薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
107 (2) 123-134 (1987)

抗アレルギー薬の研究 (第1報) 1,4-Dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic Acid 類の合成

小瀬木幸司,* 石塚泰博, 澤田全宏, 市川テル, 佐藤 誠, 柳沼英哉

森下製薬株式会社 薬理研究所

Studies on Antiallergy Agent. I. Synthesis of 1,4-Dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic Acids

KOHI OZEKI,* YASUHIRO ISHIZUKA, MASAHIRO SAWADA, TERU ICHIKAWA,
MAKOTO SATO, and HIDEYA YAGINUMA

Research Laboratories, Morishita Pharm. Co., Ltd., 1658,
Ohshinohara, Yasu-cho, Yasu-gun, Shiga, 520-23, Japan

(Received September 4, 1986)

A series of 1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acids with a variety of substituents was prepared and evaluated in the rat passive cutaneous anaphylaxis test for antiallergic activity. The introduction of alkoxy group into 8 position of quinoline nucleus provided significantly active compounds. However, the conversion to 3-quinolinecarboxylic acids with alkoxy group at 6 or 7 position and the replacement of alkoxy group with alkylthio, alkylsulfonyl and other groups resulted in substantial reduction or loss of activity. Among the analogues, 8-butoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (**69**) was found to possess remarkably potent activity by oral administration. Structure-activity relationships are discussed.

Keywords—antiallergy agent; orally active; 1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid; structure-activity relationship

緒 言

Disodium cromoglycate (DSCG) はアレルギー性疾患である気管支喘息の予防薬として広く使用されており,¹⁾ その主作用機作は immunoglobulin E (IgE) 抗体関与のアレルギー反応による肥満細胞や好塩基球からの chemical mediator 遊離抑制作用であることが明らかにされている。²⁾ しかしながら, DSCG は経口による投与経路では全く活性が認められないため, 微粉末がスピンヘラーを用いて吸入投与されている。この投与方法は乳幼児に多発するアトピー型喘息には適用が困難であり, また, 喘息患者は気道過敏性が亢進しているため, DSCG の微粉末刺激によりかえって喘息発作を誘発することも指摘されている。³⁾ このため, 経口投与可能な DSCG 様薬剤の開発が望まれており, 盛んにその研究が行われている。⁴⁾

近年, Hall ら⁵⁾ は, DSCG の部分構造である chromone 骨格に注目し, それを部分的に変換した 1,4-dihydro-4-oxo-2-quinolinecarboxylic acid 類の抗アレルギー効果について調べた。また, これに対応する 1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid 類についても一部合成し, 抗アレルギー効果について対比している。いずれの化合物についてもラット passive cutaneous anaphylaxis (PCA) 反応を用い, 静脈内投与又は腹腔内投与による抗アレルギー効果を測定しているが, その活性は 2-quinolinecarboxylic acid 類がより強い傾向を示した。また, この化合物群に DSCG より強い作用を示す化合物をいくつか認めている。しかしながら, 経口投与によっても同様な効果が得られるかどうかについては不明であった。

一方, Erikson ら⁶⁾ は経口投与可能な抗アレルギー薬の開発を目的とし, 1,4-dihydro-4-oxo-3-(tetrazol-5-yl)-quinoline 類を合成した。その結果, 経口と腹腔内の両投与経路において優れた抗アレルギー効果を示す化合物を見出し, quinoline 類から経口投与可能な抗アレルギー薬開発の可能性を示唆した。

今回, 著者らは未だ系統的に検討が為されていない 1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid に着目し, 経口投与可能な抗アレルギー薬開発を意図して種々の置換基を有する化合物を合成した。得られた化合物について

てラット PCA 反応による抗アレルギー作用を調べると共に構造活性相関についても検討し、若干の知見を得たので報告する。

合成

1,4-Dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid 類の合成法を Chart 1 に示した。まず、種々の置換アニリン類と等量の diethyl ethoxymethylenemalonate (DEMM) を均一に混合した後、130°C で加熱して ethyl 3-anilino-2-ethoxycarbonylacrylate 類を得、更に精製することなく diphenyl ether 中、250°C で加熱することにより ethyl 1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylate 類 (1—17) に閉環した (Table I)。また、炭素数 2 以上の alkoxy

TABLE I. Ethyl 1,4-Dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylates

Compd. No.	R ¹	R ²	mp (°C) (Recryst. solvent) ^{a)}	Method ^{b)}	Yield (%)	Formula	Analysis (%)		
							C	H	N
1	H	6-CH ₂ CH ₃	273 (DMF)	A	54	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃	68.55 (68.34)	6.16 6.18	5.71 5.93
2	H	6-	289 (DMF)	A	29	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	72.21 (72.17)	7.07 7.05	4.68 4.72
3	H	6-OCH ₃	290 ^{c)} (DMF)	A	41	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄	63.15 (63.00)	5.30 5.31	5.67 5.77
4	H	8-Cl	262 ^{d)} (DMF)	A	45	C ₁₂ H ₁₀ ClNO ₃	57.26 (57.24)	4.00 4.07	5.57 5.53
5	H	8-CO ₂ CH ₃	157 ^{e)} (DMF)	A	25	C ₁₄ H ₁₃ NO ₅	61.09 (61.27)	4.76 4.75	5.09 5.24
6	H	8-NO ₂	256 ^{f)} (DMF-MeOH)	A	34	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₅	54.96 (55.20)	3.84 3.78	10.68 10.84
7	H	8-	267 ^{g)} (DMF)	A	32	C ₁₈ H ₁₅ NO ₃	73.70 (73.55)	5.15 5.20	4.78 4.91
8	H	8-OCH ₃	296 ^{h)} (DMF)	A	65	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄	63.15 (63.27)	5.30 5.31	5.67 5.89
9	H	8-S(CH ₂) ₃ CH ₃	176 (MeOH)	A	62	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃ S	62.94 (62.84)	6.27 6.37	4.59 4.55
10	H	8-S(CH ₂) ₄ CH ₃	145 (MeOH-IPE)	A	54	C ₁₇ H ₂₁ NO ₃ S	63.93 (63.98)	6.63 6.80	4.39 4.52
11	H	8-S(CH ₂) ₅ CH ₃	144 (MeOH-IPE)	A	49	C ₁₈ H ₂₃ NO ₃ S	64.85 (64.71)	6.95 6.88	4.20 4.34
12	H	8-S(CH ₂) ₆ CH ₃	98 (MeOH-IPE)	A	67	C ₁₉ H ₂₅ NO ₃ S	65.69 (65.52)	7.25 7.16	4.03 4.25
13	H	8-S(CH ₂) ₇ CH ₃	97 (MeOH-IPE)	A	40	C ₂₀ H ₂₇ NO ₃ S	66.46 (66.41)	7.53 7.42	3.88 3.93
14	6-OCH ₃	8-OCH ₃	243 (DMF)	A	65	C ₁₄ H ₁₅ NO ₅	60.64 (60.34)	5.45 5.46	5.05 5.09
15	5-OCH ₂ CH ₃	8-OCH ₂ CH ₃	280 (DMF)	A	46	C ₁₆ H ₁₈ NO ₆	62.94 (62.73)	5.27 6.29	4.59 4.56
16	6-O(CH ₂) ₃ CH ₃	7-O(CH ₂) ₃ CH ₃	280 (DMF)	A	35	C ₂₀ H ₂₇ NO ₅	66.46 (66.61)	7.53 7.64	3.88 3.85
17	7-CH ₃	8-CH ₃	287 (DMF)	A	62	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃	68.55 (68.78)	6.16 6.11	5.71 5.79

TABLE I. (Continued)

Compd. No.	R ¹	R ²	mp (°C) (Recryst. solvent) ^{a)}	Method ^{b)}	Yield (%)	Formula	Analysis (%)		
							Calcd	Found	
							C	H	N
26	H	6-O(CH ₂) ₂ CH ₃	251 (DMF-MeOH)	B	51	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄	65.44 (65.38)	6.22 6.24	5.09 5.03
27	H	6-O(CH ₂) ₃ CH ₃	252 (DMF-MeOH)	B	63	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄	66.42 (66.47)	6.62 6.75	4.84 4.59
28	H	6-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	263 (DMF-H ₂ O)	B	55	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄	66.42 (66.26)	6.62 6.58	4.84 4.92
29	H	6-O(CH ₂) ₄ CH ₃	246 (DMF-MeOH)	B	43	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄	67.31 (67.15)	6.98 6.73	4.62 4.65
30	H	7-O(CH ₂) ₂ CH ₃	297 (DMF)	B	47	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄	65.44 (65.16)	6.22 6.13	5.09 4.95
31	H	7-O(CH ₂) ₃ CH ₃	288 (DMF)	B	48	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄	66.42 (66.34)	6.62 6.71	4.84 4.97
32	H	7-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	274 (DMF)	B	61	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄	66.42 (66.67)	6.62 6.68	4.84 4.87
33	H	8-OCH ₂ CH ₃	198 (DMF)	B	59	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	64.36 (64.32)	5.79 5.74	5.36 5.60
34	H	8-O(CH ₂) ₂ CH ₃	184 (DMF-H ₂ O)	B	54	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄	65.44 (65.52)	6.22 6.07	5.09 5.23
35	H	8-O(CH ₂) ₃ CH ₃	196 (DMF-H ₂ O)	B	55	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄	66.42 (66.30)	6.62 6.58	4.84 4.91
36	H	8-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	218 (DMF-H ₂ O)	B	64	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄	66.42 (66.63)	6.62 6.36	4.84 4.59
37	H	8-O(CH ₂) ₄ CH ₃	200 (DMF-IPE)	B	37	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄	67.31 (67.12)	6.98 6.90	4.62 4.54
38	H	8-O(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	208 (MeOH-IPE)	B	48	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄	67.31 (67.02)	6.89 6.89	4.62 4.65
39	H	8-O(CH ₂) ₅ CH ₃	213 (MeOH-IPE)	B	42	C ₁₈ H ₂₃ NO ₄	68.12 (68.14)	7.31 7.48	4.41 4.61
40	H	8-O(CH ₂) ₇ CH ₃	138 (MeOH-IPE)	B	45	C ₂₀ H ₂₇ NO ₄	69.54 (69.35)	7.88 8.01	4.06 3.97
41	H	8-O(CH ₂) ₉ CH ₃	145 (MeOH-IPE)	B	56	C ₂₂ H ₃₁ NO ₄	70.75 (70.63)	8.37 8.25	3.75 3.84
42	6-NO ₂	8-O(CH ₂) ₃ CH ₃	245 (CHCl ₃ -MeOH)	B	61	C ₁₆ H ₁₃ N ₂ O ₆	57.48 (57.41)	5.43 5.19	8.38 8.43

a) IPE=isopropyl ether, PE=petroleum ether. b) See experimental section. c) Lit. (reference 12), mp 275–277°C. d) Lit. (reference 13), mp 249–254°C. e) Lit. (reference 14), mp 158–161°C. f) Lit. (reference 15), mp 252–253°C. g) Lit. (reference 16), mp 254–256°C. h) Lit. (reference 17), mp 234–236°C.

TABLE II. Ethyl 3-Anilino-2-ethoxycarbonylacrylates

Compd. No.	R ¹	R ²	mp (°C) (Recryst. solvent) ^{a)}	Yield (%)	Formula	Analysis (%)		
						Calcd	(Found)	
						C	H	N
18	H	2-OH	142 ^{b)} (AcOEt)	76	C ₁₄ H ₁₇ NO ₅	60.20 (60.16)	6.14 (6.21)	5.02 (4.87)
19	H	3-OH	149 (MeOH)	86	C ₁₄ H ₁₇ NO ₅	60.20 (60.41)	6.14 (6.05)	5.02 (4.94)
20	H	4-OH	119 ^{c)} (MeOH)	76	C ₁₄ H ₁₇ NO ₅	60.20 (60.07)	6.14 (6.16)	5.02 (4.99)
21	4-NO ₂	2-OH	235 (EtOH)	72	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₇	51.85 (51.93)	4.97 (4.89)	8.64 (8.59)
22	H	2-O(CH ₂) ₂ CH ₃	49 (PE)	83	C ₁₇ H ₂₃ NO ₅	63.53 (63.83)	7.21 (7.29)	4.36 (4.38)
23	H	3-O(CH ₂) ₂ CH ₃	52 (PE)	89	C ₁₇ H ₂₃ NO ₅	63.53 (63.69)	7.21 (7.30)	4.36 (4.40)
24	H	4-O(CH ₂) ₂ CH ₃	82 (Hexane)	86	C ₁₇ H ₂₃ NO ₅	63.53 (63.29)	7.21 (7.28)	4.36 (4.57) ^{d)}
25	4-NO ₂	2-O(CH ₂) ₂ CH ₃	137 (AcOEt)	86	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₇	56.83 (56.75)	6.36 (6.41)	7.37 (7.55)

a) See footnote of Table I. b) Lit. (reference 7a), mp 143—144°C. c) Lit. (reference 7b), mp 115—116°C. d) In the case of an altanative synthesis.

基を有する化合物は次のようにして合成した。すなわち、2-, 3- 又は 4-aminophenol 類及び 2-amino-5-nitrophenol と等量の DEMM の混合物を *N,N*-dimethylformamide (DMF) 中、160°C で加熱することにより ethyl 2-ethoxycarbonyl-3-anilinoacrylate 類 (18—21)⁷⁾ を得た。次に、DMF 中、K₂CO₃ の存在下、propyl bromide を作用させたところ、対応する alkoxy 体 (22—25) が得られた (Table II)。22—24 の構造は対応する 2-, 3- 又は 4-propoxyaniline 類と DEMM を縮合させる別途合成により確認した。そこで、18—21 に DMF 中、K₂CO₃ の存在下、種々の alkyl bromide を反応させて alkoxy 体とした後、精製することなく更に diphenyl ether 中で加熱し、閉環体 (26—42) を得た (Table I)。得られた 1—17, 26—42 を通常のアルカリ加水分解により目的とする 3-quinolinecarboxylic acid 類 (43—76) に変換した (Table III)。次に、alkylsulfonyl 基を有する化合物を合成する目的で、ethyl 8-alkylthio-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylate 類 (9—11) を酢酸と 30% 過酸化水素水の混液中、100°C で 20 時間加熱したところ、酸化反応とエステルの加水分解が同時に進行した sulfonyl 体 (77—79) が得られた (Table III)。また、6-acylamino-8-butoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid 類 (81—83) は、6-nitro 体 (76) を DMF 中、10% palladium carbon を用い、常温常圧で接触還元して amino 体 (80) とした後、pyridine 中、種々の acyl chloride を作用することにより合成した (Table III)。

結果及び考察

1,4-Dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid 類の 100 mg/kg を経口投与したラット PCA 反応の結果を Table III に示した。また、8-butoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (69) 又は 1,4-dihydro-8-isobutoxy-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (70) を経口、腹腔内又は静脈内の経路で投与し、その投与量依存性について調べた結果を Table IV に示した。

これらの結果から最も強い活性を示した化合物は 69 であり、次いで 70 であった。69 を DSCG の活性と比較

TABLE III. 1,4-Dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic Acids

Compd. No.	R ¹	R ²	mp (°C) (Recryst. solvent) ^{a)}	Yield (%)	Formula	Analysis (%)			Rat PCA test Inhibition (%), 100 mg/kg <i>p.o.</i>
						Calcd	Found	N	
43	H	6-CH ₂ CH ₃	287 (DMF)	72	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃	66.35 (66.09)	5.10 5.03	6.45 6.34	11
44	H		277 (DMF)	61	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃	70.83 (70.86)	6.32 6.20	5.16 5.32	11
45	H	6-OCH ₃	279 ^{b)} (DMF)	63	C ₁₁ H ₉ NO ₄	60.27 (60.39)	4.14 4.21	6.39 6.50	39
46	H	8-Cl	293 ^{c)} (DMF-MeOH)	72	C ₁₀ H ₆ ClNO ₃	53.71 (53.50)	2.70 2.89	6.26 6.38	35
47	H	8-CO ₂ H	>300 ^{d)} (DMF-H ₂ O)	45	C ₁₁ H ₇ NO ₅	56.66 (56.81)	3.03 3.10	6.01 6.24	20 ^{b)}
48	H	8-NO ₂	271 ^{e)} (DMF)	77	C ₁₀ H ₆ N ₂ O ₅	51.29 (51.53)	2.58 2.27	11.96 11.70	22
49	H		280 ^{f)} (DMF)	68	C ₁₆ H ₁₁ NO ₃	72.44 (72.33)	4.18 4.26	5.28 5.17	35 ^{f)}
50	H	8-OCH ₃	302 ^{g)} (DMF)	74	C ₁₁ H ₉ NO ₄	60.27 (60.35)	4.14 4.30	6.39 6.17	55 ^{g)}
51	H	8-S(CH ₂) ₈ CH ₃	165 (MeOH)	50	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ S	60.64 (60.91)	5.45 5.32	5.05 5.18	27 ^{h)}
52	H	8-S(CH ₂) ₄ CH ₃	181 (MeOH)	63	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃ S	61.85 (61.76)	5.88 5.61	4.81 4.96	34 ^{h)}
53	H	8-S(CH ₂) ₅ CH ₃	169 (MeOH)	65	C ₁₆ H ₁₉ NO ₃ S	62.94 (62.73)	6.27 6.14	4.59 4.57	26 ^{h)}
54	H	8-S(CH ₂) ₆ CH ₃	164 (DMF-MeOH)	61	C ₁₇ H ₂₁ NO ₃ S	63.93 (64.01)	6.63 6.52	4.39 4.54	8

TABLE III. (Continued)

Compd. No.	R ¹	R ²	mp (°C) (Recryst. solvent) ^{a)}	Yield (%)	Formula	Analysis (%)			Rat PCA test Inhibition (%), 100 mg/kg <i>p.o.</i>
						C	H	N	
55	H	8-S(CH ₂) ₇ CH ₃	155 (DMF-MeOH)	69	C ₁₈ H ₂₃ NO ₈ S	64.85 (64.82)	6.95 (6.97)	4.20 (4.22)	3
56	6-OCH ₃	8-OCH ₃	> 300 (DMF-H ₂ O)	69	C ₁₂ H ₁₁ NO ₅	57.85 (57.58)	4.45 (4.39)	5.62 (5.39)	21
57	5-OCH ₂ CH ₃	8-OCH ₂ CH ₃	280 (DMF)	56	C ₁₄ H ₁₅ NO ₆	60.64 (60.69)	5.45 (5.41)	5.05 (5.11)	29 ^{b)}
58	6-O(CH ₂) ₃ CH ₃	7-O(CH ₂) ₃ CH ₃	269 (DMF)	71	C ₁₈ H ₂₃ NO ₅	64.85 (64.74)	6.95 (6.87)	4.20 (4.15)	12
59	7-CH ₃	8-CH ₃	290 (DMF)	68	C ₁₂ H ₁₁ NO ₈	66.35 (66.48)	5.10 (5.09)	6.45 (6.43)	10
60	H	6-O(CH ₂) ₂ CH ₃	270 (DMF)	57	C ₁₃ H ₁₈ NO ₄	63.15 (63.28)	5.30 (5.26)	5.67 (5.81)	13
61	H	6-O(CH ₂) ₃ CH ₃	263 (DMF-EtOH)	59	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	64.36 (64.35)	5.79 (5.64)	5.36 (5.21)	8
62	H	6-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	251 (DMF-H ₂ O)	75	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	64.36 (64.30)	5.79 (5.72)	5.36 (5.32)	14
63	H	6-O(CH ₂) ₄ CH ₃	244 (DMF-MeOH)	55	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄	65.44 (63.31)	6.22 (6.34)	5.09 (5.20)	8
64	H	7-O(CH ₂) ₂ CH ₃	273 (DMF)	61	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄	63.15 (63.41)	5.30 (5.26)	5.67 (5.60)	15
65	H	7-O(CH ₂) ₃ CH ₃	269 (DMF)	63	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	64.36 (64.60)	5.79 (5.91)	5.36 (5.27)	20
66	H	7-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	251 (DMF-H ₂ O)	85	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	64.36 (64.58)	5.79 (5.86)	5.36 (5.30)	32
67	H	8-OCH ₂ CH ₃	297 (DMF)	63	C ₁₃ H ₁₁ NO ₄	61.80 (61.77)	4.75 (4.78)	6.01 (6.00)	49 ^{b)}
68	H	8-O(CH ₂) ₂ CH ₃	252 (CHCl ₃ -MeOH)	69	C ₁₈ H ₁₈ NO ₄	63.15 (63.29)	5.30 (5.19)	5.67 (5.69)	55 ^{b)}

TABLE III. (Continued)

Compd. No.	R ¹	R ²	mp (°C) (Recryst. solvent) ^{a)}	Yield (%)	Formula	Analysis (%)			Rat PCA test Inhibition (%), 100 mg/kg <i>p.o.</i>
						C	H	N	
69	H	8-O(CH ₂) ₃ CH ₃	204 (CHCl ₃ -MeOH)	55	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	64.36 (64.22)	5.79 5.75	5.36 5.21	75 ^{d)}
70	H	8-OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	250 (MeOH)	56	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	64.36 (64.25)	5.79 5.89	5.36 5.44	66 ^{d)}
71	H	8-O(CH ₂) ₄ CH ₃	219 (MeOH)	57	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄	65.44 (65.22)	6.22 6.24	5.09 4.83	43 ^{b)}
72	H	8-O(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	231 (MeOH)	48	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄	65.44 (65.63)	6.22 6.30	5.09 5.37	47 ^{d)}
73	H	8-O(CH ₂) ₅ CH ₃	186 (MeOH)	53	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄	66.42 (66.35)	6.62 6.78	4.84 4.57	16
74	H	8-O(CH ₂) ₇ CH ₃	147 (MeOH)	45	C ₁₈ H ₂₃ NO ₄	68.12 (68.08)	7.31 7.32	4.41 4.35	8
75	H	8-O(CH ₂) ₉ CH ₃	143 (CHCl ₃ -MeOH)	36	C ₂₀ H ₂₇ NO ₄	69.54 (69.63)	7.88 7.83	4.06 4.07	6
76	6-NO ₂	8-O(CH ₂) ₃ CH ₃	>300 (DMF)	69	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆	54.90 (54.72)	4.61 4.74	9.15 9.32	5
77	H	8-SO ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	236 (DMF)	56	C ₁₄ H ₁₅ NO ₆ S	54.37 (54.39)	4.89 4.28	4.43 4.67	15
78	H	8-SO ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	238 (DMF-H ₂ O)	49	C ₁₅ H ₁₇ NO ₆ S	55.72 (55.68)	5.30 5.45	4.33 4.60	6
79	H	8-SO ₂ (CH ₂) ₅ CH ₃	242 (DMF-H ₂ O)	59	C ₁₆ H ₁₉ NO ₆ S	56.97 (56.75)	5.68 5.43	4.15 4.12	5
81	6-NHCO ₂ CH ₂ CH ₃	8-O(CH ₂) ₃ CH ₃	239 (DMF)	56	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₆	58.61 (58.28)	5.79 5.56	8.04 7.89	6
82	6-NHCOCO ₂ CH ₂ CH ₃	8-O(CH ₂) ₃ CH ₃	204 (DMF-H ₂ O)	73	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₇	57.44 (57.70)	5.35 5.41	7.44 7.21	2
83	6-NHCOCH=CH-	8-O(CH ₂) ₃ CH ₃	271 (DMF-H ₂ O)	63	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₆	67.96 (67.85)	5.46 5.21	6.89 6.68	-5

a) See footnote of Table I. b) Lit. (reference 12), mp 265–266°C. c) Lit. (reference 13), mp 249–254°C. d) Lit. (reference 14), mp 360°C. e) Lit. (reference 15), mp 268°C. f) Lit. (reference 16), mp 247–248°C. g) Lit. (reference 17), mp 280°C. h, i) Statistical significance from control at $p < 0.05$, $p < 0.01$, respectively.

TABLE IV. Comparative PCA Dose Responses of 1,4-Dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic Acids (69, 70) and DSCG

Compd. No.	<i>p.o.</i>		<i>i.p.</i>		<i>i.v.</i>	
	Dose (mg/kg)	Inhibition (%)	Dose (mg/kg)	Inhibition (%)	Dose (mg/kg)	Inhibition (%)
69	50	63 ^{b)}	20	85 ^{c)}	10	62 ^{b)}
	25	52 ^{b)}	10	62 ^{c)}	5	45 ^{b)}
	12.5	26 ^{a)}	5	26	2.5	28
70	100	66 ^{b)}	20	64 ^{b)}		
	50	53 ^{b)}	10	39 ^{a)}		
	25	23	5	19		
DSCG	500	1	20	62 ^{b)}	2.5	76 ^{c)}
			10	58 ^{b)}	1.25	49 ^{b)}
			5	35	0.625	22

a, b, c) Statistical significance from control at $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, respectively.

すると腹腔内投与では DSCG より強かったが、静脈内投与では弱い活性であった。次に Table III の結果に基づき、構造活性相関について検討を加えた。まず、6, 7 又は 8 位置換基の位置について比較すると、活性は 8 位置換基を有する化合物に多く認められる。8 位に注目し、8-alkoxy 体 (50, 67—75), 8-alkylthio 体 (51—55) 及び 8-alkylsulfonyl 体 (77—79) について比較すると、この順序で活性は大きく低下し、特に 8-alkylsulfonyl 体にはほとんど活性が認められなかった。また、8 位に他の置換基を導入した化合物にも強い活性は認められなかった。同様の結果は一部の例外を除けば、1,4-dihydro-4-oxo-3-(tetrazol-5-yl)quinoline 類についても得られている。⁶⁾ これらの事実から 8 位の alkoxy 基は経口投与による活性に重要な役割を果たしているものと考えられる。また、50, 67—75 の活性は、alkoxy 基の alkyl 鎖の伸長に伴って増大したが、炭素数 5 以上ではかえって減弱した。このことから、8-alkoxy 体の alkyl 鎖には至適な長さが存在するものと考えられる。これは alkyl 鎖の長さによる電子的影響については大きな差がないと考えられていることから、恐らく置換基の大きさ、又は、脂溶性の差を反映したものと推測される。⁸⁾ 次に、dialkoxy 体 (56—58) 及び 69 に acylamino 基を導入した化合物 (81—83) について調べたが、活性は認められなかった。このことは活性が限定された置換基の種類と位置において認められるということを示唆している。これまでに、1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid 類⁶⁾ には経口投与で活性が認められないことが報告されているが、今回、置換基の種類と位置を詳細に検討することにより経口投与で有意な活性を示す化合物を見出すことができた。

実 験 の 部

融点は柳本微量融点測定装置で測定し、未補正である。¹H-NMR スペクトルは日本電子(株)製 JMN-PS100 を用いて測定し、内部標準は tetramethylsilane を用いた。また、MS スペクトルは日本電子(株)製 JMN-DX-300 を使用し、IR スペクトルは日本分光(株)製 IRA-1 を用いて測定した。

Aniline 類 2-Alkylthioaniline 類の合成は、Davis ら⁹⁾ の方法に従って行った。また、dialkoxyaniline 類及び 2-, 3- 又は 4-propoxyaniline 類は対応する nitro 体を EtOH 中、10% palladium carbon を用いて接触還元することにより得た。その他の aniline 類は市販品 (和光純薬工業(株)又は半井化学薬品(株)製) を使用した。

Ethyl 1,4-Dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylate 類 (1—17, 26—42) 1. 方法 A Ethyl 8-Butylthio-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylate (9) — 2-Butylthioaniline (18.1 g, 0.10 mol) と DEMM (21.6 g, 0.10 mol) の混合物を攪拌しながら 130°C で 1 時間加熱した。得られた油状物を 250°C の diphenyl ether に少量ずつ滴下し、滴下後、250°C で 1 時間加熱した。一夜放置した後、反応液を petroleum ether (300 ml) に注加し、析出した結晶を濾取した。結晶を isopropyl ether で洗浄した後、MeOH より再結晶することにより融点 176°C を示す白色針状晶 9 (19.0 g, 62%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 2700—3240 (NH), 1700, 1600 (C=O). MS m/z : 305 (M⁺). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 0.82 (3H, t, $J=6$ Hz, S(CH₂)₃CH₃), 1.28 (3H, t, $J=7$ Hz, OCH₂CH₃), 1.20—1.80 (4H, m, SCH₂CH₂CH₂CH₃), 2.90 (2H, t, $J=6$ Hz, SCH₂CH₂CH₂CH₃), 4.24 (2H, q, $J=7$ Hz, OCH₂CH₃), 7.34 (1H,

t, $J=8$ Hz, quinoline-H), 7.82 (1H, d, $J=8$ Hz, quinoline-H), 8.16 (1H, d, $J=8$ Hz, quinoline-H), 8.52 (1H, s, quinoline-H), 11.00–11.80 (1H, br, NH). 同様の方法により得た化合物 **1–8**, **10–17** の収率, 融点及び元素分析値を一括して Table I に示した.

2. 方法 B Ethyl 8-Butoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylate (**35**)—DMF (100 ml) に **18** (20.0 g, 0.072 mol), butyl bromide (11.8 g, 0.086 mol) 及び K_2CO_3 (14.9 g, 0.108 mol) を加え, 攪拌しながら $100^\circ C$ で 3 時間加熱した. 不溶物を濾別した後, 減圧下, 溶媒を留去し, 残渣に水を加えて chloroform で抽出した. Chloroform 層を水洗した後, 乾燥し, chloroform を留去した. 得られた油状物を, $250^\circ C$ の diphenylether (500 ml) に滴下した. 2 時間, $250^\circ C$ で加熱した後, 一夜放置した. 反応液を petroleum ether (500 ml) に注加し, 析出した結晶を濾取した. 得られた結晶を isopropyl ether で洗浄後, DMF と水の混液より再結晶することにより, 融点 $196^\circ C$ を示す白色プリズム晶の **35** (11.4 g, 55%) を得た. IR $\nu_{max}^{nujol} cm^{-1}$: 2400–3360 (NH), 1700, 1605 (C=O). MS m/z : 289 (M^+). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 0.96 (3H, t, $J=7$ Hz, $O(CH_2)_3CH_3$), 1.32 (3H, t, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 1.52 (2H, m, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 1.82 (2H, m, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 4.20 (2H, t, $J=7$ Hz, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$), 4.26 (2H, q, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 7.24 (2H, m, quinoline-H), 7.73 (1H, d, $J=8$ Hz, quinoline-H), 8.43 (1H, s, quinoline-H), 10.00–12.00 (1H, br, NH). 同様の方法により得た化合物 (**26–34**, **36–42**) の収率, 融点及び元素分析値を一括して Table I に示した.

2-, 3- or 4-Aminophenol 類及び 2-Amino-5-nitrophenol と DEMM の反応 DMF (70 ml) に 3-aminophenol (22.0 g, 0.20 mol) と DEMM (43.2 g, 0.20 mol) を加え, $150^\circ C$ で 2 時間加熱還流した. 減圧下, 溶媒を留去し, 残渣に isopropyl ether を加えて洗浄した. 結晶を濾取し, MeOH より再結晶することにより融点 $149^\circ C$ を示す淡褐色の ethyl 2-ethoxycarbonyl-3-(3-hydroxyanilino)acrylate (**19**) (48 g, 86%) を得た. IR $\nu_{max}^{nujol} cm^{-1}$: 3310 (NH), 2600–3200 (OH), 1680 (C=O). MS m/z : 279 (M^+). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.26 (3H, t, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 1.28 (3H, t, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 3.45 (1H, s, OH), 4.12 (2H, q, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 4.19 (2H, q, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 6.50–6.80 (2H, m, phenyl-H), 7.12 (1H, t, $J=8$ Hz, phenyl-H), 8.30 (1H, d, $J=14$ Hz, NH-CH=C), 9.60 (1H, s, phenyl-H), 10.56 (1H, d, $J=14$ Hz, NH). 同様の方法により得た化合物 (**18**, **20**, **21**) の収率, 融点及び元素分析値を一括して Table II に示した.

18–21 と Propyl Bromide の反応 DMF (100 ml) に **20** (10.0 g, 0.036 mol), propyl bromide (53 g, 0.043 mol) 及び K_2CO_3 (7.4 g, 0.054 mol) を加え, 攪拌下, $100^\circ C$ で 3 時間加熱した. 反応液を冷却した後, 不溶物を濾別し, 減圧下, 溶媒を留去した. 残渣に水を加え, chloroform で抽出した後, chloroform 層を水洗, 乾燥した. 減圧下, 溶媒を留去した後, 得られた油状物を hexane より再結晶することにより, 融点 $82^\circ C$ を示す白色針状晶の ethyl 2-ethoxycarbonyl-3-(4-propoxyanilino)acrylate (**24**) (10.0 g, 86%) を得た. IR $\nu_{max}^{nujol} cm^{-1}$: 3240 (NH), 1715, 1660 (C=O). MS m/z : 321 (M^+). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.00 (3H, t, $J=7$ Hz, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.28 (3H, t, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 1.31 (3H, t, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 1.60–1.92 (2H, m, $OCH_2CH_2CH_3$), 3.92 (2H, t, $J=7$ Hz, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.16 (2H, q, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 4.23 (2H, q, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 6.90 (2H, d, $J=8$ Hz, phenyl-H), 7.23 (2H, d, $J=8$ Hz, phenyl-H), 8.30 (1H, d, $J=14$ Hz, NH-CH=C), 10.69 (1H, d, $J=14$ Hz, NH). 同様の方法により得た化合物 (**22**, **23**, **25**) の収率, 融点及び元素分析値を Table II に示した.

2-, 3- or 4-Propoxyaniline 類と DEMM の反応 1. Ethyl 2-Ethoxycarbonyl-3-(2-propoxyanilino)acrylate (**22**)—2-Propoxyaniline (5.0 g, 0.033 mol) と DEMM (7.2 g, 0.033 mol) の混合物を, 攪拌しながら $130^\circ C$ で 1 時間加熱した. 生成物を petroleum ether に溶解後, フリーザーに放置することにより, 融点 $49^\circ C$ を示す白色プリズム晶 **22** (9.0 g, 85%) を得た. IR $\nu_{max}^{nujol} cm^{-1}$: 3250 (NH), 1680, 1640 (C=O). MS m/z : 321 (M^+). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.08 (3H, t, $J=7$ Hz, $OCH_2CH_2CH_3$), 1.30 (6H, t, $J=7$ Hz, $2 \times OCH_2CH_3$), 1.84 (2H, m, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.10 (2H, q, $J=7$ Hz, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.23 (4H, q, $J=7$ Hz, $2 \times OCH_2CH_3$), 6.88–7.16 (3H, m, phenyl-H), 7.44 (1H, d, $J=8$ Hz, phenyl-H), 8.50 (1H, d, $J=14$ Hz, NH-CH=C), 11.02 (1H, d, $J=14$ Hz, NH).

2. Ethyl 2-Ethoxycarbonyl-3-(3-propoxyanilino)acrylate (**23**)—**22** と同様の方法により融点 $52^\circ C$ を示す白色プリズム晶の **23** を 75% の収率で得た. IR $\nu_{max}^{nujol} cm^{-1}$: 3180 (NH), 1700, 1640 (C=O). MS m/z : 321 (M^+). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 0.98 (3H, t, $J=7$ Hz, $O(CH_2)_2CH_3$), 1.25 (3H, t, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 1.28 (3H, t, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 1.74 (2H, m, $OCH_2CH_2CH_3$), 3.90 (2H, t, $J=7$ Hz, $OCH_2CH_2CH_3$), 4.12 (2H, q, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 4.18 (2H, q, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 6.58–6.80 (2H, m, phenyl-H), 6.85 (1H, s, phenyl-H), 8.32 (1H, d, $J=14$ Hz, NH-CH=C), 10.60 (1H, d, $J=14$ Hz, NH).

3. Ethyl 2-Ethoxycarbonyl-3-(4-propoxyanilino)acrylate (**24**)—**22** と同様の方法により融点 $82^\circ C$ を示す

白色針状晶の **24** を 81% の収率で得た. IR $\nu_{\max}^{\text{nujol}}$ cm^{-1} : 3240 (NH), 1715, 1660 (C=O). MS m/z : 321 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.00 (3H, t, $J=7$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.28 (3H, t, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 1.31 (3H, t, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 1.60–1.90 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.92 (2H, t, $J=7$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.16 (2H, q, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 4.23 (2H, q, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 6.90 (2H, d, $J=8$ Hz, phenyl-H), 7.23 (2H, d, $J=8$ Hz, phenyl-H), 8.30 (1H, d, $J=14$ Hz, NH-CH=C), 10.69 (1H, d, $J=14$ Hz, NH).

1,4-Dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic Acid 類 (43–76). 1,4-Dihydro-4-oxo-8-propoxy-3-quinolinecarboxylic Acid (68) 5% NaOH 水溶液 (40 ml) に **34** (6.5 g, 0.024 mol) を加え, 2 時間加熱還流した. 反応液を冷却した後, 5% HCl で pH 2 に調整し, 析出した結晶を濾取した. 得られた結晶を水洗し, 乾燥した後, MeOH と chloroform の混液より再結晶することにより, 融点 252°C を示す白色粉末結晶の **68** (4.1 g, 69%) を得た. IR $\nu_{\max}^{\text{nujol}}$ cm^{-1} : 2440–3440 (NH, OH), 1690, 1600 (C=O). MS m/z : 247 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.08 (3H, t, $J=7$ Hz, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.90 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.16 (2H, t, $J=7$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.00–5.50 (2H, br, NH and OH), 7.29 (2H, m, quinoline-H), 7.70 (1H, d, $J=6$ Hz, quinoline-H), 8.52 (1H, s, quinoline-H). 同様の方法により得た化合物 (**43–67**, **69–76**) の収率, 融点及び元素分析値を一括して Table III に示した.

8-Alkylsulfonyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic Acid 類 (77–79). 1,4-Dihydro-4-oxo-8-pentylsulfonyl-3-quinolinecarboxylic Acid (78) 30% 過酸化水素 (10 ml) と酢酸 (100 ml) の混合物に **10** (7 g, 0.022 mol) を加え, 100°C で 18 時間加熱した. 次に, 反応液を濃縮後, 析出した結晶を濾取し, 水洗した. 得られた結晶を DMF と水の混液より再結晶することにより, 融点 238°C を示す白色針状晶の **78** (3.5 g, 49%) を得た. IR $\nu_{\max}^{\text{nujol}}$ cm^{-1} : 3200 (NH), 2600–3100 (OH). MS m/z : 323 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 0.84 (3H, t, $J=7$ Hz, $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.00–1.90 (6H, m, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.58 (2H, t, $J=7$ Hz, $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7.81 (1H, t, $J=8$ Hz, quinoline-H), 8.42 (1H, d, $J=8$ Hz, quinoline-H), 8.66 (1H, d, $J=8$ Hz, quinoline-H), 8.90 (1H, s, quinoline-H), 11.00–12.80 (2H, br, NH and OH). 同様の方法により得た化合物 (**77**, **79**) の収率, 融点及び元素分析値を一括して Table III に示した.

6-Amino-8-butoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic Acid (80) **76** (14 g, 0.046 mol) を DMF (150 ml) と triethylamine (5 ml) の混液に溶解し, 10% palladium carbon (1.0 g) を用いて常温常圧で接触還元した. 触媒を除去した後, 減圧下, 溶媒を留去し, 残渣に 10% 酢酸水溶液を加えて攪拌した. 結晶を濾取し, DMF と水の混液より再結晶することにより, 融点 280°C を示す淡黄色粉末晶の **80** (7.5 g, 59%) を得た. IR $\nu_{\max}^{\text{nujol}}$ cm^{-1} : 3420 (OH), 3310 (NH), 3230 (NH_2), 1690, 1650 (C=O). MS m/z : 276 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.00 (3H, t, $J=7$ Hz, $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 1.36–1.70 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.70–2.08 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.78 (2H, br, CO_2H and NH), 3.00–6.80 (2H, br, NH_2), 4.19 (2H, t, $J=7$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.28 (1H, d, $J=2$ Hz, quinoline-H), 6.96 (1H, d, $J=2$ Hz, quinoline-H), 8.40 (1H, s, quinoline-H). Anal. Calcd $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 60.86; H, 5.84; N, 10.14. Found: C, 60.57; H, 5.85; N, 9.78.

6-Acylamino-8-butoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic Acid 類 (81–83). 8-Butoxy-6-ethoxycarbonylamino-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic Acid (81) DMF (200 ml) に **80** (1.0 g, 0.0036 mol), ethyl chlorocarbonate (0.5 g, 0.0047 mol) 及び pyridine (10 ml) を加え, 室温で一晩攪拌した. 減圧下, 溶媒を留去し, 残渣に 10% 酢酸水溶液を加えて攪拌した. 結晶を濾取し, DMF と水の混液より再結晶することにより, 融点 239°C を示す淡褐色の結晶 **81** (0.7 g, 56%) を得た. IR $\nu_{\max}^{\text{nujol}}$ cm^{-1} : 3380, 3300 (NH), 2600–3200 (OH), 1730, 1700, 1610 (C=O). MS m/z : 348 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 0.98 (3H, t, $J=7$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.30 (3H, t, $J=6$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.40–2.10 (4H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.20 (2H, q, $J=6$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.24 (2H, q, $J=6$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7.67 (1H, d, $J=2$ Hz, quinoline-H), 7.98 (1H, d, $J=2$ Hz, quinoline-H), 8.58 (1H, s, quinoline-H), 9.72 (1H, s, OH), 10.00–16.00 (2H, br, $2\times\text{NH}$). 同様の方法により得た化合物 (**82**, **83**) の収率, 融点及び元素分析値を一括して Table II に示した.

抗アレルギー作用 1. 被検化合物の調製——被検化合物を経口又は腹腔内投与する場合は, 0.5% カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁して投与した. また, 静脈内投与する場合は, 1% 炭酸水素ナトリウム溶液に溶解して投与した.

2. ラット PCA 反応——体重 190–220 g の Wistar 系ラットの背部皮内に希釈した抗 dinitrophenylated ascaris (DNP-As) ラット血清¹⁰⁾を 0.1 ml 宛皮内注射し, 受動的に感作した. 48 時間後, 蛋白質量として 2.0 mg の DNP-As を含む evans blue 液 1.0 mg を静脈内投与し, PCA 反応を惹起した. 30 分後にラットを撲殺し, 反応部位の皮膚を剝離してその色素量を測定した.¹¹⁾ 被検化合物は, 経口投与の場合には抗原チャレンジの 1 時間前, 腹腔内投与の場合は 30 分前, また, 静脈内投与の場合は直後にそれぞれ投与した.

引用文献

- 1) J. S. G. Cox, J. E. Beach, A. M. J. N. Blair, A. J. Clarke, J. King, T. B. Lee, D. E. E. Loveday, G. F. Moss, T. S. C. Orr, J. T. Ritchie, P. Sheard, *Adv. Drug Res.*, **5**, 115 (1970).
- 2) J. S. G. Cox, *Nature* (London), **216**, 1323 (1967).
- 3) 江田昭英, 薬局, **35**, 209 (1984).
- 4) W. T. Comer, *Annu. Rep. Med. Chem.*, **18**, 61 (1983).
- 5) C. M. Hall, H. G. Johnson, J. B. Wright, *J. Med. Chem.*, **17**, 685 (1974).
- 6) E. H. Erickson, C. F. Hainline, L. S. Lenon, *J. Med. Chem.*, **22**, 816 (1979).
- 7) a) K. S. Sardesal, S. V. Sunthankar, *Current Sci.* (India), **26**, 250 (1957) [*Chem. Abstr.*, **52**, 8991h (1958)]; b) G. R. Lappin, *J. Chem. Education*, **28**, 126 (1951) [*Chem. Abstr.*, 45, 10206h (1951)].
- 8) C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien, *J. Med. Chem.*, **16**, 1207 (1973).
- 9) C. S. Davis, G. L. Jenkins, A. M. Knevel, *J. Pharm. Sci.*, **51**, 840 (1962).
- 10) T. Tada, K. Okumura, *J. Immunology*, **106**, 1002 (1971).
- 11) 中沢政之, 吉村哲郎, 内藤 惇, 東 洋, 日薬理, **74**, 467 (1978).
- 12) V. G. Ramsey, L. H. Cretcher, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1659 (1947).
- 13) D. S. Tarbell, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1277 (1946).
- 14) M. F. Grundon, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 2637 (1952).
- 15) B. Riegel, G. R. Lappin, B. H. Adelson, R. I. Jackson, C. J. Albisetti, R. M. Dodson, R. H. Baker, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1264 (1946).
- 16) B. R. Baker, R. R. Bramhall, *J. Med. Chem.*, **15**, 235 (1972).
- 17) W. M. Lauer, R. T. Arnold, B. Tiffany, J. Tinker, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1268 (1946).