

(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2005-526790

(P2005-526790A)

(43) 公表日 平成17年9月8日(2005.9.8)

(51) Int.Cl.⁷

C07H 17/02
A61K 31/706
A61P 15/00
A61P 15/10
A61P 25/00

F 1

C07H 17/02
A61K 31/706
A61P 15/00
A61P 15/10
A61P 25/00

テーマコード(参考)

4C057
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-577900 (P2003-577900)	(71) 出願人	504355332 ホリック ミシェル アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 サ ドベリー ビショップ レーン 31
(86) (22) 出願日	平成15年3月19日 (2003.3.19)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(85) 翻訳文提出日	平成16年11月19日 (2004.11.19)	(74) 代理人	100128048 弁理士 新見 浩一
(86) 國際出願番号	PCT/US2003/008448	(72) 発明者	ホリック ミシェル アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 サ ドベリー ビショップ レーン 31
(87) 國際公開番号	W02003/080074	(72) 発明者	ラマナサン ハラシャ アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 フ ィッチバーグ
(87) 國際公開日	平成15年10月2日 (2003.10.2)		F ターム(参考) 4C057 BB02 DD01 FF02 KK01
(31) 優先権主張番号	60/365,454		最終頁に続く
(32) 優先日	平成14年3月19日 (2002.3.19)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

(54) 【発明の名称】アポモルフィンおよび類縁体の配糖体およびオルトエステル配糖体誘導体、ならびにそれらの使用方法

(57) 【要約】

勃起機能障害などの状態および疾患を治療するための、アポモルフィンおよびその類縁体の配糖体およびオルトエステル配糖体誘導体が開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アポモルフィンもしくはその類縁体の配糖体もしくはオルトエステル配糖体誘導体、またはその塩もしくはエステル。

【請求項 2】

下記式 (I) またはその塩もしくはエステルを有する、請求項 1 記載の誘導体：

$\text{Apo-(OR}_1\text{)}_n$ (I)

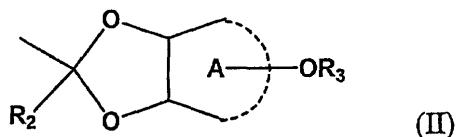
式中、

Apo はアポモルフィン残基またはその類縁体であり、

n は 1 または 2 であり、かつ

10

各 R_1 は独立に 1 ~ 20 個の配糖体単位を含む直鎖もしくは分枝鎖配糖体部分であるか、または R_1 は下記式 (II) のオルトエステル配糖体部分であり



(式中、

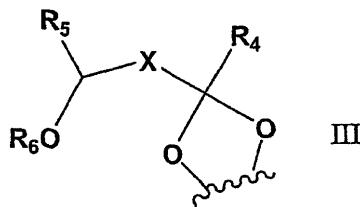
A はグリコフラノシリルまたはグリコピラノシリル環を意味し；

R_2 は水素またはアルキルであり；

20

R_3 は水素または 1 ~ 20 個の配糖体単位を含む直鎖もしくは分枝鎖配糖体部分である)；または

n が 2 である場合、両方の R_1 基は下記式 (III) を有するケタールもしくはアセタールを形成する



30

(式中、

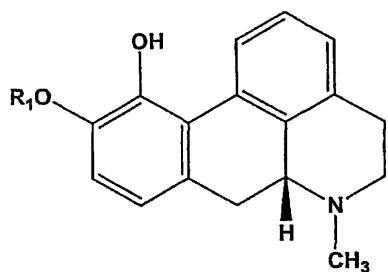
X は直鎖または分枝鎖アルキレン基であり；

R_4 および R_5 は独立に水素またはアルキル基であり；かつ

R_6 は 1 ~ 20 個の配糖体単位を含む直鎖もしくは分枝鎖配糖体部分であるか、または前述の定義のオルトエステル配糖体である)。

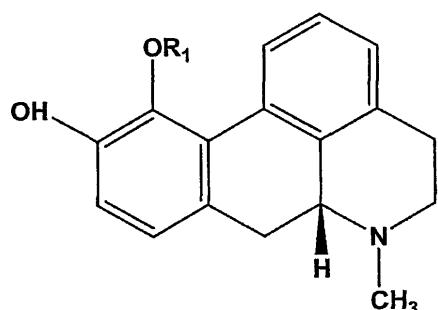
【請求項 3】

下記式 (IV)、(V)、(VI) もしくは (VII)、またはその塩もしくはエステルのいずれか一つを有する、請求項 1 記載の誘導体：



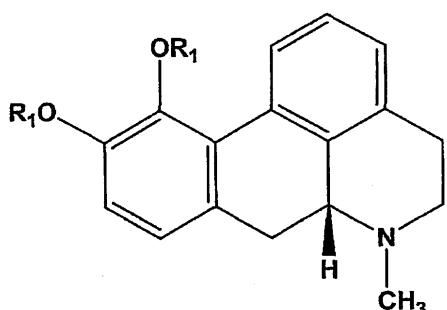
IV

10



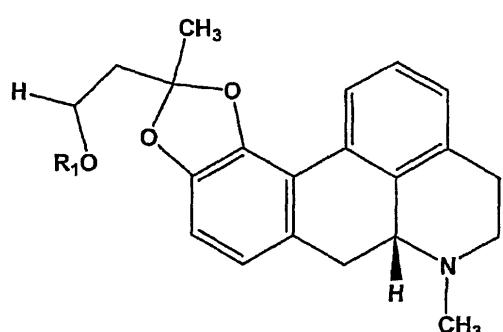
V

20



VI

30



VII

40

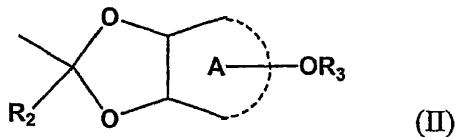
式中、R₁は前述の定義のとおりである。

【請求項4】

配糖体が1~20個の配糖体単位を含む部分である、請求項1記載の誘導体。

【請求項5】

配糖体が下記式(II)を有する配糖体オルトエステルである、請求項1記載の誘導体：



式中、

Aはグリコフラノシリルまたはグリコピラノシリル環を意味し；

R₂は水素またはアルキルであり；

R₃は水素または1~20個の配糖体単位を含む直鎖もしくは分枝鎖配糖体部分である。

10

【請求項 6】

配糖体が一配糖体である、請求項1記載の誘導体。

【請求項 7】

一配糖体がグルコシドである、請求項6記載の誘導体。

【請求項 8】

アポモルフィンの配糖体誘導体が(-)-10-{ -D-グルコピラノシリル-},11-ヒドロキシアポルフィンである、請求項1記載の誘導体。

【請求項 9】

請求項1記載の誘導体および薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

【請求項 10】

性機能障害の治療または改善を必要とするヒトにおける、性機能障害を治療または改善する方法であって、該ヒトに請求項1記載の有効量の誘導体を投与する段階を含む方法。

20

【請求項 11】

機能障害が勃起機能障害である、請求項10記載の誘導体。

【請求項 12】

機能障害が女性性機能障害である、請求項10記載の誘導体。

【請求項 13】

アルツハイマー病ならびに記憶喪失および/または痴呆を含む他の障害；注意および焦点の障害；錐体外路運動機能の障害；気分および感情障害を治療または改善する方法であって、それを必要とする動物に請求項1記載の有効量の化合物を投与する段階を含む方法。

30

【請求項 14】

誘導体を薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物の一部として投与する、請求項10~13のいずれか一項記載の方法。

【請求項 15】

誘導体がR(-)-10-{ -D-グルコピラノシリル-},11-ヒドロキシアポルフィンである、請求項10~13のいずれか一項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

40

本発明はアポモルフィンおよび類縁体の配糖体およびオルトエステル配糖体、ならびに治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

関連技術

Bancroft, J.編、The Pharmacology of Sexual Function and Sexual Dysfunction, Excerpta Medica, Amsterdam (1995)のSegraves, R. T.、「Dopamine agonists and their effect on the human penile erectile response」, pp 225-229は、アポモルフィンを含むドーパミンアゴニストがヒト男性において勃起反応を誘導することを開示している。

【0003】

50

米国特許第5,744,476号は、老人性痴呆ならびにパーキンソン病およびアルツハイマー病などの神経変性疾患に関連する痴呆を治療するためのドーパミンD₁アゴニストの使用を開示している。

【0004】

米国特許第5,756,483号は、運動変動 (motor fluctuations) を合併しているパーキンソン病の治療において有用な、非常に強力なドーパミンアゴニストであるアポモルフィンの、鼻内投与用の薬学的組成物を開示している。第'483号特許によれば、シクロデキストランならびに/または他の糖類および/もしくは糖アルコールを含む組成物は、アポモルフィンの高いバイオアベイラビリティと安定性を示す。

【0005】

米国特許第5,770,606号、第5,985,889号、第6,121,276号、第6,200,983号および第6,306,437号は、実質的な有害副作用なしに精神的性交不能または勃起機能障害を改善するための、アポモルフィンの舌下投与を開示している。そのような副作用には、恶心、高血圧、潮紅および発汗が含まれる。これらの特許は、アポモルフィンの経口バイオアベイラビリティが低いことも教示している。また、恶心を実質的に軽減するためのアポモルフィンおよび制吐剤の経口投与も開示されている。

【0006】

米国特許第5,888,534号は、精神的性交不能およびパーキンソン病を治療するための舌下または口腔内投与によるアポモルフィンの制御放出を開示している。

【0007】

米国特許第5,939,094号は、パーキンソン病を治療するためのアポモルフィンの経皮投与用剤形を開示している。

【0008】

米国特許第5,994,363号は、馴化の用量漸増法による、パーキンソン病および精神的勃起機能障害の治療、ならびに恶心、嘔吐、あくび、および心血管作用などのアポモルフィン副作用の改善を開示している。

【0009】

米国特許第5,945,117号は、アポモルフィン剤形の舌下投与による、実質的な有害副作用のない、女性性機能障害の治療を開示している。アポモルフィンの投与は、女性の陰核勃起および膣充血促進のための神経刺激性陰核海綿体血流および膣壁血流を増大させる。アポモルフィンの血漿濃度を約5.5ng/ml以下に保つことが好ましい。

【0010】

米国特許第6,001,845号は、フェントラミンまたはその塩、溶媒和物、水和物、もしくは結晶多形と、アポモルフィンまたはその塩、溶媒和物もしくは水和物との組み合わせの治療上有効な量を投与する段階を含む、性機能障害の治療法を開示している。二つの薬物は別々の剤形で実質的に同時に投与してもよく、または合わせて一つの単位剤形としてもよい。米国特許第6,011,043号も参照されたい。

【0011】

米国特許第6,087,362号は、アポモルフィンおよびシルデナフィルの経口投与による、ヒト患者の性機能障害の治療法を開示している。第'362号特許によれば、組み合わせによりそれぞれの薬物の有効性が最適化され、個々の薬物に関連する有害副作用が最小化される。これらの薬物は性的行動の前に組み合わせ剤形で同時投与してもよく、または別々の剤形で逐次投与してもよい。同様に'362号特許によれば、抗ドーパミン作動薬（例えば、メタクロプラミド、トリメトベンズアミド、ベンズキナミドなどのベンズアミド）、フェノチアジン（例えば、クロルプロマジン、プロクロルペラジン、ピパマジン、チエニルペラジン、塩酸オキシベンジル、プロマジン、トリフルプロマジン、プロピオマジン、アセプロマジン、アセトフェナジン、ブタペラジン、カルフェラジン、フルフェナジン、ペルフェナジン、チオプロパゼート、トリフルオペラジン、メソリダジン、ペペラセタジン、チオリダジン、ペポチアジン、パルミチン酸ペポチアジン、クロルプロチキシン、ドキセピン、ロキサピン、トリフルプロマジン、メトジラジン、トリメプラジン、およびメトト

10

20

30

40

50

リメプラジン)、セロトニン(5-ヒドロキシトリプタミンまたは5-HT)アンタゴニスト(例えば、ドンペリドンおよびオダンセトロン)、ヒスタミンアンタゴニスト(例えば、塩酸ブクリジン、塩酸サイクリジンおよびジメンヒドリネート)、副交感神経抑制薬(例えば、スコポラミン)、他の制吐剤(例えば、メトビマジン、トリメトベンズアミド、塩酸ベンゾキナミンおよび塩酸ジフェニドール)、およびピペラジン(例えば、メクリジンおよびクロルサイクリジン)などの制吐剤を同時投与してもよい。

【0012】

米国特許第6,136,818号は、ヒト性機能および機能障害を治療するためのフェントラミンおよびアポモルフィンの組み合わせの投与を開示している。

【0013】

米国特許第6,266,560号は、陰茎に電気パルスを適用し、それに血管作用性またはアンドロゲン組成物を実質的に同時に適用することにより、勃起機能を増強する方法を開示している。血管作用性化合物の例にはアポモルフィンが含まれる。

【0014】

米国特許第6,291,471号は、アポモルフィンまたはその塩の有効量の経口投与による、脈管形成に原因がある男性器勃起機能障害の治療法を開示している。

【0015】

米国特許第6,316,027号は、パーキンソン病を治療するための、アポモルフィンなどのドーパミンアゴニスト、水、ゼラチンおよび他の成分を含む、急速溶解剤形を開示している。

【発明の開示】

【0016】

発明の概要

本発明は、よりよいバイオアベイラビリティ、より少ない催吐作用を提供し、経口投与を可能にする、アポモルフィン治療へのプロドラッグアプローチに関する。プロドラッグはアポモルフィンおよびその類縁体の配糖体およびオルトエステル配糖体の形である。アポモルフィンのカテコール部分をきれいにグリコシル化して、一つの主要異性体を得ることができる。投与すると、ヒト体内の生体媒質中のグリコシダーゼ酵素が配糖体/オルトエステル配糖体を切断し、遊離薬物を放出する。したがって、遊離薬物は、脱グリコシルの速度により評価しての制御された様式で、生体内で利用可能である。

【0017】

アポモルフィンは、中枢神経系に作用するドーパミン受容体アゴニストである。いったん吸収され、脳内に輸送されると、アポモルフィンは連鎖反応を開始し、男性生殖器への血流増大および勃起を引き起こす。したがって、アポモルフィンおよびその配糖体/オルトエステル配糖体誘導体を用いて、性機能障害、パーキンソン病、および他のアポモルフィンで治療可能な状態を治療することができる。

【0018】

第一の局面において、本発明は、アポモルフィンまたはその類縁体の投与により治療可能な状態を治療するための組成物であって、アポモルフィンまたはその類縁体が配糖体もしくはオルトエステル配糖体、誘導体または誘導体の塩もしくはエステルの形の誘導体であることで特徴付けられる組成物を提供する。

【0019】

本発明は、下記式(I)の化合物、またはその塩もしくはエステルにも関する：

Apo-(OR₁)_n (I)

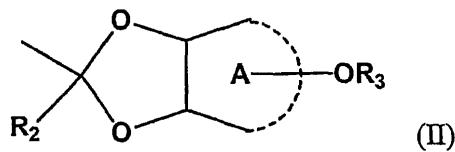
式中、Apoはアポモルフィン残基またはその類縁体であり、nは1または2であり、かつR₁は1~20個の配糖体単位を含む直鎖もしくは分枝鎖配糖体部分であるか、またはR₁は下記式(II)のオルトエステル配糖体部分であり

10

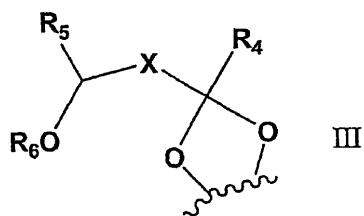
20

30

40



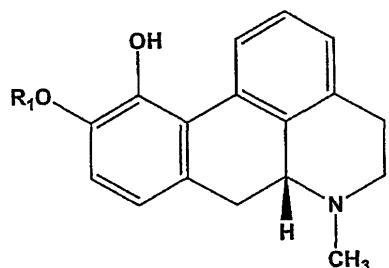
(式中、Aはグリコフラノシリルまたはグリコピラノシリル環を意味し；
 R_2 は水素またはアルキルであり；
 R_3 は水素または1~20個の配糖体単位を含む直鎖もしくは分枝鎖配糖体部分である)；または
 n が2である場合、両方の R_1 基は下記式(III)を有するケタールもしくはアセタールを形
成する：



(式中、Xは直鎖または分枝鎖アルキレン基であり；
 R_4 および R_5 は独立に水素またはアルキル基であり；かつ
 R_6 は1~20個の配糖体単位を含む直鎖もしくは分枝鎖配糖体部分であるか、または
前述の定義のオルトエステル配糖体である)。

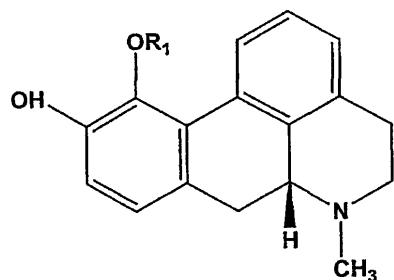
【0020】

好ましい態様において、化合物は下記式(IV)、(V)、もしくは(VI)または(VII)
、またはその塩もしくはエステルの一つを有する：



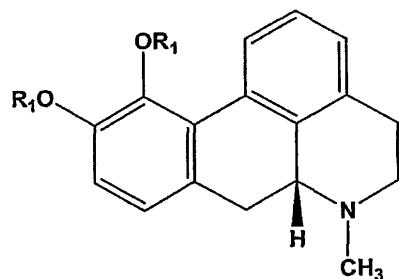
IV

10



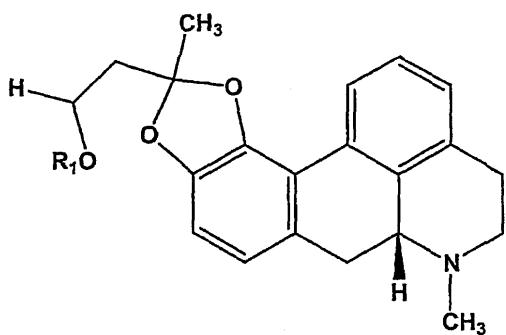
V

20



VI

30



VII

40

式中、R₁は前述の定義のとおりである。

【 0 0 2 1 】

本発明は、老人性痴呆およびアルツハイマー病などの神経変性疾患に関連する痴呆ならびに記憶喪失および/または痴呆（AIDS痴呆を含む）を含む他の障害；注意および焦点の障害（注意欠陥障害など）；パーキンソン病、ハンチントン病、ジルドラトゥーレット症候群、および遅発性ジスキネジアなどの錐体外路運動機能の障害；うつ、パニック、不安および精神病などの気分および感情障害の治療または改善法、勃起機能障害または女性性

50

機能障害の治療または改善法であって、それを必要とする動物に式(Ⅰ)、(Ⅳ)、(Ⅴ)、(Ⅵ)もしくは(Ⅶ)を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルの有効量を投与する段階を含む方法にも関する。

【0022】

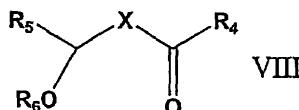
本発明は、式(Ⅰ)、(Ⅳ)、(Ⅴ)および(Ⅵ)の化合物の調製法であって、保護-プロモ配糖体またはオルトエステル配糖体をアポモルフィンまたはその類縁体と、塩基存在下で反応させる段階、および保護基を切断する段階を含む方法にも関する。所望の化合物は、保護基を切断する前または後のいずれで生成物混合物から単離してもよい。

【0023】

さらなる態様において、アポモルフィンまたはその類縁体を非プロトン性溶媒中、不活性雰囲気下で、グリコシル化供与体1-トリクロロアセトアミドイル-2,3,4,6-テトラ-0-アシル-グリコピラノシドによりグリコシル化することもできる。3フッ化ホウ素エーテラートなどのルイス酸を加え、反応混合物を攪拌し、生成物を単離する。アシル保護基の切断により、アポモルフィン配糖体を得る。

【0024】

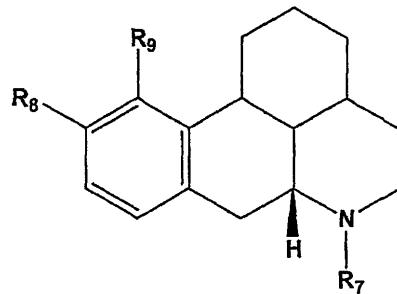
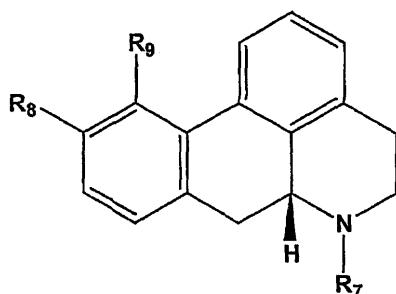
もう一つの態様において、アポモルフィンのカテコール部分を下記式(Ⅷ)を有するアルデヒドまたはケトンでケタール化する：



式中、X、R₄およびR₅は前述の定義のとおりであり、R₆上のヒドロキシ基は保護されている。保護基の切断により、式Ⅰの化合物を得る。

【0025】

「アポモルフィン類縁体」とは、下記式IXまたはXのドーパミン受容体アゴニストを意味する：



式中、R₇は水素、アルキル、ハロゲン置換アルキル、ヒドロキシル置換アルキル、アリール置換アルキル、アシル置換アルキル、アシル、またはアリールであり；R₈およびR₉は、R₈およびR₉の少なくとも一方がヒドロキシ基であるとの条件で、それぞれ水素、ヒドロキシル、アルキル、スルフヒドリル、ハロゲン、-0-アルキル、および-0-アシルから独立に選択され；かつ式IXおよびXのメチンおよびメチレンプロトンはそれぞれハロゲン、ニトロ、-NH₂、二級アミノ、三級アミノ、四級アミノ、-S-アルキル、-S-アシル、スルフヒドリル、ヒドロキシル、アルキル、-0-アルキル、-0-アシル、ハロゲン置換アルキル、ヒドロキシル置換アルキル、アリール置換アルキル、およびアシル置換アルキルで選択的に置換されている。さらに、アポモルフィン類縁体には、米国特許第4,120,964号；第4,353,912号；第4,543,256号；および第6,313,134号に開示されているものが含まれ、それらは参照として本明細書に組み込まれる。例示的アポモルフィン類縁体には、(R)-N-n-プロピルノルアポモルフィン、(R)-N-メチル-10-ヒドロキシヘキサヒドロアポルフィン、(R)-11-ヒドロキシ-10-メチルアポルフィン、および(R)-11-ヒドロキシ-N-n-プロピルノルアポル

10

20

30

40

50

フィンが含まれる。

【0026】

発明の詳細な説明

誘導体が配糖体である場合、これは1~20個の配糖体単位を含むことが好ましい。

【0027】

本発明の化合物は10個未満、より好ましくは3個以下の配糖体単位を有することが好ましい。具体例は、グルコースおよびスクロースなどの配糖体部分に1個または2個の配糖体単位を含むもので、1個がより好ましい。

【0028】

配糖体単位とは、グリコピラノシルまたはグリコフラノシル、ならびにそれらの硫酸塩、アミノ糖および/またはデオキシ誘導体を意味する。各単位の立体配置はDでもLでもよいが、Dが一般に好ましい。部分はこれらの単量体のホモポリマー、ランダムもしくは交互重合体、またはブロック共重合体であってもよい。

【0029】

配糖体単位は遊離ヒドロキシ基を有し、またはヒドロキシ基は、例えば、基R₄-(C=O)-(R₄は水素、C_{1~6}アルキル、C_{6~10}置換もしくは無置換アリールまたはC_{7~16}アラルキルである)でアシル化されていてもよい。好ましくは、アシル基はアセチルまたはプロピオニルである。他の好ましいR₄基はフェニル、ニトロフェニル、ハロフェニル、低級アルキル置換フェニル、低級アルコキシ置換フェニルなど、またはベンジル、低級アルコキシ置換ベンジルなどである。

【0030】

グリコピラノースもしくはグリコフラノース環またはそのアミノ誘導体は、全部もしくは部分的にアシル化されていてもよく、または完全に脱アシル化されていてもよい。完全または部分アシル化配糖体は、脱アシル化材料合成のための規定の中間体として有用である。有用な保護基には、アセチル、ベンゾイル、ニコチニル、ベンジル、メチルおよびエチルが含まれるが、これらに限定されることはない。

【0031】

可能なグリコピラノシル構造の中には、グルコース、マンノース、ガラクトース、グロース、アロース、アルトロース、イドース、またはタロースがある。フラノシル構造のうち、好ましいものはフルクトース、リボース、アラビノースまたはキシロース由来のものである。好ましい二配糖体の中には、スクロース、セロビオース、マルトース、ラクトース、トレハロース、ゲンチオビオース、およびメリビオースがある。三配糖体のうち、好ましいものはラフィノースまたはゲンチアノースである。

【0032】

好ましいアミノ糖誘導体は、N-アセチル-D-ガラクトサミン、N-アセチル-D-グルコサミン、N-アセチル-D-マンノサミン、N-アセチルノイラミン酸、D-グルコサミン、D-リキソシラミン、D-ガラクトサミン、コンドロイチンなどである。加えて、硫酸コンドロイチンおよび硫酸D-グルコサミンなどの活性単位は個別に有利な整骨治療特性を有するため、そのようなサブユニットを用いることもできる。

【0033】

連結された配糖体単位がある場合、すなわち二または多配糖体部分がある場合、個々のグリコシド環は1-1、1-2、1-3、1-4、1-5または1-6結合で結合されていてもよく、最も好ましくは1-2、1-4および1-6結合である。個々のグリコシド環の間の結合は でも でもよい。

【0034】

アルキル基は直鎖でも分枝でも環状でもよく、オクチル、ノニル、デシル、ジエチルヘキシルを含むC_{1~10}アルキルであることが都合よく、より好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、メチルプロピル、t-ブチル、ペンチル、ジメチルプロピル、ヘキシル、ジメチルブチルまたはエチルブチルなどのC_{1~6}である。好ましいアルキル基は1または2個の炭素原子を含む。メチルおよびエチル基、特にメチル基は特に好ましい。

10

20

30

40

50

【0035】

直鎖および分枝鎖アルキレン基には、一つまたは複数のアルキル基で選択的に置換されたC₁₋₆アルキレン基が含まれる。

【0036】

アリール基は一般に、単環（例えばフェニル）または複数の縮合環（例えばナフチルまたはアントリル）を有する6個から14個の原子を有する。好ましいアリール基はフェニルおよびナフチルで、好ましくはフェニルである。

【0037】

特に好ましいアポモルフィン誘導体には、式(IV)～(VII)のもの（R₁はグルコシル部分である）が含まれるが、これらに限定されることはない。

10

【0038】

本発明の実施において有用な化合物は、アポモルフィンまたはその類縁体の10-および/または11-ヒドロキシル基に連結された少なくとも一つの配糖体またはオルトエステル配糖体部分を含む。

【0039】

前述のアポモルフィンおよびその類縁体の水溶性配糖体誘導体は、米国特許第4,410,515号に開示された一般法に従って得ることができ、その内容はすべて参照として本明細書に組み込まれる。

【0040】

本発明の化合物の塩には、例えば、塩化水素、硫酸、リン酸、酢酸、リンゴ酸、カルボン酸などの酸付加塩を含む薬学的に許容される塩が含まれる。

20

【0041】

本発明の化合物のエステルは、アポモルフィンおよびその類縁体上のいかなる遊離ヒドロキシル基のエステルも含む。そのようなエステルには、基R₄-(C=O)-（R₄は前述の定義のとおりである）が含まれる。

【0042】

本発明は特に、式(I)の化合物の合成に関する。一つの態様において、アポモルフィンまたはその類縁体を非プロトン性溶媒中、不活性雰囲気下で、グリコシル化供与体1-トリクロロアセトアミドイル-2,3,4,6-テトラ-0-アシル-グリコピラノシドによりグリコシル化することもできる。そのようなアシル基の例には、前述の定義のR₄-(C=O)-が含まれる。非プロトン性溶媒の例には、ジクロロメタン、クロロホルムなどが含まれる。反応混合物を室温で攪拌し、3フッ化ホウ素エーテラートなどのルイス酸を加え、反応混合物を攪拌して、生成物を単離する。単離はシリカゲルのカラムクロマトグラフィなどのいかなる通常の方法により達成してもよい。アシル保護基の切断により、アポモルフィン配糖体を得る。保護基がC₂₋₆アルカノイルである場合、これらはアルコール中でのアルカリアルコキシド（例えば、メタノール中でのナトリウムメトキシド）処理を含む任意の公知の方法により、またはアルコール中での塩基性樹脂（例えば、メタノール中のDOWEX 110-OH）処理により除去することができる。トリアルキルシリルおよびアリールジアルキルシリル保護基の場合、これらはフッ化物（例えば、フッ化テトラブチルアンモニウム）存在下で除去することができる。ベンジル基の場合、これらは水素添加により除去することができる。

30

【0043】

第二の態様において、保護-ブロモ配糖体またはオルトエステル配糖体をアポモルフィンまたはその類縁体と、塩基存在下で反応させ、保護基を切断する。所望の化合物は、保護基を切断する前または後のいずれで生成物混合物から単離してもよい。

40

【0044】

アポモルフィンまたはその類縁体とブロモ配糖体またはオルトエステル配糖体との間の所望の結合を形成するために用いることができる塩基の例には、炭酸カドミウム、炭酸銀、ケイ酸銀、炭酸バリウム、炭酸またはシウ酸ランタン、炭酸またはシウ酸イッテルビウム、および炭酸またはシウ酸ウランが含まれる。いくつかの場合には、配糖体また

50

はオルトエステル配糖体は保護基を組み込む。保護基の例には、C₂₋₆アルカノイル基（例えば、過酢酸エステル）およびトリアルキルシリル基（例えば、t-ブチルジメチルシリルおよびトリイソプロピルシリル）が含まれる。反応は、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンなどの非プロトン性溶媒中で行う。

【0045】

反応温度は約80～120である。好ましくは、反応温度は約110である。

【0046】

反応は約1～18時間、好ましくは約4時間、またはTLCにより反応の完了が示されるまで行う。

10

【0047】

次いで、こうして精製したアポモルフィンまたはその類縁体-配糖体またはオルトエステル配糖体を単離し、シリカゲルカラムで精製してもよい。次いで、保護基を除去することができ、配糖体/オルトエステル配糖体を単離および精製することができる。

【0048】

本発明の化合物によって治療可能な疾患および状態の代表例は前述のとおりであり、勃起機能障害、女性性機能障害、老人性痴呆およびアルツハイマー病などの神経変性疾患に関連する痴呆ならびに記憶喪失および/または痴呆（AIDS痴呆を含む）を含む他の障害；注意および焦点の障害（注意欠陥障害など）；パーキンソン病、ハンチントン病、ジルドラトゥーレット症候群、および遅発性ジスキネジアなどの錐体外路運動機能の障害；うつ、パニック、不安および精神病などの気分および感情障害が含まれるが、これらに限定されることはない。

20

【0049】

良性前立腺肥大症（BPH）は勃起機能障害（ED）に関係するとされている。アポモルフィンはBPH患者におけるEDを治療するために有用であることが知られている。したがって、本発明の化合物はBPHに関連するEDを治療および改善するために有用である。

【0050】

冠動脈疾患（CAD）もEDに関連している。したがって、本発明の化合物はCADに関連するEDを治療および改善するために有用である。

30

【0051】

本発明の化合物の特に好ましい投与経路は、以下に例示するエリキシル剤、錠剤およびカプセル剤などの経口である。

【0052】

より一般的には、アポモルフィンおよびアポモルフィン類縁体配糖体/オルトエステル配糖体誘導体は経口投与後ただちに生物活性を示すため、本発明の化合物は経口投与に適したいかなる薬学的に許容される担体中で投与することもできる。本発明の化合物は、非経口、筋肉内、経皮、鼻内、口腔内、または吸入投与に適したいかなる薬学的に許容される担体中で投与することもできる。これらは、勃起機能障害、女性性機能障害、老人性痴呆およびアルツハイマー病などの神経変性疾患に関連する痴呆ならびに記憶喪失および/または痴呆（AIDS痴呆を含む）を含む他の障害；注意および焦点の障害（注意欠陥障害など）；パーキンソン病、ハンチントン病、ジルドラトゥーレット症候群、および遅発性ジスキネジアなどの錐体外路運動機能の障害；うつ、パニック、不安および精神病などの気分および感情障害、BPHに関連するEDおよびCADに関連するEDを治療または改善するいかなる手段によっても投与することができる。

40

【0053】

本発明の化合物は、米国特許第5,994,363号に記載の馴化の用量漸増法によって投与してもよく、それによりいかなるアポモルフィン副作用も改善される。

【0054】

本発明の化合物は、米国特許第6,266,560号に記載の電気パルスを陰茎に適用し、それに本発明の組成物を実質的に同時に適用することにより投与することもできる。

50

【0055】

投与する用量は受容者の年齢、健康および体重、併用治療があればその種類、治療の頻度ならびに所望の効果の性質に応じて変動することになる。例示的な一日全身用量は約0.1mgから約500mgである。通常、所望の結果を得るために、一日に一回または複数回の投与で、一日約1.0mgから100mgの配糖体/オルトエステル配糖体が有効である。当業者であれば、日常的実験だけで活性化合物の最適用量および濃度を求めることができる。

【0056】

化合物は経口投与用の錠剤およびカプセル剤などの剤形で用いることができる。そのような剤形は、公知の薬学的に許容される担体および賦形剤を含んでいてもよい。好ましい態様において、剤形はシクロデキストリンならびに/または他の糖類および/もしくは糖アルコールを含む。化合物は非経口で使用するための液剤または懸濁剤などの製剤のために、無菌の液体中で製剤することもできる。非経口投与において、液体媒体を用いることもできる。化合物は局所パッチ、軟膏、ゲルまたは他の経皮適用でも投与することができる。そのような組成物において、活性成分は通常は組成物の全重量の少なくとも0.001重量%、50重量%未満の量で存在することになる。95%エタノール、植物油、プロピレングリコール、食塩緩衝液、ゴマ油などの不活性な薬学的に許容される担体が好ましい。製剤を製造するための当技術分野において公知の方法は、例えば、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」(第20版、A.R. Gennaro AR.編、2000、Lippincott Williams & Wilkins)において見いだされる。

【0057】

化合物は、米国特許第6,316,027号(その開示は参考として本明細書に組み込まれる)に記載の急速溶解剤形において用いることもでき、この剤形は本発明の化合物、水、ゼラチンおよび他の成分を含む。

【0058】

経皮、鼻内または吸入投与のための局所製剤は、当技術分野において公知の方法に従つて調製することができる。局所投与のために、化合物を通常の薬学的剤形のいずれかにおいて適用することもできる。例えば、化合物をクリーム、ローション、エアロゾル、軟膏、散剤、滴剤または経皮パッチの一部として投与することもできる。軟膏およびクリームは、例えば、適当な増粘および/またはゲル化剤を加えた水性または油性基剤で製剤することができる。そのような基剤には、水および/あるいは流動パラフィンまたは落花生油もしくはひまし油などの植物油などの油が含まれると考えられる。用いることができる増粘剤には、軟パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、羊毛脂、硬化ラノリン、蜜蠟などが含まれる。

【0059】

ローションは、水性または油性基剤で製剤することができ、一般には一つまたは複数の安定化剤、増粘剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、着色剤、香料なども含むことになる。

【0060】

散剤は、タルク、乳糖、デンプンなどを含むいかなる適当な粉末基剤を含んでいてもよい。滴剤は、水性または非水性基剤を、一つまたは複数の分散剤、懸濁化剤、可溶化剤などと共に含んでいてもよい。

【0061】

組成物はさらに、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、クロロクロレゾール、塩化ベンザルコニウムなどを含む静菌剤を含む一つまたは複数の保存剤を含んでいてもよい。

【0062】

局所組成物は、約0.0001重量%から5重量%、好ましくは0.001から0.5重量%、より好ましくは0.01から0.25重量%の活性化合物を含む。

【0063】

化合物は、ヨヒンビンなどの他の化合物、抗ドーパミン作動薬(例えば、メタクロプラミド、トリメトベンズアミド、ベンズキナミドなどのベンズアミド)、フェノチアジン(

10

20

30

40

50

例えば、クロルプロマジン、プロクロルペラジン、ピパマジン、チエニルペラジン、塩酸オキシベンジル、プロマジン、トリフルプロマジン、プロピオマジン、アセプロマジン、アセトフェナジン、ブタペラジン、カルフェラジン、フルフェナジン、ペルフェナジン、チオプロパゼート、トリフルオペラジン、メソリダジン、ペペラセタジン、チオリダジン、ペポチアジン、パルミチン酸ペポチアジン、クロルプロチキシン、ドキセピン、ロキサピン、トリフルプロマジン、メトジラジン、トリメプラジン、およびメトトリメプラジン）、セロトニン（5-ヒドロキシトリプタミンまたは5-HT）アンタゴニスト（例えば、ドンペリドンおよびオダンセトロン）、ヒスタミンアンタゴニスト（例えば、塩酸ブクリジン、塩酸サイクリジンおよびジメンヒドリネート）、副交感神経抑制薬（例えば、スコポラミン）、他の制吐剤（例えば、メトピマジン、トリメトベンズアミド、塩酸ベンゾキナミンおよび塩酸ジフェニドール）、およびピペラジン（例えば、メクリジンおよびクロルサイクリジン）などの制吐剤の治療上有効な量と共に投与してもよい。そのような組み合わせは各薬物の有効性を最適化し、個々の薬物に関連する有害副作用を最小化する。薬物は組み合わせ剤形で同時投与してもよく、または別々の剤形で逐次、例えば、性行動の前に投与してもよい。

【0064】

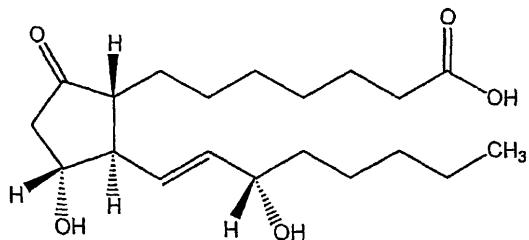
好みの態様において、本発明の化合物はシルデナフィル、またはその薬学的に許容される塩もしくはグリコロニド（glycoronide）（例えば、グルクロニド）およびガラクトニドと共に投与する。そのようなグリコロニドは、米国特許第5,977,326号および第4,774,230号（これらはそれぞれ参照として本明細書に組み込まれる）に記載のとおり、シルデナフィルアミドの、例えば、グリコロニドのヒドロキシ基保護活性エステル体または保護グリクロノラクトン（例えば、保護グルクロノラクトン）によるアシル化によって調製することができる。保護基の切断により、シルデナフィルグリコロニドを得る。神経細胞内のグルコース輸送体は、シルデナフィルが不活性物質に代謝される前にグリコロニド結合体の取り込みを促進すると考えられる。グリコロニド結合体は、アミダーゼまたはグルコシダーゼの作用により、制御された様式でシルデナフィルを放出し、またシルデナフィルの半減期を増大させることにより、その生体安定性を高める。

【0065】

本発明の化合物は、フェントラミンおよびその塩（例えば、フェントラミンメシレート）、ならびにフェントラミンの配糖体およびオルトエステル配糖体と共に投与してもよい。そのような配糖体およびオルトエステル配糖体は、フェントラミンのヒドロキシ基を本明細書に記載の配糖体またはオルトエステル配糖体で誘導体化することにより調製する。別の態様において、フェントラミンのグリクロン酸エステル、例えば、グルクロン酸エステルを調製し、投与してもよい。

【0066】

本発明の化合物は、アルプロスタジル、ならびにその配糖体、オルトエステル配糖体、グリクロニドおよびアミノ糖結合体と共に投与することもできる。アルプロスタジルは下記の式を有する：



【0067】

配糖体およびオルトエステル配糖体は、保護-*β*-プロモ配糖体およびオルトエステル配糖体とアルプロスタジルの低級アルキルエステルとの結合により調製することができる。または、アルプロスタジルは1-トリクロロアセトアミドイル-2,3,4,6-テトラ-0-アシリル-

10

20

30

40

50

グリコピラノシドと結合させてもよい。一つまたは複数の糖残基上のエステル基の加水分解および保護基の除去により、アルプロスタジルの配糖体およびオルトエステル配糖体を得る。アミノ糖結合体は、アルプロスタジルのカルボン酸と、グルコサミンペルアセテートなどの保護アミノ糖との結合により調製することができる。加えて、遊離ヒドロキシル基の一つまたは両方を、本明細書に記載の配糖体およびオルトエステル配糖体で誘導体化することもできる。グリコロニドは、アルプロスタジルのアルキルエステルを保護グリクロノラクトンと縮合させることにより調製することができる。米国特許第5,977,326号および第4,908,927号を参照されたく、または米国特許第5,621,087号に従ってのグルクロン酸エステルとの酸触媒結合反応により、これらはそれぞれ参照として本明細書に組み込まれる。

10

【0068】

アルプロスタジルは局所適用することができ、女性では尿道投与することもできる。そのようなアルプロスタジルの配糖体、オルトエステル配糖体、およびアミノ糖結合体は、アルプロスタジルに比べてよりすぐれた皮膚からの浸透性および薬動力学的性質を提供する。

【0069】

本発明の化合物は実質的に純粋である。「実質的に純粋」なる句は、化学合成によって作られた化合物および/または薄層クロマトグラフィ(TLC)もしくは高速液体クロマトグラフィ(HPLC)により、天然の状態で化合物に伴う化学物質を実質的に含まない化合物を含む。

20

【0070】

本発明の方法により治療することができる動物には、それから恩典を受けうるすべての動物が含まれる。そのような動物にはヒトが含まれるが、本発明はそのように限定されることを意図していない。

【0071】

ここまで本発明を一般的に説明してきており、下記の実施例を参照することにより本発明が理解されると思われるが、実施例は本明細書において例示のために示すにすぎず、特に記載がないかぎり、限定を意図するものではない。

【0072】

実施例1

30

R(-)-10-*D*-グルコピラノシル-,11-ヒドロキシアポルフィン(アポモルフィングルコシド)の合成

アポモルフィンの調製:

塩酸アポモルフィンをSigma/Aldrichから購入し、そのままで用いた。1-トリクロロアセトアミドグルコーステトラアセテートをグルコースペンタアセテートから製造した。グルコースペンタアセテートおよび3フッ化ホウ素エーテラートはAldrichから購入した。

【0073】

塩酸10,11-ジヒドロキシアポルフィンの10,11-ジヒドロキシアポルフィン(遊離塩基)への変換:

遊離塩基としてのアポモルフィンは速やかに酸化を受けやすく、光に対しても敏感である。下記の方法に従い、アポモルフィンを純粋な白色固体で得ることができる。

40

【0074】

塩酸アポモルフィン(5g)を超音波処理したアルゴンバージ水(500mL)に懸濁し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液(100mL)をアルゴン雰囲気下で一度に加えた。炭酸水素ナトリウム溶液は新しく調製し、ろ過し、アルゴンバージして生成物の脱色を避けた。中和した溶液を30分間攪拌し、エーテル抽出(3×100mL)した。合わせたエーテル層を水(100mL)で一回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを減圧下で蒸発させて、アポモルフィン遊離塩基を無色結晶で定量的に得た。

【0075】

アポモルフィン遊離塩基のCDCl₃中でのプロトンNMRスペクトル 8.2~7(多重線; Ar

50

-H ; 5H) 、 3.2~2.4 (多重線、7-脂肪族-H) および 2.5 (一重線 ; N-CH₃ ; 3-H)

【0076】

1-ヒドロキシ-2,3,4,6-テトラ-0-アセチル-D-グルコピラノシドの調製：

グルコースペンタアセテート (78g、0.2mole) をテトラヒドロフラン (250mL、HPLC等級) に溶解し、アルゴンでバージした。ベンジルアミン (25.7g、0.22mole) を室温で加えた。混合物を室温で12時間攪拌した。テトラヒドロフランをロータリーエバポレーターにより40℃未満で除去した。ジクロロメタン (400mL) および氷冷希塩酸 (1%水溶液、500mL) を上の混合物に加え、水層をジクロロメタン (100mL) で一回洗浄した。合わせた有機抽出物を水および飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (各100mL) で一回洗浄した。有機層を乾燥し、蒸発させた。ポンプにつないで微量のジクロロメタンを除去した。シロップを次の段階でそのまま用いた。TLC試験により、ペントアセテートは加水分解されて極性アノマーヒドロキシ基となつことが示された (40%酢酸エチルおよびヘキサン混合物を用いて；染色は10%硫酸で行った)。

【0077】

1-トリクロロアセトアミドイル-2,3,4,6-テトラ-0-アセチル-D-グルコピラノシドの調製：

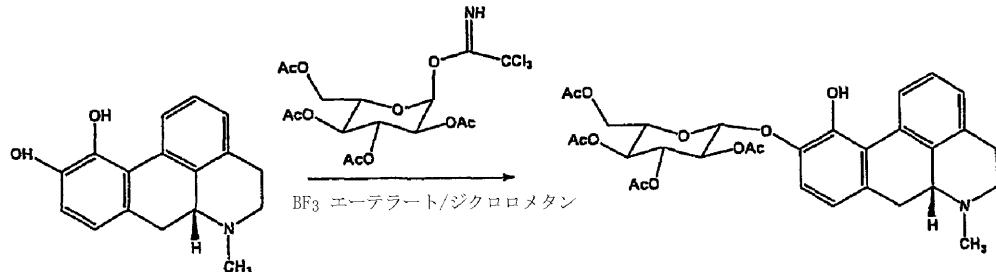
上で得たシロップをジクロロメタン (350mL) に溶解し、炭酸カリウム (20g、粉末) を加えた。混合物を磁気攪拌し、モレキュラーシーブス (50g) を加えた。混合物を10分間攪拌し、トリクロロアセトニトリル (50g) を加えた。混合物を室温で14時間攪拌した。混合物をろ過した。溶媒および過剰のトリクロロアセトニトリルを蒸発させて、所望のクロロイミデートをエーテル (150mL) 添加により結晶化させた。生成物 (47g) を無色白色粉末で得た。

【0078】

CDCl₃中のプロトンNMRスペクトルは 8.7 (一重線、NH、1-H) ; 5.95 (一重線、アノマー-H ; 1-H) ; 5.3~3.9 (多重線、残りの6-Hグルコシル-H) 2.1~2.0 (重複一重線、5×3-アセテート-H) を示した。

【0079】

R(-)-10-{ -D-2',3',4',6'-テトラ-0-アセチル-D-グルコピラノシル-},11-ヒドロキシアポルフィン (アポモルフィングルコシドテトラアセテート) の合成：



反応 1

【0080】

上の反応1に示すとおり、無水ジクロロメタン (50mL) 中のアポモルフィン (1.069g ; 4.0mMol) をアルゴン雰囲気下で攪拌し、モレキュラーシーブス (15g) と、続いてグルコシル化供与体1-トリクロロアセトアミドイル-2,3,4,6-テトラ-0-アセチル-D-グルコピラノシド (2.452g ; 5.0mMol) を加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、20~25℃で20分間攪拌した。3フッ化ホウ素エーテラート (0.560mL ; 4.1mMol) を加えた。反応の進行をTLCで酢酸エチル-ヘキサン混合物を用いて監視した。反応は基本的には45分以内で完了した。モレキュラーシーブスをろ去し、有機部分を冷却飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (100mL) に加え、水層をジクロロメタン (100mL) で一回抽出することにより、反応混合物の後処理をした。合わせた有機部分を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。生成物の重量は2.8gであった。

【0081】

粗グルコシル化生成物の試験により、これはそれぞれ 8.2、7.1、6.8および6.7を中心

10

20

30

40

50

とする4つの二重線（オルトカップリング）ならびに 7.2の多重線（5つの非等価芳香族プロトンの二重のオルトカップリング）によって特徴付けられる、基本的に単一の生成物であることが判明した。サテライトピークが見られたが、これらは主要異性体の10%未満に相当する。前述のNMRパターンは出発原料のアポモルフィンと同じであった。表題物質の標品を得るために、主要10-O-グルコシル化-アポモルフィン生成物をSiO₂カラムで精製した。フラッシュSiO₂カラムをエーテル、クロロホルムおよびメタノール混合物で溶出した。テトラ-O-アセチル-グルコピラノシル化アポモルフィンが最初に溶出された。生成物をほとんどの有機溶媒に可溶性の白色粉末で得た。

【0082】

プロトンNMRスペクトルをCDCl₃中で記録した。 7.9 (二重線、Ar-H、1-H) ; 7.3~6.7 (多重線、Ar-H、4-H) ; 5~3.6 (多重線、グルコシル-H、7H) ; 2.2~1.9 (重複一重線、アセチル-Hおよび脂肪族1-H、13H) 、 3.3~2.5 (多重線、脂肪族-HおよびN-CH3一重線、9-H) 。

【0083】

R(-)-10-{ -D-グルコピラノシル-},11-ヒドロキシアポルフィン（アポモルフィングルコシド）の合成：

アルゴン雰囲気下、無水ジクロロメタン（50mL）中のアポモルフィン（1.069g、4mMol）およびトリクロロアセトイミドイル2,3,4,6-テトラ-O-アセチルグルコピラノシド（2.452g、5mMol）を20℃で攪拌した。3フッ化ホウ素エーテラート（0.56mL）を少量ずつ10分間かけて加え、混合物を45分間攪拌した。生成混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液（100mL）中に注ぎ、ジクロロメタン（2×100mL）で抽出した。合わせた有機層を水（50mL）で洗浄し、蒸発させた。粗製残渣をメタノール（75mL）に溶解し、Dowex-550-0H樹脂（10g、前処理なし）を加え、混合物を2時間還流させた。樹脂をろ去し、メタノール（200mL）で一回洗浄し、蒸発させた。粗製ガムを酢酸エチル/メタノール混合物から淡桃-白色結晶として結晶化させた（1.3g）。

【0084】

プロトンNMRスペクトルをCD₃OD中で記録した。 8.45 (二重線、1-H、Ar-H) ; 7.25~7 (多重線、Ar-H、4-H) ; 5.3 (二重線、7.2Hzアノマーカップリング、ベータグルコシド結合、1-H) ; 3.9~3.0 (複合、脂肪族-Hおよび糖-H、11H) ; 2.75 (二重線、ベンジル-H、1H) ; 2.6 (一重線、N-CH₃、3-H) および 2.4 (三重線、ベンジル-H、1-H) 。

【0085】

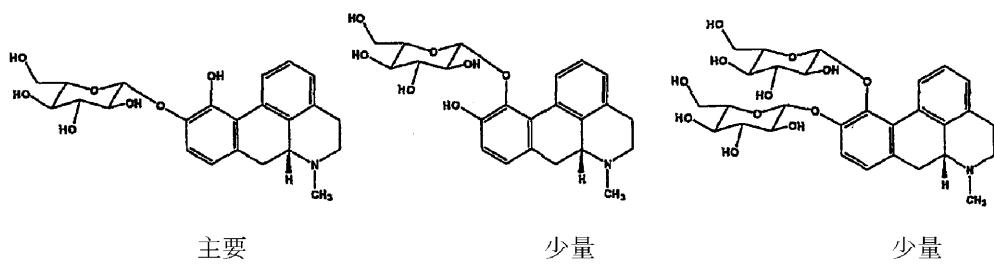
質量スペクトル：割り当てた構造に対応する分子イオンを430.1amuで得た（理論値は429.46amu）。

【0086】

アポモルフィンのモノグルコシル化をアポモルフィン核の10位または11位のいずれかに割り当てるために、アポコデインをSigmaから購入してグルコシル化した。アポコデインは10位にメチルを有し、前述の条件下でグルコシル化しても出発原料のみが得られ、11位はグルコシル化に対して立体障害がより大きいことを示した。したがって、アポモルフィングルコシドに割り当てた構造（すなわち、10位のグルコシル化）は納得できるものである。

【0087】

前述の反応は、一つの主要生成物と、二つの少量生成物を与える。反応生成物の構造を以下に示す。



【 0 0 8 8 】

他の態様

本明細書において言及するすべての出版物および特許出願、ならびに特許は、参考として本明細書に組み込まれる。 10

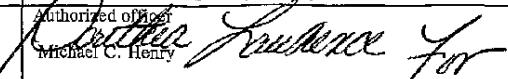
【 0 0 8 9 】

本発明を具体的な態様に関して説明してきたが、さらなる改変が可能であることが理解されると思われる。したがって、本明細書は、当技術分野において公知または慣習となる本開示からの逸脱を含む、本発明の原理に一般に従う、本発明のいかなる変形、使用、または改造も含むことが意図される。

【 0 0 9 0 】

他の態様は特許請求の範囲内である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/08448																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/7028, 31/485 US CL : 514/284, 33; 546/77; 536/17.4 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) U.S. : 514/284, 33; 546/77; 526/17.4																				
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 practicable, search terms used)																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 5, 744,476 A (LOCKE et al) 28 April 1998 (28.04.1998), claims 11 and 12.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">13, 14</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">US 4,785,014 A (GOLDMAN-RAKIC et al) 15 November (15.11.1988), column 2, line 60 to column 3, line 11</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">13, 14</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 6,506,765 B2 (GUPTA et al) 14 January 2003 (14.01.2003), column 2, lines 47-67.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-4, 6, 9-12, 14</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">---</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">-----</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">15</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 5, 744,476 A (LOCKE et al) 28 April 1998 (28.04.1998), claims 11 and 12.	13, 14	Y	US 4,785,014 A (GOLDMAN-RAKIC et al) 15 November (15.11.1988), column 2, line 60 to column 3, line 11	13, 14	X	US 6,506,765 B2 (GUPTA et al) 14 January 2003 (14.01.2003), column 2, lines 47-67.	1-4, 6, 9-12, 14	---		-----	Y		15
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
Y	US 5, 744,476 A (LOCKE et al) 28 April 1998 (28.04.1998), claims 11 and 12.	13, 14																		
Y	US 4,785,014 A (GOLDMAN-RAKIC et al) 15 November (15.11.1988), column 2, line 60 to column 3, line 11	13, 14																		
X	US 6,506,765 B2 (GUPTA et al) 14 January 2003 (14.01.2003), column 2, lines 47-67.	1-4, 6, 9-12, 14																		
---		-----																		
Y		15																		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		See patent family annex.																		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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																				
Date of the actual completion of the international search 20 June 2003 (20.06.2003)		Date of mailing of the international search report 24 JUL 2003																		
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized Officer  Michael C. Henry Telephone No. (703) 308-1235																		

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

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

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 EA11 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16
ZA81 ZC51