

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002年9月19日 (19.09.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/072580 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 471/04, (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).  
A61K 31/519, A61P 13/12
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/01639
- (22) 国際出願日: 2002年2月25日 (25.02.2002)
- (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2001-49778 2001年2月26日 (26.02.2001) JP
- (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).
- (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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (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, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

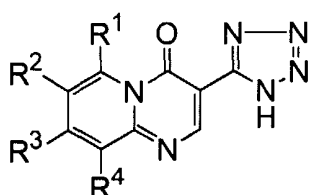
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 羅 智靖 (RA, Chisei) [JP/JP]; 〒262-0025 千葉県千葉市花見川区花園二丁目14番13号 Chiba (JP). 川島 敏男 (KAWASHIMA, Toshio) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP).

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: PREVENTIVES AND/OR REMEDIES FOR KIDNEY DISEASES AND KIDNEY FAILURE

(54) 発明の名称: 腎疾患・腎不全の予防剤及び/又は治療剤



(57) Abstract: Compounds represented by the following general formula: wherein R<sup>1</sup> and R<sup>3</sup> independently represent each hydrogen or C<sub>1-6</sub> alkyl; and R<sup>2</sup> and R<sup>4</sup> independently represent each hydrogen, halogeno, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy or phenyl; or pharmacologically acceptable salts thereof which are efficacious in kidney disease models in association with the proliferation of mesangial cells and, therefore, useful as preventives and/or remedies for kidney diseases and/or kidney failure.

[続葉有]

WO 02/072580 A1

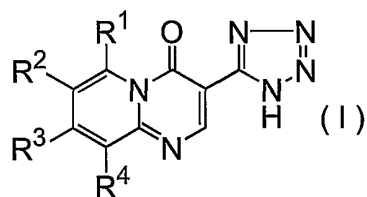


## 明 細 書

腎疾患・腎不全の予防剤及び／又は治療剤

技術分野

本発明は、下記式で示される化合物 (I)



(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>は独立して水素又は炭素数1～6のアルキル基であり、R<sup>2</sup>及びR<sup>4</sup>は独立して水素、ハロゲン、炭素数1～6のアルキル基、水酸基で置換された炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基又はフェニル基である。)

又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する腎疾患及び／又は腎不全の予防剤及び／又は治療剤又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する薬剤に関する。

背景技術

メサンギウム領域は糸球体を構成する基本要素の一つであり、メサンギウム細胞とメサンギウム基質により構成されている。この内メサンギウム細胞は腎糸球体毛細血管の支持組織であると考えられている。腎疾患では、このメサンギウム細胞の増殖及び／又はメサンギウム基質の増加が観察され、最終的には糸球体硬化にいたり腎不全の転帰をとる。従って、メサンギウム細胞の増殖を抑えることは、腎疾患、腎不全をはじめ種々の腎臓疾患の予防及び／又は治療に有効である。

ところで、9-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン(一般名:ペミロラスト)のカリウム塩(以

下、ペミロラストカリウムという。)は、気管支喘息、アレルギー性鼻炎等の治療薬として広く用いられている薬物であり、本件出願人である三菱ウェルファーマ(株)よりアレギサル(商品名)として日本国内において市販されているが、本願発明者らが知る限り、ペミロラストカリウム単独でメサンギウム細胞増殖を伴う腎疾患や腎不全あるいはその動物モデルに有効性を示すことに関して報告された例はない。

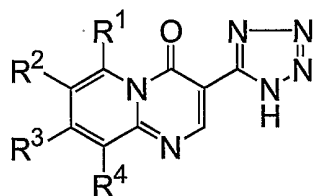
現在、メサンギウム細胞増殖性腎疾患に対しては、降圧剤、抗血小板剤、抗凝固剤、副腎皮質ステロイド剤等が使用されているが、その効果は十分とはいえない。そこで、本発明は新規な腎疾患、腎不全の予防剤及び/又は治療剤、すなわち、ペミロラスト又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する腎疾患、腎不全の予防剤及び/又は治療剤を提供することを目的とする。

#### 発明の開示

本発明者らは、化合物(I)又はその薬理的に許容される塩がメサンギウム細胞増殖を伴う腎疾患モデルに有効性を示し、腎疾患、腎不全の予防及び/又は治療に有効であることを見出し、本発明を完成した。

即ち本発明の要旨は以下の通りである。

#### 1. 下記式で示される化合物



(式中R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>は独立して水素又は炭素数1~6のアルキル基であり、R<sup>2</sup>及びR<sup>4</sup>は独立して水素、ハロゲン、炭素数1~6のアルキル基、水酸基で置換された炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基又はフェニル基である。)又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する腎疾患及び/又は腎不全の予防剤及び/又は治療剤。

2.  $R^1$ 及び $R^3$ が独立して水素又はメチル基であり、 $R^2$ が水素、塩素、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基又はフェニル基であり、 $R^4$ が水素、塩素、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ヒドロキシメチル基又はメチルオキシ基である第1記載の予防剤及び／又は治療剤。

3. 9-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する腎疾患及び／又は腎不全の予防剤及び／又は治療剤。

4. 腎疾患が急性腎炎症候群、急速進行性腎炎症候群、反復性あるいは持続性血尿、慢性(糸球体)腎炎症候群及び／又はネフローゼ症候群である第1項乃至第3項に記載の予防剤及び／又は治療剤。

5. 腎疾患がIgA腎症である第1項乃至第4項に記載の予防剤及び／又は治療剤。

6. 腎疾患がメサンギウム細胞増殖を伴う腎疾患である第1項又は第3項に記載の予防剤及び／又は治療剤。

7. 9-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する慢性腎炎症候群及び／又はネフローゼ症候群の予防剤及び／又は治療剤。

8. 9-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オン又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するIgA腎症の予防剤及び／又は治療剤。

9. 薬理的に許容される塩がカリウム塩である第1項乃至第8項記載の予防剤及び／又は治療剤。

以下、本発明について詳細に説明する。

本発明において、糸球体疾患と腎疾患とは、その境界が明確ではないことから、ほぼ同義の疾患として扱うこととする。

腎疾患という場合、WHOは発症様式、腎機能の経時的推移、蛋白尿の程度などにより5つに分類する臨床症候分類と組織分類の2つを用いて分類している。本明

細書において腎疾患という場合には、この臨床症候分類及び組織分類に含まれるすべての腎疾患を含有している。ここで、臨床症候分類について説明する。

#### 1. 急性腎炎症候群

血尿、蛋白尿、高血圧、糸球体濾過値の減少、Na と水の貯留の急激な出現など発症が明らかであることを特徴とする症候群である。この臨床像を呈する組織所見又は疾患の例としては、溶連菌感染後急性糸球体腎炎、半月体形成性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、硬化性糸球体腎炎の急性増悪期、巣状増殖性糸球体腎炎、ループス腎炎、紫斑病性腎炎、IgA 腎症、遺伝性腎炎 (Alport 症候群)、結節性動脈周囲炎、ウェグナー (Wegener) 肉芽腫をあげることができる。

#### 2. 急速進行性腎炎症候群

血尿、蛋白尿、貧血、急速に進行する腎不全が急激にあるいは潜在性に発症する症候群である。この臨床像を呈する組織所見又は疾患の例としては、半月体形成性糸球体腎炎、グッドパスチャー (Goodpasture) 症候群、膜性増殖性糸球体腎炎、紫斑病性腎炎、ループス腎炎、結節性動脈周囲炎、ウェグナー (Wegener) 肉芽腫、感染性心内膜炎、膜性腎症、クリオグロブリン血症、溶血性尿毒症性症候群をあげることができる。

#### 3. 反復性あるいは持続性血尿

蛋白尿は僅かあるいはほとんど認めないが、肉眼的または顕微鏡的血尿が潜在性に、あるいは急激に出現し、しかもほかの腎炎症候群にみられる所見を認めないものをいう。この臨床像を呈する組織所見又は疾患の例としては、巣状増殖性糸球体腎炎、IgA 腎症、IgM 腎症、びまん性増殖性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、巣状糸球体硬化症、硬化性腎炎、アルポート (Alport) 症候群、ループス腎炎、基底膜菲薄化症候群、糸球体異常なしをあげることができる。

#### 4. 慢性 (糸球体) 腎炎症候群

慢性腎炎症候群と呼ばれることもある。蛋白尿、血尿、高血圧が認められ徐々に腎不全に陥るもの。この臨床像を呈する組織所見又は疾患の例としては、瀰漫性増

殖性糸球体腎炎、硬化性腎炎、IgA 腎症、膜性腎症、巣状糸球体硬化症、ループス腎炎、糖尿病性腎症、腎アミロイドーシス、アルポート (Alport) 症候群をあげることができる。

#### 5. ネフローゼ症候群

大量の蛋白尿、浮腫、低アルブミン血症と、しばしば高コレステロール血症を伴う症候群、糸球体病変は多彩である。この臨床像を呈する組織所見又は疾患の例としては、微少変化型ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症、膜性腎症、び慢性増殖性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、IgA 腎症、IgM 腎症、クリオグロブリン血症、ループス腎炎、紫斑病性腎炎、糖尿病性腎症、アミロイドーシス、アルポート (Alport) 症候群、先天性ネフローゼ症候群をあげることができる。

なお、以上に示した疾患名は例としてあげたものであり、定義に合致する疾患・病態である限り、本明細書における腎疾患をこれらに限定するものではない。

また、日本においては慢性腎炎には「蛋白尿、血尿、高血圧が認められ、徐々に腎不全に陥る進行例（進行期）と、それ以外に腎機能正常の非進行例（固定期）が含まれる」と捉えるのが一般的とされている。さらに、ネフローゼ症候群については、日本独自の判断基準を設けている。本明細書における腎疾患には、これらの慢性腎炎、ネフローゼ症候群も含まれる。

本発明において、有効成分として用いられるペミロラスト及びその薬理的に許容される塩は、特開昭54-36294号公報や特開平2-289569号公報に記載されているような方法に準じて容易に製造することが可能であり、市販品を使用することも可能である。薬理的に許容される塩としては、塩酸、硝酸、硫酸等の無機酸塩、酢酸、クエン酸、フマル酸、酒石酸等の有機酸塩、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸塩及びアラニン、ロイシン、グルタミン酸、グルタミン等のアミノ酸塩ならびにアンモニア塩、エチルアミン、エタノールアミン等の有機アミン塩及びアルカリ金属、アルカリ土類金属等の金属塩が挙げられ、カリウム塩が特に好ましい。また、ペミロラスト又はその薬理的に許容される塩

は、水和物若しくは溶媒和物又は結晶多形の物質として単離されることがあるが、これらもまた本発明に含まれる。

化合物 (I) において、炭素数 1～6 のアルキル基とは直鎖及び枝分かれした飽和脂肪族炭化水素基であり、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等である。

ハロゲンとはフッ素、塩素、臭素及びヨウ素である。

水酸基で置換された炭素数 1～6 のアルキル基とは、水酸基で置換されている上述した炭素数 1～6 のアルキル基であり、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基等である。

炭素数 1～6 のアルコキシ基とは、上述した炭素数 1～6 のアルキルオキシ基であり、例えばメチルオキシ基、エチルオキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、イソブチルオキシ基、sec-ブチルオキシ基、tert-ブチルオキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等である。

化合物 (I) において  $R^1$  の好ましい例としては水素、メチル基、エチル基、プロピル基又はブチル基が挙げられ、より好ましくは水素又はメチル基である。 $R^2$  の好ましい例としては水素、塩素、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、メチルオキシ基、エチルオキシ基、プロピルオキシ基、ブチルオキシ基又はフェニル基が挙げられ、より好ましくは水素、塩素、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基又はフェニル基である。 $R^3$  の好ましい例としては水素、メチル基、エチル基、プロピル基又はブチル基が挙げられ、より好ましくは水素又はメチル基である。 $R^4$  の好ましい例としては水素、塩素、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、メチルオキシ基、エチルオキシ基又はプロピルオキシ基が挙げられ、より好ましくは水素、塩素、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ヒドロキシメチル基又はメチルオキシ基である。



化合物(I)の好ましい例としては9-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンを挙げることができる。

本発明においては、化合物(I)又はその薬理的に許容される塩は通常の製剤担体を配合することにより、錠剤、ハード若しくはソフトカプセル剤、顆粒剤、散剤、細粒剤若しくは座剤等の固形製剤又は注射剤、吸入剤、シロップ剤、水剤、懸濁剤若しくは乳剤等の液剤に調製して用いることも可能である。配合する製剤担体としては、所望の剤型に応じ例えば、賦型剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、被覆剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、吸収助剤、安定化剤又は溶剤等を適宜選択してもよい。使用用量は年齢、症状及び投与形態により異なるが、経口投与では1日当たり、0.1~1000mgを、非経口投与では1日当たり0.01~100mgを1回又は数回に分けて用いる。なお、本発明で用いる上記化合物は安全性が高く、ペミロラストのLD<sub>50</sub>値は雄性ラット経口投与の場合で1317mg/kg、雄性ラット腹腔内投与の場合で533mg/kgであることがわかっている。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例を用いて本発明をより詳細に説明するが、以下の実施例は本発明を限定するものではない。なお、以下で使用したペミロラストカリウムは、日本特許公開公報、特開平2-289569号公報に記載の方法に従って製造したものをを用いた。

#### 実施例

##### 製剤処方例

ペミロラストカリウムを10g量り、ゲル形成高分子としてプルラン、ポリビニルアルコール、オイドラギットRS(商品名)、カーボポール(商品名)、アルギン酸ナ

トリウムを用い、これを30g、及び乳糖59gを加えて混合した。次に、練合水として水を用いて練合造粒し、熱風送風乾燥機にて乾燥した後、16メッシュの篩を用いて篩過した。これに所定量の無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムを量り、ポリエチレン袋で混合し、8mm径のパンチを用いて1錠200mgとなるように打錠した。

#### 薬理実験例

メサンギウム細胞増殖により誘発される腎炎の抑制効果

雄性SDラットに1mg/kgの抗Thy-1.1抗体を静脈内投与することによりメサンギウム細胞増殖性腎炎を誘発した (Nephrol. Dial. Transplant (2000), 15, pp. 16-22)。抗Thy-1.1抗体投与から0、3、5、7、10日後にメタボリックケージを用いて24時間尿を採取し、尿中の蛋白質量を測定した。ペミロラストカリウムを抗Thy-1.1抗体投与の10日前から1日1回経口投与した。結果を表1に示す。

表1 尿中蛋白質量

腎炎誘発 後日数	尿中蛋白質量 (mg/日/匹)		
	コントロール群	ペミロラストカリウム投与群	
		1mg/kg	10mg/kg
0日	17.5 ± 2.7	12.6 ± 1.0	18.9 ± 1.9
3日	41.8 ± 6.2	21.7 ± 4.3	42.8 ± 11.5
5日	98.2 ± 17.4	26.9 ± 6.8 *	42.0 ± 14.3 *
7日	93.2 ± 18.4	33.1 ± 7.4 *	38.6 ± 14.1 *
10日	81.0 ± 9.8	39.4 ± 10.0 *	34.4 ± 9.2 *

数値は平均値 ± 標準誤差(5例)で示した。

\* : p<0.05

上記の結果により、ペミロラストは腎炎進展のパラメータである尿蛋白を抑制し、メサンギウム細胞増殖により誘発される腎炎の抑制効果が確認された。この結果からペミロラストカリウムはメサンギウム細胞の増殖により引き起こされる糸球体硬化、さらには腎機能低下を軽減させることが期待される。

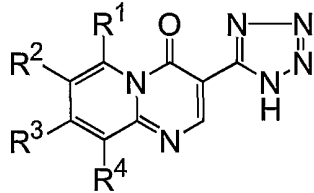
#### 産業上の利用可能性

以上の結果から明らかなように、ペミロラストを含む化合物（I）又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬はメサンギウム細胞増殖性腎炎モデルにおいて、腎炎進展のパラメータである尿蛋白を抑制し、腎疾患及び腎疾患が悪化することにより発症する腎不全の予防及び／又は治療剤として有効に使用することができる。

なお、本出願は日本国特許出願番号：特願2001-49778号に基づく優先権を主張して出願されたものである。

## 請求の範囲

1. 下記式で示される化合物



(式中R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>は独立して水素又は炭素数1～6のアルキル基であり、R<sup>2</sup>及びR<sup>4</sup>は独立して水素、ハロゲン、炭素数1～6のアルキル基、水酸基で置換された炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基又はフェニル基である。)又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する腎疾患及び／又は腎不全の予防剤及び／又は治療剤。

2. R<sup>1</sup>及びR<sup>3</sup>が独立して水素又はメチル基であり、R<sup>2</sup>が水素、塩素、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基又はフェニル基であり、R<sup>4</sup>が水素、塩素、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ヒドロキシメチル基又はメチルオキシ基である請求の範囲第1項記載の予防剤及び／又は治療剤。

3. 9-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-4-オン又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する腎疾患及び／又は腎不全の予防剤及び／又は治療剤。

4. 腎疾患が急性腎炎症候群、急速進行性腎炎症候群、反復性あるいは持続性血尿、慢性(糸球体)腎炎症候群及び／又はネフローゼ症候群である請求の範囲第1項乃至第3項に記載の予防剤及び／又は治療剤。

5. 腎疾患がI g A腎症である請求の範囲第1項乃至第4項に記載の予防剤及び／又は治療剤。

6. 腎疾患がメサングウム細胞増殖を伴う腎疾患である請求の範囲第1項又は第3項に記載の予防剤及び／又は治療剤。

7. 9-メチル-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4H-ピリド[1, 2

— a ]ピリミジン— 4 —オン又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する慢性腎炎症候群及び／又はネフローゼ症候群の予防剤及び／又は治療剤。

8. 9—メチル— 3 — (1H—テトラゾール— 5 —イル) — 4H—ピリド [1, 2— a ]ピリミジン— 4 —オン又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する I g A腎症の予防剤及び／又は治療剤。

9. 薬理的に許容される塩がカリウム塩である請求の範囲第1項乃至第8項記載の予防剤及び／又は治療剤。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP02/01639

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/519, A61P13/12

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<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/519

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)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4122274 A (Bristol-Myers Co.), 24 October, 1978 (24.10.78), & AU 3631978 A & BE 867295 A & SE 7805954 A & FI 781614 A & DK 228878 A & NL 7805534 A & NO 781786 A & DE 2822544 A & LU 79694 A & JP 54-36294 A & FR 2401159 A & ZA 7802816 A & CA 1098520 A & GB 1596476 A & YU 123678 A & GR 71887 A & KE 3357 A & CY 1218 A & CH 642656 A	1-9
A	WO 95/32714 A1 (Tokyo Tanabe Co., Ltd.), 07 December, 1995 (07.12.95), & AU 1823995 A & CA 2190750 A & EP 766963 A1 & US 5840741 A	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 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  
15 May, 2002 (15.05.02)

Date of mailing of the international search report  
28 May, 2002 (28.05.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/01639

## 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 7-69895 A (Tokyo Tanabe Co., Ltd.), 14 March, 1995 (14.03.95), (Family: none)	1-9
A	JP 7-101863 A (Tokyo Tanabe Co., Ltd.), 18 April, 1995 (18.04.95), (Family: none)	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/519, A61P13/12

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<sup>7</sup> C07D471/04, A61K31/519

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)  
 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	US 4122274 A (Bristol-Myers Company) 1978.10.24 & AU 3631978 A & BE 867295 A & SE 7805954 A & FI 781614 A & DK 228878 A & NL 7805534 A & NO 781786 A & DE 2822544 A & LU 79694 A & JP 54-36294 A & FR 2401159 A & ZA 7802816 A & CA 1098520 A & GB 1596476 A & YU 123678 A & GR 71887 A & KE 3357 A & CY 1218 A & CH 642656 A	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 15.05.02	国際調査報告の発送日 28.05.02
------------------------	------------------------

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) 胡田 尚則	4 P 7918
	電話番号 03-3581-1101 内線 3491	



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	WO 95/32714 A1 (東京田辺製薬株式会社) 1995. 12. 07 & AU 1823995 A & CA 2190750 A & EP 766963 A1 & US 5840741 A	1-9
A	JP 7-69895 A (東京田辺製薬株式会社) 1995. 03. 14 (ファミリーなし)	1-9
A	JP 7-101863 A (東京田辺製薬株式会社) 1995. 04. 18 (ファミリーなし)	1-9