

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4220827号  
(P4220827)

(45) 発行日 平成21年2月4日(2009.2.4)

(24) 登録日 平成20年11月21日(2008.11.21)

(51) Int. Cl. F I  
**C 0 7 C 3 1 7 / 4 4 (2006. 01)** C O 7 C 3 1 7 / 4 4  
**A 6 1 K 3 1 / 1 9 2 (2006. 01)** A 6 1 K 3 1 / 1 9 2  
**A 6 1 P 3 / 0 6 (2006. 01)** A 6 1 P 3 / 0 6  
**A 6 1 P 3 / 1 0 (2006. 01)** A 6 1 P 3 / 1 0  
**A 6 1 P 9 / 0 0 (2006. 01)** A 6 1 P 9 / 0 0

請求項の数 6 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-121227 (P2003-121227)	(73) 特許権者	000163006 興和株式会社
(22) 出願日	平成15年4月25日(2003.4.25)		愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
(65) 公開番号	特開2004-323426 (P2004-323426A)	(74) 代理人	110000084 特許業務法人アルガ特許事務所
(43) 公開日	平成16年11月18日(2004.11.18)	(74) 代理人	100068700 弁理士 有賀 三幸
審査請求日	平成17年10月20日(2005.10.20)	(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	100089048 弁理士 浅野 康隆
		(74) 代理人	100101317 弁理士 的場 ひろみ

最終頁に続く

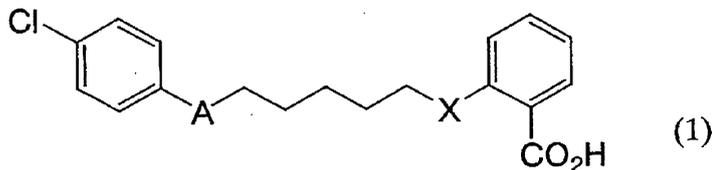
(54) 【発明の名称】 安息香酸誘導体及びこれを含有する医薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の一般式(1)

【化1】



(式中、- A - は - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 基、- CH = CH - 基又は - C(O) - CH<sub>2</sub> - 基を示し、X は S(O)<sub>n</sub> 基(ここで、n は 0、1 又は 2 の整数を示す)) で表される安息香酸誘導体又はその塩。

【請求項2】

安息香酸誘導体が、2 - [ 7 - ( 4 - クロロフェニル ) - 6 - ヘプテニルチオ ] 安息香酸又は 2 - [ 7 - ( 4 - クロロフェニル ) ヘプチルチオ ] 安息香酸である請求項1記載の安息香酸誘導体又はその塩。

【請求項3】

請求項1又は2記載の安息香酸誘導体又はその塩を有効成分とするペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 活性化剤。

## 【請求項4】

請求項1又は2記載の安息香酸誘導体又はその塩を有効成分とする医薬。

## 【請求項5】

請求項1又は2記載の安息香酸誘導体又はその塩を有効成分とする高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症、炎症及び心疾患から選ばれる疾患の予防及び/又は治療剤。

## 【請求項6】

請求項1又は2記載の安息香酸誘導体又はその塩及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

10

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 を選択的に活性化する安息香酸誘導体及びこれを含有する医薬に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 (Peroxisome Proliferator Activated Receptor ; 以下 PPARと記載する) は核内受容体ファミリーの一つで、現在までに3つのサブタイプ ( 、 、 ) の存在が知られている(非特許文献1~5参照)。

## 【0003】

このうち、PPAR $\alpha$  は主に肝臓に発現し、可塑剤及びフィブレート系薬剤、例えばWy14643 や、クロフィブレート、フェノフィブレート、ベザフィブレート、ゲムフィプロジル等の薬剤によって活性化される(非特許文献6~7参照)。

20

PPAR $\alpha$  活性化は哺乳動物において脂肪酸の 酸化を亢進し、血中トリグリセリドを低下する。ヒトでは低密度リポ蛋白(LDL)コレステロール、超低密度リポ蛋白(VLDL)コレステロール等の血中脂質が低下し、PPAR $\alpha$  活性化剤は高脂血症等の予防及び/又は治療剤として有用である。また、PPAR $\alpha$  活性化剤は高密度リポ蛋白(HDL)コレステロールの上昇、血管内においては細胞接着因子であるVCAM-1の発現を抑制するので、動脈硬化等の予防及び/又は治療剤として有用である。更に、PPAR $\alpha$  活性化剤は、糖尿病や炎症性疾患、更には心疾患等の予防及び/又は治療に有用である(非特許文献8~14参照)。

## 【0004】

30

一方、PPAR $\gamma$  は主に脂肪細胞に発現し、脂肪細胞の分化や増殖に重要な役割を果たしている。PPAR $\gamma$  の活性化剤としては、チアゾリジン誘導体、例えばトログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン等の薬剤が知られている。これらの薬剤はインスリンの感受性が低下した肥大脂肪細胞を、インスリン感受性の高い小型脂肪細胞に誘導して、インスリン抵抗性を改善する(非特許文献15~18参照)。しかしながら、ヒトにおいて脂肪を増加し、体重の増加や肥満を起こすという好ましくない作用を有し(非特許文献19参照)、最近ではPPAR $\gamma$  の拮抗剤によってもインスリン抵抗性改善の可能性を示す報告もされている(非特許文献20~22参照)。

## 【0005】

40

また、PPAR $\delta$  は体内に普遍的に存在し、脂質代謝に関与することが報告されている。しかしながら、高選択的PPAR $\delta$  活性化剤の報告は少なく、PPAR $\delta$  の生物学的意義も不明確の状態であった。現在では多くの書誌にPPAR $\delta$  活性化剤の構造が報告され(非特許文献23~24参照)、また、PPAR $\delta$  活性化剤であるGW501516は、サルにおいてHDLを上昇させることが報告されている(非特許文献25参照)。しかし一方では、PPAR $\delta$  活性化剤である化合物F(特許文献1)は、ヒトマクロファージ内に脂質を蓄積し(非特許文献26参照)、更に、PPAR $\delta$  欠損マウスを用いた実験により、PPAR $\delta$  の活性化は脂質蓄積作用に繋がることが示唆されている(非特許文献27参照)。これらの現象は動脈硬化の進展と治療において相反する効果であり、よって、PPAR $\delta$  の治療上の意義については未だ解明されていない。

## 【0006】

50

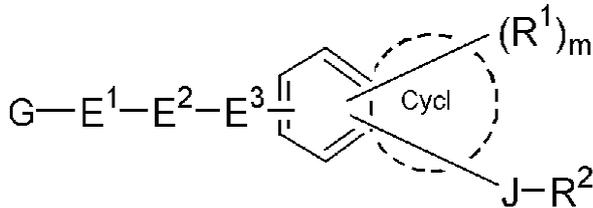
これらのことから、PPAR 及び 活性の低いPPAR 選択的活性化剤は、体重増加、肥満を伴わずに、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症、炎症、心疾患等の予防及び/又は治療に有用であることが期待されている。

【0007】

一方、次の一般式

【0008】

【化2】



10

【0009】

[R<sup>1</sup>は炭素数1~8アルキル基、炭素数1~8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基又はトリフルオロメチル基を示し、R<sup>2</sup>は-COOR<sup>3</sup> (基中、R<sup>3</sup>は水素原子又は炭素数1~4アルキル基を示す)又は1H-テトラゾール-5-イル基を示し、Jは単結合、炭素数1~8アルキレン基(前記炭素数1~8アルキレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO<sub>2</sub>-基、-O-基又はR<sup>4</sup>-基(基中、R<sup>4</sup>は水素原子又は炭素数1~4アルキル基を示す)から選択される基によって置き換えられてもよい)、炭素数2~8アルケニレン(前記炭素数2~8アルケニレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO<sub>2</sub>-基、-O-基又はR<sup>5</sup>-基(基中、R<sup>5</sup>は水素原子又は炭素数1~4アルキル基を示す)から選択される基によって置き換えられてもよい)を示し、=C-基、=C-(炭素数1~8アルキレン)-基(前記炭素数1~8アルキレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO<sub>2</sub>-基、-O-基又はR<sup>6</sup>-基(基中、R<sup>6</sup>は水素原子又は炭素数1~4アルキル基を示す)から選択される基によって置き換えられてもよい)又は=C-(炭素数2~8アルケニレン)-基(前記炭素数2~8アルケニレン基の1個の炭素原子は-S-基、-SO-基、-SO<sub>2</sub>-基、-O-基又はR<sup>7</sup>-基(基中、R<sup>7</sup>は水素原子、又は炭素数1~4アルキル基を示す)から選択される基によって置き換えられてもよい)を示し、Gは炭素環基又はヘテロ環基を示し(前記G基中の炭素環基及びヘテロ環基は以下の(i)~(v)から選択される1~4個の基で置換されてもよい。(i)炭素数1~8アルキル基、(ii)炭素数1~8アルコキシ基、(iii)ハロゲン原子、(iv)トリフルオロメチル基、(v)ニトロ基)、E<sup>1</sup>は1)単結合、2)炭素数1~8アルキレン基、3)炭素数2~8アルケニレン基、又は4)炭素数2~8アルキニレン基を示し、E<sup>2</sup>は1)-O-基、2)-S-基、又は3)-NR<sup>8</sup>-基(基中、R<sup>8</sup>は水素原子又は炭素数1~4アルキル基を示す)を示し、E<sup>3</sup>は1)単結合、又は2)炭素数1~8アルキレン基を示し、mは0又は1を示し、「Cycl」は、1)環が存在しないか又は2)飽和、一部飽和又は不飽和の5~7員の炭素環を表わす。]で表される化合物、それらの非毒性塩、それらの酸付加塩又はそれらの水和物を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖薬活性化受容体制御剤が知られている(特許文献2参照)。

20

30

【0010】

上記一般式において、R<sup>2</sup>が-COOR<sup>3</sup>、R<sup>3</sup>が水素原子、Jが単結合、Gがハロゲン原子で置換された炭素環基(ベンゼン環)、E<sup>1</sup>がC1~8アルキレン基又は2~8アルケニレン基、E<sup>2</sup>は-S-基、E<sup>3</sup>が単結合、mは0でCyc1環が存在しない場合、後記一般式(1)の本発明の安息香酸誘導体に相当する。しかしながら、特許文献2には、本発明の安息香酸誘導体の具体的な記載はなく、更に本発明の一般式(1)で表される安息香酸誘導体又はその塩が、選択的なPPAR 活性化作用を有することについても何ら具体的な記載及び示唆もなく、その効果については全く確認されていない。

40

【0011】

【特許文献1】

国際公開第97/28149号

【特許文献2】

50

国際公開第99/11255号

【非特許文献 1】

Nature, 347, 645-650, 1990

【非特許文献 2】

Cell, 68, pp879-887, 1992

【非特許文献 3】

Cell, 97, pp161-163, 1999

【非特許文献 4】

Biochim. Biophys. Acta., 1302, pp93-109, 1996

【非特許文献 5】

10

Journal of Medicinal Chemistry, 43, pp527-550, 2000

【非特許文献 6】

Journal of the National Cancer Institute, 90, 1702-1709, 1998

【非特許文献 7】

Current Opinion in Lipidology, 10, pp245-257, 1999

【非特許文献 8】

Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 3, pp81-89, 1996

【非特許文献 9】

Current Pharmaceutical Design, 3, pp1-14, 1997

【非特許文献 1 0】

20

Current Opinion in Lipidology, 10, pp151-159, 1999

【非特許文献 1 1】

Current Opinion in Lipidology, 10, pp245-257, 1999

【非特許文献 1 2】

The Lancet, 354, pp141-148, 1999

【非特許文献 1 3】

Journal of Medicinal Chemistry, 43, pp527-550, 2000

【非特許文献 1 4】

Journal of Cardiovascular Risk, 8, pp195-201, 2001

【非特許文献 1 5】

30

Journal of Biological Chemistry, 270, 12953-12956, 1995

【非特許文献 1 6】

Endocrinology, 137, pp4189-4195, 1996

【非特許文献 1 7】

Trends Endocrinol. Metab., 10, pp9-13, 1999

【非特許文献 1 8】

J. Clin. Invest., 101, pp1354-1361, 1998

【非特許文献 1 9】

The Lancet, 349, pp952, 1997

【非特許文献 2 0】

40

Proc. Natl. Acad. Sci., 96, pp6102-6106, 1999

【非特許文献 2 1】

The Journal of Biological Chemistry, 275, pp1873-1877, 2000

【非特許文献 2 2】

J. Clin. Invest., 108, 1001-1013, 2001

【非特許文献 2 3】

Diabetes, 46, 1319-1327, 1997

【非特許文献 2 4】

Journal of Medicinal Chemistry, 43, pp527-550, 2000

【非特許文献 2 5】

50

Proc. Natl. Acad. Sci., 98, pp5306-5311, 2001

【非特許文献26】

Journal of Biological Chemistry, 276, pp44258-44265, 2001

【非特許文献27】

Proc. Natl. Acad. Sci., 99, pp303-308, 2002

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

従って本発明の目的は、体重増加、肥満を伴わない、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症、炎症、心疾患等の予防及び/又は治療薬として有用であるPPAR 選択的活性化化合物を提供することにある。

10

【0013】

【課題を解決するための手段】

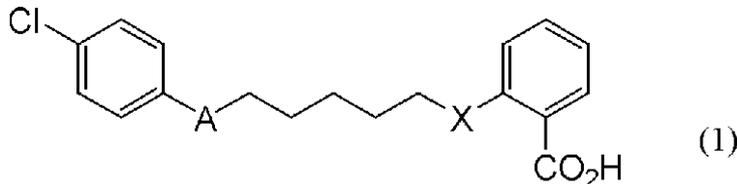
そこで、本発明者は、PPARのうちタイプを選択的に活性化する化合物を見出すべく種々検討した結果、後記一般式(1)で表わされる安息香酸誘導体が、PPAR を選択的に活性化し、体重増加、肥満を伴わない、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症、炎症、心疾患等の予防及び/又は治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

【0014】

すなわち、本発明は、次の一般式(1)

【0015】

【化3】



20

【0016】

(式中、-A-は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-基、-CH=CH-基、-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-基又は-C(O)-CH<sub>2</sub>-基を示し、Xは酸素原子、NH基又はS(O)<sub>n</sub>基(ここでnは0、1又は2の数を示す))で表される安息香酸誘導体又はその塩を提供するものである。

また、本発明は上記一般式(1)で表わされる安息香酸誘導体又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

30

本発明は上記一般式(1)で表わされる安息香酸誘導体又はその塩を有効成分とするペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 活性化剤を提供するものである。

本発明は上記一般式(1)で表わされる安息香酸誘導体又はその塩を有効成分とする高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症、炎症及び心疾患から選ばれる疾患の予防及び/又は治療剤を提供するものである。

更にまた、本発明は上記一般式(1)で表わされる安息香酸誘導体又はその塩、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

【0017】

【発明の実施の形態】

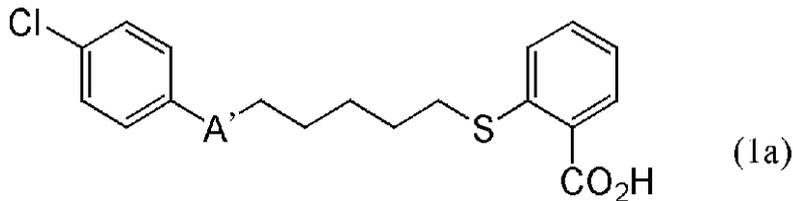
本発明の一般式(1)で表される安息香酸誘導体のうち、-A-が-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-基、-CH=CH-基又は-C(O)-CH<sub>2</sub>-基であり、XがS(O)<sub>n</sub>基(ここで、nは前記と同じ)であるのが好ましい。

40

更には、次の一般式(1a)

【0018】

【化4】



## 【0019】

(式中、-A'-は-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-基又は-CH=CH-基を示す)で表される2-[7-(4-クロロフェニル)-6-ヘプテニルチオ]安息香酸、2-[7-(4-クロロフェニル)ヘプチルチオ]安息香酸、又はこれらの塩が、特にPPAR 選択的な活性化に優れ好ましい。

10

## 【0020】

本発明の一般式(1)で表わされる安息香酸誘導体の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、トリアルキルアミン塩等の有機塩基塩；塩酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩；酢酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。これらの塩のうち、アルカリ金属塩、特にナトリウム塩が好ましい。

## 【0021】

また本発明の一般式(1)で表される安息香酸誘導体は、水和物に代表される溶媒和物であってもよい。更に、本発明の安息香酸誘導体は、シス、トランスの幾何異性体や光学異性体が存在する場合もあるが、これらの異性体も本発明に含まれる。

20

## 【0022】

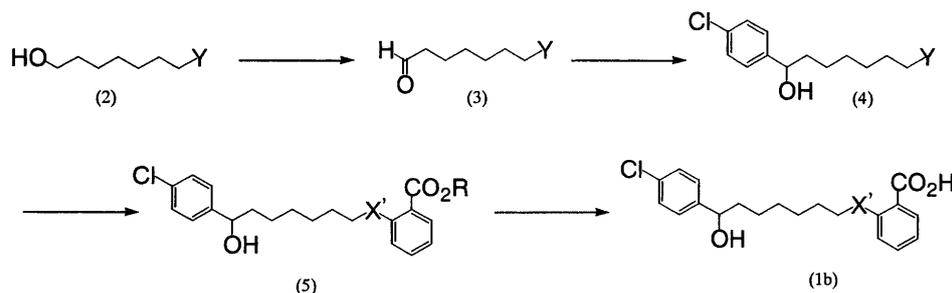
本発明の一般式(1)で表される安息香酸誘導体は、例えば以下に記載の合成ルート、又はそれらの一部を適宜組み合わせることにより製造することができる。

## 【0023】

(1) 合成ルート1

## 【0024】

## 【化5】



30

## 【0025】

(式中のRは炭素数1~6のアルキル基若しくはアリール基又はアリル基を示し、Yはハロゲン原子を示し、X'は硫黄原子、酸素原子又はNH基を示す)

## 【0026】

7-ハロ-1-ヘプタノール(2)を酸化してアルデヒド体(3)とし、これにグリニャール試薬によりクロロフェニル基を導入して化合物(4)を得、これにチオサリチル酸エステル、サリチル酸エステル又はアントラニル酸エステルを反応させて化合物(5)を得、次いでこれを加水分解することにより、化合物(1b)が得られる。以下、工程毎に説明する。

40

## 【0027】

第一工程：7-ハロ-1-ヘプタノール(2)をクロロホルム、ジクロロメタン等の溶媒に溶かし、クロロクロム酸ピリジニウム、ジクロム酸ピリジニウム等の酸化剤を添加後、冷却下又は加熱下に、30分間~数時間攪拌する。

第二工程：得られたアルデヒド体(3)をテトラヒドロフラン、ジオキサン、エーテル、

50

ジメトキシエタン等の不活性溶媒に溶解後、不活性ガスの雰囲気下に4-クロロフェニルマグネシウムハライドの不活性溶媒溶液を添加し、冷却下又は室温以下にて30分～数時間攪拌する。

第三工程：チオサリチル酸エステル、サリチル酸エステル又はアントラニル酸エステルをアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン等の溶媒に溶解し、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に前工程で得られたハロゲン体(4)を加え、室温又は加熱下に1～24時間加熱する。

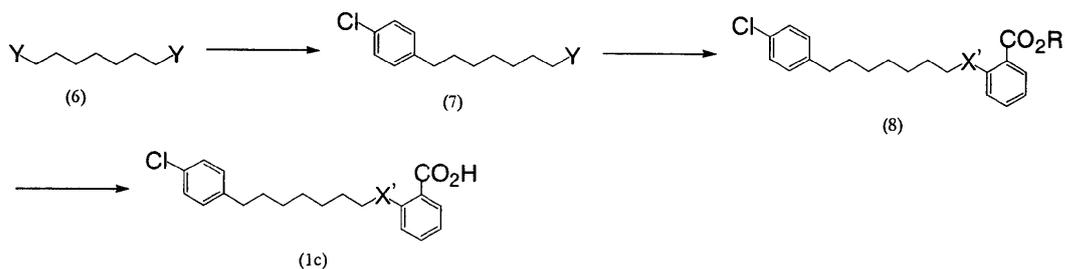
第四工程：得られたエステル体(5)を、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等の溶媒に溶解し、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を添加して、冷却下又は加熱下に1～24時間攪拌し、塩酸等の酸を加えて酸性にする。

【0028】

(2) 合成ルート2

【0029】

【化6】



【0030】

(式中のR、X'は前記と同じものを示す)

【0031】

1,7-ジハロヘプタン(6)にグリニャール試薬によりクロロフェニル基を導入して化合物(8)を得、これを加水分解することにより化合物(1c)が得られる。

【0032】

第一工程：1,7-ジハロヘプタン(6)をテトラヒドロフラン、エーテル、1,2-ジエトキシエタン等の無水溶媒に溶かし、不活性ガス雰囲気下に4-クロロフェニルマグネシウムハライドの不活性溶媒の溶液を加え、冷却下又は加熱下に、1～4時間攪拌する。この際、塩化銅と塩化リチウム等を触媒として加えてもよい。

第二工程：合成ルート1の第三工程と同様の方法で行う。

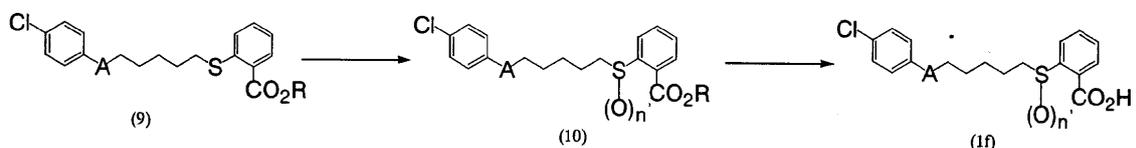
第三工程：合成ルート1の第四工程と同様の方法で行う。

【0033】

(3) 合成ルート3

【0034】

【化7】



【0035】

(式中のR及びAは前記と同じものを示し、n'は1又は2の整数を示す)

【0036】

10

20

30

40

50

前記合成ルート1又は2によって得られる化合物(9)を酸化して化合物(10)とし、次いでこれを加水分解することにより化合物(1f)が得られる。

【0037】

第一工程：原料のスルフィド体(9)をジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒に溶解し、更にm-クロロ過安息香酸、過酢酸、過安息香酸等の酸化剤を添加して、冷却下又は加熱下に30分～24時間攪拌する。

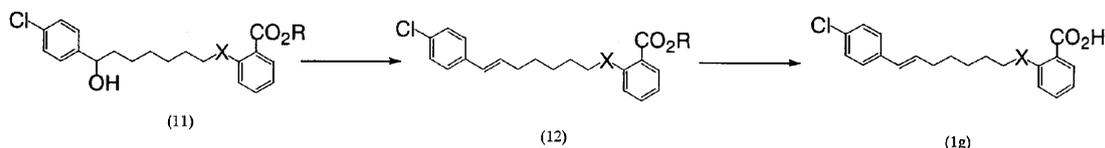
第二工程：合成ルート1の第四工程と同様の方法で行う。

【0038】

(4) 合成ルート4

【0039】

【化8】



【0040】

(R及びXは前記と同じ同じものを示す)

【0041】

化合物(11)を脱水反応に付して化合物(12)を得、次いでこれを加水分解することにより化合物(1g)が得られる。

【0042】

第一工程：原料のアルコール体(11)をトルエン、ベンゼン等の溶媒に溶解し、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸を加えて、室温又は加熱下に30分～24時間攪拌する。

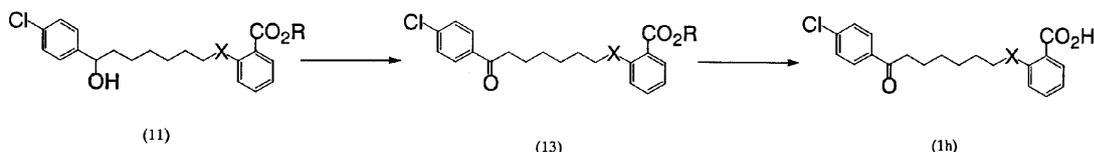
第二工程：合成ルート1の第四工程と同様の方法で行う。

【0043】

(5) 合成ルート5

【0044】

【化9】



【0045】

(R及びXは前記と同じものを示す)

【0046】

化合物(11)を酸化して化合物(13)を得、次いでこれを加水分解することにより化合物(1h)が得られる。

【0047】

第一工程：原料のアルコール体(11)をクロロホルム、ジクロロメタン等の溶媒に溶かし、二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム、ジクロム酸ピリジニウム、クロム酸等の酸化剤を添加し、1～24時間攪拌する。

第二工程：合成ルート1の第四工程と同様の方法で行う。

【0048】

上記の合成ルートの各工程の反応後に常法に従い後処理及び精製をしてもよい。精製法は、再結晶法、カラムクロマトグラフィー等の通常の精製手段を用いて行うことができる。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。

【0049】

10

20

30

40

50

かくして得られる本発明の一般式(1)で表される安息香酸誘導体又はその塩は、後記実施例15に示すように、選択的なPPAR活性化作用を有することから、ヒトを含む哺乳類における体重増加、肥満を伴わない、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症(糖尿病性腎症等)、炎症、心疾患等の予防及び/又は治療薬として有用である。

【0050】

本発明の一般式(1)で表される安息香酸誘導体又はその塩を有効成分とする医薬の投与形態は、特に限定されず治療目的に応じて適宜選択でき、例えば、経口用固形製剤、経口用液体製剤、注射剤、坐剤、外用剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、貼付剤等のいずれでもよい。これらの製剤は、薬学的に許容される公知の担体を配合し、当業者に公知の製剤方法により製造できる。

10

【0051】

経口用固形製剤とする場合は、本発明の一般式(1)で表される安息香酸誘導体又はその塩に、賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等の担体を加えた後、常法により錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等に調製する。

賦形剤としては乳糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、微結晶セルロース、珪酸等が、結合剤としては水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ゼラチン液、ヒドロキシプロピルセルロース、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が、崩壊剤としてはカンテン末、炭酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等が、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が、着色剤としてはβ-カロチン、黄色三酸化鉄、カルメラ等が、矯味剤としては白糖、橙皮等が挙げられる。

20

【0052】

経口用液体製剤とする場合は、本発明の一般式(1)で表される安息香酸誘導体又はその塩に、矯味剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤等の担体を加えた後、常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等に調製する。

矯味剤としては白糖等が、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等が、保存剤としてはパラオキシ安息香酸エステル等が挙げられる。

【0053】

注射剤とする場合は、本発明の一般式(1)で表される安息香酸誘導体又はその塩に、pH調節剤、安定化剤、等張化剤等の担体を加えた後、常法により皮下、筋肉及び静脈内注射剤に調製する。

30

pH調節剤としてはリン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム等が、等張化剤としては塩化ナトリウム等が挙げられる。

【0054】

坐薬とする場合は、本発明の一般式(1)で表される安息香酸誘導体又はその塩に、基剤、界面活性剤等の担体を加えた後、常法により調製する。

基剤としてはポリエチレングリコール、ハードファット等が、界面活性剤としてはポリソルベート80等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル等が挙げられる。

【0055】

外用剤とする場合は、本発明の一般式(1)で表される安息香酸誘導体又はその塩に、基剤、水溶性高分子、溶媒、界面活性剤、保存剤等の担体を加えた後、常法により液剤、クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤等に調製する。

40

基剤としては流動パラフィン、白色ワセリン、精製ラノリン等が、水溶性高分子としてはカルボキシビニルポリマー等が、溶媒としてはグリセリン、水等が、界面活性剤としてはポリオキシエチレン脂肪酸エステル等が、保存剤としてはパラオキシ安息香酸エステル等が挙げられる。

【0056】

点眼剤とする場合は、本発明の一般式(1)で表される安息香酸誘導体又はその塩に、pH調節剤、安定化剤、等張化剤、保存剤等の担体を加えた後、常法により調製する。

pH調節剤としてはリン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム、エチ

50

レンジアミン四酢酸等が、等張化剤としては塩化ナトリウム等が、保存剤としてはクロロブタノール等が挙げられる。

【0057】

点鼻剤とする場合は、本発明の一般式(1)で表される安息香酸誘導体又はその塩に、pH調節剤、安定化剤、等張化剤、保存剤等の担体を加えた後、常法により調製する。

pH調節剤としてはリン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸等が、等張化剤としては塩化ナトリウム等が、保存剤としては塩化ベンザルコニウム等が挙げられる。

【0058】

点耳剤とする場合は、本発明の一般式(1)で表される安息香酸誘導体又はその塩に、pH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、保存剤等の担体を加えた後、常法により調製する。

pH調節剤及び緩衝剤としてはリン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸等が、等張化剤としては塩化ナトリウム等が、保存剤としては塩化ベンザルコニウム等が挙げられる。

【0059】

貼付剤とする場合は、本発明の一般式(1)で表される安息香酸誘導体又はその塩に、粘着剤、溶媒、架橋剤、界面活性剤等の担体を加えた後、常法により含水型貼付剤、プラスチック貼付剤等に調製する。

粘着剤としてはポリアクリル酸部分中和物、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸2-エチルヘキシル、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体等が、溶媒としてはグリセリン、水等が、架橋剤としてはジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、乾燥水酸化アルミニウムゲル等が、界面活性剤としてはポリオキシエチレン脂肪酸エステル等が挙げられる。

【0060】

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等によって異なるが、通常は成人に対して一般式(1)で表される安息香酸誘導体として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。

【0061】

【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0062】

製造例1 7-ブロモヘプタナールの合成

クロロクロム酸ピリジニウム(9.94g、純度90%として41.5 mmol)と酢酸ナトリウム(379mg、4.6mmol)を塩化メチレン150mLに懸濁し、氷冷下にて7-ブロモ-1-ヘプタノール(3.0g、15.4mmol)の塩化メチレン40mL溶液を30分間で滴下した。室温にて30分間攪拌した。反応終了後、ジエチルエーテル300mLを加え希釈し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液 ジエチルエーテル)で精製し、淡黄色油状の粗目的化合物(2.97g、収率99.9%)を得た。

【0063】

製造例2 7-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)-1-ヘプチルアルコールの合成

粗7-ブロモヘプタナール(2.97g、15.38mmol)をテトラヒドロフラン 110mLに溶解し、アルゴン雰囲気下にて4-クロロフェニルマグネシウムブロミドの1.0 mol/L ジエチルエーテル溶液 15.5 mL (15.5 mmol)を滴下した。反応終了後、0にて飽和塩化アンモニウム水溶液を20mL加えた後、ジエチルエーテルを加えて抽出した。有機相を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液 ヘキサン/酢酸エチル = 5/1)で精製し、黄色油状の目的化合物(4.05g、収率86.2%)を得た。

【0064】

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :1.28-1.42 (6H, m), 1.66-1.87 (4H, m), 3.39 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.65 (1H, m), 7.27(2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ).

【0065】

製造例3 2-[7-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシヘプチルチオ]安息香酸メチルの合成  
チオサリチル酸メチル(660mg、3.92mmol)をアセトニトリル30mLに溶解し、炭酸カリウム(542mg、3.92mmol)、7-ブromo-1-(4-クロロフェニル)ヘプチルアルコール(1.0g、3.27mmol)、ヨウ化カリウム(54mg、3.92mmol)を加え80にて2時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を濾過し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で分離し、淡黄色油状の目的化合物(999mg、収率77.7%)を得た。

10

【0066】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :1.27-1.49 (6H, m), 1.64-1.74 (4H, m), 1.95 (1H, bs), 2.89 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.90 (3H, s), 4.64 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.25-7.31 (5H, m), 7.42 (1H, t,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ ).

【0067】

製造例4 2-[7-(4-クロロフェニル)-6-ヘプテニルチオ]安息香酸メチルの合成 2-[7-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシヘプチルチオ]安息香酸メチル(863mg、2.196 mmol)をトルエン30mLに溶解し、次にp-トルエンスルホン酸一水和物(46mg、0.242 mmol)を加え120にて1時間攪拌した。反応液を室温に戻し酢酸エチルを加え、飽和重曹水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。反応液を濾過し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液ヘキサン/酢酸エチル=10/1)で分離し、淡黄色油状の目的化合物(633mg、収率76.9%)を得た。

20

【0068】

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :1.52-1.58(4H, m), 1.75-1.77(2H, m), 2.20-2.22(2H, m), 2.93(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.91(3H, s), 6.18(1H, dt,  $J=16, 7\text{Hz}$ ), 6.32(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.14(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.25(4H, s), 6.32(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.43(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.95(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ).

【0069】

製造例5 1-ブromo-7-(4-クロロフェニル)ヘプタンの合成

1,7-ジブromoヘプタン107.2 g (415.6 mmol)の無水テトラヒドロフラン 200 mL溶液に塩化銅 198 mg (2.0 mmol)、塩化リチウム 170 mg (4.0 mmol)を加え、アルゴン置換した。この懸濁液にアルゴン雰囲気、水冷下、4-クロロフェニルマグネシウムプロミドの1.0 mol/L ジエチルエーテル溶液 300 mL (300 mmol)を30分かけて滴下し、滴下終了後室温で16時間攪拌した。反応液に水冷下、2 mol/L 塩酸 250mL、次いでクロロホルム 300 mLを加えた。得られた懸濁液より不溶物をセライトを用いてる去した後、ろ液から有機層を抽出した。更にクロロホルム(100 mL x2)で抽出した有機層を合わせ、水洗(100 mL)、飽和食塩水洗(100mL)し硫酸ナトリウムにより除水した後、減圧濃縮した。得られた残留物を減圧蒸留し、126~136 /3mm Hgの留分を集め、無色油状の粗目的化合物(24.19 g、収率20.1%)を得た。

30

【0070】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.15-1.70 (8H, m), 1.84 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.57 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.40 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.09 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

40

【0071】

製造例6 2-[7-(4-クロロフェニル)ヘプチルチオ]安息香酸メチルの合成

1-ブromo-7-(4-クロロフェニル)ヘプタン38.49 g (132.9 mmol)のアセトニトリル 200 mL溶液に、炭酸カリウム 36.73 g (265.8 mmol)、ヨウ化カリウム 11.03 g (66.45 mmol)を加えた。この混合物にチオサリチル酸メチル33.5 g (純度97%, 199.4 mmol)のアセトニトリル20 mL溶液を10分かけて滴下し、滴下終了後、室温で30分、ついで浴温60で4時間攪拌した。TLCで原料の消失を確認後、減圧濃縮し、残留物に水500 mL、クロロホルム

50

△500 mL、2 mol/L塩酸 300 mLを加え、有機層を抽出した。この有機層を水洗(200 mL)、飽和食塩水洗(200 mL)後、硫酸ナトリウムで除水し、減圧にて留去した残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>1000 g、溶出液 ヘキサン/酢酸エチル = 30/1)を用いて精製した。目的化合物を含むフラクションを減圧濃縮し、白色油状の目的化合物(31.28 g、収率83.0%)を得た。

【0072】

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.22-1.62 (8H, m), 1.72 (2H, q, J= 7Hz), 2.56 (2H, t, J= 7Hz), 2.91 (2H, t, J= 7Hz), 3.91 (3H, s), 7.09 (2H, d, J= 8Hz), 7.14 (1H, t, J= 8Hz), 7.23 (2H, d, J= 8Hz), 7.26-7.33 (1H, m), 7.43 (1H, td, J= 8, 2Hz), 7.95 (1H, dd, J= 8, 2Hz).

10

【0073】

製造例7 2-[7-(4-クロロフェニル)ヘプチルスルフィニル]安息香酸メチルの合成

2-[7-(4-クロロフェニル)ヘプチルチオ]安息香酸メチル(320 mg、0.849 mmol)をクロロホルム 10 mL に溶解し、m-クロロ過安息香酸(183 mg、純度80%として0.849 mmol)を加え氷冷下90分間攪拌した。反応液に5%チオ硫酸ナトリウム水溶液5mLを加え有機層を抽出した。この有機層を、水5mL、飽和食塩水5mLで洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を減圧濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液 ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)を用いて精製した。目的化合物を含むフラクションを減圧濃縮し、無色油状の目的化合物(231 mg、収率 69.2 %)を得た。

【0074】

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.21-1.81 (9H, m), 1.96 (1H, m), 2.55 (2H, t, J= 8Hz), 2.66 (1H, m), 3.14 (1H, ddd, J= 13, 10, 7Hz), 3.94 (3H, s), 7.08 (2H, d, J= 8Hz), 7.23 (2H, d, J= 8Hz), 7.56 (1H, t, J= 8Hz), 7.81 (1H, t, J= 8Hz), 8.09 (1H, d, J= 8Hz), 8.25 (1H, d, J= 8Hz).

20

【0075】

製造例8 2-[7-(4-クロロフェニル)ヘプチルスルフォニル]安息香酸メチルの合成

2-[7-(4-クロロフェニル)ヘプチルチオ]安息香酸メチル(320 mg、0.849 mmol)をクロロホルム 10 mL に溶解し、m-クロロ過安息香酸(366 mg、純度80%として1.70 mmol)を加え室温で90分間攪拌した。反応液に5%チオ硫酸ナトリウム水溶液5mLを加え有機層を抽出した。この有機層を、水5mL、飽和食塩水5mLで洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を減圧濃縮し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液 ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)を用いて精製した。目的化合物を含むフラクションを減圧濃縮し、無色油状の目的化合物(204 mg、収率 58.8 %)を得た。

30

【0076】

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.17-1.46 (6H, m), 1.46-1.66 (2H, m), 1.69-1.88 (2H, m), 2.54 (2H, t, J= 8Hz), 3.47 (2H, t, J= 8Hz), 3.96 (3H, s), 7.07 (2H, d, J= 7Hz), 7.22 (2H, d, J= 7Hz), 7.60-7.72 (3H, m), 8.06 (1H, d, J= 6Hz).

【0077】

製造例9 2-[7-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシヘプチルスルフィニル]安息香酸メチルの合成

40

製造例7と同様にして、2-[7-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシヘプチルチオ]安息香酸メチル(100 mg、0.254 mmol)から無色油状の目的化合物(69 mg、収率 66 %)を得た。

【0078】

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.22-1.82 (9H, m), 1.96 (1H, m), 2.64 (1H, m), 3.12(1H, ddd, J= 13, 10, 7Hz), 3.94(3H, s), 4.64(1H, t, J= 7Hz), 7.26 (2H, d, J= 9Hz), 7.31 (2H, d, J= 9Hz), 7.55 (1H, t, J= 8Hz), 7.80 (1H, t, J= 9Hz), 8.08 (1H, d, J= 8Hz), 8.24 (1H, d, J= 8Hz).

【0079】

製造例10 2-[7-(4-クロロフェニル)-6-ヘプテニルスルフィニル]安息香酸メチルの合成

50

製造例 7 と同様にして、2-[7-(4-クロロフェニル)-6-ヘプテニルチオ]安息香酸メチル (3.08 g、8.22 mmol) から無色油状の目的化合物(2.73 g、収率85.0%)を得た。

【 0 0 8 0 】

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.39-1.62 (4H, m), 1.62-1.86 (1H, m), 1.86-2.12 (1H, m), 2.15-2.32 (2H, m), 2.69 (1H, ddd, J= 13, 10, 7Hz), 3.17 (1H, ddd, J= 13, 10, 5Hz), 3.95 (3H, s), 6.17 (1H, dt, J= 16, 7Hz), 6.33 (1H, d, J= 16Hz), 7.21-7.31 (4H, m), 7.59 (1H, m), 7.81 (1H, td, J= 8, 1Hz), 8.09 (1H, dd, J= 8, 1 Hz), 8.26 (1H, dd, J= 8, 1Hz).

【 0 0 8 1 】

製造例 1 1 2-[7-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシヘプチルスルフォニル]安息香酸メチルの合成 10

製造例 8 と同様にして、2-[7-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシヘプチルチオ]安息香酸メチル(89 mg, 0.226 mmol)から白色固体の目的化合物(53.4 mg、収率 56 %)を得た。

【 0 0 8 2 】

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :1.19-1.47(6H, m), 1.57-1.83(4H, m), 3.46(2H, m), 3.96(3H, s), 4.63(1H, dd, J= 7, 6Hz), 7.26(2H, d, J= 8Hz), 7.31(2H, d, J= 8Hz), 7.63-7.71(3H, m), 8.05(1H, d, J= 7Hz).

【 0 0 8 3 】

製造例 1 2 2-[7-(4-クロロフェニル)-6-ヘプテニルスルフォニル]安息香酸メチルの合成 20

製造例 4 と同様にして、2-[7-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシヘプチルスルフォニル]安息香酸メチル (30.5 mg、0.075 mmol) から淡黄色油状の目的化合物(25.1 mg、収率86%)を得た。

【 0 0 8 4 】

<sup>1</sup>H-NMR(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) :1.40-1.57(4H, m), 1.74-1.92(2H, m), 2.14-2.29(2H, m), 3.51(2H, m), 3.97(3H, s), 6.14(1H, dt, J= 16, 7Hz), 6.32(1H, d, J= 16Hz), 7.20-7.31(4H, m), 7.60-7.73(3H, m), 8.07(1H, d, J= 6Hz).

【 0 0 8 5 】

製造例 1 3 2-[7-(4-クロロフェニル)-7-オキソヘプチルチオ]安息香酸メチルの合成

2-[7-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシヘプチルチオ]安息香酸メチル(99.6mg、0.254mmol)を塩化メチレン2mL溶解し、クロロクロム酸ピリジニウム(60.9 mg、純度90%として0.254mmol)を加え室温にて1時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル10mLを加えた溶液部分をシリカゲルカラムにて溶出した(溶出液 ジエチルエーテル)。溶出液を減圧濃縮した残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出液 ヘキササン/酢酸エチル = 10/1)を用いて精製した。目的化合物を含むフラクションを減圧濃縮し、無色油状の目的化合物(65.0 mg、収率 66 %)を得た。 30

【 0 0 8 6 】

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.35-1.49 (2H, m), 1.49-1.60 (2H, m), 1.66-1.84 (4H, m), 2.88-2.99 (4H, m), 3.91 (3H, s), 7.14 (1H, t, J= 8Hz), 7.30 (1H, d, J= 8 Hz), 7.38-7.49 (3H, m), 7.89 (2H, d, J= 8Hz), 7.96 (1H, d, J= 8Hz). 40

【 0 0 8 7 】

製造例 1 4 2-[7-(4-クロロフェニル)-7-オキソヘプチルスルフィニル]安息香酸メチルの合成

製造例 7 と同様にして、2-[7-(4-クロロフェニル)-7-オキソヘプチルチオ]安息香酸メチル(200 mg、0.513 mmol)から白色固体の目的化合物(156 mg、収率 74.7 %)を得た。

【 0 0 8 8 】

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.32-1.85 (7H, m), 1.98 (1H, m), 2.69 (1H, ddd, J= 13, 10, 5Hz), 2.93 (2H, t, J= 7Hz), 3.16 (1H, ddd, J= 13, 10, 7Hz), 3.95 (3H, s), 7.43 (2H, d, J= 8Hz), 7.56 (1H, t, J= 8Hz), 7.81 (1H, t, J= 8Hz), 7.88 (2H, d, J= 8Hz), 8.09 (1H, d, J= 8Hz), 8.27 (1H, d, J= 8Hz). 50

## 【 0 0 8 9 】

製造例 15 2-[7-(4-クロロフェニル)-7-オキソヘプチルスルフォニル]安息香酸メチルの合成

製造例 8 と同様にして、2-[7-(4-クロロフェニル)-7-オキソヘプチルチオ]安息香酸メチル(200 mg、0.513 mmol)から白色固体の目的化合物(128 mg、収率 59.0 %)を得た。

## 【 0 0 9 0 】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.25-1.58 (4H, m), 1.60-1.90 (4H, m), 2.92 (2H, t, J = 7Hz), 3.50 (2H, t, J= 8Hz), 3.97 (3H, s), 7.43 (2H, d, J= 8Hz), 7.61-7.72 (3H, m), 7.88 (2H, d, J= 8Hz), 8.06 (1H, d, J= 6Hz).

## 【 0 0 9 1 】

実施例 1 2-[7-(4-クロロフェニル)-6-ヘプテニルチオ]安息香酸の合成

2-[7-(4-クロロフェニル)-6-ヘプテニルチオ]安息香酸メチル(1.80g、4.80mmol)をメタノール10mL-テトラヒドロフラン10mLに溶解し、4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液3mLを加え室温にて攪拌した。反応終了後、水250mLを加え、0 にて濃塩酸を加え弱酸性とした。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。反応液を濾過し、減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で分離し、無色結晶の目的化合物(1.50g、収率86.7%)を得た。

## 【 0 0 9 2 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :1.53-1.54(4H, m), 1.74-1.79(2H, m), 2.20-2.25(2H, m), 2.94(2H, t, J= 7Hz), 6.18(1H, dt, J= 16, 6Hz), 6.33(1H, dd, J= 16, 1Hz), 7.20(1H, t, 8Hz), 7.25(2H, d, J= 1Hz), 7.26(2H, d, J= 1Hz), 7.35(1H, d, J= 8Hz), 7.48(1H, t, J= 8Hz), 8.13(1H, dd, J= 8, 1Hz).

## 【 0 0 9 3 】

実施例 2 2-[7-(4-クロロフェニル)-6-ヘプテニルチオ]安息香酸ナトリウム塩の合成

2-[7-(4-クロロフェニル)-6-ヘプテニルチオ]安息香酸(1.25g、3.450mmol)をメタノール20 mLに溶解し、ナトリウムメトキシド(205mg、3.795mmol)のメタノール20mL溶液を加えた。全てを溶解し均一にした後、減圧濃縮し、エタノールより再結晶し、無色結晶の目的化合物(1.24g、収率93.9%)を得た。

## 【 0 0 9 4 】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$ ) :1.50-1.52 (4H, m), 1.71-1.75 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.91 (2H, t, J= 8Hz), 6.18 (1H, dt, J= 16, 7Hz), 6.34 (1H, d, J= 16Hz), 7.13 (1H, dt, J= 8, 1Hz), 7.25 (4H, s), 7.27 (1H, d, J= 8Hz), 7.35 (1H, dt, J= 8, 1Hz), 8.13 (1H, dd, J= 8, 2Hz).

## 【 0 0 9 5 】

実施例 3 2-[7-(4-クロロフェニル)ヘプチルチオ]安息香酸の合成

実施例 1 と同様にして、2-[7-(4-クロロフェニル)ヘプチルチオ]安息香酸メチル(31.28 g、83.0 mmol)から白色結晶性粉末の目的化合物(19.41 g、収率 64.5 %)を得た。

## 【 0 0 9 6 】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.20-1.85 (10H, m), 2.57 (2H, t, J= 8Hz), 2.92 (2H, t, J= 8Hz), 7.09 (2H, d, J= 8Hz), 7.20 (1H, t, J= 8Hz), 7.23 (2H, d, J= 8Hz), 7.34 (1H, d, J= 8Hz), 7.49 (1H, td, J= 8, 1Hz), 8.13 (1H, dd, J= 8, 1Hz).

IR( KBr ): 2925, 1674, 1561, 1492, 1464, 1409, 1317, 1253, 1047, 915, 756  $\text{cm}^{-1}$   
mp 109.1-109.5

## 【 0 0 9 7 】

実施例 4 2-[7-(4-クロロフェニル)ヘプチルチオ]安息香酸ナトリウム塩の合成実施例 2 と同様にして、2-[7-(4-クロロフェニル)ヘプチルチオ]安息香酸(7.23 g、19.9 mmol)から白色結晶性粉末の目的化合物(4.25 g、収率 55.4 %)を得た。

## 【 0 0 9 8 】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 7.59 (1H, d, J= 8Hz), 7.33-7.03 (7H, m), 2.84 (2H, t, J= 7Hz), 2.56 (2H, t, J= 8Hz), 1.71-1.23 (10H, m).

10

20

30

40

50

## 【 0 0 9 9 】

実施例 5 2-[7-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシヘプチルチオ]安息香酸の合成

実施例 1 と同様にして、2-[7-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシヘプチルチオ]安息香酸メチル(134mg、0.341mmol)から淡黄色油状の目的化合物(108 mg、収率83.6%)を得た。

## 【 0 1 0 0 】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.12-1.90 (10H, m), 2.91 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.66 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.10-7.39 (6H, m), 7.48 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ).

## 【 0 1 0 1 】

実施例 6 2-[7-(4-クロロフェニル)ヘプチルスルフィニル]安息香酸の合成

実施例 1 と同様にして、2-[7-(4-クロロフェニル)ヘプチルスルフィニル]安息香酸メチル(69 mg、0.18 mmol)から無色油状の目的化合物(68 mg、収率 定量的)を得た。

10

## 【 0 1 0 2 】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.05-1.63 (8H, m), 1.68(1H, m), 1.93(1H, m), 2.53 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 2.75(1H, m), 3.17(1H, ddd,  $J=13, 10, 7\text{Hz}$ ), 7.06 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.20 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.83 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

## 【 0 1 0 3 】

実施例 7 2-[7-(4-クロロフェニル)ヘプチルスルフォニル]安息香酸の合成

実施例 1 と同様にして、2-[7-(4-クロロフェニル)ヘプチルスルフォニル]安息香酸メチル(107 mg、0.262 mmol)から無色油状の目的化合物(103 mg、収率 定量的)を得た。

20

## 【 0 1 0 4 】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0.93-1.89 (10H, m), 2.52 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.20 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.46-7.77 (2H, m), 7.84 (1H, m), 8.11 (1H, m).

## 【 0 1 0 5 】

実施例 8 2-[7-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシヘプチルスルフィニル]安息香酸の合成

実施例 1 と同様にして、2-[7-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシヘプチルスルフィニル]安息香酸メチル(10.0 mg、0.024 mmol)から無色油状の目的化合物(10.0 mg、収率 定量的)を得た。

30

## 【 0 1 0 6 】

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.22-1.82 (9H, m), 1.97 (1H, m), 2.70 (1H, m), 3.19(1H, m), 4.65(1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.21 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.56 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.21 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

## 【 0 1 0 7 】

実施例 9 2-[7-(4-クロロフェニル)-6-ヘプテニルスルフィニル]安息香酸の合成

実施例 1 と同様にして、2-[7-(4-クロロフェニル)-6-ヘプテニルスルフィニル]安息香酸メチル(2.71 g、6.93 mmol)から白色結晶性粉末の目的化合物(2.55 g、収率97.6%)を得た。

40

## 【 0 1 0 8 】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.30-1.60 (4H, m), 1.60-1.86 (1H, m), 1.86-2.10 (1H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.77 (1H, m), 3.20 (1H, m), 6.13 (1H, dt,  $J=16, 7\text{Hz}$ ), 6.16 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.10-7.35 (4H, m), 7.56 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

## 【 0 1 0 9 】

実施例 10 2-[7-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシヘプチルスルフォニル]安息香酸の合成

実施例 1 と同様にして、2-[7-(4-クロロフェニル)-7-ヒドロキシヘプチルスルフォニル]安息香酸メチル(10 mg、0.0236 mmol)から無色油状の目的化合物(7.4 mg、収率 77 %)を

50

得た。

【0110】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.19-1.58(6H, m), 1.58-1.95(4H, m), 3.51(2H, m), 4.67(1H, dd,  $J=8, 5\text{Hz}$ ), 7.26-7.49(4H, m), 7.63-7.76(2H, m), 7.97(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.08(1H, dd,  $J=8, 1\text{Hz}$ ).

【0111】

実施例11 2-[7-(4-クロロフェニル)-6-ヘプテニルスルフォニル]安息香酸の合成

実施例1と同様にして、2-[7-(4-クロロフェニル)-6-ヘプテニルスルフォニル]安息香酸メチル(25.1 mg、0.0617 mmol)から無色油状の目的化合物(32 mg、収率 定量的)を得た。

【0112】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.39-1.52(4H, m), 1.72-1.96(2H, m), 2.10-2.32(2H, m), 3.57(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.13(1H, dt,  $J=16, 7\text{Hz}$ ), 6.29(1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.13-7.37(4H, m), 7.61-7.75(2H, m), 7.83(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ).

【0113】

実施例12 2-[7-(4-クロロフェニル)-7-オキソヘプチルチオ]安息香酸の合成 実施例1と同様にして、2-[7-(4-クロロフェニル)-7-オキソヘプチルチオ]安息香酸メチル(136mg、0.348mmol)から白色固体の目的化合物(128 mg、収率97.6%)を得た。

【0114】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.32-1.86 (8H, m), 2.85-3.14 (4H, m), 7.22 (1H, m), 7.32-7.54 (2H, m), 7.43 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.89 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

【0115】

実施例13 2-[7-(4-クロロフェニル)-7-オキソヘプチルスルフィニル]安息香酸の合成 実施例1と同様にして、2-[7-(4-クロロフェニル)-7-オキソヘプチルスルフィニル]安息香酸メチル(156mg、0.383mmol)から白色固体の目的化合物(154 mg、収率 定量的)を得た。

【0116】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.30-1.84 (7H, m), 2.02 (1H, m), 2.74 (1H, m), 2.94 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.21 (1H, m), 7.41 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.87 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.26 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

【0117】

実施例14 2-[7-(4-クロロフェニル)-7-オキソヘプチルスルフォニル]安息香酸の合成 実施例1と同様にして、2-[7-(4-クロロフェニル)-7-オキソヘプチルスルフォニル]安息香酸メチル(128 mg、0.303 mmol)から淡黄色固体の目的化合物(113 mg、収率 91.2 %)を得た。

【0118】

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.21-1.59 (4H, m), 1.62-1.93 (4H, m), 2.93 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.56 (2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.42 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.65-7.76 (2H, m), 7.81-7.92 (3H, m), 8.10 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ).

【0119】

実施例15

本発明の一般式(1)で表される安息香酸誘導体及び比較化合物として 特許文献2の実施例6(3)と実施例10(1)に記載されている化合物(以下、それぞれ化合物A、化合物Bと記載する)のPPAR受容体活性化作用を、以下の方法で測定した(Proc.Natl.Acad.Sci., 92, pp7297-7301, 1995, Journal of Biological Chemistry, 269, pp31012-31018, 1994, Proc.Natl.Acad.Sci, 98, pp5306-5311, 2001)。

【0120】

【化10】

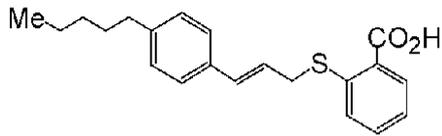
10

20

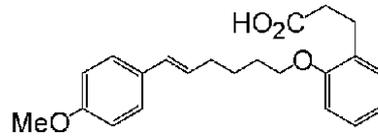
30

40

化合物A



化合物B



## 【0121】

トランスフェクションアッセイ測定

すべてのトランスフェクションアッセイはアフリカミドリザルの腎由来細胞株であるCOS細胞を用いて行った。COS細胞の培養は5%のCO<sub>2</sub>濃度で行い、培養液には10%のウシ胎児血清、グルタミン酸及び抗生物質を含有するDMEM培地を用いた。

細胞へのプラスミドのトランスフェクションはリポフェクトアミンを用いた方法で行った。野生型ヒト型PPARの発現ベクターとしてpSG5hPPAR、pSG5hPPARg、及びpcDNA3hPPARを用いた。レポーターベクターはホタルルシフェラーゼを用い、そのプロモーター領域に6個のヒトapoAIIプロモーター上のPPAR応答配列を含んでいる。更にβ-ガラクトシダーゼの発現ベクターを内部標準として用いた。

細胞へのトランスフェクションの後、化合物を添加したDMEM培地(0.2%血清含有)に交換し、更に16時間の培養を行った。その後、細胞溶解液中のルシフェラーゼ活性及びβ-ガラクトシダーゼ活性を測定した。

なお、化合物の溶解、希釈にはジメチルスルホキシドを用い、細胞への処理の際はDMEM培地(0.2%血清含有)にジメチルスルホキシド濃度が0.1%になるように調整した。陽性化合物としてPPAR<sub>α</sub>にはWY14643を、PPAR<sub>β</sub>にはトログリタゾンを(Journal of Medicinal Chemistry, 43, pp527-550, 2000)、PPAR<sub>γ</sub>にはGW501516(Proc.Natl.Acad.Sci, 98, pp5306-5311, 2001)を用いた。

## 【0122】

これらの化合物のhPPAR<sub>α</sub>、hPPAR<sub>β</sub>、hPPAR<sub>γ</sub>アゴニスト活性測定結果を、表1に示す。

## 【0123】

## 【表1】

hPPAR;EC<sub>50</sub> (μmol/L)

化合物	α	γ	δ
実施例1	0.001	0.3	1.4
実施例3	0.01	>10	>10
実施例9	0.01	>10	3.2
実施例11	0.01	3.5	>10
実施例12	0.005	0.2	1.5
化合物A	>10	>10	0.1
化合物B	0.1	0.3	2.6
WY14643	1.5		
トログリタゾン		0.1	
GW501516			0.5

## 【0124】

化合物AはhPPAR<sub>α</sub>だけに活性化作用を示し、化合物BはhPPAR<sub>β</sub>と<sub>γ</sub>のEC<sub>50</sub>値に3倍の選択性を示すにすぎない。一方、本発明の安息香酸誘導体は優れたhPPAR<sub>α</sub>活性化作用と選択性を示し、明らかに化合物A及び化合物Bよりも優れたhPPAR<sub>α</sub>選択性を有する。

## 【0125】

図1に実施例1及び実施例3の安息香酸誘導体のhPPAR<sub>α</sub>を活性化するEC<sub>50</sub>値の濃度と、

その10及び100倍の濃度における各アイソフォームの活性化倍率を示す。ここで、No. 1はPPAR 活性化EC<sub>50</sub>値の濃度における活性化率を示し、No. 2はPPAR 活性化EC<sub>50</sub>値の10倍濃度における活性化率を示し、No. 3はPPAR 活性化EC<sub>50</sub>値の100倍濃度における活性化率を示す。

なお、活性化倍率は、化合物を含まない溶媒(ジメチルスルホキシド)のみを処理した時の活性値をコントロールとし、コントロールに対する倍率で示した。実施例1及び実施例3の化合物はhPPAR を活性化するEC<sub>50</sub>値の濃度の10、及び100倍の濃度においても、hPPAR 及び を活性化しないことがわかる。

【0126】

本発明の一般式(1)で表される安息香酸誘導体又はその塩は、従来公知の化合物よりも明らかに優れたhPPAR 選択的活性化作用を有する。

10

【0127】

【発明の効果】

本発明化合物は、PPARのうちタイプを選択的に活性化する作用を有し、体重増加や肥満を伴わない、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症、炎症、心疾患等の予防及び/又は治療薬として有用である。

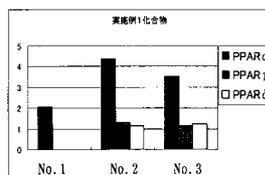
【図面の簡単な説明】

【図1】 2-[7-(4-クロロフェニル)-6-ヘプテニルチオ]安息香酸のPPAR 活性化EC<sub>50</sub>値の濃度とその10倍、100倍の濃度におけるPPAR活性化率を示す図である。

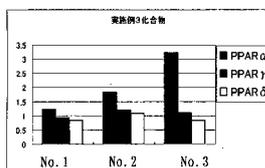
【図2】 2-[7-(4-クロロフェニル)ヘプチルチオ]安息香酸のPPAR 活性化EC<sub>50</sub>値の濃度とその10倍、100倍の濃度におけるPPAR活性化率を示す図である。

20

【図1】



【図2】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 C 323/62 (2006.01)		C 0 7 C 323/62

(74)代理人 100117156

弁理士 村田 正樹

(74)代理人 100111028

弁理士 山本 博人

(72)発明者 山崎 行由

東京都東村山市本町1-12-13-406

(72)発明者 當間 勉

東京都小平市花小金井南町3-37-26 アトレ103

(72)発明者 西川 雅大

東京都東村山市野口町2-17-43 興和東村山寮405号

(72)発明者 山田 肇

東京都東村山市野口町2-17-43 興和東村山寮404号

(72)発明者 小澤 秀史

東京都八王子市千人町2-13-8-406

(72)発明者 安部 一豊

フランス国、59800 リール ルー・ド・ルペー 11

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第02/081428(WO, A1)

国際公開第02/080899(WO, A1)

国際公開第01/025181(WO, A1)

Journal of Medicinal Chemistry, 1983年, 26(10), p.1378-1393

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 317/00

A61K 31/00

C07C 323/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)