

(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2008-510776

(P2008-510776A)

(43) 公表日 平成20年4月10日(2008.4.10)

(51) Int.Cl.

**C07D 213/64** (2006.01)  
**C07D 215/22** (2006.01)  
**C07D 217/02** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)

F 1

C07D 213/64  
C07D 215/22  
C07D 217/02  
A61K 31/44  
A61K 31/47

C S P  
C S P  
C S P  
C S P  
C S P

テーマコード(参考)

4 C O 3 1  
4 C O 3 4  
4 C O 5 5  
4 C O 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-528851 (P2007-528851)  
(86) (22) 出願日 平成17年8月24日 (2005.8.24)  
(85) 翻訳文提出日 平成19年3月20日 (2007.3.20)  
(86) 國際出願番号 PCT/EP2005/054152  
(87) 國際公開番号 WO2006/021565  
(87) 國際公開日 平成18年3月2日 (2006.3.2)  
(31) 優先権主張番号 PA200401291  
(32) 優先日 平成16年8月26日 (2004.8.26)  
(33) 優先権主張国 デンマーク(DK)  
(31) 優先権主張番号 60/605,174  
(32) 優先日 平成16年8月30日 (2004.8.30)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

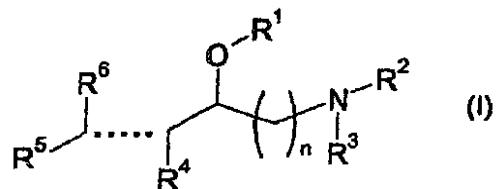
(71) 出願人 505377201  
ノイロサーチ アクティーゼルスカブ  
デンマーク国 デイケイ — 2750  
バレラップ、ペレルストラップベユ 93  
(74) 代理人 100066692  
弁理士 浅村 晃  
(74) 代理人 100072040  
弁理士 浅村 肇  
(74) 代理人 100102897  
弁理士 池田 幸弘  
(74) 代理人 100088926  
弁理士 長沼 晉夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】モノアミン神経伝達物質再取込み阻害剤としての新規な置換ヘテロアリールオキシアルキルアミン及びそれらの使用

## (57) 【要約】

本発明は、モノアミン神経伝達物質再取込み阻害剤として有用な式(I)の新規な置換ヘテロアリールオキシアルキルアミンに関する。他の態様において、本発明は、治療方法におけるこれらの化合物の使用に、及び本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。

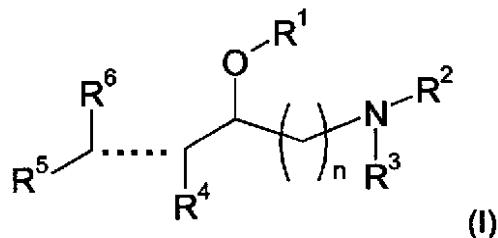


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の化合物：

## 【化 1】



10

その任意の異性体若しくはその異性体の任意の混合物、

又は薬学的に許容し得るその塩

(式中、

$R^1$  はキノリル、イソキノリル又はピリジル基を表し、その基は、  
ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、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た 1 つ又は複数の置換基によって場合により置換されて  
おり、

$n$  は 1 又は 2 であり、  
 $R^2$  及び  $R^3$  は互いに独立に水素又はアルキルを表し、  
結合線 · · · · は一重又は二重結合を表し、  
 $R^4$  及び  $R^5$  は互いに独立に水素又はアルキルを表し、或いは  $R^4$  及び  $R^5$  が一緒にな  
ってそれらが結合している炭素原子と共に 3 員炭素環式環を形成し、  
 $R^6$  は水素又はアルキルを表す)。

20

## 【請求項 2】

 $R^1$  が場合により置換されているキノリル基を表す請求項 1 に記載の化合物。

30

## 【請求項 3】

 $R^1$  が場合により置換されているイソキノリル基を表す請求項 1 に記載の化合物。

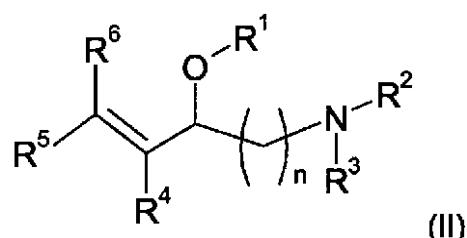
## 【請求項 4】

 $R^1$  が場合により置換されているピリジル基を表す請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

一般式 (I) の化合物である請求項 1 から 4 までのいずれか一項に記載の化合物

## 【化 2】



40

その任意の異性体若しくはその異性体の任意の混合物、

又は薬学的に許容し得るその塩

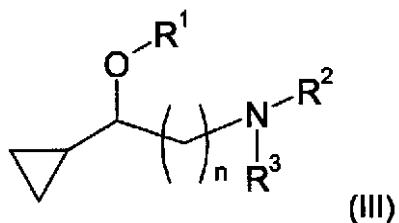
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$  及び  $n$  は請求項 1 で定義されたものであり、

50

R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は互いに独立に水素又はアルキルを表す)。

【請求項 6】

一般式(III)の化合物である請求項1から4までのいずれか一項に記載の化合物  
【化3】



10

その任意の異性体若しくはその異性体の任意の混合物、

又は薬学的に許容し得るその塩

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びnは請求項1で定義されたものである)。

【請求項 7】

(±) - [(E)-3-(イソキノリン-5-イルオキシ)-ヘキサ-4-エニル] - メチルアミン;

(±) - [(E)-3-(キノリン-2-イルオキシ)-ヘキサ-4-エニル] - メチルアミン;

(±) - [(E)-3-(キノリン-4-イルオキシ)-ヘキサ-4-エニル] - メチルアミン;

(±) - [(E)-3-(6-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ヘキサ-4-エニル] - メチルアミン;

(±) - [3-(イソキノリン-5-イルオキシ)-5-メチル-ヘキサ-4-エニル] - メチルアミン;

又は薬学的に許容し得るその塩である請求項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、その任意の異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容し得るその塩の治療有効量を、少なくとも1種の薬学的に許容し得る担体、賦形剤又は希釈剤と共に含む医薬組成物。

30

【請求項 9】

請求項1から7までのいずれか一項に記載の化合物、その任意の異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容し得るその塩の、薬剤を製造するための使用。

【請求項 10】

ヒトを含む哺乳動物の、中枢神経系におけるモノアミン神経伝達物質再取込みの阻害に応答性の疾患、障害又は状態の治療、予防又は軽減を目的とする医薬組成物を製造するための請求項9に記載の使用。

40

【請求項 11】

疾患、障害又は状態が、気分障害、うつ病、非定型うつ病、疼痛に続発するうつ病、大うつ病性障害、気分変調性障害、双極性障害、双極性障害I型、双極性障害II型、循環病、全身的な病状に基づく気分障害、物質誘発気分障害、仮性認知症、ガンザー症候群、強迫性障害、パニック障害、広場恐怖を伴わないパニック障害、広場恐怖を伴うパニック障害、パニック障害歴のない広場恐怖症、パニック発作、記憶欠損、記憶喪失、注意欠陥過活動性障害、肥満症、不安症、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、加齢性認知症、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症、加齢における記憶機能不全、特定の恐怖、社会恐怖症、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、薬物嗜癖、薬物乱用、コカイン乱用、ニコチン乱用、タバコ乱用、アルコール嗜癖、アルコール依存症、疼痛、慢性的疼痛、炎症性疼痛、神経障

50

害性疼痛、片頭痛、緊張型頭痛、慢性緊張型頭痛、抑うつ関連痛、線維筋痛症、関節炎、骨関節炎、関節リウマチ、背痛、癌性疼痛、過敏性大腸痛、過敏性大腸症候群、術後疼痛、乳房切除後疼痛症候群（P M P S）、脳卒中後疼痛、薬物誘発神経障害、糖尿病性神経障害、交感神経性持続痛、三叉神経痛、歯痛、顔面筋疼痛、幻肢疼痛、過食症、月経前症候群、黄体期後期症候群、外傷後症候群、慢性疲労症候群、尿失禁、緊張性尿失禁、切迫尿失禁、夜尿症、性機能障害、早漏、勃起困難、勃起不全、早発女性オルガズム、不穏下肢症候群、摂食障害、神経性食欲不振、睡眠障害、自閉症、無言症、抜毛癖、ナルコレプシー、脳卒中後抑うつ、脳卒中誘発脳損傷、脳卒中誘発神経損傷、又はジルドラツレット病である請求項10に記載の使用。

## 【請求項12】

10

ヒトを含む動物生体の、中枢神経系におけるモノアミン神経伝達物質再取込みの阻害に応答性の疾患、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、請求項1から7までのいずれか一項に記載の化合物、その任意の異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容し得るその塩の治療有効量を、それを必要とする動物生体に投与する段階を含む上記方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明はモノアミン神経伝達物質再取込み阻害剤として有用な新規な置換ヘテロアリールオキシアルキルアミンに関する。

20

## 【0002】

他の態様において、本発明はこれらの化合物の治療方法における使用及び本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

米国特許第4,500,541号（Merck）は薬学的に活性なシクロプロパン誘導体を記載している。

## 【0004】

欧州特許第273658号（Eli Lilly and Co）は、セロトニン及びノルエピネフリンの取込みを阻害できる3-アリールオキシ-3-置換プロパンアミンを記載している。

30

## 【0005】

WO01/62714（AstraZeneca AB）はNOS阻害剤として活性なフェニルヘテロアルキルアミン誘導体を記載している。

## 【0006】

WO02/094262（Eli Lilly and Co）は、セロトニン及びノルエピネフリン再取込み阻害剤としてのヘテロアリールオキシ3-置換プロパンアミンを記載している。

## 【0007】

WO2004/043904（Eli Lilly and Co）は、3-アリールオキシ/チオ-3-置換プロパンアミンを、並びにセロトニン及びノルエピネフリンの再取込み阻害におけるその使用を記載している。

40

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0008】

しかしながら、セロトニン再取込み対ノルアドレナリン及びドーパミン再取込みの活性比などの、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込みの活性に関して最適化された薬理学的プロファイルを有する化合物に対する強い要望が未だなお存在する。

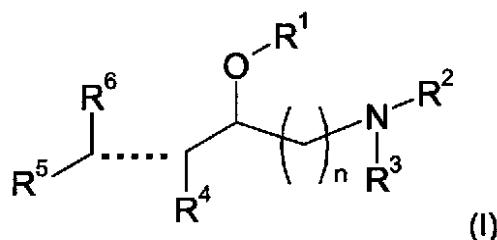
## 【課題を解決するための手段】

50

## 【0009】

第1の態様において、本発明は、式Iの化合物：

## 【化1】



10

その任意の異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容し得るその塩（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及びnは後で定義するものである）を提供する。

## 【0010】

第2の態様において、本発明は、本発明の化合物、その任意の異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容し得るその塩の治療有効量を、少なくとも1種の薬学的に許容し得る担体、賦形剤又は希釈剤と共に含む医薬組成物を提供する。

## 【0011】

さらなる態様において、本発明は、ヒトを含む動物生体の、中枢神経系におけるモノアミン神経伝達物質再取込みの阻害に応答性の疾患、障害又は状態の治療、予防又は軽減を目的とする医薬組成物の製造のための、本発明の化合物、その任意の異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容し得るその塩の使用を提供する。

20

## 【0012】

さらなる態様において、本発明は、ヒトを含む動物生体の、中枢神経系におけるモノアミン神経伝達物質再取込みの阻害に応答性の疾患、障害又は状態の治療、予防又は軽減を目的とする方法であって、本発明の化合物、その任意の異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容し得るその塩の治療有効量を、それを必要とするような動物生体に投与する段階を含む方法に関する。

30

## 【0013】

本発明の他の目的は、次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。

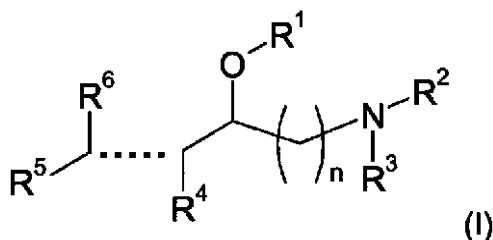
## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0014】

置換アリールオキシアルキルアミン

第1の態様において、本発明は、式Iの化合物：

## 【化2】



40

その任意の異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容し得るその塩を提供する

（式中、

R<sup>1</sup>はキノリル、イソキノリル又はピリジル基を表し、その基は、

50

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た1つ又は複数の置換基によって、場合により置換され、

nは1又は2であり、

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は互いに独立に水素又はアルキルを表し、

結合線···は一重又は二重結合を表し、

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は互いに独立に水素又はアルキルを表し、或いはR<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が一緒になってそれらが結合している炭素原子と共に3員炭素環式環を形成し、

R<sup>6</sup>は水素又はアルキルを表す)。

10

#### 【0015】

1つの実施形態において、R<sup>1</sup>は、場合により置換されているキノリル基を表す。特別の実施形態において、R<sup>1</sup>は、キノリン-2-イル又はキノリン-4-イルなどのキノリルを表す。

#### 【0016】

さらなる実施形態において、R<sup>1</sup>は、場合により置換されているイソキノリル基を表す。特別の実施形態において、R<sup>1</sup>は、イソキノリン-5-イルなどのイソキノリルを表す。

#### 【0017】

さらなる実施形態において、R<sup>1</sup>は、場合により置換されているピリジン-2-イル基などの場合により置換されているピリジル基を表す。特別の実施形態において、R<sup>1</sup>は、ハロ-ピリジルなどの一置換ピリジルを表す。さらなる実施形態において、R<sup>1</sup>は、6-クロロ-ピリジン-2-イルなどの6-ハロ-ピリジン-2-イルを表す。

20

#### 【0018】

さらなる実施形態において、R<sup>2</sup>は水素を表す。さらなる実施形態において、R<sup>2</sup>はメチルなどのアルキルを表す。

#### 【0019】

さらなる実施形態において、R<sup>3</sup>は水素を表す。さらなる実施形態において、R<sup>3</sup>はメチルなどのアルキルを表す。

30

#### 【0020】

さらなる実施形態において、R<sup>4</sup>は水素を表す。さらなる実施形態において、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は一緒になって、それらが結合している炭素原子と共に3員炭素環式環を形成する。

#### 【0021】

さらなる実施形態において、R<sup>5</sup>は水素を表す。さらなる実施形態において、R<sup>5</sup>はメチルなどのアルキルを表す。

#### 【0022】

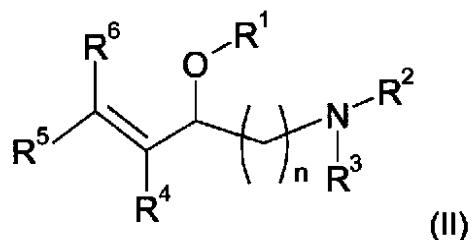
さらなる実施形態において、R<sup>6</sup>は水素を表す。さらなる実施形態において、R<sup>6</sup>はメチルなどのアルキルを表す。

#### 【0023】

さらなる実施形態において、本発明は、一般式(II)の化合物

40

#### 【化3】

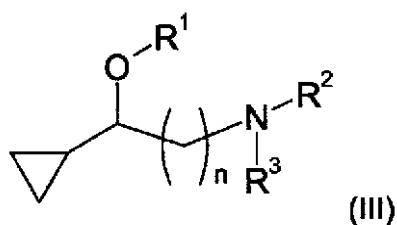


50

その任意の異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容し得るその塩(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>及びnは上で定義されたものであり、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は互いに独立に水素又はアルキルを表す)を提供する。

## 【0024】

さらなる実施形態において、本発明は、一般式(III)の化合物  
【化4】



10

その任意の異性体若しくはその異性体の任意の混合物、又は薬学的に許容し得るその塩(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びnは上で定義したものである)を提供する。

## 【0025】

特別の実施形態において、本発明の化合物は

20

(±)-[(E)-3-(イソキノリン-5-イルオキシ)-ヘキサ-4-エニル]-メチルアミン；

(±)-[(E)-3-(キノリン-2-イルオキシ)-ヘキサ-4-エニル]-メチルアミン；

(±)-[(E)-3-(キノリン-4-イルオキシ)-ヘキサ-4-エニル]-メチルアミン；

(±)-[(E)-3-(6-クロロ-ピリジン-2-イルオキシ)-ヘキサ-4-エニル]-メチルアミン；

(±)-[3-(イソキノリン-5-イルオキシ)-5-メチル-ヘキサ-4-エニル]-メチルアミン；

30

又は薬学的に許容し得るその塩である。

## 【0026】

上記の実施形態の2つ又は3つ以上の任意の組合せは、本発明の範囲内と見なされる。

## 【0027】

## 置換基の定義

本発明に関連して、ハロはフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを表す。

## 【0028】

本発明に関連して、アルキル基は1価の飽和の直鎖又は分枝炭化水素鎖を意味する。前記炭化水素鎖は、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ターシャリーペンチル、ヘキシル及びイソヘキシルを含む、1個から6個までの炭素原子(C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>-アルキル)を含むことが好ましい。好ましい実施形態において、アルキルは、ブチル、イソブチル、セカンダリーブチル、及びターシャリーブチルを含む、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>-アルキル基を表す。本発明の他の好ましい実施形態において、アルキルは、特にメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルであってよいC<sub>1</sub>~<sub>3</sub>-アルキル基を表す。

40

## 【0029】

本発明に関連して、アルケニル基は、ジエン、トリエン及びポリエンを含む、1つ又は複数の二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、本発明のアルケニル基は、少なくとも1つの二重結合を含み、2個から6個までの炭素原子を含む(C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>-アルケニル)。最も好ましい実施形態において、本発明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

50

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。

【0030】

本発明に関連して、アルキニル基は1つ又は複数の三重結合を含む炭素鎖を指示し、ジイン、トリイン及びポリインを含む。好ましい実施形態において、本発明のアルキニル基は、少なくとも1つの三重結合を含み、2個から6個までの炭素原子を含む( $C_{2\sim6}$ -アルキニル)。最も好ましい実施形態において、本発明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。  
10

【0031】

本発明に関連して、シクロアルキル基は、好ましくは3個から7個までの炭素原子を含む( $C_{3\sim7}$ -シクロアルキル)環状アルキル基を指示し、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を含む。

【0032】

アルコキシはアルキルが上で定義されたものであるO-アルキルである。

【0033】

シクロアルコキシは、シクロアルキルが上で定義されたものであるO-シクロアルキルを意味する。  
20

【0034】

シクロアルキルアルキルは、シクロアルキルが上記のもので且つアルキルが上記のものを意味し、例えばシクロプロピルメチルを意味する。

【0035】

アミノは $NH_2$ 又は $NH-$ アルキル又は $N-($ アルキル $)_2$ であり、アルキルは上で定義したものである。

【0036】

薬学的に許容し得る塩

本発明の化合物は意図した投与に適した任意の形態で提供することができる。適當な形態には、本発明の化合物の薬学的に(即ち、生理学的に)許容し得る塩、及びプレ又はプロドラッグが含まれる。  
30

【0037】

薬学的に許容し得る付加塩の例には、限定するものではないが、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、アコン酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、桂皮酸塩、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、メタンスルホン酸塩、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-スルホン酸塩などの非毒性の無機及び有機酸付加塩が挙げられる。そのような塩は当技術分野で周知の記述された方法によって形成することができる。  
40

【0038】

薬学的に許容し得ると考えられないシュウ酸などの他の酸は、本発明の化合物及び薬学的に許容し得るその酸付加塩を得る際に中間体として有用な塩の調製において有用であることがある。

【0039】

本発明の化合物の薬学的に許容し得るカチオン塩の例には、限定するものではないが、アニオン性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、及びアンモニウム塩などが挙げられる。そのようなカチオン塩は当技術分野で周知の記述された方法によって形成することができる。  
50

## 【0040】

本発明に関連して、N含有化合物の「オニウム塩」もまた、薬学的に許容し得る塩として企図される。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。

## 【0041】

本発明の化合物のプレ又はプロドラッグ形態の例には、本発明による物質の適当なプロドラッグの例が含まれ、親化合物の1つ又は複数の反応性の基若しくは誘導可能な基のところで修飾された化合物が含まれる。特に興味あるのは、カルボキシル基、ヒドロキシル基、又はアミノ基のところで修飾された化合物である。適当な誘導体の例はエステル又はアミドである。

10

## 【0042】

本発明の化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容し得る溶媒と一緒に可溶性又は不溶性の形態で提供することができる。可溶性の形態には、一水和物、二水和物、ヘミ水和物、三水和物、四水和物等も含まれる。一般的に可溶性の形態は、本発明の目的に対して不溶性の形態と同等と考えられる。

## 【0043】

## 立体異性体

本発明の化合物が1つ又は複数のキラル中心を含むことができること及びそのような化合物は異性体の形態で存在することは、当業者により理解されるであろう。

## 【0044】

また、-C=C-二重結合を有する本発明の化合物の一部は、二重結合の周囲の置換基の配置に依存して、syn型及びanti型(Z型及びE型)という2つの形で存在できる。このように、本発明の化合物はsyn型又はanti型であるか、或いはその混合物であることがある。

20

## 【0045】

さらに、本発明の化合物は(+)及び(-)型並びにラセミ型(±)のエナンチオマーとして存在することがある。

## 【0046】

本発明は、そのようなすべての異性体とラセミ混合物を含むその任意の混合物とを含む。

30

## 【0047】

ラセミ型は、知られている方法及び技法によって光学対掌体に分割できる。異性体の塩を分離する1つの方法は、光学活性な酸の使用、及び塩基処理によって光学活性アミンを遊離させることによるものである。ラセミ体を光学対掌体に分割するもう1つの方法は、光学活性マトリックス上でのクロマトグラフィーによるものである。本発明のラセミ化合物は、このようにして、例えばd-又はl-塩(酒石酸塩、マンデル酸塩、又はカンファースルホン酸塩)の分別結晶法によって、その光学対掌体に分割できる。

## 【0048】

本発明の化合物はまた、本発明の化合物と(+)若しくは(-)フェニルアラニン、(+)若しくは(-)フェニルグリシン、(+)若しくは(-)カンファン酸から誘導されたものなどの光学活性の活性化カルボン酸との反応によるジアステレオ異性アミド形成、又は本発明の化合物と光学活性クロロギ酸エステル等との反応によるジアステレオ異性カルバミン酸エステル形成によっても分割できる。

40

## 【0049】

光学異性体を分割するためのその他の方法は当業者に知られている。そのような方法は「エナンチオマー、ラセミ体、及び分割(Enantiomers, Racemates, and Resolutions)」(John Wiley and Sons, New York (1981))でJaques J. Collet A. 及びWileen S.により述べられている。

## 【0050】

50

光学活性化合物は光学活性な出発原料から作製することもできる。

【0051】

標識された化合物

本発明の化合物は標識されたか又は標識されていない形態で使用できる。本発明に関連して、標識された化合物は、天然に通常見出される原子質量又は原子質量数とは異なる原子質量又は原子質量数を有する原子により置換された1つ又は複数の原子を有する。標識は前記化合物の容易な定量的検出を可能にするであろう。

【0052】

本発明の標識された化合物は、診断の手段、放射性トレーサー、又は種々の診断方法におけるモニタリング物質として、及びin vivoでのレセプターのイメージングのために役立てることができる。

10

【0053】

本発明の標識異性体は、標識として少なくとも1つの放射性核種を含むことが好ましい。陽電子放出放射性核種はすべて使用の候補である。本発明に関連して、放射性核種は、好ましくは、<sup>2</sup>H(重水素)、<sup>3</sup>H(トリチウム)、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>131</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>123</sup>I及び<sup>18</sup>Fから選択される。

【0054】

本発明の標識異性体を検出するための物理学的方法は、陽電子放出断層撮影法(PET)、単一光子放射型コンピュータ断層撮影法(SPECT)、磁気共鳴分光法(MRS)、磁気共鳴イメージング(MRI)、及びコンピュータ体軸X線断層撮影法(CAT)、又はその組合せから選択することができる。

20

【0055】

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した方法によって調製できる。本発明の応用中で述べたプロセスのための出発原料は、知られているものであるか又は市販の化学物質から通常の方法により容易に作製できる。

【0056】

本発明の1つの化合物を、通常の方法を使用して本発明の他の化合物に変換することもできる。

30

【0057】

本明細書に記載する反応の最終生成物は、従来の技法例えば抽出、結晶化、蒸留、クロマトグラフィー等によって単離できる。

【0058】

生物学的活性

本発明の化合物は、例えばWO97/30997(NeuroSearch AS)に記載されているように、シナプトゾームにおけるモノアミン、ドーパミン、ノルアドレナリン及びセロトニンの取込みを阻害する能力を試験することができる。これらの試験で観察された均衡のとれた活性に基づいて、本発明の化合物は、ヒトを含む哺乳動物の、中枢神経系におけるモノアミン神経伝達物質再取込みの阻害に応答性の疾患、障害又は状態の治療、予防又は軽減のために有用であると考えられる。

40

【0059】

特別の実施形態において、本発明の化合物は、気分障害、うつ病、非定型うつ病、疼痛に続発するうつ病、大うつ病性障害、気分変調性障害、双極性障害、双極性障害I型、双極性障害II型、循環病、全身的な病状に基づく気分障害、物質誘発気分障害、仮性認知症、ガンザー症候群、強迫性障害、パニック障害、広場恐怖を伴わないパニック障害、広場恐怖を伴うパニック障害、パニック障害歴のない広場恐怖症、パニック発作、記憶欠損、記憶喪失、注意欠陥過活動性障害、肥満症、不安症、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、加齢性認知症、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症、加齢における記憶不全、特定の恐怖、社会恐怖症、心的外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、薬物嗜癖、薬物乱用、コカイン乱用、

50

ニコチン乱用、タバコ乱用、アルコール嗜癖、アルコール依存症、疼痛、慢性的疼痛、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、片頭痛、緊張型頭痛、慢性緊張型頭痛、抑うつ関連痛、線維筋痛症、関節炎、骨関節炎、関節リウマチ、背痛、癌性疼痛、過敏性大腸痛、過敏性大腸症候群、術後疼痛、乳房切除後疼痛症候群（P M P S）、脳卒中後疼痛、薬物誘発神経障害、糖尿病性神経障害、交感神経性持続痛、三叉神経痛、歯痛、顔面筋疼痛、幻肢疼痛、過食症、月経前症候群、黄体期後期症候群、外傷後症候群、慢性疲労症候群、尿失禁、緊張性尿失禁、切迫尿失禁、夜尿症、性機能障害、早漏、勃起困難、勃起不全、早発女性オルガズム、不穏下肢症候群、摂食障害、神経性食欲不振、睡眠障害、自閉症、無言症、抜毛癖、ナルコレプシー、脳卒中後抑うつ、脳卒中誘発脳損傷、脳卒中誘発神経損傷、又はジルドラツレット病の治療、予防又は軽減に有用と考えられる。好ましい実施形態において、前記化合物はうつ病の治療、予防又は軽減に有用と考えられる。

10

## 【0060】

現在のところ、この有効薬剤成分（A P I）の適当な投与量は、1日当たりA P I約0.1から約1000mgまで、より好ましくは1日当たりA P I約10から約500mgまで、最も好ましくは1日当たりA P I約30から約100mgまでの範囲内と企図されているが、厳密な投与方式、投与する形態、考慮される適応症、対象及び特に関与する対象の体重、並びにさらに担当する医師又は獣医師の優先傾向及び経験に依存する。

## 【0061】

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範囲、即ち1μM未満から約100μMまでの範囲で生物学的活性を示す。

20

## 【0062】

## 医薬組成物

他の態様において、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。

## 【0063】

治療で使用するための本発明の化合物は未加工の化合物形態で投与することもできるが、有効成分を、場合により生理学的に許容し得る塩の形態で、1つ又は複数の補助剤、賦形剤、担体、緩衝剤、希釈剤、及び／又は他の通常の製薬助剤と合わせて医薬組成物に導入することが好ましい。

30

## 【0064】

好ましい実施形態において、本発明は、本発明の化合物又は薬学的に許容し得る塩若しくはその誘導体を、1つ又は複数の薬学的に許容し得る担体、及び場合により、当業者に知られ且つ使用されている他の治療用及び／又は予防用成分と合わせて含む医薬組成物を提供する。前記担体は、製剤の他の成分と適合性であるという意味で「許容し得る」ものでなければならず、且つその受容者に有害であってはならない。

## 【0065】

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、気管支、経鼻、肺、局所（バッカル及び舌下を含む）、経皮、膣又は非経口（皮膚、皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内、動脈内、大脳内、眼内の注射又は注入を含む）投与に適した組成物であってよく、或いは散剤及び液剤エアロゾル投与を含む吸入若しくは通気法による又は徐放システムによる投与に適した形態の組成物であってよい。徐放システムの適当な例には、本発明の化合物を含有する固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスが含まれ、そ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態にすることができる。

40

## 【0066】

このように本発明の化合物は、通常の助剤、担体、又は希釈剤と合わせて医薬組成物及びその単位投与量の形態に入れることができる。そのような形態には、すべて経口使用のための固形剤、及び特に錠剤、充填カプセル剤、散剤及びペレット形状、並びに液剤、特に水性又は非水性溶液、懸濁液、エマルション、エリキシル剤、及びそれらを充填したカプセルが含まれ、直腸投与のための座剤、及び非経口使用のための無菌の注射可能な溶液がある。そのような医薬組成物及びその単位剤形は、追加的な活性化合物又は成分の有無

50

にかかわらず、通常の成分を通常の比率で含むことができ、そのような単位剤形は、意図した使用されるべき1日投与量の範囲と釣り合いのとれた任意の適当な有効量の有効成分を含むことができる。

【0067】

本発明の化合物は非常に種々の経口及び非経口剤形で投与できる。次の剤形が、有効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し得る塩のいずれかを含むことができることは、当業者には明らかであろう。

【0068】

本発明の化合物から医薬組成物を調製するために、薬学的に許容し得る担体は固体又は液体のいずれかにすることができる。固体剤には散剤、錠剤、丸薬、カプセル、カシェ剤、座剤、及び分散性顆粒が含まれる。固体担体は、希釈剤、着色剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤、又はカプセル化材料としても作用し得る1つ又は複数の物質であってよい。

10

【0069】

散剤においては、担体は細分した固体であり、それが細分した有効成分との混合物になっている。

【0070】

錠剤においては、有効成分を必要な結合能力を有する担体と適当な比率で混合して、所望の形及びサイズに圧縮する。

20

【0071】

散剤及び錠剤は、好ましくは、5又は10から約70パーセントまでの活性化合物を含む。適当な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、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、カカオバター等である。「製剤」という用語は、担体が添加されているか又はされていない有効成分が担体によって囲まれ、その結果、担体が有効成分と合体しているカプセルを提供する担体としてのカプセル化材料を用いた有効成分の製剤を含むことを意図している。同様にカシェ剤及びトローチ剤が含まれる。錠剤、散剤、カプセル、丸薬、カシェ剤、及びトローチ剤は、経口投与に適した固体形状として使用できる。

30

【0072】

座剤を調製するためには、脂肪酸グリセリド、又はカカオバターなどの低融点ワックスを最初に溶融して、攪拌などにより有効成分をその中に均一に分散する。それから、溶融した均一な混合物を都合の良いサイズの型に流し込み、放冷してそれにより固化させる。

【0073】

膣内投与に適した組成物は、有効成分に加えて、当業者に適当であると知られているような担体を含むペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、発泡体又はスプレーとして提供することができる。

【0074】

液体製剤には、溶液剤、懸濁液剤、及びエマルション剤、例えば水又は水・プロピレングリコール溶液剤が含まれる。例えば、非経口注射液体製剤はポリエチレングリコール水溶液中の溶液として製剤化できる。

40

【0075】

本発明による化合物は、このように非経口投与（例えば注射、例を挙げれば大量瞬時投与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、少容量注入剤にして単位剤形で、又は保存料を添加して複数回投与量容器に入れて提供できる。組成物は、油性又は水性の媒体中の懸濁液、溶液、又はエマルションのような形態をとることができ、懸濁、安定化剤及び／又は分散剤などの製剤化剤を含むことができる。或いは、有効成分は、無菌固体の無菌的分離により又は溶液からの凍結乾燥により得られる、使用前に適当な媒体、例えば無菌で発熱物質を含まない水で復元するための散剤形態にすることができます。

50

## 【0076】

経口使用に適した水溶液剤は、有効成分を水に溶解して、適當な着色剤、着香剤、安定化剤及び増粘剤を添加することにより、所望のように調製することができる。

## 【0077】

経口使用に適した水性懸濁液剤は、天然若しくは合成のゴム質、樹脂、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、又は他の周知の懸濁剤などの粘性物質を含む水に、細分した有効成分を分散することにより作製できる。

## 【0078】

使用直前に経口投与のための液体製剤に変換することを意図した固形製剤もまた含まれる。そのような液剤形態には、溶液剤、懸濁液剤、及びエマルション剤が含まれる。そのような製剤は、有効成分に加えて、着色剤、着香剤、安定剤、緩衝剤、人工甘味剤又は天然甘味剤、分散剤、増粘剤、可溶化剤等を含むことができる。

10

## 【0079】

表皮への局所投与のためには、本発明の化合物を、軟膏、クリーム若しくはローションとして、又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、適當な増粘剤及び／若しくはゲル化剤を添加した水性又は油性基剤で製剤化できる。ローションは水性若しくは油性基剤で製剤化でき、通常、1つ又は複数の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、又は着色剤も含むことができる。

## 【0080】

口中における局所投与に適した組成物には、着香した基剤、通常スクロースとアラビアゴム若しくはトラガントとの中に有効成分を含むトローチ剤；ゼラチンとグリセリンと、又はスクロースとアラビアゴムとの不活性基剤中に有効成分を含むパステル剤；及び適當な液体担体中に有効成分を含むうがい薬が含まれる。

20

## 【0081】

溶液剤又は懸濁液剤は、従来の方法により、例えばスポット、ピペット又はスプレーで鼻腔へ直接適用できる。前記組成物は単回又は複数回剤形で提供できる。

## 【0082】

気道への投与は、有効成分が、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、若しくはジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、又は他の適當なガスなどの適當な噴霧剤で加圧したパックで提供されるエアロゾル製剤によっても実行することができる。前記エアロゾルはレシチンなどの界面活性剤を都合よく含むことができる。薬物の投与量は目盛付きのバルブを備えることにより制御できる。

30

## 【0083】

もう1つの方法として、有効成分を、乾燥散剤、例えば、ラクトース、デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのデンプン誘導体及びポリビニルピロリドン(PVP)などの適當な散剤基剤中の本発明の化合物の散剤混合物の形態で供給することができる。散剤担体は、鼻腔中で都合よくゲルを形成するであろう。散剤組成物は、例えば、ゼラチンなどのカプセル若しくはカートリッジ、又は散剤を吸入器によって投与できるブリスター包装に入れた単位剤形で供給できる。

40

## 【0084】

鼻腔内投与組成物を含む気道への投与を意図した組成物において、前記化合物は、通常例えば5ミクロン以下の桁の小さな粒子サイズを有するであろう。そのような粒子サイズは当業者に知られた手段、例えば微粉化によって得ることができる。

## 【0085】

所望ならば、有効成分の徐放化に適合させた組成物を使用できる。

## 【0086】

薬物製剤は単位剤形であることが好ましい。そのような形態では、製剤は適當な量の有効成分を含む単位投与量に細分されている。単位剤形は包装した製剤にすることができ、その包装は包装した錠剤、カプセル、及びバイアル若しくはアンプルに入れた散剤などの

50

個別の量を含む。また、単位剤形は、カプセル、錠剤、カシェ剤、又はトローチ剤それ自身であってもよく、或いはこれらのいずれかが適当な数で包装中にある形態でもよい。

#### 【0087】

経口投与のための錠剤若しくはカプセル並びに静脈内投与及び連続注入のための液剤は好ましい組成物である。

#### 【0088】

製剤化及び投与のための技法についてのさらに詳細なことは、「Remingtonの製薬の科学 (Remington's Pharmaceutical Science)」(Maack Publishing Co., Easton, PA)の最新版で見ることができる。

10

#### 【0089】

治療に有効な投与量とは、症状又は状態を回復させる有効成分の量のことである。治療効果及び毒性、例えばED<sub>50</sub>及びLD<sub>50</sub>は細胞培養又は実験動物で標準の薬理学的手順により決定できる。治療効果と毒性作用との間の投与量の比が治療指数であり、比LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>によって表すことができる。大きい治療指数を示す医薬組成物が好ましい。

#### 【0090】

いうまでもなく、投与量は、治療する個々人の年齢、体重及び状態並びに投与経路、投薬形態及び投薬計画、及び所望の結果に合わせて注意深く調節しなければならず、的確な投与量は勿論開業医が決定すべきである。

20

#### 【0091】

実際の投与量は、治療する疾患の性質及び重症度に依存して、医師の裁量内であり、所望の治療効果を挙げるために、本発明の個々の事情に対して投与量を漸増することにより変更することができる。しかしながら、現在のところ、個別投薬量当たり約0.1から約500mgまで、好ましくは約1から約100mgまで、最も好ましくは約1から約10mgまでの有効成分を含む医薬組成物が治療処置に適当であると考えられている。

#### 【0092】

有効成分は、1日当たり1回又は数回の投薬で投与できる。或る場合には、0.1μg/kg i.v. 及び1μg/kg p.o.という低投与量で満足な結果を得ることができる。投与量の範囲の上限は、現在のところ、約10mg/kg i.v. 及び100mg/kg p.o.と考えられている。好ましい範囲は約0.1μg/kgから約10mg/kg / 日 i.v.まで及び約1μg/kgから約100mg/kg / 日 p.o.までである。

30

#### 【0093】

##### 治療方法

他の態様において、ヒトを含む動物生体の、中枢神経系におけるモノアミン神経伝達物質再取込みの阻害に応答性の疾患又は障害又は状態の治療、予防又は軽減を目的とする方法であって、本発明の化合物の有効量を、それを必要とするようなヒトを含む動物生体に投与することを含む方法を、本発明は提供する。

40

#### 【0094】

現在のところ、適当な投与量の範囲は、常のごとく厳密な投与方式、投与される形態、投与が指示される投薬計画、関与する対象及び関与する対象の体重、並びにさらに担当する医師又は獣医師の優先傾向及び経験に依存して、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、及び特に1日当たり30~100ミリグラムであると考えられている。

#### 【実施例】

#### 【0095】

次の実施例を参照して本発明をさらに例示するが、いずれにしてもこれらの実施例は本発明の請求範囲を限定することを意図するものではない。

#### 【0096】

50

## 方法 A

(±) - [ (E) - 3 - (キノリン - 2 - イルオキシ) - ヘキサ - 4 - エニル] - メチルアミンフマル酸塩

(±) - (E) - 1 - メチルアミノ - ヘキサ - 4 - エン - 3 - オール (641 mg、3.32 mmol) を DMSO (15 mL) に溶解して、氷浴上で冷却した。NaH (鉛油中 60%、266 mg、6.65 mmol) を加え、その混合物を室温で 30 分間攪拌し、続いて DMSO (2 mL) 中の 2 - クロロキノリン (1.14 g、6.98 mmol) を加えた。その混合物を室温で 18 時間攪拌し、続いて水を加えて酢酸エチルで抽出した (4 × 50 mL)。合わせた有機相を乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過して蒸発させ、粗生成物を得た。ジクロロメタン及びアンモニア (1%) 含有 5 ~ 10% メタノールの勾配でフラッシュクロマトグラフィーにより生成物を淡黄色油状物として得た。対応する塩は、フマル酸で飽和したジエチルエーテルとメタノールの混合物 (9 : 1) を加えることによって得た。収量 249 mg (20%)。Mp 89.9 ~ 91.6。

10

## 【0097】

(±) - [ (E) - 3 - (イソキノリン - 5 - イルオキシ) - ヘキサ - 4 - エニル] - メチルアミンフマル酸塩

方法 A に従って、(E) - 1 - メチルアミノ - ヘキサ - 4 - エン - 3 - オール及び 5 - フルオロイソキノリン (Roe, A 及び Teague C. E. J. Chem. Am. Soc. 73, 1951, 687) から、ゴム質として作製した。

20

## 【0098】

(±) - [ (E) - 3 - (キノリン - 4 - イルオキシ) - ヘキサ - 4 - エニル] - メチルアミンフマル酸塩

方法 A に従って、(E) - 1 - メチルアミノ - ヘキサ - 4 - エン - 3 - オール及び 4 - クロロキノリンから、粘着性の黄色固体として作製した。

30

## 【0099】

(±) - [ (E) - 3 - (6 - クロロ - ピリジン - 2 - イルオキシ) - ヘキサ - 4 - エニル] - メチルアミンフマル酸塩

方法 A に従って、(E) - 1 - メチルアミノ - ヘキサ - 4 - エン - 3 - オール及び 2 , 6 - ジクロロピリジンから作製した。Mp . 95.2 ~ 96.2。

## 【0100】

(±) - [ 3 - (イソキノリン - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ヘキサ - 4 - エニル] - メチルアミンフマル酸塩

方法 A に従って、5 - メチル - 1 - メチルアミノ - ヘキサ - 4 - エン - 3 - オール及び 5 - フルオロイソキノリン (Roe, A 及び Teague C. E. J. Chem. Am. Soc. 73, 1951, 687) から作製した。Mp . 120.7 ~ 122.6。

40

## 【0101】

## 方法 B

(±) - 5 - メチル - 1 - メチルアミノ - ヘキサ - 4 - エン - 3 - オール THF (300 mL) 中のアセトニトリル (11.5 mL、219 mmol) を -78 に冷却して、n - BuLi (ヘキサン中 2.5 M、96 mL) を徐々に加えた。その混合物を -78 で 2 時間攪拌した。乾燥 THF (50 mL) 中に溶解した 3 - メチル - 2 - プテナール (25 mL、262 mmol) を徐々に加えて、15 分後に HCl (3 N、175 mL) で反応を停止させた。溶媒の大部分を蒸発させた後、残渣をジエチルエーテルで 2 回抽出した。合わせたエーテル抽出物を乾燥し (硫酸ナトリウム)、濾過して濃縮すると粗 (±) - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ヘキサ - 4 - エンニトリルが黄色油状物として得られた (29.6 g、100%)。

50

## 【0102】

この油状物 (29.6 g、219 mmol) をテトラヒドロフラン (250 mL) に溶解して、還流を保ちながら LiAlH<sub>4</sub> (ジエチルエーテル中 1 M、234 mL) に加えた。還流は 2 時間継続した。この混合物を氷浴上で冷却して、白色沈殿が析出するまで 1

5 %水酸化ナトリウム水溶液を滴下して加えた。その沈殿を濾過し、テトラヒドロフラン(3×)及びジエチルエーテル(3×)で洗浄した。洗浄液を合わせて蒸発させた。その結果得られた油状物をジエチルエーテルに再溶解して、乾燥(硫酸ナトリウム)、濾過して蒸発させると、黄色油状物として粗生成物(±)-1-アミノ-5-メチル-ヘキサ-4-エン-3-オールが得られた(28.5 g、100%)。

#### 【0103】

(±)-1-アミノ-5-メチル-ヘキサ-4-エン-3-オール(28.5 g、219 mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(45.9 mL、263 mmol)をジクロロメタン(400 mL)に溶解し氷浴上で冷却した。ジクロロメタン(20 mL)中のクロロギ酸メチル(17 mL、219 mmol)を徐々に加えた。この混合物を0℃で2時間攪拌した。炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液を加えると相分離が起こった。その水相をジクロロメタンで2回抽出した。有機相を乾燥し、濾過して蒸発させると、黄色油状物として、(±)-(3-ヒドロキシ-5-メチル-ヘキサ-4-エニル)カルバミン酸メチルエステルが得られた(38.9 g、100%)。

10

#### 【0104】

テトラヒドロフラン(150 mL)に溶解した(±)-(3-ヒドロキシ-5-メチル-ヘキサ-4-エニル)カルバミン酸メチルエステル(38.9 g、219 mmol)を、LiAlH<sub>4</sub>(テトラヒドロフラン中1M、232 mL)の還流している溶液に、還流を保ちながら滴下して加えた。2時間還流した後、その混合物を氷浴上で冷却して、白色沈殿が析出するまで15%水酸化ナトリウム水溶液(50 mL)を滴下して加えた。その沈殿を濾過し、テトラヒドロフラン(2×200 mL)、ジクロロメタン(2×200 mL)及びジエチルエーテル(2×200 mL)で洗浄した。洗浄液を合わせて蒸発させた。その結果得られた油状物をジエチルエーテルに再溶解して、乾燥(硫酸ナトリウム)、濾過して蒸発させると、黄色油状物として粗生成物が得られた(29.5 g、100%)。この粗生成物をさらに精製せずに使用した。

20

#### 【0105】

(±)-(E)-1-メチルアミノ-ヘキサ-4-エン-3-オール

方法Bに従って、クロトンアルデヒド及びアセトニトリルから作製した(Tamaru, Y.ら、J. Org. Chem. 53、23、1988、5491~5502)。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/054152

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>				
C07D215/22 C07D217/02 C07D213/64 A61K31/44 A61K31/47 A61P25/00				
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) 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				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	WO 03/011831 A (ASTRAZENECA AB; CHEN, DEBORAH; CHESHIRE, DAVID; CONNOLLY, STEPHEN; MET) 13 February 2003 (2003-02-13) claims example 3 page 16, line 7 - page 17, line 7			1-12
X	WO 2004/043931 A (ELI LILLY AND COMPANY; BOULET, SERGE, LOUIS; FILLA, SANDRA, ANN; GALLA) 27 May 2004 (2004-05-27) claims 1,24,25			1-12
X	WO 2004/043904 A (ELI LILLY AND COMPANY; BOULET, SERGE, LOUIS; FILLA, SANDRA, ANN; GALLA) 27 May 2004 (2004-05-27) cited in the application claims 1,41,42			1-12
				-/-
<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.
<p><sup>a</sup> Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>				
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the International search report		
12 December 2005		23/12/2005		
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, Tx. 91 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Kollmannsberger, M		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP2005/054152
---

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HOFFERTH, BURT FREDERICK: "Some organometallic compounds containing reactive functional groups" XP002358683 retrieved from STN Database accession no. 1953:51365 abstract; compounds 855649-52-4, 856851-46-2, 858471-46-2 &amp; IOWA STATE COLLEGE JOURNAL OF SCIENCE , 26, 219-21 CODEN: ISCJAF; ISSN: 0096-2783, 1952,</p> <p>-----</p> <p>GB 2 060 622 A (WYETH &amp; BRO LTD JOHN) 7 May 1981 (1981-05-07) examples 3,4,8,11 claim 1 page 2, lines 7-16</p> <p>-----</p> <p>US 4 500 541 A (HAUSBERG ET AL) 19 February 1985 (1985-02-19) cited in the application claim 1 column 9, line 42 - column 10, line 21</p> <p>-----</p>	1-4
Y		1-12
Y		1-12

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.	PCT/EP2005/054152
-------------------------------	-------------------

**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 compounds/compositions.
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**

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/054152

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 03011831	A 13-02-2003	EP 1421067 A1		26-05-2004
		JP 2004538313 T		24-12-2004
		US 2004220234 A1		04-11-2004
WO 2004043931	A 27-05-2004	AU 2003287022 A1		03-06-2004
		EP 1567501 A1		31-08-2005
WO 2004043904	A 27-05-2004	AU 2003287024 A1		03-06-2004
		EP 1587782 A1		26-10-2005
GB 2060622	A 07-05-1981	NONE		
US 4500541	A 19-02-1985	AU 540658 B2		29-11-1984
		AU 6918481 A		12-11-1981
		CA 1178597 A1		27-11-1984
		DE 3017812 A1		12-11-1981
		EP 0039771 A1		18-11-1981
		ES 8301887 A1		01-04-1983
		HU 186768 B		30-09-1985
		IL 62815 A		31-08-1984
		JP 57004950 A		11-01-1982
		ZA 8103093 A		26-05-1982

## 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 K 31/472 (2006.01)	A 6 1 K 31/472	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 1/14 (2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
A 6 1 P 25/32 (2006.01)	A 6 1 P 25/32	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 29/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/02	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 15/12 (2006.01)	A 6 1 P 15/12	

(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,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,L  
S,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM  
,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72) 発明者 エリクセン、ピアギッテ、エル・

デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 93、ノイロサーチ アクティーゼルスカ  
ブ 気付

(72) 発明者 ペータース、ダン

デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 93、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、オステルガールト

デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 93、ノイロサーチ アクティーゼルスカ  
ブ 気付

(72)発明者 シェール - クリューガー、ヨルゲン

デンマーク国、パレラップ、ペデルストラップベユ 93、ノイロサーチ アクティーゼルスカ  
ブ 気付

(72)発明者 オルセン、グンナー、エム.

デンマーク国、パレラップ、ペデルストラップベユ 93、ノイロサーチ アクティーゼルスカ  
ブ 気付

F ターム(参考) 4C031 EA02 EA17

4C034 AA06

4C055 AA01 BA03 BA39 BA42 BB02 BB10 CA01 DA01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC28 BC30 MA01 MA04 NA14 ZA01

ZA02 ZA05 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZA66 ZA67

ZA69 ZA70 ZA73 ZA81 ZA94 ZA96 ZB08 ZB15 ZC20 ZC39

ZC52