

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年3月4日 (04.03.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/017973 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/496, (74) 代理人: 河宮 治, 外(KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒540-0001 大阪府 大阪市 中央区城見1丁目3番7号IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/010490
- (22) 国際出願日: 2003年8月20日 (20.08.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 60/404,927 2002年8月22日 (22.08.2002) US
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府 大阪市 中央区道修町2丁目2番8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中村 三孝 (NAKA-MURA, Mitsutaka) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町2丁目2番8号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 小笠 昌秋 (OGASA, Masaaki) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町2丁目2番8号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 佐味 俊介 (SAMI, Shunsuke) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町2丁目2番8号 住友製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDY FOR INTEGRATION DYSFUNCTION SYNDROME

(54) 発明の名称: 統合失調症治療剤

(57) Abstract: It is intended to provide a novel method of treating integration dysfunction syndrome. Namely, 5 mg to 120 mg/day of an active compound (1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinylmethyl]-1-cyclohexylmethyl]-2,3-bicyclo[2.2.1]heptane dicarboximide or its pharmaceutically acceptable salt (for example, hydrochloride) is orally administered to a patient with integration dysfunction syndrome once a day. According to this method, broad symptoms of integration dysfunction syndrome, in particular, positive symptoms and negative symptoms, can be ameliorated without causing any extrapyramidal reactions.

(57) 要約: 統合失調症の新たな治療方法を提供するものであって、活性化化合物として(1R,2S,3R,4S)-N-[(1R,2R)-2-[4-(1,2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2,3-ビスクロ[2.2.1]ヘプタンジカルボキシイミドまたはその医薬上許容される塩(例えば、塩酸塩)を、1日投与量5mg~120mgにて1日1回、統合失調症患者に経口投与することにより、錐体外路系副作用の併発を伴うことなく統合失調症の幅広い症状、特に陽性症状および陰性症状を改善することができる統合失調症の治療方法、ならびそれに用いる治療剤。

WO 2004/017973 A1

## 明 細 書

## 統合失調症治療剤

## 5 技術分野

本発明は、新しい統合失調症の治療方法および治療剤に関する。さらに詳しくは、本発明は特定のピシクロヘプタンジカルボキシイミド誘導体の所定量を1日1回経口投与することにより、錐体外路系副作用の併発を伴うことなく、統合失調症を改善する方法およびそれに用いる治療剤に関する。

10

## 背景技術

統合失調症(精神分裂病、schizophrenia)は、内因性精神病の1種で、主として青年期に発病し、慢性の経過をたどり、次第に人格の解体をきたして、その一部は精神荒廃に至る疾患であり、症状としては、発症の初期に多く見られる幻覚や妄想などの陽性症状のほか、気力ややる気が欠落した陰性症状、集中力や学習に問題がある認知症状などがある。さらにその近縁症状としてうつ症状、不安症などもある。

15

この統合失調症の治療には、もっぱら薬物療法がとられているが、長期に亘って投薬が必要であり、また一旦治癒した場合でも投薬を止めると再発する危険が大きく、いつまでも薬物投与を続ける必要がある。そのため、薬物投与による副作用が問題となり、かかる観点から副作用のない、長期投与も可能な薬物が望まれる。

20

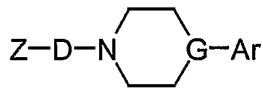
統合失調症の治療薬としては、向精神薬に分類される種々の薬物、例えば、クロルプロマジン、メトキシプロマジン等のフェノチアジン誘導体；フェノチアジンに類似した構造を有するクロルプロチキロン、フルペンチキソール等のチオキササンチン誘導体、スルピリド、スルトプリド等のベンズアミド誘導体、クロチアゼム、エチゾラム等のチエノジアゼピン誘導体などがあり、さらに、ハロペリドール、トリペリドールなどのブチロフェノン誘導体、ピモジド等のジフェニルブチルアミン誘導体、など多くの薬物が用いられている。

25

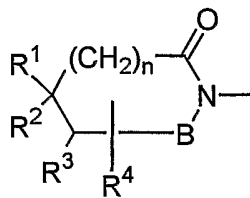
しかしながら、例えば、フェノチアジン誘導体、フェノチアジン類似化合物、ブチロフェノン誘導体などでは、重篤な副作用として、骨格筋が硬直し、筋に震顫が起り、表情が消失し唾液流出が起こるパーキンソン病様症状を呈する錐体外路系症候群を伴う。ジフェニルブチルアミン誘導体は不眠症のほか、錐体外路系症候群を起こすことがある。またこれら既存の向精神薬は、統合失調症における陽性症状、陰性症状、認知症状のうち、一部の症状には有効であるがすべての症状に対して効果を発揮するものはない。

したがって、向精神薬として種々の統合失調症に対して優れた効果を有すると共に、錐体外路系症候群のような副作用のない安全な薬物の開発が望まれている。

一方、本発明者らの同僚らにより見出された下記一般式で示されるイミド誘導体が、抗精神病薬(神経弛緩薬、抗不安薬)、とくに統合失調症、老年期精神病、躁鬱病、ノイローゼ等の治療剤として有用なことが知らされている(米国特許第5,532,372)。



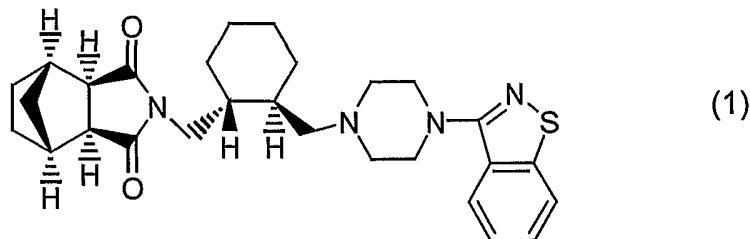
式中、Zは式：



Dは式： $-(\text{CH}_2)_p-\text{A}-(\text{CH}_2)_q-$ 、Gは  $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \text{---} \end{array}$ 、または  $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH} \text{---} \end{array}$  等、Arは芳香族基、芳香異項環基等。

## 20 発明の概要

本発明者らは、統合失調症の治療に優れた効果を有し、しかも従来の向精神薬の多くに見られる錐体外路系症候群などの副作用がなく安全に長期投与が可能で新しい治療剤を見出すべく、一連のイミド誘導体について、その用法、用量を含めて鋭意研究を重ねた結果、下記式：



で示される(1 R, 2 S, 3 R, 4 S)-N-[(1 R, 2 R)-2-[4-(1, 2-ベン  
 ゴイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシル  
 メチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミドまたはその塩  
 5 酸塩などの医薬上許容される塩が、統合失調症に対して幅広い症状の軽減効果を  
 有し、その所定量を1日1回経口投与することにより、錐体外路系副作用を伴う  
 ことなく、極めて安全に統合失調症を治療し得ることを見出した。

すなわち、本発明は上記式(1)で示される(1 R, 2 S, 3 R, 4 S)-N-[(1  
 R, 2 R)-2-[4-(1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジ  
 10 ニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタ  
 ンジカルボキシイミドまたはその医薬上許容される塩の所定量を統合失調症患者  
 に1日1回経口投与することにより、錐体外路系副作用の併発を伴うことなく、  
 統合失調症を治療する方法、ならびにそれに用いる治療剤を提供するものである。

### 15 図面の簡単な説明

図1は二重盲検法による臨床試験における、本発明の活性化合物の(1 R, 2 S,  
 3 R, 4 S)-N-[(1 R, 2 R)-2-[4-(1, 2-ベンゾイソチアゾール-3  
 -イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビス  
 20 シクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩およびプラセボによる統合失  
 調症に対する効果の指標である簡易精神症状評価尺度(Brief Psychiatric  
 Rating Scale : B P R S)のスコアの経時的変化を示したグラフである。

### 発明の詳細な説明

本発明者らは、(1 R, 2 S, 3 R, 4 S)-N-[(1 R, 2 R)-2-[4-(1, 2  
 25 -ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘ  
 キシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミド塩酸塩

を用いて、後記実験例に示すように、急性増悪期にある統合失調症患者に対して所定量を1日1回6週間経口投与したところ、幅広い症状に対して優れた効果を有すると共に、驚くべきことに、公知の向精神薬に見られるような錐体外路系副作用も殆ど認められず、殊に、既存の向精神薬にしばしば認められる突然死にかかわる心電図異常も認められず、きわめて安全に統合失調症の治療に用い得ることを見出した。

すなわち、本発明は、前記式(1)で示される(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミドまたはその医薬上許容される塩、特に塩酸塩の所定量を統合失調症の患者に対して1日1回経口投与することにより、錐体外路系副作用の併発を伴うことなく、陽性症状、陰性症状、認知症状など幅広い統合失調症、とくに陽性症状および陰性症状の改善をもたらす、新しい統合失調症の治療方法を提供するものである。

本発明は、また、かかる統合失調症の新規治療剤を提供するものである。

本発明によれば、(1R, 2S, 3R, 4S)-N-[(1R, 2R)-2-[4-(1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-イル)-1-ピペラジニルメチル]-1-シクロヘキシルメチル]-2, 3-ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタンジカルボキシイミドまたはその医薬上許容される塩(例えば、塩酸塩)を、1日投与量5mg~120mg、好ましくは10mg~100mg、さらに好ましくは20mg~80mgの用量にて1日1回経口投与することにより、統合失調症の幅広い症状に対して優れた改善効果が得られる。しかも、本発明の治療方法によれば、パーキンソン病様症状、ジスキネジア、アカシジア等の錐体外路系副作用や、心電図異常、肝機能異常等の副作用も殆ど認められず、きわめて安全で、長期治療にも適している。

なお、慢性期の統合失調症の患者に適用する場合には、上記活性化合物の投与量をできるだけ少ない量で用い長期間治療する必要がある、かかる場合には、活性化合物の1日投与量は5mg~80mg、好ましくは5mg~60mg、さらに好ましくは10mg~40mgの範囲で1日1回経口投与する。

上記本発明の統合失調症の治療方法に用いられる治療剤は、前記式(1)で示さ

# Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

## Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

## Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

## Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

## API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

## LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

## FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

## E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.