

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6510549号  
(P6510549)

(45) 発行日 令和1年5月8日(2019.5.8)

(24) 登録日 平成31年4月12日(2019.4.12)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/50	(2006.01) A 61 K 31/50
A 61 K 31/223	(2006.01) A 61 K 31/223
A 61 K 31/198	(2006.01) A 61 K 31/198
A 61 K 31/42	(2006.01) A 61 K 31/42
A 61 K 31/13	(2006.01) A 61 K 31/13

請求項の数 19 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-555645 (P2016-555645)	(73) 特許権者	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(86) (22) 出願日	平成27年3月6日(2015.3.6)	(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(65) 公表番号	特表2017-507156 (P2017-507156A)	(74) 代理人	100125070 弁理士 土井 京子
(43) 公表日	平成29年3月16日(2017.3.16)	(74) 代理人	100136629 弁理士 鎌田 光宣
(86) 國際出願番号	PCT/GB2015/050654	(74) 代理人	100121212 弁理士 田村 弥栄子
(87) 國際公開番号	W02015/132608	(74) 代理人	100163658 弁理士 小池 順造
(87) 國際公開日	平成27年9月11日(2015.9.11)	(74) 代理人	100174296 弁理士 當麻 博文
審査請求日	平成30年3月6日(2018.3.6)		
(31) 優先権主張番号	1403944.0		
(32) 優先日	平成26年3月6日(2014.3.6)		
(33) 優先権主張国	英國(GB)		

最終頁に続く

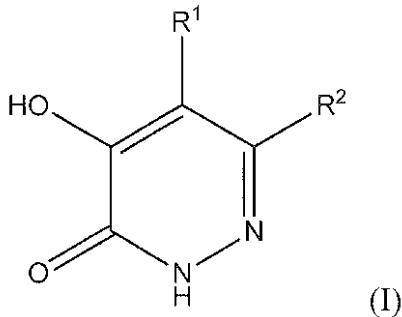
(54) 【発明の名称】運動失調性障害の予防または治療での使用におけるピリダジン誘導体

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(I)、

## 【化1】

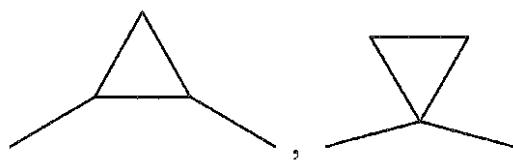


10

[式中、

R<sup>1</sup>は、水素若しくはフッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し；R<sup>2</sup>は、基-X-Y-R<sup>3</sup>を表し；X及びYは各々互いに独立して、結合、酸素原子または基-C(O)、-S(O)<sub>n</sub>、-C(O)NR<sup>4</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>、-NR<sup>4</sup>、

## 【化2】



または  $-CR^4R^5-$  を表すが、X 及び Y の両方が同時に結合を表すことはなく、かつ、X 及び Y の両方がともに結合ではない場合、X 及び Y の少なくとも一方は  $-CR^4R^5-$  を表し；

10

n は 0、1 または 2 であり；

各  $R^4$  は互いに独立して、水素原子または  $C_1 - C_6$  アルキル基若しくは  $C_1 - C_6$  ハロアルキル基を表し；

各  $R^5$  は互いに独立して、水素原子、 $C_1 - C_6$  アルキル基若しくは  $C_1 - C_6$  ハロアルキル基または  $=CH-$  を表し；

$R^3$  は、3 ~ 10 員の飽和または不飽和の炭素環若しくは複素環式の環系を表し、かかる環系自体は、任意選択で、ハロゲン基、ヒドロキシル基、シアノ基、オキソ基、 $C_1 - C_6$  アルキル基、 $C_2 - C_6$  アルケニル基、 $C_1 - C_6$  ハロアルキル基、 $C_1 - C_6$  ヒドロキシアルキル基、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基、 $C_1 - C_6$  ハロアルコキシ基、 $C_1 - C_6$  アルキルチオ基、 $C_1 - C_6$  アルキルスルフィニル基、 $C_1 - C_6$  アルキルスルホニル基、 $C_1 - C_6$  アルキルカルボニル基、 $C_1 - C_6$  アルキルカルボニルオキシ基、 $C_1 - C_6$  アルコキシカルボニル基、アミノ基、 $-CON(R^6)_2$  基、 $C_1 - C_6$  アルキルアミノ基、ジ-( $C_1 - C_6$  アルキル)アミノ基、 $C_3 - C_6$  シクロアルキル基、 $C_3 - C_6$  シクロアルキルオキシ基、 $C_3 - C_6$  シクロアルキルメチル基、 $-[O]p-(CH_2)q-O-R^7$  及び 4 ~ 6 員の飽和または不飽和の複素環(任意選択で、 $C_1 - C_4$  アルキル基及び  $C_1 - C_4$  アルコキシ基から選択される少なくとも 1 つの置換基で置換される)から選択される少なくとも 1 つの置換基で置換され；

20

各  $R^6$  は互いに独立して、水素原子または  $C_1 - C_6$  アルキル基を表し；

p は 0 または 1 であり；

q は 1、2、3 または 4 であり；かつ

30

$R^7$  は、 $C_1 - C_6$  アルキル基を表す】

の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する、運動失調性障害の予防または治療用医薬組成物。

## 【請求項2】

運動失調性障害が脊髄小脳失調性障害またはフリードライヒ運動失調症である、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項3】

式(I)の化合物が、4-ヒドロキシ-6-(2-フェニルエチル)ピリダジン-3(2H)-オン；

6-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピリダジン-3(2H)-オン；

4-ヒドロキシ-6-{2-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチル}ピリダジン-3(2H)-オン；

6-[(4-クロロベンジル)スルファニル]-4-ヒドロキシピリダジン-3(2H)-オン；

4-ヒドロキシ-6-{2-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]エチル}ピリダジン-3(2H)-オン；

6-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピリダジン-3(2H)-オン；

6-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-ヒドロキシピリダジン-3(2H)-

40

50

- オン；  
 6 - [ 2 - ( 3 , 5 - ジフルオロフェニル ) エチル ] - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 6 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジフルオロフェニル ) エチル ] - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 4 - ヒドロキシ - 6 - { 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル } ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 4 - ヒドロキシ - 6 - { 2 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 4 - ヒドロキシ - 6 - { 2 - [ 5 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - イル ] エチル } ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 6 - ( 2 - シクロヘキシリエチル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 6 - ( 2 - シクロプロピルエチル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 6 - ( 2 - シクロペンチルエチル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 4 - ヒドロキシ - 6 - [ 2 - ( 4 - メトキシシクロヘキシル ) エチル ] ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 6 - [ 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) エチル ] - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 6 - { 2 - [ 3 - ( ジフルオロメチル ) フェニル ] エチル } - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 6 - ベンジル - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 6 - [ 2 - ( 3 - クロロフェニル ) エチル ] - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 4 - ヒドロキシ - 6 - ( 1 - フェニルシクロプロピル ) ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 4 - [ 2 - ( 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリダジン - 3 - イル ) エチル ] ベンゾニトリル；  
 6 - [ 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル ) エチル ] - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 6 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル ) エチル ] - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 6 - [ 2 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) エチル ] - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 6 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 6 - [ 2 - ( 2 - クロロフェニル ) エチル ] - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 4 - ヒドロキシ - 6 - { 2 - [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 6 - ( 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェネチル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 6 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェネチル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 6 - ( 3 - ( ジフルオロメトキシ ) フェネチル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 6 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロプロピル ] - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 6 - [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；  
 4 - ヒドロキシ - 6 - { 1 - [ 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン；

10

20

30

40

50

4 - ヒドロキシ - 6 - { 2 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - ( ( シクロプロピルメチル ) ( メチル ) アミノ ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - ( ( シクロヘキシルメチル ) ( メチル ) アミノ ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - ( 3 - クロロベンジル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - ( シクロヘキシルメチル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - ( 4 - フルオロベンジル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロベンジル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - 10 オン ;  
 6 - ( 2 - クロロベンジル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - ( 3 - フルオロベンジル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - ( 4 - メチルベンジル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - ( 3 - メチルベンジル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 4 - ヒドロキシ - 6 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ) ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 4 - ヒドロキシ - 6 - [ 2 - ( オキサン - 4 - イル ) エチル ] ピリダジン - 3 ( 2 H ) - 20 オン ;  
 6 - { [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] ( メチル ) アミノ } - 4 - ヒドロキシ - ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - [ 2 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) エチル ] - 4 - ヒドロキシ - ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - [ 2 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) エチル ] - 4 - ヒドロキシ - ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - { [ 3 , 5 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニル ] メチル } - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - ( 1 - フェニルエチル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オン ;  
 4 - ヒドロキシ - 6 - { 1 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] シクロプロピル } - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オン ;  
 6 - { 2 - [ 2 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } - 4 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オン ;  
 6 - { 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } - 4 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オン ;  
 6 - { 2 - [ 3 , 5 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } - 4 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オン ;  
 6 - { 2 - [ 2 , 4 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } - 4 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オン ;  
 6 - { 2 - [ 3 , 4 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } - 4 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オン ;  
 4 - ヒドロキシ - 6 - ( 3 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェネチル ) ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 4 - ヒドロキシ - 6 - { 2 - [ 2 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オン ;  
 6 - { 2 - [ 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } - 4 - 50 ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オン ; 及び

6 - { 2 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } - 4 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オン

からなる群より選択される 1 種以上である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

式 ( I ) の化合物が、 6 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オンである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

式 ( I ) の化合物が、 4 - ヒドロキシ - 6 - { 2 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } ピリダジン - 3 ( 2 H ) - オンである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 6】

式 ( I ) の化合物が、 6 - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オンである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

式 ( I ) の化合物が、 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オンである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

運動失調性障害の予防または治療で使用するための薬品の製造における、請求項 1 および 3 ~ 7 のいずれか一項に定義される式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

20

【請求項 9】

請求項 1 および 3 ~ 7 のいずれか一項に定義される式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する、運動失調性障害のリスクを低減するための医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 および 3 ~ 7 のいずれか一項に定義される式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤若しくは担体とともに含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

D - セリン、D - セリンエチルエステル、D - シクロセリン、アマンタジン、アマンタジン塩酸塩、ブスピロン、アセタゾラミド、トピラマート、ジバルプロエクスナトリウム、L - ドバ、プロプラノロール、ブリミドン、クロナゼパム、レベチラセタム、カルバマゼピン、ガバペンチン、バクロフェン、オンダンセトロン、チザニジンまたはプラミペキソールをさらに含む、請求項 10 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 12】

運動失調性障害の予防または治療で使用するための薬品の製造における、請求項 1 および 3 ~ 7 のいずれか一項に定義される式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤若しくは担体とともに含む、医薬組成物の使用。

【請求項 13】

40

医薬組成物が、D - セリン、D - セリンエチルエステル、D - シクロセリン、アマンタジン、アマンタジン塩酸塩、ブスピロン、アセタゾラミド、トピラマート、ジバルプロエクスナトリウム、L - ドバ、プロプラノロール、ブリミドン、クロナゼパム、レベチラセタム、カルバマゼピン、ガバペンチン、バクロフェン、オンダンセトロン、チザニジンまたはプラミペキソールをさらに含む、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

請求項 1 および 3 ~ 7 のいずれか一項に定義される式 ( I ) の化合物またはその薬学的に許容される塩が、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤若しくは担体とともに含まれる、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

50

D - セリン、D - セリンエチルエステル、D - シクロセリン、アマンタジン、アマンタジン塩酸塩、ブスピロン、アセタゾラミド、トピラマート、ジバルプロエクスナトリウム、L - ドバ、プロプラノロール、プリミドン、クロナゼパム、レベチラセタム、カルバマゼピン、ガバペンチン、バクロフェン、オンダンセトロン、チザニジンまたはプラミペキソールをさらに含む、請求項1～4に記載の医薬組成物。

【請求項16】

請求項1および3～7のいずれか一項に定義される式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する、運動失調性障害に関連する歩行、平衡、四肢強調および発話の少なくとも1つを改善するための医薬組成物。

【請求項17】

請求項1および3～7のいずれか一項に定義される式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する、運動失調性障害の症状を発症するまでの期間の延長のための医薬組成物。

【請求項18】

運動失調性障害に関連する歩行、平衡、四肢強調および発話の少なくとも1つを改善するための薬品の製造における、請求項1および3～7のいずれか一項に定義される式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項19】

運動失調性障害の症状を発症するまでの期間の延長のための薬品の製造における、請求項1および3～7のいずれか一項に定義される式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、運動失調性障害、特にフリードライヒ運動失調症及び脊髄小脳失調症の予防または治療における酵素D - アミノ酸オキシダーゼの特定の阻害剤の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

運動失調とは中枢神経系障害であり、患者は随意運動をする筋肉を協調させることができない。運動失調の典型的な症状は、歩行障害、平衡障害、四肢協調障害及び発話の変化である。大半の運動失調障害では、運動失調は、小脳皮質及びその求心性若しくは遠心性線維の結合が損傷または変性することに起因し、典型的に侵される脳領域は、小脳、後索、錐体路及び基底核である。損傷は傷害または病気(後天性運動失調の場合と同様)の結果発症し得るが、または小脳若しくは脊髄が変性するために発症する(遺伝性運動失調の場合と同様)。

【0003】

後天性運動失調の原因として可能性の高いものは広範囲にわたり、それらには、重度の頭部損傷(例えば、車の衝突事故または転倒で発生するような種類の損傷)；髄膜炎または脳炎など細菌性脳感染症；ウイルス性感染症；脳卒中、出血または一過性脳虚血発作など脳への血液供給を破壊する状態；脳性麻痺；多発性硬化症；長期の持続的なアルコールの誤用；甲状腺の活動低下；及び癌が挙げられる。

【0004】

遺伝性運動失調は遺伝子異常により引き起こされ、フリードライヒ運動失調症及び毛細血管拡張性運動失調症の原因である変異のような常染色体劣性、または脊髄小脳失調症のいくつかの原因である変異のような常染色体優性であり得る。

【0005】

脊髄小脳失調症(SCA)は、小脳が損傷されることにより起こる運動失調症の一群である(Duenas et al., "Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias", Brain, 2006, 129, 1357-1370)。小脳は平衡及び協調を制御する。したがって、SC

10

20

30

40

50

Aに罹患した個体は、しばしば平衡及び協調の喪失を経験し、最初に、運動または歩き方(歩行)に変化が現われることが多い(H. Y. Zoghbi, "Spinocerebellar ataxias", *Neurobiology of Disease*, 2000, 7(5), 523-527)。

【0006】

SCAは遺伝的に受け継がれる。現在のところ、少なくとも31種類の型のSCAが知られている。これらは、SCA1~8型及びSCA10~32型として知られる(現在、SCA9と関連する病態はないが名称は残されている)。SCAは、遺伝子の変異の型にしたがい3群に大別できる。第1群は、伸長ポリグルタミン運動失調症である(SCA1、2、3、6、7及び17)。第2群は、非翻訳リピート運動失調症(SCA8、10及び12)である。第3群は、他の遺伝子変異が原因の運動失調症である(SCA5、13、14及び27)(Soong & Paulson, "Spinocerebellar ataxias: an update", *Current Opinion in Neurology*, 2007, 20, 438-446)。

【0007】

伸長ポリグルタミン脊髄小脳失調症の群では、欠陥のある遺伝子の異常は、アミノ酸グルタミンをコードするCAG配列に関する。正常な遺伝子ではCAG配列は6~35回繰り返されるが、SCAではこれらのリピートは伸長されて40~100回まで繰り返される(Zoghbi, 2000年)。これらのリピートは、遺伝子のコード領域に見られ、タンパク質は長く伸びたアミノ酸グルタミンを含有する。これらのタンパク質には「毒性」があると考えられる。CAGのリピート数が多いほど、SCAは早期に発症し、また発症するSCAはより重篤である(Soong & Paulson, 2007)。

【0008】

非翻訳領域リピート脊髄小脳失調症の群では、前述の群の場合と同じくヌクレオチド配列が異常に繰り返されるが、そのリピートは遺伝子の非コード領域において見られ、これらの異常がどのようにSCAを引き起こすのかは不明のままである。

【0009】

最後に、SCA5、13、14及び27を含む脊髄小脳失調症の第3群では、ヌクレオチド塩基の欠失若しくは挿入またはあるヌクレオチド塩基と別のヌクレオチド塩基との交換といった通常の遺伝子変異により異常が引き起こされ、それにより、特定のタンパク質にとって不適切なアミノ酸が産生されてしまう(Soong & Paulson, 2007)。N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)型グルタミン酸受容体及びグルタミン酸媒介性シグナル伝達障害が、ヒト及び動物モデルにおける脊髄小脳失調症の病因及び進行に関与していることが示唆してきた。D-セリンはNMDA受容体の内在性調節因子であり、Saigohら("The stereo-specific effect of D-serine ethylester and the D-cycloserine in ataxic mutant mice", *Brain Research*, 1998, 808, 42-47)は、D-セリン誘導体、D-セリンエチルエステル及びD-シクロセリンが、遺伝性運動失調変異または化学的に誘導した運動失調変異を導入したマウスにおいて運動失調を改善する作用を有すること、また、NMDA受容体が小脳内の内在性D-セリン濃度の上昇を誘発することを示した。

【0010】

D-アミノ酸オキシダーゼ(DAAO)は最初に報告された酵素の1つであり、次にフラボタンパク質が1930年代半ばに発見された。DAAOはD-アミノ酸を対応する-ケト酸に変換する。この変換は、DAAOが、D-アミノ酸からイミノ酸と還元されたフラビン生成物との複合体への脱水素反応を触媒することにより行われる。その後、還元されたフラビンは二酸素で(再)酸化され、FAD<sub>ox</sub>とH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>を生じ、イミノ酸は自発的に加水分解してケト酸とNH<sub>4</sub><sup>+</sup>になる。

【0011】

DAAOは、ほとんどの生物及び哺乳類の組織に存在する。DAAOの作用の一つは、

10

20

30

40

50

神経伝達物質D-セリンを触媒することである。この酵素の作用を阻害することにより、内在性D-セリンの濃度が上昇することが予想される。これに関し、Hashimotoら(“Mice lacking D-amino acid oxidase activity displayed marked attenuation of stereotypy and ataxia induced by MK-801”, Brain Research, 2005, 1033(2), 210-215)は、MK-801(自発運動の亢進、常同及び運動失調を含む拳動を化学的に誘導するNMDA受容体拮抗薬)の処置を受けた変異DAAO-/-マウスで、同様の処置を受けた野生型DAAO+/-マウスと比較し、運動失調の抑制がみとめられたことを示した。

【0012】

10

さらに、国際出願公開番号WO03/047558(Genset S.A.)では、運動失調の治療における特定のDAAO阻害剤の使用を示唆しているが、この出願には当該阻害剤のそのような作用の成否を確認する試験データは含まれていない。

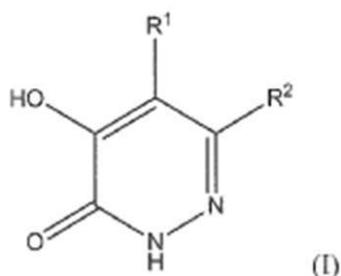
【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明の一態様では、運動失調性障害、特に脊髄小脳失調性障害の予防または治療において使用するための式(I)の化合物、

【0014】

【化1】



20

【0015】

【式中、

R<sup>1</sup>は、水素若しくはフッ素原子またはトリフルオロメチル基を表し；

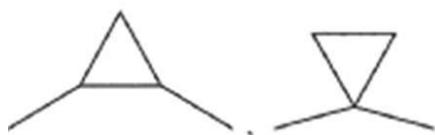
30

R<sup>2</sup>は、基-X-Y-R<sup>3</sup>を表し；

X及びYは、各々互いに独立して、結合、酸素原子または基-C(O)、-S(O)<sub>n</sub>、-C(O)NR<sup>4</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>、-NR<sup>4</sup>、

【0016】

【化2】



40

【0017】

若しくは-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-、を表すが、X及びYの両方が同時に結合を表すことはなく、かつ、X及びYの両方がともに結合ではない場合、X及びYの少なくとも一方は-CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>-を表し；

nは0、1または2であり；

各R<sup>4</sup>は互いに独立して、水素原子またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基若しくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル基を表し；

各R<sup>5</sup>は互いに独立して、水素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基若しくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル基または=CH-を表し；

50

R<sup>3</sup> は、3～10員の飽和または不飽和の炭素環若しくは複素環式の環系を表し、かかる環系自体は、任意選択で、ハロゲン基、ヒドロキシリル基、シアノ基、オキソ基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルコキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルカルボニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルカルボニルオキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、アミノ(-NH<sub>2</sub>)基、-CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>基、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、ジ-(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)アミノ基、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル基、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルオキシ基、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルメチル基、-[O]p-(CH<sub>2</sub>)q-O-R<sup>7</sup>基及び4～6員の飽和若しくは不飽和の複素環(任意選択で、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシから選択される少なくとも1つの置換基で置換される)から選択される少なくとも1つの置換基で置換され；

各R<sup>6</sup>は互いに独立して、水素原子またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基を表し；

pは、0または1であり；

qは、1、2、3または4であり；かつ

R<sup>7</sup>は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基を表す】

またはその薬学的に許容される塩が提供される。

#### 【0018】

別の態様では、本発明は、先に定義したような式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、運動失調性障害の予防または治療で使用するための薬品の製造における使用を提供する。

#### 【0019】

さらに別の態様では、本発明は、先に定義したような式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする患者に治療的有効量投与することを含む、運動失調性障害を治療するか、または該障害のリスクを低減する方法を提供する。

#### 【0020】

式(I)の化合物及びその薬学的に許容される塩はWO2013/027000により既知であり、その記載内容全体は参照により本明細書に組み込まれる。式(I)の化合物は、放射線による画像解析から、脳の小脳領域に集中していること、そのために、主に小脳及び脊髄でその作用を発揮することがわかっている。したがって、式(I)の化合物は運動失調性障害の治療において有用である可能性が高い。

#### 【0021】

式(I)の化合物の薬学的に許容される塩には、無機酸及び有機酸で形成され得る酸付加塩、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物/臭化水素酸塩、重炭酸塩/炭酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、カンファースルホン酸塩、塩化物/塩酸塩、クロロテオフィロン酸塩(chlorophyllonate)、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩(ethandisulfonate)、フマル酸塩、グルセブタート、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩/ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ塩酸、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシラート、メチルスルファート、ナフトアート、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩/リン酸水素塩/リン酸二水素塩、ポリガラクツロン酸、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩が挙げられる。

#### 【0022】

本明細書で使用する場合、任意の障害を「治療する(treat)」、「治療する(treating)」または「治療(treatment)」という用語は、一実施形態では、障害を改善すること(すなわち、障害の発症若しくはその障害の臨床症状の少なくとも1つを遅らせるか、または停止させるか、または抑制すること)を指す。

#### 【0023】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、「治療する (treat)」、「治療する (treating)」または「治療 (treatment)」とは、患者が識別できないかもしれない身体的パラメータを含めて少なくとも1つの身体的パラメータを緩和または改善することを指す。

【0024】

さらに別の実施形態では、「治療する (treat)」、「治療する (treating)」または「治療 (treatment)」とは、身体的に（例えば、識別できる症状の安定化）、または生理学的に（例えば、身体的パラメータの安定化）、または双方において障害を調節することを指す。

【0025】

したがって、「治療」は、例えば、歩行、平衡、四肢協調及び／または発話の改善；または運動失調性障害の症状を発症するまでの期間の延長を含む、運動失調性障害に関連する症状の軽減が含まれ得る。本明細書で使用する場合、任意の特定の障害の「予防」という用語は、その障害の任意の症状が明らかになる前に患者に本発明の化合物を投与することを指す。

10

【0026】

本明細書で使用する場合、前述の治療により患者に生物学的、医学的、または生活の質において有益性がもたらされる場合、かかる患者は治療を「必要としている」。

【0027】

「治療的有効量」の本発明の化合物という時、かかる用語は、患者の生物学的または医療上の反応、例えば、酵素活性の低下若しくは阻害を誘発する、または症状を改善する、病態を回復させる、障害の進行を緩徐にさせるか若しくは遅延させる、または障害を予防する量の本発明の化合物を指す。

20

【0028】

本発明の一実施形態では、式(I)の化合物は、

4 - ヒドロキシ - 6 - (2 - フェニルエチル) ピリダジン - 3 (2H) - オン；  
6 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 (2H) - オン；

4 - ヒドロキシ - 6 - {2 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] エチル} ピリダジン - 3 (2H) - オン；

6 - [(4 - クロロベンジル) スルファニル] - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 (2H) - オン；

30

4 - ヒドロキシ - 6 - {2 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] エチル} ピリダジン - 3 (2H) - オン；

6 - [2 - (3 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 (2H) - オン；

6 - [2 - (2 - フルオロフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 (2H) - オン；

6 - [2 - (3, 5 - デフルオロフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 (2H) - オン；

6 - [2 - (3, 4 - デフルオロフェニル) エチル] - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 (2H) - オン；

40

4 - ヒドロキシ - 6 - {2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル} ピリダジン - 3 (2H) - オン；

4 - ヒドロキシ - 6 - {2 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} ピリダジン - 3 (2H) - オン；

4 - ヒドロキシ - 6 - {2 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] エチル} ピリダジン - 3 (2H) - オン；

6 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 (2H) - オン；

6 - (2 - シクロプロピルエチル) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 (2H) - オン；

6 - (2 - シクロペンチルエチル) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 (2H) - オン；

50



6 - ( 2 - フルオロベンジル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - ( 4 - メチルベンジル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - ( 3 - メチルベンジル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 4 - ヒドロキシ - 6 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ) ピリダジン - 3 ( 2 H )  
 - オン ;  
 4 - ヒドロキシ - 6 - [ 2 - ( オキサン - 4 - イル ) エチル ] ピリダジン - 3 ( 2 H ) -  
 オン ;  
 6 - { [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] ( メチル ) アミノ } - 4 - ヒドロキシ - ピリ  
 ダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - [ 2 - ( 2 , 6 - ジフルオロフェニル ) エチル ] - 4 - ヒドロキシ - ピリダジン - 3 10  
 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - [ 2 - ( 2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) エチル ] - 4 - ヒドロキシ - ピリダジ  
 ン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - { [ 3 , 5 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニル ] メチル } - 4 - ヒドロキシピリ  
 ダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - ( 1 - フェニルエチル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - ( シクロプロピルメチル ) - 4 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オ  
 ン ;  
 4 - ヒドロキシ - 6 - { 1 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] シクロプロピル } 20  
 - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オン ;  
 6 - { 2 - [ 2 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } - 4 - ヒドロ  
 キシ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オン ;  
 6 - { 2 - [ 2 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } - 4 - ヒドロ  
 キシ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オン ;  
 6 - { 2 - [ 3 , 5 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } - 4 - ヒドロキシ  
 - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オン ;  
 6 - { 2 - [ 2 , 4 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } - 4 - ヒドロキシ  
 - 2 , 3 - ジヒドロ - ピリダジン - 3 - オン ;  
 6 - { 2 - [ 3 , 4 - ビス ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } - 4 - ヒドロキシ  
 - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オン ;  
 4 - ヒドロキシ - 6 - ( 3 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェネチル ) ピリダジ  
 ン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 3 , 4 - ビス ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( ( 3 - クロロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フ  
 ェニル ) エチル ) ピリダジン ;  
 4 - ヒドロキシ - 6 - { 2 - [ 2 - メチル - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチ  
 ル } - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オン ;  
 6 - { 2 - [ 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } - 4  
 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オン ; 及び  
 6 - { 2 - [ 3 - フルオロ - 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } - 4 - ヒド  
 ロキシ - 2 , 3 - ジヒドロピリダジン - 3 - オンから選択される。 30

### 【 0 0 2 9 】

本発明の別の実施形態では、式 ( I ) の化合物は、

6 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H )  
 - オン ;  
 4 - ヒドロキシ - 6 - { 2 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] エチル } ピリダジ  
 ン - 3 ( 2 H ) - オン ;  
 6 - ( 4 - クロロベンジル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン ; 及び  
 6 - ( 2 - フルオロベンジル ) - 4 - ヒドロキシピリダジン - 3 ( 2 H ) - オン  
 から選択される。

### 【 0 0 3 0 】

式(Ⅰ)の化合物及びその薬学的に許容される塩を単独で使用してよいが、一般に、式(Ⅰ)の化合物/塩(活性成分)が、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤または担体とともに存在する医薬組成物の形態で投与されるであろう。

【0031】

したがって、さらなる態様では、本発明は、運動失調性障害の予防または治療において使用するために、先に定義したような式(Ⅰ)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤若しくは担体とともに含む医薬組成物を提供する。

【0032】

別の態様では、本発明は、先に定義したような式(Ⅰ)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤若しくは担体とともに含む医薬組成物を、運動失調性障害の予防または治療で使用するための薬品の製造に使用することを提供する。

10

【0033】

さらなる別の態様では、本発明は、先に定義したような式(Ⅰ)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤若しくは担体とともに含む治療的有効量の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む、運動失調性障害を治療するか、または該障害のリスクを低減する方法を提供する。

【0034】

本発明の化合物(すなわち、式(Ⅰ)の化合物及びその薬学的に許容される塩)は、運動失調性障害の予防または治療に使用される他の化合物と併用して投与され得る。

20

【0035】

したがって、本発明はさらに、運動失調性障害を予防または治療するための、本発明の化合物または本発明の化合物を含む医薬組成物を別の治療剤若しくは薬剤と併用投与する併用治療に関する。

【0036】

このような治療剤は、D-セリン、D-セリンエチルエステル、D-シクロセリン、アマンタジンまたはアマンタジン塩酸塩(「シンメト렐(Symmetrel)」)、ブスピロン(「ブスパル(Buspar)」)、アセタゾラミド(「ダイアモックス(Diamox)」)、トピラマート(「トパマックス(Topamax)」)、ジバルプロエクスナトリウム(「デパコテ(Depakote)」)、L-ドバ(「シネメット(Sinemet)」)、プロプラノロール(「インデラル(Inderal)」)、ブリミドン(「マイソリン(Mysoline)」)、クロナゼパム(「クロノピン(Klonopin)」)、レベチラセタム(「ケプラ(Keppra)」)、カルバマゼピン(「テグレトール(Tegretol)」)、ガバベンチン(「ニューロンティン(Neurotin)」)、バクロフェン(「リオレサール(Lioresal)」)、オンダンセトロン(「ゾフラン(Zofran)」)、チザニジン(「ザナフレックス(Zanaflex)」)及びプラミペキソール(「ミラペックス(Mirapex)」)から選択され得る。

30

【0037】

併用治療には、本発明の化合物と1種以上の他の治療剤との定量配合が含まれ得る。別法として、併用治療には、本発明の化合物である第1の活性成分調製物と、第2の活性成分調製物(例えば、先に記載の治療剤)とを同時、順次または別々にそれを必要とする患者に投与することが含まれ得る。

40

【0038】

本発明の医薬組成物及び併用剤は、全身性、例えば、錠剤、カプセル、シロップ、粉末または顆粒の形態の経口投与によって;または注射用の滅菌溶液、懸濁液若しくはエマルジョンの形態の非経口投与(静脈内、皮下、筋肉内、血管内または輸注を含む)によって;または坐剤形態の直腸投与によって投与され得る。

【0039】

50

好ましくは、医薬組成物及び併用剤は、錠剤、丸剤及びカプセルなどの単位剤形である。

【0040】

錠剤のような固形組成物を調製するには、本発明の化合物と、医薬担体、例えば、コーンスターク、乳糖、ショ糖、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウムまたはゴム、及び他の製薬希釈剤、例えば、水とを混合して、本発明の化合物の均一混合物を含有する固形予備配合組成物を形成する。これらの予備配合組成物を均一と言う場合、本発明の化合物（主要活性成分）が組成物全体に均等に分散しており、組成物が錠剤、丸剤及びカプセルのような有効な単位剤形に容易に等分され得ることを意味する。その後、この固形予備配合組成物を、本発明の化合物を0.1～約500mg含有している上記の種類の単位剤形に細分する。錠剤または丸剤を当技術分野で公知の方法に従いフィルムコーティングまたは腸溶性コーティングのいずれを行ってもよい。

10

【0041】

経口投与用の液体形態の本発明の医薬組成物には、水溶液、好適に香味したシロップ、水溶性若しくは油性懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ココナツ油、ピーナッツ油若しくはダイズ油などの食用油で香味したエマルジョンが挙げられる。水溶性懸濁液用の好適な分散剤または懸濁剤には、トラガカント、アカシア、アルギン酸塩、デキストラン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニル-ピロリドンまたはゼラチンなどの合成及び天然ゴムが挙げられる。

20

【0042】

好適な医薬製剤を選択及び調製する従来課題は、例えば、“Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design”, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988に記載されている。

【0043】

運動失調性障害の予防または治療において使用するに必要な本発明の化合物及び、存在する場合、1つ以上の他の治療剤の量は、選択する本発明の特定の化合物または他の治療剤（複数可）に応じて異なるだけではなく、投与経路、治療病態の性質、並びに患者の年齢及び状態によっても異なり、最終的には、患者の担当医師または薬剤師の自由裁量によることは認識されよう。経口投与の場合、本発明の化合物の日用量は、体重1キログラムあたり0.01マイクログラム（ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）から体重1キログラムあたり100ミリグラム（ $\text{mg}/\text{kg}$ ）の範囲である。

30

【実施例】

【0044】

ここで、以下の例示的実施例を参照して本発明をさらに説明する。

【0045】

実施例1

梁歩行試験

フリードライヒ運動失調症（Friedreich運動失調症）は常染色体劣性神経変性疾患であり、FXN遺伝子のイントロン1内部のGAAリピート伸長の変異により引き起こされ、フラタキシンタンパク質レベルが低下する。正常な個人は5～40のGAAリピート配を有するが、罹患した個人は約70～1000を超えるGAAリピート配列を有する。フラタキシンは、鉄-硫黄クラスター及びヘム生合成に関与するミトコンドリアのタンパク質である。フラタキシンの発現が低下すると、主に後根神経節及び小脳歯状核のニューロンで酸化ストレス、ミトコンドリアの鉄蓄積及びそれに続く細胞死をもたらす。Friedreich運動失調症は、白色人種の50,000人に1人が罹患する最も一般的な遺伝性運動失調であり、神経変性、心筋症、糖尿病及び骨格変形により特徴づけられる（Pandolfo M., “Friedreich Ataxia”, Arch Neurol., 2008, 10, 1296-1303）。

40

50

## 【0046】

## 動物モデル

F R D A 分子疾患のメカニズムと治療について調べるために、ヒト F X N Y A C トランスジェニックマウスモデルを確立した： Y G 8 s R は、 Y G 8 R を繁殖させて ( Anjo mani Virmouni, S., "Cellular, molecular and functional characterisation of Y A C transgenic mouse models of Friedreich ataxia ", PLoS One, 2014, 9, 1-13 に記載される ) 120 ~ 220 の G A A リピート配列を持たせたモデルである。

## 【0047】

TaqMan qPCR アッセイを用いて Y G 8 R マウスの系統の F X N 導入遺伝子複製数を測定したところ、 Y G 8 R 系統には F X N 導入遺伝子が 2 コピーあることが示された。 Y G 8 s R マウスの系統では F X N 導入遺伝子が 1 コピー未満であることが示され、 F X N 導入遺伝子の 1 コピーが欠失した可能性が高いことを示唆している。染色体の中期及び間期の蛍光インサイチュハイブリダイゼーション ( FISH ) 解析によりすべての導入遺伝子の単一組み込み部位が確認された ( Anjomani Virmouni, S., 2013, Brunel University School of Health Sciences and Social Care PhD Thesis "Genotype and phenotype characterisation of Friedreich ataxia mouse models and cells ", <http://bura.brunel.ac.uk/handle/2438/7831> を参照のこと )。

## 【0048】

## 方法

雄と雌のマウスを使用し、いずれも試験時 4 ~ 5 月齢であった。長さ 90 cm 、直径 22 mm の木製梁を使用して梁歩行試験を行った。梁の一端は 60 W ランプを備えた幅の狭い支持体に取り付けられ、もう一端には暗くしたエスケープボックスを配置し、ベンチ表面から 50 cm 上の高さに水平に置いた。協調能力は、マウスが梁を渡ってエスケープボックスに入るまでに要した時間を計測して評価した。マウスは初期トレーニングを 2 セッション受け、その後、梁を渡る能力を 4 回評価した ( テスト 1 )。マウスが梁を渡る潜時を記録した。その後、マウスに、ビヒクル ( 1 % ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート ( 「 Tween 80 ( 商標 ) 」として市販されている ) / 0.5 % メチルセルロースの水溶液を用量 10 mL / kg で投与 ) または上述の式 ( I ) の化合物である D A A O 阻害剤 ( 用量 0.3 、 1.0 または 3.0 mg / kg を上記ビヒクルに懸濁させ、用量 10 mL / kg で投与 ) を経口投与し、ホームケージに戻した。 5 時間後、再度、マウスの梁を渡る能力を 4 回評価し、梁を渡る潜時を記録した ( テスト 2 )。

## 【0049】

1 群がマウス 10 匹からなる 4 群を試験した。

群 A には、ビヒクルのみを投与し対照群とした。

群 B には、 D A A O 阻害剤を 0.3 mg / kg の用量で投与した。

群 C には、 D A A O 阻害剤を 1.0 mg / kg の用量で投与した。

群 D には、 D A A O 阻害剤を 3.0 mg / kg の用量で投与した。

## 【0050】

得られた結果を以下の表 1 に示す。

## 【0051】

10

20

30

40

## 【表1】

表1

テスト番号	梁横断の平均潜時(秒)			
	群A	群B	群C	群D
1	5. 7	6. 1	5. 5	6. 9
2	5. 4	5. 1	4. 6	4. 5

## 【0052】

結果の統計解析から、式(I)のDAAO阻害剤を処置されたマウスでは、ビヒクルのみを処置されたマウスと比較して、3mg/kgにおける有意な能力改善が示された( $p < 0.05$ )。 10

## 【0053】

## 実施例2

## 遅延瞬目反射条件付け試験

瞬目反射条件付け(EBc)は古典的条件付けの一形態であり、学習及び記憶の基礎となる神経の構造とメカニズムの研究に広く使用されている。その課題は、聴覚または視覚の刺激(条件刺激(CS))と、瞬きを引き起こす無条件刺激(US)(例えば、角膜への軽いエアバフ、または軽いショック)とを、例えば、Weeks, A. et al ., "Eye-blink classical conditioning is associated with changes in synaptic ultrastructure in the interpositus nucleus of the rabbit cerebellum", Learning & Memory, 2007, 14, 385-389に記載のように組み合わせて構成される。 20

## 【0054】

未処置動物は初めUSの発生に追従する、反射性の無条件反射(UR)(例えば、瞬きまたは瞬膜の伸長)を起こす。CS-USの組み合わせを繰り返すと関連づけが形成され、学習による瞬き、すなわち条件反応(CR)が生じ、USが発生する前に瞬きをする。

## 【0055】

実験的EBc課題には遅延型と痕跡型の2種類がある。遅延EBc(dEBc)では、先にCSを発生させてからUSを発生させ、この2種の刺激は重なりあい同時に終了する。痕跡EBc(tEBc)では、先にCSを発生させてからUSを発生させて、CS終了とUS発生の間に刺激のない時間(痕跡間隔)がある。これらの課題はいずれも小脳を必要とするが、痕跡課題では海馬も必要となる(例えば、Takehara, K., "Time-dependent reorganization of the brain components underlying memory retention in trace eyeblink conditioning", J. Neurosci., 2003, 23, 9896-9905及びSquire, L.R., "The medial temporal lobe", Annu. Rev. Neurosci., 2004, 27, 279-306を参照のこと)。 30

## 【0056】

EBcにおける小脳の役割についての最初のエビデンスはMcCormick, D. A. et al, "Cerebellum: essential involvement in the classically conditioned eyelid response", Science, 1984, 223, 296-299によってたらされた。McCormickらは、皮質及び深部小脳核の両方を含む片側性小脳病変が永久的にCRを消去することを見出した。

## 【0057】

条件付け瞬目反射の学習障害は、脊髄小脳失調症の型6(SCA6)、型3(SCA3)、及びフリードライヒ運動失調症(FRDA)を含む小脳変性疾患のある患者において 50

多セッションにわたり安定した所見である (Timmann, D., "Eyeblink conditioning in patients with hereditary ataxia: a one-year follow-up study", *Exp Brain Res*, 2005, 162 (3), 332-45 を参照のこと)。

【0058】

d E B C 方法

3月齢の雄 C57BL/6マウスの眼輪筋に記録電極を、また眼窩上神経上に刺激電極を埋め込んだ。古典的条件付けのため、条件刺激 (CS) として 350 - ms のトーン音を動物に提示し、刺激終了時、無条件刺激 (US) として眼窩上神経に電気パルスを与えた。古典的条件付けは遅延パラダイムを使用して成立させた。これには、トーン音 (350 ms, 2 kHz, 85 ~ 90 dB) を CS として提示した。US の構成は、1ミリ秒のインターパルス間隔を間に挟んだパルス一組とした。各パルスの持続時間は 0.1 ミリ秒であった。CS 終了時 US を提示した。合計で馴化 2 回、条件付け 10 回、及び消去 5 回のセッションを各動物に行った。この方法のさらなる詳細は、論文 Gruart A., "Involvement of the CA3-CA1 synapse in the acquisition of associative learning in behaving mice", *J Neurosci*, 2006, 26, 1077-1087 の記載に見ることができる。

【0059】

本発明の DAAO 阻害化合物の連合学習に対する作用を、異なる対照及びスコポラミン - 投与群と比較した。スコポラミンは、げっ歯類動物において恒常的に学習障害を引き起こすことが示されている非選択的ムスカリン様受容体拮抗薬である (Klinenberg, A., "The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: A review of animal behavioral studies", *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2010, 34, 1307-1350 を参照のこと)。

【0060】

マウス 14 匹からなる未処置の対照群以外は 1 群がマウス 15 匹からなる 9 群に試験を行った。

【0061】

群 A にはビヒクル 1 (0.5% メチルセルロース水溶液) を経口投与し；  
群 B にはビヒクル 1 に溶解させた式 (I) の DAAO 阻害剤の溶液を用量 0.1 mg / kg で経口投与し (溶液 1)；

群 C にはビヒクル 1 に溶解させた式 (I) の DAAO 阻害剤 (群 B と同一のもの) の溶液を用量 1.0 mg / kg で経口投与し (溶液 2)；

群 D にはビヒクル 2 を皮下投与し (蒸留水)；

群 E にはビヒクル 2 に溶解させたスコポラミン溶液を用量 0.3 mg / kg で皮下投与し (溶液 3)；

群 F には溶液 1 を経口投与し、溶液 3 を皮下投与し；

群 G には溶液 2 を経口投与し、溶液 3 を皮下投与し；

群 H にはビヒクル 1 を経口投与し、ビヒクル 2 を皮下投与し；

群 I は未処置の対照群とした。

【0062】

得られた結果を以下の表 2 に示す。

【0063】

【表2】

群	条件反応割合の平均(%)									
	条件付け					消去				
未処理化										
A	24.14	21.94	37.16	47.00	59.78	58.89	59.67	65.67	67.89	70.92
B	27.56	24.89	42.60	51.78	57.89	63.11	65.56	66.00	68.89	76.78
C	19.66	26.22	48.44	59.56	65.22	71.00	74.67	73.44	76.00	75.78
D	23.33	24.22	39.33	49.11	59.67	61.00	61.44	66.56	72.14	75.44
E	26.44	27.44	37.67	40.33	43.78	43.33	45.67	45.98	48.78	51.56
F	24.66	32.22	42.22	45.11	51.22	52.89	54.89	55.00	57.67	58.67
G	26.00	25.67	47.78	51.33	58.89	61.11	60.11	67.74	73.11	72.89
H	25.22	29.44	43.33	51.11	60.33	61.67	64.00	70.44	74.11	76.33
I	26.67	25.60	44.29	50.12	61.94	65.00	64.05	70.55	77.46	77.14

表2

## 【0064】

表2のデータは、式(I)のDAAO阻害化合物を用量1mg/kgで投与(群C)することにより、未処置群及びビヒクリル投与対照群(群A、D、H及びI)に対し、条件付けされた眼瞼反応の獲得率が改善されたことを示している。さらに、式(I)のDAAO阻害剤を用量1mg/kgで投与することにより、条件付けされた眼瞼反応の発生に対するスコポラミン(0.3mg/kg)投与の作用を有意に逆転させた(群E及びGと、例えば群Iとの比較)。

10

20

30

40

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/506	(2006.01) A 6 1 K 31/506
A 6 1 K	31/433	(2006.01) A 6 1 K 31/433
A 6 1 K	31/357	(2006.01) A 6 1 K 31/357
A 6 1 K	31/20	(2006.01) A 6 1 K 31/20
A 6 1 K	31/197	(2006.01) A 6 1 K 31/197
A 6 1 K	31/138	(2006.01) A 6 1 K 31/138
A 6 1 K	31/505	(2006.01) A 6 1 K 31/505
A 6 1 K	31/5513	(2006.01) A 6 1 K 31/5513
A 6 1 K	31/4015	(2006.01) A 6 1 K 31/4015
A 6 1 K	31/55	(2006.01) A 6 1 K 31/55
A 6 1 K	31/4178	(2006.01) A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K	31/428	(2006.01) A 6 1 K 31/428
A 6 1 P	25/00	(2006.01) A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01) A 6 1 P 43/00 121

(74)代理人 100137729

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(72)発明者 アーモンド、サラ

イギリス国、ケンブリッジ シービー 4 0 ピーゼット、ケンブリッジ サイエンス パーク 4  
18、タケダ ケンブリッジ リミティッド内

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 米国特許出願公開第2013/0052281(US, A1)

国際公開第03/047558(WO, A1)

特許第3363440(JP, B2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/00 - 31/80

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 43/00

JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDreamIII)

Caplus / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)