

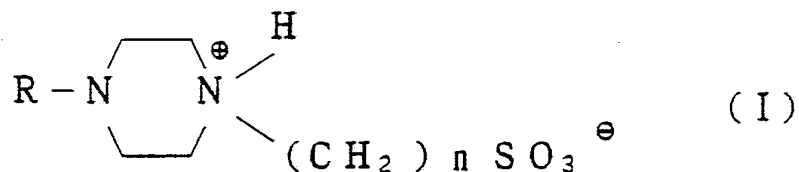


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |           |                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (51) 国際特許分類 <sup>4</sup><br><b>C07D 295/08, 295/10, 295/04</b><br><b>A61K 31/495</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>A1</b> | (11) 国際公開番号<br><b>WO 88/ 01269</b><br><br>(43) 国際公開日<br>1988年2月25日 (25.02.88)                                      |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP87/00611<br>(22) 国際出願日 1987年8月15日 (15. 08. 87)<br>(31) 優先権主張番号 特願昭61-196213<br>(32) 優先日 1986年8月20日 (20. 08. 86)<br>(33) 優先権主張国 JP<br>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br>大鵬薬品工業株式会社<br>(TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (JP/JP)<br>〒101 東京都千代田区神田錦町1-27 Tokyo, (JP)<br>(72) 発明者: および<br>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)<br>江島 清 (ESHIMA, Kiyoshi) (JP/JP)<br>〒771-01 徳島県徳島市川内町宮島錦野37-2 Tokushima, (JP)<br>小川和男 (OGAWA, Kazuo) (JP/JP)<br>〒779-32 徳島県名西郡石井町藍畑字高畑1446 Tokushima, (JP)<br>金子 茂 (KANEKO, Shigeru) (JP/JP)<br>〒779-31 徳島県徳島市国府町竜王3-13 Tokushima, (JP)<br>(74) 代理人<br>弁理士 三枝英二, 外 (SAEGUSA, Eiji et al.)<br>〒541 大阪府大阪市東区平野町2丁目10番地 沢の鶴ビル<br>Osaka, (JP)                                      |           | (81) 指定国<br>AU, CH (欧州特許), DE (欧州特許), FR (欧州特許),<br>GB (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, NL (欧州特許), US.<br>添付公開書類 登録調査報告書 |
| (54) Title: TAURINE TYPE COMPOUNDS<br>(54) 発明の名称 タウリン型化合物<br><br><div style="text-align: center;"> <math display="block">\text{R}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{H} \\ \diagdown \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} (\text{CH}_2)_n \text{SO}_3^- \quad (\text{I})</math> </div><br>(57) Abstract<br><br>Taurine type compounds represented by general formula (I), wherein R represents a phenyl group optionally having a substituent selected from among lower alkyl, halogen-substituted lower alkyl, lower alkoxy and lower alkanoyl groups and halogen atoms, and n represents 2 or 3. The compounds are useful as agents for improving microcirculation. |           |                                                                                                                    |

(57) 要約

本発明は、一般式



(式中、Rは置換基として低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル及びハロゲン原子から選ばれる基を有することのあるフェニル基を示す。nは、2又は3を示す。)

で表わされるタウリン型化合物を提供する。上記化合物は、微小循環改善剤として有用である。

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  
AU オーストラリア  
BB パルバドス  
BE ベルギー  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CM カメルーン  
DE 西ドイツ  
DK デンマーク  
FI フィンランド

FR フランス  
GA ガボン  
GB イギリス  
HU ハンガリー  
IT イタリア  
JP 日本  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 大韓民国  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LU ルクセンブルグ  
MC モナコ  
MG マダガスカル  
ML マリ

MR モーリタニア  
MW マラウイ  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
RO ルーマニア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SN セネガル  
SU ソビエト連邦  
TD チャード  
TG トーゴ  
US 米国

## 明 細 書

## タウリン型化合物

技術分野

本発明は、新規なタウリン型化合物に関するものである。

従来技術

血流に大きな影響を与える要因の一つとして血管内腔の径が考えられ血管拡張薬が用いられるが、動脈硬化などを起こした血管の内径は薬物に反応しがたく、又微小血管には平滑筋が存在しないこと、さらに流動学的な立場より血管の内径を変化させても圧力勾配を変化させない限り血流は十分に改善されない。従って虚血状態下の微小循環の改善に対しては、単なる血管拡張剤による治療だけでは十分な効果が期待できない。寧ろ赤血球変形能の亢進や血小板の機能を制御する立場からの血液性状の積極的改善が極めて重要である。従って、この観点に立った血栓症、微小循環障害の治療法が最近注目されるようになり、既存の循環器用剤に対するヘモレオロジー的立場からの見直しにより、ペントキシフィリンやトラピジル、ジラゼップが血液性状の改善薬としても有効であることが認められることになった。

しかし、血液流体力学的に微小血管内流動に対して重

要な意味をなす赤血球変形能亢進作用や血小板機能の制御に重点を置いた薬剤の開発はこれまでに殆んどなく、これらに対して著効を示す薬剤の出現が要望されている。

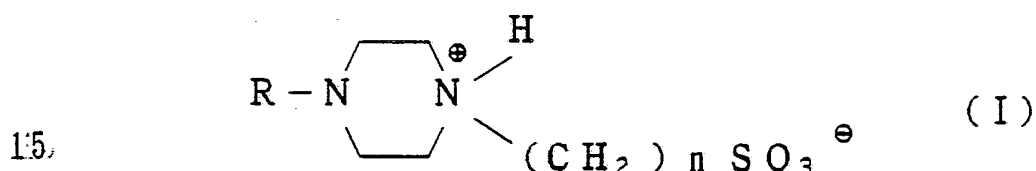
### 発明の開示

5 本発明は、上記要望に応えることを主たる目的とする。

即ち、本発明は、赤血球変形能亢進作用を有すると共に血小板機能の制御が可能であり、これにより微小循環を改善することができる薬剤を提供することにある。

本発明者は、上記作用を有する化合物につき研究を重ねたところ、一定のタウリン型化合物が上記目的を達成することを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、一般式



(式中、Rは置換基として低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル及びハロゲン原子から選ばれた基を有することのあるフェニル基を示す。nは、2又は3を示す。)で表わされる  
20 タウリン型化合物を提供するものである。

本発明の上記タウリン型化合物は、文献未載の新規化

合物であり、従来の薬剤に比べて赤血球変形能亢進作用が極めて強く、かつ血小板凝集阻止作用をも併せ持つことから、血液性状の改善に著効を示し、ヒトを含む哺乳類の医薬として有用である。即ち、本発明の化合物（I）

- 5 は、優れた赤血球変形能亢進作用と血小板凝集阻止作用を有しており、微小循環領域での血液流動性を、すなわち微小循環を改善する。従って、本発明の化合物（I）は、動脈硬化症、脳梗塞、心筋梗塞、末梢性血栓及び閉塞などの予防及び治療剤として有用である。

- 10 従って、本発明は、上記一般式（I）の化合物の有効量と薬理的に許容される担体又は賦形剤とを含有する微小循環改善剤を提供するものでもある。

- 更に、本発明は、上記一般式（I）の化合物の有効量を微小循環の改善処理が必要な患者に投与して該患者の  
15 微小循環を改善する方法を提供するものである。

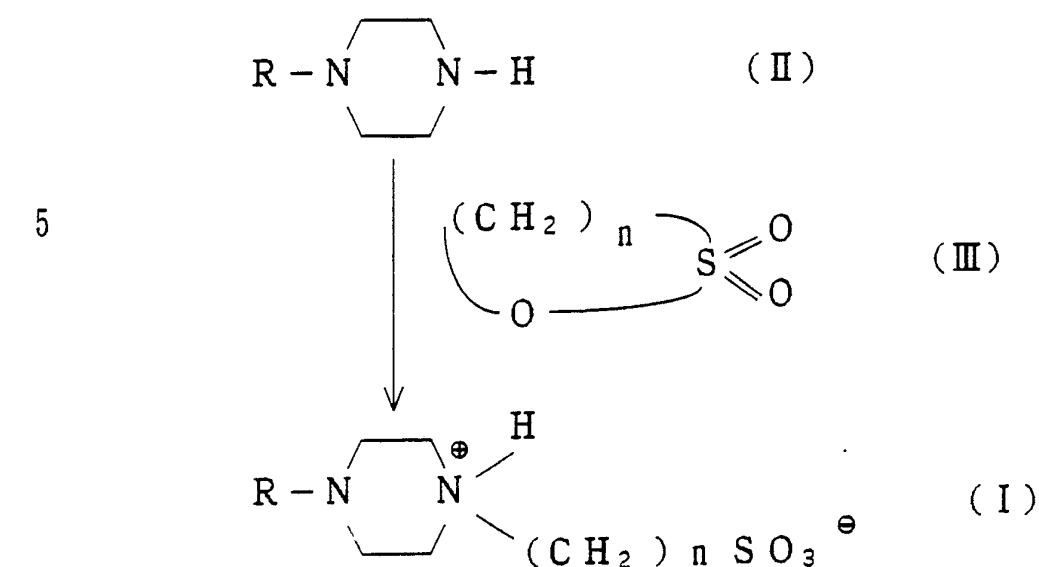
- 本明細書において、特に一般式（I）の定義における低級アルキル並びにハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ及び低級アルカノイルのアルキル部分は炭素数  
1～6の直鎖又は分枝状の飽和炭化水素鎖又は炭素数3  
20 ～6の脂環式飽和炭化水素基を意味する。具体的にはメチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-

ブチル、シクロブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、シクロペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、シクロヘキシル等が挙げられる。

また、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、  
5 臭素原子等が挙げられる。上記一般式 (I) の R が置換基を有するフェニル基である場合、該置換基の数は 1 ~ 3 個であるのが好ましい。

上記一般式 (I) の化合物のうちでも、R が、置換基として  $C_1 - C_4$  アルキル、ハロゲン置換  $C_1 - C_4$  アルキル、  
10  $C_1 - C_4$  アルコキシ、 $C_1 - C_4$  アルカノイル及びハロゲン原子から選ばれた基を 1 個又は 2 個有することのあるフェニル基であるものが好ましい。更に、R が置換基として  $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_2$  アルコキシ、塩素原子及びフッ素原子から選ばれた基を 1 個  
15 又は 2 個有することのあるフェニル基であり、n が 3 である一般式 (I) の化合物がより好ましい。

本発明化合物 (I) は種々の方法によつて製造できるが、その代表的な方法を以下に例示する。

製法 (1)

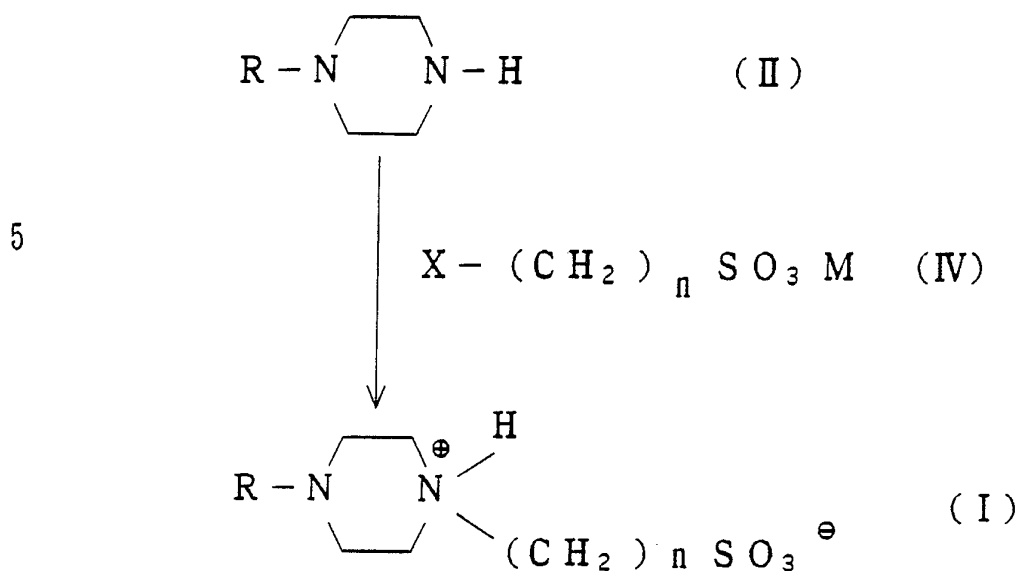
上記反応式中、R 及び n は前記と同じである。

出発原料であるフェニルピペラジン誘導体 (II) は下記の文献に記載の方法に従って得られる。

- 15 i) シー. ビー. ポラード (C. B. Pollard) ら、  
 ジャーナル オブ ジ アメリカン ケミカル ソサ  
 エテイー (J. Am. Chem. Soc.), 56, 2199 (19  
 34)、
- ii) 同上著者ら、同上文献、 76, 1853 (195  
 20 4)、
- iii) 同上著者ら、ジャーナル オブ オーガニック ケ  
 ミストリー (J. Org. Chem.) 23, 1333 (1

958)。

上記記載の文献的手法に従って得られるフェニルピペ  
ラジン誘導体(Ⅱ)に対して等モル又は少過剰モル量の  
環状スルホン酸エステル(Ⅲ)を、フェニルピペラジン  
5 誘導体(Ⅱ)の低級のアルコール好ましくはメタノール、  
エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ジ低級  
アルキルケトン好ましくはアセトン、メチルエチルケト  
ン、ジエチルケトン、又はこれらの混合溶媒からなる溶  
液に0℃～室温で加えた後、室温～還流温度で数時間～  
10 数日間攪拌下反応させることによつて本発明化合物が製  
造される。このようにして得られた本発明の化合物は、  
そのままの状態で生成した沈澱を汙集するか、溶媒を減  
圧留去して反応混合物を濃縮するか、もしくは反応物が  
難溶となる溶媒を加えることにより生成した沈澱を汉集  
15 し、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソ  
プロパノール、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチ  
ルケトン、又はこれらの混合溶媒から再結晶すること  
によつて精製単離される。

製法 (2)

上記反応式中、Xはハロゲン原子を、Mはアルカリ金属又はアルカリ土類金属、好ましくはナトリウム又はカリウムを示し、R及びnは前記と同じである。

- 15 フェニルピペラジン誘導体 (II) と等モル又は少過剰モル量のスルホン酸誘導体 (IV) とを水中又は製法 (1) で例示したのと同じ溶媒と水を任意の割合で混合した溶媒中で、数時間～数日間、室温～用いた溶媒の還流温度で反応させることによつて本発明化合物が製造される。
- 20 このようにして得られた本発明の化合物は製法 (1) で述べたのと全く同様の方法で精製単離される。

本発明化合物 (I) の投与は、錠剤、丸剤、カプセル

剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤等による非経口投与のいずれの形態で行なってもよい。

之等投与形態は、夫々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。経口用固型製剤を調製する場合は、本  
5 発明有効成分に賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。注射剤を調製する場合は、本発明  
10 有効成分に pH 調整剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤を製造することができる。坐剤を調製する場合には、本発明有効成分に基剤、更に必要に応じて界面活性剤等を加えた後、常法により坐剤を製造することが  
15 できる。

錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤を製造する際に用いられる賦形剤としては、例えば乳糖、蔗糖、デンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、結晶セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、グリセリン、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム等が、結合剤としてはポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、アラ

ビアゴム、シエラック、白糖等が、滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、タルク等が、その他、着色剤、崩壊剤等は通常公知のものをを用いることができる。尚錠剤は周知の方法によりコーティングしても良い。

- 5 坐剤を製造する際の基剤としては、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、ラノリン、脂肪酸トリグリセライド、ウイテツプゾル（登録商標ダイナマイトノーベル社）等の油脂性基剤を用いることができる。

本発明の薬理組成物中での本発明化合物（I）の量は、  
10 剤型、化合物の溶解度、化学的性質、投与経路、投与計画等により変わり得るが、一般に経口剤（錠剤、カプセル剤など）の場合、10～15 w/w%、注射剤の場合、0.1～1 w/v%、坐剤の場合1～5 w/w%程度とすればよい。

- 15 本発明の一般式（I）の化合物の投与量は症状、投与対象の年齢や性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常経口投与の場合、成人に対し1日当たり1～300 mg程度を2～4回に分けて投与する。注射剤の場合、例えば静注投与では、通常成人に対し1日  
20 当たり1回2 ml（1～10 mg）を必要に応じ生理食塩液またはブドウ糖注射液で希釈し、5分以上かけて徐々に投与する。坐剤の場合、通常成人に対し1～300 mgを1

日1～2回、6～12時間の間隔をおいて直腸内に挿入して投与する。

以下、実施例及び薬理試験を挙げて、本発明を更に具体的に説明する。

#### 5 実施例 1

4-(3-スルホプロピル)-1-(p-トリル)ピペラジン、分子内塩(化合物1)

1-(p-トリル)ピペラジン 1.48 g

(8.40 mmol) をエタノール 30 ml にとかして氷  
10 冷する。攪拌しながら 1, 3-プロパンサルトン  
1.22 g (10 mmol) のアセトン (10 ml) 溶液  
をゆつくり滴下する。氷冷下で1時間、続いて室温で一  
夜攪拌反応をした後、アセトン 50 ml を加えて析出した  
結晶を濾集する。水-メタノール-アセトンから再結晶  
15 する。

収量(収率) 1.3 g (52%)。

mp 268～270℃(分解)。

TLC Rf = 0.33 (シリカゲル; クロロホルム  
/メタノール = 3/1 (V/V))。

20 IR スペクトル (KBr 錠剤)

1160 cm<sup>-1</sup> (ν<sub>SO<sub>2</sub></sub> (非対称))、

1030 cm<sup>-1</sup> (ν<sub>SO<sub>2</sub></sub> (対称))。

F A B マススペクトル ( $m/e$ )

299 ( $M+1$ )。

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{DMSO}-d_6$ ,

TMS 内部標準,  $\delta$ )

5      2.01 (五重線,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 2H,  
            $-\text{CH}_2-$ )、

2.21 (一重線, 3H,  $-\text{CH}_3$ )、

2.5~4.0 (多重線, 12H,  $-\text{CH}_2-$ )、

6.9 (二重線,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H,  $\phi-\text{H}$ )、

10      7.1 (二重線,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H,  $\phi-\text{H}$ )、

9.9 (一重線 (幅広), 1H,  $>\text{N}^+\text{H}$ )。

元素分析 ( $\text{C}_{14} \text{H}_{22} \text{N}_2 \text{S}_1 \text{O}_3$

(MW 298.40) として)

計算値 (%)

15      H : 7.43      C : 56.35      N : 9.39、

実測値 (%)

H : 7.74      C : 56.12      N : 9.27。

## 実施例 2

4-(3-スルホプロピル)-1-フェニルピペラジ  
 20      ン, 分子内塩 (化合物 2)

1-フェニルピペラジン 3.25 g (20 mmol)

と 1,3-プロパンサルトン 2.44 g (20 mmol)

を用いて、実施例 1 の場合と全く同様の反応操作をおこなった後、得られた粗結晶を水から再結晶する。

収量 (収率) 1.4 g (25%)。

mp 260℃以上で分解。

5 TLC Rf = 0.23 (シリカゲル; クロロホルム / メタノール = 3 / 1 (V / V))。

IR スペクトル (KBr 錠剤)

1155 cm<sup>-1</sup> (ν SO<sub>2</sub> (非対称))、

1030 cm<sup>-1</sup> (ν SO<sub>2</sub> (対称))。

10 FAB マススペクトル (m/e)

285 (M + 1)。

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準, δ)

2.00 (五重線, J = 6.8 Hz, 2H,

15 -CH<sub>2</sub>-) 、

2.64 (三重線, J = 6.8 Hz, 2H,

-CH<sub>2</sub>-) 、

3.0 ~ 3.5 (多重線, 10H, -CH<sub>2</sub>-) 、

6.5 ~ 7.0 (多重線, 3H, φ-H) 、

20 7.19 (多重線, 2H, φ-H) 。

元素分析 (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>S<sub>1</sub>O<sub>3</sub>

(MW 284.37) として)

計算値 (%)

H : 7.09    C : 54.91    N : 9.85 、

実測値 (%)

H : 7.38    C : 55.19    N : 10.06 。

### 5 実施例 3

4- (2-スルホエチル) - 1-フェニルピペラジン,  
分子内塩 (化合物 3)

- 1-フェニルピペラジン 3. 25 g (20 mmol)  
を水 10 ml にとかし、室温で攪拌しながら 2-ブロモエ  
10 タンスルホン酸ナトリウム 4. 3 g (20 mmol) の  
水 (10 ml) 溶液を滴下する。室温で 1 時間続いて 70  
℃ で一夜反応した後放冷し、析出した結晶を濾集する。  
水-アセトンから再結晶する。

収量 (収率)    1. 8 g (33%) 。

- 15    m p    250 °C 以上で分解。

T L C    R f = 0. 12 (シリカゲル ; クロロホルム  
／メタノール = 3 / 1 (V / V)) 。

I R スペクトル (K B r 錠剤)

1170 cm<sup>-1</sup> (ν s o<sub>2</sub> (非対称)) 、

- 20    1050 cm<sup>-1</sup> (ν s o<sub>2</sub> (対称)) 。

F A B マススペクトル (m / e)

271 (M + 1) 。

1  $^1\text{H-NMR}$  スペクトル ( $\text{DMSO}-d_6$  ,

TMS 内部標準,  $\delta$ )

2. 8 ~ 3. 5 (多重線, 12H,  $-\text{CH}_2-$ )、

6. 7 ~ 7. 0 (多重線, 3H,  $\phi-\text{H}$ )、

5 7. 26 (多重線, 2H,  $\phi-\text{H}$ )。

元素分析 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}_1\text{O}_3$

(MW 270. 35) として)

計算値 (%)

H : 6.71    C : 53.31    N : 10.36、

10 実測値 (%)

H : 7.06    C : 52.98    N : 10.20。

#### 実施例 4

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (p - アセチルフ  
エニル) ピペラジン, 分子内塩 (化合物 4)

15 1 - (p - アセチルフエニル) ピペラジン

4. 1 g (20 mmol) をアセトン 40 ml にとかして、  
室温で攪拌しながら 1, 3 - プロパンサルトン 2. 44  
g (20 mmol) のアセトン (10 ml) 溶液を滴下す  
る。室温で一夜攪拌反応した後、析出した黄色結晶をろ

20 集する。水 - アセトンから再結晶する。

収量 (収率)    1. 7 g (26%)。

mp    250℃以上で分解。

T L C   R f = 0 . 1 0 ( シリカゲル ; クロロホルム  
/ メタノール = 3 / 1 ( V / V ) ) 。

I R スペクトル ( K B r 錠剤 )

1 6 5 0  $\text{cm}^{-1}$  (  $\nu$  c = o ) 、

5        1 1 5 0  $\text{cm}^{-1}$  (  $\nu$  s o<sub>2</sub> ( 非対称 ) ) 、

1 0 3 0  $\text{cm}^{-1}$  (  $\nu$  s o<sub>2</sub> ( 対称 ) ) 。

F A B マススペクトル ( m / e )

3 2 7 ( M + 1 ) 。

1        <sup>1</sup> H - N M R スペクトル ( D M S O - d<sub>6</sub> ,

10        T M S 内部標準 ,  $\delta$  )

1 . 9 8 ( 五重線 , J = 6 . 8 H z , 2 H ,  
- C H<sub>2</sub> - ) 、

2 . 4 7 ( 一重線 , 3 H , C H<sub>3</sub> C O - ) 、

2 . 6 4 ( 三重線 , J = 6 . 8 H z , 2 H ,  
15        - C H<sub>2</sub> - ) 、

2 . 8 ~ 3 . 5 ( 多重線 , 1 0 H , - C H<sub>2</sub> - ) 、

7 . 0 4 ( 二重線 , J = 8 . 7 H z , 2 H ,  
 $\phi$  - H ) 、

7 . 8 2 ( 二重線 , J = 8 . 7 H z , 2 H ,  
20         $\phi$  - H ) 。

元素分析 ( C<sub>15</sub> H<sub>22</sub> N<sub>2</sub> S<sub>1</sub> O<sub>4</sub>

( M W 3 2 6 . 4 1 ) として)

計算値 (%)

H : 6.79    C : 55.20    N : 8.58 、

実測値 (%)

H : 7.02    C : 54.95    N : 8.66 。

## 5 実施例 5

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (p - フルオロフェニル) ピペラジン, 分子内塩 (化合物 5)

1 - (p - フルオロフェニル) ピペラジン 5.2 g  
(29 mmol) と 1, 3 - プロパンサルトン 3.5 g  
(29 mmol) を用いた他は、実施例 4 の場合と全く  
同様に反応操作する。エタノールから再結晶する。

収量 (収率)    2.5 g (29%) 。

mp    265 ~ 268 °C (分解) 。

TLC    Rf = 0.18 (シリカゲル; クロロホルム  
/ メタノール = 3 / 1 (V / V)) 。

IR スペクトル (KBr 錠剤)

1165 cm<sup>-1</sup> (ν SO<sub>2</sub> (非対称)) 、

1025 cm<sup>-1</sup> (ν SO<sub>2</sub> (対称)) 。

FAB マススペクトル (m/e)

303 (M + 1) 。

<sup>1</sup>H - NMR スペクトル (DMSO - d<sub>6</sub> ,

TMS 内部標準, δ)

2. 04 (五重線,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ ,  
 $-\text{CH}_2-$  )、

2. 69 (三重線,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ ,  
 $-\text{CH}_2-$  )、

5     2. 8 ~ 4. 0 (多重線,  $10 \text{ H}$ ,  $-\text{CH}_2-$  )、  
 7. 06 (多重線,  $4 \text{ H}$ ,  $\phi-\text{H}$  )、  
 9. 9 (一重線 (幅広),  $1 \text{ H}$ ,  $>\text{N}^{\oplus} \text{H}$  )。

元素分析 ( $\text{C}_{13} \text{H}_{19} \text{N}_2 \text{S}_1 \text{O}_3 \text{F}_1$   
 (MW 302. 37) として)

10     計算値 (%)

H : 6.33     C : 51.64     N : 9.26、

実測値 (%)

H : 6.58     C : 51.77     N : 9.25。

### 実施例 6

15     4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (o - メトキシフ  
 エニル) ピペラジン, 分子内塩 (化合物 6)

1 - (o - メトキシフェニル) ピペラジン 5. 0 g  
 (26 mmol) と 1, 3 - プロパンサルトン 3. 2 g  
 (26 mmol) を用いた他は、実施例 4 の場合と全く

20     同様に反応操作する。メタノールから再結晶する。

収量 (収率)     6. 5 g (80%)。

mp     271 ~ 273°C (分解)。

T L C    R f = 0 . 3 8 ( シリカゲル ; クロロホルム  
          / メタノール = 3 / 1 ( V / V ) ) 。

I R スペクトル ( K B r 錠剤 )

          1 1 6 0  $\text{cm}^{-1}$  (  $\nu$  s o <sub>2</sub> ( 非対称 ) ) 、  
5       1 0 3 5  $\text{cm}^{-1}$  (  $\nu$  s o <sub>2</sub> ( 対称 ) ) 。

F A B マススペクトル ( m / e )

          3 1 5 ( M + 1 ) 。

<sup>1</sup> H - N M R スペクトル ( D M S O - d <sub>6</sub> ,  
          T M S 内部標準 ,  $\delta$  )

10       2 . 0 4 ( 五重線 , J = 6 . 8 H z , 2 H ,  
          - C H <sub>2</sub> - ) 、

          2 . 6 8 ( 三重線 , J = 6 . 8 H z , 2 H ,  
          - C H <sub>2</sub> - ) 、

          2 . 5 ~ 4 . 0 ( 多重線 , 1 0 H , - C H <sub>2</sub> - ) 、

15       3 . 7 9 ( 一重線 , 3 H , - O C H <sub>3</sub> ) 、

          6 . 7 ~ 7 . 3 ( 多重線 , 4 H ,  $\phi$  - H ) 、

          9 . 8 6 ( 一重線 ( 幅広 ) , 1 H ,  $>N^{\oplus}H$  ) 。

元素分析 ( C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> S <sub>1</sub> O <sub>4</sub>

          ( M W 3 1 4 . 4 0 ) とし

20       計算値 ( % )

          H : 7 . 0 5   C : 5 3 . 4 8   N : 8 . 9 1 、

          実測値 ( % )

H : 7.34    C : 53.22    N : 8.83 。

### 実施例 7

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (オートリフルオ  
ロメチルフェニル) ピペラジン, 分子内塩 (化合物 7)

- 5    1 - (オートリフルオロメチルフェニル) ピペラジン  
5.0 g (22 mmol) と 1, 3 - プロパンサルトン  
2.7 g (22 mmol) を用いた他は、実施例 4 の場  
合と全く同様に反応操作する。メタノール - 水から再結  
晶する。

- 10    収量 (収率)    5.3 g (69%) 。

mp    292 ~ 294 °C (分解) 。

TLC    Rf = 0.15 (シリカゲル; クロロホルム  
/ メタノール = 3 / 1 (V / V)) 。

IR スペクトル (KBr 錠剤)

- 15    1145 cm<sup>-1</sup> (νs o<sub>2</sub> (非対称))、

1030 cm<sup>-1</sup> (νs o<sub>2</sub> (対称)) 。

FAB マススペクトル (m/e)

353 (M + 1) 。

<sup>1</sup>H - NMR スペクトル (DMSO - d<sub>6</sub> ,

- 20    TMS 内部標準, δ)

2.03 (五重線, J = 6.8 Hz, 2H,

-CH<sub>2</sub>-) 、

2. 68 (三重線,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ,  $2\text{H}$ ,

$-\text{CH}_2-$  )、

2. 7 ~ 4. 2 (多重線,  $10\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2-$  )、

7. 1 ~ 7. 6 (多重線,  $4\text{H}$ ,  $\phi-\text{H}$  )。

5

元素分析 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{S}_1\text{O}_3\text{F}_3$

(MW 352. 37) として)

計算値 (%)

H : 5.43    C : 47.72    N : 7.95 、

実測値 (%)

10

H : 5.62    C : 47.53    N : 7.97 。

#### 実施例 8

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (m - クロロフェ  
ニル) ピペラジン, 分子内塩 (化合物 8)

15

1 - (m - クロロフェニル) ピペラジン 4. 22 g  
(21. 5 mmol) と 1, 3 - プロパンサルトン  
2. 62 g (21. 5 mmol) を用いた他は、実施例  
4 の場合と全く同様に反応操作する。水 - アセトンから  
再結晶する。

収量 (収率)    4. 4 g (64%) 。

20

m p    245 °C 以上で分解。

T L C     $R_f = 0. 17$  (シリカゲル ; クロロホルム  
/ メタノール = 3 / 1 (V / V) ) 。

I R スペクトル (K B r 錠剤)

1 1 5 0  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  s o<sub>2</sub> (非対称))、

1 0 3 5  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  s o<sub>2</sub> (対称))。

F A B マススペクトル ( $m/e$ )

5        3 1 9 ( $M+1$ )。

<sup>1</sup> H-NMR スペクトル (D M S O - d<sub>6</sub> ,

T M S 内部標準,  $\delta$ )

2. 0 3 (五重線,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 2 H,

- C H<sub>2</sub> -)、

10       2. 6 7 (三重線,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 2 H,

- C H<sub>2</sub> -)、

2. 5 ~ 4. 0 (多重線, 10 H, - C H<sub>2</sub> -)、

6. 8 ~ 7. 3 (多重線, 4 H,  $\phi$ -H)、

9. 8 6 (一重線 (幅広), 1 H,  $>N^{\oplus}H$ )。

15       元素分析 (C<sub>13</sub> H<sub>19</sub> N<sub>2</sub> S<sub>1</sub> O<sub>3</sub> C l<sub>1</sub>

(MW 318.82) として)

計算値 (%)

H : 6.01    C : 48.98    N : 8.79、

実測値 (%)

20       H : 6.15    C : 49.30    N : 8.66。

### 実施例 9

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (p - メトキシフ

エニル) ピペラジン, 分子内塩 (化合物 9)

- 1 - (p - メトキシフェニル) ピペラジン 4. 2 g  
(22 mmol) と 1, 3 - プロパンサルトン 3. 2 g  
(26 mmol) を用いた他は、実施例 4 の場合と全く  
5 同様に反応操作する。水 - アセトンから再結晶する。

収量 (収率) 4. 2 g (61%)。

mp 285 ~ 287 °C (分解)。

TLC Rf = 0. 43 (シリカゲル; クロロホルム  
/ メタノール / 水 = 65 / 25 / 4 (V / V / V))。

- 10 IR スペクトル (KBr 錠剤)

1160 cm<sup>-1</sup> (νs o<sub>2</sub> (非対称))、

1030 cm<sup>-1</sup> (νs o<sub>2</sub> (対称))。

FAB マススペクトル (m / e)

315 (M + 1)。

- 15 <sup>1</sup>H - NMR スペクトル (DMSO - d<sub>6</sub>,  
TMS 内部標準, δ)

2. 05 (五重線, J = 6. 8 Hz, 2H,  
- CH<sub>2</sub> -) 、

2. 68 (三重線, J = 6. 8 Hz, 2H,

- 20 - CH<sub>2</sub> -) 、

2. 8 ~ 3. 6 (多重線, 10H, - CH<sub>2</sub> -) 、

3. 7 (一重線, 3H, - CH<sub>3</sub>) 、

6. 84 (二重線, 8. 9 Hz, 2 H,  $\phi$ -H)、

6. 97 (二重線, 8. 9 Hz, 2 H,  $\phi$ -H)、

9. 9 (一重線 (幅広), 1 H,  $>N^{\oplus}H$ )。

元素分析 ( $C_{14}H_{22}N_2S_1O_4$

5 (MW 314. 40) として)

計算値 (%)

H : 7.05 C : 53.48 N : 8.91、

実測値 (%)

H : 7.32 C : 53.36 N : 8.87。

#### 10 実施例 10

4-(3-スルホプロピル)-1-(3, 4-ジメトキシフェニル)ピペラジン, 分子内塩 (化合物 10)

1-(3, 4-ジメトキシフェニル)ピペラジン

6. 4 g (29 mmol) と 1, 3-プロパンサルトン

15 4. 3 g (35 mmol) を用いた他は、実施例 4 の場合と全く同様に反応操作する。水-アセトンから再結晶する。

収量 (収率) 9. 2 g (92%)。

mp 275~276℃。

20 TLC Rf = 0. 46 (シリカゲル; クロロホルム / メタノール / 水 = 65 / 25 / 4 (V / V / V))。

IR スペクトル (KBr 錠剤)

1160  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  s o<sub>2</sub> (非対称))、

1030  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  s o<sub>2</sub> (対称))。

FABマスマスペクトル ( $m/e$ )

345 ( $M+1$ )。

5 <sup>1</sup>H-NMRスペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>,  
TMS内部標準,  $\delta$ )

2.05 (五重線,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 2H,  
-CH<sub>2</sub>-)、

2.70 (三重線,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 2H,  
10 -CH<sub>2</sub>-)、

2.8~3.6 (多重線, 10H, -CH<sub>2</sub>-)、

3.68 (一重線, 3H, -CH<sub>3</sub>)、

3.75 (一重線, 3H, -CH<sub>3</sub>)、

6.4~6.9 (多重線, 3H,  $\phi$ -H)、

15 9.9 (一重線 (幅広), 1H,  $>\text{N}^{\oplus}\text{H}$ )。

元素分析 (C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>S<sub>1</sub>O<sub>5</sub>

(MW 344.43) として)

計算値 (%)

H : 7.02    C : 52.31    N : 8.13、

20 実測値 (%)

H : 7.22    C : 52.16    N : 8.11。

実施例 11

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (p - tert - ブチルフェニル) ピペラジン, 分子内塩 (化合物 11)

1 - (p - tert - ブチルフェニル) ピペラジン 2. 2 g (10 mmol) と 1, 3 - プロパンサルトン 1. 8 g (15 mmol) を用いた他は、実施例 4 の場合と全く同様に反応操作する。水 - メタノール - アセトンから再結晶する。

収量 (収率) 2. 2 g (65%)。

mp 285℃以上で分解。

10 TLC Rf = 0. 5 (シリカゲル; クロロホルム / メタノール = 2 / 1 (V / V))。

IR スペクトル (KBr 錠剤)

1160 cm<sup>-1</sup> (νs o<sub>2</sub> (非対称))、

1035 cm<sup>-1</sup> (νs o<sub>2</sub> (対称))。

15 FAB マススペクトル (m / e)

341 (M + 1)。

<sup>1</sup>H - NMR スペクトル (DMSO - d<sub>6</sub>,

TMS 内部標準, δ)

1. 24 (一重線, 9H, -CH<sub>3</sub>)、

20 2. 0 (五重線, J = 6. 8 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-)、

2. 66 (三重線, J = 6. 8 Hz, 2H,

-CH<sub>2</sub>-)、

2. 5~4. 0 (多重線, 10H, -CH<sub>2</sub>-)、

6. 9 (二重線, 8. 9 Hz, 2H,  $\phi$ -H)、

7. 3 (二重線, 8. 9 Hz, 2H,  $\phi$ -H)、

5 9. 9 (一重線 (幅広), 1H,  $>N^{\oplus}H$ )。

元素分析 (C<sub>17</sub> H<sub>28</sub> N<sub>2</sub> S<sub>1</sub> O<sub>3</sub>)

(MW 340. 48) として)

計算値 (%)

H : 8.29 C : 59.97 N : 8.23 、

10 実測値 (%)

H : 8.53 C : 59.87 N : 8.14 。

### 実施例 1 2

4-(3-スルホプロピル)-1-(オトリル)ピペラジン, 分子内塩 (化合物 1 2)

15 1-(オトリル)ピペラジン 4. 1 g (23 mmol) と 1, 3-プロパンサルトン 3. 4 g (28 mmol) を用いた他は、実施例 4 の場合と全く同様に反応操作する。水から再結晶する。

収量 (収率) 4. 4 g (63%)。

20 mp 289~291℃ (分解)。

TLC R<sub>f</sub> = 0. 57 (シリカゲル; クロロホルム / メタノール / 水 = 65 / 25 / 4 (V / V / V))。

I R スペクトル (K B r 錠剤)

1 1 5 0  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  s o<sub>2</sub> (非対称))、

1 0 3 0  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$  s o<sub>2</sub> (対称))。

F A B マススペクトル ( $m/e$ )

5        2 9 9 ( $M+1$ )。

<sup>1</sup> H - N M R スペクトル (D M S O - d<sub>6</sub> ,

T M S 内部標準,  $\delta$ )

2 . 0 5 (五重線,  $J = 6 . 8 \text{ Hz}$ , 2 H,

- C H<sub>2</sub> -) 、

10        2 . 2 6 (一重線, 3 H, - C H<sub>3</sub>) 、

2 . 7 0 (三重線,  $J = 6 . 8 \text{ Hz}$ , 2 H,

- C H<sub>2</sub> -) 、

2 . 9 ~ 3 . 7 (多重線, 1 0 H, - C H<sub>2</sub> -) 、

6 . 9 4 ~ 7 . 2 3 (多重線, 5 H,  $\phi$  - H) 、

15        1 0 . 0 (一重線 (幅広) , 1 H,  $>N^{\oplus}H$ ) 。

元素分析 (C<sub>14</sub> H<sub>22</sub> N<sub>2</sub> S<sub>1</sub> O<sub>3</sub>

(MW 298.40) として)

計算値 (%)

H : 7.43    C : 56.35    N : 9.39 、

20        実測値 (%)

H : 7.66    C : 56.21    N : 9.29 。

実施例 13

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (o - クロロフェニル) ピペラジン, 分子内塩 (化合物 13)

1 - (o - クロロフェニル) ピペラジン 4. 2 g  
(21. 4 mmol) と 1, 3 - プロパンサルトン  
5 3. 2 g (26. 2 mmol) を用いた他は、実施例 4  
の場合と全く同様に反応操作する。水から再結晶する。

収量 (収率) 4. 4 g (64%)。

mp 290℃以上で分解。

TLC Rf = 0. 55 (シリカゲル; クロロホルム  
10 / メタノール / 水 = 65 / 25 / 4 (V / V / V))。

IR スペクトル (KBr 錠剤)

1155 cm<sup>-1</sup> (ν SO<sub>2</sub> (非対称))、

1030 cm<sup>-1</sup> (ν SO<sub>2</sub> (対称))。

FAB マススペクトル (m/e)

15 319 (M + 1)。

<sup>1</sup>H - NMR スペクトル (DMSO - d<sub>6</sub>, TMS 内部標準, δ)

2. 04 (五重線, J = 6. 8 Hz, 2H,

- CH<sub>2</sub> -) 、

20 2. 70 (三重線, J = 6. 8 Hz, 2H,

- CH<sub>2</sub> -) 、

2. 8 ~ 3. 8 (多重線 (幅広), 10H,

-CH<sub>2</sub>-)、

7.04~7.51 (多重線, 4H,  $\phi$ -H)、

10.05 (一重線 (幅広), 1H,  $>N^{\oplus}H$ )。

元素分析 (C<sub>13</sub> H<sub>19</sub> N<sub>2</sub> S<sub>1</sub> O<sub>3</sub> Cl<sub>1</sub>)

5 (MW 318.82) として)

計算値 (%)

H : 6.01    C : 48.98    N : 8.79、

実測値 (%)

H : 6.30    C : 48.83    N : 8.77。

## 10 薬理試験

本発明の化合物 (I) についての薬理試験を以下に示す。

### A. 赤血球変形能亢進作用：

#### 実験1 フィルター汙過法

15 赤血球浮遊液は、日本白色種家兎のヘパリン加静脈血を遠心分離 (1100 rpm × 7分, 4℃) 後、沈澱を4℃のリン酸緩衝生理食塩液 (140.5 mM NaCl, 8 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 2 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH 7.4)) で洗浄し、遠心分離 (2800 rpm × 10分, 4℃) する操作を数回繰り返した後5%-H  
20 ct (ヘマトクリット) になるように、4℃のリン酸緩衝生理食塩液に分散したものをを用いた。

次にNaClを加えて高浸透圧（400mosm/kg）とした後、薬剤の添加（2μg/ml）有無の条件下で赤血球浮遊液0.5mlがフィルターを37℃の温度において自然流下濾過法で通り抜ける時間（FR）を測定した。

- 5 フィルターは、野村マイクロ・サイエンス社製の赤血球変形能測定用のもの（5μm孔径，13mmφ）を用いた。変形能の改善指標として次式から求めた変化率（%）を用いた。

$$10 \quad \text{変化率(\%)} = \frac{\text{FR(薬剤)} - \text{FR(コントロール)}}{\text{FR(コントロール)} - \text{FR(ブランク)}}$$

（式中、FR（薬剤）は、薬剤添加時のFR値を、FR（コントロール）は、薬剤無添加時のFR値を、FR（ブランク）は、リン酸緩衝生理食塩液のFR値を示す）

- 15 この結果、ペントキシフィリン（トレンタール®，日本ヘキスト製）の変化率が-11.9%であつたのに対し、本発明の4-（3-スルホプロピル）-1-（p-トリル）ピペラジン，分子内塩（化合物1）では-24%となつた。従つて、本発明化合物は、赤血球の変形能を著しく改善することが判る。
- 20

## 実験2 粘度測定法

東京計器製ELD型回転粘度計（0.8°コーン）を

用いて、37℃において、ずり速度150、75、  
37.5、18.75 sec<sup>-1</sup>で血液粘度を測定した。

血液は日本白色種家兎のヘパリン加静脈血を、4℃で  
24時間保存した後、薬剤添加(20 μg/ml)有無の  
5 条件下で調べた。

その結果、本発明の化合物1は対照薬のジラゼツプ  
(コメリアン®，興和(株)製)及びペントキシフィリン  
(トレンタール®，日本ヘキスト(株)製)に比べて、より  
強い粘度低下作用を示した。第1表にその結果を示す。

第 1 表

| 薬 剤<br>(20 μg/ml) | 保 存 血 の 粘 度 (c p)    |                     |                       |                        |
|-------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|
|                   | 150sec <sup>-1</sup> | 75sec <sup>-1</sup> | 37.5sec <sup>-1</sup> | 18.75sec <sup>-1</sup> |
| 化 合 物 1           | 3.55                 | 4.26                | 5.34                  | 6.72                   |
| ジ ラ ゼ ツ プ         | 4.02                 | 5.46                | 7.20                  | 8.88                   |
| ペントキシフィリン         | 4.15                 | 5.64                | 8.70                  | 13.4                   |
| ブ ラ ン ク           | 4.26                 | 5.94                | 9.00                  | 16.8                   |

### 実験3 形態学的観察

実験1でおこなったのと、全く同様の方法で日本白色  
種家兎の赤血球浮遊液(46% - Hct (ヘマトクリッ  
ト)、リン酸緩衝生理食塩液溶媒)を調製し、薬剤添加  
(20 μg/ml)の後、高浸透圧(400 mOsm/kg)

のリン酸緩衝生理食塩液で25倍希釈し、光学顕微鏡で観察した。

その結果、本発明の化合物である化合物1又は4-(3-スルホプロピル)-1-(p-フルオロフェニル)ピペラジン、分子内塩(化合物5)又は4-(3-スルホプロピル)-1-(o-メトキシフェニル)ピペラジン、分子内塩(化合物6)を添加したものでは、それぞれ高浸透圧化により異形化した赤血球を正常化する作用を示し、その程度は対照薬のペントキシフィリン(トレンタール®、日本ヘキスト㈱製)よりも著しく強く、ジラゼツブ(コメリアン®、興和㈱製)と同等もしくはそれ以上であつた。

赤血球変形能亢進作用を示す代表的薬剤として、ペントキシフィリン、トラピジル及びジラゼツブが挙げられるが、本発明の化合物の赤血球変形能の亢進作用の程度は、トラピジルの10倍、ペントキシフィリンの100倍と言われるジラゼツブ(山本進他、薬理と治療、11(10)、4273(1983))よりもさらに強いものであることが以上の試験から証明できた。

#### 20 B. 血小板凝集阻止作用:

使用した多血小板血漿(PRP)及び乏血小板血漿(PPP)は、日本白色種家兎のクエン酸加動脈血より

調製した。血小板凝集能の測定は、文献〔ジー、ブイ、  
アール、ボーン (G. V. R. Born), ネイチャー  
(Nature), 194, 927 (1962)〕に記載の方法でおこない、コラーゲン (最終濃度  $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ )  
5 及び ADP (アデノシン二リン酸、最終濃度  $10 \mu\text{M}$ ) に  
よつて各々誘起される血小板凝集能に対する、化合物の  
血小板凝集阻止作用をアグリゴメーターで測定した。

この結果、本発明の化合物 1, 5 及び 6 は、 $100 \mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度で、ジラゼツプ (コメリアン®、興和製)  
10 の 1. 1 ~ 2. 3 倍 (コラーゲン誘起) 及び 1. 7 ~  
3. 9 倍 (ADP 誘起) の凝集阻止作用を示した。

#### C. 阻血時血液粘度に及ぼす作用

体重  $300 \sim 370 \text{ g}$  のウイスターラットを、ペント  
バルビツール麻酔下に、総頸動脈及び静脈を露出した。  
15 一側の静脈よりヘパリン加血液 (1) として採血し、次  
いで両側の動脈を結紮し、結紮 60 分後に反対側の静脈  
を結紮し、その先端より頭部からの帰還静脈血を同様に  
ヘパリン加血液 (2) として採取した。

ヘパリン加血液 (2) の粘度の増加率 (%) をヘパリ  
20 ン加血液 (1) の粘度を基準として求めた。尚、血液粘  
度の測定は、採取直後に、前記 A. 赤血球変形能亢進作  
用の項の実験 2 で用いたのと同じの回転粘度計を用いて

行なった。また、被験薬は、生理食塩水に溶解し、前記静脈結紮の15分前に尾静脈内に投与した。

ずり速度37.5、75及び150 sec<sup>-1</sup>での結果を第2表に示す。

- 5 生理食塩水のみしか投与しなかった対照群では、  
18.75、37.5、75、150及び375 sec<sup>-1</sup>  
の全てのずり速度において著しい粘度上昇が認められた。  
これに対し、第2表から明らかなように、本発明の化合物、例えば4-(3-スルホプロピル)-1-(p-  
10 tert-ブチルフェニル)ピペラジン、分子内塩(化合物  
11)は、上記血液粘度上昇に対し有意な抑制効果を示し、公知の微小循環改善剤であるペントキシフィリン及びトラピジルよりも強い抑制効果が確認された

- 一方、血管拡張剤であるジルチアゼムは、この実験系  
15 では、血管拡張作用を発揮する投与量(0.5 mg/kg)  
においては、有効ではなかった。

第 2 表

| 被験薬 (投与量)               | 血液粘度増加率 (%)               |                |                |
|-------------------------|---------------------------|----------------|----------------|
|                         | ずり速度 (sec <sup>-1</sup> ) |                |                |
|                         | 37.5                      | 75             | 150            |
| 対 照<br>(-)              | 29.6±1.8                  | 22.3±0.9       | 15.4±0.5       |
| 化合物 11<br>(1 mg/kg)     | ※※#<br>15.8±3.2           | ※<br>13.0±2.9  | ※※<br>6.8±2.3  |
| 化合物 11<br>(10 mg/kg)    | ※※#<br>17.8±1.7           | ※※<br>14.5±1.5 | ※※<br>10.9±1.2 |
| ペントキシフィリン<br>(10 mg/kg) | 27.8±2.7                  | 20.5±2.1       | 13.5±1.8       |
| トラピジル<br>(10 mg/kg)     | 26.0±1.7                  | 20.7±0.3       | 14.1±1.7       |
| ジルチアゼム<br>(0.5 mg/kg)   | 27.5±0.6                  | 22.6±1.0       | 14.9±2.3       |

(註) Means±S. D.

※ P&lt;0.05 (対照に対して)

※※ P&lt;0.01 (対照に対して)

※※# P&lt;0.05 (ペントキシフィリンに対して)

D. 麻酔ラットでの血圧に対する作用：

ペントバルビツール麻酔下ラットの頸動脈にカニユ

ーレを挿入して、血圧トランスジューサーに接続して血圧を測定した。

ジルチアゼム 0.5 mg/kg を投与した場合、投与直後より血圧効果が認められ、約 20 分後で回復した。ペン  
5 トキシフィリンを 1 mg/kg 又は 10 mg/kg を投与した場合、投与直後に一過性の用量依存性の血圧効果が見られた。

これに対し、本発明の化合物、例えば、化合物 11 を  
1 mg/kg 又は 10 mg/kg 投与した場合、血圧に殆んど影  
100 響を与えず、血液流体成分に対する選択的効果が認められた。

以下の製剤例は、本発明によつて提供される化合物の薬剤調製物及びその製造方法を説明するものである。

#### 製剤例 1 (錠剤の製造)

|     |             |             |
|-----|-------------|-------------|
| 155 | 化合物 11      | 50 g        |
|     | ラクトース       | 200 g       |
|     | トウモロコシ澱粉    | 80 g        |
|     | 加水分解した澱粉    | 20 g        |
|     | ステアリン酸カルシウム | <u>10 g</u> |
| 20  |             | 360 g       |

化合物 11、ラクトース、トウモロコシ澱粉及び加水分解した澱粉を混ぜ、水を加えて造粒することにより、

活性ペーストとした。45℃で一夜乾燥の後、ふるいにかけた。これにステアリン酸カルシウムを加え、圧縮することにより、重量360mg、直径10mmの錠剤とした。

#### 5 製剤例 2 (錠剤の製造)

|    |                 |              |
|----|-----------------|--------------|
|    | 化合物 11          | 25.0 g       |
|    | ラクトース           | 115.0 g      |
|    | トウモロコシ澱粉        | 50.0 g       |
|    | ゼラチン化したトウモロコシ澱粉 | 8.0 g        |
| 10 | ステアリン酸カルシウム     | <u>2.0 g</u> |
|    |                 | 200.0 g      |

化合物 11、ラクトース、トウモロコシ澱粉及びゼラチン化したトウモロコシ澱粉を混ぜ、粉碎の後、水を加えてペースト化した。45℃で一夜乾燥の後、ステアリン酸カルシウムと混合し、圧縮により重量200mg、直径8mmの錠剤に成形した。

#### 製剤例 3 (カプセル剤の製造)

|    |          |              |
|----|----------|--------------|
|    | 化合物 11   | 25.0 g       |
|    | ラクトース    | 150.0 g      |
| 20 | トウモロコシ澱粉 | 40.0 g       |
|    | タルク      | <u>5.0 g</u> |
|    |          | 220.0 g      |

化合物 1 1、ラクトース及びトウモロコシ澱粉を混合し、粉碎した。タルクと混ぜ合わした後、硬質ゼラチンカプセルに充填した。

#### 製剤例 4 (注射剤の製造)

- 5 化合物 1 1 (50 g)、グルコース 400 g を順次、室温で攪拌しながら注射用蒸留水 8000 ml に加えて溶解した。注射用蒸留水を追加して総量 10000 ml とした。無菌濾過して 2 ml の無色アンプルに充填し、窒素ガスを通気後封入した。

#### 10 製剤例 5 (坐剤の製造)

化合物 1 1 50 mg

ウイテプゾール S 5 5 (商標名、 2 g

ラウリン酸からステアリン酸までの飽和脂肪酸のモノ・ジ・ト

- 15 リグリセライド混合物、ダイナマイトノーベル社製)

- ウイテプゾール S 5 5 を 120℃ で 30 分加熱後、室温で 50℃ 以下に冷却する。攪拌しながら化合物 1 1 を加えて十分混和の後、約 38℃ で坐剤型に注入した。放  
20 冷し固化した後冷却して調製した。

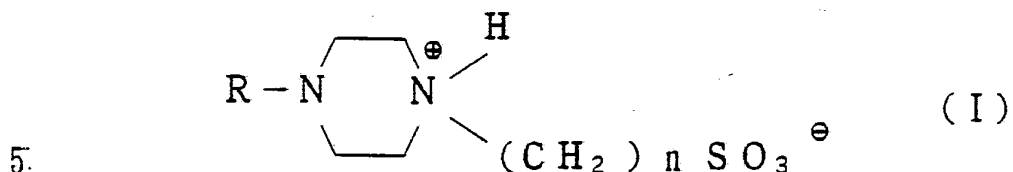
#### 製剤例 6 ~ 20

製剤例 1 ~ 5 において、化合物 1 1 の代わりに化合物

1, 2 及び 6 を用いた場合も全く同一組成で各々の剤型調製をすることができた。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式



(式中、Rは置換基として低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル及びハロゲン原子から選ばれる基を有することのあるフェニル基を示す。nは、2又は3を示す。)

10. で表わされるタウリン型化合物。

2. Rが、置換基としてC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、ハロゲン置換C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルカノイル及びハロゲン原子から選ばれた基を1個又は2個有することのあるフェニル基である

15. である請求の範囲第1項に記載の化合物。

3. Rが、置換基としてC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルコキシ、塩素原子及びフッ素原子から選ばれた基の1個又は2個を有することのあるフェニル基であり、nが3である請求の範囲第1項に記載の化合物。

20.

4. 4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - フェニルピペラジン、分子内塩、

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (p - トリル)  
ピペラジン、分子内塩、

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (p - イソブチルフェニル) ピペラジン、分子内塩、

5      4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (p - tert - ブチルフェニル) ピペラジン、分子内塩、

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (o - メトキシフェニル) ピペラジン、分子内塩、

10      4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (m, p - ジメトキシフェニル) ピペラジン、分子内塩、

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (p - ブルオロフェニル) ピペラジン、分子内塩、

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (m - クロロフェニル) ピペラジン、分子内塩及び

15      4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (o - クロロフェニル) ピペラジン、分子内塩、

から選ばれた化合物である請求の範囲第1項に記載の化合物。

5. 4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (p - トリル)  
20      ピペラジン、分子内塩、

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - フェニルピペラジン、分子内塩、

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (o - メトキシ  
フェニル) ピペラジン、分子内塩、

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (m, p - ジメ  
トキシフェニル) ピペラジン、分子内塩及び

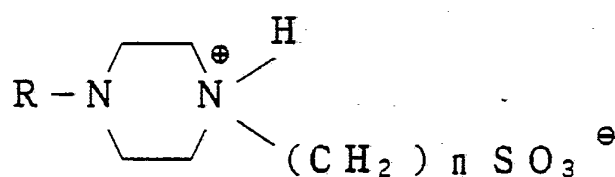
5      4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (p - tert - ブ  
チルフェニル) ピペラジン、分子内塩、

から選ばれた化合物である請求の範囲第1項に記載の  
化合物。

6. 4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (o - メトキシ  
10      フェニル) ピペラジン、分子内塩又は4 - (3 - スル  
ホプロピル) - 1 - (p - tert - ブチルフェニル) ピ  
ペラジン、分子内塩である請求の範囲第1項に記載の  
化合物。

# 7. 一般式

15



20

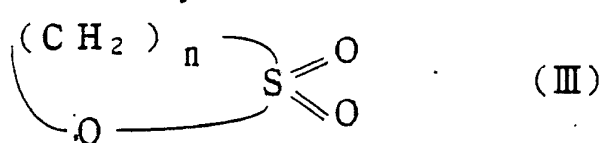
(式中、Rは置換基として低級アルキル、ハロゲン  
置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイ  
ル及びハロゲン原子から選ばれる基を有することのあ  
るフェニル基を示す。nは、2又は3を示す。)

で表わされるタウリン型化合物の製造法であつて、一般式



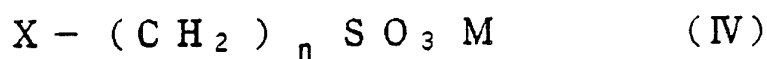
(式中、R は上記に同じである。)

で表わされるフェニルピペラジン誘導体と、一般式



(式中、n は上記に同じである。)

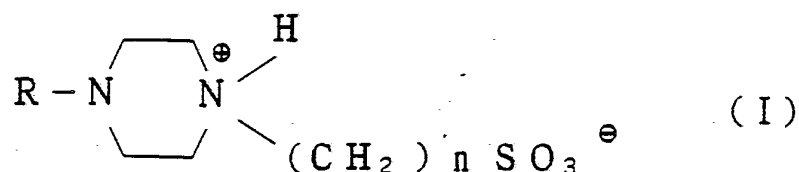
で表わされる環状スルホン酸エステル又は一般式



(式中、X はハロゲン原子を、M はアルカリ金属又はアルカリ土類金属を示し、n は上記に同じである。)

で表わされるスルホン酸誘導体とを反応させることを特徴とする製造法。

## 8. 一般式



- 5           (式中、Rは置換基として低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル及びハロゲン原子から選ばれる基を有することのあるフェニル基を示す。nは、2又は3を示す。)
- 10           で表わされるタウリン型化合物の有効量と薬理担体とを含有する微小循環改善剤。
9. Rが、置換基としてC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、ハロゲン置換C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルカノイル及びハロゲン原子から選ばれた基を1個又は2個有することのあるフェニル基である請求の範囲第8項に記載の微小循環改善剤。
- 15           10. Rが、置換基としてC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルコキシ、塩素原子及びフッ素原子から選ばれた基を1個又は2個有することのあるフェニル基であり、nが3である請求の範囲第8項に記載の微小循環改善剤。
- 20           11. タウリン型化合物が、4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - フェニルピペラジン、分子内塩、

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (p - トリル)  
ピペラジン、分子内塩、

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (p - イソブチルフェニル) ピペラジン、分子内塩、

5      4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (p - tert - ブチルフェニル) ピペラジン、分子内塩、

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (o - メトキシフェニル) ピペラジン、分子内塩、

10      4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (m, p - ジメトキシフェニル) ピペラジン、分子内塩、

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (p - フルオロフェニル) ピペラジン、分子内塩、

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (m - クロロフェニル) ピペラジン、分子内塩及び

15      4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (o - クロロフェニル) ピペラジン、分子内塩、

から選ばれた化合物である請求の範囲第8項に記載の微小循環改善剤。

12. タウリン型化合物が、4 - (3 - スルホプロピル)  
20      - 1 - (p - トリル) ピペラジン、分子内塩、

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - フェニルピペラジン、分子内塩、

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (o - メトキシ  
フェニル) ピペラジン、分子内塩、

4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (m, p - ジメ  
トキシフェニル) ピペラジン、分子内塩及び

5     4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (p - tert - ブ  
チルフェニル) ピペラジン、分子内塩、

から選ばれた化合物である請求の範囲第8項に記載の  
微小循環改善剤。

13. タウリン型化合物が、4 - (3 - スルホプロピル)  
10     - 1 - (o - メトキシフェニル) ピペラジン、分子内  
塩又は4 - (3 - スルホプロピル) - 1 - (p - tert  
- ブチルフェニル) ピペラジン、分子内塩である請求  
の範囲第8項に記載の微小循環改善剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP87/00611

| <b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>3</sup><br>According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC<br><div style="text-align: center; padding: 10px;">           Int.Cl<sup>4</sup> C07D295/08, C07D295/10, C07D295/04,<br/>           A61K31/495         </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                     |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>II. FIELDS SEARCHED</b><br><div style="text-align: center; padding: 5px;">Minimum Documentation Searched <sup>4</sup></div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">Classification System</th> <th style="width: 80%;">Classification Symbols</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 10px;">IPC</td> <td style="padding: 10px;">C07D295/04, C07D295/08, C07D295/10,<br/>A61K31/495, A61K31/395, C07D295/00</td> </tr> </tbody> </table> <div style="text-align: center; padding: 5px;">Documentation Searched other than Minimum Documentation<br/>to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>5</sup></div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                     | Classification System                                                                                                                                          | Classification Symbols                                                                                                                                | IPC                                                                                                                            | C07D295/04, C07D295/08, C07D295/10,<br>A61K31/495, A61K31/395, C07D295/00 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
| Classification System                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Classification Symbols                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                     |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
| IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | C07D295/04, C07D295/08, C07D295/10,<br>A61K31/495, A61K31/395, C07D295/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                     |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
| <b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>14</sup> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category <sup>6</sup></th> <th style="width: 60%;">Citation of Document, <sup>15</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup></th> <th style="width: 30%;">Relevant to Claim No. <sup>18</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 10px;">A</td> <td style="padding: 10px;">           JP, A, 58-72575 (Beringer Mannheim G.m.b.H.)<br/>           30 April 1983 (30. 04. 83)<br/>           Page 1, left column, 13th line from the<br/>           bottom to page 4, left column, line 1, page<br/>           26, left column, 6th line from the bottom<br/>           to page 26, right column, 14th line from<br/>           the bottom, page 28, left column, 14th line<br/>           from the bottom to page 28, left column,<br/>           11th line from the bottom<br/>           &amp; EP, A, 76996 &amp; DE, A, 3139970<br/>           &amp; US, A, 4616086 &amp; AU, A, 8288898<br/>           &amp; FI, A, 8203409 &amp; DK, A, 8204434<br/>           &amp; ES, A, 8306735 &amp; ZA, A, 8207284<br/>           &amp; HU, A, T27707 &amp; PT, A, 75649<br/>           &amp; DD, A, 204093         </td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 10px;">1-7</td> </tr> </tbody> </table> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                     | Category <sup>6</sup>                                                                                                                                          | Citation of Document, <sup>15</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup>                                        | Relevant to Claim No. <sup>18</sup>                                                                                            | A                                                                         | JP, A, 58-72575 (Beringer Mannheim G.m.b.H.)<br>30 April 1983 (30. 04. 83)<br>Page 1, left column, 13th line from the<br>bottom to page 4, left column, line 1, page<br>26, left column, 6th line from the bottom<br>to page 26, right column, 14th line from<br>the bottom, page 28, left column, 14th line<br>from the bottom to page 28, left column,<br>11th line from the bottom<br>& EP, A, 76996 & DE, A, 3139970<br>& US, A, 4616086 & AU, A, 8288898<br>& FI, A, 8203409 & DK, A, 8204434<br>& ES, A, 8306735 & ZA, A, 8207284<br>& HU, A, T27707 & PT, A, 75649<br>& DD, A, 204093 | 1-7 |
| Category <sup>6</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Citation of Document, <sup>15</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Relevant to Claim No. <sup>18</sup> |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | JP, A, 58-72575 (Beringer Mannheim G.m.b.H.)<br>30 April 1983 (30. 04. 83)<br>Page 1, left column, 13th line from the<br>bottom to page 4, left column, line 1, page<br>26, left column, 6th line from the bottom<br>to page 26, right column, 14th line from<br>the bottom, page 28, left column, 14th line<br>from the bottom to page 28, left column,<br>11th line from the bottom<br>& EP, A, 76996 & DE, A, 3139970<br>& US, A, 4616086 & AU, A, 8288898<br>& FI, A, 8203409 & DK, A, 8204434<br>& ES, A, 8306735 & ZA, A, 8207284<br>& HU, A, T27707 & PT, A, 75649<br>& DD, A, 204093 | 1-7                                 |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>16</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                     |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
| <b>IV. CERTIFICATION</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Date of the Actual Completion of the International Search <sup>3</sup><br/> <div style="text-align: center; padding: 10px;">September 21, 1987. (21.09.87)</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Date of Mailing of this International Search Report <sup>8</sup><br/> <div style="text-align: center; padding: 10px;">October 12, 1987 (12.10.87)</div> </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           International Searching Authority <sup>1</sup><br/> <div style="text-align: center; padding: 10px;">Japanese Patent Office</div> </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;">           Signature of Authorized Officer <sup>20</sup> </td> </tr> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                     | Date of the Actual Completion of the International Search <sup>3</sup><br><div style="text-align: center; padding: 10px;">September 21, 1987. (21.09.87)</div> | Date of Mailing of this International Search Report <sup>8</sup><br><div style="text-align: center; padding: 10px;">October 12, 1987 (12.10.87)</div> | International Searching Authority <sup>1</sup><br><div style="text-align: center; padding: 10px;">Japanese Patent Office</div> | Signature of Authorized Officer <sup>20</sup>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
| Date of the Actual Completion of the International Search <sup>3</sup><br><div style="text-align: center; padding: 10px;">September 21, 1987. (21.09.87)</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Date of Mailing of this International Search Report <sup>8</sup><br><div style="text-align: center; padding: 10px;">October 12, 1987 (12.10.87)</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                     |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
| International Searching Authority <sup>1</sup><br><div style="text-align: center; padding: 10px;">Japanese Patent Office</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Signature of Authorized Officer <sup>20</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                     |                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| I. 発明の属する分野の分類                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                         |
| 国際特許分類 (IPC) <b>Int. Cl.</b><br><b>C07D295/08, C07D295/10, C07D295/04,</b><br><b>A61K31/495</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                         |
| II. 国際調査を行った分野                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                         |
| 調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                         |
| 分 類 体 系                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 分 類 記 号                                                                                 |
| <b>IPC</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>C07D295/04, C07D295/08, C07D295/10,</b><br><b>A61K31/495, A61K31/395, C07D295/00</b> |
| 最小限資料以外の資料で調査を行ったもの                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                         |
| III. 関連する技術に関する文献                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                         |
| 引用文献の<br>カテゴリー                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 参考文献名 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<br>請求の範囲の番号                                           |
| <b>≡A</b> JP, A, 58-72575 (ペーリンガー・マンハイム・<br>ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツン<br>グ)<br>30. 4月. 1983(30. 04. 83)<br>第1頁左欄下から第13行-第4頁左欄第1行,<br>第26頁左欄下から第6行-同頁右欄下から第14行,<br>第28頁左欄下から第14行-同頁左欄下から第11行<br>& EP, A, 76996 & DE, A, 3139970<br>& US, A, 4616086 & AU, A, 8288898<br>& FI, A, 8203409 & DK, A, 8204434<br>& ES, A, 8306735 & ZA, A, 8207284<br>& HU, A, T27707 & PT, A, 75649<br>& DD, A, 204093                                                                  | 1-7                                                                                     |
| ※引用文献のカテゴリー<br>「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<br>「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<br>「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<br>若しくは他の特利な理由を確立するために引用する文献<br>(理由を付す)<br>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「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<br>日の後に公表された文献<br>「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出<br>願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解<br>のために引用するもの<br>「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<br>規性又は進歩性がないと考えられるもの<br>「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<br>文献との、当業者にとって自明である組合せによって進<br>歩性がないと考えられるもの<br>「&」同一パテントファミリーの文献 |                                                                                         |
| IV. 認 証                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                         |
| 国際調査を完了した日<br><b>21. 09. 87</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 国際調査報告の発送日<br><b>12.10.87</b>                                                           |
| 国際調査機関<br>日本国特許庁 (ISA/JP)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 権限のある職員<br><b>4C 6742</b><br>特許庁審査官<br>楠 沢 恵 子                                          |