

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 1 月 6 日 (06.01.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/000293 A1

(51) 国際特許分類: **A61K 31/381**, 31/335, 31/38, A61P 13/10, C07D 495/04, 495/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/009363

(22) 国際出願日: 2004 年 6 月 25 日 (25.06.2004)

(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2003-185476 2003 年 6 月 27 日 (27.06.2003) 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): 厚喜 薫 (ATSUKI, Kaoru). 白倉 史郎 (SHIRAKURA, Shiro).

(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.

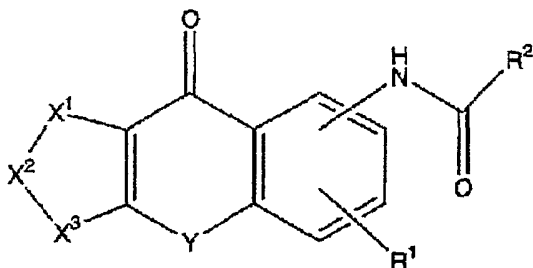
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

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: THERAPEUTIC AGENT FOR OVERACTIVE BLADDER ACCOMPANYING CEREBROVASCULAR DISORDER

(54) 発明の名称: 脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤



(I)

(57) Abstract: A therapeutic agent for overactive bladder accompanying cerebrovascular disorders which contains either a tricyclic compound represented by the formula (I): (I) (wherein R¹ represents hydrogen, halogeno, (un)substituted lower alkyl, etc.; X¹-X²-X³ represents CR⁵=CR⁶-CR⁷=CR⁸, S-CR⁷=CR⁸, etc.; Y represents -CH₂S-, -CH₂SO-, -CH₂SO₂-, etc.; and R² represents

hydrogen, etc.) or a pharmacologically acceptable salt of the compound as an active ingredient.

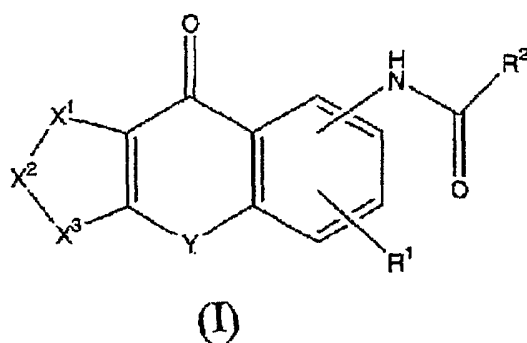
[続葉有]

WO 2005/000293 A1



(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等を表し、 $X^1-X^2-X^3$ は、 $CR^5=CR^6-CR^7=CR^8$ 、 $S-CR^7=CR^8$ 等を表し、 Y は $-CH_2S-$ 、 $-CH_2SO-$ 、 $-CH_2SO_2-$ 等を表し、 R^2 は水素原子等を表す〕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脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤を提供する。

明 細 書

脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤

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脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤に関する。

背 景 技 術

過活動膀胱は、尿意切迫感、頻尿等の症状を呈している患者に認められる病的状態である。排尿は、中枢及び末梢神経系を含む複雑な反射経路の生理的制御を受けている[ユーロロジー(Urology)、50 巻、サプルメント 6A 号、36-52 頁(1997 年)]。

脳梗塞や脳出血等の脳血管障害の患者では、急性期から回復しリハビリを受ける時期になると、頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁を訴えるようになる。脳血管障害患者の 50-70%が、発症後いずれかの時期に尿失禁を経験すると報告されている[阿曾佳郎編、尿失禁の臨床、中外医学社、第 4 章：脳血管障害と尿失禁、111-124 頁(1992 年)]。大脳皮質や大脳基底核等、脳幹部橋排尿中枢より上位における血流障害により、脳幹部橋排尿中枢に対する随意的コントロールができなくなり、その結果過活動膀胱が引き起こされ、膀胱にわずかな尿が溜まっただけで排尿反射が起こってしまうことが原因とされている[白岩康夫、山口脩監修、目で見える排尿障害、メディカルレビュー社、第 4 章：排尿障害をきたす主な疾患とその病態、15-16 頁(1995 年)]。

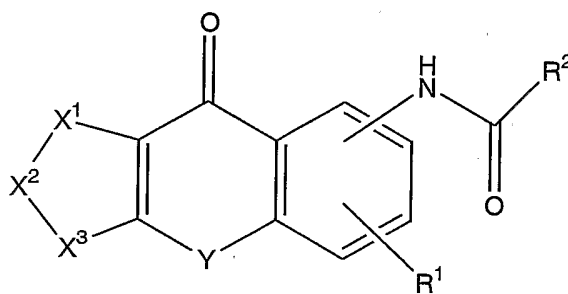
尿失禁治療薬として、膀胱収縮間隔の延長作用を有する三環式化合物またはその薬理学的に許容される塩が知られている(W097/14672、W098/46587)。また該化合物群を有効成分として含有する過活動膀胱治療剤が知られている(W002/07810)。さらに該化合物群を有効成分として含有する膀胱知覚過敏治療剤(W002/07811)、前立腺肥大症に伴う膀胱刺激症状治療剤(W002/07812)が知られている。

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脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤を提供することにある。

本発明は、以下の(1)～(27)に関する。

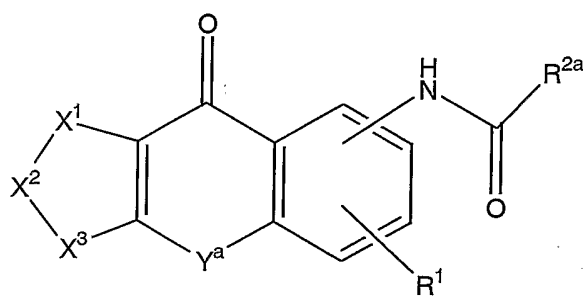
(1) 式 (I)



(I)

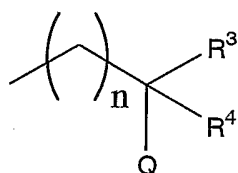
{式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、 $X^1-X^2-X^3$ は、 $CR^5=CR^6-CR^7=CR^8$ [式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、同一または異なって水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたは置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノを表す]、 $N(O)_m=CR^5-CR^7=CR^8$ (式中、 R^5 、 R^7 及び R^8 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学的に許容される塩を有効成分として含有する脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(2) 式 (Ia)



(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)



(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) で表される基を表す] 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脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(3) Y^a が $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SOCH}_2-$ または $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ である前記 (2) 記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(4) Y^a が $-\text{OCH}_2-$ である前記 (2) 記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(5) 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 (2) ~ (4) のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(6) R^1 が水素原子である前記 (2) ~ (4) のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(7) Y^a が $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{OCH}_2-$ である前記 (2)、(5) 及び (6) のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

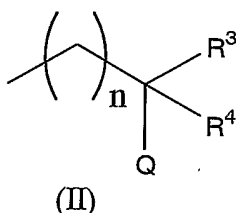
(8) Y^a が $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ または $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ である前記 (2)、(5) 及び (6) のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(9) Y^a が $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ である前記 (2)、(5) 及び (6) のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(10) $X^1-X^2-X^3$ 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) である前記 (2) ~ (9) のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(11) $X^1-X^2-X^3$ 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) である前記 (2) ~ (9) のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(12) R^{2a} が式 (II)

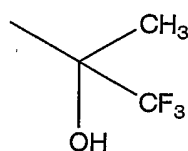


(式中、 n 、 R^3 、 R^4 及び Q はそれぞれ前記と同義である) で表される基である前記 (2) ~ (11) のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(13) n が 0 である前記 (12) 記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(14) 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 (13) 記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

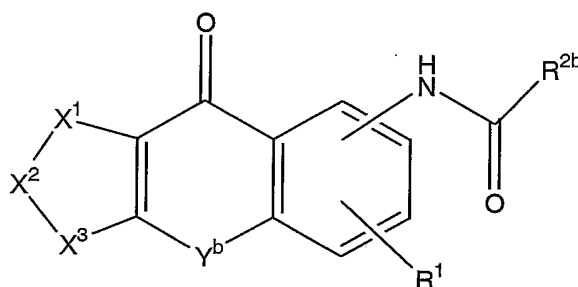
(15) R^1 が水素原子であり、 Y^a が $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ であり、 $X^1-X^2-X^3$ が $\text{S}-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である) であり、 R^{2a} が式 (III)



(III)

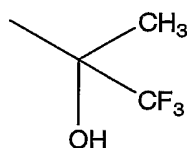
で表される基である前記 (2) 記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(16) 式 (Ib)



(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)



(III)

で表される基を表す] 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脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(17) $X^1-X^2-X^3$ 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 (16) 記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(18) $X^1-X^2-X^3$ 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

$CR^5=CR^6-S$ (式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ前記と同義である) である前記 (16) 記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(19) $X^1-X^2-X^3$ が $O-CR^7=CR^8$ (式中、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である) または $S-CR^7=CR^8$ (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 (16) 記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(20) Y^b が $-CH_2O-$ である前記 (16) ~ (19) のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(21) Y^b が $-(CH_2)_p-$ (式中、 p は前記と同義である) である前記 (16) ~ (19) のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(22) p が 0 である前記 (21) 記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(23) p が 2 である前記 (21) 記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(24) Y^b が $-CH=CH-$ である前記 (16) ~ (19) のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(25) Y^b が $-CH_2S-$ または $-CH_2SO-$ である前記 (16) ~ (19) のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

(26) 脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤の製造のための、前記 (1) ~ (25) 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。

(27) 前記 (1) ~ (25) 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、脳血管障害に伴う過活動膀胱の治療方法。

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、ヨウ素の各原子を表す。

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 1~2 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、より具体的にはピロリジニル、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あって脂肪族環を形成していてもよい。さらに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、低級アルキル及びハロゲンはそれ

そ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。

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を表す。

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 1~2 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、より具体的にはピロリジニル、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、ヒドロキシ、ハロゲン、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 の低級アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン等が挙げられる。

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、低級アルキル及びハロゲン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。

本発明で用いられる化合物は、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化合物の塩を取得したいとき、当該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、酸を加え塩を形成させれば良い。

なお、本発明で用いられる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、本発明の脳血管障害に伴う膀胱過活動治療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脳

血管障害に伴う膀胱過活動治療剤の有効成分として用いることができる。

次に代表的な化合物 (I) の薬理作用について試験例により具体的に説明する。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、上記の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 に記載の化合物 (1-25) と同一である。

試験例：脳血管障害に伴う頻尿症状に対する改善効果

実験には、Sprague-Dawley 系雄性ラット（体重 200～220 g、日本エスエルシー供給）を使用した。動物は室温 19-25 °C、湿度 30-70%、1 日 12 時間照明（午前 7 時～午後 7 時）の飼育室にて飼育した。

ラットの膀胱にカテーテル植え込み手術を施した。ペントバルビタール・ナトリウム麻酔下に、下腹部を正中切開し膀胱を露出した。膀胱頂部に小切開を加えた後、膀胱内にカテーテル（PE-50 ポリエチレンチューブ）を挿入して固定した。他端は皮下を通して背頸部より導出して栓をし、腹部切開部を縫合した。

カテーテル植え込み手術 6～9 日後、ラットにシストメトリー試験を実施した。ラットをボールマニケージ（KN-326-1、夏目製作所）に収容し、三方活栓（TS-TR2K、テルモ）を用いて膀胱カテーテルの一端を生理食塩液注入用インフュージョンポンプ（Model 55-2219、Harvard Apparatus）に、他端を圧トランスデューサー（TP200T、日本光電）に接続した。膀胱内に生理食塩液を 6 mL/h の速度で持続注入し、同時に膀胱内圧をポリグラフを介して測定し、サーマルアレイレコーダー（RTA-1200M、日本光電）で約 3.5 時間記録した。生理食塩液注入 2.5 時間後から 3.5 時間後までの 1 時間に認められる排尿収縮間隔の平均値を脳梗塞作製手術前の排尿収縮間隔とした。

シストメトリー試験を実施した翌日、ラットをペントバルビタール・ナトリウム麻酔下に、左外頸動脈より総頸動脈と内頸動脈の分岐部までポリエチレンチューブ（PE-10）を挿入した。生理食塩液で 6 mg/mL の濃度に溶解した脳梗塞誘発物質であるアラキドン酸（シグマ社製）を 60 μ L（360 μ g/body）注入した後、切開部を

縫合した。

脳梗塞作製手術から 2～4 日後、再度シストメトリー試験を実施した。排尿収縮間隔が安定した後、化合物投与前値を 1 時間測定し、化合物 1 を投与した。なお化合物 1 は 0.5 w/v%メチルセルロース 400cP (和光純薬) 水溶液に 0.05 mg/mL となるよう懸濁し、2 mL/kg (0.1 mg/kg) の容量で投与した。なおコントロールとして 0.5 w/v%メチルセルロース 400cP (和光純薬) 水溶液 2 mL/kg のみを投与した群を設けた。化合物投与後の排尿収縮間隔は、投与 1、2 及び 3 時間後の計 3 時点について、各時点を挟む 1 時間 (0.5～1.5 時間、1.5～2.5 時間、2.5～3.5 時間) の排尿収縮間隔の平均値として算出した。

過活動膀胱の指標としては排尿収縮間隔を用いた。排尿収縮間隔は、脳梗塞作製手術前の値を 100 とした時の相対値に換算し、群毎に平均±標準誤差を求めた。

結果については、第 1 表に脳梗塞作製手術前後ならびに化合物 1 投与後の排尿間隔の値 (%) を示す。

第 1 表

	コントロール	化合物 1 投与群 (0.1 mg/kg)
脳梗塞作製手術前	100±0.0	100±0.0
脳梗塞作製手術後	46.8±4.2 ###	48.7±4.6 ###
投与 1 時間後	52.0±7.6	69.6±6.8 ***
投与 2 時間後	55.9±5.7	70.5±10.1 *
投与 3 時間後	53.3±5.5	74.2±10.7 *

: $p < 0.001$ (脳梗塞作製手術前との比較) (n=6-9; paired *t*-test)

* : $p < 0.05$, *** : $p < 0.001$ (脳梗塞作製手術後との比較) (n=6-9; paired *t*-test)

試験例の結果によれば、化合物 1 は脳梗塞ラットの排尿収縮間隔の延長作用を示した。

すなわち化合物 1 は、脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤として有用であることが示され、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩は、脳血管障害に伴う過活動膀胱の治療剤として有用であると考えられる。

化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩は、そのまままたは各種の製薬形態で使用する事ができる。本発明の製薬組成物は、活性成分として、有効な量の化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩を薬理的に許容される担体と

均一に混合して製造できる。これらの製薬組成物は、例えば経口または非経口（静脈内を含む）等の投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

経口服用形態にある組成物の調製においては、何らかの有用な薬理学的に許容される担体を使用できる。例えばカプセル剤及び錠剤等は、ラクトース、グルコース、シュークロース、マンニトール等の賦形剤、でん粉、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表面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。

また、注射剤は、例えば蒸留水、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物からなる担体を用いて調製することができる。この際、常法に従い適当な助剤を用いて、溶液、懸濁液または分散液として調製される。

化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩は、上記製薬形態で経口的にまたは注射剤等として非経口的に投与することができ、その有効用量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、1～900 mg/60 kg/日、好ましくは1～200 mg/60 kg/日が適当である。

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。

化合物 1 の 250 g、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。

化合物 1 の 500 g、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。

化合物 1 の 1 g 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。

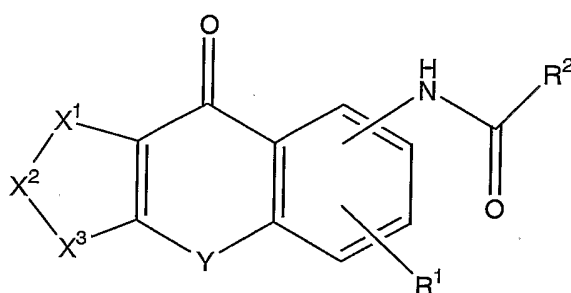
処方	化合物 1	2	mg
	D-マンニトール	100	mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2.00	mL

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脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤が提供される。

請求の範囲

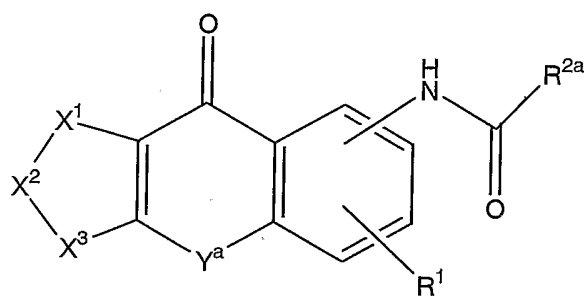
1. 式 (I)



(I)

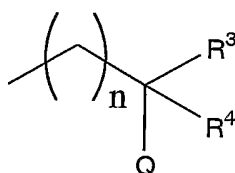
{式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表し、 $X^1-X^2-X^3$ は、 $CR^5=CR^6-CR^7=CR^8$ [式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は、同一または異なって水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、モノ(低級アルキル)置換アミノ、ジ(低級アルキル)置換アミノ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルコキシまたは置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノを表す]、 $N(O)_m=CR^5-CR^7=CR^8$ (式中、 R^5 、 R^7 及び R^8 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脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

2. 式 (Ia)



(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)



(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)で表される基を表す]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脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

3. 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2記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

4. Y^a が $-\text{OCH}_2-$ である請求の範囲2記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

5. 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2~4のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

6. R^1 が水素原子である請求の範囲2~4のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

7. 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2、5及び6のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

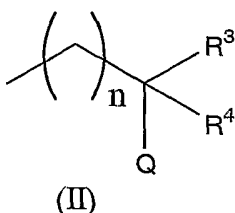
8. Y^a が $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ または $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ である請求の範囲2、5及び6のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

9. Y^a が $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ である請求の範囲2、5及び6のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

10. $X^1-X^2-X^3$ 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2~9のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

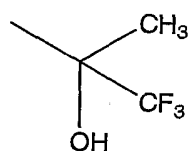
11. $X^1-X^2-X^3$ が $\text{CR}^5=\text{CR}^6-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である)である請求の範囲2~9のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

12. 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)で表される基である請求の範囲2~11のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

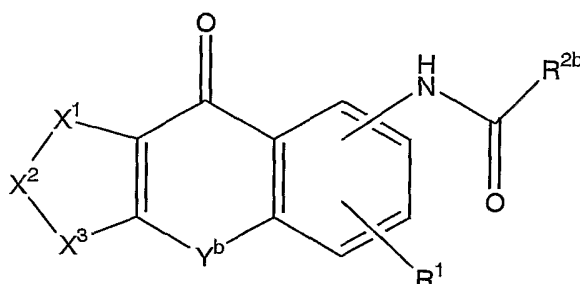
13. n が 0 である請求の範囲 12 記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。
14. R^3 がメチルであり、 R^4 がトリフルオロメチルであり、 Q がヒドロキシである請求の範囲 13 記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。
15. R^1 が水素原子であり、 Y^a が $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ であり、 $X^1-X^2-X^3$ が $\text{S}-\text{CR}^7=\text{CR}^8$ (式中、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である) であり、 R^{2a} が式 (III)



(III)

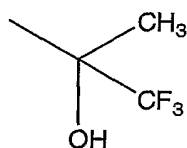
で表される基である請求の範囲 2 記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

16. 式 (Ib)



(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)



(III)

で表される基を表す] 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脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

17. $X^1-X^2-X^3$ 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 16 記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。
18. $X^1-X^2-X^3$ 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

$CR^5=CR^6-S$ (式中、 R^5 及び R^6 はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 16 記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

19. $X^1-X^2-X^3$ が $O-CR^7=CR^8$ (式中、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である) または $S-CR^7=CR^8$ (式中、 R^7 及び R^8 はそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 16 記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

20. Y^b が $-CH_2O-$ である請求の範囲 16~19 のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

21. Y^b が $-(CH_2)_p-$ (式中、 p は前記と同義である) である請求の範囲 16~19 のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

22. p が 0 である請求の範囲 21 記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

23. p が 2 である請求の範囲 21 記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

24. Y^b が $-CH=CH-$ である請求の範囲 16~19 のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

25. Y^b が $-CH_2S-$ または $-CH_2SO-$ である請求の範囲 16~19 のいずれかに記載の脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤。

26. 脳血管障害に伴う過活動膀胱治療剤の製造のための、請求の範囲 1~25 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。

27. 請求の範囲 1~25 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、脳血管障害に伴う過活動膀胱の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009363

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/381, A61K31/335, A61K31/38, A61P13/10, C07D495/04,
C07D495/00

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, A61K31/335, A61K31/38, A61P13/10, C07D495/04,
C07D495/00

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.
X	WO 2002/078712 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 10 October, 2002 (10.10.02), & EP 1380299 A1 & US 2004/110784 A1	1-26
X	WO 2002/078711 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 10 October, 2002 (10.10.02), & EP 1384481 A1 & US 2004/106671 A1	1-26
X	WO 2002/078710 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 10 October, 2002 (10.10.02), & EP 1384480 A1 & US 2004/116459 A1	1-26
X	WO 02/078633 A2 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 10 October, 2002 (10.10.02), & EP 1371639 A2 & US 2004/122078 A1	1-26

☒ 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
23 July, 2004 (23.07.04)Date of mailing of the international search report
10 August, 2004 (10.08.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009363

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/46587 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 22 October, 1998 (22.10.98), & US 6211227 B1	1-26
X	WO 97/14672 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 24 April, 1997 (24.04.97), & EP 798288 A1 & US 5726325 A	1-26
X	Shing-Hwa LU et al., "Effect of KW-7158, a putative afferent nerve inhibitor, on bladder and vesico-vascular reflexes in rats", Brain Research, 2002, 946, pages 72 to 78	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009363

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.: 27

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

Claim 27 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates 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, A61K 31/335, A61K 31/38, A61P 13/10, C07D 495/04, C07D 495/00

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, A61K 31/335, A61K 31/38, A61P 13/10, C07D 495/04, C07D 495/00

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)
 CAP1us (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
X	WO 2002/078712 A1 (協和醗酵工業株式会社) 2002. 10. 10, & EP 1380299 A1 & US 2004/110784 A1	1-26
X	WO 2002/078711 A1 (協和醗酵工業株式会社) 2002. 10. 10, & EP 1384481 A1 & US 2004/106671 A1	1-26
X	WO 2002/078710 A1 (協和醗酵工業株式会社) 2002. 10. 10, & EP 1384480 A1 &	1-26

☒ 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 23. 07. 2004

国際調査報告の発送日 10. 8. 2004

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)
 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 2004/116459 A1	
X	WO 02/078633 A2 (KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD) 2002. 10. 10, & EP 1371639 A2 & US 2004/122078 A1	1-26
X	WO 98/46587 A1 (協和醗酵工業株式会社) 1998. 10. 22, & US 6211227 B1	1-26
X	WO 97/14672 A1 (協和醗酵工業株式会社) 1997. 04. 24, & EP 798288 A1 & US 5726325 A	1-26
X	Shing-Hwa LU et al, "Effect of KW-7158, a putative afferent nerve inhibitor, on bladder and vesico-vascular reflexes in rats", Brain Research, 2002, 946, p.72-78	1-26

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（PCT第17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 27 は、この国際調査機関が調査を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27は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(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PCT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ころ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ため、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ため、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。