

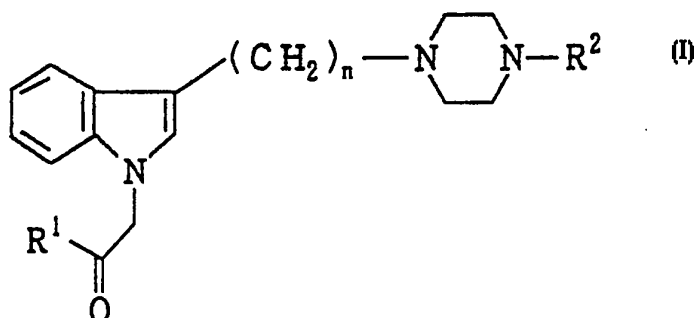


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 209/14 // A61K 31/40	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/14769 (43) 国際公開日 1994年7月7日 (07.07.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01845 (22) 国際出願日 1993年12月21日 (21. 12. 93) (30) 優先権データ 特願平4/340448 1992年12月21日 (21. 12. 92) JP 特願平5/44927 1993年3月5日 (05. 03. 93) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 池本知之 (IKEMOTO, Tomoyuki) [JP/JP] 堀口亜生代 (HORIGUCHI, Akiyo) [JP/JP] 川島 豊 (KAWASHIMA, Yutaka) [JP/JP] 畑山勝男 (HATAYAMA, Katsuo) [JP/JP] 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 北川富造 (KITAGAWA, Tomizo) 〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, CA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : N-SUBSTITUTED INDOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称 N-置換インドール誘導体



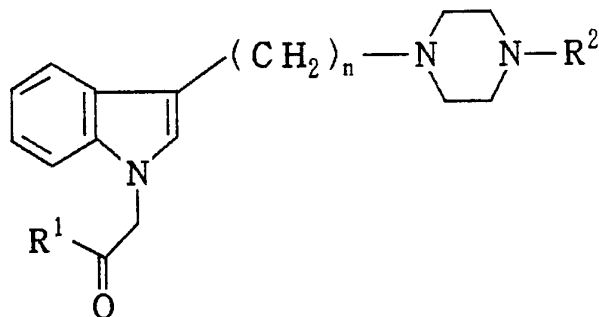
(57) Abstract

The object is to provide a compound having potent and persistent effects of lowering blood pressure and ameliorating urination disorder by blocking $\alpha 1$ -adrenergic receptor. An N-substituted indole derivative represented by general formula (I) and an acid-addition salt thereof, wherein R^1 represents alkyl, or phenyl which may be substituted by halogen, alkyl or alkoxy; R^2 represents phenyl which may be substituted by one or two groups selected from among halogen, alkyl, alkoxy and 1-piperidyl, or 2-pyridyl which may be substituted by one or two groups selected from among halogen, alkyl and alkoxy; and n represents an integer of 2 to 5.

(57) 要約

目的： $\alpha 1$ -アドレナリン受容体を遮断することにより、降圧作用および排尿障害改善作用を強力かつ持続的に有する化合物を提供する。

構成：式



(式中、 R^1 はアルキル基または「ハロゲン原子、アルキル基もしくはアルコキシ基」で置換されていてもよいフェニル基を示し、 R^2 は「ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基もしくは1-ピペリジル基」から選ばれる基の1もしくは2個で置換されていてもよいフェニル基または「ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基」から選ばれる基の1もしくは2個で置換されてもよい2-ピリジル基を示し、 n は2～5の整数を示す。)で表わされるN-置換インドール誘導体及びその酸付加塩。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	FI	フィンランド	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナファソ	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GE	ジョージア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
CA	カナダ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CF	中央アフリカ共和国	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダードトバゴ
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KE	ケニア	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェコスロヴァキア	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
CZ	チェコ共和国						

明 細 書

N-置換インドール誘導体

技術分野

本発明は、 $\alpha 1$ -アドレナリン受容体を遮断することにより降圧作用および排尿障害改善作用を有するN-置換インドール誘導体に関する。

背景技術

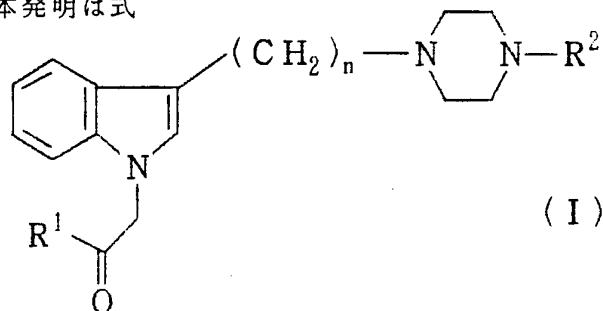
$\alpha 1$ -アドレナリン受容体遮断薬は、おもに、降圧薬として用いられており、心拍出量や、臓器還流量を減少させず、心機能低下例、腎機能低下例にも使用できることが特徴である。更に、近年、排尿障害の改善剤としても用いられている。降圧作用を有する化合物としては、プラゾシン、ドキサゾシン、ウラピジルなどが、排尿障害治療作用を有する化合物としては、プラゾシン、ウラピジルが知られているが、いずれも本発明の化合物とは基本的な構造が異なっている。

本発明の目的は、 $\alpha 1$ -アドレナリン受容体を遮断することにより、降圧作用および排尿障害改善作用を強力かつ持続的に示す化合物を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは前記課題を達成するために鋭意研究を進めた結果、ある種のN-置換インドール誘導体が $\alpha 1$ -アドレナリン受容体を遮断することにより強い降圧作用および排尿障害改善作用を有することを見だし、本発明を完成した。

すなわち、本発明は式



(式中、 R^1 は炭素原子数1～8個のアルキル基、フェニル基または「ハロゲン原子、炭素原子数1～4個のアルキル基もしくは炭素原子数1～4個のアルコキシ基」で置換されたフェニル基を示し、 R^2 はフェニル基、「ハロゲン原子、炭素原子数1～4個のアルキル基、炭素原子数1～4個のアルコキシ基及びピペリジノ基」から選ばれる基の1もしくは2個で置換されたフェニル基、2-ピリジル基

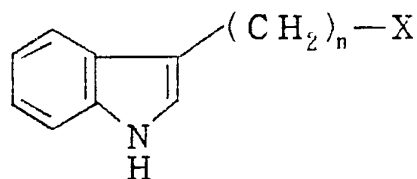
または「ハロゲン原子、炭素原子数 1 ～ 4 個のアルキル基及び炭素原子数 1 ～ 4 個のアルコキシ基」から選ばれる基の 1 もしくは 2 個で置換された 2-ピリジル基を示し、 n は 2 ～ 5 の整数を示す。) で表わされる N-置換インドール誘導体及びその酸付加塩である。

本発明においてアルキル基とは、直鎖状または分枝鎖状のものをいう。また、アルコキシ基とは、直鎖状または分枝鎖状のものをいう。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である。式 (1) の化合物の酸付加塩とは、無機酸又は有機酸が付加した塩を示す。この場合使用する無機酸又は有機酸には特に制限はないが、例えば塩酸、シュウ酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、蟻酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、フマル酸、コハク酸、酒石酸、アスコルビン酸、サリチル酸、乳酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸を挙げることができる。なお、 R^2 で定義されるフェニル基または 2-ピリジル基の置換基が 2 個である場合、当該置換基は同一であっても異なってもよい。

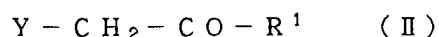
本発明においては、3-[2-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)エチル]-1-(2-オキソブチル)インドールが特に好ましい。

本発明の化合物は、例えば下記に示す方法に従って製造することができる。

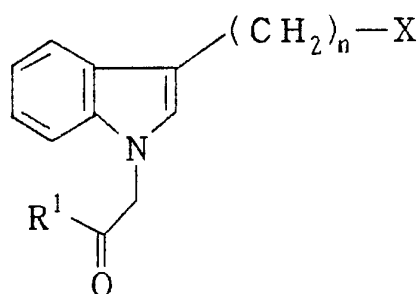
すなわち、まず、式



(式中、 n は前記と同意義であり、 X はハロゲン原子またはメタンスルホニルオキシ基を示す。) で表されるインドール誘導体と、式



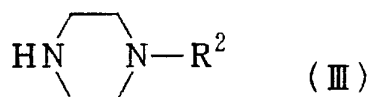
(式中、 Y はハロゲン原子またはメタンスルホニルオキシ基を示し、 R^1 は前記と同意義である。) で表される化合物を溶媒中、塩基 (例えば炭酸カリウム、トリエチルアミンなど) 存在下に反応させることにより、式



(式中、 R^1 、 n 及び X は前記と同意義である。) で表わされる化合物を得る。

ここで、溶媒としては、ニトリル系溶媒 (例えばアセトニトリルなど)、ハロゲン系溶媒 (例えばジクロロメタン、クロロホルムなど) などを用いることができる。反応温度は $0 \sim 100^\circ\text{C}$ であり、反応時間は 10 分間～48 時間である。

次に、上記で得た化合物と、式



(式中、 R^2 は前記と同意義である。) で表わされる化合物を溶媒中、塩基 (例えば炭酸カリウム、トリエチルアミンなど) 存在下に反応させることにより本発明の式 (I) の化合物を得ることができる。

ここで、溶媒としては、ニトリル系溶媒 (例えばアセトニトリルなど)、ハロゲン系溶媒 (例えばジクロロメタン、クロロホルムなど) などを用いることができる。反応温度は $0 \sim 100^\circ\text{C}$ であり、反応時間は 10 分間～48 時間である。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

(実施例 1)

3-[2-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)エチル]-1-(2-オキソブチル)インドール (化合物 1) の製造

(1) 3-(2-ブロモエチル)インドール 3.00 g と 1-ブロモ-2-ブタノン 2.22 g をアセトニトリル 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.85 g を加え 4 時間加熱還流した。減圧下反応液の溶媒を留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥し濾過後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (展開溶媒: ヘキサン

: 酢酸エチル = 12 : 1 ~ 10 : 1)、3-(2-ブロモエチル)-1-(2-オキソブチル) インドール 3.03 g を得た。

(2) (1) で得られた 3-(2-ブロモエチル)-1-(2-オキソブチル) インドール 3.02 g と 2-メトキシフェニルピペラジン 2.50 g を、アセトニトリル 80 ml に溶解し、トリエチルアミン 1.32 g を加え 6 時間加熱還流した。反応液を減圧下溶媒留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 1）、得られた粗生成物を酢酸エチルより再結晶し標記化合物 3.10 g を得た。

m. p. 132 ~ 133 °C

(実施例 2)

3-[2-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニル)エチル]-1-(2-オキソブチル) インドール 二塩酸塩の製造

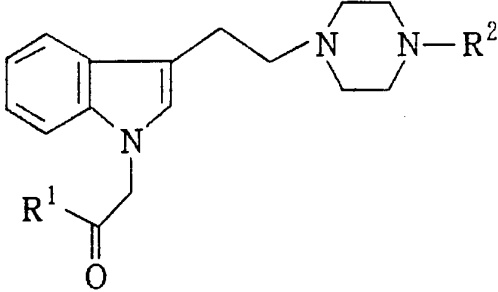
実施例 1 で得た化合物 1 90 mg をエタノール-エーテル混合液に溶解し、4 規定 塩化水素/酢酸エチル溶液を加え、析出物を濾取してエタノールで再結晶し、標記化合物 91 mg を得た。

m. p. 145 ~ 146 °C

(実施例 3 ~ 21)

実施例 1 (1) において、1-ブロモ-2-ブタノンの代わりに対応する式 (II) の化合物を用い、また、実施例 1 (2) において、2-メトキシフェニルピペラジンの代わりに対応する式 (III) の化合物を用い、実質的に実施例 1 と同様にして（必要に応じて実施例 2 と実質的に同様の操作も加え）、次の表 1 に示す化合物を得た。

表 1

				
実施例 番号	R ¹	R ²	塩	m. p. (°C)
3	エチル	6-メチル-2-ピリジル	—	126~128
4	エチル	2,3-ジメチルフェニル	塩酸塩	228~231△
5	エチル	3-フルオロフェニル	塩酸塩	196~198
6	エチル	2-ピペリジノフェニル	—	145~147
7	エチル	2,5-ジメトキシフェニル	二塩酸塩	159~162
8	エチル	4-フルオロフェニル	塩酸塩	186~189△
9	メチル	2-メトキシフェニル	—	186~188
10	メチル	2-メトキシフェニル	二塩酸塩	192~195
11	メチル	2,3-ジメチルフェニル	塩酸塩	217~220△
12	メチル	2-クロロフェニル	シュウ酸塩	106~108
13	メチル	2-イソプロピルフェニル	シュウ酸塩	186~188
14	プロピル	2-メトキシフェニル	—	149~151
15	i-プロピル	2-メトキシフェニル	二塩酸塩	189~192△
16	ブチル	2-メトキシフェニル	—	121~123
17	t-ブチル	2-メトキシフェニル	二塩酸塩	207~209△
18	i-ブチル	2-メトキシフェニル	—	105~106
19	フェニル	2-メトキシフェニル	二塩酸塩	174~177
20	3-メトキシフェニル	2-メトキシフェニル	二塩酸塩	157~159
21	4-クロロフェニル	2-メトキシフェニル	—	236~240△

注) △は分解したことを示す。

(試験例 1) [$\alpha 1$ -アドレナリン受容体結合試験]

$\alpha 1$ -アドレナリン受容体結合反応はGreengrassとBremner [Eur. J. Pharmacol., 第55巻, 第323ページ (1979年)] に記載の方法に準じて行った。

ラットを断頭し脳を摘出した後、30倍量の50 mM トリス-塩酸 (pH 7.4) でホモジェナイズした。これを1,000 × g で5分間遠心し、上清をさらに48,000 × g で20分間遠心し、沈渣を得た。沈渣を50 mM トリス-塩酸 (pH 7.4) に懸濁させ、再度48,000 × g で20分間遠心した。この沈渣を1.0 mg / ml プロテインとなるように、50 mM トリス-塩酸 (pH 7.4) に懸濁させ、 $\alpha 1$ -アドレナリン受容体標品とした。

受容体標品1.0 ml に0.6 nM [^3H] プラゾシンおよび種々濃度の検体を添加し、25℃で30分間反応させた。

反応終了後ガラスフィルター (Whatman GF/B) で急速濾過し、フィルターは3 ml の50 mM トリス-塩酸 (pH 7.4) で3回洗浄した。フィルター上の放射性は、液体シンチレーションカウンターにより測定した。

検体を添加しないときの放射性から、10 μM のプラゾシン存在下に得られる放射性を差し引き、これをコントロールの特異的結合とした。検体添加時に得られる放射性からコントロールに対する割合を求め、検体濃度に対してプロットした。コンピューターによるカーブフィッティングから各検体の50%阻害濃度 (IC_{50} 値) を計算した。

結果を表2に示す。

表 2

検体	I C ₅₀ 値 (n M)
化合物 1	7 . 7 5
化合物 4	3 . 9 3
化合物 8	5 . 1 3
化合物 1 4	0 . 8 0 1
化合物 1 5	0 . 6 7 9
ウラピジル	7 4 1

注) 表中の化合物 1, 4, 8, 14 及び 15 は、それぞれ前記実施例 1, 4, 8, 14, 15 で製造した化合物である (以下の試験例において同じ)。

(試験例 2) [降圧作用試験]

降圧作用試験は、Journal of Physiology, 第448巻, 第307～320ページ (1992年) に記載の方法に準じて行った。

ペントバルビタール麻酔下、イヌ (体重10K g, ビーグル犬, 1群4匹) の大腿動脈の分枝に血圧を検出送信するカテーテルを埋め込んだ。動物が手術後の侵襲から回復した後、無麻酔無拘束の状態、絶食下、化合物1の原末をセルロースカプセルに充填し、経口投与した (3 mg / k g)。

体内に埋め込まれたカテーテルを介し、血圧と血圧脈波から心拍数を遠隔測定法によって測定した。血圧降下作用は、投与後30分ではほぼピークに達し、約12 mm H g 下がっていた。この降圧作用は、投与24時間後においても持続していた。心拍数においては、本化合物の投与によりやや減少し、降圧に伴う反射性の頻脈は十分に抑制されていた。

(試験例 3) [排尿障害改善作用試験]

排尿障害改善作用試験は、FEDERATION PROCEEDINGS, 第45巻, 第11号 (1986年) に記載の方法に準じて行った。

ペントバルビタール麻酔下、雄性イヌ（体重7～10Kg，ビーグル犬，1群3匹）より前立腺を摘出した。常法によりイヌ摘出前立腺平滑筋標本を作成し、マグヌス法にて等尺性の張力を測定した。60～90分のインキュベーションの後、フェニレフリン（ 10^{-7} ～ 10^{-4} M）を累積的に投与し、コントロールの用量反応曲線を得た。フェニレフリン洗浄後、検体（ 10^{-8} ～ 10^{-6} M）を15分間作用させた後、その存在下再度フェニレフリン（ 10^{-7} ～ 10^{-3} M）を累積的に投与して、同様に用量反応曲線を得た。これら2つの用量反応曲線から各検体の IC_{50} 値を算出した。結果を表3に示す。

表 3

検体	IC_{50} 値(nM)
化合物1	1.4
ウラピジル	53.7

産業上の利用可能性

本発明の化合物は、前記試験例より明らかなように、 $\alpha 1$ -アドレナリン受容体を遮断し、また、強い降圧作用および排尿障害改善作用を有するので、降圧剤または排尿障害改善剤として利用できる。

この目的のため、本発明の化合物は、製剤学的に許容しうる添加剤と共に投与に適した剤形に製剤化して、経口的にまたは非経口的に（例えば静脈内）投与することができる。経口投与のための製剤としては、錠剤、顆粒剤、カプセル剤などの固形製剤、溶液剤、脂肪乳剤、リポソーム製剤などの液体製剤を用いることができる。静脈内投与のための製剤としては水性溶液剤、非水性溶液剤、乳化剤、リポソーム製剤、懸濁剤などを用いることができる。

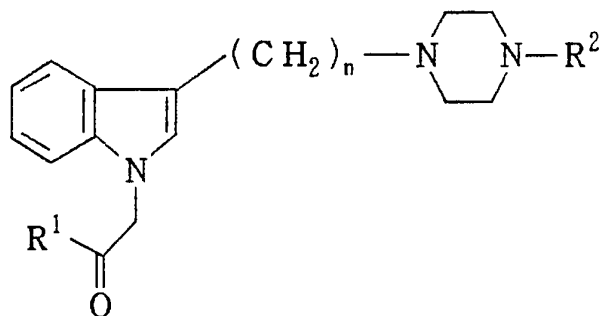
このような製剤を調製するために用いる添加剤としては、例えば、結晶セルロース、乳糖、トウモロコシデンプン、マンニトールなどの賦形剤；ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビ

ニルピロリドンなどの結合剤；カルボキシメチルセルロースカルシウムなどの崩壊剤；軽質無水ケイ酸などの流動性向上剤；注射用蒸留水、生理食塩水、リンゲル液などの溶解剤；パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピルなどの保存剤；アラビアゴム、レシチンなどの乳化剤；ツイーン、スパンなどの界面活性剤などを挙げることができる。

本発明の化合物の投与量は、患者の年齢、性別、体重、症状の軽重、医師の判断等に応じ広い範囲にわたって変えることができるが、標準的な成人1人当りの1日投与量は、排尿障害治療薬として投与する場合は0.1～50mg、降圧薬として投与する場合は1～200mgであり、必要に応じてこれらの用量を1日1回～数回に分けて投与することができる。

請求の範囲

(1) 式



(式中、 R^1 は炭素原子数1～8個のアルキル基、フェニル基または「ハロゲン原子、炭素原子数1～4個のアルキル基もしくは炭素原子数1～4個のアルコキシ基」で置換されたフェニル基を示し、 R^2 はフェニル基、「ハロゲン原子、炭素原子数1～4個のアルキル基、炭素原子数1～4個のアルコキシ基及びピペリジノ基」から選ばれる基の1もしくは2個で置換されたフェニル基、2-ピリジル基または「ハロゲン原子、炭素原子数1～4個のアルキル基及び炭素原子数1～4個のアルコキシ基」から選ばれる基の1もしくは2個で置換された2-ピリジル基を示し、 n は2～5の整数を示す。)で表わされるN-置換インドール誘導体及びその酸付加塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01845

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07D209/14//A61K31/40

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)

Int. Cl⁵ C07D209/14//A61K31/40

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)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 2-225460 (H. Lundbeck A/S), September 7, 1990 (07. 09. 90) & EP, A, 376607 & US, A, 5002948	1
A	JP, A, 2-85277 (Bristol-Myers Co.), March 26, 1990 (26. 03. 90) & EP, A, 345808 & US, A, 4954502	1
A	Chemical Abstracts, Vol. 115, No. 1, 1991, abstract No. 8711w, Russo, F. et. al.: "Pyrimido [5, 4-b] indole derivatives 1, A new class of potent and selective $\alpha 1$ adrenoceptor ligands." & J. Med. Chem., 1991, 34(6), 1850-4	1
A	Chemical Abstracts, Vol. 109, No. 17, 1988, abstract No. 149556n, Takebayashi et. a.: "3-(1-piperazinylalkyl)-2-thioxoguinazolin- 4-one derivatives as selective. $\alpha 1$ blockers and a process for preparing them." & JP, A, 62-258369 (Nippon Soda Co., Ltd.),	1

☒ 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

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

March 1, 1994 (01. 03. 94)

Date of mailing of the international search report

March 22, 1994 (22. 03. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01845

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	November 10, 1987 (10. 11. 87) JP, A, 1-93578 (Hoechst-Roussel Pharmaceuti- cals, Inc.), April 12, 1989 (12. 04. 89) & EP, A, 299349	1

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁵ C07D209/14//A61K31/40

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. Cl⁵ C07D209/14//A61K31/40

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

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

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
A	JP, A, 2-225460 (ハー・ルンドベック・アクチェゼルス スカベット), 7. 9月. 1990 (07. 09. 90) & EP, A, 376607 & US, A, 5002948	1
A	JP, A, 2-85277 (ブリストル・マイヤーズ コムパニー), 26. 3月. 1990 (26. 03. 90) & EP, A, 345808 & US, A, 4954502	1

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ 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」 先行文献ではあるが、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の日
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

01. 03. 94

国際調査報告の発送日

22. 03. 94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

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)

松 浦 新 司

4 C 9 2 8 4

電話番号 03-3581-1101 内線

3453

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	Chemical Abstracts, vol. 115, No 1, 1991, abstract No 8711w, Russo, F. et al: "Pyrimido (5, 4-b) indole derivatives. I, A new class of potent and selective $\alpha 1$ adrenoceptor ligands." & J. Med. Chem., 1991, 34(6), 1850-4	1
A	Chemical Abstracts, vol. 109, No 17, 1988, abstract No 149556n, Takebayashi et al: "3-(1-piperazinylalkyl)-2-thioxogui- nolin-4-one derivatives as selective, $\alpha 1$ blockers and a process for preparing them." & JP, A, 62-258369 (日本曹達株式会社), 10. 11月, 1987 (10. 11. 87)	1
A	JP, A, 1-93578 (ヘキストールセル・ファーマシューティ カルズ・インコーポレイテッド), 12. 4月, 1989 (12. 04. 89) & EP, A, 299349	1