

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 10 月 2 日(02.10.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/157635 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 311/39 (2006.01) *C07C 311/41* (2006.01)
A61K 31/245 (2006.01) *C07C 311/51* (2006.01)
A61K 31/7008 (2006.01) *C07H 5/06* (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01) *C07H 15/04* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/059183
- (22) 国際出願日: 2014 年 3 月 28 日(28.03.2014)
- (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 2013-073962 2013 年 3 月 29 日(29.03.2013) JP
特願 2013-246916 2013 年 11 月 29 日(29.11.2013) JP
- (71) 出願人: 東レ株式会社(TORAY INDUSTRIES, INC.)
[JP/JP]; 〒1038666 東京都中央区日本橋室町 2 丁
目 1 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 高 清志(GAO, Qingzhi); 〒1910062 東京
都日野市多摩平 3 丁目 1 8 番 4 号 2 2 3 Tokyo
(JP). 深澤 富長(FUKAZAWA, Tominaga); 〒
2488555 神奈川県鎌倉市手広 6 丁目 1 0 番 1 号
東レ株式会社 基礎研究センター内 Kanagawa
(JP). 阪上 英樹(SAKAGAMI, Hideki); 〒5202141
滋賀県大津市大江 1 丁目 1 番 1 号 東レ株式
会社 瀬田工場内 Shiga (JP).

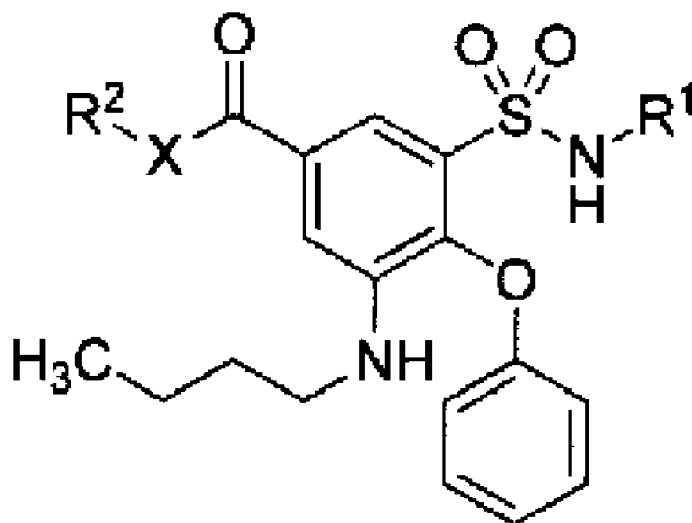
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH,
PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW,
MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシ
ア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,
NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: SULFAMOYLBENZENE DERIVATIVE AND DRUG APPLICATION

(54) 発明の名称: スルファモイルベンゼン誘導体及びその医薬用途



(I)

(57) Abstract: The purpose of the present inven-
tion is to provide a drug that demonstrates a phar-
maceutical effect by having high mobility to the
mid-brain and converting to bumetanide in the mid-
brain, which is the primary site of epilepsy. The
present invention provides a sulfamoylbenzene de-
rivative expressed by general formula (1), or a
pharmacologically permissible salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、脳中への移行性が
高く、てんかんの発症部位である脳中で
フメタニドに変換されて薬理効果を発揮
する医薬を提供することを目的としてい
る。本発明は、下記一般式 (I) で示さ
れるスルファモイルベンゼン誘導体又は
その薬学的に許容される塩を提供する。

WO 2014/157635 A1

明 細 書

発明の名称：スルファモイルベンゼン誘導体及びその医薬用途 技術分野

[0001] 本発明は、スルファモイルベンゼン誘導体及びその医薬用途に関する。

背景技術

[0002] てんかんとは、大脳や海馬等の神経細胞において起きる過剰な興奮とその興奮が広がる異常な神経活動（てんかん放電）により、発作（てんかん発作）を引き起こす疾患又は症状のことである。現在、てんかんに対する治療剤としては、ナトリウムチャンネル又はカルシウムチャンネルの抑制作用を有する薬剤や抑制性神経伝達を制御するγ-アミノ酪酸（GABA）受容体の増強作用を有する薬剤が一般的に使用されている。

[0003] ブメタニドは、利尿剤として広く使用されてきたが、ナトリウムイオン-カリウムイオン-塩化物イオン共輸送体（ $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ cotransporter；以下、NKCC）のアイソフォームであるNKCC1を阻害する活性を有しているため、てんかんに対して治療効果を発揮し得る可能性が示唆されている（非特許文献1及び2）。

[0004] 一方、ある薬理活性を有する化合物の医薬としての実用性を高める手段の一つとして、薬物のプロドラッグ化が知られている。プロドラッグとは、安定性、溶解性、吸収性又は移行性等の改善を目的として薬物に化学修飾を施した化合物であり、投薬後、生体内又は作用部位に到達してから活性本体（薬物）に変換され、薬理作用が発揮するように設計された薬物のことである。

[0005] 例えば、カルボン酸をエチルエステル化したプロドラッグとしては、高血圧治療剤のエナラプリル、アルコールをピバリン酸エステル化したプロドラッグとしては、開放隅角緑内障治療剤のジピペフリン、アルコールをアミノ酸エステル化したプロドラッグとしては、ヘルペスウイルス感染症治療剤のヘルペスバラシクロビル、アセトアミノフェンをグリコシルエーテル化した

プロドラッグとしては、アセトアミノフェン誘導体（特許文献1）等が知られている。

- [0006] また、特許文献2では、ブメタニドをエステル化又はアミド化したプロドラッグが開示されており、これらのプロドラッグは、ラットに投与した場合において抗てんかん作用を有することが示唆されている。

先行技術文献

特許文献

- [0007] 特許文献1：米国特許出願公開第2012/0022012号明細書
特許文献2：米国特許出願公開第2012/0004225号明細書

非特許文献

- [0008] 非特許文献1：Koyamaら、Nature Medicine、2012年、第18巻、p. 1271-1278
非特許文献2：Eftekhariら、Epilepsia、2013年、第54巻、e9-e12
非特許文献3：Loscherら、Neuropharmacology、2012年、p. 1-13、印刷中、オンライン版2012年6月13日公開

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0009] しかしながら、現在、一般的に使用されているてんかん治療剤は、眠気、めまい、ふらつき、頭痛、倦怠感、てんかん憎悪、失調、会話障害又は嘔吐等の中枢性の副作用を伴う場合があり、必ずしも抗てんかん作用を示す用量まで投与できないのが現状である。
- [0010] また、てんかんに対する薬理活性が示唆されているブメタニドは、血漿中半減期が約120分以内と短く、てんかんの発症部位である脳中へはほとんど移行しないことがわかっており、抗てんかん作用を発揮するには、利尿剤として安全に使用できる用量よりも高用量を投与又は頻回に投与する必要があった（非特許文献3）。

[0011] さらに、ブメタニドをエステル化又はアミド化したプロドラッグについては、ラットの実験を基にヒトへの有効性が示唆されているが、これらのプロドラッグを投与した場合のブメタニドの脳中濃度の持続性は、十分な抗てんかん作用を発揮するには低いものであった。

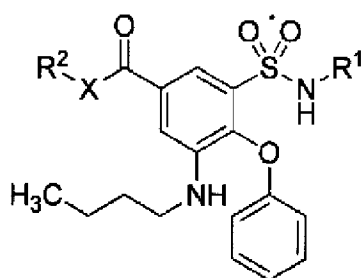
[0012] そこで本発明は、脳中への移行性が高く、てんかんの発症部位である脳中でブメタニドに変換されて薬理作用を発揮する医薬を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは上記課題を解決するため鋭意検討した結果、新規なスルファモイルベンゼン誘導体又はその薬学的に許容される塩が、脳中への移行性が高く、薬理活性を有するブメタニドに脳中で変換されること及び変換されたブメタニドの脳中濃度が持続することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0014] すなわち、本発明は、下記一般式（I）で示されるスルファモイルベンゼン誘導体又はその薬学的に許容される塩を提供する。

[化1]



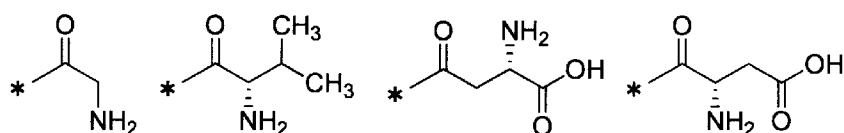
(I)

[式中、 R^1 は、水素原子、あるいは、アミノ酸の部分構造からなる下記A群から選択される基、又は、6位の水酸基の水素原子がアセチル基、ベンゾイル基若しくはピバロイル基で置換されていてもよい糖の部分構造からなる下記B群から選択される基、を表し、 X は、酸素原子又は NH を表し、 R^2 は、 X が酸素原子である場合に、水素原子、エチル基、ブチル基、ヘキシル基、ベンジル基、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル基、イソブチリルオキ

シメチル基若しくはピバロイルオキシメチル基又はアミノ酸の部分構造からなる下記C群から選択される基を表し、XがNHである場合に、水酸基の水素原子がメチル基で置換されていてもよい糖の部分構造からなる下記D群から選択される基を表すが、R¹が水素原子である場合に水素原子又はエチル基を表すことはない。

A群：

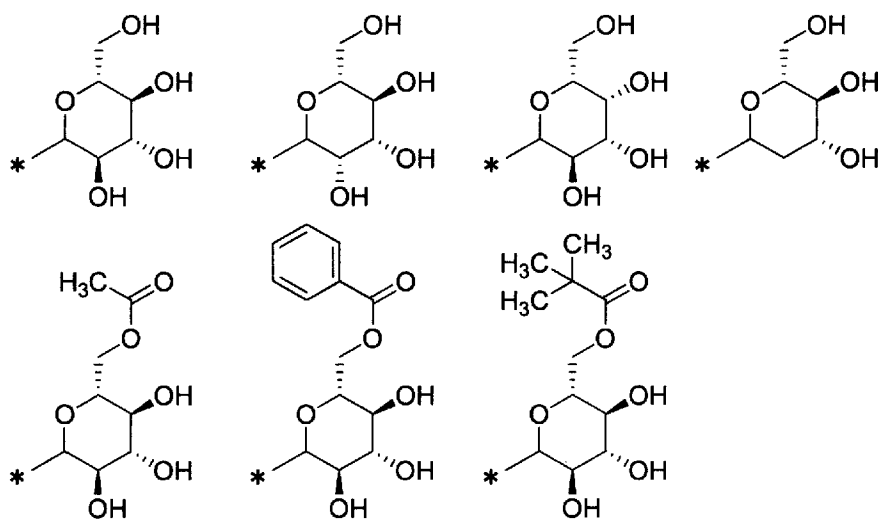
[化2]



(*は、R¹が結合する窒素原子との結合位置を表す。)

B群：

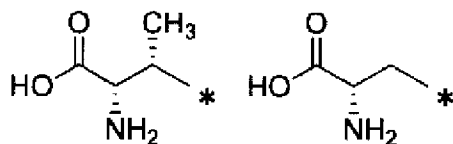
[化3]



(*は、R¹が結合する窒素原子との結合位置を表す。)

C群：

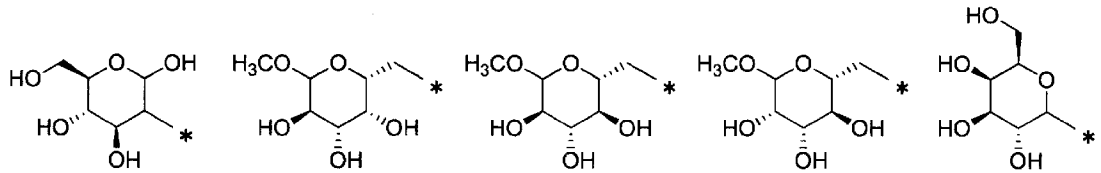
[化4]



(*は、 R^2 が結合する酸素原子との結合位置を表す。)

D群：

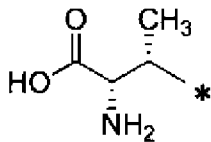
[化5]



(*は、 R^2 が結合する窒素原子との結合位置を表す。]

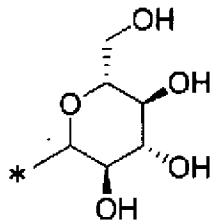
[0015] 上記のスルファモイルベンゼン誘導体は、 R^1 が、水素原子であり、Xが、酸素原子であり、かつ、 R^2 が、

[化6]



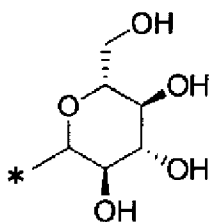
であるか、 R^1 が、

[化7]



であり、Xが、酸素原子であり、かつ、 R^2 が、水素原子であるか、又は、 R^1 が、

[化8]



であり、Xが、酸素原子であり、かつ、 R^2 が、エチル基であることが好まし

い。

[0016] これらの限定が加わることにより、ブメタニド自身を投与した場合と比較したブメタニドの脳中移行性及び脳中濃度持続性がさらに向上する。

[0017] また、本発明は、上記一般式（I）で示されるスルファモイルベンゼン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬を提供する。この医薬は、てんかんの治療剤又は予防剤であることが好ましい。

発明の効果

[0018] 本発明のスルファモイルベンゼン誘導体又はその薬学的に許容される塩は、脳中への移行性が高く、薬理活性を有するブメタニドに脳中で変換され、さらに、変換されたブメタニドの脳中濃度が一定時間持続することから、ブメタニドのプロドラッグとして、特に、てんかんの治療剤又は予防剤として使用できる。

図面の簡単な説明

[0019] [図1]ブメタニドをラットに経口投与（ $20 \mu\text{mol/kg}$ ）した時のブメタニドの血漿中濃度及び脳中濃度を示す図である。

[図2]実施例1の化合物をラットに経口投与（ $20 \mu\text{mol/kg}$ ）した時の実施例1の化合物及び変換されたブメタニドの血漿中濃度並びに脳中濃度を示す図である。

[図3]実施例2の化合物をラットに経口投与（ $20 \mu\text{mol/kg}$ ）した時の実施例2の化合物及び変換されたブメタニドの血漿中濃度並びに脳中濃度を示す図である。

[図4]実施例3の化合物をラットに経口投与（ $20 \mu\text{mol/kg}$ ）した時の実施例3の化合物及び変換されたブメタニドの血漿中濃度並びに脳中濃度を示す図である。

[図5]実施例4の化合物をラットに経口投与（ $20 \mu\text{mol/kg}$ ）した時の実施例4の化合物及び変換されたブメタニドの血漿中濃度並びに脳中濃度を示す図である。

[図6]実施例5の化合物をラットに経口投与（ $20 \mu\text{mol/kg}$ ）した時の

実施例 5 の化合物及び変換されたブメタニドの血漿中濃度並びに脳中濃度を示す図である。

[図7]実施例 6 の化合物をラットに経口投与 ($20 \mu\text{mol/kg}$) した時の実施例 6 の化合物及び変換されたブメタニドの血漿中濃度並びに脳中濃度を示す図である。

[図8]実施例 7 の化合物をラットに経口投与 ($20 \mu\text{mol/kg}$) した時の実施例 7 の化合物及び変換されたブメタニドの血漿中濃度並びに脳中濃度を示す図である。

[図9]実施例 8 の化合物をラットに経口投与 ($20 \mu\text{mol/kg}$) した時の実施例 8 の化合物及び変換されたブメタニドの血漿中濃度並びに脳中濃度を示す図である。

[図10]実施例 9 の化合物をラットに経口投与 ($20 \mu\text{mol/kg}$) した時の実施例 9 の化合物及び変換されたブメタニドの血漿中濃度並びに脳中濃度を示す図である。

[図11]実施例 10 の化合物をラットに経口投与 ($20 \mu\text{mol/kg}$) した時の実施例 10 の化合物及び変換されたブメタニドの血漿中濃度並びに脳中濃度を示す図である。

[図12]実施例 11 の化合物をラットに経口投与 ($20 \mu\text{mol/kg}$) した時の実施例 11 の化合物及び変換されたブメタニドの血漿中濃度並びに脳中濃度を示す図である。

[図13]実施例 12 の化合物をラットに経口投与 ($20 \mu\text{mol/kg}$) した時の実施例 12 の化合物及び変換されたブメタニドの血漿中濃度並びに脳中濃度を示す図である。

[図14]実施例 13 の化合物をラットに経口投与 ($20 \mu\text{mol/kg}$) した時の実施例 13 の化合物及び変換されたブメタニドの血漿中濃度並びに脳中濃度を示す図である。

[図15]比較例 1 の化合物をラットに経口投与 ($20 \mu\text{mol/kg}$) した時の比較例 1 の化合物及び変換されたブメタニドの血漿中濃度並びに脳中濃度

を示す図である。

[図16]比較例2の化合物をラットに経口投与（ $20\mu\text{mol}/\text{kg}$ ）した時の比較例2の化合物及び変換されたブメタニドの血漿中濃度並びに脑中濃度を示す図である。

[図17]比較例3の化合物をラットに経口投与（ $20\mu\text{mol}/\text{kg}$ ）した時の比較例3の化合物及び変換されたブメタニドの血漿中濃度並びに脑中濃度を示す図である。

[図18]比較例4の化合物をラットに経口投与（ $20\mu\text{mol}/\text{kg}$ ）した時の比較例4の化合物及び変換されたブメタニドの血漿中濃度並びに脑中濃度を示す図である。

[図19]ブメタニドをカニクイザルに経口投与（ $3\text{mg}/\text{kg}$ ）した時のブメタニドの血漿中濃度及び脳脊髄液中濃度を示す図である。

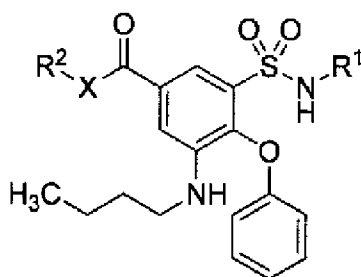
[図20]実施例3の化合物をカニクイザルに経口投与（ $3\text{mg}/\text{kg}$ ）した時の実施例3の化合物及び変換されたブメタニドの血漿中濃度並びに脳脊髄液中濃度を示す図である。

[図21]実施例14の化合物をカニクイザルに経口投与（ $3\text{mg}/\text{kg}$ ）した時の実施例14の化合物及び変換されたブメタニドの血漿中濃度並びに脳脊髄液中濃度を示す図である。

発明を実施するための形態

[0020] 本発明のスルファモイルベンゼン誘導体は、以下の一般式（1）で示されることを特徴としている。

[化9]

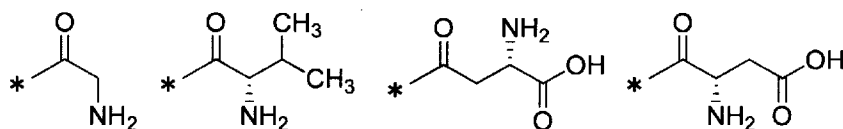


(1)

[式中、 R^1 は、水素原子、あるいは、アミノ酸の部分構造からなる下記A群から選択される基、又は、6位の水酸基の水素原子がアセチル基、ベンゾイル基若しくはピバロイル基で置換されていてもよい糖の部分構造からなる下記B群から選択される基、を表し、 X は、酸素原子又はNHを表し、 R^2 は、 X が酸素原子である場合に、水素原子、エチル基、ブチル基、ヘキシル基、ベンジル基、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル基、イソブチリルオキシメチル基若しくはピバロイルオキシメチル基又はアミノ酸の部分構造からなる下記C群から選択される基を表し、 X がNHである場合に、水酸基の水素原子がメチル基で置換されていてもよい糖の部分構造からなる下記D群から選択される基を表すが、 R^1 が水素原子である場合に水素原子又はエチル基を表すことはない。

A群：

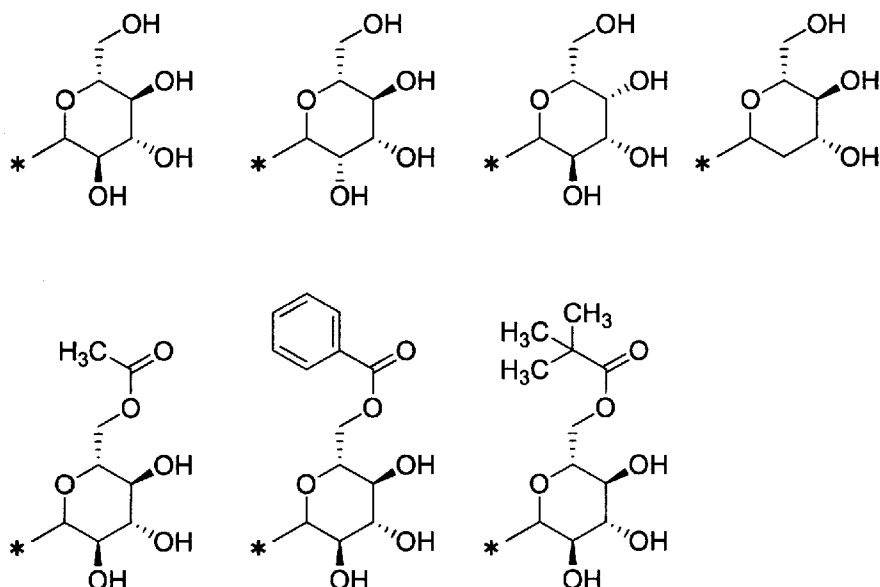
[化10]



($*$ は、 R^1 が結合する窒素原子との結合位置を表す。)

B群：

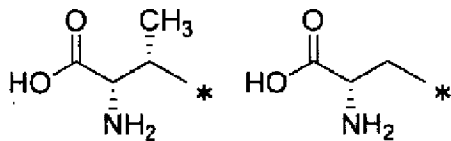
[化11]



(*は、R¹が結合する窒素原子との結合位置を表す。)

C群：

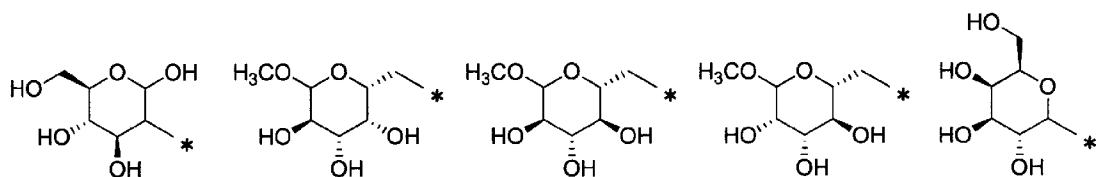
[化12]



(*は、R²が結合する酸素原子との結合位置を表す。)

D群：

[化13]



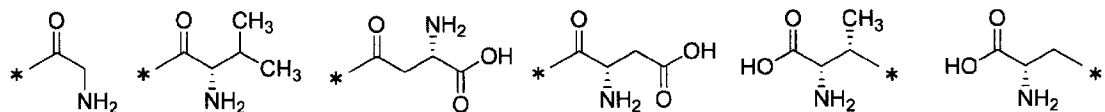
(*は、R²が結合する窒素原子との結合位置を表す。)

[0021] 本明細書で使用する次の用語は、特に断りがない限り、下記の定義の通りである。

[0022] 「アミノ酸」とは、同一分子中にアミノ基とカルボキシル基の両方を持つ化合物を意味し、例えば、グリシン、バリン、スレオニン又はセリン等の α -アミノ酸が挙げられる。分子中に不斉炭素を有する場合は、各光学異性体及びこれらの混合物も「アミノ酸」に包含される。

[0023] 「アミノ酸の部分構造からなる基」とは、上記「アミノ酸」の分子から水素原子又は水酸基を除去した遊離基を意味し、例えば、下記の群

[化14]



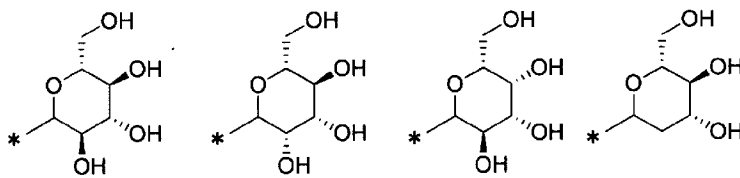
から選択される一の基が挙げられる。

[0024] 「糖」とは、鎖状構造又は環状構造の単糖類を意味し、例えば、グルコピラノース、マンノピラノース若しくはガラクトピラノース等の単糖、又は、

2-デオキシグルコピラノース等のデオキシ糖が挙げられる。単糖類には、分子の互変異性化に基づく α 型及び β 型の異性体、並びに、分子中の不斉炭素に基づくD体及びL体の異性体が存在するが、「糖」には、各異性体及びこれらの混合物が包含される。

[0025] 「糖の部分構造からなる基」とは、上記「糖」の分子から水素原子又は水酸基を除去した遊離基を意味し、例えば、下記の群

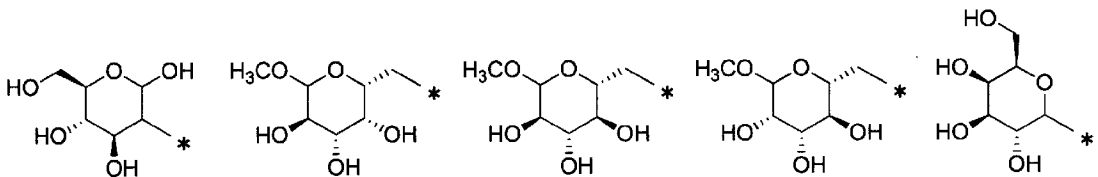
[化15]



から選択される一の基が挙げられる。

[0026] 「水酸基の水素原子がメチル基で置換されていてもよい糖の部分構造からなる基」とは、上記「糖の部分構造からなる基」の水酸基の水素原子がメチル基で置換されていてもよい基を意味し、例えば、下記の群

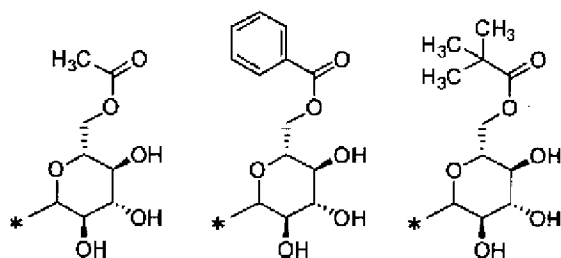
[化16]



から選択される一の基が挙げられる。

[0027] 「6位の水酸基の水素原子がアセチル基、ベンゾイル基又はピバロイル基で置換されていてもよい糖の部分構造からなる基」とは、上記「糖の部分構造からなる基」の6位の水酸基の水素原子がアセチル基、ベンゾイル基又はピバロイル基で置換されていてもよい基を意味し、例えば、下記の群

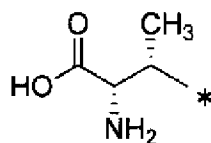
[化17]



から選択される一の基が挙げられる。

[0028] 上記のスルファモイルベンゼン誘導体は、 R^1 が、水素原子であり、 X が、酸素原子であり、かつ、 R^2 が、

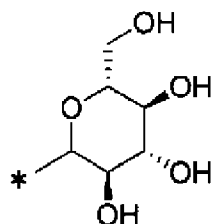
[化18]



であるか、

R^1 が、

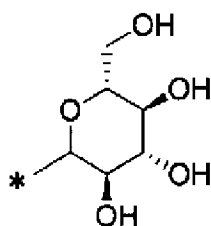
[化19]



であり、 X が、酸素原子であり、かつ、 R^2 が、水素原子であるか、又は、

R^1 が、

[化20]



であり、 X が、酸素原子であり、かつ、 R^2 が、エチル基であることが好まし

い。

[0029] 「プロドラッグ」とは、生体内又は作用部位に到達してから、酵素的又は非酵素的に変換を受けて、薬理活性を有する化合物（即ち、ドラッグ）に変換される薬物前駆体及び物質を意味するが、広義には、生体内で物性が変化して安定性、吸収性又は分布等が変化する物質をも包含する。

[0030] 「ダブルプロドラッグ」とは、生体内又は作用部位に到達してから、酵素的又は非酵素的に変換を受ける部位を2箇所所有するプロドラッグのことである。

[0031] 「トリプルプロドラッグ」とは、生体内又は作用部位に到達してから、酵素的又は非酵素的に変換を受ける部位を3箇所所有するプロドラッグのことである。

[0032] 一般式（I）で示されるスルファモイルベンゼン誘導体（以下、スルファモイルベンゼン誘導体（I））は、置換基の種類によっては不斉炭素原子を含む場合があり、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明には、各光学異性体及びこれらの混合物も包含される。

[0033] スルファモイルベンゼン誘導体（I）は、塩を形成する場合もあり、かかる塩が薬学的に許容される限りにおいて本発明に包含される。薬学的に許容される塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩若しくはマグネシウム塩等の無機塩基塩、トロメタミン〔トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン〕塩等の有機塩基塩、エタノールアミン塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩若しくはN，N-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩、アルギニン塩、リジン塩若しくはオルニチン塩等の塩基性アミン塩、若しくは、アンモニア塩、又は、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩若しくはリン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩若しくはフタル酸等の有機カルボ

ン酸塩、若しくは、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩若しくはカンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩が挙げられる。

[0034] なお、スルファモイルベンゼン誘導体（I）又はその薬学的に許容される塩には、それらの水和物及び溶媒和物並びに結晶多形も包含される。

[0035] スルファモイルベンゼン誘導体（I）の好ましい具体例を表1-1及び表1-2に示す。

[0036]

[表1-1]

【表 1 - 1】

化合物	構造式	化合物	構造式
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

[0037] [表1-2]

【表 1 - 2】

化合物	構造式	化合物	構造式
15		22	
16		23	
17		24	
18		25	
19		26	
20		27	
21		28	

[0038] スルファモイルベンゼン誘導体 (I) は、例えば、以下に示す方法又はこれに準じた方法で製造できる。なお、この製造に使用する出発物質と試薬は、一般に入手できるか、又は、公知の方法で製造できる。

[0039] スルファモイルベンゼン誘導体 (I) 並びにその製造に使用する中間体及び出発物質は、公知の手段によって単離精製できる。単離精製のための公知の手段としては、例えば、溶媒抽出、再結晶又はクロマトグラフィーが挙げられる。

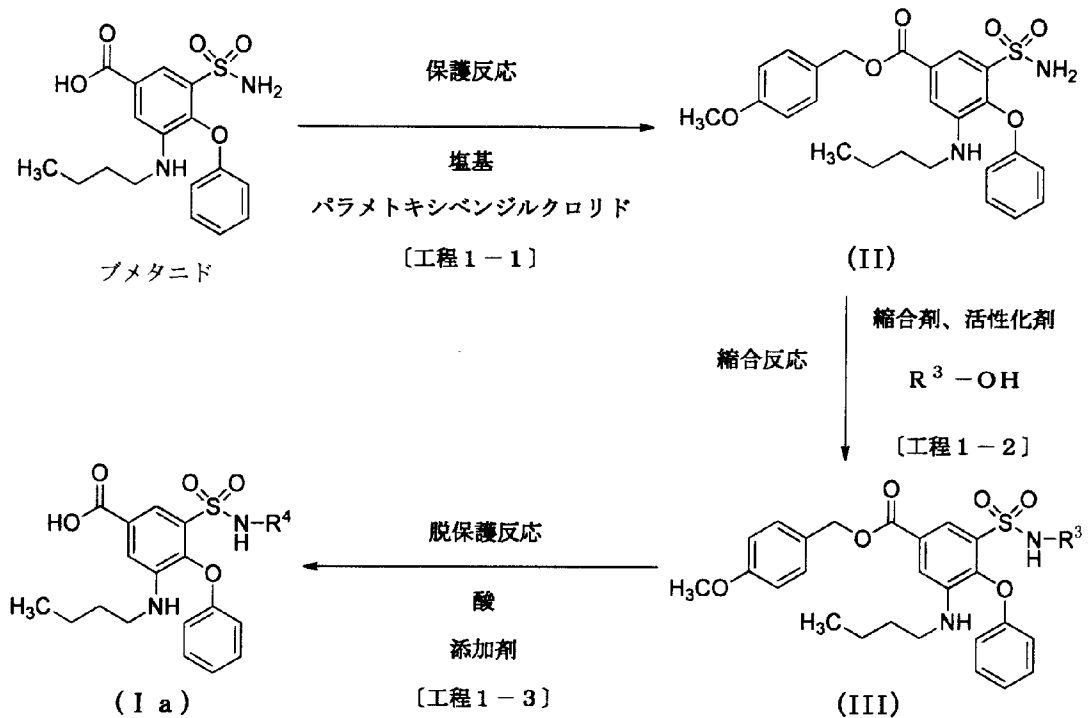
[0040] スルファモイルベンゼン誘導体 (I) が、光学異性体又は立体異性体を含む場合には、公知の方法により、それぞれの異性体を単一化合物として得られる。公知の方法としては、例えば、結晶化、酵素分割又はキラルクロマトグラフィーが挙げられる。

[0041] スルファモイルベンゼン誘導体 (I) の具体的な製造方法としては、例えば、下記の製造法 1 ～ 8 に記載した方法が挙げられる。

[0042] [製造法 1]

スルファモイルベンゼン誘導体 (I) のうち、 R^1 が、アミノ酸の部分構造からなる下記 E 群から選択される一の基であり、 X が、酸素原子であり、 R^2 が、水素原子であるスルファモイルベンゼン誘導体 (I a) は、例えば、スキーム 1 に示すように、塩基存在下、パラメトキシベンジルクロリドを用いた、ブメタニドのカルボキシル基の保護反応 (工程 1-1)、続いて、縮合剤及び活性化剤存在下、工程 1-1 で得られたエステル誘導体 (I I) の、アミノ基が *tert*-ブトキシカルボニル基で保護されたアミノ酸誘導体 (R^3-OH) との縮合反応 (工程 1-2)、続いて、酸存在下、工程 1-2 で得られたエステル誘導体 (I I I) の脱保護反応 (工程 1-3) により製造できる。

[化21]

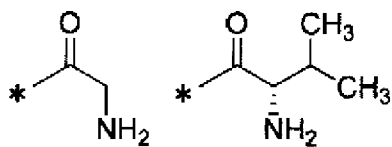


スキーム 1

[式中、 R^3-OH は、アミノ基がtert-ブトキシカルボニル基で保護されたアミノ酸誘導体を表し、 R^4 は、アミノ酸の部分構造からなる下記E群から選択される一の基を表す。

E 群：

[化22]



(*は、 R^4 が結合する窒素原子との結合位置を表す。)

[0043] [工程 1-1]

保護反応の出発物質であるプロメタニドは、市販品を購入するか、又は、公知の方法（例えば、米国特許第3806534号明細書）若しくはこれに準じた方法により製造することで入手できる。

[0044] 保護反応に用いる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリ

ウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウム等の塩基性無機塩類、ピリジン若しくはルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルピペリドン若しくはN-メチルモルホリン等の第三級有機アミン類、又は、リチウムジイソプロピルアミド若しくはリチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類が挙げられるが、トリエチルアミン又はN, N-ジイソプロピルエチルアミンが好ましい。

[0045] 保護反応に用いる塩基の量は、ブメタニド1モルに対して1～6モルが好ましく、1～3モルがより好ましい。

[0046] 保護反応に用いるパラメトキシベンジルクロリドの量は、ブメタニド1モルに対して1～6モルが好ましい。

[0047] 保護反応に用いる反応溶媒は、通常反応を阻害しない溶媒から適宜選択され、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリルが挙げられるが、ハロゲン系溶媒が好ましい。

[0048] 保護反応に用いるブメタニドの反応開始時の濃度は、0.01～10mol/Lが好ましく、0.05～1mol/Lがより好ましい。

[0049] 保護反応の反応温度は、-20℃～120℃が好ましく、15～80℃がより好ましい。

[0050] 保護反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、30分間～24時間が好ましい。

[0051] [工程1-2]

縮合反応に用いる縮合剤としては、例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（以下、DCC）若しくは1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（以下、EDCI）等のカルボジイミド系試薬、N, N'-カルボジイミダゾール、（ベンゾトリアゾール-1-イルオ

キシ) トリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスファート若しくは (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスファート等のホスホニウム塩系試薬、4-(4、6-ジメトキシ-1、3、5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド又はジフェニルホスホリルアジドが挙げられるが、DCCが好ましい。

[0052] 縮合反応に用いる縮合剤の量は、エステル誘導体 (I) 1モルに対して1~10モルが好ましく、1~3モルがより好ましい。

[0053] 縮合反応に用いる活性化剤としては、4-アミノ-N,N-ジメチルピリジン (以下、DMAP) が好ましい。

[0054] 縮合反応に用いる活性化剤の量は、エステル誘導体 (I) 1モルに対して0.001~3モルが好ましく、1~3モルがより好ましい。

[0055] 縮合反応に用いる R^3-OH は、市販品を購入するか、又は、公知の方法若しくはこれに準じた方法により製造することで入手できる。

[0056] 縮合反応に用いる R^3-OH の量は、エステル誘導体 (I) 1モルに対して1~10モルが好ましく、1~3モルがより好ましい。

[0057] 縮合反応に用いる反応溶媒は、通常反応を阻害しない溶媒から適宜選択され、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリルが挙げられるが、ジクロロメタンが好ましい。

[0058] 縮合反応に用いるエステル誘導体 (I) の反応開始時の濃度は、0.01~10mol/Lが好ましく、0.05~1mol/Lがより好ましい。

[0059] 縮合反応の反応温度は、-20℃~120℃が好ましく、15~80℃がより好ましい。

[0060] 縮合反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、30分間~24時間が好ましく、1~12時間がより好ましい。

[0061] [工程 1 - 3]

脱保護反応に用いる酸としては、例えば、ギ酸、トリクロロ酢酸若しくはトリフルオロ酢酸等の有機酸、又は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素若しくは臭化水素等の無機酸が挙げられるが、トリフルオロ酢酸が好ましい。

[0062] 脱保護反応に用いる酸の量は、エステル誘導体 (I I I) 1 モルに対して 1 ~ 300 モルが好ましく、1 ~ 10 モルがより好ましい。

[0063] 脱保護反応に用いる添加剤としては、例えば、チオフェノール又はアニソールが挙げられるが、アニソールが好ましい。

[0064] 脱保護反応に用いる添加剤の量は、エステル誘導体 (I I I) 1 モルに対して 0.001 ~ 20 モルが好ましく、0.01 ~ 5 モルがより好ましい。

[0065] 脱保護反応に用いる反応溶媒は、通常反応を阻害しない溶媒から適宜選択され、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは 1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリルが挙げられるが、ジクロロメタンが好ましい。また、酸自身を反応溶媒として用いても構わない。

[0066] 脱保護反応に用いるエステル誘導体 (I I I) の反応開始時の濃度は、0.01 ~ 100 mol/L が好ましい。

[0067] 脱保護反応の反応温度は、-20℃ ~ 100℃ が好ましく、15 ~ 60℃ がより好ましい。

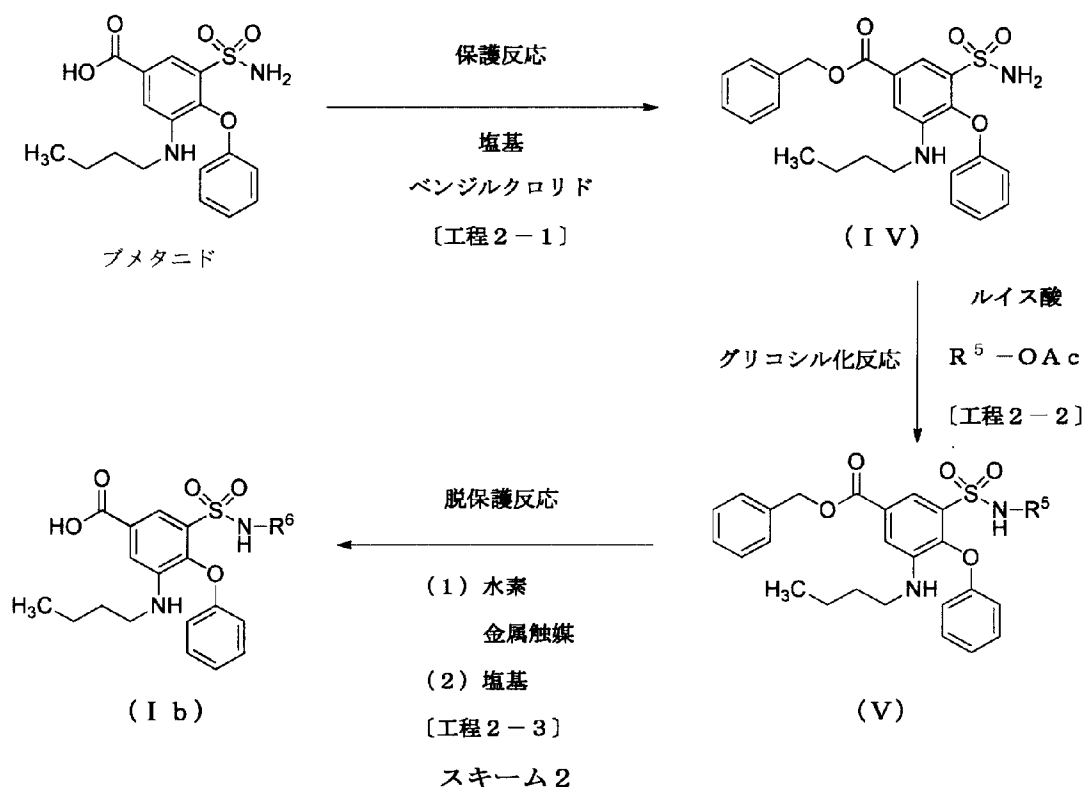
[0068] 脱保護反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、30 分間 ~ 24 時間が好ましい。

[0069] [製造法 2]

スルファモイルベンゼン誘導体 (I) のうち、R¹が、糖の部分構造からなる下記 F 群から選択される一の基であり、X が、酸素原子であり、R²が、水素原子であるスルファモイルベンゼン誘導体 (I b) は、例えば、スキーム 2 に示すように、塩基存在下、ベンジルクロリドを用いた、ブメタニドのカルボキシ基の保護反応 (工程 2 - 1)、続いて、ルイス酸存在下、工程 2

－１で得られたエステル誘導体（ⅠⅤ）の、全ての水酸基がアセチル基で保護された糖誘導体（ R^5-OAc ）とのグリコシル化反応（工程２－２）、続いて、水素雰囲気下かつ金属触媒存在下、工程２－２で得られたエステル誘導体（Ⅴ）の水素化分解反応、及び、塩基存在下、水素化分解反応で得られた化合物の加溶媒分解反応、からなる脱保護反応（工程２－３）により製造できる。

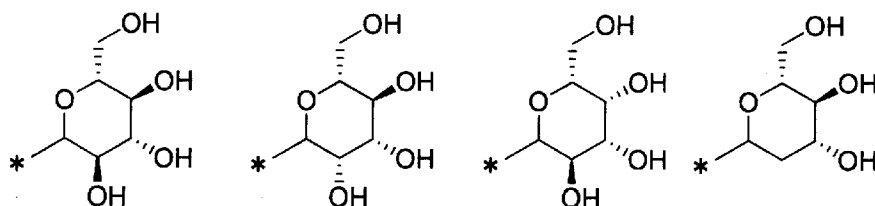
[化23]



[式中、 R^5-OAc は、全ての水酸基がアセチル基で保護された糖誘導体を表し、 R^6 は、糖の部分構造からなる下記Ｆ群から選択される一の基を表す。

Ｆ群：

[化24]



(*は、R⁶が結合する窒素原子との結合位置を表す。)

[0070] [工程 2-1]

保護反応に用いる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウム等の塩基性無機塩類、ピリジン若しくはルチジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルピペリドン若しくはN-メチルモルホリン等の第三級有機アミン類、又は、リチウムジイソプロピルアミド若しくはリチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類が挙げられるが、トリエチルアミン又はN, N-ジイソプロピルエチルアミンが好ましい。

[0071] 保護反応に用いる塩基の量は、ブメタニド 1 モルに対して 1～6 モルが好ましく、1～3 モルがより好ましい。

[0072] 保護反応に用いるベンジルクロリドの量は、ブメタニド 1 モルに対して 1～6 モルが好ましい。

[0073] 保護反応に用いる反応溶媒は、通常反応を阻害しない溶媒から適宜選択され、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは 1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリルが挙げられるが、N, N-ジメチルホルムアミドが好ましい。

[0074] 保護反応に用いるブメタニドの反応開始時の濃度は、0.01～10 mol/L が好ましく、0.05～1 mol/L がより好ましい。

[0075] 保護反応の反応温度は、-20℃～120℃が好ましく、15～80℃がより好ましい。

[0076] 保護反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、30分間～24時間が好ましい。

[0077] [工程 2-2]

[0078] グリコシル化反応に用いるルイス酸としては、例えば、三フッ化ホウ素エ

ーテル錯体、四塩化スズ（Ⅳ）若しくは四塩化チタン（Ⅳ）等のハロゲン化物、又は、トリフルオロメタンスルホン酸イッテリビウム（Ⅰ）、トリフルオロメタンスルホン酸イットリウム（Ⅰ）若しくはトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル等の有機スルホン酸塩が挙げられるが、三フッ化ホウ素エーテル錯体が好ましい。

[0079] グリコシル化反応に用いるルイス酸の量は、エステル誘導体（Ⅳ）１モルに対して０．０１～３０モルが好ましく、０．０５～１０モルがより好ましい。

[0080] グリコシル化反応に用いる R^5-OAc は、市販品を購入するか、又は、公知の方法若しくはこれに準じた方法により製造することで入手できる。

[0081] グリコシル化反応に用いる R^5-OAc の量は、エステル誘導体（Ⅳ）１モルに対して１～１０モルが好ましく、１～２モルがより好ましい。

[0082] グリコシル化反応に用いる反応溶媒は、通常反応を阻害しない溶媒から適宜選択され、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは１，２-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン等のエーテル系溶媒、 N,N -ジメチルホルムアミド又はアセトニトリルが挙げられるが、アセトニトリルが好ましい。

[0083] グリコシル化反応に用いるエステル誘導体（Ⅳ）の反応開始時の濃度は、０．０１～５ｍｏｌ／Ｌが好ましく、０．０５～２ｍｏｌ／Ｌがより好ましい。

[0084] グリコシル化反応の反応温度は、 -78°C ～ 170°C が好ましく、 15°C ～ 120°C がより好ましい。

[0085] グリコシル化反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、３０分間～２４時間が好ましい。

[0086] [工程２－３]

脱保護反応の水素化分解反応の水素圧は、１～１００気圧が好ましく、１～５気圧がより好ましい。

- [0087] 脱保護反応の水素化分解反応に用いる金属触媒としては、例えば、酸化白金、水酸化パラジウム又はパラジウム－炭素が挙げられるが、水酸化パラジウム又はパラジウム－炭素が好ましい。
- [0088] 脱保護反応の水素化分解反応に用いる金属触媒の量は、エステル誘導体（V）に対して1～100重量%が好ましく、5～20重量%がより好ましい。
- [0089] 脱保護反応の水素化分解反応に用いる反応溶媒は、通常反応を阻害しない溶媒から適宜選択され、例えば、メタノール若しくはエタノール等のアルコール系溶媒、又は、アルコール系溶媒と、水、N，N－ジメチルホルムアミド若しくはアセトニトリルとの混合溶媒が挙げられるが、メタノールが好ましい。
- [0090] 脱保護反応の水素化分解反応に用いるエステル誘導体（V）の反応開始時の濃度は、0.001～10mol/Lが好ましく、0.01～1mol/Lがより好ましい。
- [0091] 脱保護反応の水素化分解反応の反応温度は、5～80℃が好ましく、15～40℃がより好ましい。
- [0092] 脱保護反応の水素化分解反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、1～24時間が好ましい。
- [0093] 脱保護反応の加溶媒分解反応に用いる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウム等の塩基性無機塩類が挙げられるが、炭酸カリウムが好ましい。
- [0094] 脱保護反応の加溶媒分解反応に用いる塩基の量は、エステル誘導体（V）1モルに対して0.1～30モルが好ましく、1～10モルがより好ましい。
- [0095] 脱保護反応の加溶媒分解反応に用いる反応溶媒は、通常反応を阻害しない溶媒から適宜選択され、例えば、メタノール若しくはエタノール等のアルコール系溶媒、又は、アルコール系溶媒と、水、N，N－ジメチルホルムアミド若しくはアセトニトリル等との混合溶媒が挙げられるが、メタノールが好

ましい。

[0096] 脱保護反応の加溶媒分解反応の反応温度は、 -20°C ～ 100°C が好ましく、 $15\sim40^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。

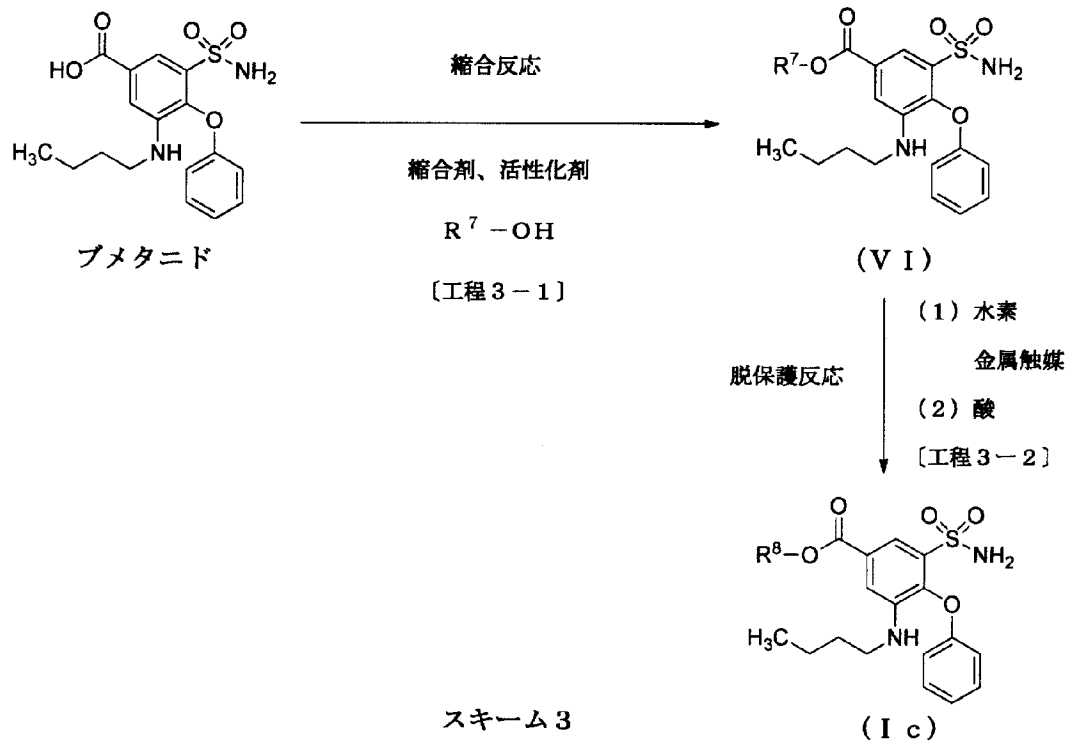
[0097] 脱保護反応の加溶媒分解反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、30分間～24時間が好ましい。

[0098] 脱保護反応の水素化分解反応、加溶媒分解反応は、ワンポット反応で連続して行ってもよいし、例えば、水素化分解反応で得られた化合物を一旦取り出した後、加溶媒分解反応に用いる方法で行っても構わない。

[0099] [製造法3]

スルファモイルベンゼン誘導体(Ⅰ)のうち、 R^1 が、水素原子であり、 X が、酸素原子であり、 R^2 が、アミノ酸の部分構造からなる上記C群から選択される一の基であるスルファモイルベンゼン誘導体(Ⅰc)は、例えば、スキーム3に示すように、縮合剤及び活性化剤存在下、ブメタニドの、アミノ基がtert-ブトキシカルボニル基で保護され、カルボキシル基がパラメトキシベンジル基又はtert-ブチル基で保護されたアミノ酸誘導体(R^7-OH)との縮合反応(工程3-1)、続いて、水素雰囲気下かつ金属触媒存在下、工程3-1で得られたエステル誘導体(VⅠ)の水素化分解反応、及び、酸存在下、水素化分解反応で得られた化合物の加溶媒分解反応、からなる脱保護反応(工程3-2)により製造できる。

[化25]



[式中、 R^7-OH は、アミノ基がtert-ブトキシカルボニル基で保護され、カルボキシル基がパラメトキシベンジル基又はtert-ブチル基で保護されたアミノ酸誘導体を表し、 R^8 は、アミノ酸の部分構造からなる上記C群から選択される一の基を表す。]

[0100] [工程 3-1]

縮合反応に用いる縮合剤としては、例えば、DCC若しくはEDCI等のカルボジイミド系試薬、N,N'-カルボジイミダゾール、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート若しくは(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート等のホスホニウム塩系試薬、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド又はジフェニルホスホリルアジドが挙げられるが、EDCIが好ましい。

[0101] 縮合反応に用いる縮合剤の量は、ブメタニド1モルに対して1~10モルが好ましい。

- [0102] 縮合反応に用いる活性化剤としては、DMA P又は1-ヒドロキシベンゾトリアゾールが好ましい。
- [0103] 縮合反応に用いる活性化剤の量は、ブメタニド1モルに対して0.001～3モルが好ましい。
- [0104] 縮合反応に用いる R^7-OH は、市販品を購入するか、又は、公知の方法若しくはこれに準じた方法により製造することで入手できる。
- [0105] 縮合反応に用いる R^7-OH の量は、ブメタニド1モルに対して1～10モルが好ましい。
- [0106] 縮合反応に用いる反応溶媒は、通常反応を阻害しない溶媒から適宜選択され、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリルが挙げられるが、N,N-ジメチルホルムアミドが好ましい。
- [0107] 縮合反応に用いるブメタニドの反応開始時の濃度は、0.01～10mol/Lが好ましく、0.05～1mol/Lがより好ましい。
- [0108] 縮合反応の反応温度は、 -20°C ～ 120°C が好ましく、 15°C ～ 60°C がより好ましい。
- [0109] 縮合反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、30分間～24時間が好ましく、1～12時間がより好ましい。
- [0110] [工程3-2]
- 脱保護反応の水素化分解反応の水素圧は、1～100気圧が好ましく、1～5気圧がより好ましい。
- [0111] 脱保護反応の水素化分解反応に用いる金属触媒としては、例えば、酸化白金、水酸化パラジウム又はパラジウム-炭素が挙げられるが、水酸化パラジウム又はパラジウム-炭素が好ましい。
- [0112] 脱保護反応の水素化分解反応に用いる金属触媒の量は、エステル誘導体(VI)に対して1～100重量%が好ましく、5～20重量%がより好まし

い。

- [0113] 脱保護反応の水素化分解反応に用いる反応溶媒は、通常反応を阻害しない溶媒から適宜選択され、例えば、メタノール若しくはエタノール等のアルコール系溶媒、又は、アルコール系溶媒と、水、N，N－ジメチルホルムアミド若しくはアセトニトリル等との混合溶媒が挙げられるが、メタノールが好ましい。
- [0114] 脱保護反応の水素化分解反応に用いるエステル誘導体（V I）の反応開始時の濃度は、0.001～10mol/Lが好ましく、0.01～1mol/Lがより好ましい。
- [0115] 脱保護反応の水素化分解反応の反応温度は、5～80℃が好ましく、15～40℃がより好ましい。
- [0116] 脱保護反応の水素化分解反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、1～24時間が好ましい。
- [0117] 脱保護反応の加溶媒分解反応に用いる酸としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸若しくはトリフルオロ酢酸等の有機酸、又は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素若しくは臭化水素等の無機酸が挙げられるが、トリフルオロ酢酸が好ましい。
- [0118] 脱保護反応の加溶媒分解反応に用いる酸の量は、エステル誘導体（V I）1モルに対して0.1～30モルが好ましく、1～10モルがより好ましい。
- [0119] 脱保護反応の加溶媒分解反応に用いる反応溶媒は、通常反応を阻害しない溶媒から適宜選択され、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1，2－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン等のエーテル系溶媒、N，N－ジメチルホルムアミド又はアセトニトリルが挙げられるが、ジクロロメタンが好ましい。また、酸自身を反応溶媒として用いても構わない。
- [0120] 脱保護反応の加溶媒分解反応の反応温度は、－20℃～100℃が好ましく、15～40℃がより好ましい。

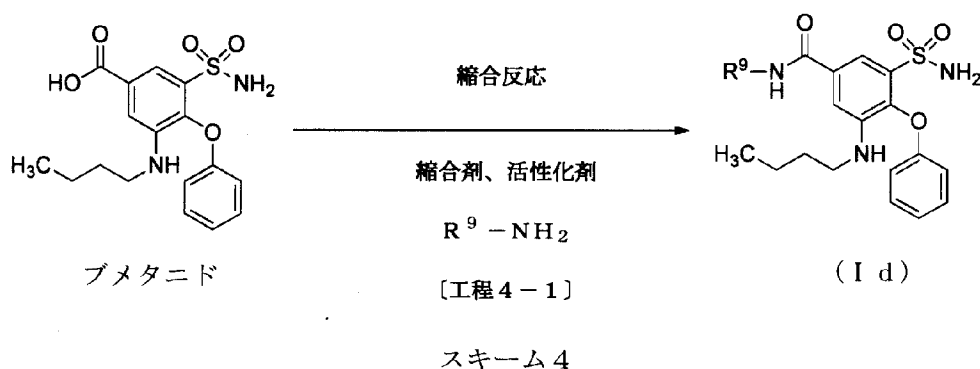
[0121] 脱保護反応の加溶媒分解反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、1～24時間が好ましい。

[0122] 脱保護反応の水素化分解反応、加溶媒分解反応は、ワンポット反応で連続して行ってもよいし、水素化分解反応で得られた化合物を一旦取り出した後、加溶媒分解反応に用いる方法で行っても構わない。

[0123] [製造法4]

スルファモイルベンゼン誘導体(1)のうち、 R^1 が、水素原子であり、 X が、 NH であり、 R^2 が、水酸基の水素原子がメチル基で置換されていてもよい糖の部分構造からなる上記D群から選択される一の基であるスルファモイルベンゼン誘導体(1d)は、例えば、スキーム4に示すように、縮合剤及び活性化剤存在下、ブメタニドの、水酸基の1つがアミノ基で置換された糖誘導体(R^9-NH_2)との縮合反応(工程4-1)により製造できる。

[化26]



[式中、 R^9-NH_2 は、水酸基の1つがアミノ基で置換された糖誘導体を表し、 R^9 は、水酸基の水素原子がメチル基で置換されていてもよい糖の部分構造からなる上記D群から選択される一の基を表す。]

[0124] [工程4-1]

縮合反応に用いる縮合剤としては、例えば、DCC若しくはEDC等のカルボジイミド系試薬、 N,N' -カルボジイミダゾール、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート若しくは(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート等のホスホニウム

塩系試薬、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド又はジフェニルホスホリルアジドが挙げられるが、EDCIが好ましい。

[0125] 縮合反応に用いる縮合剤の量は、ブメタニド1モルに対して1~10モルが好ましい。

[0126] 縮合反応に用いる活性化剤としては、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールが好ましい。

[0127] 縮合反応に用いる活性化剤の量は、ブメタニド1モルに対して0.001~3モルが好ましい。

[0128] 縮合反応に用いる R^9-NH_2 は、市販品を購入するか、又は、公知の方法（例えば、Pedersenら、European Journal of chemistry、2011年、第17巻、p.7080-7086、又は、Ahujaraら、2007年、第72巻、p.3430-3442）若しくはこれに準じた方法により製造することで入手できる。

[0129] 縮合反応に用いる R^9-NH_2 の量は、ブメタニド1モルに対して、1~10モルが好ましい。

[0130] 縮合反応に用いる反応溶媒は、通常反応を阻害しない溶媒から適宜選択され、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリルが挙げられるが、N,N-ジメチルホルムアミドが好ましい。

[0131] 縮合反応に用いるブメタニドの反応開始時の濃度は、0.01~10mol/Lが好ましく、0.05~1mol/Lがより好ましい。

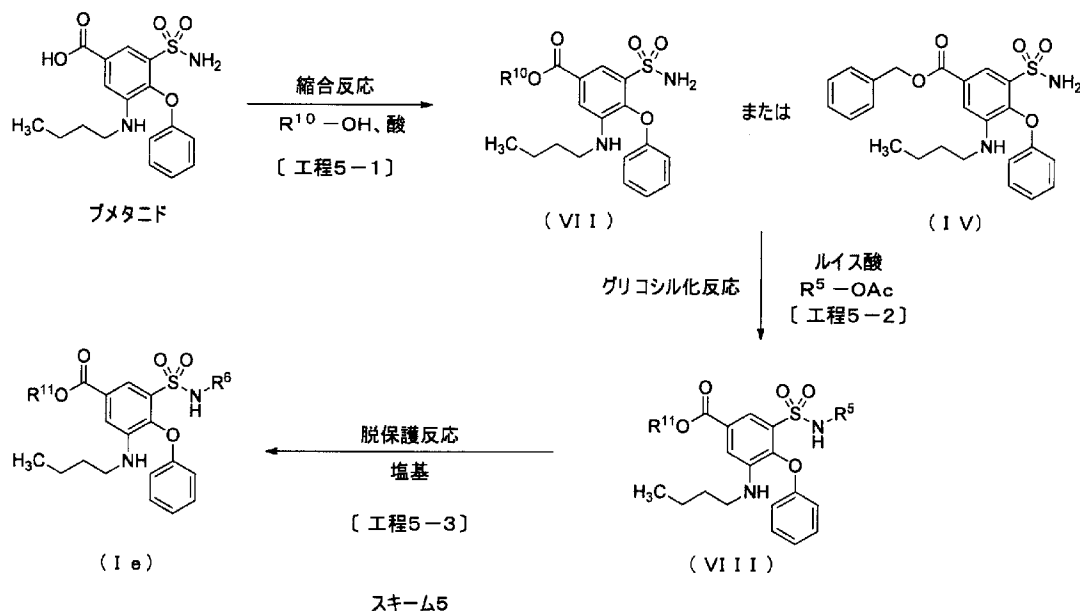
[0132] 縮合反応の反応温度は、-20℃~120℃が好ましく、15~80℃がより好ましい。

[0133] 縮合反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、30分間~24時間が好ましく、1~12時間がより好ましい。

[0134] [製造法5]

スルファモイルベンゼン誘導体 (I) のうち、 R^1 が、糖の部分構造からなる上記 F 群から選択される一の基であり、 X が、酸素原子であり、 R^2 が、エチル基、ブチル基、ヘキシル基又はベンジル基であるスルファモイルベンゼン誘導体 (Ie) は、例えば、スキーム5に示すように、酸存在下、ブメタニドの、アルコール ($R^{10}-OH$) との縮合反応 (工程5-1)、続いて、ルイス酸存在下、工程5-1で得られたエステル誘導体 (VII) 又は上記エステル体 (IV) の、全ての水酸基がアセチル基で保護された糖誘導体 (上記 R^5-OAc) とのグリコシル化反応 (工程5-2)、続いて、塩基存在下、工程5-2で得られたエステル誘導体 (VIII) の脱保護反応 (工程5-3) により製造できる。

[化27]



[式中、 $R^{10}-OH$ は、アルコールを表し、 R^{10} は、エチル基、ブチル基又はヘキシル基を表し、 R^{11} は、エチル基、ブチル基、ヘキシル基又はベンジル基を表し、 R^5-OAc 及び R^6 は、上記定義と同義である。]

[0135] [工程5-1] 縮合反応に用いる酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸又は p -トルエンスルホン酸が挙げられるが、硫酸又は p -トルエンスルホン酸が好ましい。

[0136] 縮合反応に用いる酸の量は、ブメタニド 1 モルに対して 0.001～20 モルが好ましく、0.01～5 モルがより好ましい。

[0137] 縮合反応に用いる $R^{10}-OH$ の量は、縮合反応に用いるブメタニドの反応開始時の濃度が 0.01～10 mol/L になる量が好ましく、0.1～1 mol/L になる量がより好ましい。

[0138] 縮合反応の反応温度は、50～150℃が好ましく、70～100℃がより好ましい。

[0139] 縮合反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、30分間～24時間が好ましい。

[0140] [工程 5-2]

グリコシル化反応に用いるルイス酸としては、例えば、三フッ化ホウ素エーテル錯体、四塩化スズ (IV) 若しくは四塩化チタン (IV) 等のハロゲン化物、又は、トリフルオロメタンスルホン酸イッテリビウム (III)、トリフルオロメタンスルホン酸イットリウム (III) 若しくはトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル等の有機スルホン酸塩が挙げられるが、三フッ化ホウ素エーテル錯体が好ましい。

[0141] グリコシル化反応に用いるルイス酸の量は、エステル体 (IV) 又はエステル誘導体誘導体 (VII) 1 モルに対して 0.01～30 モルが好ましく、0.05～10 モルがより好ましい。

[0142] グリコシル化反応に用いる R^5-OAc の量は、エステル体 (IV) 又はエステル誘導体誘導体 (VII) 1 モルに対して 1～10 モルが好ましく、1～2 モルがより好ましい。

[0143] グリコシル化反応に用いる反応溶媒は、通常反応を阻害しない溶媒から適宜選択され、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは 1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリルが挙げられるが、アセトニトリルが好ましい。

[0144] グリコシル化反応に用いるエステル体 (I V) 又はエステル誘導体誘導体 (V I I) の反応開始時の濃度は、0.01~5 mol/L が好ましく、0.05~2 mol/L がより好ましい。

[0145] グリコシル化反応の反応温度は、-78℃~170℃が好ましく、15~120℃がより好ましい。

[0146] グリコシル化反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、30分間~24時間が好ましい。

[0147] [工程5-3]

脱保護反応に用いる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウム等の塩基性無機塩類が挙げられるが、炭酸カリウムが好ましい。

[0148] 脱保護反応に用いる塩基の量は、エステル誘導体 (V I I I) 1モルに対して0.1~30モルが好ましく、1~10モルがより好ましい。

[0149] 脱保護反応に用いる反応溶媒は、通常反応を阻害しない溶媒から適宜選択され、例えば、メタノール若しくはエタノール等のアルコール系溶媒、又は、アルコール系溶媒と、水、N, N-ジメチルホルムアミド若しくはアセトニトリル等との混合溶媒が挙げられるが、メタノールが好ましい。

[0150] 脱保護反応に用いるエステル誘導体 (V I I I) の反応開始時の濃度は、0.001~10 mol/L が好ましく、0.01~1 mol/L がより好ましい。

[0151] 脱保護反応の反応温度は、-20℃~100℃が好ましく、15~40℃がより好ましい。

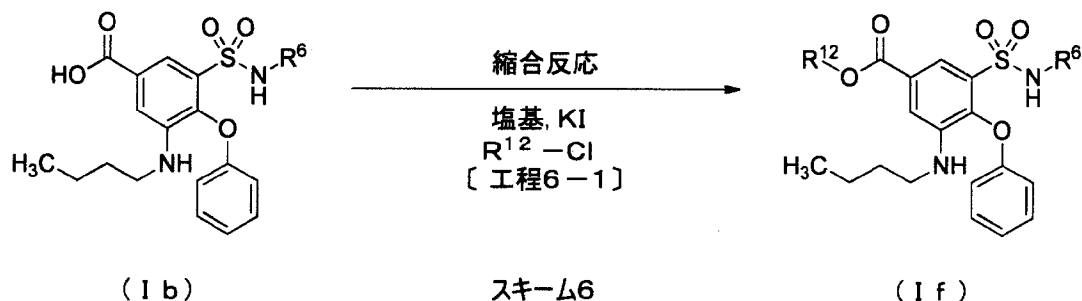
[0152] 脱保護反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、30分間~24時間が好ましい。

[0153] [製造法6]

スルファモイルベンゼン誘導体 (I) のうち、R¹が、糖の部分構造からなる上記F群から選択される一の基であり、Xが、酸素原子であり、R²が、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル基、イソブチリルオキシメチル基又は

ピバロイルオキシメチル基であるスルファモイルベンゼン誘導体（1 f）は、例えば、スキーム 6 に示すように、塩基存在下、上記スルファモイルベンゼン誘導体（1 b）の、クロロメチルアルキルカルボキシレート（R¹²-CO₂）との縮合反応（工程 6-1）により製造できる。

[化28]



[式中、 $R^{12}-C$ は、クロロメチルアルキルカルボキシレートを表し、 R^1 は、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル基、イソブチリルオキシメチル基又はピバロイルオキシメチル基を表し、 R^6 は、上記定義と同義である。]

[0154] [工程 6-1]

縮合反応に用いる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウム等の塩基性無機塩類が挙げられるが、炭酸カリウムが好ましい。

[0155] 縮合反応に用いる塩基の量は、スルファモイルベンゼン誘導体（1 b）1モルに対して1～10モルが好ましい。

[0156] 縮合反応に用いる $R^{12}-C\ I$ の量は、スルファモイルベンゼン誘導体 (1 b) 1 モルに対して 1 ~ 10 モルが好ましい。

[0157] 縮合反応に用いる反応溶媒は、通常反応を阻害しない溶媒から適宜選択され、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1，2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン等のエーテル系溶媒、N，N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリルが挙げられるが、N，N-ジメチルホルムアミドが好ましい。

[0158] 縮合反応に用いるスルファモイルベンゼン誘導体（1 b）の反応開始時の濃度は、 $0.001 \sim 10 \text{ mol/L}$ が好ましく、 $0.01 \sim 1 \text{ mol/L}$ がより好ましい。

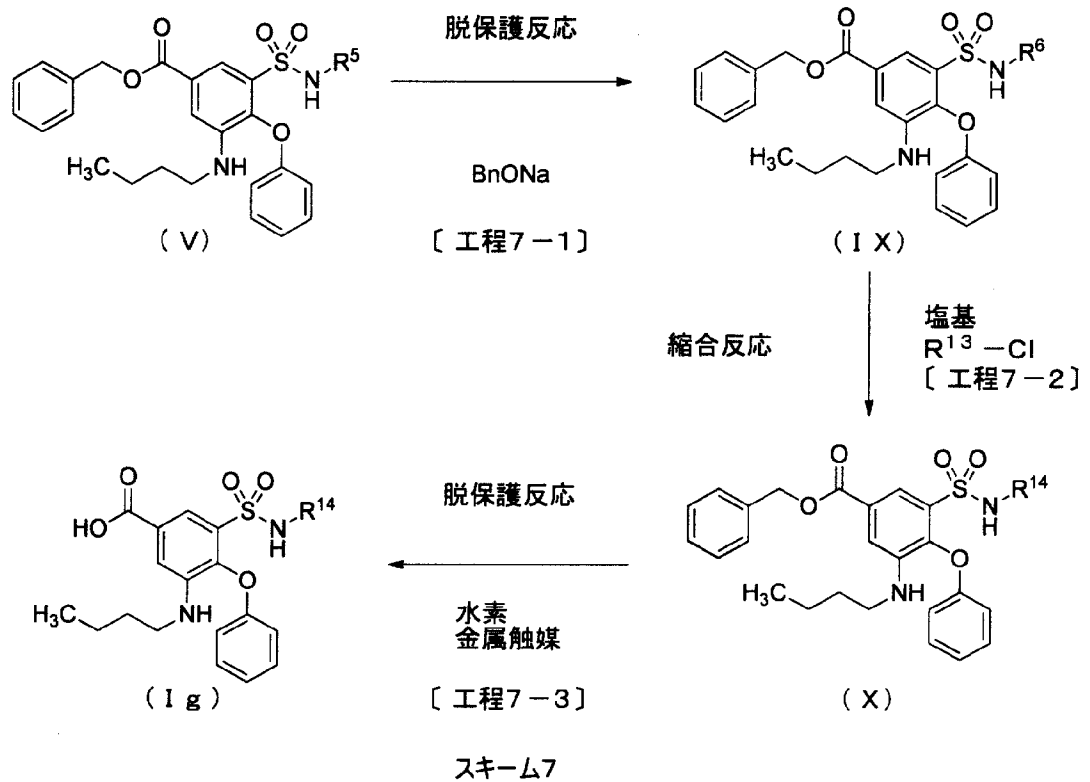
[0159] 縮合反応の反応温度は、 $-20^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ が好ましく、 $15 \sim 70^\circ\text{C}$ がより好ましい。

[0160] 縮合反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、 $1 \sim 24$ 時間が好ましい。

[0161] 〔製造法 7〕

スルファモイルベンゼン誘導体（1）のうち、 R^1 が、6位の水酸基の水素原子がアセチル基、ベンゾイル基又はピバロイル基で置換された糖の部分構造からなる下記G群から選択される一の基であり、Xが、酸素原子であり、 R^2 が、水素原子であるスルファモイルベンゼン誘導体（1 g）は、例えば、スキーム 7 に示すように、金属ナトリウムとベンジルアルコールとから調整したナトリウムアルコキシドを用いた、上記エステル誘導体（V）の脱保護反応（工程 7-1）、続いて、塩基存在下、工程 7-1 で得られたアルコール誘導体（1 X）の、酸塩化物（ $R^{13}-C1$ ）との縮合反応（工程 7-2）、続いて、水素雰囲気下かつ金属触媒存在下、工程 7-2 で得られたエステル誘導体（X）の脱保護反応（工程 7-3）により製造できる。

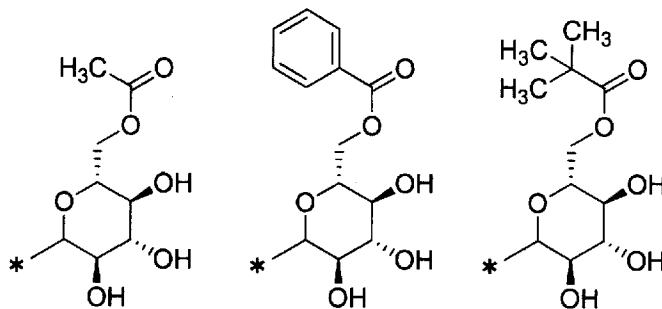
[化29]



[式中、 $R^{13}-Cl$ は、酸塩化物を表し、 R^{13} は、アセチル基、ベンゾイル基又はピバロイル基を表し、 R^{14} は、6位の水酸基の水素原子がアセチル基、ベンゾイル基又はピバロイル基で置換された糖の部分構造からなる下記G群から選択される一の基を表し、 R^5 及び R^6 は上記定義と同義である。

G群：

[化30]



(*は、 R^{14} が結合する窒素原子との結合位置を表す。)

[0162] [工程7-1]

脱保護反応に用いる金属ナトリウムとベンジルアルコールとから調整したナトリウムアルコキシドの量は、脱保護反応に用いるエステル誘導体（V）の反応開始時の濃度が0.01～10mol/Lになる量が好ましく、0.1～1mol/Lになる量がより好ましい。

[0163] 脱保護反応の反応温度は、 -20°C ～ 100°C が好ましく、 $15\sim40^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。

[0164] 脱保護反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、30分間～24時間が好ましい。

[0165] [工程7-2]

縮合反応に用いる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウム等の塩基性無機塩類、ピリジン、ルチジン若しくは2,4,6-トリメチルピリジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルピペリドン若しくはN-メチルモルホリン等の第三級有機アミン類、又は、リチウムジイソプロピルアミド若しくはリチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類が挙げられるが、ピリジン、ルチジン又は2,4,6-トリメチルピリジンが好ましい。

[0166] 縮合反応に用いる塩基の量は、アルコール誘導体（IX）1モルに対して1～10モルが好ましい。

[0167] 縮合反応に用いる $\text{R}^{13}-\text{Cl}$ は、市販品を購入するか、又は、公知の方法若しくはこれに準じた方法により製造することで入手できる。

縮合反応に用いる $\text{R}^{13}-\text{Cl}$ の量は、アルコール誘導体（IX）1モルに対して1～10モルが好ましい。

[0168] 縮合反応に用いる反応溶媒は、通常反応を阻害しない溶媒から適宜選択され、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、又は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン等のエーテル系溶媒が挙げられるが、ジクロロメタンが好ましい。

[0169] 縮合反応に用いるアルコール誘導体（I X）の反応開始時の濃度は、0.001～10 mol/Lが好ましく、0.01～1 mol/Lがより好ましい。

[0170] 縮合反応の反応温度は、-20℃～100℃が好ましく、15～40℃がより好ましい。

[0171] 縮合反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、30分間～24時間が好ましい。

[0172] [工程7-3]

脱保護反応の水素圧は、1～100気圧が好ましく、1～5気圧がより好ましい。

[0173] 脱保護反応に用いる金属触媒としては、例えば、酸化白金、水酸化パラジウム又はパラジウム-炭素が挙げられるが、水酸化パラジウム又はパラジウム-炭素が好ましい。

[0174] 脱保護反応に用いる金属触媒の量は、エステル誘導体（X）に対して1～100重量%が好ましく、5～20重量%がより好ましい。

[0175] 脱保護反応に用いる反応溶媒は、通常反応を阻害しない溶媒から適宜選択され、例えば、メタノール若しくはエタノール等のアルコール系溶媒、又は、アルコール系溶媒と、水、N,N-ジメチルホルムアミド若しくはアセトニトリル等との混合溶媒が挙げられるが、メタノールが好ましい。

[0176] 脱保護反応に用いるエステル誘導体（X）の反応開始時の濃度は、0.001～10 mol/Lが好ましく、0.01～1 mol/Lがより好ましい。

[0177] 脱保護反応の反応温度は、5～80℃が好ましく、15～40℃がより好ましい。

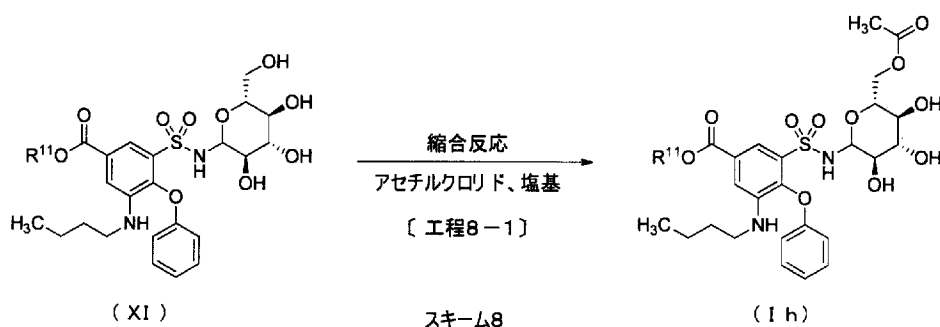
[0178] 脱保護反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、1～24時間が好ましい。

[0179] [製造法8]

スルファモイルベンゼン誘導体（I）のうち、R¹が、6位の水酸基の水素

原子がアセチル基で置換された糖の部分構造からなる基であり、Xが、酸素原子であり、R²が、エチル基、ブチル基、ヘキシル基又はベンジル基であるスルファモイルベンゼン誘導体（1h）は、例えば、スキーム8に示すように、塩基存在下、アルコール誘導体（XI）の、アセチルクロリドとの縮合反応（工程8-1）により製造できる。

[化31]



[式中、R¹¹は、上記定義と同義である。]

[0180] [工程8-1]

縮合反応に用いる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウム等の塩基性無機塩類、ピリジン、ルチジン若しくは2, 4, 6-トリメチルピリジン等の芳香族アミン類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルピペリドン若しくはN-メチルモルホリン等の第三級有機アミン類、又は、リチウムジイソプロピルアミド若しくはリチウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類が挙げられるが、ピリジン、ルチジン又は2, 4, 6-トリメチルピリジンが好ましい。

[0181] 縮合反応に用いる塩基の量は、アルコール誘導体（XI）1モルに対して1～10モルが好ましい。

[0182] 縮合反応に用いるアセチルクロリドの量は、アルコール誘導体（XI）1モルに対して1～10モルが好ましい。

[0183] 縮合反応に用いる反応溶媒は、通常反応を阻害しない溶媒から適宜選択され、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1, 2-ジクロロエタ

ン等のハロゲン系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、又は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン等のエーテル系溶媒が挙げられるが、ジクロロメタンが好ましい。

[0184] 縮合反応に用いるアルコール誘導体 (X I) の反応開始時の濃度は、0.001～10mol/Lが好ましく、0.01～1mol/Lがより好ましい。

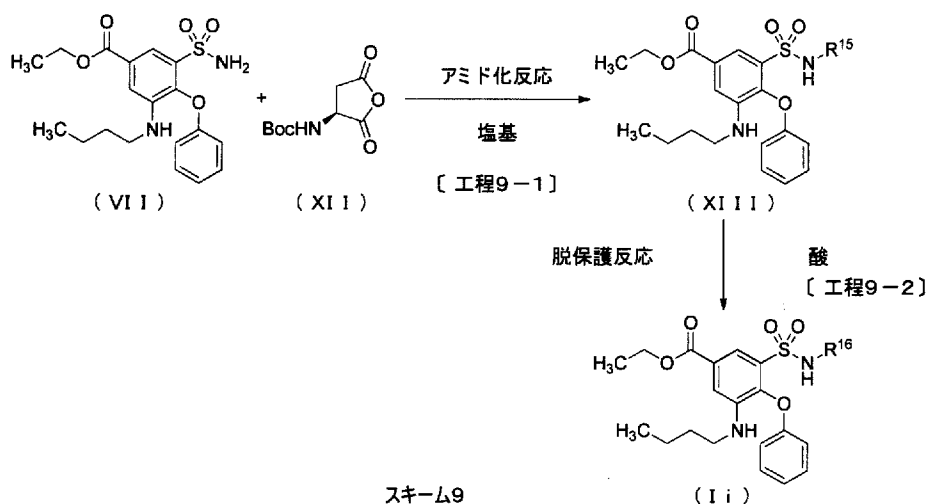
[0185] 縮合反応の反応温度は、-20℃～100℃が好ましく、15～40℃がより好ましい。

[0186] 縮合反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、30分間～24時間が好ましい。

[0187] [製造法9]

スルファモイルベンゼン誘導体 (I) のうち、R¹が、アミノ酸の部分構造からなる下記H群から選択される一の基であり、Xが、酸素原子であり、R²が、エチル基であるスルファモイルベンゼン誘導体 (I i) は、例えば、スキーム9に示すように、塩基存在下、無水コハク酸誘導体 (X I I) を用いた、上記エステル誘導体 (V I I) の、アミド化反応 (工程9-1)、続いて、酸存在下、工程9-1で得られたアミド誘導体 (X I I I) の脱保護反応 (工程9-2) により製造できる。

[化32]

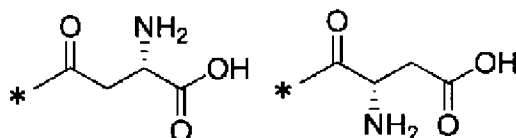


スキーム9

[式中、 R^{15} は、アミノ基がtert-ブトキシカルボニル基で保護されたアミノ酸誘導体を表し、 R^{16} は、アミノ酸の部分構造からなる下記H群から選択される一の基を表す。

H群：

[化33]



(*は、 R^{16} が結合する窒素原子との結合位置を表す。)

[0188] [工程 9-1]

アミド化反応に用いる塩基としては、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム又はフッ化カリウム等の無機塩基が挙げられるが、水素化ナトリウムが好ましい。

[0189] アミド化反応に用いる塩基の量は、エステル誘導体 (V I I) 1 モルに対して 1 ~ 10 モルが好ましい。

[0190] アミド化反応に用いる無水コハク酸誘導体 (X I I) は、L-アスパラギン酸を出発物質とし、公知の方法又はこれに準じた方法により製造することで入手できる。

[0191] アミド化反応に用いる無水コハク酸誘導体 (X I I) の量は、エステル誘導体 (V I I) 1 モルに対して 1 ~ 10 モルが好ましい。

[0192] アミド化反応に用いる反応溶媒は、通常反応を阻害しない溶媒から適宜選択され、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは 1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリルが挙げられるが、N, N-ジメチルホルムアミドが好ましい。

[0193] アミド化反応に用いるエステル誘導体 (V I I) の反応開始時の濃度は、

0.001~10mol/Lが好ましく、0.01~1mol/Lがより好ましい。

[0194] アミド化反応の反応温度は、-20℃~120℃が好ましく、15~60℃がより好ましい。

[0195] アミド化反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、30分間~24時間が好ましい。

[0196] [工程9-2]

脱保護反応に用いる酸としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸若しくはトリフルオロ酢酸等の有機酸、又は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、塩化水素若しくは臭化水素等の無機酸が挙げられるが、トリフルオロ酢酸が好ましい。

[0197] 脱保護反応に用いる酸の量は、アミド誘導体(XIII) 1モルに対して0.01~20モルが好ましい。

[0198] 脱保護反応に用いる反応溶媒は、通常反応を阻害しない溶媒から適宜選択され、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム若しくは1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン若しくはジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリルが挙げられるが、ジクロロメタンが好ましい。また、酸自身を反応溶媒として用いても構わない。

[0199] 脱保護反応に用いるアミド誘導体(XIII)の反応開始時の濃度は、0.01~100mol/Lが好ましい。

[0200] 脱保護反応の反応温度は、-20℃~100℃が好ましく、15~60℃がより好ましい。

[0201] 脱保護反応の反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、30分間~24時間が好ましい。

[0202] 本発明の医薬、並びに、てんかんの治療剤及び予防剤は、スルファモイルベンゼン誘導体(I)又はその薬学的に許容される塩を有効成分とすることを特徴としている。

[0203] スルファモイルベンゼン誘導体（１）又はその薬学的に許容される塩は、脳中への移行性が高く、薬理活性を有するブメタニドに脳中で変換されること、さらに、変換されたブメタニドの脳中濃度が持続することから、ブメタニドのプロドラッグとして、医薬に使用できる。

[0204] スルファモイルベンゼン誘導体（１）又はその薬学的に許容される塩は、ブメタニドのカルボキシル基、アミノ基、又は、それら両方の基（カルボキシル基及びアミノ基）を化学修飾したブメタニドのプロドラッグである。その中でも、生体内又は作用部位に到達してから、酵素的又は非酵素的に変換を受ける部位を２箇所有するプロドラッグをブメタニドのダブルプロドラッグと呼び、変換を受ける部位を３箇所有するプロドラッグをブメタニドのトリプルプロドラッグと呼ぶ。ブメタニドのダブルプロドラッグは、例えば、ブメタニドのカルボキシル基及びアミノ基の両方に化学修飾を施したプロドラッグや、ブメタニドのアミノ基に２段階で変換を受けるように化学修飾を施したプロドラッグなどが挙げられる。また、ブメタニドのトリプルプロドラッグは、ブメタニドのカルボキシル基の化学修飾に加え、ブメタニドのアミノ基に２段階で変換を受けるように化学修飾を施したプロドラッグなどが挙げられる。ブメタニドのダブルプロドラッグとしては、例えば、実施例１４～２４及び２６の化合物が挙げられる。また、ブメタニドのトリプルプロドラッグとしては、実施例２５、２７及び２８の化合物が挙げられる。実施例１４～２８の化合物は、最終的に活性本体（薬物）であるブメタニドに変換される。

[0205] ブメタニドは、ナトリウムイオン（ Na^+ ）、カリウムイオン（ K^+ ）又は塩素イオン（ Cl^- ）を細胞内に取り込む経細胞イオン輸送や、これら輸送に伴う細胞容積調節機構に関与するNKCC1及びNKCC2を阻害する作用を有していること、また、スルファモイルベンゼン誘導体（１）又はその薬学的に許容される塩は、脳中移行性及び変換後のブメタニドの脳中濃度持続性が優れていることから、スルファモイルベンゼン誘導体（１）又はその薬学的に許容される塩は、中枢においてNKCC1及びNKCC2が関与する

疾患の治療剤又は予防剤として用いることができる。このような疾患としては、例えば、NKCC1が関与する疾患であるてんかんが挙げられ、好ましくは、スルファモイルベンゼン誘導体(1)又はその薬学的に許容される塩は、てんかんの治療剤及び予防剤として用いることができる。より好ましくは、スルファモイルベンゼン誘導体(1)又はその薬学的に許容される塩は、脳又は頭部外傷、脳炎、出生時の酸素欠乏症又は外傷、脳卒中(脳出血又は脳梗塞)、脳腫瘍、脳血管障害、脳の感染症、脳の発生異常、高熱、アルコール乱用、薬物乱用によって引き起こされる、てんかんの治療剤及び予防剤として用いることができる。

[0206] スルファモイルベンゼン誘導体(1)又はその薬学的に許容される塩のてんかんに対する治療効果及び予防効果は、例えば、特許文献2又は非特許文献3に記載されている方法を用いて、一定時間におけるラットのてんかん発作の減少を指標として確認できる。

[0207] スルファモイルベンゼン誘導体(1)又はその薬学的に許容される塩の抗てんかん作用が持続するためには、スルファモイルベンゼン誘導体(1)又はその薬学的に許容される塩から変換されたブメタニドが、長時間、脳中に留まってNKCC1を阻害することが重要である。したがって、スルファモイルベンゼン誘導体(1)又はその薬学的に許容される塩の抗てんかん作用が持続することは、例えば、ラットにスルファモイルベンゼン誘導体(1)又はその薬学的に許容される塩を投与し、スルファモイルベンゼン誘導体(1)又はその薬学的に許容される塩から変換されたブメタニドの脳中濃度の上昇及び持続性、並びに、変換されたブメタニドの脳中濃度／血漿中濃度の百分率(%)を評価することで確認できる。また、例えば、カニクイザルにスルファモイルベンゼン誘導体(1)又はその薬学的に許容される塩を投与し、スルファモイルベンゼン誘導体(1)又はその薬学的に許容される塩から変換されたブメタニドの脳脊髄液中濃度の上昇及び持続性、並びに、変換されたブメタニドの脳脊髄液中濃度／血漿中濃度の百分率(%)を評価することで確認できる。また、脳脊髄液中の薬物はタンパク質非結合状態で存在

するが (Lange、Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 2013年、第40巻、p. 315-326)、血漿中のブメタニドの95%は血漿タンパク質に結合している (Pentikainenら、British Journal of Clinical Pharmacology、1977年、第4巻、p. 39-44) こと、また、薬物の効果は血漿タンパク質との結合のしやすさに影響を受けることから、薬理活性を有するブメタニドの脳移行性の指標として実質により近い値として算出した、タンパク質非結合状態のブメタニドの脳脊髄液中濃度／血漿中濃度の百分率 (%) を評価することで確認できる。

[0208] スルファモイルベンゼン誘導体 (I) 又はその薬学的に許容される塩は、脳中移行性が優れており、変換されたブメタニドの脳中濃度／血漿中濃度の百分率 (%) が高いことから、ブメタニドが腎臓ヘンレ上行脚に存在する NKCC2 を阻害することによる利尿作用が軽減され、てんかんの治療剤及び予防剤として好ましく使用できる。

[0209] スルファモイルベンゼン誘導体 (I) 又はその薬学的に許容される塩の脳移行性は、例えば、簡便な方法として、血液脳関門再構築モデルとして市販されている BBB kit (ファーマコセル株式会社) を用いることで予測できる。BBB kit とは、血液脳関門の構成細胞である脳毛細血管内皮細胞、周皮細胞 (ペリサイト) 及び星状神経膠細胞 (アストロサイト) の3種類の細胞により構成されており、生体内での生理的な BBB 特性を保持しているものである。

[0210] スルファモイルベンゼン誘導体 (I) 又はその薬学的に許容される塩を経口投与して用いる場合、脳移行性を高めるためには、経口吸収性が優れていることも重要である。スルファモイルベンゼン誘導体 (I) 又はその薬学的に許容される塩の経口吸収性は、例えば、簡便な方法として、Caco-2 細胞単層培養を用いることで予測できる。Caco-2 細胞は、ヒト結腸悪性腫瘍から単離された細胞で、フィルター上で培養すると単層膜を形成する

。その単層膜表面には微絨毛突起を持った刷子縁、細胞間には密着帯が存在し、小腸の上皮細胞と同様の形態を有する。薬物を経口投与した際の吸収性とCaco-2細胞培養膜透過性は、良好な相関を示すことが報告されており、*in vivo*での吸収をより簡便に予測するための腸管上皮細胞モデルとして繁用されている（Artursson Pら、*Adv Drug Deliv Rev*、2001年、第46巻、p. 27-43）。

[0211] スルファモイルベンゼン誘導体（I）又はその薬学的に許容される塩を、医薬として用いる場合は、そのまま、又は、適当な剤形の医薬組成物として、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ、サル、ウシ、ヒツジ又はヒト）に対して投与することができる。

[0212] 上記の医薬は、スルファモイルベンゼン誘導体（I）又はその薬学的に許容される塩の1種以上と、通常製剤化に用いられる薬剤用担体、賦形剤又はその他添加剤を用いて、常法に従って調製することができる。投与は、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは液剤等による経口投与、あるいは、静注若しくは筋注等の注射剤又は坐剤、経鼻、経粘膜若しくは経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。スルファモイルベンゼン誘導体（I）又はその薬学的に許容される塩がダブルプロドラッグ又はトリプルプロドラッグである場合は、経口吸収性が特に優れているため、経口投与の医薬として用いることが好ましい。

[0213] 上記の医薬の経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤又は顆粒剤等を用いることができる。このような固体組成物においては、1種以上のスルファモイルベンゼン誘導体（I）又はその薬学的に許容される塩が、少なくとも1種の不活性な希釈剤（例えば、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウム）と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、繊維素グリコール酸カルシウム等の崩壊剤、安定化剤又は溶解補助剤）を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は、必要によりシ

ヨ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣、又は、胃溶性若しくは腸溶性のフィルムで被覆してもよい。

[0214] 上記の医薬の経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等や、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば精製水又はエタノール）を含有していてもよい。また、この組成物は不活性な希釈剤以外に、湿潤剤若しくは懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤又は防腐剤を含有していてもよい。

[0215] 上記の医薬の非経口投与のための注射剤は、無菌の水性若しくは非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有していてもよい。水性の溶液剤又は懸濁剤としては、例えば、注射用蒸留水又は生理食塩水が挙げられる。非水性の溶液剤又は懸濁剤としては、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール若しくはオリーブ油等の植物油、エタノール等のアルコール類又はポリソルベート80（局方名）が挙げられる。このような組成物は、さらに、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定剤又は溶解補助剤等の補助剤を含有していてもよい。上記注射剤は、製造の過程で、例えば、バクテリア保留フィルターを通して濾過、又は、殺菌剤の配合若しくは照射によって無菌化されうる。また、上記注射剤は、無菌の固体組成物として製造され、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

[0216] 上記の医薬は、スルファモイルベンゼン誘導体（I）又はその薬学的に許容される塩を、0.001～99重量%含有することが好ましく、0.01～99重量%含有することがより好ましい。スルファモイルベンゼン誘導体（I）又はその薬学的に許容される塩の、有効投与量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重又は治療すべき症状の性質若しくは重篤度によっても異なるが、静脈投与される場合は、通常、1日の投与量は体重あたり約0.0001～100mg/kg、好ましくは約0.001～10mg/kgを、1日1回又は複数回に分けて投与することができ、経口投与の場合は、通常、1日の投与量は、体重あたり約0.01～1000mg/kg、好ま

しくは0.1～100mg/kgを、1日1回又は複数回に分けて投与することができる。

[0217] なお、上記の医薬は、単独で投与してもよいが、疾患の予防効果若しくは治療効果の補完又は増強、あるいは投与量の低減のために、他の薬剤と配合するか、他の薬剤と併用して使用することもできる。

[0218] 配合又は併用し得る他の薬剤（以下、併用薬剤）としては、例えば、てんかんの予防剤又は治療剤が挙げられる。

[0219] 上記の医薬を併用薬剤と併用して使用する場合には、上記の医薬及び併用薬剤の投与時期は特に限定されず、これらを投与対象に対して同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与しても構わない。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量を基準として、適宜選択することができる。

[0220] 上記の医薬と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、又は、上記の医薬と併用薬剤との組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合には、スルファモイルベンゼン誘導体（I）又はその薬学的に許容される塩に対し、併用薬剤を0.01～99.99の配合比で用いればよい。

[0221] 上記の医薬と併用するてんかんの治療剤又は予防剤としては、例えば、フェノバルビタール、プリミドン、メタルビタール、エトトイン、フェニトイン、エトスクシミド、アセタゾラミド、スルチアム、ゾニサミド、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパム、ミダゾラム、クロバザム、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、ガバペンチン、トピラマート又はラモトリギンレベチラセタムが挙げられる。

実施例

[0222] 以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。

[0223] 600MHz ¹H NMRスペクトルは、ブルカー・バイオスピン株式会社製装置を用いて測定した。ケミカルシフトは、テトラメチルシランを基準として、 δ （単位：ppm）で表し、シグナルはそれぞれs（一重線）、d（二

重線)、t(三重線)、br(幅広)で表した。

[0224] ESI-MSスペクトルはアジレント・テクノロジー社製装置四重極LC/MSシステムを用いて測定した。

[0225] 反応溶媒は、全て市販のものを使用した。

[0226] 化合物の精製はカラムクロマトグラフィーで行い、特に記載がない場合には、シリカゲルを用いた。

[0227] また、化合物の精製をHPLCによる分取で行う場合は、カラムはダイソーゲル(商標登録; 250×20mm、C18、10μm)を用いた。

[0228] 参考例化合物に使用される化合物で、合成法の記載のないものについては、市販されている化合物を使用した。

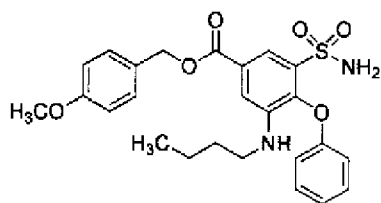
[0229] (実施例1)

3-(N-(2-アミノアセチル)スルファモイル)-5-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ安息香酸(以下、実施例1の化合物)の合成:

[ステップ1]

4-メトキシベンジル 3-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ-5-スルファモイルベンゾエート(以下、参考例1の化合物)の合成:

[化34]



室温下、ブメタニド(1.28g、3.5mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、トリエチルアミン(0.488mL、3.5mmol)、パラメトキシベンジルクロリド(0.71g、4.55mmol)を順次加え、70℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を酢酸エチル(10mL/g)で15分間洗浄し

、ろ過する作業を4回繰り返し、参考例1の化合物を1.22g (72%) 得た。

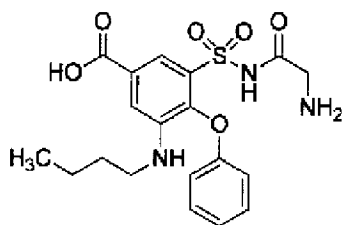
$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3)

δ : 0.80 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.11–1.15 (2H, m), 1.38–1.41 (2H, m), 3.08 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.82 (3H, s), 4.88 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.91 (4H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.09 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.30 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.58 (1H, s), 7.96 (1H, s).

[0230] [ステップ2]

実施例1の化合物の合成:

[化35]



室温下、参考例1の化合物 (0.485g、1mmol) とN-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン (0.263g、1.5mmol) のジクロロメタン (10mL) 溶液に、DCC (0.412g、2mmol)、DMAP (0.012g、0.1mmol) を順次加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=67/33) で精製し、4-メトキシベンジル 3-(N-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)アセチル)スルファモイル)-5-(ブチルアミノ)-4-フェノキシベンゾエートを0.313g (49%) 得た。得られた化合物 (0.313g、0.483mmol) のトリフルオロ酢酸 (5mL) 溶液に、アニソールを2滴加え、室温で30分間攪拌し、反応混合物を濃縮した。残渣をカラ

ムクロマトグラフィー（オクタデシルシリル化シリカゲルを使用 メタノール／0.1%ギ酸水溶液＝65／35）で精製し、実施例1の化合物を0.141g（70%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ （600MHz, CD_3OD ）

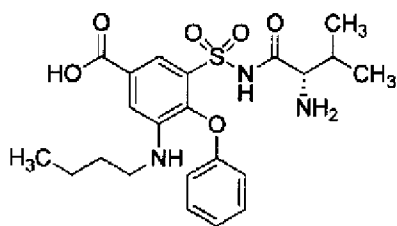
δ : 0.84 (3H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.15–1.20 (2H, m), 1.31–1.48 (2H, m), 3.13 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.20 (2H, s), 6.93 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.11 (1H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.35 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.65 (1H, s), 8.03 (1H, s).

MS (ESI) : ($[\text{M-H}]^-$) 420.

[0231]（実施例2）

(S)-3-(N-(2-アミノ-3-メチルブタノイル)スルファモイル)-5-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ安息香酸（以下、実施例2の化合物）の合成：

[化36]



参考例1の化合物とN-(tert-ブトキシカルボニル)バリンを用いて、実施例1と同様の手順により、実施例2の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ （600MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ）

δ : 0.77 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.81 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.92 (3H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.07–1.11 (2H, m), 1.31–1.38 (2H, m), 2.15–2.25 (1H, m), 3.02–3.18 (3H, m), 4.86 (1H, brs), 6.80 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.02 (1H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.28 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.41 (1H, s),

7. 81 (1 H, s) .

MS (ESI) : ([M-H]⁻) 462.

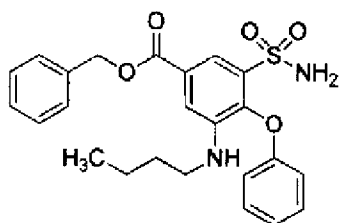
[0232] (実施例3)

3-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ-5-(N-((3R, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)スルファモイル)安息香酸(以下、実施例3の化合物)の合成:

[ステップ1]

ベンジル 3-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ-5-スルファモイルベンゾエート(以下、参考例2の化合物)の合成:

[化37]



室温下、ブメタニド(0.364 g、1 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液に、トリエチルアミン(0.11 g、1.1 mmol)、ベンジルクロリド(0.139 g、1.1 mmol)を順次加え、70℃で8時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、冷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩化アンモニウム水溶液、炭酸カリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、参考例2の化合物を0.380 g(84%)得た。

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)

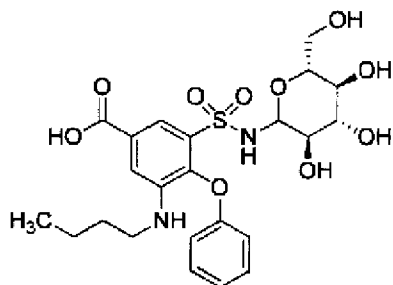
δ: 0.81 (3 H, t, J=6.6 Hz), 1.14 (2 H, m), 1.40 (2 H, m), 3.09 (2 H, t, J=6.8 Hz), 4.91 (2 H, s), 5.38 (2 H, s), 6.91 (2 H, d, J=7.2 Hz), 7.10 (1 H, t, J=8.4 Hz), 7.30 (2 H, t, J=8.4 Hz), 7.35 (1 H, d, J=7.2 Hz), 7.39 (2 H, t,

$J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.45 (2 H , d , $J = 12 \text{ Hz}$), 7.59 (1 H , s), 7.98 (1 H , d , $J = 7.2 \text{ Hz}$).

[0233] [ステップ2]

実施例3の化合物の合成:

[化38]



参考例2の化合物 (0.454 g , 1 mmol) と 1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル-D-グルコピラノース (0.390 g , 1 mmol) のトルエン (40 mL) 溶液に、室温下、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (0.5 mL) を加え、 90°C で2時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、冷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = $75/25$) で精製し、(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(アセトキシメチル)-6-(5-((ベンジルオキシ)カルボニル)-3-(ブチルアミノ)-2-フェノキシフェニルスルホンアミド)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテートを 0.091 g (12%) 得た。得られた化合物 (0.078 g , 0.1 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に、10重量%パラジウム/炭素 (0.01 g) を加え、水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応混合物をセライトろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液に炭酸カリウム (0.138 g , 1 mmol) を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に水 (5 mL) を加え、カラムクロマトグラフィー (オクタデシルシリル化シリカゲルを使用 メタノール/水 = $60/40$) で精製し、実施例3の化合物を 0.034 g (65%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CD_3OD)

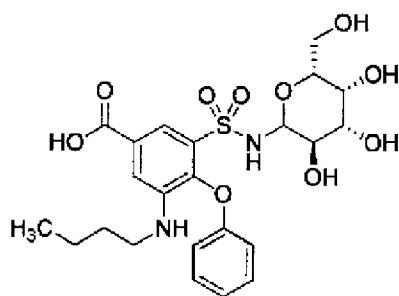
δ : 0.85 (3H, t, 7.4Hz), 1.16–1.25 (2H, m), 1.42–1.50 (2H, m), 3.13 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.19–3.26 (2H, m), 3.28–3.43 (2H, m), 3.57 (2H, dd, $J=3.6\text{Hz}$, 20.0Hz), 4.56 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 7.07 (1H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.31 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.60 (1H, s), 7.99 (1H, s).

MS (ESI) : ($[\text{M-H}]^-$) 525.

[0234] (実施例4)

3-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ-5-(N-((3R, 4S, 5R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)スルファモイル)安息香酸(以下、実施例4の化合物)の合成:

[化39]



参考例2の化合物と1, 2, 3, 4, 6-ペンターO-アセチル-D-ガラクトピラノースを用いて、実施例3と同様の手順により、実施例4の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CD_3OD)

δ : 0.85 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.16–1.22 (2H, m), 1.42–1.50 (2H, m), 3.11–3.18 (2H, m), 3.28–3.38 (2H, m), 3.42–3.47 (1H, m), 3.49–3.55 (2H, m), 3.78–3.95 (1H, m), 4.5

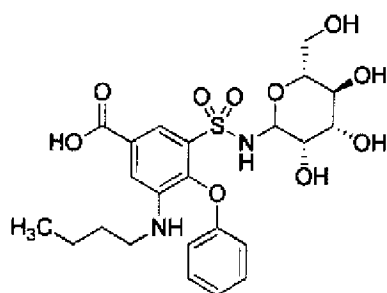
1 (1 H, d, $J=8.5$ Hz), 6.94 (2 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.07 (1 H, t, $J=7.3$ Hz), 7.31 (2 H, t, $J=8.0$ Hz), 7.59 (1 H, s), 7.96 (1 H, s).

MS (ESI) : ($[M-H]^-$) 525.

[0235] (実施例5)

3-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ-5-(N-((3S, 4S, 5S, 6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)スルファモイル)安息香酸(以下、実施例5の化合物)の合成:

[化40]



参考例2の化合物と1, 2, 3, 4, 6-ペンターO-アセチル-D-マンノピラノースを用いて、実施例3と同様の手順により、実施例5の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD)

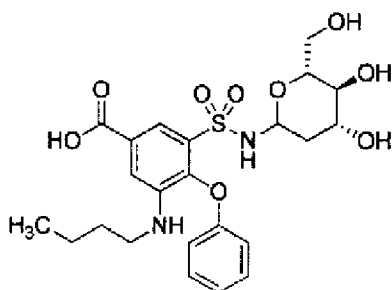
δ : 0.85 (3 H, t, $J=7.4$ Hz), 1.16–1.25 (2 H, m), 1.42–1.50 (2 H, m), 3.13 (3 H, t, $J=6.8$ Hz), 3.47–3.51 (1 H, m), 3.53–3.68 (3 H, m), 3.72–3.76 (1 H, m), 4.82–4.88 (1 H, m), 6.92 (2 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.09 (1 H, t, $J=7.3$ Hz), 7.32 (2 H, t, $J=8.0$ Hz), 7.61 (1 H, s), 7.93 (1 H, s).

MS (ESI) : ($[M-H]^-$) 525.

[0236] (実施例6)

3-(ブチルアミノ)-5-(N-((4R, 5S, 6R)-4, 5-ジヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)スルファモイル)-4-フェノキシ安息香酸(以下、実施例6の化合物)の合成:

[化41]



参考例2の化合物と1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-デオキシ-D-グルコピラノースを用いて、実施例3と同様の手順により、実施例6の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO-d_6)

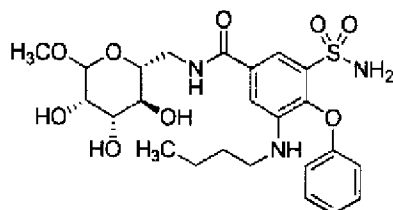
δ : 0.71 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.00-1.08 (2H, m), 1.27-1.36 (2H, m), 1.40-1.50 (1H, m), 1.75-1.82 (1H, m), 2.95-3.05 (4H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 3.36-3.45 (2H, m), 4.59 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.79 (2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.02 (1H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 7.27 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 7.41 (1H, s), 7.70 (1H, s).

MS (ESI): ($[\text{M-H}]^-$) 509.

[0237] (実施例7)

3-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ-5-スルファモイル-N-((2R, 3S, 4S, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)ベンズアミド(以下、実施例7の化合物)の合成:

[化42]



ブメタニド (0.364 g、1 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、EDCI (0.230 g、1.2 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.162 g、1.2 mmol) を順次加え、0℃で1時間攪拌した。反応混合物に、メチル-6-アミノ-6-デオキシ-D-マンノピラノシド (0.193 g、1 mmol) の水溶液 (2 mL) を加え、室温で4時間攪拌し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (オクタデシルシリル化シリカゲルを使用 メタノール/水=60/40) で精製し、実施例7の化合物を0.28 g (52%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)

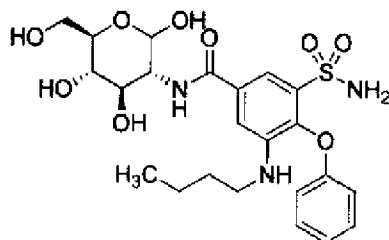
δ : 0.76 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.04–1.12 (2H, m), 1.30–1.40 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.27 (3H, s), 3.40–3.50 (1H, m), 3.60–3.68 (2H, m), 3.72–3.90 (2H, m), 3.94–4.02 (1H, m), 4.59 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 5.72 (2H, br s), 6.86 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.03 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.23 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.61 (1H, s).

MS (ESI): ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 540.

[0238] (実施例8)

3-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ-5-スルファモイル-N-((3R, 4R, 5S, 6R)-2, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)ベンズアミド (以下、実施例8の化合物) の合成:

[化43]



ブメタニドと2-アミノ-2-デオキシ-D-グルコピラノースを用いて、実施例7と同様の手順により、実施例8の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6)

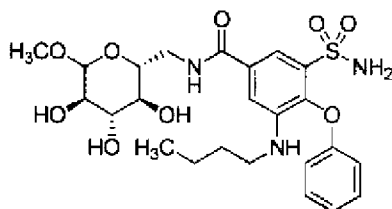
δ : 0.72 (3H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.98–1.10 (2H, m), 1.28–1.42 (2H, m), 3.04 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.12–3.38 (1H, m), 3.50–3.60 (1H, m), 3.60–3.75 (2H, m), 3.75–3.90 (2H, m), 5.05–5.20 (1H, m), 6.82 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.25 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.40 (1H, s), 7.58 (1H, s).

MS (ESI) : ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 526.

[0239] (実施例9)

3-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ-5-スルファモイル-N-((2R, 3S, 4S, 5R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)ベンズアミド(以下、実施例9の化合物)の合成:

[化44]



ブメタニドとメチル-6-アミノ-6-デオキシ-D-グルコピラノシド

を用いて、実施例 7 と同様の手順により、実施例 9 の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6)

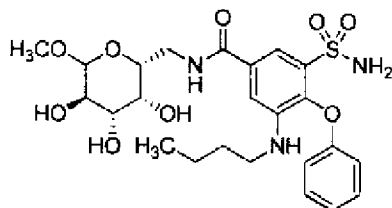
δ : 0.77 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.06–1.20 (2H, m), 1.30–1.40 (2H, m), 2.98 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.05–3.12 (2H, m), 3.18–3.25 (1H, m), 3.30–3.40 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.52–3.60 (1H, m), 3.70–3.82 (1H, m), 4.55 (1H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 6.84 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.26 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.39 (1H, s), 7.61 (1H, s).

MS (ESI) : ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 540.

[0240] (実施例 10)

3-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ-5-スルファモイル-N-((2R, 3R, 4S, 5R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチル)ベンズアミド (以下、実施例 10 の化合物) の合成 :

[化45]



ブメタニドとメチル-6-アミノ-6-デオキシ-D-ガラクトピラノシドを用いて、実施例 7 と同様の手順により、実施例 10 の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6)

δ : 0.73 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.02–1.11 (2H, m), 1.28–1.37 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.25 (3H, s), 3.38–3.48 (2H, m), 3.5

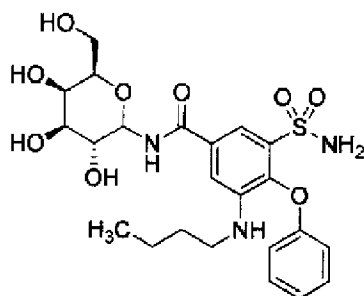
7 (2 H, d d, $J=3.4$ Hz, $J=28.7$ Hz), 3.65–3.72 (1 H, m), 3.78–3.85 (1 H, m), 4.57 (1 H, d, $J=3.6$ Hz), 6.81 (2 H, d, $J=7.8$ Hz), 7.00 (1 H, t, $J=7.3$ Hz), 7.25 (2 H, t, $J=7.9$ Hz), 7.34 (1 H, s), 7.55 (1 H, s).

MS (ESI) : ($[M+H]^+$) 540.

[0241] (実施例 11)

3-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ-5-スルファモイル-N-((3R, 4S, 5R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)ベンズアミド (以下、実施例 11 の化合物) の合成:

[化46]



ブメタニドと1-アミノ-1-デオキシ-D-ガラクトピラノシドを用いて、実施例7と同様の手順により、実施例11の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD)

δ : 0.73 (3 H, t, $J=7.3$ Hz), 1.03–1.16 (2 H, m), 1.30–1.37 (2 H, m), 3.02–3.12 (2 H, t, $J=6.8$ Hz), 3.48–3.55 (1 H, m), 3.57–3.73 (4 H, m), 3.80–3.88 (1 H, m), 5.03 (1 H, d, $J=9.1$ Hz), 6.83 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 6.97 (1 H, t, $J=7.0$ Hz), 7.20 (2 H, t, $J=7.7$ Hz), 7.59 (1 H, s), 7.66 (1 H, s).

MS (ESI) : ($[M-H]^-$) 524.

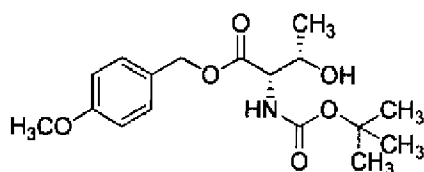
[0242] (実施例 1 2)

(2 S, 3 S) - 2 - アミノ - 3 - ((3 - (ブチルアミノ) - 4 - フェノキシ - 5 - スルファモイルベンゾイル) オキシ) ブタン酸 (以下、実施例 1 2 の化合物) の合成 :

[ステップ 1]

N - (t e r t - ブトキシカルボニル) スレオニン - 4 - メトキシベンジルエステル (以下、参考例 3 の化合物) の合成

[化 47]



N - (t e r t - ブトキシカルボニル) スレオニン (1 . 6 6 g 、 7 . 5 7 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 5 m L) 溶液に、室温下、炭酸カリウム (1 . 1 4 g 、 8 . 3 m m o l) 、パラメトキシベンジルクロリド (1 . 3 1 g 、 8 . 3 m m o l) 、ヨウ化ナトリウム (1 . 2 6 g 、 8 . 3 m m o l) を順次加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 7 5 / 2 5) で精製し、参考例 3 の化合物を 1 . 6 2 g (6 3 %) 得た。

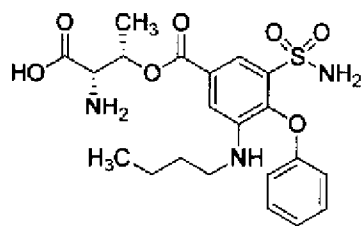
$^1\text{H-NMR}$ (6 0 0 M H z , CDCl_3)

δ : 1 . 2 1 (3 H , d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$) , 1 . 4 4 (9 H , s) , 3 . 8 0 (3 H , m) , 4 . 2 4 - 4 . 3 0 (2 H , m) , 5 . 1 0 - 5 . 1 7 (2 H , d d , $J = 1 2 . 0 \text{ Hz}$) , 5 . 3 3 (1 H , d , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$) , 6 . 8 7 (2 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) , 7 . 2 8 (2 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) .

[0243] [ステップ 2]

実施例 12 の化合物の合成：

[化48]



ブメタニド（0.383 g、1.05 mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド（5 mL）溶液に、室温下、EDCI（0.202 g、1.05 mmol）、DMAP（0.256 g、2.1 mmol）を順次加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物に、参考例3の化合物（0.326 g、0.96 mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド（5 mL）溶液、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（0.142 g、1.05 mmol）を順次加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝67／33）で精製し、（2S，3S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-4-（（4-メトキシベンジル）オキシ）-4-オキソブタン-2-イル 3-（ブチルアミノ）-4-フェノキシ-5-スルファモイルベンゾエートを0.336 g（51％）得た。得られた化合物（0.35 g、0.51 mmol）のメタノール（5 mL）溶液に、10重量％パラジウム／炭素（0.01 g）を加え、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣のジクロロメタン（2 mL）溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸（0.5 mL）のジクロロメタン（3 mL）溶液を加え、室温で1時間攪拌し、反応混合物を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（オクタデシルシリル化シリカゲルを使用 メタノール／0.1％ギ酸水溶液＝65／35）で精製し、実施例12の化合物を0.196 g（80％）得た。

$^1\text{H-NMR}$ （600 MHz，DMSO- d_6 ）

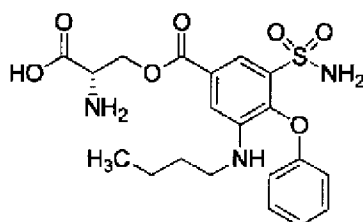
δ : 0.70 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.00–1.06 (2H, m), 1.27–1.32 (2H, m), 1.34 (3H, d, $J=5.4$ Hz), 3.00–3.03 (2H, m), 3.46–3.55 (1H, m), 4.92 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 5.37–5.41 (1H, m), 6.77 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.94 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.19 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.27 (2H, br s), 7.42 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J=1.2$ Hz).

MS (ESI) : ($[M+H]^+$) 466.

[0244] (実施例13)

(S)-2-アミノ-3-((3-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ-5-スルファモイルベンゾイル)オキシ)プロパン酸(以下、実施例13の化合物)の合成:

[化49]



ブメタニドとN-(tert-ブトキシカルボニル)セリン-4-メトキシベンジルエステルを用いて、実施例12と同様の手順により、実施例13の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6)

δ : 0.77 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 1.05–1.18 (2H, m), 1.32–1.43 (2H, m), 3.05–3.12 (2H, m), 3.74–3.80 (1H, m), 4.43–4.48 (1H, m), 4.68–4.74 (1H, m), 5.01–5.07 (1H, m), 6.85 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.01 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.26 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 7.50 (1H, s), 7.7

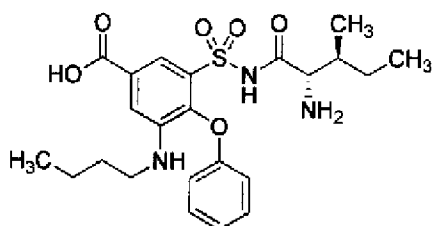
5 (1 H, d, $J = 1.2$ Hz).

MS (ESI) : ($[M-H]^-$) 450.

[0245] (比較例1)

3-(N-((2S, 3S)-2-アミノ-3-メチルペンタノイル)スルファモイル)-5-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ安息香酸(以下、比較例1の化合物)の合成:

[化50]



参考例1の化合物とN-(tert-ブトキシカルボニル)イソロイシンを用いて、上記実施例1と同様の手順により、比較例1の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6)

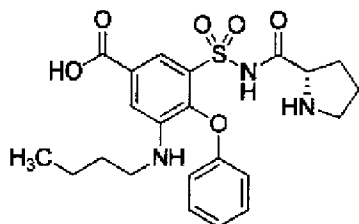
δ : 0.70–0.90 (9H, m), 1.04–1.50 (6H, m), 1.75–1.86 (1H, m), 2.88–3.10 (3H, m), 4.50 (1H, brs), 6.75 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.96 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.25 (3H, m), 7.50 (2H, brs), 7.82 (1H, s).

MS (ESI) : ($[M-H]^-$) 476.

[0246] (比較例2)

(S)-3-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ-5-(N-(ピロリジン-2-カルボニル)スルファモイル)安息香酸(以下、比較例2の化合物)の合成:

[化51]



参考例 1 の化合物と N- (t e r t -ブトキシカルボニル) プロリンを用いて、実施例 1 と同様の手順により、比較例 2 の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6)

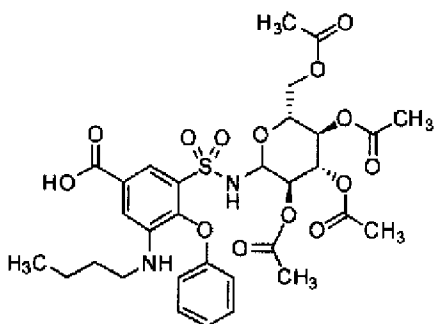
δ : 0.76 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.06–1.15 (2H, m), 1.30–1.40 (2H, m), 1.62–1.80 (3H, m), 2.00–2.10 (1H, m), 3.00–3.20 (4H, m), 3.50–3.70 (1H, m), 4.82 (1H, brs), 6.77 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 7.27 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.30 (1H, brs), 8.95 (1H, brs).

MS (ESI) : ([M-H] $-$) 460.

[0247] (比較例 3)

3- (ブチルアミノ) -4-フェノキシ-5- (N- ((3R, 4S, 5R, 6R) -3, 4, 5-トリアセトキシ-6- (アセトキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) スルファモイル) 安息香酸 (以下、比較例 3 の化合物) の合成 :

[化52]



参考例2の化合物(0.454 g、1 mmol)と1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル-D-グルコピラノース(0.390 g、1 mmol)のトルエン(40 mL)溶液に、室温下、三フッ化ホウ素エーテル錯体(0.5 mL)を加え、90℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、冷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=75/25)で精製し、(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(アセトキシメチル)-6-(5-(ベンジルオキシ)カルボニル)-3-(ブチルアミノ)-2-フェノキシフェニルスルホンアミド)テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイルトリアセテートを0.091 g (12%)得た。得られた化合物(0.078 g、0.1 mmol)のメタノール(10 mL)溶液に、10重量%パラジウム/炭素(0.01 g)を加え、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(オクタデシルシリル化シリカゲルを使用 メタノール/0.1%ギ酸水溶液=85/15)で精製し、比較例3の化合物を0.045 g (65%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)

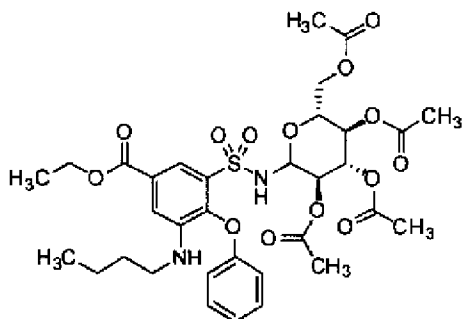
δ : 0.82 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.10–1.20 (2H, m), 1.38–1.46 (2H, m), 1.90–2.20 (12H, m), 3.13 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.60–3.70 (1H, m), 3.74–3.81 (1H, m), 4.00–4.12 (1H, m), 4.70–4.80 (2H, m), 4.90–5.12 (1H, m), 5.20–5.25 (1H, m), 6.96 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.14 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.30–7.40 (2H, m), 7.60 (1H, s), 8.00 (1H, s).

MS (ESI): ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 693.

[0248] (比較例4)

(2R, 3R, 4S, 5R) - 2 - (アセトキシメチル) - 6 - (3 - (ブチルアミノ) - 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - フェノキシフェニルスルホンアミド) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイル トリアセテート (以下、比較例4の化合物) の合成:

[化53]



ブメタニド (0.364 g、1 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に、室温下、濃硫酸 (0.1 mL) を加え、70℃で8時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、フィルターろ過し、得られた固体をエタノールで洗浄し、エチル 3 - (ブチルアミノ) - 4 - フェノキシ - 5 - スルファモイルベンゾエート (以下、参考例4の化合物) を0.351 g (90%) 得た。参考例4の化合物 (0.392 g、1 mmol) と1, 2, 3, 4, 6 - ペンターO - アセチル - D - グルコピラノース (0.390 g、1 mmol) のトルエン (40 mL) 溶液に、室温下、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (0.5 mL) を加え、90℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、冷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 75/25) で精製し、比較例4の化合物を0.083 g (12%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)

δ : 0.82 (3H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 1.10 - 1.20 (2H, m), 1.35 - 1.48 (5H, m), 1.90 - 2.20 (12H, m), 3.09 (2H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 3.59 (1H, d, $J = 9$)

. 2 Hz), 3. 74 (1 H, d, $J=12.1$ Hz), 4. 05 (1 H, d, $J=9.4$ Hz), 4. 40 (2 H, t, $J=6.4$ Hz), 4. 70–4. 80 (1 H, m), 4. 94 (1 H, t, $J=9.4$ Hz), 5. 20 (1 H, t, $J=9.2$ Hz), 5. 64 (1 H, d, $J=9.4$ Hz), 6. 94 (2 H, d, $J=7.8$ Hz), 7. 13 (1 H, t, $J=7.3$ Hz), 7. 33 (2 H, t, $J=7.8$ Hz), 7. 55 (1 H, s), 7. 91 (1 H, s).

MS (ESI): ($[M-H]^-$) 721.

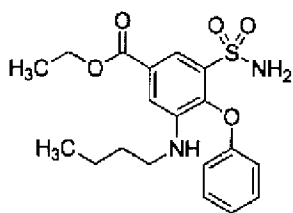
[0249] (実施例 14)

エチル 3-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ-5-(N-((3R, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)スルファモイル)ベンゾエート
(以下、実施例 14 の化合物) の合成:

[ステップ 1]

参考例 4 の化合物の合成:

[化54]



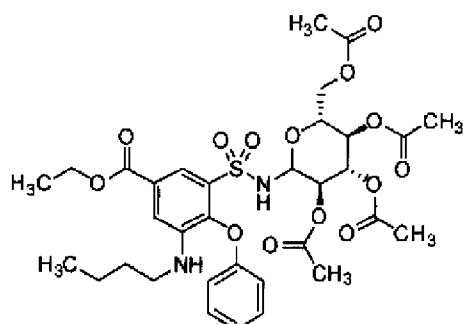
室温下、ブメタニド (1. 09 g、3 mmol) のエタノール (15 mL) 溶液に、硫酸 (0. 5 mL) を加え、10 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣に飽和炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、酢酸エチル (120 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、参考例 4 の化合物を 1. 12 g (95%) 得た。

MS (ESI): ($[M+H]^+$) 393.

[0250] [ステップ 2]

比較例 4 の化合物の合成：

[化55]



室温下、参考例 4 の化合物（0.392 g、1 mmol）と（3R, 4S, 5R, 6R）-6-（アセトキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2, 3, 4, 5-テトライル テトラアセテート（0.390 g、1 mmol）のトルエン（40 mL）溶液に、三フッ化ホウ素エーテル錯体（0.5 mL）を加え、90℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、冷水（30 mL）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝80／20）で精製し、比較例 4 の化合物を0.122 g（17%）得た。

$^1\text{H-NMR}$ （600 MHz, CDCl_3 ）

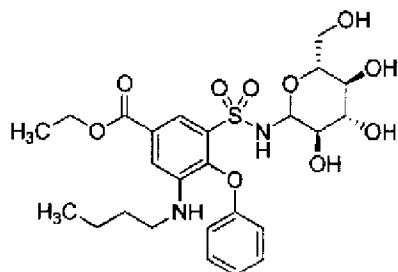
δ : 0.82 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.10–1.20 (2H, m), 1.35–1.48 (5H, m), 1.90–2.20 (12H, m), 3.09 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 3.74 (1H, d, $J=12.1\text{ Hz}$), 4.05 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 4.40 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.70–4.80 (1H, m), 4.94 (1H, t, $J=9.4\text{ Hz}$), 5.20 (1H, t, $J=9.2\text{ Hz}$), 5.64 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.13 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.33 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.55 (1H, s), 7.91 (1H, s).

MS (ESI) : ([M-H]⁻) 721.

[0251] [ステップ3]

実施例14の化合物の合成：

[化56]



比較例4の化合物 (0.072 g, 0.1 mmol) のメタノール (1 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.069 g, 0.5 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。HPLC (カラム：ダイソーゲル (商標登録)、250×20 mm、C18、10 μm； 溶出液：75%メタノール、25%蒸留水、0.1 v%ギ酸； 流速：20 mL/min、室温) で分取し、実施例14の化合物を0.048 g (87%) 得た。

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)

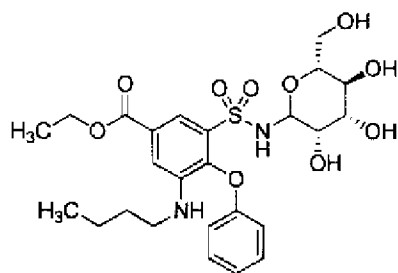
δ : 0.77 (3H, t, J=10.8 Hz), 1.04–1.12 (2H, m), 1.33–1.36 (5H, m), 3.01–3.04 (3H, m), 3.33–3.52 (5H, m), 4.31–4.36 (2H, m), 4.53 (1H, t, J=13.8 Hz), 6.86 (2H, d, J=11.4 Hz), 6.96 (1H, t, J=10.8 Hz), 7.17 (2H, t, J=5.4 Hz), 7.51 (1H, s), 7.95 (1H, s).

MS (ESI) : ([M-H]⁻) 553.

[0252] (実施例15)

エチル 3-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ-5-(N-((3S, 4S, 5S, 6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)スルファモイル)ベンゾエート (以下、実施例15の化合物) の合成：

[化57]



参考例4の化合物と(3S, 4S, 5R, 6R)-6-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2, 3, 4, 5-テトライル テトラアセテートを用いて、実施例14と同様の手順により、実施例15の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3)

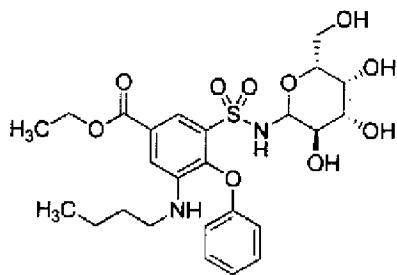
δ : 0.77 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.05–1.12 (2H, m), 1.35–1.37 (5H, m), 3.04–3.05 (2H, m), 3.44–3.47 (3H, m), 3.64–3.80 (3H, m), 4.33–4.36 (2H, m), 4.75 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 6.85–6.89 (2H, m), 7.00–7.03 (1H, m), 7.21–7.24 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.92 (1H, s).

MS (ESI): ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 553.

[0253] (実施例16)

エチル 3-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ-5-(N-((3R, 4S, 5R, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)スルファモイル)ベンゾエート (以下、実施例16の化合物)の合成:

[化58]



参考例4の化合物と(3R, 4S, 5S, 6R)-6-(アセトキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2, 3, 4, 5-テトライル テトラアセテートを用いて、実施例14と同様の手順により、実施例16の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CD_3OD)

δ : 0.83-0.85 (3H, m), 1.18-1.19 (2H, m), 1.43-1.44 (5H, m), 3.12-3.31 (2H, m), 3.43-3.44 (1H, m), 3.50-3.51 (2H, m), 3.88-3.97 (1H, m), 4.41-4.42 (2H, m), 4.49-4.50 (1H, m), 6.93-6.94 (2H, m), 7.07-7.08 (1H, m), 7.31-7.32 (2H, m), 7.56-7.59 (1H, m), 7.87-7.93 (1H, m).

MS (ESI): ($[\text{M}-\text{H}]^-$) 553.

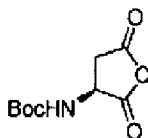
[0254] (実施例17)

(S)-2-アミノ-4-(3-(ブチルアミノ)-5-(エトキシカルボニル)-2-フェノキシフェニルスルホンアミド)-4-オキソブタン酸(以下、実施例17の化合物)の合成:

[ステップ1]

(S)-tert-ブチル(2, 5-ジオキソテトラヒドロフラン-3-イル)-カーバメイト(以下、参考例6の化合物)の合成:

[化59]

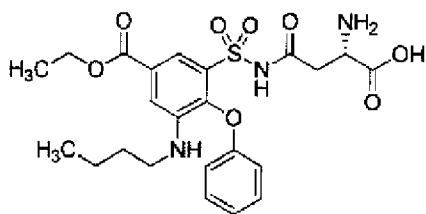


0℃下、(S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)succinic acid (0.699 g, 3 mmol) の酢酸エチル (10 mL) 溶液に、DCC (0.618 g, 3 mmol) を加え、1時間攪拌した。室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、参考例6の化合物を0.600 g (93%) 得た。

[0255] [ステップ2]

実施例17の化合物の合成：

[化60]



室温下、参考例4の化合物 (0.392 g, 1 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (40 mg, 1 mmol, 60%オイルディスパーション) を加え、1.5時間攪拌した。反応混合物に参考例6の化合物 (0.215 g, 1 mmol) を加え、一晩攪拌した。反応混合物に水 (20 mL) を加え、酢酸エチル (20 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。0℃下、残渣 (0.607 g, 1 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) をゆっくりと加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、HPLC (カラム：ダイソーゲル (商標登録)、250×20 mm、C18、10 μm； 溶出液：75%メタノール、25%蒸留水、0.1 v%ギ酸； 流速：20 mL/min、室温) で分取し、実施例17の化合物を0.300 g (66%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO-d_6)

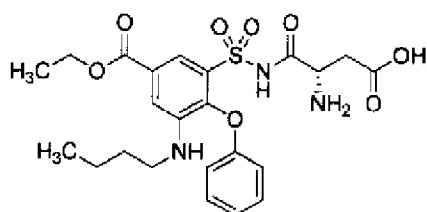
δ : 0.76 (3H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 1.07–1.11 (2H, m), 1.33–1.37 (5H, m), 2.15–2.21 (2H, m), 3.01–3.04 (2H, m), 3.46–3.48 (1H, m), 4.33–4.36 (2H, m), 4.68–4.72 (1H, m), 6.70–6.85 (2H, m), 6.90–7.05 (1H, m), 7.22–7.25 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.78 (1H, s).

MS (ESI) : ($[\text{M-H}]^-$) 506.

[0256] (実施例18)

(S)-3-アミノ-4-(3-(ブチルアミノ)-5-(エトキシカルボニル)-2-フェノキシフェニルスルホンアミド)-4-オキソブタン酸 (以下、実施例18の化合物) の合成:

[化61]



実施例17と同様の手順により、実施例18の化合物を合成した。HPLCで分取する際、実施例17の化合物と分離して、実施例18の化合物を0.200g (33%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO-d_6)

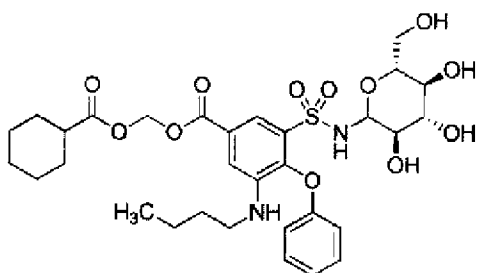
δ : 0.77 (3H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 1.05–1.12 (2H, m), 1.32–1.36 (5H, m), 2.31–2.35 (1H, m), 2.68–2.71 (1H, m), 3.00–3.02 (2H, m), 3.15–3.20 (1H, m), 4.32–4.36 (2H, m), 4.70–4.72 (1H, m), 6.73–6.80 (2H, m), 6.90–7.05 (1H, m), 7.22–7.25 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.81 (1H, s).

MS (ESI) : ([M-H]⁻) 506.

[0257] (実施例 19)

((シクロヘキサンカルボニル) オキシ) メチル 3- (ブチルアミノ) -4-フェノキシ-5- (N- ((3R, 4S, 5S, 6R) -3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) スルファモイル) ベンゾエート (以下、実施例 19 の化合物) の合成:

[化62]



実施例 3 の化合物 (0.053 g、0.1 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.028 g、0.2 mmol)、ヨウ化カリウム (0.033 g、0.2 mmol)、クロロメチルシクロヘキサンカルボキシレート (0.036 mg、0.2 mmol) を順次加え、50℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、HPLC (カラム: ダイソーゲル (商標登録)、250×20 mm、C18、10 μm; 溶出液: 75%メタノール、25%蒸留水、0.1%ギ酸; 流速: 20 mL/min、室温) で分取し、実施例 19 の化合物を 0.034 g (50%) 得た。

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)

δ: 0.77 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.06-1.11 (2H, m), 1.19-1.28 (3H, m), 1.34-1.37 (2H, m), 1.41-1.46 (2H, m), 1.62 (1H, d, J=10.2 Hz)

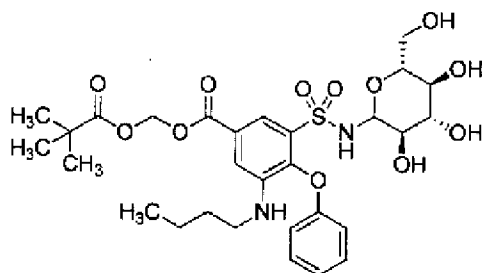
z), 1.71–1.73 (2H, m), 1.90 (2H, d, $J=10.8$ Hz), 2.24 (1H, t, $J=12.0$ Hz), 3.01–3.03 (2H, m), 3.08 (1H, s), 3.36–3.52 (4H, m), 4.03 (1H, s), 4.53 (1H, s), 5.93 (2H, s), 6.86 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 6.97 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 7.18–7.19 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.96 (1H, s).

MS (ESI): ($[M+Na]^+$) 689.

[0258] (実施例20)

(ピバロイルオキシ)メチル 3-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ-5-(N-((3R, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)スルファモイル)ベンゾエート (以下、実施例20の化合物) の合成:

[化63]



実施例3の化合物とクロロメチルピバレートを用いて、実施例19と同様の手順により、実施例20の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3)

δ : 0.77 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.06–1.11 (2H, m), 1.21 (9H, s), 1.31–1.36 (2H, m), 3.01–3.03 (2H, m), 3.07 (1H, s), 3.38–3.51 (5H, m), 4.52–4.53 (1H, m), 5.94 (2H, s), 6.87 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 6.98 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.18 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 7.51 (1H, s), 7

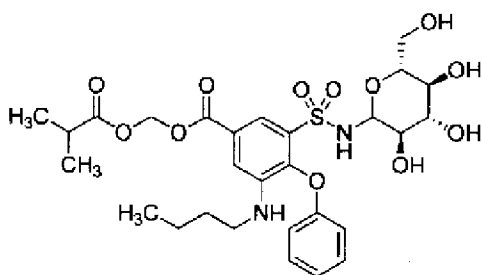
. 98 (1 H, s).

MS (ESI) : ([M-H]⁻) 639.

[0259] (実施例 21)

(イソブチリルオキシ) メチル 3- (ブチルアミノ) -4-フェノキシ-5- (N- ((3R, 4S, 5S, 6R) -3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) スルファモイル) ベンゾエート (以下、実施例 21 の化合物) の合成:

[化64]



実施例 3 の化合物とクロロメチルイソブチレートを用いて、実施例 19 と同様の手順により、実施例 21 の化合物を合成した。

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)

δ : 0.76 (3 H, t, J=7.2 Hz), 1.08-1.10 (2 H, m), 1.17 (6 H, d, J=6.6 Hz), 1.32-1.36 (2 H, m), 2.58-2.60 (1 H, m), 3.01-3.02 (2 H, m), 3.10 (1 H, s), 3.36-3.53 (5 H, m), 4.52-4.53 (1 H, m), 5.94 (2 H, s), 6.87 (2 H, m), 6.97 (1 H, m), 7.18 (2 H, m), 7.53 (1 H, s), 7.98 (1 H, s).

MS (ESI) : ([M+Na]⁺) 649.

[0260] (実施例 22)

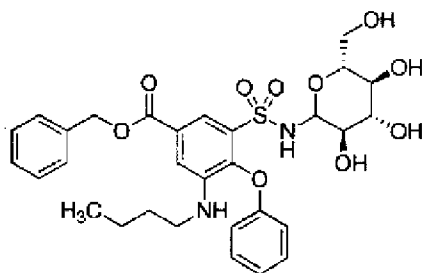
3- (N- ((3R, 4S, 5S, 6R) -6- (アセトキシメチル) -3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) スルファモイル) -5- (ブチルアミノ) -4-フェノキシ安息香酸 (以下、実施

例 22 の化合物) の合成 :

[ステップ 1]

ベンジル 3-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ-5-(N-((3R, 4S, 5S, 6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)スルファモイル)ベンゾエート (以下、参考例 5 の化合物) の合成 :

[化65]



0℃、アルゴン雰囲気下、(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(アセトキシメチル)-6-(5-((ベンジルオキシ)カルボニル)-3-(ブチルアミノ)-2-フェノキシフェニルスルホンアミド)テトラヒドロ-2H-ピラン-3,4,5-トリイル トリアセテート (0.726 g、0.926 mmol) のベンジルアルコール (3 mL) 溶液に金属ナトリウム (0.107 g、4.63 mmol) をゆっくりと加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (15 mL) を加え、酢酸エチル (15 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=97/3) で精製し、参考例 5 の化合物を0.299 g (53%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)

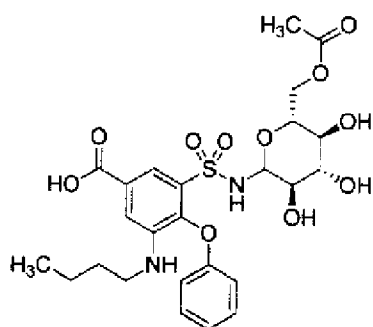
δ : 0.72 (3H, t, $J=10.8\text{ Hz}$), 0.99–1.08 (2H, m), 1.24–1.32 (2H, m), 2.95 (2H, t, $J=10.2\text{ Hz}$), 3.04–3.05 (1H, m), 3.29–3.47 (5H, m), 4.53 (1H, t, $J=13.2\text{ Hz}$), 5.28 (2H, s)

, 6.84 (2H, d, $J=12.0$ Hz), 6.90 (1H, t, $J=10.8$ Hz), 7.12 (2H, t, $J=10.8$ Hz), 7.28–7.33 (3H, m), 7.38 (2H, d, $J=10.2$ Hz), 7.51 (1H, s), 8.00 (1H, s).

[0261] [ステップ2]

実施例22の化合物の合成：

[化66]



−30℃下、参考例5の化合物(0.123g、0.2mmol)のジクロロメタン(1mL)溶液に、2,4,6-トリメチルピリジン(0.086g、0.8mmol)、アセチルクロリド(0.019g、0.24mmol)を順次加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル(15mL)を加え希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。アルゴン雰囲気下、残渣のメタノール(5mL)溶液に、10重量%パラジウム／炭素(0.010g)を加え、水素雰囲気下になるように3回置換した後、室温で2時間撹拌した。アルゴン雰囲気下、反応混合物をろ過し、メタノールで洗浄し、ろ液を濃縮した。HPLC(カラム：ダイソーゲル(商標登録)、250×20mm、C18、10μm； 溶出液：45%メタノール、55%蒸留水、0.1v%ギ酸； 流速：20mL/min、室温)で分取し、実施例22の化合物を0.052g(47%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CD_3OD)

δ : 0.82–0.85 (3H, m), 1.14–1.20 (2H, m),

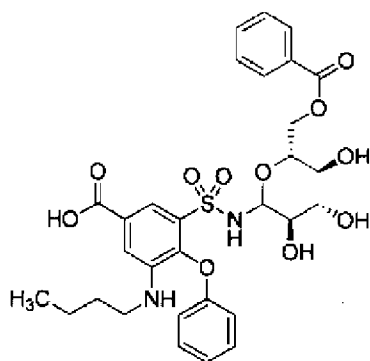
1. 41–1. 46 (2H, m), 1. 91 (3H, s), 3. 11 (2H, t, J=7. 2Hz), 3. 14–3. 17 (1H, m), 3. 24–3. 33 (1H, m), 3. 33–3. 39 (2H, m), 4. 00 (2H, d, J=3. 6Hz), 4. 53 (1H, d, J=9. 0Hz), 6. 96–6. 98 (2H, m), 7. 08 (1H, t, J=7. 2Hz), 7. 30–7. 33 (2H, m), 7. 57 (1H, d, J=1. 8Hz), 7. 94 (1H, d, J=1. 8Hz).

MS (ESI) : ([M–H][–]) 567.

[0262] (実施例23)

3-(N-((3R, 4S, 5S, 6R)-6-((ベンゾイルオキシ)メチル)-3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)スルファモイル)-5-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ安息香酸(以下、実施例23の化合物)の合成:

[化67]



参考例5の化合物とベンゾイルクロリドを用いて、実施例22と同様の手順により、実施例23の化合物を合成した。

¹H-NMR (600MHz, CD₃OD)

δ: 0. 77 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 04–1. 10 (2H, m), 1. 23–1. 28 (2H, m), 2. 80–2. 93 (2H, m), 3. 23–3. 26 (1H, m), 3. 42–3. 46 (3H, m), 4. 18–4. 20 (1H, m), 4. 28–4. 30 (1H, m), 4. 59 (1H, d, J=9. 0Hz), 6. 91–6. 92 (2H, m), 7.

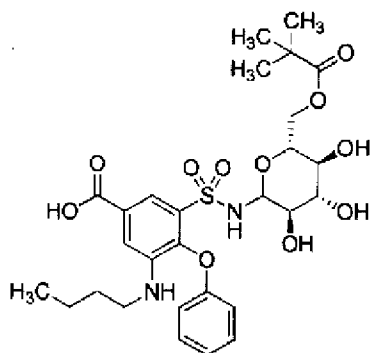
0.4–7.07 (1H, m), 7.27–7.30 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.43–7.46 (2H, m), 7.58–7.60 (1H, m), 7.89–7.91 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

MS (ESI): ($[M-H]^-$) 629.

[0263] (実施例 24)

3-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ-5-(N-((3R, 4S, 5S, 6R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-((ピバロイルオキシ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)スルファモイル)安息香酸 (以下、実施例 24 の化合物) の合成:

[化68]



参考例 5 の化合物とピバロイルクロリドを用いて、実施例 22 と同様の手順により、実施例 24 の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)

δ : 0.77 (3H, t, $J=10.2$ Hz), 1.00 (9H, s), 1.08–1.12 (2H, m), 1.34–1.38 (2H, m), 2.99–3.00 (2H, m), 3.44–3.49 (4H, m), 4.10–4.13 (2H, m), 4.63–4.64 (1H, m), 6.88–6.89 (2H, m), 6.99–7.01 (1H, m), 7.19–7.22 (2H, m), 7.48 (1H, s), 8.03 (1H, s).

MS (ESI): ($[M-H]^-$) 609.

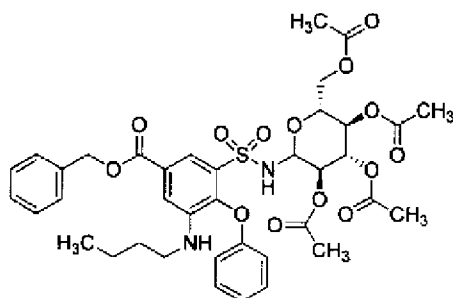
[0264] (実施例 25)

ベンジル 3- (N- ((3R, 4S, 5S, 6R) -6- (アセトキシメチル) -3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) スルファモイル) -5- (ブチルアミノ) -4-フェノキシベンゾエート (以下、実施例25の化合物) の合成:

[ステップ1]

(2R, 3R, 4S, 5R) -2- (アセトキシメチル) -6- (5- ((ベンジルオキシ) カルボニル) -3- (ブチルアミノ) -2-フェノキシフェニルスルホンアミド) テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイル トリアセテート (以下、参考例7の化合物) の合成:

[化69]



90℃下、参考例2の化合物 (0.454 g、1.0 mmol) と1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル-D-グルコピラノース (0.390 g、1.0 mmol) のトルエン (40 mL) 溶液に、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (0.5 mL) を加え、90℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、冷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 5/1) で精製し、参考例7の化合物を0.091 g (12%) 得た。

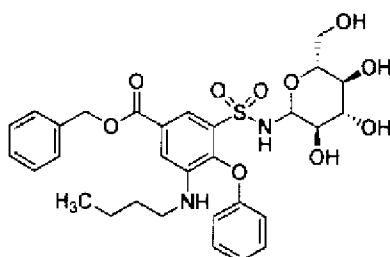
MS (ESI) : ([M+H]⁺) 785.

[0265] [ステップ2]

ベンジル 3- (ブチルアミノ) -4-フェノキシ-5- (N- ((3R, 4S, 5S, 6R) -3, 4, 5-トリヒドロキシ-6- (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) スルファモイル) ベンゾエー

ト（以下、参考例 8 の化合物）の合成：

[化70]



0℃、アルゴン雰囲気下、参考例 7 の化合物（0.726 g、0.93 mmol）のブタノール（3 mL）溶液に、金属ナトリウム（0.107 g、4.63 mmol）をゆっくりと加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝20／1）で精製し、参考例 8 の化合物を 0.299 g（53%）得た。

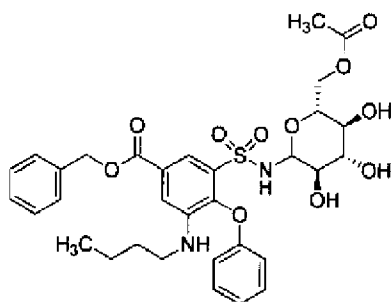
$^1\text{H-NMR}$ （600 MHz, CDCl_3 ）

δ : 0.72 (3H, t, $J=10.8\text{ Hz}$), 0.99–1.08 (2H, m), 1.24–1.32 (2H, m), 2.95 (2H, t, $J=10.2\text{ Hz}$), 3.04–3.05 (1H, m), 3.29–3.47 (5H, m), 4.53 (1H, t, $J=13.2\text{ Hz}$), 5.28 (2H, s), 6.83–6.85 (2H, m), 6.90 (1H, t, $J=10.8\text{ Hz}$), 7.12 (2H, t, $J=10.8\text{ Hz}$), 7.28–7.33 (3H, m), 7.37–7.39 (2H, m), 7.51 (1H, s), 8.00 (1H, s).

[0266] [ステップ 3]

実施例 25 の化合物の合成：

[化71]



参考例 8 の化合物とアセチルクロリドを用いて、実施例 22 と同様の手順により、実施例 25 の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CD_3OD)

δ : 0.73 (3H, t, $J=10.8\text{Hz}$), 0.99–1.08 (2H, m), 1.24–1.35 (2H, m), 1.74 (3H, s), 2.95 (2H, t, $J=10.2\text{Hz}$), 3.04–3.25 (4H, m), 3.86–3.87 (2H, m), 4.43 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$), 5.32 (2H, s), 6.86–6.87 (2H, m), 6.99 (1H, t, $J=10.8\text{Hz}$), 7.21–7.32 (7H, m), 7.41 (1H, s), 7.85 (1H, s).

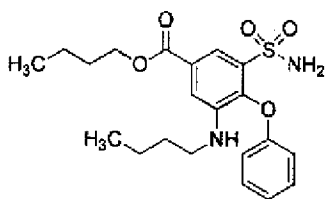
[0267] (実施例 26)

ブチル 3-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ-5-(N-(3R, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)スルファモイル)ベンゾエート (以下、実施例 26 の化合物) の合成 :

[ステップ 1]

ブチル 3-(ブチルアミノ)-4-フェノキシ-5-スルファモイルベンゾエート (以下、参考例 9 の化合物) の合成 :

[化72]



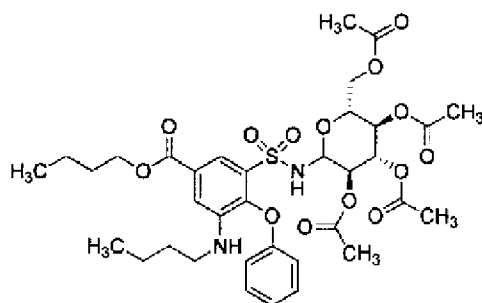
100℃下、ブメタニド（0.364 g、1.0 mmol）とブタノール（0.27 mL、3.0 mmol）のトルエン（8 mL）溶液に、硫酸（0.135 mL）を加え、100℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、冷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、参考例9の化合物を0.360 g（86%）得た。

MS（ESI）：（[M+H]⁺）421.

[0268] [ステップ2]

（2R, 3R, 4S, 5R）-2-（アセトキシメチル）-6-（5-（ブトキシカルボニル）-3-（ブチルアミノ）-2-フェノキシフェニルスルホンアミド）テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリイル トリアセテート（以下、参考例10の化合物）の合成：

[化73]



90℃下、参考例9の化合物（0.360 g、0.85 mmol）と（3R, 4S, 5R, 6R）-6-（アセトキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2, 3, 4, 5-テトライル テトラアセテート（0.331 g、0.85 mmol）のトルエン（18 mL）溶液に、三フッ化ホウ素エーテ

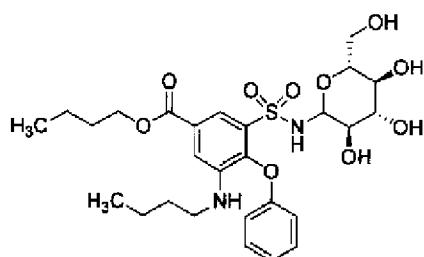
ル錯体 (0.42 mL) を加え、90℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、冷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=5/1) で精製し、参考例10の化合物を0.075 g (12%) 得た。

MS (ESI) : ($[M+H]^+$) 751.

[0269] [ステップ3]

実施例26の化合物の合成：

[化74]



0℃、アルゴン雰囲気下、参考例10の化合物 (0.0745 g、0.099 mmol) のブタノール (0.18 mL) 溶液に金属ナトリウム (0.020 g) をゆっくりと加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=30/1) で精製し、実施例26の化合物を0.030 g (53%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)

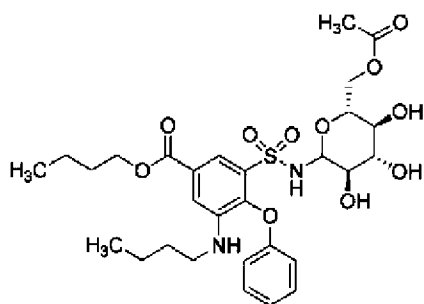
δ : 0.77 (3H, m), 0.95 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.08 (2H, brs), 1.42 (2H, brs), 1.43 (2H, brs), 1.71 (2H, brs), 3.02 (3H, brs), 3.20–3.60 (5H, m), 4.28 (2H, brs), 4.52 (1H, t, $J=13.8\text{ Hz}$), 6.87 (2H, d, $J=11.4\text{ Hz}$), 6.97

(1 H, t, $J = 10.8 \text{ Hz}$), 7.17 (2 H, t, $J = 5.4 \text{ Hz}$),
7.51 (1 H, s), 7.95 (1 H, s).

[0270] (実施例 27)

ブチル 3- (N- ((3R, 4S, 5S, 6R) -6- (アセトキシメチル) -3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) スルファモイル) -5- (ブチルアミノ) -4-フェノキシベンゾエート
(以下、実施例 27 の化合物) の合成:

[化75]



実施例 26 の化合物とアセチルクロリドを用いて、実施例 22 と同様の手順により、実施例 27 の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD)

δ : 0.83 (3 H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.05 (3 H, br s),
1.10–1.25 (2 H, m), 1.35–1.55 (4 H, m), 1.
65–1.75 (2 H, m), 1.79 (3 H, m), 2.90–3.20
(3 H, m), 3.20–3.50 (2 H, m), 3.90–4.00 (2
H, m), 4.36 (2 H, d, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 4.54 (1 H, d,
 $J = 9.0 \text{ Hz}$), 6.90–6.95 (2 H, m), 6.92–7.00
(2 H, m), 7.20–7.35 (2 H, m), 7.53 (1 H, s),
7.90 (1 H, s).

[0271] (実施例 28)

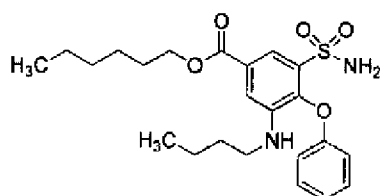
ヘキシル 3- (N- ((3R, 4S, 5S, 6R) -6- (アセトキシメチル) -3, 4, 5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル

ル)スルファモイル)－5－(ブチルアミノ)－4－フェノキシベンゾエート(以下、実施例28の化合物)の合成：

[ステップ1]

ヘキシル 3－(ブチルアミノ)－4－フェノキシ－5－スルファモイルベンゾエート(以下、参考例11の化合物)の合成：

[化76]



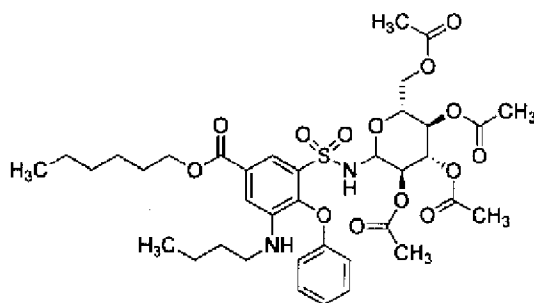
室温下、ブメタニド(0.364g、1.0mmol)とヘキサノール(0.167mL、1.3mmol)のトルエン(17mL)溶液に、硫酸(0.5mL)を加え、100℃で5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、冷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、参考例11の化合物を0.375g(84%)得た。

MS(ESI)：([M+H]⁺)449.

[0272] [ステップ2]

(2R, 3R, 4S, 5R)－2－(アセトキシメチル)－6－(3－(ブチルアミノ)－5－((ヘキシルオキシ)カルボニル)－2－フェノキシフェニルスルホンアミド)テトラヒドロ－2H－ピラン－3, 4, 5－トリイル トリアセテート(以下、参考例12の化合物)の合成：

[化77]



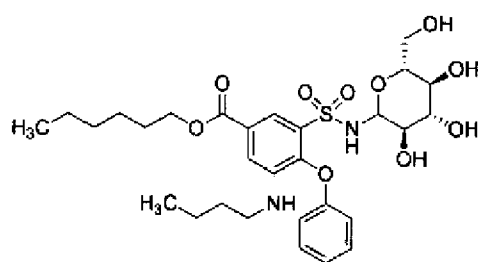
参考例 11 の化合物 (0.449 g、1.0 mmol) と (3R, 4S, 5R, 6R) - 6 - (アセトキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2, 3, 4, 5-テトライル テトラアセテート (0.390 g、1.0 mmol) のトルエン (40 mL) 溶液に、三フッ化ホウ素エーテル錯体 (0.5 mL) を加え、90℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、冷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=5/1) で精製し、参考例 12 の化合物を 0.209 g (27%) 得た。

MS (ESI) : ([M+H]⁺) 779.86

[0273] [ステップ3]

ヘキシル 3 - (ブチルアミノ) - 4 - フェノキシ - 5 - (N - ((3R, 4S, 5S, 6R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル) スルファモイル) ベンゾエート (以下、参考例 13 の化合物) の合成:

[化78]



0℃、アルゴン雰囲気下、ヘキサノール (3 mL) に金属ナトリウム (0.031 g、1.34 mmol) を加えて得られた溶液を、参考例 12 の化合物 (0.209 g、0.27 mmol) のトルエン (15 mL) 溶液にゆっくりと加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=40/1) で精製し、参考例 13 の化合物を 0

. 060 g (36%) 得た。

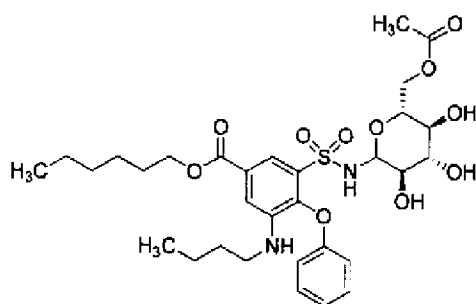
$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CDCl_3)

δ : 0.50–0.90 (3H, m), 0.88 (3H, brs), 1.00–1.15 (2H, m), 1.20–1.40 (8H, m), 1.60–1.75 (2H, m), 2.80–3.10 (3H, m), 3.20–3.60 (5H, m), 4.00 (1H, brs), 4.06–4.35 (2H, m), 4.52 (1H, t, $J=13.8\text{ Hz}$), 6.85–6.87 (2H, m), 6.96 (1H, t, $J=10.8\text{ Hz}$), 7.17 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.95 (1H, s).

[0274] [ステップ4]

実施例28の化合物の合成:

[化79]



参考例13の化合物とアセチルクロリドを用いて、実施例22と同様の手順により、実施例28の化合物を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ (600MHz, CD_3OD)

δ : 0.71 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 0.72 (3H, brs), 0.90–1.10 (2H, m), 1.28 (6H, brs), 1.38 (2H, brs), 1.60–1.70 (2H, m), 1.75 (3H, s), 2.90–3.10 (3H, m), 3.10–3.50 (2H, m), 3.75–3.90 (2H, m), 4.25 (2H, d, $J=3.6\text{ Hz}$), 4.39 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 6.80–6.95 (2H, m), 6.92–7.00 (2H, m), 7.10–7.20 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.77 (1H, s).

[0275] (実施例 29)

スルファモイルベンゼン誘導体 (I) 又はその薬学的に許容される塩のラットにおける薬物動態:

実施例 1 ~ 13 の化合物及び比較例 1 ~ 4 の化合物をそれぞれ雄性ラットに経口投与した後の変換されたブメタニドの血漿中濃度及び脳濃度を測定し、ブメタニドを経口投与した場合のブメタニドの血漿中濃度及び脳濃度と比較した。

[0276] 実験には、固形飼料（オリエンタル酵母工業株式会社）及び水道水を自由に摂取させた 6 ~ 8 週齢の Rcc : Han Wistar 系雄性ラット（日本医科学動物資材研究所）を、化合物投与前に約 16 時間絶食させた後に使用した。なお、投与後約 4 時間が経過してから給餌を再開した。

[0277] 実施例 1 ~ 13 の化合物、比較例 1 ~ 4 の化合物及びブメタニドを、それぞれラットに $20 \mu\text{mol} / \text{kg}$ の用量で、単回経口投与した。実施例 1 ~ 13 の化合物、比較例 1 ~ 4 の化合物及びブメタニドの投与液は、0.5% メチルセルロース水溶液にそれぞれ溶解又は懸濁して調製した。投与液の経口投与は、無麻酔下で経口ゾンデを装着した注射筒を用いて $5 \text{ mL} / \text{kg}$ の容量で、胃内へ強制的に行った。

[0278] 経口投与後 30 分及び 1、2、6 時間のそれぞれの時点で、ラットの頸静脈又は心臓からイソフルラン軽麻酔下で採血をした。なお、各化合物につき、6 匹のラットに投与し、そのうちの 3 匹については経口投与後 30 分及び 1 時間の時点で採血し、残りの 3 匹については経口投与後 2 及び 6 時間の時点で採血した。また、経口投与後 1 及び 6 時間の採血を終えたラットから脳を採取した。さらに、化合物を投与していないラットから、ブランクの血液及び脳を採取した。

[0279] 採取した血液を、 4°C 、 15000 rpm で 10 分間遠心（日立工機 CT15RE）して血漿を分離し、得られた血漿は分析用試料の調製時まで -20°C で保管した。また、採取した脳は、脳重量の 2 倍量の蒸留水を加えて均一になるまで組織をすりつぶし（株式会社バイオメディカルサイエンス

Shake Master Neo)、得られた脳ホモジナイズ液は分析用試料の調製時まで -20°C で保管した。なお、化合物を投与したラットから得られた血漿及び脳ホモジナイズ液を、それぞれラット血漿サンプル、ラット脳サンプルとよび、化合物を投与していないラットから得られた血漿及び脳ホモジナイズ液を、それぞれブランク血漿、ブランク脳とよぶ。

[0280] ラット血漿サンプル、又は、ブランク血漿で適宜希釈したラット血漿サンプル $50\mu\text{L}$ に、内部標準溶液 $20\mu\text{L}$ 及びメタノール $120\mu\text{L}$ を添加し、攪拌してから、 4°C で10分間冷却した。また、ラット脳サンプル、又は、ブランク脳で適宜希釈したラット血漿サンプル $50\mu\text{L}$ に、内部標準溶液 $20\mu\text{L}$ 及びアセトニトリル又はメタノール／アセトニトリル $=1/1$ (V/V) $120\mu\text{L}$ を添加し、攪拌してから、 4°C で10分間冷却した。検量線サンプルは、ブランク血漿及びブランク脳に検量線用標準液を添加したものを、同様に処理して調製した。

[0281] 冷却後の各サンプルは、 4°C 、 3000rpm で10分間遠心（日立工機 Himac CF7D2）し、上清を $0.2\mu\text{m}$ フィルタープレート（ワットマン）上に添加してさらに 4°C 、 2000rpm で5分間遠心ろ過（日立工機 Himac CF7D2）し、得られたろ液に蒸留水（ $50\mu\text{L}$ ）を添加して、分析用試料とした。

[0282] 得られた分析用試料をLC/MS/MS分析した。分析は、表2若しくは3に示す条件又はそれに準じる方法で行った。

[0283] [表2]

【表2】

HPLCシステム	Agilent 1200 (Agilent)
カラム	CAPCELL PAK CORE C18 $2.7\mu\text{m}$ 、 2.1mm I. D. $\times 20\text{mm}$ (資生堂)
移動相	A: 10mmol/L 酢酸アンモニウム水溶液 B: アセトニトリル
流速	$600\mu\text{L}/\text{分}$
イオンモード	ネガティブ
グラジエントプログラム	移動相 A: B = $97:3 \rightarrow 0:100$ (%) 時間: $0.30 \sim 2.00$ 分 (直線的濃度勾配)
MS/MSシステム	API-5000 (AB SCIEX)

[0284] [表3]

【表 3】

HPLCシステム	Agilent 1200 (Agilent)
カラム	CAPCELL PAK C18 IF 2 μ m, 2.0 mm I. D. $\times$ 20 mm (資生堂)
移動相	A: 0.1%ギ酸水溶液 B: アセトニトリル
流速	600 μ L/分
イオンモード	ポジティブ
グラジエントプログラム	移動相 A : B = 97 : 3 $\rightarrow$ 0 : 100 (%) 時間 : 0.00 ~ 2.50 分 (直線的濃度勾配)
MS/MSシステム	API-5000 (AB SCIEX)

[0285] LC/MS/MS分析の結果から、Analyst 1.4 (Applied Biosystems) を用いて検量線を作成し、分析用試料中の、投与した化合物（実施例1～13の化合物、比較例1～4の化合物及びブメタニド）及び変換後のブメタニド（実施例1～13の化合物及び比較例1～4の化合物を投与した場合）の濃度を算出した。各化合物について採血及び脳採取の各時点につき、投与した化合物及び変換後のブメタニドの血漿中濃度並びに脳中濃度（平均値 $\pm$ 標準偏差、N=3（一部、N=2））を算出した。また、ブメタニド（実施例1～13の化合物及び比較例1～4の化合物を投与した場合は変換後のブメタニド）の脳中濃度（nmol/kg組織）/血漿中濃度（nmol/L）の百分率（%）を算出した。なお、脳中濃度（nmol/kg組織）/血漿中濃度（nmol/L）の百分率（%）の算出においては、各化合物について採血及び脳採取の各時点の、脳中濃度の平均値及び血漿中濃度の平均値を用いた。

[0286] その結果を、図1～18及び表4～39に示す。

[0287] ブメタニドをラットに経口投与（20 μ mol/kg）した時の結果を、図1、表4及び5に示す。表4は、ブメタニド投与からの各時間（各時点）におけるブメタニドの血漿中濃度（nmol/L）及び脳中濃度（nmol/kg組織）を示し、図1は縦軸を血漿中濃度及び脳中濃度とし、横軸をブメタニド投与からの時間として、表4の値をプロットしたものである（平均値 $\pm$ 標準偏差、N=3）。また、表5は、ブメタニド投与後1及び6時間の

、ブメタニドの脳中濃度（nmol/kg組織）／血漿中濃度（nmol/L）の百分率（%）を表す。

[0288] [表4]

【表 4】

測定物質	ブメタニド			
	血漿中濃度 (nmol/L)		脳中濃度 (nmol/kg組織)	
時間	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0.5	2747	1823	未評価	
1	518	314	11.0	15.5
2	948	525	未評価	
6	205	71	1.39	1.00

[0289] [表5]

【表 5】

時間	ブメタニドの 脳中濃度／血漿中濃度の 百分率（%）
1	2.12
6	0.68

[0290] 実施例1～13の化合物をそれぞれラットに経口投与（20μmol/kg）した時の結果を、図2～14及び表6～31に示す。

[0291] 表6は、実施例1の化合物（20μmol/kg）投与からの各時間（各時点）における、実施例1の化合物、及び、実施例1の化合物から変換されたブメタニドの血漿中濃度（nmol/L）並びに脳中濃度（nmol/kg組織）を示し、図2は縦軸を血漿中濃度及び脳中濃度とし、横軸を実施例1の化合物投与からの時間として、表6の値をプロットしたものである（平均値±標準偏差、N=3）。また、表7は、実施例1の化合物投与後1及び6時間の、変換されたブメタニドの脳中濃度（nmol/kg組織）／血漿中濃度（nmol/L）の百分率（%）を表す。

[0292]

[表6]

【表 6】

測定物質	血漿中濃度 (nmol/L)				脳中濃度 (nmol/kg組織)			
	実施例1の化合物		ブメタニド		実施例1の化合物		ブメタニド	
時間	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0.5	2562	3341	83.6	45.3	未評価			
1	1827	1970	43.4	18.1	7.30	9.40	4.10	2.04
2	1509	843	87.1	27.0	未評価			
6	749	389	35.3	16.8	2.62	1.94	4.04	3.35

[0293] [表7]

【表 7】

時間	変換されたブメタニドの 脳中濃度／血漿中濃度の 百分率 (%)
1	9.44
6	11.5

[0294] 表8は、実施例2の化合物 ($20\mu\text{mol/kg}$) 投与からの各時間（各時点）における、実施例2の化合物、及び、実施例2の化合物から変換されたブメタニドの血漿中濃度 (nmol/L) 並びに脳中濃度 (nmol/kg組織) を示し、図3は縦軸を血漿中濃度及び脳中濃度とし、横軸を実施例2の化合物投与からの時間として、表8の値をプロットしたものである（平均値±標準偏差、 $N=3$ ）。また、表9は、実施例2の化合物投与後1及び6時間の、変換されたブメタニドの脳中濃度 (nmol/kg組織) / 血漿中濃度 (nmol/L) の百分率 (%) を表す。

[0295] [表8]

【表 8】

測定物質	血漿中濃度 (nmol/L)				脳中濃度 (nmol/kg組織)			
	実施例2の化合物		ブメタニド		実施例2の化合物		ブメタニド	
時間	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0.5	438	164	20.4	4.3	未評価			
1	292	98	14.8	0.6	2.01	0.86	11.0	16.7
2	786	224	32.5	13.3	未評価			
6	408	253	18.0	9.5	2.47	0.75	3.07	1.85

[0296] [表9]

【表 9】

時間	変換されたブメタニドの 脳中濃度／血漿中濃度の 百分率 (%)
1	74.5
6	17.0

[0297] 表10は、実施例3の化合物 ($20 \mu\text{mol/kg}$) 投与からの各時間 (各時点) における、実施例3の化合物、及び、実施例3の化合物から変換されたブメタニドの血漿中濃度 (nmol/L) 並びに脳中濃度 (nmol/kg 組織) を示し、図4は縦軸を血漿中濃度及び脳中濃度とし、横軸を実施例3の化合物投与からの時間として、表10の値をプロットしたものである (平均値 $\pm$ 標準偏差、 $N=3$)。また、表11は、実施例3の化合物投与後1及び6時間の、変換されたブメタニドの脳中濃度 (nmol/kg 組織) / 血漿中濃度 (nmol/L) の百分率 (%) を表す。

[0298] [表10]

【表 10】

測定物質	血漿中濃度 (nmol/L)				脳中濃度 (nmol/kg 組織)			
	実施例3の化合物		ブメタニド		実施例3の化合物		ブメタニド	
時間	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0.5	42.2	7.70	110	17	未評価			
1	34.0	16.2	60	21	0	—	15.8	10.2
2	68.4	36.8	136	70	未評価			
6	39.7	24.0	90.6	53.3	0	—	13.6	11.3

[0299] [表11]

【表 11】

時間	変換されたブメタニドの 脳中濃度／血漿中濃度の 百分率 (%)
1	26.1
6	15.0

[0300] 表12は、実施例4の化合物 ($20 \mu\text{mol}/\text{kg}$) 投与からの各時間 (各時点) における、実施例4の化合物、及び、実施例4の化合物から変換されたブメタニドの血漿中濃度 (nmol/L) 並びに脳中濃度 (nmol/kg 組織) を示し、図5は縦軸を血漿中濃度及び脳中濃度とし、横軸を実施例4の化合物投与からの時間として、表12の値をプロットしたものである (平均値 $\pm$ 標準偏差、 $N=3$)。また、表13は、実施例4の化合物投与後1及び6時間の、変換されたブメタニドの脳中濃度 (nmol/kg 組織) / 血漿中濃度 (nmol/L) の百分率 (%) を表す。

[0301] [表12]

【表12】

測定物質	血漿中濃度 (nmol/L)				脳中濃度 (nmol/kg 組織)			
	実施例4の化合物		ブメタニド		実施例4の化合物		ブメタニド	
時間	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0.5	4.75	1.37	220	53.1	未評価			
1	2.67	0.53	80.2	21.7	0	—	2.79	1.01
2	3.72	0.32	265	112	未評価			
6	2.38	0.87	167	103	0	—	20.8	31.6

[0302] [表13]

【表13】

時間	変換されたブメタニドの 脳中濃度/血漿中濃度の 百分率 (%)
1	3.48
6	12.5

[0303] 表14は、実施例5の化合物 ($20 \mu\text{mol}/\text{kg}$) 投与からの各時間 (各時点) における、実施例5の化合物、及び、実施例5の化合物から変換されたブメタニドの血漿中濃度 (nmol/L) 並びに脳中濃度 (nmol/kg 組織) を示し、図6は縦軸を血漿中濃度及び脳中濃度とし、横軸を実施例5の化合物投与からの時間として、表14の値をプロットしたものである (平均値 $\pm$ 標準偏差、 $N=3$)。また、表15は、実施例5の化合物投与後1及び6時間の、変換されたブメタニドの脳中濃度 (nmol/kg 組織)

／血漿中濃度（nmol/L）の百分率（%）を表す。

[0304] [表14]

【表 1 4】

測定物質	血漿中濃度 (nmol/L)				脳中濃度 (nmol/kg組織)			
	実施例5の化合物		ブメタニド		実施例5の化合物		ブメタニド	
時間	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0.5	0	—	50.0	20.2	未評価			
1	0	—	40.9	11.1	0	—	4.79	0.255
2	0	—	14.9	6.4.2	未評価			
6	0	—	52.0	30.3	0	—	3.05	1.28

[0305] [表15]

【表 1 5】

時間	変換されたブメタニドの 脳中濃度／血漿中濃度の 百分率（%）
1	11.7
6	5.86

[0306] 表16は、実施例6の化合物（20μmol/kg）投与からの各時間（各時点）における、実施例6の化合物、及び、実施例6の化合物から変換されたブメタニドの血漿中濃度（nmol/L）並びに脳中濃度（nmol/kg組織）を示し、図7は縦軸を血漿中濃度及び脳中濃度とし、横軸を実施例6の化合物投与からの時間として、表16の値をプロットしたものである（平均値±標準偏差、N=3）。また、表17は、実施例6の化合物投与後1及び6時間の、変換されたブメタニドの脳中濃度（nmol/kg組織）／血漿中濃度（nmol/L）の百分率（%）を表す。

[0307] [表16]

【表 1 6】

測定物質	血漿中濃度 (nmol/L)				脳中濃度 (nmol/kg組織)			
	実施例6の化合物		ブメタニド		実施例6の化合物		ブメタニド	
時間	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0.5	0	—	8.41	7.58	未評価			
1	0	—	55.3	16.7	0	—	2.11	0.875
2	0	—	83.4	45.2	未評価			
6	0	—	30.6	13.8	0	—	2.94	0.948

[0308] [表17]

【表 1 7】

時間	変換されたブメタニドの 脳中濃度／血漿中濃度の 百分率 (%)
1	3.83
6	0.958

[0309] 表18は、実施例7の化合物 ($20\mu\text{mol/kg}$) 投与からの各時間 (各時点) における、実施例7の化合物、及び、実施例7の化合物から変換されたブメタニドの血漿中濃度 (nmol/L) 並びに脳中濃度 (nmol/kg 組織) を示し、図8は縦軸を血漿中濃度及び脳中濃度とし、横軸を実施例7の化合物投与からの時間として、表18の値をプロットしたものである (平均値 $\pm$ 標準偏差、 $N=3$)。また、表19は、実施例7の化合物投与後1及び6時間の、変換されたブメタニドの脳中濃度 (nmol/kg 組織)／血漿中濃度 (nmol/L) の百分率 (%) を表す。なお、投与後1及び6時間の、変換されたブメタニドの脳中濃度 (nmol/kg 組織)／血漿中濃度 (nmol/L) の百分率 (%) は、投与後1及び6時間の血漿中濃度が 0nmol/L であったため、算出不可能であった。

[0310] [表18]

【表 1 8】

測定物質	血漿中濃度 (nmol/L)				脳中濃度 (nmol/kg 組織)			
	実施例7の化合物		ブメタニド		実施例7の化合物		ブメタニド	
時間	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0.5	5.72	1.67	未評価		未評価			
1	4.60	2.01	0	—	5.31	7.30	2.52	1.05
2	2.28	0.864	未評価		未評価			
6	3.56	1.38	0	—	1.02	0.929	12.4	8.36

[0311]

[表19]

【表 1 9】

時間	変換されたブメタニドの 脳中濃度／血漿中濃度の 百分率 (%)
1	血漿中濃度 0 のため正確な値算出不可 (> 100%)
6	血漿中濃度 0 のため正確な値算出不可 (> 100%)

[0312] 表 20 は、実施例 8 の化合物 ($20 \mu\text{mol}/\text{kg}$) 投与からの各時間 (各時点) における、実施例 8 の化合物、及び、実施例 8 の化合物から変換されたブメタニドの血漿中濃度 (nmol/L) 並びに脳中濃度 (nmol/kg 組織) を示し、図 9 は縦軸を血漿中濃度及び脳中濃度とし、横軸を実施例 8 の化合物投与からの時間として、表 20 の値をプロットしたものである (平均値 $\pm$ 標準偏差、 $N=3$)。また、表 21 は、実施例 8 の化合物投与後 1 及び 6 時間の、変換されたブメタニドの脳中濃度 (nmol/kg 組織) / 血漿中濃度 (nmol/L) の百分率 (%) を表す。

[0313] [表20]

【表 2 0】

測定物質	血漿中濃度 (nmol/L)				脳中濃度 (nmol/kg 組織)			
	実施例 8 の化合物		ブメタニド		実施例 8 の化合物		ブメタニド	
時間	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0.5	88.7	4.0	4.40	1.80	未評価			
1	76.4	16.2	4.16	0.55	0	—	2.41	0.99
2	128	14	3.21	0.24	未評価			
6	38.5	11.2	6.46	5.41	0	—	3.63	3.21

[0314] [表21]

【表 2 1】

時間	変換されたブメタニドの 脳中濃度／血漿中濃度の 百分率 (%)
1	58.1
6	56.2

[0315] 表 22 は、実施例 9 の化合物 ($20 \mu\text{mol}/\text{kg}$) 投与からの各時間 (

各時点)における、実施例9の化合物、及び、実施例9の化合物から変換されたブメタニドの血漿中濃度 (nmol/L) 並びに脳中濃度 (nmol/kg 組織) を示し、図10は縦軸を血漿中濃度及び脳中濃度とし、横軸を実施例9の化合物投与からの時間として、表22の値をプロットしたものである(平均値 $\pm$ 標準偏差、 $N=3$)。また、表23は、実施例9の化合物投与後1及び6時間の、変換されたブメタニドの脳中濃度 (nmol/kg 組織) / 血漿中濃度 (nmol/L) の百分率 (%) を表す。なお、投与後6時間の変換されたブメタニドの脳中濃度 (nmol/kg 組織) / 血漿中濃度 (nmol/L) の百分率 (%) は、投与後6時間の血漿中濃度が 0 nmol/L であったため、算出不可能であった。

[0316] [表22]

【表22】

測定物質	血漿中濃度 (nmol/L)				脳中濃度 (nmol/kg 組織)			
	実施例9の化合物		ブメタニド		実施例9の化合物		ブメタニド	
時間	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0.5	4.61	0.525	未評価		未評価			
1	8.02	7.69	2.05	0.656	4.20	2.39	3.74	1.35
2	2.90	1.16	1.95	1.69	未評価			
6	0	—	0	—	0	—	2.23	1.09

[0317] [表23]

【表23】

時間	変換されたブメタニドの 脳中濃度/血漿中濃度の 百分率 (%)
1	183
6	血漿中濃度0のため正確な値算出不可 (>100%)

[0318] 表24は、実施例10の化合物 ($20 \mu\text{mol/kg}$) 投与からの各時間(各時点)における、実施例10の化合物、及び、実施例10の化合物から変換されたブメタニドの血漿中濃度 (nmol/L) 並びに脳中濃度 (nmol/kg 組織) を示し、図11は縦軸を血漿中濃度及び脳中濃度とし、横軸を実施例10の化合物投与からの時間として、表24の値をプロットしたものである(平均値 $\pm$ 標準偏差、 $N=3$)。また、表25は、実施例10の

化合物投与後 1 及び 6 時間の、変換されたブメタニドの脳中濃度 (nmol / kg 組織) / 血漿中濃度 (nmol / L) の百分率 (%) を表す。なお、投与後 1 及び 6 時間、変換されたのブメタニドの脳中濃度 (nmol / kg 組織) / 血漿中濃度 (nmol / L) の百分率 (%) は、投与後 1 及び 6 時間の血漿中濃度が $0 \text{ nmol} / \text{L}$ であったため、算出不可能であった。

[0319] [表24]

【表 2 4】

測定物質	血漿中濃度 (nmol / L)				脳中濃度 (nmol / kg 組織)			
	実施例 10 の化合物		ブメタニド		実施例 10 の化合物		ブメタニド	
	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
時間								
0.5	11.0	5.41	未評価		未評価			
1	4.48	2.24	0	—	2.26	1.14	3.62	1.07
2	1.39	0.620	1.99	1.12	未評価			
6	0	—	0	—	3.24	1.84	5.35	2.22

[0320] [表25]

【表 2 5】

時間	変換されたブメタニドの 脳中濃度/血漿中濃度の 百分率 (%)
1	血漿中濃度 0 のため正確な値算出不可 ($> 100\%$)
6	血漿中濃度 0 のため正確な値算出不可 ($> 100\%$)

[0321] 表 2 6 は、実施例 11 の化合物 ($20 \mu\text{mol} / \text{kg}$) 投与からの各時間 (各時点) における、実施例 11 の化合物、及び、実施例 11 の化合物から変換されたブメタニドの血漿中濃度 (nmol / L) 並びに脳中濃度 (nmol / kg 組織) を示し、図 12 は縦軸を血漿中濃度及び脳中濃度とし、横軸を実施例 11 の化合物投与からの時間として、表 2 6 の値をプロットしたものである (平均値 ± 標準偏差、 $N = 3$)。また、表 2 7 は、実施例 11 の化合物投与後 1 及び 6 時間の、変換されたブメタニドの脳中濃度 (nmol / kg 組織) / 血漿中濃度 (nmol / L) の百分率 (%) を表す。

[0322]

[表26]

【表 2 6】

測定物質	血漿中濃度 (nmol/L)				脳中濃度 (nmol/kg組織)			
	実施例11の化合物		ブメタニド		実施例11の化合物		ブメタニド	
時間	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0.5	27.8	7.9	7.50	3.10	未評価			
1	24.7	7.4	6.44	1.22	0	—	2.93	1.02
2	21.1	1.0	8.98	4.91	未評価			
6	4.03	2.27	1.82	0.67	0	—	6.30	2.69

[0323] [表27]

【表 2 7】

時間	変換されたブメタニドの 脳中濃度／血漿中濃度の 百分率 (%)
1	45.5
6	34.6

[0324] 表28は、実施例12の化合物 ($20\mu\text{mol/kg}$) 投与からの各時間 (各時点) における、実施例12の化合物、及び、実施例12の化合物から変換されたブメタニドの血漿中濃度 (nmol/L) 並びに脳中濃度 (nmol/kg組織) を示し、図13は縦軸を血漿中濃度及び脳中濃度とし、横軸を実施例12の化合物投与からの時間として、表28の値をプロットしたものである (平均値±標準偏差、 $N=3$)。また、表29は、実施例12の化合物投与後1及び6時間の、変換されたブメタニドの脳中濃度 (nmol/kg組織) / 血漿中濃度 (nmol/L) の百分率 (%) を表す。

[0325] [表28]

【表 2 8】

測定物質	血漿中濃度 (nmol/L)				脳中濃度 (nmol/kg組織)			
	実施例12の化合物		ブメタニド		実施例12の化合物		ブメタニド	
時間	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0.5	2.15	0.92	14.8	3.3	未評価			
1	4.36	3.78	10.2	4.1	0.287	0.497	11.1	11.8
2	2.00	2.46	13.9	3.9	未評価			
6	0	—	8.63	1.63	0.125	0.217	13.0	11.3

[0326] [表29]

【表 2 9】

時間	変換されたブメタニドの 脑中濃度／血漿中濃度の 百分率 (%)
1	1 0 8
6	1 5 1

[0327] 表30は、実施例13の化合物 ($20\mu\text{mol/kg}$) 投与からの各時間 (各時点) における、実施例13の化合物、及び、実施例13の化合物から変換されたブメタニドの血漿中濃度 (nmol/L) 並びに脑中濃度 (nmol/kg 組織) を示し、図14は縦軸を血漿中濃度及び脑中濃度とし、横軸を実施例13の化合物投与からの時間として、表30の値をプロットしたものである (平均値 $\pm$ 標準偏差、 $N=3$)。また、表31は、実施例13の化合物投与後1及び6時間の、変換されたブメタニドの脑中濃度 (nmol/kg 組織) / 血漿中濃度 (nmol/L) の百分率 (%) を表す。

[0328] [表30]

【表 3 0】

測定物質	血漿中濃度 (nmol/L)				脑中濃度 (nmol/kg 組織)			
	実施例13の化合物		ブメタニド		実施例13の化合物		ブメタニド	
時間	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0.5	8.37	6.36	13.3	7.4	未評価			
1	4.06	1.98	11.6	0.8	0	—	2.77	3.32
2	2.07	2.10	6.98	2.26	未評価			
6	1.82	1.68	3.92	2.51	0	—	2.59	1.32

[0329] [表31]

【表 3 1】

時間	変換されたブメタニドの 脑中濃度／血漿中濃度の 百分率 (%)
1	2 3 . 9
6	6 6 . 0

[0330] 比較例 1～4 の化合物をそれぞれラットに経口投与 ($20 \mu\text{mol}/\text{kg}$) した時の結果を、図 15～18 及び表 32～39 に示す。

[0331] 表 32 は、比較例 1 の化合物 ($20 \mu\text{mol}/\text{kg}$) 投与からの各時間 (各時点) における、比較例 1 の化合物、及び、比較例 1 の化合物から変換されたブメタニドの血漿中濃度 (nmol/L) 並びに脳中濃度 (nmol/kg 組織) を示し、図 15 は縦軸を血漿中濃度及び脳中濃度とし、横軸を比較例 1 の化合物投与からの時間として、表 32 の値をプロットしたものである (平均値 $\pm$ 標準偏差、 $N=2$ 又は 3)。なお、表 32 中の * 印で示された値は、 $N=2$ で算出した値を示す (他の値は $N=3$ で算出した)。また、表 33 は、比較例 1 の化合物投与後 1 及び 6 時間の、変換されたブメタニドの脳中濃度 (nmol/kg 組織) / 血漿中濃度 (nmol/L) の百分率 (%) を表す。

[0332] [表 32]

【表 32】

測定物質	血漿中濃度 (nmol/L)				脳中濃度 (nmol/kg 組織)			
	比較例 1 の化合物		ブメタニド		比較例 1 の化合物		ブメタニド	
時間	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0.5	34.5	9.0	2.84	3.65	未評価			
1	20.7	9.1	4.53	4.04	0	—	0	—
2	32.5*	—	1.55*	—	未評価			
6	9.97	2.25	1.15	1.07	0	—	0	—

[0333] [表 33]

【表 33】

時間	変換されたブメタニドの 脳中濃度/血漿中濃度の 百分率 (%)
1	0
6	0

[0334] 表 34 は、比較例 2 の化合物 ($20 \mu\text{mol}/\text{kg}$) 投与からの各時間 (各時点) における、比較例 2 の化合物、及び、比較例 2 の化合物から変換されたブメタニドの血漿中濃度 (nmol/L) 並びに脳中濃度 (nmol/kg 組織) を示す。

kg 組織)を示し、図 16 は縦軸を血漿中濃度及び脳巾濃度とし、横軸を比較例 2 の化合物投与からの時間として、表 34 の値をプロットしたものである(平均値±標準偏差、N = 2 又は 3)。なお、表 34 中の*印で示された値は、N = 2 で算出した値を示す(他の値は N = 3 で算出した)。また、表 35 は、比較例 2 の化合物投与後 1 及び 6 時間の、変換されたブメタニドの脳巾濃度 (nmol/kg 組織) / 血漿巾濃度 (nmol/L) の百分率 (%) を表す。

[0335] [表34]

【表 3 4】

測定物質	血漿巾濃度 (nmol/L)				脳巾濃度 (nmol/kg 組織)			
	比較例 2 の化合物		ブメタニド		比較例 2 の化合物		ブメタニド	
時間	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0.5	525	126	5.44	2.89	未評価			
1	504	79	8.93	3.45	1.63	0.56	0	—
2	557*	—	13.6	2.30	未評価			
6	91.0	41.7	25.2	15.9	0	—	0	—

[0336] [表35]

【表 3 5】

時間	変換されたブメタニドの 脳巾濃度/血漿巾濃度の 百分率 (%)
1	0
6	0

[0337] 表 36 は、比較例 3 の化合物 (20 μmol/kg) 投与からの各時間 (各時点) における、比較例 3 の化合物、及び、比較例 3 の化合物から変換されたブメタニドの血漿巾濃度 (nmol/L) 並びに脳巾濃度 (nmol/kg 組織) を示し、図 17 は縦軸を血漿巾濃度及び脳巾濃度とし、横軸を比較例 3 の化合物投与からの時間として、表 36 の値をプロットしたものである(平均値±標準偏差、N = 3)。また、表 37 は、比較例 3 の化合物投与後 1 及び 6 時間の、変換されたブメタニドの脳巾濃度 (nmol/kg 組織) / 血漿巾濃度 (nmol/L) の百分率 (%) を表す。

[0338] [表36]

【表 3 6】

測定物質	血漿中濃度 (nmol/L)				脳中濃度 (nmol/kg組織)			
	比較例3の化合物		ブメタニド		比較例3の化合物		ブメタニド	
時間	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0.5	5.08	8.22	248	390	未評価			
1	0.225	0.389	31.1	33.0	0	—	0	—
2	0	—	33.7	11.2	未評価			
6	0	—	15.6	7.7	0.703	0.625	0	—

[0339] [表37]

【表 3 7】

時間	変換されたブメタニドの 脳中濃度／血漿中濃度の 百分率 (%)
1	0
6	0

[0340] 表38は、比較例4の化合物 ($20\mu\text{mol/kg}$) 投与からの各時間（各時点）における、比較例4の化合物、及び、比較例4の化合物から変換されたブメタニドの血漿中濃度 (nmol/L) 並びに脳中濃度 (nmol/kg組織) を示し、図18は縦軸を血漿中濃度及び脳中濃度とし、横軸を比較例4の化合物投与からの時間として、表38の値をプロットしたものである（平均値±標準偏差、 $N=3$ ）。また、表39は、比較例4の化合物投与後1及び6時間の、変換されたブメタニドの脳中濃度 (nmol/kg組織) / 血漿中濃度 (nmol/L) の百分率 (%) を表す。

[0341] [表38]

【表 3 8】

測定物質	血漿中濃度 (nmol/L)				脳中濃度 (nmol/kg組織)			
	比較例4の化合物		ブメタニド		比較例4の化合物		ブメタニド	
時間	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0.5	0	—	42.4	24.9	未評価			
1	0	—	21.5	6.8	0	—	0	—
2	0	—	29.3	12.1	未評価			
6	0	—	14.1	5.7	0.786	0.686	0	—

[0342] [表39]

【表 3 9】

時間	変換されたブメタニドの 脳中濃度／血漿中濃度の 百分率 (%)
1	0
6	0

[0343] ブメタニドをラットに経口投与 ($20 \mu\text{mol/kg}$) した場合の脳中濃度は、投与後1時間では $11.0 \pm 15.5 \text{ nmol/kg}$ 組織であったが、投与後6時間では $1.39 \pm 1.00 \text{ nmol/kg}$ 組織であり、脳中濃度は急激に低下し全く持続しなかった (図1及び表4)。一方、実施例1～13の化合物をラットに経口投与 ($20 \mu\text{mol/kg}$) した場合、変換されたブメタニドの脳中濃度は、投与後1時間ではブメタニドをラットに経口投与 ($20 \mu\text{mol/kg}$) した時の脳中濃度 (図1及び表4) と同等又はそれ以下であったが、投与後6時間では投与後1時間の脳中濃度が持続するか又は上昇した。

[0344] また、ブメタニド投与後1及び6時間の、ブメタニドの脳中濃度／血漿中濃度 (%) は、それぞれ2.12%、0.68%であり、ブメタニドを経口投与した場合、脳中濃度／血漿中濃度 (%) は極めて低値であった。一方、実施例1～13の化合物を投与した場合の、変換されたブメタニドの脳中濃度／血漿中濃度 (%) は、ブメタニドを経口投与した場合と比較して、高値を示した。このことから、実施例1～13の化合物は、脳中への移行性が高く、薬理活性を有するブメタニドに脳中で変換されることが示された。

[0345] 一方、比較例1～4の化合物をラットに経口投与 ($20 \mu\text{mol/kg}$) した場合、変換されたブメタニドは脳中において全く検出されなかった。

[0346] したがって、スルファモイルベンゼン誘導体 (I) 又はその薬学的に許容される塩は、脳中への移行性が高く、薬理活性を有するブメタニドに脳中で変換されること、さらに、変換されたブメタニドの脳中濃度が持続することが示された。

[0347] (実施例30)

スルファモイルベンゼン誘導体(1)又はその薬学的に許容される塩の血液脳関門再構築モデルによる血液脳関門透過係数評価:

血液脳関門再構築モデルを用いて、脳移行性の指標となる血液脳関門透過係数を評価し、実施例3、14~28の化合物の血液脳関門透過係数とブメタニドの血液脳関門透過係数とを比較した。

[0348] 実験には、血液脳関門再構築モデルとして市販されているサル型BBB kit (MBT-24H; ファーマコセル株式会社)を使用した。

[0349] BBB kitは凍結した状態のまま、添付の培地を脳側及び血液側コンパートメントに添加して解凍し、空気中に5%の二酸化炭素を含む37℃の培養器中で培養を開始した。培養開始から3時間後及び翌日に、培地交換を行った後、培養開始から4~5日後に以下の実験に使用した。

[0350] BBB kitの脳側及び血液側コンパートメントの培地を除去した。血液側コンパートメントに、 $1\text{ }\mu\text{mol/L}$ の化合物(25 mmol/L のショ糖を含むダルベッコリン酸緩衝食塩水に溶解)を $200\text{ }\mu\text{L}$ 添加し、脳側コンパートメントには、 25 mmol/L のショ糖を含むダルベッコリン酸緩衝食塩水を $900\text{ }\mu\text{L}$ 添加し、37℃の培養器中で50回/分で振盪しながら30分間保持した。脳側及び血液側コンパートメントの溶液を回収し、分析用試料とした。

[0351] 得られた分析用試料をLC/MS/MS分析した。分析は、表2若しくは3に示す条件又はそれに準じる方法で行った。

[0352] LC/MS/MS分析の結果から、Analyst 1.4 (Applied Biosystems)を用いて、血液側コンパートメント溶液の化合物濃度を $1\text{ }\mu\text{mol/L}$ としたときの脳側コンパートメント溶液の化合物濃度を算出した。

[0353] 得られた化合物濃度から、下記の式1を用いて血液脳関門透過係数を算出した。

式1: 血液脳関門透過係数 = 脳側コンパートメント溶液の化合物濃度 ×

脳側コンパートメント溶液の容積 ÷ (試験時間 × 膜面積 × 血液側コンパートメント溶液の化合物濃度)

[0354] 表40は、ブメタニド及び実施例3、14～28の化合物の血液脳関門透過係数 ($\times 10^{-7} \text{ cm/秒}$) と、ブメタニドの血液脳関門透過係数に対する実施例3、14～28の化合物の血液脳関門透過係数の比 (対ブメタニド比) を示したものである。

[0355] [表40]

【表 40】

測定物質	血液脳関門 透過係数 ($\times 10^{-7} \text{ cm/秒}$)	対ブメタニド比
ブメタニド	3. 1 1	—
実施例3の化合物	1 2. 7	4. 0 8
実施例14の化合物	8 8. 1	2 8. 3
実施例15の化合物	3 7. 2	1 2. 0
実施例16の化合物	3 5. 5	1 1. 4
実施例17の化合物	7. 0 3	2. 2 6
実施例18の化合物	3. 7 3	1. 2 0
実施例19の化合物	5. 2 3	1. 6 8
実施例20の化合物	4. 0 1	1. 2 9
実施例21の化合物	8. 4 9	2. 7 3
実施例22の化合物	1 3. 8	4. 4 3
実施例23の化合物	4. 0 0	1. 2 9
実施例24の化合物	7. 3 5	2. 3 6
実施例25の化合物	5. 7 3	1. 8 4
実施例26の化合物	4. 4 5	1. 4 3
実施例27の化合物	6. 4 9	2. 0 9
実施例28の化合物	1 0. 1	3. 2 5

[0356] 実施例3の化合物は、ブメタニドの4.08倍高い血液脳関門透過係数を示したことから、ブメタニドよりも高い脳移行性を有することが予測される。また、ブメタニドのダブルプロドラッグである実施例14～24及び26の化合物並びにブメタニドのトリプルプロドラッグである実施例25、27及び28の化合物はいずれも、ブメタニドより高い血液脳関門透過係数を示した。中でも実施例14～16、22の化合物は、実施例3の化合物よりも高い血液脳関門透過係数を示したことから、実施例3の化合物を投与した場合よりも、脳移行性が向上することが示唆された。

[0357] (実施例31)

スルファモイルベンゼン誘導体(1)又はその薬学的に許容される塩のCaco-2細胞単層培養膜透過係数評価:

Caco-2細胞を用いて、Caco-2細胞単層培養膜透過係数を評価し、この値から算出される予測経口吸収率を用いて、実施例3、14、19～28の化合物とブメタニドの経口吸収性を比較した。

[0358] 実験には、Caco-2細胞(American Type Culture Collection)及びMillicell 96 Cell Culture Plate(日本ミリポア)を使用した。

[0359] Caco-2細胞を、培地(15%牛胎児血清、1%非必須アミノ酸溶液(GIBCO)及び50nmol/L vinblastineを含むダルベッコ改変イーグル培地(シグマアルドリッチジャパン))を用いて 9×10^5 細胞/mLに調製し、コラーゲン(日本BDバイオサイエンス)でコーティングしたMillicell 96 Cell Culture Plateのインサートに75 μ L播種した。Millicell 96 Cell Culture Plateのレシーバーには上記培地を250 μ L添加した。Caco-2細胞を播種したMillicell 96 Cell Culture Plateを、空气中に5%の二酸化炭素を含む37℃の培養器中で4日間培養した。

[0360] インサート及びレシーバーの培地を、MITO+を含むEnterocyte

TIM腸上皮細胞分化培地（日本BDバイオサイエンス）に50nmol/L vinblastineを添加した培地に置換し、さらに3日間培養を行ったものを以下の実験に使用した。

[0361] インサート及びレシーバーの培地を除去した。インサートには、1μmol/Lの化合物（Ca及びMgを含むハンス生理的緩衝塩溶液に溶解）75μL添加し、レシーバーには、Ca及びMgを含むハンス生理的緩衝塩溶液を250μL添加し、37℃の培養器中で50回/分で振盪しながら60分間保持した。インサート及びレシーバー中の溶液を回収し、分析用試料とした。

[0362] 得られた分析用試料をLC/MS/MS分析した。分析は、表2若しくは3に示す条件又はそれに準じる方法で行った。

[0363] LC/MS/MS分析の結果から、Analyst 1.4 (Applied Biosystems) を用いて、インサート中の化合物濃度を1μmol/Lとしたときのレシーバー中の化合物濃度を算出した。

[0364] 得られた化合物濃度から、下記の式2を用いてCaco-2細胞単層培養膜透過係数を算出した。

式2：Caco-2細胞単層培養膜透過係数＝レシーバー中の化合物濃度×レシーバー容積÷（試験時間×膜面積×インサート中の化合物濃度）

[0365] また、経口吸収率が既知の標準化合物（プロプラノロール（経口吸収率90%）、シメチジン（経口吸収率62%）、カフェイン（経口吸収率100%））のCaco-2細胞単層培養膜透過係数についても同時に測定し、測定した標準化合物のCaco-2細胞単層培養膜透過係数と経口吸収率との相関に基づき、各化合物の予測経口吸収率（%）を求めた。

[0366] 表41及び42、標準化合物のCaco-2細胞単層培養膜透過係数（ $\times 10^{-6}$ cm/秒）及び経口吸収率（%）、ブメタニド及び実施例3、14、19～28の化合物のCaco-2細胞単層培養膜透過係数（ $\times 10^{-6}$ cm/秒）及び予測経口吸収率（%）を示したものである。

[0367]

[表41]

【表 4 1】

測定物質	C a c o - 2 細胞単層培養 膜透過係数 ($\times 10^{-6}$ cm/秒)	経口吸収率 (%)
プロプラノロール	2 6 1	9 0
シメチジン	2 4 . 4	6 2
カフェイン	3 3 4	1 0 0
ブメタニド	8 . 0 5	4 6 . 8
実施例 3 の化合物	3 . 8 1	3 6 . 7
実施例 1 4 の化合物	1 1 . 3	5 1 . 3
実施例 1 9 の化合物	1 0 . 6	5 0 . 4
実施例 2 0 の化合物	2 9 . 2	6 4 . 1
実施例 2 1 の化合物	9 . 0 2	4 8 . 3
実施例 2 2 の化合物	6 . 8 7	4 4 . 6
実施例 2 3 の化合物	3 . 9 6	3 7 . 2
実施例 2 4 の化合物	3 . 7 7	3 6 . 6

[0368] [表42]

【表 4 2】

測定物質	C a c o - 2 細胞単層培養 膜透過係数 ($\times 10^{-6}$ cm/秒)	経口吸収率 (%)
プロプラノロール	2 4 . 4	9 0
シメチジン	2 . 2 1	6 2
カフェイン	6 3 . 1	1 0 0
実施例 2 5 の化合物	3 . 8 9	6 3 . 4
実施例 2 6 の化合物	2 . 2 2	5 5 . 8
実施例 2 7 の化合物	1 . 1 6	4 7 . 0
実施例 2 8 の化合物	1 1 . 2	7 7 . 7

[0369] 実施例 3 の化合物は、ブメタニドより低い予測経口吸収率を示しており、

ブメタニドよりも経口吸収性の低下が予測された。一方、ブメタニドのダブルプロドラッグである実施例 14、19～21 及び 26 の化合物（変換を受ける部位 2 箇所のうちカルボキシル基の化学修飾のみが変換を受けた場合に実施例 3 の化合物となる）及び実施例 22、23 の化合物（変換を受ける部位 2 箇所のうち糖の部分構造のアシル基の部分のみが変換を受けた場合に実施例 3 の化合物となる）並びにブメタニドのトリプルプロドラッグである実施例 25、27 及び 28 の化合物は、実施例 3 の化合物よりも高い予測経口吸収率を示したことから、これら化合物を経口投与した際には、実施例 3 の化合物を経口投与した場合よりも経口吸収性が向上することが示唆された。さらに、実施例 14、19～21 及び 26 の化合物並びに実施例 25、27 及び 28 の化合物は、ブメタニドよりも高い予測経口吸収率を示したことから、これら化合物を経口投与した際には、さらに経口吸収性が向上することが示唆された。したがって、実施例 30 及び 31 の結果から、本発明の、ブメタニドのダブルプロドラッグ及びトリプルプロドラッグは、優れた脳移行性及び経口吸収性を有していることから、経口投与した場合に特に有用であることが示された。

[0370] （実施例 32）

スルファモイルベンゼン誘導体（I）又はその薬学的に許容される塩のカニクイザルにおける薬物動態：

実施例 3 及び 14 の化合物をそれぞれ雄性カニクイザルに経口投与した後の変換されたブメタニドの血漿中濃度及び脳脊髄液中濃度を測定し、ブメタニドを経口投与した場合のブメタニドの血漿中濃度及び脳脊髄液中濃度と比較した。

[0371] 実験には、固形飼料（Purina Mills, LLC）及び水道水を自由に摂取させた 4～6 歳齢の雄性カニクイザル（新日本科学株式会社）を、化合物投与前に約 14 時間絶食させた後に使用した。なお、投与後約 4 時間が経過してから給餌を再開した。

[0372] 実施例 3、14 の化合物及びブメタニドを、それぞれカニクイザルに 3 m

g / k g の用量で、単回経口投与した。実施例 3、14 の化合物及びブメタニドの投与液は、ダルベッコリン酸緩衝食塩水にそれぞれ溶解又は懸濁して調製した。投与液の経口投与は、無麻酔下でディスポーザブルカテーテル（ニプロ株式会社）及び注射筒（ニプロ株式会社）を用いて、鼻腔から胃内に投与し、投与終了後は飲水約 5 mL を注入した。

[0373] 経口投与後 15、30、45 分及び 1、2、4、6、8 時間のそれぞれの時点で、カニクイザル大腿静脈からヘパリンナトリウム加注射筒（採血量に対し 10 unit / mL となるようにヘパリンナトリウム添加）を用いて採血した。また、経口投与後 15 分に塩酸メドミジン及び塩酸ケタミンの併用麻酔下で、くも膜下腔から脳脊髄液を採取した。さらに、化合物を投与していないカニクイザルから、ブランクの血液及び脳脊髄液を採取した。

[0374] 採取した血液を、4℃、1710×g で 15 分間遠心（株式会社久保田製作所、コンパクト高速冷却遠心機 6930）して血漿を分離し、得られた血漿は分析用試料の調製時まで -70℃ で保管した。採取した脳脊髄液は、4℃、1710×g で 15 分間遠心（株式会社久保田製作所、コンパクト高速冷却遠心機 6930）して血球等を分離除去し、分析用試料の調製時まで -70℃ で保管した。なお、化合物を投与したカニクイザルから得られた血漿及び脳脊髄液を、それぞれカニクイザル血漿サンプル、カニクイザル脳脊髄液サンプルとよび、化合物を投与していないカニクイザルから得られた血漿及び脳脊髄液を、それぞれブランク血漿、ブランク脳脊髄液とよぶ。

[0375] カニクイザル血漿サンプル、又は、ブランク血漿で適宜希釈したカニクイザル血漿サンプル 50 μL に、内部標準溶液 20 μL 及びメタノール 120 μL を添加し、攪拌してから、4℃ で 10 分間冷却した。またカニクイザル脳脊髄液サンプル 50 μL に、内部標準溶液 20 μL 及びメタノール 120 μL を添加し、攪拌してから、4℃ で 10 分間冷却した。検量線サンプルは、ブランク血漿又はブランク脳脊髄液に検量線用標準液を添加したものを、同様に処理して調製した。

[0376] 冷却後の各サンプルは、4℃、3000 rpm で 10 分間遠心（日立工機

Himac CF7D2) し、上清を0.2 μ m フィルタープレート (ワットマン) 上に添加してさらに4°C、2000 rpmで5分間遠心ろ過 (日立工機 Himac CF7D2) し、得られたろ液に蒸留水 (50 μ L) を添加して、分析用試料とした。

[0377] 得られた分析用試料をLC/MS/MS分析した。分析は、表2若しくは3に示す条件又はそれに準じる方法で行った。

[0378] LC/MS/MS分析の結果から、Analyst 1.4 (Applied Biosystems) を用いて検量線を作成し、分析用試料中の、投与した化合物 (実施例3、14の化合物及びブメタニド)、及び、変換後のブメタニド (実施例3、14の化合物を投与した場合) の濃度を算出した。各化合物について採血及び脳脊髄液採取の各時点につき、投与した化合物、及び、変換後のブメタニドの、血漿中濃度並びに脳脊髄液中濃度 (平均値 $\pm$ 標準偏差、N=3) を算出した。また、ブメタニド (実施例3、14の化合物を投与した場合は変換後のブメタニド) の脳脊髄液中濃度 (ng/mL) / 血漿中濃度 (ng/mL) の百分率 (%) を個体ごとに算出し、平均値 $\pm$ 標準偏差 (N=3) として示した。脳脊髄液中にはほとんどタンパク質が存在しないため、薬物はタンパク質非結合状態で存在している。そのため、脳脊髄液中の薬物濃度は、タンパク質非結合の薬物濃度とみなすことができる (Lange, Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 2013年、第40巻、p. 315-326)。一方、血漿にはアルブミンを代表とするタンパク質、すなわち、血漿タンパク質が存在しているため、血漿中のブメタニドの95%は血漿タンパク質に結合しており、血漿タンパク質に非結合のブメタニドは5%にすぎない (Pentikainenら、British Journal of Clinical Pharmacology、1977年、第4巻、p. 39-44)。そこで、脳脊髄液中及び血漿中のブメタニド濃度の双方を、薬理活性を有するブメタニドの脳移行性を示す指標として実質により近い値であるタンパク質非結合状態で比較することを意図して、ブ

メタニドの血漿中濃度をタンパク質非結合ブメタニドの血漿中濃度に換算した値、すなわち、ブメタニドの血漿中濃度に血漿中ブメタニドの血漿タンパク質非結合率（0.05）を乗じて補正した値を用いることにより、タンパク質非結合ブメタニドの脳脊髄液中濃度（ng/mL）／血漿中濃度（ng/mL）の百分率（%）を算出し、平均値±標準偏差（N=3）として示した。

[0379] その結果を、図19～21及び表43～48に示す。

[0380] ブメタニドをカニクイザルに経口投与（3mg/kg）した時の結果を、図19、表43及び44に示す。表43は、ブメタニド投与からの各時間（各時点）におけるブメタニドの血漿中濃度（ng/mL）及び脳脊髄液中濃度（ng/mL）を示し、図19は縦軸を血漿中濃度及び脳脊髄液中濃度とし、横軸をブメタニド投与からの時間として、表43の値をプロットしたものである（平均値±標準偏差、N=3）。また、表44は、ブメタニド投与後15分の、ブメタニドの脳脊髄液中濃度（ng/mL）／血漿中濃度（ng/mL）の百分率（%）、及び、タンパク質非結合ブメタニドの脳脊髄液中濃度（ng/mL）／血漿中濃度（ng/mL）の百分率（%）を表す。

[0381] [表43]

【表43】

測定物質	ブメタニド			
	血漿中濃度 (ng/mL)		脳脊髄液中濃度 (ng/mL)	
時間	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0.25	211	126	0.048	0.019
0.5	172	102	未評価	
0.75	188	113		
1	476	163		
2	647	585		
4	180	78		
6	125	40		
8	60	54		

[0382]

[表44]

【表 4 4】

時間	ブメタニドの 脳脊髄液中濃度／血漿中濃度の 百分率（％）		血漿タンパク質結合率により補正した タンパク質非結合ブメタニドの 脳脊髄液中濃度／血漿中濃度の 百分率（％）	
	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0. 2 5	0. 0 3 5	0. 0 3 3	0. 7 0 0	0. 6 6 0

[0383] 実施例 3 及び 1 4 の化合物をそれぞれカニクイザルに経口投与（3 m g / k g）した時の結果を、表 4 5 ～ 4 8 及び図 2 0 ～ 2 1 に示す。

[0384] 表 4 5 は、実施例 3 の化合物（3 m g / k g）投与からの各時間（各時点）における、実施例 3 の化合物、及び、実施例 3 の化合物から変換されたブメタニドの血漿中濃度（n g / m L）並びに脳脊髄液中濃度（n g / m L）を示し、図 2 0 は縦軸を血漿中濃度及び脳脊髄液中濃度とし、横軸を実施例 3 の化合物投与からの時間として、表 4 5 の値をプロットしたものである（平均値±標準偏差、N = 3）。また、表 4 6 は、実施例 3 の化合物投与後 1 5 分の変換されたブメタニドの脳脊髄液中濃度（n g / m L）／血漿中濃度（n g / m L）の百分率（％）、及び、タンパク質非結合ブメタニド（変換された）の脳脊髄液中濃度（n g / m L）／血漿中濃度（n g / m L）の百分率（％）を表す。

[0385] [表45]

【表 4 5】

測定物質	血漿中濃度 (n g / m L)				脳脊髄液中濃度 (n g / m L)			
	実施例 3 の化合物		ブメタニド		実施例 3 の化合物		ブメタニド	
時間	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0. 2 5	4. 6 9	2. 4 2	7. 0 7	4. 0 0	0. 0 4 4	0. 0 1 1	0. 0 4 1	0. 0 1 1
0. 5	1 7. 8	1 8. 3	1 0. 0	5. 6 7	未評価			
0. 7 5	2 4. 4	2 1. 5	1 0. 1	5. 0 7				
1	2 7. 0	1 9. 9	9. 7 1	4. 0 9				
2	4 9. 7	2 9. 4	1 0. 9	2. 4 2				
4	2 9. 1	1 6. 0	1 0. 9	9. 7 1				
6	3 1. 8	1 1. 2	1 3. 2	5. 7 6				
8	1 8. 2	9. 3 5	1 3. 3	5. 3 5				

[0386]

[表46]

【表 4 6】

時間	変換されたブメタニドの 脳脊髄液中濃度／血漿中濃度の 百分率 (%)		血漿タンパク質結合率により補正した タンパク質非結合ブメタニドの 脳脊髄液中濃度／血漿中濃度の 百分率 (%)	
	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0. 2 5	0. 6 9 8	0. 4 0 3	1 3. 9	8. 0 6

[0387] 表 4 7 は、実施例 1 4 の化合物 (3 mg / kg) 投与からの各時間 (各時点) における、実施例 1 4 の化合物、及び、実施例 1 4 の化合物から変換されたブメタニドの血漿中濃度 (ng / mL) 並びに脳脊髄液中濃度 (ng / mL) を示し、図 2 1 は縦軸を血漿中濃度及び脳脊髄液中濃度とし、横軸を実施例 1 4 の化合物投与からの時間として、表 4 7 の値をプロットしたものである (平均値±標準偏差、N = 3)。また、表 4 8 は、実施例 1 4 の化合物投与後 1 5 分の変換されたブメタニドの脳脊髄液中濃度 (ng / mL) / 血漿中濃度 (ng / mL) の百分率 (%)、及び、タンパク質非結合ブメタニド (変換された) の脳脊髄液中濃度 (ng / mL) / 血漿中濃度 (ng / mL) の百分率 (%) を表す。

[0388] [表47]

【表 4 7】

測定物質	血漿中濃度 (ng / mL)				脳脊髄液中濃度 (ng / mL)			
	実施例 1 4 の化合物		ブメタニド		実施例 1 4 の化合物		ブメタニド	
	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
時間								
0. 2 5	3. 0 0	0. 6 8	4. 1 0	2. 3 9	0. 0 1 3	0. 0 0 7	0. 0 3 5	0. 0 0 3
0. 5	1 4. 0	8. 1 0	6. 2 4	4. 3 5	未評価			
0. 7 5	1 8. 0	9. 9 1	5. 8 8	3. 7 1				
1	1 8. 1	1 2. 1	4. 8 5	3. 6 7				
2	6 4. 6	5 5. 5	8. 8 5	1. 0 2				
4	1 0. 7	6. 1 4	1 2. 2 1	3. 4 2				
6	6. 7 1	4. 4 7	7. 4 7	0. 4 9				
8	2. 7 7	1. 3 1	4. 9 1	2. 1 8				

[0389] [表48]

【表 4 8】

時間	変換されたブメタニドの 脳脊髄液中濃度／血漿中濃度の 百分率 (%)		血漿タンパク質結合率により補正した タンパク質非結合ブメタニドの 脳脊髄液中濃度／血漿中濃度の 百分率 (%)	
	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
0. 2 5	1. 0 4 5	0. 4 9 6	2 0. 9	9. 9

[0390] ブメタニドをカニクイザルに経口投与（3 mg / kg）した場合、投与後15分において、脳脊髄液中濃度は 0.048 ± 0.019 ng / mLであり、ブメタニドの脳脊髄液中濃度 / 血漿中濃度の百分率（%）は 0.035 ± 0.033 %であった。また、薬理活性を有するブメタニドの脳移行性を示す指標として実質により近い値として算出したタンパク質非結合ブメタニドの脳脊髄液中濃度 / 血漿中濃度の百分率（%）は 0.700 ± 0.660 %と低値を示した（図19並びに表43及び44）。一方、実施例3及び14の化合物をカニクイザルに経口投与（3 mg / kg）した場合、投与後15分において、変換されたブメタニドの脳脊髄液中濃度はそれぞれ 0.041 ± 0.011 ng / mL、 0.035 ± 0.003 ng / mL、変換されたブメタニドの脳脊髄液中濃度 / 血漿中濃度の百分率（%）はそれぞれ 0.698 ± 0.403 %、 1.045 ± 0.496 %、タンパク質非結合ブメタニド（変換された）の脳脊髄液中濃度 / 血漿中濃度の百分率（%）はそれぞれ 13.9 ± 8.06 %、 20.9 ± 9.9 %であり、ブメタニドを経口投与した場合と比較して、高値を示した（図20、21及び表45～48）。このことから、実施例3及び14の化合物は、脳中への移行性が高く、薬理活性を有するブメタニドに脳中で変換されることが示された。

[0391] したがって、この結果からも、スルファモイルベンゼン誘導体（I）又はその薬学的に許容される塩は、脳中への移行性が高く、薬理活性を有するブメタニドに脳中で変換されることが示された。

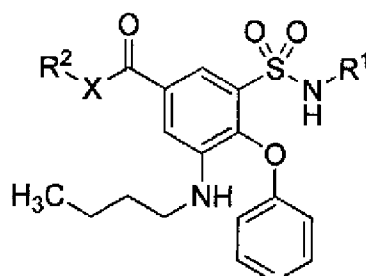
産業上の利用の可能性

[0392] 本発明のスルファモイルベンゼン誘導体（I）又はその薬学的に許容される塩は、脳中への移行性が高く、薬理活性を有するブメタニドに脳中で変換され、さらに、変換されたブメタニドの脳中濃度が持続することから、ブメタニドのプロドラッグとして利用でき、特に、てんかんの治療剤及び予防剤として利用できる。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（I）で示されるスルファモイルベンゼン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

[化1]



(I)

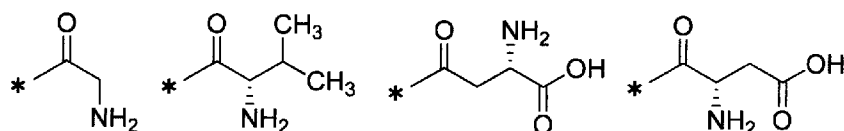
[式中、R¹は、水素原子、あるいは、アミノ酸の部分構造からなる下記A群から選択される基、又は、6位の水酸基の水素原子がアセチル基、ベンゾイル基若しくはピバロイル基で置換されていてもよい糖の部分構造からなる下記B群から選択される基、を表し、

Xは、酸素原子又はNHを表し、

R²は、Xが酸素原子である場合に、水素原子、エチル基、ブチル基、ヘキシル基、ベンジル基、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル基、イソブチリルオキシメチル基若しくはピバロイルオキシメチル基又はアミノ酸の部分構造からなる下記C群から選択される基を表し、XがNHである場合に、水酸基の水素原子がメチル基で置換されていてもよい糖の部分構造からなる下記D群から選択される基を表すが、R¹が水素原子である場合に水素原子又はエチル基を表すことはない。

A群：

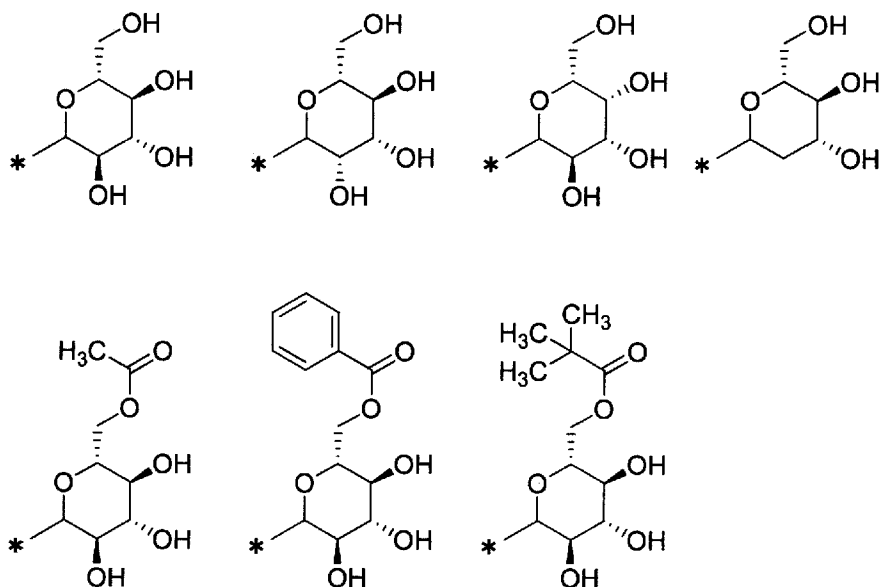
[化2]



(*は、 R^1 が結合する窒素原子との結合位置を表す。)

B群：

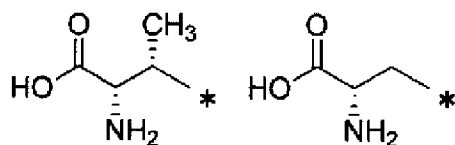
[化3]



(*は、 R^1 が結合する窒素原子との結合位置を表す。)

C群：

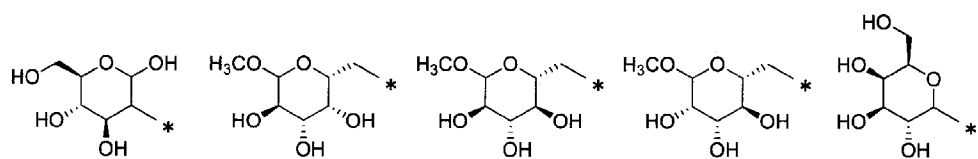
[化4]



(*は、 R^2 が結合する酸素原子との結合位置を表す。)

D群：

[化5]

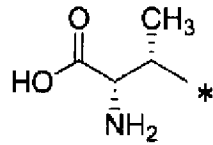


(*は、 R^2 が結合する窒素原子との結合位置を表す。)

[請求項2]

R^1 は、水素原子であり、Xは、酸素原子であり、 R^2 は、

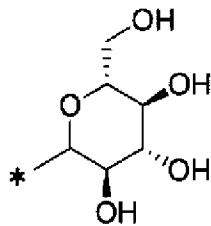
[化6]



である、請求項 1 記載のスルファモイルベンゼン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

[請求項3] R¹は、

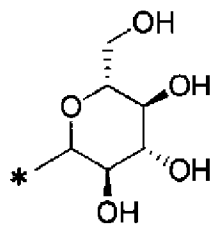
[化7]



であり、Xは、酸素原子であり、R²は、水素原子である、請求項 1 記載のスルファモイルベンゼン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

[請求項4] R¹は、

[化8]



であり、Xは、酸素原子であり、R²は、エチル基である、請求項 1 記載のスルファモイルベンゼン誘導体又はその薬学的に許容される塩。

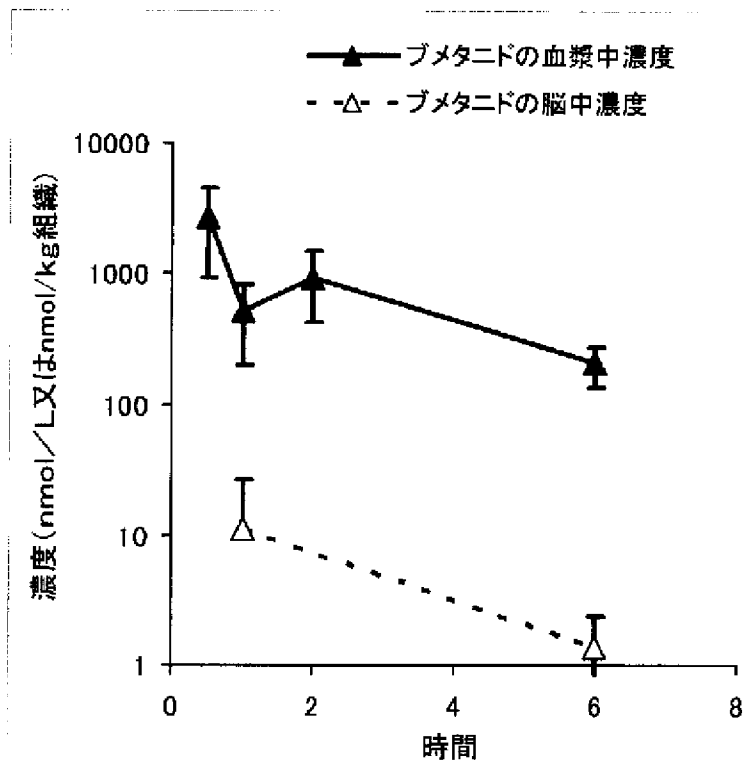
[請求項5] 請求項 1 ～ 4 のいずれか一項記載のスルファモイルベンゼン誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする、医薬。

[請求項6] 請求項 1 ～ 4 のいずれか一項記載のスルファモイルベンゼン誘導体

又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする、てんかんの治療剤
又は予防剤。

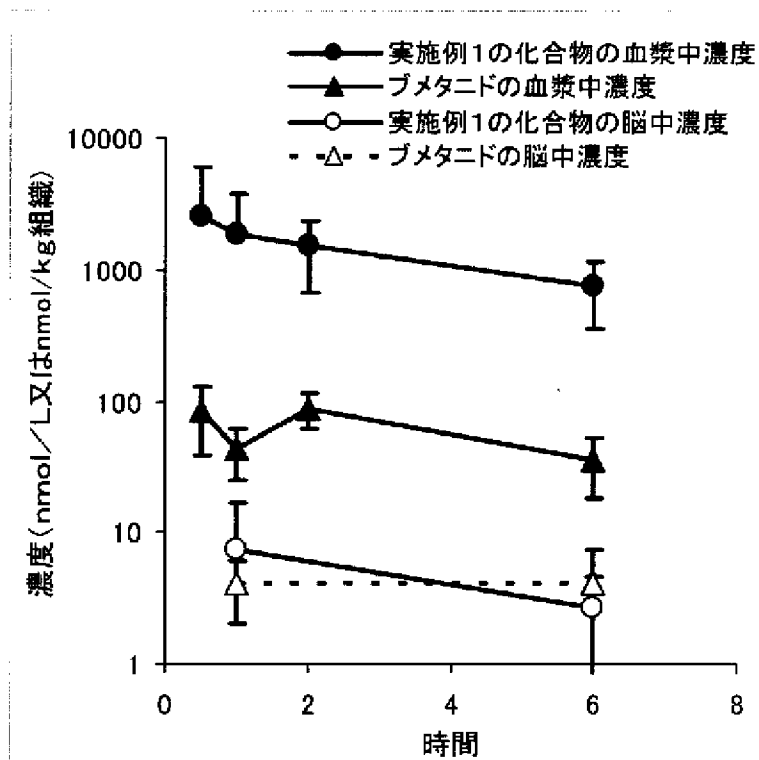
[図1]

【図 1】



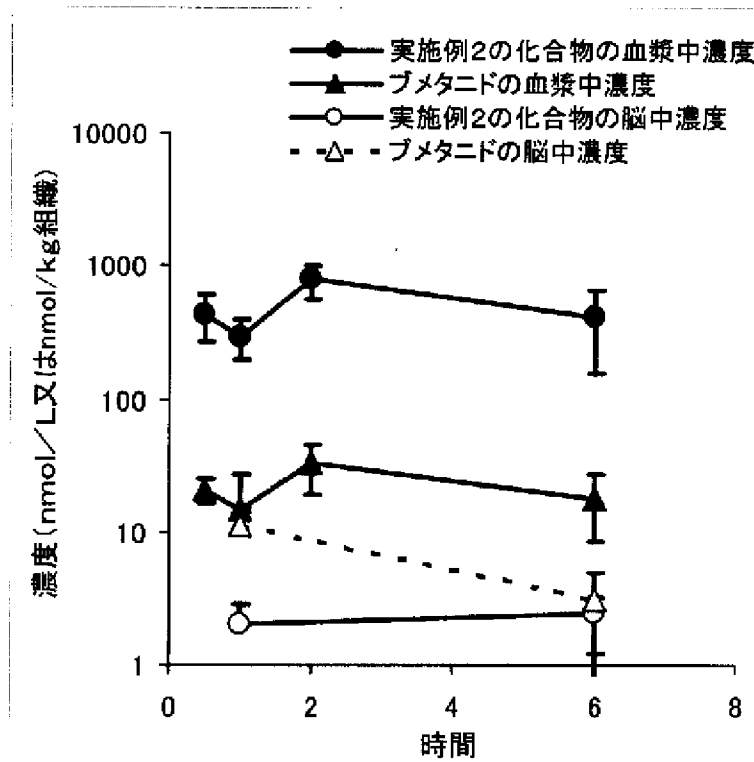
[図2]

【図 2】



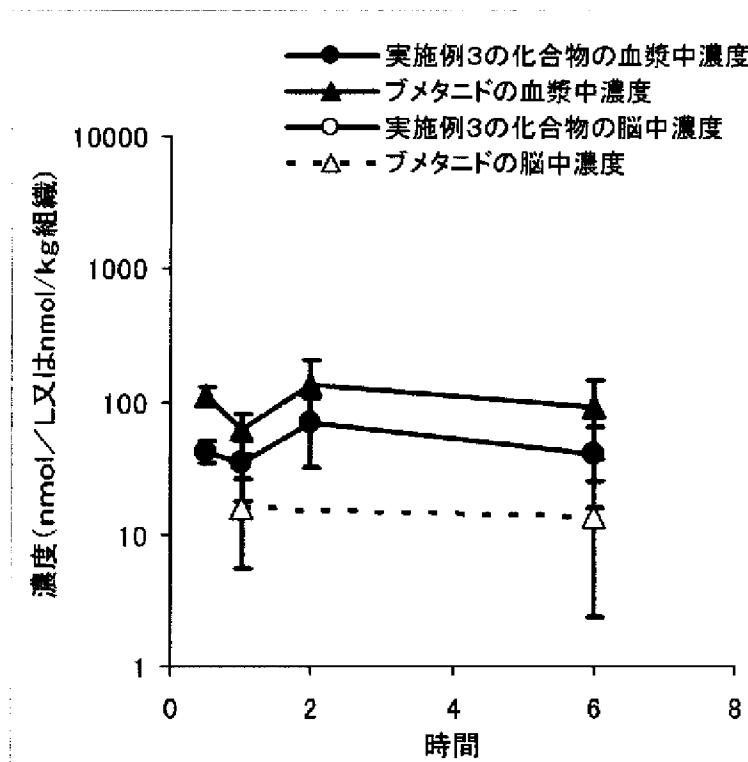
[図3]

【図 3】



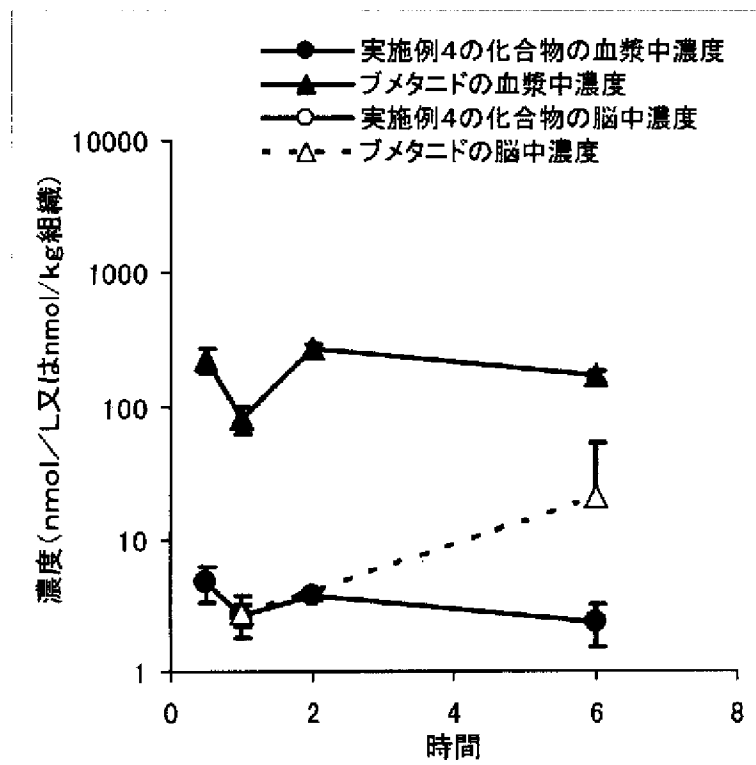
[図4]

【図 4】



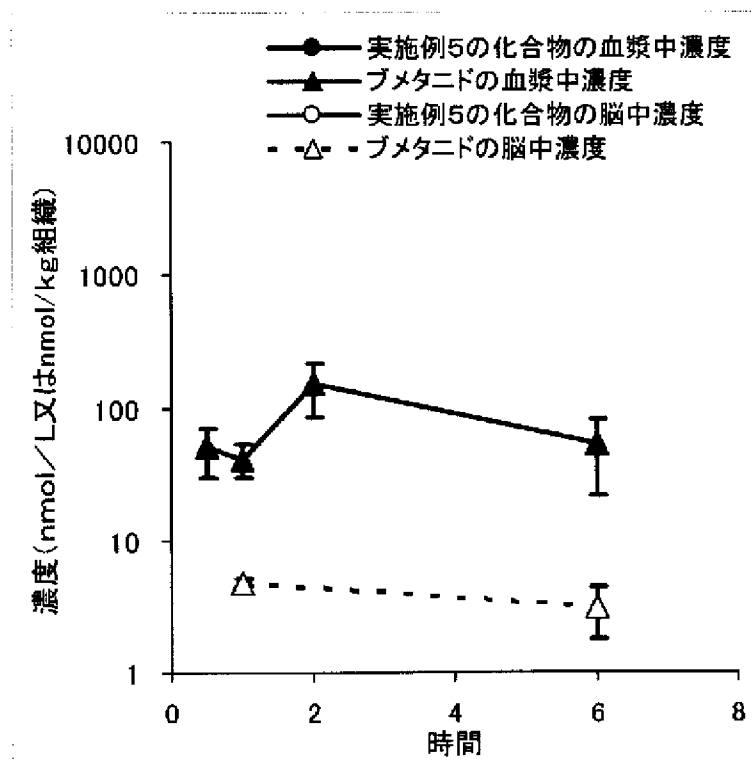
[図5]

【図 5】



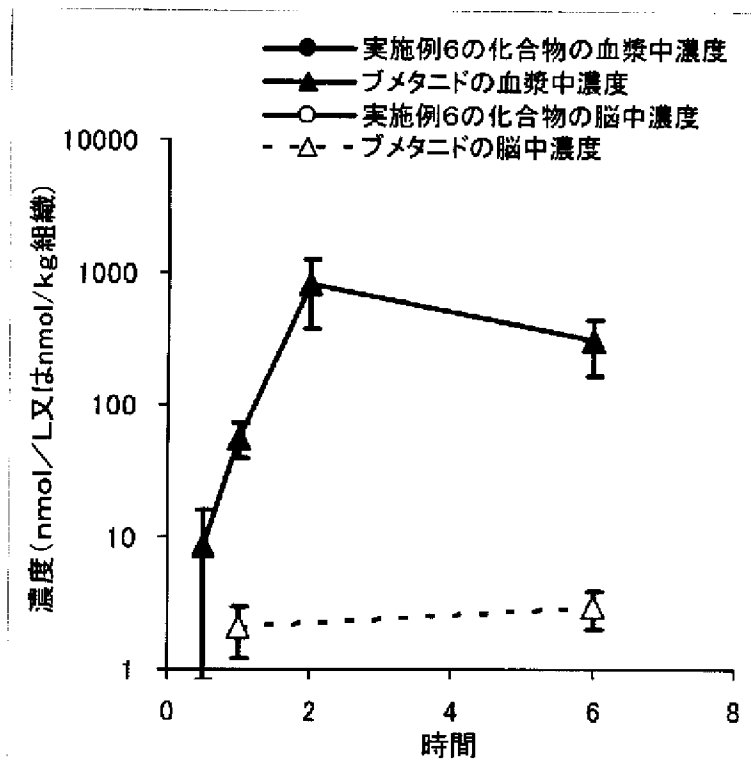
[図6]

【図 6】



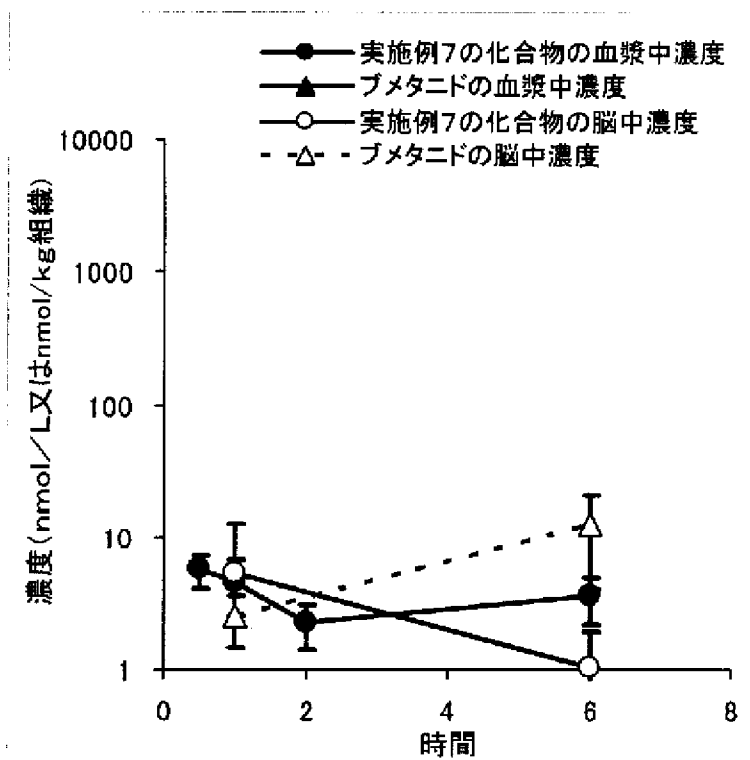
[図7]

【図 7】



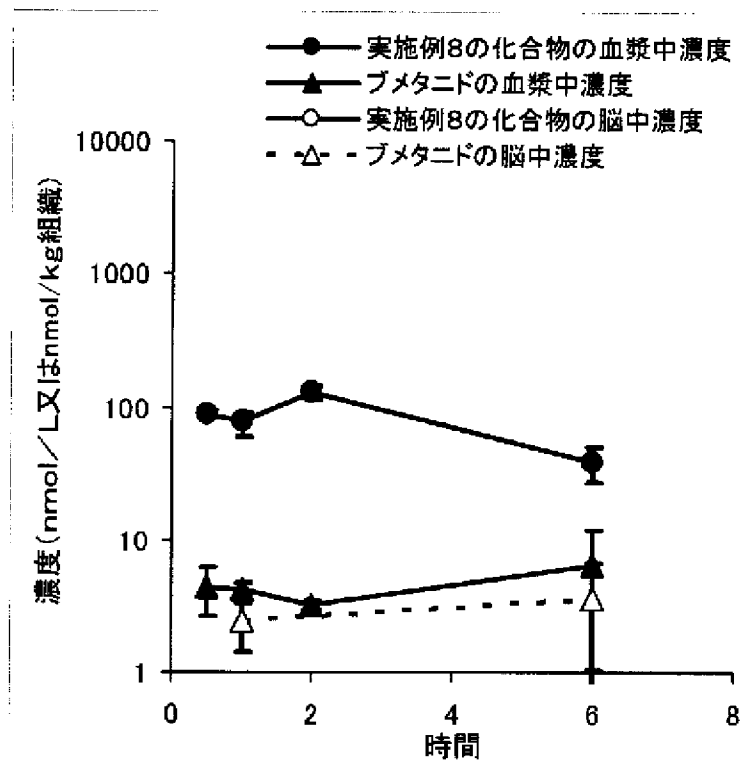
[図8]

【図 8】



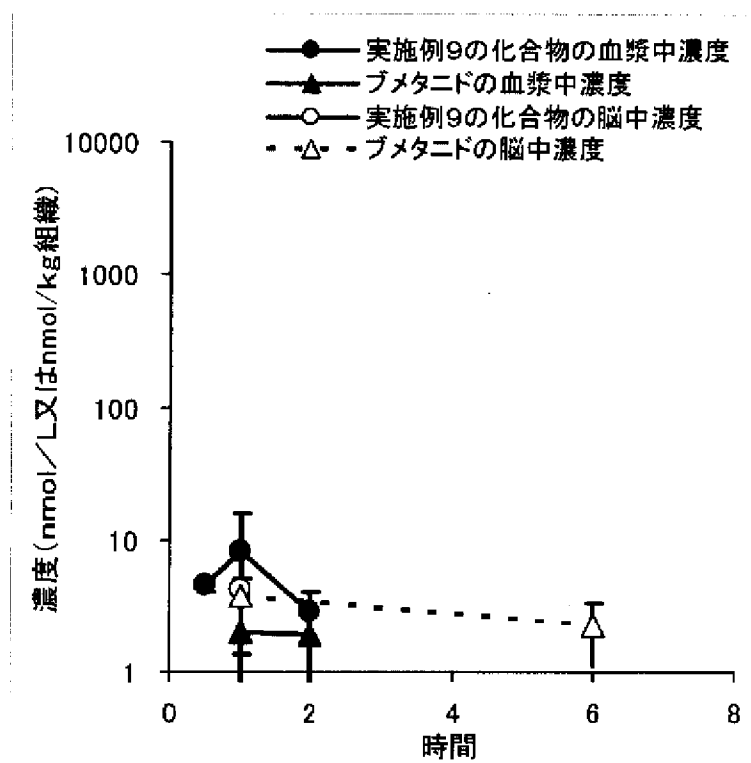
[図9]

【図 9】



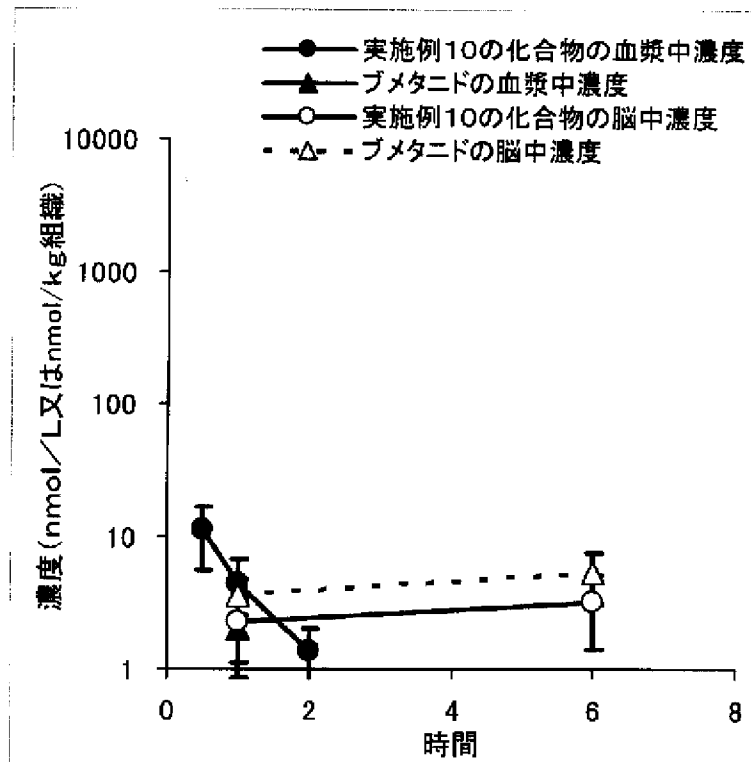
[図10]

【図 10】



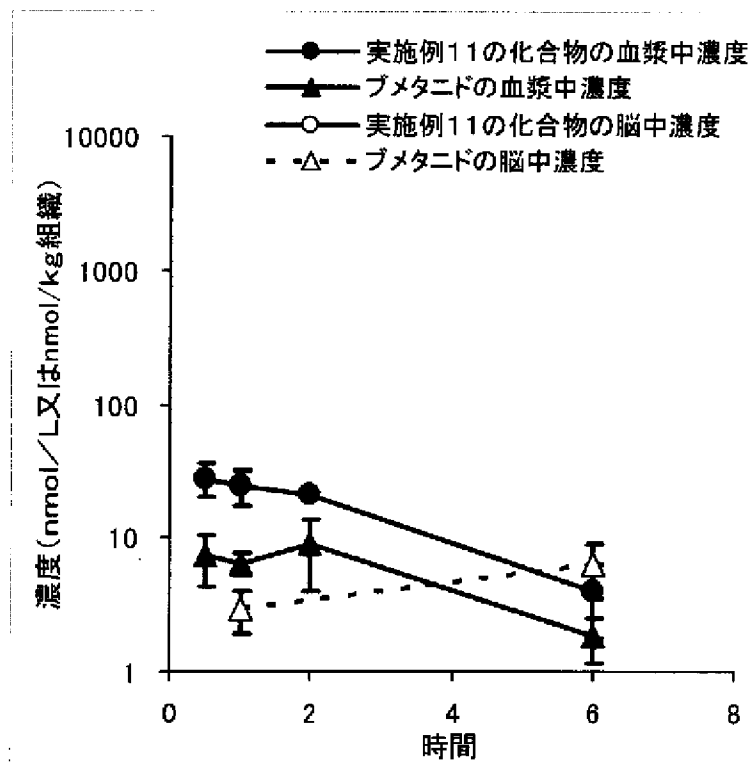
[図11]

【図 1 1】



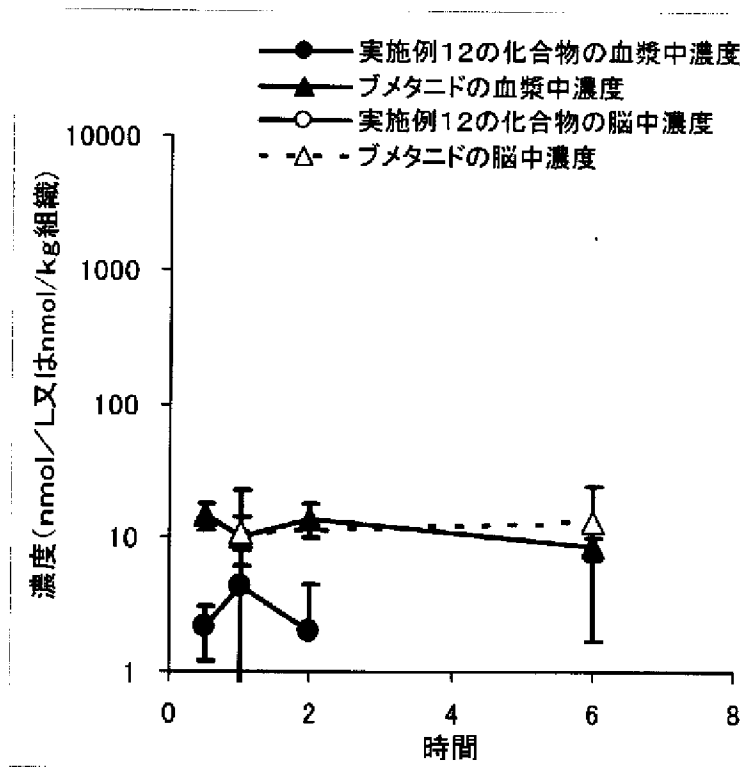
[図12]

【図 1 2】



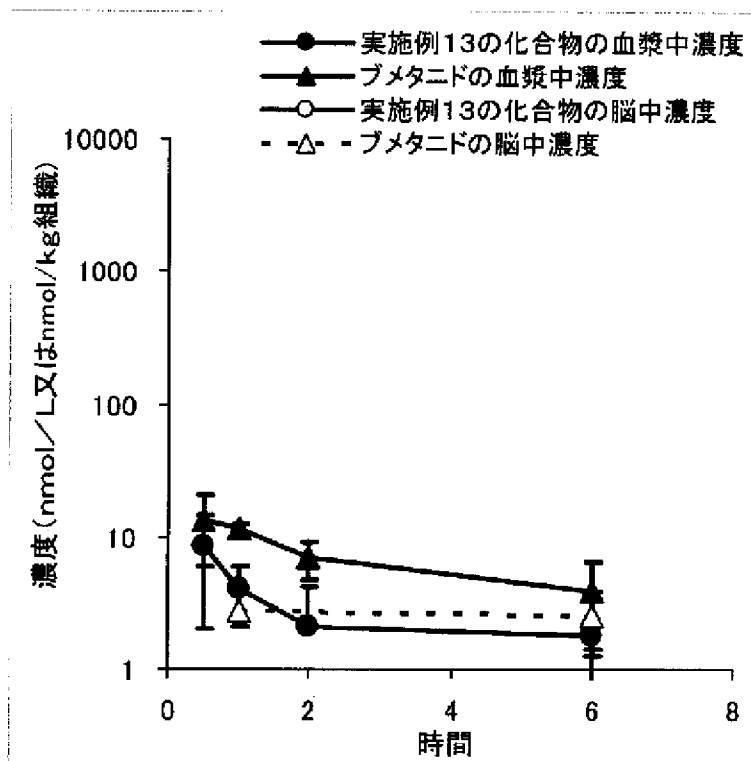
[図13]

【図 1 3】



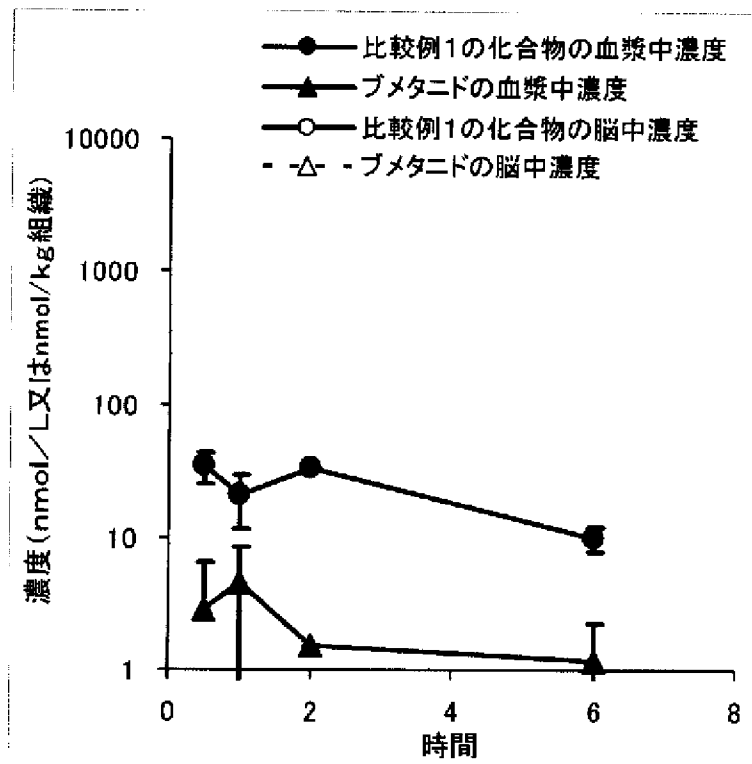
[図14]

【図 1 4】



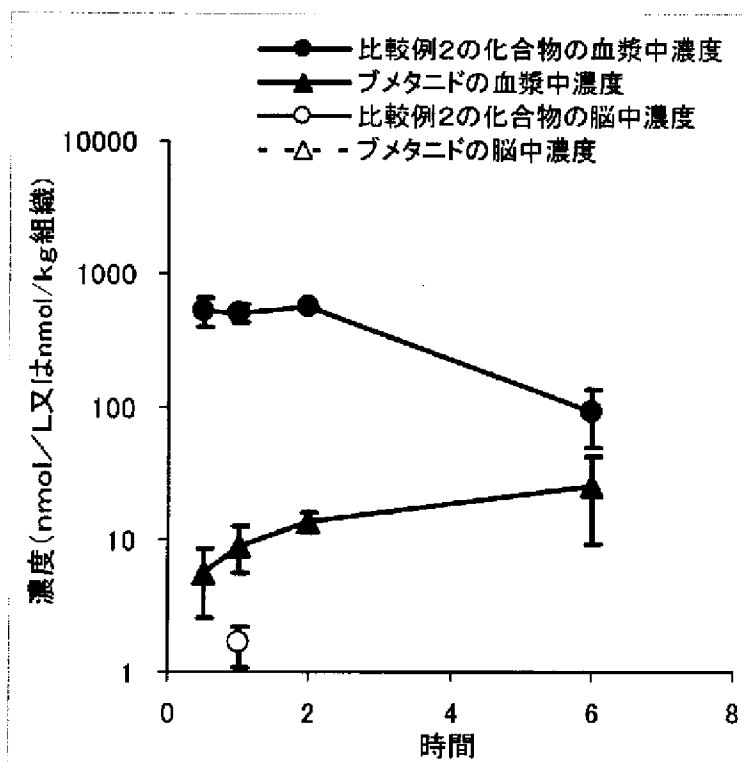
[図15]

【図 1 5】



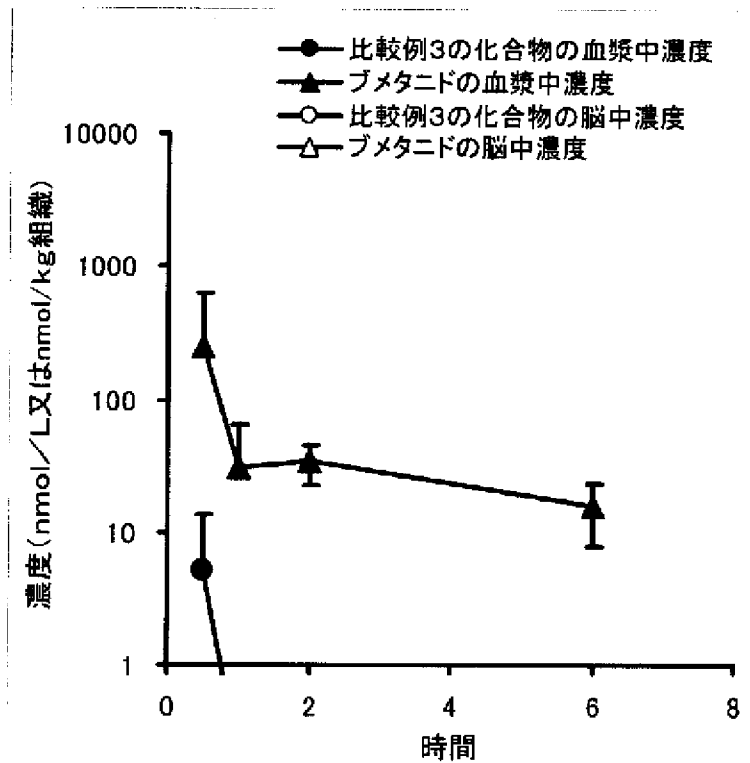
[図16]

【図 1 6】



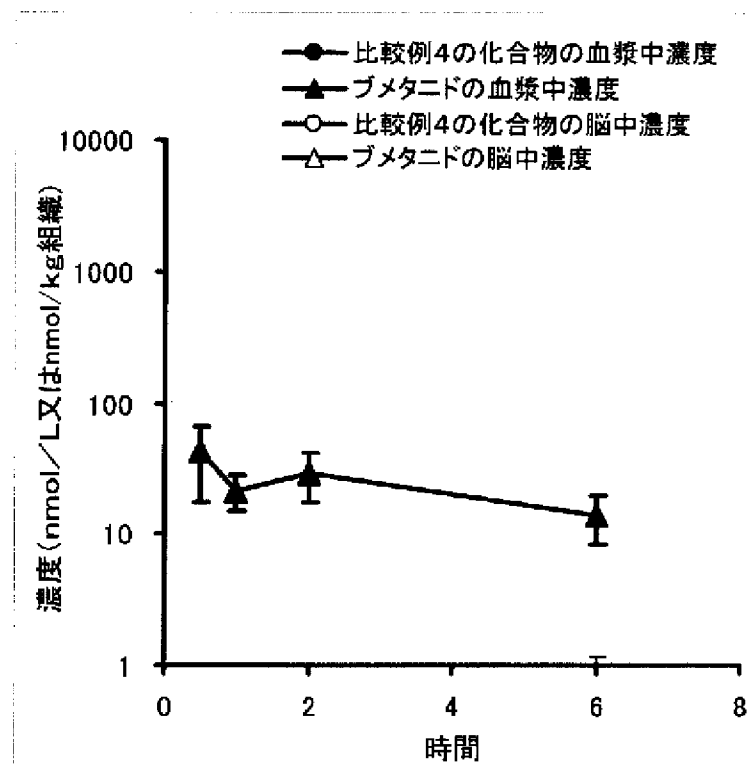
[図17]

【図 1 7】



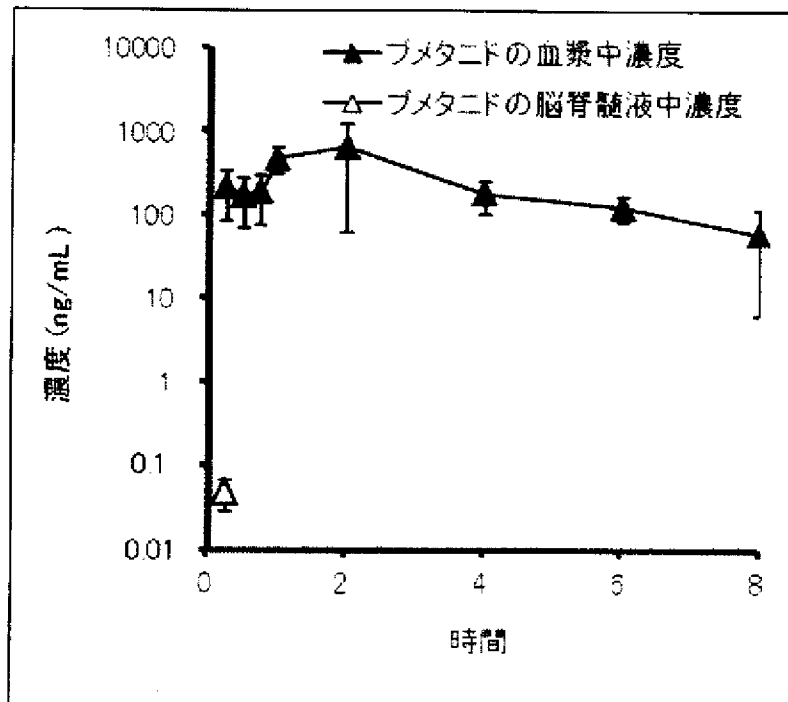
[図18]

【図 1 8】



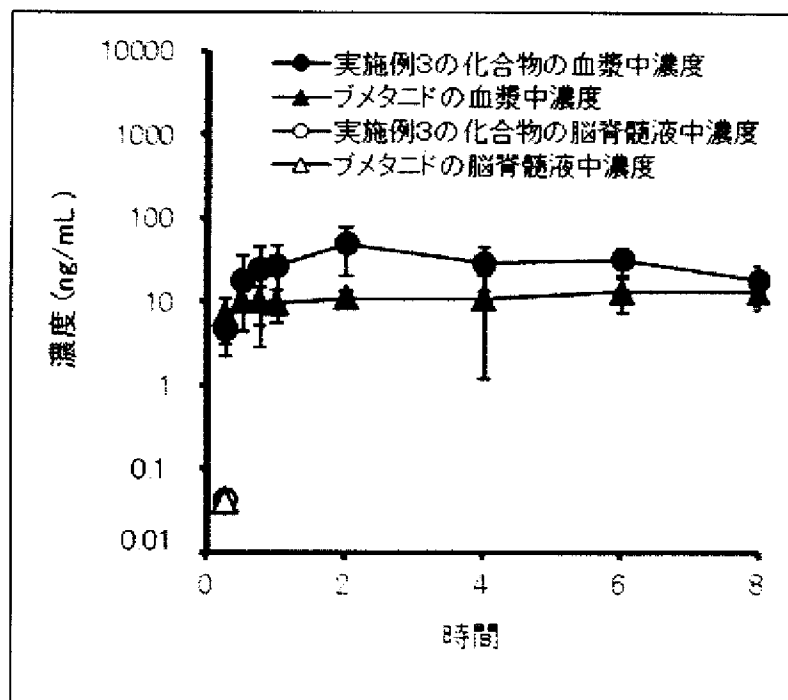
[図19]

【図 1 9】



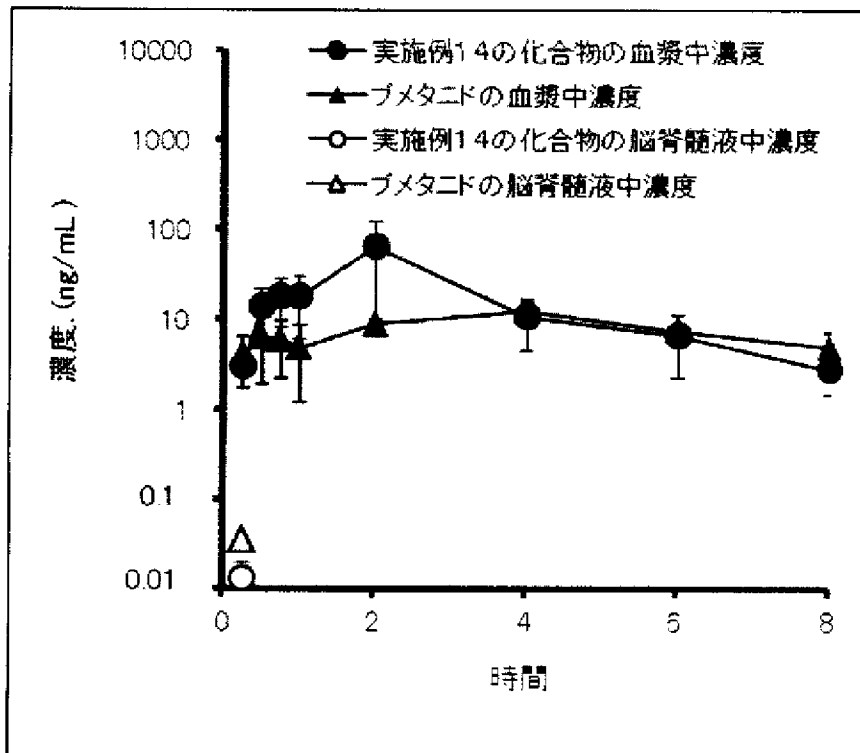
[図20]

【図 2 0】



[図21]

【図 2 1】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/059183

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C311/39(2006.01)i, A61K31/245(2006.01)i, A61K31/7008(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i, C07C311/41(2006.01)i, C07C311/51(2006.01)i, C07H5/06(2006.01)i, C07H15/04(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)

C07C311/39, A61K31/245, A61K31/7008, A61P25/08, C07C311/41, C07C311/51, C07H5/06, C07H15/04

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	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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

CAPLUS (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 2008-535836 A (Neurotherapeutics Pharma LLC), 04 September 2008 (04.09.2008), & US 2006/0089350 A1 & EP 1874286 A2 & WO 2006/110187 A2	1-6
A	JP 2011-231094 A (Neurotherapeutics Pharma, Inc.), 17 November 2011 (17.11.2011), & US 2012/0004225 A1 & EP 2389371 A2 & WO 2010/085352 A2	1-6
A	PETZINGER, E. et al., Interaction of bumetanide derivatives with hepatocellular bile acid uptake, American Journal of Physiology, 1993, Vol.265, No.5, p.G942-G954	1-6

☒ 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
20 June, 2014 (20.06.14)

Date of mailing of the international search report
01 July, 2014 (01.07.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/059183

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2008/0262086 A1 (AUSPEX PHARMACEUTICALS, INC.), 23 October 2008 (23.10.2008), & WO 2008/131219 A1	1-6
A	US 2012/0022012 A1 (NUTEK PHARMA LTD.), 26 January 2012 (26.01.2012), & WO 2012/012339 A2	1-6
A	US 2004/0152646 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 05 August 2004 (05.08.2004), (Family: none)	1-6

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07C311/39(2006.01)i, A61K31/245(2006.01)i, A61K31/7008(2006.01)i, A61P25/08(2006.01)i, C07C311/41(2006.01)i, C07C311/51(2006.01)i, C07H5/06(2006.01)i, C07H15/04(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. C07C311/39, A61K31/245, A61K31/7008, A61P25/08, C07C311/41, C07C311/51, C07H5/06, C07H15/04

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 1 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 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）

CAplus(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 請求項の番号
A	JP 2008-535836 A（ニューロセラピューティクス ファーマ エル エルシー）2008.09.04, & US 2006/0089350 A1 & EP 1874286 A2 & WO 2006/110187 A2	1-6
A	JP 2011-231094 A（ニューロセラピューティクス ファーマ イン コーポレイテッド）2011.11.17, & US 2012/0004225 A1 & EP 2389371 A2 & WO 2010/085352 A2	1-6

☒ 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

2 0 . 0 6 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

0 1 . 0 7 . 2 0 1 4

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）

上村 直子

4 H

4 5 0 8

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

C (続き) . 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 請求項の番号
A	PETZINGER, E. et al., Interaction of bumetanide derivatives with hepatocellular bile acid uptake, American Journal of Physiology, 1993, Vol. 265, No. 5, p. G942-G954	1-6
A	US 2008/0262086 A1 (AUSPEX PHARMACEUTICALS, INC.) 2008.10.23, & WO 2008/131219 A1	1-6
A	US 2012/0022012 A1 (NUTEK PHARMA LTD.) 2012.01.26, & WO 2012/012339 A2	1-6
A	US 2004/0152646 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2004.08.05, (ファミリーなし)	1-6