(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4120993号
(P4120993)

(45)発行日　平成20年7月16日(2008.7.16)　(24)登録日　平成20年5月9日(2008.5.9)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 307/91	(2006.01)	C07D	307/91	
A61P 37/08	(2006.01)	A61P	37/08	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	112
A61K 31/343	(2006.01)	A61K	31/343	
A61K 31/381	(2006.01)	A61K	31/381	

請求項の数 18　(全 29 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平10-526491
(86)(22)出願日　平成9年12月10日(1997.12.10)
(86)国際出願番号　PCT/JP1997/004526
(87)国際公開番号　WO1998/025915
(87)国際公開日　平成10年6月18日(1998.6.18)
審査請求日　平成16年8月5日(2004.8.5)
(31)優先権主張番号　特願平8-331962
(32)優先日　平成8年12月12日(1996.12.12)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

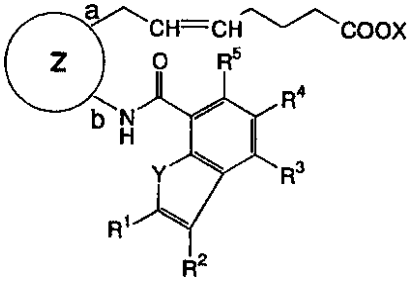
(73)特許権者
塩野義製薬株式会社
大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号
(74)代理人
弁理士　山内　秀晃
(72)発明者　本摩　恒利
奈良県生駒市青山台１１７－４２
(72)発明者　平松　義春
大阪府東大阪市水走１－４－１３
(72)発明者　有村　昭典
大阪府大阪市住吉区南住吉１－７－３２－３０４

審査官　福井　悟

最終頁に続く

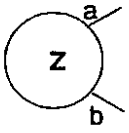
(54)【発明の名称】ヘテロ環縮合ベンゼンカルボン酸アミド誘導体およびそれを含有するＰＧＤ２拮抗剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：

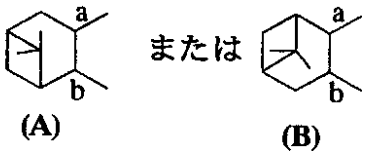


(I)

（式中、



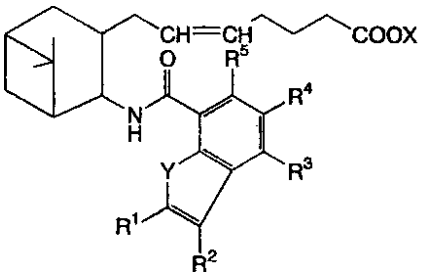
は



(A) (B)

を表わし、
R^1、R^2、R^3、R^4およびR^5はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ハロゲン、アシルオキシまたは置換されていてもよいアミノを表わすか、またはR^1およびR^2は隣接する炭素原子と一緒になって置換されていてもよい炭素環を表わしてもよく、R^3およびR^4は隣接する炭素原子と一緒になって置換されていてもよい炭素環または置換されていてもよいチオフェンを表わしてもよく、またはR^4およびR^5は隣接する炭素原子と一緒になって置換されていてもよい炭素環を表わしてもよい、
YはOまたはSを表わし、Xは水素またはアルキルを表わし、α鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす）
で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

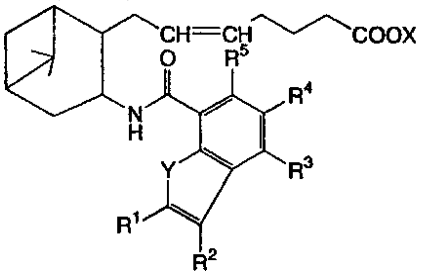
【請求項２】
式（ＩＡ）：



(IA)

（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、YおよびXは前記と同意義であり、α鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす）
で示される請求の範囲第１項記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

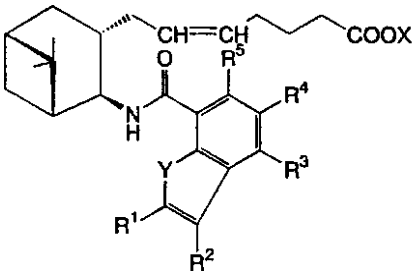
【請求項３】
式（ＩＢ）：



(IB)

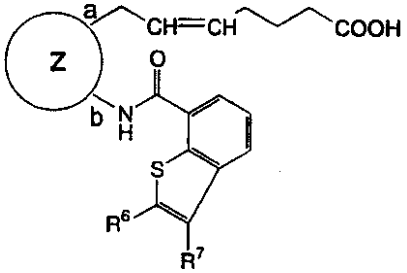
（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、YおよびXは前記と同意義であり、α鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす）
で示される請求の範囲第１項記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項４】
式（ＩＡ－ａ）：



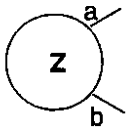
(IA-a)

（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、YおよびXは前記と同意義であり、α鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす）
で示される請求の範囲第２項記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。
【請求項５】
R^1、R^2、R^3、R^4およびR^5がそれぞれ独立して水素、メチル、ｔ－ブチル、メチルチオ、メトキシ、ブロモ、ヒドロキシまたはアセトキシである請求の範囲第１項～第４項のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。
【請求項６】
式（ＩＩ）：

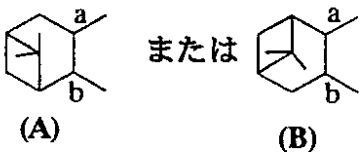


(II)

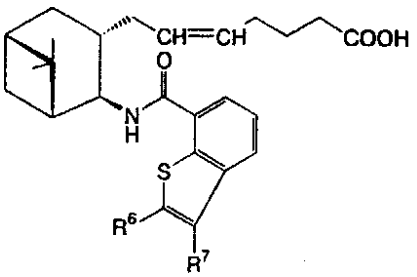
（式中、



は



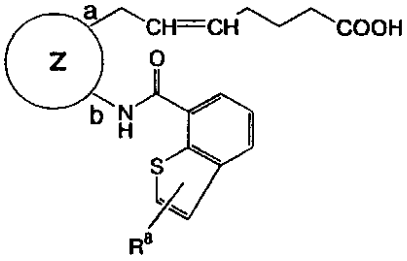
を表わし、
R^6およびR^7はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアシルオキシを表わし、α鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす）
で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。
【請求項７】
式（ＩＩＡ－ａ）：



(IIA-a)

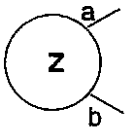
（式中、R^6およびR^7は前記と同意義であり、α鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表

わす）
で示される請求の範囲第６項記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。
【請求項８】
R^6およびR^7がそれぞれ独立して水素、メチル、ｔ－ブチル、メチルチオ、メトキシ、ブロモ、ヒドロキシまたはアセトキシである請求の範囲第６項または第７項記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。
【請求項９】
式（ＩＩＩ）：

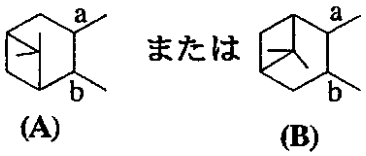


(III)

（式中、

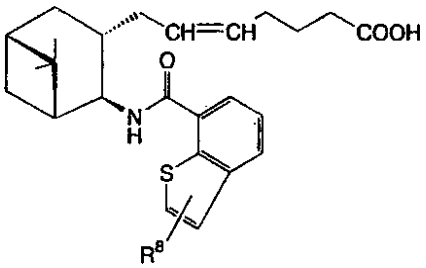


は



(A) (B)

を表わし、
R^8は水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアシルオキシを表わし、α鎖の二重結合はＥ配置またはＺ配置を表わす）
で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。
【請求項１０】
式（ＩＩＩＡ－ａ）：



(IIIA-a)

（式中、R^8は前記と同意義であり、α鎖の二重結合はＥ配置またはＺ配置を表わす）
で示される請求の範囲第９項記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。
【請求項１１】
R^8が水素、メチル、ｔ－ブチル、メチルチオ、メトキシ、ブロモ、ヒドロキシまたはアセトキシである請求の範囲第９項または第１０項記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。
【請求項１２】
α鎖の二重結合がＥ配置である請求の範囲第１項～第１１項のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

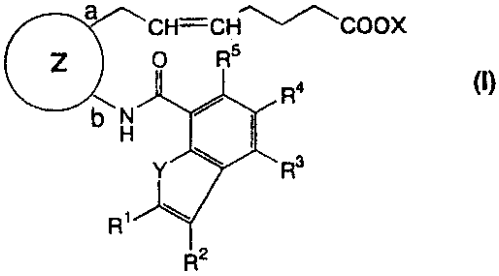
【請求項１３】
α鎖の二重結合がＺ配置である請求の範囲第１項～第１１項のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。
【請求項１４】
請求の範囲第１項～第１３項のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。
【請求項１５】
請求の範囲第１項～第１３項のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するＰＧＤ$_2$拮抗剤。
【請求項１６】
炎症性細胞の浸潤を抑制する、請求の範囲第１項～第１３項のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するＰＧＤ$_2$拮抗剤。
【請求項１７】
炎症性細胞が好酸球である請求の範囲第１６項記載のＰＧＤ$_2$拮抗剤。
【請求項１８】
請求の範囲第１項～第１３項のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する鼻閉治療剤。
【発明の詳細な説明】
技術分野
本発明は、ヘテロ環縮合ベンゼンカルボン酸アミド誘導体、それを含有する医薬組成物、ＰＧＤ$_2$（プロスタグランジンＤ$_2$）拮抗剤および鼻閉治療剤に関する。
背景技術
本発明化合物に類似するビシクロ環アミド誘導体の一部のものはトロンボキサンＡ$_2$（ＴＸＡ$_2$）拮抗剤として有用であることが記載されている（特公平３－５３２９５号明細書）。しかしながら、特公平３－５３２９５号に記載された化合物については、いずれもＴＸＡ$_2$拮抗剤としての有用性が開示されているにすぎず、本発明で明らかにされたＰＧＤ$_2$拮抗剤としての用途については、何ら示唆されていない。また、ビシクロ環スルホンアミド誘導体の中間体として、ビシクロ環アミド誘導体が記載されている（特公平５－７９０６０号明細書、特公平６－２３１７０号明細書およびChem. Pharm. Bull. Vol.37, No.6 1524-1533（1989））が、本発明化合物とはアミドに結合する置換基が異なっている。また、本発明化合物に類似する化合物はＷＯ９７／００８５３号に記載されており、ＰＧＤ$_2$拮抗剤としての有用性が記載されている。しかしながら、ＷＯ９７／００８５３号に記載された化合物が、好酸球浸潤抑制作用を有することは何ら示唆されていない。
ＴＸＡ$_2$は、その作用として血小板凝集作用、血栓形成作用等があるため、ＴＸＡ$_2$拮抗剤は、ＴＸＡ$_2$に拮抗することで、抗血栓剤、心筋梗塞、喘息の治療剤として有用であると考えられている。一方、本発明のＰＧＤ$_2$拮抗剤は、ＰＧＤ$_2$の生産過多に起因する症状の改善、詳しくは、肥満細胞機能不全が関与する疾患、例えば全身性肥満細胞症及び全身性肥満細胞活性化障害の治療剤、さらには抗気管収縮剤、抗喘息剤、抗アレルギー性鼻炎剤、抗アレルギー性結膜炎剤、抗蕁麻疹剤、虚血再灌流傷害治療薬、抗炎症剤、抗アトピー性皮膚炎剤として有用である。
ＰＧＤ$_2$は肥満細胞から産生遊離される最も主要なプロスタノイドであり、免疫学的あるいは非免疫学的刺激により活性化されたシクロオキシゲナーゼ（cyclooxygenase）により、アラキドン酸（arachidonic acid）からＰＧＧ$_2$、ＰＧＨ$_2$を経て産生される。ＰＧＤ$_2$は種々の強力な生理的、病的な作用を有する。例えば、強い気管収縮を起こし気管支喘息の病態を形づくり、さらに全身性アレルギー状態においては末梢血管を拡張しアナフィラキシーショックの原因となる。とりわけＰＧＤ$_2$をアレルギー性鼻炎の鼻閉症状の発現の原因物質の一つであるとする考えが注目を集めている。そのため、鼻閉症状の軽減を目的とする薬物としてＰＧＤ$_2$の生合成阻害剤、あるいは受容体拮抗剤の開発が考えられている。ＰＧＤ$_2$の生合成阻害剤は他の生体内でのプロスタグランジン類の合成に大きな影響を及ぼす可能性があることから、ＰＧＤ$_2$受容体に特異的なＰＧＤ$_2$受容体拮抗剤（遮断薬

）の開発が望まれている。

発明の開示

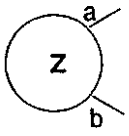
本発明者らは、ＰＧＤ$_2$受容体に特異的なＰＧＤ$_2$受容体拮抗剤（遮断薬）を開発するために鋭意、研究した結果、下記一般式（Ｉ）で示される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物がＰＧＤ$_2$受容体拮抗剤として強力な作用を有し、かつ好酸球浸潤抑制作用を有し、鼻閉治療剤として有用であることを見い出し、本発明を完成するに至った。なお、ＰＧＤ$_2$拮抗作用を有する本発明化合物は、公知のＴＸＡ$_2$拮抗作用を有する化合物と比べてその作用点、機序が異なると共に、適応も異なり、全く異なる性質のものである。

即ち、本発明は式（Ｉ）：

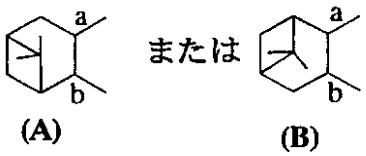


(I)

（式中、



は

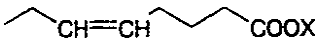


(A) (B)

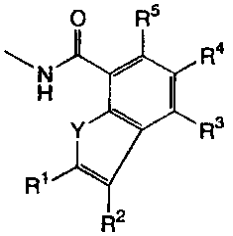
を表わし、

Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^{4}およびＲ^{5}はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ハロゲン、アシルオキシまたは置換されていてもよいアミノを表わすか、またはＲ^{1}およびＲ^{2}は隣接する炭素原子と一緒になって置換されていてもよい炭素環を表わしてもよく、Ｒ^{3}およびＲ^{4}は隣接する炭素原子と一緒になって置換されていてもよい炭素環または置換されていてもよいチオフェンを表わしてもよく、またはＲ^{4}およびＲ^{5}は隣接する炭素原子と一緒になって置換されていてもよい炭素環を表わしてもよい、ＹはＯまたはＳを表わし、Ｘは水素またはアルキルを表わし、α鎖の二重結合はＥ配置またはＺ配置を表わす）で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を提供する。

本明細書において、式（Ｉ）中、



（式中、Ｘは前記と同意義である）をα鎖といい、



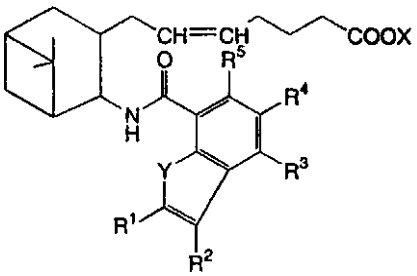
（式中、Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ^{5}およびＹは前記と同意義である）をω鎖という。

また、α鎖の二重結合はＥ配置またはＺ配置を表わす。

【図面の簡単な説明】

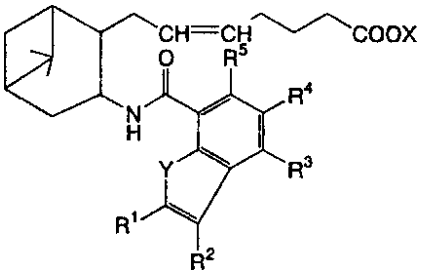
図１は抗原誘発による鼻腔内好酸球浸潤に対する化合物（ＩＡ－ａ－１）の作用を示す図

である。
図中、白いカラムは卵白アルブミンの代わりに生理食塩水を点鼻した群、黒いカラムは抗原を点鼻し、炎症反応を惹起し、本発明化合物（ＩＡ－ａ－１）を投与しなかった群、斜線のカラムは抗原を点鼻し、炎症反応を惹起し、本発明化合物（ＩＡ－ａ－１）を投与した群である。また、＊はビークル群に対してｐ＜０．０５であることを示す。
発明を実施するための最良の形態
式（Ｉ）で示される化合物の具体例として、式（ＩＡ）：



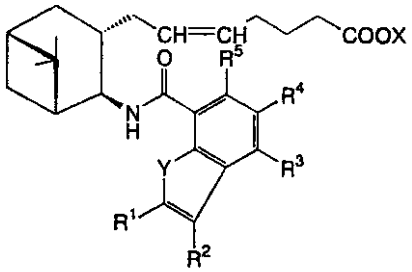
(IA)

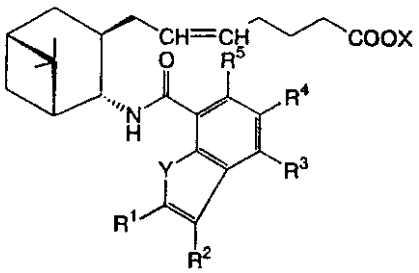
（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、ＹおよびＸは前記と同意義であり、α鎖の二重結合はＥ配置またはＺ配置を表わす）
で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物が挙げられる。
同様にして、式（ＩＢ）：

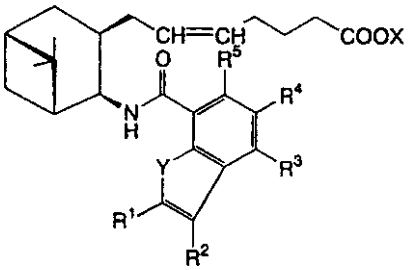


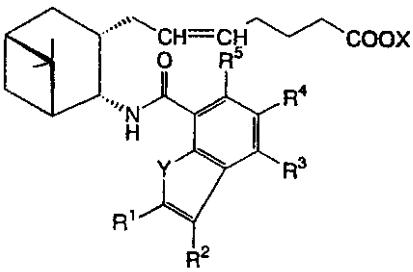
(IB)

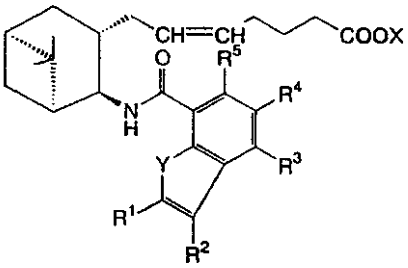
（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、ＹおよびＸは前記と同意義であり、α鎖の二重結合はＥ配置またはＺ配置を表わす）
で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物が挙げられる。
さらに詳しくは、式（ＩＡ）で示される化合物の具体例として、

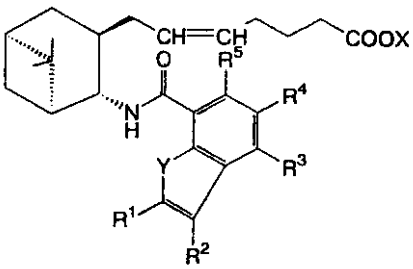

(IA-a)

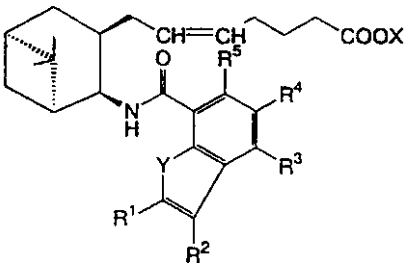

(IA-b)

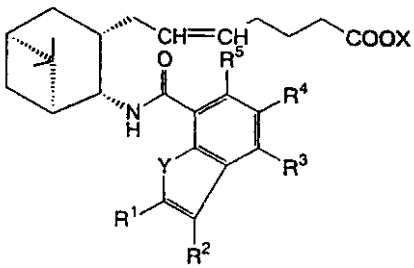

(IA-c)


(IA-d)


(IA-a')


(IA-b')

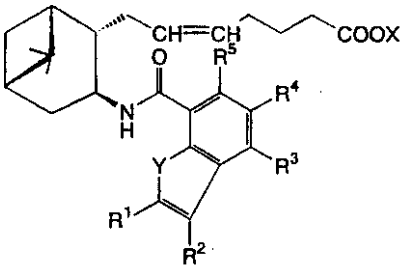

(IA-c')

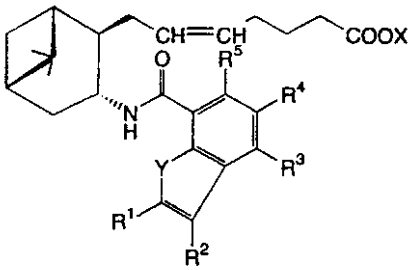

(IA-d')

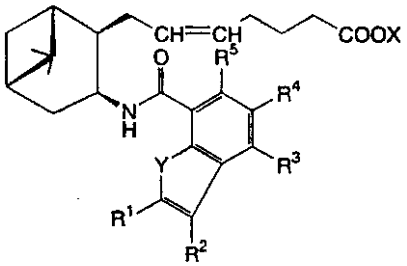
（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、YおよびXは前記と同意義であり、α鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす）

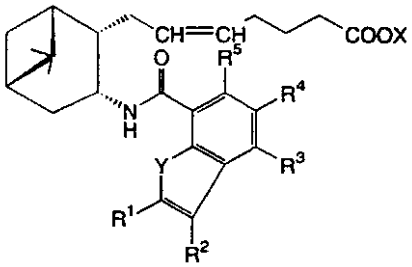
で示される化合物が挙げられ、好ましくは、式（ＩＡ－ａ）で示される化合物が挙げられる。

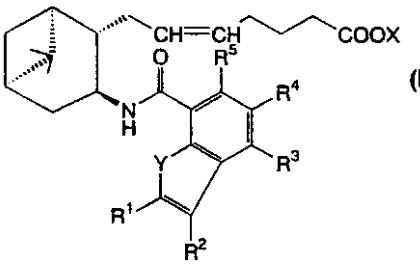
同様に式（ＩＢ）で示される化合物の具体例として、

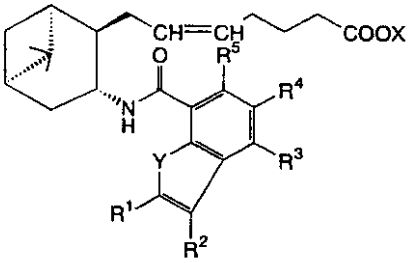

(IB-a)

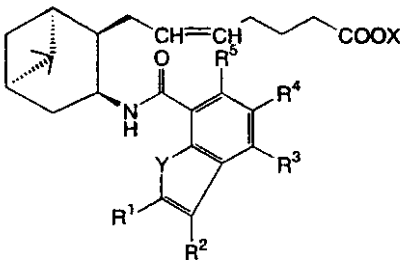

(IB-b)

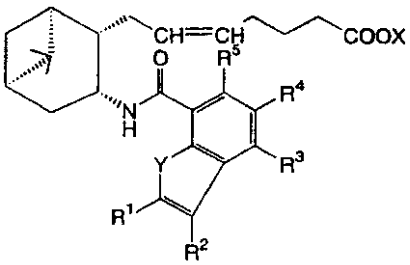

(IB-c)


(IB-d)

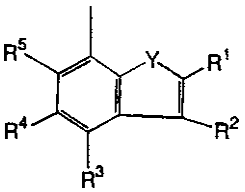

(IB-a')


(IB-b')

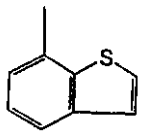
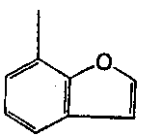
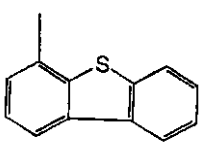
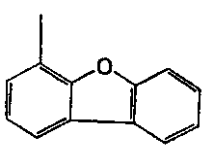
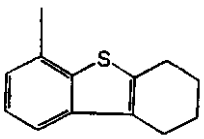
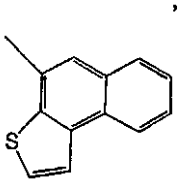
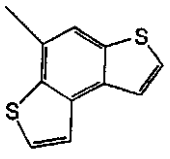
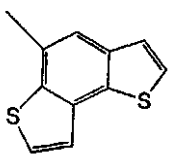
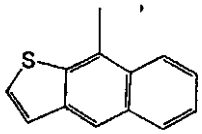

(IB-c')


(IB-d')

（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、YおよびXは前記と同意義であり、α鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす）
で示される化合物が挙げられる。
また、式（Ｉ）で示される化合物中、部分構造式：

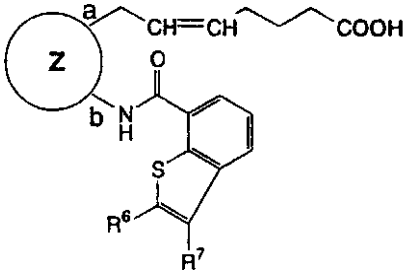


（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびYは前記と同意義である）
で示される基としては、


,

,

,

,

,

,

,

,

,

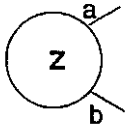
等が例示される。該環状基はアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ハロゲン、アシルオキシまたは置換されていてもよいアミノ等で置換されていてもよい。中でも、R^1、R^2、R^3、R^4およびR^5がそれぞれ独立して水素、メチル、ｔ－ブチル、メチルチオ、メトキシ、ブロモ、ヒドロキシまたはアセトキシである場合の化合物が好ましい。

さらに好ましい態様として、式（ＩＩ）：

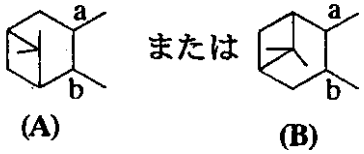


(II)

（式中、



は



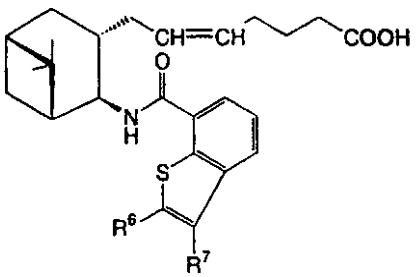
(A) (B)

を表わし、

R^6およびR^7はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアシルオキシを表わし、α鎖の二重結合はＥ配置またはＺ配置を表わす）

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物が挙げられる。

式（ＩＩ）中、好ましくは、式（ＩＩＡ－ａ）：



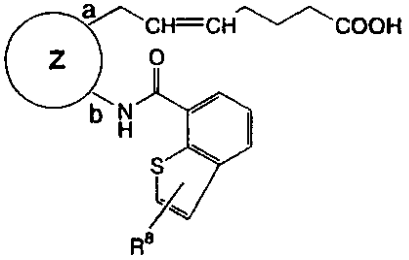
(IIA-a)

（式中、R^6およびR^7は前記と同意義であり、α鎖の二重結合はＥ配置またはＺ配置を表わす）

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物が挙げられる。

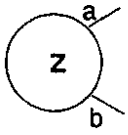
中でも、R^6およびR^7がそれぞれ独立して水素、メチル、ｔ－ブチル、メチルチオ、メトキシ、ブロモ、ヒドロキシまたはアセトキシである場合の化合物が好ましい。

さらに最も好ましい態様として、式（ＩＩＩ）：

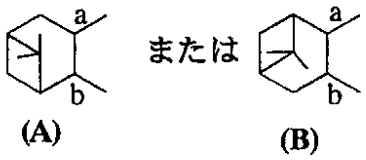


(III)

（式中、

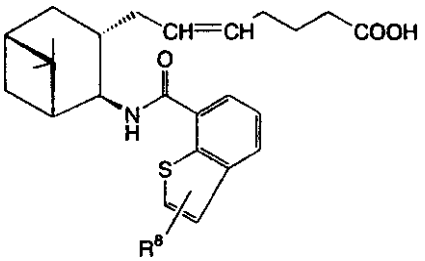


は



(A) (B)

を表わし、
R^8は水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアシルオキシを表わし、α鎖の二重結合はＥ配置またはＺ配置を表わす）
で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物が挙げられる。
式（ＩＩＩ）中、好ましくは、式（ＩＩＩＡ－ａ）：



(IIIA-a)

（式中、R^8は前記と同意義であり、α鎖の二重結合はＥ配置またはＺ配置を表わす）
で示される化合物が挙げられる。中でも、R^8が水素、メチル、ｔ－ブチル、メチルチオ、メトキシ、ブロモ、ヒドロキシまたはアセトキシである場合の化合物が好ましい。
さらに別の態様として、α鎖の二重結合がＥ配置である化合物またはα鎖の二重結合がＺ配置である化合物が挙げられる。
さらに別の態様として、式（Ｉ）で示される化合物を含有する医薬組成物、PGD_2拮抗剤が挙げられ、特に鼻閉治療剤として有用である。本発明のPGD_2拮抗剤は、炎症性細胞の浸潤をも抑制する。「炎症性細胞」とは、全てのリンパ球、好酸球、好中球およびマクロファージを含み、好ましくは好酸球である。
本発明の化合物（Ｉ）はPGD_2受容体と結合することによるPGD_2拮抗作用を示し、PGD_2の生産過多に起因する肥満細胞機能不全と関連した疾患の治療剤として有用である。例えば全身性肥満細胞症や全身性肥満細胞活性化障害の治療剤、抗気管収縮剤、抗喘息剤、抗アレルギー性鼻炎剤、抗アレルギー性結膜炎剤、抗蕁麻疹剤、虚血再灌流傷害治療薬、抗炎症剤、抗アトピー性皮膚炎剤として用いることができる。また、本発明化合物（Ｉ）は、炎症性細胞の浸潤抑制作用を示す。特に、本発明化合物（Ｉ）は鼻閉症の治療剤として有用である。
本明細書において用いる各種語句の定義は、以下の通りである。
「アルキル」としては直鎖状若しくは分岐状のＣ１～Ｃ８のアルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｉ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル等が挙げられ、好ましくは、メチルである。
「アルコキシ」とは、Ｃ１～Ｃ８のアルコキシを意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、ｉ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ等が挙げられ、好ましくは、メトキシである。
「アルキルチオ」とは、前記の「アルキル」から、誘導されるアルキルチオを意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等が挙げられ、好ましくは、メチルチオである。
「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

「アシルオキシ」における「アシル」とは、脂肪族カルボン酸由来のＣ１～Ｃ９のアシルを意味し、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等が挙げられる。「アシルオキシ」とは、前記の「アシル」から誘導されるアシルオキシを意味し、例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ等が挙げられる。

「置換されていてもよいアミノ」における置換基とは、アルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル等のモノ－もしくはジ－置換アミノが挙げられる。該アルキル、アシルおよびアルコキシは前記における定義と同様であり、「アリール」とは、フェニル、ナフチルを意味する。置換されていてもよいアミノとは、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メシル、エチルスルホニル、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル等が挙げられる。

「炭素環」とは、飽和または不飽和の炭素環を意味し、シクロ環またはベンゼン環が挙げられる。

「シクロ環」とは、Ｃ３～Ｃ８の環状アルキルを意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

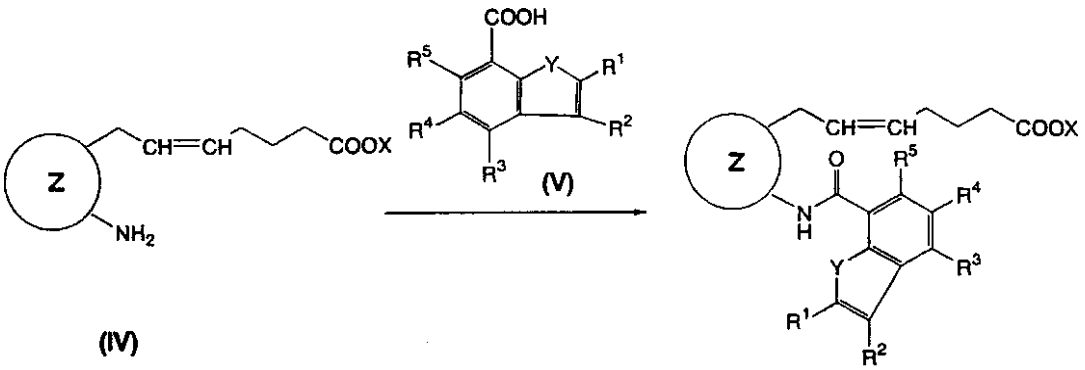
「置換されていてもよい炭素環」および「置換されていてもよいチオフェン」における置換基とは、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ハロゲン、アシルオキシおよび置換されていてもよいアミノから選ばれる１～３個の基で置換されていてもよいが、環上におけるそれらの置換基は、置換可能な任意の位置で置換していてもよい。該アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ハロゲン、アシルオキシおよび置換されていてもよいアミノは前記における定義と同様である。

一般式（Ｉ）の化合物の塩としては、アルカリ金属塩（例えば、リチウム塩、ナトリウム塩もしくはカリウム塩等）、アルカリ土類金属塩、（例えば、カルシウム塩等）、有機塩基（例えば、トロメタミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、２－アミノブタン、ｔ－ブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ｎ－ブチルメチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ－イソプロピルシクロヘキシルアミン、フルフリルアミン、ベンジルアミン、メチルベンジルアミン、ジベンジルアミン、Ｎ，Ｎ－ジメチルベンジルアミン、２－クロロベンジルアミン、４－メトキシベンジルアミン、１－ナフタレンメチルアミン、ジフェニルベンジルアミン、トリフェニルアミン、１－ナフチルアミン、１－アミノアントラセン、２－アミノアントラセン、デヒドロアビエチルアミン、Ｎ－メチルモリホリンもしくはピリジン）との塩、またはアミノ酸塩（例えば、リジン塩もしくはアルギニン塩等）を挙げることができる。

一般式（Ｉ）の化合物の水和物は、本発明化合物（Ｉ）と任意の割合で配位していても良い。

本発明化合物は、一般式（Ｉ）で示され、可能な立体配置を表わし、α鎖中の二重結合はＥ配置またはＺ配置であることを表わし、ビシクロ環に結合する結合手はＲ配置またはＳ配置であることを表わし、その全ての立体異性体（ジアステレオマー、エピマー、エナンチオマーなど）、ラセミ体又はそれらの混合物を含む。

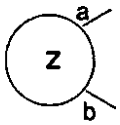
本発明化合物の一般的調製法を以下に示す。尚、障害となる置換基を有する基である場合には、予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すれば良い。



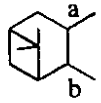
（式中、Ｚ環、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、ＹおよびＸは前記と同意義であり、α鎖の二重結合はＥ配置またはＺ配置を表わす）

一般式（Ｉ）で示される化合物は、上記反応式で示されるごとく、一般式（ＩＶ）で示されるアミノ化合物に式（Ｖ）で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体を反応させることにより製造することができる。

本反応法における原料化合物（ＩＶ）中、

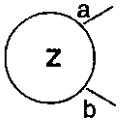


が

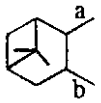


(A)

である化合物は、特公平６－２３１７０号明細書に記載されている。また、



が



(B)

である化合物は、特開昭６１－４９号明細書および特開平２－１８０８６２号明細書に記載されている。

一般式（Ｖ）で示されるカルボン酸とは、ベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、２－ブロモベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、３－ブロモベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、２，３－ジブロモベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、２－メチルベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、３－メチルベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、４－メチルベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、５－メチルベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、６－メチルベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、２－メチルチオベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、３－メチルチオベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、２－メトキシベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、３－メトキシベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、４－メトキシベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、５－メトキシベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、６－メトキシベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、３－ｔ－ブチルベンゾ［ｂ］チ

オフェン－７－カルボン酸、３－ヒドロキシベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、４－ヒドロキシベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、５－ヒドロキシベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、６－ヒドロキシベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、２－アセトキシベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、３－アセトキシベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、６－アセトキシベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボン酸、ジベンゾチオフェン－４－カルボン酸、ナフト［２，１－ｂ］チオフェン－４－カルボン酸、６－メトキシナフト［２，１－ｂ］チオフェン－４－カルボン酸、ベンゾ［ｂ］フラン－７－カルボン酸、ジベンゾフラン－４－カルボン酸等である。これらのカルボン酸は、それぞれ前記定義の置換基を有することができる。

これらのカルボン酸は、J. Org. Chem., 3 108-119（1938）、J. Med. Chem., Vol.15, No.4, 370-373（1972）、J. Heterocyclic Chem., 25, 1271-1272（1988）、HETEROCYCLES. Vol.20, No.10, 2035-2037（1983）、J. Med. Chem. 38, 3951-3956（1995）またはJ. Chem. Soc., 2624-2630（1957）、J. Chem. Soc. Perkin Trans 11, 1479-1485（1984）、J. Org. Chem., 22, 687-689（1957）記載の方法に準じて合成できるものである。

一般式（Ｖ）で示されるカルボン酸の反応性誘導体とは、対応する酸ハロゲン化物（例えば、塩化物、臭化物、沃化物）、酸無水物（例えば、ぎ酸もしくは酢酸との混合酸無水物）、活性エステル（例えば、スクシンイミドエステル）などを意味し、通常アミノ基のアシル化に使用するアシル化剤を包含する。例えば、酸ハロゲン化物とするときは、ハロゲン化チオニル（例えば、塩化チオニル）、ハロゲン化リン（例えば、三塩化リン、五塩化リン）、ハロゲン化オギザリル（例えば、塩化オギザリル）等と公知の方法（例えば、新実験化学講座１４巻１７８７頁（１９７８）；Synthesis　８５２－８５４（1986）；新実験化学講座２２巻１１５頁（１９９２））に従って反応させればよい。

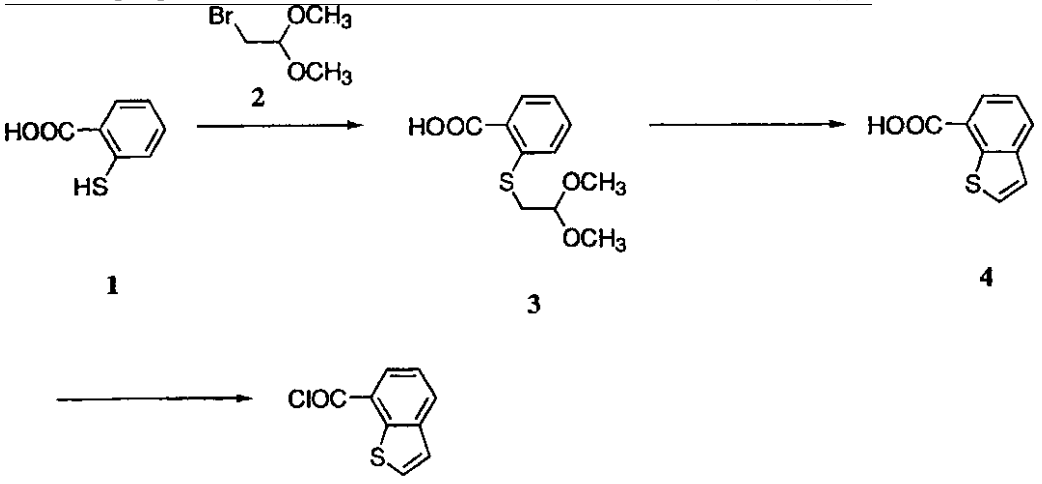
反応は通常のアミノ基のアシル化反応の条件に従って行えばよく、例えば、酸ハロゲン化物による縮合反応の場合、溶媒としてエーテル系溶媒（例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン）、ベンゼン系溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン）、ハロゲン化炭化水素系溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム）、その他、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルおよびそれらの含水溶媒などを使用し、要すれば塩基（例えば、トリエチルアミン、ピリジン、Ｎ、Ｎ－ジメチルアミノピリジン、Ｎ－メチルモルホリンなどの有機塩基、あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基）の存在下、冷却下ないし室温あるいは加熱下、好ましくは－２０℃ないし氷冷下あるいは室温ないし反応系の加熱還流温度で、数分ないし数１０時間、好ましくは０．５時間ないし２４時間、より好ましくは１時間ないし１２時間実施すればよい。また、カルボン酸を反応性誘導体とはせずに、遊離のまま使用する場合には、アミンとカルボン酸の縮合反応に使用する縮合剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、１－エチル－３－（３－メチルアミノプロピル）カルボジイミド、Ｎ，Ｎ’－カルボニルジイミダゾール）の存在下に反応させる。

他の反応性誘導体あるいは遊離の酸とアミン（ＩＶ）との反応においても、各反応性誘導体あるいは遊離酸の性質に応じて、公知の方法に従い、反応条件を定めればよい。反応生成物は通常の精製法、例えば、溶媒抽出、クロマトグラフィー、再結晶法などにより、精製することができる。

本発明目的化合物（Ｉ）において、所望により、対応するエステル誘導体とすることもできる。例えば、エステル誘導体はカルボン酸を公知の方法に従いエステル化することにより製造することができる。また、所望により、反応条件によって、Ｅ体、Ｚ体またはそれらの混合物が生成する。

本発明の化合物（Ｉ）を治療に用いるには、通常の経口又は非経口投与用の製剤として製剤化する。本発明の化合物（Ｉ）を含有する医薬組成物は、経口及び非経口投与のための剤形をとることができる。即ち、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの経口投与製剤、あるいは、静脈注射、筋肉注射、皮下注射などの注射用溶液又は懸濁液、吸入薬、点眼薬、点鼻薬、坐剤、もしくは軟膏剤などの経皮投与用製剤などの非経口製剤と

することもできる。
これらの製剤は当業者既知の適当な担体、賦形剤、溶媒、基剤等を用いて製造することができる。例えば、錠剤の場合、活性成分と補助成分を一緒に圧縮又は成型する。補助成分としては、製剤的に許容される賦形剤、例えば結合剤（例、トウモロコシでん粉）、充填剤（例、ラクトース、微結晶性セルロース）、崩壊剤（例、でん粉グリコール酸ナトリウム）又は滑沢剤（例、ステアリン酸マグネシウム）などが用いられる。錠剤は、適宜、コーティングしてもよい。シロップ剤、液剤、懸濁剤などの液体製剤の場合、例えば、懸濁化剤（例、メチルセルロース）、乳化剤（例、レシチン）、保存剤などを用いる。注射用製剤の場合、溶液、懸濁液又は油性もしくは水性乳濁液の形態のいずれでもよく、これらは懸濁安定剤又は分散剤などを含有していてもよい。吸入剤として使用する場合は吸入器に適応可能な液剤として、点眼剤として使用する場合も液剤又は懸濁化剤として用いる。特に鼻閉症治療のための点鼻薬として用いる場合、通常の製剤化の方法に従って、液剤、懸濁化剤として用いるか、あるいは粉末化剤（例、ヒドロキシプロピルセルロース、カーボポール）等を加え、粉末剤として鼻孔に加える。あるいは、低沸点の溶媒とともに特殊な容器に充填し、噴射剤として用いることができる。
化合物（Ｉ）の投与量は、投与形態、患者の症状、年令、体重、性別、あるいは併用される薬物（あるとすれば）などにより異なり、最終的には医師の判断に委ねられるが、経口投与の場合、体重１kgあたり、１日０．０１～１００mg、好ましくは０．０１～１０mg、より好ましくは０．０１～１mg、非経口投与の場合、体重１kgあたり、１日０．００１～１００mg、好ましくは０．００１～１mg、より好ましくは０．００１～０．１mgを投与する。これを１～４回に分割して投与すればよい。
以下に実施例を挙げて本発明を詳しく説明するが、これらは単なる例示であり本発明はこれらに限定されるものではない。
本実施例中における略語の意味を示す。
ｔ－Ｂｕ　　ｔ－ブチル
参考例１
ベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボニルクロリド（５）の製造



チオサリチル酸（１）（１５．９４ｇ，１０３mmｏｌ）、４．４Ｎ－ナトリウムメトキシドのメタノール溶液（５８．８ｍｌ，２５６mmｏｌ）をメタノール（７７ｍｌ）に溶解し、次いで２－ブロモ－１，１－ジメトキシエタン（２）（１４．７ｍｌ，１３１mmｏｌ）を加え２．５時間加熱還流した。反応液を氷水で希釈後、希塩酸で酸性とし、析出結晶を濾過、水洗、乾燥し化合物（３）を２３．８７ｇ得た。収率９５．３％
ｍｐ１１５－１１６℃
化合物（３）（２３．８７ｇ，９８．５mmｏｌ）をクロロベンゼン（２３０ｍｌ）とポリりん酸（５４ｇ）の撹拌還流液へ５０分を要し滴下した。２時間撹拌還流後、反応液を

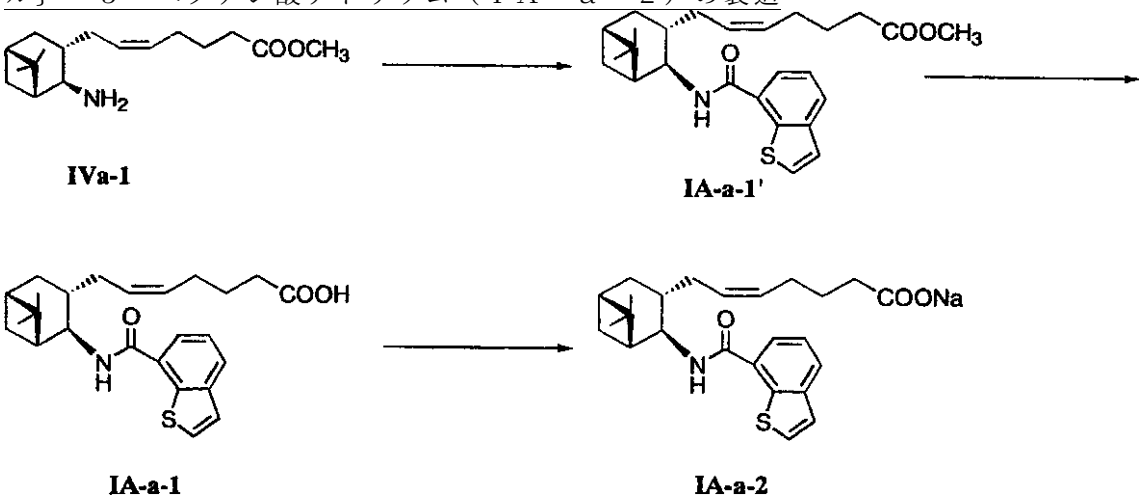
冷却し、上澄み液を傾斜法で取り出し、新たなクロロベンゼンで反応物を洗浄した。上澄み液と洗浄液を合併し、減圧で濃縮した。得られた赤色の残渣は１０％水酸化ナトリウム（４０ｍｌ）に溶かしトルエンでよく洗浄した。水溶液は１０％塩酸で中和し、析出結晶を濾過、水洗、アルコールから再結晶しカルボン酸（４）を１２．１１ｇ得た。収率６８．９％

ｍｐ１８６－１８７℃

化合物（４）（２３１ｍｇ，１．３ｍｍｏｌ）、塩化チオニル（０．２８ｍｌ）、ジメチルホルムアミド（１滴）をトルエン（３ｍｌ）と1時間加熱、還流した後、溶媒を減圧留去して目的化合物（５）を２３６ｍｇ得た。収率１００％

実施例１

（５Ｚ）－７－｛（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－２－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－７－イル－カルボニルアミノ）－６，６－ジメチル－ビシクロ［３．１．１．］ヘプト－３－イル｝－５－ヘプテン酸ナトリウム（ＩＡ－ａ－２）の製造



（第１工程）

特公平６－２３１７０号明細書記載の化合物（ＩＶａ－１）（２７９ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（３ｍｌ）に溶解、トリエチルアミン（０．５ｍｌ，３．６ｍｍｏｌ）と参考例１記載のベンゾ［ｂ］チオフェン－７－カルボニルクロリド（５）（２３６ｍｇ，１．２ｍｍｏｌ）を加え2時間撹拌した。反応混合物は水で希釈トルエン抽出した。有機層を希塩酸、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル　９６：４）で精製して化合物（ＩＡ－ａ－１’）を４３３ｍｇ得た。

収率９８．５％

$[\alpha]_D^{23}$＝+63.1°（c=1.01%，CH_3OH）

元素分析（$C_{26}H_{33}NO_3S \cdot 0.1H_2O$として）

計算値（%）：C,70.75;H,7.58;N,3.17;S,7.26

実測値（%）：C,70.58;H,7.75;N,3.30;S,7.34

（第２工程）

化合物（ＩＡ－ａ－１’）（４３３ｍｇ，０．９９ｍｍｏｌ）をメタノール（４ｍｌ）に溶解し、４Ｎ－水酸化ナトリウム（０．６１ｍｌ，２．４６ｍｍｏｌ）を加えた。6時間撹拌後、１Ｎ－塩酸（２．５ｍｌ）で中和し水で希釈、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残渣をトルエン／ｎ－ヘキサンから再結晶しプリズム状結晶（ＩＡ－ａ－１）を３７６ｍｇ得た。収率８９．３％。ｍｐ　８５－８７℃。

$[\alpha]_D^{23}$＝+68.4°（c=1.01%,CH_3OH）

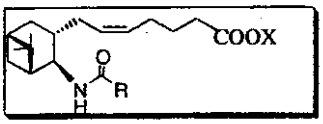
元素分析（$C_{25}H_{31}NO_3S$として）

計算値（%）：C,70.56;H,7.34;N,3.29;S,7.53

実測値（%）：C,70.47;H,7.43;N,3.54;S,7.53

（第３工程）
化合物（ＩＡ－ａ－１）（１．００ｇ，２．３５ｍｍｏｌ）をメタノール（１６ｍｌ）に溶解し１Ｎ－水酸化ナトリウム（２．２３ｍｌ，２．２３ｍｍｏｌ）を加え、溶媒を減圧で濃縮した。残渣を少量の酢酸エチルに溶かし、n-ヘキサンで希釈した。不溶物をメタノールに溶かし減圧乾固し目的化合物（ＩＡ－ａ－２）を１．０５３ｇ得た。収率１００％。
［α］$_D^{23}$＝+51.7°（c=1.01%,CH_3OH）
元素分析（$C_{25}H_{30}NO_3SNa$・０．３H_2Oとして）
計算値（%）：C,66.29;H,6.67;N,3.09;S,7.08;Na,5.08
実測値（%）：C,66.04;H,6.92;N,3.24;S,6.97;Na,4.81
上記実施例と同様にして製造した化合物および物性値を以下の表１～表１０に示す。

表 1



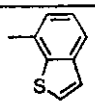
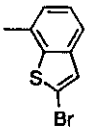
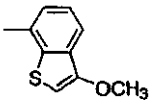
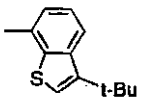
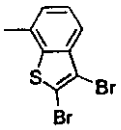
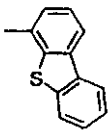
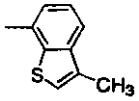
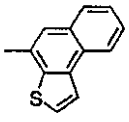
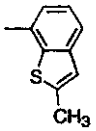
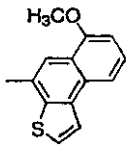
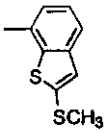
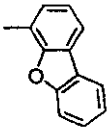
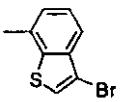
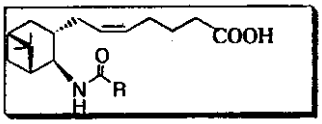
Compd No.	X	R	Compd No.	X	R
IA-a-1	H		IA-a-8	H	
IA-a-1'	CH_3		IA-a-9	H	
IA-a-2	Na		IA-a-10	H	
IA-a-3	H		IA-a-11	H	
IA-a-4	H		IA-a-12	H	
IA-a-5	H		IA-a-13	H	
IA-a-6	H		IA-a-14	H	
IA-a-7	H				

表 2



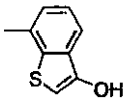
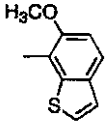
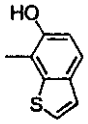
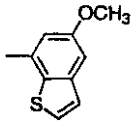
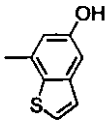
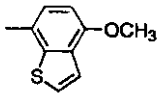
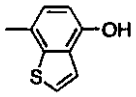
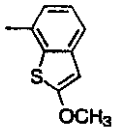
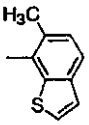
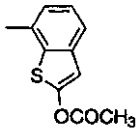
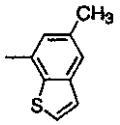
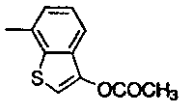
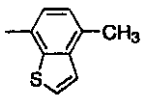
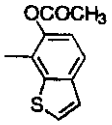
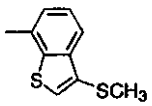
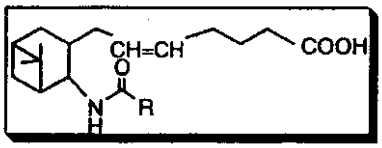
Compd No.	R	Compd No.	R
IA-a-15		IA-a-23	
IA-a-16		IAa-24	
IA-a-17		IA-a-25	
IA-a-18		IA-a-26	
IA-a-19		IA-a-27	
IA-a-20		IA-a-28	
IA-a-21		IA-a-29	
IA-a-22		IA-a-30	

表 3



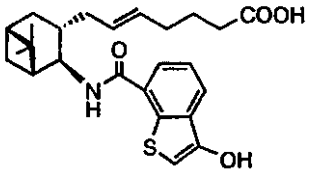
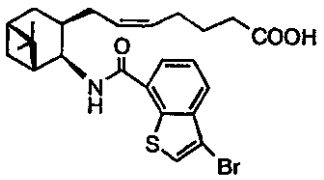
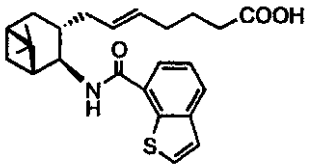
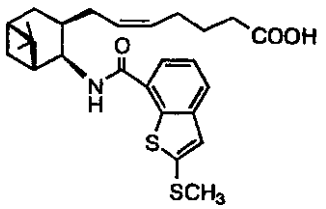
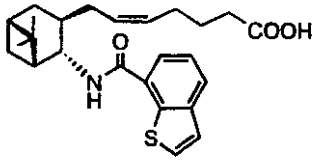
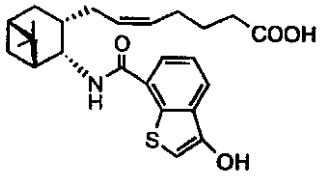
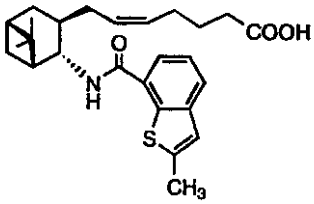
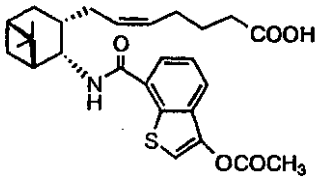
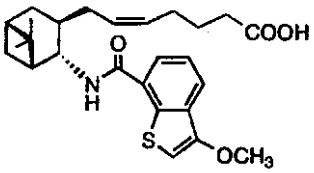
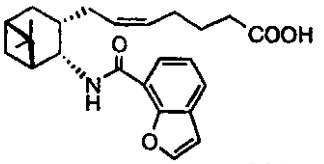
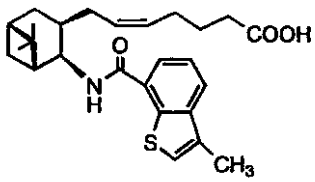
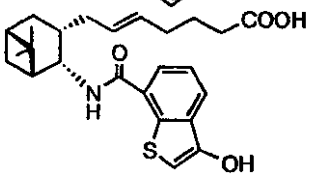
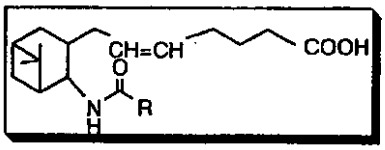
Compd.No.		Compd.No.	
IA-a-31		IA-c-2	
IA-a-32		IA-c-3	
IA-b-1		IA-d-1	
IA-b-2		IA-d-2	
IA-b-3		IA-d-3	
IA-c-1		IA-d-4	

表 4



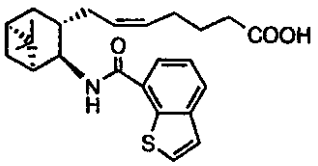
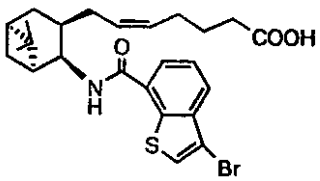
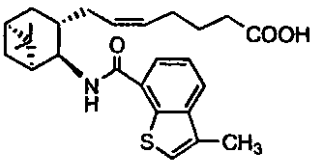
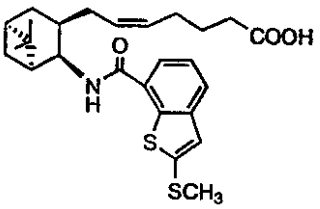
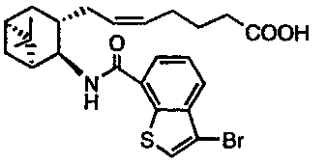
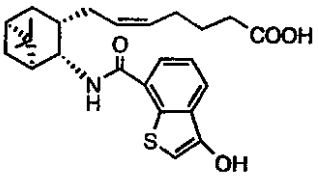
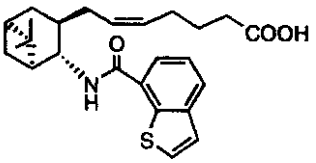
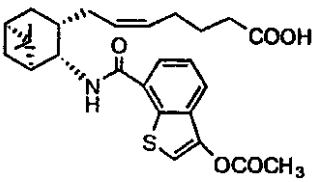
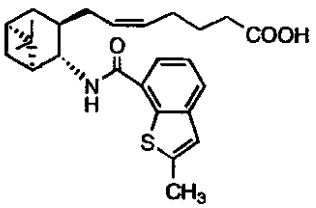
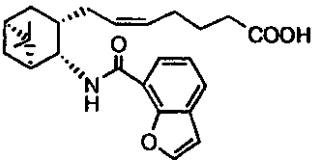
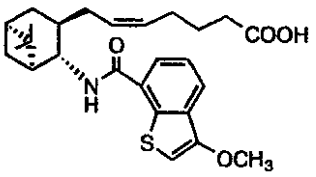
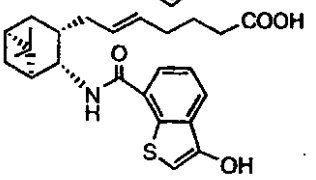
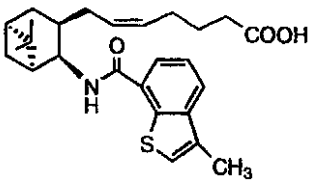
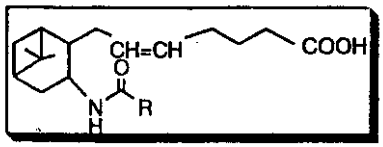
Compd.No.		Compd.No.	
IA-a'-1		IA-c'-2	
IA-a'-2		IA-c'-3	
IA-a'-3		IA-d'-1	
IA-b'-1		IA-d'-2	
IA-b'-2		IA-d'-3	
IA-b'-3		IA-d'-4	
IA-c'-1			

表 5



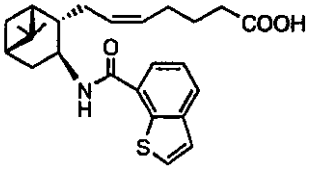
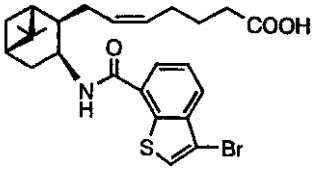
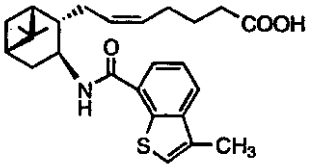
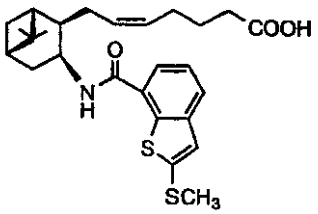
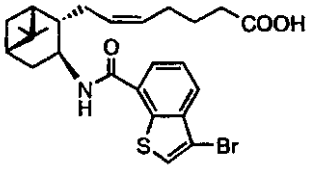
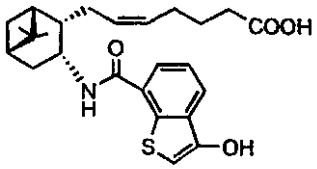
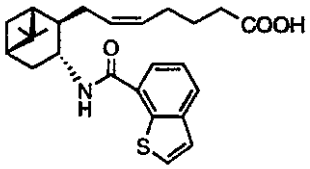
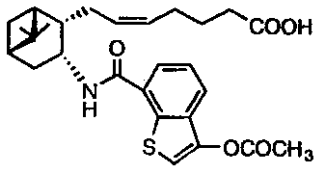
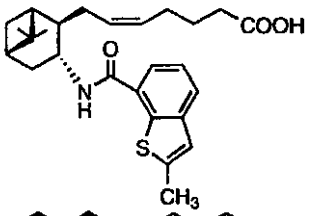
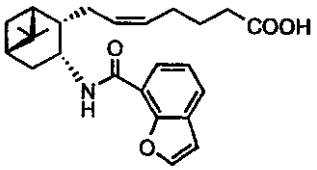
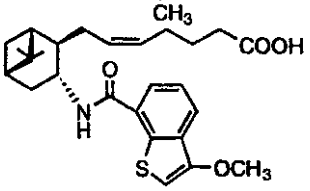
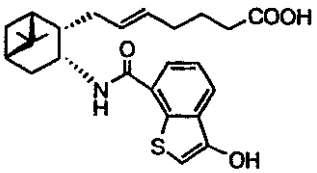
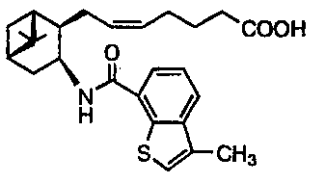
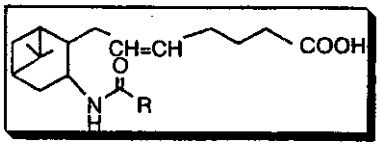
Compd.No.		Compd.No.	
IB-a-1		IB-c-2	
IB-a-2		IB-c-3	
IB-a-3		IB-d-1	
IB-b-1		IB-d-2	
IB-b-2		IB-d-3	
IB-b-3		IB-d-4	
IB-c-1			

表 6



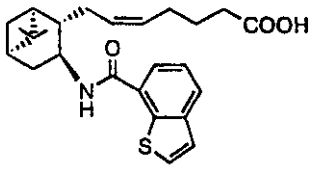
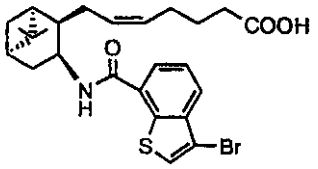
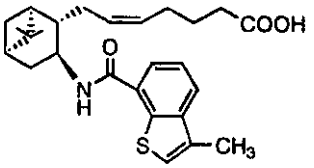
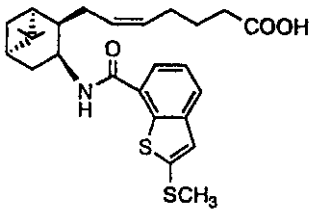
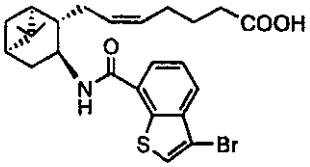
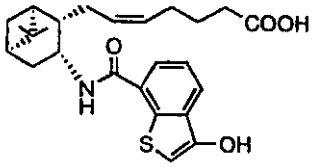
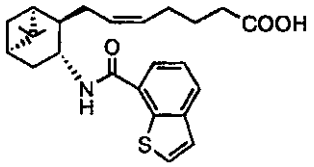
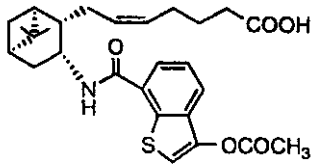
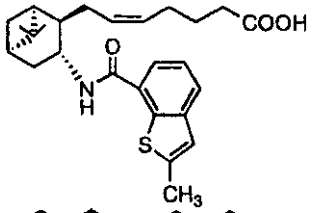
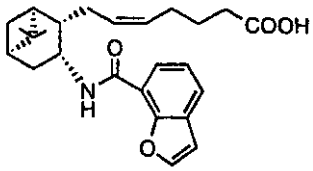
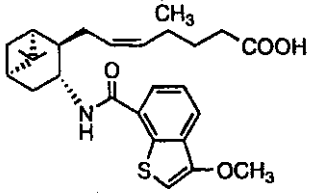
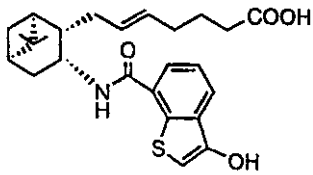
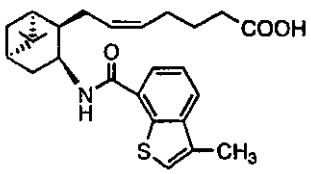
Compd.No.		Compd.No.	
IB-a'-1		IB-c'-2	
IB-a'-2		IB-c'-3	
IB-a'-3		IB-d'-1	
IB-b'-1		IB-d'-2	
IB-b'-2		IB-d'-3	
IB-b'-3		IB-d'-4	
IB-c'-1			

表 7

化合物 No.	物性値
IA-a-1	NMR δ ($CDCl_3$ ppm), 300MHz 0.99 (1H, d, J=10.2Hz), 1.16 and 1.24 (each 3H, each s), 1.54 - 2.52 (14H, m), 4.40 (1H, m), 5.34 - 5.53 (2H ,m), 6.49 (1H, d, J=9.0Hz), 7.38 and 7.58 (each 1H, d, J=5.7Hz), 7.42 (1H, t, J=7.7Hz), 7.55 (1H, m), 7.59 (1H, m). IR ($CHCl_3$) : 3517, 3457, 3419, 3063, 3028, 3013, 2925, 2870, 2669, 1740, 1708, 1650, 1584, 1567, 1519, 1495 cm^{-1}.
IA-a-2	(CD_3OD) 0.99 (1H, d, J=9.6Hz), 1.18 and 1.24 (each 3H, each s), 1.54-2.46 (14H, m), 4.24 (1H, m), 5.39 - 5.51 (2H, m), 7.41 and 7.65 (each 1H, d, J=5.7Hz), 7.45 (1H, t, J=7.8Hz), 7.80 (1H, m), 7.99(1H,m). IR (KBr) : 3512, 3062, 2984, 2921, 2867, 1636, 1567, 1523, 1496, 1459 cm^{-1}. $[\alpha]_D$ +51.6° (CH_3OH, c = 1.00, 26℃).
IA-a-3	0.99 (1H, d, J=9.9Hz), 1.16 and 1.24 (each 3H, each s), 1.54 - 2.49 (14H, m), 4.37 (1H, m), 5.34 - 5.51 (2H, m), 6.49 (1H, d, J=8.7Hz), 7.47 (1H, t, J=7.5Hz), 7.52 (1H, dd, J=1.5 and 7.5Hz), 7.88 (1H, dd, 1.5 and 7.5Hz). IR($CHCl_3$) : 3517, 3457, 3419, 3063, 3028, 3013, 2925, 2870, 2669, 1740, 1708, 1650, 1584, 1567, 1519, 1495 cm^{-1}. $[\alpha]_D$ +48.1° (CH_3OH , c = 1.01, 26℃).
IA-a-4	0.99 (1H, d, J=9.9Hz), 1.15 and 1.24 (each 3H, each s), 1.54 - 2.52 (14H, m), 2.45 (3H, d, J=1.2Hz), 4.40 (1H, m), 5.34 - 5.53 (2H, m), 6.49 (1H, d, J=9.0Hz), 7.21 (1H, m), 7.44 (1H, t, J=7.8Hz), 7.54 (1H, m), 7.84 (1H, dd, J=0.9 and 7.8Hz). IR($CHCl_3$) : 3511, 3456, 3416, 2663, 1708, 1650, 1507 cm^{-1}. $[\alpha]_D$ +65.9° (CH_3OH, c=1.01, 25℃).

表 8

化合物 No.	物性値
IA-a-5	0.99 (1H, d, J=9.9Hz), 1.15 and 1.23 (each 3H ,each s), 1.54 - 2.51 (14H, m), 2.60 (3H, d, J=1.2Hz), 4.38 (1H, m), 5.34 - 5.53 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=8.4Hz), 7.01 (1H, m), 7.35 (1H, t, J=7.8Hz), 7.45 (1H, dd, J=0.9 and 7.8Hz), 7.77 (1H, dd, J=0.9 and 7.8Hz). IR($CHCl_3$) : 3517, 3456, 3418, 2662, 1740, 1707, 1650, 1508 cm^{-1}. $[\alpha]_D$ +57.0° (CH_3OH, c = 1.01, 25℃).
IA-a-6	0.99 (1H, d, J=10.2Hz), 1.15 and 1.23 (each 3H, each s), 1.54 - 2.51 (14H, m), 2.63 (3H, s), 4.38 (1H, m), 5.34 - 5.52 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=8.4Hz), 7.18 (1H, s), 7.36 (1H, t, J=7.8Hz), 7.42 (1H, dd, J=1.2 and 7.5Hz), 7.76 (1H, dd, J=1.2 and 7.5Hz). IR($CHCl_3$) : 3512, 3457, 2667, 1741, 1708, 1649, 1519, 1494 cm^{-1}. $[\alpha]_D$ +45.3° (CH_3OH, c = 1.01, 25℃).
IA-a-7	0.99 (1H, d, J=10.2Hz), 1.16 and 1.24 (each 3H, each s), 1.54 - 2.51 (14H, m), 4.39 (1H, m), 5.34 - 5.52 (2H, m), 6.48 (1H, d, J=8.4Hz), 7.52 (1H, t, J=7.8Hz), 7.59 (1H, dd, J=1.2 and 7.8Hz), 7.59 (1H, s), 7.98 (1H, dd, J=1.2 and 7.8Hz). IR($CHCl_3$) : 3517, 3456, 2666, 1708, 1650, 1517, 1493 cm^{-1}. $[\alpha]_D$ +65.4° (CH_3OH, c = 1.01, 23℃).
IA-a-8	0.99 (1H, d, J=10.2Hz), 1.16 and 1.24 (each 3H, each s), 1.54 - 2.50 (14H, m), 4.37 (1H, m), 5.34 - 5.51 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=8.7Hz), 7.36 (1H, s), 7.38 (1H, t, J=7.8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1.2 and 7.8Hz), 7.82 (1H, dd, J=1.2 and 7.8Hz). IR($CHCl_3$) : 3516, 3458, 2667, 1708, 1649, 1522, 1498 cm^{-1}. $[\alpha]_D$ +45.0° (CH_3OH, c = 1.01, 23℃).

表 9

化合物 No.	物性値
IA-a-9	0.99 (1H, d, J=10.2Hz), 1.16 and 1.24 (each 3H, each s), 1.55 - 2.52 (14H, m), 3.98 (3H, s), 4.38 (1H, m), 5.34 - 5.53 (2H, m), 6.42 (1H, s), 6.49 (1H, d, J=8.4Hz), 7.41 (1H, t, J=7.8Hz), 7.58 (1H, dd, J=0.9 and 7.8Hz), 7.93 (1H, dd, J=0.9 and 7.8Hz). IR($CHCl_3$) : 3511, 3457, 3413, 2663, 1741, 1708, 1650, 1508 cm^{-1}. $[\alpha]_D$ +60.4° (CH_3OH, c = 1.01, 24℃).
IA-a-10	0.99 (1H, d, J=10.2Hz), 1.16 and 1.24 (each 3H, each s), 1.47 (9H, s), 1.54 - 2.52 (14H, m), 4.38(1H, m), 5.34 - 5.53 (2H, m), 6.48 (1H, d, J=8.7Hz), 7.07 (1H, s), 7.35 (1H, t, J=7.8Hz), 7.45 (1H, dd, J=1.2 and 7.8Hz). IR($CHCl_3$) : 3516, 3457, 3417, 2668, 1740, 1708, 1648, 1506 cm^{-1}. $[\alpha]_D$ +54.8° (CH_3OH, c = 1.01, 25℃).
IA-a-11	1.01 (1H, d, J=9.9Hz), 1.17 and 1.25 (each 3H, each s), 1.55 - 2.54 (14H, m), 4.42 (1H, m), 5.35 - 5.54 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=8.7Hz), 7.43 - 7.49 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=7.8Hz), 7.66 (1H, dd, J=0.9 and 7.5Hz), 7.91 (1H, m), 8.16 (1H, m), 8.29 (1H, dd, J=1.2 and 7.8Hz). IR($CHCl_3$) : 3515, 3457, 2666, 1741, 1708, 1650, 1510, 1471 cm^{-1}. $[\alpha]_D$ +65.3° (CH_3OH, c = 1.01, 25℃).
IA-a-12	1.02 (1H, d, J=10.2Hz), 1.20 and 1.26 (each 3H, each s), 1.57 - 2.54 (14H, m), 4.43 (1H, m), 5.35 - 5.56 (2H, m), 6.60 (1H, d, J=9.0Hz), 7.57 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=5.7Hz), 7.96 (1H, s), 7.99 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=5.4Hz), 8.36 (1H, m). IR($CHCl_3$) : 3671, 3514, 3451, 2669, 1739, 1708, 1649, 1515 cm^{-1}. $[\alpha]_D$ +72.8° (CH_3OH, c = 1.00, 25℃).

表１０

化合物 No.	物性値
IA-a-13	1.01 (1H, d ,J=9.9Hz), 1.22 and 1.25 (each 3H, each s), 1.57 - 2.56 (14H, m), 4.07 (3H, s), 4.41 (1H, m), 5.35 - 5.58 (2H, m), 6.81 (1H, d, J=8.4Hz), 6.95 (1H, d, J=7.2Hz), 7.59 (1H, t, J=8.1Hz), 7.72 (1H, d, J=5.7Hz), 7.94 (1H, m), 7.97 (1H, d, J=5.7Hz), 8.49 (1H, s). IR($CHCl_3$) : 3513, 2667, 1647, 1620, 1515, 1493, 1461cm^{-1}. $[\alpha]_D$+73.2° (CH_3OH, c = 1.00, 25℃).
IA-a-14	1.04 (1H, d ,J=10.5Hz), 1.28 and 1.37 (each 3H, each s), 1.57 - 2.58 (14H, m), 4.50 (1H, m), 5.34 - 5.56 (2H, m), 7.36 - 7.56 (4H, m), 7.96 (1H, dd, J=1.5 and 7.5Hz), 8.05 (1H, dd, J=1.5 and 7.5Hz), 8.09 (1H, d, J=9.0Hz), 8.27 (1H, dd, J=1.5 and 7.5Hz). IR($CHCl_3$) : 3517, 2670, 1738, 1708, 1655, 1537, 1490, 1473 cm^{-1}. $[\alpha]_D$+42.2° (CH_3OH, c = 1.00, 24℃).

上記実施例で得た化合物につき、以下の実験例に示す方法で、インビボ及びインビトロ活性を試験した。

実験例１　ＰＧＤ$_2$受容体の結合実験

試験材料及び試験方法

（１）ヒト血小板膜画分の調製

健常人（成人男性及び女性）の静脈より３．８％クエン酸ナトリウムの入ったプラスチック製シリンジにて採血した血液をプラスチック製試験管に入れ、軽く転倒混和した後、室温で、1800rpm、１０分間遠心分離し、上清の多血小板血漿［PRP（Platelet rich plasma）］を採取した。このPRPをさらに室温、2300rpm、２２分間の遠心分離に付し、血小板を得た。得られた血小板はhomogenizer（Ultra-Turrax）を用いてホモジナイズした後、４℃、20000rpm、１０分間遠心分離を３回行い、血小板膜画分を得た。膜画分は蛋白定量後、２mg/mlとし、結合実験に供するまで－８０℃で冷凍保存した。

（２）ＰＧＤ$_2$受容体の結合実験

結合反応液（５０mMTris/ＨＣl，pＨ７．４，５mM MgCl2）０．２mlに、ヒト血小板膜画分（０．１mg）及び5nM［^{3}H］ＰＧＤ$_2$（１１５Ci/mmol）を加え、４℃で９０分間反応させた。反応後ガラス繊維濾紙を用いて濾過し、冷生理食塩水で数回洗浄し、濾紙に残った放射活性を測定した。特異的結合量は全結合量から非特異的結合量（１０μＭＰＧＤ$_2$存在下で、同様にして求めた放射活性量）を差し引いた値とした。各化合物の結合阻害活性は、化合物非存在下での結合量を１００％とし、各化合物存在下での結合量（％）を求めて置換曲線を作成することにより、５０％抑制濃度（ＩＣ$_{50}$値）を算出した。結果を表１１に示す。

表１１

化合物 No.	IC_{50}（nM）
IA-a-1	２６
IA-a-4	１１
IA-a-7	１.２
IA-a-9	０.４１

実験例２　ヒト血小板を使ったＰＧＤ$_2$受容体の拮抗活性

あらかじめ１／９量のクエン酸－デキストロース液を添加したシリンジで健常人から末梢血を採取し、１８０ｇで１０分間遠心した後、上清（ＰＲＰ：platelet rich plasma）を採取する。得られたＰＲＰを洗浄バッファーで３回遠心洗浄した後、血小板数をミクロセルカウンターでカウントする。最終濃度５×１０^{8}個／mlとなるように調製した血小板浮遊液を３７℃に加温後、３－イソブチル－１－メチルキサンチン（０．５mM）で５分間前処置し、種々の濃度に希釈した化合物を添加し、その１０分後に０．１μMのＰＧＤ$_2$を添加して反応を惹起した。その２分後に塩酸を加えて反応を停止し、超音波ホモジナイザーにて血小板を破壊し、遠心後その上清中のcAMPを放射アッセイにて定量する。薬物のＰＧＤ$_2$受容体拮抗活性はＰＧＤ$_2$添加によって増加するcAMP量に対する抑制率を各濃度で求め、５０％の阻害を示す薬物濃度を算出して評価した。結果を表１２に示す。

表１２

化合物 No.	IC_{50}（nM）
IA-a-1	４２
IA-a-4	１５０
IA-a-7	１１
IA-a-9	４.４

実験例３　鼻閉モデルによる実験

モルモットを用いる鼻腔抵抗の測定及び抗鼻閉作用の評価の方法を以下に示す。１％卵白アルブミン（ＯＶＡ）溶液を超音波ネブライザーでエアロゾル化し、これをハートレイ（Hartley）系雄性モルモットに１週間隔で２回、各１０分間吸入させて感作し、その７日後に抗原を暴露して反応を惹起した。ペントバルビタール（３０mg／kg, i.p.）麻酔下にモルモットの気管を切開して鼻腔側と肺側にそれぞれカニューレを装着し、肺側には毎分６０回、１回４mlの空気を送気する人工呼吸器を接続した。ガラミン（２mg／kg, i.v.）でモルモットの自発呼吸を停止させた後、鼻腔側のカニューレより人工呼吸器を用いて毎分７０回、１回４mlの空気を送り、この送気に必要な空気圧を側枝に装着したトランスデューサーを介して測定し、鼻腔抵抗の指標とした。抗原の暴露は３％ＯＶＡ溶液のエアロゾルを鼻腔内に３分間暴露することにより行った。被検薬物（１０mg／kg）は抗原暴露の６０分前に経口投与した。成績は抗原暴露直後から３０分後までの鼻腔抵抗を連続的に測定し、その３０分間のＡＵＣ（縦軸に鼻腔抵抗（cmH_2O）、横軸に時間（０～３０分間））を指標に、ビークルに対する抑制率として表示した。結果を表１３に示す。

表１３

化合物 No.	抑制率（％）
IA-a-1	８０

実験例４　抗原誘発による鼻腔内好酸球浸潤に対する作用

ハートレイ系雄性モルモットにサイクロフォスファミド（３０ｍｇ／ｋｇ）を腹腔内注射し、２日後に卵白アルブミン（ＯＶＡ）１ｍｇと水酸化アルミニウム１００ｍｇを含む懸濁液１ｍｌを腹腔内注射した。その３週間後に追加免疫としてＯＶＡ　１０μｇと水酸化アルミニウム１００ｍｇを含む懸濁液１ｍｌを腹腔内注射して全身的に感作した。その３週間後から局所感作として１％　ＯＶＡを１０μｌずつ両鼻腔に２－４日間隔で４回点鼻し、最終点鼻感作５－７日後に抗原誘発を行った。抗原誘発の５時間後、無麻酔下で１％

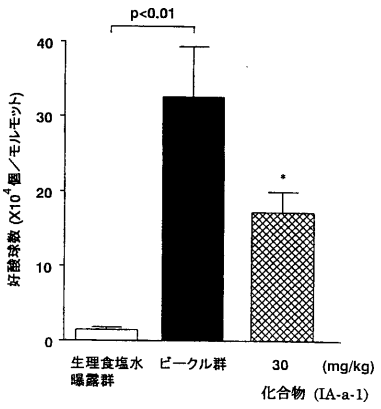
ＯＶＡ１０μｌを点鼻し、モルモットを放血致死させ、鼻腔内１０ｍｌの生理食塩水で洗浄して液を回収した。回収した洗浄液を遠心し、細胞を１００μｌの生理食塩水に再懸濁後、チュルク染色して総細胞数をカウントした。その後、塗抹標本を作製し、メイグリュンワルド-ギムザ染色を施した後細胞分類を行い、好酸球の割合を調べ総細胞数を掛けて細胞数を求めた。尚、被験薬物（ＩＡ－ａ－１）は０．５％メチルセルロースに溶解し、３０ｍｇ／ｋｇを抗原誘発の１時間前に経口投与した。結果を添付の図１に示す。

上記実施例１および２より、本発明化合物は強いＰＧＤ$_2$拮抗作用を有し、実験例４より、本発明化合物は好酸球の浸潤を有意に抑制し、実験例３より本発明化合物は鼻閉に有用であることがわかる。

産業上の利用可能性

本発明は、ＰＧＤ$_2$拮抗剤、好酸球浸潤抑制剤、肥満細胞機能不全が関与する疾患、全身性肥満細胞症及び全身性肥満細胞活性化障害の治療剤、さらには抗気管収縮剤、抗喘息剤、抗アレルギー性鼻炎剤、抗アレルギー性結膜炎剤、抗蕁麻疹剤、虚血再灌流傷害治療薬、抗炎症剤、抗アトピー性皮膚炎剤として有用である化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を提供する。

【図１】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		ＦＩ
Ｃ０７Ｄ 307/79	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 307/79
Ｃ０７Ｄ 333/52	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 333/52
Ｃ０７Ｄ 333/54	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 333/54
Ｃ０７Ｄ 333/62	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 333/62
Ｃ０７Ｄ 333/64	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 333/64
Ｃ０７Ｄ 333/74	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 333/74
Ｃ０７Ｄ 333/76	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 333/76

(56)参考文献 国際公開第９７／８５３（WO，Ａ１）
特開昭６４－５２７５１（ＪＰ，Ａ）
特公平６－２３１７０（ＪＰ，Ｂ２）
J.Med.Chem.，１９９７年，40，3504-3507

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D307/00 - 307/94
C07D333/00 - 333/80
CA(STN)
REGISTRY(STN)