロールを 1 とする相対値で表したグラフである。

[図4] 図 4 A はウエスタンブロッティングの結果の一例であり、図 4 B はサイクリン D1 の発現量を、コントロールを 1 とする相対値として表したグラフである。

[図5] 図 5 A は、海馬歯状回切片の顕微鏡写真の一例であって、上から順に Dapi 染色した画像、初期のニューロンマーカーであるダブルコルチン (DCX) で染色した画像、及び BrdU 染色した画像をそれぞれ示す。図 5 B は、海馬歯状回における BrdU 陽性細胞の数を示すグラフである。図 5 C は、海馬歯状回における幼若神経細胞の数を、溶媒を 1 とする相対値として表したグラフである。

[図6] 図 6 は、化合物 4 を投与した野生型及びダウン症モデルマウス由来の神経幹細胞の BrdU 陽性細胞の割合を示すグラフである。

[図7] 図 7 A は海馬歯状回における増殖細胞数の一例を示すグラフであり、図 7 B は大脳皮質の厚さの一例を示すグラフである。

[図8] 図 8 は、化合物 4 又は溶媒を投与した野生型又はダウン症モデルマウスにおいて、学習・記憶行動を解析するために行った 3 種類のテストの結果の一例を示すグラフであって、図 8 A は Y 迷路による自発的交替行動テストの結果の一例であり、図 8 B はバーンズ迷路による空間学習テストの結果の一

例であり、図 8 C は恐怖学習テストの結果の一例である。

[図9]図 9 A は、評価に用いた麻痺スコアであり、図 9 B 及び C は投与日数経時的麻痺スコアである。

[図10]図 10 は、脊椎損傷を受けたゼブラフィッシュの泳動距離を行動解析により測定した結果の一例を示すグラフである。

[図11]図 11 A は、化合物 4 又は 10 で経時的に処理した H E K 2 9 3 細胞におけるサイクリン D 1 の発現量をウエスタンブロッティングにより確認した結果の一例を示し、図 11 B は、溶媒又は化合物 4 で 48 時間処理したヒト皮膚由来繊維芽細胞における細胞周期をフローサイトメトリーにより解析した結果の一例を示す。

発明を実施するための形態

[0013] ダウン症患者及びダウン症モデルマウスの脳内ではタンパク質リン酸化酵素の発現が上昇することが報告されている。また、ダウン症モデルマウスでは、神経新生の低下がみられることが報告されている。これらのことから、本発明者らは、タンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性を制御する阻害剤によって、神経新生の低下を改善し、かつダウン症候群等の中枢／末梢神経系の疾患又は機能障害に対する薬剤を提供できるかについての検討を行った。その過程で、タンパク質リン酸化酵素のリン酸化阻害活性を有する化合物が、タウタンパク質のリン酸化を抑制すること、神経幹細胞における増殖を促進すること、さらにはサイクリン D 1 を安定化して細胞周期を G 1 期から次の S 期、G 2 / M 期へ促進することが見出された。

[0014] 本開示は、一態様において、一般式 (I) で表される化合物が、Dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase (DYRK) ファミリーに属するタンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害活性を有するという知見に基づく。

本開示は、一態様において、一般式 (I) で表される化合物が、タウタンパク質のリン酸化を抑制する機能を有するという知見に基づく。

本開示は、一態様において、一般式 (I) で表される化合物が、神経幹細

胞における増殖を促進するという知見に基づく。

本開示は、一態様において、一般式（I）で表される化合物が、サイクリンD1の発現量を増加させ、さらには細胞周期をG1から次の細胞周期であるS期、G2/M期へ促進するという知見に基づく。

本開示は、一態様において、一般式（I）で表される化合物によれば、ダウン症等の神経新生が低下することにより引き起こされる中枢神経疾患の予防、改善、進行抑制及び／又は治療が可能になるという知見に基づく。

本開示は、一態様において、一般式（I）で表される化合物によれば、顔面神経麻痺等の末梢神経疾患の予防、改善、進行抑制及び／又は治療が可能になるという知見に基づく。

本開示は、一態様において、一般式（I）で表される化合物によれば、脊髄損傷等の中枢／末梢神経の機能障害の改善、進行抑制及び／又は治療が可能になるという知見に基づく。

[0015] [神経新生の活性化]

本開示は、一態様において、タンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、神経新生を活性化するための組成物に関する。

[0016] 本開示において「神経新生」は、一又は複数の実施形態において、生体又は成体における神経幹細胞の分裂・増殖、神経前駆細胞の産生、産生された神経前駆細胞の神経細胞への分化・成熟又はこれらの組み合わせをいう。生体又は成体としては、哺乳類、ヒト、又は、ヒト以外の哺乳類等が挙げられる。本開示において「神経幹細胞」は、脳及び脊髄中に存在し、神経細胞やグリア細胞への分化能力をもつ前駆細胞を産生する細胞をいう。本開示において「神経新生の活性化」は、一又は複数の実施形態において、生体又は成体における神経幹細胞の分裂・増殖、神経前駆細胞の産生、産生された神経前駆細胞の神経細胞への分化・成熟又はこれらの組み合わせの亢進をいう。

「神経新生の活性化」は、一又は複数の実施形態において、低下した神経新

生を緩和又は改善することを含みうる。

[0017] タンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害能を有する化合物としては、一又は複数の実施形態において、D Y R Kファミリーに属するタンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性の阻害能を有する化合物、C L Kファミリーの属するタンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性の阻害能を有する化合物、サイクリンD 1をリン酸化するリン酸化酵素のリン酸化活性の阻害能を有する化合物、タウタンパク質の異常リン酸化の抑制能を有する化合物、及びこれらの双方を有する化合物等が挙げられる。D Y R Kファミリーに属するタンパク質リン酸化酵素としては、一又は複数の実施形態において、D Y R K 1 A、D Y R K 2、D Y R K 1 B、及びD Y R K 3等が挙げられる。C L Kファミリーの属するタンパク質リン酸化酵素としては、一又は複数の実施形態において、C L K 1 及びC L K 2 等が挙げられる。サイクリンD 1をリン酸化するリン酸化酵素としては、一又は複数の実施形態において、D Y R Kファミリーに属するタンパク質リン酸化酵素、glycogen synthase kinase 3 β (G S K 3 β) 等が挙げられる。

[0018] 上記のタンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性の阻害能を有する化合物の特に限定されない一又は複数の実施形態において、一般式 (I) で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩（本開示に係る化合物）が挙げられる。

[0019] 本開示に係る組成物は、一又は複数の実施形態において、神経新生を活性化するための医薬組成物として使用できる。このため、本開示に係る組成物は、一又は複数の実施形態において、対象に投与することによって、中枢神経系又は末梢神経系の疾患の予防、改善、進行抑制又は治療に用いることができる。本開示に係る組成物は、一又は複数の実施形態において、対象に投与することによって、中枢神経系又は末梢神経系の機能障害の改善、進行抑制及び／若しくは治療に用いることができる。

[0020] [中枢／末梢神経系の疾患又は機能障害の治療等]

本開示は、その他の態様において、タンパク質リン酸化酵素のリン酸化活

性に対する阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、中枢及び／若しくは末梢神経系の疾患の予防、改善、進行抑制及び／若しくは治療、又は中枢及び／若しくは末梢神経系の機能障害の改善、進行抑制及び／若しくは治療のための組成物及び医薬組成物に関する。

[0021] 中枢神経系疾患としては、一又は複数の実施形態において、神経細胞が多数集まる脳又は脊髄の機能に関連した症状を示す疾患が挙げられる。中枢又は末梢神経系の疾患又は機能障害は、一又は複数の実施形態において、海馬の萎縮に起因する疾患又は機能障害であって、知的障害、学習能力障害、気分障害、PTSD及び不安障害、症状性を含む器質性精神障害、物質関連障害（特にアルコール関連障害、覚醒剤）などが挙げられる。中枢神経系疾患としては、一又は複数の実施形態において、ダウン症等の精神疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、及びダウン症候群において発症しうるアルツハイマー病等が挙げられる。末梢神経疾患としては、一又は複数の実施形態において、顔面神経麻痺、突発性麻痺等の舌咽神経障害及び三叉神経障害等が挙げられる。神経機能障害としては、一又は複数の実施形態において、脳卒中及び脳脊髄外傷を伴う神経機能障害等が挙げられる。本開示に係る組成物及び医薬組成物において対象となる疾患又は機能障害としては、一又は複数の実施形態において、脳梗塞、脊髄梗塞、脳出血、脊髄出血、顔面神経マヒ、四肢神経マヒ、神経変性疾患、アルツハイマー病、ダウン症、うつ病、パーキンソン病及びハンチントン病等が挙げられる。

[0022] すなわち、本開示は、一又は複数の実施形態に関しうる；

〔A1〕 タンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、神経新生を活性化するための組成物。

〔A2〕 タンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、中枢及び／若しくは末梢神経系の疾患の予防、改善、進行

抑制及び／若しくは治療、又は中枢及び／若しくは末梢神経系の機能障害の改善、進行抑制及び／若しくは治療のための組成物。

〔A 3〕 前記化合物は、神経新生を活性化する、〔A 2〕記載の組成物。

〔A 4〕 前記タンパク質リン酸化酵素は、CLK、DYRK及びサイクリンD1のリン酸化酵素からなる群から選択される、〔A 1〕から〔A 3〕のいずれかに記載の組成物。

〔A 5〕 前記化合物は、DYRKファミリーに属するタンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性の阻害能を有する化合物、CLKファミリーの属するタンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性の阻害能を有する化合物、サイクリンD1をリン酸化するリン酸化酵素のリン酸化活性の阻害能を有する化合物、タウタンパク質の異常リン酸化の抑制能を有する化合物、及びこれらの双方を有する化合物からなる群から選択される、〔A 1〕から〔A 4〕のいずれかに記載の組成物。

〔A 6〕 前記疾患は、脳梗塞、脊髄梗塞、脳出血、脊髄出血、顔面神経マヒ、四肢神経マヒ、神経変性疾患、アルツハイマー病、ダウン症、うつ病、パーキンソン病及びハンチントン病からなる群から選択される、〔A 2〕から〔A 5〕のいずれかに記載の組成物。

〔A 7〕 医薬組成物である、〔A 1〕から〔A 6〕のいずれかに記載の組成物。

〔A 8〕 中枢及び／若しくは末梢神経系の疾患の予防、改善、進行抑制及び／若しくは治療、又は中枢及び／若しくは末梢神経系の機能障害の改善、進行抑制及び／若しくは治療のための、〔A 7〕に記載の医薬組成物。

[0023] 〔一般式（I）で表される化合物を有効成分とする組成物〕

一般式（I）で表される化合物は、一又は複数の実施形態において、DYRK1Aのリン酸化活性の阻害活性を有する。一般式（I）で表される化合物は、一又は複数の実施形態において、さらに、タウタンパク質の異常リン酸化を抑制する。一般式（I）で表される化合物は、一又は複数の実施形態

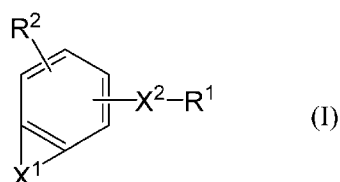
において、さらに、神経幹細胞におけるサイクリンD 1の発現量の増加又はサイクリンD 1の安定化を行う。

よって、本開示は、一態様において、有効成分として、一般式（I）で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を含有する、DYRK阻害剤、タウタンパク質の異常リン酸化抑制剤、又は神経幹細胞におけるサイクリンD 1安定化剤に関する。

[0024] 一般式（I）で表される化合物は、一又は複数の実施形態において、神経幹細胞における増殖の促進、海馬歯状回における神経新生の促進、及び神経幹細胞において低下した増殖の相補の少なくとも一つを行うことができる。また、一般式（I）で表される化合物は、一又は複数の実施形態において、脳内移行性及び経口吸収性を発揮する。このため、一般式（I）で表される化合物は、一又は複数の実施形態において、中枢神経系及び末梢神経系の疾患の予防、改善、進行抑制及び治療等に用いることができる。一般式（I）で表される化合物を有効成分とする本開示に係る組成物は、一又は複数の実施形態において、中枢神経系及び末梢神経系の機能障害の改善、進行抑制及び治療等に用いることができる。中枢神経系又は末梢神経系の疾患又は機能障害としては、上記のとおりである。

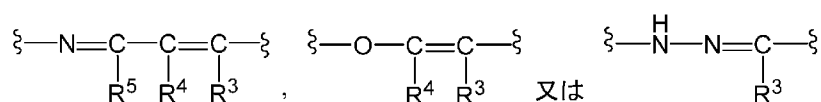
[0025] [一般式（I）で表される化合物]

[化4]



[0026] X¹は、

[化5]



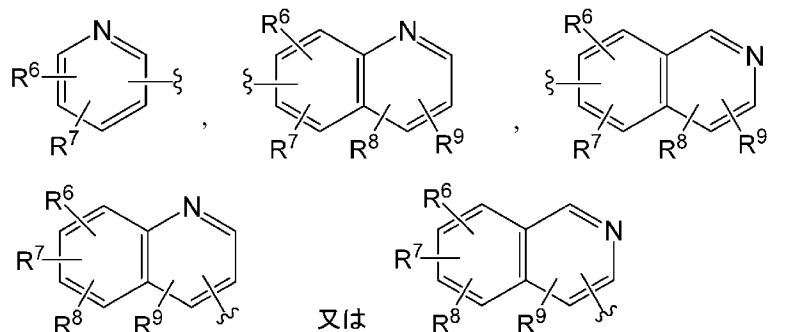
であって、R³、R⁴及びR⁵は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン原子、カル

ボキシシル基、アミノ基、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、又はハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基である。

X^2 は、－（結合手）又は－NH－である。

R^1 は、

[化6]



であって、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン原子、カルボキシ基、アミノ基、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、又はハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基である。

R^2 は、水素、ハロゲン原子、カルボキシ基、アミノ基、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、又はハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基である。

なお、本開示において波線を付した結合手は、式（1）との結合部分を示す。

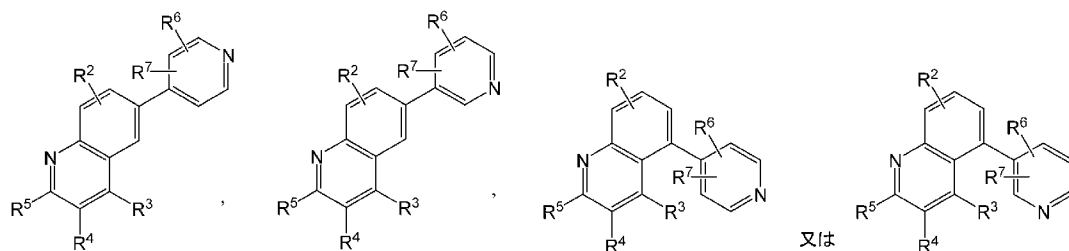
[0027] 一般式（1）において、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、一又は複数の実施形態において、それぞれ独立して、水素、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、又はハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基である。

[0028] 本開示において、 C_{1-4} アルキル基は、メチル基、エチル基、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、及び*tert*-ブチル基が挙げられる。本開示において、ハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基は、1又は2以上の水素原子がハロゲン原子によって置換されている C_{1-4} アルキル基である。本開示において、ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子が挙げられる。

[0029] 本開示の一又は複数の実施形態において、一般式（1）で表される化合物

は、

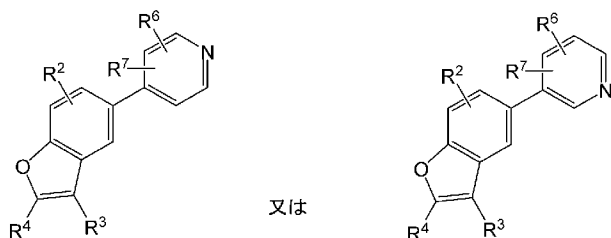
[化7]



であって、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は上述と同様である。

[0030] 本開示の一又は複数の実施形態において、一般式（I）で表される化合物は、

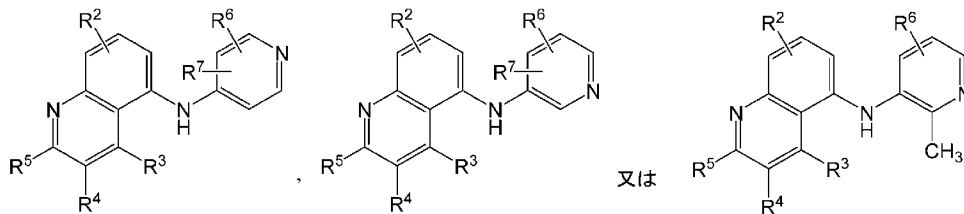
[化8]



であって、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 及び R^7 は上述と同様である。

[0031] 本開示の一又は複数の実施形態において、一般式（I）で表される化合物は、

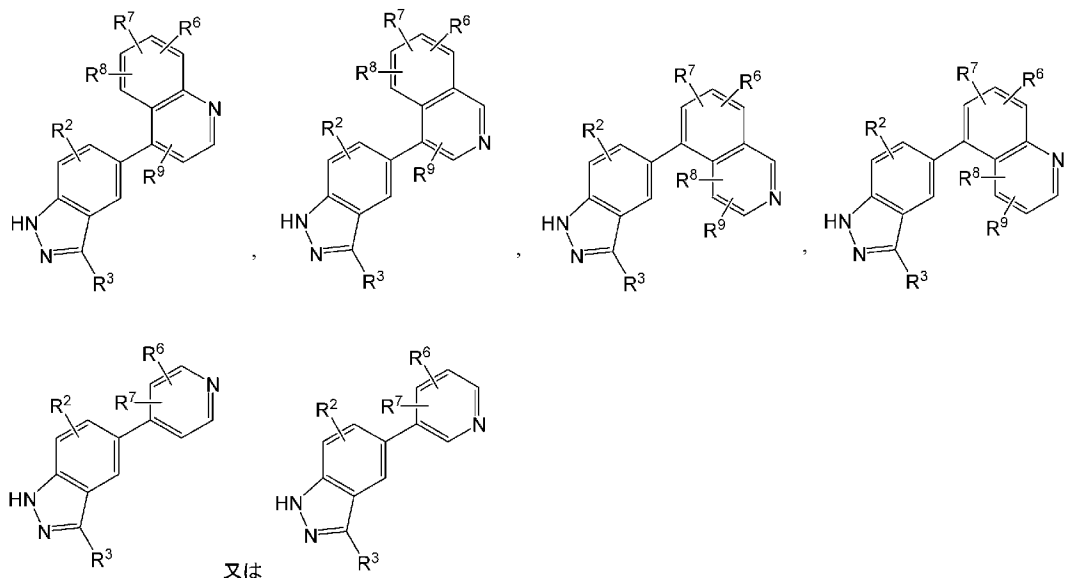
[化9]



であって、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 は上述と同様である。

[0032] 本開示の一又は複数の実施形態において、一般式（I）で表される化合物は、

[化10]



であって、R²、R³、R⁶、R⁷、R⁸及びR⁹は上述と同様である。

[0033] 本開示における「製薬上許容される塩」とは、薬理上及び／又は医薬上許容される塩を含有し、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性又は塩基性アミノ酸塩などが挙げられる。

[0034] 無機酸塩の好ましい例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などが挙げられる。有機酸塩の好ましい例としては、酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などが挙げられる。

[0035] 無機塩基塩の好ましい例としては、ナトリウム塩及びカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、又はアンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基塩の好ましい例としては、ジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、又はN, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などが挙げられる。

[0036] 酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、アスパラギン酸塩、又はグルタミン酸塩などが挙げられる。塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、アルギニン塩、リジン塩、又はオルニチン塩などが挙げられる。

[0037] 本開示において「化合物の塩」には、化合物が大気中に放置されることにより、水分を吸収して形成されうる水和物が包含され得る。また、本開示において「化合物の塩」には、化合物が他のある種の溶媒を吸収して形成されうる溶媒和物も包含され得る。

[0038] 本開示において「プロドラッグ」は、一又は複数の実施形態において、生体内で一般式（I）で表される化合物に変換される化合物である。カルボキシル基を有する化合物であれば、そのカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカルボニル基となった化合物、又はアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙げられる。アミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアルカノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボニル基により置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アシロキシメチルアミノ基となった化合物、又はヒドロキシルアミンとなった化合物が挙げられる。水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アシル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、又はアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては後述するアルキル基が挙げられ、そのアルキル基は置換（例えば炭素原子数 1～6 のアルコキシ基等により）されていてもよい。一又は複数の実施形態において、例えばカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物を例にとれば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの低級（例えば炭素数 1～6）アルコキシカルボニル、メトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、2-メトキシエトキシメトキシカルボニル、又はピバロイロキシメトキシカルボニルなどのアルコキシ基により置換された低級（例えば炭素数 1～6）アルコキシカルボニルが挙げられる。

[0039] すなわち、本開示は以下の一又は複数の実施形態に関しうる；

〔B 1〕 一般式（I）で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する D Y R K 阻害剤。

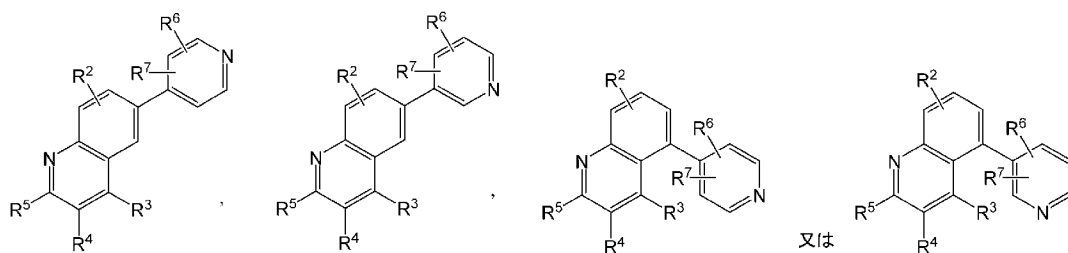
〔B 2〕 一般式（I）で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有するタウタンパク質の異常リン酸化抑制剤。

〔B 3〕 一般式（I）で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、神経幹細胞におけるサイクリンD 1 安定化剤。

〔B 4〕 一般式（I）で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、神経新生を活性化するための組成物。

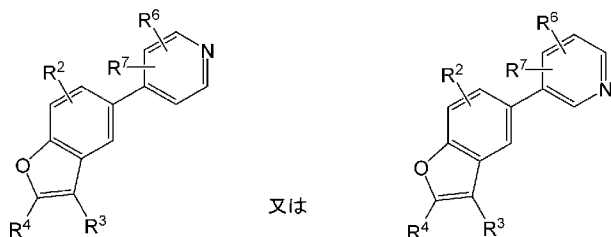
〔B 5〕 一般式（I）において、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、又はハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基である、〔B 1〕から〔B 4〕のいずれかに記載の組成物。

〔B 6〕 一般式（I）で表される化合物が、
[化11]



である、〔B 1〕から〔B 5〕のいずれかに記載の組成物。

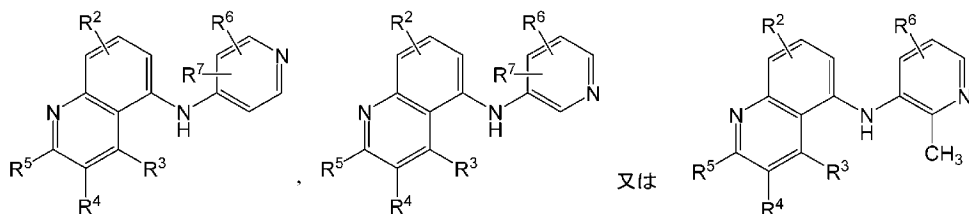
〔B 6〕 一般式（I）で表される化合物が、
[化12]



である、〔B 1〕から〔B 5〕のいずれかに記載の組成物。

〔B 7〕 一般式（I）で表される化合物が、

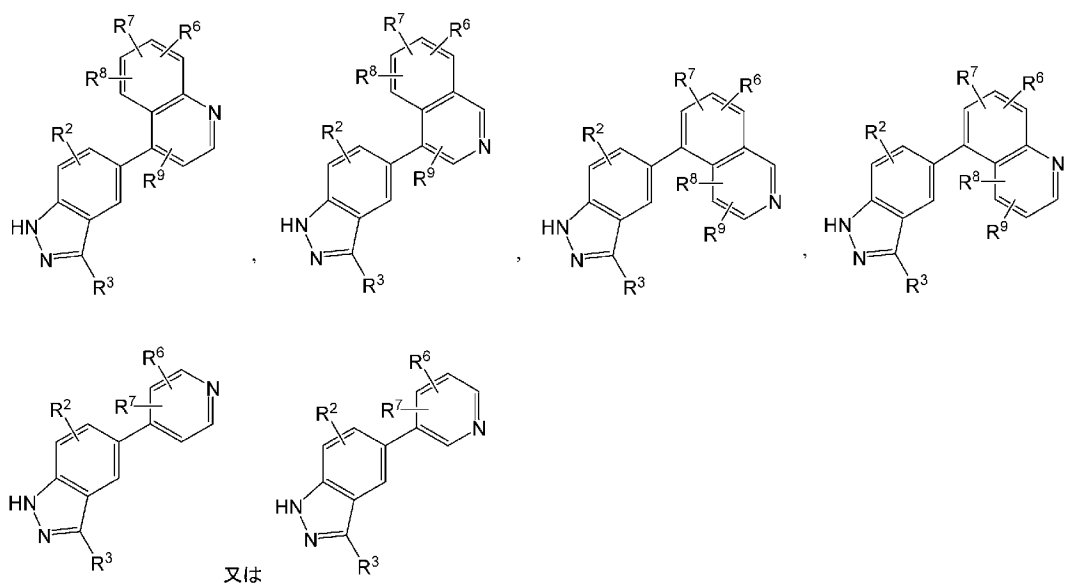
[化13]



である、〔B 1〕 から〔B 5〕 のいずれかに記載の組成物。

〔B 8〕 一般式（I）で表される化合物が、

[化14]



である、〔B 1〕 から〔B 5〕 のいずれかに記載の組成物。

〔B 9〕 医薬組成物である、〔B 1〕 から〔B 8〕 のいずれかに記載の組成物。

〔B 10〕 中枢及び／若しくは末梢神経系の疾患の予防、改善、進行抑制及び／若しくは治療、又は中枢及び／若しくは末梢神経系の機能障害の改善、進行抑制及び／若しくは治療のための、〔B 9〕 記載の医薬組成物。

〔B 11〕 中枢及び／若しくは末梢神経系の疾患の予防、改善、進行抑制及び／若しくは治療、又は中枢及び／若しくは末梢神経系の機能障害の改善、進行抑制及び／若しくは治療の方法であって、〔B 1〕 から〔B 8〕 の

いずれかに記載の組成物又は〔B 9〕若しくは〔B 10〕に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法。

〔B 12〕 前記対象が、ヒト、又はヒト以外の動物である、〔B 11〕に記載の方法。

〔B 13〕 中枢及び／若しくは末梢神経系の疾患の予防、改善、進行抑制及び／若しくは治療、又は中枢及び／若しくは末梢神経系の機能障害の改善、進行抑制及び／若しくは治療のための一般式（I）で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩の使用。

〔B 14〕 中枢及び／若しくは末梢神経系の疾患の予防、改善、進行抑制及び／若しくは治療、又は中枢及び／若しくは末梢神経系の機能障害の改善、進行抑制及び／若しくは治療のための医薬組成物を製造するための一般式（I）で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩の使用。

〔B 15〕 神経新生の誘導方法であって、〔B 1〕から〔B 8〕のいずれかに記載の組成物又は〔B 9〕若しくは〔B 10〕に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法。

〔B 16〕 前記対象が、細胞、組織、器官、個体、ヒト、又はヒト以外の動物である、〔B 15〕に記載の方法。

〔B 17〕 神経新生を活性化するための一般式（I）で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩の使用。

〔B 18〕 神経新生を活性化するための医薬組成物を製造するための一般式（I）で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩の使用。

[0040] 〔神経細胞増殖の活性化〕

タンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩は、一又は複数の実施形態において、神経細胞増殖の活性化という効果を奏する。よって、本開示は、一態様において、神経細胞増殖を活性化するための組成物であって、有

効成分としてタンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を含有する組成物に関する。なお、本態様の組成物は、医薬組成物であってもよい。

[0041] 本開示において「神経細胞」は、一又は複数の実施形態において、神経幹細胞を含む。本開示において「神経幹細胞」は、上述のとおり、脳及び脊髄中に存在し、神経細胞やグリア細胞への分化能力をもつ前駆細胞を産生する細胞をいう。本開示において「神経細胞増殖」は、一又は複数の実施形態において、神経細胞又は神経幹細胞（以下、「神経（幹）細胞」ともいう）の増殖をいう。本開示において「神経（幹）細胞の増殖」は、一又は複数の実施形態において、*in vitro*、*in vivo*又は*ex vivo*での神経（幹）細胞の増殖であり、又は、一又は複数の実施形態において、培養神経幹細胞の増殖である。本開示において「培養神経幹細胞」は、一又は複数の実施形態において、生体より単離、培養した神経幹細胞塊をいう。本開示において「神経細胞増殖の活性化」は、一又は複数の実施形態において、神経（幹）細胞の増殖が活性化されることをいい、その他の一又は複数の実施形態において、さらに、神経前駆細胞の産生が促進されることをいう。「神経細胞増殖の活性化」は、一又は複数の実施形態において、*in vitro*、*in vivo*又は*ex vivo*での神経（幹）細胞の増殖の活性化であり、その他の一又は複数の実施形態において、培養神経幹細胞の増殖の活性化である。

[0042] 本態様の組成物によれば、一又は複数の実施形態において、培養神経幹細胞の増殖を亢進することが可能であることから、生体においても脳及び脊髄に存在する神経幹細胞の増殖を促進することが期待される。したがって、本開示は、一又は複数の実施形態において、培養神経幹細胞を活性化するための組成物であって、有効成分として一般式（I）で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を含有する組成物に関する。

[0043] 本開示は、一又は複数の実施形態において、本開示に係る組成物を含有する培地で神経（幹）細胞を培養することを含む、神経（幹）細胞の増殖方法に関する。本開示は、一又は複数の実施形態において、本開示に係る組成物

を含有する培地で神経（幹）細胞を培養することを含む、神経（幹）細胞の調製方法に関する。また、本開示は、一又は複数の実施形態において、本開示に係る神経（幹）細胞の増殖方法における本開示に係る組成物の使用に関する。本開示は、一又は複数の実施形態において、本開示に係る神経（幹）細胞の調製方法における本開示に係る組成物の使用に関する。

[0044] すなわち、本開示は以下の一又は複数の実施形態に關しうる；

〔C 1〕 神経細胞増殖を活性化するための組成物であって、有効成分としてタンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を含有する、組成物。

〔C 2〕 神経（幹）細胞の増殖を活性化するための組成物であって、有効成分としてタンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を含有する組成物。

〔C 3〕 前記化合物が、一般式（I）で表される化合物である、〔C 1〕又は〔C 2〕に記載の組成物。

〔C 4〕 医薬組成物である、〔C 1〕から〔C 3〕のいずれかに記載の組成物。

〔C 5〕 有効成分としてタンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を含有する組成物を含む培地で神経（幹）細胞を培養することを含む、神経細胞増殖を活性化する方法。

〔C 6〕 有効成分としてタンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を含有する組成物を含む培地で神経（幹）細胞を培養することを含む、神経（幹）細胞の調製方法。

〔C 7〕 神経細胞増殖の活性化における、有効成分としてタンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害能を有する化合物若しくはそのプロ

ドラッグ又はその製薬上許容される塩を含有する組成物の使用。

〔C 8〕 神経（幹）細胞の調製における、有効成分としてタンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を含有する組成物の使用。

〔C 9〕 神経細胞増殖を活性化する組成物の製造における、有効成分としてタンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩の使用。

〔C 10〕 神経（幹）細胞の調製のための組成物の製造における、有効成分としてタンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩の使用。

[0045] 上記の本開示に係る組成物は、医薬組成物として使用できる。本開示において「医薬組成物」は、一又は複数の実施形態において、周知の製剤技術を適用し、投与形態に適した剤形とすることができる。その投与形態としては、これらに限定されないが、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤等の剤形による経口投与が挙げられる。或いは、注射剤、液剤、エアゾール剤、座剤、貼布剤、パップ剤、ローション剤、リニメント剤、軟膏剤、点眼剤等の剤形による非経口投与を挙げることができる。これらの製剤は、これらに限定されないが、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、安定化剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造されうる。本開示に係る組成物及び医薬組成物は、一又は複数の実施形態において、有効成分である一般式（I）で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩に加えて、薬学的に許容される担体を含んでもよい。薬学的に許容される担体としては、一又は複数の実施形態において、薬剤の活性物質のすべての溶媒、分散媒、被膜剤、抗菌剤、抗真菌剤、等張剤、及び吸収遅延剤等が挙げられる。本開示に係る組成物及び医薬組成物は、一又は複数の実施形態において、さらに、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、安定化剤、矯味矯臭剤及び希釈剤の少なくとも一つを含んでもよい。

[0046] 賦形剤としては、これらに限定されないがデンプン、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン等のデンプン、乳糖、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。前記コーティング剤としては、これらに限定されないが、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セラック、タルク、カルナウバロウ、パラフィン等を挙げることができる。前記結合剤としては、これらに限定されないが、ポリビニルピロリドン、マクロゴール及び前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。前記崩壊剤としては、これらに限定されないが、前記賦形剤と同様の化合物及びクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。前記安定化剤としては、これらに限定されないが、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及びソルビン酸を挙げることができる。前記矯味矯臭剤としては、これらに限定されないが、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。

[0047] また、液剤の製造には、溶媒として、これらに限定されないが、エタノール、フェノール、クロロクレゾール、精製水、又は蒸留水等を使用することができ、必要に応じて界面活性剤又は乳化剤等も使用できる。前記界面活性剤又は乳化剤としては、これらに限定されないが、ポリソルベート 80、ステアリン酸ポリオキシル 40、又はラウロマクロゴール等を挙げることができる。

[0048] 本開示に係る組成物及び医薬組成物の使用方法は、症状、年齢、投与方法等により異なりうる。使用方法は、これらに限定されないが、有効成分である一般式（I）で表される化合物の体内濃度が 100 nM～1 mM の間のいずれかになるように、間欠的若しくは持続的に、経口、経皮、粘膜下、皮下

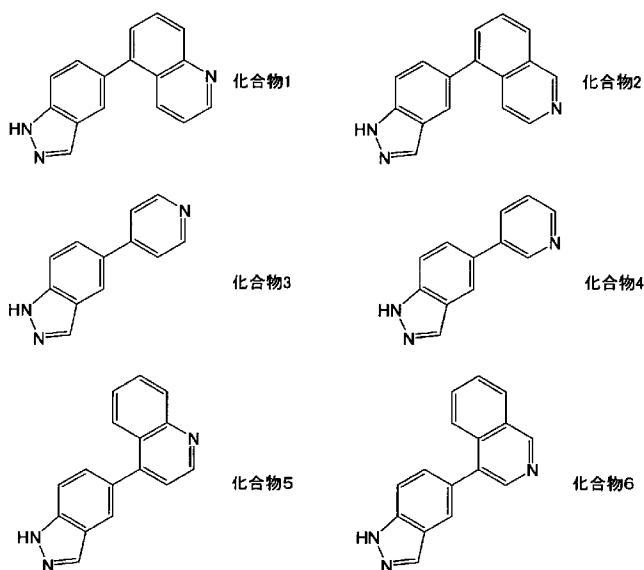
、筋肉内、血管内、脳内、又は腹腔内に投与することができる。限定されない実施形態として、経口投与の場合、対象（ヒトであれば成人）に対して1日あたり、一般式（I）で表される化合物に換算して、下限として0.01mg（好ましくは0.1mg）、上限として、2000mg（好ましくは500mg、より好ましくは100mg）を1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが挙げられる。限定されない実施形態として、静脈内投与の場合には、対象（ヒトであれば成人）に対して1日当たり、下限として0.001mg（好ましくは0.01mg）、上限として、500mg（好ましくは50mg）を1回又は数回に分けて、症状に応じて投与することが挙げられる。

実施例

[0049] 以下、実験例により本開示をさらに詳細に説明するが、これらは例示的なものであって、本開示はこれら実験例に制限されるものではない。なお、本開示中に引用された文献は、すべて本開示の一部として組み入れられる。

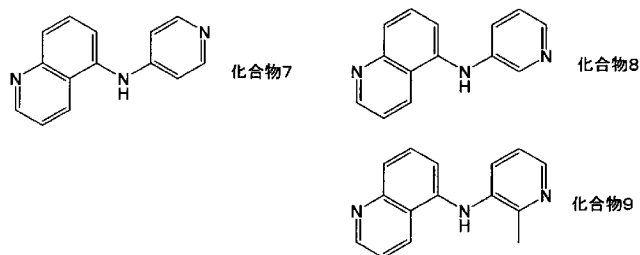
[0050] 下記化合物1～15を準備した。

[0051] [化15]

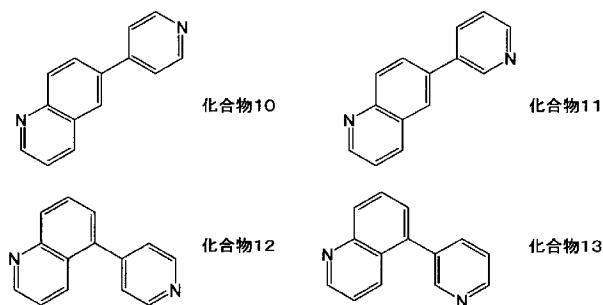


[0052]

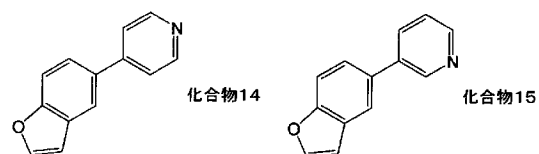
[化16]



[0053] [化17]



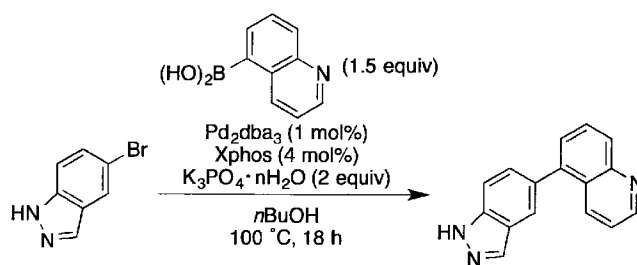
[0054] [化18]



[0055] 上記化合物 1 ～ 6 のうち、化合物 1、2、4 及び 6 の合成方法を代表して以下に示す。

化合物 1 の合成方法：

[化19]



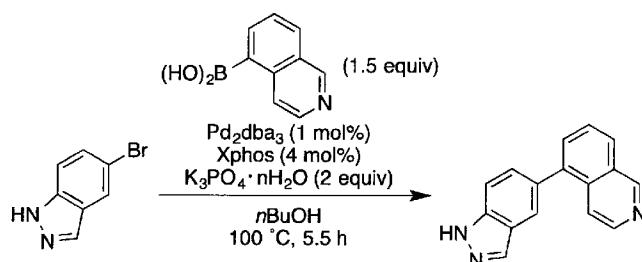
[0056] アルゴン雰囲気下、5-ブロモインダゾール (197 mg, 1.00 mmol, 商用品)、5-キノリンボロン酸 (259 mg, 1.50 mmol, 商用品)、トリス(ジベンジリ

デンアセトン)ジパラジウム (Pd_2dba_3) (9.20 mg, 10.0 μmol , 商用品)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (Xphos) (19.1 mg, 40.1 μmol , 商用品)、リン酸三カリウム・n水和物 (425 mg, 2.00 mmol, 商用品) の1-ブタノール (10 mL, 商用品) 溶液を18時間、100°Cで加熱攪拌した。室温まで放冷後、水 (5 mL) を加え、酢酸エチル (5 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を中圧カラムクロマトグラフィー (Yamazen, AI-580 and ParallelFrac FR-360) (Yamazen Universal Columns Premium cartridge [silica] 40 g, クロロホルム/メタノール = 20/1) により精製した後、得られた固体をジクロロメタンで洗浄することにより、5-(5-キノリル)インダゾール (化合物1) (202 mg, 824 μmol , 82.4%) を肌色の固体として得た。

TLC R_f = 0.20 (ジクロロメタン/メタノール = 20/1); Mp 255°C (decomp); ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.51–7.56 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 0.8, 6.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86–7.92 (m, 2H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 112.1, 123.4, 123.9, 125.5, 129.3, 129.4, 130.0, 131.1, 131.5, 134.0, 136.2, 137.5, 142.0, 143.4, 150.0, 151.9; IR (cm^{-1}) 746, 772, 802, 887, 918, 937, 1061, 1101, 1238, 1290, 1337, 1395, 1510, 1574, 1738, 2849, 2901, 2928, 3030, 3094.

[0057] 化合物2の合成方法：

[化20]

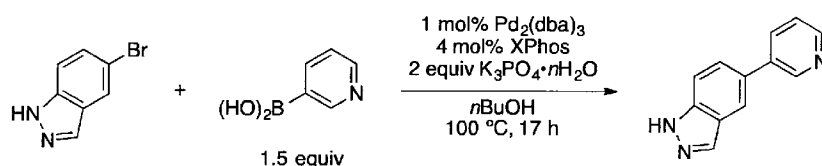


[0058] アルゴン雰囲気下、5-ブロモインダゾール (197 mg, 1.00 mmol, 商用品)、5-イソキノリンボロン酸 (259 mg, 1.50 mmol, 商用品)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (9.20 mg, 10.0 μmol , 商用品)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (Xphos) (19.1 mg, 40.1 μmol , 商用品)、リン酸三カリウム・n水和物 (425 mg, 2.00 mmol, 商用品) の1-ブタノール (10 mL, 商用品) 溶液を5.5時間、100°Cで加熱撹拌した。室温まで放冷後、水 (5 mL) を加え、酢酸エチル (5 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を中圧カラムクロマトグラフィー (Yamazen, AI-580 and Parallel Frac FR-360) (Yamazen Universal Columns Premium cartridge [silica] 40 g, クロロホルム/メタノール = 20/1) により精製し、5-(5-イソキノリル)インダゾール (化合物2) (182 mg, 742 μmol , 74.2%) を無色の固体として得た。

TLC R_f = 0.20 (ジクロロメタン/メタノール = 20/1); Mp 250°C (decomp.); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.57 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.79–7.88 (m, 3H), 7.94 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 8.17–8.20 (m, 2H), 8.44 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 9.35 (d, J = 0.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 112.2, 121.3, 123.8, 125.5, 129.3, 129.5, 131.0, 131.5, 133.7, 134.1, 136.2, 136.9, 141.8, 142.0, 144.0, 154.5; IR (cm^{-1}) 650, 712, 754, 768, 779, 812, 835, 895, 943, 986, 1034, 1161, 1292, 1342, 1379, 1489, 1585, 1614, 2770, 2851, 2901, 3030, 3117.

[0059] 化合物4の合成方法:

[化21]



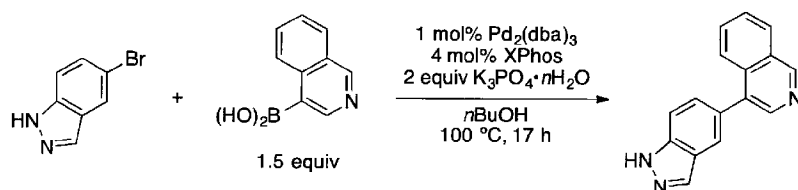
[0060] アルゴン雰囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (56.7 mg, 61.9 μmol , Aldrich, 328774)、2-ジシクロヘキシルホス

フィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (XPhos) (118 mg、0.247 mmol、Aldrich, 638064)、リン酸カリウム・n水和物 (2.63 g、<12.4 mmol、nacalai, 28730-35)、5-ブロモインダゾール (1.22 g、6.19 mmol、TCI, B3785)、3-ピリジンボロン酸 (1.14 g、9.27 mmol、WAKO, 328-59843) にn-ブタノール (50 mL、nacalai, 06015-95) を加え、この懸濁液を100 °C (油浴温度) で17時間加熱攪拌した。室温まで放冷した後、混合物を少量のシリカゲルを充填したグーチロートによって濾過し、減圧濃縮した。得られた薄黄色の固体を、桐山ロートを用いて濾取した。ロート上で固体を、蒸留水、酢酸エチルを用いて洗浄した後、減圧下で乾燥することで、化合物4 (272 mg、1.39 mmol、22.5%) を乳白色の固体として得た。さらに濾液を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。得られた乳白色の固体を、桐山ロートを用いて濾取した。ロート上で固体を洗浄 (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) した後、再結晶による精製 (酢酸エチル/メタノール = 10/1) を行うことで、化合物4 (211 mg、1.08 mmol、17.5%) を乳白色の固体として得た (計40%)。

TLC R_f = 0.25 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 20/1); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.88 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.19–8.16 (m, 2H), 8.11 (dd, J = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.8 Hz, 1H) (The signal for NH of indazole was not observed); ^{13}C NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 149.4, 149.1, 142.2, 140.0, 137.5, 136.4, 132.4, 128.3, 126.3, 125.9, 121.3, 112.9.

[0061] 化合物6の合成方法:

[化22]



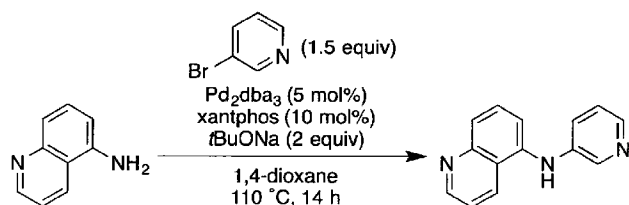
[0062] アルゴン雰囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (39.8 mg、43.5 μmol 、Aldrich, 328774)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (XPhos) (83.0 mg、0.174 mmol、Aldrich, 638064)、リン酸カリウム・*n*水和物 (1.85 g、<8.70 mmol、nacalai, 28730-35)、5-ブロモインダゾール (857 mg、4.35 mmol、TCI, B3785)、4-イソキノリンボロン酸 (1.13 g、6.53 mmol、Aldrich, 707929) に*n*-ブタノール (40 mL、nacalai, 06015-95) を加え、この懸濁液を100℃ (油浴温度) で18時間加熱撹拌した。室温まで放冷した後、蒸留水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を少量のシリカゲルによって濾過し、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥、濾過後、減圧濃縮した。残渣を中圧カラムクロマトグラフィー (YAMAZEN, Smart Flash AL-580S, クロロホルム/メタノール = 20/1) により精製し、化合物6 (972 mg、3.96 mmol、91.1%) を乳白色の固体として得た。

TLC R_f = 0.20 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 20/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10.46 (br s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68–7.64 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 152.3, 143.5, 140.1, 135.7, 134.9, 133.7, 131.0, 130.3, 129.7, 128.8, 128.3, 127.6, 125.2, 124.0, 122.6, 110.1.

[0063] 上記化合物7～9のうち、化合物8の合成方法を代表して以下に示す。

化合物8の合成方法：

[化23]



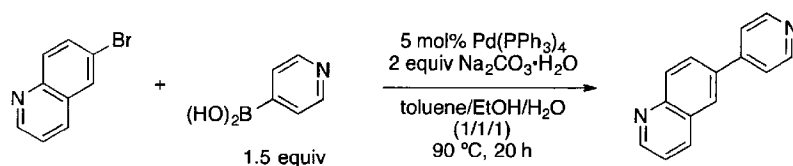
[0064] アルゴン雰囲気下、5-アミノキノリン (144 mg、999 μmol 、商用品)、3-ブロモピリジン (150 μL 、1.54 mmol、商用品)、トリス(ジベンジリデンア

セトン)ジパラジウム (Pd_2dba_3) (45.8 mg, 50.0 μmol , 商用品)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (xantphos) (57.9 mg, 100 μmol , 商用品)、tert-ブトキシナトリウム (192 mg, 2.00 mmol, 商用品) の1,4-ジオキサン (10 mL, 商用品) 溶液を14時間、110°Cで加熱撹拌した。室温まで放冷後、水 (5 mL) を加え、酢酸エチル (5 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を中圧カラムクロマトグラフィー (Yamazen, W-Prep 2XY A-type) (Biotage ZIP (商標) sphere cartridge [silica] 30 g, ジクロロメタン/メタノール = 20/1 $\rightarrow$ 5/1) により粗精製した後、得られた固体をヘキサン/ジクロロメタン = 30/1で洗浄することにより、5-(3-ピリジルアミノ)キノリン (化合物8) (120 mg, 542 μmol , 54.3%) を薄黄色の固体として得た。TLC R_f = 0.30 (ジクロロメタン/メタノール = 20/1); Mp 180°C (decomp.); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.08 (br s, 1H), 7.13–7.22 (m, 2H), 7.38–7.42 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H), 8.33–8.37 (m, 2H), 8.95 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 117.5, 120.8, 123.1, 123.3, 123.8, 125.6, 129.6, 130.6, 137.7, 139.6, 141.2, 142.0, 149.3, 150.7; IR (cm^{-1}) 652, 710, 762, 783, 814, 966, 1018, 1063, 1240, 1294, 1317, 1395, 1470, 1485, 1537, 1570, 3005, 3044, 3109, 3175.

[0065] 上記化合物10～13のうち、化合物10及び12の合成方法を代表して以下に示す。

化合物10の合成方法：

[化24]



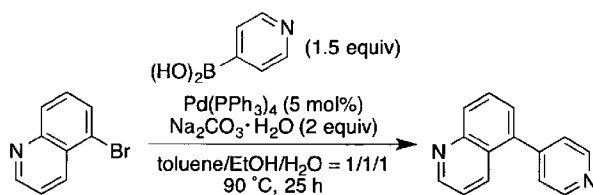
[0066] アルゴン雰囲気下、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) (57.8 mg, 50.0 μmol , Aldrich, 216666)、炭酸ナトリウム・一水和

物 (248 mg、2.00 mmol、WAKO, 193-04925)、6-ブロモキノリン (208 mg、1.00 mmol、WAKO, 325-53253)、4-ピリジンボロン酸 (184 mg、1.50 mmol、WAKO, 325-59853) の蒸留トルエン (3 mL)、エタノール (3 mL, nacalai, 14719-35)、蒸留水 (3 mL) の混合溶液を90 °C (油浴温度) で20時間加熱撹拌した。室温まで放冷した後、蒸留水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を、無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣を中圧カラムクロマトグラフィー (YAMAZEN, SmartFlash AL-580S, クロロホルム/メタノール = 99/1) により精製することで化合物 10 (168 mg、0.813 mmol、81.3%) を乳白色の固体として得た。

TLC R_f = 0.20 (酢酸エチルのみ), R_f = 0.25 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 20/1); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.98 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 4.4, 2.0 Hz, 2H), 8.27-8.22 (m, 2H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 4.4, 2.0 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 151.6, 150.8 (2C), 148.7, 147.8, 136.8, 136.6, 130.9, 128.7, 128.6, 126.6, 122.2 (3C).

[0067] 化合物 12 の合成方法：

[化25]



[0068] アルゴン雰囲気下、5-ブロモキノリン (84.2 mg, 405 μmol , 商用品)、4-ピリジルボロン酸 (73.8mg, 600 μmol , 商用品)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) (23.1 mg, 20.0 μmol , 商用品)、炭酸ナトリウム・一水和物 (99.2 mg, 800 μmol , 商用品) のトルエン (1.3 mL, 商用品)、エタノール (1.3 mL, 商用品)、精製水 (1.3 mL) の混合溶液を25時間、90°Cで加熱撹拌した。室温まで放冷後、水 (2 mL) を加え、酢酸エチル (2 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、

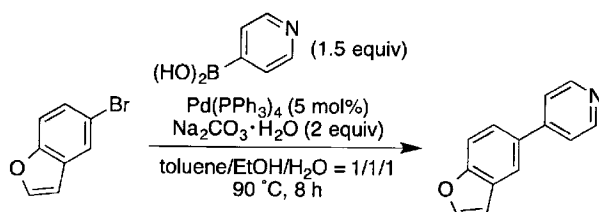
濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を中圧カラムクロマトグラフィー (Yamazen, W-Prep 2XY A-type) (Biotage ZIP (商標) sphere cartridge [silica] 30 g, 酢酸エチル100% → ジクロロメタン/メタノール = 95/5) により精製し、5-(4-ピリジル)キノリン (化合物 1 2) (77.7 mg, 377 μmol , 93.0%) を黄色の固体として得た。

TLC R_f = 0.35 (ジクロロメタン/メタノール = 20/1); Mp 113°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.43 (m, 3H), 7.52 (dd, J = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 7.2, 8.8 Hz, 1H), 8.17–8.22 (m, 2H), 8.75–8.78 (AA' BB' , 2H), 8.98 (dd, J = 1.6, 4.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 121.6, 124.9 (2C), 125.9, 127.3, 128.9, 130.3, 133.4, 137.5, 147.2, 148.5, 150.0 (2C), 150.7; IR (cm^{-1}) 650, 696, 743, 750, 797, 839, 962, 989, 1111, 1229, 1304, 1391, 1418, 1495, 1543, 1570, 1589, 3026.

[0069] 上記化合物 1 4 ~ 1 5 のうち、化合物 1 4 の合成方法を代表して以下に示す。

化合物 1 4 の合成方法：

[化26]



[0070] アルゴン雰囲気下、5-ブロモベンゾフラン (79.6 mg, 404 μmol , 商用品)、4-ピリジルボロン酸 (73.8 mg, 600 μmol , 商用品)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム ($\text{Pd(PPh}_3)_4$) (23.1 mg, 20.0 μmol , 商用品)、炭酸ナトリウム・一水和物 (99.2 mg, 800 μmol , 商用品) のトルエン (1.3 mL, 商用品)、エタノール (1.3 mL, 商用品)、精製水 (1.3 mL) の混合溶液を8時間、90°Cで加熱攪拌した。室温まで放冷後、水 (2 mL) を加え、酢酸エチル (2 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を中圧カラムクロマトグラフィー

— (Yamazen, W-Prep 2XY A-type) (Biotage ZIP (商標) sphere cartridge [silica] 45 g, ジクロロメタン/メタノール = 10/1) により精製した後、ヘキサン/ジクロロメタンを用いて再結晶することにより、5-(4-ピリジル)ベンゾフラン (化合物 14) (56.8 mg, 289 μmol , 71.6%) を無色の固体として得た。

TLC R_f = 0.50 (ジクロロメタン/メタノール = 10/1); Mp 96°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.84 (dd, J = 0.8, 2.0 Hz, 1H), 7.52–7.54 (AA' BB', 2H), 7.54–7.62 (m, 2H), 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 0.4, 1.6 Hz, 1H), 8.64–8.66 (AA' BB', 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 106.8, 112.0, 119.9, 121.9 (2C), 123.6, 128.2, 133.3, 146.1, 148.8, 150.2 (2C), 155.4; IR(cm^{-1}) 746, 775, 806, 874, 1018, 1109, 1219, 1265, 1414, 1460, 1537, 1595, 1728, 2853, 2924, 3036, 3094.

[0071] [実験例 1 : 化合物 4 及び 10 による DYRK1A リン酸化酵素阻害活性の評価]

化合物 4 及び 10 の DYRK1A 阻害活性を試験管内リン酸化酵素アッセイ (in vitro キナーゼ解析) により確認した。

DYRK ペプチドを基質とし、DYRK1A タンパク質存在下、ATP 10 μM の条件下で化合物 4 及び 10 の DYRK1A に対する阻害活性を検討した。その結果を図 1 に示す。

[0072] 図 1 に示す通り、DYRK1A に対する in vitro キナーゼ解析において、化合物 4 及び 10 の IC_{50} は、それぞれ 55.65 nM 及び 59.72 nM であり、強い DYRK1A 阻害活性を示した。

また、化合物 6 についても同様の実験を行ったところ、化合物 4 及び 10 と比較すると DYRK1A 阻害活性のレベルは低いものの DYRK1A 阻害活性を有することが確認できた。

[0073] [実験例 2 : 化合物 4 及び 10 の細胞内でのリン酸化酵素に対する阻害活性の評価]

細胞内において、0.3 μM 、1 μM 、3 μM 又は 10 μM の化合物 4 又

は10存在下で標的リン酸化酵素の基質であるタウタンパク質を過剰発現させ、タウタンパク質のリン酸化を指標として化合物4及び10の阻害活性を確認した。その結果を図2に示す。

[0074] 図2は、0.3 μ M、1 μ M、3 μ M又は10 μ Mの化合物4又は10存在下で、タウタンパク質及びDYRK1Aタンパク質の双方を発現誘導した培養細胞について、タウタンパク質の212番目のトレオニン残基のリン酸化を特異的に認識する抗体を用いたウエスタンブロッティングを行った結果の一例である。

図2に示す通り、化合物4及び10は、強力なタウタンパク質リン酸化抑制効果を示した。また、化合物6についても同様の評価を行ったところ、化合物4及び10と同様の傾向を示すことが確認できた。

[0075] [実験例3：化合物4及び10による培養神経幹細胞における増殖促進効果]

マウス神経幹細胞を化合物4又は10で処理し、増殖の指標となるヌクレオシド類縁体である5-ブロモ-2'-デオキシウリジン (5-bromo-2'-deoxyuridine; BrdU) の取り込みを指標として、神経幹細胞における増殖活性を確認した。

具体的には、単離した神経幹細胞を、1.25 μ M、2.5 μ M、又は5 μ Mの化合物4又は10とBrdU存在下で培養し、増殖細胞を標識した。細胞を固定後、抗BrdU抗体による検出を行い、Arrayscan (Thermo Scientific)によりBrdUを取り込んだ増殖細胞の割合を定量的に解析した。その結果を図3に示す。図3において「コントロール」は、化合物を添加しない場合の結果を示し、「溶媒」は、ジメチルスルホキシド (dimethyl sulfoxide, DMSO)を示す。

[0076] 図3は、BrdU陽性細胞の割合を、コントロールを1とする相対値で表したグラフである。図3に示す通り、化合物4及び10を添加することによって、神経幹細胞において、増殖の指標であるBrdUの取り込み量が増大した。したがって、化合物4及び10は培養神経幹細胞の増殖を活性化する

といえる。

また、化合物6についても同様の評価を行ったところ、 $2.5\ \mu\text{M}$ 及び $5\ \mu\text{M}$ の場合において化合物4及び10と同様に、培養神経幹細胞の増殖を促進することが確認できた。

[0077] [実験例4：化合物4、6及び10による培養神経幹細胞におけるサイクリンD1発現]

マウス神経幹細胞を化合物4、6又は10で処理し、細胞増殖を正に制御するタンパク質であるサイクリンD1の発現量をウエスタンブロッティングにより確認した。その結果を図4A及びBに示す。図4A及びBにおいて「コントロール」は、化合物を添加しない場合の結果を示し、「溶媒」は、ジメチルスルホキシド(dimethyl sulfoxide, DMSO)を示す。

[0078] 図4Aは、ウエスタンブロッティングの結果の一例であり、図4BはサイクリンD1の発現量を、コントロールを1とする相対値として表したグラフである。

図4A及びBに示すように、化合物4、6及び10は、サイクリンD1の発現量がいずれも有意に高いことが確認できた。したがって、化合物4、6及び10は培養神経幹細胞の増殖を活性化するといえる。

[0079] [実験例5：化合物4による海馬歯状回における神経新生促進効果]

化合物4を齧歯類に10日間投与した後、BrdUを投与して増殖細胞数を定量的に評価した。その結果を図5に示す。図5において「溶媒」は化合物を添加しない場合の結果を示す。

[0080] 図5Aは海馬歯状回切片の顕微鏡写真の一例であって、上から順にDapi染色(核染色)した画像、初期のニューロンマーカーであるダブルコルチン(DCX)で染色した画像、及びBrdU染色した画像をそれぞれ示す。図5Bは、海馬歯状回におけるBrdU陽性細胞の数を示すグラフの一例である。図5Cは、海馬歯状回における幼若神経細胞の数を、溶媒を1とする相対値として表したグラフの一例である。

図5B～Cに示すように、化合物の投与群は、溶媒投与群と比較して、増

殖細胞数及び幼若神経細胞数が優位に高いことが確認された。よって、化合物 4 は、動物個体（げっ歯類）において海馬歯状回に存在する神経幹細胞に作用し、神経新生を有意に促進しているといえる。

[0081] [実験例 6：化合物 4 によるダウン症モデルマウス由来神経幹細胞に対する効果]

野生型及びダウン症モデルマウス（T s 1 C j e、以下同じ）から神経幹細胞を調製し、化合物 4 のダウン症モデルマウス由来神経幹細胞の増殖に対する効果を確認した。その結果を図 6 に示す。図 6 において「溶媒」は化合物を添加しない場合の結果を示す。

[0082] 図 6 は、化合物 4 を投与した野生型及びダウン症モデルマウスから神経幹細胞の B r d U 陽性細胞の割合を示すグラフの一例である。図 6 に示すように、化合物 4 の処理によって、ダウン症モデルマウス由来神経幹細胞で低下していた増殖が相補されることが確認された。

[0083] [実験例 7：化合物 4 によるダウン症モデルマウスにおける神経新生に対する効果]

まず、8 週齢の野生型及びダウン症モデルマウスに溶媒又は化合物 4 を 10 日間投与し、海馬歯状回における神経新生に対する効果を確認した。その結果を図 7 A に示す。

また、化合物 4 をダウン症モデルマウスを宿す妊娠マウスに胎生 10 日目から 15 日目にかけて経口投与し、胎生 15 日目の大脳の皮質の厚みを測定した。その結果を図 7 B に示す。図 7 A 及び B において「溶媒」は化合物を添加しない場合の結果を示す。

[0084] 図 7 A は、海馬歯状回における増殖細胞数の一例を示すグラフであり、図 7 B は大脳皮質の厚さの一例を示すグラフの一例である。図 7 A に示すように、化合物 4 を投与することによって、ダウン症モデルマウスで低下していた神経新生が相補されることが確認された。また、図 7 B に示すように、胎内にいる状態で化合物 4 を妊娠マウスに投与することによって、ダウン症モデルマウス（胎児）において薄層化していた大脳皮質層が相補されることが

確認された。

[0085] [実験例 8 : 化合物 4 のダウン症モデル胎生投与における効果]

ダウン症モデルマウスを宿す妊娠マウスに、胎生 10 日目から出生前まで化合物 4 (10 mg/kg) 又は溶媒を一日一回経口投与した。出生後、8 週齢になった時点で、3 種類のテスト (A. Y 迷路による自発的交替行動テスト、B. バーンズ迷路による空間学習テスト、及び C. 恐怖学習テスト) を順次行った。その結果を図 8 A~C に示す。図 8 A~C において「溶媒」は化合物を添加しない場合の結果を示す。

図 8 は上記 3 種類のテストの結果の一例を示すグラフであって、図 8 A は Y 迷路による自発的交替行動テストの結果の一例であり、図 8 B はバーンズ迷路による空間学習テストの結果の一例であり、図 8 C は恐怖学習テストの結果の一例である。図 8 A~C において、白のグラフが溶媒を投与した野生型マウスであり、黒のグラフが溶媒を投与したダウン症モデルマウスであり、グレーのグラフが化合物 4 を投与したダウン症モデルマウスである。図 8 A~C に示すように、溶媒を投与したダウン症モデルマウス (黒) は、野生型マウス (白) に比べて認知機能が低下しているが、ダウン症モデルマウスが胎内にいる状態で化合物 4 を妊娠マウスに投与 (胎生投与) することによって、出生したダウン症モデルマウス (グレー) の認知機能が改善していることが確認された。

[0086] [実験例 9 : 化合物 4 による顔面神経麻痺モデルマウスに対する効果]

齧歯類 (ICR マウス、6-8 週齢) の顔面神経本幹 (3mm) を剖出、幅 1 mm の Mosquito 鉗子で 30 秒圧迫し、顔面神経麻痺モデルマウスを作出した。手術 1 時間前 (day0) より毎日、化合物 4 (10 mg/kg) を投与し、麻痺スコアを瞬目 (開眼付加~治癒)、鼻 (伸展~治癒)、口髭 (動きなし~治癒) の各項目において 4 段階で評価した。その結果を図 9 に示す。図 9 A において「溶媒」は化合物を添加しない場合の結果を示す。

[0087] 図 9 A は、評価に用いた麻痺スコアを示す。図 9 B 及び C は投与日数経時的に麻痺スコアを示す。図 B 及び C に示すように、化合物 4 の投与により回

復が促進される傾向が認められた。

[0088] [実験例 10：化合物 4 による脊椎損傷モデルに対する効果]

受精後 5 日目のゼブラフィッシュの脊髄を眼科用メスで損傷し、化合物 4 を含む飼育水内で受精後 8 日目まで飼育した。受精後 6 日目から 8 日目まで行動解析により移動距離を測定した結果を図 10 に示す。

[0089] 図 10 は、脊椎損傷を受けたゼブラフィッシュの泳動距離を行動解析により測定したグラフである。化合物 4 を飼育水に添加することにより、泳動距離の回復が観察された。この結果から、化合物 4 はゼブラフィッシュの脊椎損傷モデルにおいて効果があることが示された。

[0090] [実験例 11：化合物 4 及び 10 によるサイクリン D1 安定化に対する効果]

H E K 2 9 3 細胞を、化合物 4 又は 10 で経時的に処理し、サイクリン D1 の発現量をウエスタンブロッティングにより確認した。その結果を図 11 A に示す。図 11 A に示すように、処理時間依存的にサイクリン D1 タンパク質量の増大（安定化）が認められた。

次に、ヒト皮膚由来繊維芽細胞を溶媒又は化合物 4 で 48 時間処理し、細胞周期をフローサイトメトリーにより解析した。その結果を図 11 B に示す。図 11 B に示すように、化合物 4 により細胞周期 G1 の細胞割合の減少と、細胞周期 G2/M の細胞割合の増加が認められた。これは、化合物 4 によりサイクリン D1 が安定化された結果、細胞周期が G1 から次の細胞周期 S 期、G2/M 期へ促進されたと考えられる。

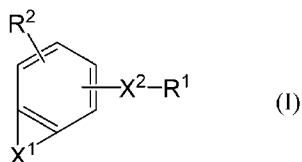
上記のようにサイクリン D1 の発現量の増加（サイクリン D1 の安定化）及び細胞周期の促進についてのメカニズムの詳細は明らかではないが以下のように推測される。サイクリン D1 は、細胞周期 G1 に発現し、細胞周期開始の鍵分子である。通常の細胞内では、サイクリン D1 の発現量は、DYRK1A によるリン酸化とその後のプロテアソームによる分解とによって低く制御されている。一方、化合物 4 又は 10 によってサイクリン D1 のリン酸化が阻害されることによってサイクリン D1 の分解が抑制されてサイクリン

D 1 の発現量が増加（サイクリン D 1 が安定化）し、その結果、細胞周期が促進されたと考えられる。

請求の範囲

- [請求項1] タンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、神経新生を活性化するための組成物。
- [請求項2] タンパク質リン酸化酵素のリン酸化活性に対する阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有する、中枢及び／若しくは末梢神経系の疾患の予防、改善、進行抑制及び／若しくは治療、又は中枢及び／若しくは末梢神経系の機能障害の改善、進行抑制及び／若しくは治療のための組成物。
- [請求項3] 前記化合物は、神経新生を活性化する、請求項2記載の組成物。
- [請求項4] 前記タンパク質リン酸化酵素は、DYRK及びサイクリンD1のリン酸化酵素の少なくとも一方である、請求項1から3のいずれかに記載の組成物。
- [請求項5] 前記疾患又は機能障害は、脳梗塞、脊髄梗塞、脳出血、脊髄出血、顔面神経マヒ、四肢神経マヒ、神経変性疾患、アルツハイマー病、ダウン症、うつ病、パーキンソン病及びハンチントン病からなる群から選択される、請求項2から4のいずれかに記載の組成物。
- [請求項6] 前記化合物は、下記一般式（I）で表される化合物である、請求項1から5のいずれかに記載の組成物。

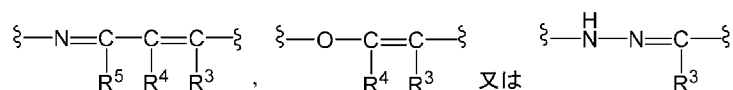
[化1]



[ここで、一般式（I）において、

 X^1 は、

[化2]

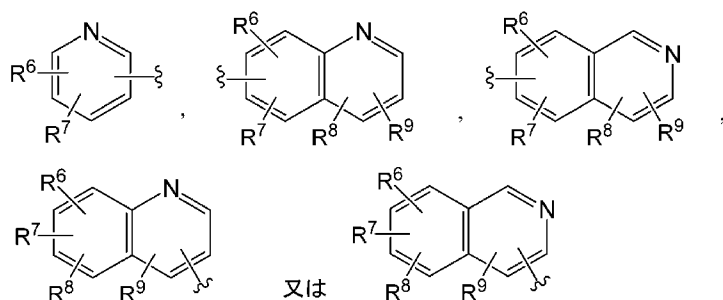


であって、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン原子、カルボキシ基、アミノ基、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、又はハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基であり、

X^2 は、—（結合手）又は—NH—であり、

R^1 は、

[化3]

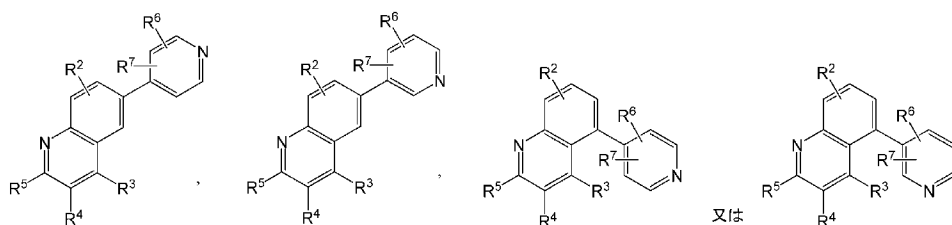


であって、 R^6 、 R^7 、 R^8 及び R^9 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン原子、カルボキシ基、アミノ基、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、又はハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基であり、

R^2 は、水素、ハロゲン原子、カルボキシ基、アミノ基、水酸基、 C_{1-4} アルキル基、又はハロゲン原子で置換された C_{1-4} アルキル基である。]

[請求項7] 一般式（I）で表される化合物が、

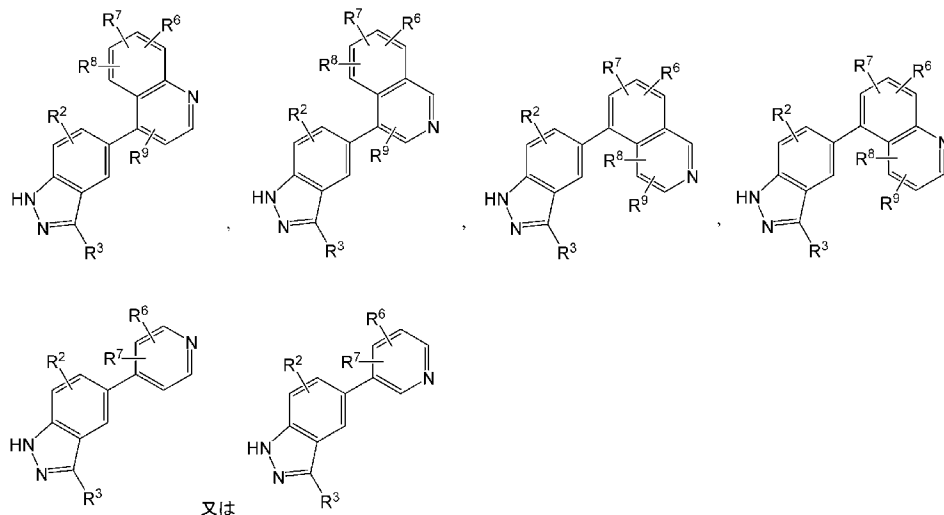
[化4]



である、請求項6記載の組成物。

[請求項8] 一般式（I）で表される化合物が、

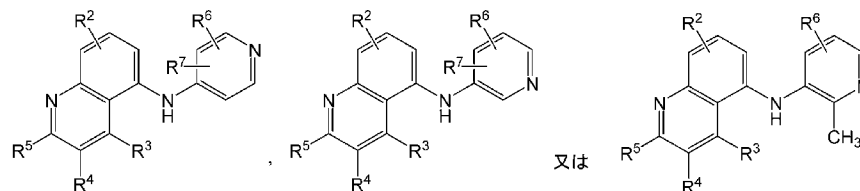
[化5]



である、請求項 6 記載の組成物。

[請求項9] 一般式（I）で表される化合物が、

[化6]



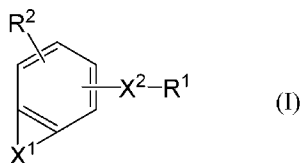
である、請求項 6 記載の組成物。

〔請求項10〕 医薬組成物である、請求項1から9のいずれかに記載の組成物。

【請求項11】 中枢及び／若しくは末梢神経系の疾患の予防、改善、進行抑制及び／若しくは治療、又は中枢及び／若しくは末梢神経系の機能障害の改善、進行抑制及び／若しくは治療の方法であって、請求項1から10のいずれかに記載の組成物を対象に投与することを含む、方法。

【請求項12】 中枢及び／若しくは末梢神経系の疾患の予防、改善、進行抑制及び／若しくは治療、又は中枢及び／若しくは末梢神経系の機能障害の改善、進行抑制及び／若しくは治療のための医薬組成物を製造するための下記一般式（I）で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩の使用。

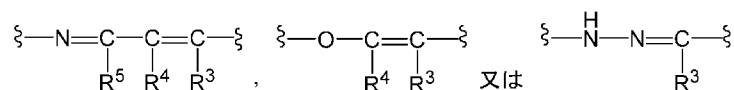
[化7]



[ここで、一般式 (I) において、

X¹は、

[化8]

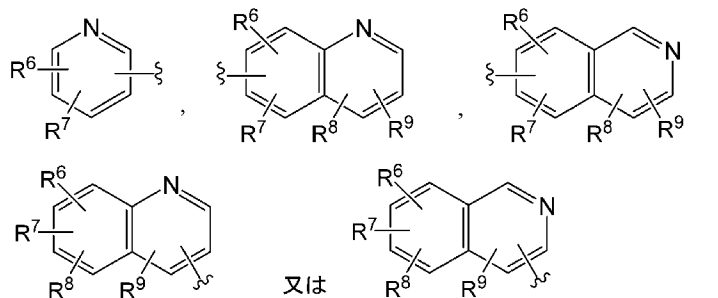


であって、R³、R⁴及びR⁵は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、C₁₋₄アルキル基、又はハロゲン原子で置換されたC₁₋₄アルキル基であり、

X²は、－（結合手）又は－NH－であり、

R¹は、

[化9]



であって、R⁶、R⁷、R⁸及びR⁹は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、C₁₋₄アルキル基、又はハロゲン原子で置換されたC₁₋₄アルキル基であり、

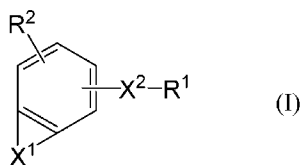
R²は、水素、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、C₁₋₄アルキル基、又はハロゲン原子で置換されたC₁₋₄アルキル基である。]

[請求項13]

神経新生を活性化するための下記一般式 (I) で表される化合物若

しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩の使用。

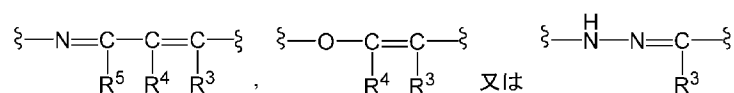
[化10]



[ここで、一般式 (I) において、

X¹は、

[化11]

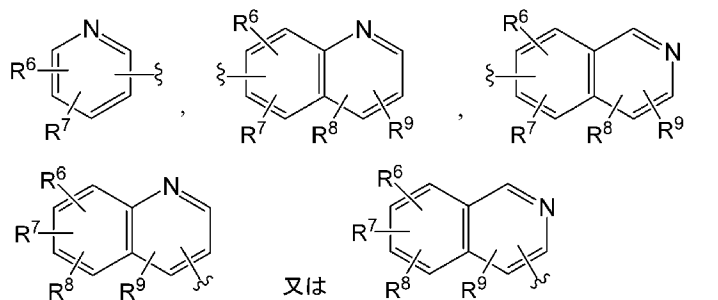


であって、R³、R⁴及びR⁵は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、C₁₋₄アルキル基、又はハロゲン原子で置換されたC₁₋₄アルキル基であり、

X²は、－（結合手）又は－NH－であり、

R¹は、

[化12]

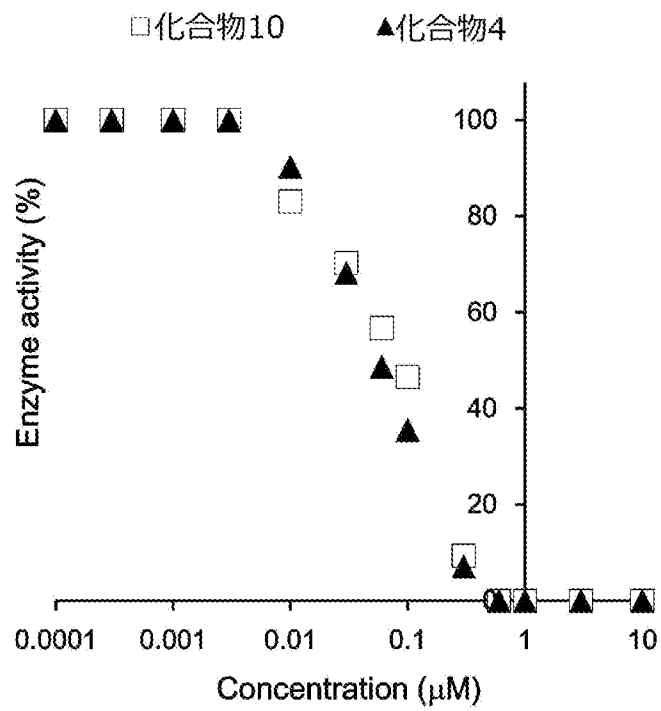


であって、R⁶、R⁷、R⁸及びR⁹は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、C₁₋₄アルキル基、又はハロゲン原子で置換されたC₁₋₄アルキル基であり、

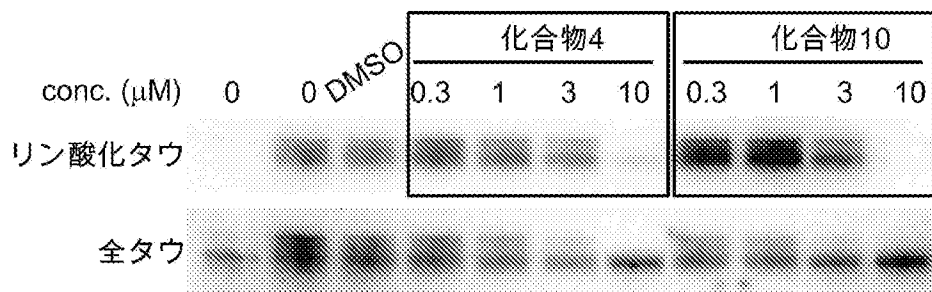
R²は、水素、ハロゲン原子、カルボキシル基、アミノ基、水酸基、C₁₋₄アルキル基、又はハロゲン原子で置換されたC₁₋₄アルキル基である。]

- [請求項14] 神経細胞又は神経幹細胞を調製するための請求項1から10のいずれかに記載の組成物。
- [請求項15] 神経新生を活性化する方法であって、請求項1から10のいずれかに記載の組成物を対象に投与することを含む、活性化方法。
- [請求項16] 神経細胞増殖を活性化する方法であって、請求項1から10のいずれかに記載の組成物を含有する培地で神経細胞を培養することを含む、方法。
- [請求項17] 神経細胞又は神経幹細胞を調製する方法であって、請求項1から10のいずれかに記載の組成物を含有する培地で神経細胞を培養することを含む、調製方法。

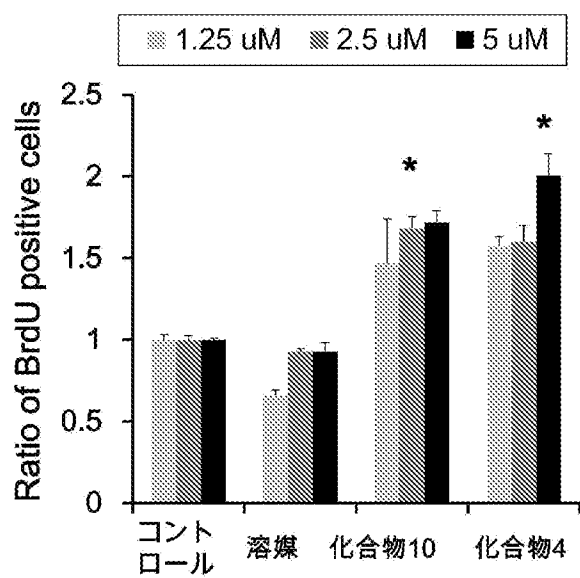
[図1]



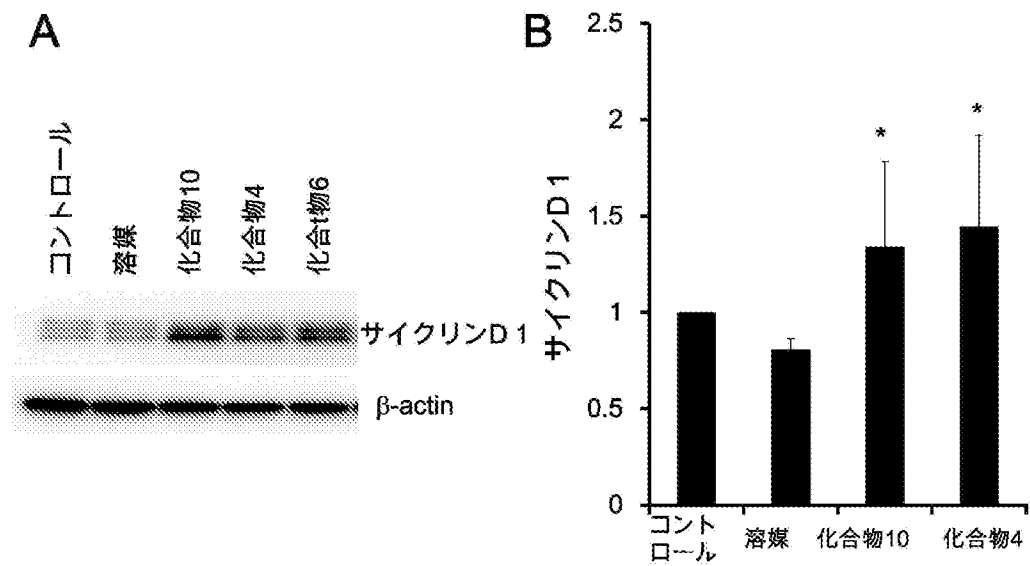
[図2]



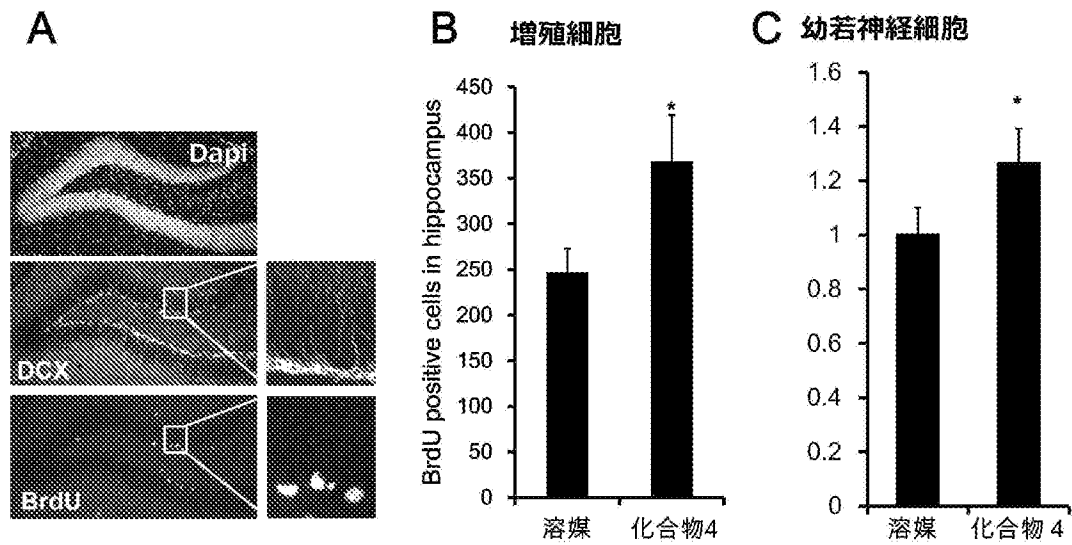
[図3]



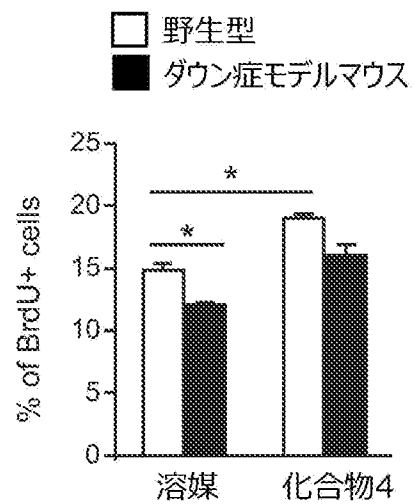
[図4]



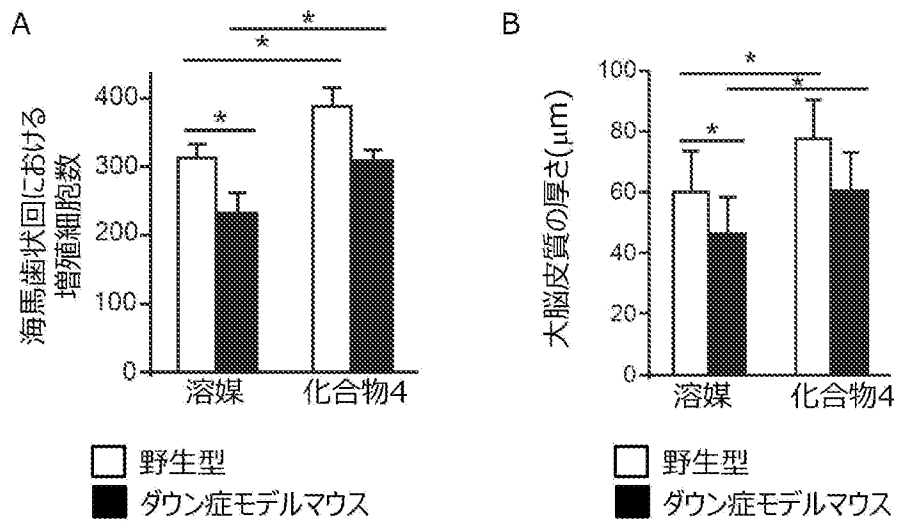
[図5]



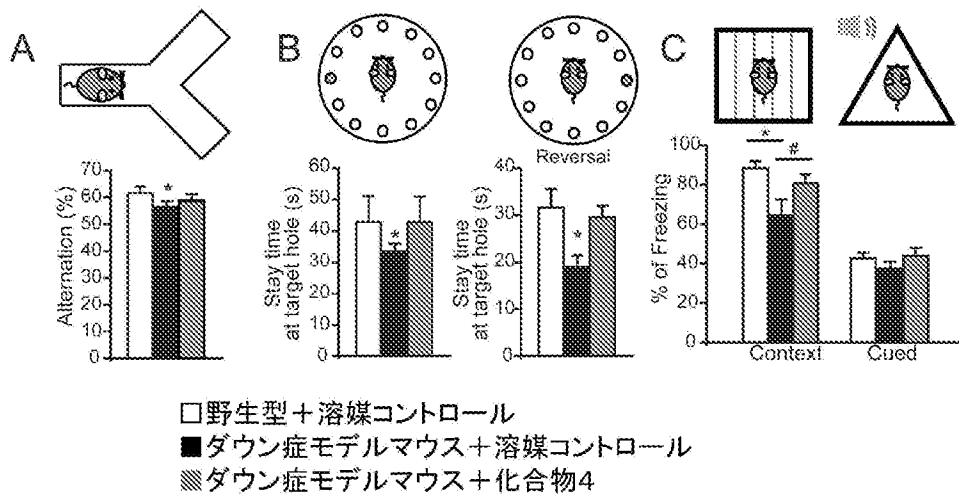
[図6]



[図7]



[図8]

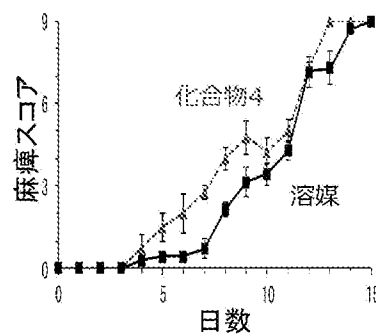


[図9]

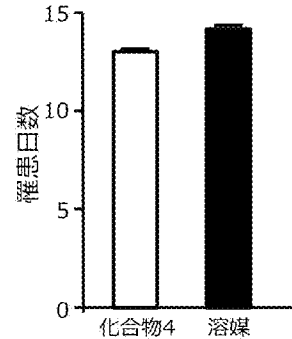
A 麻痺スコア

score	0	1	2	3
瞬目	閉眼不可	閉眼不全	左右差あり	治癒
鼻	伸展	やや伸展	左右差あり	治癒
口髭	動きなし	動きあり	左右差あり	治癒

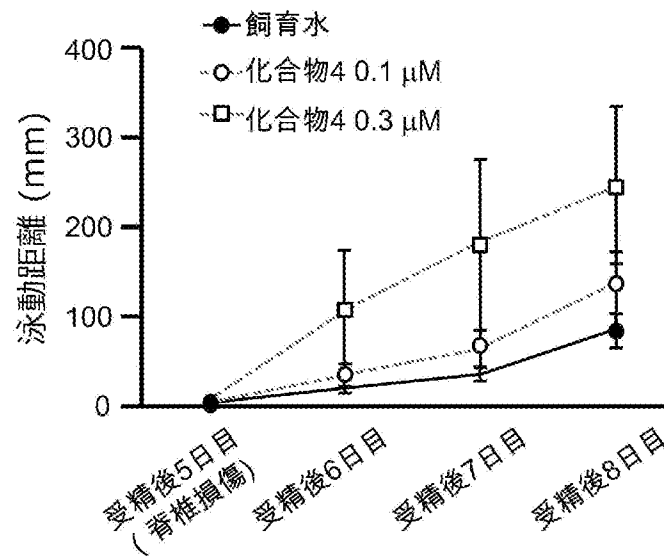
B



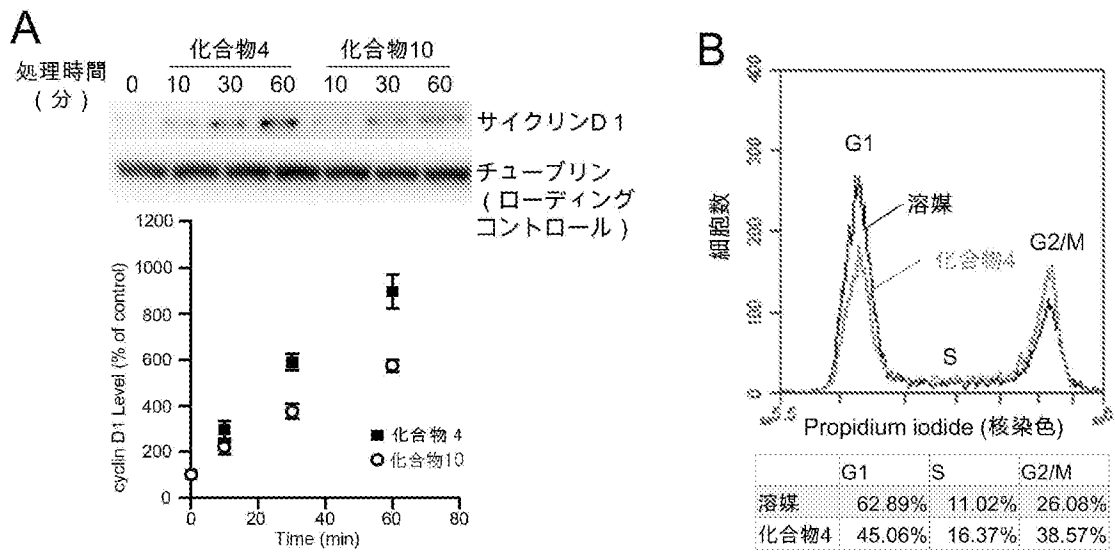
C



[図10]



[図11]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/031453

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/00(2006.01)i, A61K31/443(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
 A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i,
 A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i,
 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)

A61K45/00, A61K31/443, A61K31/4439, A61K31/4709, A61K31/4725, A61P25/02,
 A61P25/14, A61P25/16, A61P25/24, A61P25/28, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2017
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2017 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	WO 2015/083750 A1 (Kyoto University), 11 June 2015 (11.06.2015), paragraphs [0009] to [0016], [0017], [0021] to [0025] & US 2016/0303089 A1 paragraphs [0025] to [0034], [0056] to [0060]	1-5, 10-11, 14-17 6, 12, 13 7-9
X Y A	MEIJER L. et al, LEUCETTINES, A CLASS OF DYRK5/ CLKS DUAL INHIBITORS: IMPLICATIONS FOR TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE AND DOWN SYNDROME, Neurodegener Dis, 2015, Vol.15 Suppl 1, p.722 Abstract Number:ADPD5-0394, entire text	2-5, 10, 11 6, 12 1, 7-9, 13-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ 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
 21 September 2017 (21.09.17)

Date of mailing of the international search report
 10 October 2017 (10.10.17)

Name and mailing address of the ISA/
 Japan Patent Office
 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
 Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/031453

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2009-544631 A (EnVivo Pharmaceuticals, Inc.), 17 December 2009 (17.12.2009), paragraph [0148]; compound no.62 & WO 2008/014602 A1 table 1; compound number 62 & EP 2079699 A1 & CA 2658793 A & CN 101611009 A	6, 12, 13
A	WO 2014/069434 A1 (Carna Biosciences, Inc.), 08 May 2014 (08.05.2014), (Family: none)	1-17
A	OHE K. et al., Modulation of Alternative Splicing with Chemical Compounds in New Therapeutics for Human Diseases, ACS Chem.Biol., 2015, Vol.10, p.914-924	1-17
A	COOMBS, Thomas C. et al., Small-molecule pyrimidine inhibitors of the cdc2-like(Dlk) and dual specificity tyrosine phosphoryla, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013, Vol.23, No.12, p.3654-3661	1-17
A	MURAKI, Michiko et al., Manipulation of Alternative Splicing by a Newly Developed Inhibitor of Clks, The Journal of Biological Chemistry, 2004, Vol.279, No.23, p.24246-24254	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/031453

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K45/00(2006.01)i, A61K31/443(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/24(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K45/00, A61K31/443, A61K31/4439, A61K31/4709, A61K31/4725, A61P25/02, A61P25/14, A61P25/16, A61P25/24, A61P25/28, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2015/083750 A1（国立大学法人京都大学）2015.06.11, [0009]-[0016], [0017], [0021]-[0025] & US 2016/0303089	1-5, 10-11, 14-17
Y	A1, [0025]-[0034], [0056]-[0060]	6, 12, 13
A		7-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.09.2017

国際調査報告の発送日

10.10.2017

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（ISA/J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

山村 祥子

4U

9217

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y A	MEIJER L. et al, LEUCETTINES, A CLASS OF DYRK5/CLKS DUAL INHIBITORS: IMPLICATIONS FOR TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE AND DOWN SYNDROME, Neurodegener Dis, 2015, Vol.15 Suppl 1, p.722 Abstract Number:ADPD5-0394, 全文	2-5, 10, 11 6, 12 1, 7-9, 13-17
Y	JP 2009-544631 A (エンビボ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド) 2009.12.17, 段落[0148]、化合物番号 62 & WO 2008/014602 A1, Table 1 compound number 62 & EP 2079699 A1 & CA 2658793 A & CN 101611009 A	6, 12, 13
A	WO 2014/069434 A1 (カルナバイオサイエンス株式会社) 2014.05.08, (ファミリーなし)	1-17
A	OHE K. et al., Modulation of Alternative Splicing with Chemical Compounds in New Therapeutics for Human Diseases, ACS Chem.Biol., 2015, Vol.10, p.914-924	1-17
A	COOMBS, Thomas C. et al., Small-molecule pyrimidine inhibitors of the cdc2-like(Dlk) and dual specificity tyrosine phosphoryla, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013, Vol.23, No.12, p.3654-3661	1-17
A	MURAKI, Michiko et al., Manipulation of Alternative Splicing by a Newly Developed Inhibitor of Clks, The Journal of Biological Chemistry, 2004, Vol.279, No.23, p.24246-24254	1-17