

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6419826号
(P6419826)

(45) 発行日 平成30年11月7日(2018.11.7)

(24) 登録日 平成30年10月19日(2018.10.19)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 31/496 (2006.01)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)A 6 1 K 31/496
A 6 1 P 25/00

請求項の数 7 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2016-538587 (P2016-538587)
 (86) (22) 出願日 平成26年12月12日 (2014.12.12)
 (65) 公表番号 特表2016-540000 (P2016-540000A)
 (43) 公表日 平成28年12月22日 (2016.12.22)
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2014/077635
 (87) 國際公開番号 WO2015/086836
 (87) 國際公開日 平成27年6月18日 (2015.6.18)
 審査請求日 平成29年12月12日 (2017.12.12)
 (31) 優先権主張番号 13306726.4
 (32) 優先日 平成25年12月13日 (2013.12.13)
 (33) 優先権主張国 歐州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 500033483
 ピエール、ファーブル、メディカマン
 フランス国ブローニュ、ビヤンクール、プ
 ラス、アペル、ガヌス、45
 (74) 代理人 100091982
 弁理士 永井 浩之
 (74) 代理人 100091487
 弁理士 中村 行孝
 (74) 代理人 100082991
 弁理士 佐藤 泰和
 (74) 代理人 100105153
 弁理士 朝倉 悟
 (74) 代理人 100126099
 弁理士 反町 洋

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】自閉症スペクトラム障害の治療のためのドーパミンD3受容体拮抗薬としてのクロモン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

自閉症スペクトラム障害の治療を目的とする薬剤の製造のための、N-(3-{4-[4-(8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]クロメン-7-イル)-ブチル]-ピペラジン-1-イル}-フェニル)-メタンスルフォンアミドまたはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項2】

N-(3-{4-[4-(8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]クロメン-7-イル)-ブチル]-ピペラジン-1-イル}-フェニル)-メタンスルfonylアミドの薬学的に許容可能な塩が塩酸塩である、請求項1に記載の使用。 10

【請求項3】

前記薬剤が社会的相互作用の欠陥の治療を目的とするものである、請求項1または2に記載の使用。

【請求項4】

N-(3-{4-[4-(8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]クロメン-7-イル)-ブチル]-ピペラジン-1-イル}-フェニル)-メタンスルfonylアミドまたはその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる、自閉症スペクトラム障害の治療のための医薬組成物。

【請求項5】

N-(3-{4-[4-(8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]クロ

10

20

ロメン - 7 - イル) - プチル] - ピペラジン - 1 - イル} - フェニル) - メタンスルフォンアミドの薬学的に許容可能な塩が塩酸塩である、請求項 4 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 6】

社会的相互作用の欠陥の治療のための、請求項 4 または 5 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 7】

メマンチン、アマンタジン、バクロフェン、R - バクロフェン、フェノバム (phenobam) 、アカンプロセート、ブメタミド (bumetamide) 、カルピプラミン、オキシトシン、バソプレシンおよびこれらの混合物、からなる群から選択される化合物と組合せられた、請求項 4 ~ 6 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、自閉症スペクトラム障害の治療のための薬剤として使用するための N - (3 - {4 - [4 - (8 - オキソ - 8H - [1, 3]ジオキソロ [4, 5 - g]クロメン - 7 - イル) - プチル] - ピペラジン - 1 - イル} - フェニル) - メタンスルフォンアミド、またはその薬学的に許容可能な塩に関する。20

【背景技術】

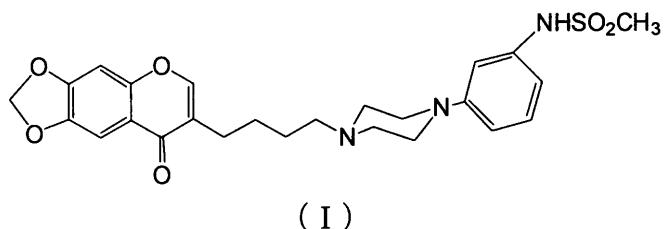
【0002】

国際公開公報WO 2011/027289号は、クロモン誘導体類、それらの調製方法、および神経疾患または精神疾患の治療のためのそれらの医薬的応用を開示している。国際公開公報WO 2011/027289号によれば、クロモン誘導体類は、ドーパミン D 3 受容体部分作動薬または拮抗薬である。20

【0003】

特に、国際公開公報WO 2011/027289号は、式 (I) :

【化1】



に対応する N - (3 - {4 - [4 - (8 - オキソ - 8H - [1, 3]ジオキソロ [4, 5 - g]クロメン - 7 - イル) - プチル] - ピペラジン - 1 - イル} - フェニル) - メタンスルフォンアミドを開示している (WO 2011/027289の実施例 21)。30

【0004】

クロモン誘導体類によって治療される疾患の中で、国際公開公報WO 2011/027289号は、パーキンソン病、精神病、統合失調症、パーキンソン病に伴う奇異性壁運動、場合により年齢またはアルツハイマー病に伴う認知障害、気分障害、本態性振戦、不安症、鬱病、双極性障害、性交不能症、早漏症、アルコール依存症、およびニコチン中毒を権利請求している。特に、国際公開公報WO 2011/027289号は、神經発達障害については開示も権利請求もしていない。40

【0005】

この神經発達障害は、発育期間に発症する一連の病態である。これらの障害は典型的には小児期に顕在化し、人格的な、社会的な、学究的な、または職業的な機能の障害を生み出すような発達上の欠陥を特徴とする。その障害の範囲は、実行機能の学習や調節などの50

極めて具体的に限定されたものから、社会的スキルや知性などの全体的な障害にいたるものまである。

【0006】

神経発達障害の中で、自閉症は、精神病とは区別される小児性の障害として特徴づけられており、その兆候と症状は、1943年に発行されたKannerの文献 (L. Kanner "Autistic Disturbances of Affective Contact", Nervous Child 2:217-50, 1943) に記載されており、行動面および技能面の種々の障害を包含する。自閉症には、典型的な小児性自閉症若しくはカンナー (Kanner) 自閉症、アスペルガー症候群 (これは言語的若しくは認知的機能を保持する)、および特定不能の広汎性発達障害 (通常、PDD-NOSの略号を用いる: これは自閉症またはアスペルガー症候群のクライテリアの全セットに合致しない場合に診断されるものである) が含まれる。疾病および関連する健康問題の国際統計学的分類 (the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) from the World Health organization) のような、他の分類には、もっとたくさんのサブカテゴリーが含まれる。これらの様々な診断的カテゴリー中の自閉症の症状の可変性により、薬剤治療が向けられているのはどの特定の症状であるかを理解することを難しくしている。

10

【0007】

しかしながら、極めて最近のことであるが、自閉症の診断は、社会性の欠陥が自閉症および関連する病態を他の神経発達障害から区別できることを認識できるように顕著に変化し (Rapin I, Tuchman RF. Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis. Pediatr Clin North Am. 2008;55(5):1129-46)、その診断は自閉症スペクトラム障害 (ASD) という他に類を見ない名称の下で統合された。精神疾患の診断学的および統計学的マニュアル (DSM-5, American Psychiatric Association, American Psychiatric Publishing, Washington D.C., 2013) によれば、ASDは数多くの状況にわたる社会的コミュニケーションおよび社会的相互作用における持続性の欠陥と特徴づけられ、社会的相互関係、社会的相互作用に用いられる非言語的な意思伝達の振る舞い、および社会的関係性を構築し、維持し、理解する技量における欠陥が含まれる。社会的コミュニケーションの欠陥に加え、自閉症スペクトラム障害の診断には、振る舞い、興味、または活動の、限られた繰り返されるパターンの存在が要求される。

20

【0008】

30

ASDの診断においては、個々の臨床的な特徴は自閉症の症状およびそれらの重篤度を記載する詳細記述書 (specifiers) の使用を通して記録される。従って、DSM-5によれば、障害は以下の診断クライテリアによって診断される。

A : 数多くの状況にわたる社会的コミュニケーションおよび社会的相互作用 (3項目全てが要求される)

- ・社会 - 感情的相互関係における欠陥
- ・社会的相互作用に用いられる非言語的な意思伝達の振る舞いにおける欠陥
- ・社会的関係性の構築および維持における欠陥

B : 限られた繰り返される振る舞い (いずれか2項目が要求される)

・型にはまった、若しくは、繰り返される発言、身体の部位の動き、または物の使用
・日常的行動への過剰な執着、言語的または非言語的な振る舞いの儀式的様式、または変化への過剰な抵抗

40

・極めて (狭い範囲に) 限定され執着された、その対象への集中強度が異常な興味関心
・感覚器を通しての入力に対する過反応性若しくは反応性低下、または周囲の状況についての感覚的様相への普通ではない興味関心

C : 症状は発達初期に顕在化しなければならない。

D : 症状は、臨床上顕著な社会的、職業的、または他の重要な最新の機能における障害を引き起こす。

E : これらの障害は、知的障害、または包括的な発育遅延では、よりよく説明できない。

【0009】

50

A S D は高度に神経精神障害を遺伝する。一致率は一卵性双生児では 90 % に達し、二卵性双生児では 10 % である (Won et al., *Front. Mol. Neurosci.* 2013, vol 6, art 19にて総説されている)。しかしながら、A S D は、1 ~ 2 % を超える症例を説明できる単一の突然変異は存在しない (Abrahams et al., *Nat. Rev. Genet.* 2008, vol 9, p 341-355) という点で病原学的には性質の異なる要素から構成される障害である。今までのところ、連鎖、候補遺伝子の分析、ゲノムワイド関連研究 (GWAS) 、および染色体の多様性の評価は、A S D に関連する素因となる突然変異および遺伝子多型性を伴う広い範囲の遺伝子をカバーしていない (Persico et al., *Behav. Brain Res.* 2013, vol 251, p 95-112)。これらの研究はいずれも A S D の素因となる遺伝子としての D R D 3 を同定できていない。

10

【0010】

2009 年にド・クロム等は、144 人の A S D 患者および 404 人の対照となる個人からの試料中の 132 個の候補遺伝子に存在する 1536 個の一塩基多型の遺伝子関連解析を行った (de Krom et al., *Biol. Psychiatr.*, 2009, vol 65, p 625-630)。彼らは、P 値が 0.01 未満で正に相關する 31 個の一塩基多型を発見し、それらは 128 人の A S D 患者および 124 人の対照となる個人からの第 2 の試料において試験された。ジョイント統計解析 (joint statistical analysis) によって、2 つの A S D 試料に正に相關する唯一の一塩基多型 rs167771 が見出された。リスク対立遺伝子 rs167771 と A S D 患者における繰り返し行動の減少したリスクとの間には、これは他の A S D 症状ドメインには見られないものであるが、ある相関性、これに続く多重試験による統計的修正により確認され 20 てはいないものの、が認められた (Staal et al., *J. Autism Dev. Disord.* 2012, vol 42, p 885-888)。

20

【0011】

この一塩基多型 rs167771 は、ドーパミン D 3 受容体遺伝子の第 2 イントロンに存在する。ドーパミン D 3 受容体は、もっぱら中枢神経系において発現しており、特に、腹側線条体領域、感情と認知の調節を行う重要な役割を担う脳部位で発現している (Sokoloff et al., *Nature* 1990, vol 347, p 146-151)。ドーパミン D 3 受容体は、そのコード配列中の rs6280 と名付けられた一塩基多型 (CM033372 または Ball 遺伝子多型としても知られる) によって生じた 2 つの対立遺伝子形態で存在し、9 番目の部位にセリン (Ser) 残基またはグリシン (Gly) 残基のいずれかを含有する 2 種類のアミノ酸配列をもたらすものである (Lannfelt et al., *Psychiatric Genetics* 1992, vol 2, p 249-256)。Gly / Gly 対立遺伝子は機能獲得対立遺伝子であり、Ser / Ser 対立遺伝子と比較して、ドーパミンに対して 4 倍の高い親和性とより高い反応性を示す (Jeanneteau et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, vol 103, p 10753-10758)。もし治療すべき障害が機能獲得 (Gly / Gly 対立遺伝子) または機能喪失 (Ser / Ser 対立遺伝子) のいずれかと連鎖しているのであれば、ドーパミン D 3 受容体への干渉に基づく治療処置を想像することができる。例えば、ドーパミン D 3 受容体拮抗薬は、Gly / Gly 機能獲得対立遺伝子に連鎖する障害の治療に有用であるかもしれない。

30

【0012】

ヒトゲノムに関する e!Ensembl 遺伝情報データベース (<http://www.ensembl.org> にて利用可能である) は、かかる 2 つの一塩基多型 rs167771 および rs6280 が、アセンブリー GRCh37.p10 中の同じコンティグ NT_005612.16 中に存在しており、14540 塩基対の距離で離れていることを示している。連鎖不平衡の表のデータ (これも <http://www.ensembl.org> にて利用可能である) は、異なる集団における rs167771 および rs6280 の間には、r² 乗値が 0.245 ~ 0.610 の範囲にある部分的連鎖不平衡を示している (Pritchard et al., *Am. J. Hum. Genet.*, 2001, vol 69, p 1-14)。この事は、A S D における rs167771 の遺伝情報的関連性が、A S D とドーパミン D 3 受容体中の機能を有する一塩基多型 rs6280 との連鎖を正式に暗示するわけではない事を示している。よって、もう一つの 50 人の患者の小規模の試料に基づく研究においても、rs6280 の A S D との関連性は見出されていない (Martineau et al., *Dev Med Child Neurol.*, 1994, 36:688-697)。

40

50

【0013】

A S D の治療法は存在しない。リスペリドン (risperidone) やアリピプラゾール (ari piprazole) 等の非定型の抗精神病薬は、自閉症性障害に関連する易怒性、例えば、他人に対する攻撃性、故意の自傷行為、癲癇発作、および急な気分の変化等の症状（これらは、A S D で定義した中核的な症状には属していないものである）の治療のために米国食品医薬品局により承認されている。A S D に罹患している青年および若年成人も不安症やうつ病になりやすく、選択的セロトニン再取り込み阻害薬のような抗うつ剤を用いて治療される可能性がある。しかしながら、A S D の中核的症状、即ち、社会的相互作用および社会的コミュニケーションの欠陥、並びに限られた興味関心、を対象とする承認された治療法は存在しない。

10

【0014】

その上、遺伝学的研究は確証的なものには至っておらず、A S D 、とりわけ社会的相互作用の欠陥の治疗方法を教示していない。

【発明の概要】

【0015】

本発明者らは、驚くべきことに、国際公開公報WO 2011/027289号に開示されたN - (3 - {4 - [4 - (8 - オキソ - 8 H - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - g] クロメン - 7 - イル) - ブチル] - ピペラジン - 1 - イル} - フェニル) - メタンスルフォンアミドが、A S D の中核的症状を再現する動物モデル（それは出生前のバルプロエートへの曝露に基づくものである）において大きなベネフィットを示すことを見出した。

20

【0016】

バルプロ酸またはそのバルプロエート塩は、てんかん、非挑発性の発作を特徴とする共通かつ多様な集合をなす慢性神経障害、を治療するために使用されるDepakote（登録商標）などの抗けいれん薬（anticonvulsivant drugs）である。バルプロエートは、双極性障害、つまり、躁（または、その重篤度に応じて、軽躁）として知られる高揚した、または興奮した気分の発現を示し、気分の落ち込みの発現へと変化する精神性気分障害の治療にも使用される。バルプロエートの催奇形作用（神経管閉鎖に関連する異常）は、遡及研究により30年の間知られてきた。A S D の症例は、妊娠中にバルプロエートを服用した母親から生まれた子供においても認められ、これがバルプロエートの胎児がいる女性へのA S D 罹患リスクについての警告につながっている。最近、バルプロエートに関するリスクについて、前向き研究によりA S D 罹患リスクは10倍に増大することが示され、確認された（Tomson et al., Lancet Neurol. 2012, vol 11, p 803-813; Bromley et al., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2013, vol 84, p 637-643）。バルプロエートは、子宮内発育期間における神経管閉鎖を誘導するような発生上の遺伝子機能変化に干渉することによりA S D を引き起こすと考えられている（Kataoka et al., Int. J. Neuropsychopharmacol. 2013, vol 16, p 91-103）。

30

【0017】

A S D ラットモデルにおいて、バルプロエートが、所定の胎生期、典型的には12日目に（これは、この種において神経管閉鎖の時期に相当する）、妊娠中の雌に投与される。その出生児は、幼年期から青年期にかけて観察した際に、いくつかの身体上の兆候を伴って、明らかで特有の行動異常を示す（Roulet et al., Neurotoxicol. Teratol. 2013, vol 36, p 47-56により総説されている）。バルプロエートによって誘導された行動異常は、以下の症状を含むA S D の症状が強く暗示される。

40

- ・社会的行動の障害
- ・型にはまった、若しくは、繰り返される行動様式
- ・感覚およびコミュニケーションの障害

加えて、その表現型は、前頭前皮質における神経細胞の樹状突起の数または密度の減少等の、A S D 特有の形態的再構成も含まれる（Bringas et al., Neuroscience 2013, vol 241, p 170-187）。これは、バルプロエートラットモデルに、A S D の病態生理学的動物モデルとしての構成概念妥当性および表面的妥当性を付与する。

50

【0018】

A S D 治療のための有望なドーパミンD 3受容体拮抗薬である（実施例1参照）、N - (3 - {4 - [4 - (8 - オキソ - 8 H - [1, 3]ジオキソロ [4, 5 - g]クロメン - 7 - イル) - ブチル] - ピペラジン - 1 - イル} - フェニル) - メタンスルフォンアミド塩酸塩の潜在能力を評価するために、発明者らはそれをA S D ラットモデルで評価した（実施例2）。実施例2に記載された通り、N - (3 - {4 - [4 - (8 - オキソ - 8 H - [1, 3]ジオキソロ [4, 5 - g]クロメン - 7 - イル) - ブチル] - ピペラジン - 1 - イル} - フェニル) - メタンスルフォンアミド塩酸塩を単回投与することにより、出生前にバルプロエートを曝露された若いラットにおける社会行動の欠陥を逆転させることができた。よって、発明者らは、該化合物がA S D の治療に使用することができることを示した。

10

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】

【発明の具体的説明】

【0020】

先に使用された通り、用語「ドーパミンD 3受容体」、「D 3受容体」、または「D R D 3」は、主に大脳辺縁系において発現するドーパミン受容体サブタイプを意味する（Sokoloff P et al., Nature 1990, vol 347, p 146-151）。ドーパミンD 3受容体は国際公開公報WO 91/15513号に記載されている。先に使用された通り、用語「D 3受容体部分作動薬」は、ドーパミンD 3受容体と複合体を形成し、作動薬 - 拮抗薬の組合せとして作用する、すなわち、天然のメディエーターであるドーパミンよりも弱い生理学的応答を誘導する化合物を意味する。インビトロの、ドーパミンD 3受容体を発現する細胞において、ドーパミンD 3受容体部分作動薬は、最大強度がドーパミンまたは完全作動薬、例えば、キンピロール（トランス（-）-4aR - 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a, 9 - オクタヒドロ - 5 - プロピル - 1H（または2H）ピラゾロ [3, 4g] キノリン）よりも低い強度で作動活性応答を示す。ドーパミンD 3受容体部分作動薬は、またドーパミンまたは他の完全作動薬が引き起こした応答を部分的に妨げる可能性がある。先に使用された通り、用語「ドーパミンD 3受容体拮抗薬」は、ドーパミンD 3受容体と複合体を形成し、ドーパミンD 3受容体を発現する細胞において、ドーパミンまたはその作動薬により引き起こされた応答を妨げる能力がある分子を意味する。

20

【0021】

本明細書で使用される通り、用語「塩」は本発明の化合物の、無機酸、有機酸、無機塩基または有機塩基付加塩を意味する。例として、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等の無機酸に由来する塩、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、ステアリン酸、乳酸等の有機酸に由来する塩、に言及できる。好ましくは、塩は薬学的に許容可能なものの、すなわち、これらが投与される患者にとって毒性がないものである。「薬学的に許容可能な」という表現は、動物またはヒトに投与した際に、副作用としてのアレルギー作用または他の望ましくない応答を引き起こさない分子実体および組成物に関するものである。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な賦形剤」という表現としては、例えば、防腐剤、崩壊剤、湿润剤、乳化剤、分散剤、抗菌剤、または抗真菌剤などの希釈剤、アジュバントまたは賦形剤が挙げられ、または腸管において消化物の吸収または再吸収を遅らせる薬剤も挙げられる。これらの媒体またはベクターの使用方法は当業界で周知である。これらの薬剤が本発明化合物と化学的に不適合の場合を除き、本発明化合物を含有する医薬組成物の使用をイメージすることができる。

40

【0022】

本発明において、用語「治療」は、この用語が適用される病態、またはその病態の1以上の症状の発現または進行を回避または阻害することを意味する。「治療上有効量」は、

50

本発明による所望の治療効果を獲得するのに有効な本発明化合物の量を意味する。本発明によれば、用語「患者」は、A S Dが発症した、または非常にA S Dが発症しやすいヒトに関するものである。

【0023】

本発明によれば、化合物(N-(3-{4-[4-(8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]クロメン-7-イル)-ブチル]-ピペラジン-1-イル}-フェニル)-メタンスルフォンアミド)またはその薬学的に許容可能な塩、好ましくは塩酸塩は、A S D、特に社会的相互作用の欠陥を治療するための薬剤として使用される。

【0024】

本発明は、治療上有効量の化合物(N-(3-{4-[4-(8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]クロメン-7-イル)-ブチル]-ピペラジン-1-イル}-フェニル)-メタンスルフォンアミド)またはその薬学的に許容可能な塩を、治療を必要とする患者に投与することを含んでなる、A S Dの治療にも関する。

【0025】

さらに、本発明は、A S D、特に社会的相互作用の欠陥を治療するための薬剤として使用するための化合物(N-(3-{4-[4-(8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]クロメン-7-イル)-ブチル]-ピペラジン-1-イル}-フェニル)-メタンスルフォンアミド)またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

【0026】

もう一つの実施態様として、本発明は、化合物(N-(3-{4-[4-(8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]クロメン-7-イル)-ブチル]-ピペラジン-1-イル}-フェニル)-メタンスルフォンアミド)またはその薬学的に許容可能な塩と、A S D患者を治療するために用いられる事が知られている他の薬剤、および薬学的に許容可能な賦形剤との組合せによる、自閉症スペクトラム障害、特に社会的相互作用の欠陥の治療のための薬剤として使用するための医薬組成物に関する。

【0027】

好ましくは、本発明化合物は、メマンチン、アマンタジン、バクロフェン、R-バクロフェン、フェノバム(phenobam)、アカンプロセート、ブメタミド(bumetamide)、カルピプラミン、オキシトシン、バソプレシンおよびこれらの混合物、からなる群から選択される化合物、および薬学的に許容可能な賦形剤と組合せられる。

【0028】

本発明の組成物は、経口、経皮、非経口、経鼻、または経腸ルートにより投与されうる。この組成物は、特に、適切な製剤により経口で投与されうる。本発明の組成物における化合物(N-(3-{4-[4-(8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]クロメン-7-イル)-ブチル]-ピペラジン-1-イル}-フェニル)-メタンスルフォンアミド)の用量は、投与方法に特有の組成物による所望の治療的応答を得るために効果的な活性物質の量にあわせて調節されうる。したがって、選択される用量レベルは、所望の治療効果、投与経路、所望の治療期間、及び患者の体重などの他の因子に依存する。用量は、体重1kg当り0.001~10mgであり得る。好ましい用量は、体重1kg当り0.05~2mgである。

【実施例】

【0029】

以下の実施例では、発明をその範囲を制限すことなく説明する。

【0030】

実施例1

N-(3-{4-[4-(8-オキソ-8H-[1,3]ジオキソロ[4,5-g]クロメン-7-イル)-ブチル]-ピペラジン-1-イル}-フェニル)-メタンスルフォンアミド塩酸塩は、ヒト組換えドーパミンD₃受容体発現細胞またはヒト組換えドーパミンD₂受容体発現細胞における、本発明に従ったそのレセプターに対するドーパミンD₃

10

20

30

40

50

受容体リガンドおよびモジュレーターとしてのインビトロの活性により評価された。阻害定数 (K_i) は、キューサックらの文献 (Cussac et al., in Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2000, vol 361, p 569-572) に記載された、[³H]スピペロンの結合の阻害により測定された。発明者らは、本発明化合物が、K_i 値が 0.17 ~ ナノモル / L である、強力なドーパミン D₃ 受容体リガンドとして作用することを示した。この化合物は、ドーパミン D₂ 受容体リガンドに対しては、検出可能な親和性 (71 倍弱い) を示した。

【0031】

本発明化合物は、ヒト組換えドーパミン D₃ 受容体における MAP キナーゼ活性試験 (Cussac et al., Mol. Pharmacol. 1999, vol 56, p 1025-1030) を用いて、ドーパミン D₃ 受容体に対する作動薬活性、部分的作動薬活性、または拮抗薬活性について評価された。この化合物の固有の活性はゼロであり、これはこの化合物が完全な拮抗薬であることを示す。

【0032】

実施例 2

N - (3 - {4 - [4 - (8 - オキソ - 8 H - [1, 3]ジオキソロ [4, 5 - g] クロメン - 7 - イル) - ブチル] - ピペラジン - 1 - イル} - フェニル) - メタンスルfonyl アミド塩酸塩は、バルプロ酸ナトリウム塩を投与された雌ラットからの出生児の社会的相互作用に関して試験された。自閉症についてのバルプロ酸ラットモデルの実験の設定は、発表されているデータ (Dendrinos et al., Front. Integr. Neurosci. 2011, vol 5, art 68; Markram et al., Neuropsychopharmacol. 2007, vol 33, p 901-912; Schneider et al., Neuropsychopharmacol. 2005, vol 30, p 80-89) に適合させた。

【0033】

方法

妊娠している（最大胎生期 8 日）雌スプラグドーリーラット (OFA (SD) Charles River Lyon, France) は、4 日間隔離された。動物は、環境的に調節された部屋（温度 21 ± 1、相対湿度 55 ± 5 %）中、12 時間おきの明暗サイクル（午前 7 時にライトは点灯する）の下で、食餌 (A04, Safe, Augy, France) および濾過水（孔直径は 0.2 μm）を自由に摂取できる、フルボトムケージ (ML-H Cage, 370x235x180 mm, LxWxH; floor surface 870 cm²) に、ケージ毎に 2 匹ずつ収容された。出生児を離乳させるまでは、動物は、できる限り邪魔しないように、1 週間に 1 回だけしか変えなかった。環境的富化（営巣材料）を提供した。

【0034】

胎生期 12 および 13 日目には、雌ラットは体重を量られ、2.4 ml / kg のバルプロエートナトリウム (NaVPA、200 mg / kg) の腹腔内注射を 3 回受けた。バルプロエートナトリウムは、濃度 83.3 mg / ml、pH 7.3 となるよう 0.9 % 生理食塩水に溶解された。対照雌親は、生理食塩水 (2.4 ml / kg) の腹腔内注射を 3 回受けた。3 回目の注射の後、雌ラットは個々に ML - H タイプケージに収容され、同腹子を育てさせた。出生児は、生後 21 ~ 23 日の間、隔離された。

【0035】

1 匹のバルプロエートナトリウムまたは生理食塩水にさらされたラットと、見知らぬ未処理のラットを行動領域の対角の隅に置いた（黒色行動領域：幅 × 奥行き × 高さ 70 cm × 70 cm × 30 cm）。試験ラットから見知らぬラットへ向けて開始された、追従、毛づくろい、嗅ぐ動作、あるいは他のラットへのかみつき、並びに他のラットの上に登るなどの社会的相互作用に関する個々の行動は、10 分間にスコアされた。

【0036】

結果

生理食塩水またはバルプロエートナトリウムのいずれかで処理された母親からの出生児の社会的相互作用の振る舞いに関する本発明化合物の急性投与の効果は、図 1 に概略が示される。示されたデータは、平均値 ± 平均値に対する標準誤差、n = 10 匹のラット (5

10

20

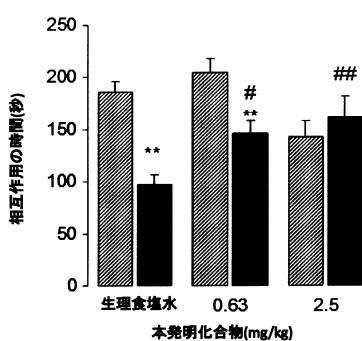
30

40

50

匹の雄ラットおよび5匹の雌ラット)である。本発明化合物は、生理食塩水で処理された母親からの出生児における社会的相互作用の振る舞いには顕著な効果をもたらさなかった。本発明化合物を0.63 mg/kg投与した場合に、出生前のバルプロエートナトリウムへの曝露により引き起こされた社会的相互作用の欠陥を顕著に軽減した。本発明化合物を2.5 mg/kg投与した場合に、これらの欠陥は完全に逆転させられた。本発明化合物は、自閉症スペクトラム障害および特に社会的相互作用の欠陥の治療のための興味深い製品であると考えられる。

【図1】



□ 生理食塩水で処理された動物

■ バルプロエートナトリウムで処理された動物

** p<0.01 vs. 生理食塩水;

p<0.05 vs. バルプロエートナトリウムを曝露され生理食塩水を投与されたラット;

p<0.01 vs. バルプロエートナトリウムを曝露され生理食塩水を投与されたラット.

フロントページの続き

(74)代理人 100104617

弁理士 池田 伸美

(72)発明者 アニエス、オークレール

フランス国マザメ、リュ、ジョルダン、ド、セサック、7

(72)発明者 ポール、モーザー

フランス国カストル、アブニユ、ド、ロートレック、81

(72)発明者 ピエール、ソコロフ

フランス国ベルゼール、アン、ジャンノ

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 J Autism Dev Disord, 2012年, Vol.42, No.5, p.885-888

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 31 / 00

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)