

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公 泰 特 許 公 報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-530779

(P2005-530779A)

(43) 公表日 平成17年10月13日(2005. 10. 13)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F |

### テーマコード（参考）

A61K 31/137

A 6 1 K 31/137

4C206

A61P 1/00

A 61 P 1/00

A61P 13/00

A 6 1 P 13/00

審查請求 未請求 予備審查請求 有 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2004-505028 (P2004-505028)	(71) 出願人	591011502
(86) (22) 出願日	平成15年5月15日 (2003.5.15)		ワイス
(85) 翻訳文提出日	平成17年1月7日 (2005.1.7)		W y e t h
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/015230		アメリカ合衆国O 7 9 4 0 - 0 8 7 4 ニ
(87) 国際公開番号	W02003/097029		ュージャージー州マディソン、ファイブ・
(87) 国際公開日	平成15年11月27日 (2003.11.27)		ジラルダ・ファームズ
(31) 優先権主張番号	60/381, 305	(74) 代理人	100081422
(32) 優先日	平成14年5月17日 (2002.5.17)		弁理士 田中 光雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100106518
			弁理士 松谷 道子
		(74) 代理人	100116311
			弁理士 元山 忠行
		(74) 代理人	100122301
			弁理士 富田 憲史

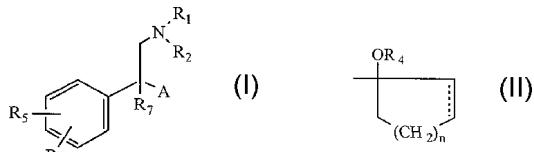
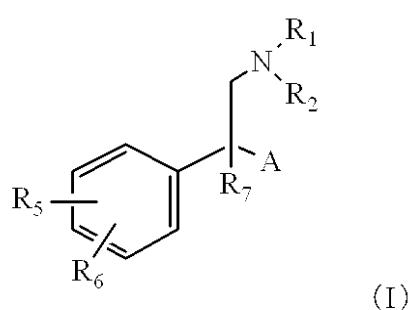
最終頁に続く

(54) [発明の名称] ベンラファキシンとその誘導体を用いた胃腸または尿生殖器痛障害の治療方法

(57) 【要約】

本発明は、有効量の以下の構造式(I)：

### 【化1】



「式中、Aは式(11)：

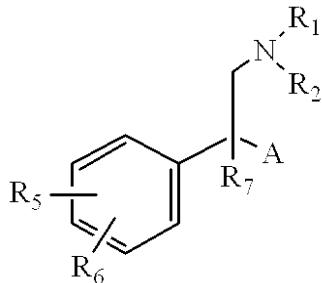
【化2】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

哺乳動物における機能性胃腸または尿生殖器障害の治療方法であって、該哺乳動物に有効量の式：

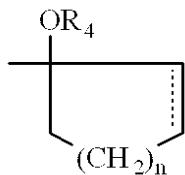
## 【化 1】



10

[式中、Aは式：

## 【化 2】



20

で示される部分であり；

ここに、

点線は任意の不飽和であり；

R1は水素または炭素原子1～6個のアルキルであり；

R2は炭素原子1～6個のアルキルであり；

R4は水素、炭素原子1～6個のアルキル、ホルミルまたは炭素原子2～7個のアルカノールであり；

R5およびR6は、独立して、水素、ヒドロキシル、炭素原子1～6個のアルキル、炭素原子1～6個のアルコキシ、炭素原子2～7個のアルカノイルオキシ、シアノ、ニトロ、炭素原子1～6個のアルキルメルカプト、アミノ、炭素原子1～6個のアルキルアミノ、各アルキル基が炭素原子1～6個であるジアルキルアミノ、炭素原子2～7個のアルカノアミド、ハロ、トリフルオロメチルであるか、一緒になって、メチレンジオキシであり；

R7は水素または炭素原子1～6個のアルキルであり；および

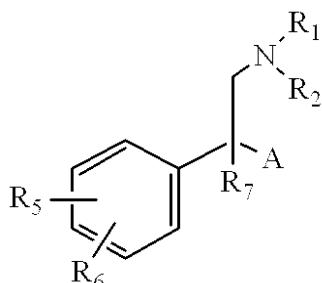
nは0、1、2、3または4である]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを含む方法。

## 【請求項 2】

化合物が式：

## 【化 3】

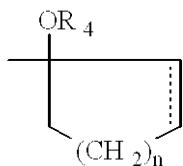


30

40

[式中、Aは式：

## 【化4】



点線は任意の不飽和であり；

R<sub>1</sub> は水素または炭素原子1～3個のアルキルであり；

R<sub>2</sub> は炭素原子1～3個のアルキルであり；

10

R<sub>5</sub> は水素、ヒドロキシリ、炭素原子1～3個のアルコキシ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチルまたは炭素原子1～3個のアルキルであり；

R<sub>6</sub> は、炭素原子1～3個のアルキル、炭素原子1～3個のアルコキシ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、炭素原子2～3個のアルカノイルオキシであり；

R<sub>7</sub> は水素または炭素原子1～3個のアルキルである】

で示される化合物またはその医薬上許容される塩である、請求項1に記載の方法。

## 【請求項3】

R<sub>5</sub> およびR<sub>6</sub> がいずれもメタ位にあるか、R<sub>5</sub> かR<sub>6</sub> のうちの1つがパラ位にあり、かつnが2である、請求項1または請求項2に記載の方法。

20

## 【請求項4】

化合物が、1-[ (2-ジメチルアミノ)-1-(4-メトキシフェニル)エチル]シクロヘキサノールまたはその医薬上許容される塩である請求項2に記載の方法。

## 【請求項5】

化合物が、1-[2-(ジメチルアミノ)-1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]シクロヘキサノールまたはその医薬上許容される塩である請求項2に記載の方法。

## 【請求項6】

有効量が、一日量35mg/日～約75mg/日を含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項7】

有効量が、一日量約50mg/日～約375mg/日を含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項8】

有効量が、一日量約75mg/日～約200mg/日を含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

30

## 【請求項9】

対象がヒトである、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項10】

機能性胃腸障害が過敏性腸症候群である、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項11】

機能性胃腸障害が症候性G E R Dである、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。

40

## 【請求項12】

機能性胃腸障害が食道過敏症である、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項13】

機能性胃腸障害が非潰瘍性消化不良である、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法

。

## 【請求項14】

機能性胃腸障害が非心性胸痛である、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項15】

機能性胃腸障害が胆管ジスキネジアである、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法

。

50

**【請求項 16】**

機能性胃腸障害がオッディ括約筋機能障害である、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 17】**

機能性胃腸障害が慢性骨盤痛である、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 18】**

機能性胃腸障害が間質性膀胱炎である、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 19】**

哺乳動物における機能性胃腸または尿生殖器障害の治療のための薬剤の調製における、請求項1～5のいずれか1項で定義される化合物の使用。

10

**【請求項 20】**

障害が請求項10～18のいずれか1項で定義される、請求項19に記載の使用。

**【発明の詳細な説明】****【発明の詳細な説明】****【0001】**

## (背景技術)

1 - [ 2 - (ジメチルアミノ) - 1 - (4 - メトキシフェニル)エチル ] シクロヘキサンノール、またはその治療上許容される塩は、ベンラファキシン (venlafaxine) として知られており、その類似体は米国特許第4,535,186号 (Husbands et al.) に開示されている。これらの化合物は抗鬱剤として有用であることが以前に報告されている。米国特許第4,535,186号ではベンラファキシンおよびその類似体の製造を教示するものであり、引用により本明細書に組み込まれる。

20

**【0002】**

ベンラファキシンとその活性代謝産物であるO - デスマチルベンラファキシンは、臨床的抗鬱活性と関連する機構であるモノアミン神経伝達物質の取り込みの強力な阻害剤であることが示された。その新規構造のために、ベンラファキシンは、他の入手可能な三環系抗鬱剤、例えば、デシプラミン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、イミプラミン、アミトリプチリン、トリミプラミンおよびドキセピンとは無関係の作用機序を有する。

**【0003】**

ベンラファキシンの作用機序は、モノアミン神経伝達物質であるセロトニンおよびノルエピネフリンの取り込みの強力な阻害に関連していると考えられている。それほどではないものの、ベンラファキシンはドーパミンの再取り込みも阻害するが、モノアミンオキシダーゼに対する阻害活性はない。O - デスマチルベンラファキシンは、ヒトにおけるベンラファキシンの主な代謝産物であり、同様の薬理学的特徴を示す。ベンラファキシンのノルエピネフリンおよびセロトニン取り込み阻害能は、三環式抗鬱剤に匹敵するかそれ以上に有效であると予想された (Stuart A. Montgomery, M.D., J. Clin. Psychiatry, 54:3, March 1993)。

30

**【0004】**

古典的な三環式抗鬱剤に対して、ベンラファキシンには、インビトロでのムスカリン性、ヒスタミン性、またはアドレナリン性受容体への親和性が実質的に全くない。これらの受容体における薬理学的活性は、三環式抗鬱剤で見られる、様々な抗コリン性、鎮静および心臓血管効果に関連している。

40

**【0005】**

機能性胃腸および尿生殖器障害は、過敏性腸症候群、症候性G E R D、食道過敏症、非潰瘍性消化不良、非心性胸痛、胆管ジスキネジア、オッディ括約筋機能障害、間質性膀胱炎（過敏性膀胱）、ならびに慢性骨盤痛（外陰痛、前立腺痛および直腸痛を含むがそれらに限定されない）を含む。

**【0006】**

機能性胃腸および尿生殖器障害は慢性障害であり、特定の構造的、生化学的、または感染性の病因は見つかっていない。

50

## 【0007】

過敏性腸症候群は、「痙攣性結腸」としても知られており、腹痛の症状と排便習慣の変化によって定義される、一般的な大腸および小腸の障害である。IBSの患者は典型的には交互に下痢と便秘になると訴えるが、患者の中には、一方が他方に対して優勢に悩む者もいる。他の胃腸障害に比べてIBSでより一般的な他の症状は、腹部膨張、排便に伴う痛みの軽減、痛みの発症時の頻繁な便通、痛みの発症時の軟便、粘液の排出、および不完全な排泄感を含む。

## 【0008】

非潰瘍性消化不良は、胃十二指腸の機能障害であり、下痢または便秘と関連しない持続性または再発性の上腹部の不快感と痛みによって特徴づけられる。不快感は、早期満腹感、食後の満腹感または膨満感を含むいくつかの症状のうちの1つまたはそれ以上によって特徴づけられる負の感覚である。

## 【0009】

非心性胸痛患者では、無症候者で痛みが生じるのに必要な容量よりも小さな容量の食道のバルーン膨満で痛みの複製を経験することが多い。内臓の過敏症が患者の痛みを説明する一因となる。

## 【0010】

胆管ジスキネジアの患者では、日常生活に支障をきたしうる右上腹部痛または上腹部痛が起り、数分から数時間続く。その痛みは断続的な悪化を伴い繰り返しうる。その痛みは背中または肩に放散し、恶心と嘔吐を伴う。

## 【0011】

IBS患者は、一次診療医を訪れる者の12%、胃腸科専門医の訪れる者の25~50%を占める。IBSは良性だと考えられているが、生活の質に大きく影響を及ぼす慢性再発性障害であり、通院、検査、投薬を含む高額な直接費と労働時間の減少に関連している。

## 【0012】

アミトリプチリン、ドキセピンおよびイミプラミンのごとき三環式抗鬱剤は、過敏性腸症候群の治療に有効であることが示された。しかし、TCAの用途は、鎮静や便秘のごとき副作用によって限定されており、安全性が懸念されている。

## 【0013】

SSRIによるIBSの治療も報告されている。しかし、SSRIは、小腸通過を延長させるイミプラミンのごときTCAと比べると、健康な対象とIBS患者のいずれにおいても全腸通過時間に効果を及ぼさないようである。

## 【0014】

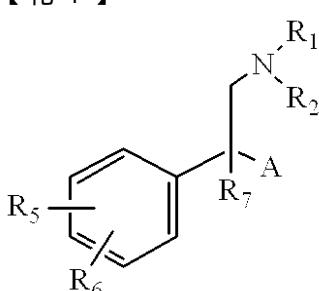
## (発明の記載)

本発明の方法に従って、哺乳動物、好ましくはヒトにおける、過敏性腸症候群、慢性腹痛および非潰瘍性消化不良を含む機能性胃腸障害、ならびにそれに付随する症状を治療、予防または抑制する方法が提供される

## 【0015】

本発明の方法は、有効量の1つまたはそれ以上の置換フェネチルアミンの群の化合物を、それを必要とする哺乳動物に投与することを含む。本発明の化合物は、以下の構造式：

## 【化1】



10

20

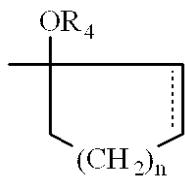
30

40

50

[式中、Aは式：

【化2】



で示される部分であり、

ここに、

点線は、任意の不飽和であり；

10

R1は水素または炭素原子1～6個のアルキルであり；

R2は炭素原子1～6個のアルキルであり；

R4は水素、炭素原子1～6個のアルキル、ホルミル、または炭素原子2～7個のアルカノールであり；

R5およびR6は、独立して、水素、ヒドロキシル、炭素原子1～6個のアルキル、炭素原子1～6個のアルコキシ、炭素原子2～7個のアルカノイルオキシ、シアノ、ニトロ、炭素原子1～6個のアルキルメルカプト、アミノ、炭素原子1～6個のアルキルアミノ、各アルキル基が炭素原子1～6個であるジアルキルアミノ、炭素原子2～7個のアルカノアミド、ハロ、トリフルオロメチルであるか、一緒になって、メチレンジオキシであり；

20

R7は水素または炭素原子1～6個のアルキルであり；および

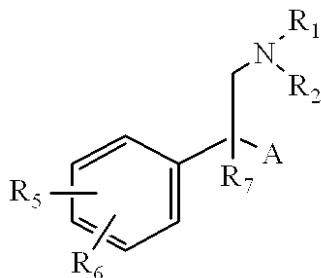
nは整数0、1、2、3または4のうちの1つである]

またはその医薬上許容される塩である。

【0016】

本発明の方法において有用なより好ましい化合物は、以下の式：

【化3】



30

[式中：

Aは前に定義されたものであり；

R1は水素または炭素原子1～3個のアルキルであり；

R2は炭素原子1～3個のアルキルであり；

R5は、水素、ヒドロキシル、炭素原子1～3個のアルコキシ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、または炭素原子1～3個のアルキルであり；

40

R6は、炭素原子1～3個のアルキル、炭素原子1～3個のアルコキシ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチルまたは炭素原子2～3個のアルカノイルオキシであり；

R7は、水素または炭素原子1～3個のアルキルである]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩である。

【0017】

本発明の方法において有用な最も好ましい化合物は、R5とR6がいずれもメタ位にあるか、R5かR6のうちの1つがパラ位にあり、かつnが2である化合物である。

【0018】

特に興味深い化合物は、1-[ (2-ジメチルアミノ) - 1 - (4-メトキシフェニル)エチル ] シクロヘキサンオールおよび1-[ (2-ジメチルアミノ) - 1 - (4-ヒドロ

50

キシフェニル)エチル]シクロヘキサノールまたはそのエナンチオマーならびに医薬上許容される塩である。

【0019】

$R_4$  がホルミルまたは炭素原子2~7個のアルカノイルである化合物は、その対応遊離ヒドロキシを有する誘導体ほど強力ではないことが見出された。しかし、長期治療において、アシルオキシ誘導体はプロドラッグとして働き、インビボでは、胃での酸加水分解を介して、または酵素的にアシル基が除去される。

【0020】

本発明の塩基性化合物の医薬上許容される酸付加塩を、等量の非毒性塩を形成するあらゆる酸と遊離塩基を等量反応させることによって得る。酸の一例としては、無機か有機のいずれかであり、塩酸、臭化水素酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、硫酸、リン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸および類似の酸を含む。非経口投与の場合には、水可溶性の塩が好ましいが、遊離塩基または医薬上許容される塩のいずれかを本発明の抗鬱剤の経口または非経口投与に適用できる。 $R_5$  または  $R_6$  のハロ置換基は、クロロ、ブロモ、ヨードまたはフルオロ置換基を含むとされる。

【0021】

本発明の化合物を含有する医薬組成物を、本発明に従って対象に投与してもよい。有効成分を調合して、錠剤、カプセル、およびエリキシルのごとき液体製剤を含む通常の経口剤形、ならびに様々な着色料、着香料、安定化剤およびフレーバーマスキング剤を含む懸濁物のいずれかにすることができる。経口剤形を調合するために、活性成分を、デンプン、炭酸カルシウム、ラクトース、スクロース、リン酸二カルシウムのごとき従来の様々な打錠用剤と混合し、錠剤化およびカプセル化工程を補助することができる。ステアリン酸マグネシウムは、添加物として、必要なときに有用な潤滑剤の機能を提供する。

【0022】

有効成分を、医薬上許容される滅菌された液体担体、例えば滅菌水、滅菌有機溶媒または両方の混合物中に溶解または懸濁することができる。好ましくは、液体担体は注射剤に適当なものである。有効成分が十分に可溶である場合、担体としての生理食塩水に溶解することができるが；これが不溶である場合、しばしば適当な有機溶媒、例えば、水性プロピレングリコールまたはポリエチレングリコール溶液に溶解する。通常10~75重量%のグリコールを含む水性プロピレングリコールが適当である。他の例においては、微粉化した有効成分を、水性デンプンまたはカルボキシメチルセルロースナトリウム溶液、または適当な油、例えば落花生油中に分散させることによって、他の組成物を作製することができる。無菌溶液または懸濁物の液体医薬組成物を、筋肉内、腹腔内、皮下注射により使用することができる。

【0023】

好ましくは、該医薬組成物は単位剤形、例えば、錠剤またはカプセルとする。かかる剤形では、該組成物は適量の有効成分を含む投薬単位に細分される；該投薬単位は、パック入りの組成物、例えば、パック入りの散剤またはバイアルまたはアンプルであってもよい。該投薬単位剤形はそれ自体がカプセル、カシェ剤または錠剤であっても、あるいはパック入りの剤形にこれらが適当な数量入ったものであってもよい。個々の要求や有効成分の活性によって、組成物の投薬単位中の有効成分量を変化させるか、2mg以下~50mg以上に調製してもよい。ベンラファキシンの通常の経口推奨用量は、ヒトでは、約75~200mg/日とされ、この用量を2または3回に分けて、経口投与であれば好ましくは食品と共に投与されうる。ヒトの最大推奨用量は、約375mgとされるが、本発明の用量は各患者を取り巻く個々の状況によって決定されることは当業者であれば理解されよう。

【0024】

当業者は、本発明の化合物の投与経路も大きく変化することにも留意する。他の経口投与に加えて、徐放性組成物も好ましい。他の許容される経路は、静脈内、筋内および腹膜内注射、ならびに口腔内、舌下、経皮、局所、直腸、腔および鼻腔内投与を含むが限定さ

10

20

30

40

50

れない。生体腐食性 (bioerodible)、非生体腐食性 (non-bioerodible)、生分解性および非生分解性投与系も使用されうる。

【 0 0 2 5 】

本発明は、哺乳動物、好ましくはヒトにおける過敏性腸症候群の症状を治療するための全ての方法、理由を含むことも理解されるべきである。本発明の目的について、過敏性腸症候群の処置は、本発明の化合物を投与される哺乳動物において所望の効果が得られるベンラファキシンの、あるいはベンラファキシンとの、全ての予防的、治療的、進行抑制的、改善的、維持的、治癒的等の処置、投薬計画もしくは投与を含むものとして理解されるべきである。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International PCT/US	Patent No 1230						
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/135 A61P1/00 A61P1/04									
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC									
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K									
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) EMBASE, EPO-Internal, SCISEARCH, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE									
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">           LYDIARD R.B. ET AL: "Anxiety and the irritable bowel syndrome: Psychiatric, medical, or both?."            JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY, (1997)            58/SUPPL. 3 (51-61). ,            XP008021014            page 57, column 1, paragraph 3 - paragraph 4            page 51, column 1, paragraph 1            ---            -/--         </td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-10,19, 20</td> </tr> </tbody> </table>				Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	LYDIARD R.B. ET AL: "Anxiety and the irritable bowel syndrome: Psychiatric, medical, or both?." JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY, (1997) 58/SUPPL. 3 (51-61). , XP008021014 page 57, column 1, paragraph 3 - paragraph 4 page 51, column 1, paragraph 1 --- -/--	1-10,19, 20
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.							
X	LYDIARD R.B. ET AL: "Anxiety and the irritable bowel syndrome: Psychiatric, medical, or both?." JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY, (1997) 58/SUPPL. 3 (51-61). , XP008021014 page 57, column 1, paragraph 3 - paragraph 4 page 51, column 1, paragraph 1 --- -/--	1-10,19, 20							
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.							
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family									
Date of the actual completion of the international search  12 September 2003		Date of mailing of the international search report  18/09/2003							
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Bonzano, C							

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International	ation No
PCT/US 05/15230	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Relevant to claim No.	
X	CHIAL H J ET AL: "Selective effects of serotonergic psychoactive agents on gastrointestinal functions in health" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-GASTROINTESTINAL AND LIVER PHYSIOLOGY, (JA 2003) VOL. 284, NO. 1, PP. G130-G137. PUBLISHER: AMER PHYSIOLOGICAL SOC, 9650 ROCKVILLE PIKE, BETHESDA, MD 2081 USA. ISSN: 0193-1857., XP008021011 Mayo Clin, Clin Enter Neurosci Translat & Epidemiol Res Prog, Charlton 8-110, 200 1st St SW, Rochester, MN 55905 USA (Reprint); Mayo Clin, Clin Enter Neurosci Translat & Epidemiol Res Prog, Rochester, MN 55905 USA; Mayo Clin, Div Gastroenterol & Hepatol, Scottsdale, AZ 85259 USA page G135, column 2, paragraph 2 - paragraph 4	1-9, 19, 20
X	OLDEN K.W. ET AL: "Psychologic and psychiatric aspects of gastrointestinal disease." MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA, (2000) 84/5 (1313-1327). , XP008021013 page 1313, paragraph 1 page 1323, paragraph 1 - paragraph 2; table 2	1-10, 12-14, 17, 19, 20
X	WO 00 30649 A (SEPRACOR INC) 2 June 2000 (2000-06-02) claims 1,12,18,19 page 7, paragraph 2	1-10, 19, 20
X	WO 00 30648 A (SEPRACOR INC) 2 June 2000 (2000-06-02) claims 12,16,19 page 7, paragraph 2	1-10, 19, 20
X	WO 01 26623 A (LAXDALE LTD) 19 April 2001 (2001-04-19) examples 1-13 claims 1,6,12	1-10, 19, 20
X	US 6 174 882 B1 (YELLE WILLIAM E) 16 January 2001 (2001-01-16) column 3, paragraph 3 - paragraph 5 claims 12,16-18	1-10, 19, 20
A	WO 00 30650 A (SEPRACOR INC) 2 June 2000 (2000-06-02) page 1	1-10, 19, 20
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International PCT/US
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 29739 A (BOSMANS JEAN PAUL R M ;JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE); MEULEMANS AN) 21 August 1997 (1997-08-21) page 1 ----	
A	WO 01 54681 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY ;WURTMAN RICHARD J (US); WURTMAN JUD) 2 August 2001 (2001-08-02) example 7 -----	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/US 03/15230

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 1-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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 Application No. PCT/US 03 A5230

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

## Continuation of Box I.2

Claims 1-9,19,20 relate to the treatment of diseases which are actually not well defined. The use of the definition "gastrointestinal or genitourinary disorder" in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. It is not fully possible to determine the diseases for which protection might legitimately be sought. The lack of clarity is such as to render a meaningful complete search not fully possible. Consequently, the search has been restricted to the parts relating to the treatment of the diseases mentioned in claims 10-18, with due regard to the general idea underlying the present invention.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International	ation No
PCT/US 0030649	

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0030649	A	02-06-2000	AU 757870 B2 AU 1826600 A CA 2351719 A1 EP 1135136 A1 JP 2002530340 T US 2002065272 A1 WO 0030649 A1 US 6121259 A US 6352984 B1	06-03-2003 13-06-2000 02-06-2000 26-09-2001 17-09-2002 30-05-2002 02-06-2000 19-09-2000 05-03-2002
WO 0030648	A	02-06-2000	AU 757874 B2 AU 1631500 A CA 2352611 A1 EP 1133299 A1 JP 2002530339 T WO 0030648 A1 US 6346528 B1	06-03-2003 13-06-2000 02-06-2000 19-09-2001 17-09-2002 02-06-2000 12-02-2002
WO 0126623	A	19-04-2001	GB 2355191 A AU 7932800 A CA 2388377 A1 EP 1220689 A2 WO 0126623 A2 HU 0203470 A2 NO 20021716 A SK 4672002 A3 US 6441038 B1	18-04-2001 23-04-2001 19-04-2001 10-07-2002 19-04-2001 28-02-2003 10-06-2002 10-09-2002 27-08-2002
US 6174882	B1	16-01-2001	US 6346528 B1	12-02-2002
WO 0030650	A	02-06-2000	AU 757973 B2 AU 1741600 A CA 2351718 A1 EP 1133300 A1 JP 2002530341 T US 2002082251 A1 WO 0030650 A1 US 6348455 B1	13-03-2003 13-06-2000 02-06-2000 19-09-2001 17-09-2002 27-06-2002 02-06-2000 19-02-2002
WO 9729739	A	21-08-1997	AU 1767997 A CA 2237582 A1 WO 9729739 A2 EP 0977558 A2 JP 2000516198 T US 5990159 A ZA 9701279 A	02-09-1997 21-08-1997 21-08-1997 09-02-2000 05-12-2000 23-11-1999 14-08-1998
WO 0154681	A	02-08-2001	US 6579899 B1 AU 3308101 A CA 2398821 A1 EP 1253915 A1 JP 2003521498 T WO 0154681 A2	17-06-2003 07-08-2001 02-08-2001 06-11-2002 15-07-2003 02-08-2001

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ロビン・ゲイル・カールスタッフ

アメリカ合衆国 0 8 0 0 3 ニュージャージー州 チェリー・ヒル、ドーラル・ドライブ 4 0 2 番

(72)発明者 リチャード・ブライアン・リン

アメリカ合衆国 1 9 0 0 4 ペンシルベニア州 バラ・シンウッド、ライル・レイン 2 0 4 番

(72)発明者 マイケル・スコット・バートン

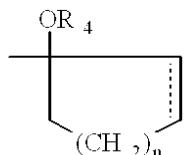
アメリカ合衆国 1 9 4 4 6 ペンシルベニア州 ランズデイル、ブックバインダー・ウェイ 5 2 5 番

(72)発明者 マービン・ダナイルウイツ

アメリカ合衆国 1 9 0 8 5 ペンシルベニア州 ビラノーバ、フィールド・レイン 9 0 0 番

F ターム(参考) 4C206 AA01 FA14 MA01 MA04 NA14 ZA66 ZA81

## 【要約の続き】



の部分であり、ここに

点線は、任意の不飽和であり；

R<sub>1</sub> は水素またはアルキルであり；

R<sub>2</sub> はアルキルであり；

R<sub>4</sub> は水素、アルキル、ホルミルまたはアルカノールであり；

R<sub>5</sub> およびR<sub>6</sub> は、独立して、水素、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルカノイルオキシ、シアノ、ニトロ、アルキルメルカプト、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカンアミド、ハロ、トリフルオロメチル、または一緒にになって、メチレンジオキシであり；

R<sub>7</sub> はハロゲンまたはアルキルであり；および

n は 0、1、2、3 または 4 である】

で示されるヒドロキシクロアルカンフェネチルアミンまたはその医薬上許容される塩を哺乳動物に投与することによる、哺乳動物における機能性胃腸または尿生殖器障害の治療方法を提供する。