

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7269875号
(P7269875)

(45)発行日 令和5年5月9日(2023.5.9)

(24)登録日 令和5年4月26日(2023.4.26)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/4745(2006.01)	A 6 1 K	31/4745
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28

請求項の数 2 (全9頁)

(21)出願番号	特願2019-521251(P2019-521251)	(73)特許権者	506137147 エーザイ・アール・アンド・ディー・マ ネジメント株式会社 東京都文京区小石川四丁目6番10号
(86)(22)出願日	平成30年5月30日(2018.5.30)	(74)代理人	100088155 弁理士 長谷川 芳樹
(86)国際出願番号	PCT/JP2018/020650	(74)代理人	100128381 弁理士 清水 義憲
(87)国際公開番号	WO2018/221551	(74)代理人	100126653 弁理士 木元 克輔
(87)国際公開日	平成30年12月6日(2018.12.6)	(74)代理人	100215957 弁理士 田村 明照
審査請求日	令和3年4月27日(2021.4.27)	(72)発明者	宮本 舞 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 最終頁に続く
(31)優先権主張番号	62/513,727		
(32)優先日	平成29年6月1日(2017.6.1)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
前置審査			

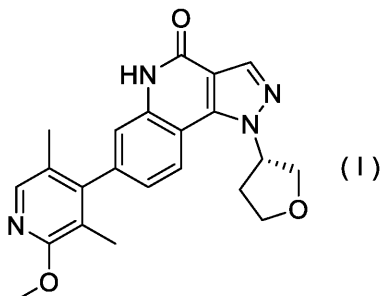
(54)【発明の名称】 ピラゾロキノリン誘導体を含有するレビー小体病治療剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)で表される(S)-7-(2-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-4-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4(5H)-オン

【化1】

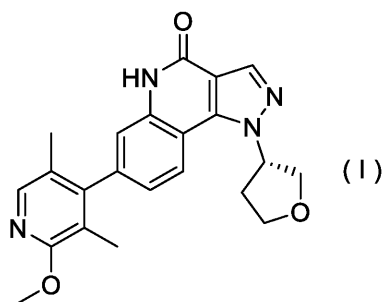


またはその薬剤学的に許容される塩を含有するレビー小体型認知症治療剤。

【請求項2】

レビー小体型認知症治療剤の製造のための、式(I)で表される(S)-7-(2-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-4-イル)-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾロ[4,3-c]キノリン-4(5H)-オン

【化 2】



またはその薬剤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、ホスホジエステラーゼ9（PDE9）阻害作用を有するピラゾロキノリン誘導体またはその薬剤学的に許容される塩を有効成分とするレビー小体型認知症および認知症を伴うパーキンソン病の治療剤に関するものである。

【背景技術】

【0002】

レビー小体型認知症（DLB； Dementia with Lewy bodies）、パーキンソン病（PD； Parkinson disease）は シヌクレインを主成分とする異常な封入体（レビー小体）が神経細胞内に出現し、神経細胞の変性・脱落をきたす進行性の神経変性疾患である。レビー小体が脳皮質に多く分布すると認知機能障害などを発症し、脳幹に多く分布するとパーキンソニズムを発症する。その他、幻視、幻覚、妄想、うつ症状などの精神症状、睡眠障害、自律神経症状が見られる。パーキンソニズム発症前あるいは発症1年以内に認知症を生じた場合はレビー小体型認知症と診断されるが、パーキンソニズムが認知症発症の1年以上前から存在する場合は認知症を伴うパーキンソン病（PDD； Parkinson disease with dementia）と診断される。このように、認知機能障害やパーキンソニズムの時間的な出現順序や程度の違いによって、レビー小体型認知症、認知症を伴うパーキンソン病、パーキンソン病という異なる診断名となるが、病理学的には同一疾患とみなされ、これらはまとめてレビー小体病（LBD； Lewy body disease）と呼ばれる。脳SPECTやFDG PETでは、アルツハイマー病でみられる後部帯状回や頭頂側頭連合野に加えて、視覚領域を含む後頭葉に血流低下や糖代謝異常が見られることがレビー小体型認知症の特徴である。脳内ドパミン神経系の機能評価を行うドパミントランスポーター（DAT）イメージングを行うと、パーキンソン病のみならず、パーキンソニズム出現前のレビー小体型認知症においても、脳内の線条体におけるDATの取り込み低下が認められる（非特許文献1参照）。また、レビー小体型認知症、パーキンソン病においてはアセチルコリン作動性神経の起始核であるマイネルト基底核の神経細胞が変性、脱落しており、海馬や皮質において重度のアセチルコリン神経系障害が見られることが報告されている（非特許文献2、3、4参照）。

【0003】

レビー小体型認知症、パーキンソン病の脳病変の進展過程そのものに修飾を加えるような根本的治療法は現時点では存在せず、症状に応じた対処療法がなされている。パーキンソン症状に対してはL-DOPA服用などによるドパミン補助療法や手術療法が行われる。認知機能障害に対してはそれぞれ、レビー小体型認知症にはドネペジル、認知症を伴うパーキンソン病にはリバスチグミンが唯一適応承認されており、認知機能の変動、精神症状（幻覚、妄想、アパシー、うつ症状、行動症状）にも効果が示されている（非特許文献5、6、7、8参照）。しかしながら、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤にはパーキンソン症状を悪化させるとの報告もあり（非特許文献9参照）、副作用、忍容性の点で用い

10

20

30

40

50

られないときに有効な治療法は現在存在していない。パーキンソン病患者の幻覚や妄想などの精神症状の治療薬として5-HT_{2A}インバーサゴニストであるピマバンセリンが承認されているが(非特許文献10参照)、オランザピン、クエチアピン、リスペリドンなどの非定型抗精神病薬と同様に、高齢者認知症の精神症状の治療に用いると死亡リスクが高まることがブラックボックス警告されている。このように、レビー小体型認知症、パーキンソン病の認知機能障害や精神症状に対しては十分満足する治療法が存在しないのが現状であり、有効な薬剤の開発が待望されている。

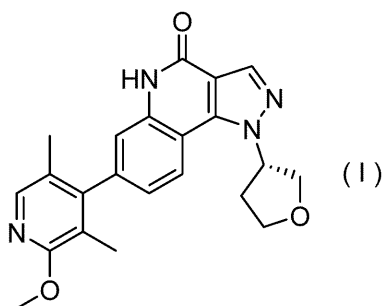
【0004】

レビー小体病で見られる認知機能障害の動物モデルとして、スコポラミンや6-OHDA(6-hydroxydopamine)を投与した動物が利用可能である。スコポラミンはムスカリン受容体阻害剤であり、アセチルコリン神経系の伝達を遮断する。アセチルコリン神経系は記憶や注意力などに関与しており、スコポラミンを投与された健常人や動物は認知症様の健忘症状を示し、レビー小体病の認知機能障害の治療に用いられる薬剤で減弱する(非特許文献11、12参照)。6-OHDAはドパミン作動性神経およびノルアドレナリン作動性神経を選択的に変性させる神経毒である。選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(デシプラミンなど)と併用することで、ドパミン作動性神経特異的に作用させることができる。6-OHDAを投与された動物は認知機能障害を示し、レビー小体病の認知機能障害の治療に用いられる薬剤で減弱する(非特許文献13参照)。

【0005】

式(I)で表される化合物(以下化合物(I)という。)またはその薬剤学的に許容される塩は、PDE9阻害作用を示し、アルツハイマー型認知症に対する有効性が期待されている(特許文献1)。PDE9阻害剤がスコポラミン誘発認知機能障害ラットを用いた新規物体認識試験で認知機能改善効果を示したという報告(非特許文献14参照)はあるが、認知機能改善効果を示したピラゾロキノリン誘導体は知られていない。

【化1】



【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【文献】米国特許公報第8563565号

【非特許文献】

【0007】

【文献】McKeith et al., *Neurology*, 65, pp. 1863 - 1872, 2005
 Shimada et al., *Neurology*, vol. 73, pp. 273 - 278, 2009
 Tiraboschi et al., *Neurology* 54(2000)407 - 411
 Perry et al., *NeuroReport*, vol. 5, pp. 747 - 749(1994)
 Mori et al., *Ann. Neurol*, vol. 72, pp. 41 - 52(2012)

10

20

30

40

50

Dubois et al., Movement Disorders, vol. 27, p. 1230 - 1238 (2012)

Bergman et al., Clin. Neuropharmacol., vol. 25, pp. 107 - 110 (2002)

McKeith, et al., Lancet, vol. 356, pp. 2031 - 2036 (2000)

Bourke et al., Ann. Pharmacother. Vol. 32, pp. 610 - 611 (1998)

Cummings et al., Lancet 2014, vol. 383, pp. 533 - 540

Snyder et al., Alzheimer's & Dementia 1 (2005) 126 - 135

Sambeth et al., European Journal of Pharmacology, vol. 572 (2007) pp. 151 - 159

Kadowaki et al., Psychopharmacology (2013), 230, pp. 345 - 352

Hutson et al., Neuropharmacology, 61 (2011) pp. 665 - 676

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の課題は、動物モデルでの抗認知症作用を示し、レビー小体病の治療剤としての利用可能性を有する化合物またはその薬剤学的に許容される塩を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

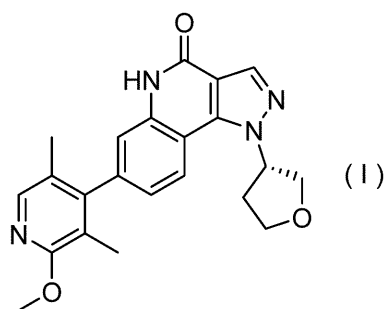
本発明者らは、上記課題を解決すべく、スコポラミン誘発認知機能障害ラットモデルを用いて精力的に研究を重ねた結果、式(I)で表されるピラゾロキノリン誘導体またはその薬剤学的に許容される塩がスコポラミンにより誘発される認知機能障害を抑制する効果を有していることを見出した。また、6-OHDAモデルを用いて評価することにより、レビー小体病に対する認知機能改善効果を確認できることを見出し、本発明を完成した。

【0010】

すなわち、本発明は以下<1>から<4>に関する。

<1> (S) - 7 - (2 - メトキシ - 3, 5 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]キノリン - 4(5H) - オン

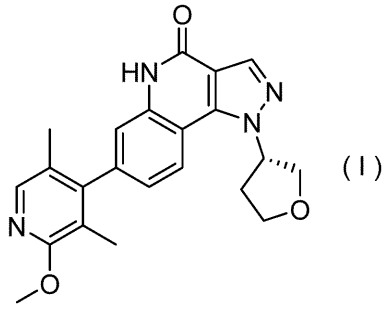
【化2】



またはその薬剤学的に許容される塩を含有するレビー小体型認知症または認知症を伴うパーキンソン病治療剤。

<2> (S) - 7 - (2 - メトキシ - 3, 5 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1H - ピラゾロ[4, 3 - c]キノリン - 4(5H) - オン

【化 3】

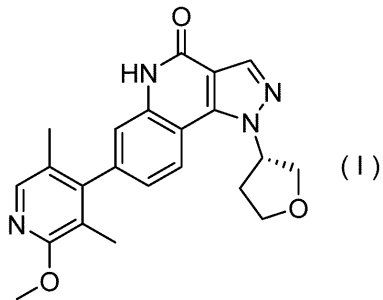


10

またはその薬剤学的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与する、レビー小体型認知症または認知症を伴うパーキンソン病の治療方法。

< 3 > レビー小体型認知症または認知症を伴うパーキンソン病の治療に使用される、(S) - 7 - (2 - メトキシ - 3, 5 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン

【化 4】

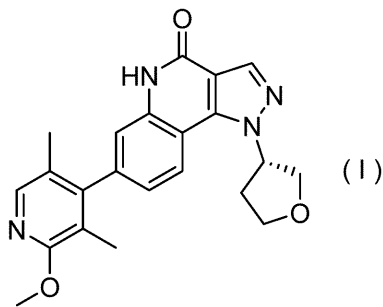


20

またはその薬剤学的に許容される塩。

< 4 > レビー小体型認知症または認知症を伴うパーキンソン病治療剤の製造のための、(S) - 7 - (2 - メトキシ - 3, 5 - ジメチルピリジン - 4 - イル) - 1 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン

【化 5】



30

またはその薬剤学的に許容される塩の使用。

40

【発明の効果】

【0011】

本発明のピラゾロキノリン誘導体またはその薬剤学的に許容される塩は、レビー小体病の動物モデルであるスコポラミン誘発認知機能障害ラットモデルにおいてスコポラミンによって誘発される認知機能障害を抑制する効果を示す。また、本発明のピラゾロキノリン誘導体またはその薬剤学的に許容される塩は、レビー小体病の動物モデルである6-OHDAモデルにおいて認知機能障害を抑制する効果を示すことが期待される。したがって、本発明にかかる化合物またはその薬剤学的に許容される塩は、レビー小体病の治療剤としての利用可能性を有している。

【発明を実施するための形態】

50

【 0 0 1 2 】

以下、本発明の内容について詳細に説明する。

【 0 0 1 3 】

本明細書における「薬剤学的に許容される塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成されるものであれば特に限定されず、具体的には例えば、無機酸塩、有機酸塩または酸性アミノ酸塩等の酸付加塩が挙げられる。

【 0 0 1 4 】

本明細書における「薬剤学的に許容される塩」とは、特に限定する記載がない限り、適宜な比で塩を形成しさえすれば、形成された塩において、当該化合物1分子に対する酸の分子数は特に限定されないが、一態様としては該化合物1分子に対して酸は、約0.1～約5分子であり、別の態様としては該化合物1分子に対して酸は約0.5～約2分子であり、さらに別の態様としては、当該化合物1分子に対して酸は、約0.5、約1、または約2分子である。

10

【 0 0 1 5 】

無機酸塩の具体的な一態様としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等が挙げられ、有機酸塩の具体的な一態様としては、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、ベンゼンスルホン酸塩等が挙げられる。

【 0 0 1 6 】

酸性アミノ酸塩の具体的な一態様としては、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。

20

【 0 0 1 7 】

[製 剤]

本発明に係る医薬組成物は、薬剤学的に許容される添加物を化合物(I)またはその薬剤学的に許容される塩と混和することにより製造することができる。本発明に係る医薬組成物は、例えば第十六改正日本薬局方の製剤総則に記載の方法など既知の方法に従って製造することができる。

本発明に係る医薬組成物は、その剤形に応じて適切に患者に投与することができる。

【 0 0 1 8 】

化合物(I)またはその薬剤学的に許容される塩の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約30 μ g～10g、一態様としては100 μ g～5g、別の態様としては100 μ g～1gを、注射投与で約30 μ g～1g、一態様としては100 μ g～500mg、別の態様としては100 μ g～300mgをそれぞれ1回または数回に分けて投与する。

30

【 実施例 】

【 0 0 1 9 】

化合物(I)は、例えば、特許文献1に記載された方法により製造することができる。

【 0 0 2 0 】

(薬 理 試 験 例)

本発明者らは、レビー小体病に対する認知機能改善効果を確認するために以下の試験を行った、または行うことができる。

40

【 0 0 2 1 】

[試 験 例 1] スコポラミン誘発認知機能障害ラットを用いた新規物体認識試験

アセチルコリン神経系障害によって誘発される認知機能障害に対する改善効果を確認する為、スコポラミン誘発認知機能障害ラットを用いた新規物体認識試験を実施した。新規物体認識試験は、見慣れた物体よりも新規の物体をより多く探索するというげっ歯類の自発的な行動特性に基づいた認知機能評価試験系である。Ennacer et c. Behavioural Brain Research, 31 (1988) pp. 47-51に

50

記載された試験方法を一部修正して実施した。

【0022】

材料と方法

6週齢の雄性Long Evansラット（一般財団法人動物繁殖研究所）を試験に供した。試験前2日間にわたり、実験手順への慣らし操作を1日1回行った。慣らし操作では、ラットに媒体投与を行い、その後、空の試験装置（40cm×30cm×高さ45cm）にラットを入れて3分間探索させ、控室（13cm×30cm×高さ45cm）に1分程度入れたのち、再び空の試験装置にラットを戻し5分間置いた。

試験日当日、獲得試行（T1）を行った。化合物（I）はT1の2時間前に、0.5%メチルセルロースの0.01M塩酸溶液を媒体に経口投与した。スコポラミン（和光純薬工業）は0.7mg/kg用量でT1の30分前に、生理食塩水を媒体に皮下投与した。T1では、ラットを3分間、空の試験装置に慣らした後、控室に入れた。試験装置に2つの同一の物体を設置した後、再びラットを試験装置に戻し、2つの同一の物体を5分間自由に探索させた。その後、ラットは飼育ケージに戻した。2時間後、保持試行（T2）を行った。ラットを空の試験装置に3分間入れて慣らした後、控室に移した。T1で使った物体（“familiar”物体）とT1で使っていない物体（“新規”物体）を1つずつ試験装置に設置した後、再びラットを試験装置に戻し、これら物体を3分間自由に探索させた。匂いの手がかりが残らないよう、物体は実験のたびにエタノールを含んだウェットティッシュでふき取った。T1とT2のラットの行動はデジタルビデオカメラで撮影し、各物体の総探索時間をストップウォッチを用いてマニュアルで計測した。ラットが鼻を物体の2cm以内に近づけ、鼻を物体に向けている行動を、探索行動と定義した。

新規物体認識試験ではT2の新規物体探索割合を既知物体と新規物体の弁別を反映する健忘指標とみなす。新規物体探索割合は以下の計算式で算出した。

$$\text{新規物体探索割合}(\%) = N / (N + F) \times 100$$

F：既知物体探索時間

N：新規物体探索時間

T1ないしはT2において物体の総探索時間が10秒以下のラット、または、T1においていずれかの物体に対する探索時間の割合が総探索時間の70%以上ないしは30%以下のラットはデータ解析から除外した。

結果は平均値±標準誤差で表した。スコポラミン非処置の正常対照群とスコポラミン処置の病態対照群間の差は対応のないt検定で解析した（有意差あり：*）。病態対照群と薬剤単独処置群との差はDunnett型多重比較検定を用いて解析した（有意差あり：#）。p<0.05を統計学的有意差として判断した。統計解析はGraphPad Prism version 5.04 または6.02を用いて行った。

【0023】

結果

T2において、病態対照群のラットは正常対照群のラットに比べて新規物体探索割合の有意な低下を示した。これは、スコポラミンによってラットの記憶障害が誘発されたことを意味するものである。化合物（I）は3.3mg/kgおよび10mg/kgで新規物体探索割合の有意な改善効果を示した

【0024】

【表1】

正常対照群	スコポラミン投与群		
	病態対照群	化合物（I） 3.3 mg/kg	化合物（I） 10 mg/kg
73.8±3.0	53.3±2.2*	68.5±2.0#	68.5±1.6#

10

20

30

40

50

【 0 0 2 5 】

[試験例 2] 6 - O H D A モデルを用いた新規物体認識試験および物体位置認識試験

レビー小体病の前臨床病態モデルとしては、レビー小体病関連遺伝子を改変またはレビー小体病関連物質を導入して作成した細胞モデルや動物モデル（シヌクレイントランスジェニック、A A V ベクターを用いたシヌクレイン過剰発現、Parkin ノックアウト、DJ - 1 ノックアウト、シヌクレイン凝集体注入モデルなど）、レビー小体病患者で確認されている神経系障害を反映した薬剤投与モデル（6 - O H D A、M P T P、パラコート、ロテノン、L P S、サボリン毒素などの神経毒投与モデル、スコポラミンなどの神経遮断薬投与モデルなど）、患者 i P S 細胞由来の神経細胞モデルなどがあり、レビー小体病に対する薬剤の効果はこれら前臨床モデルで確認することができる。

10

ここでは 6 - O H D A モデルを用いてレビー小体病の治療効果を確認できることを示す。

6 - O H D A モデル作成には雄性 S D ラットを用いる。ラットは麻酔下にて脳定位保定装置に固定し、頭蓋骨を露出させたのちカニューレを脳内に挿入する。アスコルビン酸添加生理食塩水に溶解させた 6 - O H D A をマイクロインジェクションポンプを用いて数分かけて注入する。ノルアドレナリン神経を保護する為、6 - O H D A 注入前にデシプラミンを投与する。6 - O H D A 無処置ラットは、脳内の同部位にカニューレを挿入し作成する。手術の数日後、新規物体認識試験または物体位置認識試験を行う。新規物体認識試験は Ennacer et c . Behavioural Brain Research , 3 1 (1 9 8 8) p p . 4 7 - 5 1 に記載された試験方法を一部修正して行う。物体位置認識試験は、Dix Behavioural Brain Research 9 9 (1 9 9 9) p p . 1 9 1 - 2 0 0 に記載された試験方法を一部修正して行う。物体位置認識試験は、見慣れた物体であっても、物体の置かれた環境が変化した場合に探索行動が増加するというげっ歯類の自発的な行動特性に基づいた認知機能評価試験系である。

20

いずれの試験も、試験日以前に実験手順への慣らし操作を行う。慣らし操作では、ラットに媒体投与を行い、空の試験装置（4 0 c m × 3 0 c m × 高さ 4 5 c m ）を一定時間（数分間～数十分間）自由に探索させる。

試験日当日、化合物（I）を獲得試行（T 1）の前に経口投与する。いずれの試験でも T 1 では試験装置に設置した 2 つの同一の物体を一定時間（数分間）自由に探索させる。ラットを飼育ケージに戻し、その後保持試行（T 2）を行う。新規物体認識試験の T 2 では、試験装置に T 1 で使った物体（“ familiar ” 物体）と T 1 で使っていない物体（“ 新規 ” 物体）を 1 つずつ設置し、これら物体を一定時間（数分間）自由に探索させる。物体位置認識試験の T 2 では、T 1 で提示した 2 つの同一の物体のうち 1 つを新規位置にかえて、試験装置に設置する。これら物体を一定時間（数分間）自由に探索させる。いずれの試験においても、匂いの手がかりが残らないよう、物体は実験のたびにエタノールを含んだウエットティッシュでふき取る。T 1 と T 2 のラットの行動はデジタルビデオカメラで撮影し、各物体の総探索時間をストップウォッチを用いてマニュアルで計測する。ラットが鼻を物体の 2 c m 以内に近づけ、鼻を物体に向けている行動を、探索行動と定義する。

30

新規物体認識試験では、T 2 の新規物体探索割合を既知物体と新規物体の弁別を反映する健忘指標とみなす。物体位置認識試験では、T 2 の新規位置探索割合を既知位置と新規位置の弁別を反映する健忘指標とみなす。新規物体探索割合および新規位置物体探索割合は以下の計算式で算出する。

40

$$\text{新規物体探索割合}(\%) = N o / (N o + F o) \times 1 0 0$$

F o : 既知物体探索時間

N o : 新規物体探索時間

$$\text{新規位置物体探索割合}(\%) = N 1 / (N 1 + F 1) \times 1 0 0$$

F 1 : 既知位置物体探索時間

N 1 : 新規位置物体探索時間

新規物体探索割合または新規位置物体探索割合を群間比較し、化合物（I）の効果を確認する。

50

フロントページの続き

(72)発明者 石川 幸雄

茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 国際公開第2014/163147(WO, A1)

国際公開第2013/051639(WO, A1)

エーザイ株式会社ウェブサイト上に公開された「記者懇談会資料」, 2017年03月09日, p. 20, [オンライン], [検索日 2018.07.03], インターネット, URL: https://www.eisai.co.jp/ir/library/presentations/pdf/4523_170309.pdf

日本神経学会, 第7章 Lewy 小体型認知症(Parkinson 病も含む), 認知症疾患治療ガイドライン2010, 2010年, pp.300-302, [オンライン], [検索日 2018.07.03], インターネット, URL: http://www.neurology-jp.org/guidelinem/degl/sinkei_degl_2010_08.pdf

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 P 2 5 / 2 8