



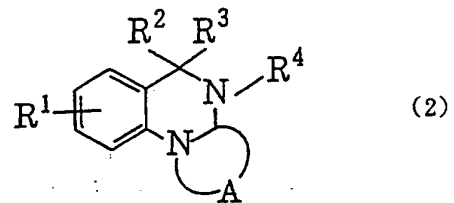
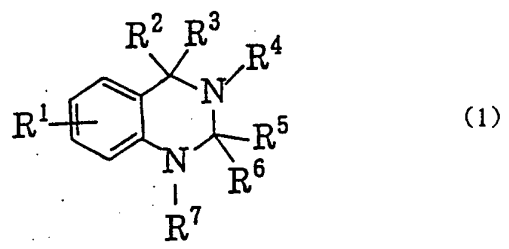
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 A61K 31/505</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 94/07498</p> <p>(43) 国際公開日 1994年4月14日 (14.04.1994)</p>
--------------------------------------	-----------	--

<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01443 (22) 国際出願日 1993年10月7日(07. 10. 93)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平4/296457 1992年10月7日(07. 10. 92) JP</p> <p>(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町二丁目2番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 入江健二(IRIE, Kenji)[JP/JP] 〒666-01 兵庫県川西市湯山台2-25-8 Hyogo, (JP) 上田 豊(UEDA, Yutaka)[JP/JP] 〒561 大阪府豊中市曾根東町2丁目10番3-346号 Osaka, (JP) 藤原範雄(FUJIWARA, Norio)[JP/JP] 〒555 大阪府大阪市西淀川区出来島1-12-8 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 浅村 皓, 外(ASAMURA, Kiyoshi et al.) 〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 CA, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
---	---

(54) Title : PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INHIBITING TUMOR NECROSIS FACTOR PRODUCTION

(54) 発明の名称 腫瘍壊死因子産生阻害医薬組成物

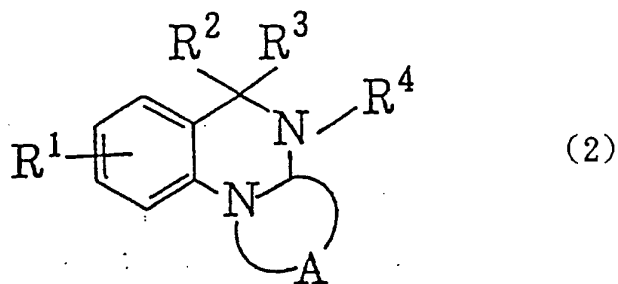
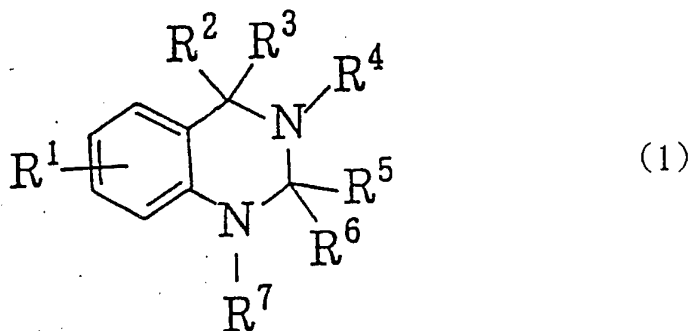


(57) Abstract

A quinazoline compound represented by general formula (1) or (2), which inhibits significantly the production or secretion of tumor necrosis factors and is efficacious as a remedy for diseases in whose crisis the tumor necrosis factors are believed to participate, wherein R¹ through R⁷ and A represent each a specified functional group.

(57) 要約

下記式(1)または(2)で表わされるキナゾリン化合物は、腫瘍壊死因子の産生もしくは分泌を有意に阻害する作用を有し、腫瘍壊死因子が発症に関与すると考えられる疾患の治療薬として有効である。



(式中、R¹ ~ R⁷ 及び A は特定の官能基を示す)

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	CS	チェッコスロヴァキア	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	DK	デンマーク	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	ES	スペイン	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FI	フィンランド	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	FR	フランス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GA	ガボン	MG	マダガスカル	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GB	イギリス	ML	マリ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MN	モンゴル	TD	チャード
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	NE	ニジェール	US	米国
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド		

明 細 書

腫瘍壊死因子産生阻害医薬組成物

5 技術分野

本発明は、腫瘍壊死因子産生もしくは分泌阻害医薬組成物に関する。更に詳細には、キナゾリン化合物またはそれらの塩を有効成分として含有し、腫瘍壊死因子が発症に關与すると考えられる疾患、例えば悪液質、敗血症、多臓器不全などの治療薬として有効な腫瘍壊死因子産生もしくは分泌阻害医薬組成物に関する。

背景技術

腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor、以下TNFと略す) はアミノ酸157個からなる分子量約17,000のペプチドであり、マクロファージをはじめとする各種細胞から産生されるサイトカインの一つである。

TNFは当初腫瘍傷害作用を示すサイトカインとして見い出されたが、その後の研究によりその作用は腫瘍細胞以外にも多くの正常細胞にも及んでおり多彩な活性を示すことが明らかとなっている。例えば脂肪球のリポ蛋白質リパーゼ活性の阻害、血管内皮細胞および線維芽細胞のHLA抗原の発現、線維芽細胞またはマクロファージのインターロイキン-1産生、腫瘍傷害性マクロファージの活性化、CFUの抑制、線維芽細胞、内皮細胞、

ある種の腫瘍細胞のコロニー刺激因子の産生、軟骨のプロ
ロテオグリカンの合成抑制と吸収、好中球の活性化とス
ーパーオキシドの発生、血管内皮細胞のプロ凝固因子の
産生、線維芽細胞の増殖、骨格筋の膜電位の変化、線維
5 芽細胞のインターフェロン- β_2 の産生、血管内皮細胞
の障害などがそれであり、最近では広く炎症、免疫反応
を通し、生体防御に係わっているサイトカインとして理
解されつつある (Ann. Rev. Immunol., 10、411
(1992))。

10 一方、TNFの持続的または過剰産生は逆に、正常細
胞に激しい作用をきたし、種々の病態を引き起こすこと
も明らかとなってきた。例えば、TNFは癌や感染
症における悪液質(全身の代謝を異化亢進し、極度の消
耗をもたらす)の誘発因子であるカケクチンと同一物質
15 であることが報告されている (B. Beutler, D. Greenwa
ld, J.D. Hulmes et al. Nature, 316、552-55
4 (1985)、川上正舒、生化学、59、1244-
1247 (1987))。

また、敗血症に対しても抗TNF抗体を用いることで
20 抑制効果が認められている (Starnes, H.F. Jr., Pearce,
M.K., Tewari, A., Yim, J.H., Zou, J-C., Abrams,
J.S., J. Immunol. 145、4185-4191 (19
90)、Beutler, B., Milsark, I.W., Cerami, A.C.,
Science, 229、869-871 (1985)、
25 Hinshaw, L.B., Tekamp-Olson, P., Chang, A.C.K.

et al. *Circ. Shock*, 30、279 - 292
(1990)) 。

さらに、慢性関節リウマチについても、患者関節滑液中や血中でTNFの増加が認められている (Tetta, C.,
5 Camussi, G., Modena, V., Vittorio, C.D., Baglioni,
C., *Ann. Rheum. Dis.*, 49、665 - 667、(19
90)) 。

その他、川崎病 (Matsubara, T., Furukawa, S.,
Yabuta, K., *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 56、29
10 - 36 (1990))、潰瘍性大腸炎 (Murch, S.,
Walker-Smith, J.A., *Arch. Dis. Child*, 66、561
(1991))、ベーチェット病 (Akoglu, T.,
Direskeneli, H., Yazici, H., Lawrence, R.,
J. *Rheumatol.*, 17、1107 - 1108 (199
15 0))、全身性紅斑性狼瘡 (SLE) (Maury, C.P.J.,
Teppo, A-M., *Arthritis Rheum.*, 32、146 - 150
(1989))、骨髄移植時の拒絶反応 (GVHD)
(*J. Exp. Med.*, 175、405 - 413 (1992))、
多臓器不全 (川上正舒、早田邦康、*Medical Immunology*,
20 20、615 - 620 (1990))、マラリア (Grau
G. E., Fajardo L. F., Piguet P. F. et al., *Science*,
237、1210 - 1212 (1987))、後天性免
疫不全症候群 (AIDS) (川上正舒、早田邦康、
Medical Immunology, 20、615 - 620 (199
25 0))、髄膜炎 (Waage A., Halstensen A., Espevik

T., Lancet I, 335-357 (1987))、劇症肝炎(菅野幸三、肝臓、33、213-218 (1992))、ボウル病(前田征洋、消化器と免疫、22、111-114 (1989))などに血中TNFレベルの上昇が報告されている。

以上のように過剰のTNF産生は、ときとして生体に悪影響を及ぼすことがわかり、そうした病態の治療剤となりうるTNF阻害剤の研究開発が望まれている。

TNF阻害作用を示す化合物として、例えばメチルキサンチン骨格を有するペントキシフィリンが知られている。この化合物は、エンドトキシンショックモデルマウスにおいて致死防御活性をもつこと、重症肺結核患者において気分の改善、体重減少抑制を示すこと、癌患者においても気分の改善、体重減少抑制効果を示すことなどが報告されている(Zabel, P., Schade, F.U., Schlaak, M., Immunobiol., 187、447-463 (1993)、Dezube, B.J., Pardee, A.B. et al., Cancer Immunol. Immunother., 36、57-60 (1993))。

その他TNF阻害作用を示す化合物、因子としては、従来よりグルココルチコイド、プロテアーゼ阻害剤、フォスホリパーゼA₂阻害剤、リポキシゲナーゼ阻害剤、PAF(血小板凝集因子)拮抗剤、ラジカルスカベンジャー、プロスタグランジンF₂またはI₂、抗TNF抗体などが知られている。

今後 T N F と病態の関連についてこうした低分子化合物あるいは抗体などを用いてますます明確にされていくものと思われる。しかし、これらの化合物は、多岐にわたる薬理作用のため副作用を伴う。従って新しい作用機
5 序によるより安全性の高い低分子化合物の開発が望まれている。

本発明は T N F 産生もしくは分泌阻害作用を通じて、上記のような T N F が発症に関与すると考えられる疾患、例えば、悪液質、敗血症、多臓器不全、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、ベーチェット病、全身性紅斑性狼瘡
10 (S L E) 、 骨髄移植時の拒絶反応 (G v H D) 、 多臓器不全、マラリア、後天性免疫不全症候群 (A I D S) 、 髄膜炎、劇症肝炎、ボウル病等の治療薬を提供するものである。

15 本発明において有効成分として用いる化合物は公知化合物であり、例えば文献 Chem. Pharm. Bull., 29 (8) 、 2 1 3 5 - 2 1 5 6 (1 9 8 1) 、 Synthetic Communications, 10 (1 1) 8 0 5 - 8 1 1 (1 9 8 0) 、 Chem. Pharm. Bull., 26 (6) 1 6 3 3 - 1 6
20 5 1 (1 9 7 8) 、 特開昭 5 3 - 2 3 9 9 7 号公報、同 5 3 - 1 2 8 9 3 号公報、同 5 2 - 7 1 4 8 3 号公報、同 5 2 - 5 1 3 7 9 号公報、同 5 1 - 8 2 8 7 号公報、同 5 1 - 1 0 0 0 9 8 号公報、同 4 7 - 1 4 1 8 3 号公報、Arzneim-Forsch, 22 (1 1) 、 1 9 5 8 - 1 9 6
25 2 (1 9 7 2) 、 米国特許第 3 3 0 5 5 5 3 号明細書な

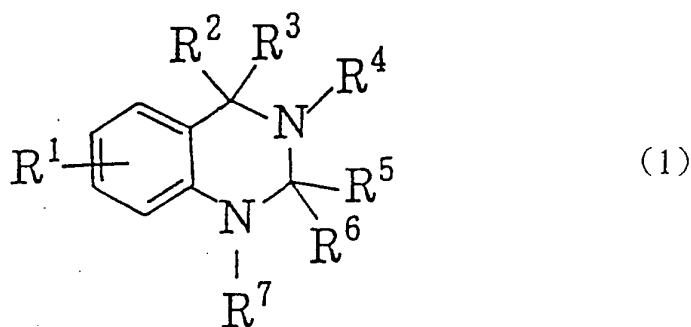
どに合成法及び消炎、鎮痛作用としての用途が記載されている。しかし、本発明に係るTNF産生もしくは分泌阻害作用については、何ら報告はない。

5 発明の開示

本発明者らは、キナゾリン化合物に強いTNF産生もしくは分泌阻害活性があることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明の目的は、一般式(1)

10

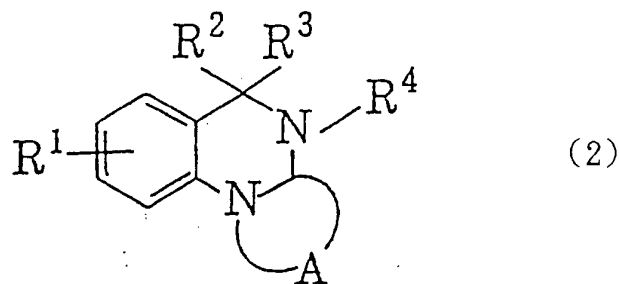


15

(式中、R¹ は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、置換アミノ基、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシル基、カルボキシ基またはアルコキシカルボニル基を表わし、
 20 R² はフェニル基、置換フェニル基、チエニル基、フリル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アルキル基、アミノ基または置換アミノ基を表わし、R³ は水素原子、R⁴ は水素原子もしくはアルキル基を表すか、
 25 またはR³、R⁴ は一緒になって結合を表わす。R⁵、

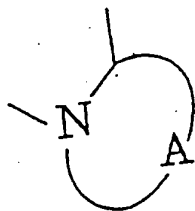
R^6 、 R^7 は、 R^5 と R^6 が一緒になってオキソ基もしくはチオキソ基を表わし、 R^7 が水素原子、アルキル基、ハロアルキル基、フェニル基、置換フェニル基又は式 $X-Y$ (式中、 X はアルキレン基を表わし、 Y はシクロアルキル基、フェニル基、置換フェニル基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アミノカルボニル基、置換アミノカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基または置換アミノ基を表わす。) を表わすか、
 5 または R^6 と R^7 が一緒になって結合を表わし、 R^5 が
 10 水素原子、アルキル基、アミノ基、ハロゲン原子、ハロアルキル基、ヒドロキシアミノ基、ヒドラジノ基、アルキルヒドラジノ基、アシルヒドラジノ基またはアシルアミノ基を表わす。) もしくは一般式 (2)

15



20

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は前記と同じ意味を表わし、式



5

は窒素原子を2個から4個含む複素環構造を表わす。) で表わされる化合物またはその塩を有効成分として含有する腫瘍壊死因子産生もしくは分泌阻害医薬組成物を提供することにある。

本発明の他の目的は、上記一般式(1)もしくは上記一般式(2)で表わされる化合物またはその塩の有効量をヒトに投与することからなる、腫瘍壊死因子産生もしくは分泌を阻害する方法を提供することにある。

15 更に本発明の他の目的は、上記一般式(1)もしくは上記一般式(2)で表わされる化合物またはその塩を有効成分として含有する腫瘍壊死因子産生もしくは分泌阻害医薬組成物を製造するためのそれら化合物またはそれらの塩の使用を提供することにある。

20

図面の簡単な説明

第1図は、本発明の実施例2におけるガラクトサミン負荷マウスエンドトキシンショックモデル致死抑制試験結果を示すグラフである。

25 第2図は、本発明の実施例3におけるガラクトサミン

負荷マウスエンドトキシンショックモデルにおける
TNF産生阻害試験結果を示すグラフである。

横軸はLPS、D-galNおよび5%ジメチルスル
ホキシド-10%ニコール溶液（対照群）もしくはL
5 P S、D-g a l Nおよび3種類の濃度の実施例1化合
物番号33の化合物の溶液を投与した後の経過時間を示
している。また縦軸は各経過時間において採取したマウ
ス（それぞれ3匹）の血清中のTNF活性を示している。
TNF活性（U/ml）は3匹のマウス血清の測定値の平均
10 値および標準偏差（s. d.）で表した。

発明を実施するための最良の形態

本発明の一般式(1)もしくは一般式(2)で表わされる
化合物における官能基を以下に説明する。

15 アルキル基としては例えば低級アルキル基が、アルコ
キシ基としては例えば低級アルコキシ基が、アルキルチ
オ基としては例えば低級アルキルチオ基が、アシル基と
しては例えば低級アルカノイル基もしくはアロイル基が、
アルコキシカルボニル基としては例えば低級アルコキシ
20 カルボニル基が、シクロアルキル基としては例えば低級
シクロアルキル基が、シクロアルケニル基としては例え
ば低級シクロアルケニル基が、ハロアルキル基としては
例えばハロ低級アルキル基が、アルキレン基としては例
えば低級アルキレン基が、アルキルヒドラジノ基として
25 は例えば低級アルキルヒドラジノ基が、アシルヒドラジ

ノ基としては例えば低級アルカノイルヒドラジノ基が、アシルアミノ基としては例えば低級アルカノイルアミノ基が挙げられる。

ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、3-エチルブチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基等の炭素数1~6個のアルキル基が挙げられる。

低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの炭素数1~6個のアルコキシ基が挙げられる。

低級アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基などの炭素数1~6個のアルキルチオ基が挙げられる。

低級アルカノイル基としては、例えばホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基等の炭素数1~6のアルカノイル基が挙げられる。

アロイル基としては、例えば炭素数11個以下のアロ

イル基が挙げられ、さらに具体的には例えばベンゾイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基が挙げられる。

低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基などの炭素数1~6
5 個のアルコキシカルボニル基が挙げられる。

低級シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の炭素数3~6のシクロアルキル基が挙げられ
10 る。

低級シクロアルケニル基としては、例えば1-シクロヘキセニル基、2-シクロヘキセニル基、3-シクロヘキセニル基等の炭素数3~6のシクロアルケニル基が挙げられる。

15 ハロ低級アルキル基としては、例えばトリフルオロメチル基、1, 1, 1-トリフルオロエチル基、1, 1, 1, 2, 2-ペンタフルオロエチル基等の前記ハロゲン原子で置換された炭素数1~6のハロアルキル基が挙げられる。

20 置換フェニル基としては、例えばアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、アルキルチオ基、アシル基で置換されたフェニル基が挙げられ、さらに具体的には例えば4-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、2-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-フル
25 オロフェニル基が挙げられる。

チエニル基としては、例えば 2-チエニル基、3-チエニル基が挙げられる。

フリル基としては、例えば 2-フリル基、3-フリル基が挙げられる。

- 5 低級アルキレン基としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン等の炭素数 1~4 個のアルキレン基が挙げられる。

- 低級アルキルヒドラジノ基としては、例えば N-メチルヒドラジノ基、N-エチルヒドラジノ基、N-プロピルヒドラジノ基、N-ブチルヒドラジノ基、N-ペンチルヒドラジノ基、N-ヘキシルヒドラジノ基、N'-メチルヒドラジノ基、N'-エチルヒドラジノ基、N'-プロピルヒドラジノ基、N'-ブチルヒドラジノ基、N'-ペンチルヒドラジノ基、N'-ヘキシルヒドラジノ基等の炭素数 1~6 のアルキルヒドラジノ基が挙げられる。

- 低級アルカノイルヒドラジノ基としては例えば N-ホルミルヒドラジノ基、N-アセチルヒドラジノ基、N-プロパノイルヒドラジノ基、N-ブタノイルヒドラジノ基、N'-ホルミルヒドラジノ基、N'-アセチルヒドラジノ基、N'-プロパノイルヒドラジノ基、N'-ブ

タノイルヒドラジノ基等の炭素数 1～6 の低級アルカノイル基を有するアルカノイルヒドラジノ基が挙げられる。

置換アミノカルボニル基としては、例えばアルキル基が 1 個若しくは 2 個置換したアミノカルボニル基が挙げられ、置換するアルキル基としては低級アルキル基が挙げられる。さらに具体的には例えばメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基などの炭素数 1～6 個のアルキル基を有するアルキルアミノカルボニル基や、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、エチルメチルアミノカルボニル基などの炭素数 1～6 個の同じでも互いに異なっている 2 個のアルキル基を有するジアルキルアミノカルボニル基が挙げられる。さらに、置換アミノカルボニル基として環状アミノカルボニル基が挙げられ、環状アミノカルボニル基としては例えば窒素原子を含む環が 5 員環または 6 員環である炭素数 5～6 個の環状アミノカルボニル基が挙げられる。さらに具体的には例えば 1-ピロリジノカルボニル基、1-ピペリジノカルボニル基等が挙げられる。

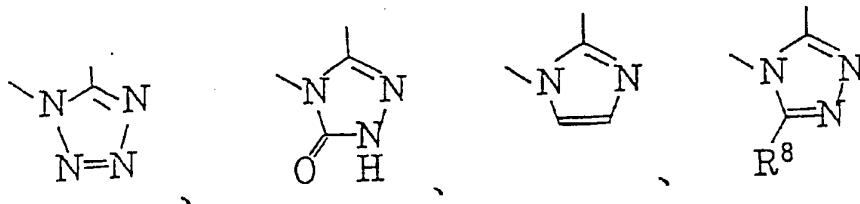
置換アミノ基としては、例えばアルキル基が 1 個若しくは 2 個置換したアミノ基が挙げられ、置換するアルキル基としては低級アルキル基が挙げられる。さらに具体的には例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基などの炭素数 1～6 個のアルキル基を有するアルキルアミノ基や、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基などの炭素数 1～6 個の同じでも互いに異なっている

いてもよい2個のアルキル基を有するジアルキルアミノ基が挙げられる。さらに、置換アミノ基として環状アミノ基が挙げられ、環状アミノ基としては例えば窒素原子を含む環が5員環または6員環である炭素数4～5個の環状アミノ基が挙げられる。さらに具体的には例えば1-ピロリジノ基、1-ピペリジノ基等が挙げられる。

低級アルカノイルアミノ基としては、例えばホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基等の炭素数1～6個のアルカノイルアミノ基が挙げられる。

窒素原子を2個～4個含む複素環構造としては、例えば環上にオキソ基もしくはアルキル基を有する5員環が挙げられ、例えば式

15



(式中、 R^8 は水素原子またはアルキル基を表わす) などが挙げられる。

本発明においては、一般式(1)あるいは(2)において R^3 と R^4 が一緒になって結合を表わし、 R^2 がフェニル基、置換フェニル基、チエニル基、フリル基、シクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基である化合物またはその塩あるいは、一般式(1)において R^6 と R^7 が

25

一緒になって結合を表わし、 R^5 がアミノ基、ヒドロキシアミノ基、ヒドラジノ基、アルキルヒドラジノ基、アシルヒドラジノ基もしくはアシルアミノ基である化合物またはその塩が好ましい。

- 5 特に、2-アミノ-6-クロロ-4-フェニルキナゾリンまたはその塩が好ましい。

本発明に含まれるキナゾリン化合物の塩としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸もしくはリン酸などの鉱酸との塩、ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸もしくはグルタミン酸などの有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ヒドロキシベンゼンスルホン酸もしくはジヒドロキシベンゼンスルホン酸などのスルホン酸との塩、ナトリウムもしくはカリウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウムもしくはマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、トリメチルアミン、トリエチルアミンもしくはピリジンなどの有機塩基との塩またはアンモニウム塩などが挙げられる。

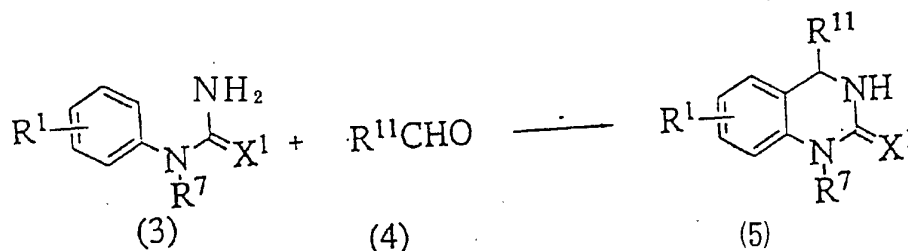
本発明化合物は光学活性体及び互変異性体を包含するものであり、さらにすべての水和物および結晶形を包含するものである。

本発明の化合物は、公知化合物であり、例えば以下の方法により合成することができる。

(A) 3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン誘導体は、例えば以下の方法で合成できる。

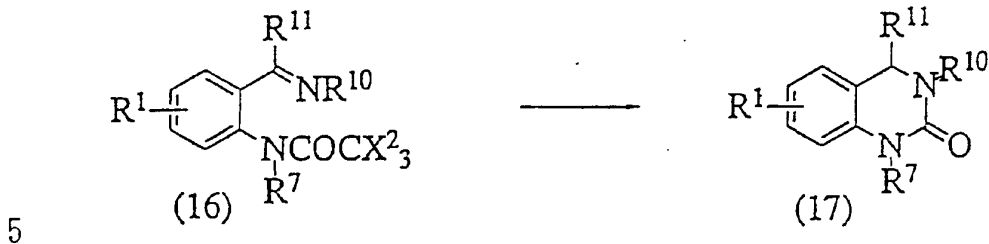
下記一般式(5)で表わされる化合物は、例えば下記一般式(3)で表わされる化合物と下記一般式(4)で表わされるアルデヒドとを不活性溶媒中、酸存在下、脱水縮合することにより合成できる(特開昭52-51379号公報、特公昭49-47759号公報、同48-34598号公報、同47-7268号公報、同47-32995号公報)。一般式(3)で表わされる化合物は、例えば上記刊行物に記載の方法で合成できる。

10



15 (式中、 R^1 、 R^7 は前記と同じ意味を表わし、 R^{11} はフェニル基、置換フェニル基、チエニル基、フリル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基またはアルキル基を表わし、 X^1 は酸素原子またはイオウ原子を表わす。)

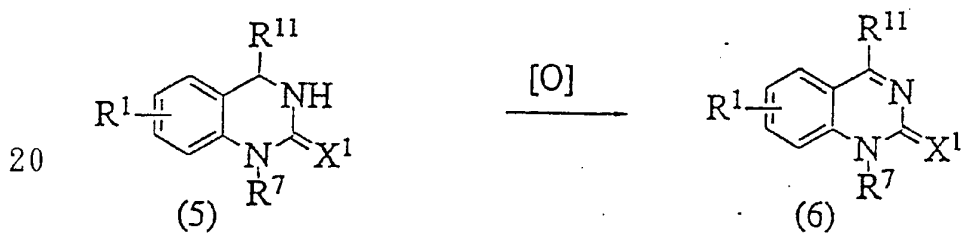
20 下記一般式(17)で表わされる化合物は例えば下記一般式(16)で表わされる化合物を還元することによって合成できる(特開昭47-14183号公報、Chem. Pharm. Bull., 29(8)2135-2156(1981))。一般式(16)で表される化合物は、例えば上記刊行物に記載の方法で合成できる。



(式中、 R^1 、 R^7 、 R^{11} は前記と同じ意味を表わし、 R^{10} は水素原子またはアルキル基を、 X^2 はハロゲン原子を表わす。)

10 (B) 2(1H)-キナゾリノン誘導体は、例えば以下の方法で合成できる。

下記一般式(6)で表わされる化合物は、例えば下記一般式(5)で表わされる化合物を不活性溶媒中、酸化剤を用いて酸化する方法により合成することができる(特開
15 昭51-8287号公報、同52-71483号公報、特公昭47-48396号公報)。



(式中、 R^1 、 R^7 、 R^{11} 、 X^1 は前記と同じ意味を表わす。)

25 下記一般式(8)で表わされる化合物は、例えば下記一

般式(7) で表わされる化合物を不活性溶媒中、クロロホルム
 ニルイソシアネート、ウレアまたはチオウレアと反
 応させる方法により合成することができる (Synthetic
 Communications, 10 (10)、799-804 (19
 5 80)、米国特許第3305553号明細書)。一般式
 (7) で表わされる化合物は、例えば上記刊行物に記載の
 方法で合成できる。



(式中、 R^1 、 R^7 、 R^{11} 、 X^1 は前記と同じ意味を表
 15 わす。)

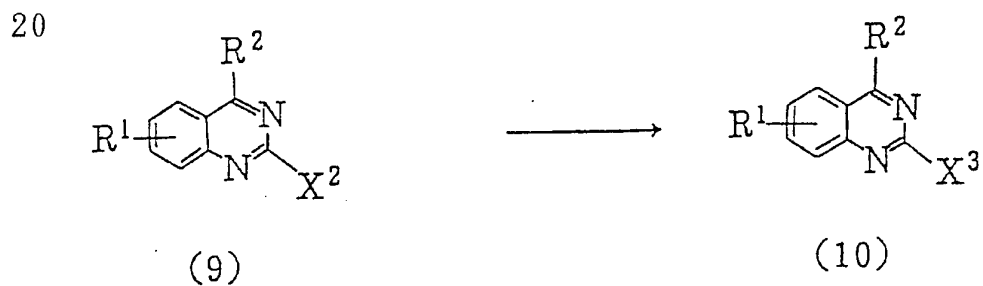
下記一般式(19)で表わされる化合物は、例えば下記一
 般式(18)で表わされる化合物を不活性溶媒中、フェニル
 リチウム、フェニルマグネシウムハライド、メチルリチ
 ウム、メチルマグネシウムハライド等の有機金属試薬ま
 20 たはアンモニア、ヒドロキシアミン、ヒドラジン等のア
 ミン試薬等の求核剤と反応させる方法により合成するこ
 とができる (特公昭48-21956号公報)。一般式
 (18)で表わされる化合物は、例えば上記刊行物に記載の
 方法で合成できる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 X^1 、 X^2 は前記と同じ意味を表わす。)

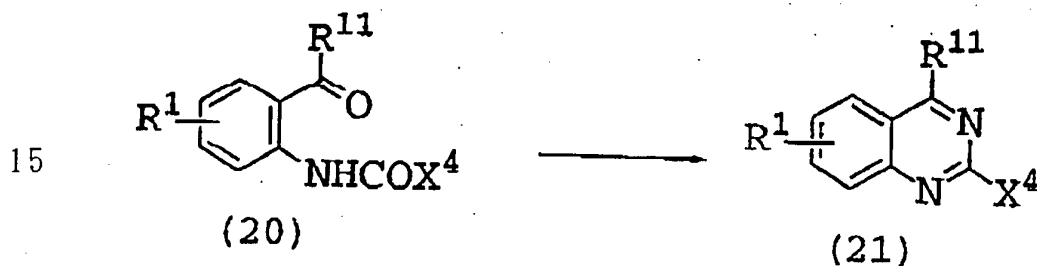
(C) 2-置換キナゾリン誘導体は、例えば以下の方法
10 で合成することができる。

下記一般式(10)で表わされる化合物は、例えば、下記
一般式(9)で表わされる化合物を、不活性溶媒中、アン
モニア、ヒドロキシアミン、ヒドラジン等の求核剤と反
応させることにより合成することができる(米国特許第
15 330553号明細書、特開昭51-100098号
公報、特公昭45-22135号公報)。一般式(9)で
表わされる化合物は、例えば上記刊行物に記載の方法で
合成できる。



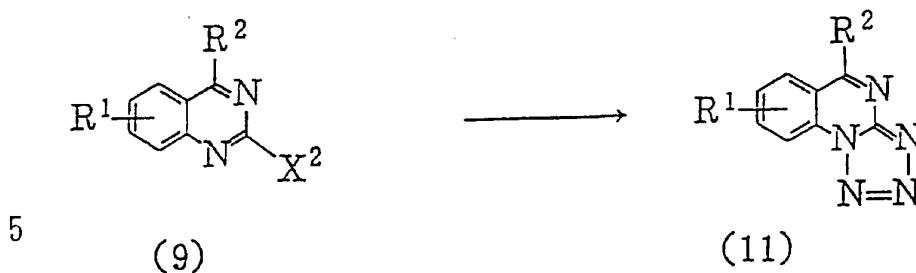
(式中、 R^1 、 R^2 は前記と同じ意味を表わし、 X^2 はハロゲン原子、 X^3 はアミノ基、ヒドラジノ基、アルキルヒドラジノ基、アシルヒドラジノ基、ヒドロキシアミノ基またはアシルアミノ基を表わす。)

- 5 下記一般式(21)で表わされる化合物は、下記一般式(20)で表わされる化合物を不活性溶媒中、アンモニアと反応させることにより合成することができる(Ber. Deut. Chem. Ges., 26, 1384-1399(1893)、Chem. Ber. 98, 1049-1059(1965)、Chem. Pharm. Bull. 26(6) 16
10 33-1651(1978))。一般式(20)で表わされる化合物は、例えば上記刊行物に記載の方法で合成できる。



- (式中、 R^1 、 R^{11} は前記と同じ意味を表わし、 X^4 は水素原子、アルキル基またはトリフルオロメチル基を表わす。)
- 20

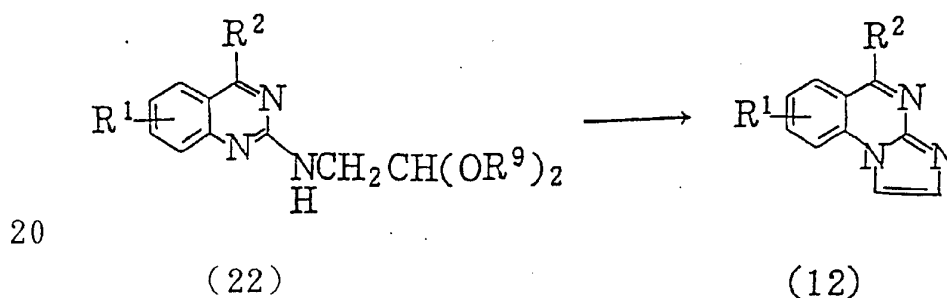
(D) 下記一般式(11)で表わされるテトラゾキナゾリン誘導体は、下記一般式(9)で表わされる化合物を不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応させることにより合成することができる(特開昭53-12893号公報)。



(式中、 R^1 、 R^2 、 X^2 は前記と同じ意味を表わす。)

10 (E) 下記一般式(12)で表わされるイミダゾキナゾリン誘導体(12)は、下記一般式(22)で表わされる化合物を不活性溶媒中、酸存在下反応させることにより合成することができる(特開昭53-23997号公報)。一般式(22)で表わされる化合物は、例えば上記刊行物に記載の

15 方法で合成できる。



(式中、 R^1 、 R^2 は前記と同じ意味を表わし、 R^9 は

25 アルキル基を表わす。)

(F) 下記一般式(14)で表わされるトリアゾキナゾリン誘導体は、下記一般式(13)で表わされる化合物を不活性溶媒中、酸存在下または非存在下において加熱反応させることにより合成することができる(特開昭51-100098号公報)。一般式(13)で表わされる化合物は、例えば上記刊行物に記載の方法で合成できる。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^8 は前記と同じ意味を表わす。)

15

以上の反応を行うに際し、置換基 R^1 または R^2 がアミノ基、置換アミノ基、ヒドロキシ基などの官能基を有する場合、それらをあらかじめ保護した後上記反応を行い、その後に脱保護をして目的化合物を合成することができる。用い得る保護基としては、アミノ基、置換アミノ基については例えばアセチル基、ベンゾイル基などのアルカノイル基もしくはアロイル基が挙げられ、ヒドロキシ基については例えばアセチル基、ベンゾイル基などのアルカノイル基もしくはアロイル基、ベンジル基、メチル基、メトキシメチル基またはトリメチルシリル基な

20

25

どが挙げられる (T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons Inc., 1981)。

本発明の有効成分は経口的または非経口的に投与することができる。すなわち通常用いられる投与形態、例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の型で経口的に投与することができ、あるいは溶液、乳剤、懸濁液等の液剤の型にしたものを注射剤として投与することができる。坐剤の型で直腸投与することもできる。このよ
10 うな投与剤型は通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤などと有効成分を配合することにより一般的方法に従って製造することができる。注射剤型で用いる場合には緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。

投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によ
15 って異なるが、経口投与する場合には、通常は成人に対し1日あたり有効成分10～500mg、非経口投与する場合には有効成分1～100mgを1回または数回に分けて投与することができる。

以下、本発明を製剤例及び試験例により更に詳細に説
20 明する。

製剤例 1

錠剤は例えば以下の方法により製造できる。

	量 (mg / 錠剤)
後述する試験例 1 化合物番号	1 0
3 3 の化合物の塩酸塩	
乳糖	7 2 . 5
5 コーンスターチ	3 0
カルボキシメチルセルロースカルシウム	5
ヒドロキシプロピルセルロース (HPC-L)	2
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5
合 計	1 2 0 m g
10 各成分を混合し、打錠して 1 2 0 m g の錠剤に成形することができる。	

製剤例 2

注射剤は例えば次のようにして製造できる。

後述する試験例 1 化合物番号	1 m g
15 3 6 の化合物の塩酸塩	
生理食塩液	1 0 m l

上記成分の溶液を濾過滅菌し、洗浄、滅菌したバイアルビンに充填し、洗浄、滅菌したゴム栓で密封し、フリップオフキャップで巻締して注射剤を製造することができる。

20 ける。

試験例 1

マウス腹腔マクロファージに対する TNF 産生阻害試験

BALB / c マウス (5 週齢、雌、チャールズリバー社) に 3 % チオグリコレート培地 1 ml を腹腔内投与し、

25

4日間飼育後4 mlのヘパリン（最終濃度5 U/ml）-牛胎児血清（FBS、GIBCO社製、最終濃度1%）を添加した最少栄養培地（Minimum Essential Medium、以下MEMと略す、阪大微生物病研究会製）にて腹腔内を洗浄し、腹腔内浸潤細胞（PEC）を回収した。PECはMEMで3回洗浄後、FBS（最終濃度10%）を添加したMEMに懸濁し、トリパンブルー染色で生細胞数を計測した後、1 ml当たり 2×10^6 個になるようにFBS（最終濃度10%）を添加したMEMで希釈し、96ウェルマイクロプレート（コースター社製）に1ウェル当たり 2×10^5 個になるように100 μ lずつ加えた。このマイクロプレートに分注されたPECを5% CO₂存在下37°Cで1時間培養し、37°Cに加温したMEMで2回洗浄して浮遊細胞を除去したものをマウス腹腔内マクロファージとして使用した。なお、上記洗浄操作の後にはFBS（最終濃度10%）を添加したMEMを各ウェル当たり50 μ lずつ加え以下の試験に用いた。次に、本発明TNF産生阻害剤の粉末を30 mMの濃度になるようにジメチルスルホキシドに溶解し、最終濃度30 μ Mまたは3 μ MになるようFBS（最終濃度10%）を添加したMEMで希釈調整し、上記腹腔内マクロファージ中に各ウェル50 μ lずつ加え総量100 μ lとした。更に、最終濃度10 μ g/mlになるようにリポポリサッカライド（以下LPSと略す、E. Coli 0111 B4、DIFCO USA社製）を各ウェルに100 μ

1 ずつ加え、 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ 存在下、18時間培養後、各ウェル中の上清 $25\mu\text{l}$ を採取した。

採取した上清中のTNF活性は、TNF感受性マウス線維芽細胞株L929細胞を用いたバイオアッセイにて

5 測定した。即ち、96ウェルマイクロプレートにFBS（最終濃度 10% ）を添加したMEMを各ウェル $100\mu\text{l}$ ずつ加え、これを用いて採取した上清 $25\mu\text{l}$ を5倍系列で希釈し最終濃度（次のL929細胞液添加後の濃度）が 10% 、 2% 、 0.4% 、 0.08% になるよ

10 うにした。次にL929細胞を 1ml 当たり 4×10^5 個になるようにFBS（最終濃度 10% ）およびアクチノマイシンD（Sigma社製、最終濃度 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ ）を添加したMEMに懸濁し、上記マイクロプレートに1ウェル当たり 4×10^4 個になるように $100\mu\text{l}$ ずつ加えた。

15 $5\% \text{CO}_2$ 存在下 37°C で18時間培養後、Monosannらの開発したMTT法（Monosann, T., J. Immunol. Method, 65, 55-63, 1983）を一部改変した方法によって生細胞数を測定した。即ち、3-（4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2, 5-ジフェニルテトラ

20 ゴリウムブロマイド（以下MTTと略す、Sigma社製）を $1\text{mg}/\text{ml}$ になるようにMEMで溶解し上記マイクロプレートの各ウェルに $50\mu\text{l}$ ずつ加える。更に6時間培養した後、上清を捨て 0.004N HC1-イソプロピルアルコールを各ウェルに $100\mu\text{l}$ 加え、次に、

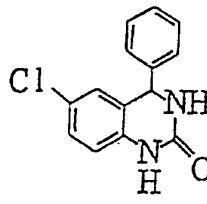
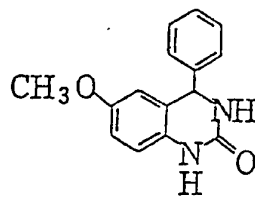
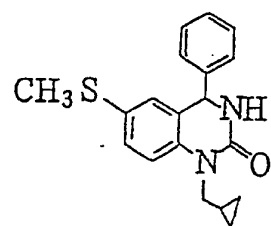
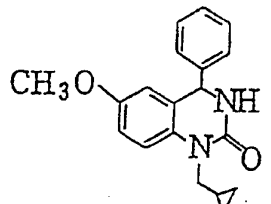
25 0.01% ラウリル硫酸ナトリウム水溶液を $10\mu\text{l}$ 加

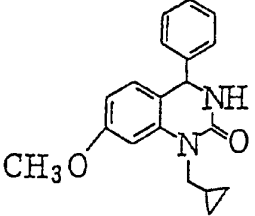
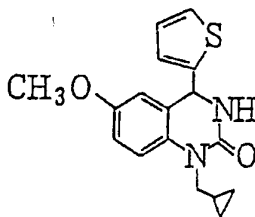
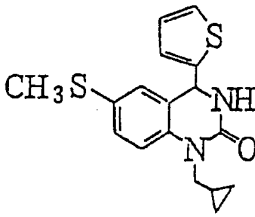
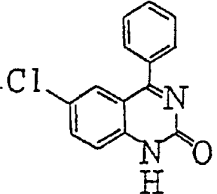
えた。96ウェルプレート为数分間振盪した後、各ウェルの吸光度をマイクロプレートリーダー(コロナ社製)により測定した(吸収波長550nm)。吸光度は、L929細胞の生細胞数と相関し培養上清中のTNF活性を表している。TNF活性は、マウスリコンビナントTNF α (TNF-M、Genzyme社製)を標準物質として得られたTNF活性に対する吸光度の検量線よりユニット(U)/mlとして求めた。各化合物のTNF産生阻害活性は、以下の式に従って求めた。

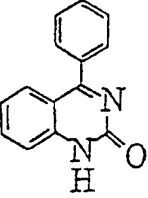
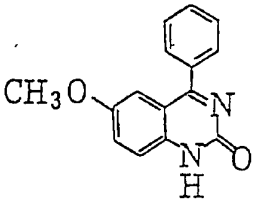
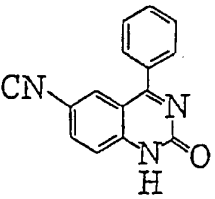
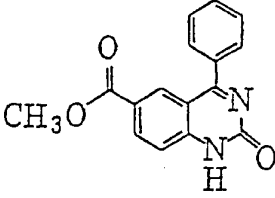
$$10 \quad \text{TNF産生阻害活性}(\%) = (1 - \text{化合物添加群の培養上清中のTNF活性} / \text{化合物非添加群の培養上清中のTNF活性}) \times 100$$

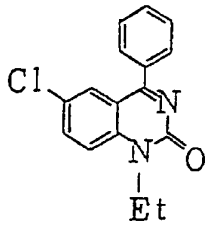
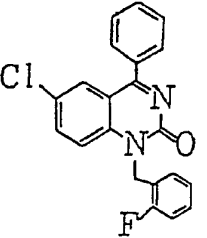
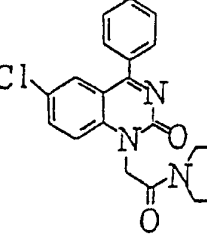
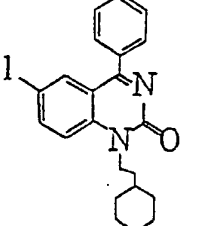
結果を表1に示す。

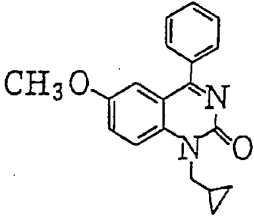
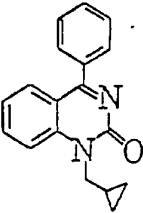
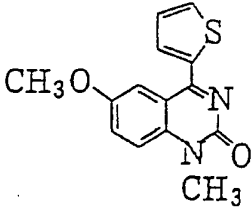
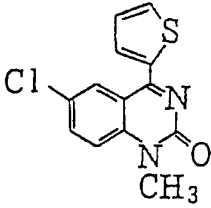
表1 マウス腹腔マクロファージに対するTNF産生阻害試験結果

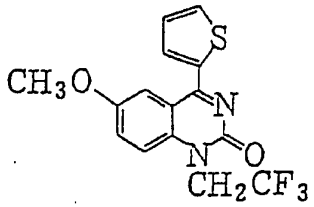
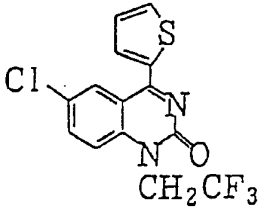
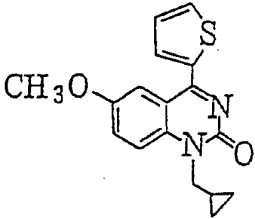
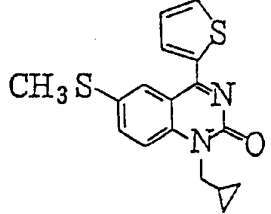
化合物番号	構造式	TNF産生阻害活性
1	 <chem>Clc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)Nc3ccccc3</chem>	79
2	 <chem>COc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)Nc3ccccc3</chem>	42
3	 <chem>CSc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)Nc3ccccc3CC</chem>	53
4	 <chem>COc1ccc2c(c1)c(c[nH]2)Nc3ccccc3CC</chem>	76

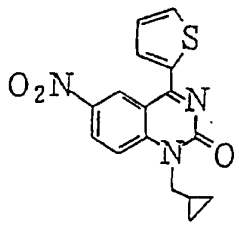
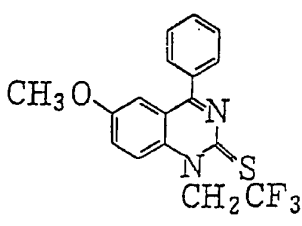
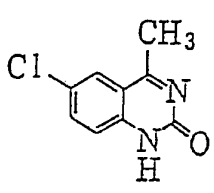
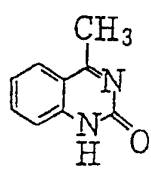
5		* 54
6		76
7		85
8		78

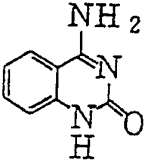
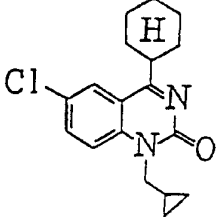
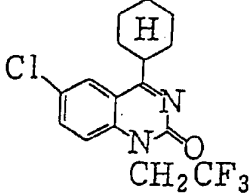
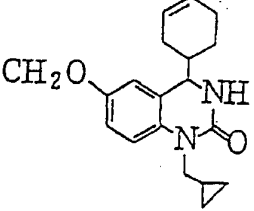
9	 <p>Chemical structure of 1-phenyl-2,3-dihydro-1H-indolizin-4(1H)-one. It features a benzene ring fused to a six-membered ring containing two nitrogen atoms and a carbonyl group. A phenyl group is attached to the nitrogen at position 1.</p>	92
10	 <p>Chemical structure of 1-phenyl-4-methoxy-2,3-dihydro-1H-indolizin-4(1H)-one. It features a benzene ring fused to a six-membered ring containing two nitrogen atoms and a carbonyl group. A phenyl group is attached to the nitrogen at position 1, and a methoxy group (CH₃O) is attached to the benzene ring at position 4.</p>	90
11	 <p>Chemical structure of 1-phenyl-4-cyano-2,3-dihydro-1H-indolizin-4(1H)-one. It features a benzene ring fused to a six-membered ring containing two nitrogen atoms and a carbonyl group. A phenyl group is attached to the nitrogen at position 1, and a cyano group (CN) is attached to the benzene ring at position 4.</p>	67
12	 <p>Chemical structure of 1-phenyl-4-methoxycarbonyl-2,3-dihydro-1H-indolizin-4(1H)-one. It features a benzene ring fused to a six-membered ring containing two nitrogen atoms and a carbonyl group. A phenyl group is attached to the nitrogen at position 1, and a methoxycarbonyl group (CH₃O-C=O) is attached to the benzene ring at position 4.</p>	68

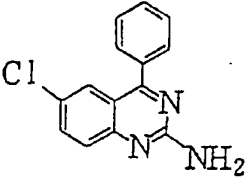
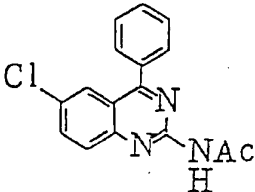
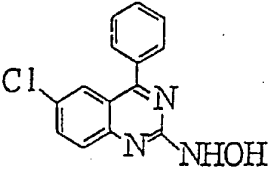
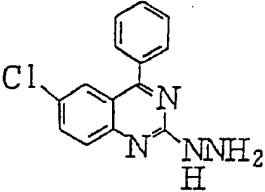
13	 <chem>CCN1C(=O)N(C2=CC=CC=C2)C3=CC=C(Cl)C=C31</chem>	97
14	 <chem>CC1=CC=C(F)C=C1CN2C(=O)N(C3=CC=CC=C3)C4=CC=C(Cl)C=C42</chem>	64
15	 <chem>C1CCN(C1)C(=O)CN2C(=O)N(C3=CC=CC=C3)C4=CC=C(Cl)C=C42</chem>	86
16	 <chem>C1CCN(C1)CN2C(=O)N(C3=CC=CC=C3)C4=CC=C(Cl)C=C42</chem>	-119

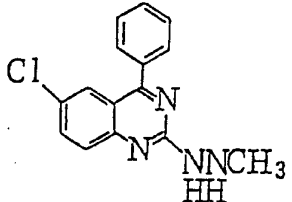
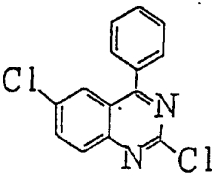
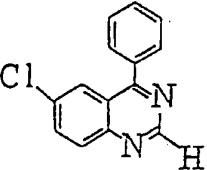
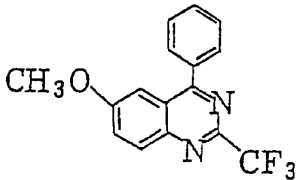
17		81
18		59
19		87
20		84

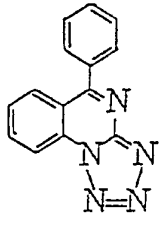
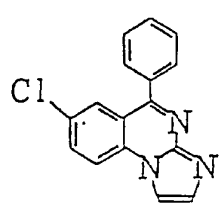
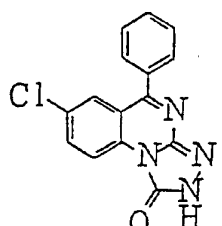
21	 <chem>COC1=CC=C2N(C1=CN2C3=CC=CS3)C(=O)OCC(F)(F)F</chem>	60
22	 <chem>ClC1=CC=C2N(C1=CN2C3=CC=CS3)C(=O)OCC(F)(F)F</chem>	34
23	 <chem>COC1=CC=C2N(C1=CN2C3=CC=CS3)C(=O)OCC1CC1</chem>	57
24	 <chem>CSC1=CC=C2N(C1=CN2C3=CC=CS3)C(=O)OCC1CC1</chem>	34

25		55
26		86
27		39
28		27

29	 <p>Chemical structure of 2-amino-1H-benzimidazole-4(1H)-one, showing a benzimidazole ring system with an amino group (NH₂) at position 2 and a carbonyl group (C=O) at position 4.</p>	41
30	 <p>Chemical structure of 2-(cyclohexylmethyl)-4-chloro-N-(prop-1-en-2-yl)benzimidazole-5-carboxamide, showing a benzimidazole ring system with a cyclohexylmethyl group at position 2, a chlorine atom at position 4, and an N-(prop-1-en-2-yl)carbamoyl group at position 5.</p>	83
31	 <p>Chemical structure of 2-(cyclohexylmethyl)-4-chloro-N-(2,2,2-trifluoroethyl)benzimidazole-5-carboxamide, showing a benzimidazole ring system with a cyclohexylmethyl group at position 2, a chlorine atom at position 4, and an N-(2,2,2-trifluoroethyl)carbamoyl group at position 5.</p>	-7
32	 <p>Chemical structure of 2-(cyclohexylmethyl)-4-methoxy-N-(prop-1-en-2-yl)benzimidazole-5-carboxamide, showing a benzimidazole ring system with a cyclohexylmethyl group at position 2, a methoxy group (CH₂O) at position 4, and an N-(prop-1-en-2-yl)carbamoyl group at position 5.</p>	52

33	 <p>Chemical structure of 2-amino-4-chloro-6-phenylquinazoline. It features a quinazoline ring system with a chlorine atom at the 4-position, a phenyl group at the 6-position, and an amino group (-NH₂) at the 2-position.</p>	98
34	 <p>Chemical structure of N-(2-amino-4-chloro-6-phenylquinazolin-2-yl)acetamide. It features a quinazoline ring system with a chlorine atom at the 4-position, a phenyl group at the 6-position, and an acetamido group (-NHCOCH₃) at the 2-position.</p>	96
35	 <p>Chemical structure of N-(2-hydroxyamino-4-chloro-6-phenylquinazolin-2-yl)acetamide. It features a quinazoline ring system with a chlorine atom at the 4-position, a phenyl group at the 6-position, and a hydroxyamino group (-NHOH) at the 2-position.</p>	98
36	 <p>Chemical structure of N-(2-hydroxyamino-4-chloro-6-phenylquinazolin-2-yl)acetamide. It features a quinazoline ring system with a chlorine atom at the 4-position, a phenyl group at the 6-position, and a hydroxyamino group (-NHOH) at the 2-position.</p>	81

37		87
38		* 49
39		34
40		68

5	4 1		8 3
10	4 2		* 7 4
15	4 3		* 3 4

20 TNF 産生阻害活性のうち、*印付きの数字は TNF 産生阻害剤濃度 $3 \mu\text{M}$ での結果を示し、*印なしの数字は TNF 産生阻害剤濃度 $30 \mu\text{M}$ での結果を示す。

試験例 2

ガラクトサミン負荷マウスエンドトキシンショックモデル致死抑制試験

D-ガラクトサミン塩酸塩（ナカライテスク社製、以下 D-galN と略す）及び LPS を最終濃度がそれぞれ 75 mg/ml、0.1 または 0.2 μ g/ml となるように水に溶解した。また実施例 1 の化合物番号 33 の化合物の塩酸塩を 5% ジメチルスルホキシド-10% ニッコール（日本サーファクタント工業社製）水溶液に最終濃度 0、0.25、0.5、1 mg/ml になるように溶解した。

次に、10 匹/群の BALB/c マウス（5 週齢、雌、チャールズリバー社）に上記 D-galN と LPS を含有する水溶液を体重 20 g 当たり 200 μ l 静脈内投与し、その直後、上記の各濃度に調製した試験例 1 化合物番号 33 の化合物の塩酸塩溶液を体重 20 g 当たり 200 μ l 静脈内投与した。

化合物のガラクトサミン負荷エンドトキシンショック致死抑制活性は、マウスの 7 日後の生残率によって示した（3 回の実験の平均値）。

第 1 図に示すように試験例 1 化合物番号 33 の化合物の塩酸塩は、5 mg/kg 以上の投与量でガラクトサミン負荷マウスのエンドトキシンショック致死を有意に抑制した（有意差検定（Student t test）は、化合物非投与群と化合物投与群との間で実施した）。

試験例 3

ガラクトサミン負荷マウスエンドトキシンショックモデルにおけるTNF産生阻害試験

D - g a l N 及び L P S を最終濃度がそれぞれ 7 5 mg / ml、0 . 2 μ g / ml となるように水に溶解した。また試験例 1 の化合物番号 3 3 の化合物の塩酸塩を 5 % ジメチルスルホキシド - 1 0 % ニッコール水溶液に最終濃度 0 . 5、1、2 . 5 mg / ml になるよう溶解した。

B A L B / c マウス、6 3 匹を 1 8、1 5、1 5、1 0 5 匹の 4 群（順に A、B、C、D 群とする）に分け、全群に上記 D - g a l N と L P S を含有する水溶液を体重 2 0 g 当たり 2 0 0 μ l 静脈内に投与し、その直後 A 群には対照として 5 % ジメチルスルホキシド - 1 0 % ニッコール溶液を、B、C、D 群にはそれぞれ上記の試験例 15 1 の化合物番号 3 3 の化合物の塩酸塩 0 . 5、1、2 . 5 mg / ml 溶液を体重 2 0 g 当たり 2 0 0 μ l 静脈内に投与した。

次に A 群は 5 % ジメチルスルホキシド - 1 0 % ニッコール溶液投与直後、および 0 . 5、1、1 . 5、3、5 20 時間後の各時点で、それぞれ 3 匹のマウスから心臓採血により血液を採取し血清を分離した。B、C、D 群についても A 群と同様に化合物投与後 0 . 5、1、1 . 5、3、5 時間後の各時点で血液を採取し血清を得た。全ての血清は濾過滅菌後、以下の操作を行うまで - 2 0 °C に 25 保存した。

採取した血清中のTNF活性は、実施例1と同様の方法によりL929細胞を用いたバイオアッセイにて測定した。即ち、試験管内にてFBS（最終濃度10%）を添加したMEMを用いて、上記血清を3倍希釈系列で希釈し最終濃度（次のL929細胞液添加後の濃度）が5、1.7、0.6、0.2%になるようにした。希釈した血清は、96ウェルマイクロプレートに1ウェル当たり100 μ lずつ加えた。次にL929細胞を1ml当たり 4×10^5 個になるようにFBS（最終濃度10%）およびアクチノマイシンD（最終濃度1 μ g/ml）を添加したMEMに懸濁し、上記マイクロプレートに1ウェル当たり 4×10^4 個になるよう100 μ lずつ加えた。5%CO₂存在下37℃で18時間培養後、前記のMTT法を一部改変した方法により生細胞数を測定し、マウスリコンビナントTNF α を標準物質としてTNF活性を定量した。

第2図に示すように対照群では、D-galN/LPS投与後一過性の血中TNF活性の上昇が認められた。試験例1化合物番号33の化合物の塩酸塩は、1mg/kg以上の投与量で投与量依存的に、上記血中TNFレベルの上昇を有意に阻害した（有意差検定（Student t test）は、同一経過時間における、対照群と化合物投与群のTNF活性の間で実施した）。

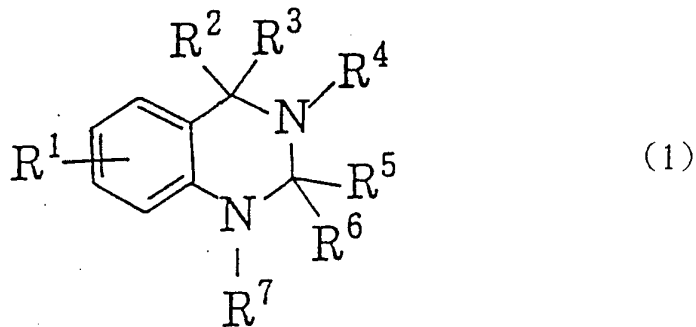
25 産業上の利用可能性

一般式(1) または一般式(2) で表わされる化合物は、
TNFの産生もしくは分泌を有意に阻害する作用を有す
る。従って、これらの化合物は、TNFが発症に関与す
ると考えられる疾患、例えば悪液質、敗血症、多臓器不
5 全などの疾患の治療薬として有効である。

請 求 の 範 囲

1. 一般式(1)

5

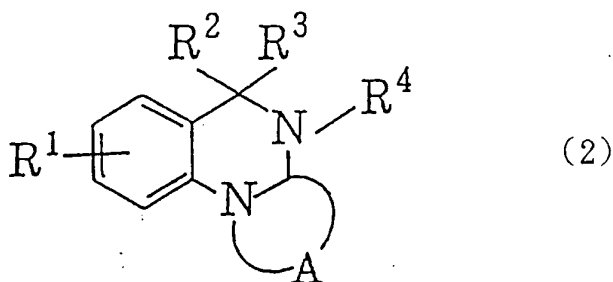


10

- (式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、置換アミノ基、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アシル基、カルボキシ基またはアルコキシカルボニル基を表わし、
- 15 R^2 はフェニル基、置換フェニル基、チエニル基、フリル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アルキル基、アミノ基または置換アミノ基を表わし、 R^3 は水素原子、 R^4 は水素原子もしくはアルキル基を表すか、または R^3 、 R^4 は一緒になって結合を表わす。 R^5 、
- 20 R^6 、 R^7 は、 R^5 と R^6 が一緒になってオキシ基もしくはチオキシ基を表わし、 R^7 が水素原子、アルキル基、ハロアルキル基、フェニル基、置換フェニル基又は式-
- $X-Y$ (式中、 X はアルキレン基を表わし、 Y はシクロアルキル基、フェニル基、置換フェニル基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アミノカルボニル
- 25

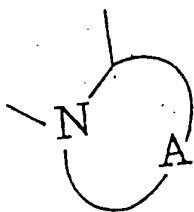
基、置換アミノカルボニル基、アルコキシカルボニル基
 アミノ基または置換アミノ基を表わす。)を表わすか、
 または R^6 と R^7 が一緒になって結合を表わし、 R^5 が
 水素原子、アルキル基、アミノ基、ハロゲン原子、ハロ
 5 アルキル基、ヒドロキシアミノ基、ヒドラジノ基、アル
 キルヒドラジノ基、アシルヒドラジノ基またはアシルア
 ミノ基を表わす。)もしくは一般式(2)

10



15 (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は前記と同じ意味を表
 わし、式

20



は窒素原子を2個から4個含む複素環構造を表わす。))
 で表わされる化合物またはその塩を有効成分として含有
 25 する腫瘍壊死因子産生もしくは分泌阻害医薬組成物。

2. 一般式(1)あるいは(2)において R^3 と R^4 が一緒になって結合を表わし、 R^2 がフェニル基、置換フェニル基、チエニル基、フリル基、シクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基である化合物またその塩を有効成分として含有する請求の範囲第1項記載の腫瘍壊死因子産生もしくは分泌阻害医薬組成物。

3. R^6 と R^7 が一緒になって結合を表わし、 R^5 がアミノ基、ヒドロキシアミノ基、ヒドラジノ基、アルキルヒドラジノ基、アシルヒドラジノ基もしくはアシルアミノ基である一般式(1)の化合物またはその塩を有効成分として含有する請求の範囲第1項記載の腫瘍壊死因子産生もしくは分泌阻害医薬組成物。

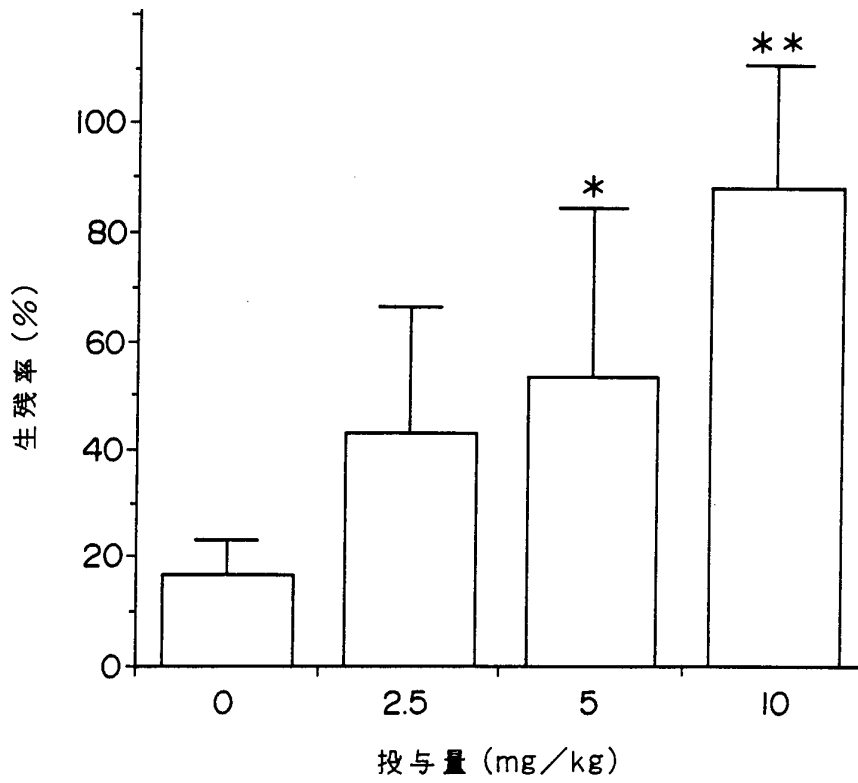
4. 2-アミノ-6-クロロ-4-フェニルキナゾリンまたはその塩を有効成分として含有する請求の範囲第1項記載の腫瘍壊死因子産生もしくは分泌阻害医薬組成物。

5. 請求の範囲第1項から第4項に記載のいずれかの化合物またはその塩の有効量をヒトに投与することからなる、腫瘍壊死因子産生もしくは分泌を阻害する方法。

6. 請求の範囲第1項から第4項に記載のいずれかの化合物またはその塩を有効成分として含有する腫瘍壊死因子産生もしくは分泌阻害医薬組成物を製造するための該化合物またはその塩の使用。

第 1 図

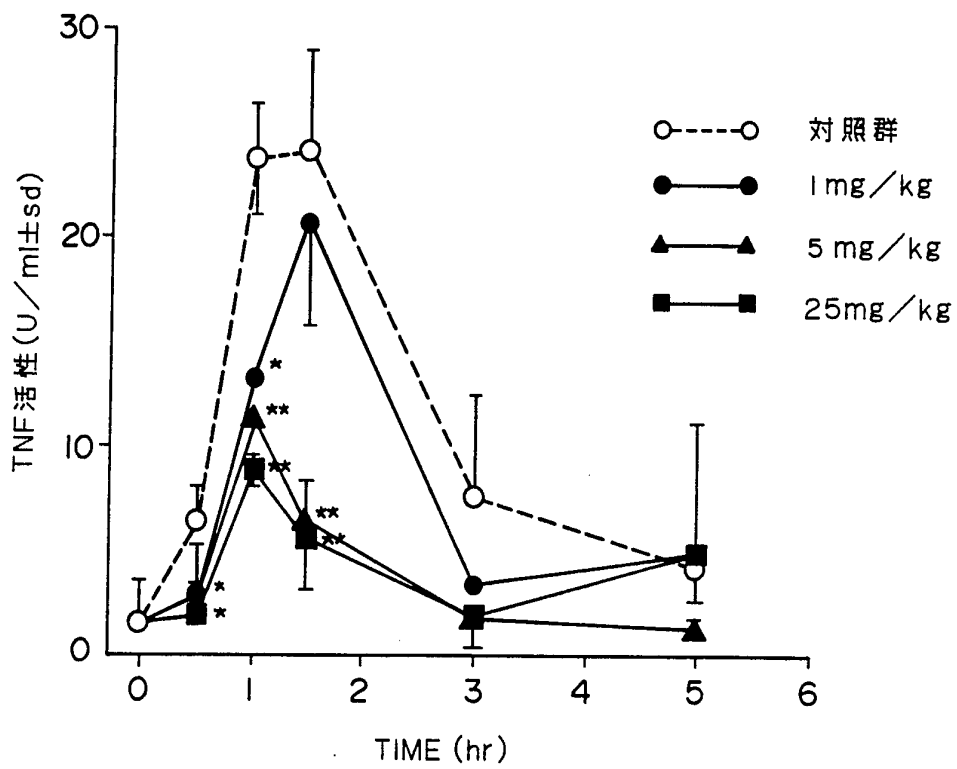
ガラクトサミン負荷マウスエンドトキシンショックモデル
致死抑制試験結果



* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

第 2 図

ガラクトサミン負荷マウスエンドトキシンショックモデル
 におけるTNF産生阻害試験



* : p < 0.05, ** : p < 0.01

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01443

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ A61K31/505

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. Cl⁵ A61K31/505

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)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 58-88369 (Sanofi AG.), May 26, 1983 (26. 05. 83), Claim & EP, A, 79810	1-6
A	JP, A, 53-94040 (Sand AG.), August 17, 1978 (17. 08. 78), Claim (Family: none)	1-6

 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

December 13, 1993 (13. 12. 93)

Date of mailing of the international search report

January 11, 1994 (11. 01. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. A 61K 31 / 505		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. A 61K 31 / 505		
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		
国際調査で利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)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 58-88369 (サノファイ・ソシエテ・アノニム), 26. 5月. 1983 (26. 05. 83), 特許請求の範囲 & EP, A, 79810	1-6
A	JP, A, 53-94040 (サンド・アクチエンゲゼルシャフト), 17. 8月. 1978 (17. 08. 78), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-6
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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」 先行文献ではあるが、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	
13. 12. 93	1. 01. 94	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 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) 内藤伸一	4 C 8 6 1 5
	電話番号 03-3581-1101 内線	3452