

(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2016-507546

(P2016-507546A)

(43) 公表日 平成28年3月10日 (2016.3.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 9/20 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 31/22 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/22	
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 71 頁)

(21) 出願番号	特願2015-556537 (P2015-556537)	(71) 出願人	514134147
(86) (22) 出願日	平成26年2月12日 (2014.2.12)		アイクリス ゲゼルシャフト ミット ベ
(85) 翻訳文提出日	平成27年10月9日 (2015.10.9)		シュレンクテル ハフツング ウント コ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/052743		ンパニー コマンディトゲゼルシャフト
(87) 国際公開番号	W02014/124978		ドイツ連邦共和国, 4 2 1 1 7 ブッパ
(87) 国際公開日	平成26年8月21日 (2014.8.21)		タール, フリードリヒ・エーベルト・シュ
(31) 優先権主張番号	13154982.6		トラーセ 4 7 5
(32) 優先日	平成25年2月12日 (2013.2.12)	(74) 代理人	100099759
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 青木 篤
		(74) 代理人	100077517
			弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルツハイマー病を治療する方法において使用するためのヘリカーゼ／プライマーゼ阻害剤

## (57) 【要約】

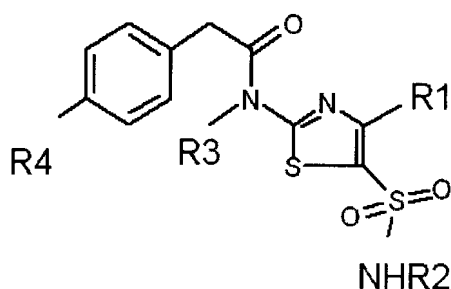
本発明は、アルツハイマー病(AD)を治療する方法におけるヘリカーゼ／プライマーゼ阻害剤の使用に関する。特に、本発明は、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象において、ADを治療する方法におけるヘリカーゼ／プライマーゼ阻害剤の使用に関する。本願で提供する抗ウイルス性ヘリカーゼ／プライマーゼ阻害剤は、HSV-1感染中に起こる鍵となるAD タンパク質であるアミロイド および異常なリン酸化タウの蓄積に影響する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ADを治療する方法において使用するための、式(I)

## 【化 1】



式(I)

10

のヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤、またはその医薬的に許容される誘導体もしくは立体異性体、あるいはそれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、または水和物、式中、

-R1は、水素、C1-C4アルキル、もしくはシクロアルキルから選択され、および/または、

-R2は、水素、C1-C4アルキル、もしくはシクロアルキルから選択され、および/または、

-R3は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、もしくはアルコキシアルキルから選択され、および/または、

-R4は、置換もしくは非置換のヘテロアリールもしくはアリールから選択され；

ここで、

シクロアルキル基は、3～8個の炭素原子を含有する非芳香族環系を表し、ここで、該環内の1つまたは複数個の炭素原子は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、もしくはNR'である基で置換され得る；

-R'は、独立して、H、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであり；

アリール基は、場合により1つまたは複数の置換基R''で置換され得る5～10個の炭素原子を有する芳香族基を表し；

-R''は、独立して、H、-CO<sub>2</sub>R'、-CONHR'、-CO-アルキル、-CN、アルキル、アルコキシ、-OH、-SH、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアリール、もしくはアリールであり；

ヘテロアリール基は、O、N、およびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有し、他の芳香族環と縮合してもよい5員または6員の複素環基を表す。

## 【請求項 2】

HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、請求項1に記載のヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤。

## 【請求項 3】

前記対象は、以下の場合に、HSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象である、請求項2に記載の使用のためのヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤：

該対象は、臨床的に検査すると、少なくとも下記の軽度認知障害の症状

- ・認知の変化
- ・1つまたは複数の認知領域における障害
- ・機能的能力の独立性の維持
- ・認知症ではない、

を示し、かつ、

50

HSV試験により臨床的に検査すると、HSV-1感染に陽性である。

【請求項 4】

前記対象は、エクスピボHSV検査においてHSV-1感染に陽性で、かつ、

特定の遺伝因子であるアポリポタンパク質E遺伝子の4型アレルAPOE4を保有する、つまりAPOE遺伝子型検査により調べたエクスピボ静脈血試料においてAPOE4に陽性である、請求項 2 または 3 に記載の使用のためのヘリカーゼ / プライマーゼ阻害剤。

【請求項 5】

前記対象は、エクスピボHSV検査においてHSV-1感染に陽性で、かつ、

エクスピボPSEN1検査においてPSEN1に陽性である、請求項 2 または 3 に記載の使用のためのヘリカーゼ / プライマーゼ阻害剤。

10

【請求項 6】

前記対象は、エクスピボHSV検査においてHSV-1感染に陽性で、かつ、

エクスピボTau/A 42検査においてA 42およびP-タウの存在について陽性である、請求項 2 または 3 に記載の使用のためのヘリカーゼ / プライマーゼ阻害剤。

【請求項 7】

HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、請求項 2 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のヘリカーゼ / プライマーゼ阻害剤、

前記式(1)中、

-R1は、水素、もしくはC1-C4アルキルから選択され、

20

-R2は、水素、もしくはC1-C4アルキルから選択され、

-R3は、水素、アルキル、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルから選択され、

-R4は、置換もしくは非置換のヘテロアリールもしくはアリールから選択される。

【請求項 8】

HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、請求項 2 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のヘリカーゼ / プライマーゼ阻害剤、

前記式(1)中、

-R1は、水素から選択され、

30

-R2は、水素から選択され、

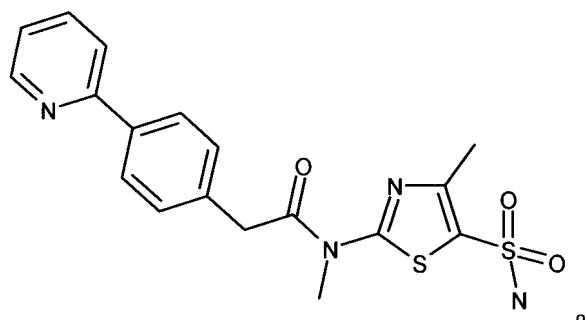
-R3は、水素、アルキル、もしくはシクロアルキルから選択され、

-R4は、置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択される。

【請求項 9】

HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、請求項 2 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のヘリカーゼ / プライマーゼ阻害剤である下記の式のN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミド

## 【化 2】



10

## 【請求項 10】

HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、請求項2～9のいずれか1項に記載のヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤の少なくとも1つ、並びに医薬的に許容される担体、賦形剤、溶媒および/または希釈剤のうちの少なくとも1つを含む医薬組成物。

## 【請求項 11】

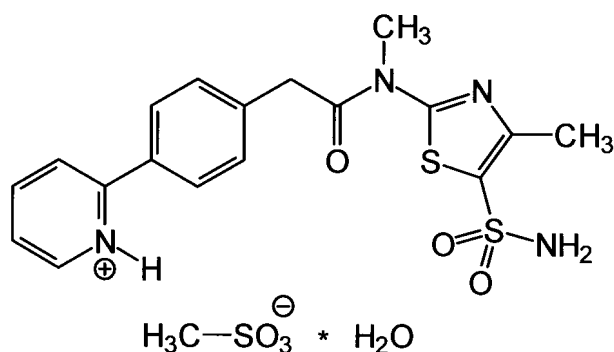
経口投与のための、請求項1～9のいずれか1項に記載のヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤、または請求項10に記載の組成物。

20

## 【請求項 12】

HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、請求項2～8のいずれか1項に記載のヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤、  
ここで、前記ヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤は、下記の式の結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の粒子から選択され、

## 【化 3】



30

40

ここで、前記粒子は、1～500 μmの粒径範囲、d(0.1) 2～100 μm、d(0.5) 30～210 μmおよびd(0.9) 70～400 μmによって規定される粒径分布、並びに1.0 m<sup>2</sup>/g未満の比表面積を有する。

## 【請求項 13】

HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、請求項2～8および12のいずれか1項に記載のヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤、  
ここで、請求項12に記載のN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物

50

の粒子は、2  $\mu\text{m}$  ~ 400  $\mu\text{m}$ の粒径範囲を有する。

【請求項 1 4】

HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、請求項 2 ~ 8、1 2 および 1 3 のいずれか 1 項に記載のヘリカーゼ / プライマーゼ阻害剤、ここで、請求項 1 2 または 1 3 に記載の粒子は、 $d(0.1)$  10 ~ 75  $\mu\text{m}$ 、 $d(0.5)$  100 ~ 175  $\mu\text{m}$ 、 $d(0.9)$  200 ~ 350  $\mu\text{m}$ によって規定される粒径分布を有する。

【請求項 1 5】

HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、請求項 2 ~ 8 および 1 2 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載のヘリカーゼ / プライマーゼ阻害剤、ここで、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の粒子は、0.3  $\text{m}^2/\text{g}$ 未満の比表面積を有する。

【請求項 1 6】

請求項 1 2 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の粒子、並びに医薬的に許容される担体、賦形剤、溶媒および / または希釈剤のうちの少なくとも 1 つを含む、医薬組成物。

【請求項 1 7】

前記結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の粒子は、請求項 1 3 によって規定される粒径範囲を有する、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

前記結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の粒子は、請求項 1 4 によって規定される粒径分布を有する、請求項 1 6 または 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

前記結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の粒子は、請求項 1 5 によって規定される比表面積を有する、請求項 1 6 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、請求項 1 6 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、以下の特徴を有する医薬組成物：

遊離塩基当量として少なくとも25mgの結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物を含む前記組成物を、前記HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象に投与すると、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基の絶対生体利用効率が70%  $\pm$  30%である。

【請求項 2 1】

HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、請求項 1 6 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、以下の特徴を有する医薬組成物：

前記HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象に投与すると、該対象におけるN-[5-(アミノスルホニル

10

20

30

40

50

)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基の平均最大血漿濃度(平均 $C_{max}$ )について下記a)~g)の少なくとも1つが達成される:

- a) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として40 mgの用量につき $608 \pm 184 \text{ ng/ml}$ 、ここで前記用量は単回経口投与量である;
- b) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として80 mgの用量につき $1306 \pm 125 \text{ ng/ml}$ 、ここで前記用量は単回経口投与量である;
- c) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として160 mgの用量につき $2613 \pm 1341 \text{ ng/ml}$ 、ここで前記用量は単回経口投与量である;
- d) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として240 mgの用量につき $3600 \pm 752 \text{ ng/ml}$ 、ここで前記用量は単回経口投与量である;
- e) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として320 mgの用量につき $4648 \pm 1813 \text{ ng/ml}$ 、ここで前記用量は単回経口投与量である;
- f) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として400 mgの用量につき $6926 \pm 1656 \text{ ng/ml}$ 、ここで前記用量は単回経口投与量である;
- g) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として480 mgの用量につき $6921 \pm 2190 \text{ ng/ml}$ 、ここで前記用量は単回経口投与量である。

#### 【請求項 2 2】

HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、請求項 1 6 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、以下の特徴を有する医薬組成物:

前記HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象に投与すると、該対象におけるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基の平均最大血漿濃度(平均 $C_{max}$ )について下記a)~g)の少なくとも1つが達成される:

- a) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として40 mgの用量につき $608 \pm 184 \text{ ng/ml}$ 、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として40 mgの用量につき $10090 \pm 3114 \text{ ng-h/ml}$ の $AUC_{0-24h}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $72 \pm 3 \text{ h}$ である、ここで前記用量は単回経口投与量である;
- b) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として80 mgの用量につき $1306 \pm 125 \text{ ng/ml}$ 、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として80 mgの用量につき $21940 \pm 2057 \text{ ng-h/ml}$ の $AUC_{0-24h}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $74 \pm 5 \text{ h}$ である、ここで前記用量は単回経口投与量である;
- c) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量と

して160 mgの用量につき $2613 \pm 1341$  ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として160 mgの用量につき $40470 \pm 16700$  ng-h/mlの $AUC_{0-24h}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $63 \pm 6$  hである、ここで前記用量は単回経口投与量である；

d) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として240 mgの用量につき $3600 \pm 752$  ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として240 mgの用量につき $59610 \pm 12770$  ng-h/mlの $AUC_{0-24h}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $64 \pm 5$  hである、ここで前記用量は単回経口投与量である；

e) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として320 mgの用量につき $4648 \pm 1813$  ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として320 mgの用量につき $76250 \pm 27630$  ng-h/mlの $AUC_{0-24h}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $57 \pm 3$  hである、ここで前記用量は単回経口投与量である；

f) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として400 mgの用量につき $6926 \pm 1656$  ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として400 mgの用量につき $104800 \pm 25740$  ng-h/mlの $AUC_{0-24h}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $57 \pm 4$  hである、ここで前記用量は単回経口投与量である；

g) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として480 mgの用量につき $6921 \pm 2190$  ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として480 mgの用量につき $112800 \pm 34260$  ng-h/mlの $AUC_{0-24h}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $53 \pm 4$  hである、ここで前記用量は単回経口投与量である。

### 【請求項 2 3】

HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、請求項 1 6 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、以下の特徴を有する医薬組成物：

前記HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象に投与すると、該対象におけるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基の定常状態平均最大血漿濃度(平均 $C_{max,ss}$ )について下記a) ~ c)の少なくとも 1 つが達成される：

a) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として25mgの用量につき $1358 \pm 167$  ng/ml、ここで、前記値は、前記用量を21日間1日1回投与した後の定常状態における値である；

b) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として100 mgの用量につき $6358 \pm 1701$  ng/ml、ここで、前記値は、前記用量を21日間1日1回

投与した後の定常状態における値である；

c) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として200 mgの用量につき $9987 \pm 2608$  ng/ml、ここで、前記値は、前記用量を21日間1日1回投与した後の定常状態における値である。

【請求項 2 4】

HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、請求項 1 6 ~ 2 0 および 2 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、以下の特徴を有する医薬組成物：

前記HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象に投与すると、該対象におけるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基の定常状態平均最大血漿濃度(平均 $C_{max,ss}$ )について下記a) ~ b)の少なくとも 1 つが達成される：

a) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として25mgの用量につき $1358 \pm 167$  ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として25mgの用量につき $23430 \pm 3020$  ng-h/mlのAUC<sub>ss</sub>、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $69 \pm 6$  hである、ここで、前記値は、前記用量を21日間1日1回投与した後の定常状態における値である；

b) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として100 mgの用量につき $6358 \pm 1701$  ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として100 mgの用量につき $108800 \pm 28610$  ng-h/mlのAUC<sub>ss</sub>、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $60 \pm 4$  hである、ここで、前記値は、前記用量を21日間1日1回投与した後の定常状態における値である。

【請求項 2 5】

前記絶対生体利用効率がヒトにおいて達成される、請求項 2 0 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記平均 $C_{max}$ および $C_{max,ss}$ がヒトにおいて達成される、請求項 1 6 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 2 7】

前記AUC<sub>0-24h</sub>および $t_{1/2z}$ がヒトにおいて達成される、請求項 2 2 または 2 4 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 2 8】

前記AUC<sub>ss</sub>および $t_{1/2z}$ がヒトにおいて達成される、請求項 2 4 に記載の使用のための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、神経変性疾患の分野に関し、特にアルツハイマー病（以下、ADと略記する）の分野に関する。

【0 0 0 2】

本質的に、本発明は、ADを治療する方法におけるヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤（以下、HPIと略記する）の新規の使用に関する。

【0 0 0 3】

10

20

30

40

50



具体的には、本発明は、単純ヘルペスウイルス1型（以下、HSV-1と略記する）の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象において、ADを治療する方法におけるHPIの新規の使用に関する。

【0004】

また、本発明は、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象において、ADを治療する方法における、HPIであるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの特定の結晶性モノメシレート水和物塩の新規の使用に関する。

【0005】

10

具体的には、本発明は、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象において、ADを治療する方法における、長期安定性および医薬組成物からの放出動力学を向上させることが示されている規定の粒径範囲、粒径分布、および比表面積範囲を有するHPIであるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの特定の結晶性モノメシレート水和物塩の新規の使用にも関する。

【0006】

本発明は、上述の粒径範囲、粒径分布、および比表面積範囲を有する前記結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドのモノメシレート水和物塩を含有する医薬組成物にも関する。

20

【0007】

さらに、本発明は、結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドのモノメシレート水和物塩を含む本発明の医薬組成物を、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象に投与する結果として得られる、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基形態の薬物動態(PK)および薬力学的(PD)インビボプロファイルに関する。

【0008】

上記の結果として得られる、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基のPK/PDプロファイルは、本発明に係るHSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象においてADを治療する方法に有用である。

30

【背景技術】

【0009】

神経変性疾患とは、対象において神経変性が臨床的に顕在化する結果として、ニューロンの機能や構造が喪失していく進行性疾患の総称である。神経変性疾患のクラスの中で、ADは世界中で2600万人を超える人々に影響しており、その数は増加し続けている(Brookmeyer R. et al., Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. Alzheimer's and Dementia. 3(3):186-91 (2007))。

40

【0010】

ADは、大脳皮質および特定の皮質下領域におけるニューロンおよびシナプスが損失するという特徴を有する。この損失により、側頭葉および頭頂葉、並びに前頭皮質および帯状回の一部における変性を含め病変領域の全体的な萎縮が起こる。

【0011】

ADの原因は、科学界で完全に理解されているわけではなく、現在の治療法はあまり有効ではない。よって、ADは、健康上および社会経済的に多大な世界的問題を提示し、各種ADに対する早期発見方法および効果的な治療法のための更なる技術を開発するための多大な努力が必要である。

50

## 【 0 0 1 2 】

一般的に、ADには大きく分けて2種類、つまり早発型AD（一般に家族性ADとも呼ばれる）および遅発型AD（一般に散発性ADとも呼ばれる）が知られている。

a) 早発型ADは、まれなADの形態であり、65歳未満の年齢で診断される。この型は、全AD患者数の10%に満たない。ダウン症の人は、早期老化により、早発型ADの危険性が特に高く、しばしば40代中後半から50代前半で最初の症状が現れる。早発型ADに罹患している若い患者では、脳の異常が早期に現れる。

## 【 0 0 1 3 】

この点で、家族性ADは、完全に遺伝的な要因に起因することが知られている早発型ADを代表する。家族性ADは、それぞれ3つの異なる染色体上に位置する3つの変異遺伝子の1つにおける遺伝的な欠陥と関連しているようである。

10

## 【 0 0 1 4 】

家族歴は、高齢の次いで2番目に高い危険因子である。双子や家族間の研究により、遺伝因子がADの症例の少なくとも80%に関与すると推定されると示された。しかし、ADの遺伝性は、2つのパターンを示す。1つのパターンでは、APP、PSEN1、およびPSEN2におけるまれな変異が、事実上、早発型家族性ADを引き起こす。これは、ADの約5%に相当する。もう1つのパターンでは、アポリポタンパク質E遺伝子（APOE）遺伝子の4及び2バリエーションといった一般的な遺伝子多型が、一般的な遅発型ADの約50%に影響を及ぼす。これらの4つの遺伝子は、ADの遺伝性の30%～50%の要因である(Tanzi R. E., The Genetics of Alzheimer Disease, Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, pages 1-10; (2012))。

20

## 【 0 0 1 5 】

b) 遅発型ADは、ADの一般的な形態であり、症例数の約90%を占め、通常65歳を超えてから発症する。遅発型ADは、85歳を超える全人口の約半分に起こり、遺伝的要因による場合もそうではない場合もある。

## 【 0 0 1 6 】

更に、すでに軽度認知障害（以下、MCIと略記する）に罹患している特定の患者は、上述のようなADでみられる神経変性疾患の臨床症状を徐々に発症にし、ついには完全に発症することが知られている。従って、MCIは、ADにコンバートし得る前駆期として知られている(Schroeter M. L. et al., Neural Correlates of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic and Quantitative Meta-Analysis involving 1,351 Patients. NeuroImage. 47(4):1196-1206. (2009) doi:10.1016/j.neuroimage.2009.05.037)。

30

## 【 0 0 1 7 】

より詳細には、ADは、進行性の記憶喪失及び認知機能の低下という臨床的な特徴を有する。病理組織学的には、ADは、以下の特徴を有する。

a) 蓄積されたアミロイド前駆体タンパク質、いわゆるペプチド（以下、Aと略記する）断片の細胞外沈着、これはADに罹患した対象の脳に特徴的なアミロイド斑（老人斑）を引き起こす。

b) 異常なリン酸化タウタンパク質（以下、P-タウと略記する）の細胞内沈着、これは、ADに罹患した対象の脳に特徴的な神経原線維変化を引き起こす。

40

## 【 0 0 1 8 】

断片は、2つのアスパラギン酸プロテアーゼ、つまり、BACE1およびプレセニン1により次々と切断されることにより生成され、これにより、様々な長さのAペプチド、つまりA<sub>1-38/40/42</sub>が放出される。

## 【 0 0 1 9 】

AD研究の分野において、ペプチド、特にA<sub>1-42</sub>の凝集体形成が、シナプスの機能障害および酸化ストレスに寄与し、これにより神経変性が起こることが立証されている。

## 【 0 0 2 0 】

最近では、さらに、HSV-1感染がADに関連していることが発見された。HSV-1は、対象の

50

脳内の神経細胞内において潜伏形態で維持されることが広く立証されている。HSV-1感染の再活性化および拡散が、特にADに関連し得る認知機能の低下に寄与することが示唆されている。

#### 【 0 0 2 1 】

より詳細には、HSV-1は、高い割合の高齢者の脳内に存在すること(Jamieson G.A. et al., Latent herpes simplex virus type 1 in normal and Alzheimer's disease brains. J Med Virol 33, 224-227 (1991))、高い割合の高齢者の脳内で活性になり得ること(Wozniak M.A. et al., Productive herpes simplex virus in brain of elderly normal subjects and Alzheimer's disease patients. J. Med. Virol. 75, 300-306 (2005))、および、特定の遺伝因子、つまり、アポリポタンパク質E遺伝子の4型アレルであるAPO4を保有する人の脳内にHSV-1が存在すると、ADの危険因子となること(Itzhaki R.F. et al., Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. Lancet 349, 241-244 (1997))が知られている。

10

#### 【 0 0 2 2 】

さらに、APOE遺伝子座における変異が、HSV-1感染の臨床的な症状に関連する可能性もある(Itzhaki et al., Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. Lancet 349, 241-244 (1997); Koelle D. M. et al., APOE genotype is associated with oral herpetic lesions but not genital or oral herpes simplex virus shedding. Sex Transm Infect. 86(3): 202-206 (2010))。

20

#### 【 0 0 2 3 】

また、HSV-1が、ADの主な病因と推定される異常なタンパク質の沈着、つまり、アミロイド斑および神経原線維変化の原因となり得るという証拠が十分にある。この点について主な知見を以下のようにまとめることができる。

(1) HSV-1は、感染したマウスの脳内で の蓄積を引き起こす(Wozniak M.A. et al., Herpes simplex virus infection causes cellular beta-amyloid accumulation and secretase upregulation. Neurosci Lett 429, 95-100 (2007))。

(2) AD患者の脳において、HSV-1のDNAがアミロイド斑の内部に非常に特異的に存在する(Wozniak M.A. et al., Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. J Pathol 217, 131-138 (2009b))。

(3) 細胞培養物において、HSV-1は、アミロイド斑の主な構成要素、すなわちA $\beta$ の生成および神経原線維変化を引き起こす(Wozniak M.A. et al., Herpes simplex virus infection causes cellular beta-amyloid accumulation and secretase upregulation. Neurosci Lett 429(2-3), 95-100 (2007)); (Piacentini, R. et al., HSV-1 promotes Ca(2+)-mediated APP phosphorylation and A $\beta$  accumulation in rat cortical neurons. Neurobiol Aging DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.009 (2010)); (Santana, S. et al., Herpes simplex virus type 1 induces the accumulation of intracellular beta-amyloid in autophagic compartments and the inhibition of the non-amyloidogenic pathway in human neuroblastoma cells. Neurobiol Aging doi:10.1016/j.neurobiolaging (2011)) and P-tau, respectively (Lerchundi R. et al., Tau Cleavage at D421 by Caspase-3 is Induced in Neurons and Astrocytes Infected with Herpes Simplex Virus Type 1. J Alzheimers Dis 23, 513-520 (2011)); (Wozniak M.A. et al., Alzheimer's disease-specific tau phosphorylation is induced by herpes simplex virus type 1. J Alzheimers Dis 16, 341-350 (2009a)); and (Zambrano A. et al., Neuronal cytoskeletal dynamic modification and neurodegeneration induced by infection with herpes simplex virus type 1. J Alzheimers Dis 14, 259-269 (2008))。

30

40

#### 【 0 0 2 4 】

これらの知見により、HSV-1のADにおける役割の可能性が裏付けられ、公知の抗ウイルス剤であるアシクロビル(以下、ACVと略記する)が、ADの進行を遅らせるのに有効であることが示唆されている(Wozniak M.A. and Itzhaki R.F., Antiviral agents in Alzheimer's disease: hope for the future? Therap. Adv. in Neurol. Disorders; Review (

50

2010))。

【 0 0 2 5 】

Cheng et al. (2011) は、調査対象の細胞においてHSV-1にタグ付けした緑色蛍光タンパク質を生共焦点イメージングの下で観察して、感染細胞から出現するHSV-1粒子を調査した。Cheng et al. は、アミロイド前駆体タンパク質およびHSV-1粒子間の関連について述べ、この関連性がシナプス機能に対し影響すると仮定した(Cheng et al., Herpes Simplex Virus Dances with Amyloid Precursor Protein while Exiting the Cell. PLoS ONE, 6 (3): e17966 DOI: 10.1371/journal.pone.0017966 (2011))。

【 0 0 2 6 】

上述の研究により、新たに産生されるウイルス粒子は、細胞核を出て、その後 ペプチドを含む細胞膜内に出芽することが明らかになった。 10

【 0 0 2 7 】

ウイルス粒子と細胞内 ペプチド間の相互作用により、細胞構造が変化し、 ペプチドが分布する。 ペプチドは、ADに罹患している患者の脳で見られる老人斑に特徴的な主要成分である。上述のCheng et al. (2011)の研究結果から、ほとんどの細胞内HSV-1粒子が ペプチドと高頻度で動的な相互作用を起こすことより、正常な ペプチドの輸送および分布を阻害しつつウイルスの移動が促進されることが示唆される。この動的な相互作用により、HSV-1感染がADを引き起し得るメカニズムが明らかになる。

【 0 0 2 8 】

本発明の根底にある問題

20

上述のように、ADに罹患している患者を治療する現在の方法はあまり有効でない。

【 0 0 2 9 】

HSV-1ウイルスは、ADの神経変性過程に関与する鍵となるタンパク質である 及びP-タウ由来の不溶性タンパク質ブラークの蓄積に影響することが見出された。

【 0 0 3 0 】

ACVは、HSV-1および水痘帯状ヘルペスウイルスといったアルファヘルペスウイルスの阻害剤であり、口唇ヘルペス、性器ヘルペス、単純ヘルペス脳炎、および帯状疱疹を含む様々な障害に対処するために使用される。

【 0 0 3 1 】

ACVは、ヘルペスウイルスに対して活性な合成ヌクレオシド類似体である。ヌクレオシド類似体は、DNA合成におけるヌクレオシドの様に作用する分子である。これらの類似体には、感染細胞におけるウイルス複製を防止するために使用される抗ウイルス製品も含まれる。最も一般的に使用されるのがACVである。

30

【 0 0 3 2 】

ACVは、難水溶性であり、経口生体利用効率(oral bioavailability)が乏しい(約15~30%)ので、高濃度が必要な場合、静脈内投与しなくてはならない。経口投与の場合、血漿濃度のピークが1~2時間後に起こる。ACVの消失半減期( $t_{1/2}$ )は、年齢層に応じて異なる。新生児の $t_{1/2}$ は4時間、1~12歳の子供の $t_{1/2}$ は2~3時間、成人の $t_{1/2}$ は3時間である(Zovirax (acyclovir) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. Medscape Reference. WebMD. Retrieved 5 February 2014)。

40

【 0 0 3 3 】

Wozniak et al. (2011) は、HSV-1誘発性のA およびP-タウの産生に対するACVの効果を研究し、ACVが、実際に、HSV-1に感染した細胞培養物においてウイルス誘発性の およびP-タウの蓄積を減少させることを見出した(Wozniak M.A. et al., Antivirals reduce the formation of key Alzheimer's disease molecules in cell cultures acutely infected with herpes simplex virus type 1. PLoS One 6, e25152. (2011))。

【 0 0 3 4 】

しかしながら、ADの治療方法において使用するためのACV等のヌクレオシド類似体を用いて治療してもHSV複製は完全に無効になるわけでない。性器ヘルペスなどで見られるように、治療しても多くのウイルス( $10^4$ を超えるコピー数のHSV DNA)が依然として残って

50

おり、これにより、感染の再発や他人に感染させることも起こり得る（症例の50%）(Schiffer JT et al., Frequent release of low amounts of herpes simplex virus from neurons: results of a mathematical model. Sci Transl Med. 2009 Nov 18;1(7):7ra16)。

【 0 0 3 5 】

このような効果の欠如は、以下に述べるヌクレオシド類似体の二つの特徴に起因し得る。1つ目は、細胞内で活性化されるにはウイルスチミジンキナーゼによらなくてはならないこと、2つ目は、半減期が短いことである(Schiffer JT et al., Detailed analysis of mucosal herpes simplex virus-2 replication kinetics with and without antiviral therapy. J Antimicrob Chemother. 2011 Nov;66(11):2593-600)。さらに、ADの治療方法においてACVを使用すると、耐性株が発生してしまう恐れがある。耐性株の発生は、免疫が正常な者では比較的まれであるが、免疫不全な患者では起こる頻度が高くなることがある(Piret and Boivin, Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Feb;55(2):459-72)。

【 0 0 3 6 】

また、ACVは、ウイルスチミジンキナーゼによる初期活性化が必要である(Elion et al., Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine; Proc. Natl. Acad. Sci., 74:5716-5720, (1977))。そのため、ACVが活性化するための前提として、HSVの感染が必要である。

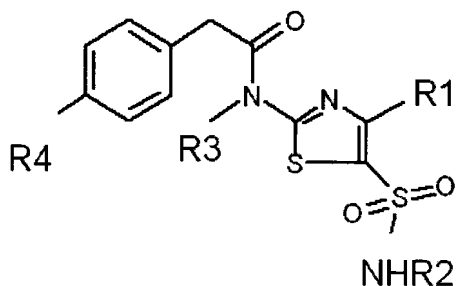
【 発明の概要 】

【 0 0 3 7 】

本発明は、驚くべきことにかつ予想外に、ADを治療する方法において新規に使用するための、一般式(I)のHPIを提供する。

【 0 0 3 8 】

【 化 1 】



式(I)

【 0 0 3 9 】

式中、

- R1は、水素、C1-C4アルキル、もしくはシクロアルキルから選択され、
- R2は、水素、C1-C4アルキル、もしくはシクロアルキルから選択され、
- R3は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、もしくはアルコキシアルキルから選択され
- R4は、置換もしくは非置換のヘテロアリールもしくはアリールから選択され；

ここで、

シクロアルキル基は、3～8個の炭素原子を含有する非芳香族環系を表し、ここで、該環内の1つまたは複数個の炭素原子は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、もしくはNR'である基で置換され得る；

-R'は、独立して、H、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであり；

アリール基は、場合により1つまたは複数の置換基R''で置換され得る5~10個の炭素原子を有する芳香族基を表し；

-R''は、独立して、H、-CO<sub>2</sub>R'、-CONHR'、-CO-アルキル、-CN、アルキル、アルコキシ、-OH、-SH、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアリール、もしくはアリールであり；

ヘテロアリール基は、O、N、およびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有し、他の芳香族環と縮合してもよい5員または6員の複素環基を表す。

【0040】

特に、本発明は、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象における、ADを治療する方法において新規に使用するための、一般式(I)のHPIを提供する。

10

【0041】

従って、本発明の根底にある問題の解決は、HSV-1複製を阻害し、これにより、ADの鍵となるタンパク質であるA およびP-タウの蓄積を阻害するための異なる作用様式を標的としたHPIを提供することである。

【0042】

また、本明細書では、優れたHSV-1阻害効果を示し、これによりA およびP-タウの蓄積を低減するのに有効な、一般式(I)のHPIを提供する。

【0043】

よって、本発明のHPIは、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象において、ADを治療する方法における使用に適する。

20

【0044】

表現「ADを有していると疑われる」とは、本発明では、MCIの前駆期にあり、ADの臨床症状に進行(コンバート)する可能性のある対象や患者群を指す。当業者は、MCIの前駆段階からADへのコンバートまたは進行は徐々に起こることを理解している。

【0045】

表現「ヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤」およびその省略形である「HPI」は、本発明の文脈では、様々な段階のHSV-1ウイルスのDNA複製、つまり、ヘリカーゼ/プライマーゼ複合体を標的とする、式(I)のチアゾリルアミド誘導体またはその医薬的に許容される誘導体もしくは立体異性体、並びにそれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、または水和物の各々を指す。従って、式(I)のHPIは、ウイルスチミジンキナーゼによる初期活性化を必要としない。

30

【0046】

この点に関し、チアゾリルアミド誘導体、その合成方法、およびウイルス感染の治療および/または予防のための方法におけるその使用、特にHSVによる感染を治療する方法における使用が、WO 01/47904に記載されている。

【0047】

HSV感染を治療するための薬剤の候補としてHPIが記載されている(Kleymann G. et al., New helicase-primase inhibitors as drug candidates for the treatment of herpes simplex disease. Nat Med 8, 392-398 (2002))。

40

【0048】

Birkmann A. et al. (2011)は、ヘリカーゼ/プライマーゼ複合体がHSVのウイルス複製フォークとして機能するとまとめた(Birkmann A. et al., Helicase-primase inhibitors as the potential next generation of highly active drugs against herpes simplex viruses, Future Virology, Vol. 6, No. 10, Pages 1199-1209, DOI 10.2217/fvl.11.28 (doi:10.2217/fvl.11.28) (2011))。

【0049】

表現「ヘリカーゼ/プライマーゼ複合体」は、HSVの二本鎖DNAのらせんをほどこき、ウイルスDNAポリメラーゼによるDNA合成用のオリゴリボヌクレオチドプライマーを合成する複

50

合体を指す。また、この用語は、本発明の文脈において、HSV-1の複製に関するものである。

【0050】

特に およびP-タウの形成開始についてのHSVの詳細な機序が完全には解明されていなくとも、本発明のHPIは、公知のヌクレオシド類似体とは非常に異なる化合物のクラスとして、驚くべきことにかつ予想外に、(図1および2で示すように)ADの鍵となるタンパク質である とP-タウの形成に対し優れた抑制効果を示すことが強調されるべきである。

【0051】

ここに提供する式(I)のHPIまたはその医薬的に許容される誘導体もしくは立体異性体、並びにそれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、または水和物の各々は、予め活性化させる必要なく、HSV-1特異的な抗ウイルス剤として作用することが可能なので、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象における、ADを治療する方法において使用するのに優れた薬剤である。

10

【0052】

本発明の文脈では、「予め活性化させる必要なく、HSV-1特異的な抗ウイルス剤として作用する」とは、本発明のHPIが、予めHSVに感染しなくとも抗ウイルス活性があるので、健康で感染していない細胞をHSV-1による感染から保護することも意味する。これは、ACVなどのヌクレオシド類似体は一般に、活性を有するのに予めHSVによる感染が必要であるのに対し、本発明のHPIを抗HSV-1剤として使用することにより、感染していない細胞が未感染のまま維持される、つまり、HSV-1による感染が予防されることを意味する。

20

【0053】

また、ここに提供する一般式(I)のHPIおよびそれらの医薬的に活性な均等物は、ACVよりも長い半減期を示すので、薬物トラフのリスクが低い(Birkmann et al., Safety and human pharmacokinetics of AIC316, a potent helicase-primase inhibitor of herpes simplex virus (HSV), presented at 24<sup>th</sup> International Conference on antiviral research, Sofia, Bulgaria - Abstracts/ Antiviral Research 90 (2011) A21-A78)参照)。

【0054】

当業者は、後述する詳細な説明から、本発明のさらなる目的および利点を導き出ることができる。

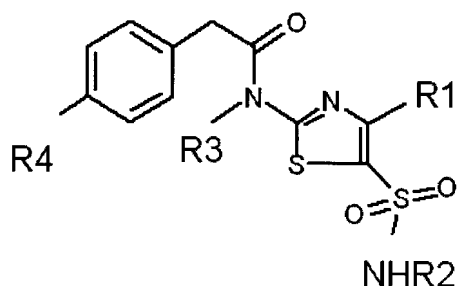
30

【0055】

本発明は、ADを治療する方法において使用するための、一般式(I)のHPIまたはその医薬的に許容される誘導体もしくは立体異性体に関する。

【0056】

【化2】



40

式(I)

【0057】

式中、

-R1は、水素、C1-C4アルキル、もしくはシクロアルキルから選択され、

50

-R<sub>2</sub>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、もしくはシクロアルキルから選択され、  
-R<sub>3</sub>は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、もしくはアルコキシアルキルから選択され  
-R<sub>4</sub>は、置換もしくは非置換のヘテロアリールもしくはアリールから選択され；  
ここで、

シクロアルキル基は、3～8個の炭素原子を含有する非芳香族環系を表し、ここで、該環内の1つまたは複数個の炭素原子は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、もしくはNR'である基で置換され得る；

-R'は、独立して、H、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであり；

アリール基は、場合により1つまたは複数の置換基R''で置換され得る5～10個の炭素原子を有する芳香族基を表し；

-R''は、独立して、H、-CO<sub>2</sub>R'、-CONHR'、-CO-アルキル、-CN、アルキル、アルコキシ、-OH、-SH、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアリール、もしくはアリールであり；

ヘテロアリール基は、O、N、およびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有し、他の芳香族環と縮合してもよい5員または6員の複素環基を表す。

#### 【0058】

更に本発明は、ADを治療する方法において使用するための、一般式(1)のHPIの医薬的に許容される塩、溶媒和物、および水和物に関する。

#### 【0059】

別の実施形態では、本発明は、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象において、ADを治療する方法において使用するための、一般式(1)のHPIまたはその医薬的に許容される誘導体もしくは立体異性体、あるいはそれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、および水和物に関する。

#### 【0060】

一般式(1)のHPIまたはその医薬的に許容される誘導体もしくは立体異性体、並びにそれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、および水和物は、HSV-1感染の有効な阻害剤であると同時に、驚くべきことにかつ予想外に、HSV-1感染の際に起こる、ADの鍵となるタンパク質であるA およびP-タウの蓄積に対し優れた阻害効果を示すことが発明者らによって見出された。

#### 【0061】

よって、本発明は、ADの神経変性の進行を治療する方法に対し新規な抗ウイルス的なアプローチを提供する。特に、本発明は、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象において、ADを治療する方法に対し新規なアプローチを提供する。

#### 【0062】

本発明の別の目的は、安定性および生体利用効率の点でより改善された特性を示すHPI化合物であるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの特定の形態の塩を提供することでもあり、これにより、該特定の形態の塩は、医薬組成物の製造に好ましい。そして本発明の別の目的は、かかる特定の塩を含有する医薬組成物で、含有される化合物であるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの特定の形態の塩により安定性および生体利用効率の点でより改善された特性を示す医薬組成物を提供することでもある。N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート水和物塩に関しては、特に、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基形態のみが対象において生体利用効率を示すことに留意すべきである。というのは、N-[5-(アミノ

10

20

30

40

50



スルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート水和物塩は、投与後に生体内で対応する遊離塩基形態に変化するからである。

【0063】

従って、本発明の別の態様は、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象に、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート水和物塩を含む本発明の医薬組成物を生体内に投与する結果として得られる、PKプロファイルに関する。N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基のPKインビボプロファイルは、70%±30%の絶対生体利用率を十分に達成可能である。

10

【0064】

本発明の課題は、独立請求項の教示によって解決される。本発明のさらなる有利な特徴、態様、及び詳細は、従属請求項、本出願の説明、図面(図)、及び実施例から明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0065】

【図1】図1は、式(1)の例示化合物が、ACVよりも、HSV-1感染後のVero細胞におけるHSV-1タンパク質レベル並びにADタンパク質であるA およびP-タウの蓄積の減少に有効であることを示す。Vero細胞に、HSV-1を、0.01の細胞あたりプラーク形成単位(pfu) [pfu/cell]で24時間感染させ、様々な濃度のACVおよび/または式(1)の例示化合物で処理した。続いて細胞を固定し、免疫細胞化学法によりHSV-1タンパク質(A)、A (B)およびP-タウ(C)について検査した。1 = ビヒクル; 2-5 = 各濃度の式(1)の例示化合物[0.025, 0.25, 2.5, 25 μM]; 6-9 = 各濃度のアシクロビル[0.025, 0.25, 2.5, 25 μM]

20

【0066】

【図2】図2は、式(1)の例示化合物が、ACVよりも、HSV-1感染後のSH-SY5Y細胞におけるHSV-1タンパク質レベル並びにADタンパク質であるA およびP-タウの蓄積の減少に有効であることを示す。SH-SY5Y細胞に、HSV-1を、0.01の細胞あたりプラーク形成単位(pfu) [pfu/cell]で24時間感染させ、様々な濃度のACVおよび/または式(1)の例示化合物で処理した。続いて細胞を固定し、免疫細胞化学法によりHSV-1タンパク質(A)、A (B)およびP-タウ(C)について検査した。1 = ビヒクル; 2-5 = 各濃度の式(1)の例示化合物[0.025, 0.25, 2.5, 25 μM]; 6-9 = 各濃度のアシクロビル[0.025, 0.25, 2.5, 25 μM]

30

【0067】

【図3】図3は、粒径分布が好ましくはd(0.1) 2~100 μm, d(0.5) 30~210 μmおよびd(0.9) 70~400 μmかつ粒子の比表面積が1.0 m<sup>2</sup>/g未満で規定され、そしてより好ましくは粒径分布がd(0.1) 10~75 μm, d(0.5) 100~175 μm, d(0.9) 200~350 μm かつ粒子の比表面積が0.3 m<sup>2</sup>/g未満で規定される特定の結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物塩を含有する錠剤の単回用量[mg](遊離塩基当量として5 mg~600 mg)と、AUCinf [ng・h/mL] (AUC<sub>0-∞</sub> と同一、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基として測定)との関係を示す。

40

【0068】

【図4】図4は、粒径分布が好ましくはd(0.1) 2~100 μm, d(0.5) 30~210 μmおよびd(0.9) 70~400 μmかつ粒子の比表面積が1.0 m<sup>2</sup>/g未満で規定され、そしてより好ましくは粒径分布がd(0.1) 10~75 μm, d(0.5) 100~175 μm, d(0.9) 200~350 μm かつ粒子の比表面積が0.3 m<sup>2</sup>/g未満で規定されるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの特定の遊離塩基の血漿対時間曲線を示す。結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル

50

] -N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミド-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物塩を遊離塩基当量として5 mg; 10 mg; 20 mgおよび40 mg含有する錠剤を単回経口投与で、健康な男性被験者(n=6)に投与した後の血漿をHPLCで測定した。即時放出型錠剤として4つの異なる用量を投与し、投与後図示の時点において血液を採取した。血漿中の遊離塩基濃度をHPLCで測定した。細胞培養物由来のEC<sub>90</sub>は、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の細胞培養物における未結合画分(71%)およびマウス血漿における未結合画分(2.8%)を考慮し、タンパク質結合に対し補正した。血漿濃度は、遊離塩基当量として40 mgの結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物1日1回投与した場合、全治療期間において、定常状態でもEC<sub>90</sub>を超えたままであった。EC<sub>90</sub>は、90%有効濃度を示す。

10

20

30

40

50

#### 【0069】

【図5】図5は、粒径分布が好ましくはd(0.1) 2~100 μm, d(0.5) 30~210 μmおよびd(0.9) 70~400 μmかつ粒子の比表面積が1.0 m<sup>2</sup>/g未満で規定され、そしてより好ましくは粒径分布がd(0.1) 10~75 μm, d(0.5) 100~175 μm, d(0.9) 200~350 μmかつ粒子の比表面積が0.3 m<sup>2</sup>/g未満で規定されるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基の血漿対時間曲線を示す。結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として5 mgおよび25 mg含有する錠剤を複数回経口投与で、健康な空腹時男性被験者(n=12)に1日1回投与してから21日目(定常状態)の血漿を測定した。即時放出型錠剤として2つの異なる用量を投与し、投与後図示の時点において血液を採取した。血漿中の遊離塩基濃度をHPLCで測定した。細胞培養物由来のEC<sub>90</sub>は、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の細胞培養物における未結合画分(71%)およびマウス血漿における未結合画分(2.8%)を考慮し、タンパク質結合に対し補正した。血漿濃度は、遊離塩基当量として25 mgの結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物を1日1回投与した場合、全治療期間において、定常状態でもEC<sub>90</sub>を超えたままであった。EC<sub>90</sub>は、90%有効濃度を示す。

#### 【0070】

【図6】図6は、粒径分布が好ましくはd(0.1) 2~100 μm, d(0.5) 30~210 μmおよびd(0.9) 70~400 μmかつ粒子の比表面積が1.0 m<sup>2</sup>/g未満で規定され、そしてより好ましくは粒径分布がd(0.1) 10~75 μm, d(0.5) 100~175 μm, d(0.9) 200~350 μmかつ粒子の比表面積が0.3 m<sup>2</sup>/g未満で規定される特定の結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物塩を、健康な空腹時男性被験者(n=6)に単回投与すると、遊離塩基当量として400/480 mgまでは用量に比例することを示す。終末半減期(t<sub>1/2z</sub>)は、52 h~85 hであった。

#### 【0071】

【図7】図7は、粒径分布がd(0.1) 2~100 μm, d(0.5) 30~210 μmおよびd(0.9) 70~400 μmかつ粒子の比表面積が1.0 m<sup>2</sup>/g未満で規定され、そしてより好ましくは粒径分布がd(0.1) 10~75 μm, d(0.5) 100~175 μm, d(0.9) 200~350 μmかつ粒子の比表面積が0.3 m<sup>2</sup>/g未満で規定されるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの結晶性モノメタンスルホン酸一水和物を、遊離塩基当量として80 mg単回投与により投与した結果であるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基の全暴露量を示す。女性に投与する場合( )は男性に投与する場合

( )よりも高かった(n=6)が、体重に対し正規化すると、男女差は見られなくなった。

【発明を実施するための形態】

【0072】

本発明の主題は、ADを治療する方法におけるHPIの新規の使用に関する。特に、本発明は、HSV-1のヘリカーゼ/プライマーゼ複合体を標的とすることによりADの鍵となるタンパク質であるA およびP-タウの蓄積に影響しながら、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象において、ADを治療する方法における、HPIの新規の使用に関する。

【0073】

表現「HSV-1の感染を有している」および「HSV-1陽性である」とは、本発明の文脈では、対象や患者群がHSV-1感染を同定するのに適切なエキスピボHSV試験により臨床的に検査したら、HSV-1感染に陽性であることを指す。

10

【0074】

表現「ADを有している」および「ADを有していると疑われる」とは、本発明の文脈では、対象や患者群が当業者により臨床的に検査したらADに陽性であること、および下記の事柄を含む多くの精神機能の領域で困難を伴う認知症の症状に陽性であると発見されることを指す。

- ・感情的な行動または性格
- ・言語
- ・記憶
- ・認知
- ・思考および判断（認知能力）
- ・物忘れ

20

【0075】

この点で、ADの初期症状として、以下の事柄が挙げられる。

- ・対象にとって、以前は簡単に行っていたタスク、例えば小切手の収支計算、複雑なゲーム（ブリッジ等）をする、新たな情報や日常的な動作を習得するといった、ある程度の考えが必要なタスクを実行するのが困難である。
- ・良く知っている道で迷子になる。
- ・良く知っている物の名前が出てこなくなるといった言葉の問題。
- ・以前に楽しんでいた物事への関心を失う、気分が平坦である。
- ・物の配置を間違える。
- ・人格の変化および社会的なスキルの損失。

30

【0076】

ADが悪化するにつれ、症状がより明白に表れ、上記の事柄を行う対象の能力がより損なわれていく。症状として、以下の事柄が挙げられる。

- ・睡眠パターンの変化が起こり、多くの場合、夜中に目を覚ます。
- ・妄想、うつ、興奮。
- ・基本的なタスク、例えば、食事の準備、適切な衣類を選ぶこと、運転などの基本的なタスクを実行するのが困難である。
- ・読み書きが困難である。
- ・現在の出来事の詳細を忘れる。
- ・自分の人生で起こった出来事を忘れ、自分自身が誰であるかの認識を失う。
- ・幻覚、口論、殴りかかる、および暴力行為。
- ・危険性の判断の乏しさおよび判断能力の喪失。
- ・間違った単語の使用、発音の間違い、混乱させるような話し方。
- ・社会的な接触から退く。

40

【0077】

重度のADを有する対象では、以下の事柄を行うことができなくなる。

- ・言語を理解すること。

50

- ・ 家族を認識すること。
- ・ 食事、着替え、入浴などの日常生活の基本的な活動を行うこと。

【 0 0 7 8 】

また、表現「ADを有している」および「ADを有していると疑われる」とは、本発明の文脈では、対象や患者群が、ADを診断するのに適切なラボ試験である、以下に説明するエクスピボPSEN1検査、および / またはエクスピボTau/A 42検査、および / またはエクスピボAPOE遺伝子型検査のいずれか、により臨床的に検査したところADに陽性であることも指す。

【 0 0 7 9 】

臨床技師 / 医師、医療生化学者、または訓練を受けた医療スタッフなどの当業者は、更に、本発明の対象となる対象または患者群を評価して同定するためには、対象のエクスピボ試料においてHSV-1感染の検査をすることおよびADの検査をすることの両方を組み合わせるほうが適切であることを認識している。

【 0 0 8 0 】

本発明の対象となる対象 / 患者群の同定

本発明の対象となる対象 / 患者群は、下記のa) ~ c) のいずれかに該当する個人である。

- a) 少なくとも上で説明したADの初期症状またはADの完全症状、および重症なADの症状を示す、並びに / 或いは、
- b) 後述する臨床診断および / またはラボHSV検査によりHSV-1感染について陽性である、並びに / 或いは、
- c) 少なくとも以下に概説するADの前駆期を示し得る軽度認知障害 (MCI) の兆候を示す。

【 0 0 8 1 】

HSV-1感染に陽性である対象の同定

当業者は、HSV感染は、一般的に対象の外観から診断可能な明確な病状を引き起こすことを認識している。一般的に、皮膚や粘膜の感染により、顔および口 (口腔顔面ヘルペス)、性器 (性器ヘルペス)、または手 (ヘルペス性ひょう疽) に影響する可能性がある。ウイルスが目に感染し損傷したり (ヘルペス性角膜炎)、ウイルスが中枢神経系に侵入し脳を損傷すると (ヘルペス脳炎)、より深刻な障害が起こる。

【 0 0 8 2 】

すべての場合において、HSVは、免疫系によって身体から除去されることはない。ウイルスは、一次感染に続き、一次感染部位において神経に侵入し、ニューロンの細胞体に移行し、神経節に潜伏する (Roizman et al. Herpes Simplex Viruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields Virology. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2502-2601 (2006) 参照)。

【 0 0 8 3 】

一次感染の結果として、身体は、侵入した特定の型のHSVに対する抗体を産生し、その型による感染が他の部位で後に起こらないようにする。特にHSV-1に感染した個体において、口の感染後の抗体陽転により、目のひょう疽、性器ヘルペス、眼ヘルペスといった更なるHSV-1感染を防ぐことができる。前もってHSV-1の抗体陽転が起こっていると、それ以降のHSV-2感染による症状が軽減されるようであるが、HSV-2に感染する可能性は依然として存在する。

【 0 0 8 4 】

したがって、本発明によるADを有している対象またはADを有していると疑われる対象におけるHSV-1感染を同定するためのHSV検査は、HSV-1感染をHSV-2感染と区別するのに適しており、HSVポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 検査、またはHSV抗原検出検査、またはHSV-1 IgMの迅速検査、またはHSV-1 IgGの迅速検査からなる群より選択される。当業者は、これらの検査、そして確実にHSV-1感染とHSV-2感染とを区別するにはこれらの検査をどのように利用したらよいかを知っている。

【 0 0 8 5 】

対象におけるHSV-1感染の同定に使用できる例示的な検査を、以下より詳細に説明する

10

20

30

40

50

。

・ヘルペスウイルス抗原の検出検査：新鮮なただれ箇所から細胞を掻き取り、その後、顕微鏡スライド上に塗抹する。この検査は、ヘルペスウイルスに感染した細胞の表面上のマーカ（抗原と呼ばれる）を検出する。この検査は、ウイルス培養と共にまたはウイルス培養に代えて行うことができる。

・HSV PCR検査：PCR検査は、ただれ箇所から得た細胞または体液、あるいは血液、あるいは脊髄液などの他の体液で実施できる。PCRは、HSVウイルス自体の遺伝物質（DNA）を検出する。この検査は、HSV-1感染とHSV-2感染を区別することが可能である。PCR検査は、多くの場合、皮膚のただれに対して実施するものではなく、ヘルペスが脳のあたりで感染を起こしかねないようなまれなケースで、脊髄液を検査するのに最善の方法である。

・HSV-1 IgMおよびHSV-1 IgGの迅速検査：HSV-1 IgM抗体の検出により、急性または最近のHSV-1感染の効果的な診断が可能になる。血清中のHSV-1 IgG抗体の存在は、以前に暴露したこととあるという指標である。HSV-1 IgGが大きく増加するのは、再活性化、あるいは現在または最近感染したという指標である。単純ヘルペスウイルス（HSV-1）IgM検査カセットおよびHSV-1 IgG検査カセットは、それぞれ、ヒト血清または血漿試料中のIgM抗体およびIgG抗体を検出するのに使用される2種類の血清検査装置である。これら2つのHSV-1スクリーニング検査は、対象の試料をスクリーニングすることを意図している。

#### 【0086】

HSV-1感染に罹患している患者を確実に同定するためのイムノ糖タンパク質G特異的な抗体（IgG）を用いるHSV試験は、98%を超える特異性をもってHSV-1感染をHSV-2感染から区別する(Ashley RL, et. al., "Comparison of Western blot (immunoblot) and glycoprotein G-specific immunodot enzyme assay for detecting antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2 in human sera". J. Clin. Microbiol. 26 (4): 662-7. PMC 266403. PMID 2835389, (1998)参照)。

#### 【0087】

従って、表現「HSV試験により臨床的に検査した」とは、本発明の文脈では、HSV-1感染を有する対象を同定するための上記のHSV検査のいずれかの実施を指す。

#### 【0088】

MCIを有する対象の同定

少なくともMCIの兆候を示す対象であり、これによりADを有していると疑われる対象であると同定するには、当業者による臨床検査により対象において以下の症状が明示されていなくてはならない(M. S. Albert et al., The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup, Alzheimer's & Dementia (2011) 1-10)に基づく)。

#### 【0089】

MCIを有する対象の症状として、以下の事柄が挙げられる。

- ・一度に複数のタスクを実行するのが困難である。
- ・問題を解決することが困難である。
- ・最近の出来事や会話を忘れる。
- ・困難な活動を実施するのに以前よりも時間がかかる。

#### 【0090】

したがって、本発明にかかる好ましい実施形態では、ADを治療する方法において使用するために本明細書で提供するHPIを投与する対象は、臨床検査において、軽度認知障害について少なくとも以下の症状が明示されている。

- ・一度に複数のタスクを実行するのが困難である。
- ・問題を解決することが困難である。
- ・最近の出来事や会話を忘れる。
- ・困難な活動を実施するのに以前よりも時間がかかる。

#### 【0091】

10

20

30

40

50

従って、別の実施形態では、本発明は、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、式(1)のHPIを提供する。ここで、前記対象は、臨床検査において、軽度認知障害について少なくとも以下の症状を明示しており、

- ・ 認知の変化
- ・ 1つまたは複数の認知領域における障害
- ・ 機能的能力の独立性の維持
- ・ 認知症ではない

かつ、前記対象は、HSV試験により臨床的に検査すると、HSV-1感染に陽性である。

【0092】

10

更に、MCIを診断するための基準は以下の通りである。

【0093】

認知の変化について

対象の以前のレベルと比較して、認知の変化に関し懸念があるという証拠が必要である。この懸念は、対象自身、対象を良く知る情報提供者、または対象を観察した熟練臨床医から得ることができる。

【0094】

1つまたは複数の認知領域における障害について

- ・ 1つ以上の認知領域における障害
- ・ 1つまたは複数の認知領域における成績が、対象の年齢および学歴から推測されるよりも大きく低下しているという証拠が必要である。評価を繰り返し行うのが可能な場合、成績の低下は、時間の経過とともに明らかでなくてはならない。この変化は、記憶、実行機能、注意、言語、視覚による空間把握能力等の種々の認知領域で発生し得る。エピソード記憶障害（すなわち、新しい情報を学習し、保持する能力の障害）は、その後病状が進行しADと診断されるMCI患者に最も一般的に見られる（いわゆるADコンバータ）。

20

【0095】

機能的能力の独立性の維持について

MCIを有する対象は、一般的に、料金の支払い、食事の用意、店での買い物、といった複雑な機能的タスクを実行するのに軽度の問題を抱えている。彼らは、過去に比べて、そのような活動を行うのにより多くの時間がかかり、効率が悪くなり、間違いが多くなり、日常生活における機能を維持している。

30

【0096】

認知症ではないことについて

これらの認知の変化は、社会的または職業的な機能障害の範囲が軽度から有意程度でなくてはならない。MCIの診断には各個人における変化があったという証拠が必要なことを強調する。各個人が一度しか評価されていない場合、認知変化があったというには、その個人の歴史および/または認知能力がその個人に期待されるレベルを超えて悪化しているという証拠から推測する必要がある。連続評価が最適である。

【0097】

40

更に特定の実施形態では、本発明は、HSV-1を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、一般式(1)のHPIまたはその医薬的に許容される誘導体もしくは立体異性体、並びにそれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、および水和物を提供する。ここで、前記対象は、上述したエクスピボHSV検査に陽性で、かつ、特定の遺伝因子であるアポリポタンパク質E遺伝子の4型アレル（APOE4）を保有する、つまり当業者に公知のAPOE遺伝子型検査により調べたエクスピボ静脈血試料においてAPOE4に陽性である。

【0098】

よって、本発明者らは、治療アプローチのためのADにおけるHSV-1感染について示し、特定の遺伝因子であるAPOE遺伝子の4型アレルを保有する、つまりAPOE遺伝子型検査にお

50

いてAPOE4に陽性である個人ではADの症状を起こすリスクが強くなることを発見した。

【0099】

この文脈で、表現「特定の遺伝因子」とは、ADの原因となる役割に関連することが知られている前記遺伝子中に存在する多型、例えば、APOE遺伝子の4バリエーションを意味する。

【0100】

更なる特定の実施形態では、本発明は、HSV-1を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、一般式(I)のHPIまたはその医薬的に許容される誘導体もしくは立体異性体、並びにそれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、および水和物を提供する。ここで前記対象は、エクスピボHSV検査においてHSV-1感染に陽性で、かつ、当業者に公知のエクスピボPSEN1検査においてPSEN1に陽性である。

10

【0101】

「PSEN1」は、PSEN1遺伝子によってコードされるヒトにおけるタンパク質であるプレセニリン1(PS-1)を表す。プレセニリン1は、細胞内の様々なタンパク質のタンパク質分解を媒介するプレセニリン複合体の4つのコアタンパク質の1つである(ガンマセクレターゼを含む)。当業者は、ガンマセクレターゼがの生成およびその蓄積において非常に重要な役割を果たしていると考えられていること、および、ガンマセクレターゼは、対象においてアミロイド前駆体タンパク質からADが発症することに関連し、よってADの進行や症状が悪化することに関する信頼性の高い指標であることを認識している。当業者は、PSEN1検査で陽性である対象は、ADを有するか、またはADを有することが疑われることを認識している。

20

【0102】

別の特定の実施形態では、本発明は、HSV-1を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、一般式(I)のHPIまたはその医薬的に許容される誘導体もしくは立体異性体、並びにそれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、および水和物を提供する。ここで前記対象は、当業者に公知のエクスピボTau/A42検査においてA42およびP-タウの存在について陽性である。

【0103】

この点に関し、当業者は、エクスピボTau/A42検査に陽性であることが、対象におけるA42およびP-タウの存在を反映していることによって、当該対象はADを有しているかADを有していると疑われることを認識している。

30

【0104】

上述したように、HSV-1感染は、ADの2つの主な神経病理的な特徴、すなわち老人斑および神経原線維変化に関連する。

【0105】

具体的には、本発明者らは、本発明にかかる式(I)のHPIによりAおよび/またはP-タウの蓄積を標的とすることで、HSV-1を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを改善することを見出した。

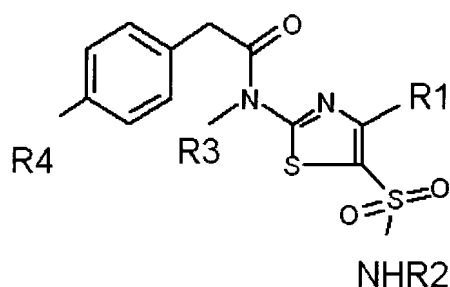
40

【0106】

よって、好ましい実施形態では、本発明は、ADを治療する方法における、下記の一般式(I)のHPIまたはその医薬的に許容される誘導体もしくは立体異性体の使用に関する。

【0107】

## 【化 3】



式(I)

10

## 【0108】

式中、

- R1は、水素、C1-C4アルキル、もしくはシクロアルキルから選択され、および/または、
- R2は、水素、C1-C4アルキル、もしくはシクロアルキルから選択され、および/または、
- R3は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアリル、もしくはアルコキシアリルから選択されおよび/または
- R4は、置換もしくは非置換のヘテロアリールもしくはアリールから選択され；

20

ここで、

シクロアルキル基は、3～8個の炭素原子を含有する非芳香族環系を表し、ここで、該環内の1つまたは複数個の炭素原子は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、もしくはNR'である基で置換され得る；

-R'は、独立して、H、ハロアルキル、ヒドロキシアリル、アルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであり；

アリール基は、場合により1つまたは複数の置換基R''で置換され得る5～10個の炭素原子を有する芳香族基を表し；

-R''は、独立して、H、-CO<sub>2</sub>R'、-CONHR'、-CO-アルキル、-CN、アルキル、アルコキシ、-OH、-SH、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、ヒドロキシアリル、ヘテロアリール、もしくはアリールであり；

30

ヘテロアリール基は、O、N、およびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有し、他の芳香族環と縮合してもよい5員または6員の複素環基を表す。

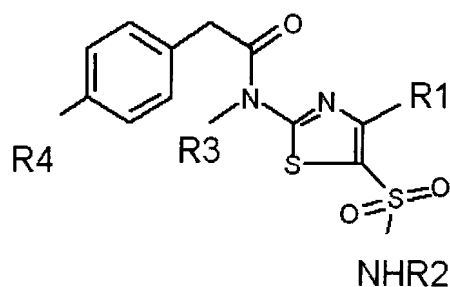
## 【0109】

別の実施形態では、本発明は、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、下記の一般式(I)のHPIまたはその医薬的に許容される誘導体もしくは立体異性体を提供する。

## 【0110】



## 【化 4】



式(I)

10

## 【 0 1 1 1】

式中、

-R1は、水素、C1-C4アルキル、もしくはシクロアルキルから選択され、および/または、  
 -R2は、水素、C1-C4アルキル、もしくはシクロアルキルから選択され、および/または、  
 -R3は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアリル、もしくはアルコキシアリルから選択され、および/または、  
 -R4は、置換もしくは非置換のヘテロアリールもしくはアリールから選択され；

20

ここで、

シクロアルキル基は、3～8個の炭素原子を含有する非芳香族環系を表し、ここで、該環内の1つまたは複数個の炭素原子は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、もしくはNR'である基で置換され得る；

-R'は、独立して、H、ハロアルキル、ヒドロキシアリル、アルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであり；

アリール基は、場合により1つまたは複数の置換基R''で置換され得る5～10個の炭素原子を有する芳香族基を表し；

-R''は、独立して、H、-CO<sub>2</sub>R'、-CONHR'、-CO-アルキル、-CN、アルキル、アルコキシ、-OH、-SH、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、ヒドロキシアリル、ヘテロアリール、もしくはアリールであり；

30

ヘテロアリール基は、O、N、およびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有し、他の芳香族環と縮合してもよい5員または6員の複素環基を表す。

## 【 0 1 1 2】

更に特定の実施形態では、本発明は、ADを治療する方法における、一般式(I)の化合物の医薬的に許容される塩、溶媒和物、および水和物の使用に関する。

## 【 0 1 1 3】

別の特定の実施形態では、本発明は、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象において、ADを治療する方法における、一般式(I)の化合物の医薬的に許容される塩、溶媒和物、および水和物の使用に関する。

40

## 【 0 1 1 4】

驚くべきことに、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの特定の結晶性モノメシレート水和物塩は、前記結晶性モノメシレート水和物塩が特定のPSD(粒径分布)、PSR(粒径範囲)、およびSSA(比表面積)を有する場合、得られるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基のPK/PDインビボプロファイルが有利であることが本発明者らによって見出された。

## 【 0 1 1 5】

得られるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-

50

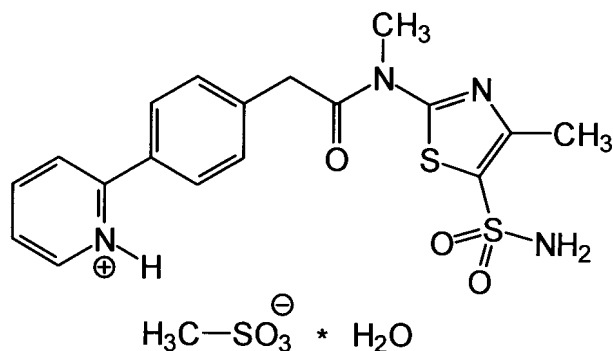
(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基は、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート水和物を投与することにより得られる薬理的に活性な成分である。

【0116】

よって、本発明は、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、下記の式の結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物にも関する。

【0117】

【化5】



【0118】

ここで、該結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の粒子は、1~500 μmの粒径範囲、かつd(0.1) 2~100 μm, d(0.5) 30~210 μmおよびd(0.9) 70~400 μmによって規定される粒径分布、並びに1.0 m<sup>2</sup>/g未満の比表面積を有する。

【0119】

好ましい実施形態では、結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドメシレート水和物の粒子の粒径は、1 μm~500 μmの範囲内、好ましくは1.5 μm~450 μmの範囲内、そしてより好ましくは2 μm~400 μmの範囲内にある。よって、該メシレート水和物の粒径範囲(PSR)は、1.0 μm~500 μm、好ましくは1.5 μm~450 μm、より好ましくは2.0 μm~400 μm、更により好ましくは2.5 μm~300 μm、そして最も好ましくは3.0 μm~250 μmである。PSRについて全く言及されていない、または、PSRの規定値を記述することなくPSRの言及がある場合、1~500 μmの粒径範囲のことを指す。

【0120】

別の好ましい実施形態では、結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメシレート水和物の粒子の粒径分布は、以下の特徴を有する：d(0.1) 4~100 μm, d(0.5) 30~210 μmおよびd(0.9) 70~400 μm、より好ましくはd(0.1) 6~95 μm, d(0.5) 50~200 μmおよびd(0.9) 100~390 μm、更により好ましくはd(0.1) 7~90 μm, d(0.5) 70~190 μmおよびd(0.9) 130~380 μm、更により好ましくはd(0.1) 8~85 μm, d(0.5) 80~185 μmおよびd(0.9) 160~370 μm、更により好ましくはd(0.1) 9~80 μm, d(0.5) 90~180 μmおよびd(0.9) 180~360 μm、更により好ましくはd(0.1) 10~75 μm, d(0.5) 100~175 μmおよびd(0.9) 200~350 μmおよび最も好ましくはd(0.1) 11~70 μm, d(0.5) 110~170 μmおよびd(0.9) 220~340 μm。

【0121】

10

20

30

40

50

さらに、別の好ましい実施形態では、結晶粒子の比表面積は、 $1.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満、より好ましくは $0.9 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満、更により好ましくは $0.8 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満、更により好ましくは $0.7 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満、更により好ましくは $0.6 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満、更により好ましくは $0.5 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満、更により好ましくは $0.4 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満、そして最も好ましくは、粒子のSSAは $0.3 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満である。

【0122】

本発明の特定の態様では、前記比表面積は、典型的には、約 $0.01 \sim 0.06 \text{ m}^2/\text{g}$ より大きく、下限値は特に重要でない。

【0123】

本発明の別の態様では、比表面積は、 $0.01 \sim 0.99 \text{ m}^2/\text{g}$ の範囲内、好ましくは $0.05 \sim 0.99 \text{ m}^2/\text{g}$ の範囲内、更により好ましくは $0.06 \sim 0.99 \text{ m}^2/\text{g}$ の範囲内、最も好ましくは $0.06 \sim 0.29 \text{ m}^2/\text{g}$ の範囲内にある。

【0124】

本明細書において、表現「モノメシレートー水和物」、または「結晶性モノメシレートー水和物」、または「モノメタンスルホン酸ー水和物」、または「結晶性モノメタンスルホン酸ー水和物」、または「結晶性N-[5-(アミノ-スルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメシレートー水和物」、または「N-[5-(アミノ-スルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸ー水和物」は、本明細書で定義したPSD、PSR、およびSSAを有する結晶性N-[5-(アミノ-スルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸ー水和物を指す。よって、これらの表現は、本発明に係る特定のモノメシレートー水和物塩を指し、表現「N-[5-(アミノ-スルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基」、「遊離塩基形態」、および「遊離塩基」は、N-[5-(アミノ-スルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基形態で、ヒトの体内においてN-[5-(アミノ-スルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの薬理的に活性な形態を指す。

【0125】

上記で開示した合成方法に従って得られる結晶性N-[5-(アミノ-スルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメシレートー水和物は、医薬組成物を調製するのに用いられ、ここで、該結晶性N-[5-(アミノ-スルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメシレートー水和物は、本明細書に規定の粒径分布(PSD)、比表面積(SSA)、および粒径範囲(PSR)を有する。

【0126】

粒径範囲、粒度分布、および比表面積は種々の技術によって調節可能で様々な値が考えられるので、当業者にとって、本明細書で規定するPSD、SSA、およびPSRの範囲が医薬組成物を調製するために最適であるということは、予測不可能であった。特に、当業者にとって、本明細書で規定するN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレートー水和物塩のPSD、SSA、およびPSRの範囲が、図3~7に例示的に示すような薬理的に活性な遊離塩基形態の有利なPK/PDインビボプロファイルをもたらすということは、予測不可能であった。これらの図は、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレートー水和物塩として、単回投与または複数回投与のいずれかで経口投与したときに得られる遊離塩基形態の例示的なインビボPK/PDインビボプロファイルを示す。

【0127】

本発明に係るN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの特定の結晶性モノメシレートー水和物塩を含む錠剤の更なる利点は、かかる錠剤が、本明細書で規定するPSD、PSR、およびSSAを有

するN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の結晶形態の粒径分布に基づく最適溶解速度を有するので、本剤が、錠剤中にAPIとしてN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基形態またはその他の塩を有する場合よりもかなり迅速に血流に吸収され得るということである。更に、本発明に係る錠剤を用いて得られる驚くべき分散時間は、嚥下錠剤に有利である。更なる実施形態では、本発明に係る錠剤は、水中で分散させるために設けることもできる。

【0128】

上述の観点から、溶出の挙動は、活性医薬成分について得られるインビボでの生体利用効率の特性に直接関連し得ることを当業者は理解する。従って、本発明の錠剤における結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の溶出特性に基づき、高い絶対生体利用効率が期待できる。

10

【0129】

従って、本発明は、驚くべきことにかつ予想外に、本明細書で規定するPSD、PSR、およびSSAを有する結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の、化学的に安定でかつ経口投与可能で、以下の特徴を有する医薬組成物をも提供する：本発明の医薬組成物を投与したときに得られるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基形態の絶対生体利用効率が少なくとも40~90%、好ましくは50~90%、より好ましくは60~85%である。

20

【0130】

更に別の態様では、本発明は、驚くべきことにかつ予想外に、本明細書で規定するPSD、PSR、およびSSAを有する結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の、化学的に安定でかつ経口投与可能で、以下の特徴を有する医薬組成物をも提供する：本発明の医薬組成物を投与したときに得られるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基形態の絶対生体利用効率が>40%、好ましくは>50%、より好ましくは>70%、さらに好ましくは>80%、最も好ましくは>90%である。

30

【0131】

更に別の態様では、本発明は、明細書に記載の医薬組成物であって、本明細書で規定するPSD、PSR、およびSSAを有する結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の粒子を含有する医薬組成物を投与したときに得られるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基形態が、70%±30%の絶対生体利用効率を達成するのに効果的な医薬組成物を提供する。ここで、当該医薬組成物は、上記遊離塩基当量として少なくとも5mg、好ましくは少なくとも10 mg、より好ましくは少なくとも20 mg、最も好ましくは少なくとも25 mgの上記アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物を含有する。

40

【0132】

本発明の更に別の態様では、得られるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基形態は、ヒトにおいて70%±30%の前記絶対生体利用効率を達成する。

【0133】

本発明の文脈では、表現「生体利用効率」は、吸収の下位概念を指す。生体利用効率とは、本発明の結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物を経口投

50

与した結果、その一部が、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基形態として、対象の体内循環に到達する効率を言う。定義上、ある薬剤を静脈内に投与する場合、その生体利用効率は100%である。しかし、薬剤を（経口など）他の経路を介して投与する場合、その生体利用効率は、一般的に（不完全な吸収および初回通過代謝のため）減少し、個人ごとに異なることがある。生体利用効率は、非静脈内投与について投与量を計算する際に考慮しなくてはならないため、薬物動態において不可欠なツールの一つである。

【0134】

本明細書で定義したPSR、PSD、およびSSAを有するN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート水和物塩は、より良い長期安定性および所望の放出動態を示し、そして医薬組成物から放出される長期安定性が、当業者に公知の他のN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの塩(他のメシレート塩も含む)より優れている。

10

【0135】

よって、本発明のモノメシレート水和物塩は、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において有用である。

【0136】

本発明に係る好ましい医薬組成物は、好ましくは5~70重量%、より好ましくは10~30重量%の結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物を含み(百分率で示すデータは全製剤の重量に対する重量パーセントである)、ここで、PSD、PSR、およびSSAは本明細書で定義した通りである。当該医薬組成物は、通常2~600 mg、好ましくは5~500 mg、より好ましくは10~300 mg、特に好ましくは20~200 mgの結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物を含む、ここで、PSD、PSR、およびSSAは上述の通りである。

20

【0137】

本発明の特に好ましい医薬組成物は、5%~30%の結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物を含み、ここで、PSD、PSR、およびSSAは本明細書で定義した通りであり、そして好ましくは、粒径分布が $d(0.1)$  2~100  $\mu\text{m}$ 、 $d(0.5)$  30~210  $\mu\text{m}$  および $d(0.9)$  70~400  $\mu\text{m}$  かつ粒子の比表面積が $1.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満で規定され、そしてより好ましくは粒径分布が $d(0.1)$  10~75  $\mu\text{m}$ 、 $d(0.5)$  100~175  $\mu\text{m}$ 、 $d(0.9)$  200~350  $\mu\text{m}$  かつ粒子の比表面積が $0.3 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満で規定され、該医薬組成物は、5%~10%のクロスカルメロースナトリウム、0.5~0.7%のステアリン酸マグネシウム、40%~70%の微結晶性セルロース、10%~20%のマニトール、および0.5%~1%のコロイド無水シリカも含む。

30

【0138】

本発明の特に好ましい別の医薬組成物は、好ましくは30~90重量%より好ましくは50~70重量%の結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物を含み、ここで、PSD、PSR、およびSSAは本明細書で定義した通りであり、そして好ましくは粒径分布が $d(0.1)$  2~100  $\mu\text{m}$ 、 $d(0.5)$  30~210  $\mu\text{m}$  および $d(0.9)$  70~400  $\mu\text{m}$  かつ粒子の比表面積が $1.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満で規定され、そしてより好ましくは粒径分布が $d(0.1)$  10~75  $\mu\text{m}$ 、 $d(0.5)$  100~175  $\mu\text{m}$ 、 $d(0.9)$  200~350  $\mu\text{m}$  かつ粒子の比表面積が $0.3 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満で規定される(百分率で示すデータは全製剤の重量に対する重量パーセントである)。該医薬組成物は、単回投与で、通常、遊離塩基当量として20~750 mg、そして好ましくは遊離塩基当量として50~500 mg、特に好ましくは遊離塩基当量として50~250 mgの結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]

40

50

アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物を含む、ここで、PSD、PSR、およびSSAは本明細書で定義した通りである。

【0139】

本明細書での記載では、本発明の医薬組成物、特に錠剤製剤としての組成物におけるAP Iとしての結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物について規定するmgの量は、遊離塩基当量として表記され、これは、結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の含有量が、表記値よりも約1.3倍高いことを意味する。これは、インビボで薬理的に活性な形態は、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基形態であるにもかかわらず、投与は本発明に特徴的なPSD、PSR、およびSSAを有するモノメシレート一水和物塩の形態で行われるという事実による。

10

【0140】

従って、本明細書および特許請求の範囲において、結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物に関する文脈で使用される表現「遊離塩基当量」は、薬理的に活性な形態の量、つまり、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基形態として計算される量を指す。

20

【0141】

特に、本明細書に記載の特徴的な規定のPSR、PSD、およびSSAを有するN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート一水和物塩は、これを含む本発明に係る医薬組成物を投与したとき、遊離塩基形態として特徴的なインビボPK/PDプロファイルを示す。

【0142】

N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基形態のヒトの身体への暴露量は、高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)によって、血漿や尿といった体液における薬物動態パラメータの変化を観察することで測定し得る。最も一般的なパラメータは、 $C_{max}$ 、いわゆる曲線下面積(AUC)、および終末相半減期( $t_{1/2Z}$ )である。ここで、当業者は、これらのパラメータは、適切な生物学的分析方法、例えば、血漿から分析物を分離する適切な抽出方法と結びつけた正規の液体クロマトグラフィートリプル四重極質量分析に基づく方法、を用いて、十分な感度、特異性、ばらつき、安定性、再現性を持って決定されることを理解する。例えば、AUC値は、台形法を用い、0~24時間の値より計算できる。

30

【0143】

例えば、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート一水和物塩の投与後、適切なHPLC法により血液において測定される血中濃度は、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基の形態で増加し、その後到達する濃度のピーク値が $C_{max}$ であり、その $C_{max}$ に到達するまでにかかる時間を $t_{max}$ という。血漿中濃度曲線下面積(曲線下面積、AUCと略記する)は、別の有用な測定値であり、一定の期間例えば0~24時間、または0~ にわたり、体循環における遊離塩基の薬物暴露量を表す。

40

【0144】

平均 $C_{max}$ 値は、調査中の対象群の全メンバーについてのN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基濃度の最高観測値を平均することで導かれる。

【0145】

平均 $C_{max,ss}$ 値は、調査中の対象群の全メンバーについての定常状態におけるN-[5-(ア

50

ミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基濃度の最高観測値を平均することで導かれる。

【0146】

特定の態様では、本発明は、上述の医薬組成物であって、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート水和物塩が、対象におけるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基の平均最大血漿濃度(平均 $C_{max}$ )について下記a)~g)の少なくとも1つを達成するのに有効である医薬組成物を提供する：

- a) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として40 mgの用量につき $608 \pm 184 \text{ ng/ml}$ 、ここで前記用量は単回経口投与量である； 10
- b) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として80 mgの用量につき $1306 \pm 125 \text{ ng/ml}$ 、ここで前記用量は単回経口投与量である；
- c) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として160 mgの用量につき $2613 \pm 1341 \text{ ng/ml}$ 、ここで前記用量は単回経口投与量である；
- d) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として240 mgの用量につき $3600 \pm 752 \text{ ng/ml}$ 、ここで前記用量は単回経口投与量である； 20
- e) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として320 mgの用量につき $4648 \pm 1813 \text{ ng/ml}$ 、ここで前記用量は単回経口投与量である；
- f) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として400 mgの用量につき $6926 \pm 1656 \text{ ng/ml}$ 、ここで前記用量は単回経口投与量である；
- g) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として480 mgの用量につき $6921 \pm 2190 \text{ ng/ml}$ 、ここで前記用量は単回経口投与量である。 30

【0147】

更に別の特定の態様では、本発明は、上述の医薬組成物であって、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート水和物塩が、対象におけるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]の遊離塩基の平均最大血漿濃度(平均 $C_{max}$ )について下記a)~g)の少なくとも1つを達成するのに有効である医薬組成物を提供する：

- a) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として40 mgの用量につき $608 \pm 184 \text{ ng/ml}$ 、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として40 mgの用量につき $10090 \pm 3114 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ の $AUC_{0-24h}$ を達成するのに有効である、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $72 \pm 3 \text{ h}$ である、ここで前記用量は単回経口投与量である； 40
- b) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として80 mgの用量につき $1306 \pm 125 \text{ ng/ml}$ 、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として80 mgの用量につき $21940 \pm 2057 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ の $AUC_{0-24h}$ を達成するのに有効である、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $74 \pm 5 \text{ h}$ である、 50

ここで前記用量は単回経口投与量である；

c) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として160 mgの用量につき $2613 \pm 1341$  ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として160 mgの用量につき $40470 \pm 16700$  ng-h/mlの $AUC_{0-24h}$ を達成するのに有効である、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $63 \pm 6$  hである、ここで前記用量は単回経口投与量である；

d) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として240 mgの用量につき $3600 \pm 752$  ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として240 mgの用量につき $59610 \pm 12770$  ng-h/mlの $AUC_{0-24h}$ を達成するのに有効である、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $64 \pm 5$  hである、ここで前記用量は単回経口投与量である；

e) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として320 mgの用量につき $4648 \pm 1813$  ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として320 mgの用量につき $76250 \pm 27630$  ng-h/mlの $AUC_{0-24h}$ を達成するのに有効である、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $57 \pm 3$  hである、ここで前記用量は単回経口投与量である；

f) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として400 mgの用量につき $6926 \pm 1656$  ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として400 mgの用量につき $104800 \pm 25740$  ng-h/mlの $AUC_{0-24h}$ を達成するのに有効である、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $57 \pm 4$  hである、ここで前記用量は単回経口投与量である；

g) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として480 mgの用量につき $6921 \pm 2190$  ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として480 mgの用量につき $112800 \pm 34260$  ng-h/mlの $AUC_{0-24h}$ を達成するのに有効である、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $53 \pm 4$  hである、ここで前記用量は単回経口投与量である。

#### 【0148】

更に別の特定の態様では、本発明は、上述の医薬組成物であって、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート一水和物塩が、対象におけるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基の定常状態平均最大血漿濃度(平均 $C_{max,ss}$ )について下記a)~c)の少なくとも1つを達成するのに有効である医薬組成物を提供する；

a) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として25mgの用量につき $1358 \pm 167$  ng/ml、ここで、前記値は前期用量を21日間1日1回投与した後に達成された定常状態の値である；

b) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として100 mgの用量につき $6358 \pm 1701$  ng/ml、ここで、前記値は前期用量を21日間1日1回投



与した後に達成された定常状態の値である；

c) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として200 mgの用量につき $9987 \pm 2608 \text{ ng/ml}$ 、ここで、前記値は前期用量を21日間1日1回投与した後に達成された定常状態の値である。

#### 【0149】

更に別の特定の態様では、本発明は、上述の医薬組成物であって、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート一水和物塩が、対象におけるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基の定常状態平均最大血漿濃度(平均 $C_{\text{max}, \text{ss}}$ )について下記a)~g)の少なくとも1つを達成するのに有効である医薬組成物を提供する；

a) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として25mgの用量につき $1358 \pm 167 \text{ ng/ml}$ 、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として25mgの用量につき、対象において $23430 \pm 3020 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ のAUC<sub>ss</sub>を達成するのに有効であり、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $69 \pm 6 \text{ h}$ である、ここで、前記値は前期用量を21日間1日1回投与した後に達成された定常状態の値である；

b) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として100 mgの用量につき $6358 \pm 1701 \text{ ng/ml}$ 、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として100 mgの用量につき、対象において $108800 \pm 28610 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ のAUC<sub>ss</sub>を達成するのに有効であり、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $60 \pm 4 \text{ h}$ である、ここで、前記値は前期用量を21日間1日1回投与した後に達成された定常状態の値である；

c) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として200 mgの用量につき $9987 \pm 2608 \text{ ng/ml}$ 、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として200 mgの用量につき、対象において $168500 \pm 37970 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ のAUC<sub>ss</sub>を達成するのに有効であり、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $57.19 \pm 5.451 \text{ h}$ である、ここで、前記値は前期用量を21日間1日1回投与した後に達成された定常状態の値である。

#### 【0150】

更に別の特定の態様では、本発明は、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法であって、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基の平均最大血漿濃度(平均 $C_{\text{max}}$ )について下記a)~g)の少なくとも1つがヒトにおいて達成される方法を提供する；

a) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として40 mgの用量につき $608 \pm 184 \text{ ng/ml}$ 、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として40 mgの用量につき $10090 \pm 3114 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ のAUC<sub>0-24h</sub>、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $72 \pm 3 \text{ h}$ である；

b) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量と

して80 mgの用量につき $1306 \pm 125 \text{ ng/ml}$ 、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として80 mgの用量につき $21940 \pm 2057 \text{ ng-h/ml}$ の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $74 \pm 5 \text{ h}$ である；

c) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として160 mgの用量につき $2613 \pm 1341 \text{ ng/ml}$ 、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として160 mgの用量につき $40470 \pm 16700 \text{ ng-h/ml}$ の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $63 \pm 6 \text{ h}$ である；

d) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として240 mgの用量につき $3600 \pm 752 \text{ ng/ml}$ 、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として240 mgの用量につき $59610 \pm 12770 \text{ ng-h/ml}$ の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $64 \pm 5 \text{ h}$ である；

e) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として320 mgの用量につき $4648 \pm 1813 \text{ ng/ml}$ 、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として320 mgの用量につき $76250 \pm 27630 \text{ ng-h/ml}$ の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $57 \pm 3 \text{ h}$ である；

f) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として400 mgの用量につき $6926 \pm 1656 \text{ ng/ml}$ 、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として400 mgの用量につき $104800 \pm 25740 \text{ ng-h/ml}$ の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $57 \pm 4 \text{ h}$ である；

g) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として480 mgの用量につき $6921 \pm 2190 \text{ ng/ml}$ 、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として480 mgの用量につき $112800 \pm 34260 \text{ ng-h/ml}$ の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $53 \pm 4 \text{ h}$ である、

ここで前記用量は単回経口投与量である。

#### 【0151】

更に別の特定の態様では、本発明は、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法であって、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基の定常状態平均最大血漿濃度(平均 $C_{\text{max}, \text{ss}}$ )について下記a) ~ c)の少なくとも1つがヒトにおいて達成される方法を提供する；

a) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として25mgの用量につき $1358 \pm 167 \text{ ng/ml}$ 、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として25mgの用量につき $23430 \pm 3020 \text{ ng-h/ml}$ の $\text{AUC}_{\text{ss}}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $69 \pm 6 \text{ h}$ である；

b) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量と

して100 mgの用量につき $6358 \pm 1701 \text{ ng/ml}$ 、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として100 mgの用量につき $108800 \pm 28610 \text{ ng-h/ml}$ のAUC<sub>ss</sub>、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $60 \pm 4 \text{ h}$ である；

c) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として200 mgの用量につき $9987 \pm 2608 \text{ ng/ml}$ 、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として200 mgの用量につき $168500 \pm 37970 \text{ ng-h/ml}$ のAUC<sub>ss</sub>を達成するのに有効であり、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $57.19 \pm 5.451 \text{ h}$ である、

10

ここで、前記値は前期用量を21日間1日1回投与した後に達成された定常状態の値である。

【0152】

本発明の更に別の特定の態様では、前記N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基の平均最大血漿濃度(平均 $C_{max}$ )がヒトにおいて達成される。

【0153】

本発明の更に別の特定の態様では、前記N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基の定常状態平均最大血漿濃度(平均 $C_{max,ss}$ )がヒトにおいて達成される。

20

【0154】

本発明の更に別の特定の態様では、前記AUC<sub>0-24h</sub>、AUC<sub>0-</sub>、および $t_{1/2z}$ がヒトにおいて達成される。

【0155】

本発明の更に別の特定の態様では、前記AUC<sub>ss</sub>および $t_{1/2z}$ がヒトにおいて達成される。

【0156】

本明細書および特許請求の範囲において使用される「AUC<sub>ss</sub>」は、リニアアップログダウン(linear up/log down)法により計算した定常状態(ss)にある投与間隔(tau)にわたる分析物対時間濃度曲線(analyte versus time concentration curve)下面積を指す。

30

【0157】

本明細書において使用される一般的な表現「AUC<sub>t<sub>1</sub>-t<sub>2</sub></sub>」は、リニアアップログダウン法により計算した $t_1$ 時点から $t_2$ 時点にわたる分析物対時間濃度曲線下面積を指す。例えばAUC<sub>0-24</sub>は、投与時点( $t_1=0$ )から投与後24時間の時点( $t_2=24\text{h}$ )までの分析物対時間濃度曲線下面積を指す。従って、AUC<sub>0-</sub>は、投与時点から無限大までの濃度を指し、これは下記のように算出する。

【0158】

【数1】

40

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-\text{last}} + \frac{C_{\text{last}}}{\lambda_z}$$

【0159】

式中、AUC<sub>0-last</sub>は、リニアアップログダウン法により算出した定量可能な最終濃度(last qualifiable concentration)の時点までの分析物対時間濃度曲線下面積として定義し、 $C_{\text{last}}$ は、定量可能な観察分析物の最終濃度(last qualifiable observed analyte concentration)として定義する。 $\lambda_z$ は、ln線形分析物濃度-時間曲線の終端点の線形回帰によ

50

って決定される見かけ最終消失速度定数である。

【 0 1 6 0 】

$C_{max}$  は、最大の観察分析物濃度であり、 $t_{max}$  は、各  $C_{max}$  に達するまでの時間であり、 $t_{1/2z}$  は、下記の式により計算される見かけ終末消失半減期として定義される。

【 0 1 6 1 】

【 数 2 】

$$t_{1/2z} = \frac{\ln(2)}{\lambda_z}$$

10

【 0 1 6 2 】

$\lambda_z$  は、上記と同じ定義である。

【 0 1 6 3 】

明細書および特許請求の範囲において、「 $t_{1/2z}$ 」は、 $t_{1/2z} = 0.693 / \lambda_z$  として計算した見かけ終末消失半減期を表す。 $\lambda_z$  は、見かけ終末消失速度定数 (apparent terminal elimination rate constant) である。

【 0 1 6 4 】

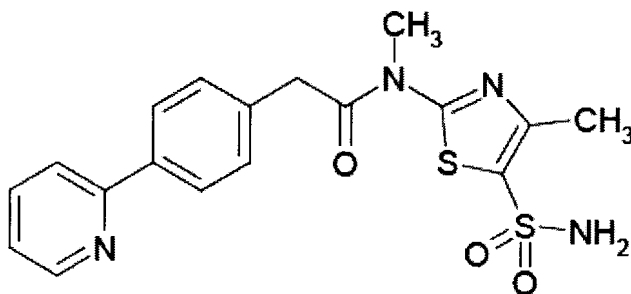
更に、本発明の N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート水和物塩が、本発明に係る錠剤製剤の API として使用されるが、一方、下記の式を有する N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基形態が、上記 N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート水和物塩を投与した後、好ましくは経口投与後に、得られる対象の体内において薬理的に活性な形態であることを注目すべきである。

20

【 0 1 6 5 】

【 化 6 】

30



40

【 0 1 6 6 】

更に、当業者は、本発明の医薬組成物にそれぞれ物理的または化学的な剤形の特性を持たせて、これらの物理的または化学的特性により、上記の本発明の具体的な態様で示す前記平均  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24h}$ 、 $AUC_{ss}$ 、 $AUC_{0-}$ 、および  $t_{1/2z}$  のいずれか 1 つを調整できることを理解する。

【 0 1 6 7 】

更に、本発明によれば、当業者は、対象が N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート水和物塩の投与前に食物を摂取すると、得られる N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミド

50

の遊離塩基のインビボPK/PDプロファイルが正に影響し得ることを理解している。よって、本発明によれば、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート水和物塩を空腹の対象に投与すると、得られるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基の吸収速度が低下し $t_{max}$ が遅延することが期待される。

【0168】

対照的に、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート水和物塩の投与の前に食物を摂取すると、適切なHPLC法による測定により得られるヒト血漿中のN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基の平均 $C_{max}$ が少なくとも約25%上昇し、そしてAUCが少なくとも約10%上昇し得る。 $t_{1/2z}$ は、一定のままである。

10

【0169】

本発明によれば、本明細書に開示した遊離塩基当量でN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート水和物塩を投与するのは、安全でそれを必要とする対象が耐えうるものである。N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート水和物塩を本明細書の開示に従い投与する限り、用量による有害事象は、予想されない。

20

【0170】

N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート水和物塩の合成方法についての更に詳細な情報、一般的な性質、およびその他の関連する背景情報は、WO2013/045491号から導くことができる。

【0171】

別の好ましい実施形態では、本発明は、ADを治療する方法における、一般式(I)のHPI、またはその医薬的に許容される誘導体もしくは立体異性体、並びにそれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、および水和物の使用に関する：

30

式中、

-R1は、水素、もしくはC1-C4アルキルから選択され、および/または、

-R2は、水素、もしくはC1-C4アルキルから選択され、および/または、

-R3は、水素、アルキル、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルから選択され、および/または、

-R4は、置換もしくは非置換のヘテロアリールもしくはアリールから選択され；

ここで、

シクロアルキル基は、3~8個の炭素原子を含有する非芳香族環系を表し、ここで、該環内の1つまたは複数個の炭素原子は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、もしくはNR'である基で置換され得る；

-R'は、独立して、H、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであり；

40

アリール基は、場合により1つまたは複数の置換基R''で置換され得る5~10個の炭素原子を有する芳香族基を表し；

-R''は、独立して、H、-CO<sub>2</sub>R'、-CONHR'、-CO-アルキル、-CN、アルキル、アルコキシ、-OH、-SH、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアリール、もしくはアリールであり；

ヘテロアリール基は、O、N、およびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有し、他の芳香族環と縮合してもよい5員または6員の複素環基を表す。

【0172】

特定の実施形態では、本発明は、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象ま

50

たはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、一般式(1)のHPIまたはその医薬的に許容される誘導体もしくは立体異性体、並びにそれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、および水和物を提供する；

式中、

-R1は、水素、もしくはC1-C4アルキルから選択され、および/または、

-R2は、水素、もしくはC1-C4アルキルから選択され、および/または、

-R3は、水素、アルキル、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルから選択され、および/または、

-R4は、置換もしくは非置換のヘテロアリールもしくはアリールから選択され；

ここで、

シクロアルキル基は、3～8個の炭素原子を含有する非芳香族環系を表し、ここで、該環内の1つまたは複数個の炭素原子は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、もしくはNR'である基で置換され得る；

-R'は、独立して、H、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであり；

アリール基は、場合により1つまたは複数の置換基R''で置換され得る5～10個の炭素原子を有する芳香族基を表し；

-R''は、独立して、H、-CO<sub>2</sub>R'、-CONHR'、-CO-アルキル、-CN、アルキル、アルコキシ、-OH、-SH、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアリール、もしくはアリールであり；

ヘテロアリール基は、O、N、およびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有し、他の芳香族環と縮合してもよい5員または6員の複素環基を表す。

【0173】

別の好ましい実施形態では、本発明は、ADを治療する方法における、一般式(1)のHPI、またはその医薬的に許容される誘導体もしくは立体異性体、並びにそれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、および水和物の使用に関する；

式中、

-R1は、水素から選択され、および/または、

-R2は、水素から選択され、および/または、

-R3は、水素、アルキル、もしくはシクロアルキルから選択され、および/または、

-R4は、置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択され、

ここで、

シクロアルキル基は、3～8個の炭素原子を含有する非芳香族環系を表し、ここで、該環内の1つまたは複数個の炭素原子は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、もしくはNR'である基で置換され得る；

-R'は、独立して、H、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであり；

アリール基は、場合により1つまたは複数の置換基R''で置換され得る5～10個の炭素原子を有する芳香族基を表し；

-R''は、独立して、H、-CO<sub>2</sub>R'、-CONHR'、-CO-アルキル、-CN、アルキル、アルコキシ、-OH、-SH、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアリール、もしくはアリールであり；

ヘテロアリール基は、O、N、およびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有し、他の芳香族環と縮合してもよい5員または6員の複素環基を表す。

【0174】

特定の実施形態では、本発明は、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、一般式(1)のHPIまたはその医薬的に許容される誘導体もしくは立体異性体、並びにそれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、および水和物を提供

10

20

30

40

50

する：

式中、

-R1は、水素から選択され、および/または、

-R2は、水素から選択され、および/または、

-R3は、水素、アルキル、もしくはシクロアルキルから選択され、および/または、

-R4は、置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択され、

ここで、

シクロアルキル基は、3～8個の炭素原子を含有する非芳香族環系を表し、ここで、該環内の1つまたは複数の炭素原子は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、もしくはNR'である基で置換され得る；

-R'は、独立して、H、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであり；

アリール基は、場合により1つまたは複数の置換基R''で置換され得る5～10個の炭素原子を有する芳香族基を表し；

-R''は、独立して、H、-CO<sub>2</sub>R'、-CONHR'、-CO-アルキル、-CN、アルキル、アルコキシ、-OH、-SH、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアリール、もしくはアリールであり；

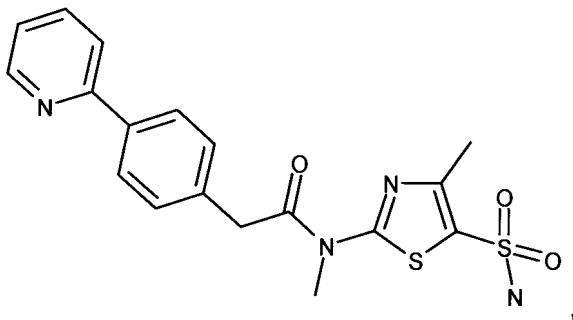
ヘテロアリール基は、O、N、およびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有し、他の芳香族環と縮合してもよい5員または6員の複素環基を表す。

【0175】

非常に特定の実施形態では、本発明は、ADを治療する方法におけるHPIとしての使用のための下記化合物、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドを提供する。

【0176】

【化7】



【0177】

別の非常に特定の実施形態では、本発明は、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象において、ADを治療する方法におけるHPIとしての使用のための下記化合物N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドを提供する。

【0178】

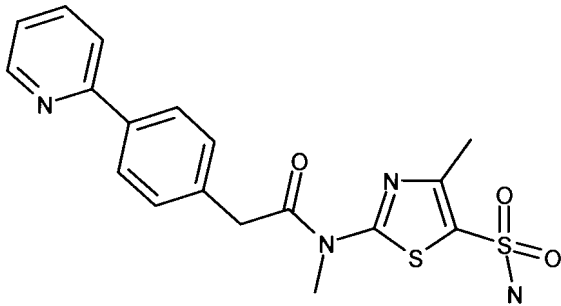
10

20

30

40

## 【化 8】



10

## 【0179】

本発明の更に好ましい実施形態では、一般式(1)のHPIまたはその医薬的に許容される誘導体もしくは立体異性体、並びにそれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物、あるいはそれらの機能的均等物は、HSV-1ヘリカーゼ/プライマーゼ複合体を阻害することによって改善されるという特徴を有するADを治療する方法における使用、特に、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象においてADを治療する方法における使用を意図している。

## 【0180】

20

一般式(1)の本発明のHPIについての本発明の文脈において、表現「機能的均等物」は、一般式(1)の化合物と密接に関連する誘導体化合物であって、HPIと同じ生化学的機能、つまりHSV-1のヘリカーゼ/プライマーゼ複合体活性を阻害することでHSV-1のDNA複製に作用するという機能を発揮する化合物を包含する。

## 【0181】

驚くべきことにかつ予想外に、本明細書で提供するHPIは、細胞培養アッセイにおいて、インビトロのHSV-1感染の間に起こる鍵となるADタンパク質であるA およびP-タウの蓄積を阻害するという点で、ヌクレオシド類似体ACVで処理したインビトロ細胞培養アッセイと直接比較してより優れた効果を発揮する。

## 【0182】

30

アミロイド斑および/または神経原線維変化の生体内画像/治療モニタリング

ADの病理学的な特徴、つまり対象の脳内におけるアミロイド斑(A を含む)の沈着/凝集および神経原線維変化(P-タウから成る)の存在の生体内検出は、該対象におけるADの検出、区別、及びモニタリング、並びにADの治療方法の有効性をモニタリングする可能性を開くものである(Small GW. et al., In vivo brain imaging of tangle burden in humans. J Mol Neurosci. 19(3):323-7 (2002))。

## 【0183】

この点で、親油性の高いトレーサー[<sup>18</sup>F]FDDNPが、神経原線維変化(P-タウを含む)およびいわゆる老人斑(A を含む)の両方に結合することが発見された(Shoghi-Jadid K. et al, Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry 10:24-35, (2002))。

40

## 【0184】

また、陽電子放射断層撮影(PET)を用いて、このトレーサーは、9人のAD患者および7人の比較対象において老人斑の沈着および神経原線維変化を特異的に標識したことが報告された(Nordberg A. PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. Lancet Neurol. 3:519-27, (2004))。

## 【0185】

よって、本発明の文脈では、生体内のアミロイド沈着(A を含む)および/または神経原線維変化(P-タウを含む)を画像化および定量化するための非侵襲的な方法により、

50



医師/臨床医がADの発症または進行をモニターすること及び本発明に係るADの治療方法において使用するための本明細書で提供するHPIの有効性をモニターすることが可能になる。

【0186】

本発明によれば、対象の脳内のアミロイド斑および/または神経原線維変化を可視化する意図に適する可能性のあるリガンドは、以下の2点を示さなくてはならない。

- i) アミロイド ( ) および/またはP-タウそれぞれに対し高い結合親和性を示すこと、かつ、
- ii) 血液脳関門 (BBB) を通過可能であること。

【0187】

したがって、本発明の別の好ましい実施形態では、式(1)のHPIまたはその機能的均等物、並びに式(1)のHPIの医薬的に許容される塩、溶媒和物、または水和物は、ADを治療する方法、特に、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療するための方法において使用される意図であり、下記の特徴を有する：

ADと診断された後、一般式(1)の活性医薬成分(API)を投与してから少なくとも2週間、好ましくは4週間、より好ましくは6週間、さらにより好ましくは少なくとも2月後に、磁気共鳴画像法(MRI)、陽電子放出断層撮影法(PET-CT)、またはMRI/PET-CT画像法、あるいは単一光子放射型コンピュータ断層撮影法(SPECT)を含む群より選択される臨床的な画像化技術でモニターすると、該対象の脳内に特徴的な老人斑(Aを含む)の蓄積および/または神経原線維変化(P-タウを含む)が停止または減少している。これは、初期MRI、PET-CT、又はMRI/PET-CTの両方、あるいはSPECTイメージングセッションが一般式(1)のAPIの初回投与前の時点(t0)と比較可能である必要がある。

【0188】

本明細書および特許請求の範囲を通じて、本発明の文脈における表現「活性医薬成分」と対応する略語「API」は、医薬品内で生物学的に活性な、式(1)の物質またはその機能的均等物、並びにそれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物または水和物または誘導体および立体異性体を指す。従って、この文脈において、「生物学的に活性である」とは、上記の物質が本発明に係るHPIであり、HSV-1のDNA複製においてHSV-1ヘリカーゼ/プライマーゼ複合体の活性を阻害することを意味する。

【0189】

本発明の別の実施形態では、式(1)のHPIまたはその機能的均等物、並びに式(1)のHPIの医薬的に許容される塩、溶媒和物または水和物は、ADを治療する方法、特に、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療するための方法において使用される意図であり、下記の特徴を有する：

ADと診断された後、一般式(1)の活性医薬成分(API)を投与してから少なくとも2週間、好ましくは4週間、より好ましくは6週間、さらにより好ましくは少なくとも2月後、前記対象の脳脊髄液におけるオリゴマーおよび/またはP-タウオリゴマーの検出及び評価用のフローサイトメトリー分析で決定すると、該対象の脳内に特徴的な老人斑(Aを含む)の蓄積および/または神経原線維変化(P-タウを含む)が停止または減少している。これは、初期フローサイトメトリー分析セッションが一般式(1)のAPIの初回投与前の時点(t0)と比較可能である必要がある。

【0190】

さらに、既にMCIに罹患している患者の一部では、上記のようなADの完全な臨床症状への進行が徐々にしか起こらないことが知られている。よって、本発明は、HSV-1感染を有しかつMCIに罹患している患者、つまり、ADの完全な症状へ進行するまでの前駆状態における患者の予防的治療のための上記で概説した方法にも関する。

【0191】

本発明の別の好ましい実施形態では、神経変性疾患AD、特にHSV-1の感染を有しており

10

20

30

40

50

かつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、式(1)のHPIまたはその機能的均等物、および式(1)のHPIの医薬的に許容される塩、溶媒和物または水和物のうち少なくとも1つ、並びに医薬的に許容される担体、賦形剤、溶媒および/または希釈剤のうちの少なくとも1つを含む医薬組成物を提供する。

【0192】

式(1)のHPIについての本発明の範囲において適切な塩は、置換特性に依存するが、全ての酸付加塩又は塩基付加塩である。薬局で通常使用される医薬学的に許容できる無機及び有機酸及び塩基を特に言及することもある。

【0193】

中でも、適切なものは、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、酢酸、クエン酸、D-グルコン酸、安息香酸、2-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、酪酸、スルホサリチル酸、マレイン酸、ラウリン酸、リンゴ酸、例えば、(-)-L-リンゴ酸または(+)-D-リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、シュウ酸、酒石酸、例えば、(+)-L-酒石酸、(-)-D-酒石酸、またはメソ酒石酸、エンボン酸、ステアリン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、または3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸等の塩の調製に用いられる酸との水不溶性および特に水溶性の酸付加塩である(モノまたはポリ塩基酸が関わるか否かに応じ、そして所望される塩に応じたモル量比又は他の比率を有する)。更に、グルタミン酸塩およびアスパラギン酸塩は、本発明の適切な塩である。

【0194】

例えば、本発明に係る化合物の工業規模での調製過程で生成されるプロセス生成物または副生成物として得られる医薬的に許容できない塩を、当業者に公知の方法によって医薬的に許容される塩に変換する。

【0195】

専門家の知識によると、本発明の式(1)のHPIまたはその機能的均等物、および式(1)のHPIの医薬的に許容される塩は、例えば、結晶形態として単離されたときに、様々な量の溶媒を含んでもよい。よって、式(1)のHPIのあらゆる医薬的に許容される溶媒和物、特にあらゆる医薬的に許容される水和物、並びに式(1)のHPIまたはその機能的均等物のあらゆる溶媒和物、特にあらゆる医薬的に許容される塩の水和物が本発明の範囲内に含まれる。

【0196】

本発明の別の好ましい実施形態では、ADを治療する方法、特に、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療するための方法において使用するための、式(1)のHPIまたはその機能的均等物、および式(1)のHPIの医薬的に許容される塩、溶媒和物または水和物のうち少なくとも1つを、好ましくは、1つまたは複数の医薬的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。

【0197】

本発明の医薬的に許容される担体、賦形剤および/または希釈剤は、ラクトース、デンプン、スクロース、セルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸ジカルシウム、硫酸カルシウム、タルク、マンニトール、エチルアルコール(液体充填カプセル)のような不活性担体であり;適切な結合剤としては、例えば、デンプン、ゼラチン、天然糖、コーン甘味料、例えばアカシアなどの天然および合成ゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコールおよびワックス、例えばスクロースなどのような糖、小麦コーン米およびジャガイモ由来のデンプン、例えばアカシアなどのような天然ゴム、ゼラチンとトラガカント、例えばアルギン酸、アルギン酸ナトリウムおよびアンモニウムカルシウムアルギネートなどのような海草の誘導体、例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのようなセルロース材、ポリビニルピロリドン、および例えばマグネシウムアルミニウムシリケートなどのような無機化合物が挙げられ;他の添加剤としては、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリ

10

20

30

40

50

ン酸カルシウムまたはステアリン酸カリウム、ステアリン酸、高融点ワックスなどの潤滑剤、及び塩化ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、およびD, L - ロイシンなどの他の水溶性潤滑剤；デンプン、メチルセルロース、グアーゴムなどのような崩壊剤；ナトリウムカルボキシメチルデンプンなどのような修飾デンプン、イナゴマメ、カラヤ、グアー、トラガカントおよび寒天などのような天然および合成ゴム、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムなどのようなセルロース誘導体、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウムなどのような架橋微結晶セルロース、アルギン酸およびアルギン酸ナトリウムなどのようなアルギネート、ベントナイトなどのような粘土、および発泡性混合物；着色剤、甘味料、香料、防腐剤があり；滑剤 ( g l i d e n t s ) は、例えば二酸化ケイ素およびタルクであり；適切な吸着剤は、粘土、酸化アルミニウムであり、適切な希釈剤には非経口的注射のための水または水 / プロピレングリコール溶液、ジュース、例えばラクトース、スクロース、マンニトールおよびソルビトールなどの糖、小麦コーン米およびジャガイモ由来のデンプン、ならびに、例えば微結晶セルロースなどのようなセルロースが挙げられる。

10

20

30

40

#### 【 0 1 9 8 】

本発明に係る医薬組成物は、好ましくは式(1)のAPIまたはその機能的均等物、または式(1)のHPIの医薬的に許容される塩、水和物または溶媒和物を5~70重量%、より好ましくは10~30重量%で含む(百分率で示すデータは全製剤の重量に対する重量パーセントである)。医薬組成物は、式(1)のAPIまたはその機能的均等物、または式(1)の化合物の医薬的に許容される塩、水和物または溶媒和物を、1日あたりの用量として、通常2~600 mg、好ましくは5~500 mg、より好ましくは10~300 mg、そして特に好ましくは20~200 mg含む。

#### 【 0 1 9 9 】

特に、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療するための方法において使用するための本発明の化合物は、全身および/または局所的に適用できる。別の実施形態では、本発明に従う医薬剤は、好ましくは経口的に適用できる。

#### 【 0 2 0 0 】

経口投与用の錠剤、カプセル、糖衣錠、顆粒、ペレット、粉末、乳剤、懸濁剤、液剤およびエアロゾルが好ましいが、これらに限定されない。

#### 【 0 2 0 1 】

よって、本発明の好ましい実施形態では、式(1)のHPIまたはその機能的均等物、並びに式(1)のHPIの医薬的に許容される塩、溶媒和物または水和物、およびそれらの医薬組成物は、ADを治療する方法、特に、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療するための方法において使用するための経口投与用として提供される。

#### 【 0 2 0 2 】

本発明に係る化合物または組成物は、それを必要とする患者に、好ましくは約100 mgの前記化合物を1日1回投与する。本発明に係る化合物または組成物は、それを必要とする患者に、1日3回、1日2回、1日1回、1週間に3回、1週間に2回、または1週間に1回投与してもよい。

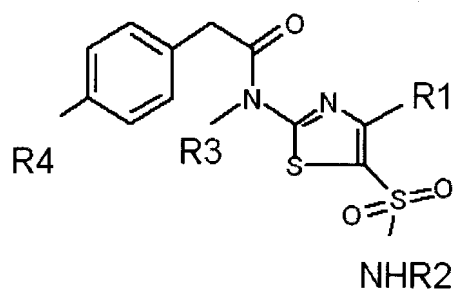
#### 【 0 2 0 3 】

更に、本発明の特に好ましい実施形態を、下記のように番号を付した実施形態により示す。

#### 【 0 2 0 4 】

1) ADを治療する方法において使用するための、式(1)

## 【化 9】



式(I)

10

## 【0205】

のヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤、またはその医薬的に許容される誘導体もしくは立体異性体、あるいはそれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、または水和物、式中、

-R1は、水素、C1-C4アルキル、もしくはシクロアルキルから選択され、および/または、  
 -R2は、水素、C1-C4アルキル、もしくはシクロアルキルから選択され、および/または、  
 -R3は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、もしくはアルコキシアルキルから選択され、および/または、  
 -R4は、置換もしくは非置換のヘテロアリールもしくはアリールから選択され；  
 ここで、

20

シクロアルキル基は、3～8個の炭素原子を含有する非芳香族環系を表し、ここで、該環内の1つまたは複数個の炭素原子は、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、もしくはNR'である基で置換され得る；

-R'は、独立して、H、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであり；

アリール基は、場合により1つまたは複数の置換基R''で置換され得る5～10個の炭素原子を有する芳香族基を表し；

30

-R''は、独立して、H、-CO<sub>2</sub>R'、-CONHR'、-CO-アルキル、-CN、アルキル、アルコキシ、-OH、-SH、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルキルオキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアリール、もしくはアリールであり；

ヘテロアリール基は、O、N、およびSから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有し、他の芳香族環と縮合してもよい5員または6員の複素環基を表す。

## 【0206】

2) HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、実施形態1)に記載のヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤。

## 【0207】

40

3) 前記対象は、以下の場合に、HSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象である、実施形態2)に記載のヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤；

該対象は、臨床的に検査すると、少なくとも下記の軽度認知障害の症状

- ・ 認知の変化
- ・ 1つまたは複数の認知領域における障害
- ・ 機能的能力の独立性の維持
- ・ 認知症ではない、

を示し、かつ、

HSV試験により臨床的に検査すると、HSV-1感染に陽性である。

## 【0208】

50

4) 前記対象は、エクスビボHSV検査においてHSV-1感染に陽性で、かつ、

特定の遺伝因子であるアポリポタンパク質E遺伝子の4型アレルAPOE4を保有する、つまりAPOE遺伝子型検査により調べたエクスビボ静脈血試料においてAPOE4に陽性である、実施形態2)または3)に記載のヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤。

【0209】

5) 前記対象は、エクスビボHSV検査においてHSV-1感染に陽性で、かつ、

エクスビボPSEN1検査においてPSEN1に陽性である、実施形態2)または3)に記載のヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤。

【0210】

6) 前記対象は、エクスビボHSV検査においてHSV-1感染に陽性で、かつ、

エクスビボTau/A 42検査においてA 42およびP-タウの存在について陽性である、実施形態2)または3)に記載のヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤。

【0211】

7) HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、実施形態2)～6)のいずれか1項に記載のヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤、  
前記式(I)中、

-R1は、水素、もしくはC1-C4アルキルから選択され、

-R2は、水素、もしくはC1-C4アルキルから選択され、

-R3は、水素、アルキル、シクロアルキル、もしくはヘテロシクロアルキルから選択され、

-R4は、置換もしくは非置換のヘテロアリールもしくはアリールから選択される。

【0212】

8) HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、実施形態2)～7)のいずれか1項に記載のヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤、  
前記式(I)中、

-R1は、水素から選択され、

-R2は、水素から選択され、

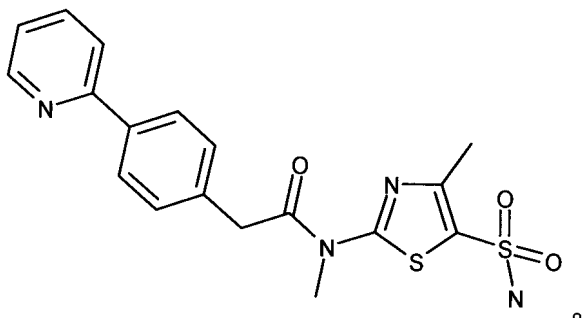
-R3は、水素、アルキル、もしくはシクロアルキルから選択され、

-R4は、置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択される。

【0213】

9) HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、実施形態2)～8)のいずれか1項に記載のヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤である下記の式のN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミド

【化10】



【0214】

10) HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、実施形態2)～9)のいずれか1項に記載のヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤の少なくとも1つ、並びに医薬的に許容される担体、賦形剤、溶媒および/または希釈剤のうちの少なくとも1つを含む医薬組成物。

【0215】

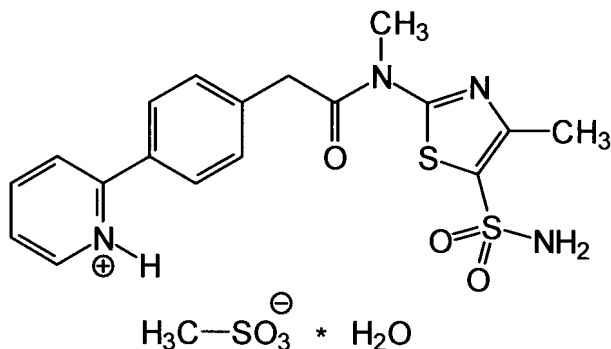
11) 経口投与のための、実施形態1)～9)のいずれか1項に記載のヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤、または実施形態10)に記載の組成物。

【0216】

12) HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、実施形態2)～8)のいずれか1項に記載のヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤、ここで、前記ヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤は、下記の式の結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の粒子から選択され、

10

【化11】



20

【0217】

ここで、前記粒子は、1～500 μmの粒径範囲、d(0.1) 2～100 μm、d(0.5) 30～210 μm およびd(0.9) 70～400 μmによって規定される粒径分布、並びに1.0 m<sup>2</sup>/g未満の比表面積を有する。

30

【0218】

13) HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、実施形態2)～8)および12)のいずれか1項に記載のヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤、

ここで、実施形態12)に記載のN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の粒子は、2 μm～400 μmの粒径範囲を有する。

40

【0219】

14) HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、実施形態2)～8)、12)および13)のいずれか1項に記載のヘリカーゼ/プライマーゼ阻害剤、

ここで、実施形態12)または13)に記載の粒子は、d(0.1) 10～75 μm、d(0.5) 100～175 μm、d(0.9) 200～350 μmによって規定される粒径分布を有する。

【0220】

15) HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための

50

、実施形態 2 ) ~ 8 ) および 1 2 ) ~ 1 4 ) のいずれか 1 項に記載のヘリカーゼ / プライマーゼ阻害剤、

ここで、実施形態 1 2 ) ~ 1 4 ) のいずれか 1 項に記載の粒子は、 $0.3 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満の比表面積を有する。

【 0 2 2 1 】

1 6 ) 実施形態 1 2 ) ~ 1 5 ) のいずれか 1 項に記載の結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の粒子、並びに医薬的に許容される担体、賦形剤、溶媒および / または希釈剤のうちの少なくとも 1 つを含む、医薬組成物。

【 0 2 2 2 】

1 7 ) 前記結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の粒子は、実施形態 1 3 ) によって規定される粒径範囲を有する、実施形態 1 6 ) に記載の医薬組成物。

【 0 2 2 3 】

1 8 ) 前記結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の粒子は、実施形態 1 4 ) によって規定される粒径分布を有する、実施形態 1 6 ) または 1 7 ) に記載の医薬組成物。

【 0 2 2 4 】

1 9 ) 前記結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の粒子は、実施形態 15 ) によって規定される比表面積を有する、実施形態 1 6 ) ~ 1 8 ) のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【 0 2 2 5 】

2 0 ) HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、実施形態 1 6 ) ~ 1 9 ) のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、以下の特徴を有する医薬組成物：

遊離塩基当量として少なくとも25mgの結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物を含む前記組成物を、前記HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象に投与すると、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基の絶対生体利用効率が $70\% \pm 30\%$ である。

【 0 2 2 6 】

2 1 ) HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、実施形態 1 6 ) ~ 2 0 ) のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、以下の特徴を有する医薬組成物：

前記HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象に投与すると、該対象におけるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基の平均最大血漿濃度(平均 $C_{\text{max}}$ )について下記a) ~ g)の少なくとも 1 つが達成される：

a) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として40 mgの用量につき $608 \pm 184 \text{ ng/ml}$ 、ここで前記用量は単回経口投与量である；

b) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量と

10

20

30

40

50

して80 mgの用量につき $1306 \pm 125$ ng/ml、ここで前記用量は単回経口投与量である；

c) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として160 mgの用量につき $2613 \pm 1341$ ng/ml、ここで前記用量は単回経口投与量である；

d) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として240 mgの用量につき $3600 \pm 752$ ng/ml、ここで前記用量は単回経口投与量である；

e) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として320 mgの用量につき $4648 \pm 1813$ ng/ml、ここで前記用量は単回経口投与量である；

f) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として400 mgの用量につき $6926 \pm 1656$ ng/ml、ここで前記用量は単回経口投与量である；

g) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として480 mgの用量につき $6921 \pm 2190$ ng/ml、ここで前記用量は単回経口投与量である。

【0227】

22) HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、実施形態16)～21)のいずれか1項に記載の医薬組成物であって、以下の特徴を有する医薬組成物；

前記HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象に投与すると、該対象におけるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基の平均最大血漿濃度(平均 $C_{max}$ )について下記a)～g)の少なくとも1つが達成される；

a) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として40 mgの用量につき $608 \pm 184$ ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として40 mgの用量につき $10090 \pm 3114$  ng-g-h/mlの $AUC_{0-24h}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $72 \pm 3$  hである、ここで前記用量は単回経口投与量である；

b) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として80 mgの用量につき $1306 \pm 125$ ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として80 mgの用量につき $21940 \pm 2057$  ng-g-h/mlの $AUC_{0-24h}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $74 \pm 5$  hである、ここで前記用量は単回経口投与量である；

c) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として160 mgの用量につき $2613 \pm 1341$ ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として160 mgの用量につき $40470 \pm 16700$  ng-g-h/mlの $AUC_{0-24h}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $63 \pm 6$  hである、ここで前記用量は単回経口投与量である；

d) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として240 mgの用量につき $3600 \pm 752$ ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)



-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として240 mgの用量につき $59610 \pm 12770$  ng-h/mlの $AUC_{0-24h}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $64 \pm 5$  hである、ここで前記用量は単回経口投与量である；

e) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として320 mgの用量につき $4648 \pm 1813$ ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として320 mgの用量につき $76250 \pm 27630$  ng-h/mlの $AUC_{0-24h}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $57 \pm 3$  hである、ここで前記用量は単回経口投与量である；

f) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として400 mgの用量につき $6926 \pm 1656$ ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として400 mgの用量につき $104800 \pm 25740$  ng-h/mlの $AUC_{0-24h}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $57 \pm 4$  hである、ここで前記用量は単回経口投与量である；

g) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として480 mgの用量につき $6921 \pm 2190$ ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として480 mgの用量につき $112800 \pm 34260$  ng-h/mlの $AUC_{0-24h}$ 、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $53 \pm 4$  hである、ここで前記用量は単回経口投与量である、

#### 【0228】

23) HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための、実施形態16)~20)のいずれか1項に記載の医薬組成物であって、以下の特徴を有する医薬組成物；

前記HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象に投与すると、該対象におけるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基の定常状態平均最大血漿濃度(平均 $C_{max,ss}$ )について下記a)~c)の少なくとも1つが達成される；

a) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として25mgの用量につき $1358 \pm 167$ ng/ml、ここで、前記値は、前記用量を21日間1日1回投与した後の定常状態における値である；

b) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として100 mgの用量につき $6358 \pm 1701$ ng/ml、ここで、前記値は、前記用量を21日間1日1回投与した後の定常状態における値である；

c) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として200 mgの用量につき $9987 \pm 2608$ ng/ml、ここで、前記値は、前記用量を21日間1日1回投与した後の定常状態における値である。

#### 【0229】

24) HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象におけるADを治療する方法において使用するための

、実施形態 16) ~ 20) および 23) のいずれか 1 項に記載の医薬組成物であって、以下の特徴を有する医薬組成物：

前記HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象に投与すると、該対象におけるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基の定常状態平均最大血漿濃度(平均 $C_{max,ss}$ )について下記a) ~ b)の少なくとも 1 つが達成される：

a) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として25mgの用量につき $1358 \pm 167$  ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として25mgの用量につき $23430 \pm 3020$  ng-h/mlのAUC<sub>ss</sub>、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $69 \pm 6$  hである、ここで、前記値は、前記用量を21日間1日1回投与した後の定常状態における値である； 10

b) 結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として100 mgの用量につき $6358 \pm 1701$  ng/ml、および/または結晶性N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の遊離塩基当量として100 mgの用量につき $108800 \pm 28610$  ng-h/mlのAUC<sub>ss</sub>、ここで、 $t_{1/2z}$ は平均して $60 \pm 4$  hである、ここで、前記値は、前記用量を21日間1日1回投与した後の定常状態における値である。 20

【0230】

25) 前記絶対生体利用効率がヒトにおいて達成される、実施形態 20) に記載の医薬組成物。

【0231】

26) 前記平均 $C_{max}$ および $C_{max,ss}$ がヒトにおいて達成される、実施形態 16) ~ 24) のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【0232】

27) 前記AUC<sub>0-24h</sub>および $t_{1/2z}$ がヒトにおいて達成される、実施形態 22) または 24) に記載の医薬組成物。 30

【0233】

28) 前記AUC<sub>ss</sub>および $t_{1/2z}$ がヒトにおいて達成される、実施形態 24) に記載の医薬組成物。

【0234】

定義

明細書及び特許請求の範囲を通じて、一般的に「アルツハイマー病」または「AD」とは、共通の特徴として、脳の損傷の結果、全ての記憶および正常な人格レベルについて対象が取得した知的能力を喪失する病状の事である。本発明において、MCIに罹患している患者は、ADにコンバートしやすいので、全員が本発明の範囲における患者の群に含まれる。

【0235】 40

発明の文脈において、表現「医薬的に許容される」とは、本発明に係る関連誘導体、機能的均等物、塩、溶媒和物、水和物、賦形剤、担体、希釈剤、および溶媒等が、哺乳動物における所望の使用に安全かつ有効であり、それぞれ、所望の生物学的活性および/または機能を有するものを意味する。

【0236】

一般に、表現「機能的誘導体」および/または「機能的均等物」は、一般式(I)のHPIに関連する 1 つまたは複数の化合物で、該式(I)のHPIと比べ少なくとも 1 つの原子が異なるが、およびP-タウの蓄積に対して同じ阻害効果、すなわち、HSV-1のDNA複製においてHSV-1ヘリカーゼ/プライマーゼ複合体活性を阻害する効果を示す化合物を指す。

【0237】 50

「脳脊髄液」は、脳の脈絡叢で産生される無色透明の体液である。「脳脊髄液」は、皮質のクッションまたはバッファとして機能し、頭蓋骨内部の脳に対し機械的かつ免疫学的に本質的な保護を与え、脳の血流の自動調節に重要な機能をもたらす。本発明によりオリゴマーおよび/またはP-タウオリゴマーをモニターするフローサイトメトリー分析を行うためには、脳脊髄液のエクスピボ試料を採取すべきであることが強調される。

【0238】

用語「フローサイトメトリー分析」とは、ある流体における細胞懸濁液の流れそしてその流れを通過する細胞を電子検出装置により検出することにより、例えば、細胞計数、細胞選別、バイオマーカー検出、タンパク質工学に使用されるレーザーベースの生物物理学的技術である。これは、毎秒数千個までの粒子の物理的および/または化学的特性について同時マルチパラメトリック分析が可能である。

10

【0239】

本発明では、フローサイトメトリー分析は、HSV-1の感染を有している対象およびADを有していると疑われる対象の脳脊髄液のエクスピボ試料における物理的および/または化学的特性に基づいたオリゴマーおよび/またはP-タウオリゴマーの物理的な選別により、ADの診断及び/又はADの発症もしくは進行をモニターする意図である。

【0240】

「活性医薬成分」または「API」は、本発明に従った医薬品において、生物学的に活性、つまり、HSV-1ヘリカーゼ/プライマーゼ複合体に対するHPIである、一般式(1)の物質または化合物、あるいは、それらの医薬誘導体、立体異性体、または機能的均等物、ならびに一般式(1)の化合物の医薬的に許容される塩、溶媒和物、または水和物のことである。

20

【0241】

略語「MRI」は、体の内部構造を詳細に可視化するために放射線学的に使用される医療用の画像化を目的とする核磁気共鳴画像法(NMRI)または磁気共鳴断層撮影法(MRT)とも呼ばれる診断または監視ツールを指す。MRIは、体内の原子の画像核の核磁気共鳴(NMR)の特性を利用する。具体的には、MRIは、身体の異なる軟組織に好ましいコントラストを与え、これが脳および関連構造を画像化するのに特に有用である。MRIは電離放射線を使用しない。

【0242】

30

略語「PET-CT」は、対象の体内における機能プロセスの3D画像を生成する陽電子放出コンピュータ断層撮影法のことである核医学画像化技術を指す。PET-CT装置/スキャナは、生物学的に活性な分子と組み合わせて体内に導入される陽電子放出放射性核種(一般にPETトレーサーと呼ばれる)によって間接的に放出されるガンマ線対を検出する。本発明によれば、生物学的に活性な分子は、対象の脳内の老人斑(アミロイド凝集体)の検出に有用な任意の分子に関連し得る。その後、対象の体内のPETトレーサー濃度についての三次元画像が、コンピュータ支援分析により構築される。特定のスキャナでは、3D画像化は、同装置で同セッション中に患者に対し行われるCT X線スキャンにより達成されることが多い。

【0243】

40

略語「MRI/PET-CT」は、MRIとPET-CTスキャンの同時または連続的な実施に基づく組み合わせ画像技術を指し、これにより形態学および機能的な解析の両方に寄与する画像になる。

【0244】

略語「SPECT」は、ガンマ線に基づく核医学断層撮影方法を指す。この技術により、実際の3D情報を提供できる。この技術は、ガンマ線を放射する放射性同位元素(放射性核種と呼ばれる)を、患者の血流に注入する必要がある。ここで、放射性同位体は可溶性の溶解イオンで、疾患の検出のために医学的な関心領域または経路に集中することを可能にする化学的性質も有する。

【実施例】

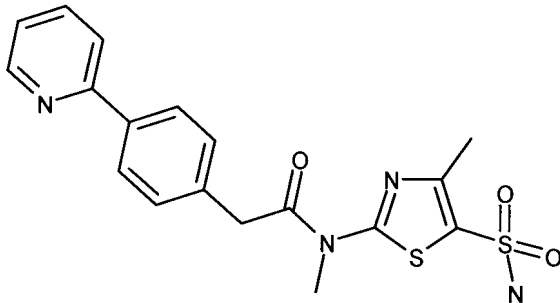
50

## 【 0 2 4 5 】

下記のヘリカーゼ/プライマーゼ複合体阻害化合物である、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドは本発明に従うマーカッシュ式(1)に基づく。この化合物(以下、式(1)の例示化合物と呼ぶ)を、誘導したHSV-1感染に対する阻害作用についてインビトロで検査した。阻害作用は、検査細胞におけるA およびP-タウの染色に関し評価した。

## 【 0 2 4 6 】

## 【化 1 2】



10

N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミド

20

## 【 0 2 4 7 】

## 研究設計

本発明者らは、HSV-1感染細胞におけるA およびP-タウの蓄積に対する有効性について式(1)の例示化合物とACVを比較した。アフリカミドリザル腎臓(Vero)細胞またはヒト神経芽細胞腫(SH-SY5Y)細胞に、HSV-1を、0.01の細胞あたりブラーク形成単位(pfu) [pfu/cell]感染多重度(MOI)で24時間感染させ、式(1)の例示化合物またはACVで処理した。これらを抗ウイルス剤を感染時から添加したら、感染中残っていた。感染により、典型的な細胞変性効果(HSV-1タンパク質染色に陽性な感染細胞のクラス化(図1A及び図2A、パネル1))が見られた。

30

## 【 0 2 4 8 】

## 結果

両方の細胞株について、本明細書で提供する式(1)の化合物による処理だと、HSV-1感染細胞のクラスサイズが減少し、そしてクラスタ内の染色細胞数が用量依存的に減少した、つまり、0.025  $\mu$ g/mlだと、クラスタは対照(図1Aおよび2A、パネル1)に比べわずかに小さいだけである(図1Aおよび2A、パネル2)が、式(1)の化合物の濃度が高くなにつれクラスタが消失し、検出された感染細胞はわずかになった(図1Aおよび2A、パネル3-5)。

およびP-タウの染色は、一貫して、式(1)の化合物により減少したが、驚くべきことに、その減少の度合いがHSV-1タンパク質と比較してより顕著であった(図1Bおよび図2Bとパネル2-5はAを示し、図1Cおよび2Cとパネル2-5はP-タウを示す)。モック感染細胞では染色は観察されなかった(データは示さず)。また、等モル濃度のACVによる処理だと、感染細胞のクラスタが小さくなったが、その効果は、式(1)の例示化合物ほど強力ではなかった(図1Aおよび2A、パネル6-9)、つまり、0.025  $\mu$ g/mlのACVだとクラスタサイズにはほとんど影響がなく、ACV濃度がより高くなるにつれクラスタサイズが減少したが、等モル濃度の式(1)の例示化合物による処理ほどではなかった。ACVが高濃度でもA およびP-タウ分子の染色が依然として見られた、つまり、A およびP-タウ分子の減少が式(1)の例示化合物を用いた場合ほど有効でなく、ACVの有効性が式(1)の例示化合物に比較して低いという現象は、A およびP-タウにおいてより顕著であった(図1Bおよび2Bとパネル6-9はAを示し、図1Cおよび2Cとパネル6-9はP-タウを示す)。

40

## 【 0 2 4 9 】

50

## 結論

上記免疫細胞化学的な結果は、明らかに、式(1)の例示化合物は、鍵となるADタンパク質である 及びP-タウの量を減少させるという点でACVよりも著しく効果的であることを示している。

### 【0250】

また、予想通り、Vero細胞（図1）およびSH-SY5Y細胞（図2）におけるHSV-1タンパク質は、式(1)の例示化合物により減少する。その差は、本実験条件（0.01 pfu/cellのMOIで24時間感染）において顕著である。これは、ヒトの脳内でHSV-1が再活性化する際の推定HSVレベルも同様に低くなることをある程度反映していると思われる。これらの抗体染色タンパク質/ペプチドの完全またはほぼ完全な除去が、式(1)の例示化合物により顕著に達成できる。検査で用いた式(1)の例示化合物による0.01 pfu/cellのMOIのHSV-1の減少は、同じ濃度のACVよりも優れていた。

10

### 【0251】

結論として、式(1)の化合物または機能的均等物、あるいはそれらの医薬的に許容される塩、水和物または溶媒和物は、ACVを用いたHSV-1に対する治療法と異なる作用様式を有する代替的な治療法の選択肢をもたらすものであり、本発明に従う化合物は、HSV-1によるADタンパク質であるA およびP-タウの形成と戦うのに、ACVよりも著しく効果的である。

### 【0252】

実施例a:

20

表a: 25 mgおよび100 mgの当量（遊離塩基形態、すなわち遊離塩基当量として算出）を含有する以下の検査で使用する例示製剤

### 【0253】

#### 【表1】

表a:

成分	25mg当量を含有する 錠剤当たりの量 (mg)	100mg当量を含有する 錠剤当たりの量 (mg)
N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタン スルホン酸一水和物	32.3(塩)	129.0(塩)
微結晶性セルロース	60.9	243.4
クロスカルメロースナトリウム	9.8	39.0
マンニトール	20.0	80.1
コロイド無水シリカ	1.3	5.0
ステアリン酸マグネシウム	0.9	3.5
最終混合物の総量	125.2	500.0

30

40

### 【0254】

これらの例示製剤は、検査に用いるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の量を基準とはしていない。

### 【0255】

単回投与での漸増および薬物動態

本発明に係るN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の特定の結晶

50

形態を含む錠剤の利点は、本錠剤は、粒径分布が好ましくは $d(0.1)$  2~100  $\mu\text{m}$ ,  $d(0.5)$  30~210  $\mu\text{m}$ および $d(0.9)$  70~400  $\mu\text{m}$ かつ粒子の比表面積が $1.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満で規定され、より好ましくは粒径分布が $d(0.1)$  10~75  $\mu\text{m}$ ,  $d(0.5)$  100~175  $\mu\text{m}$ ,  $d(0.9)$  200~350  $\mu\text{m}$ かつ粒子の比表面積が $0.3 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満で規定されるというN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドモノメタンスルホン酸一水和物の結晶形態の粒径分布に基づく最適溶解速度を有するので、本剤は、結晶遊離塩基形態としてのN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドと比較してかなり迅速に血流に吸収され得ることである。さらに、本発明に係る錠剤を用いて得られた驚くべき分散時間は、嚥下錠剤に有利である。更なる実施形態では、本発明に係る錠剤は、水中で分散させるために設けることもできる。

10

#### 【0256】

従って、ヒト対象における薬物動態学的研究を、粒径分布が好ましくは $d(0.1)$  2~100  $\mu\text{m}$ ,  $d(0.5)$  30~210  $\mu\text{m}$ および $d(0.9)$  70~400  $\mu\text{m}$ かつ粒子の比表面積が $1.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満で規定され、そしてより好ましくは粒径分布が $d(0.1)$  10~75  $\mu\text{m}$ ,  $d(0.5)$  100~175  $\mu\text{m}$ ,  $d(0.9)$  200~350  $\mu\text{m}$ かつ粒子の比表面積が $0.3 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満で規定されるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート一水和物塩の単回および複数回投与の両方について次のように行った。

#### 【0257】

実施例aおよび表aに記載の製剤を用いて、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート一水和物塩を各用量につき6人の被験者に単回経口投与した。血漿濃度対時間プロファイルの全体的な形状は、検査したすべての用量で似通っていた(図4及び図6参照)。

20

#### 【0258】

N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基の血漿濃度の急速かつ継続的な増加の後に、著しく遅い吸収速度の期間に切り替わり、暴露におけるプラトー効果を示した。その後、調べた全ての用量について、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート一水和物塩の投与から4.0~4.5時間後から始まるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基の濃度の減少が認められた。この期間の後に、半減期が長いことに起因する長時間の暴露期間が続いた。これは、感染症の治療に有利である。平均終末消失半減期( $t_{1/2z}$ )は、52 h~85 hの範囲であった。

30

#### 【0259】

用量が遊離塩基当量として5 mg~480 mgの場合、用量依存的に $\text{AUC}_{0-}$ が増加したが、遊離塩基当量として6000 mgを単回投与しても $\text{AUC}_{0-}$ により示される暴露量がこれ以上増加することはなかった(図4および図6参照)。

40

#### 【0260】

最大血漿濃度は、遊離塩基当量として5mg~400 mgの場合、用量と直線的に相関した。遊離塩基当量として600 mgより多いと、用量をさらに増やしても $C_{\text{max}}$ および $\text{AUC}_{0-}$ の両方で示される暴露量の増加は見られなかった。中央値 $t_{\text{max}}$ は、1.5 h~4.25 hの範囲で明らかな関連性が見られなかった。単回投与の薬物動態パラメータを表bにまとめて示す。

#### 【0261】

表b: 表aに記載したN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート一水和物塩を含む製剤中の単回経口用量を漸増させたときの薬物動態パラメータ、ここで、粒径分布は好ましくは $d(0.1)$  2~100  $\mu\text{m}$ ,  $d(0.5)$  30~210  $\mu\text{m}$ および $d(0.9)$  70~400  $\mu\text{m}$ かつ粒子

50

の比表面積が $1.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満で規定され、そしてより好ましくは粒径分布が $d(0.1) \ 10 \sim 75 \ \mu\text{m}$ ,  $d(0.5) \ 100 \sim 175 \ \mu\text{m}$ ,  $d(0.9) \ 200 \sim 350 \ \mu\text{m}$ かつ粒子の比表面積が $0.3 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満で規定される。

【 0 2 6 2 】

表bで使用する略語は次のように定義する。

【 0 2 6 3 】

$AUC_{0-\infty}$  : 投与時点から無限大までの分析物対時間濃度曲線下面積、下記のように算出される：

【 0 2 6 4 】

【 数 3 】

10

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-last} + \frac{C_{last}}{\lambda_z}$$

【 0 2 6 5 】

式中、 $AUC_{0-last}$ は、リニアアップ・ログダウン加重 (linear up/log down summation) により算出した最終定量可能濃度 (last quantifiable concentration)の時点までの分析物対時間濃度曲線下面積として定義し、 $C_{last}$ は、最終定量可能観察分析物濃度 (last quantifiable observed analyte concentration)として定義する。 $\lambda_z$ は、ln-線形分析物濃度時間曲線 (ln-linear analyte concentration-time curve)の終端点の線形回帰によって決定される見かけ最終消失速度定数である。

20

【 0 2 6 6 】

$C_{max}$ は、最大観察分析物濃度であり、 $t_{max}$ は、 $C_{max}$ に達するまでの時間であり、 $t_{1/2z}$ は、下記の式により計算される見かけ終末消失半減期として定義される。

【 0 2 6 7 】

【 数 4 】

30

$$t_{1/2z} = \frac{\ln(2)}{\lambda_z}$$

【 0 2 6 8 】

式中、 $\lambda_z$ は、上記と同じ定義である。

【 0 2 6 9 】

MRT : AUMCをAUCで除算して算出した平均滞留時間 (Mean Residence Time)、ここで、AUMCは、終末期を外挿したゼロ時から無限大までの濃度時間曲線一次モーメントの下面積であり、AUCは、終末期を外挿したゼロ時から無限大までの濃度時間曲線下面積である。

40

【 0 2 7 0 】

CL/Fは、薬剤の経口投与後のクリアランスを表し、 $A_e$ は、尿中に排泄される薬剤の量を表す。

【 0 2 7 1 】

【表 2】

表b:

遊離塩基当量としての 用量[mg]	パラメータ(各用量についてn=6人の被験者の平均)						
	$AUC_{0-\infty}$ [ng·h/mL]	$C_{max}$ [ng/mL]	$t_{max}^a$ [h]	$t_{1/2z}$ [h]	MRT [h]	CL/F [L/h]	$A_e$ [用量に対する%]
5	5800	74	4.00	80	117	0.89	0
10	11670	170	1.50	85	116	0.87	0
20	18540	234	2.77	76	105	1.10	0
40	40680	608	3.50	72	94	1.00	0
80, 男性	87220 (99790) <sup>b</sup>	1306 (1499) <sup>b</sup>	2.50	74	94	0.94	0.16
80, 女性	96230 (90050) <sup>b</sup>	1999 (1853) <sup>b</sup>	4.00	58	77	0.85	0.31
160	130800	2613	3.50	63	83	1.28	0.15
240	216900	3600	4.00	64	82	1.15	0.21
320	241100	4648	2.25	57	70	1.47	0.16
400	320300	6926	4.25	57	64	1.31	0.15
480	387200	6921	3.25	53	72	1.33	0.26
600	320800	6442	4.25	52	65	2.00	0.09

<sup>a</sup>:  $t_{max}$  は中央値, <sup>b</sup>: 対象の体重を70kgとして正規化した値。

## 【0272】

遊離塩基当量として80 mgを投与した場合のデータでは(図7参照)、 $AUC_0$  および $C_{max}$ によれば女性は男性に比べて露出量が高いようだ(表b参照)。しかし、体重に対し正規化したため、男性に比べて女性の被験者の体重が低いことが、この見かけ上の差の原因であることが分かった(図7参照)。

## 【0273】

実施例aの結果の要約

遊離塩基当量として5mg~400 mg及び480 mgの用量の場合、それぞれ、 $AUC_0$  および $C_{max}$ の増加は直線的、すなわち用量に比例し、用量をさらに増やしても暴露量の増加は見られなかった。平均終末消失半減期( $t_{1/2z}$ )は52 h~85 hの範囲であった。遊離塩基当量として80 mgを単回投与した場合、暴露量について臨床的に関連するような男女差は見られなかった(図7参照)。

## 【0274】

実施例b:

複数回投与での漸増および薬物動態

表aに記載の製剤を用いて、粒径分布が好ましくはd(0.1) 2~100  $\mu m$ , d(0.5) 30~210  $\mu m$ およびd(0.9) 70~400  $\mu m$ かつ粒子の比表面積が1.0  $m^2/g$ 未満で規定され、そしてより好ましくは粒径分布がd(0.1) 10~75  $\mu m$ , d(0.5) 100~175  $\mu m$ , d(0.9) 200~350  $\mu m$ かつ粒子の比表面積が0.3  $m^2/g$ 未満で規定されるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドのモノメシレート水和物塩を3種類の用量につき(遊離塩基当量として5, 25, および100 mg)、1日1回経口投与して20日間調査した。投与1日目(初回投与後)におけるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基の個々の濃度時間曲線は、おおよその形状および傾斜が単回投与による漸増試験(実施例a参照)で得られたプロファイルと非常に類似していた。1日目に、実施

10

20

30

40

50



例aで示す単回投与による漸増試験のような $AUC_{0-24h}$ および $C_{max}$ の用量依存的な増加が見られた。

【0275】

粒径分布が好ましくは $d(0.1)$  2~100  $\mu m$ ,  $d(0.5)$  30~210  $\mu m$ および $d(0.9)$  70~400  $\mu m$ かつ粒子の比表面積が $1.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満で規定され、そしてより好ましくは粒径分布が $d(0.1)$  10~75  $\mu m$ ,  $d(0.5)$  100~175  $\mu m$ ,  $d(0.9)$  200~350  $\mu m$ かつ粒子の比表面積が $0.3 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満で規定されるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドのモノメシレート水和物塩の1日1回投与による20日にわたる治療において、9~13日目に、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基の最小または「トラフ」濃度が見かけ上一定の定常状態に到達したことが示された。定常状態では最小または「トラフ」濃度の個人差が小さく、CV(変動係数)が16.7~21.7%であった(21日目)。全ての用量において、21日目におけるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基の個々及び平均濃度時間曲線は、形状および傾斜が1日目に得られたプロファイルと非常に類似していた。

10

【0276】

表cに、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基の定常状態の薬物動態をまとめる。

【0277】

20

表c: 表aに記載したN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドのモノメシレート水和物塩を遊離塩基当量として5 mg、25 mg、または100 mg含む製剤を健康な被験者に( $n = 12$ 人/量)1日1回投与してから21日目におけるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基の定常状態の薬物動態パラメータ、ここで、粒径分布は好ましくは $d(0.1)$  2~100  $\mu m$ ,  $d(0.5)$  30~210  $\mu m$ および $d(0.9)$  70~400  $\mu m$ かつ粒子の比表面積が $1.0 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満で規定され、そしてより好ましくは粒径分布が $d(0.1)$  10~75  $\mu m$ ,  $d(0.5)$  100~175  $\mu m$ ,  $d(0.9)$  200~350  $\mu m$ かつ粒子の比表面積が $0.3 \text{ m}^2/\text{g}$ 未満で規定される。

【0278】

30

表cで使用する略語は次のように定義する。

【0279】

$C_{trough}$ は、21日目の投与直前(定常状態における投与間隔の終了時)の血漿濃度の測定値、 $AUC$ は、24時間の投与間隔内における定常状態の $AUC$ (曲線下面積)、 $C_{max,ss}$ は、定常状態において観察された分析物濃度の最大値、 $C_{av}$ は、投与間隔内における定常状態のN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドのモノメシレート水和物塩の平均血漿濃度として定義される。 $R-AUC$ は、 $AUC$ の蓄積率、すなわち $AUC / AUC_{0-24h, day1}$ である。 $R-C_{max}$ は、 $C_{max}$ の蓄積率、すなわち $C_{max,ss} / C_{max, day1}$ である。 $t_{1/2z}$ は、上記の定義の通りである。

【0280】

40

【表 3】

表c:

遊離塩基当量としての 用量[mg]	C <sub>trough</sub> [ng/mL]	AUC <sub>τ</sub> [ng · h/mL]	C <sub>max,ss</sub> [ng/mL]	C <sub>av</sub> [ng/mL]	R-AUC	R-C <sub>max</sub>	t <sub>1/2z</sub> [h]
5	187	5094	301	213	5.2	5.0	82.6
25	832	23430	1358	977	5.3	5.3	68.6
100	3743	108800	6358	4540	5.1	5.3	59.8

10

## 【0281】

3種類の用量について、定常状態における暴露量に関する全ての測定値(C<sub>trough</sub>、AUC、C<sub>max,ss</sub>、およびC<sub>av</sub>)の用量依存的な上昇が見られた(表c参照)。

## 【0282】

AUCおよびC<sub>max</sub>は、全ての用量についての蓄積率Rが約5と似通っていた(表c参照)。

## 【0283】

3種類の用量について、C<sub>max,ss</sub>に達するまでの時間は似通っていた(0.5 h~4.5 h)。定常状態におけるピークトラフ変動は59~64%の間であった。

## 【0284】

消失半減期は、82.6 h(5 mg)、68.6 h(25 mg)、および59.8 h(100 mg)と、単回投与の場合と同じ範囲内にあった。見かけ総クリアランス(apparent total clearance, CL/F)は、調査した全ての用量について同様であると推定された(0.99~1.08 L/h)。

20

## 【0285】

実施例cの結果のまとめ:

表aに記載の製剤を用いて、粒径分布が好ましくはd(0.1) 2~100 μm, d(0.5) 30~210 μmおよびd(0.9) 70~400 μmかつ粒子の比表面積が1.0 m<sup>2</sup>/g未満で規定され、そしてより好ましくは粒径分布がd(0.1) 10~75 μm, d(0.5) 100~175 μm, d(0.9) 200~350 μmかつ粒子の比表面積が0.3 m<sup>2</sup>/g未満で規定されるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドのモノメシレート水和物塩の用量を増加すると、定常状態で得られるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)フェニル]アセトアミドの遊離塩基の暴露量が比例的に増加した。一般に、複数回投与による定常状態における血漿濃度は、同じ用量を単回投与した場合のおおよそ5倍であると予想される。これは、半減期および投与間隔を反映していると思われる。定常状態における暴露量についての個人間のばらつきが非常に低いことが変動係数、例えば、最小または「トラフ」濃度およびピークトラフ変動が低いことから分かった。定常状態における消失率および終末半減期は、単回投与の場合と類似していた。

30

## 【0286】

実施例c

薬物動態/薬力学的相関

薬物動態/薬力学的プロファイルを評価するために、マウスHSV皮膚感染モデルにおいてN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの特定の遊離塩基の有効量を検証し、それに関連する血漿濃度を決定した(データは示さず)。

40

## 【0287】

結果を、細胞培養物におけるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基の有効濃度と比較したところ、単回および複数回投与のフェーズI試験で健康な男性被験者において達成された暴露量(図4~7参照)と相関していた。

50

## 【0288】

N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基を5 mg/kgまたはそれより多い量を毎日経口投与することを4日間行ったところ、マウスの感染が完全に抑制された(データは示さず)。24時間の投与間隔を通じて、遊離塩基形態で10 mg/kgの単回経口投与により決定されたマウスの関連血漿濃度は、全て細胞培養物のEC<sub>90</sub>(タンパク質結合に対し補正済)をかなり上回った。健康な男性被験者において、これらの血漿濃度は、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート水和物塩を遊離塩基当量として40 mgで単回投与した場合(図4参照)、および遊離塩基当量として25 mgで21日間毎日投与した場合の定常状態(図5参照)でカバーされている。両方の設定において、得られたN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基は、安全で、検査した最大用量でも許容できるものであった。

10

## 【0289】

まとめると、N-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基は、非臨床試験において有利なPK/PDプロファイルを示し、ヒトにおけるHSV複製を抑制するのに必要な暴露量を達成した。

## 【0290】

具体的には、粒径分布が好ましくはd(0.1) 2~100 μm, d(0.5) 30~210 μmおよびd(0.9) 70~400 μmかつ粒子の比表面積が1.0 m<sup>2</sup>/g未満で規定され、そしてより好ましくは粒径分布がd(0.1) 10~75 μm, d(0.5) 100~175 μm, d(0.9) 200~350 μmかつ粒子の比表面積が0.3 m<sup>2</sup>/g未満で規定される本明細書に記載のN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの結晶性モノメシレート水和物塩から得られるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの遊離塩基は、非臨床試験において有利なPK/PDプロファイルを示し、ヒトにおけるHSV複製を抑制するのに必要な暴露量を達成した。

20

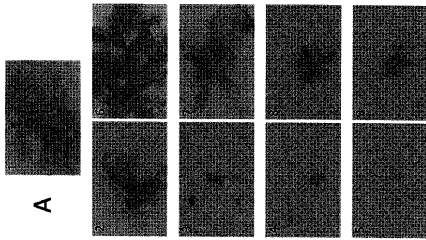
## 【0291】

これらの結果により、上記のような粒径分布が好ましくはd(0.1) 2~100 μm, d(0.5) 30~210 μmおよびd(0.9) 70~400 μmかつ粒子の比表面積が1.0 m<sup>2</sup>/g未満で規定され、そしてより好ましくは粒径分布がd(0.1) 10~75 μm, d(0.5) 100~175 μm, d(0.9) 200~350 μmかつ粒子の比表面積が0.3 m<sup>2</sup>/g未満で規定されるN-[5-(アミノスルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]-N-メチル-2-[4-(2-ピリジニル)-フェニル]アセトアミドの特定のモノメシレート水和物塩を用いる製剤を1日1回投与すると(またはこれより低頻度の投与であっても)、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象においてADを治療するのに適切な血漿濃度に達するのに十分であることが明白に示された。更なるヒトの検査で、本発明の結晶性モノメシレート水和物塩を遊離塩基当量として400 mg~600 mgというより高い用量、好ましくは遊離塩基当量として約500 mgを投与すると、HSV-1の感染を有しておりかつADを有している対象またはHSV-1の感染を有しておりかつADを有していると疑われる対象においてADを治療するのに適切な血漿濃度に達するのに十分であることが示された。

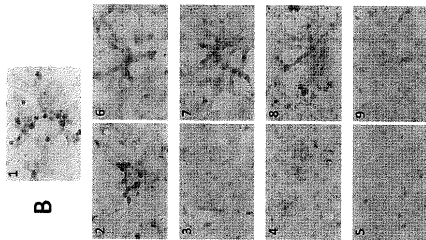
30

40

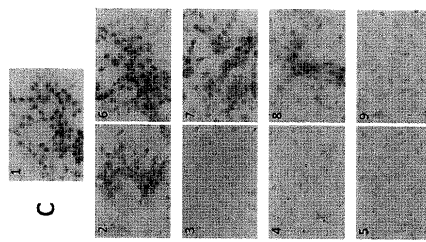
【図 1 A】



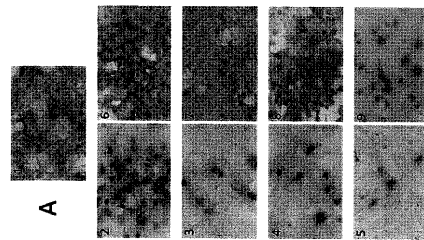
【図 1 B】



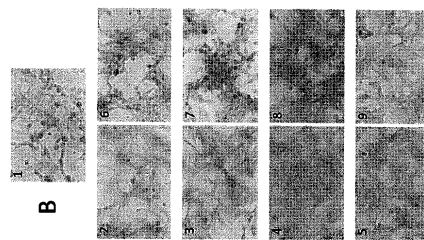
【図 1 C】



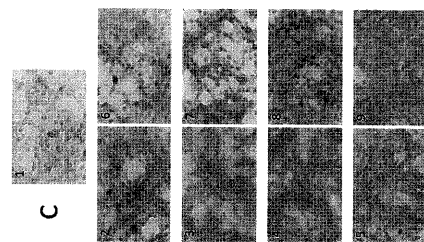
【図 2 A】



【図 2 B】



【図 2 C】



【 図 3 】

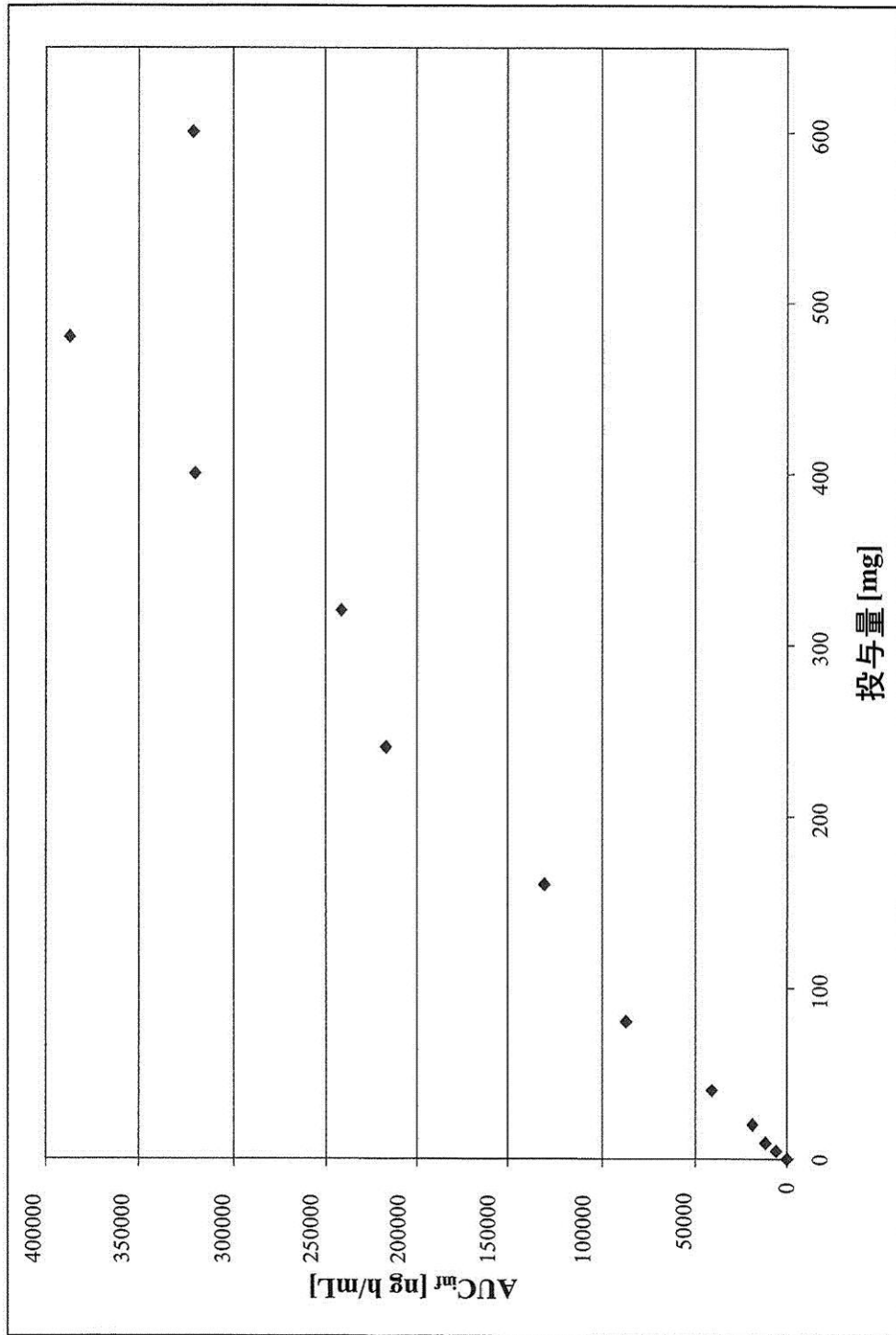
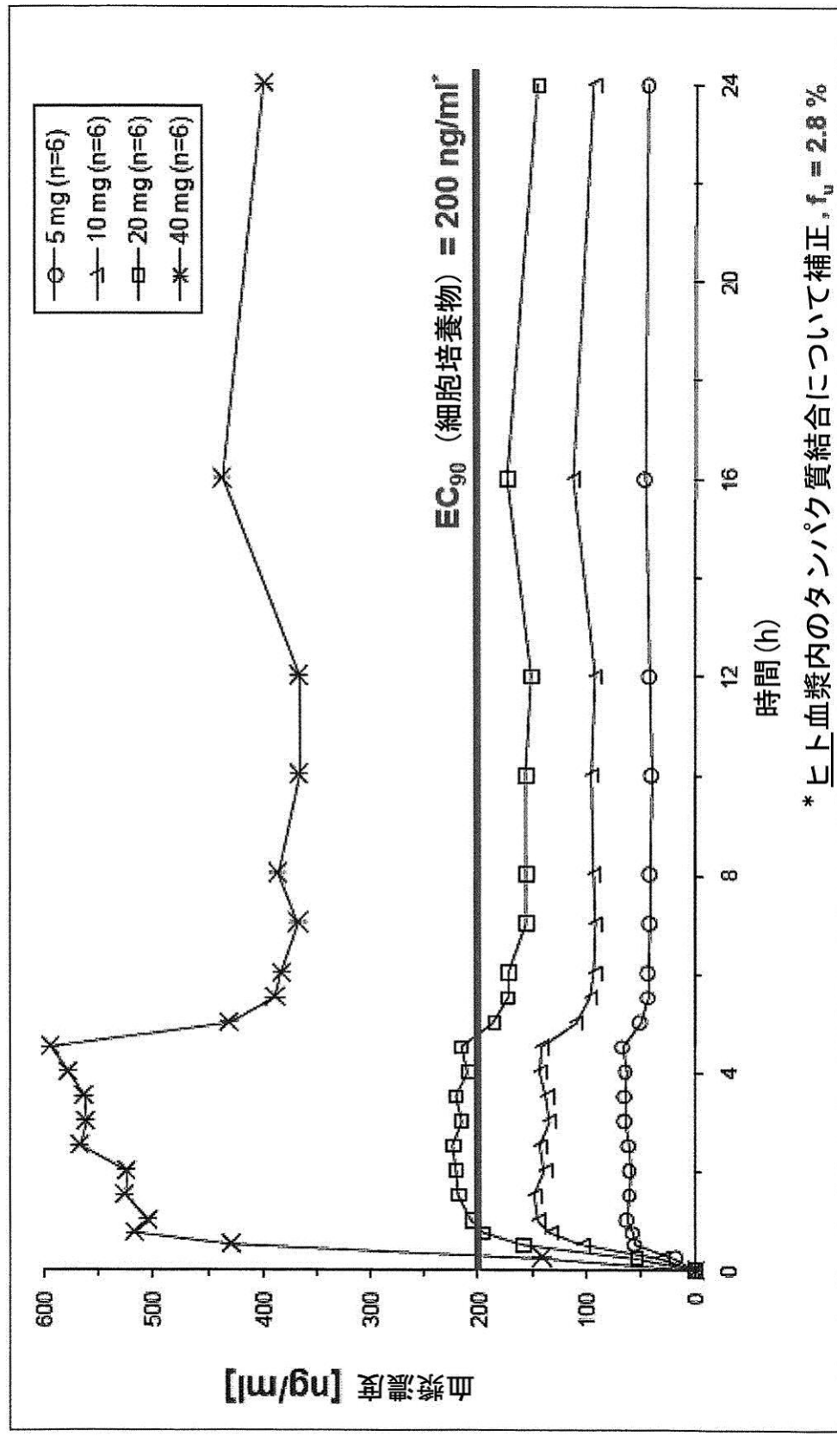


Figure 3

【 図 4 】



【 図 5 】

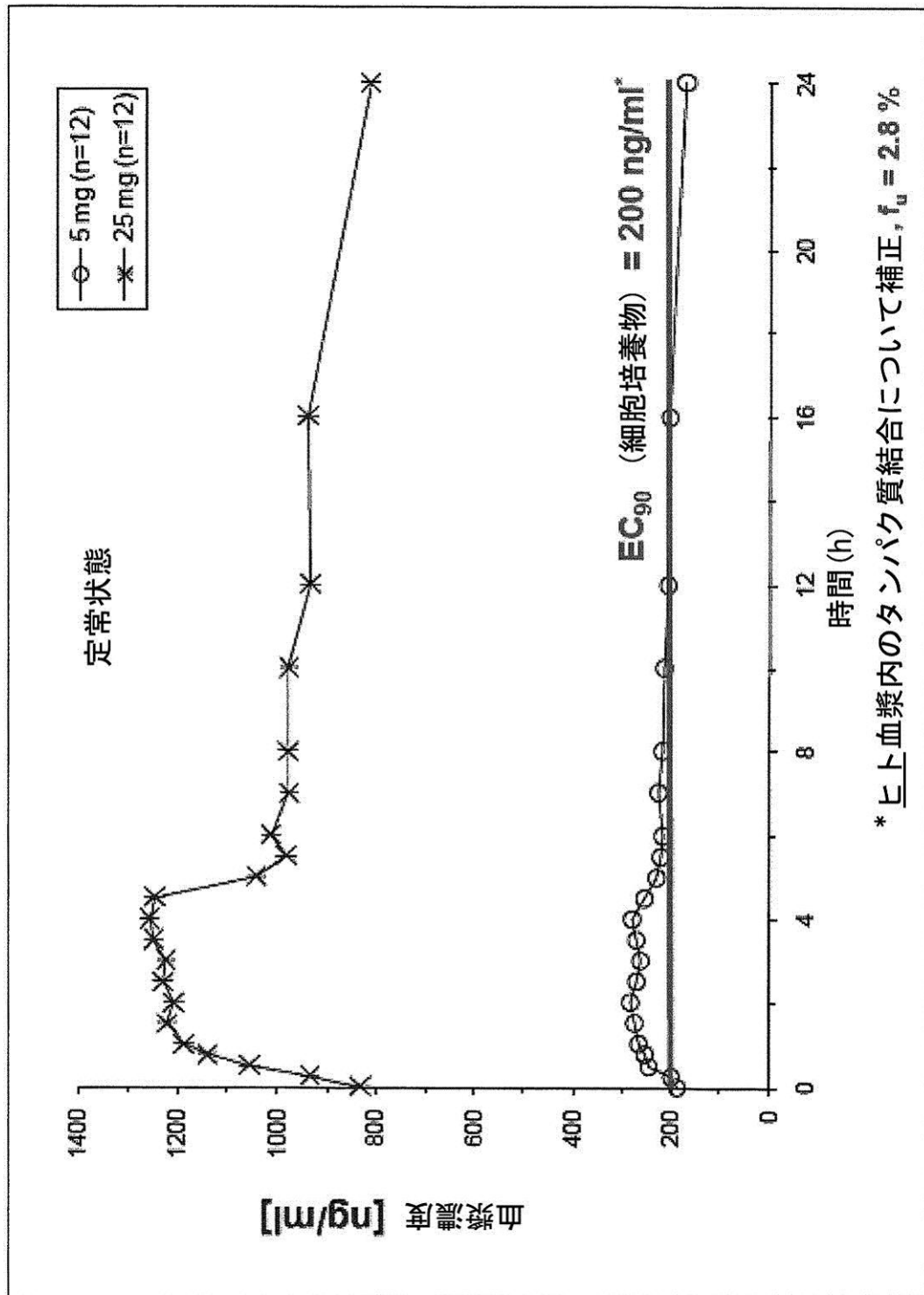


Figure 5

【 図 6 】

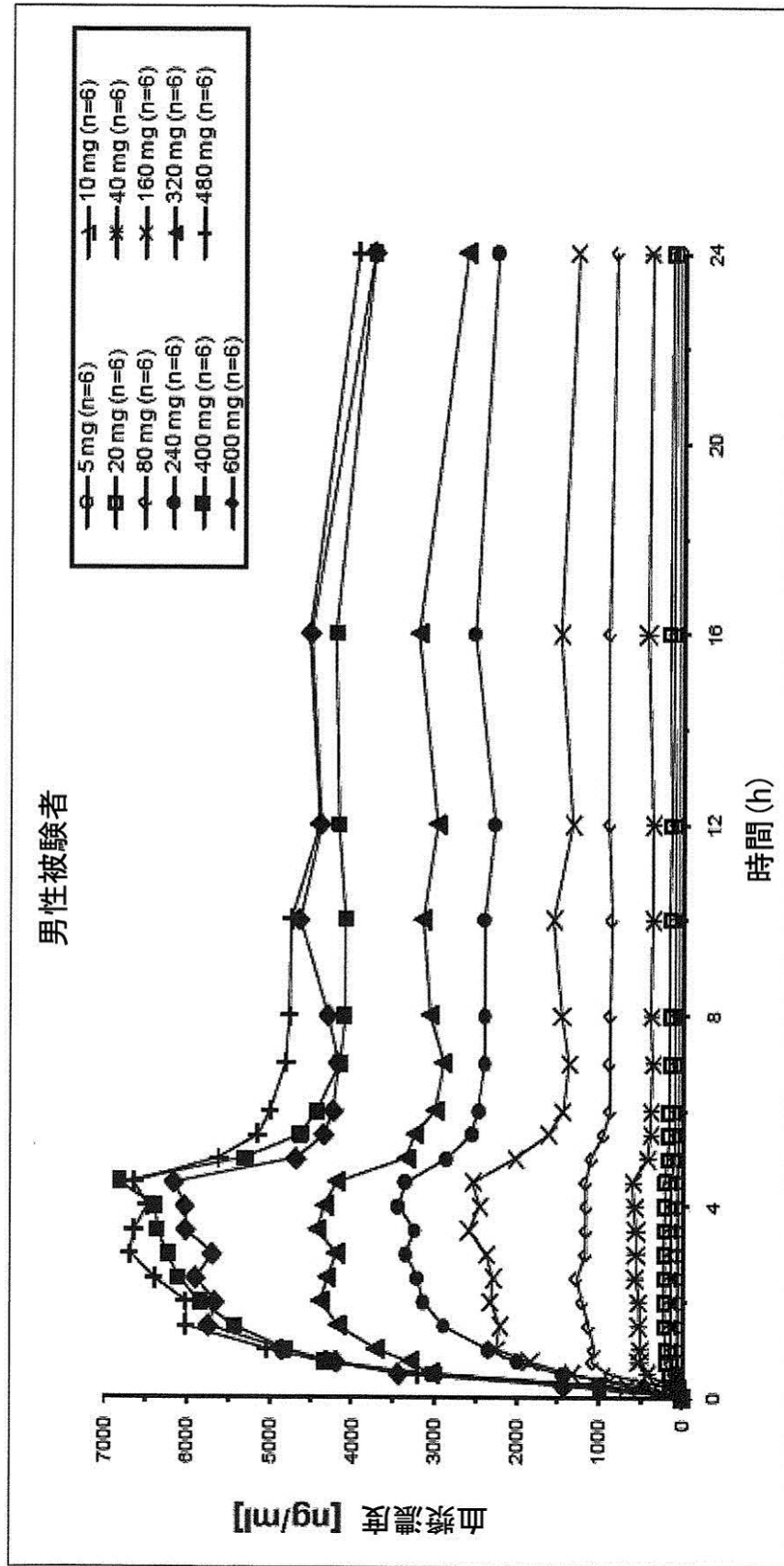


Figure 6



【 図 7 】

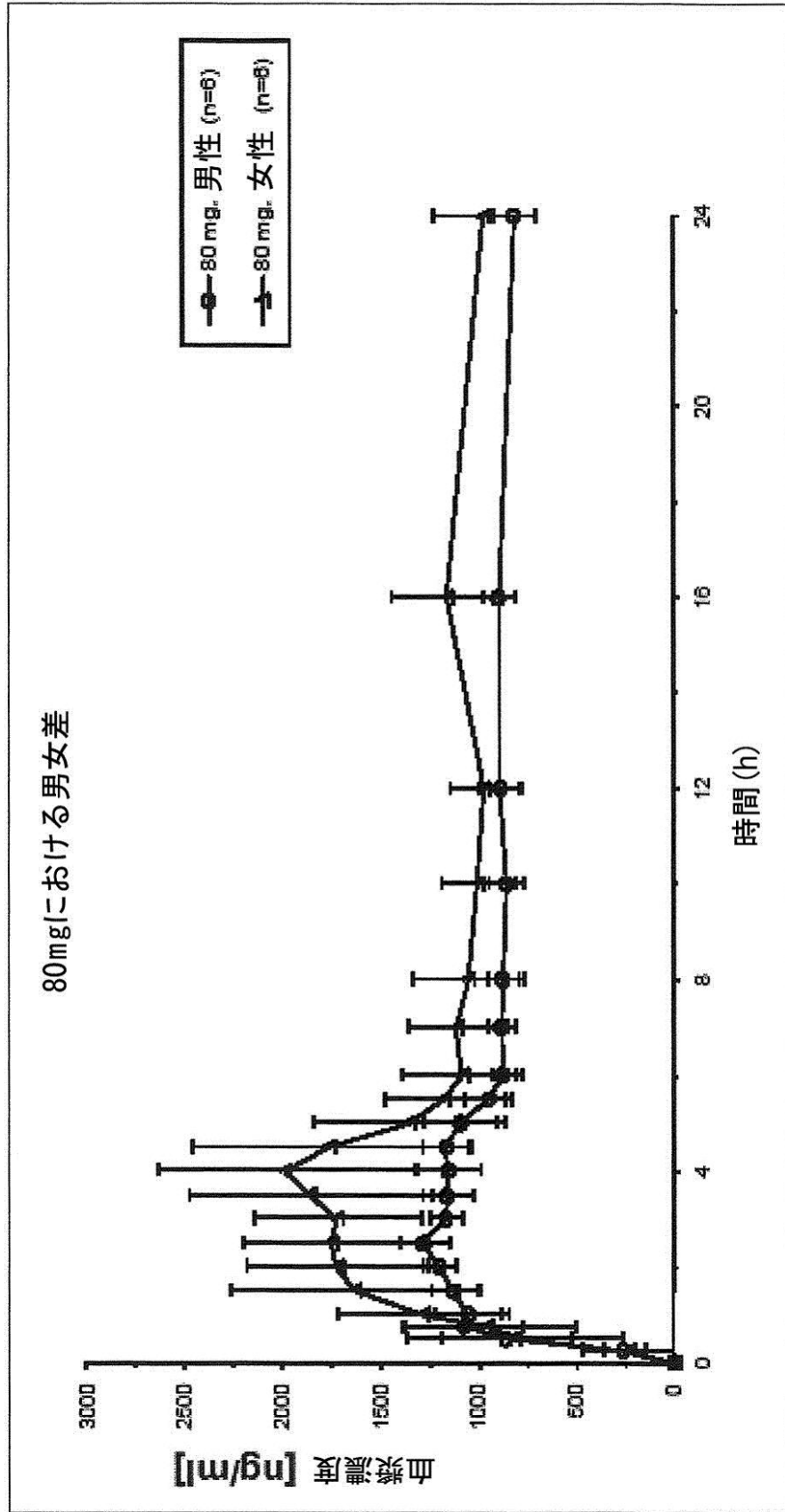


Figure 7

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/052743

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/426 A61K31/427 A61P25/28  
ADD.

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)

A61K

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

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

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WOZNIAK M.A.; ITZHAKI R.F.: "Antiviral agents in Alzheimer's disease: hope for the future?", THERAP. ADV. IN NEUROL. DISORDERS, 2010, XP002696117, cited in the application Concluding remarks Antiviral treatment for AD -----	1
A	WO 01/47904 A1 (BAYER AG [DE]; FISCHER RUEDIGER [DE]; KLEYMANN GERALD [DE]; BETZ ULRIC) 5 July 2001 (2001-07-05) cited in the application claims 9-13 Table; page 42 paragraph [0002] ----- -/-	1

☒ 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 August 2014

Date of mailing of the international search report

01/09/2014

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Strack, Eberhard

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/052743

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/103011 A1 (AICURIS GMBH & CO KG [DE]; LAICH TOBIAS [DE]; LIEBELT KATRIN [DE]) 5 October 2006 (2006-10-05) page 11; example 5 table 3 paragraph 1 - page 8 -----	1
X,P	WO 2013/045491 A1 (AICURIS GMBH & CO KG [DE]) 4 April 2013 (2013-04-04) cited in the application claims 1-4,8 page 1, paragraph 1 -----	16-19

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2014/052743**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

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

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

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

see additional sheet

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

**Remark on Protest**

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

International Application No. PCT/ EP2014/ 052743

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

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

1. claims: 1-11(completely); 12-15, 20-28(partially)

Helicase-primase inhibitor according to Formula (I) or pharmaceutically acceptable derivatives thereof, or a stereoisomer thereof, or pharmaceutically acceptable salts, solvates or hydrates thereof for use in a method of treating AD

---

2. claims: 16-19(completely); 12-15, 20-28(partially)

A pharmaceutical composition comprising crystalline N-[5-(aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-methyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]acetamide mono methanesulfonic acid monohydrate particles as defined in any of the claims 12 to 15 and at least one pharmaceutically acceptable carrier, excipient, solvent and/or diluent

---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/052743

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0147904	A1	05-07-2001	AR 029210 A1 18-06-2003
			AT 293104 T 15-04-2005
			AU 784286 B2 02-03-2006
			AU 3157401 A 09-07-2001
			BR 0017030 A 07-01-2003
			CA 2396720 A1 05-07-2001
			CN 1434812 A 06-08-2003
			CO 5261491 A1 31-03-2003
			DK 1244641 T3 11-07-2005
			DO P2000000109 A 30-08-2002
			EP 1244641 A1 02-10-2002
			ES 2240233 T3 16-10-2005
			HK 1057552 A1 25-08-2006
			IL 149897 A 07-08-2008
			JP 4726175 B2 20-07-2011
			JP 2003519134 A 17-06-2003
			MX PA02006243 A 28-01-2003
			MY 134880 A 31-12-2007
			NZ 519701 A 28-05-2004
			PE 09642001 A1 10-11-2001
			PL 356484 A1 28-06-2004
			PT 1244641 E 31-08-2005
			SV 2002000249 A 07-06-2002
			TW I256951 B 21-06-2006
			US 2004006076 A1 08-01-2004
			UY 26495 A1 31-07-2001
			WO 0147904 A1 05-07-2001
WO 2006103011	A1	05-10-2006	AU 2006228747 A1 05-10-2006
			BR P10612188 A2 26-10-2010
			CA 2602750 A1 05-10-2006
			CN 101151019 A 26-03-2008
			DE 102005014248 A1 05-10-2006
			EP 1865921 A1 19-12-2007
			JP 5086989 B2 28-11-2012
			JP 2008534539 A 28-08-2008
			US 2008220059 A1 11-09-2008
			WO 2006103011 A1 05-10-2006
WO 2013045491	A1	04-04-2013	AU 2012314473 A1 06-02-2014
			CN 103842360 A 04-06-2014
			EP 2573085 A1 27-03-2013
			KR 20140066705 A 02-06-2014
			US 2014065224 A1 06-03-2014
			WO 2013045491 A1 04-04-2013

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, 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, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, 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, UA, UG, US

(74)代理人 100117019  
弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977  
弁理士 中島 勝

(74)代理人 100196977  
弁理士 上原 路子

(72)発明者 ルース イツハキ  
イギリス国, オックスフォード オーエックス2 0エイチエイチ, ボシー ロード, 94

Fターム(参考) 4C076 AA36 BB01 CC01 CC35  
4C086 AA01 AA02 BC82 GA08 GA10 GA13 GA15 MA01 MA02 MA04  
MA05 MA35 MA52 NA12 NA14 ZA15 ZA16 ZB33