

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-523437

(P2012-523437A)

(43) 公表日 平成24年10月4日(2012.10.4)

|                               |                |             |
|-------------------------------|----------------|-------------|
| (51) Int.Cl.                  | F 1            | テーマコード (参考) |
| <b>A61K 31/4709 (2006.01)</b> | A 61 K 31/4709 | 4 C 084     |
| <b>A61K 31/4545 (2006.01)</b> | A 61 K 31/4545 | 4 C 086     |
| <b>A61P 25/28 (2006.01)</b>   | A 61 P 25/28   |             |
| <b>A61K 45/00 (2006.01)</b>   | A 61 K 45/00   |             |
| <b>A61K 31/445 (2006.01)</b>  | A 61 K 31/445  |             |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁) 最終頁に続く

|               |                              |          |   |
|---------------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号     | 特願2012-504924 (P2012-504924) | (71) 出願人 | 500154711<br>セラヴァンス, インコーポレーテッド   |
| (86) (22) 出願日 | 平成22年4月12日 (2010.4.12)       |          | アメリカ合衆国 カリフォルニア 940<br>80 サウス サン フランシスコ ゲー                              |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成23年11月4日 (2011.11.4)       |          | トウェイ ブルバード 901  |
| (86) 國際出願番号   | PCT/US2010/030760            | (74) 代理人 | 100078282<br>弁理士 山本 秀策  |
| (87) 國際公開番号   | W02010/120695                | (74) 代理人 | 100062409<br>弁理士 安村 高明  |
| (87) 國際公開日    | 平成22年10月21日 (2010.10.21)     | (74) 代理人 | 100113413<br>弁理士 森下 夏樹  |
| (31) 優先権主張番号  | 61/168,741                   | (72) 発明者 | ビーティ, デイビッド<br>アメリカ合衆国 カリフォルニア 940<br>02, ベルモント, アラメダ デ ラ<br>ス ブルガス 802 |
| (32) 優先日      | 平成21年4月13日 (2009.4.13)       |          |   |
| (33) 優先権主張国   | 米国(US)                       |          |   |
| (31) 優先権主張番号  | 61/292,559                   |          |   |
| (32) 優先日      | 平成22年1月6日 (2010.1.6)         |          |   |
| (33) 優先権主張国   | 米国(US)                       |          |   |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】認知障害の治療のための5-HT<sub>4</sub>受容体アゴニスト化合物

## (57) 【要約】

本発明は、認知障害の治療のために、特異的5-HT<sub>4</sub>受容体アゴニスト化合物を使用すること、特にこれらの化合物を、アルツハイマー病および他の認知障害の治療のために他の薬剤、具体的にはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤と組み合わせて使用することに関連する。一実施形態では、上記化合物は1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸{ (1S, 3R, 5R)-8-[ (R)-2-ヒドロキシ-3-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)プロピル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}アミドであり、上記アセチルコリンエステラーゼ阻害剤はドネペジル塩酸塩である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

患者においてアルツハイマー病または認知障害を治療する方法であって、該方法は該患者に 5 - HT<sub>4</sub> 受容体アゴニスト化合物を投与する工程を含み、ここで該化合物は、1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( メタンスルホニル - メチル - アミノ ) プロピル ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 3 - イル } アミドおよび 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) アミノ ] メチル } - ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、方法。

10

## 【請求項 2】

前記方法は、前記患者にアセチルコリンエステラーゼ阻害剤を投与する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記 5 - HT<sub>4</sub> アゴニストおよび前記アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、単独で投与した場合にはアルツハイマー病または認知障害の治療に有効量未満である用量でそれぞれ存在する、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記アセチルコリンエステラーゼ阻害剤はドネペジル塩酸塩である、請求項 2 または請求項 3 に記載の方法。

20

## 【請求項 5】

記憶欠損を経験している患者において、記憶を増強する方法であって、該方法は、該患者に 5 - HT<sub>4</sub> 受容体アゴニスト化合物を投与する工程を含み、ここで該化合物は、1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( メタンスルホニル - メチル - アミノ ) プロピル ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 3 - イル } アミドおよび 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) アミノ ] メチル } - ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、方法。

## 【請求項 6】

患者において sAPP のレベルを増加させる方法であって、該方法は、

( a ) sAPP の産生の増加の必要がある患者を同定する工程、および

( b ) sAPP の産生の増加に有効な量で、該患者に、5 - HT<sub>4</sub> 受容体アゴニスト化合物を投与する工程

を含み、

ここで該化合物は、1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( メタンスルホニル - メチル - アミノ ) プロピル ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 3 - イル } アミドおよび 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) アミノ ] メチル } - ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、方法。

30

## 【請求項 7】

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( メタンスルホニル - メチル - アミノ ) プロピル ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 3 - イル } アミドおよび 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) アミノ ] メチル } - ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される 5 - HT<sub>4</sub> 受容体アゴニスト化合物であって、患者におけるアルツハイマー病または認知障害の治療において使用するための、5 - HT<sub>4</sub> アゴニスト化合物。

40

50

## 【請求項 8】

アルツハイマー病または認知障害の治療のために、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤と組み合わせて使用するための、請求項 7 に記載の 5 - HT<sub>4</sub> アゴニスト化合物。

## 【請求項 9】

前記治療において、前記 5 - HT<sub>4</sub> アゴニストおよび前記アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、単独で投与した場合にはアルツハイマー病または認知障害の治療に対して有効量未満である用量でそれぞれ存在する、請求項 8 に記載の 5 - HT<sub>4</sub> アゴニスト化合物。

## 【請求項 10】

前記アセチルコリンエステラーゼ阻害剤はドネペジル塩酸塩である、請求項 8 または請求項 9 に記載の 5 - HT<sub>4</sub> アゴニスト化合物。

10

## 【請求項 11】

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( メタンスルホニル - メチル - アミノ ) プロピル ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 3 - イル } アミドおよび 4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) アミノ ] メチル } - ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される 5 - HT<sub>4</sub> アゴニスト化合物であって、アルツハイマー病または認知障害の治療のために、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の有効性を増強するのに使用するための、5 - HT<sub>4</sub> アゴニスト化合物。

## 【請求項 12】

1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( メタンスルホニル - メチル - アミノ ) プロピル ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 3 - イル } アミドおよび 4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) アミノ ] メチル } - ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される 5 - HT<sub>4</sub> アゴニスト化合物であって、記憶欠損を経験している患者において、記憶を増強するのに使用するための、5 - HT<sub>4</sub> アゴニスト化合物。

20

## 【請求項 13】

記憶欠損を経験している患者において、記憶を増強するために、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤と組み合わせて使用するための、請求項 12 に記載の 5 - HT<sub>4</sub> アゴニスト化合物。

30

## 【請求項 14】

前記治療において、前記 5 - HT<sub>4</sub> アゴニストおよび前記アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、単独で投与した場合には、記憶欠損を経験している患者において、記憶を増強するのに有効量未満である用量でそれぞれ存在する、請求項 13 に記載の 5 - HT<sub>4</sub> アゴニスト化合物。

## 【請求項 15】

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、5 - HT<sub>4</sub> 受容体アゴニスト化合物、および薬学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物であって、該化合物は 1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( メタンスルホニル - メチル - アミノ ) プロピル ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 3 - イル } アミドおよび 4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) アミノ ] メチル } - ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、薬学的組成物。

40

## 【請求項 16】

前記アセチルコリンエステラーゼ阻害剤はドネペジル塩酸塩である、請求項 15 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 17】

50

前記 5 - HT<sub>4</sub> 受容体アゴニスト化合物は、1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( メタンスルホニル - メチル - アミノ ) プロピル ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 3 - イル } アミドまたはその薬学的に許容可能な塩である、請求項 15 または請求項 16 に記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

患者におけるアルツハイマー病または認知障害の治療に使用するための医薬の製造における、5 - HT<sub>4</sub> アゴニスト化合物の使用であって、該 5 - HT<sub>4</sub> アゴニスト化合物は、1 - イソプロピル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノリン - 3 - カルボン酸 { ( 1 S , 3 R , 5 R ) - 8 - [ ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( メタンスルホニル - メチル - アミノ ) プロピル ] - 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタ - 3 - イル } アミドおよび 4 - ( 4 - { [ ( 2 - イソプロピル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル ) アミノ ] メチル } - ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される、使用。

10

【請求項 19】

前記医薬は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の投与と組み合わせて使用するためのものである、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

前記医薬は、単独で投与した場合にはアルツハイマー病または認知障害の治療に対して有効量未満である、前記 5 - HT<sub>4</sub> アゴニストおよび前記アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の用量で、使用するためのものである、請求項 19 に記載の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

( 本発明の背景 )

( 本発明の分野 )

本発明は、認知障害の治療のための、特異的 5 - HT<sub>4</sub> 受容体アゴニスト化合物の使用、特に、アルツハイマー病および他の認知障害の治療のための、他の薬剤、具体的にはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤と組み合わせたこれらの化合物の使用に関する。

30

【背景技術】

【0002】

( 技術水準 )

認知症を発症するリスクのある高齢者の数は、世界中で平均余命が増加するにつれて急速に増えている。アルツハイマー病は、高齢者の認知症の最もよくある原因であり、ある専門家によれば、全ての症例の 50 - 60 % を占める。2008 年において、米国単独で、推定 520 万人の人々が、アルツハイマー病を有して生活しており、65 歳以上の米国人口の 13 % を占める。

【0003】

アルツハイマー病は、進行性の認知機能低下および通常の加齢とは一致しない機能障害の状態として定義される。コリン作動性システムにおける欠損が、アルツハイマー病に伴う認知機能の症状の主な原因であると考えられる。よって、アルツハイマー病の支配的な医薬品治療は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の使用によって、中程度の症状の軽減を提供する。これらの薬剤は、アセチルコリン分解の速度を低下させ、従って脳内のアセチルコリン濃度の増加を引き起こすことによって作用すると考えられる。

40

【0004】

セロトニン ( 5 - ヒドロキシトリプタミン、5 - HT ) は、中枢および末梢神経系の両方において、体中に広く分布する神経伝達物質である。セロトニン受容体の少なくとも 7 つのサブタイプが同定され、そしてセロトニンのこれらの異なる受容体との相互作用は、広く様々な生理学的機能と関連している。脳内のセロトニン作動性システムは、認知過程

50

に関与していることが示された。特に、5-HT<sub>4</sub>受容体は、動物モデルにおいて記憶増強および認知過程の神経細胞メカニズムにおいて役割を果たしていることが示された。5-HT<sub>4</sub>受容体の活性化は、コリン作動性ニューロンからのアセチルコリンの放出を増強し、従って脳内のシナプスにおけるアセチルコリン濃度を有利に増加させる薬理学的介入に対する別の可能性のあるアプローチを提供する（非特許文献1）。さらに、いくつかの5-HT<sub>4</sub>受容体アゴニスト化合物を、認知障害、行動障害、うつおよび不安のような気分障害、および自律神経機能のコントロールの障害を含む、中枢神経系の障害の治療において使用し得ることが示唆された。

#### 【0005】

5-HT<sub>4</sub>受容体の活性化はまた、セクレターゼ活性を刺激し、神経栄養性および神経保護的性質を有し、そしてまた前臨床で認知機能の増強と関連する、可溶性アミロイド前駆体タンパク質アルファ（sAPP）のレベルの増加を引き起こす。ベータアミロイド（A）は、アルツハイマー病患者の脳におけるアミロイド斑の主な構成成分であると思われる、39-43アミノ酸のペプチドである。Aは、およびセクレターゼによるアミロイド前駆体タンパク質の切断後に形成される。前臨床試験において、5-HT<sub>4</sub>受容体アゴニストによるセクレターゼの活性化、およびsAPPの産生は、Aのレベルを抑制する。Aレベルにおけるそのような抑制は、有用であると予期される。従って、5-HT<sub>4</sub>受容体アゴニストは、症候性、および疾患を変化させる利点の両方を提供する可能性を提示する（非特許文献2）。

10

#### 【先行技術文献】

20

#### 【非特許文献】

#### 【0006】

【非特許文献1】Mailletら、Current Alzheimer Research、2004年、第1巻、p.79-85

【非特許文献2】Lezoualc'h、Experimental Neurology、2007年、第205巻、p.325-329

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0007】

現在までに、認知障害の治療のために5-HT<sub>4</sub>メカニズムの潜在的な有用性を利用する治療は認可されていない。よって、5-HT<sub>4</sub>受容体アゴニスト薬剤の使用から予期される、アセチルコリン濃度の増加および他の潜在的な利点を利用する、アルツハイマー病に苦しむ人々における記憶機能不全の治療の必要性が依然として存在する。

30

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0008】

##### （発明の概要）

本発明は、アルツハイマー病または認知障害の治療のための、特異的5-HT<sub>4</sub>受容体アゴニスト化合物の使用、およびアセチルコリンエステラーゼ阻害剤と組み合わせた特異的5-HT<sub>4</sub>受容体アゴニスト化合物の使用に関連する。特に、本発明は、5-HT<sub>4</sub>受容体アゴニスト化合物およびアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の使用に関連し、ここでそれぞれの薬剤を、単独で使用した場合に有意な効果を観察し得る濃度より低い濃度で使用する。

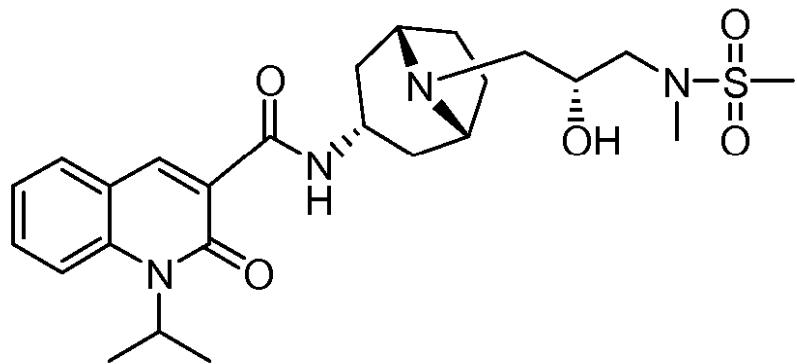
40

#### 【0009】

5-HT<sub>4</sub>受容体アゴニスト、1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸{ (1S,3R,5R)-8-[ (R)-2-ヒドロキシ-3-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)プロピル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}アミド(1)およびその薬学的に許容可能な塩

#### 【0010】

【化1】



1

10

が、米国特許第7,375,114B2号において開示される。化合物1は、あるいは1,2-ジヒドロ-N-[(3-エンド)-8-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]プロピル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル]-1-(1-メチルエチル)-2-オキソ-3-キノリンカルボキサミドとして表示される。

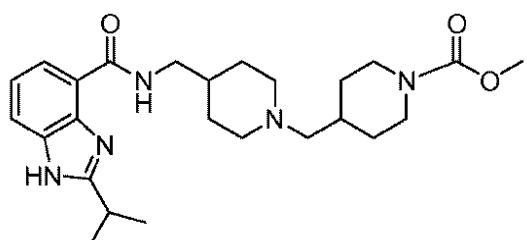
20

【0011】  
5-HT<sub>4</sub>受容体アゴニスト、4-(4-{[(2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボニル)アミノ]メチル}-ペペリジン-1-イルメチル)ペペリジン-1-カルボン酸メチルエステル(2)およびその薬学的に許容可能な塩

20

【0012】

【化2】



30

2

が、米国特許第7,256,294B2号および米国特許出願公開第2006/0270652A1号において開示される。化合物2は、あるいは4-[[4-[[[[2-(1-メチルエチル)-1H-ベンゾイミダゾール-7-イル]カルボニル]アミノ]メチル]-1-ペペリジニル]メチル]-1-ペペリジンカルボン酸メチルエステルとして表示される。

40

【0013】

化合物1および2は、インビトロアッセイにおいて中程度から高い内因性活性を示す、強力および選択性5-HT<sub>4</sub>受容体アゴニストである。化合物1および2はそれぞれ、ラットのモーリス水迷路前臨床認知モデルにおいて、ムスカリノン性アンタゴニストによる記憶欠損を軽減することが示された。化合物1とアセチルコリンエステラーゼ阻害剤ドネペジルの間、および化合物2とドネペジルの間で、それ自体ではほとんどまたはまったく効果がない用量において、相加または相乗的効果と一致する結果が観察された。化合物1および2はまた、インビトロアッセイにおいてSAPPの濃度依存的な增加を誘起することが示された。従って化合物1および2は、記憶機能不全の治療において有用であることが予期される。

40

【0014】

1つの局面において、本発明は、患者においてアルツハイマー病または認知障害を治療

50

する方法において有用性を見出し、その方法は患者に  $5\text{-HT}_4$  受容体アゴニスト化合物を投与することを含み、ここでその化合物は、1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸{ (1S, 3R, 5R) - 8 - [ (R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (メタンスルホニル - メチル - アミノ) プロピル] - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタ - 3 - イル } アミドおよび4 - (4 - { [ (2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) アミノ] メチル } - ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される。従って、1つの局面において、本発明は、アルツハイマー病または認知障害の治療において使用するための、上記で記載したような  $5\text{-HT}_4$  受容体アゴニスト化合物を提供する。

10

## 【0015】

本発明の  $5\text{-HT}_4$  アゴニスト化合物を、体内でアセチルコリンエステラーゼの作用を阻害するよう作用する薬剤と組み合わせて有利に使用する。有用な阻害剤は、ドネペジル塩酸塩 (Aricept (登録商標)) として市販で入手可能)、臭化水素酸ガランタミン (galantamine) (あるいは臭化水素酸ガランタミン (galanthamine) と書かれる) (Razadyne (登録商標)、Reminyl (登録商標))、酒石酸リバスチグミン (Exelon (登録商標)) および塩酸タクリン (Cognex (登録商標)) を含むがこれに限らない。

20

## 【0016】

本発明は、患者においてアルツハイマー病または認知障害を治療する方法において有用性を見出し、その方法は患者に  $5\text{-HT}_4$  受容体アゴニスト化合物およびアセチルコリンエステラーゼ阻害剤を投与することを含み、ここでその化合物は、1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸{ (1S, 3R, 5R) - 8 - [ (R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (メタンスルホニル - メチル - アミノ) プロピル] - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタ - 3 - イル } アミドおよび4 - (4 - { [ (2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) アミノ] メチル } - ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステル、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される。

20

## 【0017】

従って別の局面において、本発明は、アルツハイマー病または認知障害の治療目的で、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤と組み合わせて使用するための本発明の  $5\text{-HT}_4$  受容体アゴニスト化合物を提供する。本発明はさらに、アルツハイマー病または認知障害の治療のために、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の有効性を増強するための、本発明の  $5\text{-HT}_4$  受容体アゴニスト化合物を提供する。

30

## 【0018】

本発明の1つの局面において、上記の方法において、 $5\text{-HT}_4$  アゴニスト化合物およびアセチルコリンエステラーゼ阻害剤を、単独で投与する場合には、アルツハイマー病または認知障害の治療するのに有効量未満の用量でそれぞれ投与する。

## 【0019】

特定の局面において、 $5\text{-HT}_4$  受容体アゴニスト化合物は、1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸{ (1S, 3R, 5R) - 8 - [ (R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - (メタンスルホニル - メチル - アミノ) プロピル] - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタ - 3 - イル } アミド塩酸塩であり、そしてアセチルコリンエステラーゼ阻害剤はドネペジルである。

40

## 【0020】

別の特定の局面において、 $5\text{-HT}_4$  受容体アゴニスト化合物は、4 - (4 - { [ (2 - イソプロピル - 1H - ベンゾイミダゾール - 4 - カルボニル) アミノ] メチル } - ピペリジン - 1 - イルメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸メチルエステルであり、そしてアセチルコリンエステラーゼ阻害剤はドネペジルである。

## 【0021】

50

本発明はさらに、記憶欠損を経験している患者において、記憶を増強する方法に有用性を見出し、その方法は、患者に5-HT<sub>4</sub>受容体アゴニスト化合物およびアセチルコリンエステラーゼ阻害剤を投与することを含み、ここでその化合物は、1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸{(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-ヒドロキシ-3-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)プロピル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}アミドおよび4-(4-{[(2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボニル)アミノ]メチル}-ピペリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される。

## 【0022】

10

1つの局面において、5-HT<sub>4</sub>アゴニスト化合物およびアセチルコリンエステラーゼ阻害剤を、単独で投与する場合には記憶欠損を経験している患者において記憶を増強するのに有効量未満の用量でそれぞれ投与する。

## 【0023】

sAPP レベルの増加は、認知機能の増強と関連するので、さらに別の局面において、本発明は、患者においてsAPP のレベルを増加させる方法に有用性を見出し、その方法は、(a)sAPP の産生の増加を必要とする患者、すなわち認知障害に苦しむ患者を同定すること、および(b)その患者に治療的に有効な量の5-HT<sub>4</sub>受容体アゴニスト化合物を投与することを含み、ここで化合物は1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸{(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-ヒドロキシ-3-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)プロピル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}アミドおよび4-(4-{[(2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボニル)アミノ]メチル}-ピペリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル、ならびにその薬学的に許容可能な塩から選択される。

20

## 【0024】

本発明はさらに、薬学的に許容可能な担体、5-HT<sub>4</sub>受容体アゴニスト化合物、およびアセチルコリンエステラーゼ阻害剤を含む薬学的組成物を提供し、ここで上記化合物は1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸{(1S,3R,5R)-8-[(R)-2-ヒドロキシ-3-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)プロピル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}アミドおよび4-(4-{[(2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボニル)アミノ]メチル}-ピペリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩から選択される。

30

## 【図面の簡単な説明】

## 【0025】

30

本発明の様々な局面を、添付する図面を参照することによって例示する。

## 【0026】

図1から6は、認知機能のラットモーリス水迷路モデルにおいて試験した動物の、試験3日目における平均避難遅延時間(escape latency)を秒で示す。

40

【図1】図1は、媒体、スコポラミン(Scop)(0.5mg/kg)、ドネペジル(0.3mg/kg)+スコポラミン(0.5mg/kg)、ドネペジル(1mg/kg)+スコポラミン(0.5mg/kg)、およびドネペジル(3mg/kg)+スコポラミン(0.5mg/kg)の投与の結果を示す。<sup>\*</sup>媒体に関して統計学的に有意(ボンフェローニ補正有りのスチュードントt検定p<0.025) #スコポラミン(0.5mg/kg)に関して統計学的に有意(スコポラミン(0.5mg/kg)および全ての用量のドネペジル+スコポラミン(0.5mg/kg)に関して一元配置分散分析(one-way ANOVA)、事後の(post-hoc) Dunnett検定 p<0.05)。

【図2】図2は、媒体、スコポラミン(Scop)(0.5mg/kg)、ドネペジル(0.5mg/kg)+スコポラミン(0.5mg/kg)の投与の結果を示す。<sup>\*</sup>媒体に関して統計学的に有意(ボンフェローニ補正有りのスチュードントt検定p<0.025) #スコポラミン(0.5mg/kg)に関して統計学的に有意(スコポラミン(0.5mg/kg)および全ての用量のドネペジル+スコポラミン(0.5mg/kg)に関して一元配置分散分析(one-way ANOVA)、事後の(post-hoc) Dunnett検定 p<0.05)。

50

3 mg / kg) + スコポラミン (0.5 mg / kg)、化合物1 (0.01 mg / kg) + スコポラミン (0.5 mg / kg)、化合物1 (0.03 mg / kg) + スコポラミン (0.5 mg / kg) および化合物1 (0.1 mg / kg) + スコポラミン (0.5 mg / kg) の投与の結果を示す。\* \* \* 媒体に関して統計学的に有意 (ポンフェローニ補正有りのスチューデントt検定  $p < 0.0005$ ) #スコポラミン (0.5 mg / kg) に関して統計学的に有意 (スコポラミン (0.5 mg / kg) および全ての用量の化合物1 + スコポラミン (0.5 mg / kg) に関して一元配置分散分析、事後のDunnett検定  $p < 0.05$ )。

【図3】図3は、媒体、スコポラミン (Scop) (0.5 mg / kg)、GR125487 (1 mg / kg) およびスコポラミン (0.5 mg / kg)、および化合物1 (0.1 mg / kg) + スコポラミン (0.5 mg / kg) の投与の結果を示す。\* 媒体に関して統計学的に有意 (ポンフェローニ補正有りのスチューデントt検定  $p < 0.025$ ) ††化合物1 (0.1 mg / kg) + GR125487 (1 mg / kg) およびスコポラミン (0.5 mg / kg) に関して統計学的に有意 (ポンフェローニ補正有りのスチューデントt検定  $p < 0.005$ ) #スコポラミン (0.5 mg / kg) に関して統計学的に有意 (ポンフェローニ補正有りのスチューデントt検定  $p < 0.025$ )。

【図4】図4は、媒体、スコポラミン (Scop) (0.5 mg / kg)、ドネペジル (0.1 mg / kg) + スコポラミン (0.5 mg / kg)、化合物1 (0.01 mg / kg) + スコポラミン (0.5 mg / kg)、および化合物1 (0.01 mg / kg) + ドネペジル (0.1 mg / kg) およびスコポラミン (0.5 mg / kg) の投与の結果を示す。\* 媒体に関して統計学的に有意 (スチューデントt検定  $p < 0.05$ )

【図5】図5は、媒体、スコポラミン (Scop) (0.5 mg / kg)、ドネペジル (3 mg / kg) + スコポラミン (0.5 mg / kg)、化合物2 (0.01 mg / kg) + スコポラミン (0.5 mg / kg)、化合物2 (0.03 mg / kg) + スコポラミン (0.5 mg / kg) および化合物2 (1 mg / kg) + スコポラミン (0.5 mg / kg) の投与の結果を示す。\* \* \* 媒体に関して統計学的に有意 (ポンフェローニ補正有りのスチューデントt検定  $p < 0.0005$ ) #スコポラミン (0.5 mg / kg) に関して統計学的に有意 (スコポラミン (0.5 mg / kg) および全ての用量の化合物2 + スコポラミン (0.5 mg / kg) に関して一元配置ANOVA、 $p = 0.0096$  事後のDunnett検定  $p < 0.05$ )。

【図6】図6は、媒体、スコポラミン (Scop) (0.5 mg / kg)、ドネペジル (0.1 mg / kg) + スコポラミン (0.5 mg / kg)、化合物2 (0.01 mg / kg) + スコポラミン (0.5 mg / kg)、および化合物2 (0.01 mg / kg) + ドネペジル (0.1 mg / kg) とスコポラミン (0.5 mg / kg) の用の結果を示す。\* \* 媒体に関して統計学的に有意 (ポンフェローニ補正有りのスチューデントt検定  $p < 0.005$ ) #スコポラミン (0.5 mg / kg) に関して統計学的に有意 (ポンフェローニ補正有りのスチューデントt検定  $p < 0.025$ )。

【発明を実施するための形態】

【0027】

(発明の詳細な説明)

定義

本発明の組成物および方法を説明する場合に、以下の用語は、他に示さなければ、以下の意味を有する。

【0028】

「治療的に有効な量」という用語は、治療の必要がある患者に投与した場合に治療を達成するのに十分な量を意味する。

【0029】

10

20

30

40

50

「有効量未満の (subeffective) 量」または、同等地に、「有効量未満の用量」という用語は、治療的に有効な量または用量より低い量または用量を意味する。

【0030】

本明細書中で使用される「治療」という用語は、哺乳類(特にヒト)のような患者における疾患、障害、または医学的状態の治療を意味し、それは1つまたはそれ以上の以下のものを含む：

(a) 疾患、障害、または医学的状態が起こることを予防する、すなわち患者の予防的治療；

(b) 他の治療薬の効果を相殺することを含む、疾患、障害、または医学的状態の寛解、すなわち患者において疾患、障害、または医学的状態の排除または退縮を引き起こすこと；

(c) 疾患、障害、または医学的状態を抑制すること、すなわち患者において疾患、障害、または医学的状態の進展を緩徐化または停止すること；または

(d) 患者において疾患、障害、または医学的状態の症状を軽減すること。

【0031】

本明細書中で使用される「併用療法」という用語は、治療薬の組み合わせた作用から有用な効果を提供することを意図した治療プロトコールの一部として、2つまたはそれ以上の治療薬を投与することを意味する。

【0032】

本明細書中で使用される「アセチルコリンエステラーゼ阻害剤」という用語は、アセチルコリンエステラーゼの作用を阻害する効果を有するあらゆる薬剤を意味する。その用語は、コリンエステラーゼ阻害剤と呼ばれる薬剤を含み、それはさらに他の活性、例えばブチリルコリンエステラーゼ阻害剤としての活性を有し得る。

【0033】

「ドネペジル」という用語は、本明細書中でドネペジル塩酸塩と等価なものとして使用される。

【0034】

インビボにおける認知機能増強の証明

以下の実施例においてさらに記載されるように、ラットのムスカリン性アンタゴニストによる記憶障害の逆転における、5-HT<sub>4</sub>アゴニスト、1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸{(1S,3R,5R)-8-[ (R)-2-ヒドロキシ-3-(メタンスルホニル-メチル-アミノ)プロピル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル}アミド(1)および4-(4-{[(2-イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボニル)アミノ]メチル}-ビペリジン-1-イルメチル)ビペリジン-1-カルボン酸メチルエステル(2)の効果を、モーリス水迷路モデルにおいて評価した。

【0035】

0.03、0.1、および1mg/kgの用量の化合物1、および0.03および0.1mg/kgの用量の化合物2は、スコポラミンの注射によってラットにおいて誘発された記憶障害を軽減した。両方の化合物に関して、0.1mg/kgにおいて統計学的に有意な反応が観察された。両方の5-HT<sub>4</sub>アゴニスト化合物の効力および/または有効性は、アルツハイマー病の症状の治療のために上市されたアセチルコリンエステラーゼ阻害剤であるドネペジルのものと同様であるようであった。化合物1および化合物2の認知機能増強効果は、それぞれの化合物を選択的5-HT<sub>4</sub>アンタゴニストと共に投与することによって阻害され、観察された反応における5-HT<sub>4</sub>受容体の関与を確認した。

【0036】

重要なことに、化合物1およびドネペジルの間にそれぞれ0.01mg/kgおよび0.1mg/kgの用量において、ならびに、化合物2およびドネペジルの間にそれぞれ0.01mg/kgおよび0.1mg/kgの用量において、相加または相乗効果が認められ、その用量は、単独で投与された場合には、スコポラミンによる認知機能低下を逆転さ

10

20

30

40

50

せることにおいて有効ではない。

【0037】

インビトロにおけるSAPPの放出の証明

SAPPの細胞外放出に対する化合物1および2の効果を、ヒト5-HT<sub>4</sub>(d)受容体およびヒトAPP<sub>695</sub>(アミロイド前駆体タンパク質)を安定にトランスフェクトしたHEK293細胞において研究した。両方の化合物は、SAPPの放出において、濃度依存的な増加を誘発した。その放出は、5-HT<sub>4</sub>受容体選択的アンタゴニストGR113808によって阻害され、観察された効果は、5-HT<sub>4</sub>受容体のアゴニズムと関連することを示した。

【0038】

治療の方法

本発明の5-HT<sub>4</sub>アゴニスト、化合物1および2は、軽度認知機能障害の治療、およびアルツハイマー病に関する記憶機能不全およびアルツハイマー型認知症の治療を含む、アルツハイマー病または認知障害の治療のために有用であることが予期される。上記化合物はさらに、行動障害、うつおよび不安のような気分障害、および自律機能のコントロールの障害を含む、さらなる中枢神経系の障害の治療において有用性を見出しえる。さらに、アセチルコリン濃度を増強する化合物はまた、パーキンソン病に関する認知症、血管性メカニズムによる認知症、およびレビー小体型認知症のような、他の形式の認知症の治療のために有用であり得ることが示唆された。

【0039】

本発明の5-HT<sub>4</sub>化合物を、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤と、それぞれの化合物を単独で投与した場合には無効である用量で共投与した場合、ラット水迷路実験において相加または相乗効果が認められた。よって、本化合物は、ドネペジル塩酸塩(Aricept(登録商標))、臭化水素酸ガランタミン(Razadyne(登録商標))、Reminyl(登録商標))、酒石酸リバスチグミン(Exelon(登録商標))、または塩酸タクリン(Cognex(登録商標))のようなアセチルコリンエステラーゼ阻害剤と組み合わせて投与した場合に、アルツハイマー病または認知障害の治療に有用であることが予期される。異なる、相補的な作用メカニズムによって作用する薬剤の利点を提供することに加えて、併用療法は、より低い投与量の各薬剤を使用することを可能にし、従ってあらゆる有害な副作用への曝露を制限する、さらなる潜在的な利点を提供する。

【0040】

さらに、化合物1および2は、さらに他の作用メカニズムによって、アルツハイマー病患者の症状の治療を提供するようデザインされた薬剤と共に投与した場合に有用であり得る。例えば、本化合物は、メマンチン(Namenda(登録商標))、NMDA受容体アンタゴニストと組み合わせて有用であり得る。アルツハイマー病の治療のために組み合わせて使用し得るさらなる薬剤は、DMXB-アナバシン、GSK-742457、SUVN-502、PRX-07034、およびSAM-531(WAY-262531)のような5-HT<sub>6</sub>アンタゴニスト；ABT-089、SSR-180711、AZD-0328、および EVP-6124のようなニコチン性受容体アゴニスト；NGX-267、AF-102B(セビメリント)、およびWAL2014FU(タルサクリジン)のようなムスカリント受容体；GSK-189254およびPF-365474のようなヒスタミンH<sub>3</sub>アンタゴニスト；およびジメボンを含む。また、5-HT<sub>4</sub>アゴニストは、アミロイドベータおよびタウ凝集阻害剤、およびBMS-708163のような、ベータセクレターゼ阻害剤またはガンマセクレターゼ阻害剤のような、他の提案された疾患変更治療(disease modifying therapy)と組み合わせて有用であり得る。

【0041】

併用療法において使用する場合、本発明の5-HT<sub>4</sub>化合物を、物理的に他の治療薬と混合して両方の薬剤を含む組成物を形成するか；または各薬剤は別のおよび区別できる組成物中に存在し、それを同時に、または任意の順番で連続的に患者に投与するかいずれか

10

20

30

40

50

である。併用療法は、2つの薬剤を別々に調合した場合には、2つの薬剤を実質的に同時に投与すること、および各薬剤を別の時間に投与することを含む。

【0042】

例えば、本発明の5-HT<sub>4</sub>化合物を、従来の手順および装置を使用して、第2の治療薬と組み合わせて、化合物1または化合物2および第2の治療薬を含む組成物を形成し得る。さらに、治療薬を、薬学的に許容可能な担体と組み合わせて、化合物1または化合物2、第2の治療薬、および薬学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物を形成し得る。この実施態様において、組成物の構成要素を、典型的には混和または混合して、物理的な混合物を作成する。その物理的な混合物を次いで、下記で記載する経路のいずれかを用いて、治療的に有効な量で投与する。

10

【0043】

あるいは、治療薬は、患者への投与前には別々および異なったままであり得る。この実施態様において、薬剤を、投与前に物理的に1つに混合しないが、別々の組成物として同時にまたは別の時間に投与する。そのような組成物を、別々に包装し得る、またはキットとして一緒に包装し得る。キット中の2つの治療薬を、同じ投与経路によって、または異なる投与経路によって投与し得る。

【0044】

アルツハイマー病または認知障害を治療するために使用する場合、化合物1または化合物2を、典型的には経口で、1日1回量で、または1日あたり複数回量で投与するが、他の剤形も使用し得る。ある状況において、本発明の5-HT<sub>4</sub>化合物を、経皮または非経口的に投与することが有用であり得る。用量あたりに投与される活性薬剤の量、または1日あたり投与される全量は、典型的には、治療する状態の重症度、選択した投与経路、投与される特定の化合物およびその相対的な活性、個々の患者の年齢、体重、および反応等を含む、関連する状況を考慮して医師によって決定される。

20

【0045】

アルツハイマー病または認知障害を治療するのに適当な用量は、平均70kgのヒトに関して、例えば1日あたり約1から約50mgの化合物1、および1日あたり約0.5から約20mgの化合物2を含む、1日あたり約0.1から約90mgの5-HT<sub>4</sub>アゴニスト薬剤の範囲である。

30

【0046】

本発明の5-HT<sub>4</sub>化合物をアセチルコリンエステラーゼ阻害剤との併用療法において使用する場合、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤を治療的に有効な量で、すなわち化合物1または化合物2と共に投与した場合に治療的に有用な効果をもたらす任意の量で投与する。本発明の化合物と組み合わせて投与するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の適当な用量は、典型的には約1mg/日から約30mg/日の範囲である。前に記載したように、併用療法の一部として使用する場合、個々の薬剤それぞれの有効な用量は、その薬剤を独立して使用する場合の有効な用量よりも低くあり得る。

【0047】

薬学的組成物

本発明の5-HT<sub>4</sub>アゴニストおよびアセチルコリンエステラーゼ阻害剤のような他の治療薬を、典型的には薬学的組成物または処方物の形式で患者に投与する。そのような薬学的組成物を、経口、直腸内、膣内、鼻腔内、吸入、局所（経皮を含む）および非経口様式の投与を含むがこれに限らない、任意の許容可能な投与経路によって患者に投与し得る。

40

【0048】

薬学的組成物は、典型的には治療的に有効な量の活性薬剤を含む。しかし、当業者は、薬学的組成物は治療的に有効な量を超える量、すなわちバルク組成物、または治療的に有効な量未満、すなわち治療的に有効な量を達成する複数回投与のためにデザインされた個々の単位用量を含み得ることを認識する。

【0049】

50

典型的には、そのような薬学的組成物は、重量の約0.1から約95%の活性薬剤；好ましくは重量の約5から約70%の活性薬剤を含む。

【0050】

あらゆる従来の担体または賦形剤を、本発明の薬学的組成物において使用し得る。特定の担体もしくは賦形剤、または担体もしくは賦形剤の組み合わせの選択は、特定の患者を治療するために使用される投与の方式、または医学的状況または疾患状態の型に依存する。この点について、特定の投与方式のために適当な薬学的組成物の調製は、医薬分野の当業者の十分範囲内である。さらに、本発明の薬学的組成物において使用する担体または賦形剤は、市販で入手可能である。さらなる説明のために、従来の処方技術が、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第20版、Lippincott Williams & White、Baltimore、Maryland (2000)；およびH.C. Anselら、Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems、第7版、Lippincott Williams & White、Baltimore、Maryland (1999)において記載されている。

10

【0051】

薬学的に許容可能な担体として役立ち得る材料の代表的な例は、以下のものを含むがこれに限らない：ラクトース、グルコース、およびショ糖のような糖；コーンスタークおよびジャガイモデンプンのようなデンプン；カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースのような結晶セルロースおよびその誘導体のようなセルロース；粉末トライカントゴム；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび坐剤ワックスのような賦形剤；ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、および大豆油のような油；プロピレングリコールのようなグリコール；グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールのようなポリオール；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルのようなエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムのような緩衝剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；リン酸緩衝液；および薬学的組成物において使用される他の無毒性の適合性物質。

20

【0052】

薬学的組成物を、典型的には活性薬剤を、薬学的に許容可能な担体、および1つまたはそれ以上の任意の成分と、完全におよび深く混和または混合することによって調製する。得られる均一に混合された混合物を、次いで従来の手順および装置を用いて、錠剤、カプセル、丸剤等へ成形または充填し得る。

30

【0053】

薬学的組成物を、好ましくは単位剤形で包装する。「単位剤形」という用語は、患者に投与するのに適した、物理的に別々の単位、すなわち、単独でまたは1つまたはそれ以上のさらなる単位と組み合わせて望ましい治療的効果を生じるように計算された、前もって決定した量の活性薬剤を含む各単位を指す。例えば、そのような単位剤形は、カプセル、錠剤、丸剤等、または非経口投与に適した単位包装であり得る。

40

【0054】

1つの実施態様において、本発明の薬学的組成物は、経口投与に適当である。経口投与に対して適切な薬学的組成物は、カプセル、錠剤、丸剤、ロゼンジ、カシェ剤、糖衣丸、粉末、顆粒の形式であり得るか；あるいは、水性もしくは非水性液体中に溶液もしくは懸濁液として；または水中油型もしくは油中水型液体エマルションとして；またはエリキシルもしくはシロップ等として存在し得る；それぞれ活性成分として前もって決定した量の治療化合物を含む。

【0055】

固体剤形（すなわちカプセル、錠剤、丸剤等として）における経口投与を意図する場合、薬学的組成物は、典型的には活性薬剤、およびクエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムのような、1つまたはそれ以上の薬学的に許容可能な担体を含む。任意で、または

50

代替で、そのような固体剤形はまた、デンプン、結晶セルロース、ラクトース、ショ糖、グルコース、マンニトール、および／またはケイ酸のような充填剤または增量剤；カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖および／またはアラビアゴムのような結合剤；グリセロールのような加湿剤 (humectant)；寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、あるケイ酸塩、および／または炭酸ナトリウムのような崩壊剤；パラフィンのような溶液遅延剤；四級アンモニウム化合物のような吸収促進剤；セチルアルコールおよび／またはグリセロールモノステアラートのような湿潤剤；カオリンおよび／またはベントナイト粘土のような吸収剤；タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、および／またはそれらの混合物のような潤滑剤；着色料；ならびに緩衝剤を含み得る。

10

## 【0056】

離散剤、湿潤剤、コーティング剤、甘味料、香料および芳香剤、保存剤および抗酸化剤も、本発明の薬学的組成物中に存在し得る。薬学的に許容可能な抗酸化剤の例としては、アスコルビン酸、塩酸システィン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸 (metabisulfate) ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等のような水溶性抗酸化剤；パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、レシチン、没食子酸プロピル、アルファトコフェロール等のような油溶性抗酸化剤；およびクエン酸、エチレンジアミン四酢酸、ソルビトール、酒石酸、リン酸等のような金属キレート化剤が挙げられる。錠剤、カプセル、丸剤等のためのコーティング剤は、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸-メタクリル酸エステルコポリマー、セルロースアセテートトリメリテート、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート等のような、腸溶性コーティングのために使用されるものを含む。コーティング剤はまた、タルク、ポリエチレングリコール、ヒプロメロース (hypromellose)、および二酸化チタンを含む。

20

## 【0057】

薬学的組成物をまた、例として、様々な割合のヒドロキシプロピルメチルセルロース；または他のポリマーマトリックス、リポソームおよび／もしくはマイクロスフィアを用いて、活性薬剤の遅延性放出または徐放を提供するために調合し得る。さらに、薬学的組成物は任意で、不透明剤を含み得、そして胃腸管のある部分のみで、または優先的にそこで、任意に遅延した方式で、活性成分を放出するように調合され得る。使用し得る包埋組成物の例は、ポリマー性物質およびワックスを含む。活性薬剤はまた、もし適當なら、1つまたはそれ以上の上記で記載した賦形剤を含む、マイクロカプセル封入形式であり得る。

30

## 【0058】

経口投与に対して適當な液体剤形は、例示として、薬学的に許容可能なエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルを含む。液体剤形は、典型的には活性薬剤および、例えば水または他の溶媒のような不活性の希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に綿実油、ピーナッツ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物のような可溶化剤および乳化剤を含む。懸濁液は、活性成分に加えて、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、結晶セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカントゴム、ならびにそれらの混合物のような、懸濁剤を含み得る。

40

## 【0059】

本発明の活性薬剤をまた、非経口で（例えば静脈内、皮下、筋肉内、または腹腔内注射によって）投与し得る。非経口投与のために、活性薬剤を、典型的には、例として滅菌水

50

溶液、生理食塩水、プロピレングリコールのような低分子量アルコール、ポリエチレングリコール、植物油、ゼラチン、オレイン酸エチルのような脂肪酸エステル等を含む、非経口投与に対し適切な媒体と混合する。非経口処方物はまた、1つまたはそれ以上の抗酸化剤、可溶化剤、安定剤、保存剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤、または分散剤を含み得る。滅菌注射用媒体、滅菌剤、ろ過、照射、または熱の使用によって、これらの処方物を滅菌状態にし得る。

【0060】

あるいは、薬剤を吸入による投与のために調合する。吸入による投与に適した薬学的組成物は、典型的にはエアロゾルまたは粉末の形式である。そのような組成物を一般的に、定量吸入器、乾燥粉末吸入器、噴霧器または同様の伝達装置のような、周知の伝達装置を用いて投与する。

10

【0061】

加圧容器を用いて吸入によって投与する場合、本発明の薬学的組成物は、典型的には活性成分およびジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適当な気体のような、適当な噴射剤を含む。さらに、薬学的組成物は、本発明の化合物および粉末吸入器での使用に適した粉末を含むカプセルまたはカートリッジ（例えばゼラチンでできている）の形式であり得る。適当な粉末基剤は、例として、ラクトースまたはデンプンを含む。

【0062】

最後に、活性成分をまた、公知の経皮伝達システムおよび賦形剤を用いて、経皮的に投与し得る。例えば、活性薬剤を、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールモノラウレート、アザシクロアルカン-2-オン等のような、透過性増強剤と混合し、そしてパッチまたは同様の伝達システムに組み込み得る。ゲル化剤、乳化剤および緩衝液を含むさらなる賦形剤を、もし望ましいなら、そのような経皮組成物において使用し得る。

20

【0063】

アルツハイマー病または認知障害の治療のために有用な、代表的な薬学的組成物は、以下の例を含むがこれに限らず、ここで「本発明の化合物」は、化合物1または化合物2を示す。化合物1は、典型的には塩酸塩として供給され、そして化合物2は典型的には遊離塩基として供給されるが、特定の投与方式に適する、化合物の任意の形式（すなわち遊離塩基または薬学的塩）を、以下の薬学的組成物において使用し得ることが理解される。

30

【0064】

処方例A：経口投与のためのハードゼラチンカプセル

本発明の化合物（20mg）、デンプン（89mg）、結晶セルロース（89mg）、およびステアリン酸マグネシウム（2mg）を、完全に混合し、次いでNo.45メッシュU.S.ふるいを通して得られた組成物を、ハードゼラチンカプセルに充填する（カプセルあたり200mgの組成物）。

40

【0065】

処方例B：経口投与のためのゼラチンカプセル

本発明の化合物（10mg）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（50mg）、およびデンプン粉末（250mg）を、完全に混合し、次いでゼラチンカプセルに充填する（カプセルあたり310mgの組成物）。

【0066】

処方例C：経口投与のための錠剤

本発明の化合物（5mg）、結晶セルロース（400mg）、ヒュームド二酸化ケイ素（10mg）、およびステアリン酸（5mg）を完全に混合し、次いで圧縮して錠剤を形成する（錠剤あたり420mgの組成物）。

【0067】

処方例D：経口投与のための錠剤

本発明の化合物（2mg）、結晶セルロース（400mg）、ヒュームド二酸化ケイ素（10mg）、およびステアリン酸（5mg）を完全に混合し、次いで圧縮して錠剤を形

50

成する（錠剤あたり 417 mg の組成物）。

【0068】

処方例 E：経口投与のための錠剤

本発明の化合物（20 mg）、結晶セルロース（400 mg）、ヒュームド二酸化ケイ素（10 mg）、およびステアリン酸（5 mg）を完全に混合し、次いで圧縮して錠剤を形成する（錠剤あたり 435 mg の組成物）。

【0069】

処方例 F：経口投与のための 1 本切り目の入った割線（single-scored）錠剤

本発明の化合物（15 mg）、コーンスター（50 mg）、クロスカルメロースナトリウム（25 mg）、ラクトース（120 mg）、およびステアリン酸マグネシウム（5 mg）を完全に混合し、次いで圧縮して切り目の入った錠剤を形成する（錠剤あたり 215 mg の組成物）。

【0070】

処方例 G：経口投与のための懸濁物

以下の成分を完全に混合して、懸濁物 10 mL あたり 20 mg の活性成分を含む、経口投与のための懸濁物を形成する：本発明の化合物（200 mg）、安息香酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、精製水（100 mL まで適量）。

【0071】

処方例 H：注射用処方

本発明の化合物（20 mg）を、0.1 M のクエン酸ナトリウム緩衝液（15 mL）と混合する。得られた溶液の pH を、1 N の塩化水素酸水溶液または 1 N の水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH 6 に調整する。次いでクエン酸緩衝液中の滅菌生理食塩水を加えて、全体の体積を 20 mL にする。

【0072】

処方例 I：経口投与のための切り目の入った錠剤

本発明の化合物（5 mg）、ドネペジル塩酸塩（5 mg）、コーンスター（50 mg）、結晶セルロース（15 mg）、ヒドロキシプロピルセルロース（10 mg）、ラクトース（120 mg）、およびステアリン酸マグネシウム（5 mg）を完全に混合し、次いで圧縮して切り目の入った錠剤を形成する（錠剤あたり 210 mg の組成物）。

【0073】

処方例 J：経口投与のための懸濁液

以下の成分を完全に混合して、懸濁物 10 mL あたり 5 mg の各薬剤を含む、経口投与のための懸濁物を形成する：本発明の化合物（50 mg）、酒石酸リバスチグミン（50 mg）、安息香酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、精製水（100 mL まで適量）。

【実施例】

【0074】

単独で、またはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、ドネペジルと組み合わせて使用した、5-HT<sub>4</sub>アゴニスト、1-イソプロピル-2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 { (1S, 3R, 5R) - 8 - [(R) - 2 - ヒドロキシ-3-(メタノスルホニル-メチル-アミノ)プロピル] - 8 - アザビシクロ [3.2.1] オクタ-3-イル } アミド（1）および 4 - (4 - { [ (2 - イソプロピル-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボニル) アミノ] メチル } - ピペリジン-1 - イルメチル) ピペリジン-1 - カルボン酸メチルエステル（2）の、ムスカリーン性受容体アンタゴニスト、スコポラミンによって誘発される空間記憶障害を予防する能力を、ラットモーリス水迷路動物モデルにおいて評価した（Morris (1984) Journal of Neuroscience Methods 11: 47 - 60）。全ての実験において、化合物 1 の塩酸塩を使用した。

【0075】

モーリス水迷路モデル法

10

20

30

40

50

成体雄性 *Prague-Dawley* ラット（体重範囲 275 - 400 g）を、各研究の 1 日前に約 5 分間研究者が扱った。最初の研究日に、各ラットに、まずテスト化合物または媒体を、その後すぐに、このモデルにおいてほとんど最大の認知機能低下を提供する以前に同定された用量である、ムスカリリン性受容体アンタゴニスト、スコポラミン（0.5 mg / kg）または媒体を腹腔内（i.p.）に投与した。投与の 30 分後、ラットを個々に、水（23 ± 1 を維持する）を満たした円形、濃青色のポリエチレンタンク（直径 6 フィート）に入れた。透明の *Persepx*（登録商標）プラットフォームが、水の表面の 1 cm 下で、かつタンクの壁から 34 cm の固定した位置に置いた。4 つの視覚的な手掛けかり（異なる黒および白のシンボルの A4 サイズの図）を、水表面のすぐ上に、タンクの壁に等しい間隔で置いた。黒いカーテンをタンクの周りに置き、そしてテストの間、白色雑音を產生した。各ラットをタンクの壁に向けて、指定の開始点から（すなわちタンクの北側で）水に放し、そして各配置の後、水中に沈んだプラットフォームの位置を突き止めるために 60 秒を与えた。ラットの水への放出およびプラットフォームの位置探知の間の避難遅延時間（秒）を、ビデオカメラ（San Diego Instrument、CA）および追跡ソフトウェア（SMART ソフトウェア、San Diego Instrument、CA）によって自動的に記録した。ラットが 60 秒以内にプラットフォームを見つけられなかった場合、ラットをプラットフォームへ導き、次いでプラットフォームに置いた（特定の視覚的手掛けかりに向けて）。ラットをプラットフォームに 30 秒留まらせて外部の視覚的手掛けかりを観察させ、ラットをプラットフォームの相対的位置と対にさせた。次いでラットをプラットフォームから取り、そしてペーパータオルでやさしく乾燥してから、さらに 3 回テストを繰り返した（南、次いで東、そして最終的に西の開始位置から）。4 回目のテストの後、各ラットを 5 分間加熱灯の下に置いてから、ホームケージに戻した。その手順全体を、2 日目および 3 日目に繰り返した。3 日間のテストを通して、ラットは水中に沈んだプラットフォーム（および水から避難するその唯一の手段）の位置を、視覚的手掛けかりと関連付けることを学んだ。

#### 【0076】

テスト薬剤の、スコポラミン誘発認知障害を阻害する能力を評価した。4 日目に、各ラットに、前のように投与して、プラットフォームをタンクから除去しておいて 2 分間の「探査試行」を行った。以前のプラットフォームの位置を横切った回数および各四分円でラットが費やした時間を記録した。プラットフォームの位置を学習した動物は、適切な四分円でより多くの時間を費やし、そして繰り返しその四分円を横切った。探査テストを行うことによって、分析から偽陽性を除外し得る（すなわち、足がプラットフォームにぶつかるまで無作為に泳ぐような、視覚的手掛けかりとは独立した戦略によって前にプラットフォームの位置を突き止めたラット）。三日間のテストおよび探査テストの間の対立するデータに基づいて動物を除外しなかった。

#### 【0077】

##### データ分析

同じテスト日における 4 回の試行のそれからの平均避難遅延時間を、各ラットに関して計算し、次いでこれらのデータを組み合わせて、1、2、および 3 日目の各治療グループに関する平均避難遅延時間を決定した。以下の統計学的試験を、データに対して行った：

媒体 / 媒体および媒体 / スコポラミングループの避難遅延時間を比較するスチュードント *t* 検定。媒体 / スコポラミングループは、スチュードント *t* 検定および一元配置 ANOVA 検定の両方を受けたので、*p* 値を 0.025 にボンフェローニ補正した。

#### 【0078】

一元配置 ANOVA、続いて Dunnnett の事後検定を、媒体 / スコポラミンおよびテスト化合物 / スコポラミングループの避難遅延時間を比較するために使用し、*p* < 0.05 は統計学的に有意な差を示す。

#### 【0079】

二元配置反復 - 測定 ANOVA、続いてボンフェローニの事後検定を、三日連続のテス

10

20

30

40

50

ト日のそれぞれについて平均避難遅延時間を比較するために使用し、 $p < 0.05$  は統計学的に有意な差を示す。

### 【0080】

#### 材料

5-HT<sub>4</sub>アゴニスト化合物1および2を、米国特許第7,375,114B2号および米国特許第7,256,294B2号にそれぞれ記載されている手順によって調製し、これらの米国特許の開示は本明細書中で参考文献に組み込まれる。ドネペジル塩酸塩を、Changzhou Dahua Imp. and Exp. Corp. Ltd. (Changzhou, Jiangsu, China) から購入し、一方塩酸スコポラミンを、Sigma Aldrich (St. Louis, MO) またはSpectrum Chemical Mfg. Corp. (Gardena, CA) から購入した。GR125487スルファミン酸塩を、Tocris (Ellisville, MO) から購入した。化合物1および化合物2およびドネペジルを、5%ジメチルスルホキシドおよび95%滅菌生理食塩水中で調合し、一方スコポラミンおよびGR125487を、100%滅菌生理食塩水中で調製した。用量を、各化合物の遊離塩基重量に関して表した。

10

### 【0081】

#### モデルの検証

各研究において、テスト30分前の媒体のラットへの投与(i.p.)は、避難遅延時間の進行性の抑制を引き起こした。1日目、媒体処置ラットは、典型的には40-50秒の範囲の、4回の試行からの平均遅延時間で、隠れたプラットフォームの位置を突き止め、一方、3日目には、これは10-25秒に短縮した。スコポラミン(0.5mg/kg i.p.)は、媒体処置動物と比較して、学習の統計学的に有意な減弱を生じた( $p < 0.025$ 、ボンフェローニ補正有りのスクエア根検定)。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤ドネペジル(3mg/kg i.p.)および5-HT<sub>4</sub>受容体アゴニスト、化合物1(1mg/kg i.p.)および化合物2(1mg/kg i.p.)は、単独で投与した場合、すなわちスコポラミンに曝露されていない動物に投与した場合に、正または負のいずれにしても、水中に沈んだプラットフォームの位置を学習するラットの能力に対して影響がなかった。ドネペジル(0.3-3mg/kg i.p.)は、試験3日目の平均避難遅延時間を示す図1に示すように、スコポラミン(0.5mg/kg i.p.)誘発認知欠損を、用量依存的な方式で逆転させた。3mg/kgのドネペジル用量は、統計学的に有意な逆転を生じた。

20

### 【0082】

#### 実施例1：スコポラミン誘発認知障害に対する化合物1の効果

化合物1を、ラットモーリス水迷路モデルにおいて、0.01、0.03、0.1、および1mg/kgの用量で試験した。テスト3日目の平均避難遅延時間を示した図2に示すように、化合物1は、0.5mg/kgのスコポラミンによって生じた記憶障害の逆転と関連していた。0.1mg/kgの用量における化合物1の効果は、スコポラミン(0.5mg/kg)に関して統計学的有意性を達成した。「U型」の用量反応曲線が明らかであった;最も高い用量である1mg/kgの化合物1は、0.1mg/kgの用量と異なり、スコポラミン誘発反応に対して効果がなかった。化合物1(0.1mg/kg i.p.)は、3日目にドネペジル(3mg/kg i.p.)のものと同様の逆転を生じた(すなわち、50-60%の範囲、図1を参照のこと)。

40

### 【0083】

#### 実施例2：スコポラミン誘発認知障害に対する、5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニストと一緒に使用した化合物1の効果

化合物1の観察された効果が、5-HT<sub>4</sub>受容体におけるアゴニズムに起因し得るのかどうかを証明するために、化合物1を、選択的5-HT<sub>4</sub>受容体アンタゴニスト化合物であるGR125487と一緒に試験した。図3に示すように、GR125487(1mg/kg i.p.)は、単独で投与した場合には効果がなかった。しかし、アンタゴニストGR125487(1mg/kg i.p.)の共投与は、化合物1(0.1mg/kg i.p.)

50

g i. p. ) のスコポラミン誘発認知障害を逆転させる能力を無効にした。従って、化合物 1 の観察された効果は、5 - HT<sub>4</sub> 受容体アゴニズムによると結論を下すことが妥当である。

#### 【0084】

実施例 3 : スコポラミン誘発認知障害に対する、化合物 1 とアセチルコリンエステラーゼ阻害剤ドネペジルの共投与の効果

化合物 1 およびドネペジルの共投与の効果を、図 4 に示す。0.01 mg / kg の用量の化合物 1 も 0.1 mg / kg の用量のドネペジルも、単独で投与した場合には有意な効果を有することが見出されなかった。しかし、同じ用量の化合物 1 およびドネペジルは、5 % DMSO および 95 % 滅菌生理食塩水中で一緒に調合された場合、スコポラミン誘発認知機能低下の顕著な減弱をもたらした。

10

#### 【0085】

実施例 4 : スコポラミン誘発認知障害に対する化合物 2 の効果

化合物 2 を、実施例 1 に記載したように試験した。図 5 で示すように、0.1 mg / kg の用量における化合物 2 の効果は、スコポラミンに関して統計学的有意性を達成した。「U型」の用量反応曲線が明らかであった；最も高い用量である 1 mg / kg の化合物 2 は、0.03 および 0.1 mg / kg の用量と異なり、スコポラミン誘発反応に対して効果がなかった。化合物 2 (0.1 mg / kg i. p.) は、3 日目にドネペジル (3 mg / kg i. p.) のものと同様の逆転を引き起こした（すなわち、50 - 60 % の範囲、図 1 を参照のこと）。

20

#### 【0086】

実施例 5 : スコポラミン誘発認知障害に対する、5 - HT<sub>4</sub> 受容体アンタゴニストと一緒に使用した化合物 2 の効果

化合物 2 と 5 - HT<sub>4</sub> 受容体アンタゴニスト GR125487 の共投与の効果を、実施例 2 で記載したように証明した。GR125487 (1 mg / kg i. p.) を加えることは、化合物 2 (0.1 mg / kg i. p.) のスコポラミン誘発認知障害を逆転させる能力を無効にし、それは化合物 2 の観察された効果は、5 - HT<sub>4</sub> 受容体アゴニズムによることを示す。

30

#### 【0087】

実施例 6 : スコポラミン誘発認知障害に対する、化合物 2 とアセチルコリンエステラーゼ阻害剤ドネペジルの共投与の効果

化合物 2 およびドネペジルの共投与の効果を、図 6 に示す。0.01 mg / kg の用量の化合物 2 も 0.1 mg / kg の用量のドネペジルも、単独で投与した場合には有意な効果を有することが見出されなかった。しかし、同じ用量の化合物 2 およびドネペジルは、5 % DMSO および 95 % 滅菌生理食塩水中で一緒に調合された場合、スコポラミン誘発認知機能低下の統計学的に有意な逆転をもたらした（ボンフェローニ補正有りのスチューデント t 検定 p < 0.025）。

#### 【0088】

実施例 7 : HEK293 - 5 - HT<sub>4</sub> (d) - APP<sub>695</sub> 細胞における、sAPP の細胞外放出に対する化合物 1 および化合物 2 の効果のインビトロ研究

40

細胞培養

ヒト 5 - HT<sub>4</sub> (d) 受容体 cDNA およびヒト APP<sub>695</sub> cDNA を安定にトランスクレクトした HEK - 293 (ヒト胎児由来腎臓) 細胞 (HEK293 - 5 - HT<sub>4</sub> (d) - APP<sub>695</sub>) を、10 % 胎仔ウシ血清、2 mM の Glutamax - 1、および 100 単位のペニシリノン (100 μg)、および 100 μg / mL のストレプトマイシンを添加した、D - グルコースを含むダルベッコ修飾イーグル培地 (DMEM) 中で、5 % CO<sub>2</sub>、加湿インキュベーターにおいて 37 °C で増殖させた。G418 (500 μg / mL) 抗生物質の添加によって、細胞を持続的な選択圧の下で増殖させた。

#### 【0089】

sAPP の放出

50

HEK293-5-HT<sub>4</sub>(d)-APP<sub>695</sub>細胞( $3 \times 10^5$ 細胞/ウェル)を、37で(他に述べなければ)30分間のアゴニストとのインキュベーション前に、4時間血清不足にした。培地を吸引し、遠心して細胞の破片を除去し、そしてsAPPのレベルをウェスタンプロットによって決定した。sAPPを、抗体6E10(Signet/Covance)およびヤギ抗マウスHRP結合2°抗体を用いて検出した。sAPPに対応する免疫反応性のバンドを、ECL基質(Pierce)およびFluorChemHD2イメージシステム(AlphaInnotech)によって可視化および定量した。サンプルのウェスタンプロット分析を2組行った。

## 【0090】

## 結果

10

効力のデータを、EC<sub>50</sub>値の負の10が底の対数である、pEC<sub>50</sub>値として報告し、ここでEC<sub>50</sub>は、50%最大反応のために有効な濃度である。このアッセイにおいてより高いpEC<sub>50</sub>値を示すテスト化合物は、sAPPの放出の刺激に関してより高い効力を有する。EC<sub>50</sub>値を決定するために、独立した実験由来のデータを、Graph Pad Prismソフトウェア(無理に一致させた傾き(slope constrained to unity))を用いて、同時にS字型濃度反応曲線にフィットさせた。化合物1および化合物2の効力データを、1μMの濃度における内因性リガンド5-HTの効果に対する%応答と共に、下記に示す:

## 【0091】

20

## 【表1】

|      | pEC <sub>50</sub> | E <sub>max</sub><br>(1 μMの5-HTに対する%応答) |
|------|-------------------|--|
| 化合物1 | 8.2               | 91                                     |
| 化合物2 | 9.0               | 103                                    |

5-HT<sub>4</sub>受容体選択性的アゴニストGR113808の効果を、化合物が最大付近または最大の反応を誘起する濃度である、100nMの濃度で化合物1または化合物2とインキュベートする前に、細胞を1μMのGR113808と10分間インキュベートすることによって証明した。そのアゴニストは、化合物1および化合物2の効果を完全に阻害し、観察されたsAPPの放出は、5-HT<sub>4</sub>受容体のアゴニズムに関連することを示した。

30

## 【0092】

本発明は、その特定の実施態様に関して記載されたが、本発明の真の趣旨および範囲から離れることなく、様々な変化をし得ること、および同等物を置換し得ることが、当業者によって理解されるべきである。それに加えて、本発明の目的、趣旨および範囲に特定の状況、材料、組成物、プロセス、プロセス工程(単数または複数)を適合させるために、多くの改変をし得る。全てのそのような修飾は、明細書に添付する請求の範囲内であると意図される。さらに、本明細書中で引用される全ての出版物、特許、および特許文献は、個々に参考として組み込まれているかのように、全てが本明細書中で参考として組み込まれる。

40

【図1】

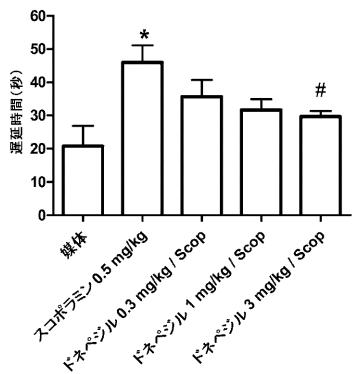


Figure 1

【図3】

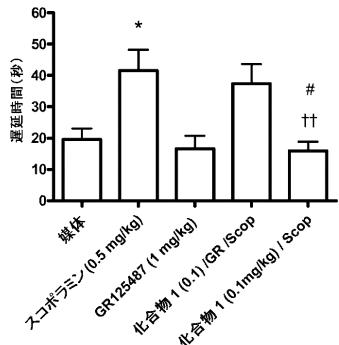


Figure 3

【図2】

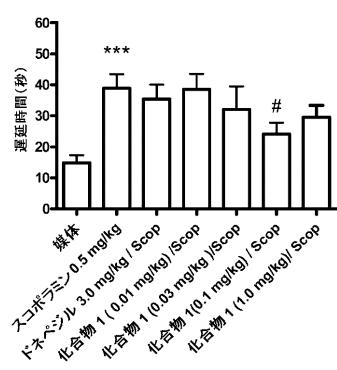


Figure 2

【図4】

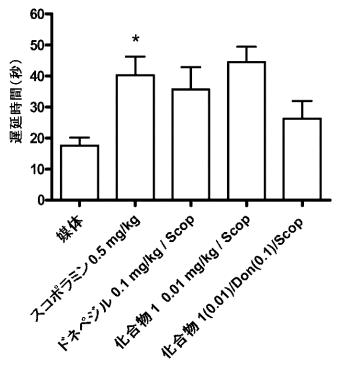


Figure 4

【図5】

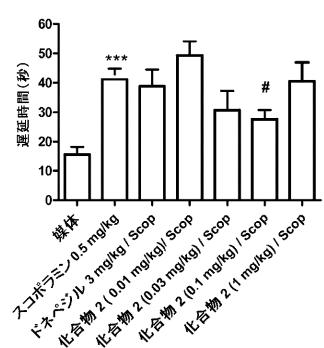


Figure 5

【図6】

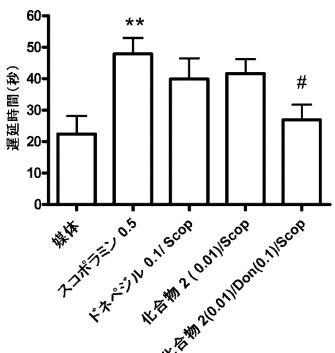


Figure 6

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|   |
|---|
| International application No<br>PCT/US2010/030760 |
|---|

|   |
|---|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER<br>INV. A61K31/445 A61K31/4709 A61K31/454 A61K45/06 A61P25/28 |
|---|

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

|                    |
|--------------------|
| B. FIELDS SEARCHED |
|--------------------|

|   |
|---|
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61K |
|---|

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

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

|  |
|--|
| EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data |
|--|

|  |
|--|
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |
|--|

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X, P      | AL-SHAMAH ET AL: "Society for Neuroscience - 39th Annual Meeting. Part 2 - Novel therapies for neurodegenerative disorders and other CNS diseases." IDRUGS : THE INVESTIGATIONAL DRUGS JOURNAL DEC 2009 LNKD- PUBMED:19943211, vol. 12, no. 12, December 2009 (2009-12), pages 734-737, XP008123487 ISSN: 2040-3410 page 734, left-hand column, paragraph 2 - page 735, left-hand column, paragraph 1 | 1-20                  |
| X         | WO 2006/108127 A2 (THERAVANCE INC [US]; FATHEREE PAUL R [US]; TURNER S DEREK [US]; GOLDBL) 12 October 2006 (2006-10-12) page 18, line 27 - page 19, line 3  | 1,5-7, 12,18          |
| Y         | -----   | 1-3,5-9, 11-15, 17-20 |
|           | -----   | -/-                   |

|  |
|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. |
|--|

|  |
|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. |
|--|

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

|   |
|---|
| Date of the actual completion of the international search |
|---|

|  |
|--|
| Date of mailing of the international search report |
|--|

|             |
|-------------|
| 2 July 2010 |
|-------------|

|            |
|------------|
| 21/10/2010 |
|------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| Name and mailing address of the ISA/ |
|--------------------------------------|

|  |
|--|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 |
|--|

|                    |
|--------------------|
| Authorized officer |
|--------------------|

|                     |
|---------------------|
| Herdemann, Matthias |
|---------------------|

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2010/030760

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |  |                             |
|--|--|-----------------------------|
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.       |
| X  | US 7 375 114 B2 (MARQUESS DANIEL [US] ET AL) 20 May 2008 (2008-05-20)<br>cited in the application<br>column 24, lines 37-53  | 1,5-7,<br>12,18             |
| Y  | claim 13<br>-----<br>MICALE V ET AL: "Cognitive effects of SL65.0155, a serotonin 5-HT4 receptor partial agonist, in animal models of amnesia"<br>BRAIN RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL<br>LNKD- DOI:10.1016/J.BRAINRES.2006.08.108,<br>vol. 1121, no. 1,<br>22 November 2006 (2006-11-22), pages<br>207-215, XP025101804<br>ISSN: 0006-8993 [retrieved on 2006-11-22]<br>abstract<br>-----      | 1-3,5-9,<br>11-15,<br>17-20 |
| Y  | SPENCER J P ET AL: "Modulation of hippocampal excitability by 5-HT4 receptor agonists persists in a transgenic model of Alzheimer's disease"<br>NEUROSCIENCE, NEW YORK, NY, US LNKD-<br>DOI:10.1016/J.NEUROSCIENCE.2004.06.070,<br>vol. 129, no. 1,<br>1 January 2004 (2004-01-01), pages 49-54,<br>XP004619041<br>ISSN: 0306-4522<br>abstract<br>-----  | 1-3,5-9,<br>11-15,<br>17-20 |
| Y  | FERRER E ET AL: "Towards early detection and treatment of Alzheimer's disease: Highlights from the 11th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders (ICAD)"<br>DRUGS OF THE FUTURE, PROUS SCIENCE, ES,<br>vol. 33, no. 9,<br>1 September 2008 (2008-09-01), pages<br>811-822, XP008123492<br>ISSN: 0377-8282<br>page 817, right-hand column, paragraph 2<br>-----<br>-/- | 1-3,5-9,<br>11-15,<br>17-20 |
| 1  |  |                             |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2010/030760

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                             |
|--|---|-----------------------------|
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.       |
| Y  | LAMIRault L ET AL: "COMBINED TREATMENT WITH GALANTHAMINUM BROMIDE, A NEW CHOLINESTERASE INHIBITOR, AND RS 67333, A PARTIAL AGONIST OF 5-HT4 RECEPTORS, ENHANCES PLACE AND OBJECT RECOGNITION IN YOUNG ADULT AND OLD RATS" PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY, OXFORD, GB LNKD- DOI:10.1016/S0278-5846(02)00351-2, vol. 27, no. 1, 1 February 2003 (2003-02-01), pages 185-195, XP008043794 ISSN: 0278-5846 abstract | 1-3,5-9,<br>11-15,<br>17-20 |
| Y  | MOHLER ET AL: "VRX-03011, a novel 5-HT4 agonist, enhances memory and hippocampal acetylcholine efflux" NEUROPHARMACOLOGY, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB LNKD- DOI:10.1016/J.NEUROPHARM.2007.06.016, vol. 53, no. 4, 23 August 2007 (2007-08-23), pages 563-573, XP022211832 ISSN: 0028-3908 abstract   | 1-3,5-9,<br>11-15,<br>17-20 |
| Y  | CACHARD-CHASTEL ET AL: "Prucalopride and donepezil act synergistically to reverse scopolamine-induced memory deficit in C57Bl/6j mice" BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL LNKD- DOI:10.1016/J.BBR.2007.10.008, vol. 187, no. 2, 18 October 2007 (2007-10-18), pages 455-461, XP022419975 ISSN: 0166-4328 abstract  | 1-3,5-9,<br>11-15,<br>17-20 |
| Y  | SMITH C P ET AL: "Pharmacological activity and safety profile of P10358, a novel, orally active acetylcholinesterase inhibitor for Alzheimer's disease" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, US, vol. 280, no. 2, 1 February 1997 (1997-02-01), pages 710-720, XP002556064 ISSN: 0022-3565 abstract  | 1-3,5-9,<br>11-15,<br>17-20 |
| 1  |   |                             |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2010/030760

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
  
  
  
  
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
  
  
  
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

## Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2010/030760

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 17(completely); 1-16, 18-20(partially)

The 5-HT4 agonist  
1-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydroquinoline-3-carboxylic acid  
{((1S,3R,5R)-8-[(R)-2-hydroxy-3-(methanesulfonyl-  
methyl-amino)propyl]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)amide and  
pharmaceutically acceptable salts thereof for use in the  
treatment of Alzheimer's disease or a cognitive disorder in  
a patient. A pharmaceutical composition comprising said  
5-HT4 agonist, an acetylcholinesterase inhibitor and a  
pharmaceutically acceptable carrier.

2. claims: 1-16, 18-20(all partially)

The 5-HT4 agonist 4-(4-  
{[(2-isopropyl-1H-benzimidazole-4-carbonyl)amino]methyl}-pi  
peridin-1-ylmethyl)piperidine-1-carboxylic acid methyl ester  
and pharmaceutically acceptable salts thereof for use in the  
treatment of Alzheimer's disease or a cognitive disorder in  
a patient. A pharmaceutical composition comprising said  
5-HT4 agonist, an acetylcholinesterase inhibitor and a  
pharmaceutically acceptable carrier.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2010/030760

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) |               | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|---------------|------------------|
| WO 2006108127 A2                       | 12-10-2006       | AR                      | 053208 A1     | 25-04-2007       |
|  |                  | AT                      | 479682 T      | 15-09-2010       |
|  |                  | AU                      | 2006232129 A1 | 12-10-2006       |
|  |                  | BR                      | PI0610657 A2  | 13-07-2010       |
|  |                  | CA                      | 2603654 A1    | 12-10-2006       |
|  |                  | CN                      | 101151264 A   | 26-03-2008       |
|  |                  | EA                      | 200702161 A1  | 28-04-2008       |
|  |                  | EP                      | 1874766 A2    | 09-01-2008       |
|  |                  | JP                      | 2008535848 T  | 04-09-2008       |
|  |                  | KR                      | 20070116988 A | 11-12-2007       |
|  |                  | US                      | 2006229332 A1 | 12-10-2006       |
|  |                  | US                      | 2010197728 A1 | 05-08-2010       |
|  |                  | ZA                      | 200708071 A   | 29-10-2008       |
| US 7375114 B2                          | 20-05-2008       | US                      | 2008176895 A1 | 24-07-2008       |
|  |                  | US                      | 2005228014 A1 | 13-10-2005       |
|  |                  | US                      | 2007270457 A1 | 22-11-2007       |

## 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 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1

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

(72) 発明者 シエン, フェイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サン フランシスコ, ファーム ロード 22

(72) 発明者 スミス, ジャクリーン エー. エム.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94061, レッドウッド シティ, ブレット ハート ドライブ 3724

(72) 発明者 マッキンネル, ロバート マレー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94030, ミルブレー, ポブラー アベニュー 321

(72) 発明者 チャン, レイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94010, バーリングーム, フロンテラ ウェイ 29 41

F ターム(参考) 4C084 AA17 NA14 ZA16 ZC75

4C086 AA01 AA02 BC39 CB15 GA07 GA08 MA01 MA02 MA04 NA14  
 ZA16 ZC75