

(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2007-509896

(P2007-509896A)

(43) 公表日 平成19年4月19日(2007.4.19)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|--------------------------|----------------|-------------|
| A 6 1 K 45/06 (2006.01) | A 6 1 K 45/06 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 K 31/18 (2006.01) | A 6 1 K 31/18 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 K 31/517 (2006.01) | A 6 1 K 31/517 | 4 C 2 0 6 |
| A 6 1 K 31/551 (2006.01) | A 6 1 K 31/551 | |
| A 6 1 K 31/454 (2006.01) | A 6 1 K 31/454 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|-------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2006-537210 (P2006-537210) | (71) 出願人 | 503385923 |
| (86) (22) 出願日 | 平成16年10月29日 (2004.10.29) | | ペーリンガー インゲルハイム インター |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成18年5月2日 (2006.5.2) | | ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP2004/012271 | | シュレンクテル ハフツング |
| (87) 国際公開番号 | W02005/042021 | | ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル |
| (87) 国際公開日 | 平成17年5月12日 (2005.5.12) | | ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3 |
| (31) 優先権主張番号 | 10351539.9 | (74) 代理人 | 100082005 |
| (32) 優先日 | 平成15年11月3日 (2003.11.3) | | 弁理士 熊倉 禎男 |
| (33) 優先権主張国 | ドイツ (DE) | (74) 代理人 | 100084009 |
| (31) 優先権主張番号 | 10352131.3 | | 弁理士 小川 信夫 |
| (32) 優先日 | 平成15年11月4日 (2003.11.4) | (74) 代理人 | 100084663 |
| (33) 優先権主張国 | ドイツ (DE) | | 弁理士 稲田 篤 |
| | | (74) 代理人 | 100093300 |
| | | | 弁理士 浅井 賢治 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 β -3-アドレノセプターアゴニスト及び α アンタゴニスト及び/又は5- α レダクターゼインヒビターを含有する医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、アンタゴニスト及び/又は5-レダクターゼインヒビター及び β -3-アドレノセプターアゴニストを含有する、膀胱障害の治療のための新規な組合せを開示する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の成分：

(a) 医薬的に有効な量の、アンタゴニスト及び/又は5-レダクターゼインヒビターの中から選択される1種以上の活性物質(任意に、その医薬的に有効な塩の形態でもよい)；及び

(b) 医薬的に有効な量の、1種以上の-3-アドレノセプターアゴニスト(任意に、その医薬的に有効な塩の形態でもよい)；
を含んでなる医薬組成物。

【請求項 2】

少なくとも1種の成分(a)がアゴニストである、請求項1記載の医薬組成物。

10

【請求項 3】

少なくとも1種の成分(a)が、タムスロシン、塩酸タムスロシン、アルフゾシン、ブナゾシン、ドキサゾシン、インドラミン、ナフトピジル、プラゾシン、テラゾシン、ウラピジル、シロドシン(KMD 3213)、モキシシリト、メタゾシン、フィズキソシン、ウピドシン、SNAP-5089(5-(N-(3-(4,4-ジフェニルピペリジン-1-イル)プロピル)カルバモイル)-2,6-ジメチル-4(R)-(4-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル)、A10-8507L、SL-890591((2-(3-(4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミノ)ピリミジン-4-カルボキサミドフマレート)、RS-100329(5-メチル-3-(3-(4-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンハイドロクロライド)及びその混合物を含む群から選択される、請求項2記載の医薬組成物。

20

【請求項 4】

少なくとも1種の成分(a)が5-レダクターゼインヒビターである、請求項1記載の医薬組成物。

【請求項 5】

少なくとも1種の成分(a)がフィナステリド又はデュタステリドである、請求項4記載の医薬組成物。

【請求項 6】

成分(b)が、(-)-エチル-2-[4-(2-{{(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル}-アミノ}-エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート及び/又は(-)-2-[4-(2-{{(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル}アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸及び/又はその薬理的に許容しうる塩及び/又はエナンチオマーである、請求項1~5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 7】

成分(a)がタムスロシン又は塩酸タムスロシンであり、かつ成分(b)が、(-)-エチル-2-[4-(2-{{(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル}アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート及び/又は(-)-2-[4-(2-{{(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル}アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸及び/又はその医薬的に許容しうる塩である、請求項1~3のいずれか1項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 8】

約0.01mg~約5mgのタムスロシンと、約10mg~約750mgの成分(b)を含有する、請求項7記載の医薬組成物。

【請求項 9】

成分(a)と成分(b)が同一の医薬品形態に製剤化されている、請求項1~8のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

成分(a)と成分(b)が異なる医薬品形態に製剤化されている、請求項1~9のいずれか1項に記載の医薬組成物。

50

【請求項 1 1】

直腸、局所、経口、舌下、鼻腔内、経皮又は非経口投与のための、請求項 1 0 記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

二成分 (a) 及び (b) の同時投与のための、請求項 9 又は 1 0 記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記二成分の少なくとも一方が、少なくとも部分的に遅れて放出される、請求項 9 又は 1 0 記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記二成分の少なくとも一方が、少なくとも部分的に即座に放出される、請求項 9 又は 1 0 記載の医薬組成物。 10

【請求項 1 5】

該組成物が、アンタゴニスト、5- α -レダクターゼインヒビター及び β -3-アドレノセプターアゴニストを含有する、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

哺乳類における前立腺に対する病的変化又は前立腺の刺激作用に関連する苦情の治療用薬物製造のための、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 1 7】

哺乳類における前立腺に対する病的変化又は前立腺の刺激作用に関連する苦情の治療用薬物製造のための、請求項 1、2、3、4、5、8、1 0、1 1 又は 1 5 記載の成分 (a) を含有する医薬組成物 (成分 (b) を含まない) の、請求項 1、6、1 0、1 1 又は 1 5 記載の成分 (b) を含有する第 2 の組成物 (成分 (a) を含まない) と組み合わせた使用。 20

【請求項 1 8】

哺乳類における前立腺に対する病的変化又は前立腺の刺激作用に関連する苦情を治療する方法であって、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を前記哺乳類に投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

この発明は、哺乳類における前立腺に対する病的変化又は前立腺の刺激作用と関係し、かつおそらく膀胱機能障害と関連する苦情の治療のための新規な活性物質の組合せに関する。本発明は、少なくとも 1 種の β -3-アドレノセプターアゴニストと、アンタゴニスト (アドレノセプターアンタゴニスト) 及び / 又は 5- α -レダクターゼインヒビターの中から選択される少なくとも 1 種の他の活性物質との医薬活性物質の組合せを提案する。好ましくは、膀胱機能障害と前立腺に対する病的変化又は前立腺の刺激作用とが共にある患者に本発明の組合せを使用する。膀胱機能障害は尿失禁を引き起こしうる。 30

【0 0 0 2】

〔先行技術〕

尿生殖路の疾患の発生率は、年齢統計のシフトの結果として常に上昇している。尿路の慢性感染のような医学的結果とは別に、この疾患の症候は、苦痛という非常に心理的な負担と関係がある。 40

下部尿路は膀胱、尿道、対応筋肉及び懸垂器の靭帯から成る。男性では、前立腺もこの路の一部である。

膀胱の目的は、尿を貯蔵して排除することである。貯蔵機能を果たすための重要な因子は、膀胱の筋肉 (排尿筋) の弛緩のみならず、膀胱の頸部と尿道の平滑筋によって、また尿道と骨盤底の横紋筋によっても与えられる閉鎖機構である。膀胱をからにしている (排尿) と、排尿筋は収縮し、尿道と骨盤底は弛緩して膀胱の括約筋が開く。これらプロセスは、副交感神経系、交感神経系及び体細胞神経系による複雑な制御を必要とする。

前立腺は、その機能としてはとりわけ精液用分泌物の生成が挙げられ、膀胱と、尿道の 50

外側括約筋を形成する骨盤底の一部との間に位置している。前立腺は尿道の開始部を取り囲んでいる。前立腺及び膀胱の筋肉は、例えば、水を通すとき、尿が入れないように膀胱と前立腺の筋肉で射精管と前立腺管が仕切られるとき、ある程度まで相互に機能的に噛み合っている。逆に、前立腺は膀胱の頸部を支持し、ひいては膀胱を仕切るのを助ける。

前立腺の問題がある男性では、水を通すとき、特に良性前立腺肥大症（BHP）がある場合、刺激作用が生じることが多い。この疾患は50歳以上の50%を超える男性に存在し、前立腺の肥大につながる。その理由は、細胞は同サイズのままであるが、細胞数が増加することである。前立腺の肥大の結果として、この領域内で尿道が圧縮され、尿道をすべてからにすることが遅くなりうる。この刺激症候は、膀胱の充填期と膀胱をからにするときの両方で増強しうる。膀胱機能障害もある場合、刺激症候はなおさらに強まる。

10

膀胱機能障害と併せて良性前立腺肥大症がある場合、慢性尿路感染症も発症しやすい。

膀胱機能と相互作用しうる他形態の前立腺疾患又は刺激作用は種々の形態の前立腺炎である。用語“前立腺炎”は、複数の原因による異種の臨床像を包含する。一方で急性と慢性の前立腺のほとんど非特異的な炎症又は刺激作用で分けられ、他方で細菌原因又は抗菌原因の間で分けられる。2つの現象が両方とも存在しうる。いくつかの型の前立腺炎は、骨盤底の非炎症性慢性疼痛症候群、骨盤底筋神経障害、前立腺痛(prostatodynia)又は前立腺症(prostatopathy)としても知られている。

【0003】

アンタゴニスト又は レダクターゼインヒビターを用いて良性前立腺肥大症（BHP）の機能症候を治療する。

20

アンタゴニストは、シナプス後部の 1-レセプター、特にサブタイプ 1A及び 1Dに選択的かつ競合的に結合できる。結果として、前立腺と尿道の平滑筋が弛緩し、前立腺と尿道の平滑筋の緊張が弱まる。必然的に尿の流れが増える。5- α -レダクターゼインヒビターは、酵素5- α -レダクターゼを阻害する。この酵素は、体のテストステロンを、直接前立腺組織の成長を刺激するジヒドロテストステロンに変換させる。

前立腺の問題は膀胱機能障害の発生によって悪化し、また逆もありうる。

膀胱機能障害は、その病因論、診断及び治療の点で異なる異種群の障害である。国際コンチネンス協会(International Continence Society)(ICS)の標準化勧告では、尿失禁は、客観的に検出可能であり、かつ社会問題と衛生問題を構成する尿の不随意性損失と定義されている。一般的に、尿失禁は、貯蔵期中の膀胱内圧力の無意識的上昇がある場合にのみ起こる。これは、排尿筋の非制限的収縮の結果として(切迫尿失禁)又は尿道の閉鎖機構の失敗の結果として(ストレス尿失禁)起こりうる。

30

ICSの定義によれば、過敏性膀胱(OAB)は、排尿するための抵抗できない強制的要求を特徴とし、切迫尿失禁と関係し或いは関係なく、通常、高頻度の排尿及び夜間排尿と関係しうる。病態生理学的に、この苦情は、充填期中の不随意性収縮に基づいており、その原因は、事実上、神経性又は非神経性(特発性)でありうる。

切迫尿失禁は、排尿するための抵抗できない衝動と尿の不随意性損失を特徴とする。

ストレス尿失禁は、尿の不随意性損失を特徴とし、一般的に腹腔内圧力が上昇した瞬間に起こる。これは、例えば、物を持ち上げ、咳をし、くしゃみをし、走っているとき、同時に排尿筋活動がない場合に起こりうる。尿の損失は、膀胱及び骨盤底の括約筋の機能不全のみならず懸垂器の解剖学的欠陥の可変性組合せの結果として起こる。結果として、尿道の閉鎖圧力が低すぎ、自制のできない結果となる。男性では、この形態の尿失禁は通常前立腺切除又は他の小骨盤に対する外科的措置後にのみ観察される。

40

【0004】

いわゆる混合型失禁では、患者はストレス尿失禁と切迫尿失禁の両症候に患わされる。

種々の形態の膀胱機能障害、特にストレス尿失禁、切迫尿失禁、混合型尿失禁又は過敏性膀胱を治療するため、種々の治療アプローチが利用可能である。

切迫尿失禁を治療するため、WHOは抗コリン薬(抗ムスカリン薬)による治療を推奨している。しかし、これらの使用は、これら薬剤は中程度にしか有効でなく、特にこれら薬剤が口腔乾燥、目の遠近調節障害、便秘及び中枢神経作用(めまい、疲労、混乱)等の重

50

篤な副作用を有するので、使用が制限される。

ストレス尿失禁は、主に伝統的かつ外科的手段で治療される。現在まで、一般的に適した薬物療法は利用できなかった。塩酸プソイドエフェドリン及びフェニルプロパノールアミン等の α -アゴニストは、低度のストレス尿失禁の治療で、非常にささやかであるが何らかの効果を示している。欠点は、それらが尿道の筋肉に対して選択性を持たず、高血圧、頻脈、不整脈、睡眠障害、頭痛及び震え等の多くの副作用を有することである。

混合型尿失禁の治療は、議論の余地のある主題であり、ストレス尿失禁部分を治療するための観血手段と、切迫尿失禁部分を治療するための薬物療法との併用を含む。

【0005】

1995年の中期以来、選択的 β -3-アドレノセプター-アゴニストも尿失禁の治療で有望であると報告されている (EP 0 958 835)。 β -3-レセプターの刺激は、排尿筋の弛緩に非常に重要な刺激なので、切迫尿失禁の患者に選択的 β -3-アドレノセプターを使用すると、尿の貯蔵期中の不随意性排尿筋収縮を減らし又は防止することになる。 β -3-アドレノセプターアゴニストは、良く耐えながら非常に有効であることを示す。さらに、その活性は、膀胱の貯蔵期には制限され、かつ膀胱をからにするときはいかなる残尿も蓄積することなく妨害しないことを保証すべきである。

【0006】

〔発明の課題〕

前立腺問題の治療と、膀胱機能の制御の両方での新しいアプローチにもかかわらず、効率的かつ良耐容性の療法の開発は難題を残している。このことは、特に良性前立腺肥大症又は前立腺炎等の前立腺の問題があるとき、特に同時に膀胱機能障害もあるときに真実である。

本発明は、当該患者の改良された治療に貢献することを企てる。

従って、本発明の目的は、前立腺問題、特に良性前立腺肥大症又は前立腺炎を患う患者用薬物を提供することである。

さらなる目的は、膀胱機能の改良された制御に貢献する、前立腺問題のある患者用薬物を提供することである。

別の目的は、例えば、ストレス尿失禁、切迫尿失禁、混合型尿失禁、又は切迫尿失禁を伴い若しくは伴わない過敏性膀胱等の膀胱機能障害もある場合の良性前立腺肥大症及び/又は前立腺炎の治療用薬物に関する。

この目的のため、良性前立腺肥大症又は前立腺炎の治療用の α -アンタゴニストの利点と、哺乳類の膀胱機能を制御するための β -3-アドレノセプターの利点を、関連刺激作用に有利な様式で組み合わせることを意図した医薬組成物を提案する。

【0007】

〔発明の説明〕

本発明により、活性成分として、(a) 医薬的に有効な量の少なくとも1種の α -アンタゴニスト及び/又は医薬的に有効量の β -3-レダクターゼインヒビターと、(b) 医薬的に有効な量の少なくとも1種の β -3-アドレノセプターアゴニストとを含有する新規な医薬組成物を提供する。

a) 活性成分

好ましい態様の説明では、以後、明瞭さのために特定の専門用語を使用する。この専門用語は、記載される態様及び同様の結果を達成するため同様の目的で同様の様式で働くすべての技術的な均等物を含むものとする。いずれかの医薬的に活性な化合物が開示又はクレームされている程度まで、インビボ生産されるすべての活性代謝物が包含されることを明白に意図しており、その化合物がそのエナンチオマー、ジアステレオマー又は互変異性形態で存在しうる場合、すべてのエナンチオマー、ジアステレオマー又は互変異性体が包含されることを明白に意図している。当然、薬理学的に最も有効かつ最も副作用がない異性体が好ましい。薬理学的に許容しうるそれらの塩も含まれる。この説明の主題である各化合物の医薬的に活性な塩の例として、限定するものではないが、有機及び無機の酸及び塩基を含む医薬的に許容しうる酸又は塩基から調製される塩が挙げられる。好ましい化合

10

20

30

40

50

物が塩基性の場合、塩は医薬的に許容しうる酸から調製することができる。最も好ましい塩を選択するとき、或いは塩又は中性化合物のどちらを使用するかを解明するため、とりわけバイオアベイラビリティ、製造の容易さ、加工性及び寿命などの特性を考慮する。適切な医薬的に許容しうる酸として、酢酸、ベンゼンスルホン酸(ベシラート)、安息香酸、p-プロモフェニルスルホン酸、樟脳スルホン酸、炭酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸(メシラート)、ムチン酸(mucinic acid)、硝酸、シュウ酸、パモン酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸などが挙げられる。医薬的に許容しうる塩の例として、限定するものではないが、酢酸塩、安息香酸塩、ヒドロキシ酪酸塩、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、ブチレン-1,4-ジオエート(dioate)、カプロン酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、二水素リン酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキシン-1,6-ジオエート、ヒドロキシ安息香酸塩、ヨウ化物、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、一水素リン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、シュウ酸塩、フェニル酪酸塩、フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、プロパンスルホン酸塩、プロピオル酸塩、プロピオン酸塩、ピロリン酸塩、ピロ硫酸塩、セバシン酸塩、スペリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、キシレンスルホン酸塩などが挙げられる。

10

【0008】

20

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

アンタゴニストは、好ましくは以下の群から選択される：aa) アルフゾシン、ab) プナゾシン、ad) ドキサゾシン、ae) インドラミン、af) ナフトピジル、ag) プラゾシン、ah) タムシロシン ai) テラゾシン、aj) ウラピジル及びak) シルドシン(KMD 3213)、am) モキシシリト、an) メタゾシン、ao) フィズキソシン(fiduxosin)、ap) ウピドシン(upidosin)、aq) SNAP-5089(5-(N-(3-(4,4-ジフェニルピペリジン-1-イル)プロピル)カルバモイル)-2,6-ジメチル-4(R)-(4-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル)、ar) A10-8507L、as) SL-890591((2-(3-(4-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)プロピルアミノ)ピリミジン-4-カルボキサミドフマレート)、at) RS-100329(5-メチル-3-(3-(4-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)プロピル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオンハイドロクロライド)。

30

化合物の詳細は先行技術で見つけられる。

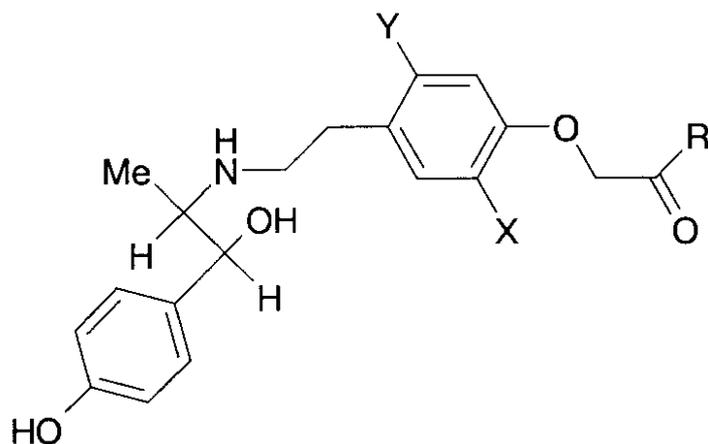
タムシロシンは、好ましくは塩酸塩の形態で使用する。

好ましくは、5-レダクターゼインヒビターとしてau) フィナステリド及び/又はav) デュタステリドを使用する。

【0009】

第2の成分は、1種以上の-3-アドレノセプターアゴニストを含む。これ(これら)は、好ましくは以下の群から選択される。

【化1】



10

【0010】

式中、

1) X = Br、Y = H、R = OH

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

2) X = Cl、Y = H、R = OH

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

20

3) X = Y = Cl、R = OH

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

4) X = Y = H、R = OH

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

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

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

30

【0011】

6) X = Cl ; Y = H、R = OEt

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

7) X = Cl ; Y = Cl、R = OEt

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

8) X = Me ; Y = Me、R = OEt

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

40

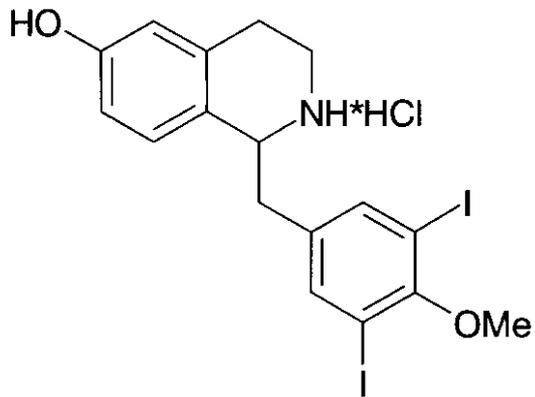
9) X = Me ; Y = Me、R = OH

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

上記化合物 1 ~ 9 の詳細は、WO 00/02846 に開示されている。

【0012】

【化2】
10)

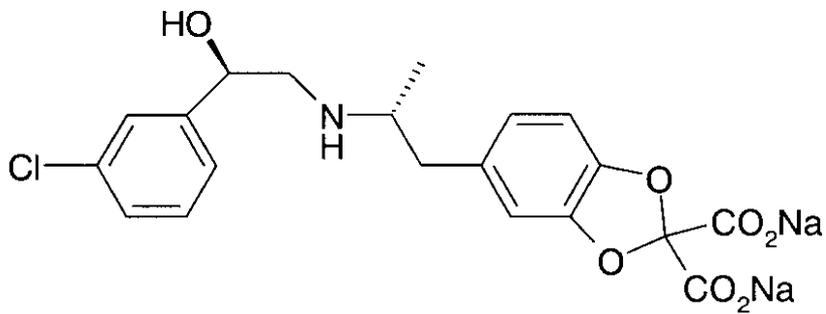


10

この物質のさらなる情報は、文献J. Med. Chem. 44 (2001) 1456で見つられる。

【0013】

【化3】
11)



20

二ナトリウム-([R,R]-5-2-[[2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-アミノ]プロピル)-1,3-ベンゾジオキソール-2,2-ジカルボキシレート

30

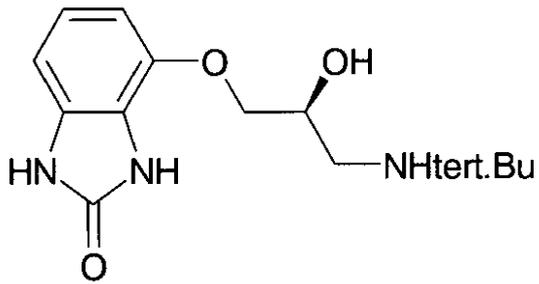
この物質のさらなる情報は、文献J. Med. Chem. 44 (2001) 1456又はJournal of Urology 165 (2001) 240で見つられる。

【0014】

40

【化4】

12)



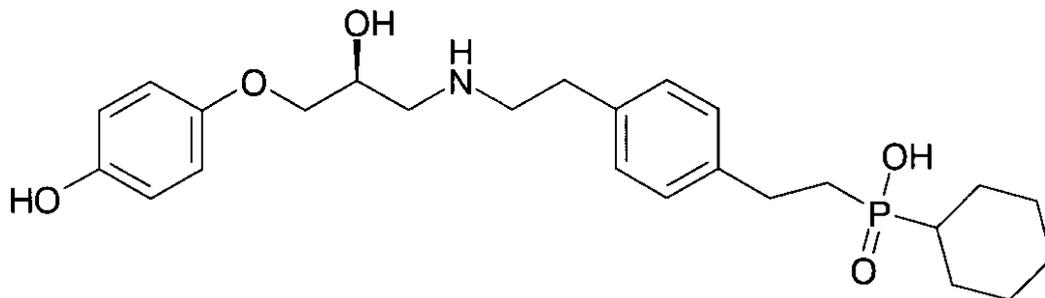
10

CGP 12177Aとしても知られるこの物質のさらなる情報は、文献Journal of Urology 165 (2001) 240又はJ. Med. Chem. 44 (2001) 1456で見つられる。

【0015】

【化5】

13)



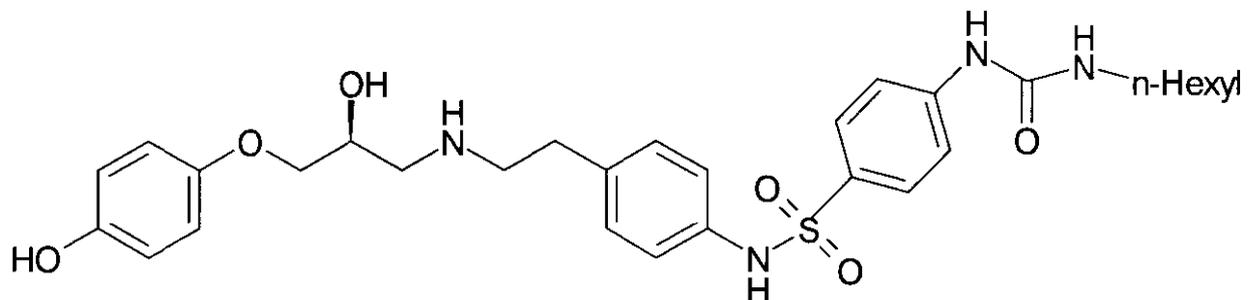
20

SB 226552としても知られるこの物質のさらなる情報は、文献J. Med. Chem. 44 (2001) 1456で見つられる。

【0016】

【化6】

14)



30

40

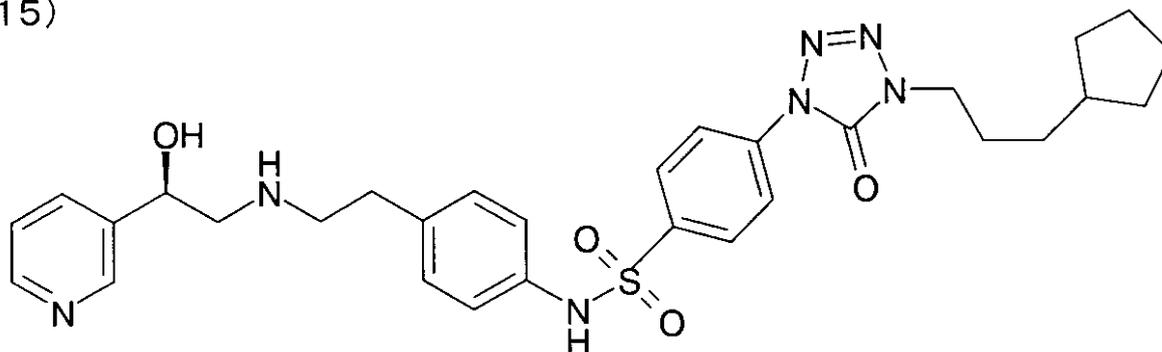
L755507としても知られるこの物質のさらなる情報は、文献J. Med. Chem. 44 (2001) 1456で見つられる。

【0017】

50

【化7】

15)



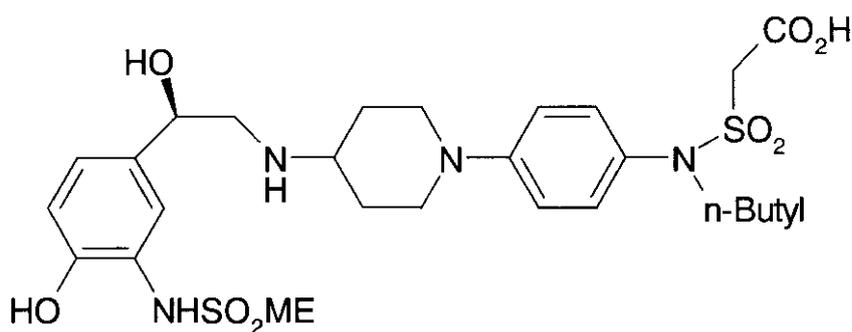
10

L 770664としても知られるこの物質のさらなる情報は、文献J. J. Med. Chem. 44 (2001) 1456で見つられる。

【0018】

【化8】

16)



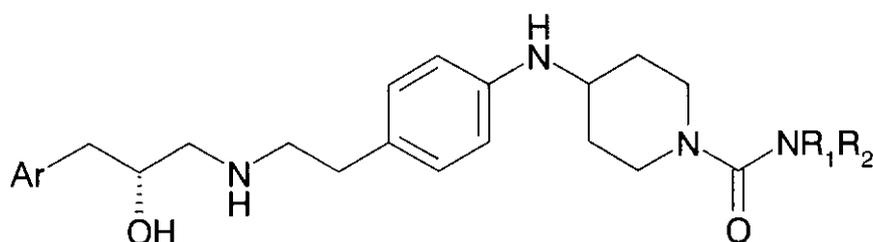
20

この物質のさらなる情報は、文献J. Med. Chem. 44 (2001) 1456又はBioorg. Med. Chem. Lett. 9 (2001) 2045で見つられる。

【0019】

【化9】

17)



40

式中、

a) Ar = 4-OHPh-O-, R1 = オクチル、R2 = H

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

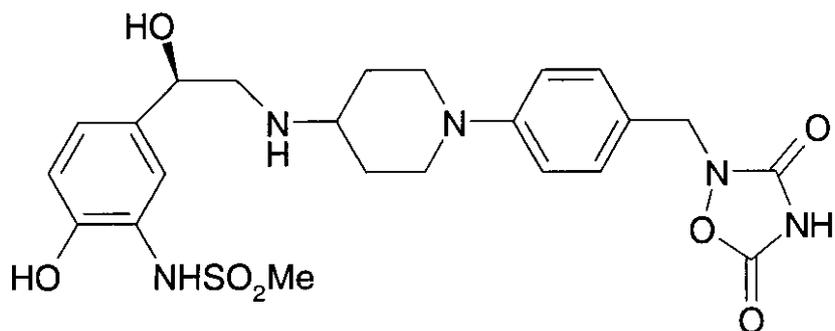
c) Ar = 4-OH,3-メチルスルホニルアミドフェニル、R1 = 2,5-ジFベンジル、R2 = H

この物質のさらなる情報は、文献Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2000) 3123で見つられる。

【0020】

【化10】

18)



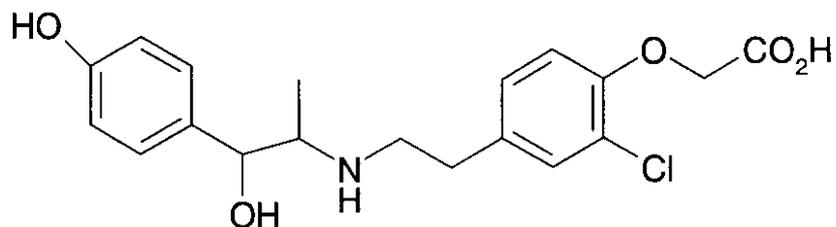
10

この物質のさらなる情報は、文献Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 981で見つけられる。

【0021】

【化11】

19)



20

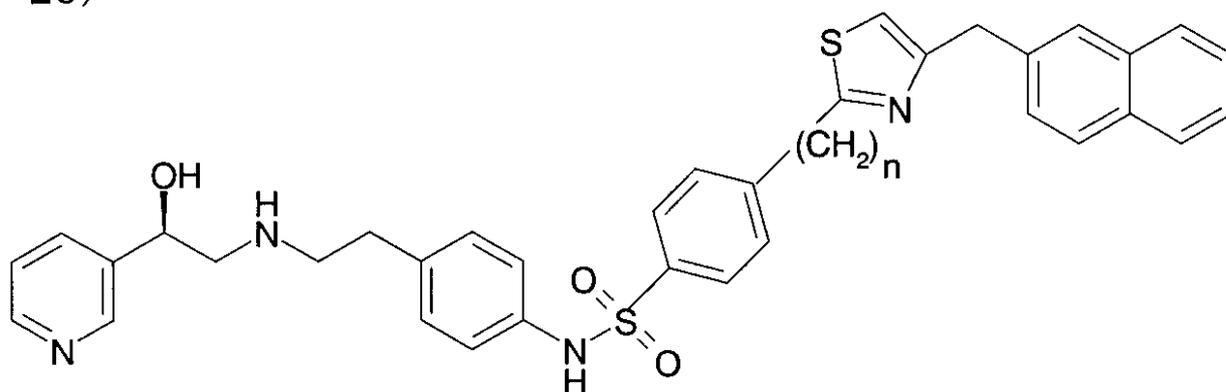
2-[2-クロロ-4-(2-{{[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)フェノキシ]酢酸

この物質のさらなる情報は、文献Med. Chem. 46 (2003) 105で見つけられる。

【0022】

【化12】

20)



40

$n = 0$ 又は 1

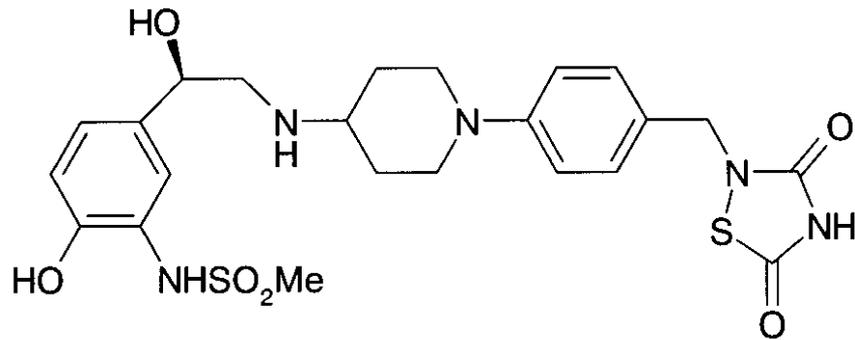
この物質のさらなる情報は、文献Bioor. Med. Chem. Lett. 10 (2000) 1971で見つけられる。

【0023】

50

【化13】

21)



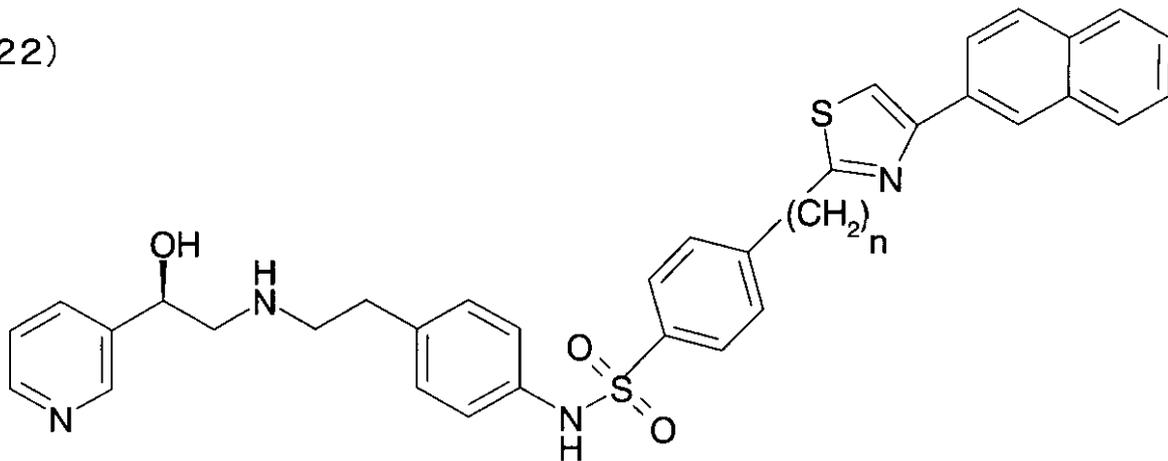
10

この物質のさらなる情報は、文献Bioorg. Med. Chem. Lett. 11 (2001) 757で見つけられる。

【0024】

【化14】

22)



20

n = 0 又は 1

30

この物質のさらなる情報は、文献Bioor. Med. Chem. Lett. 10 (2000) 1971で見つけられる。

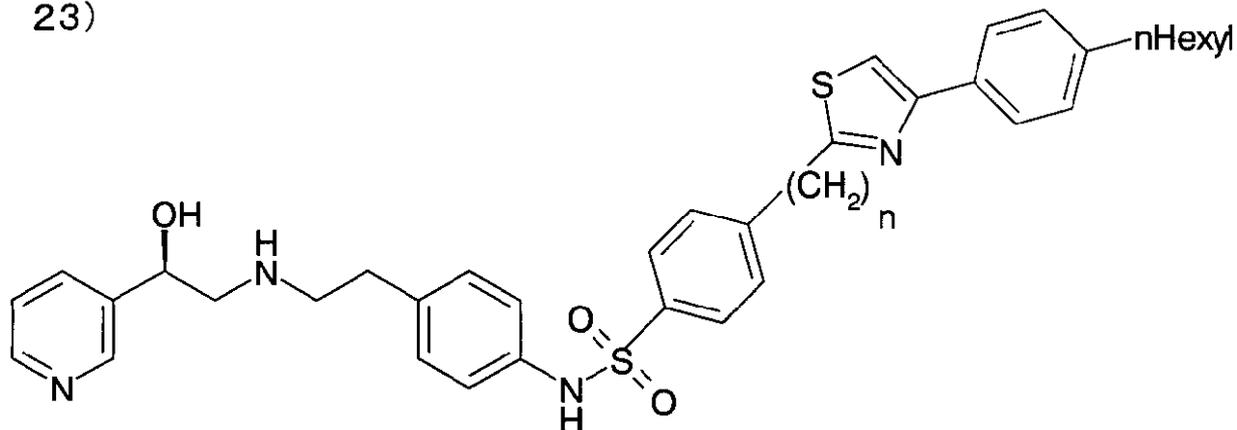
40

【0025】

50

【化15】

23)



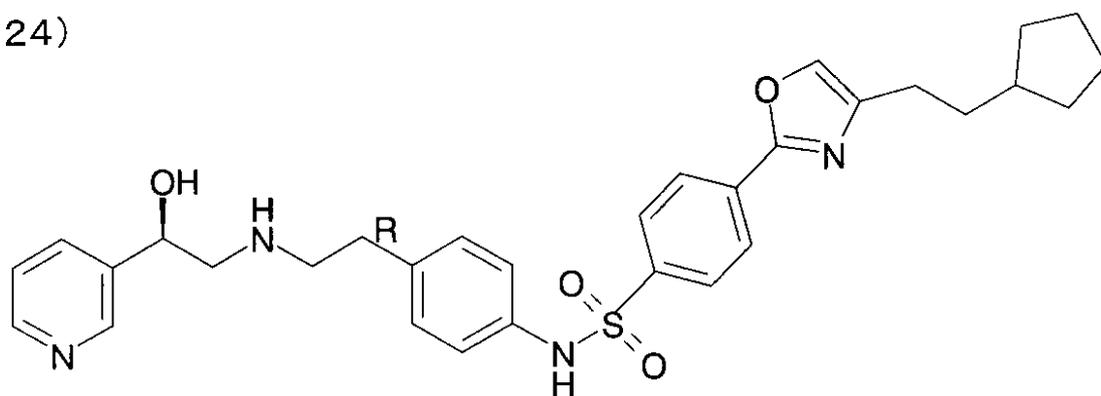
10

この物質のさらなる情報は、文献Bioor. Med. Chem. Lett. 10 (2000) 1971で見つけられる。

【0026】

【化16】

24)



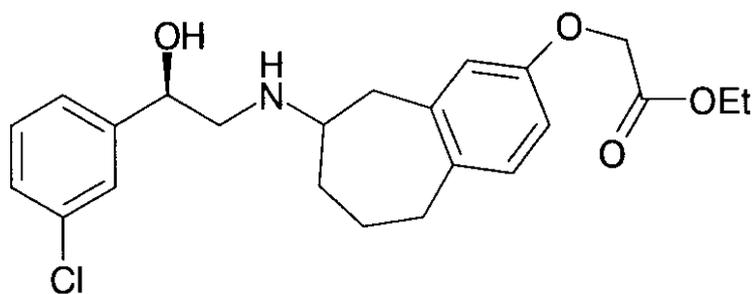
20

この物質のさらなる情報は、文献Bioorg. Med. Chem. Lett. 10 (2000)1531で見つけられる。

【0027】

【化17】

25)



40

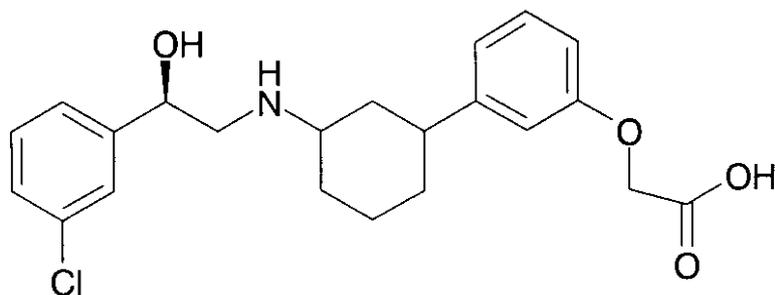
FK175

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

【0028】

【化18】

26)



10

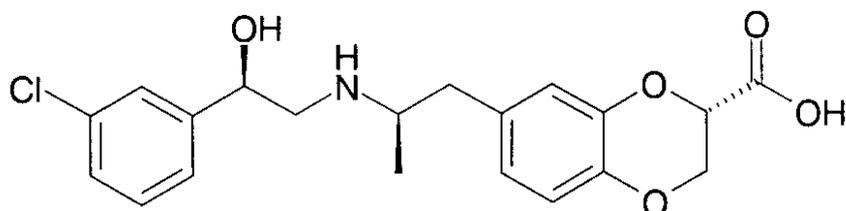
GS-332

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

【0029】

【化19】

27)



20

N-5984としても知られるこの化合物のさらなる情報は、文献で見つられる。

【0030】

30

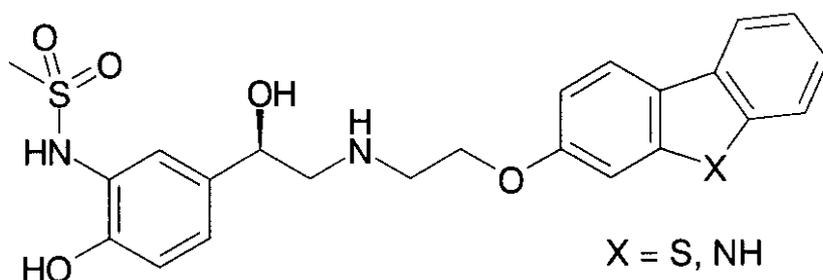
28) 2-(3-{[2-(3-クロロフェニル)-2R-ヒドロキシ]-エチルアミノ}エチルアミノ}フェニル)フラン-3-カルボン酸。この物質のさらなる情報は、文献で見つられる。

29) 2-(3-{[2-(3-クロロフェニル)-2R-ヒドロキシ]-エチルアミノ}エチルアミノ}フェニル)チオフェン-3-カルボン酸。この化合物のさらなる情報は、文献で見つられる。

【0031】

【化20】

30)



40

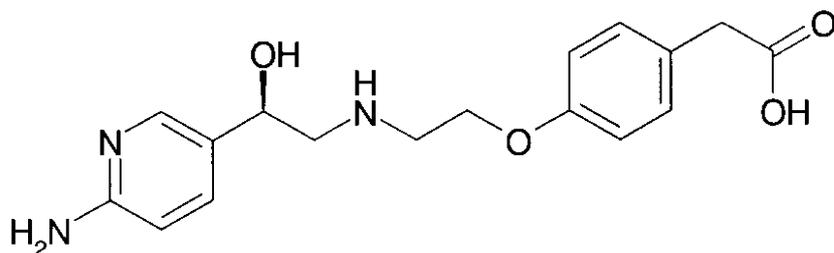
SB-418790としても知られるこの化合物のさらなる情報は、文献で見つられる。

【0032】

50

【化 2 1】

31)



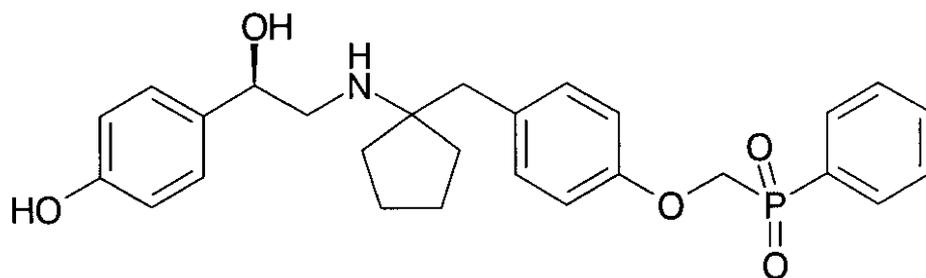
10

CP-331684としても知られるこの化合物のさらなる情報は、文献で見つけられる。

【 0 0 3 3】

【化 2 2】

32)



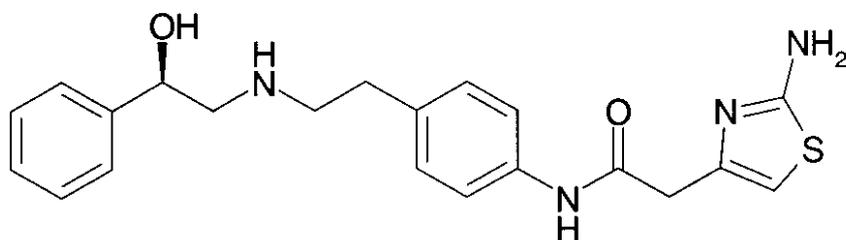
20

SB-251023としても知られるこの化合物のさらなる情報は、文献で見つけられる。

【 0 0 3 4】

【化 2 3】

33)



30

この化合物、(R)-2-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-4'-[2-[2-(ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]エチル]アセトニトリルのさらなる情報は、文献W0 03/037881で見つけられる。

【 0 0 3 5】

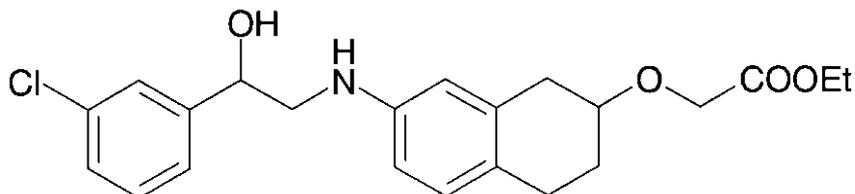
34)

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

40

【化 2 4】

35)



この化合物はSR 58611という名称でも知られる。

【0036】

最も好ましくは、

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

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

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

又はその薬理的に許容しうる他の塩である。

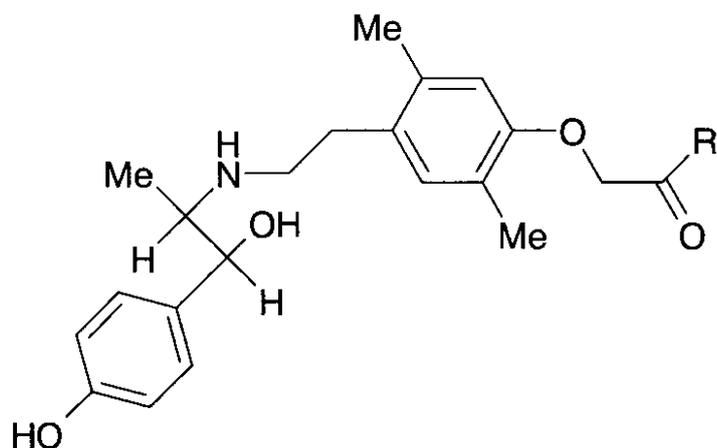
-3-アドレノセプターアゴニストの特に興味深い例は、(-)-エチル-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート又は(-)-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸、そのエナンチオマー、他のジアステレオマー、及びその医薬的に活性な塩である。

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

【0037】

これら最後の2つの化合物は次式IIで表され、いずれの矛盾があった場合にもその指定した名称より、この式が優先するものとする。

【化 2 5】



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

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

【0038】

特に好ましい組合せは、(a) タムスロシンのエナンチオマー若しくはラセミ形態又は

10

20

30

40

50

その医薬的に許容しうる塩又はそのいずれかの活性代謝物、及び (b) 少なくとも 1 種の以下の化合物： (-)-エチル-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート、 (-)-エチル-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート-モノヒドロクロライド、 (-)-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸又はそのいずれかの他の薬理学的に許容しうる塩又はそのいずれかの活性代謝物；の組合せを含む。

他の特に好ましい組合せは、 (a) フィナスチリドのエナンチオマー若しくはラセミ形態又はその薬理学的に許容しうる塩又はそのいずれかの活性代謝物、及び (b) 少なくとも 1 種の以下の化合物： (-)-エチル-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート、 (-)-エチル-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート-モノヒドロクロライド、 (-)-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸又はそのいずれかの他の薬理学的に許容しうる塩又はそのいずれかの活性代謝物；の組合せを含む。

他の特に好ましい組合せは、 (a) デュタステリドのエナンチオマー若しくはラセミ形態又はその薬理学的に許容しうる塩又はそのいずれかの活性代謝物、及び (b) 少なくとも 1 種の以下の化合物： (-)-エチル-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート、 (-)-エチル-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート-モノヒドロクロライド、 (-)-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸又はそのいずれかの他の薬理学的に許容しうる塩又はそのいずれかの活性代謝物；の組合せを含む。

他の特に好ましい組合せは、 (a) タムスロシン又はその塩酸塩とフィナスチリドのエナンチオマー若しくはラセミ形態又はその薬理学的に許容しうる塩又はそのいずれかの活性代謝物、及び (b) 少なくとも 1 種の以下の化合物： (-)-エチル-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート、 (-)-エチル-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート-モノヒドロクロライド、 (-)-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸はそのいずれかの他の薬理学的に許容しうる塩又はそのいずれかの活性代謝物；の組合せを含む。

【 0 0 3 9 】

本発明は、以下のあらゆる組合せを包含することを明白に示す： (aa, 1); (ab, 1); (ac, 1); (ad, 1); (ae, 1); (af, 1); (ag, 1); (ah, 1); (ai, 1); (aj, 1); (ak, 1); (al, 1); (am, 1); (an, 1); (ao, 1); (ap, 1); (aq, 1); (ar, 1); (as, 1); (at, 1); (au, 1); (av, 1); (aa, 2); (ab, 2); (ac, 2); (ad, 2); (ae, 2); (af, 2); (ag, 2); (ah, 2); (ai, 2); (aj, 2); (ak, 2); (al, 2); (am, 2); (an, 2); (ao, 2); (ap, 2); (aq, 2); (ar, 2); (as, 2); (at, 2); (au, 2); (av, 2); (aa, 3); (ab, 3); (ac, 3); (ad, 3); (ae, 3); (af, 3); (ag, 3); (ah, 3); (ai, 3); (aj, 3); (ak, 3); (al, 3); (am, 3); (an, 3); (ao, 3); (ap, 3); (aq, 3); (ar, 3); (as, 3); (at, 3); (au, 3); (av, 3); (aa, 4); (ab, 4); (ac, 4); (ad, 4); (ae, 4); (af, 4); (ag, 4); (ah, 4); (ai, 4); (aj, 4); (ak, 4); (al, 4); (am, 4); (an, 4); (ao, 4); (ap, 4); (aq, 4); (ar, 4); (as, 4); (at, 4); (au, 4); (av, 4); (aa, 5); (ab, 5); (ac, 5); (ad, 5); (ae, 5); (af, 5); (ag, 5); (ah, 5); (ai, 5); (aj, 5); (ak, 5); (al, 5); (am, 5); (an, 5); (ao, 5); (ap, 5); (aq, 5); (ar, 5); (as, 5); (at, 5); (au, 5); (av, 5); (aa, 6); (ab, 6); (ac, 6); (ad, 6); (ae, 6); (af, 6); (ag, 6); (ah, 6); (ai, 6); (aj, 6); (ak, 6); (al, 6); (am, 6); (an, 6); (

ao,6); (ap,6); (aq,6); (ar,6); (as,6); (at,6); (au,6); (av,6); (aa, 7); (ab, 7);
(ac, 7); (ad, 7); (ae, 7); (af, 7); (ag, 7); (ah, 7); (ai, 7); (aj, 7); (ak,7);
(al, 7); (am,7); (an,7); (ao,7); (ap,7); (aq,7); (ar,7); (as,7); (at,7); (au,7)
; (av,7); (aa, 8); (ab, 8); (ac, 8); (ad, 8); (ae, 8); (af, 8); (ag, 8); (ah, 8)
; (ai, 8); (aj, 8); (ak,8); (al, 8); (am,8); (an,8); (ao,8); (ap,8); (aq,8); (ar
,8); (as,8); (at,8); (au,8); (av,8); (aa, 9); (ab, 9); (ac, 9); (ad, 9); (ae, 9)
; (af, 9); (ag, 9); (ah, 9); (ai, 9); (aj, 9); (ak,9); (al, 9); (am,9); (an,9);
(ao,9); (ap,9); (aq,9); (ar,9); (as,9); (at,9); (au,9); (av,9); (aa, 10); (ab, 1
0); (ac, 10); (ad, 10); (ae, 10); (af, 10); (ag, 10); (ah, 10); (ai, 10); (aj, 1
0); (ak,10); (al, 10); (am,10); (an,10); (ao,10); (ap,10); (aq,10); (ar,10); (as 10
,10); (at,10); (au,10); (av,10); (aa, 11); (ab, 11); (ac, 11); (ad, 11); (ae, 11
); (af, 11); (ag, 11); (ah, 11); (ai, 11); (aj, 11); (ak,11); (al, 11); (am,11);
(an,11); (ao,11); (ap,11); (aq,11); (ar,11); (as,11); (at,11); (au,11); (av,11)
; (aa, 12); (ab, 12); (ac, 12); (ad, 12); (ae, 12); (af, 12); (ag, 12); (ah, 12)
; (ai, 12); (aj, 12); (ak,12); (al, 12); (am,12); (an,12); (ao,12); (ap,12); (aq
,12); (ar,12); (as,12); (at,12); (au,12); (av,12); (aa, 13); (ab, 13); (ac, 13);
(ad, 13); (ae, 13); (af, 13); (ag, 13); (ah, 13); (ai, 13); (aj, 13); (ak,13);
(al, 13); (am,13); (an,13); (ao,13); (ap,13); (aq,13); (ar,13); (as,13); (at,13)
; (au,13); (av,13); (aa, 14); (ab, 14); (ac, 14); (ad, 14); (ae, 14); (af, 14);
(ag, 14); (ah, 14); (ai, 14); (aj, 14); (ak,14); (al, 14); (am,14); (an,14); (ao 20
,14); (ap,14); (aq,14); (ar,14); (as,14); (at,14); (au,14); (av,14); (aa, 15); (a
b, 15); (ac, 15); (ad, 15); (ae, 15); (af, 15); (ag, 15); (ah, 15); (ai, 15); (a
j, 15); (ak,15); (al, 15); (am,15); (an,15); (ao,15); (ap,15); (aq,15); (ar,15)
; (as,15); (at,15); (au,15); (av,15); (aa, 16); (ab, 16); (ac, 16); (ad, 16); (a
e, 16); (af, 16); (ag, 16); (ah, 16); (ai, 16); (aj, 16); (ak,16); (al, 16); (am
,16); (an,16); (ao,16); (ap,16); (aq,16); (ar,16); (as,16); (at,16); (au,16); (a
v,16); (aa, 17); (ab, 17); (ac, 17); (ad, 17); (ae, 17); (af, 17); (ag, 17); (ah
, 17); (ai, 17); (aj, 17); (ak,17); (al, 17); (am,17); (an,17); (ao,17); (ap,17)
; (aq,17); (ar,17); (as,17); (at,17); (au,17); (av,17); (aa, 18); (ab, 18); (ac,
18); (ad, 18); (ae, 18); (af, 18); (ag, 18); (ah, 18); (ai, 18); (aj, 18); (ak, 30
18); (al, 18); (am,18); (an,18); (ao,18); (ap,18); (aq,18); (ar,18); (as,18); (a
t,18); (au,18); (av,18); (aa, 19); (ab, 19); (ac, 19); (ad, 19); (ae, 19); (af,
19); (ag, 19); (ah, 19); (ai, 19); (aj, 19); (ak,19); (al, 19); (am,19); (an,19)
; (ao,19); (ap,19); (aq,19); (ar,19); (as,19); (at,19); (au,19); (av,19); (aa, 2
0); (ab, 20); (ac, 20); (ad, 20); (ae, 20); (af, 20); (ag, 20); (ah, 20); (ai, 2
0); (aj, 20); (ak,20); (al, 20); (am,20); (an,20); (ao,20); (ap,20); (aq,20); (a
r,20); (as,20); (at,20); (au,20); (av,20); (aa, 21); (ab, 21); (ac, 21); (ad, 21
); (ae, 21); (af, 21); (ag, 21); (ah, 21); (ai, 21); (aj, 21); (ak,21); (al, 21)
; (am,21); (an,21); (ao,21); (ap,21); (aq,21); (ar,21); (as,21); (at,21); (au,21
); (av,21); (aa, 22); (ab, 22); (ac, 22); (ad, 22); (ae, 22); (af, 22); (ag, 22) 40
; (ah, 22); (ai, 22); (aj, 22); (ak,22); (al, 22); (am,22); (an,22); (ao,22); (a
p,22); (aq,22); (ar,22); (as,22); (at,22); (au,22); (av,22); (aa, 23); (ab, 23);
(ac, 23); (ad, 23); (ae, 23); (af, 23); (ag, 23); (ah, 23); (ai, 23); (aj, 23);
(ak,23); (al, 23); (am,23); (an,23); (ao,23); (ap,23); (aq,23); (ar,23); (as,23
); (at,23); (au,23); (av,23); (aa, 24); (ab, 24); (ac, 24); (ad, 24); (ae, 24);
(af, 24); (ag, 24); (ah, 24); (ai, 24); (aj, 24); (ak,24); (al, 24); (am,24); (a
n,24); (ao,24); (ap,24); (aq,24); (ar,24); (as,24); (at,24); (au,24); (av,24); (a
a, 25); (ab, 25); (ac, 25); (ad, 25); (ae, 25); (af, 25); (ag, 25); (ah, 25); (a
i, 25); (aj, 25); (ak,25); (al, 25); (am,25); (an,25); (ao,25); (ap,25); (aq,25
); (ar,25); (as,25); (at,25); (au,25); (av,25); (aa, 26); (ab, 26); (ac, 26); (a 50

d, 26); (ae, 26); (af, 26); (ag, 26); (ah, 26); (ai, 26); (aj, 26); (ak,26); (al, 26); (am,26); (an,26); (ao,26); (ap,26); (aq,26); (ar,26); (as,26); (at,26); (au,26); (av,26); (aa, 27); (ab, 27); (ac, 27); (ad, 27); (ae, 27); (af, 27); (ag, 27); (ah, 27); (ai, 27); (aj, 27); (ak,27); (al, 27); (am,27); (an,27); (ao,27); (ap,27); (aq,27); (ar,27); (as,27); (at,27); (au,27); (av,27); (aa, 28); (ab, 28); (ac, 28); (ad, 28); (ae, 28); (af, 28); (ag, 28); (ah, 28); (ai, 28); (aj, 28); (ak,28); (al, 28); (am,28); (an,28); (ao,28); (ap,28); (aq,28); (ar,28); (as,28); (at,28); (au,28); (av,28); (aa, 29); (ab, 29); (ac, 29); (ad, 29); (ae, 29); (af, 29); (ag, 29); (ah, 29); (ai, 29); (aj, 29); (ak,29); (al, 29); (am,29); (an,29); (ao,29); (ap,29); (aq,29); (ar,29); (as,29); (at,29); (au,29); (av,29); (aa, 30); (ab, 30); (ac, 30); (ad, 30); (ae, 30); (af, 30); (ag, 30); (ah, 30); (ai, 30); (aj, 30); (ak,30); (al, 30); (am,30); (an,30); (ao,30); (ap,30); (aq,30); (ar,30); (as,30); (at,30); (au,30); (av,30); (aa, 31); (ab, 31); (ac, 31); (ad, 31); (ae, 31); (af, 31); (ag, 31); (ah, 31); (ai, 31); (aj, 31); (ak,31); (al, 31); (am,31); (an,31); (ao,31); (ap,31); (aq,31); (ar,31); (as,31); (at,31); (au,31); (av,31); (aa, 32); (ab, 32); (ac, 32); (ad, 32); (ae, 32); (af, 32); (ag, 32); (ah, 32); (ai, 32); (aj, 32); (ak,32); (al, 32); (am,32); (an,32); (ao,32); (ap,32); (aq,32); (ar,32); (as,32); (at,32); (au,32); (av,32); (aa, 33); (ab, 33); (ac, 33); (ad, 33); (ae, 33); (af, 33); (ag, 33); (ah, 33); (ai, 33); (aj, 33); (ak,33); (al, 33); (am,33); (an,33); (ao,33); (ap,33); (aq,33); (ar,33); (as,33); (at,33); (au,33); (av,33); (aa, 34); (ab, 34); (ac, 34); (ad, 34); (ae, 34); (af, 34); (ag, 34); (ah, 34); (ai, 34); (aj, 34); (ak,34); (al, 34); (am,34); (an,34); (ao,34); (ap,34); (aq,34); (ar,34); (as,34); (at,34); (au,34); (av,34); (aa, 35); (ab, 35); (ac, 35); (ad, 35); (ae, 35); (af, 35); (ag, 35); (ah, 35); (ai, 35); (aj, 35); (ak,35); (al, 35); (am,35); (an,35); (ao,35); (ap,35); (aq,35); (ar,35); (as,35); (at,35); (au,35); (av,35)。

【 0 0 4 0 】

b) 用量

尿失禁用の 2 種の活性物質の至適用量を決定するため、例えば、患者の年齢と体重、疾患の性質と段階及び化合物の効能のような種々の基本的条件を考慮しなければならない。これは当業者の能力の範囲内であると考えられ、その化合物についての現存する文献を参考にして至適用量に到達することができる。特定される用量は、調整期の終了後の用量に関係する。

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

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

この第1成分(1)の用量の選択は、患者に安心を与える選択である。場合によっては指定量より少ない量で十分であり、他の場合にはより多くの総量が必要なこともある。

1日の総量は、治療計画によって一回で服用するか数回で服用してもよい。治療計画が、服用と服用の間を1日より長い間隔で処方してもよい。

ヒトに対して アンタゴニストの好ましい用量は、1日当たり0.001mg~5g、好ましくは0.001mg~100mg、最も好ましくは0.1mg~50mgである。

【 0 0 4 1 】

望ましくは、成分(a)として活性物質タムスロシンの場合の本発明の組合せの1日量は、約0.05mg~約5mgの量で活性物質タムスロシンを含む。好ましくは、この成分の各用量は、約0.1~約1mgの活性物質を含む。この剤形は、1日の総量を半量又は全量で、一度にすべて又は数回に分けて服用できるようにする。1日に1回又は1日に2回より多く(例えば、1日に3、4、5又は6回)服用する用量も明白に包含される。

アンタゴニストの他の可能な平均的な成人の1日量の例は以下のとおりである。

この成分の平均的な1日量(mg/日/患者)は、アルフゾシン(1mg~15mg、好ましくは約7.5mg)、ブナゾシン(0.5mg~20mg、好ましくは5.5mg)、ドキサゾシン(0.5~15mg、好ましくは4mgまで)、インドラミン(1~50mg、好ましくは25mgまで)、ナフトピジル(1mg~100mg、好ましくは50mg未満)、プラゾシン(1mg~10mg)、テラゾシン(0.1mg~5mg、好ましくは2mg)、ウラピジル(10mg~150mg、好ましくは30mg~90mg)。

5-レダクターゼインヒビターを使用する場合、成人の平均的な1日量は0.1mg~10mg、好ましくは5mgのフィナステリド、0.01mg~2mg、好ましくは0.5mgのデュタステリドである。

第2成分の用量と治療計画(すなわち、1日の1、2、3又はそれ以上の服用)は、第1成分の用量の選択と関連して言及した因子によって決まる。 10

第2成分(-3-アゴニスト)の成人の平均的1日量は、1日当たり約1mg~1000mg、好ましくは10mg~約750mg、好ましくは50~500mg、さらに好ましくは80~200mgで、1回以上の服用で投与される。

【0042】

c) 処方

本発明の組成物は、適切な担体と共に活性成分を含有する医薬組成物で簡便に投与することができる。該医薬組成物は、当技術で周知の方法で調製することができ、周知の担体を含む。この目的のため、当業者は一般的に認知されているテキストを利用できる。

本発明の組成物は、非経口的(例えば、静脈内、腹腔内、皮下又は筋肉内注射で)、局所的、経口的、鼻腔内、経皮的、直腸に、肺若しくは鼻吸入によって投与することができるが、経口投与が特に好ましい。経口製剤のうち、胃液に耐えるものが好ましい。従って、胃液に耐性のカプセル剤又は錠剤が好ましく、両者の場合、胃液に耐性のコーティングで達成することができる。当業者は、先行技術の胃液に耐性の製剤に関する使用説明書を見つかるだろう。 20

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

経口治療投与のためには、本発明の組成物を1種以上の担体と併用し、飲み込むための錠剤、バツカル錠剤、舌下錠剤、糖衣錠、噴霧剤、散剤、香錠(pastille)、コーティング錠、顆粒剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、液剤、シロップ剤、ロゼンジ剤、チューインガム、食品などの形態で使用しうる。 30

【0043】

例えば活性物質の粒子を適切な大きさに粉碎することによって、散剤を調製することができる。

この粉末化した物質をラクトース等の無毒の担体材料と共に細かく粉碎し、それを散剤として供給することによって、希釈散剤を調製することができる。この目的に好適な他の担体材料はデンプン又はマンニトールのような他の炭水化物である。これら散剤は、任意に、調味剤、保存剤、分散剤、着色剤及び他の薬理学的アジュバントを含んでよい。

上述した種類の散剤又は他の散剤からカプセル剤を調製することができ、これら散剤をカプセル、好ましくはゼラチンカプセルに入れてからカプセルを閉じる。 40

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

【0044】

例えば、粉末化した混合物を圧縮してからそれを顆粒に加工することによって、錠剤を調製することができる。錠剤は、種々の賦形剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロー 50

ス、グルコース、塩化ナトリウム、溶解又は注入するための錠剤用尿素、アミロース、上述したような種々のタイプのセルロース等を含むことができる。保湿剤としてグリセロール又はデンプンを使用しうる。

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

使用しうる抗-崩壊剤又は溶解抑制剤として、例えば、スクロース、ステアリン、固体パラフィン（好ましくは50~52の範囲の融点を有する）、ココアバター及び硬化脂肪が挙げられる。

他の崩壊剤は、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸などでよい。

適切な吸収促進剤として、とりわけ四級アンモニウム化合物、ドデシル硫酸ナトリウム及びサポニンが挙げられる。

例えば結合剤分配剤としてエーテルを使用し、また吸水剤又は崩壊促進剤としてセチルアルコール、グリセロールモノステアレート、デンプン、トウモロコシデンプン、ラクトース、湿潤剤（例えば、エアロゾルOT, Pluronic, Tweens）、トラガカントゴム、アラビアゴム、ゼラチン等を使用することができる。

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

【0045】

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

実施例において、使用可能な他の賦形剤を見つけられるが、先行技術から公知の他の賦形剤も使用することができる。

例えば直接圧縮によって錠剤を製造することができる。

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

化合物を液体に溶かし、それを皮下、筋肉内又は静脈内経路で注射することによって非経口投与を達成することができる。好適な溶媒として、例えば、水又は油状媒体が挙げられる。

【0046】

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

上記リストは単に例として提供したものであり、当業者は他の賦形剤を考えうる。

コーティング剤として、又は何らかの他の方法で固形投薬単位の物理的形態を改変するために種々の他の材料を与えることができる。例えば、錠剤、丸剤又はカプセル剤をゼラチン、ろう、シェラック又は糖などでコーティングすることができる。既に述べたように、経口製剤では胃液に耐性の製剤が好ましい。従って、錠剤又はカプセル剤では胃液耐性コーティング剤が好ましい。シロップ剤又はエリキシル剤の場合、甘味剤としてスクロー

10

20

30

40

50

ス又はフルクトースを使用でき、保存剤としてメチルパラベン及びプロピルパラベンが存在してよく、チェリー又はオレンジ風味などの調味剤も存在してよい。

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

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

この種の組成物及び製剤は、少なくとも0.001%の活性化合物を含む。もちろん組成物及び製剤の割合は変化してよく、所定の投薬単位の重量の0.1~約100%を適切に構成しうる。この種の治療的に有用な組成物中の活性化合物の量は、有効な用量が存在するような量である。

10

【0047】

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

20

【0048】

d) 適応症

好ましくは本医薬組成物を用いて、とりわけ以下に述べる症候群のどれかを個々の症候群として、また別の症候群と共に治療又は予防することができるが、これらに限定されない：前立腺疾患、例えば良性前立腺肥大症、前立腺炎、特に神経性、筋肉又は細菌起源の慢性無菌性前立腺炎、骨盤の慢性疼痛症候群、骨盤筋神経障害、前立腺痛又は前立腺症、膀胱機能障害、例えば尿失禁、特にストレス尿失禁、切迫尿失禁、混合型尿失禁又は神経性若しくは非神経性起源の過敏性膀胱及びそのさらなる亜適応症。好ましくは、1種の上記前立腺疾患と1種の上記膀胱機能障害が同時に両方とも存在するときに、本発明を利用する。

30

従って、本発明は、その原因が器官の機能不全又は疾患である当該症候群と、中枢神経系の疾患又は障害に起因しうる当該症候群の両者を包含する。本発明の組成物は、これら疾患の症候の軽減をもたらすことができ、及び/又はこれら疾患の内在する原因を治療する。

従って、本発明のさらなる態様は、本発明の組成物を用いて前記パラグラフで述べたいずれかの適応症を治療又は予防するための薬物を調製することを含む。

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

40

この新規な組成物は、最少量の有害な副作用で上記疾患及び障害に苦しむ患者をその苦しみから迅速に解放することが期待される。

【0049】

e) 実施例

以下の非制限的实施例によって本発明を説明する。

特に好ましい組合せは以下のとおりである。

塩酸タムスロシンと(-)-エチル-2-[4-(2-[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート。

50

塩酸タムスロシンと(-)-エチル-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート-モノハイドrokロライド。

塩酸タムスロシンと(-)-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸。

塩酸タムスロシンと(-)-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸-モノハイドrokロライド。

【0050】

フィナステリドと(-)-エチル-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート。 10

フィナステリドと(-)-エチル-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート-モノハイドrokロライド。

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

フィナステリドと(-)-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸-モノハイドrokロライド。

デュタステリドと(-)-エチル-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート。 20

デュタステリドと(-)-エチル-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート-モノハイドrokロライド。

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

デュタステリドと(-)-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]酢酸-モノハイドrokロライド。

本発明を詳細かつその好ましい態様を参照して説明したので、添付のクレームの範囲を逸脱することなく、修正及び変更が可能なことは明かである。 30

【0051】

実施例1：(-)-エチル-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート/タムスロシンを含む組成物：遅延放出カプセル剤 80mg/0.367mg

ペレット

| 成分 | mg/カプセル |
|---|---------|
| (-)-エチル-2-[4-(2-{{[(1S,2R)-2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}エチル)-2,5-ジメチルフェニルオキシ]アセテート-モノハイドrokロライド | 87.280 |
| 塩酸タムスロシン | 0.400 |
| 微結晶性セルロース | 322.600 |
| ポリ[(メタクリル酸)(アクリル酸エチル)] (1:1) | 56.000 |
| 精製水 | (適量) |

40

【 0 0 5 2 】

胃液耐性コーティング剤

| 成分 | mg/カプセル |
|------------------------------|---------|
| ポリ[(メタクリル酸)(アクリル酸エチル)] (1:1) | 8.000 |
| トリアセチン | 1.320 |
| 精製水 | (適量) |

【 0 0 5 3 】

最終混合物

| 成分 | mg/カプセル |
|-------------|---------|
| コーティングペレット | 475.600 |
| タルク | 1.200 |
| ステアリン酸カルシウム | 1.200 |

10

【 0 0 5 4 】

カプセル剤

| 成分 | mg/カプセル |
|-------------------|---------|
| 最終混合物 | 478.000 |
| 硬ゼラチンカプセル (1号サイズ) | 82.000 |

20

| | |
|--------------|---------|
| 遅延放出カプセル剤の総量 | 560.000 |
|--------------|---------|

【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International Application No PCT/EP2004/012271 |
|--|---|---|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K45/06 A61K31/215 | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, PAJ, WPI Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| E | US 2005/049256 A1 (LORTON DIANNE ET AL) 3 March 2005 (2005-03-03) page 1, paragraph 3 page 1, paragraph 9-11 | 1 |
| X | MARINESE DORENE ET AL: "Mechanistic investigation of the adrenergic induction of ventral prostate hyperplasia in mice." PROSTATE, vol. 54, no. 3, 15 February 2003 (2003-02-15), pages 230-237, XP008046213 ISSN: 0270-4137 | 1-4,9-18 |
| Y | page 232, column 2, paragraph 3 page 234; table 1 | 6 |
| ----- | | |
| -/-- | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. |
| * Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search | | Date of mailing of the international search report |
| 28 April 2005 | | 11/05/2005 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Bonzano, C |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int'l Application No
 PCT/EP2004/012271

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | ISAAC J ET AL: "STIMULATION OF ALPHA-2-ADRENORECEPTORS BLUNTS THE PHOSPHATURIC RESPONSE TO PARATHYROID HORMONE" JOURNAL OF LABORATORY AND CLINICAL MEDICINE, vol. 120, no. 2, 1992, pages 305-309, XP008046214 ISSN: 0022-2143 page 306, column 2, paragraph 6 - page 307, column 1, paragraph 1 | 1,2,4,9-15 |
| X | TSANG B K ET AL: "Effects of isoproterenol on cyclic AMP metabolism in rat ventral prostate" CANADIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY 1976, vol. 54, no. 3, 1976, pages 327-335, XP008046220 page 330, column 1, paragraph 3 - column 2, paragraph 1 | 1,2,4,9-18 |
| X | FULLER M A ET AL: "Clozapine-induced urinary incontinence: Incidence and treatment with ephedrine" JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY 1996 UNITED STATES, vol. 57, no. 11, 1996, pages 514-518, XP008046221 ISSN: 0160-6689 page 515, column 1, paragraph 2 - paragraph 3 page 516, column 2, paragraph 1; example 1 | 1-4,9-18 |
| Y | | 6 |
| X | FUJIMOTO S ET AL: "Diminished beta-adrenoceptor-mediated relaxation of femoral arteries from young spontaneously hypertensive rats" AUTONOMIC NEUROSCIENCE BASIC AND CLINICAL, vol. 87, no. 2-3, 23 March 2001 (2001-03-23), pages 178-186, XP008046169 ISSN: 1566-0702 abstract | 1,2,4,9-15 |
| X | FREGLY M J ET AL: "EFFECTS OF YOHIMBINE AND TOLAZOLINE ON ISOPROTERENOL AND ANGIOTENSIN II INDUCED WATER INTAKE IN RATS" BRAIN RESEARCH BULLETIN, vol. 10, no. 1, 1983, pages 121-126, XP008046175 ISSN: 0361-9230 page 121, column 1, paragraph 1 examples 1,2 | 1,2,9-15 |

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| | |
|-------------------|----------------|
| Inter | Application No |
| PCT/EP2004/012271 | |

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | US 2002/137746 A1 (CARL FRANCOIS JOSEPH ET AL) 26 September 2002 (2002-09-26) claims 1,17 ----- | |
| Y | DATABASE WPI Section Ch, Week 200329 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 2003-293362 XP002326429 & JP 2002 338513 A (KISSEI YAKUJIN KOGYO KK) 27 November 2002 (2002-11-27) abstract ----- | 6 |
| Y | WO 03/024916 A (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD; ISAWA, HIDETOSHI; HOTEI, YUKIHIKO; KAS) 27 March 2003 (2003-03-27) abstract & EP 1 426 355 A (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD) 9 June 2004 (2004-06-09) ----- | 6 |
| A,P | EP 1 424 079 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 2 June 2004 (2004-06-02) page 1, paragraph 1 page 2, paragraph 15 page 6, paragraph 41 - paragraph 42 claims 8,16 ----- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP2004/012271

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:

Although claim 18 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
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:
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 SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter
if Application No
PCT/EP2004/012271

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|----|------------------|---|--|
| US 2005049256 | A1 | 03-03-2005 | NONE | |
| US 2002137746 | A1 | 26-09-2002 | AU 8655701 A WO 0215902 A1 | 04-03-2002 28-02-2002 |
| JP 2002338513 | A | 27-11-2002 | NONE | |
| WO 03024916 | A | 27-03-2003 | BR 0212494 A CA 2458544 A1 CN 1553890 A EP 1426355 A1 HU 0401694 A2 WO 03024916 A1 US 2004242686 A1 | 24-08-2004 27-03-2003 08-12-2004 09-06-2004 29-11-2004 27-03-2003 02-12-2004 |
| EP 1426355 | A | 09-06-2004 | BR 0212494 A CA 2458544 A1 EP 1426355 A1 HU 0401694 A2 US 2004242686 A1 CN 1553890 A WO 03024916 A1 | 24-08-2004 27-03-2003 09-06-2004 29-11-2004 02-12-2004 08-12-2004 27-03-2003 |
| EP 1424079 | A | 02-06-2004 | EP 1424079 A1 AU 2003285312 A1 AU 2003289854 A1 WO 2004047830 A2 WO 2004047838 A2 | 02-06-2004 18-06-2004 18-06-2004 10-06-2004 10-06-2004 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Inter
 nationales Aktenzeichen
 PCT/EP2004/012271

| A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K45/06 A61K31/215 | | |
|--|---|--|
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK | | |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE | | |
| Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K | | |
| Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen | | |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, PAJ, WPI Data | | |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| E | US 2005/049256 A1 (LORTON DIANNE ET AL) 3. März 2005 (2005-03-03) Seite 1, Absatz 3 Seite 1, Absatz 9-11 | 1 |
| X | MARINESE DORENE ET AL: "Mechanistic investigation of the adrenergic induction of ventral prostate hyperplasia in mice." PROSTATE, Bd. 54, Nr. 3, 15. Februar 2003 (2003-02-15), Seiten 230-237, XP008046213 ISSN: 0270-4137 | 1-4, 9-18 |
| Y | Seite 232, Spalte 2, Absatz 3 Seite 234; Tabelle 1 | 6 |
| -/-- | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie | | |
| <ul style="list-style-type: none"> * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 28. April 2005 | | Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 11/05/2005 |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Bevollmächtigter Bediensteter Bonzano, C |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter als Aktenzeichen

PCT/EP2004/012271

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|---|--------------------|
| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | <p>ISAAC J ET AL: "STIMULATION OF ALPHA-2-ADRENORECEPTORS BLUNTS THE PHOSPHATURIC RESPONSE TO PARATHYROID HORMONE" JOURNAL OF LABORATORY AND CLINICAL MEDICINE, Bd. 120, Nr. 2, 1992, Seiten 305-309, XP008046214 ISSN: 0022-2143 Seite 306, Spalte 2, Absatz 6 - Seite 307, Spalte 1, Absatz 1</p> | 1,2,4, 9-15 |
| X | <p>TSANG B K ET AL: "Effects of isoproterenol on cyclic AMP metabolism in rat ventral prostate" CANADIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY 1976, Bd. 54, Nr. 3, 1976, Seiten 327-335, XP008046220 Seite 330, Spalte 1, Absatz 3 - Spalte 2, Absatz 1</p> | 1,2,4, 9-18 |
| X | <p>FULLER M A ET AL: "Clozapine-induced urinary incontinence: Incidence and treatment with ephedrine" JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY 1996 UNITED STATES, Bd. 57, Nr. 11, 1996, Seiten 514-518, XP008046221 ISSN: 0160-6689 Seite 515, Spalte 1, Absatz 2 - Absatz 3 Seite 516, Spalte 2, Absatz 1; Beispiel 1</p> | 1-4,9-18 |
| Y | | 6 |
| X | <p>FUJIMOTO S ET AL: "Diminished beta-adrenoceptor-mediated relaxation of femoral arteries from young spontaneously hypertensive rats" AUTONOMIC NEUROSCIENCE BASIC AND CLINICAL, Bd. 87, Nr. 2-3, 23. März 2001 (2001-03-23), Seiten 178-186, XP008046169 ISSN: 1566-0702 Zusammenfassung</p> | 1,2,4, 9-15 |
| X | <p>FREGLY M J ET AL: "EFFECTS OF YOHIMBINE AND TOLAZOLINE ON ISOPROTERENOL AND ANGIOTENSIN II INDUCED WATER INTAKE IN RATS" BRAIN RESEARCH BULLETIN, Bd. 10, Nr. 1, 1983, Seiten 121-126, XP008046175 ISSN: 0361-9230 Seite 121, Spalte 1, Absatz 1 Beispiele 1,2</p> | 1,2,9-15 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Inte: des Aktenzeichen
 PCT/EP2004/012271

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|--|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der In Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| A | US 2002/137746 A1 (CARL FRANCOIS JOSEPH ET AL) 26. September 2002 (2002-09-26) Ansprüche 1,17 ----- | |
| Y | DATABASE WPI Section Ch, Week 200329 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 2003-293362 XPO02326429 & JP 2002 338513 A (KISSEI YAKUHIN KOGYO KK) 27. November 2002 (2002-11-27) Zusammenfassung ----- | 6 |
| Y | WO 03/024916 A (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD; ISAWA, HIDETOSHI; HOTEI, YUKIHIKO; KAS) 27. März 2003 (2003-03-27) Zusammenfassung & EP 1 426 355 A (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD) 9. Juni 2004 (2004-06-09) ----- | 6 |
| A,P | EP 1 424 079 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 2. Juni 2004 (2004-06-02) Seite 1, Absatz 1 Seite 2, Absatz 15 Seite 6, Absatz 41 - Absatz 42 Ansprüche 8,16 ----- | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012271

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 18 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden könnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/012271

| Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|---|----|-------------------------------|-----------------------------------|---------------|-------------------------------|
| US 2005049256 | A1 | 03-03-2005 | KEINE | | |
| US 2002137746 | A1 | 26-09-2002 | AU | 8655701 A | 04-03-2002 |
| | | | WO | 0215902 A1 | 28-02-2002 |
| JP 2002338513 | A | 27-11-2002 | KEINE | | |
| WO 03024916 | A | 27-03-2003 | BR | 0212494 A | 24-08-2004 |
| | | | CA | 2458544 A1 | 27-03-2003 |
| | | | CN | 1553890 A | 08-12-2004 |
| | | | EP | 1426355 A1 | 09-06-2004 |
| | | | HU | 0401694 A2 | 29-11-2004 |
| | | | WO | 03024916 A1 | 27-03-2003 |
| | | | US | 2004242686 A1 | 02-12-2004 |
| EP 1426355 | A | 09-06-2004 | BR | 0212494 A | 24-08-2004 |
| | | | CA | 2458544 A1 | 27-03-2003 |
| | | | EP | 1426355 A1 | 09-06-2004 |
| | | | HU | 0401694 A2 | 29-11-2004 |
| | | | US | 2004242686 A1 | 02-12-2004 |
| | | | CN | 1553890 A | 08-12-2004 |
| | | | WO | 03024916 A1 | 27-03-2003 |
| EP 1424079 | A | 02-06-2004 | EP | 1424079 A1 | 02-06-2004 |
| | | | AU | 2003285312 A1 | 18-06-2004 |
| | | | AU | 2003289854 A1 | 18-06-2004 |
| | | | WO | 2004047830 A2 | 10-06-2004 |
| | | | WO | 2004047838 A2 | 10-06-2004 |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード(参考) |
|----------------------------------|-----------------|------------|
| A 6 1 K 31/439 (2006.01) | A 6 1 K 31/439 | |
| A 6 1 K 31/4545 (2006.01) | A 6 1 K 31/4545 | |
| A 6 1 K 31/506 (2006.01) | A 6 1 K 31/506 | |
| A 6 1 K 31/58 (2006.01) | A 6 1 K 31/58 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 K 31/222 (2006.01) | A 6 1 K 31/222 | |
| A 6 1 K 31/195 (2006.01) | A 6 1 K 31/195 | |
| A 6 1 P 13/08 (2006.01) | A 6 1 P 13/08 | |
| A 6 1 P 13/10 (2006.01) | A 6 1 P 13/10 | |

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

(74) 代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72) 発明者 ミッシェル マルティン

オランダ エヌエルー 1 0 7 1 エーデー アムステルダム ピーテル デ ホーフストラート
5 セー

(72) 発明者 ヴィーンリッヒ マリオン

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

(72) 発明者 エピンガー ウルスラ

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 0 0 5 ブーントン タウンシップ アッシュウッド
トレイル 1 1

F ターム(参考) 4C084 AA20 MA02 MA52 MA55 MA57 MA59 MA60 MA63 NA05 NA14
ZA811 ZC202 ZC422
4C086 AA01 AA02 BC21 BC27 BC46 BC50 BC54 DA08 GA02 GA07
GA12 MA02 MA04 MA52 MA55 MA57 MA59 MA60 MA63 NA05
NA14 ZA81 ZC20 ZC42
4C206 AA01 AA02 FA11 JA13 MA02 MA04 MA14 MA72 MA75 MA79
MA80 MA83 NA05 NA14 ZA81 ZC42