

(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2007-509184

(P2007-509184A)

(43) 公表日 平成19年4月12日(2007.4.12)

(51) Int.CI.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 K 31/55 (2006.01)	A 61 K 31/55	4 C 03 4
C 07 D 223/10 (2006.01)	C 07 D 223/10	4 C 08 6
A 61 P 13/10 (2006.01)	A 61 P 13/10	
A 61 P 25/00 (2006.01)	A 61 P 25/00	1 O 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

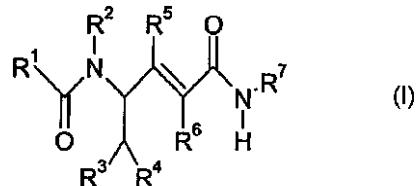
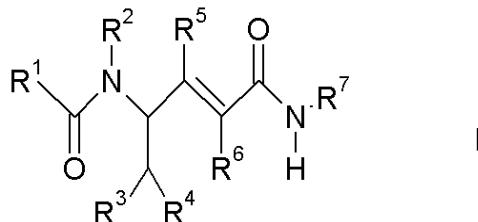
(21) 出願番号	特願2006-537162 (P2006-537162)	(71) 出願人	597011463 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ ュトラーセ 35
(86) (22) 出願日	平成16年10月26日 (2004.10.26)	(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葉
(85) 翻訳文提出日	平成18年6月21日 (2006.6.21)	(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(86) 國際出願番号	PCT/EP2004/012081	(72) 発明者	ポール・ウィリアム・グレー アメリカ合衆国O8822ニュージャージ ー州フレミントン、アレンズ・コーナー・ ロード13番
(87) 國際公開番号	W02005/039563	(72) 発明者	ケビン・ホール・マカリスター フランス、エフ-68220ブッシュウェ レ、リュ・デ・ヴォージュ69番
(87) 國際公開日	平成17年5月6日 (2005.5.6)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	60/514,791		
(32) 優先日	平成15年10月27日 (2003.10.27)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

(54) 【発明の名称】尿失禁の処置におけるニューロキニンアンタゴニストの使用

(57) 【要約】

本発明は、式(I)

【化1】



[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ は、明細書中に記載のとおりである]

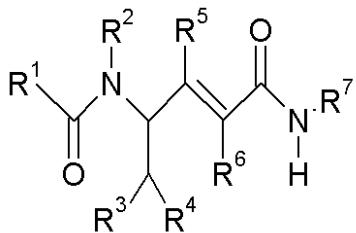
で示される化合物に関し、特に、例えば尿失禁における医薬としてのそれらの使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



I

10

[式中、

R¹ は、非置換か、またはハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシおよびC₁ - C₇ - アルコキシの群から選択される1、2または3個の置換基により置換されるフェニルであり、

R² は、水素またはC₁ - C₇ - アルキルであり、

R³ は、非置換か、またはハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシおよびC₁ - C₇ - アルコキシの群から選択される1、2または3個の置換基により置換される水素、C₁ - C₇ - アルキルまたはフェニルであり、

R⁴ は、非置換か、またはハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシおよびC₁ - C₇ - アルコキシの群から選択される1、2または3個の置換基により置換されるフェニルであるか；または、ナフチル、1H-インドール-3-イルまたは1 - C₁ - C₇ - アルキル-インドール-3-イルであり、

R⁵ およびR⁶ は、互いに他方と独立して水素またはC₁ - C₇ - アルキルであり、

R⁵ およびR⁶ のうち少なくとも一方は水素であり、そして

R⁷ は、C₃ - C₈ - シクロアルキル、D - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルまたはL - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルである]

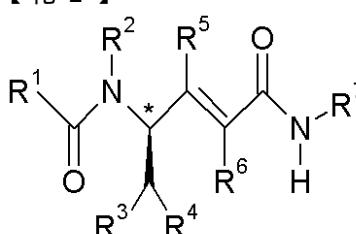
で示される、遊離型または薬学的に許容される塩形態の化合物の有効量を対象に投与することを含む、処置の必要な対象における尿失禁を処置する方法。

【請求項 2】

30

前記式 I の化合物が、式 I A

【化 2】



IA

[式中、* は、R 配置を示し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ およびR⁷ は、請求項 1 に記載のとおりである]

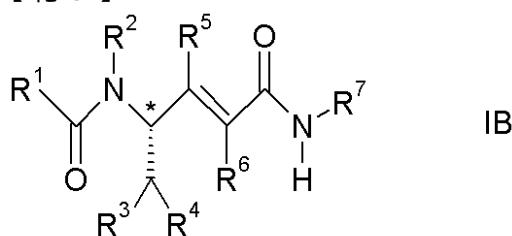
40

で示される化合物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記式 I の化合物が、式 I B

【化3】



[式中、*は、S配置を示し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、請求項1に記載のとおりである]

10

で示される化合物である、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

R¹が、フェニル、3,5-ビストリフルオロメチル-フェニルまたは3,4,5-トリメトキシフェニルであり、

R²が、水素またはC₁-C₇-アルキルであり、

R³が、水素またはフェニルであり、

R⁴が、フェニル、ハロ-フェニル、ジハロ-フェニル、トリハロ-フェニル、2-ナフチル、1H-インドール-3-イルまたは1-C₁-C₇-アルキル-インドール-3-イルであり、

R⁵およびR⁶が、互いに他方と独立して水素またはC₁-C₇-アルキルであり、

R⁵およびR⁶のうち少なくとも一方が水素であり、そして

R⁷が、C₅-C₇シクロアルキル、D-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルまたはL-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルである、

請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

R¹が、3,5-ビストリフルオロメチル-フェニルであり、

R²が、水素、メチルまたはエチルであり、

R³が、水素またはフェニルであり、

R⁴が、フェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジクロロ-フェニル、3,4-ジフルオロ-フェニル、3-フルオロ-4-クロロ-フェニル、3,4,5-トリフルオロ-フェニル、2-ナフチル、1H-インドール-3-イルまたは1-メチル-インドール-3-イルであり、

R⁵およびR⁶が、互いに他方と独立して水素またはメチルであり、

R⁵およびR⁶のうち少なくとも一方が水素であり、そして

R⁷が、シクロヘキシリル、D-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルまたはL-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルである、

請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

R¹が、3,5-ビストリフルオロメチル-フェニルであり、

R²が、水素またはメチルであり、

R³が、水素またはフェニルであり、

R⁴が、フェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロ-フェニル、2-ナフチル、1H-インドール-3-イルまたは1-メチル-インドール-3-イルであり、

R⁵およびR⁶が水素であり、そして

R⁷が、シクロヘキシリル、D-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルまたはL-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルである、

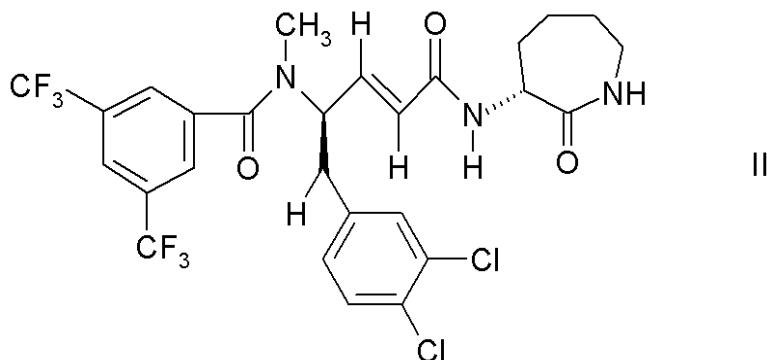
請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項7】

前記式Iの化合物が、式

40

【化4】



で示される化合物である、請求項1に記載の方法。

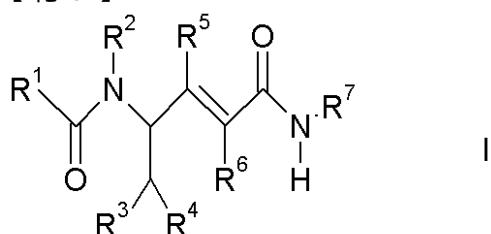
【請求項8】

前記尿失禁が、急迫性尿失禁、緊張性尿失禁、混合型急迫性／緊張性尿失禁または神経性尿失禁である、請求項1から7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項9】

尿失禁の処置のための医薬の製造を目的とした、式I

【化5】



で示される、遊離型または薬学的に許容される塩形態の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

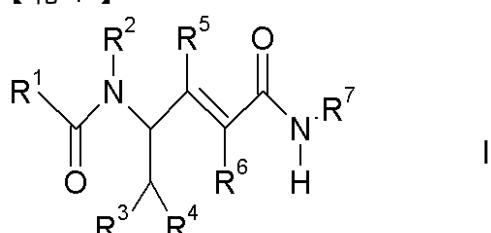
【0001】

本発明は、式Iの化合物に関し、特に、例えば尿失禁における医薬としてのそれらの使用に関する。 30

【0002】

1つの局面にて、本発明は、式I

【化1】



[式中、

R¹は、非置換か、またはハロゲン、C₁-C₇-アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシおよびC₁-C₇-アルコキシの群から選択される1、2または3個の置換基により置換されるフェニルであり、

R²は、水素またはC₁-C₇-アルキルであり、

R³は、非置換か、またはハロゲン、C₁-C₇-アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシおよびC₁-C₇-アルコキシの群から選択される1、2または3個の置換基により置換される水素、C₁-C₇-アルキルまたはフェニルであり、

R⁴は、非置換か、またはハロゲン、C₁-C₇-アルキル、トリフルオロメチル、ヒド 50

ロキシおよびC₁ - C₇ - アルコキシの群から選択される1、2または3個の置換基により置換されるフェニルであるか；または、ナフチル、1H-インドール-3-イルまたは1-C₁-C₇-アルキル-インドール-3-イルであり、

R⁵およびR⁶は、互いに他方と独立して水素またはC₁ - C₇ - アルキルであり、

R⁵およびR⁶のうち少なくとも一方は水素であり、そして

R⁷は、C₃ - C₈ - シクロアルキル、D-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルまたはL-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルである】

で示される、遊離型または薬学的に許容される塩形態の化合物の有効量を対象に投与することを含む、処置の必要な対象における尿失禁を処置する方法を提供する。

【0003】

もう1つの局面にて、本発明は、尿失禁の処置のための医薬の製造を目的とした、遊離型または薬学的に許容される塩形態の上記式Iの化合物の使用を提供する。

【0004】

本発明による尿失禁の処置には、対症療法、すなわち確立された症状の処置、ならびに予防的（防止的）処置が含まれる。

本発明により処置される尿失禁は、例えば、急迫性尿失禁、緊張性尿失禁、混合型急迫性／緊張性尿失禁、または神経性尿失禁（排尿筋不安定（unstable detrusor）および排尿筋過反射、膀胱コンプライアンスの低下、切迫感（sensory urgency）、膀胱に関連した内臓痛）であり得る。

【0005】

本明細書中に用いる用語は、下記の意味を有する：

本明細書中に用いる“C₁ - C₇ - アルキル”は、1から17個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシリルまたはn-ヘプチルを示す。好ましくは、C₁ - C₇ - アルキルは、C₁ - C₄ - アルキル、とりわけメチルまたはエチルであり、よりとりわけメチルである。

【0006】

本明細書中に用いる“ハロ”または“ハロゲン”は、元素周期表の第17族（以前はVII族）に属する元素を示し、例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素であり得る。

【0007】

本明細書中に用いる“ハロフェニル”は、ハロにより一置換されたフェニル、例えば（フルオロ-、クロロ-、プロモ-またはヨード-）フェニル、好ましくはフルオロフェニルまたはクロロフェニル、とりわけ4-フルオロフェニルまたは4-クロロフェニル、よりとりわけ4-クロロフェニルを示す。

【0008】

本明細書中に用いる“ジハロフェニル”は、ハロにより二置換されたフェニル、例えばジクロロフェニル、ジフルオロフェニルまたはクロロフルオロフェニル、好ましくはジクロロフェニルまたはジフルオロフェニル、とりわけ3,4-ジクロロフェニルまたは3,4-ジフルオロフェニル、よりとりわけ3,4-ジクロロフェニルを示す。

【0009】

本明細書中に用いる“トリハロフェニル”は、ハロにより三置換されたフェニル、例えばトリフルオロフェニルまたはトリクロロフェニルを示す。

1-C₁-C₇-アルキル-インドール-3-イルは、例えば1-メチル-インドール-3-イルである。

【0010】

C₃-C₈-シクロアルキル-、および同様にC₅-C₇-シクロアルキル-は、それぞれの場合に、示した数の環炭素原子を有するシクロアルキルラジカルである。故に、C₃-C₈-シクロアルキルは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチルまたはシクロオクチル、好ましくはシクロヘキシリルである。

10

20

30

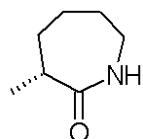
40

50

【0011】

D - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルは、3 位にて (アミノ -) 置換された D (+) - イプシロン - カプロラクタム [D - 3 - アミノ - イプシロン - カプロラクタム = (R) - 3 - アミノ - ヘキサヒドロ - 2 - アゼピノン] から誘導される以下の基

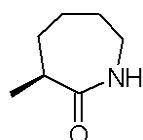
【化2】



10

に相当する。同様に、L - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルは、3 位にて (アミノ -) 置換された L (-) - イプシロン - カプロラクタム [L - 3 - アミノ - イプシロン - カプロラクタム = (S) - 3 - アミノ - ヘキサヒドロ - 2 - アゼピノン] から誘導される基

【化3】



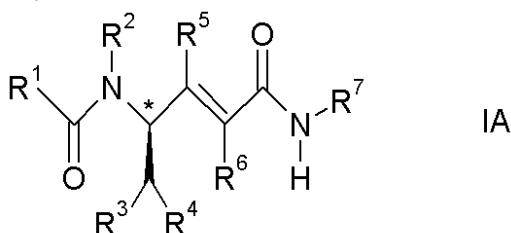
20

に相当する。

【0012】

式 I の化合物は、式 I A

【化4】

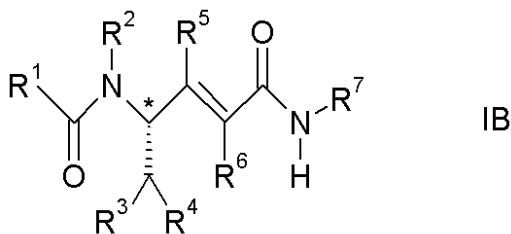


30

[式中、* は R 配置を示す]

または式 I B

【化5】



40

[式中、* は S 配置を示し、ここで R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ は上記のとおりである]

で示され得る。

【0013】

式 I A の化合物は通常、本発明による使用に好ましい。

塩基性基を有する式 I の化合物は、例えば好適な無機酸、例えばハロゲン化水素酸、硫酸またはリン酸との酸付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩またはリン酸塩を形成し得る。酸性基を含む式 I の化合物、塩基との対応する塩はまた、例えば、対応するアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム、カリウムあるい

50

はマグネシウム塩、またはアンモニアあるいは有機アミンとの塩、例えばアンモニウム塩であり得る。

【0014】

本発明は、好ましくは、

R¹ が、フェニル、3,5-ビストリフルオロメチル-フェニルまたは3,4,5-トリメトキシフェニルであり、

R² が、水素またはC₁-C₇-アルキルであり、

R³ が、水素またはフェニルであり、

R⁴ が、フェニル、ハロ-フェニル、ジハロ-フェニル、トリハロ-フェニル、2-ナフチル、1H-インドール-3-イルまたは1-C₁-C₇-アルキル-インドール-3-イルであり、

R⁵ およびR⁶ が、互いに他方と独立して水素またはC₁-C₇-アルキルであり、

R⁵ およびR⁶ のうち少なくとも一方が水素であり、そして

R⁷ が、C₅-C₇シクロアルキル、D-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルまたはL-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルである、

式Iの化合物の使用に関する。

【0015】

本発明は、とりわけ、

R¹ が、3,5-ビストリフルオロメチル-フェニルであり、

R² が、水素、メチルまたはエチルであり、

R³ が、水素またはフェニルであり、

R⁴ が、フェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジクロロ-フェニル、3,4-ジフルオロ-フェニル、3-フルオロ-4-クロロ-フェニル、3,4,5-トリフルオロ-フェニル、2-ナフチル、1H-インドール-3-イルまたは1-メチル-インドール-3-イルであり、

R⁵ およびR⁶ が、互いに他方と独立して水素またはメチルであり、

R⁵ およびR⁶ のうち少なくとも一方が水素であり、そして

R⁷ が、シクロヘキシル、D-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルまたはL-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルである、

式Iの化合物の使用に関する。

20

30

40

【0016】

本発明は、よりとりわけ、

R¹ が、3,5-ビストリフルオロメチル-フェニルであり、

R² が、水素またはメチルであり、

R³ が、水素またはフェニルであり、

R⁴ が、フェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロ-フェニル、2-ナフチル、1H-インドール-3-イルまたは1-メチル-インドール-3-イルであり、

R⁵ およびR⁶ は水素であり、そして

R⁷ は、シクロヘキシル、D-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルまたはL-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルである、

式Iの化合物の使用に関する。

【0017】

式Iの化合物群が以下の下位群のそれぞれから作製されるべきであることを特記する：

(1) R⁷ が、D-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルである式Iの化合物；(2) R⁵ およびR⁶ が水素である式Iの化合物；(3) R¹ が、フェニル、3,5-ビストリフルオロメチル-フェニルまたは3,4,5-トリメトキシフェニルである式Iの化合物；および(4) 遊離型、すなわち塩形態ではない式Iの化合物。

【0018】

式Iの化合物の特定の例には、

(4R)-[N'-メチル-N'-(3,5-ビストリフルオロメチル-ベンゾイル)]-

50

アミノ] - 5 - (1 - メチル - インドール - 3 - イル) - ペント - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、
 (4 R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) -
 アミノ] - 5 - (1 - メチル - インドール - 3 - イル) - ペント - 2 - エン酸 N - [(S) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、
 (4 R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) -
 アミノ] - 5 - (1 - メチル - インドール - 3 - イル) - ペント - 2 - エン酸 N - シクロヘキシル - アミド、
 (4 R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) -
 アミノ] - 5 - (1 - メチル - インドール - 3 - イル) - 2 - メチル - ペント - 2 - エン
10 酸 N - シクロヘキシル - アミド、
 (4 R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) -
 アミノ] - 5 - (1 - メチル - インドール - 3 - イル) - 2 - メチル - ペント - 2 - エン
酸 N - [(R) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、
 (4 R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) -
 アミノ] - 5 - (1 - メチル - インドール - 3 - イル) - 2 - メチル - ペント - 2 - エン
酸 N - [(S) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、
 (4 R) - (N' - メチル - N' - ベンゾイル - アミノ) - 5 - (1 - メチル - インドー²⁰ル - 3 - イル) - 2 - メチル - ペント - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン - カプロ
ラクタム - 3 - イル] - アミド、
 (4 R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) -
 アミノ] - 5 - (ナフサ - 2 - イル) - ペント - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン
- カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、
 (4 R) - (N' - メチル - N' - ベンゾイル) - アミノ - 5 - (ナフサ - 2 - イル) -
 ペント - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド
、
 (4 R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) -
 アミノ] - 5 - (ナフサ - 2 - イル) - 2 - メチル - ペント - 2 - エン酸 N - [(R) - イブ
シロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、
 (4 R) - [N' - メチル - N' - (3, 4, 5 - トリメトキシ - ベンゾイル) - アミノ
] - 5 - (ナフサ - 2 - イル) - 2 - メチル - ペント - 2 - エン酸 N - [(R) - イブ
シロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、
 (4 R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) -
 アミノ] - 5 - (ナフサ - 2 - イル) - 2 - メチル - ペント - 2 - エン酸 N - [(S) - イブ
シロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、
 (4 R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) -
 アミノ] - 5 - (ナフサ - 2 - イル) - 2 - メチル - ペント - 2 - エン酸 N - シクロヘ
キシル - アミド、

【0019】

 (4 R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) -
 アミノ] - 5 - (1 - メチル - インドール - 3 - イル) - ペント - 2 - エン酸 N - [(S) - イブシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、
 (4 R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) -
 アミノ] - 4 - (4 - クロロベンジル) - ブト - 2 - エン酸 N - [(R) - イブシロン
- カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、
 (4 R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) -
 アミノ] - 4 - (4 - クロロベンジル) - ブト - 2 - エン酸 N - [(S) - イブシロン
- カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、
 (4 R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) -
 アミノ] - 4 - (4 - クロロベンジル) - ブト - 2 - エン酸 N - シクロヘキシル - アミ
40
50

ド、

(4R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - ブト - 2 - エン酸 N - シクロヘキシリ - アミド、

(4R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - ブト - 2 - エン酸 N - シクロヘキシリ - アミド、

(4R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - ペント - 2 - エン酸 N - シクロヘキシリアミド、

(4R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 5 - (4 - クロロフェニル) - 2 - メチル - ペント - 2 - エン酸 N - [(R) - イプシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (4 - クロロベンジル) - 2 - メチル - ブト - 2 - エン酸 [(S) - イプシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4R) - [N' - エチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 5 - (4 - クロロフェニル) - ペント - 2 - エン酸 N - [(S) - イプシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

【0020】

(4R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - メチル - ペント - 2 - エン酸 N - シクロヘキシリ - アミド、

(4R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (4 - クロロベンジル) - 3 - メチル - ブト - 2 - エン酸 [(R) - イプシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4R) - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (4 - クロロベンジル) - ブト - 2 - エン酸 N - [(R) - イプシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4R) - 4 - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - ブト - 2 - エン酸 N - [(R) - イプシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4R) - および (4S) - 4 - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (3 - フルオロ - 4 - クロロベンジル) - ブト - 2 - エン酸 N - [(R) - イプシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4R) - および (4S) - 4 - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - ブト - 2 - エン酸 N - [(R) - イプシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4R) - および (4S) - 4 - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (3, 4 - ジブロモベンジル) - ブト - 2 - エン酸 N - [(R) - イプシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4R) - および (4S) - 4 - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (3, 4, 5 - トリフルオロベンジル) - ブト - 2 - エン酸 N - [(R) - イプシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4R) - および (4S) - 4 - [N' - メチル - N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - アミノ] - 4 - (4 - フルオロベンジル) - ブト - 2 - エン酸 N - [(R) - イプシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

(4R) - および (4S) - [N' - (3, 5 - ビストリフルオロメチル - ベンゾイル) - N' - メチル - アミノ] - 5, 5 - ジフェニル - ペント - 2 - エン酸 N - [(S) - イプシロン - カプロラクタム - 3 - イル] - アミド、

10

20

30

40

50

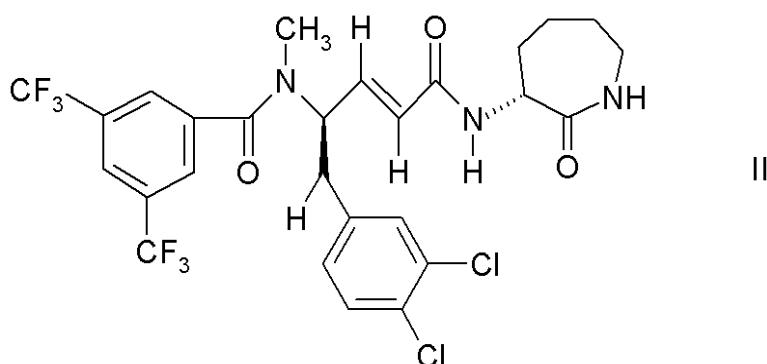
(4S)-4-[N'-メチル-N'-(3,5-ビストリフルオロメチルベンゾイル)アミノ]-4-(3,4-ジクロロベンジル)-ブト-2-エン酸N-[^(R)-イブシロン-カプロラクタム-3-イル]-アミド、
 (4R)-4-[N'-メチル-N'-(3,5-ビストリフルオロメチルベンゾイル)アミノ]-4-(3,4-ジクロロベンジル)-ブト-2-エン酸N-[^(S)-イブシロン-カプロラクタム-3-イル]-アミド、ならびに
 (4S)-4-[N'-メチル-N'-(3,5-ビストリフルオロメチルベンゾイル)アミノ]-4-(3,4-ジクロロベンジル)-ブト-2-エン酸N-[^(S)-イブシロン-カプロラクタム-3-イル]-アミド

が含まれる。

10

【0021】

本発明は、最も重要なことに(4R)-4-[N'-メチル-N'-(3,5-ビストリフルオロメチルベンゾイル)アミノ]-4-(3,4-ジクロロベンジル)-ブト-2-エン酸N-[^(R)-イブシロン-カプロラクタム-3-イル]-アミド、すなわち式【化6】



20

の化合物の使用に関する。

【0022】

遊離型または薬学的に許容される塩形態の式Iの化合物は、国際特許出願WO98/07694に記載のとおりに製造され得る。そこに記載のように、それらはその水和物の形態であり得、および/または他の溶媒、例えば固体の化合物の結晶化に用いられ得る溶媒を含み得る。

30

【0023】

可変基の性質および不斉中心の対応する数、およびまた選択した出発物質および方法により、前記式Iの化合物を、立体異性体の混合物の形態、例えばジアステレオマーの混合物またはエナンチオマーの混合物、例えばラセミ体などで得ることができ、可能であれば、純粋な立体異性体の形態で得ることもできる。前記方法またはいくつかの他の方法により得られるジアステレオマーの混合物を、例えば分別結晶化、蒸留および/またはクロマトグラフィーによる既知の方法で構成要素間の物理化学的相違に基づき、慣習的な方法でエナンチオマーの混合物、例えばラセミ体、または個々のジアステレオマーに分けることができる。有利には、より活性な異性体が分離される。

40

【0024】

前記方法またはいくつかの他の方法により得られるエナンチオマーの混合物、とりわけラセミ体を既知の方法、例えば、微生物の助けを借りた光学活性溶媒からの再結晶化により、クロマトグラフィーにより、および/または光学活性補助物質、例えば塩基、酸またはアルコールとの反応により、ジアステレオマー塩または官能性誘導体、例えばエステルの混合物を形成させ、それらを分け、そして所望のエナンチオマーの遊離させることにより、個々のエナンチオマーに分離できる。有利には、より活性なエナンチオマーが分離される。

【0025】

尿失禁の処置にて、遊離型または薬学的に許容される塩形態の式Iの化合物は、何らか

50

の適した経路、例えば、錠剤またはカプセルの形態で経口的に、例えば注射可能な溶液または懸濁液の形態で非経腸的に、例えば注入可能な溶液または懸濁液で膀胱内に、例えば皮膚パッチの形態で経皮的に、または例えば適当な経鼻送達装置、例えば当技術分野で公知のような経鼻スプレーを用いるエアロゾル形態または他の噴霧化可能剤形で経鼻的に投与され得る。

【0026】

遊離型または塩形態の式Iの化合物は、薬学的に許容される希釈剤または担体と共に医薬組成物で投与され得る。かかる組成物は、国際特許出願WO 98 / 07694に記載のとおり、例えばWO 98 / 07694の実施例AからEに記載のとおりの錠剤、カプセル、注射溶液、注入溶液、あるいは吸入懸濁液、または皮膚パッチであり得、または他の製剤成分および当技術分野で公知の技術を用いて製造され得る。10

【0027】

遊離型または塩形態の式Iの化合物の用量は、様々な因子、例えば活性成分の作用の活性および持続時間、処置される状態の重症度、投与の方法、対象の種、性別、年齢および体重および／またはその個体の状態に依存して変化し得る。通常の場合には、ヒトを含む動物への投与、例えば経口投与についての日用量は、体重約75kgでは、約0.1mgから約1000mg、とりわけ約5mgから約200mgと概算される。その用量は、例えば、単一用量で、または例えば5から100mgのいくつかの分割用量で投与され得る。20

【0028】

尿失禁の処置にて、式Iの化合物またはその塩は、他の薬剤物質と組み合わせて共治療薬として、例えば他の薬剤の治療活性の増強剤として、またはかかる薬剤の必要投与量もしくは副作用の可能性を減ずる手段として用いることができる。該薬剤は同じ組成物中に一緒に存在することができ、または式Iの化合物またはその塩を、他の薬物の前、同時または後に別々の形態で投与することができる。他の薬剤は、例えばオキシブチニン、トルテロジン、プロパンテリン、ダリフェナシンおよびジシクロミンなどの抗コリン作用薬；例えばプロピペリンなどの抗コリン作用薬／カルシウムチャネルアンタゴニスト、例えばプラゾシンおよびドキサゾシンなどのアルファ-アドレナリンアンタゴニスト；例えばクレンブテロール、選択的ベータ3アドレナリンアンタゴニストなどのベータ-アドレナリンアンタゴニスト；例えばベンラファキシンおよびデュロキセチンなどの選択的ノルエピネフリンおよびセロトニン再取り込み阻害剤、例えばレボキセチンなどの選択的ノルエピネフリン取り込み阻害剤；例えばフルオキセチン、パロキセチンおよびセルトラリンなどの選択的セロトニン再取り込み阻害剤；例えばイミプラミン、デシプラミンおよびアミトリピチリンなどの非選択的モノアミン再吸収阻害剤；例えばフルルビプロフェン、イブプロafenおよびCOX-2阻害剤などのプロスタグランジン合成阻害剤；例えばデスマプレシンなどのパソプレシン類似体；例えばピナシジルおよびクロムカリム(cromkalim)などのカリウムチャネルアンタゴニスト；カルシウムチャネルアンタゴニスト；例えばバクロフェンなどのGABA-Bアゴニスト；CGRPアンタゴニスト；ニューロキニン受容体アンタゴニスト；P2Xアンタゴニスト；例えばニトロフルルビプロフェンなどのNO供与体；例えばカプサイシンおよびレシニフェラトキシンなどのタキキニニアゴニスト；バニロイドVR1アンタゴニスト；カンナビノイドアゴニスト；例えばビンポセチンなどのホスホジエステラーゼ-1阻害剤；および、例えばエストラジオールなどのエストロゲンから選択され得る。30

【0029】

尿失禁の処置にて式Iの化合物または上記の組合せの有効性を、(a)上記の用量、好ましくは1日あたり200mgを、一定の期間、例えば2週間、対象へ経口的に投与すること、(b)例えば既知の方法により、例えばBristow SE and Hilton P, Bailliere's Clin. Obstet. Gynecol. 2000, 14:227-249に記載のとおりに、尿意発生時に膀胱を満たす量(膀胱容量)を測定することにより処置期間前および処置期間中に膀胱の測定を行うこと、および／または(c)1日に失禁が起こる回数、夜間頻尿および排尿回数を記録する4050

こと (Bristow and Hilton, op. cit. を参照のこと)、そして (d) 同じ期間にプラゼボの投与により得られる結果を比較することにより証明することができる。

【0030】

上記の障害の処置における式 I の化合物の有用性は、例えば実施例 1 に後記のような刺激を受けた排尿のインビポモデル、または例えば実施例 2 に後記のような単離された排尿筋収縮モデルにて証明され得る。

【0031】

図 1 : 意識のあるモルモットでの 5 - HTP - 刺激を受けた過剰膀胱反応における DN K 3 3 3 の阻害効果。

図 2 : モルモット膀胱由来の縦走筋 - 神経調製物でのサブスタンス P - 刺激を受けた排尿筋収縮性における DN K 3 3 3 の阻害効果。 10

【0032】

本発明は、以下の実施例により説明される。

実施例 :

実施例 1

意識のあるモルモットにおいて、実験パラダイムを適用して、5 - ヒドロキシトリプトファン (5 - HTP、10 mg / kg) の皮下投与を介して排尿を刺激する。排尿頻度および排尿量の両方の測定を、式 II の化合物の効果を定量化するために用いる (Belis, et al 1996)。ビヒクルまたは式 II の化合物 (1 および 3 mg / kg) を、5 - HTP で刺激する 1 時間前に経口投与する。ビヒクルおよび式 II の化合物の効果を、4 から 8 匹の動物で 17 時間かけて評価する。5 - HTP は、対照動物と比較して、排尿頻度 (2.7 倍) および排尿量 (4.5 倍) を著しく増加させる。式 II の化合物は、5 - HTP の刺激による過剰膀胱反応を軽減する。1 および 3 mg / kg の経口投与にて、排尿頻度が 45.4% ± 7.1% および 26.2% ± 7.1%、そして排尿量が 32.9% ± 4.5% および 36.6% ± 6.2%、それぞれ減少する (平均 ± SEM)。その効果は、両投与検定 ($p < 0.05$; RM ANOVA、事後 Tukey 検定 (post-hoc Tukey test)) で統計的に有意である。図 1 も参照のこと。

【表1】

表1：意識のあるモルモットでの5-HTP-刺激を受けた過剰膀胱反応におけるDNK333の阻害効果の一次データ。

排尿頻度 (事象 / 17時間)				5-HTP % 増加	DNK333 % 阻害
動物	対照	5-HTP (10 mg/kg sc)	5-HTP + D NK 333 (1 mg/kg po)		
1F	3	8	5	267	37.5
2F	3	9	3	300	66.7
3F	3	8	5	267	37.5
4F	3	5	3	167	40.0
平均	3.0	7.5	4.0	250.0	45.4
SEM	0.0	0.9	0.6	28.9	7.1
N	4	4	4	4	4
P					0.041
RM ANOVA (事後 Tukey)					
				対 5-HTP	
排尿量 (g / 17時間)				5-HTP % 増加	DNK333 % 阻害
動物	対照	5-HTP (10 mg/kg sc)	5-HTP + D NK 333 (1 mg/kg po)		
1G	2	9	6	450	33.3
2G	3	7	6	233	14.3
3G	2	7	6	350	14.3
4G	5	7	4	140	42.9
平均	3.0	7.5	5.5	293.3	26.2
SEM	0.7	0.5	0.5	67.6	7.1
N	4	4	4	4	4
P					0.027
RM ANOVA (事後 Tukey)					
				対 5-HTP	
平均	3.0	7.5		271.7	
SEM	0.3	0.5		35.0	
N	8	8		8	
P					0.001
RM ANOVA (事後 Tukey)					
				対 新規	
排尿量 (g / 17時間)				5-HTP % 増加	DNK333 % 阻害
動物	対照	5-HTP (10 mg/kg sc)	5-HTP + D NK 333 (1 mg/kg po)		
1F	4.4	28.6	22.4	650	21.7
2F	10.7	24.4	15.4	228	36.9
3F	4.5	19.8	11.4	440	42.4
4F	4	15.1	10.5	378	30.5
平均	5.9	22.0	14.9	423.9	32.9
SEM	1.6	2.9	2.7	87.5	4.5
N	4	4	4	4	4
P					0.045
RM ANOVA (事後 Tukey)					
				対 5-HTP	
排尿量 (g / 17時間)				5-HTP % 増加	DNK333 % 阻害
動物	対照	5-HTP (10 mg/kg sc)	5-HTP + D NK 333 (1 mg/kg po)		
1G	5.1	26.4	16.2	518	38.6
2G	4.9	35	17.9	714	48.9
3G	4.1	19.2	11.6	468	39.6
4G	7.6	17.6	14.2	232	19.3
平均	5.4	24.6	15.0	483.0	36.6
SEM	0.8	4.0	1.4	99.2	6.2
N	4	4	4	4	4
P					0.006
RM ANOVA (事後 Tukey)					
				対 5-HTP	
平均	5.7	23.3		453.4	
SEM	0.8	2.3		62.2	
N	8	8		8	
P					0.001
RM ANOVA (事後 Tukey)					
				対 新規	

【0033】

実施例2

排尿筋収縮性を、モルモット膀胱由来の縦走筋 - 神経調製物で試験する (Mackenzie an

d Burnstock 1984)。器官槽 (organ bath) 研究にて、等尺性収縮応答をサブスタンス P (0.1 nM から 30 μM まで) の累積適用により起こす。サブスタンス P は、濃度依存的方法で収縮を刺激する ($pD_2 = 6.68 \pm 0.23$; 平均 ± SEM; n = 5 調製物)。式 II の化合物 (10 nM、100 nM および 1000 nM) は、サブスタンス P - 惹起収縮反応を競合的に阻害する; シルドプロット分析 (図 2 を参照) は、 pA_2 値 7.97 を示す (勾配: -0.98)。

【0034】

参考文献:

Belis JA, Curley RM, Lang CM (1996) Bladder dysfunction in the spontaneously diabetic male Abyssinian-Hartley guinea-pig. Pharmacology; 53(1):66-70.

10

Mackenzie I, Burnstock G (1984) Neuropeptide action on the guinea-pig bladder; a comparison with the effects of field stimulation and ATP. Eur J Pharmacol; 105(1-2):85-94.

【図面の簡単な説明】

【0035】

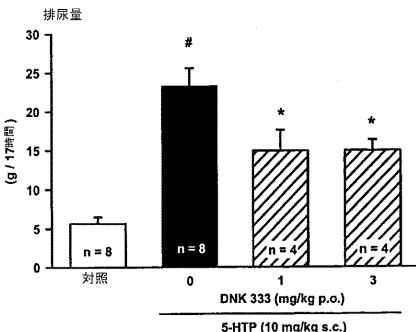
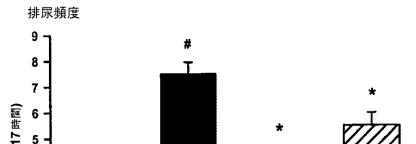
【図 1】意識のあるモルモットでの 5-HTP - 刺激を受けた過剰膀胱反応における DNK333 の阻害効果。

【図 2】モルモット膀胱由来の縦走筋 - 神経調製物でのサブスタンス P - 刺激を受けた排尿筋収縮性における DNK333 の阻害効果。

【図 1】

Figure 1: 意識のあるモルモットでの 5-HTP - 刺激を受けた過剰膀胱反応における DNK333 の阻害効果

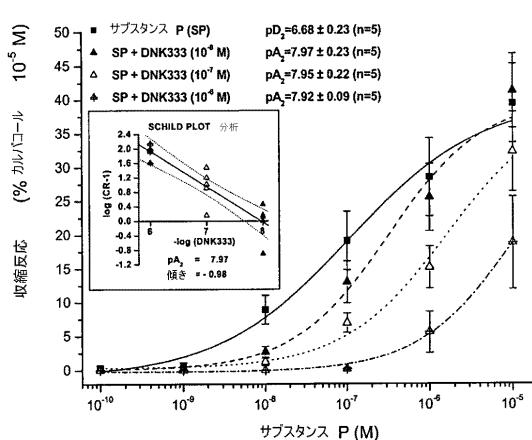
(平均 ± SEM, # P < 0.05 対 対照, * P < 0.05 対 5-HTP, RM ANOVA
事後 Tukey, n = 動物数)



【図 2】

Figure 2: モルモット膀胱由来の縦走筋 - 神経調製物でのサブスタンス P - 刺激を受けた排尿筋収縮性における DNK333 の阻害効果

(平均 ± SEM, n = 調製数)



(平均 ± SEM, n = 調製数)

【手続補正書】

【提出日】平成18年6月28日(2006.6.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

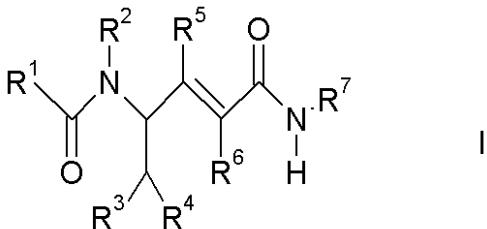
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I

【化1】



[式中、

R¹は、非置換か、またはハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシおよびC₁ - C₇ - アルコキシの群から選択される1、2または3個の置換基により置換されるフェニルであり、

R²は、水素またはC₁ - C₇ - アルキルであり、

R³は、非置換か、またはハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシおよびC₁ - C₇ - アルコキシの群から選択される1、2または3個の置換基により置換される水素、C₁ - C₇ - アルキルまたはフェニルであり、

R⁴は、非置換か、またはハロゲン、C₁ - C₇ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシおよびC₁ - C₇ - アルコキシの群から選択される1、2または3個の置換基により置換されるフェニルであるか；または、ナフチル、1H-インドール-3-イルまたは1-C₁-C₇-アルキル-インドール-3-イルであり、

R⁵およびR⁶は、互いに他方と独立して水素またはC₁ - C₇ - アルキルであり、

R⁵およびR⁶のうち少なくとも一方は水素であり、そして

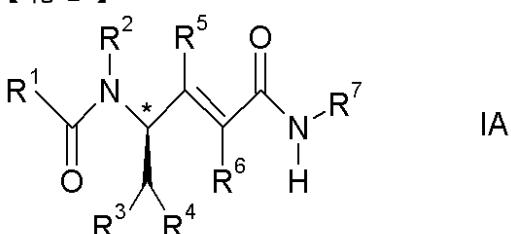
R⁷は、C₃ - C₈ - シクロアルキル、D - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルまたはL - アザシクロヘプタン - 2 - オン - 3 - イルである]

で示される、遊離型または薬学的に許容される塩形態の化合物の有効量を活性成分として含む尿失禁を処置するための医薬組成物。

【請求項2】

前記式Iの化合物が、式IA

【化2】



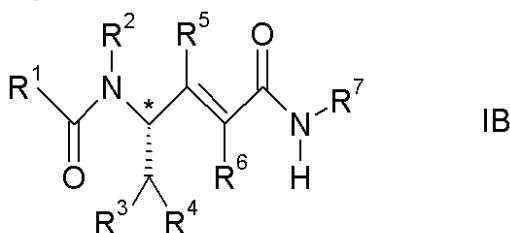
[式中、*は、R配置を示し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、請求項1に記載のとおりである]

で示される化合物である、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記式 I の化合物が、式 I B

【化 3】



[式中、*は、S配置を示し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、請求項1に記載のとおりである]

で示される化合物である、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

R¹が、フェニル、3,5-ビストリフルオロメチル-フェニルまたは3,4,5-トリメトキシフェニルであり、

R²が、水素またはC₁-C₇-アルキルであり、

R³が、水素またはフェニルであり、

R⁴が、フェニル、ハロ-フェニル、ジハロ-フェニル、トリハロ-フェニル、2-ナフチル、1H-インドール-3-イルまたは1-C₁-C₇-アルキル-インドール-3-イルであり、

R⁵およびR⁶は、互いに他方と独立して水素またはC₁-C₇-アルキルであり、

R⁵およびR⁶のうち少なくとも一方は水素であり、そして

R⁷は、C₅-C₇シクロアルキル、D-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルまたはL-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルである、

請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

R¹が、3,5-ビストリフルオロメチル-フェニルであり、

R²が、水素、メチルまたはエチルであり、

R³が、水素またはフェニルであり、

R⁴が、フェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジクロロ-フェニル、3,4-ジフルオロ-フェニル、3-フルオロ-4-クロロ-フェニル、3,4,5-トリフルオロ-フェニル、2-ナフチル、1H-インドール-3-イルまたは1-メチル-インドール-3-イルであり、

R⁵およびR⁶が、互いに他方と独立して水素またはメチルであり、

R⁵およびR⁶のうち少なくとも1個が水素であり、そして

R⁷が、シクロヘキシル、D-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルまたはL-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルである、

請求項4に記載の組成物。

【請求項6】

R¹が、3,5-ビストリフルオロメチル-フェニルであり、

R²が、水素またはメチルであり、

R³が、水素またはフェニルであり、

R⁴が、フェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロ-フェニル、2-ナフチル、1H-インドール-3-イルまたは1-メチル-インドール-3-イルであり、

R⁵およびR⁶は水素であり、そして

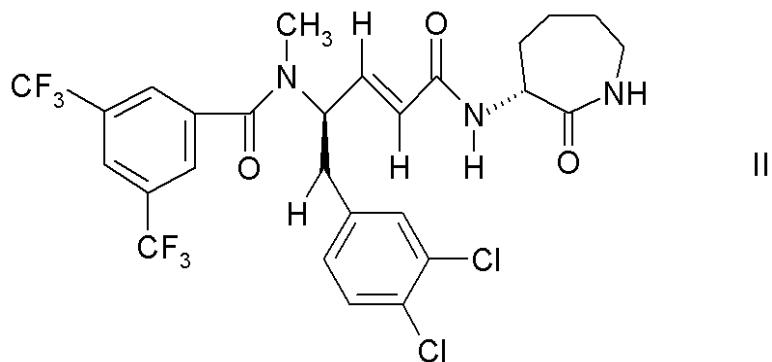
R⁷は、シクロヘキシル、D-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルまたはL-アザシクロヘプタン-2-オン-3-イルである、

請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

前記式Iの化合物が、式II

【化4】



で示される化合物である、請求項1に記載の組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP2004/012081
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/40 A61K31/55 A61K31/165 A61P13/02		
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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/066062 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; FOZARD, JOHN, R; WEBER, ECKHARD; PF) 14 August 2003 (2003-08-14) claim 1 page 2, paragraph 1	1-9
P, X	EP 1 369 129 A (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD) 10 December 2003 (2003-12-10) page 23, paragraph 57 page 18, paragraph 31	1-9
Y	WO 98/07694 A (NOVARTIS AG; GERSPACHER, MARC; VON SPRECHER, ANDREAS; MAH, ROBERT; ROG) 26 February 1998 (1998-02-26) cited in the application page 3, paragraph 5	1-9
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
E earlier document but published on or after the international filing date		
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.		
& document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 April 2005		Date of mailing of the International search report 26/04/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Heller, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP2004/012081

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2002/115666 A1 (DOLLINGER HORST ET AL) 22 August 2002 (2002-08-22) page 2, paragraph 23 page 2, paragraph 27 _____	1-9
Y	US 5 472 978 A (BAKER ET AL) 5 December 1995 (1995-12-05) column 1, lines 7-25 column 1, paragraph 60-65 _____	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2004/012081

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03066062	A	14-08-2003	AU BR CA WO EP	2003244446 A1 0307479 A 2471964 A1 03066062 A1 1476167 A1	02-09-2003 07-12-2004 14-08-2003 14-08-2003 17-11-2004
EP 1369129	A	10-12-2003	CA EP US WO	2440374 A1 1369129 A1 2004082653 A1 02072145 A1	19-09-2002 10-12-2003 29-04-2004 19-09-2002
WO 9807694	A	26-02-1998	AT AU AU BR CA CN CZ DE DE DK WO EP ES HK HU ID IL JP NO NZ PL PT RU SI SK TR TW US ZA	224875 T 721850 B2 4299397 A 9711350 A 2264065 A1 1233238 A ,C 9900581 A3 69715886 D1 69715886 T2 923550 T3 9807694 A1 0923550 A1 2184083 T3 1021372 A1 0001165 A2 18059 A 128631 A 2001503387 T 990786 A 334736 A 331740 A1 923550 T 2185375 C2 923550 T1 22199 A3 9900363 T2 438777 B 6319917 B1 9707493 A	15-10-2002 13-07-2000 06-03-1998 17-08-1999 26-02-1998 27-10-1999 16-06-1999 31-10-2002 15-05-2003 06-01-2003 26-02-1998 23-06-1999 01-04-2003 20-06-2003 28-11-2000 26-02-1998 12-09-2002 13-03-2001 25-03-1999 29-09-2000 02-08-1999 31-01-2003 20-07-2002 28-02-2003 14-02-2000 21-04-1999 07-06-2001 20-11-2001 03-08-1998
US 2002115666	A1	22-08-2002	DE AU CA WO EP JP	10051321 A1 1053702 A 2425164 A1 0232866 A1 1337512 A1 2004513096 T	25-04-2002 29-04-2002 07-04-2003 25-04-2002 27-08-2003 30-04-2004
US 5472978	A	05-12-1995	CA EP WO JP AT AT AU AU CA CA	2110514 A1 0593559 A1 9301169 A2 6509087 T 133657 T 133658 T 664188 B2 2244092 A 2110513 A1 2110725 A1	21-01-1993 27-04-1994 21-01-1993 13-10-1994 15-02-1996 15-02-1996 09-11-1995 11-02-1993 21-01-1993 21-01-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/012081

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5472978	A	DE 69208088 D1	14-03-1996
		DE 69208089 D1	14-03-1996
		EP 0522808 A2	13-01-1993
		EP 0593557 A1	27-04-1994
		EP 0593615 A1	27-04-1994
		WO 9301159 A1	21-01-1993
		WO 9301160 A1	21-01-1993
		WO 9301165 A2	21-01-1993
		IE 922185 A1	13-01-1993
		JP 6509332 T	20-10-1994
		JP 6509090 T	13-10-1994
		US 5610183 A	11-03-1997
		US 5629347 A	13-05-1997
		US 5495047 A	27-02-1996

フロントページの続き

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

(72)発明者 エクハルト・ヴェーバー

スイス、ツェーハー-4054バーゼル、イム・ランゲン・ロー145番

F ターム(参考) 4C034 DE03

4C086 AA01 AA02 BC31 GA16 NA14 ZA02 ZA81