

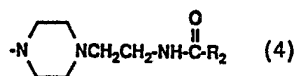
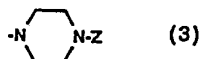
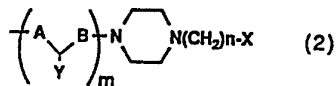
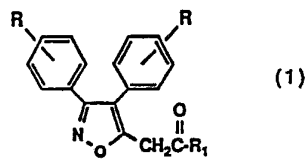


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 C07D 261/08, 413/12 A61K 31/495, 31/505</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 92/05162  (43) 国際公開日 1992年4月2日 (02.04.1992)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP91/01253 (22) 国際出願日 1991年9月20日 (20. 09. 91)  (30) 優先権データ 特願平2/253184 1990年9月21日 (21. 09. 90) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大腸薬品工業株式会社 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒101 東京都千代田区神田錦町1-27 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 鈴木雅博 (SUZUKI, Masahiro) [JP/JP] 〒357 埼玉県飯能市大字岩沢621-2 メビウスガーデンA-101 Saitama, (JP) 野崎研二 (NOZAKI, Kenji) [JP/JP] 〒357 埼玉県飯能市新町11-9 グランドハイム504 Saitama, (JP) 梶谷 亮 (KAJITANI, Makoto) [JP/JP] 〒350-12 埼玉県入間郡日高町武蔵台1丁目25-8 Saitama, (JP) 安本三治 (YASUMOTO, Mitsugi) [JP/JP] 〒367 埼玉県本庄市前原2-8-19 Saitama, (JP) 小野尚彦 (ONO, Naohiko) [JP/JP] 〒771-01 徳島県徳島市川内町上別宮東33 伸松マンション602 Tokushima, (JP)</p>	<p>新藤恭司 (SHINDO, Takashi) [JP/JP] 〒770 徳島県徳島市津田町2-3-29 Tokushima, (JP) (74) 代理人 弁理士 三枝英二, 外 (SAEGUSA, Eiji et al.) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町2-1-2 沢の鶴ビル Osaka, (JP)  (81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), KR, LU (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.  添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title : ISOXAZOLE COMPOUND, PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF, AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称 イソキサゾール化合物、その薬学的に許容される塩及びそれらの医薬用途

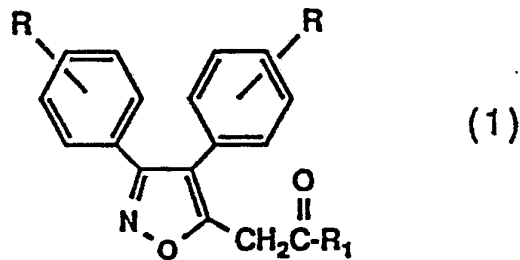


(57) Abstract

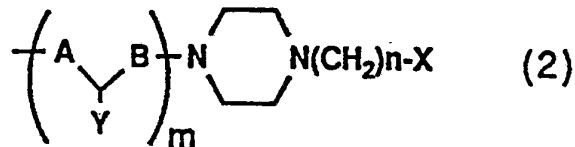
Isoxazole compound represented by general formula (1), pharmaceutically acceptable salt thereof, and medicinal use thereof; wherein R represents hydrogen or lower alkoxy, and R<sub>1</sub> represents a group represented by general formula (2) wherein A represents NH or O, B represents CH<sub>2</sub> or CO, m represents 0 or 1, n represents an integer of 1 to 12, X represents H, OH or lower alkoxy-carbonyl, and Y represents H or Ph which may be halogenated; a group represented by general formula (3) wherein Z represents pyrimidinyl; or a group represented by general formula (4) wherein R<sub>2</sub> represents styryl which may be hydroxylated.

(57) 要約

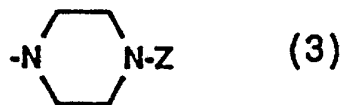
一般式 (1)



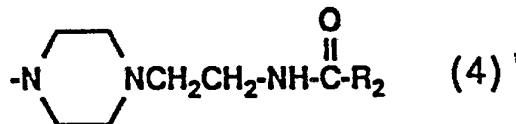
〔式中、R は H 又は低級アルコキシ基、R<sub>1</sub> は一般式 (2)



(式中、A は -NH- 又は -O-、B は CH<sub>2</sub> 又は CO、m は 0 又は 1、n は 1 ~ 12 の整数、X は H、OH 又は低級アルコキシカルボニル、Y はハロゲン原子で置換可の Ph 又は H) で表わされる基、一般式 (3)



(Z はピリミジニル) で表わされる基又は一般式 (4)



(式中、R<sub>2</sub> は水酸基で置換可のステリル基を示す。) で表わされる基] で表わされるイソオキサゾール化合物、その薬学的に許容される塩およびその医薬用途。

情報としての用途のみ

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

AT	オーストリア	ES	スペイン	ML	マリ
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	MN	モンゴル
BB	バルバドス	FR	フランス	MR	モーリタニア
BE	ベルギー	GA	ガボン	MW	マラウイ
BF	ブルキナ・ファソ	GI	ギニア	NL	オランダ
BG	ブルガリア	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	RO	ルーマニア
CA	カナダ	IT	イタリア	SD	スーダン
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SE	スウェーデン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SN	セネガル
CH	スイス	KR	大韓民国	SU <sup>+</sup>	ソビエト連邦
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	TD	チャド
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TG	トーゴ
CS	チェコスロバキア	LU	ルクセンブルグ	US	米国
DE	ドイツ	MC	モナコ		
DK	デンマーク	MG	マダガスカル		

<sup>+</sup> SUの指定はロシア連邦の指定としての効力を有する。しかし、その指定が旧ソヴィエト連邦のロシア連邦以外の他の国で効力を有するかは不明である。

## 明 細 書

イソオキサゾール化合物、その薬学的に  
許容される塩及びそれらの医薬用途

### 技 術 分 野

5 本発明は、リポキシゲナーゼ阻害作用及びシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有する新規なイソオキサゾール化合物、その薬学的に許容される塩及びそれらの医薬用途に関する。

### 背 景 技 術

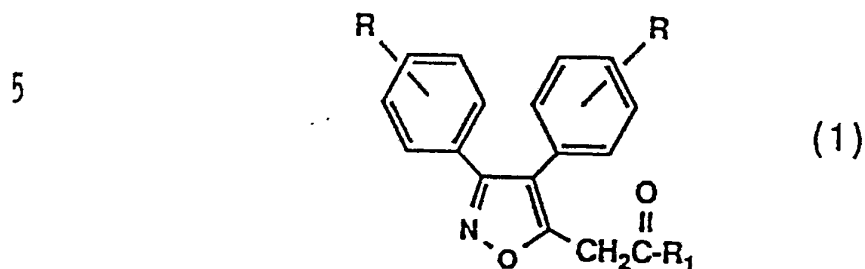
10 アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、炎症等の発症にはアラキドン酸の5-リポキシゲナーゼ生成物であるロイコトリエン類、シクロオキシゲナーゼ生成物であるプロスタグランジン類が深く関与する物質であると考えられている。従って、種々のアレルギー性疾患、炎症等をより強力に且つ的確に抑制するには、5-リポキシゲナーゼを阻害  
15 すると共にシクロオキシゲナーゼを阻害することが望ましく、これら両方を強力に阻害する薬剤の開発が強く望まれている。

### 発 明 の 開 示

20 本発明者は、上記背景技術の問題点に鑑みて鋭意研究を重ねた結果、下記一般式(1)で表わされる新規なイソオキサゾール化合物及びその薬学的に許容される塩が優れたリポキシゲナーゼ阻害作用及びシクロオキシゲナーゼ阻害

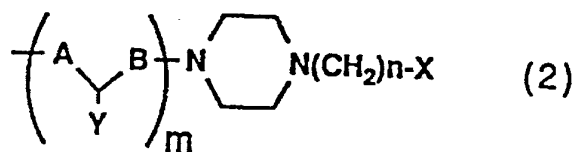
作用を有し、医薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は一般式(1)



〔式中、Rは水素原子又は低級アルコキシ基を示し、R<sub>1</sub>は一般式(2)

10



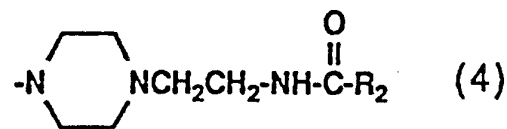
15 (式中、Aは-NH-又は-O-を示す。Bはメチレン基又はカルボニル基を示す。mは0又は1を示し、nは1~12の整数を示す。Xは水素原子、ヒドロキシ基又は低級アルコキシカルボニル基を示す。Yはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基又は水素原子を示す。)で表

20 わされる基、

一般式(3)



- 5 (Zはピリミジニル基を示す。)で表わされる基、又は一般式(4)



- 10 (式中、R<sub>2</sub>はヒドロキシ基で置換されていてもよいステリル基を示す。)で表わされる基を示す。]

で表わされるイソオキサゾール化合物又はその薬学的に許容される塩を提供するものである。

- 15 一般式(1)で表わされる本発明化合物は、優れたリポキシゲナーゼ阻害活性及びシクロオキシゲナーゼ阻害活性を有している。ここで、リポキシゲナーゼとしては、例えば5-リポキシゲナーゼ、12-リポキシゲナーゼ、15-リポキシゲナーゼ等が挙げられ、本発明化合物は、特に5-リポキシゲナーゼに優れた阻害作用を有している。

- 20 本発明化合物は、優れたリポキシゲナーゼ阻害活性及びシクロオキシゲナーゼ阻害活性を有しており、抗喘息剤、抗アレルギー剤、脳疾患用剤、循環器用剤、腎炎治療剤、

消炎鎮痛剤、抗リウマチ剤、乾癬等に代表される皮膚疾患治療剤及び肝疾患用剤として有用である。

従って、本発明は、上記一般式（１）の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量と薬学的担体とを含有する  
5 抗喘息剤、抗アレルギー剤、脳疾患用剤、循環器用剤、腎炎治療剤、消炎鎮痛剤、抗リウマチ剤、乾癬等に代表される皮膚疾患治療剤及び肝疾患用剤を提供するものである。

また、本発明は、上記一般式（１）の化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を患者に投与することを特徴  
10 とする喘息、アレルギー、脳疾患、循環器疾患、腎疾患、炎症、リウマチ、乾癬等に代表される皮膚疾患及び肝疾患を治療する方法を提供するものである。

一般式（１）の化合物が不斉炭素原子を含む場合、本発明のイソオキサゾール化合物はR体、S体及びR体とS体  
15 のいかなる割合の混合物をも包含するものである。

本発明において、Rで示される低級アルコキシ基及びXで示される低級アルコキシカルボニル基の低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロ  
ポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブ  
20 トキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基等の炭素数1～4の直鎖状又は分枝状のアルコキシ基が挙げられる。

Yで示されるフェニル基の置換基であるハロゲン原子と

しては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を例示できる。

該ハロゲン原子で置換されていても良いフェニル基としては、ハロゲン原子を1～5個、好ましくは1、2又は3  
5 個有するものが好ましい。

又、一般式(4)における $R_2$ で示されるヒドロキシ基で置換されていても良いスチリル基としては、ベンゼン環上にヒドロキシ基を1～5個、好ましくは1～3個有していても良いスチリル基が例示できる。

10 本発明のイソオキサゾール化合物の薬学的に許容される塩としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、シュウ酸、フマル酸等の有機酸等との塩が挙げられる。

上記一般式(1)の化合物において、Rは低級アルコキシ基であるのが好ましく、メトキシ基であるのがより好ましい。  
15

また、 $R_1$ は、一般式(2)で表わされる基であるのが好ましく、より好ましくは、式中Aが-NH-又は-O-を示し、Bがメチレン基又はカルボニル基を示し、mが1  
20 を示し、nが6～12の整数を示し、Xが水素原子またはヒドロキシ基を示し、Yがフェニル基又は水素原子を示す一般式(2)で表わされる基が良く、最も好ましくは、式

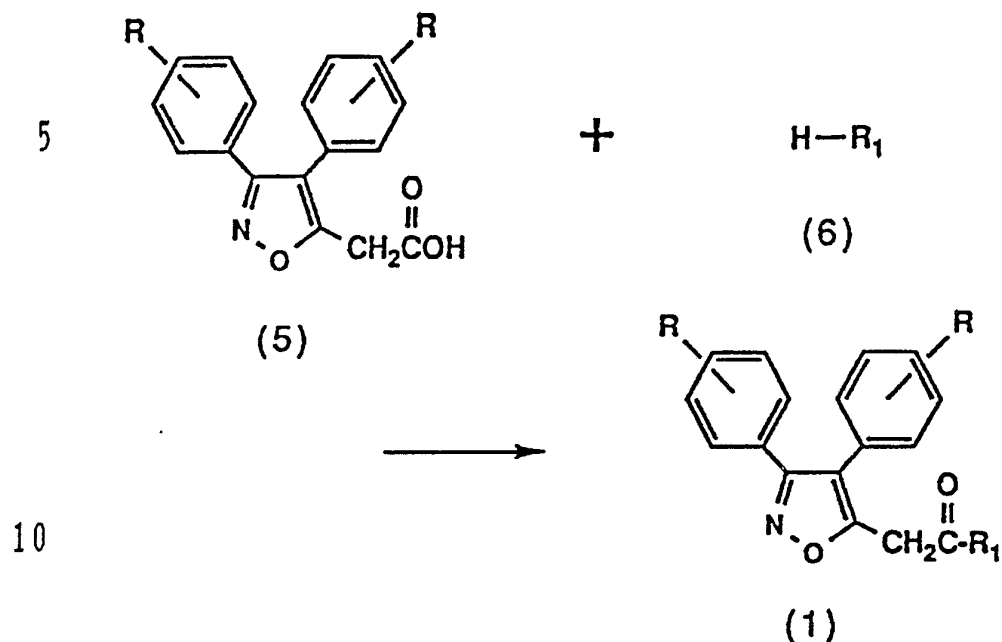
中 A が  $-NH-$  を示し、B がメチレン基又はカルボニル基を示し、m が 1 を示し、n が 10 を示し、X が水素原子またはヒドロキシ基を示し、Y がフェニル基又は水素原子を示す一般式 (2) で表わされる基が良い。

5 上記一般式 (1) の化合物のうち、好ましい化合物は、R が低級アルコキシ基を示し、 $R_1$  が一般式 (2) で表される化合物であって、式中 A が  $-NH-$  又は  $-O-$  を示し、B がメチレン基又はカルボニル基を示し、m が 1 を示し、n が 6 ~ 12 の整数を示し、X が水素原子またはヒドロキシ基を示し、Y がフェニル基又は水素原子を示す化合物である。

また、最も好ましい化合物は、R がメトキシ基を示し、 $R_1$  が一般式 (2) で表される化合物であって、式中 A が  $-NH-$  を示し、B がメチレン基又はカルボニル基を示し、15 m が 1 を示し、n が 10 を示し、X が水素原子またはヒドロキシ基を示し、Y がフェニル基又は水素原子を示す化合物である。

一般式 (1) で表わされる本発明化合物は、一般には下記反応工程式 (i) に示す方法により製造される。

## &lt; 反応工程式 (i) &gt;



[式中、R及びR<sub>1</sub>は前記に同じ。]

15 一般式(5)で表わされるカルボン酸を、一般式(6)で表わされるアミン又はアルコールと溶媒中、縮合剤を用い、塩基の存在下又は非存在下に反応させることにより、目的の一般式(1)で表わされるイソオキサゾール化合物を得る。

20 この時、一般式(6)で表わされる化合物が上記縮合反応に関与すべきでないヒドロキシ基を有する場合には、適当な保護基によってヒドロキシ基を保護した後に縮合させ

ることできる。保護基としては、後に脱保護反応によってこの基を除去する際に、他に影響を及ぼすことがない限り特に制限はなく、例えば、メトキシエトキシメチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基等を使用でき、これら保護基の導入方法としては、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー (Journal of American Chemical Society) 100, 8031 (1978) に記載の方法等の慣用されている方法に従って行える。

10 上記縮合反応の溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒等が使用  
15 できる。縮合剤としては、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、エトキシカルボニルクロリド、トリメチルアセチルクロリド、カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1-メチルピリジニウム ヨーダ  
20 イド、2-クロロ-1-メチルピリジニウム p-トルエンスルホネート、1, 3-チアゾリジン-2-チオン等を

例示できる。塩基としては、例えば4-ジメチルアミノピリジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等を示すことができる。

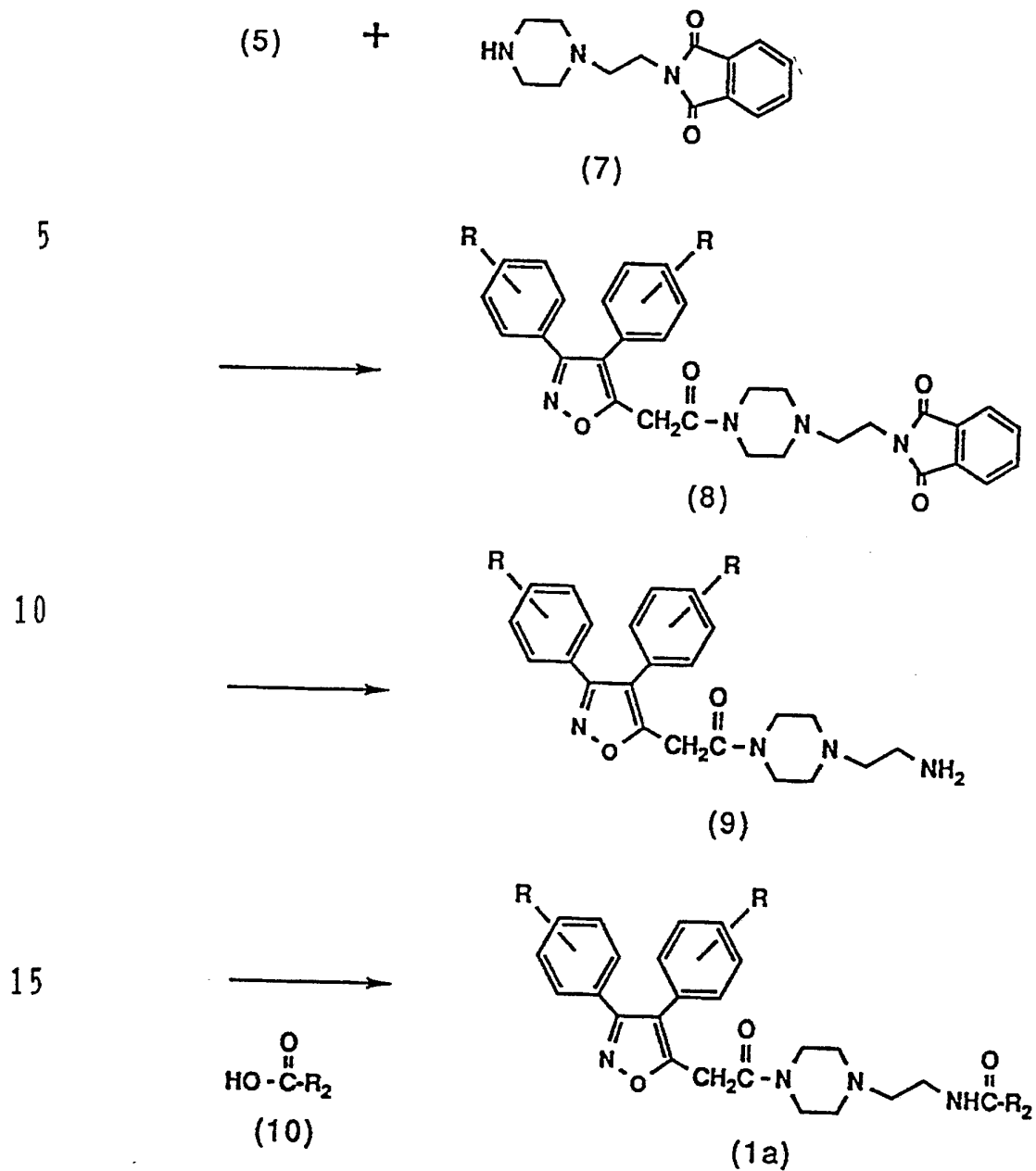
5 反応に際しては、一般式(6)の化合物に対し、一般式(5)の化合物を1~2倍当量程度、縮合剤を1~3倍当量程度、塩基を触媒量もしくは1~2倍当量程度用いるのが好ましい。又、反応時間は2~48時間程度であり、反応温度は氷冷下から溶媒が還流する温度で有利に進行する。

10 又、 $R_1$ が一般式(4)で表わされる基である一般式(1)で表わされる化合物の場合、下記の反応工程式(ii)に従い製造することもできる。

15

20

## &lt; 反応工程式 (ii) &gt;



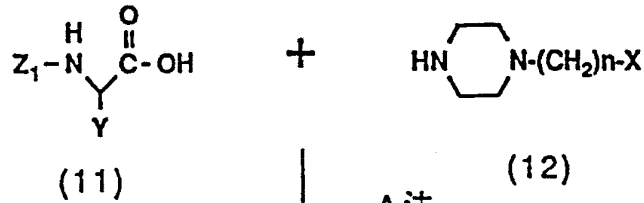
[式中、R 及び R<sub>2</sub> は前記に同じ。]

20 一般式 (5) で表わされるカルボン酸を、式 (7) で表わされる公知化合物と反応工程式 (i) と同様にして反応させることにより、一般式 (8) で表わされる化合物を得

る。次に、この一般式(8)で表わされる化合物を、例えば通常用いられるGabriel合成に従い脱保護することにより、一般式(9)で表わされる化合物へと導くことができる。更に、この一般式(9)で表わされる化合物を、一般式(10)で表わされるカルボン酸と反応工程式(i)と同様にして反応させることにより、目的の一般式(1a)で表わされるイソキサゾール化合物を得る。

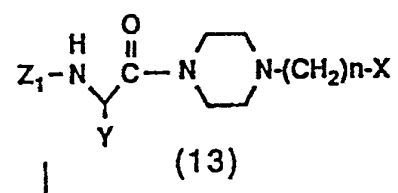
上記反応工程式(i)で原料として使用される一般式(6)で表わされる化合物のうち、 $R_1$ が一般式(2)で表わされる化合物は下記の反応工程式(iii)に従い製造することができる。ただし、 $R_1$ が一般式(2)で表わされる一般式(6)の化合物中、 $m$ が1であり、 $A$ が $-O-$ で表わされる化合物は、例えば特開昭61-152656号に記載の方法により製造することができ、又 $R_1$ が一般式(3)で表わされる一般式(6)の化合物は、公知の化合物である。

< 反応工程式 (iii) >



A 法

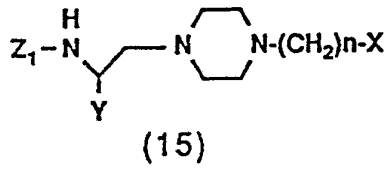
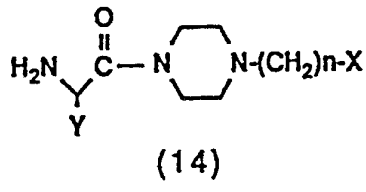
5



C 法

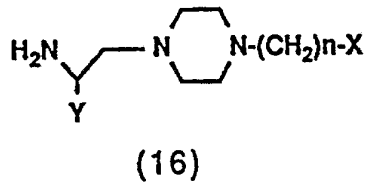
B 法

10



15

D 法



20

[ 式中、 $Z_1$  は t-ブトキシカルボニル基又はベンジロキシカルボニル基を示し、X、Y 及び n は前記に同じ。 ]

反応工程式 (iii) は、まず (A 法) により縮合生成物 (13) を得、これを (B 法) に従い脱保護して化合物 (14) を得るルート及び、縮合生成物 (13) を (C 法) に従い還元後 (D 法) に従い脱保護して化合物 (16) を得るルートの2つのルートから成る。

以下、(A 法) ~ (D 法) まで順に説明する。

(A 法)

一般式 (11) で表わされる公知のカルボン酸を、一般式 (12) で表わされる公知のアミンと反応工程式 (i) と同様にして反応させることにより、一般式 (13) で表わされるピペラジン化合物を得る。

(B 法)

一般式 (13) で表わされる化合物を、溶媒中、酸で処理するか又は水素添加することにより、 $Z_1$  で示される基を除去し、一般式 (14) で表わされるピペラジン化合物を得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えば反応工程式 (i) で例示した溶媒の他、メタノール、エタノール等のプロトン性極性溶媒も使用することができる。酸としては、一般にアミノ基の保護基を脱保護する際に用いられるものであれば特に制限はなく、例えば塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、臭化水素酸等を例示できる。水素添加により脱保護する場合は、例えばパラ

ジウム炭素等の触媒を用いることにより有利に反応は進行する。これら脱保護の反応条件は、ペプチド合成時における脱保護等の公知慣用の方法に従って行える。

(C法)

- 5 一般式(13)で表わされる化合物を、溶媒中、還元剤を反応させることにより、一般式(15)で表わされるピペラジン化合物を得る。溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えば反応工程式(i)で例示した溶媒を使用することができる。反応時間は2~4
- 10 8時間程度、反応温度は氷冷下である。還元剤としては、例えば水素化リチウムアルミニウム、アルミニウムヒドライド等を例示することができ、これらは通常は化合物(13)に対し2~10倍当量程度又は過剰量用いられる。

(D法)

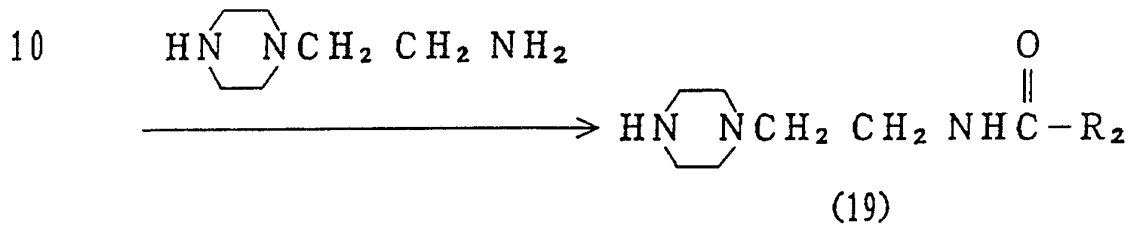
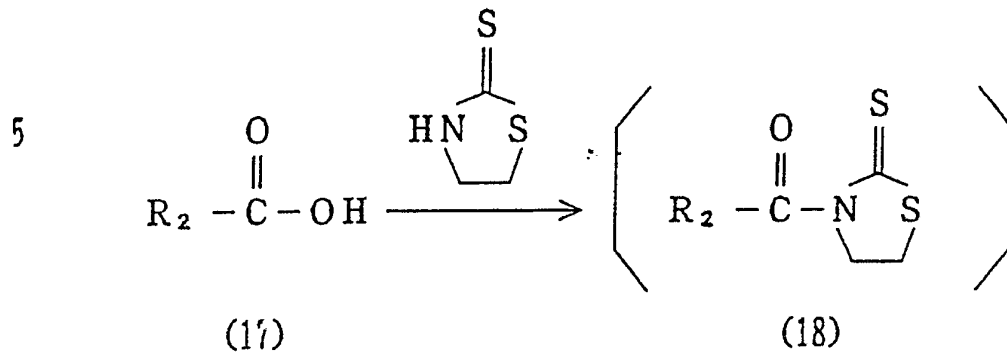
- 15 一般式(15)で表わされる化合物を、(B法)と同様に反応させることにより、一般式(16)で表わされるピペラジン化合物を得る。

上記(A法)~(D法)による原料化合物の具体的製造例を、後記参考例1~6に示す。

- 20 又、上記反応工程式(i)で原料として使用される一般式(6)で表わされる化合物のうち、 $R_1$ が一般式(4)で表わされる化合物は下記の反応工程式(iv)に従い製造

することができる。

<反応工程式 (iv) >



(式中、R<sub>2</sub> は前記に同じ。)

- 15 一般式 (17) で表わされるカルボン酸を、1, 3-チアゾリジン-2-チオンと溶媒中、縮合剤を用い、触媒の存在下に反応させることにより、中間体である一般式 (18) で表わされる化合物を生成させ、次にこれに単離することなく N-(β-アミノエチル) ピペラジンを加え、目的の一般式 (19) で表わされる化合物を得る。上記反応の溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテ
- 20

ル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等が使用できる。縮合剤としては、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、エトキシカルボニルクロリド等を例示できる。触媒としては、例えば4-ジメチルアミノピリジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、トリエチルアミン、ピリジン等を例示できる。反応に際しては、一般式(17)のカルボン酸に対し、1, 3-チアゾリジン-2-チオンを1~1.5倍当量程度、縮合剤を1~2倍当量程度、触媒を0.1~1.5倍当量程度、N-(β-アミノエチル)ピペラジンを1~2倍当量程度用いるのが好ましい。又、反応温度は氷冷下から室温程度であり、反応時間はカルボン酸と1, 3-チアゾリジン-2-チオンとの反応では1~4時間程度、中間体とN-(β-アミノエチル)ピペラジンとの反応では1~48時間程度で有利に進行する。

また、上記反応により得られた本発明化合物は、これを例えばエーテル類、低級アルコール、酢酸エチル、ヘキサン等の溶媒中、室温程度の温度下に、前記有機酸または無機酸と反応させる等の従来公知の方法により、塩の形態とすることができる。

上記反応工程式(i)~(iv)で得られた各化合物は、

濃縮、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常当分野で用いられる手段により単離、精製される。

本発明化合物を医薬として用いるに当たっては、予防または治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、  
5 該形態としては、例えば経口剤、注射剤、坐剤等が挙げられる。これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

経口用固形製剤を調製する場合は、本発明化合物に賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。その  
10 ような添加剤としては、この分野で一般的に使用されているものであれば良く、例えば、賦形剤としては乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、  
15 カオリン、微結晶セルロース、珪酸等が挙げられ、結合剤としては、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、  
20 シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等が挙げられ、崩壊剤としては、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カル

シウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等が挙げられ、滑沢剤としては、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等が挙げられ、矯味剤としては、白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸  
5 等が挙げられる。

経口用液体製剤を調製する場合は、本発明化合物に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。この場合の矯味剤としては、上記に例示されたもので  
10 良く、緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム等が挙げられ、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

注射剤を調製する場合は、本発明化合物にpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常  
15 法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤を製造することができる。この場合のpH調節剤および緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としては、例えばピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げ  
20 られる。局所麻酔剤としては、例えば塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。

坐剤を調製する場合は、本発明化合物に当業界において

公知の製剤用担体、例えばポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセライド等を加え、さらに必要に応じてツイーン（登録商標）のような界面活性剤等を加えた後、常法により製造することができる。

- 5 上記の各投与単位形態中に配合されるべき本発明化合物の量は、これを適用すべき患者の症状により或いはその剤型等により一定ではないが、一般に投与単位形態当たり、経口剤では約1～1000mg、注射剤では約0.1～500mg、坐剤では約5～1000mgとするのが望ましい。
- 10 10 また、上記投与形態を有する薬剤の1日当たりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、通常成人1日当たり約0.1～5000mg、好ましくは1～1000mgとすれば良く、これを1回または2～4回に分けて投与するの
- 15 15 が好ましい。

#### 発明を実施するための最良の形態

次に参考例、実施例、製剤例及び薬理試験例を示し、本発明を更に詳しく説明する。

##### 参考例1

20 1 - (2 - アミノ - 2 - フェニルアセチル) - 4 - デシルピペラジンの合成

(a) N - ホルミルピペラジン 20 g (0.18 mol)、

1-ブロモデカン37.2ml (0.18mol) と炭酸カリウム25g (0.18mol) を、N,N-ジメチルホルムアミド20ml に懸濁し、80℃で3時間攪拌した。反応混合物をベンゼン300ml で抽出し、ベンゼン層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をメタノール80ml に溶解し、濃塩酸20ml を加え、3時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、析出した結晶をアセトンで洗浄し、N-デシルピペラジンを塩酸塩として35.6g (収率66%) 得た。

10 (b) N-デシルピペラジン塩酸塩2.0g (7.35mmol)、N-t-ブトキシカルボニルフェニルグリシン1.9g (7.56mmol)、炭酸水素ナトリウム1.3g (15.5mmol)、4-ジメチルアミノピリジン122mg (1.0mmol) の乾燥塩化メチレン溶液  
15 20ml に、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド2.3g (8.64mmol) を加え、室温下に12時間攪拌した。析出晶を濾取し、塩化メチレンで洗浄し、母液と洗液とを合わせて減圧下に濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=15：  
20 1) にて精製し、1-(N-t-ブトキシカルボニルフェニルグリシル)-4-デシルピペラジンを2.8g (収率83%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

0.87 (3H, m), 1.24-1.41 (25H, m), 2.14-2.39 (6H, m),  
3.30-3.68 (4H, m), 5.55 (1H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.12 (1H, d,  
 $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.23-7.33 (5H, m)

5 MS : 460 (M+1)

(c) 1 - (N - t - ブトキシカルボニルフェニルグリシ  
ル) - 4 - デシルピペラジン 2.9 g (6.32 mmol)  
を酢酸エチル 5 mL に溶解し、氷冷下 4 N 塩酸 - 酢酸エチ  
ル溶液 20 mL を加え、1 時間攪拌した。析出晶を濾取し、  
10 少量のエーテルで洗浄後、減圧下乾燥し、1 - (2 - アミ  
ノ - 2 - フェニルアセチル) - 4 - デシルピペラジンを塩  
酸塩として 2.5 g (収率 90%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  :

0.86 (3H, m), 1.27 (12H, m), 1.76 (2H, m), 3.11-3.54  
15 (12H, m), 4.72 (1H, m), 7.40-7.57 (5H, m)

MS : 358 (M-1)

## 参考例 2

1 - (2 - アミノアセチル) - 4 - デシルピペラジンの  
合成

20 参考例 1 と同様の方法で、N - t - ブトキシカルボニル  
フェニルグリシンに代えて N - t - ブトキシカルボニルグ  
リシンを用いて、1 - (2 - アミノアセチル) - 4 - デシ

ルピペラジンを塩酸塩として収率76%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  :

0.86 (3H, m), 1.26 (12H, m), 1.72 (2H, m),

3.09-4.52 (14H, m)

5 MS : 283 ( $\text{M}^+$ )

### 参考例3

1 - (2 - アミノ - 2 - フェニルエチル) - 4 - デシル  
ピペラジンの合成

参考例1(b)と同様にして得た1 - (N - t - ブトキシ  
カルボニルフェニルグリシル) - 4 - デシルピペラジン  
17 g (37 mmol) のテトラヒドロフラン50 ml 溶  
液を、アルミニウムヒドライドのテトラヒドロフラン  
0.66 mmol/ml 溶液 [Journal of American  
Chemical Society, 90, 2927 (1968)]  
15 140 ml に氷冷下滴下して加え、3時間攪拌した。この  
溶液に水酸化カリウム2.1 gの水7.6 ml 溶液を滴下  
し、室温下12時間攪拌した。析出物を濾取し、テトラヒ  
ドロフラン100 ml で洗浄し、母液と洗液とを合わせ、  
減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル150 ml に溶解し、0.  
20 5 N 塩酸80 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和  
食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減  
圧下濃縮した。残渣を参考例1(c)と同様に処理し、1 -

(2-アミノ-2-フェニルエチル)-4-デシルピペラジン  
ジンを塩酸塩として9.9g (収率59%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  :

0.86 (3H, m), 1.26 (12H, m), 1.70 (2H, m),

5 2.98-3.86 (14H, m), 4.72 (1H, m), 7.40-7.63 (5H, m)

MS : 344 (M-1)

#### 参考例4

1 - (2-アミノエチル) - 4 - デシルピペラジンの合  
成

10 参考例2の中間体として得た1-(N-tert-ブトキシカル  
ボニルグリシル) - 4 - デシルピペラジンを用い、参考  
例3と同様な方法で処理して1-(2-アミノエチル) -  
4 - デシルピペラジンを塩酸塩として収率65%で得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  :

15 0.84 (3H, m), 1.27 (14H, m), 1.74 (2H, m),

3.15-3.51 (14H, m)

MS : 269 ( $\text{M}^+$ )

#### 参考例5

1 - (2-アミノ-2-フェニルエチル) - 4 - [10  
20 - (2-テトラヒドロピラニルオキシ) デシル] ピペラジ  
ンの合成

1 - ベンジル - 4 - [10 - (2-テトラヒドロピラニ

ルオキシ) デシル] ピペラジン 583 mg (1.40 mmol) をエタノール 20 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 200 mg を加えて水素雰囲気下、3気圧で8時間振盪した。触媒を濾去し、濾液を減圧下濃縮し、N-[10-  
5 (2-テトラヒドロピラニルオキシ) デシル] ピペラジンを 375 mg (収率 82%) 得た。次に N-t-ブトキシカルボニルフェニルグリシンと N-[10-(2-テトラヒドロピラニルオキシ) デシル] ピペラジンをを用い、参考例 1 及び 3 と同様の方法で処理して 1-(2-アミノ-  
10 2-フェニルエチル)-4-[10-(2-テトラヒドロピラニルオキシ) デシル] ピペラジンを塩酸塩として 384 mg (収率 75%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  :

1.28-1.63 (20H, m), 2.19-2.68 (14H, m),  
15 3.25-3.86 (5H, m), 4.56 (1H, m), 7.24-7.38 (5H, m)

MS : 444 (M-1), 428 (M-17)

#### 参考例 6

11-(1-ピペラジニル) ウンデカン酸メチルエステルの合成

20 11-ブロモウンデカン酸 26.5 g (0.1 mol) をメタノール 300 ml に溶解し、硫酸 5~6 滴を加え、室温で 24 時間攪拌後濃縮した。残渣に酢酸エチル 500

m $\ell$  を加え、水 100 m $\ell$ 、次いで飽和食塩水 100 m $\ell$  で洗淨した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をジメチルホルムアミド 200 m $\ell$  に溶解し、ホルミルピペラジン 11.4 g (0.1 m $\text{o}\ell$ )、炭酸水素ナトリウム 18.5 g (0.22 m $\text{o}\ell$ ) を加え、80 $^{\circ}\text{C}$  で 3 時間攪拌後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル 500 m $\ell$  を加え、水 100 m $\ell$ 、次いで飽和食塩水 100 m $\ell$  で洗淨した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、残渣にメタノール 300 m $\ell$ 、濃塩酸 50 m $\ell$  を加え、3 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、析出した白色結晶をアセトンにて洗淨し、11-(1-ピペラジニル)ウンデカン酸メチルエステルを塩酸塩として 25 g (収率 70%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$  +  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  :

1.00-1.94 (18H, m), 2.54 (2H, m), 3.14 (2H, m),  
3.47 (6H, m), 3.57 (3H, s)

MS : 284 ( $\text{M}^+$ )

#### 実施例 1

1-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-4-[10-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)デシル]ピペラジン 447 mg (1.0 mm $\text{o}\ell$ )、3,4-ビス-(*p*-メトキシフェニル)イソキサゾール-5-酢酸 6

97 mg (2.0 mmol) と触媒量の4-ジメチルアミノピリジンをアセトニトリル20 ml に溶解し、これにN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド575 mg (3.0 mmol) のアセトニトリル20 ml 溶液を氷冷下滴下して加え、室温にて6時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=20：1）にて精製した。得られた保護体を2-プロパノール30 ml に溶解し、マレイン酸235 mg を加え、12時間加熱還流後、減圧下溶媒を留去した。残渣に1N-水酸化ナトリウム水溶液50 ml を加え、クロロホルム100 ml にて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=5：1）にて精製し、得られたオイル状物をエーテル20 ml に溶解し、これにマレイン酸140 mg のエーテル溶液（30 ml）を加え、析出晶を濾取した。得られたマレイン酸塩を少量のエーテルで洗い、減圧下乾燥し、第1表記載の化合物1を559 mg（収率61%）得た。

## 実施例2

20 実施例1と同様にして第1表に示す化合物2～11及び13を合成した。尚、第1表の元素分析値において上段が分析値、下段が理論値を示す。

## 実施例3

3, 4-ビス-(p-メトキシフェニル)イソキサゾール-5-酢酸1.4g(4.0mmol)、N-(2-ピペラジニルエチル)フタルイミド1.5g(5.8mmol)、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド1.2g(5.8mmol)、触媒量の4-ジメチルアミノピリジンの乾燥塩化メチレン溶液を室温で24時間攪拌後、析出晶を濾取し、塩化メチレンで洗浄後、母液と濾液とを合わせ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)により精製し、得られたオイル状物質をエタノール50mlに溶解し、ヒドラジン水和物200mgを加え、室温下3日間攪拌した。析出晶を濾取し、エタノールで洗浄し、母液と合わせて減圧下濃縮した。得られた残渣をジメチルホルムアミド10mlに溶解し、カフェー酸720mg(4.0mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール540mg(4.0mmol)、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド824mg(4.0mmol)を加え、室温下24時間攪拌した。析出晶を濾取し、ジメチルホルムアミドで洗浄し、母液と合わせて減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=5:1)で精製した。得られたオイル状物質を

エーテル 20 ml に溶解し、マレイン酸のエーテル溶液  
(848 mg / 20 ml) を加え、析出晶をエーテルでよ  
く洗浄し、減圧下室温で乾燥し、第 1 表記載の化合物 1 2  
を 1.5 g (収率 51%) 得た。

- 5 以上の実施例 1 ~ 3 により製造された本発明の化合物 1  
~ 13 の構造、融点、分子式及び元素分析の結果を、以下  
の第 1 表に示す。

10

15

20

5

10

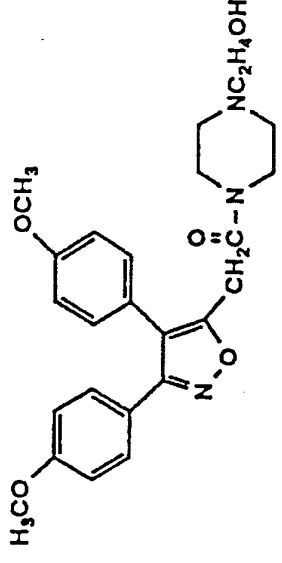
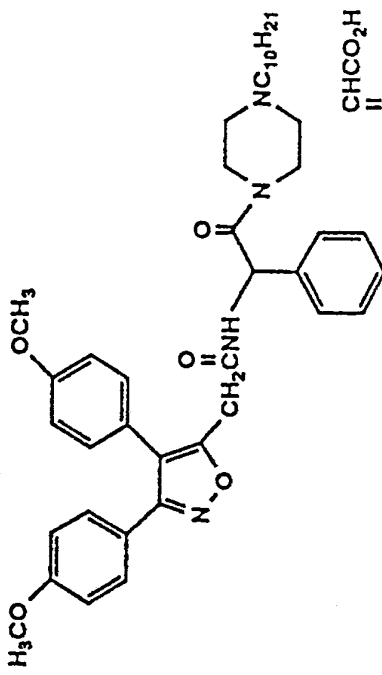
15

20

第 1 表

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析值 C H N
1		<p>132~ 135</p>	<p><math>C_{41}H_{53}N_3O_6</math> <math>\cdot 2C_4H_4O_4</math></p>	<p>63.95 6.90 4.56 64.25 6.71 4.59</p>
2		<p>126~ 127</p>	<p><math>C_{41}H_{52}N_3O_6Cl</math> <math>\cdot 2C_4H_4O_4</math></p>	<p>61.74 6.38 4.44 61.92 6.36 4.42</p>

第 1 表 ( 続 き )

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析値 C H N
3	 <p>CHCO<sub>2</sub>H    CHCO<sub>2</sub>H</p>	155~ 157	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	61.13 5.90 7.37 61.37 5.86 7.40
4	 <p>CHCO<sub>2</sub>H    CHCO<sub>2</sub>H</p>	110~ 112.5	C <sub>41</sub> H <sub>52</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> ·C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	67.60 7.17 6.96 67.82 7.08 7.03

5  
10  
15  
20

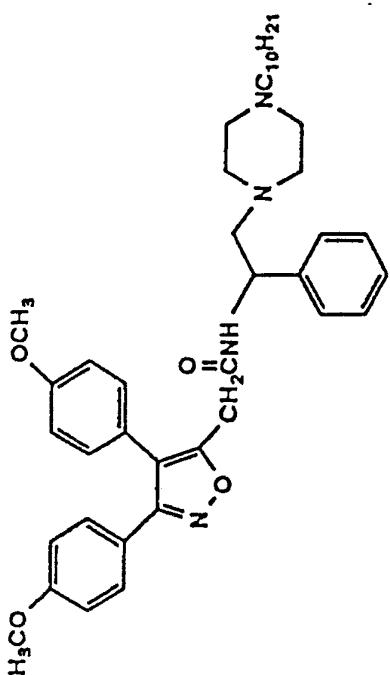
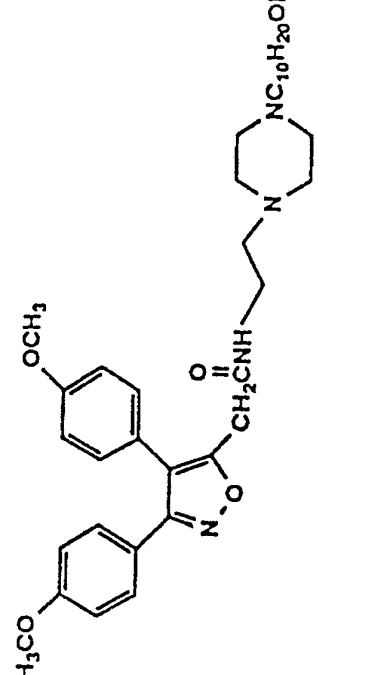
5

10

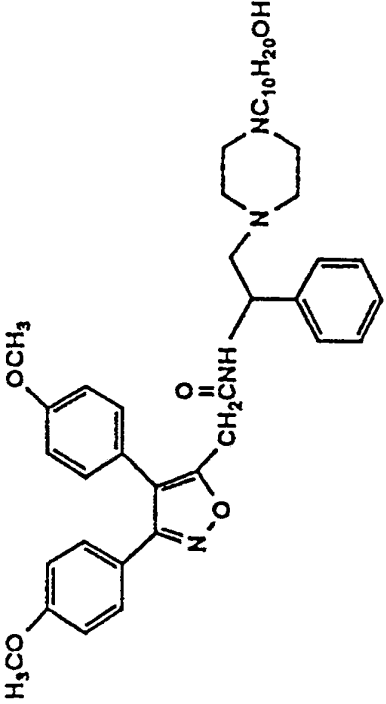
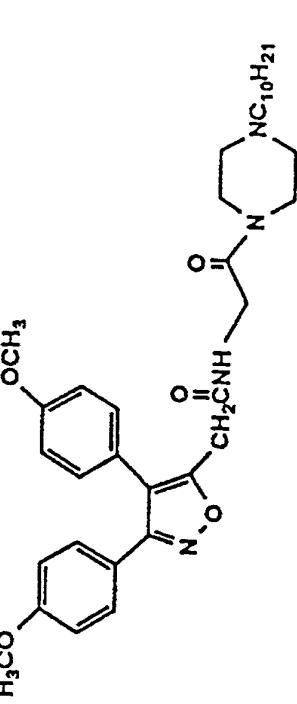
15

20

第 1 表 ( 続 き )

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析値 C H N
5		124~ 125.5	C <sub>41</sub> H <sub>54</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	73.66 8.28 8.39 73.84 8.16 8.40
6		104~ 105	C <sub>35</sub> H <sub>50</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	69.02 8.60 9.00 69.28 8.31 9.23

第 1 表 ( 続 き )

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析値 C H N
7		144~ 144.5	C <sub>41</sub> H <sub>54</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	71.99 8.08 8.14 72.11 7.97 8.20
8		95~97	C <sub>35</sub> H <sub>48</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> ·3/2HCl	63.47 7.96 8.33 63.74 7.57 8.50

5

10

15

20

5

10

15

20

第 1 表 ( 続 き )

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析値 C H N
9	<p style="text-align: center;"> <math>\text{CHCO}_2\text{H}</math>  <math>\parallel</math>  <math>\text{CHCO}_2\text{H}</math> </p>	155~ 157	$\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_5$ $\cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$	65.29 7.41 6.14 65.37 7.27 6.18
10	<p style="text-align: center;"> <math>(\text{CO}_2\text{H})_2</math>  <math>3\text{H}_2\text{O}</math> </p>	76~78	$\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_6$ $\cdot (\text{COOH})_2$ $\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	58.23 7.57 7.43 58.10 7.38 7.33

5

10

15

20

第 1 表 ( 続 ぎ )

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析値 C H N
11	<p style="text-align: center;"> <math>\text{CHCO}_2\text{H}</math>  <math>\parallel</math>  <math>\text{CHCO}_2\text{H}</math> </p> <p style="text-align: center;">1/5H<sub>2</sub>O</p>	<p>179~ 181</p>	<p>C<sub>35</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> ·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> ·1/5H<sub>2</sub>O</p>	<p>64.55 7.15 5.81 64.57 7.14 5.79</p>
12	<p style="text-align: center;"> <math>\text{CHCO}_2\text{H}</math>  <math>\parallel</math>  <math>\text{CHCO}_2\text{H}</math> </p> <p style="text-align: center;">3/2H<sub>2</sub>O</p>	<p>122~ 124</p>	<p>C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> ·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> ·3/2H<sub>2</sub>O</p>	<p>60.34 5.76 7.00 60.39 5.73 7.41</p>

第 1 表 ( 続 き )

No	構造式	融点 (°C)	分子式	元素分析値 C H N
13		208	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	66.85 5.69 14.29 66.78 5.61 14.42

5

10

15

20

製剤例

以下に、本発明の化合物を用いた製剤例を挙げる。

## 製剤例 1 (錠剤)

下記の配合割合で、常法に従い錠剤を調製した。

5	化合物 1	100 mg
	乳糖	47 mg
	トウモロコシデンプン	50 mg
	結晶セルロース	50 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	15 mg
10	タルク	2 mg
	ステアリン酸マグネシウム	2 mg
	エチルセルロース	30 mg
	不飽和脂肪酸グリセリド	2 mg
	二酸化チタン	2 mg
15	一錠当り	300 mg

## 製剤例 2 (顆粒剤)

下記の配合割合で、常法に従い顆粒剤を調製した。

	化合物 5	200 mg
	マンニトール	540 mg
20	トウモロコシデンプン	100 mg
	結晶セルロース	100 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	50 mg

タルク	10 mg
一包当り	1000 mg

## 製剤例3 (細粒剤)

下記の配合割合で、常法に従い細粒剤を調製した。

5	化合物6	200 mg
	マンニトール	520 mg
	トウモロコシデンプン	100 mg
	結晶セルロース	100 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	70 mg
10	タルク	10 mg
	一包当り	1000 mg

## 製剤例4 (カプセル剤)

下記の配合割合で、常法に従いカプセル剤を調製した。

	化合物8	100 mg
15	乳糖	50 mg
	トウモロコシデンプン	47 mg
	結晶セルロース	50 mg
	タルク	2 mg
	ステアリン酸マグネシウム	1 mg
20	一カプセル当り	250 mg

## 製剤例5 (シロップ剤)

下記の配合割合で、常法に従いシロップ剤を調製した。

	化合物 7	1 g
	精製白糖	60 g
	パラヒドロキシ安息香酸エチル	5 mg
	パラヒドロキシ安息香酸ブチル	5 mg
5	香料	適量
	着色料	適量
	精製水	適量
	全量	100 ml

## 製剤例 6 (注射剤)

10 下記の配合割合で、常法に従い注射剤を調製した。

	化合物 10	100 mg
	注射用蒸留水	適量
	1 管中	2 ml

## 製剤例 7 (坐剤)

15 下記の配合割合で、常法に従い坐剤を調製した。

	化合物 12	100 mg
	ウイテップゾール W-35	1400 mg

(登録商標、ラウリン酸からステア

リン酸までの飽和脂肪酸のモノー、

20 ジー及びトリグリセライド

混合物、ダイナマイトノーベル社製)

	1 個当り	1500 mg
--	-------	---------

## 薬理試験

### (1) シクロオキシゲナーゼ阻害作用

ルセル ジェイ. テイラー (R u s s e l l J. T a y l o r) ら、バイオケミカル ファーマコロジー (B i o c h e m. P h a r m a c o l. ) 25, 2479-2484 (1976) に記載の方法に従い試験を行った。即ち、<sup>14</sup>C-アラキドン酸にヒツジ精のう腺ミクロソームおよび各種濃度の被験薬を一定時間反応させ、生成するプロスタグランジン E<sub>2</sub> を薄層クロマトグラフィーにより分離し、その放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定し、対照群との放射活性の比較から、I C<sub>50</sub>を算出した。

### (2) 5-リポキシゲナーゼ阻害作用

ケンキチ オチ (K e n k i c h i O c h i) ら、ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (J. B i o l. C h e m. ) 258, 5754-5758

(1983) に記載の方法に従い、試験を行った。即ち、モルモットの腹腔内にカゼインを注射し、多形核白血球を採取し、その細胞質画分を酵素標本として得た。

<sup>14</sup>C-アラキドン酸に酵素標本及び各種濃度の被験薬を一定時間反応させ、生成する5-ヒドロキシエイコサテトラエン酸を薄層クロマトグラフィーにより分離し、その放射

活性を測定し、対照群との放射活性の比較から  $IC_{50}$  を算出した。

上記 (1) 及び (2) の試験結果を以下の第2表に示す。

第 2 表

5

化合物 番号	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )	
	シクロオキシゲナーゼ	5-リポキシゲナーゼ
6	0.121	1.8
7	0.146	2.5
8	0.066	5.9

10

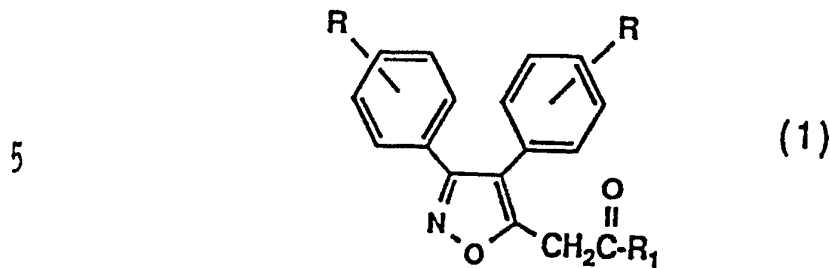
第2表の結果から、本発明の化合物はシクロオキシゲナーゼ及びリポキシゲナーゼをいずれも強力に阻害することが確認された。

15

20

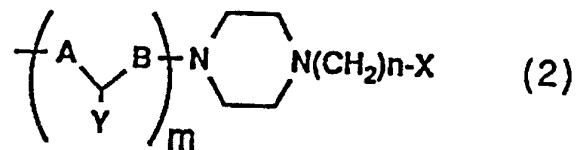
## 請 求 の 範 囲

## ① 一般式 (1)



〔式中、Rは水素原子又は低級アルコキシ基を示し、R<sub>1</sub>は一般式(2)

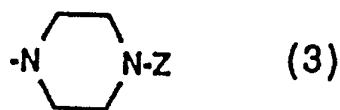
10



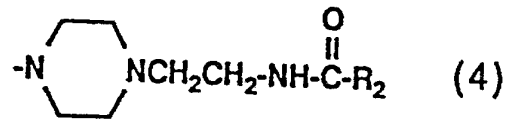
15 (式中、Aは-NH-又は-O-を示す。Bはメチレン基又はカルボニル基を示す。mは0又は1を示し、nは1~12の整数を示す。Xは水素原子、ヒドロキシ基又は低級アルコシカルボニル基を示す。Yは、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基又は水素原子を示す。)

で表わされる基、一般式(3)

20



(Zはピリミジニル基を示す。) で表わされる基又は  
一般式 (4)



5

(式中、R<sub>2</sub> はヒドロキシ基で置換されていてもよいス  
チリル基を示す。)

で表わされる基を示す。]

で表わされるイソオキサゾール化合物又はその薬学的に許  
容される塩。

10

② Rが低級アルコキシ基である請求項1に記載のイソオ  
キサゾール化合物またはその薬学的に許容される塩。

③ Rがメトキシ基である請求項1に記載のイソオキサゾ  
ール化合物またはその薬学的に許容される塩。

15 ④ R<sub>1</sub> が一般式 (2) で表される基である請求項1に記  
載のイソオキサゾール化合物またはその薬学的に許容され  
る塩。

⑤ R<sub>1</sub> が一般式 (2) で表される基であって、式中Aが  
-NH-又は-O-を示し、Bがメチレン基又はカルボニ  
ル基を示し、mが1を示し、nが6~12の整数を示し、  
20 Xが水素原子又はヒドロキシ基を示し、Yがフェニル基又  
は水素原子を示す請求項1に記載のイソオキサゾール化合

物またはその薬学的に許容される塩。

⑥  $R_1$  が一般式 (2) で表される基であって、式中 A が  
-NH- を示し、B がメチレン基又はカルボニル基を示し、  
m が 1 を示し、n が 10 を示し、X が水素原子又はヒドロ  
キシ基を示し、Y がフェニル基又は水素原子を示す請求項  
1 に記載のイソキサゾール化合物またはその薬学的に許  
容される塩。

⑦ R が低級アルコキシ基であり且つ  $R_1$  が一般式 (2)  
で表される基であって、式中 A が -NH- 又は -O- を示  
し、B がメチレン基又はカルボニル基を示し、m が 1 を示  
し、n が 6 ~ 12 の整数を示し、X が水素原子又はヒドロ  
キシ基を示し、Y がフェニル基又は水素原子を示す請求項  
1 に記載のイソキサゾール化合物またはその薬学的に許  
容される塩。

⑧ R がメトキシ基であり且つ  $R_1$  が一般式 (2) で表さ  
れる基であって、式中 A が -NH- を示し、B がメチレン  
基又はカルボニル基を示し、m が 1 を示し、n が 10 を示  
し、X が水素原子又はヒドロキシ基を示し、Y がフェニル  
基又は水素原子を示す請求項 1 に記載のイソキサゾール  
化合物またはその薬学的に許容される塩。

⑨ 請求項 1 に記載のイソキサゾール化合物またはその  
薬学的に許容される塩の有効量と薬学的担体とを含有する

リポキシゲナーゼ阻害剤。

⑩ 請求項1に記載のイソオキサゾール化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量と薬学的担体とを含有する5-リポキシゲナーゼ阻害剤。

5 ⑪ 請求項1に記載のイソオキサゾール化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量と薬学的担体とを含有するシクロオキシゲナーゼ阻害剤。

⑫ 請求項1に記載のイソオキサゾール化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を患者に投与することを特徴とするリポキシゲナーゼ阻害方法。

⑬ 請求項1に記載のイソオキサゾール化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を患者に投与することを特徴とする5-リポキシゲナーゼ阻害方法。

⑭ 請求項1に記載のイソオキサゾール化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を患者に投与することを特徴とするシクロオキシゲナーゼ阻害方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/01253

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>				
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC				
Int. Cl. <sup>5</sup> C07D261/08, 413/12, A61K31/495, 31/505				
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>				
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>				
Classification System <sup>i</sup>	Classification Symbols			
IPC	C07D261/08, 413/12 A61K31/42, 31/495, 31/505			
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>				
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>9</sup>				
Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>		
A	JP, A, 02-223568 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), September 5, 1990 (05. 09. 90), (Family: none)	1-11		
A	JP, A, 60-75471 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), April 27, 1985 (27. 04. 85), (Family: none)	1-11		
A	JP, A, 56-59764 (CDC Life Sciences Inc.), May 23, 1981 (23. 05. 81), & EP, A, 26928 & US, A, 4327222	1-11		
A	US, A, 3,642,812 (Imperial Chemical Industries Ltd.), February 15, 1972 (15. 02. 72), & GB, B, 1164510	1-11		
<p><sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table>			<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>			
<b>IV. CERTIFICATION</b>				
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report			
November 18, 1991 (18. 11. 91)	December 9, 1991 (09. 12. 91)			
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer			
Japanese Patent Office				

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET

V.  OBSERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE <sup>1</sup>

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

1.  Claim numbers 12-14 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 12 to 14 pertain to a medical treatment of the human or animal body by curing.

2.  Claim numbers \_\_\_\_\_, 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.  Claim numbers \_\_\_\_\_, because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

VI.  OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING <sup>2</sup>

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:

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

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号PCT/JP 91/01253

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. <sup>8</sup> 007D261/08, 413/12, A61K31/495, 31/505		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	007D261/08, 413/12 A61K31/42, 31/495, 31/505	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の ※ 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	請求の範囲の番号
A	JP, A, 02-223568 (大鵬薬品工業株式会社), 5. 9月. 1990 (05. 09. 90), (ファミリーなし)	1-11
A	JP, A, 60-75471 (大鵬薬品工業株式会社), 27. 4月. 1985 (27. 04. 85), (ファミリーなし)	1-11
A	JP, A, 56-59764 (シーデーシー・ライフ・サイエ ンシズ・インコーポレーテッド), 23. 5月. 1981 (23. 05. 81), &EP, A, 26928&US, A, 4327222	1-11
A	US, A, 3642812 (Imperial Chemical Industries Ltd.), 15. 2月. 1972 (15. 02. 72), &GB, B, 1164510	1-11
<p>※ 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出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  「&amp;」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	18. 11. 91	国際調査報告の発送日 09.12.91
国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP)	権限のある職員 特許庁審査官 種 村 慈 樹	407624

第2ページから続く情報

V.  一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1.  請求の範囲 12-14 は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。

**人又は動物の身体の治療による処置方法を内容としている。**

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有効な国際調査をすることができる程度に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。

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI.  発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1.  追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付があった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 \_\_\_\_\_
3.  追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された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 \_\_\_\_\_
4.  追加して納付すべき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ため、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
- 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。