

(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2006-515628

(P2006-515628A)

(43) 公表日 平成18年6月1日(2006.6.1)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/551 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/551	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 25/18 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/18	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	
<b>A 6 1 P 25/24 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/24	
<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 有 (全 36 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2006-501063 (P2006-501063)  
 (86) (22) 出願日 平成16年1月21日 (2004.1.21)  
 (85) 翻訳文提出日 平成17年9月21日 (2005.9.21)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/001509  
 (87) 国際公開番号 W02004/064753  
 (87) 国際公開日 平成16年8月5日 (2004.8.5)  
 (31) 優先権主張番号 60/442, 690  
 (32) 優先日 平成15年1月23日 (2003.1.23)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

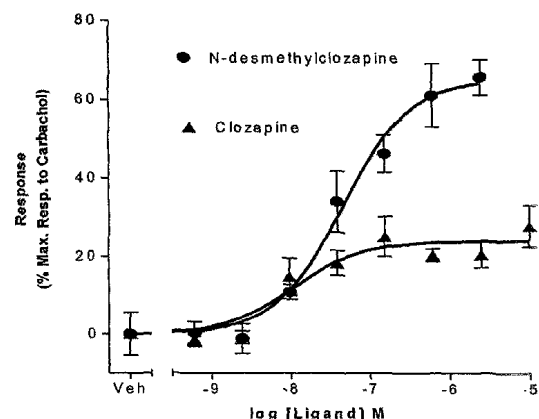
(71) 出願人 502295674  
 アカディア ファーマシューティカルズ,  
 インコーポレーテッド  
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル  
 ニア州 サンディエゴ, ソレント ヴァリ  
 ー ブールバード 3 9 1 1  
 (74) 代理人 100092266  
 弁理士 鈴木 崇生  
 (74) 代理人 100104422  
 弁理士 梶崎 弘一  
 (74) 代理人 100105717  
 弁理士 尾崎 雄三  
 (74) 代理人 100104101  
 弁理士 谷口 俊彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒト神経精神疾患を処置するためのN-デスマethylクロザピンの使用

## (57) 【要約】

精神病、情動障害、痴呆、神経因性疼痛および緑内障を含む神経精神疾患を処置する方法を開示する。処置は、神経精神疾患を患っている患者に治療有効量のN-デスマethylクロザピンを投与することによって行われる。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

精神病を改善するための薬剤の製造におけるN-デスメチルクロザピンの使用。

## 【請求項 2】

前記薬剤がヒトへの投与に適する、請求項1の使用。

## 【請求項 3】

前記薬剤が単回用量として投与される、請求項1の使用。

## 【請求項 4】

前記薬剤が複数回用量として投与される、請求項1の使用。

## 【請求項 5】

前記薬剤が追加の治療剤も含む、請求項1の使用。

10

## 【請求項 6】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項1の使用。

## 【請求項 7】

情動障害を改善するための薬剤の製造におけるN-デスメチルクロザピンの使用。

## 【請求項 8】

前記薬剤がヒトへの投与に適する、請求項7の使用。

## 【請求項 9】

情動障害がうつ病である、請求項7の使用。

20

## 【請求項 10】

情動障害が躁病である、請求項7の使用。

## 【請求項 11】

前記薬剤が単回用量として投与される、請求項7の使用。

## 【請求項 12】

前記薬剤が複数回用量として投与される、請求項7の使用。

## 【請求項 13】

前記薬剤が追加の治療剤も含む、請求項7の使用。

## 【請求項 14】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項7の使用。

30

## 【請求項 15】

痴呆を改善するための薬剤の製造におけるN-デスメチルクロザピンの使用。

## 【請求項 16】

前記薬剤がヒトへの投与に適する、請求項15の使用。

## 【請求項 17】

前記薬剤が単回用量として投与される、請求項15の使用。

## 【請求項 18】

前記薬剤が複数回用量として投与される、請求項15の使用。

40

## 【請求項 19】

痴呆が認知障害として現れる、請求項15の使用。

## 【請求項 20】

痴呆が行動障害として現れる、請求項15の使用。

## 【請求項 21】

前記薬剤が追加の治療剤も含む、請求項15の使用。

## 【請求項 22】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニス

50

トからなる群より選択される、請求項15の使用。

【請求項23】

神経因性疼痛を改善するための薬剤の製造におけるN-デスメチルクロザピンの使用。

【請求項24】

前記薬剤がヒトへの投与に適する、請求項23の使用。

【請求項25】

前記薬剤が単回用量として投与される、請求項23の使用。

【請求項26】

前記薬剤が複数回用量として投与される、請求項23の使用。

【請求項27】

前記薬剤が追加の治療剤も含む、請求項23の使用。

【請求項28】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項23の使用。

【請求項29】

緑内障の症状を改善するための薬剤の製造におけるN-デスメチルクロザピンの使用。

【請求項30】

前記薬剤がヒトへの投与に適する、請求項29の使用。

【請求項31】

前記薬剤が単回用量として投与される、請求項29の使用。

【請求項32】

前記薬剤が複数回用量として投与される、請求項29の使用。

【請求項33】

緑内障の症状が、眼内圧の上昇、視神経損傷、および視野狭窄からなる群より選択される、請求項29の使用。

【請求項34】

前記薬剤が追加の治療剤も含む、請求項29の使用。

【請求項35】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項29の使用。

【請求項36】

精神病を処置する方法であって、

1以上の精神病症状を患っている対象を同定すること、

前記対象を治療有効量のN-デスメチルクロザピンと接触させること、  
を含み、それにより、前記1以上の精神病症状が改善される方法。

【請求項37】

対象がヒトである、請求項36の方法。

【請求項38】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが単回用量として投与される、請求項36の方法。

【請求項39】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが複数回用量として投与される、請求項36の方法。

【請求項40】

前記対象を追加の治療剤と接触させることをさらに含む、請求項36の方法。

【請求項41】

前記N-デスメチルクロザピンとの接触後に前記対象を前記追加の治療剤と接触させる、  
請求項40の方法。

【請求項42】

10

20

30

40

50

前記N-デスメチルクロザピンとの接触前に前記対象を前記追加の治療剤と接触させる、請求項40の方法。

【請求項43】

N-デスメチルクロザピンと実質上同時に前記対象を前記追加の治療剤と接触させる、請求項40の方法。

【請求項44】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項40の方法。

【請求項45】

情動障害を処置する方法であって、  
1以上の情動障害症状を患っている対象を同定すること、  
前記対象に治療有効量のN-デスメチルクロザピンを投与すること、  
を含み、それにより、前記1以上の情動障害症状が改善される方法。

【請求項46】

対象がヒトである、請求項45の方法。

【請求項47】

情動障害がうつ病である、請求項45の方法。

【請求項48】

情動障害が躁病である、請求項45の方法。

【請求項49】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが単回用量として投与される、請求項45の方法。

【請求項50】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが複数回用量として投与される、請求項45の方法。

【請求項51】

前記対象に追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項45の方法。

【請求項52】

前記N-デスメチルクロザピンとの接触後に前記対象を前記追加の治療剤と接触させる、請求項51の方法。

【請求項53】

前記N-デスメチルクロザピンとの接触前に前記対象を前記追加の治療剤と接触させる、請求項51の方法。

【請求項54】

N-デスメチルクロザピンと実質上同時に前記対象を前記追加の治療剤と接触させる、請求項51の方法。

【請求項55】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項51の方法。

【請求項56】

痴呆を処置する方法であって、  
1以上の痴呆症状を患っている対象を同定すること、  
前記対象に治療有効量のN-デスメチルクロザピンを投与すること、  
を含み、それにより、所望の臨床効果がもたらされる方法。

【請求項57】

対象がヒトである、請求項56の方法。

【請求項58】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが単回用量として投与される、請求項56の方法。

【請求項59】

10

20

30

40

50

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが複数回用量として投与される、請求項56の方法。

【請求項60】

痴呆が認知障害として現れる、請求項56の方法。

【請求項61】

痴呆が行動障害として現れる、請求項56の方法。

【請求項62】

前記対象に追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項56の方法。

【請求項63】

前記N-デスメチルクロザピンとの接触後に前記対象を前記追加の治療剤と接触させる、請求項62の方法。 10

【請求項64】

前記N-デスメチルクロザピンとの接触前に前記対象を前記追加の治療剤と接触させる、請求項62の方法。

【請求項65】

N-デスメチルクロザピンと実質上同時に前記対象を前記追加の治療剤と接触させる、請求項62の方法。

【請求項66】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項62の方法。 20

【請求項67】

神経因性疼痛を処置する方法であって、

1以上の神経因性疼痛症状を患っている対象を同定すること、

前記対象を治療有効量のN-デスメチルクロザピンと接触させること、  
を含み、それにより、神経因性疼痛が軽減される方法。

【請求項68】

対象がヒトである、請求項67の方法。

【請求項69】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが単回用量として投与される、請求項67の方法。 30

【請求項70】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが複数回用量として投与される、請求項67の方法。

【請求項71】

前記対象を追加の治療剤と接触させることをさらに含む、請求項67の方法。

【請求項72】

前記N-デスメチルクロザピンとの接触後に前記対象を前記追加の治療剤と接触させる、請求項71の方法。

【請求項73】

前記N-デスメチルクロザピンとの接触前に前記対象を前記追加の治療剤と接触させる、請求項71の方法。 40

【請求項74】

N-デスメチルクロザピンと実質上同時に前記対象を前記追加の治療剤と接触させる、請求項71の方法。

【請求項75】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項71の方法。

【請求項76】

緑内障を処置する方法であって、

1以上の緑内障症状を患っている対象を同定すること、  
前記対象を治療有効量のN-デスメチルクロザピンと接触させること、  
を含み、それにより、緑内障症状が軽減される方法。

【請求項 77】

対象がヒトである、請求項76の方法。

【請求項 78】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが単回用量として投与される、請求項76の方法。

【請求項 79】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが複数回用量として投与される、請求項76の方法

。

10

【請求項 80】

緑内障症状が、眼内圧の上昇、視神経損傷、および視野狭窄からなる群より選択される、請求項76の方法。

【請求項 81】

前記対象を追加の治療剤と接触させることをさらに含む、請求項76の方法。

【請求項 82】

前記N-デスメチルクロザピンとの接触後に前記対象を前記追加の治療剤と接触させる、請求項81の方法。

【請求項 83】

前記N-デスメチルクロザピンとの接触前に前記対象を前記追加の治療剤と接触させる、請求項81の方法。

20

【請求項 84】

N-デスメチルクロザピンと実質上同時に前記対象を前記追加の治療剤と接触させる、請求項81の方法。

【請求項 85】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項81の方法。

【請求項 86】

医薬有効量のN-デスメチルクロザピンと追加の治療剤とを含む医薬組成物。

30

【請求項 87】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項86の組成物。

【請求項 88】

抗精神病剤が、フェノチアジン類、フェニルブチルピペラジン類、デベンザピン類、ベンゾイソキシジル類、およびリチウムの塩からなる群より選択される、請求項87の組成物

。

【請求項 89】

抗精神病剤が、クロルプロマジン（Thorazine（登録商標））、メソリダジン（Serentil（登録商標））、プロクロルペラジン（Compazine（登録商標））、チオリダジン（Mellaril（登録商標））、ハロペリドール（Haldol（登録商標））、ピモジド（Orap（登録商標））、クロザピン（Clozaril（登録商標））、ロクサピン（Loxitane（登録商標））、オランザピン（Zyprexa（登録商標））、クエチアピン（Seroquel（登録商標））、レスペリドン（Resperidal（登録商標））、ジブラシドン（Geodon（登録商標））、炭酸リチウム、アリピプラゾール（アビリファイ）、クロザピン、クロザリル、コンパジン、エトラホン、ジオドン、ハルドール、イナブシン、ロキシタン、メラリル、モバン、ナーベン、オランザピン（ジブレキサ）、オーラップ、パーミチル、プロリキシン、フェネルガン、クエチアピン（セロクエル）、レگران、リスパダール、セレンチル、セロクエル、ステラジン、タラクタン、ソラジン、トリアビル、トリラホン、ジブレキサ、およびそれら

40

50

の医薬的に許容できる塩からなる群より選択される、請求項87の組成物。

【請求項90】

選択的セロトニン再取り込み阻害剤が、フルオキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、パロキセチン、シタロプラム、エシタロプラム、シブトラミン、デュロキセチン、ベンラファキシン、ならびにそれらの医薬的に許容できる塩およびプロドラッグからなる群より選択される、請求項87の組成物。

【請求項91】

ノルエピネフリン再取り込み阻害剤が、チオニソキセチンおよびレボキセチンからなる群より選択される、請求項87の組成物。

【請求項92】

ドーパミンアゴニストが、スマトリプタン、アルモトリプタン、ナラトリプタン、フロバトリプタン、リザトリプタン、ゾミトリプタン、カベルゴリン、アマンタジン、リスリド、ペルゴリド、ロピニロール、プラミベキソール、およびプロモクリプチンからなる群より選択される、請求項87の組成物。

【請求項93】

インバースセロトニン2AアゴニストがN-(1-メチルピペリジン-4-イル)-N-(4-フルオロフェニルメチル)-N'-(4-(2-メチルプロピルオキシ)フェニルメチル)カルバミドである、請求項87の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、ジベンゾジアゼピン化合物であるN-デスメチルクロザピン、別名8-クロロ-11-(1-ピペラジニル)-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピンが持つ、強力なムスカリン受容体アゴニスト特性の発見に係る。これは、疼痛、緑内障、痴呆、情動疾患および精神病を処置するための優れた治療剤としての、この薬物の臨床使用を裏付ける。

【背景技術】

【0002】

ホルモン/神経伝達物質アセチルコリンの生理作用の一部は、ムスカリン性アセチルコリン受容体によって媒介される。ムスカリン受容体は、これらの遺伝子を発現させる細胞および組織における遅い調節性シグナル伝達を媒介する5回(M1~M5)膜貫通型タンパク質のファミリーを構成している。ムスカリン受容体は治療上有用ないくつかの薬剤の標的である(1,2)。末梢では、ムスカリン受容体は、副交感神経系におけるアセチルコリンの作用を媒介する。末梢性ムスカリン受容体アゴニストは、緑内障患者の眼内圧を低下させるのに治療上有用である(3)。アセチルコリンの中樞作用を増強する化合物ならびに中枢性ムスカリン受容体アゴニストは、どちらも、いくつかの神経精神疾患の処置において臨床上有用であることが示されている(1,2,4-7)。

【0003】

アセチルコリンの作用は、アセチルコリンエステラーゼ酵素による当該分子の分解によって終結する。中枢神経系内でこれらの酵素を阻害すると、ムスカリン受容体におけるアセチルコリン濃度の増加が起こる。いくつかのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が開発され、痴呆では向知性薬として日常的に臨床使用されている(4)。

【0004】

いくつかの中枢性ムスカリンアゴニストが臨床試験の対象になっている。それらの一つ、キサノメリン(Xanomeline)は、精神病およびアルツハイマー病患者に見られる関連行動障害の制御に効力を持つことが示されている(5)。さらに、キサノメリンは統合失調症の処置にも有効であることが、最近になって示されている(6)。興味深いことに、これは、統合失調症患者における初期臨床試験では陽性症状と陰性症状の両方に効力を示し、有害な運動作用を誘発しなかった。これらのデータは、ムスカリン受容体アゴニスト特性を持つ化合物が、アルツハイマー病などの神経変性疾患によく見られる行動障害の処置に有効であるらしいこと、そして抗精神病薬としてヒトの精神病を処置するらしいこと(

10

20

30

40

50

ただしそれらの化合物がこれらの患者集団において忍容される場合に限る)を示唆している。また、ムスカリン受容体アゴニストは、神経因性疼痛状態の前臨床モデルでも、活性を示した(7)。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本明細書には、精神病を改善するための薬剤の製造におけるN-デスメチルクロザピンの使用を開示する。一部の実施形態では、前記薬剤がヒトへの投与に適している。一部の実施形態では、前記薬剤が単回用量として投与される。他の実施形態では、前記薬剤が複数回用量として投与される。一部の実施形態では、前記薬剤が追加の治療剤も含む。一部の  
10 実施形態では、追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される。

【0006】

本明細書には、情動障害を改善するための薬剤の製造におけるN-デスメチルクロザピンの使用も開示する。一部の実施形態では、前記薬剤がヒトへの投与に適している。ある実施形態では、情動障害がうつ病である。もう一つの実施形態では、情動障害が躁病である。一部の実施形態では、前記薬剤が単回用量として投与される。他の実施形態では、前記薬剤が複数回用量として投与される。一部の実施形態では、前記薬剤が追加の治療剤も含む。一部の実施形態では、追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエ  
20 ピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される。

【0007】

本明細書には、痴呆を改善するための薬剤の製造におけるN-デスメチルクロザピンの使用も開示する。一部の実施形態では、前記薬剤がヒトへの投与に適している。一部の実施形態では、前記薬剤が単回用量として投与される。他の実施形態では、前記薬剤が複数回用量として投与される。一部の実施形態では、痴呆が認知障害として現れる。一部の実施形態では、痴呆が行動障害として現れる。一部の実施形態では、前記薬剤が追加の治療剤も含む。一部の実施形態では、追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエ  
30 ピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される。

【0008】

本明細書には、神経因性疼痛を改善するための薬剤の製造におけるN-デスメチルクロザピンの使用も開示する。一部の実施形態では、前記薬剤がヒトへの投与に適している。一部の実施形態では、前記薬剤が単回用量として投与される。他の実施形態では、前記薬剤が複数回用量として投与される。一部の実施形態では、前記薬剤が追加の治療剤も含む。一部の実施形態では、追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエ  
40 ピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される。

【0009】

本明細書には、緑内障の症状を改善するための薬剤の製造におけるN-デスメチルクロザピンの使用も開示する。一部の実施形態では、前記薬剤がヒトへの投与に適している。一部の実施形態では、前記薬剤が単回用量として投与される。他の実施形態では、前記薬剤が複数回用量として投与される。種々の実施形態では、緑内障の症状が、眼内圧の上昇、視神経損傷、および視野狭窄からなる群より選択される。一部の実施形態では、前記薬剤が追加の治療剤も含む。一部の実施形態では、追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り  
50 込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される。

【0010】

本明細書には、精神病を処置する方法であって、1以上の精神病症状を患っている対象

10

20

30

40

50



を同定すること、およびその対象を治療有効量のN-デスメチルクロザピンと接触させることを含み、それにより、前記1以上の精神病症状が改善される方法も開示する。ある実施形態では、対象がヒトである。一部の実施形態では、治療有効量のN-デスメチルクロザピンが単回用量として投与される。他の実施形態では、治療有効量のN-デスメチルクロザピンが複数回用量として投与される。ある実施形態では、本方法は、対象を追加の治療剤と接触させることを、さらに含む。ある実施形態では、N-デスメチルクロザピンとの接触後に、対象を追加の治療剤と接触させる。もう一つの実施形態では、N-デスメチルクロザピンとの接触前に、対象を追加の治療剤と接触させる。さらにもう一つの実施形態では、N-デスメチルクロザピンと実質上同時に、対象を追加の治療剤と接触させる。一部の実施形態では、追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される。

10

#### 【0011】

本明細書には、情動障害を処置する方法であって、1以上の情動障害症状を患っている対象を同定すること、およびその対象に治療有効量のN-デスメチルクロザピンを投与することを含み、それにより、前記1以上の情動障害症状が改善される方法も開示する。ある実施形態では、対象がヒトである。ある実施形態では、情動障害がうつ病である。もう一つの実施形態では、情動障害が躁病である。一部の実施形態では、治療有効量のN-デスメチルクロザピンが単回用量として投与される。他の実施形態では、治療有効量のN-デスメチルクロザピンが複数回用量として投与される。ある実施形態では、本方法は、対象に追加の治療剤を投与することを、さらに含む。ある実施形態では、N-デスメチルクロザピンとの接触後に、対象を追加の治療剤と接触させる。もう一つの実施形態では、N-デスメチルクロザピンとの接触前に、対象を追加の治療剤と接触させる。さらにもう一つの実施形態では、N-デスメチルクロザピンと実質上同時に、対象を追加の治療剤と接触させる。一部の実施形態では、追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される。

20

#### 【0012】

本明細書には、痴呆を処置する方法であって、1以上の痴呆症状を患っている対象を同定すること、および前記対象に治療有効量のN-デスメチルクロザピンを投与することを含み、それにより、所望の臨床効果がもたらされる方法も開示する。ある実施形態では、対象がヒトである。一部の実施形態では、治療有効量のN-デスメチルクロザピンが単回用量として投与される。他の実施形態では、治療有効量のN-デスメチルクロザピンが複数回用量として投与される。ある実施形態では、痴呆が認知障害として現れる。もう一つの実施形態では、痴呆が行動障害として現れる。ある実施形態では、本方法は、対象に追加の治療剤を投与することを、さらに含む。ある実施形態では、N-デスメチルクロザピンとの接触後に、対象を追加の治療剤と接触させる。もう一つの実施形態では、N-デスメチルクロザピンとの接触前に、対象を追加の治療剤と接触させる。さらにもう一つの実施形態では、N-デスメチルクロザピンと実質上同時に、対象を追加の治療剤と接触させる。一部の実施形態では、追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される。

30

40

#### 【0013】

本明細書には、神経因性疼痛を処置する方法であって、1以上の神経因性疼痛症状を患っている対象を同定すること、および前記対象を治療有効量のN-デスメチルクロザピンと接触させることを含み、それにより、前記神経因性疼痛症状が軽減される方法も開示する。ある実施形態では、対象がヒトである。一部の実施形態では、治療有効量のN-デスメチルクロザピンが単回用量として投与される。他の実施形態では、治療有効量のN-デスメチルクロザピンが複数回用量として投与される。ある実施形態では、本方法は、対象を追加の治療剤と接触させることを、さらに含む。ある実施形態では、N-デスメチルクロザピン

50

との接触後に、対象を追加の治療剤と接触させる。もう一つの実施形態では、N-デスメチルクロザピンとの接触前に、対象を追加の治療剤と接触させる。さらにもう一つの実施形態では、N-デスメチルクロザピンと実質上同時に、対象を追加の治療剤と接触させる。一部の実施形態では、追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される。

#### 【0014】

本明細書には、緑内障を処置する方法であって、1以上の緑内障症状を患っている対象を同定すること、および前記対象を治療有効量のN-デスメチルクロザピンと接触させることを含み、それにより、前記緑内障症状が軽減される方法も開示する。ある実施形態では、対象がヒトである。一部の実施形態では、治療有効量のN-デスメチルクロザピンが単回用量として投与される。他の実施形態では、治療有効量のN-デスメチルクロザピンが複数回用量として投与される。一部の実施形態では、緑内障症状が、眼内圧の上昇、視神経損傷、および視野狭窄からなる群より選択される。ある実施形態では、本方法は、対象を追加の治療剤と接触させることを、さらに含む。ある実施形態では、N-デスメチルクロザピンとの接触後に、対象を追加の治療剤と接触させる。もう一つの実施形態では、N-デスメチルクロザピンとの接触前に、対象を追加の治療剤と接触させる。さらにもう一つの実施形態では、N-デスメチルクロザピンと実質上同時に、対象を追加の治療剤と接触させる。一部の実施形態では、追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される。

#### 【0015】

本明細書には、医薬有効量のN-デスメチルクロザピンと追加の治療剤とを含む医薬組成物も開示する。一部の実施形態では、追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される。一部の実施形態では、抗精神病剤が、フェノチアジン類、フェニルブチルピペラジン類 (phenylbutylpiperadine)、デベンザピン類 (debenzapine)、ベンゾイソキシジル類 (benzisoxidil)、およびリチウムの塩からなる群より選択される。一部の実施形態では、抗精神病剤が、クロルプロマジン (Thorazine (登録商標))、メソリダジン (Serentil (登録商標))、プロクロラペラジン (Compazine (登録商標))、チオリダジン (Mellaril (登録商標))、ハロペリドール (Haldol (登録商標))、ピモジド (Orap (登録商標))、クロザピン (Clozaril (登録商標))、ロクサピン (Loxitane (登録商標))、オランザピン (Zyprexa (登録商標))、クエチアピン (Seroquel (登録商標))、レスペリドン (Risperidal (登録商標))、ジブラシドン (Geodon (登録商標))、炭酸リチウム、アリピプラゾール (アピリファイ)、クロザピン、クロザリル、コンパジン、エトラホン (Etrafon)、ジオドン、ハルドール、イナプシン (Inapsine)、ロキシタン、メラリル、モバン (Moban)、ナーベン、オランザピン (ジブレキサ)、オーラップ、パーミチル (Permitil)、プロリキシ、フェネルガン、クエチアピン (セロクエル)、レグラン、リスパダール、セレンチル (Serentil)、セロクエル、ステラジン、タラクタン (Taractan)、ソラジン、トリアピル、トリラホン、ジブレキサ、およびそれらの医薬的に許容できる塩からなる群より選択される。一部の実施形態では、選択的セロトニン再取り込み阻害剤が、フルオキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、パロキセチン、シタロプラム、エシタロプラム、シブトラミン、デュロキセチン、ベンラファキシン、ならびにそれらの医薬的に許容できる塩およびプロドラッグからなる群より選択される。一部の実施形態では、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤が、チオニソキセチンおよびレボキセチンからなる群より選択される。一部の実施形態では、ドーパミンアゴニストが、スマトリプタン、アルモトリプタン、ナラトリプタン、フロバトリプタン、リザトリプタン、ゾミトリプタン (zomitriptan)、カベルゴリン、アマンタジン、リスリド、ベルゴリド、ロピニロール、プラミペキソール、およびプロモクリプチンからなる群より選択される。ある実施形態では、インバースセロ

トニン2Aアゴニストが、N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-N-(4-フルオロフェニルメチル)-N'-(4-(2-メチルプロピルオキシ)フェニルメチル)カルバミドである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

定義

N-デスメチルクロザピン、別名8-クロロ-11-(1-ピペラジニル)-5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピンとは、式(1)に示す分子構造を持つ化合物と定義される。

【0017】

「アゴニスト」とは、受容体の基礎活性(すなわちその受容体によって媒介されるシグナル伝達)を増加させる化合物と定義される。

10

【0018】

「アンタゴニスト」とは、受容体への結合に関してアゴニストまたはインバースアゴニストと競合し、それによってその受容体に対するアゴニストまたはインバースアゴニストの作用を遮断する化合物と定義される。しかし、アンタゴニスト(「ニュートラル」アンタゴニストともいう)は、構成的受容体活性には影響しない。

【0019】

部分アゴニストとは、限られた活性または完全でない活性を示し、そのためにインビトロで受容体を活性化することができず、インビボではアンタゴニストとして機能するアゴニストと定義される。

【0020】

20

「対象」という用語は、処置、観察または実験の客体である動物、好ましくは哺乳動物、そして最も好ましくはヒトを指す。

【0021】

「治療有効量」という用語は、表示した生物学的応答または医学的応答を引き出す活性化合物または医薬剤の量を示すために用いられる。この応答は、研究者、獣医師、医師または他の臨床家が探求している組織、系、動物またはヒトで起こりうるものであり、処置される疾患の症状の緩和を含む。

【0022】

一定の実施形態では、本明細書に開示する方法は、精神病を処置する目的で、治療有効量のNDMCを対象に投与することを含む。

30

【0023】

さらなる実施形態では、本方法は、うつ病または躁病を処置する目的で、治療有効量のNDMCを対象に投与することを含む。

【0024】

さらにもう一つの実施形態では、本方法は、任意の起源を持つ痴呆または認知障害を特徴とする精神障害および他の行動障害を処置する目的で、治療有効量のNDMCを対象に投与することを含む。

【0025】

さらにもう一つの実施形態では、本方法は、神経因性疼痛を処置する目的で、治療有効量のNDMCを対象に投与することを含む。

40

【0026】

本発明者らは、ヒト疾患の処置に有用な多数の一連の薬物を、5つのヒトムスカリン受容体サブタイプにおける機能的活性について、プロファイリングした。既知のムスカリン薬を除けば、試験した薬剤では(500を超える薬剤のうち)2つだけが、ムスカリン受容体アゴニスト活性を示した。そのうちの1つは、非定型抗精神病薬クロザピンだった(8)。インビトロで、この化合物は、ムスカリンM1、M2およびM4受容体において、弱い部分アゴニスト/アンタゴニスト活性を持つことが示されているが(9,10)、これはインビボでは、ムスカリン受容体アンタゴニスト特性を示すと一般に考えられている。もう1つは関連化合物N-デスメチルクロザピンだった。

【0027】

50

ヒト対象にクロザピンを投与すると、2つの主要代謝産物N-デスメチルクロザピン（NDMC）およびクロザピン-N-オキシドの形成が起こる（11）。しかし、クロザピン-N-オキシドは、迅速に排泄される極性代謝産物であり、親化合物の生物学的活性には寄与しないと思われる。対象に投与されるクロザピンの用量と総クロザピン成分の血清レベルとの間には相関関係が存在するが、NDMCのレベルは個々の対象間で広く変動しうる（12）。一般に、ヒトにおける定常状態薬物動態では、NDMCは総血清クロザピン濃度の40～75%を占める（13）。血液脳関門を通過して中枢性活性を付与するというNDMCの能力については、相反するデータが存在する（14,15）。これらの知見は、NDMCがヒト対象に日常的に投与されてきたこと、そしてNDMCの認容性が高いことを実証している。NDMCの分子特性に関するデータはほとんど存在しない。NDMCは5HT<sub>2C</sub>受容体においてアンタゴニスト活性を持つことが示されているが（16）、ムスカリン受容体との相互作用に関するデータはまだ報告されていない。

10

#### 【0028】

驚いたことに、そして密接に関連する化合物クロザピンとは異なり、化合物N-デスメチルクロザピン（NDMC）は、今まで認識されていなかったムスカリン受容体アゴニストとしての機能的活性を持つことが見いだされた。ラットではNDMCが血液脳関門を横切り、中枢ムスカリン受容体においてアゴニストとして作用することが、エキスピボ実験によって実証された。これらの知見には、抗精神病薬、抗躁病剤、抗痴呆剤、および緑内障または神経因性疼痛を処置するための治療剤としてのNDMCの使用を裏付ける実用的用途がある。したがって、一態様として、本明細書には、ムスカリン受容体の活性をアゴナイズする方法であって、その受容体を有効量のNDMCと接触させることを含む方法を開示する。もう一つの態様として、本明細書には、ムスカリン受容体関連障害を患っている対象を処置する方法であって、その必要がある対象を同定すること、およびその対象に治療有効量のNDMCを投与することを含む方法を開示する。

20

#### 【0029】

「ムスカリン関連障害」とは、ムスカリン受容体をアゴナイズすることによってその症状が改善される障害を意味する。

#### 【0030】

もう一つの態様として、本明細書には、対象における、任意の起源を持つ統合失調症または精神病を処置する方法であって、その必要がある対象を同定すること、およびその対象に治療有効量のNDMCを投与することを含む方法を開示する。一部の実施形態では、本方法は、統合失調症または関連精神病の陽性症状（幻覚および妄想）ならびに陰性症状（無感情、社会的引きこもり、快感消失）を制御する目的で、対象を薬理活性用量のNDMCと接触させることを含む。

30

#### 【0031】

もう一つの態様として、本明細書には、対象における大うつ病、躁病、双極性障害、および自殺を含む情動障害を処置する方法であって、その必要がある対象を同定すること、およびその対象に治療有効量のNDMCを投与することを含む方法を開示する。一部の実施形態では、本方法は、大うつ病中または躁うつ病中に観察される症状を制御する目的で、対象を薬理活性用量のNDMCと接触させることを含む。

40

#### 【0032】

もう一つの態様として、本明細書には、対象におけるアルツハイマー病および関連神経変性障害を処置する方法であって、その必要がある対象を同定すること、およびその対象に治療有効量のNDMCを投与することを含む方法を開示する。一部の実施形態では、本方法は、変性痴呆で観察される認知欠損を改善し、関連する行動異常を制御する目的で、対象を薬理活性用量のNDMCと接触させることを含む。

#### 【0033】

もう一つの態様として、本明細書には、対象における神経因性疼痛を処置する方法であって、その必要がある対象を同定すること、およびその対象に治療有効量のNDMCを投与することを含む方法を開示する。一部の実施形態では、本方法は、神経因性疼痛状態で観察

50

される感覚障害 (dysthesthetic)、痛覚過敏、および他の変化した侵害受容症状を、その病因にかかわらず、制御する目的で、対象を薬理活性用量のNDMCと接触させることを含む。

【0034】

もう一つの側面として、本明細書には、対象における緑内障を処置する方法であって、その必要がある対象を同定すること、およびその対象に治療有効量のNDMCを投与することを含む方法を開示する。一部の実施形態では、本方法は、緑内障で観察される眼内圧の上昇を、その病因にかかわらず、制御する目的で、対象を薬理活性用量のNDMCと接触させることを含む。

【0035】

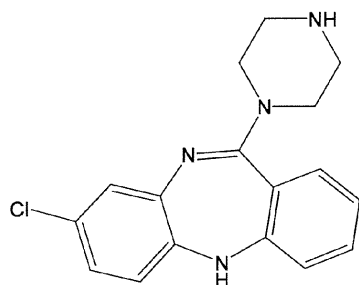
驚くべきことに、NDMCは、ヒトムスカリン受容体において強力なアゴニスト活性を持つことを明らかにする。さらに本明細書には、NDMCが血液脳関門を横切りうること、そして、ラット海馬中のMAPキナーゼ活性の活性化によって測定されるムスカリン受容体アゴニストとして、インビボで機能できることも開示する。本方法によって同定されるNDMCの分子活性を、同様の分子薬理的プロファイルを持つ化合物の既知の臨床効力と組み合わせると、ヒト精神病、情動疾患、変性痴呆、緑内障、および神経因性疼痛に関する障害または状態を緩和または処置するために、NDMCを使用できるということが示される。

【0036】

N-デスメチルクロザピン (NDMC) の製造

N-デスメチルクロザピン (NDMC) は式 (I) の構造を持つ。

【化1】

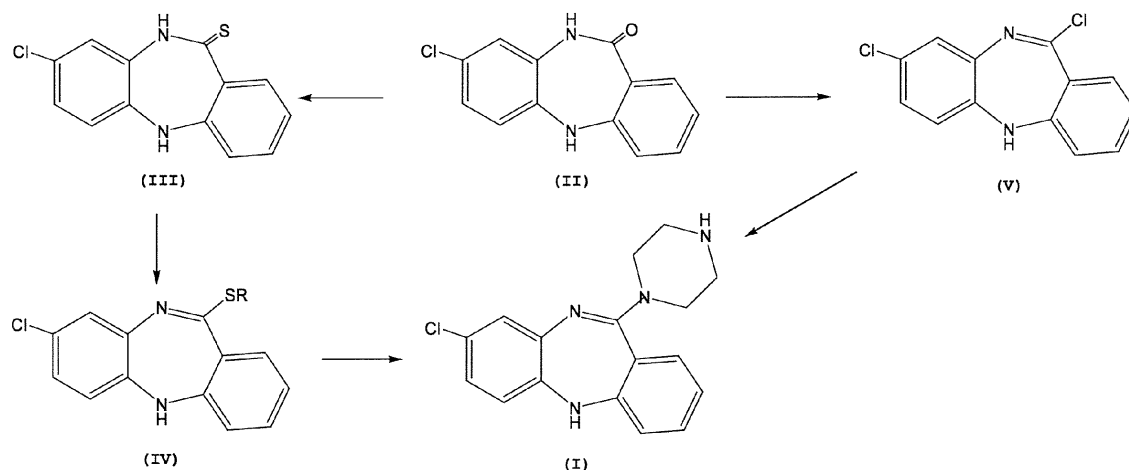


I

【0037】

NDMCは既述のように製造される (17)。五硫化リンを使ってジベンゾ-ジアゼピン-ラクタム前駆体 (II) をチオラクタム (III) に変換した後、例えば硫酸ジメチルなどを使ってアルキル化することにより、イミノチオエーテル (IV) を得る。このチオエーテルを過剰のピペラジンでアミノ分解すると、所望のN-デスメチルクロザピン (I) が得られる。別法として、五塩化リンなどのハロゲン化剤による処理で、ジベンゾ-ジアゼピン-ラクタム (II) をイミノ-クロリド (V) に変換してもよく、その生成物Vは、ピペラジンとの反応によってN-デスメチルクロザピン (I) に変換される。

## 【化 2】



10

## 【0038】

NDMCは、NDMCを医薬的に許容できる希釈剤または賦形剤と共に含む医薬組成物に、製剤化することができる。そのような組成物は、適当な方法で、かつ許容されている実務、例えばGennaro編「Remington's Pharmaceutical Sciences」(Mack Publishing Co., ペンシルバニア州イーストン, 1990)に開示されているものなどに従って、製剤化することができる。

20

## 【0039】

有利なことに、NDMCは、単回の1日量で投与するか、または総1日量を複数回用量(例えば毎日2回、3回または4回に分割した用量)として投与することができる。さらに、本発明のための化合物は、適切な鼻腔内賦形剤の局所使用により鼻腔内形式で、または経皮経路により、または眼科製剤の局所使用により、または当業者に周知の経皮皮膚貼付剤の形式を使って投与することができる。

## 【0040】

NDMCの用法・用量は、様々な要因に応じて選択することができる。それらの要因には、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別および医学的状態、処置すべき状態の重症度、投与経路、患者の腎機能および肝機能、ならびに使用する特定化合物が含まれる。通常、技能を持つ医師であれば、処置している疾患または障害の進行を防止し、打ち消し、または停止させるのに必要な薬物の有効量を、容易に決定し、処方することができる。

30

## 【0041】

本品の1日投与量は、1日あたり成人1人あたり、0.01~1000mgの広い範囲にわたって変化させうる。本薬物の有効量は、通常、1日あたり約0.0001mg/kg~約25mg/kg体重の投与量レベルで供給される。この範囲は、好ましくは、1日あたり約0.001~10mg/kg体重、そして特に、1日あたり約0.001mg/kg~1mg/kg体重である。本化合物は、1日1~4回の用法で投与することができる。

## 【0042】

NDMCは、最適な薬理作用を得ると同時に潜在的な毒性または他の望ましくない作用を最小限に抑えるために日常的な試験によって定められる適当な投与量で、単独で使うことができる。さらにNDMCは、既知の薬物と共に、それら従来薬に要求される投与量を減少させ、よってそれらの副作用を減少させるために、補助療法として使用することもできると考えられる。

40

## 【0043】

一部の実施形態では、NDMCを、1以上の追加治療剤と組み合わせて投与する。追加の治療剤には、例えば神経精神剤などを含めることができるが、これらに限るわけではない。本明細書にいう「神経精神剤」は、脳内のニューロンに直接的もしくは間接的に影響を及ぼすか、または脳内のニューロンに伝達されるシグナルに影響を及ぼす化合物または化合

50

物の組合せを指す。したがって神経精神剤は、人の精神、例えば人の気分、知覚、侵害受容、認知、覚醒、記憶などに影響を及ぼしうる。一定の実施形態では、神経精神剤を、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択することができる。

#### 【0044】

一部の実施形態では、抗精神病剤を、フェノチアジン類、フェニルブチルピペラジン類、デベンザピン類、ベンゾイソキシジル類、およびリチウムの塩からなる群より選択することができる。フェノチアジン化合物群は、クロルプロマジン（Thorazine（登録商標））、メソリダジン（Serentil（登録商標））、プロクロルペラジン（Compazine（登録商標））、およびチオリダジン（Mellaril（登録商標））からなる群より選択することができる。フェニルブチルピペラジン化合物群は、ハロペリドール（Haldol（登録商標））およびピモジド（Orap（登録商標））からなる群より選択することができる。デベンザピン化合物群は、クロザピン（Clozaril（登録商標））、ロクサピン（Loxitane（登録商標））、オランザピン（Zyprexa（登録商標））およびクエチアピン（Seroquel（登録商標））からなる群より選択することができる。ベンゾイソキシジル化合物群は、レスペリドン（Resperidal（登録商標））およびジブラシドン（Geodon（登録商標））からなる群より選択することができる。リチウムの塩は炭酸リチウムであることができる。一部の実施形態では、抗精神病剤を、アリピプラゾール（アビリファイ）、クロザピン、クロザリル、コンパジン、エトラホン、ジオドン、ハルドール、イナプシン、ロキシタン、メラリル、モバン、ナーベン、オランザピン（ジブレキサ）、オーラップ、パーミチル、プロリキシン、フェネルガン、クエチアピン（セロクエル）、レグラン、リスパダール、セレンチル、セロクエル、ステラジン、タラクタン、ソラジン、トリアピル、トリラホン、およびジブレキサ、または医薬的に許容できるそれらの塩からなる群より選択することができる。

10

20

#### 【0045】

一定の実施形態では、選択的セロトニン再取り込み阻害剤が、フルオキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、パロキセチン、シタロプラム、エシタロプラム、シブトラミン、デュロキセチン、およびベンラファキシン、ならびにそれらの医薬的に許容できる塩またはプロドラッグからなる群より選択される。

30

#### 【0046】

他の実施形態では、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤が、チオニソキセチンおよびレボキセチンからなる群より選択される。

#### 【0047】

さらなる実施形態では、ドーパミンアゴニストが、スマトリプタン、アルモトリプタン、ナラトリプタン、フロバトリプタン、リザトリプタン、ゾミトリプタン、カベルゴリン、アマンタジン、リスリド、ペルゴリド、ロピニロール、プラミベキソール、およびプロモクリプチンからなる群より選択される。

#### 【0048】

もう一つの実施形態では、インバースセロトニン2Aアゴニストが、N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-N-(4-フルオロフェニルメチル)-N'-(4-(2-メチルプロピルオキシ)フェニルメチル)カルバミドである。

40

#### 【0049】

もう一つの態様として、本明細書は、患者の神経精神障害を処置する方法であって、その必要がある患者を同定すること、および式(1)の化合物と神経精神剤とを含む治療有効量の医薬組成物を前記患者に投与することを含む方法に向けられる。さらにもう一つの態様として、本明細書は、患者の神経精神障害を処置する方法であって、その必要がある患者を同定すること、および治療有効量の式(1)の化合物と治療有効量の神経精神剤とを前記患者に投与することを含む方法に向けられる。

#### 【0050】

一部の実施形態では、NDMCおよび追加の治療剤を、ほぼ同時に投与する。これらの実施

50

形態には、当該化合物が、同じ投与可能組成物中、すなわち当該化合物を含有する単一の錠剤、丸剤もしくはカプセル剤、または単一の静脈内注射用液剤、または単一の飲用可能液剤、または単一の糖衣剤もしくは貼付剤中にある実施形態が含まれる。これらの実施形態には、各化合物が別個の投与可能組成物中にあるが、患者はそれら別個の組成物をほぼ同時に服用するように指示される実施形態、すなわち、一方の丸剤を服用した直後に他方の丸剤を服用する実施形態や、一方の化合物を注射した直後にもう一つの化合物を注射する実施形態なども含まれる。

#### 【0051】

他の実施形態では、NDMCと追加治療化合物のうちの一方をまず最初に投与してから、次に、NDMCと前記追加治療化合物のうちの他方を投与する。これらの実施形態では、患者に、前記化合物の一方を含む組成物を投与した後、しばらく経ってから、数分後または数時間後に、前記化合物の他方を含むもう一つの組成物を投与することができる。これらの実施形態には、前記化合物の一方を含む組成物が日常的または継続的に患者に投与されていて、その間に他方の化合物を含む組成物が時々投与されるという実施形態も包含される。

10

#### 【0052】

与えられた受容体におけるNDMCの機能的薬理活性は、様々な方法論によって定義することができる。現時点で好ましいアッセイは、US5,707,798に開示されている受容体選択増幅技術（Receptor Selection and Amplification Technology: R-SAT）アッセイである。

#### 【0053】

与えられた受容体におけるNDMCの機能的薬理活性は、様々な方法論によって定義することができる。現時点で好ましいもう一つのアッセイは、PI加水分解アッセイ（18）である。

20

#### 【0054】

血液脳関門を通過して意味のある生物学的応答を誘発するNDMCの能力は、様々な方法論によって定義することができる。現時点で好ましいアッセイは海馬MAPキナーゼ活性化アッセイ（19）である。

#### 【実施例】

#### 【0055】

以下の実施例で本発明はさらに詳しく開示するが、以下の実施例は、本願に係る発明の範囲を限定しようとするものではない。

30

#### 【0056】

##### 実施例 1

機能的受容体アッセイである受容体選択増幅技術（R-SAT）を（基本的にUS5,707,798に開示されているとおりに）使って、既知薬物（それらの代謝産物の多くを含む）の機能的薬理特性を調べた。これらの実験により、これらの薬剤のそれぞれについて、分子プロファイルまたはフィンガープリントを得た。試験した全薬剤のうち、唯一NDMCだけが、強力なM1アセチルコリン受容体アゴニスト活性を示した。図1に、ヒトM1ムスカリン受容体を活性化するクロザピン（ ）およびN-デスメチルクロザピン（ ）の濃度応答関係を示す。データは、既述のとおり、R-SATアッセイによって得た（20）。データを、完全ムスカリン受容体アゴニストであるカルバコールを基準とする活性化百分率対薬物濃度としてプロットする。Vehは賦形剤を表す。

40

#### 【0057】

図1に示すように、クロザピンはヒトM1受容体において高い力価（potency）（ $pEC_{50}$ は7.2）を示すが、固有効力は限られている（相対効力は<25%）。したがってクロザピンは弱い部分アゴニストと定義される。部分アゴニストは、完全アゴニストと同様の方法で受容体を活性化するのに十分な正の固有効性を持たない。したがって部分アゴニストはインビボではアンタゴニストとして振る舞う。これに対して、NDMCは、ヒトM1受容体において高い力価（ $pEC_{50}$ は7.2）を示すだけでなく、M1受容体において有意に高い正の固有効性（カルバコールに対して65%の相対効力）も示し、R-SATアッセイでは強固なアゴニストとして振る舞う。この増加した効力は、NDMCがインビボでアゴニストとして作用すること、

50



すなわちクロザピンで観察されるものとは異なる機能的プロファイルを示唆している。

【 0 0 5 8 】

NDMCがM1受容体において増加したアゴニスト効力を示すという知見を確認するために、PI加水分解アッセイを行った。その結果を図2および表1に示す。図2のデータは、(18)に記載のPIアッセイによって得たものである。図2には、ヒトM1ムスカリン受容体を活性化するカルバコール( )、クロザピン( )およびN-デスメチルクロザピン( )の濃度応答関係が示されている。データを、カウント毎分で測定した放射活性対薬物濃度としてプロットする。

【表 1】

化合物	効力 (%)	M <sub>1</sub>	n
		pEC <sub>50</sub>	
カルバコール	100%	6.04 ± 0.05	5
クロザピン		活性なし	
N-デスメチルクロザピン	65 ± 10	7.01 ± 0.06	5

10

【 0 0 5 9 】

表1では、力価をpEC<sub>50</sub>値として報告し、効力を完全アゴニストであるカルバコールとの比較で報告する(どちらも±標準偏差)。「n」は実験的測定の数を表す。NDMCは、この系において、M1アゴニストとして高い力価(pEC<sub>50</sub> = 7.0)と、完全な効力(カルバコールに対して > 65%の相対効力)を示す。したがって、2種類の機能的アッセイにより、NDMCは、ヒトM1ムスカリン性アセチルコリン受容体において、今まで知られていなかった強力かつ完全に有効なアゴニスト活性を持つことが確認される。NDMCが持つこの有意に大きい正の固有活性は、これがインビボでM1受容体アゴニストとして振る舞うことを示唆する。

20

【 0 0 6 0 】

クロザピンおよびNDMCを残りのムスカリン受容体サブタイプで試験した。これらのデータを表2に示す。表2のデータは、既述のとおり、R-SATアッセイによって得た(20)。力価をpEC<sub>50</sub>値として報告し、効力を完全アゴニストであるカルバコールとの比較で報告する(どちらも±標準偏差)。Nは実験的測定の数を表す。

【表 2】

化合物	M <sub>1</sub>				M <sub>2</sub>				M <sub>3</sub>				M <sub>4</sub>				M <sub>5</sub>			
	効力 (%)		pCE50	N	効力 (%)		pCE50	N	効力 (%)		pCE50	N	効力 (%)		pCE50	N	効力 (%)		pCE50	N
クロザピン	23 ± 4	4	7.20 ± 0.58	4	57 ± 4	4	6.41 ± 0.11	5	応答なし		応答なし	5	49 ± 6	6	7.31 ± 0.11	6	応答なし		応答なし	4
N-デスマチル	61 ± 5	5	7.22 ± 0.06	4	78 ± 7	4	6.74 ± 0.22	3	19 ± 3	3	6.89 ± 0.03	3	88 ± 3	3	6.63 ± 0.23	4	66 ± 4	4	7.34 ± 0.15	3
クロザピン	応答なし				応答なし				応答なし				応答なし				応答なし			
オランザピン	121 ± 6	6	7.20 ± 0.08	17	106 ± 9	9	6.30 ± 0.23	7	66 ± 6	6	6.63 ± 0.21	8	116 ± 9	9	7.46 ± 0.14	5	86 ± 12	12	6.59 ± 0.22	5
キサノメリン	101 ± 2	2	6.11 ± 0.03	44	101 ± 5	5	6.23 ± 0.09	23	102 ± 3	3	6.53 ± 0.04	27	96 ± 3	3	6.53 ± 0.05	26	105 ± 3	3	6.76 ± 0.12	17
カルバコール																				

10

20

30

40

NDMCは、クロザピンと比較すると、5つのムスカリン受容体サブタイプの全てにおいて、増加した固有活性を示す。ヒトムスカリン受容体におけるNDMCのプロファイルは、治験薬キサノメリンで観察されるものと最もよく似ているが、重要な相違の一つは、ヒトm3受容体における効力が低いことである。

【 0 0 6 2 】

インビボでのこの分子プロファイルの諸相を確認するために、そしてNDMCの中樞神経系への到達能力を評価するために、NDMCをラットに非経口投与し、M1受容体を介した海馬MAPキナーゼ ( MAPK ) 活性の活性化を測定した。これを図3に示す。NDMC処置はCA1錐体ニューロン中のMAPKを活性化する。C57BL6マウスを、図3に記載する用量の賦形剤、N-デスメチルクロザピン、クロザピン、またはNDMCおよびスコポラミン ( 腹腔内 ) で皮下処置した後、免疫組織化学による標識化に付した。NDMCで処置すると、CA1錐体ニューロンの細胞体および近位樹状突起は、賦形剤処置またはクロザピン処置と比較して、増加したホスホMAPK免疫反応性を示した。さらに、スコポラミンは、CA1領域におけるNDMC誘発性MAPK活性化を減少させた。これはムスカリン受容体を介した機序を示す。30mg/kgの用量で強固な活性化が観察された。これは、NDMCが血液脳関門を通過し、インビボでムスカリン受容体アゴニストとして機能することを裏付けている。

【 0 0 6 3 】

引用文献

1. Eglen, R. , M. , Choppin, A.およびWatson, N. , (2001) 「Therapeutic opportunities from muscarinic receptor research ( ムスカリン受容体研究からの治療機会 ) 」 Trends Pharmacol. Sci. 22(8) : 409-414.

【 0 0 6 4 】

2. Brown, J. , H.およびTaylor, P. , (1996) 「Muscarinic receptor agonists and antagonists ( ムスカリン受容体アゴニストおよびアンタゴニスト ) 」 [ Hardiman, J. , G. およびLimbird, L. , E. , 編「The pharmacological basis of therapeutics」( Mcgraw-Hill, ニューヨーク ) の141~161頁 ]。

【 0 0 6 5 】

3. Moroi, S. , E.およびLichter, P. , R. (1996) 「Ocular pharmacology ( 眼薬理学 ) 」 [ Hardiman, J. , G.およびLimbird, L. , E.編「The pharmacological basis of therapeutics」( Mcgraw-Hill, ニューヨーク ) の1619~1647頁 ]。

【 0 0 6 6 】

4. Davis, R E ; Doyle, P D ; Carroll, R T ; Emmerling, M R ; Jaen, J. 「Cholinergic therapies for Alzheimer's disease: Palliative or disease altering? ( アルツハイマー病のコリン療法：姑息的か疾患改変的か ) 」 Arzneimittel-Forschung, . 45, 425-431, 1995.

【 0 0 6 7 】

5. Bodick, N. , C. , Offen, W. , W. , Levey, A. , I.ら (1997) 「Effects of Xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer's disease ( アルツハイマー病における認知機能および行動症状に対する選択的ムスカリン受容体アゴニスト、キサノメリンの効果 ) 」 Arch. Neurol, 54 : 465-473.

【 0 0 6 8 】

6. Shekhar, A. , Potter, W. , Z. , Lienemann, J.ら (2001) 「Efficacy of xanomeline, a selective muscarinic agonist, in treating schizophrenia: a double blind placebo controlled study ( 統合失調症の処置における選択的ムスカリンアゴニスト・キサノメリンの効力：二重盲プラセボ対照試験 ) 」 ACNP abstracts 135 : 173.

【 0 0 6 9 】

7. Rodriguez, M. A. , Whipple, B. , Ocampo, G.ら (2002) 「Muscarinic agonists in neuropathic and nociceptive pain assays in rats ( ラットにおける神経因性および侵害受容器性疼痛アッセイでのムスカリンアゴニスト ) 」 International Association for

the Study of pain's 10th World Congress , 1160-P76 : 388.

【 0 0 7 0 】

8. Baldessarini , R. , J.およびFrankenburg , F. , R. ( 1991 ) 「 Clozapine. A novel antipsychotic agent ( クロザピン . 新しい抗精神病剤 ) 」 New. Engl. J. Med. , 324(11) : 746-754.

【 0 0 7 1 】

9. Olianis , M. , C. , Maullu , C.およびOnali , P. , (1999) 「 Mixed agonist-antagonist properties of clozapine at different human cloned muscarinic receptor subtypes expressed in Chinese hamster ovary cells ( チャイニーズハムスター 卵巣細胞中で発現させた様々なヒトクローン化ムスカリン受容体サブタイプにおけるクロザピンの混合アゴニスト-アンタゴニスト特性 ) 」 Neuropsychopharmacology , 20(3) : 263-270.

10

【 0 0 7 2 】

10. Zorn , S. , H. , Jones , S. , B. , Ward , K. , M.およびListon , D. , R. ( 1994 ) 「 Clozapine is a potent and selective muscarinic m4 receptor agonist ( クロザピンは強力かつ選択的なムスカリンm4受容体アゴニストである ) 」 Eur. J. Pharm. 269 : R1-R2.

【 0 0 7 3 】

11. Jann , M. , W. , Grimsley , S. , R. , Gray , E. , C.およびChang , W. ( 1993 ) 「 Pharmacokinetic and pharmacodynamics of clozapine ( クロザピンの薬物動態および薬力学 ) Clin. Pharmacokinet. 24(2) : 161-176.

【 0 0 7 4 】

12. Bondesson , U.およびLindstrom . L. , H. , (1988) 「 Determination of clozapine and its N-desmethylated metabolite in plasma by use of gas chromatography-mass spectrometry with single ion detection ( 単一イオン検出ガスクロマトグラフィー質量分析法による血漿中のクロザピンおよびそのN-デスメチル化代謝産物の決定 ) 」 Psychopharmacology. 95 : 472-475.

20

【 0 0 7 5 】

13. Centorrino , F. , Baldessarini , R. , J. , Kando , J. , C.ら ( 1994 ) 「 Clozapine and metabolites : concentrations in serum and clinical findings during treatment of chronically psychotic patients ( クロザピンおよび代謝産物 : 慢性精神病患者の治療中の血清中濃度および臨床知見 ) 」 J. Clin. Psychopharmacol. 14 : 119-125.

30

【 0 0 7 6 】

14. Baldessarini , R. , J. , Centorrino , F. , Flood , J. , G.ら ( 1993 ) 「 Tissue concentrations of clozapine and its metabolites in the rat ( ラットにおけるクロザピンおよびその代謝産物の組織濃度 ) 」 Neuropsychopharmacology. 9(2) : 117-124.

【 0 0 7 7 】

15. Weigmann , H. , Hartter , S. , Fischer , V. , Dahmen , N.およびHiemke , C. ( 1999 ) 「 Distribution of clozapine and desmethylclozapine between blood and brain in rats ( ラットの血液と脳へのクロザピンおよびデスメチルクロザピンの分配 ) 」 European Neuropharmacology 9 : 253-256.

【 0 0 7 8 】

16. Kuoppamaki , M. , Syvalahti , E.およびHietala , J. ( 1993 ) 「 Clozapine and N-desmethylclozapine are potent 5-HT1C receptor antagonists ( クロザピンおよびN-デスメチルクロザピンは強力な5-HT1C受容体アンタゴニストである ) 」 Eur. J. Pharm. 245 : 179-182.

40

【 0 0 7 9 】

17. Hunziker F. Fisher , E.およびScmutz , J. ( 1967 ) 「 11-amino-5H-dibenzo[b,e]-1,4-diazepine. Mitteilung uber siebengliedrige Heterocyclen ( 11-アミノ-5H-ジベンゾ[b,e]-1,4-ジアゼピン . 7員複素環に関する報告 ) 」 Helv. Chim. Acta , 50 : 1588-1599.

【 0 0 8 0 】

50

18. Jensen, A., A., Spalding, T., A., Burstein E., S.ら (2000) 「Functional importance of the Ala(116)-Pro(136) region in the calcium-sensing receptor. Constitutive activity and inverse agonism in a family C G-protein-coupled receptor (カルシウム感知受容体におけるAla(116)-Pro(136)領域の機能的な重要性. ファミリーC Gタンパク質共役受容体における構成的活性およびインバースアゴニズム)」J Biol Chem. 275 (38): 29547-55.

【0081】

19. Berkeley J., L., Gomez J., Wess J., Hamilton S., E., Nathanson N., M.およびLevey A. (2001) 「M1 muscarinic acetylcholine receptors activate extracellular signal-regulated kinase in CA1 pyramidal neurons in mouse hippocampal slices (M1ムスカリン性アセチルコリン受容体は、マウス海馬切片中のCA1錐体ニューロンの細胞外シグナル制御キナーゼを活性化する)」Mol. Cell Neurosci. 18(5): 512-24.

【0082】

20. Weiner, D., M., Burstein, E., S., Nash, N.ら (2001) 「5-hydroxytryptamine 2A receptor inverse agonists as antipsychotics (抗精神病薬としての5-ヒドロキシトリプタミン2A受容体インバースアゴニスト)」J Pharmacol Exp Ther., 299(1): 268-76.

【図面の簡単な説明】

【0083】

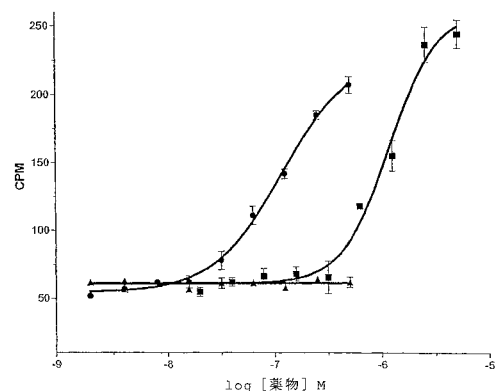
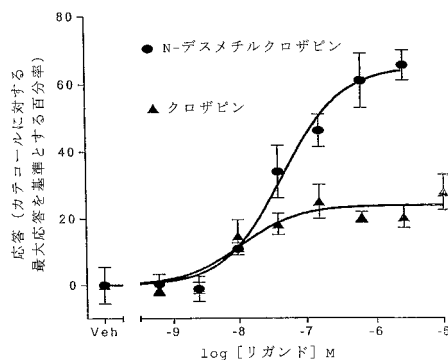
【図1】R-SATアッセイで測定したM1ムスカリン性アセチルコリン受容体におけるN-デスメチルクロザピンのアゴニスト活性の結果を示すグラフである。

【図2】ホスファチジルイノシトールアッセイで測定したM1ムスカリン性アセチルコリン受容体におけるN-デスメチルクロザピンのアゴニスト活性の結果を示すグラフである。

【図3】N-デスメチルクロザピンの非経口投与後に起こるラット海馬でのMAPキナーゼ活性化の写真である。

【図1】

【図2】



試形剤

デスメチルノゾザピン (30mg/kg)

デスメチルノゾザピン (30mg/kg)  
+ スコポラミン (0.3mg/kg)

【請求項 8】

前記薬剤がヒトへの投与に適する、請求項7の使用。

【請求項9】

情動障害がうつ病である、請求項7の使用。

【請求項10】

情動障害が躁病である、請求項7の使用。

【請求項11】

前記薬剤が単回用量として投与される、請求項7の使用。

【請求項12】

前記薬剤が複数回用量として投与される、請求項7の使用。

【請求項13】

前記薬剤が追加の治療剤も含む、請求項7の使用。

【請求項14】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項7の使用。

【請求項15】

痴呆を改善するための薬剤の製造におけるN-デスメチルクロザピンの使用。

【請求項16】

前記薬剤がヒトへの投与に適する、請求項15の使用。

【請求項17】

前記薬剤が単回用量として投与される、請求項15の使用。

【請求項18】

前記薬剤が複数回用量として投与される、請求項15の使用。

【請求項19】

痴呆が認知障害として現れる、請求項15の使用。

【請求項20】

痴呆が行動障害として現れる、請求項15の使用。

【請求項21】

前記薬剤が追加の治療剤も含む、請求項15の使用。

【請求項22】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項15の使用。

【請求項23】

神経因性疼痛を改善するための薬剤の製造におけるN-デスメチルクロザピンの使用。

【請求項24】

前記薬剤がヒトへの投与に適する、請求項23の使用。

【請求項25】

前記薬剤が単回用量として投与される、請求項23の使用。

【請求項26】

前記薬剤が複数回用量として投与される、請求項23の使用。

【請求項27】

前記薬剤が追加の治療剤も含む、請求項23の使用。

【請求項28】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項23の使用。

【請求項29】

緑内障の症状を改善するための薬剤の製造におけるN-デスメチルクロザピンの使用。

【請求項30】

前記薬剤がヒトへの投与に適する、請求項29の使用。

【請求項31】

前記薬剤が単回用量として投与される、請求項29の使用。

【請求項32】

前記薬剤が複数回用量として投与される、請求項29の使用。

【請求項33】

緑内障の症状が、眼内圧の上昇、視神経損傷、および視野狭窄からなる群より選択される、請求項29の使用。

【請求項34】

前記薬剤が追加の治療剤も含む、請求項29の使用。

【請求項35】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項29の使用。

【請求項36】

精神病を処置する方法であって、1以上の精神病症状を示す対象に、治療有効量のN-デスメチルクロザピンを含む医薬組成物を投与することを含み、それにより、前記1以上の精神病症状が改善される方法。

【請求項37】

対象がヒトである、請求項36の方法。

【請求項38】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが単回用量として投与される、請求項36の方法。

【請求項39】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが複数回用量として投与される、請求項36の方法。

【請求項40】

前記対象に追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項36の方法。

【請求項41】

前記N-デスメチルクロザピンの投与後に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求項40の方法。

【請求項42】

前記N-デスメチルクロザピンの投与前に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求項40の方法。

【請求項43】

N-デスメチルクロザピンと実質上同時に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求項40の方法。

【請求項44】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項40の方法。

【請求項45】

情動障害を処置する方法であって、1以上の情動障害症状を示す対象に治療有効量のN-デスメチルクロザピンを含む医薬組成物を投与することを含み、それにより、前記1以上の情動障害症状が改善される方法。

【請求項46】

対象がヒトである、請求項45の方法。

【請求項47】

情動障害がうつ病である、請求項45の方法。

【請求項48】

情動障害が躁病である、請求項45の方法。



## 【請求項 49】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが単回用量として投与される、請求項45の方法。

## 【請求項 50】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが複数回用量として投与される、請求項45の方法。

## 【請求項 51】

前記対象に追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項45の方法。

## 【請求項 52】

前記N-デスメチルクロザピンの投与後に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求項51の方法。

## 【請求項 53】

前記N-デスメチルクロザピンの投与前に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求項51の方法。

## 【請求項 54】

N-デスメチルクロザピンと実質上同時に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求項51の方法。

## 【請求項 55】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項51の方法。

## 【請求項 56】

痴呆を処置する方法であって、1以上の痴呆症状を示す対象に治療有効量のN-デスメチルクロザピンを含む医薬組成物を投与することを含み、それにより、所望の臨床効果がもたらされる方法。

## 【請求項 57】

対象がヒトである、請求項56の方法。

## 【請求項 58】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが単回用量として投与される、請求項56の方法。

## 【請求項 59】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが複数回用量として投与される、請求項56の方法。

## 【請求項 60】

痴呆が認知障害として現れる、請求項56の方法。

## 【請求項 61】

痴呆が行動障害として現れる、請求項56の方法。

## 【請求項 62】

前記対象に追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項56の方法。

## 【請求項 63】

前記N-デスメチルクロザピンの投与後に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求項62の方法。

## 【請求項 64】

前記N-デスメチルクロザピンの投与前に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求項62の方法。

## 【請求項 65】

N-デスメチルクロザピンと実質上同時に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求項62の方法。

## 【請求項 66】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項62の方法。

## 【請求項 67】

神経因性疼痛を処置する方法であって、1以上の神経因性疼痛症状を示す対象に治療有効量のN-デスメチルクロザピンを含む医薬組成物を投与することを含み、それにより、神経因性疼痛が軽減される方法。

## 【請求項 68】

対象がヒトである、請求項67の方法。

## 【請求項 69】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが単回用量として投与される、請求項67の方法。

## 【請求項 70】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが複数回用量として投与される、請求項67の方法。

## 【請求項 71】

前記対象に追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項67の方法。

## 【請求項 72】

前記N-デスメチルクロザピンの投与後に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求項71の方法。

## 【請求項 73】

前記N-デスメチルクロザピンの投与前に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求項71の方法。

## 【請求項 74】

N-デスメチルクロザピンと実質上同時に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求項71の方法。

## 【請求項 75】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項71の方法。

## 【請求項 76】

緑内障を処置する方法であって、1以上の緑内障症状を示す対象に治療有効量のN-デスメチルクロザピンを含む医薬組成物を投与することを含み、それにより、緑内障症状が軽減される方法。

## 【請求項 77】

対象がヒトである、請求項76の方法。

## 【請求項 78】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが単回用量として投与される、請求項76の方法。

## 【請求項 79】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが複数回用量として投与される、請求項76の方法。

## 【請求項 80】

緑内障症状が、眼内圧の上昇、視神経損傷、および視野狭窄からなる群より選択される、請求項76の方法。

## 【請求項 81】

前記対象に追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項76の方法。

## 【請求項 82】

前記N-デスメチルクロザピンの投与後に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求項81の方法。

## 【請求項 83】

前記N-デスメチルクロザピンの投与前に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求項81の方法。

## 【請求項 84】

N-デスメチルクロザピンと実質上同時に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求

項81の方法。

【請求項 8 5】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項81の方法。

【請求項 8 6】

医薬有効量のN-デスメチルクロザピンと追加の治療剤とを含む医薬組成物。

【請求項 8 7】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項86の組成物。

【請求項 8 8】

抗精神病剤が、フェノチアジン類、フェニルブチルピペラジン類、デベンザピン類、ベンゾイソキシジル類、およびリチウムの塩からなる群より選択される、請求項87の組成物。

【請求項 8 9】

抗精神病剤が、クロルプロマジン（Thorazine（登録商標））、メソリダジン（Serentil（登録商標））、プロクロルペラジン（Compazine（登録商標））、チオリダジン（Mellaril（登録商標））、ハロペリドール（Haldol（登録商標））、ピモジド（Orap（登録商標））、クロザピン（Clozaril（登録商標））、ロクサピン（Loxitane（登録商標））、オランザピン（Zyprexa（登録商標））、クエチアピン（Seroquel（登録商標））、レスペリドン（Risperidal（登録商標））、ジブラシドン（Geodon（登録商標））、炭酸リチウム、アリピプラゾール（アビリファイ）、クロザピン、クロザリル、コンパジン、エトラホン、ジオドン、ハルドール、イナブシン、ロキシタン、メラリル、モバン、ナーベン、オランザピン（ジプレキサ）、オーラップ、パーミチル、プロリキシン、フェネルガン、クエチアピン（セロクエル）、レグラン、リスパダール、セレンチル、セロクエル、ステラジン、タラクタン、ソラジン、トリアビル、トリラホン、ジプレキサ、およびそれらの医薬的に許容できる塩からなる群より選択される、請求項87の組成物。

【請求項 9 0】

選択的セロトニン再取り込み阻害剤が、フルオキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、パロキセチン、シタロプラム、エシタロプラム、シブトラミン、デュロキセチン、ベンラファキシン、ならびにそれらの医薬的に許容できる塩およびプロドラッグからなる群より選択される、請求項87の組成物。

【請求項 9 1】

ノルエピネフリン再取り込み阻害剤が、チオニソキセチンおよびレボキセチンからなる群より選択される、請求項87の組成物。

【請求項 9 2】

ドーパミンアゴニストが、スマトリブタン、アルモトリブタン、ナラトリブタン、フロバトリブタン、リザトリブタン、ゾミトリブタン、カベルゴリン、アマンタジン、リスリド、ベルゴリド、ロピニロール、プラミベキソール、およびプロモクリプチンからなる群より選択される、請求項87の組成物。

【請求項 9 3】

インバースセロトニン2AアゴニストがN-(1-メチルピペリジン-4-イル)-N-(4-フルオロフェニルメチル)-N'-(4-(2-メチルプロピルオキシ)フェニルメチル)カルバミドである、請求項87の組成物。

【請求項 9 4】

認知障害を処置する方法であって、認知の改善を必要とする対象に、前記対象の認知の改善に治療上有効である量のN-デスメチルクロザピンを含む医薬組成物を投与することを含む方法。

【請求項 9 5】

対象がヒトである、請求項94の方法。

【請求項96】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが単回用量として投与される、請求項94の方法。

【請求項97】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが複数回用量として投与される、請求項94の方法。

【請求項98】

前記対象に追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項94の方法。

【請求項99】

前記N-デスメチルクロザピンの投与後に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求項98の方法。

【請求項100】

前記N-デスメチルクロザピンの投与前に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求項98の方法。

【請求項101】

N-デスメチルクロザピンと実質上同時に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求項98の方法。

【請求項102】

前記追加の治療剤が、モノアミン再取り込み阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、二重セロトニンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、インバースセロトニンアゴニスト、セロトニンアンタゴニスト、セロトニン2インバースアゴニスト、セロトニン2アンタゴニスト、セロトニン1Aアゴニスト、抗てんかん薬および末梢性ムスカリンアンタゴニストからなる群より選択される、請求項98の方法。

【請求項103】

前記対象が、幻覚、妄想、思考障害、行動障害、攻撃、自殺傾向、躁病、快感消失、感情鈍麻、情動障害、うつ病、躁病、痴呆、神経因性疼痛、緑内障、および前記状態の任意の2以上からなる群より選択される状態を患っている、請求項94の方法。

【請求項104】

M1ムスカリン受容体を活性化する方法であって、前記受容体を含む対象に、前記受容体を活性化するのに十分な量のN-デスメチルクロザピンを含む医薬組成物を投与することを含む方法。

【請求項105】

M1ムスカリン受容体の活性レベルを増加させることが有益な状態の少なくとも1つの症状を改善する方法であって、M1ムスカリン受容体の活性レベルの増加による利益を受けうる対象に、前記M1ムスカリン受容体の活性レベルを増加させかつ前記少なくとも1つの症状を改善するのに治療上有効な量のN-デスメチルクロザピンを含む医薬組成物を投与することを含む方法。

【請求項106】

対象がヒトである、請求項105の方法。

【請求項107】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが単回用量として投与される、請求項105の方法。

【請求項108】

治療有効量のN-デスメチルクロザピンが複数回用量として投与される、請求項105の方法。

【請求項109】

前記対象に追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項105の方法。

【請求項110】

前記N-デスメチルクロザピンの投与後に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求

項109の方法。

【請求項 1 1 1】

前記N-デスメチルクロザピンの投与前に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求項109の方法。

【請求項 1 1 2】

N-デスメチルクロザピンと実質上同時に前記対象に前記追加の治療剤を投与する、請求項109の方法。

【請求項 1 1 3】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項109の方法。

【請求項 1 1 4】

前記対象が、幻覚、妄想、思考障害、行動障害、攻撃、自殺傾向、躁病、快感消失、感情鈍麻、情動障害、うつ病、躁病、痴呆、神経因性疼痛、緑内障、および前記状態の任意の2以上からなる群より選択される状態を患っている、請求項105の方法。

【請求項 1 1 5】

認知障害を改善するための薬剤の製造におけるN-デスメチルクロザピンの使用。

【請求項 1 1 6】

対象がヒトである、請求項115の使用。

【請求項 1 1 7】

前記薬剤が追加の治療剤も含む、請求項115の使用。

【請求項 1 1 8】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項117の使用。

【請求項 1 1 9】

前記認知障害が、幻覚、妄想、思考障害、行動障害、攻撃、自殺傾向、躁病、快感消失、感情鈍麻、情動障害、うつ病、躁病、痴呆、神経因性疼痛、緑内障、および前記状態の任意の2以上からなる群より選択される、請求項115の使用。

【請求項 1 2 0】

前記薬剤が、単回投与で認知障害を改善するのに十分な投与量のN-デスメチルクロザピンを含む、請求項115の使用。

【請求項 1 2 1】

前記薬剤が、複数回の投与で認知障害を改善するのに十分な投与量のN-デスメチルクロザピンを含む、請求項115の使用。

【請求項 1 2 2】

M1ムスカリン受容体の活性レベルを増加させることが有益である状態の少なくとも1つの症状を改善するための薬剤の製造におけるN-デスメチルクロザピンの使用。

【請求項 1 2 3】

対象がヒトである、請求項122の使用。

【請求項 1 2 4】

前記薬剤が追加の治療剤も含む、請求項122の使用。

【請求項 1 2 5】

前記追加の治療剤が、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、ドーパミンアゴニスト、抗精神病剤、およびインバースセロトニン2Aアゴニストからなる群より選択される、請求項122の使用。

【請求項 1 2 6】

前記状態が、幻覚、妄想、思考障害、行動障害、攻撃、自殺傾向、躁病、快感消失、感情鈍麻、情動障害、うつ病、躁病、痴呆、神経因性疼痛、緑内障、および前記状態の任意の2以上からなる群より選択される、請求項122の使用。

**【請求項 127】**

前記薬剤が、単回投与でM1ムスカリン受容体の活性レベルを増加させるのに十分な投与量のN-デスメチルクロザピンを含む、請求項122の使用。

**【請求項 128】**

前記薬剤が、複数回の投与でM1ムスカリン受容体の活性レベルを増加させるのに十分な投与量のN-デスメチルクロザピンを含む、請求項122の使用。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US2004/001509

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	A61K31/5513	A61P25/18 A61P25/00 A61P25/24 A61P25/28 A61P29/00 A61P27/06
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) IPC 7 A61K A61P		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	SUR CYRILLE ET AL: "N-desmethylozapine, an allosteric agonist at muscarinic 1 receptor, potentiates N-methyl-D-aspartate receptor activity." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA, vol. 100, no. 23, 11 November 2003 (2003-11-11), pages 13674-13679, XP001191264 ISSN: 0027-8424 the whole document	1-4, 36-39
X	FR 51 F (WANDER S.A.) 6 April 1964 (1964-04-06) page 5, left-hand column; example 9; table II	1-4, 36-39
----- -/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  10 June 2004		Date of mailing of the international search report  - 8. 10. 2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Hoff, P

3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/001509

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YOUNG CHERYL D ET AL: "Effects of desmethylclozapine on Fos protein expression in the forebrain: In vivo biological activity of the clozapine metabolite" NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 19, no. 1, July 1998 (1998-07), pages 99-103, XP001191184 ISSN: 0893-133X the whole document	1-4, 36-39
X	OZDEMIR VURAL ET AL: "CYP1A2 activity as measured by a caffeine test predicts clozapine and active metabolite norclozapine steady-state concentration in patients with schizophrenia" JOURNAL OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 21, no. 4, August 2001 (2001-08), pages 398-407, XP008031203 ISSN: 0271-0749 the whole document	1-4, 36-39
X	SPINA E ET AL: "Effect of fluoxetine on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenia." INTERNATIONAL CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY, MAY 1998, vol. 13, no. 3, May 1998 (1998-05), pages 141-145, XP008031208 ISSN: 0268-1315 the whole document	1-4, 36-39
X	WEIGMANN H ET AL: "Does the pharmacologically active N-demethylated metabolite of clozapine pass the blood-brain barrier?" PHARMACOPSYCHIATRY, vol. 30, no. 5, September 1997 (1997-09), page 233, XP008031187 & 20TH SYMPOSIUM OF THE STUDY GROUP OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY AND PHARMACOPSYCHIATRY (ARBEITSGEMEINSCH; NUREMBERG, GERMANY; OCTOBER 8-11, 1997 ISSN: 0176-3679 the whole document	1-4, 36-39
A	WO 02/060870 A (ADOLOR CORP) 8 August 2002 (2002-08-08) abstract; claims; examples	1-4, 36-39



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2004/001509

**Box 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:  
Although claims 36-39 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 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 fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.:  
1-4, 36-39

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2004/ 001509

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

## 1. claims: 1-4,36-39

Use of N-desmethylozapine, in the absence of an additional therapeutic agent, for treating psychosis

---

## 2. claims: 5-6,40-44,86-93

Use of N-desmethylozapine and an additional therapeutic agent for treating psychosis.  
Composition comprising N-desmethylozapine and an additional therapeutic agent.

---

## 3. claims: 7-14,45-55

Use of N-desmethylozapine for treating affective disorders

---

## 4. claims: 15-22,56-66

Use of N-desmethylozapine for treating dementia

---

## 5. claims: 23-28,67-75

Use of N-desmethylozapine for treating neuropathic pain

---

## 6. claims: 29-35,76-85

Use of N-desmethylozapine for treating glaucoma

---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US2004/001509

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 51	F	NONE	
WO 02060870	A	08-08-2002	WO 02060870 A2 08-08-2002
		US 2002156052 A1	24-10-2002

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

<b>A 6 1 P 25/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/04	
<b>A 6 1 P 27/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/06	
<b>A 6 1 K 31/5513 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5513	
<b>A 6 1 K 31/5375 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5375	
<b>A 6 1 K 31/4468 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4468	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, 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

(72) 発明者 ワイナー、デイヴィッド、エム.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 0 7 サン ディエゴ、4 9 1 5 ミュール アベニュー

(72) 発明者 ブラン、マーク、アール.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 0 1 4 デル マー、2 9 5 0 レーストラック ビュー ドライブ

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA14 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZC41  
 4C086 AA01 AA02 BC21 BC55 BC73 CB30 DA28 MA01 MA02 MA04  
 NA14 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZC41