世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 **C07C 235/38, 235/56, 323/62, A61K 31/195, 31/245**	**A1**	(11) 国際公開番号 **WO97/19910** (43) 国際公開日 1997年6月5日(05.06.97)

(21) 国際出願番号 PCT/JP96/03456

(22) 国際出願日 1996年11月26日(26.11.96)

(30) 優先権データ

特願平7/307222 1995年11月27日(27.11.95) JP

特願平8/228367 1996年8月29日(29.08.96) JP

(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について）
帝人株式会社(TEIJIN LIMITED)[JP/JP]
〒541 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7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）
長谷川雅一(HASEGAWA, Masaichi)[JP/JP]
竹安 巧(TAKEYASU, Takumi)[JP/JP]
土屋直樹(TSUCHIYA, Naoki)[JP/JP]
長谷直樹(HASE, Naoki)[JP/JP]
高橋克史(TAKAHASHI, Katsushi)[JP/JP]
上村 孝(KAMIMURA, Takashi)[JP/JP]
〒191 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号
帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo, (JP)

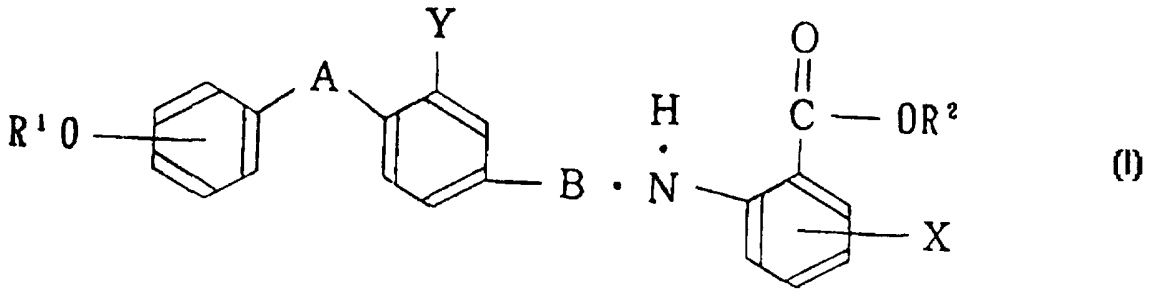
(74) 代理人
弁理士 石田 敬, 外(ISHIDA, Takashi et al.)
〒105 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号
虎ノ門37森ビル 清和特許法律事務所 Tokyo, (JP)

(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類
国際調査報告書

(54)Title: BENZENE DERIVATIVES

(54)発明の名称 ベンゼン誘導体



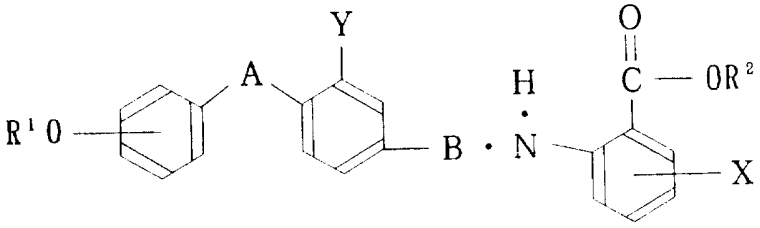
(I)

(57) Abstract

Novel benzene derivatives represented by general formula (I) which are characterized by having a potent effect of inhibiting IgE antibody production and usable as a preventive or remedy for allergic diseases, pharmaceutically acceptable salts of the same or solvates thereof; and medicinal compositions containing the same as the active ingredient, in particular, preventives or remedies for allergic diseases. In said formula, R^1 represents H, cyclic, linear or branched C_{1-12} alkyl optionally substituted by one or more C_{6-10} aryloxy groups, C_{7-12} aralkyl wherein the aryl group optionally has one or more substituents such as halogeno, methyl or methoxy, or C_{3-10} alkenyl optionally substituted by one or more phenyl groups; A represents O, S or CH_2; B represents CO or CZ_2 CO wherein Z is H or F; R^2 represents H or C_{1-4} alkyl; X represents halogeno or methyl; and Y represents H, NO_2 or CN.

（５７）要約

高いIgE 抗体産生抑制作用を有することを特徴とするアレルギー疾患の予防剤または治療剤として有用な、下記式（Ｉ）の新規なベンゼン誘導体、その医薬上許容される塩、又は溶媒和物、それを有効成分として含む医薬組成物、特にアレルギー疾患に対する予防剤又は治療剤。



（Ｉ）

〔R^1 ＝Ｈ，C_1 ～C_{12}環状、直鎖状、分岐鎖状アルキル基（但し、１個以上のC_6 ～C_{10}アリールオキシ基による置換可）、C_7 ～C_{12}アラルキル基（但しそのアリール基は、ハロゲン、メチル及びメトキシ基の１個以上による置換可）又はC_3 ～C_{10}アルケニル基（但し、１個以上のフェニール基による置換可）、Ａ＝Ｏ，Ｓ又はCH_2 基、Ｂ＝ＣＯ、又はCZ_2CO（Ｚ＝Ｈ又はＦ）基、R^2 ＝Ｈ又はC_1 ～C_4 アルキル基、Ｘ＝ハロゲン又はメチル基、Ｙ＝Ｈ，NO_2 又はＣＮ基〕

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をパンフレット第一頁にＰＣＴ加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スーダン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BB	バルバドス	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BE	ベルギー	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TD	チャード
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TG	トーゴ
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
BY	ベラルーシ	IS	アイスランド	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	IT	イタリー	MW	マラウイ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴー	KE	ケニア	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CH	スイス	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	US	米国
CM	カメルーン	KR	大韓民国	NZ	ニュー・ジーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド	VN	ヴィエトナム
CS	チェッコ共和国	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル	YU	ユーゴスラビア
CZ	チェッコ	LK	スリランカ	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ						
DK	デンマーク						

明　細　書

ベンゼン誘導体

技術分野

本発明は新規なベンゼン誘導体、その医薬上許容される塩、若しくはそれらの医薬上許容される溶媒和物、それらを有効成分として含有する医薬組成物、並びにそれらの医薬的使用に関するものである。詳しく述べるならば、本発明は、３つのベンゼン骨格が、特定結合基により結合されている新規なベンゼン誘導体、その医薬上許容される塩、若しくはそれらの医薬上許容される溶媒和物、それらを有効成分として含有する医薬組成物、並びにそれらの医薬的使用に関するものである。本発明に係る新規ベンゼン誘導体、その塩、並びにこれらの溶媒和物は、優れたIgE 抗体産生抑制作用を有し、アレルギー疾患の予防または治療用薬剤として有用なものである。

背景技術

喘息およびアトピー性皮膚炎などにより代表されるアレルギー疾患において、マスト細胞から放出される、ロイコトリエンおよびトロンボキサンなどにより代表される種々のケミカルメディエーターがアレルギー反応に対し大きな役割を果たしていることが知られている。そしてこのアレルギー反応は、免疫グロブリンE（IgE）抗体のFc部分が細胞膜上の受容体に結合すること（感作）がその原因となっている。このような感作状態においてアレルゲンが体内に侵入したとき、これが細胞膜上のIgE に結合することによりケミカルメディエーターが放出され、アレルギー疾患を引き起す。事実アレルギー疾患の患者の血清中または組織中のIgE 抗体の濃度は、健常人

の当該濃度に比較して高い値を示すことが知られている。さらにアレルギー疾患の患者ではインターロイキン4（IL－4）のメッセンジャーRNAがリンパ球で発現しており、これがIgE抗体の産生に重要な役割を果たすことが知られている。このIL－4を介してIgE抗体産生の亢進が病態の悪化に深く関与していると考えられる。従ってIgE抗体の産生を抑えることができるならば、それによってアレルギー疾患の予防および／または治療に効果を発揮するものと考えられる。しかしながら、現在、アレルギー疾患の治療薬としてはケミカルメディエーターの一種であるヒスタミンの拮抗薬、およびケミカルメディエーターの細胞からの遊離抑制剤（クロモグリク酸ナトリウム等）が主流として用いられており、IgE抗体の産生抑制によってアレルギー疾患を予防、又は治療する薬剤は未だ実用に供されていない。すなわち新規なIgE抗体産生抑制剤を得ることができるならば、ケミカルメディエーターの遊離より前の段階を遮断することが可能になり、それによって、より原因療法的にアレルギー疾患を予防および／または治療することが可能になる。

特開平1－287066号公報には、ナフタレン骨格とアントラニル酸骨格との両方を有する化合物、例えばN－（2－ナフトイル）アントラニル酸等の化合物が抗アレルギー活性、または5－リポキシゲナーゼ阻害活性を有することが記載されている。しかしながら、上記公報に記載されている化合物はナフタレン構造を有することを特徴とするものである。また上記公報には、この化合物がIgE抗体産生抑制作用を有するか否かについて全く記載も示唆もなされていない。

また、特開昭63－270634号公報には、ナフタレン骨格とアントラニル酸骨格との両方を有する化合物が、リポキシゲナーゼ阻害活性、および抗SRS-A活性を有することが記載されている。しかしなが

ら、上記公報に記載されている化合物は、ナフタレン骨格とアントラニル酸骨格がアルキル鎖を介して結合していることを特徴とする化合物である。しかも上記公報にはこれらの化合物のIgE 抗体産生抑制作用については全く言及もなされていない。

さらに、特開平１－106818号公報および国際出願WO90／12001 号明細書および特開平７－285858号公報には、ナフタレン骨格とアントラニル酸骨格との両方を有し、抗アレルギー活性、IgE 抗体産生抑制作用を有する化合物が記載されている。しかしこれら公報に開示された化合物のすべては、その不可欠構造としてナフタレン環またはヒドロ化ナフタレン環を有することを特徴とするものである。しかも特開平１－106818号に開示された化合物は、シクロプロパン環を有するという構造上の特徴を有している。また国際出願WO90／12001 号明細書の化合物群は、ナフタレン環上の水素が二つの酸素原子と一つの硫黄原子に置換されているという特徴を有しており、これらの化合物は明らかに本発明の化合物群とは異なっている。さらに特開平７－285858号公報の化合物群において、そのナフタレン環とアントラル酸とは鎖状の炭素原子群により連結されており、この化合物群は明らかに本発明の化合物群とは異なるものである。

また、マクロモレキュラーケミストリー（Makromol. Chem）130 巻、103 頁～144 頁（1969年）には、三つのベンゼン環が、エーテル結合とアミド結合を介して連結されている化合物が記載されている。これらの化合物は末端にニトロ基を有するという構造的特徴を有しており、従って、本発明の化合物とは明らかに異なっている。しかも、上記文献にはこれらの化合物のIgE 産生抑制作用についての記載は全くなされていない。

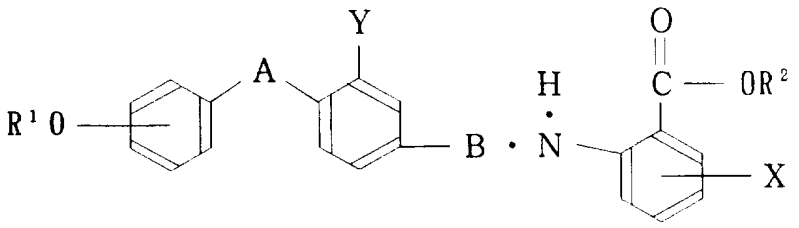
さらに特開昭60－116657号公報にはロイコトリエン拮抗作用を有するアニリン誘導体が報告されているが、この公開公報に記載され

ているアニリン誘導体は明らかに本発明の化合物群とは異なるものである。上記公開公報の実施例に報告されている化合物は全てベンゼン骨格とアントラニル酸骨格が二重結合を介して結合しているシンナモイルアントラニル酸の誘導体である。

発明の開示

本発明の目的は、医薬品として有用な新規なベンゼン誘導体、その医学上許容される塩、又はこれらの医学上許容される溶媒和物、および前記ベンゼン誘導体、塩、又は溶媒和物を主要成分として含有する医薬組成物、並びに、この医薬組成物を含むアレルギー疾患の予防、又は治療用薬剤を提供することにある。

本発明に係るベンゼン誘導体は、下記式（Ｉ）：



（Ｉ）

〔但し、上式（Ｉ）中、R^1 は水素原子、C_1 ～C_{12}環状、直鎖状、又は分岐鎖状アルキル基（但し、１個以上のC_6 ～C_{10}アリールオキシ基により置換されていてもよい）、C_7 ～C_{12}アラルキル基（但し、そのアリール基がハロゲン原子、メチル基及びメトキシ基の１個以上により置換されていてもよい）、又はC_3 ～C_{10}アルケニル基（但し、１個以上のフェニル基により置換されていてもよい）を表わし、

Ａは－Ｏ－、－Ｓ－、又は$-CH_2-$基を表わし、

Ｂは－ＣＯ－、又は$-CZ_2CO-$基を表わし、Ｚは水素原子又はフッ素

原子を表わし、
R^2 は水素原子、又はC_1 ～C_4 低級アルキル基を表わし、
Xは水素原子、ハロゲン原子又はメチル基を表わし、
Yは水素原子、ニトロ基又はニトリル基を表わす。〕
により示されるものであり、このベンゼン誘導体は、その医薬学上許容される塩、又はそれらの医薬学上許容される溶媒和物であってもよい。

本発明の医薬組成物は、前記式（Ｉ）のベンゼン誘導体、その医薬学上許容される塩、又はそれらの医薬学上許容される溶媒和物と、製薬学的に許容される担体とを含むものである。

また本発明のアレルギー疾患の予防又は治療剤は、前記医薬組成物を有効成分として含み、IgE 抗体産生抑制作用を有することを特徴とするものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明のベンゼン誘導体を表す前記式（Ｉ）において、R^1 は水素原子、C_1 ～C_{12}環状、直鎖状、又は分岐鎖状アルキル基（但し、１個以上のC_6 ～C_{10}アリールオキシ基により置換されていてもよい）、C_7 ～C_{12}アラルキル基（但し、そのアリール基が１個のハロゲン原子、メチル基及びメトキシ基の１個以上により置換されていてもよい）、又はC_3 ～C_{10}アルケニル基（但し、１個以上のフェニル基により置換されていてもよい）を表わすものである。

式（Ｉ）において、R^1 は、C_1 ～C_{12}環状、直鎖状、または分岐鎖状アルキル基を表わす。

このようなアルキル基は、例えば、メチル、エチル、プロピル、２－プロピル、（１－、または２－）メチルプロピル、２，２－ジメチルプロピル、（ｎ－、またはtert－）ブチル、２－エチルブチ

ル、（２－、または３－）メチルブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ドデシル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロオクチル、シクロヘプチル、シクロドデシル、２－フェノキシエチル、３－フェノキシプロピル、４－フェノキシブチル、などから選ぶことが出来る。

R^1 は、またC_7 ～C_{12}のアラルキル基も表わす。このアラルキル基のアリール基に置換してもよいハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素などが挙げられる。

R^1 により表されるアラルキル基は例えば、ベンジル、（２－，３－、または４－）クロロベンジル、（２－，３－，４－）メトキシベンジル、（２－，３－，４－）メチルベンジル、（α－、またはβ－）フェネチル、３－フェニルプロピル、２－フェニル－２－プロピル、２－フェニル－１－シクロヘキシル、（１－フェニルシクロプロピル）メチル、（１－フェニルシクロペンチル）メチル、（１－、または２－）ナフチルメチル、などから選ぶことが出来る。

R^1 は、またC_3 ～C_{10}のアルケニル基も表わす。

このようなアルケニル基は、例えば、アリル、メタリル、クロチル、３－ブテニル、４－ペンテニル、５－ヘキセニル、７－オクテニル、ゲラニル、シンナミル、２－シクロヘキセニル、（３－シクロヘキセニル）メチル、１，４－ペンタジエン－３－イル、などから選ぶことが出来る。

また、R^1 は水素原子も表わす。

R^1 により表される原子および基のなかで、好ましいものとして、水素原子、メチル、エチル、プロピル、２－プロピル、（１－、または２－）メチルプロピル、２，２－ジメチルプロピル、（ｎ－

、またはtert－）ブチル、２－エチルブチル、（２－、または３－）メチルブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ドデシル、シクロプロピルメチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロオクチル、シクロヘプチル、シクロドデシル、２－フェノキシエチル、３－フェノキシプロピル、ベンジル、４－クロロベンジル、４－メチルベンジル、４－メトキシベンジル、（α－、またはβ－）フェネチル、３－フェニルプロピル、（１－、または２－）ナフチルメチル、アリル、３－ブテニル、４－ペンテニル、５－ヘキセニル、７－オクテニル、などを挙げることが出来る。

これらのなかでも、R^1 基が水素原子、C_1 ～C_{12}の鎖状若しくは環状の飽和炭化水素基またはC_7 ～C_{12}のアラルキル基であるものが好ましく、より好ましくは、C_5 ～C_{12}の環状飽和炭化水素基、例えばシクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロペンチル基、シクロドデカニル基；またはC_3 ～C_8 の分岐鎖状の飽和炭化水素基が用いられ、特に好ましくは酸素原子の隣接炭素から分岐を生じているアルキル基、例えばイソプロピル基、３－ペンチル基；またはベンジル基が用いられる。

式（Ｉ）において、Ａは－Ｏ－，－Ｓ－、または$-CH_2-$基を表す。これらのなかでもＡは－Ｏ－、または－Ｓ－結合であることが好ましい。

式（Ｉ）において、ＢはCO、または$-CZ_2CO-$基（Ｚは水素原子又はフッ素原子を表す）である。これらのなかでも、Ｂは$-CH_2CO-$基であることが好ましい。

式（Ｉ）において、R^2 は水素原子またはC_1 ～C_4 の低級アルキル基を表す。R^2 により表される低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、（ｎ－，ｉｓｏ －）プロピル基、（ｎ－，ｉｓｏ －，

tert－）ブチル基等が挙げられる。R^2 は、水素原子、メチル基、またはエチル基が好ましい。特にR^2 は、水素原子であることが好ましい。

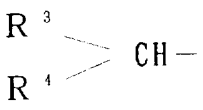
式（Ｉ）において、Ｘは水素原子、ハロゲン原子またはメチル基を表す。これらの中でもＸは水素原子、フッ素原子または塩素原子であることが好ましい。

さらに式（Ｉ）において、Ｙは水素原子、ニトロ基またはニトリル基を表す。これらの中でＹは水素原子、ニトロ基であることが好ましい。

式（Ｉ）により表される本発明のベンゼン誘導体において、R^1 が水素原子、C_1 ～C_{12}アルキル基、又はC_7 ～C_{12}アラルキル基を表し、Ａが－Ｏ－結合を表し、Ｂが－ＣＯ－基、又は－CH_2CO －基を表すものであることが好ましい。このような化合物は高いin vitro IgE抗体産生抑制活性を示すという利点を有する。

また、式（Ｉ）により表される本発明のベンゼン誘導体において、R^1 が水素原子、C_5 ～C_{12}環状アルキル基、C_3 ～C_8 分岐鎖状アルキル基、又はベンジル基を表し、Ａが－Ｏ－を表し、Ｂが－CH_2CO －基を表し、R^2 が水素原子を表すものであってもよい。このような化合物は、さらに強いin vitro IgE抗体産生抑制活性を示すという利点を有する。

さらに式（Ｉ）により表される本発明のベンゼン誘導体において、R^1 がC_5 ～C_{12}環状アルキル基、下記式：



〔但し、R^3 およびR^4 は、それぞれ互に独立に、メチル、エチル、又はｎ－プロピル基を表す〕

により表される基、又はベンジル基を表すものであってもよい。こ

のような化合物は、高いin vitro及びin vivo IgE 抗体産生抑制活性を示すという利点を有する。

式（Ｉ）において、Ｘがハロゲン原子又はメチル基を表す場合、この置換基は、それが結合しているベンゼン環の、－$COOR^2$ 基に関して４位又は５位に位置していることが好ましい。このような４位又は５位に位置するＸ基は、代謝による式（Ｉ）の化合物の不活性化を阻止し、薬効を持続させるという利点を生ずる。

また式（Ｉ）において、R^1O により表される置換基は、それが結合しているベンゼン環の、Ａ基に関して４位に位置していることが好ましい。このように４位に位置しているＡ基は、２位又は３位に位置している場合に比し、より高いin vitro IgE抗体産生抑制活性を示すという利点を有する。

式（Ｉ）において、R^2 が水素原子を表す場合、すなわち－$COOR^2$ により表される基が－COOH基である場合、このカルボン酸基は、必要により、その医薬学的に許容される非毒性塩に変換されていてもよい。このようなカルボン酸塩の、無毒性塩形成カチオンは、アルカリ金属イオン、例えばNa^+ およびK^+ イオン、アルカリ土類金属イオン、例えばMg^{2+}，Ca^{2+}、他の無毒性等価金属イオン、例えばAl^{3+}およびZn^{2+}、並びにアンモニアおよび有機塩基、例えば、トリエチルアミン、エチレンジアミン、プロパンジアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、リシン（Lysine）、コリン、エタノールアミン、Ｎ，Ｎ－ジメチルエタノールアミン、４－ヒドロキシピペリジン、グルコサミン、およびＮ－メチルグルカミンなどを包含する。これらの塩形成カチオンの中でも、Na^+，Ca^{2+}、並びにリシン、コリン、Ｎ，Ｎ－ジメチルエタノールアミン、およびＮ－メチルグルカミンなどの有機塩基を用いることが好ましい。

式（Ｉ）のベンゼン誘導体、又はその無毒性塩は、それらの医薬

学上許容される溶媒和物を形成していてもよい。このような溶媒和物を形成する溶媒は水、メタノール、エタノール、（ｎ－、およびiso－）プロピルアルコール、（ｎ－およびtert－）ブタノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、クロロホルム、酢酸エチル、ジエチルエーテル、tert－ブチルメチルエーテル、ベンゼン、トルエン、DMF 、およびDMSO等から選ぶことができる。これら溶媒の中でも、特に、水、メタノール、エタノール、（ｎ－、および iso－）プロピルアルコール、又はアセトニトリルを用いることが好ましい。

本発明の式（Ｉ）で示されるベンゼン誘導体は、既存のIgE 産生抑制剤との比較において、下記のような効果が期待できる。

即ち、

（１）比較的低分子量であるため、経口投与において腸管膜から高い吸収性が期待される。

（２）良好な２－オクタノール－水分配比（logP）を有しているため、高い吸収性と良好な薬物血中動態が期待できる。

（３）３つのベンゼン誘導体のカップリング反応により製造されるから、このベンゼン誘導体は安価であり、かつ容易に入手できる。従って、製造コストの低減が期待できる。

本発明の式（Ｉ）で示されるベンゼン誘導体の好適な具体例として、例えば下記の化合物が挙げられる。

化合物番号	化合物名
1	２－（４－（４－ベンジルオキシフェニルチオ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル
2	２－（４－（４－ベンジルオキシフェニルチオ）フェニルアセトアミド）安息香酸
3	２－（４－（４－ベンジルオキシフェノキシ）フェニ

ルアセトアミド）安息香酸メチルエステル

4 2－（4－（4－ベンジルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸

5 2－（4－（4－ヒドロキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル

6 2－（4－（4－ベンジルオキシフェノキシ）ベンズアミド）安息香酸

7 2－（4－（4－シクロヘキシルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル

8 2－（4－（4－シクロヘキシルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸

9 2－（4－（4－シクロヘキシルメチルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸

10 2－（4－（4－シクロヘプチルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸

11 2－（4－（4－シクロペンチルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル

12 2－（4－（4－シクロペンチルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸

13 2－（4－（4－シクロオクチルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル

14 2－（4－（4－シクロオクチルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸

15 2－（4－（4－シクロドデカニルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル

16 2－（4－（4－シクロドデカニルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸

17 2－（4－（4－イソプロピルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル

18 2－（4－（4－イソプロピルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸

19 2－（4－（4－（3－ペンチルオキシ）フェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル

20 2－（4－（4－（3－ペンチルオキシ）フェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸

21 2－（4－（4－シクロオクチルオキシフェノキシ）ベンズアミド）安息香酸メチルエステル

22 2－（4－（4－シクロオクチルオキシフェノキシ）ベンズアミド）安息香酸

23 2－（4－（4－（2，2－ジメチルプロピルオキシ）フェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル

24 2－（4－（4－（2，2－ジメチルプロピルオキシ）フェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸

25 2－（4－（4－フェニルプロピルオキシフェノキシ）ベンズアミド）安息香酸

26 2－（4－（4－（n－オクチルオキシ）フェノキシ）ベンズアミド）安息香酸

27 2－（4－（4－アリルオキシフェノキシ）ベンズアミド）安息香酸

28 2－（4－（4－ヒドロキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸

29 2－（4－（4－ヒドロキシフェノキシ）ベンズアミド）安息香酸メチルエステル

30 2－（4－（4－ヒドロキシフェノキシ）ベンズアミド）安息香酸

31 2－（4－（4－シクロオクチルオキシフェノキシ）－3－ニトロベンズアミド）安息香酸メチル

32 2－（4－（4－シクロオクチルオキシフェノキシ）－3－ニトロベンズアミド）安息香酸

33 2－（4－（3－ベンジルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）－5－クロロ安息香酸メチル

34 2－（4－（3－ベンジルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）－5－クロロ安息香酸

35 2－（4－（4－シクロオクチルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）－5－クロロ安息香酸

36 2－（4－（3－ベンジルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）－4－フルオロ安息香酸メチルエステル

37 2－（4－（3－ベンジルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）－4－フルオロ安息香酸

38 2－（4－（3－ベンジルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）－5－メチル安息香酸メチルエステル

39 2－（4－（3－ベンジルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）－5－メチル安息香酸

40 2－（4－（4－シクロオクチルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）－5－メチル安息香酸メチルエステル

41 2－（4－（4－シクロオクチルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）－5－メチル安息香酸

42 2－（4－（4－（2－メチルプロピルオキシ）フェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル

43 2－（4－（4－（2－メチルプロピルオキシ）フェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸

44 2－（4－（2－ベンジルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル

45 2－（4－（2－ベンジルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸

46 2－（4－（2－シクロオクチルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル

47 2－（4－（2－シクロオクチルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸

48 2－（4－（4－（2－フェノキシエトキシ）フェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル

49 2－（4－（4－（2－フェノキシエトキシ）フェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸

50 2－（4－（4－（3－ブテニルオキシ）フェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル

51 2－（4－（4－（3－ブテニルオキシ）フェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸

52 2－（4－（4－（2－エチルブチルオキシ）フェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル

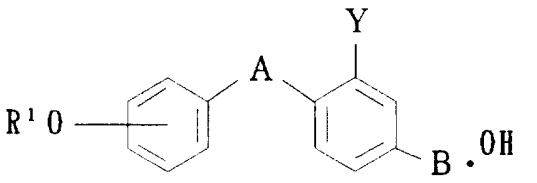
53 2－（4－（4－（2－エチルブチルオキシ）フェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸

54 2－（4－（4－ブチルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル

55 2－（4－（4－ブチルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸

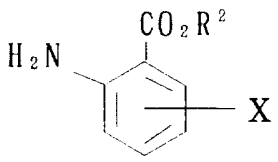
上記の化合物は、その医薬的に許容される塩になっていてもよいし、式はこれらの医薬的に許容される溶媒和物になっていてもよい。

本発明による前記式（Ⅰ）で示されるベンゼン誘導体は、例えば下記のスキームに従って製造することができる。すなわち、2個のベンゼン骨格を有する式（Ⅱ）のカルボン酸化合物と、式（Ⅲ）のアニリン誘導体と縮合させることにより、式（Ⅰ）の目的化合物を得ることができる。

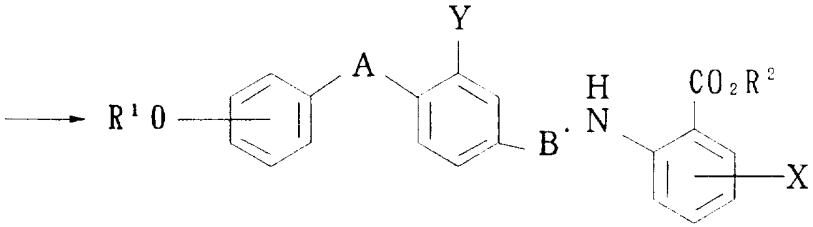


（Ⅱ）

＋



（Ⅲ）



（Ⅰ）

なお、上記各式中のR¹，R²，A，B，XおよびYは前記定義に同じである。式（Ⅱ）のカルボン酸化合物の製造方法には限定はなく、既知方法のいずれによって製造されたものであってもよいが、通常は2つのベンゼン誘導体のカップリング反応によって製造さ

れる。この場合、ベンゼン誘導体という入手が容易であり、かつ安価の原料を使用できることが、式（Ⅱ）の化合物、およびそれから得られる式（Ⅰ）の化合物の合成における特徴の一つとなっている。

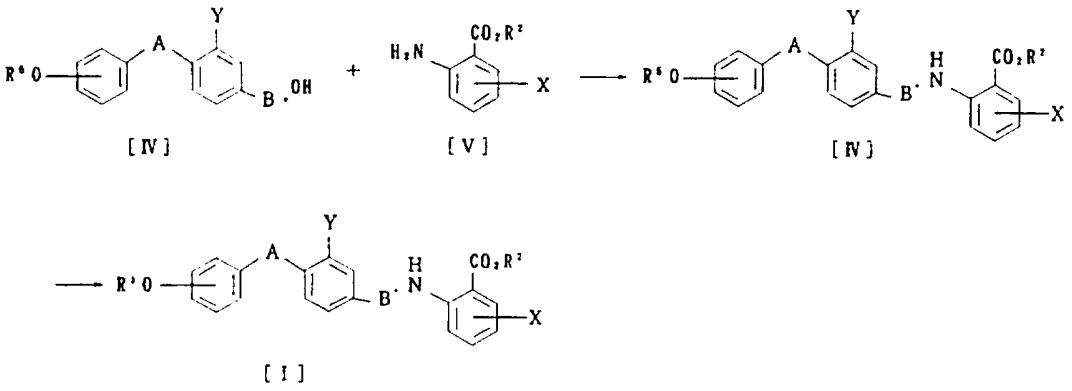
式（Ⅱ）のカルボン酸化合物と式（Ⅲ）のアニリン化合物との縮合反応は、従来公知の方法によって行うことができる。このような既知縮合法は、酸ハライドを経由する方法と酸ハライドを経由しない活性化法とがある。

酸ハライドを経由する縮合法において、式（Ⅱ）のカルボン酸化合物に、DMF 等の添加剤の存在下または非存在下で塩化オキザリル、塩化チオニルなどのハロゲン化剤を作用させて、式（Ⅱ）のカルボン酸化合物を、それに対応する酸ハライド化合物に変換し、これを塩基の存在下あるいは非存在下において、式（Ⅲ）のアニリン化合物と縮合反応させて、式（Ⅰ）の化合物を得ることができる。

一方、酸ハライドを経由しない活性化縮合法では、混合酸無水物類、カルボジイミド類、イミダゾール化剤、ハロリン酸エステル類、シアノリン酸エステル類などさまざまな活性化剤を用いて式（Ⅱ）のカルボン酸化合物を活性化し、これと式（Ⅲ）のアニリン化合物とを反応させることにより、式（Ⅰ）の化合物を得ることができる。

また、前記式（Ⅰ）で示される本発明のベンゼン誘導体において、R^1O-基がヒドロキシル基である場合には、例えば下記のスキームに従って式（Ⅰ）の化合物製造することができる。すなわち、式（Ⅳ）により表されるカルボン酸化合物（但し、式（Ⅳ）において、R^5O-は、ヒドロキシル基（HO－基）が適宜の保護処理によって保護されている置換基を表す）と、式（Ⅴ）のアニリン誘導体とを縮合させて、式（Ⅵ）の化合物を合成し、この化合物に脱保護基処

理を施すことにより式（Ｉ）の目的化合物（－OR^1 ＝－OH）を得ることができる。



[Ⅳ] [Ⅴ] [Ⅳ]

[Ⅰ]

なお、上記各式中のR^1，R^2，Ａ，Ｂ，Ｘ，Ｙは前記定義に同じである。また－OR^5はヒドロキシル基に適宜な保護処理を施して形成された不活性置換基を表す。

上記保護処理法および脱保護処理の組み合わせとしては、ヒドロキシル基のメチル化処理およびMe_3 SiI，Et SiNa、又はBBr_3等による脱保護処理、ヒドロキシル基のアリルオキシ化およびパラジウム触媒等による脱保護処理、並びにヒドロキシル基のベンジルオキシ化処理と、水素添加等による脱保護処理などを代表例として挙げることができる。式（Ⅳ）の保護処理されたカルボン酸化合物の製造方法には、限定はなく、いずれの既知方法によって製造されたものであってもよい。

式（Ⅳ）の化合物と式（Ｖ）の化合物との縮合法としては、前述の式（Ⅱ）の化合物と式（Ⅲ）の化合物との縮合方法と同様の方法を用いることができる。

さらに、得られた式（Ｉ）(但し、－OR^1 ＝－OH）の化合物は、アルキル化反応、アラルキル化反応、又はアルケニル化反応によってそのヒドロキシル基の水素原子を、所望の置換基、すなわち、式（

Ｉ）において定義されているアルキル基、アラルキル基、又はアルケニル基に変換することができる。この変換化反応には、一般的に、所望置換基に対応するハライド化合物を用い、これを塩基の存在下あるいは非存在下に、ヒドロキシル基に反応させることができる。或は、前記ハライド化合物による変換反応の代りに、－OH基に対して、所望置換基（$-OR^1$ において、R^1 は、式（Ｉ）において定義されているアルキル基、アラルキル基、又はアルケニル基）に対応するアルコール（R^1-OH）と、トリフェニルホスフィン、およびアゾジカルボン酸ジエステルとを反応させてもよい。

式（Ｉ）の本発明ベンゼン誘導体において、そのR^2 基がC_1 ～C_4 低級アルキル基を表す場合、必要に応じてこのベンゼン誘導体に、酸性もしくは塩基性条件下で加水分解を施し、前記低級アルキル基を水素原子に変換することもできる。

さらに、式（Ｉ）の本発明ベンゼン誘導体（R^1 ＝Ｈ）は必要に応じて前述のような医薬上許容される塩、に変換することができ、また、式（Ｉ）の本発明ベンゼン誘導体（R^2 ＝Ｈ又はC_1 ～C_4 アルキル基）、およびその塩は、医薬上許容できる溶媒和物に変換することができる。

本発明のベンゼン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物は、必要により製薬学上許容される所望量の担体とともに医薬組成物を形成することができ、この医薬組成物は、経口的投与方法、非経口的投与方法、例えば静脈内、皮下、又は筋肉内注射法、経皮投与、直腸内投与、経鼻投与、又は点眼等、或は吸入法によって投与することができる。

上記担体とは、本発明の式（Ｉ）のベンゼン誘導体、塩、又は溶媒和物と混合使用されるあらゆる添加剤を包含するものであって、製薬学上許容されるものから選ばれる。

経口投与に用いる剤型としては、例えば錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、カプセル剤などが挙げられる。

錠剤の形態にするには、所望医薬組成物を例えば乳糖、デンプン、結晶セルロースなどの賦形剤；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤；アルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなどの崩壊剤等を用いて通常の方法により成型することができる。

丸剤、顆粒剤、散剤も上記の賦形剤等を用いて通常の方法により成型することができる。

液剤、懸濁剤、およびシロップ剤は、所望薬剤に、例えば、トリカプリリン、トリアセチン等のグリセリンエステル類；エタノール等のアルコール類；水；トウモロコシ油、綿実油、ココナッツ油、アーモンド油、落花生油、オリーブ油等の植物油等を混合して通常の方法により調製することができる。

カプセル剤は、所望医薬組成物の顆粒剤、散剤、あるいは液剤などをゼラチンなどからなるカプセル中に充填することによって形成される。

静脈内、皮下、筋肉内投与の剤型としては、無菌の水性あるいは非水性溶液剤などの形態にある注射剤がある。水性溶液剤には、例えば溶媒として、生理食塩水などが用いられる。非水性溶液剤には、溶媒として例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、オレイン酸エチル等の注射しうる有機エステルなどが用いられる。これらの製剤には必要に応じて等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤などが添加され、またバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、加熱、照射等の処置を適宜施すことによって無菌化することができる。また、無菌の固形製剤を製造し、使用直前に無菌水または無菌の注射用

溶媒に溶解して使用することもできる。

経皮投与の剤型としては、例えば軟膏剤、クリーム剤などが挙げられ、軟膏剤はヒマシ油、オリーブ油などの油脂類；ワセリン等を用いて、クリーム剤は脂肪油；ジエチレングリコール；ソルビタンモノ脂肪酸エステルなどの乳化剤等を用いて通常の方法によって成型される。

直腸投与のためには、ゼラチンソフトカプセルなどの通常の坐剤が用いられる。

経鼻による投与の製剤は、液状または粉末状の組成物として供与される。液状経鼻剤の基剤としては水、食塩水、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液等が用いられ、さらに界面活性剤、酸化防止剤、安定剤、保存剤、粘性付与剤を含んでいてもよい。粉末状経鼻剤の基剤としては、水吸収性のものが好ましく、例えば、水易溶性のポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸カリウム、ポリアクリル酸アンモニウムなどのポリアクリル酸塩類、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース低級アルキルエーテル類、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、アミロース、プルランなど、水難溶性の結晶セルロース、α－セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース類、ヒドロキシプロピル澱粉、カルボキシメチル澱粉、架橋澱粉、アミロース、アミロペクチン、ペクチンなどの澱粉類、ゼラチン、カゼイン、カゼインナトリウムなどのタンパク類、アラビアガム、トラガントガム、グルコマンナンなどのガム類、ポリビニルポリピロリドン、架橋ポリアクリル酸のおよびその塩、架橋ポリビニルアルコール、ポリヒドロキシエチルメタアクリレートなどの架橋ビニル重合体類などが挙げられ、これらを単独に、又はその2種以上を混合し

て用いてもよい。

さらに粉末状経鼻剤には、酸化防止剤、着色剤、保存剤、防腐剤、矯腐剤等を添加してもよい。このような液状又は粉末状経鼻剤は、例えばスプレー器具等を用いて投与することができる。

点眼剤の剤型としては、水性あるいは非水性点眼剤がある。水性点眼剤は溶剤として滅菌精製水、生理食塩水、あるいは適当な水性溶剤を用いるものであり、このような水性点眼剤は水性溶剤として滅菌精製水のみを用いた水性点眼液；水性溶剤にカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の粘漿剤を加えた粘性点眼液；水性溶剤に界面活性剤や高分子増粘剤等の懸濁剤を加えた水性懸濁点眼液；および水性溶剤に非イオン性界面活性剤などの可溶化剤を加えた可溶化点眼液等を包含する。非水性点眼剤は溶剤として点眼用非水性溶剤を用いたものであり、このような非水性点眼剤は、非水性溶剤として植物油、流動パラフィン、鉱物油、プロピレングリコール等を用いた非水性点眼液；および非水性溶剤にモノステアリン酸アルミニウムなどの揺変膠質を添加して有効成分を懸濁した非水性懸濁点眼液等を包含する。これらの製剤には必要に応じて等張化剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、安定剤などが添加することができる。またバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合、加熱、照射等の処置を適宜行うことによって無菌化できる。また、無菌の固形製剤を製造し、これを使用直前に適当な無菌溶液に溶解あるいは懸濁して使用することもできる。

また、点眼剤以外の眼に投与する剤型として、ワセリン等を用いて成型した眼軟膏剤；希ヨードチンキ、硫酸亜鉛溶液、塩化メチルロザニリン液等を用いた塗布液剤；有効成分の微粉末を直接投与する散布剤；有効成分を適当な基剤または素材に配合あるいは含浸さ

せ、これを眼瞼内などに挿入して用いるインサート剤などがある。

また吸入のためには、有効成分と慣用の製薬賦形剤との溶液または懸濁液が用いられ、例えば吸入用エアゾルスプレーとして使用される。また乾燥粉末状の有効成分を吸入器または他の装置によって肺に直接接触できるように投与することができる。

上記のような本発明の医薬組成物は、IgE 抗体産生抑制作用を特徴とするアレルギー疾患の治療剤として有効なものである。従って、本発明のベンゼン誘導体、その医薬上許容される塩、またはそれらの医薬上許容される溶媒和物を有効成分として含有し、かつ優れたIgE 抗体産生抑制作用を有する医薬組成物は、アレルギー疾患の予防または治療剤が本発明によって、提供される。

本発明における化合物の式（Ｉ）のベンゼン誘導体を含有する薬剤の投与量は、疾患の種類、投与経路、患者の状態、年令、性別、体重等に応じて適宜に定められる。経口投与の場合は 0.1～1000mg／日／人程度で、好ましくは１～ 300mg／日／人であり、静脈内、皮下、筋肉内、経皮、直腸内、経鼻、点眼、吸入などの非経口的投与の場合は 0.1～ 100mg／日／人程度で、好ましくは 0.1～30mg／日／人であり、このような投与量を満足するように製剤することが好ましい。また本発明化合物を予防剤として用いる場合には、その投与方法に格別の制限はなく、一般的な予防剤の投与法を用いることができる。

本発明化合物は、後記実施例に具体的に示すように、例えば抗原非特異的な刺激（IL－４＋IL－10（インターロイキン10）＋antiCD40Ab（抗CD40抗体））によるヒトリンパ球からのIgE 抗体産生を、細胞毒性を示さない濃度で抑制する。従って、本発明化合物は、例えば気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシーショック、ダニアレルギー、花粉症、

食物アレルギー、蕁麻疹、潰瘍性大腸炎、好酸球性胃腸炎および薬剤性発疹などのように、IgE 抗体産生に起因するアレルギー疾患などに対する予防剤および／または治療剤として有用なものである。

これらのアレルギー疾患のなかでも、本発明の医薬組成物は、特に気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシーショック、ダニアレルギー、花粉症、食物アレルギー等に有効なものである。

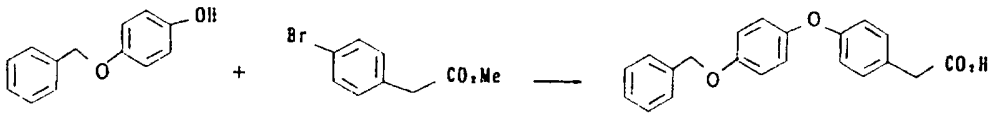
本発明の化合物は、IgE 抗体に対し抑制作用を示す。従って、アレルギー疾患の原因となる望ましくない免疫反応を抑制することができ、従って、アレルギー疾患の予防剤および／または治療剤として有用である。

実施例

下記参考例および実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。なお、本発明の範囲は、これら実施例により限定されるものではない。

参考例 1

4－（4－ベンジルオキシフェノキシ）フェニル酢酸の合成



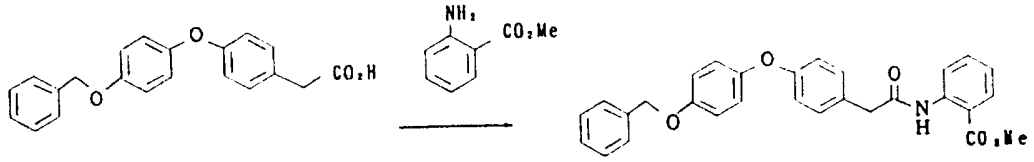
ハイドロキノンモノベンジルエーテル（8.01g，40mmol）にベンゼン(100ml）およびメタノール（25ml）を加え、さらに28％ナトリウムメチラート(7.3ml，38mmol）をゆっくり滴下し、室温で1時間

撹拌した。この反応液を濃縮した後、ピリジン(100ml)、4－ブロモフェニル酢酸メチルエステル（9.16g，40mmol）、および塩化第一銅（CuCl，1.25g，12mmol）を加え、この混合物を120℃で30時間加熱撹拌した。得られた反応混合物を塩酸で中和し、生成物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を乾燥、濃縮した。得られた濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、目的化合物のメチルエステル（4.76g，13.7mmol）を得た。収率36％。

このメチルエステル化合物（4.76g，13.7mmol）を、THF(10ml)に溶解し、これにメタノール（5ml）と4規定水酸化リチウム水溶液（5ml）を加え、この反応混合液を室温で4時間撹拌した。反応完了後、得られた反応液を塩酸で中和し、液量が半分になるまで濃縮した。生成した結晶を濾取し、乾燥し、目的化合物（4.31g，12.9mmol）を得た。収率94％。

実施例1

2－（4－（4－ベンジルオキシフェノキシ）フェニルアセタミド）安息香酸メチルエステル（化合物No. 3）の合成



窒素ガス雰囲気下、参考例1で得られた4－（4－ベンジルオキシフェノキシ）フェニル酢酸メチルエステル（4.30g，12.9mmol）に塩化メチレン（70ml）を加え、更に、塩化オキザリル（2.13g，16.8mmol）を加え、この反応混合液を50℃で3時間加熱撹拌した。得られた反応液を濃縮し、濃縮物を乾燥塩化メチレン（60ml）に溶

解した。得られた溶液を氷冷し、これに安息香酸メチルエステル（1.80g，12.3mmol）を添加し、さらにトリエチルアミン（1.80g，18.1mmol）を添加し、50℃において1時間撹拌し、さらに室温で一夜撹拌した。得られた反応液を水洗し、反応生成物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥、濃縮した。濃縮物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、目的化合物（4.29g，9.2mmol)を得た。収率75%。この化合物のNMR 測定結果を下記に示す。

^{1}H-NMR($CDCl_3$) : δ

3.72(2H, s), 3.87(3H, s), 5.04(2H, s), 6.91-7.02(6H, m), 7.06(1H, td, J =8.6Hz, 1.6Hz), 7.24-7.46(7H, m), 7.52(1H, td, J =8.0Hz, 1.6Hz), 7.99(1H, dd, J =8.2Hz, 1.6Hz), 8.71(1H, dd, J =8.6Hz, 1.3Hz), 11.03(1H, brs)

実施例2

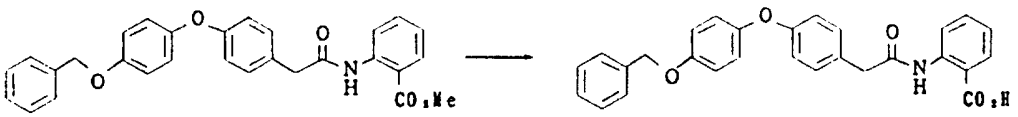
下記表1に記載の化合物（化合物No. 1，33，36，38および45を実施例1と同様の方法によって合成した。表1にこれらの化合物の収率およびNMR 測定結果を示す。

〔表１〕

化合物No.	収率（%）	^{1}H-NMR($CDCl_3$) : δ
1	63	3.74(2H, s), 3.85(3H, s), 4.03(2H, s), 6.91(2H, d, J =8.57Hz), 7.00(2H, d, J=8.58Hz), 7.06(1H, ddd, J=0.99, 7.25, 7.92Hz), 7.19-7.26(7H, m), 7.34(2H, d, J=8.25Hz), 7.52(1H, ddd, J=1.32, 7.26, 8.57Hz), 7.99(1H, dd, J =1.32, 7.91Hz), 8.72(1H, d, J=8.58Hz), 11.05(1H, br).
33	46	3.74(2H, s), 3.84(3H, s), 5.02(2H, s), 6.62-6.74(3H, m), 7.03(2H, d, J=8.6Hz), 7.21(1H, t, J =8.2Hz), 7.32(2H, d, J =8.6Hz), 7.37-7.40(5H, m), 7.47(1H, dd, J =8.9 and 2.6Hz), 7.95(1H, d, J =2.6Hz), 8.72(1H, d, J =8.9Hz), 10.95(1H, sbr).
36	55	3.75(2H, s), 3.84(3H, s), 5.02(2H, s), 6.61-6.78(4H, m), 7.03(2H, d, J=8.6Hz), 7.20(1H, t, J =8.2Hz), 7.33(2H, d, J =8.3Hz), 7.33-7.38(5H, m), 7.97-8.03(1H, m), 8.56(1H, dd, J=11.9 and 2.6Hz).
38	47	2.31(3H, s), 3.73(2H, s), 3.83(3H, s), 5.01(2H, s), 6.61-6.73(3H, m), 7.02(2H, d, J =8.6Hz), 7.20(1H, t, J =8.2Hz), 7.31-7.41(8H, m), 7.78(1H, d, J =2.0Hz), 8.60(1H, d, J =8.6Hz), 10.93(1H, sbr).
44	89	3.72(2H, s), 3.81(3H, s), 5.07(2H, s), 6.88-7.10(7H, m), 7.14-7.28(5H, m), 7.31(2H, d, J=8.25Hz), 7.50(1H, ddd, J=1.65, 7.26, 8.58Hz), 7.97(1H, dd, J =1.65, 7.92Hz), 8.72(1H, d, J=8.25Hz), 11.04(1H, s).

実施例３

２－（４－（４－ベンジルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸（化合物No. ４）の合成



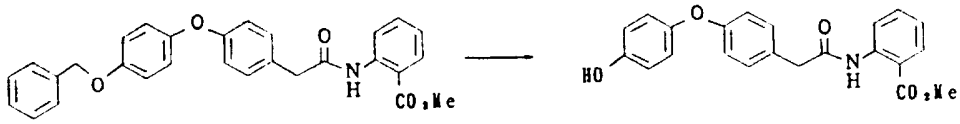
実施例１で得られた４－（４－ベンジルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド安息香酸メチルエステル(278mg, 0.59mmol）をTHF（５ml）に溶解し、この溶液にメタノール（５ml）と４規定水酸化リチウム水溶液（２ml）を加え室温で２時間撹拌した。反応完了後、得られた反応液を塩酸で中和し、その液量が半分になるまで濃縮した。濃縮液中に生成した結晶を濾取し乾燥した。さらに、この結晶をアセトニトリルより再結晶して、目的化合物(130mg, 0.29mmol）を得た。収率49％。

^{1}H-NMR(CDC13) : δ

3.74(2H, s), 5.00(2H, s), 6.87-6.99(6H, m), 7.08(1H, t, J = 7.5Hz), 7.24-7.43(7H, m), 7.57(1H, t, J =7.5Hz), 8.07(1H, d, J =8.0Hz), 8.75(1H, d, J =8.0Hz), 10.77(1H, brs).

実施例４

２－（４－（４－ヒドロキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル（化合物No. ５）の合成



窒素ガス雰囲気下、実施例1で得られた2－（4－（4－ベンジルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル（4.20g，9.0mmol)を酢酸エチル（17ml）に溶解し、この溶液に10%パラジウム炭素(800mg）を加えて反応混合物を調製した。前記窒素ガスを水素ガスにより置換し、反応混合物を室温で32時間撹拌した。得られた反応液をセライト上で濾過し濃縮した。得られた濃縮物を酢酸エチルより再結晶して目的化合物（2.26g，6.0mmol）を得た。収率66%。

^{1}H-NMR(DMSO-d6) : δ

3.70(2H, s), 3.78(3H, s), 6.76(2H, d, J =8.9Hz), 6.88(4H, d-like, J=8.6Hz), 7.18(1H, t, J =7.5Hz), 7.30(2H, d, J =8.6Hz), 7.59(1H, t, J =7.8Hz), 7.89(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz), 8.29(1H, d, J=7.6Hz), 9.31(1H, s), 10.61(1H, brs).

実施例5

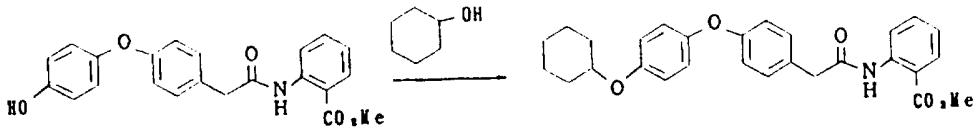
実施例4と同様の方法により、化合物No. 29を合成した。収率93%。

1H-NMR(CDC13) : δ

3.98(s, 3H), 6.92(d, 2H, J=8.91Hz), 7.01-7.15(m, 4H), 7.32(t, 1H, J=8.24Hz), 7.76(t, 1H, J=8.56Hz), 8.02(d, 2H, J=8.59Hz), 8.10(dd, 1H, J =1.32, 7.91Hz), 8.65(d, 1H, J=8.26Hz), 9.57(s, 1H), 11.63(s, 1H).

実施例6

2－（4－（4－シクロヘキシルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル（化合物No. 7）の合成



窒素ガス雰囲気下、実施例４で得られた２－（４－（４－ヒドロキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル(250mg, 0.66mmol）のＮ－メチルモルホリン（４ml）溶液に、トリフェニルホスフィン(350mg, 1.3mmol)、シクロヘキサノール（0.13mL, 1.3mmol)、およびアゾジカルボン酸ジエチル(230mg, 1.3mmol)を加え、室温で２時間撹拌した。この混合液に、さらにトリフェニルホスフィン(350mg, 1.3mmol)、シクロヘキサノール（0.13mL, 1.3mmol)、およびアゾジカルボン酸ジエチル(230mg, 1.3mmol)を加え、得られた混合液を室温で２時間撹拌した。このエーテル化反応の完了後反応混合液中に生成した白色の沈澱物を濾過で除き、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、目的化合物(241mg, 0.53mmol）を得た。収率81％。

1H-NMR(CDC13) : δ

1.1-1.6(6H, m), 1.79-1.84(2H, br m), 1.96-2.04(2H, m br), 3.72(2H, s), 3.87(3H, s), 4.10-4.19(1H, m), 6.86(2H, d, J =9.2Hz), 6.96(4H, d, J =8.3Hz), 7.06(1H, t, J =8.3Hz), 7.30(2H, d, J =8.6Hz), 7.52(1H, td, J=8.6Hz, 1.7Hz), 7.99(1H, dd, J =8.3Hz, 1.7Hz), 8.71(1H, dd, J =8.6Hz, 1.0Hz), 11.03(1H, br s).

実施例７

２－（４－（４－シクロヘキシルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸（化合物No. ８）の合成



実施例６で得られた２－（４－（４－シクロヘキシルオキシフェノキシ）フェニルアセトアミド）安息香酸メチルエステル(240mg, 0.53mmol）をTHF(８ml）に溶解し、この溶液にメタノール（５ml）および４規定水酸化リチウム水溶液（２ml）を加え、得られた反応混合液を室温で３時間撹拌した。この加水分解反応完了後、得られた反応液を塩酸で中和し、その液量が半分になるまで濃縮した。この濃縮液から、反応生成物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を乾燥、濃縮した。得られた油状濃縮物をアセトニトリルにより再結晶し、目的化合物(121mg）を得た。収率51％。

1H-NMR(DMSO-d6) : δ

1.24-1.55(6H, m), 1.65-1.75(2H, br m), 1.85-1.95(2H, br m), 3.72(2H, s), 4.20-4.28(1H, m), 6.89-6.96(6H, m), 7.13(1H, t, J＝8.5Hz), 7.32(2H, d, J ＝8.6Hz), 7.56(1H, t, J ＝8.0Hz), 7.95(1H, dd, J＝7.9Hz, 1.7Hz), 8.51(1H, d, J＝8.3Hz), 11.16(1H, sbr).

実施例８

表２～５に示す化合物を実施例６と同様の方法によって合成した。各化合物の収率は、それに対応する原料ヒドロキシ体（R'O ＝OH, R' は前記定義に同じ）のモル量を基準にして算出した。

〔表２〕

化合物No.	収率（％）	^{1}H-NMR($CDCl_3$) : δ
11	94	1.56-1.68(m, 2H), 1.76-1.88(m, 6H), 3.72(s, 2H), 3.87(s, 3H), 4.70(brm, 1H), 6.83(d, 2H, J=8.9Hz), 6.96(d, 2H, J=8.6Hz), 6.97(d, 2H, J=8.9Hz), 7.05(ddd, 1H, J=7.9Hz, 6.9Hz, 1.0Hz), 7.30(d, 2H, J=8.6Hz), 7.51(ddd, 1H, J=8.6Hz, 6.9Hz, 1.3Hz), 7.98(dd, 1H, J=7.9Hz, 1.3Hz), 8.72(dd, 1H, J=8.6Hz, 1.0Hz), 11.03(brs, 1H).
13	85	1.5-1.7(8H, br), 1.77-1.95(6H, mbr), 3.72(2H, s), 3.87(3H, s), 4.34(1H, m), 6.82(2H, d, J=8.9Hz), 6.96(4H, d, J=7.9Hz), 7.06(1H, t, J=8.4Hz), 7.30(2H, d, J=8.6Hz), 7.52(1H, t, J=8.2Hz), 7.99(1H, dd, J=7.9Hz, 1.5Hz), 8.72(1H, dd, J=8.2Hz, 1.0Hz), 11.03(1H, br).
15	47	1.28-1.48(m, 16H), 1.58-1.81(m, 4H), 2.02-2.14(m, 2H), 3.72(s, 2H), 3.86(s, 3H), 4.34(m, 1H), 6.84(d, 2H, J=9.2Hz), 6.96(d, 2H, J=9.2Hz), 6.97(d, 2H, J=8.6Hz), 7.05(ddd, 1H, J=7.9Hz, 6.9Hz, 1.0Hz), 7.30(d, 2H, J=8.6Hz), 7.51(ddd, 1H, J=8.6Hz, 6.9Hz, 1.7Hz), 7.98(dd, 1H, J=7.9Hz, 1.7Hz), 8.72(d, 1H, J=8.6Hz), 11.03(s, 1H).
17	72	1.32(d, 6H, J=6.3Hz), 3.72(s, 2H), 3.87(s, 3H), 4.47(sep, 1H, J=6.3Hz), 6.84(d, 2H, J=8.9Hz), 6.96(d, 2H, J=8.6Hz), 6.97(d, 2H, J=8.9Hz), 7.06(ddd, 1H, J=8.2Hz, 6.9Hz, 1.0Hz), 7.30(d, 2H, J=8.6Hz), 7.51(ddd, 1H, J=8.6Hz, 6.9Hz, 1.7Hz), 7.98(dd, 1H, J=8.2Hz, 1.7Hz), 8.72(dd, 1H, J=8.6Hz, 1.0Hz), 11.03(s, 1H).

〔表３〕

化合物No.	収率（%）	^{1}H-NMR($CDCl_3$) : δ
19	50	0.96(t, 6H, J =7.6Hz), 1.67(dq, 4H, J=7.6Hz, 5.9Hz), 3.72(s, 2H), 3.86(s, 3H), 4.03(quint, 1H, J=5.9Hz), 6.85(d, 2H, J =9.2Hz), 6.94-6.99(m, 4H), 7.05(ddd, 1H, J =7.9Hz, 6.9Hz, 1.0Hz), 7.30(d, 2H, J =8.6Hz), 7.51(ddd, 1H, J =8.6Hz, 6.9Hz, 1.7Hz), 7.98(dd, 1H, J=7.9Hz, 1.7Hz), 8.72(dd, 1H, J =8.6Hz, 1.0Hz), 11.03(s, 1H).
21	82	1.5-1.7(8H, m), 1.77-1.95(6H, mbr), 3.95(3H, s), 4.38(1H, m), 6.88(2H, d, J =8.9Hz), 6.98-7.04(4H, m), 7.11(1H, t, J =7.7Hz), 7.60(1H, td, J=7.6Hz, 1.6Hz), 8.00(2H, d, J=8.9Hz), 8.07(1H, dd, J=7.9Hz, 1.7Hz), 8.92(1H, dd, J =8.6Hz, 0.7Hz), 11.98(1H, sbr).
31	85	1.51-1.74(8H, mbr), 1.76-2.00(6H, mbr), 3.96(3H, s), 4.40(1H, quint, J=4.0Hz), 6.91(2H, d, J =8.9Hz), 7.00-7.06(3H, m), 7.15(1H, td, J=7.6 and 1.3Hz), 7.62(1H, td, J=7.6 and 1.3Hz), 8.07-8.12(2H, m), 8.63(1H, d, J =2.3Hz), 8.86(1H, d, J =8.0Hz), 12.15(1H, sbr).
40	44	1.4-1.6(8H, m), 1.72-1.95(6H, m), 2.31(3H, s), 3.71(2H, s), 3.86(3H, s), 4.34(1H, quint, J=4.0Hz), 6.81(2H, d, J =8.9Hz), 6.94-6.98(4H, m), 7.30(2H, d, J =8.9Hz), 7.34(1H, m), 7.79(1H, d, J =1.7Hz), 8.59(1H, d, J =8.6Hz), 10.90(1H, sbr).

〔表４〕

化合物No.	収率（%）	^{1}H-NMR($CDCl_3$) : δ
42	46	1.02(6H, d, J =6.6Hz), 2.07(1H, quint, J =6.6Hz), 3.69(2H, d, J =6.6Hz), 3.72(2H, s), 3.88(3H, s), 6.86(2H, d, J =9.2Hz), 6.95(2H, d, J =7.9Hz), 6.98(2H, d, J =8.9Hz), 7.06(1H, td, J=7.7 and 1.0Hz), 7.29(2H, t, J =8.0Hz), 7.52(1H, td, J=7.9 and 1.6Hz), 7.99(1H, dd, J=7.9 and 1.6Hz), 8.71(1H, d, J =7.9Hz).
47	69	1.23-1.92(14H, m), 3.71(2H, s), 3.87(3H, s), 4.35(1H, tt, J =3.96, 7.92Hz), 6.86-6.97(4H, m), 7.02-7.11(3H, m), 7.28(2H, m), 7.51(1H, ddd, J =1.65, 7.26, 8.57 Hz), 7.98(1H, dd, J =1.65, 7.91 Hz), 8.70(1H, dd, J =0.99, 8.58 Hz), 11.3(1H, s).
48	68	3.72(2H, s), 3.87(3H, s), 4.31(4H, s), 6.90-7.02(10H, m), 7.06(1H, ddd, J =8.2Hz, 7.3Hz, and 1.0Hz), 7.25-7.33(4H, m), 7.52(1H, ddd, J =8.6Hz, 7.3Hz and 1.7Hz), 7.99(1H, dd, J =8.2Hz, and 1.7Hz), 8.71(1H, dd, J =8.6Hz, and 1.0Hz), 11.04(1H, brs).
50	52	2.52(1H, ddd, J =6.9Hz, 6.6Hz, and 1.3Hz), 2.55(1H, ddd, J =6.9Hz, 6.9Hz, and 1.3Hz), 3.72(2H, s), 3.87(3H, s), 3.99(2H, t, J =6.9Hz), 5.11(1H, dd, J=10.2Hz, and 1.7Hz), 5.17(1H, dd, J=17.1Hz, and 1.7Hz), 5.90(1H, dddd, J=17.1Hz, 10.2Hz, 6.9Hz and 6.6Hz), 6.86(2H, d, J =8.9Hz), 6.95(2H, d, J =8.6Hz), 6.98(2H, d, J =8.9Hz), 7.06(1H, ddd, J =8.2Hz, 7.3Hz, and 1.0Hz), 7.30(2H, d, J =8.6Hz), 7.51(1H, ddd, J =8.6Hz, 7.3Hz, and 1.3Hz), 7.98(1H, dd, J=8.2Hz, and 1.3Hz), 8.71(1H, dd, J =8.6Hz, and 1.0Hz), 11.04(1H, brs).

〔表５〕

化合物No.	収率（%）	^{1}H-NMR($CDCl_3$) : δ
52	41	0.93(6H, t, J =7.3Hz), 1.34-1.55(4H, m), 1.62-1.71(1H, m), 3.72(2H, s), 3.82(2H, d, J=5.6Hz), 3.87(3H, s), 6.86(2H, d, J=8.9Hz), 6.95(2H, d, J =8.6Hz), 6.98(2H, d, J =8.9Hz), 7.06(1H, ddd, J =8.2Hz, 6.9Hz, and 1.0Hz), 7.30(2H, d, J =8.6Hz), 7.52(1H, ddd, J =8.6Hz, 6.9Hz, and 1.3Hz), 7.99(1H, dd, J=8.2Hz, and 1.3Hz), 8.71(1H, dd, J =8.6Hz, and 1.0Hz), 11.03(1H, brs).
54	95	0.98(3H, t, J =7.3Hz), 1.45-1.64(2H, m), 1.71-1.82(2H, m), 3.72(2H, s), 3.87(3H, s), 3.93(2H, t, J =6.6Hz), 6.85(2H, d, J =8.9Hz), 6.96(2H, d, J =8.6Hz), 6.98(2H, d, J =8.9Hz), 7.06(1H, ddd, J =8.2Hz, 6.9Hz, and 1.0Hz), 7.30(2H, d, J =8.6Hz), 7.52(1H, ddd, J =8.6Hz, 6.9Hz, and 1.7Hz), 7.99(1H, dd, J=8.2Hz, and 1.3Hz), 8.71(1H, dd, J =8.6Hz, and 1.0Hz), 11.03(1H, brs).

実施例9

実施例7と同様の方法によって、表6～表11に示す化合物を合成した。各化合物の収率はそれに対応する原料のメチルエステル（R^2＝Me，R^2は前記定義に同じ）化合物のモル量に基いて算出した。

〔表6〕

化合物No.	収率（%）	^{1}H-NMR(DMSO-d_6) : δ
2	78	3.74(2H, s), 4.16(2H, s), 6.93(2H, d, J＝8.91Hz), 6.97(2H, d, J＝8.58Hz), 7.12(1H, ddd, J＝1.32, 7.26, 7.92Hz), 7.19-7.38(9H, m), 7.56(1H, ddd, J＝1.65, 7.26, 8.58Hz), 7.94(1H, dd, J＝1.65, 7.92Hz), 8.50(1H, dd, J＝0.66, 8.25Hz), 11.14(1H, s), 13.55(1H, br).
12	66	1.53-1.85(m, 6H), 1.86-1.92(m, 2H), 3.72(s, 2H), 4.76(br, 1H), 6.88-6.98(m, 6H), 7.13(dd, 1H, J＝7.9Hz, 7.6Hz), 7.32(d, 2H, J＝8.6Hz), 7.57(ddd, 1H, J＝8.9Hz, 7.6Hz, 1.3Hz), 7.95(dd, 1H, J＝7.9Hz, 1.3Hz), 8.50(d, 1H, J＝8.9Hz), 11.16(s, 1H).
14	80	1.5-1.7(8H, br), 1.70-1.90(6H, m br), 3.72(2H, s), 4.41(1H, m), 6.87-6.98(6H, m), 7.13(1H, t, J＝6.9Hz), 7.32(2H, d, J＝8.6Hz), 7.58(1H, td, J＝7.9Hz, 1.7Hz), 7.95(1H, dd, J＝7.9Hz, 1.7Hz), 8.50(1H, d, J＝8.6Hz), 11.10(1H, sbr).

〔表７〕

化合物No.	収率（%）	^{1}H-NMR(DMSO-d_6) : δ
16	68	1.34-1.72(m, 22H), 3.72(s, 2H), 4.37(br, 1H), 6.91(d, 2H, J =9.2Hz), 6.92(d, 2H, J =8.6Hz), 6.96(d, 2H, J =9.2Hz), 7.13(dd, 1H, J=7.9Hz, 7.3Hz), 7.33(d, 2H, J=8.6Hz), 7.57(ddd, 1H, J =8.6Hz, 7.3Hz, 1.7Hz), 7.95(dd, 1H, J=7.9Hz, 1.7Hz), 8.51(d, 1H, J =8.6Hz), 11.17(s, 1H).
18	45	1.32(d, 6H, J =6.3Hz), 3.72(s, 2H), 3.87(s, 3H), 4.47(sep, 1H, J =6.3Hz), 6.84(d, 2H, J =8.9Hz), 6.96(d, 2H, J =8.6Hz), 6.97(d, 2H, J =8.9Hz), 7.06(ddd, 1H, J =8.2Hz, 6.9Hz, 1.0Hz), 7.51(ddd, 1H, J =8.6Hz, 6.9Hz, 1.7Hz), 7.98(dd, 1H, J=8.2Hz, 1.7Hz), 8.72(dd, 1H, J =8.6Hz, 1.0Hz), 11.22(s, 1H), 13.56(brs, 1H).
20	40	0.90(d, J =7.3Hz), 1.60(dq, 4H, J=7.3Hz, 5.9Hz), 3.72(s, 2H), 4.14(quint, 1H, J =5.9Hz), 6.91(d, 2H, J =8.6Hz), 6.94(s, 4H), 7.13(dd, 1H, J =7.9Hz, 7.6Hz), 7.32(d, 2H, J=8.6Hz), 7.57(dd, 1H, J=8.6Hz, 7.9Hz), 7.95(d, 1H, J=7.6Hz), 8.50(d, 1H, J =8.6Hz), 11.14(s, 1H).

〔表 8〕

化合物No.	収率（%）	^{1}H-NMR(DMSO-d_6) : δ
22	78	1.5-1.7(8H, br), 1.71-2.00(6H, m br), 4.46(1H, m), 6.95(2H, d, J =9.2Hz), 7.05-7.09(4H, m), 7.20 (1H, t, J=7.7Hz), 7.66(1H, t, J =8.0Hz), 7.94(2H, d, J =8.9H z), 8.05(1H, dd, J=7.9Hz, 0.7Hz), 8.70(1H, d, J=8.6Hz), 12.13(1H, sbr).
28	76	3.92(s, 2H), 6.98(d, 2H, J=9.23 Hz), 7.11-7.00(m, 4H), 7.34(t, 1 H, J=7.59Hz), 7.51(d, 2H, J=8. 24Hz), 7.77(t, 1H, J=8.24Hz), 8 .16(dd, 1H, J =1.32, 7.91Hz), 8 .71(d, 1H, J=8.24Hz), 9.53(s, 1 H), 11.34(s, 1H), 13.77(br, 1H).
30	78	6.92(d, 2H, J =8.89Hz), 7.14-7. 06(m, 4H), 7.28(t, 1H, J=7.59Hz), 7.74(t, 1H, J=8.26Hz), 8.02(d, 2H, J=8.59Hz), 8.14(dd, 1H, J =1.32, 7.91Hz), 8.78(d, 1H, J =8.26Hz), 9.56(s, 1H), 12.20(s, 1H), 13.86(br, 1H).
32 (*)	80	1.4-1.7(8H, mbr), 1.8-2.0(6H, mb r), 4.48(1H, m), 6.99(2H, d, J= 9.2Hz), 7.11-7.17(3H, m), 7.23(1 H, t, J =7.9Hz), 7.67(1H, t, J =8.3Hz), 8.05(1H, d, J =7.5Hz) , 8.16(1H, dd, J=8.9 and 2.3Hz) , 8.58-8.63(2H, m), 12.23(1H, sb r).

〔注〕 (*) $CDCl_3$ 中で^{1}H-NMRを測定

〔表 9〕

化合物No.	収率（%）	^{1}H-NMR(DMSO-d_6) : δ
34	66	3.76(2H, s), 5.07(2H, s), 6.55(1H, dd, J=7.7 and 1.8Hz), 6.64(1H, t, J=2.3Hz), 6.79(1H, dd, J=8.3 and 1.8Hz), 6.98(2H, d, J=8.6Hz), 7.27(1H, t, J=8.3Hz), 7.31-7.42(7H, m), 7.63(1H, dd, J=8.9 and 2.6Hz), 7.88(1H, d, J=2.6Hz), 8.53(1H, d, J=(8.9Hz), 11.05(1H, sbr), 13.91(1H, sbr).
35 (*)	80	1.4-1.6(8H, mbr), 1.72-1.96(6H, m), 3.75(2H, s), 4.31(1H, quint, J=4.0Hz), 6.78(2H, d, J=9.0Hz), 6.92(2H, d, J=9.0Hz), 6.98(2H, d, J=8.6Hz), 7.27(2H, d, J=8.6Hz), 7.52(1H, dd, J=9.2 and 2.6Hz), 8.07(1H, d, J=2.6Hz), 8.75(1H, d, J=9.2Hz), 10.70(1H, sbr).
37 (*)	76	3.81(2H, s), 5.05(2H, s), 6.64(1H, dd, J=8.0 and 2.3Hz), 6.69-6.78(2H, m), 6.96(1H, t, J=2.3Hz), 7.11(2H, d, J=8.3Hz), 7.23(1H, t, J=8.3Hz), 7.32(2H, d, J=8.3Hz), 7.37(5H, s), 7.83(1H, dd, J=8.9 and 7.7Hz), 8.59(1H, dd, J=11.9 and 2.6Hz), 11.01(1H, sbr).
39 (*)	63	2.27(3H, s), 3.79(2H, s), 5.05(2H, s), 6.63(1H, dd, J=8.3 and 2.3Hz), 6.74(1H, dd, J=8.3 and 2.3Hz), 6.94(1H, t, J=2.3Hz), 7.09(2H, d, J=8.6Hz), 7.20(1H, t, J=8.3Hz), 7.24-7.36(8H, m) 7.65(1H, s), 8.65(1H, d, J=8.6Hz), 10.78(1H, sbr).

〔注〕 (*) $CDCl_3$ 中において^{1}H-NMR測定

〔表10〕

化合物No.	収率（%）	^{1}H-NMR(DMSO-d_6) : δ
41 (*)	93	1.4-1.6(8H, m), 1.74-1.92(6H, m), 2.27(3H, s), 3.74(2H, s), 4.29(1H, m), 6.77(2H, d, J=9.2Hz), 6.92(2H, d, J=8.9Hz), 6.97(2H, d, J=8.6Hz), 7.28(2H, d, J=8.9Hz), 7.38(1H, dd, J=8.6 and 1.7Hz), 7.92(1H, d, J=1.7Hz), 8.63(1H, d, J=8.6Hz), 10.67(1H, sbr).
43 (*)	46	1.01(6H, d, J=6.6Hz), 2.05(1H, quint, J=6.6Hz), 3.64(2H, d, J=6.6Hz), 3.76(2H, s), 6.81(2H, d, J=9.2Hz), 6.93(2H, d, J=9.2Hz), 6.98(2H, d, J=8.6Hz), 7.09(1H, t, J=7.5Hz), 7.28(2H, t, J=8.3Hz), 7.59(1H, td, J=7.9Hz and 1.6Hz), 8.11(1H, dd, J=8.3 and 1.6Hz), 8.76(1H, d, J=8.3Hz), 11.74(1H, sbr).
45	68	3.71(2H, s), 5.06(2H, s), 6.84(2H, d, J=8.58Hz), 6.91-7.24(10H, m), 7.31(2H, d, J=8.58Hz), 7.56(1H, dd, J=7.26, 8.25Hz), 7.94(1H, dd, J=1.32, 7.92Hz), 8.50(1H, d, J=8.25Hz), 11.21(1H, s), 13.55(1H, br).
47	63	1.37-1.80(14H, m), 3.77(2H, s), 4.48(1H, tt, J=3.96, 7.92Hz), 6.88(2H, d, J=8.57Hz), 7.02(1H, ddd, J=1.65, 6.27, 8.57Hz), 7.12-7.26(4H, m), 7.36(2H, d, J=8.25Hz), 7.64(1H, ddd, J=1.65, 7.26, 8.57Hz), 8.03(1H, dd, J=1.65, 7.92Hz), 8.57(1H, d, J=8.57Hz), 11.27(1H, s), 13.66(1H, br).

〔注〕 (*) $CDCl_3$ 中において^{1}H-NMR測定

〔表11〕

化合物No.	収率（%）	^{1}H-NMR(DMSO-d_6) : δ
49	37	3.72(2H, s), 4.30(4H, s), 6.91(2H, d, J =8.6Hz), 6.92-7.01(8H, m), 7.12(1H, dd, J=7.9Hz and 7.3Hz), 7.30(1H, t, J =7.3Hz), 7.32(2H, d, J =8.6Hz), 7.56(1H, ddd, J =8.6Hz, 7.3Hz, and 1.7Hz), 7.95(1H, dd, J=7.9Hz and 1.7Hz), 8.50(1H, d, J =8.6Hz), 11.24(1H, brs), 13.50-13.60(1H, br).
51	100	2.52(1H, ddd, J =6.9Hz, 6.6Hz, and 1.3Hz), 2.55(1H, ddd, J =6.9Hz, 6.9Hz, and 1.3Hz), 3.72(2H, s), 3.87(3H, s), 3.99(2H, t, J =6.9Hz), 5.11(1H, dd, J=10.2Hz, and 1.7Hz), 5.17(1H, dd, J=17.1Hz, and 1.7Hz), 5.86-5.90(1H, m), 6.90(2H, d, J =8.6Hz), 6.96(4H, s), 7.13(1H, dd, J =7.6Hz, and 7.3Hz), 7.32(2H, d, J=8.6Hz), 7.57(1H, dd, J=8.6Hz, and 7.6Hz), 7.95(1H, d, J=7.3Hz), 8.50(1H, d, J =8.6Hz), 11.13(1H, brs), 13.50-13.60(1H, br).
53	80	0.90(6H, t, J =7.3Hz), 1.33-1.50(4H, m), 1.57-1.66(1H, m), 3.72(2H, s), 3.83(2H, d, J=5.9Hz), 6.90(2H, d, J =8.6Hz), 6.96(4H, s), 7.13(1H, dd, J =7.6Hz, and 7.3Hz), 7.32(2H, d, J=8.6Hz), 7.57(1H, dd, J=8.6Hz, and 7.6Hz), 7.95(1H, d, J=7.3Hz), 8.50(1H, d, J =8.6Hz), 11.13(1H, brs), 13.50-13.60(1H, br).
55	100	0.98(3H, t, J =7.3Hz), 1.45-1.64(2H, m), 1.71-1.82(2H, m), 3.72(2H, s), 3.93(2H, t, J=6.6Hz), 6.90(2H, d, J =8.6Hz), 6.96(4H, s) ,7.13(1H, dd, J =7.6Hz, and 7.3Hz), 7.32(2H, d, J=8.6Hz), 7.57(1H, dd, J=8.6Hz, and 7.6Hz), 7.95(1H, d, J=7.3Hz), 8.50(1H, d, J =8.6Hz), 11.13(1H, brs), 13.50-13.60(1H, br).

実施例10

ヒトin vitro IgE抗体産生抑制作用の測定

ザ ジャーナル オブ イミュノロジー(J. Immunol.) 146 巻、1836～1842頁、1991年；ザ ジャーナル オブ イミュノロジー(J. Immunol.) 147 巻、8 頁～13頁、1991年に記載の方法に準拠する下記の方法により、表12に記載の本発明に係る化合物を用いた場合のIgE 及びIgG 抗体濃度を測定した。

健常人より採取した末梢静脈血から密度勾配遠心分離法によりリンパ球を分離した。得られたリンパ球を洗浄し、これを培養液（RPMI-1640（Gibco社製）＋10％heat-inactivated FCS(Whittaker社製）＋ 100μｇ／mlストレプトマイシン＋ 100U／mlペニシリンG＋2 mM Ｌ－グルタミン）に懸濁した。被験化合物として表12に記載の化合物を用い、この化合物の存在下、または非存在下に、インターロイキン4（IL-4, GENZYME 社製）(0.1mg／ml）、抗CD40抗体(antiCD40Ab, BIOSOURCE社製、クローンＢ－Ｂ20)(２mg／ml）、およびインターロイキン10（IL-10 , GENZYME 社製)(0.2mg／ml）の共存下、前記懸濁液中のリンパ球を一週間培養した。この培養系に前記培養液を追加して、さらに一週間培養した後、上清中のIgE およびIgG 抗体の濃度をサンドイッチELISA 法により測定した。

このELISA 法による測定において、IgE 抗体濃度については、一次抗体：家兎 抗ヒトIgE （ε）抗体(ICN社製）、二次抗体：ビオチン・抗ヒトIgE モノクローナル抗体（G7-26 , PharMingen社製）を用い、またIgG 抗体濃度については、一次抗体：抗ヒトIgG モノクローナル抗体（G18-145 , PharMingen社製）、二次抗体：ビオチンーロバー抗ヒトIgG 抗体（Ｈ＋Ｌ）(Jackson社製）を用いた。またIgE 抗体濃度、およびIgG 抗体濃度測定において、酵素としてアビジンービオチンーHRP(Avidin-Biotin-Horse Radish Peroxidase;

ABC kit, Vector Lab. 社製）を用い、基質としてTMB （３，３′、５，５′－tetramethylbenzidine) Microwell Peroxidase Substrate System(Kirkegaard & Perry Laboratories Inc.社製）を用いた。

本発明化合物の非存在の場合の各抗体濃度を基準にして、被験薬濃度 0.1μMにおける各抗体産生抑制率（％）を算出した。さらに、供試化合物の一部について、被験薬濃度を変化させて、抗体産生抑制率を測定し、IC50値を算出した。（参考：上嶋ら　アメリカン　アカデミー　オブ　アレルギー　アンド　イミュノロジー（American Academy of Allergy & Immunology) 1995年度年会、プログラムNo. 818)

測定結果を表12に示す。

〔表12〕

本発明化合物の抗体産生抑制作用(100nM)

化合物No.	IgE 産生抑制率(％)	IgG産生抑制率(％)	IC_{50}(nM) (IgE)*	IC_{50}(nM) (IgG)*
4	100	100	28	200
8	95.5	40.6	17	50
12	100	95.8	44	＞100
14	100	93.8	6	12
16	100	95.8	22	46
18	19.5	－1.7	NT	NT
20	100	52.6	35	＞100
22	51.0	－33.2	NT	NT
30	25.7	－31.7	NT	NT

〔注〕NT…測定しなかった。

表12に示された結果より、本発明の化合物が抗体産生抑制作用を

示し、その抑制作用は、IgE に関して、より強いことが認められた。

従ってIgE 抗体産生に起因する、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシーショック、ダニアレルギー、花粉症、食物アレルギー、蕁麻疹、潰瘍性大腸炎、好酸球性胃腸炎、薬剤性発疹などのアレルギー疾患などに対して、本発明の化合物は、予防剤および／または治療剤として有用であることが認められた。

実施例11

TNP 感作マウスに対するIgE 抗体産生抑制作用の測定

8週齢の雄性マウスの腹腔内にTNP-KLH(2μg／head) およびAlum（1mg／head）を投与して感作した。

5％アラビアゴム水溶液液中に、化合物No.14 を、 1.0mg／ml, 3.0 mg／ml, 又は10.0mg／mlの濃度になるように懸濁し、3群の薬物投与マウス群に各薬液を10ml／kgの投与量（すなわち、10mg／kg, 30mg／kg又は 100mg／kg）で、感作当日から10日間、一日一回、連続して経口投与した。ベヒクル(vehicle) マウス群に対しては、前記と同量のアラビアゴム溶液を上記の同様に投与した。

最終投与日の翌日（第11日目）に、マウスの心臓から、採血し、この血液から得られた血清中のTNP 特異的な抗体価を、ELISA により測定した。この測定結果を表13に示す。

〔表13〕

	anti-TNP IgE (ng／ml)	anti-TNP IgG (ng／ml)	anti-TNP IgM (μg／ml)
vehicle 群	433±118	4390±2630	110± 9
10mg／kg投与群	127±72	2980±2310	79±40
30mg／kg投与群	52 ±30 **	2500±1700	73 ±＋26
100mg／kg投与群	0.2±0.4 **	16±18 **	20±5.0 **

** $p < 0.01$ vs. vehicle

表13に示されているように、本発明の化合物の投与によって、30mg／kg投与群においては、クラス選択的に抗TNP IgE 抗体の抑制作用が認められた。また、 100mg／kg投与群においては、クラス非選択的TNP 抗原特異的な抗体産生抑制作用が認められた。なお、本実験に使用した動物は薬剤投与後vehicle 群と比較して体重増加抑制作用や脾臓重量抑制作用は認められなかった。すなわち、本発明の化合物の投与によって、強力な免疫抑制作用による毒性を発現することなく、血清中の抗原特異的な抗体産生を、IgE クラス選択的に抑制する事が認められた。

実施例12

錠剤の製造

下記組成を有する錠剤を製造した。

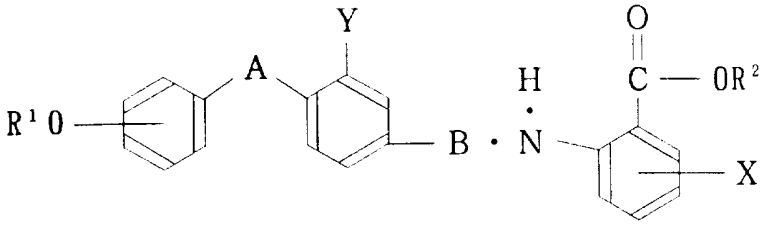
成　分	1錠当り含有重量
化合物No. 4	250mg
乳糖	230mg
じゃがいもデンプン	80mg
ポリビニルピロリドン	11mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg

すなわち、本発明の化合物No. 4と、乳糖及びジャガイモデンプ

ンとを混合し、この混合物をポリビニルピロリドンの20％エタノール溶液で均等に湿潤させ、20nmメッシュのふるいを通し、45℃で乾燥し、再び15nmメッシュのふるいを通した。このようにして得られた顆粒をステアリン酸マグネシウムと混和し、この混和物を錠剤に圧縮して、錠剤を成形した。

請　求　の　範　囲

1. 下記式（Ｉ）：



（Ｉ）

〔但し、上式（Ｉ）中、R^1 は水素原子、C_1 ～C_{12}環状、直鎖状、又は分岐鎖状アルキル基（但し、１個以上のC_6 ～C_{10}アリールオキシ基により置換されていてもよい）、C_7 ～C_{12}アラルキル基（但し、そのアリール基がハロゲン原子、メチル基およびメトキシ基の１個以上により置換されていてもよい）、又はC_3 ～C_{10}アルケニル基（但し、１個以上のフェニール基により置換されていてもよい）を表わし、

Ａは－Ｏ－、－Ｓ－、又は$-CH_2-$基を表わし、

Ｂは－ＣＯ－、又は$-CZ_2CO-$基を表わし、Ｚは水素原子又はフッ素原子を表し、

R^2 は水素原子、又はC_1 ～C_4 低級アルキル基を表わし、

Ｘは水素原子、ハロゲン原子、又はメチル基を表わし、

Ｙは水素原子、ニトロ基、又はニトリル基を表わす。〕

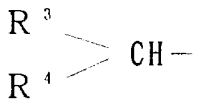
により示されるベンゼン誘導体、その医薬上許容される塩、又はそれらの医薬上許容される溶媒和物。

2. 前記式（Ｉ）において、R^1 が水素原子、C_1 ～C_{12}アルキル基、又はC_1 ～C_{12}アラルキル基を表わし、Ａが－Ｏ－結合を表わし、Ｂが－ＣＯ－基、又はCH_2CO-基を表す、請求の範囲第１項に

記載のベンゼン誘導体、その医薬上許容される塩、又はそれらの医薬上許容される溶媒和物。

3. 前記式（Ｉ）において、R^1 が水素原子、C_5 ～C_{12}環状アルキル基、C_3 ～C_8 分岐鎖状アルキル基、又はベンジル基を表わし、Ａが－Ｏ－を表し、ＢがCH_2CO －基を表し、R^2 が水素原子を表す、請求の範囲第２項に記載のベンゼン誘導体、その医薬上許容される塩、又はそれらの医薬上許容される溶媒和物。

4. 前記式（Ｉ）において、R^1 がC_5 ～C_{12}環状アルキル基、下記一般式：



（但し、R^3 およびR^4 はそれぞれ互いに独立にメチル、エチル又はｎ－プロピル基を表す）により表される基、又はベンジル基を表す、請求の範囲第２項に記載のベンゼン誘導体、その医薬上許容される塩、又はそれらの医薬上許容される溶媒和物。

5. 前記式（Ｉ）において、Ｂが－CH_2CO －基を表わす、請求の範囲第１項又は第２項に記載のベンゼン誘導体、その医薬上許容される塩、又はそれらの医薬上許容される溶媒和物。

6. 前記式（Ｉ）において、R^2 が水素原子、又はメチル基を表わす、請求の範囲第１項に記載のベンゼン誘導体、その医薬上許容される塩、又はそれらの医薬上許容される溶媒和物。

7. 前記式（Ｉ）において、Ｘにより表される置換基が、それが結合しているベンゼン環の、－$COOR^2$ 基に関して、４位又は５位に位置している、請求の範囲第１項に記載のベンゼン誘導体、その医薬上許容される塩、又はそれらの医薬上許容される溶媒和物。

8. 前記式（Ｉ）において、R^1O により表される置換基が、それが結合しているベンゼン環の、Ａ基に関して４位に位置している、

請求の範囲第1項～第4項のいずれか1項に記載のベンゼン誘導体、その医薬上許容される塩、又はそれらの医薬上許容される溶媒和物。

9. 請求の範囲第1項に記載のベンゼン誘導体、その医薬上許容される塩、又はそれらの医薬上許容される溶媒和物と、製薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

10. 請求の範囲第9項に記載の医薬組成物を有効成分として含み、IgE 抗体産生抑制作用を有することを特徴とするアレルギー疾患の予防又は治療剤。

11. 前記アレルギー疾患が、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシーショック、ダニアレルギー疾患、花粉症および食物アレルギー疾患を含有する、請求の範囲10項に記載の、アレルギー疾患予防又は治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP96/03456

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl^6 C07C235/38, 235/56, 323/62, A61K31/195, 31/245

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl^6 C07C235/38, 235/56, 323/62, A61K31/195, 31/245

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO, 96/34851, A1 (Abbott Laboratories), November 7, 1996 (07. 11. 96), Claims; examples (Family: none)	1 - 11
A	JP, 60-116657, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), June 24, 1985 (24. 06. 85), Claim (Family: none)	1 - 11

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
February 10, 1997 (10. 02. 97)	February 18, 1997 (18. 02. 97)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ９６／０３４５６

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int. Cl[6] C07C235/38, 235/56, 323/62, A61K31/195, 31/245

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[6] C07C235/38, 235/56, 323/62, A61K31/195, 31/245

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

ＣＡＳ　ＯＮＬＩＮＥ

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
ＰＡ	ＷＯ，９６／３４８５１，Ａ１（ＡＢＢＯＴＴ ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＩＥＳ） ７．１１月．１９９６（０７．１１．９６）ＣＬＡＩＭＳ，Ｅｘａｍｐｌｅｓ （ファミリーなし）	１－１１
Ａ	ＪＰ，６０－１１６６５７，Ａ（小野薬品工業株式会社） ２４．６月．１９８５（２４．０６．８５）特許請求の範囲 （ファミリーなし）	１－１１

☐ 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」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１０．０２．９７	18.02.97

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	４Ｈ	９５４７
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	岩瀬　眞紀子　印 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４４		

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（１９９２年７月）