

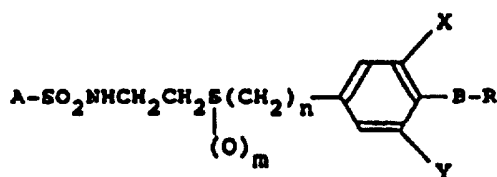


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

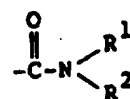
(51) 国際特許分類6 A61K 31/18, 31/195, 31/215, 31/44	A1	(11) 国際公開番号 WO96/25926 (43) 国際公開日 1996年8月29日 (29.08.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/00379 (22) 国際出願日 1996年2月20日 (20.02.96) (30) 優先権データ 特願平7/70357 1995年2月21日 (21.02.95) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本水産株式会社(NIPPON SUISAN KAISHA, LTD.)(JP/JP) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目6番2号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 竹尾仁良(TAKEO, Jiro)(JP/JP) 山下伸也(YAMASHITA, Shinya)(JP/JP) 千葉義行(CHIBA, Yoshiyuki)(JP/JP) 〒192 東京都八王子市北野町559-6 日本水産株式会社 中央研究所内 Tokyo, (JP) 和田圭司(WADA, Keiji)(JP/JP) 〒187 東京都小平市小川東町4-1-1, I-301 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 須藤阿佐子(SUDOU, Asako) 〒184 東京都小金井市梶野町5-6-3-103 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 CA, JP, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : GLUTAMIC ACID RECEPTOR AGONIST

(54) 発明の名称 グルタミン酸受容体作用薬



(I)



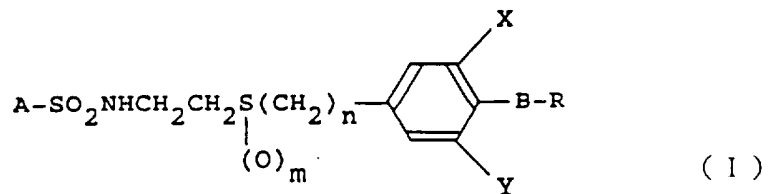
(a)

(57) Abstract

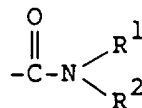
A glutamic acid receptor agonist which comprises as the active ingredient sulfonamide derivatives represented by general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein A represents naphthyl, pyridyl, phenyl optionally having 1 to 5 substituents selected from the group consisting of halogeno, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, nitro and acetamido, or C₆1-20 alkyl; B represents C₆1-3 alkylene, -OCH₂- or -CH=CH-; X and Y are the same or different and each represents hydrogen or fluoro; R represents carboxy, C₂₋₅ alkoxy carbonyl, hydroxymethyl or (a) (wherein R¹ represents hydrogen or C₁₋₃ alkyl; and R² represents hydrogen, hydroxy, C₁₋₃ alkyl, carboxymethyl or C₆3-6 alkoxy carbonyl); m represents an integer of 0 to 2 and n represents an integer of 0 to 3. The agonist is efficacious in the prevention and treatment of nerve degeneration in morbid conditions.

(57) 要約

式 (I)



〔式 (I) 中、A はナフチル基、ピリジル基、フェニル基、「ハロゲン原子、炭素原子数 1～4 個のアルキル基、炭素原子数 1～4 個のアルコキシ基、ニトロ基またはアセトアミド基からなる群から選ばれる基の 1～5 個」で置換されたフェニル基または炭素原子数 1～20 個のアルキル基を示し、B は炭素原子数 1～3 個のアルキレン基、式 $-\text{OCH}_2-$ または式 $-\text{CH}=\text{CH}-$ で示される基を示し、X および Y はそれぞれ同一または相異なって水素原子またはフッ素原子を示し、R はカルボキシ基、炭素原子数 2～5 個のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基または式



(上式中、 R^1 は水素原子または炭素原子数 1～3 個のアルキル基を示し、 R^2 は水素原子、ヒドロキシ基、炭素原子数 1～3 個のアルキル基、カルボキシメチル基または炭素原子数 3～6 個のアルコキシカルボニルメチル基を示す。) で表される基を示し、m は 0～2 のうちのいずれかの整数を示し、n は 0～3 のうちのいずれかの整数を示す。〕で表されるスルホンアミド誘導体またはそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分とするグルタミン酸受容体作用薬である。病的状態における神経変性の予防および治療に対して有効である上記作用薬を提供できる。

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をパンフレット第一頁に PCT 加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	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	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LS	レソト	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロヴァキア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド		ヴァリア共和国	TG	トーゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	ML	マリ	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェッコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュー・ジーランド	VN	ヴェトナム

明 細 書

グルタミン酸受容体作用薬

技術分野

- 本発明は、グルタミン酸受容体作用薬に関する。詳しくは本発明は、
- 5 スルホンアミド誘導体またはそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分とするグルタミン酸受容体作用薬に関する。

背景技術

- 興奮性後シナプス電位を生じさせるアミノ酸を興奮性アミノ酸（
- 10 excitatory amino acid: E A A）と呼び、内在性物質として、L-グルタミン酸、L-アスパラギン酸、L-ホモシステイン酸、キノリン酸などの酸性アミノ酸が知られている。哺乳類の脳の興奮性ニューロンの中では、これらのアミノ酸を伝達物質とするニューロンが中心的役割を果たすと推定される。近年、E A A 伝達機構に関する研究が急速に進み
- 15 、様々な脳機能およびその病態との関連が示唆されている。精神分裂病（以下、「分裂病」と略す。）と酷似した異常を引き起こす薬物のなかに、N M D A（N-methyl-D-aspartate）型 E A A 受容体遮断作用をもつものが見いだされたことから、分裂病においても E A A 伝達障害の関与が注目されるようになった。
- 20 上記のとおり、アミノ酸の一種であるL-グルタミン酸あるいはL-アスパラギン酸は、中枢神経において主要な刺激効果を持つ神経伝達物質である。多くの研究によって、このような興奮性アミノ酸は、シナプス伝達、神経伝達物質の調節、長期増強作用、学習および記憶、シナプス発生の柔軟性、虚血性低酸素障害および神経細胞の死、ならびに数種

の神経変性疾患の病因を含む、多岐の神経作用に関与していることが示されている。

- 例えば脳機能の低下を主徴とするアルツハイマー型痴呆症あるいは脳血管痴呆症において、グルタミン酸伝達の低下が考えられている。また
- 5 、精神分裂症にグルタミン酸伝達の異常が認められている。

グルタミン酸受容体はシナプスに局在し、特異的リガンドの親和性および電気生理学的または神経化学的作用によって次のように分類されている。

- ナトリウムイオン、カルシウムイオンのような1価および2価のカチ
- 10 オン透過性でマグネシウムイオンによってブロックされるイオンチャンネルに関連したNMDA（N-メチル-D-アスパルテート）受容体。

ナトリウムの様な1価のカチオン透過性のイオンチャンネルに係するAMPA（ α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸）受容体。

- 15 イオン特性がAMPA受容体に類似しているがコンダクタンスおよび脱感作の水準がAMPA受容体と異なるKA（カイニン酸）受容体。

（AMPA受容体とKA受容体を合わせてnon-NMDA受容体と呼ぶ場合もある。）

- このような病的状態における神経変性の予防および治療に対してグル
- 20 タミン酸の伝達を促進するような物質の開発は有用である。

発明の開示

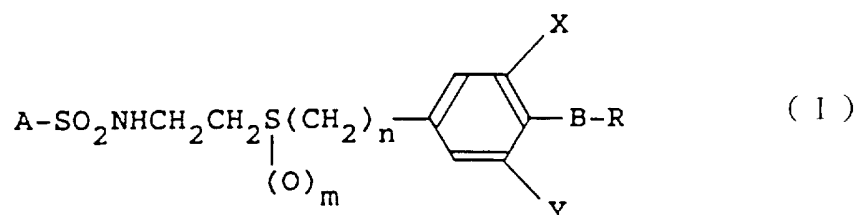
本発明は、スルホンアミド誘導体からなる優れたグルタミン酸受容体の促進作用を有するグルタミン酸受容体作用薬を提供することにある。

- 25 本発明者らは、病的状態における神経変性の予防および治療に対してグルタミン酸の伝達を促進するような物質を開発すべく鋭意研究した結

果、スルホンアミド誘導体がグルタミン酸受容体の応答を促進することを見だし、本発明を完成した。

本発明は、下記式 (I)

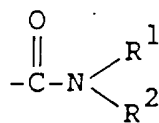
5



〔式 (I) 中、A はナフチル基、ピリジル基、フェニル基、「ハロゲン原子、炭素原子数 1 ～ 4 個のアルキル基、炭素原子数 1 ～ 4 個のアルコキシ基、ニトロ基またはアセトアミド基からなる群から選ばれる基の 1 ～ 5 個」で置換されたフェニル基または炭素原子数 1 ～ 20 個のアルキル基を示し、B は炭素原子数 1 ～ 3 個のアルキレン基、式 $-(\text{OCH}_2)_m-$ または式 $-\text{CH}=\text{CH}-$ で示される基を示し、X および Y はそれぞれ

同一または相異なって水素原子またはフッ素原子を示し、R はカルボキシ基、炭素原子数 2 ～ 5 個のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基または式

20



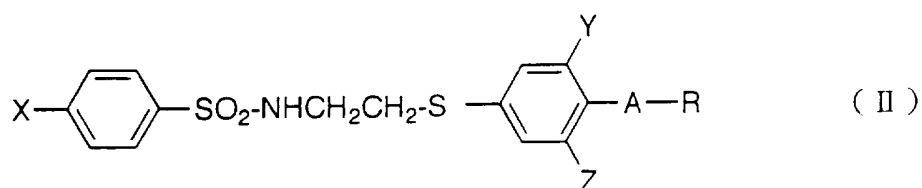
(上記式中、 R^1 は水素原子または炭素原子数 1 ～ 3 個のアルキル基を示し、 R^2 は水素原子、ヒドロキシ基、炭素原子数 1 ～ 3 個のアルキル基、カルボキシメチル基または炭素原子数 3 ～ 6 個のアルコキシカルボニルメチル基を示す。) で表される基を示し、m は 0 ～ 2 のうちのい

25

れかの整数を示し、 n は0～3のうちのいずれかの整数を示す。］で表されるスルホンアミド誘導体またはそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分とするグルタミン酸受容体作用薬である。

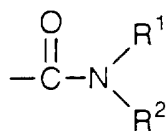
本発明の好ましい態様は、下記式（Ⅱ）

5



- 10 〔式（Ⅱ）中、 X および Y はそれぞれ同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子を示し、 A はメチレン基または式 $-\text{OCH}_2-$ で示される基を示し、 R はカルボキシ基、炭素原子数2～5個のアルコキシカルボニル基または式

15



- 20 （上記式中、 R^1 は水素原子または炭素原子数1～3個のアルキル基を示し、 R^2 は水素原子、ヒドロキシ基または炭素原子数1～3個のアルキル基、カルボキシメチル基または炭素原子数3～6個のアルコキシカルボニルメチル基を示す。）で表される基を示し、 m は0～2のうちのいずれかの整数を示し、 n は0～3のうちのいずれかの整数を示す。］で表されるスルホンアミド誘導体およびまたはそれらの製薬学的に許容
- 25 される塩を有効成分とするグルタミン酸受容体作用薬である。

本発明において、アルキル基とは直鎖または分枝鎖アルキル基であり

、それらはたとえばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、オクチル基、デシル基、ヘキサデシル基、エイコシル基などである。

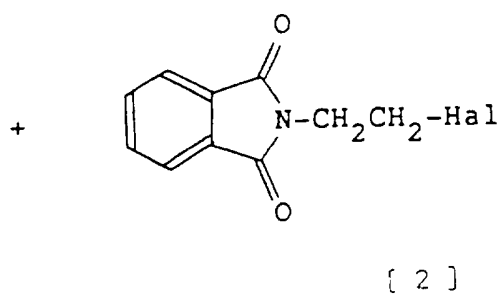
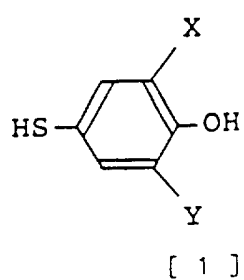
アルコキシ基とは直鎖または分枝鎖アルコキシ基であり、それらはたとえばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基などである。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子である。アルキレン基とは直鎖または分枝鎖アルキレン基であり、それらはたとえばメチレン基、エチレン基、プロピレン基と、トリメチレン基である。アルコキシカルボニル基とは直鎖または分枝鎖アルキル基を有するアルコキシカルボニル基であり、それらはたとえばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基などである。アルコキシカルボニルメチル基とは直鎖または分枝鎖アルキル基を有するアルコキシカルボニルメチル基であり、それらはたとえばメトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基などである。また、本発明化合物の塩とは製薬学上許容される塩を意味し、それらはたとえばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩などである。

本発明の好ましい化合物としては、式(1)においてAが「ハロゲン原子、炭素原子数1～4個のアルキル基、炭素原子数1～4個のアルコキシ基、ニトロ基またはアセトアミド基からなる群から選ばれる基の1～5個」で置換されたフェニル基であり、Bが炭素原子数1～3個のアルキレン基または式 $-OCH_2-$ で示される基であり、XおよびYがそれぞれ同一または相異なって水素原子またはフッ素原子であり、Rがカルボキシ基または炭素原子数2～5個のアルコキシカルボニル基であり

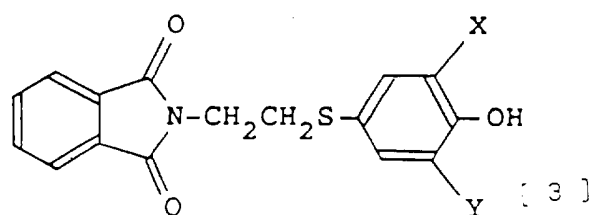
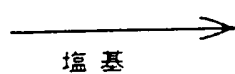
、mが0～2のうちのいずれかの整数であり、nが0である化合物が挙げられる。さらに好ましくは2，6-ジフルオロ-4-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸、2，6-ジフルオロ-4-[2-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸、4-[2-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェニル酢酸、4-[2-(4-ブロモフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェニル酢酸、4-[2-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェニル酢酸、4-[2-(4-ニトロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェニル酢酸、2，6-ジフルオロ-4-[2-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸、2，6-ジフルオロ-4-[2-(4-ブロモフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸、2，6-ジフルオロ-4-[2-(4-ニトロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸および2，6-ジフルオロ-4-[2-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸が挙げられる。

本発明の式(I)の化合物は、以下に示す方法によって製造することができる。

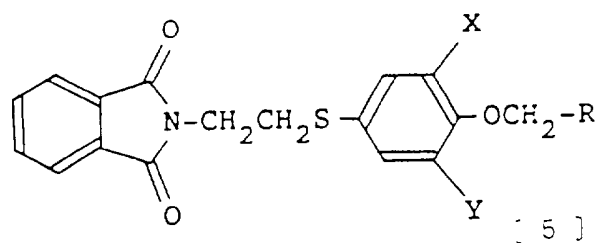
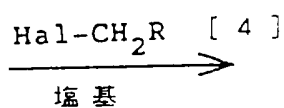
(1) 式(I)の化合物のうちn=0であってBが-OCH₂-の化合物は、たとえば下記反応式に示される方法で製造することができる(反応式中、X、YおよびRは前記と同意義であり、Halは任意のハロゲン原子である。))。



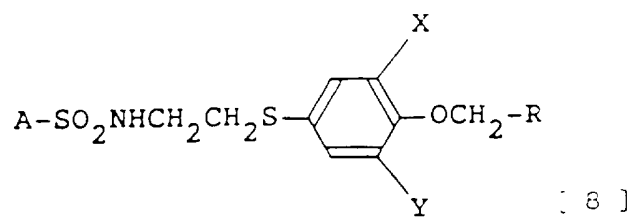
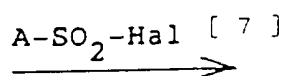
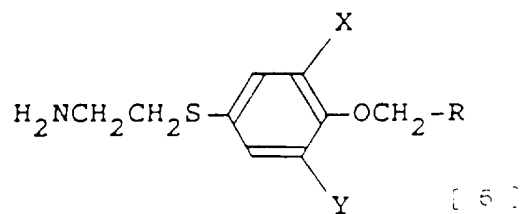
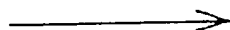
5



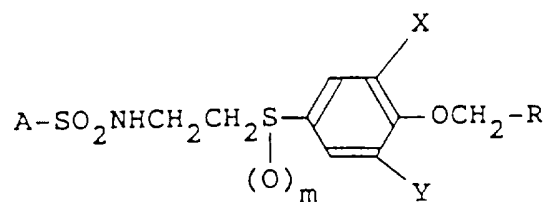
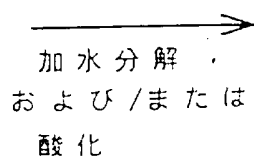
10



15



20



25

すなわち、それぞれ公知かまたは公知の方法によって得られる式〔１〕の化合物と式〔２〕の化合物を塩基の存在下反応させて、式〔３〕の化合物とする。このときの塩基としては、たとえば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミドなどの無機塩基類、ナトリウムメチラート、*t*-ブトキシカリウムなどのアルコラート類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機アミン類などを用いることができる。また、反応溶媒としては、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、エタノール、イソプロパノール、メタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、水などの反応に不活性な溶媒を用いることができる。

続いて、式〔３〕の化合物と式〔４〕の化合物を塩基の存在下反応させて、式〔５〕の化合物とする。ここで塩基としては、たとえば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミドなどの無機塩基類、ナトリウムメチラート、*t*-ブトキシカリウムなどのアルコラート類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機アミン類などを用いることができる。この際反応促進剤として、たとえばトリメチルベンジルアンモニウムクロリドなどの相関移動触媒、ヨウ化ナトリウム等を用いることができる。また、反応溶媒としては、たとえば塩化メチレン、クロロホルム、N，N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、エタノール、イソプロパノール、メタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、水などの反応に不活性な溶媒を用いることができる。

続いて、式〔５〕の化合物のフタルイミド基を取り除くための通常の方法、すなわち溶媒の存在下または非存在下にヒドラジン、N-メチル

ヒドラジン、N，N'－ジメチルヒドラジンなどで処理することによって式〔6〕の化合物を得る。この際の反応溶媒としては、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、クロロホルムなどの反応に不活性な溶媒を用いることができる。式〔6〕の化合物は塩酸塩などの塩として単離することもできるが、単離することなく溶液のまま次の反応に用いることができる。

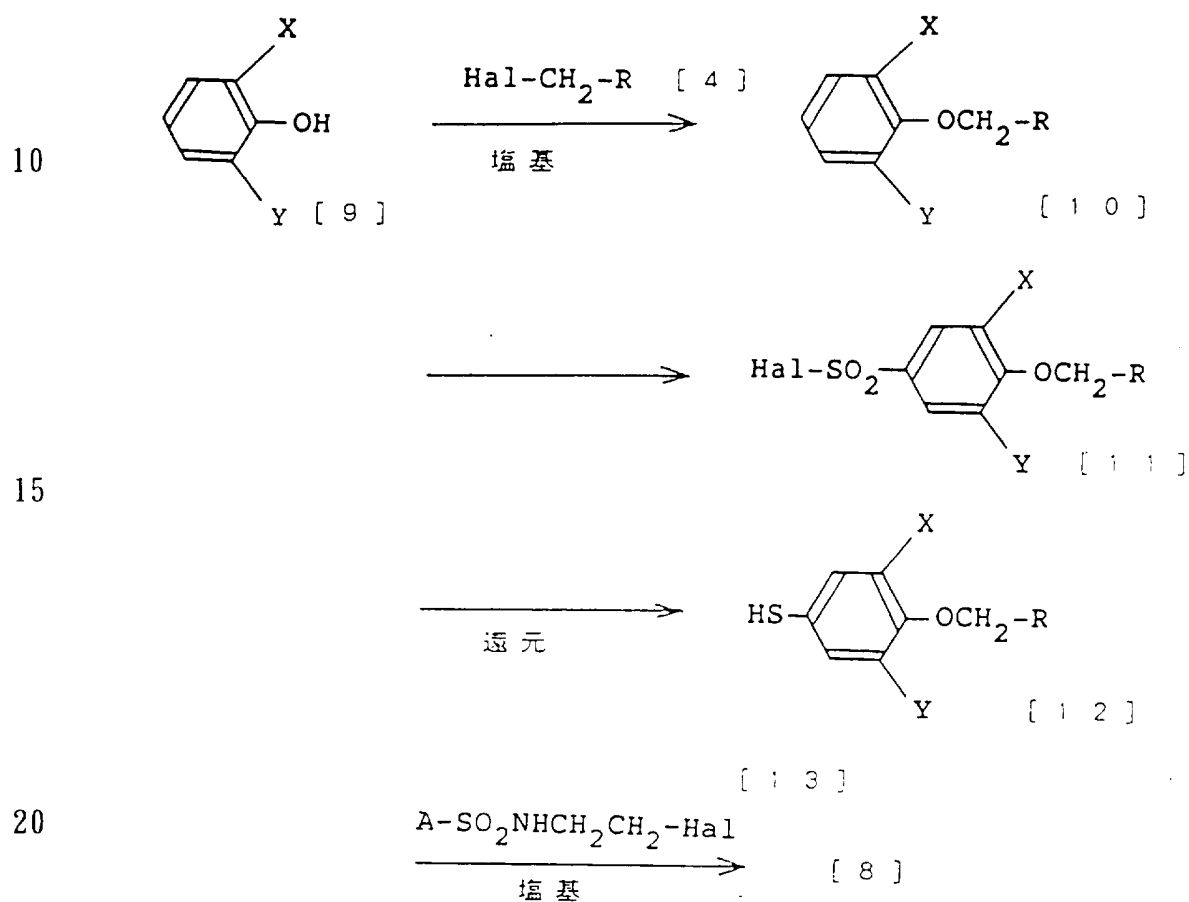
次いで、式〔6〕の化合物と式〔7〕の化合物を塩基の存在下反応させて式〔8〕の化合物（本発明化合物）を得ることができる。ここで塩基としては、たとえば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミドなどの無機塩基類、ナトリウムメチラート、*t*-ブトキシカリウムなどのアルコラート類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機アミン類などを用いることができる。また、反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなどの反応に不活性な溶媒を用いることができる。

式〔8〕の化合物は、さらにエステル加水分解や硫黄原子の酸化を行うことによって他の本発明化合物へ導くことができる。エステルの加水分解は一般的なアルカリ条件下での方法（たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムを用いる方法）によって行うことができ、また、硫黄原子の酸化についても一般的に行われる酸化方法（たとえば過酸化水素、メタクロロ過安息香酸を用いる方法）によって行うことができる。

なお、式〔1〕の化合物のうち $X=Y$ =フッ素原子または X =水素原子で Y =フッ素原子の化合物については、2，6-ジフルオロフェノールまたは2-フルオロフェノールを、たとえばクロロスルホン酸を用いるなどの一般に知られているスルホン化、次いでハロゲン化することに

よってハロスルホニル基を導入した後、還元（たとえば酸性条件下、錫または亜鉛を用いるなどの一般的な還元）することによって合成することができる。

(2) 式(1)の化合物のうち $n = 0$ であって B が $-OCH_2-$ の化合物は、たとえば下記反応式に示される方法で製造することもできる（下記反応式中、X、Y および R は前記と同意義であり、Hal は任意のハロゲン原子である。）。



式[9]の化合物と式[4]の化合物を塩基の存在下反応させて、式[10]の化合物とする。ここで塩基としては、たとえば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミドなどの無機塩基類、ナトリウムメチラート、*t*-ブトキシカリウムなどのアルコ

ラート類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機アミン類などを用いることができる。この際反応促進剤として、たとえばトリメチルベンジルアンモニウムクロリドなどの相関移動触媒、ヨウ化ナトリウムなどを用いることができる。反応溶媒としては、たとえば

5 塩化メチレン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、エタノール、イソプロパノール、メタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、水などの反応に不活性な溶媒を用いることができる。

次いで、式〔10〕の化合物を一般に知られているスルホン化、次いで

10 でハロゲン化することによって式〔11〕の化合物とする。この際スルホン化剤としては、たとえば硫酸、発煙硫酸、無水硫酸、クロロスルホン酸などを用いることができ、ハロゲン化剤としては、たとえば塩化オキザリル、塩化チオニル、三塩化燐、五塩化燐、オキシ塩化燐、クロロスルホン酸などを用いることができる。また、スルホン化反応促進剤として

15 食塩を用いることができる。反応溶媒としては、たとえば四塩化炭素、塩化メチレン、クロロホルム、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタンなどの反応に不活性な溶媒を用いることができる。

次に、式〔11〕の化合物を一般的に行われる方法（たとえば酸性条件下、錫、亜鉛、塩化第1錫などを用いる方法）によって還元すること

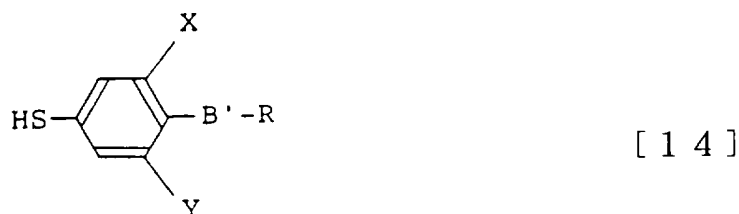
20 によって、式〔12〕の化合物を得ることができる。

次いで、式〔12〕の化合物を式〔13〕の化合物と塩基の存在下反応させて、式〔8〕の化合物とする。このときの塩基としては、たとえば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水素化ナトリウム、ナトリウム

25 アミドなどの無機塩基類、ナトリウムメチラート、t-ブトキシカリウムなどのアルコラート類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルア

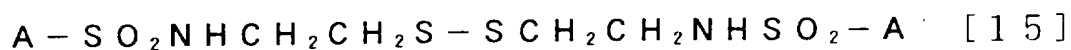
ミンなどの有機アミン類などを用いることができる。また、反応溶媒としては、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、エタノール、イソプロパノール、メタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、水などの反応に不活性な溶媒を用いることができる。

(3) 式(1)の化合物のうち $n = 0$ であってBがアルキレン基または式 $-CH=CH-$ で示される基である化合物は、前記反応式中における式[1]の化合物の代わりに下記式[14]

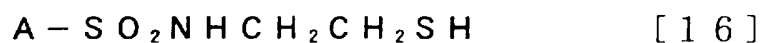


(式[14]中、X、YおよびRは前記と同意義であり、B'は式 $-OCH_2-$ で示される基を除くBである。)で表される化合物を前記(1)と同様に反応させて得ることができる。

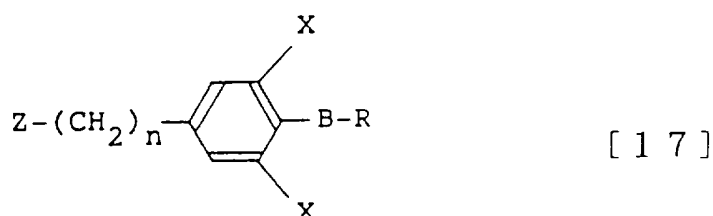
(4) 式(1)の化合物のうち $n = 1$ 、2または3の化合物は、まず式[15]



(式[15]中、Aは前記と同意義である。)で表される化合物を、ジスルフィドをメルカプタンに変換する一般的な方法(たとえばトリブチルホスフィンなどを用いる還元反応)により式[16]



(式[16]中、Aは前記と同意義である。)で表される化合物とし、これを単離または単離せずに式[17]



(式[17]中、X、Y、B、Rおよびnは前記と同意義であり、Zはメチルスルホニルオキシ基、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である。)で表される化合物と塩基の存在下反応させることによって、または必要に応じて、さらにエステルの加水分解を行うことによって式(1)の本発明化合物を得ることができる。

このとき用いる塩基としては、たとえば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミドなどの無機塩基類、ナトリウムメチラート、トリーブトキシカリウムなどのアルコラート類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機アミン類などを用いることができ、反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、エタノール、イソプロパノール、メタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、水などの反応に不活性な溶媒を用いることができる。

この目的のためには、本発明化合物と慣用的な製剤技術に従って製造される各種の剤型、例えば散剤、顆粒剤、錠剤、糖衣剤、アンプル剤、カプセル剤等の経口投与剤、皮下、筋肉内もしくは静脈内投与剤、座剤等とすることができる。

- 5 上記製剤化は、通常の増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤、などの添加剤を用いることができる。

本発明化合物の治療患者に対する投与量は、患者の年齢、疾病の種類及び状態などにより変動しうるが、通常人に対し1日当たり1から5000mgを1から数回に分けて投与することができる。

10

発明を実施するための最良の形態

本願発明の詳細を実施例で説明する。本願発明はこれら実施例によって何ら限定されるものではない。

製造例1

- 15 2, 6-ジフルオロフェノール (25 g) に氷冷下クロロスルホン酸 (112.6 g) を滴下した。反応溶液を室温で1時間攪拌した後、氷水 (600 ml) 中にあけ、分離した油状物質を塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して4-クロロスルホニル-2, 6-ジフル
- 20 オロフェノール (31.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

6.29 (1H, s), 7.50-7.80 (2H, m)

- 4-クロロスルホニル-2, 6-ジフルオロフェノール (31.5 g
- 25)、錫 (87.8 g) およびメタノール (320 ml) の混合物に、反応温度を40℃に保ちながら濃塩酸 (80 ml) を滴下した。反応液を

3時間加熱還流した後、氷水（600 ml）にあけ、分離した油状物質を塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣に、アルゴン雰囲気下炭酸カリウム（24.2 g）とN, N-ジメチルホルムアミド（200 ml）を加え、これにN-（2-ブロモエチル）フタルイミド（30.1 g）のN, N-ジメチルホルムアミド（100 ml）溶液を氷冷下滴下した。反応溶液を室温下16時間攪拌した後、7%塩酸（1200 ml）中にあけ、分離した油状物質を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣を酢酸エチル-n-ヘキサン混合液で結晶化して4-〔2-（フタルイミド-2-イル）エチルチオ〕-2, 6-ジフルオロフェノール（27.5 g）を得た。

m. p. 143-144.5°C

4-〔2-（フタルイミド-2-イル）エチルチオ〕-2, 6-ジフルオロフェノール（15 g）、炭酸カリウム（9.1 g）およびN, N-ジメチルホルムアミド（50 ml）の混合物に、氷冷下プロモ酢酸エチル（7.4 g）を滴下した。反応溶液を室温で16時間攪拌した後、濃塩酸（50 ml）と氷（450 g）の混合物中にあけ、分離した油状物質を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣をアセトン-n-ヘキサン混合液で結晶化して4-〔2-（フタルイミド-2-イル）エチルチオ〕-2, 6-ジフルオロフェノキシ酢酸エチル（17 g）を得た

m. p. 90.5-92°C

4-[2-(フタルイミド-2-イル)エチルチオ]-2,6-ジフルオロフェノキシ酢酸エチル(6g)、エタノール(50ml)および塩化メチレン(50ml)の混合物にヒドラジン・1水和物(1.4g)を加え、反応溶液を室温で16時間攪拌した。析出した不溶物を濾過
5 によって除いた後、濾液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物を濾過によって取り除いた。次いで、この濾液にトリエチルアミン(1g)を加え、氷冷下これに4-クロロフェニルスルホニルクロリド(1.8g)を滴下した。反応液を室温で1時間攪拌した後、水、重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒
10 を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液; 塩化メチレン: n-ヘキサン=2:1)に付し、4-[2-(フェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]-2,6-ジフルオロフェノキシ酢酸エチル(化合物番号1)(1.5g)を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.28 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.97 (2H, m),
3.14 (2H, m), 4.25 (2H, q, $J=6\text{Hz}$),
4.72 (2H, s), 4.88 (1H, t, $J=6\text{Hz}$),
6.80 (2H, m), 7.46-7.65 (3H, m),
20 7.84 (2H, m)

同様の方法を用いて、以下の化合物を得た。

4-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]-2,6-ジフルオロフェノキシ酢酸エチル(化合物番号2)

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :
1.29 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 2.98 (2H, m),

3. 14 (2H, m), 4. 25 (2H, q, $J = 6\text{ Hz}$),
 4. 73 (2H, s), 4. 95 (1H, t, $J = 6\text{ Hz}$),
 6. 83 (2H, m), 7. 49 (2H, m), 7. 78 (2H,
 m)

5

4- [2- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] -
 2, 6-ジフルオロフェノキシ酢酸エチル (化合物番号3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1. 29 (3H, t, $J = 6\text{ Hz}$), 2. 43 (3H, s),
 10 2. 95 (2H, m), 3. 12 (2H, m),
 4. 25 (2H, q, $J = 6\text{ Hz}$), 4. 72 (2H, s),
 4. 82 (1H, t, $J = 6\text{ Hz}$), 6. 79 (2H, m),
 7. 30 (2H, m), 7. 72 (2H, m)

15 2, 6-ジフルオロ-4- [2- (4-フルオロフェニルスルホニル
 アミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸メチル (化合物番号4)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3. 0-3. 3 (4H, m), 3. 71 (3H, s),
 4. 84 (2H, s), 7. 08 (2H, m),
 20 7. 9-8. 1 (2H, m), 8. 3-8. 4 (2H, m)

2, 6-ジフルオロ-4- [2- (4-ブロモフェニルスルホニルア
 ミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸メチル (化合物番号5)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

25 2. 8-3. 0 (4H, m), 3. 76 (3H, s),
 4. 75 (2H, s), 5. 10 (1H, brs),

7. 05 (2H, m), 7. 6-8. 1 (4H, m)

2, 6-ジフルオロ-4-[2-(4-ニトロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸メチル (化合物番号6)

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2. 8-3. 0 (4H, m), 3. 75 (3H, s),

4. 76 (2H, s), 5. 10 (1H, brs),

7. 08 (2H, m), 8. 02 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),

8. 40 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$)

10

2, 6-ジフルオロ-4-[2-(メチルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸メチル (化合物番号7)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2. 93 (3H, s), 2. 9-3. 3 (4H, m),

15 3. 75 (3H, s), 4. 70 (2H, s),

5. 10 (1H, brs), 6. 91 (2H, m)

2, 6-ジフルオロ-4-[2-(オクチルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸メチル (化合物番号8)

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0. 7-0. 9 (3H, m), 1. 1-1. 4 (12H, m),

1. 6-1. 8 (2H, m), 2. 8-3. 3 (4H, m),

3. 72 (3H, s), 4. 67 (2H, s),

4. 82 (1H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 6. 86 (2H, m)

25

2, 6-ジフルオロ-4-[2-(4-ヘキサデシルスルホニルアミ

ノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸メチル (化合物番号9)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.8-1.0 (3H, m), 1.1-1.4 (28H, m),
1.7-1.9 (2H, m), 2.9-3.3 (4H, m),
5 3.78 (3H, s), 4.73 (2H, s),
5.14 (1H, t, $J=6\text{ Hz}$), 6.94 (2H, m)

2, 6-ジフルオロ-4-[2-(4-メトキシフェニルスルホニル
アミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸メチル (化合物番号10)

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.8-3.0 (4H, m), 3.69 (3H, s),
3.77 (3H, s), 4.63 (2H, s),
5.07 (1H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 6.70 (2H, m),
6.86 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$),
15 7.67 (2H, d, $J=8.9\text{ Hz}$)

製造例2

2-フルオロフェノールを原料として用いて、製造例1と同様の方法
で、以下の化合物を得た。

20 4-[2-(フェニルスルホニルアミノ) エチルチオ]-2-フルオ
ロフェノキシ酢酸エチル (化合物番号11)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.30 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$),
2.90 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$), 3.09 (2H, m),
25 4.27 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$), 4.67 (2H, s),
5.11 (1H, t, $J=7\text{ Hz}$),

6. 80 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$), 7. 00 (2H, m),
7. 51 (3H, m), 7. 82 (2H, m)

4 - [2 - (4 - クロロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] -
5 2 - フルオロフェノキシ酢酸エチル (化合物番号12)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1. 30 (3H, t, $J = 6 \text{ Hz}$), 2. 91 (2H, m),
3. 08 (2H, m), 4. 27 (2H, q, $J = 6 \text{ Hz}$),
4. 68 (2H, s), 4. 90 (1H, t, $J = 6 \text{ Hz}$),
10 6. 80 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$), 6. 99 (3H, m),
7. 49 (2H, m), 7. 75 (2H, m)

4 - [2 - (4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] -
2 - フルオロフェノキシ酢酸エチル (化合物番号13)

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1. 30 (3H, t, $J = 6 \text{ Hz}$), 2. 42 (3H, s),
2. 89 (2H, m), 3. 07 (2H, m),
4. 27 (2H, q, $J = 6 \text{ Hz}$), 4. 67 (2H, s),
4. 72 (1H, m), 6. 80 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$),
20 6. 95 (3H, m), 7. 28 (2H, m),
7. 68 (2H, m)

2 - フルオロ - 4 - [2 - (4 - フルオロフェニルスルホニルアミノ)
(エチルチオ) フェノキシ酢酸メチル (化合物番号14)

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2. 8 - 3. 2 (4H, m), 3. 78 (3H, s),

4. 78 (2H, s), 5. 2 (1H, brs),
7. 0-8. 1 (7H, m)

2-フルオロ-4-[2-(4-ブロモフェニルスルホニルアミノ)
5 エチルチオ]フェノキシ酢酸メチル (化合物番号15)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

2. 8-3. 2 (4H, m), 3. 78 (3H, s),
4. 78 (2H, s), 5. 2 (1H, brs),
7. 0-8. 0 (7H, m)

10

2-フルオロ-4-[2-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)
) エチルチオ]フェノキシ酢酸メチル (化合物番号16)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

2. 8-3. 2 (4H, m), 3. 78 (3H, s),
15 3. 84 (3H, s), 4. 78 (2H, s),
5. 2 (1H, brs), 7. 0-7. 3 (3H, m),
7. 5-7. 8 (4H, m)

2-フルオロ-4-[2-(4-ニトロフェニルスルホニルアミノ)
20 エチルチオ]フェノキシ酢酸メチル (化合物番号17)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

2. 8-3. 1 (4H, m), 3. 78 (3H, s),
4. 77 (2H, s), 5. 2 (1H, brs),
7. 0-7. 3 (3H, m), 8. 0-8. 6 (4H, m)

25

2-フルオロ-4-[2-(メチルスルホニルアミノ)エチルチオ]

フェノキシ酢酸メチル (化合物18)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2. 95 (3H, s), 2. 8-3. 2 (4H, m),
3. 77 (3H, s), 4. 75 (2H, s),
5 5. 1 (1H, brs), 6. 9-7. 4 (3H, m)

2-フルオロ-4-[2-(オクチルスルホニルアミノ)エチルチオ]
] フェノキシ酢酸メチル (化合物番号19)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

- 10 0. 8-1. 0 (3H, m), 1. 2-1. 8 (14H, m),
2. 8-3. 2 (4H, m), 3. 78 (3H, s),
4. 77 (2H, s), 5. 1 (1H, brs),
7. 0-7. 4 (3H, m)

15 2-フルオロ-4-[2-(ヘキサデシルスルホニルアミノ)エチル
チオ] フェノキシ酢酸メチル (化合物番号20)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0. 8-1. 0 (3H, m), 1. 2-1. 8 (30H, m),
2. 8-3. 2 (4H, m), 3. 77 (3H, s),
20 4. 75 (2H, s), 5. 1 (1H, brs),
6. 9-7. 4 (3H, m)

製造例3

- 4-メルカプトフェノール (3. 78 g)、炭酸カリウム (8. 2 g
25) およびN, N-ジメチルホルムアミド (40 ml) の混合物中に、氷
冷下N-(2-ブロモエチル)フタルイミド (7. 62 g) のN, N-

ジメチルホルムアミド（50 ml）溶液を滴下した。反応液を室温下16時間攪拌したのち、3%塩酸（220 ml）中に注ぎ、析出した結晶を濾取、乾燥してN-[2-(4-ヒドロキシフェニルチオ)エチル]フタルイミド9.1 gを得た。

5 m. p. 124-125°C

上記で得たN-[2-(4-ヒドロキシフェニルチオ)エチル]フタルイミド（7.8 g）、炭酸カリウム（7.2 g）およびN,N-ジメチルホルムアミド（50 ml）の混合物中に、氷冷下プロモ酢酸エチル
10 （2.9 ml）を滴下した。反応液を60°Cに加温して3時間攪拌した後、3%塩酸（220 ml）中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た残渣をn-ヘキサンより再結晶して4-[2-(
フタルイミド-2-イル)エチルチオ]フェノキシ酢酸エチル（10.
15 0 g）を得た。

m. p. 91-92°C

続いて、4-[2-(フタルイミド-2-イル)エチルチオ]フェノキシ酢酸エチル（9.9 g）、塩化メチレン（100 ml）、エタノール（100 ml）およびヒドラジン・1水和物（2.5 ml）の混合物
20 を室温下16時間攪拌し、析出した不溶物を濾過によって除いた後、濾液を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物を濾過によって取り除いた。

次いで、上記で得た濾液にトリエチルアミン（3.8 ml）を加え、
25 さらに、氷冷下ベンゼンスルホニルクロリド（4.54 g）を滴下した。反応液を室温で30分攪拌した後、水、重曹水、飽和食塩水で順次洗

5 淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液；酢酸エチル：n-ヘキサン＝2：3）に付し、4-[2-(フェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸エチル（化合物番号21）（5.9g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1. 29 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$),
2. 83 (2H, t, $J = 6\text{ Hz}$), 3. 04 (2H, br q),
10 4. 27 (2H, q, $J = 7\text{ Hz}$), 4. 60 (2H, s),
5. 10 (1H, br s), 6. 76 (2H, m),
7. 20 (2H, m), 7. 51 (3H, m),
7. 80 (2H, m)

15 製造例3と同様の方法を用いて以下の化合物を得た。

4-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸エチル（化合物番号22）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1. 30 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$),
20 2. 86 (2H, t, $J = 6\text{ Hz}$),
3. 04 (2H, q, $J = 6\text{ Hz}$),
4. 28 (2H, q, $J = 7\text{ Hz}$), 4. 60 (2H, s),
4. 90 (1H, br t), 6. 78 (2H, m),
7. 18 (2H, m), 7. 46 (2H, m),
25 7. 73 (2H, m)

4- [2- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸メチル (化合物番号23)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.37 (3H, s), 2.8-3.2 (4H, m),
5 3.76 (3H, s), 4.66 (2H, s),
5.2 (1H, brs), 6.9-7.7 (8H, m)

4- [2- (4-メトキシフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸メチル (化合物番号24)

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.8-3.2 (4H, m), 3.76 (3H, s),
3.83 (3H, s), 4.65 (2H, s),
5.2 (1H, brs), 6.9-7.2 (4H, m),
7.3-7.7 (4H, m)

15

4- [2- (4-フルオロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸メチル (化合物番号25)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.8-3.1 (4H, m), 3.78 (3H, s),
20 4.66 (2H, s), 5.2 (1H, brs),
6.9-7.3 (4H, m), 7.5-8.0 (4H, m)

4- [2- (4-ブロモフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸メチル (化合物番号26)

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.8-3.2 (4H, m), 3.78 (3H, s),

4. 68 (2H, s), 5. 2 (1H, brs),
6. 9-7. 4 (4H, m), 7. 7-8. 1 (4H, m)

4-[2-(2, 5-ジクロロフェニルスルホニルアミノ)エチルチ
5 オ]フェノキシ酢酸メチル(化合物番号27)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

2. 8-3. 2 (4H, m), 3. 77 (3H, s),
4. 67 (2H, s), 5. 2 (1H, brs),
6. 9-7. 3 (4H, m), 7. 8-8. 0 (3H, m)

10

4-[2-(2, 4, 5-トリクロロフェニルスルホニルアミノ)エ
チルチオ]フェノキシ酢酸メチル(化合物番号28)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

2. 8-3. 2 (4H, m), 3. 76 (3H, s),
15 4. 66 (2H, s), 6. 9-7. 2 (4H, m),
5. 1 (1H, brs), 8. 0-8. 1 (2H, m)

4-[2-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニルスルホニ
ルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸メチル(化合物番号29)

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

2. 9-3. 3 (4H, m), 3. 78 (3H, s),
4. 67 (2H, s), 5. 1 (1H, brs),
6. 9-7. 3 (4H, m)

25 4-[2-(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニルアミノ)エ
チルチオ]フェノキシ酢酸メチル(化合物番号30)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2. 26 (3H, s), 2. 49 (6H, s),
2. 8-3. 2 (4H, m), 3. 78 (3H, s),
4. 66 (2H, s), 5. 2 (1H, brs),
5 6. 9-7. 2 (6H, m)

4-[2-(2, 4, 6-トリイソプロピルフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸メチル (化合物番号31)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

- 10 1. 2-1. 3 (18H, m), 2. 8-3. 2 (7H, m),
3. 77 (3H, s), 4. 65 (2H, s),
5. 2 (1H, brs), 6. 8-7. 2 (6H, m)

15 4-[2-(2-ナフチルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸メチル (化合物番号32)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2. 8-3. 2 (4H, m), 3. 78 (3H, s),
4. 65 (2H, s), 5. 2 (1H, brs),
20 6. 8-7. 1 (4H, m), 7. 7-8. 4 (7H, m)

4-[2-(4-ニトロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸メチル (化合物番号33)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2. 8-3. 2 (4H, m), 3. 78 (3H, s),
25 4. 66 (2H, s), 5. 1 (1H, brs),
6. 9-7. 2 (4H, m), 8. 0-8. 4 (4H, m)

4-[2-(4-クロロ-3-ニトロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸メチル(化合物番号34)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.8-3.2 (4H, m), 3.76 (3H, s),
5 4.66 (2H, s), 5.2 (1H, brs),
6.9-7.2 (4H, m), 8.0-8.4 (4H, m)

4-[2-(4-アセチルアミノフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸メチル(化合物番号35)

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.08 (3H, s), 2.5-2.9 (4H, m),
3.52 (3H, s), 4.11 (2H, s),
5.2 (1H, brs), 6.7-7.5 (8H, m)

15 4-[2-(3-ピリジルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸メチル(化合物番号36)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.8-3.2 (4H, m), 3.77 (3H, s),
4.68 (2H, s), 5.1 (1H, brs),
20 6.9-7.3 (4H, m), 7.5-8.9 (4H, m)

4-[2-(3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸メチル(化合物番号37)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

25 2.8-3.1 (4H, m), 3.76 (3H, s),
4.65 (2H, s), 5.2 (1H, brs),

6. 8 – 7. 2 (4 H, m), 7. 6 – 7. 8 (2 H, m)

製造例 4

製造例 3 で得た 4 – [2 – (フェニルスルホニルアミノ) エチルチオ]
5] フェノキシ酢酸エチル (2 g) の塩化メチレン (30 ml) 溶液に、
氷冷下 m – クロロ過安息香酸 (0. 87 g) の塩化メチレン (20 ml)
溶液を滴下した。反応液を室温で 1 時間攪拌した後、重曹水で洗浄し、
無水硫酸マグネシウムで乾燥した。続いて、溶媒を減圧留去して得た
10 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液; 酢酸エチル) に
付した後、酢酸エチルから再結晶して 4 – [2 – (フェニルスルホニル
アミノ) エチルスルフィニル] フェノキシ酢酸エチル (化合物番号 38)
(1. 76 g) を得た。

m. p. 116 – 118. 5 °C

15 製造例 4 と同様の方法を用いて、4 – [2 – (4 – クロロフェニルス
ルホニルアミノ) エチルスルフィニル] – 2, 6 – ジフルオロフェノキ
シ酢酸エチル (化合物番号 39) を得た。

m. p. 137 – 138 °C

20 製造例 5

製造例 3 で得た 4 – [2 – (フェニルスルホニルアミノ) エチルチオ]
] フェノキシ酢酸エチル (1. 8 g) の塩化メチレン (30 ml) 溶液
に、氷冷下 m – クロロ過安息香酸 (1. 57 g) の塩化メチレン (40
ml) 溶液を滴下した。反応液を室温下 1 時間攪拌した後、重曹水で洗
25 浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。続いて、溶媒を減圧留去して
得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液; 酢酸エチル

）に付し 4- [2- (フェニルスルホニルアミノ) エチルスルホニル] フェノキシ酢酸エチル (化合物番号 40) (1.94 g) を得た。

m. p. 86.5-88°C

- 5 製造例 5 と同様の方法を用いて、4- [2- (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) エチルスルホニル] -2, 6-ジフルオロフェノキシ酢酸エチル (化合物番号 41) を得た。

m. p. 166-167°C

10 製造例 6

フェニル酢酸エチル (48 g) にクロロスルホン酸 (87 ml) を滴下し、40°C で 30 分間攪拌した。反応溶液を氷水 (1000 ml) にあけ、分離した油状物質を塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し 4-クロロスルホニルフェニル酢酸エチル (42 g) を得た。

。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

- 1.25 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 3.11 (2H, s),
4.20 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$), 7.55 (2H, m),
20 8.00 (2H, m)

上記で得た 4-クロロスルホニルフェニル酢酸エチル (42 g)、錫 (96 g) およびメタノール (320 ml) の混合物に、40°C で濃塩酸 (80 ml) を滴下した。反応溶液を 3 時間加熱還流した後、氷水 (25 600 ml) 中にあけ、分離した油状物質を塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウム

で乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にアルゴン雰囲気下炭酸カリウム（16.4 g）およびN, N-ジメチルホルムアミド（100 ml）を加え、さらに氷冷下N-（2-ブロモエチル）フタルイミド（20.3 g）のN, N-ジメチルホルムアミド（100 ml）溶液を滴下した。反応溶液を室温で16時間攪拌した後、7%塩酸（1200 ml）中にあけ、分離した油状物質を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液；塩化メチレン：n-ヘキサン=1：1）に付し、塩化メチレン-n-ヘキサン混合液で結晶化して4-〔2-（フタルイミド-2-イル）エチルチオ〕フェニル酢酸メチル（9.1 g）を得た。

m. p. 90-92°C

以下、4-〔2-（フタルイミド-2-イル）エチルチオ〕フェニル酢酸メチルを製造例1と同様に処理して、4-〔2-（フェニルスルホニルアミノ）エチルチオ〕フェニル酢酸メチル（化合物番号42）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.95 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 3.12 (2H, m),
3.57 (2H, s), 3.70 (3H, s),
4.95 (1H, br m), 7.16 (3H, m),
7.50 (2H, m), 7.82 (2H, m)

同様の方法で、以下の化合物を得た。

4-〔2-（4-クロロフェニルスルホニルアミノ）エチルチオ〕フェニル酢酸メチル（化合物番号43）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2. 98 (2H, m), 3. 11 (2H, m),
3. 60 (2H, s), 3. 70 (3H, s),
7. 18 (4H, m), 7. 44 (2H, m),
5 7. 74 (2H, m)

4- [2- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニル酢酸メチル (化合物番号44)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

10 2. 43 (3H, s), 2. 95 (2H, m),
3. 10 (2H, m), 3. 58 (2H, s),
3. 70 (3H, s), 4. 93 (1H, t, $J = 6\text{ Hz}$),
7. 18 (4H, m), 7. 28 (2H, m),
7. 71 (2H, m)

15

4- [2- (4-フルオロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニル酢酸メチル (化合物番号45)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2. 9-3. 3 (4H, m), 3. 55 (2H, s),
20 3. 78 (3H, s), 5. 1 (1H, brs)
7. 1-8. 1 (8H, m)

4- [2- (4-ブロモフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニル酢酸メチル (化合物番号46)

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2. 9-3. 2 (4H, m), 3. 56 (2H, s),

3. 77 (3H, s), 5. 2 (1H, brs)

7. 1-8. 1 (8H, m)

4-[2-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]

5 フェニル酢酸メチル (化合物番号47)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

2. 9-3. 2 (4H, m), 3. 55 (2H, s),

3. 78 (3H, s), 3. 82 (3H, s),

5. 2 (1H, brs), 7. 1-7. 4 (4H, m),

10 7. 6-8. 0 (4H, m)

4-[2-(4-ニトロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェニル酢酸メチル (化合物番号48)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

15 2. 9-3. 4 (4H, m), 3. 56 (2H, s),

3. 75 (3H, s), 7. 0-7. 3 (4H, m),

5. 2 (1H, brs), 8. 0-8. 5 (4H, m)

4-[2-(メチルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェニル酢酸メチル (化合物番号49)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

2. 90 (3H, s), 2. 9-3. 3 (4H, m),

3. 55 (2H, s), 3. 76 (3H, s),

5. 2 (1H, brs), 7. 1-7. 4 (4H, m)

4-〔2-(オクチルスルホニルアミノ)エチルチオ〕フェニル酢酸
メチル(化合物番号50)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.7-0.9 (3H, m), 1.2-1.8 (14H, m),
5 2.9-3.4 (4H, m), 3.55 (2H, s),
3.76 (3H, s), 5.1 (1H, brs),
7.1-7.4 (4H, m)

4-〔2-(ヘキサデシルスルホニルアミノ)エチルチオ〕フェニル
10 酢酸メチル(化合物番号51)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.7-0.9 (3H, m), 1.2-1.8 (30H, m),
2.9-3.4 (4H, m), 3.56 (2H, s),
3.78 (3H, s), 5.2 (1H, brs),
15 7.1-7.4 (4H, m)

製造例7

3-(4-メルカプトフェニル)プロピオン酸(1.82g)、炭酸
カリウム(5.6g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(12ml)
20)の混合物にN-(2-ブロモエチル)フタルイミド(2.54g)を
加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液を2%塩酸(150ml)中
に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で2回洗浄
した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、続いて溶媒を減圧留去し3-
{4-〔2-(フタルイミド-2-イル)エチルチオ〕フェニル}プロ
25 ピオン酸(3.58g)を得た。

m. p. 105.5-107°C

3- {4- [2- (フタルイミド-2-イル) エチルチオ] フェニル}
} プロピオン酸 (3.4 g)、ヒドラジン・1水和物 (3.85 ml)
およびメタノール (30 ml) の混合物を加熱還流下で1時間攪拌した。
反応液を放冷後、析出した不溶物を濾過によって取り除き、濾液を減
5 圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ダイヤイオンHP-2
0, 溶離液; 水、メタノール) に付し3- [4- (2-アミノエチルチ
オ) フェニル] プロピオン酸 (1.75 g) を得た。

m. p. 90-110°C

10 3- [4- (2-アミノエチルチオ) フェニル] プロピオン酸 (0.
8 g)、トリエチルアミン (1.6 ml) および塩化メチレン (50 ml)
1) の混合物中に4-クロロフェニルスルホニルクロリド (0.79 g)
) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を3%塩酸、飽和食塩水で
順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得
15 た残渣を酢酸エチル-n-ヘキサン混液で結晶化して3- {4- [2-
(4-クロロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニル} プロ
ピオン酸 (化合物番号52) (1.07 g) を得た。

m. p. 117-119°C

20 製造例7と同様の方法を用いて、以下の化合物を得た。

3- {4- [2- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) エチルチ
オ] フェニル} プロピオン酸 (化合物番号53)

m. p. 127.3-130.4°C

25 3- {4- [2- (4-フルオロフェニルスルホニルアミノ) エチル
チオ] フェニル} プロピオン酸 (化合物番号54)

m. p. 135-136. 5°C

3- {4- [2- (4-ブロモフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニル} プロピオン酸 (化合物番号55)

5 m. p. 129.7-133.5°C

3- {4- [2- (2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニル} プロピオン酸 (化合物番号56)

10 m. p. 131.5-133.6°C

3- {4- [2- (2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニル} プロピオン酸 カリウム塩 (化合物番号57)

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

1.65 (1H, s), 2.1-2.2 (2H, m),
2.25 (3H, s), 2.51 (6H, s),
2.7-2.9 (6H, m), 6.99 (2H, s),
7.08 (4H, s)

20

3- {4- [2- (3, 4-ジクロロ-6-ヒドロキシフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニル} プロピオン酸 (化合物番号58)

m. p. 139-141. 4°C

25

3- {4- [2- (3-ニトロ-4-クロロフェニルスルホニルアミ

ノ) エチルチオ] フェニル} プロピオン酸 (化合物番号 59)

m. p. 125. 1-127. 7°C

3- {4- [2- (4-アセトアミドフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニル} プロピオン酸 (化合物番号 60)

m. p. 146. 5-148. 9°C

3- {4- [2- (3-ピリジルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニル} プロピオン酸 (化合物番号 61)

10 m. p. 146. 7-149. 8°C

製造例 8

ビス- [2- (フェニルスルホニルアミノ) エチル] ジスルフィド (1 g)、トリブチルホスフィン (0. 72 ml) および 90% メタノール (30 ml) の混合物を、アルゴン雰囲気下室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧留去した後、残渣にアルゴン雰囲気下トリエチルアミン (1. 4 ml) およびエタノール (10 ml) を加え、さらにこれに 4-クロロメチルフェノキシ酢酸エチル (1. 05 g) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液; 酢酸エチル: n-ヘキサン = 1: 3) に付し 4- [2- (フェニルスルホニルアミノ) エチルチオメチル] フェノキシ酢酸エチル (化合物番号 62) (1. 04 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

25 1. 30 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$),

2. 49 (2H, t, $J = 6\text{ Hz}$), 3. 02 (2H, br s),

3. 51 (2H, s), 4. 25 (2H, q, $J = 7 \text{ Hz}$),
4. 59 (2H, s), 4. 98 (1H, br s),
6. 80 (2H, m), 7. 13 (2H, m),
7. 55 (3H, m), 7. 83 (2H, m)

5

同様の方法を用いて、以下の化合物を得た。

4-〔2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオメチル〕フェノキシ酢酸エチル (化合物番号63)

m. p. 52. 5-53. 5℃

10

製造例9

4-ホルミルシンナム酸メチル (5. 58 g) のメタノール (100 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0. 4 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して4-(ヒドロキシメチル)シンナム酸メチル (5. 27 g) を得た。

15

m. p. 86-87℃

4-(ヒドロキシメチル)シンナム酸メチル (4. 1 g)、トリエチルアミン (3. 1 ml) および塩化メチレン (50 ml) の混合物に、氷冷下メタンスルホニルクロリド (1. 7 ml) を滴下し室温で1. 5時間攪拌した。反応液を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液; 塩化メチレン) に付し4-(クロロメチル)シンナム酸メチル (2. 57 g) を得た。

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3. 80 (3 H, s), 4. 60 (2 H, s),
6. 44 (1 H, d, J = 15 Hz), 7. 40 (2 H, m),
7. 51 (2 H, m), 7. 69 (1 H, d, J = 15 Hz)

- 5 ビスー [2- (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) エチル] ジス
 ルフィド (1. 2 g)、トリブチルホスフィン (0. 65 ml) および
 90%メタノール (30 ml) の混合物を、アルゴン雰囲気下室温で3
 0分間攪拌した。反応液を減圧留去した後、残渣にアルゴン雰囲気下炭
10 酸カリウム (1. 3 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml
 1) を加え、次いで、これに上記で得た4- (クロロメチル) シンナム
 酸メチル (1 g) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に酢酸エチ
 ルを加え、飽和食塩水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥
 した。溶媒を減圧留去して4- [2- (4-クロロフェニルスルホニル
 アミノ) エチルチオメチル] シンナム酸メチル (化合物番号64) (1
15 . 74 g) を得た。

m. p. 99-103°C

製造例10

- 4- [(2-メチルスルホニルオキシ) エチル] フェノキシ酢酸エチ
20 ルまたは4- [(3-メチルスルホニルオキシ) プロピル] フェノキシ
 酢酸エチルを用いて、製造例9と同様の方法により以下の化合物を得た
 。

- 4- { 2- [(2-フェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] エチル
25 } フェノキシ酢酸エチル (化合物番号65)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

1. 30 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$),
2. 53 (2H, t, $J = 6\text{ Hz}$),
2. 58 (2H, m), 2. 72 (2H, m),
3. 10 (2H, brq, $J = 6\text{ Hz}$),
5 4. 26 (2H, q, $J = 7\text{ Hz}$), 4. 60 (2H, s),
5. 00 (1H, brs), 6. 83 (2H, m),
7. 05 (2H, m), 7. 50 (3H, m),
7. 85 (2H, m)

- 10 4- {2- [(3-フェニルスルホニルアミノ) プロピルチオ] エチル} フェノキシ酢酸エチル (化合物番号66)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1. 30 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$), 1. 76 (2H, m),
2. 35 (2H, t, $J = 6\text{ Hz}$), 2. 59 (4H, m),
15 3. 10 (2H, brs), 4. 25 (2H, q, $J = 7\text{ Hz}$),
4. 60 (2H, s), 4. 98 (1H, brs),
6. 82 (2H, m), 7. 02 (2H, m),
7. 52 (3H, m), 7. 85 (2H, m)

20 製造例11

- 2, 6-ジフルオロ-4- [2- (フェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸エチル (1. 5g) およびエタノール (12ml) の混合物に10%水酸化ナトリウム (3ml) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を3%塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。
25 酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して2, 6-ジフルオロ-4- [2- (フェニルス

ルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号 67) (1
. 3 g) を得た。

m. p. 91-93 °C

- 5 同様の方法を用いて、製造例 1 ~ 6 および製造例 8 ~ 10 で得られた化合物から以下の化合物を得た。

2, 6-ジフルオロ-4-[2-(4-クロロフェニルスルホニルア
ミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号 68)

m. p. 97-98 °C

10

2, 6-ジフルオロ-4-[2-(4-メチルフェニルスルホニルア
ミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号 69)

m. p. 93-95 °C

- 15 2-フルオロ-4-[2-(フェニルスルホニルアミノ) エチルチオ
] フェノキシ酢酸 (化合物番号 70)

m. p. 122-126 °C

- 20 2-フルオロ-4-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)
エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号 71)

m. p. 111-113.5 °C

2-フルオロ-4-[2-(4-メチルフェニルスルホニルアミノ)
エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号 72)

- 25 m. p. 120.5-122.5

4- [2- (フェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号73)

m. p. 156-159°C

5 4- [2- (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号74)

m. p. 142.5-144°C

10 4- [2- (4-メチルフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号75)

m. p. 152.8-155.1°C

4- [2- (4-メトキシフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号76)

15 m. p. 128.7-130.9°C

4- [2- (4-フルオロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号77)

m. p. 150.5-153.5°C

20

4- [2- (4-ブロモフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号78)

m. p. 151.9-153.4°C

25 4- [2- (2,5-ジクロロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号79)

m. p. 143. 5-145. 9°C

4-[2-(2, 4, 5-トリクロロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸(化合物番号80)

5 m. p. 125. 4-127. 2°C

4-[2-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸(化合物番号81)

m. p. 113. 5-116. 3°C

10

4-[2-(2, 4, 6-トリメチルフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸(化合物番号82)

m. p. 129. 4-131. 4°C

15 4-[2-(2, 4, 6-トリイソプロピルフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸(化合物番号83)

m. p. 180. 5-183. 5°C

20 4-[2-(2-ナフチルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸(化合物番号84)

m. p. 74-79. 5°C

4-[2-(4-ニトロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸(化合物番号85)

25 m. p. 160. 4-162. 5°C

4 - [2 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号 86)

m. p. 91. 5 - 95. 8 °C

5 4 - [2 - (4 - アセチルアミノフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 カリウム塩 (化合物番号 87)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) δ :

2. 07 (3 H, s), 2. 5 - 2. 8 (4 H, m),

4. 11 (2 H, s), 6. 69 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$),

10 7. 09 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$), 7. 3 - 7. 6 (4 H, m)

4 - [2 - (3 - ピリジルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号 88)

m. p. 163. 2 - 165. 1 °C

15

4 - [2 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - ヒドロキシフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号 89)

m. p. 125. 3 - 129. 4 °C

20 4 - [2 - (フェニルスルホニルアミノ) エチルスルフィニル] フェノキシ酢酸 (化合物番号 90)

m. p. 182. 5 - 183. 5 °C

25 4 - [2 - (フェニルスルホニルアミノ) エチルスルホニル] フェノキシ酢酸 (化合物番号 91)

m. p. 156 - 158. 5 °C

4- [2- (フェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニル酢酸
ナトリウム塩 (化合物番号92)

m. p. 157.5-159.5°C

5 4- [2- (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニル酢酸 (化合物番号93)

m. p. 129-131°C

10 4- [2- (4-メチルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニル酢酸 (化合物番号94)

m. p. 95-97°C

4- [2- (フェニルスルホニルアミノ) エチルチオメチル] フェノキシ酢酸ナトリウム塩 (化合物番号95)

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

2.38 (2H, m), 2.80 (2H, m),
3.50 (2H, s), 4.09 (2H, s),
6.70 (2H, m), 7.05 (2H, m),
7.33 (3H, m), 7.60 (2H, m)

20

4- [2- (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオメチル] フェノキシ酢酸 (化合物番号96)

m. p. 123-124°C

25 4- [2- (4-クロロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオメチル] シンナム酸 (化合物番号97)

m. p. 173-174°C

4- {2- [(2-フェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] エチル
} フェノキシ酢酸 ナトリウム塩 (化合物番号98)

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

2.40 (2H, dd, $J=6, 8\text{ Hz}$),

2.60 (4H, m), 2.80 (2H, dd, $J=6, 8\text{ Hz}$),

4.08 (2H, s), 6.70 (2H, m),

7.00 (2H, m), 7.85 (3H, m),

10 7.62 (2H, m)

4- {2- [(2-フェニルスルホニルアミノ) プロピルチオ] エチ
ル} フェノキシ酢酸 ナトリウム塩 (化合物番号99)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

15 1.65 (2H, m), 2.35 (4H, m),

2.75 (2H, m), 4.06 (2H, s),

6.70 (2H, m), 7.00 (2H, m),

7.33 (3H, m), 7.60 (2H, m)

20 3- {4- [2- (フェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニ
ル} プロピオン酸 (化合物番号100)

m. p. 146.2-148.1°C

25 3- {4- [2- (2-ナフチルスルホニルアミノ) エチルチオ] フ
ェニル} プロピオン酸 (化合物番号101)

m. p. 132.1-134.5°C

3- {4- [2- (2, 4, 6-トリイソプロピルフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニル} プロピオン酸 (化合物番号102)

m. p. 113. 5-116. 9°C

5 3- {4- [2- (4-ニトロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニル} プロピオン酸 (化合物番号103)

m. p. 154-156. 12°C

10 3- {4- [2- (2, 4, 5-トリクロロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニル} プロピオン酸 (化合物番号104)

m. p. 123. 4-126. 6°C

15 2-フルオロ-4- [2- (4-フルオロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号105)

m. p. 126-128°C

20 2-フルオロ-4- [2- (4-ブロモフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号106)

m. p. 118. 2-120. 4°C

25 2-フルオロ-4- [2- (4-メトキシフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号107)

m. p. 144-146. 1°C

25 2-フルオロ-4- [2- (4-ニトロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号108)

m. p. 140-142 °C

2-フルオロ-4-[2-(メチルスルホニルアミノ)エチルチオ]
フェノキシ酢酸(化合物番号109)

5 m. p. 88.8-91.3 °C

2-フルオロ-4-[2-(オクチルスルホニルアミノ)エチルチオ]
フェノキシ酢酸(化合物番号110)

m. p. 107.6-109.3 °C

10

2-フルオロ-4-[2-(ヘキサデシルスルホニルアミノ)エチル
チオ]フェノキシ酢酸(化合物番号111)

m. p. 120.4-123.3 °C

15 4-[2-(4-フルオロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]
フェニル酢酸(化合物番号112)

m. p. 102.8-105.6 °C

20 4-[2-(4-ブロモフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フ
ェニル酢酸(化合物番号113)

m. p. 126-129.6 °C

4-[2-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]
フェニル酢酸(化合物番号114)

25 m. p. 84.5-87.4 °C

4 - [2 - (4 - ニトロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニル酢酸 (化合物番号 115)

m. p. 114.6 - 117.9 °C

5 4 - [2 - (メチルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニル酢酸 (化合物番号 116)

m. p. 108.3 - 111 °C

10 4 - [2 - (オクチルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニル酢酸 (化合物番号 117)

m. p. 111.9 - 114.6 °C

15 4 - [2 - (ヘキサデシルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェニル酢酸 (化合物番号 118)

m. p. 111.8 - 114.3 °C

2, 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - (4 - フルオロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号 119)

m. p. 84.8 - 87.7 °C

20

2, 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - (4 - ブロモフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号 120)

m. p. 113.4 - 116.5 °C

25 2, 6 - ジフルオロ - 4 - [2 - (4 - ニトロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ] フェノキシ酢酸 (化合物番号 121)

m. p. 115.6 – 119 °C

2, 6-ジフルオロ-4-[2-(メチルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸 (化合物番号122)

5 m. p. 117.8 – 121.5 °C

2, 6-ジフルオロ-4-[2-(オクチルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸 (化合物番号123)

m. p. 98 – 101.3 °C

10

2, 6-ジフルオロ-4-[2-(4-ヘキサデシルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸 (化合物番号124)

m. p. 118.8 – 120.9 °C

15 2, 6-ジフルオロ-4-[2-(4-メトキシフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェノキシ酢酸 (化合物番号125)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

2.9 – 3.2 (4H, m), 3.87 (3H, s),

4.78 (2H, s), 5.2 (1H, brs),

20 6.7 – 7.0 (4H, m), 7.6 – 7.8 (2H, m),

8.5 (1H, brs)

4-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチルスルフィニル]-2, 6-ジフルオロフェノキシ酢酸 (化合物番号126)

25 m. p. 129 – 129.5 °C

4-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチルスルフォ
ニル]-2,6-ジフルオロフェノキシ酢酸(化合物番号127)

m. p. 163-163.5°C

5 製造例12

2,6-ジフルオロフェノール(25g)、炭酸カリウム(39.5
g)、アセトン(100ml)の混合物中に室温、攪拌下ブromo酢酸メ
チル(17.8ml)のアセトン(100ml)溶液を滴下した。室温
で一晩攪拌した後反応混合物を濃塩酸(40ml)氷水(500ml)
10 の混合物にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で
洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧留去して無色油状
の2,6-ジフルオロフェノキシ酢酸メチル(38g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

3.80 (3H, s), 4.77 (2H, s),
15 6.8-7.1 (3H, m),

2,6-ジフルオロフェノキシ酢酸メチル(7.6g)、塩化メチレ
ン(50ml)の混合物にクロロスルホン酸(5.0ml)を滴下した
。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した後反応混合物中に塩化チオニ
20 ル(4.1ml)を加え40分間加熱還流した。反応混合物を放冷後氷
水(200ml)にあけ、塩化メチレン層を水、飽和食塩水で洗浄し、
無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧留去して無色油状の(2
,6-ジフルオロ-4-クロロスルホニル)フェンキシ酢酸メチル(1
1.1g)を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ :

3.80 (3H, s), 4.96 (2H, s),

7. 63 (2H, m),

(2, 6-ジフルオロ-4-クロロスルホニル)フェノキシ酢酸メチル (11.1 g)、錫 (粉末状、15.3 g)、メタノール (100 ml) の混合物に攪拌下 50~60℃ で濃塩酸 (25 ml) を滴下した。反応混合物を2時間加熱攪拌した後放冷し、反応液を不溶物をデカントしながら氷水 (200 ml) にあけ、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧留去し黄色油状の (2, 6-ジフルオロ-4-メルカプト)フェノキシ酢酸メチル (8.0 g) を得た。

(2, 6-ジフルオロ-4-メルカプト)フェノキシ酢酸メチル (8.0 g)、炭酸カリウム (5.6 g)、アセトン (20 ml) の混合物をアルゴン雰囲気下、室温で20分間攪拌した後反応混合物中にN-(2-クロロエチル)-4-クロロフェニルスルホンアミド (8.9 g) のアセトン (30 ml) 溶液を10分間かけて滴下しその後室温で一晩攪拌した。反応液を濃塩酸 (8 ml) と氷水 (200 ml) の混合物中にあけ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧留去し残渣を含水メタノールで再結晶して4-[2-(4-クロロフェニルスルホンアミノ)エチルチオ]-2, 6-ジフルオロフェノキシ酢酸メチル (化合物番号128) (12.7 g) を得た。

m. p. 79.5-80.5℃

25 製造例13

4-[2-(4-クロロフェニルスルホンアミノ)エチルチオ]-

2, 6-ジフルオロフェノキシ酢酸エチル (0.46 g)、テトラヒドロフラン (30 ml) の混合物中に氷冷下水素化アルミニウムリチウム (38 mg) を加え室温で1時間攪拌した。反応混合物に10%水酸化ナトリウム溶液 (0.2 ml)、酢酸エチル (30 ml)、無水硫酸ナトリウム (1 g) を順次加え不溶物を濾過した。濾液を減圧留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1: 1) に付し目的のフラクションを集めエーテル-イソプロピルエーテル混液で再結晶して2-{4-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]-2, 6-ジフルオロフェノキシ}エタノール (化合物番号129) を得た。

m. p. 43.5-45°C

製造例14

4-ヒドロキシベンズアルデヒド (6.1 g)、炭酸カリウム (13.8 g)、ヨウ化ナトリウム (0.75 g)、N, N-ジメチルホルムアミド (110 ml) の混合物中にN-(エトキシカルボニルメチル)-2-クロロアセトアミド (8.9 g) を加え80°Cで30分間攪拌した。反応混合物を3%塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液; 酢酸エチル) に付して目的の画分を集め、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で再結晶してN-(エトキシカルボニルメチル)-2-(4-ホルミルフェノキシ)アセトアミドを4.09 g得た。

m. p. 94.5-95.5°C

次いで、N-(エトキシカルボニルメチル)-2-(4-ホルミルフ

エノキシ) アセトアミド (4.6 g)、エタノール (150 ml) の混合物中に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (0.25 g) を加え反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に3%塩酸を加えた後酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去してN-(エトキシカルボニルメチル)-2-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ) アセトアミドを4.03 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.29 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.72 (1H, br s),
4.10 (2H, d, $J=5\text{ Hz}$),
4.22 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$), 4.51 (2H, s),
4.64 (2H, s), 6.92 (2H, m),
7.08 (1H, br s), 7.32 (2H, m)

次いで、N-(エトキシカルボニルメチル)-2-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ) アセトアミド (3.96 g)、トリフェニルホスフィン (3.88 g)、四塩化炭素 (10 ml)、塩化メチレン (20 ml) の混合物を1.5時間加熱還流した。反応混合物を減圧留去して残渣に酢酸エチルを加え不溶物を取り除き濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル) に付して目的の画分を集め、酢酸エチル-エーテル混合溶媒で再結晶してN-(エトキシカルボニルメチル)-2-(4-クロロメチルフェノキシ) アセトアミドを2.8 g得た。

m. p. 88.5-90.5°C

次いで、N-(エトキシカルボニルメチル)-2-(4-クロロメチ

ルフェノキシ) アセトアミド (2.5 g)、2-(4-クロロフェニル
スルホニルアミノ) エタンチオール (3.36 g)、炭酸カリウム (2
.5 g)、N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) の混合物を室温
5 。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥
し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶
離液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1: 2 ~ 1: 0) に付して目的の画分
を集め、エーテルで再結晶してN-(エトキシカルボニルメチル)-4
- [2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオメチル]
10 -2, 6-ジフルオロフェノキシアセトアミド (化合物番号130) を
得た。

m. p. 88.5-89.5 °C

製造例14で得た化合物を水酸化ナトリウム水溶液で処理して、N-
15 (カルボキシメチル)-4-[2-(4-クロロフェニルスルホニルア
ミノ) エチルチオメチル]-2, 6-ジフルオロフェノキシアセトアミ
ド (化合物番号131) を得た。

m. p. 140-140.5 °C

20 製造例15

4-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ]-
2, 6-ジフルオロフェノキシ酢酸メチル (1 g) をアンモニアガスを
飽和したメタノール (50 ml) に加え室温で3日間放置した。反応混
合物を減圧留去し残渣をメタノールで再結晶して4-[2-(4-クロ
25 ロフェニルスルホニルアミノ) エチルチオ]-2, 6-ジフルオロフェ
ノキシアセトアミド (化合物番号132) を得た。

m. p. 162-163. 5°C

製造例15と同様の方法を用いて、以下の化合物を得た。

5 N, N-ジメチル-4-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]-2, 6-ジフルオロフェノキシアセトアミド (化合物番号133)

m. p. 136.3-137.7°C

10 N-ヒドロキシ-4-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]-2, 6-ジフルオロフェノキシアセトアミド (化合物番号134)

m. p. 132.2-133.7°C

15 4-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]-2-フルオロフェノキシアセトアミド (化合物番号135)

m. p. 105.8-107.9°C

20 N, N-ジメチル-4-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]-2-フルオロフェノキシアセトアミド (化合物番号136)

m. p. 142.8-144.1°C

25 N-ヒドロキシ-4-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]-2-フルオロフェノキシアセトアミド (化合物番号137)

¹H-NMR (アセトン-d₆) δ:

- 2.9-3.3 (2H, m), 4.73 (2H, s),
 6.9 (1H, brs), 7.0-7.2 (3H, m),
 7.58 (2H, d, J = 8.79 Hz),
 7.86 (2H, d, J = 8.79 Hz),
 5 8.9 (1H, brs), 10.4 (1H, brs)

4-[2-(4-クロロフェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェニルアセトアミド (化合物番号138)

m. p. 195.3-197.2°C

10

4-[2-(フェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]-2,6-ジフルオロフェノキシアセトアミド (化合物番号139)

m. p. 117.6-120.8°C

- 15 N, N-ジメチル-4-[2-(フェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]-2,6-ジフルオロフェノキシアセトアミド (化合物番号140)

¹H-NMR (アセトン-d₆) δ:

- 2.91 (3H, s), 3.0-3.2 (4H, m),
 20 3.09 (3H, s), 4.91 (2H, s),
 6.8-7.1 (2H, m), 6.9 (1H, brs),
 7.5-7.7 (3H, m), 7.8-7.9 (2H, m)

- N-ヒドロキシー-4-[2-(フェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]-2,6-ジフルオロフェノキシアセトアミド (化合物番号141)
- 25)

^1H -NMR (アセトン- d_6) δ :

3. 0-3. 2 (4H, m), 4. 69 (2H, s),
6. 9 (1H, b r s), 6. 9-7. 1 (2H, m),
7. 5-7. 7 (3H, m), 7. 8-8. 0 (2H, m)
5 8. 7 (1H, b r s), 10. 5 (1H, b r s)

4-[2-(フェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]-2-フルオ
ロフェノキシアセトアミド (化合物番号142)

m. p. 108. 9-110. 4 $^{\circ}\text{C}$

10

N,N-ジメチル-4-[2-(フェニルスルホニルアミノ)エチル
チオ]-2-フルオロフェノキシアセトアミド (化合物番号143)

m. p. 104-105. 4 $^{\circ}\text{C}$

- 15 N-ヒドロキシー-4-[2-(フェニルスルホニルアミノ)エチルチ
オ]-2-フルオロフェノキシアセトアミド (化合物番号144)

^1H -NMR (アセトン- d_6) δ :

2. 9-3. 4 (4H, m), 4. 72 (2H, s),
6. 8 (1H, b r s), 6. 9-7. 2 (3H, m),
20 7. 5-7. 7 (3H, m), 7. 7-8. 0 (2H, m)
8. 8 (1H, b r s), 10. 5 (1H, b r s)

4-[2-(フェニルスルホニルアミノ)エチルチオ]フェニルアセ
トアミド (化合物番号145)

- 25 m. p. 152. 8-155. 9 $^{\circ}\text{C}$

実施例

次に上記製造例で製造した化合物の有用性を示すために、表1に示す代表的な化合物について、non-NMDA受容体に対する電気生理学的応答の促進作用を測定した。

5

方法

方法はMasuら[Nature 329, 836 (1987)]のアフリカツメガエル卵母細胞の翻訳系を改良した方法を用いて電気生理学的に解析した。

10 (1) ラット海馬からのポリ(A)⁺RNAの調整

ラットからの海馬領域を取り出し、グアニジンイソチアネート存在下でホモジナイズし、塩化セシウムを用いた超遠心法によって、トータルRNAを抽出した。得られたRNAからオリゴdTセルロースカラムを用いることによって、ポリ(A)⁺RNAを精製した。

15 (2) アフリカツメガエル卵母細胞におけるタンパク質の発現

マイクロマニピレーターを用いて単離したポリ(A)⁺RNA (1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$) を卵母細胞に50 nl ずつ注入し、卵母細胞はBarthの培地 (88 mM NaCl, 1 mM KCl, 2.4 mM NaHCO₃, 0.3 mM Ca(NO₃)₂, 0.41 mM CaCl₂, 0.8
20 2 mM MgSO₄, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sodium penicillin, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ streptomycin sulfate, and 15 mM HEPES) に入れて19℃で3～4日間培養して実験に用いた。

(3) 二電極膜電位固定法による電気生理学的および薬理学的実験

25 上記の卵母細胞をフロックリンゲル液 (120 mM NaCl, 2 mM KCl, 1.8 mM CaCl₂, and 5 mM HEPES,

pH 7.4) で灌流したチェンバー内にセットして、微小電極を卵母細胞に刺し込み、膜電位を -70 mV に固定する。灌流液をnon-NMDA受容体のアゴニストであるAMPA ($100\text{ }\mu\text{M}$)あるいはカイニン酸(KA) ($100\text{ }\mu\text{M}$)を溶解したフロッグリンゲル液に交換することにより、内向きの膜電流が記録された。

この応答はnon-NMDA受容体のアンタゴニストであるCNQX ($1\text{ }\mu\text{M}$)で阻害されることから、non-NMDA受容体を介した応答であると推定される。

ここで、本発明の化合物をDMSOに溶解し、最終濃度が $50\text{ }\mu\text{M}$ になるように加えた $100\text{ }\mu\text{M}$ AMPAあるいは $100\text{ }\mu\text{M}$ カイニン酸-フロッグリンゲル液を灌流することにより生じる膜電流とコントロールの $100\text{ }\mu\text{M}$ AMPA あるいは $100\text{ }\mu\text{M}$ カイニン酸-フロッグリンゲル液で生じる膜電流を比較したところ、強力な膜電流の促進が観察された。結果を表1に示す。

このとき、比較薬物として、アニラセタムを用いた。アニラセタムはnon-NMDA受容体のポテンシエーターとして知られている[J. Physiology 424, 533-543 (1990)]。

表1に示すように、本発明の化合物はカイニン酸およびAMPAで惹起される膜電流を促進し、その作用はnon-NMDA受容体に対して働いていることが推察された(特に化合物139には強い応答促進作用がある。)これに対し、アニラセタムは $50\text{ }\mu\text{M}$ では全くAMPAあるいはカイニン酸で惹起される膜電流を促進しないが、20倍濃度の 1 mM ではカイニン酸で生ずる応答に対しては影響を与えないが、AMPAで生ずる応答に対しては約2倍に応答を促進させる。このことから、従来のnon-NMDA受容体のポテンシエーターであるアニラセタムに比べて、はるかにnon-NMDA受容体の促進作用が強いことが示さ

れた。

また、NMDA受容体のアゴニストであるNMDAを $100\mu\text{M}$ になるようにフロッグリンゲル液に溶解した液を灌流することにより生じる膜電流に対しては、本発明の化合物は若干抑制する傾向のものと全く影響がないものとに分かれた。このことから、本発明の化合物はnon-NMDA受容体を介した応答のみを促進させることが判明した。

また、NMDAを投与する時に使用するフロッグリンゲル液は 1.8mM CaCl_2 を 5mM BaCl_2 に変換したものを使用した。さらに、フロッグリンゲル液に本発明の化合物を単独で溶解し、上記の系で同様に灌流することにより、内向きの膜電流が観察された。この応答は、non-NMDA受容体アンタゴニストであるCNQX ($1\mu\text{M}$)で阻害され、NMDA受容体アンタゴニストMK-801 ($1\mu\text{M}$)では阻害されなかった。このことから、本発明の化合物は、non-NMDA受容体にアゴニストとして作用することが示された。

以上の結果より、本発明の化合物はnon-NMDA受容体のポテンシエーターとして、各種の神経疾患で機能低下が報告されている脳内のグルタミン酸受容体の活性化をはかり、正常な神経伝達を回復させることが可能となりグルタミン酸受容体作用薬として有効なものとして期待される。

20

25

表 1

Potentiation(コントロールを1としたときの相対値)			
	化合物番号	カイニン酸	A M P A
5	6 8	1.6	1.5
	1 0 6	1.5	1.4
	1 2 8	1.6	1.5
	1 3 9	2.8	23.2
	1 4 2	1.5	1.6
10	1 4 3	1.6	1.4
	1 4 5	1.5	1.3
	アニラセタム	1	1

表 1 は A M P A あるいはカイニン酸により惹起される膜電流を本発明化合物が促進する割合を示したものである。すなわち、ラット海馬からのポリ (A) + R N A をアフリカツメガエル卵母細胞に注入後、3 日間培養してグルタミン酸受容体を発現した卵母細胞を用い、この卵母細胞を -70 mV に固定したものに、non-NMDA 受容体アゴニストである A M P A あるいはカイニン酸を各々 $100 \mu \text{M}$ になるようにフロッグリンゲル液に溶解した液を灌流したときに発生する応答を 1 と定め、本発明化合物および non-NMDA 受容体のポテンシエーターであるアニラセタムを $50 \mu \text{M}$ の濃度になるように A M P A あるいはカイニン酸入りフロッグリンゲル液に溶解した溶液を卵母細胞に投与したときに生じる応答を相対値で表したものである。本発明品は non-NMDA 受容体を介した応答を促進し、なかでも、化合物 1 3 9 は特に強い応答促進作用を示した。

表中の化合物番号は製造例に示す化合物番号と同一である。

本発明の化合物は慣用的な製剤技術に従って製造される各種の剤型、例えば散剤、顆粒剤、錠剤、糖衣剤、アンプル剤、カプセル剤等の経口投与剤、皮下、筋肉内もしくは静脈内投与剤、坐薬等とすることができる。

- 5 上記製剤化は、通常の増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤などの添加剤を用いることができる。

本発明化合物の治療患者に対する投与量は、患者の年齢、疾病の種類および状態などにより変動しうるが、通常人に対し1日当たり1から5000mgを1から数回に分けて投与することができる。

10

産業上の利用可能性

スルホンアミド誘導体からなる優れたグルタミン酸受容体の応答を促進する作用を有する薬物を提供することができる。

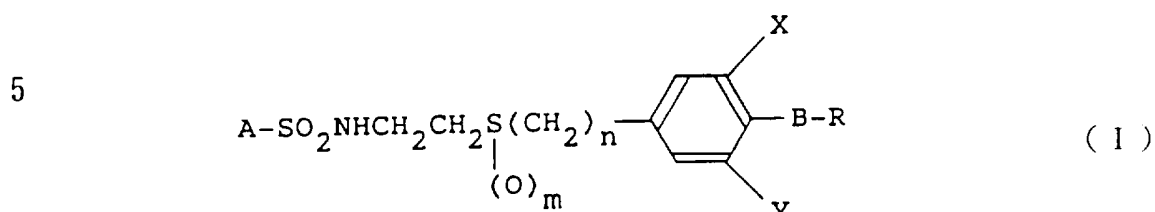
15

20

25

請 求 の 範 囲

1. 式 (I)



〔式 (I) 中、A はナフチル基、ピリジル基、フェニル基、「ハロゲン原子、炭素原子数 1 ～ 4 個のアルキル基、炭素原子数 1 ～ 4 個のアルコキシ基、ニトロ基またはアセトアミド基からなる群から選ばれる基の 1 ～ 5 個」で置換されたフェニル基または炭素原子数 1 ～ 20 個のアルキル基を示し、B は炭素原子数 1 ～ 3 個のアルキレン基、式 $-OCH_2-$ または式 $-CH=CH-$ で示される基を示し、X および Y はそれぞれ

10 同一または相異なって水素原子またはフッ素原子を示し、R はカルボキシ基、炭素原子数 2 ～ 5 個のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチル基または式



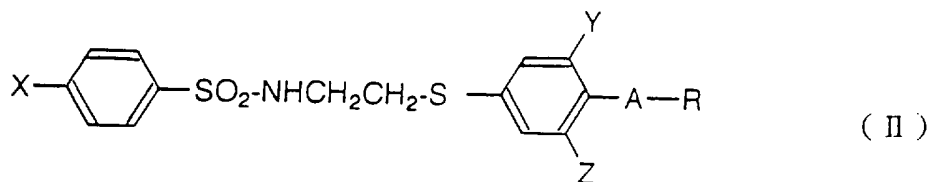
(上記式中、 R^1 は水素原子または炭素原子数 1 ～ 3 個のアルキル基を示し、 R^2 は水素原子、ヒドロキシ基、炭素原子数 1 ～ 3 個のアルキル基、カルボキシメチル基または炭素原子数 3 ～ 6 個のアルコキシカルボニルメチル基を示す。) で表される基を示し、m は 0 ～ 2 のうちのい

25

れかの整数を示し、 n は0～3のうちのいずれかの整数を示す。]で表されるスルホンアミド誘導体またはそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分とするグルタミン酸受容体作用薬。

2. 式(II)

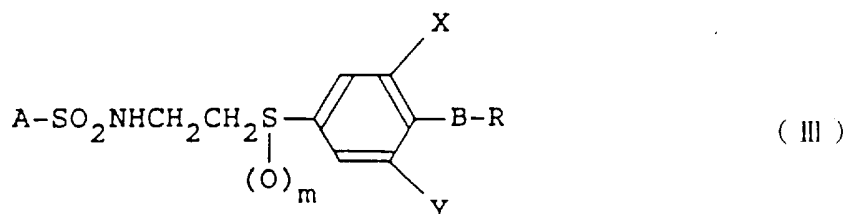
5



- 10 (式(II)中、Aは「ハロゲン原子、炭素原子数1～4個のアルキル基、炭素原子数1～4個のアルコキシ基、ニトロ基またはアセトアミド基からなる群から選ばれる基の1～5個」で置換されたフェニル基を示し、Bは炭素原子数1～3個のアルキレン基または式 $-\text{OCH}_2-$ で示される基を示し、XおよびYはそれぞれ同一または相異なって水素原子
- 15 またはフッ素原子を示し、Rはカルボキシ基または炭素原子数2～4個のアルコシカルボニル基を示し、 m は0～2のうちのいずれかの整数を示す。)で表されるスルホンアミド誘導体またはそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分とするグルタミン酸受容体作用薬。

3. 式(III)

20



- 25 [式(III)中、X、YおよびZはそれぞれ同一または相異なって水素原子またはハロゲン原子を示し、Aはメチレン基または式 $-\text{OCH}_2-$

で示される基を示し、Rはカルボキシ基、炭素原子数2～5個のアルコキシカルボニル基または式



(上記式中、R¹は水素原子または炭素原子数1～3個のアルキル基を示し、R²は水素原子、ヒドロキシ基または炭素原子数1～3個のアルキル基を示す。)で表される基を示す。]で表されるスルホンアミド誘導体またはそれらの製薬学的に許容される塩を有効成分とするグルタミン酸受容体作用薬。

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00379

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K31/18, 31/195, 31/215, 31/44

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)

Int. Cl⁶ A61K31/16-31/255, 31/33-31/55

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 4-364158, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), December 16, 1992 (16. 12. 92) & US, 518921, A & EP, 469901, A1	1 - 3
A	JP, 2-196764, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), August 3, 1990 (03. 08. 90) & US, 4990511, A & EP, 353753, A1	1 - 3

☐ 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 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

May 14, 1996 (14. 05. 96)

Date of mailing of the international search report

May 21, 1996 (21. 05. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁴ A 61 K 31/18, 31/195, 31/215, 31/44

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. Cl⁴ A 61 K 31/16~31/255, 31/33~31/55

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）

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
A	JP, 4-364158, A (大正製薬株式会社) 16. 12月. 1992 (16. 12. 92) & US, 518921, A & EP, 469901, A1	1-3
A	JP, 2-196764, A (武田薬品工業株式会社) 3. 8月. 1990 (03. 08. 90) & US, 4990511, A & EP, 353753, A1	1-3

☐ 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」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

14. 05. 96

国際調査報告の発送日

21.05.96

国際調査機関の名称及びあて先

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

特許庁審査官（権限のある職員）

瀬下 浩一

4C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3453