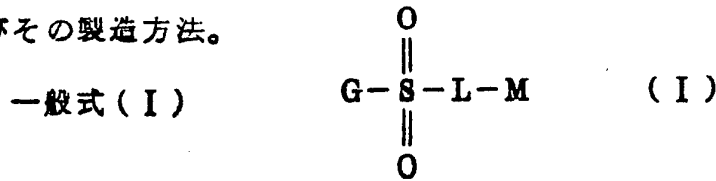




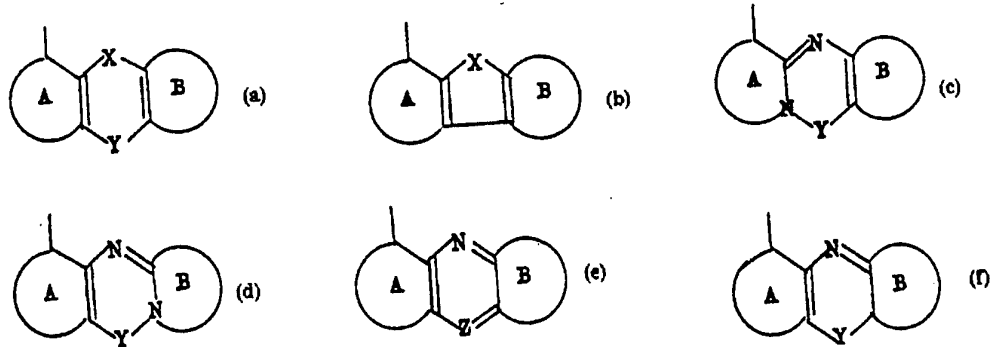
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 6 C07D 209/88, 219/08, 221/21, 223/22, 241/46, 243/38, 253/06, 265/38, 267/18, 267/20, 279/14, 279/20, 281/08, 285/20, 285/36, 413/12, 498/04, 513/04, A61K 31 /40, 31 /47, 31 /495, 31 /535, 31 /54, 31 /55</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 <b>WO 95/03279</b></p> <p>(43) 国際公開日 1995年2月2日 (02.02.1995)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01231 (22) 国際出願日 1994年7月26日(26. 07. 94)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平5/202466 1993年7月26日(26. 07. 93) JP 特願平6/158870 1994年7月11日(11. 07. 94) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP] 〒112-88 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 吉野 博 (YOSHINO, Hiroshi) [JP/JP] 〒270-11 千葉県我孫子市つくし野2-4-7 Chiba, (JP) 上田教博 (UEDA, Norihiro) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市谷田部1077-140 Ibaraki, (JP) 新島 淳 (NIIJIMA, Jun) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市松代1-14-10-B-202 Ibaraki, (JP) 羽田 融 (HANEDA, Toru) [JP/JP] 〒300 茨城県土浦市中央2-9-24-1003 Ibaraki, (JP) 小竹良彦 (KOTAKE, Yoshihiko) [JP/JP] 〒300 茨城県土浦市桜ヶ丘39-13 Ibaraki, (JP) 吉松賢太郎 (YOSHIMATSU, Kentaro) [JP/JP] 〒300 茨城県土浦市乙戸南2-9-44 Ibaraki, (JP) 渡辺達夫 (WATANABE, Tatsuo) [JP/JP] 〒270-11 千葉県我孫子市つくし野3-14-201 Chiba, (JP)</p>	<p>長州毅志 (NAGASU, Takeshi) [JP/JP] 〒300 茨城県土浦市永国852-13 Ibaraki, (JP) 塚原直子 (TSUKAHARA, Naoko) [JP/JP] 〒270-11 千葉県我孫子市柴崎796-2-101 Chiba, (JP) 小柳 望 (KOYANAGI, Nozomu) [JP/JP] 〒300-26 茨城県つくば市東光台1-10-15 Ibaraki, (JP) 紀藤恭輔 (KITO, Kyosuke) [JP/JP] 〒300-26 茨城県つくば市東光台1-10-8 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 古谷 肇, 外 (FURUYA, Kaoru et al.) 〒103 東京都中央区日本橋堀留町1-8-11 日本橋TMビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, FI, NO, RU, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title : SULFONAMIDE AND SULFONIC ESTER DERIVATIVES EACH HAVING TRICYCLIC HETERO RING</p>		
<p>(54) 発明の名称 三環式ヘテロ環含有スルホンアミドおよびスルホン酸エステル誘導体</p>		
<div style="text-align: center;"> <p>(I) <math>G-S(=O)_2-L-M</math></p> <p>(a) </p> <p>(b) </p> <p>(c) </p> <p>(d) </p> <p>(e) </p> <p>(f) </p> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>Novel antitumor sulfonamide and sulfonic ester derivatives each having a tricyclic hetero ring, represented by general formula (I), and a process for producing the same, wherein G represents a 5- or 6-membered aromatic ring; L represents O or NR<sup>1</sup>, wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen or lower alkyl; and M represents a tricyclic structure selected from the members (a), (b), (c), (d), (e), (f), wherein rings A and B represent each a 5- or 6-membered unsaturated ring; X represents NR<sup>2</sup> (wherein R<sup>2</sup> represents hydrogen or lower alkyl) or NHCO; Y represents O, S(O)<sub>n</sub>, CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, CO, NR<sup>5</sup>, CHR<sup>6</sup>CHR<sup>7</sup>, CR<sup>8</sup>=CR<sup>9</sup>, NR<sup>10</sup>CO, N=CR<sup>11</sup>, OCHR<sup>12</sup>, S(O)<sub>n</sub>CHR<sup>13</sup> or NR<sup>14</sup>CHR<sup>15</sup>; and Z represents N or CR<sup>16</sup>, wherein n represents 0, 1 or 2; R<sup>3</sup>-R<sup>13</sup>, R<sup>15</sup> and R<sup>16</sup> represent each hydrogen or lower alkyl; and R<sup>14</sup> represents hydrogen, lower alkyl or lower acyl.</p>		

(57) 要約 抗腫瘍作用を有する、下記一般式 (I) で表わされる三環式ヘテロ環含有新規スルホンアミドおよびスルホン酸エステル誘導体およびその製造方法。



(Gは芳香族5、6員環、LはO、N(R<sup>1</sup>)(R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基)、Mは下記から選ばれる三環式構造



(A環、B環は不飽和5または6員環、XはN(R<sup>2</sup>)(R<sup>2</sup>は水素原子、低級アルキル基)、NHCO、YはO、S(O)<sub>n</sub>、C(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)、C(O)、N(R<sup>5</sup>)、CH(R<sup>6</sup>)CH(R<sup>7</sup>)、C(R<sup>8</sup>)=C(R<sup>9</sup>)、N(R<sup>10</sup>)C(O)、N=C(R<sup>11</sup>)、OCH(R<sup>12</sup>)、S(O)<sub>n</sub>CH(R<sup>13</sup>)、N(R<sup>14</sup>)CH(R<sup>15</sup>)、Zは窒素原子、C(R<sup>16</sup>)(nは0、1、2を、R<sup>3</sup>~R<sup>13</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>は水素原子、低級アルキル基を、R<sup>14</sup>は水素原子、低級アルキル基、低級アシル基) ) で表されるスルホンアミドおよびエステル誘導体。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LT	リトアニア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LR	リベリア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナファソ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダードトバゴ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コートジボワール	KE	ケニア	NE	ニジェール	US	米国
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		

## 明 細 書

三環式ヘテロ環含有スルホンアミドおよびスルホン酸エステル誘導体

### 産業上の利用分野

本発明は新規なスルホンアミドまたはスルホン酸エステル誘導体、その製造および該化合物を有効成分とする医薬組成物に関する。

### 従 来 の 技 術

癌の化学療法剤として従来用いられているものには、アルキル化剤のサイクロフォスファミド、代謝拮抗剤のメトトレキサート、フルオロウラシル、抗生物質のアドリアマイシン、マイトマイシン、ブレオマイシン、植物由来のビンクリスチン、エトポシド、金属錯体のシスプラチンなど多くの薬剤があるが、いずれもその抗腫瘍効果は不十分であり、新しい抗腫瘍剤の開発が切望されている。

また、芳香族スルホンアミド系抗腫瘍性化合物としては、4-アミノベンゼンスルホンアミド誘導体（特公昭43-3093）、2-スルファニルアミド-キノキサリン誘導体（特開昭62-426）およびN-(2-アニリノ-3-ピリジル)ベンゼンスルホンアミド誘導体（特開平5-39256）が報告されている。芳香族スルホン酸エステル系抗腫瘍性化合物についてはまだ報告がない。

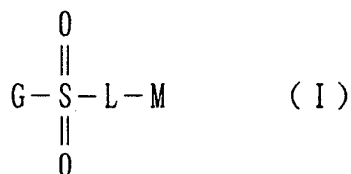
### 本 発 明 の 開 示

本発明は、優れた抗腫瘍活性を有し、従来の抗腫瘍性化合物とは基本骨格が異なる新規スルホンアミド誘導体および新規スルホン酸エステル誘導体の提供を目的とする。さらに該化合物の製造法および該化合物を有効成分とする医薬組成物をも提供することを目的とする。

本発明者らは、上記趣旨に鑑み、優れた抗腫瘍性化合物を求めて鋭意研究を行ってきた結果、三環式構造を有する新規スルホンアミド誘導体および新規スルホ

ン酸エステル誘導体が優れた抗腫瘍活性を有し、かつ低毒性であることを見出し、本発明を完成した。

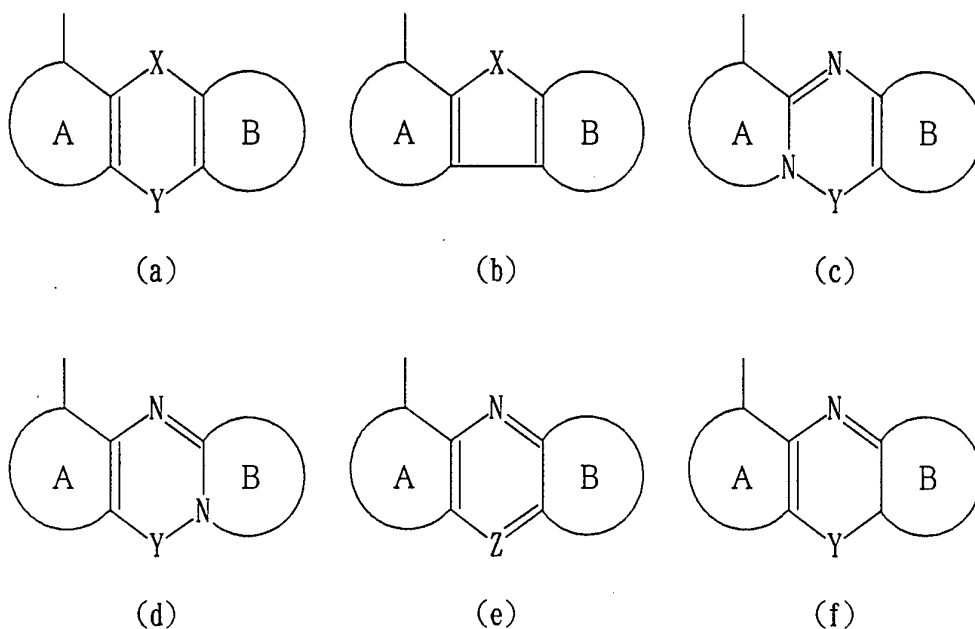
すなわち、本発明は一般式 (I)



{式中、Gは置換基を1ないし2個有する芳香族5または6員環を意味する。

Lは式-N(R<sup>1</sup>)- (式中、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を意味する) または酸素原子を意味する。

Mは式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)または(f)から選ばれる三環式構造



[式中、

A環およびB環は置換されていてもよい不飽和5または6員環を、

Xは式-N(R<sup>2</sup>)- (式中、R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキル基を意味する)

または-NHCO-を、

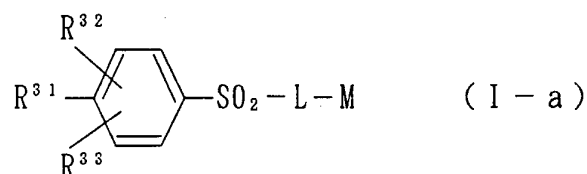
Yは酸素原子、式-S(O)<sub>n</sub>-、-C(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)-、-C(O)-、-N(R<sup>5</sup>)-、-CH(R<sup>6</sup>)CH(R<sup>7</sup>)-、-C(R<sup>8</sup>)=C(R<sup>9</sup>)-、-N(R<sup>10</sup>)C(O)-、-C(O)N(R<sup>10</sup>)-、-N=C(R<sup>11</sup>)-、-C(R<sup>11</sup>)=N-、-OCH(R<sup>12</sup>)-、-CH(R<sup>12</sup>)O-、-S(O)<sub>n</sub>CH(R<sup>13</sup>)-、-CH(R<sup>13</sup>)S(O)<sub>n</sub>-、-N(R<sup>14</sup>)CH(R<sup>15</sup>)-または-CH(R<sup>15</sup>)N(R<sup>14</sup>)- (式中、nは0、1または2を、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は同一または相異なる水素原子または低級アルキル基を、R<sup>5</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>およびR<sup>15</sup>は水素原子または低級アルキル基を、R<sup>14</sup>は水素原子、低級アルキル基または低級アシル基を意味する)を、

Zは窒素原子または式-C(R<sup>16</sup>)= (式中、R<sup>16</sup>は水素原子または低級アルキル基を意味する)を意味する]を意味する。

但し、Gが4-メチルフェニル基または4-メトキシカルボニルアミノフェニル基であり、Mの三環式構造(a)におけるXが式-N(R<sup>2</sup>)-であり、かつYが酸素原子または式-S(O)<sub>n</sub>- (式中、nが0である場合)である組合せを除く}で表されるスルホンアミド誘導体あるいはスルホン酸エステル誘導体、またはそれらの薬理的に許容される塩に関する。

本発明は次の態様を含む。

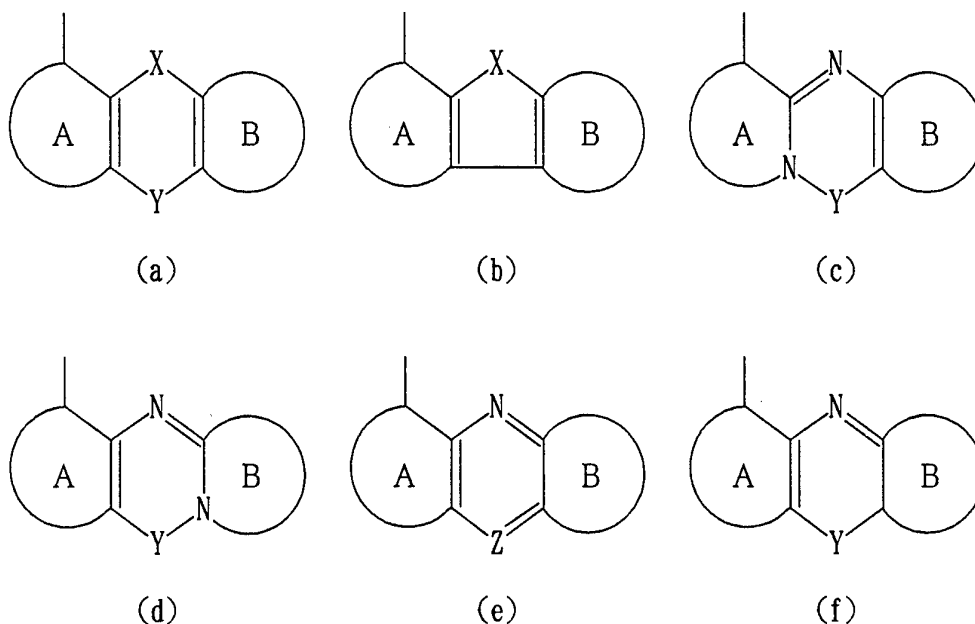
一般式(I-a)



[式中、R<sup>31</sup>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基を意

味する。R<sup>32</sup>およびR<sup>33</sup>は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を意味する。Lは-N(R<sup>34</sup>)-または酸素原子を意味する。R<sup>34</sup>は水素原子または低級アルキル基を意味する。

Mは式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)および(f)から選ばれる三環式構造



(式中、A環およびB環は置換されていてもよい不飽和5または6員環を意味する。Xは式-N(R<sup>35</sup>)-または-NHCO-を意味する。Yは酸素原子、硫黄原子、式-S(O)-、-S(O<sub>2</sub>)-、-C(R<sup>36</sup>)(R<sup>37</sup>)-、-C(O)-、-N(R<sup>38</sup>)-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-NHCO-、-CONH-、-CH=N-、-N=CH-、-CH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S-、-SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>N(R<sup>39</sup>)-、-N(R<sup>40</sup>)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S(O)-、-S(O)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S(O<sub>2</sub>)-または-S(O<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>-を意味する。Zは窒素原子またはC-R<sup>41</sup>を意味する。R<sup>35</sup>、R<sup>36</sup>、R<sup>37</sup>、R<sup>38</sup>、R<sup>39</sup>、R<sup>40</sup>およびR<sup>41</sup>は水素原子または低級アルキル基を意味する。)

を意味する。

但し、 $R^{31}$ が水素原子またはメチル基であり、 $R^{32}$ および $R^{33}$ が水素原子であり、 $L$ が $-N(R^{34})-$ であり、 $M$ の三環式構造(a))における $X$ が $-N(R^{35})-$ であり、かつ $Y$ が硫黄原子または酸素原子である組み合わせを除く。)で表されるスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体、またはそれらの薬理的に許容される塩。

さらに本発明は、上記のスルホンアミド誘導体あるいはスルホン酸エステルまたはその薬理的に許容される塩の薬理的に効果のある量と、薬理的に許容される担体とを含む医薬組成物、上記のスルホンアミド誘導体あるいはスルホン酸エステル誘導体またはその薬理的に許容される塩の薬理的に効果のある量を腫瘍を有する、または有しうる人に投与して、腫瘍を治療または予防する方法および上記のスルホンアミド誘導体あるいはスルホン酸エステル誘導体、またはその薬理的に許容される塩の腫瘍の治療または予防する剤としての利用およびその剤の製造への用途を提供する。

本発明は、鼻咽腔癌、肺癌、大腸癌、乳癌、子宮癌、胃癌、卵巣癌、肝癌、白血病等の治療、予防や、その腫瘍の治療、予防に効果がある。

以下に本発明の詳細な説明を述べる。

上記一般式(I)において、 $G$ で表される「置換基を1ないし2個有する芳香族5または6員環」とは、置換基を1ないし2個有するベンゼン、ピリジン、チオフェン、フランを意味する。置換基としては例えばハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基などを挙げる事ができる。

また、上記一般式(I)において、 $M$ で表わされる三環式構造中のA環およびB環は同一または異なってもよく、これらの意味する「置換されていてもよい不飽和5または6員環」とは、置換されていてもよい5または6員からなる不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子、酸素原子、硫黄原子を有する不

飽和ヘテロ環である。主な不飽和5または6員環としてピロール、ピラゾール、イミダゾール、チオフェン、フラン、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジンなどを挙げるができる。

上記5または6員環は置換基を1～3個有していてもよく、置換基としては例えばハロゲン原子、水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、水酸基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、水酸基、水酸基を有していてもよい低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アシルアミノ基、シアノ基、低級アシル基あるいはオキシ基などを挙げるができる。また、置換基が水酸基である場合または置換基中に水酸基を有する場合、これらの水酸基は保護されていてもよい。保護されていてもよい水酸基としてメトキシメチルオキシ基、テトラヒドロピラニルオキシ基、ベンジルオキシ基、リン酸エステル、硫酸エステル、スルホン酸エステル（*p*-メトキシベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などとのエステル）、アミノ酸エステル（例えばグリシン、アラニン、ロイシン、チロシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、プロリン、ザルコシン、 $\beta$ -アラニン、 $\gamma$ -アミノ酪酸などとのエステル）、グリコシド（例えばグルコシド、グルクロナイドなど）、低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイルオキシ基（例えばカルバモイルオキシ基、メチルカルバモイルオキシ基、ジメチルカルバモイルオキシ基など）、低級アシルオキシ基（例えばホルミルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ピバロイルオキシ基など、炭素数1～5のもの）、ベンゾイルオキシ基などを挙げるができる。

上記一般式（I）において、 $R^1 \sim R^{16}$ の、あるいはG、A環およびB環が有していてもよい置換基の定義中の低級アルキル基とは、炭酸数1～6の直鎖もしくは分枝状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基（アミル基）、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル

基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、  
n-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル  
基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチ  
ル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチ  
ルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチ  
ル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、  
1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などを  
意味する。これらのうち好ましい基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、  
イソプロピル基などを挙げることができ、これらのうち、最も好ましい基として  
はメチル基、エチル基を挙げるができる。

G、A環およびB環が有していてもよい置換基の定義中の低級アルコキシ基と  
は、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブト  
キシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基など上記の低級アルキル基から誘導  
される低級アルコキシ基を意味するが、これらのうち最も好ましい基としてはメ  
トキシ基、エトキシ基を挙げるができる。またハロゲン原子としてはフッ素  
原子、塩素原子、臭素原子などが挙げられる。

R<sup>14</sup>の、あるいはA環およびB環が有していてもよい置換基の定義中の低級ア  
シル基とはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリ  
ル基、バレリル基などを意味する。

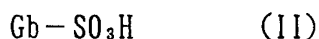
上記一般式(I)で示されるスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル  
誘導体は酸または塩基と塩を形成する場合もある。本発明は化合物(I)の塩を  
も包含する。酸との塩としては、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩等の無  
機酸塩や酢酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、  
メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩を挙げることが  
できる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩

などの無機塩、トリエチルアミン、アルギニン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

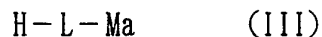
また、これら化合物の水和物はもちろんのこと光学異性体が存在する場合はそれらすべてが含まれることはいうまでもない。本発明化合物は強い抗腫瘍活性を示すが、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けて抗腫瘍活性を示す化合物をも包含する。さらに、本発明は生体内で代謝を受けて発明化合物を生じる化合物をも包含する。

次に本発明化合物（I）は種々の方法によって製造することができるが、それらのうち代表的な方法を示せば、以下の通りである。

（I）一般式（II）



（式中、G bは保護されていてもよいGを意味する）で表わされるスルホン酸またはその反応性誘導体と一般式（III）



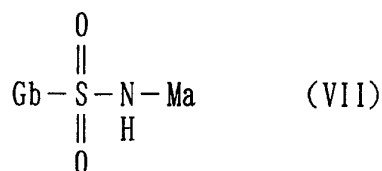
（式中、Lは前記と同じ意味を示す。Maは保護されていてもよいMを意味する）で表わされる化合物を反応させ、得られた化合物が保護基を有する場合は所望により該保護基を除去することにより製造することができる。

スルホン酸（II）の反応性誘導体としては、例えばハロゲン化スルホニル、スルホン酸無水物、N-スルホニルイミダゾリドなどのような一般的によく利用される反応性誘導体を挙げることができるが、特に好適な例はハロゲン化スルホニルである。反応は化学量論的に当モルにて進行する。反応に使用する溶媒は特に限定されないが、原料物質を溶解し、かつこれらと容易に反応しないものが望ましく、例えばピリジン、テトラヒドロフラン、ジオキサソラン、ベンゼン、エーテル、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、あるいはこれらから選ばれた2種以上の混合溶媒などが利用され得る。また、本反応においてハロゲン化スルホニルを

用いた場合の如く、反応の進行に伴い酸が遊離してくる場合には、適当な脱酸剤の存在下に行われるのが好ましいので、ピリジンのような塩基性溶媒の使用は特に好適である。中性溶媒を使用するときは、炭酸アルカリ、有機第3級アミンなどの塩基性物質を添加してもよい。勿論、使用する溶媒はここに挙げたものに限定されるものではない。一般に本反応は室温で進行するが、必要に応じて冷却または加熱してもよい。反応時間は通常10分～20時間であるが、原料化合物の種類、反応温度によって任意に選ばれる。

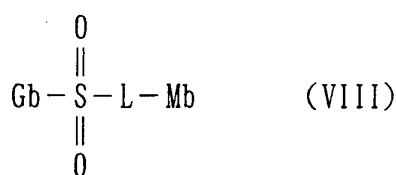
得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体（I）を得ることが可能である。

（2）一般式（VII）



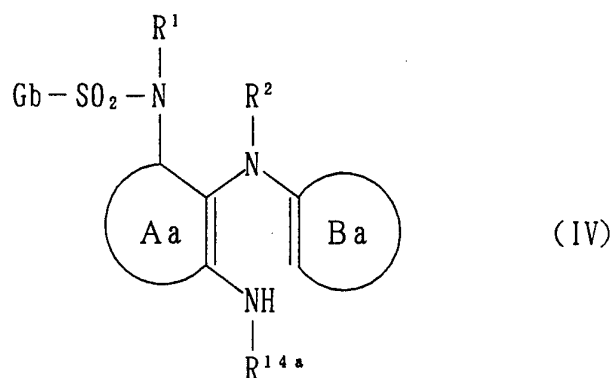
（式中、G bおよびM aは前記と同じ意味を示す）で表わされる化合物を、例えば水素化ナトリウムのような塩基存在下低級アルキルハライドと反応させることにより製造することができる。得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより遊離の水酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体（I）を得ることが可能である。

（3）一般式（VIII）



(式中、G b および L は前記と同じ意味を示す。M b は M a の定義中の Y が硫黄原子を含む場合の M a を意味する) で表わされる化合物を、例えば過酸化水素、m-クロロ過安息香酸などの酸化剤と反応させることにより製造することができる。得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の前述法を行うことにより遊離の水酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体 (I) を得ることが可能である。

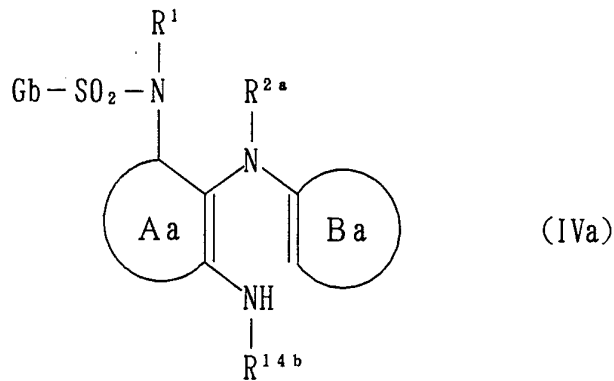
(4) 一般式 (IV)



(式中、G b、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は前記と同じ意味を示し、R<sup>14a</sup> は水素原子または低級アルキル基を、A a 環および B a 環は各々保護されていてもよい A 環および B 環を意味する) で表わされる化合物を塩酸、臭化水素酸などの酸の存在下にパラホルムアルデヒド、アセトアルデヒドなどのアルデヒド類と反応させることにより製造することができる。反応に使用する溶媒は特に限定されないが、テトラヒドロフラン、メタノール、水あるいはこれらの混合溶媒などが利用され得る。反応温度は原料化合物の種類によって任意に選ばれるが、必要に応じて加熱してもよい。得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の前述法を行うことにより遊離の水酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体 (I)

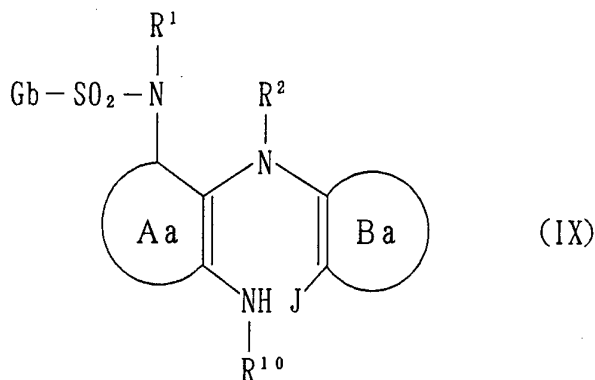
を得ることができる。

(5) 一般式 (IVa)



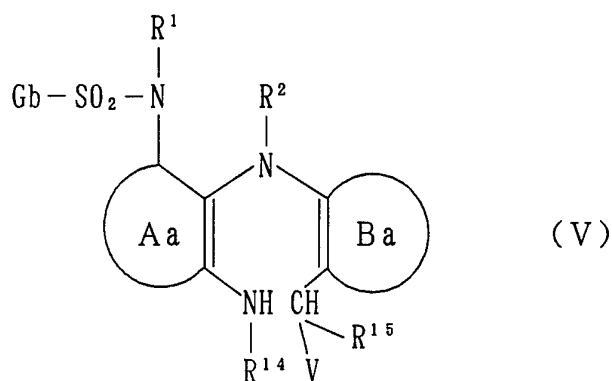
(式中、Gb、 $R^1$ 、Aa環およびBa環は前記と同じ意味を示し、 $R^{2a}$ は低級アルキル基または保護基を、 $R^{14b}$ は低級アシル基を意味する)で表わされる化合物をポリリン酸、オキシ塩化リンなどの存在下に反応させることにより製造することができる。反応温度は原料化合物の種類によって任意に選ばれるが、必要に応じて加熱してもよい。得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより遊離の水酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体(I)を得ることができる。

(6) 一般式 (IX)



(式中、G b、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>10</sup>、A a 環およびB a 環は前記と同じ意味を示す。Jはカルボキシル基またはその反応性誘導体を意味する)で表わされる化合物を分子内閉環することにより製造することができる。反応温度は原料化合物の種類によって任意に選ばれるが、必要に応じて冷却または加熱してもよい。カルボキシル基の反応性誘導体としては、例えばエステル、活性エステル、酸ハライド、酸無水物、活性アミド化合物などを挙げるができる。カルボキシル基をそのまま用いる場合には、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)などの縮合剤の存在下に反応を行うことも可能である。得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより遊離の水酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体(I)を得ることができる。

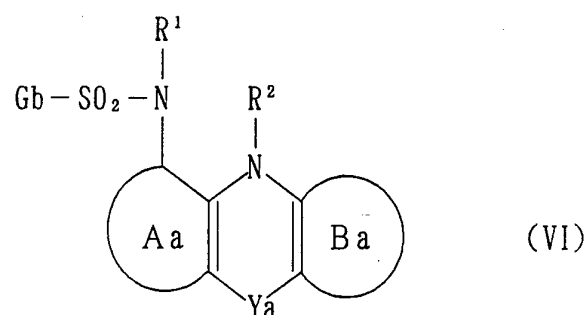
(7) 一般式(V)



(式中、G b、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、A a 環およびB a 環は前記と同じ意味を示し、Vは脱離基を意味する)で表わされる化合物を分子内閉環することにより製造することができる。脱離基Vとしてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基などが挙げられる。原料化合物(V)は必ずしも単離できる必要はなく、例えば反応中間体として一時的に生成する場

合もある。得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には所望により通常の脱保護法を行うことにより遊離のアミノ基または水酸基を有するスルホンアミド誘導体 (I) を得ることができる。

(7) 一般式 (VI)



[式中、Gb、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、Aa環およびBa環は前記と同じ意味を示し、YaはNHCO-または-N=C(R<sup>11</sup>)- (R<sup>11</sup>は前記と同じ意味を示す) を意味する] で表わされる化合物を還元することにより製造することができる。還元法は原料化合物の種類によって任意に選ばれるが、例えば接触還元あるいは水素化リチウムアルミニウムなどの水素化金属による還元法を挙げることができる。得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には所望により通常の脱保護法を行うことにより遊離のアミノ基または水酸基を有するスルホンアミド誘導体 (I) を得ることができる。

次にこの発明に用いられる原料化合物を製造する方法について説明する。

原料化合物 H-L-Ma (III) には公知化合物および新規化合物が含まれる。原料化合物 (III) において H-L- がアミノ基 H<sub>2</sub>N- を意味する場合には当該ニトロ化合物 O<sub>2</sub>N-Ma を一般的に利用されるニトロ基の還元法で還元することにより H<sub>2</sub>N-Ma (III) を得ることができる。還元法の好ましい例としてはパラジウム-炭素を触媒とした接触還元や亜鉛末-酢酸による還元などがある。接触還元は通常メタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの

有機溶媒中常圧または加圧下で行うことができる。

原料化合物 (III) において H-L が水酸基を意味する場合には上記 H<sub>2</sub>N-Ma をジアゾ化した後加水分解することにより HO-Ma (III) を得ることができる。

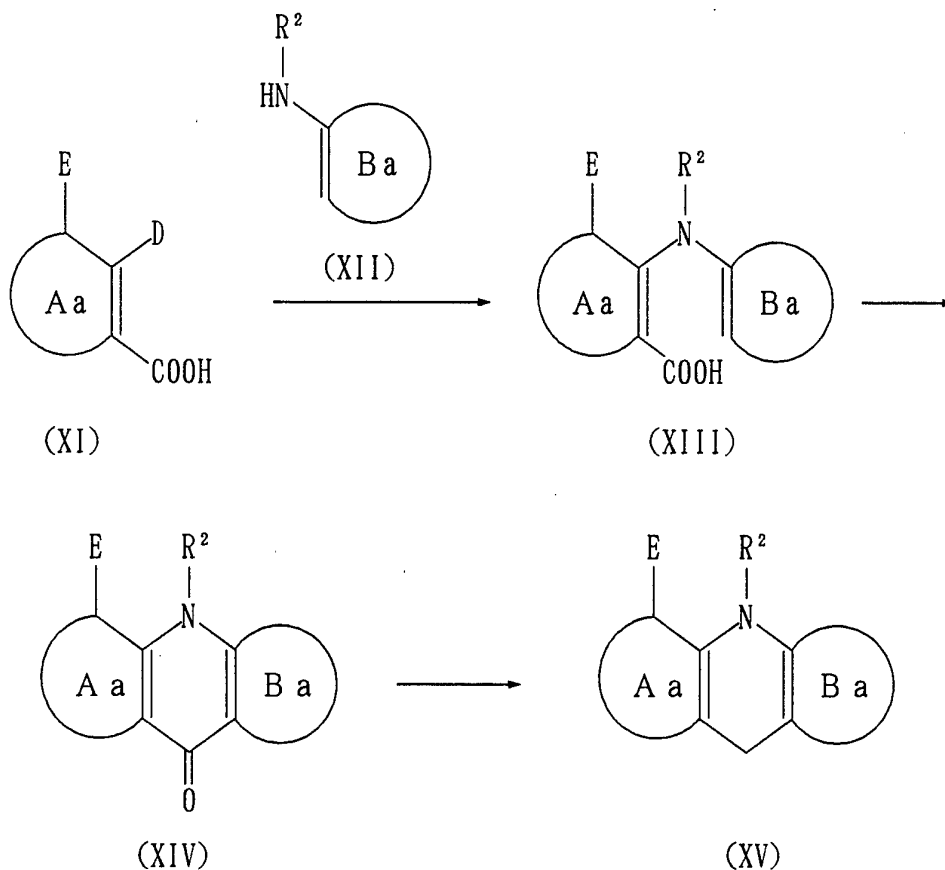
原料化合物 (III) は、一般式 (X)



(式中、R<sup>1</sup> および Ma は前記と同じ意味を示し、Q はアミノ基の保護基を意味する) で表わされる化合物の保護基 Q を適切な方法で除去することによっても得ることができる。アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、tert-ブトキシカルボニル基、トリチル基などがある。脱保護法は使用する保護基の種類によって異なるが、例えば接触還元、酸処理、アルカリ処理などを挙げるができる。

次に原料化合物(III)の製造原料であるニトロ化合物 O<sub>2</sub>N-Ma および Q-N(R<sup>1</sup>)-Ma (X) の製造法について説明するが、これらの化合物はザ・ケミストリー・オブ・ヘテロサイクリック・コンパウンズ (The Chemistry of Heterocyclic Compounds) の第 9 巻、第 47 巻および第 47 巻パート 2 に記載の三環式化合物の広範な合成例などを参考にしながら製造することも可能である。

## 製造法 1

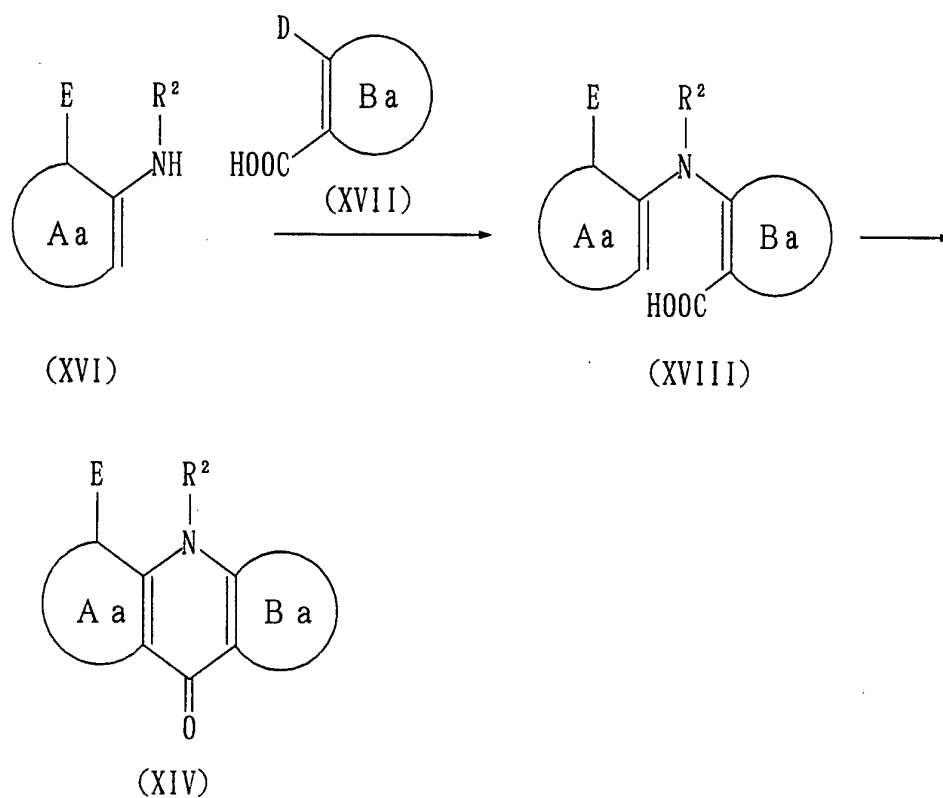


(式中、A a 環、B a 環およびR<sup>2</sup> は前記と同じ意味を示す。E はニトロ基または保護されたアミノ基を意味し、D はハロゲン原子、ニトロ基などの脱離基を意味する)

一般式 (XIV) で表わされる化合物は刊行物記載の方法、例えばジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem. ) 第35巻4770頁に記載の方法またはそれに準じた方法により合成することができる。即ち、一般式 (XI) で表わされる化合物とアミン (XII) をN, N-ジメチルアニリン溶媒中N, N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下または非存在下加熱することにより得られる化合物 (XIII) を1, 2-ジクロロエタンなどの溶媒中N, N-ジメチルアニリンの存在下オキシ塩化リンと加熱下反応させる方法または濃硫酸中加熱する方法で

閉環させて合成することができる。

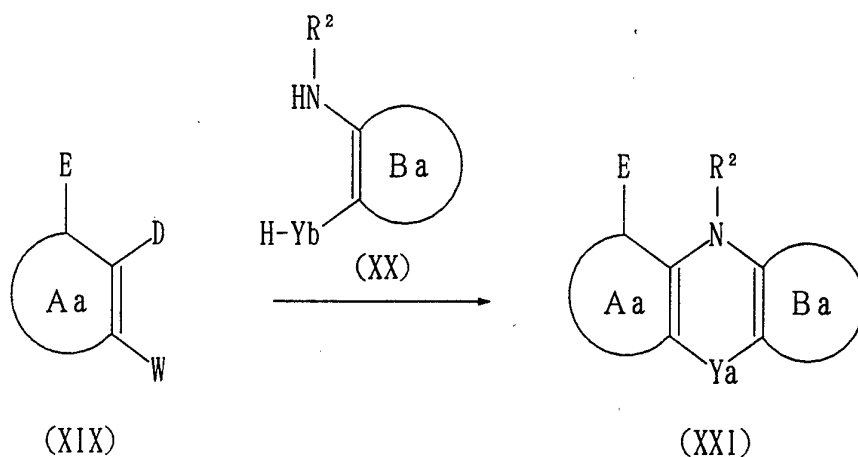
また、一般式 (XIV) で表わされる化合物は同様にして次の経路で合成することも可能である。



(式中、A a 環、B a 環、R<sup>2</sup>、E および D は前記と同じ意味を示す)

化合物 (XV) は化合物 (XIV) を水素化リチウムアルミニウム-塩化アルミニウムなどの還元剤と反応させることにより製造することができる。

## 製造法 2

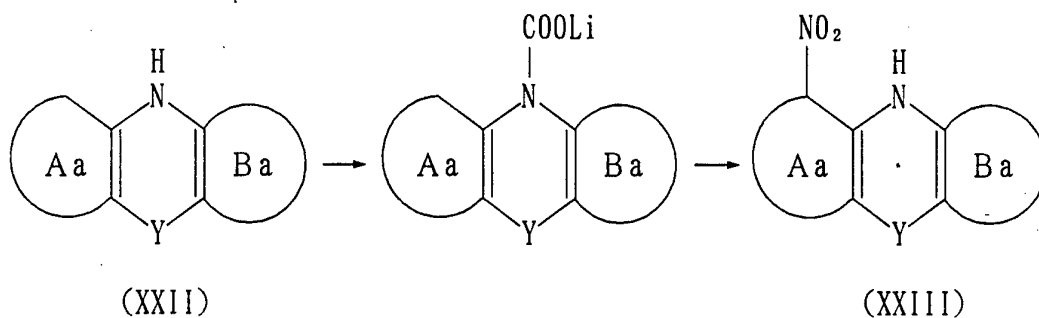


(式中、Aa環、Ba環、R<sup>2</sup>、DおよびEは前記と同じ意味を示す。Wはハロゲン原子、ニトロ基などの脱離基を意味する。Ybは酸素原子、硫黄原子、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{OCH}(\text{R}^{12})-$ 、 $-\text{SCH}(\text{R}^{13})-$ または $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{CH}(\text{R}^{15})-$ を意味し、R<sup>5</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は前記と同じ意味を示す)

一般式(XXI)で表わされる化合物は刊行物記載の方法、例えばジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティ(J. Chem. Soc.) 1953年1504頁に記載の方法、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem) 第25巻60頁に記載の方法、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティ(C)(J. Chem. Soc. (C)) 1969年2148頁に記載の方法またはそれに準じた方法によって合成することができる。即ち、一般式(XIX)で表わされる化合物と一般式(XX)で表わされる化合物、またはそのN-ホルミル体、をジメチルホルムアミド中炭酸カリウムと触媒量の銅粉存在下加熱するか、または一般式(XIX)で表わされる化合物と一般式(XX)で表わされる化合物をまず酢酸ナトリウム、トリエチルアミンなどの存在下または非存在下室温または加熱下反応させ、ついで炭酸カリウム、苛性ソーダなどを加え銅粉の存在下または非存在下室温または加熱しながら反応させること

により合成することができる。

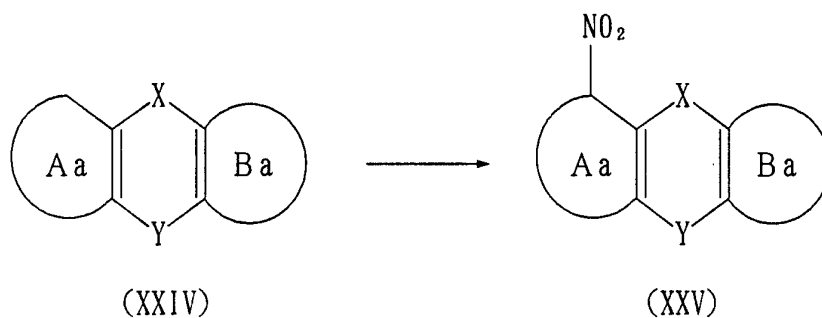
### 製造法 3

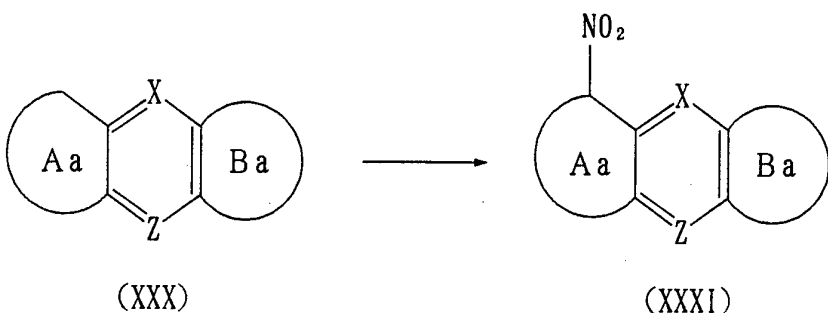
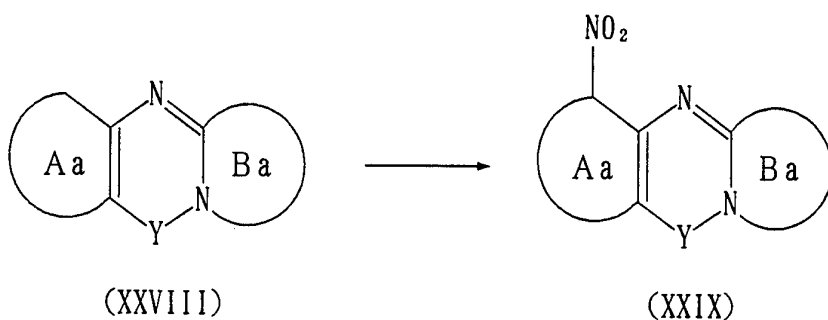
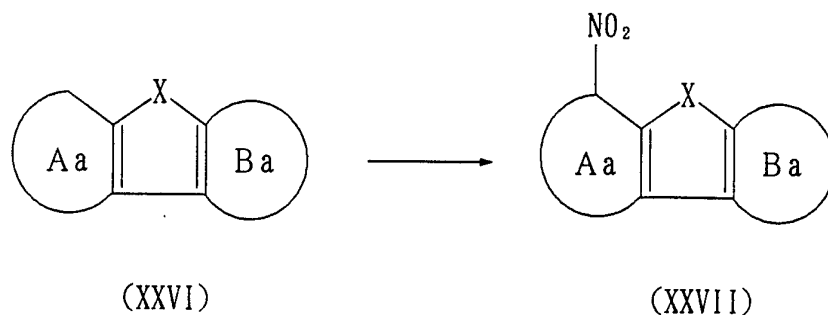


(式中、A a 環、B a 環およびYは前記と同じ意味を示す)

一般式 (XXIII) で表わされる化合物は、例えばシンセシス (Synthesis) 1988 年 215 頁に記載の方法またはそれに準じた方法により合成することができる。即ち、一般式 (XXII) で表わされる化合物をテトラヒドロフランなどの溶媒中 n-ブチルリチウムと反応させた後、炭酸ガスを吹き込み、ついで n-ブチルリチウム、硝酸イソブチルと順次反応させることにより一般式 (XXIII) で表わされる化合物を合成することができる。

### 製造法 4



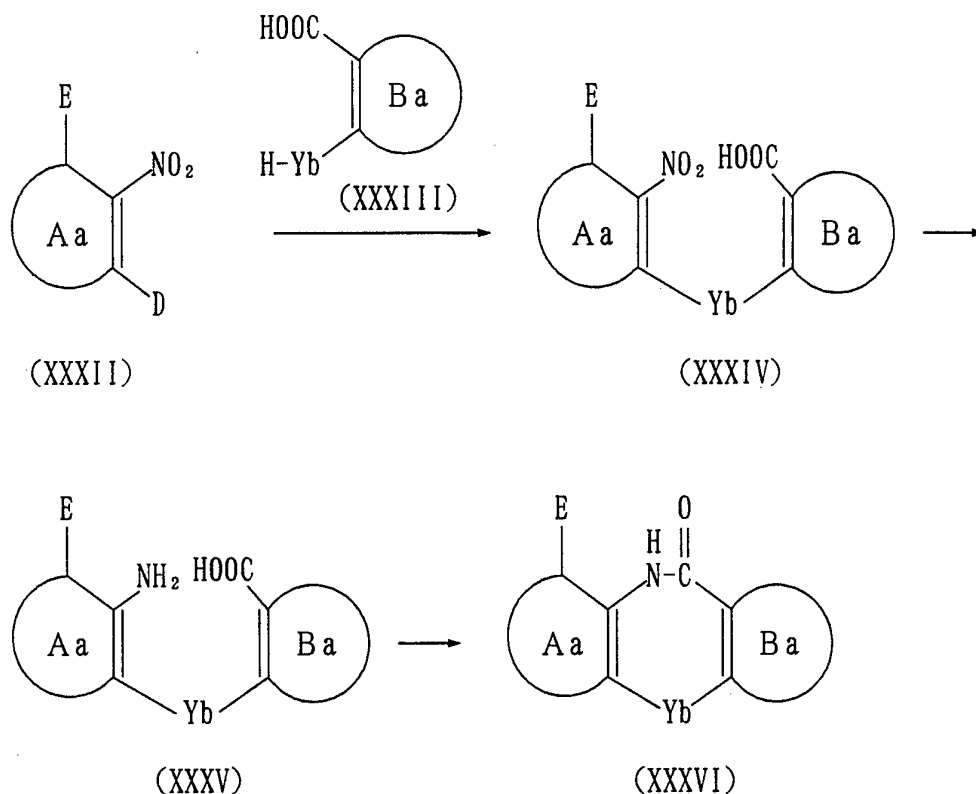


(式中、Aa環、Ba環、X、YおよびZは前記と同じ意味を示す)

一般式 (XXV)、(XXVII)、(XXIX) および (XXXI) で表わされる化合物は、一般に用いられるニトロ化剤、例えば濃硝酸、発煙硝酸、混酸、硝酸アセチルなどにより化合物 (XXIV)、(XXVI)、(XXVIII) および (XXX) を各々常法に従いニトロ化することにより合成することができる。また、一般式 (XXIV) において X が NH を意味する化合物 (XXIVa) の場合には、オーストラリアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Aust. J. Chem.) 第25巻2451頁に記載の方法またはそれに準じた方法、即ち、化合物 (XXIVa) をまず亜硝酸で N-ニトロソ化し、ついで酸素の存在下光照射を行うことによっても対応するニトロ体を合成することができ

る。

製造法 5

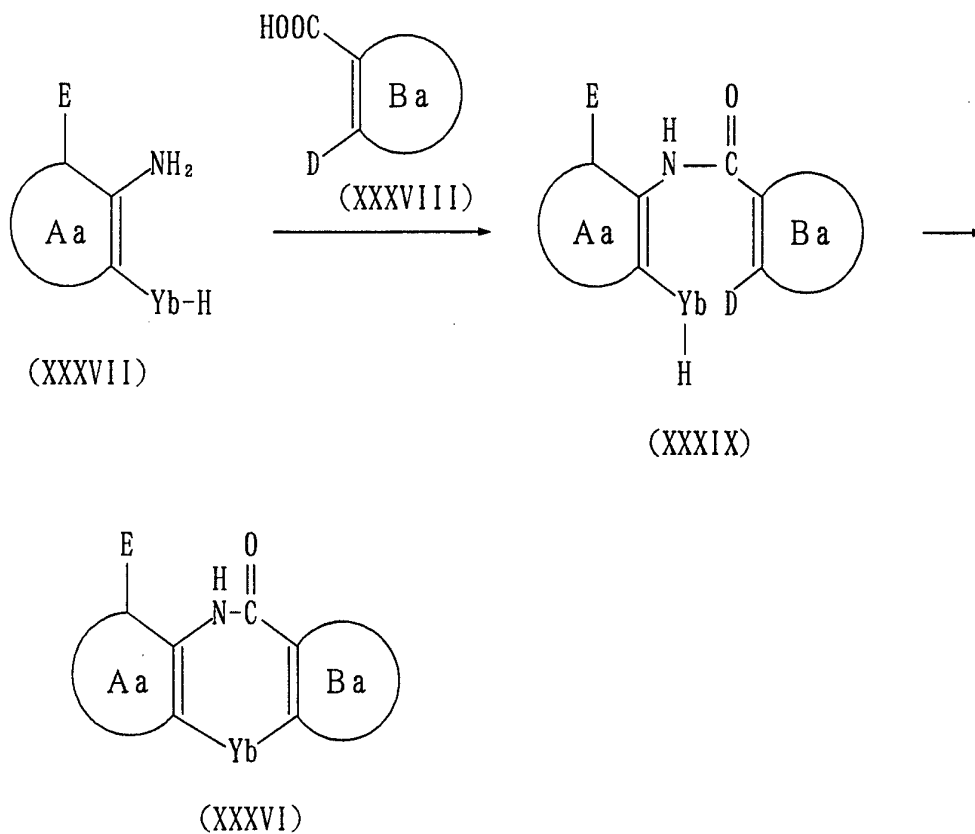


(式中、Aa環、Ba環、E、DおよびYbは前記と同じ意味を示す)

一般式(XXXVI)で表わされる化合物は、例えばケミストリー・アンド・インダストリー(Chem. Ind.)1985年 825頁記載の方法またはそれに準じた方法により合成することができる。即ち、一般式(XXXII)で表わされる化合物と化合物(XXXIII)をジメチルホルムアミド、エタノールなどの溶媒中炭酸カリウムと銅粉またはヨウ化カリウムなどの存在下加熱することにより得られる化合物(XXXIV)を通常のリト基の還元法により還元し、得られたアミン(XXXV)を加熱または1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤で処理することにより化合物(XXXVI)を合成することができる。

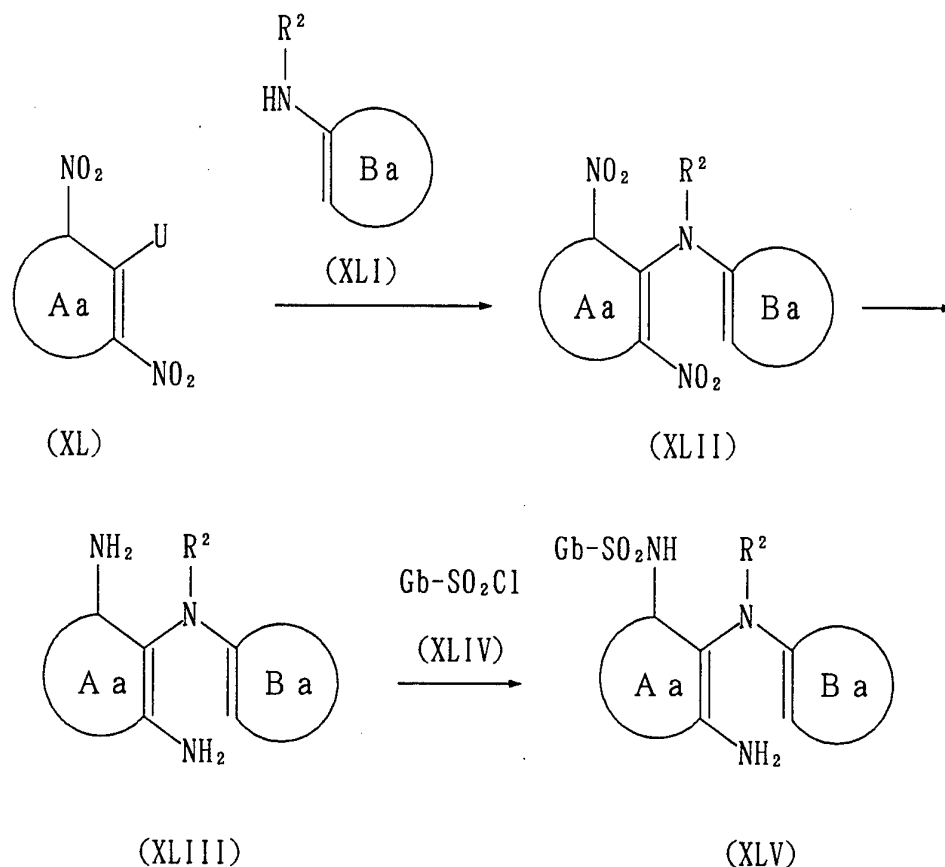
一般式(XXXVI)で表わされる化合物は、例えばジャーナル・オブ・ラベルド・

コンパウンズ・アンド・ラジオフィーマシューティカルズ (J. Labelled Compd. Radiopharm.) 第20巻1339頁に記載されているようにアミド結合を先に形成させ、ついで閉環させる次の経路によっても製造することが可能である。



(式中、A a 環、B a 環、E、D および Y b は前記と同じ意味を示す)

## 製造法 6



(式中、 $\text{Aa}$ 環、 $\text{Ba}$ 環、 $\text{R}^2$  および  $\text{Gb}$  は前記と同じ意味を示し、 $\text{U}$  は脱離基を意味する)

一般式 (XLV) で表される化合物は、ジニトロハロゲン化物 (XL) から出発してアミン (XLI) との反応、還元、スルホニルクロリド (XLIV) との反応を順次行うことにより合成することができる。

本発明化合物を医薬として使用する場合は、経口もしくは非経口的に投与される。投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与時期、投与間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり特に限定されないが、通常成人 1 日あたり 10~6000mg、好ましくは約 50~4000mg、さらに好ましくは 100~3000mg でありこれを通常 1 日 1~3 回に分けて投

与する。

経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等とする。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ぶどう糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍腦、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

注射剤を調製する場合には、必要により主薬にpH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により、常法により凍結乾燥物とすることもあ

る。

懸濁化剤としての例を挙げれば、例えばメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マグロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げることができる。

また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム等が、

保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げるができる。

次に本発明化合物の効果を記述するため薬理実験例を示す。

実験例1 KB細胞（ヒト鼻咽腔癌細胞）に対するin vitro抗腫瘍試験

10%牛胎児血清、ペニシリン(100単位/ml)、ストレプトマイシン(100 $\mu$ g/ml)、メルカプトエタノール(5 $\times$ 10<sup>-5</sup>M)およびピルビン酸ナトリウム(1mM)を含むRPMI1640培地(日水製薬)に浮遊させたKB細胞を96穴平底マイクロプレートの各穴に1.25 $\times$ 10<sup>3</sup>個(0.1ml)ずつ播種し、5%炭酸ガス含有の培養器中37 $^{\circ}$ Cで1日培養した。

本発明の化合物をジメチルスルホキシドにて20mg/mlの濃度に溶解し、10%牛胎児血清-RPMI1640培養液で100 $\mu$ g/mlの濃度まで希釈した。これを最高濃度として10%牛胎児血清-RPMI1640培養液にて3倍系列希釈を行った。これを先に述べたKB細胞の培養プレートの各穴に0.1mlずつ加え、5%炭酸ガス含有培養器中37 $^{\circ}$ Cで3日間培養した。

培養後、MTT〔3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド〕溶液(3.3mg/ml)を0.05mlずつ各穴に加え、さらに1時間培養した。各穴から上清を吸引除去後、生成したホルマザンをジメチルスルホキシド0.1mlで溶解し、マイクロプレートリーダーで540nmにおける吸光度を測定し、生細胞数の指標とした。以下の式より抑制率を算出し、50%抑制する被検化合物の濃度(IC<sub>50</sub>)を求めた。

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{C - T}{C} \times 100$$

T: 被検化合物を添加した穴の吸光度

C: 被検化合物を添加しなかった穴の吸光度

得られたIC<sub>50</sub>値を表1に示す。

表 1 : K B 細胞に対する in vitro 抗腫瘍試験

化合物 (実施例番号)	IC <sub>50</sub> (μg/ml)
1	0.11
2	0.10
4	0.17
5	0.08
6	0.09
9	0.23
1 2	0.25
1 4	0.026
1 5	0.15
1 6	0.022
1 7	0.03
2 0	0.11
2 2	0.17
2 4	0.0061
2 5	0.016
2 6	0.15
2 8	0.069
2 9	0.11
3 0	0.028
3 1	0.27
3 2	0.082
3 3	0.043
3 4	0.25
3 5	0.25
3 8	0.047
3 9	0.26
4 0	0.032
4 1	0.28
4 2	0.13
4 3	0.22
4 4	0.077
4 5	0.016
4 6	0.25
4 7	0.078
4 8	0.028
4 9	0.08

実験例 2 M5076 (マウス細網肉腫) に対する in vivo 抗腫瘍試験

BDF<sub>1</sub>マウス (6~9 週齢、雌) の体側皮下に  $1 \times 10^6$  個の M5076 細胞を移植した。本発明の化合物を 3.5% ジメチルスルホキシドと 6.5% ツイーン 80 を含む生理食塩水に懸濁し、所定量を移植後約 10 日目から 1 日 1 回隔日に 4 回腹腔内投与した。対照群は一群 10~12 匹、薬剤投与群は 1 群 5 または 6 匹で実験を行った。

移植後 21 日目に腫瘍を摘出し、腫瘍重量を測定した。対照群に対する薬剤投与群の腫瘍増殖抑制率を下記式より求めた。

$$\text{増殖抑制率 (\%)} = \frac{C - T}{C} \times 100$$

T : 被検化合物投与群の平均腫瘍重量

C : 対照群の平均腫瘍重量

実験結果を表 2 に示す。

表 2 : M5076 に対する in vivo 抗腫瘍試験

化合物 (実施例番号)	投与量 (mg/kg/日)	増殖抑制率 (%)	判定日 (21 日目) における生存率 (%)
1	50	73	100
17	100	81	100
28	50	82	100
30	100	82	100
32	25	84	100

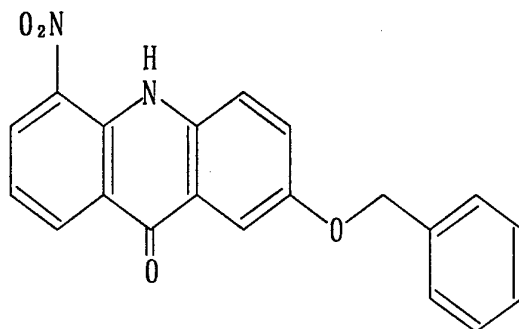
上記実験例により本発明化合物は優れた抗腫瘍作用を有し、抗腫瘍剤として有用である。

## 実 施 例

次に、本発明化合物の原料化合物の製造を示す製造例および本発明化合物の代表的化合物について実施例を掲げるが、本発明がこれらのみで限定されるものではない。なお、製造例において記載されている化合物がニトロ基を有する三環式化合物の場合には、パラジウム-炭素、酸化白金などの触媒の存在下室温、常圧で行う接触還元または亜鉛、鉄などに塩酸または酢酸を加えて行う還元法によりニトロ基をアミノ基に還元した後、芳香族スルホニルクロリドと反応させて実施例記載化合物を合成した。

### 製造例 1

#### 2-ベンジルオキシ-5-ニトロ-9(10H)-アクリジノン



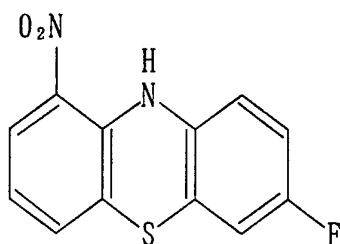
4-ベンジルオキシアニリン 2.2 g (11ミリモル)、2-クロロ-3-ニトロ安息香酸 2.0 g (10ミリモル)、N, N-ジメチルアニリン 6 ml および N, N-ジイソプロピルエチルアミン 1.6 ml の混合物を攪拌しながら、100°C で 12 時間加熱した。冷後クロロホルム 30 ml と 1 N-水酸化ナトリウム 30 ml を加え、生じた沈澱を濾取、5%塩酸と攪拌、濾取、水洗して、2-[(4-ベンジルオキシフェニル)アミノ]-3-ニトロ安息香酸 3.3 g を得た。これをクロロホルム 40 ml に加えた後、N, N-ジメチルアニリン 0.3 ml とオキシ塩化リン 6 ml を加え 30 分間加熱還流した。冷後析出した結晶を濾取し、表題化合物 2.1 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.22(2H, s), 7.33(1H, t, J=8.0Hz), 7.36-7.42

(3H, m), 7.49(2H, d, J=8.0Hz), 7.54(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 7.69(1H, d, J=2.8Hz), 8.08(1H, d, J=9.2Hz), 8.65-8.69(2H, m), 11.5(1H, br s)

### 製造例 2

#### 7-フルオロ-1-ニトロ-10H-フェノチアジン

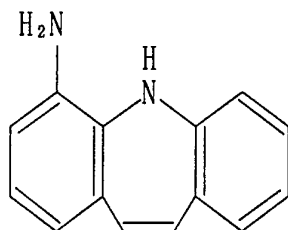


2-アミノ-5-フルオロベンゼンチオール 2.2g (15ミリモル) をジメチルホルムアミド30mlに溶解し、1-クロロ-2,6-ジニトロベンゼン 2.5g (12ミリモル) を加え室温で攪拌した。12時間後N, N-ジイソプロピルエチルアミン 2.6mlを加え、80°Cで2時間加熱した。冷後反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 1.2gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) : 6.64(1H, dd, J=8.8, 4.8Hz), 6.70(1H, dd, J=8.0, 2.8Hz), 6.73-6.80(2H, m), 7.12-7.15(1H, m), 7.90(1H, dd, J=9.2, 1.4Hz), 9.66(1H, br s)

### 製造例 3

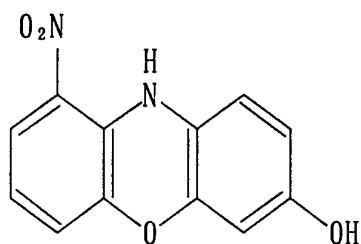
#### 4-アミノ-5H-ジベンズ〔b, f〕アゼピン



5H-ジベンズ〔b, f〕アゼピン1g (5.2ミリモル)を無水エーテル40mlに懸濁し、室温攪拌下n-ブチルリチウム1.6Mヘキサン溶液9.7ml (15.5ミリモル)を滴下した。24時間後反応混合物をドライアイス-アセトン浴中で冷却し、これに硝酸イソブチル0.93g (7.8ミリモル)の無水エーテル溶液(2ml)を滴下した。室温で30分間攪拌後、酢酸2mlを加え、反応混合物を水50ml中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-ニトロ-5H-ジベンズ〔b, f〕アゼピンを得た。これをテトラヒドロフラン50mlに溶解し、亜鉛末1gを加え、攪拌しながら濃塩酸を滴下した。反応液が赤褐色から淡黄色になった時点で滴下を終了し、不溶物を濾取した。濾液に希アンモニア水を加えて塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物45mgを得た。

#### 製造例4

##### 7-ヒドロキシ-1-ニトロ-10H-フェノキサジン

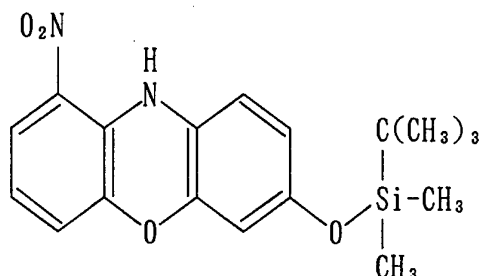


1-クロロ-2,6-ジニトロベンゼン6g (30ミリモル)と4-アミノレゾルシノール塩酸塩4.8g (30ミリモル)をテトラヒドロフラン-ジメチルホルムアミド(1:1)混液300mlに加えた。これにN,N-ジイソプロピルエチルアミン7.8g (60ミリモル)を加え、室温で24時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4-〔(2,6

ージニトロフェニル) アミノ] レゾルシノール6.95gを得た。これをジメチルホルムアミド125mlに溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン25mlを加え100℃で2時間加熱した。濃縮後残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮乾固し、表題化合物 5.4gを得た。

#### 製造例 5

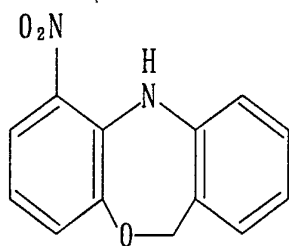
#### 7-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-ニトロ-10H-フェノキサジン



製造例 4 の化合物 1.2g (4.9ミリモル), tert-ブチルジメチルシリルクロリド 1.1g (7.4ミリモル) およびイミダゾール 0.5g (7.4ミリモル) をジメチルホルムアミド50mlに溶解し、窒素雰囲気下室温で8時間攪拌した。濃縮後、残渣をジエチルエーテル 500mlに溶解し、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 1.15 g を得た。

#### 製造例 6

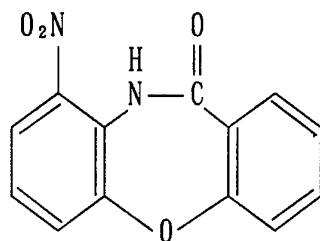
#### 5, 11-ジヒドロ-6-ニトロベンズ [b, e] [1, 4] オキサゼピン



1-クロロ-2, 6-ジニトロベンゼン2.85 g (14ミリモル) と2-アミノベンジルアルコール1.73 g (14ミリモル) をトリエチルアミン30mlに溶解し、24時間加熱還流した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-〔(2, 6-ジニトロフェニル) アミノ〕ベンジルアルコール 2.2 gを得た。この粉末0.29 g (1ミリモル) を無水ジメチルホルムアミド20mlに溶解し、水素化ナトリウム (油性、含量60%) 40mg (1ミリモル) を加え、室温で15分間、ついで 150°Cで2時間攪拌した。冷後、酢酸エチル 200mlを加え、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物0.14 gを得た。

#### 製造例 7

#### 9-ニトロジベンズ〔b, f〕〔1, 4〕オキサゼピン-11 (10H) -オン



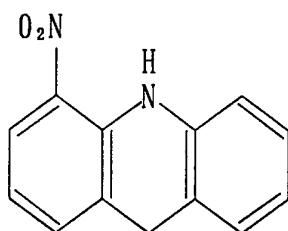
2-アミノ-3-ニトロフェノール1.57 g (10ミリモル) をピリジン20mlに溶解し、攪拌下2-フルオロベンゾイルクロリド3.36 g (21ミリモル) を加えた。4時間加熱還流後、濃縮し、希塩酸と酢酸エチルを加え、有機層を分取、水洗した。濃縮後テトラヒドロフラン20mlと1 N水酸化ナトリウム20mlを加え4時間加熱還流した。冷後、塩酸で中和、濃縮し、酢酸エチルと水を加えて有機層を分取、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-6-ニトロフェニル) ベンズアミド2.35 gを得た。この粉末 553mg (2ミリモル) をジメチルホルムアミド20mlに溶解し、炭酸カリウム 332mg (2.4ミリモル) と銅粉20mgを加え

た。3時間加熱還流後、濃縮し、残渣に酢酸エチルと希塩酸を加えた。不溶物を濾別後、有機層を分取し、水洗した。硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、表題化合物 400mgを得た。

融点：162-163 °C

#### 製造例 8

##### 9, 10-ジヒドロ-4-ニトロアクリジン

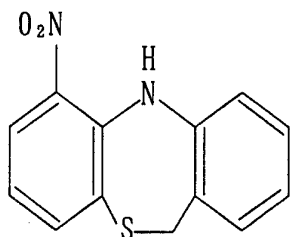


塩化アルミニウム 1.361 g (10ミリモル) を無水テトラヒドロフラン10mlに溶解した液に、攪拌しながら4-ニトロ-9(10H)-アクリジノン 1.201 g (5ミリモル) の無水テトラヒドロフラン溶液(75ml)を徐々に加えた。室温で30分間攪拌後、水素化リチウムアルミニウム 759mg (20ミリモル) を少しずつ加えた。室温で30分、さらに55°Cで30分間攪拌した後、室温にもどし、1 N塩酸 5 mlを加えた。濃縮後、残渣に酢酸エチルと水を加え、不溶物を濾取した。濾液から有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、表題化合物 148mgを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) : 5.23(2H, br), 6.94(1H, dd,  $J=5.6, 2.8\text{Hz}$ ), 7.32-7.38(2H, m), 7.48-7.55(1H, m), 7.69-7.75(1H, m), 7.94-8.00(1H, m), 8.18-8.24(1H, m), 8.67(1H, s)

#### 製造例 9

##### 5, 11-ジヒドロ-6-ニトロジベンゾ[b, e][1, 4]チアゼピン

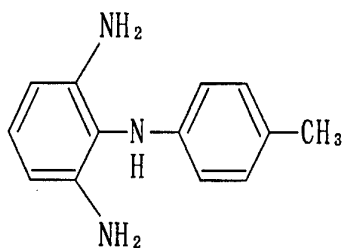


2 - [(2, 6 - ジニトロフェニル) アミノ] ベンジルアルコール 1.8 g (6.2 ミリモル) をジクロロメタン 50 ml とエチルエーテル 50 ml の混液に溶解し、氷冷攪拌下トリエチルアミン 2.2 ml (15.5 ミリモル) とメタンスルホニルクロリド 0.58 ml (7.4 ミリモル) を順次加えた。30 分間攪拌後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。濃縮後、残渣をアセトン 150 ml に溶解し、リチウムブロミド 2.7 g (31 ミリモル) を加えて 1 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2 - [(2, 6 - ジニトロフェニル) アミノ] ベンジルブロミド 0.5 g を得た。これをジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、チオウレア 216 mg (2.8 ミリモル) を加え室温で 5 時間攪拌後、ジメチルホルムアミド 10 ml、水酸化カリウム 157 mg (2.8 ミリモル)、水 2 ml を順次加え 100°C で 3 時間加熱した。冷後、反応混合物を飽和食塩水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 0.22 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) : 4.02(2H, s), 6.73(1H, dd,  $J=8.8, 7.6\text{Hz}$ ), 6.94(1H, dt,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ ), 7.06(1H, dd,  $J=7.6, 1.6\text{Hz}$ ), 7.09(1H, dd,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ ), 7.22(1H, dt,  $J=7.6, 1.6\text{Hz}$ ), 7.55(1H, dd,  $J=7.6, 1.6\text{Hz}$ ), 8.17(1H, dd,  $J=8.8, 1.6\text{Hz}$ ), 11.13(1H, br s)

製造例 10

$\text{N}^2$  - (4 - メチルフェニル) - 1, 2, 3 - トリアミノベンゼン

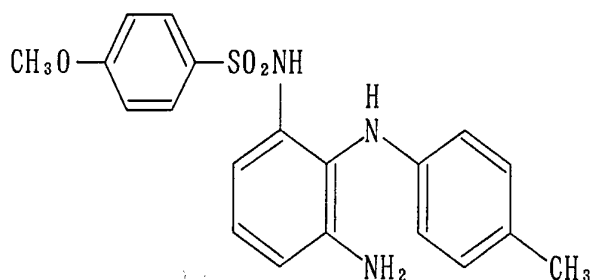


p-トルイジン 0.8g (7.4ミリモル) と1-クロロ-2,6-ジニトロベンゼン 1.5g (7.4ミリモル) をジメチルスルホキシド 15ml に溶解し、トリエチルアミン 1.5g (14.8ミリモル) を加えた。80~90℃で12時間攪拌後、酢酸エチルを加え、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(4-メチルフェニル)-2,6-ジニトロアニリン 2.0g を得た。これをメタノール 20ml とテトラヒドロフラン 40ml の混液に溶解し、パラジウム-炭素存在下常温常圧で水素添加を行った。触媒を濾別後溶媒を減圧留去し、表題化合物 1.6g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) : 2.25(3H, s), 3.75(4H, br), 4.68(1H, br s), 6.23(2H, d, J=8.0Hz), 6.56(2H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 6.92(1H, t, J=8.0Hz), 6.99(2H, d, J=8.0Hz)

#### 製造例 11

N-[3-アミノ-2-[(4-メチルフェニル)アミノ]フェニル]-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

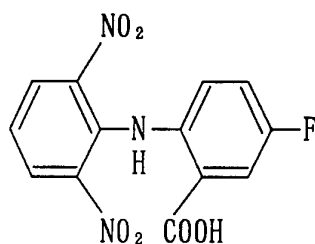


製造例 10 の化合物 1.6g (7.4 ミリモル) をテトラヒドロフラン 40ml に溶解し、ピリジン 5.6ml と 4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド (1.7g、8.1 ミリモル) を順次加えた。室温で 12 時間攪拌後酢酸エチルを加え、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 1.8g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) : 2.24(3H, s), 3.65(2H, br), 3.85(3H, s), 4.62(1H, br s), 6.28(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.49(1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ ), 6.86(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.90(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.96(2H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ ), 7.02(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.22(1H, br s), 7.67(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ )

#### 製造例 12

#### 2-[(2,6-ジニトロフェニル)アミノ]-5-フルオロ安息香酸

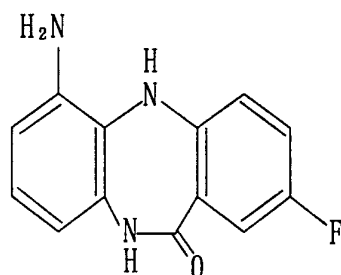


2-アミノ-5-フルオロ安息香酸 3.0g (19.3 ミリモル) と 1-クロロ-2,6-ジニトロベンゼン 5.88g (29.0 ミリモル) をジメチルホルムアミド (30ml) とジメチルスルホキシド (30ml) の混液に溶解し、トリエチルアミン 6.74ml を加えた。窒素雰囲気下室温で 14 日間攪拌後、濃縮し、1 N 塩酸を加えた。酢酸エチルで抽出し、1 N 塩酸で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、クロロホルムを加え、析出した結晶を濾取し、表題化合物 2.65g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) : 6.88(1H, dd,  $J=9.2, 4.4\text{Hz}$ ), 7.29-7.4(1H, m), 7.37(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.64(1H, dd,  $J=9.2, 3.2\text{Hz}$ ), 8.35(2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 10.70(1H, s), 13.87(1H, br s)

## 製造例 1 3

6-アミノ-5, 10-ジヒドロ-2-フルオロ-11H-ジベンゾ [b, e]  
[1, 4] ジアゼピン-11-オン

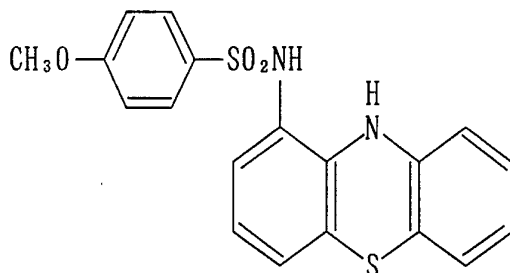


製造例 1 2 の化合物 2.5g (7.8ミリモル) をテトラヒドロフラン(30ml)とメタノール (5ml) の混液に溶解し、水酸化パラジウム-炭素存在下に水素圧 3 kg/cm<sup>2</sup> で水素添加した。触媒を濾去後溶媒を減圧留去し、残渣をジメチルホルムアミド 25ml に溶解した。これにジフェニルホスホリルアジド 4.5ml (19.5ミリモル) とトリエチルアミン 6.5ml (46.7ミリモル) を加え、室温で 4 日間攪拌した。濃縮後飽和塩化アンモニウム水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化アンモニウム水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 1.53gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 5.22(2H, br s), 6.27(1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 6.43(1H, dd, J=8.8, 1.2Hz), 6.67(1H, t, J=8.0Hz), 6.82(1H, br s), 7.16-7.27(2H, m), 7.35(1H, dd, J=9.6, 3.2Hz), 9.88(1H, br s)

## 実施例 1

4-メトキシ-N-(10H-フェノチアジン-1-イル)ベンゼンスルホンア  
ミド



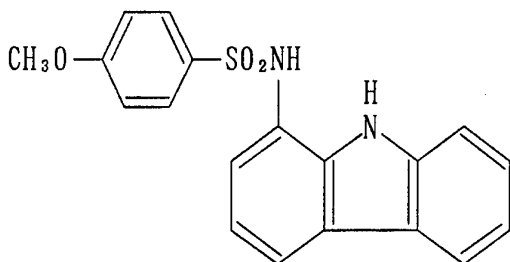
1-アミノ-10H-フェノチアジン 107mg (0.5ミリモル) をピリジン 4 ml に溶解し、室温攪拌下 4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド 115mg (0.55ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (2 ml) を加えた。室温で一晩攪拌後、濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加え、有機層を分取、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エタノールから再結晶し、表題化合物 115mg を得た。

融点 : 158-160 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.74(3H, s), 6.60(1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ ), 6.65(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.70(1H, dd,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ ), 6.77-6.84(2H, m), 6.93(1H, dd,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ ), 6.96-7.02(3H, m), 7.57(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.62(1H, br s), 9.39(1H, br s)

#### 実施例 2

N-(9H-カルバゾール-1-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

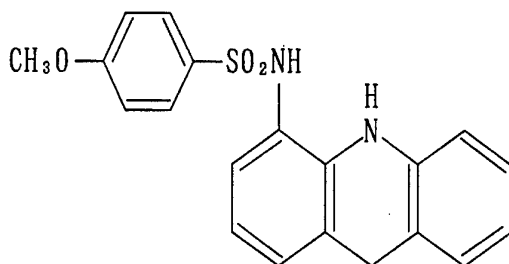


実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

融点：201-202 °C

### 実施例 3

N-(9, 10-ジヒドロアクリジン-4-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

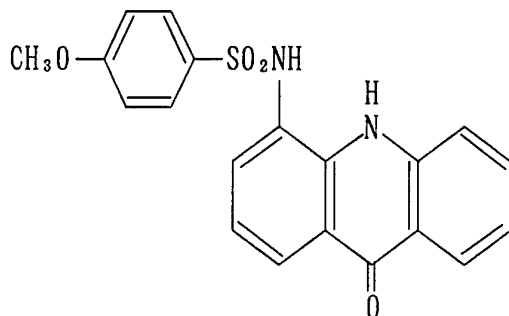


実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.71(3H, s), 3.87(2H, s), 6.58-6.65(2H, m), 6.74-6.80(2H, m), 6.88-6.92(1H, m), 6.94-7.04(4H, m), 7.57(2H, d, J=8.8 Hz), 7.62(1H, br s), 9.29(1H, br s)

### 実施例 4

N-(9(10H)-アクリジノン-4-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド



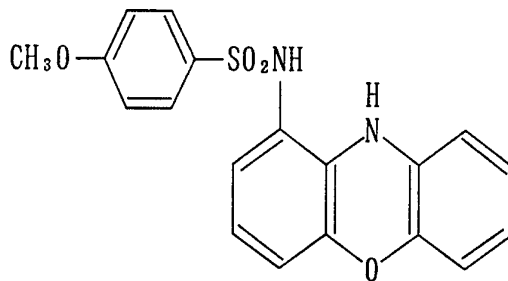
実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.75(3H, s), 7.02(2H, d, J=8.8Hz), 7.05-7.15

(2H, m), 7.24-7.32(1H, m), 7.62(2H, d, J=8.8Hz), 7.70-7.77(1H, m), 7.84(1H, d, J=8.0Hz), 8.07-8.13(1H, m), 8.19(1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 9.74(1H, br s), 10.79(1H, br s)

#### 実施例 5

4-メトキシ-N-(10H-フェノキサジン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド  
ミド

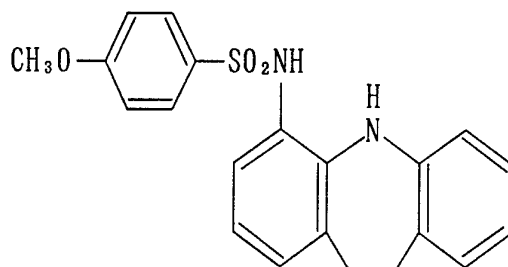


実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

融点 : 220-223 °C (分解)

#### 実施例 6

N-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ [b, f] アゼピン-4-イル) -  
4-メトキシベンゼンスルホンアミド



実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

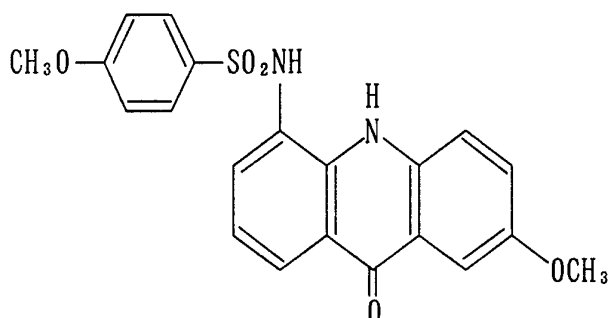
融点 : 182.5-184.5 °C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.78-2.92(4H, m), 3.64(3H, s), 6.56-6.70(4H,

m), 6.82(2H, d, J=8.8Hz), 6.88-6.95(2H, m), 6.97-7.03(1H, m), 7.26(1H, br s), 7.44(2H, d, J=8.8Hz), 9.47(1H, br s)

#### 実施例 7

N-(7-メトキシ-9(10H)-アクリジノン-4-イル)-4-メトキシ  
ベンゼンスルホンアミド



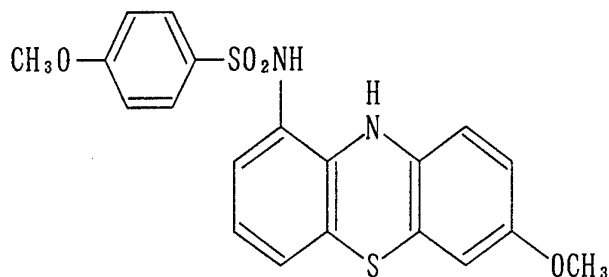
実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

融点 : 253-256 °C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.76(3H, s), 3.86(3H, s), 7.00-7.08(4H, m), 7.42(1H, dd, J=8.8, 3.2Hz), 7.58(1H, d, J=3.2Hz), 7.62(2H, d, J=8.8Hz), 7.86(1H, d, J=8.8Hz), 8.10(1H, dd, J=7.6, 2.0Hz), 9.72(1H, br s), 10.84 (1H, br s)

#### 実施例 8

4-メトキシ-N-(7-メトキシ-10H-フェノチアジン-1-イル)ベン  
ゼンスルホンアミド

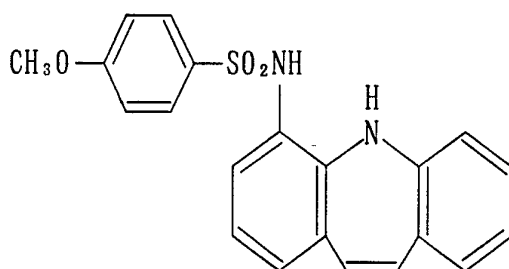


実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

融点 : 157-160 °C

実施例 9

N-(5H-ジベンズ〔b, f〕アゼピン-4-イル)-4-メトキシベンゼン  
スルホンアミド

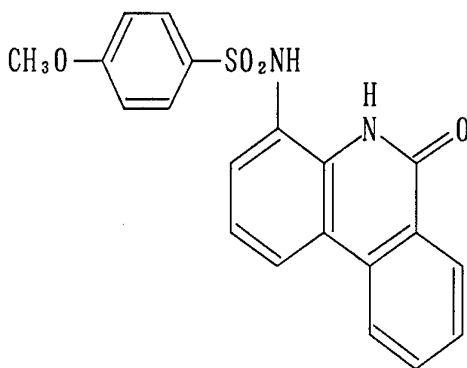


実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.78(3H, s), 6.13-6.24(2H, m), 6.33-6.41(3H, m), 6.55(1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.65-6.82(3H, m), 6.93-6.99(1H, m), 7.03(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.59(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 9.38(1H, br s)

実施例 10

4-メトキシ-N-(6(5H)-フェナンスリジノン-4-イル)ベンゼン  
スルホンアミド

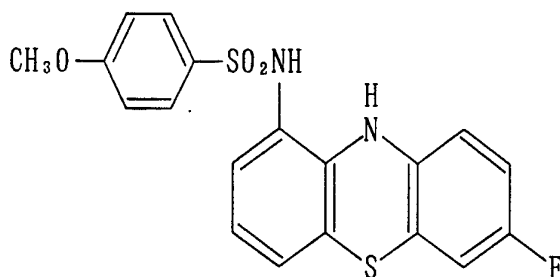


実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.73(3H, s), 6.99(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.08(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.16(1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.58(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.65(1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.85(1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.20-8.35(2H, m), 8.49(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 9.80(1H, br s), 10.20(1H, br s)

### 実施例 1 1

N-(7-フルオロ-10H-フェノチアジン-1-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

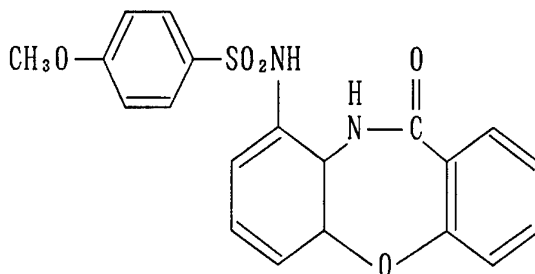


実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

融点 : 166-168 °C

### 実施例 1 2

N-(ジベンズ [b, f] [1, 4] オキサゼピン-11(10H)-オン-9-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

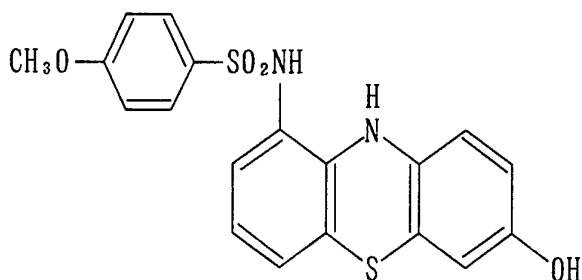


実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

融点 : 239.5-241 °C

## 実施例 1 3

N-(7-ヒドロキシ-10H-フェノチアジン-1-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

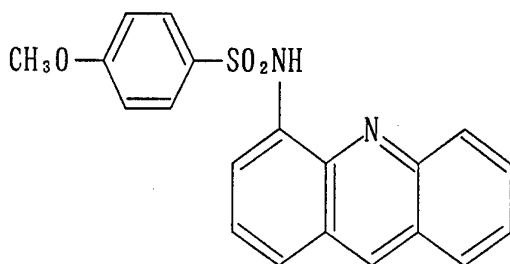


実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.73(3H, s), 6.36(1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.41(1H, dd,  $J=8.4, 2.8\text{Hz}$ ), 6.52(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.58(1H, dd,  $J=6.4, 2.8\text{Hz}$ ), 6.60(1H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.80(1H, dd,  $J=6.4, 2.8\text{Hz}$ ), 6.98(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.30(1H, br s), 7.55(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 9.08(1H, br s), 9.38(1H, br s)

## 実施例 1 4

N-(4-アクリジニル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

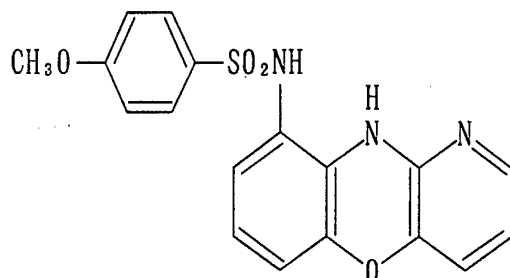


実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

融点 : 143-145 °C

## 実施例 1 5

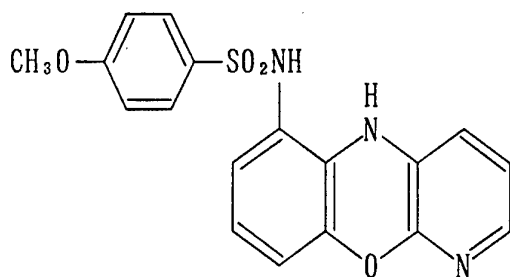
4-メトキシ-N-(10H-ピリド[3, 2-b][1, 4]ベンズオキサジ

シ-9-イル) ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.77(3H, s), 6.51-6.60(3H, m), 6.63(1H, dd,  $J=7.6, 5.2\text{Hz}$ ), 6.92(1H, dd,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ ), 7.05(2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.57(1H, dd,  $J=5.2, 1.2\text{Hz}$ ), 7.63(2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.82(1H, br s), 9.37(1H, br s)

## 実施例 1 6

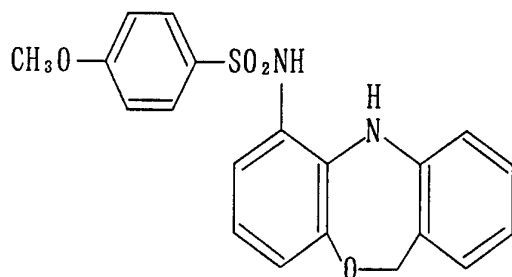
4-メトキシ-N-(5H-ピリド〔2,3-b〕〔1,4〕ベンズオキサジ  
シ-6-イル) ベンゼンスルホンアミド

実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.80(3H, s), 6.16(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.43(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.56(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.78(1H, dd,  $J=7.6, 5.2\text{Hz}$ ), 7.00(1H, dd,  $J=7.6, 1.6\text{Hz}$ ), 7.07(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.39(1H, dd,  $J=5.2, 1.6\text{Hz}$ ), 7.65(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.82(1H, br s), 9.15(1H, br s)

## 実施例 1 7

N-(5, 11-ジヒドロジベンズ [b, e] [1, 4] オキサゼピン-6-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド



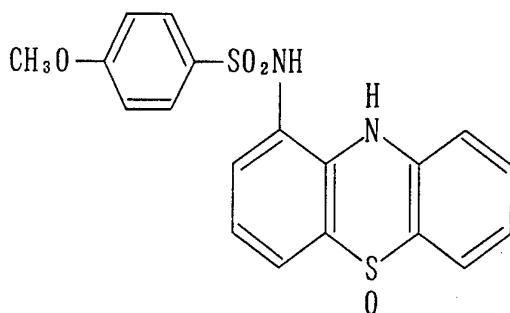
実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

融点 : 153.5-155 °C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.65(3H, s), 4.83(2H, s), 6.53-6.59(2H, m), 6.73(1H, t, J=7.6Hz), 6.77(1H, d, J=7.6Hz), 6.81(1H, dd, J=7.0, 3.7Hz), 6.91(2H, d, J=8.8Hz), 7.04(1H, d, J=7.6Hz), 7.15(1H, t, J=7.6Hz), 7.34(1H, br s), 7.53(2H, d, J=8.8Hz), 9.48(1H, br s)

## 実施例 1 8

4-メトキシ-N-(10H-フェノチアジン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド S-オキシド

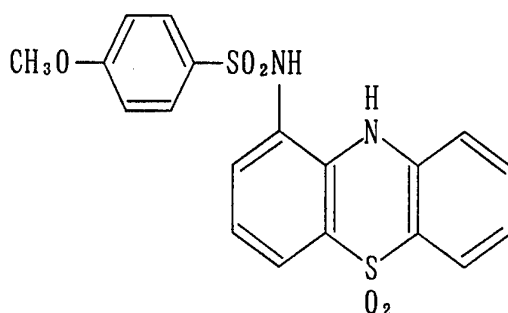


実施例 1 の化合物 200mg (0.516 ミリモル) をジクロロメタン 20ml に溶解し、氷冷攪拌下 m-クロロ過安息香酸 111mg (0.645 ミリモル) を加えた。30 分間攪拌後、析出した結晶を濾取し、メタノール-エチルエーテル-ジクロロメタンから再結晶し、表題化合物 150mg を得た。

融点 : 221-223 °C (分解)

#### 実施例 1 9

4-メトキシ-N-(10H-フェノチアジン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド S, S-ジオキソド

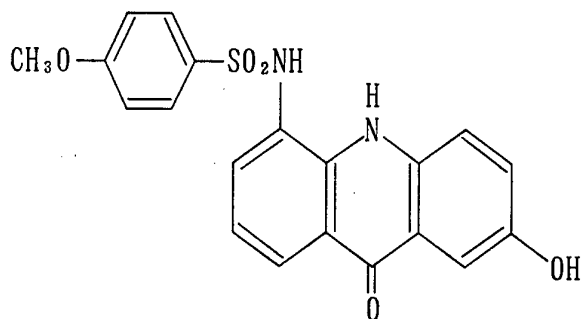


実施例 1 の化合物 210mg (0.56 ミリモル) をジクロロメタン 20ml に溶解し、氷冷攪拌下 m-クロロ過安息香酸 242mg (1.40 ミリモル) を加えた。室温で 12 時間攪拌後、析出した結晶を濾取し、エタノールから再結晶し、表題化合物 170mg を得た。

融点 : 247-249 °C

#### 実施例 2 0

N-(7-ヒドロキシ-9(10H)-アクリジノン-4-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

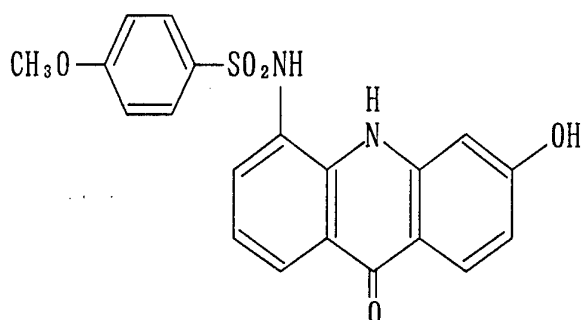


製造例 1 の化合物 0.47 g (1.5 ミリモル) をメタノール 50 ml と酢酸エチル 150 ml の混液に溶解し、酸化白金 50 mg を加え室温、常圧で水素添加した。不溶物を濾別後濃縮乾固し、5-アミノ-2-ベンジルオキシ-9(10H)-アクリジノンを得た。これをピリジン 20 ml に溶解し、室温攪拌下 4-メトキシベンゼンスルホンクロリド 0.32 g (1.5 ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を加えた。1 時間攪拌後、反応混合物を飽和食塩水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して得られた N-(7-ベンジルオキシ-9-(10H)-アクリジノン-4-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミドをメタノール 100 ml と酢酸エチル 100 ml の混液に溶解し、パラジウム-炭素を加え、室温、常圧で水素添加した。パラジウム-炭素を濾別後濃縮乾固し、表題化合物 0.21 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.74 (3H, s), 6.96-7.03 (4H, m), 7.24 (1H, dd,  $J=8.8, 2.8\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.61 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 9.61 (1H, br s), 10.63 (1H, br s)

#### 実施例 2 1

N-(6-ヒドロキシ-9(10H)-アクリジノン-4-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

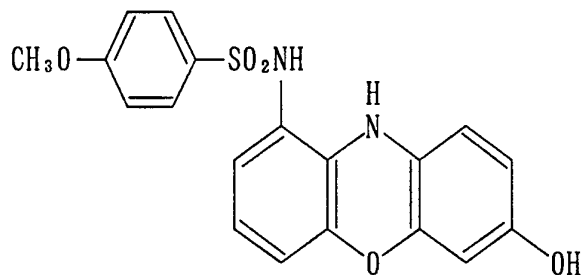


実施例20と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.73(3H, s), 6.72(1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 6.96-7.07(5H, m), 7.59(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.00(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 9.71(1H, br s), 10.47(1H, br s), 10.49(1H, br s)

#### 実施例 2 2

N-(7-ヒドロキシ-10H-フェノキサジン-1-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド



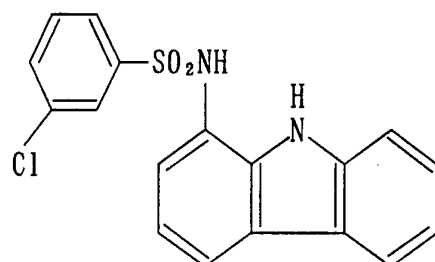
製造例5の化合物1.15g (3.2ミリモル)をテトラヒドロフラン30mlに溶解し、パラジウム-炭素を加えて室温、常圧で水素添加した。パラジウム-炭素を濾別後、液量が約半分になるまで濃縮し、これにピリジン5mlと4-メトキシベンゼンスルホンクロリド0.72g (3.5ミリモル)を加え室温で一晩攪拌した。酢酸エチルと水を加え、有機層を分取、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-[7-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-10H-フェノキサジン-1-イル]-4-メトキシ

シベンゼンスルホンアミド 1.5 g を得た。この化合物 0.5 g (1 ミリモル) をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、窒素雰囲気下テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオライド 1 M ヘキサン溶液 1.2 ml を加え室温で 10 分間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸 1.5 ml と酢酸エチルを加え、有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮乾固し、表題化合物 0.26 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.79(3H, s), 6.09(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.17(1H, dd,  $J=8.4, 2.4\text{Hz}$ ), 6.27(1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ ), 6.37(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.45(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.45(1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ ), 7.06(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.06(1H, br s), 7.65(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.97(1H, br s), 9.10(1H, br s)

#### 実施例 2 3

N-(9H-カルバゾール-1-イル)-3-クロロベンゼンスルホンアミド

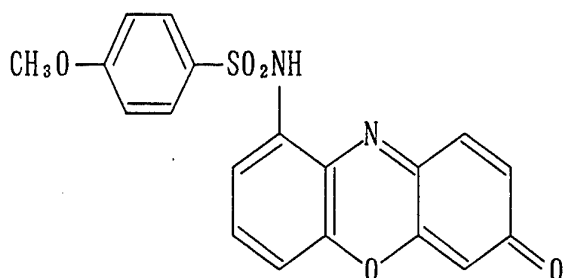


実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

融点 : 162.5-163.5 °C

#### 実施例 2 4

4-メトキシ-N-(3H-フェノキサジン-3-オン-9-イル)ベンゼンスルホンアミド

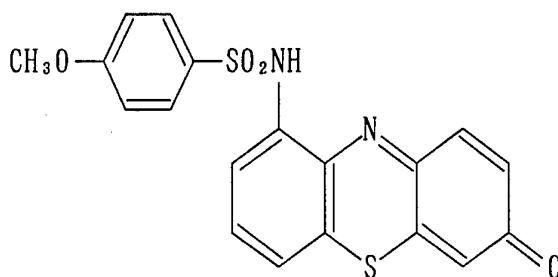


製造例 4 の化合物 0.12 g (0.51 ミリモル) をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、パラジウム-炭素を加えて室温、常圧で水素添加した。パラジウム-炭素を濾別後、液量が約半分になるまで濃縮し、これにピリジン 3 ml と 4-メトキシベンゼンスルホンクロリド 0.12 g (0.56 ミリモル) を加え、室温で一晩攪拌した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 35 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.82 (3H, s), 6.31 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, dd,  $J=10.0, 2.0\text{Hz}$ ), 6.92 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, dd,  $J=8.4, 1.2\text{Hz}$ ), 7.40 (1H, d,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 7.42 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=8.4, 1.2\text{Hz}$ ), 7.86 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.43 (1H, br s)

#### 実施例 25

4-メトキシ-N-(3H-フェノチアジン-3-オン-9-イル)ベンゼンスルホンアミド

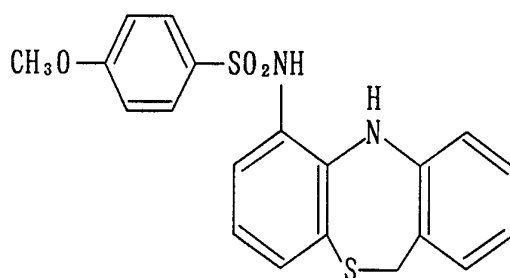


4-メトキシベンゼンスルホニルクロリドと1-アミノ-7-ヒドロキシ-10H-フェノチアジンから実施例13の化合物を合成する際の副生成物として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.72(3H, s), 6.85(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 6.89(1H, dd,  $J=10.0, 2.0\text{Hz}$ ), 7.01(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.34-7.37(1H, m), 7.43-7.50(2H, m), 7.78(1H, d,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 7.80(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 10.23(1H, br s)

#### 実施例 26

N-(5, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e][1, 4]チアゼピン-6-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

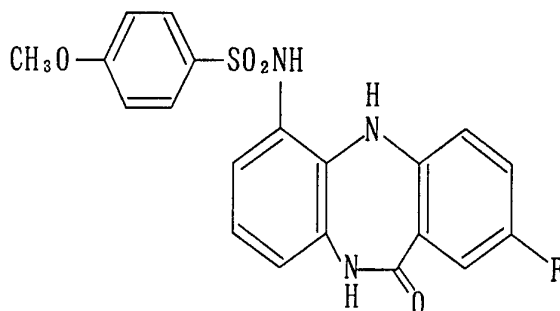


実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

融点 : 200-202 °C

#### 実施例 27

N-(5, 10-ジヒドロ-2-フルオロ-11H-ジベンゾ[b, e][1, 4]チアゼピン-11-オン-6-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド



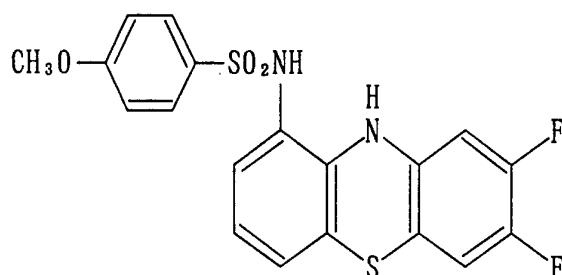
4-メトキシベンゼンスルホニルクロリドと製造例13の化合物から実施例1と同様にして表題化合物を得た。

融点：241.5-243 °C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.74(3H, s), 6.52(1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 6.76(1H, dd, J=8.8, 4.8Hz), 6.79(1H, t, J=8.0Hz), 6.86(1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 6.94(2H, d, J=8.8Hz), 7.14(1H, td, J=8.8, 3.2Hz), 7.14(1H, s), 7.32(1H, dd, J=9.6, 3.2Hz), 7.47(2H, d, J=8.8Hz), 9.54(1H, br s), 10.06(1H, s)

#### 実施例 2 8

N-(7, 8-ジフルオロ-10H-フェノチアジン-1-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド



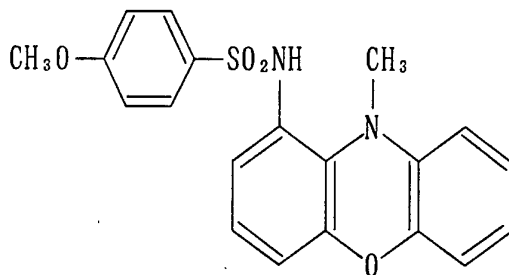
実施例1と同様にして表題化合物を得た。

融点：158-160 °C (分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.76(3H, s), 6.54(1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 6.70(1H, t, J=8.0Hz), 6.85(1H, dd, J=12.4, 7.2Hz), 6.89(1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 7.01(2H, d, J=9.2Hz), 7.17(1H, dd, J=10.4, 8.0Hz), 7.55(2H, d, J=9.2Hz), 7.88(1H, br s), 9.27(1H, br s)

#### 実施例 2 9

4-メトキシ-N-(10-メチル-10H-フェノキサジン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド



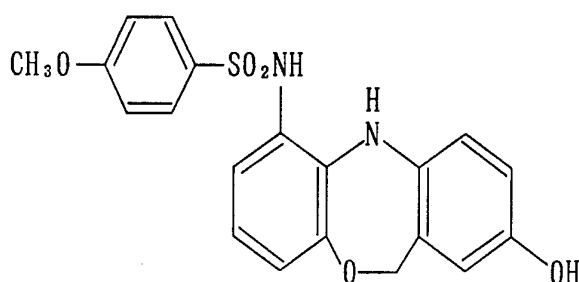
実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

融点 : 151-153 °C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.27(3H, s), 3.80(3H, s), 6.22(1H, dd, J=8.0, 1.6Hz), 6.58(1H, t, J=8.0Hz), 6.66(1H, dd, J=8.0, 1.6Hz), 6.69(1H, dd, J=8.0, 1.6Hz), 6.75(1H, dd, J=8.0, 1.6Hz), 6.79(1H, td, Jt=7.8, Jd=1.6Hz), 6.93(1H, td, Jt=8.0, Jd=1.6Hz), 7.04(2H, d, J=8.8Hz), 7.59(2H, d, J=8.8 Hz), 9.37(1H, br s)

実施例 3 0

N-(5, 11-ジヒドロ-2-ヒドロキシジベンズ [b, e] [1, 4] オキサゼピン-6-イル) - 4-メトキシベンゼンスルホンアミド



製造例 6 と同様にして合成した 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-5, 11-ジヒドロ-6-ニトロジベンズ [b, e] [1, 4] オキサゼピンから実施例 2 2 と同様にして表題化合物を得た。

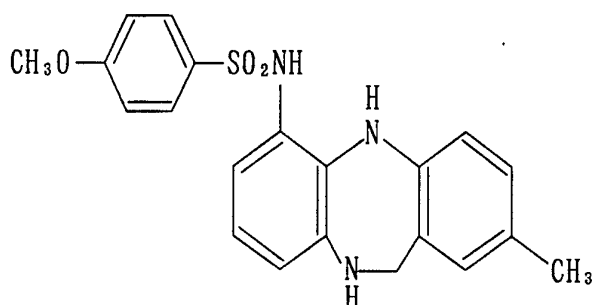
融点 : 200-202 °C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.71(3H, s), 4.78(2H, s), 6.45(2H, d, J=4.8

Hz), 6.50(1H, s), 6.60(2H, s), 6.73(1H, t, J=4.8Hz), 6.95(2H, d, J=8.8 Hz), 6.99(1H, br s), 7.55(2H, d, J=8.8Hz), 8.96(1H, br s), 9.42(1H, br s)

### 実施例 3 1

N - (10, 11-ジヒドロ-2-メチル-5H-ジベンゾ [b, e] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) - 4-メトキシベンゼンスルホンアミド



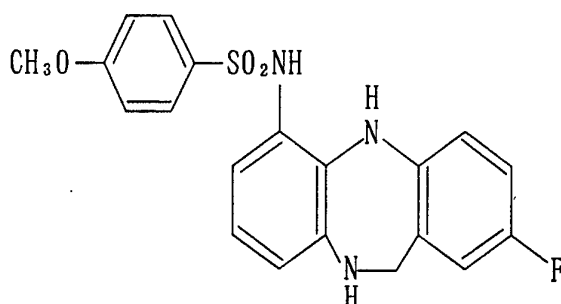
製造例11の化合物 0.6 g (1.56ミリモル) をメタノール30mlに溶解し、パラホルムアルデヒド70mgと1 N塩酸2.35mlを加えた。30分間加熱還流後、酢酸エチルを加え、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンから結晶化し、表題化合物 0.5 gを得た。

融点：187-192 °C (徐々に融解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.17(3H, s), 3.71(3H, s), 3.95(2H, br), 5.70 (1H, br), 6.14(1H, d, J=8.0Hz), 6.37(1H, t, J=8.0Hz), 6.56(1H, d, J=8.0 Hz), 6.58(1H, d, J=8.0Hz), 6.76(1H, d, J=2.0Hz), 6.86(1H, dd, J=8.0, 2.0 Hz), 6.95(2H, d, J=8.8Hz), 6.97(1H, br s), 7.56(2H, d, J=8.8Hz), 9.34(1H, br s)

### 実施例 3 2

N - (10, 11-ジヒドロ-2-フルオロ-5H-ジベンゾ [b, e] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) - 4-メトキシベンゼンスルホンアミド



水素化リチウムアルミニウム 460mg (12.1ミリモル) のテトラヒドロフラン懸濁液 (40ml) に実施例 27 の化合物 500mg (1.2 ミリモル) を加えた。室温で23時間攪拌後、氷冷下酢酸エチルを少しずつ加え、ついで塩化アンモニウム水を加えた。不溶物を濾別後濃縮し、塩化アンモニウム水と酢酸エチルを加えた。有機層を分取、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、エタノールから再結晶し、表題化合物 315mgを得た。

表題化合物は実施例 31 と同様の合成ルートでも得られた。

融点 : 180-181 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.71(3H, s), 3.97(2H, br d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 5.76(1H, br t,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.20(1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ ), 6.41(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.59(1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ ), 6.67(1H, dd,  $J=8.8, 5.2\text{Hz}$ ), 6.84-6.91(2H, m), 6.93(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.03(1H, br s), 7.54(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 9.34(1H, br s)

表題化合物57mgをメタノール 3 ml とエタノール 6 ml の混液に溶解し、1 N 塩酸 1.4ml を加えた。濃縮後エタノールを加え、析出した結晶を濾取、エタノールから再結晶し、表題化合物の塩酸塩 23mg を得た。

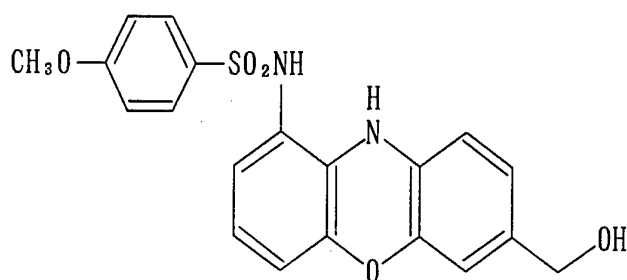
融点 : 141.5-143 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.62(3H, s), 4.27(2H, s), 6.76-6.85(1H, m), 6.82(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.85-6.94(2H, m), 6.97-7.08(2H, m), 7.29(1H, br s),

7.43(2H, d, J=8.8Hz), 7.93(1H, br s), 9.92(1H, br s)

### 実施例 3 3

N-(7-ヒドロキシメチル-10H-フェノキサジン-1-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド



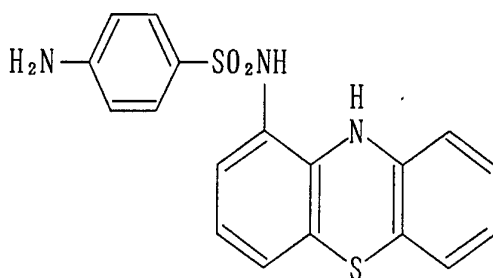
7-[(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル]-1-ニトロ-10H-フェノキサジンから実施例 2 2 と同様にして表題化合物を得た。

融点 : 230-232.5 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.78(3H, s), 4.26(2H, d, J=5.6Hz), 5.00(1H, t, J=5.6Hz), 6.27(1H, dd, J=8.0, 2.4Hz), 6.39(1H, t, J=8.0Hz), 6.45(1H, br d, J=8.0Hz), 6.54(1H, d, J=1.2Hz), 6.57(1H, t, J=8.0Hz), 6.67(1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 7.05(2H, d, J=8.8Hz), 7.34(1H, br s), 7.65(2H, d, J=8.8 Hz), 9.12(1H, br)

### 実施例 3 4

4-アミノ-N-(10H-フェノチアジン-1-イル)ベンゼンスルホンアミド

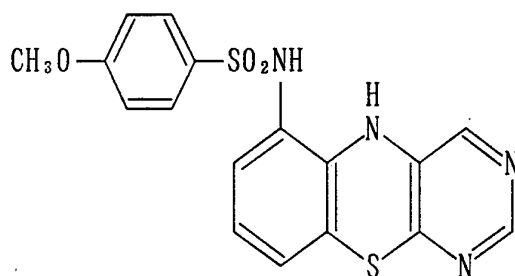


4-ニトロベンゼンスルホニルクロリドと1-アミノ-10H-フェノチアジンを実施例1と同様に反応させ、生成物をパラジウム-炭素存在下常温常圧で水素添加し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 5.96(2H, br s), 6.49(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.53(1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ ), 6.62(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.77-6.82(3H, m), 6.93(1H, dd,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ ), 7.01(1H, dt,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ ), 7.29(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.58(1H, br s), 9.14(1H, br s)

### 実施例35

4-メトキシ-N-(5H-ピリミド〔4, 5-b〕〔1, 4〕ベンゾチアジン-6-イル)ベンゼンスルホンアミド

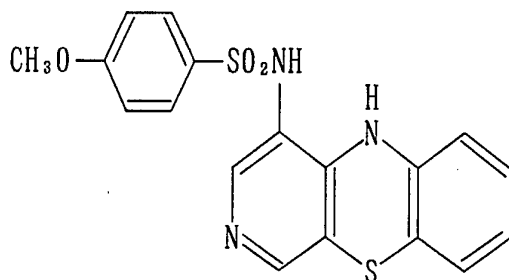


実施例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.75(3H, s), 6.43(1H, br d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.63(1H, br t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.81(1H, br d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.02(2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.56(2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.92(1H, br s), 7.94(1H, br s), 8.30(1H, br s), 9.28(1H, br s)

### 実施例36

4-メトキシ-N-(5H-ピリド〔3, 4-b〕〔1, 4〕ベンゾチアジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

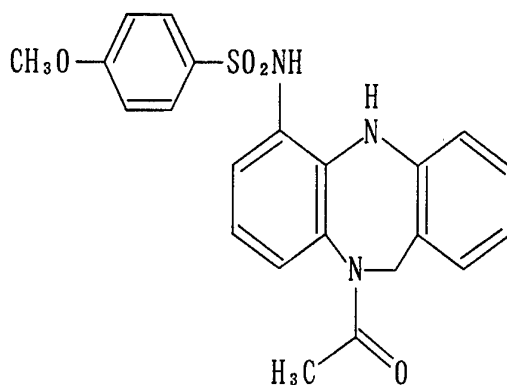


実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.73(3H, s), 6.80(1H, dd,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ ), 6.84(1H, td,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ ), 6.93(1H, dd,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ ), 7.00(1H, td,  $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ ), 7.00(2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.46(1H, s), 7.59(2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.72(1H, s), 8.20(1H, s)

実施例 3 7

N-(10-アセチル-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド



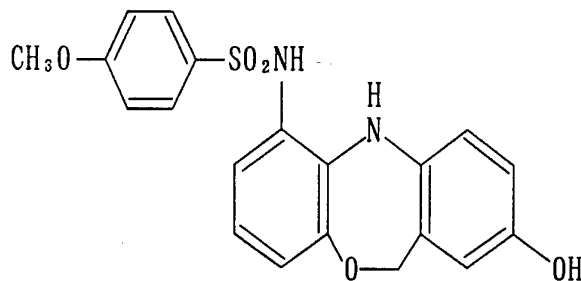
実施例 3 1 と同様にして合成した N-(10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミドを室温で無水酢酸と反応させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.74(3H, s), 3.54(3H, s), 3.68(1H, d,  $J=14.8$

Hz), 5.14(1H, d, J=14.8Hz), 6.65-6.68(2H, m), 6.78(2H, d, J=9.2Hz), 6.81(1H, t, J=8.0Hz), 6.96-7.06(3H, m), 7.16(1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 7.37(1H, s), 7.40(2H, d, J=9.2Hz), 9.60(1H, br s)

### 実施例 3 8

N-(5, 11-ジヒドロ-2-ヒドロキシジベンズ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン-6-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド



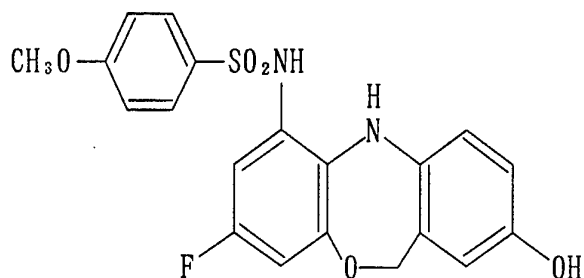
実施例 3 0 と同様にして表題化合物を得た。

融点：180.5-182 °C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.24(3H, s), 4.78(2H, s), 6.42-6.49(2H, m), 6.50(1H, d, J=1.6Hz), 6.56(1H, d, J=8.8Hz), 6.60(1H, dd, J=8.8, 1.6Hz), 6.74(1H, dd, J=5.2, 4.4Hz), 6.95(1H, br s), 7.25(2H, d, J=8.0Hz), 7.51(2H, d, J=8.0Hz), 8.95(1H, br s), 9.50(1H, br s)

### 実施例 3 9

N-(5, 11-ジヒドロ-8-フルオロ-2-ヒドロキシジベンズ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン-6-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド



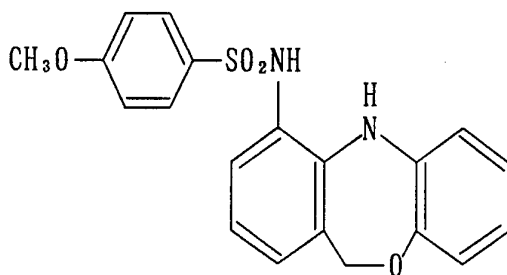
実施例 30 と同様にして表題化合物を得た。

融点：201-210 °C（徐々に融解）

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.70(3H, s), 4.80(2H, s), 6.35(1H, dd,  $J=9.6, 2.8\text{Hz}$ ), 6.50(1H, s), 6.59(2H, s), 6.68(1H, dd,  $J=9.6, 2.8\text{Hz}$ ), 6.85(1H, br), 6.96(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.56(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.96(1H, br s), 9.60(1H, br s)

実施例 40

N-(5, 11-ジヒドロジベンズ〔b, e〕〔1, 4〕オキサゼピン-4-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド



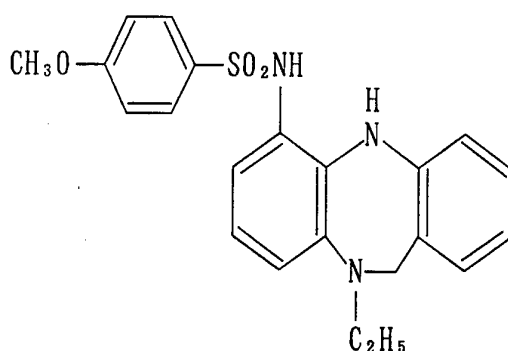
実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

融点：164.5-166.5 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.66(3H, s), 4.90(2H, s), 6.63(1H, td,  $J_t=7.2, J_d=1.2\text{Hz}$ ), 6.66(1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.74-6.89(6H, m), 7.04(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.28(1H, br s), 7.50(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 9.49(1H, br s)

実施例 41

N-(10, 11-ジヒドロ-10-エチル-5H-ジベンゾ〔b, e〕〔1, 4〕ジアゼピン-6-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

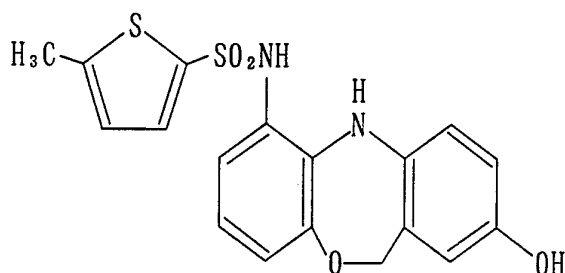


実施例 37 の化合物を常法に従い水素化リチウムアルミニウムで還元し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) : 1.14(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.03(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.80(3H, s), 4.10(2H, s), 6.13(1H, br s), 6.18(1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ ), 6.44(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.72-6.76(2H, m), 6.82(1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ ), 6.88(2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 6.97(1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.11(1H, td,  $J=7.6, 1.6\text{Hz}$ ), 7.20(1H, br s), 7.68(2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ )

#### 実施例 42

N-(5, 11-ジヒドロ-2-ヒドロキシジベンズ[b, e][1, 4]オキサゼピン-6-イル)-5-メチル-2-チオフエンスルホンアミド



実施例 30 と同様にして表題化合物を得た。

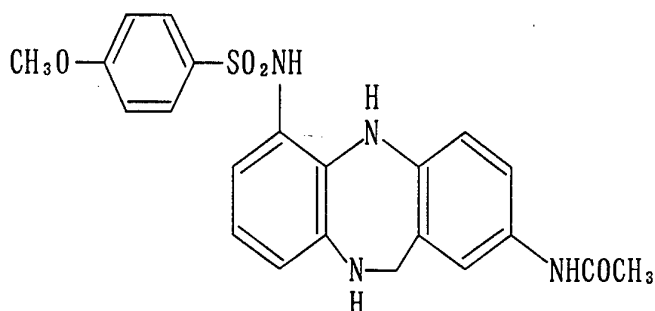
融点 : 184-188 °C (徐々に融解)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm) : 2.32(3H, s), 4.82(2H, s), 6.46-6.54(2H, m),

6.58(1H, d, J=7.6Hz), 6.60-6.66(2H, m), 6.71(1H, d, J=3.6Hz), 6.74(1H, br), 7.00(1H, br), 7.15(1H, d, J=3.6Hz), 8.94(1H, br s), 9.69(1H, br s)

実施例 4 3

N-(2-アセチルアミノ-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [b, e] [1, 4] ジアゼピン-6-イル) - 4-メトキシベンゼンスルホンアミド

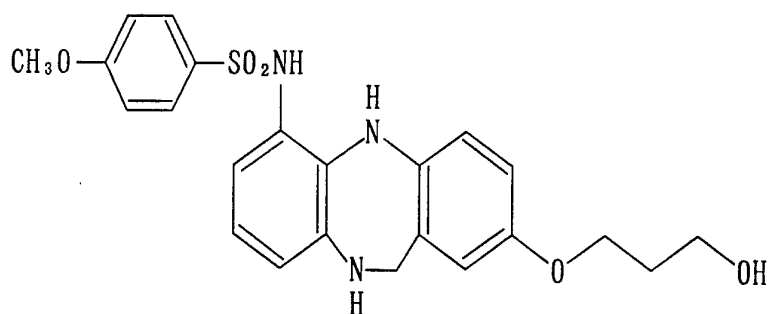


実施例 3 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.98(3H, s), 3.72(3H, s), 3.94(2H, br d, J=2.8Hz), 5.71(1H, br s), 6.14(1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 6.36(1H, t, J=8.0Hz), 6.56(1H, dd, J=8.0, 1.2Hz), 6.59(1H, d, J=8.4Hz), 6.95(2H, d, J=8.8Hz), 6.98(1H, br s), 7.18(1H, d, J=2.4Hz), 7.21(1H, dd, J=8.4, 2.4Hz), 7.56(2H, d, J=8.8Hz), 9.37(1H, br s), 9.67(1H, br s)

実施例 4 4

N-[10, 11-ジヒドロ-2-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-5H-ジベンゾ [b, e] [1, 4] ジアゼピン-6-イル] - 4-メトキシベンゼンスルホンアミド

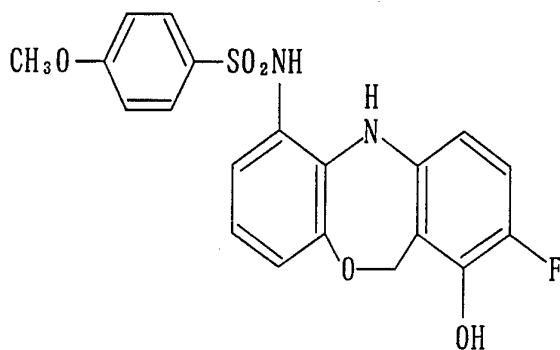


実施例 3 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.79-1.85(2H, m), 3.54(2H, dt,  $J=6.4, 5.2\text{Hz}$ ), 3.73(3H, s), 3.95(2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.99(2H, br d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 4.53(1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.68(1H, br s), 6.09(1H, dd,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ ), 6.33(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.53(1H, dd,  $J=8.0, 1.2\text{Hz}$ ), 6.59(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.61(1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.66(1H, dd,  $J=8.8, 3.2\text{Hz}$ ), 6.82(1H, br s), 6.97(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.56(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 9.31(1H, br s)

実施例 4 5

N-〔5, 11-ジヒドロ-2-フルオロ-1-ヒドロキシジベンズ〔b, e〕  
〔1, 4〕オキサゼピン-6-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド



実施例 3 0 と同様にして表題化合物を得た。

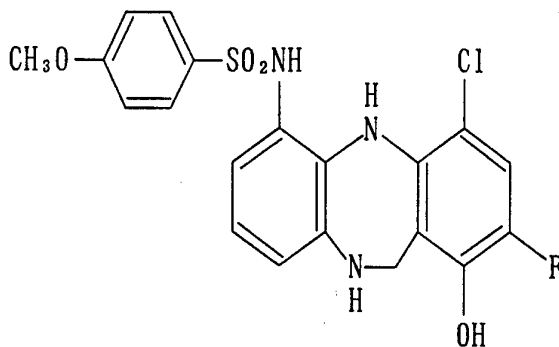
融点 : 219-232 °C (徐々に融解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.68(3H, s), 4.93(2H, s), 6.21(1H, dd,  $J=8.8,$

4.0Hz), 6.53(1H, dd, J=7.2, 2.4Hz), 6.56(1H, t, J=7.2Hz), 6.79(1H, dd, J=7.2, 2.4Hz), 6.91(2H, d, J=8.8Hz), 6.94(1H, dd, J=10.4, 8.8Hz), 7.15(1H, br s), 7.50(2H, d, J=8.8Hz), 9.45(1H, br s), 9.70(1H, br s)

#### 実施例 4 6

N-(4-クロロ-10, 11-ジヒドロ-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-5H-ジベンゾ [b, e] [1, 4] ジアゼピン-6-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

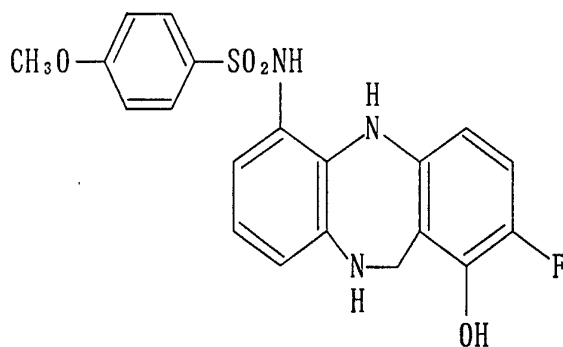


実施例 3 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.81(3H, s), 4.20-4.22(2H, m), 5.85(1H, br), 5.89(1H, br), 6.37(1H, br t, J=7.6Hz), 6.58(1H, br), 7.07(2H, d, J=8.8Hz), 7.25(1H, d, J=10.0Hz), 7.63(1H, br), 7.64(2H, d, J=8.8Hz), 9.43(1H, br s), 9.79(1H, br s)

#### 実施例 4 7

N-(10, 11-ジヒドロ-2-フルオロ-1-ヒドロキシ-5H-ジベンゾ [b, e] [1, 4] ジアゼピン-6-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド



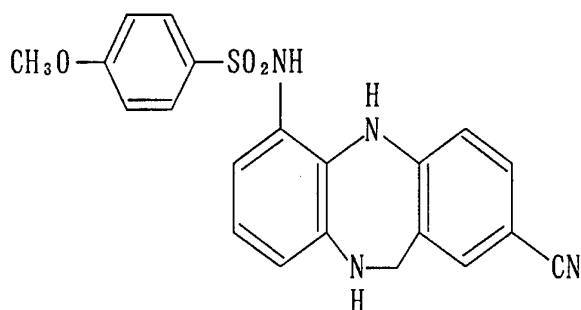
実施例 4 6 の化合物をパラジウム-炭素存在下、常温常圧で水素添加後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製、クロロホルム-イソプロピルエーテルで結晶化し、表題化合物を得た。

融点：190-192 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.72(3H, s), 4.06-4.08(2H, m), 5.65(1H, br), 6.11-6.16(2H, m), 6.38(1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.54(1H, brd,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.84(1H, dd,  $J=10.4, 8.8\text{Hz}$ ), 6.90(1H, br s), 6.93(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.53(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 9.32(1H, br s), 9.39(1H, br s)

実施例 4 8

N-(2-シアノ-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b, e][1, 4]ジアゼピン-6-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド



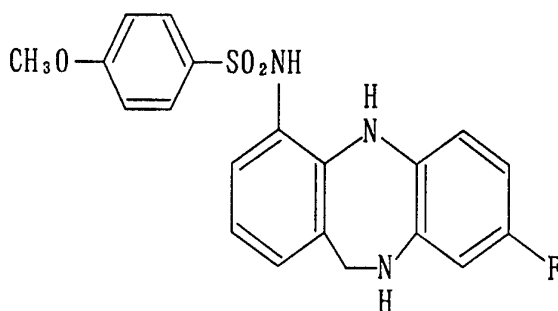
実施例 3 1 と同様にして表題化合物を得た。

融点：105-107 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.64(3H, s), 3.40(2H, br d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 5.93(1H, br s), 6.42(1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ ), 6.57(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.68(1H, br), 6.76(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.85(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.38(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.41(1H, dd,  $J=8.4, 2.0\text{Hz}$ ), 7.48(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.76(1H, br s), 9.39(1H, br s)

#### 実施例 4 9

N-(10, 11-ジヒドロ-8-フルオロ-5H-ジベンゾ[b, e][1, 4]ジアゼピン-4-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

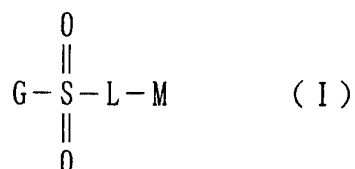


N-[2-[(2-アミノ-4-フルオロフェニル)アミノ]フェニル]-4-メトキシベンゼンスルホンアミドから実施例 3 1 と同様にして表題化合物を得た。

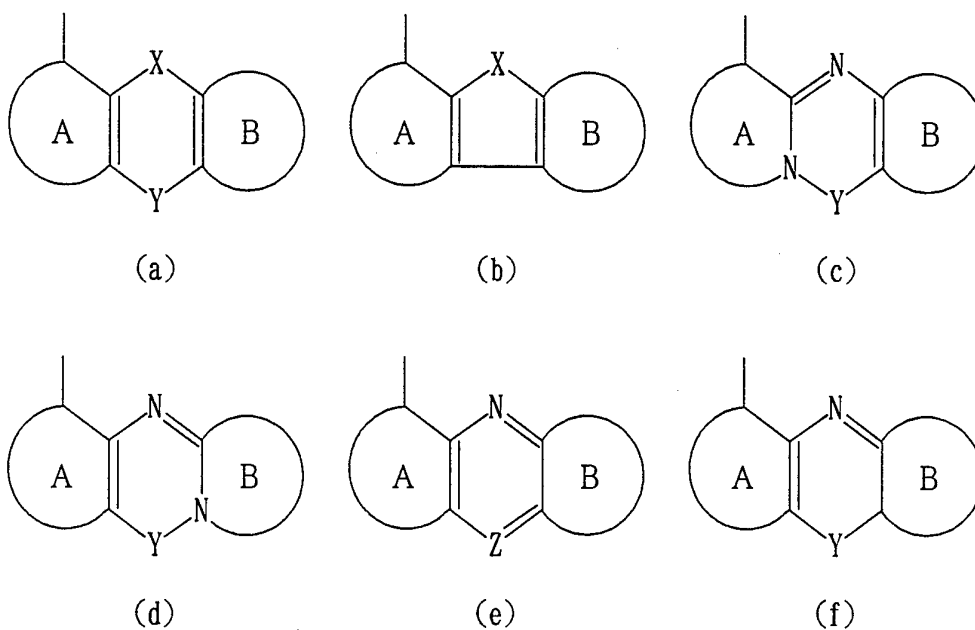
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.71(3H, s), 4.09(2H, br d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 5.87(1H, br t,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 6.29-6.41(2H, m), 6.50(1H, dd,  $J=8.4, 6.4\text{Hz}$ ), 6.53(1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.69(1H, dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ ), 6.87(1H, br s), 6.90(1H, br s), 6.91(2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.51(2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 9.42(1H, br s)

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



{式中、Gは置換基を1ないし2個有する芳香族5または6員環を意味する。  
Lは式-N(R<sup>1</sup>)- (式中、R<sup>1</sup>は水素原子または低級アルキル基を意味する) または酸素原子を意味する。Mは式(a)、(b)、(c)、(d)、(e)または(f)から選ばれる三環式構造



[式中、

A環およびB環は置換されていてもよい不飽和5または6員環を、

Xは式-N(R<sup>2</sup>)- (式中、R<sup>2</sup>は水素原子または低級アルキル基を意味する) または-NHCO-を、

Yは酸素原子、式 $-S(O)_n-$ 、 $-C(R^3)(R^4)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-CH(R^6)CH(R^7)-$ 、 $-C(R^8)=C(R^9)-$ 、 $-N(R^{10})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{10})-$ 、 $-N=C(R^{11})-$ 、 $-C(R^{11})=N-$ 、 $-OCH(R^{12})-$ 、 $-CH(R^{12})O-$ 、 $-S(O)_nCH(R^{13})-$ 、 $-CH(R^{13})S(O)_n-$ 、 $-N(R^{14})CH(R^{15})-$ または $-CH(R^{15})N(R^{14})-$ (式中、nは0、1または2を、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ は同一または相異なる水素原子または低級アルキル基を、 $R^5$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ および $R^{15}$ は水素原子または低級アルキル基を、 $R^{14}$ は水素原子、低級アルキル基または低級アシル基を意味する)を、Zは窒素原子または式 $-C(R^{16})=$ (式中、 $R^{16}$ は水素原子または低級アルキル基を意味する)を意味する]を意味する。

但し、Gが4-メチルフェニル基または4-メトキシカルボニルアミノフェニル基であり、Mの三環式構造(a)におけるXが式 $-N(R^2)-$ であり、かつYが酸素原子または式 $-S(O)_n-$ (式中、nが0である場合)である組合せを除く)で表されるスルホンアミド誘導体あるいはスルホン酸エステル誘導体、またはそれらの薬理的に許容される塩。

2. Gが低級アルコキシフェニル基である請求項1記載のスルホンアミド誘導体あるいはスルホン酸エステル誘導体、またはそれらの薬理的に許容される塩。
3. LがNHである請求項1または2記載のスルホンアミド誘導体またはそれらの薬理的に許容される塩。
4. Mが三環式構造(a)である請求項1~3のいずれか一項記載のスルホンアミド誘導体あるいはスルホン酸エステル誘導体、またはそれらの薬理的に許容される塩。
5. Mが三環式構造(b)である請求項1~3のいずれか一項記載のスルホンアミド誘導体あるいはスルホン酸エステル誘導体、またはそれらの薬理的に許容される塩。

- 容される塩。
6. Mが三環式構造(c)である請求項1～3のいずれか一項記載のスルホンアミド誘導体あるいはスルホン酸エステル誘導体、またはそれらの薬理的に許容される塩。
  7. Mが三環式構造(d)である請求項1～3のいずれか一項記載のスルホンアミド誘導体あるいはスルホン酸エステル誘導体、またはそれらの薬理的に許容される塩。
  8. Mが三環式構造(e)である請求項1～3のいずれか一項記載のスルホンアミド誘導体あるいはスルホン酸エステル誘導体、またはそれらの薬理的に許容される塩。
  9. Mが三環式構造(f)である請求項1～3のいずれか一項記載のスルホンアミド誘導体あるいはスルホン酸エステル誘導体、またはそれらの薬理的に許容される塩。
  10. Gが4-メトキシフェニル基である請求項1記載のスルホンアミド誘導体あるいはスルホン酸エステル誘導体、またはそれらの薬理的に許容される塩。
  11. Gが4-メトキシフェニル基であり、Lが-NH-であり、Mが三環式構造(a)でXがNHであり、かつA環およびB環が置換されていてもよい芳香族6員環である請求項1記載のスルホンアミド誘導体またはそれらの薬理的に許容される塩。
  12. Mが三環式構造(a)でXおよびYを含む真中の環が7員環である請求項1記載のスルホンアミド誘導体またはそれらの薬理的に許容される塩。
  13. 一般式(II)

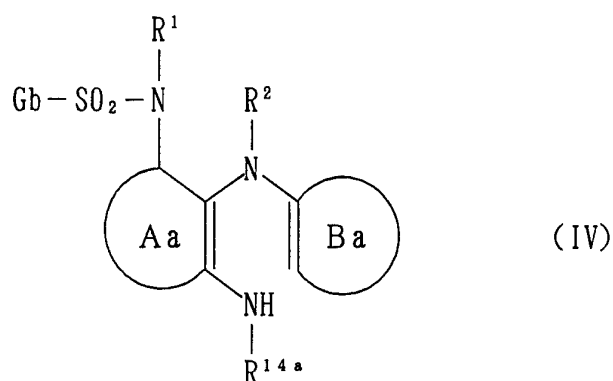


(式中、G bは保護されていてもよい請求項1記載のGを意味する)で表わされるスルホン酸またはその反応性誘導体と一般式(III)



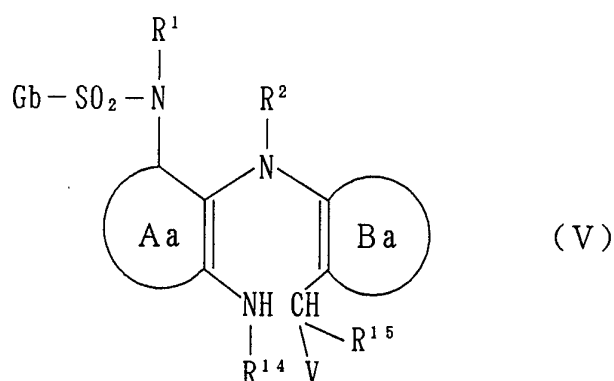
(式中、Lは請求項1記載と同じ意味を示す。Maは保護されていてもよい請求項1記載のMを意味する)で表わされる化合物を反応させ、得られた生成物が保護基を有する場合は所望により該保護基を除去することを特徴とする請求項1記載のスルホンアミド誘導体あるいはスルホン酸エステル誘導体、またはそれらの薬理的に許容される塩を製造する方法。

#### 14. 一般式 (IV)



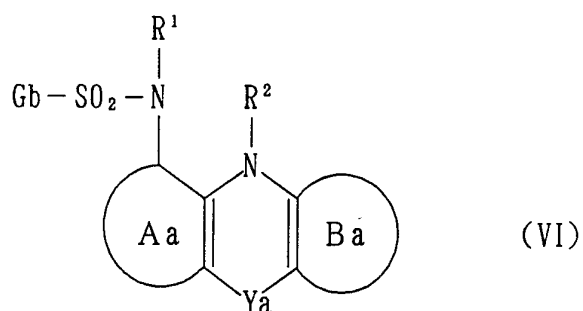
(式中、Gb、R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> は前記と同じ意味を示す。R<sup>14a</sup> は水素原子または低級アルキル基を意味し、Aa環およびBa環は各々保護されていてもよい請求項1記載のA環およびB環を意味する)で表わされる化合物をアルデヒド類と反応させて分子内閉環し、得られた生成物が保護基を有する場合は所望により該保護基を除去することを特徴とする請求項1記載のスルホンアミド誘導体またはそれらの薬理的に許容される塩を製造する方法。

#### 15. 一般式 (V)



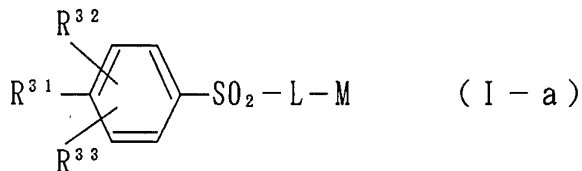
(式中、G b、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、A a 環およびB a 環は前記と同じ意味を示す。Vは脱離基を意味する)で表わされる化合物を分子内閉環させ、得られた生成物が保護基を有する場合は所望により該保護基を除去することを特徴とする請求項1記載のスルホンアミド誘導体またはそれらの薬理的に許容される塩を製造する方法。

#### 16. 一般式(VI)



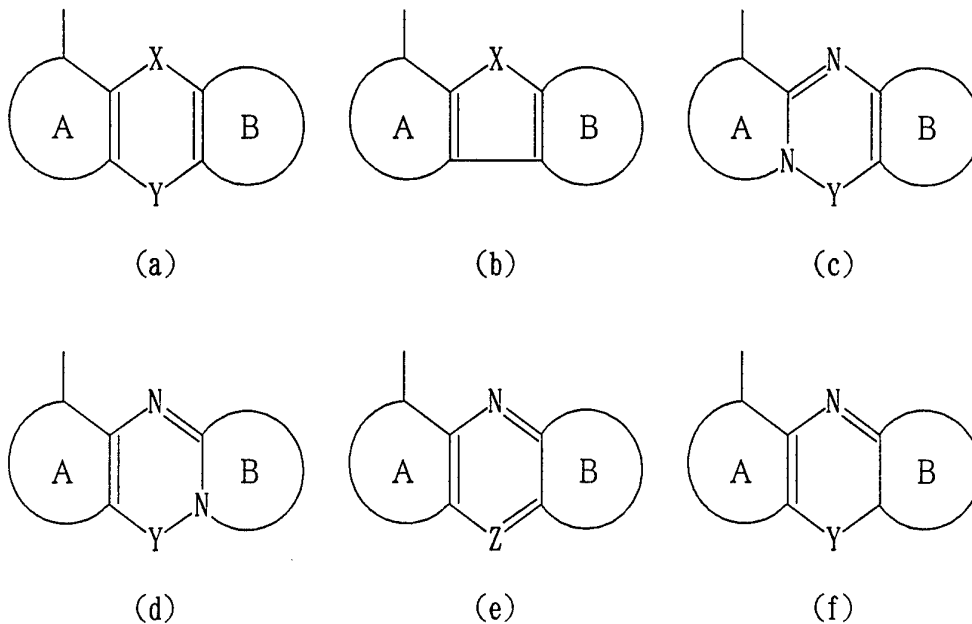
[式中、G b、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、A a 環およびB a 環は前記と同じ意味を示す。Y a は-NHCO-または-N=C(R<sup>11</sup>)- (R<sup>11</sup>は水素原子または低級アルキル基を示す)を意味する]で表わされる化合物を還元し、得られた生成物が保護基を有する場合は所望により該保護基を除去することを特徴とする請求項1記載のスルホンアミド誘導体またはそれらの薬理的に許容される塩を製造する方法。

17. 一般式 (I-a)



〔式中、 $R^{31}$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、シアノ基または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基を意味する。 $R^{32}$ および $R^{33}$ は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基またはハロゲン原子を意味する。Lは $-N(R^{34})-$ または酸素原子を意味する。 $R^{34}$ は水素原子または低級アルキル基を意味する。

Mは式 (a)、(b)、(c)、(d)、(e) および (f) から選ばれる三環式構造



〔式中、A環およびB環は置換されていてもよい不飽和5または6員環を意味する。Xは式 $-N(R^{35})-$ または $-NHCO-$ を意味する。Yは酸素原子、硫黄原子、式 $-S(O)-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-C(R^{36})(R^{37})-$ 、 $-C(O)-$ 、

-N(R<sup>38</sup>)-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-NHCO-、-CONH-、-CH=N-、-N=CH-、-CH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S-、-SCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>N(R<sup>39</sup>)-、-N(R<sup>40</sup>)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S(O)-、-S(O)CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>S(O<sub>2</sub>)-または-S(O<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>-を意味する。Zは窒素原子またはC-R<sup>41</sup>を意味する。R<sup>35</sup>、R<sup>36</sup>、R<sup>37</sup>、R<sup>38</sup>、R<sup>39</sup>、R<sup>40</sup>およびR<sup>41</sup>は水素原子または低級アルキル基を意味する。)を意味する。

但し、R<sup>31</sup>が水素原子またはメチル基であり、R<sup>32</sup>およびR<sup>33</sup>が水素原子であり、Lが-N(R<sup>34</sup>)-であり、Mの三環式構造(a)におけるXが-N(R<sup>35</sup>)-であり、かつYが硫黄原子または酸素原子である組み合わせを除く。)で表される請求項1に記載のスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体またはそれらの薬理的に許容される塩。

18. 請求項1に記載のスルホンアミド誘導体あるいはスルホン酸エステルまたはその薬理的に許容される塩の薬理的に効果のある量と、薬理的に許容される担体とを含む医薬組成物。
19. 請求項1に記載のスルホンアミド誘導体あるいはスルホン酸エステル誘導体またはその薬理的に許容される塩の薬理的に効果のある量を腫瘍を有する、または有しうる人に投与して、腫瘍を治療または予防する方法。
20. 請求項1に記載のスルホンアミド誘導体あるいはスルホン酸エステル誘導体またはその薬理的に許容される塩の腫瘍の治療または予防する剤を製造することへの利用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01231

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int. Cl <sup>6</sup> C07D209/88, C07D219/08, C07D221/21, C07D223/22, C07D241/46, C07D243/38, C07D253/06, C07D265/38, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl <sup>6</sup> C07D209/88, C07D219/08, C07D221/21, C07D223/22, C07D241/46, C07D243/38, C07D253/06, C07D265/38, Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	Research Annual Report of Nagoya University, Pharmaceutical Department No. 18 (1970) Hideaki Shirai et al., Page 77-78 & Chemical Abstracts, Vol. 75, abstract No. 98514	1-17 2-12
A	Pakistan J. Sci. Ind. Res., Vol. 26, No. 2, April 1983, Salimuzzaman Siddiqui et al., PP. 53-8	1-12, 17
A	Pakistan J. Sci. Ind. Res., Vol. 28, No. 4, August 1985, Salimuzzaman Siddiqui et al. PP. 221-4	1-12, 17
A	Pakistan J. Sci. Ind. Res., Vol. 25, No. 5, October 1982, Salimuzzaman Siddiqui et al., PP. 147-52	1-12, 17
A	JP, B, 43-3093 (Shionogi & Co., Ltd.), February 5, 1968 (05. 02. 68), (Family: none)	1-12, 17, 18, 20
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 document 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 October 7, 1994 (07. 10. 94)		Date of mailing of the international search report November 1, 1994 (01. 11. 94)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01231

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 62-426 (Merk & Co., Inc.), January 6, 1987 (06. 01. 87) & EP, A, 215200 & US, A, 4931433	1-12, 17, 18, 20
A	JP, A, 5-39256 (Eisai Co., Ltd.), February 19, 1993 (19. 02. 93) & EP, A, 472053 & US, A, 5250549	1-12, 17, 18, 20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01231

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 19  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 19 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP94/01231

A(Continuation). CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D267/18, C07D267/20, C07D279/14, C07D279/20, C07D281/08,  
C07D285/20, C07D285/36, C07D413/12, C07D498/04, C07D513/04,  
A61K31/40, A61K31/47, A61K31/495, A61K31/535, A61K31/54,  
A61K31/55

B(Continuation). FIELDS SEARCHED

C07D267/18, C07D267/20, C07D279/14, C07D279/20, C07D281/08,  
C07D285/20, C07D285/36, C07D413/12, C07D498/04, C07D513/04,  
A61K31/40, A61K31/47, A61K31/495, A61K31/535, A61K31/54,  
A61K31/55

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. C07D209/88, C07D219/08, C07D221/21, C07D223/22, C07D241/46, C07D243/38,		
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 (IPC))		
Int. Cl. C07D209/88, C07D219/08, C07D221/21, C07D223/22, C07D241/46, C07D243/38,		
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		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	名古屋大学薬学部研究年報第18号(1970)白井秀明等, 第77-78ページ & Chemical Abstracts, vol. 75, abstract No 98514	1-17 2-12
A	Pakistan J. Sci. Ind. Res., vol. 26, No 2, April 1983, Salimuzzaman Siddiqui et al., pp 53-8	1-12, 17
A	Pakistan J. Sci. Ind. Res., vol. 28, No 4,	1-12, 17
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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」 先行文献ではあるが、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	国際調査報告の発送日	
07.10.94	01.11.94	
名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	4 C 9 2 8 4
日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	池田正人 印	
	電話番号 03-3581-1101 内線	3453

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 請求の範囲の番号
	August 1985, Salimuzzaman Siddiqui et al, pp 221-4	
A	Pakistan J. Sci. Ind. Res., vol. 25, No 5, October 1982, Salimuzzaman Siddiqui et al., pp 147-52	1-12, 17
A	JP, B, 43-3093 (塩野義製薬株式会社), 5. 2月. 1968 (05. 02. 68) (ファミリーなし)	1-12, 17, 18, 20
A	JP, A, 62-426 (メルク エンド カムパニー インコー ポレーテッド), 6. 1月. 1987 (06. 01. 87) & EP, A, 215200 & US, A, 4931433	1-12, 17, 18, 20
A	JP, A, 5-39256 (エーザイ株式会社), 19. 2月. 1993 (19. 02. 93) & EP, A, 472053 & US, A, 5250549	1-12, 17, 18, 20

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの1の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 19 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
**請求の範囲19は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(V)の規定によりこの国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。**
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第III欄 要約(第1ページの5の続き)

$OCH(R^{12})$ 、 $S(O)_nCH(R^{13})$ 、 $N(R^{14})CH(R^{15})$ 、  
Zは窒素原子、 $C(R^{16})$  (nは0、1、2を、 $R^8 \sim R^{13}$ 、 $R^{16}$ 、  
 $R^{16}$ は水素原子、低級アルキル基を、 $R^{14}$ は水素原子、低級アルキル基、低級アシル基) ] ] で表されるスルホンアミドおよびエステル誘導体。

## 第2ページA欄の続き

C07D253/06, C07D265/38, C07D267/18,  
C07D267/20, C07D279/14, C07D279/20,  
C07D281/08, C07D285/20, C07D285/36,  
C07D413/12, C07D498/04, C07D513/04,  
A61K31/40, A61K31/47, A61K31/495,  
A61K31/535, A61K31/54, A61K31/55

## 第2ページB欄の続き

C07D253/06, C07D265/38, C07D267/18,  
C07D267/20, C07D279/14, C07D279/20,  
C07D281/08, C07D285/20, C07D285/36,  
C07D413/12, C07D498/04, C07D513/04,  
A61K31/40, A61K31/47, A61K31/495,  
A61K31/535, A61K31/54, A61K31/55