

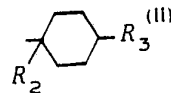
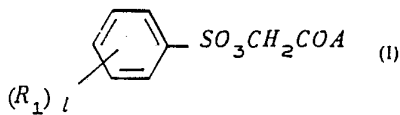


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類<sup>3</sup> C07C143/68</p>	<p>A1</p>	<p>(II) 国際公開番号 WO 84/ 00959</p> <p>(43) 国際公開日 1984年3月15日 (15. 03. 84)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP83/00300</p> <p>(22) 国際出願日 1983年9月6日 (06. 09. '83)</p> <p>(31) 優先権主張番号 特願昭57-155675 特願昭57-206579</p> <p>(32) 優先日 1982年9月6日 (06. 09. 82) 1982年11月24日 (24. 11. 82)</p> <p>(33) 優先権主張国 JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大鵬薬品工業株式会社 (TAIHO PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED) [JP/JP] 〒101 東京都千代田区神田司町2の9 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) 藤井節郎 (FUJII, Setsuro) [JP/JP] 〒560 大阪府豊中市西緑丘1丁目4番27-131 Osaka, (JP) 小川和男 (OGAWA, Kazuo) [JP/JP] 〒779-32 徳島県名西郡石井町藍畑字高畑中須1446 Tokushima, (JP) 村中義幸 (MURANAKA, Yoshiyuki) [JP/JP] 〒770 徳島県徳島市川内町榎瀬682-5 Tokushima, (JP) 浜川寿博 (HAMAKAWA, Toshihiro) [JP/JP] 〒772 徳島県鳴門市撫養町立岩字七枚6 Tokushima, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 三枝英二 (SAEGUSA, Eiji), 外 〒541 大阪府大阪市東区平野町2丁目10番地 沢の鶴ビル内 Osaka, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AU, CH (欧州特許), DE (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), NL (欧州特許), US.</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

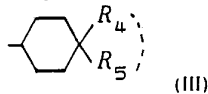
(54) Title: SULFONIC ESTER DERIVATIVES AND PROCESS FOR THEIR PREPARATION

(54) 発明の名称 スルホン酸エステル誘導体及びその製造方法



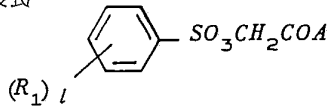
(57) Abstract

Sulfonic ester derivatives represented by general formula (I), wherein R<sub>1</sub> represents hydrogen, C<sub>1-4</sub> alkyl or C<sub>4</sub> alkoxy, A represents (II), (wherein R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> each represent C<sub>1-4</sub> alkyl) or (III), (wherein R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> each represent C<sub>1-4</sub> alkyl, or they may be connected to each other to form C<sub>4-6</sub> cycloalkyl together with the adjacent carbon atom), and l represents an integer of 1 to 3, and a process for their preparation.

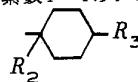


(57) 要約

一般式



[式中R<sub>1</sub> は水素原子、炭素数1~4のアルキル基又は炭素数1~4のアルコキシ基を示す。Aは一般式



素数1~4のアルキル基を示す) 又は一般式

(式中R<sub>4</sub> 及びR<sub>5</sub> はそれぞれ炭素数1~4のアルキル基を示すか又は等が結合する炭素原子と共に炭素数4~6のシクロアルキル基を形成してもよい) で示される基を示す。l は1~3の整数を示す。]で表わされるスルホン酸エステル誘導体及びその製造方法。

### 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

AT	オーストリア	LI	リヒテンシュタイン
AU	オーストラリア	LK	スリランカ
BE	ベルギー	LU	ルクセンブルグ
BR	ブラジル	MC	モナコ
CF	中央アフリカ共和国	MG	マダガスカル
CG	コンゴ	MR	モーリタニア
CH	スイス	MW	マラウイ
CM	カメルーン	NL	オランダ
DE	西ドイツ	NO	ノルウエー
DK	デンマーク	RO	ルーマニア
FI	フィンランド	SE	スウェーデン
FR	フランス	SN	セネガル
GA	ガボン	SU	ソビエト連邦
GB	イギリス	TD	チャード
HU	ハンガリー	TO	トーゴ
JP	日本	US	米国
KP	朝鮮民主主義人民共和国		

## 明 細 書

## スルホン酸エステル誘導体及びその製造方法

## 技 術 分 野

本発明は、新規なスルホン酸エステル誘導体、詳しくは抗高脂血症作用を有するスルホン酸エステル誘導体及びその製造方法に関する。

## 背 景 技 術

高脂血症は、動脈硬化、心腎血管疾患、糖尿病等の各種成人病の危険因子であることが認識されている。

10 該高脂血症の軽減乃至予防用薬剤としては、疾患の性格上薬剤の使用が長期間に渡る可能性があり、安全度の高い薬剤が要求されている。しかるに従来から抗脂血症剤として知られているニコチン酸及びその誘導体、

15 デキストラン硫酸、クロファイブレート及びその誘導体等は、種々の副作用が報告されている。即ちニコチン酸及びその誘導体は、血管拡張作用による皮膚掻痒感、顔面紅潮、胃腸障害、肝機能障害、耐糖能悪化等の副作用が認められている。さらに1日3g以上の大量投与を必要とし、このことから副作用の多い薬剤である。

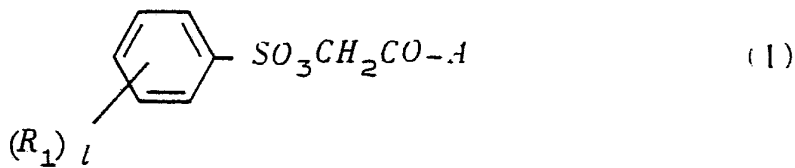
20 る。またクロファイブレートは世界的にも広く使用されている抗脂血症剤として代表的な薬剤であるが、最近、

クロフィブレードの発癌作用が重大な副作用として報告されている。該クロフィブレードにつき各種研究機関において動物試験あるいは疫学的調査が行われているが、最終的結論は得られておらず、各国にてそれぞれ該クロフィブレードの臨床使用制限を設け、使用しているのが現状である。さらにこの発癌性に加えて、クロフィブレードは、そのステロール排泄増加作用から消化器中の胆石発生率の増加報告もあり、新たな副作用として問題視されている。

10 本発明者らはこのような状況のもとに、より有用な優れた抗脂血症作用を有する化合物を提供することを目的として鋭意研究を重ねた結果、下記一般式 (I) で表わされる化合物が、上記目的に合致することを見出し、ここに本発明を完成するに至った。

15 発 明 の 開 示

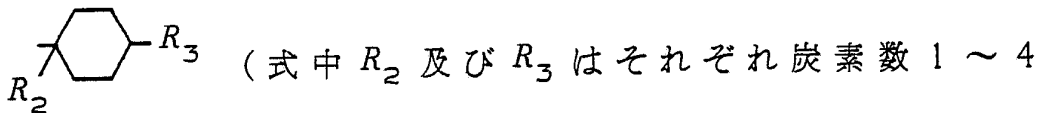
本発明のスルホン酸エステル誘導体は、下記一般式で表わされる。

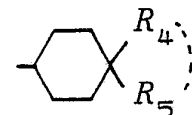


[ 式中 R<sub>1</sub> は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基



又は炭素数 1～4 のアルコキシ基を示す。A は一般式



のアルキル基を示す) 又は一般式  (式中  $R_4$  及び  $R_5$  はそれぞれ炭素数 1～4 のアルキル基を示

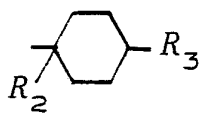
5 すか又は互いに結合して之等が結合する炭素原子と共に炭素数 4～6 のシクロアルキル基を形成してもよい) で示される基を示す。l は 1～3 の整数を示す。]

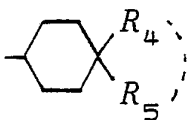
上記一般式 (I) 中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  及び  $R_5$  で示される炭素数 1～4 のアルキル基としては、メチル、エ  
10 チル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の直鎖状あるいは分枝状のアルキル基を、 $R_1$  で示される炭素数 1～4 のアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブトキシ、イソブチルオキシ等の直鎖状あるいは分枝  
15 状のアルコキシ基を、また  $R_4$  及び  $R_5$  が互いに結合して之等の結合する炭素原子と共に形成し得る炭素数 4～6 のシクロアルキル基としては、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシル基をそれぞれ例示することができる。

20 上記一般式 (I) で表わされる本発明化合物中には、

立体異性体を有する化合物が含まれており、本発明はそのすべての異性体を包含する。

本発明の上記一般式 (I) で表わされる化合物中、 $R_1$  が水素原子である化合物は好適である。他の好ましい

5 化合物としては、 $A$  が一般式  で示される基であり、且つ  $R_2$  と  $R_3$  の配座がシス体である化合物

並びに  $A$  が一般式  で示される基であり、

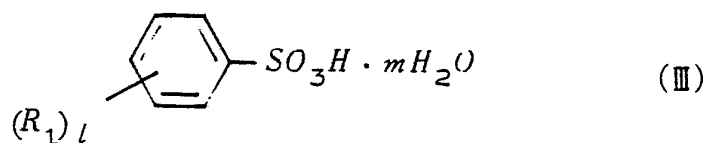
且つ  $R_4$  及び  $R_5$  が炭素数 1 ~ 3 のアルキル基である化合物及び該  $R_4$  と  $R_5$  とが互いに結合して之等が結合する炭素原子と共にシクロペンチル基又はシクロヘキシル基を形成した化合物を挙げることができる。

10 本発明の上記一般式 (I) で表わされる化合物は、例えば下記方法により製造することができる。

一般式

15  $A - COCHN_2$  (II)

(式中  $A$  は前記と同一の意味を示す) で表わされるジアリ化合物と、一般式



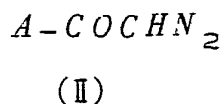
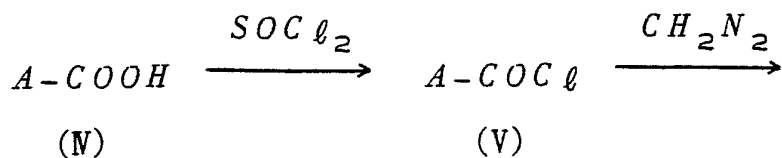
(式中  $R_1$  及び  $l$  は前記と同一の意味を示し、 $m$  は 0, 1 又は 2 を示す)

で表わされるスルホン酸化合物とを反応させる。

上記の反応は通常溶媒中で行なわれる。溶媒として  
5 は反応に悪影響を与えないものである限り、特に限定され  
ないが、一般にジメチルエーテル、ジエチルエー  
テル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル  
類；アセトニトリル、クロロホルム、ジクロルメタン  
等の非プロトン性溶媒；石油エーテル、リグロイン等  
10 が好適に用いられる。ジアリ化合物 (II) とスルホン酸  
化合物 (III) との使用割合は、適宜選択すればよいが、  
一般にはジアリ化合物 (II) に対してスルホン酸化合物  
(III) を等モル以上、好ましくは約 1.2 倍モル<sup>(~2倍モル)</sup> 程度使用  
するのが有利である。また、反応温度は特に限定はな  
15 いが、一般に約  $-10 \sim 60^\circ\text{C}$ 、好ましくは約  $0^\circ\text{C} \sim$   
室温程度とするのがよく、この温度において反応は有  
利に進行する。

上記反応において原料として用いられるジアリ化合  
物 (II) は、通常下記反応式に示すように、カルボン酸  
20 化合物 (IV) に塩化チオニル ( $\text{SOCl}_2$ ) を作用させ化合  
物 (V) を得、これにジアリメタン ( $\text{CH}_2\text{N}_2$ ) を作用さ

せることにより得ることができる。



上記カルボン酸化合物 (N) と塩化チオニルとの反応  
 5 及びこれにより得られる化合物 (V) とジアソメタンと  
 の反応は、夫々通常の方法に従い実施することができる。  
 例えば化合物 (V) とジアソメタンとの反応は、前  
 記本発明化合物の製造法に例示したと同様の溶媒中、  
 化合物 (V) に対して一般に2倍モル以上のジアソメタ  
 10 ンを用いて、約 $-10^{\circ}C$ ～室温程度の温度条件下に有  
 利に行なわれる。上記各反応の詳細は、後記参考例に  
 示す通りである。

上記方法により得られる本発明の化合物 (I) は、通  
 常の分離手段、例えばカラムクロマトグラフィ、再結  
 15 晶、減圧蒸留等により単離することができる。

かくして得られる本発明のスルホン酸エステル誘導  
 体 (I) は、エステラーゼ阻害作用、キモトリプシン阻  
 害作用、抗脂血症作用等を有し、免疫調節剤、抗脂血



症剤等として有用である。殊にその抗脂血症作用は、  
抗脂血症剤有効成分化合物として公知のニコチン酸及  
びその誘導体、デキストラン硫酸、クロファイブレート  
及び<sup>その</sup>誘導体等を凌ぐものである。しかも本発明化合物  
5 の毒性は非常に弱く、安全域が極めて広く、従来の抗  
脂血症剤に比べ安全性が高いという特徴を有している。

本発明化合物は、これを上記各種薬理作用を利用し  
たヒト及び動物用医薬として用いるに当り、その投与  
経路に適した種々の製剤形態に賦形される。その製剤  
10 形態としては例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、  
液体製剤等の経口剤を、また坐剤等の非経口剤等を挙  
げることができる。

錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等を製造する際に  
用いられる賦形剤としては、例えば乳糖、蔗糖、デン  
15 プン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、結晶セル  
ロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロ  
ース、グリセリン、アルギン酸ナトリウム、アラビア  
ゴム等を、結合剤としてはポリビニルアルコール、ポ  
リビニルエーテル、エチルセルロース、アラビアゴム、  
20 シエラック、白糖等を、滑沢剤としてはステアリン酸  
マグネシウム、タルク等を、その他、着色剤、崩壊剤

剤等として通常公知のものを用いることができる。尚  
錠剤は周知の方法によりコーティングしても良い。又  
液体製剤は水性又は油性の懸濁液、溶液、シロップ、  
エリキシル剤、その他であつてよく、之等はいずれも  
5 通常用いられる方法にて調製される。

坐剤を製造する際の基材としては、例えばカカオ脂、  
ポリエチレングリコール、ラノリン、脂肪酸トリグリ  
セライド、ウイテップソル（登録商標、西独ダイナマ  
イトノーベル社製、脂肪）等の油脂性基材を用いるこ  
10 とができる。

上記の如くして調製される医薬製剤の投与量は、こ  
れを投与する患者の症状、体重、年齢等によつて異な  
り、一概に限定することはできないが、通常成人一日  
当り本発明化合物（有効成分）が約50～1500mg  
15 となる量とするのがよく、これは好ましくは1日に1  
～4回に分けて投与される。また一単位製剤あたりの  
有効成分の含量は約10～1500mgとするのが好ま  
しい。

以下、本発明化合物（I）を製造するために用いる一  
20 般式（II）で表わされるジアリ化合物の製造例を参考例  
として挙げ、次いで本発明化合物（I）の製造例を実施



例として挙げる。尚各例において得られた化合物及びそれらの有する物性を夫々表 1 - (1)、1 - (2)、2 - (1)及び 2 - (2)に示す。各表中  $MS$  はマススペクトル分析結果 ( $M^+$ ) を示し、また  $H-NMR$  は核磁気共鳴スペクトル分析結果 ( $\delta$  値、 $ppm$ 、 $CDC\ell_3$  中) を示す。また、表中のシス及びトランスの配座は、 $R_2$  及び  $R_3$  の関係に基づくものである。

## 参考例 1

4,4 - ジメチル - シクロヘキシルカルボン酸 5 g に過剰の塩化チオニルを加えて 3 時間加熱攪拌した。反応後過剰の塩化チオニルを減圧下留去し、残液にベンゼン 10 ml を加えて減圧下に蒸留して油状の 4,4 - ジメチル - シクロヘキシルカルボニルクロライドを得た。

次にニトロソウレア 10 g から調製したジアソメタンエーテル溶液 100 ml 中に、室温下に上記で得た 4,4 - ジメチル - シクロヘキシルカルボニルクロライド 2.0 g を滴下し、滴下後約 1 時間室温で攪拌した。反応後、溶媒を減圧下で留去して、淡黄色油状の 1 - ジアソ - 2 - (4,4 - ジメチル - シクロヘキシル) - 2 - エタノン (化合物 I) を定量的に得た。

## 参考例 2



4,4 - ジメチル - シクロヘキシルカルボン酸に代え、  
4 - メチル - 4 - プロピル - シクロヘキシルカルボン  
酸、スピロ〔4, 5〕 - デカン - 8 - カルボン酸及びス  
ピロ〔5, 5〕 - ウンデカン - 4 - カルボン酸の夫々を  
5 原料として用い、参考例 1 と同様にして表 1 - (2) に示  
す各化合物 J、K 及び L を得た。

## 参考例 3

4 - イソプロピル - 1 - メチルシクロヘキシルカル  
ボン酸 (シス : トランス = 1 : 1、沸点 = 122°C /  
10 2 mm Hg) 10g に、過剰の塩化チオニルを加えて 3  
時間攪拌した。反応後、過剰の塩化チオニルを減圧下  
留去し、得られた油状物を減圧蒸留して、沸点 150  
~ 152°C / 60 mm Hg の 4 - イソプロピル - 1 - メ  
チルシクロヘキシルカルボニルクロライド 0.5g を得  
15 た (収率 86.4%)。

次に、ニトロソウレア 15g から調製したジアソメ  
タンエーテル溶液 150 ml 中に、窒素中で 4 - イソプロ  
ピル - 1 - メチルシクロヘキシルカルボニルクロラ  
イド 5.0g を滴下し、約 2 時間室温で攪拌した。反応後、  
20 溶媒を減圧下で留去し、淡黄色油状の 1 - ジアソ - 2  
- (4 - イソプロピル - 1 - メチルシクロヘキシル)

- 2 - エタノン (シス : トランス = 1 : 1) を定量的に得た。

上記で得られたシス - トランス混合体のジアソケトン体を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒 : クロロホルム) にて分離精製して、先の分画より淡黄色油状の 1 - ジアソ - 2 - (トランス - 4 - イソプロピル - 1 - メチルシクロヘキシル) - 2 - エタノン (化合物 C) 2.5 g を得た。また、後の分画より淡黄色油状の 1 - ジアソ - 2 - (シス - 4 - イソプロピル - 1 - メチルシクロヘキシル) - 2 - エタノン (化合物 D) 2.4 g を得た。

#### 参考例 4

1, 4 - ジエチル - シクロヘキシルカルボン酸 (シス : トランス = 3 : 1、沸点 = 125 ~ 128 °C / 4 mm Hg) 及び 4 - イソブチル - 1 - メチル - シクロヘキサンカルボン酸 (シス : トランス = 1 : 1、沸点 = 126 ~ 128 °C / 2.5 mm Hg) を原料として参考例 3 と同様にして表 1 - (1) に示す化合物 A、B、E、F、G 及び H を得た。

表 1 - (1)



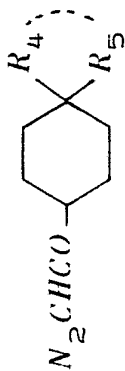
化合物	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	配座	性状	MS	H - NMR
A	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	トランス	油状	208	5.44 (s, 1H)、2.22-1.96 (d, 2H)、 1.80-0.70 (m, 17H)
B	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	シス	油状	208	5.40 (s, 1H)、 1.90-0.70 (m, 19H)
C	-CH <sub>3</sub>	$\begin{matrix} -CH_3 \\   \\ CH \\   \\ CH_3 \end{matrix}$	トランス	油状	208	5.45 (s, 1H)、2.24-1.98 (d, 2H)、 1.74-0.75 (m, 8H)、1.06 (s, 3H)、 0.82 (d, 6H)
D	-CH <sub>3</sub>	$\begin{matrix} CH_3 \\ \diagdown \\ CH \\ \diagup \\ CH_3 \end{matrix}$	シス	油状	208	5.41 (s, 1H)、1.80-0.75 (m, 10H)、 1.12 (s, 3H)、0.87 (d, 6H)



化合物	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	配座	性状	MS	H - N M R
E	-CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ -\text{CH}_2\text{CH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	トランス	油状	222	5.45 (s, 1H)、2.24-1.90 (d, 2H)、 1.80-0.60 (m, 10H)、1.06 (s, 3H)、 0.83 (d, 6H)
F	-CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ -\text{CH}_2\text{CH} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{array}$	ミス	油状	222	5.42 (s, 1H)、1.90-0.80 (m, 12H)、 1.12 (s, 3H)、0.85 (d, 6H)
G	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	トランス	油状	194	5.45 (s, 1H)、2.22-1.95 (b, 2H)、 1.75-0.70 (m, 12H)、1.07 (s, 3H)
H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	ミス	油状	194	5.41 (s, 1H)、1.90-0.60 (m, 14H)、 1.12 (s, 3H)



表 1 - (2)



化合物	$R_4$	$R_5$	性状	MS	H - NMR
I	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	油状	180	5.26 (s, 1H)、1.96-2.40 (b, 1H)、 1.00-1.80 (m, 8H)、0.91 (s, 6H)
J	-CH <sub>3</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	油状	208	5.27 (s, 1H)、1.96-2.40 (b, 1H)、 1.00-1.80 (m, 12H)、0.80-1.00 (m, 6H)
K	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	油状	206	5.27 (s, 1H)、1.96-2.40 (b, 1H)、 1.00-2.00 (m, 16H)
L	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	油状	220	5.27 (s, 1H)、1.96-2.40 (b, 1H)、 0.80-1.96 (m, 18H)





## 実施例 1

1 - ジアソ - 2 - (トランス-1,4 - ジエチルシクロ  
ヘキシル) - 2 - エタノン (化合物 A) 0.2 g をエー  
テル 50 ml に溶解して、室温下、*p*-トルエンスルホ  
5 ン酸を過剰に加えて窒素ガスの発生がなくなるまで攪  
拌した。反応後、エーテル層を水洗して無水硫酸ナト  
リウムで乾燥した。乾燥後、減圧下に溶媒を留去して、  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開溶媒  
; クロロホルム) にて分離精製して、融点 45 ~ 46  
10 °C の無色結晶の 1 - (*p*-メチルベンゼンスルホニル  
オキシ) - 2 - (トランス - 1,4 - ジエチルシクロヘ  
キシル) - 2 - エタノン (化合物 2) 0.3 g を得た  
(収率 88.7%)。

## 実施例 2

15 適当な出発原料を用い実施例 1 と同様にして、表 2  
- (1) に示す化合物 1 及び 3 ~ 15 を得た。

## 実施例 3

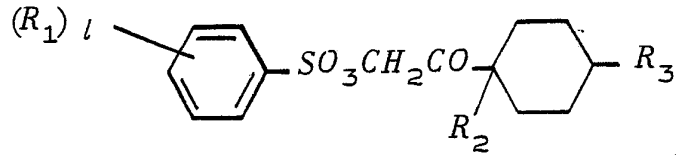
1 - ジアソ - 2 - (4,4 - ジメチル - シクロヘキシル)  
- 2 - エタノン (化合物 I) 1.8 g をエーテル  
20 50 ml に溶解し、室温下、ベンゼンスルホン酸 3.5 g  
を加えて窒素の発生がなくなるまで攪拌した。反応終

了後、水洗を行ない、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。  
乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、得られた結晶をエタ  
ノールより再結晶して、融点  $34.5 \sim 35^{\circ}\text{C}$  の 1 -  
(ベンゼンスルホニルオキシ) - 2 - (4,4 - ジメチ  
5 ル - シクロヘキシル) - 2 - エタノン (化合物 16)  
2.5 g を得た (収率 80.6%)。

#### 実施例 4

適当な出発原料を用い実施例 3 と同様の操作を行な  
い、表 2 - (2) に示す化合物 17 ~ 26 を合成した。

表 2 - (1)



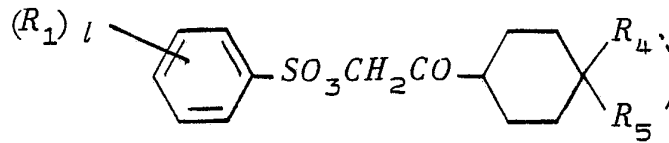
化合物	$R_1$	$R_2$	$R_3$	配座	融点
1	-H	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$	トランス	油状
2	4- $CH_3$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$	トランス	45-46
3	-H	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$	シス	48-49
4	4- $CH_3$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$	シス	57-58
5	-H	$-CH_3$	$-CH \begin{matrix} /CH_3 \\ \backslash CH_3 \end{matrix}$	トランス	油状
6	2, 4, 6- $CH_3$	$-CH_3$	$-CH \begin{matrix} /CH_3 \\ \backslash CH_3 \end{matrix}$	トランス	74-75
7	-H	$-CH_3$	$-CH \begin{matrix} /CH_3 \\ \backslash CH_3 \end{matrix}$	シス	49-50
8	4- $CH_3$	$-CH_3$	$-CH \begin{matrix} /CH_3 \\ \backslash CH_3 \end{matrix}$	シス	69-70
9	-H	$-CH_3$	$-CH_2CH \begin{matrix} /CH_3 \\ \backslash CH_3 \end{matrix}$	トランス	47-48
10	4- $CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2CH \begin{matrix} /CH_3 \\ \backslash CH_3 \end{matrix}$	トランス	68-69

化合物	$R_1$	$R_2$	$R_3$	配座	融点
11	$-H$	$-CH_3$	$-CH_2CH \begin{matrix} /CH_3 \\ \backslash CH_3 \end{matrix}$	シス	48-49
12	4- $CH_3$	$-CH_3$	$-CH_2CH \begin{matrix} /CH_3 \\ \backslash CH_3 \end{matrix}$	シス	84-85
13	4- $OCH_3$	$-CH_3$	$-CH_2CH \begin{matrix} /CH_3 \\ \backslash CH_3 \end{matrix}$	シス	62-63
14	$H$	$-CH_3$	$-CH_2CH_3$	トランス	油状
15	$H$	$-CH_3$	$-CH_2CH_3$	シス	油状

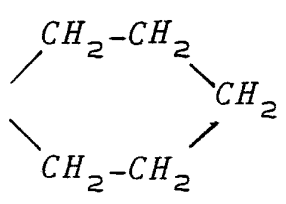
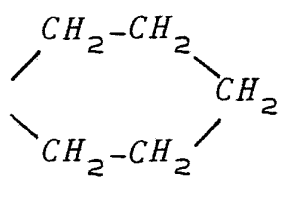
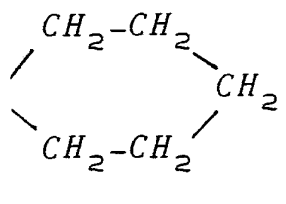
化合物	収率 (%)	MS ( $M^+$ )	元素分析又は $H-NMR$ ( $CDCl_3$ )										
1	76.9	338	8.01-7.85 ( $m$ , 2H) 7.76-7.40 ( $m$ , 3H) 4.88 ( $s$ , 2H) 2.35-1.96 ( $d$ , 2H) 1.80-0.50 ( $m$ , 14H)、0.69 ( $t$ , 3H)										
2	88.7	352	計算値 実測値	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>C (%)</td> <td>H (%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>64.74</td> <td>8.01</td> </tr> <tr> <td></td> <td>64.85</td> <td>8.03</td> </tr> </table>		C (%)	H (%)		64.74	8.01		64.85	8.03
	C (%)	H (%)											
	64.74	8.01											
	64.85	8.03											
3	73.8	338	計算値 実測値	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>C (%)</td> <td>H (%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>63.88</td> <td>7.74</td> </tr> <tr> <td></td> <td>63.47</td> <td>7.62</td> </tr> </table>		C (%)	H (%)		63.88	7.74		63.47	7.62
	C (%)	H (%)											
	63.88	7.74											
	63.47	7.62											
4	82.7	352	計算値 実測値	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>C (%)</td> <td>H (%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>63.74</td> <td>8.01</td> </tr> <tr> <td></td> <td>64.94</td> <td>8.05</td> </tr> </table>		C (%)	H (%)		63.74	8.01		64.94	8.05
	C (%)	H (%)											
	63.74	8.01											
	64.94	8.05											
5	73.9	338	8.10-7.90 ( $m$ , 2H) 7.78-7.40 ( $m$ , 3H) 4.91 ( $s$ , 2H) 2.34-1.98 ( $d$ , 2H) 2.30-1.96 ( $d$ , 2H) 1.74-0.50 ( $m$ , 8H)										
6	54.8	380	計算値 実測値	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>C (%)</td> <td>H (%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>66.28</td> <td>8.48</td> </tr> <tr> <td></td> <td>66.37</td> <td>8.47</td> </tr> </table>		C (%)	H (%)		66.28	8.48		66.37	8.47
	C (%)	H (%)											
	66.28	8.48											
	66.37	8.47											
7	64.0	338	計算値 実測値	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>C (%)</td> <td>H (%)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>63.88</td> <td>7.74</td> </tr> <tr> <td></td> <td>63.95</td> <td>7.77</td> </tr> </table>		C (%)	H (%)		63.88	7.74		63.95	7.77
	C (%)	H (%)											
	63.88	7.74											
	63.95	7.77											

化合物	収率 (%)	MS (M <sup>+</sup> )	元素分析又はH-NMR (CDC l <sub>3</sub> )		
8	70.9	352	C (%)	H (%)	
			計算値	64.74	8.01
			実測値	64.80	8.20
9	88.2	352	C (%)	H (%)	
			計算値	64.74	8.01
			実測値	64.83	8.02
10	80.9	366	C (%)	H (%)	
			計算値	65.54	8.25
			実測値	65.59	8.37
11	75.7	352	C (%)	H (%)	
			計算値	64.74	8.01
			実測値	64.67	8.22
12	83.5	366	C (%)	H (%)	
			計算値	65.54	8.25
			実測値	65.48	8.19
13	77.5	382	C (%)	H (%)	
			計算値	62.80	7.91
			実測値	62.57	7.83
14	66.5	324	8.04-7.85 (m, 2H)		
			7.75-7.40 (m, 3H)		
			4.91 (s, 2H)、2.25-1.00 (d, 2H)		
			1.76-0.50 (m, 12H)		
			1.04 (s, 3H)		
15	65.0	324	8.04-7.84 (m, 2H)		
			7.74-7.40 (m, 3H)		
			4.92 (s, 2H)		
			1.80-0.75 (m, 14H)		
			1.12 (s, 3H)		

表 2 - (2)



化合物番号	R <sub>1</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	融点(°C) 又は性状	収率 (%)	MS (M <sup>+</sup> )
16	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	34.5~35	80.6	310
17	2,4,6-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	70~71	54.7	352
18	4-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	105~106	60.5	340
19	H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	油状	68.4	338
20	4-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	38~39.5	93.0	352
21	4-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	54~55	48.9	368
22	H	$\begin{array}{c} \diagup \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\   \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$		67~67.5	68.0	336
23	4-CH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \diagup \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\   \\ \diagdown \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array}$		80~81	85.3	350

化合物番号	$R_1$	$R_4$ $R_5$	融点 (°C) 又は性状	収率 (%)	MS ( $M^+$ )
24	H		60.5~61	70.5	350
25	4- $CH_3$		107~108	70.9	364
26	4- $OCH_3$		118~119	58.7	380



化合物番号	元素分析値又は $H-NMR$ ( $p p m$ )		
16		$C$ (%)	$H$ (%)
	計算値	61.90	7.14
	分析値	61.62	7.11
17		$C$ (%)	$H$ (%)
	計算値	64.74	8.00
	分析値	64.69	7.67
18		$C$ (%)	$H$ (%)
	計算値	59.97	7.10
	分析値	59.65	7.20
19	7.90~8.00 ( $m$ , 2 $H$ )、7.50~7.69 ( $m$ , 3 $H$ ) 4.64, 4.52 ( $s$ , $s$ , 2 $H$ )、2.20~2.60 ( $b$ , 1 $H$ ) 1.00~1.80 ( $m$ , 12 $H$ )、0.80~1.00 ( $m$ , 6 $H$ )		
20		$C$ (%)	$H$ (%)
	計算値	61.93	7.65
	分析値	61.99	7.77
21		$C$ (%)	$H$ (%)
	計算値	64.74	8.00
	分析値	64.67	7.81
22		$C$ (%)	$H$ (%)
	計算値	64.25	7.19
	分析値	64.48	7.08
23		$C$ (%)	$H$ (%)
	計算値	65.11	7.47
	分析値	65.35	7.65

化合物 番号	元素分析値又は $H-NMR$ ( $p p m$ )		
		$C$ (%)	$H$ (%)
24	計算値	65.11	7.47
	分析値	64.80	7.67
25	計算値	65.90	7.74
	分析値	65.80	7.84
26	計算値	63.13	7.41
	分析値	63.20	7.35

次に、本発明スルホン酸エステル誘導体につき行なわれた薬理試験を説明する。

#### 1 エステラーゼ阻害作用

0.1モルのトリス塩酸緩衝液 ( $pH$  8.0) の一定量  
5 に、基質としてメチルブチレート 10  $\mu$ モルの 50%  
エタノール溶液を加え、更にこれに本発明化合物の  
50%エタノール溶液を加えた後、直ちに精製したラ  
ット肝臓マイクロソーム画分エステラーゼ溶液 (37  
°C、1時間にて9  $\mu$ モルのメチルブチレートを水解す  
10 るように調製する) を加え、37°Cにて60分間反応  
を行なう。

反応終了後、メチルブチレートのアルカリ性ヒドロ  
キシルアミンによるヒドロキシサム酸誘導体に第二鉄  
塩を加えて、生ずる赤色を比色 (波長 540  $nm$ ) し、  
15 残存するメチルブチレート含量を定量する。本発明化  
合物の各種濃度 (3点以上) におけるエステラーゼ阻  
害率を縦軸にプロットし、その濃度の対数を横軸にプ  
ロットして得られた直線より 50% 阻害濃度 ( $IC_{50}$ )  
を求める。

#### 20 2 キモトリプシン阻害作用

0.1モルのトリス塩酸緩衝液 ( $pH$  8.0) の一定量



に、酵素液（キモトリプシンの0.1ユニット）を加え、更に本発明化合物の50%エタノール溶液を加えた後、37℃にて20分間反応を行なう。

反応終了後直ちに、基質としてN-アセチル-L-チロシンエチルエステル（ATEE）の10μモルを加えて、37℃にて30分間反応を行なう。反応終了後ATEEの残存量をエステラーゼ阻害活性測定法と同様のヒドロキサム酸法にて定量する。キモトリプシン阻害率（%）は下式により算出される。

$$10 \quad \text{阻害率 (\%)} = (A - B) / A \times 100$$

A : 本発明化合物を添加しない反応系のエステル水解量

B : 本発明化合物を添加した反応系のエステル水解量

### 15 3 抗脂血症効果試験

7週齢、体重200～220gのウイスター系雄性ラットを一群5匹として試験に用いる。

本発明化合物100mgを5mlのオリーブ油に溶解して試験に用いる。本発明化合物を含むオリーブ油を5  
20 ml/kg相当にてラットにシリンジを用いて経口投与し、2時間後エーテル麻酔下にて下行大静脈よりヘパリン

を含む注射筒にて全血 6 ml を採取する。得られた血液を 5°C、3000 rpm で遠心分離し、血漿を得る。

得られた血漿のトリグリセライド含量を、和光純薬社製のトリグリセライド測定キット（トリグリセライド - B テストワコー）を用いて測定する。対照群にはオリーブ油のみを同様にして投与する。正常群には何らの処置も行なわない。これら両群とも本発明化合物処置群と同様、血漿中のトリグリセライド含量を測定する。

10 本発明化合物の高脂血症抑制率を次式により算出する。

$$\text{抑制率 (\%)} = (A - C) / (A - B) \times 100$$

A : 対照群トリグリセライド含量

B : 正常群トリグリセライド含量

15 C : 本発明化合物処置群トリグリセライド含量

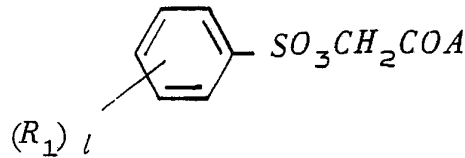
本発明化合物について上記薬理試験 1 ~ 3 の試験結果を下記表 3 に示す。該表 3 においてトリグリセライド抑制率は、TG 抑制率と表示する。

表 3

化合物番号	抗脂血症効果TG抑制率 (%)	エステラーゼに対するIC <sub>50</sub> (×10 <sup>-6</sup> モル)	キモトリプシン阻害率 (%) (1×10 <sup>-4</sup> モル)
1	—	35	12
3	47.1	0.34	25
5	49.0	33	14
7	72.0	0.016	26
8	—	0.56	35
11	70.5	2.2	15
16	77.5	0.0058	71
17	—	0.0020	—
18	—	2.5	—
19	95.4	0.0042	34
22	84.2	0.022	41
23	—	3.0	—
24	93.5	0.0054	61

請 求 の 範 囲

① 一般式



〔式中  $R_1$  は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基又は炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基を示す。A は

一般式 (式中  $R_2$  及び  $R_3$  はそれぞれ炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を示す) 又は一般式

(式中  $R_4$  及び  $R_5$  はそれぞれ炭素数

1 ~ 4 のアルキル基を示すか又は互いに結合して之等が結合する炭素原子と共に炭素数 4 ~ 6 のシクロアルキル基を形成してもよい) で示される基を示す。 $l$  は 1 ~ 3 の整数を示す。]

で表わされるスルホン酸エステル誘導体。

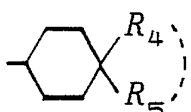
②  $R_1$  が水素原子である特許請求の範囲第 1 項に記載の誘導体。

③ A が一般式 (式中  $R_2$  及び  $R_3$  はそれ



ぞれ炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を示す) で示される基である特許請求の範囲第 1 項に記載の誘導体。

- ④  $R_2$  と  $R_3$  との配座がシス体である特許請求の範囲第 3 項に記載の誘導体。

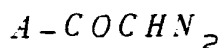
- 5 ⑤  $A$  が一般式  (式中  $R_4$  及び  $R_5$  はそれ

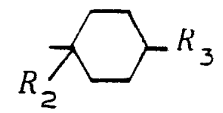
ぞれ炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を示すか又は互いに結合して之等が結合する炭素原子と共に炭素数 4 ~ 6 のシクロアルキル基を形成してもよい) で示される基である特許請求の範囲第 1 項に記載の誘導体。

- 10 ⑥  $R_4$  及び  $R_5$  がそれぞれ炭素数 1 ~ 3 のアルキル基である特許請求の範囲第 5 項に記載の誘導体。

- ⑦  $R_4$  及び  $R_5$  が、之等の結合する炭素原子と共に炭素数 5 又は 6 のシクロアルキル基を形成する特許請求の範囲第 5 項に記載の誘導体。

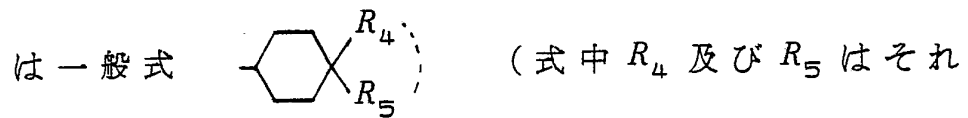
- 15 ⑧ 一般式



(式中  $A$  は一般式  (式中  $R_2$  及び  $R_3$

はそれぞれ炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を示す) 又

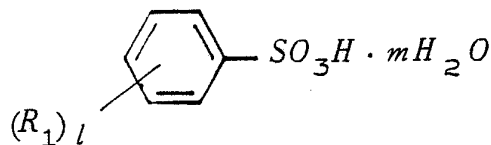




ぞれ炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を示すか又は互いに結合して之等が結合する炭素原子と共に炭素数 4 ~ 6 のシクロアルキル基を形成しても良い) で示される基を示す。]

5

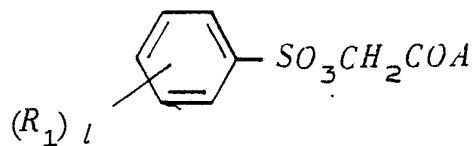
で表わされる化合物と、一般式



[ 式中  $R_1$  は水素原子、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基又は炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基を示し、 $l$  は 1 ~ 3 の整数を、 $m$  は 0、1 又は 2 を示す。]

10

で表わされる化合物とを反応させることを特徴とする一般式



[ 式中  $A$ 、 $R_1$  及び  $l$  は前記に同じ ]

15

で表わされるスルホン酸エステル誘導体の製造方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP83/00300

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>3</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. <sup>3</sup> C07C 143/68		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>4</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
I P C	C07C 143/68, A61K 31/255	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>5</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>14</sup>		
Category <sup>6</sup>	Citation of Document, <sup>15</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>17</sup>	Relevant to Claim No. <sup>18</sup>
P	JP,A, 58-135850 (Taiho Pharmaceutical Company, Limited) 12. August. 1983 (12. 08. 83)	1 - 8
P	JP,A, 57-193444 (Taiho Pharmaceutical Company, Limited) 27. November. 1982 (27. 11. 82)	1 - 8
A	JP,A, 57-59854 (Taiho Pharmaceutical Company, Limited) 10. April. 1982 (10. 04. 82)	1 - 8
<p><sup>15</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search <sup>2</sup>	Date of Mailing of this International Search Report <sup>2</sup>	
November 24, 1983 (24. 11. 83)	December 5, 1983 (05. 12. 83)	
International Searching Authority <sup>1</sup>	Signature of Authorized Officer <sup>20</sup>	
Japanese Patent Office		

# 国際調査報告

国際出願番号 PCT, JP 83/ 00300

<b>I. 発明の属する分野の分類</b>		
国際特許分類 (IPC) <b>Int. Cl.<sup>8</sup></b>		
<b>C 07 C 143/68</b>		
<b>II. 国際調査を行った分野</b>		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
<b>IPC</b>	<b>C 07 C 143/68 , A 61 K 31/255</b>	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
<b>III. 関連する技術に関する文献</b>		
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	請求の範囲の番号
<b>P</b>	<b>JP, A, 58-135850 (大鵬薬品工業株式会社)</b> <b>12.8月.1983 (12.08.83)</b>	<b>1-8</b>
<b>P</b>	<b>JP, A, 57-193444 (大鵬薬品工業株式会社)</b> <b>27.11月.1982 (27.11.82)</b>	<b>1-8</b>
<b>A</b>	<b>JP, A, 57-59854 (大鵬薬品工業株式会社)</b> <b>10.4月.1982 (10.04.82)</b>	<b>1-8</b>
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「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</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&amp;」同一発明ファミリーの文献</p>		
<b>IV. 認 証</b>		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
<b>24.11.83</b>	<b>85.12.83</b>	
国際調査機関	権限のある職員	<b>4 H 6 6 6 7</b>
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	<b>三 輪 昭 次</b>