

(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2005-504029
(P2005-504029A)

(43) 公表日 平成17年2月10日(2005.2.10)

(51) Int.Cl.⁷

A61K 45/00
A61K 31/439
A61K 31/451
A61P 25/22
A61P 43/00

F 1

A 61 K 45/00
A 61 K 31/439
A 61 K 31/451
A 61 P 25/22
A 61 P 43/00

テーマコード(参考)

4 C O 5 4
4 C O 6 4
4 C O 8 4
4 C O 8 6

審査請求有 予備審査請求有 (全 74 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-515240 (P2003-515240)
(86) (22) 出願日 平成14年7月15日 (2002.7.15)
(85) 翻訳文提出日 平成16年1月19日 (2004.1.19)
(86) 國際出願番号 PCT/IB2002/002847
(87) 國際公開番号 WO2003/009848
(87) 國際公開日 平成15年2月6日 (2003.2.6)
(31) 優先権主張番号 60/306,692
(32) 優先日 平成13年7月20日 (2001.7.20)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 397067152
ファイザー・プロダクツ・インク
アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
イースタン・ポイント・ロード
(74) 代理人 100089705
弁理士 松本 一夫
(74) 代理人 100076691
弁理士 増井 忠式
(74) 代理人 100075270
弁理士 小林 泰
(74) 代理人 100080137
弁理士 千葉 昭男
(74) 代理人 100096013
弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】犬の好ましくない行動を改善するためのNK-1受容体アンタゴニストの使用

(57) 【要約】

本発明は、コンパニオン動物における異常な不安行動の治療方法であって、それを必要とするコンパニオン動物に治療有効量のNK-1受容体アンタゴニストを投与することを含む方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

コンパニオン動物における異常な不安行動の治療方法であって、それを必要とするコンパニオン動物に治療有効量のNK-1受容体アンタゴニストを投与することを含む方法。

【請求項2】

異常な不安行動が、発声、活動過剰、破壊、異常な睡眠、異常な摂食、異常な飲水、異常なグルーミング、異常な排泄、異常な恐怖及びホビア、並びに社会化障害から成る群から選択される、請求項1記載の方法。

【請求項3】

コンパニオン動物が、犬、猫及び馬から成る群から選択される、請求項1記載の方法。 10

【請求項4】

NK-1受容体アンタゴニストが、

(2S, 3S)-3-(5-tert-ブチル-2-メトキシベンジル)アミノ-2-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)ピペリジン；

(2S, 3S)-3-(2-イソプロポキシ-5-トリフルオロメトキシベンジル)アミノ-2-フェニル-ピペリジン；

(2S, 3S)-3-(2-エトキシ-5-トリフルオロメトキシベンジル)アミノ-2-フェニル-ピペリジン；

(2S, 3S)-3-(2-メトキシ-5-トリフルオロメトキシベンジル)-アミノ-2-フェニルピペリジン；

(2S, 3S)-3-(5-tert-ブチル-2-トリフルオロメトキシベンジル)アミノ-2-フェニルピペリジン；

2-(ジフェニルメチル)-N-(2-メトキシ-5-トリフルオロメトキシ-フェニル)メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-アミン；

(2S, 3S)-3-[5-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ベンジル]アミノ-2-フェニルピペリジン；

(2S, 3S)-3-(5-tert-ブチル-2-トリフルオロメトキシベンジル)アミノ-2-フェニルピペリジン；

(2S, 3S)-3-(2-イソプロポキシ-5-トリフルオロメトキシベンジル)アミノ-2-フェニルピペリジン；

(2S, 3S)-3-(2-ジフルオロメトキシ-5-トリフルオロメトキシベンジル)-アミノ-2-フェニルピペリジン；

(2S, 3S)-2-フェニル-3-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシベンジル)-アミノピペリジン；

(2S, 3S)-2-フェニル-3-(2-トリフルオロメトキシベンジル)アミノピペリジン；

シス-3-(2-クロロベンジルアミノ)-2-フェニルピペリジン；

シス-3-(2-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-2-フェニル-ピペリジン；

シス-3-(2-メトキシベンジルアミノ)-2-(2-フルオロフェニル)-ピペリジン；

シス-3-(2-メトキシベンジルアミノ)-2-(2-クロロフェニル)-ピペリジン；

シス-3-(2-メトキシベンジルアミノ)-2-(2-メチルフェニル)-ピペリジン；

シス-3-(2-メトキシベンジルアミノ)-2-(3-メトキシフェニル)-ピペリジン；

シス-3-(2-メトキシベンジルアミノ)-2-(3-フルオロフェニル)-ピペリジン；

シス-3-(2-メトキシベンジルアミノ)-2-(3-クロロフェニル)-ピペリジン；

シス-3-(2-メトキシベンジルアミノ)-2-(3-フルオロフェニル)-ピペリジン；

20

30

40

50

シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - (3 - メチルフェニル) - ピペリジン ;
 シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ピペリジン ;
 シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - (3 - チエニル) - ピペリジン ;
 シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルアザシクロ - ヘプタン ;
 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 4 - メチル - 2 - フェニルピペリジン ;
 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - メチル - 2 - フェニルピペリジン ;
 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - メチル - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (5 - カルボエトキシペンタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシベ
ンジル - アミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (6 - ヒドロキシ - ヘキサ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシベン
ジル - アミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メ
トキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (4 - オキソ - 4 - フェニルブタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキ
シベンジル - アミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (5 , 6 - ジヒドロキシヘキサ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシ
ベンジル - アミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 シス - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニル - ピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - オキソブタ - 1 - イル] -
 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシブタ - 1 - イル] -
 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 シス - 3 - (2 - メトキシ - 5 - メチルベンジルアミノ) - 2 - フェニル - ピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (4 - ベンズアミドブタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシベンジ
ルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 シス - 3 - (2 - メトキシナフタ - 1 - イルメチルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 1 - (5 - N - メチル - カルボ
キサミドペンタ - 1 - イル) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (4 - シアノブタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシベンジルアミ
ノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - [4 - (2 - ナフタアミド) ブタ - 1 - イル] - 3 - (2 - メトキ
シ - ベンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (5 - ベンズアミドペンタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシベン
ジル - アミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (5 - アミノペンタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシベンジルア
ミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルピペ
リジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (2 , 5 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニル - ピペリジ
ン ;
 シス - 3 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニル - ピペ
リジン ;
 シス - 3 - (4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニル - ピペ
リジン ;
 シス - 3 - (2 , 5 - ジメトキシベンジルアミノ) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル

10

20

30

40

50

) - 4 - オキソブタ - 1 - イル] - 2 - フェニルピペリジン ;
 シス - 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 1 - (5 , 6 - ジヒドロキシ
 ヘキサ - 1 - イル) - 2 - フェニルピペリジン ;
 シス - 1 - (5 , 6 - ジヒドロキシヘキサ - 1 - イル) - 3 - (2 , 5 - ジメトキシ - ベ
 ンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 シス - 2 - フェニル - 3 - [2 - (プロパ - 2 - イルオキシ) ベンジルアミノ] ピペリジ
 ン ;
 シス - 3 - (2 , 5 - ジメトキシベンジル) アミノ - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) ピ
 ペリジン塩酸塩 ;
 シス - 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - (3 - メトキシ - フェニ
 ル) ピペリジン二塩酸塩 ;
 シス - 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - (3 - クロロ - フェニル
) ピペリジン二塩酸塩 ; 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 , 4 - ジフェニルピペ
 リジン ;
 シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルピロリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (5 - エチル - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - フェニル - ピ
 ペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (5 - n - ブチル - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - フェニル
 - ピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (2 - メトキシ - 5 - n - プロピルベンジル) アミノ - 2 - フェニ
 ル - ピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - フェニ
 ル - ピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (5 - s - ブチル - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - フェニル
 - ピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (5 - t - ブチル - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - フェニル
 - ピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (2 - メトキシ - 5 - フェニルベンジル) アミノ - 2 - フェニル -
 ピペリジン ;
 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホン酸 [4 - メトキシ - 3 - ((2 S , 3 S) -
 2 - フェニルピペリジン - 3 - イルアミノメチル) フェニル] - メチルアミド ;
 N - (4 , 5 - ジメチルチアゾル - 2 - イル) - N - [4 - メトキシ - 3 - ((2 S , 3
 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イル - アミノメチル) フェニル] - メタンスルホン
 アミド ;
 { 5 - [(4 , 5 - ジメチルチアゾル - 2 - イル) メチルアミノ] - 2 - メトキシベンジ
 ル } - ((2 S , 3 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イル) アミン ;
 { 5 - (4 , 5 - ジメチルチアゾル - 2 - イルアミノ) - 2 - メトキシベンジル } - ((
 2 S , 3 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イルアミン ;
 4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - スルホン酸メチル - [3 - ((2 S , 3 S) - 2 - フ
 ェニルピペリジン - 3 - イルアミノ - メチル) - 4 - トリフルオロメトキシフェニル] -
 アミド ;
 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホン酸 [4 - イソプロポキシ - 3 - ((2 S , 3
 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イルアミノメチル) フェニル] - メチルアミド ;
 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホン酸 [4 - イソプロポキシ - 3 - ((2 S , 3
 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イル - アミノメチル) フェニル] - イソプロピルア
 ミド ;
 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホン酸 [4 - メトキシ - 3 - ((2 S , 3 S) -
 2 - フェニルピペリジン - 3 - イルアミノ - メチル) フェニル] - イソプロピルアミド ;
 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホン酸 [4 - メトキシ - 3 - ((2 S , 3 S) -
 2 - フェニルピペリジン - 3 - イルアミノメチル) フェニル] - イソブチルアミド ; 50

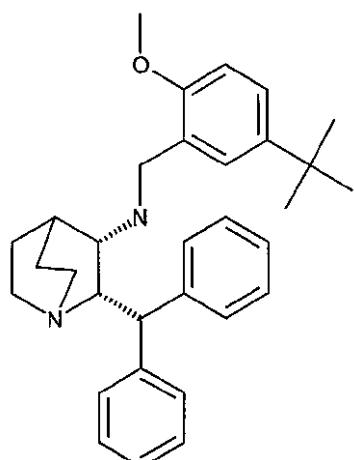
2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホン酸 [4 - イソプロポキシ - 3 - ((2 S , 3 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イルアミノメチル) フェニル] - イソブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - N - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) メチル - 2 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ - [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - アミン ;
 (2 S , 3 S) - N - (5 - t e r t - ブチル - 2 - メトキシフェニル) メチル - 2 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - アミン ;
 (2 S , 3 S) - N - (5 - メチル - 2 - メトキシフェニル) メチル - 2 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - アミン ;
 (2 S , 3 S) - N - (5 - エチル - 2 - メトキシフェニル) メチル - 2 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - アミン ;
 (2 S , 3 S) - N - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) メチル - 2 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - アミン ;
 (2 S , 3 S) - N - (5 - s e c - ブチル - 2 - メトキシフェニル) メチル - 2 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - アミン ;
 (2 S , 3 S) - N - (5 - n - プロピル - 2 - メトキシフェニル) メチル - 2 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - アミン ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - N , N - ジエチル - 5 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボキサミド ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - N , N - ジエチル - 5 - (2 , 5 - ジメトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボキサミド ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (2 - メトキシ - 2 - メチルチオベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (2 , 5 - ジメトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - メチルベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (5 - エチル - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - n - プロピルベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (5 - s e c - ブチル - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (5 - N - メチル - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - ベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - メチルスルフィニルベンジル - アミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメトキシベンジル - アミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - メチルスルホニルベンジル - アミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;

(3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (5 - ジメチルアミノ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - メチルチオベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (2, 5 - ジメトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - メチルベンジルアミノ) - 6 - 10
 ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (5 - エチル - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 -
 ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - n - プロピルベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (5 - s e c - ブチル - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (5 - N - メチル - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ 20
 タン - 2 - カルボン酸 ;
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - メチルスルフィニルベンジル - アミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメトキシベンジル - アミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボ 30
 ン酸 ; 及び
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (5 - ジメチルアミノ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ; 又はこれらの製薬的に受容される塩
 から成る群から選択される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

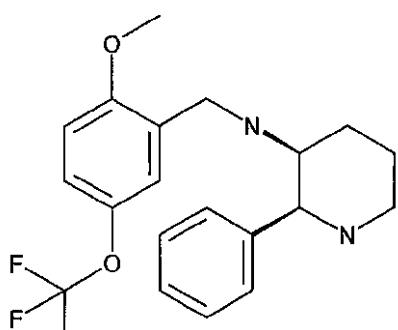
NK - 1 受容体アンタゴニストが式 1、式 2 :

【化1】



式1

10



式2

20

で示される化合物、又はこれらの製薬的に受容される塩である、請求項1記載の方法。

【請求項6】

コンパニオン動物における異常な不安行動を治療する医薬組成物を調製するためのNK-1受容体アンタゴニストの使用。

30

【請求項7】

犬における不安除去活性を判断するための試験化合物のスクリーニング方法であって、(a) 不安行動を示す犬を選択すること；(b) 該犬に試験化合物を投与すること；(c) 該犬を他の犬及びヒトの視像から分離すること；(d) 不安行動が示される、一定持続時間の分離期間内の時間である第1持続期間を測定すること；及び(e) 第1持続期間を、該犬が試験化合物を少なくとも48時間受容しなかった場合に不安行動が該犬において示された、一定持続時間の分離期間内の時間である第2持続期間と比較することを含み；第1持続期間が第2持続期間よりも短いならば、試験化合物は不安除去活性を有すると判断される方法。

【請求項8】

不安行動が、発声、活動過剰、破壊、異常な睡眠、異常な摂食、異常な飲水、異常なグルーミング、異常な排泄、異常な恐怖及びホビア、並びに社会化障害から成る群から選択される、請求項7記載の方法。

40

【請求項9】

コンパニオン動物における異常な不安行動の治療方法であって、異常な不安行動の発揮についてコンパニオン動物を評価すること、コンパニオン動物が異常な不安行動を示すために、治療を必要とすることを判断すること、及びコンパニオン動物に、治療有効量のNK-1受容体アンタゴニストを異常な不安行動を軽減又は除去するために充分な時間投与することを含む方法。

【請求項10】

50

異常な不安行動が、発声、活動過剰、破壊、異常な睡眠、異常な摂食、異常な飲水、異常なグルーミング、異常な排泄、異常な恐怖及びホビア、並びに社会化障害から成る群から選択される、請求項9記載の方法。

【請求項 11】

コンパニオン動物が犬、猫及び馬から成る群から選択される、請求項9記載の方法。

【請求項 1 2】

NK-1受容体アンタゴニストが、

(2 S , 3 S) - 3 - (5 - t e r t - プチル - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) ピペリジン ;
(2 S , 3 S) - 3 - (2 - イソプロポキシ - 5 - トリフルオロメトキシベンジル) アミノ - 2 - フェニル - ピペリジン ;
(2 S , 3 S) - 3 - (2 - エトキシ - 5 - トリフルオロメトキシベンジル) アミノ - 2 - フェニル - ピペリジン ;
(2 S , 3 S) - 3 - (2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメトキシベンジル) - アミノ - 2 - フェニルピペリジン ;
(2 S , 3 S) - 3 - (5 - t e r t - プチル - 2 - トリフルオロメトキシベンジル) アミノ - 2 - フェニルピペリジン ;
2 - (ジフェニルメチル) - N - (2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメトキシ - フェニル) メチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - アミン ;
(2 S , 3 S) - 3 - [5 - クロロ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ) - ベンジル] アミノ - 2 - フェニルピペリジン ;
(2 S , 3 S) - 3 - (5 - t e r t - プチル - 2 - トリフルオロメトキシベンジル) アミノ - 2 - フェニルピペリジン ;
(2 S , 3 S) - 3 - (2 - イソプロポキシ - 5 - トリフルオロメトキシベンジル) アミノ - 2 - フェニルピペリジン ;
(2 S , 3 S) - 3 - (2 - ジフルオロメトキシ - 5 - トリフルオロメトキシベンジル) - アミノ - 2 - フェニルピペリジン ;
(2 S , 3 S) - 2 - フェニル - 3 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシベンジル) - アミノピペリジン ;
(2 S , 3 S) - 2 - フェニル - 3 - (2 - トリフルオロメトキシベンジル) アミノピペリジン ;
シス - 3 - (2 - クロロベンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
シス - 3 - (2 - トリフルオロメチルベンジルアミノ) - 2 - フェニル - ピペリジン ;
シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - フルオロフェニル) - ピペリジン ;
シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - クロロフェニル) - ピペリジン ;
シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - (2 - メチルフェニル) - ピペリジン ;
シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - (3 - メトキシフェニル) - ピペリジン ;
シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ピペリジン ;
シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - (3 - クロロフェニル) - ピペリジン ;
シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - (3 - メチルフェニル) - ピペリジン ;
シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ピペリジン ;

シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - (3 - チエニル) - ピペリジン ;
 シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルアザシクロ - ヘプタン ;
 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 4 - メチル - 2 - フェニルピペリジン ;
 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - メチル - 2 - フェニルピペリジン ;
 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - メチル - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (5 - カルボエトキシペンタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシベ
ンジル - アミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (6 - ヒドロキシ - ヘキサ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシベン
ジル - アミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メ
トキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (4 - オキソ - 4 - フェニルブタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキ
シベンジル - アミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (5 , 6 - ジヒドロキシヘキサ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシ
ベンジル - アミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 シス - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニル - ピペリジン
;
 (2 S , 3 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - オキソブタ - 1 - イル] -
3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシブタ - 1 - イル
] - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 シス - 3 - (2 - メトキシ - 5 - メチルベンジルアミノ) - 2 - フェニル - ピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (4 - ベンズアミドブタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシベンジ
ル - アミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 シス - 3 - (2 - メトキシナフタ - 1 - イルメチルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 1 - (5 - N - メチル - カルボ
キサミドペンタ - 1 - イル) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (4 - シアノブタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシベンジルア
ミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - [4 - (2 - ナフタアミド) ブタ - 1 - イル] - 3 - (2 - メトキ
シ - ベンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (5 - ベンズアミドペンタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシベン
ジル - アミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (5 - アミノペンタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシベンジルア
ミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニル - ピ
ペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (2 , 5 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニル - ピペリジ
ン ;
 シス - 3 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニル - ピペ
リジン ;
 シス - 3 - (4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニル - ピペ
リジン ;
 シス - 3 - (2 , 5 - ジメトキシベンジルアミノ) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル
) - 4 - オキソブタ - 1 - イル] - 2 - フェニルピペリジン ;
 シス - 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 1 - (5 , 6 - ジヒドロキシ
ヘキサ - 1 - イル) - 2 - フェニルピペリジン ;
 シス - 1 - (5 , 6 - ジヒドロキシヘキサ - 1 - イル) - 3 - (2 , 5 - ジメトキシ - ベ
ンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;

10

20

30

40

50

シス - 2 - フェニル - 3 - [2 - (プロパ - 2 - イルオキシ) ベンジルアミノ] ピペリジン ;
 シス - 3 - (2 , 5 - ジメトキシベンジル) アミノ - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) ピペリジン塩酸塩 ;
 シス - 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) ピペリジン二塩酸塩 ;
 シス - 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - (3 - クロロ - フェニル) ピペリジン二塩酸塩 ; 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 , 4 - ジフェニルピペリジン ;
 シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルピロリジン ; 10
 (2 S , 3 S) - 3 - (5 - エチル - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - フェニル - ピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (5 - n - ブチル - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - フェニル - ピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (2 - メトキシ - 5 - n - プロピルベンジル) アミノ - 2 - フェニル - ピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - フェニル - ピペリジン ; 20
 (2 S , 3 S) - 3 - (5 - s - ブチル - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - フェニル - ピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (5 - t - ブチル - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - フェニル - ピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (2 - メトキシ - 5 - フェニルベンジル) アミノ - 2 - フェニル - ピペリジン ;
 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホン酸 [4 - メトキシ - 3 - ((2 S , 3 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イルアミノメチル) フェニル] - メチルアミド ;
 N - (4 , 5 - ジメチルチアゾル - 2 - イル) - N - [4 - メトキシ - 3 - ((2 S , 3 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イル - アミノメチル) フェニル] - メタンスルホンアミド ;
 { 5 - [(4 , 5 - ジメチルチアゾル - 2 - イル) メチルアミノ] - 2 - メトキシベンジル } - ((2 S , 3 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イル) アミン ; 30
 { 5 - (4 , 5 - ジメチルチアゾル - 2 - イルアミノ) - 2 - メトキシベンジル } - ((2 S , 3 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イルアミン ;
 4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - スルホン酸メチル - [3 - ((2 S , 3 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イルアミノ - メチル) - 4 - トリフルオロメトキシフェニル] - アミド ;
 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホン酸 [4 - イソプロポキシ - 3 - ((2 S , 3 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イルアミノメチル) フェニル] - メチルアミド ;
 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホン酸 [4 - イソプロポキシ - 3 - ((2 S , 3 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イル - アミノメチル) フェニル] - イソプロピルアミド ; 40
 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホン酸 [4 - メトキシ - 3 - ((2 S , 3 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イルアミノ - メチル) フェニル] - イソプロピルアミド ;
 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホン酸 [4 - メトキシ - 3 - ((2 S , 3 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イルアミノメチル) フェニル] - イソブチルアミド ;
 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホン酸 [4 - イソプロポキシ - 3 - ((2 S , 3 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イルアミノメチル) フェニル] - イソブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - N - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) メチル - 2 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - アミン ; 50

(2S,3S)-N-(5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)メチル-2-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-アミン；
 (2S,3S)-N-(5-メチル-2-メトキシフェニル)メチル-2-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-アミン；
 (2S,3S)-N-(5-エチル-2-メトキシフェニル)メチル-2-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-アミン；
 (2S,3S)-N-(5-イソプロピル-2-メトキシフェニル)メチル-2-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-アミン；
 (2S,3S)-N-(5-sec-ブチル-2-メトキシフェニル)メチル-2-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-アミン；
 (2S,3S)-N-(5-n-プロピル-2-メトキシフェニル)メチル-2-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-アミン；
 (3R,4S,5S,6S)-N,N-ジエチル-5-(5-イソプロピル-2-メトキシ-ベンジルアミノ)-6-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキサミド；
 (3R,4S,5S,6S)-N,N-ジエチル-5-(2,5-ジメトキシベンジルアミノ)-6-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキサミド；
 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-イソプロピル-2-メトキシベンジルアミノ)-6-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸；
 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-メトキシ-2-メチルチオベンジルアミノ)-6-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸；
 (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-ジメトキシベンジルアミノ)-6-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸；
 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-メトキシ-5-メチルベンジルアミノ)-6-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸；
 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-エチル-2-メトキシベンジルアミノ)-6-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸；
 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-メトキシ-5-n-プロピルベンジルアミノ)-6-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸；
 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-ブチル-2-メトキシベンジルアミノ)-6-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸；
 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-メチル-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-ベンジルアミノ)-6-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸；
 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-メトキシ-5-メチルスルフィニルベンジル-アミノ)-6-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸；
 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-メトキシ-5-トリフルオロメトキシベンジル-アミノ)-6-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸；
 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-メトキシ-5-メチルスルホニルベンジル-アミノ)-6-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸；
 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-ジメチルアミノ-2-メトキシベンジルアミノ)-6-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸；
 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-イソプロピル-2-メトキシベンジルアミノ)-6-ジフェニルメチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボン酸；

10

20

30

40

50

(3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - メチルチオベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (2 , 5 - ジメトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - メチルベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (5 - エチル - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - n - プロピルベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (5 - s e c - ブチル - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (5 - N - メチル - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - メチルスルフィニルベンジル - アミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - メチルスルホニルベンジル - アミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ; 及び
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (5 - ジメチルアミノ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ; 又はこれらの製薬的に受容される塩
 から成る群から選択される、請求項 9 記載の方法。

【請求項 13】

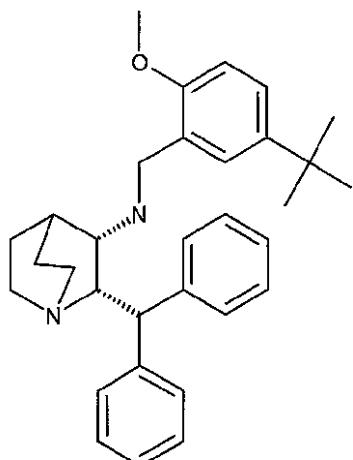
N K - 1 受容体アンタゴニストが式 1、式 2 :

10

20

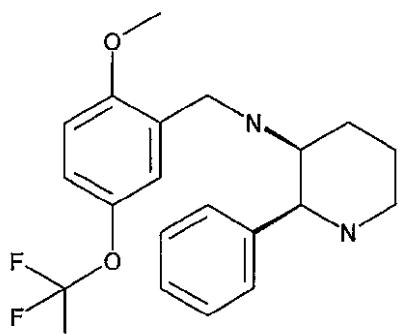
30

【化2】



式1

10



式2

20

で示される化合物、又はこれらの製薬的に受容される塩である、請求項9記載の方法。

【請求項14】

NK-1受容体アンタゴニストが2~4か月間にわたって1日に1回又は2回投与される、請求項9記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

コンパニオン動物における不安行動は、治療がない場合には、動物愛護協会若しくは保護施設への放棄、遺棄又は安楽死を結果として生じる可能性がある、壊滅的な状態でありうる。例えば、オランダでの動物保護施設における犬の研究は、新しい家庭を見出した犬の50%が保護施設に戻ってくることを示した。J.van der Borg,W.J.Netto and D.J.Planta, "Behavioural Testing of Dogs in Animal Shelters to Predict Problem Behaviour," Applied Animal Behaviour Science 32(1991),pp.237-251を参照のこと。犬を戻すために頻繁に挙げられた理由の1つは、分離不安に帰せられる行動であった。

40

【0002】

不安行動は、コンパニオン動物の幾つかの種における一般的な障害でありうる。例えば、米国における平均的な獣医診療で、犬患者の14%までが分離不安の1つ以上の徴候を示すことが、推定されている。K.Overall, "Understanding Canine Separation Anxiety." 排泄、破壊及び発声が、分離不安に関連して最も一般的に報告された行動である。同上文献。不安に関連した他の行動は、流涎、食欲低下及び嗜眠を包含する。同上文献。

【0003】

過剰な犬吠は、犬における認識された行動問題である。Soraya Juarbe-Diazは、詳細に患者を評価した後に向精神薬の限定された使用によって過剰な犬吠を治療することを提案し

50

ている。S.Juarbe-Diaz, "Assessment and Treatment of Excessive Barking in the Domestic Dog," Progress in Companion Animal Behavior 27(May 1997), pp515-532。Juarbe-Diazは、不法妨害な犬吠の選択された症例の治療に行動改善のための補助剤として下記精神活性薬：アミトリプチリン、ブスピロン、クロミプラミン及びフルオキセチンを薦めている、同上文献。

【0004】

コンパニオン動物における異常な不安行動を治療するための薬剤療法を提供し、それによって、罹患動物を所有者の家庭に又はペットとして留まらせることが望ましい。

異常な不安行動を治療するための薬剤療法を開発するために、試験化合物が不安除去活性を有するかどうかを評価するための精確、再現可能で、安全な方法を有することが有利である。Angelsらは、神経質な獣犬に対する薬物効果の尺度としてヒト忌避を研究した。Angels et al., "Assessment of Pointer Dog Behavior," Pav.J.Biol.Sci.17(April-June 1982), pp.84-88。Angelsらは、ヒトとの相互作用に関する種々な行動に正負のスコアを割り当てる“ヒト相互作用試験”を記載している。Van der Borgらは、犬と今後の所有者との間の適合性(matching)を改良するために保護施設の犬に投与する、1セットの行動試験を教えている。Van der Borg et al., 237頁。

【0005】

タキキニン、サブスタンスP、ノイロキニンA及びノイロキニンBは、哺乳動物の不安行動に関与すると考えられるノイロペプチド・ファミリーの構造的に類似したメンバーである。多くの疾患の病態生理学へのサブスタンスP及び他のタキキニンの関与は、当該技術分野において充分に実証されている。例えば、サブスタンスPは、痛覚又は片頭痛の伝達に(B.E.B.Sandberg et al., J.Med.Chem.25(1982)1009)、並びに例えば不安及び精神分裂病のような中枢神経系障害に、例えば、それぞれ、喘息及びリマチ様関節炎のような、呼吸器及び炎症性疾患に、例えば線維炎のようなリマチ様疾患に、及び例えば潰瘍性結腸炎及びクローン病等のような、胃腸障害及びG I管疾患に関与することが示されている(D. Regoli in "Trends in Cluster Headache," edited by F.Sicuteri et al., Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam, pp.85-95(1987)参照)。

【0006】

サブスタンスPは、ノイロキニン1(NK-1)受容体に結合することが知られている。NK-1受容体は、単離され、特徴付けられている。

NK-1受容体アンタゴニストは、タキキニン及び特に、サブスタンスPの過剰又は不均衡に関連した障害の治療のために開発されている。例えば、WO 99/07375は、攻撃行動の治療又は予防のためのNK-1受容体アンタゴニストの使用を開示する。米国特許第6,117,855号及びWO 98/15277は、不安又は抑うつを治療するためのNK-1受容体アンタゴニストと、抗うつ薬又は抗不安薬との複合療法を開示する。不安、抑うつ、精神病及び精神分裂病を含めた、多くの障害の治療のために、特定のタキキニン受容体アンタゴニストがWO 96/10568に記載されている。同様に、WO 00/35915は、例えば不安障害のような、タキキニン媒介疾患を治療するためのピペラジン誘導体を開示する。他のNK-1受容体アンタゴニストは、米国特許第5,773,450号“窒素含有複素環のフルオロアルコキシベンジルアミノ誘導体”1998年6月30日発行と、米国特許第6,222,038号“キヌクリジン誘導体”2001年4月24日発行において同定されている。本明細書に引用された、全ての特許、論文及び参考文献は、それらの全体において、本明細書に援用される。

【0007】

多くのNK-1受容体アンタゴニストが記載され、不安を含めた、タキキニン関連障害を治療するためのそれらの有用性が主張されているが、NK-1受容体アンタゴニストの投与によって改良されうる、コンパニオン動物における特定行動の開示は、今までに提供されていないと考えられる。

【0008】

本発明の目的は、NK-1受容体活性に関連した、好ましくない行動を軽減する又は予防

10

20

20

30

40

50

するための、コンパニオン動物用の薬剤療法を提供することである。本発明の他の目的は、異常な不安行動を治療するためのコンパニオン動物用の薬剤療法を提供することである。

【0009】

本発明の他の目的は、下記行動：異常な発声（犬吠え、泣き、うなり、遠吠え及び哀れっぽい泣き声）；活動過剰（ジャンピング、歩き回り、旋回、好奇心向上、不眠増強及び震え）；破壊（噛む、掘削及び逃避行動）；異常な睡眠（睡眠障害、不眠症、及び睡眠増加）；異常な摂食（食欲低下、食欲不振、多食症、及び肥満）；異常な飲水（多渴症）；異常なグルーミング（過剰な舐め、噛み、及びかじる）；異常な排泄（嘔吐、下痢及び多尿）；異常な恐怖及びホビア（やかましい音、花火、及び雷）；及び社会化障害（よそ者、犬及び選択された物体の恐怖）の1つ以上を治療するためのコンパニオン動物用の薬剤療法を提供することである。

10

20

30

40

50

【0010】

本発明の他の目的は、犬における不安除去活性を判断するための試験化合物のスクリーニング方法を提供することである。

発明の概要

本発明は、コンパニオン動物における異常な不安行動の治療方法であって、それを必要とするコンパニオン動物に治療有効量のNK-1受容体アンタゴニストを投与することを含む方法に関する。

【0011】

本発明は、コンパニオン動物における異常な不安行動の治療方法であって、異常な不安行動の発揮に関してコンパニオン動物を評価すること、コンパニオン動物が異常な不安行動を示すために、治療を必要とすることを判断すること、及びコンパニオン動物に、治療有効量のNK-1受容体アンタゴニストを異常な不安行動を軽減又は除去するために充分な時間投与することを含む方法に関する。

【0012】

本発明はまた、コンパニオン動物における異常な不安行動を治療するための薬剤の調製へのNK-1受容体アンタゴニストの使用を提供する。

本発明はまた、犬における不安除去活性を判断するための試験化合物のスクリーニング方法であって、(a) 不安行動を示す犬を選択すること；(b) 該犬に試験化合物を投与すること；(c) 該犬を他の犬及びヒトの視像から分離すること；(d) 不安行動が示される、一定持続時間の分離期間内の時間である第1持続期間を測定すること；及び(e) 第1持続期間を、該犬が試験化合物を少なくとも48時間受容しなかった場合に不安行動が該犬において示された、一定持続時間の分離期間内の時間である第2持続期間と比較することを含み；第1持続期間が第2持続期間よりも短いならば、試験化合物は不安除去活性を有すると判断される方法を提供する。

【0013】

発明の詳細な説明

本発明は、コンパニオン動物における例えば発声、活動過剰、破壊、異常な睡眠、異常な摂食、異常な飲水、異常なグルーミング、異常な排泄、異常な恐怖及びホビア、並びに社会化障害のような、異常な不安行動の治療方法であって、それを必要とするコンパニオン動物に治療有効量のNK-1受容体アンタゴニストを投与することを含む方法に関する。

【0014】

好ましくは、本発明は、コンパニオン動物における発声、活動過剰、破壊、異常な摂食、及び異常な排泄の治療方法であって、それを必要とするコンパニオン動物に治療有効量のNK-1受容体アンタゴニストを投与することを含む方法に関する。

【0015】

より好ましくは、本発明は、コンパニオン動物における発声、活動過剰及び破壊の治療方法であって、それを必要とするコンパニオン動物に治療有効量のNK-1受容体アンタゴニストを投与することを含む方法に関する。

【0016】

本発明の治療方法は、それを必要とする動物に投与される。このような動物は、1つ以上の異常な不安行動を示しており、この行動を示すとして、評価若しくは診断されており、この行動を軽減若しくは除去するために治療を必要としており、この行動を軽減若しくは除去するために充分な、用量及び時間で治療される。

【0017】

本明細書で用いるかぎり、“治療する”なる用語は、それを必要とする患者における好ましくない行動を軽減又は除去することを意味する。

本明細書で用いるかぎり、“コンパニオン動物”なる用語は、犬、猫及び馬を包含し、好ましくは犬である。

10

【0018】

NK-1受容体アンタゴニストは、好ましくは、

(2S, 3S)-3-(5-tert-ブチル-2-メトキシベンジル)アミノ-2-(3-トリフルオロメトキシ-フェニル)ピペリジン；

(2S, 3S)-3-(2-イソプロポキシ-5-トリフルオロメトキシベンジル)アミノ-2-フェニル-ピペリジン；

(2S, 3S)-3-(2-エトキシ-5-トリフルオロメトキシベンジル)アミノ-2-フェニル-ピペリジン；

(2S, 3S)-3-(2-メトキシ-5-トリフルオロメトキシベンジル)-アミノ-2-フェニルピペリジン；

(2S, 3S)-3-(5-tert-ブチル-2-トリフルオロメトキシベンジル)アミノ-2-フェニルピペリジン；

2-(ジフェニルメチル)-N-(2-メトキシ-5-トリフルオロメトキシ-フェニル)メチル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-アミン；

(2S, 3S)-3-[5-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ベンジル]アミノ-2-フェニルピペリジン；

(2S, 3S)-3-(5-tert-ブチル-2-トリフルオロメトキシベンジル)アミノ-2-フェニルピペリジン；

(2S, 3S)-3-(2-イソプロポキシ-5-トリフルオロメトキシベンジル)アミノ-2-フェニルピペリジン；

(2S, 3S)-3-(2-ジフルオロメトキシ-5-トリフルオロメトキシベンジル)-アミノ-2-フェニルピペリジン；

(2S, 3S)-2-フェニル-3-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシベンジル)-アミノピペリジン；

(2S, 3S)-2-フェニル-3-(2-トリフルオロメトキシベンジル)アミノピペリジン；

シス-3-(2-クロロベンジルアミノ)-2-フェニルピペリジン；

シス-3-(2-トリフルオロメチルベンジルアミノ)-2-フェニル-ピペリジン；

シス-3-(2-メトキシベンジルアミノ)-2-(2-フルオロフェニル)-ピペリジン；

シス-3-(2-メトキシベンジルアミノ)-2-(2-クロロフェニル)-ピペリジン；

シス-3-(2-メトキシベンジルアミノ)-2-(3-メチルフェニル)-ピペリジン；

シス-3-(2-メトキシベンジルアミノ)-2-(3-フルオロフェニル)-ピペリジン；

シス-3-(2-メトキシベンジルアミノ)-2-(3-クロロフェニル)-ピペリジン；

20

30

30

40

50

シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - (3 - メチルフェニル) - ピペリジン ;
 シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ピペリジン ;
 シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - (3 - チエニル) - ピペリジン ;
 シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルアザシクロ - ヘプタン ;
 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 4 - メチル - 2 - フェニルピペリジン ;
 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - メチル - 2 - フェニルピペリジン ;
 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - メチル - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (5 - カルボエトキシペンタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシベ
ンジル - アミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (6 - ヒドロキシ - ヘキサ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシベン
ジル - アミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メ
トキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (4 - オキソ - 4 - フェニルブタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキ
シベンジル - アミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (5 , 6 - ジヒドロキシヘキサ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシ
ベンジル - アミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 シス - 3 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニル - ピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - オキソブタ - 1 - イル] -
 3 - (2 - メトキシベンジル - アミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシブタ - 1 - イル] -
 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 シス - 3 - (2 - メトキシ - 5 - メチルベンジルアミノ) - 2 - フェニル - ピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (4 - ベンズアミドブタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシベンジ
ルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 シス - 3 - (2 - メトキシナフタ - 1 - イルメチルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 1 - (5 - N - メチル - カルボ
キサミドペンタ - 1 - イル) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (4 - シアノブタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシベンジルアミ
ノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - [4 - (2 - ナフタアミド) ブタ - 1 - イル] - 3 - (2 - メトキ
シ - ベンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (5 - ベンズアミドペンタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシベン
ジル - アミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 1 - (5 - アミノペンタ - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシベンジルア
ミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルピペ
リジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (2 , 5 - ジメトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニル - ピペリジ
ン ;
 シス - 3 - (3 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニル - ピペ
リジン ;
 シス - 3 - (4 , 5 - ジフルオロ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニル - ピペ
リジン ;
 シス - 3 - (2 , 5 - ジメトキシベンジルアミノ) - 1 - [4 - (4 - フルオロフェニル

10

20

30

40

50

) - 4 - オキソブタ - 1 - イル] - 2 - フェニルピペリジン ;
 シス - 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 1 - (5 , 6 - ジヒドロキシ
 ヘキサ - 1 - イル) - 2 - フェニルピペリジン ;
 シス - 1 - (5 , 6 - ジヒドロキシヘキサ - 1 - イル) - 3 - (2 , 5 - ジメトキシ - ベ
 ンジルアミノ) - 2 - フェニルピペリジン ;
 シス - 2 - フェニル - 3 - [2 - (プロパ - 2 - イルオキシ) ベンジルアミノ] ピペリジ
 ン ;
 シス - 3 - (2 , 5 - ジメトキシベンジル) アミノ - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) ピ
 ペリジン塩酸塩 ;
 シス - 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - (3 - メトキシ - フェニ
 ル) ピペリジン二塩酸塩 ;
 シス - 3 - (5 - クロロ - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - (3 - クロロ - フェニル
) ピペリジン二塩酸塩 ; 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 , 4 - ジフェニルピペ
 リジン ;
 シス - 3 - (2 - メトキシベンジルアミノ) - 2 - フェニルピロリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (5 - エチル - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - フェニル - ピ
 ペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (5 - n - ブチル - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - フェニル
 - ピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (2 - メトキシ - 5 - n - プロピルベンジル) アミノ - 2 - フェニ
 ル - ピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - フェニ
 ル - ピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (5 - s - ブチル - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - フェニル
 - ピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (5 - t - ブチル - 2 - メトキシベンジル) アミノ - 2 - フェニル
 - ピペリジン ;
 (2 S , 3 S) - 3 - (2 - メトキシ - 5 - フェニルベンジル) アミノ - 2 - フェニル -
 ピペリジン ;
 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホン酸 [4 - メトキシ - 3 - ((2 S , 3 S) -
 2 - フェニルピペリジン - 3 - イルアミノメチル) フェニル] - メチルアミド ;
 N - (4 , 5 - ジメチルチアゾル - 2 - イル) - N - [4 - メトキシ - 3 - ((2 S , 3
 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イル - アミノメチル) フェニル] - メタンスルホン
 アミド ;
 { 5 - [(4 , 5 - ジメチルチアゾル - 2 - イル) メチルアミノ] - 2 - メトキシベンジ
 ル } - ((2 S , 3 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イル) アミン ;
 { 5 - (4 , 5 - ジメチルチアゾル - 2 - イルアミノ) - 2 - メトキシベンジル } - ((
 2 S , 3 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イルアミン ;
 4 , 5 - ジメチルチアゾール - 2 - スルホン酸メチル - [3 - ((2 S , 3 S) - 2 - フ
 ェニルピペリジン - 3 - イルアミノ - メチル) - 4 - トリフルオロメトキシフェニル] -
 アミド ;
 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホン酸 [4 - イソプロポキシ - 3 - ((2 S , 3
 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イルアミノメチル) フェニル] - メチルアミド ;
 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホン酸 [4 - イソプロポキシ - 3 - ((2 S , 3
 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イル - アミノメチル) フェニル] - イソプロピルア
 ミド ;
 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホン酸 [4 - メトキシ - 3 - ((2 S , 3 S) -
 2 - フェニルピペリジン - 3 - イルアミノ - メチル) フェニル] - イソプロピルアミド ;
 2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホン酸 [4 - メトキシ - 3 - ((2 S , 3 S) -
 2 - フェニルピペリジン - 3 - イルアミノメチル) フェニル] - イソブチルアミド ; 50

2 , 4 - ジメチルチアゾール - 5 - スルホン酸 [4 - イソプロポキシ - 3 - ((2 S , 3 S) - 2 - フェニルピペリジン - 3 - イルアミノメチル) フェニル] - イソブチルアミド ;
 (2 S , 3 S) - N - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) メチル - 2 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ - [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - アミン ;
 (2 S , 3 S) - N - (5 - t e r t - ブチル - 2 - メトキシフェニル) メチル - 2 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - アミン ;
 (2 S , 3 S) - N - (5 - メチル - 2 - メトキシフェニル) メチル - 2 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - アミン ;
 (2 S , 3 S) - N - (5 - エチル - 2 - メトキシフェニル) メチル - 2 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - アミン ;
 (2 S , 3 S) - N - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) メチル - 2 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - アミン ;
 (2 S , 3 S) - N - (5 - s e c - ブチル - 2 - メトキシフェニル) メチル - 2 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - アミン ;
 (2 S , 3 S) - N - (5 - n - プロピル - 2 - メトキシフェニル) メチル - 2 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - アミン ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - N , N - ジエチル - 5 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシ - ベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボキサミド ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - N , N - ジエチル - 5 - (2 , 5 - ジメトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボキサミド ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (2 - メトキシ - 2 - メチルチオベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (2 , 5 - ジメトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - メチルベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (5 - エチル - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - n - プロピルベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (5 - s e c - ブチル - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (5 - N - メチル - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - ベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - メチルスルフィニルベンジル - アミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - トリフルオロメトキシベンジル - アミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3 R , 4 S , 5 S , 6 S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - メチルスルホニルベンジル - アミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;

(3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (5 - ジメチルアミノ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボン酸 ;
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - メチルチオベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (2, 5 - ジメトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - メチルベンジルアミノ) - 6 - 10
 ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (5 - エチル - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 -
 ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - n - プロピルベンジルアミノ) - 6 -
 ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (5 - s e c - ブチル - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 -
 ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (5 - N - メチル - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オク 20
 タン - 2 - カルボン酸 ;
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - メチルスルフィニルベンジル -
 アミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボ
 ニン酸 ;
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (2 - メトキシ - 5 - メチルスルホニルベンジル -
 アミノ) - 6 - ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボ
 ニン酸 ; 及び 30
 (3R, 4S, 5S, 6S) - 5 - (5 - ジメチルアミノ - 2 - メトキシベンジルアミノ) - 6 -
 ジフェニルメチル - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 2 - カルボン酸 ;
 並びに上記化合物の製薬的に受容される塩
 から成る群から選択される。

【0019】

下記参考文献は総合的に、本発明の薬剤方法に用いることができる、NK - 1受容体アンタゴニストとしての活性を示す、キヌクリジン、ピペリジン、エチレンジアミン、ピロリジン及びアザノルボルナン誘導体並びに関連化合物に関する：米国特許第5,162,339号、1992年11月11日発行；米国特許第5,232,929号、1993年8月3日発行；国際特許出願WO92/20676、1992年11月26日公開；国際特許出願WO93/00331、1993年1月7日公開；国際特許出願WO92/21677、1992年12月10日公開；国際特許出願WO93/00330、1993年1月7日公開；国際特許出願WO93/10073、1993年5月27日公開；国際特許出願WO92/06079、1992年4月16日公開；国際特許出願WO92/12151、1992年7月23日公開；国際特許出願WO92/15585、1992年9月17日公開；国際特許出願WO93/10073、1993年5月27日公開；国際特許出願WO93/19064、1993年9月30日公開；国際特許出願WO94/08997、1994年4月28日公開；国際特許出願WO94/04496、1994年3月3日公開；国際特許出願WO94/13663、1994年6月23日公開；国際特許出願WO94/20500 50

、1994年9月15日公開；国際特許出願PCT/IB94/00221、1994年7月18日出願；国際特許出願PCT/JP94/00781、1994年5月13日出願；国際特許出願PCT/JP94/01092、1994年7月5日出願；及び国際特許出願PCT/JP94/01514、1994年9月13日出願；米国特許出願988,653、1992年12月10日出願；米国特許出願026,382、1993年3月4日出願；米国特許出願123,306、1993年9月17日出願；及び米国特許出願072,629、1993年6月4日出願。上記特許及び特許出願は、それらの全体において、本明細書に援用される。

【0020】

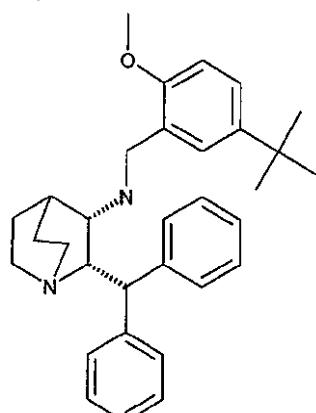
本発明の薬剤方法に用いることができる、他のNK-1受容体アンタゴニストは、下記参考文献に記載された、化合物及び製薬的に受容される塩である：ヨーロッパ特許出願EP499,313、1992年8月19日公開；ヨーロッパ特許出願EP520,555、1992年12月30日公開；ヨーロッパ特許出願EP522,808、1993年1月13日公開；ヨーロッパ特許出願EP528,495、1993年2月24日公開；PCT特許出願WO93/14084、1993年7月22日公開；PCT特許出願WO93/01169、1993年1月21日公開；PCT特許出願WO93/01165、1993年1月21日公開；PCT特許出願WO92/20661、1992年11月26日公開；ヨーロッパ特許出願EP517,589、1992年12月12日公開；ヨーロッパ特許出願EP428,434、1991年5月22日公開；及びヨーロッパ特許出願EP360,390、1990年3月28日公開；PCT特許出願WO95/04042、1995年2月9日公開；PCT特許出願WO95/08549、1995年3月30日公開；PCT特許出願WO95/19344、1995年7月20日公開；PCT特許出願WO95/23810、1995年9月8日公開；及びPCT特許出願WO95/20575、1995年8月3日公開。これらの発行物も、それらの全体において、本明細書に援用される。

【0021】

より好ましくは、NK-1受容体アンタゴニストは、式1、式2で示される化合物、又はそれらの製薬的に受容される塩である：

【0022】

【化1】



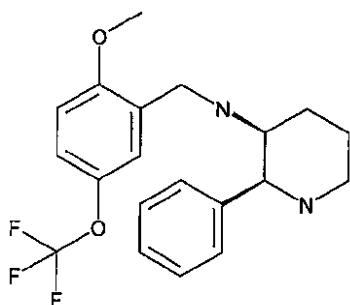
30

40

式1 (2S,3S)(2-ベンズヒドリル-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-ベンジル)-アミン

【0023】

【化2】



式2(2S,3S)-(2-メトキシ-5-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-(2-フエニル-ピペリジン-3-イル)-アミン 10

本発明に用いるNK-1受容体アンタゴニストは、キラル中心を有することができるので、種々なエナンチオマー形で存在する。本発明は、式1又は式2で示される化合物の全ての光学異性体及び全ての立体異性体並びにこれらの混合物の使用に関する。

【0024】

NK-1受容体アンタゴニストは、CNS-浸透性NK-1受容体アンタゴニストから選択すべきである。NK-1受容体アンタゴニストがCNS浸透性であるかどうかを如何にして判断するかは、当業者に周知である。例えば、試験がWO98/15277に開示されている。

【0025】

NK-1受容体アンタゴニストは、100nM未満のNK-1受容体アフィニティ(IC₅₀)を有する化合物を包含する。好ましくは、NK-1受容体アンタゴニストはIC₅₀#10nMを有し、より好ましくは、IC₅₀#1nMを有する。 20

【0026】

NK-1受容体アフィニティを測定するために、当該技術分野で周知のNK-1受容体結合アッセイの1つを用いることができる。このようなアッセイの1つは、Cascieri et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 42, 458によって記載されている。

【0027】

NK-1受容体のアミノ酸配列が種の間で異なりうることは、理解される。したがって、NK-1受容体結合のアッセイは好ましくは、治療されるコンパニオン動物の種に自然に発生するNK-1受容体を含む。しかし、治療される種におけるNK-1受容体結合を妥当な確実さで予測するために、異なる種からのNK-1受容体が用いられるアッセイからの結合結果が充分であるかどうかを判断することは、当業者の熟練の範囲内である。 30

【0028】

NK-1受容体アンタゴニストは、経口、非経口、吸入又は局所経路を介して、好ましくは経口的に投与することができる。

有効な用量を決定するために、多重完全クロスオーバー研究を、治療されるコンパニオン動物の種において種々な用量でのNK-1受容体アンタゴニストで行なうことができる。最適用量は、異常な行動に費やされる時間を減ずる最大能力に基づいて選択される。

【0029】

例えば、非ペプチジルNK-1受容体アンタゴニストは、最も望ましくは、用量につき、約0.01mg/kg動物体重～約5mg/kg動物体重の範囲の用量で、好ましくは約0.1mg/kg～0.3mg/kgの用量で投与される。該用量は1日につき1～6回投与される、好ましくは、1日につき1回又は2回投与される。ペプチジルNK-1受容体アンタゴニストは、好ましくは非経口的に又は吸入によって、当業者によって容易に決定される用量で投与される。 40

【0030】

治療期間(duration of therapy)は、動物の状態に依存して、変化しうる。異常な不安行動を軽減又は除去するために行動療法(behavioral therapy)と同時に投与される場合に、治療期間は2～4か月間であることができる。許容される代替行動が4～6週間維持され 50

た後に、動物を投薬から引き離すことができる。場合によっては、許容される行動を維持するために、一生の投薬が必要になることもある。少なくとも、異常な行動が許容されるレベルに軽減されるまで、投与は行なわれるべきである。

【0031】

当業者に知られているような用量滴定(dose titration)によって、用量を決定することができる。(2S, 3S)(2-ベンズヒドリル-1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル)-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-ベンジル)-アミンに関する用量滴定の例は、以下の実施例に提供する。

【0032】

治療される動物の種及び該薬剤に対するその個々の反応、並びに選択された薬剤組成物の種類、及びこのような投与が行なわれる時間と間隔に依存して、変更が行なわれうる。場合によっては、上記範囲の下限未満の用量レベルが充分である可能性があり、他の場合には、さらに大きい用量を、このような大きい用量を1日間を通しての投与のために幾つかの小用量に最初に分割するならば、有害な副作用を惹起することなく、用いることができる。

【0033】

本発明に用いるNK-1受容体アンタゴニストは、単独で又は製薬的に受容されるキャリヤー若しくは希釈剤と組み合わせて、既述した経路のいずれかで、投与することができ、このような投与は単回量で又は複数回量で行なうことができる。特に詳しくは、本発明の新規な治療剤は、非常に多様な投与形で投与することができる、即ち、これらは、錠剤、カプセル剤、菱形剤、トローチ、硬質キャンディ、粉末、スプレー、クリーム、軟膏(ointment)、水性懸濁液、注射可能な溶液、エリキシル剤、シロップ等の形態で、種々な製薬的に受容される不活性なキャリヤーと組み合わせることができる。このようなキャリヤーは、固体希釈剤若しくは充填剤、滅菌水性媒質及び種々な非毒性有機溶媒等を包含する。さらに、経口薬剤組成物は適当に甘味を付ける及び/又はフレーバーを付けることができる。一般に、本発明の治療有効な化合物は、このような投与形中に、約5.0重量%~約70重量%の範囲の濃度レベルで存在する。

【0034】

経口投与のためには、例えば微結晶性セルロース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウム及びグリシンのような、種々な賦形剤を含有する錠剤を、例えばデンプン(好ましくはトウモロコシ、ジャガイモ若しくはタピオカ・デンプン)、アルギン酸及びある一定の複合シリケートのような崩壊剤と共に、例えばポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチン及びアラビアゴム(acacia)のような造粒結合剤と共に用いることができる。さらに、例えばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクのような滑沢剤も、錠剤形成のためにしばしば、非常に有用である。同様な種類の固体組成物も、ゼラチン・カプセル中の充填剤として用いることができる;これに関連した、好ましい物質はさらに、ラクトース又は乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコールを包含する。水性懸濁液及び/又はエリキシル剤が経口投与のために望ましい場合には、有効成分に、種々な甘味剤若しくはフレーバー剤、着色剤(coloring matter)又は染料を、必要な場合には、乳化剤及び/又は懸濁化剤も、例えば水、エタノール、ポリエチレングリコール、グリセリン及びこれらの種々な類似した組み合わせのような、希釈剤と共に組み合わせることができる。

【0035】

非経口投与のためには、胡麻油若しくは落花生油中又は水性プロピレングリコール中の本発明の治療用化合物の溶液を用いることができる。水溶液は、必要に応じて、適当に緩衝化するべきであり(好ましくは8より大きいpH)、液体希釈剤は最初に等張性にするべきである。これらの水溶液は、静脈内注射のために適する。油性溶液は、関節内、筋肉内及び皮下注射のために適する。全てのこれらの溶液の無菌条件下での調製は、当業者に周知の標準的製薬手法によって容易に達成される。

10

20

30

40

50

【0036】

本発明の治療方法は、他の治療療法と組み合わせることもでき、特に、異常な攻撃行動又は異常な不安行動の治療を対象とする他の療法と組み合わせることができる。例えば、異常な不安行動を治療するためのコンパニオン動物へのNK-1受容体アンタゴニストの投与は、例えばクロミプラミン及びアミトリプチリンのような三環式抗うつ薬の投与；ベンラファキシン(venlafaxine)を含めた、セロトニン、ノルエピネフリン及び/又はドパミン再取り込み阻害剤として作用する作用剤の投与；例えばベンゾジアゼペン(Diazepam(登録商標)包含)及びフェノチアジン(Acepromazine(登録商標)包含)のような鎮静剤及び/又は例えばフルオキセチン塩酸塩(商品名Prozac(登録商標)で販売)及びセルトラリン塩酸塩(商品名Zoloft(登録商標)で販売)のような、選択的セリトニン再取り込み阻害剤の投与と組み合わせることができる。10

【0037】

好ましくは、本発明の治療方法を同時行動改良トレーニングと組み合わせる。1つの行動改良トレーニングの例は、動物を興奮させる刺激に、反応を惹起しないレベルで暴露させ、それによって、報いとして動物に平静さ保持を与えることによる脱感作である。

【0038】

犬不安モデル：

本発明はまた、犬における不安除去効果に関して化合物を試験する方法にも関する。モデルは、分離不安並びに新たな視覚及び聴覚刺激による不安を誘発するように設計される。試験化合物が犬において不安除去効果を有するかどうかを判断するために、分離不安並びに新たな視覚刺激及び音声刺激に関連した不安を、試験化合物を投与した及び投与しない両方の場合に測定する。20

【0039】

好ましい1実施態様では、15分間分離段階及び15分間刺激段階中の5種類の異なる不安行動を観察する。これらの不安行動は、発声(犬吠え、泣き、うなり)；活動過剰(ジャンピング、歩き回り、旋回)；破壊(噛む、前足でかく(pawing)、掘削)；流涎；及び震えである。各行動が示される時間(秒数)を記録し、各15分間段階の最後に合計する。直接観察の他に、行動の立証のために試験中に犬をビデオに録画する。

【0040】

好ましい1実施態様では、犬をグループおりから取り出して、隔離ケージに入れる。スクリーンの背後の見えない所に配置したテスターは、15分間のタイマーとビデオ・レコーダーとを始動させる。個々の動物が各行動を示す持続時間(秒数)を記録する。分離段階の最後に、タイマーを15分間に再設定し、遠隔操作自動車に取り付けた子供の大きさの人形を該おりの周囲に連続的に駆動させる。10分間後に、該人形と自動車とを該スクリーンの背後で駆動させ、子供のフェイサー・ガン(fazer gun)を多様な音で、5分間連続的に作動させる。この刺激段階の最後に、各行動の累積時間を記録し、ビデオ・レコーダーを停止する。該犬を隔離ケージから取り出して、グループおりに戻す。30

【0041】

好ましくは、試験化合物及びプラセボによる完全なクロス-オーバー研究設計を用いる。各処置期間は21日間の長さである。投与の開始日を示すために、研究“0日目”を用いる。各期間内の研究6日目及び21日目に、不安検査を行なう。無作為化計画を用いて、動物を治療グループ、シーケンス(sequence)、おり及び評価オーダーに割り当てる。全ての可能な処置オーダーが均等に表されるように、研究のクロス-オーバー段階の進行中には、犬を同じシーケンス内に留める。好ましくは、3~6匹が1日につき評価されるように、“0日目”をずらせる(staggered)。各動物が試験化合物の予測Cmaxで試験されるように、処置投与を試験日に調節する。行動における時間帯別変動(time-of-day variations)を明らかにするために、不安試験を好ましくは11AM~4PMに行なう。試験の終結時に、動物に給餌する。期間の間に、3週間のウォシュアウトを観察する。40

【0042】

研究候補の選択：

10

20

30

40

50

好ましくは、以前に分離不安の症状を示した犬を、このモデルに用いる。研究候補の選択には、スクリーニング・モデルを用いる。例えば、犬をグループおりから取り出し、隣接室内のケージに単独で入れる。観察者は、ワンウェイ・ガラス(one-way glass)の背後に立って、該犬を下記行動に関して観察する：過剰な発声（犬吠え、泣き、遠吠え）、活動過剰（歩き回り、旋回、ジャンピング）、及び破壊行動（掘削、噛み、前足でかく）。該犬を10分間観察する。不安行動が観察されない場合には、犬を該プールに戻す。不安行動を示した犬は、1週間1回、4週間にわたってスクリーニングする。行動が繰り返され、一貫している場合には、犬は次の選択期間に移行する。該犬を犬不安モデルの分離段階で1週間1回、6週間にわたって試験する(challenged)。この研究が、6週間のスクリーニング中の各週に不安を示した犬のみを用いることが好ましい。

10

【0043】

犬における不安除去行動のための化合物の試験方法を、当業者に明らかであるように、好ましい実施態様から変更することができるることは想定される。例えば、行動が観察される一定持続時間の分離期間は、好ましい実施態様に記載されるように、15分間でありうるか、又は試験化合物を投与した又は投与しない場合の行動を区別することができるほど、行動を観察するために充分な時間を可能にする所定持続時間の任意の他の時間であることができる。

20

【0044】

本発明を下記実施例によって説明する。しかし、本発明がこれらの実施例の特定の詳細に限定されることは、理解されるであろう。

実施例1

0.1mg/kg S.I.Dで7日間及び21日間非経口投与した後に、式1で示される化合物対プラセボの不安除去効果を評価するために、下記手段に従った。

30

【0045】

試験材料：

式1 化合物

投与形 皮下注射

効力 69%

製剤 5mg/mlの水中ベース相当溶液を製造するために水中SBEシクロデキストリン、20% (W/V) SBEで溶解

30

プラセボ

投与形 皮下注射

効力 0%

製剤 水中20% (W/V) シクロデキストリン

研究設計：

単離及び／又は見慣れない人に対する自然発生不安を有する成犬を、式1化合物又はプラセボ対照で、連続21日間処置した。7日間投与後及び21日間投与後に犬を検査した。投与開始日を同定するために、“0日目”を用いた。研究は、二重盲検クロスオーバー設計を用いて行なった。処置期間は持続時間で21日間であり、処置間に28日間のウォシュアウト期間を置く。第1レプリケート(the first replicate)で化合物を受容した犬が、第2レプリケート(the second replicate)ではプラセボを受容するように、犬を処置グループに無作為に割り当てた。プラセボ処置は、負対照として役立った。

40

【0046】

全ての研究関与者は、処置グループに関して、知らされていなかった。式1化合物は、0.1mg/kgの用量で投与された。プラセボ処置のために用いられたビヒクル対照の量は、薬物を受容した動物に投与されたと考えられる試験化合物の計算量に相当した。全ての試験物品は、1日1回の皮下注射によって投与された。

【0047】

行動分析：

試験日に、各犬を隔離室内のケージに15分間入れた。隠れた観察者は、如何なる不安行

50

動をも時間を計った。投与 6 日目及び 20 日目に、その日の投与後 2 時間から開始して、動物を検査した。

【 0 0 4 8 】

異常な不安行動を研究した。15 分間の分離段階中に 2 種類の異なる不安行動に関して観察した。これらの行動は、発声（犬吠え、泣き、うなり）及び活動過剰（ジャンピング、歩き回り、旋回）である。各行動が示される持続時間（秒数）を、遠隔データ獲得デバイス (remote data capture device) を用いて測定し、各 15 分間期間の最後に各動物について合計した。

【 0 0 4 9 】

結果：

10

下記表（表 1）は、実験に包含された犬からの平均データを要約する。

表 1

式 1 化合物 @ 0 . 1 mg / kg 対 プラセボ、幾何平均時間（秒数）、分離段階

【 0 0 5 0 】

【 表 1 】

		発声	活動過剰
処置	試験日	平均	平均
プラセボ	6 日目	36.1	25.8
式 2	6 日目	29.0	24.1
プラセボ	20 日目	53.1	42.5
式 2	20 日目	25.5	19.1

20

表 1 のデータから明らかであるように、式 1 で示される NK - 1 受容体アンタゴニストは 30 、分離に起因する発声及び活動過剰の治療において、プラセボよりも有効である。

【 0 0 5 1 】

実施例 2

最適用量を決定するために、式 1 化合物の種々な用量を試験した。分離と、新たな視覚及び音声刺激とに関連した不安を測定した。

【 0 0 5 2 】

15 分間分離段階及び 15 分間刺激段階中の 2 種類の異なる不安行動に関して観察する。これらの行動は、発声（犬吠え、泣き、うなり）及び活動過剰（ジャンピング、歩き回り、旋回）である。各行動が示される持続時間（秒数）を記録し、各 15 分間段階の最後に合計する。直接の観察の他に、行動の立証のために、犬を試験中にビデオ録画する。

40

【 0 0 5 3 】

犬をグループおりから取り出し、隣接室内の隔離ケージに入れる。スクリーンの背後の見えない所に配置されたテスターは、15 分間のタイマーとビデオ・レコーダーとを始動させる。個々の動物が各行動を示す持続時間（秒数）を記録する。分離段階の最後に、タイマーを 15 分間に再設定し、遠隔操作自動車に取り付けた子供の大きさの人形を該おりの周囲に連続的に駆動させる。10 分間後に、該人形と自動車とを該スクリーンの背後で駆動させ、子供のフェイサー・ガンを多様な音で、5 分間連続的に作動させる。この刺激段階の最後に、各行動の累積時間を記録し、ビデオ・レコーダーを停止する。該犬を隔離ケージから取り出して、グループおりに戻す。

【 0 0 5 4 】

50

表 2

式 1 化合物 @ 1 m g / k g 対 プラセボ、幾何平均時間 (秒)、“Comp. 1”は式 1 化合物である。

【 0 0 5 5 】

【 表 2 】

分離段階		発声	活動過剰
処置	試験日	平均	平均
Com. 1	6 日目	5. 8	23. 3
プラセボ	6 日目	7. 9	15. 0
Comp. 1	20 日目	6. 9	16. 8
プラセボ	20 日目	8. 5	17. 0

刺激段階		発声	活動過剰
Com. 1	6 日目	6. 5	22. 7
プラセボ	6 日目	8. 9	28. 8
Comp. 1	20 日目	7. 4	36. 0
プラセボ	20 日目	7. 3	20. 9

表 3

式 1 化合物 @ 0.3 m g / k g 対 前日、幾何平均時間 (秒)

【 0 0 5 6 】

【 表 3 】

		発声	活動過剰
段階	試験日	平均	平均
分離	前日	31. 8	71. 4
分離	6 日目	20. 9	49. 7
分離	20 日目	18. 2	39. 1
刺激	前日	33. 4	104. 9
刺激	6 日目	15. 9	43. 1
刺激	20 日目	19. 2	41. 9

表 4

10

20

30

40

50

式 1 化合物 @ 0 . 1 m g / k g 対前日、幾何平均時間(秒)

【0057】

【表4】

		発声	活動過剰
段階	試験日	平均	平均
分離	前日	35.9	47.2
分離	6日目	15.5	24.7
分離	20日目	9.1	14.8
刺激	前日	48.9	70.9
刺激	6日目	36.8	48.8
刺激	20日目	24.7	28.4

10

20

表 5

式 1 化合物 @ 0 . 0 3 m g / k g 対前日、幾何平均時間(秒)

【0058】

【表5】

		発声	活動過剰
段階	試験日	平均	平均
分離	前日	22.1	46.0
分離	6日目	10.6	19.4
分離	20日目	12.1	20.1
刺激	前日	38.6	54.9
刺激	6日目	24.5	38.6
刺激	20日目	35.6	28.2

30

40

表 6

式 1 化合物 @ 0 . 1 m g / k g 対 プラセボ、幾何平均時間(秒)

【0059】

【表6】

分離段階		発声	活動過剰
処置	試験日	平均	平均
Com. 1	6 日目	29. 0	24. 1
プラセボ	6 日目	36. 1	25. 8
Comp. 1	20 日目	25. 5	19. 1
プラセボ	20 日目	53. 1	42. 5
刺激段階		発声	活動過剰
Com. 1	6 日目	35. 3	46. 7
プラセボ	6 日目	46. 7	47. 2
Comp. 1	20 日目	26. 4	51. 2
プラセボ	20 日目	56. 2	69. 6

10

20

30

表3～5は、初回投与前の日である“前日（Day-1）”に関する。データは、試験した用量のうちで、式1化合物の、犬において最も有効な用量は0.1mg/kgSCであることを示す。

【0060】

実施例3

成犬に、クロスオーバー設計で、5mg/kgBIDでの式2化合物又はプラセボの10回連続経口投与量を受容させ、行動に対する効果を、投与後1時間から開始して、測定した。

【0061】

材料：

化合物 式2化合物

投与形 経口カプセル

効力 5mg/kg活性でのカプセル

管理：

水 任意に

給餌 標準高エネルギー犬用飼料

1300に給餌、1500に飼料除去

方法：

用量の調製：

式2化合物の適当量を計量し、カプセル中に入れた。カプセルにデキストロースを充填した(back-filled)。

用量の投与：

カプセルをのどの奥に入れ、犬に嚥下させることによって、カプセルを投与した。行動試験日に、犬は投与時に空腹であった。

【0062】

設計：

犬を2つの処置グループに均等に分割した。処置グループ1は、5mg/kgでの式2化

40

50

合物の 10 回連続経口投与を 1 日 2 回 (BID) で受容し、処置グループ 2 はデキストロースプラセボの 10 回連続経口投与を 1 日 2 回で受容した。試験の最初の半分の終了時に、このプロトコールを繰り返し、処置グループ 1 の犬はデキストロースプラセボの 10 回連続経口投与を 1 日 2 回で受容し、処置グループ 2 の犬は 5 mg / kg での式 2 化合物の 10 回連続経口投与を 1 日 2 回で受容した。

【 0063 】

行動評価 :

犬は 1830 に化合物投与を開始し、10 回連続 BID 投与を続けた。最終投与（投与 # 10 ）は試験の朝、開始の 1 時間前に行なわれた。犬を 3 回の 15 分間試験段階で試験し、試験段階中の行動を 5 分間毎にスコア記録した。犬を試験期間中、ビデオ録画した。

10

【 0064 】

表 7

犬の行動スコア に対する式 2 化合物 @ 5 mg / kg の複数回投与の効果、推定持続時間（秒数）

【 0065 】

【 表 7 】

犬 ID	分離発声 0~15 分間		分離活動過剰 0~15 分間	
	プラセボ	Com. 2	プラセボ	Com. 2
219622	42	22	50	30
70954	2	0	4	2
234923	6	0	6	2
H I HMFU	0	0	50	12
240893	4	0	6	6
215155	14	12	6	2
227641	6	2	2	2
2943450	90	30	36	18
平均	20.5	8.25	20.0	9.25

20

30

40

スコア系 :

1 、 2 、 3 のオリジナル・スコアを推定時間（秒数）に換算

1 = 2 秒間、 2 = 10 秒間、 3 = 30 秒間

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 February 2003 (06.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/009848 A1(51) International Patent Classification⁵: **A61K 31/46**,
31/4418, A61P 25/22(US). KILROY, Carolyn, Rose [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).(21) International Application Number: **PCT/IB02/02847**(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(22) International Filing Date: 15 July 2002 (15.07.2002)

(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI,
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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW);
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TU, TM);
European patent (AL, BI, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, IE,
ES, IT, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Publication Language: English

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BRONK, Brian,**
Scott [US/US]; Pfizer Global Research and Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US); **HICK-**
MAN, Mary, Anne [US/US]; Pfizer Global Research
and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340
(US).(73) Published:
with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



A1

WO 03/009848

(54) Title: USE OF NK-1 RECEPTOR ANTAGONISTS TO MODIFY UNWANTED BEHAVIOR IN DOGS, CATS AND HORSES

(57) Abstract: The present invention relates to a method of treating abnormal anxiety behavior in companion animals comprising administering to a companion animal in need thereof a therapeutically effective amount of an NK-1 receptor antagonist.

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-1-

USE OF NK-1 RECEPTOR ANTAGONISTS TO MODIFY UNWANTED BEHAVIOR IN DOGS,
CATS AND HORSESBACKGROUND OF THE INVENTION

Anxiety behaviors in companion animals can be devastating conditions that, in the absence of treatment, may result in relinquishment to a humane society or shelter, abandonment, or euthanasia. For example, a study of dogs in animal shelters in the Netherlands showed that 50% of dogs that found new homes were returned to a shelter. See J. van der Borg, W. J. Netto and D.J. Planta, "Behavioural Testing of Dogs in Animal Shelters to Predict Problem Behavior," Applied Animal Behaviour Science 32 (1991), pp. 237-251.

One frequently cited reason for returning a dog was behavior attributed to separation anxiety.

Anxiety behaviors can be common disorders in some species of companion animals. For example, it has been estimated that in the average veterinary practice in the US up to 14% of canine patients exhibit one or more signs of separation anxiety. K. Overall, "Understanding Canine Separation Anxiety." Elimination, destruction, and vocalization are the most commonly reported behaviors associated with separation anxiety. Id. Other behaviors associated with anxiety include salivation, anorexia, and lethargy. Id.

Excessive barking is a recognized behavior problem in dogs. Soraya Juarbe-Díaz has suggested treating excessive barking by limited use of psychotropic medication after a thorough patient evaluation. S. Juarbe-Díaz, "Assessment and Treatment of Excessive Barking in the Domestic Dog," Progress in Companion Animal Behavior 27 (May 1997), pp. 515-532. Juarbe-Díaz recommends the following psychoactive drugs as adjuncts to behavior modification in the treatment of selected cases of nuisance barking: amitriptyline, buspirone, clomipramine, and fluoxetine. Id.

It is desirable to provide a pharmaceutical therapy to treat abnormal anxiety behaviors in companion animals and thereby to allow the afflicted animal to remain in its owner's home or as a pet.

To develop a pharmaceutical therapy to treat abnormal anxiety behaviors, it is advantageous to have an accurate, reproducible, and safe method for evaluating whether a test compound has anxiolytic activity. Angels et al. studied human avoidance as a measure of drug effects on nervous pointer dogs. Angels et al., "Assessment of Pointer Dog Behavior," Pav. J. Biol. Sci. 17 (April-June 1982), pp. 84-88. Angels et al. describe a "Human Interaction Test" in which positive and negative scores are assigned to different behaviors involving interaction with humans. Van der Borg et al. teach a set of behavioral tests to be administered to dogs in shelters to improve the matching between dog and future owner. Van der Borg et al., at 237.

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-2-

The tachykinins, substance P, neurokinin A and neurokinin B are structurally similar members of a family of neuropeptides that is believed to be involved in anxiety behaviors in mammals. The involvement of substance P and other tachykinins in the pathophysiology of numerous diseases has been amply demonstrated in the art. For instance, substance P has
5 been shown to be involved in the transmission of pain or migraine (see B. E. B. Sandberg et al., J. Med. Chem. 25 (1982) 1009), as well as in central nervous system disorders such as anxiety and schizophrenia, in respiratory and inflammatory diseases such as asthma and rheumatoid arthritis, respectively, in rheumatic diseases such as fibrositis, and in
10 gastrointestinal disorders and diseases of the GI tract such as ulcerative colitis and Crohn's disease, etc. (see D. Regoli in "Trends in Cluster Headache," edited by F. Siculteri et al., Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam, pp. 85-95 (1987)).

Substance P is known to bind to the neurokinin 1 (NK-1) receptor. NK-1 receptors have been isolated and characterized.

NK-1 receptor antagonists are being developed for the treatment of disorders
15 associated with an excess or imbalance of tachykinins, and particularly of substance P. For example, WO99/07375 discloses the use of NK-1 receptor antagonists for the treatment or prevention of aggressive behavior. US Patent No. 6,117,855 and WO 98/15277 disclose combination therapy of an NK-1 receptor antagonist and an anti-depressant or anti-anxiety agent to treat anxiety or depression. Specific tachykinin receptor antagonists are described in
20 WO 96/10568 for the treatment of a multitude of disorders, including anxiety, depression, psychosis and schizophrenia. Similarly, WO 00/35915 discloses piperazine derivatives to treat tachykinin-mediated diseases such as anxiety disorders. Other NK-1 receptor antagonists are identified in U.S. Patent No. 5,773,450, "Fluoralkoxybenzylamino derivatives of nitrogen containing heterocycles," issued June 30, 1998 and U.S. Patent No. 6,222,038,
25 "Quinuclidine derivatives," issued April 24, 2001. All patents, articles and other references referred to herein are hereby incorporated herein in their entirities.

Although many NK-1 receptor antagonists have been described and their usefulness to treat tachykinin-related disorders including anxiety has been asserted, disclosure of specific behaviors in companion animals that can be altered by administration of an NK-1
30 receptor antagonist is not believed to have been provided heretofore.

An object of the invention is to provide a pharmaceutical therapy for companion animals to reduce or prevent unwanted behaviors associated with NK-1 receptor activity. Another object of the present invention is to provide a pharmaceutical therapy for companion animals to treat abnormal anxiety behaviors.

35 Another object of the present invention is to provide a pharmaceutical therapy for companion animals to treat one or more of the following behaviors: abnormal vocalization

WO 03/09848

PCT/IB02/02847

-3-

- (barking, crying, growling, howling and whining); hyperactivity (jumping, pacing, circling, increased inquisitiveness, hypervigilance, and tremors); destruction (chewing, digging, and escape behaviors); abnormal sleep (disrupted sleep, insomnia, and increased sleep); abnormal feeding (anorexia, dysorexia, polyphagia, and obesity); abnormal drinking (polydipsia); abnormal grooming (excessive licking, chewing, and nibbling); abnormal elimination (vomiting, diarrhea, and polyuria); abnormal fears and phobias (loud noises, fireworks, and thunder); and socialization disorders (fear of strangers, dogs and selected objects).

- Another object of the present invention is to provide a method of screening a test compound to determine anxiolytic activity in dogs.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to a method of treating abnormal anxiety behavior in companion animals comprising administering to a companion animal in need thereof a therapeutically effective amount of an NK-1 receptor antagonist.

- The present invention relates to a method of treating abnormal anxiety behavior in a companion animal in which the method comprises evaluating the companion animal for the exhibition of an abnormal anxiety behavior, determining that the companion animal exhibits the abnormal anxiety behavior and thus is in need of treatment, and administering to the companion animal a therapeutically effective amount of an NK-1 receptor antagonist for a time sufficient to reduce or eliminate the abnormal anxiety behavior.

The present invention also provides for the use of an NK-1 receptor antagonist in the manufacture of a medicament for the treatment of abnormal anxiety behavior in companion animals.

- The present invention also provides a method of screening a test compound to determine anxiolytic activity in dogs comprising (a) selecting a dog exhibiting anxiety behavior; (b) administering the test compound to the dog; (c) separating the dog from views of other dogs and of humans; (d) measuring a first duration of time, the first duration of time being the time within a separation period of a fixed duration during which the anxiety behavior is exhibited; and (e) comparing the first duration of time with a second duration of time, wherein the second duration of time is the time within a separation period of the fixed duration that the anxiety behavior is exhibited in the dog when the dog has not received the test compound for at least forty-eight hours. If the first duration of time is less than the second duration of time, the test compound is determined to have anxiolytic activity.

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-4-

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention relates to a method of treating abnormal anxiety behavior such as vocalization, hyperactivity, destruction, abnormal sleep, abnormal feeding, abnormal drinking, abnormal grooming, abnormal elimination, abnormal fears and phobias, and 5 socialization disorders in companion animals comprising administering to a companion animal in need thereof a therapeutically effective amount of an NK-1 receptor antagonist.

Preferably, the invention is directed to a method of treating vocalization, hyperactivity, destruction, abnormal feeding, and abnormal elimination in companion animals comprising administering to a companion animal in need thereof a therapeutically effective amount of an 10 NK-1 receptor antagonist.

More preferably, the invention is directed to a method of treating vocalization, hyperactivity, and destruction in companion animals comprising administering to a companion animal in need thereof a therapeutically effective amount of an NK-1 receptor antagonist.

The methods of treatment of the present invention are administered to animals in 15 need thereof. Such animals have exhibited one or more abnormal anxiety behaviors, have been evaluated or diagnosed as exhibiting this behavior, are in need of treatment to reduce or eliminate this behavior, and are treated at a dosage and for a period of time sufficient to reduce or eliminate this behavior.

As used herein, the term "treat" means to reduce or eliminate undesirable behaviors 20 in a patient in need thereof.

As used herein, the term "companion animal" includes dogs, cats, and horses, and preferably is a dog.

The NK-1 receptor antagonist is preferably selected from the group consisting of:

(2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-trifluoromethoxyphenyl)piperidine;
25 (2S,3S)-3-(2-isopropoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2-ethoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)-amino-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
30 2-(diphenylmethyl)-N-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
(2S,3S)-3-[5-chloro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-benzyl]amino-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-5-

- (2S,3S)-3-(2-isopropoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(2-difluoromethoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-2-phenyl-3-[2-(2,2,2-trifluoroethoxybenzyl)aminopiperidine;
(2S,3S)-2-phenyl-3-(2-trifluoromethoxybenzyl)aminopiperidine;
5 cis-3-(2-chlorobenzylamino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(2-trifluoromethylbenzylamino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-fluorophenyl)piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-chlorophenyl)piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-methylphenyl)piperidine;
10 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methoxyphenyl)piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-fluorophenyl)piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-chlorophenyl)piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methylphenyl)piperidine;
15 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(4-fluorophenyl)piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-thienyl)piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylazacyclo-heptane;
3-(2-methoxybenzylamino)-4-methyl-2-phenylpiperidine;
3-(2-methoxybenzylamino)-5-methyl-2-phenylpiperidine;
20 3-(2-methoxybenzylamino)-6-methyl-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(5-carboethoxypent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(6-hydroxy-hex-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(4-hydroxy-4-phenylbut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
25 (2S,3S)-1-(4-oxo-4-phenylbut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(5-fluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobut-1-yl]-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-6-

- (2S,3S)-1-[4-[4-fluorophenyl]-4-hydroxybut-1-yl]-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
- cis-3-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
- (2S,3S)-1-(4-benzamidobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
- 5 cis-3-(2-methoxynaphth-1-ylmethylamino)-2-phenyl-piperidine;
- (2S,3S)-3-(2-methoxybenzylamino)-1-(5-N-methyl-carboxamidopent-1-yl)-2-phenylpiperidine;
- (2S,3S)-1-(4-cyanobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
- (2S,3S)-1-[4-(2-naphtharnido)but-1-yl]-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
- (2S,3S)-1-(5-benzamidopent-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
- 10 (2S,3S)-1-(5-aminopent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
- (2S,3S)-3-(5-chloro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
- (2S,3S)-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
- cis-3-(3,5-difluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
- cis-3-(4,5-difluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
- 15 cis-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobut-1-yl]-2-phenylpiperidine;
- cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzylamino)-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-2-phenylpiperidine;
- cis-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-3-(2,5-dimethoxy-benzylamino)-2-phenylpiperidine;
- cis-2-phenyl-3-[2(prop-2-yloxy)benzylamino]piperidine;
- cis-3-(2,5-dimethoxybenzyl)amino-2-(3-methoxy-phenyl)piperidine hydro-
- 20 chloride;
- cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-methoxy-phenyl)piperidine dihydrochloride;
- cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-chloro-phenyl)piperidine dihydrochloride;3-(2-methoxybenzylamino)-2,4-diphenylpiperidine;
- cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpyrrolidine;
- 25 (2S,3S)-3-(5-ethyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
- (2S,3S)-3-(5-n-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
- (2S,3S)-3-(2-methoxy-5-n-propylbenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
- (2S,3S)-3-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-7-

- (2S,3S)-3-(5-s-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(5-t-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxy-5-phenylbenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenyl)piperidin-3-
5 ylaminomethyl]phenyl]-methylamide;
N-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-N-[4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenyl)piperidin-3-yl-
aminomethyl]phenyl]-methanesulfonamide;
{5-[4,5-dimethylthiazol-2-yl)methylamino]-2-methoxybenzyl}-((2S,3S)-2-phenyl)piperidin-3-
yI)amine;
10 {5-(4,5-dimethylthiazol-2-ylamino)-2-methoxybenzyl}-((2S,3S)-2-phenyl)piperidin-3-ylamine;
4,5-dimethylthiazole-2-sulfonic acid methyl-[3-((2S,3S)-2-phenyl)piperidin-3-ylamino-methyl]-4-
trifluoromethoxyphenyl]-amide;
2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-isopropoxy-3-((2S,3S)-2-phenyl)piperidin-3-
ylaminomethyl]phenyl]-methylamide;
15 2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-isopropoxy-3-((2S,3S)-2-phenyl)piperidin-3-yl-
aminomethyl]phenyl]-isopropylamide;
2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenyl)piperidin-3-
ylaminomethyl]phenyl]-isobutylamide;
20 (2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-
amine;
25 (2S,3S)-N-(5-tert-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-
amine;
(2S,3S)-N-(5-methyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-
30 amine;

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-8-

- (2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
- (2S,3S)-N-(5-sec-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
- 5 (2S,3S)-N-(5-n-propyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
- (3R,4S,5S,6S)-N,N-diethyl-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxamide;
- (3R,4S,5S,6S)-N,N-diethyl-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxamide;
- 10 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-2-methylthiobenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- 15 (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-ethyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- 20 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-n-propylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- 25 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-methyl-methanesulfonylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfonylbenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- 30 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfonylbenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-9-

- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimethylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- 5 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylthiobenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- 10 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-ethyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-n-propylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- 15 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-methyl-methanesulfonylamino-2-methoxybenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfinylbenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid; and
- 20 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimethylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfonylbenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid; and
- 25 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimethylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- and the pharmaceutically acceptable salts of the foregoing compounds.

The following references refer, collectively, to quinuclidine, piperidine, ethylene diamine, pyrrolidine and azanorbornane derivatives and related compounds that exhibit activity as NK-1 receptor antagonists which can be used in the pharmaceutical methods of this invention: United States Patent 5,162,339, which issued on November 11, 1992; United States Patent 5,232,929, which issued on August 3, 1993; World Patent Application WO

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-10-

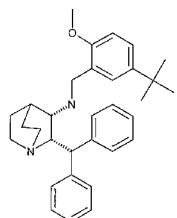
- 92/20676, published November 26, 1992; World Patent Application WO 93/00331, published January 7, 1993; World Patent Application WO 92/21677, published December 10, 1992; World Patent Application WO 93/00330, published January 7, 1993; World Patent Application WO 93/06099, published April 1, 1993; World Patent Application WO 93/10073, published May 27, 1993; World Patent Application WO 92/06079, published April 16, 1992; World Patent Application WO 92/12151, published July 23, 1992; World Patent Application WO 92/15585, published September 17, 1992; World Patent Application WO 93/10073, published May 27, 1993; World Patent Application WO 93/19064, published September 30, 1993; World Patent Application WO 94/08997, published April 28, 1994; World Patent Application WO 94/04496, published March 3, 1994; World Patent Application WO 94/13663, published June 23, 1994; World Patent Application WO 94/20500, published September 15, 1994; World Patent Application PCT/IB94/00221, filed on July 18, 1994; World Patent Application PCT/JP94/00781, filed on May 13, 1994; World Patent Application PCT/JP94/01092, filed on July 5, 1994; and World Patent Application PCT/JP94/01514, filed on September 13, 1994; United States Patent Application 988,653, filed December 10, 1992; United States Patent Application 026,382, filed March 4, 1993; United States Patent Application 123,306, filed September 17, 1993, and United States Patent Application 072,629, filed June 4, 1993. The foregoing patents and patent applications are incorporated herein by reference in their entirety.
- Other NK-1 receptor antagonists that can be used in the pharmaceutical methods of this invention are those compounds and pharmaceutically acceptable salts described in the following references: European Patent Application EP 499,313, published August 19, 1992; European Patent Application EP 520,555, published December 30, 1992; European Patent Application EP 522,808, published January 13, 1993, European Patent Application EP 528,495, published February 24, 1993, PCT Patent Application WO 93/14084, published July 22, 1993, PCT Patent Application WO 93/01169, published January 21, 1993, PCT Patent Application WO 93/01165, published January 21, 1993, PCT Patent Application WO 93/01159, published January 21, 1993, PCT Patent Application WO 92/20661, published November 26, 1992, European Patent Application EP 517,589, published December 12, 1992, European Patent Application EP 428,434, published May 22, 1991, and European Patent Application EP 360,390, published March 28, 1990; PCT Patent Application WO 95/04042, published February 9, 1995, PCT Patent Application WO 95/08549, published March 30, 1995, PCT Patent Application WO 95/19344, published July 20, 1995, PCT Patent Application WO 95/23810, published September 8, 1995, and PCT Patent Application WO 95/20575, published August 3, 1995. These publications are also incorporated herein by reference in their entireties.

WO 03/009848

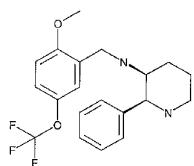
PCT/IB02/02847

-11-

More preferably, the NK-1 receptor antagonist is a compound of Formula 1, Formula 2 or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



Formula 1 (2S,3S)-2-(2-methoxybenzyl)-3-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ylamine



Formula 2 (2S,3S)-2-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)-3-(2-phenylpiperidin-3-yl)amine

The NK-1 receptor antagonists used in the present invention may have chiral centers and therefore exist in different enantiomeric forms. This invention relates to uses for all optical isomers and all stereoisomers of compounds of the Formula 1 or Formula 2 and mixtures thereof.

The NK-1 receptor antagonist should be chosen from CNS-penetrant NK-1 receptor antagonists. It is well known to those in the art how to determine if an NK-1 receptor antagonist is CNS penetrant. For example, tests are disclosed in WO 98/15277.

NK-1 receptor antagonist includes compounds that have an NK-1 receptor affinity (IC_{50}) of less than 100nM. Preferably, the NK-1 receptor antagonist has IC_{50} #10nM, and more preferably IC_{50} # 1nM.

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-12-

To determine NK-1 receptor affinity, one of the NK-1 receptor binding assays well known in the art may be used. One such assay is described by Cascieri et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 42, 458.

It is understood that the amino acid sequence of the NK-1 receptor may differ between species. Accordingly, the assay for NK-1 receptor binding preferably involves an NK-1 receptor naturally occurring in the species of companion animal to be treated. However, it is within the skill of one in the art to determine if the binding results from an assay in which an NK-1 receptor from a different species is used are sufficient to predict with reasonable certainty NK-1 receptor binding in the species to be treated.

10 The NK-1 receptor antagonists can be administered via oral, parenteral, inhalation or topical routes, preferably orally.

To determine an efficacious dosage, multiple complete cross-over studies can be performed with the NK-1 receptor antagonist in the species of companion animal to be treated at various doses. The optimal dose is selected based on the maximal ability to decrease the
15 time spent in abnormal behaviors.

For example, non-peptidyl NK-1 receptor antagonists are most desirably administered in dosages ranging from about 0.01 mg/kg animal body weight to about 5 mg/kg animal body weight per dosage, preferably in dosages of from about 0.1 mg/kg to 0.3 mg/kg. The dosage is administered from once to six times per day, and preferably is administered once or twice a
20 day. Peptidyl NK-1 receptor antagonists are preferably administered parenterally or through inhalation, in dosages readily determinable by those skilled in the art.

Duration of therapy may vary depending on the animal's condition. Duration of therapy can be for two to four months when administered concurrent with behavioral therapy to reduce or eliminate the abnormal anxiety behavior. After acceptable alternative behavior is
25 maintained for four to six weeks, the animal can be weaned off the medication. In some instances, lifelong medication may be needed to maintain acceptable behavior. Administration should occur at least until the abnormal behavior is reduced to an acceptable level.

Dosages can be determined by dose titration as is known to those skilled in the art.
30 An example of a dose titration for (2S,3S)(2-Benzhydryl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl)-(5-tert-butyl-2-methoxy-benzyl)-amine is provided in the examples that follow.

Variations may occur depending upon the species of animal being treated and its individual response to said medicament, as well as on the type of pharmaceutical formulation chosen and the time period and interval at which such administration is carried out. In some
35 instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-13-

adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day.

The NK-1 receptor antagonists used in the invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by any of the routes previously indicated, and such administration may be carried out in single or multiple doses. More particularly, the novel therapeutic agents of this invention can be administered in a wide variety of different dosage forms, i.e., they may be combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets, capsules, lozenges, troches, hard candies, powders, sprays, creams, salves, suppositories, jellies, gels, pastes, lotions, ointments, aqueous suspensions, injectable solutions, elixirs, syrups, and the like. Such carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and various non-toxic organic solvents, etc. Moreover, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored. In general, the therapeutically-effective compounds of the invention are present in such dosage forms at concentration levels ranging from about 5.0% to about 70% by weight.

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (and preferably corn, potato or tapioca starch), alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tabletting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the active ingredient may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For parenteral administration, solutions of a therapeutic compound of the present invention in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably pH greater than 8) if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intraarticular, intramuscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-14-

The method of treatment of the present invention also may be combined with other treatment therapies, and particularly with other therapies directed to treating abnormal aggressive behaviors or abnormal anxiety behaviors. For example, the administration of an NK-1 receptor antagonist to a companion animal to treat abnormal anxiety behaviors may be
5 combined with the administration of tricyclic antidepressants such as clomipramine and amitriptyline, the administration of agents that act as serotonin, norepinephrine and/or dopamine reuptake inhibitors, including venlafaxine; sedative agents such as benzodiazepines (including Diazepam[®]) and phenothiazines (including Acepromazine[®]), and/or the administration of selective serotonin reuptake inhibitors, such as fluoxetine
10 hydrochloride (sold under the tradename Prozac[®]) and sertraline hydrochloride (sold under the tradename Zoloft[®]).

Preferably, the methods of treatment of the present invention are combined with concurrent behavior modification training. An example of one behavior modification training is desensitization by exposing the animal to arousing stimuli at a level that does not evoke a
15 response and then rewarding the animal for staying calm.

Canine Anxiety Model:

The present invention also concerns a method for testing compounds for anxiolytic effect in dogs. The model is designed to induce separation anxiety as well as anxiety due to novel visual and auditory stimuli. To determine whether a test compound has an anxiolytic
20 effect in dogs, separation anxiety and anxiety associated with novel sight and sound stimuli are measured both with and without administration of the test compound.

In one preferred embodiment, observations are made on five different anxiety behaviors during a 15-minute separation phase and a 15-minute stimulation phase. These anxiety behaviors are vocalization (barking, crying, growling); hyperactivity (jumping, pacing,
25 circling); destruction (chewing, pawing, digging); salivation; and tremor. The duration of time (in seconds) that each behavior is exhibited is recorded and totaled at the end of each 15-minute phase. In addition to direct observation, dogs are videotaped during testing for documentation of behaviors.

In one preferred embodiment, a dog is removed from a group pen and placed in an
30 isolation cage. A tester, positioned behind a screen out of view, starts a timer for 15 minutes and a video recorder. The duration of time (in seconds) an individual animal exhibits each behavior is recorded. At the end of the separation phase, the timer is re-set to 15 minutes and a child-size doll mounted on a remote controlled car is driven around the pen continuously. After 10 minutes, the doll and car are driven behind the screen and a child's
35azer gun with a variety of sounds is continually activated for 5 minutes. At the end of the

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-15-

stimulation phase, the accumulated time for each behavior is recorded and the video recorder stopped. The dog is removed from the isolation cage and returned to the group pen.

Preferably, a complete cross-over study design with test compound and placebo is used. Each treatment period is 21 days in length. Study "day 0" is used to designate the initial day of dosing. Anxiety testing is conducted on study days 6 and 20 within each period. Animals are allocated to treatment group, sequence, pen and evaluation order using a randomization plan. Dogs remain within the same sequence during progression of the cross-over phases of the study so that all possible treatment orders are evenly represented. Preferably, "day 0" is staggered such that 3-6 dogs are evaluated per day. Treatment administration is adjusted on testing days such that each animal is tested at the predicted Cmax for the test compound. Anxiety testing is preferably conducted between 11AM and 4 PM to account for time-of-day variations in behavior. Animals are fed at the conclusion of testing. A three-week washout is observed between periods.

Selection of Study Candidates:

Preferably, dogs that have previously displayed symptoms of separation anxiety are used in this model. A screening model is used in the selection of study candidates. For example, a dog is removed from a group pen and placed alone in a cage in an adjacent room. An observer stands behind a one-way glass and observes the dog for the following behaviors: excessive vocalization (barking, crying, howling), hyperactivity (pacing, circling, jumping) and destructive behaviors (digging, chewing, pawing). The dog is observed for 10 minutes. If no anxious behavior is observed, the dog is returned to the pool. Dogs exhibiting anxious behaviors are screened once weekly for 4 weeks. If the behaviors are repeated and consistent, the dog moves on to the next selection period. The dog is challenged in the separation phase of the canine anxiety model once weekly for six weeks. Preferably, the study only uses dogs that have exhibited anxiety each week during the six weeks of screening.

It is envisioned that the method of testing compounds for anxiolytic behavior in dogs may be altered from the preferred embodiment as would be evident to one skilled in the art. For example, the separation period of a fixed duration during which behaviors are observed may be fifteen minutes, as described in the preferred embodiment, or may be any other time period of or predetermined duration that allows sufficient time to observe behaviors such that distinctions may be drawn between behavior with or without administration of the test compound.

The present invention is illustrated by the following examples. It will be understood, however, that the invention is not limited to the specific details of these examples.

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-16-

EXAMPLE 1

To evaluate the anxiolytic effects of a compound of Formula 1 vs. placebo after seven and twenty-one days of parenteral dosing at 0.1 mg/kg SID, the following procedure was followed.

5 **Test Materials:**

	Compound of Formula 1	Placebo	
Dosage form	Subcutaneous Injection	Dosage form	Subcutaneous
Injection			
Potency	69%	Potency	0%

10 Formulation Dissolved in 20% (w/v) SBE
SBE cyclodextrin in water to make a
cyclodextrin in
base equivalent solution in water
of 5 mg/ml

Formulation 20% (w/v)
water

15 **Study Design:**

Adult dogs with spontaneous anxiety to isolation and/or unfamiliar humans were treated for twenty-one consecutive days with the compound of Formula 1 or a placebo control. Dogs were tested after seven and twenty-one days of dosing. "Day 0" was used to identify the initial day of dosing. The study was conducted using a double-blind crossover design. Treatment periods were 21 days in duration, with a 28 day washout period between treatments. Dogs were randomly assigned to treatment groups such that those receiving compound at the first replicate received placebo on the second replicate. The placebo treatments served as the negative control.

All study participants were blinded to treatment groups. The compound of Formula 1 was administered at a dose of 0.1 mg/kg. The volume of vehicle control used for the placebo treatments was equivalent to the calculated volume of test compound that would have been administered had the animal been receiving drug. All test articles were administered by subcutaneous injection once daily.

30 **Behavior Analysis:**
On the day of testing, each dog was placed in a cage in an isolated room for 15 minutes. A hidden observer timed any anxious behavior. Animals were tested on dosing day 6 and day 20, starting 2 hours after the dose of the day.

Abnormal anxiety behaviors were studied. Observations were made on two different anxiety behaviors during a 15-minute separation phase. These behaviors are vocalization
35 (barking, crying, growling) and hyperactivity (jumping, pacing, circling). The duration of time

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-17-

(in seconds) that each behavior was exhibited was measured using a remote data capture device and totaled for each animal at the end of each 15 minute period.

Results:

The following table (Table 1) summarizes the mean data from dogs included in the 5 experiment.

Table 1
The Compound of Formula 1 @ 0.1 mg/kg Vs. Placebo
Geometric Mean Time (seconds)
Separation Phase

10

Treatment	Day of Study	Vocalization	Hyperactivity
		Mean	Mean
Placebo	Day 6	36.1	25.8
Formula 2	Day 6	29.0	24.1
Placebo	Day 20	53.1	42.5
Formula 2	Day 20	25.5	19.1

As is evident from the data in Table 1, the NK-1 receptor antagonist of Formula 1 is more effective than placebo at treating vocalization and hyperactivity resulting from separation.

15

EXAMPLE 2

Various dosages of the compound of Formula 1 were tested to determine an optimal dose. Anxiety associated with separation and with novel sight and sound stimuli was measured.

Observations are made on two different anxiety behaviors during a 15-minute 20 separation phase and a 15-minute stimulation phase. These behaviors are vocalization (barking, crying, growling) and hyperactivity (jumping, pacing, circling). The duration of time (in seconds) that each behavior is exhibited is recorded and totaled at the end of each 15-minute phase. In addition to direct observation, dogs are videotaped during testing for documentation of behaviors.

25 The dog is removed from a group pen and placed in an isolation cage in an adjacent room. The tester, positioned behind a screen out of view, starts a timer for 15 minutes and the video recorder. The duration of time (in seconds) that an individual animal exhibits each behavior is recorded. At the end of the separation phase, the timer is re-set to 15 minutes and a child-size doll mounted on a remote controlled car is driven around the pen continuously.

30 After 10 minutes, the doll and car are driven behind the screen and a child'sazer gun with a

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-18-

variety of sounds is continually activated for 5 minutes. At the end of the stimulation phase, the accumulated time for each behavior is recorded and the video recorder stopped. The dog is removed from the isolation cage and returned to the group pen.

5 Table 2.
 Compound of Formula 1 @ 1mg/kg Vs. Placebo
 Geometric Mean Time (second)
 "Comp. 1" is a Compound of Formula 1

Separation Phase		Vocalization	Hyperactivity
<i>Treatment</i>	<i>Study Day</i>	<i>Mean</i>	<i>Mean</i>
Comp. 1	Day 6	5.8	23.3
Placebo	Day 6	7.9	15.0
Comp. 1	Day 20	6.9	16.8
Placebo	Day 20	8.5	17.0
Stimulation Phase		Vocalization	Hyperactivity
Comp. 1	Day 6	6.5	22.7
Placebo	Day 6	8.9	28.8
Comp. 1	Day 20	7.4	36.0
Placebo	Day 20	7.3	20.9

10 Table 3.
 Compound of Formula 1 @ 0.3mg/kg Vs. Day -1
 Geometric Mean Time (second)

		Vocalization	Hyperactivity
<i>Phase</i>	<i>Study Day</i>	<i>Mean</i>	<i>Mean</i>
Separation	Day -1	31.8	71.4
Separation	Day 6	20.9	49.7
Separation	Day 20	18.2	39.1
Stimulation	Day -1	33.4	104.9
Stimulation	Day 6	15.9	43.1
Stimulation	Day 20	19.2	41.9

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-19-

Table 4.
Compound of Formula 1 @ 0.1mg/kg Vs. Day -1
Geometric Mean Time (second)

5

<i>Phase</i>	<i>Study Day</i>	Vocalization	Hyperactivity
		<i>Mean</i>	<i>Mean</i>
Separation	Day -1	35.9	47.2
Separation	Day 6	15.5	24.7
Separation	Day 20	9.1	14.8
Stimulation	Day -1	48.9	70.9
Stimulation	Day 6	36.8	48.8
Stimulation	Day 20	24.7	28.4

Table 5.
Compound of Formula 1 @ 0.03 mg/kg Vs. Day -1
Geometric Mean Time (second)

10

<i>Phase</i>	<i>Study Day</i>	Vocalization	Hyperactivity
		<i>Mean</i>	<i>Mean</i>
Separation	Day -1	22.1	46.0
Separation	Day 6	10.6	19.4
Separation	Day 20	12.1	20.1
Stimulation	Day -1	38.6	54.9
Stimulation	Day 6	24.5	38.6
Stimulation	Day 20	35.6	28.2

Table 6.
Compound of Formula 1 @ 0.1mg/kg Vs. Placebo
Geometric Mean Time (second)

15

<i>Treatment</i>	<i>Separation Phase</i>	Vocalization	Hyperactivity
		<i>Mean</i>	<i>Mean</i>
Comp. 1	Day 6	29.0	24.1
Placebo	Day 6	36.1	25.8
Comp. 1	Day 20	25.5	19.1
Placebo	Day 20	53.1	42.5

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-20-

Stimulation Phase		Vocalization	Hyperactivity
Comp. 1	Day 6	35.3	46.7
Placebo	Day 6	46.7	47.2
Comp. 1	Day 20	26.4	51.2
Placebo	Day 20	56.2	69.6

Tables 3-5 refer to "Day -1" which is the day prior to initial dosage. The data shows that among those dosages tested, the most efficacious dosage in dogs of the compound of Formula 1 is 0.1 mg/kg SC.

5

EXAMPLE 3

Adult dogs received ten consecutive oral doses of a compound of Formula 2 at 5 mg/kg BID or placebo in a cross-over design and effects on behavior were determined beginning one-hour post-dose.

Materials:

10 Compound Compound of Formula 2
 Dosage form Oral capsule
 Potency capsules at 5 mg/kg activity

Management: Water: ad libitum

15 Feed: Standard high energy canine ration
 Feed at 1300, remove food at 1500

Methods:Preparation of dose:

Appropriate amounts of the compound of Formula 2 were weighed and placed in 20 capsules. Capsules were back-filled with dextrose.

Administration of dose:

Capsules were administered by placing them in the back of the throat and allowing the dogs to swallow. On the day of behavior testing, dogs were fasting at dosing.

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-21-

Design:

Dogs were divided equally into two treatment groups. Treatment Group 1 received 10 consecutive oral doses of the compound of Formula 2 BID at 5 mg/kg and Treatment Group 2 received 10 consecutive oral dextrose placebos BID. At the conclusion of the first 5 half of the study, the protocol was repeated and dogs in Treatment Group 1 received 10 consecutive oral dextrose placebos BID and dogs in Treatment Group 2 received 10 consecutive oral doses of the compound of Formula 2 BID at 5 mg/kg.

Behavior assessment:

- Dogs began compound dosing at 1830 and continued for 10 consecutive BID doses.
- 10 The final dose (dose #10) occurred the morning of testing, one hour prior to the start. Dogs were tested in three 15-minute testing phases in which behavior was scored every 5 minutes. Dogs were videotaped during the testing period.

Table 7
15 Effect of Multi-dose compound of Formula 2@ 5 mg/kg on Behavior Scores* in Dogs
*Estimated duration of time in seconds

Dog ID	Separation Vocalization 0-15 min		Separation Hyperactivity 0-15 min	
	Placebo	Comp. 2	Placebo	Comp. 2
219622	42	22	50	30
70954	2	0	4	2
234923	6	0	6	2
HII-HMPU	0	0	50	12
240893	4	0	6	6
215155	14	12	6	2
227641	6	2	2	2
2943450	90	30	36	18
Mean	20.5	8.25	20.0	9.25

Score System:

Converted original score of 1,2,3 to estimated time in seconds

- 20 1 = 2 seconds
2 = 10 seconds
3 = 30 seconds

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-22-

CLAIMS

1. A method of treating abnormal anxiety behavior in companion animals comprising administering to a companion animal in need thereof a therapeutically effective amount of an NK-1 receptor antagonist.
- 5 2. The method of claim 1, wherein the abnormal anxiety behavior is selected from the group consisting of vocalization, hyperactivity, destruction, abnormal sleep, abnormal feeding, abnormal drinking, abnormal grooming, abnormal elimination, abnormal fears and phobias, and socialization disorders.
- 10 3. The method of claim 1, wherein the companion animal is selected from the group consisting of dogs, cats, and horses.
4. The method of claim 1, wherein the NK-1 receptor antagonist is selected from the group consisting of :
(2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-trifluoromethoxy-phenyl)piperidine;
(2S,3S)-3-(2-isopropoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)-amino-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
20 2-(diphenylmethyl)-N-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
(2S,3S)-3-[5-chloro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-benzyl]amino-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(2-isopropoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(2-difluoromethoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)-amino-2-phenylpiperidine;
25 (2S,3S)-2-phenyl-3-[2-(2,2,2-trifluoroethoxybenzyl)]aminopiperidine;
(2S,3S)-2-phenyl-3-(2-trifluoromethoxybenzyl)aminopiperidine;
cis-3-(2-chlorobenzylamino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(2-trifluoromethylbenzylamino)-2-phenyl- piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-fluorophenyl)- piperidine;
30 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-chlorophenyl)- piperidine;

cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-methylphenyl)- piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methoxyphenyl)- piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-fluorophenyl)- piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-chlorophenyl)- piperidine;
5 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methylphenyl)- piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(4-fluorophenyl)- piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-thienyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylazacyclo-heptane;
10 3-(2-methoxybenzylamino)-4-methyl-2-phenylpiperidine;
3-(2-methoxybenzylamino)-5-methyl-2-phenylpiperidine;
3-(2-methoxybenzylamino)-6-methyl-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(5-carboethoxypent-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
15 (2S,3S)-1-(6-hydroxy-hex-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(4-hydroxy-4-phenylbut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-
phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(4-oxo-4-phenylbut-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
20 cis-3-(5-fluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobut-1-yl]-3-(2-methoxybenzylamino)-2-
phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-hydroxybut-1-yl]-3-(2-methoxybenzylamino)-2-
phenylpiperidine;
25 cis-3-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-1-(4-benzamidobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(2-methoxynaphth-1-ylmethylamino)-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxybenzylamino)-1-(5-N-methyl-carboxamidopent-1-yl)-2-
phenylpiperidine;

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-24-

- (2S,3S)-1-(4-cyanobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-[4-(2-naphthamido)but-1-yl]-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(5-benzamidopent-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
5 (2S,3S)-1-(5-aminopent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(5-chloro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
cis-3-(3,5-difluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
cis-3-(4,5-difluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
10 cis-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobut-1-yl]-2-phenylpiperidine;
cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzylamino)-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-2-phenylpiperidine;
cis-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
cis-2-phenyl-3-[2(prop-2-yloxy)benzylamino]piperidine;
15 cis-3-(2,5-dimethoxybenzyl)amino-2-(3-methoxy-phenyl)piperidine hydrochloride;
cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-methoxy-phenyl)piperidine dihydrochloride;
cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-chloro-phenyl)piperidine
20 dihydrochloride;3-(2-methoxybenzylamino)-2,4-diphenylpiperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpyrrolidine;
(2S,3S)-3-(5-ethyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(5-n-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxy-5-n-propylbenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
25 (2S,3S)-3-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(5-s-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(5-t-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxy-5-phenylbenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-25-

- 2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-methylamide;
- N-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-N-[4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-methanesulfonamide;
- 5-[(4,5-dimethylthiazol-2-yl)methylamino]-2-methoxybenzyl-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-yl)amine;
- {5-(4,5-dimethylthiazol-2-ylamino)-2-methoxybenzyl}-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylamine;
- 4,5-dimethylthiazole-2-sulfonic acid methyl-[3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylamino-methyl)-4-trifluoromethoxyphenyl]-amide;
- 2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-isopropoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-methylamide;
- 2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-isopropoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-isopropylamide;
- 15 2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylamino-methyl)phenyl]-isopropylamide;
- 2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-isobutylamide;
- 20 2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-isopropoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-isobutylamide;
- (2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo-[2.2.2]octan-3-amine;
- (2S,3S)-N-(5-tert-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
- 25 (2S,3S)-N-(5-methyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
- (2S,3S)-N-(5-ethyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
- (2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
- 30 (2S,3S)-N-(5-sec-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-26-

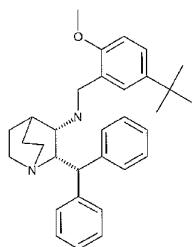
- (2S,3S)-N-(5-n-propyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
- (3R,4S,5S,6S)-N,N-diethyl-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxamide;
- 5 (3R,4S,5S,6S)-N,N-diethyl-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxamide;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- 10 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-2-methylthiobenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- 15 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-ethyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- 20 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxyl-5-n-propylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-methyl-methanesulfonylaminoo-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfonylbenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- 25 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfonylbenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- 30 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimethylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;

WO 03/009848

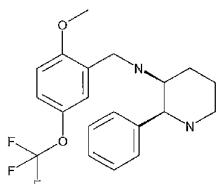
PCT/IB02/02847

-27-

- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylthiobenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- 5 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-ethyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxyl-5-n-propylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- 10 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-methyl-methanesulfonylamino-2-methoxybenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- 15 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfinylbenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- 20 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfonylbenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid; and
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimethylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid; or pharmaceutically acceptable salts thereof.
5. The method of claim 1, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound of
25 Formula 1, Formula 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



Formula 1



Formula 2

- 5 6. The use of an NK-1 receptor antagonist to prepare a medicinal composition to treat
abnormal anxiety behavior in companion animals.
- 10 7. A method of screening a test compound to determine anxiolytic activity in dogs
comprising (a) selecting a dog exhibiting an anxiety behavior; (b) administering the
test compound to the dog; (c) separating the dog from views of other dogs and of
humans; (d) measuring a first duration of time, the first duration of time being the time
within a separation period of a fixed duration during which the anxiety behavior is
exhibited; and (e) comparing the first duration of time with a second duration of time,
wherein the second duration of time is the time within a separation period of the fixed
duration that the anxiety behavior is exhibited in the dog when the dog has not
15 received the test compound for at least forty-eight hours; wherein if the first duration
of time is less than the second duration of time, the test compound is determined to
have anxiolytic activity.

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-29-

8. The method of claim 7 wherein the anxiety behavior is selected from the group consisting of vocalization, hyperactivity, destruction, abnormal sleep, abnormal feeding, abnormal drinking, abnormal grooming, abnormal elimination, abnormal fears and phobias, and socialization disorders.
- 5 9. A method of treating abnormal anxiety behavior in a companion animal, the method comprising evaluating the companion animal for the exhibition of an abnormal anxiety behavior, determining that the companion animal exhibits the abnormal anxiety behavior and thus is in need of treatment, and administering to the companion animal a therapeutically effective amount of an NK-1 receptor antagonist for a time sufficient to reduce or eliminate the abnormal anxiety behavior.
- 10 10. The method of claim 9, wherein the abnormal anxiety behavior is selected from the group consisting of vocalization, hyperactivity, destruction, abnormal sleep, abnormal feeding, abnormal drinking, abnormal grooming, abnormal elimination, abnormal fears and phobias, and socialization disorders.
- 15 11. The method of claim 9, wherein the companion animal is selected from the group consisting of dogs, cats, and horses.
12. The method of claim 9, wherein the NK-1 receptor antagonist is selected from the group consisting of:
(2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-trifluoromethoxyphenyl)piperidine;
- 20 (2S,3S)-3-(2-isopropoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2-ethoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)-amino-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
- 25 2-(diphenylmethyl)-N-(2-methoxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)methyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
(2S,3S)-3-[5-chloro-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)-benzyl]amino-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(5-tert-butyl-2-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(2-isopropoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)amino-2-phenylpiperidine;
- 30 (2S,3S)-3-(2-difluoromethoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)-amino-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-2-phenyl-3-[2-(2,2,2-trifluoroethoxybenzyl)-aminopiperidine;
(2S,3S)-2-phenyl-3-(2-trifluoromethoxybenzyl)]aminopi-peridine;

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-30-

cis-3-(2-chlorobenzylamino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(2-trifluoromethylbenzylamino)-2-phenyl- piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-fluorophenyl)- piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-chlorophenyl)- piperidine;
5 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(2-methylphenyl)- piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methoxyphenyl)- piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-fluorophenyl)- piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-chlorophenyl)- piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
10 cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-methylphenyl)- piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(4-fluorophenyl)- piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-(3-thienyl)-piperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenyleazacyclo-heptane;
15 3-(2-methoxybenzylamino)-4-methyl-2-phenylpiperidine;
3-(2-methoxybenzylamino)-5-methyl-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(5-carboethoxypent-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
20 (2S,3S)-1-(6-hydroxy-hex-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(4-hydroxy-4-phenylbut-1-yl)-3-(2-methoxy-benzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(4-oxo-4-phenylbut-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(5-fluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
25 (2S,3S)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobut-1-yl]-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-hydroxybut-1-yl]-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-2-phenyl-piperidine;

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-31-

- (2S,3S)-1-(4-benzamidobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
cis-3-(2-methoxynaphth-1-ylmethylamino)-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxybenzylamino)-1-(5-N-methyl-carboxamidopent-1-yl)-2-phenylpiperidine;
- 5 (2S,3S)-1-(4-cyanobut-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-[4-(2-naphthamido)but-1-yl]-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(5-benzamidopent-1-yl)-3-(2-methoxybenzyl-amino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-1-(5-aminopent-1-yl)-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
(2S,3S)-3-(5-chloro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
- 10 (2S,3S)-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
cis-3-(3,5-difluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
cis-3-(4,5-difluoro-2-methoxybenzylamino)-2-phenyl-piperidine;
cis-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobut-1-yl]-2-phenylpiperidine;
- 15 cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzylamino)-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-2-phenylpiperidine;
cis-1-(5,6-dihydroxyhex-1-yl)-3-(2,5-dimethoxybenzylamino)-2-phenylpiperidine;
cis-2-phenyl-3-[2(prop-2-yloxy)benzylamino]piperidine;
cis-3-(2,5-dimethoxybenzyl)amino-2-(3-methoxy-phenyl)piperidine hydrochloride;
- 20 cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-methoxy-phenyl)piperidine dihydrochloride;
cis-3-(5-chloro-2-methoxybenzyl)amino-2-(3-chloro-phenyl)piperidine dihydrochloride;3-(2-methoxybenzylamino)-2,4-diphenylpiperidine;
cis-3-(2-methoxybenzylamino)-2-phenylpyrrolidine;
- 25 (2S,3S)-3-(5-ethyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(5-n-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxy-5-n-propylbenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(5-isopropyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(5-*n*-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-32-

- (2S,3S)-3-(5-t-butyl-2-methoxybenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
(2S,3S)-3-(2-methoxy-5-phenylbenzyl)amino-2-phenyl-piperidine;
2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-methyleamide;
5 N-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-N-[4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-methanesulfonamide;
{5-[(4,5-dimethylthiazol-2-yl)methylamino]-2-methoxybenzyl}-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-yl)amine;
{5-(4,5-dimethylthiazol-2-ylamino)-2-methoxybenzyl}-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylamine;
4,5-dimethylthiazole-2-sulfonic acid methyl-[3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-4-trifluoromethoxyphenyl]-amide;
2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-isopropoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-methyleamide;
15 2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-isopropoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-isopropylamide;
2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-isopropylamide;
2,4-dimethylthiazole-5-sulfonic acid [4-methoxy-3-((2S,3S)-2-phenylpiperidin-3-ylaminomethyl)phenyl]-isobutylamide;
20 (2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
(2S,3S)-N-(5-tert-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
(2S,3S)-N-(5-methyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
30 (2S,3S)-N-(6-ethyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
(2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-33-

- (2S,3S)-N-(5-sec-butyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
- (2S,3S)-N-(5-n-propyl-2-methoxyphenyl)methyl-2-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine;
- 5 (3R,4S,5S,6S)-N,N-diethyl-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxamide;
- (3R,4S,5S,6S)-N,N-diethyl-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxamide;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- 10 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-2-methylthiobenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- 15 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-ethyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- 20 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxyl-5-n-propylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- 25 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-methyl-methanesulfonylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfinylbenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- 30 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfonylbenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimethylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-3-carboxylic acid;

WO 03/009848

PCT/IB02/02847

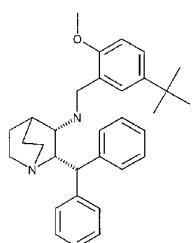
-34-

- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-isopropyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylthiobenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- 5 (3R,4S,5S,6S)-5-(2,5-dimethoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- 10 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-ethyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-n-propylbenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(5-sec-butyl-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- 15 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-N-methyl-methanesulfonylamino-2-methoxybenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfinylbenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- 20 (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid;
- (3R,4S,5S,6S)-5-(2-methoxy-5-methylsulfonylbenzyl-amino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid; and
- 25 (3R,4S,5S,6S)-5-(5-dimethylamino-2-methoxybenzylamino)-6-diphenylmethyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylic acid; or pharmaceutically acceptable salts thereof.
13. The method of claim 9, wherein the NK-1 receptor antagonist is a compound of Formula 1, Formula 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof:

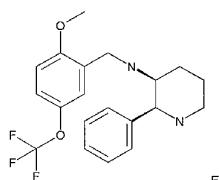
WO 03/009848

PCT/IB02/02847

-35-



Formula 1



Formula 2

- 5 14. The method of claim 9, wherein the NK-1 receptor antagonist is administered once or twice daily for two to four months.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No PCT/IB 02/02847
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/46 A61K31/4418 A61P25/22		
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) 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) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 15277 A (CARLSON EMMA JOANNE ;MERCK SHARP & DOHME (GB); RUPNIAK NADIA MELANIE) 16 April 1998 (1998-04-16) page 59, line 16-20 page 60, line 3-6; page 61, line 16 - page 62, line 22; page 67, line 7 - page 69, line 17	1-14
X	US 6 156 749 A (RUPNIAK NADIA MELANIE) 5 December 2000 (2000-12-05) column 21, line 21-49; column 21, line 65 - column 22, line 22	1-14
X	EP 1 099 446 A (PFIZER PROD INC) 16 May 2001 (2001-05-16) '0088!-'0090!	1-14 -/-
<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		
B 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 a date prior to the priority date of another document or for other special reasons (as specified)		
C 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		
Date of the actual completion of the international search 10 October 2002		Date of mailing of the International search report 29/10/2002
Name and mailing address of the IBA European Patent Office, P.O. Box 5016 Patentlan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Borst, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		Inte nal Application No PCT/IB 02/02847
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SANTARELLI LUCA ET AL: "Genetic and pharmacological disruption of neurokinin 1 receptor function decreases anxiety-related behaviors and increases serotonergic function." PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES, vol. 98, no. 4, 13 February 2001 (2001-02-13), pages 1912-1917, XP002214242 February 13, 2001 ISSN: 0027-8424 page 1913, left-hand column, paragraph entitled "Behavioral Studies"; page 1913-1916; paragraph entitled "Results and Discussion" ---	1-14
X	FUKUDA HIROYUKI ET AL: "The tachykinin NK1 receptor antagonist GR205171 abolishes the retching activity of neurons comprising the central pattern generator for vomiting in dogs." NEUROSCIENCE RESEARCH, vol. 33, no. 1, January 1999 (1999-01), pages 25-32, XP002216375 ISSN: 0168-0102 page 25-26, paragraph entitled "1. Introduction" ---	1-14
X	CULMAN J ET AL: "EFFECT OF TACHYKININ RECEPTOR INHIBITION IN THE BRAIN ON CARDIOVASCULAR AND BEHAVIORAL RESPONSES TO STRESS" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND, US, vol. 280, no. 1, January 1997 (1997-01), pages 238-246, XP000964757 ISSN: 0022-3565 table 1; page 245, right-hand column second full paragraph ---	1-14
A	WO 98 27086 A (HOECHST MARION ROUSSEL INC) 25 June 1998 (1998-06-25) page 84, line 9 - page 85, line 27 ---	3,7,11
A	WO 96 10568 A (MERCK & CO INC ;CHIANG YUAN CHING P (US); FINKE PAUL E (US); MACCO) 11 April 1996 (1996-04-11) page 30, line 6 - page 31, line 29 ---	3,7,11
A	WO 93 00331 A (PFIZER) 7 January 1993 (1993-01-07) page 9, line 20 - page 12, line 4 ---	4,5,12, 13
		-/-

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		
C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SEWARD E M ET AL: "NEUROKININ RECEPTOR ANTAGONISTS" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 9, no. 5, 1999, pages 571-582, XPO02214243 ISSN: 1354-3776 page 574, right-hand column, paragraph entitled "2.5 Psychiatric diseases"	1-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

page 3 of 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/IB 02 02847

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

The present claims are directed to the therapeutic use of compounds, which are not defined in terms of their structure, but in terms of their function, ie their NK-1 receptor antagonising function. It is acknowledged that the application on file (cf. page 11, line 13-15) provides instructions in the form of testable criteria or experimental tests allowing the skilled person to recognise which concrete compounds fall within the functional definition and accordingly within the scope of the claim. However, it should be kept in mind that for most of the chemical compounds known at the priority/filing date of the application on file the test for the claimed function has not yet been applied nor have the results thereof been published. Thus, the search can cover only those compounds for which the claimed function was known at the priority/filing date of the application on file and the compounds structurally defined in the application on file. Accordingly, it cannot be excluded that compounds which were tested for the claimed function after the priority/filing date of the application on file only and which were known at the priority/filing date of the application on file for the same therapeutic indication will become pertinent to the novelty of the claims on file.

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	
Additional application No. PCT/IB 02/02847	
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
<p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: — because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: <i>Although claims 1-5 and 9-14 are directed to a method of treatment of the animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition (Rule 39.1(iv) PCT).</i> 2. <input checked="" type="checkbox"/> 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. <input type="checkbox"/> 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)	
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. 3. <input type="checkbox"/> 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. <input type="checkbox"/> 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 <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees. </div>	

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte	nal Application No
PCT/IB 02/02847	

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9815277	A	16-04-1998	AU 726745 B2 AU 4567397 A EP 0929303 A2 WO 9815277 A2 JP 2001502311 T US 6519953 B1 US 2002042361 A1 US 6117855 A	16-11-2000 05-05-1998 21-07-1999 16-04-1998 20-02-2001 20-11-2001 11-04-2002 12-09-2000
US 6156749	A	05-12-2000	NONE	
EP 1099446	A	16-05-2001	BR 0005319 A EP 1099446 A2 JP 2001139490 A	17-07-2001 16-05-2001 22-05-2001
WO 9827086	A	25-06-1998	AT 214063 T AU 723966 B2 AU 5160798 A BR 9714057 A DE 69710921 D1 DE 69710921 T2 DK 946548 T3 EP 0946548 A1 ES 2169881 T3 HU 0000315 A2 JP 2001506650 T NO 993013 A NZ 335975 A PT 946548 T SI 946548 T1 WO 9827086 A1 ZA 9711271 A	15-03-2002 07-09-2000 15-07-1998 09-05-2000 11-04-2002 19-09-2002 24-06-2002 06-10-1999 16-07-2002 28-04-2001 22-05-2001 18-08-1999 24-11-2000 28-06-2002 30-06-2002 25-06-1998 19-06-1998
WO 9610568	A	11-04-1996	US 5607936 A AU 702832 B2 AU 3642995 A CA 2199621 A1 EP 0783498 A1 JP 10508297 T WO 9610568 A1	04-03-1997 04-03-1999 26-04-1996 11-04-1996 16-07-1997 18-08-1998 11-04-1996
WO 9300331	A	07-01-1993	AT 142199 T AU 657967 B2 AU 1889392 A BR 1100086 A3 BR 9206161 A CA 2109613 A1 CN 1067655 A ,B CZ 9203908 A3 CZ 290475 B6 DE 9290083 U1 DE 69213451 D1 DE 69213451 T2 DE 589924 T3 EG 20280 A EP 0589924 A1 ES 2092113 T3 FI 935701 A	15-09-1996 30-03-1995 25-01-1993 25-07-2000 31-10-1995 07-01-1993 06-01-1993 13-04-1994 17-07-2002 17-02-1994 10-10-1996 09-01-1997 30-09-1996 30-07-1998 06-04-1994 16-11-1996 17-12-1993

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.	PCT/IB 02/02847
-------------------------------	-----------------

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9300331	A	FI 990418 A	26-02-1999
		FI 990419 A	26-02-1999
		GR 3021411 T3	31-01-1997
		HK 1000247 A1	13-02-1998
		HU 67434 A2	28-04-1995
		HU 70499 A2	30-10-1995
		IE 921986 A1	30-12-1992
		JP 7110850 B	29-11-1995
		JP 6506473 T	21-07-1994
		KR 154882 B1	16-11-1998
		MX 9203018 A1	01-07-1993
		NO 934691 A ,B,	17-12-1993
		NZ 243230 A	24-06-1997
		PL 172054 B1	31-07-1997
		PL 170516 B1	31-12-1996
		PT 100606 A ,B	31-08-1993
		RU 2114848 C1	10-07-1998
		SK 390892 A3	13-09-1995
		WO 9300331 A1	07-01-1993
		US 5773450 A	30-06-1998
		US 5744480 A	28-04-1998
		ZA 9204528 A	20-12-1993

Form PCT/IBA/210 (patent family annex) (July 1992)

page 2 of 2

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
// C 0 7 D 211/56	C 0 7 D 211/56	
C 0 7 D 453/02	C 0 7 D 453/02	

(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,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,N0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100106080

弁理士 山口 晶子

(72)発明者 ブロンク, プライアン・スコット

アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 4 0 , グロトン , イースタン・ポイント・ロード , ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

(72)発明者 ヒックマン, メアリー・アン

アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 4 0 , グロトン , イースタン・ポイント・ロード , ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

(72)発明者 キルロイ, キャロリン・ローズ

アメリカ合衆国コネチカット州0 6 3 4 0 , グロトン , イースタン・ポイント・ロード , ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

F ターム(参考) 4C054 AA02 BB01 CC01 DD05 DD08 EE30 FF01

4C064 AA06 CC01 DD02 EE07 FF06 GG03

4C084 AA17 NA14 ZA031 ZC022 ZC422 ZC611

4C086 AA01 AA02 BC21 CB17 MA01 MA04 NA14 ZA03 ZC02 ZC42
ZC61