

(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2006-507266**(P2006-507266A)**(43) 公表日 **平成18年3月2日(2006.3.2)**

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	4 C O 6 5
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	4 C O 7 6
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	4 C O 8 6
A 6 1 K 47/42 (2006.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 17 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-543423 (P2004-543423)	(71) 出願人	502427323
(86) (22) 出願日	平成15年10月2日 (2003.10.2)		ファルマシア・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成17年5月16日 (2005.5.16)		アメリカ合衆国ミズーリ州63017-1
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/031656		732, チェスターフィールド, チェス
(87) 国際公開番号	W02004/032853		ターフィールド・パークウェイ・ウエスト
(87) 国際公開日	平成16年4月22日 (2004.4.22)		700
(31) 優先権主張番号	60/416, 294	(74) 代理人	100089705
(32) 優先日	平成14年10月4日 (2002.10.4)		弁理士 社本 一夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100076691
			弁理士 増井 忠次
		(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100080137
			弁理士 千葉 昭男
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 性的機能不全を処置するための組成物および方法

(57) 【要約】

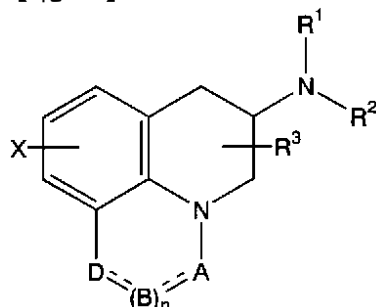
塩または結晶質塩を含み、その塩または結晶質塩が、人工甘味剤の酸と、三環式化合物とを含む医薬組成物が提供される。その塩を製造する方法；その結晶質塩を製造する方法；および、その塩またはその結晶質塩を使用して性的機能不全を処置する方法もまた提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

単位剤形中の医薬組成物であって、塩を含み、その塩が、人工甘味剤の酸と、式(1)：

【化 1】



10

〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、同一または異なり、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_5 アルケニル、 C_3-C_5 アルキニル、 C_3-C_5 シクロアルキル、 C_4-C_{10} シクロアルキル、フェニル置換された C_1-C_6 アルキル、 $-NR_1R_2$ であり、ここで、 R_1 および R_2 は、結合された窒素原子とともに環化されて、ピロリジイル、ピペリジニル、モルホニル、4-メチルピペラジニルまたはイミダゾリルを生じ；

X は、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_6 アルコキシ、シアノ、カルボキサミド、カルボキシル、 $(C_1-C_6$ アルコキシ)カルボニルであり；

A は、 CH 、 CH_2 、 CH -(ハロゲン)(ここで、ハロゲンは、 Cl 、 F 、 Br または I である)、 $CHCH_3$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C-SCH_3$ 、 $C=NH$ 、 $C-NH_2$ 、 $C-NHCH_3$ 、 $C-NHCOOCH_3$ 、 $C-NHCN$ 、 SO_2 、 N であり； 20

B は、 CH_2 、 CH 、 CH -(ハロゲン)(ここで、ハロゲンは、上記定義した通りである)、 $C=O$ 、 N 、 NH 、 $N-CH_3$ であり；

D は、 CH 、 CH_2 、 CH -(ハロゲン)(ここで、ハロゲンは、上記定義した通りである)、 $C=O$ 、 O 、 N 、 NH 、 $N-CH_3$ であり； n は、0または1であり、ここで、

【化 2】

.....

は、単結合または二重結合であるが、ただし：

(1) n が0であり、

A が、 CH_2 、 CH -(ハロゲン)(ここで、ハロゲンは、上記定義した通りである)、 $CHCH_3$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C=NH$ 、 SO_2 である時； 30

D は、 CH_2 、 CH -(ハロゲン)(ここで、ハロゲンは、上記定義した通りである)、 $C=O$ 、 O 、 NH 、 $N-CH_3$ であり；

(2) n が0であり、

A が、 CH 、 $C-SCH_3$ 、 $C-NH_2$ 、 $C-NHCH_3$ 、 $C-NHCOOCH_3$ 、 $C-NHCN$ 、 N である時；

D は、 CH 、 N であり；

(3) n が1であり、

A が、 CH_2 、 CH -(ハロゲン)(ここで、ハロゲンは、上記定義した通りである)

、 $CHCH_3$ 、 $C=O$ 、 $C-S$ 、 $C=NH$ 、 SO_2 であり、

B が、 CH_2 、 CH -(ハロゲン)(ここで、ハロゲンは、上記定義した通りである)、 $C=O$ 、 NH 、 $N-CH_3$ である時； 40

D は、 CH_2 、 $C=O$ 、 O 、 NH 、 $N-CH_3$ であり；

(4) n が1であり、

A が、 CH 、 $C-SCH_3$ 、 $C-NH_2$ 、 $C-NHCH_3$ 、 $C-NHCOOCH_3$ 、 $C-NHCN$ 、 N であり、

B が、 CH 、 N である時；

D は、 CH_2 、 $C=O$ 、 O 、 NH 、 $N-CH_3$ であり；

(5) n が1であり、

A が、 CH_2 、 $CHCH_3$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C=NH$ 、 SO_2 であり、

B が、 CH 、 N である時；

D は、 CH 、 N である。]

50

で表される化合物とを含み；

その単位剤形が、約0.05mg乃至約8mg以下の式(1)で表される化合物を含む医薬組成物

【請求項2】

式(1)で表される化合物が、(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノリン-2(1H)-チオンである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

人工甘味剤が、シクラミン酸、サッカリン、アスパルテーム、

ネオテーム、アセサルフェーム、アリテームおよびそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項1または請求項2に記載の医薬組成物。

10

【請求項4】

塩が、結晶質塩であり、人工甘味剤が、シクラミン酸である、請求項1～3のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項5】

請求項4の結晶質塩を製造する方法であって、該方法が、式(1)で表される化合物、シクラミン酸、テトラヒドロフランおよびメタノールを含む溶液を形成し、その溶液から結晶質塩を形成させる工程を含む方法。

【請求項6】

式(1)で表される化合物とシクラミン酸とが、モル比約1:2～約2:1である、請求項5に記載の方法。

20

【請求項7】

被験者の性的機能不全を処置する薬剤を製造するための組成物の使用であり、該組成物が、請求項1～4のいずれかの塩を含む使用。

【請求項8】

性的欲求のあるヒトの性欲、性的関心または性行為を増進するための薬剤を製造するための組成物の使用であり、該組成物が請求項1～4のいずれかの塩を含む使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、2002年10月4日に出願された米国仮出願No. 60/416,294の利益を主張する

30

【技術分野】

【0002】

発明の背景

(1) 発明の分野

本発明は、三環式窒素含有化合物、すなわち、ヘテロ環式アミンおよびそれらの塩、とりわけ、前記化合物と、酸、すなわち、人工甘味剤との水溶性塩に関する。本化合物は、性的機能不全を処置し性的関心または性行為を増進するために風味マスク配合物を迅速に溶解させるのに適している。

【背景技術】

40

【0003】

(2) 関連技術の説明

US特許No. 5,273,975および国際出願公開パンフレットNo. W000/40226は、性的機能不全を処置するのに有用な化合物を開示している。これらの化合物は、以降に記載するように、式(1)で表される三環式窒素含有ヘテロ環式化合物である。

【0004】

US特許5,273,975は、また、前記化合物の塩類も記載している。塩は、好ましくは、塩化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、シクロヘキサンスルファミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸；および、アミンに対

50

イオンを生じさせるその他の薬学的に許容可能な酸から選択される酸の塩である。シクロヘキサンスルファミン酸は、人工甘味剤シクラメートの酸形である。しかし、式(I)で表される化合物とシクロヘキサンスルファミン酸との結晶は、開示されておらず、この参考文献は、化合物(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノリン-2(1H)-チオンまたはその塩も開示していない。US特許5,273,975に示されている有用な投薬範囲は、少なくとも1日当り10mg～約1200mgの化合物である。

【0005】

国際出願公開パンフレットNo. W0/40226は、式(I)で表される化合物およびそれらの塩であり、8mg未満、とりわけ、約0.2～約8mg/ヒト/用量、好ましくは、約0.5～約5mg/ヒト/用量、さらに好ましくは、約1～約3mg/ヒト/用量の投薬量で性的障害を処置するのに有効であることを開示している。この出願は、しかし、式(I)で表される化合物の迅速リリース配合物を提供していない。'226出願に開示されている塩は、酸と、式(I)で表される化合物との塩であり、ここで、酸は、好ましくは、メタンスルホン酸、塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (ここで、 n は、0～4である)および $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (ここで、 n は、上記定義した通りである)から選択される。開示されている酸は、いずれも、人工甘味剤ではない。

10

【0006】

国際出願W099/16442およびU.S.特許6,197,339B1は、(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン、すなわち、式(I)で表される化合物のマレイン酸塩を記載している。また、式(I)で表される化合物の結晶構造は、Heier et al.により論文(Heier, R.F., Dolak, L.A., Duncan, J.N., Hyslop, D.K., Lipton, M.F., Martin, I.J., Mauragis, M.A., Piercey, M.F., Nichols, N.F., Schreur, P.J., Smith, M.W., Moon, M.W. (1997) Synthesis and biological activities of (R)-5,6-dihydro-N,N-dimethyl-4H-imidazo[4,5,1-ij]quinolin-5-amine and its metabolites. J. Med. Chem. 40: 639-646)に記載されている。しかし、これらの参考文献は、式(I)で表される化合物と人工甘味剤との塩、式(I)で表される化合物と人口甘味剤との結晶質塩を開示しておらず、彼らは、治療有効用量8mg/日未満も開示していない。また、これらの参考文献は、化合物(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノリン-2(1H)-チオンまたはその塩も開示していない。

20

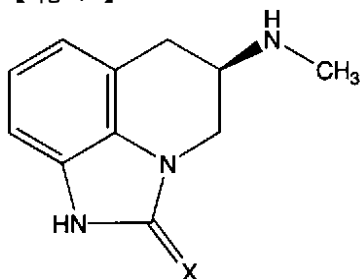
30

【0007】

国際出願公開パンフレットW002/062315は、式(I)で表される化合物；および、好ましい実施態様にて、式(II)：

【0008】

【化1】



40

【0009】

〔式中、Xは、OまたはSである。〕で表される化合物を記載している。この参考文献に記載された幾つかの実施態様は、式(II)で表される化合物と甘味剤との混合物を含み、甘味剤が、好ましくは、スクロース、マンニトールおよびプロピレングリコール、ナトリウムサッカリン、アセサルフェームK、ネオテームおよびアスパルテームから選択される。式(I)で表される化合物とサッカリン酸またはシクラミン酸との塩または結晶質塩を含め、式(I)で表される化合物と人工甘味剤との塩は、開示されておらず、式(I)で表される化

50

合物と人工甘味剤との結晶質塩も開示されていない。

【発明の開示】

【0010】

発明の簡単な説明

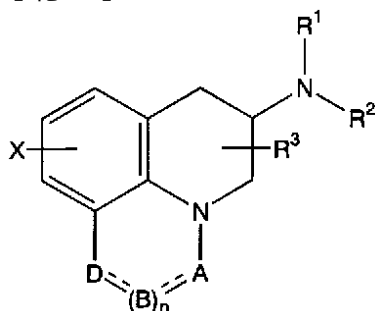
本発明に従えば、発明者らは、ここで、人工甘味剤と式(1)で表される三環式化合物とを含む塩を発見することに成功した。好ましい実施態様にて、塩は、形態にて、実質的に、結晶質である。塩は、性的機能不全の処置のために特に有用な速リリース配合物にて使用することができる。

【0011】

かくして、1つの実施態様にて、本発明は、塩を含み、その塩が、人工甘味剤と、式(1) 10

【0012】

【化2】



20

【0013】

〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、同一または異なり、-H、 C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_5 アルケニル、 C_3 - C_5 アルキニル、 C_3 - C_5 シクロアルキル、 C_4 - C_{10} シクロアルキル、フェニル置換された C_1 - C_6 アルキル、 $-NR_1R_2$ であり、ここで、 R_1 および R_2 は、結合された窒素原子とともに環化されて、ピロリジイル、ピペリジニル、モルホニル、4-メチルピペラジニルまたはイミダゾリルを生じ；

Xは、-H、 C_1 - C_6 アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、 C_1 - C_6 アルコキシ、シアノ、カルボキサミド、カルボキシル、(C_1 - C_6 アルコキシ)カルボニルであり； 30

Aは、CH、 CH_2 、CH-(ハロゲン)(ここで、ハロゲンは、Cl、F、BrまたはIである)、 $CHCH_3$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C-SCH_3$ 、 $C=NH$ 、 $C-NH_2$ 、 $C-NHCH_3$ 、 $C-NHCOOCH_3$ 、 $C-NHCN$ 、 SO_2 、Nであり；

Bは、 CH_2 、CH、CH-(ハロゲン)(ここで、ハロゲンは、上記定義した通りである)、 $C=O$ 、N、NH、 $N-CH_3$ であり；

Dは、CH、 CH_2 、CH-(ハロゲン)(ここで、ハロゲンは、上記定義した通りである)、 $C=O$ 、O、N、NH、 $N-CH_3$ であり；nは、0または1であり、ここで、

【0014】

【化3】

.....

【0015】

は、単結合または二重結合であるが、ただし：

(1) nが0であり、

Aが、 CH_2 、CH-(ハロゲン)(ここで、ハロゲンは、上記定義した通りである)、 $CHCH_3$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $C=NH$ 、 SO_2 である時；

Dは、 CH_2 、CH-(ハロゲン)(ここで、ハロゲンは、上記定義した通りである)、 $C=O$ 、O、N、H、 $N-CH_3$ であり；

(2) nが0であり、

Aが、CH、 $C-SCH_3$ 、 $C-NH_2$ 、 $C-NHCH_3$ 、 $C-NHCOOH_3$ 、 $C-NHCN$ 、Nである時；

Dは、CH、Nであり；

(3) nが1であり、

40

50

Aが、 CH_2 、 CH -(ハロゲン)(ここで、ハロゲンは、上記定義した通りである)、 CHCH_3 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}-\text{S}$ 、 $\text{C}=\text{NH}$ 、 SO_2 であり、

Bが、 CH_2 、 CH -(ハロゲン)(ここで、ハロゲンは、上記定義した通りである)、 $\text{C}=\text{O}$ 、 NH 、 $\text{N}-\text{CH}_3$ である時；

Dは、 CH_2 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 O 、 NH 、 $\text{N}-\text{CH}_3$ であり；

(4) nが1であり、

Aが、 CH 、 $\text{C}-\text{SCH}_3$ 、 $\text{C}-\text{NH}_2$ 、 $\text{C}-\text{NHCH}_3$ 、 $\text{C}-\text{NHCOOCH}_3$ 、 $\text{C}-\text{NHCN}$ 、 N であり、

Bが、 CH 、 N である時；

Dは、 CH_2 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 O 、 NH 、 $\text{N}-\text{CH}_3$ であり；

(5) nが1であり、

Aが、 CH_2 、 CHCH_3 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{S}$ 、 $\text{C}=\text{NH}$ 、 SO_2 であり、

Bが、 CH 、 N である時；

Dは、 CH 、 N である。]

で表される化合物を含む医薬組成物を含む。

【0016】

ある種の実施態様にて、組成物は、人工甘味剤と、式(1)で表される化合物とを含む塩である。好ましい実施態様にて、化合物は、(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノリン-2(1H)-チオンである。人工甘味剤は、化合物と合わせて、塩を形成することのできるいずれの人工甘味剤であってもよく、好ましくは、サッカリン酸およびシクラミン酸からなる群より選択される。

【0017】

もう1つの実施態様にて、組成物は、結晶質塩を含み、その結晶質塩は、人工甘味剤の酸と式(1)で表される化合物とを含む。好ましくは、化合物は、(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノリン-2(1H)-チオンである。結晶質塩の人工甘味剤の酸は、好ましくは、シクラミン酸である。

【0018】

もう1つの実施態様にて、組成物は、塩を含み、その塩は、人工甘味剤と、式(1)で表される化合物とを含み、その組成物は、性的治療に有効な量および性的に有用な有効量約0.2~約8mg/ヒト/用量を有する。もう1つの実施態様にて、本発明の組成物は、経口環境中に置かれた時、迅速に崩壊する。組成物は、それによって、受容者に嗜好性または感覚受容可能な速溶性の薬剤を提供する。

【0019】

1つの実施態様にて、組成物は、結晶質塩と薬学的に許容可能な賦形剤とを含む剤形中にある。剤形は、経口投与される。剤形は、口内投与の際に迅速に崩壊するものの、許容可能な感覚受容可能性を有する。剤形は、好ましくは、飲料水またはその他の液体の必要なしでも口内で崩壊し、投与後約10分~約8時間以内に治療学的興味深いまたは高い効果の効果を生ずる。

【0020】

本発明により、本明細書に記載する塩を製造する方法もまた提供される。また、本発明は、結晶質塩形を製造する方法も提供する。後者の方法は、式(1)で表される化合物と人工甘味剤の酸とを有機溶剤に溶解させて溶液を形成し、この溶液から結晶質塩形を沈殿させる工程を含む。人工甘味剤は、好ましくは、シクラミン酸であり、有機溶剤は、好ましくは、テトラヒドロフランとメタノールとの混合物である。さらなる実施態様にて、これら剤形を製造する方法と同様に、本発明の塩または結晶質塩を1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤との組み合わせで含む本発明の剤形も提供される。

【0021】

また、本発明の方法により、性的機能不全を処置するためおよび性欲、性的関心または性行為を増進するための本発明の組成物の使用方法も提供される。この実施態様にて、本発明の剤形の治療学的に有効な量の塩、好ましくは、結晶質塩を口腔内に置く。剤形の口腔内の液体との相互作用が、剤形の迅速な崩壊を導き、迅速な吸収、したがって、治療学

10

20

30

40

50

的または刺激的作用を導く。

【0022】

本発明の用途のさらなる領域は、以降に示す詳細な説明により明らかとなるであろう。詳細な説明および実施例は、本発明の好ましい実施態様を示すが、単なる例示目的のためであり、本発明の範囲を限定する意図はない。

【0023】

発明の詳細な説明

本発明は、塩を含み、その塩が、式(1)で表される化合物と、人工甘味剤である水溶性の酸とを含む組成物を提供する。本発明の塩は、高い水溶解度を有し、許容可能な味を有し、かくして、男女における性的機能不全、性的行為の刺激および性的要求、性的関心および性行為の高まりにて有用な速開始医薬組成物を提供する。組成物は、口腔環境に置かれた時、迅速に溶解し、それによって、迅速に吸収される速溶解性の薬剤を提供する。

10

【0024】

本発明の組成物は、約8mg未満の用量、特に、約0.2～約8mg/ヒト/用量、好ましくは、約0.5～約5mg/ヒト/用量、さらに好ましくは、約1～約3mg/ヒト/用量で、性的機能不全を処置するのに効果的である。本明細書で使用する場合、投薬量は、塩または化合物を含む組成物の量ではなく医薬化合物の量を称す。例えば、“8mg”の投薬量は、酸および化合物を含む塩8mgではなく、化合物8mgの投薬を意味する。

【0025】

式(1)を含む塩のアニオンを提供する人工甘味剤酸は、式(1)で表される化合物の味をマスキし、それによって、化合物の嫌な味を避けるために、錠剤またはカプセルで式(1)で表される化合物を投与する必要性を回避することができる。本発明のさらなる利点は、薬学的な効果に要求される低い投薬量が薬剤の望ましくない副作用を低下させることである。本発明のなもう1つの利点は、剤形の迅速な溶解が投与に続く作用の迅速な開始、例えば、口腔内においた後の剤形の迅速な溶解を生ずることである。

20

【0026】

組成物の迅速な溶解とは、本明細書にて、治療学的に有効な量または性的刺激に有効な量の医薬化合物の口腔内にての組成物および液体剤形間の接触約4分以内での溶解と定義する。

【0027】

本発明の投与は、好ましくは、ヒト被験者への組成物の投与を含むが、投与は、また、ヒトでない哺乳動物であってもよい。ヒトでない哺乳動物としては、(例えば、馬、牛、ブタ、羊および遺伝子導入マウスが挙げらるが、これらに限定するものではない)市販の動物；および、外来種の動物、例えば、動物園の動物、(例えば、馬および犬が挙げられるが、これらに限定するものではない)運動用の動物；および、(例えば、犬および猫があげられるが、これらに限定するものではない)ペット動物が挙げられる。

30

【0028】

本明細書で使用する場合、“治療学的に有効な量”は、性的機能不全を体験する被験者の性欲、性的関心または性的行為を改善するために十分な量である。このような性欲、性的関心または性的行為は、オルガスム、射精、自慰および/または性的前戯を伴ってもよいが伴わないいずれの性交に関する。“性的刺激有効量”は、被験者が性的機能不全状態を有しても有さずともよい被験者における性的欲求、性的関心または性行為を改善するために十分な量である。本明細書で“許容可能な感覚刺激性”を有する剤形は、投与の際に、大半の被験者によって五感によっていらいだちを感じることなく、または、不快でもない感覚を生ずる。好ましい実施態様にて、投与は、口内に治療剤の1回投与を生ずる量であり、これは、大半の被験者により、五感によっていらいだちを感じることなく、または、不快でもない感覚を生ずる味、匂い、および/または、口感を与える。

40

【0029】

好ましい実施態様にて、本発明は、人工甘味剤と式(1)で表される化合物とを含む塩を含む。好ましくは、化合物は、(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,

50

j]-キノリン-2(1H)-チオンである。人工甘味剤は、好ましくは、シクラメート、サッカリネート、アスパルテーム、ネオテーム、アセサルフェーム、アリテームおよびそれらの組み合わせからなる群より選択される。さらに好ましくは、人工甘味剤は、サッカリネートまたはシクラメートである。本発明の塩は、人工甘味剤酸の負に帯電した形とほぼ当モル量の医薬化合物の正に帯電した形を合わせること的理解すべきである。しかし、幾つかの実施態様にて、人工甘味剤対化合物のモル比は、多かれ少なかれ1:1であるゆえに、化合物の遊離塩基形が、塩と共存し、剤形の味を調節する。

【0030】

もう1つの好ましい実施態様にて、本発明は、結晶質の塩を含み、その塩が、人工甘味剤と式(I)で表される化合物とを含む。好ましくは、結晶質塩は、(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノリン-2(1H)-チオンのシクラミン酸塩である。

10

【0031】

好ましい実施態様にて、塩の量は、有意な副作用を生ずる量よりも低い。本発明にて、10mgより低い式(I)で表される化合物の投薬量は、有意な副作用を導かない。好ましくは、式(I)で表される化合物の塩の剤形は、10mgより低く、さらに好ましくは、約8mg以下である。

【0032】

本発明の化合物は、好ましくは、単位用量を含有する医薬組成物である。単位用量または単位剤形により、活性な化合物が医薬組成物中にはっきりと識別される公知の量にて存在する。このような単位用量は、性的障害の状態を治療するかまたは性的行為を改善するのに有効である。本発明の医薬組成物は、単位剤形にて、約0.05mg~約8mgの式(I)で表される化合物の量を含み、好ましくは、約0.1~約3mgの式(I)で表される化合物の量、さらに好ましくは、約0.25mg~約1mgの式(I)で表される化合物の量を含む。

20

【0033】

性的障害を治療するか性的関心または性的行為を改善または増進するのに有用な式(I)で表される化合物の正確な投薬量は、当業者であれば容易に決定しうるように、投与ルート、使用される個々の化合物、治療される個々の状態、治療される状態の重度、個々の患者の年齢、体重、一般的な身体的状態等に依存するであろう。

【0034】

本発明は、幾つかの実施態様にて、経口投与のための剤形、例えば、錠剤およびカプセルを含む。当分野で公知のいずれの方法も、これらの剤形を調製するために使用することができる。このような剤形は、本発明の塩または結晶質塩以外に、当分野公知の1つ以上の成分を含むことができる。さらなる成分は、天然のポリマー(例えば、蛋白質または澱粉)、改質された天然のポリマー(例えば、ゼラチン)、食用油および糖が挙げられるが、これらに限定するものではない。

30

【0035】

本発明の組成物は、好ましくは、経口投与に適した剤形、例えば：
口粘膜を介して治療剤の吸収を許すものを含め頬および舌下錠剤；
かむことの可能な(chewable)錠剤；
迅速に崩壊する経口剤形、例えば、速溶錠剤；
治療剤の口咽頭吸収を許すものを含めロゼンジおよび香錠；
ブレスフレッシュナー、例えば、ブレス-ミント；
チューインガムおよびチューングキャンディー；
アイスキャンデーおよびポプシクル；
食品添加物、例えば、プロス、ブイヨンキューブおよび顆粒、プリン、ゼリーおよびスプレッド；
キャンディーおよびチョコレート；
歯根膜ゲル(periodontal gells)；
マウスウォッシュ；
経口および鼻腔ドロップおよびスプレー；

40

50

エアロゾルまたは吸入剤のような吸入に適合した剤形；
 エリキシル、溶液、懸濁液およびその他の経口投与される液体剤形；
 経口投与する前に水に溶解または分散するための粉末、顆粒および錠剤；および、
 発泡性錠剤および顆粒；

剤形にて投与される。

【0036】

本発明の速溶配合物は、幾つかの態様にて、1つ以上のさらなる薬学的に許容可能な賦形剤、例えば、湿潤剤、水溶性滑剤、水不溶性滑剤、崩壊剤、グライダント(glidants)、甘味剤、風味剤、発泡剤および着色剤を含有する。このようなさらなる成分は、剤形のその他の成分と物理的かつ化学的に相容性である。速溶医薬組成物に適した賦形剤は、当分野周知である。本発明の好ましい実施態様は、(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノリン-2(1H)-チオンのシクラメート塩の結晶と少なくとも1つの賦形剤とを含む成形用混合物を含む。速溶配合物およびこのような配合物を調製するための方法の例は、以下、個々に列挙する特許および刊行物に、独立に、開示されている。

10

【0037】

Heinemann et al.に対するU.S. 特許No. 3,885,026

Knitsch et al.に対するU.S.特許No. 4,134,943

Gregory et al.に対するU.S.特許No. 4,305,502

Gregory et al.に対するU.S.特許No. 4,371,516

Michaelsonに対するU.S.特許No. 4,414,198

20

Fuiszに対するU.S.特許No. 4,855,326

Blank et al.に対するU.S.特許No. 4,946,684

McCartyに対するU.S.特許No. 5,073,374

Wheling et al.に対するU.S.特許No. 5,178,878

Pebbley et al.に対するU.S.特許5,298,261

Juch et al.に対するU.S.特許No. 5,401,514

Coutel et al.に対するU.S.特許No. 5,417,985

Cousin et al.に対するU.S.特許No. 5,464,632

Masaki, et al.に対するU.S.特許No. 5,466,464

Van Scoikに対するU.S.特許No. 5,082,667

30

Makino et al.に対するU.S.特許No. 5,501,861

Wehling et al.に対するU.S.特許No. 5,503,846

Fuiszに対するU.S.特許No. 5,518,730

Mizumoto et al.に対するU.S.特許No. 5,576,014

Cherukuri et al.に対するU.S.特許No. 5,587,172

Allen et al.に対するU.S.特許No. 5,587,180

Alkire et al.に対するU.S.特許No. 5,607,697

Myers et al.に対するU.S.特許No. 5,622,719

Bogue & Myers.に対するU.S.特許No. 5,653,926

Bogue et al.に対するU.S.特許 No. 5,662,849

40

Myers et al.に対するU.S.特許No. 5,733,577

Roser et al.に対するU.S.特許No. 5,762,961

Allen et al.に対するU.S.特許No. 5,807,576

Nakamichi et al.に対するU.S.特許No. 5,837,285

Misra et al.に対するU.S. Patent No. 5,869,098

Gowanに対するU.S.特許No. 5,876,759

Eoga et al.に対するU.S.特許No. 5,939,091

Ohno et al.に対するU.S.特許No. 5,958,453

Remon et al.に対するU.S.特許No. 6,010,719

Khankari et al.に対するU.S.特許No. 6,024,981

50

速溶錠剤を配合するためのアプローチは、上記列挙した特許の幾つかを含め、Chang et al. により、Pharmaceutical Technology, June 2000, pp. 52-58に要約されている。

【0038】

本発明の賦形剤は、好ましくは、1つ以上の薬学的に許容可能な炭水化物を含む。炭水化物は、天然および改質セルロース、例えば、微結晶質セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびナトリウムカルボキシメチルセルロース；天然および改質澱粉、例えば、トウモロコシ澱粉、プレゼラチン化した澱粉(pregelatinized starch)およびナトリウム澱粉グリコレート；および、糖および糖アルコールを含め6個までのサッカライド単位を含むモノ-、ジ-およびオリゴサッカライド、例えば、エリスリトール、グルコース、ラクトース、マルチトール、マルトース、マンニトール、ソルビトール、スクロースおよびキシリトールから選択される。担体系中に実質的に存在する少なくとも1つの炭水化物は、糖および糖アルコールから選択されることが好ましく、口内で迅速な溶解を示すものがさらに好ましく、迅速な溶解を示しかつ甘味を生ずるのが最も好ましい。好ましくは、本発明のサッカライドは、単糖類または二糖類であり、好ましくは、高度の成形適性を有する糖および糖アルコール、例えば、マルチトール、マルトースおよびソルビトールから選択され；特に、顆粒形とは反対に微細粒子である時、低い成形適性を有する

10

糖および糖アルコール、例えば、グルコース、ラクトース、マンニトール、スクロースおよびキシリトールから選択される。

20

【0039】

本発明の好ましい実施態様の炭水化物は、本発明の速溶配合物中に配合物の合計量の約20重量%～約95重量%存在する。好ましくは、炭水化物は、配合物の少なくとも約50%(w/w)を占める。

【0040】

薬学的に許容可能な湿潤剤は、本発明の速溶配合物のある種の実施態様にて含ませることができる。湿潤剤の例としては、界面活性剤、親水性ポリマーおよびある種の粘土の個々または組み合わせが挙げられるが、これらに限定するものではない。薬学的に許容可能な界面活性剤の例としては、第4級アンモニウム化合物、例えば、ベンズアルコニウムクロライド、ベンズエトニウムクロライドおよびセチルピリジニウムクロライドおよびジオクチルナトリウムスルホスクシネート；ポリエチレンアルキルフェニルエーテル、例えば、ノノキシノール9、ノノキシノール10およびオクトニノール9、ポロキサマー(ポリオキシエチレンおよびポリオキシプロピレンブロックコポリマー)；ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド；オイル、例えば、ポリオキシエチレン(8)、カプリル/カプリックモノ-およびジグリセリド、ポリオキシエチレン(35)ヒマシ油およびポリオキシエチレン(40)水素化されたヒマシ油；ポリオキシエチレンアルキルエーテル、例えば、ポリオキシエチレン(20)セトステア릴エーテル；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、例えば、ポリオキシエチレン(40)ステアレート；ポリオキシエチレンソルビタンエステル、例えば、ポリソルベート20およびポリソルベート80；プロピレングリコール脂肪酸エステル、例えば、プロピレングリコールラウレート、ナトリウムラウリルサルフェート；脂肪酸およびその塩、例えば、オレイン酸、ナトリウムオレエートおよびトリエタノールアミンオレエート；グリセリル脂肪酸エステル、例えば、グリセリルモノステアレート；ソルビタンエステル、例えば、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、チロキサポール；および、それらの混合物が挙げられるが、これらに限定するものではない。好ましくは、湿潤剤は、ナトリウムラウリルサルフェートである。本発明の配合物中には、1つ以上の湿潤剤が、配合物の合計量の約0.05%～約5%(w/w)存在するのがよい。

30

40

【0041】

本発明のある種の実施態様にて、薬学的に許容可能な水溶性滑剤もまた存在してもよい。滑剤の例としては、ホウ酸、ナトリウムベンゾエート、ナトリウムアセテート、ナトリ

50

ウムフマレート、塩化ナトリウム、DL-ロイシン、ポリエチレングリコール(例えば、CarbowaxTM 4000およびcarbowaxTM 6000)、ナトリウムオレエートおよびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定するものではない。好ましい実施態様にて、1つ以上の水溶性滑剤は、配合物の合計量の約0.05%~約5%(w/w)存在する。

【0042】

本発明のある種の実施態様にて、1つ以上の薬学的に許容可能な崩壊剤もまた存在してもよい。崩壊剤の例としては、澱粉；ナトリウム澱粉グリコレート；粘土、例えば、VeegumTM HV；セルロース、例えば、精製したセルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース；クロスカルメロースナトリウム；アルギネート；プレゼラチン化したトウモロコシ澱粉、例えば、NationalTM 1551およびNationalTM 1550；クロスポピドン；ガム、例えば、アガー、グアー、イナゴマメ、カラヤ、ペクチンおよびトラガカンスガム；および、それらの混合物が挙げられるが、これらに限定するものではない。好ましくは、崩壊剤は、クロスカルメロースナトリウム、ナトリウム澱粉グリコレートおよびそれらの混合物から選択される。1つ以上の崩壊剤は、本発明の配合物中に、配合物の合計量の約0.5%~約7.5%(w/w)存在するのがよい。

【0043】

本発明のある種の実施態様は、崩壊剤としておよび/または本発明の速溶配合物の感覚受容性を高めるために、1つ以上の薬学的に許容可能な発泡性の塩を含む。

【0044】

本発明のある種の実施態様は、1つ以上の薬学的に許容可能なグライダント(glidant)を含む。グライダントの例としては、二酸化ケイ素製品、例えば、フュームドシリカ(例えば、Cabot Corp. のCab-O-SilTMおよびDegussaのAerosilTM)が挙げられるが、これらに限定するものではない。

【0045】

本発明のある種の実施態様にて、薬学的に許容可能な天然または人工甘味剤もまた(塩の人工甘味剤以外に)含まれてもよい。このような甘味剤の例としてはスクロース、マンニトール、プロピレングリコール、ナトリウムサッカリネート、アセサルフェームK、ネオテームおよびアスパルテームが挙げられるが、これらに限定するものではない。風味剤もまた幾つかの実施態様にて使用することができる。薬学的に許容可能な風味剤の例としては、ペパーミント、スペアミント、ブドウ、チェリー、イチゴおよびレモンが挙げられるが、これらに限定するものではない。

【0046】

好ましい実施態様にて、配合物は、経口速溶性の錠剤または経口速溶性のシートである。錠剤は、いずれの適当な寸法を有してもよい。錠剤は、好ましくは、径または長軸が8mm~12mmであり、いずれの形状、例えば、円形、長円形、長方形、回転楕円形または多角形を有してもよい。本発明の錠剤は、1つまたは両側にエッチングまたは組み合わせ文字(monograms)を有してもよい。また、錠剤は、単位用量セグメントに破断するのに便利なように刻み目を有するかまたはそのような手段を有するのがよいが、錠剤は、好ましくは、単一単位用量を供給する自蔵式剤形である。

【0047】

本発明の1つの実施態様にて、配合物は、迅速な水崩壊性の錠剤であって、結晶質塩を含み、その結晶質塩が、人工甘味剤、好ましくは、シクラメートと、式(I)で表される化合物、好ましくは、(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノリン-2(1H)-チオンとを含み、U.S.特許No. 4,414,198に実質的に開示されているように、錠剤を水中に置いた時に、反応してアルギン酸塩と炭酸とを形成する量比で、アルギン酸と水溶性の金属炭酸塩との未反応均質混合物を含む崩壊系をそれら塩内に分布させた錠剤である。

【0048】

本発明のもう1つの実施態様にて、配合物は、容易に水溶性の物質、例として、糖、例

10

20

30

40

50

例えば、スクロース、フラクトース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、ラク
トースまたはマルトース；および/または、セルロース系物質、例として、メチルセルロ
ース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、
カルボキシメチルセルロースアルカリ金属塩；および、人工甘味剤と、式(1)で表される
化合物、好ましくは、(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノ
リン-2(1H)-チオンを含む塩の紡糸された繊維の綿菓子様塊を含む。好ましくは、人工甘
味剤は、シクラメートおよびサッカリンからなる群より選択される。好ましくは、塩は、
U.S.特許No. 4,855,326に実質的に開示されているように、紡糸された繊維の塊に分布ま
たは均質混合される。

【0049】

本発明は、式(1)で表される化合物と人工甘味剤とを含む塩の剤形を製造するための方
法を含む。この方法に従えば、式(1)で表される化合物と人工甘味剤の酸とは、両方とも
、有機溶剤に溶解される。続いて、溶剤が除去される。溶剤は、化合物と甘味剤との両方
を可溶化しうる溶剤であればいずれの溶剤であってもよく、好ましくは、薬学的に許容可
能な溶剤である。除去は、好ましくは、溶剤を蒸発させ、および/または、溶液から自然
に沈殿させる工程を含む。後者の場合、溶剤は、有機化学分野の当業者に周知の標準的な
処理法、好ましくは、濾過によって沈殿から分離される。

【0050】

沈殿される物質は、結晶質形であるのがよい。ある種の実施態様にて、結晶質形の物質
は、シクラミン酸と式(1)で表される化合物とを含む塩が製造される時、形成される。こ
の方法に従えば、有機溶剤テトラヒドロフランとメタノールとを含む溶剤混合物を調製し
、式(1)で表される化合物に加え、それによって、化合物を溶解させる。溶剤混合物には
、シクラミン酸も加えられ、それによって、シクロラミン酸と式(1)で表される化合物と
を含む溶液を形成する。シクラミン酸対式(1)で表される化合物の溶剤混合物中における
モル比は、約1:5~約5:1であり、好ましくは、約1:2~約2:1であり、さらに好ましく
は、約1:1.4~約1.4:1である。シクラミン酸と式(1)で表される化合物とを含む塩を含
む結晶は、ついで、周囲温度で攪拌しつつ、溶液から形成させる。これら結晶は、当分野
周知の方法、例えば、濾過によって有機溶剤から分離することができる。結晶質のシクラ
メート塩を含む式(1)で表される化合物としては、(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4
H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノリン-2(1H)-チオンを実例として挙げる事ができる。

【0051】

対照的に、ガラス状の固体は、式(1)で表される化合物のサッカリン塩を製造する時に
、形成される。この方法に従えば、テトラヒドロフランとメタノールとの溶剤混合物を調
製し、式(1)で表される化合物に加え、それによって、化合物を溶解させる。サッカリン
も、また、化合物の量とほぼ当モル量、溶剤混合物に加える。溶剤は、ロータリーエバポ
レータによって除去することができ、それによって、ガラス状の固体を生ずる。サッカリ
ンのガラス状固体非晶質塩を形成する式(1)で表される化合物としては、(R)-5,6-ジヒド
ロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノリン-2(1H)-チオンを実例として挙げる
ことができる。

【0052】

本発明の塩または結晶質塩と少なくとも1つの賦形剤とを含む成形用混合物を含む実施
態様にて、混合物は、好ましくは、当業者周知の技術を使用して、固体剤形、例えば、錠
剤、ロゼンジまたはウエハーに成形される。詳細な実施態様にて、本発明の塩を含む錠剤
は、その塩と、容易に水溶性の結晶質または粉末固体、好ましくは、甘味を有する固体、
例えば、スクロース、ラクトース、グルコース、フラクトース、キシリトール、ソルビト
ールまたはマンニトールとの混合物を、適量の水、典型的には、固体成分の約1重量%~約
10重量%と混練することによって調製される。湿潤混練した混合物は、ついで、造形し、
圧縮し、乾燥させると、U.S.特許 5,837,285に実質的に開示されているように、固体錠剤
を形成する。

【0053】

ある種の実施態様にて、本発明の塩および結晶質塩は、性的行為の前または間にその必要のあるヒトに塩の剤形を投与することによって使用される。好ましい実施態様にて、男性または女性の個人は、口にて剤形を受容すると、その塩を口内の液体、例えば、唾液；または、外部からの供給液体、例えば、水、ソフトドリンク、ジュースまたはアルコール飲料と接触させることによってその塩を溶解させる。本発明の溶解された化合物は、ついで、標準生理学的ルート、例えば、えん下または口腔からの吸収によって吸収される。崩壊は、口内での機械的操作、例えば、噛むかまたは錠剤で吸い込むことによって促進させることができる。好ましくは、剤形は、舌下または頬に位置させ、好ましくは、唾液と接触させることによって溶解させる。

【0054】

10

投与のタイミングおよび投薬量は、ユーザーまたは医療ケアの担当者によって決定される。好ましくは、本発明の剤形は、性的行為の前約10分～約8時間に投与される。本発明の剤形は、性的行為前約30～約60分に投与するのが好ましい。本発明の剤形は、性的行為前約30分に投与するのがさらに好ましい。性的行為とは、オルガスム、射精、自慰または性的前戯の有無にかかわらず、性交を含む。

【0055】

本発明の塩を製造する方法、その塩の物理的特性の分析研究は、以下に示す実施例にて例示する。

実施例1

本実施例は、(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノリン-2(1H)-チオンの結晶質シクラメート塩の形成を示す。 20

【0056】

64mgの(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノリン-2(1H)-チオンを4mlのバイアルに入れた。1mlのテトラヒドロフラン(THF)と1mlのメタノールとを加えると、曇った溶液を生じた。溶液を濾過すると、黄褐色の透明溶液を生じた。36mgのシクラミン酸を、ついで、溶液(すなわち、モル比約1:0.7(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノリン-2(1H)-チオン:シクラミン酸)に加えた。ついで、周囲温度で攪拌すると、結晶が形成された。(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノリン-2(1H)-チオンシクラメートの結晶を濾過により収集した。合計57mg(約76%収率)。

30

【0057】

実施例2

本実施例は、(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノリン-2(1H)-チオンサッカリネートのガラス状固体サッカリン塩の製造を示す。

【0058】

61mgの(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノリン-2(1H)-チオンを20ml丸底フラスコ内の2mlのメタノールと1mlのTHFに溶解させた。ついで、溶液に、50mgのサッカリンを加えた。ロータリーエバポレータの助けを借りて蒸発により溶剤を除去すると、ガラス状の固体を生じた。この物質を、アセトニトリル、アセトンまたはTHFから結晶化をさらに試みたが、結晶を形成させることができなかった。

40

【0059】

実施例3

本実施例は、(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノリン-2(1H)-チオンの結晶質シクラメート塩およびマレエート塩の物理的特性を示す。

【0060】

図1は、実施例1にて製造した結晶質シクラメート塩とそれに匹敵しうるほどに製造したマレエート塩との示差走査熱量軌跡を示す。軌跡は、両物質が、比較的高融点、シクラメート塩について約175、マレエート塩について約210を有することを示す。また、曲線の鋭敏性は、両物質が実質的に純粋かつ実質的に結晶質であることを示唆する。

50

【 0 0 6 1 】

図2は、シクラメート塩およびマレエート塩の粉末x-線回折パターンを示す。x-線回折プロファイルは、当業者周知の標準技術によって得られた。ピークの鋭敏性および高さは、両物質が結晶質であることを示す。

【 0 0 6 2 】

表1は、実施例1に記載した(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノリン-2(1H)-チオンのシクラメート塩の結晶について分析結果を示す。サッカリネート塩から得られる物質が非晶質であるので、比較可能な研究は、行えなかった。

【 0 0 6 3 】

【表 1】

10

表 1

検定	計算値	結果 t
炭素	51.23	51.17
水素	6.58	6.66
窒素	14.06	13.93
IR スペクトル		構造を支持
NMR		構造を支持
HPLC		99.72%
ROI		0.60%

20

【 0 0 6 4 】

30

上記方法および組成物にて本発明の範囲を逸脱することなく種々の変更がなされうるので、上記記載に含まれる全ての事項は、例と解釈すべきで、何等限定する意味に解釈することを意図しない。

【 0 0 6 5 】

本明細書に列挙した全ての参考文献は、それらの全体を参考とすることによって本明細書に組み込む。本明細書における参考文献の考察は、それらの著者によってなされた主張を単に要約するものであって、いずれの参照も特許性に関して従来技術を構成するだけのものである。出願人は、列挙した参照の正確性および妥当性にチャレンジする権利を保有する。

【図面の簡単な説明】

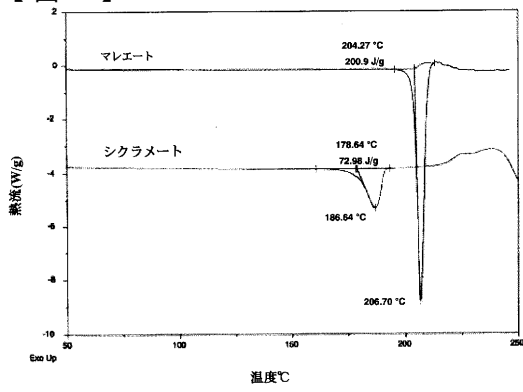
40

【 0 0 6 6 】

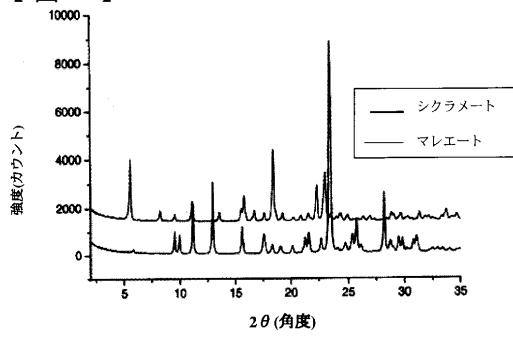
【図 1】図1は、(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノリン-2(1H)-チオンのマレイン酸(“マレエート”とラベルした)およびシクラミン酸(“シクラメート”とラベルした)結晶質塩についての示差走査熱量軌跡を示す。

【図 2】図2は、(R)-5,6-ジヒドロ-5-(メチルアミノ)-4H-イミダゾ[4,5-i,j]-キノリン-2(1H)-チオンのマレイン酸(“マレエート”とラベルした)およびシクラミン酸(“シクラメート”とラベルした)結晶質塩の粉末x-線回折パターンを示す。

【図 1】



【図 2】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/31656
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/44; C07D 455/06, 455/08, 471/04 US CL : 514/291, 292, 293, 294; 546/81, 82, 83, 84, 95, 96 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. : 514/291, 292, 293, 294; 546/81, 82, 83, 84, 95, 96 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) East, STN: Registry, Chemical Abstracts, USPatFull		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6,602,868 A (MCBRINN et al) 5 August 2003 (05.08.2003), claims.	1-8
Y	US 6,586,595 A (WUTS) 1 July 2003 (01.07.2003), claims.	1-8
Y	US 6,455,564 A (MEGLASSON et al) 24 September 2002 (24.09.2002), claims.	1-8
Y	US 6,448,258 A (MCCALL et al) 10 September 2002 (10.09.2002), claims.	1-8
Y	US 5,652,245 A (ROMERO) 29 July 1997 (29.07.1997), claims.	1-8
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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	"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 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	
Date of the actual completion of the international search 04 March 2004 (04.03.2004)		Date of mailing of the international search report 27 AUG. 2004
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 D. Margaret Seaman <i>J. Whiffled</i> Telephone No. 703-308-1235

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
C 0 7 D 471/04 (2006.01) C 0 7 D 471/04 1 0 5 E

(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,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA ,ZM,ZW

(74)代理人 100096013
 弁理士 富田 博行

(74)代理人 100114904
 弁理士 小磯 貴子

(72)発明者 ホーリー, マイケル
 アメリカ合衆国ミシガン州 4 9 0 0 9, カラマズー, サニーウッド・ドライブ 2 0 1

(72)発明者 コントニー, マーク・ジェイ
 アメリカ合衆国イリノイ州 6 0 0 4 8, リバティヴィル, ハンティントン・レイクス・ドライブ
 2 3 4 3

(72)発明者 ハルステッド, ゴードン・ダブリュー
 アメリカ合衆国ミシガン州 4 9 0 9 7, スコッツ, サウス・トゥエンティナインス・ストリート
 1 0 3 9 7

F ターム(参考) 4C065 AA07 AA18 BB06 CC09 DD02 EE02 HH01 JJ07 KK01 LL04
 LL09 PP01 QQ09
 4C076 AA36 BB02 BB03 CC17 CC46 DD57E DD61E EE41E FF33 FF52
 GG14
 4C086 AA01 AA02 AA04 CB05 GA14 GA15 MA02 MA05 MA07 MA09
 MA10 MA52 NA02 NA06 NA09 ZA81