

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3895404号  
(P3895404)

(45) 発行日 平成19年3月22日(2007.3.22)

(24) 登録日 平成18年12月22日(2006.12.22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 65/38 (2006.01)  
 C O 7 C 65/40 (2006.01)  
 C O 7 C 69/76 (2006.01)  
 C O 7 C 235/84 (2006.01)  
 C O 7 C 255/56 (2006.01)

C O 7 C 65/38  
 C O 7 C 65/40  
 C O 7 C 69/76  
 C O 7 C 235/84  
 C O 7 C 255/56

A

請求項の数 5 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-260673  
 (22) 出願日 平成8年10月1日(1996.10.1)  
 (65) 公開番号 特開平10-29962  
 (43) 公開日 平成10年2月3日(1998.2.3)  
 審査請求日 平成15年6月30日(2003.6.30)  
 (31) 優先権主張番号 特願平8-122910  
 (32) 優先日 平成8年5月17日(1996.5.17)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000163006  
 興和株式会社  
 愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号  
 (74) 代理人 110000084  
 特許業務法人アルガ特許事務所  
 (74) 代理人 100068700  
 弁理士 有賀 三幸  
 (74) 代理人 100077562  
 弁理士 高野 登志雄  
 (74) 代理人 100096736  
 弁理士 中嶋 俊夫  
 (74) 代理人 100101317  
 弁理士 的場 ひろみ

最終頁に続く

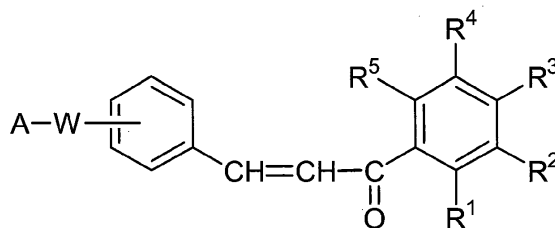
(54) 【発明の名称】 カルコン誘導体及びこれを含有する医薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の一般式(1)

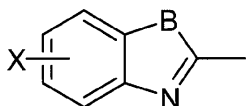
【化1】



(1)

〔式中、Aはハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基若しくはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基が置換していてもよいフェニル基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基若しくはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基が置換していてもよいナフチル基又は基

## 【化 2】

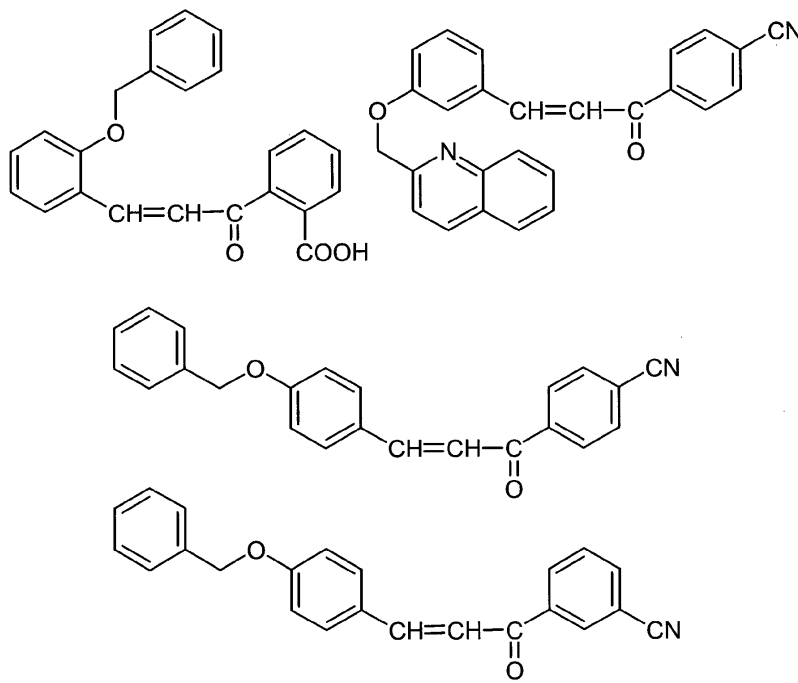


(ここで、Xは水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基を示し、Bは、 $-CH=CH-$ 、 $-N(R^6)-$  (ここで $R^6$ は $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基を示す)、 $-O-$ 又は $-S-$ を示す)を示し、Wは $-CH=CH-$ 又は $-CH_2O-$ を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は同一又は異な

10

って水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシル基、シアノ基、アルキルオキシカルボニル基、テトラゾリル基、基-CONHR<sup>7</sup> (ここで $R^7$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を示す)又は基-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>8</sup> (ここで $R^8$ はカルボキシル基、アルキルオキシカルボニル基又はテトラゾリル基を示し、nは1~4の数を示す)を示す。ただし、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ で示される基のうち、少なくとも一つはカルボキシル基、シアノ基、アルキルオキシカルボニル基、テトラゾリル基、基-CONHR<sup>7</sup>又は基-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>を示す)で表わされるカルコン誘導体、その塩又はその溶媒和物(ただし、下記の化合物を除く)

## 【化 3】



## 【請求項 2】

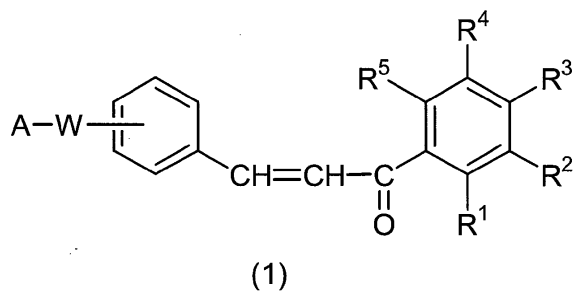
一般式(1)中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ で示される基のうち一つがカルボキシル基、シアノ基、アルキルオキシカルボニル基、テトラゾリル基、基-CONHR<sup>7</sup>又は基-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>であり、他は、同一又は異なると水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基である請求項1記載のカルコン誘導体、その塩又はその溶媒和物。

40

## 【請求項 3】

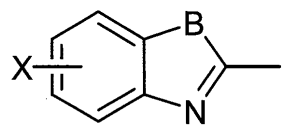
次の一般式(1)

## 【化4】



〔式中、Aはハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基若しくは $C_{1-6}$ アルコキシ基が置換していてもよいフェニル基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基若しくは $C_{1-6}$ アルコキシ基が置換していてもよいナフチル基又は基

## 【化5】



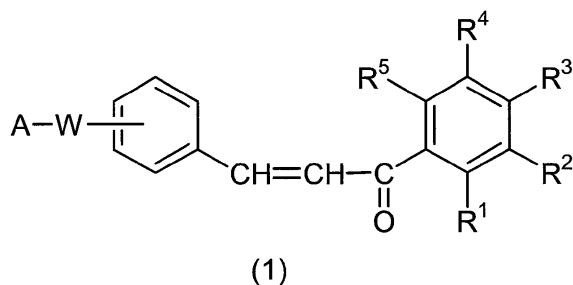
（ここで、Xは水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基を示し、Bは、 $-CH=CH-$ 、 $-N(R^6)-$ （ここで $R^6$ は $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基を示す）、 $-O-$ 又は $-S-$ を示す)を示し、Wは $-CH=CH-$ 又は $-CH_2O-$ を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシル基、シアノ基、アルキルオキシカルボニル基、テトラゾリル基、基 $-CONHR^7$ （ここで $R^7$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を示す）又は基 $-O(CH_2)_nR^8$ （ここで $R^8$ はカルボキシル基、アルキルオキシカルボニル基又はテトラゾリル基を示し、nは1~4の数を示す）を示す。ただし、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ で示される基のうち、少なくとも一つはカルボキシル基、シアノ基、アルキルオキシカルボニル基、テトラゾリル基、基 $-CONHR^7$ 又は基 $-O(CH_2)_nR^8$ を示す〕

で表わされるカルコン誘導体、その塩又はその溶媒和物を有効成分とする医薬。

## 【請求項4】

次の一般式(1)

## 【化6】



〔式中、Aはハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基若しくは $C_{1-6}$ アルコキシ基が置換していてもよいフェニル基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基若しくは $C_{1-6}$ アルコキシ基が置換していてもよいナフチル基又は基

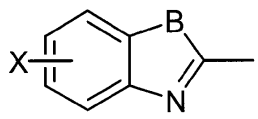
10

20

30

40

## 【化7】

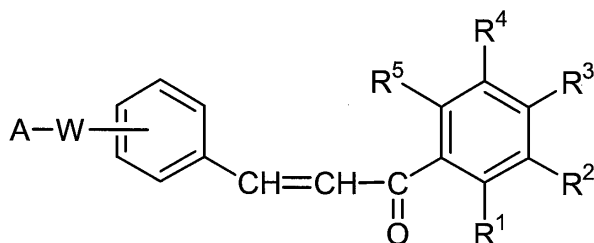


(ここで、Xは水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基を示し、Bは、 $-CH=CH-$ 、 $-N(R^6)-$ (ここで $R^6$ は $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基を示す)、 $-O-$ 又は $-S-$ を示す)を示し、Wは $-CH=CH-$ 又は $-CH_2O-$ を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシル基、シアノ基、アルキルオキシカルボニル基、テトラゾリル基、基-CONHR<sup>7</sup>(ここで $R^7$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を示す)又は基-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>(ここで $R^8$ はカルボキシル基、アルキルオキシカルボニル基又はテトラゾリル基を示し、nは1~4の数を示す)を示す。ただし、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ で示される基のうち、少なくとも一つはカルボキシル基、シアノ基、アルキルオキシカルボニル基、テトラゾリル基、基-CONHR<sup>7</sup>又は基-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>を示す)で表わされるカルコン誘導体、その塩又はその溶媒和物を有効成分とするシス-ロイコトリエン(cys-LT)レセプター拮抗剤。

## 【請求項5】

次の一般式(1)

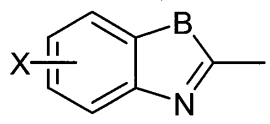
## 【化8】



(1)

[式中、Aはハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基若しくは $C_{1-6}$ アルコキシ基が置換していてもよいフェニル基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基若しくは $C_{1-6}$ アルコキシ基が置換していてもよいナフチル基又は基

## 【化9】



(ここで、Xは水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基を示し、Bは、 $-CH=CH-$ 、 $-N(R^6)-$ (ここで $R^6$ は $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基を示す)、 $-O-$ 又は $-S-$ を示す)を示し、Wは $-CH=CH-$ 又は $-CH_2O-$ を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、カルボキシル基、シアノ基、アルキルオキシカルボニル基、テトラゾリル基、基-CONHR<sup>7</sup>(ここで $R^7$ は水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を示す)又は基-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>(ここで $R^8$ はカルボキシル基、アルキルオキシカルボニル基又はテトラゾリル基を示し、nは1~4の数を示す)を示す。ただし、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ で示される基

のうち、少なくとも一つはカルボキシル基、シアノ基、アルキルオキシカルボニル基、テトラゾリル基、基 - CONHR<sup>7</sup> 又は基 - O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>8</sup> を示す]

で表わされるカルコン誘導体、その塩又はその溶媒和物を有効成分とする抗アレルギー剤

。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、優れたシス - ロイコトリエンレセプター拮抗作用を有するカルコン誘導体及びこれを含む医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

ロイコトリエン類(LT)は、アラキドン酸のようなエイコサポリエン酸から動物組織で合成される一群の生理活性物質であり、このうちLT<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>、LTE<sub>4</sub>は、インビロ及びインビトロのいずれにおいても気管支喘息の重要な原因物質であることが知られている(Henderson, W.R., Jr. Ann. Intern. Med. 1994, 121, 684-697)。また、これらロイコトリエンが原因の病態としては気道収縮、粘液過分泌、肺浮腫があり、これらが結果として喘息の特徴である気道障害を引き起こす。LT<sub>4</sub>及びLTD<sub>4</sub>を吸入した場合の気道収縮効果は、ヒスタミンの効果と比較して1000倍にも達し、LTE<sub>4</sub>はロイコトリエン類と比較して低活性であるが、それによって引き起こされる気道収縮は他のものと比較してより持続性があることが報告されている(Larsen, J.S.; Acosta, E.P. Ann. Pharmacother. 1993, 27, 898-903)。

【0003】

このようにロイコトリエン類の生合成経路や疾病における役割等が明らかになるにつれて、それらを抑制する目的でロイコトリエンの合成阻害剤や、シス - ロイコトリエン(cys-LT)レセプターに対する拮抗剤等の開発が活発になってきた(Metters, K.M., J. Lipid Mediators Cell Signalling 1995, 12, 413-427)。このうちcys-LTレセプター拮抗剤は、最近の臨床面でのいくつかの報告によれば、種々のタイプの喘息に対しても極めて有効であることが示されている(Taylor, I.K., Thorax 1995, 50, 1005-1010、Pauwels, R.A.; Joos, G.F., Kips, J.C. Allergy 1995, 30, 615-622)。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、十分なcys-LTレセプター拮抗作用を有する化合物は見出されていないのが現状である。

従って本発明の目的は、高いcys-LTレセプター拮抗作用を有する化合物及びこの化合物を含む医薬を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】

斯かる実状に鑑み本発明者らは、高いcys-LTレセプター拮抗作用を有する化合物を得るべく鋭意研究を行った結果、新規な下記一般式(1)で表わされる化合物が高いcys-LTレセプター拮抗作用を有し、医薬として有用であることを見出し本発明を完成した。

【0006】

すなわち、本発明は、次の一般式(1)

【0007】

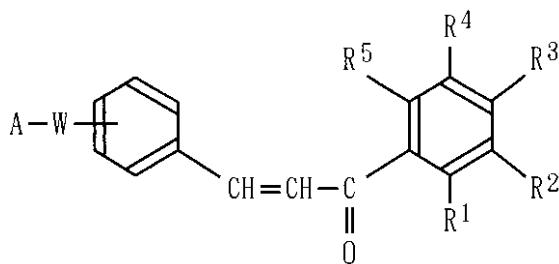
【化2】

10

20

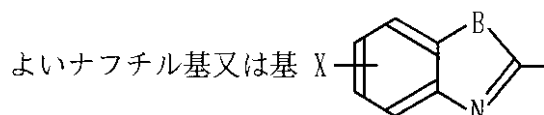
30

40



(1)

〔式中、Aは置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していても



## 【0008】

(ここで、Xは水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、Bは、 $-CH=CH-$ 、 $-N(R^6)-$ (ここで $R^6$ は低級アルキル基又は低級アルコキシアルキル基を示す)、 $-O-$ 又は $-S-$ を示す)を示し、Wは $-CH=CH-$ 又は $-CH_2O-$ を示し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、シアノ基、アルキルオキシカルボニル基、テトラゾリル基、基 $-CONHR^7$ (ここで $R^7$ は水素原子又は低級アルキル基を示す)又は基 $-O(CH_2)_nR^8$ (ここで $R^8$ はカルボキシル基、アルキルオキシカルボニル基又はテトラゾリル基を示し、nは1~4の数を示す)を示す。ただし、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ で示される基のうち、少なくとも一つはカルボキシル基、シアノ基、アルキルオキシカルボニル基、テトラゾリル基、基 $-CONHR^7$ 又は基 $-O(CH_2)_nR^8$ を示す)

で表わされるカルコン誘導体、その塩又はその溶媒和物を提供するものである。

## 【0009】

また本発明は、このカルコン誘導体(1)、その塩又はその溶媒和物を有効成分とする医薬を提供するものである。

## 【0010】

更に本発明は、このカルコン誘導体(1)、その塩又はその溶媒和物を有効成分とするcys-LTレセプター拮抗剤を提供するものである。

## 【0011】

更にまた本発明は、このカルコン誘導体(1)、その塩又はその溶媒和物を有効成分とする抗アレルギー剤を提供するものである。

## 【0012】

## 【発明の実施の形態】

一般式(1)で表わされるカルコン誘導体において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。また、低級アルキル基としては、炭素数1~6の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が好ましく、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基等が好ましい例として挙げられ、就中メチル基、エチル基、t-ブチル基が特に好ましい。低級アルコキシ基としては炭素数1~6の直鎖又は分岐鎖のアルコキシ基が好ましく、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、直鎖又は分岐鎖のプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基が例示されるが、就中メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基等がより好ましく、特にメトキシ基が好ましい。低級アルコキシアルキル基としては $C_{1-6}$ アルコキシ $C_{1-6}$ アルキル基が好ましく、具体的に

10

20

30

40

50

は、例えばメトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、メトキシブチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、エトキシプロピル基、エトキシブチル基、プロポキシメチル基、プロポキシエチル基、プロポキシプロピル基、プロポキシブチル基等が挙げられるが、特にエトキシエチル基が好ましい。またアルキルオキシカルボニル基としては、 $C_{1-6}$ アルキルオキシカルボニル基、例えばメチルオキシカルボニル基、エチルオキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、ブチルオキシカルボニル基等が挙げられるが、特にエチルオキシカルボニル基が好ましい。

【0013】

一般式(1)中のAで示される置換基を有していてもよいフェニル基又は置換基を有していてもよいナフチル基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基が置換していてもよいフェニル基、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基が置換していてもよいナフチル基が挙げられるが、フェニル基及びナフチル基が特に好ましい。Xとしては水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基が挙げられるが、このうち水素原子及びハロゲン原子が特に好ましい。

10

【0014】

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ のうち少なくとも一つはカルボキシル基、シアノ基、アルキルオキシカルボニル基、テトラゾリル基、基-CONHR<sup>7</sup>又は基-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>を示し、残余は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、シアノ基、アルキルオキシカルボニル基、テトラゾリル基、基-CONHR<sup>7</sup>又は基-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>を示す。ここで $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ の一つがカルボキシル基、シアノ基、アルキルオキシカルボニル基、テトラゾリル基、基-CONHR<sup>7</sup>又は基-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>であり、残余が同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基であるのがより好ましい。

20

【0015】

また、基-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>の中のnは1~4の数を示すが、好ましくは1又は2であり、1が特に好ましい。

【0016】

本発明化合物(1)の塩としては、薬理学上許容される塩であれば特に制限されないが、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、マンガン塩、鉄塩、アルミニウム塩のような金属塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩のような鉱酸の酸付加塩；又は安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩のような有機酸の酸付加塩を挙げることができる。

30

また、本発明化合物(1)は、水和物に代表される溶媒和物の形態で存在し得るが、当該溶媒和物も本発明に包含される。

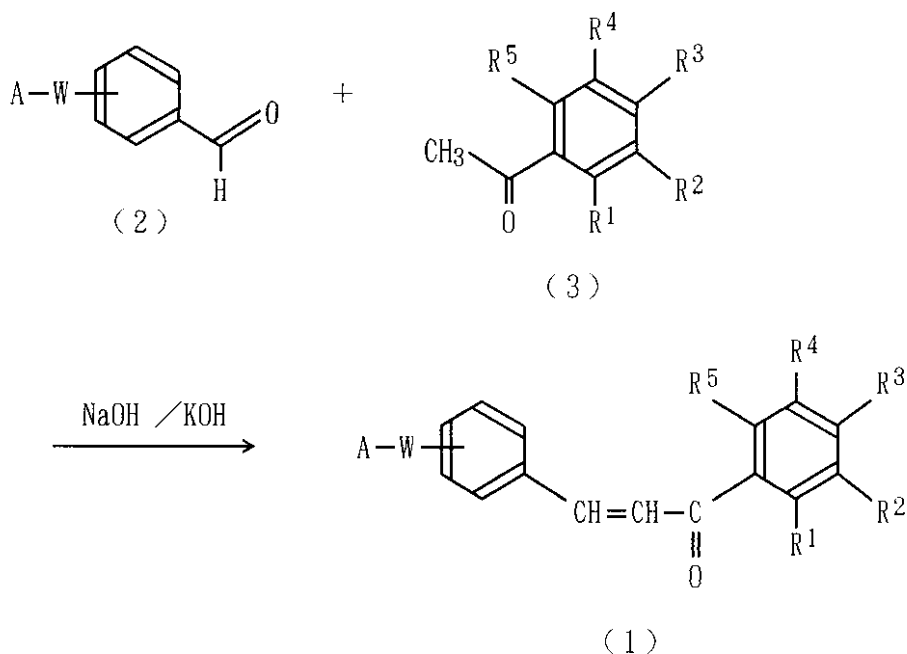
また、本発明化合物(1)は、ケト-エノールの互変異性体の形態でも存在し得るが、当該異性体も本発明に包含される。

本発明化合物(1)は、例えば次の反応式に示す方法によって製造される。

【0017】

【化3】

40



10

20

## 【0018】

(式中、A、W、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は前記と同じものを示す。)

## 【0019】

すなわち、化合物(2)のアルデヒド体と化合物(3)のアセトフェノン体をメタノール、エタノール、テトラヒドロフランあるいは水等の極性溶媒中水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウム等の塩基存在下で反応させることによって本発明化合物(1)が得られる。

## 【0020】

化合物(2)はWが  $-CH_2O-$  の場合は既知のヒドロキシベンズアルデヒドとクロロメチル化された芳香族化合物との反応で得ることができる。またWが  $-C=C-$  の場合は既知のベンゼンのジアルデヒド誘導体とメチル化された芳香族化合物とを無水酢酸存在下で縮合することにより得られる。

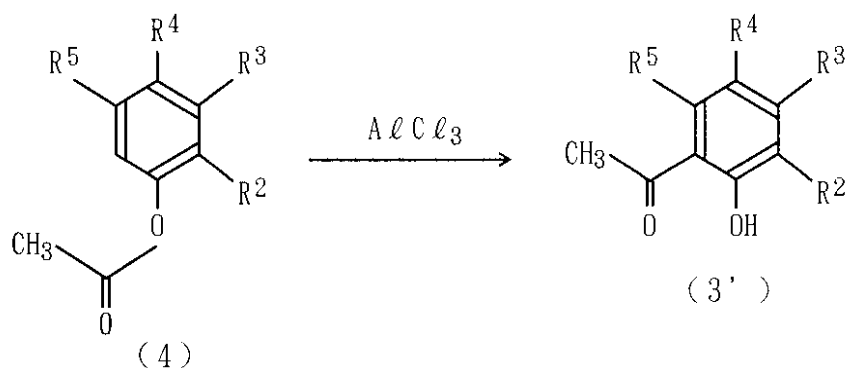
30

## 【0021】

化合物(3)で  $R^1$  がヒドロキシ基で残りの  $R^2 \sim R^5$  のうち一つがカルボキシル基あるいはシアノ基のものは、次の反応式に従って化合物(4)で表わされるアセチル誘導体よりフリース転位により得ることができる。

## 【0022】

## 【化4】



10

## 【0023】

(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  又は  $R^5$  は前記と同じものを示す。)

## 【0024】

化合物(3)で $R^1 \sim R^5$ のうち一つがアルキルオキシカルボニル基あるいはテトラゾリル基のものは、相当するカルボン酸誘導体あるいはニトリル体から既知の方法に従って得ることができる。例えば、カルボン酸誘導体(化合物(3)で $R^1 \sim R^5$ のうち一つがカルボキシル基)をアルコール中5%の硫酸と還流することにより相当するエステル体(化合物(3)で $R^1 \sim R^5$ のうち一つがアルキルオキシカルボニル基)を得ることができる。またニトリル体(化合物(3)で $R^1 \sim R^5$ のうち一つがシアノ基)を、DMF中、塩化アンモニウム存在下でアジ化ナトリウムと反応させることにより相当するテトラゾール誘導体(化合物(3)で $R^1 \sim R^5$ のうち一つがテトラゾリル基)を得ることができる。

20

## 【0025】

化合物(3)で $R^1 \sim R^5$ のうち一つが $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ のものは、適当なヒドロキシアセトフェノン体(化合物(3)で $R^1 \sim R^5$ のうち一つがヒドロキシ基)とクロロ酢酸エチルとの反応によるアルキル化で得ることができる。化合物(3)で $R^1 \sim R^5$ のうち一つが $-\text{OCH}_2\text{CN}_4\text{H}$ (ここで $\text{CN}_4\text{H}$ はテトラゾリル基を示す)である化合物は、まず適当なヒドロキシアセトフェノン体と2-プロモアセトニトリルとを反応させ、次いでこのものにアジ化ナトリウムをDMF中、塩化アンモニウム存在下で反応させることにより得られる。また化合物(3)で $R^1 \sim R^5$ のうち一つがアルコキシ基のものは相当するヒドロキシアセトフェノン体をアルキル化することにより得られる。

30

## 【0026】

本発明化合物(1)は、上記の方法によって得られるが、更に必要に応じて再結晶法、カラムクロマトグラフィーなどの通常の精製手段を用いて精製することができる。また必要に応じて、常法によって前記した所望の塩又は溶媒和物にすることもできる。かくして得られる本発明化合物(1)、その塩又はその溶媒和物は、後記実施例に示すように優れたcys-LTレセプター拮抗作用を有し、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、じんましん、乾せん、リウマチ、炎症性大腸炎、脳虚血、脳卒中等の治療又は予防用の医薬として有用である。

40

## 【0027】

本発明の医薬は、前記化合物(1)、その塩又はその溶媒和物を有効成分とするものであり、この投与形態は、特に限定されず治療目的に応じて適宜選択でき、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、貼付剤等のいずれでも良く、これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。経口用固形製剤を調製する場合は、本発明化合物(1)に賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。そのような添加剤としては、当該分野で一般的に使用されるものでよく、例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、塩化ナトリ

50

ウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸等を、結合剤としては水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等を、崩壊剤としては乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等を、滑沢剤としては精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等を、矯味剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等を例示できる。

【0028】

経口用液体製剤を調製する場合は、本発明化合物(1)に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。この場合矯味剤としては上記に挙げられたもので良く、緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

【0029】

注射剤を調製する場合は、本発明化合物(1)にpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。この場合のpH調節剤及び緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。等張化剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖等が例示できる。

【0030】

坐剤を調製する場合は、本発明化合物(1)に当業界において公知の製剤用担体、例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセライド等を、更に必要に応じてツイーン(登録商標)のような界面活性剤等を加えた後、常法により製造することができる。

【0031】

軟膏剤を調製する場合は、本発明化合物(1)に通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤、保存剤等が必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。基剤としては、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、パラフィン等が挙げられる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

【0032】

上記以外に、常法により吸入剤、点眼剤、点鼻剤とすることもできる。

本発明の医薬の投与量は年齢、体重、症状、投与形態及び投与回数などによって異なるが、通常は成人に対して1日1~1000mgを1回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与するのが好ましい。

【0033】

【実施例】

次に実施例を挙げて本発明を更に説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。

【0034】

製造例1

4-(2-キノリルメトキシ)ベンズアルデヒドの合成:

2-クロロメチルキノリン塩酸塩6.42g(0.03mol)、4-ヒドロキシベンズアルデヒド3.66g(0.03mol)と無水炭酸カリウム9.12g(0.066mol)の混合物をDMF50mlに溶解し、90℃で一夜加熱した。反応液を減圧留去し、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を1N NaOH、飽和食塩水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥、減圧留去し、標記化合物を7.11g(収率91%)得た。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 5 】

m . p . : 8 1 . 0 - 8 2 . 1

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) :

5.41(2H,s,CH<sub>2</sub>O), 7.10(2H,d,J=8.7Hz,H3,H5),  
 7.47-7.51(1H,m,H6-quinoline), 7.58(1H,d,J=8.5Hz,H3-quinoline),  
 7.67-7.71(1H,m,H7-quinoline), 7.74-7.79(1H,m,H5-quinoline),  
 7.79(2H,d,J=8.7Hz,H2,H6), 8.07(1H,d,J=8.3Hz,H8-quinoline),  
 8.15(1H,d,J=8.5Hz,H4-quinoline), 9.86(1H,s,ArCHO)

## 【 0 0 3 6 】

製造例 2

3 - ( 2 - キノリルメトキシ ) ベンズアルデヒドの合成 :

製造例 1 と同様の方法で、3 - ヒドロキシベンズアルデヒドより標記化合物を得た。

## 【 0 0 3 7 】

m . p . : 5 5 . 1 - 5 7 . 1

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) :

5.35(2H,s,CH<sub>2</sub>O), 7.20(1H,m,H4),  
 7.36-7.47(3H,m,H5-quinoline,H6-quinoline,H5),  
 7.64-7.69(1H,m,H7-quinoline), 7.72-7.76(1H,m,H6),  
 8.01(1H,d,J=8.3Hz,H8-quinoline), 8.11(1H,d,J=8.5Hz,H4-quinoline),  
 9.87(1H,s,ArCHO)

## 【 0 0 3 8 】

製造例 3

2 - ( 2 - キノリルメトキシ ) ベンズアルデヒドの合成 :

製造例 1 と同様の方法で、2 - ヒドロキシベンズアルデヒドより標記化合物を得た。

## 【 0 0 3 9 】

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) :

5.48(2H,s,CH<sub>2</sub>O), 7.06(1H,d,J=8.4Hz,H3),  
 7.45-7.58(2H,m,H5,H6-quinoline), 7.64(1H,d,J=8.5Hz,H3-quinoline),  
 7.69-7.88(4H,m,H5-quinoline, H7-quinoline,H4,H6),  
 8.20(1H,d,J=8.5Hz,H4-quinoline),  
 8.30(1H,d,J=8.3Hz,H8-quinoline), 10.64(1H,s,ArCHO)

## 【 0 0 4 0 】

製造例 4

4 - [ ( 7 - クロロ - 2 - キノリル ) メトキシ ] ベンズアルデヒドの合成 :

製造例 1 と同様の方法で、7 - クロロ - 2 - クロロメチルキノリンより標記化合物を得た。

## 【 0 0 4 1 】

m . p . : 1 3 0 - 1 3 3

## 【 0 0 4 2 】

製造例 5

4 - [ 1 - ( 2 - ベンゾチアゾリル ) メトキシ ] ベンズアルデヒドの合成 :

製造例 1 と同様の方法で、2 - クロロメチル - 1 - ベンゾチアゾールより標記化合物を得た。

## 【 0 0 4 3 】

m . p . : 1 3 5 - 1 3 7

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) :

5.57(2H,s,CH<sub>2</sub>O), 7.16(1H,d,J=8.8Hz,H3,H5),  
 7.35-7.57(2H,m,H5-benzothiazole,H6-benzothiazole),  
 7.87(2H,d,J=8.8Hz,H2,H6), 7.91(1H,d,J=8.3Hz,H4-benzothiazole),  
 8.06(1H,d,J=8.8Hz,H7-benzothiazole), 9.90(1H,s,CHO)

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 4 】

## 製造例 6

4 - [ 1 - ( 1 - メチル - 2 - ベンズイミダゾリル ) メトキシ ] ベンズアルデヒドの合成 :

製造例 1 と同様の方法で、2 - クロロメチル - 1 - メチルベンズイミダゾールより標記化合物を得た。

## 【 0 0 4 5 】

m . p . : 1 4 0 - 1 4 2

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) :

5.48(2H,s,CH<sub>2</sub>O), 7.14-7.42(5H,m,Ar-H), 7.71-7.90(3H,m,Ar-H),

9.88(1H,s,CHO)

10

## 【 0 0 4 6 】

## 製造例 7

4 - [ 1 - ( 1 - エトキシエチル - 2 - ベンズイミダゾリル ) メトキシ ] ベンズアルデヒドの合成 :

製造例 1 と同様の方法で、2 - クロロメチル - 1 - エトキシエチルベンズイミダゾールより標記化合物を得た。

## 【 0 0 4 7 】

m . p . : 9 6 - 9 7

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) :

1.10(3H,t,J=6.8Hz,OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.29(2H,q,J=6.8Hz,OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

3.75(2H,t,J=5.4Hz,NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.49(2H,t,J=5.4Hz,NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O),

5.57(2H,s,CH<sub>2</sub>O), 7.14-7.47(5H,m,Ar-H), 7.74-7.89(3H,m,Ar-H),

9.89(1H,s,CHO)

20

## 【 0 0 4 8 】

## 製造例 8

3 - ベンジルオキシベンズアルデヒドの合成 :

製造例 1 と同様の方法で、ベンジルブロマイドより標記化合物を得た。

## 【 0 0 4 9 】

m . p . : 5 0 . 8 - 5 2 . 2

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) :

5.11(2H,s,CH<sub>2</sub>O), 7.21-7.47(10H,m,Ar-H), 9.96(1H,s,CHO)

30

## 【 0 0 5 0 】

## 製造例 9

4 - ベンジルオキシベンズアルデヒドの合成 :

製造例 1 と同様の方法で、ベンジルブロマイドより標記化合物を得た。

## 【 0 0 5 1 】

m . p . : 7 0 . 0 - 7 1 . 8

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) :

5.14(2H,s,CH<sub>2</sub>O), 7.05(2H,d,J=8.8Hz,H3,H5), 7.33-7.45(5H,m,Ph),

7.83(2H,d,J=8.8Hz,H2,H6), 9.87(1H,s,CHO)

40

## 【 0 0 5 2 】

## 製造例 1 0

3 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) ベンズアルデヒドの合成 :

製造例 1 と同様の方法で、2 - クロロメチルナフタレンより標記化合物を得た。

## 【 0 0 5 3 】

m . p . : 1 0 7 - 1 1 0

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) :

5.29(2H,s,CH<sub>2</sub>O), 7.22-7.32(1H,m,Ar-H), 7.41-7.59(6H,m,Ar-H),

7.80-7.92(4H,m,Ar-H), 9.98(1H,s,CHO)

50

## 【 0 0 5 4 】

## 製造例 1 1

4 - ( 2 - ナフチルメトキシ ) ベンズアルデヒドの合成 :

製造例 1 と同様の方法で、2 - クロロメチルナフタレンより標記化合物を得た。

## 【 0 0 5 5 】

m . p . : 1 0 6 - 1 0 8

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) :

5.31(2H,s,CH<sub>2</sub>O), 7.12(2H,d,J=8.8Hz,H3,H5), 7.42-7.58(3H,m,Ar-H),

7.76-7.92(6H,m,Ar-H), 9.89(1H,s,CHO)

## 【 0 0 5 6 】

## 製造例 1 2

4 - [ 2 - ( 2 - キノリル ) エテニル ] ベンズアルデヒドの合成 :

1, 4 - ベンゼンジアルデヒド 3 0 g ( 0 . 2 2 mol )、2 - メチルキノリン 2 1 g ( 0 . 1 5 mol ) と無水酢酸 4 1 . 5 ml ( 0 . 4 0 mol ) をキシレン 1 6 0 ml に溶解し、7 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、石油エーテルを 2 0 0 ml 加え、析出物を濾取した。更に母液を減圧濃縮し、残渣をエーテルから再結晶し、標記化合物を 1 3 . 6 g ( 収率 3 5 % ) 得た。

## 【 0 0 5 7 】

m . p . : 1 1 1 . 9 - 1 1 3 . 0

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) :

7.46-7.51(2H,m,Ar-H), 7.54-7.80(6H,m,Ar-H,H-olefine),

7.87-7.91(2H,m,Ar-H), 8.08(1H,d,J=8.4Hz,Ar-H),

8.14(1H,d,J=8.6Hz, H4-quinoline), 10.00(1H,s,CHO)

## 【 0 0 5 8 】

## 製造例 1 3

4 - [ 2 - ( 7 - クロロ - 2 - キノリル ) エテニル ] ベンズアルデヒドの合成 :

製造例 1 2 と同様の方法で、7 - クロロ - 2 - メチルキノリンより標記化合物を得た。

## 【 0 0 5 9 】

m . p . : 1 7 8 - 1 8 0

## 【 0 0 6 0 】

## 製造例 1 4

3 - [ 2 - ( 2 - キノリル ) エテニル ] ベンズアルデヒドの合成 :

製造例 1 2 と同様の方法で、2 - メチルキノリンより標記化合物を得た。

## 【 0 0 6 1 】

m . p . : 7 8 . 6 - 8 0 . 8

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) :

7.42-7.89(9H,m,Ar-H,H-olefine), 8.05-8.16(3H,m,Ar-H),

10.04(1H,s,CHO)

## 【 0 0 6 2 】

## 製造例 1 5

2 - ヒドロキシ - 5 - ( 5 - テトラゾリル ) アセトフェノンの合成 :

5 - シアノ - 2 - ヒドロキシアセトフェノン 2 . 0 g ( 1 2 . 4 mmol )、アジ化ナトリウム 4 . 1 g ( 6 2 mmol ) と塩化アンモニウム 3 . 3 5 g ( 6 2 mmol ) の混合物を DMF 3 5 ml に溶解し、1 0 0 ° で 3 日間加熱した。反応液を水に注ぎ pH を 5 とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をエタノールから再結晶して標記化合物を 1 . 4 2 g ( 収率 5 6 % ) 得た。

## 【 0 0 6 3 】

m . p . : 1 8 1 . 8 - 1 8 4 . 9

<sup>1</sup>H - NMR ( D M S O ) ( p p m ) :

2.69(3H,s,COCH<sub>3</sub>), 7.20(1H,d,J=8.7Hz,H3),

10

20

30

40

50

8.14(1H,dd,J=1.7,8.7Hz,H4), 8.52(1H,d,J=1.7Hz,H6),  
12.07(1H,brs,ArOH)

【0064】

製造例16

5 - ブロモ - 3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシアセトフェノンの合成:

1) 5 - ブロモサリチル酸 100g (0.46mol) と無水酢酸 105ml の混合液中に濃硫酸 0.5ml を攪拌しながら加えた。数分後、水 1000ml を加え、析出物を濾取し水洗した。濾取した白色物を酢酸エチル 1000ml に溶解し、飽和食塩水で洗浄 (2 × 300ml) 後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥、減圧留去し、2 - アセチルオキシ - 5 - ブロモベンゾイックアシッドを白色結晶として 105g (収率 88%) 得た。

10

【0065】

m.p.: 199 - 203

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO) (ppm):

2.26(3H,s,CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ar), 7.20(1H,d,J=8.6Hz,H3),  
7.84(1H,dd,J=2.6,8.6Hz,H4), 8.03(1H,d,J=2.6Hz,H6)

【0066】

2) 2 - アセチルオキシ - 5 - ブロモベンゾイックアシッド 100g (0.39mol) と塩化アルミニウム 159g (1.20mol) の混合物を三頸フラスコに入れ、メカニカルスターラーで攪拌しながら 160 に加熱した。3時間後、反応液を室温まで冷却した後、濃塩酸 200ml を含む氷水 800g 中に注いだ。スラリーを酢酸エチルで抽出 (3 × 350ml) し、1N 塩酸 (3 × 200ml)、飽和食塩水 (400ml) で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をジクロロメタンで洗浄して副産物を除き、濾過して標記化合物を褐色粉末として 36.4g (収率 36%) 得た。

20

【0067】

m.p.: 200.1

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO) (ppm):

2.59(3H,s,CH<sub>3</sub>CO), 7.92(1H,d,J=2.7Hz,H4), 8.01(1H,d,J=2.7Hz,H6),  
11.64(1H,brs,ArOH,ArCO<sub>2</sub>H)

【0068】

製造例17

3 - カルボキシ - 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシアセトフェノンの合成:

製造例16と同様の方法で、標記化合物を得た。

【0069】

m.p.: 173.7 - 175.8

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO) (ppm):

2.60(3H,s,COCH<sub>3</sub>), 7.84(1H,d,J=2.7Hz,H6), 7.92(1H,d,J=2.7Hz,H4),  
12.28(2H,brs,ArOH,ArCO<sub>2</sub>H)

【0070】

製造例18

3 - カルボキシ - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシアセトフェノンの合成:

製造例16と同様の方法で、標記化合物を得た。

【0071】

m.p.: 156.8 - 159.2

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO) (ppm):

2.61(3H,s,COCH<sub>3</sub>), 7.66-7.79(2H,m,H3,H5), 11.88(2H,brs,ArOH,ArCO<sub>2</sub>H)

【0072】

製造例19

3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシ - 5 - メチルアセトフェノンの合成:

製造例16と同様の方法で、標記化合物を得た。

50

## 【 0 0 7 3 】

m . p . : 1 2 2 . 2 - 1 2 5 . 8

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO ) ( ppm ) :2.32(3H,s,ArCH<sub>3</sub>), 2.67(3H,s,COCH<sub>3</sub>), 7.77(1H,d,J=2.3Hz,H3/5),  
8.05(1H,d,J=2.3Hz,H3/5), 9.25(1H,brs,CO<sub>2</sub>H), 13.45(1H,brs,ArOH)

## 【 0 0 7 4 】

## 製造例 2 0

3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシアセトフェノンの合成 :

5 - ブロモ - 3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシアセトフェノン 10 . 0 g ( 38 . 6 mmol ) をエタノール 75 ml に溶解し、10% Pd/C 1 . 0 g を加え、水素気流下、室温で 2 時間接触還元を行った。触媒を濾過し、濾液を 2 N NaOH で中和した。溶媒を留去後、残渣の白色物を 1 N NaOH に溶解し、3 N HCl を加えて析出物を濾取し、標記化合物を白色固体として 6 . 8 g ( 収率 98% ) 得た。

10

## 【 0 0 7 5 】

m . p . : 1 3 1 . 8 - 1 3 3 . 0

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO ) ( ppm ) :2.63(3H,s,CH<sub>3</sub>COAr), 7.03(1H,t,J=7.8Hz,H5),  
7.94(1H,dd,J=1.8,7.8Hz,H4), 8.03(1H,dd,J=1.8,7.8Hz,H6)

## 【 0 0 7 6 】

## 製造例 2 1

5 - t - ブチル - 3 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシアセトフェノンの合成 :

サリチル酸エチル 10 g ( 60 mmol ) をジクロロメタン 50 ml に溶解し、無水塩化アルミニウム 11 . 75 g ( 88 mmol ) を加え、続いて t - ブチルクロライド 5 . 6 g ( 60 mmol ) を滴下した。室温で 3 時間攪拌後、アセチルプロミド 14 . 8 g ( 120 mmol ) をゆっくり加えた。一夜攪拌後、反応液を 3 M 塩酸を含む氷水に注いだ。酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル / 石油エーテル : 1 / 20 ) で精製して標記化合物を 7 . 20 g ( 収率 45% ) 得た。

20

## 【 0 0 7 7 】

m . p . : 6 3 . 5 - 6 5 . 3

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) ( ppm ) :1.24(9H,s,C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.36(3H,t,J=7.1Hz,CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
2.62(3H,s,COCH<sub>3</sub>), 4.36(2H,q,J=7.1Hz,CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  
7.93(1H,d,J=2.7Hz,H4), 7.98(1H,d,J=2.7Hz,H6)

## 【 0 0 7 8 】

## 製造例 2 2

3 - シアノ - 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシアセトフェノンの合成 :

2 - アミノ - 4 - クロロフェノール 50 g ( 0 . 35 mol ) を 2 . 5 N HCl 500 ml に溶解し、0 に冷却して亜硝酸ナトリウム 25 . 25 g ( 0 . 37 mol ) の水溶液 50 ml をゆっくり加えた。30 分間攪拌後、冷却したヨウ化カリウム 70 g ( 0 . 42 mol ) の水溶液 100 ml をゆっくり加えた。反応液を室温に戻しそのまま一夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去して、4 - クロロ - 2 - ヨードフェノールを 89 . 7 g ( 収率 99% ) 得た。続いて 4 - クロロ - 2 - ヨードフェノール 85 g ( 0 . 33 mol ) とシアン化銅 32 . 5 g ( 0 . 36 mol ) を DMF 150 ml に溶解し、2 時間加熱還流した後、DMF を減圧留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、水洗した。不溶物を濾去し、溶媒を減圧留去して、5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾニトリルを 40 . 4 g ( 収率 80% ) 得た ( m . p . : 150 . 3 - 152 . 6 )。

30

40

続いて 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾニトリル 39 . 25 g ( 0 . 25 mol ) を無水酢酸 40 ml に溶解し、濃硫酸 0 . 5 ml を加えた。反応液を 60 で 10 分間加熱した後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N NaOH、飽和食塩水で洗浄後

50

、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥、溶媒を減圧留去して、2 - アセトキシ - 5 - クロロベンゾニトリルを45 g (収率92%)得た。続いて2 - アセトキシ - 5 - クロロベンゾニトリル44 g (0.23 mol)と塩化アルミニウム99 g (0.75 mol)の混合物を160 で3時間加熱した。反応液を室温に冷却した後、濃塩酸100 mlを含む氷水中に注ぎ、スラリーを酢酸エチルで抽出(3×350 ml)し、1 N塩酸(3×200 ml)、飽和食塩水(400 ml)で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をジクロロメタンで洗浄して副産物を除き、濾過して標記化合物を褐色粉末として16.5 g (収率38%)得た。

【0079】

m . p . : 137 . 9 - 139 . 8

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

2.72(3H,s, $\text{COCH}_3$ ), 8.21(1H,d,J=2.5Hz,H4/6), 8.32(1H,d,J=2.5Hz,H4/6), 12.77(1H,brs,ArOH)

10

【0080】

製造例23

5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - ( 5 - テトラゾリル ) アセトフェノンの合成 :  
製造例15と同様の方法で、標記化合物を得た。

【0081】

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{DMSO}$  ) ( ppm ) :

2.76(3H,s, $\text{COCH}_3$ ), 8.26(2H,s,J=2.5Hz,H4,H6)

20

【0082】

製造例24

メチル 3 - アセチル - 4 - メトキシベンゾエートの合成 :

3 - アセチル - 4 - ヒドロキシベンゾイックアシッド3.60 g (20 mmol)とヨウ化メチル5.68 g (40 mmol)をDMF60 mlに溶解し、炭酸カリウム11.06 g (80 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。DMFを減圧留去し、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を $\text{MgSO}_4$ で乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をアセトン - ヘキサンより再結晶し標記化合物を褐色粉末として1.42 g (収率34%)得た。

【0083】

m . p . : 83 - 85

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

2.62(3H,s, $\text{COCH}_3$ ), 3.90(3H,s, $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.98(3H,s, $\text{OCH}_3$ ), 7.02(1H,d,J=8.8Hz,H5), 8.16(1H,dd,J=2.0,8.8Hz,H6), 8.40(1H,d,J=2.0Hz,H2)

30

【0084】

製造例25

3 - アセチル - 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンゾイックアシッドの合成 :

3 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンゾイックアシッド ヘミハイドレート10.16 g (56 mmol)を無水酢酸20 mlに溶解し、濃硫酸0.5 mlを加え、100 で3時間攪拌した後、室温で一晩放置した。析出物を濾取し、ベンゼンで洗浄して4 - アセトキシ - 3 - クロロベンゾイックアシッドを8.95 g (収率75%)得た(m.p. : 149 - 151 )。続いて4 - アセトキシ - 3 - クロロベンゾイックアシッド8.95 g (41.7 mmol)と塩化アルミニウム22.23 g (167 mmol)の混合物を180 で3時間加熱した。氷と1 N塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルより再結晶し標記化合物を黄色粉末として2.97 g (収率33%)得た。

40

【0085】

m . p . : 238 - 241 ( d )

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  ) ( ppm ) :

2.73(3H,s, $\text{COCH}_3$ ), 8.17(1H,d,J=2.0Hz,H2/6), 8.48(1H,d,J=2.0Hz,H2/6)

【0086】

50

## 製造例 26

4 - アセチル - 3 - ヒドロキシベンゾイックアシッドの合成 :

3 - ヒドロキシベンゾイックアシッド 10.07 g (72.9 mmol) の無水酢酸溶液 10 ml に濃硫酸 0.2 ml を加え、60 °C で 1 時間攪拌した後、室温で一夜放置した。析出物を濾取し、ベンゼンで洗浄し、風乾した。アセトン - ヘキサンより再結晶して 3 - アセトキシベンゾイックアシッドを無色プリズムとして 8.92 g (収率 67.9%) 得た (m.p. : 149 - 151 °C)。続いて 3 - アセトキシベンゾイックアシッド 8.92 g (49.5 mmol) と塩化アルミニウム 26.33 g (198 mmol) の混合物を 160 °C で 3 時間加熱した。氷と 1 N 塩酸を加えた後、酢酸チエルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、MgSO<sub>4</sub> で乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をエタノールより再結晶し標記化合物を淡黄色粉末として 1.61 g (収率 18%) 得た。

10

【0087】

m.p. : 204 - 205

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub> - DMSO) (ppm) :2.70(3H, s, COCH<sub>3</sub>), 7.52(1H, dd, J=2.0, 8.8Hz, H6),

7.54(1H, d, J=2.0Hz, H2), 7.87(1H, d, J=8.8Hz, H5), 12.07(1H, s, OH)

【0088】

## 製造例 27

n - ブチル 3 - アセチル - 4 - ブトキシベンゾエートの合成 :

製造例 24 と同様の方法で、標記化合物を得た。

20

【0089】

m.p. : 39 - 40

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :0.97(3H, t, J=6.8Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),1.01(3H, t, J=6.8Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),1.35-1.96(8H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),2.64(3H, s, COCH<sub>3</sub>),4.13(2H, t, J=6.8Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),4.30(2H, t, J=6.8Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.99(1H, d, J=8.8Hz, H5),

8.13(1H, dd, J=2.5, 8.8Hz, H6), 8.39(1H, d, J=2.5Hz, H2)

30

【0090】

## 製造例 28

3 - [(1 - (1 - エトキシエチル)ベンズイミダゾール - 2 - イル)メトキシ]ベンズアルデヒドの合成 :

製造例 1 と同様の方法で、標記化合物を得た。

【0091】

m.p. : 98 - 100

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :1.10(3H, t, J=6.8Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.39(2H, q, J=6.8Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),3.76(2H, t, J=5.4Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.49(2H, t, J=5.4Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>),5.52(2H, s, CH<sub>2</sub>O), 7.23-7.53(6H, m, Ar-H),

7.58(1H, d, J=1.0Hz, Ar-H), 7.74-7.83(1H, m, Ar-H), 9.98(1H, s, CHO)

40

【0092】

## 製造例 29

3 - アセチル - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルベンゾイックアシッドの合成 :

1) 4 - プロモクレゾール 10.89 g (58 mmol) とシアン化銅 10.39 g (116 mmol) の NMP 溶液 50 ml の混合液を 190 °C で 2 時間攪拌した。続いて、反応液中に FeCl<sub>3</sub> · 6H<sub>2</sub>O 43 g、水 65 ml と濃塩酸 11 ml を加え、80 °C で 30 分間攪拌した後、放冷した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥、減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー

50

(クロロホルム/メタノール：40/1)で精製して4-シアノクレゾールを暗褐色油状物として10.32gを得た。

2) 4-シアノクレゾール10.32gのエタノール溶液100mlに50%水酸化ナトリウム80mlを加え、一晩加熱還流した。濃塩酸を加えて反応液を酸性にし、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥し、4-ヒドロキシ-3-メチルベンゾイックアシッドを白色粉末として5.91g(収率66.9%)を得た。

【0093】

m.p. : 164 - 165

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

2.16(3H,s,CH<sub>3</sub>), 6.81(1H,d,J=8.3Hz,H6), 7.60(1H,dd,J=2.0,8.1Hz,H5),  
7.66(1H,d,J=1.2Hz,H3), 9.47(1H,br.s,COOH)

10

【0094】

3) 4-ヒドロキシ-3-メチルベンゾイックアシッド5.42g(35.6mmol)のピリジン溶液50mlを無水酢酸16.8ml(178mmol)を加えた。混合液を室温で一晩攪拌し、反応液を減圧留去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、2N塩酸、飽和食塩水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、4-アセトキシ-3-メチルベンゾイックアシッドを白色粉末として3.64g(収率52.6%)を得た。

【0095】

m.p. : 153

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ppm) :

2.25(3H,s,C5-CH<sub>3</sub>), 2.36(3H,s,CH<sub>3</sub>COO), 7.13(1H,d,J=8.3Hz,H3),  
7.97(1H,ddd,J=0.7,1.7,8.3Hz,H2), 8.01(1H,dd,J=0.7,1.7Hz,H6)

20

【0096】

4) 4-アセトキシ-3-メチルベンゾイックアシッド3.01g(15.5mmol)と塩化アルミニウム8.27g(62mmol)の混合物をゆっくりと160℃まで加熱した。3時間後、反応液を氷水に注ぎ、析出した結晶を酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、標記化合物を褐色粉末として1.78g(収率59.3%)を得た。

【0097】

m.p. : 215 - 218

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (ppm) :

2.23(3H,t,J=0.7Hz,C5-CH<sub>3</sub>), 2.67(3H,s,CH<sub>3</sub>CO),  
7.95(1H,td,J=0.7,2.2Hz,H6), 8.30(1H,dd,J=0.7,2.2Hz,H2)

30

【0098】

実施例1

5'-カルボキシ-2'-ヒドロキシ-4-[(2-キノリル)メトキシ]カルコンの合成:

4-(2-キノリルメトキシ)ベンズアルデヒド2.63g(10mmol)と5-カルボキシ-2-ヒドロキシアセトフェノン1.80g(10mmol)の混合物をエタノール50mlに溶解し、25%KOH水溶液25mlを加え、室温で1週間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、3N HClを加え酸性にし、析出物を濾取し、水洗後、エタノール-DMFより再結晶し標記化合物を黄色粉末として1.28g(収率30%)を得た。

40

【0099】

m.p. : 242.7 - 246.7

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) (ppm) :

5.47(2H,s,CH<sub>2</sub>O), 7.10(1H,d,J=8.7Hz,H3'), 7.16(2H,d,J=8.8Hz,H3,H5),  
7.61-7.65(1H,m,H6-quinoline), 7.69(1H,d,J=8.5Hz,H3-quinoline),  
7.77(1H,d,J=15.6Hz,H ), 7.77-7.82(1H,m,H7-quinoline),  
7.81(1H,d,J=15.6Hz,H ), 7.88(2H,d,J=8.8Hz,H2,H6),

50

8.00(1H,d,J=8.2Hz,5H-quinoline), 8.03-8.05(2H,m,H4',H8-quinoline),  
8.43(1H,d,J=8.5Hz,H4-quinoline), 8.55(1H,d,J=2.1Hz,H6')

【0100】

以下、実施例1と同様の方法で、表1に示す化合物を得た。

【0101】

【表1】

実施例	化合物名	m. p. (°C)	
2	5'-カルボキシ-2'-ヒドロキシ-3-(2-キノリル)メトキシカルコン	190.6-192.4	10
3	5'-カルボキシ-2'-ヒドロキシ-2-[(2-キノリル)メトキシ]カルコン	168.9-169.1	
4	4-ベンジルオキシ-5'-カルボキシ-2'-ヒドロキシカルコン	212.1-215.3	
5	3-ベンジルオキシ-5'-カルボキシ-2'-ヒドロキシカルコン	103.4-104.9	
6	2-ベンジルオキシ-5'-カルボキシ-2'-ヒドロキシカルコン	172.1-175.5	
7	3'-カルボキシ-2'-ヒドロキシ-4-[(2-キノリル)メトキシ]カルコン	232.9-235.3	
8	3'-カルボキシ-5'-フルオロ-2'-ヒドロキシ-4-[(2-キノリル)メトキシ]カルコン	219.5-220.3	20
9	3'-カルボキシ-5'-クロロ-2'-ヒドロキシ-4-[(2-キノリル)メトキシ]カルコン	222.1-222.5	
10	3'-カルボキシ-5'-クロロ-2'-ヒドロキシ-3-[(2-キノリル)メトキシ]カルコン	175-177(d)	
11	5'-ブromo-3'-カルボキシ-2'-ヒドロキシ-4-[(2-キノリル)メトキシ]カルコン	233.7-234.2	
12	4'-カルボキシ-2'-ヒドロキシ-4-[(2-キノリル)メトキシ]カルコン	228-231(d)	30
13	4'-カルボキシ-2'-ヒドロキシ-3-[(2-キノリル)メトキシ]カルコン	233-234(d)	
14	4'-カルボキシ-4-[1-(1-エトキシエチル)ベンゾイミダゾール-2-イル]メトキシ-2'-ヒドロキシカルコン	222-225(d)	
15	2'-カルボキシ-4-[(2-キノリル)メトキシ]カルコン	238-240(d)	
16	2'-カルボキシ-3-[(2-キノリル)メトキシ]カルコン	131-134	

40

【0102】

実施例17

5'-エトキシカルボニル-2'-ヒドロキシ-4-[(2-キノリル)カルコン]の合成:

4-(2-キノリルメトキシ)ベンズアルデヒド 0.527 g (2 mmol) と 5-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシアセトフェノン 0.416 g (2 mmol) の混合物を 7% KOH のエタノール溶液 25 ml に溶解し、室温で 1 週間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、3 N HCl を加え酸性にし、析出物を濾取し、水洗後、エタノール-DMF より再結晶し標記化合物を 0.499 g (収率 55%) 得た。

50

## 【 0 1 0 3 】

m . p . : 1 6 7 . 7 - 1 6 8 . 1

<sup>1</sup>H - NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) ( p p m ) :

4.41(2H,q,J=7.1Hz,CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.46(2H,s,CH<sub>2</sub>O),  
 7.04(1H,d,J=8.7Hz,H3'), 7.11(2H,d,J=8.7Hz,H5),  
 7.41(3H,t,J=7.1Hz,CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.56-7.59(1H,m,H6-quinoline),  
 7.60(1H,d,J=15.3Hz,H ), 7.66-7.68(1H,m,H7-quinoline),  
 7.67(2H,d,J=8.7Hz,H2,H6), 7.74-7.78(1H,d,m,H5-quinoline),  
 7.84(1H,d,J=8.1Hz,H8-quinoline), 7.94(1H,d,J=15.3Hz,H ),  
 8.10(1H,d,J=8.5Hz,H3-quinoline), 8.15(1H,dd,J=2.0,8.7Hz,H4'),  
 8.22(1H,d,J=8.5Hz,H4-quinoline), 8.65(1H,d,J=2.0Hz,H6'),  
 13.44(1H,s,ArOH)

10

## 【 0 1 0 4 】

以下、実施例 1 7 と同様の方法で、表 2 及び表 3 に示す化合物を得た。

## 【 0 1 0 5 】

## 【 表 2 】

実施例	化合物名	m. p. (°C)
1 8	5'-シアノ-2'-ヒドロキシ-4-(2-キノリル)メトキシカルコン	192.6-193.8
1 9	2'-ヒドロキシ-4-[(2-キノリル)メトキシ]-5'-(5-テトラゾリル)カルコン	232.7-233.3
2 0	2'-ヒドロキシ-3-[(2-キノリル)メトキシ]-5'-(5-テトラゾリル)カルコン	228.4-229.9
2 1	5'-カルボキシ-3'-クロロ-2'-ヒドロキシ-4-[(2-キノリル)メトキシ]カルコン	234-245(d)
2 2	2'-ヒドロキシ-4-[1-(1-メチル-2-ベンズイミダゾリル)メトキシ]-5'-(5-テトラゾリル)カルコン	248-250
2 3	4-[1-(1-エトキシエチル-2-ベンズイミダゾリル)メトキシ]-2'-ヒドロキシ-5'-(5-テトラゾリル)カルコン	234-236(d)
2 4	4-[1-(2-ベンゾチアゾリル)メトキシ]-2'-ヒドロキシ-5'-(5-テトラゾリル)カルコン	244-247(d)
2 5	2'-ヒドロキシ-3-(2-ナフチルメトキシ)-5'-(5-テトラゾリル)カルコン	217-218(d)
2 6	2'-ヒドロキシ-4-(2-ナフチルメトキシ)-5'-(5-テトラゾリル)カルコン	256-258(d)
2 7	4-[7-クロロ-(2-キノリル)メトキシ]-2'-ヒドロキシ-5'-(5-テトラゾリル)カルコン	173-177(d)
2 8	4-[2-(7-クロロ-2-キノリル)エチニル]-2'-ヒドロキシ-5'-(5-テトラゾリル)カルコン	262-265(d)
2 9	5'-カルボキシ-2'-メトキシ-4-[(2-キノリル)メトキシ]カルコン	224-226(d)

20

30

40

## 【 0 1 0 6 】

## 【 表 3 】

実施例	化合物名	m. p. (°C)	
30	5'-カルボキシ-2'-メトキシ-3-(2-キノリニルメトキシ)カルコン・HCl	228-231(d)	
31	2'-n-ブトキシ-5'-カルボキシ-3-(2-キノリニルメトキシ)カルコン	170-173(d)	
32	2'-n-ブトキシ-5'-カルボキシ-4-(2-キノリニルメトキシ)カルコン・HCl	232-235(d)	
33	3-[(1-エトキシエチルベンズイミダゾール-2-イル)メトキシ]-2'-ヒドロキシ-5'-(テトラゾール-5-イル)カルコン・HCl	234-236(d)	10
34	3'-カルボキシ-5'-クロロ-3-[(1-エトキシエチルベンズイミダゾール-2-イル)メトキシ]-2'-ヒドロキシカルコン	206-208(d)	
35	3'-シアノ-4-(2-キノリニルメトキシ)カルコン	172-175	
36	3'-シアノ-3-(2-キノリニルメトキシ)カルコン	175-177	
37	4'-カルボキシ-3-[(1-エトキシエチルベンズイミダゾール-2-イル)メトキシ]-2'-ヒドロキシカルコン・HCl	217-220(d)	
38	5'-カルボキシ-2'-ヒドロキシ-3'-メチル-3-(2-キノリニルメトキシ)カルコン	195-198(d)	20
39	5'-カルボキシ-2'-ヒドロキシ-3'-メチル-4-(2-キノリニルメトキシ)カルコン	246-248(d)	

## 【0107】

## 実施例40

3'-カルボキシ-2'-ヒドロキシ-3-[(2-キノリル)エテニル]カルコンの合成:

4-[(2-(2-キノリル)エテニル)ベンズアルデヒド] 1.30 g (5 mmol) と 3-カルボキシ-2-ヒドロキシアセトフェノン 0.90 g (5 mmol) の混合物を THF 50 ml とエタノール 50 ml に溶解し、25%のKOH水溶液 30 ml を加え、室温で1~2週間攪拌し、途中で析出物がでてきたら溶媒を増やした。反応液を氷水に注ぎ、3N HCl を加え酸性にし、析出物を濾取し、カラムクロマトグラフィー並びに再結晶で精製し標記化合物を 0.70 g (収率 33%) 得た。

## 【0108】

m. p. : 237.2 - 240.2

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) (ppm) :

5.44(2H, s, CH<sub>2</sub>O), 7.06(1H, t, J=7.7Hz, H5'), 7.15-7.18(1H, m, H4), 7.37-7.38(2H, m, H5, H6), 7.55(1H, s, H2), 7.60-7.62(1H, m, H6-quinoline), 7.64-7.67(2H, m, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>), 7.72(1H, d, J=8.5Hz, H3-quinoline), 7.76-7.80(1H, m, H7-quinoline), 7.92-7.94(1H, m, H4'/H6'), 7.95-8.02(3H, m, H4'/H6', H5-quinoline, H8-quinoline), 8.43(1H, d, J=8.5Hz, H4-quinoline)

## 【0109】

以下、実施例40と同様の方法で、表4に示す化合物を得た。

## 【0110】

## 【表4】

10

20

30

40

実施例	化合物名	m. p. (°C)	
4 1	3'-カルボキシ-2'-ヒドロキシ-3-[(2-キノリル)メトキシ]カルコン	176.9-178.1	
4 2	5'-プロモ-3'-カルボキシ-2'-ヒドロキシ-3-[(2-キノリル)メトキシ]カルコン	185.1-186.0	
4 3	3'-カルボキシ-2'-ヒドロキシ-4-[(2-キノリル)エテニル]カルコン	267.1-269.2	
4 4	5'-カルボキシ-2'-ヒドロキシ-4-[(2-キノリル)エテニル]カルコン	257.7-260.0	
4 5	5'-シアノ-2'-ヒドロキシ-3-[(2-キノリル)エテニル]カルコン	221.6-222.3	10
4 6	2'-ヒドロキシ-3-[(2-キノリル)エテニル]-5'-(5-テトラゾリル)カルコン	226.0-228.2	
4 7	4-ベンジルオキシ-5'-エトキシカルボニル-2'-ヒドロキシカルコン	133.7-135.9	
4 8	3'-カルボキシ-5'-フルオロ-2'-ヒドロキシ-3-[(2-キノリル)エテニル]カルコン	275.7-277.1	
4 9	3'-カルボキシ-5'-クロロ-2'-ヒドロキシ-3-[(2-キノリル)エテニル]カルコン	278.5-280.9	
5 0	5'-プロモ-3'-カルボキシ-2'-ヒドロキシ-3-[(2-キノリル)エテニル]カルコン	264.1-266.0	20
5 1	3'-カルボキシ-2'-ヒドロキシ-5'-メチル-3-[(2-キノリル)エテニル]カルコン	163.2-163.7	
5 2	5'-t-ブチル-3'-カルボキシ-2'-ヒドロキシ-3-[(2-キノリル)エテニル]カルコン	234.6-236.7	
5 3	5'-クロロ-3'-シアノ-2'-ヒドロキシ-3-[(2-キノリル)エテニル]カルコン	231.6-233.3	
5 4	5'-クロロ-2'-ヒドロキシ-3-[(2-キノリル)エテニル]-3'-(5-テトラゾリル)カルコン	>300	
5 5	5'-(カルボキシメトキシ)-2'-ヒドロキシ-3-[(2-キノリル)エテニル]カルコン	220.0-220.9	30
5 6	2'-ヒドロキシ-3-[(2-キノリル)エテニル]-5'-(5-テトラゾリル)メトキシカルコン	>300	
5 7	4'-(カルボキシメトキシ)-2'-ヒドロキシ-3-[(2-キノリル)エテニル]カルコン	>300	
5 8	5'-シアノ-2'-ヒドロキシ-3-(2-キノリル)メトキシカルコン	210.4-211.9	
5 9	5'-クロロ-2'-ヒドロキシ-4-[(2-キノリル)エテニル]-3'-(5-テトラゾリル)カルコン	>300	40

## 【 0 1 1 1 】

## 試験例 1

抗ロイコトリエン D<sub>4</sub> 作用 (インビトロ試験) :

モルモットの摘出回腸を約 2 cm に切り取り、クレブス緩衝液を満たした 20 ml の容器内に懸垂し、ロイコトリエン D<sub>4</sub> による等張性を収縮反応を記録計に記録した。クレブス緩衝液は 37 に保温し、混合ガス (95% O<sub>2</sub> - 5% CO<sub>2</sub>) を通気した。まずロイコトリエン D<sub>4</sub> を器官浴槽内に添加してそれぞれの用量反応を測定した。緩衝液で数回洗浄後、一

定濃度の試験化合物（実施例番号で示す。以下同じ）を添加し30分間インキュベートした後、ロイコトリエンD<sub>4</sub>の用量反応を測定した。この結果を表5に示す。

【0112】

【表5】

試験化合物	抗LTD <sub>4</sub> 作用 IC <sub>50</sub> 値
19	$6.7 \times 10^{-8} \text{M}$
23	$4.8 \times 10^{-7} \text{M}$
29	$2.9 \times 10^{-7} \text{M}$
40	$1.2 \times 10^{-7} \text{M}$

10

【0113】

試験例2

ロイコトリエンD<sub>4</sub>受容体結合阻害試験：

0.2 nM [<sup>3</sup>H]ロイコトリエンD<sub>4</sub>、モルモット肺の膜タンパク質及び試験化合物を含む10 mMピペラジンN, N'-ビス(2-エタンスルホン酸)緩衝液(pH7.5)0.3 mlで30分間インキュベートした。氷冷したトリス塩酸/塩化ナトリウム緩衝液(10 mM/100 mM、pH7.5)を添加し反応を停止し、ただちにワットマンCF/Cフィルターにて濾過した。フィルターを氷冷した緩衝液20 mlで2回洗浄し、残渣の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。試験化合物を加えないときの測定値と各種濃度の試験化合物を加えたときの測定値より、試験化合物の抑制作用の用量反応を測定し、50%抑制濃度(IC<sub>50</sub>)を求め、IC<sub>50</sub>からチェン-ブルゾフ(Cheng-Prusoff)式を用いて解離定数(K<sub>D</sub>)を計算した。飽和実験では2 μMのロイコトリエンD<sub>4</sub>を非特異的結合量(Bmax)が988 fmol/mg proteinであることが判明した。また、[<sup>3</sup>H]ロイコトリエンD<sub>4</sub>の解離定数(K<sub>D</sub>)は $2.616 \times 10^{-10} \text{M}$ であり、ヒルプロットで解析したときのその傾きは0.99であった。なお、表6の数値は解離定数K<sub>D</sub>(mol)あるいは高濃度(10 μM)での抑制率(%)を示す。

20

30

【0114】

【表6】

試験化合物	LTD <sub>4</sub> 受容体 (%)	試験化合物	LTD <sub>4</sub> 受容体 (%)
1	$4.50 \times 10^{-7}M$	3 1	$3.00 \times 10^{-7}M$
2	$6.90 \times 10^{-7}M$	3 2	41%
3	18%	3 3	$8.85 \times 10^{-6}M$
4	23%	3 4	$1.05 \times 10^{-5}M$
5	$3.35 \times 10^{-5}M$	3 5	8%
6	0%	3 6	6%
7	$3.07 \times 10^{-7}M$	3 7	26%
8	$3.96 \times 10^{-7}M$	3 8	$2.24 \times 10^{-6}M$
9	$7.32 \times 10^{-7}M$	3 9	$1.00 \times 10^{-6}M$
1 0	—	4 0	$2.62 \times 10^{-8}M$
1 1	$2.10 \times 10^{-6}M$	4 1	$4.15 \times 10^{-7}M$
1 2	—	4 2	$2.05 \times 10^{-7}M$
1 3	—	4 3	$2.00 \times 10^{-7}M$
1 4	—	4 4	$5.85 \times 10^{-7}M$
1 5	—	4 5	$3.46 \times 10^{-7}M$
1 6	—	4 6	$2.10 \times 10^{-8}M$
1 7	16%	4 7	—
1 8	$4.31 \times 10^{-6}M$	4 8	$1.40 \times 10^{-7}M$
1 9	$1.41 \times 10^{-8}M$	4 9	$6.64 \times 10^{-9}M$
2 0	$2.09 \times 10^{-7}M$	5 0	$2.07 \times 10^{-7}M$
2 1	$1.70 \times 10^{-6}M$	5 1	$1.05 \times 10^{-7}M$
2 2	$3.18 \times 10^{-8}M$	5 2	$2.08 \times 10^{-7}M$
2 3	$5.27 \times 10^{-7}M$	5 3	$4.49 \times 10^{-7}M$
2 4	$2.33 \times 10^{-7}M$	5 4	$8.28 \times 10^{-7}M$
2 5	$1.92 \times 10^{-5}M$	5 5	$1.75 \times 10^{-7}M$
2 6	4%	5 6	$4.46 \times 10^{-8}M$
2 7	$1.96 \times 10^{-7}M$	5 7	$2.04 \times 10^{-7}M$
2 8	$2.39 \times 10^{-7}M$	5 8	38%
2 9	$1.88 \times 10^{-7}M$	5 9	—
3 0	$3.57 \times 10^{-7}M$		

10

20

30

## 【 0 1 1 5 】

## 【 発明の効果 】

本発明のカルコン誘導体(1)、その塩及びその溶媒和物は優れたcys-LTレセプター拮抗作用を有し、喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、じんましん、乾せん、リウマチ、炎症性大腸炎、脳虚血、脳卒中等の治療又は予防用の医薬として有用である。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
<b>C 0 7 D 215/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 215/14
<b>C 0 7 D 235/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 235/12
<b>C 0 7 D 257/10</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 257/10
<b>C 0 7 D 277/64</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 277/64
<b>C 0 7 D 401/10</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 401/10
<b>C 0 7 D 401/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 401/12
<b>C 0 7 D 403/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 403/12
<b>C 0 7 D 417/12</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 417/12
<b>A 6 1 K 31/19</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/19
<b>A 6 1 K 31/41</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/41
<b>A 6 1 K 31/425</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/425
<b>A 6 1 K 31/47</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/47
<b>A 6 1 P 37/08</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 37/08

- (72)発明者 マリア エリザベス ツバグストラ  
オランダ国 1 0 7 2 ジェーエックス アムステルダム ファン ヒリガートシュトラート 1  
7 I I
- (72)発明者 ミンジャン ザング  
オランダ国 1 1 8 6 エックスティー アムステルベーン ターフシップ 2 2 4
- (72)発明者 ヘンク チーマーマン  
オランダ国 2 2 5 3 ブイエム・フォールスショウトン ドウ エス・ローマンブランソン 3
- (72)発明者 小野木 和弘  
埼玉県入間市扇台6 - 2 - 7
- (72)発明者 田村 正宏  
東京都東村山市野口町2 - 1 7 - 4 3 東村山荘1 0 4
- (72)発明者 富 間 勉  
東京都東村山市本町2 - 1 4 - 1 0
- (72)発明者 和田 靖史  
東京都立川市砂川町6 - 2 9 - 3 1

審査官 井上 千弥子

- (56)参考文献 特開昭5 1 - 0 7 0 8 1 5 ( J P , A )  
特表平0 3 - 5 0 0 8 8 5 ( J P , A )  
Journal of Indian Chemical Society, Vol.48, No.5, pp483-9, 1971

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)  
CA(STN)  
REGISTRY(STN)