

(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2008-546826

(P2008-546826A)

(43) 公表日 平成20年12月25日 (2008. 12. 25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 471/10 (2006. 01)	C O 7 D 471/10 1 O 1	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/438 (2006. 01)	C O 7 D 471/10 C S P	4 C O 8 6
A 6 1 P 25/00 (2006. 01)	A 6 1 K 31/438	
A 6 1 P 25/04 (2006. 01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/06 (2006. 01)	A 6 1 P 25/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-518824 (P2008-518824)	(71) 出願人	505377201
(86) (22) 出願日	平成18年6月28日 (2006. 6. 28)		ノイロサーチ アクティーゼルスカブ
(85) 翻訳文提出日	平成20年2月26日 (2008. 2. 26)		デンマーク国 デイケイ - 2750
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/063631		バレラップ, ペレルストラップベユ 93
(87) 国際公開番号	W02007/000463	(74) 代理人	100066692
(87) 国際公開日	平成19年1月4日 (2007. 1. 4)		弁理士 浅村 皓
(31) 優先権主張番号	PA200500960	(74) 代理人	100072040
(32) 優先日	平成17年6月28日 (2005. 6. 28)		弁理士 浅村 肇
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)	(74) 代理人	100102897
(31) 優先権主張番号	60/694, 678		弁理士 池田 幸弘
(32) 優先日	平成17年6月29日 (2005. 6. 29)	(74) 代理人	100088926
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 長沼 暉夫
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 新規な 3, 9 - ジアザースピロ [5, 5] ウンデカン誘導体及びモノアミン神経伝達物質再取り込み阻害剤としてのこれらの使用

(57) 【要約】

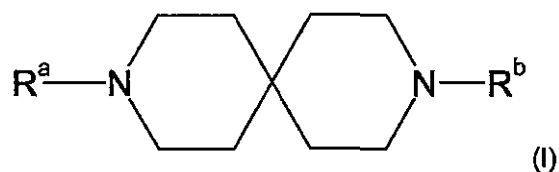
本発明は、モノアミン神経伝達物質再取り込み阻害剤として有用な新規な 3, 9 - ジアザ - スピロ [5, 5] ウンデカン誘導体に関する。別の態様において、本発明は、治療のための方法におけるこれらの化合物の使用、及び、本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



10

[式中、

R^a は、水素又はアルキルを表し；

このアルキルは、

ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル及びアルキニル

からなる群から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基により任意選択で置換されており；

20

R^b はアリール又はヘテロアリール基を表し、

このアリール又はヘテロアリール基は、

ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、 $-NR'R''$ 、 $-(C=O)NR'R''$ 又は $-NR'(C=O)R''$

からなる群から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基により任意選択で置換されており、

R' 及び R'' は互いに独立に、水素又はアルキルであり；但し

30

前記化合物は、

4 - (3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカ - 3 - イル) - ベンゾニトリル又は

3 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン

ではない]

、その任意の異性体又はその異性体の任意の混合物、或いは薬学的に許容されるこれらの塩。

【請求項 2】

R^a が水素又はアルキルを表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

40

R^b がフェニル基を表し、このフェニル基が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ及びアルコキシからなる群から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基により任意選択で置換されている、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^b がフェニル基を表し、このフェニル基が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ及びアルコキシからなる群から独立に選択される置換基により 2 回置換されている、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^b がナフチル基を表し、このナフチル基が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ及びアルコキシからなる群から独立に選択される 1 つ又は複数の置換

50

基により任意選択で置換されている、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^b がピリジル基を表し、このピリジル基が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ及びアルコキシからなる群から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基により任意選択で置換されている、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン ;

3 - (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン ;

3 - (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン ;

3 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン ;

3 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン ;

3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン ;

3 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン ;

3 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン ;

3 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン ;

3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン ;

3 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン ;

3 - ナフタレン - 2 - イル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン ;

3 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン ;

又は薬学的に許容されるこれらの塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の化合物、又は化合物、

4 - (3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカ - 3 - イル) - ベンゾニトリル、若しくは

3 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン、

その任意の異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容されるこれらの塩の治療有効量を、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と一緒に含む医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 1 から 7 までのいずれかに記載の化合物、又は化合物、

4 - (3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカ - 3 - イル) - ベンゾニトリル、若しくは

3 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン、

その任意の異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容されるこれらの塩の、医薬の製造のための使用。

【請求項 10】

ヒトを含めての哺乳動物の疾患又は障害又は状態の治療、予防又は軽減のための医薬組成物の製造のための請求項 9 に記載の使用であって、この疾患、障害又は状態が中枢神経系におけるモノアミン神経伝達物質再取り込みの障害に应答するものである、上記使用。

【請求項 1 1】

前記疾患、障害又は状態が気分障害、鬱病、非定型鬱病、鬱病併発疼痛、大鬱病性障害、気分変調性障害、双極性障害、双極Ⅰ型障害、双極ⅠⅠ型障害、気分循環性障害、一般身体疾患による気分障害、物質誘発性気分障害、仮性認知症、ガンゼル症候群、強迫性障害、パニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害、広場恐怖症を伴うパニック障害、パニック障害の病歴のない広場恐怖症、パニック発作、記憶障害、記憶喪失、注意欠陥多動性障害、肥満、不安、全般性不安障害、摂食障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、認知症、老化による認知症、老年認知症、アルツハイマー病、後天性免疫不全症候群認知症複合、加齢による記憶障害、特定恐怖症、社会恐怖症、社会不安障害、外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、薬物依存症、薬物乱用、コカインの乱用、ニコチンの乱用、タバコの乱用、アルコール依存症、アルコール中毒、窃盗症、疼痛、慢性疼痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、緊張型頭痛、慢性緊張型頭痛、鬱病に伴う疼痛、線維筋痛症、関節炎、変形性関節炎、関節リウマチ、背部痛、癌性疼痛、過敏性腸疼痛、過敏性腸症候群、術後疼痛、乳房切除後疼痛症候群（PMP S）、卒中後痛、薬物誘発性神経障害、糖尿病性神経障害、交感神経依存性疼痛、三叉神経痛、歯痛、顔面筋疼痛、幻肢痛、大食症、月経前症候群、月経前不快気分障害、黄体期後期症候群、外傷後症候群、慢性疲労症候群、尿失禁、ストレス尿失禁、切迫性尿失禁、夜間失禁、性機能障害、早漏、勃起困難、勃起障害、早すぎる女性のオルガスム、不穏下肢症候群、周期性四肢運動障害、摂食障害、神経性食欲不振症、睡眠障害、広汎性発達障害、自閉症、アスペルガー障害、レット障害、小児期崩壊性障害、学習障害、運動能力障害、緘黙症、抜毛癖、ナルコレプシー、脳卒中後鬱病、卒中誘発脳損傷、卒中誘発ニューロン損傷、ジルドラトウレット病、耳鳴り、チック障害、身体醜形障害、反抗挑戦性障害又は卒中後能力低下である、請求項 1 0 に記載の使用。

10

20

【請求項 1 2】

ヒトを含めての動物の生体の疾患又は障害又は状態の治療、予防又は軽減のための方法であって、この障害、疾患又は状態が中枢神経系におけるモノアミン神経伝達物質再取り込みの阻害に応答し、請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の化合物、又は化合物、

4 - (3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカ - 3 - イル) - ベンゾニトリル、若しくは

3 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン、
その任意の異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容されるこれらの塩の治療有効量を、それを必要としている、このような動物の生体に投与するステップを含む上記方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、モノアミン神経伝達物質再取り込み阻害剤として有用な新規な 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン誘導体に関する。

【0 0 0 2】

別の態様において、本発明は、治療のための方法におけるこれらの化合物の使用、及び、本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。

40

【背景技術】

【0 0 0 3】

選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）は、鬱病及びパニック障害を含めて、いくつかの CNS 障害の治療に、現在、効能をもたらしている。SSRI は、精神科医及び初期治療医によって、効果的で、忍容性が高く、また投与しやすいと一般に認められている。しかし、それらは、かなりの数の望ましくない特徴を伴っている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 4】

50

こうして、モノアミン神経伝達物質のセロトニン、ドーパミン及びノルアドレナリンの再取り込みについての活性に関して最適化された薬理学的特徴（例えば、セロトニン再取り込みとノルアドレナリン及びドーパミン再取り込み活性との比）を有する化合物が依然として強く求められている。

【0005】

Smyth et al [Smyth M S, Rose J, Mehrotra M M, Heath J, Ruhter G Schotten T, Seroogy J, Volkots D, Pandey A & Scarborough R M; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2001 11 (10) 1289 - 1292] は、糖タンパク質 IIb - IIIa に対する非ペプチド性スピロ環状アンタゴニストを記載する。化合物、4 - (3, 9 - ジアザ - スピロ [5.5] ウンデカ - 3 - イル) - ベンゾニトリル及び 3 - ピリジン - 4 - イル - 3, 9 - ジアザ - スピロ [5.5] ウンデカンが開示されている。しかし、これらの 2 つの化合物の医薬としての使用は全く開示されていない。

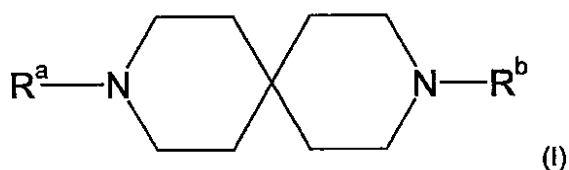
10

【課題を解決するための手段】

【0006】

その第 1 の態様において、本発明は、式 I の化合物：

【化 1】



20

その任意の異性体又はその異性体の任意の混合物、或いは薬学的に許容されるこれらの塩を提供し、

式中、 R^a 及び R^b は下で定義される通りである。

【0007】

30

その第 2 の態様において、本発明は、本発明の化合物、その任意の異性体又はその異性体の任意の混合物、或いは薬学的に許容されるこれらの塩の治療有効量を、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と一緒に含む医薬組成物を提供する。

【0008】

さらなる態様において、本発明は、ヒトを含めての哺乳動物の疾患又は障害又は状態（この疾患、障害又は状態は、中枢神経系におけるモノアミン神経伝達物質の再取り込みの障害に应答する）の治療、予防又は軽減のための医薬組成物の製造のための、本発明の化合物、その任意の異性体又はその異性体の任意の混合物、或いは薬学的に許容されるこれらの塩の使用を提供する。

40

【0009】

さらなる態様において、本発明は、ヒトを含めての動物の生体の疾患又は障害又は状態の治療、予防又は軽減のための方法に関し、この疾患、障害又は状態は、中枢神経系におけるモノアミン神経伝達物質の再取り込みの障害に应答し、この方法は、本発明の化合物、その任意の異性体又はその異性体の任意の混合物、或いは薬学的に許容されるこれらの塩の治療有効量を、それを必要としている、このような動物の生体に投与するステップを含む。

【0010】

本発明の他の目的は、以下の詳細な説明及び実施例から、当業者には明らかであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

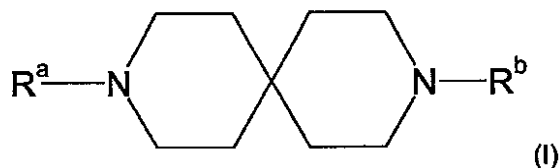
【0011】

50

3, 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン誘導体

その第 1 の態様において、本発明は、式 I の化合物：

【化 2】



10

その任意の異性体又はその異性体の任意の混合物、或いは薬学的に許容されるこれらの塩を提供し、

式中、

R^a は、水素又はアルキルを表し；

このアルキルは、

ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル及びアルキニル

からなる群から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基により任意選択で置換されており；

20

R^b はアリール又はヘテロアリール基を表し；

このアリール又はヘテロアリール基は、

ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、 $-NR'R''$ 、 $-(C=O)NR'R''$ 又は $-NR'(C=O)R''$ ；

からなる群から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基により任意選択で置換されており、

30

R' 及び R'' は互いに独立に、水素又はアルキルであり；但し

前記化合物は、

4 - (3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカ - 3 - イル) - ベンゾニトリル又は

3 - ピリジン - 4 - イル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカンではない。

【 0 0 1 2 】

一実施形態において、 R^a は水素又はアルキルを表す。特定の実施形態において、 R^a は水素を表す。さらなる実施形態において、 R^a はアルキル、例えばメチルを表す。

【 0 0 1 3 】

40

さらなる実施形態において、 R^b はフェニル基を表し、このフェニル基は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ及びアルコキシからなる群から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基により任意選択で置換されている。

【 0 0 1 4 】

さらなる実施形態において、 R^b はフェニル基を表し、このフェニル基は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ及びアルコキシからなる群から選択される置換基により 1 回置換されている。

【 0 0 1 5 】

特定の実施形態において、 R^b はハロフェニル、例えば、クロロフェニル（例えば、4 - クロロフェニル）を表す。

50

【 0 0 1 6 】

さらなる実施形態において、R^bはフェニル基を表し、このフェニル基は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ及びアルコキシからなる群から独立に選択される置換基により2回置換されている。

【 0 0 1 7 】

特定の実施形態において、R^bはジハロフェニル、例えば、ジクロロフェニル（例えば、2,3-ジクロロフェニル又は3,4-ジクロロフェニル）を表す。さらなる実施形態において、R^bはクロロフルオロフェニル、例えば、3-クロロ-4-フルオロ-フェニルを表す。

【 0 0 1 8 】

さらなる実施形態において、R^bはナフチル基を表し、このナフチル基は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ及びアルコキシからなる群から独立に選択される1つ又は複数の置換基により任意選択で置換されている。

10

【 0 0 1 9 】

特定の実施形態において、R^bはアルコキシナフチル、例えば、メトキシナフチル（例えば、6-メトキシ-ナフタレン-2-イル）を表す。さらなる実施形態において、R^bはナフチル（例えば、ナフタレン-2-イル）を表す。

【 0 0 2 0 】

さらなる実施形態において、R^bはピリジル基を表し、このピリジル基は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ及びアルコキシからなる群から独立に選択される1つ又は複数の置換基により任意選択で置換されている。

20

【 0 0 2 1 】

特定の実施形態において、R^bはハロピリジル基、例えば、5-ハロ-ピリジン-2-イル又は6-ハロ-ピリジン-2-イル（例えば、5-クロロ-ピリジン-2-イル、5-プロモ-ピリジン-2-イル、6-クロロ-ピリジン-2-イル又は6-プロモ-ピリジン-2-イル）を表す。

【 0 0 2 2 】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、

3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-9-メチル-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン；

30

3-(6-クロロ-ピリジン-2-イル)-9-メチル-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン；

3-(6-クロロ-ピリジン-2-イル)-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン；

3-(5-クロロ-ピリジン-2-イル)-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン；

3-(6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン；

3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン；

40

3-(6-プロモ-ピリジン-2-イル)-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン；

3-(2,3-ジクロロ-フェニル)-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン；

3-(4-クロロ-フェニル)-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン；

3-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン；

3-(5-プロモ-ピリジン-2-イル)-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン；

50

3-ナフタレン-2-イル-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン；

3-(6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-9-メチル-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン；

又は薬学的に許容されるこれらの塩である。

【0023】

前記実施形態の2つ以上の任意の組合せは本発明の範囲内であると考えられている。

【0024】

置換基の定義

本発明との関連において、ハロは、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを表す。

【0025】

本発明との関連において、アルキル基は、1価の線状又は分岐状の飽和炭化水素鎖を意味する。この炭化水素鎖は1から6個の炭素原子を好ましくは含み(C₁ - 6 - アルキル)、これには、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert - ペンチル、ヘキシル及びイソヘキシルが含まれる。好ましい実施形態において、アルキルはC₁ - 4 - アルキル基を表し、これには、ブチル、イソブチル、sec - ブチル、及びtert - ブチルが含まれる。本発明の別の好ましい実施形態において、アルキルはC₁ - 3 - アルキル基を表し、これは、特に、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピルであり得る。

10

20

30

40

50

【0026】

本発明との関連において、アルケニル基は、ジ - エン、トリ - エン及びポリ - エンを含めて、1つ又は複数の2重結合を含む炭素鎖を意味する。好ましい実施形態において、本発明でのアルケニル基は、少なくとも1つの2重結合を含めて、2から6個の炭素原子を含む(C₂ - 6 - アルケニル)。最も好ましい実施形態において、本発明でのアルケニル基は、エテニル；1 - 若しくは2 - プロペニル；1 - 、2 - 若しくは3 - ブテニル、又は1, 3 - ブタジエニル；1 - 、2 - 、3 - 、4 - 若しくは5 - ヘキセニル、又は1, 3 - ヘキサジエニル、又は1, 3, 5 - ヘキサトリエニル；である。

【0027】

本発明との関連において、アルキニル基は、ジ - イン、トリ - イン及びポリ - インを含めて、1つ又は複数の3重結合を含む炭素鎖を意味する。好ましい実施形態において、本発明でのアルキニル基は、少なくとも1つの3重結合を含めて、2から6個の炭素原子を含む(C₂ - 6 - アルキニル)。最も好ましいその実施形態において、本発明でのアルキニル基は、エチニル；1 - 若しくは2 - プロピニル；1 - 、2 - 若しくは3 - ブチニル、又は1, 3 - ブタジイニル；1 - 、2 - 、3 - 、4 - ペンチニル、又は1, 3 - ペンタジイニル；1 - 、2 - 、3 - 、4 - 若しくは5 - ヘキシニル、又は1, 3 - ヘキサジイニル、又は1, 3, 5 - ヘキサトリイニル；である。

【0028】

本発明との関連において、シクロアルキル基は、3から7個の炭素原子を好ましくは含む(C₃ - 7 - シクロアルキル)環状アルキル基を意味し、これには、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルが含まれる。

【0029】

アルコキシは、O - アルキルであり、このアルキルは上で定義された通りである。

【0030】

シクロアルコキシは、O - シクロアルキルを意味し、このシクロアルキルは上で定義された通りである。

【0031】

シクロアルキルアルキルは、前記シクロアルキル及び前記アルキルを意味し、例えば、シクロプロピルメチルを意味する。

【0032】

本発明との関連において、アリール基は、フェニル、ナフチル又はフルオレニルのような、炭素環式芳香族環系を意味する。

【0033】

本発明との関連において、ヘテロアリール基は、単環又は2環の芳香族複素環式基を意味し、この基はその環構造に1個又は複数のヘテロ原子を有する。好ましいヘテロ原子には、窒素(N)、酸素(O)、及び硫黄(S)が含まれる。

【 0 0 3 4 】

本発明での好ましい単環のヘテロアリアル基には、5員及び6員の単環芳香族複素環式基が含まれ、これらに限らないが、例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、トリアゾリル、1, 2, 4 - チアジアゾリル、1, 2, 5 - チアジアゾリル、イミダゾリル、ピロリル、ピラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、又はピリダジニルが含まれる。

【 0 0 3 5 】

本発明での好ましい2環のヘテロアリアル基には、これらに限らないが、例えば、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアゾリル、ベンゾ[d]イソチアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、1, 8 - ナフチリジニル、プテリジニル、及びインデニルが含まれる。クマリニルもまた2環のヘテロアリアル基に含まれる。

10

【 0 0 3 6 】

薬学的に許容される塩

本発明の化合物は、意図される投与に適するどのような形において提供されてもよい。適切な形には、本発明の化合物の薬学的に（すなわち、生理学的に）許容される塩、及びプレ - 又はプロドラッグの形が含まれる。

20

【 0 0 3 7 】

薬学的に許容される付加塩の例（限定ではない）には、無毒の無機及び有機の酸付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、アコニット酸塩（aconitate）、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ケイ皮酸塩、クエン酸塩、エンボン酸塩、エナント酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンズルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、フタル酸塩、サリチル酸塩、ソルビン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トルエン - p - スルホン酸塩などが含まれる。このような塩は、当技術分野においてよく知られており記述されている手順によって生成され得る。

30

【 0 0 3 8 】

シュウ酸のような他の酸は、薬学的に許容されると考えられていないかもしれないが、本発明の化合物及びその薬学的に許容される酸付加塩を得る時に、中間体として有用な塩の調製に有用であり得る。

【 0 0 3 9 】

本発明の化合物の薬学的に許容される陽イオンの塩の例（限定ではない）には、陰イオン基を含む本発明の化合物の、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム、リチウム、コリン、リシニウム、及びアンモニウムの塩などが含まれる。このような陽イオンの塩は、当技術分野においてよく知られており記述されている手順によって生成され得る。

40

【 0 0 4 0 】

本発明との関連において、N - 含有化合物の「オニウム塩」もまた薬学的に許容される塩と想定されている。好ましい「オニウム塩」には、アルキル - オニウム塩、シクロアルキル - オニウム塩、及びシクロアルキルアルキル - オニウム塩が含まれる。

【 0 0 4 1 】

本発明の化合物のプレ - 又はプロドラッグ形の例には、本発明による物質の適切なプロドラッグの例が含まれ、親化合物の反応性又は誘導体化できる基の1つ又は複数で修飾された（modified）化合物が含まれる。特に重要なのは、カルボキシル基、ヒドロキシル基、又はアミノ基で修飾された化合物である。適切な誘導体の例は、エステル又はアミドである。

50

【0042】

本発明の化合物は、薬学的に許容される溶媒（例えば、水、エタノールなど）と一緒に、溶けるか、又は溶けない形において提供され得る。溶ける形には、また、一水和物、二水和物、0.5水和物、三水和物、四水和物などのような水和した形も含まれる。一般に、溶ける形は、本発明の目的にとっては、溶けない形と等価であると考えられる。

【0043】

立体異性体

本発明の化合物は様々な立体異性体（エナンチオマー、ジアステレオマー及びシス-トランス-異性体が含まれる）として存在することが、当業者により理解されるであろう。

【0044】

本発明は、このような異性体及びそれらの任意の混合物（ラセミ混合物が含まれる）の全てを含む。

【0045】

ラセミ体は、知られている方法及び技術によって光学対掌体に分割できる。エナンチオマー化合物（エナンチオマー中間体を含めて）を分離する1つの方法は、キラル酸である化合物の場合、光学活性アミンを用い、分割されたジアステレオマー塩を酸による処理によって遊離させることによる。ラセミ体を光学対掌体に分割する別の方法は、光学活性マトリックスでのクロマトグラフィーに基づく。こうして、本発明のラセミ混合物は、例えばD-又はL-（酒石酸、マンデル酸、又はカンファースルホン酸）の塩の、例えば分別晶出によって、それらの光学対掌体へと分割できる。

【0046】

本発明の化合物はまた、本発明の化合物と活性化された光学活性カルボン酸（例えば、（+）又は（-）フェニルアラニン、（+）又は（-）フェニルグリシン、（+）又は（-）カンファン酸から誘導されたもの）との反応によるジアステレオマーアミドの生成によって、或いは、本発明の化合物と光学活性なクロロギ酸エステルなどとの反応によるジアステレオマーカルバメートの生成によっても分割できる。

【0047】

光学異性体を分割するさらなる方法は、当技術分野において知られている。このような方法には、J. Jacques、A. Collet、及びS. Wilenによって、「エナンチオマー、ラセミ体、及び分割（Enantiomers, Racemates, and Resolutions）」（John Wiley and Sons、ニューヨーク（1981））に記載されているものが含まれる。

【0048】

光学活性化合物はまた、光学活性な出発物質又は中間体からも調製できる。

【0049】

標識化合物

本発明の化合物は、標識された化合物の形で、又は標識されてない化合物の形で使用され得る。本発明との関連において、標識化合物は、自然に通常見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられた1つ又は複数の原子を有する。標識化により、その化合物を定量的に容易に検出できる。

【0050】

本発明での標識化合物は、様々な診断法における診断ツール、放射性トレーサー、又はモニタリング剤として、またin vivoでの受容体イメージングにとって有用であり得る。

【0051】

本発明での標識異性体は、好ましくは、標識として少なくとも1種の放射性核種を含む。陽電子放出放射性核種は全て、使用される候補である。本発明との関連において、放射性核種は、 ^2H （重水素）、 ^3H （トリチウム）、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、及び ^{18}F から好ましくは選択される。

【0052】

本発明での標識異性体を検出するための物理的方法は、陽電子放射断層撮影法（PET）、単光子放出コンピュータ断層撮影法（SPECT）、磁気共鳴スペクトロスコピー（MRS）、磁気共鳴画像（MRI）、及びコンピュータX線体軸断層撮影法（CAT）、又はこれらの組合せから選択され得る。

【0053】

調製方法

本発明の化合物は、化学合成の通常の方法（例えば、実施例に記載されているもの）によって調製され得る。本出願において記載されている方法での出発材料は知られているか、又は市販の化学品から通常の方法によって容易に調製できる。

【0054】

また、本発明の化合物の1つは、通常の方法を用いて、本発明の別の化合物に変換され得る。

【0055】

本明細書に記載されている反応の最終生成物は、通常の技術、例えば、抽出、晶析、蒸留、クロマトグラフィーなどによって単離できる。

【0056】

生物活性

本発明の化合物は、シナプトソームへの、モノアミンであるドーパミン、ノルアドレナリン及びセロトニンの再取り込みを阻害するそれらの能力について、例えば、WO 97/30997に記載されているようにして、試験され得る。これらの試験において認められる釣合の取れた活性に基づいて、本発明の化合物は、ヒトを含めての哺乳動物の疾患又は障害又は状態（この疾患、障害又は状態は、中枢神経系におけるモノアミン神経伝達物質の再取り込みの阻害に応答する）の治療、予防又は軽減のために有用であると考えられる。

【0057】

特定の実施形態において、本発明の化合物は、気分障害、鬱病、非定型鬱病、鬱病併発疼痛（depression secondary to pain）、大鬱病性障害、気分変調性障害、双極性障害、双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害、気分循環性障害、一般身体疾患による気分障害、物質誘発性気分障害、仮性認知症、ガンゼル症候群、強迫性障害、パニック障害、広場恐怖症を伴わないパニック障害、広場恐怖症を伴うパニック障害、パニック障害の病歴のない広場恐怖症、パニック発作、記憶障害、記憶喪失、注意欠陥多動性障害、肥満、不安、全般性不安障害、摂食障害、パーキンソン病、パーキンソン症候群、認知症、老化による認知症、老年認知症、アルツハイマー病、後天性免疫不全症候群、認知症複合、加齢による記憶障害、特定恐怖症、社会恐怖症、社会不安障害、外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、薬物依存症、薬物乱用、コカインの乱用、ニコチンの乱用、タバコの乱用、アルコール依存症（alcohol addiction）、アルコール中毒（alcoholism）、窃盗症、疼痛、慢性疼痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、偏頭痛、緊張型頭痛、慢性緊張型頭痛、鬱病に伴う疼痛（pain associated with depression）、線維筋痛症、関節炎、変形性関節炎、関節リウマチ、背部痛、癌性疼痛、過敏性腸疼痛、過敏性腸症候群、術後疼痛、乳房切除後疼痛症候群（PMPs）、卒中後痛、薬物誘発性神経障害、糖尿病性神経障害、交感神経依存性疼痛、三叉神経痛、歯痛、顔面筋疼痛、幻肢痛、大食症、月経前症候群、月経前不快気分障害、黄体期後期症候群（late luteal phase syndrome）、外傷後症候群、慢性疲労症候群、尿失禁、ストレス尿失禁、切迫性尿失禁、夜間失禁、性機能障害、早漏、勃起困難、勃起障害、早すぎる女性のオルガスム（premature female orgasm）、不穏下肢症候群、周期性四肢運動障害、摂食障害、神経性食欲不振症、睡眠障害、広汎性発達障害、自閉症、アスペルガー障害、レット障害、小児期崩壊性障害、学習障害、運動能力障害、緘黙症、抜毛癖、ナルコレプシー、脳卒中後鬱病、卒中誘発脳損傷、卒中誘発ニューロン損傷、ジルドラトウレット病、耳鳴り、チック障害、身体醜形障害、反抗挑戦性障害又は卒中後能力低下の治療、予防又は軽減に

10

20

30

40

50

対して有用であると考えられる。好ましい実施形態において、本発明の化合物は鬱病の治療、予防又は軽減に対して有用であると考えられる。

【0058】

活性医薬成分（API）の適切な投薬量は、1日当たり約0.1から約1000mgのAPI、より好ましくは1日当たり約10から約500mgのAPI、最も好ましくは1日当たり約30から約100mgのAPIの範囲内にあると現時点では想定されているが、正確な投与方式、それが投与される形態、考慮されている徴候、被治療動物及び特に当の被治療動物の体重、さらに担当の医師又は獣医の選択及び経験に依存する。

【0059】

本発明の好ましい化合物は、サブマイクロモル及びマイクロモルの領域で、すなわち1 μ M未満から約100 μ Mで生物活性を示す。

10

【0060】

医薬組成物

別の態様において、本発明は、治療有効量の本発明の化合物を含む新規な医薬組成物を提供する。

【0061】

治療に用いられる本発明の化合物は原体化合物の形で投与されてもよいが、（任意選択で、生理学的に許容される塩の形の）活性成分を、アジュバント、賦形剤、担体、緩衝剤、希釈剤、及び/又は他の常用される医薬補助剤の1つ又は複数と一緒に医薬組成物に導入することが好ましい。

20

【0062】

好ましい実施形態において、本発明は、本発明の化合物、或いはその薬学的に許容される塩又は誘導体を、1つ又は複数の薬学的に許容される担体と、任意選択で、当技術分野において知られており使用されている他の治療及び/又は予防成分と共に含む医薬組成物を提供する。（複数の）担体は、製剤（*formulation*）の他の成分に適合性があり、またその受容動物に有害でないという意味において「許容される」のでなければならない。

【0063】

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、気管支、鼻腔内、経肺、局所（口腔及び舌下が含まれる）、経皮、経膈又は非経口（皮膚、皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内、動脈内、脳内、眼内注射又は注入が含まれる）投与に適するもの、或いは、吸入又は吹送（*insufflation*）（粉末及び液体エアロゾル投与が含まれる）によって、又は徐放性（*sustained release*）システムによって投与するのに適する形態のものであり得る。徐放性システムの適切な例には、本発明の化合物を含む固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスが含まれ、このマトリックスは成形品（例えばフィルム又はマイクロカプセル）の形になっていてもよい。

30

【0064】

このように、本発明の化合物は、通常のアジュバント、担体、又は希釈剤と一緒に、医薬組成物の形態及びそれらの単位剤形にされ得る。このような形態には、固体（特に、錠剤、充填カプセル、粉末及びペレットの形態）及び液体（特に、水溶液又は非水溶液、懸濁液、エマルジョン、エリキシル、及びこれらを充填したカプセル）、以上全て経口用途；直腸投与のための座薬；並びに、非経口用途の滅菌注射液；が含まれる。このような医薬組成物及びそれらの単位剤形は、さらなる活性化合物又は活性成分と共に、又はこれら無しで、通常的成分を通常の比率で含んでいてよく、このような単位剤形は、用いられる1日当たりの計画投薬量範囲に対応する適切な有効量の活性成分を含み得る。

40

【0065】

本発明の化合物は様々な経口及び非経口剤形として投与できる。以下の剤形が、活性成分として、本発明の化合物、又は本発明の化合物の薬学的に許容される塩のいずれかを含み得ることは当業者には明白であろう。

【0066】

50

本発明の化合物から医薬組成物を調製するために、薬学的に許容される担体は固体であっても液体であってもよい。固体状の調合薬 (p r e p a r a t i o n) には、粉末、錠剤、ピル、カプセル、カシェー、座薬、及び水和性顆粒 (d i s p e r s i b l e g r a n u l e s) が含まれる。固体担体は、希釈剤、風味剤、可溶化剤、滑剤、懸濁剤、バインダー、保存剤、錠剤崩壊剤、又はカプセル化材料としてもまた機能し得る物質の1つ又は複数であり得る。

【 0 0 6 7 】

粉末では、担体は細かく砕かれた固体であり、この固体が、細かく砕かれた活性成分と混合されている。

【 0 0 6 8 】

錠剤では、活性成分は、必要な結合能力を有する担体と適切な比率で混合され、所望の形状と大きさに固められている。

【 0 0 6 9 】

粉末及び錠剤は、好ましくは、5乃至10から約70パーセントの活性化合物を含む。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ワックス、ココアバターなどである。「調合薬」という用語には、活性化合物と、カプセル(この中に、活性成分が、複数の担体と共に、又はそれら無しで、ある担体によって囲まれており、こうしてその担体は活性成分と結び付いている)を提供する担体としてのカプセル化材料との製剤が含まれると想定されている。同様に、カシェー及びドロップ (l o z e n g e) が含まれる。錠剤、粉末、カプセル、ピル、カシェー、及びドロップは、経口投与に適する固体の形態として用いることができる。

【 0 0 7 0 】

座薬を調製するには、最初に、低融点ワックス(例えば、脂肪酸グリセリド又はココアバターの混合物)が融解され、例えば攪拌によって活性成分がそれに均一に分散される。次いで、均一な溶融混合物は、使いやすい大きさになったモールドに注がれ、放冷されて固化する。

【 0 0 7 1 】

経膣投与に適する組成物は、活性成分に加えて、当技術分野において適切であることが知られている担体を含む、膣座薬 (p e s s a r y)、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム (f o a m) 又はスプレーとして提供され得る。

【 0 0 7 2 】

液体調合薬には、溶液、懸濁液、及びエマルジョン、例えば、水溶液、又は水-プロピレングリコール溶液が含まれる。例えば、非経口注射液調合薬は、ポリエチレングリコール水溶液に溶液として製剤化され得る。

【 0 0 7 3 】

このように、本発明による化合物は、非経口投与(例えば、注射(例えば、ボーラス注射)又は連続注入による)のために製剤化でき、アンプル、充填済み注射器、小容量注入液として単位用量の形態で、或いは、保存剤が添加された複数回使用 (m u l t i - d o s e) 容器として、提供され得る。これらの組成物は、油性又は水性媒体中の懸濁液、溶液、又はエマルジョンのような形態を取ることができ、懸濁剤、安定化剤及び/又は分散剤のような製剤機能剤を含み得る。別法として、活性成分は、適切な媒体(例えば、滅菌したパイロジェンフリー水)により使用前に溶解される粉末の形態(滅菌固体の無菌分離によって、又は溶液からの凍結乾燥によって得られる)になっていてもよい。

【 0 0 7 4 】

経口使用に適する水溶液は、活性成分を水に溶かし、望まれる場合には、適切な着色剤、風味剤、安定剤及び増粘剤を加えることによって調製できる。

【 0 0 7 5 】

経口使用に適する水性懸濁剤は、細かく砕かれた活性成分を、粘性のある材料(例えば

10

20

30

40

50

、天然又は合成ゴム、レジン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム)、或いは他のよく知られた懸濁剤と共に水に分散させることによって製造できる。

【0076】

やはり含まれるのは、使用の直前に経口投与のための液体状調合薬に変換することを意図した、固体状の調合薬である。このような液体の形態には、溶液、懸濁液、及びエマルジョンが含まれる。活性成分以外に、このような調合薬は、着色剤、風味剤、安定剤、緩衝剤、人工及び天然の甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などを含み得る。

【0077】

表皮への局所投与では、本発明の化合物は、軟膏、クリーム又はローションとして、或いは経皮パッチとして製剤化できる。軟膏及びクリームは、例えば、適切な増粘剤及びノ又はゲル化剤を添加して水性又は油性ベースにより製剤化できる。ローションは水性又は油性ベースにより製剤化でき、一般に、乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、又は着色剤の1つ又は複数もまた含むであろう。

【0078】

口内への局所投与に適する組成物には、風味付けされたベース(通常、スクロース及びアカシア又はトラガカント)に活性剤を含むドロップ;不活性ベース(例えば、ゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアカシア)に活性成分を含むトローチ(pastille);及び、適切な液体担体に活性成分を含むマウスウォッシュ;が含まれる。

【0079】

溶液又は懸濁液は、通常の手段(例えば、スポイト(dropper)、ピペット又はスプレー)によって鼻腔に直接付けられる。これらの組成物は1回使用分又は複数回使用の形で提供され得る。

【0080】

気道への投与もまた、エアロゾル製剤によって実現でき、この製剤では、活性成分は、クロロフルオロカーボン(CFC)(例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、又はジクロロテトラフルオロエタン)、二酸化炭素、或いは他の適切なガスのような適切な圧縮不活性ガスにより加圧されたパックとして提供される。エアロゾルは、使用しやすいように、レシチンのような界面活性剤を含んでもよい。薬剤の用量は、計量バルブを備えることによって制御できる。

【0081】

別法として、活性成分は乾燥粉末の形態で、例えば、本発明の化合物と適切な粉末ベース(例えば、ラクトース、デンプン、ヒドロキシメチルセルロースのようなデンプン誘導体、及びポリビニルピロリドン(PVP))との粉末混合物として提供されてもよい。都合よくは、粉末担体は、鼻腔においてゲルを生成するであろう。例えば、この粉末組成物は、例えばゼラチンのカプセル又はカートリッジとして、或いは吸引器により粉末がそれから投与され得るブリストアパックとして単位用量の形態で提供され得る。

【0082】

鼻腔内組成物を含めて、気道への投与を意図する組成物では、本発明の化合物は一般に、例えば5ミクロン以下の程度の小さな粒径を有するであろう。このような粒径は、当技術分野において知られている手段、例えば、微粉化(micronization)によって得ることができる。

【0083】

望まれる場合、活性成分を徐放させるようにした組成物が用いられてもよい。

【0084】

本発明の医薬調合薬は、好ましくは、単位剤形になっている。このような形態においては、調合薬は、適量の活性成分を含む単位用量にさらに分割されている。単位剤形はパッケージ化調合薬であってよく、このパッケージが多数の個別の調合薬を含む(例えば、パッケージ化された、錠剤、カプセル、及びバイアル又はアンプル内粉末)。また、単位剤形が、カプセル、錠剤、カシェー、又はドロップ自体であってもよく、或いは、それは、パッケージ化された形での、適当な数のこれらのいずれかであってもよい。

【0085】

経口投与のための錠剤又はカプセルと、静脈内投与及び連続注入のための液体とが、好ましい組成物である。

【0086】

製剤及び投与の技術のさらなる詳細は、「レミントンの医薬科学」(Remington's Pharmaceutical Sciences)(Maack Publishing Co., Easton、ペンシルベニア州)の最新版に見出すことができる。

【0087】

治療に有効な用量は、症状又は状態を改善する、活性成分の量を表す。治療の有効性及び毒性(例えばED₅₀及びLD₅₀)は、細胞培養又は実験動物での標準的な薬理学的手順によって求めることができる。治療効果と毒性効果の間の用量比は治療係数であり、LD₅₀/ED₅₀によって表すことができる。大きな治療係数を示す医薬組成物が好ましい。

10

【0088】

言うまでもなく、投与される用量は、治療を受けている個体の年齢、体重及び状態、さらには、投与経路、剤形及びレジメン、並びに望まれる結果に合わせて、注意深く調節されなければならない、当然、正確な投薬量は専門医によって決められるべきである。

【0089】

実際の投薬量は、治療されている疾患の性質及び重篤度に応じて決まり、医師の裁量に委ねられ、所望の治療効果を得るように、本発明での特定の状況に対して、投薬量の漸増法(titration)によって変更され得る。しかし、個々の投薬当たり、約0.1から約500mg、好ましくは、約1から約100mg、最も好ましくは、約1から約10mgの活性成分を含む医薬組成物が治療処置にとって適切であると、現時点では想定される。

20

【0090】

活性成分は、1日当たり1回又は数回の投薬として投与され得る。特定の事例において、満足な結果は、0.1µg/kg i.v.及び1µg/kg p.o.のように少ない投薬量で得ることができる。投薬量範囲の上限は、約10mg/kg i.v.及び100mg/kg p.o.であると現時点では考えられている。好ましい範囲は約0.1µg/kgから約10mg/kg/日 i.v.、及び、約1µg/kgから約100mg/kg/日 p.o.である。

30

【0091】

治療方法

別の態様において、本発明は、ヒトを含めての動物の生体の疾患又は障害又は状態の治療、予防又は軽減のための方法を提供し、この疾患、障害又は状態は、中枢神経系におけるモノアミン神経伝達物質の再取り込みの障害に応答し、この方法は、本発明の化合物の有効量を、それを必要としている、このようなヒトを含めての動物の生体に投与することを含む。

【0092】

適切な投薬量範囲は、通常通り、投与の正確な方式、投与される形態、投与が対象とする徴候、当の被治療動物、及び当の被治療動物の体重、さらに担当の医師又は獣医の選択と経験に応じて、1日当たり0.1から1000ミリグラム、1日当たり10~500ミリグラム、特に、1日当たり30~100ミリグラムであると現時点では想定されている。

40

【実施例】

【0093】

本発明がさらに、以下の実施例を参照して例示されるが、実施例は本発明の請求範囲をいかなる仕方においても限定しようとするものではない。

【0094】

50

一般的な事柄：空気に弱い試薬又は中間体が含まれる全ての反応は、窒素又はアルゴン
の下で、無水溶媒中で実施した。

【0095】

3, 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエス
テル

Claremont, D. E., Liverton, N., 及び, Baldwin, J.
. J. の米国特許第 5 4 5 1 5 7 8 号 (1 9 9 5) ; Chem. Abstr: 1 9 9 5 ,
1 2 4 , 1 4 5 9 3 2、に従って調製した。

【0096】

9 - メチル - 3, 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* -
ブチルエステル

3, 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエス
テル (1 . 5 5 g、6 mmol) の氷冷したジクロロメタン (5 0 mL) 溶液に、ホルム
アルデヒド (0 . 6 8 mL、9 mmol) を加え、0 で 1 時間攪拌した。ナトリウムト
リアセトキシボロヒドリド (2 . 5 4 g、1 2 mmol) を加え、反応物を室温で一夜攪
拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液 (飽和、5 0 mL) 及び水 (5 0 mL) を加え、水性
相をジクロロメタンにより 5 回抽出した。合わせた有機相を塩水 (brine) により洗
い、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー
(ジクロロメタン / メタノール 9 : 1、1 % の水酸化アンモニウムを含む) により、4 3
5 mg (2 7 %) の 9 - メチル - 3, 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カ
ルボン酸 *tert* - ブチルエステルを得た。

10

20

【0097】

3 - メチル - 3, 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン

9 - メチル - 3, 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* -
ブチルエステル (4 3 5 mg、1 . 6 2 mmol) を、ジクロロメタン (1 1 mL) に
溶かし、氷で冷やした。ジクロロメタン (5 mL) 中のトリフルオロ酢酸 (4 mL) を加
え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。蒸発乾固し、トルエン、酢酸エチル及びジエチ
ルエーテルとの共蒸発 (co - evaporation) により、発泡体を得て、これを
ジクロロメタンに溶かし、水酸化ナトリウム (2 N) を加えた。水性相をジクロロメタン
により 5 回抽出した。合わせた有機相を塩水により洗い、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾
過し、蒸発させて、2 1 4 mg (7 8 %) の 3 - メチル - 3, 9 - ジアザ - スピロ [5 .
5] ウンデカンを得た。

30

【0098】

方法 A

3 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 3, 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウ
ンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

乾燥トルエン (1 0 mL) 中、3, 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カ
ルボン酸 *tert* - ブチルエステル (5 0 0 mg、1 . 9 7 mmol)、2 - プロモ - 6
- メトキシナフタレン (9 3 4 mg、3 . 9 4 mmol) 及びナトリウム *tert* - ブト
キシド (3 7 9 mg、3 . 9 4 mmol) の混合物をアルゴンにより 3 0 分間脱気した。
酢酸パラジウム (II) (2 2 mg、0 . 1 mmol) 及び 2, 2 - ビ (ジフェニルホス
フィノ) - 1, 1' - ビナフタレン (BINAP) (6 1 . 3 mg、0 . 2 mmol) を
加え、混合物を一夜加熱還流した。混合物を濾過し、濾液を蒸発乾固した。フラッシュク
ロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘプタン 1 : 4) により、6 6 6 mg (8 2 %) の 3
- (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 3, 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデ
カン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルを得た。

40

【0099】

3 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 9 - メチル - 3, 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5
] ウンデカン

方法 A に従って、3 - メチル - 3, 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン及び 1 -

50

ブromo - 3 , 4 - ジクロロベンゼンから、黄色のオイルとして調製した。[M + H] + の LC - ESI - HRMS は、313 . 1238 Da を示す。Calc . 313 . 123829 Da、違いは - 0 . 1 ppm。

【0100】

3 - (3 , 4 - ジシクロ - フェニル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

乾燥トルエン (50 mL) 中、3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 . 5 g、5 . 9 mmol)、1 - ブromo - 3 , 4 - ジクロロベンゼン (1 . 6 g、7 . 08 mmol)、炭酸セシウム (769 mg、2 . 36 mmol) 及び炭酸カリウム (981 mg、7 . 1 mmol) の混合物を、アルゴンにより30分間脱気した。ビスジベンジリデンアセトンパラジウム (Pd₂ (dba)₃) (170 mg、0 . 3 mmol) 及び2 , 2' - ビ (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1' - ビナフタレン (BINAP) (367 mg、0 . 5 mmol) を加え、混合物を一夜加熱還流した。混合物を濾過し、濾液を蒸発乾固した。フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 9 : 1、1 % の水酸化アンモニウムを含む) により、431 mg (18 %) の3 - (3 , 4 - ジシクロ - フェニル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを得た。

10

【0101】

方法 B

3 - (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

乾燥トルエン中の、3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (300 mg、1 . 18 mmol)、2 , 6 - ジクロロピリジン (349 mg、2 . 36 mmol) 及び炭酸ナトリウム (250 mg、2 . 35 mmol) を、アルゴンの下で30分間攪拌した。ビスジベンジリデンアセトンパラジウム (Pd₂ (dba)₃) (4 mg、0 . 06 mmol) 及び9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニル - ホスフィノ) キサンテン (Xantphos) (68 mg、0 . 12 mmol) を加え、混合物を一夜加熱還流した。ビスジベンジリデンアセトンパラジウム (Pd₂ (dba)₃) (54 mg、0 . 06 mmol) 及び9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニル - ホスフィノ) キサンテン (Xantphos) (68 mg、0 . 12 mmol) の両方を再び加え、混合物を一夜加熱還流した。混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘプタン 1 : 20 - 1 : 5) により、383 mg (84 %) の3 - (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを得た。

20

30

【0102】

3 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

方法 B に従って、3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル及び2 , 5 - ジクロロピリジンから調製した。

【0103】

3 - (6 - ブromo - ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

方法 B に従って、炭酸ナトリウムの代わりにカリウム tert - ブトキシドを用いて、3 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン及び2 , 6 - ジブromoピリジンから調製した。

40

【0104】

3 - (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン

方法 B に従って、3 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン及び2 , 6 - ジクロロピリジンから調製した。Mp . 204 . 3 ~ 205 . 4 。

50

【 0 1 0 5 】

9 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

方法 B に従って、炭酸ナトリウムの代わりにカリウム *tert* - ブトキシドを用いて、3 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン及び 4 - ブロモクロロベンゼンから調製した。

【 0 1 0 6 】

9 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

方法 B に従って、炭酸ナトリウムの代わりにカリウム *tert* - ブトキシドを用いて、3 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン及び 2 , 5 - ジブロモピリジンから調製した。

10

【 0 1 0 7 】

9 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

方法 B に従って、炭酸ナトリウムの代わりにカリウム *tert* - ブトキシドを用いて、3 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン及び 4 - ブロモ - 2 - クロロフルオロベンゼンから調製した。

【 0 1 0 8 】

9 - ナフタレン - 2 - イル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

方法 B に従って、炭酸ナトリウムの代わりにカリウム *tert* - ブトキシドを用いて、3 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン及び 2 - ブロモナフタレンから調製した。

20

【 0 1 0 9 】

3 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

乾燥トルエン (4 m L) 中、3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (5 0 0 m g 、 1 . 9 7 m m o l) を、- 7 8 ° に冷却した。n - B u L i (ヘキサン中 1 . 6 M 、 1 . 2 8 m L) を滴下して加えた。混合物を 1 5 分間攪拌し、乾燥テトラヒドロフラン (2 m L) 中の 2 , 3 - ジクロロフルオロベンゼン (3 2 4 m g 、 2 m m o l) を滴下して加えた。混合物を、- 7 8 ° で 1 5 分間攪拌し、次いで、放置して室温まで昇温した。塩化アンモニウム水溶液を加え、水性相を酢酸エチルにより 3 回抽出した。合わせた有機相を塩水により洗い、乾燥し (硫酸ナトリウム) 、濾過し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘプタン 1 : 1) により、2 6 6 m g (5 1 %) の 3 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルを得た。

30

【 0 1 1 0 】

方法 C

3 - (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカンフマル酸塩

40

3 - (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (3 8 0 m g 、 1 . 0 4 m m o l) の氷冷したジクロロメタン (4 m L) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (4 m L のジクロロメタン中 2 m L) を加えた。混合物を 1 時間攪拌し、水酸化ナトリウム (1 N) を加え、水性相をジクロロメタンにより 6 回抽出した。乾燥 (硫酸ナトリウム) 、濾過及び蒸発により粗生成物を得た。ジエチルエーテル / メタノール (9 : 1) 中のフマル酸により、2 8 3 m g (1 0 0 %) の 3 - (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカンフマル酸塩を白色固体として得た。2 5 0 ° を超えると分解。

【 0 1 1 1 】

50

3 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン

方法 C に従って、3 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルから調製した。Mp . 71 . 2 ~ 72 . 9 。

【 0 1 1 2 】

3 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン

方法 C に従って、3 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルから遊離塩基として調製した。Mp . 175 . 8 ~ 177 . 6 。

10

【 0 1 1 3 】

3 - (3 , 4 - ジシクロ - フェニル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン

方法 C に従って、3 - (3 , 4 - ジシクロ - フェニル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルから遊離塩基として調製した。Mp . 209 ~ 212 。

【 0 1 1 4 】

3 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン
フマル酸塩

方法 C に従って、3 - (6 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルからフマル酸塩として調製した。Mp . 198 . 5 ~ 199 . 3 。

20

【 0 1 1 5 】

3 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン

方法 C に従って、3 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルから遊離塩基として調製した。Mp . 80 . 4 ~ 81 . 9 。

【 0 1 1 6 】

3 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン

方法 C に従って、9 - (4 - クロロ - フェニル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルから遊離塩基として調製した。Mp . 95 . 5 ~ 97 . 4 。

30

【 0 1 1 7 】

3 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン
フマル酸塩

方法 C に従って、9 - (3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルからフマル酸塩として調製した。Mp . 201 . 4 ~ 202 . 2 。

【 0 1 1 8 】

3 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン

方法 C に従って、9 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルから遊離塩基として調製した。Mp . 103 ~ 105 。

40

【 0 1 1 9 】

3 - ナフタレン - 2 - イル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン

方法 C に従って、9 - ナフタレン - 2 - イル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルから遊離塩基として調製した。Mp . 158 ~ 162 。

【 0 1 2 0 】

50

3 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン

3 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカン (294 mg、0.95 mmol) の氷冷したジクロロメタン (20 mL) 溶液に、ホルムアルデヒド (37 % 水溶液、204 μ L、2.84 mmol) を加え、0 で 1 時間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (402 mg、1.89 mmol) を加え、室温で一夜攪拌した。反応を、炭酸水素ナトリウム水溶液 (飽和) により停止し、蒸発させた。残った水性相をジクロロメタンで 3 回抽出し、合わせた有機相を乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過し、蒸発させて、270 mg (80 %) の 3 - (6 - メトキシ - ナフタレン - 2 - イル) - 9 - メチル - 3 , 9 - ジアザ - スピロ [5 . 5] ウンデカンを得た。Mp . 122 . 2 ~ 124 . 9 。

10

【 0 1 2 1 】

試験例

*in vivo*での阻害活性

相当な数の化合物を、WO 97 / 16451 に記載されているようにして、シナプトソームへの、モノアミン神経伝達物質のドーパミン (DA)、ノルアドレナリン (NA) 及びセロトニン (5 - HT) の再取り込みを阻害するそれらの能力について試験した。

【 0 1 2 2 】

試験値は、 IC_{50} (3H - DA、 3H - NA、又は 3H - 5 - HT の特異的結合を 50 % だけ阻害する、試験物質の濃度 (μM)) として与えられる。

20

【 0 1 2 3 】

選ばれた本発明の化合物を試験することによって得た試験結果は、下の表から明らかである。

【 表 1 】

試験化合物	DA-取り込み $IC_{50}(\mu M)$	NA-取り込み $IC_{50}(\mu M)$	5-HT-取り込み $IC_{50}(\mu M)$
方法Cの3番目の化合物 ; 3-(6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)- -3,9-ジアザ-スピロ [5.5] ウンデカン	0.45	0.55	0.080
方法Cの4番目の化合物 ; 3-(3,4-ジシクロ-フェニル)-3,9- ジアザ-スピロ [5.5] ウンデカン	0.96	0.56	0.0034
方法Cの7番目の化合物 ; 3-(4-クロロ-フェニル)-3,9- ジアザ-スピロ [5.5] ウンデカン	1.4	1.2	0.0084

30

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/063631

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/10 A61K31/438 A61P25/00		
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) C07D 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, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/16451 A (NEUROSEARCH A/S; SCHEEL-KRUEGER, JOERGEN; OLSEN, GUNNAR, M; NIELSEN, E) 9 May 1997 (1997-05-09) cited in the application Paragraph 1, page 1. Table 1, pages 17-18.	1,8,9,12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 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. "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 September 2006		Date of mailing of the international search report 10/10/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5516 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax (+31-70) 340-3015		Authorized officer Menchaca, Roberto

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/063631**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 claim 12 is 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:

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.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/063631

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9716451	A	09-05-1997	
		AT .224392 T	15-10-2002
		AU 702720 B2	04-03-1999
		AU 7563196 A	22-05-1997
		BR 9611300 A	15-06-1999
		CA 2236707 A1	09-05-1997
		CN 1201461 A	09-12-1998
		CZ 9801138 A3	15-07-1998
		DE 69623799 D1	24-10-2002
		DE 69623799 T2	30-01-2003
		DK 0858461 T3	27-01-2003
		EE 9800100 A	15-10-1998
		EP 0858461 A1	19-08-1998
		HK 1016984 A1	20-07-2001
		HU 9802534 A2	28-04-1999
		IL 123898 A	08-08-2001
		JP 11514638 T	14-12-1999
		JP 3157839 B2	16-04-2001
		NO 981609 A	26-06-1998
		NZ 321970 A	28-02-2000
		PL 326448 A1	28-09-1998
		RU 2162469 C2	27-01-2001
		SK 42298 A3	07-10-1998
		TR 9800780 T2	21-07-1998
		US 5998405 A	07-12-1999

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 7/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
	A 6 1 P 15/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,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,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,L C,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 エリクセン、ビルギット、エル・

デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ
ブ 気付

(72)発明者 ペーターズ、ダン

デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ
ブ 気付

(72)発明者 ニールセン、エルセベット、オステルガード

デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ
ブ 気付

(72)発明者 レッドローブ、ジョン ポール

デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ
ブ 気付

F ターム(参考) 4C065 AA16 BB09 CC01 DD02 EE02 HH01 HH03 HH08 JJ01 KK01

KK03 KK08 LL01 PP03 PP04 PP12

4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA08

ZA12	ZA15	ZA16	ZA18	ZA20	ZA66	ZA70	ZA81	ZA84	ZA89
ZA94	ZA96	ZB11	ZB15	ZC39	ZC51				