

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 3 月 11 日 (11.03.2004)

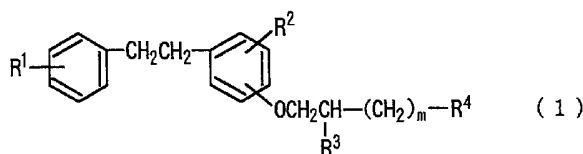
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/019926 A1

- (51) 国際特許分類: **A61K 31/138**, 31/225, 31/445, 31/4453, A61P 9/04, C07D 211/62, 295/08
- (74) 代理人: 高柳 昌生 (TAKAYANAGI, Masau); 〒103-8405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウェルファーマ株式会社 知的財産部 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011011
- (81) 指定国 (国内): 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, MW, 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.
- (22) 国際出願日: 2003 年 8 月 29 日 (29.08.2003)
- (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2002-254654 2002 年 8 月 30 日 (30.08.2002) JP
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (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), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府 大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 武田 信彬 (TAKEDA, Nobuakira) [JP/JP]; 〒330-0074 埼玉県 さいたま市浦和区北浦和二丁目15番13号 Saitama (JP).
- 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。

(54) Title: PREVENTIVE AND/OR THERAPEUTIC AGENT FOR HEART FAILURE

(54) 発明の名称: 心不全の予防及び／又は治療剤



(57) Abstract: A preventive and/or therapeutic agent for heart failure, comprising as an active ingredient an aminoalkoxybibenzyl of the following general formula (1), a pharmaceutically acceptable salt thereof and a solvate of these.

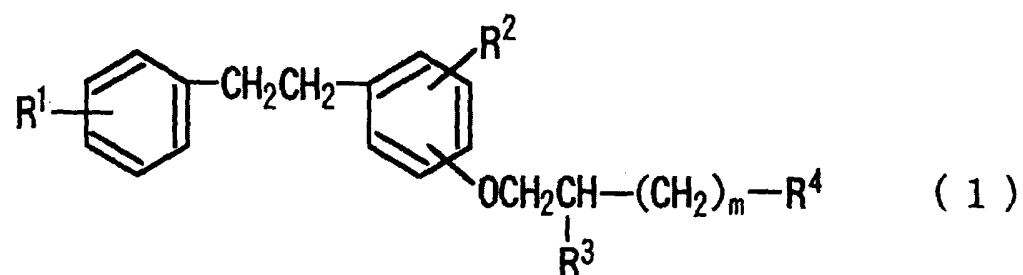
[続 葉 有]

WO 2004/019926 A1



(57) 要約:

下記一般式（１）で表わされるアミノアルコキシビベンジル類、薬学上許容し得るその塩及びそれらの溶媒和物を有効成分とする心不全の予防及び／又は治療剤。



明細書

心不全の予防及び／又は治療剤

技術分野

- 5 本発明は心不全の予防及び／又は治療剤に関する。

背景技術

10 正常の心臓は、安静時及び日常活動時に全身の諸臓器及び組織に必要なかつ十分な血液を供給するポンプの役割を果たすが、様々な原因で心臓のポンプ機能が低下し、心臓が体に必要なかつ十分な血液を送り出すことができなくなったときに生じる異常状態、例えば、呼吸困難や坐位呼吸、浮腫、胸・腹水貯溜、うっ血肝、乏尿などの症候群を臨床的に心不全として定義する。

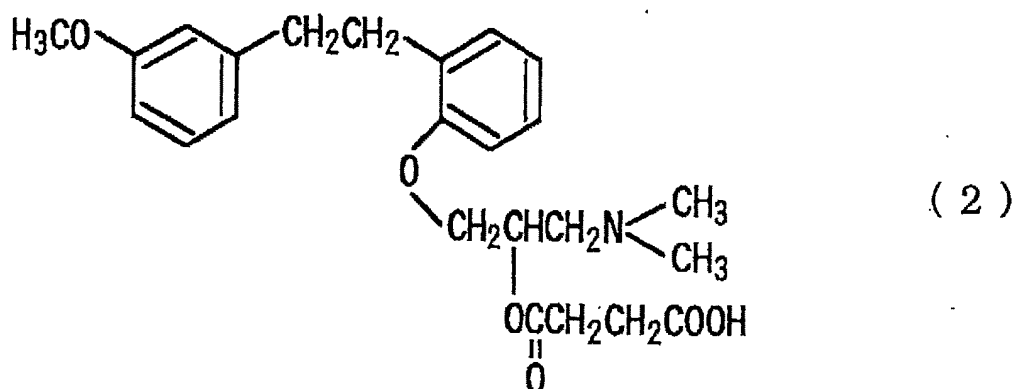
- 15 そのため、心不全は、種々の心臓の異常が複合的に形成され、心室機能不全となり、先に示した臨床症状を示すものである。従って、心不全には種々の原因が同時に存在することが考えられ、単一の予防及び／又は治療剤でこれを予防及び／又は治療することは不十分であり、新たなメカニズムを持つ予防及び／又は治療剤が期待されている分野である。
- 20

 現在、心不全の治療としては、利尿剤、ACE 阻害薬やジキタリス製剤の他に α 遮断薬等が汎用されている。

- 25 降圧剤として南米、東南アジア、ヨーロッパで広く使用されている α 遮断作用を有する 5 HT₂ 受容体拮抗薬であるケタンセリン (Ketanserin) は、うっ血性心不全の患者に対する有効性が報告されている (Demoulin JC. et al.: Lancet 1 1186-1188, 1981)。しかし、本薬剤には、大規模な臨床的検討が数多くなされている中で致命的な心室性不整脈の発現が指摘されている (Singh BN. et al.: Eur. Heart J. 8:667-

668, 1987)。

一方、塩酸サルボグレラートに代表されるような下記式
(2)



- 5 で表される特定構造のアミノプロポキシビベンジル類は 5 HT₂ 受容体に高い選択性を示し、血圧へはほとんど影響を与えないことが報告されており、さらに、重篤な副作用もほとんどなく、高い安全性を示す薬剤である。また、これまで脳循環障害、虚血性心疾患、末梢循環障害等の疾患における、血
- 10 栓生成及び血管収縮に基づく種々の微小循環障害の改善に有効であることが知られている（特開平 2 - 3 0 4 0 2 2 号公報）。さらに、ラットの冠動脈を結紮して作成した心筋梗塞モデルを用いた実験においては、無治療群に比べて塩酸サルボグレラートで治療すると、梗塞巣が有意に減少したことも報告されている（J. Cardiovasc. Pharmacol. Therapeut. 7(1), 175-9, 2002.）。
- 15 175-9, 2002.）。

しかし、一般式（2）に示す化合物が、心不全の予防及び／又は治療に有用であることは、本発明者らの知る限り、これまで報告されていない。

20

発明の開示

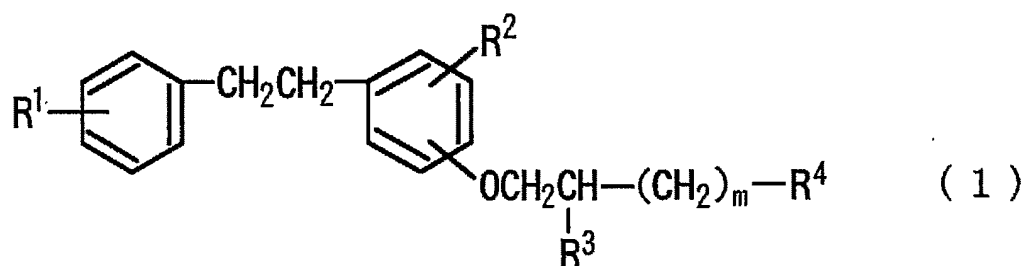
本発明の課題は、心不全の予防及び／又は治療に関する新

たな薬剤を提供することにある。

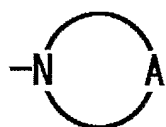
本発明者らは、5-HT₂受容体の拮抗剤として知られる特定構造のアミノプロポキシビベンジル類が心不全の予防及び／又は治療に有効であることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明の要旨は以下の通りである。

(1) 下記一般式(1)で表わされるアミノアルコキシビベンジル類、薬学上許容し得るその塩及びそれらの溶媒和物を有効成分とする心不全の予防及び／又は治療剤。

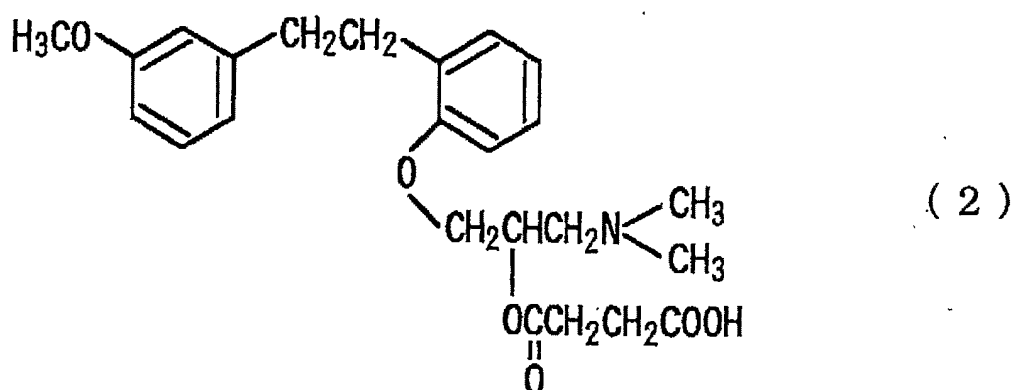


〔上記式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₅のアルコキシ基、又はC₂～C₆のジアルキルアミノ基を表わし、R²は水素原子、ハロゲン原子又はC₁～C₅のアルコキシ基を表わし、R³は水素原子、ヒドロキシル基、 $-\text{O}-$ 、 $(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (式中、nは1～5の整数を表わす。)、又は $\text{O}-\text{CO}-$ 、 $(\text{CH}_2)_1-\text{COOH}$ (式中、1は1～3の整数を表わす。)を表わし、R⁴は $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ (式中、R⁵及びR⁶はそれぞれ独立して水素原子又はC₁～C₈のアルキル基を表わす。)又は



(式中、Aはカルボキシル基で置換されていてもよいC₃～C₅のアルキレン基を表わす。)を表わし、mは0～5の整数を表わす。]

(2) 一般式 (1) で表される化合物が、下記式 (2) で表わされる化合物、その塩及びそれらの溶媒和物から選ばれるものであることを特徴とする前記の心不全の予防及び／又は治療剤。

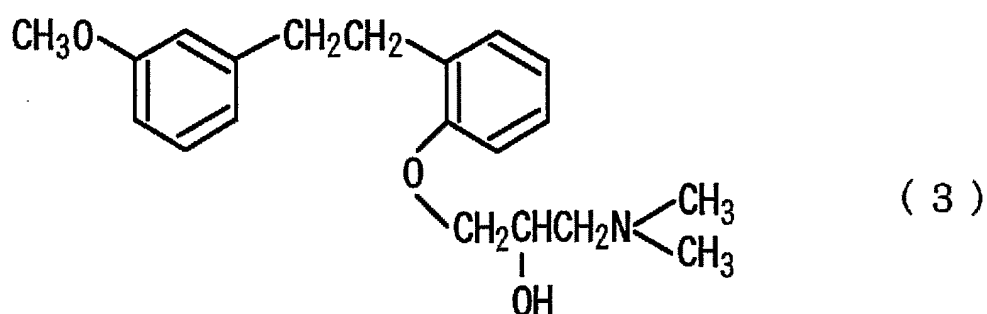


5

(3) 塩が、塩酸塩であることを特徴とする前記の心不全の予防及び／又は治療剤。

(4) 一般式 (1) で表される化合物が、下記式 (3) で表わされる化合物、その塩及びそれらの溶媒和物から選ばれるものであることを特徴とする前記の心不全の予防及び／又は治療剤。

10



(5) 心不全がうつ血性心不全であることを特徴とする前記の心不全の予防及び／又は治療剤。

15

(6) ACE 阻害薬、利尿薬及びジキタリス製剤から選ばれる薬剤を既に投与している患者に、併用して投与されることを特徴とする前記の心不全の予防及び／又は治療剤。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明に係る心不全の予防／又は治療剤は、上記一般式
5 (1) で表されるアミノアルコキシベンジル類並びに薬学
上許容し得るその塩及びそれらの溶媒和物を有効成分とする
(なお、本明細書において塩とは、エステルをも包含する広
義の意味である。)

上記一般式(1)で表される化合物は、セロトニン拮抗剤
10 として、脳循環障害、虚血性心疾患、末梢循環障害等の疾患
における、血栓生成及び血管収縮に基づく種々の微小循環障
害の改善に有効であることが知られている(特開平2-30
4022号公報)。しかし、この化合物が心不全の治療及び／
又は予防剤に有用であることは、全く予想外のことである。

上記一般式(1)の化合物について更に具体的に説明する
と、式中、R1は水素原子；塩素原子、弗素原子等のハロゲ
ン原子；メトキシ基、エトキシ基、ブトキシ基等のC1～C
5のアルコキシ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、
メチルエチルアミノ基等のC2～C6のジアルキルアミノ基
20 を表わす。R2は水素原子；塩素原子、弗素原子等のハロゲ
ン原子；メトキシ基、エトキシ基、ブトキシ基等のC1～C
5のアルコキシ基を表わす。R3は水素原子；ヒドロキシル
基； $-O-(CH_2)_2-COOH$ 、 $-O-(CH_2)_3-COOH$ 等の
 $-O-(CH_2)_n-COOH$ (式中、nは1
25 ～5の整数を表わす。); $-O-CO-(CH_2)_2-COOH$ 、
 $-O-CO-(CH_2)_3-COOH$ 等の
 $-O-CO-(CH_2)_1-COOH$ (式中、1は1～3の整数を表わす。)
を表わす。R4はアミノ基若しくはメチルアミノ基、エチル
アミノ基、ブチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ヘプチルア

ミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基等の炭素数 1 ～ 8 のアルキル基を 1 ～ 2 個有するアミノ基を表わすか、又はトリメチレンアミノ基、ペンタメチレンアミノ基、3-カルボキシペンタメチレンアミノ基等の環にカルボキシル基が置換していてもよい 4 ～ 6 員のポリメチレンアミノ基を表わす。

上記一般式 (1) の化合物のうち、本発明で用いるのに好ましいもののいくつかを表-1 に示す。

表 - 1

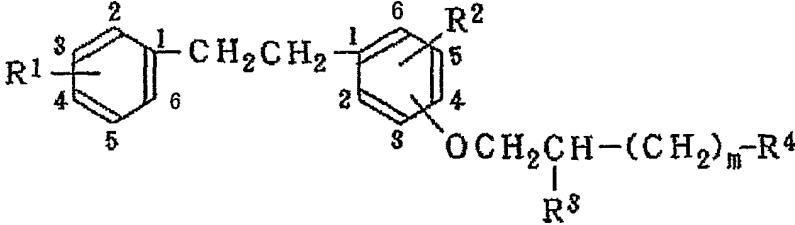
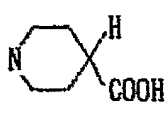
化合物 No.						
	R ¹	R ²	アミノアルコキシ 基の位置	R ³	m	R ⁴
1	H	H	2 位	H	0	N(CH ₃) ₂
2	H	H	2 位	H	1	N(CH ₃) ₂
3	H	H	2 位	H	2	N(CH ₃) ₂
4	H	H	2 位	H	3	N(CH ₃) ₂
5	H	H	2 位	H	4	N(CH ₃) ₂
6	H	H	2 位	H	2	NHCH ₃
7	H	H	2 位	H	2	NH ₂
8	H	H	2 位	H	2	
9	H	H	2 位	H	2	
10	H	H	3 位	H	2	N(CH ₃) ₂
11	H	H	4 位	H	2	N(CH ₃) ₂
12	3-OCH ₃	H	2 位	H	2	N(CH ₃) ₂
13	4-N(CH ₃) ₂	H	2 位	H	1	N(CH ₃) ₂
14	3-OCH ₃	H	2 位	OCO(CH ₂) ₂ COOH	1	N(CH ₃) ₂

表 - 1 (つづき)

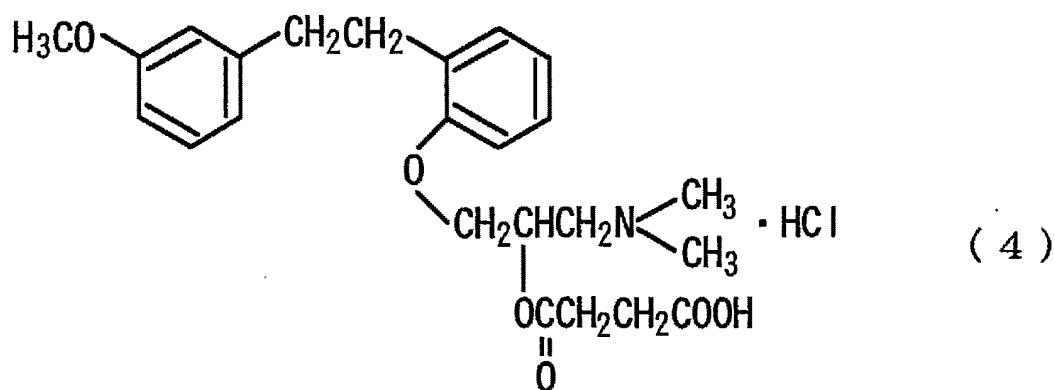
化合物 No.	R ¹	R ²	アミノアルコキシ 基の位置	R ³	m	R ⁴
15	3-OCH ₃	H	2位	OH	1	N(CH ₃) ₂
16	3-OCH ₃	H	2位	O(CH ₂) ₂ COOH	1	N(CH ₃) ₂
17	3-F	H	2位	OCO(CH ₂) ₂ COOH	1	N(CH ₃) ₂
18	H	H	2位	OH	1	N(CH ₃) ₂
19	3-Cl	H	2位	H	2	N(CH ₃) ₂
20	H	5-Cl	2位	H	2	N(CH ₃) ₂
21	H	3-OCH ₃	2位	H	2	N(CH ₃) ₂

これらのなかでも、アミノアルコキシ基-OCH₂C(R₃)H-(CH₂)_m-R₄がフェニル基の2位に結合しているのが好ましい。また、R₁は水素原子、C₁~C₅のアルコキシ基、又はC₂~C₆のジアルキルアミノ基が好ましく、R₂は水素原子が好ましく、R₄は少なくとも1個のC₁~C₈のアルキル基を有するアミノ基又はトリメチレン基ないしはペンタメチレン基を有する4~6員のポリメチレンアミノ基であるのが好ましく、mは0~2の整数であるのが好ましい。特に好ましいのは、R₁がメトキシ基であり、R₂が水素原子であり、R₃が水酸基であり、R₄がジメチルアミノ基であるNo. 15の化合物(以下、これを「M-1」という)及びそのコハク酸エステルであるNo. 14の化合物である。

本発明では、一般式(1)で表わされる化合物の薬学的に許容される塩も用いることができる。このような塩を形成する酸としては、例えば塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、酢酸、コハク酸、アジピン酸、プロピオン酸、酒

石酸、マレイン酸、𬞟酸、クエン酸、安息香酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等が用いられる。また、一般式 (1) で表わされる化合物やその塩の溶媒和物、例えば水和物も用いることができる。これらのうちで特に好ましいのは、

5 下記式 (4) で表わされる (±) - 1 - [O - [2 - (m - メトキシフェニル) エチル] フェノキシ] - 3 - (ジメチルアミノ) - 2 - プロピル水素スクシナートの塩酸塩 (以下、これを「塩酸サルボグレラート」ということもある) である。



10 本発明で用いる一般式 (1) のアミノアルコキシビベンジル類は前述の如く公知化合物であり、特開昭 58 - 32847 号公報に記載の方法又はそれに準じた方法により、容易に合成できる。なお、上記式 (4) で表される化合物である塩酸サルボグレラートを有効成分とする医薬は、三菱ウェルファーマ株式会社よりアンブラーグ (登録商標) として市販されて

15 されており、本発明においてはアンブラーグをそのまま使用することも可能である。

本発明においては、上記化合物を心不全の予防及び／又は治療に供する。特に好ましくは、うっ血性心不全の予防及び

20 / 又は治療に供する。

さらに、本発明においては、ACE 阻害薬、利尿薬、ジキタリス製剤から選ばれる薬剤を既に投与している患者に、本発

明の薬剤を併用して投与することも可能である。

上記で述べた ACE 阻害薬の例としては、塩酸キナプリル(コナン)、カプトプリル(ブリストル)、マレイン酸エナラプリル(レニベース)、アラセプリル(セタプリル)、塩酸デラプリル(アデカット)、シラザプリル(インヒベース)、リシノプリル(ロンゲス、ゼストリル)、塩酸ベナゼプリル(チバセン)、イミダプリル(タナトリル、ノバロック)、塩酸テモカプリル(エースコール)、トランドラプリル(オドリック、プレラン)、ペリンドプリルエルブミン(コバシル)等が挙げられ、利尿薬としては、ブメタニド(ルネトロネ)、ピレタニド(アレリックス)、アゾセミド(ダイアート)、トラセミド(ルプラック)、スピロノラクトン(アルダクトン A)、ヒドロクロロチアジド(ダイクロトライド)、メチクロチアジド(エンデュロン)、トリクロルメチアジド(フルイトラン)、シクロペンチアジド(ナビドレックス)、ベンチルヒドロクロロチアジド(ベハイド)、ペンフルチジド(ブリザイド)等が挙げられる。また、ジキタリス製剤としては、ジギトキシン(ジギトキシン)、ジゴキシン(ジゴキシン、ジゴシン)、メチルジゴキシン(ラニラピッド)、デスラノシド(ジギラノゲン C)、ラナトシド C(ジギラノゲン C)、プロスシラリジン(タルーシン、カラドリン)等が挙げられる。なお、上記かっこ内はいずれも登録商標である。

本発明に係る心不全の予防及び／又は治療剤の投与方法は任意である。

即ち、皮下注射、静脈内注射、筋肉注射、腹腔内注射等の非経口投与も、また経口投与も可能である。

投与量は患者の年齢、健康状態、体重、同時処理があるならばその種類、処置頻度、所望の効果の性質等により決定される。

一般的に有効成分の1日投与量は0.5～50mg/kg体重、通常1～30mg/kg体重であり、1回あるいはそれ以上投与される。

本発明化合物を経口投与する場合は、錠剤、カプセル剤、
5 粉剤、液剤、エリキシル剤等の形態で、また、非経口投与の場合は、液剤あるいは懸濁化剤等の殺菌した液状の形態で用いられる。上述の様な形態で用いられる場合、固体あるいは液体の毒性のない製剤的担体が組成に含まれ得る。

固体担体の例としては通常のゼラチンタイプのカプセルが
10 用いられる。また、有効成分を補助薬とともに、あるいはそれなしに錠剤化、粉末包装される。

これらのカプセル、錠剤、粉末は一般的に5～95%、好ましくは5～90%重量の有効成分を含む。

即ち、これらの投与形式では1回の投与につき5～500
15 mg、好ましくは25～250mgの有効成分を含有するのがよい。

液状担体としては水あるいは石油、ピーナツ油、大豆油、ミネラル油、ゴマ油等の動植物起源の、又は合成の油が用いられる。

また、一般に生理食塩水、デキストロールあるいは類似の
20 ショ糖溶液、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等のグリコール類が液状担体として好ましく、特に生理食塩水を用いた注射液の場合には通常0.5～20%、好ましくは1～10%重量の有効成分を含むよう
25 うにする。

実施例

以下、実施例に基づき本発明を具体的に説明するが、本発明はその要旨を超えない限り以下の実施例に限定されるもの

ではない。なお、以下で用いたアンプラーグは三菱ウェルファーマ株式会社から市販されているアンプラーグ(登録商標)を使用した。

実施例 1

- 5 58歳、女性。基礎疾患として本態性高血圧症、糖尿病、高脂血症、慢性動脈閉塞症を有していた。

10 階段を上るときなどに、労作時の息切れとともに、足のしびれを訴え、血中脳型ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide:BNP) 濃度を測定したところ 75.6 pg/dl と高値を示した (正常は 20 pg/dl 未満) ため、高血圧と糖尿病によるうっ血性心不全の状態であると判断し、心不全に対する治療を開始した。

15 治療開始時は、タナトリル (田辺製薬社) 5mg/日、メインテート (田辺製薬社) 5mg/日、ベイスン (武田薬品工業社) 0.2mg×3回/日、メバロチン (三共社) 10mg/日を服用していた。

治療開始より、5ヶ月後に慢性動脈閉塞症の治療のために、アンプラーグ錠 100mg×3回/日を追加した。

20 アンプラーグを追加併用 1ヵ月後より、追加併用前まで高値を示していた血中 BNP 濃度が 42.1pg/dl と改善し、15ヵ月後には、胸部不快感、労作時の息切れの改善が認められた。また、安静時の心電図では虚血性の変化は認められない。

25 さらに、NYHA (New York Heart Association) II 度の軽症心不全の状態がアンプラーグの長期投与によって NYHA I 度の無症候性心不全まで改善したものと推測される。

実施例 2

78歳、男性。基礎疾患として本態性高血圧症、糖尿病、狭心症を有していた。

基礎疾患の治療を目的として、プロブレス (武田薬品工業

社) 8 mg/日、ペルジピン(山之内製薬社) 60 mg/日、セロケン(アストラゼネカ社) 60 mg/日、シグマート(中外製薬社) 15 mg/日、ニトロダーム T T S (ノバルティスファーマ社) 1 枚/日を服用し、同時に、食事療法を行っていた。

- 5 平成14年3月頃から時々、労作時の動悸を訴えるようになった。胸部レントゲン写真では、心陰影の拡大はみられないものの、血中BNP値が81.8 pg/dlと上昇しており、NYHA class II程度のうっ血性心不全と思われた。その後、下肢のしびれ感を訴えた。また、容積脈波の所見から軽度の慢性動脈閉塞症も合併していると考えられたため、平成14年5月からアンブラーグ錠 100mg×3回/日を追加した。

- 10 アンブラーグを追加併用2ヵ月後には、労作時の動悸は軽快、NYHA class Iの状態へと改善が認められた。また、追加併用前まで高値を示していた血中BNP濃度が55.1 pg/dlと低下傾向を示した。

15 さらに、アンブラーグ追加併用4ヵ月後には、血中BNP濃度が45.0 pg/dlと低下し、以後同様の状態を維持している。

- 20 これらの結果より、心不全の予防及び／又は治療に対してアンブラーグは有効であることが明らかとなった。

産業上の利用可能性

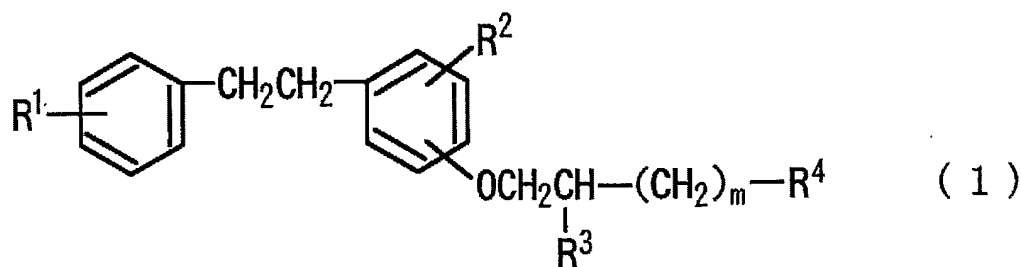
本発明は、心不全に対して有用な予防及び／又は治療剤を提供することができる。

25

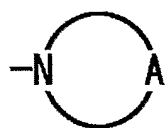
なお、本出願は、日本特許出願 特願2002-254654号を優先権主張して出願されたものである。

請求の範囲

1. 下記一般式（1）で表わされるアミノアルコキシビベン
 ジル類、薬学上許容し得るその塩及びそれらの溶媒和物を有
 5 効成分とする心不全の予防及び／又は治療剤。

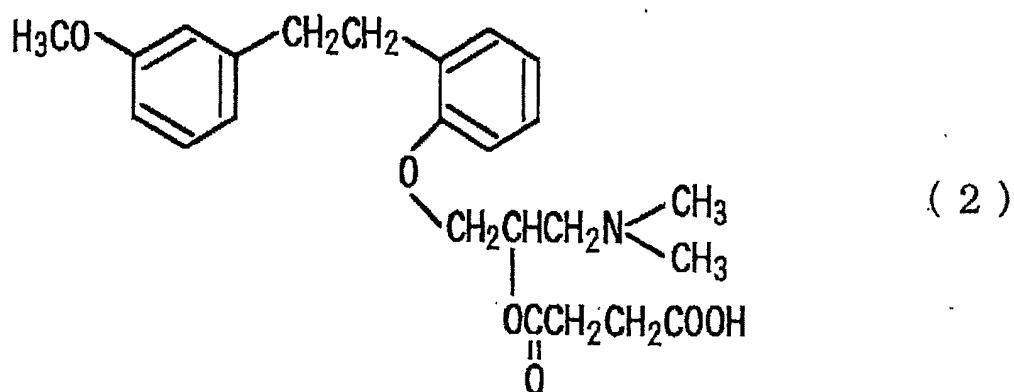


- 〔上記式中、R¹ は水素原子、ハロゲン原子、C¹～C⁵の
 アルコキシ基、又はC²～C⁶のジアルキルアミノ基を表わ
 し、R² は水素原子、ハロゲン原子又はC¹～C⁵のアルコ
 10 キシ基を表わし、R³ は水素原子、ヒドロキシル基、 $-\text{O}-$
 $(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ （式中、nは1～5の整数を表わす。）、
 又は $\text{O}-\text{CO}-$ $(\text{CH}_2)_1-\text{COOH}$ （式中、1は1～3
 の整数を表わす。）を表わし、R⁴ は $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ （式
 中、R⁵及びR⁶はそれぞれ独立して水素原子又はC¹～C
 15 8のアルキル基を表わす。）又は



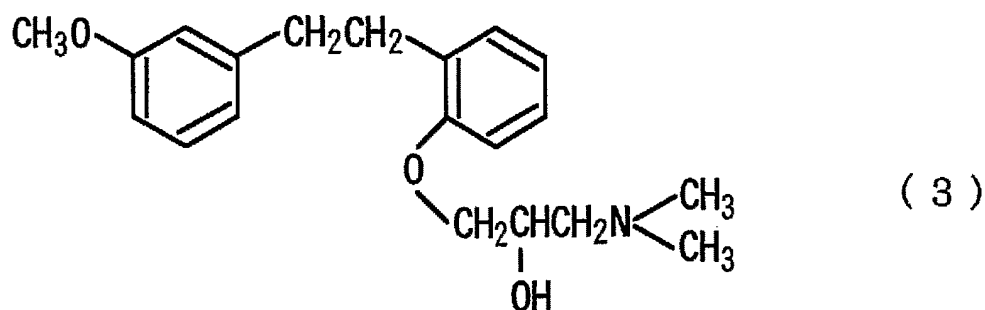
- （式中、Aはカルボキシル基で置換されていてもよいC³～
 C⁵のアルキレン基を表わす。）を表わし、mは0～5の整数
 を表わす。）
 20 2. 一般式（1）で表される化合物が、下記式（2）で表わ
 される化合物、その塩及びそれらの溶媒和物から選ばれるも
 のであることを特徴とする請求項1記載の心不全の予防及び
 ／又は治療剤。

15



3. 塩が、塩酸塩であることを特徴とする請求項 2 記載の心不全の予防及び／又は治療剤。

- 5 4. 一般式 (1) で表される化合物が、下記式 (3) で表わされる化合物、その塩及びそれらの溶媒和物から選ばれるものであることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれかに記載の心不全の予防及び／又は治療剤。



- 10 5. 心不全がうっ血性心不全であることを特徴とする請求項 1 から 4 のいずれかに記載の心不全の予防及び／又は治療剤。

- 15 6. ACE 阻害薬、利尿薬及びジキタリス製剤から選ばれる薬剤を既に投与している患者に、併用して投与されることを特徴とする請求項 1 から 5 のいずれかに記載の心不全の予防及び／又は治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11011

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/138, 31/225, 31/445, 31/4453, A61P9/04, C07D211/62, 295/08

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.Cl.⁷ A61K31/138, 31/225, 31/445, 31/4453, C07D211/62, 295/08

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)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2-304022 A (Mitsubishi Kasei Corp.), 17 December, 1990 (17.12.90), Full text (Family: none)	1-6

☐ 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
14 October, 2003 (14.10.03)

Date of mailing of the international search report
28 October, 2003 (28.10.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/138, 31/225, 31/445, 31/4453, A61P9/04,
C07D211/62, 295/08

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 A61K31/138, 31/225, 31/445, 31/4453,
C07D211/62, 295/08

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)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

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 2-304022 A (三菱化成株式会社) 1990. 1 2. 17, 文献全体 (ファミリーなし)	1-6

☐ 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

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.10.03

国際調査報告の発送日

28.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

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)

内藤 伸一



4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492