



## (51) 国際特許分類:

C07C 39/15 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61K 31/05 (2006.01) C07C 37/055 (2006.01)  
A61K 31/09 (2006.01) C07C 41/24 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01) C07C 41/30 (2006.01)  
A61P 37/06 (2006.01) C07C 43/23 (2006.01)

業大学 (TOKYO UNIVERSITY OF AGRICULTURE)  
[JP/JP]; 〒1568502 東京都世田谷区桜丘 1 丁目 1 番  
1 号 Tokyo (JP).

## (72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 越野 広雪  
(KOSHINO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県  
和光市広沢 2 番 1 号 独立行政法人理化学研究所  
内 Saitama (JP). 高橋 俊哉 (TAKAHASHI, Syunya)  
[JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢 2 番 1 号 独立行  
政法人理化学研究所内 Saitama (JP). 阿部 尚樹 (ABE,  
Naoki) [JP/JP]; 〒1568502 東京都世田谷区桜丘 1 丁  
目 1 番 1 号 東京農業大学内 Tokyo (JP). 小野瀬 淳一  
(ONOSE, Junichi) [JP/JP]; 〒1568502 東京都世田谷区  
桜丘 1 丁目 1 番 1 号 東京農業大学内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/065999

(22) 国際出願日: 2008 年 9 月 4 日 (04.09.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

## (30) 優先権データ:

特願2007-229029 2007 年 9 月 4 日 (04.09.2007) JP

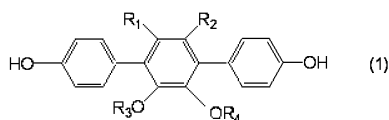
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行  
政法人理化学研究所 (RIKEN) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉  
県和光市広沢 2 番 1 号 Saitama (JP). 学校法人東京農

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044  
大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安  
田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

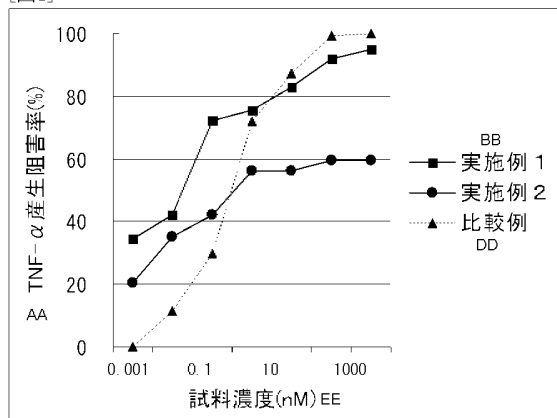
/ 続葉有 /

(54) Title: PARA-TERPHENYL COMPOUND OR PHARMACOLOGICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF, METHOD FOR PRODUCTION OF THE SAME, AND USE OF THE SAME

(54) 発明の名称: パラテルフェニル化合物、その薬理学的に許容される塩、その製造方法及び用途



[図1]



AA TNF-α PRODUCTION INHIBITION RATE (%)  
BB EXAMPLE 1  
CC EXAMPLE 2  
DD COMPARATIVE EXAMPLE  
EE CONCENTRATION OF SAMPLE (nM)

(57) Abstract: Disclosed are: a para-terphenyl compound represented by the formula (1) or a pharmacologically acceptable salt thereof; a method for producing the para-terphenyl compound or the pharmacologically acceptable salt thereof; and use of the para-terphenyl compound or the pharmacologically acceptable salt thereof. (1) [wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> independently represent an alkyl, cyclic alkyl, alkoxyalkyl, siloxyalkyl or phenyl group having 1 to 6 carbon atoms or an alkylene group having 3 or 4 carbon atoms; and R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> independently represent a hydrogen or a protective group for a hydroxyl group.] Thus, a compound having an inhibitory activity on the production of tumor necrosis factor (TNF)-α can be produced by a chemical synthesis. The compound has no toxic activity, and is therefore useful as a therapeutic agent for an autoimmune disease, an allergic disease or the like.

(57) 要約: 本発明は、式 (1) で示されるパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩及びその製造方法及び用途を提供する。(式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、それぞれ独立に、炭素数1~6のアルキル基、環状アルキル基、アルコキシアルキル基、シロキシアルキル基、フェニル基又は炭素数3又は4のアルキレン基を表し、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、それぞれ独立に、水素又は水酸基の保護基を表す。) 本発明によれば、化学合成により、腫瘍壊死因子 (TNF)-α産生阻害活性を有する化合物を提供することができる。前記化合物は有害な作用もなく、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の治療剤とし

て有用である。



(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,

SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

## 明 細 書

## パラテルフェニル化合物、その薬理的に許容される塩、その製造方法及び用途

## 技術分野

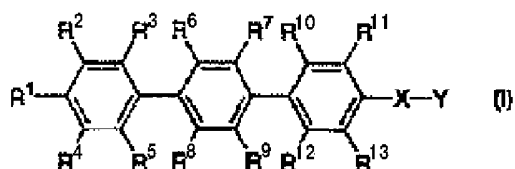
[0001] 本発明は、新規パラテルフェニル化合物、その薬理的に許容される塩、その製造方法及び用途に関し、詳細には、自己免疫疾患治療剤、アレルギー疾患治療剤などの医薬として有用な化合物、その薬理的に許容される塩、その製造方法及び用途に関する。

## 背景技術

[0002] 本発明者らは、イボタケ科の担子菌類に属するキノコであるセレフォラ ヴァイアリス (*Thelephora vialis*) に含まれるジベンゾフラン化合物が、ラジカル消去活性、 $\beta$ -ヘキソサミニダーゼ放出抑制活性及び腫瘍壊死因子 (TNF)- $\alpha$  産生阻害活性を有していることを見いだした (特許文献1)。

[0003] 化学合成で製造可能な抗アレルギー性物質としては、たとえば、下記式 (I) で示されるパラテルフェニル化合物がある (特許文献2)。

[0004] [化1]



[0005] (式中、 $R^1 \sim R^{13}$ は水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ等であり、Xは-O-、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{14}-$ 又は $-\text{S}(\text{O})_p-$ であり、Yは低級アルキル又は低級アルケニル等である。)

[0006] 上記パラテルフェニル化合物は、成熟B細胞が抗体産生細胞に分化し抗体を産生するまでの過程においてIgE産生を抑制し、且つ同時に産生されるIgG、IgM及び／又はIgAの産生を抑制しないか又は非常に弱く抑制する物質を含有するIgE選択的産生抑制剤である。

特許文献1:特開2007-70251号公報

特許文献2:国際公開第98/04508号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明者らは、これまで、担子菌類イボタケ科に属するセレフォラ ヴァイアリス(*Thelephora vialis*)由来のバイアリニンA(vialinin A)が、市販の免疫抑制剤であるFK-506と同等ないしそれ以上の強い抗酸化活性を有していることを確認している。セレフォラ ヴァイアリス(*Thelephora vialis*)は、「ツブイボタケ」として古くから食用茸の一つとして食されてきたことから、バイアリニンAの安全性は確認されているといつてよい。

[0008] しかしながら、ジベンゾフラン化合物はセレフォラ ヴァイアリス(*Thelephora vialis*)由来の天然物であるため、ジベンゾフラン化合物を得るには、大量のセレフォラ ヴァイアリス(*Thelephora vialis*)から抽出する必要があったことから、原料の確保や生産コストの負担が大きかった。

[0009] そこで、本発明は、化学合成により製造可能であり、且つ、優れた腫瘍壊死因子(TNF)- $\alpha$ 産生阻害活性を有し、且つ有害な作用の極めて少ない化合物、さらにはそれを含む医薬を提供することを目的とする。

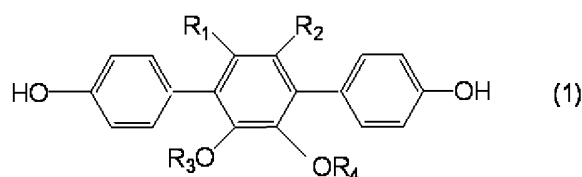
課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、バイアリニンA(vialinin A)の化学合成による製造方法を検討している中で、合成によって得られた新規パラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩に腫瘍壊死因子(TNF)- $\alpha$ 産生阻害活性及び抗アレルギー活性があり、有害な作用が極めて少ないことを見いだすに至った。

[0011] 本発明は、かかる知見に基づくものであって、次の[1]～[15]に関する。

[1]式(1)にて示されるパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[0012] [化2]



[0013] (式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は、それぞれ独立に、炭素数1～6のアルキル基、環状アルキル基、アルコキシアルキル基、シロキシアルキル基、フェニル基又は炭素数3又は4のアルキレン基を表し、 $R_3$  及び  $R_4$  は、それぞれ独立に、水素又は水酸基の保護基を表す。)

[0014] [2] $R_3$  及び  $R_4$  が、ともに水素であることを特徴とする、上記[1]に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩。

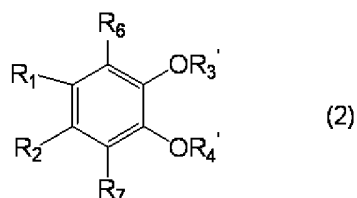
[3] $R_3$  及び  $R_4$  が、それぞれ独立に、炭素数1～4のアルキル基、 $R_5OCH_2-$  (ここで、 $R_5$  は炭素数1～4のアルキル基を表す)であることを特徴とする、上記[1]に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[4]アルコキシアルキル基がアルコキシメチル基であり、シロキシアルキル基がシロキシメチル基であることを特徴とする、上記[1]～[3]のいずれか1項に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩。

[5]2',3',4,4'-テトラヒドロキシ-5',6'-ジメチルパラテルフェニル又は4,4'-ジヒドロキシ-2',3'-ビス(メトキシメトキシ)-5',6'-ジメチルパラテルフェニルである、上記[1]に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩。

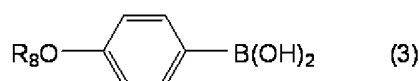
[6]式(2)で示される化合物と、式(3)で示される有機ホウ素化合物とを反応させて、式(4)で示されるパラテルフェニル化合物とし、必要に応じて  $R_3'$  及び  $R_4'$  を脱離させることを特徴とする、上記[1]～[5]のいずれか1項に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩の製造方法。

[0015] [化3]



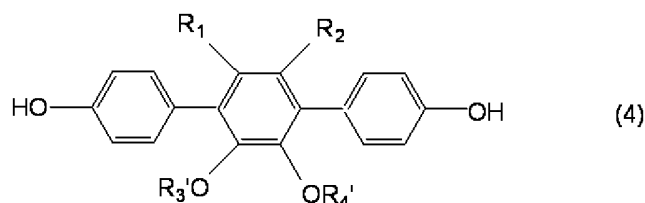
[0016] (式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は、それぞれ独立に、炭素数1～6のアルキル基、環状アルキル基、アルコシアルキル基、シロキシアルキル基、フェニル基又は炭素数3又は4のアルキレン基を表し、 $R_3'$  及び  $R_4'$  はそれぞれ独立に水酸基の保護基を表し、 $R_6$  及び  $R_7$  は、それぞれ独立に脱離基を表す。)

[0017] [化4]



[0018] (式中、 $\text{R}_8$  は水酸基の保護基を表す。)

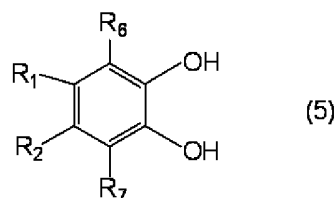
[0019] [化5]



[0020] (式中、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は、それぞれ独立に、炭素数1～6のアルキル基、環状アルキル基、アルコキシアルキル基、シロキシアルキル基、フェニル基又は炭素数3又は4のアルキレン基を表し、 $\text{R}_3'$  及び  $\text{R}_4'$  は、それぞれ独立に水酸基の保護基を表す。)

[0021] [7]式(2)で示される化合物が、式(5)で示される化合物に水酸基の保護基を導入することによって得られることを特徴とする、上記[6]に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理的に許容される塩の製造方法。

[0022] [化6]



[0023] (式中、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は、それぞれ独立に、炭素数1～6のアルキル基、環状アルキル基、アルコキシアルキル基、シロキシアルキル基、フェニル基又は炭素数3又は4のアルキレン基を表し、 $\text{R}_6$  及び  $\text{R}_7$  は、それぞれ独立に脱離基を表す。)

[0024] [8] $\text{R}_3'$  及び  $\text{R}_4'$  が、それぞれ独立に、シリル基、アルキル基、アルコキシアルキル基、シロキシアルキル基又はアシル基であることを特徴とする、上記[6]又は[7]に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理的に許容される塩の製造方法。

[9] $\text{R}_3'$  及び  $\text{R}_4'$  が、それぞれ独立に、炭素数1～4のアルキル基、 $\text{R}_5\text{OCH}_2-$  (ここで、 $\text{R}_5$  は炭素数1～4のアルキル基を表す)であることを特徴とする、上記[6]又は[7]に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理的に許容される塩の製造方法。

[10] $\text{R}_6$  及び  $\text{R}_7$  が、それぞれ独立に、ハロゲン、アルキルスルホニルオキシ基(アル

キル基は置換されていてもよい)又はアリールスルホニルオキシ基(アリール基は置換されていてもよい)であることを特徴とする、上記[6]～[9]のいずれか1項に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理的に許容される塩の製造方法。

[11] $R_8$ が、tert-ブチルジメチルシリル基であることを特徴とする、上記[6]～[10]のいずれか1項に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理的に許容される塩の製造方法。

[12]アルコキシアルキル基がアルコキシメチル基であり、シロキシアルキル基がシロキシメチル基であることを特徴とする、上記[6]～[11]のいずれか1項に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理的に許容される塩の製造方法。

[13]上記[1]～[5]に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理的に許容される塩を含有することを特徴とする、医薬。

[14]腫瘍壊死因子(TNF)- $\alpha$ 産生阻害剤である、上記[13]に記載の医薬。

[15]自己免疫疾患又はアレルギー疾患の治療剤である、上記[13]に記載の医薬。  
発明の効果

[0025] 本発明によれば、医薬として有用な新規パラテルフェニル化合物又はその薬理的に許容される塩、さらには該化合物を有効成分とする医薬を低コストで提供することができる。

[0026] 本発明に係る新規パラテルフェニル化合物又はその薬学的に許容される塩は、優れた腫瘍壊死因子(TNF)- $\alpha$ 産生阻害活性を有し、腫瘍壊死因子(TNF)- $\alpha$ 産生阻害剤として、また腫瘍壊死因子(TNF)- $\alpha$ の関与する自己免疫疾患やアレルギー疾患などの治療剤として有用である。さらに、本発明に係る化合物は突然変異原性がなく、またカルシウムチャンネル阻害による副作用の発現のない点においても優れた化合物である。

#### 図面の簡単な説明

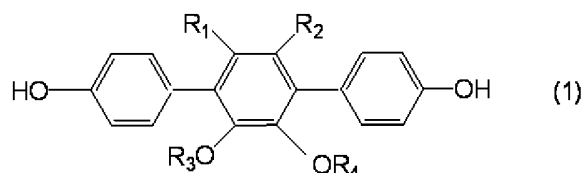
[0027] [図1]RBL-2H3細胞に対する腫瘍壊死因子(TNF)- $\alpha$ 産生阻害試験の試験結果を示す図である。

[図2]実施例1のマウスII型コラーゲン関節炎に対する効果を示す図である。図中、(A)は体重の平均値の変動を示す図、(B)は関節炎スコアの変動を示す図である。

# 発明を実施するための最良の形態

[0028] 本発明に係るパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩は、式(1)にて示される。

[0029] [化7]



[0030] (式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、それぞれ独立に、炭素数1～6のアルキル基、環状アルキル基、アルコキシアルキル基、シロキシアルキル基、フェニル基又は炭素数3又は4のアルキレン基を表し、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、それぞれ独立に、水素又は水酸基の保護基を表す。)

[0031] 上記において、炭素数1～6のアルキル基としては、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基が挙げられ、具体的には、たとえば、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、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基を挙げることができる。これらのうち、炭素数1～4のアルキル基が好ましく、特にメチル基が好ましい。

[0032] 上記において、環状アルキル基としては、炭素数3～6の環状アルキル基が挙げられ、具体的には、たとえば、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基を挙げることができる。

[0033] 上記において、アルコキシアルキル基としては、たとえば、上記の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基に、炭素数1～6のアルコキシ基が1個以上置換したものが挙げられる。また、アルコキシ部分には、さらに同様のアルコキシ基が置換して



いてもよい。アルコキシアルキル基としては、アルコキシメチル基が好ましく、たとえば、メキシメチル(MOM)基、メキシエトキシメチル基を挙げることができる。

[0034] 上記において、シロキシアルキル基としては、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を有するシロキシ基が挙げられ、たとえばシロキシメチル基等が挙げられる。

[0035] 上記において、炭素数3又は4のアルキレン基とは、 $R_1$ 及び $R_2$ が結合して環状構造を形成することを意味するものであり、 $R_1$ 及び $R_2$ が結合してトリメチレン基又はテトラメチレン基を形成することをいう。その結果、形成される環状構造としては、5員環、6員環のものが挙げられる。また、 $R_1$ 及び $R_2$ はさらにアルケニル基を形成するものであってもよく、たとえばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基などの炭素数2～4のものが挙げられる。

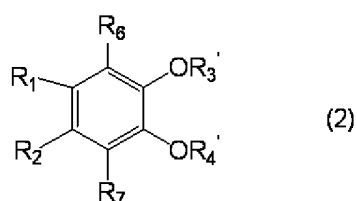
[0036] 上記において、 $R_3$ 及び $R_4$ が水素である場合、ベンゼン環に隣接して存在する水酸基がキノンを形成する傾向があり、着色しやすい傾向があることから、 $R_3$ 及び $R_4$ はそれぞれ水酸基を保護する基であってもよい。かかる保護基としては、一般に化学反応において水酸基を保護するのに用いられる基が制限なく挙げられるが、化合物の薬理活性の点から、炭素数1～4のアルキル基又は $R_5OCH_2-$ が好ましい。前記 $R_5$ は、炭素数1～4のアルキル基を表し、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等の直鎖又は分岐鎖のアルキル基が挙げられる。また、 $R_3$ 及び $R_4$ がともに水素である場合も、良好な薬理活性を有するため、好ましい化合物である。

[0037] また、薬理学的に許容される塩としては、酸又は塩基と形成される塩であれば特に限定されず、たとえばアルカリ金属塩を挙げることができる。

[0038] 次に、式(1)にて示されるパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩の製造方法について説明する。式(1)にて示されるパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩は、下記の式(2)で示される化合物と、式(3)で示される有機ホウ素化合物とを反応させて式(4)で示されるパラテルフェニル化合物とし、式(1)の化合物において $R_3$ 及び／又は $R_4$ が水素である化合物を得る場合においては、 $R_3'$ 及び／又は $R_4'$ を加水分解に付すこと等によって脱離させることにより得るこ

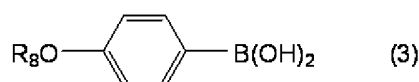
とができる。

[0039] [化8]



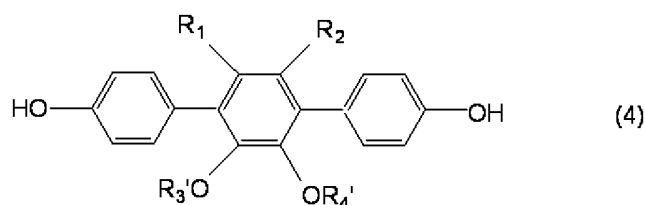
[0040] (式中、R<sub>1</sub> 及びR<sub>2</sub> は、それぞれ独立に、炭素数1～6のアルキル基、環状アルキル基、アルコキシアルキル基、シロキシアルキル基、フェニル基又は炭素数3又は4のアルキレン基を表し、R<sub>3</sub>' 及びR<sub>4</sub>' はそれぞれ独立に水酸基の保護基を表し、R<sub>6</sub> 及びR<sub>7</sub> は、それぞれ独立に脱離基を表す。)

[0041] [化9]



[0042] (式中、R<sub>8</sub> は水酸基の保護基を表す。)

[0043] [化10]



[0044] (式中、R<sub>1</sub> 及びR<sub>2</sub> は、それぞれ独立に、炭素数1～6のアルキル基、環状アルキル基、アルコキシアルキル基、シロキシアルキル基、フェニル基又は炭素数3又は4のアルキレン基を表し、R<sub>3</sub>' 及びR<sub>4</sub>' は、それぞれ独立に水酸基の保護基を表す。)

[0045] 上記の式(4)で示される化合物は、上記式(1)において、R<sub>3</sub> 及びR<sub>4</sub> がともに水酸基の保護基である、本発明に係るパラテルフェニル化合物である。上記の式(4)で示される化合物よりR<sub>3</sub>' 及びR<sub>4</sub>' をともに脱離して得られる化合物は、上記式(1)において、R<sub>3</sub> 及びR<sub>4</sub> がともに水素である、本発明に係るパラテルフェニル化合物である。

[0046] 上記式において、R<sub>3</sub>' 及びR<sub>4</sub>' は水酸基の保護基を示す。かかる保護基としては、一般に化学反応において水酸基を保護するのに用いられる基が制限なく挙げられるが、シリル基、アルキル基、アルコキシアルキル基、シロキシアルキル基又はアシル

基が好ましいものとして挙げられる。

[0047] 上記シリル基としては、たとえば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の3置換シリル基が挙げられる。

[0048] 上記アルキル基としては、たとえば、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基が挙げられ、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、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等を挙げることができる。

[0049] 上記において、アルコキシアルキル基としては、たとえば、上記の炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基に、炭素数1～6のアルコキシ基が1個以上置換したものが挙げられる。また、アルコキシ部分には、さらにアルコキシ基が置換していてもよい。アルコキシアルキル基としては、アルコキシメチル基が好ましく、たとえば、メキシメチル(MOM)基、メキシエトキシメチル基を挙げることができる。

[0050] 上記において、シロキシアルキル基としては、炭素数1～6の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を有するシロキシ基が挙げられ、シロキシメチル基、トリメチルシロキシ基等が好ましい。

[0051] 上記アシル基としては、たとえば、アセチル基、フェニルアセチル基を挙げることができる。

[0052] また、 $R_3'$  及び  $R_4'$  としては、炭素数1～4のアルキル基又は  $R_5OCH_2-$  が好ましい。前記炭素数1～4のアルキル基及び  $R_5$  については、上記と同様である。 $R_3'$  及び  $R_4'$  として、かかる保護基を用いた場合、優れた薬理活性を有するパラテルフェニル化合物を得ることができる。

[0053]  $R_6$  及び  $R_7$  における脱離基は、化合物(2)と化合物(3)とを反応させた場合に脱離

するところの反応性の基である。かかる基としては、化学反応において一般的に用いられる脱離基を制限なく挙げることができるが、特にハロゲン、アルキルスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基が好ましいものとして挙げられる。

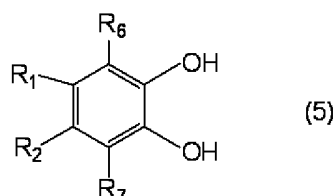
[0054] 上記ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素があるが、特に臭素及びヨウ素が好ましい。

[0055] 上記アルキルスルホニルオキシ基及びアリールスルホニルオキシ基としては、炭素数1～7のアルキル基又はアリール基を有するスルホニルオキシ基が挙げられ、アルキル基又はアリール基はハロゲン等により置換されていてもよい。たとえば、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられ、特にトリフルオロメタンスルホニルオキシ基が好ましい。

[0056]  $R_8$ としては、化学反応において一般的に保護基として用いられる基を制限なく挙げることができるが、tert-ブチルジメチルシリル基(TBS)が好ましいものとして挙げられる。

[0057] 上記の式(2)で表される化合物は、式(5)で示される化合物の水酸基に保護基を導入することにより、製造することができる。

[0058] [化11]



[0059] (式中、 $R_1$ 及び $R_2$ は、それぞれ独立に、炭素数1～6のアルキル基、環状アルキル基、アルコキシアルキル基、シロキシアルキル基、フェニル基又は炭素数3又は4のアルキレン基を表し、 $R_6$ 及び $R_7$ は、それぞれ独立に脱離基を表す。)

[0060] 上記式(2)で示される化合物は、たとえば、Homer. L. : Stum, K. Liebig. Ann. Chem, 1995, 597. 1.に記載された方法に基づき合成することができる。すなわち、上記式(5)の化合物を溶媒に添加して攪拌し、この溶液に、0～5℃、不活性ガス雰囲気中で、金属水素化物又はアルキルリチウムを前記混合溶液に対し2.0～2.5モル当量滴下する。

[0061] 上記溶媒としては、たとえば、N,N-ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。上

記不活性ガスとしては、たとえば、窒素ガス、アルゴンガス等を挙げることができる。上記金属水素化物としては、たとえば、水素化ナトリウム等を挙げることができ、上記アルキルリチウムとしては、たとえば、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム等を挙げることができる。

[0062] 金属水素化物又はアルキルリチウムを添加してから30～60分後、ハロゲン化アルキルを2.0～2.5モル当量滴下し、0～5℃にて2.5～3時間攪拌後、室温で1～2時間攪拌する。

[0063] 上記ハロゲン化アルキルとしては、たとえば、クロロメチルメチルエーテル、ブロモメチルメチルエーテル、クロロメチルフェニルスルフィドなどのハロゲン化物等を挙げることができる。

[0064] 次に、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加して1～2時間攪拌し、次いでエーテル等で抽出する。

[0065] 得られた抽出液を水及び食塩水で洗浄し、乾燥及び濃縮を行う。乾燥の方法としては、たとえば、無水硫酸ナトリウム、無水硫酸マグネシウム等により行うことができ、濃縮の方法としては、たとえば、減圧濃縮等により行うことができる。

[0066] 得られた残渣を精製すると、上記の式(2)で示される化合物を結晶性固体として得ることができる。なお、精製処理は、たとえばシリカゲルクロマトグラフィー等を用いて行うことができる。

[0067] 上記式(5)の化合物は、公知の化合物又は公知化合物に準じて容易に製造できるものであり、たとえばHomer, L. : Stum, K. Liebig. Ann. Chem. 1995, 597. 1.に記載された方法等、それに準ずる方法等により、合成することができる。

[0068] 本発明において、上記式(2)で示される化合物から上記式(4)で示される化合物を得るには、上記式(3)で示される有機ホウ素化合物を用い、鈴木－宮浦カップリング反応を利用して炭素－炭素結合を形成させ、上記式(4)で示される化合物のパラテルフェニル骨格を形成させる方法を用いるのが好ましい。ここで、上記式(3)で示される有機ホウ素化合物における水酸基の保護基としては、*tert*-ブチルジメチルシリル基等が好ましい。以下に該反応の反応条件について例示するが、本発明ではこれに限定されるものではない。

- [0069] 上記式(2)で示される化合物1モル及び上記式(3)で示される化合物2.0～2.5モル当量にアルコール15モル当量を添加した混合物を、不活性ガス雰囲気下、室温で30分間攪拌し、固形分を溶解する。前記アルコールとしては、たとえば、プロパノール等を例示することができる。
- [0070] 得られた溶液に、パラジウム触媒5モル%当量、トリアルキルホスフィン15モル%当量、2M炭酸ナトリウム水溶液300モル%当量、水100～200重量%を加えて、100～105℃に加熱して11～12時間攪拌し、その後室温で冷却する。前記パラジウム触媒、トリアルキルホスフィンとしては、酢酸パラジウム、トリフェニルホスフィン等を例示することができる。
- [0071] 水を添加した後、得られた溶液を抽出する。抽出は、酢酸エチル、エーテル、ジクロロメタン等を用いて行うことができる。
- [0072] 得られた抽出液を水及び食塩水で洗浄し、乾燥及び濃縮を行う。乾燥の方法としては、たとえば、無水硫酸ナトリウム、無水硫酸マグネシウム等により行うことができ、濃縮の方法としては、たとえば、減圧濃縮等により行うことができる。
- [0073] 得られた残渣を精製すると、上記式(4)で示される化合物が結晶性固体として得られる。なお、精製処理は、たとえばシリカゲルクロマトグラフィー等を用いて行うことができる。この化合物は、上記(1)において、 $R_3$ 及び $R_4$ がともに保護基である化合物である。
- [0074] 当該化合物を、加水分解反応に付す。たとえば、脱気したメタノール400重量%に上記式(4)で示される化合物1モル当量を添加して攪拌し、これに10重量%塩化水素メタノール溶液を不活性ガス雰囲気下で添加し、室温で7～12時間攪拌する。
- [0075] 最後に、反応液を減圧下濃縮し、残渣を溶媒で処理し、上記式(1)において、 $R_3$ 及び $R_4$ がともに水素である化合物を白色結晶として得る。処理溶媒としては、たとえば、n-ヘキサン-エーテル-メタノール混合溶媒等を挙げることができる。
- [0076] また、本発明に係るパラテルフェニル化合物の薬理的に許容される塩は、既知の方法で製造することができる。
- [0077] 上記の式(1)で示されるパラテルフェニル化合物又はその薬理的に許容される塩は、腫瘍壊死因子(TNF)- $\alpha$ 産生阻害効果を有する。腫瘍壊死因子(TNF)-

$\alpha$  は、関節リウマチ、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎等の自己免疫疾患、花粉症(アレルギー性鼻炎)、アレルギー性結膜炎、虫刺され、アトピー性皮膚炎、ペニシリンショック、気管支喘息、蕁麻疹等のアレルギー性疾患に関与している化学物質である。腫瘍壊死因子(TNF) -  $\alpha$  は炎症性サイトカインとも呼ばれており、アレルギー発症過程の後期(3~6時間)に産生される物質である。従って、本発明に係るパラテルフェニル化合物又はその薬理的に許容される塩は、自己免疫疾患やアレルギー性疾患の治療剤を製造するための有効成分として有用である。

[0078] 上記式(1)で示されるパラテルフェニル化合物又はその薬理的に許容される塩を治療目的で使用するためには、当該化合物及びその薬理的に許容される塩を有効成分として製剤化し、経口又は非経口的に投与する。投与量は症状、年齢、性別、体重、投与形態等により異なるが、たとえば成人に経口的に投与する場合には、通常1日量は0.1~1000mgであり、1日2~6回程度に分けて投与することもできる。

[0079] 上記式(1)で示されるパラテルフェニル化合物又はその薬理的に許容される塩を製剤化する際、その剤型に制限はなく、錠剤、丸剤、カプセル剤、ドロップス剤、トローチ剤、チュアブル剤、散剤、顆粒剤等の固形製剤、水性剤、懸濁剤、乳剤などの液状製剤とすることができ、これら製剤を経口的に投与することができる。また、静脈内、筋肉内、皮下などの注射剤や、坐剤、貼付剤などとして、非経口的に使用することができる。

[0080] 固形製剤となす場合には、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース等のセルロース及びその誘導体、コムギデンプン、トウモロコシデンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、デキストリン等のデンプン及びその誘導体、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム等の天然高分子化合物、ブドウ糖、乳糖、マルトース、ソルビトール、マルチトール、マンニトール等の糖及びその誘導体、塩化ナトリウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム等の無機塩類などの賦形剤を用いることができる。また、必要であれば、グアーガム、合成ケイ酸アルミニウム、ステアリン酸、高分子ポリビニルピロリドンなどの結合剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000などの滑沢剤、アジピン酸、ステアリン酸カ

ルシウム、白糖などの崩壊剤、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液、カラメル、カルナウバロウ、セラック、白糖、プルラン等の被覆剤、ベンガラ、黄酸化鉄、黒酸化鉄、カルミン、食用青色1号、食用黄色4号、食用黄色4号アルミニウムレーキ、食用赤色2号、銅クロロフィリンナトリウムなどの着色剤なども使用することができる。注射剤など液状製剤とする場合にはアスコルビン酸、酢酸トコフェロール、天然ビタミンE、没食子酸プロピル等の抗酸化剤、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール等の溶解助剤、ショ糖脂肪酸エステル、大豆レシチン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンモノステアリン酸エステルなどの懸濁化剤もしくは乳化剤、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸、酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの緩衝剤、アスパルテーム、カンゾウエキス、サッカリン等の矯味剤、安息香酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、ソルビン酸、ソルビン酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸ブチル等の保存剤などを含有させることができる。

## 実施例

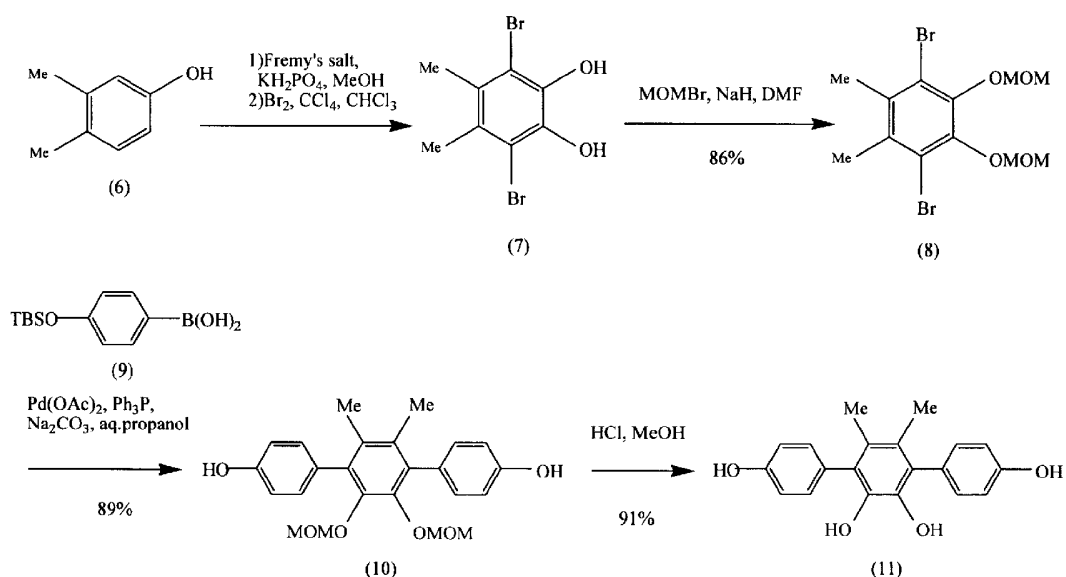
[0081] 以下に本発明について、実施例により詳細に説明する。

[0082] [実施例1、実施例2]

下記の手順により、新規パラテルフェニル化合物の一つである2',3',4,4''-テトラヒドロキシ-5',6'-ジメチルパラテルフェニル(実施例1)及び4,4''-ジヒドロキシ-2',3'-ビス(メトキシメトキシ)-5',6'-ジメチルパラテルフェニル(実施例2)を製造した。

[0083] [化12]





[0084] (式中、Meはメチル基、MOMはメキシメチル基、DMFはジメチルホルムアミド、Acはアセチル基、Phはフェニル基を示す。)

[0085] 化合物(6)を用いて、Homer. L. : Stum, K. Liebig. Ann. Chem. 1995, 597. 1.に記載された方法に基づき、化合物(7)を合成した。

[0086] 化合物(7)(4.28g, 14.5mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(35mL)に添加して攪拌し、この混合溶液に、0℃、アルゴン雰囲気中で、水素化ナトリウム(60%油中分散、1.48g, 37.1mmol)を加えた。5分後、ブロモメチルメチルエーテル(2.95mL, 36.2mmol)を滴下し、0℃、2.5時間攪拌後、室温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を添加した後、1時間攪拌し、次いでエーテルで抽出した。得られた抽出液を水及び食塩水で洗浄し、乾燥及び濃縮を行った。得られた残渣はシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=40:1)で精製し、化合物(8)(1,4-ジブromo-2,3-ビス(メキシメチル)-5,6-ジメチルベンゼン)(4.79g, 86%)を結晶性固体として得た。この化合物(8)の物性を表1に示す。

[0087] 化合物(8)(154mg, 0.40mmol)及び化合物(9)(232mg, 0.92mmol)に1-プロパノール(2.5mL)を添加した混合物をアルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌し、固形分を溶解した。得られた溶液に酢酸パラジウム(4.5mg, 20  $\mu\text{mol}$ )、トリフェニルホスフィン(15.7mg, 60  $\mu\text{mol}$ )、2M炭酸ナトリウム水溶液(0.60mL, 1.20mmol)、水(0.2mL)を加え、100~105℃に加熱して11時間攪拌し、その後室

温まで放冷した。水を添加した後、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。得られた抽出液を水及び食塩水で洗浄し、乾燥及び濃縮を行った。得られた残渣はシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、本発明の実施例2である化合物(10)(4,4''-ジヒドロキシ-2',3'-ビス(メキシメトキシ)-5',6'-ジメチルパラテルフェニル)(146mg、89%)を白色結晶として得た。この化合物(10)の物性を表1に示す。

[0088] 脱気したメタノール(2.0mL)に化合物(10)(382mg、0.93mmol)を溶解し、10%塩化水素メタノール(2.0mL)溶液をアルゴン雰囲気下で添加し、室温で7時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。得られた固形物をn-ヘキサン-エーテル-メタノールで処理し、本発明の実施例1である化合物(11)(2',3',4,4''-テトラヒドロキシ-5',6'-ジメチルパラテルフェニル)(273mg、91%)を白色結晶として得た。この化合物(11)の物性を表1に示す。

[0089] [表1]

化合物	物 性
化合物(8)	mp 53.5-54.0°C (n-ヘキサン-酢酸エチル-エーテル); <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 2.45 (6H, s), 3.66 (6H, s), 5.14 (4H, s); <sup>13</sup> C-NMR (100MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 21.19, 58.41, 99.35, 120.51, 133.85, 145.78.
化合物(10)	mp 1706.0-176.5°C (酢酸エチル-エーテル); <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, d <sub>6</sub> -アセトン): δ 2.02 (6H, s), 2.93 (6H, s), 4.76 (4H, s), 6.93 (4H, d, J=8.3Hz), 7.11 (4H, d, J=8.3Hz), 8.40 (2H, s); <sup>13</sup> C-NMR (100MHz, d <sub>6</sub> -アセトン): δ 18.00, 56.74, 99.19, 115.46, 129.94, 132.11, 132.44, 136.88, 146.28, 157.06.
化合物(11)	mp >270°C (n-ヘキサン-エーテル-メタノール); <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, d <sub>6</sub> -アセトン): δ 1.93 (6H, s), 6.65 (2H, s), 6.91 (4H, d, J=8.8Hz), 7.08 (4H, d, J=8.8Hz), 8.35 (2H, s); <sup>13</sup> C-NMR (100MHz, d <sub>6</sub> -アセトン): δ 17.41, 115.97, 126.50, 128.95, 129.64, 132.36, 141.05, 157.21.

[0090] [試験例1]腫瘍壊死因子(TNF)-α産生阻害試験

上記実施例1及び実施例2の化合物を試料として、以下の通り腫瘍壊死因子(TNF)-α産生阻害活性の測定を行った。ラット好塩基性白血病(RBL-2H3)細胞を抗DNP-IgE抗体で感作し、 $2.0 \times 10^5$ 個/mLになるように24-wellプレートに播種し、37°Cで24時間培養した。各wellを洗浄後、試料を $10^{-3} \sim 10^{-4}$  nM添加して15分間37°Cで保持した。その後、DNP-BSA(コスモバイオ社製)を加え37°Cで3時間反応させた。各wellの培養上清を回収し、脱顆粒時に細胞内から放出された腫瘍壊死因子(TNF)-αをRat TNF-α Immunoassay kit(Biosource社)を用い

てELISA法(酵素免疫測定法)にて測定し、測定値から腫瘍壊死因子(TNF)- $\alpha$  阻害活性を求めた。その際、免疫抑制剤として一般的に使用されているFK-506を比較例とした。結果を腫瘍壊死因子(TNF)- $\alpha$  の産生阻害率(%)にて、表2及び図1に示す。

[0091] [表2]

試料濃度 (nM)	TNF- $\alpha$ 産生阻害率(%)		
	実施例 1	実施例 2	比較例
0.001	34.54	20.30	—
0.01	42.19	34.96	11.33
0.1	72.16	42.19	29.76
1	75.56	56.22	71.86
10	82.78	56.22	87.13
100	91.92	59.40	99.32
1000	94.90	59.62	100.00

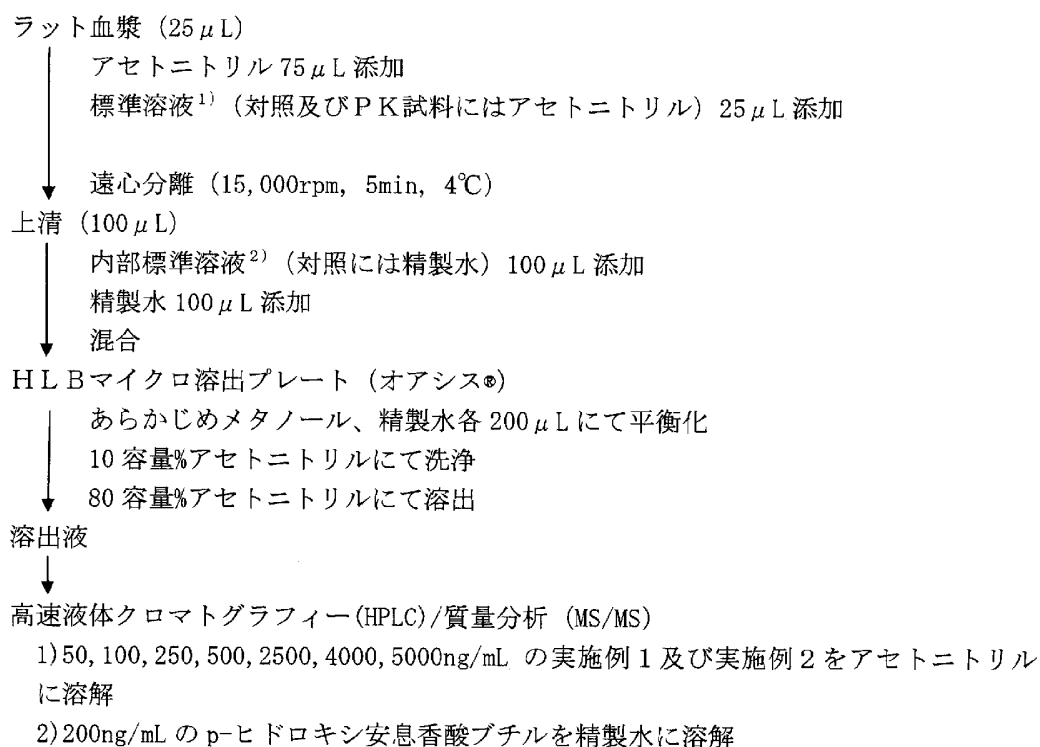
[0092] 表2及び図1の結果から、実施例1及び実施例2の化合物に、優れた腫瘍壊死因子(TNF)- $\alpha$  産生阻害活性があることが判明した。

[0093] 上記の結果から、本発明の新規パラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする化合物は、腫瘍壊死因子(TNF)- $\alpha$  の関与する自己免疫疾患やアレルギー性疾患等の治療剤として有効であることが明らかとなった。なお、本発明の新規パラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とする化合物の腫瘍壊死因子(TNF)- $\alpha$  産生阻害活性は、セレフォラ ヴァイリス(Thelephora vialis)に含まれるバイアリニンAよりも強い活性を有している。

[0094] [試験例2]生物学的有用性試験

上記の実施例1及び実施例2の化合物について、生物学的有用性(バイオアベイラビリティ)を測定した。ラットに実施例1の化合物については100mg/kg(n=2)、実施例2の化合物については50mg/kg(n=3)をそれぞれ経口投与し、また実施例1及び実施例2の化合物をそれぞれ1mg/kg静脈内投与(各n=3)した後、表3に示すスキームに従って実験を行った。

[0095] [表3]



[0096] 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) の測定条件は以下の通りである。

機器: Agilent1100 (Agilent Technologies)

分析カラム: Capcellpak C18 MGII (4.6mm I.D.  $\times$  100mm, 5  $\mu$  m, 資生堂)

カラム設定温度: 40°C

オートサンプラー設定温度: 4°C

注入容量: 20  $\mu$  L

移動相: 移動相A; 0.1 容量%ギ酸溶液

移動相B; アセトニトリル

グラディエント: 移動相A、移動相Bを表3に従って混合し、制御した。

バルブ位置: 0~1.5分; 廃棄

1.5~6.5分; MS/MSに導入

6.5~8.0分; 廃棄

[0097] [表4]

試料注入後の時間 (分)	移動相 A (%)	移動相 B (%)	流速 (mL/分)
0.00~1.00	50→40	50→60	0.50
1.00~1.10	40→5	60→95	0.50
1.10~6.50	5	95	0.50
6.50~6.60	5→50	95→50	0.50→1.50
6.60~8.00	50	50	1.50

[0098] 質量分析(MS/MS)の測定条件は以下の通りである。

機器:API4000(Applied Biosystems/MDS SCIEX)

イオン源:Turbo VTM(エレクトロスプレーイオン化)

スキャンタイプ:MRM(Multiple Reaction Monitoring)

極性:陰性

Resolution Q1:ユニット

Resolution Q3:ユニット

Curtain Gas:10

イオン源ガス1:60

イオン源ガス2:60

温度:600°C

Collision Gas:8

イオンスプレー電圧:−4500V

検出イオン:実施例1;(Q1)m/z321,(Q3)m/z306

実施例2;(Q1)m/z409,(Q3)m/z364

p-ヒドロキシ安息香酸ブチル(内部標準);(Q1)m/z193,(Q3)m/z92

[0099] 実施例1及び実施例2の化合物について、経口投与又は静脈内投与した後の血漿中濃度を時間に対してプロットした図から、それぞれの場合における薬物動態学的(PK)パラメーターを算出し、投与量あたりの血漿中濃度－時間曲線下面積(AUC)値より生物学的有用性(バイオアベイラビリティ)を算出した。結果を表5及び表6に示す。

[0100] [表5]

投与経路		PKパラメーター						生物学的 有用性 (%)
経口投与	Animal No.	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (hr·ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (hr·ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> /Dose (hr·ng·kg/mL·mg)	t <sub>1/2</sub> (hr)	16.9
	42	0.50	419	1830	2200	22.0	3.5	
	43	1.0	557	2270	2780	27.8	3.3	
	平均値	0.75	488	2050	2490	24.9	3.4	
静脈内 投与	Animal No.	C <sub>0</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (hr·ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (hr·ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> /Dose (hr·ng·kg/mL·mg)	t <sub>1/2</sub> (hr)		
	51	440	144	174	174	0.42		
	52	174	86.1	122	122	0.57		
	53	230	115	146	146	0.46		
平均値		281	115	147	147	0.48		

[0101] [表6]

投与経路		PKパラメーター						生物学的 有用性 (%)
	Animal No.	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (hr・ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (hr・ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> /Dose (hr・ng・kg/mL・mg)	t <sub>1/2</sub> (hr)	
経口投与	21	1.0	1010	9720	11200	224	8.5	
	22	2.0	831	4490	5470	109	3.7	
	23	2.0	844	5280	6950	139	4.6	
	平均値	1.7	895	6497	7873	157	5.6	54.1
静脈内 投与	Animal No.		C <sub>0</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (hr・ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> (hr・ng/mL)	AUC <sub>inf</sub> /Dose (hr・ng・kg/mL・mg)	t <sub>1/2</sub> (hr)	
	31		566	269	318	318	0.38	
	32		520	245	300	300	0.41	
	33		493	205	254	254	0.43	
	平均値		526	240	291	291	0.41	

[0102] 表5及び表6より、生物学的有用性(バイオアベイラビリティ)は、実施例1の化合物については16.9%、実施例2の化合物については54.1%であり、いずれも経口吸収性に優れることが示された。

[0103] [試験例3]薬理学的試験

次に、マウスにおけるコラーゲン関節炎(CIA)モデルを用いて、本発明に係る実施例1の薬理学的効果を検討した。実施例1の化合物の投与量は、20mg/kg体重及び100mg/kg体重の2用量を設定し、各投与量について、II型コラーゲンによる初回感作後21日～49日まで、1日1回ずつ28日間経口投与した。なお実施例1の化合物は、0.5%メチルセルロース水溶液に溶解して表記試験に供した。また、溶媒である0.5%メチルセルロース水溶液を対照とし、1用量あたり1mg/kg体重のプレドニゾロンを陽性対照とした。実施例1の化合物(20mg/kg体重)投与群、同(100mg/kg体重)投与群、対照群及び陽性対照群のn数は、それぞれ6であった。

[0104] II型コラーゲンによる初回感作後21、24、28、31、35、38、42、45及び49日目に、マウス四肢の関節炎の状態を目視観察し、以下の判定基準に従ってスコア化した。

実施例等の投与期間中の観察は、それらの投与前に行った。また、初回感作後20日目と、21、28、35、42及び49日目の四肢の関節炎の状態観察の前に、マウスの体重を測定した。

[0105] [判定基準]

0点:炎症症状を認めず、正常である

1点:1本の指が赤く腫れている(1関節に浮腫を認める)

2点:2本以上の指が赤く腫れている(2関節以上あるいは足甲に浮腫を認める)

3点:指と踵が赤く腫れている(足根、足首の浮腫を認める)

4点:肢全体の関節の動きが悪い(重度の浮腫あるいは関節の変形を認める)

[0106] 関節炎スコアは、四肢のスコアを合計して各個体値とし、各群の平均値及び標準誤差で表示した。体重の測定値についても、各群の平均値及び標準誤差で表示した。関節炎スコアについては、対照群と実施例1の化合物の各用量の投与群、及び対照群と陽性対照群との間でMann-whitney U検定を行った。体重の測定値については、対照群と実施例1の化合物の各用量の投与群、及び対照群と陽性対照群との間でF検定により等分散性を検定し、等分散の場合にはStudentのt検定を、不等分散の場合には、Aspin-Welchのt検定を行った。いずれも有意水準は $p < 0.05$ を有意とし、 $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ とに分けて表示した。試験結果は、体重の測定値については図2(A)に、関節炎スコアについては図2(B)に示した。

[0107] 図2より明らかなように、対照群においては初回感作後24日目に平均スコア0.1の関節炎が認められ、初回感作後28日目から49日目までに平均スコアは1.1～7.7に直線的に増加し、CIAモデルとして明らかな関節炎の発症が確認された。また、関節炎の発症に伴い、初回感作後28日目から49日目まで体重の減少及び持続的な増加抑制が認められた。

[0108] これに対して、図2より明らかなように、本発明の実施例1の化合物投与群では、20mg/kg体重投与群では対照群との間に差が認められなかったが、100mg/kg体重投与群においては、初回感作後24日目まで関節炎の発症は認められず、平均スコアは0.4～5.3の低推移を示し、関節炎の症状が抑制されていることが認められた。なお、体重推移については、実施例1の化合物の100mg/kg体重投与群と対

照投与群との間に有意差を認めていないことから、実施例1の化合物の100mg/kg体重投与による毒性学的な影響はないものと判断された。

[0109] [試験例4]突然変異原性試験(Ames試験)

実施例1の化合物の突然変異原性を、細菌を用いた復帰突然変異原性試験(Ames試験)により調べた。試験は、細菌としてネズミチフス菌(*salmonella typhimurium*) TA98、TA100、TA1535、TA1537株及び大腸菌(*Escherichia coli*) WP2uvrA株を用い、プレインキュベーション法によりS9mix非存在下及び存在下にて、次の通り実施した。

[0110] (1)実施例1の化合物の各用量のジメチルスルホキシド(DMSO)溶液、陰性対照としてのDMSO各0.1mLを滅菌した試験管に入れ、S9mix非存在下の場合は0.1Mリン酸ナトリウム緩衝液(pH7.4)を0.5mL、S9mix存在下の場合はS9mixを0.5mL加えて混和し、さらに細菌懸濁液を0.1mL添加した。

(2)上記混合液を37℃で20分間振とう(90回/分)してインキュベーションした(プレインキュベーション)。

(3)プレインキュベーション終了後、混合液に融解した寒天溶液を2mL加え、最少グルコース寒天培地上に重層した。

(4)重層した寒天が凝固した後、37℃で48時間培養した。

(5)培養後、目視で沈殿物の有無を観察し、細菌の生育阻害のようすを実体顕微鏡下に観察した。

(6)プレート上の復帰変異コロニー数は、自動コロニーカウンター(CA-11, システムサイエンス株式会社製)を用いて計測した。その際、面積補正及び数え落とし補正を行った。

(7)プレート数は、用量設定試験及び本試験において、2プレート/用量とした。

[0111] 結果は、実施例1の化合物及び陰性対照のそれぞれにより処理した場合について、計測したコロニー数の平均値にて表6に示した。試験結果については、いずれかの試験菌株について、S9mixの有無にかかわらず、被験物質用量の増加に伴って復帰変異コロニー数が陰性対照の復帰変異コロニー数の2倍以上に増加し、さらにその増加に再現性が認められる場合に、当該被験物質については突然変異原性を有



する(陽性)と判定し、その他の場合は陰性と判断した。

[0112] [表7]

代謝活性化系の有無	被験物質用量 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	復帰変異数 (コロニー数/プレート)				
		塩基置換型			フレームシフト型	
		TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
S9 mix (-)	陰性対照	99 120 ( 110 )	13 9 ( 11 )	25 23 ( 24 )	17 17 ( 17 )	8 10 ( 9 )
	4.88	104 96 ( 100 )	14 9 ( 12 )			
	9.77	95 118 ( 107 )	11 14 ( 13 )			
	19.5	105 101 ( 103 )	13 9 ( 11 )	25 28 ( 27 )	17 22 ( 20 )	13 9 ( 11 )
	39.1	127 124 ( 126 )	14 9 ( 12 )	29 22 ( 26 )	17 15 ( 16 )	8 10 ( 9 )
	78.1	173 * 174 * ( 174 )	7 * 7 * ( 7 )	28 25 ( 27 )	17 18 ( 18 )	6 9 ( 8 )
	156	0 * 0 * ( 0 )	0 * 0 * ( 0 )	19 * 21 * ( 20 )	9 * 11 * ( 10 )	0 * 0 * ( 0 )
	313			0 * 0 * ( 0 )	0 * 0 * ( 0 )	0 * 0 * ( 0 )
S9 mix (+)	陰性対照	109 119 ( 114 )	14 9 ( 12 )	32 29 ( 31 )	22 23 ( 23 )	23 16 ( 20 )
	2.44	132 128 ( 130 )	10 9 ( 10 )			20 18 ( 19 )
	4.88	121 130 ( 126 )	10 11 ( 11 )			16 19 ( 18 )
	9.77	119 128 ( 124 )	11 11 ( 11 )			16 14 ( 15 )
	19.5	105 117 ( 111 )	11 10 ( 11 )			16 14 ( 15 )
	39.1	78 * 88 * ( 83 )	5 * 5 * ( 5 )	24 24 ( 24 )	24 23 ( 24 )	5 * 10 * ( 8 )
	78.1	60 * 66 * ( 63 )	3 * 5 * ( 4 )	24 22 ( 23 )	23 20 ( 22 )	5 * 7 * ( 6 )
	156			24 21 ( 23 )	16 15 ( 16 )	
	313			18 * 16 * ( 17 )	13 14 ( 14 )	
	625			0 * 0 * ( 0 )	0 * 0 * ( 0 )	
	1250 †			0 * 0 * ( 0 )	0 * 0 * ( 0 )	

(備考)

\*: 菌の生育阻害が認められた。

†: 沈殿物が認められた。

陰性対照: ジメチルスルホキシド(DMSO)

(平均値)

[0113] 表7より明らかなように、本発明の実施例1の化合物は、S9mix非添加系では78.1  $\mu\text{g}$ /プレート、S9mix添加系では39.1  $\mu\text{g}$ /プレートから試験菌の生育阻害が見られたが、それぞれ39.1  $\mu\text{g}$ /プレート及び19.5  $\mu\text{g}$ /プレートまでは、復帰変異コロニー数において陰性対照と差は見られず、突然変異原性を有しない(陰性)と判断された。

[0114] [試験例5]hERG阻害試験

#### 1. 実験方法

以下に示すように、ホールセルクランプ法により行った。

(1)細胞は、下記組成の細胞外液にて、約4mL/minの灌流速度にて灌流した。

細胞外液組成:

塩化ナトリウム	137 (mM)
塩化カリウム	4
HEPES	10
塩化カルシウム	1.8
塩化マグネシウム	1
グルコース	10

水酸化ナトリウム水溶液にてpHを7.31~7.39に調整

(2) ガラス電極として、抵抗値2.8~6.0M $\Omega$ のものをを用い、電極内には、下記組成の電極内液を充填した。

電極内液組成:

塩化カリウム	130 (mM)
塩化マグネシウム	1
EGTA	5
HEPES	10

水酸化カリウム水溶液にてpHを7.20に調整

(3) 電極下のパッチ膜を破った後、パッチクランプ用ソフト(pCLAMP9; Axon Instruments Inc., Molecular Devices)を介して、パッチクランプ用アンプ(EPC8; HEKA Elektronik社)により-80mVに細胞の膜電位を固定した。

(4) +20mV、持続時間1.5秒、及び-40mV、持続時間1.5秒の試験パルスを15秒に1回持続的に与えた。

(5) テール電流のピーク値が500pA以上の安定した電流が得られた後1分以上経過してから、担体(0.1容量%ジメチルスルホキシド溶液)、被験物質である実施例1、又は陽性対照であるE-4031を適用した。細胞及び細胞を播種したカバーガラスは、適用ごとに取り替えた。

(6) 灌流槽内の灌流液温度は22.6°C~25.8°Cとした。

(7) 得られた電流は、パッチクランプ用アンプを介して、パッチクランプ用ソフトにてコンピュータ上に記録した。

## [0115] 2. データ処理

得られたテールピーク電流の解析は、解析ソフト(Clampfit 9; Axon Instruments Inc., Molecular Devices)を用いて行った。被験物質等の適用直前、及び細胞外液から担体、被験物質又は陽性対照適用液に切り替えた後10分後のそれぞれ2波形について解析を行い、テール電流のピーク値を求めた。なお、いずれのデータについても、適用前値に対する相対値(%before)を求めた。また、以下の式に従って、被験物質による阻害率を求めた。

$$\text{阻害率(\%)} = 100 - A/B \times 100$$

A: 被験物質群の適用前値に対する平均相対値

B: 媒体対照群の適用前値に対する平均相対値

## [0116] 3. 統計学的処理

各群の適用前値に対する相対値(%before)は、平均値±標準偏差で表した。統計学的処理は、いずれの群も適用前値に対する相対値(%before)について行った。担体適用群と陽性対照適用群における平均値の差の検定としては、F検定により2群間の分散の一樣性の検定を行った。その結果、等分散であったため、Studentのt検定を行った。Studentのt検定により有意差が認められたため、次の通り、担体適用群と各濃度の被験物質適用群との間の統計処理を行った。

[0117] 上記多群間(担体適用群と被験物質及び陽性対照の各濃度適用群)における統計処理は、Bartlett法により等分散性の検定を行った。その結果、不等分散であったため、Shirley-Williamsの検定を行った。有意水準は、Bartlett法による等分散性検定及びF検定の場合は5%、Studentのt検定の場合は両側5%、Shirley-Williamsの検定の場合は片側5%とした。上記の統計的処理は、SASシステム、Release 8.2; SAS Institute Inc.)を用いて行った。

[0118] 結果を表8に示す。

[0119] [表8]

被験物質	濃度(μM)	標本数	残存電流率(%before)	阻害率(%)
担体	—	5	92.2±2.2	—
実施例 1	1	5	100.4±13.2	-8.9
	3	3	90.5±6.0	1.8

[0120] 表8より明らかなように、担体であるジメチルスルホキシドを0.1容量%で適用したと

ころ、hERG電流は適用前に比べて92.2%となった。これに対して、実施例1の化合物を1  $\mu$  M及び3  $\mu$  Mの濃度で適用したところ、hERG電流が適用前に比べて100.4%及び90.5%となり、10分後の残存電流率(%before)について、担体適用群と比べて有意な差は認められなかった。なお、陽性対照であるE-4031を0.1  $\mu$  Mの濃度で適用したところ、hERG電流は適用前に比べて7.2%となり、担体適用群に比べて統計学的に有意な減少が認められていた。

- [0121] 以上の結果より、本発明の実施例1の化合物については、1  $\mu$  M及び3  $\mu$  Mの濃度においてはhERGの阻害は見られず、前記カリウムイオンチャンネル阻害による副作用の発現は回避され得ることが示された。

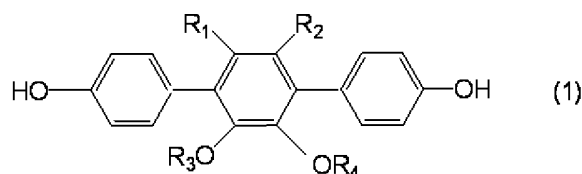
#### 産業上の利用性

- [0122] 本発明によれば、化学合成により、腫瘍壊死因子(TNF) -  $\alpha$  産生阻害活性を有する新規なパラテルフェニル化合物を提供することができる。
- [0123] 本発明に係る新規パラテルフェニル化合物又はその薬学的に許容される塩は、優れた腫瘍壊死因子(TNF) -  $\alpha$  産生阻害活性を有し、自己免疫疾患及びアレルギー疾患等の治療剤として有用である。また、本発明に係る化合物は突然変異原性がなく、さらに、カルシウムチャンネル阻害による副作用の発現のない点においても優れた化合物である。
- [0124] 以上、本発明の具体的な態様のいくつかを詳細に説明したが、当業者であれば示された特定の態様には、本発明の教示と利点から実質的に逸脱しない範囲で様々な修正と変更をなすことは可能である。従って、そのような修正および変更も、すべて後記の請求の範囲で請求される本発明の精神と範囲内に含まれるものである。
- [0125] 本出願は日本で出願された特願2007-229029(出願日:2007年9月4日)を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

- [1] 式(1)にて示されるパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩。

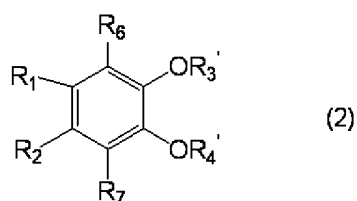
[化1]



(式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は、それぞれ独立に、炭素数1～6のアルキル基、環状アルキル基、アルコキシアルキル基、シロキシアルキル基、フェニル基又は炭素数3又は4のアルキレン基を表し、 $R_3$  及び  $R_4$  は、それぞれ独立に、水素又は水酸基の保護基を表す。)

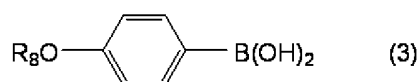
- [2]  $R_3$  及び  $R_4$  が、ともに水素であることを特徴とする、請求項1に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩。
- [3]  $R_3$  及び  $R_4$  が、それぞれ独立に、炭素数1～4のアルキル基、 $R_5OCH_2-$  (ここで、 $R_5$  は炭素数1～4のアルキル基を表す)であることを特徴とする、請求項1に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩。
- [4] 上記アルコキシアルキル基が、アルコキシメチル基であり、シロキシアルキル基がシロキシメチル基であることを特徴とする、請求項1～請求項3のいずれか1項に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩。
- [5] 2',3',4,4''-テトラヒドロキシ-5',6'-ジメチルパラテルフェニル、又は4,4''-ジヒドロキシ-2',3'-ビス(メキシメキシ)-5',6'-ジメチルパラテルフェニルである、請求項1に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩。
- [6] 式(2)で示される化合物と、式(3)で示される有機ホウ素化合物とを反応させて式(4)で示されるパラテルフェニル化合物とし、必要に応じて  $R_3'$  及び  $R_4'$  を脱離させることを特徴とする、請求項1～請求項5のいずれか1項に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩の製造方法。

[化2]



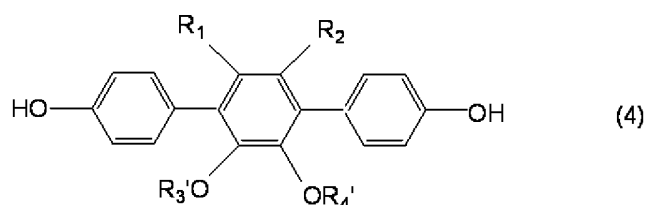
(式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は、それぞれ独立に、炭素数1～6のアルキル基、環状アルキル基、アルコシアルキル基、シロキシアルキル基、フェニル基又は炭素数3又は4のアルキレン基を表し、 $R_3'$  及び  $R_4'$  はそれぞれ独立に水酸基の保護基を表し、 $R_6$  及び  $R_7$  は、それぞれ独立に脱離基を表す。)

[化3]



(式中、 $R_8$  は水酸基の保護基を表す。)

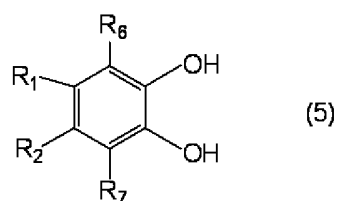
[化4]



(式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は、それぞれ独立に、炭素数1～6のアルキル基、環状アルキル基、アルコキシアルキル基、シロキシアルキル基、フェニル基又は炭素数3又は4のアルキレン基を表し、 $R_3'$  及び  $R_4'$  は、それぞれ独立に水酸基の保護基を表す。)

- [7] 式(2)で示される化合物が、式(5)の化合物に水酸基の保護基を導入することによって得られることを特徴とする、請求項6に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩の製造方法。

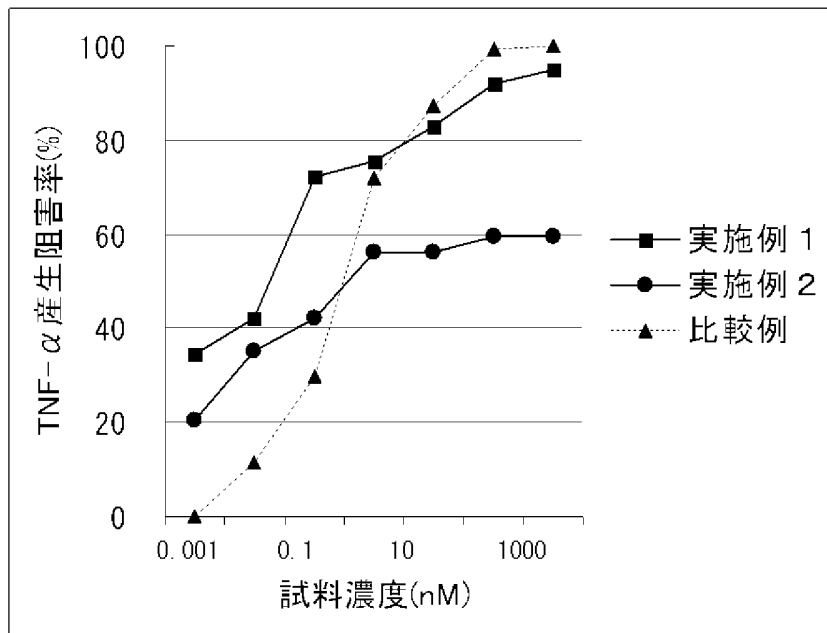
[化5]



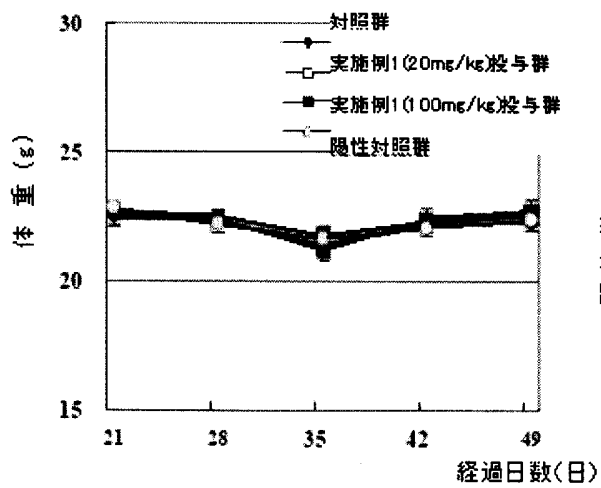
(式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は、それぞれ独立に、炭素数1～6のアルキル基、環状アルキル基、アルコキシアルキル基、シロキシアルキル基、フェニル基又は炭素数3又は4のアル

- キレン基を表し、 $R_6$  及び  $R_7$  は、それぞれ独立に脱離基を表す。)
- [8]  $R_3'$  及び  $R_4'$  における保護基が、それぞれ独立に、シリル基、アルキル基、アルコキシアルキル基、シロキシアルキル基又はアシル基であることを特徴とする、請求項6又は請求項7に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩の製造方法。
- [9]  $R_3'$  及び  $R_4'$  が、それぞれ独立に、炭素数1～4のアルキル基、 $R_5OCH_2-$  (ここで、 $R_5$  は炭素数1～4のアルキル基を表す)であることを特徴とする、請求項6又は請求項7に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩の製造方法。
- [10]  $R_6$  及び  $R_7$  が、それぞれ独立に、ハロゲン、アルキルスルホニルオキシ基(アルキルは置換されていてもよい)又はアリールスルホニルオキシ基(アリールは置換されていてもよい)であることを特徴とする、請求項6～請求項9のいずれかに1項に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩の製造方法。
- [11]  $R_8$  が、tert-ブチルジメチルシリル基であることを特徴とする、請求項6～請求項10のいずれかに1項に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩の製造方法。
- [12] 上記アルコキシアルキル基が、アルコキシメチル基であり、シロキシアルキル基がシロキシメチル基であることを特徴とする、請求項6～請求項11のいずれかに1項に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩の製造方法。
- [13] 請求項1～請求項5に記載のパラテルフェニル化合物又はその薬理学的に許容される塩を含有することを特徴とする、医薬。
- [14] 腫瘍壊死因子(TNF)- $\alpha$  産生阻害剤である、請求項13の医薬。
- [15] 自己免疫疾患又はアレルギー疾患の治療剤である、請求項13の医薬。

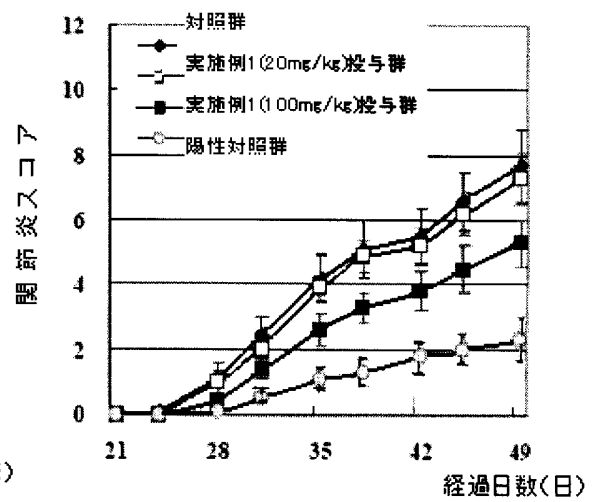
[図1]



[図2]



(A) 体重の平均値の変動



(B) 関節炎スコアの変動



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/065999

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C39/15(2006.01)i, A61K31/05(2006.01)i, A61K31/09(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07C37/055(2006.01)i, C07C41/24(2006.01)i, C07C41/30(2006.01)i, C07C43/23(2006.01)i  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C39/15, A61K31/05, A61K31/09, A61P29/00, A61P37/06, A61P43/00, C07C37/055, C07C41/24, C07C41/30, C07C43/23

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

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2008  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2007-70251 A (Tokyo University of Agriculture, Riken, Japan), 22 March, 2007 (22.03.07), (Family: none)	1-15
A	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, Vol.16, No.20, p.5424-5426	1-15
A, P	Organic letters, 2007, Vol.9, No.21, p.4131-4134	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
16 September, 2008 (16.09.08)

Date of mailing of the international search report  
30 September, 2008 (30.09.08)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07C39/15 (2006. 01) i, A61K31/05 (2006. 01) i, A61K31/09 (2006. 01) i, A61P29/00 (2006. 01) i, A61P37/06 (2006. 01) i, A61P43/00 (2006. 01) i, C07C37/055 (2006. 01) i, C07C41/24 (2006. 01) i, C07C41/30 (2006. 01) i, C07C43/23 (2006. 01) i

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07C39/15, A61K31/05, A61K31/09, A61P29/00, A61P37/06, A61P43/00, C07C37/055, C07C41/24, C07C41/30, C07C43/23

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 8 年

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

CA (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2007-70251 A（学校法人東京農業大学、独立行政法人理化学研究所）2007. 03. 22,（ファミリーなし）	1 - 1 5
A	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, Vol. 16, No. 20, p. 5424-5426	1 - 1 5
A, P	Organic letters, 2007, Vol. 9, No. 21, p. 4131-4134	1 - 1 5

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 6 . 0 9 . 2 0 0 8

国際調査報告の発送日

3 0 . 0 9 . 2 0 0 8

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

吉住 和之

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

4 H

9 1 6 5