(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
2003 年11 月27 日 (27.11.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/097060 A1

(51) 国際特許分類[7]: A61K 31/496, 31/506, A61P 13/00, 13/02, C07D 239/42, 277/42

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/06003

(22) 国際出願日: 2003 年5 月14 日 (14.05.2003)

(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2002-140500 2002 年5 月15 日 (15.05.2002) JP
特願 2002-378797
2002 年12 月27 日 (27.12.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本化薬株式会社 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒102-8172 東京都 千代田区 富士見一丁目１１番２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): 古賀 一郎 (KOGA,Ichiro) [JP/JP]; 〒330-0835 埼玉県 さいたま市 大宮区北袋町２−３３６ Saitama (JP). 山崎 弘子 (YAMAZAKI,Hiroko) [JP/JP]; 〒115-0042 東京都 北区 志茂３−５−１０ Tokyo (JP). 松本 真一 (MATSUMOTO,Shin-ichi) [JP/JP]; 〒338-0031 埼玉県さいたま市 南区鹿手袋５丁目４−１−３０３ Saitama (JP). 松本 徹也 (MATSUMOTO,Tetsuya) [JP/JP]; 〒338-0001 埼玉県 さいたま市 中央区上落合６−８−２２ Saitama (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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

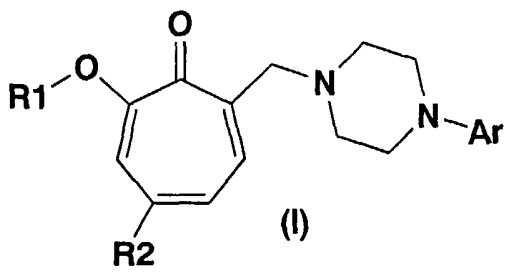
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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: ORAL THERAPEUTIC OR PREVENTIVE DRUGS FOR POLLAKIURIA AND URINARY INCONTINENCE OR ORAL SLEEP INDUCERS, CONTAINING TROPOLONE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: トロポロン誘導体を用いた経口投与用頻尿・尿失禁の治療剤又は予防剤若しくは経口投与用睡眠導入剤



(I)

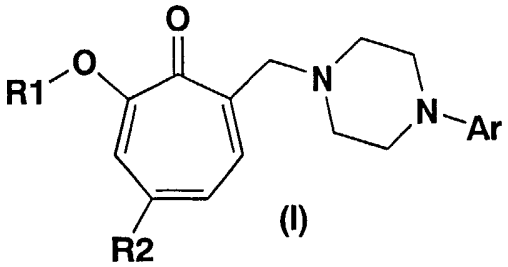
(57) Abstract: Oral therapeutic or preventive drugs for pollakiuria and urinary incontinence or oral sleep inducers, which contain as the active ingredient compounds represented by the general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof and exhibit excellent peroral absorbability: (I) wherein R1 is hydrogen or linear or branched alkyl having 1 to 3 carbon atoms; R2 is hydrogen or isopropyl; and Ar is an unsubstituted heteroaromatic group having two heteroatoms.

[続葉有]

WO 03/097060 A1

(57) 要約:

一般式（Ｉ）



(I)

［式中、Ｒ１は水素原子、若しくは直鎖又は分岐した炭素数１～３のアルキル基を示し、Ｒ２は水素原子又はイソプロピル基を示し、Ａｒはヘテロ原子数が２である無置換のヘテロ芳香族基を示す］で表される化合物又はその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とし、優れた経口吸収性を有する頻尿・尿失禁の経口投与用治療剤又は予防剤若しくは経口投与用睡眠導入剤を提供する。

明 細 書

トロポロン誘導体を用いた経口投与用頻尿・尿失禁の治療剤又は予防剤若しくは経口投与用睡眠導入剤

技術分野

本発明は治療薬の技術分野に属し、特に経口吸収性に優れたトロポロン誘導体を用いる頻尿・尿失禁の経口投与用治療剤又は予防剤若しくは経口投与用睡眠導入剤に関するものである。

背景技術

高齢化社会に進むに伴い、頻尿、尿失禁、痴呆等が社会的な問題となっている。老後のＱＯＬ（ｑｕａｌｉｔｙ ｏｆ ｌｉｆｅ）をいかに良好に保つかを目的とする医療が求められている。中でも頻尿や尿失禁は、高齢者の行動範囲を狭め生活の質を著しく低下させ、看護や介護をする者にとってもきわめて大きな負担の原因になっている。

このような頻尿又は尿失禁に対する薬物治療としては、抗コリン剤、平滑筋直接弛緩剤等が用いられているが、平滑筋直接弛緩剤は抗コリン剤と比べて作用が弱い。又、抗コリン剤は口渇、尿閉等の副作用を発現する。更に、加齢に伴うヒト膀胱平滑筋の変化としてアトロピン抵抗性収縮の増加が認められるため、高齢者の尿失禁においては抗コリン剤では作用効果の面でも不充分である。

ＷＯ９９／００３６６号公報にはトロポン誘導体が頻尿又は尿失禁の治療又は予防剤として用い得ることが示されている。しかしながら、該公報に記載の、例えば２－ベンジルオキシ－４－イソプロピル－７－［４－フェニルピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オンは静脈注射によって効果を発揮するものであり、該公報には経口投与による頻尿又は尿失禁の治療剤又は予防剤について具体的な開示はなかった。ＱＯＬを考えると薬剤の投与経路としては経口であることが望まれるため、現在、頻尿・尿失禁治療剤又は予防剤の薬物治療の臨床現場においては、優れた経口吸収性を有する経口投与用頻尿・尿失

禁治療剤又は予防剤が切望されている。

従って、本発明の目的の１つは優れた経口吸収性を有する経口投与用頻尿・尿失禁治療剤又は予防剤を提供することである。

一方、現代社会において、睡眠障害も大きな社会的問題となっている。このような不眠症をはじめとする睡眠障害に対する薬物治療としては、睡眠導入剤であるバルビツール酸系薬剤やベンゾジアゼピン系薬剤が臨床で用いられている。しかしながら、バルビツール酸系はその毒性、薬剤に対する耐性及び依存性の形成といった欠点を持っており、現在では汎用されてはいない。又、ベンゾジアゼピン系の薬剤はバルビツール酸系薬剤と比べて治療域が広く且つ安全性が高いため多くの患者の治療に用いられているが、薬剤に対する依存性の形成、アルコールとの相互作用、記憶障害、筋弛緩作用といった副作用を引き起こすため、より安全な睡眠導入剤が望まれている。

従って、本発明の他の目的は優れた経口吸収性を有し、副作用の少ない経口投与用睡眠導入剤を提供することである。

【特許文献１】

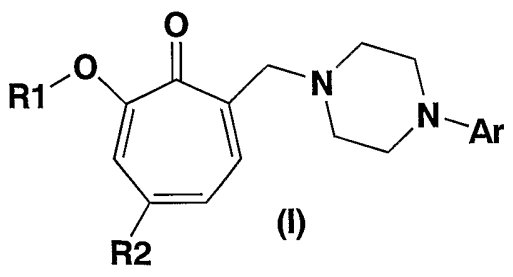
国際公開第９９／００３６６号パンフレット

発明の開示

本発明者らは上記の目的を達成するため鋭意研究を重ねた結果、本発明に示すトロポロン誘導体が予想外にバイオアベイラビリティー（生物学的利用能）が高く、消化管から吸収されて頻尿・尿失禁の治療又は予防若しくは睡眠導入に関し高活性を有することを見出し本発明を完成した。

即ち、本発明は、

（１）一般式（Ｉ）



(I)

[式中、Ｒ１は水素原子、若しくは直鎖又は分岐した炭素数１～３のアルキル基を示し、Ｒ２は水素原子又はイソプロピル基を示し、Ａｒはヘテロ原子数が２である無置換のヘテロ芳香族基を示す]で表される化合物又はその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とする頻尿・尿失禁の経口投与用治療剤又は予防剤；

（２）Ｒ２がイソプロピル基であり、Ａｒが無置換の２－ピリミジル基又は無置換の２－チアゾリル基である上記（１）記載の頻尿・尿失禁の経口投与用治療剤又は予防剤；

（３）一般式（Ｉ）の化合物が、４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン又は２－ヒドロキシ－４－イソプロピル－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オンである上記（１）記載の頻尿・尿失禁の経口投与用治療剤又は予防剤；

（４）薬理学的に許容し得る塩がＤＬ－酒石酸塩又はフマル酸塩である上記（１）記載の頻尿・尿失禁の経口投与用治療剤又は予防剤；

（５）上記（１）～（４）のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とする経口投与用睡眠導入剤；

（６）上記（１）～（４）のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とするセロトニン１Ａ拮抗剤；

（７）４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン又は２－ヒドロキシ－４－イソプロピル－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン又は２－ヒドロキシ－４－イソプロピル－７－［４－（２－チアゾリル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン若しくはその薬理学的に許容される塩；

（８）４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン・２

ＤＬ－酒石酸塩又は４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン・１フマル酸塩；

に関する。

発明を実施するための最良の形態

本発明に使用される上記一般式（Ｉ）で表される化合物又はその薬理学的に許容し得る塩は、脳内アミンの１種であるセロトニン１Ａの受容体に親和性を示し、セロトニン１Ａ拮抗作用を有することから、頻尿・尿失禁の治療剤又は予防剤若しくは睡眠導入剤等としての効能が期待される。

本発明の頻尿・尿失禁の経口投与用治療剤又は予防剤若しくは経口投与用睡眠導入剤は、上記一般式（Ｉ）で表される化合物又はその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とする。本発明に使用される一般式（Ｉ）の化合物において、Ｒ１は水素原子若しくは直鎖又は分岐した炭素数１～３のアルキル基を示し、Ｒ２は水素原子又はイソプロピル基を示し、Ａｒはヘテロ原子数が２である無置換のヘテロ芳香族基を示す。

Ｒ１の直鎖又は分岐した炭素数１～３のアルキル基としては、具体的には例えばメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基が挙げられる。Ｒ２としてはイソプロピル基が好ましい。

Ａｒにおいて、ヘテロ原子数が２である無置換のヘテロ芳香族基のヘテロ原子としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子等からなる群から選ばれる同一又は異なる２原子が挙げられる。好ましいヘテロ芳香族基としては例えば３－ピリダジニル基、２－ピリミジル基、２－ピラジニル基、２－チアゾリル基、２－オキサゾリル基、２－イミダゾリル基等が挙げられ、２－ピリミジル基又は２－チアゾリル基が特に好ましい。

次に、一般式（Ｉ）で表される化合物を表１に例示する。表１においてＨは水素原子を、Ｍｅはメチル基を、Ｅｔはエチル基を、ｎ－Ｐｒはｎ－プロピル基を、ｉ－Ｐｒはイソプロピル基を表す。

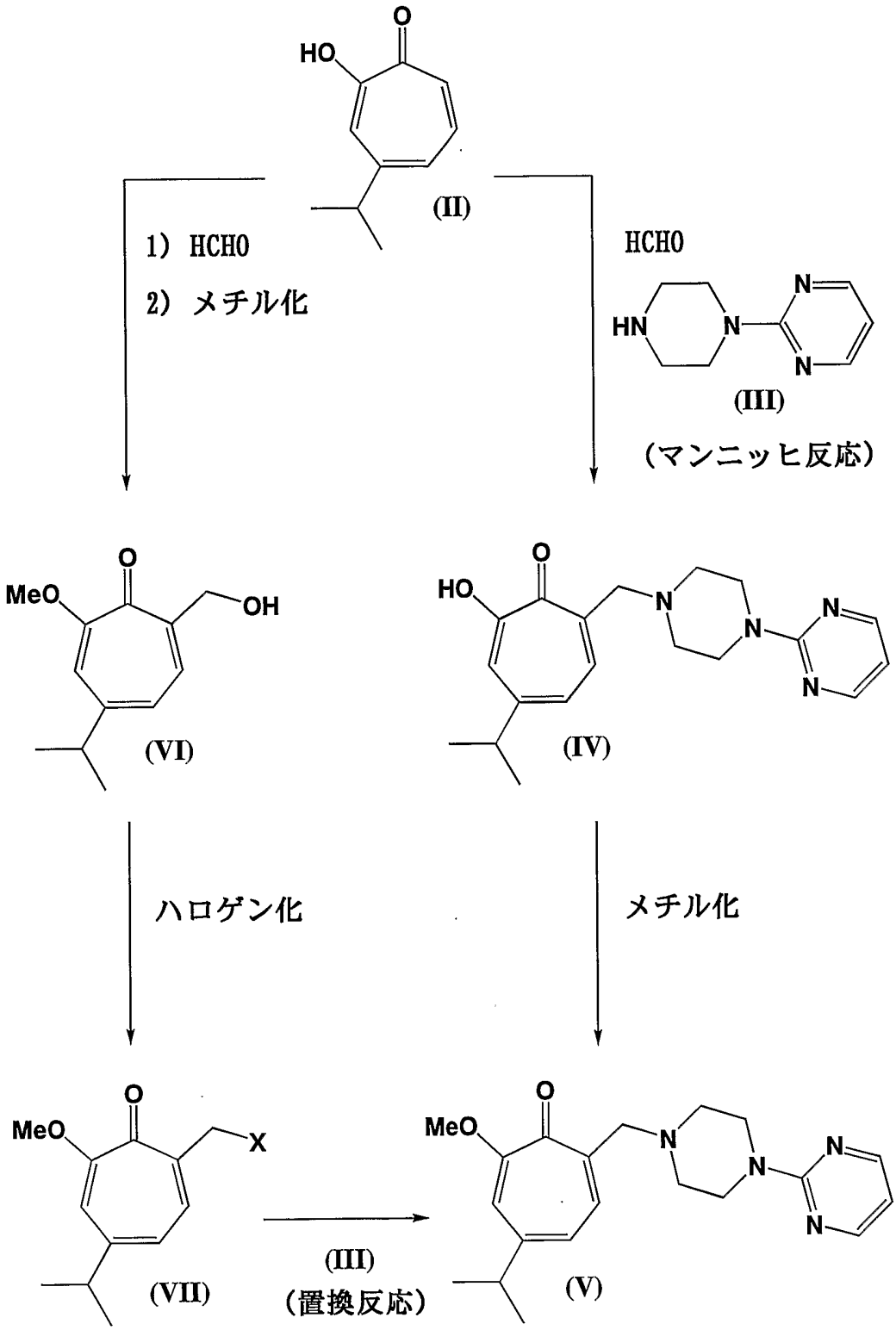
表１

化合物	R1	R2	−Ar
(1)	H	H	 (2−ピリミジル)
(2)	Me	H	2−ピリミジル
(3)	H	i−Pr	2−ピリミジル
(4)	Me	i−Pr	2−ピリミジル
(5)	Et	i−Pr	2−ピリミジル
(6)	n-Pr	i−Pr	2−ピリミジル
(7)	i-Pr	i−Pr	2−ピリミジル
(8)	H	i−Pr	 (2−チアゾリル)
(9)	Me	i−Pr	2−チアゾリル

一般式（Ｉ）の化合物としては、特に４−イソプロピル−２−メトキシ−７−［４−（２−ピリミジル）ピペラジノメチル］−２，４，６−シクロヘプタトリエン−１−オン（化合物（４））又は２−ヒドロキシ−４−イソプロピル−７−［４−（２−ピリミジル）ピペラジノメチル］−２，４，６−シクロヘプタトリエン−１−オン（化合物（３））が好ましい。

一般式（Ｉ）の化合物は、ＷＯ９９／００３６６号公報記載の製造法に準じて合成することができるが、特に限定されるものではない。例えば４−イソプロピル−２−メトキシ−７−［４−（２−ピリミジル）ピペラジノメチル］−２，４，６−シクロヘプタトリエン−１−オン、２−ヒドロキシ−４−イソプロピル−７−［４−（２−ピリミジル）ピペラジノメチル］−２，４，６−シクロヘプタトリエン−１−オンの製造ルートを以下に示す。

製造ルート



市販のヒノキチオール（２－ヒドロキシー４－イソプロピルー２，４，６－シクロヘプタトリエンー１－オン）（ＩＩ）とピリミジルピペラジン（ＩＩＩ）とのマンニッヒ反応を行うことにより２－ヒドロキシー４－イソプロピルー７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン

－１－オン（ＩＶ）を製造する。ピリミジルピペラジンの使用量はヒノキチオールに対して０．５～１０当量で好ましくは０．８～２当量、より好ましくは０．８～１．２当量である。ホルマリン水溶液は０．５～３０当量、好ましくは０．８～２当量用いる。反応溶媒としては特に限定されないが、アルコール類（メタノール、エタノール、プロパノール等）、エステル類（酢酸メチル、酢酸エチル等）、エーテル類（エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、脂肪族炭化水素類（ペンタン、ヘキサン等）、水、酢酸等が挙げられるが、好ましくはアルコール類を使用する。酸としては塩酸、硫酸等の鉱酸、ｐ－トルエンスルホン酸、酢酸等の有機酸が挙げられるが、好ましくは酢酸を使用する。酸の使用量は０．０１当量～溶媒量、好ましくは１～２当量とする。反応温度は－１０℃～溶媒の沸点付近、好ましくは室温～溶媒の沸点付近、反応時間は０．５～２４時間、好ましくは２～８時間である。反応後の処理は、反応液を冷却して結晶を析出させ濾取、あるいは濃縮して再結晶、又はカラムクロマトグラフィー等の一般的精製法により目的化合物を得ることができる。

水酸基のメチル化は有機溶媒中、塩基とメチル化剤を加えることにより行われる。塩基としては炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、トリエチルアミン、ピリジン等を使用し、使用量は０．５～１０当量、好ましくは０．８～２当量である。メチル化試薬としては沃化メチル、臭化メチル、ジメチル硫酸等が使用され、使用量０．５～１０当量で好ましくは０．８～３当量である。反応溶媒としては、特に限定されないがケトン類（アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等）、エステル類（酢酸メチル、酢酸エチル等）、エーテル類（エチルエーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、芳香族炭化水素類（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、脂肪族炭化水素類（ペンタン、ヘキサン等）、ハロゲン系溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、１、２－ジクロロエタン等）、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。反応温度は－１０℃～溶媒の沸点付近、反応時間は０．５～４８時間が好ましい。反応後の処理は再結晶又はカラムクロマトグラフィー等の一般的精製法を用いること

ができ、この様にして４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン（Ｖ）を製造することができる。

又、特表平６－５０９３１８号公報記載の合成法に準じて製造することもできる。即ち、ヒノキチオールをホルムアルデヒドと反応させ、次いでメチル化を行うことで化合物（ＶＩ）を得る。更にハロゲン化を行い化合物（ＶＩＩ）に変換したのち、ピリミジルピペラジンとの置換反応による製造法である。

本発明に使用される一般式（Ｉ）で表される化合物の薬理学的に許容し得る塩としては、塩酸、硫酸等の鉱酸との塩、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸等の有機カルボン酸との塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩が挙げられる。ＤＬ－酒石酸塩又はフマル酸塩等の吸湿性を示さない塩、具体的には４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン・２ＤＬ－酒石酸塩、４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン・１フマル酸塩等は、有効成分としての含量の保証に問題を生じることが無く医薬原体として好ましい。

本発明において経口投与用とは、経口吸収性を有する薬剤を経口投与に用いることを意味し、経口吸収性を有するとは副作用を示さない通常の用法用量で薬剤を経口投与することにより薬理活性を示すことを意味する。経口吸収性には、消化管から吸収されること、血中への移行、初回通過効果、標的器官への分布等の関与が考えられるが、後記する本発明の頻尿・尿失禁の経口投与用治療剤又は予防剤若しくは経口投与用睡眠導入剤のラット十二指腸内投与による律動性膀胱収縮に対する作用及びラットの生物学的利用能の測定結果、イヌ経口投与により傾眠を示すことから、本発明の優れた経口吸収性が示され、経口投与による優れた薬理活性効果が推定される。

本発明の頻尿・尿失禁の治療剤又は予防剤若しくは睡眠導入剤は、該化合物単

独でも他の薬剤や医療用添加剤と共に組成物として使用してもよい。例えば、必要により薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤と組み合わせて粉剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等の経口投与用製剤にすることができる。製剤中の本発明化合物又はその薬理学的に許容し得る塩の含量は０．０１～１００重量％、好ましくは０．１～９０重量％であり、残部が医療用添加剤の範囲である。投与経路は経口（バッカル及び舌下を含む）が、もっとも好ましい。投与量は患者の年齢並びに治療する症状等により異なるが、例えば成人に経口投与する場合、１日０．１ｍｇ～２０００ｍｇ、好ましくは０．５ｍｇ～１００ｍｇであり、数回／日にわけて投与してもよい。

本発明において頻尿・尿失禁の予防剤とは、頻尿、尿失禁の多発する高齢者に症状が発現する前に投与する製剤を意味し、又、わずかな兆候や適当な指標をもとに症状が発現する前に投与する医薬製剤も含まれる。

又、本発明には一般式（Ｉ）においてＲ１がメチル基、Ｒ２がイソプロピル基、Ａｒが２－ピリミジル基である４－イソプロピル－２－メトキシ－７－[４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル]－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン（表１の化合物（４））、Ｒ１が水素原子、Ｒ２がイソプロピル基、Ａｒが２－ピリミジル基である２－ヒドロキシ－４－イソプロピル－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン（表１の化合物（３））、Ｒ１が水素原子、Ｒ２がイソプロピル基、Ａｒが２－チアゾリル基である２－ヒドロキシ－４－イソプロピル－７－［４－（２－チアゾリル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン（表１の化合物（８））若しくはそれらの薬理学的に許容される塩も含まれる。

次ぎに本発明についての生物評価結果を試験例１、試験例２、試験例３及び試験例４として示す。

被験薬１：４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン・１塩酸塩（実施例４の化合物；表１の化合物（４）の塩酸塩）

被験薬２：２－ヒドロキシ－４－イソプロピル－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン・１塩酸塩

（実施例２の化合物；表１の化合物（３）の塩酸塩）

対照薬：２－ベンジルオキシ－４－イソプロピル－７－［４－フェニルピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン・１フマル酸塩

なお、対照薬はWO９９／００３６６号公報に記載の製造法により製造したWO９９／００３６６号公報に記載の化合物を用いた。

試験例１　ラット律動性膀胱収縮に対する作用

排尿反射抑制作用を加世田らの方法（臨床生理，５，５４０～５４７（１９７５））に準じた律動性膀胱収縮に対する作用により評価した。

方法

SD-IGS 系雄性ラットをウレタン（１ｇ／ｋｇ）の腹腔内投与によって麻酔した。動物の腹部を正中切開して膀胱を露出した後、膀胱頂部に小切開を施し、そこからゴム製のバルーンを挿入した。バルーンにはポリエチレンチューブをつけ、その先に三方活栓を連結して、一方にはバルーン内の圧を調整するために水を注入するシリンジを、他の一方には膀胱内圧を測定するための圧トランスデューサーを接続した。暫時標本を放置させた後、水を膀胱の律動性収縮が得られるまでバルーン内に注入し、この時の膀胱内圧の変化を連続的にポリグラフで記録した。薬物は脱イオン水に溶解し、十二指腸内に挿入しておいたカテーテルより投与した。薬物の効果は以下の計算式で求めた律動性膀胱収縮頻度の抑制率（％）として表した。

抑制率（％）＝１００－｛投与後１２０分間の律動性収縮頻度（単位時間当たりに換算）／投与直前２０分間の律動性収縮頻度（単位時間当たりに換算）×１００｝

表２　律動性膀胱収縮頻度の抑制率（％）（カッコ内の数字は例数を表す）

薬剤	投与量（mg/kg）		
	12.5	6.25	3.13
被験薬１	N．T．	48.89±5.43*(n=4)	43.48±4.98*(n=3)
被験薬２	59.08±3.18*(n=3)	26.84±5.33 (n=4)	N．T．
対照薬	4.81±4.09 (n=6)	N．T．	N．T．

［脱イオン水（Negative Control）；０．０２±３．８０（ｎ＝５）］

N．T．；Ｎｏｔ　Ｔｅｓｔｅｄ

＊；Ｐ＜０．０５　脱イオン水のデータに対するステューデントｔ検定

結果

被験薬１及び２は６．２５ｍｇ／ｋｇ十二指腸内投与で顕著な律動性膀胱収縮頻度の抑制を示したが、対照薬では１２．５ｍｇ／ｋｇ投与でも十分効果があるとはいえない。経口投与された薬物の吸収は主として消化管で行われ、主要代謝部位は肝臓及び消化管であると考えられていることから、本発明の化合物が経口投与により有効な薬理活性を有することを示している。

試験例２　ラットにおける経口投与時の生物学的利用能の測定

試験動物としては、静脈内投与群、経口投与群共に６週齢のSD-IGS系雄性ラット（日本チャールスリバー社）を３匹ずつ用いた。各被験物質を生理食塩水又は超純水に溶解し、６．２５ｍｇ／ｋｇに調製して静脈内又は経口投与した。投与後、経時的に採血して、通常の操作にて血漿を調製し、除たん白処理した後、各被験物質の濃度をＬＣ／ＥＳＩ（＋）ＳＲＭ法（液体クロマトグラフィー／エレクトロスプレーイオン化（＋）セレクティド・リアクション・モニタリング法）にて測定し、経口投与時のＡＵＣ（area under the blood concentration-time curve）と静脈内投与時のＡＵＣとの比を百分率で表した生物学的利用能を求めた。

表３　生物学的利用能

薬剤	生物学的利用能（％）
被験薬１	５７％
被験薬２	３１％
対照薬	６％

結果

被験薬１及び２は経口投与により約３０％～６０％の生物学的利用能があり、経口利用が可能であることを示したが、対照薬は生物学的利用能が６％であり、経口投与は不適であることを示す。

試験例３　イヌにおける経口投与後の睡眠導入症状の観察

方法

雄性イヌ（Beagle）にカプセルに充填した被験薬１を経口投与し、症状を観察

した。投与量は3mg／kg、10mg／kg、30mg／kg、100mg／kgとした。

結果

3mg／kgの経口投与では、観察期間中症状の異常は認められなかった（n＝2）。10mg／kg以上の投与群では、投与後約20～30分から傾眠（うとうとする状態で、意識の明瞭度を4段階に分ける場合、明瞭な方から第2段階に当る）が認められた。傾眠中、接触刺激及び音刺激に対する覚醒反応が認められたが、その後再び傾眠した。

傾眠状態の持続は、30mg／kg及び100mg／kgでそれぞれ142分及び318分であり、投与用量に依存して長くなる傾向が認められた。血漿中薬物濃度は用量に依存して高くなっていたことから、経口投与された被験薬1は吸収され傾眠を生じたと見られる。傾眠以外に特に異常行動等は観察されなかった。

試験例4　セロトニン1A拮抗作用

方法

Mulheron 等の方法（J. G. Mulheron et al., J. Biol. Chem., 269, 12954-12962 (1994)）に準じて、ヒトセロトニン1A受容体をトランスフェクトしたCHO細胞を用い、被験薬1のヒトセロトニン1A受容体に対する親和性を調べた。被験薬1の濃度は、ラットにおいて有意な律動性膀胱収縮の抑制作用を示した6．25mg／kgを経口投与した際の血漿中濃度とほぼ同等の10^{-6}Mとした。

結果

10^{-6}Mの被験薬1は、0．3nMの8－OH－DPATのヒトセロトニン1A受容体への結合を拮抗的に77％阻害し、ヒトセロトニン1A受容体に強い親和性を有する。

続いて、本発明の薬剤について吸湿性評価結果を示す。

試験例5　吸湿性評価試験

検体1（実施例5の化合物）：4－イソプロピル－2－メトキシ－7－[4－（2－ピリミジル）ピペラジノメチル]－2，4，6－シクロヘプタトリエン－1－オン・2DL－酒石酸塩

検体２（実施例６の化合物）：４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン・１フマル酸塩

方法

各検体約５０ｍｇを精秤し、飽和食塩水を下部に満たし相対湿度を７５％にした密閉容器中に保存する。経時的に重量変化を測定し、結果を下記表４に示す。

表４　相対湿度７５％下における重量変化量（ｍｇ）

	検体１	検体２
保存時間（時間）		
０	０．０	０．０
２	０．２	０．３
４	０．２	０．４
６	０．１	０．１
１０３	０．１	０．１
１７０	０．１	０．２
２６日	０．１	０．２

結果

検体１及び検体２は、相対湿度７５％の条件下でも２６日間重量増加が実質的に認められず、これらの塩は吸湿性が極めて低いことが認められた。

実施例

実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれにより限定されるものではない。なお、実施例のＮＭＲ値は、テトラメチルシランを内部標準として測定したδ値（ｐｐｍ）である。

実施例１　２－ヒドロキシ－４－イソプロピル－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン（表１の化合物（３））の合成

ヒノキチオール（３．３ｇ、２０ｍｍｏｌ）、１－（２－ピリミジル）ピペラジン（３．３ｇ、２０ｍｍｏｌ）、酢酸（１．１ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）にメタノール１０ｍＬを加え、更に３７％ホルマリン水溶液（１．６ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）を添加した。室温で約１５時間攪拌した後、析出した結晶を濾取することにより２

－ヒドロキシー４－イソプロピルー７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン（３．６ｇ、１０．５ｍｍｏｌ、５３％）を得た。

ＭＳ（ｍ／ｚ）：３４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚＦＴ、ＴＭＳ、ＣＤＣｌ$_{3}$）

１．２９（６Ｈ、ｄ、Ｊ＝６．９Ｈｚ）

２．６１（４Ｈ、ｔ、Ｊ＝５．１Ｈｚ）

２．９２（１Ｈ、ｑｕｉ、Ｊ＝６．９Ｈｚ）

３．７５（２Ｈ、ｓ）

３．８７（４Ｈ、ｔ、Ｊ＝５．１Ｈｚ）

６．４９（１Ｈ、ｔ、Ｊ＝４．８Ｈｚ）

７．０３（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝１０．６、１．７Ｈｚ）

７．３５（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝１．７Ｈｚ）

７．８５（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝１０．６Ｈｚ）

８．３１（２Ｈ、ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ）

実施例２　２－ヒドロキシー４－イソプロピルー７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン・１塩酸塩の合成

実施例１で得られた２－ヒドロキシー４－イソプロピルー７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン（７．６ｇ、２２ｍｍｏｌ）を酢酸エチル６５ｍＬに溶解し、４Ｎ塩酸－酢酸エチル溶液（８．３ｍＬ、３３ｍｍｏｌ）を滴下した。室温で１時間攪拌した後、粗結晶を濾取した。粗結晶をアセトン５０ｍＬに懸濁させ、室温で２時間攪拌後濾取することにより２－ヒドロキシー４－イソプロピルー７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン・１塩酸塩（８．４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚＦＴ、ＴＭＳ、ＣＤ$_{3}$ＯＤ）

１．３１（６Ｈ、ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）

３．０１（１Ｈ、ｑｕｉ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）

3．2～3．8（8H）

4．50（2H、s）

6．82～6．89（1H、m）

7．15（1H、dd、J＝10．0、1．6Hz）

7．46（1H、d、J＝1．6Hz）

7．85（1H、d、J＝10．0Hz）

8．48～8．52（2H、m）

実施例3　4－イソプロピル－2－メトキシ－7－［4－（2－ピリミジル）ピペラジノメチル］－2，4，6－シクロヘプタトリエン－1－オン（表1の化合物（4））の合成

実施例1で得られた2－ヒドロキシ－4－イソプロピル－7－［4－（2－ピリミジル）ピペラジノメチル］－2，4，6－シクロヘプタトリエン－1－オン（3．6g、10．5mmol）をジメチルホルムアミド20mLに溶解し、炭酸セシウム（4．8g、13．6mmol）、ヨウ化メチル（1．8g、12．6mmol）を加え室温で約15時間攪拌した。酢酸エチルを加え水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後溶液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液；ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）によって精製して4－イソプロピル－2－メトキシ－7－［4－（2－ピリミジル）ピペラジノメチル］－2，4，6－シクロヘプタトリエン－1－オン（0．20g、0．57mmol、5％）を得た。

MS（m／z）：355［M+H］$^+$

^{1}H－NMR（200MHz FT、TMS、$CDCl_3$）

1．30（6H、d、J＝6．8Hz）

2．60（4H、t、J＝5．1Hz）

2．89（1H、qui、J＝6．8Hz）

3．69（2H、s）

3．87（4H、t、J＝5．1Hz）

3．95（3H、s）

6．48（1H、t、J＝4．7Hz）

6．７２（１Ｈ、ｂｒ）

6．８４～6．９２（１Ｈ、m）

7．７９（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝9．５Ｈｚ）

8．３１（２Ｈ、ｄ、Ｊ＝4．７Ｈｚ）

実施例４　４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン・１塩酸塩の合成

実施例３で得られた４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン（１．７ｇ、４．８ｍｍｏｌ）に酢酸エチル４０ｍＬを加え、４Ｎ塩酸－ジオキサン溶液（１．４５ｍＬ、５．８ｍｍｏｌ）を滴下した。粗結晶を濾取後、アセトン１６ｍＬを加え室温で３時間攪拌した後、結晶を濾取することにより４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン・１塩酸塩（１．６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚＦＴ、ＴＭＳ、CD_3OD）

１．３４（６Ｈ、ｄ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）

３．３１（１Ｈ、ｑｕｉ、Ｊ＝６．８Ｈｚ）

３．１～３．７（８Ｈ）

４．０４（３Ｈ、ｓ）

４．４１（２Ｈ、ｓ）

６．７３（１Ｈ、ｔ、Ｊ＝４．８Ｈｚ）

７．１～７．２（２Ｈ）

７．８５（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝９．３Ｈｚ）

８．４１（２Ｈ、ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ）

実施例５　４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン・２ＤＬ－酒石酸塩の合成

実施例３で得られた４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン（１．

0g、2．8mmol）をメタノール8mLに溶解し、これにDL－酒石酸（0．85g、5．6mmol）のメタノール溶液（7mL）を滴下した。生成した結晶をろ取することにより4－イソプロピル－2－メトキシ－7－［4－（2－ピリミジル）ピペラジノメチル］－2，4，6－シクロヘプタトリエン－1－オン・2DL－酒石酸塩（1．7g、2．6mmol、91%）を得た。

^{1}H－NMR（200MHz FT、TMS、CD_3OD）

1．33（6H、d、J＝6．8Hz）

3．04（1H、qui、J＝6．8Hz）

3．24（4H、t、J＝5．2Hz）

4．0～4．1（7H）

4．26（2H、s）

4．48（4H、s）

6．70（1H、t、J＝4．8Hz）

7．0～7．1（2H）

7．85（1H、d、J＝9．7Hz）

8．38（2H、d、J＝4．8Hz）

実施例6　4－イソプロピル－2－メトキシ－7－［4－（2－ピリミジル）ピペラジノメチル］－2，4，6－シクロヘプタトリエン－1－オン・1フマル酸塩の合成

実施例3で得られた4－イソプロピル－2－メトキシ－7－［4－（2－ピリミジル）ピペラジノメチル］－2，4，6－シクロヘプタトリエン－1－オン（1．0g、2．8mmol）をエタノール15mLに溶解し、これにフマル酸（0．33g、2．8mmol）のエタノール溶液（10mL）を滴下した。減圧濃縮後、水1．5mLとアセトン3mLを加え加熱し、溶解させた。この溶液にアセトン10mLを滴下後、室温まで冷却し、生成した結晶をろ取することにより4－イソプロピル－2－メトキシ－7－［4－（2－ピリミジル）ピペラジノメチル］－2，4，6－シクロヘプタトリエン－1－オン・1フマル酸塩（0．80g、1．7mmol、60%）を得た。

^{1}H－NMR（200MHz FT、TMS、CD_3OD）

1．33（6H、d、J＝6．8Hz）
2．9～3．1（5H）
3．9～4．0（7H）
4．10（2H、s）
6．67（1H、t、J＝4．8Hz）
6．70（2H、s）
7．0～7．1（2H）
7．83（1H、d、J＝9．8Hz）
8．37（2H、d、J＝4．8Hz）

実施例7　2－ヒドロキシー7－［4－（2－ピリミジル）ピペラジノメチル］－2，4，6－シクロヘプタトリエン－1－オン（表1の化合物（1））の合成

市販のトロポロン（2．4g、20mmol）、1－（2－ピリミジル）ピペラジン（3．3g、20mmol）、酢酸（1．1mL、20mmol）にメタノール10mLを加え、更に37％ホルマリン水溶液（1．6mL、20mmol）を添加した。室温で3日間攪拌した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液；塩化メチレン：メタノール＝25：1）によって精製した。更にメタノールに懸濁後濾取することにより2－ヒドロキシー7－［4－（2－ピリミジル）ピペラジノメチル］－2，4，6－シクロヘプタトリエン－1－オン（1．1g、3．6mmol、18％）を得た。

MS（m／z）：299［M+H］$^{+}$

^{1}H－NMR（200MHz FT、TMS、$CDCl_3$）
2．62（4H、t、J＝5．1Hz）
3．79（2H、s）
3．88（4H、t、J＝5．1Hz）
6．50（1H、t、J＝4．8Hz）
7．0～7．5（4H）
7．99（1H、d、J＝10．1Hz）
8．32（1H、d、J＝4．8Hz）

実施例8　2－ヒドロキシー4－イソプロピルー7－［4－（2－チアゾリル）

ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン（表１の化合物（８））の合成

ヒノキチオール（０．２９ｇ、１．８ｍｍｏｌ）、１－（２－チアゾリル）ピペラジン（０．３０ｇ、１．８ｍｍｏｌ）、酢酸（０．１ｍＬ、１．８ｍｍｏｌ）にメタノール１０ｍＬを加え、更に３７％ホルマリン水溶液（０．１６ｍＬ、１．８ｍｍｏｌ）を添加した。室温で終夜攪拌した後、析出した結晶を濾取することにより２－ヒドロキシ－４－イソプロピル－７－［４－（２－チアゾリル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン（０．３ｇ、０．８７ｍｍｏｌ、４９％）を得た。

ＭＳ（ｍ／ｚ）：３４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（２００ＭＨｚＦＴ、ＴＭＳ、CD_3OD）

１．３０（６Ｈ、ｄ、Ｊ＝６．９Ｈｚ）

３．０１（１Ｈ、ｑｕｉ、Ｊ＝６．９Ｈｚ）

３．３～３．９（８Ｈ）

４．４９（２Ｈ、ｓ）

６．９２（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝３．７Ｈｚ）

７．１４（１Ｈ、ｄｄ、Ｊ＝９．９、１．５Ｈｚ）

７．２５（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝３．７Ｈｚ）

７．４６（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝１．５Ｈｚ）

７．８０（１Ｈ、ｄ、Ｊ＝９．９Ｈｚ）

産業上の利用可能性

本発明により、頻尿・尿失禁の治療剤として使用されている抗コリン剤の持つ尿閉・口渇等の副作用を示さず、経口吸収性が良好であり、高い生物学的利用能により薬物代謝の個人間のばらつきが少なく、高い奏効率が期待される強力な経口投与用の頻尿・尿失禁治療剤又は予防剤、特に副作用が少なく生体内での安定性に優れる４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン又は２－ヒドロキシ－４－イソプロピル－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］

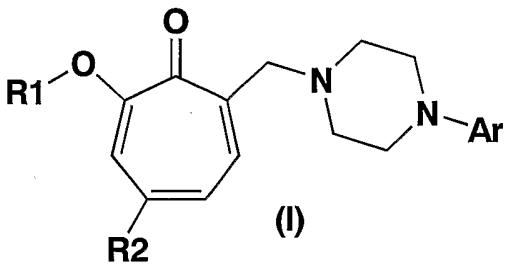
－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン又は２－ヒドロキシ－４－イソプロピル－７－［４－（２－チアゾリル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン若しくはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする頻尿・尿失禁治療剤又は予防剤を提供する。

又、該化合物は経口投与により哺乳動物に傾眠を起こすが、ベンゾジアゼピン受容体及びGABA受容体に親和性を示さず、筋弛緩作用も認められなかったことから、本発明により、現在睡眠障害の治療剤として使用されているベンゾジアゼピン系薬剤の有する副作用を引き起こさない短時間型の睡眠導入剤を提供する。

更に本発明により、製造・供給等の面で有効成分の含量保証が容易な吸湿性の少ない塩、例えば４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン・２ＤＬ－酒石酸塩又は４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン・１フマル酸塩等を提供する。

請 求 の 範 囲

1．一般式（Ｉ）



(I)

［式中、Ｒ１は水素原子、若しくは直鎖又は分岐した炭素数１～３のアルキル基を示し、Ｒ２は水素原子又はイソプロピル基を示し、Ａｒはヘテロ原子数が２である無置換のヘテロ芳香族基を示す］で表される化合物又はその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とする頻尿・尿失禁の経口投与用治療剤又は予防剤。

2．Ｒ２がイソプロピル基であり、Ａｒが無置換の２－ピリミジル基又は無置換の２－チアゾリル基である請求の範囲第１項記載の頻尿・尿失禁の経口投与用治療剤又は予防剤。

3．一般式（Ｉ）の化合物が、４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン又は２－ヒドロキシ－４－イソプロピル－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オンである請求の範囲第１項記載の頻尿・尿失禁の経口投与用治療剤又は予防剤。

4．薬理学的に許容し得る塩がＤＬ－酒石酸塩又はフマル酸塩である請求の範囲第１項記載の頻尿・尿失禁の経口投与用治療剤又は予防剤。

5．請求の範囲１～４のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とする経口投与用睡眠導入剤。

6．請求の範囲１～４のいずれか１項に記載の化合物又はその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とするセロトニン１Ａ拮抗剤。

7．４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペ

ラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン又は２－ヒドロキシ－４－イソプロピル－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン又は２－ヒドロキシ－４－イソプロピル－７－［４－（２－チアゾリル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン若しくはその薬理学的に許容される塩。

８．４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン・２Ｄ－酒石酸塩又は４－イソプロピル－２－メトキシ－７－［４－（２－ピリミジル）ピペラジノメチル］－２，４，６－シクロヘプタトリエン－１－オン・１フマル酸塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/06003

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] A61K31/496, 31/506, A61P13/00, 13/02, C07D239/42, 277/42

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] A61K31/496, 31/506, C07D239/42, 277/42

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.
X A	WO 99/00366 A (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 07 January, 1999 (07.01.99), Full text & EP 995741 A	1-4,6 5,7,8

☐ 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	Date of mailing of the international search report
10 June, 2003 (10.06.03)	24 June, 2003 (24.06.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０３／０６００３

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ⁷　Ａ６１Ｋ３１／４９６，３１／５０６，Ａ６１Ｐ１３／００，１３／０２，Ｃ０７Ｄ２３９／４２，２７７／４２

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　Ａ６１Ｋ３１／４９６，３１／５０６，Ｃ０７Ｄ２３９／４２，２７７／４２

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
Ｘ Ａ	ＷＯ　９９／００３６６　Ａ（日本化薬株式会社）１９９９．０１．０７，文献全体　＆　ＥＰ　９９５７４１　Ａ	１－４，６ ５，７，８

☐ 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	国際調査報告の発送日
１０．０６．０３	24.06.03

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	４Ｐ	８６１５
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	内藤　伸一 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２		

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（１９９８年７月）