(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2007 年11 月1 日 (01.11.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/123186 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) *C07D 249/06* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *C07D 249/08* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *C07D 257/04* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *C07D 275/06* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/058562

(22) 国際出願日: 2007 年4 月19 日 (19.04.2007)

(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2006-117270 2006 年4 月20 日 (20.04.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目１番１号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 飯沢 祐史 (IIZAWA, Yuji) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 伊井 雅幸 (II, Masayuki) [JP/US]; 60015 イリノイ州ディアフィールド、タケダ パークウエイ １番地、タケダ グローバル リサーチ アンド デヴェロップメント センター インコーポレイティッド内 Illinois (US). 河本 朋広 (KAWAMOTO, Tomohiro) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目１７番８５号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目１番１号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

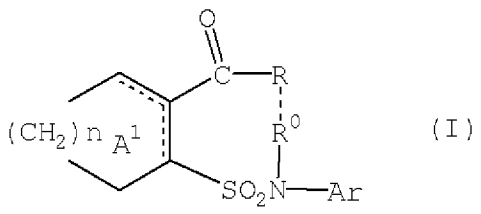
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,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

添付公開書類:
— 国際調査報告書

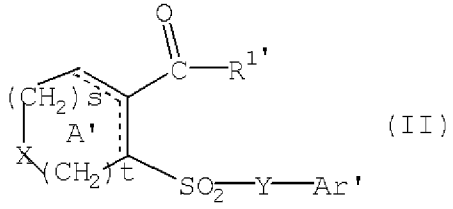
２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) **Title:** PHARMACEUTICAL PRODUCT

(54) 発明の名称: 医薬



(I)



(II)

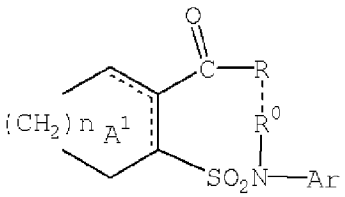
(57) **Abstract:** A TLR signaling inhibitor, preferably an inhibitor of the production of various cytokines such as IL-8 or an inflammatory mediator, an inhibitor of the expression of COX-II or the like or an inhibitor of various kinases such as ATF2 containing a compound represented by the formula (I) or the formula (II): (I) (II) (wherein the definition of each symbol is as described in the description), a salt thereof or a prodrug thereof.

[続葉有]

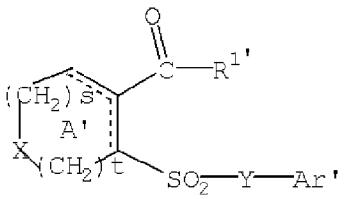
WO 2007/123186 A1

(57) 要約:

TLRシグナル阻害物質、好ましくは式(I)または式(II)



(I)



(II)

(式中、各記号の定義は明細書記載のとおりである。)で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなる、IL－8等の種々のサイトカインや炎症性メディエーターの産生抑制剤、COX－II等の発現抑制剤、あるいはATF2等の種々のリン酸化酵素の阻害剤。

明 細 書

医薬

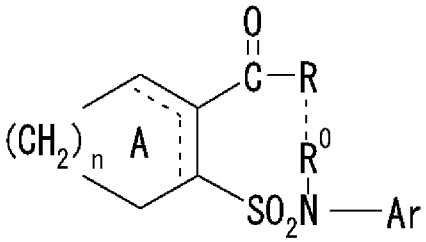
技術分野

[0001] 本発明は、TLRシグナル阻害物質を含有するIL－10等の種々のサイトカインや炎症性メディエーターの産生抑制剤およびCOX－II等の発現抑制剤などに関する。

発明の背景

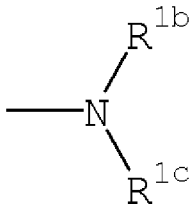
[0002] 特許文献1には、(i)式:

[0003] [化1]



[0004] [式中、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式:－OR^1(式中、R^1は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基または式:

[0005] [化2]



[0006] (式中、R^{1b}は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を、R^{1c}はR^{1b}と同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を示し、

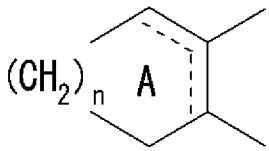
R^0は水素原子または脂肪族炭化水素基を示すか、あるいはR^1とR^0は一緒になって結合手を形成し、

環Aは(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式:－OR^{11}(式中、R^{11}は水素原子または置換基を有し

ていてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基および(4)ハロゲン原子から選ばれる1～4個で置換されたシクロアルケンを示し、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

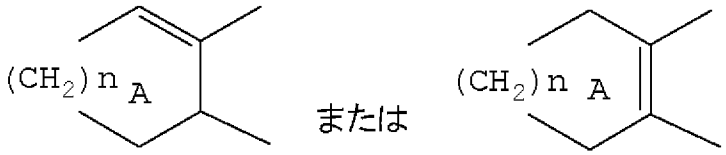
式:

[0007] [化3]



[0008] で表される基は、式:

[0009] [化4]

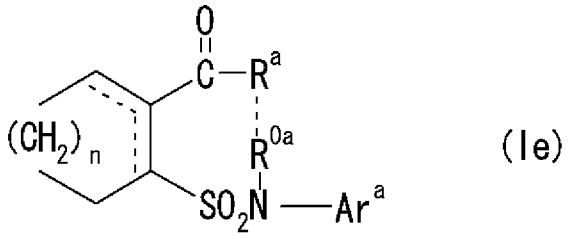


[0010] で表される基を示し、

nは1～4の整数を示す。]で表される化合物、および

(ii)式:

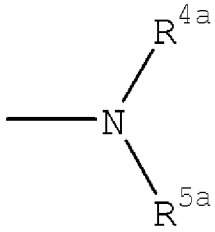
[0011] [化5]



(Ie)

[0012] [式中、R^aは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式:$-OR^{1a}$(式中、R^{1a}は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基または式:

[0013] [化6]



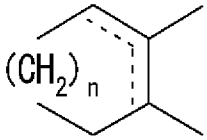
[0014] (式中、R^{4a}およびR^{5a}は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を示し、

R^{0a}は水素原子または脂肪族炭化水素基を示すか、あるいはR^{a}とR^{0a}は一緒になって結合手を形成し、

Ar^{a}は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

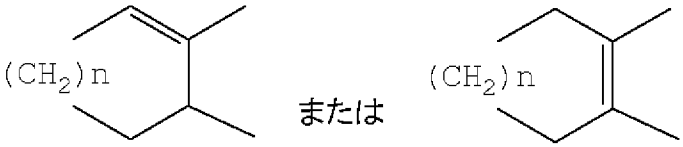
式:

[0015] [化7]



[0016] で表される基は、式:

[0017] [化8]

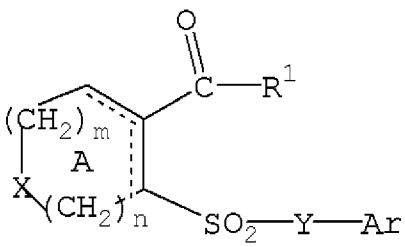


[0018] で表される基を示し、

nは1～4の整数を示す。]で表される化合物、これらの化合物の塩並びにこれらのプロドラッグが、

また、特許文献2には、式:

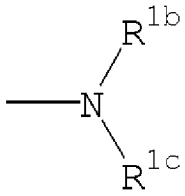
[0019] [化9]



[0020] [式中、R^{1}は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよ

い芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式:－OR^{1a}(式中、R^{1a}は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基または式:

[0021] [化10]



[0022] (式中、R^{1b}およびR^{1c}は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を示し、

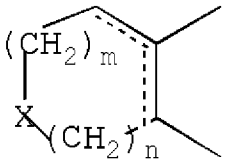
Xはメチレン基、NH、硫黄原子または酸素原子を示し、

Yは置換基を有していてもよいメチレン基または置換基を有していてもよいNHを示し、環Aは(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式:－OR^{2}(式中、R^{2}は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基および(4)ハロゲン原子からなる群より選ばれる1乃至4個の置換基を有していてもよい5ないし8員環を示し、

Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

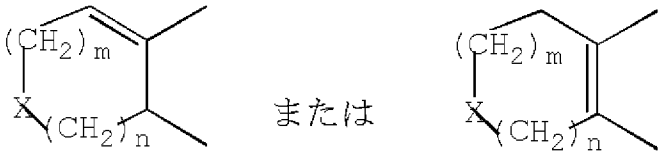
式:

[0023] [化11]



[0024] で表される基は式:

[0025] [化12]



[0026] で表される基を示し、

mは0乃至2の整数を示し、

nは1乃至3の整数を示し、

mとnの和は4以下である;

ただし、Xがメチレン基の場合、Yは置換基を有していてもよいメチレン基を示す。]で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグが、一酸化窒素(NO)産生抑制作用およびTNF－α、IL－1、IL－6などの炎症性サイトカイン産生抑制作用を有しており、心疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、中枢神経系疾患、感染性疾患、セプシス、セプティックショックなどの疾患の予防・治療剤として有用であることが、それぞれ記載されている。

特許文献3には、上記の化合物がTLRシグナル阻害剤、重症セプシスの予防・治療剤として有用であることが記載されている。

特許文献1:国際公開第99／46242号パンフレット

特許文献2:国際公開第01／10826号パンフレット

特許文献3:国際公開第03／84527号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0027] 本発明は、IL－10等の種々のサイトカインや炎症性メディエーターの産生抑制またはCOX－II等の発現抑制に有効な医薬を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0028] 本発明者等は、上記の目的を解決するために鋭意検討を重ねた結果、TLRシグナル阻害物質が予想外にもIL－10等の種々のサイトカインや炎症性メディエーターの産生やCOX－II等の発現を効率良く抑制することを見出した。本発明者らは、この知見に基づいてさらに研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

[0029] すなわち、本発明は、

[1]TLRシグナル阻害物質を含有してなる、IL－2、IL－3、IL－8、IL－10、IL－12、IL－17、MIP－2、KC、GM－CSF、IFN－γおよびプロスタグランジンE2から選ばれる少なくとも一種の因子の産生抑制剤;

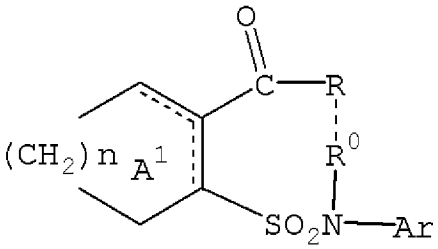
[2]TLRシグナル阻害物質を含有してなる、COX－II、IL－10、IL－18、MCP－1／3、MIP－2、RANTES、P2X4、プラスミノーゲン・アクチベーター・インヒビター

、G－CSF、Fas抗原、TNF受容体、Fc受容体、ガレクチン－9、ヒスチジンデカルボキシラーゼ、IL－1受容体アンタゴニストおよびMMP－9から選ばれる少なくとも一種の発現抑制剤;

[3]TLRシグナル阻害物質を含有してなる、ATF2、JNK、p38MAPキナーゼ、IκBα、ERK1／2、p90RSK、STAT2およびp70 S6キナーゼから選ばれる少なくとも一種のリン酸化酵素の阻害剤;

[4]TLRシグナル阻害物質が、式(I):

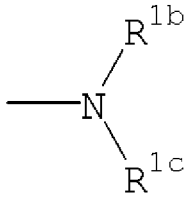
[0030] [化13]



(I)

[0031] [式中、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式:－OR^1(式中、R^1は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基または式:

[0032] [化14]



[0033] (式中、R^{1b}およびR^{1c}は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を示し、

R^0は水素原子または脂肪族炭化水素基を示すか、あるいはRとR^0とは結合して結合手を形成し、

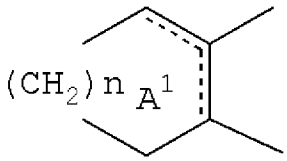
環A^1は(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式:－OR^{11}(式中、R^{11}は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基および(4)ハロゲン原子か

らなる群より選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよいシクロアルケンを示し、

Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

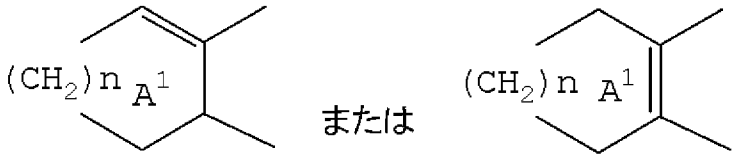
式:

[0034] [化15]



[0035] で表される基は、式:

[0036] [化16]

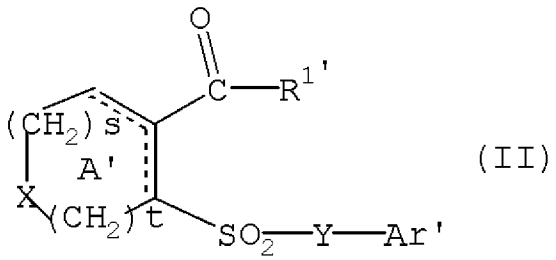


[0037] で表される基を示し、

nは1～4の整数を示す。]で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ、または、

式(II):

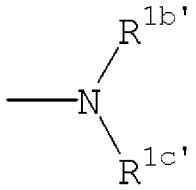
[0038] [化17]



(II)

[0039] [式中、$R^{1'}$は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式:－$OR^{1a'}$(式中、$R^{1a'}$は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基または式:

[0040] [化18]



(a)

[0041] (式中、$R^{1b'}$および$R^{1c'}$は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を示し、

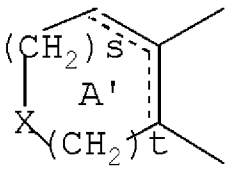
Xはメチレン基、NH、硫黄原子または酸素原子を示し、

Yは置換基を有していてもよいメチレン基または置換基を有していてもよいNHを示し、環A'は(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式:$-OR^{2'}$(式中、$R^{2'}$は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基および(4)ハロゲン原子からなる群より選ばれる1乃至4個の置換基を有していてもよい5ないし8員環を示し、

Ar'は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

式:

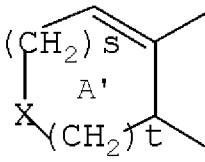
[0042] [化19]



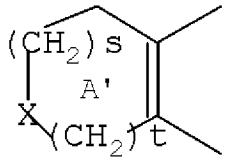
(b)

[0043] で表される基は式:

[0044] [化20]



または



(b1) (b2)

[0045] で表される基を示し、

sは0乃至2の整数を示し、

tは1乃至3の整数を示し、

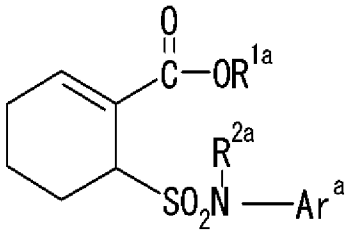
sとtの和は4以下である;

ただし、Xがメチレン基の場合、Yは置換基を有していてもよいメチレン基を示す。]で

表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグである上記[1]～[3]のいずれかに記載の剤;

[5]式(I)が、式(Ia):

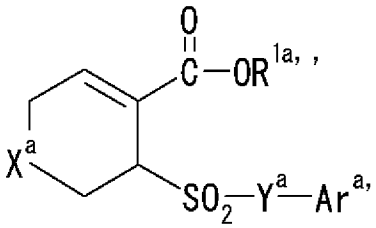
[0046] [化21]



(Ia)

[0047] [式中、R^{1a}はC_{1-6}アルキルを、R^{2a}は水素原子またはC_{1-6}アルキルを、Ar^aは1または2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示す。]であり、式(II)が、式(IIa):

[0048] [化22]



(IIa)

[0049] [式中、$R^{1a''}$はC_{1-6}アルキルを、X^aがメチレン基または酸素原子を、Y^aがメチレン基または－NH－を、$Ar^{a'}$がハロゲン原子およびC_{1-6}アルコキシ基より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいフェニル基を示す。]である上記[4]記載の剤;

[6]抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬、抗凝血薬および抗セプシス薬からなる群より選ばれる少なくとも1種の薬物と組み合わせて使用する、上記[1]～[3]のいずれかに記載の剤;

[0050] [7]哺乳動物に対して、TLRシグナル阻害物質の有効量を投与することを特徴とする、IL－2、IL－3、IL－8、IL－10、IL－12、IL－17、MIP－2、KC、GM－CSF、IFN－γおよびプロスタグランジンE2から選ばれる少なくとも一種の因子の産生を抑制する方法;

[0051] [8]IL－2、IL－3、IL－8、IL－10、IL－12、IL－17、MIP－2、KC、GM－CSF、IFN－γおよびプロスタグランジンE2から選ばれる少なくとも一種の因子の産生抑制剤を製造するためのTLRシグナル阻害物質の使用;

[9]哺乳動物に対して、TLRシグナル阻害物質の有効量を投与することを特徴とするCOX－II、IL－10、IL－18、MCP－1／3、MIP－2、RANTES、P2X4、プラスミノーゲン・アクチベーター・インヒビター、G－CSF、Fas抗原、TNF受容体、Fc受容体、ガレクチン－9、ヒスチジンデカルボキシラーゼ、IL－1受容体アンタゴニストおよびMMP－9から選ばれる少なくとも一種の発現を抑制する方法;

[0052] [10]COX－II、IL－10、IL－18、MCP－1／3、MIP－2、RANTES、P2X4、プラスミノーゲン・アクチベーター・インヒビター、G－CSF、Fas抗原、TNF受容体、Fc受容体、ガレクチン－9、ヒスチジンデカルボキシラーゼ、IL－1受容体アンタゴニストおよびMMP－9から選ばれる少なくとも一種の発現抑制剤を製造するためのTLRシグナル阻害物質の使用;

[11]哺乳動物に対して、TLRシグナル阻害物質の有効量を投与することを特徴とする、ATF2、JNK、p38MAPキナーゼ、IκBα、ERK1／2、p90RSK、STAT2およびp70 S6キナーゼから選ばれる少なくとも一種のリン酸化酵素の阻害方法;

[12]ATF2、JNK、p38MAPキナーゼ、IκBα、ERK1／2、p90RSK、STAT2およびp70 S6キナーゼから選ばれる少なくとも一種のリン酸化酵素の阻害剤を製造するためのTLRシグナル阻害物質の使用;

[0053] [13]哺乳動物に対して、上記[1]から[3]のいずれかに記載の剤を投与することを含む、感染性疾患、心疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、中枢神経系疾患、免疫機能低下症、重症セプシスを含むセプシス、セプティックショック、敗血症、エンドトキシンショック、エキソトキシンショック、全身性炎症反応症候群(SIRS)、代償性抗炎症反応症候群(CARS)、熱傷、外傷、手術後合併症、心不全、ショック、低血圧、リウマチ関節炎、骨関節炎、胃炎、潰瘍性大腸炎、消化性潰瘍、ストレス性胃潰瘍、クローン病、自己免疫疾患、臓器移植後の組織障害および拒絶反応、虚血再潅流障害、急性冠微小血管塞栓、播種性血管内血液凝固(DIC)を含むショック性血管塞栓、虚血性脳障害、動脈硬化、悪性貧血、ファンコニー貧血症、鎌形赤血球性貧血病、膵炎、ネフローゼ症候群、腎炎、腎不全、インシュリン依存性糖尿病、インシュリン非依存性糖尿病、肝性ポルフィリン症、アルコール中毒、パーキンソン病、慢性白血病、急性白血病、腫瘍、骨髄腫、幼児および成人性呼吸窮迫症候群、肺気腫、痴呆、

アルツハイマー病、多発性硬化症、ビタミンE欠乏性、老化、サンバーン、筋ジストロフィー、心筋炎、心筋症、心筋梗塞、心筋梗塞後遺症、骨粗鬆症、肺炎、肝炎、乾癬、疼痛、白内障、インフルエンザ感染症、マラリア、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、放射線障害、火傷、高カルシウム血症、硬直性脊椎炎、骨減少症、骨ペーチェット病、骨軟化症、骨折、急性バクテリア髄膜炎、ヘリコバクター・ピロリ感染症、侵襲性ブドウ状球菌感染症、結核、全身性真菌感染症、単純ヘルペスウイルス感染症、水痘ー帯状疱疹ウイルス感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、急性ウイルス脳炎、脳炎、髄膜炎、感染症に伴う免疫機能低下、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、逆流性食道炎、発熱、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、糖尿病性合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、痛風、胃アトニー、痔疾、全身性エリテマトーデス、脊髄損傷、不眠症、統合失調症、癲癇、肝硬変、肝不全、不安定狭心症、心弁膜症、透析による血小板減少症または低血圧症、急性虚血性脳卒中、急性期脳血栓症、癌転移、膀胱癌、乳癌、子宮頸部癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、悪性黒色腫、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫及び抗癌剤や免疫抑制剤投与による副作用から選ばれる少なくとも一種の疾患あるは状態の予防および/または治療方法;および

[0054] [14]哺乳動物に対して、上記[1]から[3]のいずれかに記載の剤を投与することを含む、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、肺線維症、自己免疫性溶血性貧血、髄膜炎、炎症性肺疾患(珪肺、肺サルコイドーシス及び肺結核を含む)、子宮内膜症、悪液質(感染による悪液質、癌性悪液質及び後天性免疫不全症候群による悪液質を含む)、癌性疼痛、アジソン病、炎症による急性痛、慢性炎症に伴う痛み、術後痛(切開創の痛み、深部痛、内臓痛及び術後慢性痛を含む)、筋肉痛(慢性痛疾患に伴う筋肉痛及び肩こりを含む)、関節痛、歯痛、顎関節痛、頭痛(偏頭痛、緊張型頭痛、発熱に伴う頭痛及び高血圧に伴う頭痛を含む)、内臓痛(心臓痛、狭心痛、腹痛、腎臓の痛み、尿管の痛み、膀胱の痛み、産婦人科領域の痛み(中間痛、月経困難及び陣痛を含む)、神経痛(椎間板ヘルニア、神経根痛、帯状疱疹後神経痛及び三叉神経痛を含む)、反射性交感神経性萎縮症、複雑局所痛症候群、下垂体膿瘍、甲状腺炎、腹膜炎及び結節性紅斑を含む)、アレルギー性結膜炎、花粉症、金属アレル

ギー、滲出性中耳炎、メニエール病、接触皮膚炎、アナフィラキシー、蕁麻疹、重症筋無力症、シェーグレン症候群、バセドー病、白血球異常、腎尿細管間質障害(繊維化した病態を含む)、急性冠状動脈症候群、粥状硬化性大動脈瘤、心臓アナフィラキシー、深部静脈血栓症、眼科疾患(翼状片、春期カタル及びドライアイを含む)、食物アレルギー、NUD(Non Ulcer Dyspepsia)、胃MALTリンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍、胃酸過多、手術後ストレスによる胃酸過多および潰瘍、肥満症、浮腫、肉芽種、アトピー性脊髄炎、神経線維腫及び鼻粘膜過敏症から選ばれる少なくとも一種の疾患あるは状態の予防および/または治療方法;に関する。

発明の効果

[0055] 本発明のTLRシグナル阻害物質を含有する医薬組成物は、IL－10等の種々のサイトカインや炎症性メディエーターの産生抑制剤、COX－II等の発現抑制剤などとして有用である。

図面の簡単な説明

[0056] [図1-1]図1－1は、マウスマクロファージ系細胞におけるLPS添加後のリン酸化蛋白質(ATF2)に対する被検化合物1の効果を示すグラフである。triplicate測定値の平均値を表示。平均±標準誤差(試験例5、例数3)。

[図1-2]図1－2は、マウスマクロファージ系細胞におけるLPS添加後のリン酸化蛋白質(JNK)に対する被検化合物1の効果を示すグラフである。triplicate測定値の平均値を表示。平均±標準誤差(試験例5、例数3)。

[図1-3]図1－3は、マウスマクロファージ系細胞におけるLPS添加後のリン酸化蛋白質(p38MAPK)に対する被検化合物1の効果を示すグラフである。triplicate測定値の平均値を表示。平均±標準誤差(試験例5、例数3)。

[図1-4]図1－4は、マウスマクロファージ系細胞におけるLPS添加後のリン酸化蛋白質(IκBα)に対する被検化合物1の効果を示すグラフである。triplicate測定値の平均値を表示。平均±標準誤差(試験例5、例数3)。

[図1-5]図1－5は、マウスマクロファージ系細胞におけるLPS添加後のリン酸化蛋白質(ERK1／2)に対する被検化合物1の効果を示すグラフである。triplicate測定値の平均値を表示。平均±標準誤差(試験例5、例数3)。

[図1-6]図1－6は、マウスマクロファージ系細胞におけるLPS添加後のリン酸化蛋白質(p90RSK)に対する被検化合物1の効果を示すグラフである。triplicate測定値の平均値を表示。平均±標準誤差(試験例5、例数3)。

[図1-7]図1－7は、マウスマクロファージ系細胞におけるLPS添加後のリン酸化蛋白質(STAT2)に対する被検化合物1の効果を示すグラフである。triplicate測定値の平均値を表示。平均±標準誤差(試験例5、例数3)。

[図1-8]図1－8は、マウスマクロファージ系細胞におけるLPS添加後のリン酸化蛋白質(p70 S6Kinase)に対する被検化合物1の効果を示すグラフである。triplicate測定値の平均値を表示。平均±標準誤差(試験例5、例数3)。

[図2]図2は、LPSのPBMCへの結合に対する被検化合物1、抗CD14抗体および抗CCR5抗体の効果を示すグラフである。LPS単独のtriplicate測定値の平均値を100%として、他群のtriplicate測定値の%の平均値を表示。平均±標準誤差(試験例6、異なる4人の血液から得たPBMCを用いた4回の独立した試験の成績)。

[0057] 本発明において、TLRシグナルとは、任意のToll-like receptorが微生物の菌体成分などを認識して生体防御反応を誘導するためのシグナル伝達をいい、例えば、公知のTLR1～TLR10を介したシグナル伝達が挙げられ、なかでもTLR4を介したシグナル伝達が好適である。

[0058] 本発明において、TLRシグナル阻害物質としては、例えば、ペプチド性化合物(例えば、抗TLR抗体、TLR阻害ペプチド、抗MIF(migration inhibitory factor)抗体、MIF阻害ペプチドなど)、あるいは非ペプチド性化合物などが用いられる。

[0059] 非ペプチド性化合物としては、上記のいずれかのTLRを介したシグナル伝達を阻害し得るものであれば特に制限はない。TLR4を介したシグナル伝達を特異的に阻害し得るものが好ましいが、他のTLRシグナルを特異的に阻害するものや、複数種のTLRを阻害し得るものもまた好ましい。例えば、分子量約1000以下、好ましくは約500以下の低分子の非ペプチド性化合物が用いられ、なかでも後述するシクロアルケン骨格を有する化合物または化合物Aが好ましく用いられる。

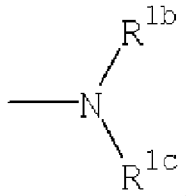
[0060] 本発明に用いられるシクロアルケン骨格を有する化合物(以下、シクロアルケン化合物と略記する。)としては、例えば、下記式(I)及び式(II)で表される化合物(以下、こ

れらをまとめて化合物Aと略記する)、それらの塩並びにそれらのプロドラッグ等が好ましい。

[0061] 以下、上記化合物について詳細に説明する。

本明細書において、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式:－OR^1(式中、R^1は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基、または式:

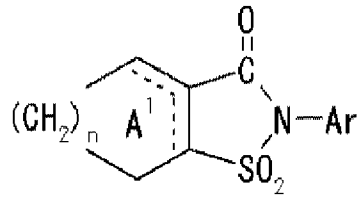
[0062] [化23]



[0063] (式中、R^{1b}およびR^{1c}は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を示すか、あるいはR^0と一緒になって結合手を形成し、とりわけ、式:－OR^1[R^1は前記と同意義を示す。]で表される基が好ましい。

R とR^0が一緒になって結合手を示しているとき、式(I)で表される化合物は、式:

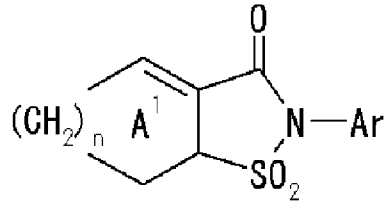
[0064] [化24]



(Ihh)

[0065] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表すことができ、具体的には、式:

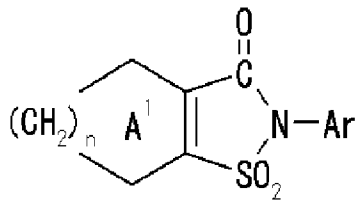
[0066] [化25]



(Icc)

[0067] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]または

[0068] [化26]

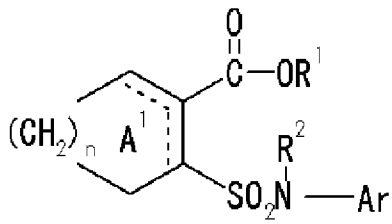


(Iii)

[0069] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表すことができる。

Rが、式:－OR^1[式中、R^1は前記と同意義を示す。]で表される基であるとき、式(I)で表される化合物は、式:

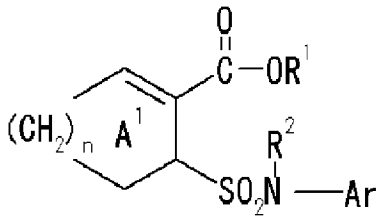
[0070] [化27]



(Ibb')

[0071] [式中、R^2は水素原子または脂肪族炭化水素基を、その他の各記号は前記と同意義を示す。]で表すことができ、具体的には、式:

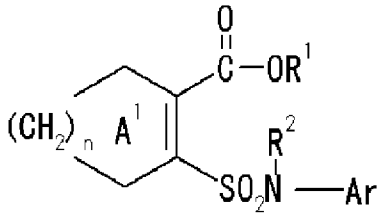
[0072] [化28]



(Inn)

[0073] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]または

[0074] [化29]



(Ioo)

[0075] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]で表すことができる。

式(I)で表される化合物としては式(Icc)または式(Inn)で表される化合物が好ましい。

[0076] R、R^1、R^{11}、R^{1b}、R^{1c}で表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「脂肪族炭化水素基」、R^0、R^2で表される「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基などが好ましい。

[0077] 該アルキル基としては、例えば、直鎖もしくは分枝状の炭素数1～20のアルキル基(例、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、sec－ブチル基、tert－ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ドデシル基など)などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数1～6の低級アルキル基(例、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、sec－ブチル基、tert－ブチル基など)などが好ましい。

[0078] 該シクロアルキル基としては、例えば、炭素数3～10のシクロアルキル基(例、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、シクロヘプチル基、シクロオクチル基など)などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数3～6のシクロアルキル基(例、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基など)などが好ましい。

[0079] 該シクロアルキルアルキル基としては、例えば、炭素数4～12のシクロアルキルアルキル基(例、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基など)などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数4～8(なかでも4～7)のシクロアルキルアルキル基(例、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基など)などが好ましい。

[0080] 該アルケニル基としては、例えば、炭素数3～6の低級アルケニル基(例、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基など)などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数3または4の低級アルケニル基(例、プロペニル基、ブテニル基など)などが好ましい。

[0081] 該アルキニル基としては、例えば、炭素数3～6の低級アルキニル基(例、プロピニ

ル基、ブチニル基、ペンチニル基など)などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数3または4の低級アルキニル基(例、プロピニル基、ブチニル基など)などが好ましい。

[0082] 前記「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、複素環基、オキソ基、水酸基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{3-10}(なかでもC_{3-6})シクロアルキルオキシ基、C_{6-10}アリールオキシ基、C_{7-19}(なかでもC_{7-12})アラルキルオキシ基、複素環オキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、C_{3-10}(なかでもC_{3-6})シクロアルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、C_{6-10}アリールチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、C_{7-19}(なかでもC_{7-12})アラルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、複素環チオ基、複素環スルフィニル基、複素環スルホニル基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシル基、C_{1-10}(なかでもC_{1-6})アルコキシーカルボニル基、C_{3-6}シクロアルキルオキシーカルボニル基、C_{6-10}アリールオキシーカルボニル基、C_{7-19}(なかでもC_{7-12})アラルキルオキシーカルボニル基、複素環オキシカルボニル基、C_{6-10}アリール－カルボニル基、C_{1-6}アルカノイル基、C_{3-5}アルケノイル基、C_{6-10}アリール－カルボニルオキシ基、C_{2-6}アルカノイルオキシ基、C_{3-5}アルケノイルオキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、C_{1-6}アルカノイルアミノ基、C_{6-10}アリール－カルボニルアミノ基、C_{1-10}(なかでもC_{1-6})アルコキシ－カルボキサミド基、C_{6-10}アリールオキシ－カルボキサミド基、C_{7-19}(なかでもC_{7-12})アラルキルオキシ－カルボキサミド基、C_{1-10}(なかでもC_{1-6})アルコキシ－カルボニルオキシ基、C_{6-10}アリールオキシ－カルボニルオキシ基、C_{7-19}(なかでもC_{7-12})アラルキルオキシ－カルボニルオキシ基、C_{3-10}(なかでもC_{3-6})シクロアルキルオキシーカルボニルオキシ基、置換基を有していてもよいウレイド基、置換基を有していてもよいC_{6-10}アリール基などが用いられる。

これらの置換基は前記「脂肪族炭化水素基」の置換可能な部位に置換されており、該置換基は1個に限定されず、同一または異なって複数個(好ましくは2～4個)であってもよい。

[0083] 「C_{1-6}アルコキシ基」としては、例えば、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、tert－ブトキシ基、n－ペンチルオキシ基、n－ヘキ

シルオキシ基などが、「C_{3-10}シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基などが、「C_{6-10}アリールオキシ基」としては、例えば、フェノキシ基、ナフチルオキシ基などが、「C_{7-19}アラルキルオキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシ基、１－フェニルエチルオキシ基、２－フェニルエチルオキシ基、ベンズヒドリルオキシ基、１－ナフチルメチルオキシ基などが、「C_{1-6}アルキルチオ基（該硫黄原子がオキシド化されていてもよい）」としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、ｎ－プロピルチオ基、ｎ－ブチルチオ基、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基などが、「C_{3-10}シクロアルキルチオ基（該硫黄原子がオキシド化されていてもよい）」としては、例えば、シクロプロピルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロペンチルスルフィニル基、シクロヘキシルスルホニル基などが、「C_{6-10}アリールチオ基（該硫黄原子がオキシド化されていてもよい）」としては、例えば、フェニルチオ基、ナフチルチオ基、フェニルスルフィニル基、フェニルスルホニル基などが、「C_{7-19}アラルキルチオ基（該硫黄原子がオキシド化されていてもよい）」としては、例えば、ベンジルチオ基、フェニルエチルチオ基、ベンズヒドリルチオ基、ベンジルスルフィニル基、ベンジルスルホニル基などが、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が、「C_{1-10}アルコキシ－カルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｎ－プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ｎ－ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert－ブトキシカルボニル基などが、「C_{3-6}シクロアルキルオキシ－カルボニル基」としては、例えば、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基などが、「C_{6-10}アリールオキシ－カルボニル基」としては、例えば、フェノキシカルボニル基、ナフチルオキシカルボニル基などが、「C_{7-19}アラルキルオキシ－カルボニル基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、ベンズヒドリルオキシカルボニル基、２－フェネチルオキシカルボニル基などが、「C_{6-10}アリール－カルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基などが、「C_{1-6}アルカノイル基」としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、ピバロイル基などが、「C_{3-5}アルケノイル基」としては、例えば、アクリロイル基、クロトノイル基などが、「C_{6-10}アリール－カルボニルオキシ基」としては、例えば、

ベンゾイルオキシ基、ナフトイルオキシ基などが、「C_{2-6}アルカノイルオキシ基」としては、例えば、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基などが、「C_{3-5}アルケノイルオキシ基」としては、例えば、アクリロイルオキシ基、クロトノイルオキシ基などが用いられる。

[0084] 「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、例えば、C_{1-4}アルキル(例、メチル、エチルなど)、フェニル、C_{1-7}アシル(例、アセチル、プロピオニル、ベンゾイルなど)、C_{1-4}アルコキシーフェニル(例、メトキシフェニルなど)などから選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよい、カルバモイル基あるいは環状アミノ(例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルなど)カルボニル基などが用いられ、具体的には、例えば、カルバモイル基、N－メチルカルバモイル基、N－エチルカルバモイル基、N,N－ジメチルカルバモイル基、N,N－ジエチルカルバモイル基、N－フェニルカルバモイル基、N－アセチルカルバモイル基、N－ベンゾイルカルバモイル基、N－(p－メトキシフェニル)カルバモイル基、1－ピロリジニルカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、1－ピペラジニルカルボニル基、モルホリノカルボニル基などが用いられる。「置換基を有していてもよいチオカルバモイル基」としては、例えば、C_{1-4}アルキル(例、メチル、エチルなど)、フェニルなどから選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよいチオカルバモイル基が用いられ、具体的には、例えば、チオカルバモイル基、N－メチルチオカルバモイル基、N－フェニルチオカルバモイル基などが用いられる。「置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基」としては、例えば、C_{1-4}アルキル(例、メチル、エチルなど)、フェニルなどから選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよいカルバモイルオキシ基が用いられ、具体的には、例えば、カルバモイルオキシ基、N－メチルカルバモイルオキシ基、N,N－ジメチルカルバモイルオキシ基、N－エチルカルバモイルオキシ基、N－フェニルカルバモイルオキシ基などが用いられる。

[0085] 「C_{1-6}アルカノイルアミノ基」としては、例えば、アセトアミド基、プロピオンアミド基、ブチロアミド基、バレロアミド基、ピバロアミド基などが、「C_{6-10}アリールーカルボニルアミノ基」としては、例えば、ベンズアミド基、ナフトアミド基、フタルイミド基などが、「C_{1-10}アルコキシーカルボキサミド基」としては、例えば、メトキシカルボキサミド(CH_3OCO

NH－）基、エトキシカルボキサミド基、tert－ブトキシカルボキサミド基などが、「C_{6-10}アリールオキシ－カルボキサミド基」としては、例えば、フェノキシカルボキサミド（C_6H_5OCONH－）基などが、「C_{7-19}アラルキルオキシ－カルボキサミド基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボキサミド（$C_6H_5CH_2OCONH$－）基、ベンズヒドリルオキシカルボキサミド基などが、「C_{1-10}アルコキシ－カルボニルオキシ基」としては、例えば、メトキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、n－プロポキシカルボニルオキシ基、イソプロポキシカルボニルオキシ基、n－ブトキシカルボニルオキシ基、tert－ブトキシカルボニルオキシ基、n－ペンチルオキシカルボニルオキシ基、n－ヘキシルオキシカルボニルオキシ基などが、「C_{6-10}アリールオキシ－カルボニルオキシ基」としては、例えば、フェノキシカルボニルオキシ基、ナフチルオキシカルボニルオキシ基などが、「C_{7-19}アラルキルオキシ－カルボニルオキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、1－フェニルエチルオキシカルボニルオキシ基、2－フェニルエチルオキシカルボニルオキシ基、ベンズヒドリルオキシカルボニルオキシ基などが、「C_{3-10}シクロアルキルオキシ－カルボニルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシカルボニルオキシ基、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ基などが用いられる。

[0086] 「置換基を有していてもよいウレイド基」としては、例えば、C_{1-4}アルキル基（例、メチル基、エチル基など）、フェニル基などから選ばれた1～3個（なかでも1または2個）の置換基で置換されていてもよいウレイド基が用いられ、例えばウレイド基、1－メチルウレイド基、3－メチルウレイド基、3,3－ジメチルウレイド基、1,3－ジメチルウレイド基、3－フェニルウレイド基などが用いられる。

[0087] 「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」として、複素環基、複素環オキシ基、複素環チオ基、複素環スルフィニル基、複素環スルホニル基または複素環オキシカルボニル基が用いられる場合、該複素環基は複素環に結合している水素原子を1個とりのぞいてできる基を表し、例えば窒素原子（オキシド化されていてもよい）、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1～数個、好ましくは1～4個含む5～8員環（なかでも5～6員環）基、またはその縮合環基を示す。このような複素環基としては、例えばピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、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、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、1,2,3－オキサジアゾリル基、1,2,4－オキサジアゾリル基、1,2,5－オキサジアゾリル基、1,3,4－オキサジアゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、1,2,3－チアジアゾリル基、1,2,4－チアジアゾリル基、1,2,5－チアジアゾリル基、1,3,4－チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、ピラニル基、チオピラニル基、ジオキシニル基、ジオキソリル基、キノリル基、ピリド〔2,3－d〕ピリミジル基、1,5－，1,6－，1,7－，1,8－，2,6－または2,7－ナフチリジル基、チエノ〔2,3－d〕ピリジル基、ベンゾピラニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキソラニル基、ジオキサニル基などが用いられる。

これら複素環基は、C_{1-4}アルキル（例、メチル、エチルなど）、ヒドロキシ、オキソ、C_{1-4}アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなど）などから選ばれた1～3個の置換基によって置換可能な部位に置換されていてもよい。

[0088] 「置換基を有していてもよいC_{6-10}アリール基」の「C_{6-10}アリール基」としては、例えば、フェニル基、ナフチル基などが用いられる。該C_{6-10}アリール基は、前記「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」（置換基を有していてもよいC_{6-10}アリール基を除く）から選ばれた置換基で置換可能な部位が置換されていてもよい。それらの置換基は、該置換基は1個に限定されず、同一または異なって複数個（好ましくは2～4個）であってもよい。

[0089] また、「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」は、置換基が脂肪族炭化水素基と一緒になって置換されていてもよい縮合環基を形成していてもよく、このような縮合環基としてはインダニル基、1,2,3,4－テトラヒドロナフチル基などが用いられる。この縮合環基は、前記「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」から選ばれた置換基で置換可能な部位が置換されていてもよい。それらの置換基は、該縮合環基の置換可能な部位に置換されており、該置換基は1個に限定されず、同一または異なって複数個（好ましくは2～4個）であってもよい。

[0090] 上記「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の中で、R、R^1、R^{11}、R^{1b}、R^{1c}の好ましい例示としては、置換基を有していてもよい炭素数1～6の低級アルキル基（例、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、tert－ブトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシエチル基など）などが挙げられ、なかでも、例えば、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、イソブチル基などが好ましく、例えば、メチル基、エチル基、n－プロピル基などがより好ましく、特にエチル基などが好ましい。

[0091] Rで表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」における「芳香族炭化水素基」としては、炭素数6乃至14の芳香族炭化水素基（例、フェニル基、ナフチル基、アンスリル基、インデニル基など）などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数6乃至10のアリール基（例、フェニル基、ナフチル基など）などが好ましく、なかでもフェニル基などが特に好ましい。

[0092] Rで表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、低級（C_{1-4}）アルキル基（例、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基など）、低級（C_{1-4}）アルコキシ基（例、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基など）、低級（C_{1-4}）アルコキシ－カルボニル基（例、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基など）、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アシルアミノ基（例、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基などの炭素数1乃至4のアルカノイルアミノ基など）、炭素数3乃至6のシクロアルキル基（例、シクロプロピル基、シクロペンチル基など）、炭素数6乃至10のアリール基（例、フェニル基、ナフチル基、インデニル基など）、ハロゲノ低級（C_{1-4}）アルキル基（例、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基など）、ハロゲノ低級（C_{1-4}）アルコキシ基（例、トリフルオロメトキシ基、1,1,2,2－テトラフルオロエトキシ基、2,2,3,3,3－ペンタフルオロプロポキシ基など）、低級（C_{1-4}）アルキルチオ基（例、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基など）、低級（C_{1-4}）アルカンスルホニル基（例、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基など）、低級（C_{1-4}）アルカノイル基（例、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基など）、5員の芳香族複素環基（例、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、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、フリル基など）、カルバモイル基、低級（C_{1-4}）アルキル－カルバモイル基（例、メチ

ルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基など)、低級(C_{1-4})アルコキシ－カルボニル－低級(C_{1-4})アルキル－カルバモイル基(例、ブトキシカルボニルメチルカルバモイル基、エトキシカルボニルメチルカルバモイル基など)、1,3－ジアシルグアニジノ－低級(C_{1-4})アルキル基(例、1,3－ジアセチルグアニジノメチル、1,3－ビス－(tert－ブトキシカルボニル)グアニジノメチルなど)などが、好ましくはハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、低級(C_{1-4})アルキル基(例、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基など)などが、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、メチル基が用いられる。

これらの置換基は該芳香族炭化水素基の置換可能な部位に置換されており、置換基の数は1乃至5個が好ましく、1乃至3個がより好ましく、1乃至2個がとりわけ好ましい。該置換基が2個以上存在するときはそれら置換基は同一であってもよいし、異なっていてもよい。

[0093] Rで表される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」は、例えば窒素原子(オキシド化されていてもよい)、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1乃至数個、好ましくは1乃至4個含む5乃至8員環(なかでも5乃至6員環)基およびその縮合環基を示す。このような複素環基としては、例えばピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、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、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、1,2,3－オキサジアゾリル基、1,2,4－オキサジアゾリル基、1,2,5－オキサジアゾリル基、1,3,4－オキサジアゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、1,2,3－チアジアゾリル基、1,2,4－チアジアゾリル基、1,2,5－チアジアゾリル基、1,3,4－チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、ピラニル基、チオピラニル基、ジオキシニル基、ジオキソリル基、キノリル基、ピリド〔2,3－d〕ピリミジル基、1,5－，1,6－，1,7－，1,8－，2,6－または2,7－ナフチリジル基、チエノ〔2,3－d〕ピリジル基、ベンゾピラニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキソラニル基、ジオキサニル基などが用いられる。

これら複素環基は、C_{1-4}アルキル(例、メチル、エチルなど)、ヒドロキシ、オキソ、C_{1-4}アルコキシ(例、メトキシ、エトキシなど)などから選ばれた1乃至3個の置換基によって

置換可能な部位に置換されていてもよい。

[0094] Arで表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」における「芳香族炭化水素基」としては、炭素数6～14の芳香族炭化水素基（例、フェニル基、ナフチル基、アンスリル基、インデニル基など）などが好ましく、とりわけ、例えば、炭素数6～10のアリール基（例、フェニル基、ナフチル基など）などが好ましく、なかでもフェニル基などが特に好ましい。

[0095] Ar、Ar^{a}で表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、低級（C_{1-4}）アルキル基（例、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基など）、低級（C_{1-4}）アルコキシ基（例、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基など）、低級（C_{1-4}）アルコキシーカルボニル基（例、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基など）、カルボキシル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アシルアミノ基（例、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基などの炭素数1～4のアルカノイルアミノ基など）、炭素数3～6のシクロアルキル基（例、シクロプロピル基、シクロペンチル基など）、炭素数6～10のアリール基（例、フェニル基、ナフチル基、インデニル基など）、ハロゲノ低級（C_{1-4}）アルキル基（例、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基など）、ハロゲノ低級（C_{1-4}）アルコキシ基（例、トリフルオロメトキシ基、1,1,2,2－テトラフルオロエトキシ基、2,2,3,3,3－ペンタフルオロプロポキシ基など）、低級（C_{1-4}）アルキルチオ基（例、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基など）、低級（C_{1-4}）アルカンスルホニル基（例、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基など）、低級（C_{1-4}）アルカノイル基（例、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基など）、5員の芳香族複素環基（例、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、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、フリル基など）、カルバモイル基、低級（C_{1-4}）アルキルーカルバモイル基（例、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、プロピオニルカルバモイル基など）、低級（C_{1-4}）アルコキシーカルボニルー低級（C_{1-4}）アルキルーカルバモイル基（例、ブトキシカルボニルメチルカルバモイル基、tertーブトキシカルボ

ニルメチルカルバモイル基、エトキシカルボニルメチルカルバモイル基など)、1,3－ジアシルグアニジノ－低級(C_{1-4})アルキル基(例、1,3－ジアセチルグアニジノメチル、1,3－ビス－(tert－ブトキシカルボニル)グアニジノメチルなど)などが、好ましくはハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、低級(C_{1-4})アルキル基(例、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基など)などが、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、メチル基が用いられる。

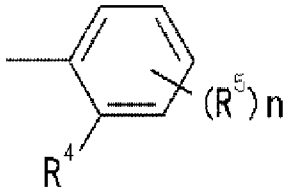
これらの置換基は該芳香族炭化水素基の置換可能な部位に置換されており、置換基の数は1～5個が好ましく、1～3個がより好ましく、1～2個がとりわけ好ましい。該置換基が2個以上存在するときはそれら置換基は同一であってもよいし、異なっていてもよい。

[0096] Arとして、具体的には、例えば、フェニル基、ハロゲノフェニル基、低級(C_{1-4})アルキルフェニル基、低級(C_{1-4})アルコキシフェニル基、低級(C_{1-4})アルコキシ－カルボニルフェニル基、カルボキシフェニル基、ニトロフェニル基、シアノフェニル基、ハロゲノ低級(C_{1-4})アルキルフェニル基、ハロゲノ低級(C_{1-4})アルコキシフェニル基、低級(C_{1-4})アルカノイルフェニル基、5員の芳香族複素環基で置換されたフェニル基、低級(C_{1-4})アルコキシ－カルボニル－低級(C_{1-4})アルキル－カルバモイルフェニル基、1,3－ジアシルグアニジノ－低級(C_{1-4})アルキルフェニル基、ハロゲン原子および低級(C_{1-4})アルキル基で置換されたフェニル基、ハロゲン原子および低級(C_{1-4})アルコキシ－カルボニル基で置換されたフェニル基、ハロゲン原子およびシアノ基で置換されたフェニル基、ハロゲン原子および5員の芳香族複素環で置換されたフェニル基、ハロゲン原子および低級(C_{1-4})アルコキシ－カルボニル－低級(C_{1-4})アルキル－カルバモイル基で置換されたフェニル基などが用いられる。

[0097] Arとしては、置換基を有していてもよいフェニル基が好ましく、中でもハロゲノフェニル基、低級(C_{1-4})アルキルフェニル基、ハロゲン原子および低級(C_{1-4})アルコキシカルボニル基で置換されたフェニル基、ハロゲン原子および低級(C_{1-4})アルキル基で置換されたフェニル基などが好ましく用いられる。

Arとしては、式:

[0098] [化30]



[0099] [式中、R^4およびR^5は同一または異なってハロゲン原子または低級(C_{1-4})アルキル基を、nは0～2の整数を示す。]で表される基がより好ましく、R^4およびR^5の少なくとも一方がハロゲン原子であるものがさらに好ましい。

R^4およびR^5で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子または塩素原子が好ましい。

[0100] 該ハロゲノフェニル基としては、例えば、2,3－ジフルオロフェニル基、2,3－ジクロロフェニル基、2,4－ジフルオロフェニル基、2,4－ジクロロフェニル基、2,5－ジフルオロフェニル基、2,5－ジクロロフェニル基、2,6－ジフルオロフェニル基、2,6－ジクロロフェニル基、3,4－ジフルオロフェニル基、3,4－ジクロロフェニル基、3,5－ジフルオロフェニル基、3,5－ジクロロフェニル基、2－フルオロフェニル基、2－クロロフェニル基、3－フルオロフェニル基、3－クロロフェニル基、4－フルオロフェニル基、4－クロロフェニル基、4－クロロ－2－フルオロフェニル基、2－クロロ－4－フルオロフェニル基、4－ブロモ－2－フルオロフェニル基、2,3,4－トリフルオロフェニル基、2,4,5－トリフルオロフェニル基、2,4,6－トリフルオロフェニルなどが用いられる。

[0101] 該低級(C_{1-4})アルキルフェニル基としては、例えば、2－エチルフェニル基、2,6－ジイソプロピルフェニル基などが好ましく用いられ、該低級(C_{1-4})アルコキシフェニル基としては、例えば4－メトキシフェニルなどが好ましく用いられる。

[0102] 該低級(C_{1-4})アルコキシ－カルボニルフェニル基としては、例えば、2－エトキシカルボニルフェニル基、2－メトキシカルボニルフェニル基、4－メトキシカルボニルフェニル基などが好ましく用いられ、該ハロゲノ低級(C_{1-4})アルキルフェニル基としては、例えば、2－トリフルオロメチルフェニル基などが好ましく用いられ、該ハロゲノ低級(C_{1-4})アルコキシフェニル基としては、例えば、2－トリフルオロメトキシフェニル基、4－(2,2,3,3,3－ペンタフルオロプロポキシ)フェニル基などが好ましく用いられる。

[0103] 該低級(C_{1-4})アルカノイルフェニル基としては、例えば、2－アセチルフェニル基な

どが好ましく用いられ、該5員の芳香族複素環基で置換されたフェニル基としては、例えば、4－(2H－1,2,3－トリアゾール－2－イル)フェニル基、4－(2H－テトラゾール－2－イル)フェニル基、4－(1H－テトラゾール－1－イル)フェニル基、4－(1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル)フェニル基などが好ましく用いられ、該低級(C_{1-4})アルコキシ－カルボニル－低級(C_{1-4})アルキル－カルバモイルフェニル基としては、例えば、4－(N－エトキシカルボニルメチルカルバモイル)フェニル基などが好ましく用いられ、該1,3－ジアシルグアニジノ－低級(C_{1-4})アルキルフェニル基としては、例えば、4－(1,3－ビス－tert－ブトキシカルボニルグアニジノメチル)フェニル基などが好ましく用いられる。

[0104] 該ハロゲン原子および低級(C_{1-4})アルキル基で置換されたフェニル基としては、例えば、2－フルオロ－4－メチルフェニル基、2－クロロ－4－メチルフェニル基、4－フルオロ－2－メチルフェニル基などが好ましく用いられ、該ハロゲン原子および低級(C_{1-4})アルコキシ－カルボニル基で置換されたフェニル基としては、例えば、2－クロロ－4－メトキシカルボニルフェニル基などが好ましく用いられ、該ハロゲン原子とシアノ基で置換されたフェニル基としては、2－クロロ－4－シアノフェニル基などが好ましく用いられ、該ハロゲン原子と5員の芳香族複素環基で置換されたフェニル基としては、例えば、2－フルオロ－4－(1H－1,2,4－トリアゾール－1－イル)フェニルなどが好ましく用いられ、該ハロゲン原子および低級(C_{1-4})アルコキシ－カルボニル－低級(C_{1-4})アルキル－カルバモイル基で置換されたフェニル基としては、例えば、2－クロロ－4－(N－tert－ブトキシカルボニルメチルカルバモイル)フェニル基、2－クロロ－4－(N－エトキシカルボニルメチルカルバモイル)フェニル基などが好ましく用いられる。

[0105] さらに具体的に、Arとしては、とりわけフェニル基、1～3個(なかでも1～2個)のハロゲン原子で置換されたフェニル基(例、2,3－ジフルオロフェニル基、2,3－ジクロロフェニル基、2,4－ジフルオロフェニル基、2,4－ジクロロフェニル基、2,5－ジフルオロフェニル基、2,5－ジクロロフェニル基、2,6－ジフルオロフェニル基、2,6－ジクロロフェニル基、3,4－ジフルオロフェニル基、3,4－ジクロロフェニル基、3,5－ジフルオロフェニル基、3,5－ジクロロフェニル基、4－ブロモ－2－フルオロフェニル基、2－

フルオロフェニル基、2－クロロフェニル基、3－フルオロフェニル基、3－クロロフェニル基、4－フルオロフェニル基、4－クロロフェニル基、2－フルオロ－4－クロロフェニル基、2－クロロ－4－フルオロフェニル基、2,3,4－トリフルオロフェニル基、2,4,5－トリフルオロフェニル基など）、ハロゲン原子および低級（C_{1-4}）アルキル基で置換されたフェニル基（例、2－クロロ－4－メチルフェニル基、4－フルオロ－2－メチルフェニル基など）などが好ましい。なかでも、1～3個（なかでも1～2個）のハロゲン原子で置換されたフェニル基（例、2,3－ジクロロフェニル基、2,4－ジフルオロフェニル基、2,4－ジクロロフェニル基、2,6－ジクロロフェニル基、2－フルオロフェニル基、2－クロロフェニル基、3－クロロフェニル基、2－クロロ－4－フルオロフェニル基、2,4,5－トリフルオロフェニル基など）、ハロゲン原子および低級（C_{1-4}）アルキル基で置換されたフェニル基（例、2－クロロ－4－メチルフェニル基、4－フルオロ－2－メチルフェニル基など）などが好ましい。特に、2,4－ジフルオロフェニル基、2－クロロフェニル基、2－クロロ－4－フルオロフェニル基、2－クロロ－4－メチルフェニル基などが好ましく、2,4－ジフルオロフェニル基、2－クロロ－4－フルオロフェニル基などが好ましい。

[0106] 本明細書において環A^1は(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(iii)式：$-OR^{11}$（式中、R^{11}は水素原子または置換基を有していていもよい脂肪族炭化水素基を示す。）で表される基および(iv)ハロゲン原子から選ばれる1～4個で置換されていてもよいシクロアルケンを示すが、(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基および(iv)ハロゲン原子から選ばれる1～4個で置換されていてもよいシクロアルケンが好ましい。

[0107] これら(i)～(iv)の置換基は、環A^1上の置換可能な炭素原子上に置換しており、環A^1が複数個の置換基で置換されている場合、それらの置換基の種類は同一であっても異なっていてもよい。また、同一の炭素原子上に2個の置換基が置換していてもよく、異なった炭素原子上に複数の置換基が置換していてもよい。

[0108] 環A^1の置換基である「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」としては、例えば、前述のRなどで表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」と同

様のものを用いることができる。

[0109] 環A^1の置換基である「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」としては、例えば、前述のArで表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」と同様のものを用いることができる。

[0110] 環A^1の置換基である「置換基を有していてもよい複素環基」としては、例えば、前述のRなどで表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「置換基」である「複素環基」と同様のものを用いることができる。

[0111] 環A^1の置換基としては、1または2個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル基、tert-ブチル基などのC_{1-4}アルキル基）、フェニル基、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）などが好ましく用いられる。

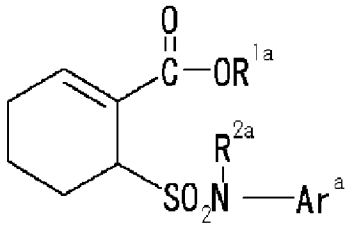
nで表される1～4の整数としては、1～3が好ましく、とりわけ2が好ましい。

[0112] 式(I)で表される化合物としては、式(Ibb')で表されるものが好ましく、式(Inn)で表されるものがより好ましい。

さらに式(Ibb')または式(Inn)で表される化合物としては、R^1が置換基を有していてもよい低級アルキル基（より好ましくはR^1はC_{1-6}アルキル基）であり、R^2が水素原子または低級（C_{1-6}）アルキル基であり、Arが置換基を有していてもよいフェニル基（より好ましくはArは1または2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基）であり、nが1、2または3（より好ましくはnは2）であるものが好ましい。

式(I)で表される化合物としては、式(Ia)：

[0113] [化31]



(Ia)

[0114] [式中、R^{1a}はC_{1-6}アルキルを、R^{2a}は水素原子またはC_{1-6}アルキルを、Ar^aは1または2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示す。]で表される化合物が好ましい。

[0115] 式(I)で表される化合物としては、具体的には、後述する参考例Bで得られる化合物などが用いられ、なかでも

(1) d-エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート、

(2) エチル 6-[N-(2-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート、

(3) エチル 6-[N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート、および

(4) エチル (6R)-6-[(2-クロロ-4-フルオロアニリノ)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート並びにこれらの塩などが好ましい。

[0116] 式(II)の化合物について詳細に説明する。

$R^{1'}$で表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」は、Rにおけるこれらと同様のものを用いることができる。

[0117] $R^{1a'}$で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」としては、例えば、前述のRで表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」と同様のものを用いることができる。$R^{1a'}$としては、例えば、置換基を有していてもよい炭素数1乃至6の低級アルキル基(例、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、tert－ブトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシエチル基など)などが好ましく用いられ、なかでも、例えば、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、イソブチル基などが好ましく用いられる。とりわけ、例えば、メチル基、エチル基、n－プロピル基などが好ましく、なかでもエチル基などが好ましい。

[0118] $R^{1b'}$および$R^{1c'}$で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」としては、例えば、前述のRで表される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」と同様のものを用いることができる。$R^{1b'}$および$R^{1c'}$としては、例えば、置換基を有していてもよい炭素数1乃至6の低級アルキル基(例、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、tert－ブトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシエチル基など)などが好ましく用いられ、なかでも、例えば、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、イソブチル基などが好ましく用いら

れる。とりわけ、例えば、メチル基、エチル基、n－プロピル基などが好ましく、なかでもエチル基などが好ましい。

[0119] $R^{1'}$としては、例えば、置換基を有していてもよい炭素数1乃至6の低級アルキル基（例、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、tert－ブトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシエチル基など）などが好ましく用いられ、なかでも、例えば、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、イソブチル基などが好ましく用いられる。とりわけ、例えば、メチル基、エチル基、n－プロピル基などが好ましく、なかでもエチル基などが好ましい。

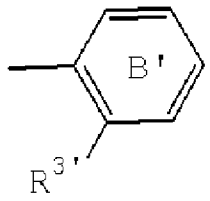
[0120] Yで示される「換基を有していてもよいメチレン基」における「置換基」としては、たとえば、C_{1-6}アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、n－プロピル基、イソプロピル基、n－ブチル基、イソブチル基など）、ヒドロキシ置換－C_{1-6}アルキル基（例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基など）、C_{1-4}アルコキシ－カルボニル－C_{1-4}アルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、tert－ブトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、tert－ブトキシカルボニルエチル基など）などが挙げられ、なかでもメチル基が好ましいが、とりわけ無置換のメチレンが好ましい。

[0121] Yで示される「置換基を有していてもよいNH」における「置換基」としては、C_{1-6}アルキル基（例えば、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、イソブチル基など）、ヒドロキシ置換－C_{1-6}アルキル基（例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基など）、C_{1-4}アルコキシ－カルボニル－C_{1-4}アルキル基（例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、tert－ブトキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、tert－ブトキシカルボニルエチル基など）などが挙げられ、なかでもメチル基が好ましいが、とりわけ無置換のNHが好ましい。

[0122] Ar'で表される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」においては、Arにおける「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」と同様のものを用いることができる。

特に、Ar'は、Arと同様なものが好ましいが、とりわけ式（c）

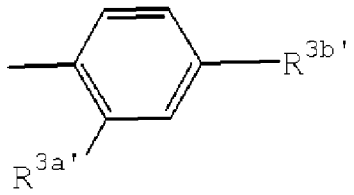
[0123] [化32]



(c)

[0124] [式中、$R^{3'}$はハロゲン原子または低級アルキル基を示し、環B'はさらに1ないし4個のハロゲン原子で置換されていてもよい。]で表される基が好ましく、式(c1)

[0125] [化33]



(c1)

[0126] [式中、$R^{3a'}$および$R^{3b'}$は同一または異なって、ハロゲン原子を示す。]で表される基がさらに好ましい。

[0127] 式(c)中、$R^{3'}$で示されるハロゲン原子および環B'の置換基であるハロゲン原子及び式(c1)中、$R^{3a'}$および$R^{3b'}$で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子または塩素原子が好ましい。式(c)中、$R^{3'}$で示される低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピルなどのC_{1-4}アルキル基が挙げられる。式(c)で表される基のなかでも、2,4－ジフルオロフェニル基、2－クロロ－4－フルオロフェニル基、2－メチル－4－クロロフェニル基などが好ましく、式(c1)で表される基のなかでも、2,4－ジフルオロフェニル基、2－クロロ－4－フルオロフェニル基などが好ましい。

[0128] Xはメチレン基、NH、硫黄原子または酸素原子を示すが、なかでもメチレン基または酸素原子が好ましい。

[0129] 環A'は式:－CO－$R^{1'}$(式中、$R^{1'}$は前記と同意義である。)で表される基及び式:－SO_2－Y－Ar'(式中、YおよびAr'は前記と同意義である。)で表される基で置換されており、さらに(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(ii)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(iii)式:－$OR^{2'}$(式中、$R^{2'}$は前記と同意義を示す。)で表される基および(iv)ハロゲン原子からなる群より選ばれる1乃至4個の置換基で置換されていてもよい5～8員環を示すが、(i)置換基を有していてもよい脂肪族炭化

水素基、(ii)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基および(iv)ハロゲン原子から選ばれる1乃至4個の置換基で置換されていてもよい5～8員環が好ましい。

[0130] これらの置換基は、環A'上の置換可能な位置に置換しうる。環を構成するXがNHまたはメチレン基である場合には該NHまたは該メチレン基にも置換可能である。環A'が複数個の置換基で置換されている場合、それらの置換基の種類は同一であっても異なっていてもよい。また、同一の炭素原子上に2個の置換基が置換していてもよい。

[0131] 環A'の置換基である「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」および「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」としては、例えば、前述のRにおけるそれらと同様のものが挙げられる。

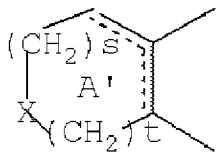
[0132] $R^{2'}$における「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」としては、例えば、前述のRにおけるそれらと同様のものが挙げられる。

[0133] 環A'の置換基としては、1または2個のC_{1-6}アルキル基(例、メチル基、tert-ブチル基などのC_{1-4}アルキル基)、フェニル基、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)などが好ましく用いられる。

[0134] sは0ないし2の整数を、tは1ないし3の整数を示し、sとtの和は4以下であるが、sが1、tが1であるのが好ましい。

式:

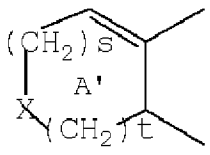
[0135] [化34]



(b)

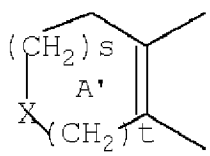
[0136] で表される基は式:

[0137] [化35]



(b1)

または



(b2)

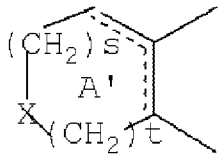
[0138] で表される基を示す。

[0139] 式(II)で表される化合物としては、例えば、次の化合物などが好ましい。

(1)$R^{1'}$が式:$-OR^{1a'}$($R^{1a'}$がC_{1-6}アルキル基を示す)で表される基であり、

式:

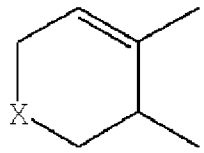
[0140] [化36]



(b)

[0141] で表される基が式:

[0142] [化37]



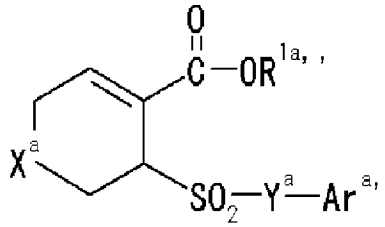
[0143] で表される基であり、

Xがメチレンまたは酸素原子であり、

Yがメチレンまたは−NH−であり、かつ

Ar'がハロゲン原子およびC_{1-6}アルコキシより選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいフェニル基である化合物(II)、即ち、式(IIa):

[0144] [化38]



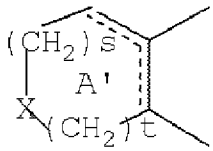
(IIa)

[0145] [式中、$R^{1a''}$はC_{1-6}アルキルを、X^aがメチレン基または酸素原子を、Y^aがメチレン基または−NH−を、$Ar^{a'}$がハロゲン原子およびC_{1-6}アルコキシ基より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいフェニル基を示す。]で表される化合物。

[0146] (2)$R^{1'}$が式:$-OR^{1a'}$($R^{1a'}$がC_{1-6}アルキル基を示す)で表される基であり、

式:

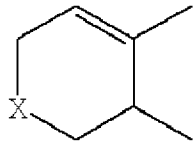
[0147] [化39]



(b)

[0148] で表される基が式:

[0149] [化40]



[0150] で表される基であり、

XおよびYが共にメチレンであるか、またはXが酸素原子でYが－NH－であり、かつAr'が2個のハロゲン原子を有していてもよいフェニル基(例、2－クロロ－4－フルオロフェニル基など)である化合物(II)。

[0151] (3)エチル 6-(ベンジルスルホニル)-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物1)、

エチル 6-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物2)、

エチル 6-[(2,4-ジフルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物3)、

エチル 6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物4)、

エチル (-)-6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物5)、

エチル (+)-6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物6)、

エチル 3-[(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(化合物7)、および

エチル 3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4

-カルボキシラート(化合物8)。

[0152] (4)エチル 6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物4)、
エチル (+)-6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物6)、および
エチル 3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(化合物8)。

[0153] 式(I)、(II)で表される化合物において立体異性体が存在する場合は、それぞれの立体異性体並びにそれら立体異性体の混合物の何れもが本発明に包含されるものである。

さらに、式(I)で表される化合物が式(Icc)または(Inn)で表される化合物である場合及び式(II)で表される化合物の式(b)が式(b1)であり、sおよびtが1である場合は、それぞれシクロアルケンもしくはシクロヘキセン環内の不斉炭素に基づく、光学異性体が存在するが、それぞれの光学異性体ならびにそれら光学異性体の混合物のいずれもが本発明に包含されるものである。

[0154] 本発明の医薬に用いられる化合物Aは、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などにすることができる。無機塩基との塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩;カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩;アルミニウム塩、アンモニウム塩などが用いられ、有機塩基との塩としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'ージベンジルエチレンジアミンなどとの塩が用いられる。無機酸との塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が用いられ、有機酸との塩としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、pートルエンスルホン酸などとの塩が用いられる。塩基性アミノ酸との塩としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が用いられ、酸性アミノ酸との塩としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が用

いられる。

[0155] 化合物Aまたはその塩のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸などによる反応により化合物Aに変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解などを起こして化合物Aに変化する化合物、胃酸などにより加水分解などを起こして化合物Aに変化する化合物をいう。化合物Aのプロドラッグとしては、化合物Aのアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例、化合物Aのアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、2－ヒドロキシプロピオニル化、2－アセトキシプロピオニル化、(5－メチル－2－オキソ－1，3－ジオキソレン－4－イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert－ブチル化された化合物など);化合物Aの水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物Aの水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など);化合物Aのカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例、化合物Aのカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5－メチル－2－オキソ－1，3－ジオキソレン－4－イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など);などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって、化合物Aから製造することができる。

また、化合物Aのプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件で化合物Aに変化するものであってもよい。

[0156] 化合物(I)またはその塩あるいはそのプロドラッグは、自体公知の方法、例えば、WO99／46242に記載の製造法あるいはそれに準じる方法に従って、また化合物(II)またはその塩あるいはそのプロドラッグは、WO01／10826に記載の製造法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。

[0157] また、光学活性化合物またはその塩が、鏡像体を含んでいる場合には、これを通常

の分離方法、例えば、光学活性酸(例、カンファースルホン酸など)または光学活性塩基(例、1－メチルベンジルアミンなど)との塩を生成させるジアステレオマー塩法や、光学活性なホスト分子(例、1,6-ビス(2-クロロフェニル)-1,6-ジフェニルヘキサ-2,4-ジイン－1，6－ジオール)を用いる包接化合物法や、各種クロマトグラフィー(例、光学活性カラムを用いる液体クロマトグラフィーなど)、分別再結晶などの分離手段によって、光学的に純粋な化合物を得ることができる。

[0158] 化合物Aまたはその塩あるいはそのプロドラッグ(以下、包括的に化合物Aという)は水和物であっても無水和物であってもよい。

また、化合物Aは同位元素(例、^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{125}Iなど)などで標識されていてもよい。

[0159] 本発明におけるシクロアルケン化合物および化合物Aを含むTLRシグナル阻害物質は、人体に対する安全性が高く、医薬(例えば、各種疾病の予防・治療剤)、動物薬などとして、哺乳動物(例、ラット、マウス、モルモット、サル、ウシ、イヌ、ブタ、ヒト等)に用いられる。

[0160] 本発明におけるTLRシグナル阻害物質は、低毒性であり、IL(Interleukin)－2、IL－3、IL－8、IL－10、IL－12、IL－17、MIP(macrophage inflammatory protein)－2、KC(keratinocyte derived-chemokine)、GM－CSF(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)、IFN(interferon)－γおよびプロスタグランジンE2などから選ばれる因子の産生抑制剤または発現抑制剤などとして有用である。本発明におけるTLRシグナル阻害物質は、これら因子の1種の産生または発現を抑制してもよく、2種以上を抑制してもよい。

[0161] また、本発明におけるTLRシグナル阻害物質は、低毒性であり、ATF2(Activated transcription factor 2)、JNK(c-Jun N-terminal kinase)、p38MAPキナーゼ(mitogen-activated protein kinase)、IκBα、ERK1／2、p90RSK、STAT2(Signal transducer and activator of transcription 2)およびp70 S6キナーゼなどから選ばれるリン酸化酵素の阻害剤(例、活性阻害剤、産生抑制剤、発現抑制剤)などとしても有用である。本発明におけるTLRシグナル阻害物質は、これらリン酸化酵素の1種を阻害してもよく、2種以上を阻害してもよい。

[0162] さらに、本発明におけるTLRシグナル阻害物質は、低毒性であり、COX－II(cyclo oxygenase-II)、IL－10、MCP(monocyte chemoattractant protein)－1／3、MIP－1α、RANTES(regulated on activation normal T cell expressed and secreted)、プラスミノーゲン・アクチベーター・インヒビター(plasminogen activator inhibitor)、G－CSF(granulocyte colony-stimulating factor)、Fas抗原(Fas antigen)、MIF(migration inhibition factor)、MMP(マトリックスメタロプロテアーゼ)－9、A20、アデノシンA2b受容体(Adenisine A2b receptor)、アルギニンサクシネート合成酵素(arginino succinate synthetase)、bcl－3、カスパーゼ－11(Caspase-11)、CCR1(chemokine receptor 1)、サイトカイン誘導SH2含有タンパク質(Cytokine inducible SH-2-containing protein)、Fc受容体(Fc receptor)、ガレクチン－9(Galectin-9)、グアニレート結合タンパク質－2(Guanylate binding protein-2)、ヒスチジンデカルボキシラーゼ(histidine decarboxylase)、IL－1β、IL－1受容体アンタゴニスト(IL-1 receptor antagonist)、IL－18、IL－4受容体(IL-4 receptor)、IL－6、誘導性NO合成酵素(inducible nitric oxide synthase)、インターフェロン調節因子(Interferon regulatory factor)、IP－10(interferon-γ inducible protein-10)、JAK2(Janus kinase 2)、MHC(major histocompatibility complex)、MCP－3、MIP－2、P2X4、リン酸化酵素PAC1(phosphatase PAC1)、血清アミロイドA(serum amyloid A)、TNF受容体(TNF receptor)、TNF受容体関連因子(TNF receptor associated factor)など、特にCOX－II、IL－10、MCP－1／3、MIP－2、RANTES、P2X4、プラスミノーゲン・アクチベーター・インヒビター、G－CSF、Fas抗原、TNF受容体、Fc受容体、ガレクチン－9、ヒスチジンデカルボキシラーゼ、IL－1受容体アンタゴニストまたはMMP－9の発現抑制剤剤などとして有用である。本発明におけるTLRシグナル阻害物質は、これらの1種の発現を抑制してもよく、2種以上を抑制してもよい。

[0163] さらに、本発明におけるTLRシグナル阻害物質は、低毒性であり、例えば、アポトーシス(Apoptosis)、細胞死受容体(Death receptor)、Akt/PKB(Protein kinase B)、MAPキナーゼ(Mitogen-activated protein kinase)、Gータンパク(G-protein)、細胞周期制御(Cell cycle control)、転写制御(Translation control)、タンパクアシル化(Protein acetylation)、プロテアソーム(Proteasome)、Wnt/β-カテニン(Wnt/β-Cate

nin)、細胞骨格(Cytoskeletal)、インシュリン受容体(Insulin receptor)、Erb/Her、B細胞受容体(B-cell receptor)、T細胞受容体(T-cell receptor)、NF-κB(nuclear factor-κ B)、TGF-β (transforming growth factor-beta)、Jak/Stat(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription)、シクロオキシゲナーゼ(Cyclooxygenase)、リポキシゲナーゼ(Lipoxygenase)、eIF4E 結合タンパク(eIF4E binding protein)、Ableson タンパクチロシンキナーゼ(Ableson protein tyrosine kinase)、アデニレートシクラーゼA(Adenylate cyclase)、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ(A histone acetyltransferase)、ADAP(Adhesion and degranulation adaptor protein)、抗原(Antigen)、プログラム細胞死タンパク質8(Programmed cell death protein 8)、AKT8 ウィルス発癌遺伝子細胞ホモログ(AKT8 virus oncogene cellular homolog)、AMPK(AMP-activated protein kinase)、アデノシンヌクレオチド転移チャネル(Adenine nucleotide translocation channel)、AP-1 (Activator protein 1) (c-jun and c-fos)、APAF-1(Apoptotic protease activating factor 1)、APC(Adenomatous polyposis coli)、β-APP(β-Amyloid precursor protein)、APP(Acute phase proteins)、APS(Adapter protein with a PH and SH2 domain)、ASP(Agouti switch protein)、ASK(Apoptosis signal-regulating kinase) (例えば、ASK1)、Atf2(Activating transcription factor 2)、ATM(Ataxia telangiectasia-mutated protein kinase)、ATR(ATM and Rad3-related protein kinase)、BAFF／ BLyS(B cell activating factor of TNF family/ BLyS)、BAM32(B-cell adaptor molecule 32 kDa)、BCAP(B-cell adaptor for PI3K)、Bcl10(B-cell leukemia 10 protein)、Bcl-2関連タンパクA1(Bcl-2-related protein A1)、BID(A BH3 domain-only death agonist protein)、Blimp-1(B-lymphocyte-induced maturation protein 1)、BLyS /BAFF (B lymphocyte stimulator/ BAFF)、BR3/BAFF-R (BLyS receptor 3/ BAFF-R)、BRCA(Breast cancer growth suppressor protein)、Btk(Bruton's tyrosine kinase)、β- TrCP(β-transducin repeat-containing protein)、GRF2(Guanine nucleotide-releasing factor 2)、CAD(Caspase-activated deoxyribonuclease)、カルモデュリン(Calmodulin)、CaMK(Calcium/calmodulin-dependent kinase)、cAMP(Cyclic adenosine monophosphate)、CAP(c-Cbl-associated protein)、p130CAS(Crk-associated substrate)、Caspases(Cysteine proteases with aspartate specificity)

、カベオリン(Caveolin)、v-Cbl 発癌遺伝子の細胞ホモログ(Cellular homologue of the v-Cbl oncogene)、CBP(CREB binding protein)、CDC(Cell division control protein)、CDK1(cyclin-dependent kinase 1)、CDK1(Cyclin-dependent kinase 1)、ユビキノン共役(E2)酵素(A ubiquitin conjugating (E2) enzyme)、キナーゼ結合シャペロン(A kinase-binding chaperone)、Rho ファミリー低分子GTPase(Small GTPase of Rho family)、CDK(Cyclin-dependent kinase)、CHK(Checkpoint kinase)、CHOP-10(C/EBP homologous protein 10)、c-IAP(Cellular inhibitor of apoptosis protein)、Cip(CDK-interacting protein)、CIS(Cytokine inducible SH2-containing protein)、カゼインキナーゼ(Casein kinase)、v-myb細胞ホモログ(Cellular homologue of avian myeloblastosis virus oncogene)、c-myc 細胞ホモログ(Cellular homologue of avian myelocytomatosis virus oncogene)、COT(Cancer osaka thyroid), S/T キナーゼ(a S/T kinase)、cPLA2(Cytoplasmic phospholipase A2)、CREB(cAMP response element-binding protein)、CT10肉腫発癌遺伝子細胞ホモログ(CT10 sarcoma oncogene cellular homolog)、CTMP(Carboxyl-terminal modulator protein)、ジアシルグリセロール(Diacylglycerol)、DAPキナーゼ(Death-associated protein kinase)、Daxx(Fas death domain-associated protein)、DIABLO(Direct IAP binding protein with low pI)、DAPキナーゼ(DNA-activated protein kinase)、E2F 転写因子ファミリーのメンバー(Member of the E2F transcription factor family)、DCP4(Deleted in pancreatic cancer locus 4)(Smad4)、細胞死受容体(Death receptor)、Dishevelled、E2F- and DP-様サブユニットを含む転写因子ファミリー(Transcription factor family including E2F- and DP-like subunits)、eEF(Eukaryotic elongation factor)、細胞死受容体3(Death receptor 3)、二本鎖RNA(Double-stranded RNA)、EF(Eukaryotic elongation factor)、EGR1(Early growth response protein 1)、eIF(Eukaryotic initiation factor)、Ets ドメインタンパク(Ets domain protein)、ENaC(Epithelial sodium channel)、Epac(Exchange protein activated by cAMP)、小胞体(Endoplasmic reticulum)、エストロゲン受容体(Estrogen receptor)、ERK(Extracellular signal-regulated kinase)、C-ets-1 タンパク(C-ets-1 protein)、転写因子(a transcription factor)、FADD(Fas-associated protein with death domain)、FAK(Focal adhesion kinase)、Fc-γ RII-b(Immunoglobulin γ

Fc region receptor II-B)、FKHR(Forkhead in rhabdomyosarcoma)、FLIP(FLICE (Caspase-8) inhibitory protein)、FRAP(FKBP12-rapamycin-associated protein)、FRS2(Lipid anchored Grb2 binding protein activated by FGF receptor)、Src ファミリープロトオンコジーンタンパクキナーゼ(A Src family proto-oncogene tyrosine-protein kinase)、Gab1(GRB2-associated binder-1)、GADD34(Growth arrest and DNA damage protein 34)、GADD45(Growth arrest and DNA damage protein 45)、GAPs(GTPase activating proteins)、IFNγ-活性化配列(IFNγ-activated sequences)、gas遺伝子2(Growth arrest-specific gene 2)、GCK(Germinal center kinase)、GCS2(General control of amino acid biosynthesis protein 2)、S/T キナーゼ(an S/T kinase)、GCS5(General control of amino acid biosynthesis protein 5)、GEF(Guanine nucleotide exchange factor)、グルコーストランスポータータイプ4(Glucose transporter type 4)、GPCRs(G-protein coupled receptor)、Grb2(Growth factor receptor-bound protein 2)、Grb10(Growth factor receptor-bound protein 10)、GRIP(Glucocorticoid receptor interacting protein)、GRK(G-protein coupled receptor kinase)、GSK-3β(Glycogen synthase kinase-3β)、ヒストンデアセチラーゼ(Histone deacetylase)、HMG(High mobility group)、HPK(Hematopoietic progenitor kinase)、HRI(Hemin-regulated inhibitor)、HRKタンパク(Harakiri protein)、Hrk(an activator of apoptosis)、HSP27(Heat shock protein 27)、IAP(Inhibitor of apoptosis)、ICAD(Inhibitor of caspase-activated deoxyribonuclease)、NF-κB阻害因子(Inhibitor of NF-κB)、IκB キナーゼ(IκB kinase)、CDK4阻害因子(Inhibitor of CDK4)、IRS(Insulin receptor substrate)(例えば、IRS-1)、ISRE(Interferon-stimulated response element)、JAK(Janus-family tyrosine kinase)、JIP1(JNK interacting protein 1)、JNK(Jun N-terminal kinase)、KSR(Kinase suppressor of Ras)、DLC(Dynein light chain, cytoplasmic)、DSP(Dual-specificity phosphatase)、MALT1(Mucosa-associated lymphoma translocation protein 1)、MAPKAPK-2(MAP kinase activated protein kinase 2)、MDM2(Murine double minute 2)、p53関連発癌遺伝子(a p53-associated oncogene)、MEF-2(Myocyte enhancer factor 2)、MAPK/Erk キナーゼ(MAPK/Erk kinase)、MAPK/Erk キナーゼキナーゼ(MAPK/Erk kinase kinase)、mIg(Membrane immunoglobulin)、MKP(MA

P kinase phosphatase)、MLK(Mixed lineage kinase)、MNK(MAP kinase interacting kinase)、MP1(MEK partner 1)、MSK1(Mitogen and stress activated kinase 1)、mTOR(Mammalian target of rapamycin)、MDF(Myogenic determination factor)、DYRK(A dual-specificity protein kinase)、Nck アダプタータンパク(Nck adaptor protein)、NCoR(Nuclear receptor corepressor)、NF-AT(Nuclear factor of activated T-cells)、NF κ B(Nuclear factor κ B)、NIK(Nuclear factor κ B induced kinase)、Damagei タンパク(Damagei protein)、アポトーシス誘導性BH3含有タンパク(a proapoptotic BH3-containing protein)、Oct-2(Octamer-binding transcription factor 2)、p19ARF(p19 alternative reading frame protein)、TS(a tumor suppressor)、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ(A histone acetyltransferase)、癌抑制性タンパク(Tumor suppressor protein that protects from DNA damage)、RSK(90 kDa ribosomal S6 kinase)、PABP(Poly(A) tail-binding protein)、PAIP1および2(Polyadenylate binding protein interacting proteins 1 and 2)、PARP(Poly(ADP-ribose)polymerase)、パキシリン(Paxillin)、PCAF(p300/CBP-associated factor)、p/CIP(p300/CBP-interacting protein)、CGI-PDE B(cGMP-inhibited 3',5'-cyclic phosphodiesterase B)、PDK(3-phosphoinositide-dependent protein kinase)、PEK(Pancreatic eukaryotic initiation factor 2 α -subunit kinase)、PERK(Type I transmembrane ER-resident protein kinase)、PI3K(Phosphoinositide 3 kinase)、PIAS(Protein inhibitors of activated Stats)、PtdIns(3,4)P2(Phosphatidylinositol 3,4-bisphosphate)、PtdIns(3,4,5)P3(Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate)、PKA(Protein kinase A)、PKC(Protein kinase C)、PKR(dsRNA-dependent serine/threonine protein kinase)、PLC-β(Phospholipase C β)、PLC-γ(Phospholipase C γ)、Plk-1(Polo-like kinase 1)、PLA2(Phospholipase 2A)、ホスホプロテインホスファターゼ-1(Phospho-protein phosphatase 1)、ホスホプロテインホスファターゼ-2A(Phospho-protein phosphatase 2A)、PPARγ(Peroxisome proliferator-activated receptor γ)、PR(Progesterone receptor)、PRAK(p38 regulated activated kinase)、PRK2(Protein kinase C-related kinase 2)、PTEN(Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10)、PUMA(p53 upregulated modulator of apoptosis)、PYK2(Proline-rich tyrosine kinase 2)、RAIDD(RIP-associated

ICH/CED-3-homologous protein with a death domain)、Ras関連タンパク RAP-1A(Ras-related protein RAP-1A)、RasGRP(Ras guanyl nucleotide releasing protein)、pRB(Retinoblastoma protein)、TS(a tumor suppressor)、RGS(Regulator of G-protein signaling)、RIP(Receptor-interacting protein)、ROCK(Rho-associated, coiled-coil-containing protein kinase)、RTK(Receptor tyrosine kinase)、RXR(Retinoid X receptor)、SSUリボソームタンパクS6(Small subunit ribosomal protein S6)、SAPK(Stress-activated protein kinase)、SCF(Skp-cdc53-F-box ubiquitin ligase complex)、SGK(Serum/glucocorticoid-regulated kinase)、Shc (SH2-containing collagen-related proteins)、SHP-1(SH2-containing phosphatase 1)、SHP-2(SH2-containing phosphatase 2)、転写コレプレッサー(A transcriptional corepressor)、SKP2(S-phase kinase associated protein 2)、SMAC(Second mitochondria-derived activator of caspase)、Smad(Contraction of Sma and Mad (Mothers against decapentaplegic))、SMRT(Silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone receptor)、SNAREs(Soluble N-ethylmaleimide attachment protein receptors)、SOCS(Suppressor of cytokine signalling)、Sos(Son of sevenless) GEF(guanine nucleotide exchange factor)、SRC-1(Steroid receptor coactivator 1)、SRF(Serum response factor)、STAT(Signal transducer and activator of transcription)、チロシンプロテインキナーゼSyk(Tyrosine-protein kinase Syk)、Synip(Syntaxin 4 interacting protein)、TAB(TAK1 binding protein)、TAFs(TBP-associated factors)、TAK(TGF β activated kinase)、タリン(Talin)、tBid(Truncated Bid)、TBP(TATA-binding protein)、GTP結合タンパク TC10(GTP-binding protein TC10)、ThF(T-cell factor)、TF(Transcription factor)、TH(Tyrosine hydroxylase)、Tip(HIV-1-Tat interactive protein)、TNF(Tumor necrosis factor)、TR(Thyroid hormone receptor)、TRADD(TNF receptor-1-associated death domain protein)、TRAF(TNF receptor-associated factor 2)、oncFプロト癌遺伝子(The onc F proto-oncogene)、ABL、ACTR2B、AKT1、AKT2、ALK、ALK1 (ACVRL1)、ANP α(NPR1)、ARG (ABL2)、ATM、ATR、AurA、AurB、Axl、BCR、BMPR1A、BMPR2、B-RAF、BRD4、BRK、BTK、BUB1、BUBR1 (BUB1B)、CDC2 (CDK1)、CDK2、CDK4、CDK6、CDK9、CHK1、CHK2、CK1 δ and CK1 α、CK1

ε (CSNK1 ε)、CK2α1 and CK2α2 (CSNK2α1/2)、COT/TPL2、CTK/MATK、CYGD (GUCY2D)、CYGF (GUCY2F)、DAPK1、DMPK1、DNAPK、Dyrk1A、eEF2K (CaMKIII)、EGFR、Eph family、EphA1、EphA2、EphA3 (HEK)、EphB2、EphB4 (HTK)、Erk5 (BMK1)、FAK (PTK2)、FER、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGR、FLT1 (VEGFR1)、FLT3、FLT4 (VEGFR3)、FMS (CSF1R)、FRAP (mTOR)、FYN、GSK3α およびGSK3β、Her2 (ErbB2)、Her3 (ErbB3)、Her4 (ErbB4)、HGK (ZC1)、HIPK1、HIPK2、IGF1R、IKKα、IKKβ、ILK、INSR、IRAK2、IRAK4、JAK1、JAK2、JAK3、JNK1、JNK3、KDR (FLK1, VEGFR2)、KIT、LATS1、LATS2、LCK、LIMK1、LKB1 (STK11)、LYN、MEK1,2、MER、MET、MISR2 (AMHR2)、MKK3 (MAP2K3)、MKK4 (MAP2K4)、skMLCK (MYLK2)、MLK4、MST4、MYO3A、NEK1、NEK2、NEK8、p38 (α, β, γ, δ)、PAK3、PAK4、PDGFRα、PDGFRβ、PEK (PERK)、PHKγ2、PIM1、PIM2、PIM3、PINK1、PKCα、PKCβ、PKCδ、PKCε、PKCη、PKCγ、PKCθ、PKR (PRKR)、PLK1、PRKX、PRKY、RAF1 (c-Raf)、RET、RHOK、RNAseL、ROCK1、ROCK2、RON、ROR2、ROS、p70S6K (RPS6KB1)、RSK2 (RPS6KA3)、SGK1、SRC、SYK、TGFβR1 (ALK5)、TGFβR2、TIE2 (TEK)、TRKA (NTRK1)、TRKB (NTRK2)、TRKC (NTRK3)、TYK2、TYRO3 (SKY)、WNK1、WNK4、YES、ZAP70、CCL5、CCL15/Leukotactin、CCL22、CCL28、CINC-1、CXCL 11、Eotaxin、Fractalkine、Groα-γ、Gro-β およびγ、Gro-1、ICOS、IFN-γ、IL-1a、IL-1b、IL-1 receptor antagonist、IL-2、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12 (p40)、IL-13、IL-15、β-Interferon、、KC、LIX (mouse)、ENA-78 (CXCL5) およびGCP-2 (CXCL6) (human)、LTA (Lymphotoxin α)、LTB (Lymphotoxin β)、MCP-1/JE、MIP-1α, β、aka (LAG-1)、MIP-2、MIP-3α/CCL20、mob-1、ENA-78 (Neutrophil activating peptide-78)、RANTES、TCA3、T細胞活性遺伝子3 (T-cell activation gene 3)、TNFα、TNFβ、TRAIL (aka Apo2 ligand)、TFF3 (Treefoil factor)、VEGI、免疫受容体 (Immunoreceptors)、B7.1 (CD80)、BRL-1、CCR5、CCR7、CD137、CD154、CD3γ、CD86、CD23 (Fc epsilon receptor II)、ICOS、IL-2受容体α鎖 (IL-2 receptor α-chain)、イムノグロブリンCγ1 (Immunoglobulin Cγ1)、イムノグロブリンγ1 (Immunoglobulin γ1)、イムノグロブリンγ4(Immunoglobulin γ4)、イムノグロブリン重鎖 (Immunoglobulin heavy c

hain)、イムノグロブリンK軽鎖(Immunoglobulin k light chain)、インバリアント鎖II(Invariant Chain II)、キニンB1受容体(Kinin B1 Receptor)、MHCクラスI(H-2Kb)(MHC class I (H-2Kb))、MHCクラスI HLA-B7(MHC Class I HLA-B7)、β-2ミクログロブリン(β2 Microglobulin)、Nod2、pIgR(Polymeric Ig receptor)、T細胞受容体β鎖(T-cell receptor β chain)、T細胞受容体/CD3γ(T-cell receptor/CD3γ)、TLR-2、TLR9、TNF-受容体(TNF-Receptor)、p75/80 (CD120B)、抗原提示に関与するタンパク(Proteins involved in antigen presentation)補体B(Complement B)、補体成分3(Complement component 3)、補体受容体2(Complement Receptor 2)、プロテアソームサブユニットLMP2(Proteasome Subunit LMP2)、ペプチドトランスポーターTAP1(Peptide Transporter TAP1)、タパシン(Tapasin)、細胞接着分子(Cell adhesion molecules)、DC-SIGN、ELAM-1 (CD62E, E-セレクチン(E-selectin))、エンドグリン(Endoglin)、フィブロネクチン(Fibronectin)、ICAM-1、MadCAM-1、P-セレクチン(P-selectin)、テネイシン-C(Tenascin-C)、VCAM-1、APP(Acute phase proteins)、アンジオテンシノーゲン(Angiotensinogen)、β-デフェンシン-2(β-defensin-2)、C4b 結合タンパク(C4b binding protein)、補体因子B(Complement factor B)、補体因子C4(Complement factor C4)、CRP(C-reactive protein)、LBP(Lipopolysaccharide binding protein)、ペントラキシンPTX3(Pentraxin PTX3)、SAAs(Serum amyloid A proteins)(SAA1, SAA2, SAA3)、組織因子-1(Tissue factor-1)、u-PA(Urokinase-type plasminogen activator)、ストレス応答遺伝子(Stress response genes)、アンジオテンシンII(Angiotensin II)、CYP2E1、CYP2C11、COX-2、フェリチンH鎖(Ferritin H chain)、5-リポキシゲナーゼ(5-Lipoxygenase (guinea pig))、12-リポキシゲナーゼ(12-Lipoxygenase)、iNOS(Inducible NO-Synthase)、MAP4K1、Cu/Zn SOD、Mn SOD、NQO1(NAD(P)H quinone oxidoreductase (DT-diaphorase))、ホスホリパーゼA2(Phospholipase A2)、A1アデノシン受容体(A1 adenosine receptor)、ADAM19、アミロライド感受性ナトリウムチャネル(Amiloride-sensitive sodium channel)、α2B-アドレナリン受容体(α2B-adrenergic receptor)、ブラジキニンB1-受容体(Bradykinin B1-Receptor)、CD23、CD69、EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor)、ErbB2、Gal1受容体(Gal1 Receptor)、Lox-1、Mdr1、μ-オピオイド受容体(μ-opioid receptor)、ニューロペプ

チドY-Y1受容体(Neuropeptide Y-Y1 receptor)、NMDA受容体サブユニット 2A(NMDA receptor subunit 2A NMDA受容体サブユニット 2A)(rat)、NMDA受容体サブユニットNR-1(NMDA receptor subunit NR-1(GRIN1 gene))、PAF受容体1(PAF receptor 1)、RAGE(receptor for advanced glycation end products)、アポトーシス調節因子(Regulators of apoptosis)、Bax、Bfl1/A1、Bcl-xL、Bcl-2、B7-H1、カスパーゼ-11(Caspase-11)、Nr13、c-FLIP、CD95 (Fas)、FAP-1(Fas-associated phosphatase-1)、Fas-リガンド(Fas-Ligand)、IAPs、IEX-1L、TRAF-1、TRAF-2、T2BP(TRAF-2 binding protein)(Carp)、増殖因子,リガンドおよびその調節因子(Growth factors, ligands, and their modulators)、アンジオポエチン(Angiopoietin)、BMP-2、G-CSF、GM-CSF、HGF/SF、EPO、IGFBP-1、IGFBP-2、M-CSF (CSF-1)、NK-1R、NK4、PDGF B 鎖(PDGF B chain)、PlGF、プロエンケファリン(Proenkephalin)、プロラクチン(Prolactin)、幹細胞因子(Stem Cell Factor)、トロンボスポンジン-1(Thrombospondin-1 (TSP-1))、トロンボスポンジン-2(Thrombospondin-2 (THBS2))、VEGF C、ERGs(Early response genes)、B94、Egr-1、p22/PRG1、p62、TIEG、転写因子(Transcription factors)、A20、アンドロゲン受容体(Androgen receptor)、CDX1、c-fos (fish gene)、c-myb、c-myc、c-rel、E2F3a、Elf3、ELYS、ETR101、Gata-3、グルココルチコイド受容体(Glucocorticoid receptor)、IRF-1、IRF-2、IRF-4、IRF-7、IkB-α、IkB-ε、jun B、Mail、nfkb2、nfkb1、NURR1、p53、relb、Snail、Sox9、Stat5a、Tfec、WT1、アデノウィルス(E3 region)(Adenovirus (E3 region))、トリ白血病ウイルス(Avian Leukosis Virus)、ウシ白血病ウイルス(Bovine Leukemia Virus)、CMV、EBV (Wp promoter)、HBV (pregenomic promoter)、HIV-1、HSV、JC Virus、HPV type 16、SIV、SV-40、ABCトランスポーター(ABC Transporters)、N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼI(N-acetylglucosaminyltransferase I (rat gene))、ADH、ARP1(ARF-related protein-1)、アルギニノコハク酸シンターゼ(Argininosuccinate synthetase)、アロマターゼ(Aromatase (promoter II))、α1ACT、BACE、カテプシンB(Cathepsin B)、カテプシンL(Cathepsin L)、セラミドグリコシルトランスフェラーゼ(Ceramide glycosyltransferase)、キチナーゼ3様タンパク(Chitinase 3-like protein)、CRAD1(cis-retinoid/androgen dehydrogenase type 1)、CRAD2(cis-retinoid/androgen dehydrogenasetype 2)、コラゲ

ナーゼ1(Collagenase 1)、Cu/Zn-SOD、ジヒドロジオールデヒドロゲナーゼ(Dihydrodiol dehydrogenase)、DYPD、DNASIL2、EL、ENO2、GAD67、GD3-シンターゼ(GD3-synthase)、ゼラチナーゼB(Gelatinase B)、GSTP1-1、GCL(Glutamate-cysteine ligase)、GCLC、GCLM(Glutamate-cysteine ligase modifier)、γ グルタミルシステインシンターゼ(γ glutamylcysteine synthetase)、グルコースl-6-リン酸デヒドロゲナーゼ(Glucose l-6-phosphate dehydrogenase)、sGCα(1)(Soluble Guanylyl cyclase α(1))、ヘパラナーゼ(Heparanase)、HO-1、ヒアルロン酸シンターゼ(Hyaluronan synthase)、11bHSD2、H^+-K^+ATPase α2、ヨウドサイロニンデヨウジナーゼ(Iodothyronine deiodinase)(type 2)、L-PGDS(Lipocalin-type prostaglandin D synthase)、リソザイム(Lysozyme)、Mthfr、MKP-1、MMP-3(matrix metalloproteinaase-3)、MMP-9(matrix metalloproteinase-9)、iNOS、PDE7A1、PIM-1、Plk3、PP5、PKCdelta、PLCdelta 1、PTGIS、プロスタグランジンシンターゼ(prostaglandin synthase)、PGES、プロスタグランジンEシンターゼ(prostaglandin E synthase)、RACK1、REV3、セルピン2A (Serpin 2A)、SIAT1、SNARK、SUV3、TERT (mouse)、トランスグルタミナーゼ(Transglutaminase)、type II-sPLA2(Type II-secreted phospholipase A2)、キサンチンデヒドロゲナーゼ(Xanthine Dehydrogenase)、Aβ H-J-J、α-1-AGP(α-1 acid glycoprotein)、α-フェトプロテイン(α-fetoprotein)、AMH、β-アミロイド(β-amyloid)、アポリポタンパクC III (Apolipoprotein C III)、アポリポタンパクE(Apolipoprotein E)、バイグリカン(Biglycan)、BRCA2、カバオリン-1(Caveolin-1)、クローン330(Clone 330)、クローン156(Clone 156)、クローン68(Clone 68)、p21-CIP1、クローディン-2(Claudin-2)、α2(I) コラーゲン(α2(I) collagen)、コネキシン32(Connexin32)、サイクリンD1(Cyclin D1)、サイクリンD2(Cyclin D2)、サイクリンD3(Cyclin D3)、DMT1、エンドセリン1(Endothelin 1)、エフリン-A1(Ephrin-A1)、第VIII因子(Factor VIII)、フェリチン重鎖(Ferritin Heavy Chain)、Gadd45β、Galpha i2、GIF、ガラクチン3(Galectin 3)、GBP-1、ε-Globin、GS3686、HMG14、K3ケラチン(K3 Keratin)、K6ケラチン(K6 Keratin)、K15ケラチン(K15 Keratin)、ラクトフェリン(Lactoferrin)、ラミニンB2鎖(Laminin B2 Chain)、Mts1、MNE1、Mucin (MUC-2)、Mx1 (bovine)、Naf1、NGAL(Neutrophil gelatinase-associated lipocalin)、NLF1、p11、PA28、PAI-1、Pax8、PCBD、

パーフォリン(Perforin)、PGK1、POMC、rnCGM3(Pregnancy-specific glycoprotein)、プロダイノルフィン(Prodynorphin)、PSA(Prostate-specific antigen)、RAG-1、RAG-2、RICK、S100A6(カルサイクリン(calcyclin))、SH3BGRL、スペルゲン-1(Spergen-1)、SWS1、シンデカン-4(Syndecan-4)、TAUT、TASK-2、TFPI-2(Tissue factor pathway inhibitor-2)、トランスフェリン(Transferrin (mosquito))、TRIF、UBE2M、UCP-2、ウロプラキンIb(Uroplakin Ib)、CYP27B1(25-hydroxyvitamin D3 1α hydroxylase)、ビメンチン(Vimentin)、α1-アンチトリプシン(α1-antitrypsin)、ラジカル類(例、オキシドラジカル(oxide radicals)、NO(nitric oxide)、一酸化炭素(carbon oxide))、Lipid mediators(例、プロスタグランジン類(Prostaglandins)、トロンボキサン類(Thromboxanes)、ロイコトリエン類(Leukotrienes)、セラミド類(Ceramides))などの阻害剤あるいは誘導抑制薬としても有用である。

[0164] したがって、本発明におけるTLRシグナル阻害物質は、例えば、感染性疾患、心疾患、自己免疫疾患、炎症性疾患、中枢神経系疾患、免疫機能低下症などの疾患、例えば重症セプシスを含むセプシス、セプティックショック、敗血症、エンドトキシンショック、エキソトキシンショック、全身性炎症反応症候群(SIRS)、代償性抗炎症反応症候群(CARS)、熱傷、外傷、手術後合併症、心不全、ショック、低血圧、リウマチ関節炎、骨関節炎、胃炎、潰瘍性大腸炎、消化性潰瘍、ストレス性胃潰瘍、クローン病、自己免疫疾患、臓器移植後の組織障害および拒絶反応、虚血再潅流障害、急性冠微小血管塞栓、ショック性血管塞栓(播種性血管内血液凝固(DIC)など)、虚血性脳障害、動脈硬化、悪性貧血、ファンコニー貧血症、鎌形赤血球性貧血病、膵炎、ネフローゼ症候群、腎炎、腎不全、インシュリン依存性糖尿病、インシュリン非依存性糖尿病、肝性ポルフィリン症、アルコール中毒、パーキンソン病、慢性白血病、急性白血病、腫瘍、骨髄腫、幼児および成人性呼吸窮迫症候群、肺気腫、痴呆、アルツハイマー病、多発性硬化症、ビタミンE欠乏性、老化、サンバーン、筋ジストロフィー、心筋炎、心筋症、心筋梗塞、心筋梗塞後遺症、骨粗鬆症、肺炎、肝炎、乾癬、疼痛、白内障、インフルエンザ感染症、マラリア、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、放射線障害、火傷、高カルシウム血症、硬直性脊椎炎、骨減少症、骨ペーチェット病、骨軟化症、骨折、急性バクテリア髄膜炎、ヘリコバクター・ピロリ感染症、侵襲性ブド

ウ状球菌感染症、結核、全身性真菌感染症、単純ヘルペスウイルス感染症、水痘－帯状疱疹ウイルス感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、急性ウイルス脳炎、脳炎、髄膜炎、感染症に伴う免疫機能低下、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、逆流性食道炎、発熱、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、糖尿病性合併症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、痛風、胃アトニー、痔疾、全身性エリテマトーデス、脊髄損傷、不眠症、統合失調症、癲癇、肝硬変、肝不全、不安定狭心症、心弁膜症、透析による血小板減少症または低血圧症、急性虚血性脳卒中、急性期脳血栓症、癌転移、膀胱癌、乳癌、子宮頸部癌、大腸癌、胃癌、卵巣癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、悪性黒色腫、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫、抗癌剤や免疫抑制剤投与による副作用、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、肺線維症、自己免疫性溶血性貧血、髄膜炎、炎症性肺疾患（例、珪肺、肺サルコイドーシス、肺結核）、子宮内膜症、悪液質（例、感染による悪液質、癌性悪液質、後天性免疫不全症候群による悪液質）、癌性疼痛、アジソン病、炎症による急性痛、慢性炎症に伴う痛み、術後痛（切開創の痛み、深部痛、内臓痛、術後慢性痛など）、筋肉痛（慢性痛疾患に伴う筋肉痛、肩こりなど）、関節痛、歯痛、顎関節痛、頭痛（偏頭痛、緊張型頭痛、発熱に伴う頭痛、高血圧に伴う頭痛）、内臓痛（心臓痛、狭心痛、腹痛、腎臓の痛み、尿管の痛み、膀胱の痛み、産婦人科領域の痛み（中間痛、月経困難、陣痛）、神経痛（椎間板ヘルニア、神経根痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛）、反射性交感神経性萎縮症、複雑局所痛症候群、下垂体膿瘍、甲状腺炎、腹膜炎、結節性紅斑）、アレルギー性結膜炎、花粉症、金属アレルギー、滲出性中耳炎、メニエール病、接触皮膚炎、アナフィラキシー、蕁麻疹、重症筋無力症、シェーグレン症候群、バセドー病、白血球異常、腎尿細管間質障害（繊維化した病態を含む）、急性冠状動脈症候群、粥状硬化性大動脈瘤、心臓アナフィラキシー、深部静脈血栓症、眼科疾患（例、翼状片、春期カタル、ドライアイなど）、食物アレルギー、NUD（Non Ulcer Dyspepsia）、胃MALTリンパ腫、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍、胃酸過多、手術後ストレスによる胃酸過多および潰瘍、肥満症、浮腫、肉芽種、アトピー性脊髄炎、神経線維腫、鼻粘膜過敏症などの予防・治療剤としても使用することができる。また、本発明のTLRシグナル阻害物質は、体外受精の効率化

に使用することもできる。

[0165] TLRシグナル阻害物質は他の薬物と併用して使用することができる。そのような併用薬としては、例えば、抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬、抗凝血薬、抗血小板薬、血栓溶解薬、免疫調節薬、抗原虫薬、鎮咳・去たん薬、鎮静薬、麻酔薬、麻薬拮抗薬、抗潰瘍薬、高脂血症治療薬、動脈硬化症治療薬、HDL増加薬、不安定プラーク安定化薬、心筋保護薬、甲状腺機能低下症治療薬、ネフローゼ症候群治療薬、慢性腎不全治療薬、利尿薬、高血圧治療薬、心不全治療薬、筋弛緩薬、抗てんかん薬、強心薬、血管拡張薬、血管収縮薬、不整脈治療薬、糖尿病治療薬、昇圧薬、精神安定薬、抗精神病薬、アルツハイマー病治療薬、抗パーキンソン薬、筋萎縮性脊髄側索硬化症治療薬、神経栄養因子、抗うつ薬、精神分裂病治療薬、抗腫瘍薬、ビタミン薬、ビタミン誘導体、関節炎治療薬、抗リウマチ薬、抗アレルギー薬、抗喘息薬、アトピー性皮膚炎治療薬、アレルギー性鼻炎治療薬、頻尿・尿失禁治療薬、タンパク質分解薬、タンパク質分解酵素阻害薬、抗SIDS薬、抗セプシス薬、抗セプティックショック薬、エンドトキシン拮抗薬あるいは抗体、シグナル伝達阻害薬、炎症性メディエーター作用抑制薬、炎症性メディエーター作用抑制抗体、炎症性メディエーター産生抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制薬、抗炎症性メディエーター作用抑制抗体、抗炎症性メディエーター産生抑制薬、α1アドレナリン作動薬などが挙げられ、なかでも抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬、抗凝血薬、制吐剤、メトヘモグロビン上昇防止剤などが好ましい。具体的には以下のものが挙げられる。

[0166] (1)抗菌薬

(i)サルファ剤

スルファメチゾール、スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシン、スルファメチゾール、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン銀など。

(ii)キノリン系抗菌薬

ナリジクス酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、スパルフロキサシン、フレロキサシンなど。

(iii)抗結核薬

イソニアジド、エタンブトール(塩酸エタンブトール)、パラアミノサリチル酸(パラアミノサリチル酸カルシウム)、ピラジナミド、エチオナミド、プロチオナミド、リファンピシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセリンなど。

(iv)抗酸菌薬

ジアフェニルスルホン、リファンピシリンなど。

(v)抗ウイルス薬

イドクスウリジン、アシクロビル、ビタラビン、ガンシクロビルなど。

(vi)抗HIV薬

ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、硫酸インジナビルエタノール付加物、リトナビルなど。

(vii)抗スピロヘータ薬

(viii)抗生物質

塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、ゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファピリン、セファロリジン、セファクロル、セファレキシン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフォトアム、セフロキシム、セフォチアム、セフォチアムヘキセチル、セフロキシムアキセチル、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフタジジム、セフピラミド、セフスロジン、セフメノキシム、セフポドキシムプロキセチル、セフピロム、セファゾプラン、セフェピム、セフスロジン、セフメノキシム、セフメタゾール、セフミノクス、セフォキシチン、セフブペラゾン、ラタモキナセフ、フロモキセフ、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキサラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズスレオナムまたはそれらの塩、グリセオフルビン、ランカシジン類〔ジャーナル・オブ・アンチバイオティックス(J. Antibiotics), 38, 877－885(1985)〕など。

[0167] (2)抗真菌薬

(i)ポリエチレン系抗生物質(例、アムホテリシンB、ナイスタチン、トリコマイシン)

(ii)グリセオフルビン、ピロールニトリンなど

(iii)シトシン代謝拮抗薬(例、フルシトシン)

(iv)イミダゾール誘導体(例、エコナゾール、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、ビホナゾール、クロコナゾール)

(v)トリアゾール誘導体(例、フルコナゾール、イトラコナゾール、アゾール系化合物〔2－〔(1R, 2R)－2－(2, 4－ジフルオロフェニル)－2－ヒドロキシ－1－メチル－3－(1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル)プロピル〕－4－〔4－(2, 2, 3, 3－テトラフルオロプロポキシ)フェニル〕－3(2H, 4H)－1, 2, 4－トリアゾロン〕

(vi)チオカルバミン酸誘導体(例、トリナフトール)

(vii)エキノカンジン系誘導体(例、カスポファンジン、ミカファンジン、アニデュラファンジン)など。

[0168] (3)非ステロイド性抗炎症薬

アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネジド、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコポラミン、モルヒネ、ペチジン、レボルファイノール、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキシモルフォンまたはその塩など。

[0169] (4)ステロイド薬

デキサメサゾン、ヘキセストロール、メチマゾール、ベタメサゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオールなど。

[0170] (5)抗凝血薬

ヘパリンナトリウム、クエン酸ナトリウム、活性化プロテインC、組織因子経路阻害剤、アンチトロンビンIII、ダルテパリンナトリウム、ワルファリンカリウム、アルガトロバン、ガベキサート、クエン酸ナトリウムなど。

[0171] (6)抗血小板薬

オザクレルナトリウム、イコサペンタ酸エチル、ベラプロストナトリウム、アルプロスタジル、塩酸チクロピジン、ペントキシフィリン、ジピリダモールなど。

[0172] (7)血栓溶解薬

チソキナーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼなど。

[0173] (8)免疫調節薬

シクロスポリン、タクロリムス、グスペリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブリン、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン、インターフェロンなど。

[0174] (9)抗原虫薬

メトロニダゾール、チニダゾール、クエン酸ジエチルカルバマジン、塩酸キニーネ、硫酸キニーネなど。

[0175] (10)鎮咳・去たん薬

塩酸エフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、塩酸ノスカピン、アロクラマイド、クロルフェジアノール、ピコペリダミン、クロペラスチン、プロトキロール、イソプロテレノール、サルブタモール、テレプタリン、オキシペテバノール、塩酸モルヒネ、臭化水素酸デキストロペトルファン、塩酸オキシコドン、リン酸ジモルファン、ヒベンズ酸チペピジン、クエン酸ペントキシベリン、塩酸クロフェダノール、ベンゾナテート、グアイフェネシン、塩酸ブロムヘキシン、塩酸アンブロキソール、アセチルシステイン、塩酸エチルシステイン、カルボシステインなど。

[0176] (11)鎮静薬

塩酸クロルプロマジン、硫酸アトロピン、フェノバルビタール、バルビタール、アモバルビタール、ペントバルビタール、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ニトラゼパム、エスタゾラム、フルラザパム、ハロキサゾラム、トリアゾラム、フルニトラゼ

パム、ブロムワレリル尿素、抱水クロラール、トリクロホスナトリウムなど。

[0177] (12)麻酔薬

(12－1)局所麻酔薬

塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸メピバカイン、塩酸ブピバカイン、塩酸オキシブプロカイン、アミノ安息香酸エチル、オキセサゼイン)など。

(12－2)全身麻酔薬

(i)吸入麻酔薬(例、エーテル、ハロタン、亜酸化窒素、インフルラン、エンフルラン)、(ii)静脈麻酔薬(例、塩酸ケタミン、ドロペリドール、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ペントバルビタール)など。

[0178] (13)麻薬拮抗薬

レバロルファン、ナロルフィン、ナロキソンまたはその塩など。

[0179] (14)抗潰瘍薬

メタクロプロミド、塩酸ヒスチジン、ランソプラゾール、メトクロプラミド、ピレンゼピン、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ウロガストリン、オキセサゼイン、プログルミド、オメプラゾール、スクラルファート、スルピリド、セトラキサート、ゲファルナート、アルジオキサ、テプレノン、プロスタグランジンなど。

[0180] (15)高脂血症治療薬

HMG-CoA還元酵素阻害薬(例、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチンなど)、フィブラート系薬剤(例、シンフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クリノフィブラート、フェノフィブラートなど)、胆汁酸吸着薬(例、コレスチラミンなど)、ニコチン酸製剤(例、ニコモール、ニセリトロール、ニコチン酸トコフェロールなど)、プロブコール及びその誘導体、多価不飽和脂肪酸誘導体(例、イコサペント酸エチル、ポリエンフォスファチジルコリン、メリナミドなど)、植物ステロール(例、ガンマーオリザノール、ソイステロールなど)、エラスターゼ、デキストラン硫酸ナトリウム、スクワレン合成酵素阻害薬、スクワレンエポキシダーゼ阻害薬、CETP阻害薬、2－クロロ－3－〔4－(2－メチル－2－フェニルプロポキシ)フェニル〕プロピオン酸エチル〔ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレティン(Chem. Pharm. Bull), 38, 2792－2796(1990)〕

、LDL受容体増加薬、コレステロール吸収阻害薬(Ezetimibeなど)、MTP阻害薬、回腸胆汁酸トランスポーター阻害薬、SCAPリガンド、FXRリガンドなど。

[0181] (16)動脈硬化症治療薬

MMP阻害薬、キマーゼ阻害薬、ACAT阻害薬(Avasimibe, Eflucimibeなど)、apoAI Milanoとその類似物質、スカベンジャー受容体阻害薬、15-リポキシゲナーゼ阻害薬、ホスホリパーゼA2阻害薬、ABCA1活性加薬、LXRリガンド、スフィンゴミエリナーゼ阻害薬、パラオキソナーゼ活性加薬、エストロジェン受容体作動薬など。

[0182] (17)HDL増加薬

スクワレン合成酵素阻害薬、CETP阻害薬、LPL活性化薬など。

[0183] (18)不安定プラーク安定化薬

MMP阻害薬、キマーゼ阻害薬、ACAT阻害薬、リピド・リッチ・プラーク退縮剤など。

[0184] (19)心筋保護薬

心臓ATP－K用口薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など。

[0185] (20)甲状腺機能低下症治療薬

乾燥甲状腺(チレオイド), レボチロキシンナトリウム(チラージンS), リオチロニジンナトリウム(サイロニン、チロミン)など。

[0186] (21)ネフローゼ症候群治療薬

プレドニゾロン(プレドニン), コハク酸プレドニゾロンナトリウム(プレドニン), コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム(ソル・メドロール), ベタメタゾン(リンデロン)など。

[0187] (22)慢性腎不全治療薬

利尿薬〔例、フロセミド(ラシックス), ブメタニド(ルネトロン), アゾセミド(ダイアート)〕、降圧薬〔例、ACE阻害薬、マレイン酸エナラプリル(レニベース)、Ca 拮抗薬(マニジピン)、α受容体遮断薬、AII拮抗薬(カンデサルタン)〕など。

[0188] (23)利尿薬

サイアザイド系利尿薬(ベンチルヒドロクロロチアジド、シクロペンチアジド、エチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチクロチアジド、ペンフルチアジド、ポリチアジド、トリクロルメチアジドなど)、ループ利尿薬(クロルタリドン、クロフェナミド、

インダパミド、メフルシド、メチクラン、ソトラゾン、トリバミド、キネタゾン、メトラゾン、フロセミドなど)、カリウム保持性利尿薬(スピロノラクトン、トリアムテレンなど)。

[0189] (24)高血圧治療薬

(i)交感神経抑制薬

α_2刺激薬(例、クロニジン、グアナベンズ、グアンファシン、メチルドパなど)、神経節遮断薬(例、ヘキサメトニウム、トリメタファンなど)、シナプス前遮断剤(例、アルサーオキシロン、ジメチルアミノレセルピナート、レシナミン、レセルピン、シロシンゴピンなど)、ニューロン遮断薬(例、ベタニジン、グアネチジンなど)、α_1遮断薬(例、ブナゾシン、ドキサゾシン、プラゾシン、テラゾシン、ウラピジルなど)、β遮断薬(例、プルプラノロール、ナドロール、チモロール、ニプラジロール、ブニトロロール、インデノロール、ペンブトロール、カルテオロール、カルベジロール、ピンドロール、アセブトロール、アテノロール、ビソプロロール、メトプロロール、ラベタロール、アモスラロール、アロチノロールなど)など。

(ii)血管拡張薬

カルシウムチャンネル拮抗薬(例、マニジピン、ニカルジピン、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベニジピン、アムロジピン、アラニジピンなど)、フタラジン誘導体(例、ブトララジン、カドララジン、エカラジン、ヒドララジン、トドララジンなど)など。

(iii)ACE阻害薬

アラセプリル、カプトプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、リジノプリル、テモカプリル、トランドラプリル、キナプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、ベリンドプリルなど。

(iv)AII拮抗薬

ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、フォラサルタンなど。

(v)利尿薬(例えば前述の利尿薬など)

[0190] (25)心不全治療薬

強心薬(例、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、プロスシラリジンなど)、α、β刺激薬(例、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ド

パミン、ドカルパミン、ドブタミン、デノパミンなど)、ホスホジエステラーゼ阻害薬(例、アムリノン、ミルリノン、塩酸オルプリノンなど)カルシウムチャンネル感受性増強薬(例、ピモベンタンなど)、硝酸薬(例、ニトログリセリン、硝酸イソソルビドなど)、ACE阻害薬(例えば前述のACE阻害薬など)、利尿薬(例えば前述の利尿薬など)、カルペリチド、ユビデカレノン、ベスナリノン、アミノフィリンなど。

[0191] (26)筋弛緩薬

プリジノール、ツボクラリン、パンクロニウム、塩酸トルペリゾン、カルバミン酸クロルフェネシン、バクロフェン、クロルメザノン、メフェネシン、クロゾキサゾン、エペリゾン、チザニジンなど。

[0192] (27)抗てんかん薬

フェニトイン、エトサクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼポキシド、トリペタジオン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、スルチアム、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパムなど。

[0193] (28)強心薬

トランスバイオキソカンファー、テレフィロール、アミノフィリン、エチレフリン、ドパミン、ドブタミン、デノパミン、アミノフィリン、ベシナリン、アムリノン、ピモベンダン、ユビデカレノン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G－ストロファンチンなど。

[0194] (29)血管拡張薬

オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾリン、ヘキソベンジン、バメタン、クロニジン、メチルドパ、グアナベンズなど。

[0195] (30)血管収縮薬

ドパミン、ドブタミンデノパミンなど。

[0196] (31)不整脈治療薬

(i)ナトリウムチャンネル遮断薬(例、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド、アジマリン、シベンゾリン、リドカイン、ジフェニルヒダントイン、メキシレチン、プロパフェノン、フレカイニド、ピルジカイニド、フェニトインなど)、

(ii)β遮断薬(例、プロプラノロール、アルプレノロール、プフェトロール、オクスプレノ

ロール、アテノール、アセブトロール、メトプロロール、ビソプロロール、ピンドロール、カルテオロール、アロチロールなど)、

(iii)カリウムチャンネル遮断薬(例、アミオダロンなど)、

(iv)カルシウムチェンネル遮断薬(例、ベラパミル、ジルチアゼムなど)など。

[0197] (32)昇圧薬

ドパミン、ドブタミン、デノパミン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G－ストロファンチンなど。

[0198] (33)糖尿病治療薬

スルホニル尿素剤(例、トルブタミド、クロルプロパミド、グリクロピラミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリベンクラミド、グリブゾールなど)、ビグアナイド剤(例、塩酸メトホルミン、塩酸ブホルミンなど)、α－グルコシダーゼ阻害薬(例、ボグリボース、アカルボースなど)、インスリン抵抗性改善薬(例、ピオグリタゾン、ロジグリタゾン、トログリタゾンなど)、インスリン、グルカゴン、糖尿病性合併症治療薬(例、エパルレスタットなど)など。

[0199] (34)精神安定薬

ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼポキシド、メダゼパム、オキサゾラム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、ブロマゼパム、エチゾラム、フルジアゼパム、ヒドロキシジンなど。

[0200] (35)抗精神病薬

塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸ペルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、マレイン酸プロクロルペラジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸プロメタジン、ハロペリドール、ブロムペリドール、スピペロン、レセルピン、塩酸クロカプラミン、スルピリド、ゾテピンなど。

[0201] (36)アルツハイマー病治療薬

(i)ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、TAK－147等のコリンエステラーゼ阻害剤、

(ii)イデベノン、メマンチン、ビンポセチン等の脳機能賦活薬など。

[0202] (37)抗パーキンソン薬

Lードーパ、デプレニル、カルビドパ＋レボドパ、ペルゴライド、ロピニロール、カベルゴリン、プラミペキソール、エンタカプロン、ラザベミドなど。

[0203] (38)筋萎縮性脊髄側索硬化症治療薬

リルゾール、メカセルミン、ガバペンチンなど。

[0204] (39)抗うつ薬

イミプラミン、クロミプラミン、ノキシプチリン、フェネルジン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、塩酸ミアンセリン、塩酸マプロチリン、スルピリド、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンなど。

[0205] (40)精神分裂病治療薬

オランザピン、リスペリドン、クエチアピン、イロペリドンなど。

[0206] (41)抗腫瘍薬

6－O－(N－クロロアセチルカルバモイル)フマギロール、ブレオマイシン、メトトレキサート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ダウノルビシン、アドリアマイシン、ネオカルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、テトラヒドロフリル－5－フルオロウラシル、ピシバニール、レンチナン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクラルビシン、塩酸ブレオマイシン、硫酸ヘプロマイシン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、塩酸イリノテカン、シクロフォスファミド、メルファラン、ズスルファン、チオテパ、塩酸プロカルバジン、シスプラチン、アザチオプリン、メルカプトプリン、テガフール、カルモフール、シタラビン、メチルテストステロン、プロピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸エユープリン、酢酸ブセレリンなど。

[0207] (42)ビタミン薬

(i)ビタミンA類:ビタミンA_1、ビタミンA_2およびパルミチン酸レチノール

(ii)ビタミンD類:ビタミンD_1、D_2、D_3、D_4およびD_5

(iii)ビタミンE類:α－トコフェロール、β－トコフェロール、γ－トコフェロール、δ－トコフェロール、ニコチン酸dl－α－トコフェロール

(iv)ビタミンK類:ビタミンK_1、K_2、K_3およびK_4

(v)葉酸(ビタミンM)

(vi)ビタミンB類:ビタミンB_1、ビタミンB_2、ビタミンB_3、ビタミンB_5、ビタミンB_6およびビタミンB_{12}

(vii)ビオチン(ビタミンH)など。

[0208] (43)ビタミン誘導体

ビタミンの各種誘導体、例えば、アスコルビン酸、5,6−トランス−コレカルシフェロール、2,5−ヒドロキシコレカルシフェロール、1−α−ヒドロキシコレカルシフェロールなどのビタミンD_3誘導体、5,6−トランス−エルゴカルシフェロール等のビタミンD_2誘導体など。

[0209] (44)抗アレルギー薬

ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリペレナミン、メトジラミン、クレミゾール、ジフェニルピラリン、メトキシフェナミン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アセラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、プランルカスト水和物、セラトロダストなど。

[0210] (45)抗喘息薬

塩酸イソプレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロール、硫酸テルブタリン、塩酸トリメトキノール、塩酸ツロブテロール、硫酸オルシプレナリン、臭化水素酸フェノテロール、塩酸エフェドリン、臭化イプロトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レピリナスト、アンレキサノン、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アゼラスチン、エピナスチン、塩酸オザグレル、プランルカスト水和物、セラトロダスト、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチアオン、プロピオン酸ベクロペタゾンなど。

[0211] (46)アトピー性皮膚炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウムなど。

[0212] (47)アレルギー性鼻炎治療薬

クロモグリク酸ナトリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、フマル酸クレマスチン、塩酸ホモクロルシクリジン、テルフェナジン、メキタジンなど。

[0213] (48)頻尿・尿失禁治療薬

塩酸フラボキサートなど。

[0214] (49)抗セプシス薬

rBPI-21(バクテリシダルパーミアビリティ インクリージング プロテイン)、BI-51017(アンチトロンビンIII)、SC-59735(rTFPI)、r-PAFアセチルヒドラーゼ、LY-203638(r-活性化プロテインC)、抗TNFーα抗体、抗CD14抗体、CytoFab、アルカリフォスファターゼ(LPS不活性化剤)等のペプチド性化合物、JTE-607、E-5531、E-5564、S-5920、FR-167653、ONO-1714、ONO-5046(sivelestat)、GW-273629、RWJ-67657、GR-270773、NOX-100、GR-270773、NOX-100、INO-1001等の非ペプチド性化合物など。

[0215] (50)冠動脈バイパス術後の予後改善薬

E-5564など。

[0216] (51)制吐剤

フェノリアジン誘導体、5-HT3受容体アンタゴニストなど。

[0217] (52)メトヘモグロビン上昇防止剤

メチレンブルー、アスコルビン酸など。

[0218] (53)その他

ヒドロキシカム、ダイアセリン、メゲストロール酢酸、ニセロゴリン、プロスタグランジン類など。

[0219] TLRシグナル阻害物質(特に、シクロアルケン化合物または化合物A)と他の薬物とを併用した場合、次のような効果を有する。

(1)TLRシグナル阻害物質や併用薬物を単独投与した場合よりも、これらの投与量を軽減することができる。

(2)相乗的な治療効果が得られる。

(3)菌感染などの疾患に伴い発症する種々の疾患に対して、広く治療効果を発揮する。(4)TLRシグナル阻害物質の副作用を軽減できる。

[0220] 併用に際しては、TLRシグナル阻害物質と併用薬物の投与時期は限定されず、TLRシグナル阻害物質またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用

薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

[0221] 併用の投与形態は、特に限定されず、投与時に、TLRシグナル阻害物質と併用薬物とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、(1)TLRシグナル阻害物質またはその医薬組成物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2)TLRシグナル阻害物質またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3)TLRシグナル阻害物質またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4)TLRシグナル阻害物質またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5)TLRシグナル阻害物質またはその医薬組成物と併用薬物またはその医薬組成物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、TLRシグナル阻害物質またはその医薬組成物;併用薬物またはその医薬組成物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。

[0222] 本発明の併用剤におけるTLRシグナル阻害物質と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤におけるTLRシグナル阻害物質の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし99.8重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

[0223] 本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.01ないし99.8重量%、好ましくは約0.1ないし50重量%、さらに好ましくは約0.5ないし20重量%程度である。

本発明の併用剤における担体等の添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約1ないし99.98重量%、好ましくは約10ないし90重量%程度である。

また、TLRシグナル阻害物質および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も

同様の含有量でよい。

[0224] TLRシグナル阻害物質をヒトに投与する場合、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、経口投与剤(例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤など)、非経口投与剤(例、注射剤、外用剤(例、経鼻投与製剤、経皮投与製剤など)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤など)などの医薬組成物として経口的または非経口的に安全に投与することができる。

[0225] これらの製剤は、例えば、製剤の製造において通常一般に用いられる自体公知の方法を適用することにより製造することができる。製剤中のTLRシグナル阻害物質の配合割合は、その形態によっても異なるが、例えば前記した経口投与剤においては約10ないし約95重量%が好ましく、例えば前記した非経口投与剤では約0.001ないし約95重量%が好ましい。

[0226] 例えば注射剤は、TLRシグナル阻害物質を可溶化剤(例、β-シクロデキストリン類など)、分散剤(例、ツイーン(Tween)80(アトラスパウダー社製、米国)、HCO60(日光ケミカルズ製)、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど)、保存剤(例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノールなど)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖など)などとともに常法に従って水性注射剤にすることもでき、あるいは植物油(例、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、綿実油、コーン油など)、プロピレングリコールなどに、適宜溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形することもできる。

[0227] 経口投与製剤は、TLRシグナル阻害物質に、例えば、賦形剤(例、乳糖、白糖、デンプンなど)、崩壊剤(例、デンプン、炭酸カルシウムなど)、結合剤(例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど)または滑沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など)などを適宜添加して圧縮成形し、次いで必要に応じて、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のための自体公知の方法でのコーティングなどを施すことにより製造することもできる。コーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、プルロニック F68、セ

ルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギッド(ローム社製、西ドイツ、メタアクリル酸、アクリル酸共重合)、色素(例、酸化チタン、ベンガラなど)などが適宜用いられる。

[0228] TLRシグナル阻害物質は、固状、半固状あるいは液状の外用剤としても用いることができる。

例えば、固状の外用剤は、TLRシグナル阻害物質をそのまま、あるいは賦形剤(例、グリコール、マンニトール、デンプン、微結晶セルロースなど)、増粘剤(例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など)などを添加、混合し、粉状の組成物とすることにより製造されることもできる。半固状の外用剤は、常法に従って製造し、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏剤として用いることが好ましい。液状の外用剤は、注射剤の製造に用いる手段あるいはそれに準じた手段により、油性あるいは水性の懸濁剤とすることにより製造されることもできる。

[0229] また、固状、半固状または液状の外用剤に、pH調節剤(例、炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど)、防腐剤(例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムなど)などを適宜加えてもよい。具体的には、例えばワセリン、ラノリンなどを基剤として、1gあたりTLRシグナル阻害物質を通常約0.1乃至約100mg含有する軟膏剤として、用いることもできる。

[0230] TLRシグナル阻害物質は、油性または水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることもできる。坐剤を製造する際の油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセライド(例、カカオ脂、ウィテップゾール類(ダイナマイトノーベル社製)など)、中級脂肪酸(例、ミグリオール酸(ダイナマイトノーベル社製)など)、あるいは植物油(例、ゴマ油、大豆油、綿実油など)などが適宜用いられる。また水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコールなどが用いられ、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが適宜用いられる。

[0231] 本発明においては、シクロアルケン化合物または化合物A(特に、参考例B66の化合物72(エチル (6R)-6-[(2-クロロ-4-フルオロアニリノ)スルホニル]-1-シクロヘキセ

ン-1-カルボキシラート)またはその塩を、当該化合物および緩衝剤を含有するpHが約3.7～約5．5に調整された乳化組成物(以下、乳化組成物Aと略記する)として使用するのが望ましい。

[0232] 乳化組成物Aによれば、シクロアルケン化合物または化合物A(以下、本発明の化合物)を、乳化剤で構成された組成物の成分として有効に使用できる。

本発明の化合物は油相の中に液体状態または固体状態で存在していてもよく、乳化組成物Aは水中油型(O／W型)またはS／O／W型の乳化組成物である。

[0233] 乳化組成物Aは、例えば、乳化剤を用いて製造することができる。

乳化組成物Aは、具体的には、油成分、乳化剤、および本発明の化合物を含む分散相粒子と、この分散相粒子が分散された緩衝剤を含む水とで構成されている。分散相粒子とは、互いに混ざり合わない2つの液体のうちの一方が、他方に微粒子として存在する分散相である。

[0234] 油成分としては、製薬技術分野における脂肪乳剤の調製に通常用いられる製薬上許容され得る全ての油脂類が使用可能である。油脂類としては、例えば、植物油、植物油の部分水素添加油、エステル交換反応で得られる油脂(単酸基グリセライド(simple glyceride)又は混酸基グリセライド(mixed glyceride))、および中鎖脂肪酸グリセリンエステルなどが挙げられる。

[0235] 前記油脂類には、炭素数6～30程度(好ましくは6～22程度)の脂肪酸のグリセリンエステルが含まれる。前記脂肪酸としては、例えば、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン酸などの飽和脂肪酸、パルミトオレイン酸、オレイン酸、リノール酸、アラキドン酸、エイコサペンタン酸、ドコサヘキサエン酸などの不飽和脂肪酸が例示される。

[0236] 植物油のうち好ましい油成分には、例えば、大豆油、綿実油、ナタネ油、ピーナッツ油、サフラワー油、ゴマ油、米ヌカ油、コーン胚芽油、ヒマワリ油、ケシ油、オリーブ油などの植物油などが含まれる。これらの植物油のうち大豆油などが好ましく用いられる。

[0237] また、油脂類として、炭素数6～14程度(好ましくは8～12程度)の中鎖脂肪酸のトリグリセライドも使用可能である。好ましい中鎖脂肪酸グリセリンエステルには、例えば

、「ミグリオール810」、「ミグリオール812」(ともにヒュルス(Huls)社製、ミツバ貿易(株)から入手できる)などのカプリル酸／カプリン酸トリグリセライド(Caprylic/Capric triglycerides)、例えば、「パナセート800」(日本油脂(株)製)などのカプリル酸トリグリセライド(グリセリントリカプリル酸エステル)などが含まれる。

[0238] 乳化組成物Aにおける油成分の使用量は、組成物全体に対して、例えば、約1～約30重量%、好ましくは約2～約25重量%、さらに好ましくは約2．5～約22．5重量%程度である。

[0239] 前記乳化剤としては、製薬上許容されるいずれの乳化剤を使用することができる。特に、製薬上許容されるリン脂質および非イオン性界面活性剤が好適である。乳化剤は、それぞれ単独で又は二種以上の混合物として使用できる。

[0240] リン脂質には、例えば、天然で得られるリン脂質(例えば、卵黄レシチン、大豆レシチンなど)、これらの水素添加生成物、又は合成的に得られるリン脂質(例えば、フォスファチジルコリン、フォスファチジルエタノールアミン類、フォスファチジン酸、フォスファチジルセリン、フォスファチジルイノシトール、フォスファチジルグリセロールなど)などが含まれる。これらのリン脂質のうち、卵黄レシチン、大豆レシチン、並びに卵黄および大豆由来のフォスファチジルコリンが好ましい。特に好ましいリン脂質はレシチンである。さらに合成リン脂質の中では、アニオン性リン脂質が好ましく、アニオン性合成リン脂質としては、具体的には、ジミリストイルフォスファチジルグリセロール、ジパルミトイルフォスファチジルグリセロール、ジステアロイルフォスファチジルグリセロール、ジオレオイルフォスファチジルグリセロール、オレオイルパルミトイルフォスファチジルグリセロール、ジオクタノイルフォスファチジン酸、ジデカノイルフォスファチジン酸、ジラウロイルフォスファチジン酸、ジミリストイルフォスファチジン酸、ジパルミトイルフォスファチジン酸、ジヘプタデカノイルフォスファチジン酸、ジステアロイルフォスファチジン酸、ジオレオイルフォスファチジン酸、アラキドニルステアロイルフォスファチジン酸、ジパルミトイルフォスファチジルセリン、ジオレオイルフォスファチジルセリン、ジミリストイルフォスファチジルイノシトール、ジパルミトイルフォスファチジルイノシトール、ジステアロイルフォスファチジルイノシトール、ジオレオイルフォスファチジルイノシトール、ジミリストイルフォスファチジルセリン、ジステアロイルフォスファチジルセリンな

どのアニオン性合成リン脂質が用いられ、特にジミリストイルフォスファチジルグリセロールが好適である。

これらアニオン性合成リン脂質は、自体公知の方法を用いて化学合成することもできるし、精製により得ることもできる。

[0241] 非イオン性界面活性剤としては、分子量800～20000程度の高分子界面活性剤、例えば、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレン共重合体、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルアリールエーテル、硬化ヒマシ油ポリオキシエチレン誘導体、ポリオキシエチレンソルビタン誘導体、ポリオキシエチレンソルビトール誘導体、ポリオキシエチレンアルキルエーテルサルフェートなどが挙げられる。

[0242] リン脂質および非イオン性界面活性剤の乳化剤は、それぞれ単独で又は二種以上の混合物として使用できる。また、市販されているリン脂質を使用しても良い。

乳化組成物Aにおける乳化剤の総使用量は、組成物全体に対して、通常約0．1～約10％（W／V）、好ましくは約0．2～約7％（W／V）、さらに好ましくは約0．5～約5％（W／V）程度である。このうちアニオン性合成リン脂質は、組成物全体に対して約0．0001～約5％（W／V）程度である。

[0243] 乳化組成物Aにおいて、油成分に対する乳化剤の割合は、例えば、約0．1～約150重量％、好ましくは約0．5～約125重量％、さらに好ましくは約1～約100重量％程度である。乳化剤は、油成分に対して、通常約1～約15重量％、特に約1～約10重量％程度使用される場合が多い。

[0244] 本発明の乳化組成物Aで使用される水は、医薬品として許容されるものであれば、特に制限はなく、例えば精製水、注射用水（注射用蒸留水）などが挙げられる。医薬品以外を製造する場合は、特に制限はない。

乳化組成物Aにおける水の使用量は、組成物全体に対して、通常約40～約99％（W／V）、好ましくは約55～約98．8％（W／V）程度である。

[0245] 乳化組成物Aは、本発明の化合物（主薬）、油成分および乳化剤から成る分散相成分を、水と混合して乳化することにより調製でき、緩衝剤は乳化前に水相に添加してもよく、乳化後に乳化組成物に添加してもよい。必要に応じて、前記主薬の安定性

を向上させるための安定化剤、浸透圧を調整するための等張化剤、乳化力を向上させるための乳化補助剤、乳化剤の安定性を向上させるための乳化安定剤などの添加剤を添加してもよい。

[0246] 安定化剤としては、例えば、抗酸化剤(例えば、アスコルビン酸、トコフェロール、ソルビン酸、レチノールなど)、キレート剤(例えば、エデト酸、クエン酸、酒石酸など、およびその塩)などが挙げられる。安定化剤の使用量は、乳化組成物A全体に対して、通常約0．00001～約10%(W／V)、好ましくは約0．0001～約5%(W／V)程度である。

[0247] 等張化剤には、例えば、グリセリン、糖アルコール、単糖類、二糖類、アミノ酸、デキストラン、アルブミンなどが含まれる。これらの等張化剤は一種又は二種以上混合して使用できる。

[0248] 乳化補助剤としては、例えば、炭素数6～30程度の脂肪酸、これら脂肪酸の塩、前記脂肪酸のモノグリセリドなどが挙げられる。前記脂肪酸には、例えば、カプロン酸、カプリン酸、カプリル酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン酸、パルミトオレイン酸、オレイン酸、リノール酸、アラキドン酸、エイコサペンタン酸、ドコサヘキサエン酸などが含まれ、脂肪酸の塩には、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩などが含まれる。

[0249] 乳化安定剤としては、例えば、コレステロール、コレステロールエステル、トコフェロール、アルブミン、脂肪酸アミド誘導体、多糖類、多糖類の脂肪酸エステルの誘導体などが使用できる。

[0250] 乳化組成物Aにおける本発明の化合物の濃度は、化合物の薬理活性又は血中動態により異なるが、通常、約0．001～約5%(W／V)、好ましくは約0．01～約2%(W／V)、さらに好ましくは約0．1～約1．5%(W／V)程度である。また、乳化組成物Aにおける本発明の化合物の含有量を組成物100ml中、約1～約5000mg、好ましくは約10～約2000mg、さらに好ましくは約100～約1500mgに設定することもできる。また、本発明の化合物の含有量を組成物全体に対して、約0．001～約95重量%、好ましくは約0．01～約30重量%、さらに好ましくは約0．1～約3重量%に調整することもできる。

[0251] また、油成分と乳化剤とで構成された分散相に対する本発明の化合物の割合（重量%）は、通常、約0．0047～約24%、好ましくは約0．047～約9．4%程度である。

[0252] 乳化組成物Aは、pHが約3．7～約5．5、好ましくは約3．7～約5．0、より好ましくは約4．0～約5．0に調整されている。

pHの調整剤としては、例えば、リン酸、炭酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなどが用いられるが、特に塩酸、水酸化ナトリウムなどが好ましい。

[0253] 前記緩衝剤としては、製薬上許容されるいずれの緩衝剤も使用することができる。例えば、酢酸、氷酢酸、乳酸、クエン酸、リン酸、炭酸、ヒスチジン、グリシン、バルビタール、フタル酸、アジピン酸、アスコルビン酸、マエイン酸、コハク酸、酒石酸、グルタミン酸、安息香酸、アスパラギン酸およびその塩（例、カリウム、ナトリウムなど）、具体的には酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、リン酸1水素2ナトリウム、リン酸2水素1ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、さらに塩酸や水酸化ナトリウムなどを構成成分とする緩衝剤が好ましい。また、それぞれの緩衝剤を組み合わせて使用しても良い。特に、酢酸緩衝剤、氷酢酸緩衝剤、乳酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、リン酸緩衝剤より選ばれる1または2以上の緩衝剤を使用することが好ましい。

緩衝剤としては、(i)酢酸または氷酢酸と酢酸ナトリウムの組み合わせ（酢酸緩衝剤または氷酢酸緩衝剤）、または(ii)乳酸と乳酸ナトリウムの組合せ（乳酸緩衝剤）などが好ましく用いられる。

緩衝剤の濃度は、通常約100mM以下であり、具体的には約0．1mM～約100mM、好ましくは約0．2～約50mM、より好ましくは約5mM～約40mMである。

[0254] pH調整剤とは、溶液のpHを目標とするpHに調整するために、添加する酸あるいはアルカリの化合物である。

一般的に注射剤に配合するpH調整剤の配合量は、微量であり、日本で市販されている脂肪乳剤中のpH調整剤としての水酸化ナトリウムの配合量は約0．5mM以下が多い。溶液の調整時に目的としたpHに調整可能であるが、酸あるいはアルカリの追加により溶液のpHが変化し易く、pHを維持することは困難である。

[0255] 緩衝剤とは、酸あるいはアルカリを添加した場合のpHの変化を緩める作用、すなわ

ち緩衝作用を有している化合物である。多くの場合、弱酸とその塩、または弱塩基とその塩の混合溶液である。

乳化組成物Aでは、緩衝剤を配合することにより、遊離脂肪酸の発生に影響を受けず、高圧蒸気滅菌時、長期間保存時に、乳化組成物のpHを一定に維持することが可能である。

一般的な注射剤に使用される緩衝剤の配合量は、緩衝作用を目的とする、例えば、日本で市販されている溶液注射剤中の酢酸緩衝剤の配合量は、約0．2mM～約100mM程度である。

[0256] 乳化組成物Aは、例えば、注射用組成物として使用するのが好ましい。

乳化組成物Aは、基本的には公知の方法又はそれに準じる方法に従って製造できる。特に、乳化には、慣用の乳化技術が利用できるが、本発明の化合物を予め油成分に溶解乃至分散させておくのが好ましい。すなわち、油成分と乳化剤とを含む分散相(1)と、本発明の化合物(2)との混合液を、水中に分散することにより、O／W型またはS／O／W型乳剤で構成された組成物を製造できる。緩衝剤の添加は、乳化前に水相に加えても、乳化後に乳剤に加えても製造できる。

[0257] さらに好ましい方法には、例えば、主薬、油成分、乳化剤、必要によっては等張化剤などの添加剤を含む混合液と、緩衝剤を含む水との不均質混合液を、乳化機を用いて均質化処理して粗乳化液を調製し、必要に応じて水を添加し、更に上記乳化機を用いて均質化処理した後、フィルターなどの濾過手段で大粒子を除去することにより、水中油型組成物を調製する方法が含まれる。前記混合液は、加温、例えば、約30～約90℃、好ましくは約40～約80℃程度の温度に加温して主薬を溶解又は分散する場合が多い。また、前記混合液と水との不均質混合液を乳化するための乳化機としては、慣用の装置、例えば、加圧噴射型ホモジナイザー、超音波ホモジナイザーなどのホモジナイザー、高速回転型ミキサーなどのホモミキサーなどが使用できる。粒子径が約5μm以上の大粒子を除去するため、均質化処理した乳化液は、フィルターなどの濾過手段に供する場合が多い。

[0258] 乳化組成物Aにおいて、本発明の化合物が溶解した分散相の粒度分布は、例えば、約0．01～約7μm、好ましくは約0．02～約5μm程度である場合が多い。さら

に、エマルジョンの安定性および投与後の生体内分布の観点から、本発明の化合物が溶解した分散相粒子の平均粒子径は、例えば、約0．025～約0．7μm、好ましくは約0．05～約0．4μm程度である。

[0259] 本明細書において使用される平均粒子径とは、体積分布に基づく平均粒子径を意味し、分散相粒子をレーザー回折・錯乱法を測定原理としてレーザー回折式粒度分布測定装置により測定した平均粒子径である。

[0260] 乳化組成物Aは、自体公知の方法を用いて、パイロゲンを除去することができる。

乳化組成物Aは、必要に応じて、窒素ガス置換した後、滅菌、密封される。

乳化組成物Aは緩衝剤を加えてpHを約3．7～約5．5に調整させているので、オートクレーブ等で滅菌した後も、また長期間保存した後も、組成物のpHや分散相粒子の平均粒子径がほとんど変化せず安定であり、本発明の化合物および乳化組成物Aの安定性が優れている。また、乳化組成物Aは、オートクレーブ等で滅菌した後も、また長期間保存した後も、可視的に認められる遊離の油滴は生じず、分散相粒子とこの分散相粒子が分散された水とが相分離せず安定である。

[0261] さらに、乳化組成物Aは、本発明の化合物の濃度を高めることができるとともに、分散相粒子の粒子径を制御することにより、血液での滞留性、血管透過性および炎症部位に対する移行性を高めることができる。そのため、本発明の化合物の体内動態・体内分布を改善できるとともに、標的化が可能になり、より有効で副作用が抑制された薬物の投与が可能となる。従って、乳化組成物Aは、特に、静脈内投与により対象疾患を治療する上で有用である。

[0262] TLRシグナル阻害物質としてシクロアルケン化合物または化合物Aを使用した場合の投与量は、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、炎症性疾患の患者（成人、体重約60kg）一人あたり、通常、化合物A等として1日約0．01ないし約1000mg／kg、好ましくは約0．01ないし約100mg／kg、より好ましくは約0．1ないし約100mg／kg、とりわけ約0．1ないし約50mg／kgを、なかでも約1．5ないし約30mg／kgを1日1回から数回に分けて経口または非経口投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もあ

る。

[0263] 本発明の併用剤の投与量は、化合物の種類、年齢、体重、症状、剤形、投与方法、投与期間などにより異なるが、例えば、炎症性疾患の患者(成人、体重約60kg)一人あたり、通常、TLRシグナル阻害物質および併用薬物として、それぞれ1日約0．01ないし約1000mg／kg、好ましくは約0．01ないし約100mg／kg、より好ましくは約0．1ないし約100mg／kg、とりわけ約0．1ないし約50mg／kgを、なかでも約1．5ないし約30mg／kgを1日1回から数回に分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

[0264] 併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0．001～2000mg、好ましくは約0．01～500mg、さらに好ましくは、約0．1～100mg程度であり、これを通常1日1～4回に分けて投与する。

[0265] 本発明の併用剤を投与するに際しては、同時期に投与してもよいが、併用薬物を先に投与した後、TLRシグナル阻害物質を投与してもよいし、TLRシグナル阻害物質を先に投与し、その後で併用薬物を投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分～3日以内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内にTLRシグナル阻害物質を投与する方法が挙げられる。TLRシグナル阻害物質を先に投与する場合、TLRシグナル阻害物質を投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与する方法が挙げられる。

実施例

[0266] 以下、参考例、実施例および試験例を記載し、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。

^{1}H－NMRスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミ

ニ200(200MHz)型スペクトルメーターで測定し、全δ値をppm で示した。混合溶媒において( )内に示した数値は、各溶媒の容量混合比である。%は、特記しない限り重量パーセントを意味する。またシリカゲルクロマトグラフィーにおける溶媒の比は、混合する溶媒の容量比を示す。

[0267] 高極性ジアステレオマーとは、同一条件下(例えば、溶媒として酢酸エチル／ヘキサンなどを用いることができる)で、順相薄層クロマトグラフィーのRf値を比較した場合にRf値が小さいほうのジアステレオマーを意味し、低極性ジアステレオマーとはRf値が大きいほうのジアステレオマーを意味する。

融点は柳本社製融点測定装置を用いて測定した。粉末X線結晶回折のデータは線源としてCu－Kα_1線を用い、RINT2500型(理学電気(株))を用いて測定した。

[0268] 実施例中の各記号は次のような意味を有する。

s:シングレット、d:ダブレット、t:トリプレット、q:クワルテット、dd:ダブルダブレット、tt:トリプルトリプレット、m:マルチプレット、br:幅広い、J:カップリング定数

以下の参考例AはWO99／46242の参考例に、参考例BはWO99／46242の実施例に、参考例CはWO01／10826の参考例に、参考例DはWO01／10826の実施例に従って製造できる。

[0269] 〔参考例A〕

参考例A1 エチル 2-スルホ-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例A2 エチル 2-クロロスルホニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例A3 エチル 2-クロロスルホニル-1-シクロペンテン-1-カルボキシラート

参考例A4 エチル 2-クロロスルホニル-1-シクロヘプテン-1-カルボキシラート

参考例A5 6-[N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボン酸 ナトリウム塩

参考例A6 1-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

参考例A7 1-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

参考例A8 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-クロロ安息香酸 メチルエステル

参考例A9 4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-クロロ安息香酸

参考例A10 tert-ブチル N-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-クロロベンゾイ

ル)グリシナート

参考例A11　tert-ブチル N-(4-アミノ-3-クロロベンゾイル)グリシナート

参考例A12　6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボン酸

参考例A13　エチル　2-メルカプト-5-フェニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例A14　エチル　2-クロロスルホニル-5-フェニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例A15　エチル　5-tert-ブチル-2-メルカプト-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例A16　エチル　5-tert-ブチル-2-クロロスルホニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例A17　エチル　5,5-ジメチル-2-メルカプト-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例A18　エチル　2-クロロスルホニル-5,5-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

[0270] 〔参考例B〕

参考例B1　エチル 6-[N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物1)

参考例B2　エチル 6-[N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-メチルスルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物2)

参考例B3　エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物3)

参考例B4　エチル 6-[N-(2,6-ジイソプロピルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物4)

参考例B5　エチル 6-[N-(4-ニトロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物5)

参考例B6　エチル 6-(N-フェニルスルファモイル)-1-シクロヘキセン-1-カルボキシ

ラート(化合物6)

エチル2-(N-フェニルスルファモイル)-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物7)

参考例B7 エチル 2-[N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物9)

参考例B8 2-(4-メトキシフェニル)－4,5,6,7－テトラヒドロ－1,2－ベンゾイソチアゾール－3(2H)－オン 1,1－ジオキシド(化合物67)

エチル2-[N-(4-メトキシフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物8)

参考例B9 エチル 6-[N-(2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物10)

参考例B10 エチル 6-[N-(3-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物11)

[0271] 参考例B11 2－(4－フルオロフェニル)－4,5,6,7－テトラヒドロ－1,2－ベンズイソチアゾール－3(2H)－オン 1,1－ジオキシド(化合物68)

エチル6-[N-(4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物12)

エチル2-[N-(4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物18)

参考例B12 エチル 6-[N-(2,6-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物13)

参考例B13 エチル 6-[N-(2,3-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物14)

参考例B14 エチル 6-[N-(2,5-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物15)

参考例B15 エチル 6-[N-(3,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物16)

参考例B16 エチル 6-[N-(3,5-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセ

ン-1-カルボキシラート(化合物17)

参考例B17 l-エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物19)

d-エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物20)

参考例B18 エチル 6-[N-(2-エトキシカルボニルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物21)

参考例B19 メチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物22)

参考例B20 プロピル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物23)

[0272] 参考例B21 メチル 6-[N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物24)

参考例B22 イソプロピル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物25)

参考例B23 エチル 6-[N-(2-メトキシカルボニルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物26)

参考例B24 エチル 6-[N-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物27)

参考例B25 エチル 6-[N-(2-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物28)

参考例B26 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物29)

参考例B27 エチル 6-[N-(4-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物 30)

参考例B28 エチル 6-[N-(2,3,4-トリフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物31)

参考例B29 イソブチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘ

キセン-1-カルボキシラート(化合物32)

参考例B30 ブチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物33)

[0273] 参考例B31 エチル 6-[N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物34)

参考例B32 エチル 6-[N-(2,4-ジクロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物35)

参考例B33 エチル 6-[N-(2-アセトキシフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物36)

参考例B34 エチル 6-[N-(3-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物37)

参考例B35 エチル 6-[N-(2,3-ジクロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物38)

参考例B36 エチル 6-[N-(2-エチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物39)

参考例B37 エチル 6-[N-[4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物40)

参考例B38 エチル 6-[N-(2,5-ジクロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物41)

参考例B39 エチル 6-[N-(2-トリフルオロメトキシフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物42)

参考例B40 エチル 6-[N-(2,4,5-トリフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物43)

[0274] 参考例B41 エチル 6-[N-[4-(2H-テトラゾール-2-イル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物44)

参考例B42 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-メチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物45)

参考例B43 エチル 6-[N-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロ

ヘキセン-1-カルボキシラート (化合物46)

参考例B44 エチル 6-[N-(2,6-ジクロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物47)

参考例B45 エチル 6-[N-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物48)

参考例B46 エチル 6-[N-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物49)

参考例B47 エチル 6-[N-(2-トリフルオロメチルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物50)

参考例B48 エチル 6-[N-(4-メトキシカルボニルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物51)

参考例B49 ベンジル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物52)

参考例B50 エチル 6-[N-[4-[2,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)グアニジノメチル]フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物53)

[0275] 参考例B51 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-メトキシカルボニルフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物54)

参考例B52 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-シアノフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物55)

参考例B53 2-ヒドロキシエチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物56)

参考例B54 エチル 6-[N-[2-フルオロ-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物57)

参考例B55 エチル 2-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロペンテン-1-カルボキシラート(化合物66)

エチル5-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロペンテン-1-カルボキシラート(化合物58)

参考例B56 tert-ブチル [6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロ

ヘキセン-1-イル]カルボニルオキシアセタート(化合物59)

参考例B57 [6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-イル]カルボニルオキシ酢酸(化合物60)

参考例B58 エチル 7-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘプテン-1-カルボキシラート(化合物61)

参考例B59 エチル 6-[N-[2-クロロ-4-(N-tert-ブトキシカルボニルメチルカルバモイル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物62)

参考例B60 エチル 6-[N-[2-クロロ-4-(N-エトキシカルボニルメチルカルバモイル)フェニル]スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物63)

[0276] 参考例B61 エチル 5-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロペンテン-1-カルボキシラート(化合物64)

参考例B62 2-[4-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,2-ベンズイソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキシド (化合物69)

参考例B63 エチル 7-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘプテン-1-カルボキシラート(化合物65)

参考例B64 2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5,6,7,7a-テトラヒドロ-1,2-ベンゾイソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキシド(化合物70)

参考例B65 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物29)

参考例B66 エチル (6S)-6-[(2-クロロ-4-フルオロアニリノ)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(l-エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート)(化合物71)

エチル(6R)-6-[(2-クロロ-4-フルオロアニリノ)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(d-エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート)(化合物72)

参考例B67 エチル 6-[N-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物73)

参考例B68 エチル 6-[N-(4-ブロモ-2-クロロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘ

キセン-1-カルボキシラート(化合物74)

参考例B69 エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-3-フェニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラートの高極性ジアステレオマー(化合物75)および低極性ジアステレオマー(化合物76)

参考例B70 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3-フェニル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラートの高極性ジアステレオマー(化合物77)および低極性ジアステレオマー(化合物78)

[0277] 参考例B71 エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-3-tert-ブチル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラートの高極性ジアステレオマー (化合物79)および低極性ジアステレオマー (化合物80)

参考例B72 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3-tert-ブチル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラートの高極性ジアステレオマー (化合物81)および低極性ジアステレオマー (化合物82)

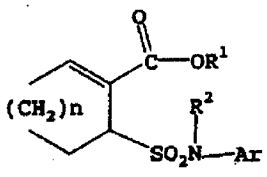
参考例B73 エチル 6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-3,3-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物83)

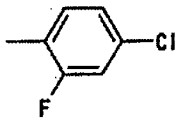
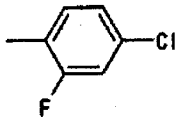
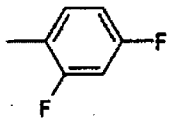
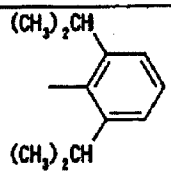
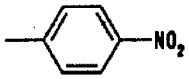
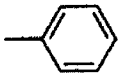
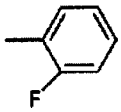
参考例B74 エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3,3-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物84)

参考例B75 エチル 3-ブロモ-6-[N-(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート (化合物85)

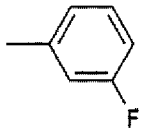
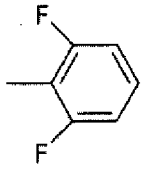
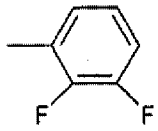
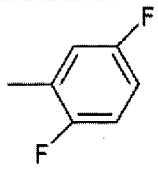
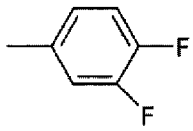
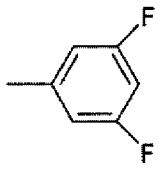
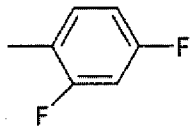
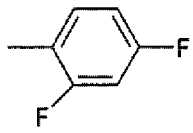
化合物1～85の化学構造式を表1～表12に示す。

[0278] [表1]

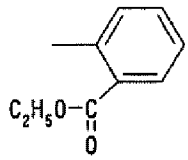
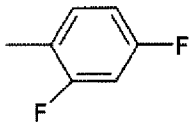
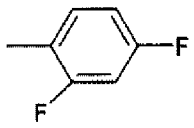
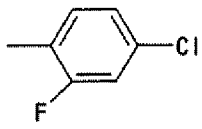
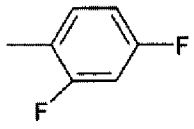
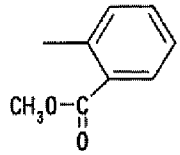
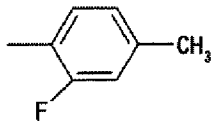
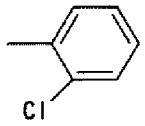
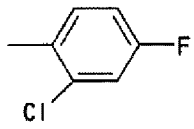
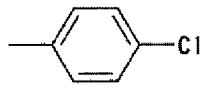


化合物番号	R^1	R^2	Ar	n
1	C_2H_5	H		2
2	C_2H_5	CH_3		2
3	C_2H_5	H		2
4	C_2H_5	H		2
5	C_2H_5	H		2
6	C_2H_5	H		2
10	C_2H_5	H		2

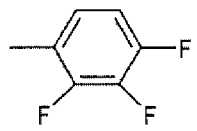
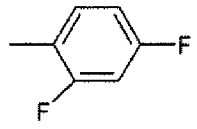
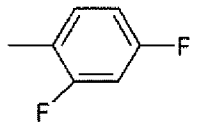
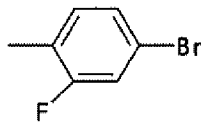
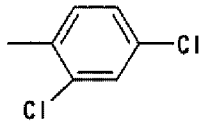
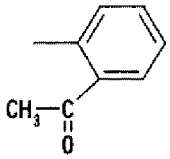
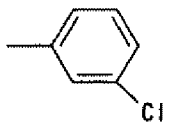
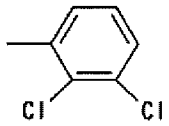
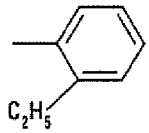
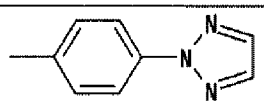
[0279] [表2]

11	C_2H_5	H		2
12	C_2H_5	H		2
13	C_2H_5	H		2
14	C_2H_5	H		2
15	C_2H_5	H		2
16	C_2H_5	H		2
17	C_2H_5	H		2
19 (*l*-体)	C_2H_5	H		2
20 (*d*-体)	C_2H_5	H		2

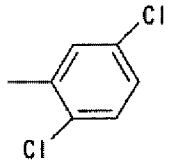
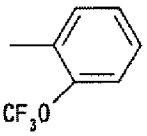
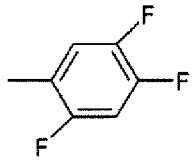
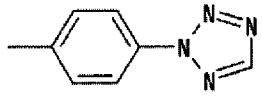
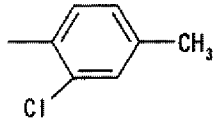
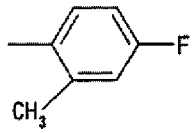
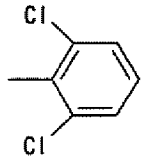
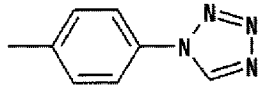
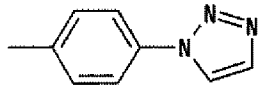
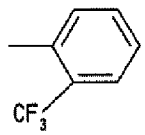
[0280] [表3]

21	C_2H_5	H		2
22	CH_3	H		2
23	$(CH_2)_2CH_3$	H		2
24	CH_3	H		2
25	$CH(CH_3)_2$	H		2
26	C_2H_5	H		2
27	C_2H_5	H		2
28	C_2H_5	H		2
29	C_2H_5	H		2
30	C_2H_5	H		2

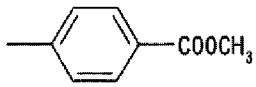
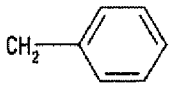
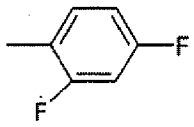
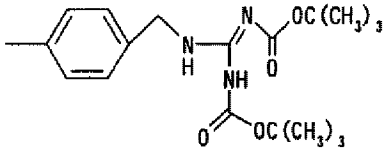
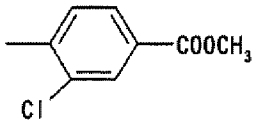
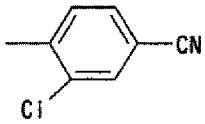
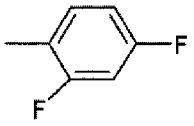
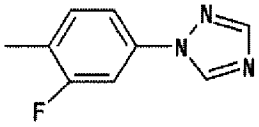
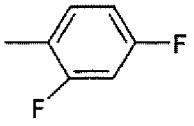
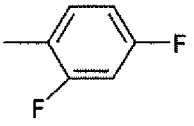
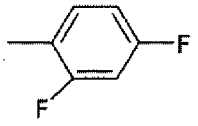
[0281] [表4]

31	C_2H_5	H		2
32	$CH_2CH(CH_3)_2$	H		2
33	$(CH_2)_3CH_3$	H		2
34	C_2H_5	H		2
35	C_2H_5	H		2
36	C_2H_5	H		2
37	C_2H_5	H		2
38	C_2H_5	H		2
39	C_2H_5	H		2
40	C_2H_5	H		2

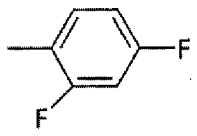
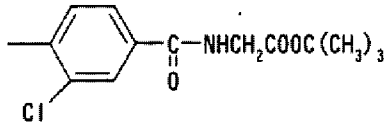
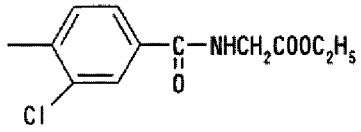
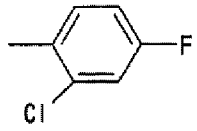
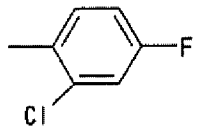
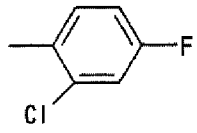
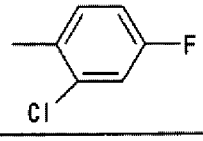
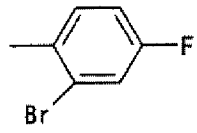
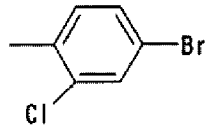
[0282] [表5]

41	C_2H_5	H		2
42	C_2H_5	H		2
43	C_2H_5	H		2
44	C_2H_5	H		2
45	C_2H_5	H		2
46	C_2H_5	H		2
47	C_2H_5	H		2
48	C_2H_5	H		2
49	C_2H_5	H		2
50	C_2H_5	H		2

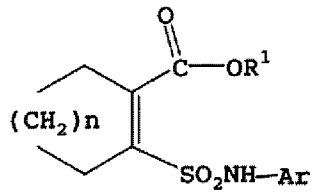
[0283] [表6]

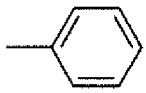
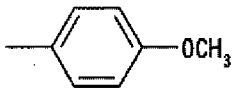
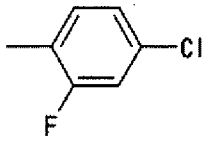
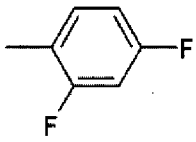
51	C_2H_5	H		2
52		H		2
53	C_2H_5	H		2
54	C_2H_5	H		2
55	C_2H_5	H		2
56	$(CH_2)_2OH$	H		2
57	C_2H_5	H		2
58	C_2H_5	H		1
59	$CH_2COOC(CH_3)_3$	H		2
60	CH_2COOH	H		2

[0284] [表7]

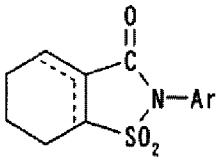
61	C_2H_5	H		3
62	C_2H_5	H		2
63	C_2H_5	H		2
64	C_2H_5	H		1
65	C_2H_5	H		3
71 (S-体)	C_2H_5	H		2
72 (R-体)	C_2H_5	H		2
73	C_2H_5	H		2
74	C_2H_5	H		2

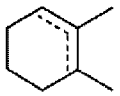
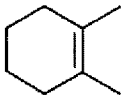
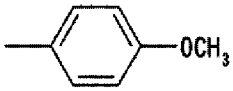
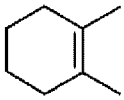
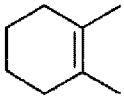
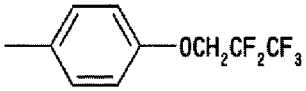
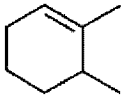
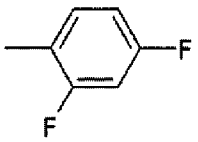
[0285] [表8]



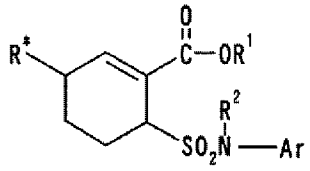
化合物番号	R^1	Ar	n
7	C_2H_5		2
8	C_2H_5		2
9	C_2H_5		2
18	C_2H_5		2
66	C_2H_5		1

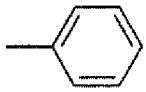
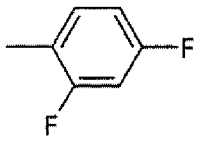
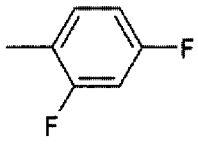
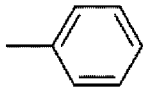
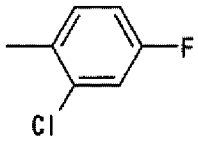
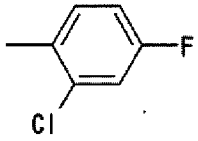
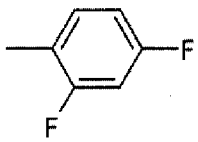
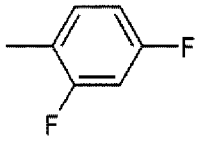
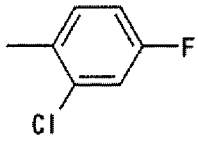
[0286] [表9]



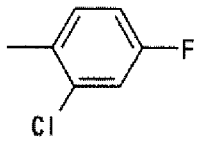
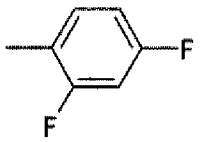
化合物番号		Ar
67		
68		
69		
70		

[0287] [表10]

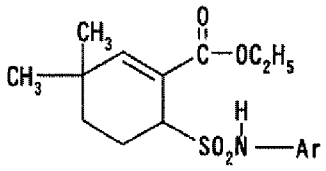


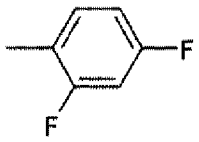
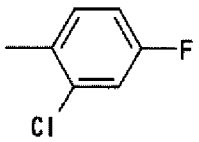
化合物番号	R^1	R^2	R^*	Ar
75 (高極性 ジアステレオマー)	C_2H_5	H		
76 (低極性 ジアステレオマー)	C_2H_5	H		
77 (高極性 ジアステレオマー)	C_2H_5	H		
78 (低極性 ジアステレオマー)	C_2H_5	H		
79 (高極性 ジアステレオマー)	C_2H_5	H	$C(CH_3)_3$	
80 (低極性 ジアステレオマー)	C_2H_5	H	$C(CH_3)_3$	
81 (高極性 ジアステレオマー)	C_2H_5	H	$C(CH_3)_3$	

[0288] [表11]

82 (低極性 ジアステレオマー)	C_2H_5	H	$C(CH_3)_3$	
85	C_2H_5	H	Br	

[0289] [表12]



化合物番号	Ar
83	
84	

[0290] 〔参考例C〕

参考例C1 エチル 6-(ベンジルスルファニル)-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート参考例C2 エチル 6-[(4-メトキシベンジル)スルファニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例C3 エチル 6-[(2,4-ジフルオロベンジル)スルファニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例C4 エチル 6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルファニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート

参考例C5 エチル 5-ヒドロキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート

参考例C6 エチル 5-スルファニル-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート

参考例C7　4-(エトキシカルボニル)-5,6-ジヒドロ-2H-ピラン-3-スルホン酸

参考例C8　エチル　5-(クロロスルホニル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート

[0291] 〔参考例D〕

参考例D1　エチル　6-(ベンジルスルホニル)-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物1')

参考例D2　エチル　6-[(4-メトキシベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物2')

参考例D3　エチル　6-[(2,4-ジフルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物3')

参考例D4　エチル　6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物4')

参考例D5　エチル　(-)-6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物5')

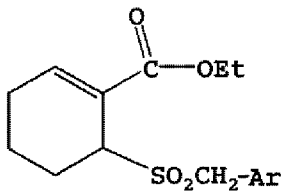
エチル　(+)-6-[(2-クロロ-4-フルオロベンジル)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(化合物6')

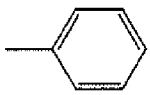
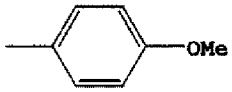
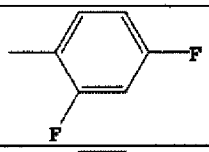
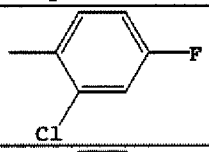
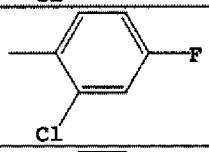
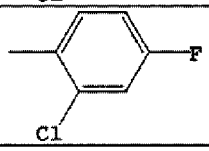
参考例D6　エチル　3-[(2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(化合物7')

参考例D7　エチル　3-[(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキシラート(化合物8')

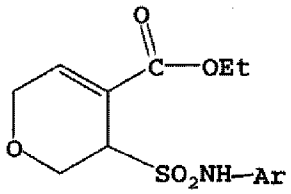
[0292]　化合物1'～8'の化学構造式を表13、表14に示す。

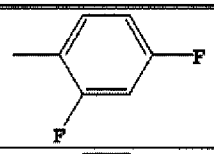
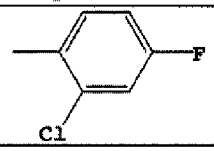
[0293] [表13]



化合物番号	Ar
1'	
2'	
3'	
4'	
5' (-)-体	
6' (+)-体	

[0294] [表14]



化合物番号	Ar
7'	
8'	

[0295] 実施例1

大豆油220gに参考例B66の化合物72を11g溶解し、卵黄レシチン13．2gおよびジミリストイルフォスファチジルグリセロール2．2gを溶解した。グリセリン24．7gを蒸留水に溶解し、最終濃度が酢酸11．2mM、酢酸ナトリウム8．8mMとなるように酢酸緩衝剤を混合溶解した。これらを混合し、粗乳化後、高圧ホモジュナイザー(ラニーベンチトップホモジュナイザー)を用いて8000psiの圧力で、精乳化した。得られた乳化組成物を、20mL用バイアルに20mL充填後、窒素置換し、ゴム栓およびプラスチックキャップで密栓し、121℃以上で15分間以上オートクレーブ滅菌処理し、上記処方1の組成を有する乳化組成物を得た。

[0296] 次に、対照として、大豆油340gに化合物72を17g溶解し、卵黄レシチン20．4gおよびジミリストイルフォスファチジルグリセロール3．4gを溶解した。グリセリン38．25gを蒸留水に溶解した。これらを混合し、粗乳化後、高圧ホモジュナイザー(ラニーベンチトップホモジュナイザー)を用いて8000psiの圧力で、精乳化した。得られた乳化組成物を、20mL用バイアルに20mL充填後、窒素置換し、ゴム栓およびプラスチックキャップで密栓し、121℃以上で15分間以上オートクレーブ滅菌処理し、上記対照処方2の組成を有する乳化組成物を得た。それぞれの処方を表15に示す。

[0297] [表15]

	処方１	対照処方２
化合物７２	１１ｇ	１７ｇ
大豆油	２２０ｇ	３４０ｇ
卵黄レシチン	１３．２ｇ	２０．４
グリセリン	２４．７ｇ	３８．２５ｇ
ジミリストイルホスファチジルグリセロール	２．２ｇ	３．４ｇ
酢酸	１１．２ｍＭ	－
酢酸ナトリウム・無水物	８．８ｍＭ	－
蒸留水　全量	１．１Ｌ	１．７Ｌ

[0298] 実施例2

実施例1で得られた処方1及び対照処方2の乳化組成物を、25℃に保存し、経時的に、性状、pH、平均粒子径を測定した。粒子径は、Malvern Mastersizer Sで測定した。その結果を、表16に示す。

[0299] [表16]

		性状	ｐＨ	平均粒子径（μｍ）
処方１	滅菌前	適	４．４	０．３
	Initial	適	４．４	０．３
	２５℃３箇月	適	４．４	０．３
	２５℃６箇月	適	４．５	０．３
対照処方２	滅菌前	適	４．６	０．３
	Initial	適	４．０	０．３
	２５℃３箇月	適	３．６	０．３
	２５℃６箇月	不適[1)]	３．６	０．８

1）分散相粒子と、分散相粒子が分散した水が、相分離した。

[0300] 酢酸緩衝剤を含む処方1では、滅菌前後でpHが変化せず、25℃での長期保存においても、pHがほとんど変化せず、処方1は性状、pH、平均粒子径とも安定であっ

た。対照処方2では、滅菌前後でpHが、4．6から4．0に低下し、さらに25℃で3箇月の保存により、pHが3．6に低下した。pHの低下により、乳化組成物の不安定化が起こり、25℃で6箇月の保存により、分散相粒子と、分散相粒子が分散した水が、相分離起こしたため性状が不適となり、平均粒子径が0．8μmに増加した。このように化合物72含有の乳化組成物に、酢酸緩衝剤を配合することにより、滅菌時のpH低下、長期保存時のpH低下を改善することが可能となった。

[0301] 実施例3

大豆油12kgに化合物72を600g溶解し、精製卵黄レシチン720gおよびジミリストイルフォスファチジルグリセロール120gを50～60℃で溶解した。蒸留水20kgにグリセリン1350gを溶解し、氷酢酸40．35g、酢酸ナトリウム・3水和物71．85gを50～60℃で混合溶解した。これらを混合し、ホモジュナイザーポリトロン(ULTRA TURRAX)を用いて5分間粗乳化した。次に、高圧ホモジュナイザーMicronLab40(APV Gaulin)を用いて8000psiの圧力、8パスで精乳化した。化合物72の溶解および乳化は、窒素気流下で実施した。得られた乳化組成物をポアサイズ4．5μmのメンブレンフィルターでろ過し、20mL用バイアルに20mL充填後、窒素置換し、ゴム栓およびプラスチックキャップで密栓した。これを121℃以上で15分間以上オートクレーブ滅菌処理し、上記組成を有する乳化組成物処方3を得た。

[0302] 次に、対照として、大豆油12kgに化合物72を600g溶解し、精製卵黄レシチン720gおよびジミリストイルフォスファチジルグリセロール120gを50～60℃で溶解した。蒸留水35kgにグリセリン1350gを50～60℃で混合溶解した。これらを混合し、ホモジュナイザーポリトロン(ULTRA TURRAX)を用いて5分間粗乳化した。

次に、高圧ホモジュナイザーMicronLab40(APV Gaulin)を用いて8000psiの圧力、8パスで精乳化した。化合物72の溶解および乳化は、窒素気流下で実施した。得られた乳化組成物をポアサイズ5μmのメンブレンフィルターでろ過し、20mL用バイアルに20mL充填後、窒素置換し、ゴム栓およびプラスチックキャップで密栓した。これを121℃以上で15分間以上オートクレーブ滅菌処理し、上記組成を有する乳化組成物の対照処方4を得た。それぞれの処方を表17に示す。

[0303] [表17]

	処方３	対照処方４
化合物７２	６００ｇ	６００ｇ
大豆油	１２０００ｇ	１２０００ｇ
卵黄レシチン	７２０ｇ	７２０ｇ
グリセリン	１３５０ｇ	１３５０ｇ
ジミリストイルフォスファチジルグリセロール	１２０ｇ	１２０ｇ
氷酢酸	４０．３５ｇ	－
酢酸ナトリウム・３水和物	７１．８５ｇ	－
蒸留水　　全量	６０Ｌ	６０Ｌ

[0304] 実施例4

実施例3で得られた処方3及び対照処方4の乳化組成物を、25℃に保存し、経時的に、性状、pH、平均粒子径を測定した。処方3の平均粒子径は、Malvern Mastersizer 2000、対照処方4はMalvern Mastersizer Sで測定した。その結果を、表18に示す。

[0305] [表18]

		性状	pH	平均粒子径(μm)
処方3	乳化-滅菌前	適	4．5	—
	Initial	適	4．4	0．2
	25℃3箇月	適	4．5	0．2
	25℃6箇月	適	4．5	0．2
	25℃15箇月	適	4．5	0．2
	25℃18箇月	適	4．5	0．2
	25℃24箇月	適	4．5	0．2
対照処方4	乳化-滅菌前	適	5．2	—
	Initial	適	4．0	0．3
	25℃3箇月	適	3．5	0．3
	25℃6箇月	不適[1)]	3．5	3．6

1) 可視的に認められる遊離の油滴を認めた。

[0306] 酢酸緩衝剤を含む処方3では、乳化滅菌前後でpHが一定で、25℃で18箇月の長期保存後もpHが低下せず、性状および平均粒子径も変化はなく、非常に安定であった。

対照処方4では、25℃で3箇月保存後に、pHが低下し、6箇月保存後には乳化組成物表面に遊離の油滴を認めたため性状が不適となり、平均粒子径も3．6μmに増加した。したがって、このように化合物72含有の乳化組成物に、20mMの酢酸緩衝剤を配合することにより、乳化組成物の調製時、滅菌時、長期保存時にpHが低下しない乳化組成物を得ることができた。これにより、著しく安定な乳化組成物を調製することが可能となった。

[0307] 実施例5

対照処方2と同一比率で、種々の緩衝剤を含んでいる全量25mLの処方を調整するため、グリセリンと蒸留水からなる水相に、種々の濃度の緩衝剤を加えて溶解した。それぞれの緩衝剤の組成は、酢酸緩衝剤は酢酸と酢酸ナトリウム、乳酸緩衝剤は乳酸と乳酸ナトリウム、クエン酸緩衝剤はクエン酸とクエン酸ナトリウム、リン酸－クエン酸緩衝剤はリン酸1水素2ナトリウムとクエン酸、リン酸緩衝剤はリン酸2水素1ナトリウ

ムとリン酸1水素2ナトリウム、炭酸緩衝剤は炭酸ナトリウムと炭酸水素ナトリウムからなり、表19－22に記載の濃度で配合した。次に、大豆油に、化合物72、卵黄レシチンおよびジミリストイルフォスファチジルグリセロールを溶解した。これらを混合し、ホモジュナイザー(Ultraturrax T25 S1-Janke & Kunkel blade homogenizer)で粗乳化後、ソニケーター(Vibracell Ultrasonicator)で乳化組成物を調製した。得られた乳化組成物をポアサイズ5μmのメンブレンフィルターでろ過し、20mL用バイアルに20mL充填後、窒素置換し、ゴム栓およびプラスチックキャップで密栓し、121℃以上で15分間以上オートクレーブ滅菌処理し、種々の緩衝剤を配合する乳化組成物を得た。各乳化組成物のpHを、オートクレーブ処理前および実施後で調査した。

[0308] その結果を表19～22に示す。化合物72を配合する乳化組成物は、酢酸緩衝剤、乳酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、リン酸―クエン酸緩衝剤を5mMから32mMで配合することにより、高圧蒸気滅菌処理によりpHがほとんど変化しないpH4～5の乳化組成物が得られた。

また、緩衝液を配合して乳化組成物のpHを6に調整した場合は、リン酸緩衝剤、炭酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤を使用した際でも、高圧蒸気滅菌処理によりpHが著しく低下した。炭酸緩衝剤では、高圧蒸気滅菌前においてpHが約7に変動した。

[0309] [表19]

乳化組成物のｐＨ	緩衝剤種類	緩衝剤濃度	高圧蒸気滅菌	ｐＨ
4	酢酸緩衝剤	5mM	処理前	4.1
			処理後	4.1
		10mM	処理前	4.0
			処理後	4.0
		15mM	処理前	4.0
			処理後	4.0
		20mM	処理前	4.0
			処理後	4.0
	乳酸緩衝剤	5mM	処理前	4.2
			処理後	4.1
		12.5mM	処理前	4.2
			処理後	4.1
		25mM	処理前	4.2
			処理後	4.1
	クエン酸緩衝剤	5mM	処理前	4.1
			処理後	4.1
		10mM	処理前	4.0
			処理後	4.1
		15mM	処理前	4.0
			処理後	4.1
		20mM	処理前	4.1
			処理後	4.2

[0310] [表20]

乳化組成物のｐＨ	緩衝剤類	緩衝剤濃度	高圧蒸気滅菌	ｐＨ
4.5	酢酸緩衝剤	5mM	処理前	4.6
			処理後	4.5
		10mM	処理前	4.6
			処理後	4.4
		15mM	処理前	4.5
			処理後	4.4
		20mM	処理前	4.5
			処理後	4.4
	乳酸緩衝剤	5mM	処理前	4.5
			処理後	4.4
		12.5mM	処理前	4.5
			処理後	4.4
		25mM	処理前	4.5
			処理後	4.4
	リン酸-クエン酸緩衝剤	8mM	処理前	4.7
			処理後	4.3
		16mM	処理前	4.6
			処理後	4.3
		32mM	処理前	4.6
			処理後	4.3
	クエン酸緩衝剤	5mM	処理前	4.6
			処理後	4.7
		10mM	処理前	4.6
			処理後	4.7
		15mM	処理前	4.5
			処理後	4.7
		20mM	処理前	4.5
			処理後	4.7

[0311] [表21]

乳化組成物のｐＨ	緩衝剤種類	緩衝剤濃度	高圧蒸気滅菌	ｐＨ
5	酢酸緩衝剤	5mM	処理前	5.0
			処理後	4.8
		10mM	処理前	5.0
			処理後	4.8
		15mM	処理前	4.9
			処理後	4.8
		20mM	処理前	5.0
			処理後	4.9
	クエン酸緩衝剤	5mM	処理前	5.1
			処理後	5.1
		10mM	処理前	5.1
			処理後	5.2
		15mM	処理前	5.1
			処理後	5.1
		20mM	処理前	5.0
			処理後	5.0

[0312] [表22]

乳化組成物のｐＨ	緩衝剤種類	緩衝剤濃度	高圧蒸気滅菌	ｐＨ
6	クエン酸緩衝剤	5mM	処理前	6.3
			処理後	5.6
		10mM	処理前	6.3
			処理後	5.7
		15mM	処理前	6.3
			処理後	5.7
		20mM	処理前	6.3
			処理後	5.6
	リン酸緩衝剤	5mM	処理前	6.1
			処理後	4.6
		10mM	処理前	6.1
			処理後	4.7
		15mM	処理前	6.0
			処理後	5.0
		20mM	処理前	6.0
			処理後	5.3
	炭酸緩衝剤	5mM	処理前	7.0
			処理後	4.3
		10mM	処理前	7.0
			処理後	4.3
		15mM	処理前	7.0
			処理後	5.0
		20mM	処理前	7.1
			処理後	5.6

[0313] 比較例1

対照処方2と同一比率で、pH調整剤として水酸化ナトリウムを種々の濃度で含んでいる全量25mLの処方を調整するため、グリセリンと蒸留水からなる水相に、水酸化ナトリウムの最終濃度が0、0．5、0．75、1、1．5、2．0mMとなるようにそれぞれ溶解した。次に、大豆油に、化合物72、卵黄レシチンおよびジミリストイルフォスファチジルグリセロールを溶解した。これらを混合し、ホモジュナイザー(Ultraturrax T25 S1-Janke & Kunkel blade homogenizer)で粗乳化後、ソニケーター(Vibracell Ultrasonicator)で乳化組成物を調製した。得られた乳化組成物をポアサイズ5μmのメンブレンフィルターでろ過し、20mL用バイアルに20mL充填後、窒素置換し、ゴム栓およびプラスチックキャップで密栓し、121℃以上で15分間以上オートクレーブ滅菌処理し

、pH調整剤として種々の濃度の水酸化ナトリウムを配合する乳化組成物を得た。各乳化組成物のpHを、オートクレーブ処理前および実施後で調査した。

その結果を表23に示す。化合物72を配合する乳化組成物は、無配合を含め、全ての濃度の水酸化ナトリウムを配合した場合に、滅菌後に著しいpHの低下を示した。

[0314] [表23]

水酸化ナトリウム濃度	高圧蒸気滅菌	pH
0mM	処理前	5.4
	処理後	4.6
0.5mM	処理前	6.5
	処理後	4.5
0.75mM	処理前	6.7
	処理後	4.5
1mM	処理前	6.7
	処理後	4.5
1.5mM	処理前	6.7
	処理後	4.6
2.0mM	処理前	6.9
	処理後	4.7

[0315] 試験例1 LPS刺激による遺伝子誘導に対する発現抑制作用

マウスマクロファージ系細胞株RAW264.7細胞をTLR4アゴニストであるリポポリサッカライド(LPS)による種々のメディエーター産生に対する被験化合物1(参考例B66の化合物72)の抑制効果を調べた。実験前日、細胞が$5x10^5$個/mLになるように10%非働化ウシ胎児血清添加RPMI1640培地に懸濁後プレートに播種し、37℃、5%CO_2/95%空気下で一晩培養した後、培地を1%非働化ウシ胎児血清添加RPMI1640培地に交換し、被験化合物1(終濃度100nM)及びLPS(終濃度10 ng/mL)を添加した。6時間培養後、定法によりRNAを調製しDNA Chip (Mu73A, Affimetrix社)及びGene Spring ver.4を用いて遺伝子解析を行なった。なお、被験物質は10mMとなるようにN,N-ジメチルホルムアミドに溶かしたものを培地で希釈し添加した。解析した遺伝子の代表例の結果を表24に示す。被験化合物1はLPS刺激により変動が見られた遺伝子

については、解析したほぼ全ての遺伝子変動を抑制した。

[0316] [表24-1]

遺伝子	mRNAの発現（蛍光強度）		
	コントロール	LPS	LPS+被検化合物1
A20	143.9	1044.3	204.0
Adenosine A2b receptor	2.7	2092.2	141.9
argininosuccinate synthetase	376.7	8623.2	478.9
bcl-3	0	7512.6	158.7
Caspase-11	436.0	6975.7	763.5
CCR1	26.5	1877.4	137.9
COX-2	24.4	13981.9	71.9
Cytokine inducible SH2-containing protein	0	22669.3	2092.5
Fas antigen	132.7	2507.5	202.7
Fc receptor	1244.4	20683.4	982.5
Galectin-9	1904.3	19639.3	3639.2
G-CSF	698.4	18440.5	844.9
Guanylate binding protein-2	0	8931.2	19.4
Histidine decarboxylase	44.3	4472.2	21.1
IL-1 beta	0	18712.2	424.9
IL-1 receptor antagonist	156.9	21942.3	538.2
IL-10	221.8	6617.9	128.1
IL-18	708.7	4881.4	429.4
IL-4 receptor	84.4	7015.8	160.6

[0317] [表24-2]

遺伝子	mRNAの発現（蛍光強度）		
	コントロール	LPS	LPS+被検化合物1
IL-6	26.7	5345.6	0
inducible nitric oxide synthase	9.3	1251.6	125.9
Interferon regulatory factor	1491.7	7554.9	1356.3
IP-10	40.1	12954.7	30.7
Janus kinase 2	228.3	2175.1	310.9
major histocompatibility complex	378.5	3399.6	353.0
MCP-1	115.6	24184.7	336.8
MCP-3	2.4	3159.0	46.5
MIP-2	819.2	12542.9	3055.0
MMP-9	0	3571.5	352.6
P2X4	193.0	1239.3	227.0
phosphatase PAC1	653.7	12520.7	765.9
plasminogen activator inhibitor	199.1	15207.5	67.5
RANTES	0	12030.1	34.8
serum amyloid A	393.1	24253.2	1041.0
TNF receptor	906.2	24864.6	3467.0
TNF receptor associated factor	213.6	2457.3	311.4

[0318] 試験例2 LPS刺激マクロファージからのメディエーター産生抑制作用

マウスマクロファージ系細胞株RAW264.7細胞を用い、TLR4アゴニストであるリポポリサッカライド（LPS）による種々のメディエーター産生に対する被験化合物1（参考例B66の化合物72）の抑制効果を調べた。実験前日、細胞が$5x10^5$個/mLになるように10%非働化ウシ胎児血清添加RPMI1640培地に懸濁し、96ウェルマイクロプレートに0.2mL/ウェルで播種した。37℃、5%CO_2/95%空気下で一晩培養した後、培地を1%非働化ウシ胎児血清添加RPMI1640培地に交換し、被験化合物1、LPS（終濃度10 ng/mL）を添加した。更に一晩培養後、培養上清中のサイトカイン、ケモカイン、プロスタグランジンE2はELISAで、亜硝酸イオン（NOの安定代謝物）濃度は2,3-diaminon

aphthaleneを用いた蛍光法で定量した。なお、被験化合物1は10mMとなるようにN,N-ジメチルホルムアミドに溶かし、0.1mMとなるように1%非働化ウシ胎児血清添加RPMI1640培地で希釈し、さらに終濃度の10倍濃度となるまで培地で希釈し1/10添加した。結果を表25に示す。被験化合物1は調べた全てのメディエーター産生を同等のIC_{50}で抑制した。

[0319] [表25]

	IC_{50} (nmol/L)
NO	1.8
TNF-α	3.1
IL-1α	1.1
IL-6	2.0
IL-10	1.6
MIP-2	7.1
PGE_2	4.0

[0320] 試験例3 ヒト末梢血単核球からのメディエーター産生抑制作用

健常人3名から常法により末梢血単核球を分離し、10%非働化ウシ胎児血清添加RPMI1640培地に懸濁した後、$8x10^4$個/ウエルになるように96ウェルマイクロプレートに播種した。被験化合物2(参考例D7の化合物8')、LPS(終濃度10 ng/mL)及びINFα(終濃度1U/mL)を添加し一晩培養後、培養上清中のTNF-α、IL-6及びIL-8を市販のELISAキットで定量した。なお、被験物質は10mMとなるようにN,N-ジメチルホルムアミドに溶かした後終濃度の10倍濃度となるまで培地で希釈し1/10添加した。結果を表26に示す。被検化合物2はTNFα、IL-6及びIL-8産生を同等のIC_{50}で抑制した。また、3名の末梢血単核球において抑制活性の差は見られなかった。

[0321] [表26]

	IC_{50} (nmol/L)		
	A	B	C
TNF-α	43	39	32
IL-6	36	51	35
IL-8	83	130	81

[0322] 試験例4 LPS刺激マクロファージからのサイトカイン産生抑制作用

マウスマクロファージ系細胞株RAW264.7細胞を用い、TLR4アゴニストであるリポポリサッカライド(LPS)による種々のサイトカイン産生に対する被験化合物1(参考例B66の化合物72)の抑制効果を調べた。実験前日、細胞が$1x10^6$個/mLになるように10%非働化ウシ胎児血清添加RPMI1640培地に懸濁し、96ウェルマイクロプレートに0.1mL/ウェルで播種した。37℃、5%CO_2/95%空気下で一晩培養した後、培地を交換し、被験化合物1(終濃度100nM)、LPS(終濃度10 ng/mL)を添加した。更に一晩培養後、培養上清中のサイトカイン含量をBioPlexサイトカインアッセイ(バイオラッド社)で定量した。なお、被験化合物1は10mMとなるようにジメチルスルホキシド(DMSO)に溶かし、0.1mMとなるように1%非働化ウシ胎児血清添加RPMI1640培地で希釈し、さらに終濃度の10倍濃度となるまで培地で希釈し1/10添加した。結果を表27に示す。被験化合物1はLPS添加によって発現が増加した全てのサイトカイン産生を抑制した。

[0323] [表27]

サイトカイン類の発現量（pg/mL）			
Cytokines	control	LPS	LPS+被検化合物１
IL1beta	0	97	2
IL1alpha	21	74	47
IL2	3	20	8
IL3	3	22	3
IL6	82	233	152
IL10	25	80	20
IL12(p40)	3	18	4
IL12(p70)	12	48	13
IL17	9	50	13
KC	10	79	22
TNFalpha	48	10483	125
GM-CSF	53	135	85
IFNgamma	9	31	8
RANTES	31	1520	48

[0324] 試験例5 LPS刺激後の細胞内シグナル伝達に対する阻害作用

マウスマクロファージ系細胞株RAW264.7細胞を用い、TLR4アゴニストであるリポポリサッカライド（LPS）による種々のサイトカイン産生に対する被験化合物1（参考例B66の化合物72）の抑制効果を調べた。実験前日、細胞が$1x10^6$個/mLになるように10%非働化ウシ胎児血清添加RPMI1640培地に懸濁し、96ウェルマイクロプレートに0.1mL/ウェルで播種した。37℃、5%CO_2/95%空気下で一晩培養した後、培地を交換し、被験化合物1、LPS（終濃度10 ng/mL）を添加した。LPS添加後、1、3、10、20、30分後に氷冷した洗浄緩衝液（バイオラッド社）を0.1mL/ウェル添加し、その後、氷冷したセルリシス緩衝液0.075mL/ウェル添加し、マイナス80℃のフリーザーに一晩保存した。4℃で融解した後、ウェル中の溶液を1.5mL エッペンドルフチューブに移し、4500rpm、10分間、4℃で遠心した。上清を取得し、Bioplexリン酸化蛋白質アッセイ（バイオラッド社）により、リン酸化蛋白質の定量を行った。なお、被験化合物1は10mMとなるようにジメチルスルホキシド（DMSO）に溶かし、0.1mMとなるように1%非働化ウシ胎児血清添加RPMI1640培地で希釈し、さらに終濃度の10倍濃度となるまで培地で希釈し1/10添加した。結果を図1に示す。被験化合物1は調べた全てのLPSシグナル伝達に関与する蛋白質のリン酸化を抑制した。

[0325] 試験例6 PBMC（Peripheral blood mononuclear cells（末梢血単核球））へのLPSの結合に及ぼす影響

常法により末梢血単核球を分離し、被検化合物1(参考例B66の化合物72)、抗ヒトCD14モノクローナル抗体MEM-18、抗ヒトCCR5モノクローナル抗体2D7(陰性コントロール)を4℃で30分間作用させた。その後細胞に1%ヒト血清存在下で蛍光ラベルLPS(E. coli O55:B5、Alexa Fluor(R) 488 標識、50 ng/mL)を37 ℃で45分間作用させた。細胞を洗浄後フローサイトメトリーにより10,000個の細胞について蛍光ラベルLPSの結合を調べた。結果を図2に示す。蛍光ラベルLPSのPBMCへの結合は、PBMCを抗ヒトCD14モノクローナル抗体で前処理することにより顕著に抑制された。一方、被検化合物1では10 μMの添加でも蛍光ラベルLPSの結合を全く阻害しなかった(図2)。

産業上の利用可能性

[0326] 本発明のTLRシグナル阻害物質を含有する医薬組成物は、IL－8等の種々のサイトカインや炎症性メディエーターの産生抑制作用、COX－II等の発現抑制作用などを有し、感染性疾患、心疾患、自己免疫疾患等の種々の疾患の予防・治療剤として有用である。

本出願は、日本で出願された特願2006－117270を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

本発明がその好ましい態様を参照して提示又は記載される一方、本明細書中において、添付の請求の範囲で包含される発明の範囲を逸脱することなく、形態や詳細の様々な変更をなし得ることは当業者に理解されるであろう。本明細書中に示され又は参照されたすべての特許、特許公報及びその他の刊行物は、参照によりその全体が取り込まれる。

請求の範囲

[1] TLRシグナル阻害物質を含有してなる、IL－2、IL－3、IL－8、IL－10、IL－12、IL－17、MIP－2、KC、GM－CSF、IFN－γおよびプロスタグランジンE2から選ばれる少なくとも一種の因子の産生抑制剤。

[2] IL－2、IL－3およびプロスタグランジンE2から選ばれる少なくとも一種の因子の産生が抑制される、請求項1記載の剤。

[3] TLRシグナル阻害物質を含有してなる、COX－II、IL－10、IL－18、MCP－1／3、MIP－2、RANTES、P2X4、プラスミノーゲン・アクチベーター・インヒビター、G－CSF、Fas抗原、TNF受容体、Fc受容体、ガレクチン－9、ヒスチジンデカルボキシラーゼ、IL－1受容体アンタゴニストおよびMMP－9から選ばれる少なくとも一種の発現抑制剤。

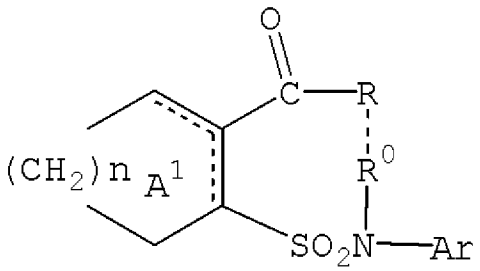
[4] COX－II、IL－18、MCP－1／3、RANTES、P2X4、プラスミノーゲン・アクチベーター・インヒビター、G－CSF、Fas抗原、TNF受容体、Fc受容体、ガレクチン－9、ヒスチジンデカルボキシラーゼ、IL－1受容体アンタゴニストおよびMMP－9から選ばれる少なくとも一種の発現が抑制される、請求項3記載の剤。

[5] TLRシグナル阻害物質を含有してなる、ATF2、JNK、p38MAPキナーゼ、IκBα、ERK1／2、p90RSK、STAT2およびp70 S6キナーゼから選ばれる少なくとも一種のリン酸化酵素の阻害剤。

[6] ATF2、p90RSK、STAT2およびp70 S6キナーゼから選ばれる少なくとも一種のリン酸化酵素が阻害される、請求項5記載の剤。

[7] TLRシグナル阻害物質が、式(I)：

[化1]

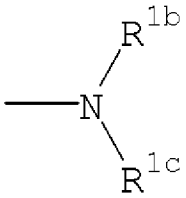


(I)

[式中、Rは置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよ

い芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式:－OR^1(式中、R^1は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基または式:

[化2]



(式中、R^{1b}およびR^{1c}は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を示し、

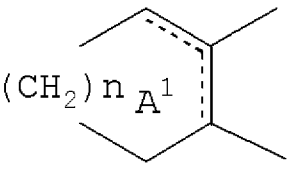
R^0は水素原子または脂肪族炭化水素基を示すか、あるいはRとR^0とは結合して結合手を形成し、

環A^1は(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式:－OR^{11}(式中、R^{11}は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基および(4)ハロゲン原子からなる群より選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよいシクロアルケンを示し、

Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

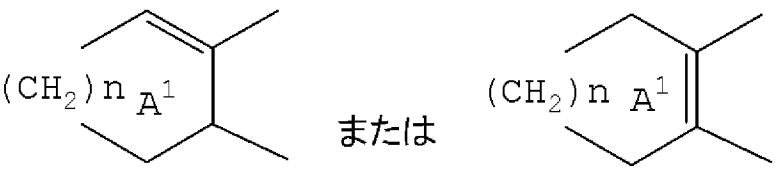
式:

[化3]



で表される基は、式:

[化4]

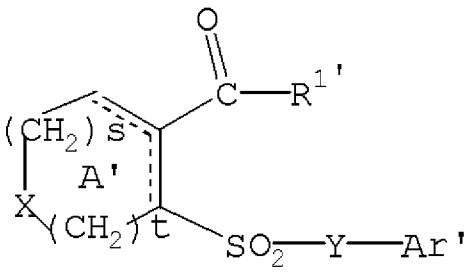


で表される基を示し、

nは1～4の整数を示す。]で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグ、または、

式(II):

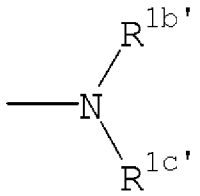
[化5]



(II)

[式中、$R^{1'}$は置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、式:－$OR^{1a'}$(式中、$R^{1a'}$は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基または式:

[化6]



(a)

(式中、$R^{1b'}$および$R^{1c'}$は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基を示し、

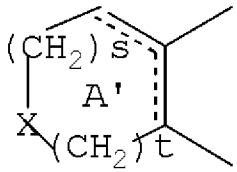
Xはメチレン基、NH、硫黄原子または酸素原子を示し、

Yは置換基を有していてもよいメチレン基または置換基を有していてもよいNHを示し、環A'は(1)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(2)置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、(3)式:－$OR^{2'}$(式中、$R^{2'}$は水素原子または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を示す。)で表される基および(4)ハロゲン原子からなる群より選ばれる1乃至4個の置換基を有していてもよい5ないし8員環を示し、

Ar'は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示し、

式:

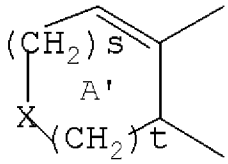
[化7]



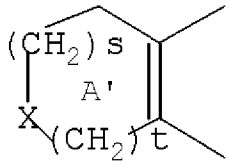
(b)

で表される基は式:

[化8]



または



(b1) (b2)

で表される基を示し、

sは0乃至2の整数を示し、

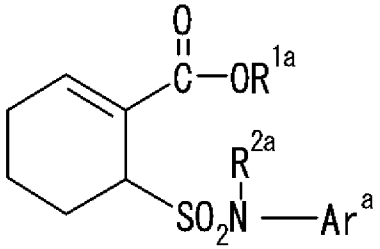
tは1乃至3の整数を示し、

sとtの和は4以下である;

ただし、Xがメチレン基の場合、Yは置換基を有していてもよいメチレン基を示す。]で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグである請求項1～6のいずれか一項に記載の剤。

[8] 式(I)が、式(Ia):

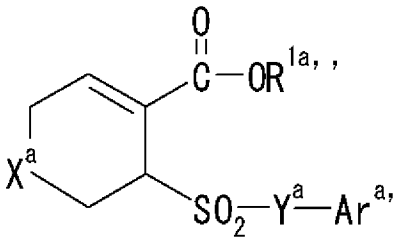
[化9]



(Ia)

[式中、R^{1a}はC_{1-6}アルキルを、R^{2a}は水素原子またはC_{1-6}アルキルを、Ar^aは1または2個のハロゲン原子で置換されたフェニル基を示す。]であり、式(II)が、式(IIa):

[化10]



(IIa)

[式中、$R^{1a''}$はC_{1-6}アルキルを、X^aがメチレン基または酸素原子を、Y^aがメチレン基または－NH－を、$Ar^{a'}$がハロゲン原子およびC_{1-6}アルコキシ基より選ばれる1または2個の置換基を有していてもよいフェニル基を示す。]である請求項7記載の剤。

[9] 抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド性抗炎症薬、ステロイド薬、抗凝血薬および抗セプシス薬からなる群より選ばれる少なくとも1種の薬物と組み合わせて使用する、請求項1～6のいずれか一項に記載の剤。

[10] 哺乳動物に対して、TLRシグナル阻害物質の有効量を投与することを特徴とする、IL－2、IL－3、IL－8、IL－10、IL－12、IL－17、MIP－2、KC、GM－CSF、IFN－γおよびプロスタグランジンE2から選ばれる少なくとも一種の因子の産生を抑制する方法。

[11] IL－2、IL－3およびプロスタグランジンE2から選ばれる少なくとも一種の因子の産生が抑制される、請求項10記載の方法。

[12] IL－2、IL－3、IL－8、IL－10、IL－12、IL－17、MIP－2、KC、GM－CSF、IFN－γおよびプロスタグランジンE2から選ばれる少なくとも一種の因子の産生抑制剤を製造するためのTLRシグナル阻害物質の使用。

[13] 産生抑制剤が、IL－2、IL－3およびプロスタグランジンE2から選ばれる少なくとも一種の因子に対するものである、請求項12記載の使用。

[14] 哺乳動物に対して、TLRシグナル阻害物質の有効量を投与することを特徴とするCOX－II、IL－10、IL－18、MCP－1／3、MIP－2、RANTES、P2X4、プラスミノーゲン・アクチベーター・インヒビター、G－CSF、Fas抗原、TNF受容体、Fc受容体、ガレクチン－9、ヒスチジンデカルボキシラーゼ、IL－1受容体アンタゴニストおよびMMP－9から選ばれる少なくとも一種の発現を抑制する方法。

[15] COX－II、IL－18、MCP－1／3、RANTES、P2X4、プラスミノーゲン・アクチベーター・インヒビター、G－CSF、Fas抗原、TNF受容体、Fc受容体、ガレクチン－9

、ヒスチジンデカルボキシラーゼ、IL－1受容体アンタゴニストおよびMMP－9から選ばれる少なくとも一種の発現が抑制される、請求項14記載の方法。

[16] COX－II、IL－10、IL－18、MCP－1／3、MIP－2、RANTES、P2X4、プラスミノーゲン・アクチベーター・インヒビター、G－CSF、Fas抗原、TNF受容体、Fc受容体、ガレクチン－9、ヒスチジンデカルボキシラーゼ、IL－1受容体アンタゴニストおよびMMP－9から選ばれる少なくとも一種の発現抑制剤を製造するためのTLRシグナル阻害物質の使用。

[17] 発現抑制剤が、COX－II、IL－18、MCP－1／3、RANTES、P2X4、プラスミノーゲン・アクチベーター・インヒビター、G－CSF、Fas抗原、TNF受容体、Fc受容体、ガレクチン－9、ヒスチジンデカルボキシラーゼ、IL－1受容体アンタゴニストおよびMMP－9から選ばれる少なくとも一種に対するものである、請求項16記載の使用。

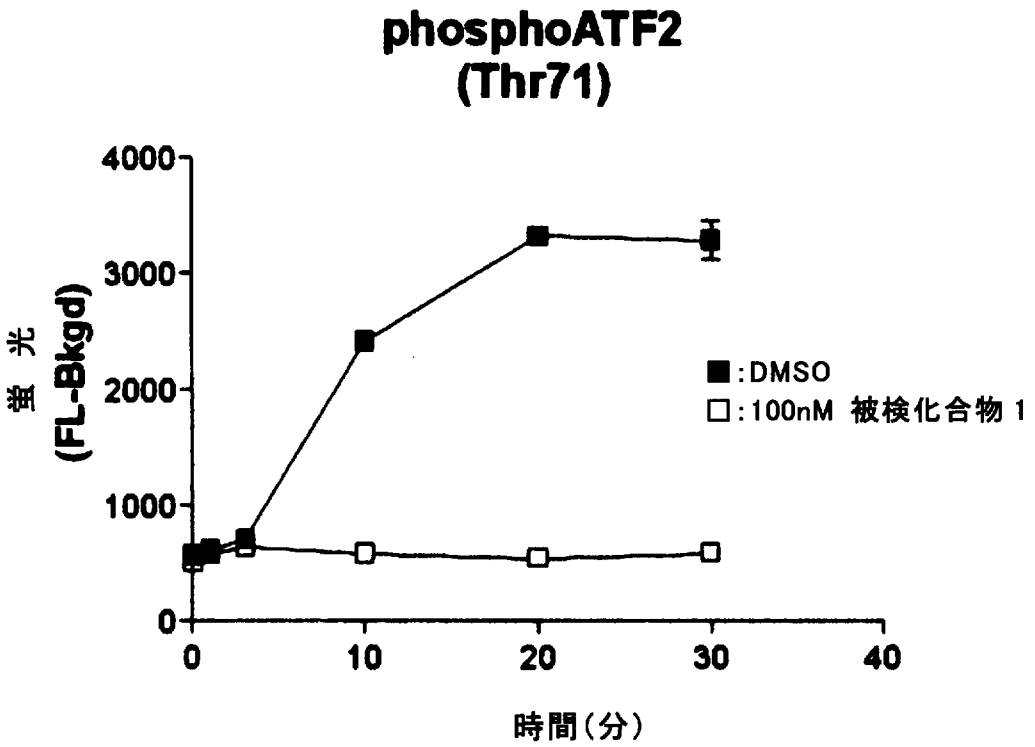
[18] 哺乳動物に対して、TLRシグナル阻害物質の有効量を投与することを特徴とする、ATF2、JNK、p38MAPキナーゼ、IκBα、ERK1／2、p90RSK、STAT2およびp70 S6キナーゼから選ばれる少なくとも一種のリン酸化酵素の阻害方法。

[19] ATF2、p90RSK、STAT2およびp70 S6キナーゼから選ばれる少なくとも一種のリン酸化酵素が阻害される、請求項18記載の方法。

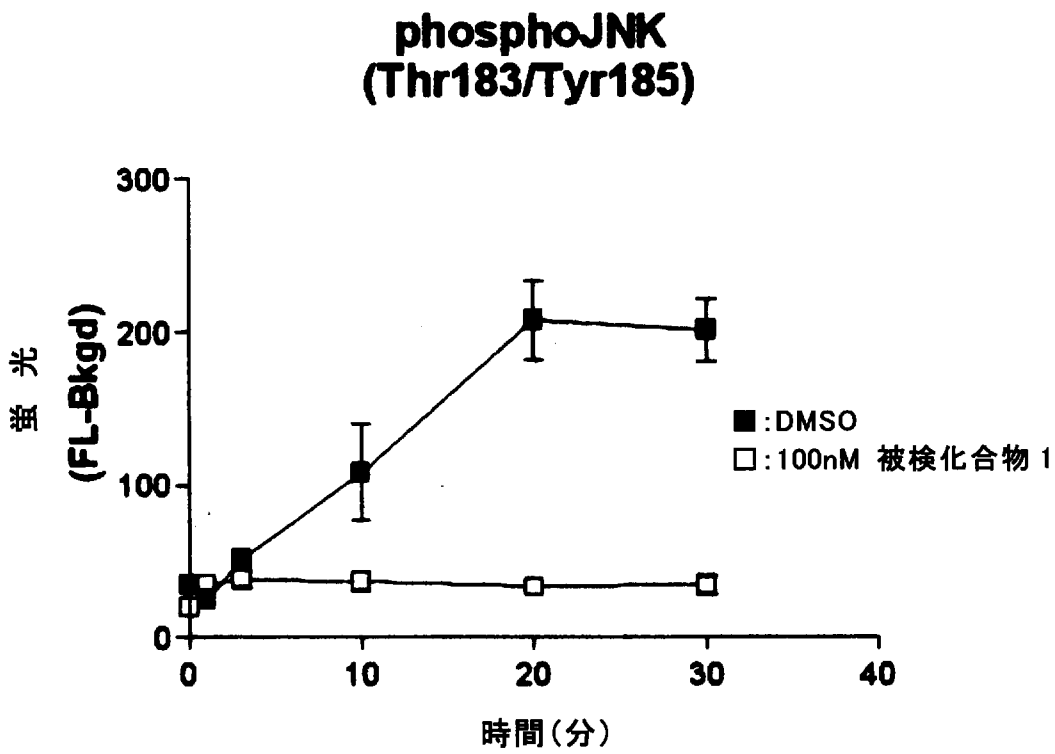
[20] ATF2、JNK、p38MAPキナーゼ、IκBα、ERK1／2、p90RSK、STAT2およびp70 S6キナーゼから選ばれる少なくとも一種のリン酸化酵素の阻害剤を製造するためのTLRシグナル阻害物質の使用。

[21] 阻害剤が、ATF2、p90RSK、STAT2およびp70 S6キナーゼから選ばれる少なくとも一種のリン酸化酵素に対するものである、請求項20記載の使用。

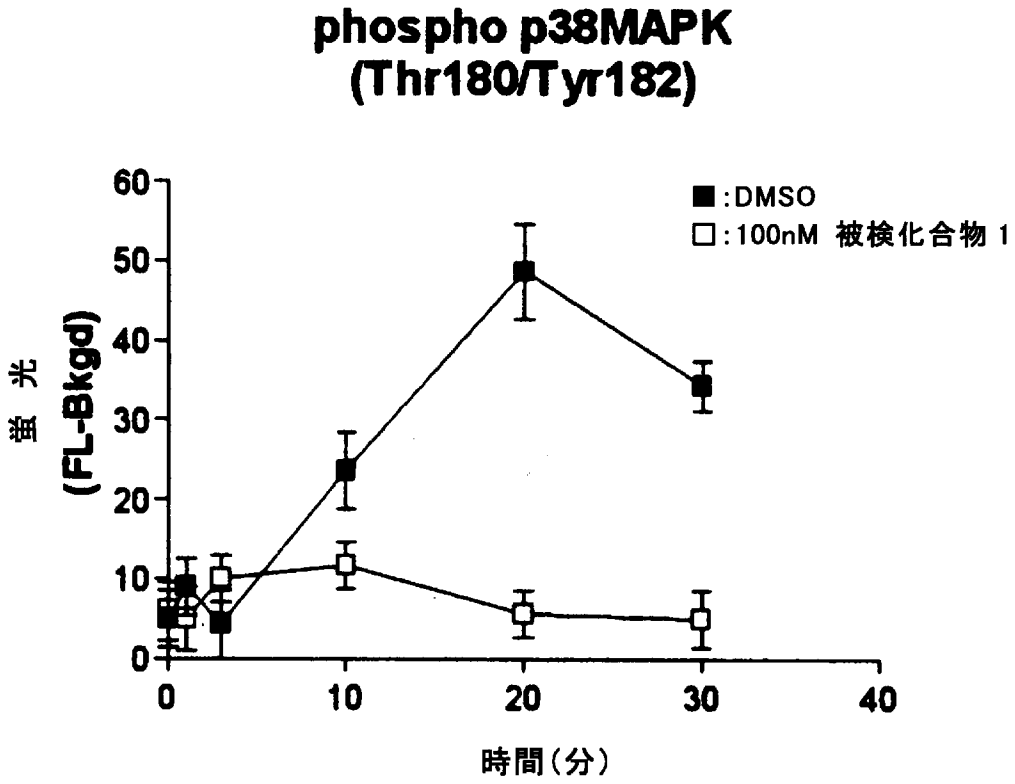
[図1-1]


phosphoATF2
(Thr71)
蛍光
(FL-Bkgd)
4000
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
40
時間(分)
■:DMSO
□:100nM 被検化合物1

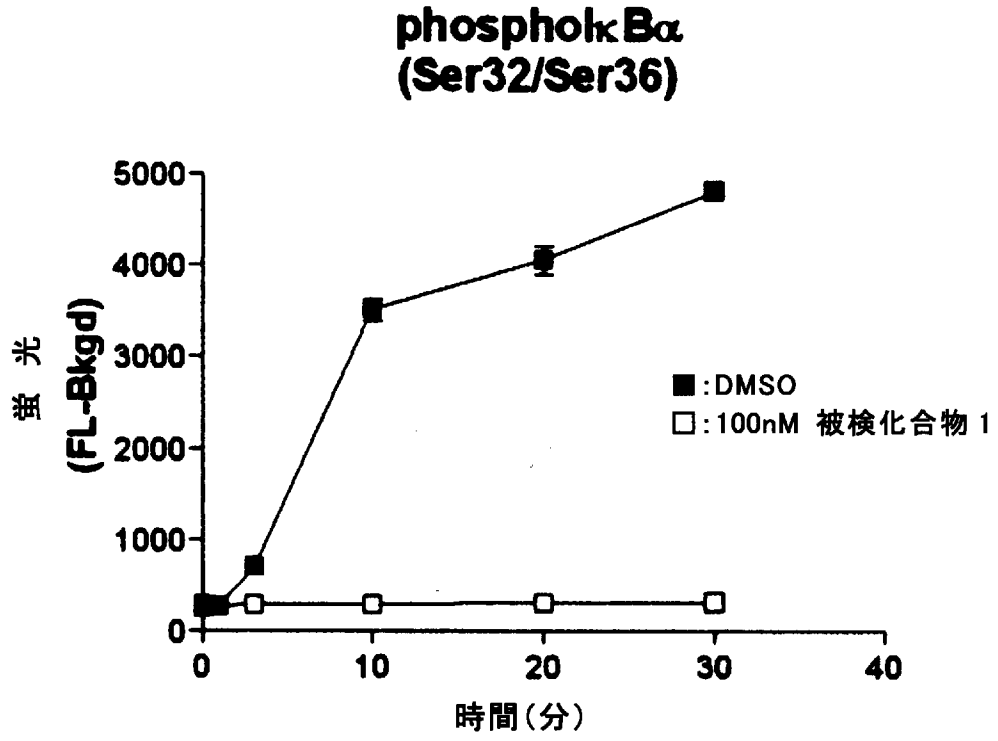
[図1-2]


phosphoJNK
(Thr183/Tyr185)
蛍光
(FL-Bkgd)
300
200
100
0
0
10
20
30
40
時間(分)
■:DMSO
□:100nM 被検化合物1

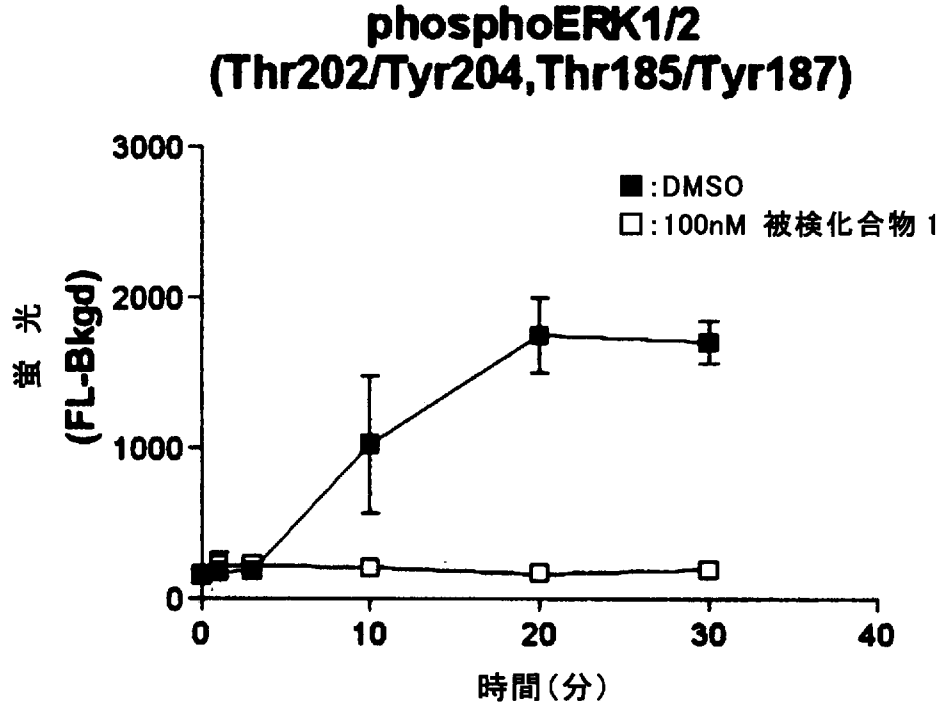
[図1-3]


phospho p38MAPK
(Thr180/Tyr182)
■:DMSO
□:100nM 被検化合物 1
蛍光 (FL-Bkgd)
60
50
40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
時間(分)

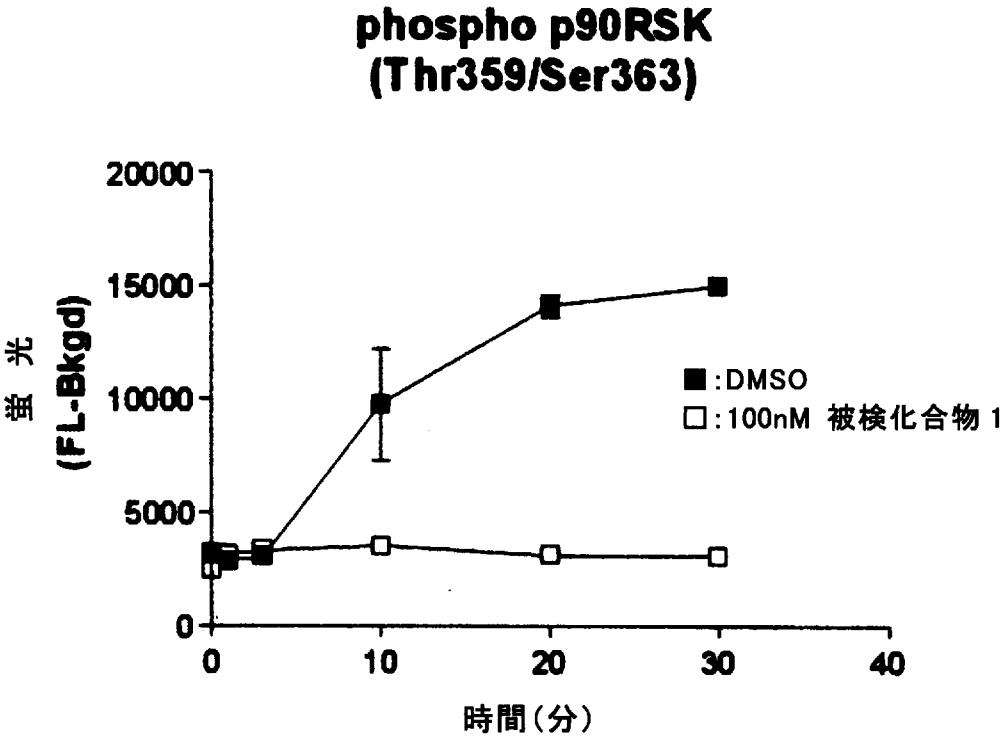
[図1-4]


phosphoIκBα
(Ser32/Ser36)
■:DMSO
□:100nM 被検化合物 1
蛍光 (FL-Bkgd)
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
40
時間(分)

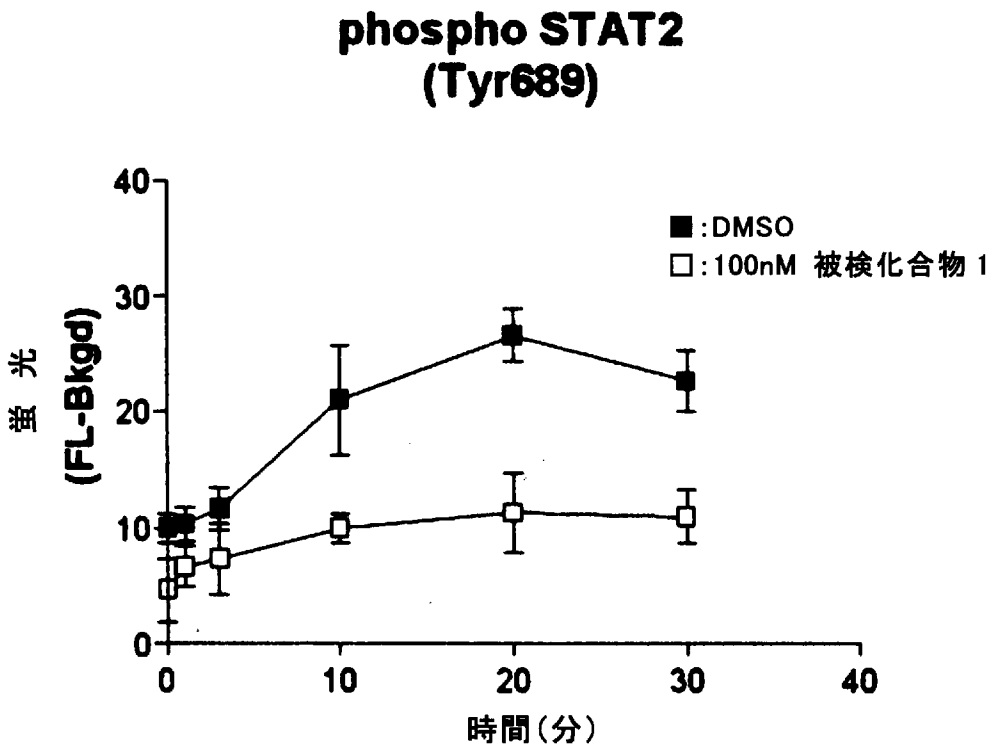
[図1-5]


phosphoERK1/2
(Thr202/Tyr204,Thr185/Tyr187)
3000
2000
1000
0
蛍光 (FL-Bkgd)
■:DMSO
□:100nM 被検化合物1
0
10
20
30
40
時間(分)

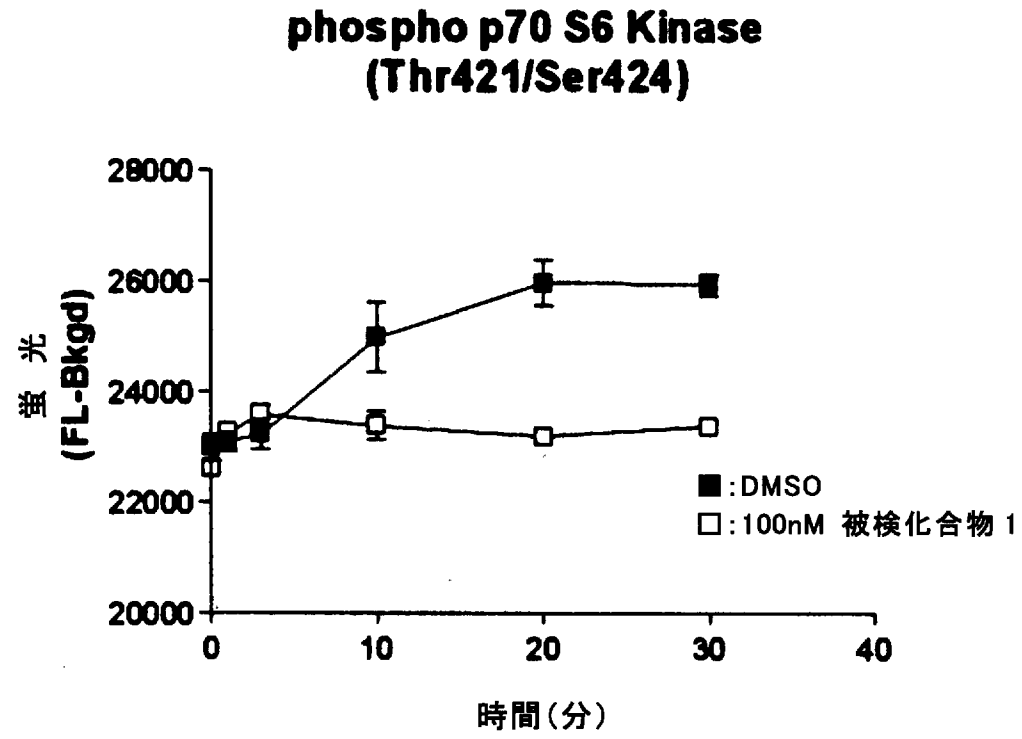
[図1-6]


phospho p90RSK
(Thr359/Ser363)
20000
15000
10000
5000
0
蛍光 (FL-Bkgd)
■:DMSO
□:100nM 被検化合物1
0
10
20
30
40
時間(分)

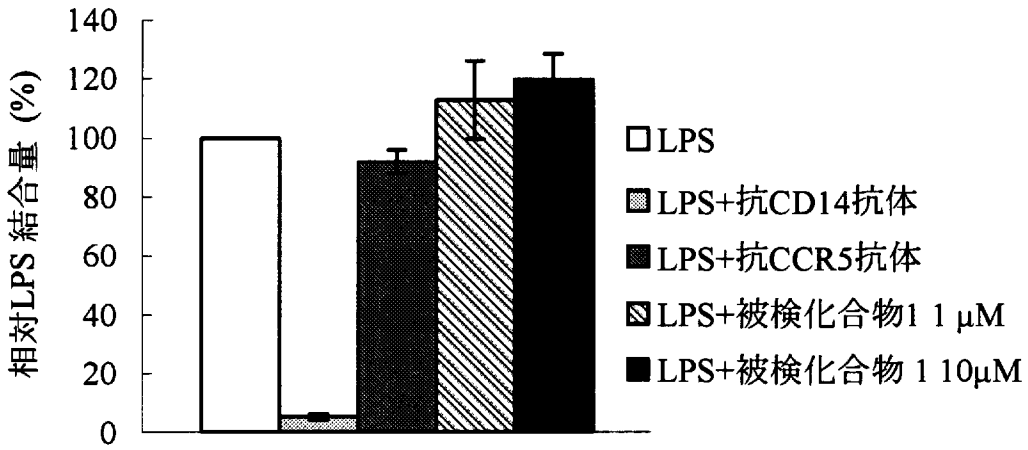
[図1-7]


phospho STAT2
(Tyr689)
蛍光 (FL-Bkgd)
40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
時間(分)
■:DMSO
□:100nM 被検化合物 1

[図1-8]


phospho p70 S6 Kinase
(Thr421/Ser424)
蛍光 (FL-Bkgd)
28000
26000
24000
22000
20000
0
10
20
30
40
時間(分)
■:DMSO
□:100nM 被検化合物 1

[図2]


140
120
100
80
60
40
20
0
相対LPS結合量 (%)
LPS
LPS+抗CD14抗体
LPS+抗CCR5抗体
LPS+被検化合物1 1 μM
LPS+被検化合物 1 10μM

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/058562

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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)
A61K45/00, A61K31/216, A61K31/41, A61K31/4192, A61K31/428, A61K45/06, A61P9/00, A61P25/00, A61P29/00, A61P31/00, A61P37/00, A61P43/00, C07D249/06, C07D249/08, C07D257/04, C07D275/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
WPI, BIOSIS(STN), CA(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN), PubMed, JMEDPlus(JDream2), JST7580(JDream2), JSTPlus(JDream2), Ichushi WEB

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	LI, M., et al., A Novel Cyclohexene Derivative, Ethyl (6R)-6-[N-(2-Chloro-4-fluorophenyl) sulfamoyl]cyclohex-1-ene-1-carboxylate (TAK-242), Selectively Inhibits Toll-Like Receptor 4-Mediated Cytokine Production through Suppression of Intracellular Signaling, Molecular Pharmacology, 2006, Vol.69, No.4, p.1288-1295, [online], 22.12.2005, [retrieval date 12 July, 2007 (12.07.07)], Internet <URL: http://molpharm.aspetjournals.org/>, particularly, ABSTRACT, Fig.1, TABLE 3	1,7,8,12 2,9,13
X A	KIM, J., et al., Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses, The Journal of Immunology, 2002, Vol.169, p.1535-1541, Abstract, FIGURE 3	1,7,8,12 2,9,13

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 July, 2007 (12.07.07)	31 July, 2007 (31.07.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/058562

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	SEKI, E., et al., Critical Roles of Myeloid Differentiation Factor 88-Dependent Proinflammatory Cytokine Release in Early Phase Clearance of Listeria monocytogenes in Mice, The Journal of Immunology, 2002, Vol.169, p.3863-3868, FIGURE 3	1,7,8,12 2,9,13
X A	OGAWA, T., et al., Cell activation by Porphyromonas gingivalis lipid A molecule through Toll-like receptor 4- and myeloid differentiation factor 88- dependent signaling pathway, International Immunology, 2002, Vol.14, No.11, p.1325-1332, Fig.5	1,7,8,12 2,9,13
X A	SUGAWARA, I., et al., Mycobacterial Infection in TLR2 and TLR6 Knockout Mice, Microbiology and Immunology, 2003, Vol.47, No.5, ISSN:0385-5600, p.327-336, Abstract, Fig.5	1,2,7,8,12, 13 9
X A	WO 2003/084527 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 16 October, 2003 (16.10.03), Pages 42 to 54; examples & JP 2004-002370 A & US 2006/058288 A1 & EP 1495756 A1 & AU 2003236290 A1 & KR 2004099418 A & CN 1658863 A	9 1,2,7,8,12, 13
A	Naoko MATSUNAGA et al., "Shinki Teibunshi Toll-like receptor4 Signal Sogaiyaku TAK-242 no in vitro Kassei to Daichokin Sesshu Sepsis Model deno Koka", Journal of the Japanese Society of Intensive Care Medicine, issue data 31 January, 2006 (31.01.06), Vol.13, No.Supplement, ISSN:1340-7988, page 173, column of DO-039, column of [Seiseki]	1,2,7-9,12, 13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/058562

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61K45/00(2006.01)i, *A61K31/216*(2006.01)i, *A61K31/41*(2006.01)i, *A61K31/4192*(2006.01)i, *A61K31/428*(2006.01)i, *A61K45/06*(2006.01)i, *A61P9/00*(2006.01)i, *A61P25/00*(2006.01)i, *A61P29/00*(2006.01)i, *A61P31/00*(2006.01)i, *A61P37/00*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D249/06*(2006.01)n, *C07D249/08*(2006.01)n, *C07D257/04*(2006.01)n, *C07D275/06*(2006.01)n

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/058562

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 10, 11, 14, 15, 18 and 19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
It pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), to search.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(See extra sheet)

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [X] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Claims 1, 2, 7-9, 12 and 13

Remark on Protest

the

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

(Continuation of Box No.III of observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

The subject matters of claims 10, 11, 14, 15, 18 and 19 of this international application relate to a method for treatment by therapy which does not require an international search under PCT Rule 39.1(iv).

Based on the above description, the requirement of unity is examined for claims 1-9, 12, 13, 16, 17, 20 and 21 which require an international search.

In claims, the following invention groups (1) to (4) are described.

(1) The invention relating to an inhibitor of the production of at least one type of factor selected from IL-2, IL-3, IL-8, IL-12, IL-17, KC, GM-CSF, IFN-gamma and prostaglandin E2 containing a TLR signaling inhibitor in claims 1, 2, 7-9, 12 and 13.

(2) The invention relating to an inhibitor of the production and expression of at least one type of factor selected from IL-10 and MIP-2 containing a TLR signaling inhibitor in claims 1-4, 7-9, 12, 13, 16 and 17.

(3) The invention relating to an inhibitor of the expression of at least one type selected from COX-II, IL-18, MCP-1/3, RANTES, P2X4, plasminogen activator/inhibitor, G-CSF, Fas antigens, TNF receptors, Fc receptors, galectin-9, histidine, carboxylase, IL-1 receptor antagonists and MMP-9 containing a TLR signaling inhibitor in claims 3, 4, 7-9, 16 and 17.

(4) The invention relating to an inhibitor of at least one type of kinase selected from ATF2, JNK, p38MAP kinase, IκBα, ERK1/2, p90RSK, STAT2 and p70S6 kinase containing a TLR signaling inhibitor in claims 5, 6, 7-9, 20 and 21.

The invention groups (1) to (4) are different in terms of the relationship between TLR signaling inhibition and specific pharmacological actions in the respective invention groups. Therefore, the invention groups (1) to (4) are common only in the point of using a TLR signaling inhibitor. However, the TLR signaling inhibitor had been known on the priority date of this application as described in International Publication WO 03/084527 (see on page 8, lines 4-6 and Test Example 4) described also in this description. Therefore, in the invention groups (1) to (4), the use of a TLR signaling inhibitor is not a special technical feature.

Thus, the inventions described in claims are not a group of inventions so linked as to form a general inventive concept defined in PCT Rule 13.1, therefore, the number of inventions described in claims is 4.

<Regarding the subject of search>

In claims 1, 2, 7-9, 12 and 13 of this application, it is described that the active ingredient is specified by the expression of "TLR signaling inhibitor".

With regard to the active ingredient of the invention according to the above claims, respective ingredients are listed in the paragraphs [0058]-[0158] in the description, however, in the specification, there is no description of specifically what ingredients are included in the active ingredient expressed by the above expression. Even if the technical knowledge at the time of filing is considered, the scope of such ingredients cannot be specified, therefore, the description of the above claims lack the clarity specified by PCT Article 6. Further, it is only the case of ethyl(6R)-6-[(2-chloro-4-fluoroanilino)sulfonyl]-1-cyclohexene-1-carboxylate (d-ethyl 6-[N-(2-chloro-4-fluorophenyl) sulphamoyl]-1-cyclohexene-1-carboxylate) (Compound 72), which is a specific compound described in Example of this application, that the pharmacological effect possessed by the invention according to the above claims was confirmed in the specification. Further, in the specification of this application, there is no test result or technical knowledge describing that those inhibiting TLR signaling has various pharmacological effects described in the above claims.

Such being the case, the matter that the TLR signaling inhibitor can exhibit various pharmacological effects described in the above claims lacks support.

Therefore, what is disclosed within the meaning of PCT Article 5 and supported within the meaning of PCT Article 6 is only the case of ethyl(6R)-6-[(2-chloro-4-fluoroanilino)sulfonyl]-1-cyclohexene-1-carboxylate (d-ethyl 6-[N-(2-chloro-4-fluorophenyl)sulphamoyl]-1-cyclohexene-1-carboxylate) (Compound 72), which is a specific compound used in Example of this application.

Thus, with regard to claims 1,2 7-9, 12 and 13, by considering the description of specification, a prior art document search of this international application was carried out by limiting the active ingredient to the compound represented by the formula (I) in claim 7.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０５８５６２

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K45/00, A61K31/216, A61K31/41, A61K31/4192, A61K31/428, A61K45/06, A61P9/00, A61P25/00, A61P29/00, A61P31/00, A61P37/00, A61P43/00, C07D249/06, C07D249/08, C07D257/04, C07D275/06

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

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００７年

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

WPI, BIOSIS(STN), CA(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN), PubMed, JMEDPlus(JDream2), JST7580(JDream2), JSTPlus(JDream2), 医中誌 WEB

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	LI, M., *et al.*, A Novel Cyclohexene Derivative, Ethyl (6R)-6-[N-(2-Chloro-4-fluorophenyl)sulfamoyl]cyclohex-1-ene-1-carboxylate (TAK-242), Selectively Inhibits Toll-Like Receptor 4-Mediated Cytokine Production through Suppression of Intracellular Signaling, Molecular Pharmacology, 2006, Vol.69, No.4, p.1288-1295, [online], 22.12.2005, [検索日 12.07.2007], インターネット<URL: http://molpharm.aspetjournals.org/>, 特にABSTRACT, Fig.1 及び TABLE 3 参照	1, 7, 8 及び 12
A		2,9 及び 13

☑　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 １２．０７．２００７	国際調査報告の発送日 ３１．０７．２００７
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）　４Ｃ　３７６９ 横井　宏理 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
X	KIM, J., *et al.*, Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses, The Journal of Immunology, 2002, Vol.169, p.1535-1541, Abstract 欄及び FIGURE 3 参照	1, 7, 8 及び 12
A		2, 9 及び 13
X	SEKI, E., *et al.*, Critical Roles of Myeloid Differentiation Factor 88-Dependent Proinflammatory Cytokine Release in Early Phase Clearance of *Listeria monocytogenes* in Mice, The Journal of Immunology, 2002, Vol.169, p.3863-3868, FIGURE 3 参照	1, 7, 8 及び 12
A		2, 9 及び 13
X	OGAWA, T., *et al.*, Cell activation by *Porphyromonas gingivalis* lipid A molecule through Toll-like receptor 4- and myeloid differentiation factor 88- dependent signaling pathway, International Immunology, 2002, Vol.14, No.11, p.1325-1332, Fig.5 参照	1, 7, 8 及び 12
A		2, 9 及び 13
X	SUGAWARA, I., *et al.*, Mycobacterial Infection in TLR2 and TLR6 Knockout Mice, Microbiology and Immunology, 2003, Vol.47, No.5, ISSN:0385-5600, p.327-336, Abstract 及び Fig.5 参照	1, 2, 7, 8, 12 及び 13
A		9
X	WO 2003/084527 A1 （武田薬品工業株式会社）2003.10.16, 第 42-54 ページ及び実施例参照	9
A	& JP 2004-002370 A & US 2006/058288 A1 & EP 1495756 A1 & AU 2003236290 A1 & KR 2004099418 A & CN 1658863 A	1, 2, 7, 8, 12 及び 13
A	松永直子, 他., 新規低分子 Toll-like receptor4 シグナル阻害薬 TAK-242 の in vitro 活性と大腸菌接種セプシスモデルでの効果, 日本集中治療医学会雑誌, 2006 年 1 月 31 日発行, Vol.13, No.Supplement, ISSN:1340-7988, Page.173, DO-039 欄, 【成績】欄参照	1, 2, 7-9, 12 及び 13

発明の属する分野の分類
A61K45/00(2006.01)i, A61K31/216(2006.01)i, A61K31/41(2006.01)i,
A61K31/4192(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i, A61K45/06(2006.01)i,
A61P9/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/00(2006.01)i,
A61P37/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D249/06(2006.01)n,
C07D249/08(2006.01)n, C07D257/04(2006.01)n, C07D275/06(2006.01)n

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０５８５６２

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☑ 請求の範囲10, 11, 14, 15, 18及び19 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
治療による処置方法に関するものであって、ＰＣＴ規則３９．１（ｉｖ）の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。

２．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求の範囲＿＿＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。
（特別ページ参照）

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

４．☑ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 1、2、7-9、12 及び 13

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

（第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）　の続き）

本件国際出願の請求の範囲10、11、14、15、18及び19は、治療による処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。

上記をふまえ、国際調査を要する対象となる請求の範囲1-9、12、13、16、17、20及び21について、単一性の要件を検討する。

請求の範囲には、次の発明群(1)-(4)が記載されている。

(1)請求の範囲1、2、7-9、12及び13のうち、TLRシグナル阻害物質を含有してなる、IL-2、IL-3、IL-8、IL-12、IL-17、KC、GM-CSF、IFN-γおよびプロスタグランジンE2から選ばれる少なくとも一種の因子の産生抑制剤に関する発明。

(2) 請求の範囲1-4、7-9、12、13、16及び17のうち、TLRシグナル阻害物質を含有してなる、IL-10およびMIP-2から選ばれる少なくとも一種の因子の産生抑制および発現抑制剤に関する発明。

(3)請求の範囲3、4、7-9、16及び17のうち、TLRシグナル阻害物質を含有してなる、COX-II、IL-18、MCP-1/3、RANTES、P2X4、プラスミノーゲン・アクチベーター・インヒビター、G-CSF、Fas抗原、TNF受容体、Fc受容体、ガレクチン-9、ヒスチジンでカルボキシラーゼ、IL-1受容体アンタゴニストおよびMMP-9から選ばれる少なくとも一種の発現抑制剤に関する発明。

(4)請求の範囲5、6、7-9、20及び21のうち、TLRシグナル阻害物質を含有してなる、ATF2、JNK、p38MAPキナーゼ、ＩκＢα、ERK1/2、p90RSK、STAT2およびp70 S6キナーゼから選ばれる少なくとも一種のリン酸化酵素の阻害剤に関する発明。

発明群(1)－(4)は、TLRシグナル阻害と各発明群における具体的な薬理作用との関係がそれぞれ異なる。してみると、発明群(1)－(4)は、TLRシグナル阻害物質を用いる点でのみ共通する。しかし、TLRシグナル阻害物質は、本願明細書にも記載される国際公開第０３／０８４５２７号に記載されるように（第８ページ第4-6行及び試験例４参照）本願優先日において公知であることから、発明群(1)－(4)において、TLRシグナル阻害物質を用いる点は特別な技術的特徴とはならない。

したがって、請求の範囲に記載された発明は、PCT規則13.1に規定する一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であるとはいえず、請求の範囲に記載された発明の数は４である。

＜調査の対象について＞

本願の請求の範囲 1、2、7-9、12 及び 13 には、有効成分を「TLR シグナル阻害物質」という表現にて特定する記載がある。

上記請求の範囲に係る発明の有効成分に関し、明細書の段落[0058]-[0158]に各成分が列挙されているが、明細書には上記表現による有効成分が、具体的にどのようなものまでを包含するか説明する記載はなく、出願時の技術常識を勘案しても、そのようなものの範囲を特定することができないから、上記請求の範囲の記載は、PCT 第 6 条に規定する明確性を欠いている。
また、明細書に上記請求の範囲に係る発明が有する薬理効果を確認したのは、本願実施例において記載された特定の化合物であるエチル(6R)-6-[(2-クロロ-4-フルオロアニリノ)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(d-エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート)(化合物 72)の場合のみである。加えて、本願明細書には、TLR シグナル阻害をするものであれば、上記請求の範囲に記載される各種薬理効果を有するということを説明する試験結果や技術常識の記載はない。
してみると、TLR シグナル阻害物質であれば、上記請求の範囲に記載される各種薬理効果を示すことができるという点については、裏付けを欠いている。

したがって、PCT 第 5 条の意味において開示され、PCT 第 6 条の意味において裏づけられているのは、本願実施例で用いた特定の化合物であるエチル(6R)-6-[(2-クロロ-4-フルオロアニリノ)スルホニル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート(d-エチル 6-[N-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)スルファモイル]-1-シクロヘキセン-1-カルボキシラート)(化合物 72)の場合のみである。

よって、本国際出願の先行技術文献調査は、請求の範囲 1、2、7-9、12 及び 13 については、明細書の記載を考慮して、有効成分については、請求の範囲 7 の式(I)で表される化合物に限定して行った。