

新規関節炎治療薬 S-2474 の創薬研究

稲垣 雅尚

Studies on the New Antiarthritic Drug Candidate S-2474

Masanao INAGAKI

Discovery Research Laboratories, Shionogi & Company, Ltd., 12-4, Sagisu 5-chome,
Fukushima-ku, Osaka 553-0002, Japan

(Received August 30, 2002)

Various 1,2-isothiazolidine-1,1-dioxide (γ -sultam) derivatives containing an antioxidant moiety, 2,6-di-*tert*-butylphenol substituent, were prepared. Some compounds that have a lower alkyl group at the 2-position of the γ -sultam skeleton showed potent inhibitory effects on both cyclooxygenase (COX)-2 and 5-lipoxygenase (5-LO), as well as production of interleukin-1 (IL-1) in *in vitro* assays. They also proved to be effective in several animal arthritic models without any ulcerogenic activities. Among these compounds, (*E*)-(5)-(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzylidene)-2-ethyl-1,2-isothiazolidine-1,1-dioxide (S-2474) was selected as an antiarthritic drug candidate. The structure-activity relationships examined and some pharmacological evaluations are described. Furthermore, we have developed an efficient and *E*-selective synthesis of S-2474, in which α -methoxy-*p*-quinone methide is used as a key intermediate. α -Methoxy-*p*-quinone methide was revealed to be equivalent to a *p*-hydroxy-protected benzaldehyde. It reacts smoothly with α -sulfonyl carbanion to give 1,6-addition intermediates, which can be further processed to provide S-2474 directly in the presence of a base. This procedure gives S-2474 as an almost single isomer on the benzylidene double bond in excellent yield and thus is a very practical method adaptable to large-scale synthesis. The detailed mechanistic aspects are studied and discussed.

Key words—S-2474; γ -sultam; COX-2; dual inhibitor; quinone methide

1. はじめに

慢性関節リウマチ (RA) は腫れや痛みの伴う関節の機能異常を主症状とする全身性の炎症性疾患であり、その治療には一般的に非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) と免疫抑制剤、あるいは免疫調節剤などの疾患修飾型抗リウマチ薬 (DMARDs) と総称される薬剤が併用される場合が多い。NSAIDs はシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害することにより薬効が発現するが、近年 COX には構成型 COX-1 及び誘導型 COX-2 の 2 種のサブタイプが存在することが明らかとなり、後者は炎症に深く関与していると分かってきた。¹⁻⁵⁾ NSAIDs はその共通の副作用として長期投薬により消化管傷害を誘発す

る。これは NSAIDs が胃腸内で COX-1 を阻害し、粘膜保護作用を有するプロスタグランジン類の産生を減少させるためと考えられている。⁶⁻⁸⁾ したがって、COX-2 選択的な阻害薬は従来の NSAIDs よりも副作用の面で有望であると考えられる。⁹⁾ 一方、KME-4, E-5110, BF-389, CI-1004¹⁰⁻¹³⁾ に代表される COX 及び 5-リポキシゲナーゼ (5-LO) のデュアルインヒビターは、5-LO のアラキドン酸代謝産物であるロイコトリエン類が炎症だけでなく NSAIDs により誘発される副作用にも影響を及ぼすとされていることから、単純な COX 阻害剤よりも抗炎症作用及び安全性の面で優れたものとなると考えられている。¹⁴⁻¹⁷⁾

欧米で RA 治療に広く用いられている DMARD であるメトトレキサートは炎症性サイトカインである IL-1, IL-6 及び TNF- α を阻害することでその臨床効果が発現していると考えられているが、¹⁸⁾ その副作用及び最適用量の設定が難しいなどの問題のた

塩野義製薬株式会社創薬研究所 (〒553-0002 大阪市福島区鷺洲 5-12-4)

e-mail: masanao.inagaki@shionogi.co.jp

*本総説は、平成 13 年度日本薬学会近畿支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

めに使用に関しては細心の注意が必要であるとされている。

医療現場での利便性及び薬剤経済の観点から、さらには RA 患者の QOL 向上のためには NSAID 及び DMARD の作用を併せ持ち、しかも副作用のより少ない抗炎症薬の開発が望まれている。

以上のことから我々は COX-2, 5-LO 及びサイトカイン産生を阻害する薬剤は既存の NSAID より優れた治療効果が期待できると考え、KME-4, E-5110, BF-389 及び CI-1004 の共通部分構造である抗酸化官能基, di-*tert*-butylphenol 基に着目し、創薬研究を進めた結果、新規な関節炎治療薬として γ -サルタム骨格を有する S-2474 (1) (Fig. 1) を見出すことができた。¹⁹⁾

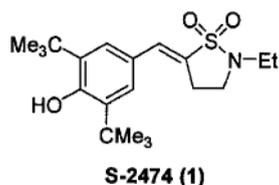


Fig. 1

2. 化合物選別の経緯

Scheme 1 に S-2474 を代表例として初期合成法について紹介した。2 より導いたアルデヒド 5 と γ -サルタム 6 とのアルドールタイプの縮合反応を行い、次いで脱保護、脱水反応により、ベンジリデン誘導体 1, 8 へと導いた。その他の誘導体についてもほぼこの処方準じて合成した。紙面の都合上、詳細については報文¹⁹⁾を参照されたいが、この処方では E, Z-体の両方が得られるため初期の SAR 展開には適したものであった。

初期スクリーニングは、*in vitro* アッセイとして、ラット滑膜細胞の IL-1 β 刺激による PGE₂ 産生抑制、ラット腹腔細胞の A23187 刺激による LTB₄ 産生抑制、及びヒト THP-1 細胞の LPS 刺激による IL-1 β 産生抑制活性を評価した (Table 1)。これらの抑制活性の発現には大まかに言って、2 位側鎖は立体的に小さな置換基、環構造は 5 員環、ベンゼン環上の置換基は *tert*-butyl 基が好ましく (他に *i*-Pr, Me, OMe などを試みたが、失活した)、2 重結合に関しては E, Z 間に差がないことが判明した。さらに阻害活性が強かったものについて *in vivo* のアッセイとして、ラットカラゲニン足浮腫及びアジュバ

Table 1. *In Vitro* Inhibitory Effects on Production of PGE₂, LTB₄, and IL-1 and *In Vivo* Antiinflammatory Effects of γ -Sultam Derivatives and Ulcerogenic Activity

		PGE ₂ ^{a)}	LTB ₄ ^{b)}	IL-1 ^{c)}	Anti-edema ^{d)} (carrageenin)	Anti-arthritis ^{e)} (adjuvant)	Ulcer index (mm) ^{f)} (dose; mg/kg)
R	E/Z	IC ₅₀ (μ M)			ED ₃₀ (mg/kg)		
H	E	0.030	>100	>100	>30	>10	
Me	E	0.0091	2.8	28	5.4	0.64	26.8 \pm 4.92 (400)
Et	E	0.0095	2.5	10	3.5	0.76	1.6 \pm 0.41 (400)
Pr	E	0.013	1.9	19	>30	>10	
<i>cyclo</i> -Pr	E	0.0025	3.2	9.0	11.9	1.7	0.7 \pm 0.28 (400)
4-Cl-Ph	E	<0.0010	21	>100	>30	—	
2-pyridyl	E	1.0	3.0	19	>30	>10	
CH ₂ CH ₂ OH	E	0.24	2.48	27	>30	—	
OMe	E	<0.0010	3.0	>100	34.7	2.4	
OH	E	0.010	9.5	90	>30	>10	
Me	Z	<0.0010	1.8	2.9	>30	—	
Et	Z	0.0021	2.5	10	>30	>10	
OMe	Z	0.0025	1.5	20	>30	>10	
Indomethacin		0.0029	>100	>100	0.8	0.06	19.5 \pm 2.38 (30)

a) Concentration (μ M) required for 50% inhibition of PGE₂ formation in rat synovial cells. b), c) Concentration (μ M) required for 50% inhibition of LTB₄ formation in rat peritoneal cells and IL-1 formation in human THP-1 cells. d) The dose (mg/kg) required for 30% inhibition of carrageenin-induced edema. e) The dose (mg/kg) required for 30% inhibition of adjuvant-induced arthritis. f) Lengths of bleeding ulcer of drug-administrated group, 6 animals/group.

ント関節炎モデルで評価した (Table 1). Z 体は血中濃度が上がらないため, *in vivo* で有効であったのは E 体であり, 2 位側鎖はメトキシ, メチル, エチル及びシクロプロピル基などに限られた. 有効化合物について, ラットでの胃障害惹起作用を調べ (Table 1), さらに各種の高次評価の結果から **S-2474** (1) を開発候補品として選定した. 以下に, 構造活性相関の結果 (Fig. 2) をまとめて示した.

3. 高次評価

3-1. *In vitro* 高次評価 **S-2474** と選択的 COX-2 阻害薬である NS-398,²⁰ Celecoxib²¹) 及び非選択的 COX 阻害薬のインドメタシンを対照薬に COX-1 及び COX-2 阻害活性について比較した. 酵素法では実験条件の微妙な違いで異なった結果になることが知られているため, 我々は Kawai らにより開発された, ヒト滑膜細胞と血小板を用いた生細胞系での測定系²²) で評価した. その結果, **S-2474** の COX-2 選択性は Celecoxib 及び NS-398 と同等であることが判明した (Table 2).

3-2. *In vivo* 高次評価 COX-1, COX-2 阻害活性が *in vivo* 系に与える影響を Futaki らの方法²³) を用いて評価した. LPS 処理したラット及び LPS 処理をしなかったラットにアラキドン酸 (AA) を注入し, それぞれの血漿中 PGE₂ 濃度を測定した

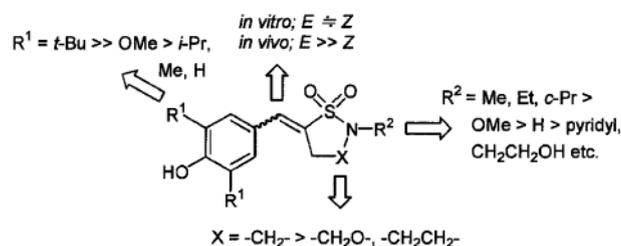


Fig. 2

(* LPS 刺激することにより COX-2 が誘導され, AA が代謝を受けて PGE₂ へと変換される). その結果 LPS 処理したラットの (COX-2 が関与した) PGE₂ 産生を **S-2474** 及び NS-398 は選択的に阻害するが, インドメタシンはいずれのラットの (COX-1 と COX-2 が関与した) PGE₂ 産生をも阻害することが分かった. このことから, **S-2474** は選択的 COX-2 阻害薬であることが支持された.

4. 結論

S-2474 は, 従来の代表的 NSAID であるインドメタシンと異なり, COX-2 選択性が高く, また, 5-LO さらには炎症性サイトカインの産生をも阻害できる化合物であり, マルチアクション型の新規関節炎治療薬として期待され, 臨床試験に進められた.

5. 効率的合成法の開発

S-2474 の構造は抗酸化官能基である *di-tert*-butylphenol 基と, 特徴的な γ -サルタム環から構成されている. **S-2474** 開発のためには, 先に記した合成法では工業規模での生産には問題点が多く, 効率的な製造法の設定が必要であった. 検討を加えた結果, α -メトキシキノンメチドを *p*-ヒドロキシベンズアルデヒドの等価体として用いた効率的な **S-2474** の合成法²⁴) を見出すことに成功した.

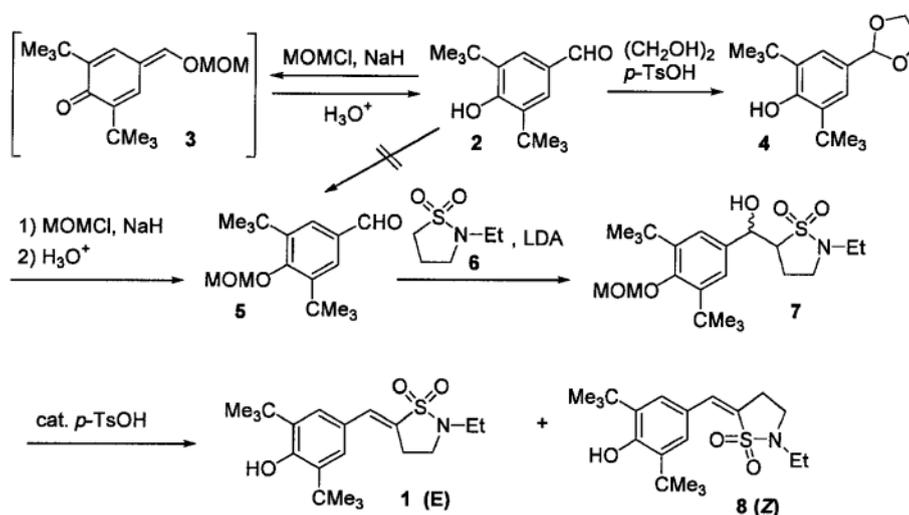
6. 実験方法及び結果

初期合成法 (Scheme 1) では, 1) アルデヒド **5** の合成に数工程を有する, 2) 発癌性のある MOMCl を用いる, 3) 脱保護, 脱水反応において Z-異性体 (**8**) の副生を避けることができないなどの問題点があった. 一般的に, *di-tert*-butylphenol 類はそのフェノール性水酸基が嵩高い置換基に挟まれているために, 通常の条件ではアルキル化など求電子剤との反応が進行しにくい. パラ位にアルデヒドが存在する場合には, キノンメチド-エノラート

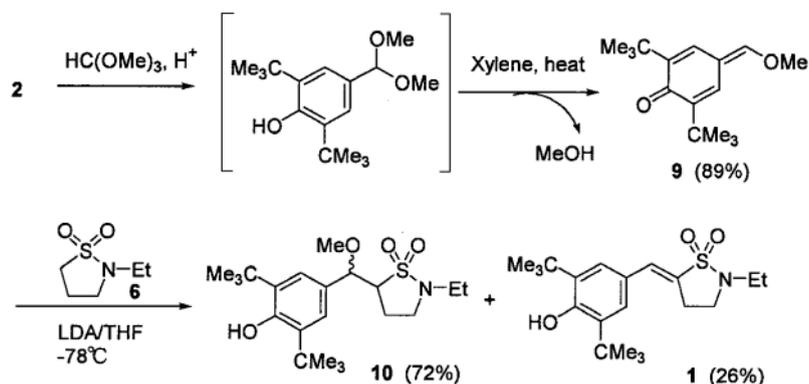
Table 2. COX-1/-2 Inhibitory Activities *In Vitro* and *In Vivo*

	COX-1	COX-2	COX-1/-2	ED ₅₀ (mg/kg) ^{c)}	
	TXB ₂ (μ M) ^{a)}	PGE ₂ (μ M) ^{b)}		ratio	COX-1 (a)
S-2474	27	0.011	2500	> 30	3.19
NS-398 ^{c)}	6.8	0.0019	3600	> 30	1.00
Celecoxib	19	0.0079	2400	—	—
Indomethacin	0.0058	0.0046	1.3	0.37	0.15

a) Concentration (μ M) required for 50% inhibition of TXB₂ production in human platelet cells. b) Concentration (μ M) required for 50% inhibition of PGE₂ production in human IL-1 β stimulated synovial cells. c) ED₅₀ values required for 50% inhibition of increase in plasma PGE₂ level after arachidonic acid (AA) injection into non-LPS treated rats (a) and LPS-treated rats (b).



Scheme 1



Scheme 2

の方が安定である。我々は **2** を直接メトキシメチル化することを試みたところ、Scheme 1 に示すようにキノンメチド (QM) 体 **3** が生成し、これは後処理で加水分解を受け原料の **2** に戻り、**5** を得ることはできなかった。そこで発想を転換し、キノンメチド誘導体をアルデヒド **5** の等価体として利用することで、上記 1), 2) の問題点を一挙に解決しようと考えた。我々の知る限り、QM を *p*-ヒドロキシベンズアルデヒドの等価体として利用されている例はなく、その利用は合成化学的にも興味深いものである。

具体的には、QM として文献既知²⁵⁾の α -メトキシキノンメチド (**9**) と *p*-サルタム (**6**) とを反応させ、付加体 **10** を経て、**1** へと誘導しようというものである。QM **9** はアルデヒド **2** をジメチルアセ

タルとした後、熱分解することで収率良く合成できた。**9** と **6** の反応は、 -78°C 冷却下で LDA と **6** から調節したカルバニオンに **9** を加えることで円滑に進行し、目的とする付加体 **10** を得ることができたが、予期しないことに、一部脱メタノール反応まで進んでいることが分かった。しかも驚いたことに、それは *Z*-異性体 **8** が全く含まれていない *E* 体 **1** のみであることが判明した (Scheme 2 and entry 1 in Table 3)。

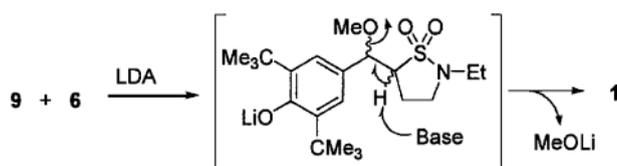
この実験事実は我々に **S-2474** 大量合成法確立のための大きなヒントを与えてくれた。**1** は、付加体 **10** に少過剰に存在する LDA が反応し、MeOLi が脱離する事により生成したと考えた (Scheme 3)。

この時点では **8** がなぜ副生しないかは不明であったが、この仮説に基づき、2 当量の LDA を反応さ

Table 3. Reactions of Quinone Methide and α -Sulfonylcarbanion (1)^{a)}

Entry	Base	Temp. (°C)	Solvent	9 + 6 $\xrightarrow{\text{conditions}}$ 1 + 2 + 10	
				Product (ratio) 1 : 2 (: 10)	Yield of 1 (%)
1	LDA	-78	THF	26 : 2 (: 72) ^{b)}	(25) ^{b)}
2	LDA	-78	THF	9 : 1 ^{c)}	61 ^{d)} (88) ^{c)}
3	LDA	0	THF	complex mixture	—
4	LHMDS	0	THF	1.8 : 1 ^{b)}	35 ^{e)}
5	NaHMDS	0	THF	1 : 1 ^{b)}	—
6	KHMDS	0	THF	1 : 2 ^{b)}	—
7	LHMDS	0	tol.	slaggy	—
8	LHMDS	0	tol.-THF (2 : 3)	94 : 6 ^{b)}	—
9	LHMDS	0	tol.-THF (5 : 1)	98.6 : 1.4 ^{c)}	80 ^{d)}

^{a)} All reactions were carried out in THF with 9 : 6 : base = 1 : 1.2 : 2.4 except for entry 1 (the ratio of 9 : 6 : base = 1 : 1 : 1.2) for 1-2 h. ^{b)} Ratio or yield determined by NMR analysis of the crude reaction mixture. ^{c)} Ratio or yield determined by HPLC analysis of the crude reaction mixture. ^{d)} Isolated yield from single crystallization of the crude reaction mixture. ^{e)} Isolated yield after separation by chromatography on silica gel.



Scheme 3

せたところ、予想通り **1** の収率が大幅に向上した (entry 2 in Table 3)。次に効率的な工業的合成のため、極低温反応器を必要としない反応が同様に進行するかを検討した (entry 3-9 in Table 3) が、塩基に LDA を用いたところ複雑な混合物を与えてしまった。塩基を当社工場で使用経験のあった HMDS の金属塩に変更したところ、Li 塩が Na, K と比較してよい結果を与えたが (entry 3-6 in Table 3)、いずれの場合にも **2** の副生を伴った。これは HMDS アニオンが QM **9** に付加し、後処理で加水分解を受けて **2** へと変換されたものと考えた。実際に QM **9** は KHMDS と反応し、アミノアセタールが生成し、加水分解を受けて **2** へ戻ることを d_8 -THF を用いた NMR の観測で確認した。この副反応を避けるため添加物や溶媒の効果について種々検討したが、エーテル系の溶媒では **2** が副生し、またトルエンなど炭化水素系の溶媒では反応がスラッキーとなって円滑に進行しないなど、悪戦苦闘の連続であった。しかし諦めることなくさらに検討を継続した結果、トルエン-THF の混合溶媒系で反応

が円滑に進行することを見い出せた。特に、トルエン/THF の比が 4 以上の時に良好な結果を与えたため、トルエン-THF の比を 5 : 1 に固定して、塩基、反応温度、及び QM の脱離基を変え、反応条件の最適化を試みた (Table 4)。最適条件は Table 4 の entry 1 に示したもので、**1** を一度の結晶化操作により、HPLC 純度 > 99.8%、収率 80% で得ることができた。

QM **9** は市販の **2** より 89% の収率で結晶として得られ、 γ -sultam **6** はやはり市販の 3-chloropropanesulfonyl chloride より、トルエン中 one pot 反応でスルフォニルアミド化、環化を行い、さらに蒸留により 90% の収率で合成することができる。以上、Scheme 4 に示すように極めて短工程、高収率で **S-2474** を得られる優れた合成法を確立することができた。

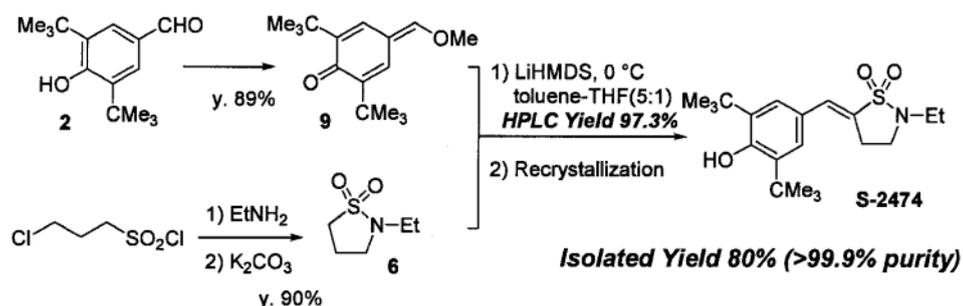
7. 考察

この最終工程の詳細について考察を加えた。反応を途中で停止させると、**1**, **2** と中間体 **10** が得られたが、**10** は一方のジアステレオマー **10a** のみであり、もう一方のジアステレオマー **10b** はより早く **1** へと変換されていることが示唆された。このことを確認するために **10a** (X 線構造解析よりトレオ体と構造決定)、**10b** を別途合成し (Scheme 5)、LHMDS と反応させたところ、**10b** は予想通りに速やかに **1** へと変換されたが、**10a** は **10b** に比べて **1** への変換が遅く、またいずれの場合にも Z 体 **8** は

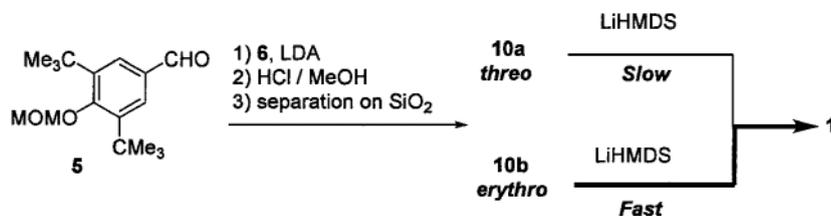
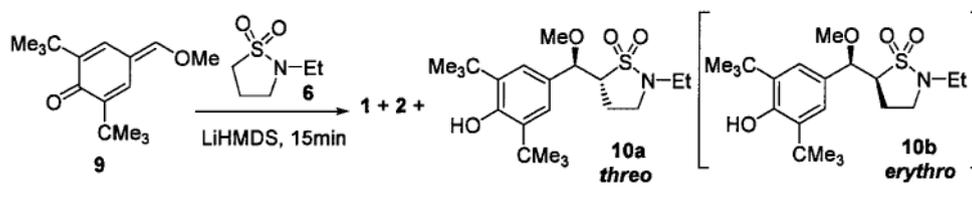
Table 4. Reactions of Quinone Methide and α -Sulfonylcarbanion (2)^{a)}

Entry	LG	Base	Temp (°C)	Products (ratio) 1 : 2 : 8 : 10	Yield (%)
1	OMe	LHMDS	0	97.3 : 1.4 : 1.3 : 0.1 ^{b)}	80
2	OMe	LHMDS	-15	97 : — : — : 3 ^{c)}	
3	OMe	LHMDS	23	96 : — : 4 : — ^{c)}	
4	OMe	NaHMDS	0	10 : 1 : — : — ^{c)}	
5	OMe	KHMDS	0	complex mixture	
6	OMe	LDA	0	slaggy	
7	OEt	LHMDS	0		50
8	Cl	LHMDS	0		38

a) All reactions were carried out with QMs : 6 = 1 : 1.2 : 2.4 in toluene-THF(5 : 1) for 2-4 h. b) Ratio determined by HPLC analysis of the crude reaction mixture. c) Ratio determined by NMR analysis of the crude reaction mixture.



Scheme 4



Scheme 5

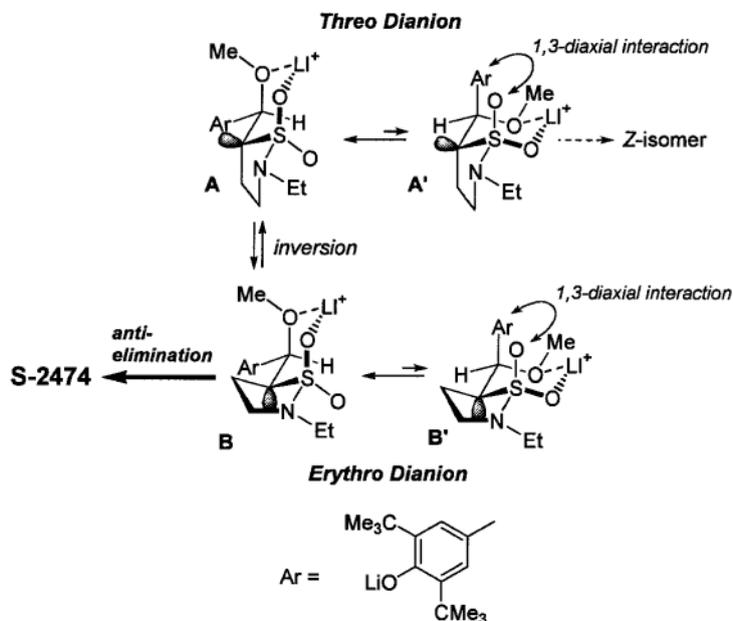


Fig. 3 Mechanistic Proposal of E-selectivity

ほとんど生成しなかった。

これらの実験結果を踏まえ、*E*-体が選択的に得られてくる理由について考察した。この反応は SO_2 —Li—OMe がキレーションした 6 員環のいす型コンフォメーションにおいて、メトキシドのアンチ脱離を伴って進行するものと考えられた。この仮説に従うとエリトロ体 **10b** からは立体的に嵩高いアリール基がエカトリアル位を占めた安定な遷移状態を形成するエリトロジアニオン **B** が生成する。一方 **10a** から得られるトレオ型ジアニオンでは、メトキシドがアンチ脱離するためにはアリール基がアキシャル位となる **A'** を経由しなければならない。*Z* 体 **8** を与える不利な遷移状態 **A'** より、最も嵩高いアリール基がエカトリアル位にある **A** の方が安定であり、さらに立体反転を伴って安定な **B** へと異性化する方が有利であると推測できる。その結果、**10a** から **1** への変換速度は **10b** に比べて遅いものの、**10a**, **10b** いずれからも遷移状態 **B** を経由することにより *E*-選択的に生成物を与えたものと考えた (Fig. 3)。

8. まとめ

我々は、サイトカイン産生抑制活性、5-LO 及び選択的 COX-2 阻害活性を有する、新規な関節炎治療薬である **S-2474** を見出し、工業規模でも実施可能な短工程の合成法を確立することができた。さら

に、その選択性発現について、6 員環遷移状態を経由する機構を提唱し、その妥当性を明らかにした。

謝辞 本研究は塩野義製薬株式会社の創薬研、新薬研及び生産技術研究所の数多くの方々の努力と協力により達成された成果であり、心より感謝致します。また、COX-2/COX-1 の阻害活性を評価して頂きました聖マリアンナ医大・難病治療研究センターの河合真一教授、加藤美也子博士に深謝致します。

REFERENCES

- 1) Vane J. R., Botting R. M., *Inflamm. Res.*, **47**, S78–S87 (1998).
- 2) Xie W., Chipman J. G., Robertson D. L., Erikson R. L., Simmons D. L., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **88**, 2692–2696 (1991).
- 3) Kujubu D. A., Fletcher B. S., Varnum B. C., Lim R. W., Herschman H. R., *J. Biol. Chem.*, **266**, 12866–12872 (1991).
- 4) Hla T., Neilson K., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **89**, 7384–7388 (1992).
- 5) Seibert K., Zhang Y., Leathy K., Hauser S., Masferrer J., Perkins W., Lee L., Isakson P., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **91**, 12013–12017 (1994).
- 6) Kimmey M. B., *J. Rheumatol.*, **19**, 68–73

- (1992).
- 7) Peskar B. M., *Biochem. Biophys. Acta*, **487**, 307–314 (1977).
 - 8) Miller T. A., *Am. J. Physiol.*, **245**, G601–G623 (1983).
 - 9) Masferrer J. L., Zweifel B. S., Manning P. T., Hauser S. D., Leathy K. M., Smith W. G., Isakson P. C., Seibert K., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **91**, 3228–3232 (1994).
 - 10) Hidaka T., Hosoe K., Ariki Y., Takeo K., Yamashita T., Katsumi I., Kondo H., Yamashita K., Watanabe K., *Jpn. J. Pharmacol.*, **36**, 77–85 (1984).
 - 11) Ikuta H., Shirota H., Kobayashi S., Yamagishi Y., Yamada K., Yamatsu I., Katayama K., *J. Med. Chem.*, **30**, 1995–1998 (1987).
 - 12) Wong S., Lee S. J., Frierson M. R. III., Proch J., Miskowski T. A., Rigby B. S., Schmolka S. J., Naismith R. W., Kreutzer D. C., Lindquist R., *Agents Actions*, **37**, 90–98 (1992).
 - 13) Unangst P. C., Connor D. T., Cetenko W. A., Sorenson R. J., Kostlan C. R., Sircar J. C., Wright C. D., Schrier D. J., Dyer R. D., *J. Med. Chem.*, **37**, 322–328 (1994).
 - 14) Brain S. D., Williams T. J., *Pharm. Ther.*, **46**, 57–66 (1990).
 - 15) Vaananen P. M., Keenan C. M., Grisham M. B., Wallace J. L., *Inflammation*, **16**, 227–240 (1992).
 - 16) Guslandi M., *Prostaglandins Leukotrienes Med.*, **26**, 203–208 (1987).
 - 17) Asako H., Kubes P., Wallace J., Gaginella T., Wolf R. E., Granger D. N., *Am. J. Physiol.*, **262**, G903–G908 (1992).
 - 18) Bondeson J., *Gen. Pharmac.*, **29**, 127–150 (1997).
 - 19) Inagaki M., Tsuru T., Jyoyama H., Ono T., Yamada K., Kobayashi M., Hori Y., Arimura A., Yasui K., Ohno K., Kakudo S., Koizumi K., Suzuki R., Kato M., Kawai S., Matsumoto S., *J. Med. Chem.*, **43**, 2040–2048 (2000).
 - 20) Yoshikawa K., Ohuchi Y., Sekiuchi K., Saitou S., Hatayama K., Japanese Patent 268 (1990).
 - 21) Penning T. D., Talley J. J., Bertenshaw S. R., Carter J. S., Collins P. W., Docter S., Granelto M. J., Lee L. F., Malecha J. W., Miyashiro J. M., Rogers R. S., Rogier D. J., Yu S. S., Anderson G. D., Burton E. G., Cogburn J. N., Gregory S. A., Koboldt C. M., Perkins W. E., Seibert K., Veenhuizen A. W., Zhang Y. Y., Isakson P. C., *J. Med. Chem.*, **40**, 1347–1365 (1997).
 - 22) Kawai S., Nishida S., Kato M., Furumaya Y., Okamoto R., Koshino T., Mizushima Y., *Eur. J. Pharmacol.*, **347**, 87–94 (1998).
 - 23) Futaki N., Takahashi S., Kitagawa T., Yamakawa Y., Yanaka M., Higuchi S., *Inflamm. Res.*, **46**, 496–502 (1997).
 - 24) Inagaki M., Haga N., Kobayashi M., Ohta N., Kamata S., Tsuru T., *J. Org. Chem.*, **67**, 125–128 (2002).
 - 25) Orlando C. M. Jr., *J. Org. Chem.*, **35**, 3714–3717 (1970).