

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5089687号
(P5089687)

(45) 発行日 平成24年12月5日(2012.12.5)

(24) 登録日 平成24年9月21日(2012.9.21)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30

請求項の数 9 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-515664 (P2009-515664)	(73) 特許権者	000002956
(86) (22) 出願日	平成19年10月16日(2007.10.16)		田辺三菱製薬株式会社
(65) 公表番号	特表2010-505746 (P2010-505746A)		大阪府大阪市中央区北浜二丁目6番18号
(43) 公表日	平成22年2月25日(2010.2.25)	(74) 代理人	100080791
(86) 国際出願番号	PCT/JP2007/070502		弁理士 高島 一
(87) 国際公開番号	W02008/050698	(72) 発明者	手島 浩窓
(87) 国際公開日	平成20年5月2日(2008.5.2)		大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号 田辺三菱製薬株式会社内
審査請求日	平成21年4月8日(2009.4.8)	(72) 発明者	チッコチョッポ、ロベルト
(31) 優先権主張番号	06122336.8		イタリア国、イー62032、カメリーノ
(32) 優先日	平成18年10月16日(2006.10.16)		(マチェラータ)、ヴィーコロ サン シルヴェストロ、25
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アルコール依存症または薬物依存症の予防または治療剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキシ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } - N - メチルアセトアミド またはその医薬上許容される塩を有効成分として含む、物質乱用および依存症の予防または治療剤。

【請求項2】

物質乱用および依存症が、アルコール、アンフェタミン、メタンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚薬、ニコチン、オピオイド、フェンシクリジン、ケタミン、バルビツレート、ベンゾジアゼピン系薬剤または吸入抗原の乱用および依存症である、請求項1記載の剤

10

【請求項3】

物質乱用および依存症が、アルコール乱用および依存症である、請求項1記載の剤。

【請求項4】

離脱症状の寛解のための治療剤である、請求項1記載の剤。

【請求項5】

過剰摂取の抑制のための治療剤である、請求項1記載の剤。

【請求項6】

ストレス誘発再燃の抑制のための治療剤である、請求項1記載の剤。

【請求項7】

20

(i) 離脱症状の寛解、および (i i) 過剰摂取の抑制のための治療剤である、請求項 1 記載の剤。

【請求項 8】

(i) 離脱症状の寛解、(i i) 過剰摂取の抑制、および (i i i) ストレス誘発再燃の抑制のための治療剤である、請求項 1 記載の剤。

【請求項 9】

物質乱用および依存症が、アルコール乱用および依存症である、請求項 4、5、6、7 または 8 記載の剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は ORL - 1 受容体アゴニストを有効成分として含む物質乱用および依存症の予防または治療剤に関する。

【背景技術】

【0002】

、 μ 受容体のクローニング後、オピオイド受容体様 1 (ORL - 1) 受容体は 1994 年にオピオイド受容体ファミリーの 4 番目のメンバーとしてクローニングされた (非特許文献 1、2)。ORL - 1 受容体は他のオピオイド受容体に対して約 60% の相同性を有するが、他のオピオイド受容体とは明らかに異なっている。なぜなら、非選択性オピオイド受容体拮抗薬ナロキソン (naloxone) は、ORL - 1 受容体に結合しない (非特許文献 2)。ORL - 1 受容体は、腸、脾臓などのような末梢の器官に発現するにもかかわらず、中枢神経系、特に、皮質、海馬、視床下部、扁桃核、脊髄にも広く発現する (非特許文献 3、4)。

20

【0003】

1995 年に、ORL - 1 受容体に対する内因性リガンドはフランスとスイスの 2 つの異なるリサーチグループによって同時に同定され、それぞれ、ノシセプチン (nociceptin) (非特許文献 5)、オーファニン FQ (orphanin FQ) (非特許文献 6) と名づけられた。ノシセプチンは 17 - アミノ酸ペプチドであり、学習、記憶、不安およびストレスのような中枢神経系の機能において重要な役割を奏する (非特許文献 7)。

【0004】

30

物質乱用および依存症は次の物質のクラスのいずれも含む：アルコール、アンフェタミン、メタンフェタミン、大麻 (マリファナ、ハシッシュを含む)、コカイン、幻覚薬 (LSD、メスカリン、MDMA を含む)、ニコチン、オピオイド (モルヒネ、ヘロイン、コデイン、メサドンを含む)、フェンシクリジン、ケタミン、バルビツレート、ベンゾジアゼピン系薬剤 (ジアゼパム、トリアゾラムを含む)、吸入抗原 (トルエン、塗料用シンナーを含む)。

【0005】

ORL - 1 受容体の内因性アゴニストであるノシセプチンが、アルコール依存症 (非特許文献 8 ~ 10)、モルヒネまたはコカイン依存症 (非特許文献 11)、メタンフェタミン依存症 (非特許文献 12) に有効であることが知られている。

40

【0006】

さらに、米国、オーストラリア、スウェーデンおよびフランスを含む多くの国において、 μ オピオイドおよび ORL - 1 受容体に対するパーシャルアゴニストであるブプレノルフィンが、ヘロイン依存症の治療のために臨床で使用されている (非特許文献 13、14)。ブプレノルフィンはまた、オピエートとコカインの重複依存の外来患者によるコカイン使用を減少させる (非特許文献 15、16)。より最近では、アルコール乱用および依存症の治療に対するその効果を裏づける証拠が蓄積されている (非特許文献 17)。

【0007】

それゆえに、低分子 ORL - 1 受容体アゴニストは物質乱用または依存症の予防または治療に有効であることが期待される。ところが、最初に合成された ORL - 1 受容体アゴ

50

ニスト R o 6 4 - 6 1 9 8 は、飲酒を減少させず、むしろ高用量でそれを増加させる（非特許文献 1 8）。この結果は、おそらく、残存する μ オピオイド受容体に対するアゴニスト活性によって引き起こされた。

【 0 0 0 8 】

後述の式 (I) で表される化合物、例えば、(R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } - N - メチルアセトアミド（該化合物は 2 - { 3 - [1 - ((1 R) - アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } - N - メチルアセトアミドと同じ）は、O R L - 1 受容体に対して高い選択的親和性を持つもう 1 つのアゴニストである（特許文献 1）。 10

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 0 9 】

【特許文献 1】国際公開第 0 3 / 0 8 2 3 3 3 号パンフレット

【非特許文献】

【 0 0 1 0 】

【非特許文献 1】FEBS Lett. 347, 284-288, 1994

【非特許文献 2】FEBS Lett. 341, 33-38, 1994

【非特許文献 3】Eur. J. Pharmacol. 340, 1-15, 1997

【非特許文献 4】Pharmacol. Rev. 53, 381-415, 2001 20

【非特許文献 5】Nature 377, 532-535, 1995

【非特許文献 6】Science 270, 792-794, 1995

【非特許文献 7】Br. J. Pharmacol. 129, 1261-1283, 2000

【非特許文献 8】Ciccocioppo et al., Psychopharmacology (Berl). 141, 220-224, 199 9

【非特許文献 9】Ciccocioppo et al., Psychopharmacology (Berl) 172, 170-178, 2004

【非特許文献 1 0】Martin-Fardon et al., NeuroReport. 11, 1939-1943, 2000

【非特許文献 1 1】Sakoori et al., Psychopharmacology (Berl) 172, 129-136, 2004

【非特許文献 1 2】Zhao et al., NeuroReport. 14, 2383-2385, 2003

【非特許文献 1 3】Kakko et al., Lancet 361, 662-668, 2003 30

【非特許文献 1 4】Ling et al., Addiction 93, 475-486, 1998

【非特許文献 1 5】Montoya et al., Clin Pharmacol Ther 75, 34-48, 2004

【非特許文献 1 6】Schottenfeld et al., Biol Psychiatry 34, 66-74, 1993

【非特許文献 1 7】Ciccocioppo et al., Biol Psychiatry 61, 4-12, 2007

【非特許文献 1 8】Economidou et al., Peptides 27, 3299-3306, 2006

【発明の概要】

【 0 0 1 1 】

（発明の開示）

本発明者らは、アルコール依存症モデルラットにおける、O R L - 1 受容体アゴニストである (R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } - N - メチルアセトアミドの有効性を評価した結果、この化合物がモデルラットのアルコール摂取量を有意に抑制することを見出し、さらに研究を進めて、本発明を完成させた。 40

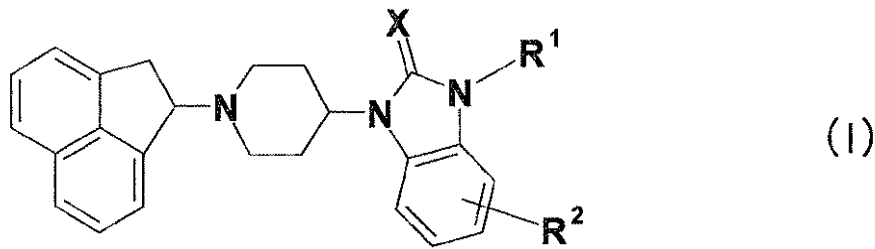
【 0 0 1 2 】

すなわち、本発明は以下を提供する。

1 . 式 (I)

【 0 0 1 3 】

【化1】



【0014】

10

(式中、 R^1 は、

- (1) 水素、
- (2) 低級アルキル、
- (3) 低級アルケニル、
- (4) -C(O)-低級アルキル、
- (5) -C(O)O-低級アルキル、
- (6) -C(O)-フェニル(該フェニル基は、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい)、
- (7) 低級アルキル-カルボキシル、
- (8) 低級アルキル-C(O)-フェニル(該フェニル基は、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい)、
- (9) 低級アルキル-C(O)O-低級アルキル、
- (10) 低級アルケニル-C(O)O-低級アルキル、
- (11) 低級アルキル-O-低級アルキル、
- (12) 低級アルキル-C(O)NR³R⁴、
- (13) -S(O)₂-低級アルキル、
- (14) -S(O)₂-フェニル(該フェニル基は、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい)、
- (15) 低級アルキル-S-低級アルキル、
- (16) 低級アルキル-S(O)-低級アルキル、
- (17) 低級アルキル-S(O)₂-低級アルキル、
- (18) 低級アルキル-S(O)₂NR³R⁴、
- (19) フェニル(該フェニル基は、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい)、または
- (20) ベンジル(該フェニル基は、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい)を示す。

20

30

R^2 は、水素、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノまたはシアノを示す。

R^3 および R^4 は、同一または異なってもよく、それぞれ、水素、低級アルキルまたは低級アルケニルを示すか、あるいは R^3 および R^4 は、隣接する窒素原子と結合して窒素含有飽和複素環を形成してもよい(該複素環は、低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい)。

40

Xは、OまたはSを示す。)

で表される化合物またはその医薬上許容される塩を有効成分として含む、物質乱用および依存症の予防または治療剤。

2. 物質乱用および依存症が、アルコール、アンフェタミン、メタンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚薬、ニコチン、オピオイド、フェンシクリジン、ケタミン、バルビツレート、ベンゾジアゼピン系薬剤または吸入抗原の乱用および依存症である、上記1記載の剤。

3. 物質乱用および依存症が、アルコール乱用および依存症である、上記1記載の剤。

50

【 0 0 1 5 】

4 . 式 (I) で表される化合物またはその医薬上許容される塩が、下記から選択される化合物である、上記 1 記載の剤。

- [1] (R S) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 ,
3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン、
- [2] (R S) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 ,
3 - ジヒドロ - 5 - フルオロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン、
- [3] (R S) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 ,
3 - ジヒドロ - 6 - フルオロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン、
- [4] エチル (R S) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4
- イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } アセタート 10
- 、
- [5] (R S) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル]
- 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } 酢酸、
- [6] (R S) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 3 -
(2 - オキソ - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイ
ミダゾール - 2 - オン 二塩酸塩、
- [7] (R S) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 3 -
[2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル] - 1 , 3 - ジヒドロ -
2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン 二塩酸塩、 20
- [8] (R S) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 3 -
(2 - モルホリン - 4 - イル - 2 - オキソエチル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイ
ミダゾール - 2 - オン 塩酸塩、
- [9] (R S) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 ,
3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - チオン、
- [1 0] (R S) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1
, 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - チオン、
- [1 1] (R) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 ,
3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン、
- [1 2] (S) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 1 , 30
3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン、
- [1 3] (R) - 3 - アセチル - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4
- イル] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン、
- [1 4] (R) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 3 -
メタンスルホニル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン、
- [1 5] エチル (R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4
- イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } アセタート
- 、
- [1 6] (R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル]
- 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } 酢酸、 40
- [1 7] (R) - 1 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 3 -
(2 - オキソ - 2 - ピペラジン - 1 - イルエチル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイ
ミダゾール - 2 - オン 二塩酸塩、
- [1 8] (R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル]
- 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } - N - メチルアセト
アミド、
- [1 9] (R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル]
- 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } - N , N - ジメチル
アセトアミド、および
- [2 0] (R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] 50

- 2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキシ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } アセトアミド。
 5. 式 (I) で表される化合物が、(R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル)
 ピペリジン - 4 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキシ - ベンゾイミダゾール - 1 -
 イル } - N - メチルアセトアミドである、上記 1 記載の剤。

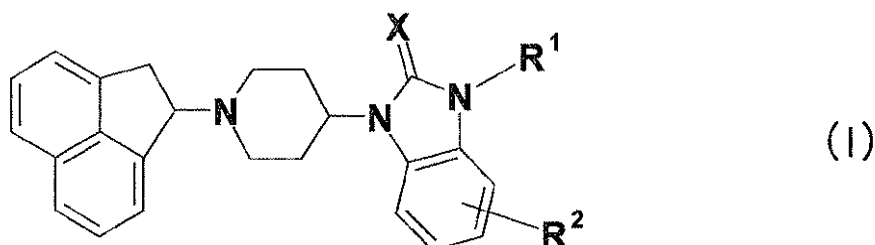
【0016】

本発明は、さらに下記を提供する。

6. 物質乱用および依存症の予防または治療剤の製造のための、式 (I)

【0017】

【化 2】



10

【0018】

(式中、R¹、R² および X は、上記と同義である。)

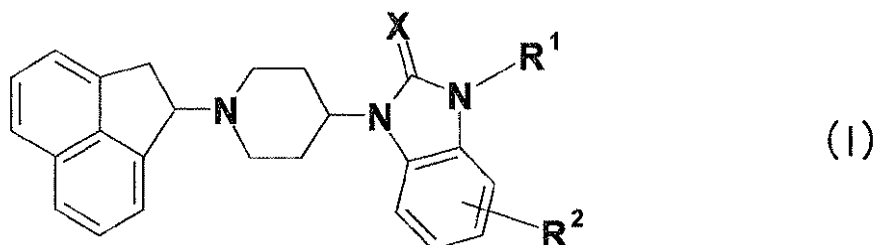
で表される化合物またはその医薬上許容される塩の使用。

20

7. 式 (I)

【0019】

【化 3】



30

【0020】

(式中、R¹、R² および X は、上記と同義である。)

で表される化合物またはその医薬上許容される塩の有効量を投与することを含む、物質乱用および依存症の予防または治療方法。

【0021】

本明細書において、低級アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチルまたはヘキシルのような 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルを意味する。低級アルケニルは、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルまたは 3-ブテニルのような 2 ~ 6 個の炭素原子を有するアルケニルを意味する。低級アルコキシは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシまたはヘキシルオキシのような 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコキシを意味する。ハロゲン

40

は塩素、フッ素、ヨウ素または臭素を意味する。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図 1】図 1 は、アルコール離脱実験プロトコールを示す。

【図 2】図 2 は、アルコール離脱症状に対する化合物 A の作用を示す。

【図 3】図 3 は、m s P ラットのエタノール摂取量測定実験プロトコールを示す。

50

【図4】図4は、msラットのエタノール摂取に対する化合物Aの作用を示す。

【図5】図5は、msラットのヨヒンビン誘発再燃実験プロトコールを示す。

【図6】図6は、msラットのヨヒンビン誘発再燃に対する化合物Aの作用を示す。

【図7】図7は、msラットの条件付け場所嗜好性実験プロトコールを示す。

【図8】図8は、msラットの場所嗜好性に対する化合物Aの効果を示す。

【0023】

(発明の効果)

本発明は、物質乱用および依存症の予防または治療に有効な剤を提供する。さらに詳しくは、本発明は、アンフェタミン、メタンフェタミン、大麻、コカイン、幻覚薬、ニコチン、オピオイド、フェンシクリジン、ケタミン、バルビツレート、ベンゾジアゼピン系薬剤、吸入抗原などの他の物質乱用および依存症の予防または治療に有用な医薬を提供するだけでなく、アルコールの過剰摂取、アルコール依存症などの予防または治療に有用な医薬をも提供する。

10

【発明を実施するための形態】

【0024】

(発明を実施するための最良の形態)

以下、本発明について詳細に説明する。

本発明において、「物質乱用および依存症」には、アルコール、アンフェタミン、メタンフェタミン、大麻(マリファナ、ハシッシュを含む)、コカイン、幻覚薬(LSD、メスカリン、MDMAを含む)、ニコチン、オピオイド(モルヒネ、ヘロイン、コデイン、メサドンを含む)、フェンシクリジン、ケタミン、バルビツレート、ベンゾジアゼピン系薬剤(ジアゼパム、トリアゾラムを含む)、吸入抗原(トルエン、塗料用シンナーを含む)などの乱用および依存症が含まれる。

20

【0025】

本発明の物質乱用および依存症の予防または治療剤(以下、本発明の医薬と称することがある。)は、上記式(I)で表される化合物またはその医薬上許容される塩を有効成分として含有する。

【0026】

式(I)によって表される化合物において、好ましい R^1 は、 $-C(O)-$ 低級アルキル、低級アルキル $-C(O)NR^3R^4$ (R^3 または R^4 の一方が水素であり、および他の一方が低級アルキルである)または低級アルキル $-C(O)NR^3R^4$ (式中、 R^3 および R^4 が、隣接する窒素原子と結合して窒素含有飽和複素環を形成している(該複素環は、低級アルキル、八口ゲン、低級アルコキシ、フェノキシまたはベンジルオキシで置換されていてもよい))である。好ましい R^2 は水素であり、および好ましい X はOである。

30

【0027】

本発明において、式(I)に含まれる下記の化合物がより好ましい。

(RS)-1-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン、

(R)-1-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン、

40

(S)-1-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン、

(R)-3-アセチル-1-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン、

(R)-2-{3-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-ベンゾイミダゾール-1-イル}-N-メチルアセトアミド、および

(R)-1-[1-(アセナフテン-1-イル)ピペリジン-4-イル]-3-(2-オキソ-2-ピペラジン-1-イルエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール

50

ル - 2 - オン。

【0028】

本明細書において、(R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } - N - メチルアセトアミドが最も好ましい化合物である。

【0029】

式(I)で表される化合物は、国際公開第03/082333号パンフレットに記載の方法に従って合成することができる。

【0030】

本明細書において、(R) - 2 - { 3 - [1 - (アセナフテン - 1 - イル) ピペリジン - 4 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - ベンゾイミダゾール - 1 - イル } - N - メチルアセトアミドを化合物Aとも称することがある。医薬上許容される塩として、無機酸および有機酸との酸付加塩が挙げられる。

10

【0031】

本発明の医薬は、経口または非経口で投与することができる。投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、口腔錠、ローション剤、塗布剤、軟膏および坐剤などが挙げられる。これらは汎用されている技術を用いて製剤化することができる。

【0032】

これらの製剤における有効成分である化合物(I)またはその医薬上許容される塩の量は、0.1 ~ 100重量%であり、適当には1 ~ 50重量%である。また、投与量は、症状、年齢、剤型などによって適宜決定できる。経口剤の場合、投与量は1日当たり、通常0.1 ~ 5000mg、好ましくは1 ~ 1000mgであり、1回または数回に分けて投与することができる。

20

【実施例】

【0033】

以下に、実施例および実験例を示すが、これらの実施例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

本発明の医薬の薬理作用を実験例により説明する。

【0034】

実験例1：Wistar系ラットにおけるアルコール離脱症状に対する効果

30

(実験方法)

実験にはWistar系雄性ラットを用いた。図1に示すプロトコールに従って、ラットに、1 ~ 2日目に12 ~ 15g/kg/体重のエタノールを24時間毎に経口投与し、3 ~ 5日目に9 ~ 10g/kg/体重のエタノールを12時間毎に経口投与した。最終エタノール投与の2および7時間後の2回、化合物Aを0.3および1mg/kg/体重の投与量で経口投与した。啼鳴(vocalization)、腹内側方向への肢の収縮(ventromedial limb retraction)、尾硬直(tail rigidity)、尾振戦(tail tremors)の4項目のアルコール離脱症状を観察し、軽度 = 0、中等度 = 1、重度 = 2の3段階にスコア化して評価した。

(結果)

40

図2に示すように、化合物Aは、0.3および1mg/kg/体重の用量で、最終エタノール投与後8 ~ 24時間において観察された、腹内側方向への肢の収縮(ventromedial limb retraction)、尾硬直(tail rigidity)および尾振戦(tail tremors)のスコアを有意かつ用量依存的に低下させた。

【0035】

実験例2：msPラットにおけるアルコール摂取量に対する効果

(実験方法)

実験には、msP(Marchigian Sardinian alcohol-preferring)ラットとして知られている遺伝的にアルコール嗜好性の高い雄性ラットを用いた(Addiction Biol. 11, 339-355, 2006)。図3に示すように、ラットは昼夜逆転した条件(8:30消灯、20:3

50

0点灯)および水と10%エタノールを自由に摂取できる条件で飼育し、エタノール消費量を経日的に測定した。化合物Aを0.3および1mg/kg/体重の投与量で暗期開始の1時間前および8時間後の2回、9日間経口投与した。

(結果)

図4に示すように、化合物Aは、0.3および1mg/kg/体重の用量で、msPラットにおけるアルコール消費量を有意かつ用量依存的に減少させた。この効果は持続的であり、化合物Aの投与中止後9日間に渡って有意であった。

【0036】

実験例3：msPラットにおけるアルコール探索行動のヨヒンピンに誘発された再燃に対する効果

(実験方法)

実験には、msPラットとして知られている遺伝的にアルコール嗜好性の高い雄性ラットを用いた(Addiction Biol. 11, 339-355, 2006)。図5に示すように、ラットを、各反応によって0.1mlの液量を得られる固定比率1(FR1)強化スケジュール条件下で、毎日30分のセッションで、10%(w/v)アルコールを自己投与するように訓練した。10%エタノール自己投与の安定したベースラインの獲得後、ラットに15日間連続して30分の消去セッションを受けさせた。消去セッションは、10%アルコール自己投与セッションと同じであるが、アルコールはもはや得られない。消去10日目の始めに、ラットを10%エタノールに対する応答のベースラインレベルが同じ3群に分けた。6日間連続して、自己投与セッション1時間前および8時間後に、各群のラットに、ビヒクル、化合物A(0.3mg/kg)または化合物A(1.0mg/kg)を経口投与した。消去セッション後、実験セッション35分前に、ラットにヨヒンピン(1, 25mg/kg)を腹腔内投与した。30分再燃実験を消去条件下で行った。

ヨヒンピンはヒトおよび非ヒトにおいてストレスおよび不安様状態を引き起こすことが知られていることから(Bremner et al, 1996; Charney et al 1983; Holmberg et al 1963)、この実験においてヨヒンピンをストレッサーとして使用した。

(結果)

図6に示すように化合物A(1mg/kg)の処置はアルコール探索行動のヨヒンピンストレスに誘発された再燃を有意に弱めた。

【0037】

実験例4：msPラットにおける依存性誘発の検討

(実験方法)

ギロチンドアによって仕切られた2コンパートメントボックスを用いた。図7に示すように、最初の2日間は、ラットにギロチンドアを開けたボックスを15分間探索させた(前条件付け)。続く6日間は、ラットに3日間の化合物A投与(0.3および1.0mg/kg/体重、経口)と3日間のビヒクル投与を1日おきに交互に処置し、投与直後から1時間、薬剤コンパートメントの識別のために、ギロチンドアを閉じた割り当てられた部屋にラットを閉じ込めた(条件付け)。最終条件付けセッションの翌日に、ドアを開けたボックスにラットを15分間入れて、薬剤ペアのコンパートメントの滞在時間を測定した。

(結果)

図8に示すように、化合物Aは0.3および1mg/kg/体重のいずれの用量においても場所嗜好性を誘発せず、化合物A自体は依存性を誘発しないことが示唆された。

【0038】

アルコール依存症に対する化合物Aと既存薬の薬理プロファイルの比較を表1に要約する。欧米で上市されているナルトレキソン(naltrexone)およびアカムプロセート(acamprosate)はアルコール過剰摂取には有効性を示すものの、アルコール離脱症状およびストレス誘発再燃に対しては無効である。アルコール離脱症状の治療にはジアゼパムに代表されるベンゾジアゼピン系薬剤が用いられるが、ベンゾジアゼピン系薬剤には薬剤そのものに依存性を誘発するデメリットがあることが知られている。

10

20

30

40

50

クロニジン (clonidine) に代表されるアルファー - 2 アドレナリンアゴニストはアルコール離脱症状にも有効であるが (Dobrydnjov et al., Anesth Analg. 98, 738-744, 2004)、アルコール過剰摂取およびストレス誘発再燃には無効である。

一方、化合物 A はアルコール過剰摂取に対する抑制効果だけでなく、アルコール離脱症状に対する寛解効果およびストレス誘発再燃に対する抑制効果をも有する。さらに、化合物 A 自体は依存性を誘発しない。これらの結果から、化合物 A は、アルコール乱用および依存症並びに他の物質乱用および依存症の優れた予防または治療剤になることが期待される。

【 0 0 3 9 】

【表 1】

10

	アルコール 離脱症状の 寛解効果	アルコール 過剰摂取の 抑制効果	ストレス 誘発再燃の 抑制効果	依存性の 有無
ナルトレキソン	なし	あり	なし	なし
アカムプロセート	なし	あり	なし	なし
ジアゼパム	あり	なし	なし	あり
クロニジン	あり	なし	なし	なし
化合物 A	あり	あり	あり	なし

【 0 0 4 0 】

20

実施例 1：製剤例

(錠剤)

下記の成分を慣用の装置により常法に従って混合し、打錠した。

化合物 A	1 0 m g
結晶セルロース	1 8 0 m g
コーンスターチ	3 0 0 m g
乳糖	6 0 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 5 m g

【産業上の利用可能性】

【 0 0 4 1 】

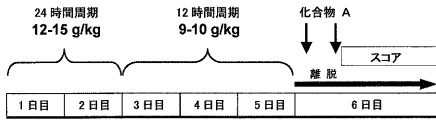
30

本発明の医薬は物質乱用および依存症の予防または治療剤として用いることができる。

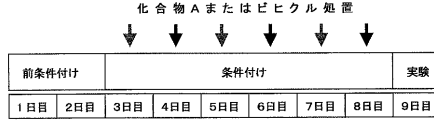
【 0 0 4 2 】

この出願は、2006年10月16日に出願された E P 特許出願番号 0 6 1 2 2 3 3 6 . 8 を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

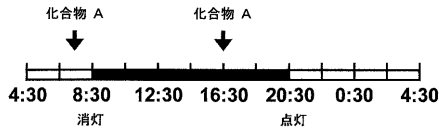
【 図 1 】



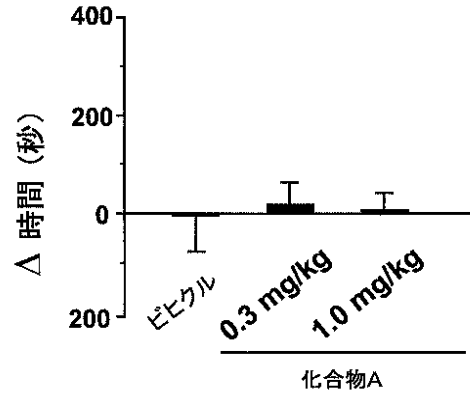
【 図 7 】



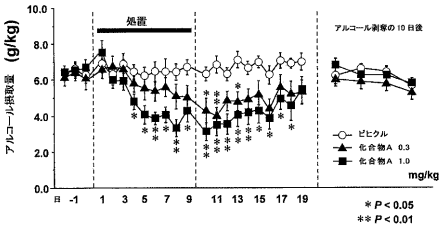
【 図 3 】



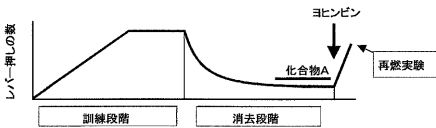
【 図 8 】



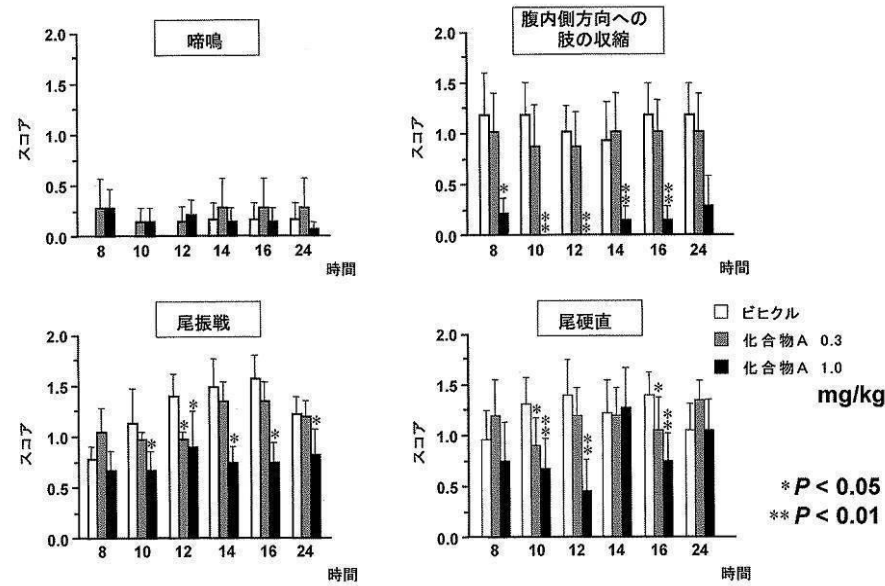
【 図 4 】



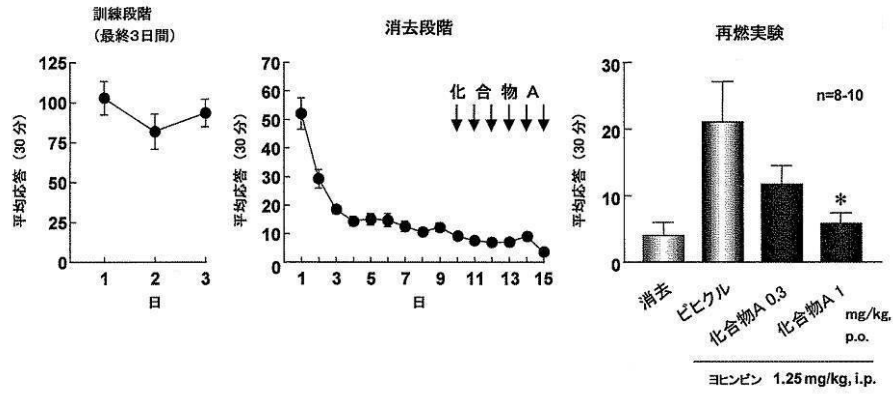
【 図 5 】



【 図 2 】



【 図 6 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 401/04	(2006.01)	C 0 7 D 401/04
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377

(72)発明者 マッシ、マウリツィオ
 イタリア国、イ - 6 2 0 3 2、カメリーノ (マチェラータ)、ヴィア ヴァリノ ファヴォリーノ
 、 8 9

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 国際公開第 0 3 / 0 8 2 3 3 3 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 0 5 / 0 2 8 4 6 6 (W O , A 1)
 特表 2 0 0 2 - 5 0 9 1 4 8 (J P , A)
 TESHIMA, K. et al , Nonphotic entrainment of the circadian body temperature rhythm by t
 he selective ORL1 receptor agonist W-212393 in rats , BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY ,
 2 0 0 5 年 , vol.146, no.1 , p.170-178
 CICCOCIOPPO, R. et al , Attenuation of ethanol self-administration and of conditioned r
 einstatement of alcohol-seeking behaviour by the antiopioid peptide nociceptin/orphani
 n FQ in alcohol-preferring rats. , PSYCHOPHARMACOLOGY , 2 0 0 4 年 , vol.172, no.2 , p.170
 -178
 ZHAO, R.-J. et al , ORPHANIN FQ/NOCICEPTIN BLOCKS METHAMPHETAMINE PLACE PREFERENCE IN R
 ATS , NEUROREPORT , 2 0 0 3 年 , vol.14, no.18 , p.2383-2385

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/454
 A61K 31/496
 A61K 31/5377
 A61P 25/30
 A61P 25/32
 A61P 25/34
 A61P 25/36
 C07D 401/04
 CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)