

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006年7月27日 (27.07.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/078006 A1

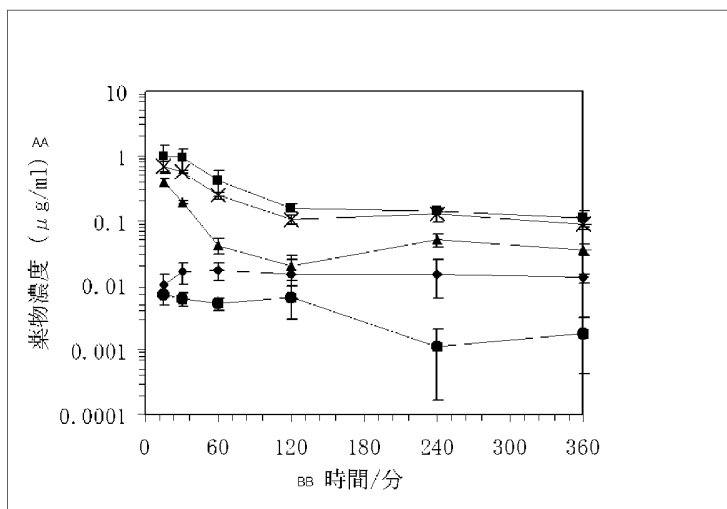
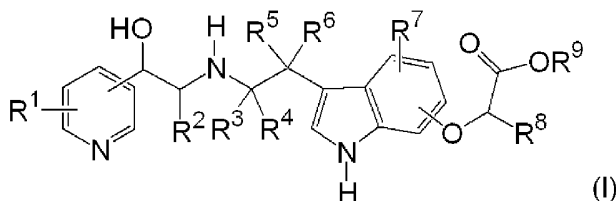
- (51) 国際特許分類:  
C07D 401/12 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 13/10 (2006.01)  
A61P 1/00 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)  
A61P 1/16 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61P 3/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/300925
- (22) 国際出願日: 2006年1月23日 (23.01.2006)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2005-014983 2005年1月24日 (24.01.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大日本住友製薬株式会社 (DAINIPPON SUMITOMO

- PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 上野 能秀 (UENO, Yoshihide) [JP/JP]; 〒5640053 大阪府吹田市江の木町33番94号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 梅染 卓志 (UMEZOME, Takashi) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 沢田 信行 (SAWADA, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒5640053 大阪府吹田市江の木町33番94号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 五十部 穰, 外 (ISOBE, Yutaka et al.); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社 知的財産部 (春日出) Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: INDOLE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: インドール類およびそれを含む医薬組成物



AA... DRUG CONC.N. (µg/ml)  
BB... TIME (MIN)

(57) Abstract: As a compound excelling in oral absorption and having a  $\beta$ 3-adrenaline receptor stimulating potency, there are provided compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof, of the formula: (I) wherein  $R^1$  is absent, or one or two or more thereof, identical with or different from each other, are present and represent a halogen atom, etc.;  $R^2$  is a hydrogen atom, etc.; each of  $R^3, R^4, R^5$  and  $R^6$  independently is a halogen atom, etc.;  $R^7$  is absent, or one or two or more thereof, identical with or different from each other, are present and represent a halogen atom, etc.;  $R^8$  is a hydrogen atom, or substituted or unsubstituted alkyl; and  $R^9$  is a substituted or unsubstituted alkyl, substituted or unsubstituted aryl, etc.

(57) 要約: 経口吸収性の良い $\beta$ 3-アドレナリン受容体刺激作用を有する化合物として、下記式 (I) で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。(式中、 $R^1$ は、存在しないか、1つまたは複数、同一もしくは異なって存在し、ハロゲン原子等を表す。 $R^2$ は水素原子等を表す。 $R^3, R^4, R^5$ 、および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素原子等を表す。 $R^7$ は、存在しないか、1つまたは複数、同一もしくは異なって存在し、ハロゲン原子等を表す。 $R^8$ は水素原

子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。 $R^9$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアリ

[続葉有]

WO 2006/078006 A1



- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,

KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

インドール類およびそれを含む医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、医薬品として有用であり、経口吸収性に優れた新規なインドール類およびその薬学的に許容される塩に関するものである。

背景技術

[0002] 交感神経の $\beta$ -アドレナリン受容体には $\beta 1$ 、 $\beta 2$ および $\beta 3$ として分類される3種類のサブタイプが存在し、それらは特定の生体内組織に分布し、それぞれが特有の機能を有することが知られている。

例えば、 $\beta 1$ -アドレナリン受容体は主に心臓に存在し、当該受容体を介する刺激は心拍数の増加、心収縮力の増強を引き起こす。 $\beta 2$ -アドレナリン受容体は主に血管、気管支および子宮の平滑筋に存在し、当該受容体を介する刺激はそれぞれ血管および気管支の拡張および子宮収縮の抑制をもたらす。また、 $\beta 3$ -アドレナリン受容体は主に脂肪細胞、胆嚢および腸管に存在し、その他に脳、肝臓、胃、前立腺等にも存在することが知られており、当該受容体を介する刺激により脂肪の分解亢進作用、腸管運動の抑制作用、グルコースの取り込み促進作用、抗うつ作用等が引き起こされることが報告されている。

また、最近、ヒト膀胱にも主として $\beta 3$ -アドレナリン受容体が存在し、 $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬によりヒトの膀胱平滑筋が弛緩することが報告されている。

これまでに多くの $\beta 1$ -アドレナリン受容体刺激薬および $\beta 2$ -アドレナリン受容体刺激薬が開発されており、強心剤、気管支拡張剤および切迫流・早産防止剤等として医療に供されている。

一方、 $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬は、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する過敏性大腸炎等の疾患、頻尿または尿失禁、うつ病、胆石または胆道運動亢進に起因する疾患等の予防または治療薬としての有用性が見出されている。現在、優れた $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬の開発に向けて研究開発が盛んに行われ、 $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有する化合物が知られているが(例えば、特許

文献1参照)、 $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬として上市されるには至っていない。

それ故、優れた $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有する新規な $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬の開発が大いに望まれている。

より好ましくは、 $\beta 1$ および/または $\beta 2$ -アドレナリン受容体刺激作用に比し、強力な $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有することにより、 $\beta 1$ および/または $\beta 2$ -アドレナリン受容体刺激作用に起因する、例えば、心悸亢進、手指の振戦等の副作用が減弱されたより選択性の高い新規な $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬の開発が望まれている。

また、特許文献2で開示されている化合物は、 $\beta 1$ および/または $\beta 2$ -アドレナリン受容体刺激作用が低いことにより前記心悸亢進、手指の振戦等の副作用が減弱されることが記載されている。

[0003] 特許文献1:特開平11-255743号公報

特許文献2:国際公開第03/106418号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明が解決しようとする課題は、優れた $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有する新規な $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬、より好ましくは、 $\beta 1$ および/または $\beta 2$ -アドレナリン受容体刺激作用に比し、強力な $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激作用を有することにより、 $\beta 1$ および/または $\beta 2$ -アドレナリン受容体刺激作用に起因する、例えば、心悸亢進、手指の振戦等の副作用が減弱された選択性の高い $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬について、経口吸収性の良い化合物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0005] 従来、国際公開第03/106418号パンフレットで開示されている化合物は、 $\beta 1$ および/または $\beta 2$ -アドレナリン受容体刺激作用が低いことにより前記心悸亢進、手指の振戦等の副作用が減弱された、医薬として優れた化合物であったが、経口吸収性に改善の余地があることを本発明者らは見出した。

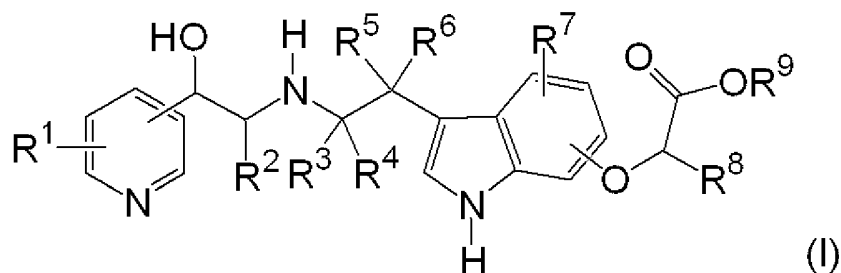
本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究したところ、前記式(I)で表されるインドール誘導体およびその薬学的に許容される塩が優れた経口吸収性を有する

ことを見出し、本発明を成すに至った。

即ち、本発明は以下のものに関する。

[0006] [1] 式(I):

[0007] [化1]



(式中、 $R^1$ は、存在しないか、1つまたは複数、同一もしくは異なって存在し、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、またはアミノ基を表す。

$R^2$ は水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。

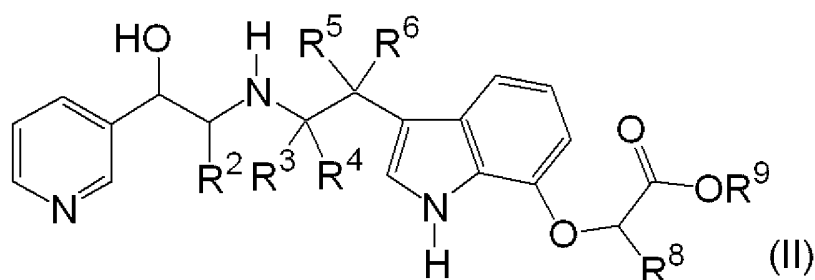
$R^7$ は、存在しないか、1つまたは複数、同一もしくは異なって存在し置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、またはアミノ基を表す。

$R^8$ は水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。

$R^9$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のアリール基を表す。)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩。

[2] 式(II):

[0008] [化2]



(式中、 $R^2$ は水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。

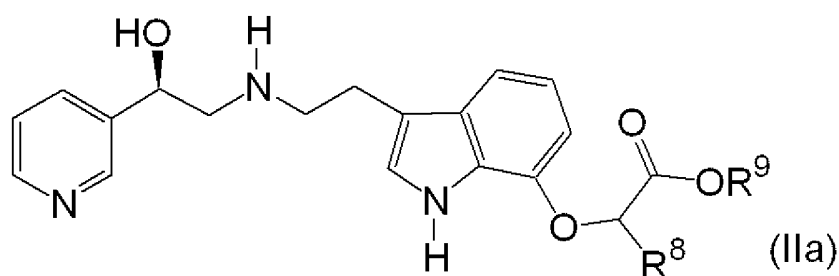
$R^8$ は水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。

$R^9$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のアリール基を表す。)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩。

[3]  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ が水素原子である、[2]記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[4] 式(IIa):

[0009] [化3]



(式中、 $R^8$ は水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。

$R^9$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のアリール基を表す。)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩。

[5]  $R^9$ が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基、

または置換アルキル基(該置換基は、ハロゲン原子、水酸基、アルカノイル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アルカノイルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基およびカルボキシ基から選ばれ、1または複数、同一または異なって存在する。)である、[4]記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[6] (2S)-2-((3-(2-(((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル)アミノ)エチル)-1H-インドール-7-イル)オキシ)プロパン酸エチルである、[1]記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[7] (2S)-2-((3-(2-(((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル)アミノ)エチル)-1H-インドール-7-イル)オキシ)-3-メチルブタン酸エチルである、[1]記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[8] (2S)-2-((3-(2-(((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル)アミノ)エチル)-1H-インドール-7-イル)オキシ)ペンタン酸エチルである、[1]記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[9] [1]~[8]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[10] [1]~[8]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、肥満症、高血糖症、高インスリン血症、糖尿病、高中性脂肪血症、頻尿、尿失禁、過活動膀胱症候群、うつ病、腸管運動亢進に起因する疾患、胆石、または胆管運動亢進に起因する疾患の治療剤。

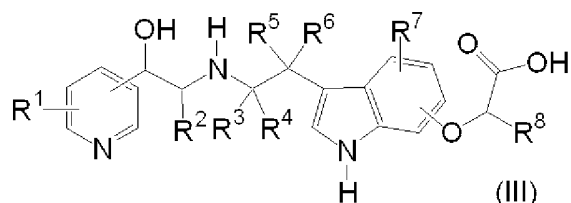
[11] 治療が必要な患者に、[1]~[8]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することからなる、肥満症、高血糖症、高インスリン血症、糖尿病、高中性脂肪血症、頻尿、尿失禁、過活動膀胱症候群、うつ病、腸管運動亢進に起因する疾患、胆石、または胆管運動亢進に起因する疾患の治療方法。

[12] [1]~[8]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の、肥満症、高血糖症、高インスリン血症、糖尿病、高中性脂肪血症、頻尿、尿失禁、過

活動膀胱症候群、うつ病、腸管運動亢進に起因する疾患、胆石、または胆管運動亢進に起因する疾患の治療剤の製造のための使用。

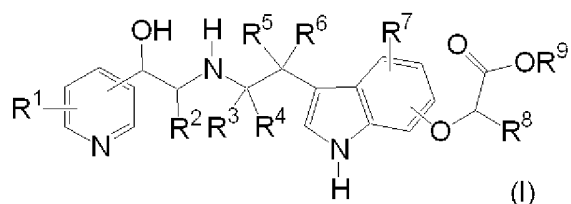
[0010] 式(III)：

[0011] [化4]



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ は上記と同じ意味を表す)で表されるカルボン酸誘導体は経口吸収性が十分ではなかったが、式(III)で表される化合物のカルボキシ基をエステル化することにより得られる式(I)：

[0012] [化5]



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ は上記と同じ意味を表す)で表される化合物は経口吸収性が改善される。

[0013] 以下、式(I)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を、必要に応じ「本発明化合物」と総称する。

### 発明の効果

[0014] 本発明化合物は、経口吸収性に優れた $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬として、例えば肥満症、高血糖症、高インスリン血症、糖尿病、高中性脂肪血症、頻尿、尿失禁、過活動膀胱症候群、うつ病、腸管運動亢進に起因する過敏性大腸炎等の疾患、胆石、または胆管運動亢進に起因する胃炎、胃・十二指腸潰瘍、腸炎、過敏性大腸症候群、胆のう・胆道疾患、または尿路結石症等の疾患の治療等に有用である。

### 図面の簡単な説明

[0015] [図1]本発明化合物のラット経口吸収性評価試験データを示す。◆は化合物1を表



す。×は化合物2を表す。■は化合物3を表す。▲は化合物4を表す。●は化合物5を表す。

### 発明を実施するための最良の形態

[0016] 本発明における各種の用語を詳細に説明すると次の通りである。なお、特に指示のない限り、各々の基の説明は他の基の一部である場合も含む。

[0017] ハロゲン原子としては例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

アルキル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数1～6個のアルキル基等が挙げられ、具体的には例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、3-ペンチル、3-メチルブチル、ヘキシル、3-ヘキシル、4-メチルペンチル等が挙げられる。好ましいアルキル基としては、例えば直鎖または分枝した炭素原子数1～4個のアルキル基等が挙げられる。

アルコキシ基としては、上記アルキル基の結合手に酸素原子が一つ結合した基が挙げられる。

[0018] アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、プロペニル、2-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の直鎖または分枝した炭素原子数6以下のアルケニル基等が挙げられる。

アルキニル基としては、例えばエチニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、2-ヘキシニル等の直鎖または分枝した炭素原子数6以下のアルキニル基等が挙げられる。

シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの3～8員環のシクロアルキル基等が挙げられる。

。

アルカノイル基としては、例えばホルミル、アセチルまたはプロパノイル等の炭素原子数1～6のアルカノイル基等が挙げられる。

アラルキル基のアリール部分としては、例えばフェニル、1-または2-ナフチル等の炭素原子数10以下のアリール基等が、アルキル部分としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル等の炭素原子数6以下のアルキル基等が挙げられる。代表

的なアラルキル基としては、例えばベンジル基、1-または2-フェネチル基等が挙げられる。

[0019] 置換アルキル基、置換アルコキシ基、置換アルケニル基、置換アルキニル基、または置換シクロアルキル基の置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、置換基としては、例えばハロゲン原子、シアノ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、水酸基、アルコキシ基、アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルカノイルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、フタルイミド基、アルカノイル基、アリールチオ基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルオキシ基、シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基、アリール基(ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基等によって、1または複数、同一または異なって置換されていてもよい)またはヘテロアリール基(ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基等によって、1または複数、同一または異なって置換されていてもよい)等が挙げられる。

[0020] アリール基としては、例えばフェニル、1-または2-ナフチル等の炭素原子数10以下のアリール基等が挙げられる。

ヘテロアリール基としては、例えば窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群から選ばれる1~4個のヘテロ原子を含有する、5~10員の単環または二環のヘテロアリール基等が挙げられる。具体的には例えば、ピリジル、フリル、チエニル、キノリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、またはインドリル等が挙げられる。

[0021] 置換アリール基および置換アラルキル基における置換基としては、1または複数、同一または異なって、例えばハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されてもよいアルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよいアルコキシ基、またはニトロ基等が挙げられる。好ましい置換基としてはメトキシ等のアルコキシ基が挙げられる。

[0022] アルキルチオ基としては、上記アルキル基の結合部位に硫黄原子が1つ結合した基が挙げられる。

アルキルスルフィニル基としては、上記アルキル基の結合部位に式: -S(O)-で

表される基が1つ結合した基が挙げられる。

アルキルスルホニル基としては、上記アルキル基の結合部位に式： $-\text{SO}_2-$ で表される基が1つ結合した基が挙げられる。

アルコキシカルボニル基としては、上記アルキル基の結合部位に式： $-\text{OC}(=\text{O})-$ で表される基の酸素原子側が結合した基が挙げられる。

アルカノイル基としては、上記アルキル基の結合部位に式： $-\text{C}(=\text{O})-$ で表される基が1つ結合した基が挙げられる。

アルカノイルアミノ基としては、上記アルキル基の結合部位に式： $-\text{NHC}(=\text{O})-$ で表される基の炭素原子側が結合し、さらに窒素原子上にC1～C8アルキル基等が置換していてもよい基が挙げられる。

アルキルアミノカルボニル基としては、上記アルキル基の結合部位に式： $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ で表される基の窒素原子側が結合し、さらに窒素原子上にC1～C8アルキル基等が置換していてもよい基が挙げられる。

モノもしくはジアルキルアミノ基としては、アミノ基の水素が一つまたは両方が独立に、置換もしくは無置換のアルキル基で置換された基が挙げられる。

アルキルスルホニルアミノ基は、上記アルキル基の結合部位に式： $-\text{NHSO}_2-$ で表される基の硫黄原子側が結合し、さらに窒素原子上にC1～C8アルキル基等が置換していてもよい基が挙げられる。

アリールチオ基としては、上記アリール基の結合部位に硫黄原子が1つ結合した基が挙げられる。

アリールスルホニル基としては、上記アリール基の結合部位に式： $-\text{SO}_2-$ で表される基が1つ結合した基が挙げられる。

アルカノイルオキシ基としては、上記アルキル基の結合部位に式： $-\text{OC}(=\text{O})-$ で表される基の炭素原子側が結合した基が挙げられる。

アルコキシカルボニルオキシ基としては、上記アルキル基の結合部位に式： $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$ で表される基が結合した基が挙げられる。

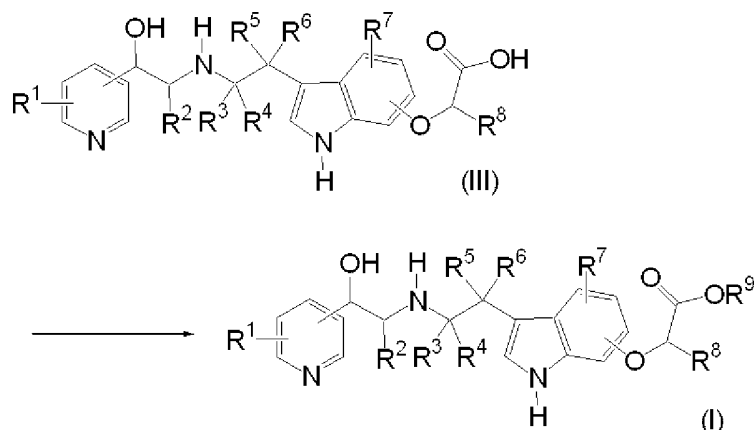
[0023]  $\text{R}^9$ における置換アルキル基の置換基としては、好ましくは、例えば、アルカノイルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基またはシクロアルキルオキシカルボニルオキシ

シ基等が挙げられる。

[0024] 次に本発明の合成方法および合成中間体について詳細に説明する。

(A) 式(I)で表される化合物の合成方法

[0025] [化6]



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ は上記と同じ意味を表す)

式(III)で表される化合物は、文献に開示されている方法で合成できる。(例えば、WO03/106418等参照。)

式(I)で表される化合物は、式(III)で表される化合物またはその塩を、常法によりエステル化、またはエステル交換することにより得ることができる。

例えば、式(III)で表される化合物をアルコール( $R^9OH$ )に溶解し、必要に応じて補助溶媒を使用し、酸の存在下で、 $0\sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $20\sim 50^\circ\text{C}$ の温度で処理することで式(I)で表される化合物が得られる。

この反応にとくに適する酸は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸などを用いることが可能であり、好ましくは塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸が挙げられる。

補助溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。

- [0026] 本発明化合物は、常法に従いその薬学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアミン、ピペリジン、モルホリン、ピリジン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。
- [0027] 本発明化合物には水やエタノール等の薬学的に許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。
- [0028] 前記製造方法により得られる本発明化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製方法、溶媒抽出法、再沈殿等により単離精製することができる。
- またいずれの製法においても得られる生成物は、反応条件により酸付加塩または遊離塩基の形をとる。これらの生成物は常法により所望の酸付加塩または遊離塩基の形に変換することができる。
- 前記各製法によって得られる本発明の化合物または原料化合物がラセミ体またはジアステレオマー混合物である場合には、常法、例えば欧州特許出願公開第455006号明細書に記載の方法に従って各立体異性体に分離することができる。
- なお、以上説明した反応において、特定の保護基を例示した場合に限らず、各出発化合物がカルボキシ基や水酸基、アミノ基のような、反応に活性な基を有する場合には、これらの基を予め適当な保護基で保護しておき、本反応を実施した後に保護基を除去することにより、目的化合物を製造することができる。保護、脱保護の方法としては各々の保護基に応じ、文献(例えば、Green, T. W. およびWuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. (1999)等)記載の方法により行うことができる。
- [0029] 本発明化合物は、これらを医薬として用いるにあたり経口的または非経口的に投与することができる。すなわち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができ、あるいは、

例えば、その溶液、乳剤、懸濁液の剤型にしたものを注射の型で非経口投与することができる。坐剤の型で直腸投与することもできる。前記の適当な投与剤型は、例えば、許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤、希釈剤に本発明化合物を配合することにより製造することができる。注射剤型で用いる場合には、例えば、許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤を添加することもできる。投与量および投与回数は、例えば、対象疾患、症状、年齢、体重、投与形態によって異なるが、通常は成人に対し1日あたり0.1~2000mg好ましくは1~200mgを1回または数回(例えば2~4回)に分けて投与することができる。

[0030] 以下に、参考例、実施例および試験例により、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

#### 実施例 1

[0031] 実施例1

(2S)-2-((3-(2-(((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル)アミノ)エチル)-1H-インドール-7-イル)オキシ)プロパン酸エチル (化合物2)

(2S)-2-((3-(2-(((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル)アミノ)エチル)-1H-インドール-7-イル)オキシ)プロパン酸(化合物1) (3. 273g, 8. 86mmol)のエタノール(65mL)溶液に、4規定塩酸ジオキサン溶液(26mL)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液の溶媒を留去した後、残渣に飽和重曹水とクロロホルムを加えて分配抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、セライトを用いて濾過した。濾液の溶媒を留去して、アモルファス状の表題化合物(3. 47g, 収率99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 1.69(3H,d,J=6.8Hz), 2.66(1H,dd,J=12.3,9.4Hz), 2.91-3.06(5H,m), 4.22(2H,q,J=7.1Hz), 4.67(1H,dd,J=9.3,3.5Hz), 4.88(1H,q,J=6.8Hz), 6.58(1H,d,J=7.7Hz), 6.98(1H,dd,J=7.9,7.7Hz), 7.03(1H,d,J=2.1Hz), 7.24-7.26(2H,m), 7.68(1H,ddd,J=7.8,2.0,1.6Hz), 8.51(1H,dd,J=4.8,1.6Hz), 8.56(1H,d,J=2.0Hz), 8.58(1H,brs).

[0032] 実施例2

(2S)-2-((3-(2-(((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル)アミ

ノエチル) - 1H-インドール-7-イル)オキシ) - 3-メチルブタン酸エチル (化合物3)

(2S) - 2 - ((3 - (2 - (((2R) - 2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル)アミノ)エチル) - 1H-インドール-7-イル)オキシ) - 3-メチルブタン酸(化合物5) (100mg, 0.252mmol)のエタノール(5mL)溶液に、4規定塩酸ジオキサン溶液(2mL)を加えて40°Cで3.5時間攪拌した。反応液の溶媒を留去した後、残渣に飽和重曹水とクロロホルムを加えて分配抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過したのち、溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(エタノール/クロロホルム = 1/5~5/1)にて精製してアモルファス状の表題化合物(101mg, 収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.13(3H, d, J=6.9Hz), 1.13(3H, d, J=6.8Hz), 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 2.33-2.37(1H, m), 2.66(1H, dd, J=12.3, 9.4Hz), 2.88-3.03(5H, m), 4.19(2H, q, J=7.1Hz), 4.52(1H, d, J=5.5Hz), 4.68(1H, dd, J=9.3, 3.5Hz), 6.57(1H, d, J=7.7Hz), 6.95-6.99(2H, m), 7.22-7.25(2H, m), 7.67(1H, ddd, J=7.8, 2.1, 1.8Hz), 8.48(1H, dd, J=4.8, 1.8Hz), 8.55(1H, d, J=2.1Hz), 8.69(1H, brs).

### [0033] 実施例3

(2S) - 2 - ((3 - (2 - (((2R) - 2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル)アミノ)エチル) - 1H-インドール-7-イル)オキシ)ペンタン酸エチル (化合物4)

(2S) - 2 - ((3 - (2 - (((2R) - 2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル)アミノ)エチル) - 1H-インドール-7-イル)オキシ)ペンタン酸(化合物6) (205mg, 0.516mmol)のエタノール(5mL)溶液に、1規定塩酸ジエチルエーテル溶液(1mL)を加えて50°Cで10時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムを加えて分配抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過したのち、溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(エタノール/クロロホルム = 1/5~1/3)にて精製して表題化合物(166mg, 収率75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.01(3H, t, J=7.4Hz), 1.24(3H, t, J=7.1Hz), 1.54-1.68(2H, m), 1.93-2.04(2H, m), 2.66(1H, dd, J=12.2, 9.4Hz), 2.92-3.07(5H, m), 4.20(2H, q, J=7.1Hz), 4.67(1H, dd, J=9.4, 3.6Hz), 4.75(1H, dd, J=8.0, 4.8Hz), 6.56(1

H, d, J= 7.7 Hz), 6.98 (1H, dd, J= 8.0, 7.7 Hz), 7.03 (1h, d, J= 2.1 Hz), 7.23–7.26 (2H, m), 7.69 (1H, ddd, J= 7.9, 2.1, 1.6 Hz), 8.51 (1H, dd, J= 4.8, 1.6 Hz), 8.53 (1H, br s), 8.57 (1H, d, J= 2.1 Hz).

[0034] 試験例1

化合物1～5を使用し、Crlj:CD(SD)系雄性ラット(日本チャールス・リバー) 7週齢に非絶食下、それぞれ10mg/kgで経口投与した。投与後15、30分、1、2、4、6、24時間後にエーテル麻酔下採血し、室温で約30分放置後、遠心分離(3,000 r.p.m., 10分)して血清を得た。得られた血清は、分析まで-20℃で保存した。血清50  $\mu$ Lに内部標準(I.S.)溶液100  $\mu$ Lを加えて攪拌後、遠心分離(10,000 r.p.m., 2分)した。上清約100  $\mu$ Lに水100  $\mu$ Lを加えて攪拌したものをセントリカット(倉敷紡績)で遠心濾過(10,000 r.p.m., 1分)し、濾液10  $\mu$ LをLC-MS/MSで分析した。その結果、化合物2を経口投与したときの生物学的利用率(BA)は29.4%、化合物3を経口投与したときのBAは11.8%、化合物4を経口投与したときのBAは11.0%となり、カルボン酸体である化合物1を経口投与した場合(生物学的利用率:1.2%)および化合物5を経口投与した場合(生物学的利用率:0.1%)と比べて、優れた経口吸収性を持つことが確認された。表1および図1に血清中薬物濃度推移データを示した。なお、試験化合物2を投与したいずれのラットの血液からも当該試験化合物は一切認められず化合物1のみが検出され、試験化合物3を投与したいずれのラットの血液からも当該試験化合物は一切認められず化合物5のみが検出され、試験化合物4を投与したいずれのラットの血液からも当該試験化合物は一切認められず化合物6のみが検出された。

BAは静脈内投与のデータから算出した(下記表2参照)。

[0035] [表1]



経口投与後 時間 (分)	ラット経口投与後の血清中薬物濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )				
	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5
15	0.01	0.685	0.98	0.383	0.007
30	0.016	0.565	0.952	0.187	0.006
60	0.017	0.253	0.403	0.041	0.005
120	0.015	0.105	0.155	0.02	0.006
240	0.015	0.124	0.138	0.05	0.001
360	0.013	0.089	0.108	0.035	0.002
1440	N. D.	0.02	0.021	0.014	N. D.

N. D. : 検出限界以下

[0036] 生物学的利用率算出の際に用いた静脈内投与データ(投与量は $1\text{mg}/\text{kg}$ )を表2に示す。

[0037] [表2]

静脈内投与後時間 (分)	ラット静脈内投与後の血清中薬物濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		
	化合物 1	化合物 5	化合物 6
5	1.955	7.235	2.578
15	0.927	3.953	1.137
30	0.381	1.260	0.413
60	0.131	0.295	0.085
120	0.040	0.034	0.010
240	0.005	N. D.	N. D.

N. D. : 検出限界以下

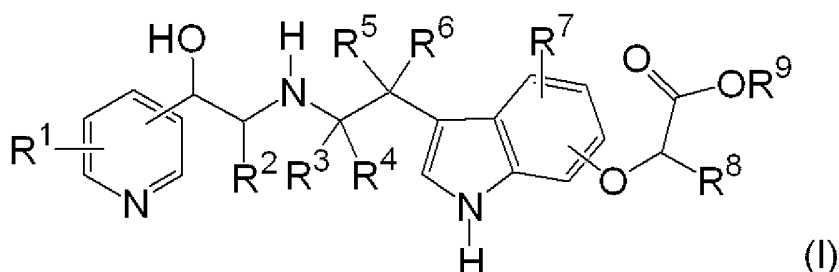
産業上の利用可能性

[0038] 本発明の化合物は経口吸収性に優れており、 $\beta 3$ -アドレナリン受容体刺激薬として有用である。

## 請求の範囲

[1] 式(I):

[化1]



(式中、 $R^1$ は、存在しないか、1つまたは複数、同一もしくは異なって存在し、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、またはアミノ基を表す。

$R^2$ は水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。

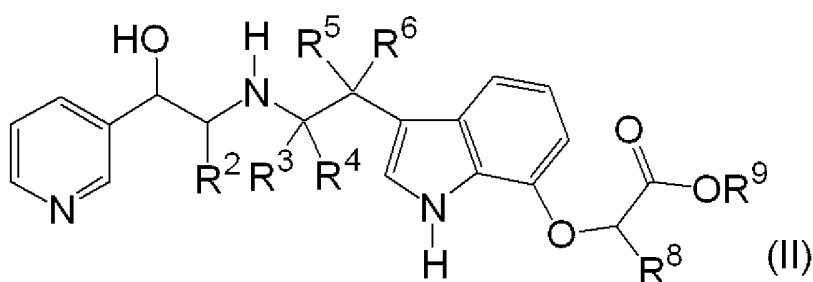
$R^7$ は、存在しないか、1つまたは複数、同一もしくは異なって存在し置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、またはアミノ基を表す。

$R^8$ は水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。

$R^9$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のアリール基を表す。)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩。

[2] 式(II):

[化2]



(式中、 $R^2$ は水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ はそれぞれ独立して、水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。

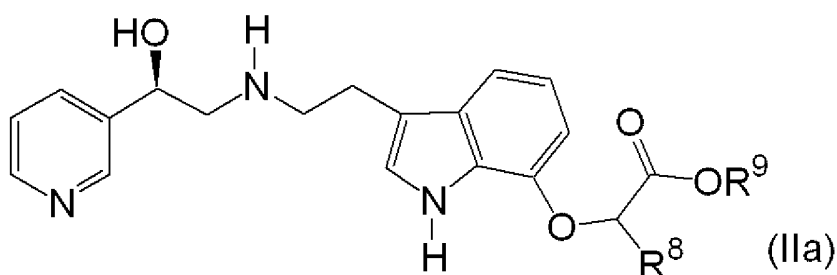
$R^8$ は水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。

$R^9$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のアリール基を表す。)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩。

[3]  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ が水素原子である、請求項2記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

[4] 式(IIa)：

[化3]



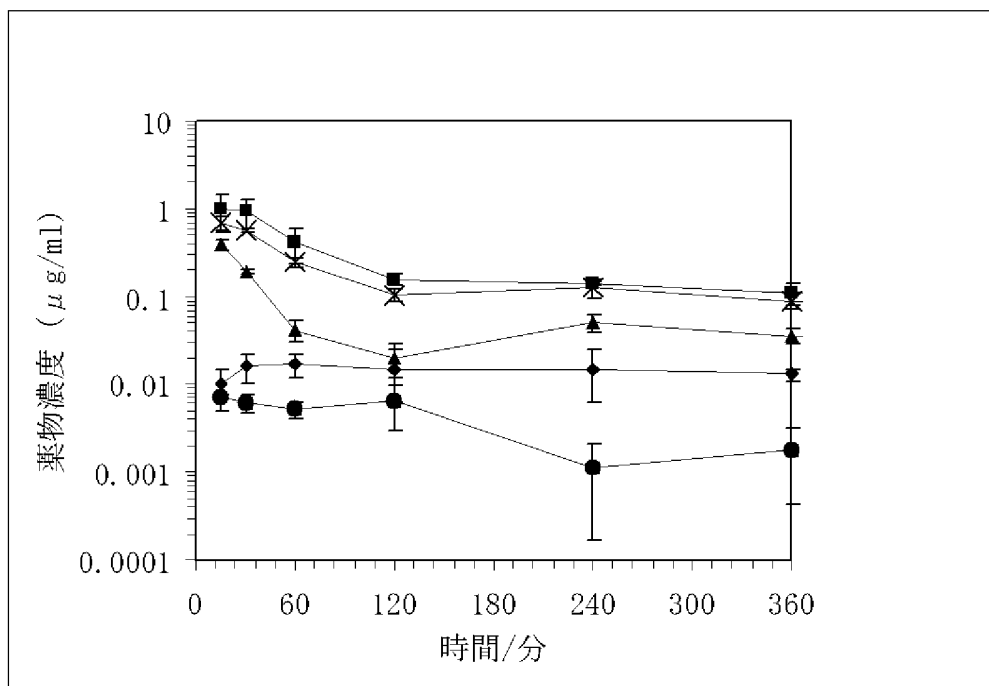
(式中、 $R^8$ は水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。

$R^9$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、または置換もしくは無置換のアリール基を表す。)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩。

[5]  $R^9$ が、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基、または置換アルキル基(該置換基は、ハロゲン原子、水酸基、アルカノイル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アルカノイルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基およびカルボキシ基から選ばれ、1または複数、同一または異なって存在する。)である、請求項4記載の化合物また

- はその薬学的に許容される塩。
- [6] (2S)-2-((3-(2-(((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル)アミノ)エチル)-1H-インドール-7-イル)オキシ)プロパン酸エチルである、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [7] (2S)-2-((3-(2-(((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル)アミノ)エチル)-1H-インドール-7-イル)オキシ)-3-メチルブタン酸エチルである、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [8] (2S)-2-((3-(2-(((2R)-2-ヒドロキシ-2-ピリジン-3-イルエチル)アミノ)エチル)-1H-インドール-7-イル)オキシ)ペンタン酸エチルである、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
- [9] 請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [10] 請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、肥満症、高血糖症、高インスリン血症、糖尿病、高中性脂肪血症、頻尿、尿失禁、過活動膀胱症候群、うつ病、腸管運動亢進に起因する疾患、胆石、または胆管運動亢進に起因する疾患の治療剤。
- [11] 治療が必要な患者に、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することからなる、肥満症、高血糖症、高インスリン血症、糖尿病、高中性脂肪血症、頻尿、尿失禁、過活動膀胱症候群、うつ病、腸管運動亢進に起因する疾患、胆石、または胆管運動亢進に起因する疾患の治療方法。
- [12] 請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の、肥満症、高血糖症、高インスリン血症、糖尿病、高中性脂肪血症、頻尿、尿失禁、過活動膀胱症候群、うつ病、腸管運動亢進に起因する疾患、胆石、または胆管運動亢進に起因する疾患の治療剤の製造のための使用。

[図1]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/300925

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  <b>C07D401/12</b> (2006.01), <b>A61K31/4439</b> (2006.01), <b>A61P1/00</b> (2006.01), <b>A61P1/16</b> (2006.01), <b>A61P3/04</b> (2006.01), <b>A61P3/10</b> (2006.01), <b>A61P13/10</b> (2006.01), <b>A61P25/24</b> (2006.01), <b>A61P43/00</b> (2006.01)                  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>												
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)                  A61K31/4439, A61P1/00, A61P1/16, A61P3/04, A61P3/10, A61P13/10, A61P25/24, A61P43/00, C07D401/12</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                  Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006                  Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)                  CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)</p>												
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td align="center">X</td> <td>WO 2003/106418 A1 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.), 24 December, 2003 (24.12.03), Particularly, Claims; examples 44, 125, 139 &amp; CA 2488699 A1 &amp; AU 2003242245 A1 &amp; EP 1514869 A1</td> <td align="center">1-10, 12</td> </tr> <tr> <td align="center">A</td> <td>JP 11-255743 A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 September, 1999 (21.09.99), Full text (Family: none)</td> <td align="center">1-10, 12</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2003/106418 A1 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.), 24 December, 2003 (24.12.03), Particularly, Claims; examples 44, 125, 139 & CA 2488699 A1 & AU 2003242245 A1 & EP 1514869 A1	1-10, 12	A	JP 11-255743 A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 September, 1999 (21.09.99), Full text (Family: none)	1-10, 12	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
X	WO 2003/106418 A1 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.), 24 December, 2003 (24.12.03), Particularly, Claims; examples 44, 125, 139 & CA 2488699 A1 & AU 2003242245 A1 & EP 1514869 A1	1-10, 12										
A	JP 11-255743 A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 September, 1999 (21.09.99), Full text (Family: none)	1-10, 12										
<p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>												
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table border="0"> <tr> <td>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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)</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>“&amp;” document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	“&” document member of the same patent family	“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention											
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone											
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art											
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	“&” document member of the same patent family											
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
<p>Date of the actual completion of the international search                  28 February, 2006 (28.02.06)</p>		<p>Date of mailing of the international search report                  07 March, 2006 (07.03.06)</p>										
<p>Name and mailing address of the ISA/                  Japanese Patent Office</p>		<p>Authorized officer</p>										
<p>Facsimile No.</p>		<p>Telephone No.</p>										

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/300925

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2003/044017 A1 (ELI LILLY AND CO.), 30 May, 2003 (30.05.03), Full text & JP 2005-518357 A & US 2005/20618 A1 & EP 1448561 A1	1-10,12
A	WO 1994/029290 A1 (PFIZER INC.), 22 December, 1994 (22.12.94), Full text & JP 8-506348 A & US 5767133 A & EP 703911 A1	1-10,12
P,A	JP 2005-194266 A (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.), 21 July, 2005 (21.07.05), Full text (Family: none)	1-10,12

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/300925

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

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

1.  Claims Nos.: 11  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 11 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
  
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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

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

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

**Remark on Protest**  
the

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



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D401/12 (2006.01), A61K31/4439 (2006.01), A61P1/00 (2006.01), A61P1/16 (2006.01), A61P3/04 (2006.01), A61P3/10 (2006.01), A61P13/10 (2006.01), A61P25/24 (2006.01), A61P43/00 (2006.01)		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K 31/4439, A61P 1/00, A61P 1/16, A61P 3/04, A61P 3/10, A61P 13/10, A61P 25/24, A61P 43/00, C07D 401/12		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2006年 日本国実用新案登録公報 1996-2006年 日本国登録実用新案公報 1994-2006年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2003/106418 A1 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 2003.12.24, 特に, 請求の範囲, 実施例 44, 125, 139 & CA 2488699 A1 & AU 2003242245 A1 & EP 1514869 A1	1-10, 12
A	JP 11-255743 A (大日本製薬株式会社) 1999.09.21, 全文 (ファミリーなし)	1-10, 12
A	WO 2003/044017 A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 2003.05.30, 全文 & JP 2005-518357 A & US 2005/20618 A1 & EP 1448561 A1	1-10, 12
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 28.02.2006	国際調査報告の発送日 07.03.2006	
国際調査機関の名称及びびあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 今村 玲英子 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4P 8517

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 1994/029290 A1 (PFIZER INC.) 1994. 12. 22, 全文 & JP 8-506348 A & US 5767133 A & EP 703911 A1	1-10, 12
PA	JP 2005-194266 A (住友製薬株式会社) 2005. 07. 21, 全文 (ファミリーなし)	1-10, 12

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 1 1 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 1 1 は治療による人体の処置方法に関するものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。