

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4796219号
(P4796219)

(45) 発行日 平成23年10月19日(2011.10.19)

(24) 登録日 平成23年8月5日(2011.8.5)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/428 (2006.01) A 6 1 K 31/428
A 6 1 P 25/16 (2006.01) A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/28 (2006.01) A 6 1 P 25/28
C O 7 D 277/82 (2006.01) C O 7 D 277/82

請求項の数 30 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平8-519081	(73) 特許権者	507143912
(86) (22) 出願日	平成7年12月12日(1995.12.12)		ベーリンガー・インゲルハイム・コマンデ イットゲゼルシャフト
(65) 公表番号	特表平10-510809		BOEHRINGER INGELHEIM M KG
(43) 公表日	平成10年10月20日(1998.10.20)		ドイツ連邦共和国デー55216インゲ ルハイム・アム・ライン、ポストファッハ 200
(86) 国際出願番号	PCT/US1995/015613	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開番号	W01996/018395		弁理士 田中 光雄
(87) 国際公開日	平成8年6月20日(1996.6.20)	(74) 代理人	100084146
審査請求日	平成14年11月20日(2002.11.20)		弁理士 山崎 宏
審判番号	不服2007-12583(P2007-12583/J1)	(74) 代理人	100106231
審判請求日	平成19年5月1日(2007.5.1)		弁理士 矢野 正樹
(31) 優先権主張番号	08/357,121		
(32) 優先日	平成6年12月15日(1994.12.15)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経保護剤としてのプラミベキソールの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ニューロン障害の進行またはニューロン障害の予防用医薬を調製するための2-アミノ-6-n-プロピルアミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾチアゾールおよびその薬理学上許容される酸付加塩から選択される化合物の使用。

【請求項2】

該化合物が(+)エナンチオマー形である請求項1記載の使用。

【請求項3】

該化合物が(-)エナンチオマー形である請求項1記載の使用。

【請求項4】

該化合物が二塩酸塩である請求項1~3いずれか1記載の使用。

【請求項5】

該ニューロン障害が、パーキンソン病、一次神経変性病、ハンチントン舞踏病、発作および他の低酸素症または虚血症の過程、神経外傷、代謝的に誘導された神経系障害、脳性発作由来の続発症、出血発作、二次神経変性病(代謝的または毒性)、アルツハイマー病、他の記憶の障害、または、血管痴呆、多種梗塞痴呆、レヴィー小体痴呆、または神経変性痴呆に由来する請求項1~4いずれか1記載の使用。

【請求項6】

該ニューロン障害がパーキンソン病に由来する請求項5記載の使用。

【請求項7】

用量が 0.1 - 6 mg / 日である請求項 1 ~ 6 いずれか 1 記載の使用。

【請求項 8】

用量が経口にて 0.5 - 20 mg / kg / 日である請求項 1 ~ 6 いずれか 1 記載の使用。

【請求項 9】

用量が経口にて 1 - 2 mg / kg / 日である請求項 1 ~ 6 いずれか 1 記載の使用。

【請求項 10】

2 - アミノ - 6 - n - プロピルアミノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾチアゾールおよびその薬理学上許容される酸付加塩から選択される化合物の有効量を含むことを特徴とする、ニューロン障害をわずらっているか、またはそれに感受性である患者においてニューロン障害の進行またはニューロン障害を予防するための医薬組成物。

10

【請求項 11】

該ニューロン障害が、パーキンソン病、一次神経変性病、ハンチントン舞踏病、発作および他の低酸素症または虚血症の過程、神経外傷、代謝的に誘導された神経系障害、脳性発作由来の続発症、出血発作、二次神経変性病（代謝的または毒性）、アルツハイマー病、他の記憶の障害、血管痴呆、多種梗塞痴呆、レヴィー小体痴呆、または神経変性痴呆に由来する請求項 10 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

該ニューロン障害がパーキンソン病に由来する請求項 11 記載の医薬組成物。

【請求項 13】

該化合物の全用量が 0.1 - 6 mg / 日である請求項 12 記載の医薬組成物。

20

【請求項 14】

該化合物が (+) エナンチオマー形である請求項 10 ~ 13 いずれか 1 記載の医薬組成物。

【請求項 15】

該化合物が (-) エナンチオマー形である請求項 10 ~ 13 いずれか 1 記載の医薬組成物。

【請求項 16】

該化合物が二塩酸塩である請求項 10 ~ 15 いずれか 1 記載の医薬組成物。

【請求項 17】

ドーパミンニューロンを虚血症後損失から、または L - ドーパ媒介毒性から保護するための医薬の調製のための、2 - アミノ - 6 - n - プロピルアミノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾチアゾールまたはそのエナンチオマーまたはその薬理学上許容される酸付加塩の使用。

30

【請求項 18】

該ドーパミンニューロンが黒質線条体ドーパミンニューロンである請求項 17 記載の使用。

【請求項 19】

該化合物が (+) エナンチオマー形である請求項 17 または 18 記載の使用。

【請求項 20】

該化合物が (-) エナンチオマー形である請求項 17 または 18 記載の使用。

40

【請求項 21】

該化合物が二塩酸塩である請求項 17 ~ 20 いずれか 1 記載の使用。

【請求項 22】

用量が 0.1 - 6 mg / 日である請求項 17 ~ 21 いずれか 1 記載の使用。

【請求項 23】

用量が経口にて 0.5 - 20 mg / kg / 日である請求項 17 ~ 21 いずれか 1 記載の使用。

【請求項 24】

用量が経口にて 1 - 2 mg / kg / 日である請求項 17 ~ 21 いずれか 1 記載の使用。

【請求項 25】

50

2 - アミノ - 6 - n - プロピルアミノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾチアゾールまたはそのエナンチオマーまたはその薬理学上許容される酸付加塩を含むことを特徴とする、ドーパミンニューロンを虚血症後損失から、または L - ドーパ媒介毒性から保護するための医薬組成物。

【請求項 2 6】

該ドーパミンニューロンが黒質線条体ドーパミンニューロンである請求項 2 5 記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

該化合物の全用量が 0.1 - 6 mg / 日である請求項 2 5 または 2 6 記載の医薬組成物。

【請求項 2 8】

該化合物が (+) エナンチオマー形である請求項 2 5 ~ 2 7 いずれか 1 記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

該化合物が (-) エナンチオマー形である請求項 2 5 ~ 2 7 いずれか 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

該化合物が二塩酸塩である請求項 2 5 ~ 2 9 いずれか 1 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明は、神経保護剤としてのプラミペキソールまたは 2 - アミノ - 6 - n - プロピルアミノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ - チアゾール、またはその (+) - もしくは (-) - エナンチオマー、およびそれらの薬理学上許容される塩に関する。

発明の背景

多数の中樞神経系の病気および状態がニューロンの障害という結果を引き起こす。これらの状態は、一次神経変性病；ハンチントン舞蹈病；発作および他の低酸素症または虚血症の過程；神経外傷；代謝的に誘導された神経系障害；脳性発作由来の続発症；出血発作；二次神経変性病（代謝的または毒性）；パーキンソン病；アルツハイマー病；アルツハイマーのタイプの老年痴呆（SDAT）；加齢関連認識的機能不全；または血管痴呆、多種梗塞痴呆、レビー小体痴呆、または神経変性痴呆を含む神経障害につながる。

プラミペキソールは、欧州特許第 1 8 6 0 8 7 号およびその対応出願である米国特許第 4, 8 8 6, 8 1 2 号にその合成が記載されるドーパミン - D₃ / D₂ アゴニストである。それは精神分裂病およびパーキンソン病の治療につき主に知られている。ドイツ国特許出願 DE 3 8 4 3 2 2 7 から、プラミペキソールがプロラクチンの血漿レベルを下げるのが公知である。また、この欧州特許出願には薬物依存の治療におけるプラミペキソールの使用が開示されている。さらに、プラミペキソールが、甲状腺刺激ホルモン（TSH）の異常に高いレベルを減少させるために用いることができることが、ドイツ国特許出願 DE 3 9 3 3 7 3 8 から公知である。米国特許第 5, 1 1 2, 8 4 2 号には、該化合物の経皮投与およびこれらの活性化化合物を含む経皮システムが開示されている。WO 特許出願 PCT / EP 9 3 / 0 3 3 8 9 には、抗鬱剤としてのプラミペキソールの使用が記載されている。

現在まで、効力が証明された発作の治療的処置のための商業的に入手可能な薬剤はない。驚くべきことに、かつ、予期せぬことに、プラミペキソールおよびその (+) - エナンチオマーが共に神経保護効力を有することが判明した。

情報の開示

ドーパミンレセプターを含めた多くのレセプターに結合する血管拡張薬であるピリベジルは、全体の脳虚血症のアレチネズミモデルの機能的および生物化学的パラメーターに対する影響を有することが報告されてきた。ソサイアティ・フォー・ニューロサイエンス・アブストラクツ（Society for Neuroscience Abstracts）、1 9 : 6 7 3 (1 9 9 3) ；同書、1 6 4 5。

リスリドはドーパミン D₂ および 5 - HT 1 a レセプターを含めたいくつかの異なるレセ

10

20

30

40

50

プターに結合する。リスリドは、事の前に投与されると、脳梗塞のラットモデルにおける減少した脳浮腫および生存時間の延長を起こすことが報告されている。ミヤザワ (Miyazawa) ら、日本薬理学雑誌 98 (6) : 449 - 561、(1991)。

発明の要約

本発明は 2 - アミノ - 6 - n - プロピルアミノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾチアゾール、その (-) - エナンチオマーまたは (+) - エナンチオマーおよびその医薬上許容される塩の有効量、特に、2 - アミノ - 6 - n - プロピルアミノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾチアゾール - 二塩酸塩の (-) - エナンチオマーまたは 2 - アミノ - 6 - n - プロピルアミノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾチアゾール二塩酸塩の (+) - エナンチオマーの有効量を投与することからなるこのようなニューロン障害をわずらっている、またはこれらに感受性である患者においてニューロン障害を予防するための方法を提供する。

10

ニューロン障害を引き起こす状態は、通常の技量の神経学者または類似の内科医によく知られており、

一次神経変性病；

ハンチントン舞踏病；

発作および他の低酸素症または虚血症の過程；

神経外傷；

代謝的に誘導された神経系障害；

脳性発作由来の続発症；

20

出血発作；

二次神経変性病（代謝的または毒性）；

パーキンソン病；

アルツハイマー病、他の記憶障害；または、

血管痴呆、多種梗塞痴呆、レヴィー小体痴呆、または神経変性痴呆を含む。

本発明の状況において、プラミペキソールのための好ましい適応症は、黒質線条体のドーパミンニューロンによって特徴付けられるパーキンソン病である。この意味で、パーキンソン病という用語は、パーキンソン症候群という用語も含む。プラミペキソールの一時緩和の作用（すなわち、失われたドーパミン神経伝達物質機能の置換）に加え、該化合物は、生き残ったドーパミンニューロンの変性を遅らせ、それにより病気の進行を遅らせるであろう。

30

本発明の化合物の予防的使用は、パーキンソン病の初期または前兆候的段階におけるモノテラピーとしての、および虚血症に基づく神経変性異常の予防としての使用を含む。

プラミペキソールの合成、処方および投与が、ここに引用して本明細書の一部とみなす米国特許第 4, 843, 086 号；4, 886, 812 号；および 5, 112, 842 号に記載されている。

2 - アミノ - 6 - n - プロピル - アミノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾチアゾール、特にその (-) - エナンチオマー、およびその薬理学上許容される酸付加塩は、神経障害を予防するために与えることができる。通常のカレン製剤の剤型は、実質的に不活性な医薬担体および有効量の活性物質よりなる；例えば、そのまままたはコートした錠剤、カプセル剤、ロゼンジ剤、粉剤、溶液、懸濁液、乳液、シロップ、坐薬などである。

40

L - ドーパは、培養中の小脳顆粒細胞に対し毒性であることが示されている。プラミペキソールおよび (+) - エナンチオマーは L - ドーパ毒性を阻害する。双方に対する EC₅₀ は 0.3 および 1 μM ならびに 10 μM の間であり、但し、生存率測定では L - ドーパに暴露されない対照細胞と同等であった。保護のメカニズムは、(+) エナンチオマーがモノアミンレセプター結合アッセイにおいて活性でないとする、レセプター活性化に関係するとは思えない。2 - アミノ - 6 - n - プロピルアミノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾチアゾール、その (+) および (-) エナンチオマーならびにその薬理学上許容される酸付加塩、特にプラミペキソールおよび (+) エナンチオマーが、L - ドーパのインキュベーションから生じたことが公知である反応性酸素種に対する抗酸化剤として作用す

50

るといふ可能性が存在する。

有効な用量範囲は0.01ないし2.0 mg / kgである。より好ましいのは、経口で1 - 2 mg / kgである。神経保護のための好ましい全体用量レベルは、経口で0.5 - 20 mg / kg / 日である。好ましいヒト用量は、2または3投与に分けた全体用量0.1 - 6.0 mg / 日である。経口または静脈内の経路によって投与される以外に、プラミペキソールは経皮的に投与されてよい。

好ましい具体例の記載

本発明は以下に与えられる実施例によってより十分に理解される。

実施例 1 :

本発明者らは両側頸動脈閉塞を介した10分間の前脳虚血症に付したアレチネズミにおける28日にわたるドーパミン黒質線条体(NS)管の逆行性変性を組織学的に試験した。該期間にわたり、(チロキシンヒドロキシラーゼ免疫細胞化学によって判断して)、緻密帯におけるNS細胞体の39%の損失が対照動物中に存在した。虚血後毎日の、プラミペキソールでの経口用量(損傷後1時間で開始する1 mg / kg 経口 B I D)により、NS D Aニューロンの虚血後28日の36%(p < 0.01対ビヒクル処理)だけの損失を減じた。

10

実施例 2 :

本発明者らは、実施例1で見いだされたこと、すなわち、プラミペキソールが、10分間の両側頸動脈梗塞誘導前脳虚血症および28日の虚血後の生存のアレチネズミモデルにおける黒質線条体ドーパミンニューロンを保護しうることの発見を首尾よく繰り返した。プラミペキソールの投与は、虚血後60分間の1 mg / kg 経口の初期用量を経て、第一日の終わりに再度、次いで次の26日間は一日につき2回であった。0.3 mg / kgの用量を一日二回行うことにより、閾値効果(ビヒクルと比較して黒質線条体ドーパミンニューロンにおいて14%の増加)が得られた。1 mg / kgの用量を1日2回行うことにより、虚血から28日後のドーパミンニューロン生存において有意な38%の改良があった(p < 0.0001対ビヒクル処理)。この作用は、ドーパミンニューロンに特異的であると思われる。なぜなら、海馬のCA1領域内の非ドーパミン作動性ニューロンの虚血後の損失は有意には影響されなかったからである。

20

実施例 3 :

小脳顆粒細胞の初代培養

小脳顆粒細胞の初代培養を、以前記載されたように(1)、8日齢のスプラーグ・ドーリー・ラット(Sprague Dawley rat)、チャールズ・リバー、ポータージ、マサチューセッツ州(Charles River, Portage, MI)から調製した。ニューロンを、8-9日間、2 ml / ウェルで、 1×10^6 細胞/mlの密度で、6ウェルの35 mm培養皿で増殖させた。グリア細胞の増殖は、平板培養後19時間で、終濃度10 μ Mにて、シトシン-アラビノフラノシド-リン酸(シグマ、セイント・ルイス、ミズーリ州(Sigma, St. Louis, MO))の添加によって防いだ。この方法によって生じた培養を、特徴付け、90%以上の顆粒細胞を含むことが示された(2)。

30

細胞毒性モデル

実験は、細胞を試験管内に8日間置いた後に開始した(8 D I V)。細胞を2 mlの無血清成長培地で洗浄した。無血清成長培地中のP P Xおよび(+)エナンチオマーの100倍濃度の保存溶液を作成した。これらを、成長培地中の細胞にウェルあたり20 μ lを添加することにより細胞に与えた。薬剤の終濃度は、1 nMから10 μ Mの範囲であった。5分後、無血清成長培地におけるL-ドーパの10x保存溶液20 μ lを各々のウェルに添加し、終濃度が100 μ Mとなった。細胞を上記の状態に24時間インキュベートした。生存率の測定のために、細胞を次いで2回洗浄し、1 μ C i / mlの - (メチル) - 14 C) アミノイソ酪酸(ニュー・イングランド・ニュークリアー(New England Nuclear))で、ロックの緩衝液中、1時間パルスした。細胞を可溶化し、次いで、0.5% トリトン X - 100で洗浄した。可溶化した細胞を次いでシンチレーションカウンターで放射能を計測した。データを、それぞれの点に対して三連の \pm S . D .の平均として表した。

40

50

表からの結果により、プラミペキソールが、L - ドーパと関連した毒性に対し神経保護的であることが示された(64.8%)。10 μMのプラミペキソールでは、L - ドーパ処理細胞は、対照と異ならなかった。プラミペキソールは、小脳顆粒細胞におけるcAMPレベルを、わずかであるが、有意に減少させることが示されてきた(3)。このことは、神経保護の仕組みにおけるドーパミンレセプター(D₂ファミリー)の関与が有り得ることを示唆する。この仮定を検定するため、(+)エナンチオマーを、プラミペキソールと平行した実験において試験した。(+)エナンチオマーは、アドレナリン作動性およびセロトニン作動性のレセプターが関与する一連の結合アッセイにおいて不活性で、ドーパミン作動性レセプターにおいてはより活性が低いことが示された。この結果は、(+)エナンチオマーが、このアッセイにおいて神経保護剤としてのプラミペキソールと比較して、

10

同等に能力があり、有効であることを示す。
小脳顆粒細胞においてL - ドーパ媒介毒性におけるプラミペキソールの神経保護効果は、ドーパミンレセプターの活性化に関与するようには思われない。

プラミペキソールの(+)エナンチオマーは、それがモノアミンレセプターに結合する能力をほとんど有さないという事実にかかわらず、神経保護剤としての有用性を示す。

プラミペキソールおよびその(+)エナンチオマーが、反応性酸素種の発生に関与することが公知であるL - ドーパ毒性に対して抗酸化剤として作用するという可能性が存在する。

表1

100 μ M レドーパの毒性 (64.8%) :
 プラミペキソールおよびその (+) エナンチオマーの効果

用量 (nM)	プラミペキソール (対照*の%)	(+) エナンチオマー (対照*の%)	
0	35.2 \pm 8.5	35.2 \pm 8.5	
1	30.0 \pm 6.5	51.3 \pm 5.8	
10	39.2 \pm 9.4	57.8 \pm 4.9	
100	64.8 \pm 4.7	58.3 \pm 10.3	
300	76.2 \pm 7.3	81.0 \pm 18.3	20
1000	65.5 \pm 14.8	86.9 \pm 7.0	
3000	84.9 \pm 0.6	95.2 \pm 2.5	
10000	90.0 \pm 11.5	99.8 \pm 8.9	

*対照は、100 μ M レドーパよりむしろビヒクル緩衝液に暴露した細胞と
 関連する放射能として定義される。対照値は、三連の計測に対し、129547
 CPMの平均と同等であった。

30

フロントページの続き

- (72)発明者 ホール, エドワード・ダラス
アメリカ合衆国49002ミシガン州ポータージ、ウッドランド・アベニュー1432番
- (72)発明者 フォン・フォイグトランデル, フィリップ・エフ
アメリカ合衆国49080ミシガン州ブレインウェル、サウス・レイク・ドスター1番
- (72)発明者 ロード, フランク・アー
ドイツ連邦共和国デー - 55413ヴェイラー、アム・ガイステルト4番

合議体

審判長 星野 紹英
審判官 穴吹 智子
審判官 上條 のぶよ

- (56)参考文献 特開昭61-155377(JP,A)
特開平03-170425(JP,A)
LIEBERMAN, A., Dopamine agonists used as monotherapy in de novo PD patients: Comparisons with selegiline, NEUROLOGY, 42(Suppl 4), pp. 37-40 (1992)
FELTEN, D. L., et al., Chronic Dietary Pergolide Preserves Nigrostriatal Neuronal Integrity in Aged-Fischer-344 Rats, Neurobiology of Aging, 13, pp. 339-351 (1992)
Lange KW et al., Neuroprotection by dopamine agonists, J Neural Transm Suppl., 43, pp.183-201 (1994.12.7国立国会図書館受入)
Joachim Mierau et al., Biochemical and pharmacological studies on pramipexole, a potent and selective dopamine D2 receptor agonist, European Journal of Pharmacology, 215, pp.161-170 (1992)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D277/82
A61K31/25-31/28
A61P25/00-25/28
REGISTRY
CAPLUS
MEDLINE
EMBASE
BIOSIS