

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **240819**
(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **434449**

(51) Int.Cl.
A61P 25/32 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **25.06.2020**

(54) **Pochodne 4,5-dihydro oksazol-2-ilo aminy do zastosowania
w zapobieganiu lub leczeniu choroby alkoholowej**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
27.12.2021 BUP 39/21

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
06.06.2022 WUP 23/22

(73) Uprawniony z patentu:

**INSTYTUT BIOLOGII DOŚWIADCZALNEJ
IM. M. NENCKIEGO POLSKIEJ AKADEMII
NAUK, Warszawa, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**BARTOSZ FRYCZ, Poznań, PL
MARZENA STEFANIUK, Warszawa, PL
KLAUDIA NOWICKA, Warszawa, PL
LESZEK KACZMAREK, Komorów, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Aleksandra Sołyga-Żurek

PL 240819 B1

Opis wynalazku

Dziedzina techniki

Przedmiotem wynalazku są pochodne 4,5-dihydro oksazol-2-ilo aminy do zastosowania w zapobieganiu lub leczeniu choroby alkoholowej.

Stan techniki

Choroba alkoholowa, zwana również alkoholizmem, jest zaburzeniem w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującym się utratą kontroli nad ilością i częstością spożywania alkoholu. Rozwój alkoholizmu jest związany m.in. z nieprawidłowym wydzielaniem dopaminy, będącej głównym neuroprzekaźnikiem w mózgowym układzie nagrody, odpowiedzialnym za osobnicze odczuwanie zadowolenia i kierującym działaniami motywacyjnymi.

Farmakologiczne leczenie alkoholizmu jest bardzo trudne, a obecnie stosowane leki bardzo często nie przynoszą pożądanych efektów. Ponadto bardzo często ich działanie jest nieskuteczne podczas leczenia nawrotów choroby. Na rynku dostępnych jest kilka preparatów z przeznaczeniem do leczenia alkoholizmu (antagoniści receptorów opioidowych Naltrekson i Nalmefen, Akamprozat o prawdopodobnym działaniu antagonistycznym wobec receptorów NMDA oraz Disulfiram hamujący dehydrogenazę aldehydową i wzmacniający przykre efekty działania alkoholu) jednak ich skuteczność jest nadal niezadowalająca.

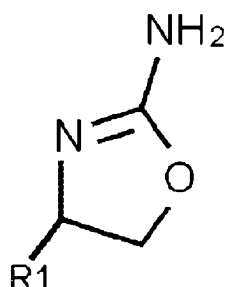
Receptor amin śladowych typu 1 (ang. trace amine-associated receptor 1, TAAR1) może pełnić kluczową rolę w regulacji wydzielania dopaminy, a tym samym uczestniczyć w kształtowaniu się zachowań związanych z nadmiernym spożywaniem alkoholu.

Receptor amin śladowych typu 1 (TAAR1) został zidentyfikowany w 2001 r. przez dwa niezależne zespoły badawcze. Zauważono wówczas, że TAAR1 jest aktywowany przez niektóre związki psychoaktywne z grupy amfetamin, a tym samym może uczestniczyć w rozwoju uzależnienia od tych substancji. Pierwsze doświadczenia z myszami pozbawionymi genu kodującego ten receptor, dostarczyły dowodów na udział TAAR1 w regulacji przekazywania dopaminergicznego, którego zaburzenia leżą u podstaw kształtowania się zachowań kompulsywnych, będących charakterystycznymi dla uzależnień. Jednakże prawdziwym przełomem na drodze poznania związku TAAR1 z regulacją zachowań związanych z uzależnieniem od środków psychoaktywnych było stworzenie w ostatnich latach, selektywnych agonistów tego receptora przez firmę Roche. Niektóre z tych substancji, w tym RO5256390 wykazywały skuteczność w hamowaniu zachowań kompulsywnych u zwierząt uzależnionych od kokainy lub obserwowanych podczas niekontrolowanego objadania się. Jednakże, mechanizmy molekularne leżące u podstaw działania tych związków są bardzo słabo poznane, co jeszcze nie pozwala na ich komercyjne zastosowanie. Dotychczas tylko jedno badanie zostało poświęcone na wyjaśnienie roli TAAR1 w rozwoju alkoholizmu. Wykorzystano w nich zwierzęta pozbawione genu kodującego TAAR1 oraz osobniki typu dzikiego, u których spożycie alkoholu było mierzone w oparciu o standardowy test wyboru między dwoma butelkami, woda-alkohol. Osobniki bez genu kodującego TAAR1 miały tendencję do picia większej ilości alkoholu. Co interesujące, wspomniane różnice między osobnikami bez genu kodującego TAAR1 a osobnikami typu dzikiego były statystycznie istotne tylko dla niższych procentowości alkoholu, ale już nie dla wyższych stosowanych stężeń (9 i 11%) (Lynch i wsp., Trace Amine Associated Receptor 1 Modulates Behavioral Effects of Ethanol. *Subst Abuse*, 2013; 7:117–26), w porównaniu do osobników typu dzikiego.

Nigdy jednak nie badano wpływu podawania agonistów TAAR1 na zachowania związane z piciem alkoholu, w tym na motywację do picia. Strukturalne podobieństwo amin śladowych, będących endogennymi ligandami TAAR1, do niektórych stymulantów z grupy amfetamin, sugeruje możliwy udział tego receptora w rozwoju uzależnień od środków psychostymulujących. Już w momencie odkrycia TAAR1 (Bunzow i wsp., Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor. *Mol Pharmacol*. 2001; 60:1181–1188) zauważyli, że receptor może być aktywowany przez bezpośrednie przyłączenie amfetaminy i 3,4-metylenodioksymetamfetaminy. Aktywacja TAAR1 przez amfetaminę, prowadzi do kaskady zdarzeń w wyniku których dochodzi do zaburzeń przekazywania dopaminergicznego (Asif-Malik i wsp., Interaction Between the Trace Amine-Associated Receptor 1 and the Dopamine D2 Receptor Controls Cocaine's Neurochemical Actions. *Sci Rep*, 2017; 7(1):13901), które z kolei leży u podstaw motywacyjnych stojących za poszukiwaniem i nadużywaniem danej substancji. Dlatego TAAR1 jest szeroko badanym receptorem w kontekście rozwoju uzależnie-

nia od substancji psychostymulujących (Liu i wsp., TAAR1 and Psychostimulant Addiction. *Cell Mol Neurobiol.* 2020; 40(2):229–238). Do zaburzeń przekazywania dopaminergicznego dochodzi również podczas rozwoju alkoholizmu, jednakże w porównaniu do uzależnienia od środków psychostymulujących, dopamina nie odgrywa kluczowej roli w tym procesie (Gilpin i Koob, *Neurobiology of Alcohol Dependence: Focus on Motivational Mechanisms.* *Alcohol Res Health.* 2008; 31(3):185–95). Tym samym, wobec odmiennych mechanizmów neuronalnych leżących u podstaw powstawania tych uzależnień, najwięcej uwagi poświęca się roli TAAR1 w rozwoju uzależnień od środków psychostymulujących.

Niniejszy wynalazek dotyczy pochodnych 4,5-dihydro oksazol-2-ilo aminy o wzorze ogólnym I:



Wzór I,

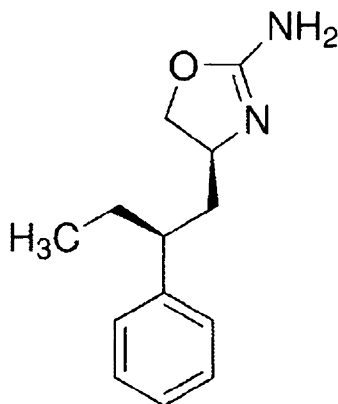
w którym R1 oznacza:

- prosty lub rozgałęziony (C1-C4) alkil, opcjonalnie podstawiony, w tym w szczególności (C1-C4) alkil podstawiony grupą fenylową, lub
 - fenyl, opcjonalnie podstawiony jednym lub więcej atomem fluorowca, lub
 - grupę 2-[(N-(C1-C2)alkilo-N-arylo)amino-(C1-C2)alkilo]-
- do zastosowania w sposobie leczenia lub zapobiegania chorobie alkoholowej, poprzez obniżanie konsumpcji alkoholu i/lub motywacji do picia alkoholu, przy czym związek o wzorze I podawany jest przed planowanym spożyciem alkoholu, w celu zmniejszenia motywacji do jego spożycia.

Związki do zastosowania według wynalazku są selektywnymi agonistami receptora TAAR1. Przykładowe związki z tej grupy obejmują komercyjnie dostępne (np. Sigma Aldrich):

- RO5256390 (nr CAS: 1043495-96-0) – ((S)-4-((S)-2-fenilo-butylo)-4,5-dihydro-oksazol-2-ilo amina;
- RO5166017 (nr CAS: 1048346-74-2) – (4S)-4-[(N-etyloanilino)metylo]-4,5-dihydro-1,3-oksazol-2-ilo amina;
- RO5203648 (nr CAS: 1043491-54-8) – (S)-4-(3,4-dichloro-fenilo)-4,5-dihydro-oksazol-2-ilo amina.

Szczególnie korzystnie, związkiem o wzorze ogólnym I jest związek o wzorze II:



Wzór II

Wynalazek w szczególności dotyczy więc związku o wzorze II do zastosowania w sposobie leczenia lub zapobiegania chorobie alkoholowej, poprzez obniżanie konsumpcji alkoholu i/lub motywacji do picia alkoholu.

Związek o wzorze II czyli ((S)-4-((S)-2-fenilo-butylo)-4,5-dihydro-oksazol-2-ilo amina (nr CAS: 1043495-96-0), jest selektywnym agonistą receptora amin śladowych typu 1, dostępnym komercyjnie (Sigma-Aldrich; pod nazwą RO5256390).

Związki agonistyczne TAAR1, w tym opisane wzorem ogólnym I, wraz z metodami ich otrzymywania opisano w stanie techniki (zob. Galley i wsp., *Discovery and Characterization of 2-Amino-oxazolines as Highly Potent, Selective, and Orally Active TAAR1 Agonists*. ACS Med. Chem. Lett. 2016; 7(2):192–197). Wskazano również, że związki te wykazują dobrą biodostępność przy podawaniu doustnym.

Twórcy niniejszego rozwiązania stwierdzili, że związki o wzorze ogólnym I, a w szczególności związek o wzorze II, mogą być efektywniejsze w leczeniu alkoholizmu niż dotychczas stosowane w tym celu związki. W szczególności, związki te wykazują wysoką skuteczność w hamowaniu picia alkoholu po okresie abstynencji. Związek o wzorze II jest dodatkowo łatwy w przygotowaniu i formulacji (dobrze rozpuszczalny w roztworze z 5% etanolu i 10% kolliforu dla przykładowej dawki 10 mg/kg masy ciała w podaniu dootrzewnowym), wydaje się być nietoksyczny w modelu zwierzęcym.

Korzystnie, związek o wzorze I podawany jest w ilości w zakresie 1–100 mg/kg, korzystnie 10–100 mg/kg masy ciała.

Twórcy niniejszego wynalazku wykazali skuteczność dla przykładowej dawki 10 mg/kg masy ciała u myszy. Sposoby przeliczania dawkowania u myszy na dawki dla podawania u człowieka są znane w stanie techniki (zob. np. Nair i Jacob, *A simple practice guide for dose conversion between animals and human*. J Basic Clin Pharm. 2016; 7(2):27–31).

Korzystnie, związek o wzorze I podawany jest do 24 godzin przed planowanym spożywaniem alkoholu.

Korzystniej, związek o wzorze I podawany jest do 20 godzin przed planowanym spożywaniem alkoholu.

Korzystniej, związek o wzorze I podawany jest do 1 godziny przed planowanym spożywaniem alkoholu.

Korzystniej, związek o wzorze I podawany jest mniej niż 1 godzinę przed planowanym spożywaniem alkoholu.

Korzystnie, związek o wzorze I jest podawany regularnie, korzystnie codziennie przez okres maksymalnie 3 dni, i przy czym między 3-dniowymi okresami podawania są co najmniej tygodniowe przerwy.

Korzystnie, związek o wzorze I jest podawany przed planowanym spożywaniem napojów o zawartości alkoholu 20% lub większej, w celu zmniejszenia motywacji do spożywania wysokoprocentowego alkoholu.

W zastosowaniu według niniejszego wynalazku, związek o wzorze I może być podawany osobnikom, korzystnie ludziom, przykładowo przed planowanym spożywaniem alkoholu, na przykład do 24 godzin lub korzystniej do 20 godzin lub szczególnie korzystnie 1 godzinę lub nawet krócej przed planowanym spożywaniem alkoholu, w celu obniżenia ilości skonsumowanego alkoholu.

Alternatywnie lub dodatkowo, związek o wzorze I może być podawany osobnikom, korzystnie ludziom, w celu zmniejszania motywacji do spożywania alkoholu. Związek może być podawany jednorazowo lub w miarę potrzeb (np. przed przewidywanymi okazjami spożywania alkoholu) lub korzystnie regularnie (np. co 3, 4, 5 dni, co tydzień lub rzadziej). Korzystnie, związek jest podawany codziennie w okresach po maksymalnie 3 dni. Między tymi okresami podawania występują przerwy trwające co najmniej tydzień. Taki schemat podawania korzystnie kontynuowany jest przez miesiąc.

Korzystnie, związek o wzorze I jest podawany przed planowanym spożywaniem napojów o zawartości alkoholu 20% lub większej, w celu zmniejszenia motywacji do spożywania wysokoprocentowego alkoholu. Przez alkohol wysokoprocentowy rozumie się roztwory alkoholu etylowego o jego zawartości 20% lub większej.

Związek o wzorze I, a w szczególności związek o wzorze II, jest skuteczny w zmniejszaniu całkowitej ilości spożywanego alkoholu (a efekt ten utrzymuje się stosunkowo długo po jednorazowym podaniu, jak pokazano tu w przykładach). Dodatkowo, związek o wzorze I, a w szczególności związek o wzorze II, wykazuje wysoką skuteczność w hamowaniu picia alkoholu po okresie abstynencji.

Związek o wzorze I, a w szczególności związek o wzorze II, okazuje się również skuteczny w zmniejszaniu ogólnej motywacji do spożywania alkoholu. Może więc znaleźć zastosowanie do regularnego podawania, np. w celu zapobiegania chorobie alkoholowej, wspomagania redukcji spożywania alkoholu lub wspomagania wychodzenia z uzależnienia od alkoholu lub w leczeniu już rozwiniętej choroby alkoholowej.

Związek o wzorze I może być podawany w kompozycji, np. w preparacie farmaceutycznym, w kombinacji z jednym lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnych nośników i/lub zaródek. Farmaceutycznie dopuszczalne zaróbki, nośniki, lub inne składniki dodatkowe oznaczają te, które można rozsądnie podawać osobnikowi, np. będącemu ssakiem, w szczególności człowiekiem, z zapewnieniem skutecznej dawki zastosowanego składnika czynnego.

Kompozycje farmaceutyczne można formułować do dowolnego odpowiedniego sposobu podawania, w tym, na przykład, do podawania doustnego lub pozajelitowego. W niektórych przykładach wykonania, korzystne są kompozycje w postaci odpowiedniej do stosowania doustnego. Takie postaci obejmują, na przykład, pigułki, tabletki, pastylki, pastylki do ssania, wodne lub olejowe zawiesiny, dyspergowalne proszki lub granulki, emulsje, twarde lub miękkie kapsułki lub syropy bądź eliksiry. Stosowane tu określenie 'pozajelitowe' obejmuje iniekcje podskórne, śródskórne, donaczyniowe (np. dożylnie), domięśniowe, rdzeniowe, śródczaszkowe, dooponowe i dootrzewnowe, a także dowolne podobne techniki iniekcji lub infuzji. Kompozycje przeznaczone do stosowania doustnego można wytwarzać dowolnym, znanym w dziedzinie sposobem wytwarzania kompozycji farmaceutycznych i mogą one zawierać jeden lub więcej środków, takich jak środki aromatyzujące, środki barwiące i środki konserwujące. Kompozycje zwykle zawierają składnik czynny w domieszce z fizjologicznie dopuszczalnymi zaródkami, które są odpowiednie do wytwarzania danej postaci dawkowania, np. tabletek. Takie zaróbki obejmują na przykład obojętne rozcieńczalniki (np. węglan wapnia, węglan sodu, laktozę, fosforan wapnia lub fosforan sodu), środki granulujące i rozsadzające (np. skrobia kukurydziana lub kwas alginowy), środki wiążące (np. skrobię, żelatynę lub gumę arabską) i środki smarujące (np. stearynian magnezu, kwas stearynowy lub talk). Tabletki i inne postaci dawkowania mogą być niepowlekane lub mogą być powlekane znanymi technikami, w celu opóźnienia rozpadu i wchłaniania w przewodzie pokarmowym, a tym samym zapewnienia przedłużonego działania przez dłuższy czas. Na przykład, można zastosować materiał opóźniający, taki jak monostearynian glicerolu lub distearynian glicerolu.

Kompozycję farmaceutyczną można sporządzać także jako jałową zawiesinę wodną lub olejową do wstrzykiwań, w której składnik czynny, w zależności od zastosowanego nośnika i stężenia, jest zawieszony lub rozpuszczony w nośniku. Taką kompozycję można formułować zgodnie ze znanym stanem techniki, stosując odpowiednie środki dyspergujące, zwilżające i/lub zawieszające, takie jak te wymienione powyżej. Wśród dopuszczalnych nośników i rozpuszczalników, które można stosować są np. woda, 1,3 butanodiol, roztwór Ringera i izotoniczny roztwór chlorku sodu. Ponadto, jako rozpuszczalnik lub środek zawieszający można stosować sterylne, nietłotne oleje. W tym celu, można zastosować dowolny bezbarwny olej stały, w tym syntetyczne mono- lub diglicerydy. Ponadto, do wytwarzania kompozycji do wstrzykiwania można stosować kwasy tłuszczowe, takie jak kwas oleinowy, a środki pomocnicze, takie jak miejscowe środki znieczulające, środki konserwujące i/lub środki buforujące można rozpuszczać w nośniku.

Kompozycje farmaceutyczne mogą być również np. w postaci aerozolu, z zastosowaniem odpowiedniego propelentu, np. dichlorodifluorometanu, trichlorofluorometanu, dichlorotetrafluorometanu, dwutlenku węgla lub innego odpowiedniego gazu. Kompozycje w postaci aerozolu mogą być przeznaczone do podawania np. doustnie, ale także do układu oddechowego (np. donosowo, dopłucnie).

Kompozycje farmaceutyczne można formułować jako formułacje o przedłużonym uwalnianiu (tj. formułacja taka jak kapsułka, która powoduje powolne uwalnianie składnika czynnego po podaniu). Takie formułacje można zasadniczo wytwarzać przy użyciu dobrze znanej technologii i podawać na przykład przez stosowanie doustne lub przez wprowadzanie w pożądanym miejscu docelowym. Nośniki do stosowania w takich formułacjach są biokompatybilne i mogą również ulegać biodegradacji; korzystnie formułacja zapewnia względnie stały poziom uwalniania składnika czynnego. Ilość składnika czynnego zawartego w formułacji o przedłużonym uwalnianiu zależy na przykład od miejsca wprowadzenia czy implantacji, szybkości i oczekiwanego czasu uwalniania oraz charakteru choroby/stanu, który jest leczony.

Kompozycja farmaceutyczna zawierająca związek o wzorze I do zastosowania według wynalazku, może mieć postać np. zestawu zawierającego pojemnik z kompozycją i/lub np. jednostkowe postacie dawkowania, a także etykietę i instrukcje stosowania.

Opis figur rysunku

Fig. 1 przedstawia klatkę typu IntelliCage stosowaną w doświadczeniach; 1 – miejsce na karmę, 2 – butelka na wodę lub alkohol, 3 – pomieszczenie bytowe.

Fig. 2 przedstawia średnią ilość spożywanego alkoholu przed rozpoczęciem eksperymentu.

Fig. 3 przedstawia średnią ilość alkoholu wypitą w czasie 20 godzin po iniekcji przez grupę kontrolną (vehicle) i RO5256390; wykres dla 5 osobników z każdej z grup, które charakteryzowały się najwyższym spożyciem alkoholu przed rozpoczęciem eksperymentu.

Fig. 4 przedstawia średnią ilość alkoholu wypitą w czasie 20 godzin po iniekcji przez grupę kontrolną (vehicle) i RO5256390, po 10-dniowym okresie abstynencji; wykres dla 5 osobników z każdej z grup, które charakteryzowały się najwyższym spożyciem alkoholu przed rozpoczęciem eksperymentu.

Fig. 5 przedstawia średnią liczbę prób napicia się alkoholu zmierzoną przed wykonaniem iniekcji oraz po podaniu nośnika (vehicle) lub nośnika i agonisty receptora amin śladowych typu 1 (RO5256390).

PRZYKŁADY

Przykład 1: Wpływ na ilość spożywanego alkoholu.

W badaniach wykorzystano 30 osobników myszy C57BL/6, które przeszły wcześniejszy dwumiesięczny trening adaptacyjny do picia alkoholu (20%) w klatkach IntelliCage (Fig. 1), w typowych warunkach bytowych (temperatura: 21–23°C, wilgotność 50–60%, cykl dobowy 12/12 godz.). Podczas treningu adaptacyjnego, myszy miały stały dostęp do paszy oraz wody za wyjątkiem:

1. 25 dni, w czasie których, 2 godz. po rozpoczęciu fazy ciemnej, wszystkie butelki z wodą były zastępowane na 3 godz. butelkami z 20% alkoholem (całkowity brak dostępu do czystej wody).
2. 15 dni, w czasie których, 2 godz. po rozpoczęciu fazy ciemnej, połowa butelek z wodą była zastępowana na 3 godz. butelkami z 20% alkoholem (możliwość wyboru woda lub alkohol).

W przeciwieństwie do wcześniejszych badań, wykorzystano tu nowoczesne, w pełni zautomatyzowane klatki typu IntelliCage, które pozwalają na:

- trzymanie zwierząt w większej grupie, co imituje naturalne zachowania socjalne,
- minimalny udział eksperymentatora w trakcie badań,
- śledzenie zachowań i identyfikację poszczególnych osobników, dzięki zastosowaniu czipów podskórnych,
- przeprowadzenie wyrafinowanych testów, m.in. oceniających motywację do picia alkoholu.

Przez czas treningu adaptacyjnego ilość spożywanego alkoholu była rejestrowana dla każdego zwierzęcia z osobna. Na podstawie preferencji do picia alkoholu myszy podzielono na dwie grupy eksperymentalne (vehicle/kontrola i RO5256390), z których każda zawierała osobniki charakteryzujące się wysokim, średnim oraz niskim spożyciem alkoholu. Stopień preferencji picia alkoholu ustalono wg. poniższych kryteriów:

- osobniki wysoko-pijące: średnio od 100 do 200 łyków alkoholu, przy możliwości wyboru między wodą, a alkoholem (sesja 3 godz.);
- osobniki średnio-pijące: średnio od 50 do 100 łyków alkoholu, przy możliwości wyboru między wodą, a alkoholem; (sesja 3 godz.);
- osobniki mało-pijące: średnio od 0 do 50 łyków alkoholu, przy możliwości wyboru między wodą, a alkoholem; (sesja 3 godz.).

Średnia ilość spożywanego alkoholu przed rozpoczęciem eksperymentu była zbliżona dla obu grup (Fig. 2).

Następnie, przed podaniem alkoholu myszy otrzymały iniekcje dootrzewnowe, podczas których podano im nośnik w postaci 1 części czystego alkoholu, 2 części kolidoru i 17 części soli fizjologicznej (grupa „vehicle” – grupa kontrolna) lub nośnik z rozpuszczonym w nim agonistą receptora amin śladowych typu 1, RO5256390 (grupa „RO5256390”), w dawce 10 mg/kg masy ciała (mc.). Ilość spożywanego alkoholu mierzono w czasie 20 godzin po wykonaniu iniekcji. Zwierzęta, którym podano RO5256390, spożyły statystycznie istotną, mniejszą ilość alkoholu niż zwierzęta z grupy kontrolnej (Fig. 3), z jednoczesną, zbliżoną ilością wypitej wody.

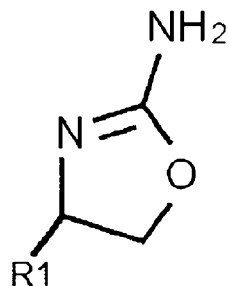
W dalszym etapie badań myszy przez 10 dni miały zablokowany dostęp do alkoholu. Przed ponownym przywróceniem dostępu do alkoholu, zwierzętom tak jak poprzednio podano nośnik (vehicle) lub nośnik z rozpuszczonym w nim agonistą receptora amin śladowych typu 1, RO5256390 (RO5256390). Zwierzęta, którym podano RO5256390, spożyły znamienne statystycznie mniejszą ilość alkoholu niż zwierzęta z grupy kontrolnej (Fig. 4), z jednoczesną, zbliżoną ilością wypitej wody.

P r z y k ł a d 2: Wpływ na motywację do picia alkoholu.

W badaniach oszacowano również wpływ podania RO5256390 na motywację do picia alkoholu. Do badań wzięto nową grupę zwierząt składającą się z 13 osobników, które przeszły trzymiesięczny trening adaptacyjny do picia alkoholu (20%) w klatkach IntelliCage. Następnie oszacowano motywację do picia alkoholu dla każdego osobnika, poprzez przeprowadzenie 3 testów. Dla potrzeb testu, klatkę IntelliCage zaprojektowano w ten sposób, żeby dostęp do alkoholu dla danego osobnika był jedynie możliwy, przy określonej liczbie tzw. „nose-poke” czyli przecięciu pyszczkiem wiązki lasera przy próbie dojścia do butelki z alkoholem. W celu napicia się alkoholem, zwierzę musi pierwotnie przeciąć wiązkę dwa razy, następnie 4, 8, 12, 16 itd. Po wykonaniu wymaganej liczby „nose-poke” następuje otworenie się drzwiczek blokujących dostęp do alkoholu. Im więcej prób dostania się do butelki z alkoholem i tym samym osiągnięcie większej liczby zdarzeń przecięcia wiązki, tym większa motywacja do napicia się alkoholem. Każdy test rozpoczynał się od zastąpienia połowy butelek z wodą butelkami z 20% alkoholem. W trakcie następnych 20 godz. ilość prób napicia się alkoholem była mierzona dla każdego osobnika. Po 3 seriach testów motywacyjnych, które przeprowadzono w tygodniowych odstępach, zwierzęta podzielono na dwie grupy eksperymentalne. Do grupy eksperymentalnej (RO5256390) przydzielono zwierzęta z największym wynikiem w testach motywacyjnych, podczas gdy do grupy kontrolnej (vehicle) przydzielono zwierzęta z gorszym wynikiem. Po przydzieleniu myszy do grup, przeprowadzono ponownie 3 testy na motywację, poprzedzone tym razem dootrzewnowym podaniem nośnika (vehicle) lub agonisty receptora amin śladowych typu 1 (RO5256390) w dawce 10 mg/kg mc., na 10 min przed rozpoczęciem testu. Na podstawie przeprowadzonych doświadczeń stwierdzono, że podanie dootrzewnowe RO5256390 obniża motywację do picia alkoholu (Fig. 5).

Zastrzeżenia patentowe

1. Pochodne 4,5-dihydro oksazol-2-ilo aminy o wzorze ogólnym I:

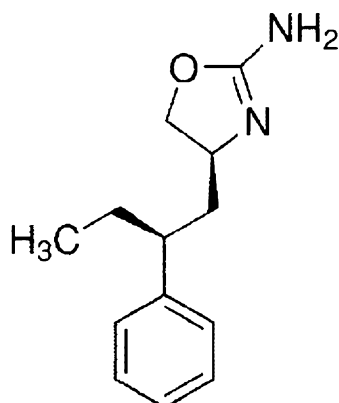


Wzór I,

w którym R1 oznacza:

- prosty lub rozgałęziony (C1-C4) alkil, opcjonalnie podstawiony, w tym w szczególności (C1-C4) alkil podstawiony grupą fenylową, lub
 - fenyl, opcjonalnie podstawiony jednym lub więcej atomem fluorowca, lub
 - grupę 2-[(N-(C1-C2)alkilo-N-arylo)amino-(C1-C2)alkilo]-
- do zastosowania w sposobie leczenia lub zapobiegania chorobie alkoholowej, poprzez obniżanie konsumpcji alkoholu i/lub motywacji do picia alkoholu, przy czym związek o wzorze I podawany jest przed planowanym spożyciem alkoholu, w celu zmniejszenia motywacji do jego spożycia.

2. Pochodne 4,5-dihydro oksazol-2-ilo aminy do zastosowania według zastrz. 1, w którym związkiem o wzorze ogólnym I, jest związek o wzorze II:



(II)

3. Pochodne 4,5-dihydro oksazol-2-ilo aminy do zastosowania według zastrz. 1 lub 2, **znamiennego tym**, że związek o wzorze I podawany jest w ilości w zakresie 1–100 mg/kg masy ciała, korzystnie 10–100 mg/kg masy ciała.
4. Pochodne 4,5-dihydro oksazol-2-ilo aminy do zastosowania według dowolnego z zastrz. 1–3, **znamiennego tym**, że związek o wzorze I podawany jest do 24 godzin przed planowanym spożywaniem alkoholu.
5. Pochodne 4,5-dihydro oksazol-2-ilo aminy do zastosowania według zastrz. 4, **znamiennego tym**, że związek o wzorze I podawany jest do 20 godzin przed planowanym spożywaniem alkoholu.
6. Pochodne 4,5-dihydro oksazol-2-ilo aminy do zastosowania według zastrz. 4, **znamiennego tym**, że związek o wzorze I podawany jest do 1 godziny przed planowanym spożywaniem alkoholu.
7. Pochodne 4,5-dihydro oksazol-2-ilo aminy do zastosowania według zastrz. 4, **znamiennego tym**, że związek o wzorze I podawany jest mniej niż 1 godzinę przed planowanym spożywaniem alkoholu.
8. Pochodne 4,5-dihydro oksazol-2-ilo aminy do zastosowania według dowolnego z zastrz. 1–7, **znamiennego tym**, że związek o wzorze I jest podawany regularnie, korzystnie codziennie przez okres maksymalnie 3 dni, i przy czym między 3-dniowymi okresami podawania są co najmniej tygodniowe przerwy.
9. Pochodne 4,5-dihydro oksazol-2-ilo aminy do zastosowania według dowolnego z zastrz. 1–8, **znamiennego tym**, że związek o wzorze I jest podawany przed planowanym spożywaniem napojów o zawartości alkoholu 20% lub większej, w celu zmniejszenia motywacji do spożywania wysokoprocentowego alkoholu.

Rysunki

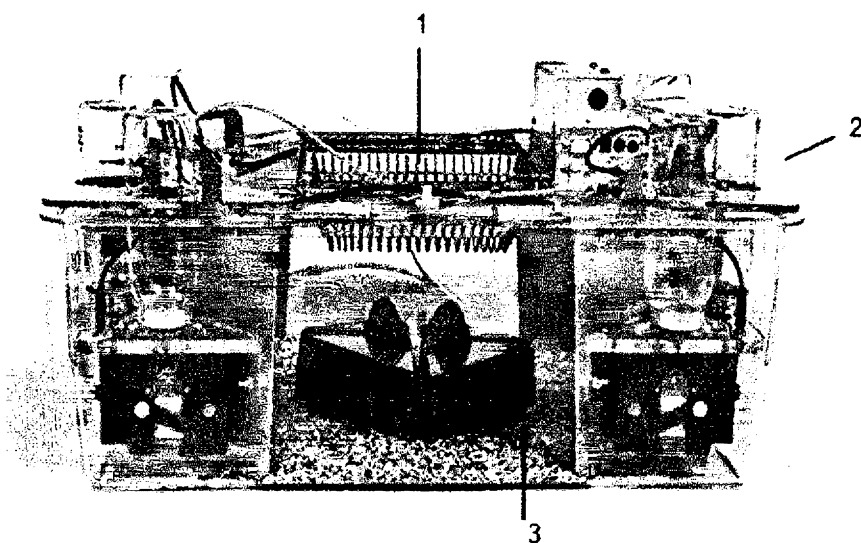


Fig. 1

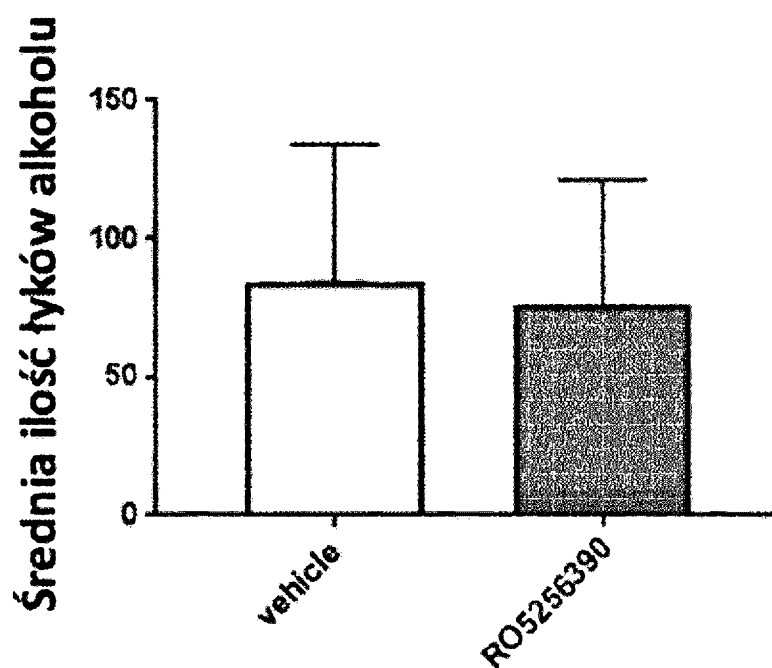


Fig. 2

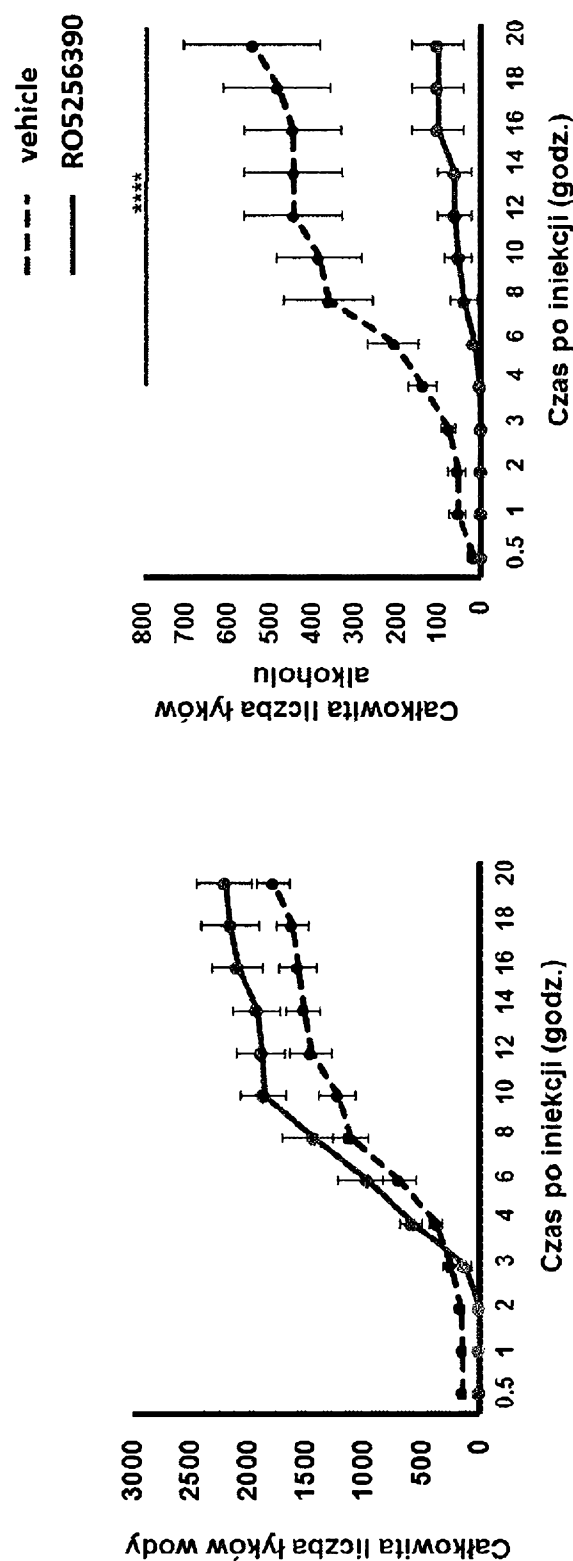


Fig. 3

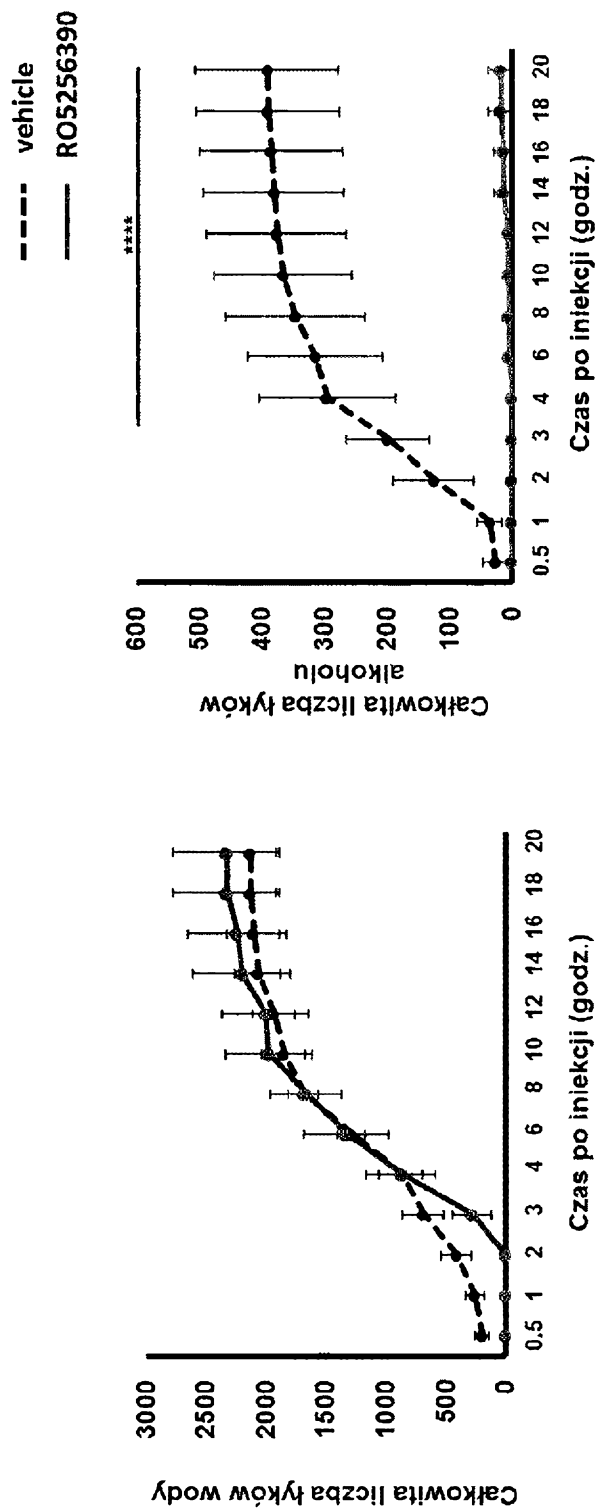


Fig. 4

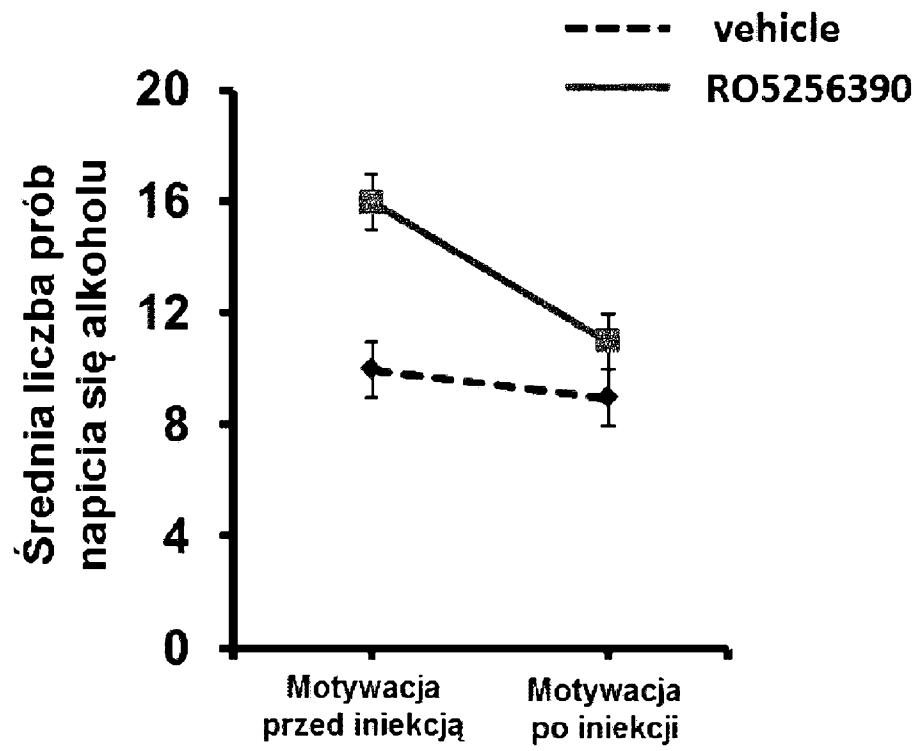


Fig. 5