(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2020-520954
(P2020-520954A)
(43)公表日　令和2年7月16日(2020.7.16)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/198	(2006.01)	A61K	31/198	4C206
A61P 25/34	(2006.01)	A61P	25/34	4H006
A61P 25/32	(2006.01)	A61P	25/32	
A61P 25/30	(2006.01)	A61P	25/30	
A61P 25/36	(2006.01)	A61P	25/36	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 33 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-564488 (P2019-564488)
(86)(22)出願日　平成30年5月22日 (2018.5.22)
(85)翻訳文提出日　令和2年1月16日 (2020.1.16)
(86)国際出願番号　PCT/IL2018/050552
(87)国際公開番号　WO2018/216008
(87)国際公開日　平成30年11月29日 (2018.11.29)
(31)優先権主張番号　62/509,252
(32)優先日　平成29年5月22日 (2017.5.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　592024572
イッサム・リサーチ・ディベロップメント・カンパニー・オブ・ザ・ヘブルー・ユニバーシティ・オブ・エルサレム・リミテッド
イスラエル国　９１３９０　エルサレム，ピー．オー．　ボックス　３９１３５，ギヴァット　ラム，　エドモンド　ジェイ．　サフラ　キャンパス，　ハイ　テック　パーク

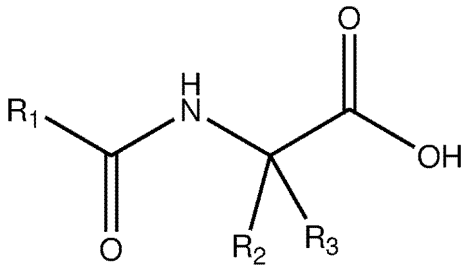
最終頁に続く

(54)【発明の名称】脂肪酸アミド、並びに嗜癖障害及び嗜癖関連状態の治療における脂肪酸アミドの使用

(57)【要約】
本発明は、任意のタイプの嗜癖障害と、物質の乱用障害と、それらに関連する任意の状態及び症状と、患者のリハビリテーション治療中及び治療後の離脱症候群及び嗜癖の再発とを患う患者の治療で使用するための、立体異性体及びその塩を含むアミノ酸の脂肪酸アミドに関する。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
アミノ酸の脂肪酸アミドであって、
嗜癖の障害並びにそれに関連する状態及び症状を患う患者の治療に使用するための立体異性体及びその塩を含むことを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項２】
アミノ酸の脂肪酸アミドであって、
物質の乱用障害並びにそれに関連する状態及び症状の治療に使用するための立体異性体及びその塩を含むことを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項３】
アミノ酸の脂肪酸アミドであって、
物質への嗜癖並びにそれに関連する障害、状態及び症状を患う患者の治療に使用するための立体異性体及びその塩を含むことを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項４】
アミノ酸の脂肪酸アミドであって、
物質の乱用嗜癖からのリハビリテーションまたは解毒の治療中に離脱症候群を患う患者の治療に使用するための立体異性体及びその塩を含むことを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項５】
アミノ酸の脂肪酸アミドであって、
物質の乱用嗜癖からのリハビリテーションまたは解毒の治療中若しくは治療後に、嗜癖の再発を患う患者の治療に使用するための立体異性体及びその塩を含むことを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項６】
請求項１～５のいずれか１項に記載の脂肪酸アミドであって、
脂肪酸部分が、飽和脂肪酸部分、一不飽和脂肪酸部分、及びポリ不飽和脂肪酸部分から選択されることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項７】
請求項１～６のいずれか１項に記載の脂肪酸アミドであって、
前記アミノ酸が、グリシン、ジメチルグリシン、アラニン、セリン、システイン、チロシン、及びフェニルアラニンから選択されることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項８】
請求項１～７のいずれか１項に記載の脂肪酸アミドであって、
前記アミノ酸が、直鎖または分岐－C_1－C_6アルキル、直鎖または分岐－C_2－C_6アルケニル、直鎖または分岐－C_2－C_6アルキニル、－ＯＨ、及び－Ｏ（C_1－C_{10}アルキル）から選択される少なくとも１つの基で置換されていることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項９】
請求項１～８のいずれか１項に記載の脂肪酸アミドであって、
前記アミノ酸が、少なくとも１つの直鎖または分岐－C_1－C_6アルキルで置換されていることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項１０】
請求項１～９のいずれか１項に記載の脂肪酸アミドであって、
前記アミノ酸が、少なくとも２つの直鎖または分岐－C_1－C_6アルキルで置換されていることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項１１】
請求項９または１０に記載の脂肪酸アミドであって、
前記－C_1－C_6アルキルがメチルであることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項１２】
請求項９～１１のいずれか１項に記載の脂肪酸アミドであって、
置換がアミノ酸部分のα位にあることを特徴とする脂肪酸アミド。

【請求項１３】
請求項１～１２のいずれか１項に記載の脂肪酸アミドであって、
脂肪酸部分が、－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキル）、－ＳＨ、及び－Ｓ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキル）から選択される少なくとも１つの基で置換されていることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項１４】
請求項１３に記載の脂肪酸アミドであって、
脂肪酸部分が少なくとも１つの－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルで置換されていることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項１５】
請求項１３に記載の脂肪酸アミドであって、
少なくとも１つの－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルがメチルであることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項１６】
請求項１３～１５のいずれか１項に記載の脂肪酸アミドであって、
前記少なくとも１つの置換が、前記脂肪酸部分の少なくとも１つのα位またはβ位にあることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項１７】
請求項１～５のいずれか１項に記載の脂肪酸アミドであって、
立体異性体及びその塩を含む、一般式（Ｉ）の化合物であり、
【化１】



(I)

式中、
Ｒ$_{1}$は、直鎖または分岐－Ｃ$_{13}$－Ｃ$_{22}$アルキル、直鎖または分岐－Ｃ$_{13}$－Ｃ$_{22}$アルケニル、及び直鎖または分岐－Ｃ$_{13}$－Ｃ$_{22}$アルキニルから選択され、任意選択で、直鎖または分岐－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキル）、－ＳＨ、及び－Ｓ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキル）から選択される少なくとも１つの基で置換され、
Ｒ$_{2}$及びＲ$_{3}$は、Ｈ、直鎖または分岐－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、直鎖または分岐－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、直鎖または分岐－Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニルから独立して選択され、それぞれ任意選択で、少なくとも１つの－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、フェニル、及びフェノールで置換され、
Ｒ$_{2}$及びＲ$_{3}$の少なくとも１つはＨとは異なることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項１８】
請求項１７に記載の脂肪酸アミドであって、
Ｒ$_{2}$が－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項１９】
請求項１７または１８に記載の脂肪酸アミドであって、
Ｒ$_{3}$が－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項２０】

請求項１７に記載の脂肪酸アミドであって、
R_2及びR_3がそれぞれ独立して－C_1－C_6アルキルであることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項２１】
請求項１７～２０のいずれか１項に記載の脂肪酸アミドであって、
前記－C_1－C_6アルキルがメチルであることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項２２】
請求項１７～２１のいずれか１項に記載の脂肪酸アミドであって、
R_1が直鎖または分岐－C_{13}－C_{22}アルケニルであることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項２３】
請求項２２に記載の脂肪酸アミドであって、
前記直鎖または分岐鎖の－C_{13}－C_{22}アルケニルが１～６個の二重結合を含むことを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項２４】
請求項１に記載の脂肪酸アミドであって、
前記嗜癖が、薬物嗜癖、タバコ嗜癖、アルコール嗜癖、食物嗜癖、行動嗜癖、及びそれらの任意の組み合わせであることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項２５】
請求項１に記載の脂肪酸アミドであって、
前記嗜癖がニコチン嗜癖であることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項２６】
請求項１に記載の脂肪酸アミドであって、
前記嗜癖がオピオイド嗜癖であることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項２７】
請求項１に記載の脂肪酸アミドであって、
前記嗜癖が薬物嗜癖であることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項２８】
請求項１に記載の脂肪酸アミドであって、
前記嗜癖が鎮痛剤嗜癖であることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項２９】
請求項１に記載の脂肪酸アミドであって、
前記嗜癖がコカイン嗜癖であることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項３０】
請求項１に記載の脂肪酸アミドであって、
前記嗜癖が行動嗜癖であることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項３１】
請求項２～５のいずれか１項に記載の脂肪酸アミドであって、
前記物質が薬物、タバコ、アルコール飲料、食物、及びそれらの任意の組み合わせであることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項３２】
請求項２～５のいずれか１項に記載の脂肪酸アミドであって、
前記物質がニコチンであることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項３３】
請求項２～５のいずれか１項に記載の脂肪酸アミドであって、
前記物質がオピオイドであることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項３４】
請求項２～５のいずれか１項に記載の脂肪酸アミドであって、
前記物質がコカインであることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項３５】

請求項２～５のいずれか１項に記載の脂肪酸アミドであって、
前記物質がアルコールであることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項３６】
請求項２～５のいずれか１項に記載の脂肪酸アミドであって、
前記物質が食品であることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項３７】
請求項２～５のいずれか１項に記載の脂肪酸アミドであって、
前記物質が鎮痛剤であることを特徴とする脂肪酸アミド。
【請求項３８】
嗜癖障害並びにそれに関連する任意の状態及び症状を患う患者を治療する方法であって、立体異性体及びその塩を含むアミノ酸の脂肪酸アミドを前記患者に投与するステップを含むことを特徴とする方法。
【請求項３９】
物質の乱用障害並びにそれに関連する任意の状態及び症状を患う患者を治療する方法であって、立体異性体及びその塩を含むアミノ酸の脂肪酸アミドを前記患者に投与するステップを含むことを特徴とする方法。
【請求項４０】
物質への嗜癖並びにそれに関連する任意の状態及び症状を患う患者を治療する方法であって、立体異性体及びその塩を含むアミノ酸の脂肪酸アミドを前記患者に投与するステップを含むことを特徴とする方法。
【請求項４１】
物質の乱用嗜癖からのリハビリテーションまたは解毒治療の間に離脱症候群を患う患者を治療する方法であって、立体異性体及びその塩を含むアミノ酸の脂肪酸アミドを前記患者に投与するステップを含むことを特徴とする方法。
【請求項４２】
物質の乱用嗜癖からのリハビリテーションまたは解毒治療の間または後に嗜癖の再発を患う患者を治療する方法であって、立体異性体及びその塩を含むアミノ酸の脂肪酸アミドを前記患者に投与するステップを含む方法。
【発明の詳細な説明】
【背景技術】
【０００１】
外傷性脳損傷（ＴＢＩ）によって島皮質ディスプレイが損傷している喫煙者の、ニコチン嗜癖の停止が明らかにされた（Ｎａｑｖｉ　ｅｔ　ａｌ．，２００７；Ｎａｑｖｉ　ｅｔ　ａｌ．，２０１４）。Ｄｏｎｖｉｔｏらは、麻酔マウスにＴＢＩの重錘落下モデルを適用し、２４時間後に島皮質、海馬、視床下部を採取した。標的化されたリポミクス（lipoomics）技術を用いると、脳損傷マウスの島皮質ではＯｌＧｌｙの著しい増加が示されたが、海馬または視床下部では増加は示されず、偽手術を行ったマウス（sham mice）では増加が示されなかった。ＯｌＧｌｙ自体は、場所嗜好性も場所嫌悪性も引き起こさなかったが、ＯｌＧｌｙは、ニコチン依存症マウスにおいて、ニコチン誘発性の場所嗜好性を妨げ、引き起こされた離脱反応を低減させ、離脱に誘発性される場所嫌悪性を妨げた。
【０００２】
社会及び個人にとって相当なコストがかかる別の薬物乱用障害は、麻薬嗜癖である。２０１４年に物質使用障害を患っていた１２歳以上のアメリカ人２１５０万人のうち、１９０万人が処方鎮痛剤に関係する物質使用障害を患っており、５８６，０００人がヘロインに関係する物質使用障害を患っていた（米国国立薬物乱用研究所，２０１５）。麻薬からの離脱（禁断症状）は、麻薬嗜癖を維持しようとする（例えば、Ｋｏｏｂ，２００９ａ，ｂ）。モルヒネ離脱症状（ＭＷＤ）は、モルヒネへの慢性曝露を終了させるか、モルヒネで前処理した動物に麻薬拮抗薬を投与することによって生じ得る。高用量のモルヒネに単回曝露した後であっても、数時間後にナロキソンを投与すると、ヒト（Ｈｅｉｓｈｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９９０；Ｊｕｎｅ　ｅｔ　ａｌ．，１９９５）及び他の動物（Ｅｉｓ

ｅｎｂｅｒｇ，１９８２；Ｍａｒｔｉｎ ａｎｄ Ｅａｄｅｓ，１９６４）に離脱症状が生じる。離脱症状は、離脱の行動症状だけでなく、そのような離脱症状が嫌悪性を動機付ける刺激として機能する能力によっても、明らかである。Ｐａｒｋｅｒら（Ｐａｒｋｅｒ＆Ｊｏｓｈｉ，１９９８；Ｐａｒｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，２００２）は、ナロキソンに誘発されたＭＷＤの嫌悪特性が、条件付け場所嫌悪（ＣＰＡ）パラダイムにおいて、モルヒネの単回注射後４８時間まで明らかであるが、生理食塩水では認められないことを実証した。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００３】

したがって、本発明は、嗜癖障害並びにそれに関連する任意の状態及び症状を患う患者の治療に使用するための、立体異性体及びその塩を含むアミノ酸の脂肪酸アミドを提供する。

【０００４】

したがって、本発明は、物質の乱用障害並びにそれに関連する状態及び症状の治療に使用するための、立体異性体及びその塩を含むアミノ酸の脂肪酸アミドを提供する。

【０００５】

さらなる態様では、本発明は、物質への嗜癖並びにそれに関連する任意の障害、状態及び症状を患う患者の治療に使用するための、立体異性体及びその塩を含むアミノ酸の脂肪酸アミドを提供する。

【０００６】

「嗜癖」または「嗜癖障害」という用語は、脳の報酬効果、動機付け、記憶、及び関連する回路の原発性慢性疾患を含むと理解されるべきである。この用語は、刺激／強迫的な探索行動と、物質乱用依存との両方を指す。「物質への嗜癖（中毒）」及び／または「物質の乱用障害」及び／または「物質依存障害」及び／または「物質への依存」という用語は、一般的な嗜癖（中毒）障害に該当し、上記で定義された嗜癖障害に相当する特定の物質への対象の依存性に特に関連する。

【０００７】

強迫的な探索行動には、これらに限定されないが、ギャンブル、性的嗜癖、買い物嗜癖、強迫的行動への依存症（過度のクリーニング、及び一般的にＯＣＤスペクトルに分類されるその他の強迫的行動など）、及びそれらの組み合わせが含まれる。

【０００８】

物質乱用嗜癖には、これらに限定されないが、薬物嗜癖（これらに限定されないが、ヘロインまたは他のモルヒネ誘導体などの麻薬、コカイン、アンフェタミン、大麻、及び、睡眠誘発剤、鎮痛剤、抗ヒスタミン剤などを含む、任意の種類の中毒性薬物を含む）、喫煙、アルコール消費、食物消費、及びそれらの任意の組み合わせが含まれる。

【０００９】

理論に拘束されることなく、嗜癖は、側坐核、前帯状皮質、基底前脳、及び扁桃体を含む脳の報酬構造内の神経伝達及び相互作用に影響を与え、これによって動機付けの階層が変化し、アルコール及び他の薬物の使用を含んでいてもよく含んでいなくてもよい嗜癖行動が、健康、セルフケア関連の行動に取って代わる。嗜癖はまた、神経伝達、皮質、及び、海馬回路と脳の報酬構造との間の相互作用に影響を与え、これにより、報酬（食物、性行為、アルコール、及び他の薬物など）に対する以前の曝露の記憶が、外部刺激に生物学的及び行動的応答をもたらし、同様に、中毒的な行動への渇望、及び／または関与の引き金となる。

【００１０】

嗜癖は、物質または行動パターンを一貫して断つことができないこと、行動制御の障害、物質または報酬経験／行動への渇望、対象の行動及び対人関係に関する重大な問題の認識の減少、及び機能不全の感情的反応によって特徴付けられる。渇望及び薬物使用をトリガし、他の潜在的な嗜癖行動への関与頻度を高める外部きっかけ（external cues）の力

も嗜癖の特徴であり、海馬は、以前の陶酔感や不快感の経験を記憶する上で重要であり、扁桃体は、これらの過去の経験に関連する行動を選択することに集中する動機付けを持つ際に重要である。

【００１１】

離脱期間後の持続的なリスク及び／または逆戻りである再発は、嗜癖の別の基本的な特徴である。これは、報酬刺激のある物質及び行動への曝露、使用する環境刺激への曝露、及び、脳ストレス回路での活動の強化をトリガする感情的ストレッサへの曝露によって引き起こされる。

【００１２】

嗜癖に関連する症状には、例えば、実行機能の障害と、知覚、学習、衝動制御、強迫的傾向及び判断に関する問題と、機能不全の行動を変える準備ができていないことと、累積的な問題の大きさに対する認識の明らかな欠如と、合併症とが含まれる。さらなる症状には、家族のメンバー、コミュニティのメンバー、自分自身の心理状態、及び日常の経験を超えたものに関連する、その人の対応能力を含む、その人の行動、認知、感情、及び他人との相互作用の態様が含まれる。

【００１３】

制御の障害に主に起因する、嗜癖に関連する行動の兆候及び合併症には、以下が含まれる。行動制御についての永続的な欲求；行動制御において失敗した試行に多くの場合関連した、意図されたよりも高い頻度及び／または量での、過度の使用及び／または嗜癖行動への関与、社会的及び職業的機能に重大な悪影響（例えば、対人関係問題の発生、または家庭、学校、職場で責任を疎かにすること）のある、物質使用での過度の時間損失または物質使用及び／または嗜癖行動への関与の影響からの回復；物質使用及び／または関連する嗜癖行動によって引き起こされるかまたは悪化し得る持続的または再発的な、身体的問題または心理的問題の存在にもかかわらず、継続的に使用すること及び／または嗜癖行動へ関与すること；嗜癖の一部である報酬に焦点を当てた行動レパートリーの絞り込み；問題を認識しているにもかかわらず一貫した改善行動をとる能力及び／または準備が明らかに欠如していること。

【００１４】

嗜癖に関連する認知症状には、以下が含まれる。物質の使用への執着、薬物または報酬行動に関連する相対的な利益及び不利益の評価の変化、及び、人生で経験した問題は予測可能な嗜癖の結果ではなく他の原因に起因するという不正確な確信。

【００１５】

嗜癖に関連する感情的な症状には、不安、不快感、及び感情的な苦痛の増加と、結果として「物事がよりストレスフルであるように見える」脳ストレスシステムの動員に関連するストレッサに対する感受性の増加と、感情の特定と、感情と感情的な覚醒の身体的感覚との区別と、他人に感情を説明することの困難性（失感情症と呼ばれることもある）とが含まれる。

【００１６】

嗜癖は慢性疾患であるため、寛解の期間を妨げ得る再発期間は、嗜癖の一般的な特徴である。薬物使用または報酬の病的追跡への復帰は避けられないことを認識することも重要である。

【００１７】

脳及び行動が薬物曝露及び嗜癖行動への関与に反応する定性的な方法は、依存症の後期段階と初期段階とでは異なり、明白ではないが、進行を示し得る。

【００１８】

本発明はさらに、嗜癖障害並びにそれに関連する任意の状態及び症状を患う患者を治療する方法を提供し、前記方法は、立体異性体及びその塩を含むアミノ酸の脂肪酸アミドを前記患者に投与するステップを含む。

【００１９】

さらなる態様では、本発明は、物質の乱用障害並びにそれに関連する状態及び症状を患

う患者を治療する方法を提供し、前記方法は、立体異性体及びその塩を含むアミノ酸の脂肪酸アミドを前記患者に投与するステップを含む。

【００２０】

さらに別の態様では、本発明は、物質への嗜癖並びにそれに関連する任意の障害、状態及び症状を患う患者を治療する方法を提供し、前記方法は、前記患者に立体異性体及びその塩を含むアミノ酸の脂肪酸アミドを投与するステップを含む。

【００２１】

いくつかの実施形態では、前記物質は、薬物（コカイン及びヘロイン、バルビツール酸塩、ニコチン、鎮痛薬、睡眠誘発薬などの刺激薬を含む）、タバコ、アルコール飲料、食物、及びそれらの任意の組み合わせである。

【００２２】

いくつかの実施形態では、前記嗜癖は、薬物嗜癖（鎮痛薬、オピオイド（麻薬様物質）、睡眠誘発薬などを含む）、タバコ嗜癖（ニコチン嗜癖も含む）、アルコール嗜癖、食物嗜癖、行動嗜癖（任意の種類のＯＣＤ行動、性嗜癖、睡眠発作などを含む）、及びそれらの組み合わせである。

【００２３】

いくつかの実施形態では、前記嗜癖はニコチン嗜癖である。他の実施形態では、前記嗜癖はオピオイド嗜癖（モルヒネ様効果を生じるオピオイド受容体に作用する物質）である。

【００２４】

いくつかの実施形態では、前記物質は、薬物、タバコ、アルコール飲料、食物、及びそれらの任意の組み合わせである。さらなる実施形態では、前記物質はニコチンである。他の実施形態では、前記物質はオピオイドである。

【００２５】

本明細書で使用される「嗜癖の治療」という用語は、関連する望ましくない症状及び状態を含む嗜癖障害の改善、嗜癖が発生する前の、症状及び状態を含む嗜癖障害の兆候の防止（例えば、オピオイドによる治療前または治療中などに、嗜癖の可能性を有する、医薬品の治療計画を必要とする対象において）、嗜癖の進行を遅らせて嗜癖及びその症状の悪化を遅らせること、寛解期間の開始を促進して嗜癖の進行性の慢性段階で引き起こされる不可逆的損傷を遅らせること、前記進行性慢性段階の開始を遅らせること、重症度を低下させるか、嗜癖行動を治癒すること、回復を改善すること、嗜癖形態の発生の防止、嗜癖の再発の頻度及び強度を低下させること、嗜癖及び嗜癖行動からの寛解期間の維持、寛解期間中の対象の機能レベルの最適化、及び上記の任意の組み合わせのために有効な治療量の、本明細書に開示の化合物及び／または組成物の投与を指す。

【００２６】

本発明はさらに、乱用物質嗜癖からのリハビリテーションまたは解毒の治療中に離脱症候群を患う者の治療に使用するための、立体異性体及びその塩を含むアミノ酸の脂肪酸アミドを提供する。

【００２７】

「乱用薬物嗜癖からのリハビリテーションまたは解毒治療中の離脱症候群」に言及する場合、前記乱用物質の完全または部分的な使用の中断、若しくは前記乱用物質の投与量の削減中、リハビリテーションまたは解毒治療を行っている患者に発生する症状に関連すると理解されるべきである。

【００２８】

別の態様では、本発明は、乱用物質嗜癖からのリハビリテーションまたは解毒の治療中または治療後の嗜癖の再発を患う患者の治療に使用するための、立体異性体及びその塩を含むアミノ酸の脂肪酸アミドを提供する。

【００２９】

「乱用物質嗜癖からのリハビリテーションまたは解毒の治療中または治療後の嗜癖の再発」について言及する場合、乱用物質嗜癖からのリハビリテーションまたは解毒の治療中

または治療後の違反の結果に関連すると理解されるべきである。

【００３０】

いくつかの実施形態では、前記嗜癖はニコチン嗜癖である。他の実施形態では、前記嗜癖はオピオイド嗜癖である。他の実施形態では、前記嗜癖は薬物嗜癖である。さらなる実施形態では、前記嗜癖は、鎮痛剤嗜癖（鎮痛薬嗜癖としても知られる、疼痛を軽減するために使用される薬物に対する嗜癖である鎮痛剤に対する嗜癖を含む）である。さらなる実施形態では、前記嗜癖は鎮痛薬嗜癖である。他の実施形態では、前記嗜癖はコカイン嗜癖である。さらなる実施形態では、前記嗜癖は行動嗜癖（これらに限定しないが、接触嗜癖、飲酒嗜癖、嘔吐、性行為、買い物、ゲーム、強迫性行動、ギャンブルなどが含まれる）である。

【００３１】

いくつかの実施形態では、前記物質は、薬物、タバコ、アルコール飲料、食物、及びそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、前記物質はニコチンである。他の実施形態では、前記物質はオピオイドである。さらなる実施形態では、前記物質はコカインである。さらなる実施形態では、前記物質はアルコールである。さらなる実施形態では、前記物質は食物である。さらなる実施形態では、前記物質は鎮痛剤である。

【００３２】

本発明はさらに、乱用物質嗜癖からのリハビリテーションまたは解毒の治療中に離脱症候群を患う患者を治療する方法を提供し、前記方法は、立体異性体及びその塩を含むアミノ酸の脂肪酸アミドを前記患者に投与するステップを含む。

【００３３】

本発明は、乱用物質嗜癖からのリハビリテーションまたは解毒の治療中または治療後の嗜癖の再発を患う患者を治療する方法をさらに包含し、前記方法は、立体異性体及びその塩を含むアミノ酸の脂肪酸アミドを前記患者に投与するステップを含む。

【００３４】

本明細書で使用する「アミノ酸の脂肪酸アミド」という用語は、アミノ酸部分（－ＮＨＣＲ$_2$Ｒ$_3$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ）の窒素原子と脂肪酸部分（－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_1$）のカルボニル原子との間のアミノ結合の形成による、脂肪酸部分（一般式－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$_1$を有し、Ｒ$_1$は本明細書で定義されるとおりである）とアミノ酸部分（一般式－ＮＨＣＲ$_2$Ｒ$_3$Ｃ（＝Ｏ）ＯＨを有し、Ｒ$_2$及びＲ$_3$は本明細書で定義されるとおりである）との共役によって達成される化合物を包含することを意味する。本発明の化合物は一般に脂肪酸部分とアミノ酸部分との結合体（conjugate）として呼ばれるが、本発明の結合体は、単一または多段階の合成方法を用いて、様々な前駆体から形成され得ることが理解されるべきである。

【００３５】

「脂肪酸部分」に言及する場合、脂肪酸から誘導可能なアシル部分、すなわち、一般にＲ$_1$Ｃ（＝Ｏ）－の形態であり、Ｒ$_1$は対応する脂肪酸の脂肪族鎖（飽和または不飽和）を表し、脂肪酸アミドのアミノ酸部分への脂肪酸部分の結合点は脂肪酸部分のカルボニル炭素原子を介している、該アシル部分を包含すると理解されるべきである。

【００３６】

本明細書で使用される「脂肪酸」という用語は、脂肪族鎖（「テール」）を有するモノカルボン酸を包含することを意味し、前記脂肪族鎖は飽和、単不飽和（脂肪族鎖のどこかに１つの不飽和結合を有している）、または多不飽和（脂肪族鎖のどこかに少なくとも２つの不飽和結合を有している）のいずれかであり得る。脂肪族鎖上の不飽和結合は、二重結合（シス及び／またはトランス型構成）または三重結合であり得る。脂肪酸の脂肪族鎖（飽和、単不飽和または多価不飽和のいずれかである）の長さは、１０ないし３０の間、またはいくつかの実施形態では１３ないし２２の間で変化し得る。脂肪酸は、天然源（動物または植物源のいずれか）、合成源または半合成源に由来し得る。

【００３７】

飽和脂肪酸の非限定的な例は、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、及びステアリン酸である。モノ不飽和脂肪酸の非限定的な例は、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、及びオレイン酸である。多価不飽和脂肪酸の非限定的な例は、リノール酸、α－リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、エルカ酸、及びドコサヘキサエン酸である。

【００３８】

いくつかの実施形態では、脂肪酸アミドの前記脂肪酸部分は、飽和脂肪酸部分（すなわち、R_1は、単一の飽和結合のみからなる炭化水素である）、モノ不飽和脂肪酸部分（すなわち、R_1は、二重結合または三重結合のいずれかの、１つの不飽和結合を含む炭化水素である）、及びポリ不飽和脂肪酸部分（すなわち、R_1は、それぞれが独立して二重結合または三重結合のいずれかである、少なくとも２つの不飽和結合を含む炭化水素である）から選択される。本発明の他の実施形態では、脂肪酸部分は、オレオイル脂肪酸部分（$CH_3(CH_2)_7CH=CH(CH_2)_7C(=O)-$）、すなわち対応するオレイン酸由来のものである。

【００３９】

いくつかのさらなる実施形態では、前記脂肪酸部分は、－C_1－C_6アルキル、－ＯＨ、－ＯＲ'、－ＳＨ、及び－ＳＲ''から選択される少なくとも１つの基で置換され、Ｒ'及びＲ''は、それぞれ独立して直鎖または分岐－C_1－C_6アルキルである。他の実施形態では、前記脂肪酸部分は、少なくとも１つの直鎖または分岐－C_1－C_6アルキルで置換される。他の実施形態では、前記脂肪酸部分は、少なくとも２つの直鎖または分岐－C_1－C_6アルキルで置換される。さらに他の実施形態では、前記少なくとも１つの－C_1－C_6アルキルはメチルである。

【００４０】

さらなる実施形態では、前記少なくとも１つの置換は、前記脂肪酸部分の少なくとも１つのα‐またはβ‐位にある。当該技術分野で知られているように、「脂肪酸部分のα－位」は、脂肪酸部分のカルボニル炭素原子に直接隣接する脂肪酸部分の脂肪族鎖上の炭素原子にあり、「脂肪酸部分のβ－位」は、脂肪酸部分のカルボニル炭素原子に隣接する第２の炭素原子である、脂肪酸部分の脂肪族鎖上の炭素原子にある。

【００４１】

いくつかの実施形態では、本発明の脂肪酸アミドは、脂肪酸部分のα－位で置換される。他の実施形態では、本発明の脂肪酸アミドは、脂肪酸部分のβ－位で置換される。さらなる実施形態では、本発明の脂肪酸アミドは、脂肪酸部分のα－及びβ－位の両方で置換される。

【００４２】

「アミノ酸部分」に言及する場合、アミノ酸から誘導可能なラジカル、すなわち一般式－$NHCR_2R_3COOH$を包含すると理解されるべきであり、本明細書で定義されるように、脂肪酸部分への前記アミノ酸部分の結合点は、上記で説明したように、アミノ酸部分のアミンを介している。

【００４３】

「アミノ酸」は、当該技術分野で知られているアミノ酸（すなわち、アルファ－アミノ酸またはベーター－アミノ酸）である。いくつかの実施形態では、アミノ酸部分は、一般式$H_2NCR_2R_3COOH$であるアミノ酸から誘導され、式中、R_2及びR_3は上記で定義された通りである。本明細書で定義される化合物のアミノ酸部分に対応するアミノ酸の非限定的な例は、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ジメチルグリシン、プロリン、セリン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、スレオニン、トリプトファン、及びバリンである。本明細書で使用されるアミノ酸は、天然源、合成、または半合成源に由来し得る。本明細書で使用されるアミノ酸は、Ｄ－またはＬ－型の構成であってもよい。いくつかの実施形態では、アミノ酸はＬ－アミノ酸である。

【００４４】

いくつかの実施形態では、前記アミノ酸部分は、セリン、グリシン、ジメチルグリシン、アラニン、システイン、チロシン、及びフェニルアラニンから選択される。他の実施形態では、前記アミノ酸部分はセリンである。

【００４５】

本発明のいくつかの実施形態では、前記脂肪酸部分は、－C_1－C_6アルキル、－ＯＨ、－Ｏ（C_1－C_{10}アルキル）、－ＳＨ、及び－Ｓ（C_1－C_{10}アルキル）から選択される１つの基で任意に置換され、アミノ酸部分は、－C_1－C_6アルキル、－ＯＨ及び－Ｏ（C_1－C_{10}アルキル）、フェニル及びフェノールから選択される１つの基で任意に置換されている。

【００４６】

さらなる実施形態では、前記アミノ酸部分は非置換である。

【００４７】

さらなる実施形態では、前記アミノ酸部分は、－C_1－C_6アルキル、－ＯＨ、及び－Ｏ（C_1－C_{10}アルキル）から選択される少なくとも１つの基で置換され、R_3は－C_1－C_6アルキルである。他の実施形態では、前記アミノ酸は少なくとも１つの－C_1－C_6アルキルで置換されている。他の実施形態では、前記アミノ酸は少なくとも２つの－C_1－C_6アルキルで置換されている。さらなる実施形態では、前記－C_1－C_6アルキルはメチルである。さらに追加の実施形態では、前記置換は、前記アミノ酸部分のα－位にある。

【００４８】

「前記アミノ酸部分のα－位」は、アミノ酸部分のカルボニル炭素原子に直接隣接するアミノ酸部分上の炭素原子にある。

【００４９】

いくつかのさらなる実施形態では、前記アミノ酸部分は、セリン、システイン、グリシン、ジメチルグリシン、アラニン、チロシン、及びフェニルアラニンの部分から選択される。いくつかの実施形態では、前記アミノ酸部分は、直鎖または分岐－C_1－C_6アルキル、直鎖または分岐－C_2－C_6アルケニル、直鎖または分岐－C_2－C_6アルキニル、－ＯＨ、及び－Ｏ（C_1－C_{10}アルキル）から選択される少なくとも１つの基で置換されている。

【００５０】

いくつかの他の実施形態では、前記アミノ酸は少なくとも１つの－C_1－C_6アルキルで置換されている。他の実施形態では、前記アミノ酸は少なくとも２つの－C_1－C_6アルキルで置換されている。さらに他の実施形態では、前記－C_1－C_6アルキルはメチルである。いくつかの実施形態では、前記置換は、前記アミノ酸部分のα－位にある。

【００５１】

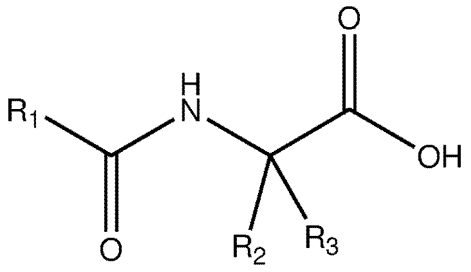
いくつかの実施形態では、前記脂肪酸部分は、－C_1－C_6アルキル、－ＯＨ、－Ｏ（C_1－C_{10}アルキル）、－ＳＨ、及び－Ｓ（C_1－C_{10}アルキル）から選択される少なくとも１つの基で置換されている。さらなる実施形態では、前記脂肪酸部分は、少なくとも１つの－C_1－C_6アルキルで置換されている。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの－C_1－C_6アルキルはメチルである。さらなる実施形態では、前記少なくとも１つの置換は、前記脂肪酸部分のα－またはβ－位の少なくとも１つにある。

【００５２】

いくつかの実施形態では、本発明の脂肪酸アミドは、立体異性体及びその塩を含む以下の一般式（Ｉ）の化合物である：

【００５３】

【化１】



(I)

【００５４】

式中、R_1は、直鎖または分岐－C_{13}－C_{22}アルキル、直鎖または分岐－C_{13}－C_{22}アルケニル、及び直鎖または分岐－C_{13}－C_{22}アルキニルから選択され；任意選択で、－C_1－C_6アルキル、－ＯＨ、Ｏ（C_1－C_{10}アルキル）、－ＳＨ、及び－Ｓ（C_1－C_{10}アルキル）から選択される少なくとも１つの基で置換され；R_2及びR_3は、Ｈ、直鎖または分岐－C_1－C_6アルキル、直鎖または分岐－C_2－C_6アルケニル、直鎖または分岐－C_2－C_6アルキニルから独立して選択され；それぞれ任意選択で、少なくとも１つの－ＯＨ、－ＳＨ、－Ｏ（C_1－C_6アルキル）、フェニル、及びフェノールで置換され；R_2及びR_3の少なくとも１つはＨとは異なる。

【００５５】

一部の実施形態では、R_2は、直鎖または分岐－C_1－C_6アルキルである。他の実施形態では、R_3は直鎖または分岐－C_1－C_6アルキルである。さらなる実施形態では、R_2及びR_3はそれぞれ独立して－C_1－C_6アルキルである。さらに他の実施形態では、前記－C_1－C_6アルキルはメチルである。いくつかの実施形態では、R_1は、直鎖または分岐－C_{13}－C_{22}アルケニルである。いくつかの実施形態では、前記直鎖または分岐－C_{13}－C_{22}アルケニルは、１ないし６個の二重結合を含む。

【００５６】

本明細書で使用される「立体異性体」という用語は、対応する立体異性体と同一の構成を有するが対応する立体異性体とは、空間における原子の配置において異なる異性体を包含することを意味する。例えば、立体異性体は、鏡像異性体、ジアステレオマ、及び／またはシス－トランス（Ｅ／Ｚ）異性体であり得る。本発明の脂肪酸アミドを含む組成物は、単一エナンチオマ、単一ジアステレオマ、及びそれらの任意の比率での混合物（例えば、ラセミ混合物、非ラセミ混合物、少なくとも２つのジアステレオマの混合物など）を含み得ることを理解されたい。さらに、本発明は、インビボまたはインビトロ代謝を介して、または任意のタイプの合成経路によって達成される本発明の脂肪酸アミドの任意の立体異性体を包含する。

【００５７】

本明細書で使用される「塩」という用語は、酸または塩基の添加によって達成される任意の塩を包含することを意味する。いくつかの実施形態では、塩は、本発明の脂肪酸アミドのプロトン化（例えば、アミド部分で）によって得られる酸付加塩である。他の実施形態では、塩は、本発明の脂肪酸アミドから（例えば、酸性部分、すなわち脂肪酸アミドの－ＣＯＯＨから）のプロトンの脱プロトン化によって得られる塩基付加塩である。非限定的に、本発明の脂肪酸アミドの塩を形成する対イオンは、いくつかの実施形態では、例えばカリウムまたはナトリウムカチオンなどのアルカリ金属カチオン、マグネシウムまたはカルシウムなどのアルカリ土類金属カチオン、または、トリアルキルアミン由来のカチオン（例えばトリエチルアミンイオン）などの有機窒素含有塩基に由来するカチオンを含むアンモニウムカチオンなどの薬学的に許容される、無機または有機カチオンを含み得る。

【００５８】
「アルキル」という用語は、一価の直鎖（非分岐）、分岐、または環状飽和炭化水素ラジカルを包含することを意味する。「C_1－C_6アルキル」に言及する場合、１、２、３、４、５、または６個の炭素原子を有する任意の直鎖または分岐アルキルを包含すると理解されるべきである。C_1－C_6アルキルの非限定的な例には、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、ｎ－ブチル、２－ブチル、３－ブチル、ｎ－イソブチル、２－イソブチル、ｎ－ペンチル、２－ペンチル、３－ペンチル、２－メチルブチル、２－ジメチルプロピル、ｎ－ヘキシル、２－ヘキシル、３－ヘキシル、２－メチルペンチル、３－メチルペンチル、２，３－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、２－メチル－２－エチル－プロピル、シクロブチル、１－メチル－シクロブチル、２－メチル－シクロブチル、１，１－ジメチル－シクロブチル、１，２－ジメチル－シクロブチル、２，２－ジメチル－シクロブチル、メチル－１－シクロブチル、１－シクロブチル－エチル、２－シクロブチル－エチル、シクロペンチル、１－メチル－シクロペンチル、２－メチル－シクロペンチルが含まれる。同様に、「－C_{10}－C_{30}アルキル」に言及する場合、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０個の炭素原子を有する任意の直鎖または分岐アルキルラジカルを包含すると理解されるべきである。同様に、「－C_{11}－C_{20}アルキル」に言及する場合、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個の炭素原子を有する任意の直鎖または分岐アルキルラジカルを包含すると理解されるべきである。同様に、「－C_{13}－C_{22}アルキル」に言及する場合、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２個の炭素原子を有する任意の直鎖または分岐アルキルラジカルを包含すると理解されるべきである。

【００５９】
「アルケニル」という用語は、少なくとも１つの二重結合を有する直鎖（非分岐）または分岐炭化水素鎖を包含することを意味する。二重結合は、アルケニル鎖の任意の２つの炭素原子間にあってもよく、シスまたはトランス（すなわち、ＥまたはＺ）配置であってもよい。アルケニルの二重結合は、非共役であってもよく、別の不飽和基に共役していてもよい。「－C_{13}－C_{22}アルケニル」に言及する場合、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２個の炭素原子を有する任意の直鎖または分岐アルケニルラジカルを包含すると理解されるべきである。同様に、「－C_{11}－C_{20}アルケニル」に言及する場合、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個の炭素原子を有する任意の直鎖または分岐アルケニルラジカルを包含すると理解されるべきである。同様に、「－C_{10}－C_{30}アルケニル」に言及する場合、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０個の炭素原子を有する任意の直鎖または分岐アルキルラジカルを包含すると理解されるべきである。

【００６０】
「アルキニル」という用語は、少なくとも１つの三重結合を有する直鎖（非分岐）、または分岐炭化水素鎖を包含することを意味する。三重結合は、アルキニル鎖の任意の２つの炭素原子間にあってもよい。アルキニルの三重結合は、非共役であってもよく、別の不飽和基に共役していてもよい。「－C_{13}－C_{22}アルキニル」に言及する場合、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２個の炭素原子を有する任意の直鎖または分岐アルキニルラジカルを包含すると理解されるべきである。同様に、「－C_{11}－C_{20}アルキニル」に言及する場合、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０個の炭素原子を有する任意の直鎖または分岐アルキニルラジカルを包含すると理解されるべきである。同様に、「－C_{10}－C_{30}アルキニル」に言及する場合、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０個の炭素原子を有する任意の直鎖または分岐アルキルラジカルを包含すると理解されるべきである。

【００６１】

「フェニル」という用語は、式C_6H_5を有する芳香族環状基を意味すると理解されるべきである。「フェノール」という用語は、式C_6H_4OHを有する芳香族基を意味すると理解されるべきであり、式中、前記－ＯＨ基は、環上の任意の点で置換され得る。

【００６２】

上記の定義された用語の一部は、構造式において複数回出現してもよく、そのような出現時には、各用語は互いに独立して定義される。

【００６３】

本明細書で使用される「任意選択で置換された」という用語は、問題となっている基が非置換であるか、または１以上の特定の置換基で置換されていることを意味する。問題の基が複数の置換基で置換されている場合、置換基は同一であってもよく、異なっていてもよい。

【００６４】

別の態様では、本発明は、任意の立体異性体及びその塩を含む、本明細書に開示される脂肪酸アミドを含む医薬組成物を包含する。本発明はさらに、任意の立体異性体及びその塩を含む、本明細書に開示された少なくとも１つの脂肪酸アミドを含む医薬組成物を、少なくとも１つの他の治療薬と組み合わせて提供する。本発明はさらに、医薬組成物の調製のための、本明細書に開示される脂肪酸アミドの使用を提供する。

【００６５】

本発明はまた、薬学的に許容される補助剤、及び、任意選択で、少なくとも１つの追加の治療薬と組み合わされた（例えば、混合物）、本明細書に開示された脂肪酸アミドを含む医薬組成物に関する。補助剤は、組成物の他の成分と適合性があり、その受容者に対しては有害ではないという意味において「許容可能」でなければならない。

【００６６】

医薬組成物には、経口、直腸、鼻、局所（経皮、頬、及び舌下を含む）、膣、または非経口（皮下、筋肉内、静脈内、及び皮内を含む）の投与、またはインプラントを介した投与に適したものが含まれる。

【００６７】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された医薬組成物は経皮組成物である。いくつかの他の実施形態では、本明細書に開示された前記脂肪酸アミドは、経皮製剤を用いて患者に投与される。いくつかの実施形態では、前記経皮製剤／組成物は、皮膚パッチを使用する。

【００６８】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された医薬組成物は鼻用組成物である。いくつかの他の実施形態では、本明細書に開示された前記脂肪酸アミドは、鼻用製剤を使用して患者に投与される。いくつかの実施形態では、前記鼻用製剤／組成物は、送達デバイス（例えばネブライザ）を使用する。

【００６９】

組成物は、薬学の分野で周知の任意の方法によって調製され得る。そのような方法は、本発明の脂肪酸アミドまたはその組み合わせを補助剤と組み合わせるステップを含む。副成分（複数可）としての補助剤（複数可）は、典型的には、担体、充填剤、結合剤、希釈剤、崩壊剤、潤滑剤、着色剤、香味剤、酸化防止剤、及び湿潤剤などの従来技術から選択される。

【００７０】

経口投与に適した医薬組成物は、丸薬（ピル）、錠剤（タブレット）、糖衣錠またはカプセルなどの個別の投与単位として、若しくは、粉末若しくは顆粒として、または、溶液若しくは懸濁液として提供されてもよい。有効成分は、ボーラスまたはペーストとして提示されてもよい。組成物は、直腸投与のために座薬または浣腸剤にさらに処理されてもよい。

【００７１】

本発明はさらに、前述の使用のための組成物の使用説明書を含む包装材料と組み合わさ

れた、前述の医薬組成物を含む。
【００７２】
非経口投与の場合、適切な組成物には、水性及び非水性の無菌注射が含まれる。組成物は、単位用量容器または複数用量容器、例えば密閉バイアル及びアンプルで提供されてもよく、水などの滅菌液体担体を使用前に追加するだけでよいフリーズドライ（真空凍結乾燥）状態で保存されてもよい。経皮投与の場合、例えばゲル、パッチ、またはスプレーが企図され得る。鼻腔吸入などの肺投与に適した組成物には、計量投与量加圧エアロゾル、ネブライザ、または吸入器によって生成され得る細塵及びミストが含まれる。
【００７３】
組成物の投与の正確な用量及び投薬計画は、達成されるべき効果に必然的に依存し、特定の処方、投与経路、並びに組成物が投与されるべき個々の対象の年齢及び状態によって異なり得る。
【００７４】
本発明はさらに、上記の少なくとも１つの本発明の化合物またはそれを含む医薬組成物と、その使用説明書とを含むキットを提供する。
【００７５】
本発明は、嗜癖障害並びにそれに関連する状態及び症状を患う患者を治療する方法も提供し、前記方法は、立体異性体及びその塩を含むアミノ酸の少なくとも１つの脂肪酸アミドを前記患者に投与するステップを含む。
【００７６】
本発明は、物質の乱用障害並びにそれに関連する状態及び症状の治療方法を提供し、前記方法は、立体異性体及びその塩を含むアミノ酸の少なくとも１つの脂肪酸アミドを患者に投与するステップを含む。
【００７７】
さらなる態様では、本発明は、物質への嗜癖並びにそれに関連する任意の障害、状態、及び症状を患う患者の治療方法を提供する。前記方法は、立体異性体及びその塩を含むアミノ酸の少なくとも１つの脂肪酸アミドを患者に投与するステップを含む。
【図面の簡単な説明】
【００７８】
本発明として見なされる主題は、本明細書の結論部分において特に指摘され、明確にクレームされている。しかしながら、本発明は、その目的、特徴、及び利点とともに、構成及び動作方法の両方に関して、添付の図面とともに読まれる場合に、以下の詳細な説明を参照することによって最もよく理解され得る。
【００７９】
【図１】実験２の各ＭＷＤ試験中、ＶＥＨまたは５ｍｇ／ｋｇ　ＯｌＧｌｙで処理されたラットによる無薬物試行中に生理食塩水と対の床及びＭＷＤと対の床で費やされた平均（±ｓｅｍ）時間を示す。アスタリスクは、生理食塩水と対の床と、モルヒネ離脱と対の床との間の有意差を示している。＊＊＊ｐ＜０．００１。
【図２】実験４のモルヒネ条件付け試行中、ＶＥＨ、５ｍｇ／ｋｇオレオイルグリシン、または３０ｍｇオレオイルグリシンを投与されたラットによる無薬物試験中に生理食塩水と対の床と、モルヒネと対の床とで費やされた平均（±ｓｅｍ）時間を示している。アスタリスクは、群全体のモルヒネと対の床に対する有意な全体の嗜好性を示している。＊ｐ＝０．０２５。
【図３Ａ】ＴＢＩマウスの島におけるＯｌＧｌｙの存在を説明する代表的なクロマトグラムを示しているが、偽マウス及びナイーブマウスは含まれていない。ＭＳ及びＭＳ／ＭＳスペクトルで確認されるように、損傷した島はＯｌＧｌｙの形成を示している。
【図３Ｂ】（Ａ）及び（Ｂ）よりなり、（Ａ）クロマトグラムトレースは総イオン電流（ＴＩＣ）を表し、（Ｂ）クロマトグラムトレースは抽出された３４０ａｍｕ前後のクロマトグラムｍ／ｚを表す。
【図３Ｃ】偽マウスでは、矢印で示される合成ＯｌＧｌｙの保持時間で内因性ＯｌＧｌｙ

は検出されていない。
【図３Ｄ】ナイーブマウスでは、矢印で示される合成ＯｌＧｌｙの保持時間で内因性ＯｌＧｌｙは検出されていない。
【図４】ＯｌＧｌｙがモルヒネＣＰＰに影響を与えないことを示している。マウスを生理食塩水またはモルヒネ（１０ｍｇ／ｋｇ、皮下注射）で３日間条件付けした。ビヒクルで前処理したモルヒネ条件付けマウスにおいて強いＣＰＰが観察された。ＯｌＧｌｙは、モルヒネＣＰＰの発現を減衰させなかった（３０ｍｇ／ｋｇ、腹腔内投与）。＊ｐ＜０．０５対ビヒクル／ビヒクル。値は、群ごとにｎ＝７－８のマウスの平均値±ＳＥＭを表す。
【図５Ａ】ＯｌＧｌｙ投与後のカンナビノイドの四徴（tetrad）におけるカンナビミメティック効果の評価を示している。ＯｌＧｌｙは抗侵害受容を生じなかった。さらに、バーテストで評価されたように、ＯｌＧｌｙはカタレプシー反応を誘発しなかった（データは図示せず）。値は、群ごとにｎ＝９匹のマウスの平均値±ＳＥＭを表す。
【図５Ｂ】ＯｌＧｌｙ投与後のカンナビノイドの四徴（tetrad）におけるカンナビミメティック効果の評価を示している。ＯｌＧｌｙは低体温を生じなかった。さらに、バーテストで評価されたように、ＯｌＧｌｙはカタレプシー反応を誘発しなかった（データは図示せず）。値は、群ごとにｎ＝９匹のマウスの平均値±ＳＥＭを表す。
【図５Ｃ】ＯｌＧｌｙ投与後のカンナビノイドの四徴（tetrad）におけるカンナビミメティック効果の評価を示している。ＯｌＧｌｙは移動距離を反映している。さらに、バーテストで評価されたように、ＯｌＧｌｙはカタレプシー反応を誘発しなかった（データは図示せず）。値は、群ごとにｎ＝９匹のマウスの平均値±ＳＥＭを表す。
【図５Ｄ】ＯｌＧｌｙ投与後のカンナビノイドの四徴（tetrad）におけるカンナビミメティック効果の評価を示している。ＯｌＧｌｙは速度を反映している。さらに、バーテストで評価されたように、ＯｌＧｌｙはカタレプシー反応を誘発しなかった（データは図示せず）。値は、群ごとにｎ＝９匹のマウスの平均値±ＳＥＭを表す。
【図５Ｅ】ＯｌＧｌｙ投与後のカンナビノイドの四徴（tetrad）におけるカンナビミメティック効果の評価を示している。ＯｌＧｌｙは不動時間を反映している。さらに、バーテストで評価されたように、ＯｌＧｌｙはカタレプシー反応を誘発しなかった（データは図示せず）。値は、群ごとにｎ＝９匹のマウスの平均値±ＳＥＭを表す。
【図６】オープンフィールド運動チャンバへの２日間の馴化後のコカイン精神運動感作を示す。マウス（各群でｎ＝１０）に、１０日間２０ｍｇ／ｋｇのコカインまたは生理食塩水を繰り返し注射した。ビーム遮断の回数によって自発運動を監視した。
【図７】（Ａ）－（Ｌ）よりなり、感作後のコカイン感作マウスの報酬システムにおける内因性カンナビノイドの増加を示す。マウスを犠牲にし、側坐核（（Ａ）－（Ｆ））、及び海馬（（Ｇ）－（Ｌ））を解剖し、様々な化合物について分析した。ＯｌＧｌ（オレオイルグリシン）（（Ａ）及び（Ｇ））、２－ＡＧ（２－アラキドノイルグリセロール、内因性カンナビノイド）（（Ｂ）及び（Ｈ））、ＯＳ（オレオイルセリン）（（Ｃ）及び（Ｉ））、ＡＥＡ（アラキドノイルエタノールアミド、アナンダミド、内因性カンナビノイド）（（Ｄ）及び（Ｊ））、ＰＥＡ（パルミトイルエタノールアミド）（（Ｅ）及び（Ｋ））、ＯＥＡ（オレオイルエタノールアミド）（（Ｆ）及び（Ｌ））についての結果を表す。＊ｐ＜０．００１生理食塩水ｖｓコカイン。
【００８０】
説明を簡単かつ明確にするために、図に示される要素は必ずしも縮尺通りに描かれていないことが理解されよう。例えば、要素のいくつかの寸法は、明確化のため、他の要素に比べて誇張されていてもよい。さらに、適切であると考えられる場合、対応する要素または類似の要素を示すために、図の間で参照符号が繰り返されてもよい。
【発明を実施するための形態】
【００８１】
以下の詳細な説明では、本発明の完全な理解を提供するために、多くの特定の詳細が記載されている。しかしながら、これらの特定の詳細なしで本発明が実施されてもよいことを当業者は理解するであろう。他の例では、本発明を不明瞭にしないように、周知の方法

、手順、及び構成要素は詳細には説明されていない。
【００８２】
パートＩ：オレオイルグリシンはモルヒネ離脱症状を妨げるが、モルヒネ報酬効果を妨げない。
【００８３】
対象
【００８４】
雄のＳｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラット（２００ｇ－２５０ｇ）を対象として使用した。動物を不透明なシューボックスケージでペア飼育し、餌及び水を自由に摂取させた。対象を、１２／１２時間の逆明／暗サイクルに曝し、午後７時に照明を点灯した。すべての実験を、ラットの暗サイクル中に実施した。すべてのラットを収容するコロニールームを２１℃に保った。動物についてのすべての手順は、ゲルフ大学の動物管理委員会（the Animal Care Committee）によって承認されており、カナダ動物保護協議会のガイドラインにしたがっている。
【００８５】
薬物
【００８６】
モルヒネ及びナロキソンを、１ｍｌ／ｋｇの容量で皮下（ｓｃ）注射する前に、それぞれ２０ｍｇ／ｍｌ及び１ｍｇ／ｍｌの濃度の生理食塩水で調製した。ＯｌＧｌｙ（オレオイルグリシン）及びＡＭ２５１を、エタノール、Ｔｗｅｅｎ８０、及び生理食塩水の１：１：１８の比率の溶媒（ビヒクル）混合物に溶解した。オレオイルグリシン及びＡＭ２５１の両方を最初にエタノールに溶解した後、溶液にＴｗｅｅｎ８０を加え、窒素気流でエタノールを蒸発させた。その後、生理食塩水を加えた。最終溶媒（ＶＥＨ）は１：９（Ｔｗｅｅｎ／生理食塩水）で構成されていた。オレオイルグリシンを５ｍｇ／ｍｌまたは３０ｍｇ／ｍｌの濃度で調製し、腹腔内投与した。
【００８７】
装置
【００８８】
取り外し可能な床を備えた場所条件付け装置を使用した。条件付け装置は、黒いプレキシグラス（登録商標）製の矩形のボックス（６０ｘ２５ｘ２５ｃｍ）、及び金網の蓋であった。条件付け中、ホール表面（直径１ｃｍ、互いに１ｃｍ間隔）またはグリッド表面（１／２ｃｍの水平バー、１ｃｍ間隔）のいずれかを特徴とする取り外し可能な金属床を、黒いプレキシグラス表面の上部の黒いゴム製マットの上に配置した。異なる床は、処理床とＶＥＨ床とを区別するコンテキストキューとして機能する。テスト中及びテスト前の試行中に、２等分に分割された黒い金属の床（半分のホール表面、及び半分のグリッド表面）を条件付けボックス内に配置した。２等分された２つの床の触覚刺激特性は、条件付けにおいて使用した対応する床の触覚刺激特性と同一であった。エソビジョンソフトウェアを使用して、ボックス及び床タイプの境界線を定義し、ニュートラルゾーンを定義した。
【００８９】
手順
【００９０】
ベースラインの床の嗜好性を測定するために、すべてのラットに、１０分間の薬物不使用予備試験を行った。エソビジョンは、試験中のラットの動きを追跡し、それぞれの床で費やされた時間を測定した。次に、各ラットを、釣り合いが取れた（カウンターバランスされた）方法で特定の薬物群及び薬物床（ホール床またはグリッド床）に割り当てた。いずれかの床で２００秒を超えるバイアスを有するラットを除いた。各試験の間に床及び条件付けボックスを洗浄した。
【００９１】
実験１：ＯｌＧｌｙがＣＰＰまたはＣＰＡを生成する可能性
【００９２】

ラット（ｎ＝１２）に、オレオイルグリシンを用いた２つの条件付け試験を行った。各試験で、グリッド床またはホール床（カウンターバランスされている）が並んだ条件付けボックスに２０分間配置する２０分前に、５ｍｇ／ｋｇのオレオイルグリシンまたはＶＥＨの腹腔内投与（２４時間間隔、カウンターバランスされた順序）を行った。最終条件付け日の３日後、ラットに分割グリッド／ホール床で１０分間の薬物不使用試験を行った。

【００９３】

実験２：ナロキソンに誘発されたＭＷＤ－ＣＰＡの生成に対する全身性ＯｌＧｌｙの影響

【００９４】

ナロキソンに誘発されたＭＷＤ誘発性の場所嫌悪を達成するために、ラット（ｎ＝２２）に、３日間の条件付けサイクルを２回行った。１日目には、割り当てられた薬物床とは反対側の床を、生理食塩水の皮下注射と対にした。生理食塩水を注射してから１０分後、生理食塩水と対にした条件付けボックスにラットを２０分間配置し、運動をエソビジョンで追跡した。２日目には、前日の生理食塩水条件付け試験の２４時間後に、高用量のモルヒネ（２０ｍｇ／ｋｇ）をラットに皮下注射した。注射後、ラットを空のシューボックスケージに入れて呼吸困難の兆候を監視し、ラットが回復し、ホームケージに戻すまで、必要に応じてラットを刺激した。３日目には、モルヒネ注射の２４時間後、ナロキソンをラットに皮下注射する１０分前に、ＶＥＨ（ｎ＝１２）またはＯｌＧｌｙ（ｎ＝１２）のいずれかをラットに注射した。１０分後、割り当てられたナロキソンと対の床を備えた条件付けボックスにラットを２０分間配置し、エソビジョンを用いて運動を追跡した。４日後、すべてのラットに２回目の３日間の条件付けサイクルを実施した。最後のナロキソンの試験の５日後、１０分間の薬物不使用試験を実施した。試験は予備試験と同一の手順で構成されていたが、試験の１０分前に、ラットに生理食塩水を皮下注射した。試験中、ラットが各床面で費やした時間をエソビジョンで追跡した。

【００９５】

実験３：モルヒネに誘発されたＣＰＰの生成に対する全身性ＯｌＧｌｙの効果

【００９６】

モルヒネに誘発された条件付け場所嗜好を作り出すために、ラットに、２日間の条件付け試験を４回行った。各条件付け試験中、モルヒネまたは生理食塩水がそれぞれ対になった床を備えた条件付けチャンバにラットを３０分間配置する１０分前に、すべてのラットに対して、ある日にモルヒネ（１０ｍｇ／ｋｇ）を皮下注射し、他の日に（バランスの取れた順序で）生理食塩水を皮下注射した。モルヒネ条件付け試験では、モルヒネ注射の１０分前に、ＶＥＨ（ｎ＝１１）、５ｍｇ／ｋｇ　ＯｌＧｌｙ（ｎ＝１１）、または３０ｍｇ／ｋｇ　ＯｌＧｌｙ（ｎ＝１０）をラットに腹腔内注射によって投与した。生理食塩水条件付け試験では、生理食塩水注射の１０分前にすべてのラットにＶＥＨを注射した。最終条件付け日の３日後、分割グリッド／ホール床で、ラットに１０分間の薬物不使用試験を行った。各試験の１０分前に、すべてのラットに生理食塩水を皮下注射投与した。

【００９７】

結果

【００９８】

実験１：オレオイルグリシンがＣＰＰまたはＣＰＡを生成する可能性

【００９９】

ＯｌＧｌｙは、薬物と対の床に対して有意な嗜好性または嫌悪感をもたらさなかった（ｔ（１１）＝０．０９、ｎｓ）。ラットは、オレオイルグリシンと対の床（Ｍ＝２９９．００秒、＋３６．４４）と、ＶＥＨと対の床（Ｍ＝２３２．１６秒、＋３６．４４）とで、等しい時間を過ごした。さらに、条件付けの間、ＶＥＨと比較したオレオイルグリシンの運動効果は活動測定によって明らかにならなかった。

【０１００】

実験２：ＭＷＤ－ＣＰＡの生成に対する全身性オレオイルグリシンの効果

【０１０１】

ＯｌＧｌｙは、ナロキソンに誘発されたＭＷＤ誘発性ＣＰＡの生成を著しく妨げた。図１は、実験２の各ＭＷＤ試行中にＶＥＨまたはオレオイルグリシンを投与されたラットによる薬物不使用試行において、生理食塩水と対の床、及びＭＷＤと対の床で費やされた平均（＋標準誤差）秒数を示している。前処理薬物のグループ間因子（ＶＥＨ、５ｍｇ／ｋｇ　ＯｌＧｌｙ）と床のグループ内因子（ＭＷＤ、生理食塩水）との間の２ｘ２の混合因子ＡＮＯＶＡによって、床相互作用による有意な薬物が明らかになった（Ｆ（１、２０）＝６．８０、ｐ＝０．０１７）。その後の対応のあるｔ検定では、グループＶＥＨ　ｔ（１１）＝４．５９、ｐ＜０．００１においてのみ、床嫌悪が存在したことが明らかになった。条件付け試行中の活動の評価によって条件付け薬物の有意な効果（Ｆ（１、２０）＝１１８．７５；ｐ＜０．００１）が明らかになったが、ラットは、生理食塩水条件付け試験中よりもナロキソン条件付け試験中において活性が有意に低く、活性はＯｌＧｌｙでの前処理によって変化しなかった。

【０１０２】

実験３：モルヒネに誘発されたＣＰＰの生成に対する全身性ＯｌＧｌｙの影響

【０１０３】

５ｍｇ／ｋｇまたは３０ｍｇ／ｋｇでは、ＯｌＧｌｙによって、モルヒネに誘発された場所嗜好性の形成は変化しなかった。図２は、各ＭＷＤ条件付け試験の間、ＶＥＨ、５ｍｇ／ｋｇ　ＯｌＧｌｙ、または３０ｍｇ／ｋｇ　ＯｌＧｌｙを投与されたラットによる薬物不使用試験中に生理食塩水と対の床及びＭＷＤと対の床で費やされた平均（＋標準誤差）秒数を示している。前処理薬物のグループ間因子（ＶＥＨ、５ｍｇ／ｋｇ　ＯｌＧｌｙ、３０ｍｇ／ｋｇ　ＯｌＧｌｙ）と床のグループ内因子（モルヒネ、生理食塩水）との３ｘ２混合因子ＡＮＯＶＡによって、床の有意な効果（Ｆ（１、３１）＝５．６２、ｐ＝０．０２５）のみが明らかとなり、床の相互作用によって有意な効果をもたらす薬物はなかった。全体として、すべてのラットはモルヒネに誘発されたＣＰＰを示したが、全身性のＯｌＧｌｙ投与によってその嗜好性は変化しなかった。さらに、条件付け試験中の活動の評価によって試験の有意な効果（Ｆ（１、３１）＝２６．４０；ｐ＜０．００１）が明らかになったが、ラットは生理食塩水条件付け試験中よりもモルヒネ条件付け試験中において活性が有意に低く、活性はＯｌＧｌｙでの前処理によって変化しなかった。

【０１０４】

パートＩＩ：脳外傷によって生成されるオレオイルグリシンは、マウスのニコチン報酬効果及び離脱症状を低減させる。

【０１０５】

動物

【０１０６】

マイルドＴＢＩ　重錘落下（ＷＤ：Ｗｅｉｇｈｔ　Ｄｒｏｐ）モデルには、体重１８－２０ｇの雄のＣ５７ＢＬ／６マウス（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ、イタリア）を使用した。マウスを、制御された照明（１２時間の明暗サイクル；午前６時に点灯）、及び標準環境条件（周囲温度２０－２２℃、湿度５５－６０％）下で、ケージごとに３匹ずつ、実験の開始まで少なくとも１週間飼育した。動物の餌及び水道水は自由に入手可能であった。体重２７－３２ｇの雄のＩＣＲマウス（６－８週齢、インディアナ州インディアナポリス所在、Ｈａｒｌａｎ）を、すべてのインビボ薬理実験の対象として使用した。マウスを１２／１２時間の明暗サイクル（午前６時に点灯）でグループ飼育（ケージごとに４匹）し、餌及び水を自由に与えた。すべての動物プロトコルは、実験動物の管理及び使用に関する国立衛生研究所の指針（Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　ｏｆ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ａｎｉｍａｌ　Ｒｅｓｏｕｒｃｅｓ、２０１１）にしたがってバージニア・コモンウェルス大学施設内動物管理及び使用委員会によって承認され、かつ、実験動物の保護に関するイタリア（Ｄ．Ｌ．１１６／９２）及び欧州委員会（Ｅ．Ｃ．Ｌ３５８／１　１８／１２／８６のＯ．Ｊ．）の規則にしたがってナポリ第２大学（The Second University of Naples）の動物倫理委員会によって承認された。動物の数及び実験中の苦痛の両方を低減すべく、あらゆる努力を行った。

【０１０７】
外科的準備及び損傷（マウスＷＤモデル）
【０１０８】
実験的なマイルドＴＢＩ（ｍＴＢＩ）を、ナポリの研究室で開発された重錘落下装置を用いて実施した。ｍＴＢＩを受けさせる前に、マウスに、２５０ｍｇ／ｋｇアベルチンの腹腔内投与によって麻酔をかけた。正中線を長さ方向に切開した後、頭蓋骨を露出させて衝撃の領域を位置特定し、開口部が動物の頭上に直接配置された金属製のチューブデバイスの下に配置した。２０ｃｍの高さから垂直の金属ガイドチューブを介して円筒形の金属の重錘（５０ｇ）を落下させることによって損傷を生じさせた。衝撃点は、前冠状縫合（ブレグマ）と後冠状縫合（ラムダ）との間であった。損傷後直ちに、皮膚を外科創傷クリップで閉じ、麻酔及びｍＴＢＩから回復させるためにマウスをケージに戻した。偽マウスに、ｍＴＢＩについて説明した手順と同一の手順を行ったが、重錘は落下させなかった。
【０１０９】
薬物
【０１１０】
［^{2}Ｈ］$_{8}$ＡＥＡ、［^{2}Ｈ］$_{5}$２－ＡＧ、［^{2}Ｈ］$_{4}$ＰＥＡ、［^{2}Ｈ］$_{4}$ＯＥＡ、［^{2}Ｈ］$_{8}$Ｎ－アラキドノイルドーパミン（ＮＡＤＡ）、［^{2}Ｈ］$_{8}$ＡｒａＳｅｒ、及び［^{2}Ｈ］$_{8}$ＡｒａＧｌｙを、Ｃａｙｍａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ社（米国、ミシガン州所在）から購入した。ＯｌＧｌｙはＭｅｃｈｏｕｌａｍの研究室で合成され、ＣＰ５５，９４０（（－）－シス－３－［２－ヒドロキシ－４－（１，１－ジメチルヘプチル）フェニル］－トランス－４－（３－ヒドロキシプロピル）シクロヘキサノール）及びモルヒネ硫酸塩は、ＮＩＤＡ（メリーランド州ロックビル所在）から提供された。ＯｌＧｌｙ及びＣＰ５５，９４０を、エタノール（総体積の５％）、アルカマルス－６２０（サノフィ－アベンティス、ニュージャージー州ブリッジウォーター所在）（総体積の５％）、及び生理食塩水（０．９％ＮａＣｌ）（総体積の９０％）からなる溶媒溶液に溶解した。オレオイルグリシン及びＣＰ５５，９４０を、腹腔内注射経路を介して投与した。（－）－ニコチン酒石酸水素［（－）－１－メチル－２－（３－ピリジル）ピロリジン（＋）－酒石酸水素塩］及びメカミラミンＨＣｌを、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　Ｉｎｃ．社（米国、ミズーリ州セントルイス所在）から購入した。モルヒネ硫酸塩［モルヒネヘミ［硫酸塩五水和物］］ニコチン及びメカミルアミン（２ｍｇ／ｋｇ）を生理食塩水に溶解し、１０ｍｌ／ｋｇの量で皮下投与経路を介して投与した。ニコチンＣＰＰ試験では、０．５ｍｇ／ｋｇのニコチン用量を使用したが、これは、この用量がＩＣＲマウスにおいて有意なＣＰＰを確実に生成するためである（１８）。先に記載したように、モルヒネＣＰＰを１０ｍｇ／ｋｇ（皮下投与）で実施した（１９）。ニコチン離脱試験の場合、２４ｍｇ／ｋｇ／日のニコチンまたは生理食塩水を、イソフルラン麻酔下で移植された浸透圧ミニポンプ（モデル２０００；Ａｌｚｅｔ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ社、カリフォルニア州クパチーノ所在）の皮下注射を用いて１４日間連続的に灌流した。この長期のニコチン投与計画は、本試験で使用される３つの行動パラダイムにおいて重大な離脱症候群を確実に発生させる。
【０１１１】
オレオイルグリシンの合成
【０１１２】
オレイン酸（１ｇｍ、３．５４ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２６６μＬ、３．６４ｍｍｏｌ）の乾燥塩化メチレン溶液（１０ｍＬ）に、窒素雰囲気下で塩化オキサリル（塩化メチレン中２．０Ｍ溶液、３．５ｍＬ、７ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を１時間撹拌した後、窒素流下で溶媒を蒸発させた。塩化メチレン（１０ｍＬ）中の粗物質を、氷浴中のグリシン（８００ｍｇ、１０．６２ｍｍｏｌ）及び２Ｎ水酸化カリウムの溶液に加えた。次に、反応混合物を１時間撹拌し、水（１０ｍＬ）を加え、混合物を１ＮＨＣｌでｐＨ３に酸性化した。生成物をエーテルで抽出し（３Ｘ５０ｍＬ）、乾燥させ（$ＭｇＳＯ_{4}$）、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗物質をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ（クロロホルム：メタノールで溶出）、結晶性固体を得た。融点９３－９４℃

（分解）；ＬＣ－ＭＳ：（Ｍ－Ｈ）$^{+}$＝３３９ｍ／ｚ；ＮＭＲ（CD_3OH、ｐｐｍ）：５．３５－５．３２（ｍ、２Ｈ）、４．４５（ｓ、２Ｈ）、２．１３－２．１８（ｍ、６Ｈ）、１．５８（ｍ、２Ｈ）、１．３２－１．２９（ｍ、２０Ｈ）、０．８８（ｔ、３Ｈ）。

【０１１３】

エンドカンナビノイド、Ｎ－アシルエタノールアミン、Ｎ－アシルドーパミン、Ｎ－アシルセリン、及びＮ－アシルグリシンの抽出及び定量化

【０１１４】

解剖の直後に脳組織を液体窒素で凍結し、これを犠牲から５分以内に行った。その後、凍結組織をダウンス型でホモジナイズし、同位体希釈（$[^2H]_8$ＡＥＡの場合１０ｐｍｏｌ；$[^2H]$５２－ＡＧ、$[^2H]_4$ＰＥＡ及び$[^2H]_4$ＯＥＡの場合５０ｐｍｏｌ；$[^2H]_8$ＮＡＤＡ、$[^2H]_8$ＡｒａＳｅｒ及び$[^2H]_8$ＡｒａＧｌｙの場合５ｐｍｏｌ）によるＡＥＡ、２－ＡＧ、ＰＥＡ、ＯＥＡ、ＮＡＤＡ、ＡｒａＳｅｒ、及びＡｒａＧｌｙ定量のための内部重水素化標準を含むクロロホルム／メタノール／Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　５０ｍＭ　ｐＨ７．５（２：１：１、ｖ／ｖ）で抽出した。次に、脂質抽出物をシリカ上のオープンベッドクロマトグラフィーによって精製した。$CHCl_3$中のCH_3OH量を増加させて画分を溶出し、９：１（ｖ／ｖ）画分の一部を、前述のように（２２、２３）、ＡＥＡ、２－ＡＧ、ＰＥＡ、及びＯＥＡレベルについて液体クロマトグラフィー－大気圧化学イオン化－シングル四重極質量分析法で分析した。ＡＥＡ、２－ＡＧ、ＰＥＡ、及びＯＥＡレベルを、内部重水素化標準信号領域との面積比に基づいて計算した。Ｎ－アシルドーパミンの同定のために９：１画分の一部を使用し、Ｎ－アシルグリシン及びＮ－アシルセリンの同定、並びにマルチリアクションモニタリング（ＭＲＭ）を使用するＥＳＩインターフェースを備えたＬＣ－ＭＳ－ＩＴ－ＴＯＦ（島津製作所、日本、京都府所在）による定量化のために７：３画分を使用した。ＮＡＤＡについての方法は前述の通りである。重水素化及び非重水素化ＡｒａＧｌｙの分子イオン［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$に対応する３７０．３１９２及び３６２．２６９２のｍ／ｚ値、または、重水素化及び非重水素化ＡｒａＧｌｙの分子イオン［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$に対応する４００．３２９７及び３９２．２７９５のｍ／ｚ値を使用し、同位体希釈によって定量化を行った。ここで報告されている抽出及び分析の手順を用いたラット脳組織からのＡｒａＧｌｙ及びＡｒａＳｅｒの回収率（方法を参照）は、４９．１±１５．７％及び４２．１±１５．９％（ｎ＝７）であった。ＬＣ－ＥＳＩ－ＩＴ－ＴｏＦ法は特異的であり、分析されたすべての化合物についてＭＳモードで５０ｆｍｏｌ、及びＭＳ／ＭＳモードで１ｐｍｏｌの検出限界（ＬＯＤ、シグナル／ノイズ比が３：１を超える濃度として定義）が示された。さらに、重水素化されていない（０．０２５－１０ｐｍｏｌ）ＡｒａＧｌｙとＡｒａＳｅｒの［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ピーク面積、対、重水素化された（１ｐｍｏｌ）ＡｒａＧｌｙとＡｒａＳｅｒの［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ピーク面積の比は、それぞれの重水素化標準の量に比例して変化した。化合物の定量限界は１００ｆｍｏｌであり、方法の再現性は９５％－９９％であった。高分解能［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$値のクロマトグラムを抽出し、キャリブレーション及び定量化のために使用した。ＬＣ分析を、Ｋｉｎｅｔｅｘ　Ｃ１８カラム（１０ｃｍｘ２．１ｍｍ、５μｍ）、及び流速０．１５ｍｌ／分の移動相としてＣＨ３ＯＨ／水／酢酸（体積比８５：１５：０．１）を使用して、イソクラティック（isocratic）モードで実施した。１．５ｍｌ／分のネガティブガス流、及び２５０℃のｃｕｒｖｅｄ　ｄｅｓｏｌｖａｔｉｏｎ　ｌｉｎｅ温度で、ポジティブモードのＥＳＩイオン化を用いてＮ－アシルドーパミン、Ｎ－アシルグリシン、及びＮ－アシルセリンの同定を実施した。

【０１１５】

条件付け場所嗜好性（ＣＰＰ）試験

【０１１６】

前述のように、偏りのないＣＰＰパラダイムを実行した。簡単に説明すると、ＣＰＰ装置は線形に配置された３つのチャンバ（ＭｅｄＡｓｓｏｃｉａｔｅｓ、Ｓｔ．Ａｌｂａｎｓ、ＶＴ、ＥＮＶ３０１３）で構成され、３つのチャンバは、床のテクスチャも異なる（

白色の網目または黒色の棒）白及び黒のチャンバ（それぞれ２０ｘ２０ｘ２０ｃｍ）を含んでいた。これらの白及び黒のチャンバを、平滑なＰＶＣの床を備えた小さな灰色のチャンバで区切った。灰色のチャンバから黒及び白のチャンバにアクセスできるように、区切りを取り外すことができた。１日目に、動物を５分間の馴化期間の間、中央のチャンバに閉じ込めた後、３つのチャンバすべての間を１５分間自由に移動させた。各チャンバで費やされた時間を記録したが、ベースラインチャンバ嗜好に系統的なバイアスは観察されなかった。２０分の条件付けセッションを１日２回行った（２－４日目）。条件付けセッション中、マウスを大きなチャンバの１つに閉じ込めた。対照群には、午前中に１つの大きなチャンバで生理食塩水を摂取させ、午後にもう１つの大きなチャンバで生理食塩水を摂取させた。ニコチン群には、１つの大きなチャンバでニコチンを摂取させ、もう１つの大きなチャンバで生理食塩水を摂取させた。いくつかのマウスが午前中にニコチンを摂取し、他のマウスが午後にニコチンを摂取することを確実にするために、処理は等しく釣り合いが取られていた。ニコチンと対のチャンバを対象間で無作為化した。セッションは、４時間間隔で同一の調査員が実施した。それぞれの条件付け日に、ニコチンまたはモルヒネ（皮下注射）の１５分前に、ＯｌＧｌｙ（腹腔内）またはビヒクルでマウスに前処理を行った。ニコチン投与の５分後、対象に２０分間の条件付けセッションを行った。モルヒネＣＰＰ比較研究では、モルヒネ（１０ｍｇ／ｋｇ、皮下注射）の１５分間の前処理後、マウスに３０分間の条件付けセッションを行った（１９）。試験日（５日目）には、マウスは薬物を摂取していない状態で１５分間すべてのチャンバにアクセス可能であった。試験日の間に薬物と対の側で費やされた時間とベースライン日の間に薬物と対の側で費やされた時間との差を決定することによって嗜好性スコアを計算した。

【０１１７】

ニコチン誘発性の離脱試験

【０１１８】

イソフルラン麻酔下で、マウスに皮下浸透圧ミニポンプ（モデル２０００；Ａｌｚｅｔ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ社、カリフォルニア州クパチーノ所在）を移植した。ポンプによって、２４ｍｇ／ｋｇ／日のニコチンまたは生理食塩水を１４日間送達した。ニコチンの濃度を、動物の体重、及びミニポンプの流量に応じて調整した。１５日目の朝に、非選択的ニコチン性アセチルコリン受容体（ｎＡＣｈＲ）拮抗薬メカミラミン（２μｍｇ／ｋｇ、皮下注射）の皮下注射をマウスに行い、１５分後、ビヒクルまたはＯｌＧｌｙ（１０、３０、及び６０ｍｇ／ｋｇ、腹腔内注射）を投与した。メカミラミン投与後１０分から感情的（不安様行動）及び身体的（体性徴候、痛覚過敏）ニコチン離脱症状を前述のように評価した（２４）。マウスを、不安関連行動についての十字迷路テストで５分間最初に評価した。十字迷路のオープンアームに費やされた時間の長さを、不安関連反応の尺度として評価した。オープンアームとクローズドアームとの間のアームの交差の数も、運動活動の尺度としてカウントした。十字迷路の評価の直後に、足及び体の震え、首振り（head shakes）、後退、ジャンプ、体を丸めること（curls）、及び眼瞼下垂などの体性徴候の観察を２０分間行った。観察期間中、マウスを床敷なしの透明な活動ケージに入れた。体性徴候の総数を各マウスについて集計し、観察期間中の体性徴候の平均数を各試験群についてプロットした。体性徴候の観察期間の直後、ホットプレートテストを用いて痛覚過敏を評価した。マウスを、５２℃に維持したホットプレート（Ｔｈｅｒｍｏｊｕｓｔ Ａｐｐａｒａｔｕｓ、バージニア州リッチモンド）上の１０ｃｍ幅のガラスシリンダに入れた。反応時間（ジャンプまたは足舐め）までの待機時間を記録した。特定のテスト順序は、このテストの順序によってグループ内のばらつきが減少し、最も一貫した結果が得られることを示す先の研究に基づいて選択した（２４）。すべての試験は、実験的処理を知らない観察者によって実施された。

【０１１９】

４主徴（tetrad）の行動評価

【０１２０】

マウスを、４つの構成要素（自発活動、カタレプシー、抗侵害受容、及び低体温）につ

いてのテストの少なくとも１時間前にテスト環境に順応させた（７－９）。自発運動試験では、対象にビヒクルまたは薬物を投与し、５分後、ＬＥＤ光源と、一般的な空気循環及びホワイトノイズの生成用のファンとを備えた防音キャビネット内の透明なアクリルボックス（約４４．５ｃｍ×２２．２５ｃｍ×２０．０ｃｍ）に対象を入れた。各マウスについての移動距離（ｃｍ）及び不動時間（秒）を収集し、Ｕｎｉｂｒａｉｎ（米国カリフォルニア州サンラモン所在）から購入したＦｉｒｅ－ｉ（商標）デジタルカメラと、Ｓｔｏｅｌｔｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ（米国イリノイ州ウッドデール所在）から購入したＡＮＹ－ｍａｚｅ（商標）ビデオ追跡ソフトウェアとを使用して１０分間記録した。マウスを、ビヒクルまたは薬物（ＯｌＧｌｙ）の腹腔内注射を行ったときのベースライン尾部逃避反応時間及び体温について評価し、３０分後に以下の順序：カタレプシー、尾部逃避試験、及び体温、で評価した。６０秒間隔でストップウォッチによって記録された固定の静止姿勢（通常の呼吸を除く）の持続時間、マウスの両前肢を水平バー（直径約１．２５ｃｍ、ベンチトップに対して平行に４．５ｃｍ）上に置いた水平バー試験を用いてカタレプシーを測定した。温水（５２°Ｃ）尾部浸漬試験によって抗侵害受容を決定し、これにより、尾部の遠位端（約１ｃｍ）が水浴に浸され、尾部を逃避させるマウスの反応時間を記録した（０．１秒まで）。尾部の損傷を最小限に抑えるために、１０秒のカットオフを用いた。抗侵害受容データを、以下の数式：％ＭＰＥ＝［（試験反応時間－処理前反応時間）／（１０－処理前反応時間）］×１００、によって最大パーセント効果（％ＭＰＥ）を表すように変換した。鉱油で潤滑し、かつ遠隔温度計（Ｙｅｌｌｏｗ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ　Ｉｎｃ．社、アメリカ合衆国オハイオ州イエロー・スプリングス所在）に取り付けられた直腸プローブを深さ２ｃｍまで挿入して体温測定値（０．１℃に最も近い値で記録）を収集した。

【０１２１】

累積ＣＰ５５，９４０用量反応試験

【０１２２】

ＣＰ５５，９４０の最初の投与の１０分前にＯｌＧｌｙ（６０ｍｇ／ｋｇ、腹腔内投与）またはビヒクルのいずれかでマウスを前処理し、その後４０分ごとにＣＰ５５，９４０を投与した。カタレプシー、テールフリック、及び直腸温度の測定を、ＣＰ５５，９４０の各投与の３０分後、及びベースライン応答を決定するための注射の前に行った。ＣＰ５５，９４０の累積投与量は、０．３、１、及び３ｍｇ／ｋｇ（腹腔内投与）であった。繰り返しの試験後に生じる馴化効果のため、自発運動は評価しなかった。

【０１２３】

統計分析

【０１２４】

脂質レベルは、特に明記しない限り、ｐｍｏｌｓ／ｇ湿組織重量の平均値±標準誤差（Ｍ±ＳＥＭ）として表される。一元配置分散分析に続いてテューキー検定を用いて、様々なグループ間でＡＥＡ、２－ＡＧ、ＰＥＡ、ＯＥＡ、及びＯｌＧｌｙのレベルを比較した。０．０５未満のｐ値を有意であるとみなした。条件付け場所試験では、ニコチンと対のチャンバで処理後に費やされた時間から前処理に費やされた時間を差し引くことによって、嗜好スコアを計算した。正の値は、ニコチン－（またはモルヒネ－）と対のコンパートメントへの嗜好性を示し、負の値は、ニコチン－（またはモルヒネ－）と対のコンパートメントの回避（嫌悪性）を示した。ゼロまたはゼロに近い数値は、嗜好性が無いことを示している。データを一元配置分散分析によって分析し、さらに、スチューデント＝ニューマン＝コイルス事後検定によって分析した。４主徴の試験及びルシフェラーゼアッセイでは、一元配置分散分析後、ダネットの事後検定によってデータを分析した。ＣＰ５５，９４０の累積用量反応では、二元配置分散分析後、シダックの事後検定によってデータを分析した。ルシフェラーゼアッセイでは、ウェルチの補正をしたスチューデントのｔ検定を適用した。＜０．０５のｐ値を、統計的に有意であるとみなした。結合試験では、試験化合物の濃度を増加させることにより、結合した放射性リガンドの変位のIC_{50}値にチェン＝プルソフ方程式を適用して、K_i値を計算した。コンピュータプログラムのＧｒａｐ

ｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍバージョン６．０（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ　Ｉｎｃ．社、カリフォルニア州サンディエゴ所在）を、すべての統計分析で使用した。すべてのデータを、平均値＋／－ＳＥＭとして表す。

【０１２５】

結果

【０１２６】

図３Ａ－３Ｄは、ＴＢＩマウスの島におけるＯｌＧｌｙの存在を説明する代表的なクロマトグラムを示しているが、偽マウスやナイーブマウスについては示されていない。図３Ａでは、ＭＳ及びＭＳ／ＭＳスペクトルで確認されるように、損傷した島はＯｌＧｌｙの形成を示している。偽マウス（図３Ｃ）及びナイーブマウス（図３Ｄ）では、内因性ＯｌＧｌｙは、矢印で示されている合成ＯｌＧｌｙの保持時間では検出できない。図３Ｂ（Ａ）のクロマトグラムトレースは総イオン電流（ＴＩＣ）を表し、図３Ｂ（Ｂ）のクロマトグラムトレースは３４０ａｍｕ前後の抽出されたクロマトグラムを表す。

【０１２７】

図４は、ＯｌＧｌｙがモルヒネＣＰＰに影響を与えないことを示している。マウスは、生理食塩水またはモルヒネ（１０ｍｇ／ｋｇ、皮下注射）のいずれかで３日間条件付けされた。ビヒクルで前処理されたモルヒネ条件付けマウスにおいて、強いＣＰＰが観察された。ＯｌＧｌｙは、モルヒネＣＰＰの発現を減衰させなかった（３０ｍｇ／ｋｇ、腹腔内投与）。＊ｐ＜０．０５ｖｓビヒクル／ビヒクル。値は、グループごとにｎ＝７－８のマウスの平均値±ＳＥＭを表している。

【０１２８】

図５Ａ－５Ｅは、ＯｌＧｌｙ投与後のカンナビノイドにおけるカンナビミメティック効果の評価を示している。ＯｌＧｌｙは、（図５Ａ）抗侵害受容、（図５Ｂ）低体温、または運動行動を生じなかったが、これは以下の測定値：（図５Ｃ）移動距離、（図５Ｄ）速度、及び（図５Ｅ）不動時間に反映されている。さらに、バーテストで評価されたように、ＯｌＧｌｙはカタレプシー反応を誘発しなかった。値は、グループごとにｎ＝９のマウスの平均値±ＳＥＭを表している。

【０１２９】

パートＩＩＩ：コカインに誘発された行動の獲得に対するＯＬＧＬ様分子の影響。

【０１３０】

内因性防御システムが薬物による侵襲に反応するかどうかを検討するために、予備感作プロトコル（Ｓｃｈｕｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．，２００９）を実施した。したがって、マウスにコカイン（２０ｍｇ／ｋｇ）を１０日間毎日繰り返し注射し、マウスの運動活動を測定した。図６に示すように、動物は慢性コカイン処理に対する感作反応を示した（運動活動の漸進的な増加）。１１日目に、動物を犠牲にし、ＮＡｃ及び海馬を解剖して様々な化合物のレベルの分析に供した。図７に明確に見られるように、ＯｌＧｌのレベルは、コカイン処理マウスのＮＡＣにおいて有意に増加した。同様に、神経保護作用があることが知られている（Ｐａｎｉｋａｓｈｖｉｌｙ　ｅｔ　ａｌ．，２００１）内因性カンナビノイドである２ＡＧのレベルは、海馬において増加した。これらの結果を合わせると、この増加がコカインによる侵襲に対する自己防衛メカニズムに関連していることが示唆された。

【０１３１】

さらに、オレオイルグリシンなどの本発明の化合物または類似の特徴を有する化合物の外因性投与による内因性システムの増強が、嗜癖状態の予防に有益であることを示す。したがって、嗜癖の２つの異なる行動パラダイムにおけるＯＩＧＩ及びＯＩＧＩ様分子の外因性投与の影響を試験した：精神運動感作（ＰＳ）及び条件付け場所嗜好（ＣＰＰ）。ＰＳは、感作反応と呼ばれる繰り返しの薬物曝露後の精神運動反応の増加を表し、薬物乱用に対する人間の嗜癖者の行動反応に似ている。ＣＰＰは、薬物関連環境の嗜好を表し、人間の中毒者における薬物の強化／報酬特性に似ている。最初に、ＯＬＧＬ様分子の能力を試験して、ＢＳ及びＣＰＰの獲得に影響を与えた。Ｓｐｒａｇｕｅ－Ｄａｗｌｅｙラット

（１群あたりｎ＝１２）に、最初の２日間、オープンフィールドチャンバでの馴化のために生理食塩水を注射し、馴化後、１０日間連続で１５ｍｇ／ｋｇのコカインを腹腔内注射した（感作の発達段階）。すべての行動セッションの間、自発運動を継続的に監視した。実験用の動物群は、コカイン注射群、コカイン前のＯＬＧＬ（０．５；５．０、かつ１０．０ｍｇ／ｋｇ）またはＯＬＧＬ様分子、生理食塩水注射群、及び生理食塩水注射前のＯＬＧＬ様分子、で構成されている。ＰＳのための詳細な手順は、Ｓｃｈｕｍａｎｎ ａｎｄ Ｙａｋａ、２００９に記載されているように実行した。行動セッション後、動物を犠牲にし、内因性カンナビノイドのレベルを決定した。

【０１３２】

報酬に対するＯＬＧＬ様分子の効果をテストするために、ＣＰＰパラダイムを使用した。上記の群と同一の群を、Ｂｅｉｓｅｒ ｅｔ ａｌ．，２０１７に記載されているように、ＣＰＰ装置でコカインについて条件付けした。簡単に言えば、ＣＰＰチャンバへの馴化後、同一の群のラット（上記）に、コカインまたは生理食塩水を注射する前に、異なるチャンバで１日おきにコカイン１５ｍｇ／ｋｇまたはＯＬＧＬ様分子を腹腔内投与した。８日間の条件付けの後、ラットに両方のチャンバを探索させることによってＣＰＰの発現をテストし、ラットの嗜好性を計算した。

【０１３３】

コカインからの離脱後のＯＬＧＬ様分子の影響

【０１３４】

長期にわたる離脱後の薬物嗜癖者の再発率が高いことを考慮すると、ＯＬＧＬ様化合物の外因性投与は、薬物の再発を防ぐべく、離脱中に有益な効果を示すことが試験によって示された。したがって、ＯＬＧＬ様分子の投与は、離脱後の嗜癖行動の発現を弱めるのに有益であることが試験によって示された。上記の群と同一のラットの群をこれらの実験に割り当てた。ＰＳ及びＣＰＰはどちらも上記のように実行したが、ＯＬＧＬ様分子は離脱中に投与した。前の例で発見された有効用量を使用し、ＰＳまたはＣＰＰの発現を防ぐ最適な用量及び時間を決定するための処理のタイムコースも使用した。

【０１３５】

精神運動感作（ＰＳ）

【０１３６】

すべての動物を、ホームケージ環境への１週間の順応後、生理食塩水処理群とコカイン処理群とに割り当てた。最初のコカインまたは生理食塩水の注射の２日前に、生理食塩水の注射後３０分間、動物をフォトセルケージ（Ｍｅｄ Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ社、バーモント州セントオールバンズ所在）に配置することによって、行動試験手順に動物を馴化させた。処理の初日（１日目）に、コカイン（１５ｍｇ／ｋｇ、腹腔内投与）または生理食塩水（１ｍｌ／ｋｇ、腹腔内投与）を注射する前に、動物をフォトセルケージに２０分間馴化させた。自発運動（すべてのビーム遮断）をさらに３０分間測定した。次の４日間（２－５日目）、同一の手順を適用した。イフェンプロジルの実験では、２０分間の馴化後にイフェンプロジルまたはビヒクルを腹腔内投与し、その３０分後にコカインまたは生理食塩水を注射した。歩行活動をさらに３０分間測定した。すべてのラットを２１日間ホームケージに戻した。２１日目に、すべてのラットをホームケージから取り出し、生化学分析のために犠牲にした。感作についての基準は、先に説明したように（Ｂｏｕｄｒｅａｕ ａｎｄ Ｗｏｌｆ，２００５）、生理食塩水群における５日目／１日目のビーム分割比の分散係数（ＣＶ）（ＣＶ＝ＳＤ／平均）に基づいていた。ＣＶは、生理食塩水群内の分散の尺度を提供する。コカインを注射したラットは、コカイン処理の過程での活動の増加（５日目／１日目のビーム遮断率）が生理食塩水のＣＶを超えた場合、感作したとみなした。この分析では、注入後の最初の３０分間の活動に基づいて、５日目／１日目のビーム遮断率を計算した。

【０１３７】

条件付き場所嗜好（ＣＰＰ）

【０１３８】

ＣＰＰ装置（Ｍｅｄ　Ａｓｓｏｃｉａｔｅｓ社）は、視覚的に異なる２つの条件付けコンパートメントで構成されている。１つは白色の壁と金網の床（２８ｃｍｘ２１ｃｍ）とを含み、もう１つは黒色の壁と鋼棒の床（２８ｃｍｘ２１ｃｍ）とを含む。コンパートメントは、小さな中央コンパートメント（１２ｃｍｘ２１ｃｍ）によって接続されている。壁の下部に配置された赤外線ビームによって、各コンパートメントについての動物の嗜好性を評価することができる。ＣＰＰ実験を、予め定めた時刻に実行した。３日間の順応の後、「バイアスＣＰＰデザイン」を以下のように実施した。動物を中央の灰色のコンパートメントに５分間置いた後、３つのコンパートメントすべてを１５分間自由に探索させた。各コンパートメントで費やされた時間を、自動化されたソフトウェアによって分析し、その結果を用いて初期設定を決定した。次に、各対象の最も嗜好性の低いコンパートメントを、薬物と対のコンパートメントに割り当てた。条件付け期間を、馴化セッションの翌日から始めた。コカインまたは生理食塩水の注射を毎日行った。動物に、４回の生理食塩水（１ｍｌ／ｋｇ、腹腔内投与）と４回のコカイン（１５ｍｇ／ｋｇ、腹腔内投与）とを一日置きに交互に注射し、１５分間、割り当てられたコンパートメントに閉じ込めた。したがって、合計８日間のトレーニングを実施した。コカインに誘発されるＣＰＰの形成を評価するために、最後の条件付け日の翌日に動物をテストした。各動物を中央のコンパートメントに５分間置いた後、すべてのコンパートメントに１５分間自由にアクセスさせた。ＣＰＰスコアを、１００＊（薬物と対のチャンバで費やされた時間－生理食塩水と対のチャンバで費やされた時間）／（薬物と対のチャンバで費やされた時間＋生理食塩水と対のチャンバで費やされた時間）、によって決定される割合として定義した。

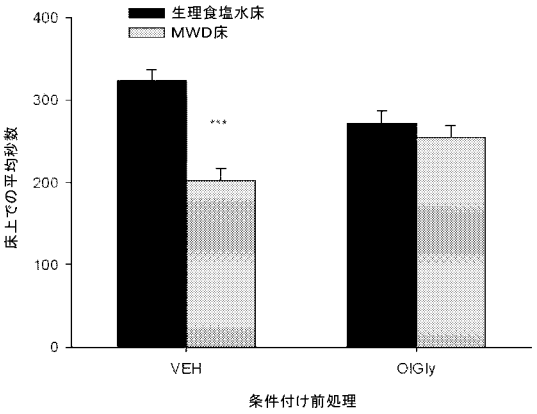
【０１３９】

離脱中に薬物が投与されたときに、標準のコカインＣＰＰプロトコルを実施した。コカインへの条件付けが完了した１日後、各処理群の動物の半分には７日間毎日薬物の注射を行い、もう半分には毎日生理食塩水の注射を行った。７日目に、上記のようにＣＰＰテストを実行した。

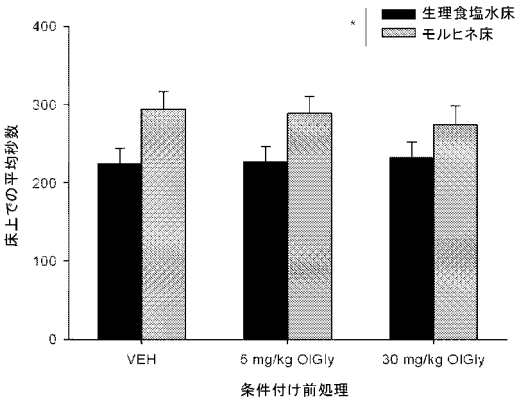
【０１４０】

本明細書では本発明の特定の特徴を例示及び説明したが、当業者には、多くの修正、置換、変更、及び均等物が想起されるであろう。したがって、添付の特許請求の範囲は、本発明の真の精神の範囲内にあるそのようなすべての修正及び変更を包含することを意図していることを理解されたい。

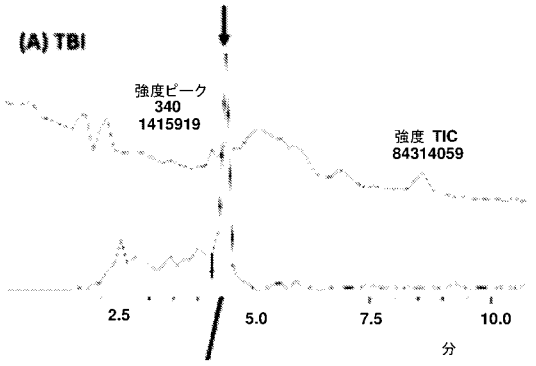
【図１】


生理食塩水床
MWD床
床上での平均秒数
400
300
200
100
0
***
VEH
OlGly
条件付け前処理

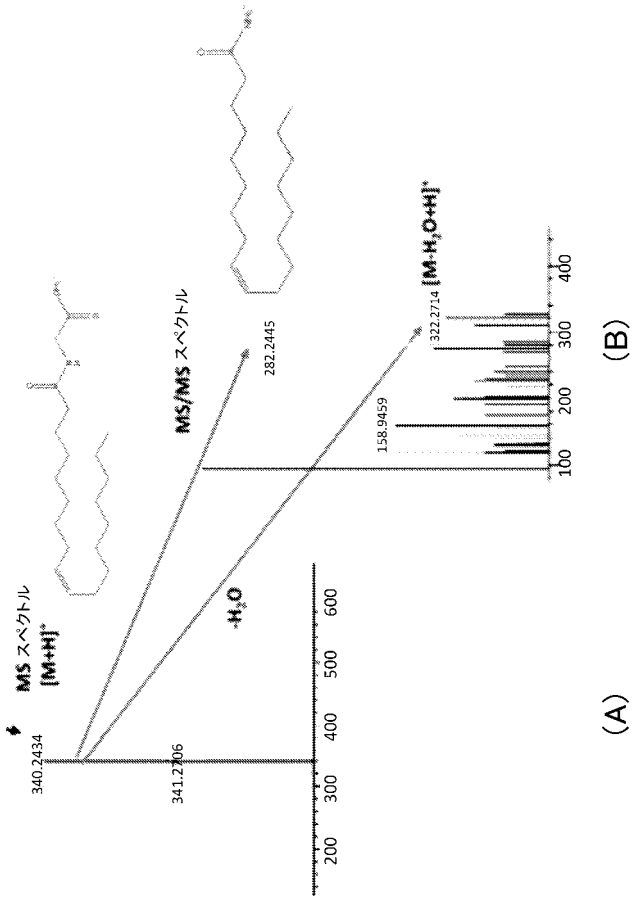
【図２】


生理食塩水床
モルヒネ床
*
床上での平均秒数
400
300
200
100
0
VEH
5 mg/kg OlGly
30 mg/kg OlGly
条件付け前処理

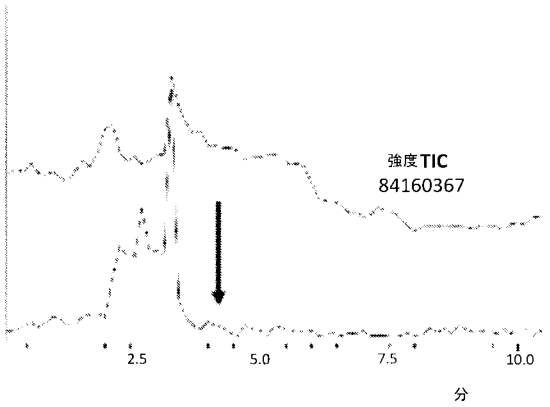
【図３Ａ】


(A) TBI
強度ピーク
340
1415919
強度 TIC
84314059
2.5
5.0
7.5
10.0
分

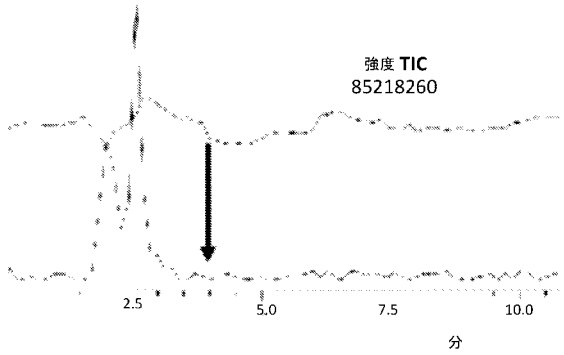
【図３Ｂ】


MS スペクトル
[M+H]+
340.2434
341.2706
-H2O
MS/MS スペクトル
282.2445
158.9459
322.2714
[M-H2O+H]+
(A)
(B)

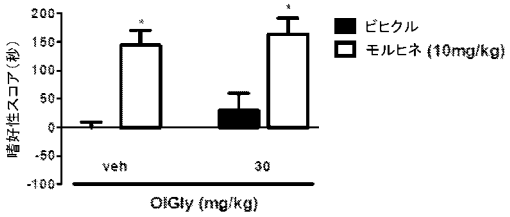
【図３Ｃ】



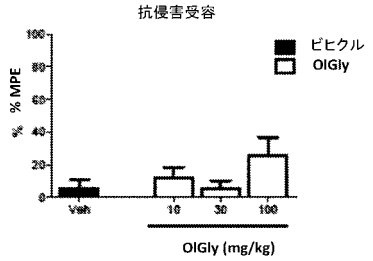
【図３Ｄ】



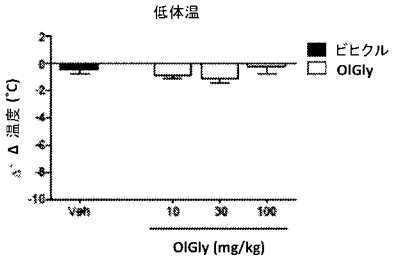
【図４】



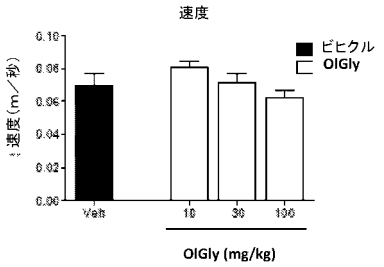
【図５Ａ】



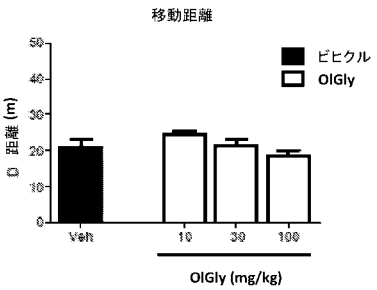
【図５Ｂ】



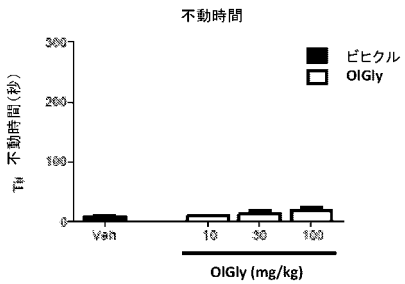
【図５Ｄ】



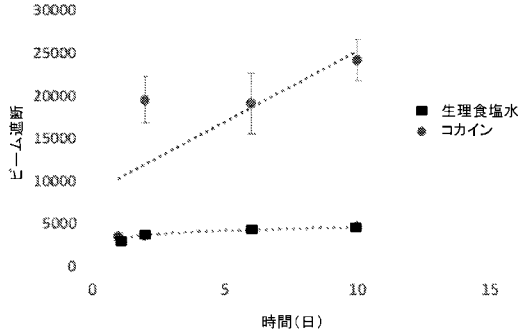
【図５Ｃ】



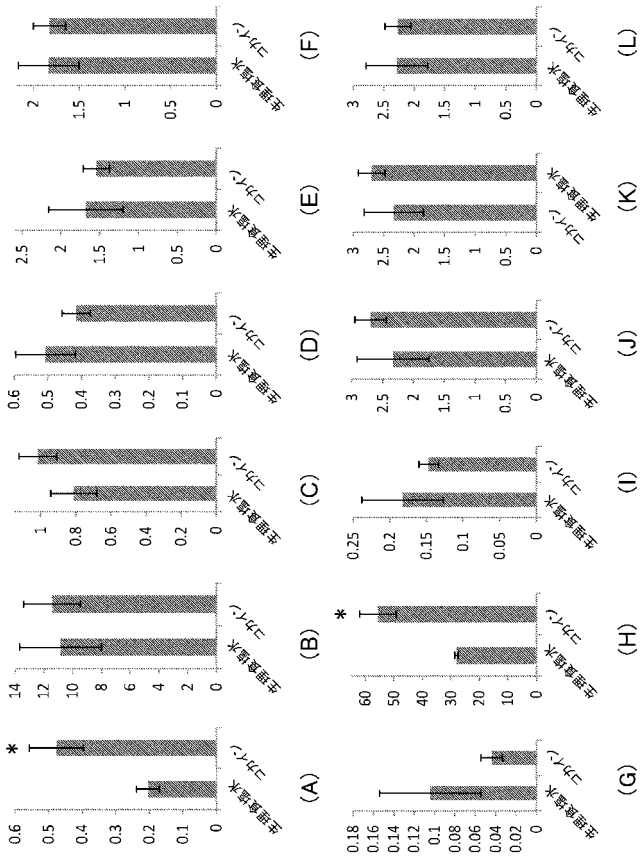
【図５Ｅ】



【図６】


30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
ビーム遮断
0
5
10
15
時間(日)
生理食塩水
コカイン

【図７】


(A)
(B)
(C)
(D)
(E)
(F)
(G)
(H)
(I)
(J)
(K)
(L)
生理食塩水
コカイン

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IL2018/050552

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/20 A61P25/30 A61P25/32 A61P25/34 A61P25/36
ADD.

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)
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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/006007 A1 (RES & INNOVATION SOC COOP A R [IT]; LEON ALBERTA [IT]; DALLE CARBONARE) 23 January 2003 (2003-01-23) the whole document page 23, lines 1-14 claims 13,14; examples 9-14 ----- -/--	1-8, 12-15, 17,21, 22,24-42

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family 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 application or patent 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	Date of mailing of the international search report
17 September 2018	09/10/2018

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Jakobs, Andreas

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IL2018/050552

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JUNGUO WU ET AL: "N -Oleoylglycine-Induced Hyperphagia Is Associated with the Activation of Agouti-Related Protein (AgRP) Neuron by Cannabinoid Receptor Type 1 (CB1R)", JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, vol. 65, no. 5, 30 January 2017 (2017-01-30), pages 1051-1057, XP055507587, US ISSN: 0021-8561, DOI: 10.1021/acs.jafc.6b05281 abstract	1,24,30, 36
A	US 2010/266623 A1 (JACKSON DAVID CHARLES [AU] ET AL) 21 October 2010 (2010-10-21) the whole document paragraph [0063]; claims 1-24	1-42
A	EP 0 432 039 A2 (NIPPON OILS & FATS CO LTD [JP]) 12 June 1991 (1991-06-12) the whole document	1-42
A	Shlomo Yehuda: "Possible anti-Parkinson properties of N-(a-linolenoyl) tyrosine A new molecule", Pharmacology, Biochemistry and Behavior 72 (2002) 7 -11, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 7-11, XP055507333, Retrieved from the Internet: URL:https://ac.els-cdn.com/S0091305701006463/1-s2.0-S0091305701006463-main.pdf?_tid=62201b0d-0410-4302-a7ae-e847b96f06b7&acdnat=1536938059_c84a41e30a3c17ca75b1a22f0450b2c4 [retrieved on 2018-09-14] abstract	1
A	G. BARBARA ET AL: "T-Type Calcium Channel Inhibition Underlies the Analgesic Effects of the Endogenous Lipoamino Acids", JOURNAL OF NEUROSCIENCE, vol. 29, no. 42, 21 October 2009 (2009-10-21), pages 13106-13114, XP055023586, ISSN: 0270-6474, DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2919-09.2009 abstract	1

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IL2018/050552

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03006007 A1	23-01-2003	EP 1425004 A1	09-06-2004
		IT MI20011483 A1	13-01-2003
		WO 03006007 A1	23-01-2003
US 2010266623 A1	21-10-2010	NONE	
EP 0432039 A2	12-06-1991	EP 0432039 A2	12-06-1991
		JP H03236315 A	22-10-1991
		US 5112863 A	12-05-1992

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07C 233/49	*(2006.01)*	C07C 233/49	CSP	

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

(71)出願人 502066627
ヴァージニア コモンウェルス ユニバーシティ
アメリカ合衆国ヴァージニア州 ２３２１９，リッチモンド，イースト・リー・ストリート ８００，スイート １１３
(71)出願人 399131976
ユニバーシティ オブ グエルフ
カナダ国 エヌ１ジー ２ダブリュー１ オンタリオ， グエルフ， ストーン ロード イースト ５０
(74)代理人 110001379
特許業務法人 大島特許事務所
(72)発明者 メクラム，ラファエル
イスラエル国エルサレム ９２５８１１５・チェルニホフスキー ストリート １２
(72)発明者 ディ・マルゾ、ヴィンセンツォ
イタリア国ナポリ ８０１２９・ヴィア アール モールゲン １８７
(72)発明者 ピシテッリ、ファビアナ
イタリア国カゼルタ ８１０３４・モンドラゴーネ・ヴィア ウディーネ １６
(72)発明者 リクトマン、アーロン・エイチ
アメリカ合衆国ヴァージニア州 ２３２３３・ヘンライコ・ストーンミル コート ２３０６
(72)発明者 ダマジュ、イマド・エム
アメリカ合衆国ヴァージニア州 ２３２３６・ノース チェスターフィールド・ティーベリー ドライブ ２６１０
(72)発明者 パーカー、リンダ
カナダ国ブリティッシュコロンビア ヴイ９ダブリュー６ワイ３・キャンベル リバー・アイダホ プレース ３６２１
(72)発明者 ヤカ、ラミ
イスラエル国ケフェア ユリア ９９７３５００・ケフェア ユリア ２４７

Ｆターム(参考) 4C206 AA01 AA02 GA03 GA37 MA01 MA04 NA14 ZC39
4H006 AA01 AA03 AB20 BS10 BV34