

(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2019-510039

(P2019-510039A)

(43) 公表日 平成31年4月11日 (2019.4.11)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 5 0
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 6 5
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2018-550673 (P2018-550673)
 (86) (22) 出願日 平成29年3月28日 (2017.3.28)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年11月26日 (2018.11.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/024575
 (87) 国際公開番号 W02017/172795
 (87) 国際公開日 平成29年10月5日 (2017.10.5)
 (31) 優先権主張番号 62/314, 314
 (32) 優先日 平成28年3月28日 (2016.3.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 507401225
 イントラセラー・セラピーズ・インコーポレイテッド
 I N T R A - C E L L U L A R T H E R A P I E S , I N C .
 アメリカ合衆国 1 0 0 1 6 ニューヨーク州
 ニューヨーク、イースト・トゥウェンティ
 ナインス・ストリート 4 3 0 番、スウィート 9 0 0
 (74) 代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74) 代理人 100156144
 弁理士 落合 康

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規組成物および方法

(57) 【要約】

本発明は、1 つ以上の認知症に関連する障害の予防方法または治療方法であって、該予防または治療を必要とする患者に治療有効量の (i) 5 - H T 2 A または 5 - H T 2 A / D 2 受容体リガンドおよび (i i) P D E 1 阻害剤を投与することを含む方法、ならびに (i) 5 - H T 2 A または 5 - H T 2 A / D 2 受容体リガンドおよび (i i) P D E 1 阻害剤を含む医薬組成物を提供する。

【特許請求の範囲】

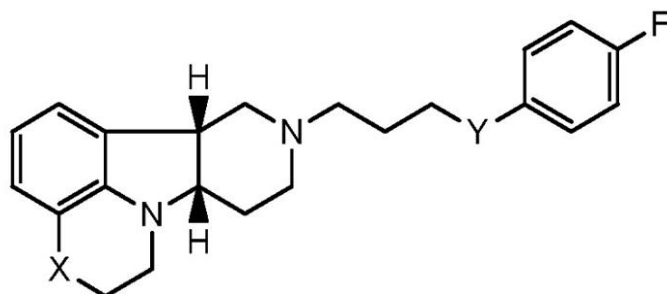
【請求項 1】

1 つ以上の認知症に関連する障害の予防方法または治療方法であって、該予防または該治療を必要とする患者に、治療有効量の (i) 5 - H T 2 A または 5 - H T 2 A / D 2 受容体リガンドおよび (i i) P D E 1 阻害剤を投与することを含む、方法。

【請求項 2】

5 - H T 2 A または 5 - H T 2 A / D 2 受容体リガンドが、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の、式 I :

【化 1】



式 I

10

[式中、

X は、- N (H) - 、 - N (C H ₃) - または - O - であり ;

Y は、- C (= O) 、 - C (H) (O H) または - C (H) (O R ₁) であり ;

R₁ は、- C (O) - C₁₋₂₁ アルキル (例えば、- C (O) - C₁₋₅ アルキル、- C (O) - C₆₋₁₅ アルキルまたは - C (O) - C₁₆₋₂₁ アルキル) であり、好ましくは、該アルキルは、飽和されていても不飽和であってもよく、1 個以上のヒドロキシまたは C₁₋₂₂ アルコキシ (例えば、エトキシ) 基で置換されていてもよい、直鎖であり、例えば、R₁ は、- C (O) - C₆ アルキル、- C (O) - C₇ アルキル、- C (O) - C₉ アルキル、- C (O) - C₁₁ アルキル、- C (O) - C₁₃ アルキルまたは - C (O) - C₁₅ アルキルである]

で示される化合物であり、該化合物が、加水分解して、天然または非天然の飽和または不飽和脂肪酸の残基を形成し、例えば、該化合物が、加水分解して、一方でヒドロキシ化合物を形成し、他方でオクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸またはヘキサデカン酸を形成する、請求項 1 記載の方法。

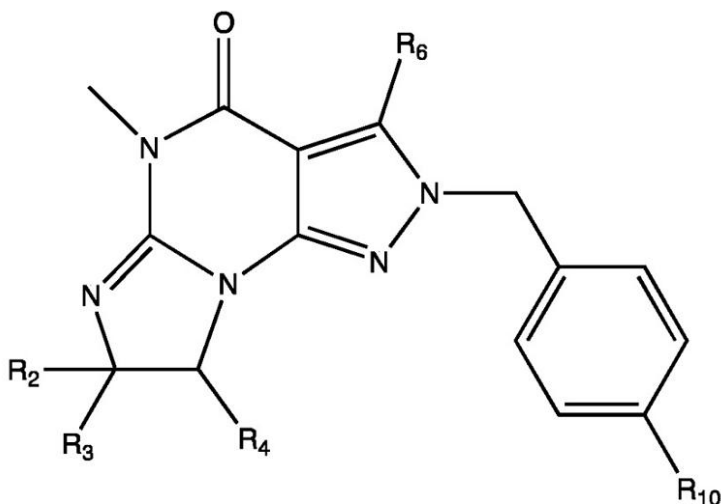
20

30

【請求項 3】

P D E 1 阻害剤が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、式 I I

【化 2】



式 I I

40

50

[式中、

R_2 は、Hであり、 R_3 および R_4 は一緒になってトリメチレン橋またはテトラメチレン橋を形成する（好ましくは、 R_3 および R_4 を担持する炭素はそれぞれR配置およびS配置を有する）か；または、 R_2 および R_3 は、各々、メチルであり、 R_4 はHであるか；または、 R_2 および R_4 は、Hであり、 R_3 は、イソプロピルであり（好ましくは、 R_3 を担持する炭素はR配置を有する）；

R_6 は、（ハロ置換されていてもよい）フェニルアミノまたは（ハロ置換されていてもよい）ベンジルアミノであり；

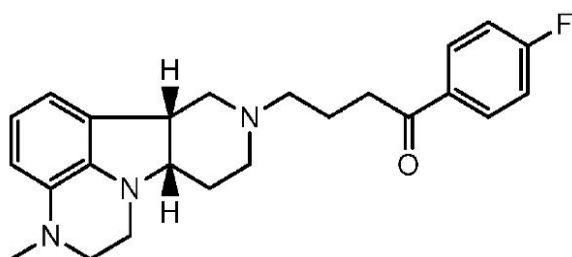
R_{10} は、（ハロ置換されていてもよい）フェニル、（ハロ置換されていてもよい）ピリジル（例えば、3 - フルオロピリダ - 2 - イル）、またはチアジアゾリル（例えば、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル）である]

で示される化合物である、請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 4】

式 I の化合物が、

【化 3】

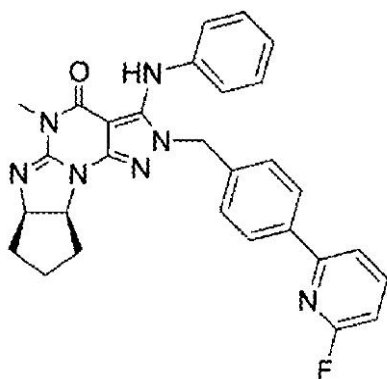


である、いずれかの上記請求項に記載の方法。

【請求項 5】

式 I I の化合物が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、

【化 4】



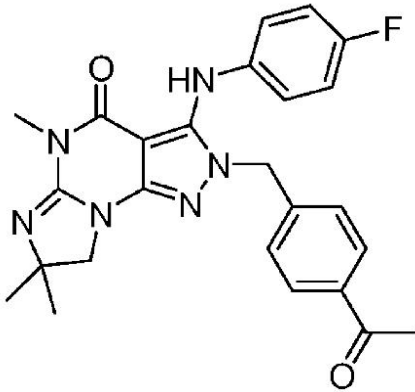
または

10

20

30

【化 5】



10

である、いずれかの上記請求項に記載の方法。

【請求項 6】

有効量の式 I の化合物および式 I I の化合物の両方を含む医薬組成物の投与を含む、いずれかの上記請求項に記載の方法。

【請求項 7】

式 1 の化合物の日用量が 1 mg ~ 10 mg である、いずれかの上記請求項に記載の方法。

【請求項 8】

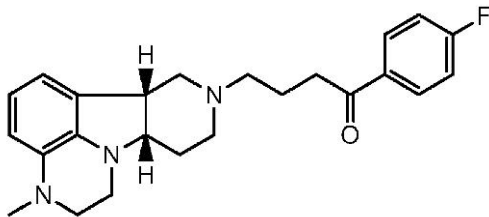
式 1 I の化合物の日用量が 0.1 mg ~ 10 mg である、いずれかの上記請求項に記載の方法。

20

【請求項 9】

式 I の化合物が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、

【化 6】

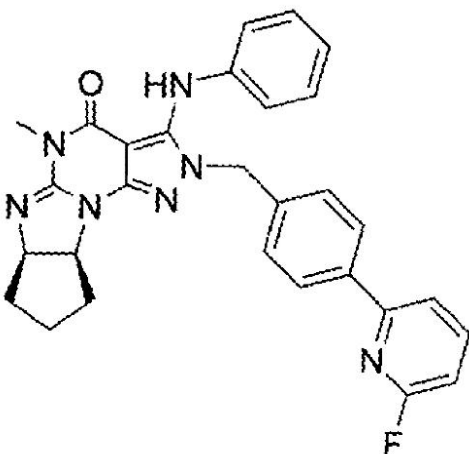


30

であって、遊離塩基等価量として算出した用量である 1 mg ~ 10 mg、例えば 2 mg ~ 7 mg の日用量で投与され；

式 I I の化合物が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、

【化 7】



40

であって、遊離塩基等価量として算出した用量である 0.5 mg ~ 10 mg、例えば 0.5

50

～ 2 m g、または 1 ～ 5 m g の日用量で投与される、
いずれかの上記請求項に記載の方法。

【請求項 10】

式 I の化合物がトシレート塩形態であって、遊離塩基 1 ～ 5 m g と等価な日用量で投与され、式 II の化合物が一リン酸塩形態であって、遊離塩基 0.5 ～ 2 m g と等価な日用量で投与される、請求項 9 記載の方法。

【請求項 11】

該方法が、遊離塩基 1 ～ 5 m g と等価な量のトシレート塩形態の式 I の化合物、遊離塩基 0.5 ～ 2 m g と等価な量のーリン酸塩形態の式 II の化合物、および薬学的に許容される希釈剤または担体を含む経口投与用単位投与量（例えば、錠剤またはカプセル剤）の 1 日 1 回投与を含む、請求項 10 記載の方法。

10

【請求項 12】

該 1 つ以上の認知症に関連する障害が、老人性認知症、アルツハイマー病、ピック病、前頭側頭型認知症、核上傍麻痺（parasupruncular palsy）、レビー小体型認知症、血管性認知症、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ダウン症候群、高齢うつ病、ウェルニッケ・コルサコフ症候群、大脳皮質基底核変性症、およびプリオン病を含む、軽度～重度の認知障害および認知症性疾患に関連する障害から選択される、いずれかの上記請求項に記載の方法。

【請求項 13】

該認知症に関連する障害が、行動障害もしくは気分障害（例えば、激越／攻撃性）、精神病、うつ病および／または睡眠障害のうち 1 つ以上を含む、いずれかの上記請求項に記載の方法。

20

【請求項 14】

認知症の患者における認知の亢進を含む、いずれかの上記請求項に記載の方法。

【請求項 15】

該障害が、アルツハイマー病またはその症状である、いずれかの上記請求項に記載の方法。

【請求項 16】

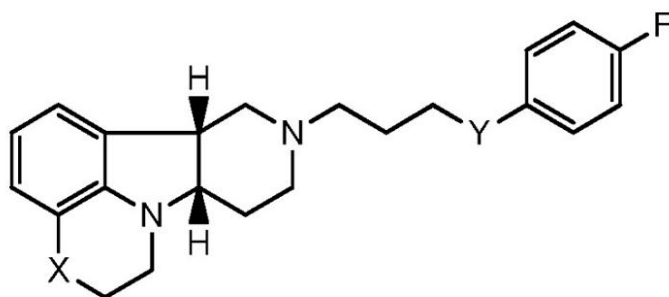
治療有効量の (i) 5 - H T 2 A または 5 - H T 2 A / D 2 受容体リガンドおよび (i i) P D E 1 阻害剤を含む、医薬組成物。

30

【請求項 17】

5 - H T 2 A または 5 - H T 2 A / D 2 受容体リガンドが、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の、式 I :

【化 8】



40

式 I

[式中、

X は、- N (H) -、- N (C H ₃) - または - O - であり；

Y は、- C (= O)、- C (H) (O H) または - C (H) (O R ₁) であり；

R ₁ は、- C (O) - C _{1 - 21} アルキル（例えば、- C (O) - C _{1 - 5} アルキル、- C (O) - C _{6 - 15} アルキルまたは - C (O) - C _{16 - 21} アルキル）であり、好ましくは、該アルキルは、飽和されていても不飽和であってもよく、1 個以上のヒドロキシまたは C _{1 - 22} アルコキシ

50

(例えば、エトキシ)基で置換されていてもよい、直鎖であり、例えば、 R_1 は、 $-C(O)-C_6$ アルキル、 $-C(O)-C_7$ アルキル、 $-C(O)-C_9$ アルキル、 $-C(O)-C_{11}$ アルキル、 $-C(O)-C_{13}$ アルキルまたは $-C(O)-C_{15}$ アルキルである]

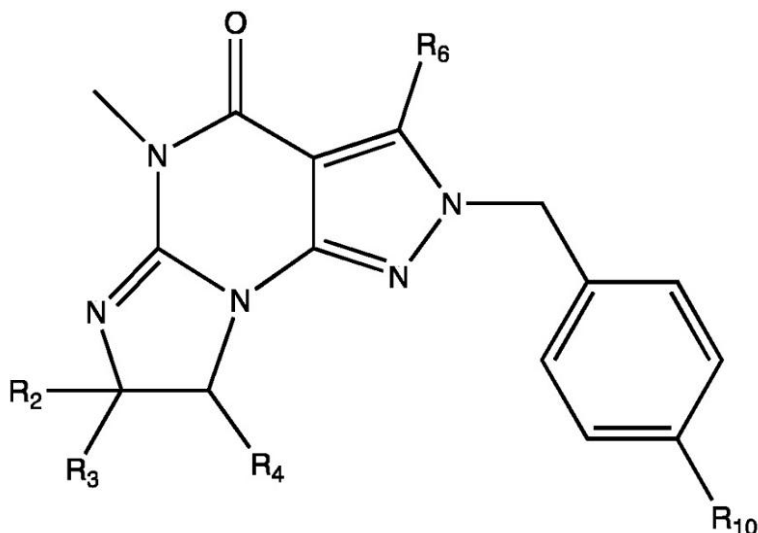
で示される化合物であり、該化合物が、加水分解して、天然または非天然の飽和または不飽和脂肪酸の残基を形成し、例えば、該化合物が、加水分解して、一方でヒドロキシ化合物を形成し、他方でオクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸またはヘキサデカン酸を形成する、請求項 16 記載の医薬組成物。

【請求項 18】

PDE 1 阻害剤が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、式 II :

【化 9】

10



20

式 II

[式中、

R_2 は、Hであり、 R_3 および R_4 は一緒になって、トリメチレン橋またはテトラメチレン橋を形成する(好ましくは、 R_3 および R_4 を担持する炭素はそれぞれR配置およびS配置を有する)か;または R_2 および R_3 は、各々、メチルであり、 R_4 は、Hであるか;または R_2 および R_4 は、Hであり、 R_3 は、イソプロピルであり(好ましくは、 R_3 を担持する炭素はR配置を有する);

30

R_6 は、(ハロ置換されていてもよい)フェニルアミノまたは(ハロ置換されていてもよい)ベンジルアミノであり;

R_{10} は、(ハロ置換されていてもよい)フェニル、(ハロ置換されていてもよい)ピリジル(例えば、3-フルオロピリダ-2-イル)、またはチアジアゾリル(例えば、1,2,3-チアジアゾール-4-イル)である]

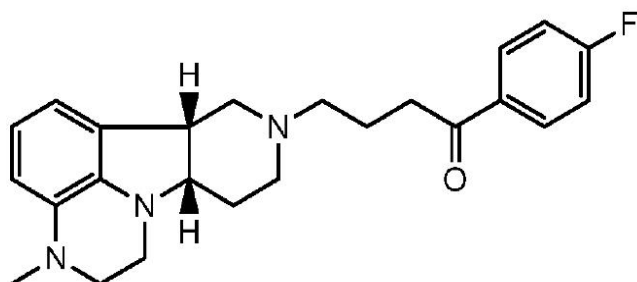
で示される化合物である、請求項 16 または 17 記載の医薬組成物。

【請求項 19】

式 I の化合物が、

40

【化 10】

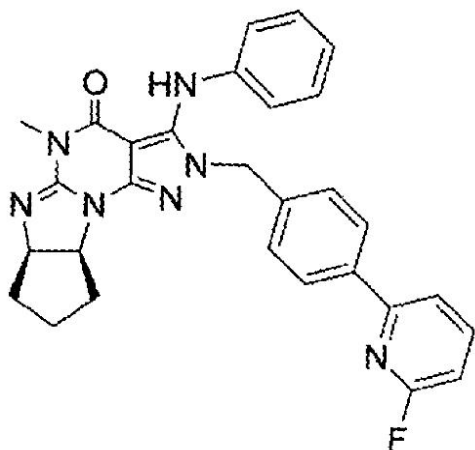


50

である、請求項 16 ~ 18 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 20】

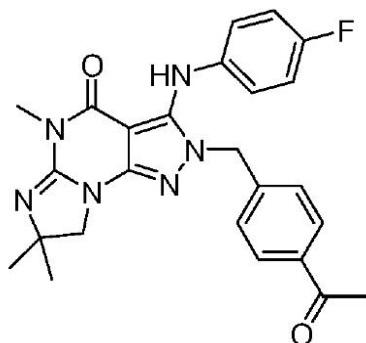
式 I I の化合物が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、
【化 11】



10

または

【化 12】



20

である、請求項 16 ~ 19 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 21】

30

さらに、薬学的に許容される希釈剤または担体を含む、請求項 16 ~ 20 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 22】

錠剤、カプセル剤または経皮パッチ剤の剤形である、請求項 16 ~ 21 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 23】

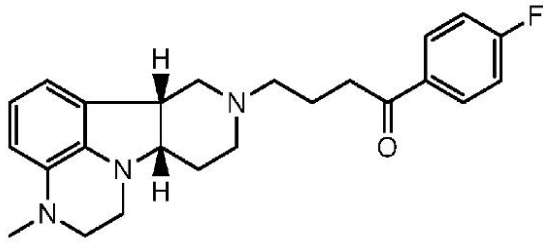
生体内分解性マトリックス、例えば、生体内分解性コポリマー、例えばポリ(ラクト - コ - グリコール酸)中に式 I の化合物および式 I I の化合物を含む、請求項 16 ~ 21 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 24】

40

式 I の化合物が、遊離塩基等価量として算出した用量である 1 mg ~ 10 mg、例えば 2 mg ~ 7 mg の量の、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、

【化 1 3】

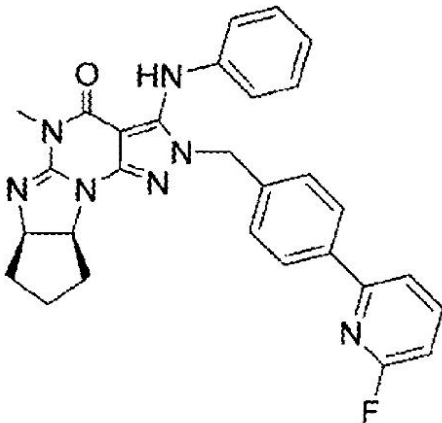


であり、

10

式 I I の化合物が、遊離塩基等価量として算出した用量である 0.5 mg ~ 10 mg、例えば 1 ~ 5 mg の量の、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、

【化 1 4】



20

である、

単位投与剤形の、請求項 16 ~ 21 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 25】

遊離塩基 1 ~ 5 mg と等価な量のトシレート塩形態の式 I の化合物、遊離塩基 0.5 ~ 2 mg と等価な量のーリン酸塩形態の式 I I の化合物、および薬学的に許容される希釈剤または担体を含む、経口投与用の錠剤またはカプセル剤の剤形である、請求項 24 記載の医薬組成物。

30

【請求項 26】

請求項 16 ~ 25 のいずれかに記載の組成物の投与を含む、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の方法。

【請求項 27】

本明細書に記載の方法 1 およびそれに続くもののいずれかから選択される、方法。

【請求項 28】

本明細書に記載の組成物 1 およびそれに続くもののいずれかから選択される組成物。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2016年3月28日に出願された米国仮特許出願番号第62/314,314号の優先権および利益を主張する（その内容は出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する）。

【0002】

技術分野

本発明は、(i) 5-HT_{2A}または5-HT_{2A}/D₂受容体リガンド、例えば、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の、本明細書に記載の置換複

50

素環縮合 カルボリン、および (i i) 環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ 1 (P D E 1) 阻害剤、例えば、7, 8 - ジヒドロ - イミダゾ [1, 2 - a] ピラゾロ [4, 3 - e] ピリミジン - 4 - オン化合物を、認知症に関連する 1 つ以上の障害 (行動障害もしくは気分障害 (例えば、激越 / 攻撃性)、精神病、うつ病および / または睡眠障害を含む) の予防または治療のため、または、例えば統合失調症もしくは認知症における認知の亢進のための、組合せ (連続的または同時) で、または固定用量組合せの形態で使用するに関する。

【背景技術】

【0003】

認知症は、記憶、理性、判断および行動に影響する認知能力の喪失によって特徴付けられる障害である。認知症の初期段階で、個人の年齢および教育に基づいて予測されるものを超えるが、日常活動を妨げるほどには顕著ではない認知障害である、軽度認知障害 (M C I、初発認知症または孤立性記憶障害 (isolated memory impairment)) としても知られる) を経験する人もいる。この人たちは年間約 10 % ~ 15 % の割合で推定アルツハイマー病まで進行する傾向があることが、研究により示唆された。アルツハイマー病は、認知症の最も一般的なタイプであり、記憶、知覚、理性、判断、情報処理、感情的行動、人格ならびに社会的および職業的機能を破壊する不可逆進行性神経変性疾患である。現在、540 万人のアメリカ人がアルツハイマー病を抱えて生きていると考えられ、全世界で約 3600 万人がアルツハイマー病または他の認知症を抱えて生きていると考えられる。

【0004】

現在、認知症の治療法または標準的処置は存在しない。利用可能な処置は、対症療法であり、事実上症候性であり、疾患の認知症状を管理し、その進行を遅らせる目的のものである。米国で承認されたアルツハイマー病処置用薬物は、一般的に認知症を処置するためにも使用され、当該薬物は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (例えばタクリン、リバスチグミン (イクセロン)、ドネペジル (アリセプト) およびガラントミン (ラザダイン、後にレミニールと呼ばれる)) および N M D A 受容体アンタゴニスト (例えばメマンチン (ナメンダ)) を含む。これらの薬物は、精神的機能 (例えば記憶、注意力、社会的相互行為、論理的能力、言語能力および日常生活活動実行能力) を改善するが、しばしば、胃の不調、下痢、悪心、嘔吐、筋痙攣、疲労、入眠困難もしくは睡眠困難または過剰な眠気、うつ病、徐脈および他の副作用を含む副作用を生じる。さらに、これらの薬物は、認知症に一般的な情動症状および / または他の行動障害、例えば気分変動、激越、攻撃的行動 (aggressive / assaultive behavior)、および妄想性障害を処置しない。事実、アルツハイマー病の承認薬であって認知症にもよく使われるメマンチンは、一般的に、神経機能に対して、特に激越 / 攻撃性、パラノイアまたは幻覚に対して幾らかの副作用を有し得ることが、幾つかの研究で示されている。これらの処置されない、時々悪化する行動障害は、しばしば、患者が社会に戻るのを阻み、さらに介護者を悩ませ、最終的に患者の施設収容に至る。認知症、特にアルツハイマー病における攻撃性および精神病を制御するために、抗精神病薬が用いられる。しかし、抗精神病薬、例えばハロペリドール、リスペリドンおよびクエチアピンは、錐体外路副作用 (アキネジアまたはアカシジア)、骨髄抑制、発作、起立性低血圧症、不眠、鎮静、傾眠および体重増加を含む深刻な副作用に関連している。多くの非定型抗精神病薬はまた、心不全のリスクが高い。従って、抗コリンエステラーゼ阻害剤または N M D A 受容体アンタゴニストと組み合わせたこれらの抗精神病薬の使用は、望ましくない。

【0005】

行動障害および気分障害に加えて、多くの認知症患者、特に疾患のより深刻な段階にある患者はまた、一般的に睡眠障害を経験し、患者は、入眠困難または睡眠維持困難の何れかを有するか、または睡眠 - 覚醒サイクル / パターンの変化を経験する。これらの患者はまた、午後遅くや夕方に、不穏や激越を感じることもある (しばしば「日暮れ時兆候」と呼ばれる)。事実、視交叉上核 (S C N) 神経細胞集団の喪失が、アルツハイマー患者の認知症の段階と一致しているという証拠が、研究により示された。この S C N 神経細胞集

10

20

30

40

50

団の喪失は、併発する睡眠障害の根底にあるメラトニンリズムの観察された攪乱の原因のようである。テマゼパム（レストリル）、ゾルピデム（アンビエン）またはザレプロン（ソナタ）などの薬物、または鎮静抗鬱剤、例えばトラゾドン（デジレル、モリパキシン）は、不眠症を管理するのに有用であるかもしれないが、これらの薬物によって引き起こされる眠気や精神運動機能低下に起因して陥る関連リスクに加えて、これらの薬物が睡眠の質を改善できないことから、これらの薬物は、認知症、特にアルツハイマー病の患者に望ましくない。

【 0 0 0 6 】

特に、認知症の後期には、患者は精神病に罹患し得る。精神病は、しばしば、若い人々における統合失調症に関連するが、認知症の人々は、該疾患が進行するにしたがって、激越から、パラノイア、妄想および幻覚などの精神病の陽性症状までの行動のスペクトラムを示し得る。該患者はまた、感情離脱、受動的な社会離脱および常同思考などの陰性症状、ならびに能動的な社会回避、不安、緊張および身体的関心を含む全般的な精神病理学の症状にも罹患し得る。これらの陰性症状は、しばしば、うつ病、認知障害および不眠症を伴う。まとめると、これらの残遺期症状は、現在市販されている多くの抗精神病薬によって十分に治療されておらず、したがって、より劇的な陽性または活動期症状が抗精神病薬によるコントロール下に置かれた場合に最も顕著である。

認知症およびそれに関連する障害の予防または処置のための、特に認知症または認知症に関連する精神病に罹患している患者における行動障害 / 気分障害（例えば、激越、攻撃的行動（aggressive / assaultive behavior））および睡眠障害を緩和するための、有効な治療レジームについて、依然として緊急の必要性がある。

【 0 0 0 7 】

置換複素環縮合 カルボリンは、中枢神経系障害の処置に有用な、5 - H T 2 A または 5 - H T 2 A / D 2 受容体リガンドであることが知られている。これらの化合物は、特許文献 1 ; 特許文献 2 ; 特許文献 3 ; 特許文献 4 ; 特許文献 5 および特許文献 6 において、5 - H T 2 A 受容体調節に関連する障害、例えば肥満症、不安、うつ病、精神病、統合失調症、睡眠障害、性障害、片頭痛、頭痛と関連する状態、および社会恐怖症の処置に有用な新規化合物として開示されている。特許文献 7 および特許文献 8 はまた、置換複素環縮合 カルボリンの合成方法、および、中枢神経系障害、例えば嗜癪行動および睡眠障害の制御および予防に有用なセロトニンアゴニストおよびアンタゴニストとしてのこれらの

カルボリンの使用を開示している。特許文献 9 および特許文献 10（それぞれ、出典明示により本明細書の一部を構成する）は、精神病とうつ病性障害の組合せ、および精神病またはパーキンソン病に罹患している患者における睡眠障害、うつ病性障害および / または気分障害の治療のための、ならびに、認知症に関連する障害、特に行動障害もしくは気分障害、例えば激越、焦燥、攻撃的行動（aggressive / assaultive behavior）、怒り、身体的または感情的爆発、および認知症に関連する精神病および睡眠障害の治療のための、具体的な置換複素環縮合 カルボリンの使用を開示している。

【 0 0 0 8 】

P D E 1 は、 $C a^{2+}$ カルモジュリン依存性ホスホジエステラーゼ（C a M - P D E）であり、これらの環状ヌクレアーゼをそれらのそれぞれの不活性 5' - リン酸（5' A M P および 5' G M P）に加水分解することによって細胞内 c A M P および c G M P シグナル伝達をダウンレギュレートすることができる。P D E 1 は、脳細胞、特に基底核または線条体として知られる脳領域でのシグナル伝達に重要な役割を果たす。例えば、N M D A 型グルタミン酸受容体活性化および / またはドパミン D 2 受容体活性化は細胞内カルシウム濃度を増加させ、カルモジュリン依存性キナーゼ I I（C a M K I I）およびカルシニューリンのようなエフェクターの活性化および P D E 1 の活性化をもたらし、c A M P および c G M P を減少させる。ドパミン D 1 受容体活性化は、他方で、カルシウム依存性ヌクレオチドシクラーゼを活性化させ、c A M P および c G M P を増加させる。これらの環状ヌクレオチドは、次に D A R P P - 3 2（ドパミンおよび c A M P 制御リン酸化タンパク質）および c A M P 応答要素結合タンパク質（C R E B）のような下流シグナル伝達経路要

素をリン酸化するプロテインキナーゼ A (P K A ; c A M P 依存性プロテインキナーゼ) および / またはプロテインキナーゼ G (P K G ; c G M P 依存性プロテインキナーゼ) を活性化する。かくして、P D E 1 の阻害は、c G M P および c A M P を分解から保護することによってドパミン D 1 アゴニストの効果を強めることができ、同様に、P D E 1 活性を阻害することによってドパミン D 2 受容体シグナル伝達経路を阻害することができる。特許文献 1 1 (例えば P D E 1 阻害剤の開示について、出典明示により本明細書の一部を構成する) は、例えば C N S 疾患または障害の発症リスクを有する個体における C N S 疾患または障害の発症を予防するための、神経保護薬および / または神経再生薬としての P D E 1 阻害剤の使用を記載している。細胞内 c A M P および / または c G M P のレベル上昇を促進することによって、P D E 1 阻害剤は、神経損傷後の再生のミエリン阻害を克服する

10

20

30

40

50

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献 1】米国特許第 6 5 4 8 4 9 3 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 7 2 3 8 6 9 0 号明細書

【特許文献 3】米国特許第 6 5 5 2 0 1 7 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 6 7 1 3 4 7 1 号明細書

【特許文献 5】米国再発行特許第 3 9 6 8 0 号明細書

【特許文献 6】米国再発行特許第 3 9 6 7 9 号明細書

【特許文献 7】P C T / U S 0 8 / 0 3 3 4 0

【特許文献 8】米国特許第 7 0 8 1 4 5 5 号明細書

【特許文献 9】国際公開第 2 0 0 9 / 1 4 5 9 0 0 号

【特許文献 1 0】国際公開第 2 0 1 3 / 1 5 5 5 0 6 号

【特許文献 1 1】国際公開第 2 0 1 4 / 1 4 5 6 1 7 号

【発明の概要】

【0010】

認知症を有する患者のクオリティ・オブ・ライフを処置および改善する新たな方法ならびに認知症の進行を遅らせる新たな方法が緊急に必要となっている。

【0011】

本発明の概要

本発明は、例えば統合失調症または認知症に罹患している患者における、認知症 (関連障害、例えば、行動障害もしくは気分障害 (例えば、激越 / 攻撃性) 、精神病、うつ病および / または睡眠障害を含む) の治療方法、および / または認知亢進の方法であって、有効量の (i) 5 - H T 2 A または 5 - H T 2 A / D 2 受容体リガンド、例えば本明細書に記載の、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の、置換複素環縮合カルボリンを、(i i) 本明細書に記載の P D E 1 阻害剤と一緒に投与することを含む方法を提供する。5 - H T 2 A / D 2 リガンドは、睡眠の質を改善し、激越を減少させるが、一方、P D E 1 阻害剤は、認知機能を改善する。該投与は、連続的であっても同時であってもよい。本発明は、また、例えばこのような方法に用いるための、医薬組成物であって、(i) 5 - H T 2 A または 5 - H T 2 A / D 2 受容体リガンドおよび (i i) P D E 1 阻害剤を含む医薬組成物を提供する。

【0012】

詳細な説明

本明細書に記載の P D E 1 阻害剤の投与は、認知を亢進させ、また、細胞内 c A M P のレベルを上昇させるように働き、軸索再生の阻害を克服するため、ならびに、神経突起伸

長および／または軸索再生を促進するため、かくして、神経変性プロセスを阻害するために必要な遺伝子に転写を開始するように働く。例えば、PDE 1 阻害によって生じるような細胞内 cAMP の増加は、プロテインキナーゼ C (PKC) のような cAMP 依存性タンパク質の活性の増加をもたらす。

【0013】

本発明の PDE 1 阻害剤の投与の別の利点は細胞内 cGMP の増加である。この細胞内 cGMP の増加は、PKG の活性の増加をもたらし、細胞内カルシウムレベルのさらなる増加を予防し得る。かくして、PDE 1 阻害剤の投与は、例えば、軸索再生（および／または神経保護）における有益な役割を果たすと同時に細胞内カルシウムレベル増加に関連し得る有害作用を減少させるという二重の利益を得ることができる。

10

【0014】

5-HT_{2A} または 5-HT_{2A}/D₂ 受容体リガンドは、セロトニン-2A (5-HT_{2A}) 受容体をアンタゴナイズし、および／主要細胞内リン酸化タンパク質のレベルでドパミン受容体シグナル伝達を調節する化合物であり、したがって、急性症状だけではなく、精神病（特に、統合失調症）の残遺症状の治療に有用である。ドパミン D₂ 受容体にて、これらの化合物は二重の特性を有し、シナプス後アンタゴニストとシナプス前部分アゴニストの両方の機能を果たす。それらは、また、中脳辺縁系の特定の方法でグルタミン酸作動性 NMDA NR_{2B} または GluN_{2B} 受容体のリン酸化を刺激する。セロトニン作動性、グルタミン酸作動性、およびドパミン作動性の相互作用と一緒に抗精神病薬の有効性を媒介すると考えられる脳領域におけるこの領域選択性は、統合失調症に関連する陽性症状、陰性症状、活動性症状および認知症状に対して抗精神病活性をもたらし得ると考えられる。該化合物は、また、セロトニン再取り込み阻害を呈し、統合失調感情障害および併存性うつ病の治療のため、および／または大うつ病性障害の単独治療として、抗うつ活性を提供する。上記の 5-HT_{2A} または 5-HT_{2A}/D₂ 受容体リガンドは、また、双極性障害、ならびに他の精神障害および神経変性障害、特に認知症、自閉症および他の CNS 疾患に関連する行動障害の治療に有用である。これらの特徴は、また、統合失調症患者のクオリティ・オブ・ライフを改善することができ、社会的機能を高めて該患者が自身の家族および職場にさらに十分に溶け込むことができるようにすることができる。低用量で、かくして、PDE 1 阻害剤と 5-HT_{2A} または 5-HT_{2A}/D₂ 受容体リガンドとの組合せは、例えば認知症または精神病（例えば、統合失調症）およびそれらに関連する障害の治療において、特に有用である。低用量で、それらは、睡眠、攻撃性および激越の治療に有用である。高用量では、それらは、急性増悪および残遺の統合失調症、双極性障害、および気分障害を治療することができる。

20

30

【0015】

本開示において使用される 5-HT_{2A} または 5-HT_{2A}/D₂ 受容体リガンド化合物は、精神病の急性症状だけではなく残遺症状の治療にも有効であるので、神経保護効果を提供すると思われる本明細書に記載の PDE 1 阻害剤とそれらの組合せは、認知症、または精神病（例えば、統合失調症）に関連する広範囲の症状および障害の治療に有用である。

【0016】

したがって、特定の実施態様において、本発明は、認知症に関連する 1 つ以上の障害（例えば、老人性認知症、アルツハイマー病、ピック病、前頭側頭型認知症、核上傍麻痺 (parasupranuclear palsy)、レビー小体型認知症、血管性認知症、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ダウン症候群、高齢うつ病、ウェルニッケ・コルサコフ症候群、大脳皮質基底核変性症、およびプリオン病を含み；さらに、行動障害もしくは気分障害（例えば、激越／攻撃性）、精神病、うつ病および／または睡眠障害を含む、軽度～重度の認知障害および認知症性疾患に関連する障害、ならびに統合失調症または認知症における認知亢進）の予防方法または治療方法であって、該予防または治療を必要とする患者に、治療有効量の、

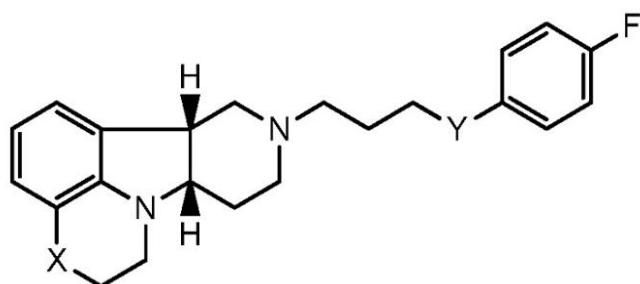
40

(i) 5-HT_{2A} または 5-HT_{2A}/D₂ 受容体リガンド、例えば、遊離形態、薬学

50

的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の、式 I :

【化 1】



式 I

10

[式中、

X は、 $-N(H)-$ 、 $-N(CH_3)-$ または $-O-$ であり；

Y は、 $-C(=O)-$ 、 $-C(H)(OH)-$ または $-C(H)(OR_1)-$ であり；

R_1 は、 $-C(O)-C_{1-21}$ アルキル（例えば、 $-C(O)-C_{1-5}$ アルキル、 $-C(O)-C_{6-15}$ アルキルまたは $-C(O)-C_{16-21}$ アルキル）であり、好ましくは、該アルキルは、飽和されていても不飽和であってもよく、1 個以上のヒドロキシまたは C_{1-22} アルコキシ（例えば、エトキシ）基で置換されていてもよい、直鎖であり、例えば、 R_1 は、 $-C(O)-C_6$ アルキル、 $-C(O)-C_7$ アルキル、 $-C(O)-C_9$ アルキル、 $-C(O)-C_{11}$ アルキル、 $-C(O)-C_{13}$ アルキルまたは $-C(O)-C_{15}$ アルキルである]

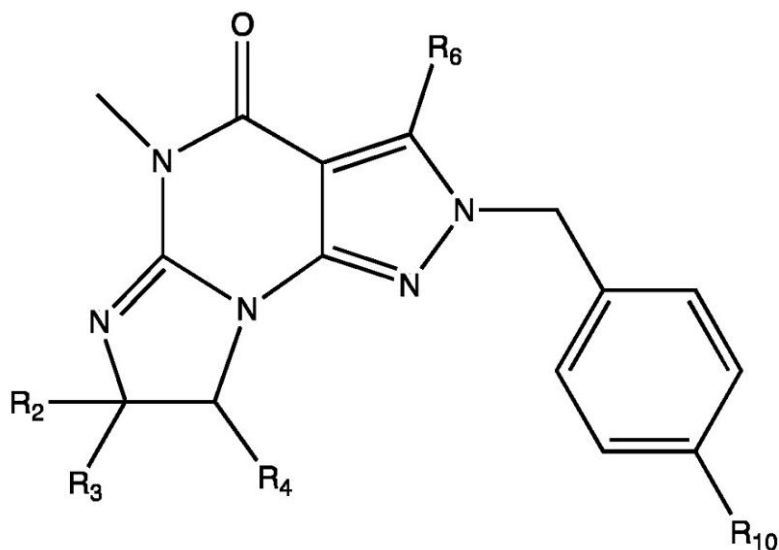
20

で示される化合物（該化合物は、加水分解して、天然または非天然の飽和または不飽和脂肪酸の残基を形成し、例えば、該化合物は、加水分解して、一方でヒドロキシ化合物を形成し、他方でオクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸またはヘキサデカン酸を形成する）；

および

(i i) P D E 1 阻害剤、例えば、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、式 I I :

【化 2】



式 I I

30

40

[式中、

R_2 は H であり、 R_3 および R_4 は一緒になってトリメチレン橋またはテトラメチレン橋を形成する（好ましくは、 R_3 および R_4 を担持する炭素はそれぞれ R 配置および S 配置を有する）か；または、 R_2 および R_3 は各々メチルであり、 R_4 は H であるか；または、 R_2 および R_4 は H であり、 R_3 は、イソプロピルであり（好ましくは、 R_3 を担持する炭素は

50

R 配置を有する) ;

R₆は、(ハロ置換されていてもよい)フェニルアミノまたは(ハロ置換されていてもよい)ベンジルアミノであり ;

R₁₀は、(ハロ置換されていてもよい)フェニル、(ハロ置換されていてもよい)ピリジル(例えば、3-フルオロピリダ-2-イル)、またはチアジアゾリル(例えば、1,2,3-チアジアゾール-4-イル)である]

で示される化合物

を含む、方法(方法I)を提供する。

【0017】

例えば、方法1は、以下のとおりであり得る :

10

1.1. 式Iの化合物におけるXが-N(H)-、-N(CH₃)-または-O-である、方法I ;

1.2. 式Iの化合物におけるXが-N(H)である、方法I、または1.1 ;

1.3. 式Iの化合物におけるXが-N(CH₃)-である、方法I、または1.1 ;

1.4. 式Iの化合物におけるXが-O-である、方法I、または1.1 ;

1.5. 式Iの化合物におけるYが-C(=O)-、-C(H)(OH)-または-C(H)(OR₁)-である、方法I、または式1.1~1.4のいずれか ;

1.6. 式Iの化合物におけるYが-C(=O)-である、方法I、または式1.1~1.4のいずれか ;

1.7. 式Iの化合物におけるYが-C(H)(OH)-である、方法I、または式1.1~1.4のいずれか ;

20

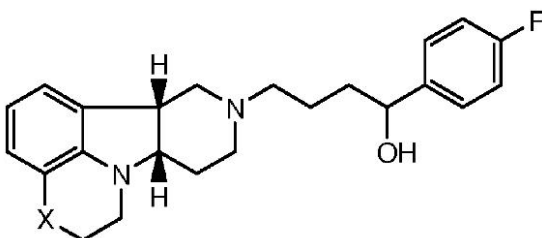
1.8. 式Iの化合物におけるYが-C(H)(OR₁)-である、方法I、または式1.1~1.4のいずれか ;

1.9. 式Iの化合物におけるR₁が、-C(O)-C₁₋₂₁アルキル(例えば、-C(O)-C₁₋₅アルキル、-C(O)-C₆₋₁₅アルキルまたは-C(O)-C₁₆₋₂₁アルキル)であり、好ましくは、該アルキルが、飽和されていても不飽和であってもよく、1個以上のヒドロキシまたはC₁₋₂₂アルコキシ(例えば、エトキシ)基で置換されていてもよい、直鎖であり、例えば、R₁が、-C(O)-C₆アルキル、-C(O)-C₇アルキル、-C(O)-C₉アルキル、-C(O)-C₁₁アルキル、-C(O)-C₁₃アルキルまたは-C(O)-C₁₅アルキルである(該化合物は、加水分解して、天然または非天然の飽和または不飽和脂肪酸の残基を形成し、例えば、該化合物が、加水分解して、一方でヒドロキシ化合物を形成し、他方でオクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸またはヘキサデカン酸を形成する) ; 例えば、式Iの化合物におけるR₁が-C(O)-C₆₋₁₅アルキル、例えば-C(O)-C₉アルキルであるか ; または式Iの化合物におけるR₁が-C(O)-C₁₋₅アルキル、例えば-C(O)-C₃アルキルである、方法I、または1.8。

30

1.10. 式Iの化合物が、

【化3】

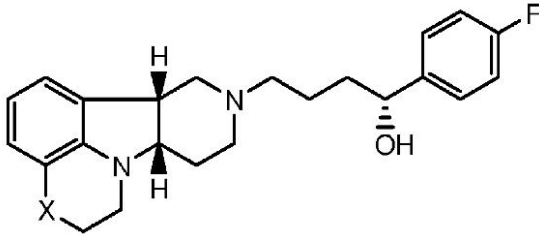


40

である、方法I、または1.1~1.5のいずれかもしくは1.7。

1.11. 式Iの化合物が、

【化 4】

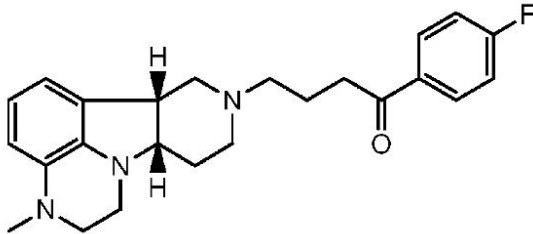


である、方法 I、または 1.1 ~ 1.5 のいずれかもしくは 1.7。

1.12. 式 I の化合物が、

10

【化 5】



である、いずれかの上記方法 1、または 1.1 ~ 1.3、1.5、または 1.9。

1.13. 式 1 の化合物がトシレート塩の形態である、方法 1.12。

20

1.14. 式 1 の化合物が遊離塩基の形態である、方法 1.12。

1.15. 式 II の化合物において、 R_6 がフェニルアミノまたは 4-フルオロフェニルアミノである、いずれかの上記方法。

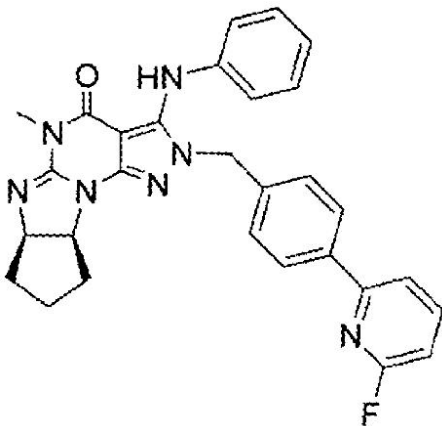
1.16. 式 II の化合物において、 R_{10} が 3-フルオロピリダ-2-イルまたはメチルカルボニルである、いずれかの上記方法。

1.17. 式 II の化合物において、 R_6 がフェニルアミノまたは 4-フルオロフェニルアミノであり、 R_{10} が 3-フルオロピリダ-2-イルまたはメチルカルボニルである、いずれかの上記方法。

1.18. 式 II の化合物が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、

30

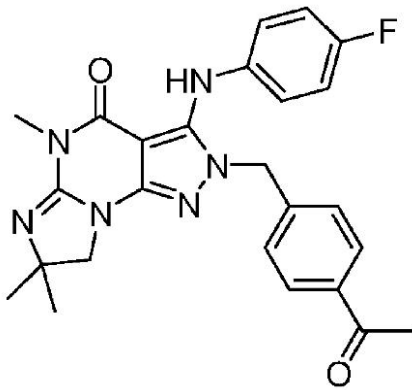
【化 6】



40

または

【化 7】



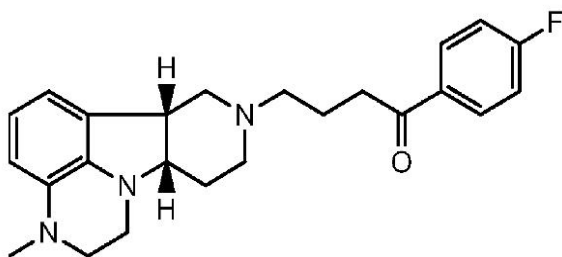
10

である、いずれかの上記方法。

1.19. 式 I I の化合物が一リン酸塩の形態である、方法 1.16。

1.20. 式 I の化合物が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態、例えばトシレート塩形態の、

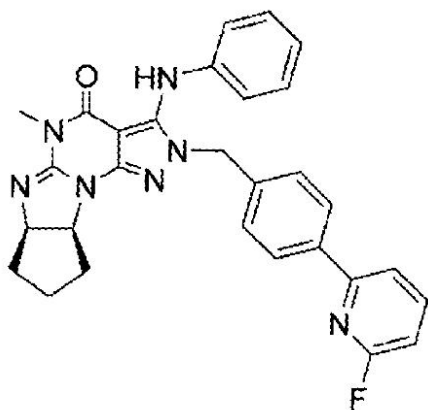
【化 8】



20

であり；式 I I の化合物が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態、例えば一リン酸塩形態の、

【化 9】



30

である、いずれかの上記方法。

1.21. 式 I の化合物および式 I I の化合物の両方の有効量を含む医薬組成物の投与を含む、いずれかの上記方法。

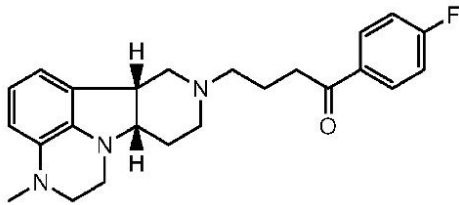
1.22. 式 1 の化合物の日用量が 1 mg ~ 10 mg である、いずれかの上記方法。

1.23. 式 1 I の化合物の日用量が 0.1 mg ~ 10 mg である、いずれかの上記方法。

1.24. 式 I の化合物が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、

40

【化 10】

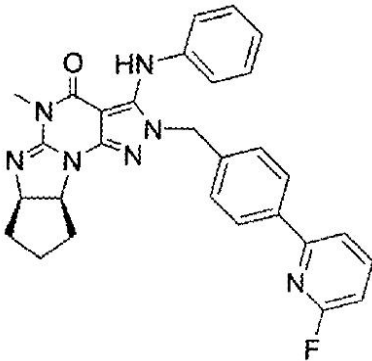


であって、遊離塩基等価量として算出した用量である 1 mg ~ 10 mg、例えば 2 mg ~ 7 mg の日用量で投与され；

式 I I の化合物が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、

10

【化 11】



20

であって、遊離塩基等価量として算出した用量である 0.5 mg ~ 10 mg、例えば 0.5 ~ 2 mg、または 1 ~ 5 mg の日用量で投与される、
いずれかの上記方法。

1.25. 式 I の化合物が、トシレート塩形態であって、遊離塩基 1 ~ 5 mg と等価な日用量で投与され、式 I I の化合物が、ーリン酸塩形態であって、遊離塩基 0.5 ~ 2 mg と等価な日用量で投与される、方法 1.21。

1.26. 式 I の化合物および / または式 I I の化合物が重水素化されており、例えば、分子における特定の位置での重水素：プロチウム比が、天然の同位体比よりも有意に高い、例えば、少なくとも 2 倍高い、例えば少なくとも 10 倍高い、いずれかの上記方法。

30

1.27. 式 I の化合物が、国際公開第 2015 / 154025 号（その内容は出典明示により本明細書の一部を構成する）に記載の式 I の化合物であり、例えば、X および / または Y に隣接する -CH₂- が -CHD- または -CD₂- である、いずれかの上記方法。

1.28. 方法が、遊離塩基 1 ~ 5 mg と等価な量のトシレート塩形態の式 I の化合物、遊離塩基 0.5 ~ 2 mg と等価な量のーリン酸塩形態の式 I I の化合物、および薬学的に許容される希釈剤または担体を含む、経口投与用単位投与量、例えば錠剤またはカプセル剤の 1 日 1 回投与を含む、方法 1.22。

1.29. 認知症に関連する障害が、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ダウン症候群、高齢うつ病、ウェルニッケ・コルサコフ症候群、大脳皮質基底核変性症およびプリオン病に関連する障害である、いずれかの上記方法。

40

1.30. 認知症に関連する障害が、老人性認知症、アルツハイマー病、ピック病、前頭側頭型認知症、核上傍麻痺 (parasupruncular palsy)、レビー小体型認知症および血管性認知症を含む軽度認知障害および認知症性疾患に関連する障害である、いずれかの上記方法。

1.31. 認知症に関連する障害が、老人性認知症、アルツハイマー病、ピック病、前頭側頭型認知症、核上傍麻痺 (parasupruncular palsy)、レビー小体型認知症および血管性認知症に関連する障害である、いずれかの上記方法。

1.32. 認知症に関連する障害が、アルツハイマー病に関連する障害である、いず

50

れかの上記方法。

1.33. 認知症に関連する障害が、軽度認知障害に関連する障害である、いずれかの上記方法。

1.34. 治療されるべき認知症に関連する障害が、認知症（特に、アルツハイマー病）に罹患している患者における、（1）行動または気分障害、例えば、激越／過敏、攻撃的行動（aggressive / assaultive behavior）、怒り、身体的または感情的爆発；（2）精神病；（3）うつ病；ならびに（4）睡眠障害からなる群から選択される、いずれかの上記方法。

1.35. 治療されるべき障害が、認知症（特に、アルツハイマー病）に罹患している患者の精神病である、いずれかの上記方法。

1.36. 治療されるべき障害が、認知症（特に、アルツハイマー病）に罹患している患者におけるうつ病である、いずれかの上記方法。

1.37. 治療されるべき障害が、認知症（特に、アルツハイマー病）に罹患している患者における、行動または気分障害、例えば激越／過敏、攻撃的行動（aggressive / assaultive behavior）、怒り、身体的または感情的爆発である、いずれかの上記方法。

1.38. 治療されるべき障害が、認知症（特に、アルツハイマー病）に罹患している患者における睡眠障害である、いずれかの上記方法。

1.39. 治療されるべき障害が、認知症（特に、アルツハイマー病）に罹患している患者における、睡眠維持障害、頻発覚醒（frequent awakenings）、および目覚め時にすっきりしないこと（waking up feeling unrefreshed）である、方法Iおよびそれに続くもののいずれか。

1.40. 治療されるべき障害が、認知症（特に、アルツハイマー病）に罹患している患者における睡眠維持障害である、いずれかの上記方法。

1.41. 治療されるべき障害が、認知症（特に、アルツハイマー病）に罹患している患者における睡眠相前進症候群である、方法Iおよびそれに続くもののいずれか。

1.42. 治療されるべき障害が、認知症（特に、アルツハイマー病）に罹患している患者における睡眠相後退症候群である、いずれかの上記方法。

1.43. 認知症に関連する障害が、行動障害もしくは気分障害（例えば、激越／攻撃性）、精神病、うつ病および／または睡眠障害から選択される、いずれかの上記方法。

1.44. 例えば統合失調症または認知症における、認知を亢進させることを含む、いずれかの上記方法。

1.45. さらに、認知症（特に、アルツハイマー病）の予防または治療に有用な1つ以上のさらなる治療薬を投与することを含む、いずれかの上記方法。

1.46. 認知症（特に、アルツハイマー病）の予防または治療に有用な治療薬が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、コリンエステラーゼ阻害剤（例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤）またはNメチルDアスパラギン酸（NMDA）受容体アンタゴニストである、上記方法；

1.47. コリンエステラーゼ阻害剤（例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤）が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、タクリン、リバスチグミン（イクセロン）、ドネペジル（アリセプト）およびガランタミン（ラザダイン、以前はレミニールと称されていた）からなる群から選択される、上記方法；

1.48. コリンエステラーゼ阻害剤（例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤）が遊離形態または薬学的に許容される塩形態のドネペジルである、上記方法；

1.49. 患者がさらにNMDA受容体アンタゴニスト、例えば遊離形態または薬学的に許容される塩形態のメマンチンを投与される、いずれかの上記方法；

1.50. さらに、認知症（特に、アルツハイマー病）の予防または治療に有用な1つ以上のさらなる治療薬を投与することを含み、認知症（特に、アルツハイマー病）の予防または治療に有用な治療薬が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、コリンエステラーゼ阻害剤（例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤）およびNメチルDアスパラギン酸（NMDA）受容体アンタゴニストの組合せである、いずれかの上記方法。

10

20

30

40

50

1.5 1. 認知症（特に、アルツハイマー病）またはその症状の予防または治療に有用な 1 つ以上の治療薬が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態のドネペジルおよびメマンチンの組合せである、上記方法。

1.5 2. さらに、認知症（特に、アルツハイマー病）の予防または治療に有用な 1 つ以上の治療薬を投与することを含み、さらに、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、抗うつ化合物、GABA 活性を調節する（例えば、該活性を増強し、GABA 伝達を促進する）化合物、GABA-B アゴニスト、セロトニン-2 アンタゴニスト/再取り込み阻害剤（SARI）、オレキシン受容体アンタゴニスト、H3 アゴニスト、ノルアドレナリン作動性アンタゴニスト、ガラニンアゴニスト、CRH アンタゴニスト、ヒト成長ホルモン、成長ホルモンアゴニスト、エストロゲン、エストロゲンアゴニスト、ニューロキニン-1 薬、および抗精神病薬、例えば非定型抗精神病薬から選択される 1 つ以上の治療薬を投与することを含む、いずれかの上記方法。

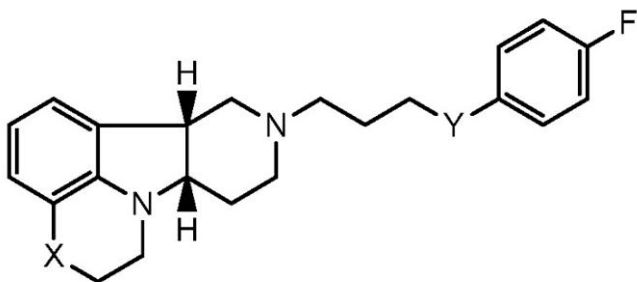
10

【0018】

別の態様において、本発明は、

(i) 5-HT_{2A} または 5-HT_{2A}/D₂ 受容体リガンド、例えば、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態の、式 I :

【化 1 2】



20

式 I

[式中、

X は、-N(H)-、-N(CH₃)- または -O- であり；

Y は、-C(=O)-、-C(H)(OH) または -C(H)(OR₁) であり；

R₁ は、-C(O)-C₁₋₂₁ アルキル（例えば、-C(O)-C₁₋₅ アルキル、-C(O)-C₆₋₁₅ アルキルまたは -C(O)-C₁₆₋₂₁ アルキル）であり、好ましくは、該アルキルは、飽和されていても不飽和であってもよく、1 個以上のヒドロキシまたは C₁₋₂₂ アルコキシ（例えば、エトキシ）基で置換されていてもよい、直鎖であり、例えば、R₁ は、-C(O)-C₆ アルキル、-C(O)-C₇ アルキル、-C(O)-C₉ アルキル、-C(O)-C₁₁ アルキル、-C(O)-C₁₃ アルキルまたは -C(O)-C₁₅ アルキルである]

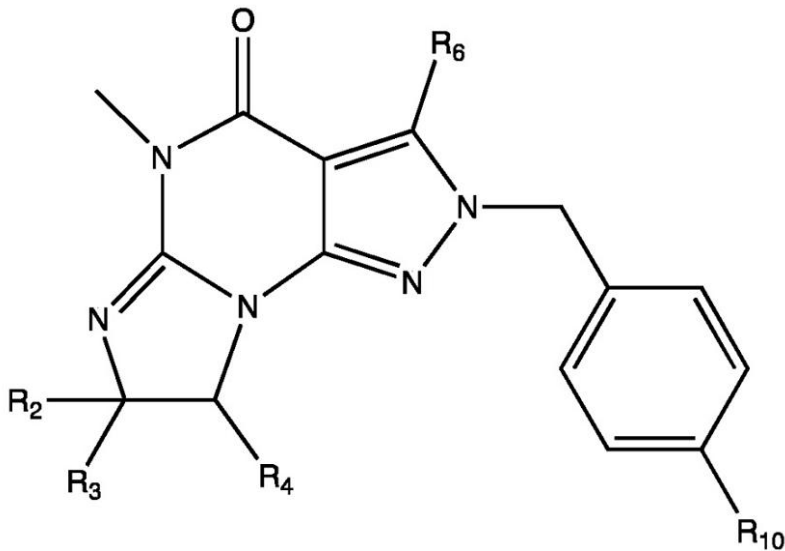
で示される化合物（該化合物は、加水分解して、天然または非天然の飽和または不飽和脂肪酸の残基を形成し、例えば、該化合物は、加水分解して、一方でヒドロキシ化合物を形成し、他方でオクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸またはヘキサデカン酸を形成する）；

および

40

(ii) PDE 1 阻害剤、例えば、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、式 I I

【化 1 3】



式 I I

[式中、

R_2 は、H であり、 R_3 および R_4 は一緒になって、トリメチレン橋またはテトラメチレン橋を形成する [好ましくは、 R_3 および R_4 を担持する炭素はそれぞれ R 配置および S 配置を有する] か；または R_2 および R_3 は各々メチルであり、 R_4 は H であるか；または、 R_2 および R_4 は H であり、 R_3 はイソプロピルであり [好ましくは、 R_3 を担持する炭素は R 配置を有する] ；

R_6 は、(ハロ置換されていてもよい) フェニルアミノまたは (ハロ置換されていてもよい) ベンジルアミノ；例えば、フェニルアミノまたは 4 - フルオロフェニルアミノであり；

R_{10} は、メチルカルボニル、(ハロ置換されていてもよい) フェニル、(ハロ置換されていてもよい) ピリジル (例えば、3 - フルオロピリダ - 2 - イル)、またはチアジアゾリル (例えば、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル) である]

で示される化合物

を含む、医薬組成物 (組成物 1) [例えば、1 つ以上の認知症に関連する障害 (例えば、老人性認知症、アルツハイマー病、ピック病、前頭側頭型認知症、核上傍麻痺 (parasupranuclear palsy)、レビー小体型認知症、血管性認知症、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ダウン症候群、高齢うつ病、ウェルニッケ・コルサコフ症候群、大脳皮質基底核変性症およびプリオン病を含む軽度 ~ 重度の認知障害および認知症性疾患に関連する障害) の予防または治療のため、例えば方法 1 およびそれに続くもののいずれかで用いるため] を提供する。

【 0 0 1 9 】

例えば、組成物 1 は、特に下記の実施態様を包含する：

1. 1 . 式 I の化合物における X が - N (H) - 、 - N (C H ₃) - または - O - である、組成物 I ；

1. 2 . 式 I の化合物における X が - N (H) である、組成物 I、または 1. 1 ；

1. 3 . 式 I の化合物における X が - N (C H ₃) - である、組成物 I、または 1. 1 ；

1. 4 . 式 I の化合物における X が - O - である、組成物 I、または 1. 1 ；

1. 5 . 式 I の化合物における Y が - C (= O)、- C (H) (O H) または - C (H) (O R ₁) である、組成物 I、または式 1. 1 ~ 1. 4 のいずれか；

1. 6 . 式 I の化合物における Y が - C (= O) である、組成物 I、または式 1. 1 ~ 1. 4 のいずれか；

1. 7 . 式 I の化合物における Y が - C (H) (O H) である、組成物 I、または式 1. 1

10

20

30

40

50

～ 1.4 のいずれか；

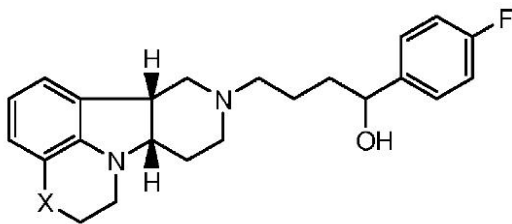
1.8. 式 I の化合物における Y が $-C(H)(OR_1)$ である、組成物 I、または式 1.1 ~ 1.4 のいずれか；

1.9. 式 I の化合物における R_1 が、 $-C(O)-C_{1-21}$ アルキル（例えば、 $-C(O)-C_{1-5}$ アルキル、 $-C(O)-C_{6-15}$ アルキルまたは $-C(O)-C_{16-21}$ アルキル）であり、好ましくは、該アルキルが、飽和されていても不飽和であってもよく、1 個以上のヒドロキシまたは C_{1-22} アルコキシ（例えば、エトキシ）基で置換されていてもよい、直鎖であり、例えば、 R_1 が、 $-C(O)-C_6$ アルキル、 $-C(O)-C_7$ アルキル、 $-C(O)-C_9$ アルキル、 $-C(O)-C_{11}$ アルキル、 $-C(O)-C_{13}$ アルキルまたは $-C(O)-C_{15}$ アルキルであり、該化合物が加水分解して天然または非天然の飽和または不飽和脂肪酸の残基を形成し、例えば、該化合物が加水分解して、一方でヒドロキシ化合物を形成し、他方でオクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸またはヘキサデカン酸を形成し；例えば、式 I の化合物における R_1 が $-C(O)-C_{6-15}$ アルキル、例えば、 $-C(O)-C_9$ アルキルであるか；または式 I の化合物における R_1 が $-C(O)-C_{1-5}$ アルキル、例えば、 $-C(O)-C_3$ アルキルである、組成物 I、または 1.8。

10

1.10. 式 I の化合物が、

【化 14】

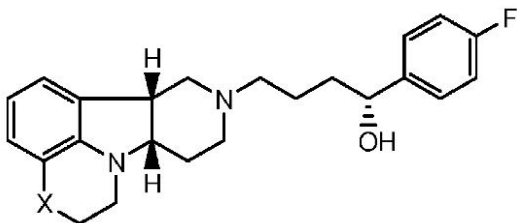


20

である、組成物 I、または 1.1 ~ 1.5 のいずれかもしくは 1.7。

1.11. 式 I の化合物が、

【化 15】

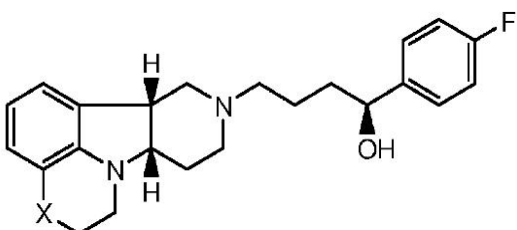


30

である、組成物 I、または 1.1 ~ 1.5 のいずれかもしくは 1.7。

1.12. 式 I の化合物が、

【化 16】

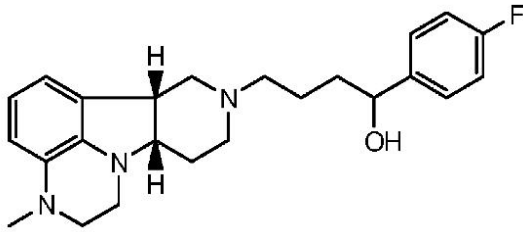


40

である、組成物 I、または 1.1 ~ 1.5 のいずれかもしくは 1.7。

1.13. 式 I の化合物が、

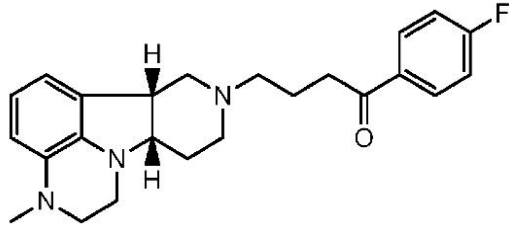
【化 17】



である、組成物 I、または 1.1、1.3、1.5 もしくは 1.7 のいずれか。

1.14. 式 I の化合物が、

【化 18】



である、組成物 I、または 1.1、1.3、1.5 もしくは 1.6 のいずれか。

1.15. 式 I の化合物がトシレート塩の形態である、組成物 1.14。

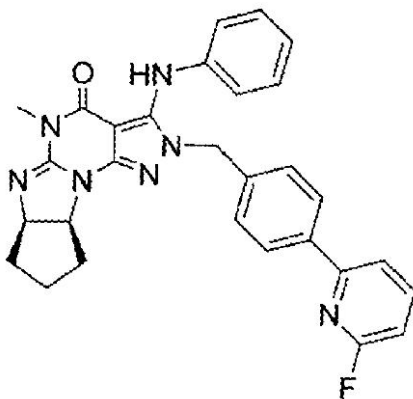
1.16. 式 II の化合物において、 R_6 がフェニルアミノまたは 4-フルオロフェニルアミノである、いずれかの上記組成物。

1.17. 式 II の化合物において、 R_{10} が 3-フルオロピリダ-2-イルまたはメチルカルボニルである、いずれかの上記組成物。

1.18. 式 II の化合物において、 R_6 がフェニルアミノまたは 4-フルオロフェニルアミノであり、 R_{10} が 3-フルオロピリダ-2-イルまたはメチルカルボニルである、いずれかの上記組成物。

1.19. 遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、式 II の化合物が、

【化 19】



または

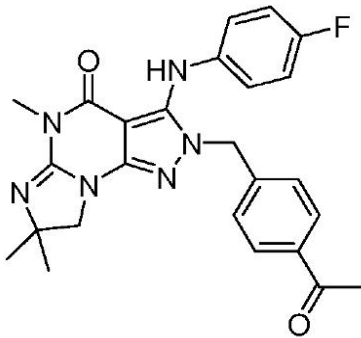
10

20

30

40

【化 2 0】



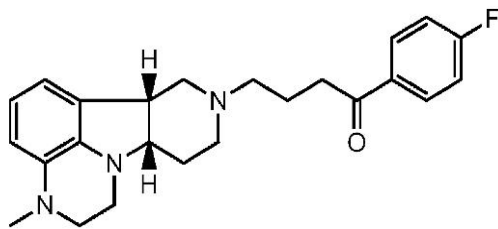
10

である、いずれかの上記組成物。

1.20. 式 I I の化合物が一リン酸塩の形態である、いずれかの上記組成物。

1.21. 式 I の化合物が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、例えばトシレート塩形態の、

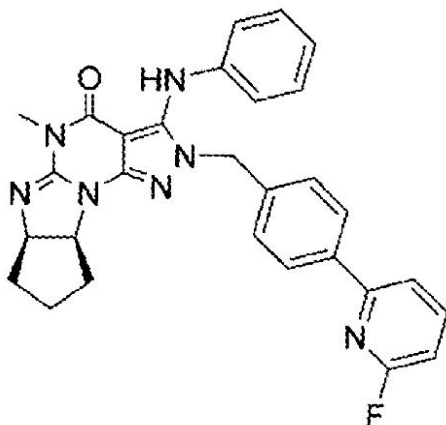
【化 2 1】



20

であり；式 I I の化合物が、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、例えば一リン酸塩形態の、

【化 2 2】



30

である、いずれかの上記組成物。

1.22. 式 I の化合物および式 I I の化合物の両方の有効量を含む、いずれかの上記組成物。

40

1.23. 式 I の化合物を 1 mg ~ 60 mg、例えば 1 mg ~ 10 mg、例えば 2 mg ~ 7 mg 含む単位連日投与剤形 (unit daily dosage form) の、いずれかの上記組成物。

1.24. 式 I I の化合物を 0.1 mg ~ 10 mg、例えば 1 mg ~ 5 mg 含む単位連日投与剤形の、いずれかの上記組成物

1.25. さらに薬学的に許容される希釈剤または担体を含む、いずれかの上記組成物。

1.26. 錠剤の剤形の、いずれかの上記組成物。

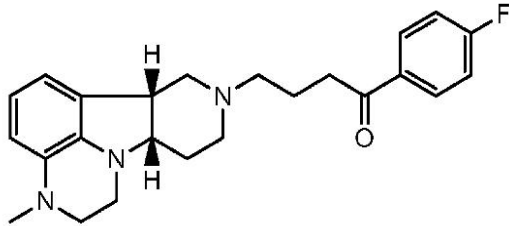
1.27. カプセル剤の剤形の、いずれかの上記組成物。

1.28. 経皮パッチ剤の剤形の、いずれかの上記組成物。

50

1.29. 式 I の化合物および式 I I の化合物が、生体内分解性マトリックス、例えば生体内分解性コポリマー、例えばポリ(ラクト - コ - グリコール酸)内にある、例えばデポーを形成するための注射による投与のための、いずれかの上記組成物。

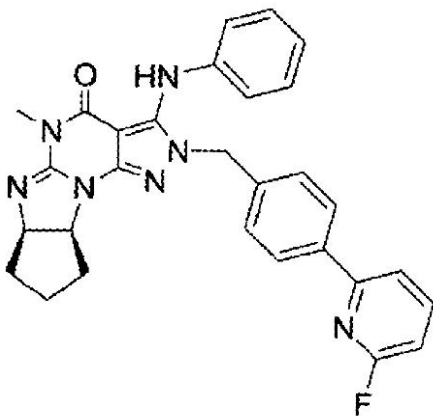
1.30. 式 I の化合物が、遊離塩基等価量として算出した用量である 1 m g ~ 1 0 m g の量、例えば 2 m g ~ 7 m g の量の、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、【化 2 3】



10

であり；

式 I I の化合物が、遊離塩基等価量として算出した用量である 0.5 m g ~ 1 0 m g の量、例えば、1 ~ 5 m g の量の、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、【化 2 4】



20

である、

単位投与剤形の、いずれかの上記組成物。

1.31. 遊離塩基 1 ~ 5 m g と等価な量のトシレート塩形態の式 I の化合物、遊離塩基 0.5 ~ 2 m g と等価な量のーリン酸塩形態の式 I I の化合物、および薬学的に許容される希釈剤または担体を含む、経口投与用の錠剤またはカプセル剤の剤形の、組成物 1.30。

1.32. 式 I の化合物および / または式 I I の化合物が重水素化されており、例えば、分子における特定の位置での重水素：プロチウム比が、天然の同位体比よりも有意に高い、例えば、少なくとも 2 倍高い、例えば少なくとも 10 倍高い、いずれかの上記組成物。

1.33. 式 I の化合物が、国際公開第 2 0 1 5 / 1 5 4 0 2 5 号（その内容は出典明示により本明細書の一部を構成する）に記載の式 1 の化合物であり、例えば、X および / または Y に隣接する - C H₂ - が - C H D - または - C D₂ - である（ここで、D は重水素を示す）、いずれかの上記組成物。

40

【0020】

方法 1 およびそれに続くもののいずれかにおいて用いるためのいずれかの上記組成物。本開示は、さらに、例えば、方法 1 およびそれに続くもののいずれかにおいて用いるための組成物 1 およびそれに続くもののいずれかに従った、医薬の製造に用いるための、上記の式 I I の化合物と組み合わせた上記の式 I の化合物の使用を提供する

【0021】

上記方法および組成物で使用するための 5 - H T 2 A または 5 - H T 2 A / D 2 受容体

50

リガンドは、例えば、以下のいずれかに記載されている 5 - H T 2 A または 5 - H T 2 A / D 2 受容体リガンド化合物、例えば上記の式 I の化合物であってよい：米国特許第 6, 5 4 8, 4 9 3 号；第 7, 2 3 8, 6 9 0 号；第 6, 5 5 2, 0 1 7 号；第 6, 7 1 3, 4 7 1 号；米国再発行特許第 3 9 6 8 0、米国再発行特許第 3 9 6 7 9 号；例えば、米国特許第 8, 5 9 8, 1 1 9 号または国際公開第 2 0 1 1 / 1 3 3 2 2 4 号または国際公開第 2 0 1 5 / 1 5 4 0 2 5 号。式 I の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩および塩結晶は、以下の特許または出願のいずれかにおいて記載および例示されている方法を用いて製造され得る：米国特許第 6, 5 4 8, 4 9 3 号；第 7, 2 3 8, 6 9 0 号；第 6, 5 5 2, 0 1 7 号；第 6, 7 1 3, 4 7 1 号；米国再発行特許第 3 9 6 8 0 号；米国再発行特許第 3 9 6 7 9 号；P C T / U S 0 8 / 0 3 3 4 0；米国特許出願第 1 0 / 7 8 6, 9 3 5 号；国際公開第 2 0 0 9 / 1 1 4 1 8 1 傍および国際公開第 2 0 1 1 / 1 3 3 2 2 4 号（それぞれの内容は出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する）。

10

20

30

40

50

【0022】

上記の式 I の化合物は、選択的受容体プロファイルを有し、低用量では、例えば 5 ~ 1 0 m g では、それらは 5 - H T 2 A 受容体を完全に飽和し、ドパミン D 2 受容体を部分的にしか占有せず（例えば、占有率 5 % ~ 1 5 %）、高用量では、ドパミン D 2 受容体とより広範に結合し、セロトニン再取り込み輸送体（S E R T）と結合する。したがって、本発明の化合物は、現在市販されている認知症およびアルツハイマー病用薬物による治療が不十分である、1 つ以上の認知症に関連する障害、例えば、老人性認知症、アルツハイマー病、ピック病、前頭側頭型認知症、核上傍麻痺（parasupruncular palsy）、レビー小体型認知症、血管性認知症、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ダウン症候群、高齢うつ病、ウェルニッケ・コルサコフ症候群、大脳皮質基底核変性症およびプリオン病を含む軽度認知障害および認知症性疾患に関連する 1 つ以上の障害、特に行動 / 気分障害（例えば、激越、攻撃的行動（aggressive / assaultive behavior））および睡眠障害の治療、ならびに認知症に罹患している患者における精神病およびうつ病性障害の治療に有効である。

【0023】

P D E 1 阻害剤は、例えば、以下のいずれかに記載の P D E 1 阻害剤化合物であり得る：国際公開第 2 0 0 6 / 1 3 3 2 6 1 号、国際公開第 2 0 0 7 / 0 2 5 1 0 3 号、国際公開第 2 0 0 7 / 1 4 3 7 0 5 号、国際公開第 2 0 0 9 / 0 7 5 7 8 4 号、国際公開第 2 0 0 9 / 0 7 3 2 1 0 号、国際公開第 2 0 1 0 / 0 6 5 1 5 3 号、国際公開第 2 0 1 0 / 0 6 5 1 4 8 号、国際公開第 2 0 1 0 / 0 6 5 1 5 1 号、国際公開第 2 0 1 0 / 0 6 5 1 4 9 号、国際公開第 2 0 1 0 / 0 6 5 1 4 7 号、国際公開第 2 0 1 0 / 0 6 5 1 5 2 号、国際公開第 2 0 1 1 / 0 4 3 8 1 6 号、国際公開第 2 0 1 1 / 1 5 3 1 2 9 号、国際公開第 2 0 1 1 / 1 5 3 1 3 5 号、国際公開第 2 0 1 1 / 1 5 3 1 3 6 号、国際公開第 2 0 1 1 / 1 5 3 1 3 8 号、国際公開第 2 0 1 2 / 1 7 1 0 1 6 号、国際公開第 2 0 1 3 / 1 9 2 5 5 6 号、国際公開第 2 0 1 4 / 1 5 1 4 0 9 号、国際公開第 2 0 1 4 / 2 0 5 3 5 4 号、または国際公開第 2 0 1 4 / 1 4 5 6 1 7 号、例えば、国際公開第 2 0 0 9 / 0 7 5 7 8 4 号（それぞれの内容は出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する）。例えば、P D E 1 阻害剤は、上記の式 I I の化合物であり得る。

【0024】

記載した組合せ（すなわち、上記の式 I の化合物と式 I I の化合物の組合せ）は、上記の認知症または認知症性疾患、特にアルツハイマー病またはその症状を治療することができる 1 つ以上の他の活性薬剤と、同時に、別々に、または連続して、投与され得る。

【0025】

上記の、例えば上記方法 1 および 2 に記載の、認知症、特にアルツハイマー病の予防または治療に有用な第 2 のまたはさらなる治療薬としては、コリンエステラーゼ阻害剤および / または N メチル D アスパラギン酸（N M D A）受容体アンタゴニストが挙げられるが、これらに限定されない。

【0026】

コリンエステラーゼ阻害剤、例えばアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は当該技術分野で知られており、および／または、例えば米国特許第4,895,841号；および米国特許第4,948,807号（各内容は出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する）に記載されている。本発明の化合物と一緒に用いることができる好ましいコリンエステラーゼ阻害剤としては、ドネペジル、リバスチグミン（rivastigmine）、ガラントミンおよびタクリンが挙げられる。

【0027】

NMDA受容体アンタゴニストもまた当該技術分野で知られており、米国特許第5,061,703号（その内容は出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する）に記載されている。本発明の化合物と一緒に用いることができる好ましいNMDA受容体アンタゴニストはメマンチンである。

10

【0028】

ドパミン受容体アンタゴニストとは異なり、式Iの化合物は、特に前頭前野において、脳ドパミン活性を正常化する。式Iの化合物は、5-HT_{2A}受容体およびドパミンD₂受容体と結合する。式Iの化合物はまた、既知の抗うつ薬と比べてSERTに対するナノモル結合親和性を示す。したがって、式Iの化合物は、認知症（特に、アルツハイマー病）に罹患している患者における、（1）行動または気分障害、例えば激越／過敏、攻撃的行動（aggressive / assaultive behavior）、怒り、身体的または感情的爆発；（2）精神病；（3）うつ病；および（4）睡眠障害の治療に有用である。したがって、認知症の治療に有用な治療薬に加えて、上記の本発明の方法は、さらに、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、抗うつ化合物、GABA活性を調節する（例えば、該活性を増強し、GABA伝達を促進する）化合物、GABA-Bアゴニスト、5-HT調節物質（例えば、5-HT_{1A}アゴニスト、5-HT_{2A}アンタゴニスト、5-HT_{2A}インバースアゴニスト等）、メラトニンアゴニスト、イオンチャネル調節物質（例えば、ブロッカー）、セロトニン-2アンタゴニスト／再取り込み阻害剤（SARI）、オレキシン受容体アンタゴニスト、H₃アンタゴニスト、ノルアドレナリン作動性アンタゴニスト、ガラニンアゴニスト、CRHアンタゴニスト、ヒト成長ホルモン、成長ホルモンアゴニスト、エストロゲン、エストロゲンアゴニスト、ニューロキニン-1薬、および抗精神病薬、例えば非定型抗精神病薬から選択される1つ以上の治療薬を含んでもよい。このような方法において、該治療薬は、本発明の化合物にとって補助的であってよい。本明細書で用いる場合、用語「補助的」とは、治癒の機会を増加させるために、または第1の治療の効力を増大させるために、別のものと併せて用いられる治療をいう。言い換えれば、補助療法は、主たる治療の補助として働く。本発明の組合せとしては、組み合わせた薬物の混合物、ならびに個々の組成物を例えば同時または異なる時に患者と一緒に共投与することができるこれらの薬物の2つ以上の個別組成物を挙げることができる。

20

30

【0029】

本発明に有用な抗うつ薬は、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、アミトリプチリン、アモキシセピン、ブプロピオン、シタロプラム、クロミプラミン、デシプラミン、ドキシセピン、デュロキセチン、エスシタロプラム、フルオキシセチン、フルボキサミン、イミプラミン、イソカルボキサジド、マプロチリン、ミルタザピン、ネファゾドン、ノルトリプチリン、パロキシセチン、フェネルジン硫酸、プロトリプチリン（protriptyline）、セルトラリン、トラニルシプロミン、トラゾドン、トリミプラミンおよびベンラファキシン（velafaxine）から選択され得る。ある実施態様において、抗うつ薬は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）である。。さらなる実施態様において、SSRI化合物は、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、シタロプラム、エスシタロプラムシュウ酸、フルオキシセチン、フルボキサミンマレイン酸、パロキシセチン、セルトラリン、およびダボキシセチンからなる群から選択される。

40

【0030】

式Iの化合物、式IIの化合物およびさらなる治療薬を用いる併用療法の投与量は、薬物の承認された投与量、臨床的もしくは文献試験投与量、または単剤療法として薬物につ

50

いて用いられる投与量と同じかまたはそれよりも低くてよい。特定の実施態様において、式 I または式 I I の化合物および / またはさらなる治療薬の投与量は、単剤療法で使用する場合よりも低い。

【 0 0 3 1 】

用語「GABA」とは、アミノ酪酸をいう。GABA化合物は、GABA受容体と結合する化合物であり、ドキセピン、アルプラゾラム、プロマゼパム、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、オキサゼパム、テマザパム、トリアゾラム、インジプロン、ゾピクロン、エスゾピクロン、ザレプロン、ゾルピデム、ガバキサドール (gabaxadol)、ピガバトリン、チアガビン、EVT 201 (Evotec Pharmaceuticals) またはエスタゾラムのうち1つ以上が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【 0 0 3 2 】

5HT_{2A}アンタゴニストとしては、ケタンセリン、リスペリドン、エブリバンセリン、ボリナンセリン (Sanofi-Aventis, France)、ブルバンセリン、ピマバンセリン (ACP - 103)、MDL 100907 (Sanofi-Aventis, France)、HY 10275 (Eli Lilly)、APD 125 (Arena Pharmaceuticals, San Diego, CA)、AVE 8488 (Sanofi-Aventis, France) およびピゾチフェンが挙げられる。

【 0 0 3 3 】

5HT_{1A}アゴニストとしては、レピノタン、サリゾタン、エブタピロン、ブスピロンおよびMN - 305 (MediciNova, San Diego, CA) が挙げられる。

20

【 0 0 3 4 】

メラトニンアゴニストとしては、メラトニン、ラメルテオン (ROZERE M (登録商標)、武田薬品工業株式会社、日本)、VEC - 162 (Vanda Pharmaceuticals, Rockville, MD)、PD - 6735 (Phase II Discovery) およびアゴメラチンが挙げられる。

【 0 0 3 5 】

ラモトリギン、ガバペンチンまたはプレガバリンなどのイオンチャネルブロッカー。

【 0 0 3 6 】

オレキシン受容体アンタゴニストとしては、例えば、オレキシン、1,3 - ビアリアル尿素、SB - 334867 - a (GlaxoSmithKline, UK)、GW 649868 (GlaxoSmithKline) およびベンズアミド誘導体が挙げられる。

30

【 0 0 3 7 】

セロトニン - 2 アンタゴニスト / 再取り込み阻害剤 (SARI) としては、Org 50081 (Organon-Netherlands)、リタンセリン、ネファゾドン、セルゾンおよびトラゾドンが挙げられる。

【 0 0 3 8 】

ニューロキニン - 1 薬としては、カソピタント (GlaxoSmithKline) が挙げられる。

【 0 0 3 9 】

本発明に有用なさらなる治療薬の特定の例としては、遊離形態または薬学的に許容される塩形態の、モダフィニル、アルモダフィニル、ドキセピン、アルプラゾラム、プロマゼパム、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、オキサゼパム、テマザパム、トリアゾラム、インジプロン、ゾピクロン、エスゾピクロン、ザレプロン、ゾルピデム、ガバキサドール (gabaxadol)、ピガバトリン、チアガビン、EVT 201 (Evotec Pharmaceuticals)、エスタゾラム、ケタンセリン、リスペリドン、エブリバンセリン、ボリナンセリン (Sanofi-Aventis, France)、ブルバンセリン、ピマバンセリン (ACP - 103)、ピゾチフェン、MDL 100907 (Sanofi-Aventis, France)、HY 10275 (Eli Lilly)、APD 125 (Arena Pharmaceuticals, San Diego, CA)、AVE 8488 (Sanofi-Aventis, France)、レピノタン、サリゾタン、エブタピロン、ブスピロン、MN - 305 (MediciNova, San Diego, CA)、メラトニン、ラメルテオン (ROZERE M (登録商標)、武田薬品工業株式会社、日本)、VEC - 162 (Vanda Pharma

40

50

ceuticals、Rockville、MD)、PD-6735 (Phase II Discovery)、アゴメラチン、ラモトリギン、ガバペンチン、プレガバリン、オレキシン、1,3-ピアリアル尿素、SB-334867-a (GlaxoSmithKline、UK)、GW649868 (GlaxoSmithKline)、ベンズアミド誘導体、Org 50081 (Organon-Netherlands)、リタンセリン、ネファゾドン、セルゾン、トラゾドン、カソピタント (GlaxoSmithKline)、アミトリプチリン、アモキセピン、ブプロピオン、シタロプラム、クロミブラミン、デシブラミン、ドキセピン、デュロキセチン、エスシタロプラムe、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、イソカルボキサジド、マプロチリン、ミルタザピン、ネファゾドン、ノルトリプチリン、パロキセチン、フェネルジン硫酸 (phenlazine sulfate)、プロトリプチリン (protiptyline)、セルトラリン、トラニルシプロミン、トラゾドン、トリミブラミン、ベンラファキシン (velafaxine)、クロルプロマジン、ハロペリドール、ドロペリドール、フルフェナジン、ロキサピン、メソリダジン、モリンドン (molidone)、ペルフェナジン、ピモジド、プロクロルペラジン プロマジン、チオリダジン、チオチキセチン、トリフロペラジン、クロザピン、アリピプラゾール (aripiparazole)、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、ジブラシドンおよびパリペリドン、アセナピン、ルラシドン、イロペリドンおよびカリブラジンが挙げられる。

10

【0040】

市販されていない場合、これらのプロセスの出発物質は、既知の化合物の合成と同様または類似の技術を用いて製造することができる。本明細書で引用された全ての文献は出典明示によりその全体として本明細書の一部を構成する。

20

【0041】

用語「治療」および「治療すること」とは、したがって、疾患の症状の予防および治療または寛解、および/または該疾患の原因の治療を包含するものとして理解されるべきである。特定の実施態様において、用語「治療」および「治療すること」とは、疾患の症状の予防または寛解をいう。

【0042】

用語「患者」としては、ヒト患者または非ヒト患者を挙げることができる。

【0043】

用語「認知症」とは、記憶、思考、言語、判断および行動に影響を及ぼす、認知能力の喪失によって特徴付けられる状態または障害をいうことが意図される。認知症の初期症状としては、幾分思考を要するタスク (収支バランスをとる、ゲーム (例えばブリッジ) をする) の実行困難; 新規情報の学習困難; よく知っている道での迷子; 言語障害 (よく知っている対象物の名前を見つけるのが困難); 以前楽しんだ事に対する興味の喪失; 社会的技能の喪失を挙げることができる。認知症のより重篤な症状としては、睡眠パターンの変化、しばしば夜間起床; 基本的タスク、例えば歯磨き、食事の準備の実行困難; 現在の出来事についての詳細を忘れること; 幻覚、暴力行動、妄想、うつ病、激越; 読み書き困難; 判断力の低下または危険を認識する能力の欠如; 家族を認識するまたは言語を理解する能力の欠如が挙げられる。用語「認知症」とは、病因にかかわらず、本明細書に記載の認知症性疾患のいずれかをいい、従って、軽度または重度認知障害および認知症性疾患、例えば老人性認知症、アルツハイマー病、ピック病、前頭側頭型認知症、核上傍麻痺 (parasupranuclear palsy)、レビー小体型認知症、血管性認知症、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、ダウン症候群、高齢うつ病、ウェルニッケ・コルサコフ症候群、大脳皮質基底核変性症およびプリオン病が挙げられるがこれらに限定されない。特定の実施態様において、認知症とは、軽度認知障害をいう。別の実施態様において、認知症とは、アルツハイマー病をいう。

30

40

【0044】

用語「認知症に関連する障害」とは、認知症に関連する一般的な併存性精神障害または状態を意味し、(1) 行動または気分障害、例えば激越/過敏、攻撃的行動 (aggressive / assaultive behavior)、怒り、身体的または感情的爆発; (2) 精神病; (3) うつ病; および (4) 睡眠障害が挙げられるがこれらに限定されない。本発明の特定の実施態

50

様において、認知症に関連する障害は、アルツハイマー病に関連する障害である。

【 0 0 4 5 】

用語「軽度認知障害」(mild cognitive impairmentまたはmild cognition impairment) (M C I、初発認知症または孤立性記憶障害としても知られる)は、個人の年齢および教育に基づいて予測されるものを超えるが、日常活動を妨げるほど顕著ではない認知障害である。M C Iの症状は、一定時間で1つより多い課題を行うこと、問題を解決すること、または決定をすることが困難となること、最近の出来事または会話を忘れること、および、より難しい精神活動を行うのに長く時間がかかることを含む。

【 0 0 4 6 】

他に特記されない場合または文脈から明らかでない場合、本明細書中の下記の用語は、以下の意味を有する：

【 0 0 4 7 】

「アルキル」は、本明細書で用いる場合、特記しない限り、例えば1～21個の炭素原子鎖長の、直鎖であっても分枝鎖であってもよい(例えばn-ブチルまたはtert-ブチル)、好ましくは直鎖の、飽和または不飽和炭化水素部分である。例えば「C₁₋₂₁アルキル」は、1～21個の炭素原子を有するアルキルを表す。一の実施態様において、アルキルは、1個以上のヒドロキシ基またはC₁₋₂₂アルコキシ(例えば、エトキシ)基で置換されていてもよい。別の実施態様において、アルキルは、1～21個の炭素原子を含み、好ましくは直鎖であり、飽和されていても不飽和であってもよく、例えば、R₁は、1～21個の炭素原子、好ましくは6～15個の炭素原子、16～21個の炭素原子を含むアルキル鎖であり、例えば、R₁が結合している-C(O)-と一緒に、例えば式Iの化合物から切断されるとき、天然または非天然の飽和または不飽和脂肪酸の残基を形成する。

【 0 0 4 8 】

本開示の方法および組成物において用いるための、5-HT_{2A}または5-HT_{2A}/D₂受容体リガンド、例えば、本明細書に記載の置換複素環縮合カルボリン、および/または、PDE1阻害剤は、遊離形態、薬学的に許容される塩形態またはプロドラッグ形態であり得る。薬学的に許容される塩としては、例えば、式1の化合物の場合のトシレート塩、式IIの化合物の場合のリン酸塩、および上記の他の塩が挙げられる。塩の投与量または量が重呂で、例えばmg/日またはmg/単位投与量で示される場合、塩の投与量は、特記しない限り、対応する遊離塩基の重量として示される。

【 0 0 4 9 】

5-HT_{2A}または5-HT_{2A}/D₂受容体リガンド、および/または、PDE1阻害剤は、いくつかの場合には、プロドラッグ形態で存在してもよい。プロドラッグ形態は、体内で該活性化合物に変換する化合物である。例えば、ヒドロキシまたはカルボキシ置換基を含む化合物は、生理的に加水分解可能で許容されるエステルを形成し得る。本明細書で用いられる場合、「生理的に加水分解可能で許容されるエステル」とは、生理学的条件下で加水分解されて、酸(ヒドロキシ置換基を有する化合物の場合)またはアルコール(カルボキシ置換基を有する化合物の場合)を生じる、投与されるべき投与量でそれ自体生理的に耐容性であるエステルを意味する。例えば、式Iの化合物のYが-C(H)(OR₁)であり、R₁が-C(O)-C₁₋₂₁アルキル、例えば-C(O)-C₃アルキルまたは-C(O)-C₉アルキルであるとき、これらの化合物は、生理学的条件下で加水分解されて、Yが、一方では-C(H)(OH)であり、他方ではC₁₋₂₁アルキル-C(O)OH、例えばC₃アルキル-C(O)OHまたはC₉アルキル-C(O)OHである式Iの化合物を生じる。従って、認められるときは、該用語は、慣用の薬学的プロドラッグ形態を包含する。プロドラッグ(例えば、R₁がR₁が-C(O)-C₁₋₂₁アルキルである式(I)の化合物)を用いるとき、投与量は、遊離塩基形態の、Yが-C(=O)-または-C(H)(OH)-である式(I)の化合物の量に基づいて算出される。

【 0 0 5 0 】

用語「同時に」とは、治療的使用についていうとき、2つ以上の活性成分を、同時にまたはほぼ同時に、同じ投与経路によって投与することを意味する。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 1 】

用語「別々に」とは、治療的使用についていうとき、2つ以上の活性成分を、同時にまたはほぼ同時に、異なる投与経路によって投与することを意味する。

【 0 0 5 2 】

用語「アルツハイマー病に関連する障害」とは、アルツハイマー病に罹患している患者における、(1) 行動または気分障害、例えば激越 / 過敏、攻撃的行動 (aggressive / assaultive behavior)、怒り、身体的または感情的爆発；(2) 精神病；(3) うつ病；および(4) 睡眠障害を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 5 3 】

本発明を実施するのに用いられる投与量は、例えば処置される特定の疾患または状態、用いられる特定の化合物、投与様式および望ましい療法に応じて、当然に変化する。特記しない限り、活性化合物の投与量とは(遊離塩基形態として投与される場合であっても塩形態として投与される場合であっても)、遊離塩基形態の該化合物の量をいうかまたはそれに基づく(すなわち量の計算は活性部分の量に基づくのであって、塩の場合に對イオンの重量を考慮しない)。プロドラッグ(例えば R_1 が $-C(=O)-C_{1-21}$ アルキルである式(I)の化合物)を用いるとき、投与量は、遊離塩基形態の、Yが $C(=O)$ である式(I)の化合物の量に基づいて計算される。本発明の化合物は、経口、筋肉内、皮下、非経口または経皮を含むあらゆる適切な経路によって投与されてよいが、好ましくは経口で投与される。本発明の化合物は、経口、非経口または経皮を含むあらゆる適切な経路によって投与されてよいが、好ましくは経口で投与される。

10

20

【 0 0 5 4 】

誤解を避けるために、数値範囲のあらゆる記載は、例えば「Xまで」の量は、上限数値Xを含むことを意図される。したがって、「60 mgまで」という記載は、60 mgを含むことを意図される。

【 0 0 5 5 】

本発明の化合物を含む医薬組成物は、慣用の希釈剤または賦形剤および製薬業界で既知の技術を用いて調製され得る。したがって、経口投与剤形としては、錠剤、カプセル剤、液剤、懸濁剤などを挙げることができる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 17/24575

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 51/04, A61K 31/565 (2017.01)

CPC - C07D 473/06, G01T 1/1642, G01T 1/2985, A61K 51/0459

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)

See Search History Document

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

See Search History Document

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

See Search History Document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X - Y	US 2007/208029 A1 (BARLOW et al.) 6 September 2007 (06.09.2007), entire document, especially: para [0011]; para [0012]; para [0034]; para [0097]; para [0266].	1,16 ----- 2-3,17-18
Y	Li et al. "Discovery of a Tetracyclic Quinoxaline Derivative as a Potent and Orally Active Multifunctional Drug Candidate for the Treatment of Neuropsychiatric and Neurological Disorders", J. Med. Chem. 2014. Vol. 57, pp 2670-2682, entire document, especially: abstract.	2,17
Y	US 2008/0188492 A1 (LI et al.) 7 August 2008 (07.08.2008), entire document, especially: para [0008]; para [0210] Example 4.	3,18
A	US 2015/0072964 A1 (MATES et al.) 12 March 2015 (12.03.2015), entire document.	1-3,16-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 May 2017

Date of mailing of the international search report

20 JUN 2017

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer:

Lea W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/24575

Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 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:</p> <p>3. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 4-15, 19-28 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
Box No. III	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 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.:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> 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.:</p> <p>Remark on Protest</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</p> <p><input type="checkbox"/> 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.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

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 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70 4 0 1	
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
C 0 7 D 471/14 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
C 0 7 D 487/14 (2006.01)	C 0 7 D 471/14 1 0 2	
	C 0 7 D 487/14	

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

(72)発明者 ローレンス・ピー・ウェノグル

アメリカ合衆国 1 0 0 1 6 ニューヨーク州ニューヨーク、イースト・トウェンティナインス・ストリート 4 3 0 番、スウィート 9 0 0、イントラ - セルラー・セラピーズ・インコーポレイテッド内

Fターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB05 CC05 DD02 EE05 FF01 GG03 GG04 HH04
 4C065 AA05 AA18 BB04 CC06 DD03 EE03 HH01 JJ01 KK09 LL01
 PP03
 4C076 AA36 AA53 AA72 BB01 BB31 CC01 EE24 FF70
 4C084 AA20 MA32 MA35 MA37 MA52 MA63 NA05 NA06 NA14 ZA16
 ZC20 ZC75
 4C086 AA01 AA02 CB05 GA13 GA14 MA02 MA04 MA32 MA35 MA37
 MA52 MA63 NA05 NA06 NA14 ZA16 ZC20 ZC75