

(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2007-512273**(P2007-512273A)**(43) 公表日 **平成19年5月17日(2007.5.17)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/222 (2006.01)	A 6 1 K 31/222	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 31/196 (2006.01)	A 6 1 K 31/196	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-540275 (P2006-540275)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成16年11月13日 (2004.11.13)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成18年5月26日 (2006.5.26)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/012896		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02005/060955		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成17年7月7日 (2005.7.7)		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
(31) 優先権主張番号	10356112.9	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成15年11月27日 (2003.11.27)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)	(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ベータ-3-アドレノセプター作用薬及びプロスタグランジン代謝に影響を及ぼす活性物質から成る医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、ベータ-3-アドレノセプター作用薬及びプロスタグランジン代謝に介入する薬剤を含む、機能的膀胱障害の治療のための新規組み合わせに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 医薬的に有効な量のNSAIDs及び/又はシクロオキシゲナーゼ阻害剤、特にCOX-2阻害剤、任意にそれらの医薬的に活性な塩の形態のものの中から選択される1種以上の活性物質、及び(b) 医薬的に有効な量の1種以上のベータ-3-アドレノセプター作用薬、任意にそれらの医薬的に活性な塩の形態のもの：を含む、組成物。

【請求項 2】

成分(a)の少なくとも1種が、アセチルサリチル酸、インドメタシン、スリダク、エトドラク、メフェナム酸、トルメチン、ケトロラック、ジクロフェナク、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、ニトロフルルビプロフェン、ピロキシカム、テノキシカム、フェニルブタゾン、アパゾン、ニメスリド、メロキシカム；RS-57067；ABT-963；COX-189；NS-398；SD-8381；セレコキシブ；バルデコキシブ；デラコキシブ；ロフェコキシブ；エトリコキシブ；JTE-522,34)及びそれらの混合物の中から選択される、請求項1記載の組成物。

10

【請求項 3】

成分(b)が、(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-アミノ}-エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート及び/又は(-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸及び/又はそれらの薬理学的に許容される塩及び/又はそれらのエナンチオマーである、請求項1又は2記載の組成物。

20

【請求項 4】

成分(a)が、メロキシカム、アセチルサリチル酸、イブプロフェン及び/又はジクロフェナク又はそれらの薬理学的に許容される塩であり、且つ成分(b)が、(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート及び/又は(-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸及び/又はそれらの医薬的に許容される塩である、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 5】

約0.5mg～約500mgの成分(a)及び約10mg～約750mgの成分(b)を含む、請求項4記載の組成物。

30

【請求項 6】

成分(a)及び成分(b)が、同様の製法で処方される、請求項1～5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 7】

成分(a)及び成分(b)が、異なる製法で処方される、請求項1～5のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 8】

薬剤としての、請求項1～7のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 9】

直腸的、腔的、局所的、経口的、舌下の、鼻腔内の、経皮的又は非経口的投与のための、請求項8記載の組成物。

40

【請求項 10】

前記2種の成分(a)及び(b)の同時投与のための、請求項8又は9記載の組成物。

【請求項 11】

前記2種の成分の少なくとも1種が、少なくとも部分的に遅れて放出される、請求項8又は9記載の組成物。

【請求項 12】

前記2種の成分の少なくとも1種が、少なくとも部分的に即時に放出される、請求項8又は9記載の組成物。

50

【請求項 1 3】

哺乳類における、尿失禁又は過活動膀胱などの機能的膀胱障害、又は尿失禁又は過活動膀胱などの機能的膀胱障害に関連する中枢神経系の疾患又は障害の治療のための薬剤を調製するための、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の組成物の使用。

【請求項 1 4】

前記機能的膀胱障害が、尿失禁、急迫性尿失禁、緊張性尿失禁、混合性尿失禁、他の形態の尿失禁及び/又は過活動膀胱を含む群から選択される、請求項 1 3 記載の使用。

【請求項 1 5】

請求項 1 3 又は 1 4 記載の機能的膀胱障害を治療するための薬剤を調製するための、請求項 1、2、5、9、1 1 又は 1 2 のいずれか 1 項に記載の成分 (a) を含み、成分 (b) を含まない組成物と、請求項 1、3、9、1 1 又は 1 2 のいずれか 1 項に記載の成分 (b) を含み、成分 (a) を含まない第二の組成物との、組み合わせ使用。 10

【請求項 1 6】

哺乳類における、尿失禁又は過活動膀胱などの機能的膀胱障害、又は尿失禁又は過活動膀胱などの機能的膀胱障害に関連する中枢神経系の疾患又は障害を治療する方法であって、該哺乳類に請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の組成物を投与することを含む、方法。

【請求項 1 7】

前記機能的膀胱障害が、尿失禁、急迫性尿失禁、緊張性尿失禁、混合性尿失禁、他の形態の尿失禁及び/又は過活動膀胱を含む群から選択される、請求項 1 6 記載の方法。 20

【発明の詳細な説明】**【発明の詳細な説明】****【0 0 0 1】**

本発明は、有痛性機能的膀胱障害の治療のための新規活性物質の組み合わせを記載する。本発明では、少なくとも1種のベータ-3-アドレノセプター作用薬及びプロスタグランジン代謝に影響を及ぼす少なくとも1種の活性物質から成る医薬的活性物質の組み合わせが提案される。

【0 0 0 2】**〔先行技術〕**

尿失禁の発生率は、高齢化統計の変化の結果として常に上昇している。それにもかかわらず、該患者の大部分は未だに治療されていないか、又は不適切に治療されている。尿路の慢性感染などの医学的結果とは別に、該患者の尿失禁は、苦痛という高い心理的な負担と関連する。1億人の高齢者が尿失禁を発症していると推定される。 30

下部尿路は、膀胱、尿道、関連する筋肉及び懸垂器の靱帯から成る。膀胱の目的は、尿を貯蔵して排除することである。貯蔵機能を行うための重要な因子は、膀胱の筋肉（排尿筋）の弛緩のみならず、膀胱の頸部及び尿道の平滑筋によって、さらに尿道及び骨盤底の横紋筋によっても提供される閉鎖機構でもある。膀胱を空にしている（排尿）間、排尿筋は収縮し、尿道及び骨盤底は弛緩して膀胱の括約筋が開く。これらのプロセスは、副交感神経系、交感神経系及び体細胞神経系による複雑な制御を必要とする。

【0 0 0 3】

膀胱の機能的問題は、それらの病因論、診断及び治療の異なる疾患の異種群である。国際禁制学会(International Continence Society)(ICS)の標準化推奨では、尿失禁は、客観的に検出可能であり、且つ社会問題及び衛生問題を構成する尿の不随意性損失として定義されている。一般的に、尿失禁は、貯蔵期中の膀胱内圧力の無意識的上昇があるときにのみ起こる。これは、排尿筋の非制限的収縮（急迫性尿失禁）、又は尿道の閉鎖機構の失敗（緊張性尿失禁）の結果として起こり得る。 40

ICSの定義では、過活動膀胱(OAB)は、排尿するための抵抗できない強制的要求を特徴とし、これは急迫性尿失禁と関連していてもしていなくてもよく、通常は高頻度の排尿及び夜間排尿と関連し得る。病態生理学的に、この病気は、充填期中の不随意性収縮に基づいており、その原因は、事実上、神経性又は非神経性（特発性）であり得る。 50

急迫性尿失禁は、排尿するための抵抗できない衝動及び尿の不随意性損失を特徴とする。

緊張性尿失禁は、尿の不随意性損失を特徴とし、一般的に腹腔内圧力が上昇した瞬間に起こる。これは、例えば、物を持ち上げ、咳をし、くしゃみをし、走っているとき、同時に排尿筋活動がない場合に起こりうる。尿の損失は、膀胱及び骨盤底の括約筋の機能不全並びに懸垂器の解剖学的欠陥の可変性組み合わせの結果として起こる。結果として、尿道の閉鎖圧力が低すぎ、自制のできない結果となる。純粋な緊張性尿失禁は、女性、特に出産したことのある女性で起こることが多い。男性では、この形態の尿失禁は、通常前立腺切除後又は他の小骨盤に対する外科的措置後にのみ観察される。

【0004】

10

いわゆる混合性失禁では、患者は緊張性尿失禁及び急迫性尿失禁の両症候を患う。同じように、発症するのは主に女性である。

種々の形態の機能的膀胱障害、特に緊張性尿失禁、急迫性尿失禁、混合性尿失禁又は過活動膀胱（急迫性尿失禁を伴う又は伴わない過活動膀胱）を治療するために、種々の治療アプローチが有用である。

急迫性尿失禁を治療するため、WHOは抗コリン薬（抗ムスカリン薬）を推奨している。しかし、これらの使用は、これら薬剤は中程度にのみ有効であり、特にこれら薬剤が口腔乾燥、目の遠近調節障害、便秘及び中枢神経作用（めまい、疲労、混乱）などの重篤な副作用を有するために制限される。

緊張性尿失禁は、主に伝統的且つ外科的手段で治療される。現在まで、有用な一般的に好適な薬物療法は無かった。プソイドエフェドリン及びフェニルプロパノールアミンなどのアルファ-アドレノセプター作用薬は、低度の緊張性尿失禁の治療で、非常にささやかであるが何らかの効果を示している。欠点は、それらが尿道の筋肉に対して選択性を持たず、高血圧、頻脈、不整脈、睡眠障害、頭痛及び震えなどの多くの副作用を有することである。

20

混合性尿失禁の治療は、議論の余地のある主題であり、緊張性尿失禁部分を治療するための侵襲性手段と、急迫性尿失禁部分を治療するための薬物療法との組み合わせを含む。

尿失禁の他形態は、神経性失禁、排尿筋過反射又は尿道下憩室炎である。尿路感染も尿失禁になり得る。

【0005】

30

1995年の中期以来、選択的ベータ-3-アドレノセプター作用薬も尿失禁の治療に有望であると報告されている（EP 0 958 835）。ベータ-3-レセプターの刺激は、排尿筋の弛緩に非常に重要な刺激なので、急迫性尿失禁の患者に選択的ベータ-3-アドレノセプターを使用すると、尿の貯蔵期中の不随意性排尿筋収縮の減少又は予防になる。ベータ-3-アドレノセプター作用薬のテストは、それらが非常に有効でありながら優れた耐久性を有することを示している。さらに、それらの活性は、膀胱の貯蔵期に制限され、且つ膀胱を空にするときはいかなる残尿も蓄積することなく妨害しないことを保証すべきである。

同様に、過活動膀胱の治療に有用な選択肢は限られたもののみである。該治療のより少ないがよく確立されている形態は、活性物質として抗ムスカリン含有薬剤も含む。

【0006】

40

膀胱の機能障害の調節に対する別の興味深いアプローチは、プロスタグランジン生合成における薬剤処置である。プロスタグランジンは、排尿反射の内因性変調における重大な役割を担うために現れる。プロスタグランジン生合成における増加は、慢性膀胱閉塞症でも観察されている。この知見及び他の知見を考慮して、プロスタグランジン生合成に影響を及ぼす活性物質は、重要性が着実に増加している。この点において代表的な活性物質の群は、非ステロイド系抗炎症性化合物、略してNSAIDsである。これらの化合物は、シクロオキシゲナーゼ(COX)酵素と相互作用し、これらはCOX-1及びCOX-2として生じ、且つプロスタグランジンの合成に重要である。特に重要なのは酵素COX-2であり、従って、それとプロスタグランジン生合成に介入するCOX-2阻害剤である。

【0007】

50

〔 発明の課題 〕

原因が複雑且つ異質であることが分かっている種々の形態の尿失禁の治療における多くの有望なアプローチ及び進歩にもかかわらず、効率的且つ優れた耐容性のある療法の開発は難題を残している。

本発明は、尿失禁の治療に貢献することを試みる。好ましくは、本発明は緊張性尿失禁、急迫性尿失禁、混合性尿失禁又は過活動膀胱（急迫性尿失禁を伴う又は伴わない過活動膀胱）の治療に適する。

内在している疾患の治療を促進する手法で、NSAIDs又はシクロオキシゲナーゼ阻害剤の利点と、ベータ-3-アドレノセプター作用薬の利点とを組み合わせることを意図する医薬組成物を提案する。

10

【 0 0 0 8 】

〔 発明の説明 〕

本発明では、活性成分として（a）医薬的に有効な量のNSAID及び/又はシクロオキシゲナーゼ阻害剤、及び（b）医薬的に有効な量の少なくとも1種のベータ-3-アドレノセプター作用薬を含有する新規な医薬組成物を提供する。

a) 活性成分

好ましい実施態様の説明では、以後、いくつかの専門用語が明瞭さのために使用される。この専門用語は、記載される実施態様及び同様の目的のために同様の様式で働いて同様の結果を達成する全ての技術的な均等物を含むものとする。任意の医薬的に活性な化合物が開示又はクレームされている程度まで、生体内生産される全ての活性代謝物が包含されることを明白に意図しており、且つその化合物がそのエナンチオマー、ジアステレオマー又は互変異性形態で存在し得る場合、すべてのエナンチオマー、ジアステレオマー又は互変異性体が包含されることを明白に意図している。当然、薬理学的に最も有効且つ最も副作用がない異性体が好ましい。薬理学的に許容されるそれらの塩も含まれる。この説明の主題である各化合物の医薬的に活性な塩の例は、それに限定しないが、有機及び無機の酸及び塩基を含む医薬的に許容される酸又は塩基から調製される塩を含む。好ましい化合物が塩基性の場合、塩は医薬的に許容される酸から調製してもよい。最も好ましい塩を選択するとき、又は塩又は中性化合物のどちらを使用するのかを明白にするときは、とりわけ生体利用効率、製造の容易さ、加工性及び寿命などの特性を考慮する。好適な医薬的に許容される酸は、酢酸、ベンゼンスルホン酸（ベシレート）、安息香酸、p-プロモフェニルスルホン酸、樟脳スルホン酸、炭酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸（メシレート）、ムチン酸、硝酸、シュウ酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などを含む。医薬的に許容される塩の例は、それに限定しないが、酢酸塩、安息香酸塩、ヒドロキシ酪酸塩、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、ブチン-1,4-ジオエート、カプロン酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、二水素リン酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキシン-1,6-ジオエート、ヒドロキシ安息香酸塩、ヨウ化物、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、一水素リン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、シュウ酸塩、フェニル酪酸塩、フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、プロパンスルホン酸塩、プロピオル酸塩、プロピオン酸塩、ピロリン酸塩、ピロ硫酸塩、セバシン酸塩、スベリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、キシレンスルホン酸塩などを含む。

20

30

40

【 0 0 0 9 】

完全性が必要な限りにおいては、先行技術が言及している化合物の合成方法及びそれらの用量は、対応する点で言及している先行技術を参照することによって明白に含められる。

COX-2阻害剤は、シクロオキシゲナーゼ阻害剤として特に好ましい。本明細書の範囲内

50

では、シクロオキシゲナーゼ阻害剤又はCOX阻害剤という用語を並行して用いる。同じことをCOX-1阻害剤又はCOX-2阻害剤に適用する。選択的COX-2阻害剤によって意味されるのは、酵素COX-2におけるその阻害活性が酵素COX-1におけるよりも大きい化合物である。以下は、シクロオキシゲナーゼにおける効果を有するNSAIDsの群：

aa)アセチルサリチル酸、ab)インドメタシン、ac)スリンダク、ad)エトドラク、ae)メフェナム酸、af)トルメチン、ag)ケトロラック、ah)ジクロフェナク、ai)イブプロフェン、aj)ナプロキセン、ak)フェノプロフェン、al)ケトプロフェン、am)オキサプロジン、an)フルルビプロフェン、ao)ニトロフルルビプロフェン、ap)ピロキシカム、aq)テノキシカム、ar)フェニルブタゾン、as)アパゾン、at)ニメスリド及び医薬的に許容されるそれらの塩からの好適な活性物質の好ましい例である。好ましい例は、アセチルサリチル酸、イブプロフェン、ジクロフェナク、インドメタシン、ナプロキセン、フルルビプロフェン及び/又はニトロフルルビプロフェンである。

10

【0010】

選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤の好ましい例は、以下：au)メロキシカム；av)RS-57067（化学名：6-[[5-(4-クロロベンゾイル)-1,4-ジメチル-1H-ピロール-2-イル]メチル]-3(2H)-ピリダジノン）；aw)ABT-963（化学名：2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-(9CI)-3(2H)-ピリダジノン）；ax)COX-189（化学名：2-(2,4-ジクロロ-6-メチル-アニリノ)-4-エチルフェニル)-酢酸）；ay)NS-398（化学名：N-(2-シクロヘキシル-4-ニトロフェニル)メタンスルホンアミド）；az)SD-8381（化学名：(S)-6,8-ジクロロ-2-(トリフルオロメチル)-2H-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸）；ba)セレコキシブ；bb)パルデコキシブ；bc)デラコキシブ；bd)ロフェコキシブ；be)エトリコキシブ(MK-663)；bf)JTE-522（化学名：5-メチル-3-フェニル-4-p-メチルスルホニルフェニル-イソキサゾール）として挙げられる。メロキシカムが好ましい。

20

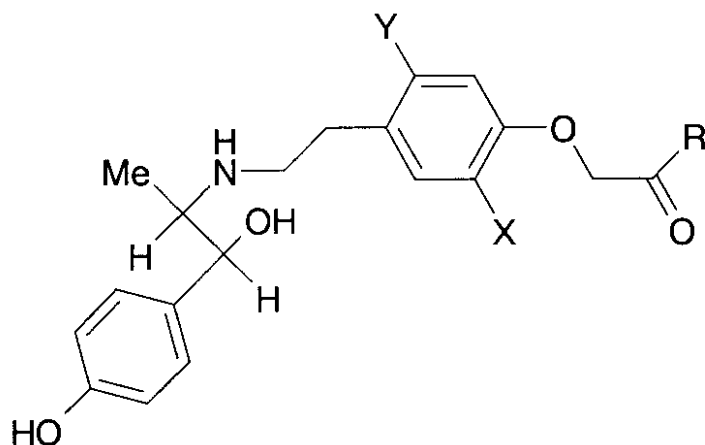
上記に挙げられている各化合物を、上記の少なくとも1種の亜適応症を含む尿失禁、特に緊張性尿失禁、急迫性尿失禁、混合性尿失禁又は過活動膀胱の治療に用いてもよい。

【0011】

第2の成分は、1種以上のベータ-3-アドレノセプター作用薬を含む。これは、好ましくは以下の群：

【化1】

30



40

式中、

1) X = Br、Y = H、R = OH

2-[2-ブromo-4-[2-[[[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸、

2) X = Cl、Y = H、R = OH

2-[2-クロロ-4-[2-[[[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸、

3) X = Y = Cl、R = OH

50

2-[2,5-ジクロロ-4-[2-[[[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸、

4) X = Y = H、R = OH

2-[4-[2-[2-[[[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]-2,5-ジメチルフェノキシ]酢酸、

5) X = OH ; Y = H ; R = OH

2-[2-ヒドロキシ-4-[2-[[[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]酢酸、

6) X = Cl ; Y = H、R = OEt

エチル-2-[2-クロロ-4-[2-[[[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]アセテート、 10

7) X = Cl ; Y = Cl、R = OEt

エチル-2-[2,5-ジクロロ-4-[2-[[[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ]エチル]フェノキシ]アセテート、

8) X = Me ; Y = Me、R = OEt

(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート、

9) X = Me ; Y = Me、R = OH

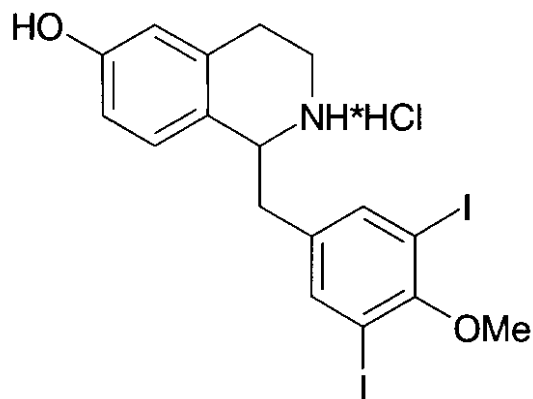
(-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸、 20

から選択され、上記化合物1～9の詳細は、WO 00/02846で見出すことができる。

【 0 0 1 2 】

【 化 2 】

10)

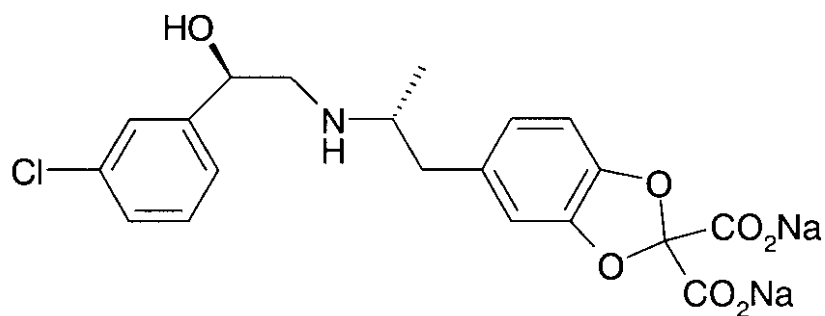


30

この物質のさらに詳細な情報は、J. Med. Chem. 44 (2001) 1456で見出すことができる。

【 0 0 1 3 】

【化 3】
11)



10

ニナトリウム - ([R,R]-5-2-[[2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ]プロピル)-1,3-ベンゾジオキソール-2,2-ジカルボキシレート

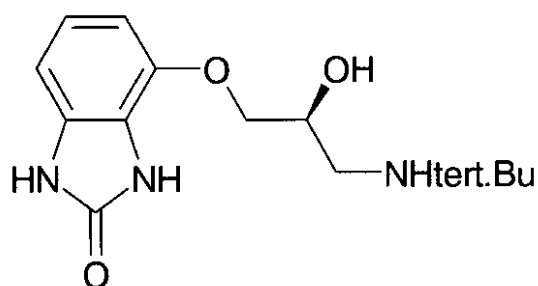
この物質のさらに詳細な情報は、J. Med. Chem. 44 (2001) 1456又はJournal of Urology 165 (2001) 240で見出すことができる。

20

【 0 0 1 4 】

【化 4】

12)



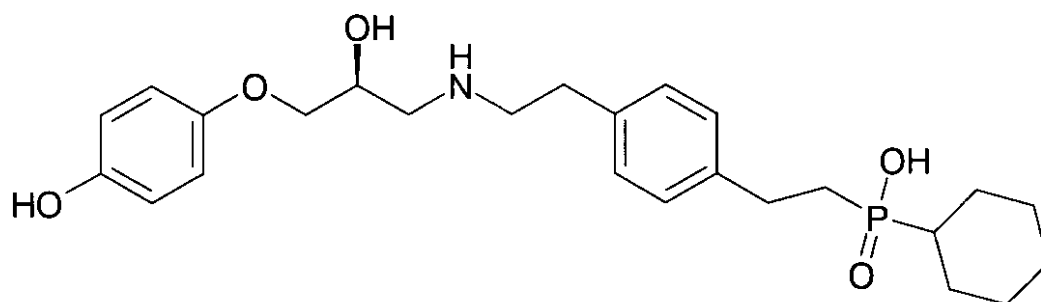
40

CGP 12177Aとしても知られているこの物質のさらに詳細な情報は、Journal of Urology 165 (2001) 240又はJ. Med. Chem. 44 (2001) 1456で見出すことができる。

【 0 0 1 5 】

【化5】

13)



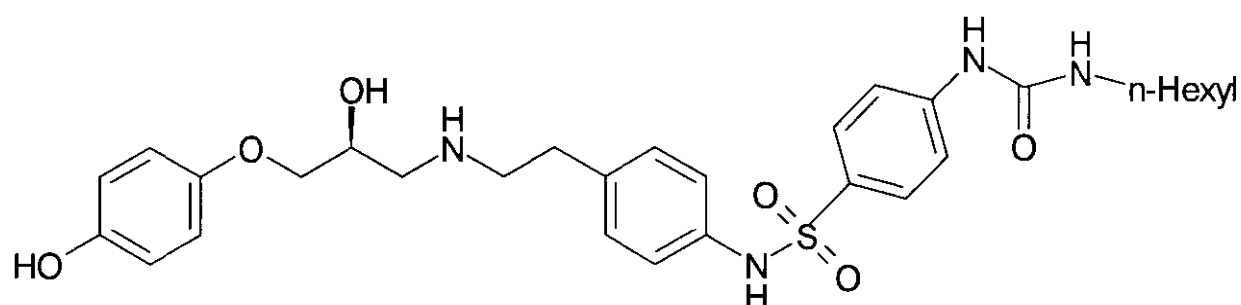
10

SB 226552としても知られているこの物質のさらに詳細な情報は、J. Med. Chem. 44 (2001) 1456で見出すことができる。

【0016】

【化6】

14)



20

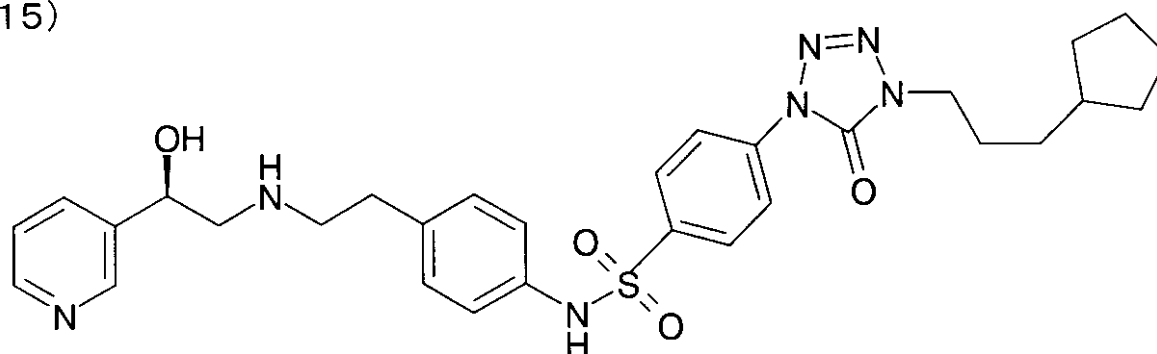
L755507としても知られているこの物質のさらに詳細な情報は、J. Med. Chem. 44 (2001) 1456で見出すことができる。

30

【0017】

【化7】

15)



40

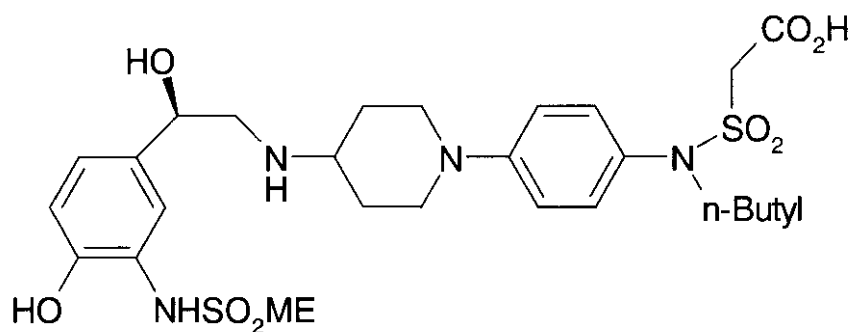
L 770664としても知られているこの物質のさらに詳細な情報は、J. J. Med. Chem. 44 (2001) 1456で見出すことができる。

50

【 0 0 1 8 】

【 化 8 】

16)



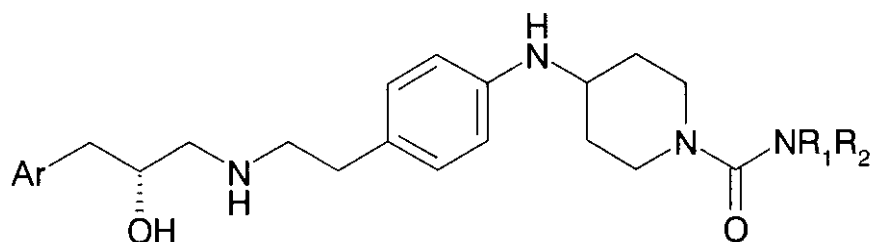
10

この物質のさらに詳細な情報は、J. Med. Chem. 44 (2001) 1456又はBioorg. Med. Chem. Lett. 9 (2001) 2045で見出すことができる。

【 0 0 1 9 】

【 化 9 】

17)



20

(式中、

1) Ar = 4-OHPh-O、R1 = オクチル、R2 = H

2) Ar = 4-OH,3-メチルスルホニルアミドフェニル-O、R1 = 2,5-ジFベンジル、R2 = H

3) Ar = 4-OH,3-メチルスルホニルアミドフェニル、R1 = 2,5-ジFベンジル、R2 = H。)

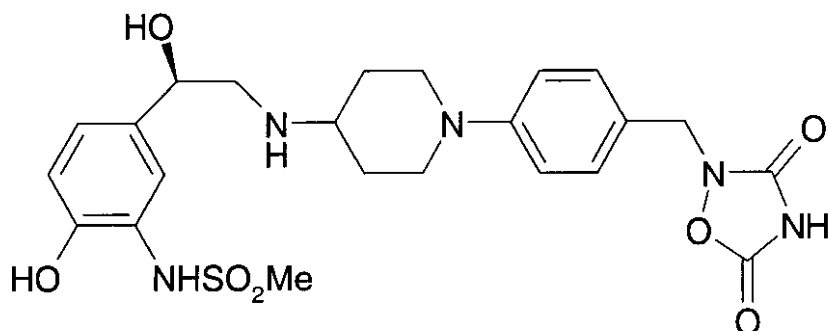
30

この物質のさらに詳細な情報は、Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2000) 3123で見出すことができる。

【 0 0 2 0 】

【 化 1 0 】

18)



40

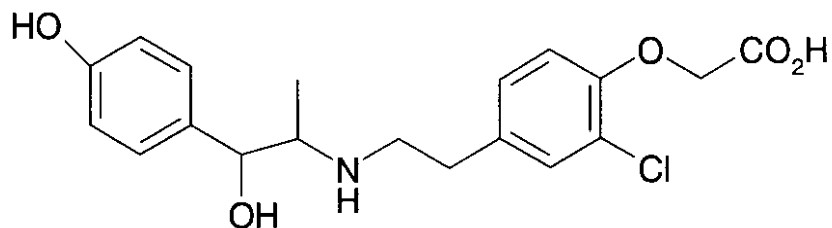
この物質のさらに詳細な情報は、Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 981で見出すことができる。

【 0 0 2 1 】

50

【化 1 1】

19)



10

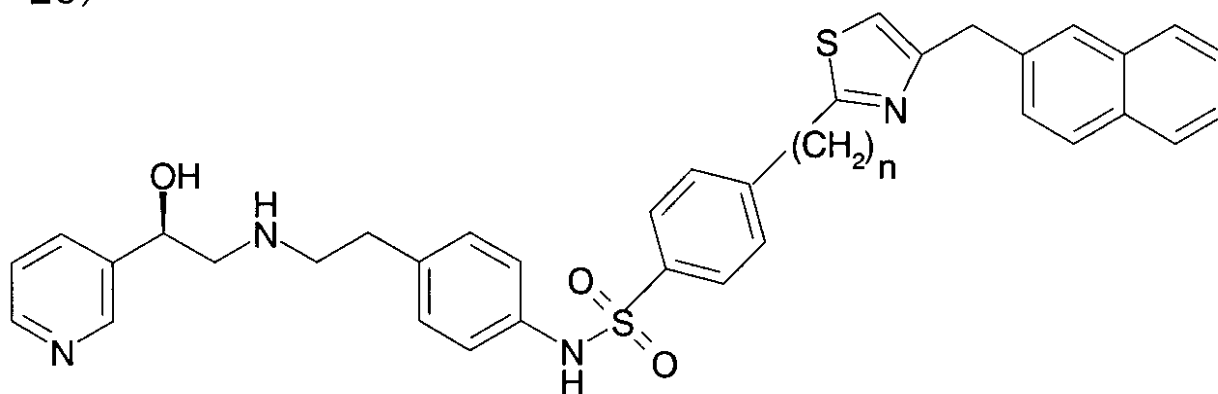
2-[2-クロロ-4-(2-{[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)フェノキシ]酢酸

この物質のさらに詳細な情報は、Med. Chem. 46 (2003) 105で見出すことができる。

【0 0 2 2】

【化 1 2】

20)



20

n = 0 又は 1

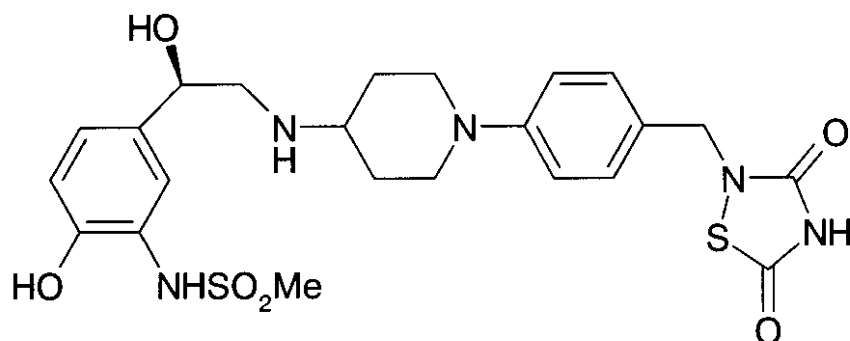
30

この物質のさらに詳細な情報は、Bioor. Med. Chem. Lett. 10 (2000) 1971で見出すことができる。

【0 0 2 3】

【化 1 3】

21)



40

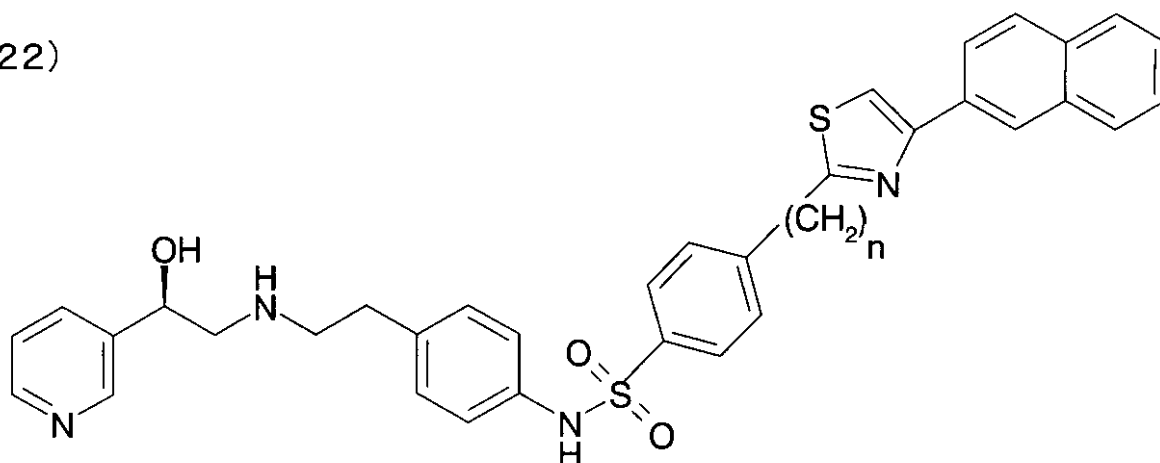
この物質のさらに詳細な情報は、Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 757で見出すことができる。

【0 0 2 4】

50

【化 1 4】

22)



10

 $n = 0$ 又は 1

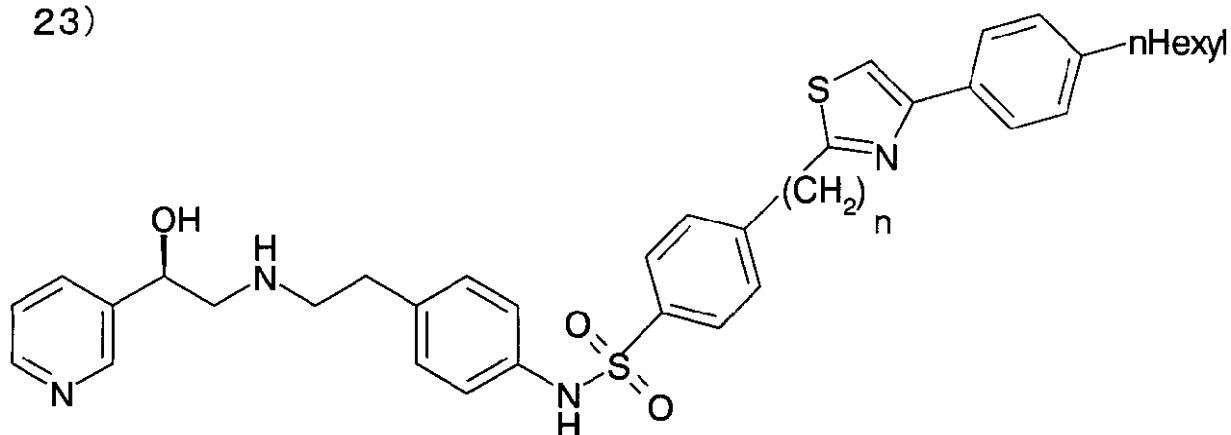
この物質のさらに詳細な情報は、Bioor. Med. Chem. Lett. 10 (2000) 1971で見出すことができる。

【 0 0 2 5】

20

【化 1 5】

23)



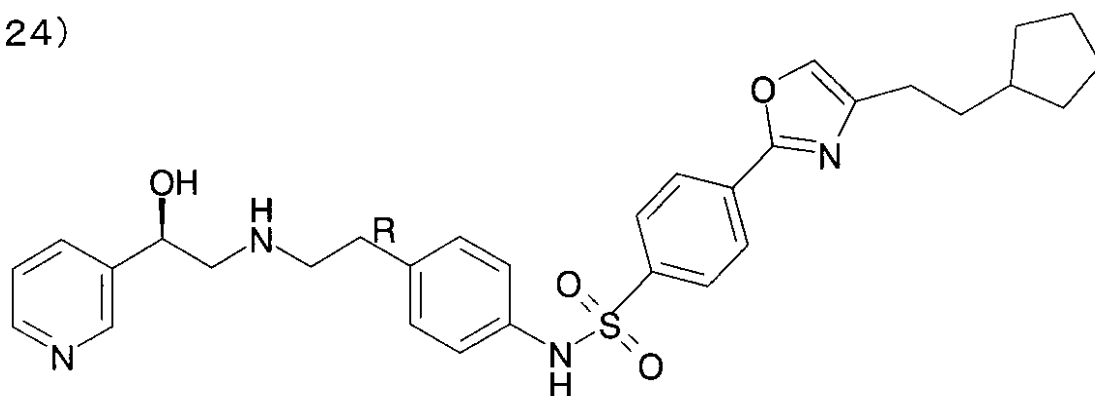
30

この物質のさらに詳細な情報は、Bioor. Med. Chem. Lett. 10 (2000) 1971で見出すことができる。

【 0 0 2 6】

【化 1 6】

24)



40

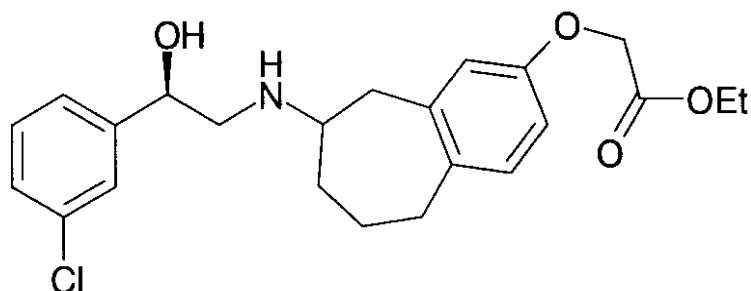
この物質のさらに詳細な情報は、Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000) 1531で見出すことができる。

50

【 0 0 2 7 】

【 化 1 7 】

25)



10

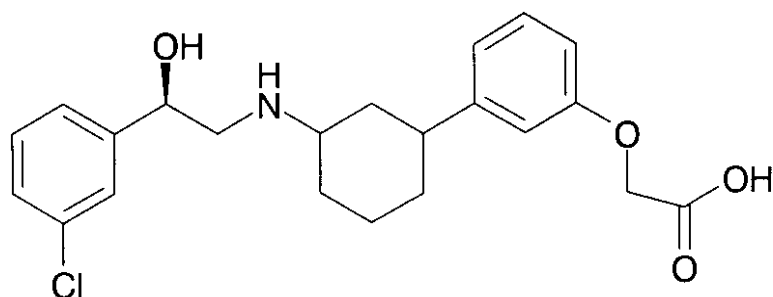
FK175

エチル[R-(R*,S*)]-[[8-[[2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-2-イル]オキシ]-アセテート,ハイドロクロライド。

【 0 0 2 8 】

【 化 1 8 】

26)



30

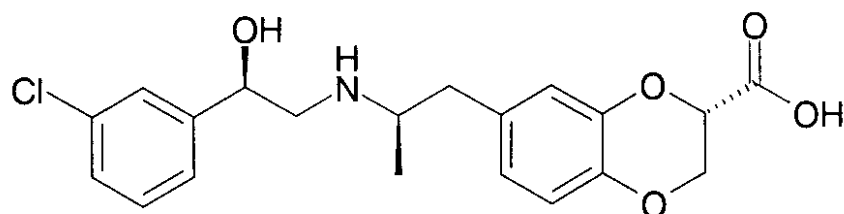
GS-332

[1S-[1アルファ,3ベータ(S*)]]-3-[3-[[2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]アミノ]シクロヘキシル]フェノキシ]-酢酸,一ナトリウム塩、

【 0 0 2 9 】

【 化 1 9 】

27)



40

N-5984としても知られているこの化合物のさらに詳細な情報は、文献で見出すことができる。

【 0 0 3 0 】

50

28) 2-(3-{[2-(3-クロロフェニル)-2R-ヒドロキシ]-エチルアミノ}フェニル)フラン-3-カルボン酸。この化合物のさらに詳細な情報は、文献で見出すことができる。

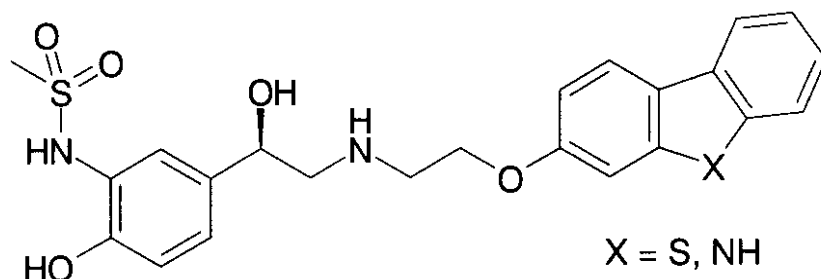
29) 2-(3-{[2-(3-クロロフェニル)-2R-ヒドロキシ]-エチルアミノ}フェニル)チオフェン-3-カルボン酸。この化合物のさらに詳細な情報は、文献で見出すことができる。

【0031】

【化20】

30)

10



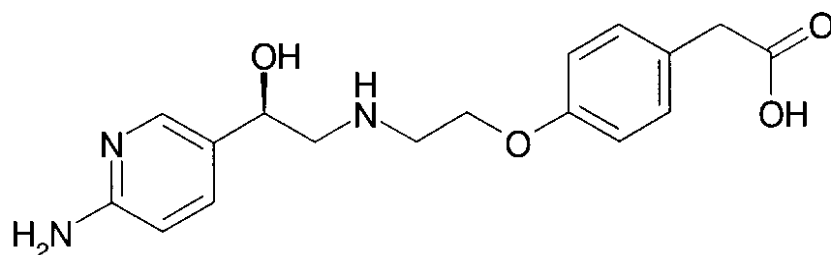
SB-418790としても知られているこの化合物のさらに詳細な情報は、文献で見出すことができる。

20

【0032】

【化21】

31)



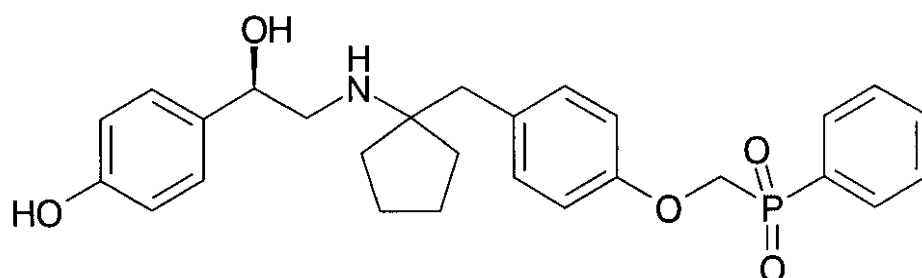
30

CP-331684としても知られているこの化合物のさらに詳細な情報は、文献で見出すことができる。

【0033】

【化22】

32)



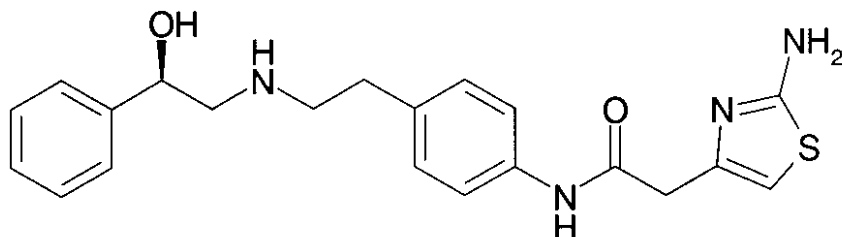
40

SB-251023としても知られているこの化合物のさらに詳細な情報は、文献で見出すことができる。

【0034】

【化 2 3】

33)



10

この化合物、(R)-2-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[2-(ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]アセトニトリルのさらに詳細な情報は、文献W0 03/037881で見出すことができる。

【0035】

34)

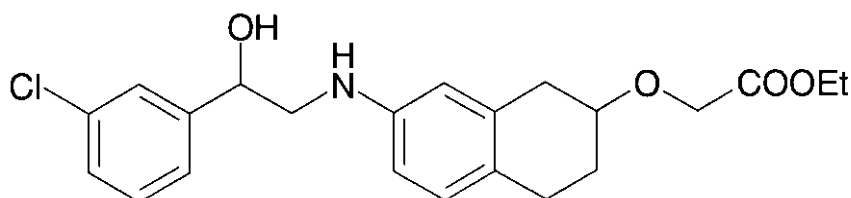
(S)-4-[2-ヒドロキシ-3-[[2-[4-(5-カルバモイル-2-ピリジリオキシ)フェニル]-1,1-ジメチル-エチル]アミノ]-プロポキシ]-カルバゾール(LY 377604)。

【0036】

【化 2 4】

20

35)



この化合物はSR 58611という名称でも知られている。

30

【0037】

最も好ましくは、

(-)-エチル-2-[4-(2-{{(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル}アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート、

(-)-エチル-2-[4-(2-{{(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル}アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート-モノハイドロクロライド、

(-)-2-[4-(2-{{(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル}アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸

又は他のそれらの薬理学的に許容される塩である。

ベータ-3-アドレノセプター作用薬の特に興味深い例は、(-)-エチル-2-[4-(2-{{(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル}アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート又は(-)-2-[4-(2-{{(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル}アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸、そのエナンチオマー、他のそのジアステレオマー、及びその薬理学的に活性な塩である。

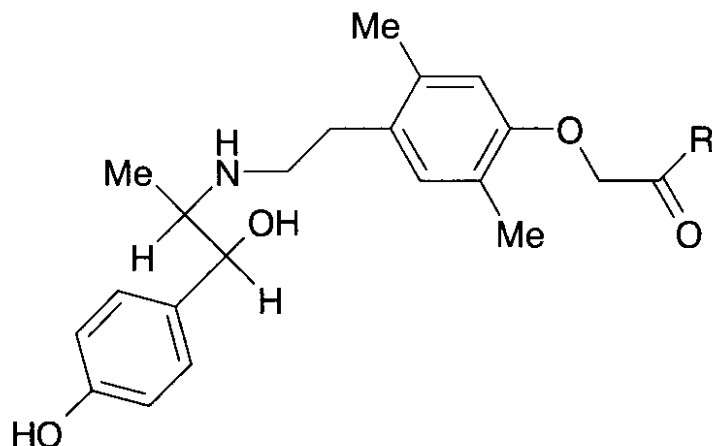
40

これら化合物は、W0 00/02846又はW0 2003024916に開示されている。

【0038】

これら最後の2つの化合物は次式 I I で表され、いずれの矛盾があった場合にも上記の名称より、この式が優先するものとする。

【化 2 5】



10

(式中、R = 0-エチル：(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート、好ましくは一水和物、

式中、R = OH：(-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸。)

20

【0039】

特に好ましい組み合わせは、(a)及び(b)から選択される以下の各可能な組み合わせを含む。

(a) メロキシカム、アセチルサリチル酸、ジクロフェナク及び/又はイブプロフェン及び
(b) 少なくとも1種の以下の化合物：(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート、(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート-モノヒドロクロライド、(-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸又はそれらの任意の他の薬理的に許容される塩又はそれらの任意の活性代謝物。

30

【0040】

本発明は、以下のあらゆる組み合わせ：(aa, 1); (ab, 1); (ac, 1); (ad, 1); (ae, 1); (af, 1); (ag, 1); (ah, 1); (ai, 1); (aj, 1); (ak, 1); (al, 1); (am, 1); (an, 1); (ao, 1); (ap, 1); (aq, 1); (ar, 1); (as, 1); (at, 1); (au, 1); (av, 1); (aw, 1); (ax, 1); (ay, 1); (az, 1); (ba, 1); (bb, 1); (bc, 1); (bd, 1); (be, 1); (bf, 1); (aa, 2); (ab, 2); (ac, 2); (ad, 2); (ae, 2); (af, 2); (ag, 2); (ah, 2); (ai, 2); (aj, 2); (ak, 2); (al, 2); (am, 2); (an, 2); (ao, 2); (ap, 2); (aq, 2); (ar, 2); (as, 2); (at, 2); (au, 2); (av, 2); (aw, 2); (ax, 2); (ay, 2); (az, 2); (ba, 2); (bb, 2); (bc, 2); (bd, 2); (be, 2); (bf, 2); (aa, 3); (ab, 3); (ac, 3); (ad, 3); (ae, 3); (af, 3); (ag, 3); (ah, 3); (ai, 3); (aj, 3); (ak, 3); (al, 3); (am, 3); (an, 3); (ao, 3); (ap, 3); (aq, 3); (ar, 3); (as, 3); (at, 3); (au, 3); (av, 3); (aw, 3); (ax, 3); (ay, 3); (az, 3); (ba, 3); (bb, 3); (bc, 3); (bd, 3); (be, 3); (bf, 3); (aa, 4); (ab, 4); (ac, 4); (ad, 4); (ae, 4); (af, 4); (ag, 4); (ah, 4); (ai, 4); (aj, 4); (ak, 4); (al, 4); (am, 4); (an, 4); (ao, 4); (ap, 4); (aq, 4); (ar, 4); (as, 4); (at, 4); (au, 4); (av, 4); (aw, 4); (ax, 4); (ay, 4); (az, 4); (ba, 4); (bb, 4); (bc, 4); (bd, 4); (be, 4); (bf, 4); (aa, 5); (ab, 5); (ac, 5); (ad, 5); (ae, 5); (af, 5); (ag, 5); (ah, 5); (ai, 5); (aj, 5); (ak, 5); (al, 5); (am, 5); (an, 5); (ao, 5); (ap, 5); (aq, 5); (ar, 5); (as, 5); (at, 5); (au, 5); (av, 5); (aw, 5); (ax, 5); (ay, 5); (az, 5); (ba, 5); (bb, 5); (bc, 5); (bd, 5); (be, 5); (bf, 5); (aa, 6); (ab, 6); (ac, 6); (ad, 6); (ae, 6); (af, 6); (ag, 6); (ah, 6); (ai, 6); (aj, 6); (ak, 6); (al, 6); (am, 6); (a

40

50

n,6); (ao,6); (ap,6); (aq,6); (ar,6); (as,6); (at,6); (au,6); (av,6); (aw,6); (ax,6); (ay,6); (az,6); (ba, 6); (bb, 6); (bc, 6); (bd, 6); (be, 6); (bf, 6); (aa, 7); (ab, 7); (ac, 7); (ad, 7); (ae, 7); (af, 7); (ag, 7); (ah, 7); (ai, 7); (aj, 7); (ak,7); (al, 7); (am,7); (an,7); (ao,7); (ap,7); (aq,7); (ar,7); (as,7); (at,7); (au,7); (av,7); (aw,7); (ax,7); (ay,7); (az,7); (ba, 7); (bb, 7); (bc, 7); (bd, 7); (be, 7); (bf, 7); (aa, 8); (ab, 8); (ac, 8); (ad, 8); (ae, 8); (af, 8); (ag, 8); (ah, 8); (ai, 8); (aj, 8); (ak,8); (al, 8); (am,8); (an,8); (ao,8); (ap,8); (aq,8); (ar,8); (as,8); (at,8); (au,8); (av,8); (aw,8); (ax,8); (ay,8); (az,8); (ba, 8); (bb, 8); (bc, 8); (bd, 8); (be, 8); (bf, 8); (aa, 9); (ab, 9); (ac, 9); (ad, 9); (ae, 9); (af, 9); (ag, 9); (ah, 9); (ai, 9); (aj, 9); (ak,9); (al, 9); (am,9); (an,9); (ao,9); (ap,9); (aq,9); (ar,9); (as,9); (at,9); (au,9); (av,9); (aw,9); (ax,9); (ay,9); (az,9); (ba, 9); (bb, 9); (bc, 9); (bd, 9); (be, 9); (bf, 9); (aa, 10); (ab, 10); (ac, 10); (ad, 10); (ae, 10); (af, 10); (ag, 10); (ah, 10); (ai, 10); (aj, 10); (ak,10); (al, 10); (am,10); (an,10); (ao,10); (ap,10); (aq,10); (ar,10); (as,10); (at,10); (au,10); (av,10); (aw,10); (ax,10); (ay,10); (az,10); (ba, 10); (bb, 10); (bc, 10); (bd, 10); (be, 10); (bf, 10); (aa, 11); (ab, 11); (ac, 11); (ad, 11); (ae, 11); (af, 11); (ag, 11); (ah, 11); (ai, 11); (aj, 11); (ak,11); (al, 11); (am,11); (an,11); (ao,11); (ap,11); (aq,11); (ar,11); (as,11); (at,11); (au,11); (av,11); (aw,11); (ax,11); (ay,11); (az, 11); (ba, 11); (bb, 11); (bc, 11); (bd, 11); (be, 11); (bf, 11); (aa, 12); (ab, 12); (ac, 12); (ad, 12); (ae, 12); (af, 12); (ag, 12); (ah, 12); (ai, 12); (aj, 12); (ak,12); (al, 12); (am,12); (an,12); (ao,12); (ap,12); (aq,12); (ar,12); (as,12); (at,12); (au,12); (av,12); (aw,12); (ax,12); (ay,12); (az,12); (ba, 12); (bb, 12); (bc, 12); (bd, 12); (be, 12); (bf, 12); (aa, 13); (ab, 13); (ac, 13); (ad, 13); (ae, 13); (af, 13); (ag, 13); (ah, 13); (ai, 13); (aj, 13); (ak,13); (al, 13); (am,13); (an,13); (ao,13); (ap,13); (aq,13); (ar,13); (as,13); (at,13); (au,13); (av,13); (aw,13); (ax,13); (ay,13); (az,13); (ba, 13); (bb, 13); (bc, 13); (bd, 13); (be, 13); (bf, 13); (aa, 14); (ab, 14); (ac, 14); (ad, 14); (ae, 14); (af, 14); (ag, 14); (ah, 14); (ai, 14); (aj, 14); (ak,14); (al, 14); (am,14); (an,14); (ao,14); (ap,14); (aq,14); (ar,14); (as,14); (at,14); (au,14); (av,14); (aw,14); (ax,14); (ay,14); (az,14); (ba, 14); (bb, 14); (bc, 14); (bd, 14); (be, 14); (bf, 14); (aa, 15); (ab, 15); (ac, 15); (ad, 15); (ae, 15); (af, 15); (ag, 15); (ah, 15); (ai, 15); (aj, 15); (ak,15); (al, 15); (am,15); (an,15); (ao, 15); (ap,15); (aq,15); (ar,15); (as,15); (at,15); (au,15); (av,15); (aw,15); (ax,15); (ay,15); (az,15); (ba, 15); (bb, 15); (bc, 15); (bd, 15); (be, 15); (bf, 15); (aa, 16); (ab, 16); (ac, 16); (ad, 16); (ae, 16); (af, 16); (ag, 16); (ah, 16); (ai, 16); (aj, 16); (ak,16); (al, 16); (am,16); (an,16); (ao,16); (ap,16); (aq,16); (ar,16); (as,16); (at,16); (au,16); (av,16); (aw,16); (ax,16); (ay,16); (az,16); (ba, 16); (bb, 16); (bc, 16); (bd, 16); (be, 16); (bf, 16); (aa, 17); (ab, 17); (ac, 17); (ad, 17); (ae, 17); (af, 17); (ag, 17); (ah, 17); (ai, 17); (aj, 17); (ak,17); (al, 17); (am,17); (an,17); (ao,17); (ap,17); (aq,17); (ar,17); (as,17); (at,17); (au,17); (av,17); (aw,17); (ax,17); (ay,17); (az,17); (ba, 17); (bb, 17); (bc, 17); (bd, 17); (be, 17); (bf, 17); (aa, 18); (ab, 18); (ac, 18); (ad, 18); (ae, 18); (af, 18); (ag, 18); (ah, 18); (ai, 18); (aj, 18); (ak,18); (al, 18); (am,18); (an,18); (ao,18); (ap,18); (aq,18); (ar,18); (as,18); (at, 18); (au,18); (av,18); (aw,18); (ax,18); (ay,18); (az,18); (ba, 18); (bb, 18); (bc, 18); (bd, 18); (be, 18); (bf, 18); (aa, 19); (ab, 19); (ac, 19); (ad, 19); (ae, 19); (af, 19); (ag, 19); (ah, 19); (ai, 19); (aj, 19); (ak,19); (al, 19); (am,19); (an,19); (ao,19); (ap,19); (aq,19); (ar,19); (as,19); (at,19); (au,19); (av,19); (aw,19); (ax,19); (ay,19); (az,19); (ba, 19); (bb, 19); (bc, 19); (bd,

19); (be, 19); (bf, 19); (aa, 20); (ab, 20); (ac, 20); (ad, 20); (ae, 20); (af, 20); (ag, 20); (ah, 20); (ai, 20); (aj, 20); (ak,20); (al, 20); (am,20); (an,20); (ao,20); (ap,20); (aq,20); (ar,20); (as,20); (at,20); (au,20); (av,20); (aw,20); (ax,20); (ay,20); (az,20); (ba, 20); (bb, 20); (bc, 20); (bd, 20); (be, 20); (bf, 20); (aa, 21); (ab, 21); (ac, 21); (ad, 21); (ae, 21); (af, 21); (ag, 21); (ah, 21); (ai, 21); (aj, 21); (ak,21); (al, 21); (am,21); (an,21); (ao,21); (ap, 21); (aq,21); (ar,21); (as,21); (at,21); (au,21); (av,21); (aw,21); (ax,21); (ay, 21); (az,21); (ba, 21); (bb, 21); (bc, 21); (bd, 21); (be, 21); (bf, 21); (aa, 22); (ab, 22); (ac, 22); (ad, 22); (ae, 22); (af, 22); (ag, 22); (ah, 22); (ai, 22); (aj, 22); (ak,22); (al, 22); (am,22); (an,22); (ao,22); (ap,22); (aq,22); (10 ar,22); (as,22); (at,22); (au,22); (av,22); (aw,22); (ax,22); (ay,22); (az,22); (ba, 22); (bb, 22); (bc, 22); (bd, 22); (be, 22); (bf, 22); (aa, 23); (ab, 23); (ac, 23); (ad, 23); (ae, 23); (af, 23); (ag, 23); (ah, 23); (ai, 23); (aj, 23); (ak,23); (al, 23); (am,23); (an,23); (ao,23); (ap,23); (aq,23); (ar,23); (as,23); (at,23); (au,23); (av,23); (aw,23); (ax,23); (ay,23); (az,23); (ba, 23); (bb, 23); (bc, 23); (bd, 23); (be, 23); (bf, 23); (aa, 24); (ab, 24); (ac, 24); (ad, 24); (ae, 24); (af, 24); (ag, 24); (ah, 24); (ai, 24); (aj, 24); (ak,24); (al, 2 4); (am,24); (an,24); (ao,24); (ap,24); (aq,24); (ar,24); (as,24); (at,24); (au, 24); (av,24); (aw,24); (ax,24); (ay,24); (az,24); (ba, 24); (bb, 24); (bc, 24); (bd, 24); (be, 24); (bf, 24); (aa, 25); (ab, 25); (ac, 25); (ad, 25); (ae, 25); 20 (af, 25); (ag, 25); (ah, 25); (ai, 25); (aj, 25); (ak,25); (al, 25); (am,25); (an,25); (ao,25); (ap,25); (aq,25); (ar,25); (as,25); (at,25); (au,25); (av,25); (aw,25); (ax,25); (ay,25); (az,25); (ba, 25); (bb, 25); (bc, 25); (bd, 25); (be, 25); (bf, 25); (aa, 26); (ab, 26); (ac, 26); (ad, 26); (ae, 26); (af, 26); (ag, 26); (ah, 26); (ai, 26); (aj, 26); (ak,26); (al, 26); (am,26); (an,26); (ao,26); (ap,26); (aq,26); (ar,26); (as,26); (at,26); (au,26); (av,26); (aw,26); (ax,26); (ay,26); (az,26); (ba, 26); (bb, 26); (bc, 26); (bd, 26); (be, 26); (bf, 26); (aa, 27); (ab, 27); (ac, 27); (ad, 27); (ae, 27); (af, 27); (ag, 27); (ah, 27); (ai, 27); (aj, 27); (ak,27); (al, 27); (am,27); (an,27); (ao,27); (ap,27); (aq,2 7); (ar,27); (as,27); (at,27); (au,27); (av,27); (aw,27); (ax,27); (ay,27); (az, 30 27); (ba, 27); (bb, 27); (bc, 27); (bd, 27); (be, 27); (bf, 27); (aa, 28); (ab, 28); (ac, 28); (ad, 28); (ae, 28); (af, 28); (ag, 28); (ah, 28); (ai, 28); (aj, 28); (ak,28); (al, 28); (am,28); (an,28); (ao,28); (ap,28); (aq,28); (ar,28); (as,28); (at,28); (au,28); (av,28); (aw,28); (ax,28); (ay,28); (az,28); (ba, 28); (bb, 28); (bc, 28); (bd, 28); (be, 28); (bf, 28); (aa, 29); (ab, 29); (ac, 29); (ad, 29); (ae, 29); (af, 29); (ag, 29); (ah, 29); (ai, 29); (aj, 29); (ak,29); (al, 29); (am,29); (an,29); (ao,29); (ap,29); (aq,29); (ar,29); (as,29); (at,29); (au,29); (av,29); (aw,29); (ax,29); (ay,29); (az,29); (ba, 29); (bb, 29); (bc, 29); (bd, 29); (be, 29); (bf, 29); (aa, 30); (ab, 30); (ac, 30); (ad, 30); (ae, 30); (af, 30); (ag, 30); (ah, 30); (ai, 30); (aj, 30); (ak,30); (al, 30); (am,30 40); (an,30); (ao,30); (ap,30); (aq,30); (ar,30); (as,30); (at,30); (au,30); (av,30); (aw,30); (ax,30); (ay,30); (az,30); (ba, 30); (bb, 30); (bc, 30); (bd, 30); (be, 30); (bf, 30); (aa, 31); (ab, 31); (ac, 31); (ad, 31); (ae, 31); (af, 31); (ag, 31); (ah, 31); (ai, 31); (aj, 31); (ak,31); (al, 31); (am,31); (an,31); (ao, 31); (ap,31); (aq,31); (ar,31); (as,31); (at,31); (au,31); (av,31); (aw,31); (ax,31); (ay,31); (az,31); (ba, 31); (bb, 31); (bc, 31); (bd, 31); (be, 31); (bf, 31); (aa, 32); (ab, 32); (ac, 32); (ad, 32); (ae, 32); (af, 32); (ag, 32); (ah, 32); (ai, 32); (aj, 32); (ak,32); (al, 32); (am,32); (an,32); (ao,32); (ap,32); (aq,32); (ar,32); (as,32); (at,32); (au,32); (av,32); (aw,32); (ax,32); (ay,32); (az,32); (ba, 32); (bb, 32); (bc, 32); (bd, 32); (be, 32); (bf, 32); (aa, 33); 50

(ab, 33); (ac, 33); (ad, 33); (ae, 33); (af, 33); (ag, 33); (ah, 33); (ai, 33); (aj, 33); (ak, 33); (al, 33); (am, 33); (an, 33); (ao, 33); (ap, 33); (aq, 33); (ar, 33); (as, 33); (at, 33); (au, 33); (av, 33); (aw, 33); (ax, 33); (ay, 33); (az, 33); (ba, 33); (bb, 33); (bc, 33); (bd, 33); (be, 33); (bf, 33); (aa, 34); (ab, 34); (ac, 34); (ad, 34); (ae, 34); (af, 34); (ag, 34); (ah, 34); (ai, 34); (aj, 34); (ak, 34); (al, 34); (am, 34); (an, 34); (ao, 34); (ap, 34); (aq, 34); (ar, 34); (as, 34); (at, 34); (au, 34); (av, 34); (aw, 34); (ax, 34); (ay, 34); (az, 34); (ba, 34); (bb, 34); (bc, 34); (bd, 34); (be, 34); (bf, 34); (aa, 35); (ab, 35); (ac, 35); (ad, 35); (ae, 35); (af, 35); (ag, 35); (ah, 35); (ai, 35); (aj, 35); (ak, 35); (al, 35); (am, 35); (an, 35); (ao, 35); (ap, 35); (aq, 35); (ar, 35); (as, 35); (at, 35); (au, 35); (av, 35); (aw, 35); (ax, 35); (ay, 35); (az, 35); (ba, 35); (bb, 35); (bc, 35); (bd, 35); (be, 35); (bf, 35)を含むことを明白に示す。

10

【0041】

b) 用量

尿失禁のための2種の活性物質の適量を決定するためには、例えば、患者の年齢及び体重、疾患の性質と段階及び化合物の効能などの種々の基本的条件を考慮しなければならない。これは当業者の能力の範囲内であると考えられ、その成分について現存する文献を参考にして適量に到達することができる。指定された用量は、調整局面の終了後の用量に関する。

20

以後与えられる用量は、指定した範囲内のすべての数値、整数及び分数の両方を明白に含む。データは成人に関するものである。小児の用量は少なくともよい。

1日に1回又は1日に2回より多く（例えば、1日に3、4、5又は6回）投与する用量も明白にここに包含される。

ヒトにおけるシクロオキシゲナーゼ阻害剤の好ましい経口的用量は、1日及び体重1kg当たり0.1mg～200mg、好ましくは1日及び体重1kg当たり1mg～50mg、及び最も好ましくは1日及び体重1kg当たり1mg～10mgである。

上記の各化合物の静脈的用量は、経口的投与よりも10因子、好ましくは100因子低くてもよい。

ある場合では、さらに少量でも十分であり、他の場合ではさらに多くの総量が必要になり得る。

30

1日の総量は、治療計画によって1回で服用するか、又は数回で服用してもよい。治療計画が、服用と服用の間を1日より長い間隔で処方してもよい。

この第1成分（a）の用量の選択は、患者に安心を与える量である。

本発明の組み合わせの1日量は、望ましくは、成分（a）が活性物質メロキシカムの場合は、約0.5mg～約50mgを含む。好ましくは、各成分量は、約1～約25mgの活性物質を含む。

アセチルサリチル酸の好ましい1日量は、0.1mg～4,000mg、好ましくは10mg～2,000mgである。

イブプロフェンの好ましい1日量は、0.1mg～6,000mg、好ましくは10mg～3,000mgである。

40

ジクロフェナク、例えばジクロフェナク-ナトリウムの好ましい1日量は、0.1mg～500mg、好ましくは10mg～250mgである。

この投与形態は、1回又は数回で半分又は全量が投与される完全な1日量を可能にする。本発明は、1日に1回又は1日に2回より多い（例えば、1日に3、4、5又は6投与）投与も明白に含む。

第2成分の用量と治療計画（すなわち、1日の1、2、3又はそれ以上の服用）は、第1成分の用量の選択と関連してすでに言及した因子に依存する。

第2成分（ベータ-3-作用薬）の成人の平均的1日量は、1日当たり約1mg～1,000mg、好ましくは10mg～約750mg、好ましくは5～120mg、さらに好ましくは10～100mgで、1回以上の服用で投与される。この服用は好ましくは経口的に投与される。静脈的投与は、好ましく

50

は経口的投与より10因子、さらに好ましくは100因子低い。

【0042】

c) 処方

本発明の組成物は、活性成分と好適なキャリアとの組み合わせを含有する医薬組成物で簡便に投与してもよい。該医薬組成物は、当技術分野で周知の方法で調製してもよく、周知のキャリアを含む。一般的に認知されている教科書は、この目的のために当業者が入手可能である。

本発明の組成物は、非経口的（例えば、静脈内、腹腔内、皮下又は筋肉内注射で）、局所的、経口的、鼻腔内、腔内的、経皮的、直腸に、肺又は鼻吸入によって投与してもよいが、経口投与が特に好ましい。経口製剤のうち、胃液に耐久性のあるものが好ましい。従って、胃液に耐久性のあるカプセル又は錠剤が好ましく、両者の場合、これは胃液に耐久性のあるコーティングで達成され得る。当業者は、先行技術の胃液に耐久性のある製剤に関する使用説明書を見つけるだろう。

10

【0043】

種々の処方選択肢について以下に述べる。当業者は、これらから好適な処方を選択することができる。

経口治療投与のためには、本発明の組成物を1種以上のキャリアと併用し、嚥下用の錠剤、バツカル錠剤、舌下錠剤、糖衣錠、噴霧剤、粉末剤、香錠、被覆錠剤、顆粒剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、ロゼンジ剤、チューインガム、食品などの形態で使用し得る。

20

粉末剤は、例えば活性物質の粒子を好適な大きさに粉碎することによって調製することができる。

希釈粉末剤は、粉末化した物質をラクトースなどの無毒のキャリア材料と共に細かく粉碎し、それを粉末剤として供給することによって調製することができる。この目的のための他の好適なキャリア材料はスターチ又はマンニトールなどの他の炭水化物である。これらの粉末剤は、任意に、調味剤、保存剤、分散剤、着色剤及び他の薬理学的補助剤を含んでよい。

カプセル剤は、上述した種類の粉末剤又は他の粉末剤から調製することができ、これら粉末剤をカプセル、好ましくはゼラチンカプセルに入れて、該カプセルを閉じる。

先行技術から公知の潤滑剤をカプセル内に導入するか、又はカプセルの2つのパーツを閉じるのに使用することもできる。経口摂取するときのカプセル剤の効力は、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム及び他の物質などの崩壊物質又は可溶化物質の添加によって高めることができる。活性物質は、カプセル中に固体としてのみならず、懸濁した状態、例えば界面活性物質を用いて植物油、ポリエチレングリコール又はグリセロールなどでも存在し得る。

30

【0044】

錠剤は、例えば粉末化した混合物を圧縮し、それを顆粒に加工することによって調製することができる。錠剤は、種々の賦形剤、例えばスターチ、ラクトース、スクロース、グルコース（例えば腔錠用）、塩化ナトリウム、溶解又は注入するための錠剤用尿素、アミロース、上述した種々のタイプのセルロースなどを含むことができる。グリセロール又はスターチを保湿剤として使用してもよい。

40

使用する崩壊剤は、例えば、スターチ、アルギン酸、アルギン酸カルシウム、ペクチン酸、粉末化寒天、ホルムアルデヒドゼラチン、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、過酸化マグネシウム及びアミロースでよい。

使用され得る抗崩壊剤又は溶解抑制剤は、例えば、スクロース、ステアリン、固体パラフィン（好ましくは50～52 の範囲の融点を有する）、ココアバター及び硬化脂肪を含む。

他の崩壊剤は、コーンスターチ、ポテトスターチ、アルギン酸などでよい。

好適な吸収促進剤は、とりわけ、第四級アンモニウム化合物、ラウリル硫酸ナトリウム

50

及びサポニンを含む。

例えば、エーテルを結合剤分配剤として使用し、セチルアルコール、グリセロールモノステアレート、スターチ、コーンスターチ、ラクトース、湿潤剤（例えば、エアロゾルOT、Pluronic、Tweens）、トラガカントゴム、アラビアゴム、ゼラチンなどを吸水剤又は崩壊促進剤として使用することができる。

スクロース、フルクトース、ラクトース又はアスパルテームを甘味剤として使用し、ペパーミント、ウィンターグリーン油、チェリー風味などを調味剤として使用することができる。

【0045】

一般に、以下のもの：Aerosil、Aerosol OT エチルセルロース、アンバーライト樹脂、XE-88、Amijel、Amisterol、アミロース、Avicel微結晶性セルロース、ベントナイト、硫酸カルシウム、Carbowax 4000及び6000、カラゲナン、トウゴマろう、セルロース、微結晶性セルロース、クロスポビドン、デキストラン、デキストリン、リン酸二カルシウム、医薬錠剤基剤、カオリン、ラクトース(USP)、ラクトシル、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、顆粒状マンニトールN. F. メチルセルロース、Miglyol 812中性油、粉ミルク、粉砂糖、nal-tab、nepol-アミロース、Poefizer結晶性ソルビトール、プラスドン(plasdone)、ポリエチレングリコール、ポリビニルアセテートフタレート、ポリビニルピロリドン、Precirol、牛脚油(硬化)、融解錠剤基剤、シリコーン、スタビリン(stabiline)、Starx 1500、シロイド(syloid)、Waldhof錠剤基剤、タブレットール(錠剤tol)、タルカムセチラタム(talcum cetylalum)及びステアラタム(stearatum)、Tego金属セッケン、フルクトース及びチロースも添加賦形剤として使用しうる。錠剤化賦形剤K(M25)は特に適し、以下の薬局方：DAB、Ph、Eur、BP及びNFの要求にも応じる。

使用され得る他の賦形剤は、実施例において見出すことができるが、先行技術から公知の他の賦形剤も使用され得る。

例えば、錠剤を直接圧縮によって製造することができる。

液剤、シロップ剤、エリキシル剤などの経口投与のための他製剤を調製することも可能である。所望により、化合物をマイクロカプセル化してもよい。

非経口投与は、化合物を液体に溶かし、それを皮下、筋肉内又は静脈内経路で注射することによって達成することができる。好適な溶媒は、例えば、水又は油状媒体を含む。

【0046】

座剤を調製するため、化合物を低融点且つ水溶性又は非水溶性材料、例えばポリエチレングリコール、ココアバター、高級エステル（例えば、モエリスチル(moerysthyl)、パルミテート)又はそれらの混合物などと共に製剤化することができる。

上記リストは単に例として提供したものであり、当業者は他の賦形剤を考え得る。

種々の他の材料を、コーティング剤として、又は何らかの他の方法で固形投与単位の物理的形態を改変するために与えることができる。例えば、錠剤、丸剤又はカプセル剤をゼラチン、ろう、セラック又は糖などでコーティングすることができる。既に述べたように、胃液に耐久性のある製剤が経口製剤に好ましい。従って、胃液耐久性コーティング剤が、錠剤又はカプセル剤に好ましい。シロップ剤又はエリキシル剤の場合、スクロース又はフルクトースを甘味剤として使用してもよく、メチルパラベン及びプロピルパラベンが保存剤として存在してもよく、及びチェリー又はオレンジ風味などの着色剤及び調味剤も存在してよい。

上述した賦形剤は、上述した製剤と共に使用することに限定されるものではなく、他の製剤にも適用することができる。

もちろん、これらいずれかの投与単位の製剤で使用するいずれの材料も医薬的に許容されなければならない、且つ実質的に無毒の量で使用しなければならない。さらに、活性成分を遅延放出及びデバイスのある製剤に組み込むことができ、それに限定するものではないが、所望の放出プロファイルを達成するため、浸透圧に基づくものを含む。特に、各活性成分について1日1回用の製剤が包含される。

この種の組成物及び製剤は、少なくとも0.001%の活性化合物を含む。もちろん、組成物

10

20

30

40

50

及び製剤の割合は変化してよく、所定の投与単位の質量の0.1～約100%を適切に構成し得る。この種の治療的に有用な組成物中の活性化化合物の量は、有効な用量が存在するような量である。

【0047】

2種の活性成分を含有する本発明の組成物は、同一の物理的形態で投与してもよく、又は上述の用量に従い、且つ上述した投与キャリアで同時に投与してもよい。各活性成分の用量を別々に測り、単一の混合用量として又は別々に投与してもよい。両活性成分が24時間のある時間に患者内で作用するようになることを条件として、それらを同時に又は異なる時に投与してもよい。2成分が、それぞれの場合の個々の活性より良い効果を果たすように作用すれば好ましい。同時又は同時発生的投与は、患者が、一方の薬物を服用し、約5分以内に他方の薬物を服用することを意味する。取り扱いを容易にするため、2種の薬物を近接して一緒に、通常同時に患者に与える製剤を使用することが好ましい。

10

【0048】

d) 適応症

好ましくは本医薬組成物を用いて、とりわけ以下に述べる各症候群：尿失禁、特に緊張性尿失禁、急迫性尿失禁、混合性尿失禁又は神経性若しくは非神経性起源の過活動膀胱、神経性尿失禁、排尿筋過反射、尿道下憩室炎、尿路感染およびそれらのさらなる亜適応症を個々の症候群として、及び別の症候群と共に治療又は予防することができるが、それらに限定しない。

従って、本発明は、その原因が器官の機能不全又は疾患である該症候群と、中枢神経系の疾患又は障害に起因し得る該症候群の両者を包含する。従って、膀胱機能障害、特に全種類の尿失禁のあらゆる治療が、本発明によって考慮される。

20

従って、本発明のさらなる実施態様は、本発明の組成物を用いて前述の段落で述べた膀胱機能不全のいずれかの適応症を治療又は予防するための薬剤を調製することを含む。

上記疾患又は障害は、治療的に有効な量の本発明の組成物を哺乳類に投与することによって治療される。多くの場合、哺乳類はヒトであるが、家畜（例えばウシ）や家庭内動物（例えば、イヌ、ネコ及びウマ）の治療も明白に包含される。獣医薬で使うためには、使用する用量はここで指定した用量と異なり得る。

この新規な組成物は、最少量の有害な副作用で上記疾患及び障害に苦しむ患者に迅速な解放を提供することが期待される。

30

【0049】

e) 実施例

本発明は、以下の非限定的な例によって説明される。

特に好ましい組み合わせは、

a) メロキシカム及び(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート、

b) メロキシカム及び(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート-モノヒドロクロライド、

c) メロキシカム及び(-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸、

40

d) メロキシカム及び(-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸-モノヒドロクロライド、

e) イブプロフェン及び(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート、

f) イブプロフェン及び(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート-モノヒドロクロライド、

g) イブプロフェン及び(-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)

50

- 1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸、
 h) イブプロフェン及び(-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸-モノヒドロクロライド、
 j) ジクロフェナク-ナトリウム及び(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート、
 k) ジクロフェナク-ナトリウム及び(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート-モノヒドロクロライド、
 l) ジクロフェナク-ナトリウム及び(-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸、
 m) ジクロフェナク-ナトリウム及び(-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸-モノヒドロクロライド、
 n) アセチルサリチル酸及び(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート、
 o) アセチルサリチル酸及び(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート-モノヒドロクロライド、
 p) アセチルサリチル酸及び(-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸、
 q) アセチルサリチル酸及び(-)-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸-モノヒドロクロライドである。

10

20

30

40

50

【0050】

ここで、本発明を好ましい実施態様を参照して詳細に記載し、改良及び変形が請求の範囲から逸脱すること無く可能であることが明らかである。

【0051】

例 No 1

(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート及びアセチルサリチル酸を含む組成物-錠剤40mg/500mg

成分	mg/錠剤
(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート-モノヒドロクロライド	43.640
アセチルサリチル酸	500.000
微晶質セルロース	102.360
トウモロコシスターチ	34.000
錠剤の全質量	680.000

【0052】

例 No 2

(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート及びメロキシカムを含む組成物-錠剤 80mg/7.5mg

成分	mg/錠剤
(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート-モノヒドロクロライド	87.280
メロキシカム	7.500
ラクトース一水和物	30.220
微晶質セルロース	80.000
ポビドン	15.000
精製水	(適量)
クロスポビドン	22.500
二酸化ケイ素	5.000
ステアリン酸マグネシウム	2.500
錠剤の全質量	250.000

10

20

【 0 0 5 3 】

例 No 3

(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート及びイブプロフェンを含む組成物-フィルム被覆錠剤 40mg/200mg

30

コア

40

成分	mg/錠剤
(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート-モノヒドロクロライド	43.640
イブプロフェン	200.000
ラクトース水和物	118.860
微晶質セルロース	80.000
ナトリウムカルボキシメチルスターチ	20.000
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15.000
ステアリンパルミチン酸	7.500
二酸化ケイ素	5.000
精製水	(適量)

10

フィルム被覆剤

成分	mg/錠剤
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6.000
プロピレングリコール	0.750
二酸化チタン	1.500
タルク	1.750
精製水	(適量)

20

フィルム被覆錠剤の全質量	500.000
--------------	---------

30

【 0 0 5 4 】

例 No 4

(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート及びジクロフェナク-ナトリウムを含む組成物-胃液耐久性錠剤80mg/50mg

40

コア

50

成分	mg/錠剤
(-)-エチル-2-[4-(2-{[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート-モノヒドロクロライド	87.280
ジクロフェナク-ナトリウム	50.000
リン酸水素カルシウム	100.000
ラクトース	140.220
セルロース	50.000
トウモロコシスターチ	50.000
ナトリウムカルボキシメチルスターチ	15.000
ステアリン酸マグネシウム	2.500
二酸化ケイ素	5.000
精製水	(適量)

10

20

胃液耐久性被覆剤

成分	mg/錠剤
メチルアクリル酸-エチルアクリル酸塩-コポリマー	38.800
トリエチルクエン酸塩	4.000
ポリソルベート 80	4.000
モノステアリン酸グリセロール	1.200
二酸化チタン	2.000
精製水	(適量)

30

被覆錠剤の全質量	550.000
----------	---------

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/012896

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/222 A61K31/216 A61K31/5415 A61K31/192 A61K45/06

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, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
P, Y	EP 1 424 079 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 2 June 2004 (2004-06-02) claims 1-3	1-17
P, Y	WO 03/103650 A (GRUENTHAL GMBH; HOLENZ, JOERG; BUSCHMANN, HELMUT) 18 December 2003 (2003-12-18) claims 1, 19	1-17
Y	EP 1 095 932 A (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD) 2 May 2001 (2001-05-02) page 2, paragraph 11 - paragraph 12	1-17
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ 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

9 June 2005

Date of mailing of the international search report

17/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bonzano, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/012896

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TANAKA N ET AL: "Relationship between stereochemistry and the 'beta!3-adrenoceptor agonistic activity of 4'-hydroxynorephedrine derivative as an agent for treatment of frequent urination and urinary incontinence" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 46, no. 1, 2 January 2003 (2003-01-02), pages 105-112, XP002275762 ISSN: 0022-2623 table 1	1-17
Y	WO 98/11888 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 26 March 1998 (1998-03-26) claim 3	1-17
Y	WO 01/15681 A (GRUENENTHAL GMBH; ZIEGLER, IRIS; BARTHOLOMAEUS, JOHANNES) 8 March 2001 (2001-03-08) claims 1,5,19	1-17
X	EP 0 321 613 A (BRISTOL-MYERS COMPANY) 28 June 1989 (1989-06-28) page 2, paragraph 2 tables I,II page 5; example 3 claims 1-4	1,2,6-12
X	EP 0 248 150 A (BRISTOL-MYERS COMPANY; BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 9 December 1987 (1987-12-09) table IV claim 1	1,2,6-12
X	US 5 260 333 A (LUKACSKO ET AL) 9 November 1993 (1993-11-09) claim 1 example 3	1,2,6-12
X	US 5 043 358 A (LUKACSKO ET AL) 27 August 1991 (1991-08-27) column 10; table III	1,2,6-12
X	ANTHONY ANDREW ET AL: "The beta-3-adrenoceptor agonist CL316243 prevents indomethacin-induced jejunal ulceration in the rat by reversing early villous shortening" JOURNAL OF PATHOLOGY, vol. 179, no. 3, 1996, pages 340-346, XP008048318 ISSN: 0022-3417 page 340, column 2	1,2,6-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/012896

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1424079	A	02-06-2004	EP 1424079 A1	02-06-2004
			AU 2003285312 A1	18-06-2004
			AU 2003289854 A1	18-06-2004
			WO 2004047830 A2	10-06-2004
			WO 2004047838 A2	10-06-2004
WO 03103650	A	18-12-2003	DE 10225315 A1	24-12-2003
			AU 2003238478 A1	22-12-2003
			WO 03103650 A1	18-12-2003
			EP 1509216 A1	02-03-2005
EP 1095932	A	02-05-2001	AT 267161 T	15-06-2004
			AU 771200 B2	18-03-2004
			AU 4397399 A	01-02-2000
			BR 9911871 A	27-03-2001
			CA 2336853 A1	20-01-2000
			DE 69917459 D1	24-06-2004
			DE 69917459 T2	12-05-2005
			EP 1095932 A1	02-05-2001
			HU 0103008 A2	28-12-2001
			IL 140498 A	20-06-2004
			NO 20010078 A	08-03-2001
			NZ 509203 A	28-03-2003
			US 6538152 B1	25-03-2003
			CN 1308603 A	15-08-2001
			CZ 20010073 A3	16-01-2002
			DK 1095932 T3	20-09-2004
			ES 2221390 T3	16-12-2004
			WO 0002846 A1	20-01-2000
			PL 345730 A1	02-01-2002
			PT 1095932 T	30-09-2004
			TW 432040 B	01-05-2001
			ZA 200100135 A	10-12-2001
WO 9811888	A	26-03-1998	AU 4421697 A	14-04-1998
			CA 2266070 A1	26-03-1998
			EP 0927034 A1	07-07-1999
			JP 2001502302 T	20-02-2001
			WO 9811888 A1	26-03-1998
WO 0115681	A	08-03-2001	ZA 9708427 A	18-06-1999
			DE 19940944 A1	15-03-2001
			AT 279186 T	15-10-2004
			AU 781058 B2	05-05-2005
			AU 6279800 A	26-03-2001
			AU 6699100 A	26-03-2001
			AU 7511600 A	26-03-2001
			BR 0013823 A	23-07-2002
			BR 0013825 A	23-07-2002
			BR 0013826 A	30-07-2002
			CA 2382098 A1	08-03-2001
			CA 2388560 A1	08-03-2001
			CA 2391832 A1	08-03-2001
			CN 1384739 A	11-12-2002
			CN 1384735 A	11-12-2002
			CN 1384740 A	11-12-2002
			CZ 20020671 A3	12-06-2002
			CZ 20020672 A3	12-06-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/012896

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0115681 A		CZ 20020673 A3	12-06-2002
		DE 50008261 D1	18-11-2004
		WO 0115681 A1	08-03-2001
		WO 0115683 A1	08-03-2001
		WO 0115667 A1	08-03-2001
		EP 1207866 A1	29-05-2002
		EP 1207867 A1	29-05-2002
		EP 1207858 A1	29-05-2002
		ES 2226886 T3	01-04-2005
		HU 0203204 A2	28-01-2003
		HU 0203623 A2	28-02-2003
		HU 0302086 A2	29-12-2003
		JP 2003511351 T	25-03-2003
		JP 2003508428 T	04-03-2003
		JP 2003508430 T	04-03-2003
		MX PA02002189 A	30-09-2002
		MX PA02002193 A	30-09-2002
		MX PA02002197 A	02-09-2002
		NO 20020939 A	22-04-2002
		NO 20020975 A	27-02-2002
		NO 20020976 A	20-03-2002
		NZ 517554 A	27-08-2004
		NZ 517559 A	27-08-2004
		NZ 517683 A	29-08-2003
		PL 354239 A1	29-12-2003
		PL 354264 A1	29-12-2003
		PL 354362 A1	12-01-2004
		RU 2240786 C2	27-11-2004
		SI 1207866 T1	28-02-2005
		SK 2362002 A3	02-07-2002
		SK 2372002 A3	06-08-2002
EP 0321613 A	28-06-1989	EP 0321613 A1	28-06-1989
		AU 601007 B2	30-08-1990
		AU 8299687 A	29-06-1989
		JP 1197439 A	09-08-1989
		JP 2586922 B2	05-03-1997
		ZA 8709575 A	21-06-1988
EP 0248150 A	09-12-1987	US 4965065 A	23-10-1990
		AT 78165 T	15-08-1992
		AU 594125 B2	01-03-1990
		AU 6969987 A	10-09-1987
		CA 1309662 C	03-11-1992
		DE 3780361 D1	20-08-1992
		DE 3780361 T2	17-12-1992
		EP 0248150 A1	09-12-1987
		ES 2042511 T3	16-12-1993
		GR 3005208 T3	24-05-1993
		US 5043358 A	27-08-1991
		ZA 8701516 A	24-02-1988
US 5260333 A	09-11-1993	CA 1303995 C	23-06-1992
US 5043358 A	27-08-1991	US 4965065 A	23-10-1990
		AT 78165 T	15-08-1992
		AU 594125 B2	01-03-1990
		AU 6969987 A	10-09-1987

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/012896

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5043358	A	CA 1309662 C	03-11-1992
		DE 3780361 D1	20-08-1992
		DE 3780361 T2	17-12-1992
		EP 0248150 A1	09-12-1987
		ES 2042511 T3	16-12-1993
		GR 3005208 T3	24-05-1993
		JP 1104022 A	21-04-1989
		ZA 8701516 A	24-02-1988
<hr/>			

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012896

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/222 A61K31/216 A61K31/5415 A61K31/192 A61K45/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	EP 1 424 079 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 2. Juni 2004 (2004-06-02) Ansprüche 1-3	1-17
P,Y	WO 03/103650 A (GRUENENTHAL GMBH; HOLENZ, JOERG; BUSCHMANN, HELMUT) 18. Dezember 2003 (2003-12-18) Ansprüche 1,19	1-17
Y	EP 1 095 932 A (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD) 2. Mai 2001 (2001-05-02) Seite 2, Absatz 11 - Absatz 12	1-17
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Juni 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/06/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Bonzano, C

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012896

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	TANAKA N ET AL: "Relationship between stereochemistry and the 'beta!3-adrenoceptor agonistic activity of 4'-hydroxynorephedrine derivative as an agent for treatment of frequent urination and urinary incontinence" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 46, Nr. 1, 2. Januar 2003 (2003-01-02), Seiten 105-112, XP002275762 ISSN: 0022-2623 Tabelle 1	1-17
Y	WO 98/11888 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 26. März 1998 (1998-03-26) Anspruch 3	1-17
Y	WO 01/15681 A (GRUENENTHAL GMBH; ZIEGLER, IRIS; BARTHOLOMAEUS, JOHANNES) 8. März 2001 (2001-03-08) Ansprüche 1,5,19	1-17
X	EP 0 321 613 A (BRISTOL-MYERS COMPANY) 28. Juni 1989 (1989-06-28) Seite 2, Absatz 2 Tabellen I,II Seite 5; Beispiel 3 Ansprüche 1-4	1,2,6-12
X	EP 0 248 150 A (BRISTOL-MYERS COMPANY; BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 9. Dezember 1987 (1987-12-09) Tabelle IV Anspruch 1	1,2,6-12
X	US 5 260 333 A (LUKACSKO ET AL) 9. November 1993 (1993-11-09) Anspruch 1 Beispiel 3	1,2,6-12
X	US 5 043 358 A (LUKACSKO ET AL) 27. August 1991 (1991-08-27) Spalte 10; Tabelle III	1,2,6-12
X	ANTHONY ANDREW ET AL: "The beta-3-adrenoceptor agonist CL316243 prevents indomethacin-induced jejunal ulceration in the rat by reversing early villous shortening" JOURNAL OF PATHOLOGY, Bd. 179, Nr. 3, 1996, Seiten 340-346, XP008048318 ISSN: 0022-3417 Seite 340, Spalte 2	1,2,6-12

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012896

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1424079 A	02-06-2004	EP 1424079 A1	02-06-2004
		AU 2003285312 A1	18-06-2004
		AU 2003289854 A1	18-06-2004
		WO 2004047830 A2	10-06-2004
		WO 2004047838 A2	10-06-2004
WO 03103650 A	18-12-2003	DE 10225315 A1	24-12-2003
		AU 2003238478 A1	22-12-2003
		WO 03103650 A1	18-12-2003
		EP 1509216 A1	02-03-2005
EP 1095932 A	02-05-2001	AT 267161 T	15-06-2004
		AU 771200 B2	18-03-2004
		AU 4397399 A	01-02-2000
		BR 9911871 A	27-03-2001
		CA 2336853 A1	20-01-2000
		DE 69917459 D1	24-06-2004
		DE 69917459 T2	12-05-2005
		EP 1095932 A1	02-05-2001
		HU 0103008 A2	28-12-2001
		IL 140498 A	20-06-2004
		NO 20010078 A	08-03-2001
		NZ 509203 A	28-03-2003
		US 6538152 B1	25-03-2003
		CN 1308603 A	15-08-2001
		CZ 20010073 A3	16-01-2002
		DK 1095932 T3	20-09-2004
		ES 2221390 T3	16-12-2004
		WO 0002846 A1	20-01-2000
		PL 345730 A1	02-01-2002
		PT 1095932 T	30-09-2004
		TW 432040 B	01-05-2001
		ZA 200100135 A	10-12-2001
WO 9811888 A	26-03-1998	AU 4421697 A	14-04-1998
		CA 2266070 A1	26-03-1998
		EP 0927034 A1	07-07-1999
		JP 2001502302 T	20-02-2001
		WO 9811888 A1	26-03-1998
WO 0115681 A	08-03-2001	ZA 9708427 A	18-06-1999
		DE 19940944 A1	15-03-2001
		AT 279186 T	15-10-2004
		AU 781058 B2	05-05-2005
		AU 6279800 A	26-03-2001
		AU 6699100 A	26-03-2001
		AU 7511600 A	26-03-2001
		BR 0013823 A	23-07-2002
		BR 0013825 A	23-07-2002
		BR 0013826 A	30-07-2002
		CA 2382098 A1	08-03-2001
		CA 2388560 A1	08-03-2001
		CA 2391832 A1	08-03-2001
		CN 1384739 A	11-12-2002
		CN 1384735 A	11-12-2002
		CN 1384740 A	11-12-2002
		CZ 20020671 A3	12-06-2002
		CZ 20020672 A3	12-06-2002

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012896

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0115681 A		CZ 20020673 A3	12-06-2002
		DE 50008261 D1	18-11-2004
		WO 0115681 A1	08-03-2001
		WO 0115683 A1	08-03-2001
		WO 0115667 A1	08-03-2001
		EP 1207866 A1	29-05-2002
		EP 1207867 A1	29-05-2002
		EP 1207858 A1	29-05-2002
		ES 2226886 T3	01-04-2005
		HU 0203204 A2	28-01-2003
		HU 0203623 A2	28-02-2003
		HU 0302086 A2	29-12-2003
		JP 2003511351 T	25-03-2003
		JP 2003508428 T	04-03-2003
		JP 2003508430 T	04-03-2003
		MX PA02002189 A	30-09-2002
		MX PA02002193 A	30-09-2002
		MX PA02002197 A	02-09-2002
		NO 20020939 A	22-04-2002
		NO 20020975 A	27-02-2002
		NO 20020976 A	20-03-2002
		NZ 517554 A	27-08-2004
		NZ 517559 A	27-08-2004
		NZ 517683 A	29-08-2003
		PL 354239 A1	29-12-2003
		PL 354264 A1	29-12-2003
		PL 354362 A1	12-01-2004
		RU 2240786 C2	27-11-2004
		SI 1207866 T1	28-02-2005
		SK 2362002 A3	02-07-2002
		SK 2372002 A3	06-08-2002
EP 0321613 A	28-06-1989	EP 0321613 A1	28-06-1989
		AU 601007 B2	30-08-1990
		AU 8299687 A	29-06-1989
		JP 1197439 A	09-08-1989
		JP 2586922 B2	05-03-1997
		ZA 8709575 A	21-06-1988
EP 0248150 A	09-12-1987	US 4965065 A	23-10-1990
		AT 78165 T	15-08-1992
		AU 594125 B2	01-03-1990
		AU 6969987 A	10-09-1987
		CA 1309662 C	03-11-1992
		DE 3780361 D1	20-08-1992
		DE 3780361 T2	17-12-1992
		EP 0248150 A1	09-12-1987
		ES 2042511 T3	16-12-1993
		GR 3005208 T3	24-05-1993
		US 5043358 A	27-08-1991
		ZA 8701516 A	24-02-1988
US 5260333 A	09-11-1993	CA 1303995 C	23-06-1992
US 5043358 A	27-08-1991	US 4965065 A	23-10-1990
		AT 78165 T	15-08-1992
		AU 594125 B2	01-03-1990
		AU 6969987 A	10-09-1987

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012896

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5043358 A		CA 1309662 C	03-11-1992
		DE 3780361 D1	20-08-1992
		DE 3780361 T2	17-12-1992
		EP 0248150 A1	09-12-1987
		ES 2042511 T3	16-12-1993
		GR 3005208 T3	24-05-1993
		JP 1104022 A	21-04-1989
		ZA 8701516 A	24-02-1988

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/216 (2006.01)	A 6 1 K 31/216	
A 6 1 K 31/195 (2006.01)	A 6 1 K 31/195	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, 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, MA, 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

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 ヴィーンリッヒ マリオン

ドイツ連邦共和国 6 4 3 3 1 ヴァイテルシュタット クロイツシュトラッセ 5 7

(72)発明者 ホーヴィッツ アンティエ

ドイツ連邦共和国 6 0 4 3 5 フランクフルト アン デル ヴォルフスヴァイデ 7

F ターム(参考) 4C084 AA20 MA02 MA52 MA55 MA59 MA60 MA63 NA05 ZA021 ZA811

ZA942 ZC412 ZC751

4C086 AA01 AA02 BC89 GA10 MA02 MA04 MA52 MA55 MA59 MA60

MA63 NA05 ZA02 ZA81 ZA94 ZC41 ZC75

4C206 AA01 AA02 DA24 DA29 DB04 DB24 DB43 DB57 FA44 MA02

MA04 MA72 MA75 MA79 MA80 MA83 NA05 ZA02 ZA81 ZA94

ZC41 ZC75