

(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2007-532636

(P2007-532636A)

(43) 公表日 平成19年11月15日(2007.11.15)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 295/08 (2006.01)	C07D 295/08	CSPA
A61K 31/495 (2006.01)	A61K 31/495	4C086
A61P 25/24 (2006.01)	A61P 25/24	
A61P 25/22 (2006.01)	A61P 25/22	
A61P 25/30 (2006.01)	A61P 25/30	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-508299 (P2007-508299)	(71) 出願人	391008951
(86) (22) 出願日	平成17年4月6日 (2005.4.6)		アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(85) 翻訳文提出日	平成18年12月8日 (2006.12.8)		ASTRAZENECA AKTIEBO
(86) 国際出願番号	PCT/SE2005/000499		LAG
(87) 国際公開番号	W02005/100324		スウェーデン国エスエー-151 85セ
(87) 国際公開日	平成17年10月27日 (2005.10.27)		ーデルテイエ
(31) 優先権主張番号	0400968-4	(74) 代理人	100091731
(32) 優先日	平成16年4月14日 (2004.4.14)		弁理士 高木 千嘉
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(74) 代理人	100127926
			弁理士 結田 純次
		(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次

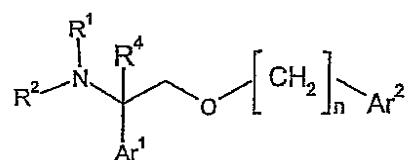
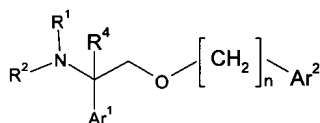
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 NK1アンタゴニスト及びセロトニン再取り込み阻害剤としての2-(アリールアルコキシ)-1-フェニルエチルアミン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、以下の式(I)、ここで、R¹、R²、n、Ar¹及びAr²は明細書で定義される、の化合物、生体内で加水分解可能なその前駆体、薬学的に許容されるその塩、治療及び医薬組成物におけるその使用、並びにそれを用いた治療法に関する。例示的な化合物は、1-(2-(ナフチルメトキシ)-1-フェニルエチル)ピペラジン誘導体である。本化合物は、うつ病及び他の疾患に対して医学的適応性のある、ニューロキニン1(NK₁)受容体アンタゴニスト及び/又はセロトニン再取り込み阻害剤である。

【化1】

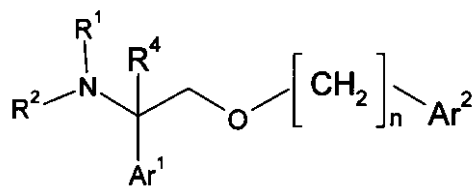


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

次の構造式 I :

【化 1】



I

10

〔式中、

R^1 及び R^2 は、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルケニルから独立に選択され、又は、それらが結合している N と共に、6、7 若しくは 8 個の原子を含む複素環、又は、その様な複素環であって、水素；ハロゲン； C_{1-4} アルキル； C_{1-4} アルコキシ；又は 1、2 若しくは 3 個のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキル；アミノ；又は C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ又は 0、1、2 若しくは 3 個のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキルで置換されたアミノから独立に選択される基で置換された複素環を形成し；

R^4 は、水素であり；

n は、0、1 又は 2 であり；

Ar^1 は、フェニル、又は、水素、ハロゲン、 $-S-C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、又は 1、2 若しくは 3 個のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキルから独立に選択される基で置換されたフェニルであり；そして、

Ar^2 は、フェニル、ナフチル、テトラリン、又は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、又は 1、2 若しくは 3 個のハロゲンで置換された C_{1-4} アルキルから独立に選択される基で置換された、フェニル、ナフチル又はテトラリンである〕

で表わされる化合物、生体内で加水分解可能なその前駆体、及び薬学的に許容されるその塩。

20

30

【請求項 2】

生理学的に許容されるアニオンを提供する無機又は有機酸を用いて作られる、請求項 1 に記載の化合物の薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

無機酸又は有機酸が塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、スルファミン酸、パラトルエンスルホン酸、酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、マロン酸、フマル酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、サリチル酸及びキナ酸から選択される酸である、請求項 2 に記載の薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の化合物、生体内で加水分解可能なその前駆体又は薬学的に許容されるその塩、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

40

【請求項 5】

SRI 活性と組み合わせた NK_1 受容体の拮抗作用が有益である病状の治療法であって、請求項 1 に記載の化合物、生体内で加水分解可能なその前駆体又は薬学的に許容されるその塩の有効量を温血動物に投与することを含む治療法。

【請求項 6】

NK_1 受容体の拮抗作用が有益である病状の治療法であって、請求項 1 に記載の化合物、生体内で加水分解可能なその前駆体又は薬学的に許容されるその塩の有効量を温血動物に投与することを含む治療法。

【請求項 7】

50

S R I 活性が有益である病状の治療法であって、請求項 1 に記載の化合物、生体内で加水分解可能なその前駆体又は薬学的に許容されるその塩の有効量を温血動物に投与することを含む治療法。

【請求項 8】

N K₁ 受容体の拮抗作用又は S R I 活性が有益である病状に使用する医薬品の製造における、請求項 1 に記載の化合物、生体内で加水分解可能なその前駆体又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 9】

N K₁ 受容体の拮抗作用及び S R I 活性が有益である病状に使用する医薬品の製造における、請求項 1 に記載の化合物、生体内で加水分解可能なその前駆体又は薬学的に許容されるその塩の使用。

10

【請求項 10】

高血圧、癌患者のうつ病、パーキンソン病患者のうつ病、心筋梗塞後うつ病、亜症候群症状性うつ病、不妊女性のうつ病、小児性うつ病、大うつ病、単一エピソードうつ病、反復性うつ病、幼児虐待誘導性うつ病、産後うつ病、全般性不安障害、広所恐怖症、対人恐怖症、単純恐怖症、外傷後ストレス症候群、回避的人格障害、早漏症、拒食症、多食症、肥満症、アルコールへの、コカインへの、ヘロインへの、フェノバルビタールへの、ニコチンへの又はベンゾジアゼピンへの依存症；群発性頭痛、片頭痛、疼痛、アルツハイマー病、強迫神経症、パニック障害、認知症、健忘症、加齢関連の認知力減退、パーキンソン病性認知症、神経抑制剤誘発パーキンソニズム、遅発性ジスキネジー、高プロラクチン血症、血管痙攣、脳血管系血管痙攣、小脳性運動失調症、胃腸管障害、統合失調症の陰性症状、月経前症候群、線維筋肉痛症候群、緊張性尿失禁、トゥーレット症候群、抜毛癖、窃盗癖、男性勃起不全、注意欠陥運動性障害、慢性発作性片頭痛及び血管障害に伴う頭痛から選択される哺乳類の疾患又は状態を治療するための方法であって、N K₁ 受容体の拮抗作用及び S R I 活性が有益であり、それらの疾患又は状態の治療に有効な請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩の有効量を投与することを含む方法。

20

【請求項 11】

化合物が薬学的に許容される担体と組み合わせて投与される、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本発明は、セロトニン、P 物質又はニューロキニン A が関与する病気、例えば、高血圧、うつ病、全般性不安障害、恐怖症、外傷後ストレス症候群、回避的人格障害、早漏、摂食障害、肥満、薬物依存、群発性頭痛、片頭痛、疼痛、アルツハイマー病、強迫神経症、パニック障害、記憶障害、パーキンソン病、内分泌異常性血管痙攣、小脳性運動失調症、胃腸系障害、統合失調症の陰性症状、月経前症候群、線維筋肉痛症候群、緊張性尿失禁、トゥーレット症候群、抜毛癖、窃盗癖、男性勃起不全、注意欠陥運動性障害、慢性発作性片頭痛及び頭痛などの疾患又は状態の治療に関する。

【背景技術】

40

【0002】

哺乳類のニューロキニンは、末梢及び中枢神経系に見出されるペプチド性神経伝達物質である。主要な 3 つのニューロキニンは、P 物質 (S P)、ニューロキニン A (N K A) 及びニューロキニン B (N K B) である。少なくとも N K A には N 末端伸長型が知られている。主要ニューロキニンに対する 3 種の受容体が知られている。ニューロキニン S P、N K A 及び N K B に対する相対的な選択性に基づいて、受容体は、それぞれニューロキニン 1 (N K₁)、ニューロキニン 2 (N K₂) 及びニューロキニン 3 (N K₃) 受容体に分類される。末梢部位において、S P 及び N K A は、C - 線維として知られる非有髄神経終末を特徴とする C - 求心性知覚ニューロンに局在し、そのニューロンの選択的脱分極又は C - 線維の選択的刺激によって放出される。C - 線維は気道上皮組織に局在しており、夕

50

キキニン、喘息に見られる多くの症状と明らかに類似した深刻な結果をもたらすことが知られている。哺乳類の気道におけるタキキニンの放出又は導入の影響には、気管支収縮、微小血管透過性亢進、血管拡張、粘液分泌亢進及び肥満細胞活性化が挙げられる。NK₁、NK₂及びNK₃受容体と相互に作用し、異なる化学構造を有するニューロキニンAアンタゴニストが報告されている。特に、国際公開WO98/07722号、WO96/39383号及びWO98/25617号、並びに広域公開EP428434号、EP474561号、EP515240号及びEP559538号には、さまざまな化学構造の製造法が開示されている。

【0003】

NK₁活性はうつ病及び不安症にも関与しており、遺伝子組み替えされたNK₁受容体を有するマウスは、不安に関連する挙動が減少すること (Santarelli, L., et. al., Proc. Nat. Acad. Sci. (2001), 98, 1912)、及びNK₁アンタゴニストは、うつ病のモデル動物に効果のあることが報告されている (Papp, M., et. al., Behav. Brain Res. (2000), 115, 19)。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) は、大うつ病障害 (MDD) の治療に広く使われており、耐容性が良く投与し易いと考えられている。しかし、SSRIは作用発現が遅く、性機能不全などの好ましくない副作用に関連しており、そしておそらく30%の患者には効果がない (M. J. Gitlin, MJ, J. Clin. Psych., 55, 406-413, 1994)。

【0005】

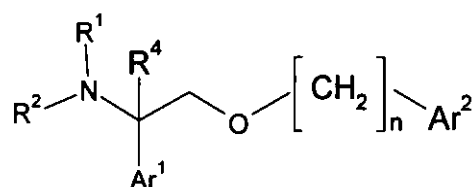
NK₁アンタゴニスト及びセロトニン再取り込み阻害剤としての二通りの作用を有する化合物は、又、抗うつ剤の新たな種類を提供する可能性がある。実際、NK₁拮抗作用とセロトニン再取り込み阻害作用を併せ持つ化合物がこれまでに文献に記載されている (Ryckmans, T., et. al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (2002), 12, 261)。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、ニューロキニン1 (NK₁) アンタゴニスト活性及び/又はセロトニン再取り込み阻害 (SRI) 活性を有する化合物に関する。本発明のアリールグリシン化合物は、式I:

【化1】



I

ここで、

R¹及びR²は、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₆アルケニルから独立に選択され、又は、それらが結合しているNと共に、6、7若しくは8個の原子を含む複素環、又はその様な複素環であって、水素；ハロゲン；C₁₋₄アルキル；C₁₋₄アルコキシ；又は1、2若しくは3個のハロゲンで置換されたC₁₋₄アルキル；アミノ；又はC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ又は0、1、2若しくは3個のハロゲンで置換されたC₁₋₄アルキルで置換されたアミノから独立に選択される基で置換された複素環を形成し；

R⁴は、水素であり；

nは、0、1又は2であり；

Ar¹は、フェニル、又は、水素、ハロゲン、-S-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル、

C₁₋₄アルコキシ、又は1、2若しくは4個のハロゲンで置換されたC₁₋₄アルキルから独立に選択される基で置換されたフェニルであり；そして、

Ar²は、フェニル、ナフチル、テトラリン、又は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、又は1、2若しくは3個のハロゲンで置換されたC₁₋₄アルキルから独立に選択される基で置換された、フェニル、ナフチル又はテトラリンである；

で表わされる化合物である。

【0007】

本発明は、又、式Iの化合物の、生体内で加水分解可能な前駆体及び薬学的に許容される塩、それらを含む医薬組成物及び製剤、病気又は状態を治療するための、単独或いは他の治療的に活性な化合物又は物質との併用の何れかによる、それらの使用、それらを製造するために用いられる方法及び中間体、医薬品としてのそれらの使用、医薬品製造におけるそれらの使用及び診断並びに分析を目的としたそれらの使用を包含する。

10

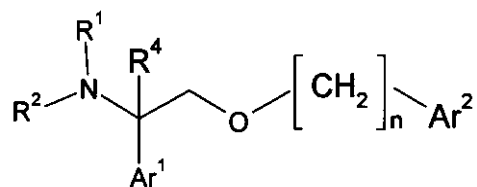
【0008】

本発明の化合物は、NK₁アンタゴニスト活性及び/又はSRI活性を有する。従って、本発明は、それらの化合物、それらの化合物を含む医薬組成物、並びに中枢神経系(CNS)及び他の疾患を治療するためにそれらの化合物を使用する方法を含む。

【0009】

本発明は、次の式I：

【化2】



I

20

ここで、

R¹及びR²は、C₁₋₆アルキル又はC₁₋₆アルケニルから独立に選択され、又は、それらが結合しているNと共に、6、7若しくは8個の原子を含む複素環、又は、水素；ハロゲン；C₁₋₄アルキル；C₁₋₄アルコキシ；又は1、2若しくは3個のハロゲンで置換されたC₁₋₄アルキル；アミノ；又はC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ又は1、2若しくは3個のハロゲンで置換されたC₁₋₄アルキルで置換されたアミノから独立に選択される基で置換された複素環を形成し；

30

R⁴は水素であり；

nは、0、1又は2であり；

Ar¹は、フェニル、又は、水素、ハロゲン、-S-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ又は1、2若しくは3個のハロゲンで置換されたC₁₋₄アルキルから独立に選択される基で置換されたフェニルであり；そして、

40

Ar²は、フェニル、ナフチル、テトラリン、又は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ又は1、2若しくは3個のハロゲンで置換されたC₁₋₄アルキルから独立に選択される基で置換された、フェニル、ナフチル又はテトラリンである；

で表わされる化合物、生体内で加水分解可能なそれらの前駆体、及び薬学的に許容されるそれらの塩に係るものである。

【0010】

本発明の注目すべき化合物は、本明細書の実施例の化合物である。

【0011】

本発明の別の態様は、生理学的に許容されるアニオンを提供する無機又は有機酸によっ

50

て作られる、本明細書に記載される化合物の薬学的に許容される塩である。

【0012】

注目される薬学的に許容される本発明の化合物の塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、スルファミン酸、パラトルエンスルホン酸、酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、マロン酸、フマル酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、サリチル酸及びキナ酸から選択される無機又は有機酸の塩である。

【0013】

本発明の別の態様は、本発明の化合物、生体内で加水分解可能なその前駆体又は薬学的に許容されるその塩、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物である。

【0014】

更に本発明の別の態様は、NK₁受容体の拮抗作用及び/又はSRI活性が有効であり、有効量の本発明化合物、生体内で加水分解可能なその前駆体又は薬学的に許容されるその塩を温血動物に投与することを含む、病状の治療法である。

【0015】

本発明の更に別の態様は、NK₁受容体の拮抗作用及び/又はSRI活性が有効である病状に使用する医薬品の製造における、本発明の化合物、生体内で加水分解可能なその前駆体又は薬学的に許容されるその塩の使用である。

【0016】

本発明の更なる態様は、高血圧、癌患者のうつ病、パーキンソン病患者のうつ病、心筋梗塞後うつ病、亜症候群症状性うつ病、不妊女性のうつ病、小児性うつ病、大うつ病、単一エピソードうつ病、反復性うつ病、幼児虐待誘導性うつ病、産後うつ病、全般性不安障害、広所恐怖症、対人恐怖症、単純恐怖症、外傷後ストレス症候群、回避的人格障害、早漏症、拒食症、多食症、肥満症、アルコールへの、コカインへの、ヘロインへの、フェノバルビタールへの、ニコチンへの又はベンゾジアゼピンへの依存症；群発性頭痛、片頭痛、疼痛、アルツハイマー病、強迫神経症、パニック障害、認知症、健忘症、加齢関連の認知力減退、パーキンソン病性認知症、神経抑制薬誘発パーキンソニズム、遅発性ジスキネジー、高プロラクチン血症、欠陥痙攣、脳血管系欠陥痙攣、小脳性運動失調症、胃腸管障害、統合失調症の陰性症状、月経前症候群、線維筋肉痛症候群、緊張性尿失禁、トゥレット症候群、抜毛癖、窃盗癖、男性勃起不全、注意欠陥運動性障害、慢性発作性片頭痛及び血管障害に伴う頭痛から選択される哺乳類の疾患又は状態を治療するための方法であり、NK₁受容体の拮抗作用及び/又はSRI活性が効果をもたらし、それらの疾患又は状態の治療に有効な本発明の化合物又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む。

【0017】

本発明の特定の態様において、本明細書に記載される疾患又は状態の治療法は、薬学的に許容される担体と組み合わせた本発明の化合物の投与を含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

式Iの化合物、及び生体内で加水分解可能なそれらの前駆体又は薬学的に許容されるそれらの塩は、本明細書に記載し例示した方法及びそれと類似した方法、並びに化学技術で公知の方法によって作ることができる。もしこれらの方法の出発原料が市販品として入手できない場合は、既知の化合物の合成と同様な又は類似した手法を用い、化学技術から選択した手順で作ることができる。

【0019】

薬学的に許容される塩は、対応する酸から、従来の方法で作ることができる。薬学的に許容されない塩も中間体として使うことができ、そのこと自体は本発明の別の態様である。

【0020】

光学活性体の製造方法（例えば、ラセミ体の分割又は光学活性な出発原料からの合成）は当業界で公知であり、全ての光学活性体、エナンチオマーは本発明の化合物である。更に、エナンチオマーの混合物がセロトニン及びニューロキニンのどちらか一方又は両者の

10

20

30

40

50

活性を有することができ、及び/又は純粋なエナンチオマーのどちらか一方がセロトニン及び/又はニューロキニン活性を有することができる。

【0021】

以下の、生物学的試験法、データ及び実施例は、本発明を例示し更に解説するためのものである。

【0022】

本発明の化合物、生体内で加水分解可能なその前駆体又は薬学的に許容されるその塩（以後、まとめて「化合物」と言う）の有用性は、以下に記載される文献に公開されているものを含めて、標準的な試験及び臨床試験によって示すことができる。

【0023】

生物学的アッセイ：

試験 A - S E R T 結合アッセイ：

ヒト5-HTT受容体を安定的に発現する形質導入されたHEK293細胞株の凍結した膜調製物は、Receptor Biology (PerkinElmer)から購入した。凍結物のアリコート急速に解凍して均質化し、TRIS-HCl (50 mM)、NaCl (120 mM)及びKCl (5 mM)を含みNaOHでpH 7.4に調整したアッセイ緩衝液(AB)で希釈した。最終のタンパク質濃度は40 µg/mLであった。試験化合物は、放射性リガンドとしてNEN (PerkinElmer)から購入した[³H]-塩酸イミプラミンを用い、競合アッセイで評価した。ストック放射性リガンドは、最終濃度が約2 nMになるようにABで希釈した。[³H]-塩酸イミプラミンのK_d(結合解離定数)の測定値は2.7 nMであった。競合アッセイは、96ウェルプレート上で、プレート当たり2薬剤で行った。DMSOで調製した10 mMのストック化合物溶液から、10個の連続希釈液(通常、1 µMから38 pMの最終濃度まで)を調製した。全ての連続希釈液は、20% DMSOを用いて作成した。アッセイ内のDMSO含量は、1%未満である。インキュベーション混合物は、96ウェルプレート(Coastar)で四重に調製した。ウェル当たりの最終アッセイ容量は、化合物/非特異物質/対照(1% DMSO)が10 µL、膜溶液が20 µL、[³H]-塩酸イミプラミンが20 µL及びABが150 µLであった。特異的結合は、10 µMのイミプラミンを使用して規定した。結合反応は、緩衝液と試験化合物、非特異物質又は対照の何れかを含むウェルに、放射性リガンドを添加し、その直後に膜溶液を添加して開始した。アッセイプレートをプレート振とう器に載せ、反応が平衡に達するまでの間、30分間振とうした。次に、プレートを、Packard Filtermate 196を用い、6% PEIに前浸漬したBeckman GF/Bフィルターで濾過した。フィルターを0.2 mLの氷冷した洗浄緩衝液(Tris-HCl (5 mM)、pH 7.4)で5回洗浄した。フィルターを乾燥させ、Microscint 20 (Packard) (35 µL)を各ウェルに添加した。次にプレートをPackard TopCountで計測し、ウェル当たりのCPMを測定した。各試験化合物のK_i値は、図解及び解析ソフトウェア・パッケージのGraphPad Prismを用いて測定した。

【0024】

試験 B - Fluo-4 Dyeを用いたNK₁のFLIPRアッセイ：

FLIPRアッセイは、Molecular Devices Inc. から販売されている、高処理能力の全細胞アッセイで細胞蛍光を正確に測定するように設計された装置を用いて行った。(Schroeder et. al., J. Biomolecular Screening, 1(2), p 75-80, 1996)。

NK₁受容体アゴニストであるアセチル-[Arg⁶, Sar⁹, Met(O₂)¹¹]-P物質(ASMS P)に対するU373細胞の応答に対して、化合物が阻害する強さを、FLIPR機器を用いて評価した。

U373細胞に、Fluo-4 Dye (Molecular Probes)を37°Cで45分間取り込ませ、勾配をつけた濃度の化合物に室温で15分間曝した後、10 nM ~ 12 nM (おおよそEC₈₀の濃度)のASMS Pでチャレンジした。応答は、アゴニスト添加後のピーク相対蛍光強度として測定した。pIC₅₀は、それぞれの化合物について、11点の濃度応答の曲線から求めた。

【0025】

10

20

30

40

50

試薬：細胞培養用培地：

イーグルMEM、アールの塩及びL-グルタミン添加 (500mL)	Cellgro 10-010-CV
非必須アミノ酸、100x (5mL)	Cellgro 25-025-CI
ビルビン酸ナトリウム、100mM (5mL)	Cellgro 25-000-CI
L-グルタミン、200mM (5mL)	Cellgro 25-005-CI
牛胎児血清 (50mL)	Cellgro 35-010-CV

細胞回収試薬：

DPBS、1x Ca ⁺⁺ 及びMg ⁺⁺ 不含	Cellgro 21-031-CV
1xトリプシン-EDTA (0.5%トリプシン、0.53%EDTA-4Na)	Cellgro 25-052-CI

10

細胞平板培養用培地：

UltraCULTURE	BioWhittaker 12-725F
L-グルタミン、200mM (5mL/500mL)	Cellgro 25-005-CI

作業用緩衝液：

10xハンクの平衡塩溶液 (100mL/mL)	Gibco 14065-056
HEPES緩衝液、1M (15mL/L、最終濃度15mM)	Cellgro 25-060-CI
プロベネシド (1L用として0.71gを6mLの1MNaOHに溶解、最終濃度2.5mM)	Sigma P-8761

DDH₂O (二回蒸留水) で1Lにし、NaOHでpH7.4に調整。

色素溶液：

20

Fluo-4、AM色素、Molecular Probes F-14201。凍結乾燥した色素 (50µg) をDMSO (23µL) とPluronic F-127 (Molecular Probes P-3000) (23µL) の混合液に溶解する。溶解したFluo-4色素 (46µL) を作業用緩衝液 (10mL) に加え、作業用色素濃縮液 (5µM) にする。希釈した色素液 (10mL) は、384ウェルプレートの細胞に対してウェル当たり25µL添加するのに十分な量である。

アゴニスト：

アセチル - [Arg⁶, Sar⁹, Met(O₂)¹¹] - P物質 (ASMSPP)
3.33 x 10⁻²Mの保存溶液。100mgをDMSO (3.05mL) に溶解し、分割して4で保存。

その他：

30

DMSO (化合物の溶解及びチップ洗浄用)。

【0026】細胞培養及び平板培養法：

U373細胞は、上記の細胞培養用培地 (T-150フラスコ当たり30mL) で増殖させ、飽和増殖になった時点で下記のようにして回収した。培地を吸引除去し、細胞をCa⁺⁺及びMg⁺⁺不含DPBS (12mL) で一回洗浄した。DPBSを吸引除去し、トリプシン含有EDTA (3mL) で置換した。トリプシン/EDTAを加えた細胞を室温で約2分間、細胞がフラスコから離脱するまでインキュベートした。細胞回収の反応は9mLの培養用培地を添加して停止させ、細胞を摩砕によって再懸濁させた。

【0027】

40

細胞は、1:4の移植密度で4日毎に継代した。実験のためには、細胞数を計測し、400xgで5分間遠心してペレット状にし、そして再度480,000細胞/mLの細胞密度になるように細胞平板培養用培地に懸濁した。この細胞懸濁液 (25µL) を、Labsystems Multidrop 384を用いて黒色壁384ウェルプレート (Falcon Microtest, 353962) の各ウェルに移し、ウェル当たり12,000個の細胞数にした。使用前に、プレートを37で一晩 (最低15時間、最大23時間) インキュベートした。

【0028】化合物及びアゴニストの調製：

化合物を10mMの濃度になるようにDMSOに溶解し、その溶液 (120µL) を、丸底96ウェルのポリプロピレン製保存プレート (Costar 3365) の各横列の最初のウェ

50

ル（縦第1列）に入れた。次にその様な2枚のプレート上の化合物を、Biomek 2000を用いて、DMSOで連続的に同時に希釈した。各希釈液（4 μ L）を、あらかじめ用意した、各ウェルに新しく調製した作業用緩衝液（400 μ L）が入った深底ウェルプレート（Beckman Coulter 267006）に移した。この操作で作られた濃度を表1に示した。アッセイにおける最終の化合物濃度は、10 μ Mと0.1 nMの間で、3.3倍（half-log）増加率の11点にした。

【0029】

ウェルの内容物を混合し、2つの96ウェルプレートから各希釈液（45 μ L）を、ポリプロレン製384ウェルの化合物負荷プレート（Fisher 12-565-507）に重複して移し、384ウェルプレートに各濃度の化合物が二通り含められるようにした。プレートの縦23及び24列は、化合物を含まない対照として使った。プレートの縦23及び24列内のA～Nウェルは、アゴニストのみが負荷され、従って最大応答を示す。プレートの縦23及び24列内のO～Pウェルは、アゴニストが入らず緩衝液のみが負荷され、従って最小応答を示す。

10

【0030】

ASMSアゴニスト負荷プレートは、ASMSの保存濃縮液を使い、作業用緩衝液で 3.3×10^{-8} Mの濃度に希釈して作成した。この溶液（45 μ L）を、ポリプロピレン製384ウェルアゴニスト負荷プレート（Fisher 12-565-507）の、緩衝液のみを含み刺激無しの対照として使うO23、O24、P23及びP24ウェル以外の、全てのウェルに移した。

20

【0031】

細胞への色素負荷及び化合物添加：

各384ウェルアッセイプレートの細胞用に、上記の方法/試薬の項に述べたようにして、希釈Fluo-4色素溶液（10 mL）を調製した。最初に、各384ウェルの細胞プレートを、CCS Packard製のプレート洗浄器上で、作業用緩衝液で1回洗浄した。ウェル内に残る洗浄後の緩衝液を手動で除去し、ウェル当たり25 μ LのFluo-4色素液を、Labsystems Multidrop 384を用いて添加した。細胞プレートを37 $^{\circ}$ Cのインキュベーターに戻して45分間放置し、色素を細胞に浸透させた。45分間の色素負荷の後、各ウェルに30 μ Lの液量を残しながら作業用緩衝液で細胞プレートを2回洗浄した。希釈化合物（5 μ L）を、PlateMateを用いて、化合物プレートから細胞プレートに移した。アッセイプレートは、化合物の存在下、暗所、室温で15分間インキュベートした後、FLIPRにかけた。

30

【0032】

FLIPRによる応答の記録：

化合物を15分間予備インキュベートした後、プレートをFLIPR機器にかけ、ASMSアゴニスト（15 μ L）を添加して、アゴニストに対する細胞性応答を90秒間記録した。応答は、アゴニスト添加後のピーク相対蛍光強度として測定した。

データ解析：

FLIPRが作る「.stat」ファイル内のデータを、Excelの解析テンプレートに貼り付け、異常値を排除した後、XLfitソフトウェアを用いてテンプレート内のIC₅₀値を求めた。個別のIC₅₀値はpIC₅₀と並べて提示した。1つの化合物に対して得られる2つのIC₅₀値が3倍以上違った場合、更に1回又は2回アッセイしてその化合物の値を再測定した。

40

結果：

SERTアッセイで得られた本発明の化合物のKi値は、2 nM未満から約180 nMまで分布していた。FLIPRアッセイで得られた本発明の化合物のIC₅₀値は、約70 nMから約2 μ Mまで分布していた。

【0033】

〔実施例〕

本発明は、これらに限定されないが以下の実施例で説明される。その説明において、適

50

用可能であり、特に断らない限り、以下の用語、略号及び条件が使用される。

a q . : 水性 ; a t m : 大気圧 ; B O C : 1 , 1 - ジメチルエトキシカルボニル ; A C N : アセトニトリル ; D C M : ジクロロメタン ; D M F : N , N - ジメチルホルムアミド ; D M S O : ジメチルスルホキシド ; E t O H : エタノール ; E t ₂O : ジエチルエーテル ; E t O A c : 酢酸エチル ; h : 時間 ; H P L C : 高速液体クロマトグラフィー ; H O B T : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ; M e O H : メタノール ; m i n : 分 ; M S : 質量スペクトル ; N M R : 核磁気共鳴 ; p s i : ポンド / 平方インチ ; R T : 室温 ; s a t . : 飽和 ; T E A : トリエチルアミン ; T F A : トリフルオロ酢酸 ; T H F : テトラヒドロフラン。

【 0 0 3 4 】

用語「複素環」が単独で使用される場合、又は接尾語若しくは接頭語として使用される場合は、環状構造又は環構造部分として、O、N、P又はSから独立に選択される原子である、1個又はそれ以上の多価原子価のヘテロ原子を有する少なくとも3個から20個までの原子からなる環状分子を意味する。複素環は、飽和していても、部分飽和でも又は不飽和でもよく、1つ又はそれ以上の二重結合で結合した原子を有してもよく、結合又は縮合してもよい1つ又はそれ以上の環を形成してもよく、ここで、縮合環は、その間に少なくとも2個の原子を共有する。複素環は、芳香族性を有しても、有さなくてもよい。

【 0 0 3 5 】

温度は、摂氏 () で表し、特に断らない限り、操作は室温、又は、外気温度 (1 8 ~ 2 5) で行った。

有機溶液は、無水の硫酸ナトリウム又はマグネシウムで乾燥し、溶媒の蒸発は、ロータリーエバポレーターを用い減圧下 (4 . 5 ~ 3 0 m m H g) 、 6 0 までの浴温で行った。

【 0 0 3 6 】

クロマトグラフィーは、特に断らない限り、シリカゲルを用いたフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーを意味し、溶媒混合物の組成は、容積パーセント又は容積比で表す。

N M R データが与えられている場合、3 0 0 M H z で測定した、主要測定プロトンに対するデルタ値として示される (内部標準としてのテトラメチルシランに対する百万分率 (p p m) で表される) 。

融点は補正していない。

【 0 0 3 7 】

質量スペクトル (M S) は、特に断らない限り、大気圧化学イオン化法 (A P C I) による自動化システムで得られた。主要同位体成分に対応する質量、又は、殆ど等しい量の存在比を有する多重質量 (同位体スプリッティング) の化合物に対する最少質量が報告される。

【 0 0 3 8 】

最終化合物を、クエン酸塩に転換したことが示してある場合は、遊離の塩基を、M e O H 、 D C M 又は A C N に溶解し、M e O H 中のクエン酸 (1 . 0 当量) と組み合わせて、減圧下で濃縮し、減圧乾燥 (2 5 ~ 6 0) した。塩を E t ₂O の濾過で単離したことが示してある場合は、化合物のクエン酸塩を、E t ₂O 中で 4 ~ 1 8 時間攪拌し、濾過で回収し、E t ₂O で洗浄し、そして、減圧乾燥 (2 5 ~ 6 0) した。

【 0 0 3 9 】

〔実施例 1〕

4 - { [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - ピペラジン - 1 - イルエトキシ] メチル } - 3 - メトキシ - 2 - ナフトニトリル

4 - { 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - [(3 - シアノ - 2 - メトキシ - 1 - ナフチル) メトキシ] エチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 0 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) を、D C M (2 m L) に溶解し、そして、T F A (2 m L) を加えた。2 時間後、揮発分を減圧下で除去した。残留物を E t O A c (2 0 m L) に取り込み、N a H C O ₃ 飽和水溶液 (2 0 m L) で洗浄した。有機相を N a ₂S O ₄ で乾

10

20

30

40

50

燥し、珪藻土のパッドを通して濾過し、揮発分を減圧下で除去した。残留物を、 SiO_2 (0 ~ 5 % : 2 Mの NH_3 の MeOH / DCM 溶液)を用いたクロマトグラフィーで精製し、標題の化合物 (81.6 mg、79 %)を灰色を帯びた白色の固体として得た。クエン酸 (1.0当量)を標題化合物のメタノール溶液に加えて、クエン酸塩を形成した。減圧下で濃縮し、該生成物の所望の塩を灰色を帯びた白色の粉末として得た。

MS m/z 454.4 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (300.1 MHz, $\text{DMSO} + \text{TFA}$) 8.64 (s, 1H), 8.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.80 (dd, $J = 1.9, 7.1$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 5.06 (dd, $J = 15.4, 11.0$ Hz, 2H), 4.78 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.41 - 3.34 (m, 6H), 3.23 - 3.19 (m, 2H), 2.75 (dd, $J = 33.0, 15.4$ Hz, 4H), 1.83 (s, 1H).

10

【0040】

必要な、4 - { 1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - [(3 - シアノ - 2 - メトキシ - 1 - ナフチル) メトキシ] エチル } ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを、以下の方法を用いて合成した。4 - [1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (65 mg、0.18 mmol)を、THF (1.8 mL)に溶解した。4 - (ヨードメチル) - 3 - メトキシ - 2 - ナフトニトリル (70 mg、0.22 mmol)を加え、次いで、NaH (9 mg、0.36 mmol)を加えた。室温で終夜反応させた後、水 (60 mL)を加えた。混合物を、EtOAc (40 mL)で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、珪藻土のパッドを通して濾過し、揮発分を減圧下で除去した。残留物を、 SiO_2 (0 ~ 30 % : EtOAc / ヘキサン溶液)を用いたクロマトグラフィーで精製し、標題の化合物 (99 mg)を得た。MS : (m/z) 554.6 ($M+H$)⁺.

20

【0041】

必要な、4 - [1 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを、以下の方法を用いて合成した。

【0042】

ボラン - メチルスルフィド錯体 (2 MのTHF溶液、1.07 mL)をTHF (3 mL)中 [4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) 酢酸の溶液 (200 mg、0.54 mmol)に加えた。室温で30分間放置した後、反応溶液を4時間還流下で加熱した。反応溶液を室温に冷却した後、MeOH (10 mL)を徐々に加えた。 SiO_2 (0 ~ 50 % : EtOAc / ヘキサン)を用いたクロマトグラフィーで精製し、標題の化合物 (160 mg、83 %)を得た。MS : (m/z) 359.3 ($M+H$)⁺、303.2 ($M+H-t$ -ブチル)。

30

【0043】

必要な、[4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) 酢酸を、以下の方法を用いて合成した。(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (440 mg、2.52 mmol)、ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (469 mg、2.52 mmol)及びグリオキシル酸一水和物 (232 mg、2.52 mmol)をDCM (10 mL)中で、終夜、還流下で反応させた。揮発分を減圧下で除去した。 SiO_2 (0 ~ 10 % : MeOH / DCM)を用いたクロマトグラフィーで精製し、標題の化合物 (767 mg、82 %)を得た。

40

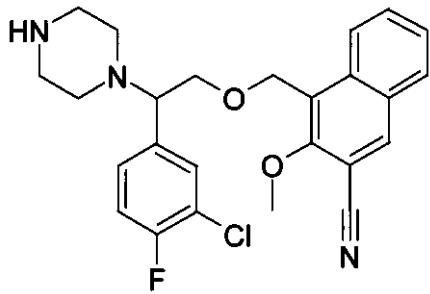
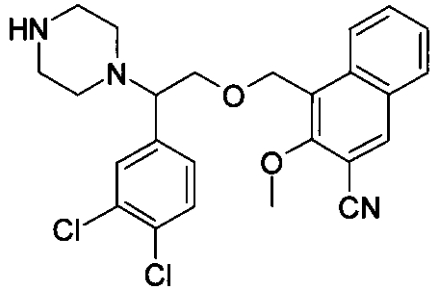
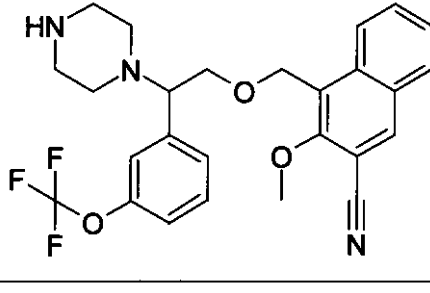
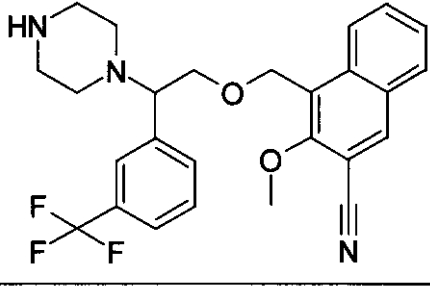
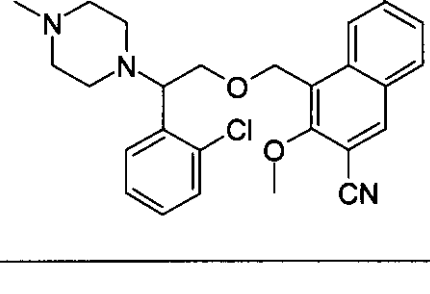
MS m/z 373.1 ($M+H$)⁺, 317.1 ($M+H-t$ -ブチル). ¹H NMR (300.1 MHz, DMSO) d 12.80 (s, 0.6H), 7.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.35 (m, 4H), 1.38 (s, 9H).

【0044】

〔実施例2 ~ 29〕

以下の表に示された化合物は、実施例1で記載された方法と類似の方法で製造した。

【表 1】

実施例 番号	化合物名	MW	MS m/z (M+H) ⁺
2		470.40	470.2, 472.2
3		485.51	486.4
4		469.51	470.5
5		449.98	450.2
6		447.60	448.5

10

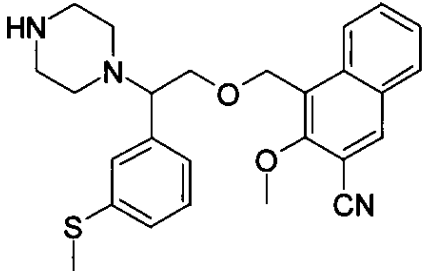
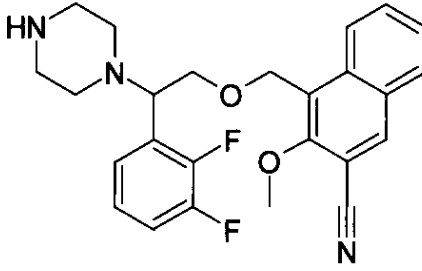
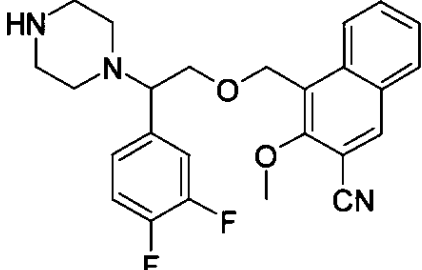
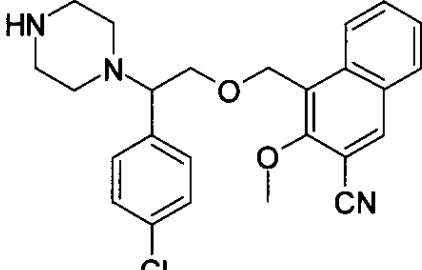
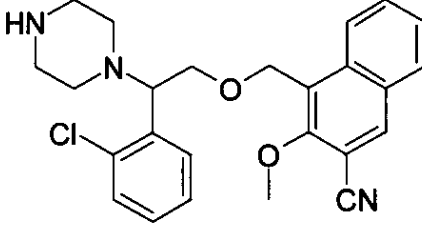
20

30

40

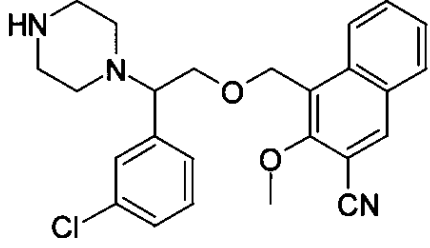
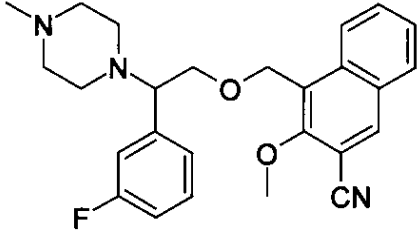
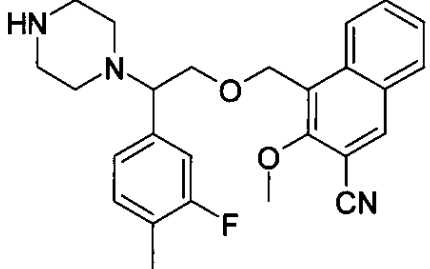
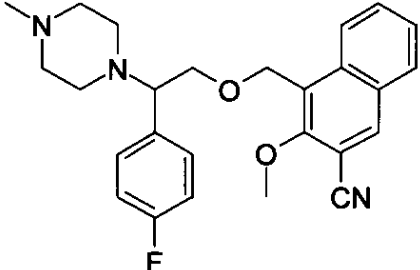
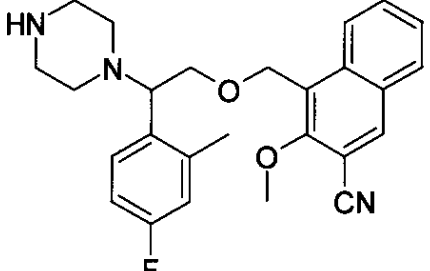
【表 2】

(続き)

実施例 番号		化合物名	MW	MS m/z (M+H) ⁺
7		3-メトキシ-4-〔2-(3-メトキシフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ〕メチル}-2-ナフトニトリル	445.57	446.6
8		4-〔2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエトキシ〕メチル}-3-メトキシ-2-ナフトニトリル	437.49	438.4
9		4-〔2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエトキシ〕メチル}-3-メトキシ-2-ナフトニトリル	437.49	438.2
10		4-〔2-(4-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエトキシ〕メチル}-3-メトキシ-2-ナフトニトリル	435.96	436.4
11		4-〔2-(2-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエトキシ〕メチル}-3-メトキシ-2-ナフトニトリル	435.96	436.3

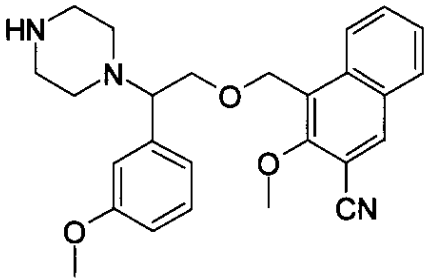
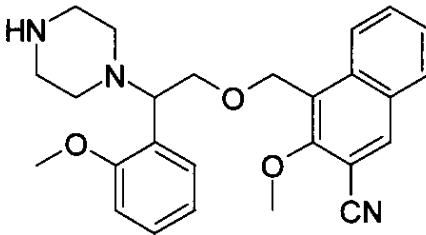
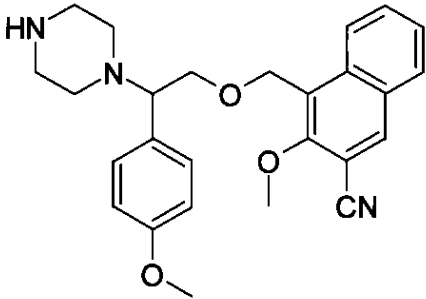
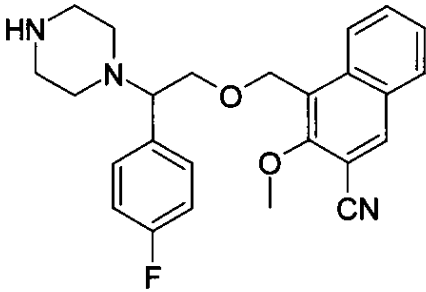
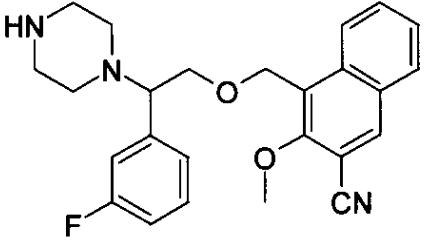
【表 3】

(続き)

実施例 番号	化合物名	MW	MS m/z (M+H) ⁺
12	 <p>4-〔2-(3-クロロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエトキシ〕メチル}-3-メトキシ-2-ナフトニトリル</p>	435.96	436.2
13	 <p>4-〔2-(3-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ〕メチル}-3-メトキシ-2-ナフトニトリル</p>	433.53	434.6
14	 <p>4-〔2-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエトキシ〕メチル}-3-メトキシ-2-ナフトニトリル</p>	433.53	434.5
15	 <p>4-〔2-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ〕メチル}-3-メトキシ-2-ナフトニトリル</p>	433.53	434.5
16	 <p>4-〔2-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエトキシ〕メチル}-3-メトキシ-2-ナフトニトリル</p>	433.53	434.5

【表 4】

(続き)

実施例 番号	化合物名	MW	MS m/z (M+H) ⁺
17	 <p>3-メトキシ-4-〔2-(3-メトキシフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエトキシ〕メチル}-2-ナフトニトリル</p>	431.54	432.6
18	 <p>3-メトキシ-4-〔2-(2-メトキシフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエトキシ〕メチル}-2-ナフトニトリル</p>	431.54	432.6
19	 <p>3-メトキシ-4-〔2-(4-メトキシフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエトキシ〕メチル}-2-ナフトニトリル</p>	431.54	432.5
20	 <p>4-〔2-(4-フルオロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエトキシ〕メチル}-3-メトキシ-2-ナフトニトリル</p>	419.50	420.3
21	 <p>4-〔2-(3-フルオロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエトキシ〕メチル}-3-メトキシ-2-ナフトニトリル</p>	419.50	420.3

【表 5】

(続き)

実施例 番号		化合物名	MW	MS m/z (M+H) ⁺
22		4- {[2-(2-フルオロフェニル) - 2-ピペラジン-1-イルエトキシ] メチル} - 3-メトキシ-2-ナフトニトリル	419.50	420.3
23		3-エチル-4- {[2-(4-フルオロフェニル) - 2-ピペラジン-1-イルエトキシ] メチル} - 2-ナフトニトリル	417.53	418.3
24		3-メトキシ-4- {[2-(4-メチルフェニル) - 2-ピペラジン-1-イルエトキシ] メチル} - 2-ナフトニトリル	415.54	416.5
25		3-メトキシ-4- {[2-(3-メチルフェニル) - 2-ピペラジン-1-イルエトキシ] メチル} - 2-ナフトニトリル	415.54	416.5
26		3-メトキシ-4- [(2-フェニル-2-ピペラジン-1-イルエトキシ) メチル] - 2-ナフトニトリル	401.51	402.5

10

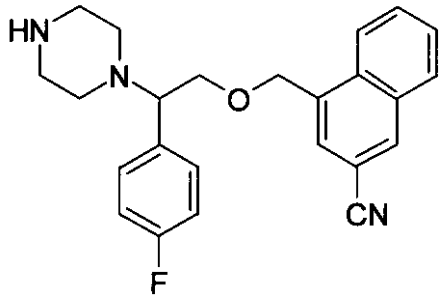
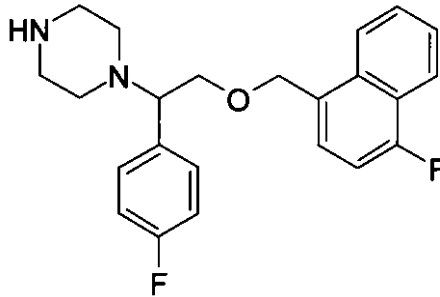
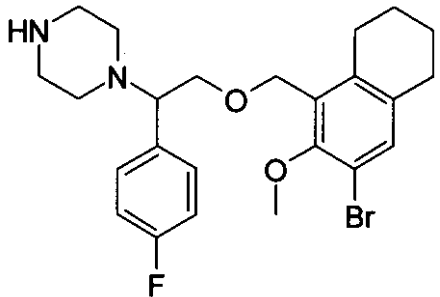
20

30

40

【表 6】

(続き)

実施例 番号		化合物名	MW	MS m/z (M+H) ⁺	
27		4-[[2-(4-フルオロフェニル)-2-ピペラジン-1-イルエトキシ]メチル}-2-ナフトニトリル	389.48	390.3	10
28		1-[2-[(4-フルオロフェニル)エチル]メトキシ]-1-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン	382.45	383.2	20
29		1-[2-[(3-ブロモ-2-メトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メトキシ]-1-(4-フルオロフェニル)エチル]ピペラジン	477.42	477.2, 479.2	30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2005/000499

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7: C07D 241/04, C07C 217/48, A61K 31/495, A61K 31/137, A61P 25/00, A61P 9/00, A61P 1/00		
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)		
IPC7: C07D, C07C, A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CHEM. ABS DATA, EPO-INTERNAL, WPI DATA, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Ryckmans, T. et al.; "Dual NK1 antagonists-serotonin reuptake inhibitors as potential antidepressants. Part 2: SAR and activity of benzyloxyphenethyl piperazine derivatives"; Bioorg. Med. Chem. Lett. (2002), 12(21), 3195-3198.	1-11

X	Genicot, C. et al.; "Discovery of orally bioavailable NK1 receptor antagonists"; Bioorg. Med. Chem. Lett. (2003), 13(3), 437-442.	1-11

X	WO 9414767 A1 (MERCK SHARP & DOHME LIMITED), 7 July 1994 (07.07.1994)	1-11

<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"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		Date of mailing of the international search report
11 July 2005		14 -07- 2005
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Per Renström / JA A Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/000499

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 5-7 and 10-11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

See Continuation sheet.
2. Claims Nos.: 1-11 partly
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 Continuation sheet.
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/000499

Continuation of Box No. II.1.:

Claims 5-7 and 10-11 relate to methods of treatment of the human or animal body by therapy (PCT Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds or compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Continuation of Box No. II.2.:

The novelty search of claims 1-4 revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of claims 1-4 may be said to define the subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claims is impossible. The search has been restricted to the compounds according to structural diagram I in which n is 1 or 2, Ar^2 is naphthyl or tetralin and for which, if R^1 and R^2 form a heterocyclic ring, then this ring has no other substituents than the ones mentioned on line 9 - line 11 in claim 1.

The scope of claims 1-11, in as far as the expression "in vivo-hydrolysable precursors thereof" is concerned, is so unclear (Article 6 PCT) that a meaningful search is impossible with regard to this expression.

The various expressions relating to "antagonism of NK_1 receptors" and "SRI activity" in present claims 5-9 and 11, as well as the expression "gastrointestinal tract disorders" in claim 10, relate to a large number of different disorders which cannot be clearly defined by these expressions, and claim 10 further relates to treatment of a large number of different disorders. The application provides support for use of the compounds in the treatment of only a very limited number of such disorders. Moreover, the pharmacological effects antagonism of NK_1 receptors and SRI activity cannot in themselves be regarded as therapeutic applications. There are an undefined number of diseases which might be related to these pharmacological effects. A practical application still needs to be found in the form of a defined treatment of a specified pathological condition, this being an essential technical feature, in order to render claims 5-9 and 11 clear. Claims 5-11 do therefore not meet the requirements of Article 6 PCT that claims shall be clear, concise and supported by the description. Because of the lack of clarity of the claims, a meaningful search over the whole of the claimed scope cannot be performed. The search has been carried out only for the general concepts antagonism of NK_1 receptors and SRI activity, as well as the disorders hypertension, depression, generalized anxiety disorder, phobias, posttraumatic stress syndrome, anorexia, bulimia, obesity, addiction, pain, Alzheimer's disease, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, dementia, Parkinson's disease, tardive dyskinesias, schizophrenia, premenstrual syndrome and attention deficit hyperactivity disorder.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE 2005/000499

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 0146167 A1 (UCB, S.A.), 28 June 2001 (28.06.2001) ----- -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

28/05/2005

International application No.

PCT/SE 2005/000499

WO	9414767	A1	07/07/1994	AU	5704894	A	19/07/1994
				GB	9226581	D	00/00/0000
				US	5624947	A	29/04/1997

WO	0146167	A1	28/06/2001	AU	2673201	A	03/07/2001
				EP	1110958	A	27/06/2001
				EP	1242399	A	25/09/2002
				JP	2003518108	T	03/06/2003
				US	20030220323	A	27/11/2003

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 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	1 0 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 15/08 (2006.01)	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 4

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, 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, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 カシー・ダンツマン

アメリカ合衆国デラウェア州 1 9 8 5 0 - 5 4 3 7 . ウィルミントン . ピー・オー・ボックス 1 5
4 3 7 . アストラゼネカ・ウィルミントン

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 GA14 NA14 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12
ZA16 ZA22 ZA36 ZA66 ZB11 ZC10 ZC11 ZC39