

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 2 月 10 日 (10.02.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/011674 A1

(51) 国際特許分類: **A61K 31/381**,
A61P 11/08, 43/00, 11/06, C07D 495/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/011571

(22) 国際出願日: 2004 年 8 月 5 日 (05.08.2004)

(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2003-205957 2003 年 8 月 5 日 (05.08.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和醸酵
工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番
1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 池村 俊秀 (IKE-
MURA, Toshihide). 唐沢 啓 (KARASAWA, Akira). 大
森 健守 (OHMORI, Kenji).

(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,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, 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, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

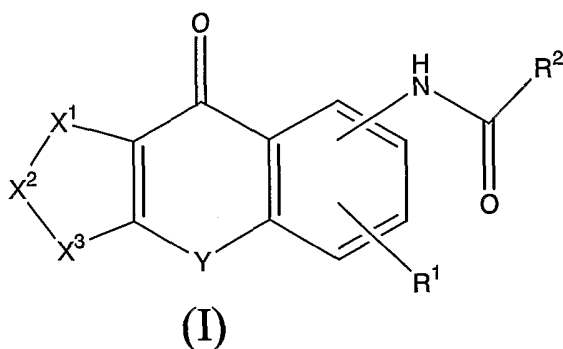
添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受
領の際には再公開される。

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 AGENTS FOR BRONCHIAL ASTHMA

(54) 発明の名称: 気管支喘息の予防及び／または治療剤



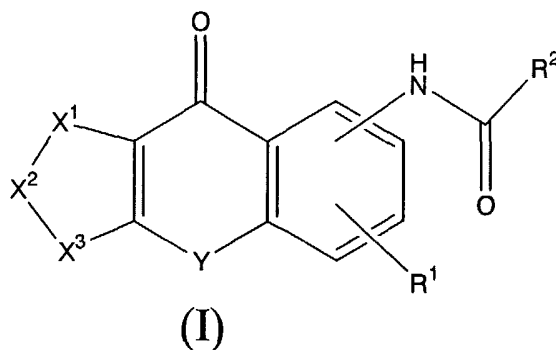
(57) Abstract: Preventive and/or therapeutic agents for
bronchial asthma and tachykinin inhibitors, containing as
the active ingredient tricyclic compounds represented by the
general formula (I) or pharmacologically acceptable salts
thereof: (I) wherein R¹ is hydrogen, halogeno, substituted
or unsubstituted lower alkyl, or substituted or unsubstituted
lower alkoxy; X¹-X²-X³ is CR⁵=CR⁶-CR⁷=CR⁸ (wherein R⁵,
R⁶, R⁷ and R⁸ are each independently hydrogen, substituted or
unsubstituted lower alkyl, or the like) or the like; Y is -CH₂S-,
-CH₂SO-, -CH₂SO₂-, -CH₂O-, -CH=CH-, -(CH₂)_p- (wherein
p is an integer of 0 to 2), -SCH₂-, -SOCH₂-, -SO₂CH₂-, or
-OCH₂-; and R² is hydrogen, substituted or unsubstituted lower
alkyl, or the like.

[続葉有]



(57) 要約:

式 (I)



[式中、 R^1 は、水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、
 $X^1-X^2-X^3$ は、 $CR^5=CR^6-CR^7=CR^8$ （式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表す）等を表し、
 Y は $-CH_2S-$ 、 $-CH_2SO-$ 、 $-CH_2SO_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_p-$ （式中、 p は0～2の整数を表す）、 $-SCH_2-$ 、 $-SOCH_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ または $-OCH_2-$ を表し、
 R^2 は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表す]で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気管支喘息の予防及び／または治療剤及びタキキニン抑制剤を提供する。

明細書

気管支喘息の予防及び／または治療剤

技 術 分 野

本発明は、三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気管支喘息の予防及び／または治療剤等に関する。

背 景 技 術

気管支喘息の主たる病態は気道平滑筋の異常収縮、血管漏出、分泌腺刺激、血管透過性増大等の炎症症状からなる。気管支喘息の治療剤としては、気管平滑筋弛緩作用を有する吸入 β 刺激剤や抗炎症作用を有する吸入ステロイド剤が多く用いられている。吸入 β 刺激剤においては、速効性で著明な作用が認められるが、連用により作用が減弱することや、突然死を招く恐れがあることが報告されている[ザ・ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン (The New England Journal of Medicine)、第 326 巻、p. 501-506 (1992 年)]。一方、吸入ステロイド剤は抗炎症作用が強力であり優れた薬剤であるが、ステロイド剤においては、小児の成長障害等の重篤な副作用も報告されており[アメリカン・ジャーナル・オブ・レスピレトリー・アンド・クリティカル・ケア・メディシン (American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine)、第 151 巻、p. 1715-1719 (1995 年)]、長期間に渡る使用での安全性は確立していない。また、吸入剤では用法が煩雑なため、安全性の高い経口剤が望まれている。

気管支喘息患者の気道では、抗原、ウイルス感染、運動、煙、冷氣、ストレス等の様々な危険因子により、平滑筋、分泌腺、毛細血管等の周囲に分布する知覚神経の末端からタキキニンの放出が促され、平滑筋収縮、分泌亢進、血管透過性亢進等の作用が引き起される。これらのことからタキキニンは気管支喘息の病態に深く関わっていると考えられ、タキキニン抑制剤は気管支喘息の治療剤として利用できると考えられている[ランセット (Lancet)、第 1 巻、p. 242-245 (1986 年)]。

一方、本発明で用いられる化合物と同一の構造を有する化合物群は、膀胱充満時に生ずる排尿間隔の延長作用を有し、神経因性膀胱及び不安定膀胱等をは

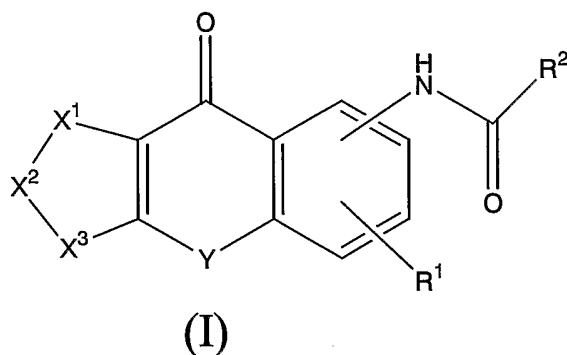
じめとする種々の疾患または状態における頻尿、尿失禁、尿意切迫感及び残尿感等の治療または改善に有用であることが知られている（W097/14672、W098/46587）。

発 明 の 開 示

本発明の目的は、三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気管支喘息の予防及び／または治療剤等を提供することにある。

本発明は、以下の（1）～（32）に関する。

（1）式（I）



{式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、

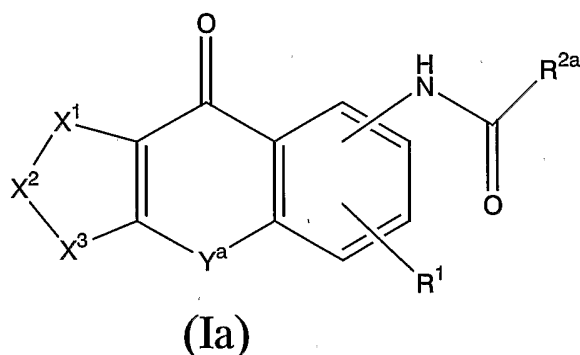
$X^1-X^2-X^3$ は、 $CR^5=CR^6-CR^7=CR^8$ [式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、同一または異なって水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、モノ（低級アルキル）置換アミノ、ジ（低級アルキル）置換アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたは置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノを表す]、 $N(O)_m=CR^6-CR^7=CR^8$ （式中、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義であり、 m は0または1を表す）、 $CR^5=CR^6-N(O)_m=CR^8$ （式中、 R^5 、 R^6 、 R^8 及び m はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^5=CR^6-CR^7=N(O)_m$ （式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び m はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^5=CR^6-O$ （式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ前記と同義である）、 $CR^5=CR^6-S$ （式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ前記と同義である）、 $O-CR^7=CR^8$ （式中、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である）、 $S-CR^7=CR^8$ （式中、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である）または $O-CR^7=N$ （式中、 R^7 は前記と同義である）を表し、

Y は $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p-$ （式中、p は 0～2 の整数を表す）、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{OCH}_2-$ を表し、

R^2 は水素原子、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、モノ（置換もしくは非置換の低級アルキル）置換アミノ、ジ（置換もしくは非置換の低級アルキル）置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す} で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気管支喘息の予防及び／または治療剤。

(2) 前記 (1) に記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するタキキニン抑制剤。

(3) 式 (Ia)



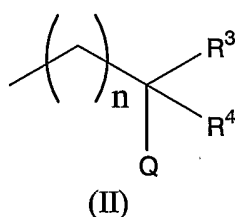
[式中、 R^1 及び $\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^3$ はそれぞれ前記と同義であり、 Y^a は $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{OCH}_2-$ を表し、

Y^a が $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ または $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ であるときに、

R^{2a} は水素原子、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、モノ（置換もしくは非置換の低級アルキル）置換アミノ、ジ（置換もしくは非置換の低級アルキル）置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表し、

Y^a が $-OCH_2-$ であるときに、

R^{2a} は水素原子、アミノ、トリフルオロメチル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、モノ(置換もしくは非置換の低級アルキル)置換アミノ、ジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の含窒素複素環基または式 (II)



(式中、 n は 0 または 1 であり、 R^3 及び R^4 は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の環状アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、 R^3 及び R^4 が隣接する炭素原子と一緒になって環状アルキルを形成してもよく、 Q はハロゲン、アミノ、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表す) を表す] で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気管支喘息の予防及び／または治療剤。

(4) Y^a が $-CH_2SO_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-SOCH_2-$ または $-SO_2CH_2-$ である前記 (3) 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

(5) Y^a が $-OCH_2-$ である前記 (3) 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

(6) Y^a が $-CH_2SO_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ または $-OCH_2-$ である前記 (3) 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

(7) Y^a が $-CH_2SO_2-$ または $-SO_2CH_2-$ である前記 (3) 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

(8) Y^a が $-CH_2SO_2-$ である前記 (3) 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

(9) R^1 が水素原子、ハロゲンまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシで

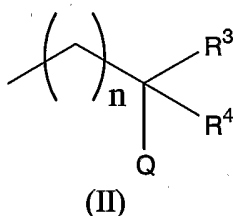
ある前記 (3) ~ (8) のいずれかに記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

(10) R^1 が水素原子である前記 (3) ~ (8) のいずれかに記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

(11) $X^1-X^2-X^3$ が $S-CR^7=CR^8$ (式中、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である) である前記 (3) ~ (10) のいずれかに記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

(12) $X^1-X^2-X^3$ が $CR^5=CR^6-CR^7=CR^8$ (式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である) である前記 (3) ~ (10) のいずれかに記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

(13) R^{2a} が式 (II)

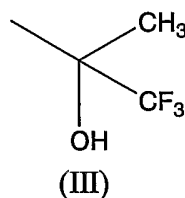


(式中、 n 、 R^3 、 R^4 及び Q はそれぞれ前記と同義である) である前記 (3) ~ (12) のいずれかに記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

(14) n が 0 である前記 (13) 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

(15) R^3 がメチルであり、 R^4 がトリフルオロメチルであり、 Q がヒドロキシである前記 (14) 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

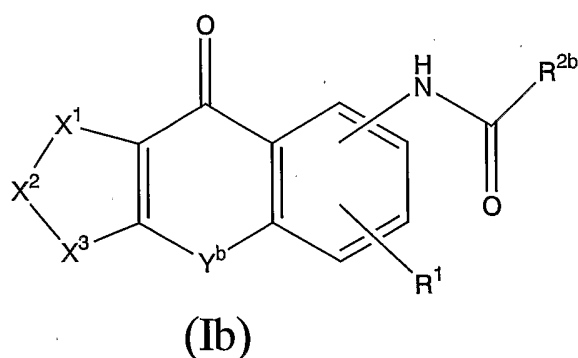
(16) R^1 が水素原子であり、 Y^a が $-CH_2SO_2-$ であり、 $X^1-X^2-X^3$ が $S-CR^7=CR^8$ (式中、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である) であり、 R^{2a} が式 (III)



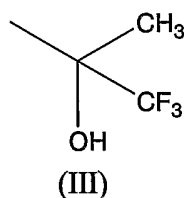
である前記 (3) 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

(17) 前記 (3) ~ (16) のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するタキキニン抑制剤。

(18) 式 (Ib)



[式中、 R^1 及び $X^1-X^2-X^3$ はそれぞれ前記と同義であり、 Y^b は $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-(\text{CH}_2)_p-$ (式中、 p は前記と同義である) を表し、 R^{2b} は式 (III)



を表す]で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気管支喘息の予防及び／または治療剤。

(19) $X^1-X^2-X^3$ が $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である) または $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{CR}^7=\text{N}$ (式中、 R^5 、 R^6 及び R^7 はそれぞれ前記と同義である) である前記 (18) 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

(20) $X^1-X^2-X^3$ が $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{O}$ (式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ前記と同義である) または $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{S}$ (式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ前記と同義である) である前記 (18) 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

(21) $X^1-X^2-X^3$ が $\text{O}-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である) または $\text{S}-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である) である前記 (18) 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

(22) Y^b が $-\text{CH}_2\text{O}-$ である前記 (18) ~ (21) のいずれかに記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

(23) Y^b が $-(\text{CH}_2)_p-$ (式中、 p は前記と同義である) である前記 (18) ~ (21) のいずれかに記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

- (24) p が 0 である前記 (23) 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。
- (25) p が 2 である前記 (23) 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。
- (26) Y^b が -CH=CH- である前記 (18) ～ (21) のいずれかに記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。
- (27) Y^b が -CH₂S- または -CH₂SO- である前記 (18) ～ (21) のいずれかに記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。
- (28) 前記 (18) ～ (27) のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するタキキニン抑制剤。
- (29) 気管支喘息の予防及び／または治療剤の製造のための、前記 (1)、(3) ～ (16) 及び (18) ～ (27) のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。
- (30) タキキニン抑制剤の製造のための、前記 (1)、(3) ～ (16) 及び (18) ～ (27) のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。
- (31) 前記 (1)、(3) ～ (16) 及び (18) ～ (27) のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、気管支喘息の予防及び／または治療方法。
- (32) 前記 (1)、(3) ～ (16) 及び (18) ～ (27) のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、タキキノンの作用抑制方法。

以下、式 (I) で表される化合物を化合物 (I) という。他の式番号で表される化合物についても同様である。

式 (I) の各基の定義において、低級アルキルとしては、例えば直鎖または分岐している炭素数 1～8 のアルキル、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピル、ヘプチル、オクチル等が挙げられる。

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

低級アルコキシ、モノ(低級アルキル)置換アミノ及びジ(低級アルキル)置換

アミノにおける低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。

低級アルカノイルアミノにおける低級アルカノイルとしては、例えば炭素数 1~6 のアルカノイル、より具体的にはホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、2,2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル等が挙げられる。

低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐している炭素数 2~6 のアルケニル、より具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、メタクリル、1-ブテニル、クロチル、ペンテニル、ヘキセニル等が挙げられる。

アリール及びアリールアミノのアリール部分としては、例えばフェニル、ナフチル等が挙げられ、ヘテロアリールとしては、例えばピリジル、フリル、チエニル、キノリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル等が挙げられる。

アラルキルアミノのアラルキル部分としては、例えば炭素数 7~12 のアラルキル、より具体的にはベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

複素環基としては、例えば脂環式複素環基、含窒素複素環基等が挙げられる。脂環式複素環基としては、例えばテトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、クロマニル等が挙げられる。含窒素複素環基は、例えば 1 つまたは 2 つの窒素原子をその環内に含む複素環基であり、さらに酸素、硫黄等のヘテロ原子を含んでいてもよく、例えばピロリジニル、ピペコリニル、ピペラジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキサゾリル等が挙げられる。

置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、モノ(置換低級アルキル)置換アミノ、ジ(置換低級アルキル)置換アミノ、置換低級アルカノイルアミノ及び置換低級アルケニルにおける置換基としては、同一または異なって、置換数 1 ~ 置換可能な数の(好ましくは 1~6 の、より好ましくは 1~4 の)、例えばハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、環状アルキル、置換環状アルキル[該置換環状アルキルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、低級アルコキシ等が挙げられる]、アリール、置換

アリール（該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基と同義である）、アラルキル、置換アラルキル（該置換アラルキルにおける置換基は、後記の置換アラルキルにおける置換基と同義である）、低級アルコキシ、置換低級アルコキシ〔該置換低級アルコキシにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1～3 の、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、モノ（低級アルキル）置換アミノ、ジ（低級アルキル）置換アミノ、低級アルコキシ等が挙げられる〕等が挙げられる。また、上記の置換低級アルキルにおいては、該低級アルキルにおける同一炭素原子上に 2 つの置換基を有し、該 2 つの置換基が該炭素原子と一緒になって脂肪族環を形成していてもよい。なお置換低級アルキルが置換メチルまたは置換エチルである場合は、その置換基は、さらに同一または異なって例えば置換数 1～3 の、低級アルキルまたは置換低級アルキル〔該置換低級アルキルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1～3 の、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、モノ（低級アルキル）置換アミノ、ジ（低級アルキル）置換アミノ、低級アルコキシ等が挙げられる〕であってもよい。

置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、モノ（置換低級アルキル）置換アミノ、ジ（置換低級アルキル）置換アミノ、置換低級アルカノイルアミノ及び置換低級アルケニルにおける置換基の定義において、ハロゲンは前記と同義であり、低級アルキル、モノ（低級アルキル）置換アミノ、ジ（低級アルキル）置換アミノ及び低級アルコキシにおける低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義であり、アリールは前記と同義である。環状アルキル及び脂肪族環の環状アルキル部分としては、例えば炭素数 3～8 の環状アルキル、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。アラルキルとしては、例えば炭素数 7～12 のアラルキル、より具体的にはベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アラルキルアミノ及び置換アリールアミノにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1～3 の、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキル等が挙げられる。

置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アラルキルアミノ及び置換アリールアミノにおける置換基の定義において、ハロゲン及び低級アルキルはそれぞれ前記と同義である。

置換複素環基における置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1～3 の、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル等が挙げられる。

置換複素環基における置換基の定義において、ハロゲン及び低級アルキルはそれぞれ前記と同義である。

式 (Ia) 及び式 (Ib) の各基の定義において、低級アルキルとしては、例えば直鎖または分岐している炭素数 1～6 のアルキル、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピル等が挙げられる。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

低級アルコキシ、モノ(低級アルキル)置換アミノ及びジ(低級アルキル)置換アミノにおける低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。

低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐している炭素数 2～6 のアルケニル、より具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、メタクリル、1-ブテニル、クロチル、ペンテニル、ヘキセニル等が挙げられる。

アリール及びアリールアミノのアリール部分としては、例えばフェニル、ナフチル等が包含され、ヘテロアリールとしては、例えばピリジル、フリル、チエニル、キノリル、イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル等が挙げられる。

アラルキル及びアラルキルアミノのアラルキル部分としては、例えば炭素数 7～12 のアラルキル、より具体的にはベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

脂環式複素環基としては、例えばテトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、クロマニル等が挙げられる。含窒素複素環基は、例えば 1 つまたは 2 つの窒素原子をその環内に含む複素環基であり、さらに酸素、硫黄等のヘテロ原子を含んでいてもよく、且つその環内の窒素原子が隣接するカルボニル基と結合している複素環基を表し、例えばピロリジニル、ピペコリニル、ピペラジニル、

ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、オキサゾリル等が挙げられる。

環状アルキルとしては、例えば炭素数 3~8 の環状アルキル、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、モノ(置換低級アルキル)置換アミノ、ジ(置換低級アルキル)置換アミノ、置換低級アルケニル及び置換環状アルキルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、低級アルコキシ等が挙げられる。また置換低級アルキルが、置換メチルまたは置換エチルである場合は、その置換基は、さらに同一または異なって例えば置換数 1~3 の、低級アルキル、置換低級アルキル[該置換低級アルキルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、低級アルコキシ等が挙げられる]、環状アルキル、置換環状アルキル[該置換環状アルキルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、低級アルコキシ等が挙げられる]、アリール、置換アリール[該置換アリールにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、低級アルコキシ等が挙げられる]、アラルキル、置換アラルキル[該置換アラルキルにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、低級アルコキシ等が挙げられる]、置換低級アルコキシ[該置換低級アルコキシにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、低級アルコキシ等が挙げられる]等であってもよい。さらに置換メチルまたは置換エチルの、メチルまたはエチルにおける同一炭素原子上に 2 つの置換基を有し、

該 2 つの置換基が該炭素原子と一緒になって脂肪族環を形成していてもよい。

置換低級アルキル、置換低級アルコキシ、モノ(置換低級アルキル)置換アミノ、ジ(置換低級アルキル)置換アミノ、置換低級アルケニル及び置換環状アルキルにおける置換基の定義において、ハロゲン、環状アルキル、アリール及びアラルキルはそれぞれ前記と同義であり、低級アルキル、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ及び低級アルコキシにおける低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義であり、脂肪族環の環状アルキル部分は前記環状アルキルと同義である。

置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アラルキル、置換アラルキルアミノ及び置換アリールアミノにおける置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、低級アルキル等が挙げられる。

置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アラルキル、置換アラルキルアミノ及び置換アリールアミノにおける置換基の定義において、ハロゲン及び低級アルキルはそれぞれ前記と同義である。

置換脂環式複素環基及び置換含窒素複素環基における置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル等が挙げられる。

置換脂環式複素環基及び置換含窒素複素環基における置換基の定義において、ハロゲン及び低級アルキルはそれぞれ前記と同義である。

化合物 (I)、化合物 (Ia) 及び化合物 (Ib) の薬理学的に許容される塩としては、薬理学的に許容される酸付加塩が挙げられ、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グリオキシル酸塩、アスパラギン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

タキキニン抑制剤におけるタキキニン抑制とは、タキキニンの遊離抑制、タキキニン受容体に結合することによるタキキニンの作用抑制等を意味する。

本発明で用いられる三環式化合物は、前記刊行物に開示された方法、または

それらに準じて製造することができ、有機合成化学で常用される精製法、例えば中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離・精製することができる。

本発明で用いられる三環式化合物の塩を取得したいとき、当該三環式化合物が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離塩基の形で得られる場合には、当該遊離塩基を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸を加えて塩を形成させれば良い。

なお、本発明で用いられる三環式化合物の中には光学異性体が存在し得るものもあるが、全ての可能な立体異性体及びそれらの混合物も、本発明の気管支喘息の予防及び／もしくは治療剤またはタキキニン抑制剤の有効成分として用いることができる。

また、本発明で用いられる三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の気管支喘息の予防及び／もしくは治療剤またはタキキニン抑制剤の有効成分として用いることができる。

タキキニン抑制活性は、電気刺激により誘発されるモルモット気管支標本の平滑筋収縮を測定する系で評価できる[ジャーナル・オブ・ファーマシー・アンド・ファーマコロジー (Journal of Pharmacy and Pharmacology)、第 42 巻、p.131-134 (1990 年)]

次に、化合物 (I) の代表的化合物の薬理作用を、試験例により説明する。試験化合物としては、(S)-(+)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミド [(S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-N-(5,5,10-trioxo-4,10-dihydrothieno[3,2-c][1]benzothiepin-9-yl)propanamide] を用いた。以下、上記化合物を本明細書において、化合物 1 という。なお、化合物 1 は、W098/46587 中の化合物 (1-25) と同一化合物である。

試験例 1：電気刺激誘発気管支筋収縮反応に対する抑制作用

試験にはモルモット（ハートレー系、雄性、日本エスエルシー社）を用いた。電気刺激誘発気管支筋収縮反応は、池村らの方法[ブリティッシュ・ジャーナ

ル・オブ・ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)、第 117 巻、p. 967-973 (1996 年)] に準じて実施した。すなわち、モルモットより摘出した左右の主気管支は、周囲に付着している結合組織や脂肪を取り除いた後、軟骨にそって切断し長さ約 2 mm のリング標本にした。標本は、混合ガス (95% O_2 , 5% CO_2) を通気した 37 °C のインドメタシン ($5 \mu\text{mol/L}$) を含む Krebs-Henseleit 栄養液 [組成 ($\times 1 \text{ mmol/L}$) : NaCl 118.4 ; KCl 4.7 ; $CaCl_2$ 2.5 ; KH_2PO_4 1.2 ; $MgSO_4$ 1.2 ; $NaHCO_3$ 25.0 ; glucose 11.1] を満たしたイーザーマグヌス装置 (いわしや、京都) に懸垂した。標本の収縮反応は FD ピックアップ (TB-611T、TB-612T、日本光電、東京)、プレアンプ (AP-621G、日本光電、東京) を介し等尺性 (静止張力 : 0.5 g) に測定し、レコーダー (LR4220、横河電気、東京) 上に記録した。標本は約 30 分間安定化させた後、実験を開始した。フィールド電気刺激による気管支筋収縮反応は、電気刺激装置 (SEN-3301、日本光電、東京)、棒状双極白金電極 (電極幅 7 mm、いわしや、京都) を用い矩形波パルスによるフィールド電気刺激 (刺激条件 : 電圧 15 ボルト、頻度 8 ヘルツ、持続時間 0.5 ミリ秒、通電時間 15 秒) により誘発させた。この条件での刺激により、素早い立ち上がりのアセチルコリンの関与する収縮反応 (コリナージック収縮) とその後に緩やかな立ち上がりのタキキニンの関与する収縮反応 (タキキナージック収縮) からなる二相性の収縮反応が観察された。化合物 1 の評価には安定した収縮反応が 2 回見られた標本を用い、プレ収縮反応 (2 回目をプレ収縮とする) を観察後、化合物 1 を添加し 30 分間前処置を行った後、収縮反応 (ポスト収縮反応) を観察した。収縮反応は収縮高を指標にし、抑制率を以下の式から算出した。化合物 1 は、3、10 及び 30 mmol/L の濃度でジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、最終濃度 3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ とした (DMSO 濃度 0.1%)。なお別途溶媒処置群を設けた。溶媒処置群には化合物 1 投与群と同量の溶媒を加えた。

$$\text{抑制率 (\%)} = 100 - \left(\frac{\text{ポスト収縮高}}{\text{プレ収縮高}} \right) \times 100$$

タキキナージック収縮及びコリナージック収縮に対する化合物 1 の抑制率を図 1 に示す。化合物 1 はタキキナージック収縮に対して、有意な抑制作用を

示し、3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ での抑制率はそれぞれ、 $32.1 \pm 10.7\%$ 、 $55.2 \pm 11.4\%$ 及び $87.1 \pm 3.6\%$ であった。溶媒のタキキナージック収縮に対する抑制作用は $7.9 \pm 8.0\%$ であった。また化合物 1 はコリナージック収縮に対しては、最高濃度の 30 $\mu\text{mol/L}$ での抑制率が $33.0 \pm 5.7\%$ であり、タキキナージック収縮に対するよりも抑制作用が弱く、タキキナージック収縮に対する選択的な抑制作用が認められた。

試験例 2： マウスの抗原誘発気道過敏性発現に及ぼす影響

雄性 BALB/c マウス（日本チャールスリバー）に、0.1 mg/mL の卵白アルブミン（以下、OA）及び 10 mg/mL の水酸化アルミニウムを含む生理食塩液 0.2 mL を 7 日間間隔で 2 回腹腔内投与することにより感作した。最終感作の 1 週間後より 4 日間、生理食塩液に溶解した 2 w/v% OA 溶液を超音波ネブライザー（NE-U17、オムロン）にて 20 分間マウスに噴霧した（抗原噴霧）。陰性対照群のマウスには同様の方法で生理食塩液を噴霧した。化合物 1 投与群には、抗原噴霧をした 4 日間、抗原噴霧の 1 時間前に 0.5 w/v%メチルセルロース水溶液に懸濁した試験化合物を経口投与した。陰性対照群及び陽性対照群には、0.5 w/v%メチルセルロース水溶液を経口投与した。なお、各群 7 匹または 8 匹のマウスを用いた。最終抗原噴霧の約 24 時間後、メサコリンに対するマウスの気道反応性を、呼吸機能測定装置（BioSystem XA、Buxco）を用いて測定した。始めに無処置状態における enhanced pause (Penh) を 30 秒毎に 3 分間測定し、その平均値を算出した (baseline)。その後、生理食塩液およびメサコリン (1.5、3.1、6.3 および 12.5 mg/mL) を順次、超音波ネブライザー（NE-U12、オムロン）を用いてマウスに 3 分間吸入させ、それぞれの噴霧直後の Penh を 30 秒毎に 3 分間測定し、その平均値を算出した。

抗原噴霧により気道過敏性の発現が誘導された。化合物 1 (30 mg/kg) は気道過敏性の発現を有意に抑制した。

化合物 (I)、化合物 (Ia)、化合物 (Ib) またはそれらの薬理学的に許容される塩を含有する医薬製剤は、活性成分としてこれら化合物単独で、または任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種もしくはそれ以

上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

投与経路は、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば気管内、静脈内等の非経口を挙げることができる。

投与形態としては、錠剤、カプセル剤、注射剤等がある。

経口投与に適当な、例えば錠剤、カプセル剤等は、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニット等の賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。

注射剤に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体等を用いて注射用の溶液を調製する。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した希釈剤、防腐剤、フレーバー類、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤等から選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。

化合物(I)、化合物(Ia)、化合物(Ib)またはそれらの薬理学的に許容される塩の投与量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質または重篤度により異なるが、通常経口の場合、成人一人当たり0.01 mg~1 g、好ましくは0.05~50 mgを一日一回ないし数回投与する。吸入や静脈内投与等の非経口投与の場合、成人一人当たり0.001~100 mg、好ましくは0.01~10 mgを一日一回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量及び投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

図面の簡単な説明

図1はモルモット気管支のフィールド電気刺激誘発収縮反応に対する化合物1の作用を示す図であり、縦軸は抑制率(%)を、横軸は化合物1の濃度($\mu\text{mol/l}$)を表す。各6標本を使用した。値は平均値 $\pm$ 標準誤差を意味する。

—○—：コリナージック収縮

—●—：タキキナージック収縮

*： $P < 0.05$ （溶媒投与群対比の Williams 検定）

***： $P < 0.001$ （溶媒投与群対比の Williams 検定）

図2はマウスの抗原誘発気道過敏性発現に対する化合物1の作用を示す図であり、縦軸は enhanced pause (Penh) を、横軸はメサコリンの濃度 (mg/mL) を表す。

—○—：陰性対照群

—●—：陽性対照群

—◆—：化合物1の3 mg/kg 投与群

—▲—：化合物1の10 mg/kg 投与群

—■—：化合物1の30 mg/kg 投与群

#: $P < 0.05$ （陰性対照群対比の Student t 検定または Aspin-Welch 検定）

*： $P < 0.05$ （陽性対照群対比の Steel 検定）

**： $P < 0.01$ （陽性対照群対比の Steel 検定）

以下に、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれら実施例により限定されることはない。

発明を実施するための最良の形態

実施例1：錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製した。

250 g の化合物1、マンニトール 1598.5 g、でん粉グリコール酸ナトリウム 100 g、軽質無水ケイ酸 10 g、ステアリン酸マグネシウム 40 g 及び黄色三二酸化鉄 1.5 g を常法により混合した。この混合物を用い、径 8 mm の杵を有する打錠機（菊水社製 Purepress Correct-12 型）で打錠を行って、錠剤（1 錠あたり活性成分 25 mg を含有する）を得た。

処方	化合物 1	25	mg
	マンニトール	159.85	mg
	でん粉グリコール酸ナトリウム	10	mg
	軽質無水ケイ酸	1	mg
	ステアリン酸マグネシウム	4	mg
	<u>黄色三二酸化鉄</u>	<u>0.15</u>	<u>mg</u>
		200	mg

実施例 2：カプセル剤

常法により、次の組成からなるカプセル剤を調製した。

500 g の化合物 1、ラクトース 300 g、軽質無水ケイ酸 100 g 及びラウリル硫酸ナトリウム 100 g を常法により混合した。この混合物をカプセル充填機（Zanasi 社製、LZ-64 型）により、ハードカプセル 1 号（1 カプセルあたり 100 mg 容量）に充填し、カプセル剤（1 カプセルあたり活性成分 50 mg を含有する）を得た。

処方	化合物 1	50	mg
	ラクトース	30	mg
	軽質無水ケイ酸	10	mg
	<u>ラウリル硫酸ナトリウム</u>	<u>10</u>	<u>mg</u>
		100	mg

実施例 3：注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

1 g の化合物 1 及び D-マンニトール 5 g を注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸及び水酸化ナトリウム水溶液を添加して pH を 6 に調整した後、注射用蒸留水で全量を 1000 mL とする。得られた混合液をガラスバイアルに 2 mL ずつ無菌的に充填して、注射剤（1 バイアルあたり活性成分 2 mg を含有する）を得る。

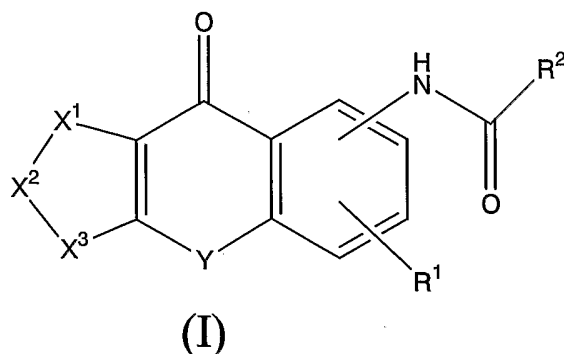
処方	化合物 1	2	mg
	D-マンニトール	10	mg
	塩酸		適量
	水酸化ナトリウム水溶液		適量
	<u>注射用蒸留水</u>		<u>適量</u>
		2.00	mL

産業上の利用可能性

本発明により、三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気管支喘息の予防及び／または治療剤等が提供される。

請求の範囲

1. 式 (I)



{式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、

$X^1-X^2-X^3$ は、 $CR^5=CR^6-CR^7=CR^8$ [式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、同一または異なって水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたは置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノを表す]、 $N(O)_m=CR^6-CR^7=CR^8$ (式中、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義であり、 m は0または1を表す)、 $CR^5=CR^6-N(O)_m=CR^8$ (式中、 R^5 、 R^6 、 R^8 及び m はそれぞれ前記と同義である)、 $CR^5=CR^6-CR^7=N(O)_m$ (式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び m はそれぞれ前記と同義である)、 $CR^5=CR^6-O$ (式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ前記と同義である)、 $CR^5=CR^6-S$ (式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ前記と同義である)、 $O-CR^7=CR^8$ (式中、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である)、 $S-CR^7=CR^8$ (式中、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である) または $O-CR^7=N$ (式中、 R^7 は前記と同義である) を表し、

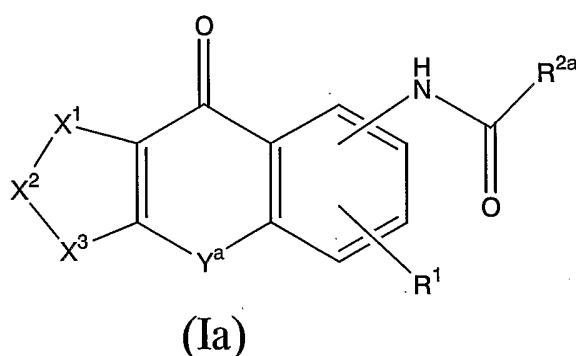
Y は $-CH_2S-$ 、 $-CH_2SO-$ 、 $-CH_2SO_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_p-$ (式中、 p は0~2の整数を表す)、 $-SCH_2-$ 、 $-SOCH_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ または $-OCH_2-$ を表し、

R^2 は水素原子、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、モノ(置換もしくは非置換の低級アルキル)置換アミノ、ジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘ

テロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す}で表される三環式化合物また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気管支喘息の予防及び／または治療剤。

2. 請求の範囲 1 に記載の三環式化合物また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タキキニン抑制剤。

3. 式 (Ia)



[式中、 R^1 及び X^1 - X^2 - X^3 はそれぞれ前記と同義であり、 Y^a は $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{OCH}_2-$ を表し、

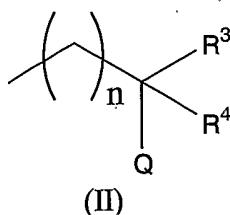
Y^a が $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ または $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ であるときに、

R^{2a} は水素原子、アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、モノ(置換もしくは非置換の低級アルキル)置換アミノ、ジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミノ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基または置換もしくは非置換の含窒素複素環基を表し、

Y^a が $-\text{OCH}_2-$ であるときに、

R^{2a} は水素原子、アミノ、トリフルオロメチル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、モノ(置換もしくは非置換の低級アルキル)置換アミノ、ジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)置換アミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換のアラルキルアミノ、置換もしくは非置換のアリールアミ

ノ、置換もしくは非置換の脂環式複素環基、置換もしくは非置換の含窒素複素環基または式 (II)



(式中、 n は 0 または 1 であり、 R^3 及び R^4 は、同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の環状アルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表すか、 R^3 及び R^4 が隣接する炭素原子と一緒になって環状アルキルを形成してもよく、 Q はハロゲン、アミノ、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表す) を表す] で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気管支喘息の予防及び／または治療剤。

4. Y^a が $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ または $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ である請求の範囲 3 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

5. Y^a が $-\text{OCH}_2-$ である請求の範囲 3 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

6. Y^a が $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{OCH}_2-$ である請求の範囲 3 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

7. Y^a が $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ または $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ である請求の範囲 3 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

8. Y^a が $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ である請求の範囲 3 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

9. R^1 が水素原子、ハロゲンまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシである請求の範囲 3～8 のいずれかに記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

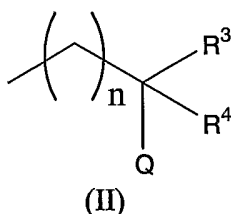
10. R^1 が水素原子である請求の範囲 3～8 のいずれかに記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

11. $X^1-X^2-X^3$ が $\text{S}-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 3～10 のいずれかに記載の気管支喘息の予防及び／または治療

剤。

12. $X^1-X^2-X^3$ が $CR^5=CR^6-CR^7=CR^8$ (式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 3~10 のいずれかに記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

13. R^{2a} が式 (II)

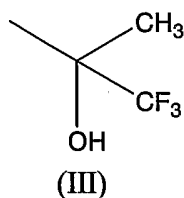


(式中、 n 、 R^3 、 R^4 及び Q はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 3~12 のいずれかに記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

14. n が 0 である請求の範囲 13 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

15. R^3 がメチルであり、 R^4 がトリフルオロメチルであり、 Q がヒドロキシである請求の範囲 14 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

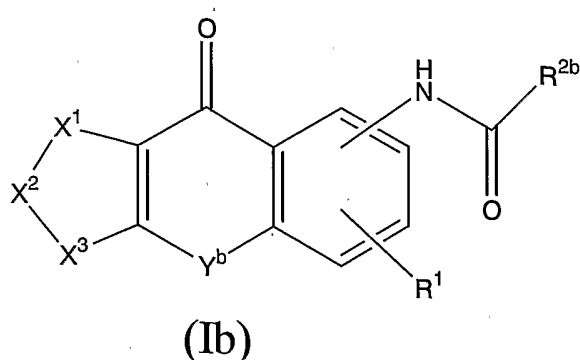
16. R^1 が水素原子であり、 Y^a が $-CH_2SO_2-$ であり、 $X^1-X^2-X^3$ が $S-CR^7=CR^8$ (式中、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である) であり、 R^{2a} が式 (III)



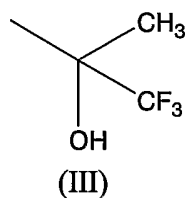
である請求の範囲 3 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

17. 請求の範囲 3~16 のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するタキキニン抑制剤。

18. 式 (Ib)



[式中、 R^1 及び $X^1-X^2-X^3$ はそれぞれ前記と同義であり、 Y^b は $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-(\text{CH}_2)_p-$ (式中、 p は前記と同義である) を表し、 R^{2b} は式 (III)



を表す] で表される三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する気管支喘息の予防及び／または治療剤。

19. $X^1-X^2-X^3$ が $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である) または $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{CR}^7=\text{N}$ (式中、 R^5 、 R^6 及び R^7 はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 18 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

20. $X^1-X^2-X^3$ が $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{O}$ (式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ前記と同義である) または $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{S}$ (式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 18 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

21. $X^1-X^2-X^3$ が $\text{O}-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である) または $\text{S}-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 18 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

22. Y^b が $-\text{CH}_2\text{O}-$ である請求の範囲 18～21 のいずれかに記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

23. Y^b が $-(\text{CH}_2)_p-$ (式中、 p は前記と同義である) である請求の範囲 18～21 のいずれかに記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

24. p が 0 である請求の範囲 23 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。

25. p が 2 である請求の範囲 23 記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。
26. Y^b が -CH=CH- である請求の範囲 18～21 のいずれかに記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。
27. Y^b が -CH₂S- または -CH₂SO- である請求の範囲 18～21 のいずれかに記載の気管支喘息の予防及び／または治療剤。
28. 請求の範囲 18～27 のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するタキキニン抑制剤。
29. 気管支喘息の予防及び／または治療剤の製造のための、請求の範囲 1、3～16 及び 18～27 のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。
30. タキキニン抑制剤の製造のための、請求の範囲 1、3～16 及び 18～27 のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩の使用。
31. 請求の範囲 1、3～16 及び 18～27 のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、気管支喘息の予防及び／または治療方法。
32. 請求の範囲 1、3～16 及び 18～27 のいずれかに記載の三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、タキキノンの作用抑制方法。

図 1

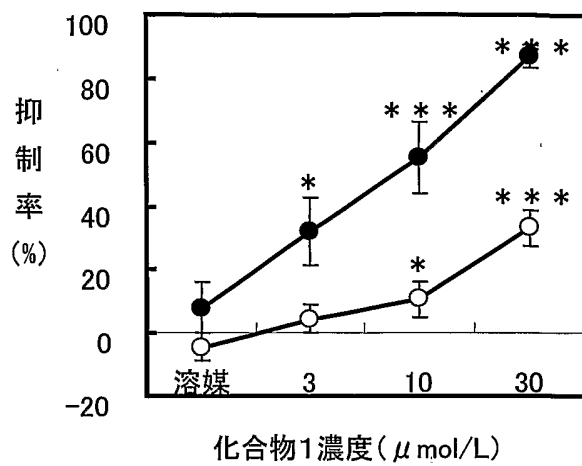
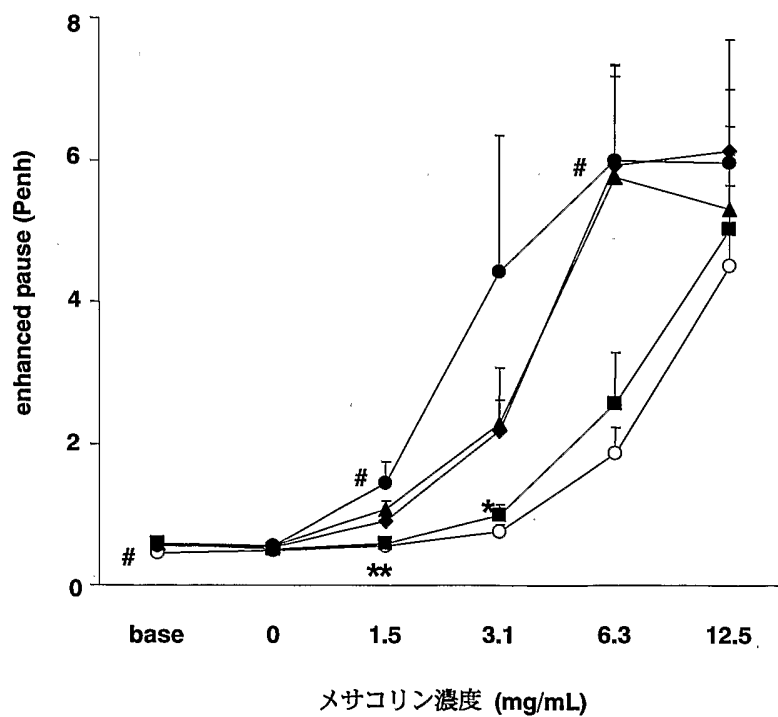


図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011571

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/381, A61P11/08, A61P43/00, A61P11/06, C07D495/04

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 A61K31/381, A61P11/08, A61P43/00, A61P11/06, C07D495/04

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.
Y	WO 98/46587 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 22 October, 1998 (22.10.98), & EP 979821 A1 & US 6211227 B1 & JP 3283267 B2	1-30
Y	WO 97/14672 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 24 April, 1997 (24.04.97), & EP 798288 A1 & US 5726325 A	1-30
Y	JP 60-28972 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 14 February, 1985 (14.02.85), & EP 130555 A2 & US 4596804 A	1-30
A	Takemori OMORI et al., "Ko-Alergy-yaku Ensan Olopatadine (ALLELOCK-Jo®) no Yakuri Sayo, Yakubutsu Dotai Oyobi Rinsho Seiseki", Nichi Yakurishi, 2001, 118, pages 51 to 58	1-30

☒ 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

08 November, 2004 (08.11.04)

Date of mailing of the international search report

30 November, 2004 (22.11.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011571

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	OMORI, Kenji et al., Pharmacological, pharmacokinetic and clinical properties of olopatadine hydrochloride, a new antiallergic drug, Japanese Journal of Pharmacology, 2002, 88(4), pages 379 to 397	1-30
A	IKEMURA, Toshihide et al., KW-4679-induced inhibition of tachkininergic contraction in the guinea pig bronchi by prejunctional inhibition of peripheral sensory nerves, British Journal of Pharmacology, 1996, 117(5), p.967-73	1-30
A	IKEMURA, Toshihide et al., Inhibitory effect of KW-4679, an anti-allergic drug, on tachykinin-mediated airway response induced by electric vagal stimulation in guinea pigs, Japanese Journal of Pharmacology, 1996, 71(2), pages 179 to 182	1-30
A	OSHIMA, Etsuo et al., Synthesis and antiallergic activity of 11-(aminoalkylidene)-6, 11-dihydrodibenz[b,e] oxepin derivatives, Journal of Medicinal Chemistry, 1992, 35(11), p. 2074-84	1-30
A	JP 56-150082 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 20 November, 1981 (20.11.81), & JP 56-150083 A & EP 38564 A1 & US 4396550 A & US 4465835 A	1-30
A	JP 63-10784 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 18 January, 1988 (18.01.88), & EP 235796 A2 & US 5116863 A & JP 6-9609 A	1-30
A	JP 1-308274 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 12 December, 1989 (12.12.89), & EP 325755 A1 & US 4994463 A & US 514322 A & US 5302602 A	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011571

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.: 31, 32

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 31 and 32 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.
- ☐ 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 (IPC))
Int. Cl⁷ A61K 31/381, A61P 11/08, A61P 43/00, A61P 11/06, C07D 495/04

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 A61K 31/381, A61P 11/08, A61P 43/00, A61P 11/06, C07D 495/04

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)
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
Y	WO 98/46587 A1 (協和醗酵工業株式会社) 1998. 10. 22, & EP 979821 A1 & US 6211227 B1 & JP 3283267 B2	1-30
Y	WO 97/14672 A1 (協和醗酵工業株式会社) 1997. 04. 24, & EP 798288 A1 & US 5726325 A	1-30
Y	JP 60-28972 A (協和醗酵工業株式会社) 1985. 02. 14, & EP 130555 A2	1-30

☒ 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
08. 11. 2004

国際調査報告の発送日
30.11.2004

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)
小堀 麻子

4 C 3336

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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
	& US 4596804 A	
A	大森健守他, " 抗アレルギー薬塩酸オロパタジン (アレロック錠 [®]) の薬理作用、薬物動態および臨床成績", 日薬理誌, 2001, 118, p. 51-58	1-30
A	OHMORI, Kenji et al., Pharmacological, pharmacokinetic and clinical properties of olopatadine hydrochloride, a new antiallergic drug, Japanese Journal of Pharmacology, 2002, 88(4), p.379-397	1-30
A	IKEMURA, Toshihide et al., KW-4679-induced inhibition of tachykinergic contraction in the guinea pig bronchi by prejunctional inhibition of peripheral sensory nerves, British Journal of Pharmacology, 1996, 117(5), p.967-73	1-30
A	IKEMURA, Toshihide et al., Inhibitory effect of KW-4679, an anti-allergic drug, on tachykinin-mediated airway response induced by electric vagal stimulation in guinea pigs, Japanese Journal of Pharmacology, 1996, 71(2), p.179-182	1-30
A	OHSHIMA, Etsuo et al., Synthesis and antiallergic activity of 11-(aminoalkylidene)-6,11-dihydrodibenz[b,e]oxepin derivatives, Journal of Medicinal Chemistry, 1992, 35(11), p.2074-84	1-30
A	JP 56-150082 A (協和醗酵工業株式会社) 1981. 11. 20, JP 56-150083 A & EP 38564 A1 & US 4396550 A & US 4465835 A	1-30
A	JP 63-10784 A (協和醗酵工業株式会社) 1988. 01. 18, EP 235796 A2 & US 5116863 A & JP 6-9609 A	1-30
A	JP 1-308274 A (協和醗酵工業株式会社) 1989. 12. 12, EP 325755 A1 & US 4994463 A & US 514322 A & US 5302602 A	1-30

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. ☒ 請求の範囲 3 1, 3 2 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 3 1, 3 2 は治療による人体の処置方法に関するものであって、P C T 第 1 7 条 (2) (a) (i) 及び P C T 規則 3 9. 1 (iv) の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ 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. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 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の範囲について作成した。
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の範囲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の範囲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の範囲について作成した。

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なかった。