

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3633618号  
(P3633618)

(45) 発行日 平成17年3月30日(2005.3.30)

(24) 登録日 平成17年1月7日(2005.1.7)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

A 6 1 K 31/53

A 6 1 K 31/53

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/22

// C O 7 D 253/06

C O 7 D 253/06

E

請求項の数 9 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願平6-520808	(73) 特許権者	ザ ウェルカム ファウンデーション リミテッド
(86) (22) 出願日	平成6年3月18日(1994.3.18)		イギリス国エヌダブリュ1 2ビービー
(65) 公表番号	特表平8-507783		ロンドン, ユーストン ロード, 160
(43) 公表日	平成8年8月20日(1996.8.20)		ユニコーン ハウス
(86) 国際出願番号	PCT/GB1994/000560	(74) 代理人	弁理士 浅村 皓
(87) 国際公開番号	W01994/021261		弁理士 浅村 肇
(87) 国際公開日	平成6年9月29日(1994.9.29)	(74) 代理人	弁理士 長沼 暉夫
審査請求日	平成13年1月24日(2001.1.24)		弁理士 歌門 章二
(31) 優先権主張番号	9305692.7	(74) 代理人	
(32) 優先日	平成5年3月19日(1993.3.19)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 不安緩解剤としてのトリアジン化合物の使用

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

3,5 - ジアミノ - 6 - ( 2,3 - ジクロロフェニル ) - 1,2,4 - トリアジン、またはその薬劑的あるいは獣医学的に許容される酸付加塩を有効成分とする、不安または不安障害を治療するための医薬組成物。

## 【請求項2】

酸付加塩が3,5 - ジアミノ - 6 - ( 2,3 - ジクロロフェニル ) - 1,2,4 - トリアジンイセチオネートである、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項3】

不安障害は全身性不安障害である、請求項1または2に記載の医薬組成物。

10

## 【請求項4】

不安障害は単純恐怖症またはパニック障害である、請求項1または2に記載の医薬組成物。

## 【請求項5】

不安は脅迫障害または外傷後ストレス障害に伴っている、請求項1または2に記載の医薬組成物。

## 【請求項6】

不安は精神分裂病、気分障害または主要うつ性障害に伴っている、請求項1または2に記載の医薬組成物。

## 【請求項7】

20

不安は器質性症状に伴っている、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

器質性症状は、パーキンソン病または多発性硬化症である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

治療的に有効な量の 3,5 - ジアミノ - 6 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 1,2,4 - トリアジンおよび薬剂的にまたは獣医学的に許容されるその酸付加塩から選択される化合物をヒト以外の哺乳動物に投与することよりなる、ヒト以外の哺乳動物の不安または不安障害を治療する方法。

【発明の詳細な説明】

本発明は、3,5 - ジアミノ - 6 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 1,2,4 - トリアジンとその薬剂的におよび獣医学的に許容される酸付加塩の、治療への使用に関する。

ヨーロッパ特許出願第 0021121 号は、中枢神経系の異常（例えば、精神障害や神経障害）の治療に活性があり、抗けいれん剤（例えば、てんかんの治療）として特に有用な、3,5 - ジアミノ - 6 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 1,2,4 - トリアジンを含む、トリアジン群を記載している。これらのトリアジンは非抑制性であり、従ってフェノバルビトンのような抑制性抗けいれん剤と比較して有利である。ヨーロッパ特許出願第 0247892 号は、3,5 - ジアミノ - 6 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 1,2,4 - トリアジンイセチオネート（その溶解性が優れているため、特に好適な塩）について記載している。

その機構研究において、3,5 - ジアミノ - 6 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 1,2,4 - トリアジンは、電圧感受性ナトリウムチャネルの利用依存性ブロックを引き起こし（ラング（Lang）ら、1993、J.Pharm.Exp.Therap.、266、829；リーズ・ジーとリーチ・エム・ジェイ（Lees,G.and Leach,M.J.）、1993、Brain Res.、612、190）、抗けいれん剤脳濃度で興奮性アミノ酸（主にグルタミン酸）の放出を阻害することが証明されている（リーチ・エム・ジェイ（Leach,M.J.）ら、1986、Epilepsia、27、490 - 497；ズー・エス・ジーとマギー・イー・ジー（Zhu,S.G.and McGee,E.G.）、1990、Neurosci.Lett.、112、348 - 351）。グルタミン酸は、哺乳動物の中枢神経系で重要な神経伝達物質として機能し、抹消神経系においても特異的な作用を有していることが証明されている。この化合物の公知の抗けいれん剤作用は、グルタミン酸塩放出の阻害剤として電圧感受性ナトリウムチャネルに作用する能力が原因であるとされている。

不安は、広範囲の臨床症状に関連する症状である。従来不安の管理は鎮静性不安緩解放剤（その例としては、ジアゼパム（7 - クロロ - 1,3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 5 - フェニル - 2H - 1,4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン）のようなベンゾジアゼピン類がある）による治療よりなる。しかしベンゾジアゼピン類の臨床使用には、依存症と運動失調などの好ましくない副作用が伴う。従って、有効な不安緩解放剤である新しい薬剤に対するニーズが引き続き存在する。

驚くべきことに、不安の制御において 3,5 - ジアミノ - 6 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 1,2,4 - トリアジンやその塩が有効であることが、見いだされた。すなわち、本発明は、不安または不安障害の治療用薬剤の製造における、3,5 - ジアミノ - 6 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 1,2,4 - トリアジンまたはその薬剂的にまたは獣医学的に許容される酸付加塩の、治療への使用を提供する。

3,5 - ジアミノ - 6 - (2,3 - ジクロロフェニル) - 1,2,4 - トリアジンは、本明細書において以後化合物 A と呼ぶ。化合物 A およびその塩をまとめて本化合物と呼ぶ。本化合物は予防的および治療的に有効な投与量で非毒性である。これらは、依存症を引き起こさず、運動失調のような行動変化を引き起こさないという、ジアゼパムのようなベンゾジアゼピン類に対して、重要な付加的利点を有している（以下の実施例 1 と比較例を参照）。

化合物 A の適切な酸付加塩には、有機酸と無機酸の両方と形成されるものがある。このような酸付加塩は、通常薬剂的におよび獣医学的に許容される。このような塩の例には、塩酸、硫酸、クエン酸、酒石酸、リン酸、乳酸、ピルピル酸、酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、オキザロ酢酸、およびイセチオン酸

10

20

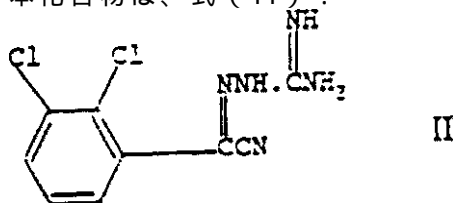
30

40

50

と形成される塩がある。イセチオン酸との塩は特に良好な溶解性を有するため、好適である。

本化合物は、式(II)：



の化合物を環化して、必要であれば、こうして得られた化合物Aを薬剂的にまたは獣医学的に許容される酸付加塩に変換する工程により製造される。

環化は典型的には、強塩基(例えば、水酸化カリウム)の存在下で、好ましくはC<sub>1-4</sub>アルカノール(例えば、メタノールまたはエタノール)のようなアルカノール中で還流させて、式IIの化合物を加熱することにより行われる。この方法は例えば、ヨーロッパ特許出願第0021121号の実施例1に記載されているように実施される。随時行われる次の工程の化合物Aの酸付加塩への変換は、従来法(例えば、周囲温度で適切な酸で処理)で行われる。イセチオン酸との塩は、例えばヨーロッパ特許出願第0247892号(特に実施例3)に記載されるように製造される。

式IIの出発化合物は、米国特許第3637688号に記載される方法により製造することができる。

不安障害(anxiety disorder)とは、「精神障害の診断および統計マニュアル」(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)(改訂第3版、1987年。アメリカ精神医学会(American Psychiatric Association)出版、米国ワシントンD.C.、235-253頁参照)において、特徴的な症状として不安の症状と回避行動を有する精神状態があると定義されている。

「全身性不安障害」(generalised anxiety disorder)とは、基本的な特徴が、6ヶ月またはそれ異常の期間に約2回以上の生活環境に対する、非現実的なまたは過度の不安と心配である状態である。この期間の間患者は、何日も不安に悩まされる。患者は不安な時には、運動性緊張(motor tension)、自立性活動亢進、角醒およびスキニング(scaning)の症状を示す。

「単純恐怖症」(simple phobia)とは、(後述のパニック障害のように)パニック発作を有する不安や、社会状況の中における屈辱や当惑(これは社会恐怖症に属する)ではなく、周りの刺激に対して絶えず恐怖を有することが基本的特徴である不安障害である。単純恐怖症は「特異的」恐怖症とも呼ばれ、ほとんどの場合、動物(例えば、犬、蛇、昆虫およびネズミ)が関与している。他の単純な恐怖症には、血液や組織傷害の目撃(血液-傷害恐怖症)、閉鎖された空間(閉所恐怖症)、高所(高所恐怖症)または飛行機旅行に対する恐怖がある。恐怖刺激に対して暴露されると、ほとんどいつも即時不安応答が発生する。

「パニック障害」とは、(少なくとも4つの特徴的な関連する症状を有する、強度の恐怖または不快感が断続して起きる)パニック発作が繰り返し起きることを特徴とする症状である。この発作は通常数分間(まれには、数時間)継続し、予測できず、単純恐怖症とは異なりほとんどいつも不安を起こす状況への暴露の直前または直後に起きる。この発作の「予測できない」ことは、この疾患の基本的な特徴である。パニック発作は、通常強度の心配または不安が急に起きることにより始まり、息切れ、めまい、失神、窒息、動悸、震戦、発汗、ふるえ、吐き気、感覚麻痺、潮紅または寒気、胸痛などの身体症状を伴う。パニック障害は、広場恐怖症を伴い、その重症の場合には事実上いえに閉じこもってしまう。

不安はそれ自体不安障害の中心であるばかりでなく、他の精神障害や器質的臨床症状も伴って起きる。

「脅迫障害」(obsessive compulsive disorder)(OCD、脅迫神経症とも呼ばれる)は

10

20

30

40

50

、例えば主症状は、苦痛を引き起こすのに十分な強さの脅迫観念が繰り返し起きて、時間がかかり、患者の正常な生活または生活様式を大きく妨害する。不安はこの障害に伴う特徴であり、患者は、例えば脅迫の原因を含む状態を嫌って避けるようになる。

このような精神障害のさらなる例は、「外傷後ストレス障害」(post-traumatic stress disorder)である。この疾患の主要な特徴的の症状は、障害(すなわち、精神的に苦痛)事件を再体験し、その事件の原因に関するものを避け、全身的な応答が麻痺し、覚醒増加がある。関連する「事件」は、単純な死別、慢性の疾患、夫婦喧嘩などの通常の経験の範囲外である。例としては、自分自身、または子供、配偶者または他の親戚の生命への深刻な脅迫、事故や暴力による他人の死や傷害の目撃がある。不安はこのような状態に伴う通常症状である。

10

不安を伴う他の精神症状には、精神分裂症、気分障害および主要うつ性疾患(major depressive disorder)がある。

最後に、不安症状を伴う器質的臨床症状には、パーキンソン病、多発性硬化症および他の肉体的な不具合を伴う疾患がある。

不安緩剤候補を試験するのに適した不安の動物モデルとしては、ラットのフォーゲル葛藤(Vogel conflict)(水飲み懲罰)モデルがある(フォーゲル・ジェイ・アール(Vogel, J.R.)ら、1971、Psychopharmacol.、21、1-7)。葛藤方法に基づく他の動物モデルのように、フォーゲル葛藤モデルでは、動物の欲望を懲罰により抑制することにより、ヒトの不安に例えられる葛藤状態を引き起こす。

不安緩剤としての性質を有する薬剤を投与すると、懲罰により抑制された応答を緩和するであろう。この特定のモデルでは、これは対照と比較して懲罰の間の舐める(飲もうとする)回数が増加することにより現れる。

20

フォーゲル葛藤試験は過去約20年の間に広く使用されるようになり、臨床的に有効な不安緩剤と良好な相関を有する、抗不安剤の選択的スクリーニング試験であることがわかった。さらに、一連の精神活性の非不安緩剤が、この試験で擬陽性を与えることはなかった(フォーゲル・ジェイ・アール(Vogel, J.R.)ら、前述; クック・エルとセピンウォール・ジェイ(Cook, L. and Sepinwall, J.)、1975; "Mechanisms of Action of Benzodiazepines"中のベンゾジアゼピン類の効果と作用機構の行動解析、コスタ・イーとグリーンガード・ピー(Costa, E. and Greengard, P.)編、ニューヨーク、ラーベンプレス(Raven Press)、1-28頁; マコウエン・ティー・ジェイ(McCowan, T.J.)ら、1983、Pharmacol. Biochem. Behav.、18、277-279頁)。

30

以下の実施例1に示すように、本化合物は、フォーゲル葛藤モデルにおいて活性である。従って本化合物は不安緩剤である。すなわち、本発明は、治療的に有効量の本化合物の1つを哺乳動物に投与することよりなる、哺乳動物の不安または不安障害を治療する方法を与える。こうして不安は制御および/または緩和される。従ってヒトまたは動物の症状は改善される。

本化合物は前述の不安障害、および精神起源または器質起源の臨床症状に伴う状態として起きる不安を治療するのに有効である。従って、本化合物を使用して治療される不安障害の例としては、全身性不安障害、単純恐怖症およびパニック障害がある。本化合物はまた、脅迫障害、外傷後ストレス障害、精神分裂症、気分障害、主要うつ性疾患などの精神症状、およびパーキンソン病や多発性効果症などの器質性臨床症状に伴う不安の治療にも有用である。

40

本化合物は、予防的または治療的に有効な量で非毒性である。化合物Aのマウスにおける急性毒性(LD<sub>50</sub>)は、250mg/kgであり、ラットでは640mg/kgである。これらは、化合物Aの投与10日後に、動物の50%が生存している投与量レベルである。

本化合物は種々の経路や種々の剤型で投与され、経口、直腸、非経口(例えば、皮下、筋肉内および静脈内)、硬膜外、鞘内、関節内、局所および口内投与を含む。

本化合物は、上記の任意の剤型で、1日あたり1mg/kgから40mg/kgの投与量(例えば、5mg/kgから40mg/kg、好ましくは10mg/kgから30mg/kg)で投与される。経口投与の場合は、40mg/kgの投与量が特に好ましい。ヒトの成人での投与量範囲は、年齢、体重、患者の状態

50

および投与経路などの種々の要因により異なる。典型的な投与量は、1日あたり20から3200mg、典型的には1日あたり350から1400mg、好ましくは1日あたり600から1070mgである。本化合物は作用の持続が長いため、治療の最初の日に70mgから3200mgの投与量で、以後は低投与量の20mgから1600mgが好ましい場合もある（すべての投与量は基体の量として表してある）。

本発明はさらに、薬剂的にまたは獣医学的に許容される担体または希釈剤、および活性成分として本化合物の1つよりなる、組成物を与える。本組成物は、従来法により製造され、薬剂的に許容される形で投与される。

経口投与の場合は、希釈剤、分散剤および/または界面活性剤を含有する微粉末または顆粒が、頓服水、水またはシロップ中で、乾燥状態でカプセルまたは薬袋中で、非水性懸濁物中（懸濁剤を含有していてもよい）で、または水またはシロップ中の懸濁液として提供される。好ましい場合または必要な場合は、香料、保存剤、懸濁剤、増粘剤または乳化剤を含有してもよい。本発明に従って水性懸濁液が調製される場合は、少なくとも1つのこのような媒体が存在する。

混合物として含有される他の化合物には、例えば医学的に不活性の成分であり、錠剤またはカプセル用の乳糖、ブドウ糖、ショ糖、セルロース、デンプンまたはリン酸カルシウム、軟カプセル用のオリーブ油またはオレイン酸エチル、懸濁液またはエマルジョン用の水または植物油などの固体または液体希釈剤；シリカ、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウムまたはカルシウムおよび/またはポリエチレングリコールのような潤滑剤；コロイド性粘工のようなゲル化剤；トラガカントゴムまたはアルギン酸ナトリウムのよう 20  
な増粘剤；デンプン、アラビアゴム、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはポリビニルピロリドンのような結合剤；デンプン、アルギン酸、アルギン酸塩またはナトリウムデンプングリコレートのような分解剤；発泡剤混合物；色素；甘味剤；レシチン、ポリソルベートまたはラウリル硫酸塩のような湿潤剤；および例えば、湿潤剤、保存剤、緩衝剤および抗酸化剤など（これらはこのような製剤用の公知の添加物である）のような他の治療上許容される付属成分がある。

経口投与のための液体分散剤は、シロップ、エマルジョンまたは懸濁液でもよい。シロップは例えば、担体としてショ糖、またはショ糖にグリセロールおよび/またはマンニトールおよび/またはソルビトールと一緒に含有してもよい。糖尿病患者のためのシロップは特に、グルコースに代謝されないかほんの少量のみがグルコースに代謝される担体のみの 30  
製品（例えば、ソルビトール）を含有してもよい。懸濁物やエマルジョンは、例えば天然ゴム、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはポリビニルアルコールのような担体を含有してもよい。

筋肉内注射のための懸濁液または溶液は、活性化合物とともに薬剂的に許容される担体（例えば、無菌水、オリーブ油、オレイン酸エチル、プロピレングリコールのようなグリコール、および必要な場合には、適量の塩酸リドカイン）を含有してもよい。静脈内注射のための溶液は、例えば無菌水（これは一般的に「注射用水」である）のような担体を含有してもよい。しかし好ましくは、これらは無菌水、水溶液、等張生理食塩水のような形をとる。あるいは、本化合物はリポソーム内にカプセル化されてもよい。

本化合物はまた、他の添加剤無しで純粋な形で投与することもできる（この場合、好適な 40  
投薬型はカプセル、薬袋または錠剤である）。

分別した単位で提供される錠剤や他の製剤は、本化合物の1つの1日量またはその一部の適切な量含有するのが便利である。例えば、投与単位は5mgから500mgを含有してもよいが、通常は10mgから250mgの本化合物の1つを含有する（基体として表されている）。

本発明を以下の実施例で例示する。

添付の図面において、図1は、実施例1のラットモデルの試験で、0、10、20および40mg/kgの基体当量の投与量の化合物Aイセチオネートの、5分間の試験での舐めた平均回数（±標準誤差、y軸）のグラフである。

実施例1:ラットの不安のフォーゲル葛藤モデルにおける化合物Aの試験方法と材料  
動物

10

20

30

40

50

雄の冠毛のあるリスター（Lister）ラット（チャールズリバー（Charles River））（150 - 200g）を、7 - 10匹の群で維持し、餌は自由に与えた。試験の24時間前に、ホームケージから水瓶を取り除いた。

#### 装置

装置は、格子状の床と水飲み用瓶を外に取り付けたオペラント条件チャンバー（スキナー（Skinner）箱）であり、瓶の飲み口はチャンバーの中から届くようにした。チャンバーを、通気して音を減弱した箱の中に入れた。水飲み口を舐めた時の検出は、「ドリンコメーター」（"Drinkometer"）回路（キャンプデン・インスツルメンツ社（Campden Instruments Ltd.）、ロンドンW8 7TH、英国）中で行なった（格子状の床と水飲み口との接触が1つの回路になっている）。実験の制御は、「スパイダー」（"Spider"）マイクロコンピュータシステム（ポール・フレイ社（Paul Fray Ltd.）、ウォータールー、ケンブリッジCB5 9QZ、英国）により行い、これは舐めたことを「ドリンコメーター」回路から計測し、定電流ショック発生器（キャンプデン・インスツルメンツ社（Campden Instruments Ltd.））から実験時間とショックの発生を制御し、生データのプリントアウトを作成した。

#### 方法

試験日の朝（水を絶ってから18 - 20時間後）、ラットをそれぞれチャンバー内に入れ、5分間のショックを与えない時間を設けて、水飲み口に慣れて舐め始めるようにさせた（前試験）。500回舐めるとこの期間が終わる。5分間以内に必要な500回舐めなかったラットは使用しなかった。さらに水を絶った後に（最大24時間）そして薬剤 / 賦形剤前処理の後、ラットを1匹ずつチャンバーに戻した。実験のこの第2回目の部では、水飲み口を40回舐めさせ、41回目から5分間の実験を自動的に開始した。この5分間の実験の間に、水飲み口を20回舐める毎に、水飲み口を格子状の床の間に小さな電気ショックを与えた（0.075mAを0.5秒間）。水飲み瓶を舐めた場合にショックがあるためにこのショックは避けることが可能であり、水飲み口から離せばショックはなくなった。舐めた回数を記録した。

#### 統計

マン・ウィットニー（Mann - Whitney）U検定を用いて統計的比較を行なった。これらのタイプの行動実験の集団に関して仮定を立てることは必ずしも受け入れられないため、この非パラメータ検定が適切であった。0.05未満のp値を、有意の効果を示すものと見なした。マン・ウィットニー（Mann - Whitney）検定では、データを順番に並べる。このような場合、結果を平均 ± 標準誤差で表現することは必ずしも厳密に正しくはない。しかし、結果の表現に明確性を示す目的のために、平均値と標準誤差を使用した。

#### 使用した化合物

化合物A イセチオネートを蒸留水に溶解し、試験の1時間前に5ml/kgの量で経口投与した。対照ラットには水賦形剤のみを与えた。

結果（舐めた回数）を次の表1と図1に示す。

表1

	投与量、経口 (mg/kg 基体当量)		
	10	20	40
化合物A イセチオネート	92	165	208

データは、賦形剤対照の応答の百分率として示す（賦形剤 = 100%）。100%以上の増加は不安緩解剤作用を示し、低下は不安誘導作用を示す。強調した図は、統計的に有意な（ $p < 0.05$ ）不安緩解剤作用を示す。

図1は、化合物A イセチオネートは懲罰応答で、20と40mg/kgで投与量に相関した増加を示したことを示している。他には全く行動変化は観察されなかったことも重要である。

## 比較例：ラットの不安のフォーゲル葛藤モデルにおける参照化合物の試験

実施例 1 に記載した方法と材料を使用して、以下の化合物を試験した：陽性対照として公知の不安緩剤であるジアゼパム（10mgアンプル、ロッシュ（Roche））、標準的抗けいれん剤であるカルバマゼピン（シグマ（Sigma））とフェニトイン\*（シグマ（Sigma））。蒸留水を用いてジアゼパムをアンプルから希釈し、試験の20分前に皮下投与した（2ml/kg）。カルバマゼピンとフェニトインは、ボールミルを用いて0.25%（w/v）のセラコール（celacol）水に懸濁し、試験の1時間前に経口投与した（5ml/kg）。

\* ナトリウム塩：投与量は親酸の当量で表してある。

結果を次の表 2 に示す。

表 2

化合物	投与量 (mg/kg)					
	0.5	1.0	5.0	10.0	20.0	40.0
ジアゼパム (皮下)	162	296				
カルバマゼピン (経口)			87		161	
フェニトイン (経口)				121		114

データは、賦形剤対照の応答の百分率として示す（賦形剤 = 100%）。100%以上の増加は不安緩剤作用を示し、低下は不安誘導作用を示す。強調した図は、統計的に有意な（ $p < 0.05$ ）不安緩剤作用を示す。

結果は、ジアゼパムは懲罰応答（PR）で、0.5と1.0mg/kgで投与量に相関した増加を示したことを示している。この結果は大きく有意であった。しかし1.0mg/kgでは運動失調を伴っていた（これはベンゾジアゼピン類に通常起きる、筋肉弛緩作用の結果である）。

カルバマゼピンとフェニトインは、化合物 A およびその塩と同様に抗けいれん作用を有するため、試験した。しかし、カルバマゼピンは5.0mg/kgで何の作用も示さず、20mg/kgでもPRの有意な増加はなかった。フェニトインは10または40mg/kgのいずれでも何の作用も示さなかった。

さらなる実験で、実施例 1 の方法と材料を使用して以下の化合物を評価した：

標準抗けいれん剤：カルバマゼピン

エトサクシニミド

フェニトインナトリウム

バルブロン酸ナトリウム

5-HT<sub>3</sub> リセプターアンタゴニスト：

ベメセトロン（MDL72222）

塩酸オndanセトロン

ベメセトロンはジメトキシスルホキシドと蒸留水の混合液中で投与し、残りの化合物は0.25%（w/v）セラコール水中で投与した；すべての化合物は試験の1時間前に5ml/kgで与えた。

結果（舐めた回数）を以下の表 3 に示す。塩の場合は、投与量はその親化合物の当量で示してある。

表3

化合物	投与量、経口 (mg/kg) *									
	0.1	0.5	1.0	10	20	40	80	100	160	320
カルバマゼン				154	206	219	309			
エトサクシミド						64	133		61	96
フェニトイン ナトリウム					101	135	220		173	
バルプロ酸 ナトリウム						79	108		151	261
ベメステロン	89		129	156				116		
塩酸 オンダンセロン	68		80	70				87		

\* ベメセトロンと塩酸オンダンセロンの投与量は  $\mu\text{g}/\text{kg}$  で示してある。

データは、賦形剤対照の応答の百分率としてを示した (賦形剤 = 100%)。100%以上の増加は不安緩解剤作用を示し、低下は不安誘導作用を示す。強調した図は、統計的に有意な ( $p < 0.05$ ) 不安緩解剤作用を示す。

この結果は、懲罰応答におけるカルバマゼピンのみが、投与量に相関した有意な増加を示したことを示している。

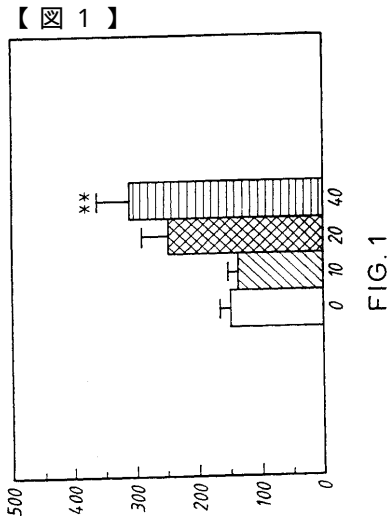
5-HT<sub>3</sub>リセプターアンタゴニストであるベメセトロンとオンダンセトロンは、他の動物モデルにおいて不安緩解剤作用を示すことが報告されている。フォーゲル葛藤モデルで、化合物Aイセチオネート (実施例1) とは対照的にこれらの化合物が有意な不安緩解剤作用を示さなかったことは、化合物Aとその塩のこの性質は5-HT<sub>3</sub>リセプターに介在されるものではないことを示している。

#### 実施例2: 薬剤組成物

経口投与のための錠剤は以下の成分により調剤される:

化合物A	150mg
乳糖	200mg
トウモロコシデンプン	50mg
ポリビニルピロリドン	4mg
ステアリン酸マグネシウム	4mg

活性化合物を乳糖、デンプンと混合して、ポリビニルピロリドン水溶液を用いて顆粒化する。得られる顆粒を乾燥させて、ステアリン酸マグネシウムと混合して、圧縮して平均重量408mgの錠剤を得る。



---

フロントページの続き

(72)発明者 クリッチリー, マーチン アラン エドウィン  
イギリス国ビーアール3 3ビーエス ケント, ベッケンハム, サウス エデン パーク ロード  
, ラングリー コート(番地なし), ザ ウエルカム ファウンデーション リミテッド 気付

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 欧州特許出願公開第5 1 7 3 4 7 ( E P , A 1 )  
特開昭5 6 - 0 2 5 1 6 9 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, D B名)

A61K 31/53  
C07D253/06  
CA(STN)  
REGISTRY(STN)