

(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2005-517036

(P2005-517036A)

(43) 公表日 平成17年6月9日(2005.6.9)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C O 8 4
A 6 1 K 45/06	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00 1 0 1	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/18	A 6 1 P 25/18	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 25 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2003-567389 (P2003-567389)	(71) 出願人	501439149 ソルベイ・フアーマシユーチカルズ・ベー ・ブイ オランダ・エヌエルー1381シーピー ウエースプ・シージエイバンハウテンラー ン36
(86) (22) 出願日	平成15年2月11日 (2003. 2. 11)	(74) 代理人	100060782 弁理士 小田島 平吉
(85) 翻訳文提出日	平成16年7月30日 (2004. 7. 30)	(72) 発明者	ブロンゾバ, ユニアナ・ビー オランダ・エヌエルー1381シーピー ウエースプ・シージエイバンハウテンラー ン36
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/050015		
(87) 国際公開番号	W02003/068207		
(87) 国際公開日	平成15年8月21日 (2003. 8. 21)		
(31) 優先権主張番号	02076344. 7		
(32) 優先日	平成14年2月14日 (2002. 2. 14)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 セロトニンおよび/またはノルアドレナリン阻害活性を持つドーパミン-D<sub>2</sub>受容体部分アゴニスト

## (57) 【要約】

本発明は、主要なモノアミン作動性（ドーパミン、セロトニンおよび/またはノルアドレナリン）系の異常によって惹起されるか、あるいはそれらの系の操作を介して処置することができる、精神医学的および/または神経学的障害の処置のための製薬学的組成物の製造のための、ドーパミン-D<sub>2</sub>受容体部分アゴニスト活性ならびにセロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み抑制活性を有する化合物または化合物の組み合わせ物の使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ドーパミン、セロトニンおよび/またはノルアドレナリン系の異常によって惹起されるか、あるいはそれらの系の操作を介して処置することができる障害の処置のための製薬学的組成物の製造のための、ドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性ならびにセロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み抑制活性を有する化合物または化合物の組み合わせ物の使用。

## 【請求項 2】

該化合物または化合物の組み合わせ物が、ドーパミンおよびセロトニン系の異常によって惹起されるか、あるいはそれらの系の操作を介して処置することができる障害の処置のための製薬学的組成物の製造のための、ドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性およびセロトニン再取り込み抑制活性を有することを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

10

## 【請求項 3】

該化合物または化合物の組み合わせ物が、ドーパミンおよびノルアドレナリン系の異常によって惹起されるか、あるいはそれらの系の操作を介して処置することができる障害の処置のための製薬学的組成物の製造のための、ドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性およびノルアドレナリン再取り込み抑制活性を有することを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 4】

該化合物が 1 つの分子中に組み合わされたドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性ならびにセロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み抑制活性を有することを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

20

## 【請求項 5】

化合物の該組み合わせ物がドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性ならびにセロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み抑制活性を有することを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 6】

該化合物が 1 つの分子において組み合わされたドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性およびセロトニン再取り込み抑制活性を有することを特徴とする、請求項 2 に記載の使用。

30

## 【請求項 7】

化合物の該組み合わせ物がドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性およびセロトニン再取り込み抑制活性を有することを特徴とする、請求項 2 に記載の使用。

## 【請求項 8】

該化合物が 1 つの分子中に組み合わされたドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性およびノルアドレナリン再取り込み抑制活性を有することを特徴とする、請求項 3 に記載の使用。

## 【請求項 9】

化合物の該組み合わせ物がドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性およびノルアドレナリン再取り込み抑制活性を有することを特徴とする、請求項 3 に記載の使用。

40

## 【請求項 10】

該組成物が、主要なモノアミン作動性（ドーパミン、セロトニンおよび/またはノルアドレナリン）系の異常によって惹起されるか、あるいはそれらの系の操作を介して処置することができる、精神医学的および/または神経学的障害であって、該障害が統合失調症および他の精神病性障害；気分障害、例えば双極性 I 型障害、双極性 II 型障害および小鬱病のような単極性抑鬱障害、季節的な感情障害、産後の鬱病、気分変調および大鬱病；パニック障害（臨場恐怖症を伴うもの又は伴わないもの）、社会恐怖症、強迫障害（OCD）、共存性慢性チックまたは分裂型障害を伴うもの又は伴わないもの）、外傷後ストレス障害および広範な不安障害（GAD）を含む不安障害；物質使用障害（依存および濫用のような）および物質誘導性障害（物質中止のような）を含む物質に関連する障害

50

；自閉障害および R e t t 障害を含む拡大発展障害；注意欠陥および破壊的行動障害、例えば注意欠陥多動性障害（A D H D）；病的賭博のような衝動制御障害；神経性食欲不振および神経性過食症のような摂食障害；トゥレット疾患のようなチック障害；不休止脚症候群；認識、記憶および／または共存性精神医学的障害および神経更生（外傷後脳病変）の欠陥を特徴とする障害；からなる群から選ばれる障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1～9 に記載の使用。

【請求項 1 1】

該組成物が統合失調症および他の精神病性障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1～9 に記載の使用。

【請求項 1 2】

該組成物が気分障害、例えば双極性 I 型障害および双極性 I I 型障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1～9 に記載の使用。

10

【請求項 1 3】

該組成物が小鬱病のような単極性抑鬱障害、季節的な感情障害、産後の鬱病、気分変調および大鬱病の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1～9 に記載の使用。

【請求項 1 4】

該組成物がパニック障害（臨場恐怖症を伴うもの又は伴わないもの）を含む不安障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1～9 に記載の使用。

【請求項 1 5】

該組成物が社会恐怖症の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1～9 に記載の使用。

20

【請求項 1 6】

該組成物が強迫障害（O C D、共存性慢性チックまたは分裂型障害を伴うもの又は伴わないもの）の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1～9 に記載の使用。

【請求項 1 7】

該組成物が外傷後ストレス障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1～9 に記載の使用。

【請求項 1 8】

該組成物が広範な不安障害（G A D）の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1～9 に記載の使用。

30

【請求項 1 9】

該組成物が物質使用障害（依存および濫用のような）および物質誘導性障害（物質中止のような）を含む物質に関連する障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1～9 に記載の使用。

【請求項 2 0】

該組成物が自閉障害および R e t t 障害を含む拡大発展障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1～9 に記載の使用。

【請求項 2 1】

該組成物が注意欠陥および破壊的行動障害、例えば注意欠陥多動性障害（A D H D）の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1～9 に記載の使用。

40

【請求項 2 2】

該組成物が病的賭博のような衝動制御障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1～9 に記載の使用。

【請求項 2 3】

該組成物が神経性食欲不振および神経性過食症のような摂食障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1～9 に記載の使用。

【請求項 2 4】

該組成物がトゥレット疾患のようなチック障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1～9 に記載の使用。

50

## 【請求項 25】

該組成物が不休止脚症候群の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 9 に記載の使用。

## 【請求項 26】

該組成物が認識、記憶および/または共存性精神医学的障害および神経更生（外傷後脳病変）の欠陥を特徴とする障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 9 に記載の使用。

## 【請求項 27】

ドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性ならびにセロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み抑制活性を有する化合物、あるいはドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性ならびにセロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み抑制活性を有する化合物の組み合わせ物を、投与のために適当な形態物にもたらすことを特徴とする、組成物の製造方法。

10

## 【請求項 28】

ドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性ならびにセロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み抑制活性を有する化合物、あるいはドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性ならびにセロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み抑制活性を有する化合物の組み合わせ物を、投与のために適当な形態物中に含んでなる組成物。

## 【請求項 29】

該ドーパミン - D<sub>2</sub> 作動活性が、本質的に、フォルスコリン誘導 [ <sup>3</sup> H ] - c A M P 蓄積の阻害において完全アゴニストの活性の 20% ~ 60% であることを特徴とする、請求項 1 ~ 26 に記載の使用。

20

## 【請求項 30】

該組成物が、イン・ビボ微小透析実験においてドーパミン - D<sub>2</sub> 部分活性ならびにセロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み抑制活性を同時に示すことを特徴とする、請求項 1 ~ 28 に記載の使用。

## 【請求項 31】

該組成物が、イン・ビボ微小透析実験においてドーパミン - D<sub>2</sub> 部分活性およびセロトニン再取り込み抑制活性を同時に示すことを特徴とする、請求項 1 ~ 28 に記載の使用。

## 【請求項 32】

該組成物が、イン・ビボ微小透析実験においてドーパミン - D<sub>2</sub> 部分活性およびノルアドレナリン再取り込み抑制活性を同時に示すことを特徴とする、請求項 1 ~ 28 に記載の使用。

30

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、主要なモノアミン作動性（ドーパミン、セロトニンおよび/またはノルアドレナリン）系の異常（*d i s t u r b a n c e*）によって惹起されるか、あるいはそれらの系の操作を介して処置することができる、精神医学的および/または神経学的障害であって、該障害が精神分裂病および他の精神病性障害；気分障害、例えば双極性 I 型（*b i p o l a r I*）障害、双極性 II 型障害および小鬱病のような単極性抑鬱障害、季節的な感情障害、産後の鬱病 気分変調および大鬱病；パニック障害（臨場恐怖症の有無の下で）、社会恐怖症、強迫障害（*O C D*、共存性慢性チックまたは分裂型（*s c h i z o t y p a l*）障害の有無の下で）、外傷後ストレス障害および広範な不安障害（*G A D*）を含む不安障害；物質使用障害（依存および濫用のような）および物質誘導性障害（物質中止のような）を含む物質に関連する障害；自閉障害および *R e t t* 障害を含む拡大発展障害；注意欠陥および破壊的行動障害、例えば注意欠陥多動性障害（*A D H D*）；病的賭博のような衝動制御障害；神経性食欲不振および神経性過食症のような摂食障害；トゥレット疾患のようなチック障害；不休止脚（*r e s t l e s s l e g s*）症候群；認識、記憶および/または共存性精神医学的障害および神経更生（外傷後脳病変）の欠陥を特徴と

40

50

する障害；からなる群から選ばれる障害の処置のための製薬学的組成物の製造のための、ドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性ならびにセロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み抑制 ( i n h i b i t o r y ) 活性を有する化合物または化合物の組み合わせ物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ドーパミン作動性ニューロン、特に黒質線条体経路のそれらは運動制御の微調節に関与している。この経路の変性は神経学的障害をもたらすであろう。しかしながら、脳におけるドーパミンは皮質縁、扁桃核、側座核、中隔、嗅結節および前頭皮質を含む辺縁系の要素でもある。したがって、これらの系における異常は認知、特に感情的行動の異常に結び付く。

10

【0003】

セロトニン作動性およびノルアドレナリン作動性投射は精神医学的障害において攪乱されている多くの行動および感情状態を調節する。セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込みインヒビター、およびまた組み合わせられたこれら2つの活性を有する化合物は抑鬱および不安障害の処置のために広く使用される。

【0004】

完全ドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体アゴニストもしくはアンタゴニストの使用に対して、ドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニストの使用は、患者の内因性状態に対して瞬間・瞬間に基づいて自己調節する動的投薬法を提供する。かくして、それは望ましいドーパミン系の柔軟な調節、ならびにプロモクリプチンのような完全ドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体アゴニスト ( 幻覚、嘔気、嘔吐、運動障害、直立性血圧低下症、催眠 ) か、またはハロペリドールのような完全ドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体アンタゴニスト ( 感情的鈍感、不快、晩発性運動障害 ) を使用するいずれかの処置によって惹起される多くの副作用の回避を提供する。これらの多くの副作用のために、完全アゴニストおよびアンタゴニストは抑鬱および不安障害の療法において非常に限定された使用しか見いだせなかった。

20

【0005】

ドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニストは柔軟な調節と望ましい副作用プロファイルを示すだけでなく、またそれらは関連する動物モデルにおいても顕著な抗不安薬プロファイルを有する ( 非特許文献 1 )。ノルアドレナリンおよび/またはセロトニン再取り込みインヒビターは比較的顕著な抗うつ薬プロファイルを有する。

30

【非特許文献 1】 *Drugs of the Future* 2001, 26 ( 2 ) : 128 - 132。

【発明の開示】

【0006】

両活性が1つの製薬学的調製物において組み合わせられる場合、そのような調製物はすべての疾病症候 ( 例えば、精神分裂病のポジティブおよびネガティブ症候 ) の完全な処置を可能にし、そしてドーパミン作動系の低活性、高活性または上下する活性が関与する精神医学的障害の処置のために特に有用であることがここに見い出された。また、そのような調製物は精神病エピソードと組み合わせられた躁病、不安もしくは鬱病に罹患している患者を治療するために使用することができる。

40

【0007】

本発明によるドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニストは、濃度応答範囲において試験された場合、化合物の EC<sub>50</sub> 値の 100 倍のような非常に高い濃度においてさえ機能的 cAMP 細胞に基づくアッセイ ( 下記のような ) において少なくとも 20 % はあるが 60 % 以上ではない活性化を達成する化合物である。この機能的ドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体アッセイにおいて 20 % 未満または 60 % 以上の活性化を与える化合物は、それぞれ完全アンタゴニストおよびアゴニストと見なされ、そしてドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体アンタゴニストおよびアゴニストが伴う副作用を惹起しがちである。ドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニストは、ドーパミンの内因性シナプスのトーン ( t o n e ) が低い場合または完全ドーパミ

50

ン - D<sub>2</sub> 受容体アンタゴニストの存在下ではアゴニストとして作用でき、そしてドーパミンの内因性シナプスのトーンが高い場合または完全ドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体アゴニストの存在下ではアンタゴニストとして作用できる。このことは図1で、最初に、大きさ (amplitude) が影響を受けて、低い周囲のドーパミン濃度におけるトーンの増大を確保し、そして高レベルにおけるピークの影響を制限することを示している、部分アゴニストの不在および存在下での内因性アゴニスト (例えば、ドーパミン) の変化するレベル間の仮説に基づく関係の図示において具体的に説明される。

#### 【0008】

完全アゴニストと同様に、ドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニストは一般に感作系において活性がある。それらは黒質緻密層部 (substantia nigra pars compacta) に一側性の6-ヒドロキシ-ドーパミン (6-OHDA) 病変を有するラットにおいて対側の変化を誘導する。MPTP処置した普通のキヌゲザルにおいて、それらは運動性症候の強力かつ長期間の反転を生じる (Drugs of the Future 2001, 26(2): 128-132)。しかしながら、完全アゴニストに対して、ドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニストは非感作系では実質的に活性が低い：それらはラットにおけるレセルピン誘導性運動低下をほとんど反転しない。

10

#### 【0009】

1つの分子においてドーパミン - D<sub>2</sub> 部分活性ならびにセロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み抑制活性を有する化合物、あるいはドーパミン - D<sub>2</sub> 部分活性ならびにセロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み抑制活性を有する化合物の組み合わせ物からなる製薬学的調製物が、微小透析実験によって例証されたように、イン・ビボにおいて全3種の (別々に2種の) 活性を同時に示すことがここに見い出された。

20

#### 【0010】

過剰活性のドーパミン作動系が関与するCNS障害の処置のために、低い固有の機能的活性を有するドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性と、セロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み抑制活性とを合わせもつ製薬学的調製物が推奨される。ドーパミン不足が関与する障害の場合には、本発明にしたがって、高い固有の機能的活性を有するドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性と、セロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み活性とを合わせもつ製薬学的調製物がかなりの優位性を有する。

#### 【0011】

驚くべきことに、セロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み活性と組み合わせると少なくとも20%かつ多くとも60%の固有の機能的ドーパミン活性を合わせもつ1種以上の化合物の製薬学的調製物が、ドーパミン系の動的再調節が要求されるすべての精神医学的障害の処置のために有用であることがここに見い出された。

30

#### 【0012】

双極性鬱病および嗜癮のようなドーパミン神経伝達における動的変動を特徴とする障害は、製薬学的調製物におけるドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニストによるドーパミン系の柔軟な調節から特に利益を受けるであろう。この「ドーパミン作動性神経伝達の安定化 (stabilizing) 活性」と、セロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み抑制活性とを合わせることは、抗鬱病および抗不安の効力を増進するであろう。

40

#### 【0013】

結論として、抗精神病、抗鬱病および抗不安活性を予測する動物モデルにおけるドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性とセロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み抑制活性とを合わせもつ製薬学的調製物の広い効力が、多くの共存性 (co-morbidity) 精神医学的障害の処置のための、5-HTおよび/またはNA抑制活性の抗鬱病性作用との組み合わせにおけるドーパミン媒介神経伝達の動的調節の可能性のある用途を明白に示すことを本発明は例証している。

#### 【実施例】

#### 【0014】

本発明にしたがって使用できる化合物の組み合わせ物は、一般的用語において：

50

- (1) ドーパミン - D<sub>2</sub> 部分アゴニスト (先に定義した)、特異的 5 - HT 再取り込みインヒビターおよび / または特異的ノルアドレナリン再取り込みインヒビター、  
 (2) ドーパミン - D<sub>2</sub> 部分アゴニストおよび 5 - HT - とノルアドレナリンの両再取り込み活性を有する化合物、  
 (3) 特異的ノルアドレナリン再取り込みインヒビターを組み合わせられた、特異的 5 - HT 再取り込みインヒビターでもあるドーパミン - D<sub>2</sub> 部分アゴニスト、  
 (4) 特異的 5 - HT 再取り込みインヒビターを組み合わせられた、特異的ノルアドレナリン再取り込みインヒビターでもあるドーパミン - D<sub>2</sub> 部分アゴニスト、  
 を含有する調製物である。

## 【0015】

10

本発明による組み合わせ調製物において使用できる化合物の特定の例は、限定されるものではないが、特異的セロトニン再取り込みインヒビター (SSRI) : アラプロクレート、シタロプラム、フルオキサチン、フルボキサミン、リトキサチン、ネファゾドン、パロキサチン、セルトラリン、トラゾドンおよびジメリジン ; 特異的ノルアドレナリン再取り込みインヒビター (SNRI) : アモキサピン、デシプラミン、マプロチリン、マジンドール、ニソキサチン、ノミフェンシン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、レボキサチンおよびトモキサチン ; セロトニンとノルアドレナリン再取り込み抑制活性を合わせもつ化合物 : クロリミプラミン、ツロキサチン、イミプラミン、インダトラリン、ミルナシبران、S - 33005、シブトラミンおよびベンラファキシン ; およびドーパミン - D<sub>2</sub> アゴニスト : BP897、ジヒドロエルゴクリスチン、ジヒドロエルゴタミン、プレクラモル ( (S) - ( - ) - 3 - PPP)、テルグリド、ピフェプルノックスおよび SLV308 (R = CH<sub>3</sub> である例の構造 (1)) である。

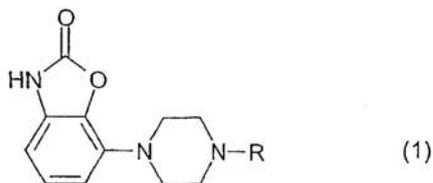
20

## 【0016】

本発明にしたがって使用できる単一化合物は、ドーパミン - D<sub>2</sub> 部分アゴニストと特異的 5 - HT 再取り込みインヒビターの両方である化合物、例えば、式 (I) :

## 【0017】

## 【化1】



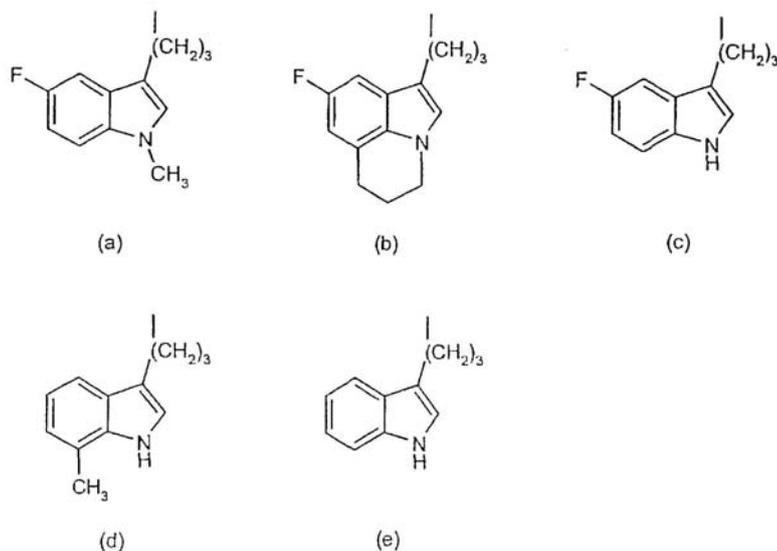
30

## 【0018】

[ 式中、R は部分 ( a ) , ( b ) , ( c ) , ( d ) または ( e ) からなる ]  
 を有するフェニルピペラジン誘導体およびその塩である。

## 【0019】

## 【化2】



10

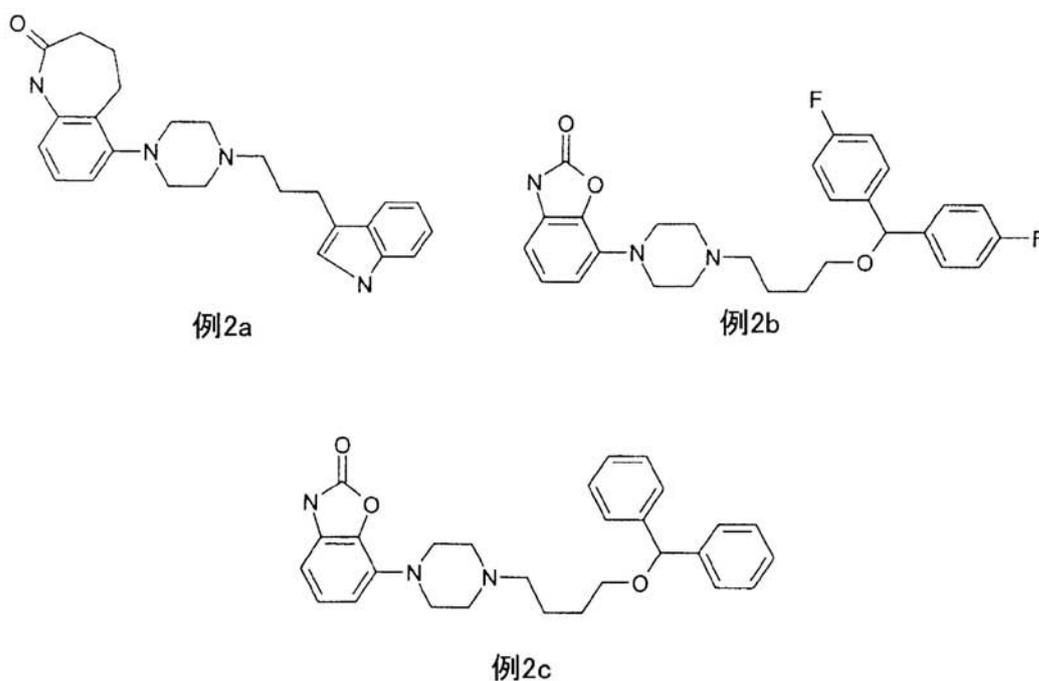
## 【0020】

本発明にしたがって使用できる単一化合物は、さらに、全3種の活性：ドーパミン - D<sub>2</sub> 部分アゴニスト活性、5-HT再取り込み抑制性およびNA再取り込み抑制性を有する化合物、例えば、下記構造を有するフェニルピペラジン誘導体である：

20

## 【0021】

## 【化3】



30

40

## 【0022】

本発明の化合物が適当な酸付加塩を形成できる薬物学的に許容しうる酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、ならびに有機酸、例えばクエン酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、酢酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸である。

## 【0023】

本化合物およびそれらの酸付加塩は、液状および固形担体材料のような補助物質を用い

50

て適当な方法によって投与に適当な形態物にもたすことができる。

【0024】

例1a~1eおよび2a~2cはWO00EP08190に記述されるように合成することができる。

【0025】

薬理的試験

本発明にしたがって使用できる化合物ならびに関連する参照化合物の固有の活性( )を含む、ドーパミン-D<sub>2</sub>受容体におけるイン・ピトロの機能的活性がフォルスコリン-誘導 [<sup>3</sup>H]-cAMP蓄積を抑制するそれらの能力によって測定された。セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み抑制活性はラットの脳シナプトソームにおいて測定された。プロトコールは以下に記述され、そして得られた結果を表1に示す。

10

【0026】

フォルスコリン-誘導 [<sup>3</sup>H]-cAMP蓄積の阻害

ヒトのドーパミンD<sub>2</sub>, L受容体は繊維芽細胞系CHO-K1細胞においてクローン化され、そしてDr. Grandy, Vollum Institute, Portland, Oregon, USAから得られた。10%熱失活胎児ウシ血清、2mMグルタミン、1mMピルビン酸塩、5000単位/mlストレプトマイシンおよび200μg/mlを補足したDulbecco改変Eagle培地で、93%空気/7%CO<sub>2</sub>において37℃でCHO細胞を増殖させた。試験化合物とのインキュベーションでは、24穴プレートで増殖した集密培養物を使用した。各条件または物質は日常的に4並列で試験した。細胞には0.5ml培地/ウェル中1μCiの [<sup>3</sup>H]-アデニンを添加した。2時間後、培養物をホスホジエステラーゼ阻害剤イソブチルメチルキサンチン (IBMX) の1mMを含有する0.5mlのPBSで洗浄し、そして試験化合物の存在または不在下で1mM IBMXおよびフォルスコリンを含有する0.5ml PBSとともに20分間インキュベートした。吸引の後、5% (w/v) トリクロロ酢酸1mlで反応を停止した。細胞抽出物中の [<sup>3</sup>H]-ATPおよび形成した [<sup>3</sup>H]-cAMPをSolomon Y, Landos C, Rodbell M, 1974, A highly selective adenylyl cyclase assay, Anal Biochem 58: 541-548およびWeiss S, Sebben M, Bockaert JJ, 1985, Corticotropin-peptide regulation of intracellular cyclic AMP production in cortical neurons in primary culture, J Neurochem 45: 869-874による記述のようにアッセイした。0.8mlの抽出物をDowex (50WX-4 200~400メッシュ) および酸化アルミニウムカラムを通過させ、水および0.1Mイミダゾールで溶出した。溶出液を7mlのInsta-gelと混合し、そして放射能を液体シンチレーションカウンターでカウントした。 [<sup>3</sup>H]-ATPの [<sup>3</sup>H]-cAMPへの変換を両cAMPおよびATPフラクションにおける合わせた放射能と比較してcAMPフラクション中の放射能パーセンテージにおける比として表し、そして基礎放射能を差し引いて自然の放射能について校正した。

20

30

【0027】

参照および試験化合物はすべて100% DMSO中10mM保存液として得て、最終濃度までPBS/IBMXで希釈した。典型的には、化合物は10<sup>-10</sup>M~10<sup>-5</sup>Mの範囲の濃度で使用した。4並列のデータカウントから平均値を、対照値(基礎放射能を差し引いたフォルスコリン-刺激によるcAMP蓄積)のパーセンテージとして表した、特定の第2メッセンジャーの蓄積における薬物誘導の受容体媒介効果についての評価値として採用した。非線形曲線フィッティング(non-linear curve-fitting)プログラムINPLOTTまたはExcel-add-in XL-Fitを使用して、平均値を薬物濃度(モル)に対してプロットし、S字形曲線(4パラメーター算定曲線)を構築した。最大のフォルスコリンで誘導刺激した変換を最大値として取り、最大阻害(通常、薬物濃度10<sup>-6</sup>Mもしくは10<sup>-5</sup>Mにおいて)を最小値として取り、そ

40

50

してこれらの値をあてはめプロセスの間は固定した。かくして、フォルスコリン誘導 cAMP 蓄積の得られる最大障害の 50% を惹起する化合物の濃度を数回の実験にわたって平均し、グラフおよび表において平均  $pEC_{50} \pm SEM$  として示した。アンタゴニストの効力 (potency) は固定アゴニスト濃度および特定アンタゴニスト濃度を用いる同時培養細胞によって調査した。曲線フィッティング操作は  $EC_{50}$  値について使用した操作と同じである。かくして、 $IC_{50}$  値、すなわち、この化合物によって達成できる最大拮抗作用の 50% を達成できる濃度。 $IC_{50}$  値は Cheng - Prussoff の式を用いて校正されて、同じ実験で得られるアゴニスト濃度および  $EC_{50}$  値についてそれを校正する。かくして、 $K_b = IC_{50} / (1 + [アゴニスト] / EC_{50})$ 、アゴニスト)。対応する  $pA_2$  値は  $-\log(K_b)$  である。濃度応答曲線のフィッティングは  $pEC_{50}$  値および最大達成可能効果 (固有の活性または効力 ( )) の評価を可能にする。完全受容体アゴニストは  $\alpha = 1$  をもち、完全受容体アンタゴニストは  $\alpha = 0$  をもち、そして受容体部分アゴニストは中間の固有活性をもつ。したがって、ドーパミン  $D_2$  部分受容体アゴニストの化合物選別は、CHO -  $D_2$ , L 細胞での cAMP 蓄積によって測定されるような濃度応答関係ならびに所望の範囲 0, 20 ~ 0, 60 をもつ の評価に完全に依存する。

10

## 【0028】

数種の化合物、例えば、テルグリド、プレクラモル ( (S) - ( - ) - 3 - PPP ) および SLV308 は、cAMP の形成を部分的にのみ阻害することが分かった。ヒト・ドーパミン  $D_2$  受容体を安定に発現する CHO 細胞において濃度依存様式でこれらの化合物を試験し、これらの化合物のどれもキンピロール (100%) に較べて 60% 以上 cAMP 形成を減退することができなかつた。かくして、これらの化合物は部分アゴニストと同等とされた。SLV308 が真の部分アゴニストであることは、ドーパミン受容体においてまたは完全アゴニスト・キンピロールの存在下で、SLV308 それ自体を適用することによって見いだされた。かくして、SLV308 は効果 (cAMP 形成の阻害) を誘導できるので、それはまた、濃度依存様式で完全アゴニストの作用を遮断することができる ( $pEC_{50} = 8.0$ ;  $pA_2 = 8.4$ )。図 2 では、ヒト・ドーパミン  $D_2$  受容体における SLV308 および他の参照化合物の効果を示す。上パネルは化合物のアゴニスト特性を具体的に説明している：かくして、キンピロールおよびタリペクソールは完全アゴニストであり、一方、SLV308 およびテルグリドは部分アゴニストである。下パネルは参照アゴニスト・キンピロールに対するアンタゴニスト効果を具体的に説明している。かくして、ハロペリドールは  $D_2$  受容体における完全アンタゴニストであり、一方両 SLV308 およびテルグリドは最大生物学的効果の半分のみを遮断する「部分アンタゴニスト」として見いだされる。作動作用および拮抗作用が平衡している。

20

30

## 【0029】

[<sup>3</sup>H] - セロトニン再取り込みのイン・ビトロの機能的抑制

オスのラット (Wistar Hsd / Cpb : WU ; 175 ~ 200 g) を断頭し、大脳半球を素早く除去し、そして P2 - シナプトソーム画分を調製した。シナプトソームを試験化合物の不在もしくは存在下で 15 分間 37 °C で、モノアミンオキシダーゼ阻害剤パルギリン (7 μM) を含有する培地中でブレインキュベートした。続いて、シナプトソームを 10 分間 [<sup>3</sup>H] - セロトニン (0.2 mM 最終濃度) に曝露した。

40

## 【0030】

[<sup>3</sup>H] - セロトニンの取り込みをハーベスターを用いる濾過によって停止し、そして取り込まれなかつた放射能を広範な洗浄プログラムによって除去した。シナプトソームを有するフィルタープレート脱水し、存在する [<sup>3</sup>H] - セロトニン量を Betaplete 液体シンチレーション計測によって決定した。[<sup>3</sup>H] - セロトニンの取り込みに及ぼす抑制効果は  $pIC_{50}$  値として表され、それは放射能標識した神経伝達物質の取り込みの最大抑制の半分が達成される濃度の負の対数である。表 2 に示される  $pIC_{50}$  値は 2 並列で実施された 2 ~ 9 実験の平均値である。DMSO 中に  $10^{-2}$  M に溶解した試験化合物を Krebs Ringer バッファー中で  $10^{-8}$  ~  $10^{-5}$  M の試験濃度に希

50

積した。さらなる実験の詳細（例えば、バッファー組成）は、J. T. Collyle and S. H. Snyder, 1969, Catecholamine uptake by synaptosomes in homogenates of rat brain; stereospecificity in different areas, J. Pharmacol. Exp. Ther. 170, 221-231によって記述されている。

#### [<sup>3</sup>H]-ノルアドレナリン再取り込みのイン・ビトロの機能的抑制

オスのラット（Wistar Hsd/Cpb:WU; 175~200g）を断頭し、視床下部を素早く除去し、そして粗シナプトソーム画分を調製した。シナプトソームを試験化合物の不在もしくは存在下で10分間37℃で、モノアミンオキシダーゼ阻害剤パルギリン（7μM）を含有する培地中でプレインキュベートした。続いて、シナプトソームを15分間 [<sup>3</sup>H]-ノルアドレナリン（0.4mM最終濃度）に曝露した。 10

#### 【0031】

[<sup>3</sup>H]-ノルアドレナリンの取り込みをハーベスターを用いる濾過によって停止し、そして取り込まれなかった放射能を広範な洗浄プログラムによって除去した。シナプトソームを有するフィルタープレートを脱水し、存在する [<sup>3</sup>H]-ノルアドレナリン量をBeta plate 液体シンチレーション計測によって決定した。 [<sup>3</sup>H]-ノルアドレナリンの取り込みに及ぼす抑制効果はpIC<sub>50</sub>値として表され、それは放射能標識した神経伝達物質の取り込みの最大抑制の半分が達成される濃度の負の対数である。表2に示されるpIC<sub>50</sub>値は2並列で実施した2~9実験の平均値である。DMSO中に10<sup>-2</sup> Mに溶解した試験化合物をKrebs Ringerバッファー中で10<sup>-8</sup>~10<sup>-5</sup> Mの試験濃度に希釈した。さらなる実験の詳細（例えば、バッファー組成）は、J. T. Collyle and S. H. Snyder, 1969, Catecholamine uptake by synaptosomes in homogenates of rat brain; stereospecificity in different areas, J. Pharmacol. Exp. Ther. 170, 221-231によって記述されている。 20

#### 【0032】

【表 1】

表1. 放射能標識したcAMPの蓄積によって測定されるクローン化したヒトのドーパミンD<sub>2</sub>受容体におけるイン・ビボの機能的活性(効力: pEC<sub>50</sub>, 固有の活性ε)並びに純粋な化合物および組み合わせ調製物のセロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み部位におけるイン・ビボの機能的活性。

化合物の種類	化合物	cAMP蓄積		5-HT <sub>1</sub> 取り込み	NA取り込み
		pEC <sub>50</sub> *	ε*	pIC <sub>50</sub>	pIC <sub>50</sub>
完全ドーパミン-D <sub>2</sub> アゴニスト	キンピロール	7.0	1.00	< 5.0	< 5.0
完全ドーパミン-D <sub>2</sub> アゴニスト	アリキソール	7.4	1.00	< 5.0	< 5.0
ドーパミン-D <sub>2</sub> 部分アゴニスト	テリグリト	9.4	0.38	< 5.0	< 5.0
ドーパミン-D <sub>2</sub> 部分アゴニスト	フレクサモル	6.4	0.36	< 5.0	5.3
ドーパミン-D <sub>2</sub> 部分アゴニスト	ビフェブルノックス	7.8	0.20	4.8	4.6
ドーパミン-D <sub>2</sub> 部分アゴニスト	SLV 308	7.5	0.55	< 5.0	< 5.0
特異的5-HT再取り込みインヒビター	フルボキサミン	< 6.0	0.10	6.9	5.3
特異的5-HT再取り込みインヒビター	フルオキセチン			5.9	5.0
特異的5-HT再取り込みインヒビター	パロキセチン	< 6.0	0.36	7.4	< 5.0
特異的NA再取り込みインヒビター	DMI	< 6.0	0.12	5.2	7.1
特異的NA再取り込みインヒビター	レボキセチン	< 6.0	0.09	5.0	7.2
混合5-HT/NA再取り込みインヒビター	ミルナシブラン	< 6.0	0.21	6.6	5.5
部分D <sub>2</sub> アゴニスト + SRI	例1a	< 6.0	0.27	6.9	< 5.0
部分D <sub>2</sub> アゴニスト + SRI	例1b		0.27	< 5.0	5.2
部分D <sub>2</sub> アゴニスト + SRI	例1c	6.8	0.53	7.6	< 5.0
部分D <sub>2</sub> アゴニスト + SRI	例1d	> 9.0	0.56	6.4	< 5.0
部分D <sub>2</sub> アゴニスト + SRI	例1e	> 9.0	0.60	6.6	< 5.0
部分D <sub>2</sub> アゴニスト + SRI + NRI	例2a	6.0	0.24	6.3	5.3
部分D <sub>2</sub> アゴニスト + SRI + NRI	例2b	8.5	0.62	6.0	5.7
部分D <sub>2</sub> アゴニスト + SRI + NRI	例2c	8.8	0.79	5.1	5.4

\* pEC<sub>50</sub>: 最大の達成可能な効果の半分が特定の薬物について得られる濃度の $-\log$  その固有の活性。  
 \* ε は完全アゴニズム(ε=1)の分数として表され、これはキンピロールのような完全アゴニストによって達成される。

## 【0033】

微小透析は、覚醒した自由に運動する動物の別々の脳領域における脳の細胞外間隙での神経伝達物質の変化およびそれらの代謝への洞察を可能にする。神経伝達物質の細胞外レベルはこれらの脳領域におけるニューロンの活性を反映し、そして選択的受容体アゴニストおよびアンタゴニスト、取り込みインヒビターなどによって影響を受ける。本発明の化合物(の混合物)のドーパミン、セロトニンおよびノルアドレナリンレベルに及ぼすイン・ビボの効果を下記プロトコールにしたがって微小透析によって決定した。

## 【0034】

イン・ビボの微小透析によるドーパミンおよびセロトニンの測定

外科手術. オスのWistarラット、体重280~300gをハロタン麻酔(N<sub>2</sub>中1.5%ハロタン/O<sub>2</sub> 2:1)によって麻酔した。手術前(バイトリル(Baytril)(150μl/ラットi.m.))と手術後(テムゲシク(Temgesic)(0.005~0.01mg/kg i.m.無希釈/ラット))、抗菌剤および鎮痛薬を投与した。定位フレームへの配置後、頭骨を露出し、そして透析液のドーパミンおよびセロトニンレベルの決定が必要なそれらの動物において、側座核(両耳間のポイントからの座標(mm):前後 +10.5、中外側 -2.1および背腹方向 -6.5、(硬膜から)8°の角度で)上の骨を通して1mmの貫通孔をドリルで空ける。より小さ

10

20

30

40

50

い貫通孔を作成し、3個のネジを頭骨内に挿入した。大脳内ガイドカニューレ (CMA, Carnegie) を穴を通して降ろして先端を側座核もしくは前頭葉前方皮質の直ぐ上に位置させる。ネジと一緒にガイドを歯科用セメントで骨の上に接着し、周囲の皮膚を縫合する。微小透析実験前少なくとも6日間動物を回復させる。

#### 【0035】

微小透析実験 . 実験当日に微小透析プローブ (CMA 12、外径0.5 mm、Stockholm, Sweden) をガイドカニューレを通して側座核 (膜の長さ2 mm) または前頭葉前方 (膜の長さ4 mm) 中に挿入する。プローブの入口を、平衡アーム上のリキッド-スウィベル (liquid-swivel (2重チャンネル; Instech, UK) を介してシリンジ-ポンプ (Harvard, 10 channel) に低容量の配管で連結する。シリンジ-ポンプは透析液 (147 mM NaCl, 4 mM KCl, 1, 2 mM CaCl<sub>2</sub> および0.7 mM MgCl<sub>2</sub>) を2 μl / 分の一定流速で送達する。プローブの出口を、リキッド-スウィベルを介してCMA 140 フラクションコレクターに低容量の配管で連結する。配管はスウィベルから動物の首の周囲のカラーに固定するクリップまで下に導くステンレス鋼ワイヤーで支持する。ドーパミン、セロトニンおよびノルアドレナリンレベルはプローブ挿入後16時間安定であり、この後透析サンプリングを開始する。サンプルは化合物の酸化を防ぐためにHCOOH / システイン溶液 (0.02 M / 0.2 w / v %) の50 μl を含有するバイアル中に20分間隔 (40 μl の容量) で2 μl / 分の流速で回収する。5サンプルの基礎期間に続いて、薬物を全身的に投与し、少なくともさらに8サンプルを回収する。全サンプルを回収後ドライアイス上で保存し、そして下記の電気化学的検出に共役する高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による分析まで-80 で凍結する。

#### 【0036】

透析液ドーパミンおよびセロトニンの分析 . サンプルは、カラム-オープン (Mistral; Spark, The Netherlands) により45 で維持する逆相カラム (Supelcosyl LC-8DB, 25 cm x 4.6 mm, 粒径5 μm, Supelco)、および冷却装置 (10 ) を有するGilson (モデル231-401もしくは232-401) またはHP1100オート-インジェクターを用いて分析する。ポンプ (Hewlett Packard, モデル1050もしくはHP1100) は1 ml / 分の流速で運転する。移動相は (mM) 50 HAc / NaAc (3 : 1)、1.46 HSA, 0.27 EDTA および16% (v / v) メタノールからなる。最終pHを1 N NaOHにより4.9に調節した。ドーパミンおよびセロトニンはガラス質カーボンのワーキング電極 (VT-03; Antec, Leiden, the Netherlands) を備えたEG&G (モデル400, Princeton Applied Research) コントローラーを用いて電気化学的に検出する。電位はAg / AgCl参照電極に対して600 mVに設定する。出力は最高の値を測定するHyperchem<sup>TM</sup> (Hewlett-Packard Inc.) を備えたコンピューターに記録する。ドーパミンとセロトニンの既知量を含む分析用標準溶液の最高値を用いて計算値 (pg / 20分) を作成する。

#### 【0037】

透析液ドーパミンおよびノルアドレナリンの分析 . サンプルは、カラム-オープン (Mistral; Spark, The Netherlands) により25 で維持する逆相カラム (Supelcosyl LC-18DB, 150 mm x 4.6 mm, dp = 3 μm, Supelco)、および冷却装置 (10 ) を有するGilson (モデル231-401もしくは232-401) またはHP1100オートインジェクターを用いて分析する。ポンプ (Hewlett Packard, モデル1050もしくはHP1100) は1 ml / 分の流速で運転する。基礎移動相は50 mM NaAc および0.27 mM EDTA からなる。1-オクタンスルホン酸 (NOS) およびメタノールの最終濃度、ならびに最終pH (HAcにより調節) は試験下の種々の脳領域により変化する。化合物はガラス質カーボンのワーキング電極 (VT-03; Antec, Leiden, t

he Netherlands)を備えたEG&G(モデル400, Princeton Applied Research)コントローラーを用いて電気化学的に検出する。電位はHyref参照電極に対して450mVに設定する。出力は最高の値において濃度を計算するHewlett Packard Chemstationを用いて分析、記録する。化合物の既知量を含む分析用標準溶液の最高値を用いて計算値を作成する(外部標準法)。

【0038】

得られた結果を表2に示す：

【0039】

【表2】

10

表2:ドーパミン、セロニンおよびノルアドレナリンレベルにおけるイン・ヒホのマイクロ透析データ

化合物の種類	化合物	[ドーパミン]	[セロニン]	[ノルアドレナリン]
		ED <sub>75</sub> mg/kg	ED <sub>150</sub> mg/kg	ED <sub>150</sub> mg/kg
完全ドーパミン-D <sub>2</sub> アゴニスト	キンピロール	0.04	> 3	
完全ドーパミン-D <sub>2</sub> アゴニスト	タリペキソール	< 0.1	>10	
ドーパミン-D <sub>2</sub> 部分アゴニスト	テリグリト <sup>*</sup>	> 10	> 10	
ドーパミン-D <sub>2</sub> 部分アゴニスト	プレクラモル	14.46	>30	
ドーパミン-D <sub>2</sub> 部分アゴニスト	ピフェプルノックス	>10	>10 <sup>†</sup>	
ドーパミン-D <sub>2</sub> 部分アゴニスト	SLV 308	0.04	0.45 <sup>†</sup>	0.53
特異的5-HT再取り込みインヒビター	フルボキサミン	>30 <sup>2</sup>	1.28	
特異的5-HT再取り込みインヒビター	ハラキセチン	>10	< 10	
特異的NA再取り込みインヒビター	DMI	> 3	> 3	1.64
特異的NA再取り込みインヒビター	レボキセチン	> 3	> 3	< 3.0
混合5-HT/NA再取り込みインヒビター	ミルナシプラン	> 30	5.5	2.41
組合せ部分D <sub>2</sub> アゴニスト+SRI	SLV308+フルボキサミン	6.41	> 10	
組合せ部分D <sub>2</sub> アゴニスト+NRI	SLV308+レボキセチン	< 0.3	0.77 <sup>†</sup>	< 0.3
組合せ部分D <sub>2</sub> アゴニスト+SRI+NRI	SLV308+ミルナシプラン	< 3.0	> 30	< 3.0
部分D <sub>2</sub> アゴニスト+SRI	例1a	8.14	2.52	
部分D <sub>2</sub> アゴニスト+SRI	例1c	3.92	14.79	
部分D <sub>2</sub> アゴニスト+SRI+NRI	例2a	> 30 <sup>2</sup>	5.44	< 1.0

20

30

表2. 覚醒した自由に運動するラットにおける側座核の透析液ドーパミンとセロニンおよび前頭葉前方皮質のノルアドレナリンレベルに及ぼす、完全およびD<sub>2</sub>部分アゴニスト単独ならびにいずれかセロニン再取り込みインヒビター(SRI)またはノルアドレナリン再取り込みインヒビター(NRI)との組み合わせ物の効果。太字の値はp.o.であり、斜体の値はi.p.である。<sup>†</sup>:ED<sub>75</sub>、<sup>2</sup>:ED<sub>150</sub>。

40

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1】部分アゴニストの不在(黒い曲線)および存在(灰色の曲線)下での内因性アゴニスト(例えば、ドーパミン)の変化するレベル間の仮説に基づく関係。

【図2】ドーパミンD<sub>2</sub>受容体におけるSLV308および参照化合物の効果。

【 図 1 】

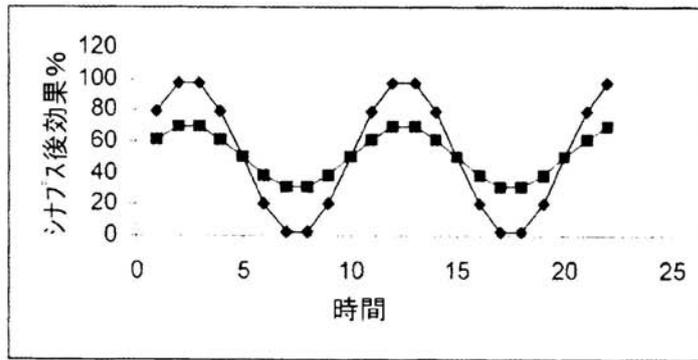


図1: 部分アゴニストの不在(黒い曲線)および存在(灰色の曲線)下での内因性アゴニスト(例えば、ドーパミン)の変化するレベル間の仮説に基づく関係。

【 図 2 】

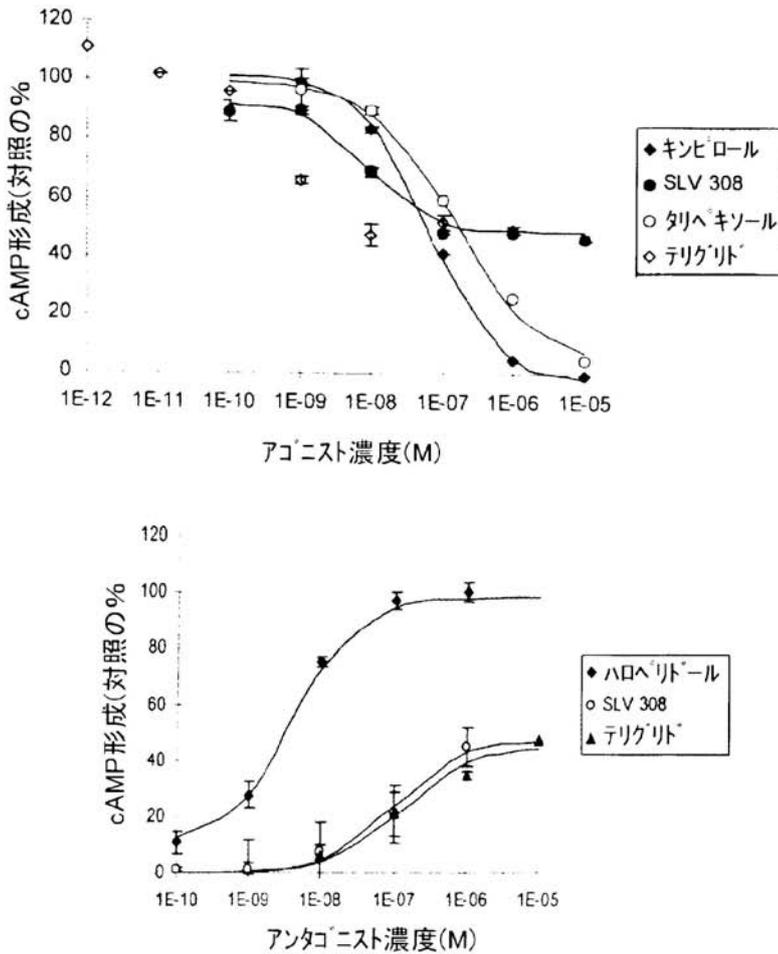


図2: ドーパミンD<sub>2</sub>受容体におけるSLV308および参照化合物の効果。

【 手続 補正書 】

【 提出日 】 平成16年1月21日 (2004.1.21)

【 手続 補正 1 】

【 補正対象書類名 】 特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】 全文

【 補正方法 】 変更

## 【補正の内容】

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ドーパミン、セロトニンおよび/またはノルアドレナリン系の異常によって惹起されるか、あるいはそれらの系の操作を介して処置することができる精神医学的および/または神経学的障害の処置のための製薬学的組成物の製造のための、ドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性およびノルアドレナリン再取り込み抑制活性および場合によってはセロトニン再取り込み抑制活性を有する化合物または化合物の組み合わせ物の使用。

## 【請求項 2】

該化合物または化合物の組み合わせ物がドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性およびノルアドレナリン作動性再取り込み抑制活性を有することを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 3】

該化合物が 1 つの分子中に組み合わされたドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性およびノルアドレナリン再取り込み抑制活性および場合によってはセロトニン再取り込み抑制活性を有することを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 4】

化合物の該組み合わせ物がドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性およびノルアドレナリン再取り込み抑制活性および場合によってはセロトニン再取り込み抑制活性を有することを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

## 【請求項 5】

該化合物が 1 つの分子中に組み合わされたドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性およびノルアドレナリン再取り込み抑制活性を有することを特徴とする、請求項 2 に記載の使用。

## 【請求項 6】

化合物の該組み合わせ物がドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性およびノルアドレナリン再取り込み抑制活性を有することを特徴とする、請求項 2 に記載の使用。

## 【請求項 7】

主要なモノアミン作動性（ドーパミン、セロトニンおよび/またはノルアドレナリン）系の異常によって惹起されるか、あるいはそれらの系の操作を介して処置することができる該精神医学的および/または神経学的障害が、統合失調症および他の精神病性障害；気分障害、例えば双極性 I 型障害、双極性 II 型障害および小鬱病のような単極性抑鬱障害、季節的な感情障害、産後の鬱病、気分変動および大鬱病；パニック障害（臨場恐怖症を伴うもの又は伴わないもの）、社会恐怖症、強迫障害（OCD、共存性慢性チックまたは分裂型障害を伴うもの又は伴わないもの）、外傷後ストレス障害および広範な不安障害（GAD）を含む不安障害；物質使用障害（依存および濫用のような）および物質誘導性障害（物質中止のような）を含む物質に関連する障害；自閉障害および Rett 障害を含む拡大発症障害；注意欠陥および破壊的行動障害、例えば注意欠陥多動性障害（ADHD）；病的賭博のような衝動制御障害；神経性食欲不振および神経性過食症のような摂食障害；トゥレット疾患のようなチック障害；不休止脚症候群；認識、記憶および/または共存性精神医学的障害および神経更生（外傷後脳病変）の欠陥を特徴とする障害；かなる群から選ばれることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 8】

該組成物が統合失調症および他の精神病性障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 9】

該組成物が気分障害、例えば双極性 I 型障害および双極性 II 型障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 10】

該組成物が小鬱病のような単極性抑鬱障害、季節的な感情障害、産後の鬱病、気分変動

および大鬱病の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 1】

該組成物がパニック障害（臨場恐怖症を伴うもの又は伴わないもの）を含む不安障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 2】

該組成物が社会恐怖症の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 3】

該組成物が強迫障害（OCD、共存性慢性チックまたは分裂型障害を伴うもの又は伴わないもの）の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 4】

該組成物が外傷後ストレス障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 5】

該組成物が広範な不安障害（GAD）の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 6】

該組成物が物質使用障害（依存および濫用のような）および物質誘導性障害（物質中止のような）を含む物質に関連する障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 7】

該組成物が自閉障害および Rett 障害を含む拡大発展障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 8】

該組成物が注意欠陥および破壊的行動障害、例えば注意欠陥多動性障害（ADHD）の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 1 9】

該組成物が病的賭博のような衝動制御障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 2 0】

該組成物が神経性食欲不振および神経性過食症のような摂食障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 2 1】

該組成物がトゥレット疾患のようなチック障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 2 2】

該組成物が不休止脚症候群の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 2 3】

該組成物が認識、記憶および/または共存性精神医学的障害および神経更生（外傷後脳病変）の欠陥を特徴とする障害の処置のために使用されることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 2 4】

ドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性およびノルアドレナリン再取り込み抑制活性および場合によってはセロトニン再取り込み抑制活性を有する化合物、あるいはドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性およびノルアドレナリン再取り込み抑制活性および場合によってはセロトニン再取り込み抑制活性を有する化合物の組み合わせ物を、投与のために適当な形態にすることを特徴とする、組成物の製造方法。

## 【請求項 25】

ドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性およびノルアドレナリン再取り込み抑制活性および場合によってはセロトニン再取り込み抑制活性を有する化合物、あるいはドーパミン - D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト活性およびノルアドレナリン再取り込み抑制活性および場合によってはセロトニン再取り込み抑制活性を有する化合物の組み合わせ物を、投与のために適当な形態で含んでなる組成物。

## 【請求項 26】

該ドーパミン - D<sub>2</sub> 部分アゴニスト活性が、本質的に、フォルスコリン誘導 [ <sup>3</sup> H ] - cAMP 蓄積の阻害において完全アゴニストの活性の 20% ~ 60% であることを特徴とする、請求項 1 ~ 23 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 27】

該組成物が、イン・ビボ微小実験においてドーパミン - D<sub>2</sub> 部分活性ならびにセロトニンおよび/またはノルアドレナリン再取り込み抑制活性を同時に示すことを特徴とする、請求項 1 ~ 23 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 28】

該組成物が、イン・ビボ微小透析実験においてドーパミン - D<sub>2</sub> 部分活性およびセロトニン再取り込み抑制活性を同時に示すことを特徴とする、請求項 1 ~ 23 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 29】

該組成物が、イン・ビボ微小透析実験においてドーパミン - D<sub>2</sub> 部分活性およびノルアドレナリン再取り込み抑制活性を同時に示すことを特徴とする、請求項 1 ~ 23 のいずれかに記載の使用。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/EP 03/50015

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/138 A61K31/495 A61K31/445 A61K31/535 A61K31/55 A61K31/55 A61K31/48 A61P25/00		
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 A61P		
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, SCISEARCH, 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 14330 A (TULP MARTINUS T M ;VLIET BERNARD J VAN (NL); HES ROELOF VAN (NL);) 1 March 2001 (2001-03-01) cited in the application	1-7, 10, 11, 14, 26-28
Y	page 1, line 1 -page 3, line 23 page 4, line 10-23 page 5, line 5-9 page 24; claims 4-6 --- -/--	1-32
<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. *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
4 July 2003		28/07/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Brunnauer, H

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat. Application No  
 PCT/EP 03/50015

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>HINDMARCH I: "THE EFFECTS OF ANTIDEPRESSANTS ON PSYCHOMOTOR FUNCTION WITH PARTICULAR REFERENCE TO REBOXETINE" EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV, AMSTERDAM, NL, vol. SUPPL. 1, no. 7, April 1997 (1997-04), pages S17-S21, S71-S73, XP001079967 ISSN: 0924-977X page S20</p> <p>---</p>	8,9, 30-32
Y	<p>JOHNSTON L C ET AL: "THE NOVEL DOPAMINE D2 RECEPTOR PARTIAL AGONIST, SLV-308, REVERSES MOTOR DISABILITY IN MPTP-LESIONED COMMON MARMOSETS (CALLITHRIXJACCHUS)" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, BASINGSTOKE, HANTS, GB, vol. SUPPL, no. 133, May 2001 (2001-05), pages U-70, AN134P, XP001061442 ISSN: 0007-1188 abstract</p> <p>---</p>	1-32
Y	<p>OLBRICH R ET AL: "AN EVALUATION OF THE PARTIAL DOPAMINE AGONIST TERGURIDE REGARDING POSITIVE SYMPTOMS REDUCTION IN SCHIZOPHRENICS" JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION, SPRINGER VERLAG, VIENNA, AT, vol. 3, no. 84, 1991, pages 233-236, XP001061450 ISSN: 0300-9564 page 235</p> <p>---</p>	1-32
Y	<p>LATHI A.C. ET AL: "Antipsychotic properties of the partial dopamine agonist (-)-3-(3-hydroxyphenyl)-N-N-propylpiperidine (Preclamol) in schizophrenia" BIOLOGICAL PSYCHIATRY, vol. 43, no. 1, 1998, pages 2-11, XP001079970 page 2</p> <p>---</p>	1-32
Y	<p>FURLAN P M ET AL: "COGNITIVE AND PSYCHOMOTOR EFFECTS OF PAROXETINE AND SERTRALINE ON HEALTHY ELDERLY VOLUNTEERS" AMERICAN JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY, AMERICAN PSYCHIATRY PRESS, WASHINGTON, DC, US, vol. 4, no. 9, 21 September 2001 (2001-09-21), pages 429-438, XP001079969 ISSN: 1064-7481 page 429 page 435 page 437</p> <p>---</p>	1-32
	-/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 03/50015
---

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BELL C., NUTT D.: "Paroxetine and its uses in psychiatry" HOSPITAL MEDICINE, vol. 60, no. 5, 1999, pages 353-356, XP001094785 London, England page 353 -page 354 -----	1-32
A	WO 00 29397 A (FEENSTRA ROELOF W ;DUPHAR INT RES (NL); LONG STEPHEN K (NL); MOS J) 25 May 2000 (2000-05-25) page 1, line 1-5 page 2, line 32-36 page 3, line 29-33 -----	1-32

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP 03/50015**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:
  
2.  Claims Nos.: 1, 27, 28  
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/EP 03 50015

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1, 27, 28

Present claims 1, 27 and 28 relate to a compounds defined by reference to a desirable pharmacodynamic mechanism, namely by means of "...having partial dopamine-D2 receptor agonistic activity and serotonin and/or noradrenaline reuptake activity..".

The claims cover all compounds 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 compounds. 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 compounds 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 those parts relating to the compounds as disclosed in the description on page 4 (line 18) to page 5 (line 13).

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 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/EP 03/50015

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0114330	A	01-03-2001	AU 7411800 A 19-03-2001
			BR 0013498 A 14-05-2002
			CA 2379021 A1 01-03-2001
			CN 1390215 T 08-01-2003
			CZ 20020619 A3 14-08-2002
			WO 0114330 A2 01-03-2001
			EP 1212320 A2 12-06-2002
			HU 0203194 A2 28-01-2003
			JP 2003507454 T 25-02-2003
			NO 20020810 A 19-02-2002
			SK 2492002 A3 10-09-2002
			TR 200200460 T2 21-06-2002
			WO 0029397
AU 1270900 A 05-06-2000			
BR 9915293 A 07-08-2001			
CA 2350137 A1 25-05-2000			
CN 1378540 T 06-11-2002			
CZ 20011657 A3 17-10-2001			
WO 0029397 A1 25-05-2000			
EP 1131308 A1 12-09-2001			
HU 0104922 A2 28-08-2002			
JP 2002530276 T 17-09-2002			
NO 20012339 A 11-05-2001			
NZ 511584 A 31-01-2003			
PL 347635 A1 22-04-2002			
SK 6492001 A3 08-10-2001			

## 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 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, 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, M X, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

- (72) 発明者 フェーンストラ, レロフ・ダブリュー  
オランダ・エヌエル - 1 3 8 1 シーピー ウエースブ・シーゼイバンハウテンラン 3 6
- (72) 発明者 グレノン, ジエフリー・シー  
オランダ・エヌエル - 1 3 8 1 シーピー ウエースブ・シーゼイバンハウテンラン 3 6
- (72) 発明者 マクリーリー, アンドリユー・シー  
オランダ・エヌエル - 1 3 8 1 シーピー ウエースブ・シーゼイバンハウテンラン 3 6
- (72) 発明者 バン・ランデン, ヤン  
オランダ・エヌエル - 1 3 8 1 シーピー ウエースブ・シーゼイバンハウテンラン 3 6
- (72) 発明者 ロンケン, エリク  
オランダ・エヌエル - 1 3 8 1 シーピー ウエースブ・シーゼイバンハウテンラン 3 6
- (72) 発明者 バン・シヤレンブルグ, グスターフ・ジエイ・エム  
オランダ・エヌエル - 1 3 8 1 シーピー ウエースブ・シーゼイバンハウテンラン 3 6
- F ターム(参考) 4C084 AA20 MA02 NA14 ZA031 ZA051 ZA121 ZA181 ZA221 ZC751