

(43) 国際公開日
2006年8月3日 (03.08.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/080484 A1(51) 国際特許分類:
C07D 501/34 (2006.01) A61K 31/546 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/301409

(22) 国際出願日: 2006年1月30日 (30.01.2006)

(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2005-022368 2005年1月31日 (31.01.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8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): 上仲 正朗 (UENAKA, Masaaki) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内

Osaka (JP). 井出 豊 (IDE, Yutaka) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 若原 繁 (WAKAHARA, Shigeru) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬寺島2丁目1番3号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP). 西館 修 (NISHIDATE, Osamu) [JP/JP]; 〒0294503 岩手県胆沢郡金ヶ崎町西根森山7番地 塩野義製薬株式会社内 Iwate (JP).

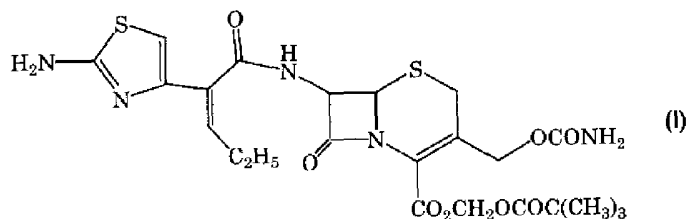
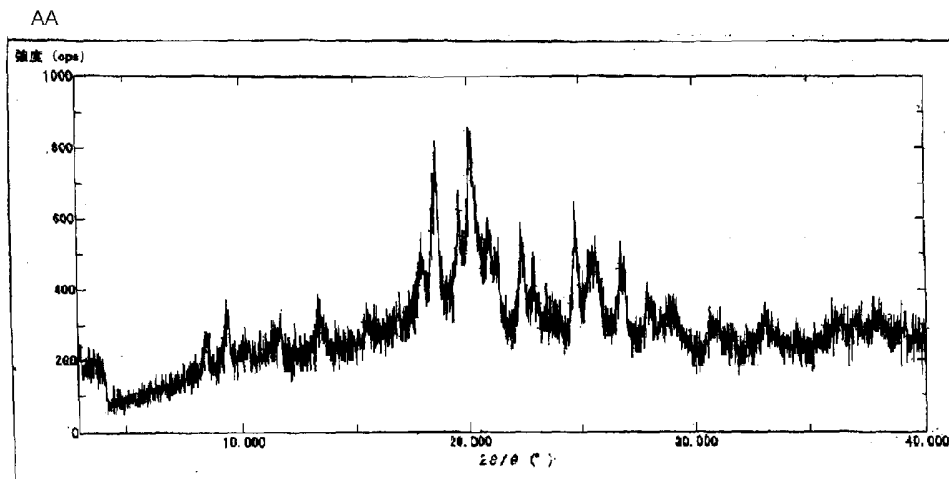
(74) 代理人: 高山 裕貢, 外 (TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,

/ 続葉有 /

(54) Title: CEFCAPENE PIVOXIL METHANESULFONATE

(54) 発明の名称: セフカペン ピボキシルのメタンスルホン酸塩



(57) Abstract: A process for producing cefcapene pivoxil methanesulfonate and, with the use thereof as an intermediate, corresponding hydrochloride. There is provided methanesulfonate of the compound of the formula (I).

(57) 要約: セフカペン ピボキシルのメタンスルホン酸塩およびそれを経由する対応塩酸塩の製造方法を提供する。式: で示される化合物のメタンスルホン酸塩。



WO 2006/080484 A1



RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, LV, 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

セフカペン ピボキシルのメタンスルホン酸塩

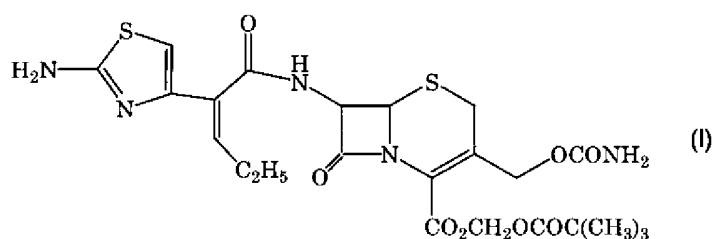
技術分野

[0001] 本発明は、セフカペン ピボキシルのメタンスルホン酸塩に関する。詳しくは、該メタンスルホン酸塩を経由するセフカペン ピボキシル塩酸塩の製造方法に関する。

背景技術

[0002] 式:

[化1]



で示される化合物 (I) (一般名:セフカペン ピボキシル; 化学名:7β-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-ブテノイル]アミノ-3-カルバモイルオキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル)は、セフェム系抗菌剤である(参照:特許文献1)。その1塩酸塩1水和物(一般名:塩酸セフカペン ピボキシル, 参照:特許文献2)を有効成分とする抗菌剤はフロモックス錠(商品名, シオノギ)等として市販されている。特許文献1では、セフカペン ピボキシルの7位アミノの保護体からフリー体(セフカペン ピボキシル)を経由してトリフルオロ酢酸塩が合成されている(実施例6)。特許文献2では、同じく7位アミノの保護体からフリー体を経由して塩酸塩結晶を単離している(製造例3)。しかしいずれの文献にも、セフカペン ピボキシルのメタンスルホン酸塩は記載されていない。

特許文献1:特開昭62-89号公報

特許文献2:特開平4-295485号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0003] 特許文献2の製造例3では、セフカペン ピボキシルの7位アミノ保護体の脱保護反応後の抽出液を濃縮した後、エタノール、メチルイソブチルケトンおよび塩酸の混液中に滴下して粗塩酸塩を晶析させ、メチルイソブチルケトン等の有機溶媒で洗浄して塩酸塩を得ている。しかし、本発明者らが当該方法を追試した結果、結晶の単離工程における濾過および洗浄後の分離液(以下、各分離液を「母液」および「洗液」、合わせた液を「母洗液」ともいう)中にもセフカペン ピボキシル塩酸塩が数%程度残存していることが分かり、大量生産の精製法としては改善が必要であることが判明した。

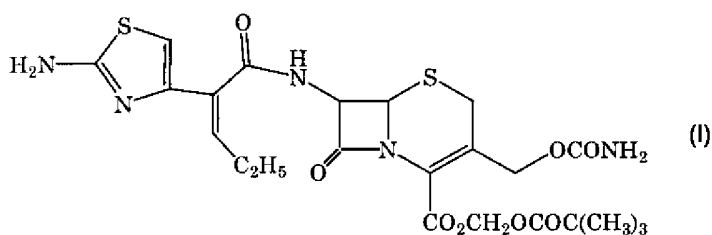
よって、セフカペン ピボキシル1塩酸塩水和物のさらに好ましい製法の確立が望まれている。

課題を解決するための手段

[0004] そこで本発明者らは、上記母洗液中からのセフカペン ピボキシル塩酸塩の回収について種々検討した結果、母洗液中の該塩酸塩を一旦、メタンスルホン酸塩に変換して単離した後、再度、塩酸塩に変換すれば、効率よく回収できることを見出し以下の発明を完成した。

(1)式:

[化2]



で示されるセフカペン ピボキシルのメタンスルホン酸塩。

(2)結晶である、上記1記載のメタンスルホン酸塩。

(3)セフカペン ピボキシルの塩酸塩を含有する有機溶媒溶液中にメタンスルホン酸を加えることを特徴とする、上記1または2記載のセフカペン ピボキシルのメタンスルホン酸塩の製造方法。

(4)上記1または2記載のメタンスルホン酸塩をセフカペン ピボキシルに変換した後、塩酸と反応させる工程を包含する、セフカペン ピボキシルの塩酸塩水和物の製造

方法。

(5)以下の工程:

(第1工程)

セフカペン ピボキシルの塩酸塩を含有する有機溶媒溶液中にメタンスルホン酸を加えることによりセフカペン ピボキシルのメタンスルホン酸塩を晶析させる工程;および

(第2工程)

該メタンスルホン酸塩をセフカペン ピボキシルに変換した後、塩酸と反応させる工程、

を包含する、上記4記載のセフカペン ピボキシルの塩酸塩水和物の製造方法。

(6)有機溶媒がエタノールとメチルイソブチルケトンとの混合溶媒である、上記5記載の製造方法。

(7)有機溶媒中のエタノールとメチルイソブチルケトンの比率が1:0~1:100(v/v)である、上記5記載の製造方法。

(8)有機溶媒溶液中のセフカペン ピボキシルの塩酸塩の濃度が、0.05~10%である、上記5記載の製造方法。

(9)セフカペン ピボキシルの塩酸塩に対してメタンスルホン酸を1~100モル当量加える、上記5記載の製造方法。

発明の効果

[0005] 本発明により、セフカペン ピボキシルのメタンスルホン酸塩、好ましくはその結晶が提供される。セフカペン ピボキシル塩酸塩の精製工程において、母洗淨液等から該メタンスルホン酸塩を晶析させた後、塩酸塩に変換することにより、セフカペン ピボキシル塩酸塩を効率よく回収できる。よって本発明は、溶媒中に混在するセフカペン ピボキシル塩酸塩の回収方法およびそれを包含する新規製法も提供する。

図面の簡単な説明

[0006] [図1]実施例1で得られた セフカペン ピボキシルのメタンスルホン酸塩結晶の粉末X線回折パターンを示す。縦軸はピーク強度、横軸は回折角度を示す。

[図2]実施例1で得られた セフカペン ピボキシルのメタンスルホン酸塩

結晶の粉末X線回折パターンをデータ処理した図を示す。縦軸はピーク強度、横軸は回折角度を示す。

発明を実施するための最良の形態

[0007] (1)メタンスルホン酸塩の調製

本発明のメタンスルホン酸塩は、好ましくは結晶である。該結晶は、溶媒和物であってもよいが、好ましくは非溶媒和物である。溶媒和物の場合、溶媒としては、水、アルコール(例:メタノール、エタノール)、ケトン類(例;メチルイソブチルケトン)等が例示される。

該結晶は粉末X線回折で好ましくは以下に示す主ピークを示す。

$2\theta = 17.93, 18.61, 19.63, 20.17, 20.93, 22.39, 24.79, 25.71$ (単位:度)

該メタンスルホン酸塩の製法は特に限定されないが、好ましくは対応の塩酸塩から製造される。例えば、セフカペン ピボキシルの塩酸塩を含有する溶媒、好ましくは有機溶媒の溶液中にメタンスルホン酸を添加して、メタンスルホン酸塩またはその溶媒和物、好ましくはそれらの結晶を析出させればよい。

メタンスルホン酸は純品でもよいし、工業用に販売されている70%メタンスルホン酸等を使用しても良い。

有機溶媒としては、セフカペン ピボキシルの塩酸塩を溶解し得る溶媒であればよく、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、2-メトキシエタノール、エチレングリコール、メトキシエタノール、グリセリン、プロピレングリコールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、メチルフォルメート、エチルフォルメート、プロピルフォルメート、酢酸メチル、酢酸エチル、プロピルアセテート、ブチルアセテート、メチルプロピオネート、エチルプロピオネートなどのエステル類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンなどの有機ハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ジメチルホルム

アミド、ジメチルスルホキサイド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、キノリン、ピリジン類、およびトリエチルアミンなど、またはそれらの混合溶媒が例示され、少量の水が含まれていてもよい。より好ましくは、セフカペン ピボキシルのメタンスルホン酸塩よりも塩酸塩の方が溶解性の高くなる有機溶媒であり、例えば、エタノール、メチルイソブチルケトンまたはそれらの混合溶媒である。エタノールとメチルイソブチルケトンの混合比率は、通常1:0~1:100(v/v)、好ましくは1:0.5~1:10、より好ましくは1:1~1:5、特に好ましくは1:1~1:3である。

有機溶媒中のセフカペン ピボキシル塩酸塩の濃度は、通常0.01~20%、好ましくは0.05~10%、より好ましくは0.1~5%である。

メタンスルホン酸の添加量は、セフカペン ピボキシル塩酸塩に対して、通常1~100モル当量、好ましくは5~50モル当量、より好ましくは20~30モル当量である。

メタンスルホン酸添加後、所望により反応液を温度調節する。好ましくは0℃~室温、より好ましくは0℃~10℃に冷却し、数十分~数時間静置すればよい。また所望によりメタンスルホン酸塩の種晶を添加してもよい。このようにして得られる結晶は、次いで、通常分離手段(例:濾過、遠心分離等)により溶媒から分離し、所望により乾燥することにより単離することができる。

上記有機溶媒の溶液が、セフカペン ピボキシル塩酸塩を含む反応液、その抽出液、または母洗液等であるような場合、原料や反応副生物等の不純物が混入してくることも有り得るが、メタンスルホン酸塩、好ましくはその結晶として単離することにより該不純物を除去できる。特にエタノールとメチルイソブチルケトンの混合溶媒中からセフカペン ピボキシルを回収する場合、セフカペン ピボキシルのフリー体として単離しようとしても、溶解度が高すぎるため回収率が悪い。またセフカペン ピボキシルを塩酸塩のままで直接単離しようとしても、不純物の除去効果が低く、またゲル化の危険性もあるので、工業的製法としては望ましくない。これらの方法に対して、本発明のメタンスルホン酸塩による回収方法は、不純物の除去効果が高く、回収率も良い(例:約70%以上)。よって、セフカペン ピボキシルまたはその塩酸塩の工業的な回収法、精製法、または製造法として有用である。

[0008] (2)メタンスルホン酸塩の塩酸塩への変換

本発明はさらに、セフカペン ピボキシルのメタンスルホン酸塩を塩酸塩に変換する方法を提供する。好ましくは、セフカペン ピボキシルのメタンスルホン酸塩、その溶媒和物またはそれらの結晶を有機溶媒Aに溶解または懸濁させ、次に塩基を含む水溶液を加えて中和溶解した後、水層を除去してセフカペン ピボキシルをフリー体として有機溶媒中に抽出する。より好ましくは該水層を有機溶媒Bで逆抽出して、先に得られた有機溶媒の抽出液と合併してもよい。該抽出液を特開平4-295485号に記載の方法に準じて処理することにより塩酸塩水和物、好ましくはその結晶が得られる。具体的には、該抽出液を濃縮して塩化メチレン等を留去した後、所望により有機溶媒Cで希釈し、これを有機溶媒Dおよび塩酸の混合液中に滴下することにより、セフカペン ピボキシルの塩酸塩またはその水和物結晶を析出させた後、常法により乾燥すればよい(収率例:90%以上)。得られた塩酸塩水和物はそのまま医薬活性成分として使用してもよいが、所望により再度、精製工程における原料や種晶として再利用してもよい。

有機溶媒A、B、Cは、前記有機溶媒から適宜選択され得るが、好ましくは有機溶媒AおよびBは、ジクロロメタン、アルコール(例:エタノール)またはその混合溶媒であり、有機溶媒CおよびDはアルコール(例:エタノール)、メチルイソブチルケトンまたはその混合溶媒である。

中和用の塩基としては、水酸化アルカリ金属(例:NaOH、KOH)や炭酸水素アルカリ金属(例: NaHCO_3 、 KHCO_3)等が使用される。例えば水酸化ナトリウム水溶液の場合、好ましくは約15~25%、炭酸水素ナトリウム水溶液の場合、好ましくは5~10%である。

塩酸の濃度は、通常10~50%、好ましくは30~40%であり、メタンスルホン酸塩に対して通常1~50モル当量、好ましくは1~10モル当量使用すればよい。

[0009] 上記(1)および(2)の方法を行うことにより、セフカペン ピボキシルの塩酸塩を効率よく回収できる。即ち本発明は以下の工程を包含することを特徴とする、セフカペン ピボキシルの塩酸塩水和物の製造方法も提供する。

(第1工程)

セフカペン ピボキシルの塩酸塩を含有する有機溶媒溶液中にメタンスルホン酸を

加えることによりセフカペン ピボキシルのメタンスルホン酸塩を晶析させる工程。

(第2工程)

該メタンスルホン酸塩をセフカペン ピボキシルに変換した後、塩酸と反応させる工程。

上記各工程は、前記(1)および(2)の方法に準じて行われる。上記2工程を含む精製法を採用することにより、反応抽出後の母洗液中に残存する塩酸セフカペン ピボキシルを例えば60%以上の収率で回収できる。よって大量生産を行う上で非常に有利である。

上記の通り本発明のセフカペン ピボキシルメタンスルホン酸塩、好ましくはその結晶は、抗菌剤(例:セフカペン ピボキシル塩酸塩)の中間体として有用である。また該メタンスルホン酸塩は、それ自身を医薬活性成分として使用してもよい。

以下に実施例を示す。

[0010] 実施例1(母洗液からメタンスルホン酸塩の回収)

特許第2960790号公報(対応公開番号:特開平4-295485号)の製造例3に記載の方法に準じて、セフカペン ピボキシルの7位アミノ保護体(7β-[*Z*]-2-(2-*t*-ブトキシカルボニルアミノチアゾール-4-イル)-2-ブテノイル]アミノ-3-カルバモイルオキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル)1039gを原料とし、溶媒、試薬類は原料の使用量に応じた比率で増加させた条件で、同様の脱保護反応を行い、セフカペン ピボキシルの塩酸塩を晶析させ、濾過して結晶を濾取した。得られた結晶をメチルイソブチルケトンとジクロルメタンで順次洗浄した。

上記濾過の過程で分離された濾液(母液)6.9L及びメチルイソブチルケトンによる洗浄後に分離された洗浄液(洗液)3.1Lを混合した母洗液(内在量:セフカペン ピボキシル塩酸塩として38.7g、含有溶媒比 エタノール:メチルイソブチルケトン=1:2.6)を8℃に温度調節後、メタンスルホン酸155.6g(25当量)を添加し、8時間攪拌熟成を行った。得られた結晶を濾取し、結晶を95%エタノール200mLで洗浄後、風乾することにより、目的のセフカペン ピボキシルメタンスルホン酸塩結晶 32.1gを得た(母洗液中からの回収率:73.1%)。

¹H-NMR (d₆-DMSO)

1.02(t,3H) 1.17(s,9H) 2.26(t-d,2H,) 2.50(s,3H) 3.61(br-s,2H) 4.73(q,2H)

5.24(d,1H) 5.75-5.97(m,3H,7-H) 6.55(m-t,2H) 9.47(d,1H)

元素分析 C₂₃H₂₉N₅O₈S₂•CH₃SO₃H

理論値 C 43.20, H 5.04, N 10.49, S 14.41

測定値 C 43.32, H 5.06, N 10.47, S 14.53

粉末X線回折パターン:図1、2

(X線回折測定条件:管球CuK α 線、管電圧30Kv、管電流15mA、 $d\sin\theta = n\lambda$ (nは整数、 θ は回折角))

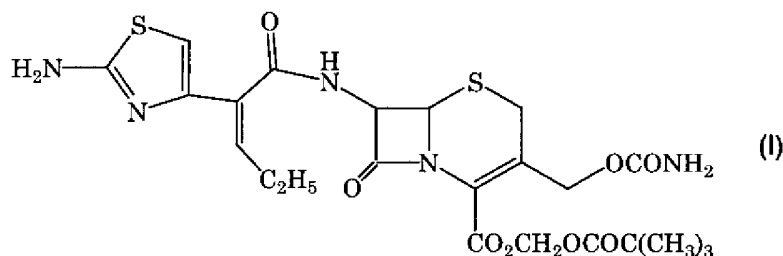
実施例2(メタンスルホン酸塩の塩酸塩化)

実施例1で得たセフカペン ピボキシル メタンスルホン酸塩20.0 gを塩化メチレン140 mLにスラリー化し、予め60.5%濃度に調節したエタノール水140 mLを加え、攪拌混合する。このものに20%の水酸化ナトリウム水溶液を5.9 g加え、中和溶解せしめた後、抽出にて水層を除去する。更に2.5%塩化ナトリウム水溶液60 mLで2回抽出洗浄を行い、抽出液を得る。また抽出中に得る水層は塩化メチレン60 mLで逆抽出し、得られた逆抽出塩化メチレン層は抽出液に合併する。合併した抽出液を減圧濃縮し、塩化メチレンを留去せしめ、セフカペン ピボキシルのエタノール溶液約48 gを得る。得られた液をメチルイソブチルケトン60mLで希釈し、20±2℃に調節したエタノール8 mL、メチルイソブチルケトン32 mL及び35%塩酸3.4 gの混液中に5分間で滴下して生成物を晶析させる。同温で30分攪拌し、5±2℃で2時間攪拌後、析出する結晶を濾取する。結晶を冷メチルイソブチルケトン60 mLと冷塩化メチレン78 mLで順次洗浄後、風乾して目的のセフカペン ピボキシル1塩酸塩水和物16.2 gを得る(収率 91.9%)。化合物の同定は液体クロマトグラフィー法により行った。

請求の範囲

[1] 式:

[化1]



で示されるセフカペン ピボキシルのメタンスルホン酸塩。

[2] 結晶である、請求項1記載のメタンスルホン酸塩。

[3] セフカペン ピボキシルの塩酸塩を含有する有機溶媒溶液中にメタンスルホン酸を加えることを特徴とする、請求項1または2記載のセフカペン ピボキシルのメタンスルホン酸塩の製造方法。

[4] 請求項1または2記載のメタンスルホン酸塩をセフカペン ピボキシルに変換した後、塩酸と反応させる工程を包含する、セフカペン ピボキシルの塩酸塩水和物の製造方法。

[5] 以下の工程:

(第1工程)

セフカペン ピボキシルの塩酸塩を含有する有機溶媒溶液中にメタンスルホン酸を加えることによりセフカペン ピボキシルのメタンスルホン酸塩を晶析させる工程;および

(第2工程)

該メタンスルホン酸塩をセフカペン ピボキシルに変換した後、塩酸と反応させる工程、

を包含する、請求項4記載のセフカペン ピボキシルの塩酸塩水和物の製造方法。

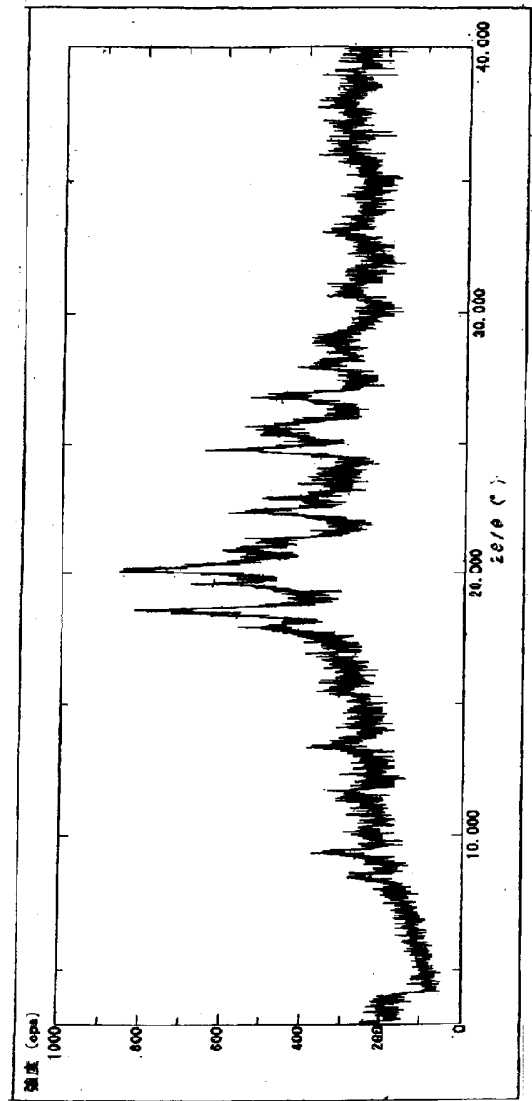
[6] 有機溶媒がエタノールとメチルイソブチルケトンとの混合溶媒である、請求項5記載の製造方法。

[7] 有機溶媒中のエタノールとメチルイソブチルケトンの比率が、1:0～1:100(v/v)で

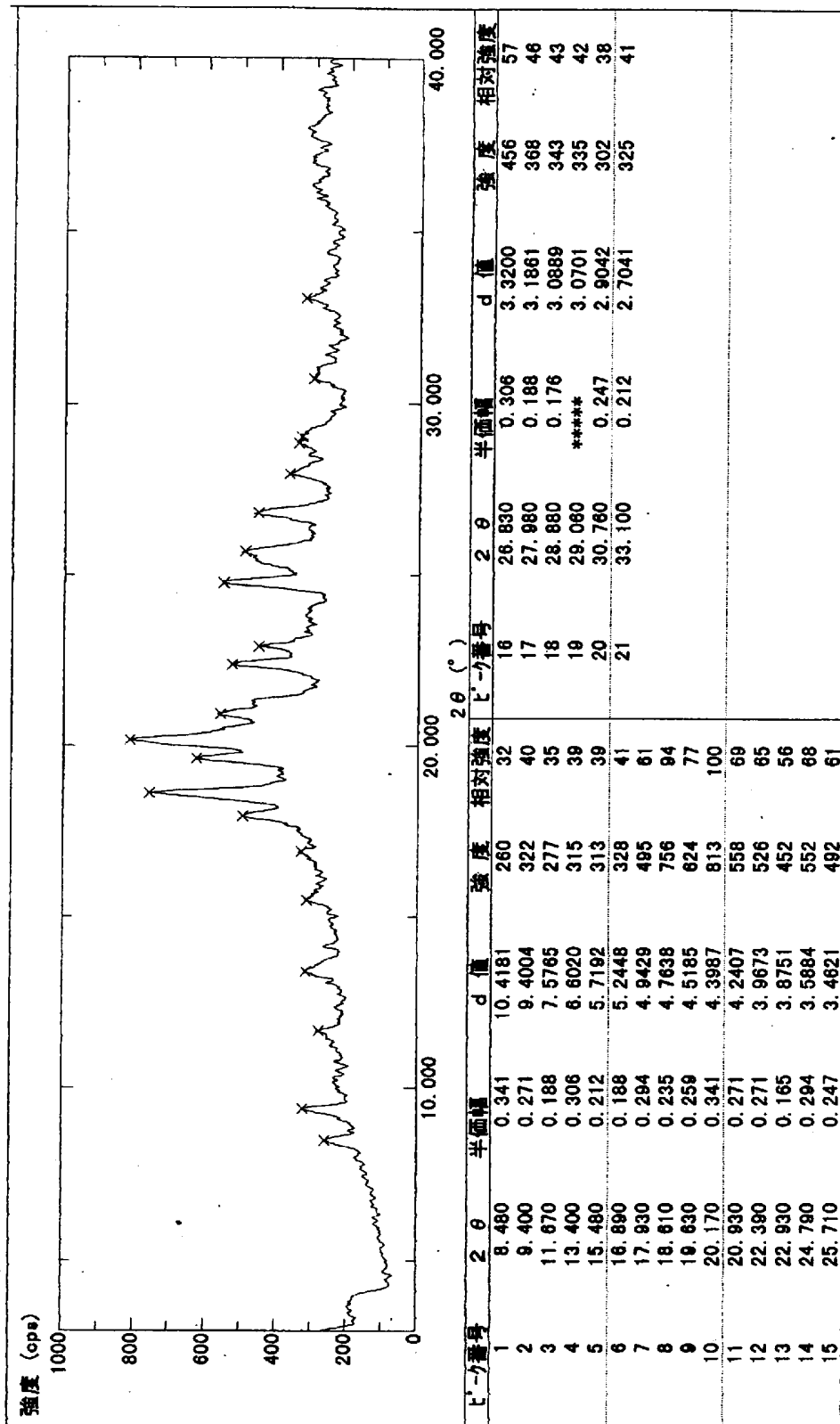
ある、請求項5記載の製造方法。

- [8] 有機溶媒溶液中のセフカペン ピボキシルの塩酸塩の濃度が、0.05～10%である、請求項5記載の製造方法。
- [9] セフカペン ピボキシルの塩酸塩に対してメタンスルホン酸を1～100モル当量加える、請求項5記載の製造方法。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/301409

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D501/34 (2006.01), A61P31/04 (2006.01), A61K31/546 (2006.01)		
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) A61K31/546, A61P31/04, C07D501/34		
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 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (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 62-89 A (Shionogi & Co., Ltd.), 06 January, 1987 (06.01.87), Page 14, table 1, No.20 & US 4731361 A & GB 2173194 A & DE 3610581 A & FR 2579597 A	1-9
A	JP 4-295485 A (Shionogi & Co., Ltd.), 20 October, 1992 (20.10.92), Full text (Family: none)	1-9
A	JP 57-139082 A (Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.), 27 August, 1982 (27.08.82), Preparation example 2 (Family: none)	1-9
☒ 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 28 February, 2006 (28.02.06)		Date of mailing of the international search report 07 March, 2006 (07.03.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/301409

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-205994 A (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 23 July, 2002 (23.07.02), Example 4 (Family: none)	1-9
A	WO 2004/060896 A1 (LUPIN LTD.), 22 July, 2004 (22.07.04), Claim 1 & EP 1583764 A1	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D501/34 (2006.01), A61P31/04 (2006.01), A61K31/546 (2006.01)

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.Cl. A61K 31/546, A61P 31/04, C07D 501/34

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	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2006年
日本国実用新案登録公報	1996-2006年
日本国登録実用新案公報	1994-2006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)

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 62-89 A (塩野義製薬株式会社) 1987.01.06, 14 頁第 1 表 No. 20 & US 4731361 A & GB 2173194 A & DE 3610581 A & FR 2579597 A	1-9
A	JP 4-295485 A (塩野義製薬株式会社) 1992.10.20, 全文 (ファミリーなし)	1-9
A	JP 57-139082 A (京都薬品工業株式会社) 1982.08.27, 製造例 2 (ファミリーなし)	1-9

☒ 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

28.02.2006

国際調査報告の発送日

07.03.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
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)

今村 玲英子

4 P

8517

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	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 2002-205994 A (明治製菓株式会社) 2002.07.23, 実施例 4 (ファミリーなし)	1-9
A	WO 2004/060896 A1 (LUPIN LIMITED) 2004.07.22, 請求項 1 & EP 1583764 A1	1-9