

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2010 年 8 月 19 日(19.08.2010)

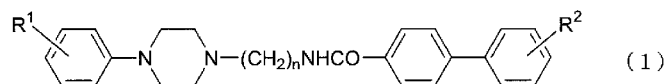
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2010/092811 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61K 31/495 (2006.01) C07D 295/12 (2006.01)  
A61P 9/12 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/000830
- (22) 国際出願日: 2010 年 2 月 10 日(10.02.2010)
- (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 2009-029497 2009 年 2 月 12 日(12.02.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 学校法人日本大学(NIHON UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1028275 東京都千代田区九段南四丁目 8 番 2 4 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 石毛 久美子(ISHIGE, Kumiko) [JP/JP]; 〒1028275 東京都千代田区九段南四丁目 8 番 2 4 号 学校法人日本大学内 Tokyo (JP). 伊藤 芳久(ITO, Yoshihisa) [JP/JP]; 〒1028275 東京都千代田区九段南四丁目 8 番 2 4 号 学校法人日本大学内 Tokyo (JP). 小菅 康弘(KOSUGE, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒1028275 東京都千代田区九段南四丁目 8 番 2 4 号 学校法人日本大学内 Tokyo (JP). 勝 敦史(SUGURE, Atsushi) [JP/JP]; 〒1028275 東京都千代田区九段南四丁目 8 番 2 4 号 学校法人日本大学内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 8 号 沢の鶴人形町ビル 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, 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 (条約第 21 条(3))

(54) Title: PROPHYLACTIC OR THERAPEUTIC AGENT FOR HYPERTENSION

(54) 発明の名称: 高血圧症予防治療薬



(57) Abstract: Disclosed is a prophylactic or therapeutic agent for hypertension, which comprises a biphenylcarboxamide compound represented by formula (1) [wherein R<sup>1</sup> represents a hydrogen atom or a lower alkoxy group; R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom or a lower alkanoyl group; and n represents a number of 2 to 5] as an active ingredient.

(57) 要約: 本発明は、次式 (1) (式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルカノイル基を示し、nは2~5の数を示す) で表されるビフェニルカルボキサミド化合物を有効成分とする高血圧症予防治療薬に関する。

WO 2010/092811 A1

## 明 細 書

**発明の名称：** 高血圧症予防治療薬

**技術分野**

[0001] 本発明は、高血圧症予防治療薬に関する。

**背景技術**

[0002] 高血圧症は、肥満、高脂血症及び糖尿病と並んでメタボリックシンドロームと呼ばれる生活習慣病のひとつである。高血圧症自体は自覚症状等のないことが多いが、虚血性心疾患、脳卒中、腎不全などのリスクファクターであることから、血圧を正常範囲に維持することは極めて重要である。

高血圧症の治療は、高血圧症予防治療薬による薬物療法と食事療法が主に行なわれる。高血圧症予防治療薬としては、利尿薬、カルシウム拮抗薬、ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、 $\beta$ -ブロッカー等が、症状、原因などにより使い分けられている。ところが、これらの薬剤によって十分に血圧がコントロールできない患者もおり、さらに新たな高血圧症予防治療薬の開発が望まれている。

[0003] 一方、4'-アセチル-N-[4-[4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル]ブチル]-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド(GR103691)に代表されるビフェニルカルボキサミド化合物は、ドパミンD3受容体アンタゴニストとして市販されている(非特許文献1及び2)。また、このGR103691は、 $\alpha$ 受容体、5-HT受容体にも親和性を有することが報告されている(非特許文献2)が、その作用が阻害作用なのか刺激作用なのかは明らかにされていない。

**先行技術文献**

**非特許文献**

[0004] 非特許文献1: Eur. J. Pharmacol. 1996 Dec. 30; 318 (2-3); 283-293

非特許文献2: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998 Oct

; 2 8 7 ( 1 ) ; 1 8 7 - 1 9 7

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

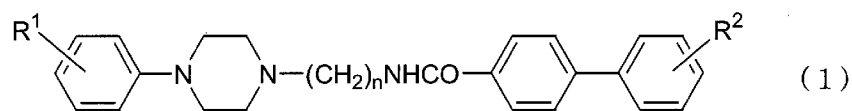
[0005] 本発明の課題は、新たな高血圧症予防治療薬を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

[0006] そこで、本発明者らは、動物を用いて種々の化合物の血圧降下作用を検討したところ、全く意外にもドパミンD<sub>3</sub>受容体のアンタゴニストとして知られているビフェニルカルボキサミド化合物に優れた血圧降下作用があることを見出し、本発明を完成した。

[0007] すなわち、本発明は、次式 ( 1 )

[0008] [化1]



[0009] (式中、R<sup>1</sup>は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルカノイル基を示し、nは2～5の数を示す)

で表されるビフェニルカルボキサミド化合物を有効成分とする高血圧症予防治療薬を提供するものである。

また、本発明は、上記式 ( 1 ) で表されるビフェニルカルボキサミド化合物、及び薬学的に許容される担体を含有する高血圧症予防治療用医薬組成物を提供するものである。

また、本発明は、上記式 ( 1 ) で表されるビフェニルカルボキサミド化合物の、高血圧症予防治療薬製造のための使用を提供するものである。

さらに、本発明は、上記式 ( 1 ) で表されるビフェニルカルボキサミド化合物の有効量を投与することを特徴とする高血圧症予防治療方法を提供するものである。

## 発明の効果

[0010] 式 ( 1 ) の化合物は優れた血圧降下作用を示し、新たな高血圧症予防治療

薬として有用である。

### 図面の簡単な説明

- [0011] [図1] GR 1 0 3 6 9 1 の血圧降下作用を示す図である。
- [図2] アドレナリンの血圧に対する作用とアドレナリンの変化に及ぼす GR 1 0 3 6 9 1 の影響を示す図である。
- [図3] プラゾシンの血圧及び心拍数に対する作用とアドレナリンの変化に及ぼすプラゾシンの影響を示す図である。
- [図4] ラベタロールの血圧及び心拍数に対する作用を示す図である。
- [図5] アンジオテンシン (AT) II の血圧及び心拍数に対する作用と AT II の変化に及ぼす GR 1 0 3 6 9 1 の影響を示す図である。
- [図6] ジルチアゼムの血圧及び心拍数に対する作用とジルチアゼムが AT II の変化に及ぼす影響を示す図である。

### 発明を実施するための形態

- [0012] 本発明の高血圧症予防治療薬の有効成分は、式 (1) で表されるビフェニルカルボキサミド化合物である。式 (1) 中、R<sup>1</sup>で示される低級アルコキシ基としては、炭素数 1～6 のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、ブトキシ基等が挙げられるが、メトキシ基が特に好ましい。
- [0013] 式 (1) 中、R<sup>2</sup>で示される低級アルカノイル基としては、炭素数 2～6 のアルカノイル基、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられるが、アセチル基が特に好ましい。
- [0014] 式 (1) 中、n は 2～5 の数を示すが、3～5、特に 4 が好ましい。
- [0015] 式 (1) 中、R<sup>1</sup>がメトキシ基、R<sup>2</sup>がアセチル基、n が 4 である化合物がさらに好ましく、特に前記 GR 1 0 3 6 9 1 (4' - アセチル - N - [4 - [4 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル] ブチル] - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボキサミド) が好ましい。
- [0016] 式 (1) の化合物は、それ自体公知であり、例えば GR 1 0 3 6 9 1 は、ドパミン D<sub>3</sub> 受容体アンタゴニストとして市販されている。

[0017] 式（１）の化合物は、後記実施例に示すように、優れた血圧降下作用を示した。その血圧降下作用は主にアドレナリン $\alpha$  1 受容体遮断によるものと考えられる。

従って、式（１）の化合物は、高血圧症予防治療薬として有用である。

[0018] 本発明の医薬又は医薬組成物は、式（１）の化合物に賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、被覆剤、乳化剤、懸濁化剤、溶剤、安定化剤、吸収助剤、軟膏基剤等の１以上の薬学的に許容される担体を適宜添加し、常法により経口投与用、注射投与用、直腸内投与用、外用等の剤形に製剤化することによって得られる。

[0019] 経口投与用の製剤としては、顆粒、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、液剤、乳剤、懸濁剤等が；注射投与用の製剤としては、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射、点滴注射用の製剤などが；直腸内投与用の製剤としては、坐薬軟カプセル等が好ましい。

本発明の医薬は上記の如き製剤として、ヒトを含む哺乳動物に投与することができる。

本発明の医薬は、式（１）の化合物として、１日当たり約１～５００ｍｇ／ｋｇを１～４回投与するのが好ましい。

## 実施例

[0020] 次に実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

### [0021] 実施例 1

#### （方法）

使用動物：１０～１１週齢のＷｉｓｔａｒ／ＳＴ雄性ラット

観血式血圧測定：麻酔下ラットの動脈に挿入したカニューレから直接動脈圧と心拍数を連続的に導出する観血式血圧測定法で行った。ウレタン６００ｍｇ／ｋｇとクロラロス６０ｍｇ／ｋｇを腹腔内注射し、十分麻酔がかかったことを確認したあと、ラットの腸骨動脈及び腸骨静脈を露出させ、それぞれ半切開しカニューレを挿入した。動脈カニューレは圧力センサーを介して

血圧測定装置に接続し、血圧（mmHg）及び心拍数（回／分）をレコーダーに記録した。

薬物投与：すべての薬物は、投与量が体重 1 kg あたり 1 mL となるように調製した。GR103691 は 5% 酢酸で溶解させ、1 mol/L NaOH で pH を約 5 に調節後、投与量が 3 mg/kg になるように注射用水で希釈した。アドレナリン（Ad）、アンギオテンシン II（AT II）、ジルチアゼム、プラゾシン、ラベタロールは注射用水で溶解し下記の投与量に調製した。薬物は静脈カニューレから投与し、その後ヘパリン（2 unit/mL）を加えた生理食塩水 0.2 mL でカニューレ内の薬液を完全に押し出した。

[0022] （結果）

（１）GR103691（3 mg/kg）は、単独で血圧及び心拍数を低下させた（図 1）。

（２）アドレナリン  $\alpha$  及び  $\beta$  刺激作用を持つアドレナリン（Ad）（1  $\mu$ g/kg）投与により、血圧は、著しく上昇した後、投与前より低下し、投与前に戻った（図 2（A））。これにより  $\alpha$  及び  $\beta$  刺激作用が見られることが確認されたので、同一のラットで、投与前の状態に戻ってしばらくおいた後、GR103691（3 mg/kg）を投与したところ動脈圧及び心拍数は低下し、4 分後にアドレナリン（Ad）（1  $\mu$ g/kg）を投与してもアドレナリン（Ad）単独で認められた血圧の変化は認められず、さらに 4 分後にアドレナリン（Ad）（10  $\mu$ g/kg）を投与しても血圧の変化は認められなかった（図 2（B））。

（３） $\alpha$  遮断薬のプラゾシン（1 mg/kg）を投与すると、血圧は低下したが心拍数は影響を受けなかった（図 3）。また、プラゾシン投与後にアドレナリン（Ad）を投与すると Ad による血圧上昇は、GR103691 の場合と同様にほぼ完全に抑制されたが、心拍数は上昇が認められた（図 3（B））。

（４） $\alpha$ 、 $\beta$  遮断薬のラベタロール（3 mg/kg）を投与すると血圧及び

心拍数がともに低下し、GR103691単独の作用に類似した結果となった（図4）。

（5）アンジオテンシン（AT）IIは、1及び10 $\mu$ g/kgの投与で用量依存的に血圧を上昇させ、心拍数をわずかに減少させた（図5（A））。GR103691（3mg/kg）は、AT IIによる血圧上昇に顕著な影響を及ぼさなかった（図5（B））。

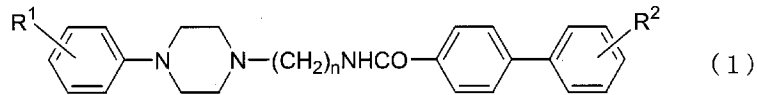
（6）カルシウム拮抗薬であるジルチアゼム（1mg/kg）は、血圧、心拍数をともに低下させたが、血圧がGR103691と同程度低下したのに対し、心拍数低下の程度はGR103691に比較しかなり低かった（図6）。一方、ジルチアゼム投与後にAT IIを投与したところ、GR103691の場合とは異なり、血圧上昇を抑制した（図6）。

[0023] 以上より、GR103691は血圧を低下させること、及び、血圧低下作用はアドレナリン $\alpha$ 1受容体遮断によるものであることが明らかとなった。また、GR103691は、 $\beta$ 遮断作用を併せ持つことが示唆された。

## 請求の範囲

[請求項1] 次式 (1)

[化1]



(式中、 $R^1$ は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、 $R^2$ は水素原子又は低級アルカノイル基を示し、 $n$ は2～5の数を示す)

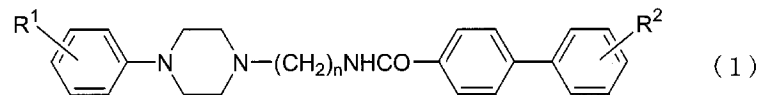
で表されるビフェニルカルボキサミド化合物を有効成分とする高血圧症予防治療薬。

[請求項2]  $R^1$ が低級アルコキシ基であり、 $R^2$ が低級アルカノイル基であり、 $n$ が4である請求項1記載の高血圧症予防治療薬。

[請求項3]  $R^1$ がメトキシ基であり、 $R^2$ がアセチル基であり、 $n$ が4である請求項1記載の高血圧症予防治療薬。

[請求項4] 次式 (1)

[化2]

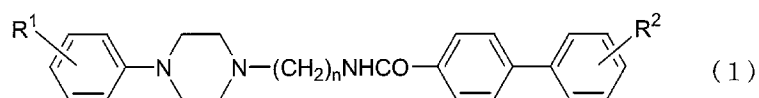


(式中、 $R^1$ は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、 $R^2$ は水素原子又は低級アルカノイル基を示し、 $n$ は2～5の数を示す)

で表されるビフェニルカルボキサミド化合物、及び薬学的に許容される担体を含有する高血圧症予防治療用医薬組成物。

[請求項5] 次式 (1)

[化3]



(式中、 $R^1$ は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、 $R^2$ は水素原子又は低級アルカノイル基を示し、 $n$ は2～5の数を示す)



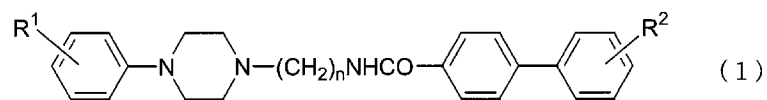
で表されるビフェニルカルボキサミド化合物の、高血圧症予防治療薬製造のための使用。

[請求項6]  $R^1$ が低級アルコキシ基であり、 $R^2$ が低級アルカノイル基であり、 $n$ が4である請求項5記載の使用。

[請求項7]  $R^1$ がメトキシ基であり、 $R^2$ がアセチル基であり、 $n$ が4である請求項5記載の使用。

[請求項8] 次式(1)

[化4]



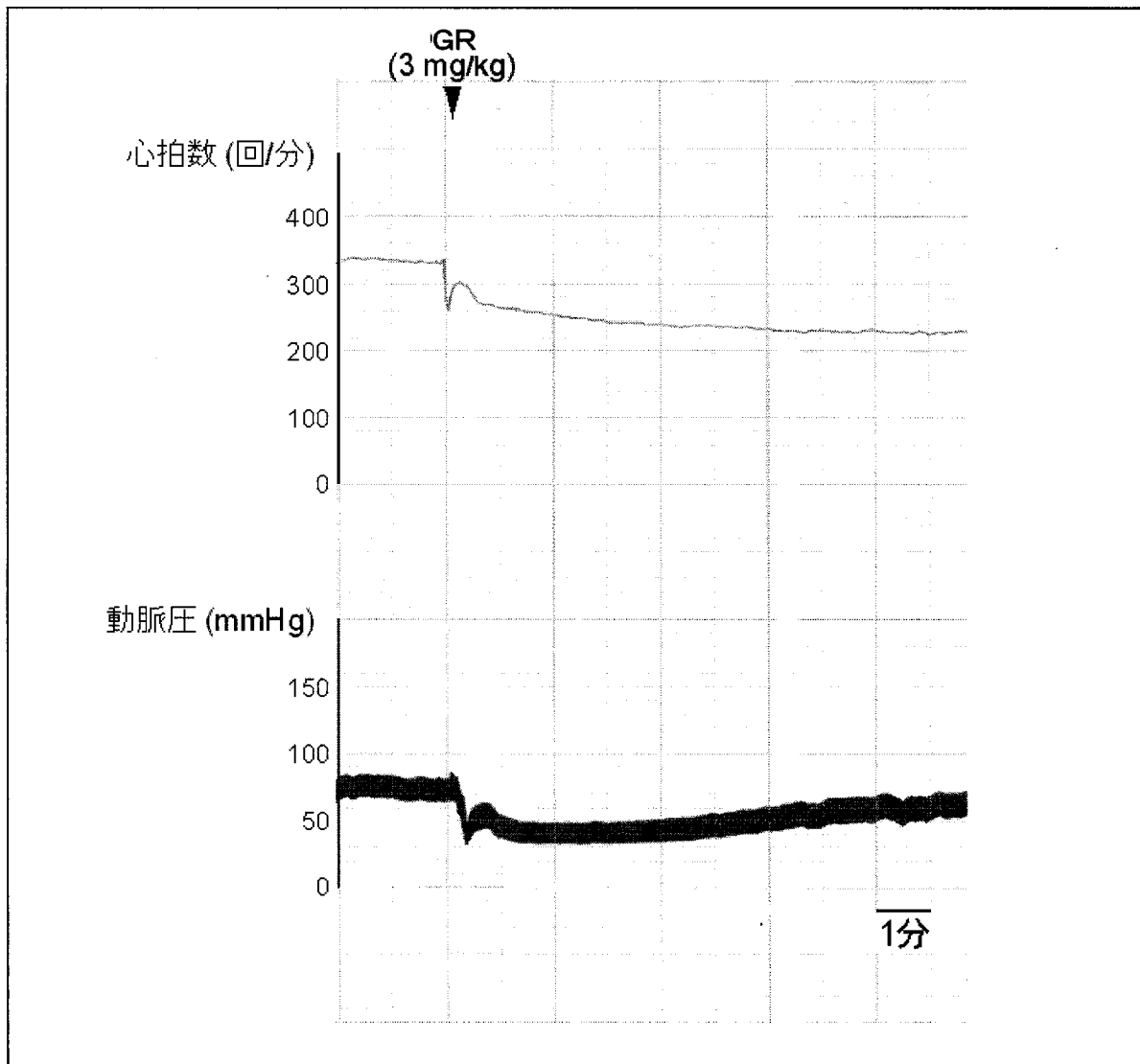
(式中、 $R^1$ は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、 $R^2$ は水素原子又は低級アルカノイル基を示し、 $n$ は2～5の数を示す)

で表されるビフェニルカルボキサミド化合物の有効量を投与することを特徴とする高血圧症予防治療方法。

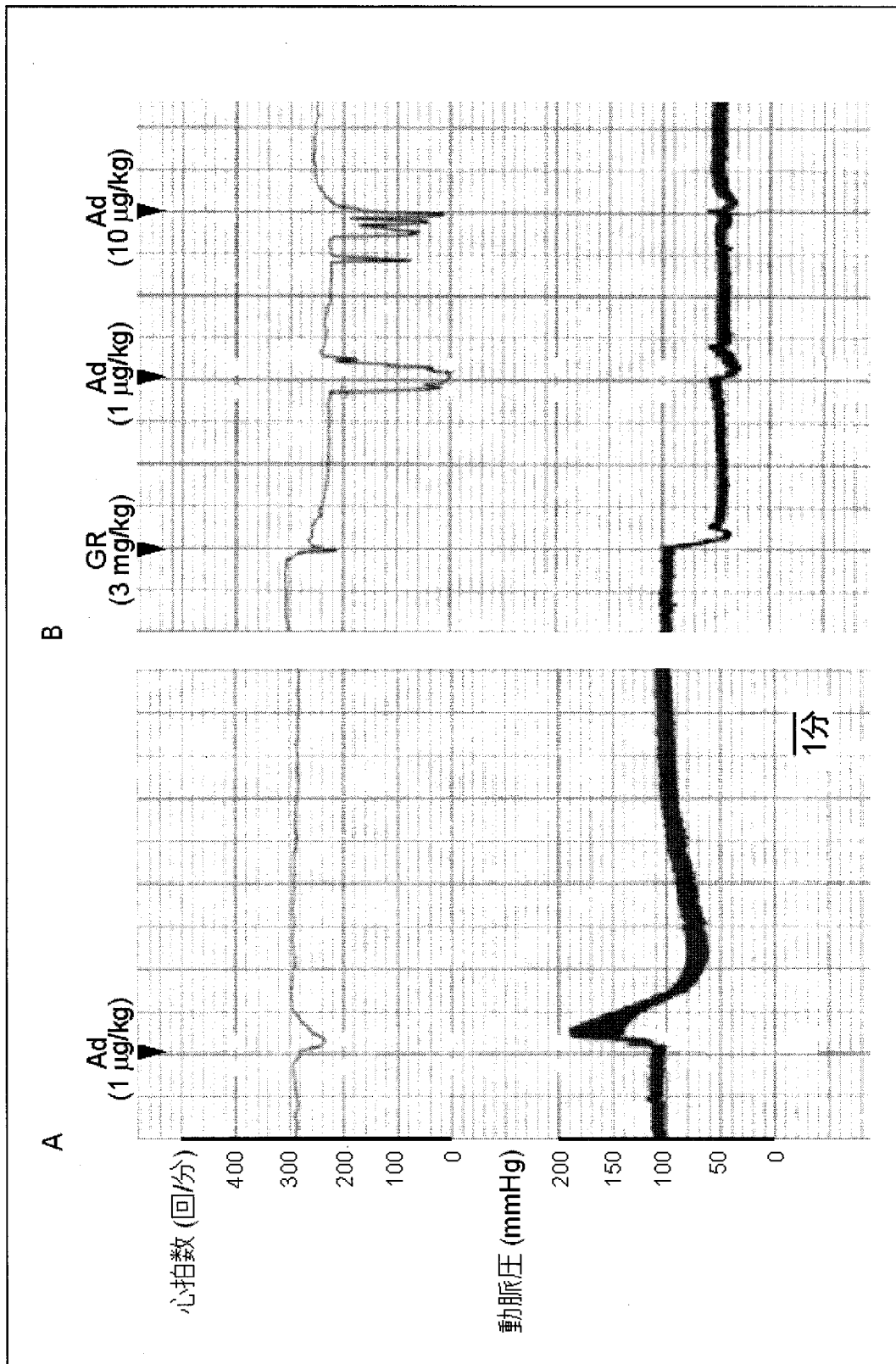
[請求項9]  $R^1$ が低級アルコキシ基であり、 $R^2$ が低級アルカノイル基であり、 $n$ が4である請求項8記載の予防治療方法。

[請求項10]  $R^1$ がメトキシ基であり、 $R^2$ がアセチル基であり、 $n$ が4である請求項8記載の予防治療方法。

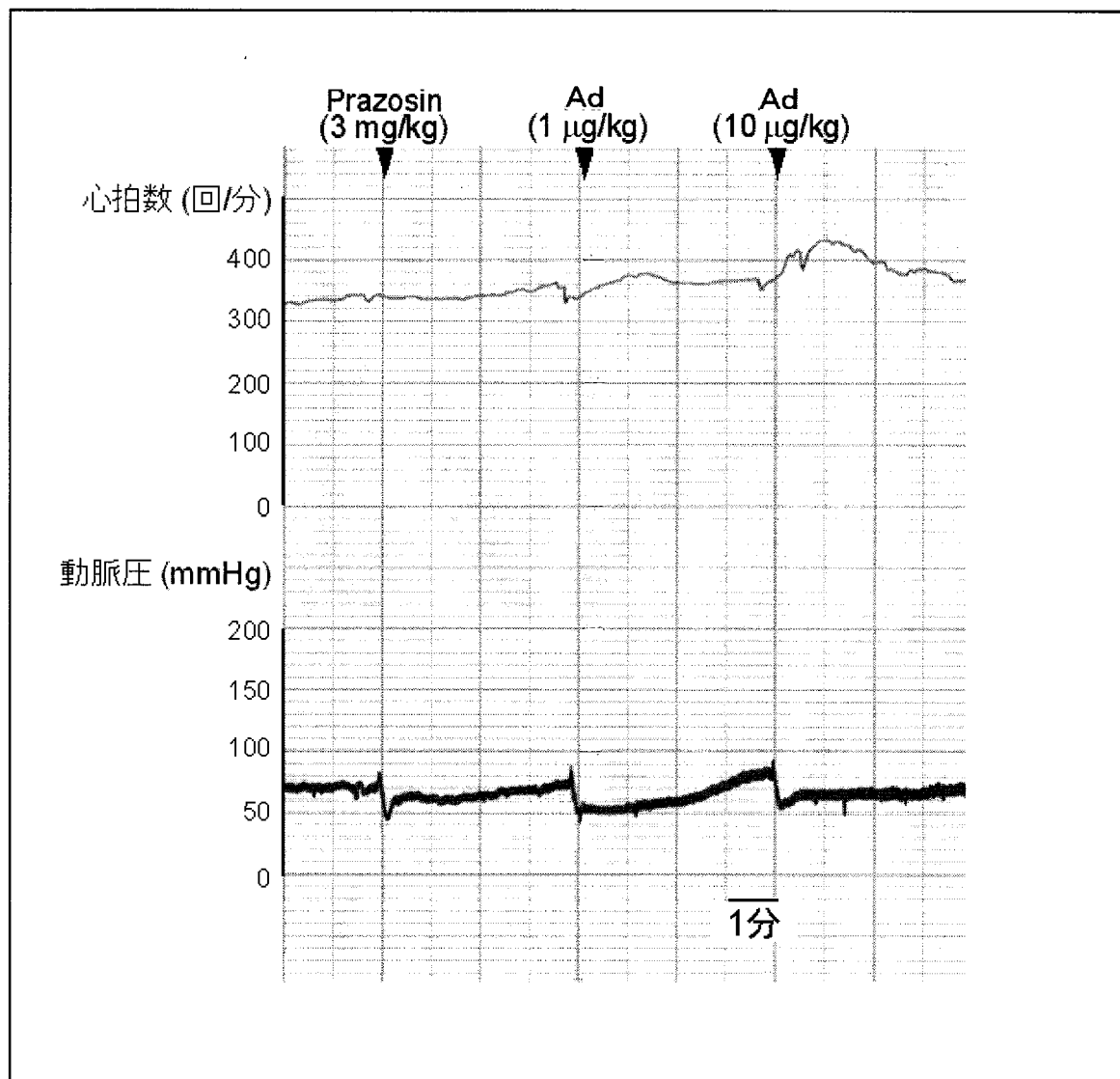
[図1]



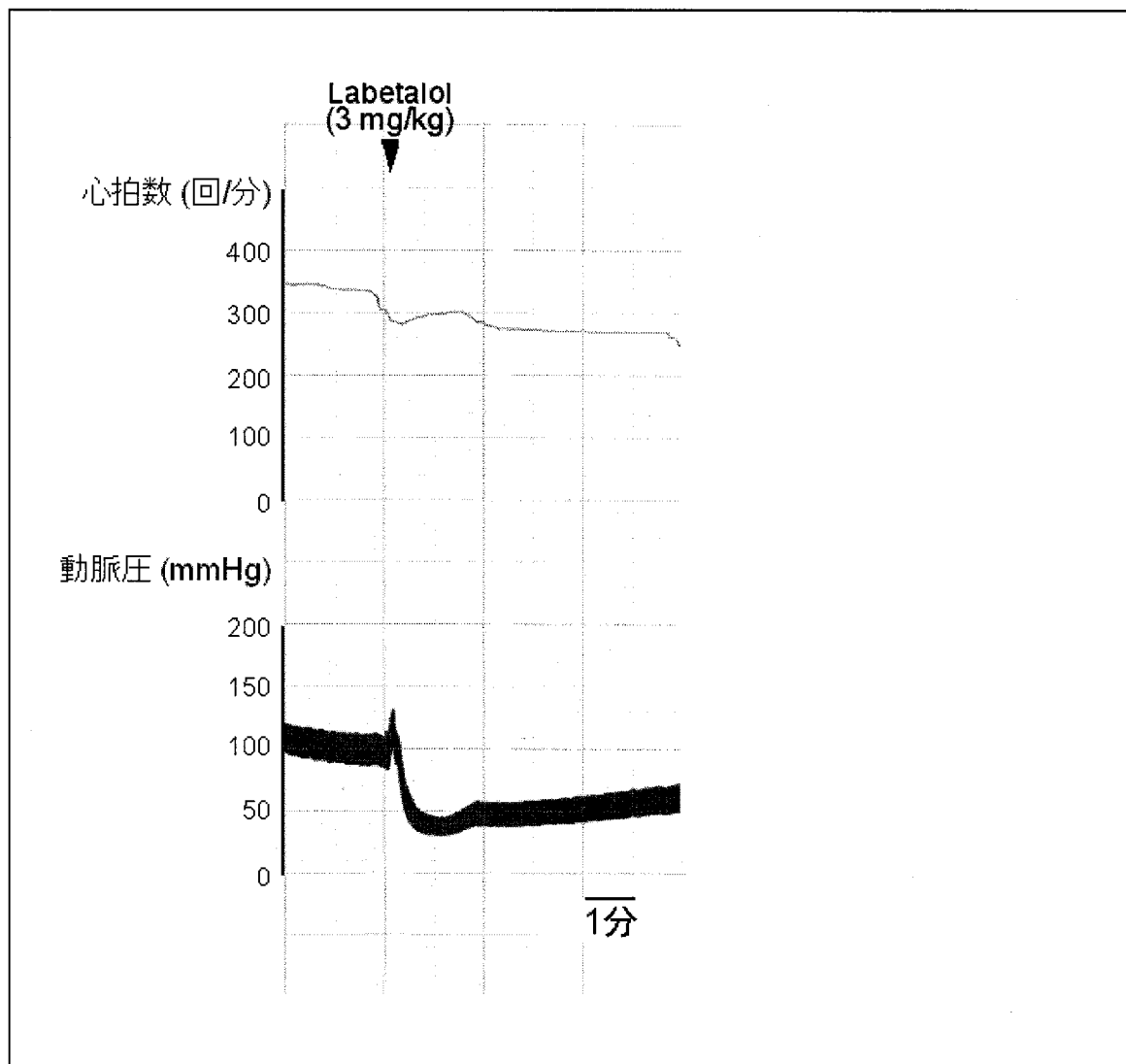
[図2]



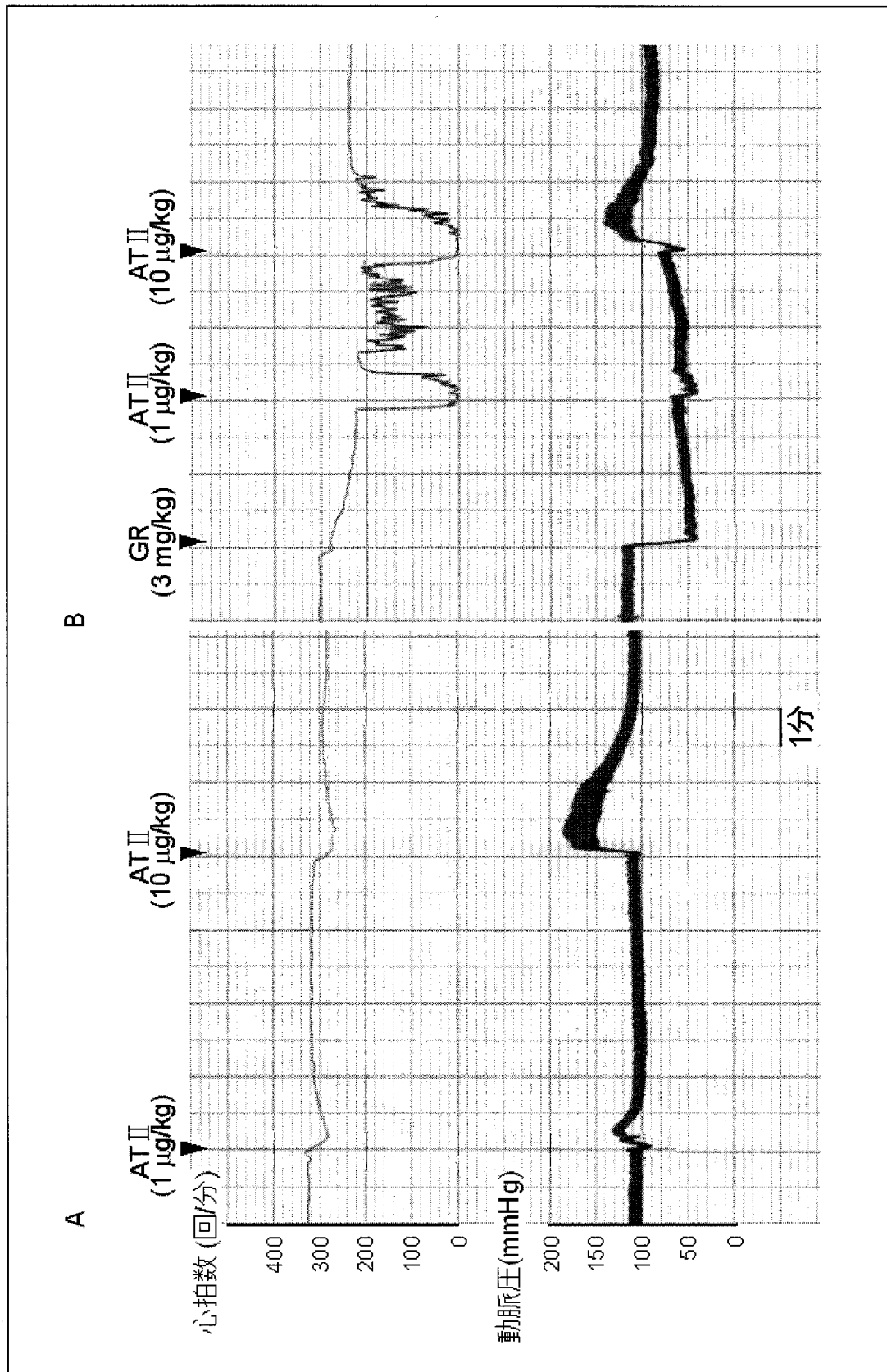
[図3]



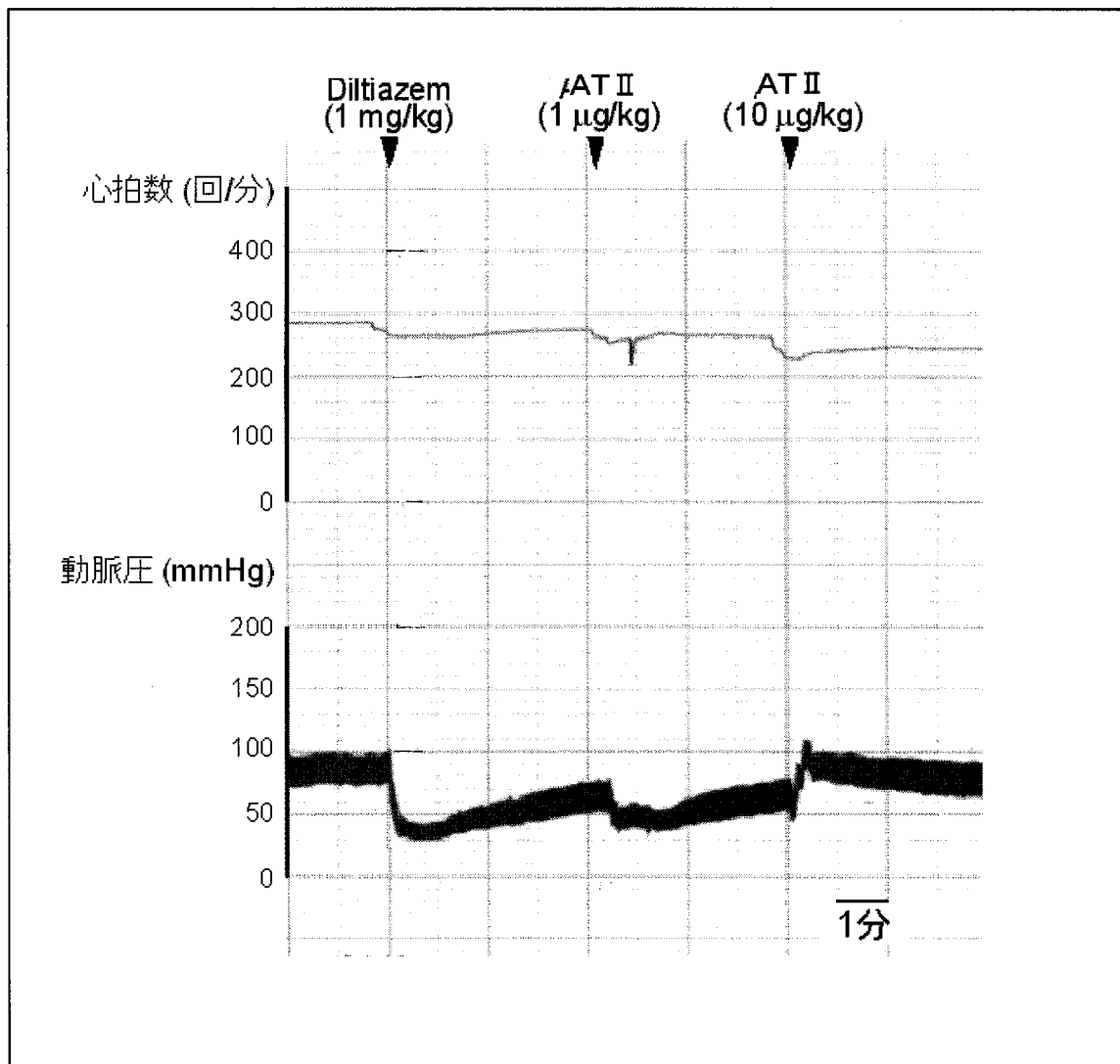
[図4]



[図5]



[図6]



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/000830

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/495(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, C07D295/12(2006.01)n

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)

A61K31/495, A61P9/12, C07D295/12

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 | 1996-2010 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2010 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2010 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN),  
JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                              | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | TADORI, Y. et al., Characterization of aripiprazole partial agonist activity at human dopamine D <sub>3</sub> receptors, European Journal of Pharmacology, 2008, Vol.597, No.1-3, pp.27-33                                                                      | 1-7                   |
| Y         | JP 2003-513053 A (Abbott GmbH & Co. KG.),<br>08 April 2003 (08.04.2003),<br>entire text; particularly, claims<br>& WO 01/32263 A1 & EP 1233815 A1<br>& AU 200113908 A & NO 200202142 A<br>& BR 200015310 A & KR 2002062300 A<br>& CN 1387450 A & ZA 200204455 A | 1-7                   |

☒ 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 application or patent 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  
31 March, 2010 (31.03.10)

Date of mailing of the international search report  
13 April, 2010 (13.04.10)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/000830

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                           | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | MURRAY, P.J. et al., A Novel series of arylpiperazines with high affinity and selectivity for the dopamine D <sub>3</sub> receptor, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1995, Vol.5, No.3, pp.219-222                                                                  | 1-7                   |
| Y         | BOECKLER, F. et al., Dopamine D <sub>3</sub> receptor ligands - Recent advances in the control of subtype selectivity and intrinsic activity, Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes, 2007, Vol.1768, No.4, p.871-887                                                  | 1-7                   |
| Y         | WO 2007/148208 A2 (BIOPROJET), 27 December 2007 (27.12.2007), entire text; particularly, claims<br>& EP 1870405 A1 & EP 2038268 A2<br>& US 2009/286801 A1 & NO 200805288 A<br>& KR 2009034899 A & AU 2007262426 A1<br>& CN 101511805 A & MX 2008016574 A1<br>& CA 2655654 A1 | 1-7                   |
| A         | ZENG, C. et al, D <sub>3</sub> dopamine receptor and essential hypertension, Current Hypertension Reviews, 2006, Vol.2, No.3, pp.247-253                                                                                                                                     | 1-7                   |
| A         | ASICO, L.D. et al., Disruption of the dopamine D <sub>3</sub> receptor gene produces renin-dependent hypertension, Journal of Clinical Investigation, 1998, Vol.102, No.3, pp.493-498                                                                                        | 1-7                   |
| A         | MUHLBAUER, B. et al., Dopamine D <sub>3</sub> receptors in the rat kidney: role in physiology and pathophysiology, Acta Physiologica Scandinavica, 2000, Vol.168, No.1, pp.219-223                                                                                           | 1-7                   |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2010/000830

**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.: 8-10  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 8 to 10 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out a search under the provisions of PCT Rule 39.1(iv).
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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the 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 (I P C))

Int.Cl. A61K31/495 (2006.01)i, A61P9/12 (2006.01)i, C07D295/12 (2006.01)n

## 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 (I P C))

Int.Cl. A61K31/495, A61P9/12, C07D295/12

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   | 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1 9 7 1 - 2 0 1 0 年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1 9 9 6 - 2 0 1 0 年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1 9 9 4 - 2 0 1 0 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), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Y               | TADORI, Y. et al., Characterization of aripiprazole partial agonist activity at human dopamine D <sub>3</sub> receptors, European Journal of Pharmacology, 2008, Vol.597, No.1-3, pp.27-33 | 1 - 7          |

☒ 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」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

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

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

3 1 . 0 3 . 2 0 1 0

国際調査報告の発送日

1 3 . 0 4 . 2 0 1 0

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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)

新留 素子

4 P

2 9 3 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                                                                                                                                                      |                |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 |
| Y                     | JP 2003-513053 A (アボット ゲーエムベーハー ウント カンパ<br>ニー カーゲー) 2003.04.08,<br>全文、特に、特許請求の範囲<br>& WO 01/32263 A1 & EP 1233815 A1 & AU 200113908 A<br>& NO 200202142 A & BR 200015310 A & KR 2002062300 A<br>& CN 1387450 A & ZA 200204455 A      | 1 - 7          |
| Y                     | MURRAY, P. J. et al., A Novel series of arylpiperazines with high<br>affinity and selectivity for the dopamine D <sub>3</sub> receptor,<br>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1995, Vol.5, No.3,<br>pp.219-222                | 1 - 7          |
| Y                     | BOECKLER, F. et al., Dopamine D <sub>3</sub> receptor ligands - Recent<br>advances in the control of subtype selectivity and intrinsic<br>activity, Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes, 2007,<br>Vol.1768, No.4, p.871-887 | 1 - 7          |
| Y                     | WO 2007/148208 A2 (BIOPROJET) 2007.12.27,<br>全文、特に、Claims<br>& EP 1870405 A1 & EP 2038268 A2 & US 2009/286801 A1<br>& NO 200805288 A & KR 2009034899 A & AU 2007262426 A1<br>& CN 101511805 A & MX 2008016574 A1 & CA 2655654 A1     | 1 - 7          |
| A                     | ZENG, C. et al, D <sub>3</sub> dopamine receptor and essential hypertension,<br>Current Hypertension Reviews, 2006, Vol.2, No.3, pp.247-253                                                                                          | 1 - 7          |
| A                     | ASICO, L. D. et al., Disruption of the dopamine D <sub>3</sub> receptor gene<br>produces renin-dependent hypertension, Journal of Clinical<br>Investigation, 1998, Vol.102, No.3, pp.493-498                                         | 1 - 7          |
| A                     | MUHLBAUER, B. et al., Dopamine D <sub>3</sub> receptors in the rat kidney:<br>role in physiology and pathophysiology, Acta Physiologica<br>Scandinavica, 2000, Vol.168, No.1, pp.219-223                                             | 1 - 7          |

## 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. ☒ 請求項 8 - 1 0 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、  
請求項 8 - 1 0 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 \_\_\_\_\_ 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. ☐ 請求項 \_\_\_\_\_ 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ろ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項について作成した。
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項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ので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項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ので、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項について作成した。

## 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はあったが、異議申立てはなかった。