(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3647936号
(P3647936)
(45)発行日　平成17年5月18日(2005.5.18)　(24)登録日　平成17年2月18日(2005.2.18)

(51)Int.Cl.[7]	F I
C07D 513/04	C07D 513/04　331
// A61K 31/454	C07D 513/04　355
A61K 31/519	A61K 31/454
A61P 11/02	A61K 31/519
A61P 11/06	A61P 11/02

請求項の数 4　(全 18 頁)　最終頁に続く

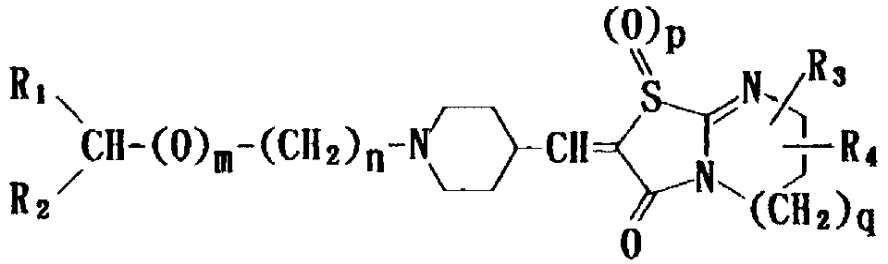
(21)出願番号　特願平7-173008
(22)出願日　平成7年6月16日(1995.6.16)
(65)公開番号　特開平9-3075
(43)公開日　平成9年1月7日(1997.1.7)
審査請求日　平成14年6月7日(2002.6.7)

(73)特許権者　000160522
久光製薬株式会社
佐賀県鳥栖市田代大官町４０８番地
(74)代理人　100102842
弁理士　葛和　清司
(72)発明者　田上　義洋
佐賀県鳥栖市田代大官町４０８番地　久光製薬株式会社内
(72)発明者　山口　登志郎
佐賀県鳥栖市田代大官町４０８番地　久光製薬株式会社内
(72)発明者　久保　順一
佐賀県鳥栖市田代大官町４０８番地　久光製薬株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規な縮合複素環化合物

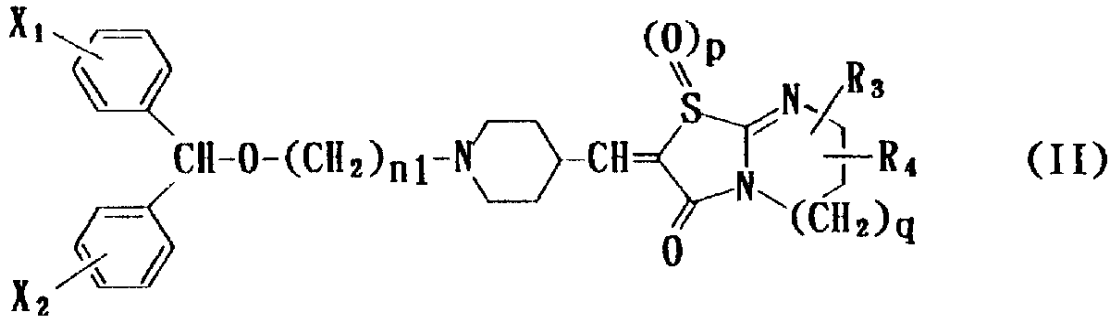
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式（Ｉ）
【化１】



（Ｉ）

〔式中、R_1は水素原子、低級アルキル基、無置換または置換フェニル基を、R_2は無置換または置換フェニル基、ピリジル基、Ｎ位に低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基もしくは無置換または置換アルアルキル基を有する２－ベンズイミダゾリル基を、ｍは０または１の整数を、ｎは０～３の整数を、R_3およびR_4はそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基を、ｐおよびｑはそれぞれ０または１の整数を意味する。〕で表される縮合複素環化合物又はその製薬学的に許容される付加塩。
【請求項２】
一般式（II）

【化２】



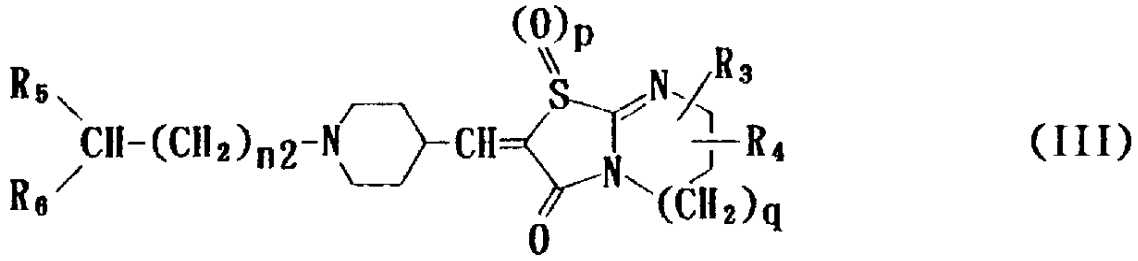
(II)

〔式中、R_3、R_4、ｐおよびｑは前記と同じ意味を表す。ｎ１は２または３の整数を、X_1およびX_2はそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を意味する。〕で表される請求項１記載の縮合複素環化合物又はその製薬学的に許容される付加塩。

【請求項３】

一般式（III）

【化３】



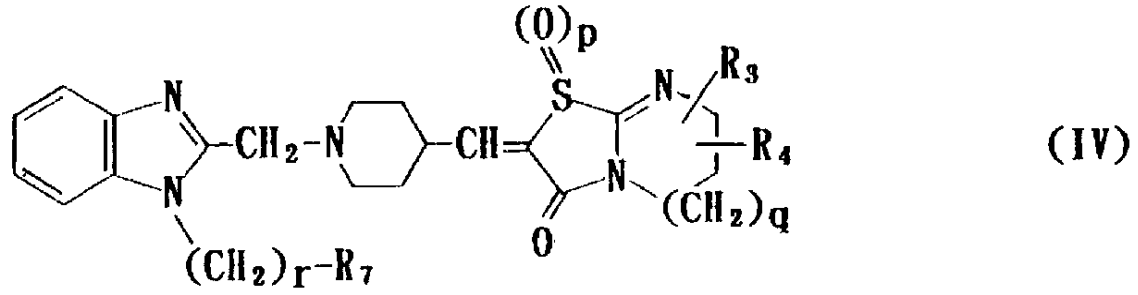
(III)

〔式中、R_3、R_4、ｐおよびｑは前記と同じ意味を表す。R_5は水素原子または低級アルキル基を、R_6はピリジル基または無置換またはX_3で置換したフェニル基（ここでX_3は低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、低級アルキルチオ基を表わす）を、ｎ２は０または１の整数を意味する。〕で表される請求項１記載の縮合複素環化合物又はその製薬学的に許容される付加塩。

【請求項４】

一般式（IV）

【化４】

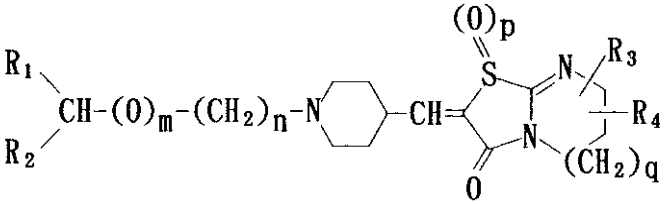


(IV)

〔式中、R_3、R_4、ｐおよびｑは前記と同じ意味を表す。R_7は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基または無置換または低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子または水酸基を１ないし２個置換したフェニル基を、ｒは１または２の整数を意味する。〕で表される請求項１記載の縮合複素環化合物又はその製薬学的に許容される付加塩。

【発明の詳細な説明】

【０００１】
【産業上の利用分野】
本発明は、抗アレルギー作用および／または抗ヒスタミン作用を有し、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎および気管支喘息等の種々のアレルギー疾患ならびに慢性関節リウマチ等の自己免疫疾患の治療剤または予防剤として有用な新規な縮合複素環化合物、またはその医薬品として有用な付加塩類に関するものである。
【０００２】
【背景技術】
抗アレルギー作用、抗喘息作用を有するジフェニルメトキシエチルピペリジン誘導体としては、例えば、特開昭６３－６８５６４号公報、特開平２－２１２４７２号公報、特開平３－１７３８６８号公報等に種々の化合物が提案されている。また、抗ヒスタミン作用を有するベンズイミダゾール誘導体として塩酸クレミゾールが医薬品として用いられている。しかし含窒素複素環化合物とピペリジン誘導体がメチレン基を介して連結した化合物は知られておらず、ましてや抗アレルギー作用、その中でも特にＩ型アレルギー反応抑制作用およびIV型アレルギー反応（細胞性免疫）抑制作用を合わせ持つ化合物は未だ知られていない。
【０００３】
従来の抗アレルギー剤は、Ｉ型アレルギー反応の抑制を主とするものであり、これらが即時型のアレルギー疾患の治療に用いられてきた。他方、IV型アレルギー反応は、アトピー性皮膚炎および種々の自己免疫疾患の発症に深く関与していると言われている。それらの治療には、ステロイド剤や免疫抑制剤が用いられているが、強力な副作用のため使用が制限されるため、これらのステロイド剤や免疫抑制剤にかわる副作用の少ない薬剤の開発が望まれている。
【０００４】
【発明の開示】
本発明者らは、抗アレルギー作用を有する化合物を創製すべく、鋭意研究を重ねた結果、優れた抗アレルギー作用および／または抗ヒスタミン作用、特にＩ型およびIV型アレルギー反応抑制作用を有し、眠気等の副作用の少ない新規な縮合複素環誘導体を見いだした。本発明は、かかる知見に基づくものである。
【０００５】
本発明は、一般式（Ｉ）
【化５】



（Ｉ）

〔式中、R_1は水素原子、低級アルキル基、無置換または置換フェニル基を、R_2は無置換または置換フェニル基、ピリジル基、Ｎ位に低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基もしくは無置換または置換アルアルキル基を有する２－ベンズイミダゾリル基を、ｍは０または１の整数を、ｎは０～３の整数を、R_3およびR_4はそれぞれ独立して水素原子、低級アルキル基を、ｐおよびｑはそれぞれ０または１の整数を意味する。〕で表される縮合複素環化合物およびその製薬学的に許容される付加塩を提供するものであり、また本発明は、上記一般式（Ｉ）で表される縮合複素環化合物またはその製薬学的に許容される付加塩を有効成分として含有する抗アレルギー剤並びに抗ヒスタミン剤を提供するものである。
【０００６】
本発明に係る新規な縮合環式誘導体は、抗アレルギー作用および／または抗ヒスタミン作用を有し、メディエーター遊離抑制作用・合成阻害作用、メディエーター拮抗作用および

免疫・アレルギー性炎症制御作用を有する広義の抗アレルギー薬として極めて有用な化合物であり、特にＩ型アレルギー反応を抑制するのみならず、IV型アレルギー反応をも抑制し、即時型および遅延型の両方のアレルギー疾患の治療に効果を奏するという新しいタイプの薬剤として期待されるものである。

【０００７】

以下、本発明を詳細に説明する。

前記一般式（Ｉ）中のR_1は、水素原子、メチル、エチル、ｎ－プロピル、iso－プロピル、ｎ－ブチル、iso－ブチル、sec－ブチル、tert－ブチル等の低級アルキル基、無置換または置換フェニル基を示す。この置換フェニル基とは、水酸基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メチル、エチル、ｎ－プロピル、iso－プロピル、ｎ－ブチル、iso－ブチル、sec－ブチル、tert－ブチル等の低級アルキル基、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、iso－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、iso－ブトキシ、sec－ブトキシ、tert－ブトキシ等の低級アルコキシ基を１ないし２個置換したフェニル基を意味する。

【０００８】

R_2は、無置換または置換フェニル基、ピリジル基、Ｎ位に低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基もしくは無置換または置換アルアルキル基を有する２－ベンズイミダゾリル基を示す。この置換フェニル基とは、水酸基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メチル、エチル、ｎ－プロピル、iso－プロピル、ｎ－ブチル、iso－ブチル、sec－ブチル、tert－ブチル等の低級アルキル基、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、iso－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、iso－ブトキシ、sec－ブトキシ、tert－ブトキシ等の低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基を１ないし２個置換したフェニル基を意味する。

【０００９】

Ｎ位に低級アルキル基を有する２－ベンズイミダゾリル基とは、メチル、エチル、ｎ－プロピル、iso－プロピル、ｎ－ブチル、iso－ブチル、sec－ブチル、tert－ブチル等の低級アルキル基が１位または３位の窒素原子上に置換した２－ベンズイミダゾリル基を意味する。

【００１０】

Ｎ位に低級アルコキシアルキル基を有する２－ベンズイミダゾリル基とは、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル、ｎ－プロポキシメチル、ｎ－プロポキシエチル、tert－ブトキシメチル、tert－ブトキシエチル等の低級アルコキシアルキル基が１位または３位の窒素原子上に置換した２－ベンズイミダゾリル基を意味する。

【００１１】

また、Ｎ位に置換アルアルキル基を有する２－ベンズイミダゾリル基とは、水酸基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メチル、エチル、ｎ－プロピル、iso－プロピル、ｎ－ブチル、iso－ブチル、sec－ブチル、tert－ブチル等の低級アルキル基、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、iso－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、iso－ブトキシ、sec－ブトキシ、tert－ブトキシ等の低級アルコキシ基を１ないし２個の置換基に持つアルアルキル基が１位または３位の窒素原子上に置換した２－ベンズイミダゾリル基を意味する。アルアルキル基とは、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、ナフチルメチル、ナフチルエチル、ジナフチルメチル等のフェニルまたはナフチルのようなアリール基が１ないし２個置換した低級アルキル基を意味するものである。

【００１２】

R_3、R_4は、それぞれ独立して水素原子、メチル、エチル、ｎ－プロピル、iso－プロピル、ｎ－ブチル、iso－ブチル、tert－ブチル等の低級アルキル基を示す。

【００１３】

そして、前記一般式（Ｉ）で表される化合物は、必要に応じて薬理学上許容し得る塩にすることができる。酸付加塩としてはフッ化水素塩、塩酸塩、臭化水素酸塩およびヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩、炭酸塩等の無機塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩およびエタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩およびｐ－トルエンスルホ

ン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、蓚酸塩、酒石酸塩およびマレイン酸塩等の有機酸塩、グルタミン酸塩およびアスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などの有機酸の酸付加塩などを形成することができる。

【００１４】

さらに本発明化合物においては、二重結合部に基づくシス、トランス異性体および不斉炭素原子を有している場合には、その光学異性体が存在するが、本発明はこれらの立体異性体並びにそれらの混合物を包含するものである。

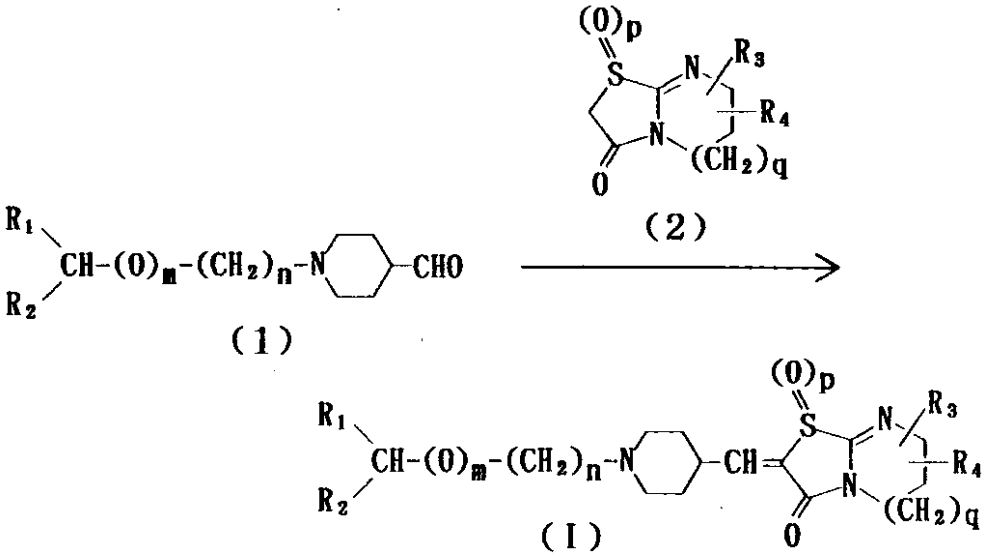
【００１５】

次に、本発明に係る一般式（Ｉ）で表される化合物の製造法について述べる。なお、下記の製造法は、一例示であり、これらの製造法と化学的に類似した他の方法あるいは全く異なった他の方法によっても製造できるものである。

【００１６】

製造法Ｉ

【化６】



（式中、R_1、R_2、R_3、R_4、ｍ、ｎ、ｐおよびｑは前記と同じ意味である）

【００１７】

式（１）で表されるアルデヒド誘導体と式（２）で表される縮合複素環化合物とを、不活性溶媒（例えばベンゼン、トルエンおよびピリジンなどの芳香族炭化水素類、メタノール、エタノールおよびプロパノールなどのアルコール類、ジメチルホルムアミドおよびジメチルアセトアミドなどのアミド類、酢酸および無水酢酸などの有機酸）中、０．５～２倍モルの塩基の存在下、０．５～６時間、５０℃～１５０℃にて加熱することにより、一般式（Ｉ）で表される目的化合物を合成することができる。使用される塩基としては、特に限定されないが、好適には、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエチラートなどの無機塩基、酢酸ナトリウム、ピペリジン、ピロリジンなどの有機塩基を挙げることができる。

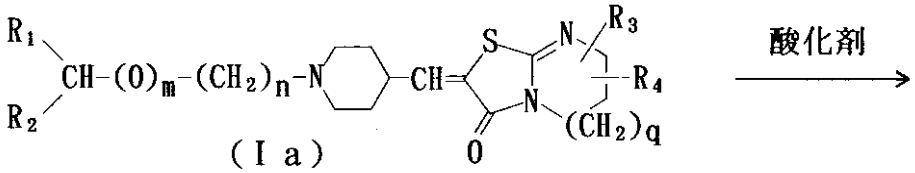
【００１８】

なお、一般式（Ｉ）中、ｐが１である３－オキソ化合物（下記Ｉｂ）は、製造法Ｉにより得られたｐが０である化合物（下記Ｉａ）を下記製造法IIに示す酸化反応によって得ることも可能である。

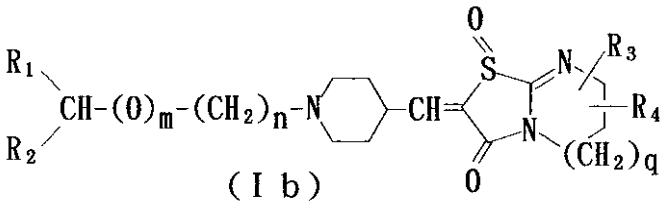
【００１９】

製造法II

【化７】



（Ｉａ）



（Ｉｂ）

（式中、R_1、R_2、R_3、R_4、ｍ、ｎおよびｑは前記したものと同じ意味である）

【００２０】

製造法Ｉで得られた化合物（Ｉａ）を不活性溶媒（例えば塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、１,２－ジクロロエタンなどのハロゲン系アルキル溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類）中、０.５～１.５倍モルの過酸化水素、ｍ－クロロ過安息香酸などの酸化剤の存在下、－２０℃～２０℃の温度で１～３時間反応させることにより一般式（Ｉｂ）で表される３－オキソ化合物を得ることができる。

【００２１】

本発明の化合物はそのまま、もしくは公知の薬学的に許容される担体、賦形剤などと混合した医薬組成物、すなわち錠剤、カプセル剤、マイクロカプセル剤、トローチ剤、液剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、シロップ剤等の経口剤、坐剤、ローション剤、点眼剤、点鼻剤、液剤、ゲル剤、軟膏剤、クリーム剤、エアゾール剤、貼付剤（シップ剤、硬膏剤、リザーバー型貼付剤）等の局所適用の外用剤、あるいは注射剤といった適宜の剤形として、通常全身的あるいは局所的に、経口または非経口的に安定に投与することができる。その使用量は症状、年令等により異なるが、１日０.１～３００mg、好ましくは０.５～１００mgを成人に対して、１日１回または数回に分けて投与することができる。

【００２２】

次に参考例、実施例、処方例並びに試験例を示し本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの例により限定されるものではない。

【００２３】

【実施例】

〔実施例１〕

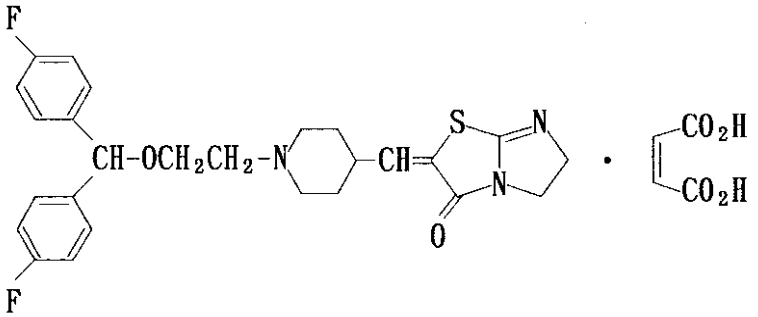
２－〔１－（２－ビス（４－フルオロフェニル）メトキシエチル）ピペリジン－４－イル〕メチレン－２,３,５,６－テトラヒドロ－３－オキソ－イミダゾ〔２,１－ｂ〕チアゾール　マレイン酸塩の合成

１－（２－ビス（４－フルオロフェニル）メトキシエチル）－４－ピペリジンカルボキシアルデヒド３.４ｇ、２,３,５,６－テトラヒドロ－３－オキソ－イミダゾ〔２,１－ｂ〕チアゾール１.８ｇ、酢酸ナトリウム２ｇを酢酸４０mlに溶解し８０℃で、１時間撹拌した。反応液を氷浴上の３Ｎ－水酸化ナトリウム水溶液２５０mlに注ぎ、酢酸エチルで抽出し、この抽出溶液を減圧濃縮して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（流出液、塩化メチレン／メタノール＝１０／１）により精製した。常法により、マレイン酸塩とし目的物２.０ｇ（収率３５％）を得た。融点１９４～１９５℃

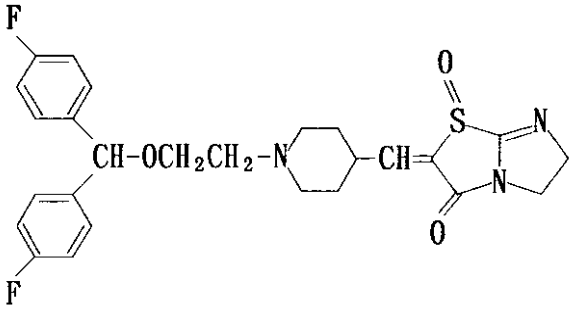
ＮＭＲ、δ（ppm, ＣＤＣｌ$_3$）

１１.８０（２Ｈ, ｂｒ）、７.２８－６.９８（８Ｈ, ｍ）、６.６３（１Ｈ, ｄ）、６.２６（２Ｈ, ｓ）、５.３７（１Ｈ, ｓ）、４.３８（２Ｈ, ｔ）、３.８５－３.７０（６Ｈ, ｍ）、３.３２－３.２８（２Ｈ, ｍ）、２.９０－２.８０（２Ｈ, ｍ）、２.３５－２.２０（１Ｈ, ｍ）、２.０５－１.９０（４Ｈ, ｍ）

【化８】



【００２４】
〔実施例２〕
２－〔１－（２－ビス（４－フルオロフェニル）メトキシエチル）ピペリジン－４－イル〕メチレン－２，３，５，６－テトラヒドロ－３－オキソ－イミダゾ〔２，１－ｂ〕チアゾール－１－オキシドの合成
２－〔１－（２－ビス（４－フルオロフェニル）メトキシエチル）ピペリジン－４－イル〕メチレン－２，３，５，６－テトラヒドロ－３－オキソ－イミダゾ〔２，１－ｂ〕チアゾール０．３３ｇを塩化メチレン５mlに溶解した。氷浴上、ｍ－クロロ過安息香酸０．１６ｇを加え１時間撹拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、減圧濃縮して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（流出液、塩化メチレン／メタノール＝５／１）により精製して目的物０．１２ｇ（収率３５％）を得た。融点１６２～１６４℃
ＮＭＲ、δ（ppm，ＣＤＣｌ$_3$）
７．２７－６．９７（８Ｈ，ｍ）、６．７３（１Ｈ，ｓ）、５．３９（１Ｈ，ｓ）、４．３８（２Ｈ，ｔ）、４．０６（２Ｈ，ｔ）、３．８１（２Ｈ，ｔ）、３．４５－３．３６（４Ｈ，ｍ）、３．２３－３．１４（２Ｈ，ｍ）、２．５８－２．４８（２Ｈ，ｍ）、２．２３－２．０８（１Ｈ，ｍ）、１．６９－１．６４（２Ｈ，ｍ）
【００２５】
【化９】

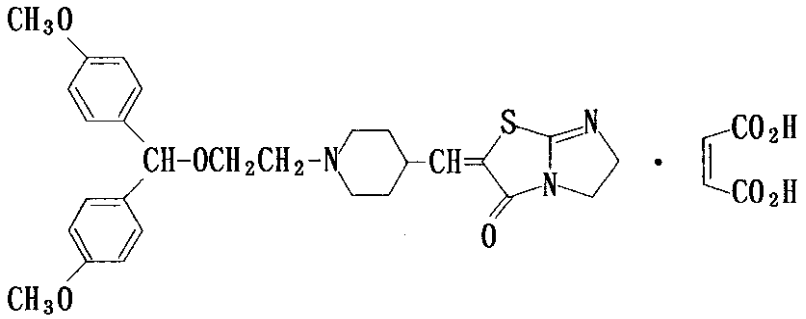


【００２６】
〔実施例３〕
２－〔１－（２－ビス（４－メトキシフェニル）メトキシエチル）ピペリジン－４－イル〕メチレン－２，３，５，６－テトラヒドロ－３－オキソ－イミダゾ〔２，１－ｂ〕チアゾール　マレイン酸塩の合成
１－（２－ビス（４－メトキシフェニル）メトキシエチル）－４－ピペリジンカルボキシアルデヒド０．８７ｇ、２，３，５，６－テトラヒドロ－３－オキソ－イミダゾ〔２，１－ｂ〕チアゾール０．３５ｇ、ピペリジン０．２７mlをエタノール１０mlに溶解し還流下２時間撹拌した。反応溶液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。この抽出液を減圧下、溶媒を除去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（流出液、塩化メチレン／メタノール＝１０／１）により精製し油状物を得た。常法により、マレイン酸塩とし目的物０．４５ｇ（収率３２％）を得た。
ＮＭＲ、δ（ppm，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）
７．２５（２Ｈ，ｄ）、６．９０（２Ｈ，ｄ）、６．６２（１Ｈ，ｄ）、６．０２（２Ｈ，ｓ

）、５．４２（１Ｈ，ｓ）、４．２４（２Ｈ，ｔ）、３．７７－３．７１（８Ｈ，ｍ）、３．６６－３．６２（２Ｈ，ｍ）、３．４６－３．１７（４Ｈ，ｍ）、３．１４－２．９３（２Ｈ，ｍ）、２．４６－２．３３（１Ｈ，ｍ）、１．９０－１．７７（４Ｈ，ｍ）

【００２７】

【化１０】

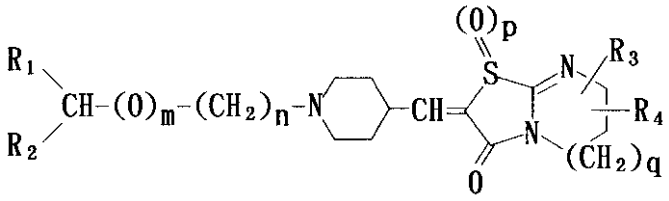


上記実施例１～３に記載の方法に準じて下記表１に示す本発明の化合物を合成した。

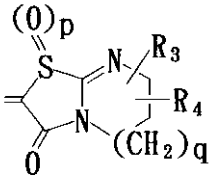
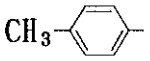
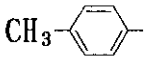
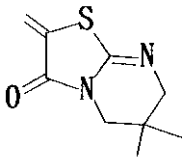
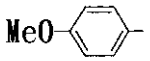
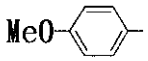
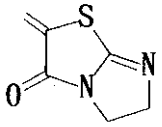
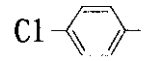
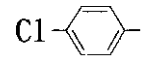
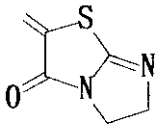
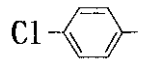
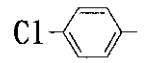
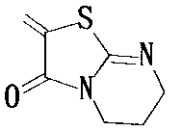
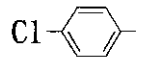
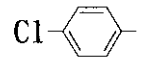
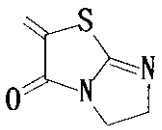
【００２８】

【表１】

表　1

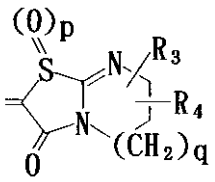
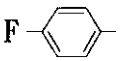
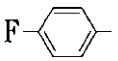
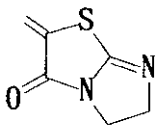
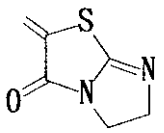
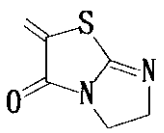
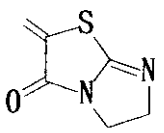
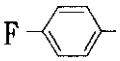
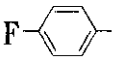
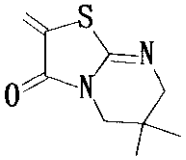
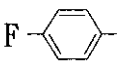
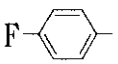
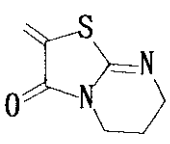


（Ｉ）

実施例	R_1	R_2	m	n		塩	融点℃（分解点）
4			1	2		マレイン酸	158-160
5			1	2		マレイン酸	158-160
6			1	2		マレイン酸	197-200
7			1	2		マレイン酸	169-171
8			1	3		マレイン酸	205-209

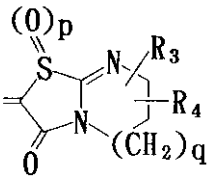
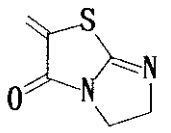
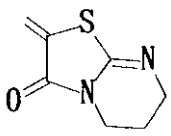
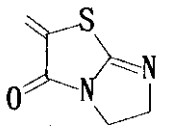
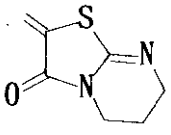
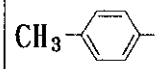
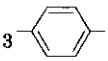
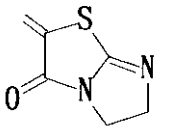
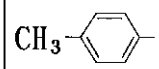
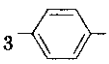
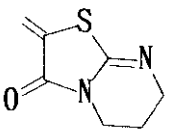
【００２９】
【表２】

表　1　（つづき）

実施例	R_1	R_2	m	n		塩	融点℃ (分解点)
9			0	0			122-126
10			0	0			181-184
11	H		0	0		マレイン酸	202-203
12	H		0	1			124-125
13			1	3		マレイン酸	170-172
14			1	3		マレイン酸	136-137

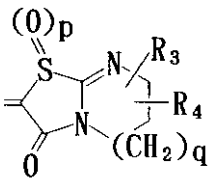
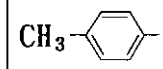
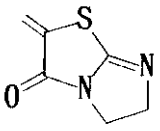
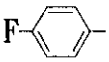
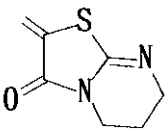
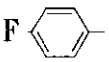
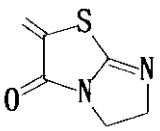
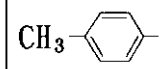
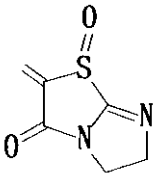
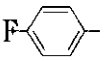
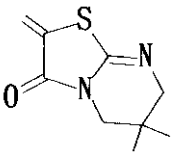
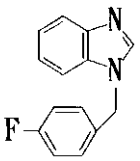
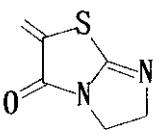
【００３０】
【表３】

表　1　（つづき）

実施例	R_1	R_2	m	n		塩	融点℃（分解点）
15			1	2		マレイン酸	（>121）
16			1	2			105-108
17			1	3		マレイン酸	109-113
18			1	3		マレイン酸	129-132
19			1	2		マレイン酸	179-180
20			1	2		マレイン酸	166-169

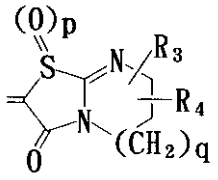
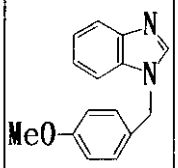
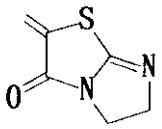
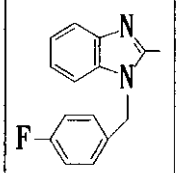
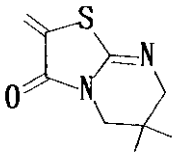
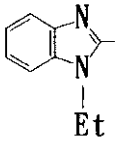
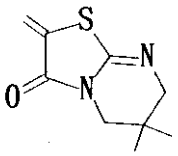
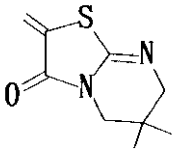
【００３１】
【表４】

表 1 （つづき）

実施例	R_1	R_2	m	n		塩	融点℃（分解点）
21			1	3		マレイン酸	206-208
22			1	2		マレイン酸	166-167
23			1	3		マレイン酸	169-171
24			1	2			146-148
25			1	2		マレイン酸	132-134
26	H		0	0			98-102

【００３２】
【表５】

表　1　（つづき）

実施例	R_1	R_2	m	n		塩	融点℃ (分解点)
27	H		0	0			128-130
28	H		0	0			油状物
29	H		0	0			214-217
30	Et		0	0		マレイン酸	153-155

【００３３】

処方例１

実施例１の化合物０.５ｇにベンジルアルコール２ｇ、セバシン酸ジイソプロピル５ｇ、ミリスチン酸イソプロピル１０ｇ、ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノステアレート（ＴＳ－１０、日光ケミカルズ製）５ｇを加え、５０℃に加熱して溶解した。これに６５.８８ｇの精製水に１,３－ブチレングリコール５ｇ、メチルパラベン０.２ｇを５０℃で溶解した水相を加え、５０℃で乳化した。この溶液にカルボキシビニルポリマー０.８ｇを加え、室温まで冷却しながら撹拌した。次に、この溶液にジイソプロパノールアミン０.８ｇおよび亜硫酸水素ナトリウム０.０２ｇを精製水１０ｇに溶解した溶液を加え均一になるまで撹拌してクリーム製剤を得た。

【００３４】

処方例２

実施例２３の化合物０.３ｇにクロタミトン２ｇ、２－オクチルドデカノール５ｇ、ミリスチン酸イソプロピル１０ｇ、ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノステアレート（ＴＳ－１０、日光ケミカルズ製）５ｇ、ジブチルヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）０.０３ｇを加え、７０℃に加熱して溶解した。これに６０.８４ｇの精製水に１,３－ブチレングリコール５ｇ、メチルパラベン０.２ｇを５０℃で溶解した水相を加え、５０℃で乳化した。この溶液にカルボキシビニルポリマー０.８ｇを加え、室温まで冷却しながら撹拌した。次に、この溶液にジイソプロパノールアミン０.８ｇおよび亜硫酸水素ナトリウム

０.０３ｇを精製水１０ｇに溶解した溶液を加え均一になるまで撹拌してクリーム製剤を得た。

【００３５】

処方例３

実施例１の化合物０.２ｇ、ＢＨＴ ０.０１ｇに１,３－ブチレングリコール６０ｇを加え７０℃に加熱して溶解した。この溶液に精製水３９.７７ｇおよびピロ亜硫酸ナトリウム０.０２ｇを加え、撹拌して液剤を得た。

【００３６】

処方例４

実施例２３の化合物０.５ｇにクロタミトン４ｇを加え７０℃に加熱して溶解した。これに白色ワセリン８５.４５ｇ、モノステアリン酸グリセリン５ｇ、牛脂５ｇを加え、７０℃に加熱して溶解した。この溶液に撹拌しながら亜硫酸水素ナトリウム０.０５ｇを加え、更に撹拌しながら室温まで冷却して軟膏剤を得た。

【００３７】

処方例５

実施例１の化合物０.５ｇにセバシン酸ジイソプロピル２ｇ、１,３－ブチレングリコール５０ｇを加え７０℃に加熱して溶解した。これに０.７ｇのカルボキシビニルポリマーを精製水３６.２７ｇに膨潤した溶液を加え撹拌した。次に亜硫酸水素ナトリウム０.０３ｇおよびジイソプロパノールアミン０.５ｇを精製水１０ｇに溶解した溶液を加えて撹拌し、ゲル剤を得た。

【００３８】

処方例６

実施例２３の化合物０.３ｇにクロタミトン２ｇ、２－オクチルドデカノール５ｇ、ミリスチン酸イソプロピル５ｇ、ポリオキシエチレン（２０）ソルビタンモノステアレート（ＴＳ－１０、日光ケミカルズ製）５ｇ、コレステロール０.５ｇ、ＢＨＴ ０.０３ｇを加え、７０℃に加熱して溶解した。これに６６.７４ｇの精製水に１,３－ブチレングリコール５ｇ、メチルパラベン０.２ｇを５０℃で溶解した水相を加え、室温まで冷却しながら撹拌した。次に、この溶液にジイソプロパノールアミン０.２ｇおよび亜硫酸水素ナトリウム０.０３ｇを精製水１０ｇに溶解した溶液を加え均一になるまで撹拌してローション剤を得た。

【００３９】

処方例７

スチレン－イソプレン－スチレンブロック共重合体カリフレックスＴＲ－１１０７（シェル化学製）３０.５重量部と流動パラフィン１８.０重量部、粘着付与剤としてアルコンＰ－８５（荒川化学製）４６.０重量部を加熱溶解し、次いで実施例１の化合物０.１重量部と吸収促進剤としてのハッカ油５.５重量部および亜硫酸水素ナトリウム０.０３重量部との混合物を添加混合し、その後シリコーン処理の施されたポリエステルフィルムに厚さ１００μｍになるように展延し、アルミ蒸着の施されたナイロン－ポリエステル不織布で覆い、圧着転写させ所望の大きさに切断して本発明のテープ剤とした。このテープ剤は含有薬物の高い放出性を有しており、生物学的利用率も非常に高く、皮膚刺激も皆無のものであった。

【００４０】

処方例８

スチレン－イソプレン－スチレンブロック共重合体カリフレックスＴＲ－１１０７（シェル化学製）３０.０重量部と流動パラフィン１５.０重量部、粘着付与剤としてアルコン（荒川化学製）４６重量部を加熱溶解し、次いで実施例２３の化合物０.２重量部と亜硫酸水素ナトリウム０.０２重量部とを吸収促進剤としてのハッカ油５.０重量部に溶解したものを添加混合し、その後ポリエステルフィルムを張り合わせた塩ビフィルムに厚さ１００μｍになるように展延し、シリコーン処理の施されたポリエステルフィルムで覆い所望の大きさに切断して本発明のテープ剤とした。このテープ剤も処方例７のテープ剤と同様に

優れた特性を有するものであった。

【００４１】

処方例９（錠剤）

①実施例１の化合物	5
②乳糖	５５
③結晶のセルロース	１８
④トウモロコシ澱粉	１８
⑤ヒドロキシプロピルセルロース	3
⑥ステアリン酸マグネシウム	1
	１００（重量%）

上記の▲１▼～▲５▼を充分に混合し、水を添加して造粒する。

次に乾燥させ、得られた顆粒を整粒したのち、▲６▼を加えて混合し、これを圧縮成形して一錠１００mgの錠剤を調製した。

【００４２】

処方例１０（カプセル剤）

①実施例２３の化合物	8
②乳糖	６６
③トウモロコシ澱粉	２１
④ヒドロキシプロピルセルロース	3.5
⑤軽質無水ケイ酸	0.5
⑥ステアリン酸マグネシウム	1
	１００mg

常法に従って、上記の▲１▼～▲６▼の各成分を混和して顆粒としたのち、これをカプセルに充填し、１００mg含有のカプセル剤を調製した。

【００４３】

〔試験例１〕

本発明の化合物が抗アレルギー作用（Ｉ型アレルギー作用）を有することについて実験方法を示して説明する。

実験方法（ａ）

抗アレルギー反応（Ｉ型アレルギー反応）のモデルとしてラット腹腔マスト細胞からのコンパウンド４８／８０誘発ヒスタミン遊離反応を用いた。すなわちWistar系ラットからの腹腔細胞浮遊液を得た。腹腔細胞浮遊液を３７℃で４分間インキュベートした後、コンパウンド４８／８０溶液を添加して反応を惹起し、１０分間の反応中に遊離したヒスタミン量を測定した。なお、発明化合物はＤＭＳＯ溶液に3×10^{-6}Mあるいは3×10^{-5}Mとなるように溶解し、反応惹起３分前に腹腔細胞浮遊液に添加した。抑制率は、下記式により算出した。

【００４４】

抑制率(%)＝（対照群ヒスタミン遊離量－検体群ヒスタミン遊離量）／（対照群ヒスタミン遊離量）×１００

【００４５】

実験方法（ｂ）

抗ヒスタミン作用を検討した。すなわち、３２℃に保ったタイロード（Tyrode）液中にHa

rtley系モルモットの回腸を懸垂し、ヒスタミン（終濃度１０$^{-7}$ｇ／ｍｌ）を添加して回腸の収縮を測定した。なお、発明化合物はＤＭＳＯ溶液に１×１０$^{-7}$Ｍあるいは１×１０$^{-6}$Ｍとなるように溶解し、反応惹起１分前にTyrode液に添加した。抑制率は、下記式により算出した。

抑制率(％)＝（対照群の収縮－検体群の収縮）／（対照群の収縮）×１００

【００４６】

実験方法（ｃ）

抗アレルギー反応（Ｉ型アレルギー反応）のモデルとしてラット４８時間受動皮膚過敏症（以下ＰＣＡと略す）反応を用いた。すなわち、抗オブアルブミン（以下ｏｖと略す）ラット血清を４８時間前に背部皮内に感作したWistar系ラットに、２.０mg／mlのｏｖを含む２％ポンタミンスカイブルー溶液を０.５ml静脈内投与して反応を惹起した。なお、発明化合物は０.５％ ＣＭＣ－Ｎａに１０mg／kgあるいは３０mg／kgとなるように懸濁し、反応惹起１時間前に経口投与した。抑制率は、下記式により算出した。

【００４７】

抑制率(％)＝（対照群の色素漏出量－検体群の色素漏出量）／（対照群の色素漏出量）×１００

【００４８】

〔試験例２〕

本発明の化合物が抗アレルギー作用（IV型アレルギー作用）を有することについて実験方法を示して説明する。

実験方法（ｄ）

抗アレルギー反応（IV型アレルギー反応）のモデルとしてマウスＳＲＢＣ誘発遅延型過敏反応を用いた。すなわち、Balb／Ｃマウスに５×１０^{6} cells／mlのヒツジ赤血球（ＳＲＢＣ）を０.２ml静脈投与して感作し、４日後に左足蹠皮内に５×１０^{8} cells／mlのＳＲＢＣを５０μｌ投与して反応を惹起した。２４時間後の両足足蹠の厚さを測定し、左足から右足の厚さを差し引いて腫脹とした。なお、発明化合物は０.５％ ＣＭＣ－Ｎａに３mg／kgあるいは３０mg／kgとなるように懸濁し、反応惹起１時間前と６時間後に経口投与した。抑制率は、下記のようにして算出した。

抑制率(％)＝（対照群の腫脹－検体群の腫脹）／（対照群の腫脹）×１００

【００４９】

実験方法（ｅ）

リンパ球の増殖に及ぼす影響を検討するため、マウス混合リンパ球反応を用いた。すなわち、マイトマイシンＣ処理したBalb／ＣマウスのＢ細胞とＤＢＡ２マウスのＢ細胞を用いて、４日間混合培養後に５－ブロモ－２′－デオキシウリジン（BrdU）の取込み量を酵素免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）にて測定した。なお、発明化合物はＤＭＳＯ溶液に１×１０$^{-6}$Ｍあるいは３×１０$^{-6}$Ｍとなるように溶解し、混合培養開始と同時に培養液へ添加した。抑制率は、下記式により算出した。

抑制率(％)＝（対照群の増殖－検体群の増殖）／（対照群の増殖）×１００

【００５０】

上記各実験方法（ａ）～（ｅ）で得られた結果を下記表２に示す。これらの結果から明らかなように、本発明の化合物は、抗ヒスタミン作用、Ｉ型アレルギー反応抑制作用およびIV型アレルギー反応（細胞性免疫）抑制作用のいずれの作用をも有することが認められた。

【００５１】

【表６】

表　2

被検物質（本発明化合物）	実験方法(a) ヒスタミン遊離抑制作用 (M) 3×10^{-6}	3×10^{-5}	実験方法(b) 抗ヒスタミン作用 (M) 1×10^{-7}	1×10^{-6}	実験方法(c) PCA抑制作用 (mg／kg) (p.o.) 10	30	実験方法(d) SRBC-DTH抑制作用 (mg／kg) (s.c.) 3	30	実験方法(e) MLR抑制作用 (M) 1×10^{-6}	3×10^{-6}
実施例1	22.1	42.1	57.4	91.6	4.2	33.2	34.9	35.0	33.7	62.8
実施例23			44.3	90.0			42.1	59.7	53.3	91.6

【００５２】

【発明の効果】

以上のとおり、本発明の新規な縮合複素環化合物は、顕著な抗アレルギー作用および／または抗ヒスタミン作用を有し、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎および気管支喘息等の種々のアレルギー疾患ならびに慢性関節リウマチ等広範囲の自己免疫疾患の治療剤または予防剤として極めて有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI	
Ａ６１Ｐ 17/00	Ａ６１Ｐ 11/06	
Ａ６１Ｐ 29/00	Ａ６１Ｐ 17/00	
Ａ６１Ｐ 37/06	Ａ６１Ｐ 29/00	１０１
Ａ６１Ｐ 37/08	Ａ６１Ｐ 37/06	
Ａ６１Ｐ 43/00	Ａ６１Ｐ 37/08	
	Ａ６１Ｐ 43/00	１１３

(72)発明者 下園 雄治
佐賀県鳥栖市田代大官町４０８番地 久光製薬株式会社内
(72)発明者 米村 圭史
佐賀県鳥栖市田代大官町４０８番地 久光製薬株式会社内
(72)発明者 迎 瑞恵
佐賀県鳥栖市田代大官町４０８番地 久光製薬株式会社内

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特開昭６３－６８５６４（ＪＰ，Ａ）
特開平２－２１２４７２（ＪＰ，Ａ）
特開平３－１７３８６８（ＪＰ，Ａ）
特開平３－１６３０８６（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
C07D513/04 331
C07D513/04 355
A61K 31/454
A61K 31/519
CA(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)