

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2015-107945

(P2015-107945A)

(43) 公開日 平成27年6月11日 (2015.6.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 B 0 6 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/429 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 7	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/429	
A 6 1 K 31/695 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
審査請求 未請求 請求項の数 13 O L (全 39 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2013-252443 (P2013-252443)
 (22) 出願日 平成25年12月5日 (2013.12.5)

(71) 出願人 504132272
 国立大学法人京都大学
 京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1
 (74) 代理人 110000040
 特許業務法人池内・佐藤アンドパートナーズ
 (72) 発明者 萩原 正敏
 京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1
 国立大学法人京都大学内
 (72) 発明者 小林 亜希子
 京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1
 国立大学法人京都大学内
 Fターム (参考) 4B065 AA93X BB13 BB34 BC01 CA44

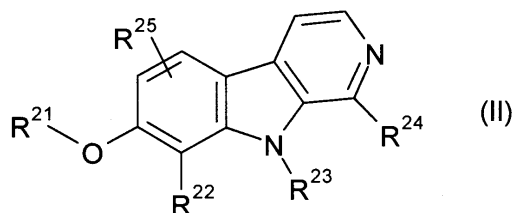
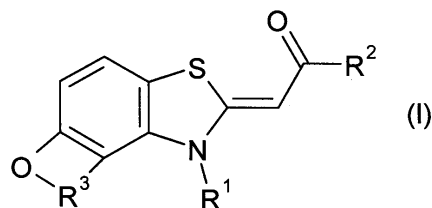
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経新生に関する化合物及び医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】 神経新生又は神経細胞増殖を活性化するための組成物の提供。

【解決手段】 一又は複数の実施形態において、有効成分として D Y R K 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。また、一又は複数の実施形態において、有効成分として下記一般式 (I) 及び / 又は (II) 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。



【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

神経新生又は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 D Y R K 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。

【請求項 2】

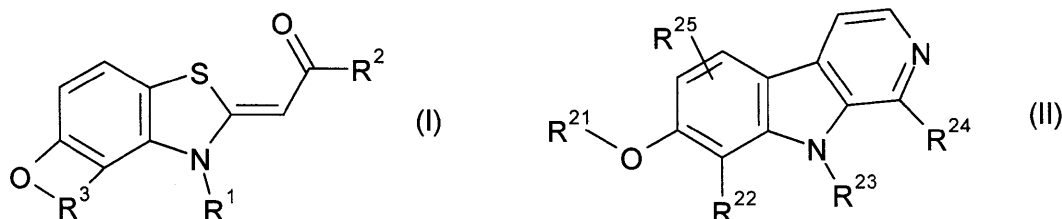
有効成分である前記化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩が、さらに C L K 阻害能を有する、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

神経新生又は神経細胞増殖を活性化するための組成物であって、有効成分として下記一般式 (I) 及び / 又は (II) 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。

10

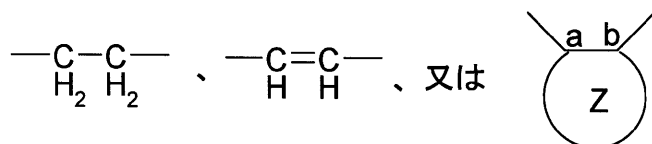
【化 1】



20

〔式 (I) において、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} 炭化水素鎖であり、 R^3 は、

【化 2】



であり、Z は、a 及び b で印をつけた原子と共に、1 つのベンゼン環、1 つの複素芳香族環、1 つ以上のベンゼン環が縮合した芳香族環、1 つ以上の複素芳香族環が縮合した複素芳香族環、1 つ以上のベンゼン環と 1 つ以上の複素芳香族環とが縮合した混合縮合多環、及び、環状脂肪族からなる群から選択される環を形成し、前記環は水素原子、ハロゲン原子又は C_{1-6} アルキル基である置換基を 1 つ以上有してもよく、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子又は C_{1-6} アルキル基である。

30

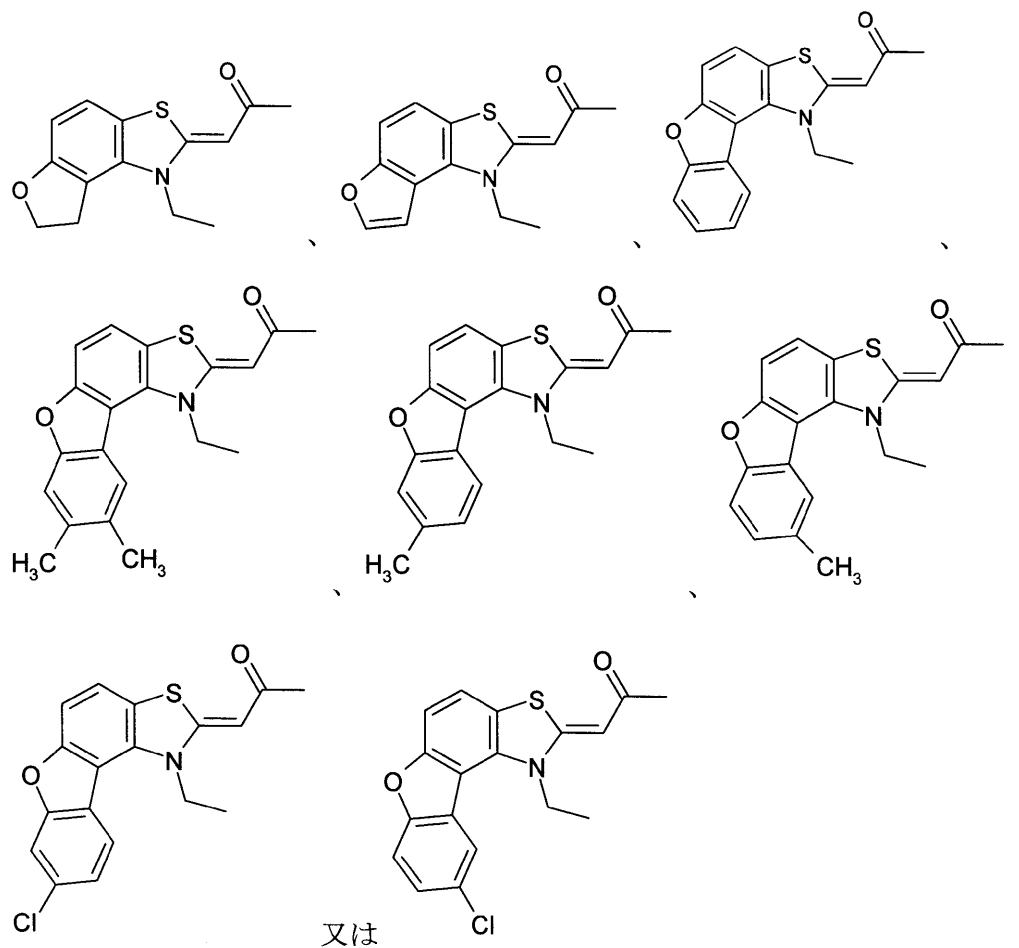
式 (II) において、 R^{21} 及び R^{23} は、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} 直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基であり、 R^{22} は、 $-R^{26}$ 、 $-C-C-R^{26}$ 、 $-CH=CH-R^{26}$ 、及び $-O-(CH_2)_n-R^{26}$ からなる群から選択され、n は 1 ~ 6 であり、 R^{26} は、水素原子、水酸基、 C_{1-8} アルキル基、 $-Si(R^{27})_3$ 、並びに、置換若しくは無置換のフェニル基、単環式複素芳香環基及び環状脂肪族基からなる群から選択され、或いは、 R^{21} と R^{22} は結合して環を形成し、 $-R^{21}-R^{22}-$ が、 $-(CH_2)_m-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_m-O-$ 、及び、ハロゲン原子で置換されたこれらのものからなる群から選択され、m は 1 ~ 6 であり、 R^{27} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、トリハロメチル基、又は水酸基であり、 $-Si(R^{27})_3$ 中の 3 つの R^{27} はそれぞれ異なってもよい。 R^{24} 、 R^{25} は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基である]

40

【請求項 4】

神経新生又は神経細胞増殖の活性化のための組成物であって、有効成分として

【化 3】



10

20

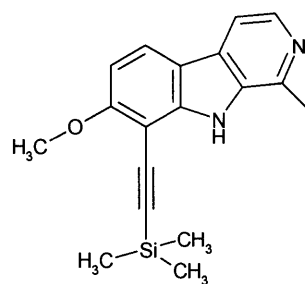
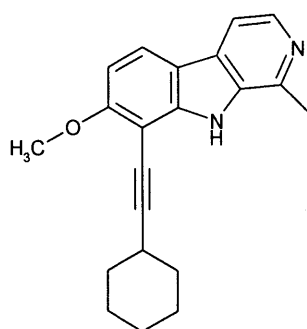
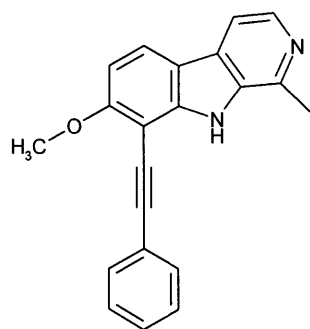
で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を含有する、組成物。

【請求項 5】

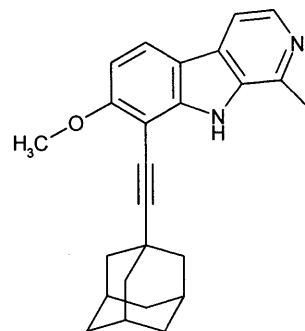
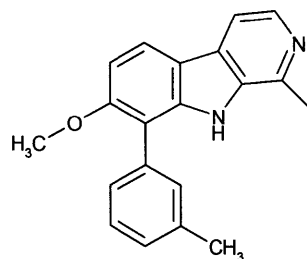
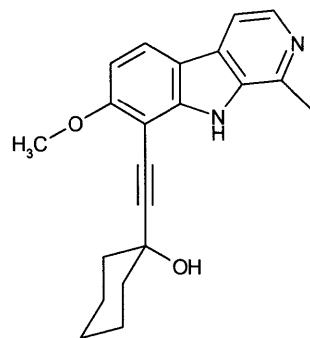
30

神経新生又は神経細胞増殖の活性化のための組成物であって、有効成分として

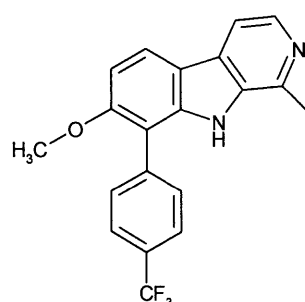
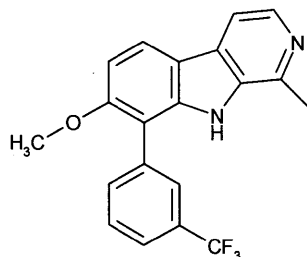
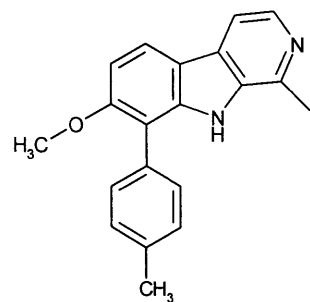
【化 4】



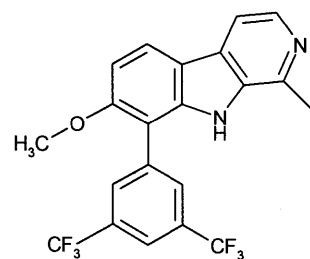
10



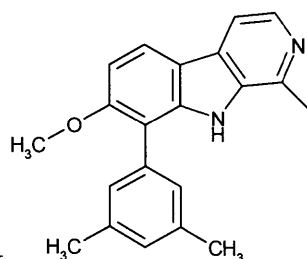
20



30



又は



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。

40

【請求項 6】

前記有効成分が、D Y R K 阻害能を有する、請求項 3 から 5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 7】

前記有効成分が、さらに C L K 阻害能を有する、請求項 3 から 6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8】

医薬組成物である、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 9】

50

中枢及び／又は末梢神経系の疾患又は障害の予防、改善、進行抑制、及び／又は、治療のための請求項１から８のいずれかに記載の組成物。

【請求項１０】

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８のいずれかに記載の組成物。

【請求項１１】

神経新生を活性化する方法であって、請求項１から９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１２】

神経細胞増殖を活性化する方法であって、請求項１から８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。

10

【請求項１３】

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８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。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本開示は、神経新生に関する化合物及び医薬組成物に関する。また、本開示は、神経新生を活性化させること、及び／又は、神経細胞の増殖を活性化させることに関する。

【背景技術】

【０００２】

20

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

30

【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、神経新生の活性化のための、神経細胞を増殖させるため、又は、神経細胞の分化を抑制するための組成物を提供する。

【課題を解決するための手段】

【０００５】

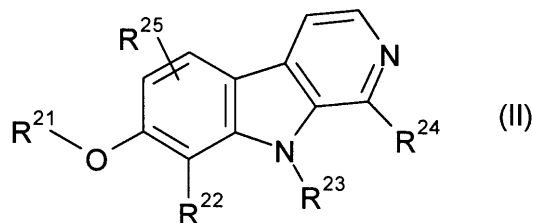
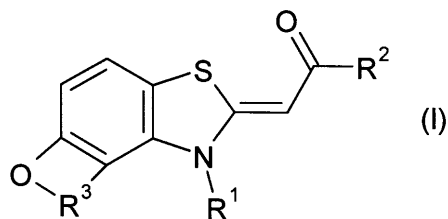
本開示は、一又は複数の実施形態において、神経新生又は神経細胞増殖を活性化するための組成物であって、有効成分としてDYRK阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩を含有する組成物に関する。

40

【０００６】

本開示は、一又は複数の実施形態において、神経新生又は神経細胞増殖を活性化するための組成物であって、有効成分として下記一般式（Ⅰ）及び／又は（ⅠⅠ）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。

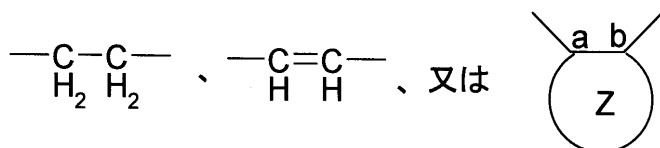
【化 1】



〔式 (I) において、 R^1 及び R^2 は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} 炭化水素鎖であり、 R^3 は、

10

【化 2】



であり、 Z は、 a 及び b で印をつけた原子と共に、1つのベンゼン環、1つの複素芳香族環、1つ以上のベンゼン環が縮合した芳香族環、1つ以上の複素芳香族環が縮合した複素芳香族環、1つ以上のベンゼン環と1つ以上の複素芳香族環とが縮合した混合縮合多環、及び、環状脂肪族からなる群から選択される環を形成し、前記環は水素原子、ハロゲン原子又は C_{1-6} アルキル基である置換基を1つ以上有してもよく、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子又は C_{1-6} アルキル基である。

20

式 (II) において、 R^{21} 及び R^{23} は、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} 直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基であり、 R^{22} は、 $-R^{26}$ 、 $-C-C-R^{26}$ 、 $-CH=CH-R^{26}$ 、及び $-O-(CH_2)_n-R^{26}$ からなる群から選択され、 n は 1 ~ 6 であり、 R^{26} は、水素原子、水酸基、 C_{1-8} アルキル基、 $-Si(R^{27})_3$ 、並びに、置換若しくは無置換のフェニル基、単環式複素芳香環基及び環状脂肪族基からなる群から選択され、或いは、 R^{21} と R^{22} は結合して環を形成し、 $-R^{21}-R^{22}-$ が、 $-(CH_2)_m-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_m-O-$ 、及び、ハロゲン原子で置換されたこれらのものからなる群から選択され、 m は 1 ~ 6 であり、 R^{27} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、トリハロメチル基、又は水酸基であり、 $-Si(R^{27})_3$ 中の 3 つの R^{27} はそれぞれ異なってもよい。 R^{24} 、 R^{25} は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。]

30

【0007】

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対象に投与することを含む、神経新生の活性化方法に関する。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、神経細胞の調製方法に関する。

40

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図 1】図 1 は、化合物 2 の動物個体 (マウス) への経口連続投与により海馬歯状回での神経新生が活性化されることを示す図である。

【図 2】図 2 は、神経幹細胞の増殖の活性化を実証する実験系を説明する図である。

【図 3】図 3 は、化合物 1 ~ 3 を投与した培養神経幹細胞の 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グラフの一例である。

【図 4】図 4 は、化合物 1 ~ 3 を投与した培養幹細胞におけるサイクリン D 1 の発現をウェ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。

50

【図 5】図 5 は、DYRK1A の発現抑制による神経新生活性化効果を実証する実験系を説明する図である。

【図 6】図 6 は、DYRK1A の発現抑制する shRNA を投与した培養神経幹細胞の 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グラフの一例である。

【図 7】図 7 は、DYRK1A の発現抑制する shRNA を培養幹細胞におけるサイクリン D 1 の発現をウェ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 8】図 8 は、DYRK ファミリーの発現誘導及び化合物 2 の添加に対する神経細胞内におけるサイクリン D 1 の発現をウェ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。

【発明を実施するための形態】

10

【0009】

[DYRK 阻害能 / CLK 阻害能を有する化合物]

本開示において「DYRK」とは Dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase ファミリーに属するリン酸化酵素をいう。本開示において「CLK」とは CDC-like kinase ファミリーに属するリン酸化酵素をいう。本開示において「阻害能」とは、一又は複数の実施形態において、リン酸化酵素活性に対する阻害能をいう。

【0010】

DYRK 阻害能を有するとは、一又は複数の実施形態において、DYRK ファミリーに属するリン酸化酵素の少なくとも 1 つに対して阻害能を有することであり、その他の一又は複数の実施形態において、DYRK ファミリーに属するリン酸化酵素の少なくとも 1 つのリン酸化活性を阻害する活性を有することである。DYRK 阻害能を有する化合物は、一又は複数の実施形態において、DYRK1A、DYRK1B、及び DYRK2 からなる群から選択される少なくとも 1 つに対して阻害能を有し、その他の一又は複数の実施形態において、少なくとも DYRK1A に対して阻害能を有する。

20

【0011】

CLK 阻害能を有するとは、一又は複数の実施形態において、CLK ファミリーに属するリン酸化酵素の少なくとも 1 つに対して阻害能を有することであり、その他の一又は複数の実施形態において、CLK ファミリーに属するリン酸化酵素の少なくとも 1 つのリン酸化活性を阻害する活性を有することである。CLK 阻害能を有する化合物は、一又は複数の実施形態において、CLK1、CLK2、CLK3 及び CLK4 からなる群から選択される少なくとも 1 つに対して阻害能を有する。

30

【0012】

本開示においてリン酸化酵素に対して阻害能を有する化合物とは、一又は複数の実施形態において、インビトロ及びインビボの少なくとも一方における公知の蛋白質リン酸化活性阻害のアッセイ系において、前記化合物を加えた場合の蛋白質リン酸化活性を、前記化合物を加えないコントロールと比べて、例えば 60% 以下、好ましくは 50% 以下、より好ましくは 40% 以下、さらに好ましくは 30% 以下、さらにより好ましくは 20% 以下、特に好ましくは 10% 以下にまで阻害できる化合物をいう。前記アッセイ系において、添加する化合物の量は、一又は複数の実施形態において、0.01 ~ 10 μ M である。蛋白質リン酸化活性阻害アッセイとしては、一又は複数の実施形態において、WO 2010/010791 に開示されるインビトロ及び / 又はインビボにおけるアッセイが挙げられる。

40

【0013】

本開示は、一又は複数の実施形態において、DYRK 阻害活性を有する化合物が、神経新生や神経細胞増殖を活性化し得るという知見に基づく。したがって、本開示は、一態様において、神経新生又は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 DYRK 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。

【0014】

本開示の組成物により神経新生又は神経細胞増殖が活性化されるメカニズムの詳細は明

50

らかではないが、以下のように推測される。すなわち、DYRKは細胞増殖を正に制御するサイクリンD1をリン酸化することにより分解経路へ導くと考えられ、DYRK阻害活性を有する化合物が働くことで、サイクリンD1の分解が抑制されサイクリンD1の量が増加し、細胞増殖が促進される。但し、本開示はこのメカニズムに限定されて解釈されなくてもよい。

【0015】

本態様に係る組成物における有効成分は、一又は複数の実施形態において、DYRK阻害能に加えて、CLK阻害能を有する。

【0016】

〔神経新生の活性化〕

本態様に係る組成物は、一又は複数の実施形態において、神経新生の活性化という効果を奏する。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。前記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。本態様に係る組成物は、一又は複数の実施形態において、医薬組成物である。

10

【0017】

本態様の組成物又は医薬組成物によれば、一又は複数の実施形態において、神経新生を活性化できるから、対象に投与することによって、中枢及び／又は末梢神経系の疾患又は障害の予防、改善、進行抑制、及び／又は、治療に効果を示しうる。中枢及び／又は末梢神経系の疾患又は障害は、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。器質性精神障害には、一又は複数の実施形態において、外傷、感染、血管障害、変性・代謝障害によって引き起こされるアルツハイマー病若しくはその他の認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、神経外傷性疾患、軽度認知症（MCI:マイルドコグニティブインペアメント）、脳梗塞後の精神症状（うつ症状や記憶障害）、（短時間の心臓停止による）虚血性海馬障害、脊髄損傷、手術によって引き起こされる開口性または貫通性の頭部外傷、または例えば頭部領域への損傷によって引き起こされる閉鎖性頭部外傷障害等が挙げられる。

20

30

【0018】

したがって、本開示は、一又は複数の実施形態において、中枢及び／又は末梢神経系の疾患又は障害の予防、改善、進行抑制、及び／又は、治療のための医薬組成物であって、有効成分としてDYRK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、又は、DYRK阻害能及びCLK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、を含有する医薬組成物に関する。

【0019】

本開示は、一又は複数の実施形態において、本開示に係る医薬組成物を対象に投与することを含む、神経新生の活性化方法に関する。対象としては、一又は複数の実施形態において、哺乳類、ヒト、又は、ヒト以外の哺乳類が挙げられる。本開示は、その他の一又は複数の実施形態において、本開示に係る医薬組成物を対象に投与することを含む、中枢及び／又は末梢神経系の疾患又は障害の予防、改善、進行抑制、及び／又は、治療方法に関する。また、本開示は、一又は複数の実施形態において、本開示に係る神経新生の活性化方法における本開示に係る医薬組成物の使用に関する。本開示は、その他の一又は複数の実施形態において、本開示の中枢及び／又は末梢神経系の疾患又は障害の予防、改善、進行抑制、及び／又は、治療方法における本開示に係る医薬組成物の使用に関する。さらに、本開示は、一又は複数の実施形態において、本開示に係る神経新生の活性化のための医

40

50

薬組成物を製造するためのDYRK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、又は、DYRK阻害能及びCLK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、本開示に係る中枢及び／又は末梢神経系の疾患又は障害の予防、改善、進行抑制、及び／又は、治療のための医薬組成物を製造するためのDYRK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、又は、DYRK阻害能及びCLK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に関する。

【0020】

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；

〔a1〕 神経新生を活性化するための組成物であって、有効成分としてDYRK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。

〔a2〕 有効成分である前記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が、さらにCLK阻害能を有する、〔a1〕記載の組成物。

〔a3〕 医薬組成物である、〔a1〕又は〔a2〕に記載の組成物。

〔a4〕 中枢及び／又は末梢神経系の疾患又は障害の予防、改善、進行抑制、及び／又は、治療のための医薬組成物であって、有効成分としてDYRK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、又は、DYRK阻害能及びCLK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医薬組成物。

〔a5〕 有効成分としてDYRK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、又は、DYRK阻害能及びCLK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医薬組成物を対象に投与することを含む、対象の神経新生を活性化する方法。

〔a6〕 有効成分としてDYRK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、又は、DYRK阻害能及びCLK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医薬組成物を対象に投与することを含む、中枢及び／又は末梢神経系の疾患又は障害の予防、改善、進行抑制、及び／又は、治療方法。

〔a7〕 神経新生の活性化における、有効成分としてDYRK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、又は、DYRK阻害能及びCLK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医薬組成物の使用。

〔a8〕 中枢及び／又は末梢神経系の疾患又は障害の予防、改善、進行抑制、及び／又は、治療における、有効成分としてDYRK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、又は、DYRK阻害能及びCLK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医薬組成物の使用。

〔a9〕 神経新生を活性化する医薬組成物の製造における、有効成分としてDYRK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、又は、DYRK阻害能及びCLK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。

〔a10〕 中枢及び／又は末梢神経系の疾患又は障害の予防、改善、進行抑制、及び／又は、治療のための医薬組成物の製造における、有効成分としてDYRK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、又は、DYRK阻害能及びCLK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。

【0021】

〔神経細胞増殖の活性化〕

DYRK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、又は、DYRK阻害能及びCLK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

10

20

30

40

50

する。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。

10

20

30

40

50

【0022】

したがって、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DYRK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、又は、DYRK阻害能及びCLK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。

【0023】

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。

【0024】

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DYRK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、又は、DYRK阻害能及びCLK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。

【0025】

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。

【0026】

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；

〔b1〕 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DYRK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。

〔b2〕 有効成分である前記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が、さらにCLK阻害能を有する、〔b1〕記載の組成物。

〔b3〕 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DYRK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、又は、DYRK阻害能及びCLK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。

〔b4〕 医薬組成物である、〔b1〕から〔b3〕のいずれかに記載の組成物。

〔b5〕 有効成分としてDYRK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、又は、DYRK阻害能及びCLK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。

〔b6〕 有効成分としてDYRK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、又は、DYRK阻害能及びCLK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。

〔b7〕 神経細胞増殖の活性化における、有効成分としてDYRK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、又は、DYRK阻害能及びCLK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。

〔b8〕 神経（幹）細胞の調製における、有効成分としてDYRK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、又は、DYRK阻害能及びCLK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。

〔b9〕 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DYRK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、又は、DYRK阻害能及びCLK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。

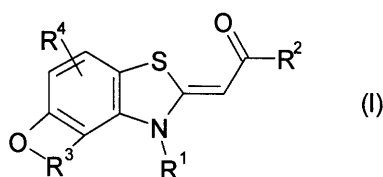
〔b10〕 神経（幹）細胞の調製のための組成物の製造における、有効成分としてDYRK阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩、又は、DYRK阻害能及びCLK阻害能を有する化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩の使用。

【0027】

〔一般式（I）で表される化合物〕

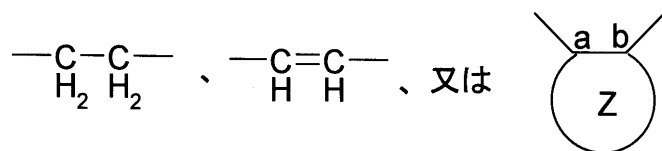
本開示は、一又は複数の実施形態において、下記一般式（I）で表される化合物若しくはそのプロドラッグ又はその製薬上許容される塩に関する。

【化3】



〔式（I）において、R¹及びR²は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆炭化水素鎖であり、R³は、

【化4】



であり、Zは、a及びbで印をつけた原子と共に、1つのベンゼン環、1つの複素芳香族環、1つ以上のベンゼン環が縮合した芳香族環、1つ以上の複素芳香族環が縮合した複素芳香族環、1つ以上のベンゼン環と1つ以上の複素芳香族環とが縮合した混合縮合多環、及び、環状脂肪族からなる群から選択される環を形成し、前記環は水素原子、ハロゲン原子又はC₁₋₆アルキル基である置換基を1つ以上有してもよく、R⁴は、水素原子、ハロゲン原子又はC₁₋₆アルキル基である。]

【0028】

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、生体内で容易に加水分解され、式（I）で表される化合物を再生するものが挙げられ、例えば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。また、例えば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。また例えば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、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。

10

20

30

40

50

【0029】

本開示において「 C_{1-6} 炭化水素鎖」とは、炭素数 1 ~ 6 個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を 1 個除いて誘導される一価の基をいう。炭化水素鎖は、一又は複数の実施形態において、直鎖構造でも分岐鎖構造でも環状構造でもよく、アルキル基、アルケニル基、フェニル基、又はシクロアルキル基が挙げられる。本開示において「 C_{1-6} アルキル基」は、一又は複数の実施形態において、メチル基、エチル基、1 - プロピル基、2 - プロピル基、2 - メチル - 1 - プロピル基、2 - メチル - 2 - プロピル基、1 - ブチル基、2 - ブチル基、1 - ペンチル基、2 - ペンチル基、3 - ペンチル基、2 - メチル - 1 - ブチル基、3 - メチル - 1 - ブチル基、2 - メチル - 2 - ブチル基、3 - メチル - 2 - ブチル基、2, 2 - ジメチル - 1 - プロピル基、1 - ヘキシル基、2 - ヘキシル基、3 - ヘキシル基、2 - メチル - 1 - ペンチル基、3 - メチル - 1 - ペンチル基、4 - メチル - 1 - ペンチル基、2 - メチル - 2 - ペンチル基、3 - メチル - 2 - ペンチル基、4 - メチル - 2 - ペンチル基、2 - メチル - 3 - ペンチル基、3 - メチル - 3 - ペンチル基、2, 3 - ジメチル - 1 - ブチル基、3, 3 - ジメチル - 1 - ブチル基、2, 2 - ジメチル - 1 - ブチル基、2 - エチル - 1 - ブチル基、3, 3 - ジメチル - 2 - ブチル基、2, 3 - ジメチル - 2 - ブチル基等が挙げられる。

【0030】

本開示において「複素環」とは、環を構成する原子中に 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含有し、環中に二重結合を含んでいてもよく、非芳香族性の環又は芳香族性の環を意味する。本開示において「複素芳香環」とは、芳香族性の複素環を意味する。本開示において「ヘテロ原子」とは、硫黄原子、酸素原子又は窒素原子を意味する。

【0031】

本開示において「環状脂肪族」とは、環状構造を有する脂肪族を意味する。環状脂肪族の基としては、例えば、炭素数 3 ~ 10 個の環状脂肪族基が挙げられ、複数の環から構成される縮環構造を有する環状脂肪族基であってもよい。具体的には例えば、炭素数 3 ~ 10 のシクロアルキル基、環状エーテル基、デカヒドロナフチル基及びアダマンチル基等が挙げられる。炭素数 3 ~ 10 個の環状脂肪族基の具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

【0032】

本開示において「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。

【0033】

前記無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などが挙げられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、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。

【0034】

前記無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、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、アンモニウム塩などが挙げられる。前記有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などが挙げられる。

10

【0035】

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

【0036】

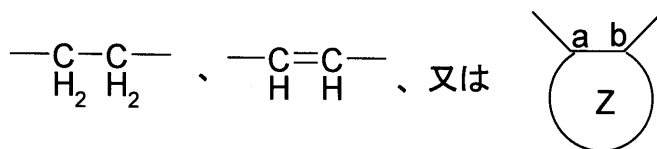
本開示において「化合物の塩」には、化合物が大気中に放置されることにより、水分を吸収して形成されうる水和物が包含され得る。また、本開示において「化合物の塩」には、化合物が他のある種の溶媒を吸収して形成されうる溶媒和物も包含され得る。

20

【0037】

一般式(I)中、 R^1 は、一又は複数の実施形態において、 C_{1-6} アルキル基であり、さらなる一又は複数の実施形態において、メチル基、エチル基、又はプロピル基である。一般式(I)中、 R^2 は、一又は複数の実施形態において、 C_{1-6} アルキル基であり、さらなる一又は複数の実施形態において、メチル基である。一般式(I)中、 R^3 は、一又は複数の実施形態において、

【化5】



30

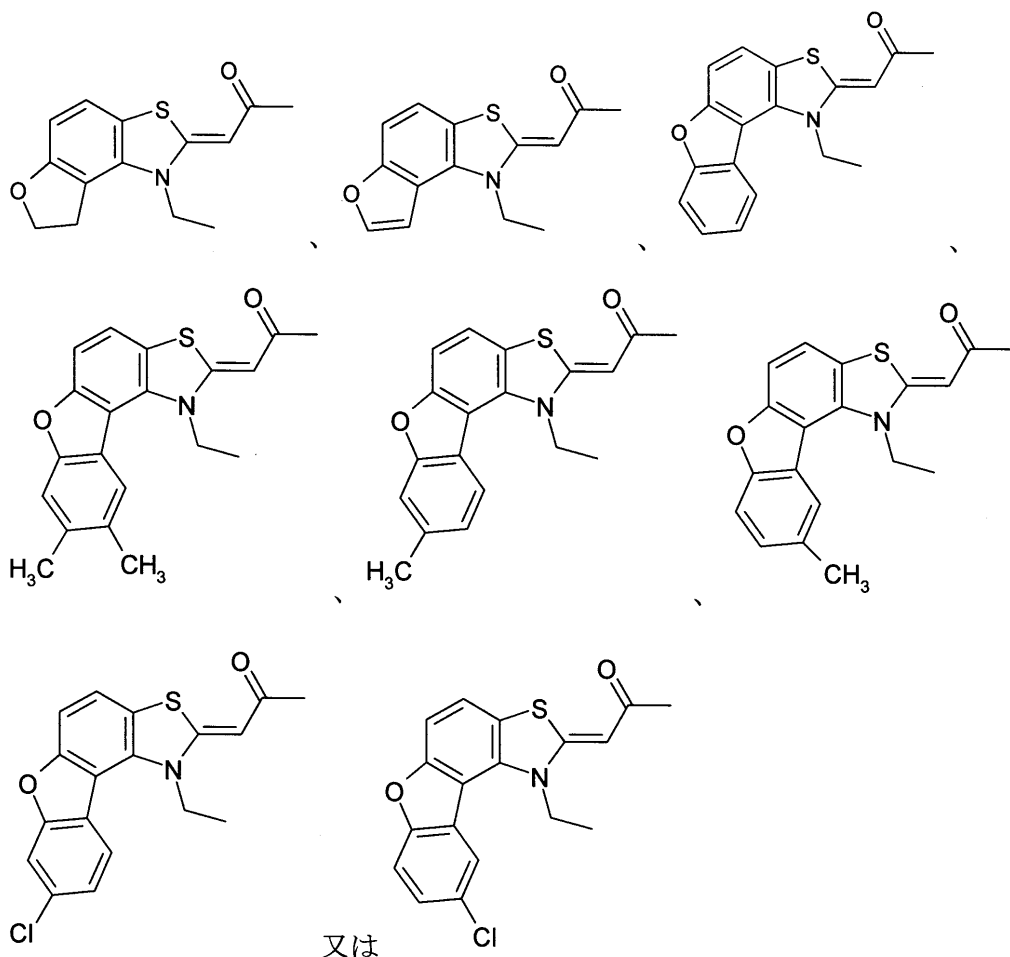
である。 R^3 は、一又は複数の実施形態において、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}=\text{CH}-$ である。Zは、一又は複数の実施形態において、a及びbで印をつけた原子と共に、1つのベンゼン環を形成する。一般式(I)中、 R^4 は、一又は複数の実施形態において、水素原子である。

【0038】

前記一般式(I)で表される化合物は、一又は複数の実施形態において、

40

【化 6】



10

20

で表される化合物である。

【 0 0 3 9 】

本開示の一又は複数の実施形態において、上記一般式 (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は、DYRK阻害能を有する。本開示の一又は複数の実施形態において、上記一般式 (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は、DYRK阻害能及びCLK阻害能を有する。

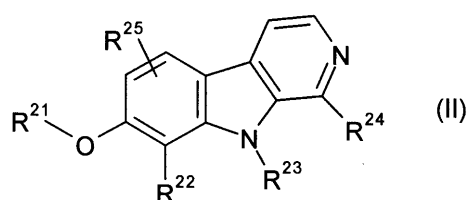
30

【 0 0 4 0 】

[一般式 (II) で表される化合物]

本開示は、一又は複数の実施形態において、下記一般式 (II) 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関する。

【化 7】



40

[式 (II) において、 R^{21} 及び R^{23} は、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} 直鎖若しくは分枝若しくは環状のアルキル基、ベンジル若しくはヘテロアリールメチル基、置換若しくは無置換のアリール基、又は置換若しくは無置換のヘテロアリール基であり、 R^{22} は、 $-R^{26}$ 、 $-C(R^{26})_2$ 、 $-CH=CH-R^{26}$ 、及び $-O-(CH_2)_n-R^{26}$ からなる群から選択され、 n は 1 ~ 6 であり、 R^{26} は、水素原子、水酸基、 C_{1-8} アルキル基、 $-Si(R^{27})_3$ 、並びに、置換若しくは無置換のフェニル基、単環式複素芳香環基及

50

び環状脂肪族基からなる群から選択され、或いは、 R^{21} と R^{22} は結合して環を形成し、 $-R^{21}-R^{22}-$ が、 $-(CH_2)_m-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_m-O-$ 、及び、ハロゲン原子で置換されたこれらのものからなる群から選択され、 m は1～6であり、 R^{27} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、トリハロメチル基、又は水酸基であり、 $-Si(R^{27})_3$ 中の3つの R^{27} はそれぞれ異なってもよい。 R^{24} 、 R^{25} は、水素原子又は C_{1-6} アルキル基である。]

【0041】

式(II)において、ヘテロアリール(ヘテロアリールメチル基におけるヘテロアリールを含む)としては、一又は複数の実施形態において、窒素原子を1～2個含む5～6員単環式の基、窒素原子を1～2個と酸素原子を1個若しくは硫黄原子を1個とを含む5～6員単環式の基、酸素原子を1個若しくは硫黄原子を1個含む5員単環式の基、窒素原子1～4個を含み、6員環と5又は6員環が縮合した二環式の基などが挙げられる。また、そのたの一又は複数の実施形態において、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、3-オキサジアゾリル、2-イミダゾリル、2-チアゾリル、3-イソチアゾリル、2-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、2-フリル、3-フリル、3-ピロリル、2-キノリル、8-キノリル、2-キナゾリニル、8-プリニルが挙げられる。アリール基としては、フェニル基、ナフチル基等の炭素原子数10個以下のアリール基が挙げられる。

【0042】

式(II)において、フェニル基、単環式複素芳香環基及び環状脂肪族基、並びに、アリール基及びヘテロアリール(ヘテロアリールメチル基におけるヘテロアリールを含む)基の置換基としては、一個又は同一若しくは異なって複数個あってもよく、一又は複数の実施形態において、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、又は低級アルキルスルホンアミド基が挙げられる。ハロゲン原子は、一又は複数の実施形態において、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素の原子が挙げられる。低級アルキルは、一又は複数の実施形態において、前記定義の「 C_{1-6} アルキル基」が挙げられる。

【0043】

前記一般式(II)中、 R^{21} は、一又は複数の実施形態において、水素原子、 C_{1-3} アルキル基である。 R^{22} は、一又は複数の実施形態において、 $-R^{26}$ 又は $-C(R^{26})_2$ であり、 R^{26} は、一又は複数の実施形態において、 $-Si(R^{27})_3$ 、或いは、置換若しくは無置換のフェニル基、単環式複素芳香環基及び環状脂肪族基からなる群から選択され、 R^{27} は、一又は複数の実施形態において C_{1-3} アルキル基である。 R^{23} は、一又は複数の実施形態において、水素原子、 C_{1-6} アルキル基である。 R^{24} 及び R^{25} 、一又は複数の実施形態において、水素原子、 C_{1-3} アルキル基である。

【0044】

また、式(II)で表される化合物は、一又は複数の実施形態において、*Harmin*eを含まず、また、一又は複数の実施形態において、式(III)における R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} が*Harmin*eとなる組み合わせ(R^{21} がメチル基、 R^{22} 及び R^{23} が水素原子、 R^{24} がメチル基、かつ、 R^{25} が水素原子の組み合わせ)ではない。

【0045】

前記一般式(II)で表される化合物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、

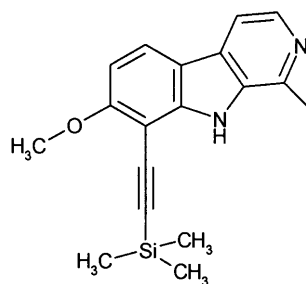
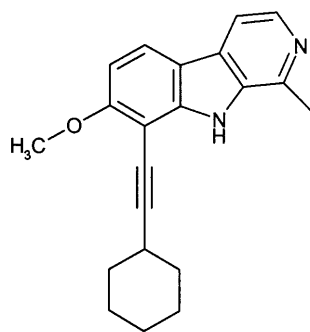
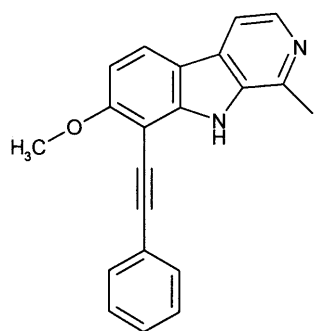
10

20

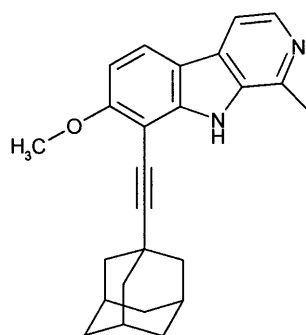
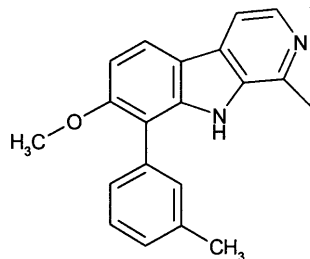
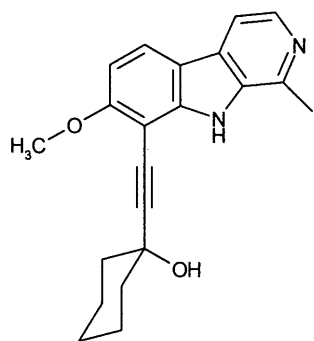
30

40

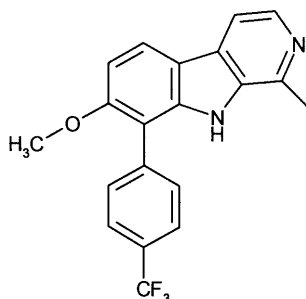
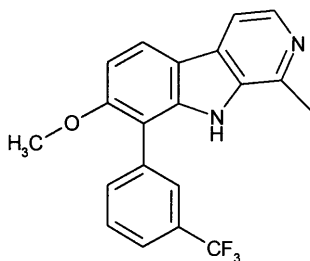
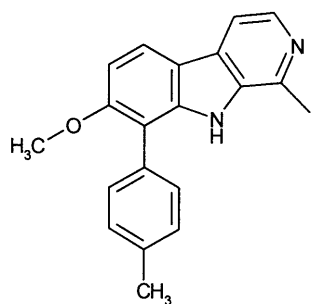
【化 8】



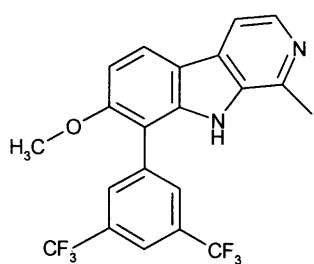
10



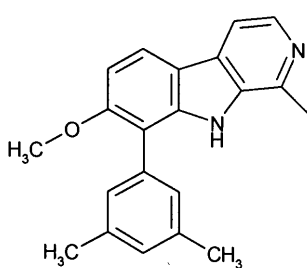
20



30



又は



で表される化合物又はその製薬上許容される塩である。

40

【0046】

本開示の一又は複数の実施形態において、上記一般式(II)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は、DYRK阻害能を有する。本開示の一又は複数の実施形態において、上記一般式(II)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は、DYRK阻害能及びCLK阻害能を有する。

【0047】

〔神経新生の活性化〕

一般式(I)又は(II)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は、一又は複数の実施形態において、神経新生の活性化という効果を奏する。本開示において「神経新生の活性化」は、上述のとおり、一又は複数の実施形態におい

50

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。本態様に係る組成物は、一又は複数の実施形態において、医薬組成物である。

【0048】

したがって、本開示は、一態様において、神経新生を活性化するための医薬組成物であって、有効成分として一般式(I)又は(II)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医薬組成物に関する。一般式(I)又は(II)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。それにより、より効果的に神経新生を活性化しうる。

10

【0049】

本態様の組成物又は医薬組成物によれば、一又は複数の実施形態において、神経新生を活性化できるから、対象に投与することによって、中枢及び/又は末梢神経系の疾患又は障害の予防、改善、進行抑制、及び/又は、治療に効果を示しうる。中枢及び/又は末梢神経系の疾患又は障害は、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。器質性精神障害には、一又は複数の実施形態において、外傷、感染、血管障害、変性・代謝障害によって引き起こされるアルツハイマー病若しくはその他の認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、神経外傷性疾患、軽度認知症(MCI:マイルドコグニティブインペアメント)、脳梗塞後の精神症状(うつ症状や記憶障害)、(短時間の心臓停止による)虚血性海馬障害、脊髄損傷、手術によって引き起こされる開口性または貫通性の頭部外傷、または例えば頭部領域への損傷によって引き起こされる閉鎖性頭部外傷障害等が挙げられる。

20

【0050】

したがって、本開示は、一又は複数の実施形態において、中枢及び/又は末梢神経系の疾患又は障害の予防、改善、進行抑制、及び/又は、治療のための医薬組成物であって、有効成分として一般式(I)又は(II)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医薬組成物に関する。

【0051】

本開示は、一又は複数の実施形態において、本開示に係る医薬組成物を対象に投与することを含む、神経新生の活性化方法に関する。対象としては、一又は複数の実施形態において、哺乳類、ヒト、又は、ヒト以外の哺乳類が挙げられる。本開示は、その他の一又は複数の実施形態において、本開示に係る医薬組成物を対象に投与することを含む、中枢及び/又は末梢神経系の疾患又は障害の予防、改善、進行抑制、及び/又は、治療方法に関する。また、本開示は、一又は複数の実施形態において、本開示に係る神経新生の活性化方法における本開示に係る医薬組成物の使用に関する。本開示は、その他の一又は複数の実施形態において、本開示の中枢及び/又は末梢神経系の疾患又は障害の予防、改善、進行抑制、及び/又は、治療方法における本開示に係る医薬組成物の使用に関する。さらに、本開示は、一又は複数の実施形態において、本開示に係る神経新生の活性化のための医薬組成物を製造するための一般式(I)又は(II)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。本開示は、一又は複数の実施形態において、本開示に係る中枢及び/又は末梢神経系の疾患又は障害の予防、改善、進行抑制、及び/又は、治療のための医薬組成物を製造するための一般式(I)又は(II)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。

30

40

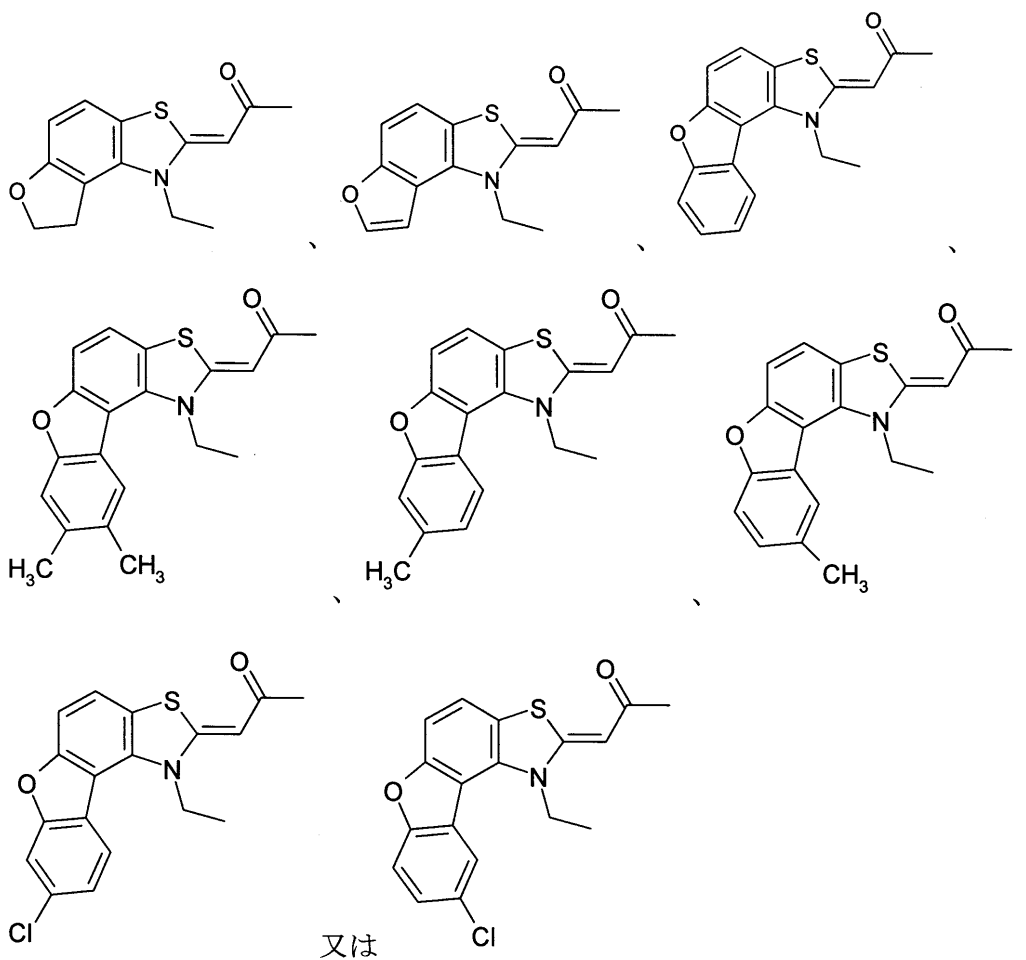
【0052】

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；

〔c1〕 神経新生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)又は(II)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。

50

〔c2〕 前記一般式（Ⅰ）で表される化合物は、
【化 9】

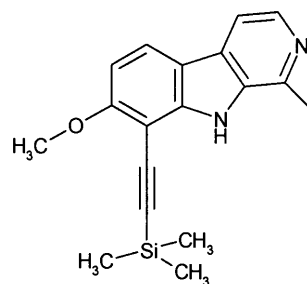
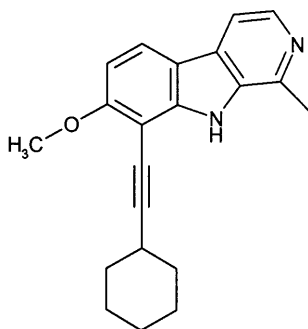
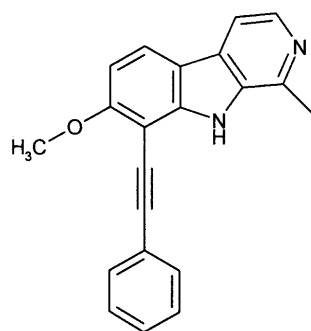


で表される化合物である、〔c1〕記載の組成物。

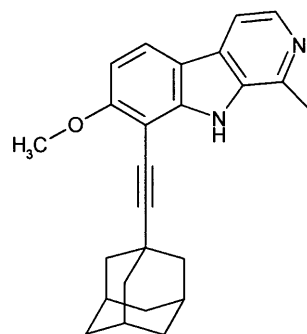
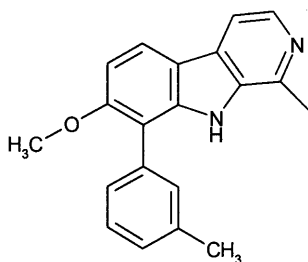
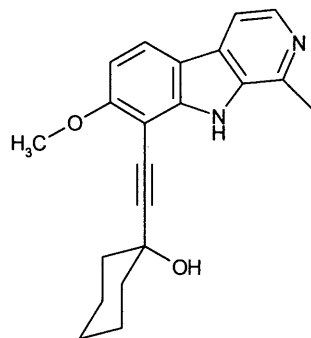
30

〔c3〕 前記一般式（Ⅱ）で表される化合物は、

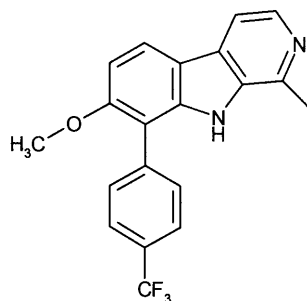
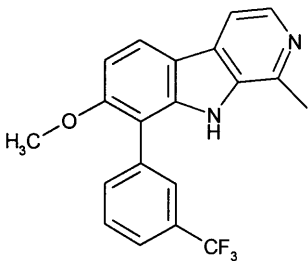
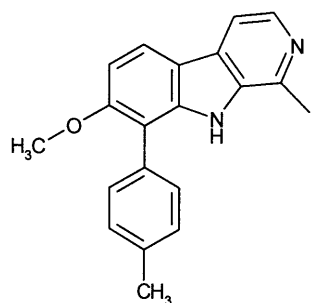
【化 10】



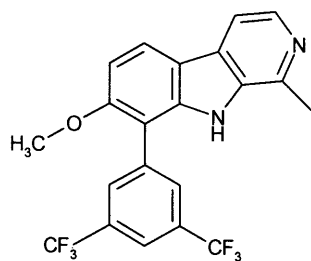
10



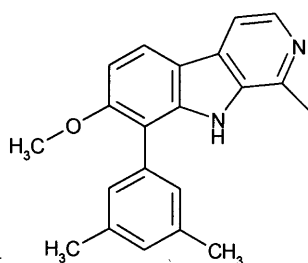
20



30



又は



で表される化合物である、〔c1〕記載の組成物。

40

〔c4〕 一般式（Ⅰ）又は（Ⅱ）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が、D Y R K 阻害能を有する、〔c1〕から〔c3〕のいずれかに記載の組成物。

〔c5〕 前記一般式（Ⅰ）又は（Ⅱ）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が、さらにC L K 阻害能を有する、〔c1〕から〔c4〕のいずれかに記載の組成物。

〔c6〕 医薬組成物である、〔c1〕から〔c5〕のいずれかに記載の組成物。

〔c7〕 中枢及び／又は末梢神経系の疾患又は障害の予防、改善、進行抑制、及び／又は、治療のための医薬組成物であって、有効成分として〔c1〕から〔c5〕のいずれかに記載の一般式（Ⅰ）又は（Ⅱ）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

50

上許容される塩を含有する医薬組成物。

〔c8〕 有効成分として〔c1〕から〔c5〕のいずれかに記載の一般式（Ⅰ）又は（ⅠⅠ）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医薬組成物を対象に投与することを含む、対象の神経新生を活性化する方法。

〔c9〕 有効成分として〔c1〕から〔c5〕のいずれかに記載の一般式（Ⅰ）又は（ⅠⅠ）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医薬組成物を対象に投与することを含む、中枢及び／又は末梢神経系の疾患又は障害の予防、改善、進行抑制、及び／又は、治療方法。

〔c10〕 神経新生の活性化における、有効成分として〔c1〕から〔c5〕のいずれかに記載の一般式（Ⅰ）又は（ⅠⅠ）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医薬組成物の使用。

〔c11〕 中枢及び／又は末梢神経系の疾患又は障害の予防、改善、進行抑制、及び／又は、治療における、有効成分として〔c1〕から〔c5〕のいずれかに記載の一般式（Ⅰ）又は（ⅠⅠ）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医薬組成物の使用。

〔c12〕 神経新生を活性化する医薬組成物の製造における、有効成分として〔c1〕から〔c5〕のいずれかに記載の一般式（Ⅰ）又は（ⅠⅠ）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。

〔c13〕 中枢及び／又は末梢神経系の疾患又は障害の予防、改善、進行抑制、及び／又は、治療のための医薬組成物の製造における、有効成分として〔c1〕から〔c5〕のいずれかに記載の一般式（Ⅰ）又は（ⅠⅠ）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。

【0053】

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。

【0054】

前記賦形剤としては、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エノール類；チメロサル；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。

【0055】

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、蒸留水等を使用することができ、必要に応じて界面活性

10

20

30

40

50

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、ラウロマクロゴール等を挙げることができる。

【0056】

本開示にかかる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、有効成分である前記一般式 (I) 又は (II) 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、前記一般式 (I) 又は (II) で表される化合物に換算して、下限として 0.01 mg (好ましくは 0.1 mg)、上限として、2000 mg (好ましくは 500 mg、より好ましくは 100 mg) 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 0.001 mg (好ましくは 0.01 mg)、上限として、500 mg (好ましくは 50 mg) 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。

10

【0057】

[神経細胞増殖の活性化]

一般式 (I) 又は (II) 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。本開示において「神経細胞増殖の活性化」は、上述のとおり、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、上述のとおり、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。

20

【0058】

したがって、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、有効成分として一般式 (I) 又は (II) 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。なお、本態様の組成物は、医薬組成物であってもよい。

30

【0059】

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。

【0060】

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) 又は (II) 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。

40

【0061】

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。

【0062】

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；

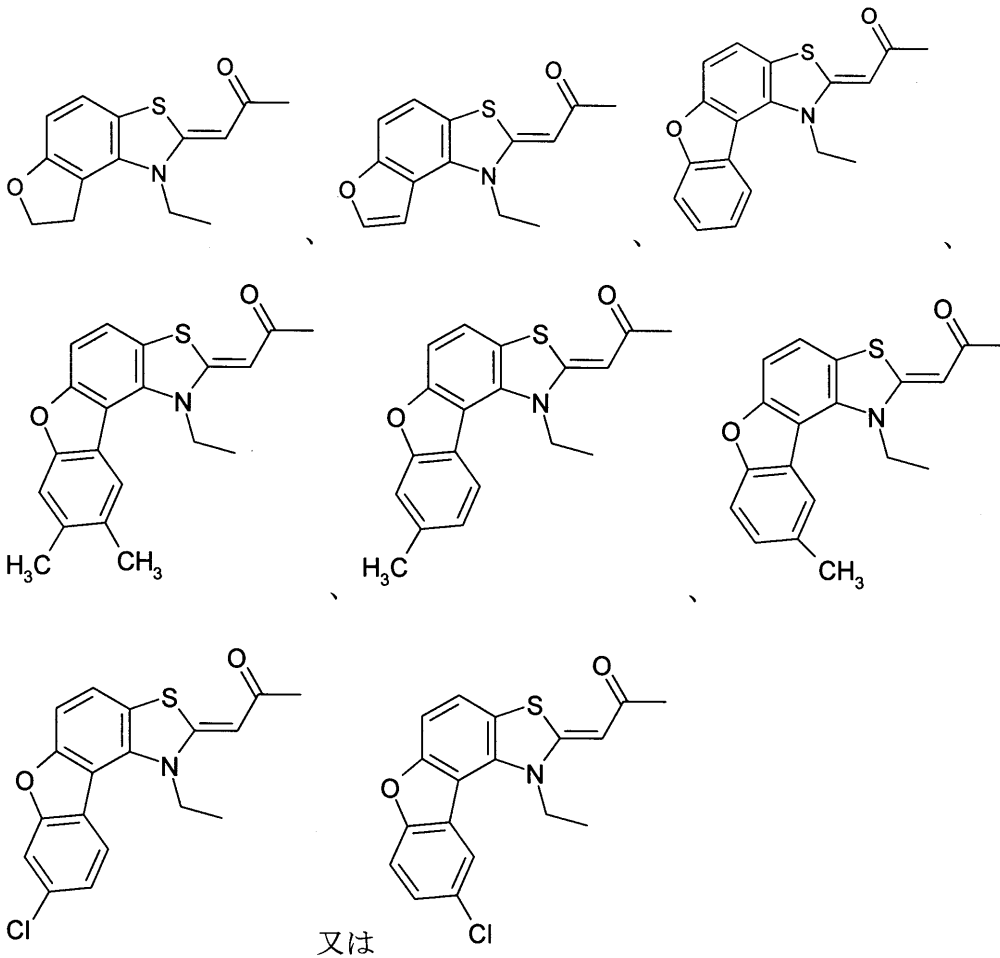
[d1] 神経細胞増殖を活性化するための組成物であって、有効成分として一般式 (I

50

）又は（ⅠⅠ）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。

〔d2〕 前記一般式（Ⅰ）で表される化合物は、

【化 1 1】



で表される化合物である、〔d1〕記載の組成物。

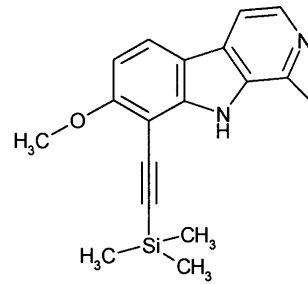
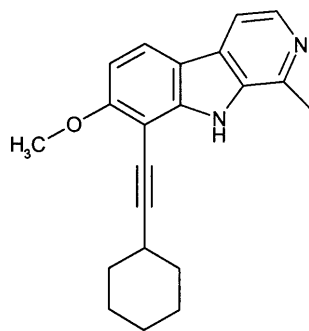
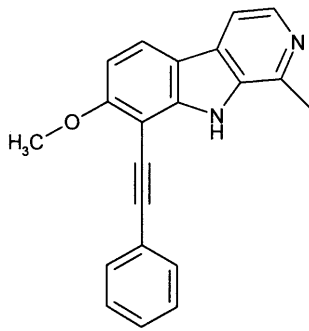
〔d3〕 前記一般式（ⅠⅠ）で表される化合物は、

10

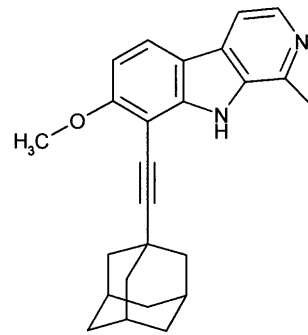
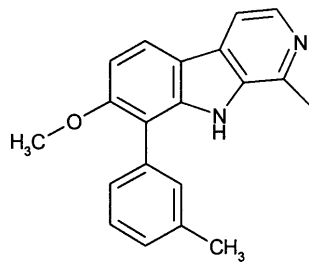
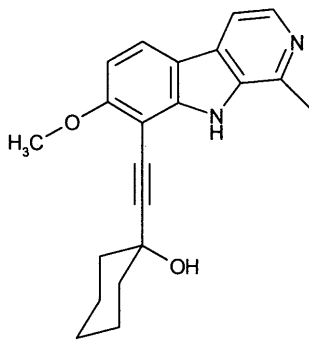
20

30

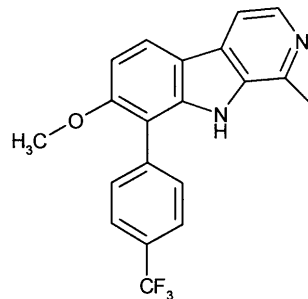
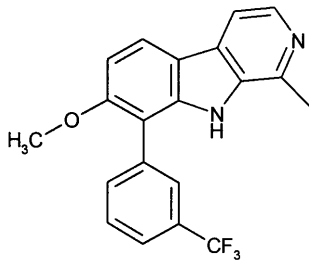
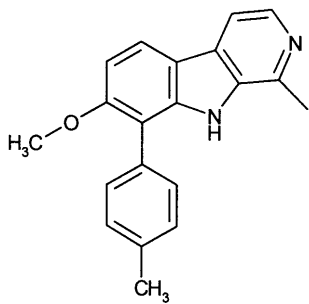
【化 1 2】



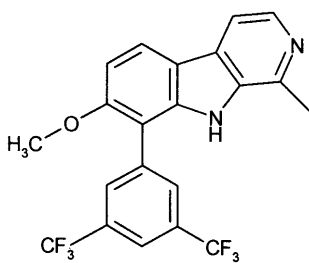
10



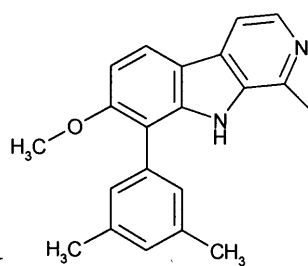
20



30



又は



40

で表される化合物である、〔d1〕記載の組成物。

〔d4〕 一般式（I）又は（II）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が、DYRK阻害能を有する、〔d1〕から〔d3〕のいずれかに記載の組成物。

〔d5〕 前記一般式（I）又は（II）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が、さらにCLK阻害能を有する、〔d1〕から〔d4〕のいずれかに記載の組成物。

〔d6〕 医薬組成物である、〔d1〕から〔d5〕のいずれかに記載の組成物。

〔d7〕 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〔d1〕から〔d5〕のいずれかに記載の一般式（I）又は（II）で表される化合物若しくは

50

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。

〔d8〕 有効成分として〔d1〕から〔d5〕のいずれかに記載の一般式（Ⅰ）又は（ⅠⅠ）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。

〔d9〕 有効成分として〔d1〕から〔d5〕のいずれかに記載の一般式（Ⅰ）又は（ⅠⅠ）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。

〔d10〕 神経細胞増殖の活性化における、有効成分として〔d1〕から〔d5〕のいずれかに記載の一般式（Ⅰ）又は（ⅠⅠ）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医薬組成物の使用。

〔d11〕 神経（幹）細胞の調製における、有効成分として〔d1〕から〔d5〕のいずれかに記載の一般式（Ⅰ）又は（ⅠⅠ）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医薬組成物の使用。

〔d12〕 神経細胞増殖を活性化する医薬組成物の製造における、有効成分として〔d1〕から〔d5〕のいずれかに記載の一般式（Ⅰ）又は（ⅠⅠ）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。

〔d13〕 神経（幹）細胞の調製のための医薬組成物の製造における、有効成分として〔d1〕から〔d5〕のいずれかに記載の一般式（Ⅰ）又は（ⅠⅠ）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。

【実施例】

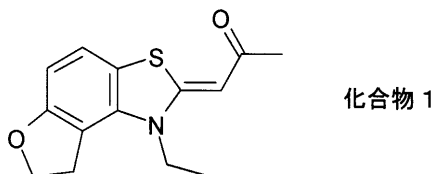
【0063】

以下、実施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、本開示はこれら実施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。

【0064】

製造例 1：化合物 1 の製造

【化 1 3】



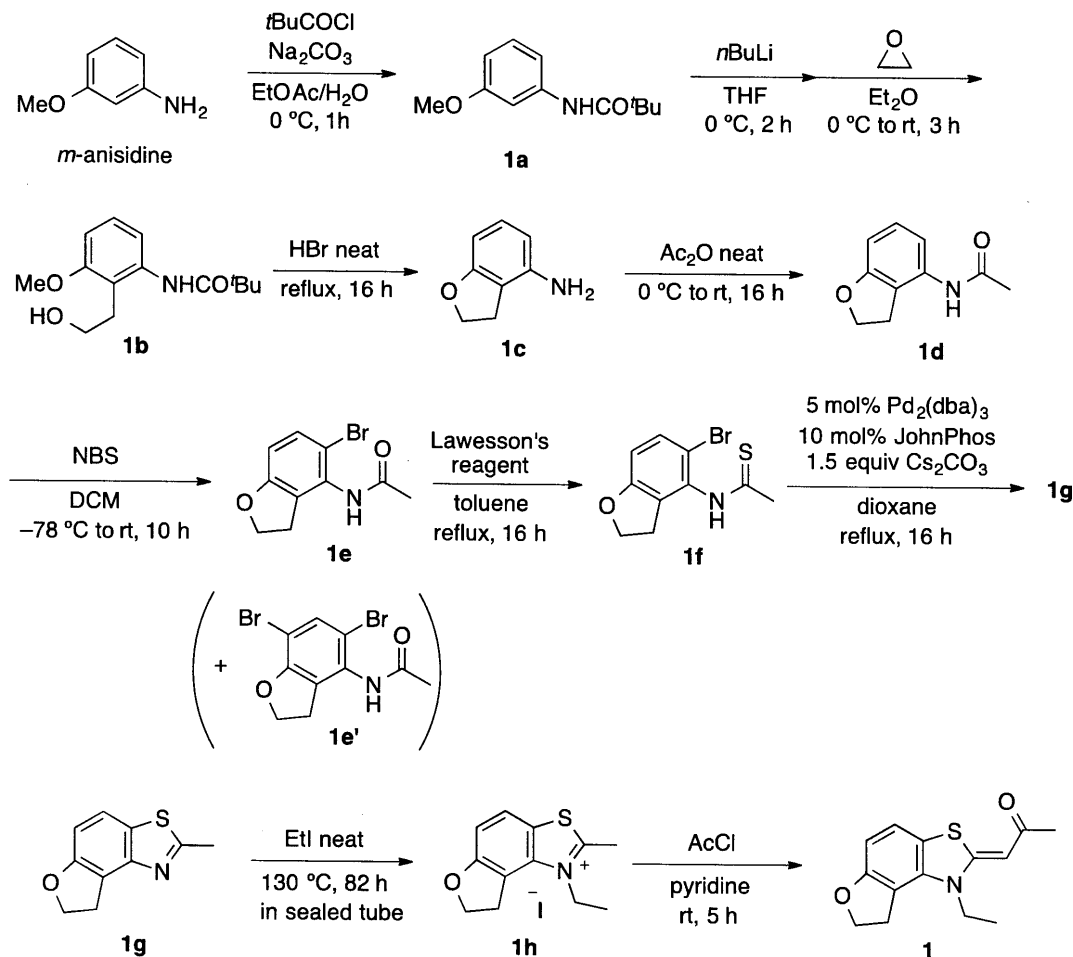
化合物 1 を以下のように製造した。

10

20

30

【化 1 4】



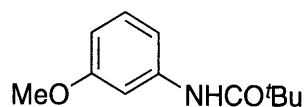
10

20

【 0 0 6 5】

N-(3-メトキシフェニル)ピバラミド (1a)の合成

【化 1 5】



30

アルゴン雰囲気下、*m*-アニシジン (*m*-anisidine) (21.9 mL, 195 mmol, 商用品) と炭酸ナトリウム一水和物 (sodium carbonate monohydrate) (62.0 g, 500 mmol, 商用品) の酢酸エチル (EtOAc) (300 mL) と精製水 (860 mL) の混合溶液に対して、0 °C 下、塩化ピバロイル (pivaloyl chloride) (25.0 mL, 205 mmol, 商用品) をゆっくりと滴下した。0 °C で1時間攪拌した後、有機層を分離し、水層を酢酸エチル (EtOAc) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を、酢酸エチル (EtOAc) を用いて再結晶することで、N-(3-メトキシフェニル)ピバラミド (N-(3-methoxyphenyl)pivalamide) (化合物1a) (40.2 g, 194 mmol, 99.5%) を無色の固体として得た。

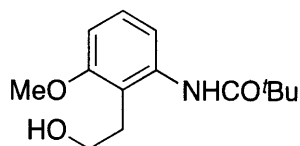
40

TLC $R_f = 0.50$ (n-hexane/EtOAc = 6/1)

【 0 0 6 6】

N-[2-(2-ヒドロキシエチル)-3-メトキシフェニル]ピバラミド(1b)の合成

【化 1 6】



アルゴン雰囲気下、化合物1a (30.0 g, 145 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (400 mL, 脱水, 商用品) 溶液に対して、0℃下、n-ブチルリチウム (nBuLi) (2.6 M in THF, 111 mL, 289 mmol, 商用品) をゆっくりと滴下した。0℃に保ちながら2時間攪拌した後、エチレンオキシド (ethylene oxide) (1.3 M エーテル溶液, 175 mL, 228 mmol, 商用品) をゆっくりと加え、0℃で1時間攪拌した。室温まで昇温した後、さらに2時間攪拌した。減圧濃縮し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (sat. NH₄Cl aq.) を加え、混合物を酢酸エチル (EtOAc) (100 mL × 4) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を、酢酸エチル (EtOAc) を用いて再結晶することで、N-[2-(2-ヒドロキシエチル)-3-メトキシフェニル]ピバラミド (N-[2-(2-hydroxyethyl)-3-methoxyphenyl]pivalamide) (化合物1b) (28.1 g, 112 mmol, 77.1%) を無色の固体として得た。

10

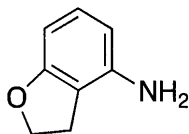
TLC R_f = 0.40 (n-hexane/EtOAc = 3/1)

【0 0 6 7】

4-アミノ-2,3-ジヒドロベンソフラン (1c) の合成

20

【化 1 7】



化合物1b (4.10 g, 16.3 mmol) を臭化水素酸 (HBr) (48% aqueous, 20.0 mL, 商用品) に溶解し、混合溶液を110℃で16時間加熱攪拌した。室温まで放冷した後、0℃下、水酸化ナトリウムの顆粒を少量ずつ加え、pHを9付近に調節した。混合物を酢酸エチル (EtOAc) (50 mL × 4) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧カラムクロマトグラフィー (Smart Flash EPCLC W-Prep 2XY system) (n-hexane/EtOAc = 1/1) により精製し、4-アミノ-2,3-ジヒドロベンソフラン (4-amino-2,3-dihydrobenzofuran) (化合物1c) (1.49 g, 11.0 mmol, 67.6%) を無色の固体として得た。

30

TLC R_f = 0.30 (n-hexane/EtOAc = 1/1)

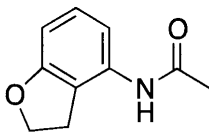
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (6.94 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 0.4, 7.6 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 0.4, 7.6 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.60 (brs, 2H), 3.02 (t, J = 8.4 Hz, 2H)。

【0 0 6 8】

4-アセチルアミノ-2,3-ジヒドロベンソフラン (1d) の合成

40

【化 1 8】



化合物1c (2.00 g, 14.8 mmol) を無水酢酸 (acetic anhydride) (15.0 mL, 商用品) に溶解し、混合溶液を室温で16時間攪拌した。反応終了後、混合物を減圧濃縮し、得られた茶色の固体を酢酸エチル (EtOAc) を用いて再結晶を行い、4-アセチルアミノ-2,3-ジヒドロベンソフラン (4-acetylamino-2,3-dihydrobenzofuran) (化合物1d) (2.10 g, 11.0 mmol, 74.3%) を無色の固体として得た。

50

9 mmol, 80.1%) を無色の固体として得た。

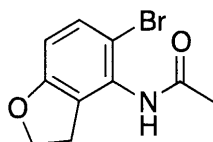
TLC R_f = 0.15 (n-hexane/EtOAc = 1/1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.18 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.04 (brs, 1H), 6.62 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H)。

【0069】

4-アセチルアミノ-5-ブromo-2,3-ジヒドロベンゾフラン (1e) の合成

【化19】



10

化合物1d (2.10 g, 11.9 mmol) のジクロロメタン (dichloromethane) (50 mL, 脱水, 商用品) 溶液に対して、N-ブromosuccinimide (N-bromosuccinimide) (2.31 g, 13.0 mmol, 商用品) を -78 °C 下、少量ずつ加え、10時間かけて室温まで昇温した。反応終了後、混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧カラムクロマトグラフィー (Smart Flash EPCLC W-Prep 2XY system) (n-hexane/EtOAc = 1/1) により精製し、4-アセチルアミノ-5-ブromo-2,3-ジヒドロベンゾフラン (4-acetyl-5-bromo-2,3-dihydrobenzofuran) (化合物1e) (1.76 g, 6.87 mmol, 57.8%) を無色の固体として得た。なお、この際、 ^1H NMR の解析から、ジブromo体1e' と考えられる生成物 (TLC R_f = 0.15 (n-hexane/EtOAc = 1/1)) の副成が確認された。

20

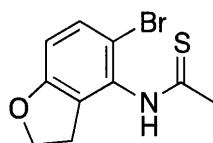
TLC R_f = 0.25 (n-hexane/EtOAc = 1/1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (brs, 1H), 6.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H)

【0070】

5-ブromo-4-チオアセチルアミノ-2,3-ジヒドロベンゾフラン (1f) の合成

【化20】



30

化合物1e (1.76 g, 6.87 mmol) とローソン試薬 (Lawesson's reagent) (1.01 g, 2.50 mmol, 商用品) をトルエン (toluene) (25 mL, 脱水, 商用品) に溶解し、16時間加熱還流した。室温まで放冷した後、混合物を減圧濃縮し、中圧カラムクロマトグラフィー (Smart Flash EPCLC W-Prep 2XY system) (n-hexane/EtOAc = 1/1) により精製し、5-ブromo-4-チオアセチルアミノ-2,3-ジヒドロベンゾフラン (5-bromo-4-thioacetyl-2,3-dihydrobenzofuran) (化合物1f) (1.86 g, 6.83 mmol, 99.5%) を薄茶色の固体として得た。

40

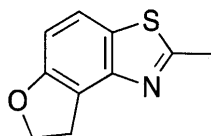
TLC R_f = 0.35 (n-hexane/EtOAc = 1/1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) for a mixture of two rotamers (70 : 30) 8.85 (brs, 0.3H), 8.33 (brs, 0.7H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 0.3H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 0.7H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 0.3H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 0.7H), 4.69-4.59 (m, 2H), 3.19-3.27 (m, 2H), 2.76 (s, 2.1H), 2.36 (s, 0.9H)。

【0071】

2-メチル-7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾール (1g) の合成

【化 2 1】



アルゴン雰囲気下、トリスジベンジリデンアセトン ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (237 mg, 0.259 mmol, 商用品)、(2-ビフェニル)-ジ-tert-ブチルホスフィン (2-biphenyl)-di-tert-butylphosphine (JohnPhos, 154 mg, 0.516 mmol, 商用品)、炭酸セシウム (Cs_2CO_3) (2.50 g, 7.67 mmol, 商用品) にジオキサン (dioxane) (30 mL, 脱水, 商用品) を加え、10分間攪拌した。この懸濁液に対して、化合物1f (1.40 g, 5.14 mmol) のジオキサン溶液 (20 mL, 脱水, 商用品) を加えた後、16時間加熱還流した。室温まで放冷した後、混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を中圧カラムクロマトグラフィー (Smart Flash EPCLC W-Prep 2 XY system) により精製し、2-メチル-7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾール (2-methyl-7,8-dihydrobenzofuro[4,5-d]thiazole) (化合物1g) (780 mg, 4.08 mmol, 79.2%) を薄黄色の固体として得た。

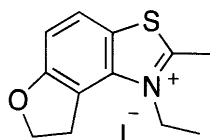
TLC R_f = 0.25 (n-hexane/EtOAc = 1/1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H)。

【0072】

1-エチル-2-メチル-7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾ-1-リウム ヨーゾド (1h) の合成

【化 2 2】



化合物1g (182 mg, 0.952 mmol) をヨードエタン (EtI) (3.0 mL, 商用品) に溶解し、混合溶液を130 (アルミヒートブロック温度) で82時間加熱攪拌した。室温まで放冷した後、ヨードエタンを減圧留去し、析出した固体を桐山ロータを用いて濾取した。ロータ上で固体を酢酸エチル (3 mL \times 4) を用いて洗浄した後、減圧下で乾燥し、1-エチル-2-メチル-7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾ-1-リウム ヨーゾド (1-ethyl-2-methyl-7,8-dihydrobenzofuro[4,5-d]thiazol-1-ium iodide) (化合物1h) (327 mg, 0.942 mmol, 98.9%) を薄黄色の固体として得た。

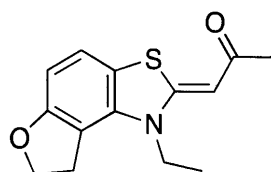
TLC a tailing spot R_f = 0.25 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 5/1)

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.76 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.59 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0073】

(Z)-1-[1-エチル-7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾル-2(1H)-イリデン]プロパン-2-オン (化合物 1) の合成

【化 2 3】



アルゴン雰囲気下、化合物1h (150 mg, 0.432 mmol) のピリジン (pyridine) (4.0 mL

、商用品) 溶液に対して、0℃ 下、塩化アセチル (61 μL, 0.86 mmol, 商用品) を加えた。室温に昇温した後、混合物を5時間攪拌した。反応終了後、塩酸 (0.25 M, 25 mL) を加え、酢酸エチル (EtOAc) (3 mL × 4) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、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 (Smart Flash EPCLC W-Prep 2XY system) (n-hexane/EtOAc = 1/1) により精製し、(Z)-1-[1-エチル-7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾル-2(1H)-イリデン]プロパン-2-オン ((Z)-1-[1-ethyl-7,8-dihydrobenzofuro[4,5-d]thiazol-2(1H)-ylidene]propan-2-one) (化合物1) (57.9 mg, 0.222 mmol, 51.3%) を薄黄色の固体として得た。この固体をアセトニトリル (acetonitrile) による再結晶を行うことによって、薄黄色の結晶が得られた。

10

TLC R_f = 0.25 (n-hexane/EtOAc = 1/1)

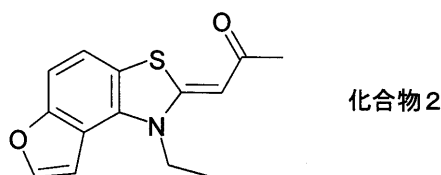
mp 226-227

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.65 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0074】

製造例2：化合物2の製造

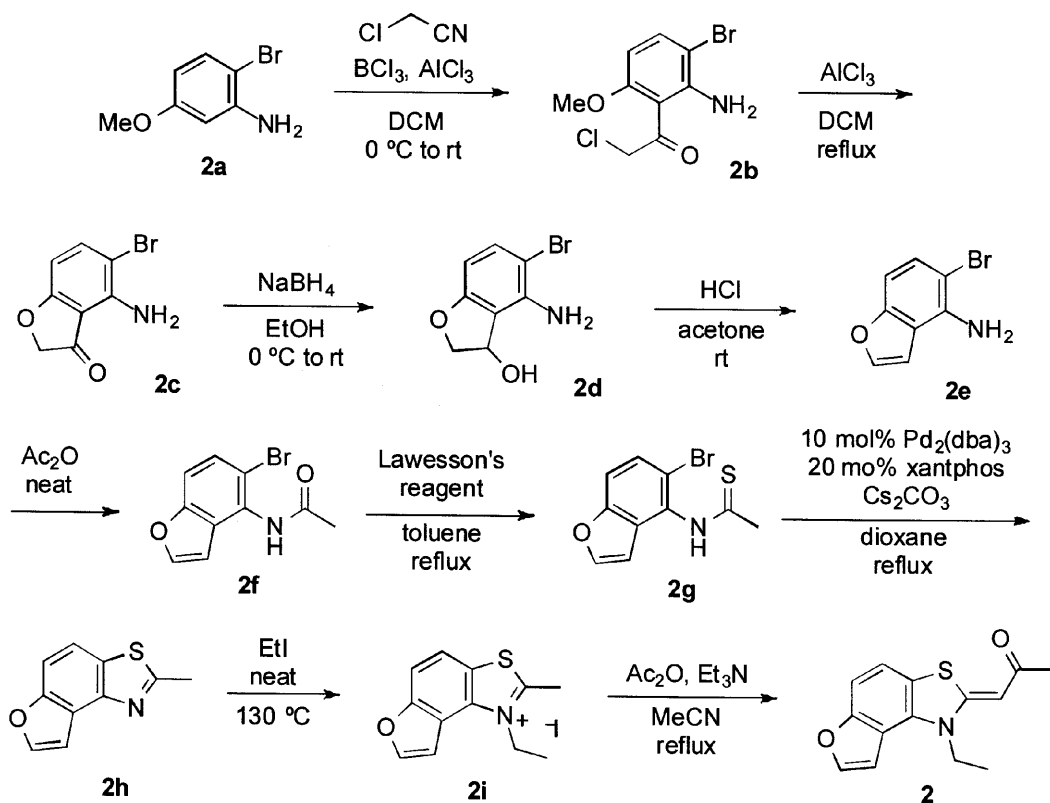
【化24】



20

化合物2を以下のように製造した。

【化25】



30

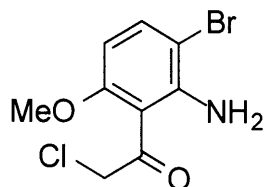
40

【0075】

1-(2-アミノ-3-ブロモ-6-メトキシフェニル)-2-クロロエタノン (化合物2b) の合成

50

【化 2 6】



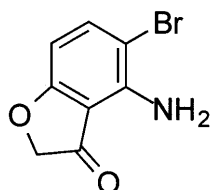
三塩化ホウ素 (BCl_3) (1 M ヘキサン溶液, 540 mL, 0.540 mol) のジクロロメタン (dichloromethane) (540 mL) 溶液に対して、2-ブromo-5-メトキシ-フェニルアミン (化合物 2a) (2-bromo-5-methoxyphenylamine) (100 g, 0.495 mol) のジクロロメタン (500 mL) 溶液を 0 °C 下、ゆっくりと滴下した。得られた黒色の反応溶液を 0 °C 下、30 分間攪拌し、クロロアセトニトリル (chloroacetonitrile) (76 mL, 1.2 mol) と塩化アルミニウム (AlCl_3) (72 g, 0.54 mol) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、一晚加熱環流した。反応終了後、0 °C 下に氷冷し、塩酸 (2 M, 100 mL) を加え、さらに塩酸 (5 M, 200 mL) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。有機層を集めた後、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮することで、1-(2-アミノ-3-ブromo-6-メトキシ-フェニル)-2-クロロ-エタノン (1-(2-amino-3-bromo-6-methoxyphenyl)-2-chloroethanone) (化合物 2b) (138 g, 0.495 mol, 100%) を暗緑色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.74 (brs, 2H), 6.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。

【0 0 7 6】

4-アミノ-5-ブromo-ベンゾフラン-3-オン (化合物 2c) の合成

【化 2 7】



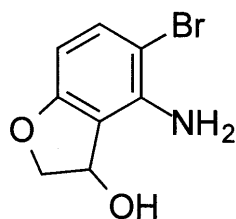
塩化アルミニウム (AlCl_3) (100 g, 0.75 mol) のジクロロメタン (dichloromethane) (400 mL, 脱水) の懸濁液に対して、化合物 2b (70 g, 0.25 mol) のジクロロメタン (dichloromethane) (300 mL) 溶液をゆっくりと滴下した後、12 時間加熱環流した。反応終了後、0 °C に氷冷し、塩酸 (2 M) をゆっくりと滴下した後、メタノールとジクロロメタンを加え、有機層を集めた。水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、4-アミノ-5-ブromo-ベンゾフラン-3-オン (4-amino-5-bromo-benzofuran-3-one) (化合物 2c) (30 g, 0.13 mol, 53%) を緑褐色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.78 (brs, 2H), 4.63 (s, 2H)。

【0 0 7 7】

4-アミノ-5-ブromo-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-オール (化合物 2d) の合成

【化 2 8】



化合物 2c (140 g, 0.614 mol) のエタノール (EtOH) (3 L) 溶液に対して、0 °C 下、

水素化ホウ素ナトリウム (NaBH_4) (47 g, 1.2 mol) を加え、室温に昇温した後、一晚撹拌した。反応終了後、アセトン (acetone) を加え、室温で30分間撹拌し、減圧濃縮した後、水を加え、ジクロロメタンで抽出 (1000 mL \times 2) した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮することで、4-アミノ-5-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾフラン3-オール (4-amino-5-bromo-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol) (化合物2d) を無色の固体として得た後、未精製のまま、次の反応に用いた。

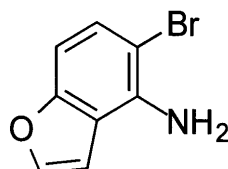
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.42 (brs, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 3H), 1.81 (brs, 1H)。

【0078】

4-アミノ-5-ブロモベンゾフラン (化合物2e) の合成

10

【化29】



化合物2d (<0.614 mol) のアセトン (acetone) 溶液に対して、塩酸 (1 M, 100 mL) を加え、室温で30分間撹拌した後、減圧濃縮し、ジクロロメタンと水を加え希釈した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、濾過し、濾液を減圧濃縮することで、4-アミノ-5-ブロモベンゾフラン (4-amino-5-bromobenzofuran) (化合物2e) を黄色の固体として得た後、未精製のまま、次の反応に用いた。

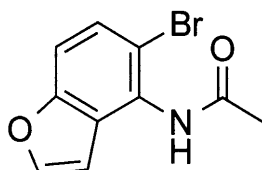
20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.33-4.29 (brs, 2H)。

【0079】

4-アセトアミノ-5-ブロモベンゾフラン (化合物2f) の合成

【化30】



30

化合物2e (<0.614 mol) の無水酢酸 (acetic anhydride) (1.5L) 溶液を室温で2時間撹拌した。析出した無色の固体を濾過し、濾液を減圧濃縮した後、残渣を再結晶により精製した。濾過によって得られた固体と再結晶によって得られた固体を合わせて乾燥することで、4-アセトアミノ-5-ブロモベンゾフラン (4-acetamino-5-bromobenzofuran) (化合物2f) (120 g, 0.47 mol, 77%, for 3 steps) を得た。

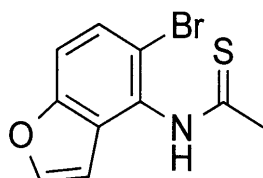
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.49 (brs, 1H), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H)。

40

【0080】

4-(チオアセチル)アミノ-5-ブロモベンゾフラン (化合物2g) の合成

【化31】



50

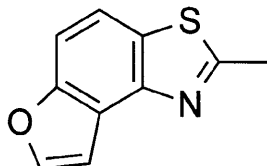
化合物2f (120 g, 0.472 mol) とローソン試薬 (Lawesson's reagent) (76 g, 0.19 mol) のトルエン (toluene) (2 L) 溶液を、16時間加熱環流した。室温まで放冷後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することで、4-(チオアセチル)アミノ-5-ブロモベンゾフラン (4-(thioacetyl)amino-5-bromobenzofuran) (化合物2g) (98 g, 0.36 mol, 77%) を薄黄色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 11.60 (brs, 1H), 8.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 6.77 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 2.66 (s, 3H)。

【0081】

2-メチル-7,8-ベンゾフロ[4,5-d]チアゾール (化合物2h) の合成

【化32】



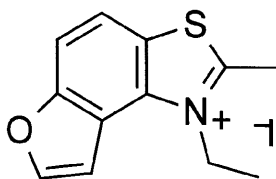
窒素雰囲気下、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (33 g, 36 mmol)、XantPhos (9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene) (41 g, 71 mmol)、炭酸セシウム (cesium carbonate) (234 g, 0.72 mol) のジオキサン (dioxane) (1.5 L) の懸濁液に対して、化合物2g (98 g, 0.36 mol) を加え、16時間加熱環流した。室温まで放冷後、減圧濃縮し、得られた残渣をフロリジル (florisil) による粗精製 (EtOAc) を行った。得られた溶液を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、2-メチル-7,8-ベンゾフロ[4,5-d]チアゾール (2-methyl-7,8-benzofuro[4,5-d]thiazole) (化合物2h) (60 g, 0.32 mol, 88%) を黄色の固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.73 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 2.90 (s, 3H)。

【0082】

1-エチル-2-メチル-7,8-ベンゾフロ[4,5-d]チアゾ-1-リウム ヨージド (化合物2i) の合成

【化33】



化合物2h (50 g, 0.26 mol) のヨードエタン (iodoethane) (400 mL) 溶液を、密栓し、オートクレーブ中、130 °C で50時間加熱撹拌した。室温まで放冷した後、減圧濃縮することでヨードエタンを除き、得られた残渣を酢酸エチルで懸濁させた。この懸濁液を濾過し、酢酸エチルで洗浄することで、1-エチル-2-メチル-7,8-ベンゾフロ[4,5-d]チアゾ-1-リウム ヨージド (1-ethyl-2-methyl-7,8-benzofuro[4,5-d]thiazol-1-ium iodide) (化合物2i) (66 g, 0.19 mol, 74%) を緑色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.90 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0083】

(Z)-1-[1-エチル-7,8-ベンゾフロ[4,5-d]チアゾ-2(1H)-イリデン]プロパン-2-オン (化合物2) の合成

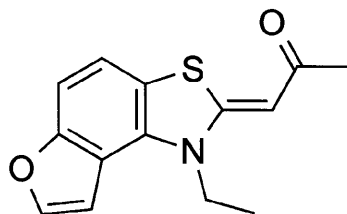
10

20

30

40

【化 3 4】



化合物2i (66 g, 0.19 mol) のアセトニトリル (acetonitrile) (250 mL) の懸濁液に対して、無水酢酸 (acetic anhydride) (43 mL, 0.46 mol)、トリエチルアミン (triethylamine) (80 mL, 0.57 mol) を加え、3時間加熱環流した。室温まで放冷後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (petroleum ether/EtOAc = 1/1) により精製し、(Z)-1-[1-エチル-7,8-ベンゾフロ[4,5-d]チアゾル-2(1H)-イリデン]プロパン-2-オン ((Z)-1-[1-ethyl-7,8-benzofuro[4,5-d]thiazol-2(1H)-ylidene]propan-2-one) (化合物2) (42 g, 0.16 mol, 84%) を黄色の固体として得た。

10

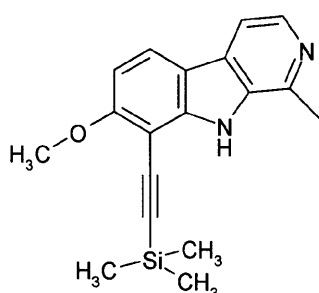
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.71 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.8, 0.9$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

【0084】

製造例3：化合物3の製造

20

【化 3 5】



化合物3

30

化合物3を以下のように製造した。

【0085】

〔化合物3の合成〕

アルゴン雰囲気下、8-ヨードハルミン (8-iodoharmine) (67.6 mg, 0.200 mmol、合成品 (US2007027199A1))、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム ($(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$) (7.0 mg, 10 μmol 、商用品)、ヨウ化銅 (CuI) (3.8 mg, 20 μmol 、商用品)、トリフェニルホスフィン (PPh_3) (5.2 mg, 20 μmol 、商用品) のトルエン (toluene) (脱水、2.0 mL)、トリエチルアミン (Et_3N) (2.0 mL) 溶液に、トリメチルシリルアセチレン (trimethylsilylacetylene) (55 μL , 0.40 mmol、商用品) を室温にて添加し、混合物を60℃で4時間加熱撹拌した。室温まで放冷した後、これに飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した ($\times 3$)。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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、(8-[2-(トリメチルシリル)エチニル]ハルミン (8-[2-(trimethylsilyl)ethynyl]harmine) (化合物3) (35.8 mg, 0.116 mmol, 58.0%) を無色の固体として得た。

40

TLC R_f 0.40 (ethyl acetate)。

mp 185-186

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) 0.37 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 2.83 (s, 3H, CH_3), 4.02 (s, 3H, OCH_3), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, aromatic), 7.70 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, aromatic), 7.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, aromatic), 8.12 (brs, 1H, NH), 8.35 (brs, 1H, aromatic)

50

c)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz) 0.3(3C), 20.2, 56.6, 94.8, 96.9, 104.3, 104.7, 112.4, 115.8, 123.2, 128.9, 134.4, 139.5, 141.3, 142.9, 161.0

IR (cm^{-1}) 775, 945, 1099, 1339, 1450, 1614, 2146, 2767, 2861, 2977

【0086】

[実験例 1 : マウスの海馬歯状回における神経新生]

動物個体 (齧歯類) における神経新生に対する化合物 2 の効果を検討した。海馬歯状回顆粒細胞層下層は神経新生が起こる領域である。そこで、細胞増殖の指標となる 5 - ブロモ - 2 ' - デオキシウリジン (5-bromo-2'-deoxyuridine; BrdU) を用いて、増殖している細胞を特異的に検出し、その細胞数を定量的に比較した。具体的には、以下のように行った。

10

【0087】

C57BL/ 6 J マウスオス 9 週齢体重 25 g にカルボキシメチルセルロース溶媒で調製した化合物 2 を 30 mg/kg 及び 100 mg/kg で 10 日間あるいは 30 日間経口連続投与した。投与最終日に 150 mg/kg の BrdU を腹腔内注射し、24 時間後に灌流固定によるサンプル回収を行った。ミクロトームを用いて 50 μm 冠状切片を作製し、1.5 規定塩酸による DNA 変性後、抗 BrdU 抗体により増殖している神経幹細胞にとりこまれた BrdU を検出した。顕微鏡下で切片を観察し、海馬あたりの BrdU 陽性細胞数を定量して各投与群で比較した (図 1) 。

【0088】

図 1 に示すとおり、化合物 2 投与群マウスは、溶媒コントロール投与群マウスに比べ、投与量依存的に海馬歯状回の顆粒細胞下層における増殖細胞数が有意に高いことが確認された。よって、化合物 2 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。

20

【0089】

[実験例 2 : 培養神経幹細胞への効果]

化合物 1 ~ 3 が、生体から単離した培養神経幹細胞においても増殖を促進するかどうかを検討した。具体的には以下の通り行った。

【0090】

マウス胎児脳より分離した細胞を増殖因子 EGF, bFGF を含む無血清培地で浮遊培養して神経幹細胞塊を単離した。単離した神経幹細胞を化合物 1 ~ 3 及び細胞増殖の指標となる 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 (図 2、3)。また、神経幹細胞を化合物 1 ~ 3 存在下で培養し、細胞増殖を正に制御するタンパク質であるサイクリン D 1 の発現量をウェスタンブロッティング法により検出した。 (図 4)

30

【0091】

図 3 に示すように、化合物 1 ~ 3 処理により、細胞増殖の指標となる BrdU の取り込み量が増大した。また、図 4 に示すように化合物 1 ~ 3 処理により細胞増殖を正に制御するタンパク質であるサイクリン D 1 の発現量が増加していることが確認された。以上の結果より、化合物 1 ~ 3 は培養神経幹細胞の増殖を活性化するといえる。

40

【0092】

[実験例 3 : DYRK ファミリー及び CLK ファミリーに対する阻害効果]

化合物 1 ~ 3 がインピトロ及びインピボで DYRK 活性及び CLK 活性を阻害するかどうかを検討した。具体的には以下の通り行った。

【0093】

化合物 1 が DYRK 及び CLK ファミリーの活性阻害能を有するかどうかを検討するためインピトロ蛋白質リン酸化活性阻害アッセイを行った。その結果、化合物 1 は DYRK1A 活性を 98 %、DYRK1B 活性を 99 %、さらに DYRK2 及び DYRK3 活性を 100 % 阻害し、CLK1 活性を 99 %、CLK2 を 98 %、CLK3 を 80 % 阻害することが明らかとなった。

【0094】

50

また化合物3が細胞内インビボでDYRK活性を阻害するかを基質であるタウタンパク質のリン酸化を指標にして検討した。まずDYRK1Aおよびタウタンパク質を薬剤で発現誘導できる細胞株を樹立し、この細胞株を用いて薬剤処理によりDYRK1Aおよびタウを発現誘導した。その後化合物3 (10 μ M) で4時間処理し、細胞を回収しウェスタンブロッティングによりタウタンパク質のリン酸化を検出した。その結果、化合物3の処理によりタウのリン酸化が抑制されることが確認された。

【0095】

さらに化合物1-2が動物個体内インビボでDYRK活性を阻害するかを急性冷水ストレスによるタウタンパク質のリン酸化を指標にして検討した。動物に冷水ストレスを10分間与え、5分後に脳を回収した。脳内のタウタンパク質のリン酸化をウェスタンブロッティングにより確認した結果、急性冷水ストレスによりタウタンパク質のリン酸化が亢進した。化合物1あるいは化合物2を冷水ストレス30分前に動物個体に投与すると、冷水ストレスによるタウのリン酸化が抑制されることが確認された。

10

【0096】

インビトロ蛋白質リン酸化活性阻害アッセイにより化合物1はDYRKおよびCLKの活性阻害能を有することが示された。細胞内タウリン酸化アッセイにより化合物3はDYRKによるタウのリン酸化を抑制することが示された。さらに、動物個体内インビボ急性冷水ストレスモデル実験により化合物1および2はタウのリン酸化を抑制することが示された。以上の結果から化合物1-3はインビトロ/インビボにおいてDYRKファミリーあるいはCLKファミリーのリン酸化活性阻害能を有するといえる。

20

【0097】

[実験例4 : DYRK1A発現抑制による神経新生への効果]

DYRKファミリーに属するDYRK1Aの発現を特異的に抑制し、神経新生への効果を培養神経幹細胞を用いて検討した。具体的には以下の通り行った。

【0098】

マウス胎児脳より分離した細胞を増殖因子EGF, bFGFを含む無血清培地で浮遊培養して神経幹細胞塊を単離した。単離・培養した培養神経幹細胞にDYRK1AのmRNAの分解を誘導するshort-hairpin RNA(shRNA)を発現するレンチウイルスを感染させた(図5)。DYRK1Aの発現を抑制した培養神経幹細胞を細胞増殖の指標となる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抗体による染色によりBrdUを取り込んだ増殖細胞の割合を定量的に解析した(図5, 6)。さらに、DYRK1Aの発現を抑制した培養神経幹細胞において、細胞増殖を正に制御するタンパク質であるD1の発現量をウェスタンブロッティング法により検出した(図5, 7)。

30

【0099】

図6に示すように、DYRK1Aの発現を抑制した培養神経幹細胞において、増殖の指標であるBrdUのとりこみが増加していた。また、図7に示すようにDYRK1Aの発現を抑制した培養神経幹細胞において、正の増殖因子であるサイクリンD1の発現量が増加していた。以上の結果は、DYRK1Aの発現抑制により培養神経幹細胞の増殖が活性化されることを示しており、すなわちDYRK活性を抑制することにより神経新生を活性化できるといえる。

40

【0100】

[実験例5 : DYRKの発現誘導及び活性阻害による細胞増殖への効果]

薬剤添加によりDYRK1A, DYRK1B 及びDYRK2の発現を誘導することができる細胞株を用いてDYRKを過剰発現したときのサイクリンD1の発現量を確認した(図8)。具体的には以下の通り行った。

【0101】

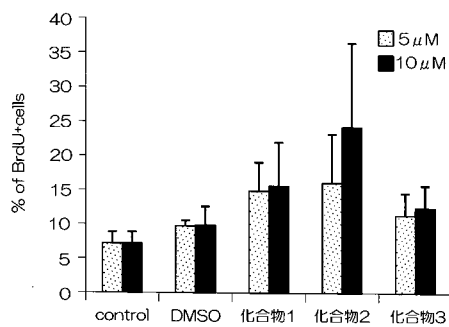
HEK293FLIP-IN細胞システムを用い、薬剤添加によりDYRKファミリーに属するDYRK1A, DYRK1B, DYRK2の発現を誘導できる細胞株をそれぞれ作製した。この細胞を薬剤で16時間処理しDYRKの発現を誘導した後、化合物2 (5 μ M) 存在下で4時間培養した。その後細胞を回収し、サイクリンD1の発現量をウェスタンブロット法で解析した(図8)。

【0102】

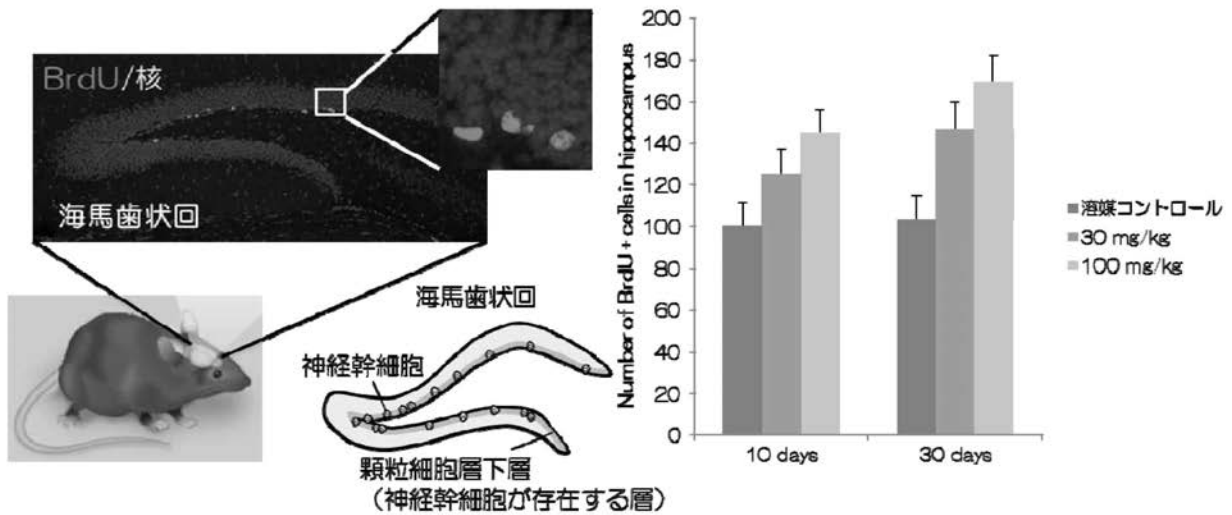
50

図8のレーン2, 6, 10 で示されるように化合物2処理によりDYRK活性を阻害することで、正の細胞増殖因子であるサイクリンD1の発現量の増大が認められた。また、レーン3, 7, 11 (破線) で示されるようにDYRKの発現誘導により、サイクリンD1の発現量が減少した。さらに、レーン4, 8, 12で示されるように、DYRK発現誘導によるサイクリンD1減少は化合物2処理によってDYRK活性を阻害することにより補正された。以上の結果より、DYRKの発現誘導によりサイクリンD1の発現量が減少し、DYRKの活性阻害によりサイクリンD1の発現量が増加することが示された。すなわち、DYRKはサイクリンD1の発現量を制御することにより細胞増殖を活性化するといえる。

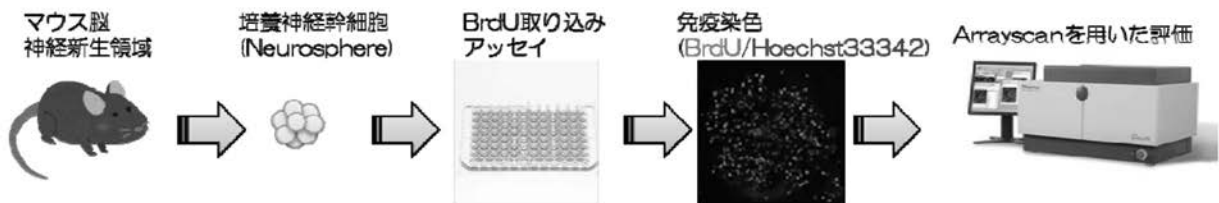
【 図 3 】



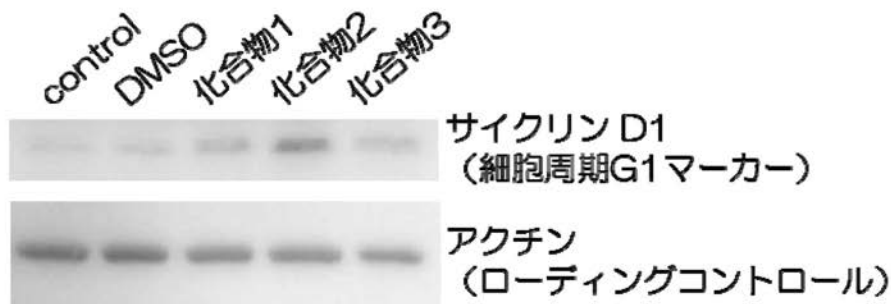
【 図 1 】



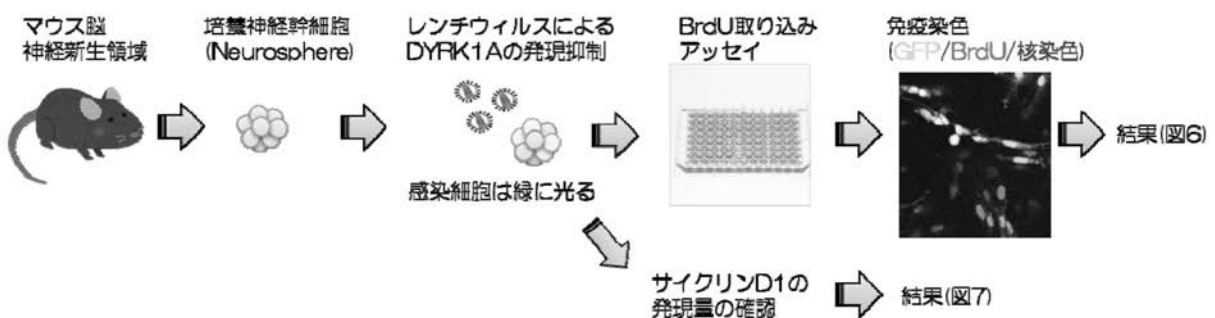
【 図 2 】



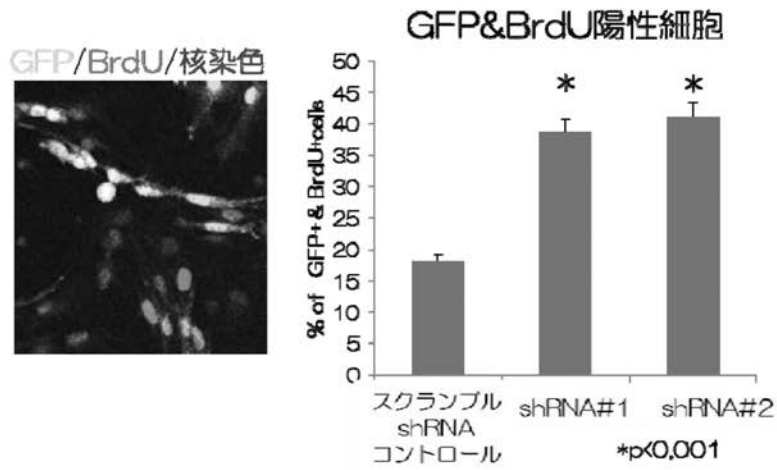
【 図 4 】



【 図 5 】



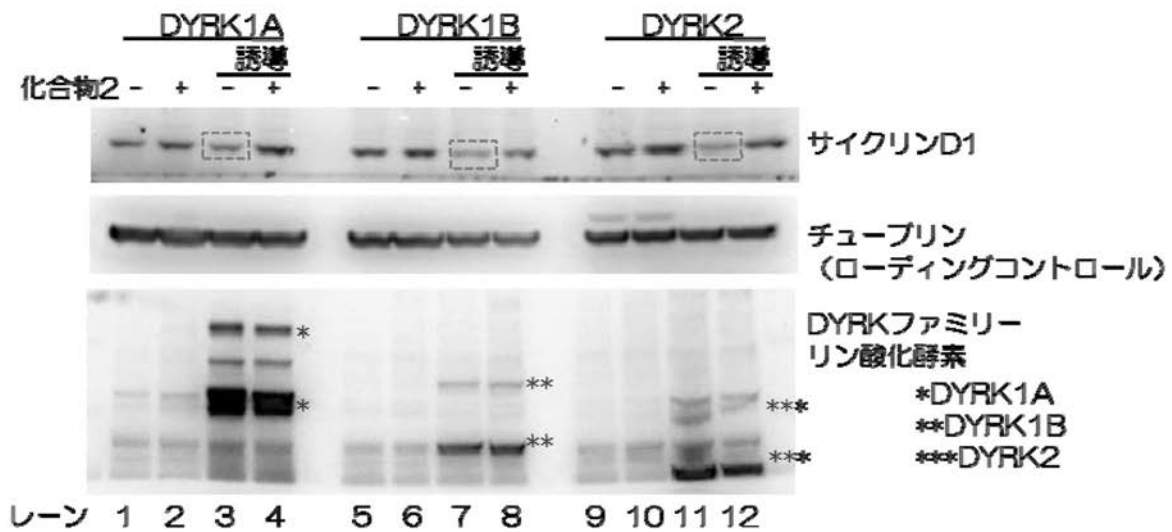
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



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 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/695	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/20	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/20	
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/32	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
C 1 2 N	5/0793	(2010.01)	A 6 1 P	25/24	
C 1 2 N	5/0797	(2010.01)	C 1 2 N	5/00	2 0 2 S
C 1 2 N	9/99	(2006.01)	C 1 2 N	5/00	2 0 2 T
			C 1 2 N	9/99	

F ターム(参考) 4C084 AA17 MA13 MA16 MA23 MA28 MA31 MA32 MA35 MA37 MA41
 MA43 MA52 MA55 MA58 MA66 NA14 ZA022 ZA052 ZA122 ZA152
 ZA162 ZA202 ZA222 ZB222 ZC202 ZC392
 4C086 AA01 AA02 CB05 CB27 DA44 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05
 ZA12 ZA15 ZA16 ZA20 ZA22 ZB22 ZC20 ZC39