

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005年8月11日 (11.08.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/073218 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 401/12, A61K 31/4375, A61P 9/00, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/001102
- (22) 国際出願日: 2005年1月27日 (27.01.2005)
- (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2004-020882 2004年1月29日 (29.01.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化成ファーマ株式会社 (ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒1018481 東京都千代田区神田美土代町9番地1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 下川 宏明 (SHIMOKAWA, Hiroaki) [JP/JP]; 〒8160863 福岡県春日市須玖南3-2-1 Fukuoka (JP).
- (74) 代理人: 藤野 清也, 外 (FUJINO, Seiya et al.); 〒1050001 東京都港区虎ノ門2丁目7番7号 虎ノ門中田ビル4階 Tokyo (JP).
- (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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,

[続葉有]

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR VASOSPASM ACCOMPANYING BYPASS OPERATION

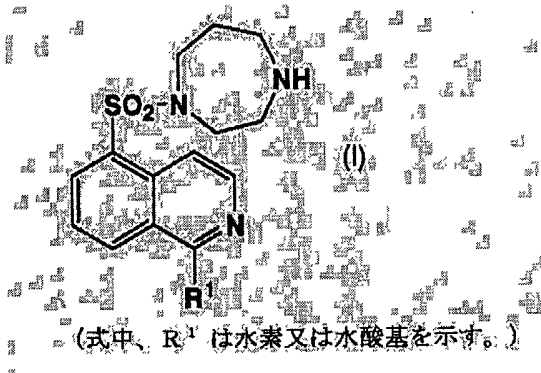
(54) 発明の名称: バイパス術に伴う血管攣縮治療剤

(57) Abstract: An agent and composition for the prevention of and treatments for vasospasm accompanying a bypass operation, which each contains as an active ingredient either a compound represented by the general formula (I) or an acid addition salt or hydrate thereof. (In the formula, R¹ represents hydrogen or hydroxy.) The agent and composition for the prevention of and treatments for vasospasm accompanying a bypass operation is effective in the prevention of or treatments for vasospasm accompanying a bypass operation.

(57) 要約:

一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物を有効成分とする、バイパス術に伴う血管攣縮予防治療剤および予防治療組成物を提供する。

【化1】



本発明のバイパス術に伴う血管攣縮予防治療剤および予防治療組成物は、バイパス術に伴う血管攣縮の予防もしくは治療に有効である。

WO 2005/073218 A1



SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(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, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

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

バイパス術に伴う血管攣縮治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、バイパス術に伴う血管攣縮予防治療剤および予防治療組成物に関する。

背景技術

[0002] 動脈バイパス術は、動脈が閉塞又は狭窄した時に実施される。動脈バイパス術においては、冠動脈バイパス術中または術後などに動脈攣縮が生じることがある。この動脈攣縮は、非手術時に生じる動脈攣縮に比較して激烈で持続的である特徴があり、また発生後にニトロ化合物やカルシウム拮抗剤を投与してもなかなか反応せず、バイパス術時の臨床上の大きな問題となっている(非特許文献1)。

一方、一般式(I)で示される化合物は、Rhoキナーゼ、ミオシン軽鎖リン酸化酵素、プロテインキナーゼCといったキナーゼ阻害活性を有し、血管平滑筋弛緩作用、血流増加作用、血圧低下作用、脳、心臓保護作用等を示し、血管拡張剤(特に、狭心症治療剤)、高血圧治療剤、脳、心臓保護剤、動脈硬化症治療剤等において有効な物質であることは既に公知である(例えば、特許文献1〜9及び非特許文献2〜5)。

[0003] しかし、バイパス術時の動脈攣縮は、一般的な血管拡張剤であるニトロ化合物やカルシウム拮抗剤に難治性であり、血管拡張薬がバイパス術に伴う血管攣縮予防・治療に有用であるとは必ずしもいえない。一般式(I)で示される化合物が、バイパス術に伴う血管攣縮予防・治療に有用であること、および一般式(I)で示される化合物と、カルシウム拮抗剤、ニトロ化合物から各々薬剤として許容できる少なくとも1つ以上の治療薬を併用したバイパス術に伴う血管攣縮予防治療組成物が、バイパス術に伴う血管攣縮予防・治療に有用である旨、それを示唆する記載は認められない。

[0004] 特許文献1:特開昭61-152658号公報

特許文献2:特開昭61-227581号公報

特許文献3:特開平2-256617号公報

特許文献4:特開平4-264030号公報

特許文献5:特開平6-056668号公報

特許文献6:特開平6-080569号公報

特許文献7:特開平7-80854号公報

特許文献8:W098/06433号公報

特許文献9:WO00/03746号公報

[0005] 非特許文献1:早藤弘編、「別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズNo.12 循環器症候群I -その他の循環器疾患を含めて-」、初版、日本臨床社、1996年8月30日、p.667-671

非特許文献2:Br.J.Pharmacol. 98, 1091(1989)

非特許文献3:J.Pharmacol. Exp.Ther.259,738(1991)

非特許文献4:Circulation 96, 4357(1997)

非特許文献5:Cardiovasc. Res., 43,1029(1999)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、このような観点からなされたものであって、バイパス術に伴う血管攣縮を予防もしくは治療する医薬を提供する。

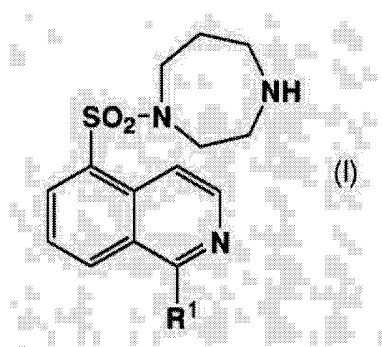
課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは、一般式(I)で示される化合物または、その酸付加塩もしくは水和物について、鋭意研究を重ねた結果、該化合物が上記血管平滑筋弛緩作用、血流増加作用、血圧低下作用、脳、心臓保護作用など、従来知られている作用からは全く予期できないバイパス術に伴う血管攣縮の予防、治療効果を見出した。

[0008] すなわち、本発明は、

(1) 下記一般式(I)

[化1]



(ただし、式中R¹は水素原子または水酸基を表す)で示される化合物またはその酸付加塩、もしくは水和物を有効成分とするバイパス術に伴う血管攣縮の予防及び／または治療剤、

(2) 当該バイパス術が、冠動脈バイパス術である(1)記載のバイパス術に伴う血管攣縮の予防及び／または治療剤、

(3) 攣縮が、カルシウム拮抗剤及び／又はニトロ化合物に不応の攣縮である(1)あるいは(2)に記載のバイパス術に伴う血管攣縮の予防及び／または治療剤、(4) 攣縮が、吻合部位と異なる部位で発生したものである(1)～(3)のいずれかに記載のバイパス術に伴う血管攣縮の予防及び／または治療剤、である。

[0009] 本発明の一般式(I)で示される化合物は、公知の方法、例えば、Chem.

Pharam. Bull., 40, (3) 770-773 (1992)、特開昭61-152658号公報等に記載されている方法に従って合成することができる。また、本発明の一般式(I)で示される化合物の酸付加塩は、薬学上許容される非毒性の塩が好ましく、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等の無機酸、および酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。また、本発明の一般式(I)で示される化合物の水和物としては、例えば1/2水和物、1水和物、3水和物が例示される。

[0010] 本発明の、バイパス術に伴う血管攣縮予防治療剤を、投与に適した形の製剤として調製するに際しては、上述の一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物と、公知の医薬上許容される担体とを混合すればよい。この担体としては、例えば、ゼラチン；乳糖、グルコース等の糖類；小麦、米、とうもろこし澱粉等の澱粉類；ステアリン酸等の脂肪酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の脂

肪酸塩;タルク;植物油;ステアリンアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール;ガム;ポリアルキレングリコール等が挙げられる。

[0011] また、液状担体としては、一般に水、生理食塩液、デキストロースまたは類似の糖溶液、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等のグリコール類が挙げられる。カプセル剤となす場合には、通常ゼラチンを用いてカプセルを調製することが好ましい。

[0012] 以上のような担体と一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物よりなる本発明のバイパス術に伴う血管攣縮予防治療剤中には、通常0.01重量%以上、また80重量%以下、好ましくは60重量%以下の有効成分を含む例が挙げられる。

[0013] 投与方法は、経口投与や非経口投与が挙げられる。経口投与に適した剤形としては、錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、液剤、エリキシル剤等が挙げられ、非経口投与に適した剤形としては、液剤が挙げられる。

非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合、一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物を等張にするために、食塩または、グルコース等の他の溶質を添加した無菌溶液として投与される。

[0014] 注射により投与する場合には、滅菌水、塩酸リドカイン溶液(筋肉内注射用)、生理食塩液、ブドウ糖、静脈内注射用溶液、電解質溶液(静脈内注射用)等で溶解することも好ましい。このようにして溶解した場合には、通常0.01重量%以上、また20重量%以下、好ましくは0.1重量%以上、また10重量%以下の有効成分を含むように調整されることがある。経口投与の液剤の場合、0.01-20重量%の有効成分を含む懸濁液またはシロップが好ましい例として挙げられる。この場合における担体としては、香料、シロップ、製剤的ミセル体等の水様賦形剤が挙げられる。

[0015] 本発明のバイパス術に伴う血管攣縮予防治療剤の投与量は、被投与者の年齢、健康状態、体重、症状の程度、同時処置があるならばその種類、処置頻度、所望の効果の性質、あるいは投与経路や投与計画などによって異なるが、一般には、非経口投与で0.01-20mg/kg・日、経口投与で0.02-100mg/kg・日が挙げられる。

[0016] バイパス術に伴う血管攣縮の治療及び/又は予防のために用いられる本発明の医

薬は、他の1つ以上の薬剤と適宜組み合わせ使用することができる(一般式(I)で表される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物を有効成分とする医薬との組み合わせに用いられる薬剤を、以下、本明細書において「併用薬剤」と呼ぶ。)。併用薬剤の使用が好ましいか否かは、一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物を有効成分とする医薬と、併用薬剤とを組み合わせ投与した場合に、一般式(I)で表される化合物単独の投与と比較して好ましい成績を示すことを確認することにより理解される。

- [0017] 併用薬剤は例えば、カルシウム拮抗剤、ニトロ化合物、その他の冠血管拡張剤、カテコールアミンが例示される。より具体的には、カルシウム拮抗剤(ジルチアゼム、ベラパミル、アムロジピン、エホニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ベニジピン、ニカルジピン、アラニジピン、シルニジピン、バルニジピン、フェロジピン、マニジピン、ニルバジピン、アゼルニジピンおよびこれらの塩など)、ニトロ化合物(硝酸イソソルビド、ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、亜硝酸アミル、ニトロプルシドナトリウムなど)、その他の冠血管拡張剤(ニコランジル、ジラゼプ、エタフェノン、トラピジル、トリメタジジンおよびこれらの塩など)、カテコールアミン(ドパミン、ドブタミン、ノルエピネフリン、エピネフリン、フェニレフリン、メキサミン、エチレフリン、デノパミン、ドカルパミン、イソプレナリンおよびこれらの塩など)が挙げられる。
- [0018] 上記の組み合わせにあたっては、一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物を有効成分とする医薬、及び併用薬剤のそれぞれの投与時期は限定されず、同時に投与してもよいし、あるいは互いの効果が期待される間であれば時間差をおいて投与してもよい。従って、一般式(I)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物を有効成分とする医薬と併用薬剤は、別々の形態で調製されていてもよく、あるいは両者が混合されて1つの医薬組成物の形態として調製されていてもよい。また、同一の投与経路で投与されてもよく、あるいは別々の投与経路で投与されてもよい。両者を含む医薬組成物を調製する場合には、本発明の化合物又は薬理学的に許容されるその塩と併用薬剤両者との配合比、両者の混合後の形態等は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、物性、投与の容易性などに応じて適宜決定することができる。

併用薬剤を併用し、バイパス術に伴う血管攣縮を予防あるいは治療する場合の用量としては、一般式(1)で示される化合物またはその酸付加塩もしくは水和物の用量を1とした場合、他剤(例えばカルシウム拮抗剤やニトロ化合物)の用量として、1/500から1が例示される。

発明の効果

- [0019] 本発明によれば、バイパス術に伴う血管攣縮予防治療剤および予防治療組成物が提供できる。

図面の簡単な説明

- [0020] [図1]実施例1-3のそれぞれの、攣縮発現時:A、硝酸イソソルビド冠動脈内投与後:B、塩酸ファスジル冠動脈内投与後:C、の右冠動脈造影写真。

発明を実施するための最良の形態

- [0021] 以下に実施例及び参考例を挙げ、この発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

- [0022] 心拍動下冠動脈バイパス術(左内胸動脈を左冠動脈前下行枝と対角枝に吻合)を施行した患者において、術中及び術後に、硝酸イソソルビド(2-5mg/hr)、ジルチアゼム(1-2mg/hr)、ニコランジル(4-6mg/hr)及びカテコールアミン(ドパミン1-2 μ g/kg \cdot min及びドブタミン1-2 μ g/kg \cdot min)の静脈内持続投与を行なった。しかし、手術の3時間後、重度の冠動脈攣縮が発現した。冠動脈攣縮は、バイパス術と関係のない右冠動脈に発現した。硝酸イソソルビド(合計10mg)を冠動脈内投与したものの無効であったため、塩酸ファスジルを生理食塩液に溶解して、1.5mg/minの割合で15分間、右冠動脈内に投与した。その結果、冠動脈攣縮は寛解した(図1参照)。攣縮発現時及び硝酸イソソルビド投与後は、右冠動脈が攣縮によって細糸状となっており、末梢部が描出されない状態である。しかし、塩酸ファスジル投与後は、末梢部が描出されていることから、攣縮が寛解していることがわかる。その後、塩酸ファスジル(10mg/hrから漸減)を生理食塩液に溶解して、72時間持続静脈内投与し、冠動脈攣縮は再発しなかった。

実施例 2

[0023] 心拍動下冠動脈バイパス術(大動脈から左冠動脈前下行枝へ、伏在静脈グラフトで吻合)を施行した患者において、術中及び術後に硝酸イソソルビド(1-5mg/hr)、ジルチアゼム(1-2mg/hr)及びカテコールアミン(ドパミン、ドブタミン及びノルエピネフリン各々1-2 μ g/kg \cdot min)の静脈内持続投与をおこなった。しかし、手術の5時間後に重度の冠動脈攣縮が発現した。冠動脈攣縮は、バイパス術と関係のない右冠動脈及び左冠動脈回旋枝に発現した。右冠動脈の攣縮に硝酸イソソルビド(合計10mg)を冠動脈内投与したものの無効であったため、塩酸ファスジルを生理食塩液に溶解して、1.5mg/minの割合で15分間、右冠動脈内に投与した。その結果、冠動脈攣縮は寛解した(図1参照)。攣縮発現時及び硝酸イソソルビド投与後は、攣縮部より遠位が描出されない状態である。しかし、塩酸ファスジル投与後は、末梢部まで描出されていることから、攣縮が寛解していることがわかる。その後、塩酸ファスジル(10mg/hrから漸減)を生理食塩液に溶解して、72時間持続静脈内投与し、冠動脈攣縮は再発しなかった。

実施例 3

[0024] 心拍動下冠動脈バイパス術(右内胸動脈を左冠動脈前下行枝に吻合、左内胸動脈を左冠動脈回旋枝の後側枝に吻合)を施行した患者において、術中の硝酸イソソルビド(1-3mg/hr)、ジルチアゼム(0.5-1mg/hr)、ニコランジル(2-3mg/hr)及びカテコールアミン(ドパミン1-5 μ g/kg \cdot min、ドブタミン1-2 μ g/kg \cdot min及びノルエピネフリン1-2 μ g/min)の静脈内持続投与をおこなった。しかし、吻合直後に重度の動脈攣縮が発現した。バイパス術と関係のない右冠動脈、及び吻合部は開存していたもののバイパス動脈グラフト(右内胸動脈及び左内胸動脈)に攣縮が発現した。これらの攣縮に対し、硝酸イソソルビド(合計20mg)冠動脈内及びグラフト内投与を行なったが無効であったため、塩酸ファスジルを生理食塩液に溶解して、各々の血管内に1.5mg/minの割合で15分間、投与した。その結果、冠動脈攣縮は寛解した(図1参照)。攣縮発現時及び硝酸イソソルビド投与後は、攣縮部より遠位が描出されない状態である。しかし、塩酸ファスジル投与後は、末梢部まで描出されていることから、攣縮が寛解していることがわかる。その後、塩酸ファスジル(30mg/hrから漸減)を生理食

塩液に溶解して、48時間持続静脈内投与し、冠動脈攣縮は再発しなかった。

実施例 4

[0025] 本発明の化合物の急性毒性試験を、ラット(Jcl:Wistar,5週齢)およびマウス(Slc:ddY,5週齢)を用いて実施した結果、低毒性であることが確認された。その結果を表1に示す。

[0026] [表1]

化合物	動物種	投与経路	性別	成績
(一般式 I)				LD ₅₀ (mg/kg)
R ₁ =H	ラット	静脈内	オス	59.9
			メス	63.9
		経口	オス	335.0
			メス	348.0
		皮下	オス	123.2
			メス	128.3
R ₁ =H	マウス	静脈内	オス	63.7
R ₁ =OH	マウス	静脈内	オス	119.3

実施例 5

[0027] 製剤例(無菌注射剤)

下記表2の成分を注射用蒸留水に溶解し、その後、注射用蒸留水を添加し、必要な最終重量とし、この溶液2mlをアンプルに密封し、加熱滅菌した。

[0028] [表2]

	成分	量
10mg 製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R ¹ は水素原子)	10mg
	塩化ナトリウム	16mg
	蒸留水	適量
		全量 2ml とした
30mg 製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R ¹ は水素原子)	30mg
	塩化ナトリウム	16mg
	蒸留水	適量
		全量 2ml とした
60mg 製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R ¹ は水素原子)	60mg
	塩化ナトリウム	16mg
	蒸留水	適量
		全量 2ml とした
10mg 製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R ¹ は水酸基)	10mg
	塩化ナトリウム	16mg
	蒸留水	適量
		全量 2ml とした
30mg 製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R ¹ は水酸基)	30mg
	塩化ナトリウム	16mg
	蒸留水	適量
		全量 2ml とした
60mg 製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中R ¹ は水酸基)	60mg
	塩化ナトリウム	16mg
	蒸留水	適量
		全量 2ml とした

実施例 6

[0029] 製剤例(錠剤)

下記表3の成分を含む錠剤を常法により調製した。

[0030] [表3]

	成分	量
10mg 製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中 R ¹ は水素原子)	10.0mg
	結晶セルロース	25.0mg
	乳糖	108.5mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.0mg
	合計	150.0mg
20mg 製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中 R ¹ は水素原子)	20.0mg
	結晶セルロース	25.0mg
	乳糖	98.5mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.0mg
	合計	150.0mg
10mg 製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中 R ¹ は水酸基)	10.0mg
	結晶セルロース	25.0mg
	乳糖	108.5mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.0mg
	合計	150.0mg
20mg 製剤	一般式 (I) 塩酸塩 (式中 R ¹ は水酸基)	20.0mg
	結晶セルロース	25.0mg
	乳糖	98.5mg
	ステアリン酸マグネシウム	1.5mg
	カルボキシメチルセルロースカルシウム	5.0mg
	合計	150.0mg

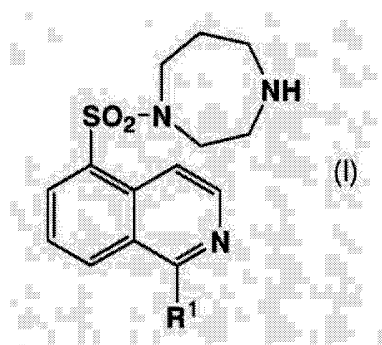
産業上の利用可能性

[0031] 本発明の化合物を有効成分とするバイパス術に伴う血管攣縮の予防及び／または治療剤は、動脈の閉寛又は狭窄等が生じた場合に実施される動脈バイパス術において動脈攣縮が生じたときにこれらの血管攣縮を有効に治療することができ、産業上有用である。

請求の範囲

[1] 下記一般式(I)

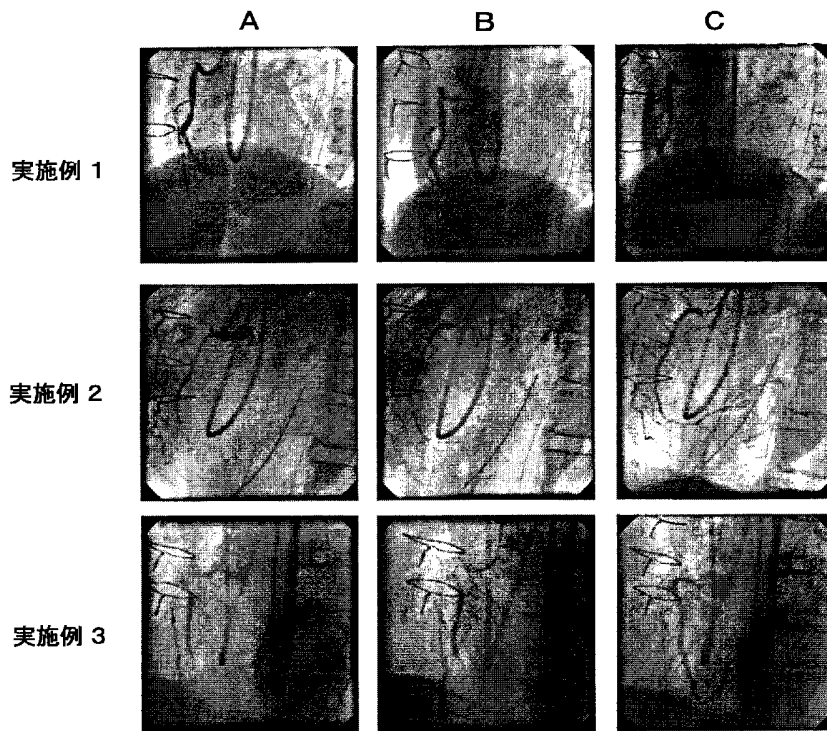
[化1]



(ただし、式中R¹は水素原子または水酸基を表す)で示される化合物またはその酸付加塩、もしくは水和物を有効成分とするバイパス術に伴う血管攣縮の予防及び／または治療剤。

- [2] 当該バイパス術が、冠動脈バイパス術である請求項1記載のバイパス術に伴う血管攣縮の予防及び／または治療剤。
- [3] 攣縮が、カルシウム拮抗剤及び／又はニトロ化合物に不応の攣縮である請求項1あるいは2に記載のバイパス術に伴う血管攣縮の予防及び／または治療剤。
- [4] 攣縮が、吻合部位と異なる部位で発生したものである請求項1〜3のいずれかに記載のバイパス術に伴う血管攣縮の予防及び／または治療剤。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001102

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int.Cl⁷ C07D401/12, A61K31/4375, A61P9/00, A61P43/00

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.Cl⁷ C07D401/12, A61K31/4375, A61P9/00, A61P43/00

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)
 CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 61-227581 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 09 October, 1986 (09.10.86), Claims; Industrial Field of Invention; page 2, lower right column, compound (1) & EP 187371 A1 & US 4678783 A	1-4
Y	JP 61-152658 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 11 July, 1986 (11.07.86), Claims; Industrial Field of Invention; page 5, upper left column, compound (60) & EP 187371 A1 & US 4678783 A	1-4

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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 14 March, 2005 (14.03.05)	Date of mailing of the international search report 29 March, 2005 (29.03.05)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001102

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2003/162824 A1 (Elaine S. Krul et al.), 28 April, 2003 (28.04.03), Claims (Family: none)	1-4

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl⁷ C07D401/12, A61K31/4375, A61P9/00, A61P43/00</p>			
<p>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. Cl⁷ C07D401/12, A61K31/4375, A61P9/00, A61P43/00</p>			
<p>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</p>			
<p>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), MEDLINE (STN)</p>			
<p>C. 関連すると認められる文献</p>			
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	
Y	JP 61-227581 A, (旭化成工業株式会社), 1986. 10. 09 特許請求の範囲、産業上の利用分野、第2頁右下欄化合物 (1) & EP 187371 A1 & US 4678783 A	1-4	
Y	JP 61-152658 A, (旭化成工業株式会社), 1986. 07. 11 特許請求の範囲、産業上の利用分野、第5頁左上欄化合物 (60) & EP 187371 A1 & US 4678783 A	1-4	
<p><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。</p>			
<p>* 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</p>		<p>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</p>	
<p>国際調査を完了した日 14. 03. 2005</p>		<p>国際調査報告の発送日 29. 3. 2005</p>	
<p>国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JJP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員) 原田 隆興</p>	<p>4 P 9167</p>
		<p>電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>	

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
Y	US 2003/162824 A1, (Elaine S. Krul et al) 2003.04.28 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-4