

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年10月23日 (23.10.2003)

PCT

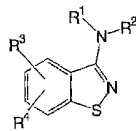
(10) 国際公開番号
WO 03/087072 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 275/04, 417/12, A61K 31/425, 31/4439, A61P 7/08, 29/00, 31/04, 43/00, 11/00, 37/06
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/04108
- (22) 国際出願日: 2003年3月31日 (31.03.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-132121 2002年3月29日 (29.03.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 持田製薬株式会社 (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒160-8515 東京都 新宿区 四谷一丁目 7 番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 古迫 正司 (FURUSAKO, Shoji) [JP/JP]; 〒160-8515 東京都 新宿区 四谷一丁目 7 番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP). 佐藤 勉 (SATO, Tsutomu) [JP/JP]; 〒160-8515 東京都 新宿区 四谷一丁目 7 番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP). 中村 正樹 (NAKAMURA, Masaki) [JP/JP]; 〒160-8515 東京都 新宿区 四谷一丁目 7 番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP). 水野 雅 (MIZUNO, Masashi) [JP/JP]; 〒160-8515 東京都 新宿区 四谷一丁目 7 番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP). 森 貞夫 (MORI, Sadao) [JP/JP]; 〒841-0036 佐賀県 鳥栖市 秋葉町 1 丁目 9 9 3-1 ヒューマンズ鳥栖 1 2 0 2 号 Saga (JP).
- (74) 代理人: 渡辺 望稔, 外 (WATANABE, Mochitoshi et al.); 〒101-0032 東京都 千代田区 岩本町 2 丁目 1 2 番 5 号 早川トナカイビル 3 階 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR ENDOTHELIAL DISORDER

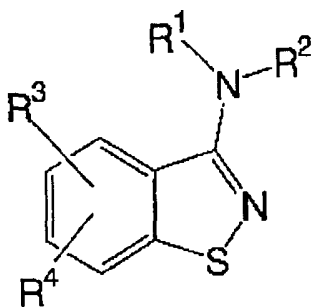
(54) 発明の名称: 内皮細胞障害治療薬



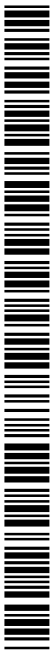
(57) Abstract: A preventive and/or therapeutic agent for sicknesses associated with endothelial disorder, sepsis, severe sepsis or septic shock and sicknesses associated with signals through TLR, which comprises as an active ingredient a 3-amino-1,2-benzisothiazole compound of the formula (I) or a derivative thereof: (I) wherein each of R¹, R², R³ and R⁴ represents hydrogen or a substituent.

(57) 要約:

式 (I) の 3 - アミノ - 1 , 2 - ベンゾイソチアゾール化合物またはその誘導体を有効成分として含有する、内皮細胞障害が関与する疾患、敗血症、重症敗血症または敗血症性ショック、TLRを介するシグナルが関与する疾患の、予防及び/又は治療剤を提供する。



R¹、R²、R³、R⁴は、水素原子又は置換基である。



WO 03/087072 A1



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

内皮細胞障害治療薬

技術分野

本発明は、3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよびその誘導体の内皮細胞障害が関与する疾患の予防および/または治療剤、該疾患の予防および/または治療のための医薬組成物に関する。特に、敗血症および敗血症に関連する疾患の予防および/または治療剤、または該疾患の予防および/または治療のための医薬組成物に関する。さらに、Toll Like Receptor (TLR) を介するシグナルが関与する疾患の予防および/または治療剤、該疾患の予防および/または治療のための医薬組成物、または該シグナルの阻害剤に関する。またこれらの医薬組成物に有用である新規3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール誘導体並びにその製薬学上許容される塩に関する。

背景技術

血管内皮細胞はエンドトキシン刺激や臓器虚血再還流時等の侵襲で単球や好中球の活性を抑制する作用を有するNOやプロスタサイクリンなどの分泌、血栓溶解作用を有する組織型プラスミノゲンアクチベータの分泌を担っており、過度に炎症が進行するのを抑制していると考えられる。しかしながら、侵襲の程度が大きい場合、活性化した炎症性細胞や活性酸素などにより血管内皮細胞に障害が起こり上記の分泌物質が低下する。さらには、内皮細胞障害に引き続き他の炎症

性細胞で放出されるTNF α 、IL-1及びIL-8等の各種サイトカイン、スーパーオキシド、血小板活性化因子(PAF)及びアラキドン酸カスケード関連因子により、全身の臓器障害が生じる。血管内皮の表面積は肺だけでも100cm²にも及び、ここから分泌される物質は全身臓器の抗炎症作用に重要な働きをしていると考えられ、ここから分泌される物質は全身臓器の抗炎症作用に重要な働きをしている(岡嶋研二、Mebio, 2003, Vol. 29, No. 1, p31-40、Bone RC. et. al., Chest, 1992, 101, p320-326)。すなわち、血管内皮障害を抑制することが、敗血症による全身の臓器障害の予防/治療をはじめ、全身性並びに心循環疾患、敗血症及びその関連疾患、感染性疾患、炎症性疾患、呼吸不全、多臓器不全(MODS)、自己免疫疾患、個々の臓器不全等の疾患の予防/治療につながると考えられている。

しかしながら、現在までに血管内皮障害の抑制作用というメカニズムにより、上記各種疾患の治療薬となっている低分子化合物は知られていない。

敗血症(sepsis)は、全身性炎症反応症候群(SIRS)に包括されるが、常に細菌、真菌、ウイルス、寄生虫、その他による感染の進行の存在が明らかなので、感染に対する全身性の炎症反応(SIRS)を示す疾患と定義されている(戸田昇、他1名、「循環系治療薬の作用メカニズム」、南江堂、1998年4月10日、p. 329-331)。他方、sepsisを宿主の防衛反応ととらえ、感染症があってもなくても全身性の炎症反応をsepsisと呼ぶ傾向も一部に認められてはいる(医学のあゆみ、2001年、196巻、第1号、p. 3-7)。

重症敗血症は、敗血症に続発する臓器の機能障害、血流低下を伴う状態である

と定義される。血流低下や循環障害には乳酸アシドーシス、乏尿、精神状態の急性の変化などが含まれる。

敗血症性ショックは、十分な輸液にもかかわらず血圧低下、もしくは組織低灌流状態が続くいわゆる治療抵抗性の状態で、乳酸アシドーシス、乏尿、精神状態の急性の変化、あるいはそれ以外の組織循環障害の兆候を呈するものと定義される。（循環系治療薬の作用メカニズム 南江堂（前出））

敗血症の多くは、呼吸器感染や尿路感染などの局所からの感染が波及し引き起こされる。このような場合感染臓器から起炎菌を検出し薬剤感受性検査を行う。しかし、一般に血液培養による起炎菌の同定は完全ではなく、また時間もかかることから、抗菌剤では経験的投与（empiric therapy）を行うことも多い。このようなことから、起炎菌に関係なくすべての敗血症に有効性が期待される薬剤が望まれている。

敗血症を引き起こす機序として、菌体等から放出されたりポ多糖（lipopolysaccharide、LPS）等のエンドトキシンが原因と考えられている。エンドトキシンは、血中で単球／マクロファージ、好中球、NK細胞、血管内皮細胞、繊維芽細胞に作用し多量の炎症性サイトカインや血小板活性化因子（PAF）、ロイコトリエン、プロスタグランジン、活性化酸素、NO、エラスターゼなど各種メディエーターを放出したり内皮細胞傷害を引き起こす。その結果臓器障害、循環障害を引き起こす。

敗血症の薬物療法として、抗生物質等による抗菌化学療法、及びステロイド、プロテアーゼ阻害薬等のサイトカイン反応に対する治療が試みられている（多賀須幸男、他1名、「今日の治療指針 2000年版」、第1版、医学書院、20

00年1月1日、p. 181-182)。さらに敗血症及び敗血症に関連する疾患に対しては、免疫グロブリン等の免疫補充療法、サイトカインや凝固系等の各種メディエーターに対する薬剤による療法、循環障害（ショック）、呼吸障害等の各臓器障害に対する療法も行われている（戸田昇、他1名、「循環系治療薬の作用メカニズム」、南江堂、1998年4月10日、p. 342-347）。

抗菌療法は、起炎菌により効果が異なる。しかも敗血症においては起炎菌不明の場合や、混合感染している場合が多い。また、抗菌剤の投与によりグラム陰性かん菌がLPSを放出し急激な各種メディエーターの大量放出がおこりショックを招くことが指摘されている。さらに顆粒球減少患者では、原因菌に対して強力な抗菌剤の投与を行っても治療効果は十分ではない場合が多い（薬局、2001年、第52巻、第9号、p. 2162-2168）。急性白血病患者の*Pseudomonas aeruginosa* 敗血症ではイミペネムの血中濃度が菌に対する最小発育阻止濃度の数百倍であっても菌が検出されることがある（ジャーナル オブ インフェクシャス ディゼーズ (Journal of Infectious Disease)、(米国)、1992年、165巻、p. 1033-1041)。このように、敗血症において抗菌療法は、原因療法であるが、治療効果が十分に期待できるものではない。

また、敗血症及びその関連疾患において、炎症性サイトカインのみならず、抗炎症性サイトカインとのバランスについて論じられている。すなわち、抗炎症性サイトカインが強ければ易感染性となり免疫防御が破綻し、炎症性サイトカインが強ければショックを誘導する。このため、片方のサイトカインを抑える治療の効果には疑問が生じている。（医学のあゆみ 前出）。

そして抗菌療法以外はどれも対症療法であり、特に重症敗血症、敗血症性ショックにおいて原因療法となるものは、現在までに開発されていない。

TLRは、1997年にYale大学Medzhitov らに発見された細胞外ドメインにロイシンリッチ領域(LRR)を含む1型の膜蛋白質であり現在10種類が知られている(ネイチャー(Nature)、(英国)、1997年、第388巻、p. 394-397、プロシーディングス オブ ザ ナショナル アカデミー オブ サイエンス オブ ザ ユナイテッド ステイツ オブ アメリカ(Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America)、(米国)、1998年、第95巻、p. 588-593、ジーン(Gene)、(オランダ)、1999年、第231巻、p. 59-65)。

TLRはもともとショウジョウバエのToll遺伝子の哺乳類のホモログとしてクローニングされた。Toll遺伝子は、ショウジョウバエで発生の過程で背腹軸の決定因子として機能する一方、成虫期の真菌感染防御に関与する遺伝子で、膜蛋白質でアダプター蛋白質のTube、DmMyD88、セリン/スレオニンキナーゼのPelle、転写因子であるDorsalを介してdrosomycin、metchinikowinなどの抗真菌ペプチドの誘導に関与している。そしてTLRの変異体は真菌に対する防御機能が著しく低下することが報告されている(セル(Cell)、(米国)、1996年、第86巻、p. 973-983)。このように現在ハエのToll遺伝子はカビなどの感染防御で中心的役割をしていると考えられている。そしてこのようなショウジョウバエのToll遺伝子の機能が明らかにされ哺乳類のTLRも同様の機能をしていると考えられるようになってきた。

ところで、細菌菌体成分はマクロファージを活性化させたり、LPS はB 細胞の増殖や幼若化を誘導したり、内皮細胞を傷害する。これらの作用は血中のLBP、CD14を介する事が知られているが、CD14はGPI アンカー蛋白質であり細胞膜貫通領域や細胞内領域を持たないため、細胞内へのシグナル伝達を担う他の物質が存在すると考えられていた。そしてさらに以前からLPS 低応答マウスとして知られていたC3H He/JのLPS 応答性低下は、TLR 4の712番プロリンがヒスチジンに変異したために生じることがBeutler らのpositional cloningにより明らかにされてTLR 4がin vivo におけるLPS のシグナル伝達に関与していることが明らかにされた(サイエンス (Science)、(米国)、1998年、第282巻、p. 2085-2088)。その後、審良らによりTLR 4欠損マウス、TLR 2欠損マウスやそれらから単離されたマクロファージの細菌菌体成分に対する反応性の解析から、TLR 2がグラム陽性菌の菌体成分であるリポタイコ酸(LTA)やペプチドグリカン(PGN)、TLR 4がグラム陰性菌菌体成分のLPS をリガンドとすることが確認された(ネイチャー イムノロジー (Nature Immunology)、(英国)、2001年、第2巻、p. 675-680)。また、TLR 4欠損マウスが過剰なLPS 投与による障害に耐性を示す事(Immunity 1999年、第4巻、p. 443-451)が報告された。またTLR 4はそれ自身が多量化しMD2、CD14と複合体を形成しLPS 受容体として機能していると考えられている(「ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー(Journal of Biological Chemistry)」、(米国)、2001年、276巻、p. 21129-21135)。

さらに最近TLR 3がdsRNA、TLR 5がフラジェラ蛋白質、TLR 7がIFN

α 誘導活性のあるイミダゾキノリン化合物、R-848、をリガンドとすること、TLR9がCpGをリガンドすることが報告されTLR familyは細菌感染における防御的役割を担うこと自然免疫から獲得免疫の間をつなぐ分子であることが次第に明らかとなっている（ネイチャー（Nature）、（英国）、2001年、第413巻、p. 732、ジャーナル オブ クリニカル インベスティゲーション（Journal of Clinical Investigation）、2001年、第107巻、p. 27、ネイチャー イムノロジー（Nature Immunology）、（英国）、2002年、第3巻、p. 196、ネイチャー（Nature）、（英国）、2000年、第408巻、p. 740）。

さらにTLR9がDNAを含む免疫複合体と協調して、自己反応性のB細胞の増殖と自己抗体の産生を促すという報告がなされた（ネイチャー（Nature）、2002年、第416巻、p. 603-607）。このことは関節リウマチや全身性エリテマトーデス（SLE）等の自己免疫疾患において患者血清中に抗核抗体や抗DNA抗体が検出される事が知られているが、これら抗原に含まれるDNAがB細胞レセプターのみならず、TLR9を介して自己免疫疾患の増悪に関与している事を示唆している。

このように現在TLR familyは自然免疫で中心的な役割を果たしていると考えられている。

そしてそのリガンドが、バクテリアの菌体膜成分であるLPS、リポアラビノマンナン(LAM)、LTA、PGN、やバクテリアに特徴的なCpG配列を含むオリゴDNA、バクテリアの鞭毛蛋白質であるフラジェリン、さらにはウイルスのdsRNAなどであるので、TLR familyは広範囲に細菌感染やウイルス感染の防御に関与して

いると考えられる。そしてとくにこれらの中でグラム陰性菌の主要な細胞壁構成成分を認識するTLR4とグラム陽性菌の主要な細胞壁構成成分を認識するTLR2がバクテリア感染の防御に中心的に機能している。

すなわちTLR familyはPAMPS (Pathogen-Associated Molecular Patterns) という病原微生物に存在する特有の分子構造を認識することにより生体反応を惹起していると考えられている。獲得免疫のB細胞やT細胞の非常に特異的な認識方法とは異なり一定の特異性を有し同類の物質を広範囲に認識できる。これは、種々の細菌を効率よく捉えることができるように進化してきたためと考えられている。

さらにもうひとつの特徴として、TLR familyは、自然免疫によるprimingがその後に稼動する獲得免疫を左右することが報告されており、TLRは単なる初期の防御ばかりでなくその後の獲得免疫応答を制御する役割も担っていると考えられるようになってきた。

このようにTLRは敗血症のみならず自己免疫疾患など、広く炎症、免疫疾患にかかわっている可能性が示唆されている。

TLR familyの細胞内情報伝達経路は、TLR/IL-1receptor familyの細胞内に共通に存在するTIR (Toll/IL-1 receptor) ドメインと呼ばれる部分を介して細胞内に伝達される。細胞外からのリガンド刺激に応じて、TIRドメインにはMyD88, IRAK, TRAF6と呼ばれる一群のたんぱく質が会合しNF- κ Bが活性化される (バイオケミカ バイオフィジカアクタ (Biochemica Biophysica Acta)、(オランダ)、2002、1592巻、p. 265-280)。TLR familyの情報伝達系には共通部分があると考えられている。

しかしながら、現在までに細胞外または細胞内においてTLRが媒介するシグナルを遮断する低分子化合物は知られていない。さらにTLRが関与する疾患の予防および／または治療剤はまだ知られていない。

3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよびそのいくつかの3-アルキルアミノ誘導体は知られている（特開昭60-132905号公報、ファルマコ（Farmaco）（イタリア）が、内皮細胞障害の抑制との関わりに関してはこれまでに報告はない。

また、3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよびそのいくつかの3-アルキルアミノ誘導体は抗真菌作用を有することは知られており（特開昭60-132905号公報、ファルマコ（Farmaco）（イタリア）、1989年、第44巻、p. 997）、抗菌作用を有することが示唆されている（特開昭60-132905号公報前出、DE2803755A1）。しかし、抗真菌作用が示されているのみで、抗菌作用は具体的な開示が無い。一般に抗真菌作用と抗菌作用とは区別され、抗真菌作用を有する化合物が抗菌作用まで有することは類推できるものでもない。実際に3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよびその3-アルキルアミノ誘導体が抗菌作用をほとんど有しないことも報告されている（ファルマコ（Farmaco）前出）。また、3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよびその3-アルキルアミノ誘導体と、敗血症ならびに敗血症関連疾患との関わり、とりわけ重症敗血症または敗血症性ショックとの関わりに関してはこれまでに報告はない。さらにTLRを介するシグナルとの関わりについても報告はない。

上記の通り、内皮障害の抑制作用というメカニズムにより、内皮細胞障害が関

与する疾患に対して予防および／または治療効果を示すものが望まれている。

特に、敗血症に対して従来抗菌剤、抗生物質が使用されているが、起炎菌により使用薬剤を使い分けなければならないが、その使い分けを十分に行うことができないこと、及び、その使用により細菌によってエンドトキシンが放出され、かえってショック状態を引き起こす可能性があることなどがあり、治療薬として、十分な効果が得られていない。また、重症敗血症、敗血症性ショックに至った疾患に対する臨床効果は、その抗菌作用というメカニズムから、期待できない。

また免疫療法剤、ステロイド剤及び抗サイトカイン剤は、炎症性と抗炎症性のサイトカインのバランスにおいて片方を亢進若しくは抑制する治療方法であるため十分な効果が得られていない。これらは対症療法であるために根本的な治療効果が得られていないと考えられる。

このため、敗血症、重症敗血症または敗血症性ショック用医薬組成物として、原因療法としても使用可能な、起炎菌の種類によらない、血管内皮障害の抑制作用というメカニズムにより治療効果を示すものが望まれる。

また、上記の通り、TLRは敗血症、自己免疫疾患など炎症、免疫疾患にかかわっている。特にTLR familyが関わるシグナルを共通して抑制する薬剤であれば、エンドトキシン等の個々のPAMPsに限定されることなく、広く上記の疾患に対して有用であることが考えられる。このため、TLRを介するシグナルが関与する疾患に対して予防および／または治療効果を示すものも望まれている。

発明の開示

本発明者らは、内皮障害の抑制作用というメカニズムによる、内皮細胞障害が関与する疾患に対する薬剤について鋭意研究を重ねた結果、後述する式（I）の化合物が上記作用を有することを見出し、後述する式（I）の化合物を有効成分として含有する内皮細胞障害が関与する疾患の予防および／または治療剤、予防および／または治療方法、該疾患の予防および／または治療のための医薬組成物を完成した。特に、原因療法としても使用可能な、起炎菌の種類によらない、血管内皮障害の抑制作用というメカニズムによる敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックの予防および／または治療剤、予防および／または治療方法、または該疾患の予防／治療のための医薬組成物を完成した。

また、式Iの化合物は、TLRを介するシグナルを遮断する作用を有することを見出し、該シグナルが関与する疾患の予防および／または治療剤、予防および／または治療方法、該疾患の予防および／または治療のための医薬組成物、または該シグナルの阻害剤、阻害方法を完成した。

さらに、これらの医薬組成物に有用である新規な化合物として、後述する式（I a）の化合物、及び3-アミノ-5-ブロモ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-フルオロ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-トリフルオロメチル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-メトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-メトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-メチル-1, 2-

ーベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-シアノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-シアノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-フェニル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-フェニル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(2-ピリジルオキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-チエニルメトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(4-ピリジルメトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(2-ピリジルメトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-ニトロ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、並びにその製薬学上許容される塩を發明した。さらにそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物を發明した。

図面の簡単な説明

図1は、可溶性CD14のSDS-PAGEによる泳動図である。

図2は、pNF- κ Bを導入したHEK293細胞とHEKT4-14細胞のLPSと可溶性CD14によるpNF- κ B活性化を示す図である。

図3は、pNF- κ Bを導入したHEK293細胞とHEKT2-6細胞のPGNと可溶性CD14によるpNF- κ B活性化を示す図である。

図4は、マウス ガラクトサミン負荷エンドトキシン致死モデルによる実施例1化合物の効果を示す図である。

図5は、マウス ガラクトサミン負荷エンドトキシン致死モデルにおける実施例96化合物の血漿中可溶性トロンボモジュリン濃度及び血漿中可溶性E-セレクチン濃度に及ぼす影響を示す図である。

図6は、マウスガラクトサミン負荷エンドトキシン致死モデルにおいて実施例96化合物が血漿中可溶性E-セクレチン濃度に及ぼす影響の評価を示す図である。

図7は、マウス盲腸結紮穿孔刺腹膜炎モデルによる実施例1化合物の効果を示す図である。

図8は、マウス盲腸結紮穿孔刺腹膜炎モデルによる実施例96化合物の効果を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

以下に、本発明を詳細に説明する。

始めに、本発明の治療予防対象である疾患を定義する。

「内皮細胞障害が関与する疾患」とは、内皮細胞障害に伴うIL-6等の各種サイトカイン及び一酸化窒素(NO)等の放出、内皮細胞障害に引き続き他の細胞で放出されるTNF α 、IL-1及びIL-8等の各種サイトカイン、スーパーオキシド、血小板活性化因子(PAF)及びアラキドン酸カスケード関連因子等の各種メディエーターが関与している、あるいは、内皮細胞より分泌される抗炎症性物質等が内皮細胞障害に伴い、分泌が低下する事により増悪する疾患である。例えば、敗血症及びその関連疾患、全身性並びに心循環疾患、感染性疾患、炎症性疾患、呼吸不全、多臓器不全(MODS)、自己免疫疾患、個々の臓器不全等の疾患等が挙げられるが、これらの疾患に限定されるものではない。

「敗血症」とは、常に細菌、真菌、ウイルス、寄生虫、その他(以下、細菌等)による感染の進行の存在が明らかなもので、感染に対する全身性の炎症反応(

SIRS) を示す疾患を言う。この中には、外来性の細菌等の感染による全身性の炎症反応 (SIRS) を示す疾患だけでなく、常在性の細菌等 (例えば、腸内細菌) の感染 (腸外における繁殖等) による全身性の炎症反応 (SIRS) を示す疾患も含まれる。また、感染による全身性の炎症反応 (SIRS) を示す疾患において、抗菌剤等の投与により細菌等の感染は確認できなくなった疾患でも、全身性の炎症反応 (SIRS) が継続している限り、本発明の敗血症に含まれる。

「重症敗血症」とは、敗血症に続発する臓器の機能障害、血流低下を伴う状態を示す疾患である。血流低下や循環障害には乳酸アシドーシス、乏尿、精神状態の急性の変化などが含まれる。

「敗血症性ショック」とは、十分な輸液にもかかわらず血圧低下、もしくは組織低灌流状態が続くいわゆる治療抵抗性の状態を示す疾患である。乳酸アシドーシス、乏尿、精神状態の急性の変化、あるいはそれ以外の組織循環障害の兆候を呈するものが含まれる。

ただし「重症敗血症」および「敗血症性ショック」はともに「敗血症」から進展する「敗血症」の段階的重症度を示し、「敗血症」にはこれらも含まれる。

「エンドトキシン」とは、細菌の菌体膜成分であるLPS、LAM、LTA、PGN、バクテリアに特徴的なCpG配列を含むオリゴDNA、細菌の鞭毛蛋白質であるフラジェリン、さらにはウイルスのdsRNAなど、細菌、真菌、ウイルス、寄生虫、その他による感染により炎症性サイトカインを惹起する菌体成分、タンパク質、核酸等を示す。

「TLRを介するシグナルが関与する疾患」とは、エンドトキシン等のPAM

PSに由来し、TLRを介して細胞内にシグナルが伝達され、そのシグナルが該疾患の惹起に少なくとも一部関与する疾患である。例えば、エンドトキシンショック、敗血症及びその関連疾患、出血性ショック、アルコール性肝炎、歯周病、ARDS、感染性心内膜炎等の感染性疾患、臓器移植後の組織障害及び拒絶反応、慢性関節リウマチ、難治性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、糸球体腎炎、SLE、強皮症、シェーグレン症候群、多発性硬化症等の自己免疫疾患が挙げられるが、これらの疾患に限定されるものではない。

「TLRを介するシグナルの阻害剤」とは、TLRを介するシグナルが関与する疾患を予防／治療する薬剤である。また、試験、研究用の試薬としての薬剤も含まれる。

本発明の第1の態様は、後述の式(I)で表される化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする内皮細胞障害が関与する疾患の予防および／または治療剤、該疾患の予防及び／または治療のための医薬組成物である。また、内皮細胞障害が関与する疾患の治療及び／または予防方法、内皮細胞障害が関与する疾患の治療及び／または予防のための後述の式(I)で表される化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩の使用方法である。

本発明の予防および／または治療剤、医薬組成物の対象となる内皮細胞障害が関与する疾患は、血管内皮細胞もしくはリンパ内皮細胞等の脈管系の内皮細胞、または各臓器もしくは各粘膜に存在する内皮細胞の障害が関与する疾患であり、上記の定義の通りである。好ましくは、脈管系の内皮細胞障害が関与する疾患が対象であり、より好ましくは血管内皮細胞障害が関与する疾患である。すなわち

、本発明の予防および／または治療剤、医薬組成物は、より好ましくは血管内皮細胞障害が関与する疾患の予防及び／または治療剤、医薬組成物である。

例えば、敗血症及びその関連疾患、全身性並びに心循環疾患、感染性疾患、炎症性疾患、呼吸不全、多臓器不全（MODS）、自己免疫疾患、個々の臓器不全等の疾患等が挙げられる。詳細な疾患は後述する。

本発明の第2の態様は、後述の式（I）で表される化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックの予防および／または治療剤、該疾患の予防及び／または治療のための医薬組成物である。また、敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックの治療及び／または予防方法、敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックの治療及び／または予防のための後述の式（I）で表される化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩の使用方法である。

より詳細には、

1) 当該有効成分を含有する敗血症の予防および／または治療剤である。当該予防／治療剤は、起因菌の種類に依存しないため予防／治療に先立って起因菌を特定することなく使用されうる。すなわち、グラム陰性菌、グラム陽性菌、真菌、ウイルスまたは寄生虫等により生じる敗血症の予防／治療剤である。好ましくはグラム陰性菌またはグラム陽性菌の感染により生じる、またはこれらのエンドトキシンにより生じる敗血症の予防／治療剤である。

予防剤としては、殊に、潜在的に敗血症を引き起こす可能性がある状態のヒトまたは患者に用いられる敗血症の予防剤である。例えば、a) SIRSでしかも感染が存在していない疾患（例えば、肺炎、熱傷、外傷等）において、感染が起

きると急速に敗血症に移行することが懸念される患者、

b) 未だ敗血症には到っていないが既に何らかの感染症を発症している患者、

または、

c) 癌の化学療法や骨髄・臓器移植等における免疫抑制剤の投与下等の免疫抑制状態にある患者、

等に対する、敗血症の予防剤である。

2) 当該有効成分を含有する重症敗血症の予防および／または治療剤である。当該予防／治療剤は、起因菌の種類に依存しないため予防／治療に先立って起因菌を特定することなく使用されうる。好ましくはグラム陰性菌またはグラム陽性菌の感染により生じる、またはこれらのエンドトキシンにより生じる重症敗血症の予防／治療剤である。

予防剤としては、既に敗血症を発症している患者、別途抗菌剤が投与されている患者、SIRSでしかも感染が存在していない疾患において感染が起きると急速に重症敗血症に移行することが懸念される患者、凝固系が亢進している患者または、血中炎症性サイトカインと血中抗炎症性サイトカインのバランスがくずれている患者若しくはヒト等に対する重症敗血症の予防剤である。あるいは、

3) 当該有効成分を含有する敗血症性ショックの予防および／または治療剤である。当該予防／治療剤は、起因菌の種類に依存しないため予防／治療に先立って起因菌を特定することなく使用されうる。好ましくはグラム陰性菌またはグラム陽性菌の感染により生じる、またはこれらのエンドトキシンにより生じる敗血症性ショックの予防／治療剤である。

予防剤としては、既に敗血症若しくは重症敗血症を発症している患者、別途抗

菌剤が投与されている患者、または、SIRSでしかも感染が存在していない疾患において感染が起きると急速に敗血症性ショックに移行することが懸念される患者、心肺機能が低下している患者、心拍出量が低下している患者、血中炎症性サイトカインと血中抗炎症性サイトカインのバランスがくずれている患者若しくはヒト等に対する敗血症性ショックの予防剤である。

本発明の第3の態様は、後述の式(I)で表される化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするTLRを介するシグナルが関与する疾患の予防および/または治療剤、該疾患の予防及び/または治療のための医薬組成物である。また、TLRを介するシグナルが関与する疾患の治療及び/または予防方法、TLRを介するシグナルが関与する疾患の治療及び/または予防のための後述の式(I)で表される化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩の使用方法である。またはTLRを介するシグナルの阻害剤である。

例えば、エンドトキシンショック、敗血症及びその関連疾患、出血性ショック、アルコール性肝炎、歯周病、ARDS、感染性心内膜炎等の感染性疾患、臓器移植後の組織障害及び拒絶反応、慢性関節リウマチ、難治性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、糸球体腎炎、SLE、強皮症、シェーグレン症候群、多発性硬化症等の自己免疫疾患に対する予防/治療剤である。

好ましくは、TLR2、TLR4および/またはTLR9を介するシグナルが関与する疾患の予防および/または治療剤、または該シグナルの阻害剤である。

1) TLR4を介するシグナルが関与する疾患の予防および/または治療剤の対象疾患としては、例えば、グラム陰性菌由来敗血症及びその関連疾患、グラム陰

性菌由来エンドトキシンショック、出血性ショック、アルコール性肝炎、歯周病、ARDS、感染性心内膜炎等の感染性疾患が挙げられる。

2) TLR2を介するシグナルが関与する疾患の予防および／または治療剤の対象疾患としては、例えば、グラム陽性菌由来若しくはマイコバクテリア由来敗血症及びその関連疾患、グラム陽性菌由来若しくはマイコバクテリア由来エンドトキシンショック、出血性ショック、アルコール性肝炎、歯周病、ARDS、感染性心内膜炎等の感染性疾患が挙げられる。

3) TLR9を介するシグナルが関与する疾患の予防および／または治療剤の対象疾患としては、例えば、敗血症及びその関連疾患、エンドトキシンショック、出血性ショック、アルコール性肝炎、歯周病、ARDS、感染性心内膜炎等の感染性疾患、臓器移植後の組織障害及び拒絶反応、慢性関節リウマチ、難治性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、糸球体腎炎、SLE、強皮症、シェーグレン症候群、多発性硬化症等の自己免疫疾患に対する予防／治療剤である。好ましくは、エンドトキシンショック、敗血症及びその関連疾患、並びに慢性関節リウマチ、難治性大腸炎、等の自己免疫疾患の予防および／または治療剤である。

本発明の第4の態様は、後述の式(Ia)で示される化合物、及び3-アミノ-5-ブロモ-1,2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-フルオロ-1,2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-トリフルオロメチル-1,2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-メトキシ-1,2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-ヒドロキシ-1,2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-メトキシ-1,2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-ヨード-1,2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-ヨード-1,2-ベンゾイソチアゾール、

チアゾール、3-アミノ-6-メチル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-シアノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-シアノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-フェニル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-フェニル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(2-ピリジルオキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-チエニルメトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(4-ピリジルメトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(2-ピリジルメトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-ニトロ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、並びにその製薬学上許容される塩である。

好ましくは、3-アミノ-5-ブロモ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-フルオロ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-トリフルオロメチル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-ヒドロキシメチル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-メトキシメチル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-メトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-エトキシカルボニルメトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-メトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(3-ピリジルメトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-ベンズイルアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3, 5-ジアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-ヨード-1, 2-ベンゾイソチ

アゾール、3-アミノ-6-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-メチル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-シアノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-シアノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-カルボキシル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-メトキシカルボニル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-ヒドロキシメチル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、5-アセチル-3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、6-アセチル-3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-ベンゾイル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(4-ヒドロキシスチリル)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(3-ヒドロキシ-1-プロピン-1-イル)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(3-メトキシ-1-プロピン-1-イル)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、6-(3-メトキシ-1-プロピン-1-イル)-3-メチルアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-フェニル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-フェニル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(2-ニトロフェニル)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(4-アミノフェニル)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(2-メトキシエトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(6-ヒドロキシヘキシルオキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5

- (2-ニトロフェノキシ) -1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5
- (2-アミノフェノキシ) -1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6
- (2-ニトロフェノキシ) -1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6
- (2-アミノフェノキシ) -1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-メチルアミノ-6
- (2-ニトロフェノキシ) -1, 2-ベンゾイソチアゾール、6-(2-アミノフェノキシ) -3-メチルアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6
- (3-ニトロフェノキシ) -1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6
- (3-アミノフェノキシ) -1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6
- (4-ニトロフェノキシ) -1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6
- (4-アミノフェノキシ) -1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6
- (2-シアノフェノキシ) -1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6
- (2-ピリジルオキシ) -1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6
- (4-ピリジルオキシ) -1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6
- (2-ニトロベンジルオキシ) -1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6
- (2-アミノベンジルオキシ) -1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6
- (エトキシカルボニル (フェニル) メトキシ) -1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6
- チェニルメトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6
- (4-ピリジルメトキシ) -1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6
- (2-ピリジルメトキシ) -1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6
- ニトロ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6
- メタンシルホニル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、6-メトキシメチル-3-メチルアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6

3-アミノ-1-プロピン-1-イル)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(3-メチルアミノ-1-プロピン-1-イル)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(4-ピペリジルオキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(4-アミノベンジルオキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール並びにその製薬学上許容される塩である。

本発明の第5の態様は、本発明の第4の態様の化合物またはその塩を含有する薬剤、医薬組成物である。好ましくは、内皮細胞障害が関与する疾患の予防および/または治療剤、該疾患の予防及び/または治療のための医薬組成物である。内皮細胞障害が関与する疾患の具体例は、第1の態様の項に記載した通りである。

また、好ましくは、敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックの予防および/または治療のための医薬組成物、該疾患の予防および/または治療剤である。より好ましくはグラム陰性菌またはグラム陽性菌の感染により生じる、またはこれらのエンドトキシンにより生じる敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックの予防および/または治療剤である。

また、好ましくは、TLRを介するシグナルが関与する疾患の予防および/または治療剤、該疾患の予防及び/または治療のための医薬組成物、または該シグナルの阻害剤である。より好ましくは、TLR2、TLR4および/またはTLR9を介するシグナルが関与する疾患の予防および/または治療剤、該疾患の予防及び/または治療のための医薬組成物、または該シグナルの阻害剤である。

また、より好ましくはTLRを介するエンドトキシンによるシグナルが関与する疾患の予防および/または治療剤、該疾患の予防及び/または治療のための医

薬組成物、または該エンドトキシンによるシグナルの阻害剤である。特に好ましくは、TLR 2、TLR 4および/またはTLR 9を介するエンドトキシンによるシグナルが関与する疾患の予防および/または治療剤、該疾患の予防及び/または治療のための医薬組成物、または該エンドトキシンによるシグナルの阻害剤である。

例えば、エンドトキシンショック、敗血症及びその関連疾患、出血性ショック、アルコール性肝炎、歯周病、ARDS、及び、慢性関節リウマチ、難治性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、糸球体腎炎、感染性心内膜炎、SLE、強皮症、シェーグレン症候群、臓器移植後の組織障害及び拒絶反応、及び多発性硬化症等の自己免疫疾患に対する予防/治療剤である。好ましくは、エンドトキシンショック、敗血症及びその関連疾患、及び、慢性関節リウマチ、難治性大腸炎、SLE等の自己免疫疾患の予防および/または治療剤である。

式(I)若しくは式(Ia)の化合物[以下、化合物(I)、化合物(Ia)ということがある]について詳細に説明する。本発明の詳細な説明において、式(I)若しくは式(Ia)の化合物の各置換基の定義において、「ハロゲン原子」とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。

「炭素原子数1ないし6個のいずれかを有する直鎖あるいは分枝のアルキル基」とは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、t-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、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、1,1-ジメチ

ルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等を表す。

「アリール基」とは、ベンゼン環、ナフタレン環、N, S, Oから任意に選ばれるヘテロ原子を1~4個含む構成員数5~6の芳香族複素環若しくはN, S, Oから任意に選ばれるヘテロ原子を1~4個含む構成員数8~12の縮合2環式芳香族複素環であり、N, S, Oから任意に選ばれるヘテロ原子を1~4個含む構成員数5~6の芳香族複素環とは、例えばピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、ピリダジル基などを表し、N, S, Oから任意に選ばれるヘテロ原子を1~4個含む構成員数8~12の縮合2環式芳香族複素環とは、例えばインドリル基、イソインドリル基、1H-インダゾリル基、ベンゾフラニル(-2-イル)基、イソベンゾフラニル基、ベンゾチエニル(-2-イル)基、イソベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリル(-2-イル)基、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル(-2-イル)基、1, 2-ベンゾイソチアゾリル基、2H-ベンゾピラニル(-3-イル)基、(1H-)ベンズイミダゾリル(-2-イル)基、1H-ベンゾトリアゾリル基、4H-1, 4-ベンゾオキサジニル基、4H-1, 4-ベンゾチアジニル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、

キノキサリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、プリニル基、プテリジニル基、インドリジニル基、(4, 5, 6, 7-) テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジル (-2-イル) 基、(4, 5, 6, 7-) テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジル基、(1, 2, 3, 4-) テトラヒドロイソキノリル (-6-イル) 基、チアゾロ [5, 4-c] ピリジル (-2-イル) 基、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル基、ピラゾ [1, 5-a] ピリジル基、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル基、イミダゾ [1, 5-a] ピリジル基、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル基、イミダゾ [1, 5-a] ピリミジニル基、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジル基、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニル基 (括弧内の記載は好ましい態様を示している) などを表す。

「アラルキル基」とは、上記「アリール基」で置換された低級アルキル基である。

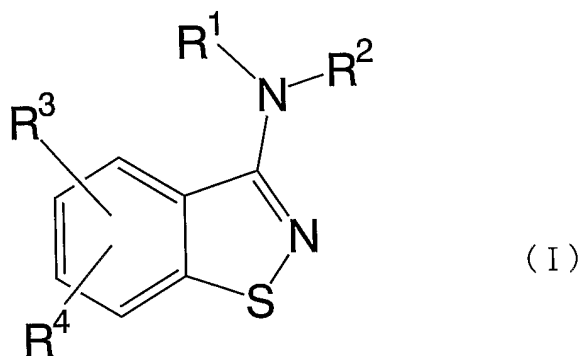
「N, S, Oから任意に選ばれるヘテロ原子を1~2個含んでもよい構成員数3~6の飽和の単環式炭化水素基」とは、炭素原子数3ないし6個のいずれかを有する環状炭素鎖であり、例えばシクロプロピル基、シクロヘキシル基、アゼチジニル基、オキシラニル基、オキセタニル基、チエタニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフリル基、チオラニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基などを表す。

「R⁵、R⁶及びR⁷から選択される任意の2つの基は、一緒になってC₍₁₋₆₎の直鎖アルキレン基である架橋基を形成していてもよく」若しくは「R^{5a}、R^{6a}及びR^{7a}から選択される任意の2つの基は、一緒になってC₍₁₋₆₎の直鎖アル

キレン基である架橋基を形成していてもよく」で表される置換基は、例えばピロリジル基、ピペリジル基、2-オキソピロリジル基、2-オキソピペリジル基、2-オキソイミダゾリル基を表す。

本発明の医薬組成物の有効成分として用いられる化合物は、具体的には、式（

I)



(式中、R¹ 及びR² は、同一若しくは異なり、それぞれ水素原子または低級アルキル基を表し、

R³ 及びR⁴ は、同一もしくは異なり、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、式-Y-R⁵、式-NR⁵R⁶、式-CONR⁵R⁶、式-NR⁵COR⁶、式-NR⁷CONR⁵R⁶、式-SO₂NR⁵R⁶または式-NR⁵SO₂R⁶を表し(式中、-Y-は、単結合、-O-、-S(O)_m-、-CO-、-COO-、-CH=CH-、-C≡C-または-CH=CH-CO-を表し、mは0~2の整数を表し、)

R⁵、R⁶ 及びR⁷ は同一若しくは異なって、それぞれ水素原子、アリール基、アラルキル基、低級アルキル基、N、S、Oから任意に選ばれるヘテロ原子を1~2個含んでいてもよい構成員数3~6の飽和の単環式炭化水素基であるか、

または R^5 、 R^6 及び R^7 から選択される任意の2つの基は、一緒になってC₍₁₋₆₎の直鎖アルキレン基である架橋基を形成していてもよく、該架橋基あるいは R^5 、 R^6 及び R^7 に示される基は、更に置換基群Zから選ばれる任意の基で1~3個置換されていてもよく、また、 R^5 、 R^6 及び R^7 のアリール基若しくはアラルキル基の芳香族環はベンゼン環、ナフタレン環、N、S、Oから任意に選ばれるヘテロ原子を1~4個含む構成員数5~6の芳香族複素環若しくはN、S、Oから任意に選ばれるヘテロ原子を1~4個含む構成員数8~12の縮合2環式芳香族複素環であり、

置換基群Zは、ハロゲン原子、低級アルキル基、ニトロ基、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、スルファモイル基または低級アルキルアミノスルホニル基を表し、

低級とは、特に断らない限り、炭素原子数1ないし6個のいずれかを有する直鎖または分枝状の炭素鎖を表す)

で表される化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩である。

置換基の組み合わせとしては、 R^1 、 R^2 は、 R^1 が水素原子で R^2 が水素原子または低級アルキル基であることが好ましく、 R^1 が水素原子で R^2 が水素原子であることがより好ましい。

R^3 、 R^4 は、 R^3 が水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基で R^4 が水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、式-

$Y-R^5$ 、式 $-NR^5R^6$ 、式 $-CONR^5R^6$ 、式 $-NR^5COR^6$ 、式 $-NR^7CONR^5R^6$ 、式 $-SO_2NR^5R^6$ または式 $-NR^5SO_2R^6$ であることが好ましく、 R^3 が水素原子で R^4 が水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、式 $-Y-R^5$ または式 $-NR^5COR^6$ であることがより好ましい。

R^5 、 R^6 及び R^7 は同一若しくは異なって、それぞれ水素原子、アリール基、アラルキル基、低級アルキル基であることが好ましく、水素原子、アラルキル基、低級アルキル基であることがより好ましい。

Y は、単結合 $-O-$ 、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ が好ましく、したがって、式 $-Y-R^5$ としては、 Y が単結合 $-O-$ 、 $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ で R^5 が水素原子、アリール基、アラルキル基、低級アルキル基であることが好ましい。

式 $-NR^5R^6$ としては、 R^5 が水素原子または低級アルキル基で R^6 が水素原子、アリール基、アラルキル基、低級アルキル基であることが好ましい。

式 $-CONR^5R^6$ としては、 R^5 が水素原子または低級アルキル基で R^6 が水素原子、アリール基、アラルキル基、低級アルキル基であることが好ましい。

式 $-NR^5COR^6$ としては、 R^5 が水素原子または低級アルキル基で R^6 が水素原子、アリール基、アラルキル基、低級アルキル基であることが好ましい。

式 $-NR^7CONR^5R^6$ としては、 R^5 、 R^7 が同一もしくは異なってそれぞれ水素原子または低級アルキル基で、 R^6 が水素原子、アリール基、アラルキル基、低級アルキル基であることが好ましい。

式 $-SO_2NR^5R^6$ としては、 R^5 が水素原子または低級アルキル基で R^6

が水素原子、アリール基、アラルキル基、低級アルキル基であることが好ましい。

式-NR⁵SO₂R⁶としては、R⁵が水素原子または低級アルキル基でR⁶が水素原子、アリール基、アラルキル基、低級アルキル基であることが好ましい。

より詳細には、

「R¹及びR²」は、同一若しくは異なり、それぞれ水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基を表し、水素原子、メチル基、n-プロピル基が好ましく、水素原子がより好ましい。

R¹、R²の組み合わせとしては、R¹が水素原子またはメチル基であり、R²が水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基であることが好ましく、

R¹が水素原子またはメチル基であり、R²が水素原子、メチル基であることがより好ましく、R¹が水素原子であり、R²が水素原子であることがさらに好ましい。

「R³及びR⁴」は、同一若しくは異なり、それぞれ水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、式-Y-R⁵、式-NR⁵R⁶、式-CONR⁵R⁶、式-NR⁵COR⁶、式-NR⁵CONR⁶R⁷、式-SO₂NR⁵R⁶または式-NR⁵SO₂R⁶を表し、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、式-Y-R⁵であることが好ましい。

R^3 、 R^4 の組み合わせとしては、 R^3 が水素原子、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基で、 R^4 が水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、式 $-Y-R^5$ 、式 $-NR^5 R^6$ 、式 $-CONR^5 R^6$ 、式 $-NR^5 COR^6$ 、式 $-NR^5 CONR^6$ 、 R^7 、式 $-SO_2 NR^5 R^6$ 、式 $-NR^5 SO_2 R^6$ であることが好ましく、 R^3 が水素原子で、 R^4 が水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、式 $-Y-R^5$ であることがより好ましい。

「 R^5 、 R^6 及び R^7 」は、同一もしくは異なって、それぞれ水素原子、アリール基、アラルキル基、低級アルキル基、あるいは炭素原子数3ないしは6個のいずれかを有するシクロアルキル基を表す。アリール基としては、例えばフェニル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、ピリダジル基、ナフチル基、インドリル基、イソインドリル基、1H-インダゾリル基、ベンゾフラニル(-2-イル)基、イソベンゾフラニル基、ベンゾチエニル(-2-イル)基、イソベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリル(-2-イル)基、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル(-2-イル)基、1, 2-ベンゾイソチアゾリル基、2H-ベンゾピラニル(-3-イル)基、(1H-)ベンズイミダゾリル(-2-イル)基、1H-ベンゾトリアゾリル基、4H-1, 4-ベンゾオキサジニル基、4H-1, 4-ベンゾチアジニル基、キノリル基、イソキノリル基、シンノリニル基、キナゾリ

ニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、プリニル基、プテリジニル基、インドリジニル基、(4, 5, 6, 7-) テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジル (-2-イル) 基、(4, 5, 6, 7-) テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジル基、(1, 2, 3, 4-) テトラヒドロイソキノリル (-6-イル) 基、チアゾロ [5, 4-c] ピリジル (-2-イル) 基、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル基、ピラゾ [1, 5-a] ピリジル基、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル基、イミダゾ [1, 5-a] ピリジル基、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル基、イミダゾ [1, 5-a] ピリミジニル基、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジル基、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニル基などを挙げることができ、フェニル基、フリル基、チエニル基、ピリジル基、ナフチル基、インドリル基が好ましい。

アラルキル基としては、例えばベンジル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基、ピロリルメチル基、フリルメチル基、チエニルメチル基、イミダゾリルメチル基、オキサゾリルメチル基、イソオキサゾリル基、チアゾリルメチル基、イソチアゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリルメチル基、1, 2, 4-トリアゾリルメチル基、テトラゾリルメチル基、ピリジルメチル基、ピラジルメチル基、ピリミジルメチル基、ピリダジルメチル基、ナフチルメチル基、インドリルメチル基、イソインドリルメチル基、1H-インダゾリルメチル基、ベンゾフラニル (-2-イル) メチル基、イソベンゾフラニルメチル基、ベンゾチエニル (-2-イル) メチル基、イソベンゾチエニルメチル基、ベンゾオキサゾリル (-2-イル) メチル基、1, 2-ベンゾイソオキサゾリルメチル基、ベンゾチア

ゾリル (-2-イル) メチル基、1, 2-ベンゾイソチアゾリルメチル基、2H-ベンゾピラニル (-3-イル) メチル基、(1H-) ベンズイミダゾリル (-2-イル) メチル基、1H-ベンゾトリアゾリルメチル基、4H-1, 4-ベンゾオキサジニルメチル基、4H-1, 4-ベンゾチアジニルメチル基、キノリルメチル基、イソキノリルメチル基、シンノリニルメチル基、キナゾリニルメチル基、キノキサリニルメチル基、フタラジニルメチル基、ナフチリジニルメチル基、プリニルメチル基、プテリジニルメチル基、インドリジニルメチル基、(4, 5, 6, 7-) テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジル (-2-イル) メチル基、(4, 5, 6, 7-) テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジルメチル基、(1, 2, 3, 4-) テトラヒドロイソキノリル (-6-イル) メチル基、チアゾロ [5, 4-c] ピリジル (-2-イル) メチル基、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニルメチル基、ピラゾ [1, 5-a] ピリジルメチル基、イミダゾ [1, 2-a] ピリジルメチル基、イミダゾ [1, 5-a] ピリジルメチル基、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニルメチル基、イミダゾ [1, 5-a] ピリミジニルメチル基、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジルメチル基、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニルメチル基、ピロリルエチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、イミダゾリルエチル基、オキサゾリルエチル基、イソオキサゾリルエチル基、チアゾリルエチル基、イソチアゾリルエチル基、1, 2, 3-テトラゾリルエチル基、1, 2, 3-テトラゾリルエチル基、テトラゾリルエチル基、ピリジルエチル基、ピラジルエチル基、ピリミジルエチル基、ピリダジニルエチル基、ナフチルエチル基、インドリルエチル基、イソインドリルエチル基、1H-インダゾリルエチル基、ベンゾフラニル (-2-イル)

エチル基、イソベンゾフラニルエチル基、ベンゾチエニル（-2-イル）エチル基、イソベンゾチエニルエチル基、ベンゾオキサゾリル（-2-イル）エチル基、1, 2-ベンゾイソオキサゾリルエチル基、ベンゾチアゾリル（-2-イル）エチル基、1, 2-ベンゾイソチアゾリルエチル基、2H-ベンゾピラニル（-3-イル）エチル基、（1H-）ベンズイミダゾリル（-2-イル）エチル基、1H-ベンゾトリアゾリルエチル基、4H-1, 4-ベンゾオキサジニルエチル基、4H-1, 4-ベンゾチアジニルエチル基、キノリルエチル基、イソキノリルエチル基、シンノリニルエチル基、キナゾリニルエチル基、キノキサリニルエチル基、フタラジニルエチル基、ナフチリジニルエチル基、プリニルエチル基、プテリジニルエチル基、インドリジニルエチル基、（4, 5, 6, 7-）テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジル（-2-イル）エチル基、（4, 5, 6, 7-）テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジルエチル基、（1, 2, 3, 4-）テトラヒドロイソキノリル（-6-イル）エチル基、チアゾロ [5, 4-c] ピリジル（-2-イル）エチル基、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニルエチル基、ピラゾ [1, 5-a] ピリジルエチル基、イミダゾ [1, 2-a] ピリジルエチル基、イミダゾ [1, 5-a] ピリジルエチル基、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニルエチル基、イミダゾ [1, 5-a] ピリミジニルエチル基、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジルエチル基、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニル基などを挙げることができ、ベンジル基、2-フェニルエチル基、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピリジルメチル基、ピリミジルメチル基、ナフチルメチル基、インドリルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、チアゾリルエチル基、ピリジルエチル基、ピリミジルエチル基が

好ましく、ベンジル基、2-フェニルエチル基、フリルメチル基、チエニルメチル基、ピリジルメチル基、ナフチルメチル基、インドリルメチル基がさらに好ましく、ベンジル基が特に好ましい。

低級アルキル基とは、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、t-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、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、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等を表し、メチル基、エチル基が好ましい。

N, S, Oから任意に選ばれるヘテロ原子を1~2個含んでもよい構成員数3~6の飽和の単環式炭化水素基とは、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、アゼチジニル基、オキシラニル基、オキセタニル基、チエタニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフリル基、チオラニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基を表し、シクロヘキシル基、ピペリジル基が好ましい。

これらの置換基は、さらに置換基群Zから選ばれる任意の基で1~3個置換さ

れていてもよく、置換基群Zとしては、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、ニトロ基、シアノ基が好ましく、低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、ニトロ基がより好ましい。

また、 R^5 、 R^6 及び R^7 から選択される任意の2つの基が、一緒になって $C_{(1-6)}$ の直鎖アルキレン基である架橋基を形成している場合には、例えばピロリジル基、2-オキソピロリジル基、2-オキソピペリジル基、2-オキソイミダゾリル基などを表し、ピロリジル基、ピペリジル基、2-オキソピロリジル基、2-オキソピペリジル基が好ましい。

Yは、単結合、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH=CH-CO-$ を表し、単結合、 $-O-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ が好ましい。

mは0, 1, 2を表し、0または2が好ましい。

式 $-Y-R^5$ としては、上記Yおよび R^5 のすべての組み合わせが可能であるが、ヒドロキシル基、フェニル基、フリル基、チエニル基、ベンジル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基、フリルメチル基、チエニルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、フェノキシ基、ピリジルオキシ基、フリルオキシ基、チエニルオキシ基、ベンジルオキシ基、ピリジルメトキシ基、2-フェニルエトキシ基、1-フェニルエトキシ基、1-フェニルプロピルオキシ基、2-フェニルプロピルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、フリルメト

キシ基、チエニルメトキシ基、フリルエトキシ基、チエニルエトキシ基、メトキシ基、エトキシ基、シクロプロポキシ基、シクロペントキシ基、シクロヘキシルオキシ基、フェニルチオ基、フリルチオ基、チエニルチオ基、ベンジルチオ基、フリルメチルチオ基、チエニルメチルチオ基、メチルチオ基、エチルチオ基、シクロプロピルチオ基、ベンゼンスルフィニル基、フリルスルフィニル基、チエニルスルフィニル基、2-フェニルエチルスルフィニル基、ベンジルスルフィニル基、フリルメチルスルフィニル基、チエニルメチルスルフィニル基、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、シクロプロピルスルフィニル基、ベンゼンスルホニル基、フリルスルホニル基、チエニルスルホニル基、ベンジルスルホニル基、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、シクロプロピルスルホニル基、ベンゾイル基、フリルカルボニル基、チエニルカルボニル基、フェニルアセチル基、フリルアセチル基、チエニルアセチル基、アセチル基、エチルカルボニル基、シクロプロピルカルボニル基、フェニルオキシカルボニル基、フリルオキシカルボニル基、チエニルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、シクロプロピロキシカルボニル基、スチリル基、フリルエテニル基、チエニルエテニル基、3-フェニルプロペニル基、プロペニル基、ブテニル基、シクロプロピルエテニル基、フェニルエチニル基、フリルエチニル基、チエニルエチニル基、3-フェニルプロピニル基、プロピニル基、シクロプロピルエチニル基、3-フェニル-3-オキソプロペニル基、4-フェニル-3-オキソブテニル基、3-オキソブテニル基、3-オキソペンテニル基、3-シクロプロピル-3-オキソプロペニル基などが好ましく、

ヒドロキシル基、フェニル基、フリル基、チエニル基、ベンジル基、2-フェ

ニルエチル基、1-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基、フリルメチル基、チエニルメチル基、フリルエチル基、チエニルエチル基、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、フェノキシ基、ピリジルオキシ基、フリルオキシ基、チエニルオキシ基、ベンジルオキシ基、ピリジルメトキシ基、2-フェニルエトキシ基、1-フェニルエトキシ基、1-フェニルプロピルオキシ基、2-フェニルプロピルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、フリルメトキシ基、チエニルメトキシ基、フリルエトキシ基、チエニルエトキシ基、メトキシ基、エトキシ基、メタンホルニル基、ベンゾイル基、アセチル基、シクロプロポキシ基、シクロペンチンオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、スチリル基、プロピニル基などがより好ましく、ヒドロキシル基、チエニルメチル基、フェノキシ基、ピリジルオキシ基、ベンジルオキシ基、ピリジルメトキシ基、エトキシ基、ベンゾイル基、スチリル基、プロピニル基が特に好ましい。

「式-NR⁵R⁶」としては、R⁵、R⁶は任意の組み合わせが可能であるが、アミノ基、フェニルアミノ基、フリルアミノ基、チエニルアミノ基、ピリジルアミノ基、ベンジルアミノ基、2-フェニルエチルアミノ基、フリルメチルアミノ基、チエニルメチルアミノ基、ピリジルメチルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ピロリジル基、ピペリジル基などが好ましく、アミノ基、フェニルアミノ基、ベンジルアミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基などがより好ましい。

「式-CONR⁵R⁶」としては、R⁵、R⁶は任意の組み合わせが可能であ

るが、カルバモイル基、フェニルアミノカルボニル基、フリルアミノカルボニル基、チエニルアミノカルボニル基、ピリジルアミノカルボニル基、ベンジルアミノカルボニル基、2-フェニルエチルアミノカルボニル基、フリルメチルアミノカルボニル基、チエニルメチルアミノカルボニル基、ピリジルメチルアミノカルボニル基、シクロプロピルアミノカルボニル基、シクロペンチルアミノカルボニル基、シクロヘキシルアミノカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、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、メチルエチルアミノカルボニル基、ピロリジルカルボニル基、ピペリジルカルボニル基などが好ましく、カルバモイル基、フェニルアミノカルボニル基、ベンジルアミノカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基などがより好ましい。

さらに、「式-NR⁵ COR⁶」としては、R⁵、R⁶は任意の組み合わせが可能であるが、ホルムアミド基、ベンズアミド基、フリルカルボニルアミノ基、チエニルカルボニルアミノ基、ピリジルカルボニルアミノ基、ベンジルカルボニルアミノ基、2-フェニルエチルカルボニルアミノ基、フリルメチルカルボニルアミノ基、チエニルメチルカルボニルアミノ基、ピリジルメチルカルボニルアミノ基、シクロプロピルカルボニルアミノ基、シクロペンチルカルボニルアミノ基、シクロヘキシルカルボニルアミノ基、アセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、ジメチルカルボニルアミノ基、ジエチルカルボニルアミノ基、2-ケトピロリジル基、2-ケトピペラジニル基などが好ましく、ホルムアミド基、ベンズアミド基、ベンジルカルボニルアミノ基、アセチルアミノ基、ジメチルカルボニルアミノ基などがより好ましい。

「式-NR⁷ CONR⁵ R⁶」としては、R⁵、R⁶、R⁷は任意の組み合わせが可能であるが、ウレイド基、3-フェニルウレイド基、3-フリルウレイド基、3-チエニルウレイド基、3-ピリジルウレイド基、3-ベンジルウレイド基、3-(2-フェニルエチル)ウレイド基、3-フリルメチルウレイド基、3-チエニルメチルウレイド基、3-ピリジルメチルウレイド基、3-シクロプロピルウレイド基、3-シクロペンチルウレイド基、3-シクロヘキシルウレイド基、3-メチルウレイド基、3-エチルウレイド基、3,3-ジメチルウレイド基、1,3-ジメチルウレイド、3,3-ジエチルウレイド基、3-メチル-3-エチルウレイド基、2-ケトイミダゾリジル基、2-ケトピリミジニル基などが好ましく、ウレイド基、3-フェニルウレイド基、3-ベンジルウレイド基、3-メチルウレイド基、3,3-ジメチルウレイド基などがより好ましい。

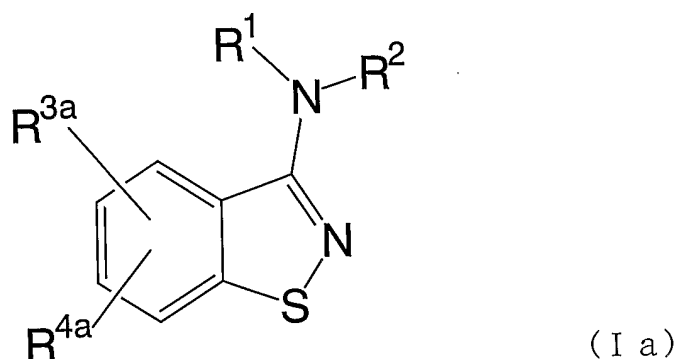
「式-SO₂ NR⁵ R⁶」としては、R⁵、R⁶は任意の組み合わせが可能であるが、スルファモイル基、フェニルアミノスルホニル基、フリルアミノスルホニル基、チエニルアミノスルホニル基、ピリジルアミノスルホニル基、ベンジルアミノスルホニル基、2-フェニルエチルアミノスルホニル基、フリルメチルアミノスルホニル基、チエニルメチルアミノスルホニル基、ピリジルメチルアミノスルホニル基、シクロプロピルアミノスルホニル基、シクロペンチルアミノスルホニル基、シクロヘキシルアミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基、メチルエチルアミノスルホニル基、ピロリジルスルホニル基、ピペリジルスルホニル基などが好ましく、スルファモイル基、フェニルアミノスルホニル基、ベンジルアミノスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノ

スルホニル基などがより好ましい。

「式-NR⁵SO₂R⁶」としては、R⁵、R⁶は任意の組み合わせが可能であるが、ベンゼンスルホンアミド基、フリルスルホニルアミノ基、チエニルスルホニルアミノ基、ピリジルスルホニルアミノ基、ベンジルスルホニルアミノ基、2-フェニルエチルスルホニルアミノ基、フリルメチルスルホニルアミノ基、チエニルメチルスルホニルアミノ基、ピリジルメチルスルホニルアミノ基、シクロプロピルスルホニルアミノ基、シクロペンチルスルホニルアミノ基、シクロヘキシルスルホニルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、ジメチルスルホニルアミノ基、ジエチルスルホニルアミノ基などが好ましく、ベンゼンスルホンアミド基、メタンスルホンアミド基、ジメチルスルホニルアミノ基などがより好ましい。

また、式(I)の化合物は、本発明の医薬組成物の有効成分として、より好ましくは、R¹またはR²がそれぞれ水素原子またはメチル基であり、R³またはR⁴がそれぞれ水素原子、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基またはR⁵がZで置換されてもよい式-Y-R⁵であり、-Y-が単結合、-O-で、R⁵が水素原子、メチル基、ベンジル基である。

また、本発明の新規化合物は、式 (I a)



(式中、 R^1 及び R^2 は、同一若しくは異なり、それぞれ水素原子または低級アルキル基を表し、 R^{3a} は、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、ヒドロキシル基または低級のアルコキシル基を表し、 R^{4a} は、式 $-Y-R^{5a}$ 、式 $-NR^{5a}R^{6a}$ 、式 $-CONR^{5a}R^{6a}$ 、式 $-NR^{5a}COR^{6a}$ 、式 $-NR^{7a}CONR^{5a}R^{6a}$ 、式 $-SO_2NR^{5a}R^{6a}$ または式 $-NR^{5a}SO_2R^{6a}$ を表し (式中、 $-Y-$ は、単結合、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ または $-CH=CH-CO-$ を表し、 m は $0\sim 2$ の整数を表し)、

R^{5a} 、 R^{6a} 及び R^{7a} は同一若しくは異なって、それぞれ水素原子、アリール基、アラルキル基、低級アルキル基、N、S、O から任意に選ばれるヘテロ原子を $1\sim 2$ 個含んでもよい構成員数 $3\sim 6$ の飽和の単環式炭化水素基であるか、または R^{5a} 、 R^{6a} 及び R^{7a} から選択される任意の 2 つの基は、一緒になって $C_{(1-6)}$ の直鎖アルキレン基である架橋基を形成していてもよく、該架橋基、あるいは、 R^{5a} 、 R^{6a} 及び R^{7a} で示される基は、更に置換基群 Z から選ばれる任意の基で $1\sim 3$ 個置換されていてもよく、また、 R^{5a} 、 R^{6a} 及び R^{7a} のアリール基若しくは

アラルキル基の芳香族環はベンゼン環、ナフタレン環、N、S、Oから任意に選ばれるヘテロ原子を1～4個含む構成員数5～6の芳香族複素環若しくはN、S、Oから任意に選ばれるヘテロ原子を1～4個含む構成員数8～12の縮合2環式芳香族複素環であり、

但し、式-Y-R^{5a}において、-Y-が単結合または-O-のときは、R^{5a}は置換基群Z¹から任意に選択される1～3個の置換基で置換されているアリール基、アラルキル基、低級アルキル基若しくは炭素原子数3ないしは6個のいずれかを有するシクロアルキル基であり、

置換基群Zは、ハロゲン原子、低級アルキル基および置換基群Z¹からなり、置換基群Z¹は、ニトロ基、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、スルファモイル基および低級アルキルアミノスルホニル基からなり、低級とは、炭素原子数1ないし6個のいずれかを有する直鎖または分枝状の炭素鎖を表す)で表される化合物、

または3-アミノ-5-ブロモ-1,2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-フルオロ-1,2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-トリフルオロメチル-1,2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-メトキシ-1,2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-ヒドロキシ-1,2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-メトキシ-1,2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-ヨード-1,2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-ヨード-

1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-メチル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-シアノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-シアノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-フェニル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-フェニル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(2-ピリジルオキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(2-ピリジルメトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(4-ピリジルメトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(2-ピリジルメトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-ニトロ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、あるいはそれらの製薬学上許容される塩である。

R^{1a} 及び R^{2a} の置換基の組み合わせとして、式(I)における R^1 及び R^2 の組合せとして定義されたものと同じである。

R^{3a} は、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、低級アルコキシ基が好ましく、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基がより好ましい。

R^{4a} は、式 $-Y-R^{5a}$ 、式 $-NR^{5a}R^{6a}$ 、式 $-CONR^{5a}R^{6a}$ 、式 $-NR^{5a}COR^{6a}$ 、式 $-NR^{7a}CONR^{5a}R^{6a}$ 、式 $-SO_2NR^{5a}R^{6a}$ または式 $-NR^{5a}SO_2R^{6a}$ を表すが、式 $-Y-R^{5a}$ が好ましい。

Yは、単結合、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH=CH-CO-$ を表し、単結合、 $-O-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ が好ましい。

mは0, 1, 2を表し、0または2が好ましい。

R^{5a} 、 R^{6a} 及び R^{7a} は、それぞれ、式(I)における R^5 、 R^6 及び R^7 の定義と同じである。

より詳細には、

「 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、及び R^{7a} 」は、式(I)における「 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 」に挙げられたものと同様に定義される。

但し、 R^{4a} が式 $-Y-R^{5a}$ において、 Y が単結合または $-O-$ のときは、 R^{5a} は置換基群 Z^1 から任意に選択される1~3個の置換基で置換されているアリール基、アラルキル基、低級アルキル基若しくは炭素原子数3ないしは6個のいずれかを有するシクロアルキル基であり、置換基群 Z^1 は、ニトロ基、ヒドロキシ基、アミノ基、シアノ基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基が好ましい。

R^{3a} は、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、 s -ブチル基、イソブチル基、 t -ブチル基、ヒドロキシ基、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 n -ブトキシ基、 s -ブトキシ基、イソブトキシ基、 t -ブトキシ基が好ましく、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、がより好ましく、水素原子、ハロゲン原子、メチル基、メトキシ基がさらに好ましい。

式(Ia)において、さらに好ましくは、 R^1 または R^2 がそれぞれ水素原子またはメチル基であり、 R^{3a} は、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、メチル基、エチル基、メトキシ基またはエトキシ基が好ましい。 R^{4a} は、 R^{5a} が Z で置換されてもよい式 $-Y-R^{5a}$ 、式 $-NR^5COR^6$ が好ましく、 Y は

単結合—O—、—CH=CH—または—C≡C—が好ましい。

本発明の新規化合物は、医薬組成物の有効成分として用いられる。医薬組成物の有効成分として好ましい化合物は、上記の本発明の新規化合物の説明の通りである。

本発明の医薬組成物の有効成分として用いられる化合物（I）、または本発明の化合物（I a）は不斉炭素を有する場合があります、光学活性もしくは不活性な立体異性体（エナンチオマーやジアステレオマー等）が存在する。本発明化合物には、幾何異性体、光学異性体などの各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。かかる幾何異性体の単離、精製は、再結晶やカラムクロマトグラフィーにより、また立体異性体の単離、精製は、優先晶出やカラムクロマトグラフィーを用いた光学分割あるいは不斉合成等により可能で、いずれも当業者が通常の技術により為し得ることができる。

化合物（I）または化合物（I a）は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容しうる塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸類、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、ギ酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マンデル酸等の有機カルボン酸類、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸等の有機スルホン酸類、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸類等との酸付加塩；ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノー

ルアミン、ピリジン、リジン、アルギニン、オルニチン等の有機塩基との塩や、アンモニウム塩等が挙げられる。

また、化合物 (I) または化合物 (I a) の塩には、モノ塩、ジ塩もしくはトリ塩が含まれる。あるいは側鎖の置換基によっては、酸付加塩と塩基との塩の両方を形成しうる。さらに化合物 (I) または化合物 (I a) の水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形のもの等も本発明の化合物及び医薬組成物に含まれる。なお、当然ながら本発明は、後述実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、式 (I) または式 (I a) で示される 3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール誘導体またはそれらの製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

次に、式 (I) で表される 3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール誘導体またはその塩の製造方法を示し、各反応工程について説明する。

式 (I) で表される化合物またはその塩は、式 (I I)、式 (I V) または式 (V) で表される化合物から以下に述べる<製造法 1>、<製造法 2>、<製造法 3>の各製造方法またはそれらに準じて製造することができ、式 (I I)、式 (I V) および式 (V) で表される化合物はいずれも文献公知であるかあるいは市販化合物から容易に合成することができる。以下の各反応式において、式 (I) の各置換基は前記の通り定義される。

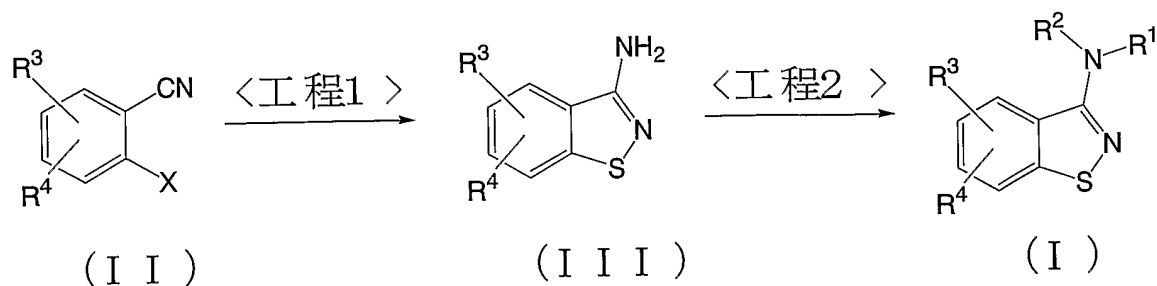
各製造方法において、原料、中間体および生成物は必要に応じて塩として扱うこともできる。また、これらがアミノ基、水酸基、カルボキシル基、チオール基などの反応性官能基を有する場合には、各製造工程において必要に応じて適宜保護し、適当な段階で当該保護基を除去することもできる。このような保護基の導

入・除去は保護される基あるいは保護基の種類により適宜行われるが、例えばプロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups In Organic Synthesis) 第3版の総説に記載された方法により行うことができる。

<製造法1>

式(I)で表される化合物またはその塩は、式(II) (式中、 R^3 、 R^4 は前記と同一の意味を示し、Xはハロゲン原子を示す) から<反応式1>の各製造工程に従い、製造することができる。本製造方法においては、 R^3 、 R^4 は反応中不活性な置換基であることが好ましく、例えば水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アリール基、アラルキル基、アルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールチオ基、アラルキルチオ基、アルキルチオ基、スルフィニル基、スルホニル基などが挙げられる。

<反応式1>



<工程1>

式(II)で表される化合物から式(III) (式中、 R^3 、 R^4 は前記と同一の意味を示す) で表される化合物への変換は、特開昭52-108971号公報、ヘルムート フライク ; ヘルムート ハーゲン 記載の方法またはこれ

に準じて行うことが出来る。反応は、反応に不活性な溶媒中、アンモニアおよび硫黄の存在下に封管中100℃から200℃で行われる。アンモニアおよび硫黄は、化学量論量に基づいて用いられるが、好ましくはアンモニアを出発物質の10倍当量を用いて反応を行う。また、アンモニアの代わりに濃アンモニア水で代用して反応を行うことが出来る。反応溶媒としてはアルコール系溶媒またはエーテル系溶媒が好ましく、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、s-ブタノール、t-ブタノール、ジイソプロピルエーテル、ジイソブチルエーテル、メトキシエタノール、エトキシエタノールを用いることが出来、エタノール、メトキシエタノールが好ましい。

<工程2>

式(I)で表される化合物は、式(III)で表される化合物からアセトアルデヒド、プロピオンアルデヒド、アセトン等の炭素原子数1~6個からなるアルキルアルデヒドあるいはアルキルケトンの存在下に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの適当な還元剤で還元して合成することが出来る。反応は常温で行うことが出来、酢酸、塩酸などの酸触媒存在下または非存在下で行うことが出来る。反応溶媒には、トルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素溶媒、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒など、反応に不活性な溶媒を用いることが出来る。アルキルアルデヒドあるいはアルキルケトンに化学量論量に基づいて用いれば、 R^1 、 R^2 のいずれかが水素原子である化合物(I)を合成することができ、アルキルアルデヒドあるいはアルキルケトンを過剰量用いれば

、 R^1 、 R^2 が同一の低級アルキル基を表す化合物 (I) を合成することができる。さらに、異なるアルキルアルデヒドあるいはアルキルケトンを経化学論量ずつ順次用いれば、 R^1 、 R^2 が異なる低級アルキル基である化合物 (I) を合成することが出来る。

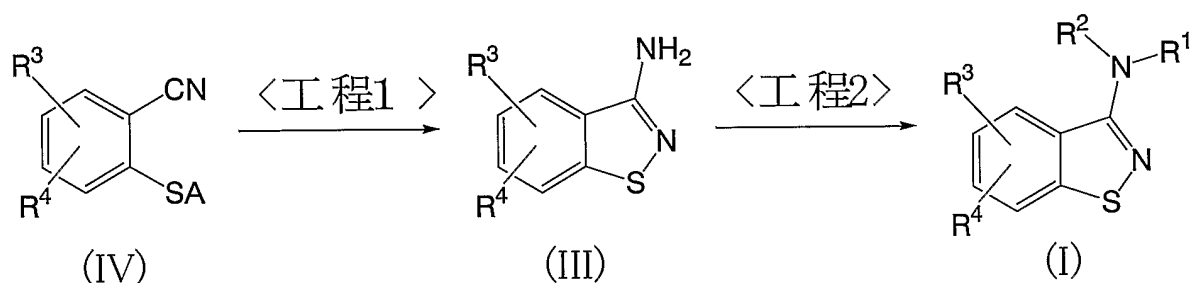
また、式 (I I I) で表される化合物は、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基または炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基存在下、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、臭化プロピルなどの炭素原子数 1 ~ 6 個からなるアルキルハライド、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸などのアルキル硫酸に代表されるアルキル化剤と常温から 60 °C で反応させることにより合成することが出来る。反応溶媒には、トルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素溶媒、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒など、反応に不活性な溶媒を用いることが出来る。アルキル化剤を経化学論量に基づいて用いれば、 R^1 、 R^2 のいずれかが水素原子である化合物 (I) を合成することができ、アルキル化剤を経過剰量用いれば、 R^1 、 R^2 が同一の低級アルキル基を表す化合物 (I) を合成することができる。さらに、異なるアルキル化剤を経化学論量ずつ順次用いれば、 R^1 、 R^2 が異なる低級アルキル基である化合物 (I) を合成することが出来る。

< 製造法 2 >

式 (I) で表される化合物またはその塩は、式 (I V) (式中、 R^3 、 R^4 は前記と同一の意味を示し、A は、水素原子あるいはリチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属を示す) から、以下の < 反応式 2 > の各製造工程に従い、製造することが出来る。本製造法においては、 R^3 、 R^4 は、反応中不活性な基

が好ましく、例えば水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アリール基、アラルキル基、アルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基などが挙げられる。

<反応式2>



<工程1>

Aがリチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩の場合、式（IV）で表される化合物から式（III）で表される化合物への変換は、ジャーナルオブケミカルソサイアティパーキントランスI（J. Chem. Soc. Perkin Trans I）、1984、385-389、ロイケイエイラーマン；リチャードエムスクロウストン（Loay K. A. Rahman；Richard M. Scrowston）記載の方法またはこれに準じて行われる。反応は、反応に不活性な溶媒中、-5℃から室温で、5%一次亜塩素酸ナトリウム水溶液とアンモニア水を用いて行われる。Aが水素原子の場合、式（IV）で表される化合物から式（III）で表される化合物への変換は、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下、上記と同様の

方法で行うことが出来る。また、上記反応を行う際に、Aがアミノ基である式（I V）の化合物が得られることがあるが、その場合式（I I I）の化合物は、ナトリウムエトキシドなどの適当な塩基を用いて環化することにより合成することが出来る。

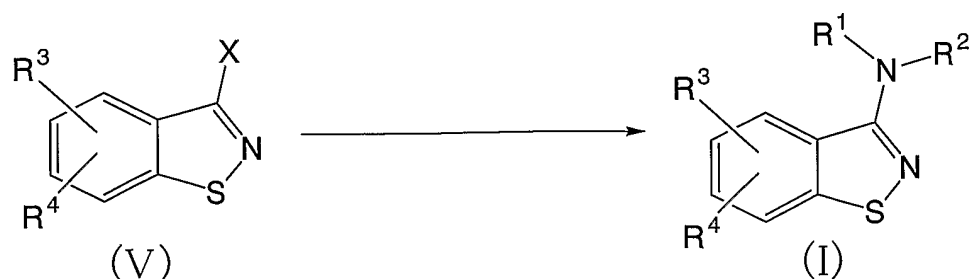
<工程2>

式（I）で表される化合物は、式（I I I）で表される化合物から、<製造法1>、<工程2>と同様に合成する。

<製造法3>

式（I）で表される化合物またはその塩は、式（V）（式中、 R^3 、 R^4 、 X は前記と同一の意味を示す）から、以下の<反応式3>の製造工程に従い、製造することができる。本製造方法においては、 R^3 、 R^4 は反応中不活性な置換基であることが好ましく、例えば水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アリール基、アラルキル基、アルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールチオ基、アラルキルチオ基、アルキルチオ基、スルフィニル基、スルホニル基などが挙げられる。

<反応式3>



式（V）で表される化合物から式（I）で表される化合物への変換は、 R^1 、

R^2 が水素の場合、ファルマコ エディズイオーネ シエンティフィカ (F a r m a c o E d . S c i .)、41、10、1986、808-818、ビシーニ ピー (V i c i n i P .) 記載の方法またはこれに準じて行われる。反応は、反応に不活性な溶媒中、アンモニア存在下、封管中140℃から150℃で行われる。アンモニアは化学量論量に基づいて用いられるが、好ましくはアンモニアを出発物質の10倍当量を用いて反応を行う。また、アンモニアの代わりに濃アンモニア水で代用して反応を行うことが出来る。反応溶媒には、トルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素溶媒、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒など、反応に不活性な溶媒が用いられる。

R^1 、 R^2 の少なくとも一方がアルキル基の場合、式 (V) で表される化合物から式 (I) で表される化合物への変換は、特開昭61-112063、デイヴィッド ダブリュー スミス ; ジョセフ ピー イーヴィック (D a v i d W . S m i t h ; J o s e p h P . Y e v i c h) 記載の方法またはこれに準じて行われる。反応は、反応に不活性な溶媒中、反応温度-70~-50℃で、ジメチルアミン、ジイソプロピルアミンなどのアルキルアミンを化学量論量のn-ブチルリチウムでリチウム塩とした後、式 (V) で表される化合物を作用させて行われる。

以上の各製造法により合成した各化合物は、以下に示す方法に準じて製造工程の各段階で変換することができる。

式 (I)、式 (I I I) で表される化合物が置換基としてヒドロキシル基、チ

オール基、アミノ基を有している場合には、＜製造法1＞の＜工程2＞に示した方法に準じてアルキル化することができ、それぞれアルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基へと変換することができる。アルキル化剤として、ヨウ化メチルのようなアルキルハライドあるいは臭化ベンジルのようなアラルキルハライドを用いることが出来る。

このとき、 R^1 、 R^2 の少なくとも一方が水素原子である場合には、必要に応じて、あらかじめ適当な保護基で保護して反応を行った後に脱保護することにより R^1 、 R^2 の少なくとも一方が水素原子である化合物を合成することが出来る。

式(I)、式(III)で表される化合物が置換基として芳香環に結合したハロゲン原子を有する場合には、以下の方法でハロゲン原子を他の官能基へと変換することが出来る。該化合物は、フェニルボラン酸等のアリアルボラン化合物、ナトリウムメトキシドなどのナトリウムアルコキシド、シアン化カリウムなどのシアノ化合物、スチレンなどのエチレン誘導体、アセチレンなどのアルキン誘導体と、ヨウ化銅などの銅触媒、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)などのパラジウム触媒などの触媒存在下、反応温度80～160℃で反応させることが出来、ハロゲン原子をアリアル基、アルコキシ基、シアノ基、アルケニル基、アルキニル基へと変換することができる。反応溶媒には、トルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素溶媒、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒などの、反応に不活性な溶媒を用いることが出来る。

式 (I) で、 R^3 、 R^4 がカルボキシル基を有している場合、そのカルボン酸は、アルコールあるいはアミンと 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (WSC·HCl)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) などの縮合剤を用い、トルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素溶媒、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒など、反応に不活性な溶媒中、0℃から反応混合物が還流する温度で反応させることにより、エステル誘導体あるいはアミド誘導体へと変換することが出来る。また、カルボキシル基あるいは生成したエステル、アミド置換基は、水素化リチウムアルミニウム、ボラン-硫化メチル錯体などの還元剤を用い、トルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素溶媒、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒など、反応に不活性な溶媒中、0℃から反応混合物が還流する温度で反応させることにより、ヒドロキシルメチル基あるいはアミノメチル基へと変換することが出来る。

また、本発明の式 (I a) で表される 3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール誘導体、または 3-アミノ-5-ブromo-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-フルオロ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-トリフルオロメチル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-メトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-メトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-メチル-1, 2-

ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-シアノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-シアノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-フェニル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-フェニル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(2-ピリジルオキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-チエニルメトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(4-ピリジルメトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(2-ピリジルメトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-ニトロ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、あるいはそれらの塩は、上記式 (I) に述べる製造方法またはそれに準じて製造することができる。

本発明の医薬組成物、予防・治療剤について説明する。本発明の医薬組成物、予防・治療剤は、少なくとも1つ以上の式 (I) で表される化合物または1つ以上の本発明の化合物 (式 (I a) で表される化合物等) を有効成分として含有していればよく、薬学的に許容される担体を含有していることができる。式 (I) で表される化合物または本発明の化合物の好ましい例は、前記と同じである。

また、本発明の医薬組成物、予防・治療剤の有効成分である式 (I) で表される化合物または本発明の化合物は、内皮細胞障害が関与する疾患の予防および/または治療剤、該疾患の予防及び/または治療のための医薬組成物の有効成分である。

該化合物を有効成分として含む医薬組成物、予防・治療剤は、有用な内皮細胞障害が関与する疾患の予防および/または治療剤、または該疾患の予防および/または治療のための医薬組成物となる。

上記した通り、内皮細胞障害に伴い、内皮細胞及び炎症性細胞から放出される各種サイトカイン、臓器保護作用を有する抗炎症性物質、各種メディエータのバランスが片寄る。このバランスの片寄りが各種疾患に関与する。本発明の医薬組成物、予防・治療剤は、内皮細胞障害を抑制する作用により、これらのメディエーターの放出の抑制またはメディエーターのバランスの維持が、各種疾患の予防及び/または治療のメカニズムの一つとなっている。

この対象疾患には、例えば、敗血症及びその関連疾患、全身性並びに心循環疾患、感染性疾患、炎症性疾患、呼吸不全、多臓器不全（MODS）、自己免疫疾患、個々の臓器不全等の疾患等が挙げられる。具体的には、敗血症、重症敗血症及び敗血症性ショック等の敗血症及びその関連疾患、SIRS関連疾患、エンドトキシンショック、エキソトキシンショック、出血性ショック、術中・術後ショック等の各種ショック、虚血性再灌流障害、虚血性脳障害、急性虚血性脳卒中、急性期脳血栓症、急性冠微小血管塞栓、ショック性血管塞栓、汎発性血管内血液凝固症候群（DIC）、心筋梗塞及びその後遺症、及び低血圧等の全身性並びに心循環疾患、乾癬、急性バクテリア髄膜炎、侵襲性ブドウ球菌感染症、急性ウイルス脳炎等の感染性疾患、胃炎、消化性潰瘍、膵炎、腎炎、心筋炎、肺炎、肝炎、肝硬変、脳炎、骨関節炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、アレルギー性鼻炎、逆流性食道炎及び硬直性脊椎炎等の炎症性疾患、ARDS、幼児性呼吸窮迫症候群、肺気腫及び喘息等の呼吸不全、多臓器不全（MODS）、慢性関節リウマチ、難治性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、糸球体腎炎、感染性心内膜炎、SLE、強皮症、及びシェーグレン症候群、臓器移植後の組織障害及び拒絶反応、多発性硬化症等の自己免疫疾患、並びに心不全、不安定狭心症

、心弁膜症、腎不全、ストレス性胃潰瘍、心筋症、胃アトニー、肝不全、劇症肝炎等の個々の臓器不全が挙げられる。また、上記のメカニズムより、動脈硬化、ネフローゼ症候群、インシュリン依存性糖尿病、パーキンソン病、慢性白血病、急性白血病、腫瘍、骨髄腫、抗癌剤副作用軽減、痴呆、アルツハイマー病、ビタミンE欠乏症、老化、サンバーン、筋ジストロフィー、骨粗鬆症、疼痛、放射線障害、火傷、高カルシウム血症、骨減少症、骨ペーチェット病、骨軟化症、発熱、痔疾、に対する効果も期待できる。ただし、上記の疾患の分類に関しては、疾患によっては他に分類される場合もある。

好ましくは対象疾患として、敗血症、重症敗血症及び敗血症性ショック等の敗血症及びその関連疾患、SIRS関連疾患、エンドトキシンショック、エキソトキシンショック、出血性ショック、術中・術後ショック等の各種ショック、虚血再灌流障害、虚血性脳障害、急性虚血性脳卒中、急性期脳血栓症、急性冠微小血管塞栓、ショック性血管塞栓、DIC、心筋梗塞及びその後遺症及び低血圧等の全身性並びに心循環疾患、胃炎、膵炎、腎炎、心筋炎、肺炎、肝炎、肝硬変、劇症肝炎、脳炎、骨関節炎、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎及び硬直性脊椎炎等の炎症性疾患、ARDS、幼児性呼吸窮迫症候群、肺気腫及び喘息等の呼吸不全、MODS、慢性関節リウマチ、難治性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、糸球体腎炎、感染性心内膜炎、SLE、強皮症、シェーグレン症候群、臓器移植後の組織障害及び拒絶反応、多発性硬化症等の自己免疫疾患、並びに心不全、不安定狭心症、心弁膜症、腎不全、ストレス性胃潰瘍、心筋症、胃アトニー、肝不全等の個々の臓器不全が挙げられる。

さらに好ましくは、対象疾患として敗血症、重症敗血症及び敗血症性ショック

等の敗血症及びその関連疾患、SIRS関連疾患、エンドトキシンショック、エキソトキシンショック、出血性ショック、術中・術後ショック等の各種ショック等の全身性並びに心循環疾患、ARDS等の呼吸不全、MODS、並びに慢性関節リウマチ、難治性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、糸球体腎炎、感染性心内膜炎、SLE、強皮症、シェーグレン症候群、臓器移植後の組織障害及び拒絶反応、多発性硬化症等の自己免疫疾患等が挙げられる。

特に好ましくは、対象疾患として敗血症、重症敗血症及び敗血症性ショック等の敗血症及びその関連疾患、SIRS関連疾患、エンドトキシンショック、並びに慢性関節リウマチ、難治性大腸炎、SLE等の自己免疫疾患等が挙げられる。

また、本医薬組成物、予防・治療剤は血液凝固系に直接作用するものではないため、出血性の患者にも使用できる点で有利である。特に既往症として脳内出血をもつ患者や消化管出血を伴うもしくはその恐れのある患者においては、生体への侵襲の程度により出血が発生することはまれではなく、このような患者においても使用できる。また本剤は、経口投与も可能であり出血等の副作用もない。

特に、血管内皮障害の抑制作用というメカニズムによる敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックの予防および／または治療剤、予防および／または治療方法、または該疾患の予防／治療のための医薬組成物について、さらに詳細に説明する。

本発明の医薬組成物、予防・治療剤の有効成分である式(I)で表される化合物または本発明の化合物は、敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックの予防および／または治療剤、または該疾患の予防および／または治療のための医薬組成物の有効成分である。

該化合物を有効成分として含む医薬組成物、予防・治療剤は、有用な敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックの予防および／または治療剤、または該疾患の予防および／または治療のための医薬組成物となる。この対象疾患には、感染性心内膜炎、熱傷、骨髄移植、免疫不全、外科的侵襲、カテーテルに関連する感染症により誘導される敗血症も含まれる。そしてこの効果は、起炎菌にかかわらない。すなわちグラム陽性・陰性バクテリアの複合感染や未同定の細菌の感染においても、効果がある。グラム陽性・陰性バクテリアにも幅広く使えることは、敗血症、重症敗血症、敗血症性ショックの予防・治療剤として特に利用価値が高い。また、従来の抗生物質では対処できない薬剤耐性菌、新生・再感染症及び日和見感染が原因となっている、若しくはこれらが併発している敗血症に対しても、効果を有する。

さらに、上記した通り、生体は炎症性と抗炎症性のサイトカインのバランスの上に成り立っている。つまり一方向のみを抑制する抗炎症性サイトカイン療法とは異なり、本医薬組成物、予防・治療剤は、このバランスを崩すことなく治療できる利点がある。

本発明の医薬組成物、予防・治療剤は、静脈投与ばかりでなく経口投与においても有効性を示す。このことから本発明の医薬組成物、予防・治療剤は、投与用途に限定されることなくその用途は広いと考えられる。

また、本医薬組成物、予防・治療剤は血液凝固系に直接作用するものではないため、出血性の患者にも使用できる点で有利である。特に既往症として脳内出血をもつ患者や消化管出血を伴うもしくはその恐れのある患者においては、生体への侵襲の程度により出血が発生することはまれではなく、このような患者におい

ても使用できる。また本剤は、経口投与も可能であり出血等の副作用もないことから、輸液を行う前の敗血症の初期から投与可能であり患者への負担も少ない。

さらに式（I）で表される化合物または本発明の化合物は、TLRを介するLPS等のエンドトキシンショックのシグナルを阻害する作用を有する。TLRを介するエンドトキシンショックのシグナルにより、NF κ B、AP1、IRF3等の転写因子が活性化して、種々の炎症性サイトカインやケモカインの産生が誘導される。サイトカインは、炎症を増幅し好中球を重要臓器に集積させエラスタゼなど炎症因子さらに血液凝固系を活性化し、敗血症の重症化を引き起こし、ショックを誘導する。

このように、該化合物のTLRを介するLPS等のエンドトキシンショックのシグナルを阻害する作用は、炎症カスケードや凝固カスケードの上流に位置する該シグナルを阻害することであり、このことが該化合物による敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックの予防・治療に対して寄与していると考えられる。

また、本発明の医薬組成物、予防・治療剤の有効成分である式（I）で表される化合物または本発明の化合物は、TLRを介するシグナルが関与する疾患の予防および／または治療剤、または該疾患の予防および／または治療のための医薬組成物の有効成分である。または、該シグナルの阻害剤である。

該化合物を有効成分として含む医薬組成物、予防・治療剤は、有用なTLRを介するシグナルが関与する疾患の予防および／または治療剤、または該疾患の予防および／または治療のための医薬組成物となる。

式（I）で表される化合物または本発明の化合物は、TLRを介するLPSに代表されるエンドトキシン等のPAMPのTLRを介するシグナルを阻害する

作用を有する。上記した通り、TLR familyの細胞内情報伝達経路には共通部分があると考えられているため、TLR 2、TLR 4およびTLR 9のシグナルをいずれも阻害する化合物は、他のTLR familyを介するシグナル伝達をも抑制すると考えられるからである。

TLRを介するシグナルにより、NFκB、AP1、IRF3等の転写因子が活性化して、種々の炎症性サイトカインやケモカインの産生が誘導される。サイトカインは、炎症を増幅し好中球を重要臓器に集積させエラスターゼなど炎症因子さらに血液凝固系を活性化し、各種疾患を誘導する。該化合物がTLRを介するシグナルを阻害する作用を有することは、炎症カスケードや凝固カスケードの上流に位置する該シグナルを阻害することであり、このことが該化合物を有効成分とする予防/治療剤、または医薬組成物のメカニズムの一つになっている。

本発明のTLRを介するシグナルが関与する疾患の予防および/または治療剤、または該疾患の予防および/または治療のための医薬組成物は、好ましくは、TLR 2、TLR 4および/またはTLR 9を介するシグナルが関与する疾患の予防および/または治療剤、または該シグナルの阻害剤である。

また好ましくはTLRを介するエンドトキシンによるシグナルが関与する疾患の予防および/または治療剤、該疾患の予防及び/または治療のための医薬組成物、または該エンドトキシンによるシグナルの阻害剤である。より好ましくは、TLR 2、TLR 4および/またはTLR 9を介するエンドトキシンによるシグナルが関与する疾患の予防および/または治療剤、該疾患の予防及び/または治療のための医薬組成物、または該エンドトキシンによるシグナルの阻害剤である。

この対象疾患には、例えば、エンドトキシンショック、敗血症及びその関連疾患、出血性ショック、アルコール性肝炎、歯周病、ARDS、及び、慢性関節リウマチ、難治性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、糸球体腎炎、感染性心内膜炎、SLE、強皮症、シェーグレン症候群、臓器移植後の組織障害及び拒絶反応、及び多発性硬化症等の自己免疫疾患が含まれる。また、試験、研究用の試薬としての薬剤も含まれる。

より詳しく説明すると、本発明の予防/治療剤、または医薬組成物は、血管内皮細胞に対してはエンドトキシンにより発生する傷害を抑制し、かつ炎症性サイトカインの産生を抑制する。単球系細胞に対してもエンドトキシンにより誘導される炎症性サイトカインの産生を抑制する。すなわち、いずれのTLRを発現している細胞においてもエンドトキシンで誘導されるNFκBの活性化を抑制する。このことから、本発明の予防/治療剤、または医薬組成物は、TLRを介するエンドトキシンによるシグナルが関与する疾患の予防および/または治療剤、該疾患の予防及び/または治療のための医薬組成物となる。また本発明の予防/治療剤、または組成物のTLRを介するエンドトキシンによるシグナルの阻害効果は、LPSで誘導されるTLR4発現細胞のNFκBの活性、PGNで誘導されるTLR2発現細胞のNFκBの活性、CpG配列を含むDNAで誘導されるTLR9発現細胞のNFκBの活性に対して確認されることから、種々のリガンドに対するTLRのシグナルを遮断する活性を有することが明らかである。

すなわち、本発明の予防/治療剤、または医薬組成物は、細菌感染、つまりLPS、グラム陰性菌菌体成分、グラム陽性菌菌体成分、マイコバクテリアのリポアラビノマンナン等によって引き起こされる疾病、及びウイルス感染によるウイ

ルス若しくは自己のDNAによって引き起こされる疾病の予防および／または治療に有効である。これらの疾病は、上記に記載のグラム陰性菌由来グラム陽性菌由来、マイコバクテリア由来若しくはウイルス由来敗血症、重症敗血症、敗血症性ショック、新生児の細菌性若しくはウイルス性敗血症等の敗血症及びその関連疾患、ARDS、細菌性髄膜炎、出血性ショック、アルコール性肝炎、感染性心内膜炎及び歯周病等の感染性疾患が例示される。また血中のCD14が上昇する疾患も該疾病に含まれる。

特にTLR4のシグナルを抑制することから、本発明の予防／治療剤、または医薬組成物の対象疾患は、LPS、グラム陰性菌菌体成分によって引き起こされる疾病、例えばグラム陰性菌由来の、敗血症、重症敗血症、敗血症性ショック、新生児敗血症等の敗血症及びその関連疾患、ARDS、細菌性髄膜炎、出血性ショック、アルコール性肝炎、感染性心内膜炎及び歯周病等の感染性疾患が例示される。

またTLR2のシグナルを抑制することから、本発明の予防／治療剤、または医薬組成物の対象疾患は、グラム陽性菌菌体成分、マイコバクテリアによって引き起こされる疾病、例えばグラム陽性菌由来若しくはマイコバクテリア由来の、敗血症、重症敗血症、敗血症性ショック、新生児敗血症等の敗血症及びその関連疾患、ARDS、細菌性髄膜炎、出血性ショック、アルコール性肝炎、感染性心内膜炎及び歯周病等の感染性疾患が例示される。

またCpG配列を含むDNAはグラム陰性菌、グラム陽性菌、マイコバクテリア、及びウイルス感染によるウイルス若しくは自己のDNA等に共通するエンドトキシンとなることから、TLR9のシグナルを抑制する本発明の予防／治療剤

、または医薬組成物の対象疾患は、これらの細菌若しくはウイルス感染由来の、敗血症及びその関連疾患、エンドトキシンショック、出血性ショック、アルコール性肝炎、歯周病、ARDS、感染性心内膜炎等の感染性疾患の感染性疾患が例示される。

さらには、TLRを介するエンドトキシンシグナルを阻害するという機序を有するため、従来の抗生物質では対処できない薬剤耐性菌、新生・再感染症及び日和見感染が原因となっている、若しくはこれらが併発している疾患に対しても、有効である。

さらに、上記した通り（I）で表される化合物または本発明の化合物は、TLR familyを介するシグナル伝達を共通して阻害する。このことから、例えば自己免疫に関連するTLR9を介するシグナル伝達を阻害することは自己免疫疾患に対して有効であることがわかる。すなわち、TLR9を介するシグナルを阻害する本発明の予防／治療剤、または医薬組成物は、自己免疫疾患に対しても有効である。該自己免疫疾患は、例えば慢性関節リウマチ、難治性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、糸球体腎炎、SLE、強皮症、シェーグレン症候群、臓器移植後の組織障害及び拒絶反応、及び多発性硬化症等が挙げられる。

本発明の医薬組成物、予防／治療剤は、静脈投与ばかりでなく経口投与においても有効性を示す。このことから本発明の医薬組成物、予防・治療剤は、投与用途に限定されることなくその用途は広いと考えられる。

また、本医薬組成物、予防・治療剤は血液凝固系に直接作用するものではないため、出血性の患者にも使用できる点で有利である。特に既往症として脳内出血をもつ患者や消化管出血を伴うもしくはその恐れのある患者においては、生体へ

の侵襲の程度により出血が発生することはまれではなく、このような患者においても使用できる。また本剤は、経口投与も可能であり出血等の副作用もなく、患者への負担も少ない。

なお、本発明の医薬組成物、予防／治療剤の有効成分である化合物は、*in vivo*で有効性を十分に示す濃度において毒性がない。すなわち、本発明の医薬組成物、予防・治療剤は安全性にも優れている。

化合物（I）または本発明の化合物ならびにそれらの製薬学的に許容される塩の一種または2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられる製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、カプセル剤、丸剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤の他、懸濁剤、乳剤、リモナーデ剤、エリキシル剤、シロップ剤等の内用液剤、注射剤、経鼻吸収剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、人間その他の動物に対して経口的または非経口的に投与される。

化合物（I）または本発明の化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別などを考慮して適宜決定されるが、通常成人1日あたり経口で0.1mg～1000mg、好ましくは1mg～300mg、非経口で0.01mg～300mg、好ましくは0.1mg～100mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与するかもしくは血中濃度が100 μ g/mlの濃度以下で、より好ましくは10 μ g/mlの濃度以下で、さらに好ましくは1～5 μ g/mlで持続静脈注射により投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。また患者の状態によりその投与期間は1日に限らず連続した数日もしくは数週間になることもある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、カプセル剤、丸剤、錠剤

、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な担体と組み合わせてつくられる。より詳細には、賦形剤（例えば乳糖、白糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、メタケイ酸）、結合剤（例えば結晶セルロース、糖類、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク）、崩壊剤（例えばトウモロコシデンプン、カルボキシメチルセルロース、繊維素グリコール酸カルシウム）、安定化剤（例えばラクトース等の糖アルコールや糖）、可溶化ないしは溶解補助剤（例えばコレステロール、トリエタノールアミン、グルタミン酸、アスパラギン酸）、着色剤、香味剤、防腐剤、等張化剤、分散剤、酸化防止剤（例えばアスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール）、緩衝剤、保存剤（例えばパラベン、ベンジルアルコール）を含みうる。なお、錠剤、丸剤、顆粒剤等は、必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性のフィルムコーティングを施しても良い。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶解剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の担体としては、例えば注射用蒸留水、生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の担体としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート80（TM）等がある。こうした組成物は、さらに上述の等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安

定化剤、可溶化剤もしくは溶解補助剤等の添加剤を含みうる。これらは例えばメンブランフィルターによる濾過、殺菌剤の配合又は紫外線照射等によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、用時溶解、乳濁または懸濁して用いる注射剤とすることもできる。本発明化合物の溶解性が低い場合には、可溶化処理を施してもよい。

当該処理としては、医薬製剤に適用できる公知の方法、例えば界面活性剤（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル類、ショ糖脂肪酸エステル類等）を添加する方法、薬物と可溶化剤、例えば高分子（ポリエチレングリコール（PEG）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）等の水溶性高分子、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸共重合体（オイドラギットL，S（TM）；ローム・アンド・ハース社製）等の腸溶性高分子）との固体分散体を形成する方法が挙げられる。さらに必要により、 α -、 β -あるいは γ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン等を用いて包接化合物を形成させる方法も挙げられる。また、「薬学モノグラフNo. 1，生物化学利用能」永井恒司等、ソフトサイエンス社、78-82（1988）あるいは「最近の製剤技術とその応用」、内海勇等、医薬ジャーナル157-159（1983）などを参考に、目的とする薬物に応じて、可溶化の手法を適宜変更することも可能である。これらのうち、好ましくは薬物と可溶化剤との固体分散体を形成させ溶解性を改善する方法が採用され得る（特開昭56-49314号、FR2460667号）。

以下に、本発明の医薬組成物の例を挙げる。ここで、化合物Mとは、化合物（

I) 若しくは化合物 (I a) またはそれらの製薬学的に許容される塩であり、詳細には、実施例化合物から選択されるいずれかの化合物が任意に例示される。特に記載のない%は質量%である。

(a) 錠剤 (1 mg)

化合物M 1.0 g、乳糖 90.0 g、カルボキシメチルセルロースナトリウム 5.0 g、コーンスターチペースト (5%W/Vペースト) 1.0 g、ステアリン酸マグネシウム 1.0 g、の成分を秤量し、常法により打錠し、100 mgの錠剤とする。

(b) 錠剤 (10 mg)

化合物M 10 g、乳糖 150 g、クロスカルメロースナトリウム 6.0 g、コーンスターチ 28.5 g、ポリビニルピロリドン 2.5 g、ステアリン酸マグネシウム 3 g、の成分を秤量し、常法により打錠して200 mgの錠剤としたのち、酢酸フタル酸セルロースで被覆し腸溶剤とする。

(c) 錠剤 (100 mg)

化合物M 100 g、乳糖 180 g、クロスカルメロースナトリウム 13 g、コーンスターチ (5%W/Vペースト) 4 g、ステアリン酸マグネシウム 3 g、の成分を秤量し、常法により300 mgの錠剤に打錠する。

(d) カプセル剤 (50 mg)

化合物M 100 g、ラクトース 395.5 g、ステアリン酸マグネシウム 4.5 g、の成分をそれぞれ秤量したのち均一に混合し、混合粉体を局方No. 1のハードカプセルに250 mgずつ封入する。

(e) 注射剤 (0.1 mg/ml)

化合物M0. 1%W/V、りん酸ナトリウム緩衝液2. 3%W/V、クエン酸0. 4%、マクロゴール400・3. 5%、注射用蒸留水適量加えて100%とする。

上記の成分を混合して溶液となし、1mlずつ注射用アンプルに封入して注射剤を作製する。

(f) 注射剤 (1. 0mg/ml)

化合物M1. 0%W/V、りん酸ナトリウム緩衝液3. 6%W/V、1M水酸化ナトリウム水溶液15%W/V、注射用蒸留水適量加えて100%とする。

上記の成分を混合して溶液となし、1mlずつ注射用アンプルに封入して注射剤を作製する。

次に本発明の実験例、実施例についてさらに詳しく説明する。

実験例

(実験例1)

ヒト全長型可溶型CD14の作製

(1) [全長型可溶型CD14発現プラスミド (pM1656) の構築]

まず、mCD14をホニュウ細胞で発現させるプラスミドpM1650を構築した。WO98/39438号公報に記載のプラスミドpUCH14P-4より、XbaI及びHindIIIによりヒトCD14 cDNAを含む約1.4kbのDNA断片を切り出し、ホニュウ細胞発現ベクターであるpcDNA3.1(一) (Invitrogen社)のXbaI/HindIIIサイトに挿入した。その後、E. coli Competent Cells (JM109細胞、Takara社)を添付のプロトコールに従い形質転換した後、生じたコロニーを

PCRにより確認し、目的のmCD14を発現するプラスミド（pM1650）を得た。

次にヒトCD14を可溶性タンパクとして発現させるため、GPIアンカーリングに必要なサイトであるN末端から326番目のAsnと328番目のGly（配列番号1参照）をそれぞれGln、Valに置換した組換え体発現プラスミドpM1656の構築を行った。すなわち、センスプライマー1（配列番号2）とアンチセンスプライマー2（配列番号3）を用い、上記pM1650を鋳型とし、TaKaRa Ex Taq（TaKaRa社）により94℃で30秒、55℃で30秒、72℃で1分のサイクルを30回繰り返しPCR反応を行った。増幅したDNA断片をXhoIとApaLIによりdouble digestionし、pM1650のXhoI/ApaLIサイトに挿入した。JM109細胞を形質転換した後、生じたコロニーをPCRにより確認し、目的の可溶性CD14を発現するプラスミド（pM1656）を得た。

(2) [COS-1細胞での発現]

(1)で作製したプラスミドpM1656をCOS-1細胞に下記の方法で導入し、可溶性CD14を発現させた。すなわちFuGENE6（ロシュ・ダイアグノスティックス社）50 μ lを上記プラスミドDNA各12.5 μ gと添付プロトコールに従い混合し、150cm² フラスコにセミコンフルエントに増殖したCOS-1細胞に添加した。5%CO₂、37℃の条件下で72時間培養した後、培養上清を回収し目的の可溶性CD14を得た。

可溶性CD14の発現量を、抗ヒトCD14抗体を用いたEIAにて測定した。すなわち、pH8.3の10mM NaHCO₃緩衝液にて200倍希釈した

抗CD14抗体MEM-18 (MONOSAN社) を96ウェルプレート (Maxisorp, Nunc社) に50 μ l/well添加し、4°Cにて一昼夜静置した。その後、純水にて洗浄し、0.5%BSAを含むPBS⁻にてブロッキングを行った (室温で60分間静置)。

次にwell中の液を除去し、トランスフェクションしたCOS-1の培養上清を50 μ l/well添加し、25°Cで60分間インキュベーションした後に、0.1%Tween20を含むPBS⁻で3回洗浄後、1.0 μ g/mlのHRP-conjugated 3C10抗体 (ATCCより購入し、通常の方法により調製し、精製したものを標識した) 50 μ l/wellを添加し、25°Cで60分間インキュベーションを行った。0.1%Tween20を含むPBS⁻で5回洗浄後、発色基質 (TMB) を100 μ l/well添加し室温で30分反応させた後に、停止液 (1N塩酸) 100 μ l/wellを加え反応を停止した。

450 nmの波長の吸光度を測定し、サンプルの可溶性CD14の産生量を算出した。

(3) [ヒト可溶性CD14の精製]

(2) にて得られた可溶性CD14を含む培養上清は、抗ヒトCD14抗体 (3C10) を結合したアフィニティー精製用カラム (HiTrapカラム (Amersham Pharmacia Biotech社)) に供して選択的に吸着させ、pH勾配にて溶出した。得られた溶出画分はただちにpH8.0の1M HEPES緩衝液にて中和し、pHを中性とした。各画分はHRP-conjugated 3C10を用いたEIA法により検定し、CD14改変体ポリ

ペプチドの含まれる画分を選択した。

(4) [ヒト可溶性CD14の検出]

可溶性CD14を抗ヒトCD14抗体(3C10およびMEM-18)を用いたWestern blottingにより確認した。すなわち可溶性CD14 30 ng/laneをSDS-polyacrylamide gradient gel (5-20% ATTO社)で電気泳動し、PVDF膜(日本ミリポア社)にタンパクを転写した後、0.5% Skim Milkを含むPBS⁻ 30 mlにて室温で1時間ブロッキング反応を行い、10 μg/mlの3C10および100倍希釈のMEM-18を添加して室温で1時間反応させた。さらにHRP-conjugated抗マウスIg抗体と室温で30分間反応させた後、ECL kit (Amersham Pharmacia Biotech社)を用い、検出した。その結果、可溶性CD14の計算上の大きさの位置に相当するバンドが検出された。(図1)

(実験例2)

[細胞障害阻害活性の確認]

ヒト血管内皮細胞HUVEC(三光純薬社)を0.05% トリプシン、0.53 mM EDTAを含むPBS⁻で剥離後、健常ヒト血清より抗CD14抗体を用いて可溶性CD14を除去した血清を2%含むRPMI 1640培地(旭テクノガラス社)(以下、2%CD14w/oHS/RPMIと表記)にて懸濁し、 5×10^4 細胞/Well (50 μl/Well)で96ウェルプレートに植え込み37℃、5%CO₂の条件下で24時間培養した。

50 ng/mlのLPS (E. coli 055:B5, Difco社) 10

μl 、 $15\mu\text{g}/\text{ml}$ の可溶型CD14を $20\mu\text{l}$ 、さらに $100\mu\text{g}/\text{ml}$ の後述する実施例1で作成した化合物（以下、実施例1化合物）の1%DMSO溶液 $10\mu\text{l}$ を添加し、可溶型CD14を除去したヒト血清を10%、及びCycloheximide（Sigma社）を $120\mu\text{g}/\text{ml}$ 含むRPMI1640培地を $10\mu\text{l}$ 添加して、18時間培養した。

その後、 $10\mu\text{l}$ のWST-1試薬（200mM WST-1 和光純薬、0.2mM 1-MethoxyPMS 和光純薬、20mM HEPES pH 7.4 同仁化学研究所）を添加して4時間さらに培養後、450nmの吸光度を測定して細胞障害度を測定した。

細胞障害度を50%抑制する実施例1化合物の濃度を、表1に示した。

また、後述するほかの実施例で作成した化合物（以下、実施例化合物）を同様に試験した。その結果を表2に示した。

（実験例3）

[ビタミンD₃にて分化誘導したTHP-1細胞を用いたTNF α 産生阻害活性の確認]

$40\text{ng}/\text{ml}$ のビタミンD₃（Calcitriol, Sigma）を加えた10%非働化FBS/RPMI1640培地にて72時間培養したTHP-1細胞（ATCC）を2%CD14w/oHS/RPMIに浮遊させ、 5×10^4 cells/well（ $50\mu\text{l}/\text{well}$ ）で96ウェルプレートに植え込んだ。

2%CD14w/oHS/RPMI培地中に $25\text{ng}/\text{ml}$ のLPS（E. coli 055:B5, Difco社）を含む溶液 $40\mu\text{l}$ 及び $100\mu\text{g}/\text{m}$

1 から $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ の実施例 1 化合物を含む溶液 $10 \mu\text{l}$ をウェルに添加しさらに 4 時間培養を行った後、培養上清中の TNF α を hTNF- α E1 i -P A I R SYSTEM (インビトロジェン社) で測定した。測定方法は Kit 添付のプロトコールに従った。すなわち、適切に希釈した培養上清 $100 \mu\text{l}$ を反応プレートに移し、 $50 \mu\text{l}$ のビオチン化抗体溶液を加えて室温で 3 時間静置した。反応液を除去し $400 \mu\text{l}/\text{well}$ の洗浄液で 4 回各ウェルを洗浄した。次に適切に希釈したペルオキシダーゼを標識したストレプトアビジン溶液を $100 \mu\text{l}$ 加え、さらに室温で 20 分間静置した。洗浄後、発色基質を $100 \mu\text{l}$ を添加し室温で 15 分間反応させた。停止液 $100 \mu\text{l}$ を加え反応を停止し、 450nm の波長の吸光度を測定し、TNF α 量を算出した。

TNF α 量の産性を 50% 抑制する実施例 1 化合物の濃度を、表 1 に示した。また、他の実施例化合物を同様に試験した。その結果を表 2 に示した。

(実験例 4)

TLR シグナル伝達阻止活性の確認 (1)

(1) [細胞評価系の作製]

① ヒト TLR 4 および ヒト TLR 2 発現プラスミドの構築

ヒト TLR 4 cDNA は翻訳領域が約 2.5kb よりなるため (GenBank accession NO. AF17765)、TLR 4 cDNA のクローニングは 5' 端側 1.1kb および 3' 端側 2.3kb を別々に行った。

ヒト TLR 4 の cDNA を下記の方法にてクローニングした。ヒト TLR 4 ゲノム配列 (GenBank: accession No. AF177765) より、センスプライマー 3 (配列番号 4 5' -TCG AGG AAG AG

A AGA CAC CA-3')、センスプライマー4 (配列番号5 5' -
CCC ATC CAG AGT TTA GCC CT-3')、アンチセン
スプライマー5 (配列番号6 5' -CCA TCC GAA ATT ATA
AGA AAA AGT C-3') 及びアンチセンスプライマー6 (配列番
号7 5' -TGG AAT TAC TCA CCC TTA GC-3')
を設計した。

まず、センスプライマー3とアンチセンスプライマー5を用い、human
lung cDNA (CLONTECH社) を鋳型に、Pyrobest DN
A Polymerase (TaKaRa社) により98℃で10秒、55℃で
30秒、72℃で1分のサイクルを30回繰り返す、PCR反応を行った。また
、同様にセンスプライマー4とアンチセンスプライマー6を用いて、human
spleen cDNA (CLONTECH社) を鋳型にPCRを行った。得
られたそれぞれ約1.1 kb、約2.3 kbのDNA断片をT4 polynu
cleotide kinase (TaKaRa社) で5' 末端をリン酸化した
。一方、ベクターとしてpBluescriptIIK (+) (STRATGEN
E社) をEcoRVにて消化後、脱リン酸化を行って調製し、上記PCR産物を
それぞれligationした。その後、コンピテントセルJM109 (TaKa
Ra社) を用い、定法に従ってTransformationをし、TLR4
cDNAの5' 側の断片を持つプラスミド (pT45F) 及び3' 側のフラグ
メントを含むプラスミド (pT43F) を得た。次にpT45FをXhoIとE
coRIで、pT43FをEcoRIとHindIIIにてそれぞれdouble
digestionし、pBluescriptIISK (+) のXhoI/H

indIII サイトに挿入した (three way ligation)。

JM109をtransformationすることによってヒトTLR4 cDNA全長を含むプラスミドpBTLR4を得た。pBTLR4の挿入配列を確認したところ、ヒトTLR4 ゲノム配列のexon配列と一致した。さらにヒトTLR4をホニュウ細胞で発現させるために、pBTLR4よりHindII IにてヒトTLR4 cDNAを切り出し、pcDNA3.1(-) (Invitrogen社)のHindIIIサイトに挿入した。JM109をtransformationしてヒトTLR4をホニュウ細胞で発現させるプラスミドpcDNAT4を得た。

一方、ヒトTLR2 cDNAは翻訳領域が約2.6kbよりなるため (Genbank accession No. AF051152)、TLR2 cDNAのクローニングはヒトTLR4の場合と同様に5'端側1.5kbおよび3'端側1.6kbを別々に行った。

ヒトTLR2ゲノム配列 (Genbank accession No. AF051152)より、センスプライマー7 (配列番号8 5' -GAG TGG GAA ATA TGG ACA CC-3')、センスプライマー8 (配列番号9 5' -GTA CCC TTA ATG GAG TTG GT-3')、アンチセンスプライマー9 (配列番号10 5' -GTG TAT TCG TGT GCT GGA TA-3')およびアンチセンスプライマー10 (配列番号11 5' -CCC AAG CTT CAA ATG ACG GTA CAT CCA CG-3')を設計し、センスプライマー7とアンチセンスプライマー8とを用いてhuman spleen cDNA (CLONTE

CH社) を鋳型にTLR4と同様にPCR反応を行い約1.4kbのDNA断片を、また、センスプライマー9とアンチセンスプライマー10とを用いてhuman spleen cDNA (CLONTECH社) を鋳型に約1.6kbのDNA断片を得た。得られたそれぞれ約1.4kb、約1.6kbのDNA断片をリン酸化し、pBluescriptISK (+) (STRATGENE社) へそれぞれ挿入した。

その後、コンピテントセルJM109 (TaKaRa社) を用い、定法に従ってTransformationをし、TLR2 cDNAの5'側の断片を持つプラスミド(pT25F) 及び3'側のフラグメントを含むプラスミド(pT23F) を得た。さらにヒトTLR2をホニュウ細胞で発現させるために、pT25FおよびpT23FよりそれぞれXhoIとEcoRV、EcoRVとHindIIIでヒトTLR2の各DNA断片を切り出し、pcDNA3.1 (-) (Invitrogen社) のXhoI/HindIIIサイトに挿入した。JM109をtransformationしてヒトTLR2をホニュウ細胞で発現させるプラスミドpcDNAT2を得た。

②ヒトTLR4、ヒトTLR2発現形質転換株の樹立

ヒトTLR4発現形質転換株を樹立するために、①で作製した発現プラスミドpcDNAT4をヒト胎児腎臓由来細胞株HEK293に下記の方法にてトランスフェクションした。即ち、25 μ lのFuGENE6 (ロッシュ・ダイアグノスティックス社) と6.3 μ gのpcDNAT4を添付プロトコールに従って混合した後に、75cm²のルーフラスコにセミコンフルエントに増殖したHEK293細胞へ添加した。翌日、細胞をルーフラスコより剥離し、96well-

plateに250 cells/wellずつ播きなおした。さらにその翌日に終濃度1.2 mg/mlのG-418を添加し、以降3~4日毎に終濃度1.2 mg/mlのG-418を含む培地で培地交換を行い、20日間選択培養を行った。得られたG-418耐性クローン24株について、次にLPS/可溶性CD14に対する応答性を調べた。24種の各クローンを24well-plateへそれぞれ 2.0×10^5 cells/wellで植え込んだ。37°C、5%CO₂で一昼夜培養した後、1wellあたり50 ngのpNF κ B-Luc (CLONTECH社)と1 μ lのFuGENE 6の混合液を添加し、さらに24時間培養した。

0.5 μ g/mlの可溶性CD14 (作製方法は実験例1に記載)と10 ng/mlのLPSの混合物を添加して刺激を行った。6時間後に、培養上清を除去し、細胞をPBS⁻にて洗浄し、Passive lysis Buffer (Promega社) 100 μ l/wellにて細胞を溶解した。細胞抽出液20 μ l中のルシフェラーゼ活性をLuciferase Assay Substrate (Promega社)を用いて測定した。測定には1420 ARVOSxマルチラベルカウンター (Wallac社)を用いた。その結果、細胞抽出液中にルシフェラーゼ活性を示すクローンHEKT4-14を得た。尚、HEK293を用いて同様の実験を行ったが、ルシフェラーゼ活性は確認できなかった。HEKT4-14でのLPS/可溶性CD14によるルシフェラーゼ活性誘導は発現しているTLR4に依存していた(図2)。

ヒトTLR2発現形質転換株を樹立するためにヒトTLR-4と同様、①で作製した発現プラスミドpcDNA2をヒト胎児腎臓由来細胞株HEK293に

トランスフェクションおよびG-418を含む培地での20日間選択培養を行った。得られたG-418耐性クローン24株について、次にPGN/可溶型CD14に対する応答性を調べた。24種の各クローンを24well-plateへそれぞれ 2.0×10^5 cells/wellで植え込んだ。37°C、5%CO₂で一昼夜培養した後、1wellあたり50ngのpNF κ B-Luc (CLONTECH社)と1 μ lのFuGENE6の混合液を添加し、さらに24時間培養した。0.5 μ g/mlの可溶型CD14 (作製方法は実験例1に記載)と1 μ g/mlのPeptideglycan Type I (Enterococcus faecalis, 和光純薬)の混合物を添加して刺激を行った。6時間後に、培養上清を除去し、細胞をPBS⁻にて洗浄し、Passive lysis Bufer (Promega社)100 μ l/wellにて細胞を溶解した。

細胞抽出液20 μ l中のルシフェラーゼ活性をLuciferase Assay Substrate (Promega社)を用いて測定した。測定には1420 ARVOSxマルチラベルカウンター (Wallac社)を用いた。その結果、細胞抽出液中にルシフェラーゼ活性を示すクローンHEKT2-6を得た。尚、HEK293を用いて同様の実験を行ったが、ルシフェラーゼ活性は確認できなかった。HEKT2-6でのLTA/可溶型CD14によるルシフェラーゼ活性誘導は発現しているTLR2に依存していた(図3)。

(2) [TLRシグナル伝達阻止活性の評価]

①TLR4からNF- κ Bに至るシグナル伝達系の阻害活性

HEKT4-14細胞を10%非働化FBSを含むDMEM培地に懸濁し、1

$\times 10^5$ 細胞/wellで24well-plateに播き込み、5%CO₂、37℃の条件下で24時間培養した。その後、FuGENE6を用いて、リポーター遺伝子pNF κ B-Luc (CLONTECH社)を100ng/well導入し、さらに24時間培養を続けた。終濃度10ng/mlのLPS (E. coli 055:B5、Difco社)、終濃度0.5 μ g/mlの可溶性CD14、実施例化合物を終濃度0.1~10 μ g/ml添加し、6時間培養を続けた後に、細胞をPassive Lysis Buffer (Promega社)で溶解し、Luciferase活性をLuciferase Assay Substrate (Promega社)を用いて添付のプロトコールにしたがって測定した。

実施例1化合物の阻害活性を、表1に示した。

②TLR2からNF κ Bに至るシグナル伝達系の阻害活性

HEKT2-6細胞を10%非働化FBSを含むDMEM培地に懸濁し、 1×10^5 細胞/wellで24well-plateに播き込み、5%CO₂、37℃の条件下で24時間培養した。その後、FuGENE6を用いて、リポーター遺伝子pNF κ B-Luc (CLONTECH社)を100ng/well導入し、さらに24時間培養を続けた。終濃度1 μ g/mlのPeptidoglycan Type I (Enterococcus faecalis、和光純薬)、終濃度0.5 μ g/mlの可溶性CD14、実施例化合物で得られたスクリーニング化合物を終濃度0.1~10 μ g/ml添加し、6時間培養を続けた後に、細胞をPassive Lysis Buffer (Promega社)で溶解し、Luciferase活性をLuciferase Assay

Substrate (Promega社) を用いて添付のプロトコールにしたがって測定した。

実施例1化合物の阻害活性を、表1に示した。

(実験例5)

LPSに誘導される内皮細胞IL-6産生に対する化合物の阻害活性の確認
ヒト血管内皮細胞HUVEC (三光純薬社) を実験例2に示す方法で剥離後、
2%CD14w/oHS/RPMIにて懸濁し、 5×10^4 細胞/Well (50 μ l/Well) で96ウェルプレートに植え込み37°C、5%CO₂ の条件下で24時間培養した。

可溶性CD14を除去したヒト血清を5%含むRPMI1640培地を20 μ l、50 ng/mlのLPS (E. coli 055:B5, Difco社) 10 μ l、3 μ g/mlのCD14 (1-356) を10 μ l、及び100から1 μ g/mlの実施例1化合物の1%DMSO溶液10 μ lを加えて細胞に添加した。この混合液を20時間培養を行った後、培養上清中のIL-6をヒトIL-6 EIAキット (インビトロジェン社) で測定した。

IL-6の測定はヒトIL-6 EIAキット添付のプロトコールに従い、行った。即ち、適切に希釈した培養上清100 μ lをIL-6抗体固相化プレートに移し、Biotin標識した抗IL-6抗体溶液を50 μ lを加えて、室温で60分間インキュベーションした。その後、反応液を除去し400 μ l/Wellの0.01%Tween-20を含むPBS-溶液で4回洗浄し、100 μ l/Wellでペルオキシダーゼを標識したストレプトアビジン溶液を100 μ l/Well加え、さらに37°C、20分間インキュベーションを行った。

再度400 μ l / Well の0.01% Tween-20を含むPBS-溶液で4回洗浄後、発色基質 (TMB) を100 μ l / Well 添加し室温で15分間反応させた後に、1N HCl水溶液100 μ l / Well を加え反応を停止した。450 nmの波長の吸光度を測定し、サンプル中のIL-6の産生量を算出した。

IL-6量の産性を50%抑制する実施例1化合物の濃度を、表1に示した。

また、他の実施例化合物を同様に試験した。その結果を表2に示した。

また、実験例2で細胞傷害を抑制した化合物が、実際に細胞のサイトカインを抑制することが明らかとなった。

表1

内皮細胞傷害抑制活性(IC50: μ g/mL)	0.47
THP-1細胞TNF- α 産生抑制活性 (IC50: μ g/mL)	7.47
HEK T2-6細胞 PGN誘導NF- κ B活性化阻止活性 (Inhibition% at 3 μ g/mL)	71%
HEK T4-14細胞 LPS誘導NF- κ B活性化阻止活性 (Inhibition% at 3 μ g/mL)	81%
内皮細胞IL-6産生抑制活性 (IC50: μ g/mL)	4.71

表2

化合物の 実施例番 号	内皮細胞障害 抑制活性 (IC50: μ g/mL)	THP-1細胞TNF- α 産生抑制活性 (IC50: μ g/mL)	内皮細胞IL-6 産生抑制活性 (IC50: μ g/mL)
4	0.67	7.10	7.50
5	0.79		
6	0.69		
7	0.20	4.26	1.88
8	1.31	5.40	
10	1.12		
11	0.49	4.68	2.71
15	1.12	0.15	1.77
16	1.15	>10	1.85
17	0.81	>10	4.19
27	0.28		
29	1.14	0.50	2.21
39	1.66	1.24	0.63
68	1.80	0.37	0.86
72	0.51		5.90
78	2.32		4.12
85	1.81		5.47
86	0.28		
87	0.36		
94	2.46		
96	1.93	0.73	1.48
97	2.39		
98	1.21		
105	2.03		
108	2.04	2.35	6.47

(実験例6)

[ガラクトサミン負荷エンドトキシン致死モデルにおける評価]

① (ガラクトサミン負荷エンドトキシン致死モデルにおける評価)

マウス (BALB/c、雄、6週齢、日本チャールス・リバー) に実施例1化合物を溶媒 (10% HCO-60含有生理食塩液) に溶解し、10 mg/kgにて尾静脈内投与した。対照群には溶媒を投与した。2分後にD-ガラクトサミン塩酸塩700 mg/kgおよびlipopolysaccharide (LPS) 10 µg/kgを尾静脈内投与した。1.5時間、6時間、12時間および24時間後に生死を観察し記録した。

また、実施例96化合物についても下記に記載の点以外は、同様に試験した。実施例96化合物は0.005N塩酸含有生理食塩液に溶解し、4 mg/kg若しくは10 mg/kgを投与した。対照群は被検化合物溶液と同じpHに調整した生理食塩水を用いた。LPSの尾静脈内投与は1 µg/kgとした。

② (ガラクトサミン負荷エンドトキシン致死モデルにおける有効性)

実施例1化合物投与群および対照群の生存率で Kaplan-Meier 生命表を作成し、ウィルコクソン検定により統計解析した。実施例1化合物を10 mg/kg投与で対照群と比較して、有意な生存率の増加が認められた (図4)。

実施例96化合物投与群については、24時間後の生存率をフィッシャーの直接確率法で比較したところ、実施例96化合物4 mg/kg投与で、対照群と比較して有意な生存率の増加が認められた (表3)。

表3. マウスガラクトサミン負荷エンドトキシン致死モデルにおける
実施例96化合物の生存率改善作用の評価

処理	投与後24時間生存率(%)
溶媒対照	10
実施例96化合物 4 mg/kg	80 ** a)

N = 10

a) **: P < 0.01 , フィッシャーの直接確率法による

③ (血漿中可溶性トロンボモジュリン濃度測定系の作成)

(1) マウストロンボモジュリン (TM) 遺伝子のクローニング

マウストロンボモジュリン登録配列 (GenBank Accession No. NM_009378) をもとに、RNAzol B (フナコシ) を用いて BALB/c マウスの肺組織より調製した、total RNAを鋳型にしてPCR法によりマウスTMcDNAを単離した。

(2) 可溶型マウストロンボモジュリン発現プラスミドの構築

可溶型マウストロンボモジュリンを得るために、マウストロンボモジュリンの細胞外ドメインとHisタグとを融合したキメラ蛋白質の発現を行った。

(3) 可溶型マウストロンボモジュリンの発現

(2) で得られたマウストロンボモジュリン細胞外ドメインとHisタグとの融合蛋白質発現プラスミドを、COS細胞に導入した。導入した細胞を3日間培

養した後に培養上清を回収し、ニッケルカラム (Hitrap Chelating HPカラム、アマシャムバイオテクノロジー) を用いて精製することで、精製可溶性「マウスTM」蛋白質を得た。

(4) 「マウスTM」蛋白質特異的ポリクローナル抗体を用いたサンドイッチELISA系の作製

精製「マウスTM」蛋白質を用いてウサギに免疫を行い、ポリクローナル抗体を作製した。ここで得られた抗体を96ウェルプレートに固相化、また一方、ペルオキシダーゼ標識マウスTM抗体を作成し、マウスTM抗体固相/ペルオキシダーゼ標識マウスTM抗体を用いたサンドイッチELISA系を作製した。標準品は精製「マウスTM」蛋白質を用いて作成した。

④ (ガラクトサミン負荷エンドトキシン致死モデルにおける実施例96化合物の血漿中可溶性トロンボモジュリン濃度及び血漿中可溶性E-セレクトリン濃度に及ぼす影響の評価)

LPS 投与4時間後にマウスよりクエン酸加血漿を採取し、可溶性トロンボモジュリン濃度及び可溶性E-セレクトリン濃度 (Quantikine[®] Mouse sE-Selectin Immunoassay R&D System, Inc. 社) をELISAにて測定した。それぞれについて実施例96化合物投与群及び対照群をStudent t-testを用いて比較した。両者ともに実施例96化合物の10mg/kg投与で、対照群と比較して有意な濃度低下が認められた (図5、6)。

(実験例7)

[マウス盲腸結紮穿刺腹膜炎モデルにおける有効性の評価]

ペントバルビタール麻酔下でマウス (BALB/c、雄、6~8週齢、日本チャールス・リバー) 腹部の皮膚および腹膜を切開し、盲腸を腹腔内より取出した。回盲部下流で盲腸を結紮し、回盲部上流で腸管膜と反対側の盲腸を18ゲージの注射針で1箇所穿刺した。盲腸を腹腔内に戻し、切開部の腹膜および皮膚を縫合した後、生理食塩液を1ml/bodyで頸背部に皮下投与した。

実施例1化合物を溶媒 (10% HCO-60含有生理食塩液) に溶解し、手術直後、手術後1日および2日に10mg/kgで尾静脈内投与した。対照群には溶媒を投与した。手術後1日、2日および3日に生死を観察し記録した。対照群および実施例1化合物投与群の生存率でカプランマイヤー生命表を作成し、ウィルコクソン検定により統計解析した。

実施例1化合物を10mg/kg投与では対照群に比較して、有意な生存率の増加が認められた (図7)。

また、実施例96化合物についても下記に記載の点以外は、同様に試験した。評価モデルは盲腸穿刺を2箇所とし、生理食塩液の頸背部への皮下投与は行わなかった。実施例96化合物は0.0001N塩酸含有生理食塩液に溶解し、手術直後から頸静脈より持続静注投与を行った。対照群は被検化合物溶液と同じpHに調整した生理食塩水を用いた。

カプランマイヤー生命表よりログランク検定により統計解析を行ったところ、実施例96化合物1.2mg/kg/hrで48時間持続静注投与で、有意な生存率の増加が認められた (図8)。

(実験例8)

TLRシグナル伝達阻止活性の確認(2)

TLR9からNF- κ Bに至るシグナル伝達系の阻害活性は以下の方法により確認できる。

審良らの報告(ネイチャー Nature 2000年、408号、6813巻、p740-745)をもとにTLR9遺伝子を単離する。次に実験例5と同様な方法で、得られるTLR9遺伝子を発現ベクターに組み込んだプラスミドを作成する。HEK293細胞を10%非働化FBSを含むDMEM培地に懸濁し、 1×10^5 細胞/wellで24well-plateに播き込み、5%CO₂、37℃の条件下で24時間培養する。その後、FuGENE6を用いて、TLR9発現プラスミドおよびリポーター遺伝子pNF κ B-Luc(CLONTECH社)を導入し、さらに24時間培養を続ける。TLR9のリガンドとして、終濃度10 μ mol/LのCpG配列を含むDNA、および実施例化合物を終濃度0.1~10 μ g/mlで添加する。6時間培養を続けた後に、細胞をPassive Lysis Buffer(Promega社)で溶解し、Luciferase活性をLuciferase Assay Substrate(Promega社)を用いて添付のプロトコールにしたがって測定する。

上記により、実施例化合物がTLR9シグナルを抑制することがわかる。例えば、実施例96化合物は3~10 μ g/mlで20~80%抑制する。

以上、実験例で示された通り、本発明の医薬組成物、予防・治療剤の有効成分である式(I)で表される化合物または本発明の化合物は、*in vitro*において内皮細胞障害の抑制作用を示した。また内皮細胞のサイトカイン産生の抑

制、及びTHP-1細胞のサイトカイン産生の抑制を示した。また該化合物は、抗菌剤では無効であるガラクトサミン負荷エンドトキシン致死モデルにおいて有効性を示し、血漿中可溶性トロンボモジュリン濃度及び血漿中可溶性E-セレクトイン濃度の上昇も抑制した。

ガラクトサミン負荷エンドトキシン致死モデルにおける血漿中可溶性トロンボモジュリン濃度及び血漿中可溶性E-セレクトイン濃度の上昇は血管内皮細胞の障害を示す指標となる。すなわち、本発明の医薬組成物、予防・治療剤の有効成分である式(I)で表される化合物または本発明の化合物は、*in vitro*においてのみならず、*in vivo*のモデルにおいても内皮細胞障害の抑制作用を示した。

これらのことより、以上の実験例は、式(I)で表される化合物または本発明の化合物を有効成分として含む予防/治療剤または医薬組成物が、内皮細胞障害が関与する疾患の予防および/または治療剤または内皮細胞障害が関与する疾患のための医薬組成物であることを示している例となる。

さらに、本発明の医薬組成物、予防・治療剤の有効成分である式(I)で表される化合物または本発明の化合物は、敗血症治療薬として用いられているステロイド剤が無効である生菌の持続感染の敗血症モデルであるマウス盲腸結紮穿刺腹膜炎モデルにおいて有効性を示した。げっ歯類を用いた盲腸結紮穿刺腹膜炎モデルは、盲腸の穿刺部からもれ出る生菌による持続感染により敗血症をおこすヒトの腹膜炎起因の敗血症に近く(*Journal of Surgical Research* 1980年 29巻、p.189-201)、敗血症モデルとして現在一番有用とされているモデルと考えられている。

すなわち、以上の実験例は、式（I）で表される化合物または本発明の化合物を有効成分として含む予防／治療剤または医薬組成物が、現行の治療薬に比較し、極めて有効性の高い、血管内皮障害の抑制作用というメカニズムによる敗血症の予防及び／または治療剤、または敗血症のための医薬組成物であることを示している例となる。

また、本発明の医薬組成物、予防・治療剤の有効成分である式（I）で表される化合物または本発明の化合物は、またTLR4を介するシグナルの阻害、TLR2を介するシグナルの阻害及びTLR9を介するシグナルの阻害を示した。

複数のエンドトキシンによる、エンドトキシンに応じたTLRを介するシグナルをそれぞれ阻害することを示したことから、式（I）で表される化合物または本発明の化合物を有効成分として含む予防／治療剤または医薬組成物が、TLRを介するシグナルが関与する疾患の予防および／または治療剤として、または該シグナルの阻害剤として、有効であることを示している例となる。

なお、実施例1化合物は、マウスにおいて100mgの7日間連続経口投与において、コントロール群に比較し体重変化で有意な差は見出されなかった。また血液性化学検査（アルブミン、GPT、アミラーゼ、総ビリルビン、BUN、総コレステロール、クレアチニン、グルコース、総蛋白質）においてもコントロール群に比較し有意な変化は見出されなかった。一方、ラットにおいて、実施例1化合物は10mg/kgの用量で静脈内投与、若しくは100mg/kgの用量で経口投与しても血液生化学、血球検査、体重変化、臓器重量変化においてコントロール群に比較し有意な変化は認められなかった。比較として用いたメチルプレドニゾロンは10mg/kgの静脈内投与においてコントロール群と比較し有意に体重

減少、胸腺重量減少、脾臓重量減少、血中総コレステロール値の増加、血中グルコース値の減少を示した。このことは、本発明の医薬組成物、予防・治療剤の有効成分である化合物は、*in vivo*で有効性を十分に示す濃度において毒性がないことが示された。

実施例

以下に実施例をもって、本発明をいっそう具体的に説明するが、これらは実施の一例として示すものであり、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。また、以下の記載において用いる略号は当該分野における慣例略号に基づくものである。

NMRはJEOL JNM-EX270（日本電子（株）製）またはJEOL JNM-LA300（日本電子（株）製）で測定しTMS（テトラメチルシラン）を内部標準として δ （ppm）で表示した。NMRスペクトルデータ中の測定溶媒の前に*印がついているものは、JEOL JNM-EX270（日本電子（株）製）で測定したデータであり、無いものは、JEOL JNM-LA300（日本電子（株）製）で測定したデータである。IRはHORIBA FT-720（（株）堀場製作所製）を用いて臭化カリウムによる錠剤あるいは薄膜（neat）により測定し、 cm^{-1} で表示した。融点はMettler FP80またはFP90（いずれもメトラー・トレド社製）を用いて測定した。

（実施例1）

3-アミノ-1,2-ベンゾイソチアゾールの合成

2-クロロベンゾニトリル（12.0g）、硫黄（2.8g）に2-メトキシ

エタノール（60 ml）、濃アンモニア水（52 ml）を加え、封管中、160度で8時間攪拌した。反応液を水（50 ml）、飽和重曹水（50 ml）の混合溶媒に注ぎ、酢酸エチル（300 ml、200 ml）で抽出した。有機層を、水（100 ml）、飽和食塩水（100 ml）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残さをエーテル/ヘキサンで結晶とし、ろ過して、目的の化合物（3.7 g）を無色結晶として得た。

（実施例2）

3-ジメチルアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

ジメチルアミン 塩酸塩（120 mg）を乾燥テトラヒドロフラン（6.9 ml）に溶かし、窒素雰囲気、ドライアイス/アセトン冷却下、n-ブチルリチウム（1.6 M-ヘキサン溶液、1.97 ml）を滴下した。同温にて、3-クロロ-1, 2-ベンゾイソチアゾール（50 mg）の乾燥テトラヒドロフラン（1 ml）溶液を滴下した後、氷水冷下1時間攪拌した。15%-塩化アンモニウム水溶液を加えた後、塩化メチレンで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残さを分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィーにて分離し、目的の化合物（50 mg）を淡褐色油状物として得た。

（実施例3）

3-n-プロピルアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例1で合成した3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール（50 mg）を塩化メチレン（1 ml）に溶かし、酢酸（0.1 ml）、プロピオンアルデヒド（24 μ l）を加えた。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（140 mg

)を加え、終夜攪拌した。10%-塩化水素/メタノールを加えて攪拌した後、飽和重曹水でアルカリ性にした。塩化メチレンで3回抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、目的化合物(28mg)を無色油状物として得た。

(実施例4)

3-アミノ-5-クロロ-1,2-ベンゾイソチアゾールの合成

2,5-ジクロロベンゾニトリルを用い、実施例1と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例5)

3-アミノ-5-ブロモ-1,2-ベンゾイソチアゾールの合成

2,5-ジブロモベンゾニトリルを用い、実施例1と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例6)

3-アミノ-5-フルオロ-1,2-ベンゾイソチアゾールの合成

2,5-ジフルオロベンゾニトリルを用い、実施例1と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例7)

3-アミノ-5-メチル-1,2-ベンゾイソチアゾールの合成

3-クロロ-5-メチル-1,2-ベンゾイソチアゾール(50mg)をホルムアミド(1.0ml)に溶かした。アンモニア水(0.92ml)を加え、封管中、外温140℃で2時間反応させた。反応液を水(10ml)に注ぎ、酢酸

エチル（20 ml、10 ml）で抽出した。有機層を合わせ、水（5 ml）、飽和食塩水（5 ml）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、目的化合物（30 mg）を淡黄色粉末として得た。

（実施例 8）

3-アミノ-5-トリフルオロメチル-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成
2-クロロ-5-トリフルオロメチルベンゾニトリルを用い、実施例 1 と同様の反応を行い、目的化合物を黄色粉末として得た。

（実施例 9）

3-アミノ-5-ヒドロキシメチル-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成
2-フルオロ-5-ヒドロキシメチルベンゾニトリルを用い、実施例 1 と同様の反応を行い、目的化合物を淡黄色粉末として得た。

（実施例 10）

3-アミノ-5-メトキシメチル-1, 2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の
合成

実施例 9 で得た 3-アミノ-5-ヒドロキシメチル-1, 2-ベンゾイソチアゾール（30 mg）を塩化メチレン（1.8 ml）に溶かした。塩氷水冷下、n-ブチルトリエチルアンモニウムクロリド（3.9 mg）、50%-水酸化ナトリウム水溶液（1.8 ml）、ジメチル硫酸（17 μ l）を加え、同温にて、3 時間攪拌した。反応液に塩化メチレンと水を追加し、分液した。水層をさらに塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残さを分取用薄層シリカゲルクロマトグラ

フイーで分離後、クロロホルムに溶解した。1. 5 M-塩化水素/エーテルを加え、減圧濃縮した。結晶にエーテルを加え、デカントして洗浄した。減圧乾燥して、目的化合物 (1. 5 mg) を白色粉末として得た。

(実施例 1 1)

3-アミノ-5-メトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

2-ブロモ-5-メトキシベンゾニトリルを用い、実施例 1 と同様の反応を行い、目的化合物をベージュ色粉末として得た。

(実施例 1 2)

3-アミノ-5-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 1 1 で得られた 3-アミノ-5-メトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール (300 mg) に、酢酸 (3 ml)、47%-臭化水素酸水溶液 (3 ml) を加え、加熱還流した。反応液に水を加え、炭酸カリウムで中和した。酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、目的化合物 (100 mg) を淡黄色粉末として得た。

(実施例 1 3)

3-アミノ-5-エトキシカルボニルメトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 1 2 で得られた 3-アミノ-5-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール (20 mg)、無水炭酸カリウム (25 mg) にジメチルホルムアミド (0.8 ml) を加えた。クロロ酢酸 エチルエステル (19 μ l) を加え、外温 50°C で 30 分攪拌し、さらにクロロ酢酸 エチルエステル (10 μ l) を追加し、外温 50°C で 1 時間攪拌した。反応液を水 (5 ml) に注ぎ、酢酸エチル (

20 ml、10 ml) で抽出した。有機層を合わせ、水 (2 ml × 3)、飽和食塩水 (2 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残さにエーテル/ヘキサンを加え、ろ過して、目的化合物 (21 mg) を白色粉末として得た。

(実施例 14)

3-アミノ-7-メトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

2-メルカプト-3-メトキシベンゾニトリル (2.0 g)、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (12 ml) の混合物に、濃アンモニア水 (18 ml) を加えた。-5 から 0℃ の温度で、5% 一次亜塩素酸ナトリウム (13.4 ml) を 30 分かけて滴下した。室温で終夜静置後、反応液に水、酢酸エチルを加え、不溶物をろ去した。ろ液を分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧乾燥した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、目的化合物 (1.46 g) を白色粉末として得た。

(実施例 15)

3-アミノ-6-ベンジルオキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

4-ベンジルオキシ-2-フルオロベンゾニトリルを用い、実施例 1 と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例 16)

3-アミノ-6-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 15 で合成した 3-アミノ-6-ベンジルオキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール (30 mg) をトリフルオロ酢酸 (2.2 ml) に溶かした。チオアニソール (0.69 ml) を加え、室温で 23 時間攪拌した。反応液を濃縮し、

炭酸カリウムで中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的化合物（8 mg）を薄いベージュ色粉末として得た。

（実施例 17）

3-アミノ-6-メトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 16 で得られた 3-アミノ-6-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、ヨードメタンを用い、実施例 13 と同様の反応を行い、目的化合物を淡黄色粉末として得た。

（実施例 18）

3-アミノ-6-(3-ピリジルメトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 16 で得られた 3-アミノ-6-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-クロロメチルピリジン 塩酸塩を用い、実施例 13 と同様の反応を行い、目的化合物をベージュ色粉末として得た。

（実施例 19）

3-アミノ-6-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 16 で得られた 3-アミノ-6-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-ブロモ-1-プロパノールを用い、実施例 13 と同様の反応を行い、目的の化合物を薄いベージュ色粉末として得た。

（実施例 20）

3-アミノ-5-ベンゾイルアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

(工程1)

3-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ニトロ-1,2-ベンゾイソチアゾールの合成

3-アミノ-5-ニトロ-1,2-ベンゾイソチアゾール (1.0 g) をジオキサン (10 ml)、水 (5 ml) に懸濁した。二炭酸ジ-tert-ブチル (1.34 g)、1N-水酸化ナトリウム (5 ml) を加え、外温 40℃ で 2 時間攪拌した。反応液に水 (70 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml、100 ml) で抽出した。有機層を合わせ、水 (70 ml)、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。ヘキサンを加え、ろ過して、目的化合物 (0.53 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; 9.26-9.22 (1H, m), 8.56 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), 8.51 (1H, dd, $J = 2, 9\text{Hz}$), 1.67 (9H, s), 1.64 (9H, s)

(工程2)

5-アミノ-3-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1,2-ベンゾイソチアゾールの合成

工程1で合成した3-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-ニトロ-1,2-ベンゾイソチアゾール (500 mg) にメタノール、ラネニッケルを加え、水素雰囲気下室温で、終夜攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮して、目的化合物 (352 mg) を暗黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) ; 8.02 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7.20-7.10 (2H, m), 5.47 (2H, bs), 1.58 (9H, s), 1.52 (9H, s)

(工程3)

5-ベンゾイルアミノ-3-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

工程2で合成した5-アミノ-3-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール(50mg)を塩化メチレン(2ml)に溶かし、トリエチルアミン(32 μ l)、塩化ベンゾイル(24 μ l)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水、塩化メチレンを加え、分液した。水層をさらに塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。分取用薄層クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物(22mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (* CDCl_3) ; 8.42 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), 8.32 (1H, dd, $J = 2, 9\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 7.94 (1H, s), 7.92-7.84 (2H, m), 7.62-7.47 (3H, m), 1.66 (9H, s), 1.62 (9H, s)

(工程4)

3-アミノ-5-ベンゾイルアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

工程3で得られた5-ベンゾイルアミノ-3-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール(19mg)に、氷水冷下トリフルオロ酢酸(0.5ml)を加え、同温で15分攪拌した後、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和重曹水でアルカリ性にした後、酢酸エチル(20ml、10ml)で抽出した。有機層を合わせ、水(5ml)、飽和食塩水(5ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、目的化合物(

4 mg) を淡黄色粉末として得た。

(実施例 21)

3, 5-ジアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 20 (工程 2) で合成した 5-アミノ-3-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例 20 (工程 4) と同様の操作を行い、目的化合物を暗茶色粉末として得た。

(実施例 22)

3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成

実施例 1 で得られた 3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール (700 mg) を酢酸エチル (17.5 ml) に溶かした。1.5 M-塩化水素/エーテル (6.2 ml) を加え、室温で 20 分攪拌した。これにエーテル (35 ml) を加え、ろ過して、目的化合物 (818 mg) を白色粉末として得た。

(実施例 23)

3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール メタンスルホン酸塩の合成

実施例 1 で得られた 3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、メタンスルホン酸を用い、実施例 22 と同様の操作を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例 24)

3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール p-トルエンスルホン酸塩の合成

実施例 1 で得られた 3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、p-トルエンスルホン酸 一水和物を用い、実施例 22 と同様の操作を行い、目的化合物を

白色粉末として得た。

(実施例 25)

3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール マレイン酸塩の合成

実施例 1 で得られた 3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、マレイン酸を用い、実施例 22 と同様の操作を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例 26)

3-メチルアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 1 で得た 3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール (103 mg) を塩化メチレン (7.5 ml) に溶かした。塩氷水冷下、n-ブチルトリエチルアンモニウムクロリド (32 mg)、50%-水酸化ナトリウム水溶液 (7.5 ml)、ジメチル硫酸 (78 μ l) を加え、同温で 1 時間、室温で 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残さを分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィーで精製後、ヘキサンを加えて結晶化し、減圧乾燥して、目的化合物 (37 mg) を白色粉末として得た。

(実施例 27)

3-アミノ-5-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

2-メルカプト-5-ヨードベンゾニトリルを用い、実施例 14 と同様の反応を行い、目的化合物を得た。

(実施例 28)

3-アミノ-6-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

2-メルカプト-4-ヨードベンゾニトリルを用い、実施例 14 と同様の反応

を行い、目的化合物を得た。

(実施例 29)

3-アミノ-6-メチル-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

2-メルカプト-4-メチルベンゾニトリルを用い、実施例 14 と同様の反応を行い、目的化合物を得た。

(実施例 30)

3-アミノ-5-シアノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 27 で得た 3-アミノ-5-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾール (100 mg)、シアン化カリウム (35 mg)、トリフェニルホスフィン (29 mg)、炭酸カルシウム (5.4 mg)、酢酸パラジウム (12 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に加え、外温 90℃ で 2 時間、110℃ で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残さを分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィーで精製後、エーテルを加えてろ過し、乾燥して、目的化合物 (17 mg) をベージュ色粉末として得た。

(実施例 31)

3-アミノ-6-シアノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 28 で得た 3-アミノ-6-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例 30 と同様の反応を行い、目的化合物を得た。

(実施例 32)

3-アミノ-6-カルボキシル-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 31 で得た 3-アミノ-6-シアノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール (

0.14 g) をエタノール (2 ml) に溶解し、4N ー水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加えた。外温 70℃ で4時間攪拌後、反応液に1N ー塩酸を加え、pH を4程度にした。析出した固体をろ過、乾燥して、目的化合物 (113 mg) を淡黄色粉末として得た。

(実施例 33)

3-アミノ-6-メトキシカルボニル-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成
実施例 32 で得た 3-アミノ-6-カルボキシル-1, 2-ベンゾイソチアゾール (0.1 g)、メタノール (1 ml)、WSC・HCl (0.1 g)、ジメチルアミノピリジン (6.3 mg) をジクロロメタン (2 ml) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して目的化合物 (106 mg) を淡黄色粉末として得た。

(実施例 34)

3-アミノ-6-ヒドロキシメチル-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成
実施例 32 で得た 3-アミノ-6-カルボキシル-1, 2-ベンゾイソチアゾール (50.0 mg) をテトラヒドロフラン (2 ml) に加えた。ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (1M ーテトラヒドロフラン溶液、2.6 ml) を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液にメタノールを加えしばらく攪拌した後、減圧濃縮した。残さに水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。分取用薄層クロマトグラフィにて精製し、目的化合物 (10.1 mg) を得た。

(実施例35)

5-アセチル-3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

2-メルカプト-5-アセチルベンゾニトリルを用い、実施例14と同様の反応を行い、目的化合物を黄色粉末として得た。

(実施例36)

6-アセチル-3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例31で得た3-アミノ-6-シアノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール (80.0 mg) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解した。氷冷下、メチルリチウム (1M-ジエチルエーテル溶液、1.0 ml) を滴下し、同温で1時間30分攪拌した。反応液に1N-塩酸 (10 ml) を加えしばらく攪拌した後、飽和重曹水を加えてアルカリ性にした。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、目的化合物 (75.8 mg) を淡黄色粉末として得た。

(実施例37)

3-アミノ-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例36で得た6-アセチル-3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例36と同様の反応を行い、目的化合物を淡黄色粉末として得た。

(実施例38)

3-アミノ-6-ベンゾイル-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例31で得た3-アミノ-6-シアノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよびフェニルリチウム (1M-ジエチルエーテル溶液) を用い、実施例36と同

様の反応を行い、目的化合物を淡黄色粉末として得た。

(実施例 39)

3-アミノ-6-(4-ヒドロキシシスチリル)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 28 で得た 3-アミノ-6-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾール (100 mg)、4-アセトキシシスチレン (88 mg)、ジクロロピス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (27 mg)、炭酸カリウム (100 mg) をジメチルホルムアミド (1 ml) に加え、外温 90°C で 1 時間 30 分、室温で終夜、外温 90°C で 1 時間 30 分攪拌した。反応液に水を加えてろ過後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、目的化合物 (36 mg) を淡黄色粉末として得た。

(実施例 40)

3-アミノ-6-(3-ヒドロキシ-1-プロペン-1-イル)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 28 で得た 3-アミノ-6-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾール (200 mg)、プロパルギルアルコール (63 μ l)、ジクロロピス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (41 mg)、トリエチルアミン (2.9 ml) をジメチルスルホキシド (1 ml) に加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、エーテルを加えてろ過し、乾燥して、目的化合物 (95 mg)

をベージュ色粉末として得た。

(実施例 4 1)

3-アミノ-6-(3-メトキシ-1-プロピル-1-イル)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 2 8 で得た 3-アミノ-6-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよびメチルプロパルギルエーテルを用い、実施例 4 0 と同様の反応を行い、目的化合物を黄色粉末として得た。

(実施例 4 2)

6-(3-メトキシ-1-プロピル-1-イル)-3-メチルアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 4 0 で得た 3-アミノ-6-(3-ヒドロキシ-1-プロピル-1-イル)-1, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例 2 6 と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例 4 3)

3-アミノ-5-フェニル-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 2 7 で得た 3-アミノ-5-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾール (50 mg)、フェニルホウ酸 (33 mg)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (13 mg)、炭酸カリウム (50 mg) をジメチルホルムアミド (0.5 ml) に加え、外温 90℃ で 3 時間 30 分攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残さを酢酸エチルに溶解し、1.5 M-塩化水素/エーテルを加え、減圧濃縮した。残さをメタノールに溶解して活性炭

処理をした後、飽和重曹水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残さを乾燥して、目的化合物（10 mg）を無色粉末として得た。

（実施例 44）

3-アミノ-6-フェニル-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 28 で得た 3-アミノ-6-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例 43 と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

（実施例 45）

3-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 27 で得た 3-アミノ-5-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよび 4-メトキシフェニルホウ酸を用い、実施例 43 と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

（実施例 46）

3-アミノ-6-(2-ニトロフェニル)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 28 で得た 3-アミノ-6-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよび 2-ニトロフェニルホウ酸を用い、実施例 43 と同様の反応を行い、目的化合物を暗黄色粉末として得た。

（実施例 47）

3-アミノ-6-(4-アミノフェニル)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 28 で得た 3-アミノ-6-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよび 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) アニリンを用い、実施例 43 と同様の反応を行い、目的化合物を得た。

(実施例 48)

3-アミノ-6-(2-メトキシエトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 16 で得た 3-アミノ-6-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよびクロロエチルメチルエーテルを用い、実施例 13 と同様の反応を行い、目的化合物を淡ベージュ色粉末として得た。

(実施例 49)

3-アミノ-6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 16 で得た 3-アミノ-6-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよび 2-(ジメチルアミノ) エチルクロリド 塩酸塩を用い、実施例 13 と同様の反応を行い、目的化合物を淡灰色粉末として得た。

(実施例 50)

3-アミノ-6-(6-ヒドロキシヘキシルオキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 16 で得た 3-アミノ-6-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよび 6-クロロヘキサノールを用い、実施例 13 と同様の反応を行い、目的化合物を得た。

(実施例 51)

3-アミノ-5-(2-ニトロフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例12で得られた3-アミノ-5-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよび2-フルオロニトロベンゼンを用い、実施例13と同様の反応を行い、目的化合物を黄色粉末として得た。

(実施例52)

3-アミノ-5-(2-アミノフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例51で得られた3-アミノ-5-(2-ニトロフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール(80mg)を氷冷下、塩化スズ 二水和物(314mg)の濃塩酸(0.8ml)溶液に加えた。室温で2時間攪拌後、濃塩酸(0.8ml)を追加し、さらに1時間攪拌後、再び濃塩酸(0.8ml)を追加した。1時間後、反応液に水を加え、飽和重曹水でpHを7とした。反応液をろ過後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、目的化合物(21mg)をベージュ色粉末として得た。

(実施例53)

3-アミノ-6-(2-ニトロフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例16で得た3-アミノ-6-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよび2-フルオロニトロベンゼンを用い、実施例13と同様の反応を行い、目的化合物を黄色粉末として得た。

(実施例 5 4)

3-アミノ-6-(2-アミノフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 5 3 で得られた 3-アミノ-6-(2-ニトロフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例 5 2 と同様の反応を行い、目的化合物を橙色粉末として得た。

(実施例 5 5)

3-メチルアミノ-6-(2-ニトロフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 5 3 で得られた 3-アミノ-6-(2-ニトロフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよびヨードメタンを用い、実施例 1 3 と同様の反応を行い、目的化合物を黄色粉末として得た。

(実施例 5 6)

6-(2-アミノフェノキシ)-3-メチルアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 5 5 で得られた 3-メチルアミノ-6-(2-ニトロフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例 5 2 と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例 5 7)

3-アミノ-6-(3-ニトロフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 1 6 で得られた 3-アミノ-6-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチア

ゾールおよび3-フルオロニトロベンゼンを用い、実施例13と同様の反応を行い、目的化合物を黄色粉末として得た。

(実施例58)

3-アミノ-6-(3-アミノフェノキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例57で得られた3-アミノ-6-(3-ニトロフェノキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例52と同様の反応を行い、目的化合物を淡灰色粉末として得た。

(実施例59)

3-アミノ-6-(4-ニトロフェノキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例16で得られた3-アミノ-6-ヒドロキシ-1,2-ベンゾイソチアゾールおよび4-フルオロニトロベンゼンを用い、実施例13と同様の反応を行い、目的化合物を黄色粉末として得た。

(実施例60)

3-アミノ-6-(4-アミノフェノキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例59で得られた3-アミノ-6-(4-ニトロフェノキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例52と同様の反応を行い、目的化合物を淡灰色粉末として得た。

(実施例61)

3-アミノ-6-(2-シアノフェノキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾール

の合成

実施例 16 で得られた 3-アミノ-6-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよび 2-フルオロベンゾニトリルを用い、実施例 13 と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例 62)

3-アミノ-6-(2-ピリジルオキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 16 で得られた 3-アミノ-6-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよび 2-フルオロピリジンを用い、実施例 13 と同様の反応を行い、目的化合物を淡灰色粉末として得た。

(実施例 63)

3-アミノ-6-(4-ピリジルオキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 16 で得られた 3-アミノ-6-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよび 4-クロロピリジン塩酸塩を用い、実施例 13 と同様の反応を行い、目的化合物を得た。

(実施例 64)

3-アミノ-6-(2-ニトロベンジルオキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成

実施例 16 で得られた 3-アミノ-6-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよび 2-ニトロベンジルブロミドを用い、実施例 13 と同様の反応を行った。

得られた粗生成物に4 M-塩化水素/酢酸エチルを加え、室温で5分攪拌後、減圧濃縮した。これにジエチルエーテルを加え、ろ取して乾燥し目的化合物を得た。

(実施例65)

3-アミノ-6-(2-アミノベンジルオキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例64で得られた3-アミノ-6-(2-ニトロベンジルオキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩(0.1g)をメタノール(2ml)に溶解し、酸化白金(20mg)を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液をろ過後、減圧濃縮した。残さを分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィーで精製後、乾燥して、目的化合物(81mg)を白色粉末として得た。

(実施例66)

3-アミノ-6-(エトキシカルボニル(フェニル)メトキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例16で得られた3-アミノ-6-ヒドロキシー-1,2-ベンゾイソチアゾール(0.1g)、トリフェニルホスフィン(0.32g)、エトキシカルボニル(フェニル)メタノール(0.24g)をテトラヒドロフラン(3.0ml)に溶解し、アゾジカルボン酸ジエチル(0.53g)を加えた。室温で終夜攪拌後、反応液に水、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残さを分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィーで精製後、乾燥して、目的化合物(25mg)を白色粉末として得た。

(実施例67)

3-アミノ-6-チエニルメトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成
実施例16で得られた3-アミノ-6-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよびチエニルメチルクロリドを用い、実施例13と同様の反応を行い、目的化合物を淡黄粉末として得た。

(実施例68)

3-アミノ-6-(4-ピリジルメトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例16で得られた3-アミノ-6-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよび4-クロロメチルピリジン 塩酸塩を用い、実施例13と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例69)

3-アミノ-6-(2-ピリジルメトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例16で得られた3-アミノ-6-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよび2-ピリジルメチルアルコールを用い、実施例66と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例70)

3-アミノ-6-ニトロ-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

2-メルカプト-4-ニトロベンズニトリルを用い、実施例14と同様の反応を行い、目的化合物を黄色粉末として得た。

(実施例71)

3-アミノ-6-メタンスルホニル-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成
実施例28で得られた3-アミノ-6-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾール(276mg)、メタンスルフィン酸ナトリウム(163mg)、ヨウ化銅(286mg)をジメチルホルムアミド(3ml)に加え、外温120℃で6時間攪拌した。反応液に水を加えてろ過した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、目的化合物(30mg)を白色粉末として得た。

(実施例72)

3-メチルアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成

実施例26で得られた3-メチルアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール(37mg)を酢酸エチル(0.5ml)に溶かした。4M-塩化水素/酢酸エチル(5ml)を加え、室温で10分攪拌後、減圧濃縮した。これにジエチルエーテル(5ml)を加え、デカントして洗浄した後、減圧濃縮し目的化合物(43mg)を白色粉末として得た。

(実施例73)

3-アミノ-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成

実施例4で得られた3-アミノ-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例74)

3-アミノ-5-ブロモ-1, 2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成

実施例5で得られた3-アミノ-5-ブロモ-1, 2-ベンゾイソチアゾール

を用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例75)

3-アミノ-5-メチル-1,2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成

実施例7で得られた3-アミノ-5-メチル-1,2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を得た。

(実施例76)

3-アミノ-6-メチル-1,2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成

実施例29で得られた3-アミノ-6-メチル-1,2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例77)

3-アミノ-6-ヒドロキシメチル-1,2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成

実施例34で得られた3-アミノ-6-ヒドロキシメチル-1,2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例78)

6-メトキシメチル-3-メチルアミノ-1,2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成

(工程1) 3-(ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メトキシカルボニル-1,2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例33で得られた3-アミノ-6-メトキシカルボキシル-1,2-ベンゾイソチアゾール(0.15g)、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.39g)、ジメ

チルアミノピリジン (8.8 mg) をアセトニトリル (3 ml) に加え、外温 50 °C で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N-塩酸、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。分取用薄層クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 (235.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 8.66-8.62 (1H, m), 8.12 (1H, dd, $J = 1, 8\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J = 1, 8\text{Hz}$), 4.00 (3H, s), 1.35 (18H, s)

(工程 2) 3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-6-ヒドロキシメチル-1,2-ベンゾイソチアゾールの合成

工程 1 で得られた 3-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-6-メトキシカルボニル-1,2-ベンゾイソチアゾール (0.10 g) をテトラヒドロフラン (2 ml) に溶解した。氷冷下、水素化ジイソブチルアルミニウム (1 M-トルエン溶液、1.0 ml) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。反応液にメタノールを加えしばらく攪拌した後、減圧濃縮した。残さに酢酸エチルを加えてろ過し、減圧濃縮した。分取用薄層クロマトグラフィーにて精製し、目的化合物 (49.2 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 7.99 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7.88-7.84 (1H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 1, 8\text{Hz}$), 7.33 (1H, bs), 4.88 (2H, d, $J = 6\text{Hz}$), 1.89 (1H, t, $J = 6\text{Hz}$), 1.56 (9H, s)

(工程 3) 3-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル-*N*-メチルアミノ)-6-メトキシメチル-1,2-ベンゾイソチアゾールの合成

工程 2 で得られた 3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-6-ヒドロキシメ

チルー 1, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例 26 と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (* CDCl_3); 7.83 (1H, s), 7.84-7.77 (1H, m), 7.42-7.33 (1H, m), 4.63 (2H, s), 3.45 (3H, s), 3.42 (3H, s), 1.41 (9H, s)

(工程 4) 6-メトキシメチルー 3-メチルアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成

工程 3 で得られた 3-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-6-メトキシメチルー 1, 2-ベンゾイソチアゾール (14 mg) を酢酸エチル (0.5 ml) に溶かした。4M-塩化水素/酢酸エチル (5 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。析出物をろ取、乾燥し目的化合物 (11 mg) を白色粉末として得た。

(実施例 79)

5-アセチルー 3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成

実施例 35 で得られた 3-アミノ-5-アセチルー 1, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例 72 と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

。

(実施例 80)

6-アセチルー 3-アミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成

実施例 36 で得られた 3-アミノ-6-アセチルー 1, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例 72 と同様の反応を行い、目的化合物を淡黄色粉末として得た。

(実施例 81)

3-アミノ-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1,2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成

実施例37で得られた3-アミノ-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1,2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を淡黄色粉末として得た。

(実施例82)

3-アミノ-6-ベンゾイル-1,2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成
実施例38で得られた3-アミノ-6-ベンゾイル-1,2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を淡黄色粉末として得た。

(実施例83)

3-アミノ-6-(3-ヒドロキシ-1-プロピン-1-イル)-1,2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成

実施例40で得られた3-アミノ-6-(3-ヒドロキシ-1-プロピン-1-イル)-1,2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例84)

3-アミノ-6-(3-メトキシ-1-プロピン-1-イル)-1,2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成

実施例41で得られた3-アミノ-6-(3-メトキシ-1-プロピン-1-イル)-1,2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例85)

6-(3-メトキシ-1-プロピン-1-イル)-3-メチルアミノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成

実施例42で得られた3-メチルアミノ-6-(3-メトキシ-1-プロピン-1-イル)-1, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例86)

3-アミノ-6-(3-アミノ-1-プロピン-1-イル)-1, 2-ベンゾイソチアゾール 二塩酸塩の合成

(工程1) 3-アミノ-6-(3-(N, N-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-プロピン-1-イル)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例28で得た3-アミノ-6-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよびN, N-ジ-tert-ブトキシカルボニルプロパルギルアミンを用い、実施例40と同様の反応を行い、目的化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ; 8.09-8.02 (2H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 1, 8\text{Hz}$), 6.87 (2H, bs), 4.55 (2H, s), 1.48 (18H, s)

(工程2) 3-アミノ-6-(3-アミノ-1-プロピン-1-イル)-1, 2-ベンゾイソチアゾール 二塩酸塩の合成

工程1で得た3-アミノ-6-(3-(N, N-ジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-プロピン-1-イル)-1, 2-ベンゾイソチアゾールを実施例78(工程4)と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例87)

3-アミノ-6-(3-メチルアミノ-1-プロピン-1-イル)-1, 2-ベンゾイソチアゾール 二塩酸塩の合成

(工程1) 3-アミノ-6-(3-(N-t-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-1-プロピン-1-イル)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例28で得た3-アミノ-6-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾールおよびN-t-ブトキシカルボニル-N-メチル-プロパルギルアミンを用い、実施例40と同様の反応を行い、目的化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ; 8.10-8.02 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 6.87 (2H, bs), 4.30 (2H, s), 2.90 (3H, s), 1.43 (9H, s)

(工程2) 3-アミノ-6-(3-メチルアミノ-1-プロピン-1-イル)-1, 2-ベンゾイソチアゾール 二塩酸塩の合成

工程1で得た3-アミノ-6-(3-(N-t-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)-1-プロピン-1-イル)-1, 2-ベンゾイソチアゾールを実施例78(工程4)と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例88)

3-アミノ-6-(2-ニトロフェニル)-1, 2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成

実施例46で得られた3-アミノ-6-(2-ニトロフェニル)-1, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を淡黄色粉末として得た。

(実施例89)

3-アミノ-6-(4-アミノフェニル)-1, 2-ベンゾイソチアゾール

二塩酸塩の合成

実施例 47 で得られた 3-アミノ-6-(4-アミノフェニル)-1, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例 72 と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例 90)

3-アミノ-6-(2-メトキシエトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール
塩酸塩の合成

実施例 48 で得られた 3-アミノ-6-(2-メトキシエトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例 72 と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例 91)

3-アミノ-6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1, 2-ベンゾイソチア
ゾール 二塩酸塩の合成

実施例 49 で得られた 3-アミノ-6-(2-ジメチルアミノエトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例 72 と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例 92) 3-アミノ-6-(4-ピペリジルオキシ)-1, 2-ベンゾイ
ソチアゾール 二塩酸塩の合成

(工程 1) 3-アミノ-6-(N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イ
ルオキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例 16 で得られた 3-アミノ-6-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチア
ゾールおよび N-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-オールを用い、実施

例 6 6 と同様の反応を行い、目的化合物を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (* CDCl_3); 7.58 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 6.97 (1H, dd, $J = 2, 9\text{Hz}$), 4.82 (2H, bs), 4.63-4.52 (1H, m), 3.78-3.65 (2H, m), 3.45-3.31 (2H, m), 2.07-1.92 (2H, m), 1.88-1.73 (2H, m), 1.47 (9H, s)

(工程 2) 3-アミノ-6-(4-ピペリジルオキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール 二塩酸塩の合成

工程 1 で得られた 3-アミノ-6-(N-t-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例 7 8 (工程 4) と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例 9 3)

3-アミノ-5-(2-ニトロフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成

実施例 5 1 で得られた 3-アミノ-5-(2-ニトロフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例 7 2 と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例 9 4)

3-アミノ-5-(2-アミノフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール 二塩酸塩の合成

実施例 5 2 で得られた 3-アミノ-5-(2-アミノフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例 7 2 と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例 9 5)

3-アミノ-6-(2-ニトロフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール
塩酸塩の合成

実施例53で得られた3-アミノ-6-(2-ニトロフェノキシ)-1, 2-
ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を白
色粉末として得た。

(実施例96)

3-アミノ-6-(2-アミノフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール
二塩酸塩の合成

実施例54で得られた3-アミノ-6-(2-アミノフェノキシ)-1, 2-
ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を白
色粉末として得た。

(実施例97)

3-メチルアミノ-6-(2-ニトロフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチア
ゾール 二塩酸塩の合成

実施例55で得られた3-メチルアミノ-6-(2-ニトロフェノキシ)-1
, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合
物を得た。

(実施例98)

6-(2-アミノフェノキシ)-3-メチルアミノ-1, 2-ベンゾイソチア
ゾール 二塩酸塩の合成

実施例56で得られた6-(2-アミノフェノキシ)-3-メチルアミノ-1
, 2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合

物を白色粉末として得た。

(実施例 99)

3-アミノ-6-(3-アミノフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール
二塩酸塩の合成

実施例 58 で得られた 3-アミノ-6-(3-アミノフェノキシ)-1, 2-
ベンゾイソチアゾールを用い、実施例 72 と同様の反応を行い、目的化合物を淡
灰色粉末として得た。

(実施例 100)

3-アミノ-6-(4-ニトロフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール
二塩酸塩の合成

実施例 59 で得られた 3-アミノ-6-(4-ニトロフェノキシ)-1, 2-
ベンゾイソチアゾールを用い、実施例 72 と同様の反応を行い、目的化合物を淡
黄色粉末として得た。

(実施例 101)

3-アミノ-6-(4-アミノフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール
二塩酸塩の合成

実施例 60 で得られた 3-アミノ-6-(4-アミノフェノキシ)-1, 2-
ベンゾイソチアゾールを用い、実施例 72 と同様の反応を行い、目的化合物を淡
黄色粉末として得た。

(実施例 102)

3-アミノ-6-(2-シアノフェノキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール
塩酸塩の合成

実施例61で得られた3-アミノ-6-(2-シアノフェノキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を淡灰色粉末として得た。

(実施例103)

3-アミノ-6-(2-ピリジルオキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾール
塩酸塩の合成

実施例62で得られた3-アミノ-6-(2-ピリジルオキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を淡灰色粉末として得た。

(実施例104)

3-アミノ-6-(4-ピリジルオキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾール
二塩酸塩の合成

実施例63で得られた3-アミノ-6-(4-ピリジルオキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を得た。

(実施例105)

3-アミノ-6-(2-アミノベンジルオキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾール
二塩酸塩の合成

実施例65で得られた3-アミノ-6-(2-アミノベンジルオキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を淡黄色粉末として得た。

(実施例106)

3-アミノ-6-(エトキシカルボニル(フェニル)メトキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成

実施例66で得られた3-アミノ-6-(エトキシカルボニル(フェニル)メトキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例107)

3-アミノ-6-ベンジルオキシ-1,2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩の合成

実施例15で得られた3-アミノ-6-ベンジルオキシ-1,2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を得た。

(実施例108)

3-アミノ-6-(4-アミノベンジルオキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾール 二塩酸塩の合成

(工程1) 3-アミノ-6-(4-t-ブトキシカルボニルアミノベンジルオキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾールの合成

実施例16で得られた3-アミノ-6-ヒドロキシ-1,2-ベンゾイソチアゾールおよび4-t-ブトキシカルボニルアミノベンジルアルコールを用い、実施例66と同様の反応を行い、目的化合物を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ; 9.41 (1H, bs), 7.94 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 7.47 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.36 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J = 2, 9\text{Hz}$), 6.66 (2H, bs), 5.07 (2H, s), 1.47 (9H, s)

(工程2) 3-アミノ-6-(4-アミノベンジルオキシ)-1,2-ベンゾイ

ソチアゾール 二塩酸塩の合成

工程1で得られた3-アミノ-6-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノベンジルオキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例78(工程4)と同様の反応を行い、目的化合物を白色粉末として得た。

(実施例109)

3-アミノ-6-(2-ピリジルメトキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾール
二塩酸塩の合成

実施例69で得られた3-アミノ-6-(2-ピリジルメトキシ)-1,2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を得た。

(実施例110)

3-アミノ-6-メタンスルホニル-1,2-ベンゾイソチアゾール 塩酸塩
の合成

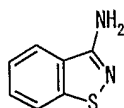
実施例71で得られた3-アミノ-6-メタンスルホニル-1,2-ベンゾイソチアゾールを用い、実施例72と同様の反応を行い、目的化合物を得た。

上記の実施例1から110で合成した本発明化合物の構造を表4に示す。

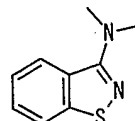
また、これら実施例のIRスペクトル、NMRスペクトルおよび融点の物性データを表5に示す。尚、表4の中で用いた置換基の略号において、Meはメチル基、Etはエチル基を表す。

表 4 (その1)

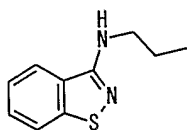
実施例 1



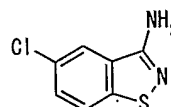
実施例 2



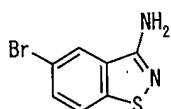
実施例 3



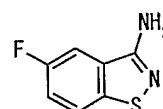
実施例 4



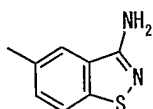
実施例 5



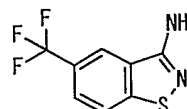
実施例 6



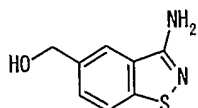
実施例 7



実施例 8



実施例 9



実施例 10

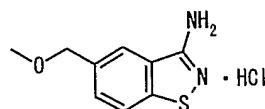
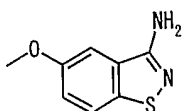
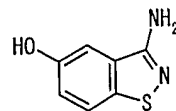


表4 (その2)

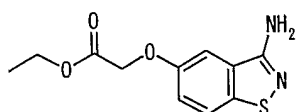
実施例 11



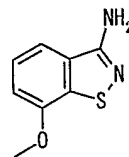
実施例 12



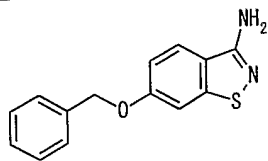
実施例 13



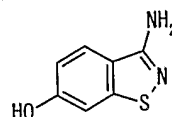
実施例 14



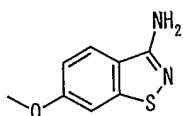
実施例 15



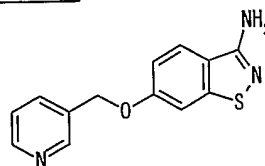
実施例 16



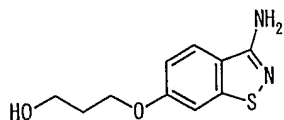
実施例 17



実施例 18



実施例 19



実施例 20

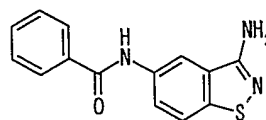
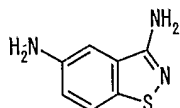
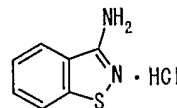


表 4 (その3)

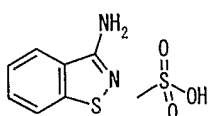
実施例 21



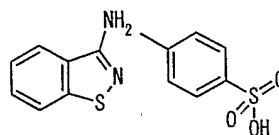
実施例 22



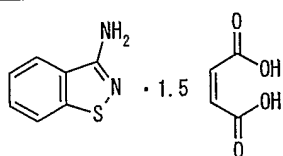
実施例 23



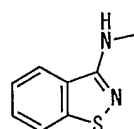
実施例 24



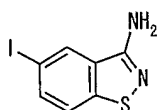
実施例 25



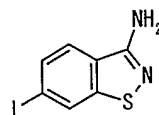
実施例 26



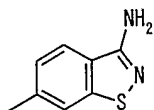
実施例 27



実施例 28



実施例 29



実施例 30

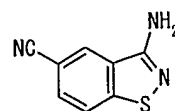
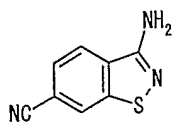
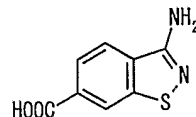


表4 (その4)

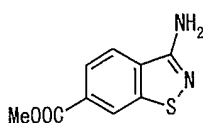
実施例 31



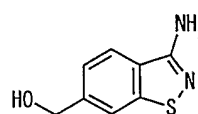
実施例 32



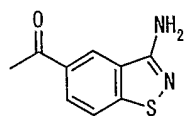
実施例 33



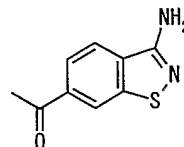
実施例 34



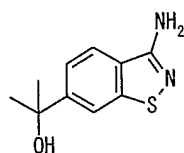
実施例 35



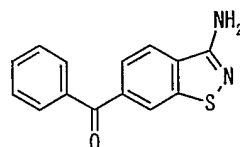
実施例 36



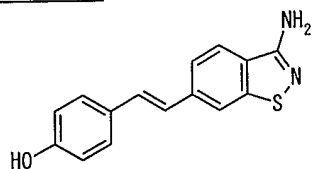
実施例 37



実施例 38



実施例 39



実施例 40

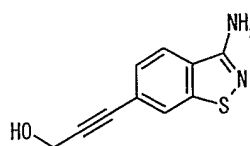
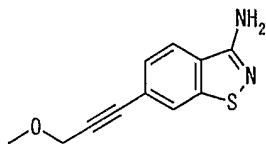
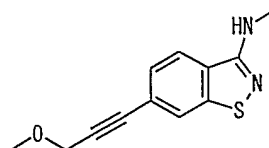


表 4 (その5)

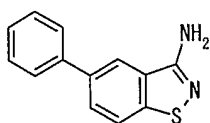
実施例 41



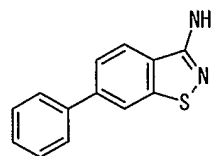
実施例 42



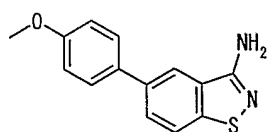
実施例 43



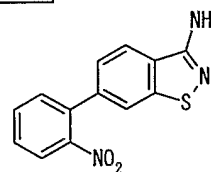
実施例 44



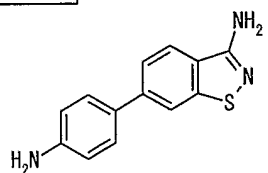
実施例 45



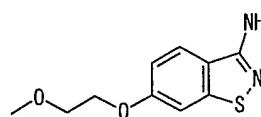
実施例 46



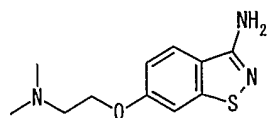
実施例 47



実施例 48



実施例 49



実施例 50

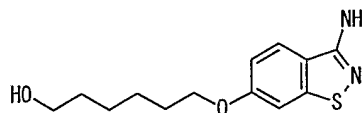
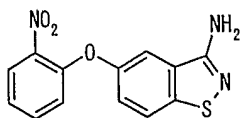
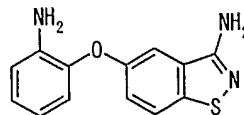


表4 (その6)

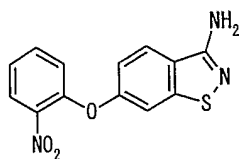
実施例 51



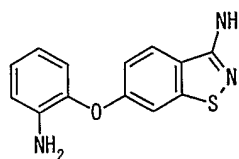
実施例 52



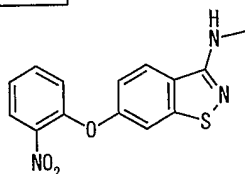
実施例 53



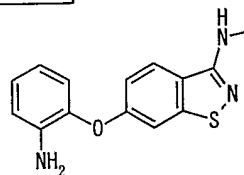
実施例 54



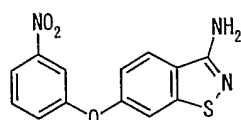
実施例 55



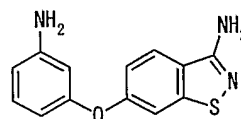
実施例 56



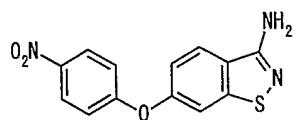
実施例 57



実施例 58



実施例 59



実施例 60

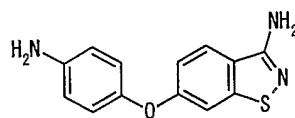
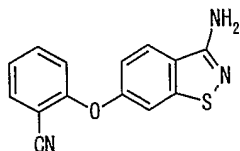
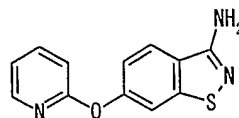


表 4 (その7)

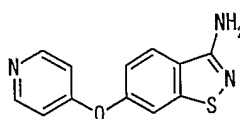
実施例 61



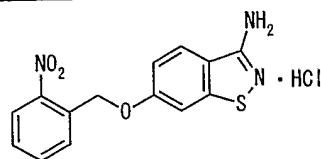
実施例 62



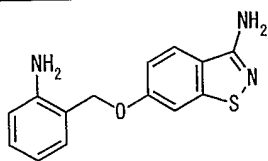
実施例 63



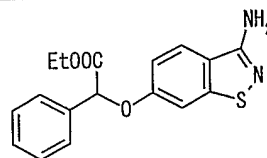
実施例 64



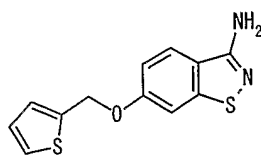
実施例 65



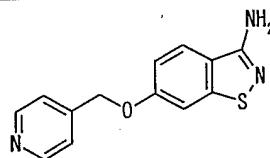
実施例 66



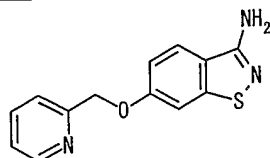
実施例 67



実施例 68



実施例 69



実施例 70

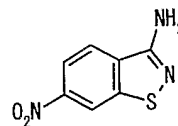
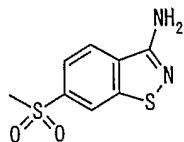
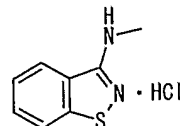


表 4 (その8)

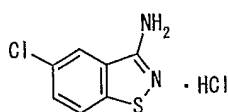
実施例 71



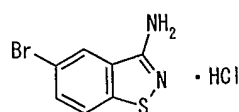
実施例 72



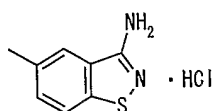
実施例 73



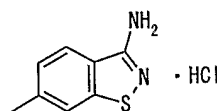
実施例 74



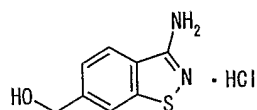
実施例 75



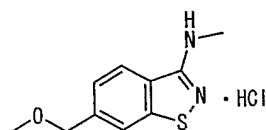
実施例 76



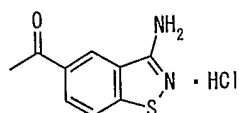
実施例 77



実施例 78



実施例 79



実施例 80

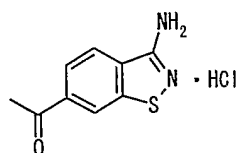
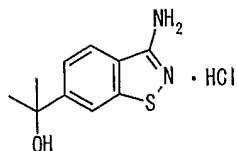
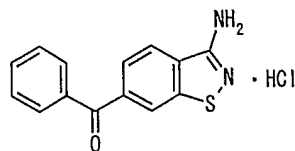


表 4 (その9)

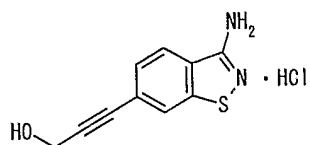
実施例 81



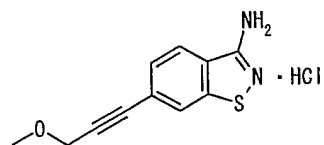
実施例 82



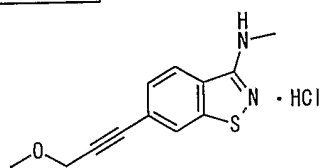
実施例 83



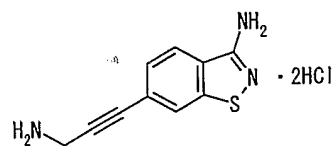
実施例 84



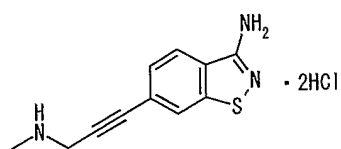
実施例 85



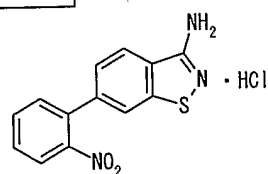
実施例 86



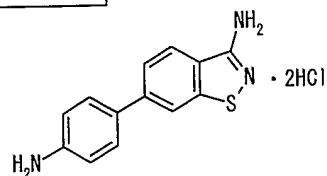
実施例 87



実施例 88



実施例 89



実施例 90

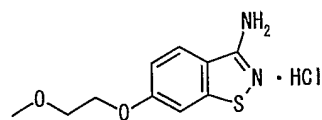


表 4 (その10)

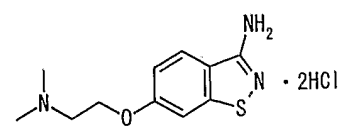
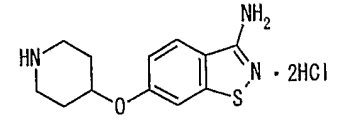
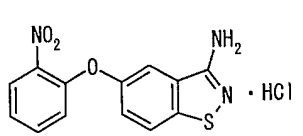
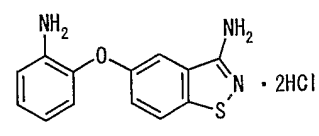
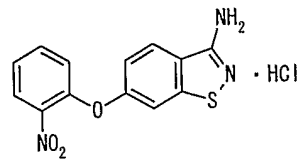
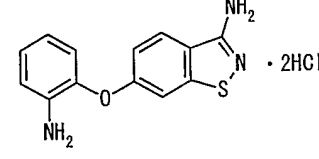
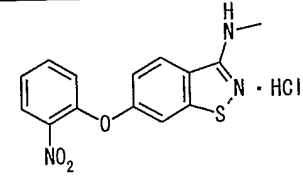
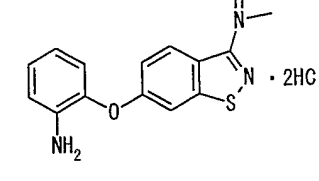
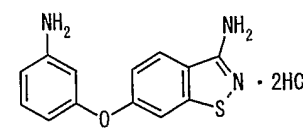
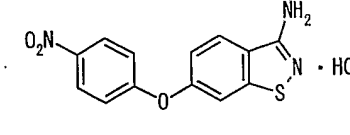
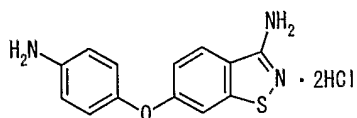
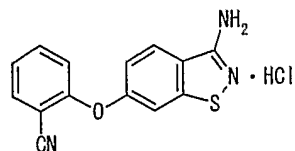
<p>実施例 91</p> 	<p>実施例 92</p> 
<p>実施例 93</p> 	<p>実施例 94</p> 
<p>実施例 95</p> 	<p>実施例 96</p> 
<p>実施例 97</p> 	<p>実施例 98</p> 
<p>実施例 99</p> 	<p>実施例 100</p> 

表 4 (その11)

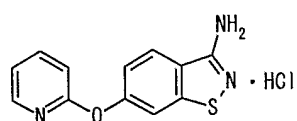
実施例 101



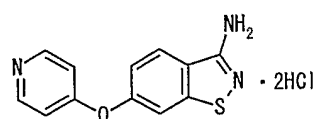
実施例 102



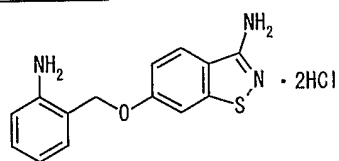
実施例 103



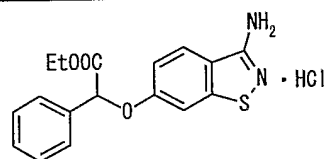
実施例 104



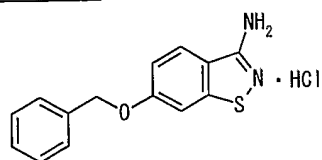
実施例 105



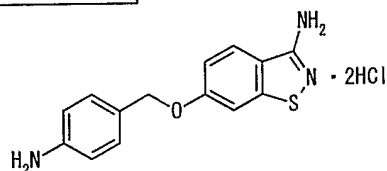
実施例 106



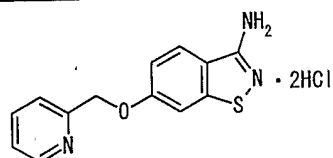
実施例 107



実施例 108



実施例 109



実施例 110

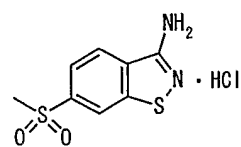


表5

実施例No.	IR cm^{-1}	NMR ppm (無印; 300MHz、*; 270MHz)	融点 $^{\circ}\text{C}$
1	KBr: 3462, 3300, 3176, 1622, 1510, 1429, 1406, 737	CDCl_3 : 7.84-7.78 (1H, m), 7.74-7.69 (1H, m), 7.54-7.48 (1H, m), 7.42-7.36 (1H, m), 4.92 (2H, bs)	110.4-112.2
2	neat: 2949, 2858, 1562, 1514, 1404, 1377, 735	CDCl_3 : 8.07-8.01 (1H, m), 7.82-7.75 (1H, m), 7.48-7.41 (1H, m), 7.38-7.30 (1H, m), 3.22 (6H, s)	油状物
3	neat: 2960, 1572, 1533, 1427, 1317, 733	CDCl_3 : 7.82-7.74 (1H, m), 7.68-7.62 (1H, m), 7.52-7.44 (1H, m), 7.39-7.31 (1H, m), 4.92 (1H, bs), 3.62-3.53 (2H, m), 1.83-1.69 (2H, m), 1.04 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$)	油状物
4	KBr: 3350, 3195, 1630, 1504, 1446, 1427, 1375, 1082, 866, 800, 756	CDCl_3 : 7.75-7.67 (2H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 2, 9\text{Hz}$), 4.90 (2H, bs)	167.7-168.1
5	KBr: 3348, 3199, 1628, 1502, 1444, 1423, 1371, 1070, 796, 754	CDCl_3 : 7.86 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J = 2, 9\text{Hz}$), 4.88 (2H, bs)	176.0-176.4
6	KBr: 3334, 3182, 1637, 1512, 1460, 1435, 1259, 1213, 823, 808	CDCl_3 : 7.78-7.72 (1H, m), 7.39-7.33 (1H, m), 7.32-7.24 (1H, m), 4.85 (2H, bs)	132.1-132.7
7	KBr: 3452, 3298, 3178, 1628, 1514, 1444, 816	CDCl_3 : 7.69 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.49 (1H, s), 7.37-7.31 (1H, m), 4.85 (2H, bs), 2.50 (3H, s)	138.5-140.8
8	KBr: 3479, 3300, 3186, 1635, 1518, 1323, 1263, 1176, 1151, 1105, 1076, 820	* CDCl_3 : 8.02-7.97 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J = 1, 9\text{Hz}$), 5.01 (2H, bs)	111.1-117.1
9	KBr: 3381, 3340, 3219, 1657, 1568, 1522, 1398, 1026, 806	$\text{DMSO}-d_6$: 8.03 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 6.75 (2H, s), 5.31 (1H, t, $J = 6\text{Hz}$), 4.60 (2H, d, $J = 6\text{Hz}$)	141.3-143.3
10	KBr: 3159, 3109, 1643, 1579, 1103	$\text{DMSO}-d_6$: 8.10 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 4.53 (2H, s), 3.33 (3H, s)	155.3-157.9
11	KBr: 3352, 3188, 1631, 1510, 1469, 1452, 1433, 1331, 1269, 1236, 823	CDCl_3 : 7.67 (1H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J = 2, 9\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 4.83 (2H, bs), 3.90 (3H, s)	121.6-123.0

表5

実施例No.	IR cm^{-1}	NMR ppm (無印; 300MHz、*; 270MHz)	融点 $^{\circ}\text{C}$
12	KBr: 3429, 3350, 3041, 1643, 1516, 1439, 1406, 1379, 1294, 1227, 833, 798	DMSO- d_6 : 9.60 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 9Hz), 7.36 (1H, d, J = 2Hz), 7.02 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 6.57 (2H, s)	237.2-244.8
13	KBr: 3421, 3207, 1722, 1520, 1460, 1306, 1234, 1028	CDCl_3 : 7.70 (1H, d, J = 9Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 7.08 (1H, d, J = 2Hz), 4.80 (2H, bs), 4.70 (2H, s), 4.30 (2H, q, J = 7H), 1.31 (3H, t, J = 7Hz)	192.7-194.5
14	KBr: 3460, 3296, 3176, 1620, 1518, 1414, 1265, 1055, 731	CDCl_3 : 7.38-7.32 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 6.88 (1H, dd, J = 1, 7Hz), 4.88 (2H, bs), 3.99 (3H, s)	159.2-161.0
15	KBr: 3442, 3286, 3172, 1626, 1599, 1427, 1277, 1230, 1053, 733	CDCl_3 : 7.58 (1H, d, J = 9Hz), 7.48-7.25 (6H, m), 7.05 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 5.15 (2H, s), 4.81 (2H, bs)	210.0-214.1
16	KBr: 3357, 1620, 1597, 1431, 1414, 1257, 837	CD_3CN : 7.69 (1H, d, J = 9Hz), 7.48 (1H, bs), 7.20 (1H, d, J = 2Hz), 6.89 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 5.36 (2H, bs)	154.2-155.5
17	KBr: 3465, 3298, 3178, 1626, 1597, 1510, 1431, 1271, 1238	CDCl_3 : 7.60-7.54 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 2Hz), 6.97 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 4.82 (2H, bs), 3.90 (3H, s)	162.7-164.5
18	KBr: 3195, 1651, 1597, 1437, 1240, 1009	CDCl_3 : 8.73 (1H, d, J = 2Hz), 8.65-8.60 (1H, m), 7.84-7.77 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 9Hz), 7.39-7.32 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 2Hz), 7.05 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 5.17 (2H, s), 4.82 (2H, bs)	177.4-178.9
19	KBr: 3325, 3197, 1601, 1437, 1238, 1057, 827	CDCl_3 : 7.56 (1H, d, J = 9Hz), 7.21 (1H, d, J = 2Hz), 6.97 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 4.82 (2H, bs), 4.21 (2H, t, J = 6Hz), 3.90 (2H, t, J = 6Hz), 2.18-2.04 (2H, m)	126.1-127.0
20	KBr: 3305, 1643, 1566, 1506, 1292, 698	DMSO- d_6 : 10.17 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.02-7.94 (2H, m), 7.64-7.48 (5H, m), 7.41 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 7.26 (1H, d, J = 9Hz)	219.9-221.3
21	KBr: 3309, 3140, 1685, 1639, 1514, 1468, 1375, 1209, 814	*DMSO- d_6 : 7.07 (1H, d, J = 9Hz), 6.88 (2H, bs), 6.83 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 6.54 (1H, d, J = 2Hz), 4.79 (2H, bs)	167.7-169.2
22	KBr: 3118, 1660, 1645, 1597, 1325, 723, 658	DMSO- d_6 : 8.20-8.13 (1H, m), 8.02-7.94 (1H, m), 7.61-7.53 (1H, m), 7.46-7.38 (1H, m)	203.3-204.5

表5

実施例No.	IR cm^{-1}	NMR ppm (無印; 300MHz、*; 270MHz)	融点 $^{\circ}\text{C}$
23	KBr: 3132, 1684, 1660, 1597, 1198, 1163, 1059, 1043, 785, 775	DMSO- d_6 : 8.16-8.09 (1H, m), 7.99-7.93 (1H, m), 7.59-7.52 (1H, m), 7.46-7.38 (1H, m), 2.35 (3H, s)	167.2-169.8
24	KBr: 3114, 1676, 1610, 1198, 1163, 1124, 1011, 737, 569	DMSO- d_6 : 8.14 (1H, d, J = 8Hz), 7.97 (1H, d, J = 8Hz), 7.60-7.53 (1H, m), 7.48 (2H, d, J = 8Hz), 7.46-7.38 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 8Hz), 2.29 (3H, s)	173.9-175.6
25	KBr: 3356, 3167, 1707, 1666, 1483, 1450, 1358, 1228, 739	DMSO- d_6 : 8.12-8.06 (1H, m), 7.96-7.89 (1H, m), 7.55-7.47 (1H, m), 7.43-7.35 (1H, m), 6.27 (3H, s)	152.1-153.4
26	-	DMSO- d_6 : 8.05 (1H, d, J = 8Hz), 7.92 (1H, d, J = 8Hz), 7.55-7.47 (1H, m), 7.46-7.34 (2H, m), 2.97 (3H, d, J = 5Hz)	-
27	KBr: 3336, 3197, 1626, 1500, 1439, 798, 785	* CDCl_3 : 8.06 (1H, d, J = 2Hz), 7.74 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 7.56 (1H, d, J = 9Hz), 4.88 (2H, bs)	153.7-156.6
28	KBr: 3194, 1620, 1574, 1550, 1498, 1363, 1061, 831, 810	DMSO- d_6 : 8.41 (1H, d, J = 1Hz), 7.87 (1H, d, J = 8Hz), 7.70 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 6.86 (2H, bs)	150.9-151.8
29	KBr: 3462, 3303, 3182, 1633, 1599, 1516, 1427, 818	CDCl_3 : 7.62-7.56 (2H, m), 7.23-7.16 (1H, m), 4.87 (2H, bs), 2.50 (3H, s)	113.5-118.5
30	KBr: 3419, 3319, 3197, 2229, 1645, 1601, 1558, 1518, 816	*DMSO- d_6 : 8.64 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 9Hz), 7.90-7.82 (1H, m), 7.07 (2H, bs)	219.6-222.2
31	KBr: 3194, 2224, 1643, 1518, 1427, 1379, 825	DMSO- d_6 : 8.58-8.56 (1H, m), 8.29-8.23 (1H, m), 7.80 (1H, dd, J = 2, 8Hz), 7.08 (2H, bs)	197.9-203.4
32	-	DMSO- d_6 : 8.53 (1H, bs), 8.26-8.04 (1H, m), 7.97-7.75 (1H, m), 6.92 (2H, bs)	-
33	-	CDCl_3 : 8.56-8.48 (1H, m), 8.03 (1H, dd, J = 2, 8Hz), 7.76 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 4.99 (2H, bs), 3.98 (3H, s)	-
34	-	* CDCl_3 : 7.84-7.77 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8Hz), 7.42-7.33 (1H, m), 4.92 (2H, bs), 4.87 (2H, s)	-

表5

実施例No.	IR cm ⁻¹	NMR ppm (無印; 300MHz、*; 270MHz)	融点 °C
35	KBr: 3371, 3199, 1676, 1653, 1520, 1356, 1246, 804, 540	DMSO-d ₆ : 8.82 (1H, s), 8.08-8.00 (2H, m), 7.06 (2H, bs), 2.65 (3H, s)	215.3-216.8
36	-	DMSO-d ₆ : 8.63-8.57 (1H, m), 8.18 (1H, d, J = 8Hz), 7.90 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 6.96 (2H, bs), 2.67 (3H, s)	-
37	-	CDCl ₃ : 7.97-7.93 (1H, m), 7.70-7.64 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J = 2, 8Hz), 4.90 (2H, bs), 1.66 (6H, s)	-
38	-	*DMSO-d ₆ : 8.32 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 8Hz), 7.84-7.76 (2H, m), 7.76-7.67 (2H, m), 7.65-7.53 (2H, m), 6.98 (2H, bs)	-
39	KBr: 3487, 3384, 3020, 1616, 1583, 1506, 1429, 1246, 831	DMSO-d ₆ : 9.66 (1H, bs), 8.02 (1H, d, J = 8Hz), 7.97 (1H, s), 7.63-7.58 (1H, m), 7.45 (2H, d, J = 9Hz), 7.32 (1H, d, J = 16Hz), 7.12 (1H, d, J = 16Hz), 6.82-6.72 (4H, m)	274.5-276.6
40	-	DMSO-d ₆ : 8.06 (1H, d, J = 8Hz), 8.03 (1H, s), 7.43-7.36 (1H, m), 6.87 (2H, bs), 5.42 (1H, t, J = 6Hz), 4.34 (2H, d, J = 6Hz)	-
41	KBr: 3390, 3305, 3186, 1637, 1562, 1512, 1425, 1086, 823	DMSO-d ₆ : 8.12-8.04 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 6.88 (2H, bs), 4.37 (2H, s), 3.35 (3H, s)	116.5-118.5
42	-	DMSO-d ₆ : 8.08 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 8Hz), 7.53-7.42 (2H, m), 4.36 (2H, s), 3.36 (3H, s), 2.96 (3H, d, J = 5Hz)	-
43	KBr: 3448, 3338, 3217, 1618, 1518, 1496, 1460, 756	CDCl ₃ : 7.90-7.84 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 7.68-7.62 (2H, m), 7.53-7.36 (3H, m), 4.97 (2H, bs)	135.1-138.9
44	KBr: 3415, 3284, 3178, 1622, 1599, 1562, 1512, 1425, 768, 748, 731, 692	DMSO-d ₆ : 8.20 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 8Hz), 7.80-7.73 (2H, m), 7.72-7.65 (1H, m), 7.54-7.37 (3H, m), 6.83 (2H, bs)	192.8-198.6
45	KBr: 3456, 3307, 3180, 1633, 1604, 1508, 1458, 1273, 1255, 1242, 1182, 812	*DMSO-d ₆ : 8.39 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 9Hz), 7.83-7.76 (1H, m), 7.71 (2H, d, J = 9Hz), 7.07 (2H, d, J = 9Hz), 6.85 (2H, bs), 3.82 (3H, s)	200.5-206.1

145

表5

実施例No.	IR cm^{-1}	NMR ppm (無印; 300MHz、*; 270MHz)	融点 $^{\circ}\text{C}$
46	KBr: 3458, 3290, 3176, 1620, 1525, 1510, 1425, 1356	DMSO- d_6 : 8.13 (1H, d, J = 8Hz), 8.06 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.96 (1H, d, J = 1Hz), 7.82 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.73-7.62 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 6.89 (2H, bs)	194.4-196.8
47	-	DMSO- d_6 : 8.08-8.01 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J = 2, 8Hz), 7.48 (2H, d, J = 8Hz), 6.73 (2H, bs), 6.66 (2H, d, J = 8Hz), 5.34 (2H, bs)	-
48	KBr: 3421, 3176, 1626, 1597, 1429, 1265, 1238, 1128, 1059	DMSO- d_6 : 7.94 (1H, d, J = 9Hz), 7.44 (1H, d, J = 2Hz), 6.97 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 6.66 (2H, bs), 4.21-4.13 (2H, m), 3.73-3.64 (2H, m), 3.32 (3H, s)	114.8-118.1
49	KBr: 3195, 2920, 1639, 1601, 1574, 1516, 1433, 1415, 1273, 1234, 1024, 823	*DMSO- d_6 : 7.93 (1H, d, J = 9Hz), 7.44 (1H, d, J = 2Hz), 6.96 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 6.64 (2H, bs), 4.12 (2H, t, J = 6Hz), 2.65 (2H, t, J = 6Hz), 2.22 (6H, s)	104.5-106.3
50	KBr: 3431, 3296, 2937, 1633, 1618, 1599, 1568, 1510, 1464, 1431, 1234, 835	DMSO- d_6 : 7.93 (1H, d, J = 9Hz), 7.42 (1H, d, J = 2Hz), 6.95 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 6.65 (2H, bs), 4.37 (1H, t, J = 5Hz), 4.03 (2H, t, J = 7Hz), 3.44-3.35 (2H, m), 1.82-1.68 (2H, m), 1.50-1.28 (6H, m)	89.7-94.8
51	-	DMSO- d_6 : 8.10 (1H, dd, J = 2, 8Hz), 8.00 (1H, d, J = 9Hz), 7.84 (1H, d, J = 2Hz), 7.74-7.65 (1H, m), 7.43-7.32 (2H, m), 7.16 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 6.79 (2H, bs)	-
52	-	DMSO- d_6 : 7.86 (1H, d, J = 9Hz), 7.68 (1H, d, J = 2Hz), 7.16 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 6.95-6.87 (1H, m), 6.84-6.68 (2H, m), 6.73 (2H, bs), 6.57-6.50 (1H, m), 4.97 (2H, bs)	-
53	KBr: 3311, 3199, 1599, 1525, 1354, 1244	*DMSO- d_6 : 8.12 (1H, dd, J = 2, 8Hz), 8.10 (1H, d, J = 9Hz), 7.79-7.69 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 2Hz), 7.48-7.38 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.15 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 6.81 (2H, bs)	118.6-120.8
54	KBr: 3452, 3338, 1631, 1599, 1572, 1502, 1425, 1217, 756	DMSO- d_6 : 8.00 (1H, d, J = 9Hz), 7.22 (1H, d, J = 2Hz), 7.04-6.93 (2H, m), 6.87 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 6.85-6.81 (1H, m), 6.70 (2H, bs), 6.62-6.54 (1H, m), 4.97 (2H, bs)	136.9-154.7
55	KBr: 3280, 1593, 1577, 1554, 1522, 1475, 1460, 1400, 1354, 1269, 1244, 1146, 922, 746	DMSO- d_6 : 8.12 (1H, dd, J = 2, 8Hz), 8.07 (1H, d, J = 9Hz), 7.80-7.70 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 2Hz), 7.50-7.40 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.15 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 2.95 (3H, d, J = 5Hz)	130.2-133.8

表5

実施例No.	IR cm^{-1}	NMR ppm (無印; 300MHz、*; 270MHz)	融点 $^{\circ}\text{C}$
56	-	DMSO- d_6 : 7.97 (1H, d, J = 9Hz), 7.37-7.31 (1H, m), 7.24 (1H, d, J = 2Hz), 7.04-6.92 (2H, m), 6.90-6.80 (2H, m), 6.62-6.54 (1H, m), 4.97 (2H, bs), 2.93 (3H, d, J = 5Hz)	-
57	KBr: 3437, 3182, 1514, 1421, 1346, 1261, 1236	DMSO- d_6 : 8.14 (1H, d, J = 9Hz), 8.04 (1H, ddd, J = 1, 2, 8Hz), 7.81 (1H, t, J = 2Hz), 7.71 (1H, t, J = 8Hz), 7.67 (1H, d, J = 2Hz), 7.57 (1H, ddd, J = 1, 2, 8Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 6.83 (2H, bs)	126.6-127.4
58	-	DMSO- d_6 : 8.04 (1H, d, J = 9Hz), 7.42 (1H, d, J = 2Hz), 7.10-6.97 (2H, m), 6.74 (2H, bs), 6.41-6.32 (1H, m), 6.23-6.12 (2H, m), 5.26 (2H, bs)	-
59	KBr: 3350, 3182, 1589, 1514, 1491, 1348, 1271, 1252	*DMSO- d_6 : 8.28 (2H, d, J = 9Hz), 8.17 (1H, d, J = 9Hz), 7.78 (1H, d, J = 2Hz), 7.26-7.18 (1H, m), 7.22 (2H, d, J = 9Hz), 6.86 (2H, bs)	130.4-142.5
60	KBr: 3437, 3180, 1616, 1601, 1504, 1427, 1265, 1232, 833	DMSO- d_6 : 7.98 (1H, d, J = 9Hz), 7.20 (1H, d, J = 2Hz), 6.97 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 6.82 (2H, d, J = 9Hz), 6.68 (2H, bs), 6.61 (2H, d, J = 9Hz), 5.06 (2H, bs)	133.2-136.3
61	KBr: 3458, 3365, 3303, 3192, 2233, 1620, 1601, 1568, 1510, 1485, 1448, 1423, 1257, 1242, 920, 754	DMSO- d_6 : 8.14 (1H, d, J = 9Hz), 7.94 (1H, dd, J = 2, 8Hz), 7.75-7.65 (2H, m), 7.35 (1H, dt, J = 1, 8Hz), 7.21 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 7.10 (1H, d, J = 8Hz), 6.84 (2H, bs)	143.1-145.0
62	-	DMSO- d_6 : 8.20-8.14 (1H, m), 8.09 (1H, d, J = 9Hz), 7.93-7.85 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 2Hz), 7.21-7.08 (3H, m), 6.80 (2H, bs)	-
63	-	CDCl_3 : 8.53 (2H, dd, J = 2, 5Hz), 7.78-7.70 (1H, m), 7.52-7.46 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 6.91 (2H, dd, J = 2, 5Hz), 4.96 (2H, bs)	-
64	KBr: 3178, 1643, 1601, 1518, 1342, 1238, 1053, 729	*DMSO- d_6 : 8.16 (1H, d, J = 8Hz), 8.01 (1H, d, J = 9Hz), 7.87-7.75 (2H, m), 7.70-7.59 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 2Hz), 7.09 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 5.57 (2H, s)	172.3-178.7
65	-	DMSO- d_6 : 7.95 (1H, d, J = 9Hz), 7.54 (1H, d, J = 2Hz), 7.24-7.17 (1H, m), 7.08-6.98 (2H, m), 6.73-6.63 (1H, m), 6.67 (2H, bs), 6.59-6.53 (1H, m), 5.10 (2H, bs), 5.04 (2H, s)	-

表5

実施例No.	IR cm ⁻¹	NMR ppm (無印; 300MHz、*; 270MHz)	融点 °C
66	-	*CDCl ₃ : 7.64-7.55 (3H, m), 7.47-7.37 (3H, m), 7.18 (1H, d, J = 2Hz), 7.10 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 5.71 (1H, s), 4.86 (2H, bs), 4.28-4.06 (2H, m), 1.32-1.17 (3H, m)	-
67	KBr: 3292, 3184, 1631, 1433, 1232, 987, 822, 727	CDCl ₃ : 7.58 (1H, d, J = 9Hz), 7.36 (1H, dd, J = 1, 5Hz), 7.29 (1H, d, J = 2Hz), 7.17-7.13 (1H, m), 7.07-7.00 (2H, m), 5.31 (2H, s), 4.82 (2H, m)	131.0-134.1
68	KBr: 3263, 1597, 1431, 1267, 1240, 1045, 833	CDCl ₃ : 8.65 (2H, dd, J = 1, 5Hz), 7.61 (1H, d, J = 9Hz), 7.41-7.36 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 2Hz), 7.07 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 5.18 (2H, s), 4.84 (2H, bs)	184.2-186.1
69	KBr: 3346, 3138, 1595, 1433, 1269, 1238, 1057, 829	*DMSO-d ₆ : 8.63-8.55 (1H, m), 7.97 (1H, d, J = 9Hz), 7.85 (1H, dt, J = 2, 8Hz), 7.60-7.51 (2H, m), 7.41-7.32 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 6.67 (2H, bs), 5.26 (2H, s)	169.2-176.3
70	KBr: 3194, 1643, 1523, 1340, 833, 725	CDCl ₃ : 8.72 (1H, d, J = 2Hz), 8.23 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 7.83 (1H, d, J = 9Hz), 5.06 (2H, bs)	181.8-183.0
71	-	*CDCl ₃ : 8.44-8.37 (1H, m), 8.13-8.04 (1H, m), 7.92-7.83 (1H, m), 3.17 (3H, s)	-
72	KBr: 3105, 2868, 2600, 1628, 1597, 1439, 1335, 1313, 727	DMSO-d ₆ : 8.11-8.04 (1H, m), 7.97-7.90 (1H, m), 7.57-7.48 (1H, m), 7.43-7.35 (1H, m), 2.98 (3H, s)	190.3-196.4
73	KBr: 3170, 3116, 1651, 1587, 1444, 1311, 1090, 827	DMSO-d ₆ : 8.28-8.23 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 9Hz), 7.56 (1H, dd, J = 2, 9Hz)	220.2-228.5
74	KBr: 3045, 1649, 1579, 1439, 1313, 1259, 1076, 893	*DMSO-d ₆ : 8.40 (1H, d, J = 2Hz), 7.93 (1H, d, J = 9Hz), 7.66 (1H, dd, J = 2, 9Hz)	202.6-211.1
75	KBr: 3107, 1645, 1579, 1500, 1321, 1053, 812	DMSO-d ₆ : 7.98-7.92 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 8Hz), 7.44-7.37 (1H, m), 2.43 (3H, s)	223.8-228.2
76	KBr: 3118, 1645, 1606, 1579, 1562, 1456, 1279, 814	DMSO-d ₆ : 8.01 (1H, d, J = 8Hz), 7.73 (1H, s), 7.27-7.20 (1H, m), 2.44 (3H, s)	237.2-238.5
77	KBr: 3292, 3192, 3116, 1651, 1606, 1583, 1439, 1057	*DMSO-d ₆ : 8.08 (1H, d, J = 8Hz), 7.88 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8Hz), 4.63 (2H, s)	199.7-204.8
78	KBr: 3012, 1639, 1429, 1335, 1313, 1107, 931, 843	DMSO-d ₆ : 8.02 (1H, d, J = 8Hz), 7.87-7.82 (1H, m), 7.36-7.28 (1H, m), 4.54 (2H, s), 3.32 (3H, s), 2.96 (3H, s)	152.0-154.1

表5

実施例No.	IR cm^{-1}	NMR ppm (無印; 300MHz、*; 270MHz)	融点 $^{\circ}\text{C}$
79	KBr: 3086, 1687, 1651, 1604, 1579, 1263, 1242	DMSO- d_6 : 8.86 (1H, s), 8.10-8.02 (2H, m), 2.66 (3H, s)	211.1-213.4
80	KBr: 3086, 1687, 1649, 1583, 1560, 1379, 1327, 1240	DMSO- d_6 : 8.64-8.57 (1H, m), 8.19 (1H, d, J = 8Hz), 7.95-7.86 (1H, m), 2.67 (3H, s)	225.8 (分解)
81	KBr: 3116, 1645, 1603, 1583, 1385, 1242, 1144, 1109	DMSO- d_6 : 8.04 (1H, d, J = 8Hz), 8.02-7.98 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J = 2, 8Hz), 1.48 (6H, s)	194.1-196.0
82	KBr: 3086, 1645, 1600, 1587, 1327, 1275, 1255, 964	DMSO- d_6 : 8.32 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 8Hz), 7.84-7.76 (2H, m), 7.76-7.67 (2H, m), 7.64-7.53 (2H, m)	141.5-142.6
83	KBr: 3114, 1658, 1601, 1454, 1028	DMSO- d_6 : 8.07 (1H, d, J = 8Hz), 8.04 (1H, s), 7.42-7.37 (1H, m), 4.34 (2H, s)	185.4-186.1
84	KBr: 3041, 1651, 1595, 1452, 1377, 1350, 1244, 1086, 831, 648	DMSO- d_6 : 8.12-8.05 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 4.37 (2H, s), 3.35 (3H, s)	153.1-154.8
85	KBr: 3290, 1637, 1601, 1429, 1354, 1088, 820	DMSO- d_6 : 8.08 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 8Hz), 7.47-7.41 (1H, m), 4.36 (2H, s), 3.35 (3H, s), 2.96 (3H, s)	132.0-138.7
86	KBr: 3078, 1651, 1599, 1587, 1375, 1315, 1120, 829	DMSO- d_6 : 8.44 (3H, bs), 8.11 (1H, d, J = 8Hz), 8.10 (1H, s), 7.46-7.39 (1H, m), 4.05 (2H, q, J = 5Hz)	247.5 (分解)
87	KBr: 3066, 2962, 1649, 1599, 1456, 825, 648	DMSO- d_6 : 9.52-9.33 (2H, m), 8.19-8.10 (2H, m), 7.47 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 4.17 (2H, t, J = 5Hz), 2.66 (3H, t, J = 5Hz)	221.5-223.2
88	KBr: 3417, 3099, 2661, 1649, 1601, 1591, 1516, 1342	DMSO- d_6 : 8.14 (1H, d, J = 8Hz), 8.06 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.96 (1H, d, J = 1Hz), 7.85-7.78 (1H, m), 7.73-7.62 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 2,	184.0-194.4
89	KBr: 3122, 2844, 2657, 1651, 1603, 1514, 812	DMSO- d_6 : 8.23-8.13 (2H, m), 7.80 (2H, d, J = 8Hz), 7.69 (1H, dd, J = 2, 8Hz), 7.29 (2H, d, J = 8Hz)	241.8-244.6
90	KBr: 3157, 1649, 1604, 1583, 1442, 1286, 1261, 1238, 1055	DMSO- d_6 : 8.05 (1H, d, J = 9Hz), 7.52 (1H, d, J = 2Hz), 7.05 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 4.22-4.15 (2H, m), 3.73-3.65 (2H, m), 3.32 (3H, s).	194.6-197.1
91	KBr: 3153, 1649, 1603, 1460, 1244, 1047, 818	DMSO- d_6 : 10.32 (1H, bs), 8.04 (1H, d, J = 9Hz), 7.56 (1H, d, J = 2Hz), 7.06 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 4.44 (2H, t, J = 5Hz), 3.58-3.53 (2H, m), 2.86 (6H, d, J = 5Hz)	189.2-197.1

表5

実施例No.	IR cm^{-1}	NMR ppm (無印; 300MHz、*; 270MHz)	融点 $^{\circ}\text{C}$
92	KBr: 2951, 2802, 1651, 1601, 1460, 1246, 1070, 1036	DMSO- d_6 : 8.85 (2H, bs), 8.02 (1H, d, J = 9Hz), 7.57 (1H, d, J = 2Hz), 7.05 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 4.82-4.68 (1H, m), 3.36-3.18 (2H, m), 3.15-2.98 (2H, m), 2.23-2.07 (2H, m), 1.95-1.78 (2H, m)	216.8-218.4
93	KBr: 3114, 1649, 1599, 1522, 1340, 1248	DMSO- d_6 : 8.10 (1H, dd, J = 2, 8Hz), 8.01 (1H, d, J = 9Hz), 7.85 (1H, d, J = 2Hz), 7.74-7.66 (1H, m), 7.43-7.33 (2H, m), 7.17 (1H, dd, J = 1,	185.1-188.8
94	KBr: 3113, 2856, 1649, 1495, 1267, 1252	DMSO- d_6 : 7.99 (1H, d, J = 9Hz), 7.87 (1H, d, J = 2Hz), 7.43-7.34 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 7.20-7.10 (2H, m), 6.93-6.85 (1H, m)	178.2-182.8
95	KBr: 3089, 1649, 1599, 1581, 1525, 1458, 1236	DMSO- d_6 : 8.16-8.08 (2H, m), 7.78-7.72 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 2Hz), 7.48-7.42 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.16 (1H, dd, J = 2, 9Hz)	197.8-199.3
96	KBr: 3284, 3184, 3118, 2856, 2580, 1655, 1637, 1604, 1498, 1265	DMSO- d_6 : 8.14 (1H, d, J = 9Hz), 7.50 (1H, d, J = 2Hz), 7.32-7.23 (1H, m), 7.19-7.02 (3H, m), 6.98 (1H, dd, J = 1, 8Hz)	197.9-202.6
97	KBr: 3026, 2642, 1633, 1599, 1523, 1475, 1354, 1271, 1242	DMSO- d_6 : 8.12 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 8.07 (1H, d, J = 9Hz), 7.78-7.71 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 2Hz), 7.48-7.41 (1H, m), 7.29 (1H, dd, J = 1, 8Hz), 7.15 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 2.95 (3H, s)	192.7-194.9
98	KBr: 2920, 1637, 1601, 1495, 1473, 1267, 1250, 1213	DMSO- d_6 : 8.07 (1H, d, J = 9Hz), 7.48 (1H, d, J = 2Hz), 7.30-7.20 (1H, m), 7.18-6.93 (4H, m), 2.95 (3H, s)	192.2-194.7
99	KBr: 2840, 2567, 1641, 1599, 1562, 1481, 1454, 1279, 1254, 1227	DMSO- d_6 : 8.12 (1H, d, J = 9Hz), 7.55 (1H, d, J = 2Hz), 7.34 (1H, t, J = 8Hz), 7.12 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 6.90-6.67 (3H, m)	198.7-201.2
100	KBr: 3084, 1649, 1587, 1516, 1346, 1242	DMSO- d_6 : 8.28 (2H, d, J = 9Hz), 8.19 (1H, d, J = 9Hz), 7.78 (1H, d, J = 2Hz), 7.27-7.19 (1H, m), 7.23 (2H, d, J = 9Hz)	203.5-208.3
101	KBr: 2854, 2596, 1639, 1599, 1504, 1242	DMSO- d_6 : 8.11 (1H, d, J = 9Hz), 7.53 (1H, d, J = 2Hz), 7.38 (2H, d, J = 9Hz), 7.19 (2H, d, J = 9Hz), 7.11 (1H, dd, J = 2, 9Hz)	221.7-224.5
102	KBr: 3070, 2229, 1643, 1612, 1597, 1485, 1448, 1267, 1244	DMSO- d_6 : 8.17 (1H, d, J = 9Hz), 7.95 (1H, dd, J = 2, 8Hz), 7.76-7.66 (2H, m), 7.39-7.32 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 7.11 (1H, d, J = 8Hz)	202.5-203.2
103	KBr: 3055, 1654, 1604, 1458, 1292, 1203, 931	DMSO- d_6 : 8.20-8.15 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 9Hz), 7.94-7.86 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 2Hz), 7.22-7.08 (3H, m)	150.5-152.1

表5

実施例No.	IR cm ⁻¹	NMR ppm (無印; 300MHz、*; 270MHz)	融点 °C
104	KBr: 3059, 1651, 1610, 1579, 1498, 1456, 1284, 1203	DMSO-d ₆ : 8.77 (2H, d, J = 7Hz), 8.25 (1H, d, J = 9Hz), 7.95 (1H, d, J = 2Hz), 7.49 (2H, d, J = 7Hz), 7.34 (1H, dd, J = 2, 9Hz)	214.2-216.7
105	KBr: 3174, 1651, 1639, 1601, 1460, 1250, 1234, 1041, 1009	*DMSO-d ₆ : 8.04 (1H, d, J = 9Hz), 7.60 (1H, d, J = 2Hz), 7.53-7.43 (1H, m), 7.42-7.32 (1H, m), 7.30-7.23 (1H, m), 7.22-7.07 (2H, m), 5.28 (2H, s)	152.1-160.9
106	KBr: 3100, 1749, 1645, 1603, 1460, 1240, 1057	*DMSO-d ₆ : 8.01 (1H, d, J = 9Hz), 7.62-7.52 (2H, m), 7.50-7.34 (4H, m), 7.13-7.06 (1H, m), 6.11 (1H, s), 4.21-4.04 (2H, m), 1.10 (3H, t, J = 7Hz)	180.9-183.9
107	KBr: 3161, 1645, 1599, 1454, 1390, 1279, 1254, 1038, 999	*DMSO-d ₆ : 8.07 (1H, d, J = 9Hz), 7.62 (1H, d, J = 2Hz), 7.53-7.30 (5H, m), 7.11 (1H, dd, J = 2, 9Hz), 5.20 (2H, s)	135.2-141.6
108	KBr: 3317, 3132, 1649, 1603, 1591, 1518, 1252, 1045	*DMSO-d ₆ : 7.97 (1H, d, J = 9Hz), 7.59-7.46 (3H, m), 7.24 (2H, d, J = 9Hz), 7.08-7.00 (1H, m), 5.17 (2H, s)	192.0-194.6
109	KBr: 3047, 1655, 1603, 1585, 1460, 1250, 1057, 827, 783	DMSO-d ₆ : 8.85-8.70 (1H, m), 8.35-8.05 (2H, m), 7.95-7.60 (3H, m), 7.25-7.13 (1H, m), 5.51-5.40 (2H, m)	223.2-225.6
110	KBr: 3080, 1657, 1591, 1302, 1153, 1105, 766, 617	*DMSO-d ₆ : 8.63-8.56 (1H, m), 8.33 (1H, d, J = 8Hz), 7.93-7.85 (1H, m), 3.30 (3H, s)	235.0-240.9

産業上の利用可能性

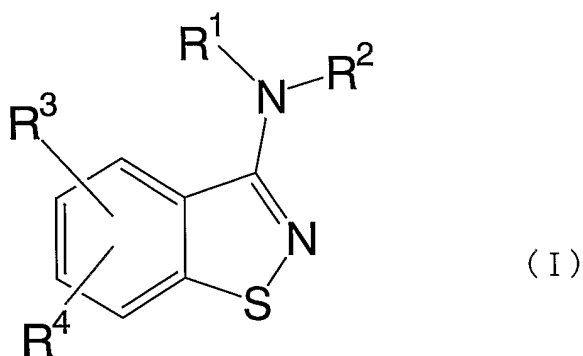
本発明の医薬組成物は、新規な内皮細胞障害が関与する疾患の予防および／または治療剤を提供する。特に、敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックの予防および／または治療剤を提供する。これは、内皮細胞障害を抑制し、各種メディエーターの誘導を抑制するという新規なメカニズムにより、従来の抗菌剤、ステロイド剤では無効な症例にも有効である。

また本発明の医薬組成物は、TLRを介するシグナルが関与する疾患の予防および／または治療剤、または該シグナルの阻害剤を提供する。

また本発明は新規な化合物を提供する。該化合物は上記の医薬組成物の有効成分として有用である。

請求の範囲

1. 式(I)



(I)

(式中、R¹ 及びR² は、同一若しくは異なり、それぞれ水素原子または低級アルキル基を表し、

R³ 及びR⁴ は、同一若しくは異なり、それぞれ水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、式-Y-R⁵、式-NR⁵R⁶、式-CONR⁵R⁶、式-NR⁵COR⁶、式-NR⁷CONR⁵R⁶、式-SO₂NR⁵R⁶または式-NR⁵SO₂R⁶を表し(式中、-Y-は、単結合、-O-、-S(O)_m-、-CO-、-COO-、-CH=CH-、-C≡C-または-CH=CH-CO-を表し、mは0~2の整数を表し、)

R⁵、R⁶ 及びR⁷ は同一若しくは異なって、それぞれ水素原子、アリール基、アラルキル基、低級アルキル基、N、S、Oから任意に選ばれるヘテロ原子を1~2個含んでいてもよい構成員数3~6の飽和の単環式炭化水素基であるか、またはR⁵、R⁶ 及びR⁷ から選択される任意の2つの基は、一緒になってC₍₁₋₆₎の直鎖アルキレン基である架橋基を形成していてもよく、該架橋基ある

いは、 R^5 、 R^6 及び R^7 で示される基は、更に置換基群 Z から選ばれる任意の基で 1～3 個置換されていてもよく、また、 R^5 、 R^6 及び R^7 のアリール基若しくはアラルキル基の芳香族環はベンゼン環、ナフタレン環、N、S、O から任意に選ばれるヘテロ原子を 1～4 個含む構成員数 5～6 の芳香族複素環若しくは N、S、O から任意に選ばれるヘテロ原子を 1～4 個含む構成員数 8～12 の縮合 2 環式芳香族複素環であり、

置換基群 Z は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ニトロ基、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、スルファモイル基または低級アルキルアミノスルホニル基を表し、

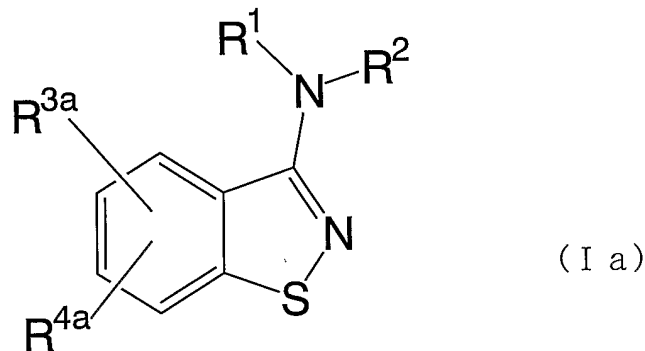
低級とは、炭素原子数 1 ないし 6 個のいずれかを有する直鎖または分枝状の炭素鎖を表す)

で表される化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする内皮細胞障害が関与する疾患の予防および／または治療剤。

2. 請求項 1 に記載の式 (I) で表される化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする敗血症、重症敗血症または敗血症性ショックの予防および／または治療剤。

3. 請求の範囲第1項に記載の式(I)で表される化合物またはそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする Toll Like Receptor (TLR) を介するシグナルが関与する疾患の予防および/または治療剤、または該シグナルの阻害剤。

4. 式(Ia)



(式中、 R^1 及び R^2 は、同一若しくは異なり、それぞれ水素原子または低級アルキル基を表し、 R^{3a} は、水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキル基、ヒドロキシル基または低級アルコキシル基を表し、 R^{4a} は、式 $-Y-R^{5a}$ 、式 $-NR^{5a}R^{6a}$ 、式 $-CONR^{5a}R^{6a}$ 、式 $-NR^{5a}COR^{6a}$ 、式 $-NR^{7a}CONR^{5a}R^{6a}$ 、式 $-SO_2NR^{5a}R^{6a}$ または式 $-NR^{5a}SO_2R^{6a}$ を表し

(式中、 $-Y-$ は、単結合、 $-O-$ 、 $-S(O)_m-$ 、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ または $-CH=CH-CO-$ を表し、 m は $0\sim 2$ の整数を表し)、

R^{5a} 、 R^{6a} 及び R^{7a} は同一若しくは異なって、それぞれ水素原子、アリー

ル基、アラルキル基、低級アルキル基、N、S、Oから任意に選ばれるヘテロ原子を1～2個含んでもよい構成員数3～6の飽和の単環式炭化水素基であるか、または R^{5a} 、 R^{6a} 及び R^{7a} から選択される任意の2つの基は、一緒になって $C_{(1-6)}$ の直鎖アルキレン基である架橋基を形成していてもよく、該架橋基、あるいは、 R^{5a} 、 R^{6a} 及び R^{7a} で示される基は、更に置換基群Zから選ばれる任意の基で1～3個置換されていてよく、また、 R^{5a} 、 R^{6a} 及び R^{7a} のアリール基若しくはアラルキル基の芳香族環はベンゼン環、ナフタレン環、N、S、Oから任意に選ばれるヘテロ原子を1～4個含む構成員数5～6の芳香族複素環若しくはN、S、Oから任意に選ばれるヘテロ原子を1～4個含む構成員数8～12の縮合2環式芳香族複素環であり、

但し、式 $-Y-R^{5a}$ において、 $-Y-$ が、単結合または $-O-$ のときは、 R^{5a} は、置換基群 Z^1 から任意に選択される1～3個の置換基で置換されているアリール基、アラルキル基、低級アルキル基若しくは炭素原子数3ないしは6個のいずれかを有するシクロアルキル基であり、

置換基群Zは、ハロゲン原子、低級アルキル基および置換基群 Z^1 からなり、置換基群 Z^1 は、ニトロ基、ヒドロキシル基、チオール基、アミノ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、スルファモイル基および低級アルキルアミノスルホニル基からなり、

低級とは、炭素原子数1ないし6個のいずれかを有する直鎖または分枝状の炭

素鎖を表す) で表される化合物、または3-アミノ-5-ブロモ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-フルオロ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-トリフルオロメチル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-メトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-メトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-ヨード-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-メチル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-シアノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-シアノ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-フェニル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-フェニル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(2-ピリジルオキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-チエニルメトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(4-ピリジルメトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-(2-ピリジルメトキシ)-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-ニトロ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、あるいはそれらの製薬学上許容される塩。

5. 請求項4の式(I a)の化合物、または3-アミノ-5-ブロモ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-フルオロ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-トリフルオロメチル-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-メトキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-5-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソチアゾール、3-アミノ-6-メトキシ-

−1, 2−ベンゾイソチアゾール、3−アミノ−5−ヨード−1, 2−ベンゾイソチアゾール、3−アミノ−6−ヨード−1, 2−ベンゾイソチアゾール、3−アミノ−6−メチル−1, 2−ベンゾイソチアゾール、3−アミノ−5−シアノ−1, 2−ベンゾイソチアゾール、3−アミノ−6−シアノ−1, 2−ベンゾイソチアゾール、3−アミノ−5−フェニル−1, 2−ベンゾイソチアゾール、3−アミノ−6−フェニル−1, 2−ベンゾイソチアゾール、3−アミノ−6−(2−ピリジルオキシ)−1, 2−ベンゾイソチアゾール、3−アミノ−6−チエニルメトキシ−1, 2−ベンゾイソチアゾール、3−アミノ−6−(4−ピリジルメトキシ)−1, 2−ベンゾイソチアゾール、3−アミノ−6−(2−ピリジルメトキシ)−1, 2−ベンゾイソチアゾール、3−アミノ−6−ニトロ−1, 2−ベンゾイソチアゾール、あるいはそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする医薬組成物。

FIG. 1

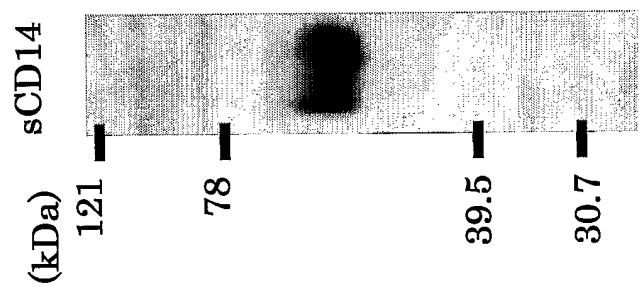


FIG. 2

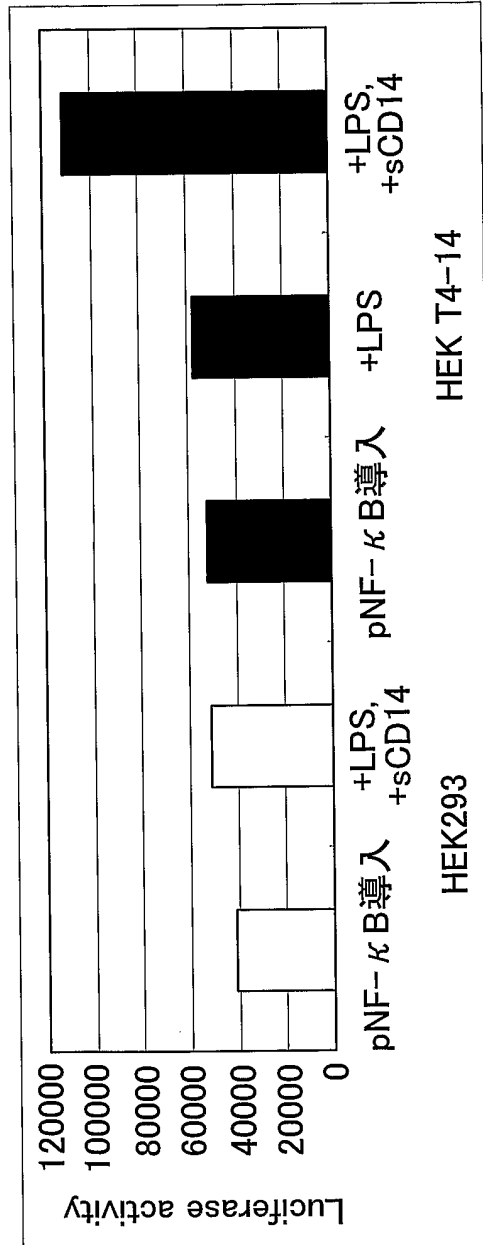
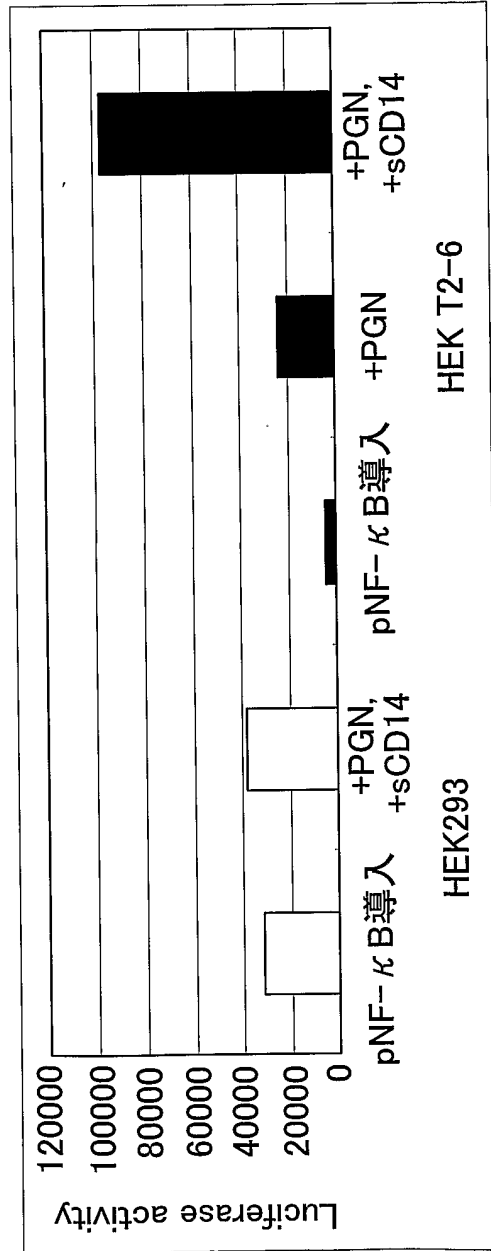
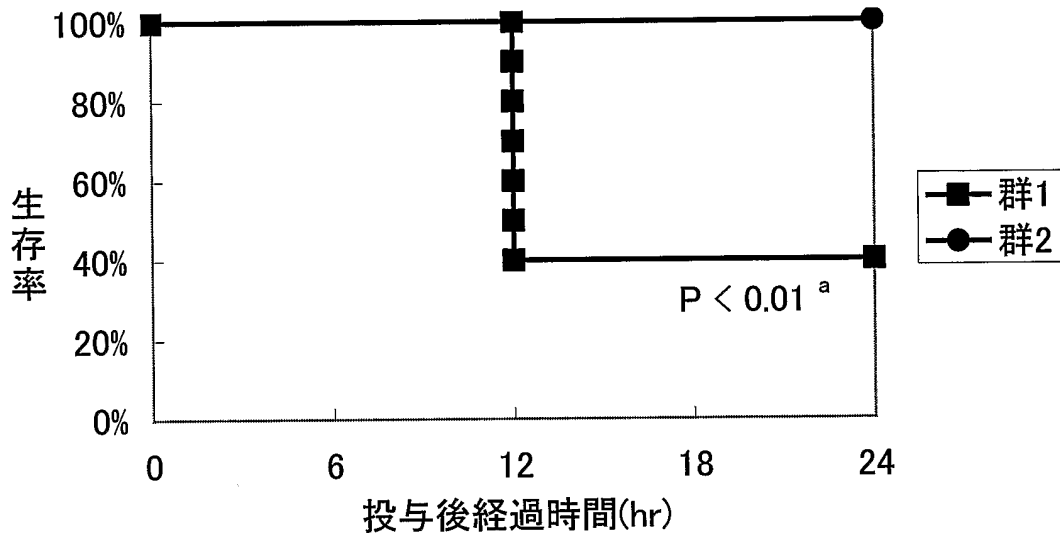


FIG. 3



4/8

FIG. 4



マウス ガラクトサミン負荷エンドトキシン致死モデルにおける有効性の評価

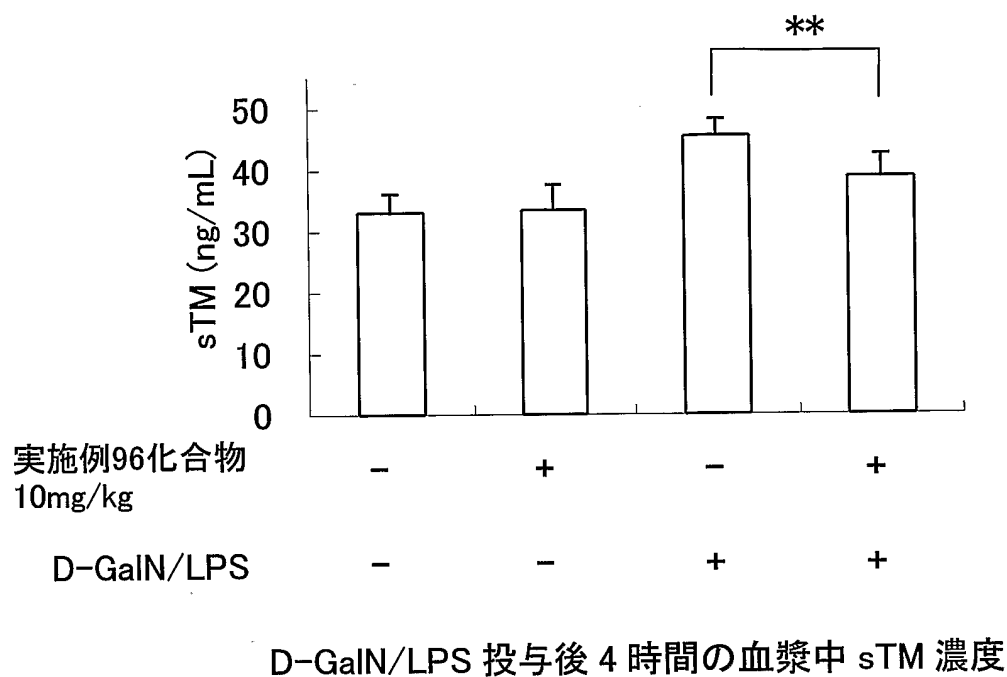
群 1: 対照群 (N=10)

群 2: 実施例 1 の化合物 10 mg/kg 投与 (N=10)

a: カプランマイヤー生命表分析, ウィルコクソン検定による

5/8

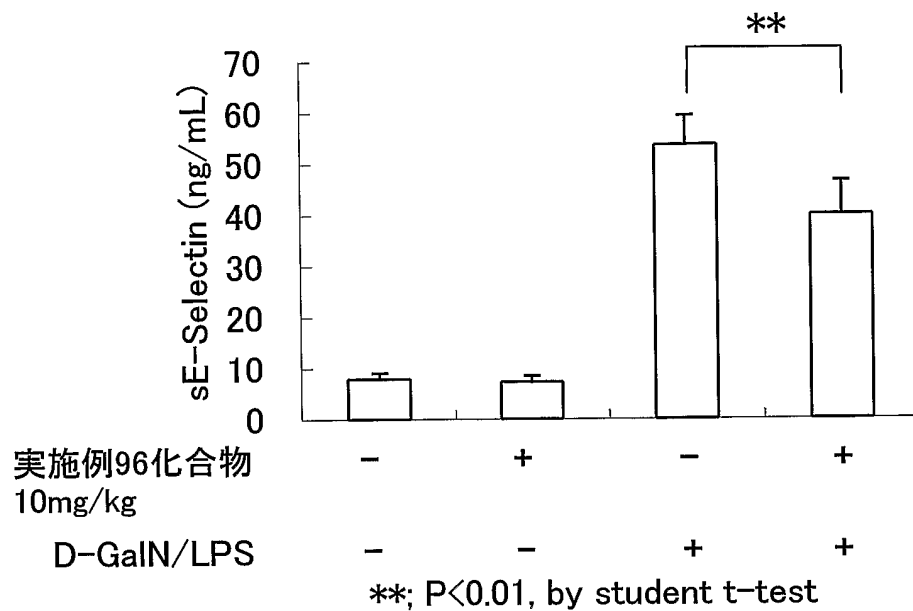
FIG. 5



マウス ガラクトサミン負荷エンドトキシン致死モデルにおいて実施例96化合物が血漿中可溶性トロンボモジュリン(sTM)濃度に及ぼす影響の評価

N = 9 - 10

**; P < 0.01, Student t-test による

6/8
FIG. 6

D-GalN/LPS 投与後 4 時間の血漿中 sE-selectin 濃度

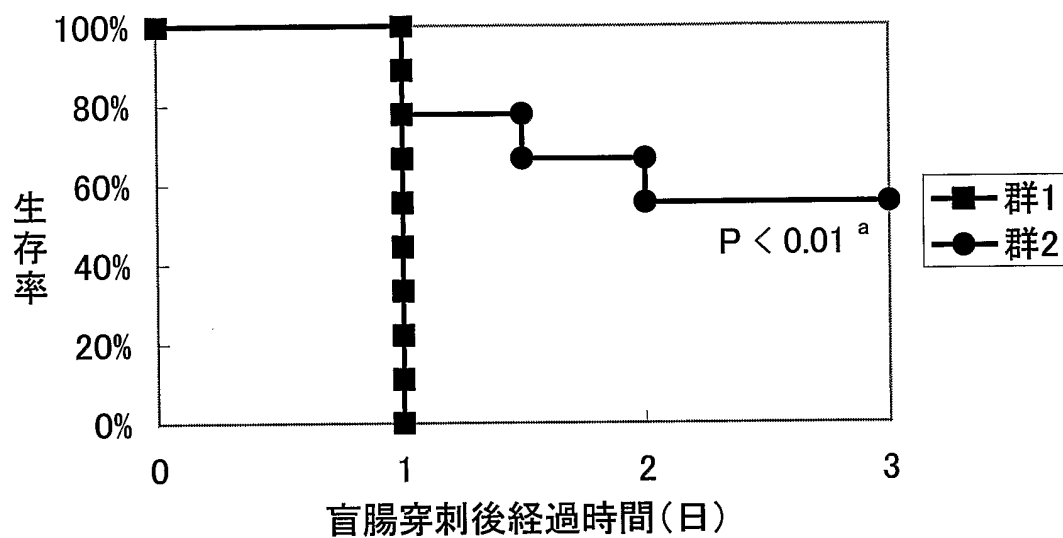
マウス ガラクトサミン負荷エンドトキシン致死モデルにおいて実施例96化合物が
血漿中可溶性 E-セレクチン(sE-selectin)濃度に及ぼす影響の評価

N = 9 - 10

**; P < 0.01, Student t-test による

7/8

FIG. 7



マウス盲腸結紮穿孔刺腹膜炎モデルにおける有効性の評価

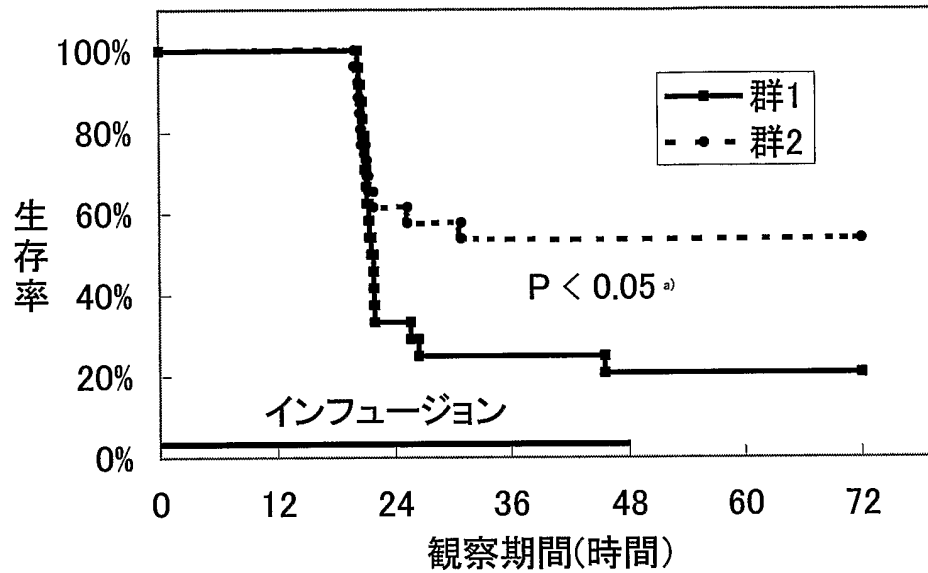
群 1: 対照群 (N=9)

群 2: 実施例 1 の化合物 10 mg/kg 投与 (N=9)

a: カプランマイヤー生命表分析, ウィルコクソン検定による

8/8

FIG. 8



マウス盲腸結紮穿孔刺腹膜炎モデルにおける実施例 96 の化合物の有効性の評価

群 1: 対照群, (N = 24)

群 2: 実施例 96 の化合物, 1.2 mg/kg/hr, 48 時間インフュージョン投与 (N = 26)

a) カプランマイヤー生命表分析, ログランク検定による

SEQUENCE LISTING

<110> MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> Treating agent for endothelial cell injury

<130> PCT195

<160> 11

<210> 1

<211> 356

<212> PRT

<213> human

<400> 1

Thr Thr Pro Glu Pro Cys Glu Leu Asp Asp Glu Asp Phe Arg Cys Val

1 5 10 15

Cys Asn Phe Ser Glu Pro Gln Pro Asp Trp Ser Glu Ala Phe Gln Cys

20 25 30

Val Ser Ala Val Glu Val Glu Ile His Ala Gly Gly Leu Asn Leu Glu

35 40 45

Pro Phe Leu Lys Arg Val Asp Ala Asp Ala Asp Pro Arg Gln Tyr Ala

50 55 60

Asp Thr Val Lys Ala Leu Arg Val Arg Arg Leu Thr Val Gly Ala Ala

65 70 75 80

Gln Val Pro Ala Gln Leu Leu Val Gly Ala Leu Arg Val Leu Ala Tyr

85 90 95

Ser Arg Leu Lys Glu Leu Thr Leu Glu Asp Leu Lys Ile Thr Gly Thr

100 105 110

Met Pro Pro Leu Pro Leu Glu Ala Thr Gly Leu Ala Leu Ser Ser Leu

115 120 125

Arg Leu Arg Asn Val Ser Trp Ala Thr Gly Arg Ser Trp Leu Ala Glu

130 135 140

Leu Gln Gln Trp Leu Lys Pro Gly Leu Lys Val Leu Ser Ile Ala Gln

145 150 155 160

Ala His Ser Pro Ala Phe Ser Cys Glu Gln Val Arg Ala Phe Pro Ala

165 170 175

Leu Thr Ser Leu Asp Leu Ser Asp Asn Pro Gly Leu Gly Glu Arg Gly

180 185 190

Leu Met Ala Ala Leu Cys Pro His Lys Phe Pro Ala Ile Gln Asn Leu

195 200 205

Ala Leu Arg Asn Thr Gly Ile Glu Thr Pro Thr Gly Val Cys Ala Ala

210 215 220

Leu Ala Ala Ala Gly Val Gln Pro His Ser Leu Asp Leu Ser His Asn

225 230 235 240

Ser Leu Arg Ala Thr Val Asn Pro Ser Ala Pro Arg Cys Met Trp Ser

245 250 255

3 / 7

Ser Ala Leu Asn Ser Leu Asn Leu Ser Phe Ala Gly Leu Glu Gln Val

260

265

270

Pro Lys Gly Leu Pro Ala Lys Leu Arg Val Leu Asp Leu Ser Cys Asn

275

280

285

Arg Leu Asn Arg Ala Pro Gln Pro Asp Glu Leu Pro Glu Val Asp Asn

290

295

300

Leu Thr Leu Asp Gly Asn Pro Phe Leu Val Pro Gly Thr Ala Leu Pro

305

310

315

320

His Glu Gly Ser Met Asn Ser Gly Val Val Pro Ala Cys Ala Arg Ser

325

330

335

Thr Leu Ser Val Gly Val Ser Gly Thr Leu Val Leu Leu Gln Gly Ala

340

345

350

Arg Gly Phe Ala

355

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<223> sense primer1

<400> 2

cacgccagaa ccttgtgagc

<210> 3

<211> 38

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<223> antisense primer2

<400> 3

gtcagtgcac aggctgggac cacaacggat tgcattga

38

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<223> sense primer3

<400> 4

tcgaggaaga gaagacacca

20

<210> 5

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<223> sense primer4

<400> 5

cccatccaga gtttagccct

20

<210> 6

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<223> antisense primer5

<400> 6

ccatccgaaa ttataagaaa aagtc

25

<210> 7

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<223> antisense primer6

<400> 7

tggatttact cacccttagc

20

<210> 8

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<223> sense primer7

<400> 8

gagtgggaaa tatggacacc

20

<210> 9

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<223> sense primer8

<400> 9

gtacccttaa tggagttggt

20

<210> 10

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<223> antisense primer9

<400> 10

gtgtattcgt gtgctggata

20

<210> 11

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<223> antisense primer10

<400> 11

cccaagcttc aaatgacggt acatccacg

29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/04108

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D275/04, 417/12, A61K31/425, 31/4439, A61P7/08, 29/00,
31/04, 43/00, 11/00, 37/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ C07D275/04, 417/12, A61K31/425, 31/4439, A61P7/08, 29/00,
31/04, 43/00, 11/00, 37/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN),
MEDLINE (STN), WPI/L (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	DE 1670920 A (Farbenfabriken Bayer AG.), 01 April, 1971 (01.04.71), Pages 4, 7 & CH 500221 A & NL 6812660 A & AT 279609 B & ES 357965 A1	4, 5 1-3
X A	NAKAMURA, T., "An expedient synthesis of 3- amino-1,2-benzisothiazoles", Synthesis, (1997), No.8, pages 871 to 873	4, 5 1-3
X A	DE 1174783 C1 (KNOLL A.-G. CHEMISCHE FABRIKEN), 30 July, 1964 (30.07.64), Column 3 (Family: none)	4, 5 1-3

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

<p>* 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</p>	<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 "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</p>
---	--

Date of the actual completion of the international search 28 April, 2003 (28.04.03)	Date of mailing of the international search report 27 May, 2003 (27.05.03)
--	---

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04108

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3790587 A (BAYER A.-G.), 05 February, 1974 (05.02.74), Column 2 & US 3849568 A & DE 1545844 B1 & DE 1795501 A1 & JP 44-030498 B1 & NL 137025 B & CH 484181 A & BE 684739 A & GB 1088550 A & FR 1494330 A	4, 5
X A	JP 45-38613 B1 (Farbenfabriken Bayer AG.), 05 December, 1970 (05.12.70), Page 2 & JP 46-21667 B1 & NL 6812660 A & CH 500221 A & SU 264254 A	1-3
X A	DE 2803755 A1 (BAYER A.-G.), 02 August, 1979 (02.08.79), Pages 1, 6 (Family: none)	4, 5 1-3
X A	BOESHAGEN, H., "Disproportionations of diphenyl disulfides to 1,2-benzisothiazoles and ortho- substituted thiophenols with anchimeric distribution of amide, thioamide, and amidine groups in the ortho position", Phosphorus and Sulfur and the Related Elements, (1983), Vol.17, No.3, pages 325 to 329	4 1-3, 5
X A	BOESHAGEN, H., "Reduction of 3-amino-1,2- benzisothiazoles and 3-imino-1,2- benzisothiazolines to 2-mercaptobenzamidines, benzamidinium thiolates, or 1,2-benzothioquinone methides", Liebigs Annalen der Chemie, (1982), Vol.1, pages 14 to 27	4 1-3, 5
X A	BECKE, F., "New synthesis of 1,2-benzisothiazoles", Justus Liebigs Annalen der Chemie, (1969), Vol.729, pages 146 to 151	4 1-3, 5
X A	ZA 6804111 A (Farbenfabriken Bayer AG.), 14 November, 1968 (14.11.68), (Family: none)	4 1-3, 5
X A	GEIGER, W., "3-Amino-1,2-benzisothiazoles and 3-imino-1,2-benzisothiazolines", Chemische, Berichte, (1969), Vol.102, No.6, pages 1961 to 1975	4 1-3, 5
X A	EP 908457 A1 (American Cyanamid Co.), 14 April, 1999 (14.04.99), Page 666 & EP 908457 B1 & NZ 331825 A & AU 9884239 A & AU 737864 B	4 1-3, 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/04108

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 99/14216 A1 (American Cyanamid Co.), 25 March, 1999 (25.03.99), Page 321 & NZ 331825 A & AU 9884239 A & AU 737864 B & AU 9893925 A & BR 9813017 A & JP 2001-516758 A	4 1-3,5
X A	JP 6-220030 A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 09 August, 1994 (09.08.94), Pages 2, 3 (Family: none)	4 1-3,5
X A	US 3707364 A (BADISCHE ANILIN-UND SODA-FABRIK A.-G-), 26 December, 1972 (26.12.72), Column 1 & DE 1915387 A1 & JP 48-043858 B1 & CA 965975 A1 & AT 298148 B & CH 539385 A & ES 377881 A1 & BE 747911 A & NL 7004306 A & GB 1294745 A & DK 126544 B & FR 2035915 A5 & FR 2035915 B1	4 1-3,5
X A	JP 60-132905 A (Bayer AG.), 16 July, 1985 (16.07.85), Pages 1, 2 & EP 146774 A1 & EP 146774 B1 & DE 3343091 A1 & DK 8405648 A & DK 8405648 A & DK 166063 B & DK 166063 C	4 1-3,5
A	JP 11-222435 A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 17 August, 1999 (17.08.99), (Family: none)	1
A	WO 99/36069 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 22 July, 1999 (22.07.99), & CA 2318195 A & AU 9922341 A1 & EP 1039903 A1 & JP 2002-509105 A	2
A	JP 2000-262290 A (Mitsubishi Chemical Corp.), 26 September, 2000 (26.09.00), (Family: none)	3

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D275/04, 417/12, A61K31/425, 31/4439, A61P7/08, 29/00, 31/04, 43/00, 11/00, 37/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D275/04, 417/12, A61K31/425, 31/4439, A61P7/08, 29/00, 31/04, 43/00, 11/00, 37/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), WPI/L (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	DE 1670920 A (FARBENFABRIKEN BAYER A.-G.) 1971.04.01 第4頁及び第7頁 & CH 500221 A & NL 6812660 A & AT 279609 B & ES 357965 A1	4, 5 1-3
X A	NAKAMURA, T., "An expedient synthesis of 3-amino-1,2-benzisothiazoles" Synthesis (1997), No. 8, pp. 871-873	4, 5 1-3
X A	DE 1174783 C1 (KNOLL A.-G. CHEMISCHE FABRIKEN) 1964.07.30 第3欄 (ファミリーなし)	4, 5 1-3
X	US 3790587 A (BAYER A.-G.) 1974.02.05 第2欄 & US 3849568 A & DE 15	4, 5

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー


- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 28.04.03

国際調査報告の発送日 27.05.03

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号 100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 安藤 倫世  4P 9837
 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	45844 B1 & DE 1795501 A1 & JP 44-030498 B1 & NL 137025 B & CH 4841 81 A & BE 684739 A & GB 1088550 A & FR 1494330 A	1-3
X A	JP 45-38613 B1 (ファルベンファブリク・ハイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 1970.12.05 第2 頁 & JP 46-21667 B1 & NL 6812660 A & CH 500221 A & SU 264254 A	4, 5 1-3
X A	DE 2803755 A1 (BAYER A.-G.) 1979.08.02 第1頁及び第6頁 (ファミリーなし)	4, 5 1-3
X A	BOESHAGEN, H., "Disproportionations of diphenyl disulfides to 1,2- benzisothiazoles and ortho-substituted thiophenols with anchimeric distribution of amide, thioamide, and amidine groups in the ortho position" Phosphorus and Sulfur and the Related Elements (1983), Vol.17, No.3, pp.325-329	4 1-3, 5
X A	BOESHAGEN, H., "Reduction of 3-amino-1,2-benzisothiazoles and 3-im ino-1,2-benzisothiazolines to 2-mercaptobenzamidines, benzamidiniu m thiolates, or 1,2-benzothioquinone methides" Liebigs Annalen der Chemie (1982), Vol.1, pp.14-27	4 1-3, 5
X A	BECKE, F., "New synthesis of 1,2-benzisothiazoles" Justus Liebigs Annalen der Chemie (1969), Vol.729, pp.146-151	4 1-3, 5
X A	ZA 6804111 (FARBENFABRIKEN BAYER A.-G.) 1968.11.14 (ファミリーなし)	4 1-3, 5
X A	GEIGER, W., "3-Amino-1,2-benzisothiazoles and 3-imino-1,2-benzisot hiazolines" Chemische Berichte (1969), Vol.102, No.6, pp.1961-1975	4 1-3, 5
X A	EP 908457 A1 (American Cyanamid Company) 1999.04.14 第666頁等 & EP 908457 B1 & NZ 331825 A & AU 9884239 A & AU 737864 B	4 1-3, 5
X A	WO 99/14216 A1 (American Cyanamid Company) 1999.03.25 第321頁等 & NZ 331825 A & AU 9884239 A & AU 737864 B & AU 9893925 A & BR 98130 17 A JP 2001-516758 A	4 1-3, 5
X A	JP 6-220030 A (住友製薬株式会社) 1994.08.09 第2頁及び第3頁 (ファミリーな し)	4 1-3, 5
X A	US 3707364 A (BADISCHE ANILIN- UND SODA-FABRIK A.-G.) 1972.12.26 第1欄 & DE 1915387 A1 & JP 48-043858 B1 & CA 965975 A1 & AT 298148 B & CH 539385 A & ES 377881 A1 & BE 747911 A & NL 7004306 A & GB 1294745 A & DK 126544 B & FR 2035915 A5 & FR 2035915 B1	4 1-3, 5

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 60-132905 A (ハ イェル・アチエンゲ ゼルシャフト) 1985.07.16 第1頁及び第2頁 & EP 146774 A1 & EP 146774 B1 & DE 3343091 A1 & DK 8405648 A & DK 166063 B & DK 166063 C	4 1-3,5
A	JP 11-222435 A (株式会社大塚製薬工場) 1999.08.17 (ファミリーなし)	1
A	WO 99/36069 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 1999.07.22 & CA 2318195 A & AU 9922341 A1 & EP 1039903 A1 & JP 2002-509105 A	2
A	JP 2000-262290 A (三菱化学株式会社) 2000.09.26 (ファミリーなし)	3