

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-533788

(P2005-533788A)

(43) 公表日 平成17年11月10日(2005.11.10)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/136	A 6 1 K 31/136	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/138	A 6 1 K 31/138	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/192	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 31/34	A 6 1 K 31/34	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-512802 (P2004-512802)	(71) 出願人	397067152 ファイザー・プロダクツ・インク アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市 イースタン・ポイント・ロード
(86) (22) 出願日	平成15年6月5日 (2003.6.5)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(85) 翻訳文提出日	平成16年12月16日 (2004.12.16)	(74) 代理人	100076691 弁理士 増井 忠式
(86) 国際出願番号	PCT/IB2003/002295	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 国際公開番号	W02003/105902	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 国際公開日	平成15年12月24日 (2003.12.24)	(74) 代理人	100096013 弁理士 富田 博行
(31) 優先権主張番号	60/389, 181		
(32) 優先日	平成14年6月17日 (2002.6.17)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 P D E I V阻害剤および抗うつ薬または不安解消薬の組み合わせによるうつ病および不安の治療

## (57) 【要約】

本発明は、人を含む哺乳動物に、P D E I V阻害剤を抗うつ病薬または不安解消薬と組み合わせて投与することによって、人を含む哺乳動物におけるうつ病または不安を治療する方法に関する。本発明はまた、薬学的に許容される担体、P D E I V阻害剤および不安解消薬または抗うつ病薬を含有する医薬組成物に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(a) 抗うつ薬もしくは不安解消薬としてそれぞれ活性を示す化合物またはその薬学的に許容される塩；(b) P D E I V 阻害剤またはその薬学的に許容される塩；および(c) 薬学的に許容される担体を含む、哺乳動物における不安またはうつ病を治療するための医薬組成物であって、上記活性剤(a)および(b)が、組成物を不安またはうつ病それぞれの治療に高い効力でききめのあるものにする量で存在する医薬組成物。

## 【請求項 2】

抗うつ薬もしくは不安解消薬またはその薬学的に許容される塩が、下記の薬剤およびそれらの薬学的に許容される塩よりなる群から選択される請求項 1 に記載の医薬組成物：

10

シタロプラム；  
フルオキセチン；  
セルトラリン；  
パロキセチン；  
ネファザドン；  
ブプロピオン；  
エスシタロプラム；  
ジメリジン；  
フルボキサミン；  
デュロキセチン；  
ミルナシبران；  
ベンラファキシン；  
トラゾドン；  
ミルタザピン；  
アミトリプチリン；  
イミプラミン；  
塩酸ルバゾドン；

20

[モルフォリン，2-[[(7-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]メチル]-，塩酸塩，(2S)-(9C1)；

2-ベンゾフラン-カルボキサミド，5-[4-[4-(5-シアノ-1H-インドール-3-イル)ブチル]-1-ピペラジニル]- (9C1)；

30

ミアンセリン；  
チアネプチン；  
ミナプリン；  
フェネルジン(MAO-1)；  
イソカルボキサジド(MAO-1)；  
トラニルシプロミン(MAO-1)および  
オトギリソウ。

## 【請求項 3】

P D E I V 阻害剤またはその薬学的に許容される塩が下記のものよりなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬組成物：

40

a. シロミラスト；  
b. ロフルミラスト；  
c. B A Y 19-8004 [2-(2,4-ジクロロ-ベンゾイル-6-メタン  
スルフォニル-ベンゾフラン-3-イル)-尿素；

d. プマフェントリン；  
e. V-11294A 3H-プリン-6-アミン 3-[[(3-シクロペンチルオキシ)-4-メトキシ-フェニル]メチル]-N-エチル-8-(1-メチルエチル-，  
モノ塩酸塩；

f. C D C - 8 0 1 2 H - イソインドール - 2 - プロパン - アミド B - [(3-

50

シクロペントキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 1, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - クロキソ - (9C1);

g. シパムフィリン;

h. メソプラム;

i. SCH-351591-5 - キノリンカルボキサミド, N - (3, 5 - ジクロロ - 1 - オキシド - 4 - ピリジニル) - 8 - メトキシ - 2 - (トリフルオロメチル) - (9C1);

j. YM-976 ピリド[2, 3-d]ピリミジン - 2(1H) - オン, 4 - (3 - クロロ - フェニル) - 1, 7 - ジエフィル - (9C1);

k. CL-1044 3 - ピリジンカルボキサミド, N - (9 - アミノ - 3, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 - オキソ - 1 - フェニルピロロ[3, 2, 1-jk][1, 4]ベンゾジアゼピン - 3 - イル) (R) - (9C1);

l. シクロヘキサノール, 4 - [4 - (2 - アミノ - 5 - ピリミジニル)フェニル] - 4 - [3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル] - トランス - (9C1);

m. シクロヘキサノール, 4 - [(2 - アミノ - 5 - ピリミジニル)エチニル] - 4 - [3 - (シクロペントキシ) - 4 - メトキシフェニル] - シス - (9C1);

n. 4 - (3 - sec - ブトキシ - 4 - メトキシ - フェニル - 4 - (3 - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル - フェニルエチニル) - シクロヘキサノール;

o. 6 - (3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - メトキシメチル - フェニル - 8 - メトキシ - 9 - メトキシ - メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロ - フェナントリジン);

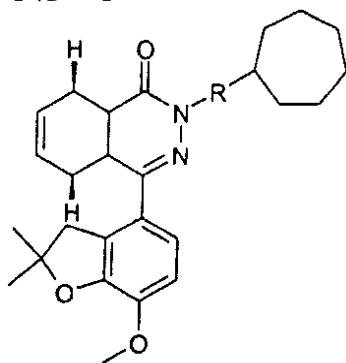
p. 4 - (7 - メトキシ - 2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 4 - イル) - 2 - [4 - (4 - メチル - 6 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - フェニル] - 4a, 5, 8, 8a - テトラヒドロ - 2H - フタラジン - 1 - オン;

q. モルフォリン, 4 [[4 - [(4aR, 8aS) - 4 - (2, 3 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 2, 2 - ジメチル - 4 - ベンゾフラニル) - 4a, 5, 8, 8a - テトラヒドロ - 1 - オキソ - 2(1H) - フタラジニル]フェニル]スルホニル - , rel - (9C1);

r. 1(2H) - フタラジノン, 4 - (2, 3 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 2, 2 - ジメチル - 4 - ベンゾフラニル) - 4a, 5, 8, 8a - テトラヒドロ - 2 - (テトラヒドロ - 2H - チオピラン - 4 - イル) - , (4aR, 8aS) - rel - (9C1);

s.

【化1】



t.

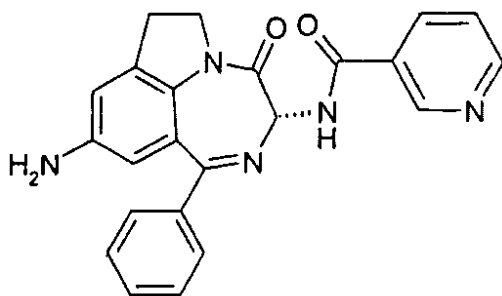
10

20

30

40

## 【化 2】



- u . トフィミラスト , 5 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピリジン , 9 - シクロペンチル - 7 - エチル - 6 , 9 - ジヒドロ - 3 - ( 2 - チエニル ) - ( 9 C 1 ) ;
- v . 5 - ピリミジンカルボキサミド , 4 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルオキシ ) - N - [ [ 2 - フルオロ - 4 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) フェニル ] メチル ] - ( 9 C 1 ) ;
- w . 2 - ( ベンゾ [ 1 , 2 , 5 ] オキサジアゾール - 5 - イルオキシ ) - N - [ 4 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル ) - ベンジル ] - ニコチンアミド ;
- x . [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾリン - 5 ( 4 H ) - オン , 7 - プロモ - 1 - ( ジメチルアミノ ) - 4 - [ 3 - ( 3 - ピリジニル ) - 2 - プロペニル ] - ( 9 C 1 ) ;
- y . シアナミド , [ 1 - エチル - 1 , 6 - ジヒドロ - 3 - ( 1 - メチルエチル ) - 5 - フェニルピラゾロ [ 4 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 8 - イル ] - ( 9 C 1 ) ;
- z . 2 - ピロリジノン , 4 - [ 3 - シクロペンチルオキシ ] - 4 - メトキシフェニル ] - ( 9 C 1 ) ;
- i . 1 - ピロリジンカルボン酸 , 4 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 3 - ホルミル - 3 - メチル , メチルエステル , ( 3 S , 4 S ) - ( 9 C 1 ) ;
- i i . 3 - ピロリジンメタンアミン , 4 - [ [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - N , 3 - ジメチル - 1 - ( フェニルメチル ) - , ( 3 R , 4 S ) - ( 9 C 1 ) ;
- a a . [ 4 - ( 1 - シクロペンチル - 3 - エチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 3 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メタノール ;
- b b . 1 - ピロリジンカルボン酸 , 4 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 3 - メチル - 3 - [ 1 - ( メチルヒドラゾノ ) エチル ] , メチルエステル ( 9 C 1 ) ;
- c c . 1 H - ピラゾ - ル - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロヘキシル - 3 , 5 - ジメチル - , エチルエステル ( 9 C 1 ) ;
- d d . 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 , 2 - メチル - 1 - ( 3 - ニトロフェニル ) - 5 - フェニル - , エチルエステル ( 9 C 1 ) ;
- e e . ピリジン , 4 - [ 2 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 2 - フェニルエチル ] - ( 9 C 1 ) ;
- f f . ベンゼンメタノール , 4 - [ 1 - [ 3 , 4 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - ( 1 - オキシド - 4 - ピリジニル ) エチル ] - , - ビス ( トリフルオロメチル ) - ( 9 C 1 ) ;
- g g . 2 - { 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ビス - ジフルオロメトキシ - フェニル ) - 2 - ( 3 - メチル - 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イル ) - エチル ] - フェニル } - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン ;
- i . 2 - { 4 - [ 1 - ( 3 - シクロブチルオキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル ) - 2 - ( 3 - メチル - 1 - オキシピリジン - 4 - イル ) - エチル ] - フェニル } - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール ;

10

20

30

40

50

i i . 2 - { 4 - [ 1 - ( 3 - シクロブチルオキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル ) - 2 - ( 1 - オキシピリジン - 4 - イル ) - エチル ] - フェニル } - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール ;

h h . 2 - ピリジンアミン , 5 - [ 1 - [ 3 , 4 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - ( 4 - ピリジニル ) エチル ] - N - ( フェニルメチル ) - ( 9 C 1 ) ;

i i . 2 - { 5 - [ 1 - ( 3 , 4 - ビス - ジフルオロメトキシフェニル ) - 2 - ( 1 - オキシピリジン - 4 - イル ) - エチル ] - チアゾール - 2 - イル } - プロパン - 2 - オール ;

j j . 6 - イソプロピル - 8 - { 3 - [ 2 - ( 4 - メタンスルホニルフェニル ) - 2 - フェニルエチルフェニル } キノリン ;

k k . 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド , 1 [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] - 3 - ( フェニルメトキシ ) - N - 3 - ピリジニル - ( 9 C 1 ) ;

l l . 4 - ジフルオロメトキシ - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 7 - カルボン酸 ( 3 , 5 - ジメチル - イソキサゾール - 4 - イル ) - アミド ;

m m . 2 - アセチル - 4 - ジフルオロメトキシ - ベンゾオキサゾール - 7 - カルボン酸 ( 3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル ) - アミド ;

n n . 1 H - イソインドール - 1 , 3 ) 2 H ) - ジオン , 2 - [ 1 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 2 - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) エチル ] - 5 - メチル - ( 9 C 1 ) ;

o o . ベンゼンメタンアミン , N - [ 3 - [ 1 - [ ( 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジニル ) メチル ] - 6 - メトキシ - 5 - フタラジニル ] - 2 - プロピニル ] - N - メチル - ( 9 C 1 ) ;

p p . 8 - シクロペンチルオキシ - 4 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イルメチル ) - 2 - メタンスルホニル - 7 - メトキシ - 1 , 2 - ジヒドロ - フタラジン ;

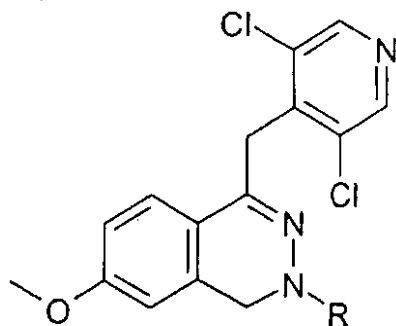
q q . 1 , 2 , 4 - トリアゾール [ 3 , 4 - a ] フタラジン , 6 - [ ( 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジニル ) メチル ] - 9 - メトキシ - 3 - メチル - ( 9 C 1 ) ;

r r . イソキノリン , 5 - ( シクロペンチルメチル ) - 1 - [ ( 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジニル ) メチル ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - ( 9 C 1 ) ;

i . 1 - ( 3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イルメチル ) - 6 - メトキシ - 5 - チアゾール - 2 - イルメチル - フタラジン ;

i i . 1 - ( 3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イルメチル ) - 6 - メトキシ - 5 - ( 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イルメチル ) - フタラジン ;

【化3】



48 R = SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

49 R = COCH<sub>2</sub>Ph

フタラジン , 4 - [ ( 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 2 - ( フェニルアセチル ) - ( 9 C 1 ) ;

s s . { 4 - [ 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピリダジン - 1 - カルボニル } - カルバミン酸メチルエステル ;

10

20

30

40

50

- tt . 4 - ピリジンカルボキサミド , N - [ 4 - [ [ 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 ( 4 H ) - ピリダジニル ] カルボニル ] フェニル - ( 9 C 1 ) ;
- uu . 1 - { 4 - [ 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピリダジン - 1 - カルボニル ] - フェニル } - 3 - メチル - 尿素 ;
- vv . 尿素 , [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロベンゾイル ) - 6 - [ ( 3 E ) - 3 - ペンテニルオキシ ] - 3 - ベンゾフラニル ] - ( 9 C 1 ) ;
- ww . ベンゼンスルホン酸 , 4 - [ ( ジメチルアミノ ) スルホニル ] アミノ ] , - 3 - [ ( アミノカルボニル ) アミノ ] - 2 - ( 2 , 4 - ジクロロベンゾイル ) - 6 - ベンゾフラニルエステル - ( 9 C 1 ) ;
- xx . 尿素 , [ 2 - ( シクロヘキシルカルボニル ) - 6 - メトキシ - 3 - ベンゾフラニル ] - ( 9 C 1 ) ;
- yy . 6 H - プリン - 6 - オン , 3 - [ [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] メチル ] - 8 - [ 1 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メトキシ ] - 1 - メチルエチル ] - 3 , 7 - ジヒドロ - ( 9 C 1 ) ;
- zz . シクロヘキサンカルボン酸 , 4 - シアノ - 4 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル ) - , シス ( 9 C 1 ) ;
- aaa . 4 - ( 7 H - 6 , 16 - ジオキサ - 15 , 17 - ジアザ - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 2 - イル ) - ベンズアミド ;
- bbb . 3 - ベンジルオキシ - 5 - [ 1 - ( 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - 2 - オキソ - ピロリジン - 3 - イル ] - 安息香酸ヒドラジド ;
- ccc . 安息香酸 , 4 - [ 8 - ( 3 - ニトロフェニル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 6 - イル ] - ( 9 C 1 ) ;
- ddd . 4 - ( 8 - ベンゾ [ 1 , 2 , 5 ] オキサジアゾ - ル - 5 - イル - [ 1 , 7 ] ナフチリジン - 6 - イル ) - 安息香酸 ;
- eee . 3 - [ 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 1 - エチル - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - [ 1 , 8 ] ナフチリジン - 3 - イル ] - プロピオンアミジン ;
- fff . 4 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール [ 5 , 1 - b ] プリン - 5 ( 6 H ) - オン , 7 - シクロペンチル - 2 - ( 1 - メチルエチル ) - 4 - プロピル - ( 9 C 1 ) ;
- ggg . アセトニトリル , ( 6 - エトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチル - 1 ( 2 H ) - イソキノリニリデン ) [ [ 2 - ( 4 - モルホリニル ) エチル [ チオ ] - ( 9 C 1 ) ;
- hhh . 1 - ピペリジンペンタンニトリル [ ( 4 a R , 10 b R ) - 9 - エトキシ - 1 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 10 b - ヘキサヒドロ - 8 - メトキシ - 6 ( 2 H ) - フェナントリジニリデン ] , rel - ( 9 C 1 ) ;
- iii . 2 H - ピラン - 2 - オン , テトラヒドロ - 5 - フェニル - 3 - ( フェニルメチル ) - , トランス - ( 9 C 1 ) ;
- jjj . 2 - ピロリジノン , 4 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 3 - [ [ 3 - メトキシ - 4 - ( フェニルメトキシ ) フェニル ] メチル ] - ( 9 C 1 ) ;
- kkk . 4 - { 3 - [ 9 - ( 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - ベンジル ) - 6 , 8 - ジメチル - 9 H - プリン - 2 - イルオキシ ] - プロピル } - プロピル } - ピロリジン 1 - オキシド ;
- lll . 尿素 , [ 2 - [ 6 , 7 - ジヒドロ - 9 , 10 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 2 - [ ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) イミノ ] - 2 H - ピリミド [ 6 , 1 - a ] イソキノリン - 3 ( 4 H ) - イル ] エチル ] - ( 9 C 1 ) ;
- mmm . 4 H - ピリミド [ 6 , 1 - a ] イソキノリン - 4 - オン , 2 - [ 2 , 6 - ビス ( 1 - メチルエチル ) フェノキシ ] - 6 , 6 - ジヒドロ - 9 , 10 - ジメトキシ - ( 9 C 1 ) ;
- nnn . 8 - ( 3 - アジド - フェニル ) - 6 - イミダゾール - 1 - イルメチル - キノ

10

20

30

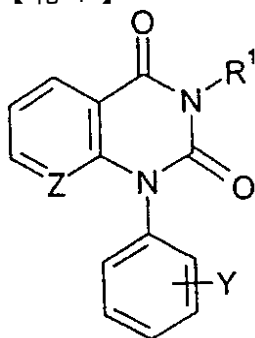
40

50

リン；および

ooo.

【化4】



10

ここで、式中、

R<sub>1</sub> は、水素、炭素原子1～3のアルキル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、ノルボルニルメチル、[2.2.2]ピシクロオクチルメチルまたはベンジル、ハロゲンで置換されていてもよいベンジルのフェニル；トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシまたはCO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>（M<sup>+</sup>は薬学的に許容される陽イオン）であり；

Yは、カルボキシ、アルコキシが1～6の炭素原子を有するカルボアルコキシ、カルボベンジルオキシ、アルキルが1～6の炭素原子を有するN-アルキルカルボキサミド、またはCO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>（M<sup>+</sup>は上記定義どおり）であり；および

20

Zは、NまたはCHであり、ただし、(i) ZがCHであるとき、R<sub>1</sub>はベンジルであり、Yはメタ位置にあり、そしてYは炭素原子1～3のアルキルおよびベンジルから選択される基で置換されていてもよいテトラゾリルでもよく；(ii) ZがNであるとき、Yは1-フェニル基のメタまたはパラ位置にあり、そして(iii) R<sub>1</sub>が置換されたベンジルであるとき、置換基はメタおよび/またはパラ位置にある。

【請求項4】

組成物中の抗うつ薬もしくは不安解消薬またはその薬学的に許容される塩の量が約0.05～1500mgであり、PDE IV阻害剤またはその薬学的に許容される塩の量が約0.1～約30mg/kg/日である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項5】

30

組成物中の不安解消薬もしくは抗うつ薬またはその薬学的に許容される塩の量が約2.5～500mgであり、PDE IV阻害剤またはその薬学的に許容される塩の量が約0.5～約20mg/kg/日である、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項6】

哺乳動物における不安またはうつ病を治療する方法であって、哺乳動物に、(a)抗うつ薬もしくは不安解消薬として活性を示す化合物またはその薬学的に許容される塩；および(b)PDE IV阻害剤またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、上記活性剤(a)および(b)が、2つの薬剤の組み合わせを不安またはうつ病それぞれの治療に高い効力でききめのあるものにする量で存在する方法。

【請求項7】

40

不安解消薬もしくは抗うつ薬またはその薬学的に許容される塩が下記のものからなる群から選択される、請求項6に記載の方法：

- シタロプラム；
- フルオキセチン；
- セルトラリン；
- パロキセチン；
- ネファザドン；
- ブプロピオン；
- エスシタロプラム；
- ジメリジン；

50

フルボキサミン；  
 デュロキセチン；  
 ミルナシبران；  
 ベンラファキシン；  
 トラゾドン；  
 ミルタザピン；  
 アミトリプチリン；  
 イミプラミン；  
 塩酸ルバゾドン

[モルフォリン，2-[[(7-フルオロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)オキシ]メチル]-，塩酸塩，(2S)-(9C1)； 10

2-ベンゾフラン-カルボキサミド，5-[4-[4-(5-シアノ-1H-インドール-3-イル)ブチル]-1-ピペラジニル]- (9C1)；

ミアンセリン；

チアネプチン；

ミナプリン；

フェネルジン(MAO-1)；

イソカルボキサジド(MAO-1)；

トラニルシプロミン(MAO-1)および

オトギリソウ。 20

【請求項8】

不安解消薬もしくは抗うつ薬またはその薬学的に許容される塩、およびPDE IV阻害剤またはその薬学的に許容される塩が同じ投薬形の一部として投与される、請求項6に記載の方法。

【請求項9】

PDE IV阻害剤またはその薬学的に許容される塩が約0.1~約30mg/kg/日の量で投与され、不安解消薬もしくは抗うつ薬またはその薬学的に許容される塩が約0.05~1500mg/kg/日の量で投与される、請求項6に記載の方法。

【請求項10】

PDE IV阻害剤が約0.5~約20mg/kg/日の量で投与され、SRIが約2.5~500mg/kg/日の量で投与される、請求項6に記載の方法。 30

【請求項11】

PDE IV阻害剤またはその薬学的に許容される塩が下記のものから選択される、請求項6に記載の方法：

a. シロミラスト；

b. ロフルミラスト；

c. BAY 19-8004 [2-(2，4-ジクロロ-ベンゾイル-6-メタンシルフォニル-ベンゾフラン-3-イル)-尿素；

d. プマフェントリン；

e. V-11294A 3H-プリン-6-アミン 3-[[(3-シクロペンチルオキシ)-4-メトキシ-フェニル]メチル]-N-エチル-8-(1-メチルエチル-，モノ塩酸塩； 40

f. CDC-801 2H-イソインドール-2-プロパン-アミド B-[[(3-シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-1，3-ジヒドロ-1，3-クロキシ-(9C1)；

g. シパムフィリン；

h. メソプラム；

i. SCH-351591-5-キノリンカルボキサミド，N-(3，5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニル)-8-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)- (9C1)； 50



j . YM - 976 ピリド[2,3-d]ピリミジン - 2(1H) - オン, 4 - (3 - クロロ - フェニル) - 1, 7 - ジエフィル - (9C1);

k . C1 - 1044 3 - ピリジンカルボキサミド, N - (9 - アミノ - 3, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 4 - オキソ - 1 - フェニルピロロ[3,2,1-jk][1,4]ベンゾジアゼピン - 3 - イル) (R) - (9C1);

l . シクロヘキサノール, 4 - [4 - (2 - アミノ - 5 - ピリミジニル)フェニル] - 4 - [3 - (シクロペントキシ) - 4 - メトキシフェニル] - トランス - (9C1);

m . シクロヘキサノール, 4 - [(2 - アミノ - 5 - ピリミジニル)エチニル] - 4 - [3 - (シクロペントキシ) - 4 - メトキシフェニル] - シス - (9C1);

n . 4 - (3 - sec - ブトキシ - 4 - メトキシ - フェニル - 4 - (3 - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル - フェニルエチニル) - シクロヘキサノール; 10

o . 6 - (3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - メトキシメチル - フェニル - 8 - メトキシ - 9 - メトキシ - メチル - 1, 2, 3, 4, 4a, 10b - ヘキサヒドロ - フェナントリジン);

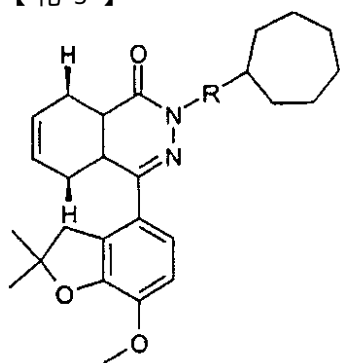
p . 4 - (7 - メトキシ - 2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 4 - イル) - 2 - [4 - (4 - メチル - 6 - オキソ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - ピリダジン - 3 - イル) - フェニル] - 4a, 5, 8, 8a - テトラヒドロ - 2H - フタラジン - 1 - オン;

q . モルフォリン, 4 [[4 - [(4aR, 8aS) - 4 - (2, 3 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 2, 2 - ジメチル - 4 - ベンゾフラニル) - 4a, 5, 8, 8a - テトラヒドロ - 1 - オキソ - 2(1H) - フタラジニル]フェニル]スルホニル - , rel - (9C1); 20

r . 1(2H) - フタラジノン, 4 - (2, 3 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 2, 2 - ジメチル - 4 - ベンゾフラニル) - 4a, 5, 8, 8a - テトラヒドロ - 2 - (テトラヒドロ - 2H - チオピラン - 4 - イル) - , (4aR, 8aS) - rel - (9C1);

s .

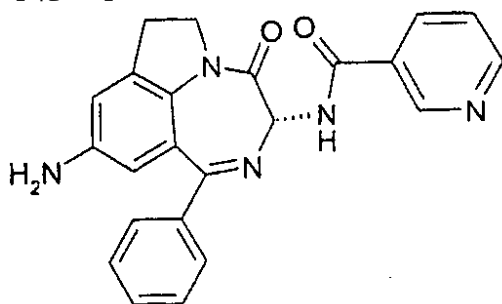
【化5】



30

t .

【化6】



40

u . トフィミラスト, 5H - ピラゾロ[3,4-c] - 1, 2, 4 - トリアゾロ[4,3-a]ピラジン, 9 - シクロペンチル - 7 - エチル - 6, 9 - ジヒドロ - 3 - (2 - チエニル) - (9C1);

50

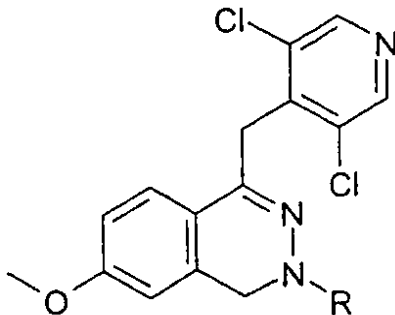
- v . 5 - ピリミジンカルボキサミド , 4 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル  
オキシ ) - N - [ [ 2 - フルオロ - 4 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル ) フェニル  
] メチル ] - ( 9 C 1 ) ;
- w . 2 - ( ベンゾ [ 1 , 2 , 5 ] オキサジアゾール - 5 - イルオキシ ) - N - [ 4 -  
( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル ) - ベンジル ] - ニコチンアミド ;
- x . [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾリン - 5 ( 4 H ) - オン , 7 -  
プロモ - 1 - ( ジメチルアミノ ) - 4 - [ 3 - ( 3 - ピリジニル ) - 2 - プロペニル ] -  
( 9 C 1 ) ;
- y . シアナミド , [ 1 - エチル - 1 , 6 - ジヒドロ - 3 - ( 1 - メチルエチル ) - 5  
- フェニルピラゾロ [ 4 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 8 - イル ] - ( 9 C 1 ) ; 10
- z . 2 - ピロリジノン , 4 - [ 3 - シクロペンチルオキシ ] - 4 - メトキシフェニル  
] - ( 9 C 1 ) ;
- i . 1 - ピロリジンカルボン酸 , 4 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - メト  
キシフェニル ] - 3 - ホルミル - 3 - メチル , メチルエステル , ( 3 S , 4 S ) - ( 9 C  
1 ) ;
- i i . 3 - ピロリジンメタンアミン , 4 - [ [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4  
- メトキシフェニル ] - N , 3 - ジメチル - 1 - ( フェニルメチル ) - , ( 3 R , 4 S )  
- ( 9 C 1 ) ;
- a a . [ 4 - ( 1 - シクロペンチル - 3 - エチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル )  
- 3 - メチル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メタノール ; 20
- b b . 1 - ピロリジンカルボン酸 , 4 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - メト  
キシフェニル ] - 3 - メチル - 3 - [ 1 - ( メチルヒドラゾノ ) エチル ] , メチルエステ  
ル ( 9 C 1 ) ;
- c c . 1 H - ピラゾ - ル - 4 - カルボン酸 , 1 - シクロヘキシル - 3 , 5 - ジメチル  
- , エチルエステル ( 9 C 1 ) ;
- d d . 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 , 2 - メチル - 1 - ( 3 - ニトロフェニル )  
- 5 - フェニル - , エチルエステル ( 9 C 1 ) ;
- e e . ピリジン , 4 - [ 2 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - メトキシフェニ  
ル ] - 2 - フェニルエチル ] - ( 9 C 1 ) ;
- f f . ベンゼンメタノール , 4 - [ 1 - [ 3 , 4 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) フェ  
ニル ] - 2 - ( 1 - オキシド - 4 - ピリジニル ) エチル ] - , - ビス ( トリフルオロ  
メチル ) - ( 9 C 1 ) ; 30
- g g . 2 - { 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ビス - ジフルオロメトキシ - フェニル ) - 2 - ( 3  
- メチル - 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イル ) - エチル ] - フェニル } - 1 , 1 , 1 ,  
3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン ;
- i . 2 - { 4 - [ 1 - ( 3 - シクロブチルオキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニ  
ル ) - 2 - ( 3 - メチル - 1 - オキシピリジン - 4 - イル ) - エチル ] - フェニル } - 1  
, 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール ;
- i i . 2 - { 4 - [ 1 - ( 3 - シクロブチルオキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェ  
ニル ) - 2 - ( 1 - オキシピリジン - 4 - イル ) - エチル ] - フェニル } - 1 , 1 , 1 , 40  
3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール ;
- h h . 2 - ピリジンアミン , 5 - [ 1 - [ 3 , 4 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) フェ  
ニル ] - 2 - ( 4 - ピリジニル ) エチル ] - N - ( フェニルメチル ) - ( 9 C 1 ) ;
- i i . 2 - { 5 - [ 1 - ( 3 , 4 - ビス - ジフルオロメトキシフェニル ) - 2 - ( 1  
- オキシピリジン - 4 - イル ) - エチル ] - チアゾール - 2 - イル } - プロパン - 2 - オ  
ール ;
- j j . 6 - イソプロピル - 8 - { 3 - [ 2 - ( 4 - メタンスルホニルフェニル ) - 2  
- フェニルエチルフェニル } キノリン ;
- k k . 1 H - インドール - 2 - カルボキサミド , 1 [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチ  
ル ] - 3 - ( フェニルメトキシ ) - N - 3 - ピリジニル - ( 9 C 1 ) ; 50

- ll . 4 - ジフルオロメトキシ - 2 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾオキサゾール - 7 - カルボン酸 ( 3 , 5 - ジメチル - イソキサゾール - 4 - イル ) - アミド ;
- mm . 2 - アセチル - 4 - ジフルオロメトキシ - ベンゾオキサゾール - 7 - カルボン酸 ( 3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル ) - アミド ;
- nn . 1 H - イソインドール - 1 , 3 ) 2 H ) - ジオン , 2 - [ 1 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 2 - ( 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) エチル ] - 5 - メチル - ( 9 C 1 ) ;
- oo . ベンゼンメタンアミン , N - [ 3 - [ 1 - [ ( 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジニル ) メチル ] - 6 - メトキシ - 5 - フタラジニル ] - 2 - プロピニル ] - N - メチル - ( 9 C 1 ) ;
- pp . 8 - シクロペンチルオキシ - 4 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イルメチル ) - 2 - メタンスルホニル - 7 - メトキシ - 1 , 2 - ジヒドロ - フタラジン ;
- qq . 1 , 2 , 4 - トリアゾール [ 3 , 4 - a ] フタラジン , 6 - [ ( 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジニル ) メチル ] - 9 - メトキシ - 3 - メチル - ( 9 C 1 ) ;
- rr . イソキノリン , 5 - ( シクロペンチルメチル ) - 1 - [ ( 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジニル ) メチル ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - ( 9 C 1 ) ;
- i . 1 - ( 3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イルメチル ) - 6 - メトキシ - 5 - チアゾール - 2 - イルメチル - フタラジン ;
- ii . 1 - ( 3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イルメチル ) - 6 - メトキシ - 5 - ( 5 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イルメチル ) - フタラジン ;

10

20

【化7】



30

48 R = SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>49 R = COCH<sub>2</sub>Ph

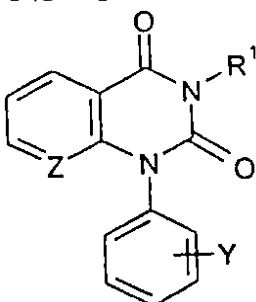
- フタラジン , 4 - [ ( 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジニル ) メチル ] - 1 , 2 - ジクロロ - 7 - メトキシ - 2 - ( フェニルアセチル ) - ( 9 C 1 ) ;
- ss . { 4 - [ 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピリダジン - 1 - カルボニル } - カルバミン酸メチルエステル ;
- tt . 4 - ピリジンカルボキサミド , N - [ 4 - [ [ 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 1 ( 4 H ) - ピリダジニル ] カルボニル ] フェニル - ( 9 C 1 ) ;
- uu . 1 - { 4 - [ 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - ピリダジン - 1 - カルボニル ] - フェニル } - 3 - メチル - 尿素 ;
- vv . 尿素 , [ 2 - ( 2 , 4 - ジクロロベンゾイル ) - 6 - [ ( 3 E ) - 3 - ペンテニルオキシ ] - 3 - ベンゾフラニル ] - ( 9 C 1 ) ;
- ww . ベンゼンスルホン酸 , 4 - [ ( ジメチルアミノ ) スルホニル ] アミノ ] , - 3 - [ ( アミノカルボニル ) アミノ ] - ( 2 , 4 - ジクロロベンゾイル ) - 6 - ベンゾフラニルエステル - ( 9 C 1 ) ;
- xx . 尿素 , [ 2 - ( シクロヘキシルカルボニル ) - 6 - メトキシ - 3 - ベンゾフラニル ] - ( 9 C 1 ) ;

40

50

- yy . 6H - プリン - 6 - オン , 3 - [ [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] メチル ] - 8 - [ 1 - [ ( 4 - フルオロフェニル ) メトキシ ] - 1 - メチルエチル ] - 3 , 7 - ジヒドロ - ( 9 C 1 ) ;
- zz . シクロヘキサンカルボン酸 , 4 - シアノ - 4 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 1 , 4 - ベンゾジオキシン - 5 - イル ) - , シス ( 9 C 1 ) ;
- aaa . 4 - ( 7H - 6 , 16 - ジオキサ - 15 , 17 - ジアザ - シクロペンタ [ a ] フェナントレン - 2 - イル ) - ベンズアミド ;
- bbb . 3 - ベンジルオキシ - 5 - [ 1 - ( 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - 2 - オキシ - ピロリジン - 3 - イル ] - 安息香酸ヒドラジド ;
- ccc . 安息香酸 , 4 - [ 8 - ( 3 - ニトロフェニル ) - 1 , 7 - ナフチリジン - 6 - イル ] - ( 9 C 1 ) ;
- ddd . 4 - ( 8 - ベンゾ [ 1 , 2 , 5 ] オキサジアゾ - ル - 5 - イル - [ 1 , 7 ] ナフチリジン - 6 - イル ) - 安息香酸 ;
- eee . 3 - [ 4 - ( 3 - クロロフェニル ) - 1 - エチル - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - [ 1 , 8 ] ナフチリジン - 3 - イル ] - プロピオンアミジン ;
- fff . 4H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール [ 5 , 1 - b ] プリン - 5 ( 6H ) - オン , 7 - シクロペンチル - 2 - ( 1 - メチルエチル ) - 4 - プロピル - ( 9 C 1 ) ;
- ggg . アセトニトリル , ( 6 - エトキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチル - 1 ( 2H ) - イソキノリニリデン ) [ [ 2 - ( 4 - モルホリニル ) エチル [ チオ ] - ( 9 C 1 ) ] ;
- hhh . 1 - ピペリジンペンタンニトリル [ ( 4 a R , 10 b R ) - 9 - エトキシ - 1 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 10 b - ヘキサヒドロ - 8 - メトキシ - 6 ( 2H ) - フェナントリジニリデン ] , rel - ( 9 C 1 ) ;
- iii . 2H - ピラン - 2 - オン , テトラヒドロ - 5 - フェニル - 3 - ( フェニルメチル ) - , トランス - ( 9 C 1 ) ;
- jjj . 2 - ピロリジノン , 4 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 3 - [ [ 3 - メトキシ - 4 - ( フェニルメトキシ ) フェニル ] メチル ] - ( 9 C 1 ) ;
- kkk . 4 - { 3 - [ 9 - ( 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - ベンジル ) - 6 , 8 - ジメチル - 9H - プリン - 2 - イルオキシ ] - プロピル } - プロピル } - ピリジン 1 - オキシド ;
- lll . 尿素 , [ 2 - [ 6 , 7 - ジヒドロ - 9 , 10 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 2 - [ ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) イミノ ] - 2H - ピリミド [ 6 , 1 - a ] イソキノリン - 3 ( 4H ) - イル ] エチル ] - ( 9 C 1 ) ;
- mmm . 4H - ピリミド [ 6 , 1 - a ] イソキノリン - 4 - オン , 2 - [ 2 , 6 - ビス ( 1 - メチルエチル ) フェノキシ ] - 6 , 6 - ジヒドロ - 9 , 10 - ジメトキシ - ( 9 C 1 ) ;
- nnn . 8 - ( 3 - アジド - フェニル ) - 6 - イミダゾール - 1 - イルメチル - キノリン ; および
- ooo .

## 【化 8】



またはその薬学的に許容される酸付加塩、

ここで、式中、

$R_1$  は、水素、炭素原子 1 ~ 3 のアルキル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、ノルボルニルメチル、[ 2 . 2 . 2 ] ビシクロオクチルメチルまたはベンジル、ハロゲンで置換されていてもよいベンジルのフェニル；トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシまたは  $CO_2^- M^+$  ( $M^+$  は薬学的に許容される陽イオン) であり；

$Y$  は、カルボキシ、アルコキシが 1 ~ 6 の炭素原子を有するカルボアルコキシ、カルボベンジルオキシ、アルキルが 1 ~ 6 の炭素原子を有する  $N$ -アルキルカルボキサミド、または  $CO_2^- M^+$  ( $M^+$  は上記定義どおり) であり；および

$Z$  は、 $N$  または  $CH$  であり、ただし、( i )  $Z$  が  $CH$  であるとき、 $R_1$  はベンジルであり、 $Y$  はメタ位置にあり、そして  $Y$  は炭素原子 1 ~ 3 のアルキルおよびベンジルから選択される基で置換されていてもよいテトラゾリルでもよく；( i i )  $Z$  が  $N$  であるとき、 $Y$  は 1 - フェニル基のメタまたはパラ位置にあり、そして ( i i i )  $R_1$  が置換されたベンジルであるとき、置換基はメタおよび/またはパラ位置にある。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

本発明は、PDE IV 阻害剤を抗うつ薬または不安解消薬と組み合わせて哺乳動物に投与することによって、人を含めた哺乳動物におけるうつ病または不安を治療する方法に関する。本発明はまた、薬学的に許容される担体、PDE IV 阻害剤および不安解消薬または抗うつ薬を含む医薬組成物に関する。

【0002】

主要うつ病は、極度な悲哀感および絶望感、精神的緩慢および集中力低下、悲観的不安、動揺、および自己嫌悪の感情を特徴とする。身体の変化も生じ、特に重症なまたは「ふさぎ込んだ」抑うつ状態になる。これらには不眠症または過眠症、食欲不振および体重減少（またはときには過食、）、活動力および性欲減退、並びに活動、体温および多くの内分泌機能の正常な日周期リズムの混乱が含まれる。

【0003】

治療法には一般に、3環式抗うつ病薬、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、いくつかの向精神薬、炭酸リチウムの使用、および電気痙攣治療 (ECT) が含まれる (R. J. Baldessarini, Goodman & Gilmanの The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第9版、19章、マックグロー・ヒル、1996参照)。さらに最近では、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)、特定のモノアミン再取り込み阻害剤および 5-HT<sub>1A</sub> レセプターアゴニスト、アンタゴニストおよび部分的アゴニストを含む新種の抗うつ薬が開発されている。

【0004】

不安は、頻脈、呼吸の増加、発汗および振せんの増加のような身体症状を伴う不安および恐れ感情を特徴とする感情状態である。それは正常な感情であるが、重症および機能喪失になると病的になる。

【0005】

不安症はベンゾジアゼピン鎮静抗不安薬を用いて一般に治療される。有効なベンゾジアゼピンはパニック障害並びに全汎不安症に効果的であるが、薬物依存を伴うリスクがそれらの長期使用を制限することがある。5-HT<sub>1A</sub> レセプター部分的アゴニストも有用な不安解消および他の向精神活性を有し、鎮静および依存の可能性はそれほどない (R. J. Baldessarini, Goodman & Gilmanの The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第9版、18章、マックグロー・ヒル、1996参照)。

発明の概要

本発明は、( a ) 抗不安薬 (すなわち、不安解消薬) もしくは抗うつ薬として活性を示す化合物またはその薬学的に許容される塩；( b ) PDE IV 阻害剤またはその薬学的に許容される塩；および ( c ) 薬学的に許容される担体を含む、不安またはうつ病を治療

10

20

30

40

50

するための医薬組成物であって、上記活性剤 ( a ) および ( b ) が、組成物を不安またはうつ病の治療にききめのあるものにする量で存在する医薬組成物に関する。

【 0 0 0 6 】

本発明はまた、哺乳動物における不安またはうつ病を治療する方法であって、哺乳動物に、不安解消または抗うつに有効な量の ( a ) それぞれ不安解消薬もしくは抗うつ薬として活性を示す化合物またはその薬学的に許容される塩 ; ( b ) P D E I V 阻害剤またはその薬学的に許容される塩 ; および ( c ) 薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を投与することを含み、上記活性剤 ( a ) および ( b ) が、組成物を、不安またはうつ病のそれぞれの治療にききめのあるものにする量で存在する方法に関する。

【 0 0 0 7 】

本発明はまた、哺乳動物における不安またはうつ病を治療する方法であって、哺乳動物に、 ( a ) それぞれ不安解消薬もしくは抗うつ薬として活性を示す化合物またはその薬学的に許容される塩 ; および ( b ) P D E I V 阻害剤またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、上記活性剤 ( a ) および ( b ) が、2つの薬剤の組み合わせを不安またはうつ病のそれぞれの治療にききめのあるものにする量で存在する方法に関する。

【 0 0 0 8 】

上記の本発明の組み合わせ法を用いるとき、P D E I V 阻害剤および抗うつ薬または不安解消薬の両方を妥当な時間内に患者に投与することが認められる。化合物は同じ薬学的に許容される担体中であってもよく、従って、同時に投与されてもよい。それらは同時に摂取される一般的な投与形のような別個の医薬担体であってもよい。組み合わせという用語は、ここで用いるように、化合物が別個の投与形で提供され、そして続いて投与される場合も指す。従って、例えば、抗うつ薬または不安解消薬を錠剤として投与し、次に、妥当な時間内に、P D E I V 阻害剤を錠剤ような経口投与形または速溶解性経口投与形のいずれかとして投与してもよい。「速溶解性経口投与製剤」とは、患者の舌の上に置いたときほぼ数秒以内に溶解する経口投与形を意味する。

【 0 0 0 9 】

P D E I V 阻害剤および抗うつ薬を含む本発明の組成物はうつ病の治療に有用である。ここで用いるように、「うつ病」という用語には、抑うつ性疾患、例えば、単発性または再発性の主要抑うつ性疾患、および気分変調、抑うつ性神経症、および神経症うつ病 ; 食欲不振、体重減少、不眠症および早朝の目覚めを含むふさぎ込んだうつ病、並びに精神運動遅滞 ; 食欲増加、過眠症、精神運動の混乱または過敏性を含む非定型うつ病 ( または反応性うつ病 )、不安および恐怖、季節性情動障害、または双極性障害もしくは躁うつ病、例えば、双極性 I 障害、双極性 II 障害および循環気質障害が含まれる。

【 0 0 1 0 】

「うつ病」という用語に包含される他の気分障害には、開始の早いまたは遅いおよび非定型特徴のあるまたはない気分変調障害 ; 開始の早いまたは遅い、抑うつ性気分のあるアルツハイマー型の痴呆 ; 抑うつ性気分のある血管性痴呆、アルコール、アンフェタミン、コカイン、幻覚薬、吸入薬、オピオイド、フェンシクリジン、鎮静薬、睡眠薬、不安解消薬および他の物質によって誘導される障害 ; 抑うつ性タイプの統合失調症様障害 ; 並びに抑うつ性気分のある適応障害が含まれる。

【 0 0 1 1 】

P D E I V 阻害剤および不安解消薬を含む本発明の組成物は不安の治療に有用である。ここで用いるように、「不安」という用語には、不安症、例えば広所恐怖症のあるまたはないパニック障害、パニック障害の履歴のない広所恐怖症、特異的恐怖症、例えば、特定動物恐怖症、社会恐怖症、強迫症、外傷後ストレス障害および急性ストレス障害を含むストレス障害、並びに全汎不安症が含まれる。

【 0 0 1 2 】

「全汎不安」は、ほとんどの日に症状がある長期 ( 例えば、少なくとも6ヶ月 ) の過度の不安または恐怖と一般に定義される。不安および恐怖はコントロールするのが難しく、安眠できず、疲れやすく、集中するのが難しく、過敏、筋肉緊張、および不眠が伴う。

10

20

30

40

50

## 【0013】

「パニック障害」は、発作の後に少なくとも1ヶ月別のパニック発作が繰り返し起こる再発性パニック発作が存在するものとして定義される。「パニック発作」は、強い不安、心配、恐怖が突然始まる不連続な期間である。パニック発作の間、動悸、発汗、震え、息切れ、胸の痛み、吐き気およびめまいを含む様々な症状を経験する。パニック障害は広所恐怖症を生じたり生じなかったりする。

## 【0014】

「恐怖症」には、広所恐怖症、特異的恐怖症および社会恐怖症が含まれる。「広所恐怖症」は、脱出が難しいもしくはまごつく場所または状態、あるいはパニック発作の場合に助けが得られない場所または状態にいる不安を特徴とする。広所恐怖症はパニック発作の履歴なしで生じうる。「特異的恐怖症」は、恐れる対象または状態によって引き起こされる臨床的に有意な不安である。特異的恐怖症には次のサブタイプがある：動物または昆虫がきっかけになる動物タイプ；自然環境における対象、例えば嵐、高度または水がきっかけになる自然環境タイプ；血液または外傷を見ることあるいは注射または他の侵略的な医療行為を見たりまたは受けることがきっかけになる血液-注射-外傷タイプ；公共交通機関、トンネル、橋、エレベーター、飛行、運転もしくは取り囲まれた空間のような特殊な状態がきっかけになる状態タイプ；並びに恐怖が他の刺激がきっかけとなって生じる他のタイプ。特異的恐怖症は単純恐怖症とも呼ばれる。「社会恐怖症」は、ある種の社会的または行動状況に曝されることによって引き起こされる臨床的に有意な不安が特徴である。社会恐怖症は社会的不安症とも呼ばれる。

## 【0015】

「不安」という用語に包含される他の不安症には、アルコール、アンフェタミン、カフェイン、大麻、コカイン、幻覚薬、吸入薬、フェンシクリジン、鎮静薬、睡眠薬、不安解消薬および他の物質に起因する不安症、並びに不安を伴うまたは不安と抑うつ症が混ざった適応障害が含まれる。

## 【0016】

不安は、不安と抑うつ症が混ざった形のうつ病のような他の疾患を伴ったり伴わなかったりする。従って、本発明の組成物はうつ病を伴うまたは伴わない不安の治療に有用である。

## 【0017】

本発明の組成物は、抗うつ薬または不安解消薬の使用がそれぞれ一般に処方されるうつ病または不安の治療に特に有用である。本発明に従ってPDE IV阻害剤と抗うつ薬または不安解消薬との組み合わせを用いることによって、従来の抗うつまたは抗不安治療が全くうまくいかないあるいは抗うつまたは抗不安治療に依存している患者のうつ病および/または不安を治療することが可能である。

## 【0018】

本発明で用いる適した種類の抗うつ薬には、ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)、モノアミンオキシダーゼ阻害剤(MAOI)、モノアミンオキシダーゼの可逆的阻害剤(RIMA)、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)、コルチコトロピン放出因子(CRF)アンタゴニスト、 $\alpha$ -アドレノレセプターアンタゴニストおよび非定型抗うつ薬が含まれる。

## 【0019】

本発明で用いる別の種類の抗うつ薬は、ノルアドレナリン作動性および特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA)である。NaSSAの適当な例はミルタザピンである。

## 【0020】

本発明で用いる適当なノルエピネフリン再取り込み阻害剤には、t-アミン3環式化合物およびsec-アミン3環式化合物が含まれる。t-アミン3環式化合物の適当な例には次のものが含まれる：アミトリプチリン、クロミプラミン、ドキセピン、イミプラミンおよびトリミプラミン、並びにそれらの薬学的に許容される塩。sec-アミン3環式

10

20

30

40

50

化合物の適当な例には次のものが含まれる：アモキサピン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリンおよびプロトリプチリン、並びにそれらの薬学的に許容される塩。

【0021】

本発明で用いる別のノルエピネフリン再取り込み阻害剤はレボキセチンである。

本発明で用いる適当な選択的セロトニン再取り込み阻害剤には次のものが含まれる：フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンおよびセルトラリン、並びにそれらの薬学的に許容される塩。

【0022】

本発明で用いる適当なモノアミンオキシダーゼ阻害剤には次のものが含まれる：イソカルボキサジド、フェネルジン、トラニルシプロミンおよびセレギリン、並びにそれらの薬学的に許容される塩。

10

【0023】

本発明で用いる適当なモノアミンオキシダーゼの可逆的阻害剤には次のものが含まれる：モクロベミド、並びにそれらの薬学的に許容される塩。

本発明で用いる適当なセロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害剤には次のものが含まれる：ベンラファキシン、並びにそれらの薬学的に許容される塩。

【0024】

本発明で用いる適当なCRFには、国際特許明細書WO94/13643、WO94/13644、WO94/13661、WO94/13676およびWO94/13677に記載の化合物が含まれる。

20

【0025】

本発明で用いる適当な非定型抗うつ薬には次のものが含まれる：ブプロピオン、リチウム、ネファゾドン、トラゾドンおよびピロキサジン、並びにそれらの薬学的に許容される塩。別の適当な非定型抗うつ薬はシブトラミンである。

【0026】

本発明で用いる他の抗うつ薬には、アジナゾラム、アラプロクレート、アミネプチン、アミトリプチリン/クロルジアゼポキシド組み合わせ、アチパメゾール、アザミアンセリン、バジナプリン、ベフラリン、ピフェメラン、ピノダリン、ピペナモール、プロファロミン、ブプロピオン、カロキサゾン、セリクラミン、シアノプラミン、シモキサトン、シタロプラム、クレメプロール、クロボキサミン、ダゼピニル、デアノール、デメキシプチリン、ジベンゼピン、ドチエピン、ドロキシドーパ、エネフェキシン、エスタゾラム、エトペリドン、フェモキセチン、フェンガピン、フェゾラミン、フルオトラセン、イダゾキサソ、インダルピン、インデロキサジン、イプリンドール、レボプロチリン、リトキセチン、ロフェブラミン、メジフォキサミン、メタプラミン、メトラリンドール、ミアンセリン、ミルナシبران、ミナプリン、ミルタザピン、モンチレリン、メブラセタム、ネフォパム、ニアラミド、ノミフェンシン、ノルフルオキセチン、オロチレリン、オキサフロザン、ピナゼパム、ピルリンドン、ピゾチリン、リタンセリン、ロリプラム、セルクロレミン、セチプチリン、シブトラミン、スルプチアミン、スルピリド、テニロキサジン、トザリノン、チモリベリン、チアネプチン、チフルカルピン、トフェナシン、トフィソパム、トロキサトーン、トモキセチン、ベラリプリド、ピクアリン、ジメリジンおよびゾメトラピン、並びにそれらの薬学的に許容される塩、そしてオトギリソウ、またはヒペリキン・ペルフォラタム、あるいはそれらの抽出物が含まれる。

30

40

【0027】

本発明で用いる適した種類の抗不安薬には、ベンゾジアゼピンおよび5-HT<sub>1A</sub>アゴニストまたはアンタゴニスト、特に5-HT<sub>1A</sub>部分アゴニスト、およびコルチコトロピン放出因子(CRF)アンタゴニストが含まれる。ベンゾジアゼピンに加えて、他の適した種類の抗不安薬はノルベンゾジアゼピン鎮静-催眠薬、例えばゾルピデム；気分安定薬、例えばクロバザム、ガバペンチン、ラモトリジン、ロレクレゾール、オキシカルバマゼピン、スチリペントールおよびピガバトリン；並びにバルピツレートである。

【0028】

50



本発明で用いる適したベンゾジアゼピンには、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼベート、ジアゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパムおよびプラゼパム、並びにそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【0029】

本発明で用いる適した5-HT<sub>1A</sub>レセプターアゴニストまたはアンタゴニストには、特に、5-HT<sub>1A</sub>レセプター部分アゴニストブスピロン、フレシノキサン、ゲピロンおよびイブサピロン、並びにそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。5-HT<sub>1A</sub>レセプターアンタゴニスト/部分アゴニスト活性を有する化合物の例はピンドロールである。

【0030】

本発明で用いる適したCRFアンタゴニストには、国際特許出願WO94/13643、WO94/13644、WO94/13661、WO94/13676およびWO94/13677に記載の化合物が含まれる。

【0031】

本発明で用いる別の種類の抗不安薬は、ムスカリン様コリン作動性活性を有する化合物である。この種類の適当な化合物には、m1ムスカリン様コリン作動性レセプターアゴニスト、例えばヨーロッパ特許出願第0709093号、第0709094号および第0773021号、並びに国際特許出願WO96/12711に記載の化合物が含まれる。

【0032】

本発明で用いる別の種類の抗不安薬は、イオンチャンネルに作用する化合物である。この種類の適当な化合物には、カルバマゼピン、ラモトリジンおよびバルプロエート、並びにそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【0033】

本発明の方法および医薬組成物で用いる抗うつ薬および抗不安薬の具体例は次の化合物である：

- シタロプラム； 1989年12月20日付EP347,066に記載
- フルオキセチン； 1977年4月19日付USP4,018,895に記載
- セルトラリン； 1985年8月20日付USP4,536,518に記載
- パロキセチン； 1997年7月10日付WO97/24323に記載
- ネファザドン； Neuropharmacology (1986) 25 (127, 1302 - 1306) に記載
- ブプロピオン； 1975年6月20日付USP3,885,046に記載
- エシタロプラム； 1989年12月20日付EP347,066に記載
- ジメリジン； 1989年2月22日付EP303,961に記載
- フルボキサミン； 1996年12月27日付WO96/41633に記載
- デュロキセチン； 1991年11月21日付EP457,559に記載
- ミルナシبران； 1986年10月31日付FR2,581,060に記載
- ベンラファキシン； 1984年7月4日付EP112,669に記載
- トラゾドン； 1968年4月30日付USP3,381,009に記載
- ミルタザピン； 1979年3月28日付GB1,543,171に記載
- アミトリプチリン； 1964年1月2日付BE634,372に記載
- イミプラミン； 1967年8月7日付FR5218に記載
- 塩酸ルバゾドン； 1994年2月8日付WO94/18182に記載
- [モルフォリン, 2 - [[ (7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) オキシ] メチル] - , 塩酸塩, (2S) - (9C1) ;
- 2 - ベンゾフラン - カルボキサミド, 5 - [ 4 - [ 4 - (5 - シアノ - 1H - インドール - 3 - イル) ブチル] - 1 - ピペラジニル] - (9C1) ;
- ミアンセリン； 1975年8月14日付DE2,505,239に記載
- チアネプチン； 1978年3月1日付JP53,005,661に記載

10

20

30

40

50

ミナプリン； 1974年2月6日付GB1,345,880に記載

フェネルジン(MAO-1)； 1967年8月1日付USP3,334,017に記載

イソカルボキサジド(MAO-1)； 1993年10月6日付EP563,507に記載

トラニルシプロミン(MAO-1)； 1997年4月5日付USP4,016,204に記載、および

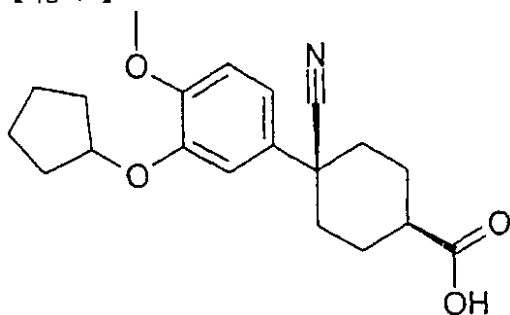
オトギリソウ； 1999年12月29日付WO99/66914に記載。

【0034】

PDE IV阻害剤は下記のものおよびそれらの薬学的に許容される塩よりなる群から 10  
 選択される：

【0035】

【化1】



20

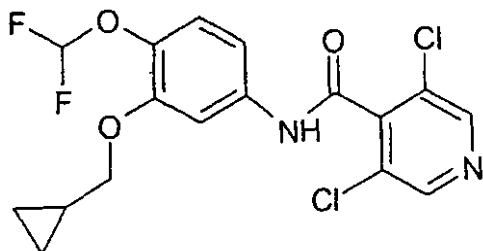
【0036】

1. シロミラスト

2002年3月20日発行EP1188438で請求。

【0037】

【化2】



30

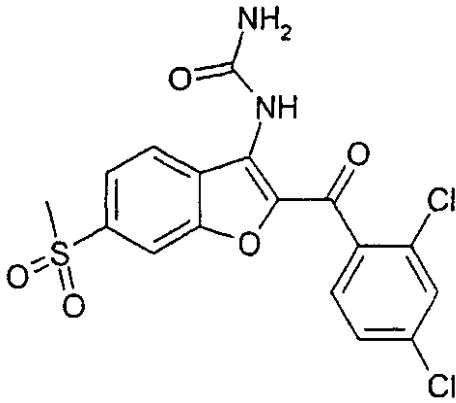
【0038】

2. ロフルミラスト

米国特許第5,958,926号で請求。

【0039】

## 【化3】



10

## 【0040】

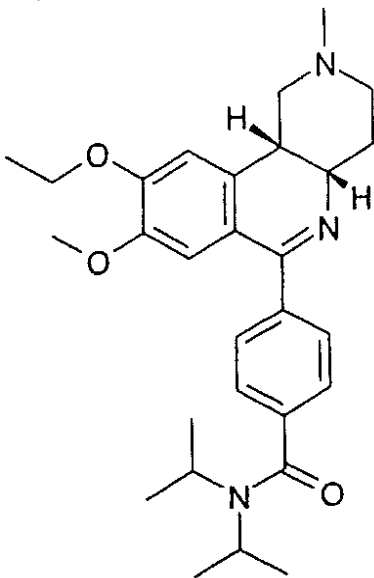
3. BAY 19-8004

[2-(2,4-ジクロロ-ベンゾイル-6-メタンシルホニル-ベンゾフラン-3-イル)-尿素]

2001年3月8日付WO115677で公開。

## 【0041】

## 【化4】



20

30

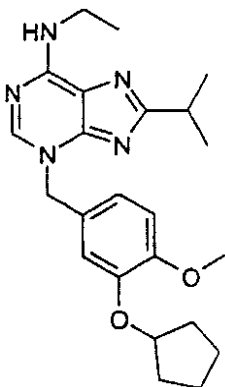
## 【0042】

4. プマフェントリン

1998年5月22日付WO9821208で公開。

## 【0043】

## 【化5】



40

50

【0044】

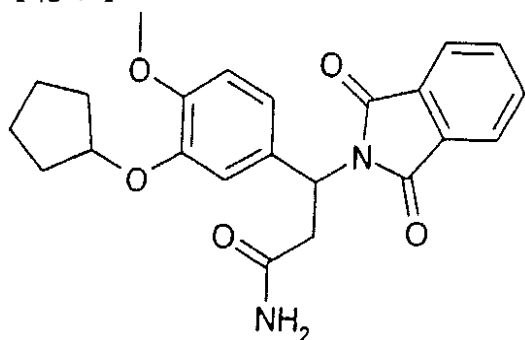
5. V-11294A

3H-プリン-6-アミン 3-[(3-シクロペンチルオキシ)-4-メトキシ-フェニル]-N-エチル-8-(1-メチルエチル-,モノ塩酸塩

2000年10月12日付WO0059449で公開。

【0045】

【化6】



10

【0046】

6. CDC-801

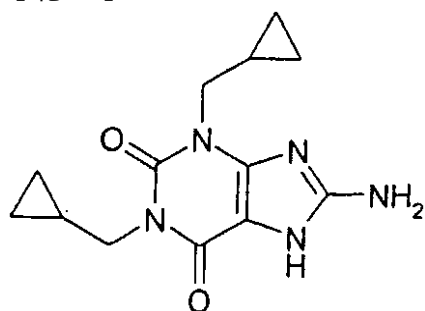
2H-イソインドール-2-プロパン-アミド B-[(3-シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]-1,3-ジヒドロ-1,3-クロキソ-(9C1)

1998年3月17日付米国特許第5,728,844号で請求。

20

【0047】

【化7】



30

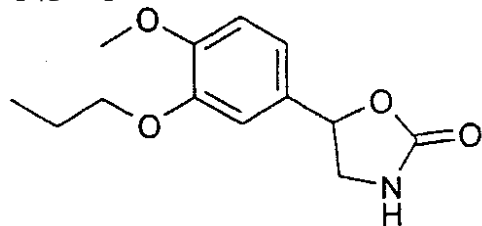
【0048】

7. シバムフィリン;

1999年4月29日付WO9920625で公開。

【0049】

【化8】



40

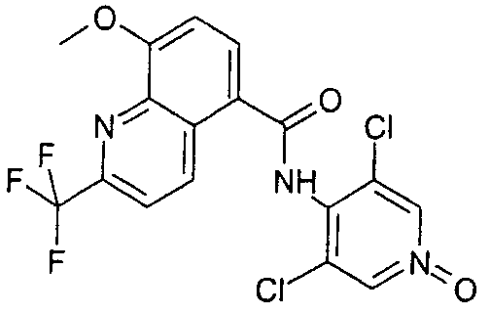
【0050】

8. メソプラム;

1997年4月24日付ドイツ特許第19540475号で請求。

【0051】

【化9】



10

【0052】

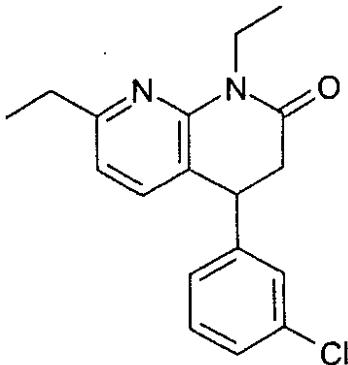
9. SCH-351591

5-キノリンカルボキサミド, N-(3,5-ジクロロ-1-オキシド-4-ピリジニル)-8-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)-(9C1)

2000年5月11日付WO0026208で公開。

【0053】

【化10】



20

【0054】

10. YM-976

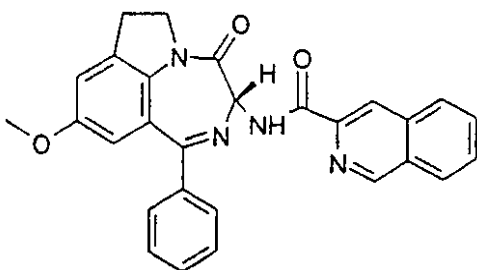
ピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン, 4-(3-クロロ-フェニル)-1,7-ジエフィル-(9C1)

1997年5月29日付WO9719078で公開。

30

【0055】

【化11】



40

【0056】

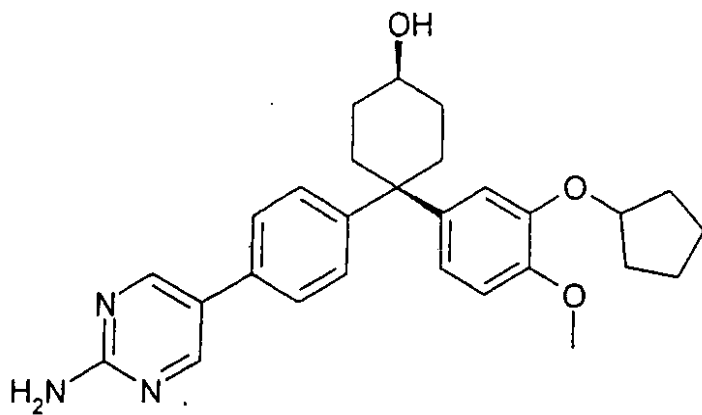
11. C1-1044

3-ピリジンカルボキサミド, N-(9-アミノ-3,4,6,7-テトラヒドロ-4-オキソ-1-フェニルピロロ[3,2,1-jk][1,4]ベンゾジアゼピン-3-イル)(R)-(9C1)

1997年10月9日付WO9736905で公開。

【0057】

## 【化12】



10

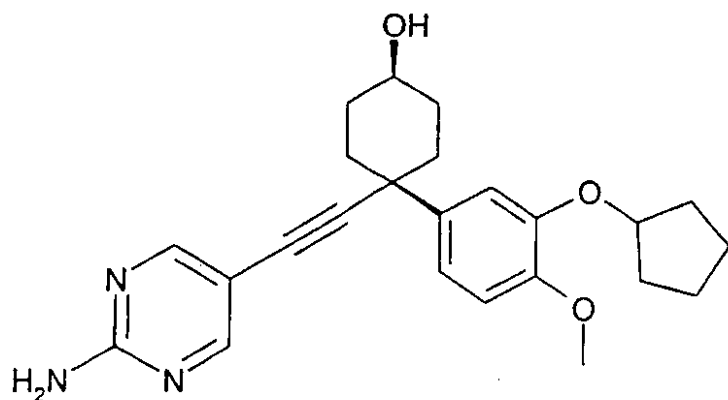
## 【0058】

12. シクロヘキサノール, 4 - [ 4 - ( 2 - アミノ - 5 - ピリミジニル ) フェニル ] - 4 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - トランス - ( 9 C 1 )

2001年2月15日付WO110385A2で公開。

## 【0059】

## 【化13】



20

30

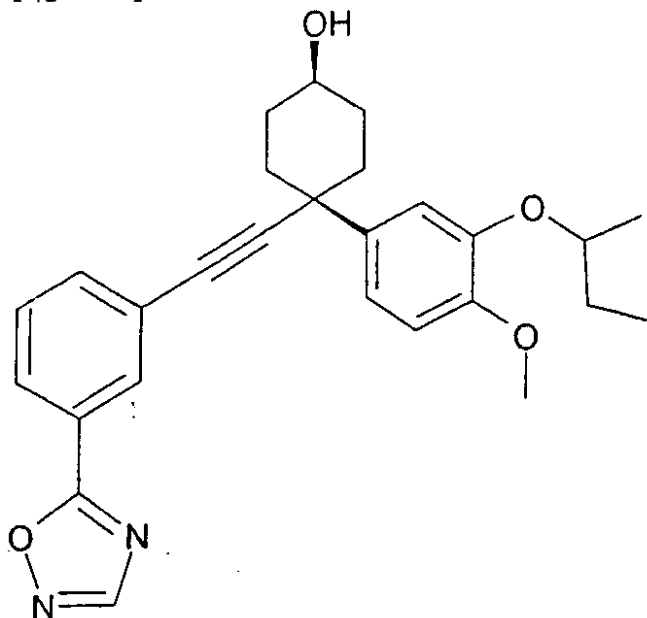
## 【0060】

13. シクロヘキサノール, 4 - [ ( 2 - アミノ - 5 - ピリミジニル ) エチニル ] - 4 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - シス - ( 9 C 1 )

1996年7月4日付WO9619988A1で公開。

## 【0061】

## 【化14】



10

## 【0062】

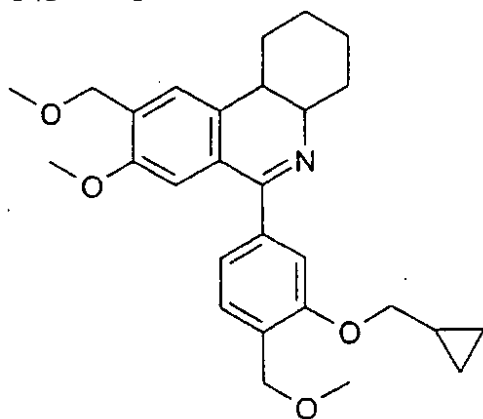
14

4 - ( 3 - sec - ブトキシ - 4 - メトキシ - フェニル - 4 - ( 3 - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル - フェニルエチニル ) - シクロヘキサノール

20

## 【0063】

## 【化15】



30

## 【0064】

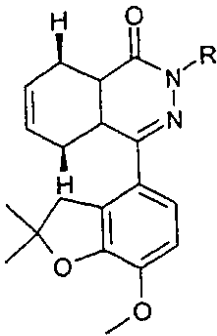
15

6 - ( 3 - シクロプロピルメトキシ - 4 - メトキシメチル - フェニル - 8 - メトキシ - 9 - メトキシ - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 1 0 b - ヘキサヒドロ - フェナントリジン

40

## 【0065】

【化16】



16-19

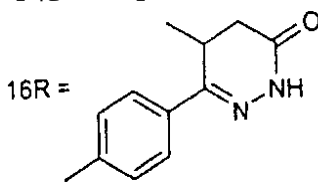
10

【0066】

16-19

【0067】

【化17】



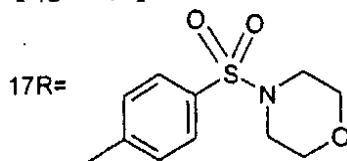
20

【0068】

4 - (7 - メトキシ - 2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 4 - イル )  
 - 2 - [ 4 - ( 4 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - ピリダジン -  
 3 - イル ) - フェニル ] - 4 a , 5 , 8 , 8 a - テトラヒドロ - 2 H - フタラジン - 1 -  
 オン

【0069】

【化18】



30

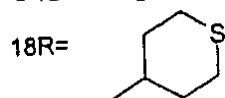
【0070】

モルフォリン ,

4 [ [ 4 - [ ( 4 a R , 8 a S ) - 4 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 2 , 2 - ジ  
 メチル - 4 - ベンゾフランイル ) - 4 a , 5 , 8 , 8 a - テトラヒドロ - 1 - オキソ - 2 ( 1 H ) - フタラジニル ] フェニル ] スルホニル - , rel - ( 9 C 1 )  
 2001年3月3日付WO01360766で開示。

【0071】

【化19】



40

【0072】

1 ( 2 H ) - フタラジノン ,

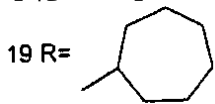
4 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ベンゾフランイル ) - 4  
 a , 5 , 8 , 8 a - テトラヒドロ - 2 - ( テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル )  
 - , ( 4 a R , 8 a S ) - rel - ( 9 C 1 )  
 2001年3月3日付WO01370777で開示。

50



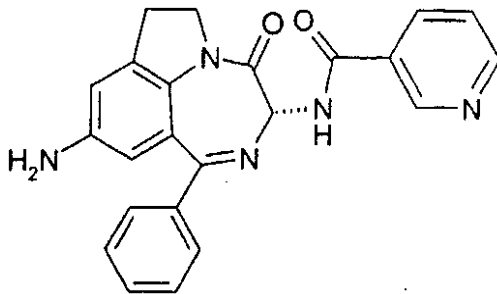
【 0 0 7 3 】

【 化 2 0 】



【 0 0 7 4 】

【 化 2 1 】



10

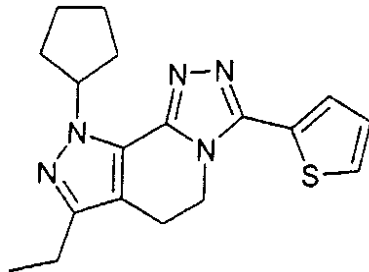
【 0 0 7 5 】

2 0

2 0 0 0 年発行のJ. of Med. Chem, Vol.43, No.25, pp.4850-4867で開示。

【 0 0 7 6 】

【 化 2 2 】



20

【 0 0 7 7 】

2 1

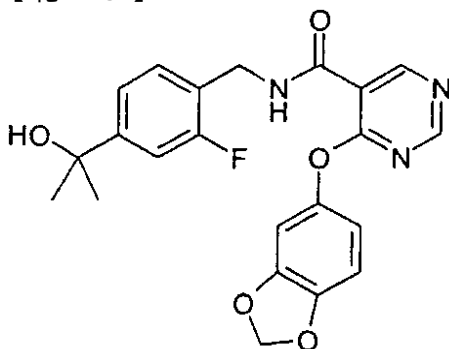
トフィミラスト

5 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] ピリジン , 9 - シクロペンチル - 7 - エチル - 6 , 9 - ジヒドロ - 3 - ( 2 - チエニル ) - ( 9 C 1 )

2 0 0 0 年 4 月 7 日 付 E P 2 0 0 0 - 3 0 2 9 4 7 で 開 示 。

【 0 0 7 8 】

【 化 2 3 】



40

【 0 0 7 9 】

2 2

5 - ピリミジンカルボキサミド ,

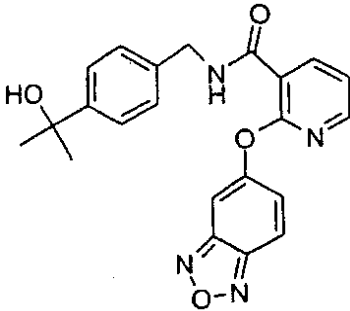
4 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルオキシ ) - N - [ [ 2 - フルオロ - 4 - ( 50

1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) フェニル] メチル] - ( 9 C 1 )

2 0 0 1 年 8 月 1 9 日 付 W O 0 1 5 7 0 2 5 で 開 示。

【 0 0 8 0 】

【 化 2 4 】



10

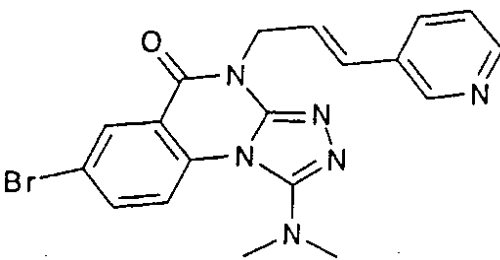
【 0 0 8 1 】

2 3

2 - ( ベンゾ [ 1 , 2 , 5 ] オキサジアゾール - 5 - イルオキシ ) - N - [ 4 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル ) - ベンジル ] - ニコチンアミド

【 0 0 8 2 】

【 化 2 5 】



20

【 0 0 8 3 】

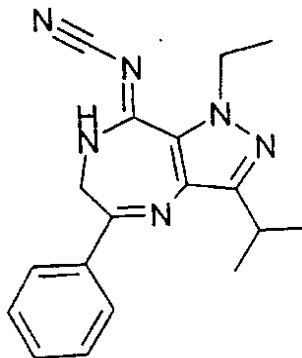
2 4

[ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 4 , 3 - a ] キナゾリン - 5 ( 4 H ) - オン , 7 - プロモ - 1 - ( ジメチルアミノ ) - 4 - [ 3 - ( 3 - ピリジニル ) - 2 - プロペニル ] - ( 9 C 1 ) 30

2 0 0 1 年 1 1 月 9 日 付 W O 0 0 6 6 5 8 4 で 開 示。

【 0 0 8 4 】

【 化 2 6 】



40

【 0 0 8 5 】

2 5

シアナミド ,

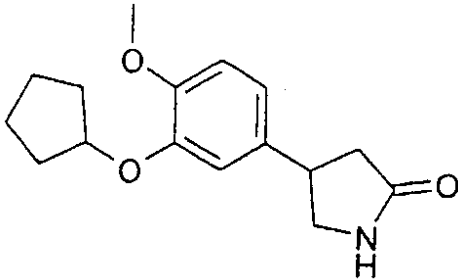
[ 1 - エチル - 1 , 6 - ジヒドロ - 3 - ( 1 - メチルエチル ) - 5 - フェニルピラゾロ [ 4 , 3 - e ] [ 1 , 4 ] ジアゼピン - 8 - イル ] - ( 9 C 1 )

2 0 0 1 年 7 月 1 2 日 付 W O 0 1 4 9 6 8 9 で 開 示。

50

【0086】

【化27】



10

【0087】

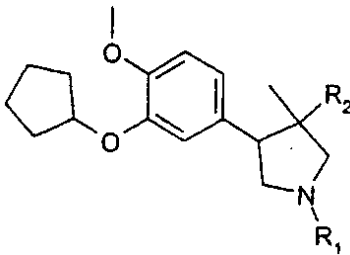
26

2 - ピロリジノン, 4 - [ 3 - シクロペンチルオキシ ] - 4 - メトキシフェニル ] - ( 9 C 1 )

1992年2月20日付WO92022220で開示。

【0088】

【化28】



20

【0089】

27

27A = R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、27B = ベンジル

R<sub>2</sub> = 各種の基

27A . 1 - ピロリジンカルボン酸,

4 - [ 3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル ] - 3 - ホルミル - 3 - メチル, メチルエステル, (3S, 4S) - (9C1) 30

27Aは、2001年6月28日付WO0146136で開示。

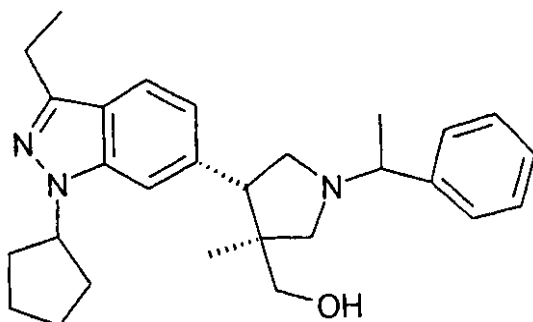
27Bは、2001年7月5日付WO0147879で開示。

27B . 3 - ピロリジンメタンアミン,

4 - [ [ 3 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メトキシフェニル ] - N, 3 - ジメチル - 1 - (フェニルメチル) - , (3R, 4S) - (9C1)

【0090】

【化29】



40

【0091】

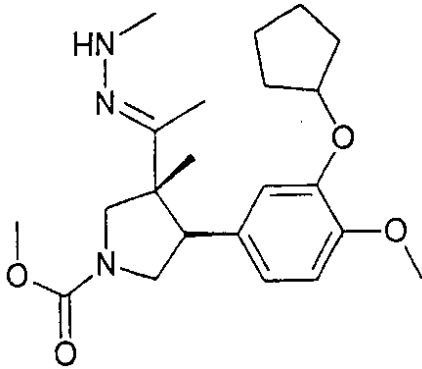
28

[ 4 - ( 1 - シクロペンチル - 3 - エチル - 1H - インダゾール - 6 - イル ) - 3 - メチ 50

ル - 1 - ( 1 - フェニルエチル ) - ピロリジン - 3 - イル ] - メタノール

【 0 0 9 2 】

【 化 3 0 】



10

【 0 0 9 3 】

2 9

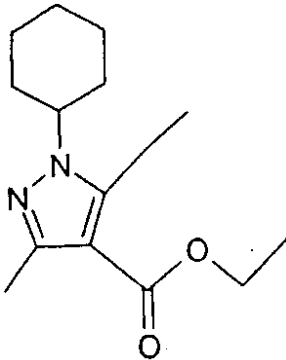
1 - ピロリジンカルボン酸 ,

4 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 3 - メチル - 3 - [ 1 - ( メチルヒドラゾノ ) エチル ] , メチルエステル ( 9 C 1 )

2 0 0 1 年 6 月 2 8 日 付 W O 0 1 4 6 1 3 6 で 開 示。

【 0 0 9 4 】

【 化 3 1 】



30

【 0 0 9 5 】

3 0

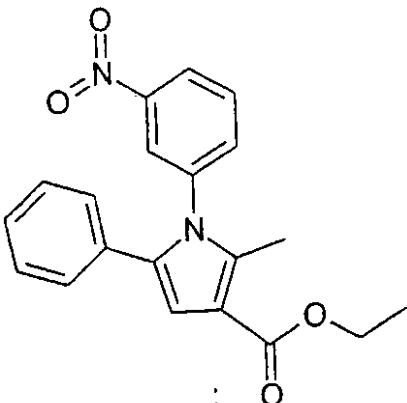
1 H - ピラゾ - ル - 4 - カルボン酸 ,

1 - シクロヘキシル - 3 , 5 - ジメチル - , エチルエステル ( 9 C 1 )

2 0 0 1 年 6 月 2 8 日 付 W O 0 1 4 6 1 7 2 で 開 示。

【 0 0 9 6 】

【 化 3 2 】



40

【 0 0 9 7 】

50

3 1

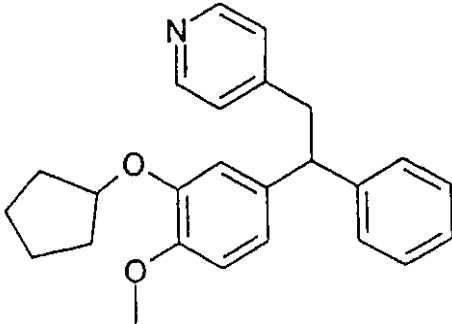
1 H - ピロール - 3 - カルボン酸 ,

2 - メチル - 1 - ( 3 - ニトロフェニル ) - 5 - フェニル - , エチルエステル ( 9 C 1 )

2 0 0 1 年 7 月 5 日 付 W O 1 4 7 8 8 0 で 開 示 。

【 0 0 9 8 】

【 化 3 3 】



10

【 0 0 9 9 】

3 2

ピリジン ,

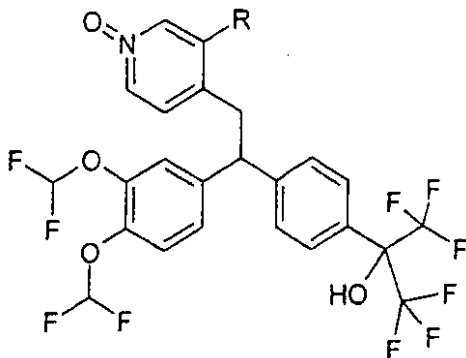
4 - [ 2 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 2 - フェニルエチル ] - ( 9 C 1 )

20

1 9 9 4 年 7 月 7 日 付 W O 9 4 1 4 7 4 2 で 開 示 。

【 0 1 0 0 】

【 化 3 4 】



30

【 0 1 0 1 】

3 3 R = H

ベンゼンメタノール ,

4 - [ 1 - [ 3 , 4 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - ( 1 - オキシド - 4 - ピリジニル ) エチル ] - , - ビス ( トリフルオロメチル ) - ( 9 C 1 )

1 9 9 7 年 6 月 2 6 日 付 W O 9 7 2 2 5 8 6 で 開 示 。

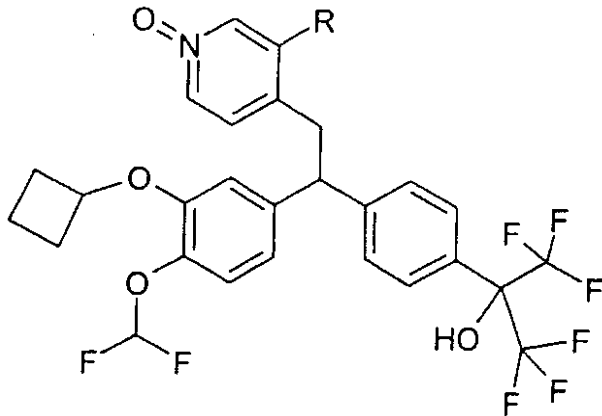
3 4 R = C H <sub>3</sub>

40

2 - { 4 - [ 1 - ( 3 , 4 - ビス - ジフルオロメトキシ - フェニル ) - 2 - ( 3 - メチル - 1 - オキシ - ピリジン - 4 - イル ) - エチル ] - フェニル } - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン

【 0 1 0 2 】

【化35】



10

【0103】

35

A = H

2 - { 4 - [ 1 - ( 3 - シクロブチルオキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル ) - 2 - ( 3 - メチル - 1 - オキシピリジン - 4 - イル ) - エチル ] - フェニル } - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール

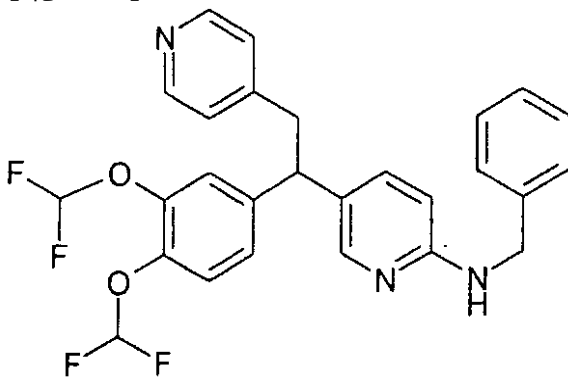
B = Me

2 - { 4 - [ 1 - ( 3 - シクロブチルオキシ - 4 - ジフルオロメトキシフェニル ) - 2 - ( 1 - オキシピリジン - 4 - イル ) - エチル ] - フェニル } - 1 , 1 , 1 , 3 , 3 , 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール

20

【0104】

【化36】



30

【0105】

36

2 - ピリジンアミン ,

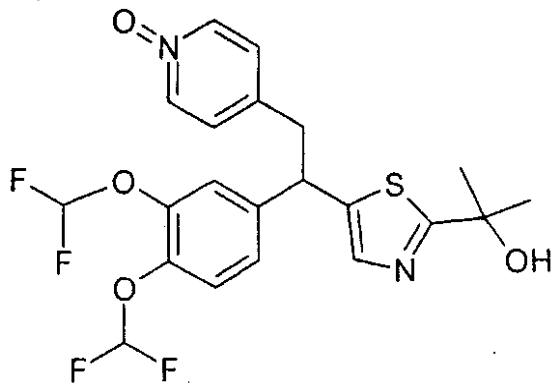
5 - [ 1 - [ 3 , 4 - ビス ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] - 2 - ( 4 - ピリジニル ) エチル ] - N - ( フェニルメチル ) - ( 9 C 1 )

2001年11月16日付WO0068198で開示。

40

【0106】

【化37】



10

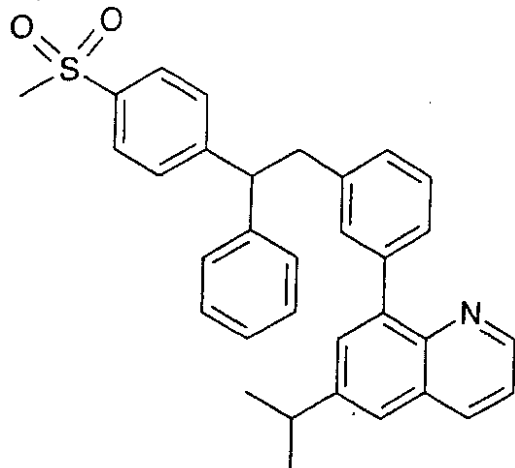
【0107】

37

2 - { 5 - [ 1 - ( 3 , 4 - ビス - ジフルオロメトキシフェニル ) - 2 - ( 1 - オキシピ  
リジン - 4 - イル ) - エチル ] - チアゾール - 2 - イル } - プロパン - 2 - オール

【0108】

【化38】



20

【0109】

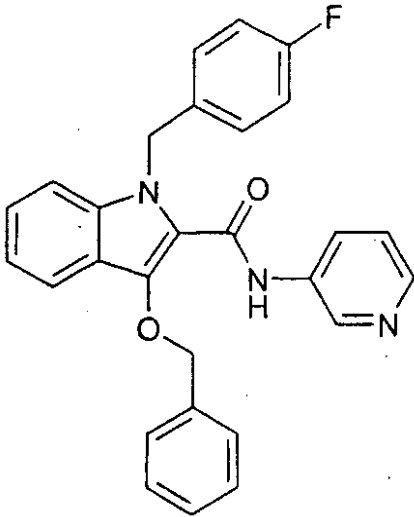
38

6 - イソプロピル - 8 - { 3 - [ 2 - ( 4 - メタンシルホニルフェニル ) - 2 - フェニル  
エチルフェニル } キノリン

【0110】

30

## 【化39】



10

## 【0111】

39

1H-インドール-2-カルボキサミド,

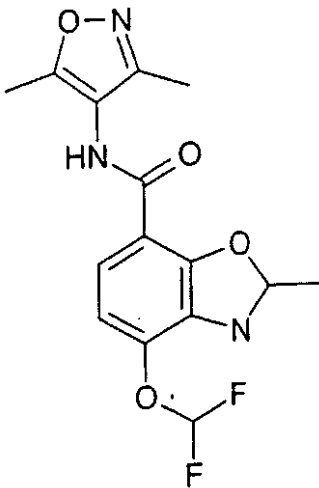
1[(4-フルオロフェニル)メチル]-3-(フェニルメトキシ)-N-3-ピリジニル-(9CI)

20

2001年9月7日付WO0164639で開示。

## 【0112】

## 【化40】



30

## 【0113】

40

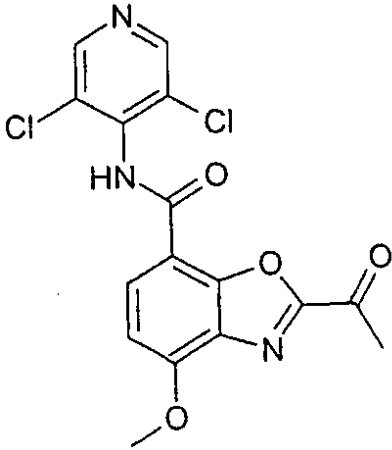
4-ジフルオロメトキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロ-ベンゾオキサゾール-7-カルボン酸(3,5-ジメチル-イソキサゾール-4-イル)-アミド

40

## 【0114】



【化41】



10

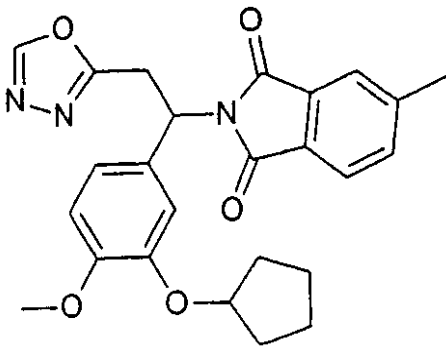
【0115】

41

2 - アセチル - 4 - ジフルオロメトキシ - ベンゾオキサゾール - 7 - カルボン酸 ( 3 , 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イル ) - アミド

【0116】

【化42】



20

【0117】

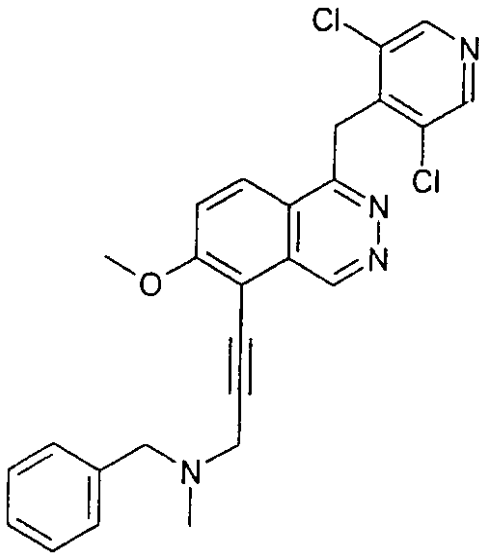
42

1H - イソインドール - 1 , 3 ) 2 H ) - ジオン ,  
 2 - [ 1 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 2 - ( 1 , 3 ,  
 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) エチル ] - 5 - メチル - ( 9 C 1 )  
 2001年6月28日付WO0146183で開示。

30

【0118】

【化43】



10

【0119】

43

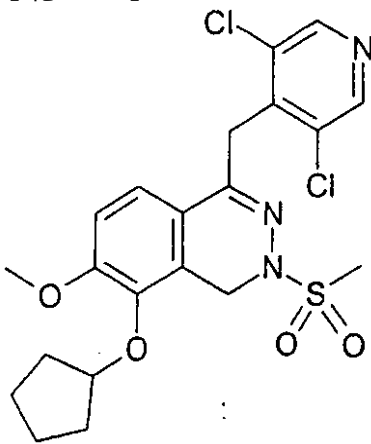
ベンゼンメタンアミン、

N - [ 3 - [ 1 - [ ( 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジニル ) メチル ] - 6 - メトキシ - 5 - フタラジニル ] - 2 - プロピニル ] - N - メチル - ( 9 C 1 ) 20

2000年2月3日付WO0005218で開示。

【0120】

【化44】



30

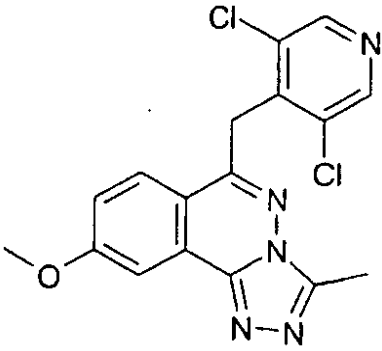
【0121】

44

8 - シクロペンチルオキシ - 4 - ( 3 , 5 - ジクロロピリジン - 4 - イルメチル ) - 2 - メタンシルホニル - 7 - メトキシ - 1 , 2 - ジヒドロ - フタラジン 40

【0122】

【化45】



10

【0123】

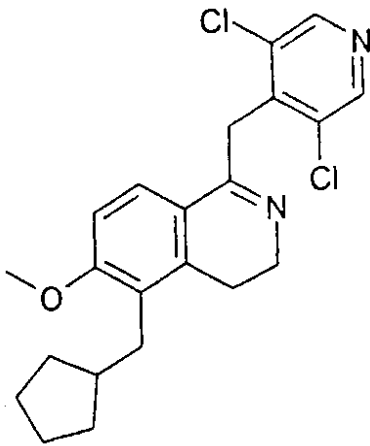
45

1, 2, 4 - トリアゾール [ 3 , 4 - a ] フタラジン ,  
 6 - [ ( 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジニル ) メチル ] - 9 - メトキシ - 3 - メチル - ( 9 C 1 )

2000年5月11日付WO0026218で開示。

【0124】

【化46】



20

30

【0125】

46

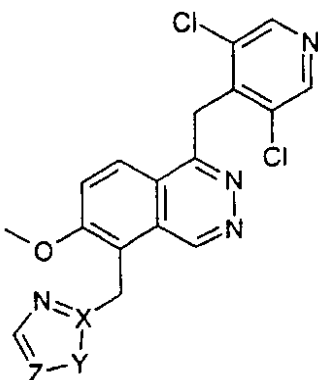
イソキノリン ,

5 - ( シクロペンチルメチル ) - 1 - [ ( 3 , 5 - ジクロロ - 4 - ピリジニル ) メチル ]  
 - 3 , 4 - ジヒドロ - 6 - メトキシ - ( 9 C 1 )

2000年4月20日付WO0021947で開示。

【0126】

【化47】



40

50

## 【0127】

47 a X = CH、Y = S、Z = CH

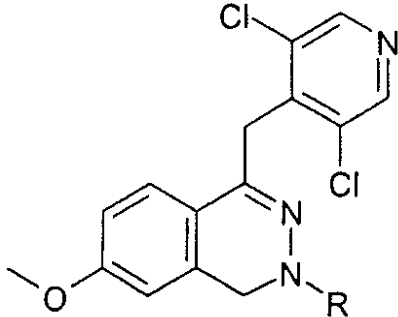
1 - (3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イルメチル) - 6 - メトキシ - 5 - チアゾール - 2 - イルメチル - フタラジン

47 b X = N、Y = CH、Z = N

1 - (3, 5 - ジクロロ - ピリジン - 4 - イルメチル) - 6 - メトキシ - 5 - (5H - [1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イルメチル) - フタラジン

## 【0128】

## 【化48】



10

## 【0129】

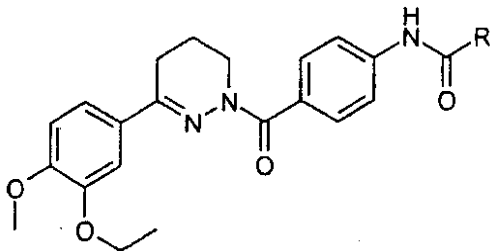
48 R = SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>49 R = COCH<sub>2</sub>Ph

フタラジン, 4 - [(3, 5 - ジクロロ - 4 - ピリジニル)メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 7 - メトキシ - 2 - (フェニルアセチル) - (9C1)

いずれも2000年2月3日付WO0005218で開示。

## 【0130】

## 【化49】



30

## 【0131】

50 R = アルコキシ

{ 4 - [ 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - ピリダジン - 1 - カルボニル } - カルバミン酸メチルエステル

51 R = ヘテロアリアル

4 - ピリジンカルボキサミド, N - [ 4 - [ [ 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシフェニル ) - 5, 6 - ジヒドロ - 1 ( 4H ) - ピリダジニル ] カルボニル ] フェニル - ( 9C1 )

40

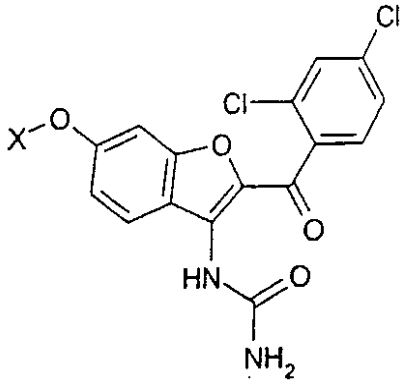
1998年2月19日付WO9806704で開示。

52 R = NH<sub>2</sub>、アルキルNH

1 - { 4 - [ 3 - ( 3 - エトキシ - 4 - メトキシ - フェニル ) - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - ピリダジン - 1 - カルボニル ] - フェニル } - 3 - メチル - 尿素

## 【0132】

## 【化50】



10

## 【0133】

53 X = 置換アルキル

2000年11月23日付WO0069844で開示。

尿素, [2-(2,4-ジクロロベンゾイル)-6-[(3E)-3-ペンテニルオキシ]-3-ベンゾフラニル]-(9C1)

54 X = アルキルスルホニル、アリールスルホニル

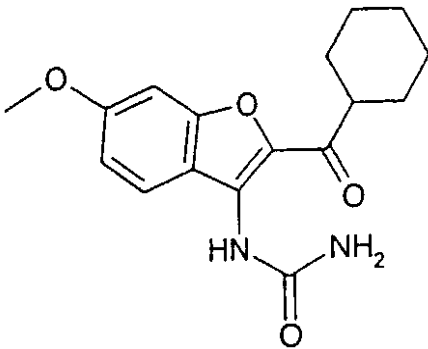
2000年11月23日付WO0069844で開示。

ベンゼンスルホン酸, 4-[(ジメチルアミノ)スルホニル]アミノ], -3-[(アミノカルボニル)アミノ]-2-(2,4-ジクロロベンゾイル)-6-ベンゾフラニルエステル-(9C1)

20

## 【0134】

## 【化51】



30

## 【0135】

55

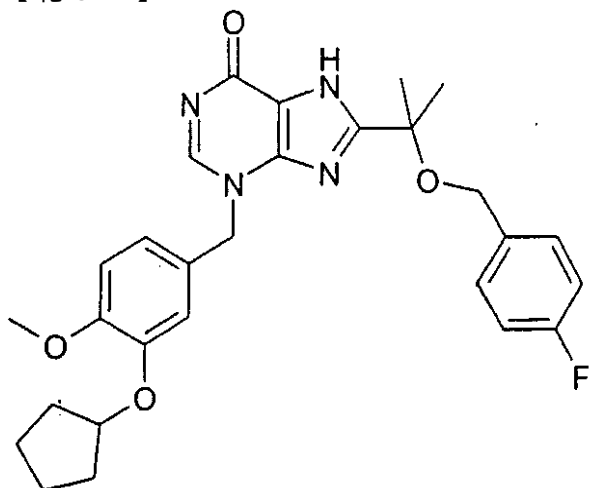
尿素, [2-(シクロヘキシルカルボニル)-6-メトキシ-3-ベンゾフラニル]-(9C1)

2000年11月23日付WO0069843で開示。

## 【0136】

40

## 【化52】



10

## 【0137】

56

6H-プリン-6-オン,

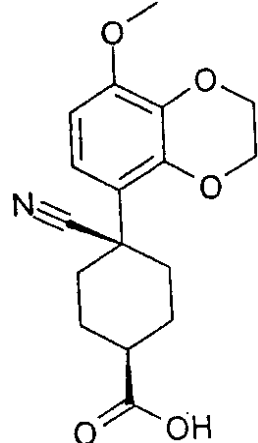
3-[[3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシフェニル]メチル]-8-[1-[(4-フルオロフェニル)メトキシ]-1-メチルエチル]-3,7-ジヒドロ-(9C1)

20

2000年10月12日付WO00594449で開示。

## 【0138】

## 【化53】



30

## 【0139】

57

シクロヘキサンカルボン酸,

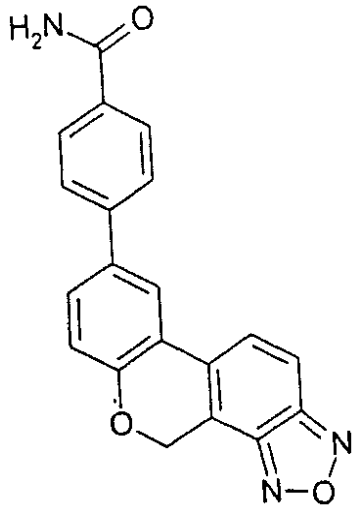
4-シアノ-4-(2,3-ジヒドロ-8-メトキシ-1,4-ベンゾジオキシン-5-イル)-,シス(9C1)

40

2000年3月16日付WO0014085で開示。

## 【0140】

【化54】



10

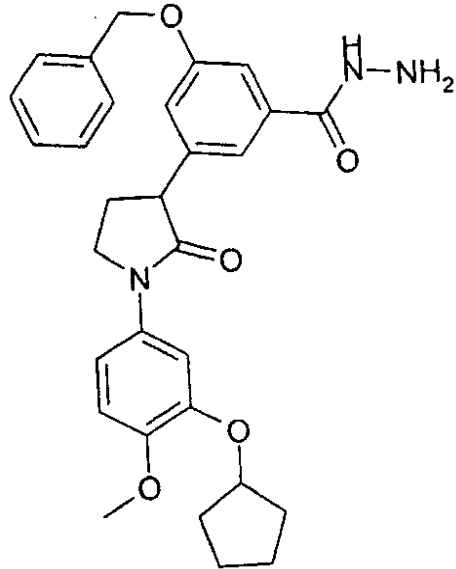
【0141】

58

4-(7H-6,16-dioxo-15,17-diazaspiro[5.5]undec-2-yl)benzamide

【0142】

【化55】



20

30

【0143】

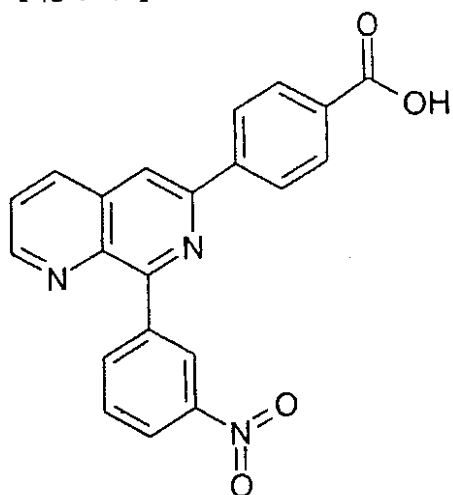
59

3-benzyloxy-5-[1-(3-cyclopentylmethoxy-4-methoxyphenyl)-2-oxo-1H-pyridin-3-yl]hydrazide

40

【0144】

【化56】



10

【0145】

60

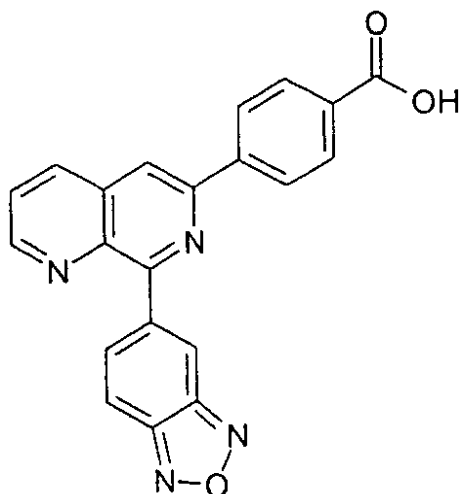
安息香酸，4-[8-(3-ニトロフェニル)-1,7-ナフチリジン-6-イル]- (9C1)

1998年5月7日付WO9818796で開示。

20

【0146】

【化57】



30

【0147】

61

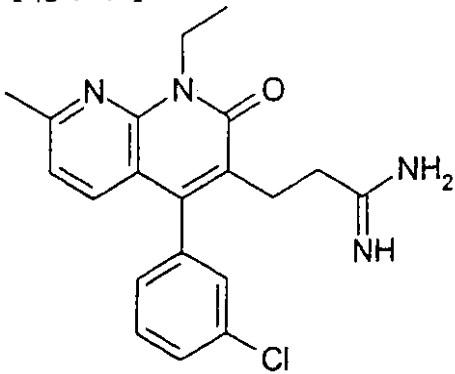
4-(8-ベンゾ[1,2,5]オキサジアゾ-ル-5-イル-[1,7]ナフチリジン-6-イル)-安息香酸

40

【0148】



【化58】



10

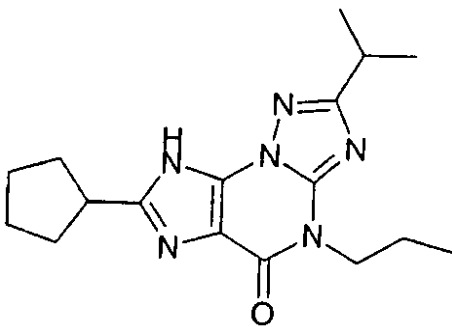
【0149】

62

3-[4-(3-クロロフェニル)-1-エチル-7-メチル-2-オキソ-1,2-ジ  
ヒドロ-[1,8]ナフチリジン-3-イル]-プロピオンアミジン

【0150】

【化59】



20

【0151】

63

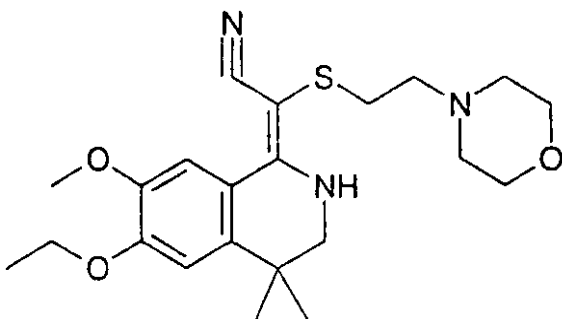
4H-[1,2,4]トリアゾール[5,1-b]プリン-5(6H)-オン,7-シク  
ロペンチル-2-(1-メチルエチル)-4-プロピル-(9C1)

30

2000年6月22日付WO0035428で開示。

【0152】

【化60】



40

【0153】

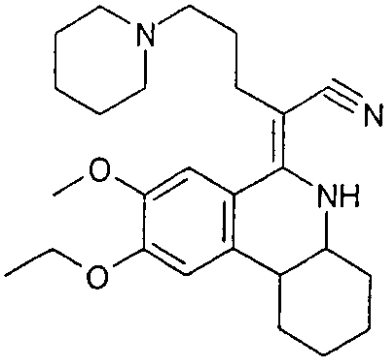
64

アセトニトリル,(6-エトキシ-3,4-ジヒドロ-7-メトキシ-4,4-ジメチル  
-1(2H)-イソキノリニリデン)[[2-(4-モルホリニル)エチル[チオ]]-(  
9C1)

2001年9月7日付WO0164647で開示。

【0154】

## 【化61】



10

## 【0155】

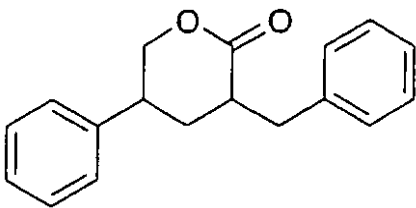
65

1 - ピペリジンペンタンニトリル [ ( 4 a R , 1 0 b R ) - 9 - エトキシ - 1 , 3 , 4 , 4 a , 5 , 1 0 b - ヘキサヒドロ - 8 - メトキシ - 6 ( 2 H ) - フェナントリジニリデン ] , r e l - ( 9 C 1 )

2 0 0 1 年 9 月 7 日 付 W O 1 6 4 6 4 8 で 開 示。

## 【0156】

## 【化62】



20

## 【0157】

66

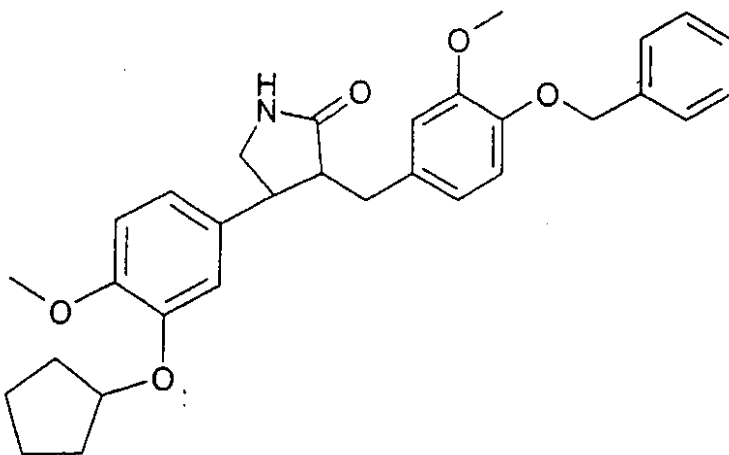
2 H - ピラン - 2 - オン , テトラヒドロ - 5 - フェニル - 3 - ( フェニルメチル ) - , トランス - ( 9 C 1 )

Chem. Pharm. Bull. (1992), 40 (9), 2525-30で開示。

30

## 【0158】

## 【化63】



40

## 【0159】

67

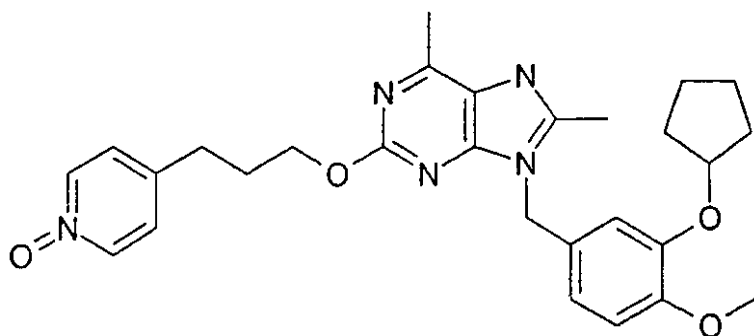
2 - ピロリジノン , 4 - [ 3 - ( シクロペンチルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ] - 3 - [ [ 3 - メトキシ - 4 - ( フェニルメトキシ ) フェニル ] メチル ] - ( 9 C 1 )

2 0 0 1 年 9 月 2 0 日 付 W O 0 1 6 8 6 0 0 で 開 示。

50

【 0 1 6 0 】

【 化 6 4 】



10

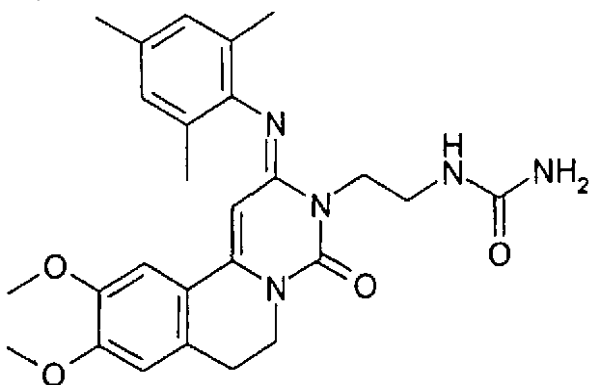
【 0 1 6 1 】

6 8

4 - { 3 - [ 9 - ( 3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ - ベンジル ) - 6 , 8 - ジメチル - 9 H - プリン - 2 - イルオキシ ] - プロピル } - プロピル } - ピリジン 1 - オキシド

【 0 1 6 2 】

【 化 6 5 】



20

【 0 1 6 3 】

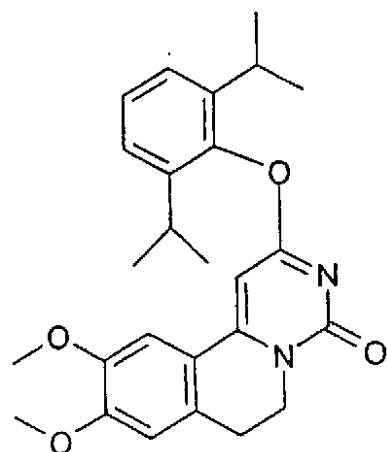
6 9

尿素 , [ 2 - [ 6 , 7 - ジヒドロ - 9 , 10 - ジメトキシ - 4 - オキソ - 2 - [ ( 2 , 4 , 6 - トリメチルフェニル ) イミノ ] - 2 H - ピリミド [ 6 , 1 - a ] イソキノリン - 3 ( 4 H ) - イル ] エチル ] - ( 9 C 1 )

2 0 0 0 年 1 0 月 5 日 付 W O 0 0 5 8 3 0 8 で 開 示 。

【 0 1 6 4 】

【 化 6 6 】



40

【 0 1 6 5 】

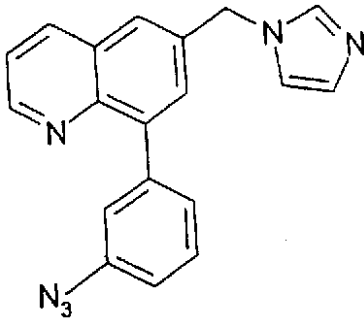
50

70

4H-ピリミド[6,1-a]イソキノリン-4-オン,  
2-[2,6-ビス(1-メチルエチル)フェノキシ]-6,6-ジヒドロ-9,10-ジメトキシ-(9C1)  
2000年10月5日付WO0058309で開示。

【0166】

【化67】



10

【0167】

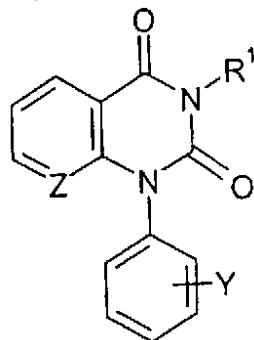
71

8-(3-アジド-フェニル)-6-イミダゾール-1-イルメチル-キノリン。  
別の好ましいPDE IVは式：

20

【0168】

【化68】



30

【0169】

72

の化合物またはその薬学的に許容される酸付加塩であり、式中、

$R_1$  は、水素、炭素原子1~3のアルキル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、ノルボルニルメチル、[2.2.2]ピシクロオクチルメチルまたはベンジル、ハロゲンで置換されていてもよいベンジルのフェニル；トリフルオロメチル、ニトロ、カルボキシまたは $CO_2^- M^+$  ( $M^+$  は薬学的に許容される陽イオン)であり；

$Y$  は、カルボキシ、アルコキシが1~6の炭素原子を有するカルボアルコキシ、カルボベンジルオキシ、アルキルが1~6の炭素原子を有するN-アルキルカルボキサミド、または $CO_2^- M^+$  ( $M^+$  は上記定義どおり)であり；および

40

$Z$  は、NまたはCHであり、ただし、(i)  $Z$  がCHであるとき、 $R_1$  はベンジルであり、 $Y$  はメタ位置にあり、そして $Y$  は炭素原子1~3のアルキルおよびベンジルから選択される基で置換されていてもよいテトラゾリルでもよく；(ii)  $Z$  がNであるとき、 $Y$  は1-フェニル基のメタまたはパラ位置にあり、そして(iii)  $R_1$  が置換されたベンジルであるとき、置換基はメタおよび/またはパラ位置にある。1991年5月15日付EP0260817で公開。

【0170】

「不安解消に効果のある量」および「抗不安に効果のある量」という用語は、ここで用いるように、不安を治療するのに効果的な量を指す。

50

「抗うつに効果のある量」という用語は、ここで用いるように、うつ病を治療するのに効果的な量を指す。

【0171】

「治療すること」という用語は、病気、障害または状態、あるいはそれら1つ以上の症状の進行を、逆転、緩和、抑制することあるいは妨げることを指し、そしてこの用語にはそれらが含まれ；「治療」は上記で定義したように治療することの行為を指す。

【0172】

本発明の医薬組成物および方法は、式1~72のPDE IV阻害剤を含み、あるいはこれらを投与することを含む。これらの阻害剤はキラル中心を有し、従って種々の光学的対掌形で存在する。本発明は上記のような方法および医薬組成物を含み、用いられるPDE IV阻害剤は、上で定義された化合物の光学異性体、互変異性体もしくは立体異性体、またはそれらの混合物である。

10

【0173】

本発明はまた、PDE IV阻害剤のおよび抗うつ薬および不安解消薬の薬学的に許容される酸付加塩を含み、あるいはこれらを投与することを含む医薬組成物および方法に関する。本発明の方法および医薬組成物に用いられる塩基性活性剤の薬学的に許容される酸付加塩の製造に用いられる可能性のある酸は、非毒性酸付加塩、すなわち、薬理的に許容される陰イオンを含む塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモエート[すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)]塩を形成するものである。

20

【0174】

本発明はまた、PDE IV阻害剤のおよび抗うつ薬および不安解消薬の薬学的に許容される塩基付加塩を含み、あるいはこれらを投与することを含む医薬組成物および方法に関する。本発明の方法および医薬組成物に用いられる酸性活性剤の薬学的に許容される塩基塩の製造に用いられる化学塩基は、そのような化合物と非毒性塩基塩を形成するものである。そのような非毒性塩基塩には、限定されないが、アルカリ金属陽イオン(例えば、カリウムおよびナトリウム)およびアルカリ性土類金属陽イオン(例えば、カルシウムおよびマグネシウム)のような薬学的に許容される陽イオンから誘導されるもの、アンモニウムまたは水溶性アミン付加塩、例えばN-メチルグルカミン(メグルミン)、および低級アルカノールアンモニウム並びに薬学的に許容される有機アミンの他の塩基塩が含まれる。

30

【0175】

本発明はまた、1つ以上の原子が自然に通見られる原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子に入れ代わっているという以外は、PDE IV阻害剤に挙げられたものと全く同じものの同位体標識化合物を用いる医薬組成物および治療法に関する。本発明の医薬組成物および方法に用いられるPDE IV阻害剤へ組み込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えばそれぞれ $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ および $^{36}\text{Cl}$ である。上記同位体および/または他の同位体を含む本発明の医薬組成物および方法に用いられるPDE IV阻害剤、それらのプロドラッグ、および該化合物のまたはプロドラッグの薬学的に許容される塩は、本発明の範囲に入る。特定の同位体標識PDE IV阻害剤、例えば、 $^3\text{H}$ および $^{14}\text{C}$ のような放射性同位体が組み込まれているものは、薬剤および/または基質組織分布分析に有用である。トリチウム化、すなわち、 $^3\text{H}$ 、および炭素-14、すなわち、 $^{14}\text{C}$ 、同位体は製造および検出が容易であるため特に好ましい。さらに、重水素、すなわち、 $^2\text{H}$ のようなより重い同位体での置換は、代謝安定性がより大きいため特定の治療上の利点、例えば生体内半減期の増加または必要投与量の減少が得られ、従って、ある状況下では好ましい。

40

50

## 発明の詳細な説明

P D E I V 阻害剤および抗うつ薬および抗不安薬は前に開示されている。先行特許および特許出願は全体を参照することによってここに記載されたものとする。

### 【0176】

本発明は、P D E I V 阻害剤および不安解消薬もしくは抗うつ薬、またはそれらの薬学的に許容される塩が、同じ医薬組成物の一部として一緒に投与される不安またはうつ病の治療方法、並びにこれらの2種の活性剤が組み合わせ治療の利点を得られるように設計された適切な投与方法の一部として別々に投与される方法の両方に関する。適切な投与方法、それぞれの投与量、および各活性剤の具体的な投与間隔は、治療される患者、催吐性および状態の重症度によって決まる。一般に、本発明の方法を実施する際、P D E I V 阻害剤は成人に約0.1~約30mg/kg/日の量で、1回または分けて、好ましくは約0.5~約20mg/kg/日の量で投与される。これらの化合物は1日当たり6回まで、好ましくは1日に1~4回、特に1日に2回、最も好ましくは1日に1回投与しうる。抗うつ薬の適した投与レベルは約0.5~約1500mg/日、好ましくは約2.5~約1000mg/日、特に約2.5~約500mg/日である。これらの化合物は1日当たり6回まで、好ましくは1日に1~4回、特に1日に2回、最も好ましくは1日に1回投与しうる。不安解消薬の適した投与レベルは約0.5~約1500mg/日、好ましくは約2.5~約1000mg/日、特に約2.5~約500mg/日である。これらの化合物は1日当たり6回まで、好ましくは1日に1~4回、特に1日に2回、最も好ましくは1日に1回投与しうる。しかしながら、治療される動物の種類および該薬剤に対するその個々の反応、並びに選択される医薬剤の種類および投与が行われる期間および間隔によって変えうる。ある場合には、上記範囲の下限より下の投与レベルがより適切であり、他の場合には、さらに多量の投与量が有害な副作用を生じることなく用いうる。ただし、そのような多量の投与量はまずいくつかの少量の投与量に分けて1日を通して投与する。

10

20

### 【0177】

本発明の医薬組成物および方法で用いられるP D E I V 阻害剤、それらの薬学的に許容される塩、そして抗うつ薬および不安解消薬並びにそれらの薬学的に許容される塩は、以後、「治療薬」と呼ぶ。治療薬は経口または非経口ルートいずれかで投与することができる。P D E I V 阻害剤および不安解消薬もしくは抗うつ薬、または治療薬の一方または両方の薬学的に許容される塩は、各活性薬の合計投与量が上記ガイドライン内に入るように、一般に、1回でまたは分けて毎日経口または非経口投与される。

30

### 【0178】

治療薬は単独で投与しても、あるいは薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせ、予め指示されたいずれかのルートで投与され、そのような投与は1回または複数回で行いうる。さらに詳しくは、本発明の治療薬は広範囲な投与形で投与することができ、すなわち、それらは錠剤、カプセル、ロゼンジ、トローチ、硬いキャンディ、座薬、水性懸濁液、注射溶液、エリキシル、シロップ等の形で様々な薬学的に許容される不活性担体と組み合わせうる。そのような担体には、固体希釈剤または充填剤、殺菌水性媒体および各種非毒性有機溶媒等が含まれる。さらに、経口医薬組成物に甘味および/または風味を適当につけてもよい。一般に、本発明の治療薬は、別々に投与する(すなわち、同じ医薬組成物中にない)とき、そのような投与形に約5.0~約70重量%の濃度レベルで存在する。

40

### 【0179】

経口投与の場合、ポリビニルピロリドン、サッカロース、ゼラチンおよびアカシアのような粒状化結合剤と一緒に、デンプン(好ましくは、トウモロコシ、ジャガイモまたはタピオカデンプン)、アルギン酸および特定の複合シリケートと共に、微晶質セルロース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウムおよびグリシンのような各種賦形剤を含む錠剤を用いうる。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクのような潤滑剤が錠剤製造にしばしば非常に有用である。類似の種類

50

はまた、ラクトースまたは乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。水性懸濁液および/またはエリキシルが経口投与に望ましいとき、活性成分は各種甘味もしくは風味剤、着色物質もしくは染料、望ましいならば、さらに乳化および/または懸濁化剤を、水、エタノール、プロピレングリコールおよびこれらの様々な組み合わせのような希釈剤と一緒に組み合わせうる。

【0180】

非経口投与の場合、治療薬のゴマもしくはピーナツ油中または水性プロピレングリコール中の溶液を用いる。水性溶液は必要ならば適当に緩衝化すべきであり、液体希釈剤をまず等張性にする。これらの水性溶液は静脈内注射に適している。油性溶液は関節内、筋肉内および皮下注射に適している。殺菌状態下でのこれら全ての溶液は、本技術分野における当業者によく知られた標準薬剤技術によって容易に製造される。

10

【0181】

上述のように、PDE IV阻害剤および不安解消薬または抗うつ薬は、本発明に従って、単一の医薬組成物の形で、あるいは同時に、別々にまたは順次用いる個々の医薬組成物の形で配合しうる。

【0182】

好ましくは、PDE IV阻害剤および不安解消薬または抗うつ薬の両方を含む本発明の組成物、並びにこれらの活性剤の1つのみを放出するのに用いられる医薬組成物は、経口、非経口または直腸投与のための、吸入または吹き付けによる投与あるいは経皮パッチによるもしくは口腔吸収ウエファーによる投与のための、錠剤、ピル、カプセル、粉末、顆粒、溶液もしくは懸濁液、または座薬のような単位投与形である。

20

【0183】

錠剤のような固体組成物の製造の場合、主要活性成分を薬剤担体、例えばトウモロコシデンプン、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウムまたはガムのような一般的な錠剤製造成分、および他の薬剤希釈剤、例えば水と混合して、本発明の化合物またはその非毒性の薬学的に許容される塩の均質混合物を含有する固体予備配合組成物を形成する。これらの予備配合組成物を均質と言うとき、活性成分は組成物中に均等に分散されており、そのため組成物は錠剤、ピルおよびカプセルのような同様に有効な単位投与形に容易に小分けしうる。次に、この固体予備配合組成物を、一般に組成物中に0.05~約500mgの各治療薬を含む上記の種類単位投与形に小分けする。組成物の錠剤またはピルは被覆しても、あるいは別のやり方で配合して長期作用の利点のある投与形にしてもよい。例えば、錠剤またはピルは内部投与成分および外部投与成分を含み、後者が前者を包む形にしてもよい。2つの成分は、胃で崩壊するのを妨げるように働き、内部成分が完全なままで十二指腸に行くのをまたは放出を遅らせるのを可能にする、腸内分解層によって分離することができる。様々な物質がそのような腸内分解層または被覆に用いることができる。そのような物質の例は、多くの高分子量酸および高分子量酸とセラックアセチルアルコールおよび酢酸セルロースのような物質との混合物である。

30

【0184】

本発明の新規組成物を経口または注入によって投与するために混合しうる液体形には、水性溶液、適切に風味づけしたシロップ、水性もしくは油性懸濁液、および綿実油、ゴマ油、ココナツ油、ピーナツ油または大豆油のような食用油並びにエリキシルおよび類似の薬剤賦形剤で風味づけしたエマルジョンが含まれる。水性懸濁液に適した分散または懸濁化剤には、合成および天然ガム、例えばトラガカント、アカシア、アルギネート、デキストラン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンが含まれる。

40

【0185】

PDE IV阻害剤または他の治療薬を注射によって投与するのに好ましい組成物には、治療薬を、界面活性剤(または湿潤剤)と一緒にの形、あるいはエマルジョン(油中水形または水中油形エマルジョン)の形で含むものが含まれる。

50

## 【0186】

適した界面活性剤には、特に、非イオン剤、例えばポリオキシエチレンソルビタン（例えば、Tween（登録商標）20、40、60、80または85）および他のソルビタン（例えば、Span（登録商標）20、40、60、80または85）が含まれる。界面活性剤を含む組成物は0.05～5%、好ましくは0.1～2.5%の界面活性剤を含むのが都合よい。必要ならば、他の成分、例えばマンニトールまたは他の薬学的に許容される塩賦形剤を加えてもよい。

## 【0187】

適したエマルジョンは、商業的に入手しうる脂肪エマルジョン、例えばIntralipid、Liposyn、Infonutrol、LipofundinおよびLipiphysan（いずれも登録商標）を用いて製造し  
10  
うる。治療薬は予備混合エマルジョン組成物に溶解しても、あるいは油（例えば、大豆油、ベニバナ油、綿実油、ゴマ油、トウモロコシ油またはアーモンド油）、およびリン脂質（例えば、卵リン脂質、大豆リン脂質または大豆レシチン）と水との混合時に形成されるエマルジョンに溶解してもよい。グリセロールまたはグルコースのような他の成分を加えて、エマルジョンの張度を調整することが認められる。適したエマルジョンは20%まで、例えば5～20%の油を一般に含有する。脂肪エマルジョンは、0.1～1.0 μm、好ましくは0.1～0.5 μmの脂肪小滴を含み、pH 5.5～8.0であるのが好ましい。

## 【0188】

吸入または吹き付け用の組成物には、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液、並びに粉末が含まれる。液体または固体組成物は上記の適した薬学的に許容される賦形剤を含みうる。組成物は、局所または全身効果のために口または鼻呼吸ルートによって投与するのが好ましい。なるべく殺菌した薬学的に許容される溶媒中の組成物は不活性ガスによって噴霧してもよい。噴霧溶液を噴霧装置から直接吸い込んでよく、あるいは噴霧装置をフェイスマスク、テントまたは断続正圧呼吸器に取り付けてもよい。溶液、懸濁液または粉末組成物は、適切な方法で配合物を放出する装置から、好ましくは口または鼻を経て投与しうる。  
20

## 【0189】

本発明の組成物はまた、一般的な技術を用いる経皮パッチの形で投与するために提供し  
30  
うる。組成物は、例えば吸収ウエファーを用いて、口腔を経て投与してもよい。

本発明はさらに、PDE IV阻害剤および抗うつ薬もしくは不安解消薬またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の製造法を提供するものであって、その方法は、PDE IV阻害剤および抗うつ薬もしくは不安解消薬（またはこれら治療薬の一方または両方の薬学的に許容される塩）を薬学的に許容される担体または賦形剤と一緒にすることを含むものである。

## 【0190】

うつ病または不安の治療に必要なPDE IV阻害剤および抗うつ薬または不安解消薬の量は、選択される個々の化合物または組成物ばかりでなく、投与ルート、治療する状態の特徴、並びに患者の年齢および状態によって変わり、最終的には患者の担当医または薬剤師が判断する。  
40

## 【0191】

本発明のPDE IV化合物の抗うつ活性は、Arch. Int. Pharmacodyn. 227, 327 (1997)にR. D. Porsoltが記載の絶望行為範例に含まれる標準薬理学試験によって判定される。その方法は、化合物をマウス（オスCD（チャールス・リバー）、体重20～25g）に投与し、注射1時間後に25%の水を6cm含むプレキシガラスシリンダー（高さ25cm、直径10cm）に入れることよりなる。マウスは6分間シリンダーに留め、最初の2分後に移動性の持続時間を観察する。

## 【0192】

個々のモノアミン再取り込み部位での本発明で用いられる抗うつ薬または不安解消化合物の試験管内活性は、S. Snyder等（Molecular Pharmacology, 1971, 7, 66-80）、D. T.  
50



Wong等 ( Biochemical Pharmacology, 1973, 22, 311-322 )、H. F. Bradford ( Journal of Neurochemistry, 1969, 16, 675-684 ) および D. J. K. Balbfour ( European Journal of Pharmacology, 1973, 23, 19-26 ) の方法から採用した下記の方法に従って、ヒトセロトニン、ドパミンまたはノルエピネフリン輸送体で形質移入されたラットのシナプス体または HEK - 293 細胞を用いて測定することができる。

#### 【 0 1 9 3 】

シナプス体：オスのスプラグ・ドーリー・ラットの首を切り落とし、脳を素早く取り出す。皮質、海馬および線状体を切断し、氷冷ショ糖バッファーにバッファー 20 ml 中 1 g で入れる ( バッファーは、トリス ( ヒドロキシメチル ) - アミノメタン ( T R I S ) 塩基で pH 7 . 4 に調整された 1 mg / ml グルコース、0 . 1 mM エチレンジアミンテトラ酢酸 ( E D T A ) を含有する 320 mM ショ糖を用いて製造される )。組織は、ポッターズ・ホモジナイザーを使用し、テフロン ( 登録商標 ) 乳棒を有するガラス均質化管内で 350 rpm にて均質化する。ホモジネートを 4 にて 10 分間、1000 × g で遠心分離する。得られた上澄みを 4 にて 17,000 × g で 20 分間、再び遠心分離する。最終ペレットを、10% 未満の取り込みとなる適切な体積のショ糖バッファーに再懸濁させる。

#### 【 0 1 9 4 】

細胞試料：ヒトセロトニン ( 5 - H T )、ノルエピネフリン ( N E ) またはドパミン ( D A ) で形質移入された HEK - 293 細胞を、選択圧のために、10% 透析 F B S ( ウシ胎児血清、ライフ・テクノロジー社から、カタログ No . 26300 - 053 )、2 mM L - グルタミンおよび 250 μg / ml G 418 ( 5 - H T および N E 輸送体の場合 ) または 2 μg / ml プロマイシン ( D A 輸送体の場合 ) を補った、D M E M ( ダルベッコの調整イーグル培地、ライフ・テクノロジー社、9800 メディカル・センター、Dr. Gaitherburg, MD、カタログ No . 11995 - 065 ) で成長させる。細胞をギブコトリプルフラスコで成長させ、リン酸塩緩衝化した生理食塩水 ( ライフ・テクノロジー社、カタログ No . 14190 - 136 ) で採取し、適量に希釈して、10% 未満の取り込みとする。

#### 【 0 1 9 5 】

神経伝達物質取り込み分析：取り込み分析は、50 μL の溶媒、阻害剤または 10 μM セルトラリン、デシプラミンまたはノミフェンシンを含有するガラス管内で、5 - H T、N E または D A 分析非特異的取り込みについてそれぞれ行う。各管は、100 μM パルギリンおよびグルコース ( 1 mg / ml ) を含有する調整クレブス溶液につくった 400 μL の [ 3 H ] 5 - H T ( 5 nM 最終 )、[ 3 H ] N E ( 10 nM 最終 ) または [ 3 H ] D A ( 5 nM 最終 ) を含有する。管を氷の上に置き、50 μL のシナプス体または細胞を各管に加える。次に、管を 37 で 7 分間 ( 5 - H T、D A ) または 10 分間 ( N E ) インキュベートする。インキュベーションは、96 穴ブランデル・細胞採取器を使用して、濾過 ( G F / B フィルター ) によって終え、フィルターは調整クレブスバッファーで洗浄し、ワラック・モデル 1214 または ワラック・ベータ・プレート・モデル 1205 シンチレーションカウンターを使用してカウントする。

#### 【 0 1 9 6 】

本発明の化合物の生体内セロトニン再取り込み阻害活性および作用の効力についての測定は、Neuropharmacology, 23, : 539-544 (1984) に記載の R. W. Fuller, H. D. Snoddy および M. L. Cohen の方法に従って、ラットにおいて、化合物が ( + / - ) - パラ - クロロアンフェタミン ( P C A ) により誘導される前方皮質におけるセロトニンの減少を妨げる能力を測定することによって行うことができる。

#### 【 0 1 9 7 】

一般に、体重 160 ~ 230 g のオスの白色スプラトリー・ドーリーラットを、対照 ( 賦形剤 ) または試験グループに割り当てる。試験化合物を一定の投与量で皮下 ( s c ) 投与するとき、5 mg / kg の - パラ - クロロアンフェタミン ( P C A ) と同時投与する。投与して 3 時間後、首を切り落とすことにより動物を犠牲にし、前方皮質を取り出し、パ

10

20

30

40

50

ラフィルムに包み、ドライアイスで冷凍する(-78)。経口(po)投与するとき、ラットを実験前夜絶食させ、そしてPCAを投与する(5mg/kg、sc)30分前に一定の投与量の試験化合物で処理する。3時間後、動物を犠牲にし、組織を上記のように取り出す。

【0198】

セロトニン(5-HT)レベルを測定するには、凍結組織を、エッペンドルフ遠心管において0.5mLの移動相中でブランソン音波発生器を用いて均質化する。次に、試料をSorval RC5C遠心機内のSorval SH-MTローターで11000rpmにて20分間回転させる。このようにして得られた上澄みをHPC Lバイアルにピペットで入れ、5-HTレベルをHPC L-ECで測定する。

10

【0199】

結果についての説明は次のとおりである：各実験は、賦形剤処理動物群とPCAのみ動物群で行う。PCA動物の平均5-HT値は賦形剤動物の平均5-HT値から減じる。これが反応の信号またはウインドウである。各試験グループの平均5-HT値を測定し、それからPCAグループの平均を減じ、その量をウインドウで割った値がその投与量に対するPCA効果からの保護%である。ID<sub>50</sub>を記録するには、線を、保護%値を通して数学的に引き、そして50%レベルを計算する。

【0200】

全ての抗うつまたは不安解消化合物をセロトニン、ドパミンおよびノルエピネフリン再取り込み阻害について試験管内で分析し、いずれもセロトニン再取り込み阻害の場合は約250nM以下、ドパミン再取り込み阻害の場合は約1000nM以下、およびノルエピネフリン再取り込み阻害の場合は約1000nM以下のID<sub>50</sub>値を有していた。

20

【0201】

PDE IV阻害剤および抗うつ薬または不安解消薬を組み合わせる単一の医薬組成物としてまたは別個の医薬組成物として投与するとき、これらは望ましい効果がある割合で存在させる。特に、PDE IV阻害剤および不安解消薬または抗うつ薬の重量比は、好ましくは0.001~1と1000~1の間、特に0.01~1と100~1の間である。

【0202】

ここで用いるように、「哺乳動物」という用語には、経済的に重要な動物、例えばウシ、ヒツジおよびブタ、特に肉を生産する動物、並びにペット(例えば、ネコおよびイヌ)、スポーツ動物(例えば、ウマ)、動物園の動物、および人が含まれ、特に人が好ましい。

30

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Internet application No PCT/IB 03/02295
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K45/06 A61P25/22 A61P25/24		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) 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, PAJ, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 64223 A (MERCK FROSST CANADA) 7 September 2001 (2001-09-07) claims 1,17 page 3, line 13-17 page 9 -page 10 page 15, line 1-5 -----	1,2,4-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>25 August 2003</b>		Date of mailing of the international search report <b>01/09/2003</b>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <b>Peeters, J</b>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IB 03/02295

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: —  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2.  Claims Nos.: —  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

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

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB 03 02295

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Continuation of Box I.1

Although claims 6-11 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

Continuation of Box I.2

Present claims 3,11 relate to an extremely large number of possible compounds/products/methods. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds/products/methods claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out only for the compounds "cilomast" and "roflumilast".

Present claims 1,4,5,6 8,9,10 relate to a product/compound/method defined by reference to a desirable characteristic or property, namely:

- 1) "Antidepressant" or "anxiolytic agent"
- 2) "PDE IV inhibitor"

The claims cover all products/compounds/methods having this characteristic or property, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of such products/compounds/methods. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the product/compound/method by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely the compounds specified in claims 2,7 and the compounds "cilomilast" and "roflumilast" described in claims 3 and 11, with due regard to the general idea underlying the present application.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an

International Application No. PCT/IB 03 02295

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/IB 03/02295

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 0164223	A	07-09-2001	AU 4329701 A	12-09-2001
			WO 0164223 A1	07-09-2001
			US 2003022814 A1	30-01-2003
			US 2001049368 A1	06-12-2001

---

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/343	A 6 1 K 31/343	
A 6 1 K 31/44	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/4525	A 6 1 K 31/4525	
A 6 1 K 31/4738	A 6 1 K 31/4738	
A 6 1 K 31/496	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/52	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, 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, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100075236

弁理士 栗田 忠彦

(72) 発明者 ソボロフ - ジェインズ, スーザン・ベス

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

(72) 発明者 シュミット, クリストファー・ジョセフ

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

F ターム(参考) 4C084 AA20 MA02 MA23 MA35 MA52 MA55 MA66 NA05 ZA051 ZA121  
ZC611 ZC751  
4C086 AA01 AA02 BA06 BC17 BC21 BC50 CB07 CB09 GA02 GA07  
MA02 MA23 MA35 MA52 MA55 MA66 NA05 ZA05 ZA12 ZC61  
ZC75  
4C206 AA01 AA02 DA13 FA05 FA29 MA02 MA43 MA55 MA72 MA75  
MA86 NA05 ZA05 ZA12 ZC61 ZC75