薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
116 (8) 647-656 (1996)

コレシストキニン A 受容体拮抗剤の合成研究 (第 3 報¹⁾)
ナフチルスルホン誘導体の合成とコレシストキニン A
受容体阻害作用

味澤幸義,* 北澤牧雄, 中野泰志, 椿 敦,
阪 正昭, 佐藤和明, 岡崎浩輔,
内田雅彦, 小林通洋

キッセイ薬品工業株式会社中央研究所

Studies on the Synthesis of Cholecystokinin A Receptor Antagonists. III.¹⁾
Synthesis and Cholecystokinin A Receptor Inhibitory
Activities of Naphthyl Sulfone Derivatives

Yukiyoshi AJISAWA,* Makio KITAZAWA, Yasushi NAKANO,
Atsushi TSUBAKI, Masaaki BAN, Kazuaki SATO,
Kosuke OKAZAKI, Masahiko UCHIDA
and Michihiro KOBAYASHI

Central Research Laboratories, Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.,
4365-1 Kashiwabara, Hotaka-machi, Nagano 399-83, Japan

(Received March 27, 1996)

A number of naphthyl sulfone derivatives were synthesized and tested for cholecystokinin A (CCK-A) receptor inhibitory activity in order to study structure-activity relationships. Significant CCK-A receptor inhibitory activities were found in sulfone-carboxylic acid derivatives (7) having very hydrophobic sidechains. As the most preferred compound, (*R*)-4-[*N*-(3-methoxypropyl)-*N*-pentylcarbamoyl]-5-(2-naphthylsulfonyl)pentanoic acid ((*R*)-7c) was selected.

Key words—cholecystokinin A receptor antagonist; naphthyl; sulfide; sulfone; Michael addition; structure-activity relationship

消化管ホルモンの 1 つであるコレシストキニン (CCK) は食餌刺激などにより十二指腸上部の I 細胞より分泌され,²⁾ 胆嚢収縮や膵外分泌を促進する。

近年, CCK 受容体として CCK-A 受容体と CCK-B 受容体の 2 種が確認された。CCK-A 受容体は膵臓, 胆嚢, 延髄, 視床下部及び大脳基底核などに, CCK-B 受容体は大脳皮質及び脳幹などに多く存在すると言われている。³⁾

Makovec ら⁴⁾により見いだされた lorglumide (1) 及び Setnikar ら⁵⁾により見いだされた loxiglumide (2) は CCK-A 受容体に対し強い拮抗作用を有している。

そこで, 著者らは 1 及び 2 をリード化合物として, 急性膵炎の治療に有効な薬剤の開発を目的に種々のタイプの化合物を合成し, 含硫アミドカルボン酸誘導体である 5-(3,4-dichlorophenylsulfonyl)-4-(*N,N*-dipentylcarbamoyl)pentanoic acid (3) が強い CCK-A 受容体阻害作用を有することを見出し, 先に報告した。^{1b)}

Chart 1

今回、化合物 **3** の 3,4-dichlorophenyl 基を 2-naphthyl 基に変換した含硫アミドカルボン酸誘導体 (**6**, **7**) を合成し、それらの構造と CCK-A 受容体阻害作用との相関について検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

Chart 2

合成

文献未記載の新規なナフチルスルフィド及びナフチルスルホン誘導体を Chart 2 に示す方法で合成した。まず、ハーフエステル (**4**) を塩化チオニルと反応させ酸クロリドとしたのち二級アミンと反応させアミド (**5**) を合成した (Table 1)。次に **5** を 2 倍モルの *m*-chloroperoxybenzoic acid (MCPBA) と反応させスルホン (**6**) を合成した (Table 2)。続いて **6** のエステルを加水分解又は加水素分解して対応するカルボン酸 (**7**) を合成した (Table 3)。

また、アミドチッ素の置換基として carboxymethyl 基を有する **6i** は対応する *tert*-ブチルエステル **6h** を trifluoroacetic acid で処理することにより得られた (Chart 3)。さらに、**6i** と二級アミンとを diethyl phosphorocyanidate の存在下に縮合させ amide (**6m**, **o-r**) を合成した (Chart 3)。

Chart 2 の出発原料であるハーフエステル (**4**) の合成は Chart 4 に示す方法により行った。まず、 $n=1$ の **4a** は 2-naphthalenethiol (**8**) を sodium 3-methoxycarbonyl-2-methylenepropionate (**9**) に Michael 付加させることにより得られた。次に、 $n=2$ の **4b, c** は **8** を 2-methyleneglutaronitrile (**10**) に Michael 付加させジニトリル (**11**) とし、次いで濃塩酸-酢酸中で加水分解してジカルボン酸 (**12**) としたのち、*p*-toluenesulfonic acid (TsOH) 存在下にアルコール中で加温して部分エステル化することにより得られた。

また、光学活性体 (*R*)-**5c**, **6c**, **7c** 及び (*S*)-**5c**, **6c**, **7c** は **4b** を (*R*)-(+)-1-phenylethylamine により光学分割して (*R*)-(+)-**4b** と (*S*)-(-)-**4b** を得たのち、Chart 2 に示す方法により合成された。

Table 1. Physical Data of Sulfide Derivatives

Compd. No.	R ¹	R ²	R ³	n	Yield (%)	mp (°C)
5a	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	1	75.1	Oil ^{a)}
5b	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	2	88.7	Oil ^{a)}
5c	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	2	88.0	Oil ^{a)}
<i>(R)</i> - 5c ^{b)}	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	2	94.0	Oil ^{a)}
<i>(S)</i> - 5c ^{c)}	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	2	96.3	Oil ^{a)}
5d	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₂ OCOCH ₃	2	95.1	Oil ^{a)}
5e	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₂ OCOC(CH ₃) ₃	2	82.2	Oil ^{a)}
5f	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ COOC ₂ H ₅	2	87.4	Oil ^{a)}
5g	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ COOCH(CH ₃) ₂	2	69.4	Oil ^{a)}
5h	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	2	82.1	Oil ^{a)}
5j	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂	2	75.3	Oil ^{a)}
5k	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CONHc-C ₆ H ₁₁	2	86.9	Oil ^{a)}
5n	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CON(C ₂ H ₅) ₂	2	61.5	Oil ^{a)}
5s	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	2	81.4	Oil ^{a)}
5t	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₃ N ₂ 	2	86.9	Oil ^{a)}
5u	CH ₃	(CH ₂) ₂ c-C ₆ H ₁₁	(CH ₂) ₂ c-C ₆ H ₁₁	2	87.4	Oil ^{a)}
5v	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ OCH ₃	CH ₂ COOC ₂ H ₅	2	84.2	Oil ^{a)}
5w	CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	2	69.5	Oil ^{a)}
5x	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₂ OCOCH ₃	(CH ₂) ₂ OCOCH ₃	2	66.4	Oil ^{a)}
5y	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ COOC ₂ H ₅	CH ₂ COOC ₂ H ₅	2	83.8	Oil ^{a)}

a) Purified by silica gel flash column chromatography. Eluent : **5a**, AcOEt : hexane = 1 : 4 ; **5b**, **e**, CHCl₃ ; **5c**, *(R)*-**5c**, *(S)*-**5c**, **5g**, **h**, **u-w**, AcOEt : hexane = 1 : 2 ; **5d**, AcOEt : hexane = 1 : 1 ; **5f**, **s**, **x**, **y**, Et₂O : hexane = 2 : 1 ; **5j**, **k**, **n**, CHCl₃ : MeOH = 40 : 1 ; **5t**, CHCl₃ : EtOH = 50 : 1. b) [α]_D²⁰ +106.8° (c=0.83, MeOH). c) [α]_D²⁵ -108.4° (c=1.05, MeOH).

なお、絶対配置は (+)-**4b** の quinine 塩をエタノールより再結晶後、単結晶 X 線構造解析を行うことにより、(+) 体を (*R*) と決定した。

構造活性相関

Chang らの方法⁶⁾に従い、Wistar 系雄性ラットの膀胱のホモジネートを用いて、CCK-A 受容体結合実験を行い、50% 阻害濃度 (IC₅₀ 値) を計算した (Table 2, 3)。

エステル誘導体 (**6**) の CCK-A 受容体阻害作用を Table 2 に、カルボン酸誘導体 (**7**) の

Table 2. Physical and CCK-A Receptor Binding Data of Sulfone-Ester Derivatives

Compd. No.	R ¹	R ²	R ³	n	Yield (%)	mp ^{a)} (°C)	[¹²⁵ I] CCK-8 binding IC ₅₀ (M)
6a	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	1	88.2	Oil ^{b)}	NT ^{c)}
6b	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	2	65.4	72-73	NT
6c	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	2	71.4	55.5-57.5	2.4x10 ⁻⁶
(<i>R</i>)- 6c^{d)}	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	2	71.7	Oil ^{b)}	NT
(<i>S</i>)- 6c^{e)}	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	2	75.6	Oil ^{b)}	NT
6d	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₂ OCOCH ₃	2	88.8	Oil ^{b)}	NT
6e	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₂ OCOC(CH ₃) ₃	2	79.6	Oil ^{b)}	NT
6f	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ COOC ₂ H ₅	2	77.0	79-81	1.7x10 ⁻⁶
6g	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ COOCH(CH ₃) ₂	2	85.3	Oil ^{b)}	NT
6h	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	2	81.6	85-87	NT
6i	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ COOH	2	80.8	Amorphous ^{b)}	7.3x10 ⁻⁶
6j	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂	2	85.2	Oil ^{b)}	NT
6k	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CONHc-C ₆ H ₁₁	2	76.0	116-117.5	NT
6m	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CON(CH ₃) ₂	2	89.9	Oil ^{b)}	NT
6n	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CON(C ₂ H ₅) ₂	2	90.9	Oil ^{b)}	NT
6o	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CON(CH(CH ₃) ₂) ₂	2	45.7	Oil ^{b)}	NT
6p	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CON	2	74.1	Oil ^{b)}	NT
6q	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CON	2	49.3	Oil ^{b)}	NT
6r	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CON	2	78.6	Oil ^{b)}	NT
6s	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	2	68.7	Oil ^{b)}	NT
6t	CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₃ N	2	88.2	Oil ^{b)}	NT
6u	CH ₃	(CH ₂) ₂ c-C ₆ H ₁₁	(CH ₂) ₂ c-C ₆ H ₁₁	2	90.6	115.5-118	1.7x10 ⁻⁶
6v	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₃ OCH ₃	CH ₂ COOC ₂ H ₅	2	74.9	67-69	3.1x10 ⁻⁶
6w	CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	2	72.9	Oil ^{b)}	6.5x10 ⁻⁶
6x	CH ₂ C ₆ H ₅	(CH ₂) ₂ OCOCH ₃	(CH ₂) ₂ OCOCH ₃	2	58.0	72-75	4.0x10 ⁻⁶
6y	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ COOC ₂ H ₅	CH ₂ COOC ₂ H ₅	2	88.3	Oil ^{b)}	NT

a) Recrystallized solvent: **6b**, **c**, **h**, **k**, **v**, *i*-Pr₂O - hexane; **6f**, **x**, Et₂O - hexane; **6u**, AcOEt - hexane. b) Purified by silica gel flash column chromatography. Eluent: **6a**, (*R*)-**6c**, (*S*)-**6c**, **6g**, **w**, AcOEt:hexane = 1:2; **6d**, CHCl₃:MeOH = 50:1; **6e**, **s**, **t**, **y**, CHCl₃:EtOH = 20:1; **6i**, **j**, **m**-**o**, **r**, CHCl₃:MeOH = 15:1; **6p**, **q**, CHCl₃:MeOH = 20:1. c) Not tested. d) [α]_D²⁵ +9.4° (c=1.15, MeOH). e) [α]_D²⁵ -9.3° (c=1.14, MeOH).

CCK-A 受容体阻害作用を Table 3 に示す。

最初にエステル (**6**) と対応するカルボン酸 (**7**) の阻害作用を比較すると、1 例 (**6x** > **7x**) を除きカルボン酸 (**7**) の方が 2—15 倍強い阻害活性を示した (**6c** < **7c**, **6f** < **7f**, **6i** < **7i**, **6u** < **7u**, **6v** < **7v**, **6w** < **7w**)。

次に、スルホンカルボン酸 (**7**) における置換基と阻害活性の相関について述べる。まず、メチレンの数 *n* に関して、前報^{1b)} の 3,4-dichlorophenyl 誘導体の場合には阻害活性への影響はあ

Table 3. Physical and CCK-A Receptor Binding Data of Sulfone-Carboxylic Acid Derivatives

Compd. No.	R ²	R ³	n	Yield (%)	mp ^{a)} (°C)	[¹²⁵ I] CCK-8 binding IC ₅₀ (M)
7a	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	1	98.2	Oil ^{b)}	2.9x10 ⁻⁷
7b	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	2	68.6	88-90	2.9x10 ⁻⁸
7c	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	2	88.5	79-82	3.4x10 ⁻⁷
(R)-7c ^{c)}	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	2	69.0	68-70	1.2x10 ⁻⁷
(S)-7c ^{d)}	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	2	73.2	68-70	3.3x10 ⁻⁶
7d	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₂ OCOCH ₃	2	47.3	Oil ^{b)}	2.0x10 ⁻⁷
7e	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₂ OCOC(CH ₃) ₃	2	60.1	Amorphous ^{b)}	1.9x10 ⁻⁷
7f	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ COOC ₂ H ₅	2	71.0	77-80	3.2x10 ⁻⁷
7g	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ COOCH(CH ₃) ₂	2	59.7	96.5-99.5	4.4x10 ⁻⁸
7h	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ COOC(CH ₃) ₃	2	48.5	123-125	4.9x10 ⁻⁸
7i	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ COOH	2	42.8	95-98	3.4x10 ⁻⁶
7j	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CONHCH(CH ₃) ₂	2	75.4	114-117	4.1x10 ⁻⁶
7k	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CONHc-C ₆ H ₁₁	2	89.9	Amorphous ^{b)}	2.0x10 ⁻⁶
7m	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CON(CH ₃) ₂	2	66.1	Amorphous ^{b)}	2.2x10 ⁻⁶
7n	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CON(C ₂ H ₅) ₂	2	67.1	84-87	2.1x10 ⁻⁷
7o	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CON(CH(CH ₃) ₂) ₂	2	65.9	108-110	2.3x10 ⁻⁶
7p	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CON	2	62.5	Amorphous ^{b)}	9.0x10 ⁻⁷
7q	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CON	2	45.6	111-112	4.0x10 ⁻⁷
7r	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CON	2	59.8	132-134	6.1x10 ⁻⁷
7s	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₂ COOC ₂ H ₅	2	64.8	78-81	4.0x10 ⁻⁷
7t	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₃ N	2	72.8	Amorphous ^{b)}	2.2x10 ⁻⁷
7u	(CH ₂) ₂ c-C ₆ H ₁₁	(CH ₂) ₂ c-C ₆ H ₁₁	2	58.8	138.5-139.5	1.1x10 ⁻⁷
7v	(CH ₂) ₃ OCH ₃	CH ₂ COOC ₂ H ₅	2	71.0	Oil ^{b)}	1.4x10 ⁻⁶
7w	(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH=CH ₂	2	76.7	Oil ^{b)}	2.1x10 ⁻⁶
7x	(CH ₂) ₂ OCOCH ₃	(CH ₂) ₂ OCOCH ₃	2	88.3	Oil ^{b)}	>10 ⁻⁵
7y	CH ₂ COOC ₂ H ₅	CH ₂ COOC ₂ H ₅	2	61.1	108-111	1.8x10 ⁻⁶
Lorglumide (1)						6.8x10 ⁻⁸
Loxiglumide (2)						2.7x10 ⁻⁷

a) Recrystallized solvent: 7b, f, g, j, n, s, y, *i*-Pr₂O - hexane; 7c, (R)-7c, (S)-7c, 7q, r, *i*-Pr₂O; 7h, o, Et₂O-hexane; 7i, u, AcOEt - hexane. b) Purified by silica gel flash column chromatography. Eluent: 7a, d, m, p, x, CHCl₃:MeOH = 10:1; 7e, t, CHCl₃:EtOH = 10:1; 7k, v, w, CHCl₃:MeOH = 15:1. c) [α]_D²⁵ -24.5° (c=1.47, dioxane). d) [α]_D²⁵ +24.0° (c=1.40, dioxane).

まり大きくなかったが、naphthyl 誘導体の場合には $n=2$ の 7b の方が $n=1$ の 7a よりも阻害活性が 10 倍強くなり、非常に興味深い。

続いて、アミドチッ素原子の置換基 R² と R³ に関して、片方のアルキル側鎖へのエーテル結合の導入は前報^{1b)} の 3,4-dichlorophenyl 誘導体の場合にはほとんど阻害活性に影響を与えな

Chart 3

Chart 4

かったが, naphthyl 誘導体の場合には阻害活性を減弱させた (**7b** > **7c**). エステル結合の導入はエーテル結合を有する **7c** に比較して同程度の阻害活性を維持する (**7d—f, s**) か又は立体的にかさ高い置換基の場合には上昇させた (**7g, h**). また, 側鎖にカルボキシル基を導入した **7i** はエステル結合を有する化合物と比較して阻害活性が弱かった. さらに, 側鎖にアミド結合を導入すると **7c** に比較して, 阻害活性が減弱する (**7j—m, o, p**) か又は同程度の阻害活性を示した (**7n, q, r, t**).

アミドチッ素原子の置換基 R^2 と R^3 の両方に酸素原子を含む基を導入すると, すべて阻害活性が弱まった (**7v—y**).

光学活性体 (*R*)-**7c** と (*S*)-**7c** を比較すると (*R*) 体が (*S*) 体の 28 倍の阻害活性を示した.

以上をまとめると, エステル (**6**) よりも対応するカルボン酸 (**7**) の方が阻害活性が強かった. また, メチレンの数 n は 1 よりも 2 の方が好ましかった. さらに, アミドチッ素原子の置換基 R^2 と R^3 に関しては疎水性が必要であり, 酸素原子やチッ素原子の導入は阻害活性を減弱させる傾向にあった. しかしながら酸素原子の隣に立体的にかさ高い置換基を導入すると阻害

活性は増大した。また、**7c** の光学活性体については (*R*) 体が強い活性を示した。

現在、上記構造活性相関の検討、ラットでの膵液分泌実験及びマウスでの急性毒性試験等を総合的に考慮して選出された (*R*)-4-[*N*-(3-methoxypropyl)-*N*-pentylcarbamoyl]-5-(2-naphthylsulfonyl)pentanoic acid ((*R*)-**7c**) について急性膵炎治療剤としての有用性を詳細に検討中である。⁷⁾

実験の部⁸⁾

2-Methoxycarbonylmethyl-3-(2-naphthylthio)propionic Acid (4a) 2-Naphthalenethiol (**8**) 0.38 g と sodium 3-methoxycarbonyl-2-methylenepropionate (**9**) 0.39 g を MeOH 20 ml に溶かし、トリトン B (40% MeOH 溶液) 10 滴を加え 12 h 還流した。反応液を減圧下に濃縮後、希 HCl で酸性とし AcOEt で抽出したのち水洗後 MgSO₄ で乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CHCl₃:MeOH=20:1) で精製後 iso-Pr₂O より再結晶し、mp 97—99°C の **4a** 0.38 g (52.6%) を得た。Anal. Calcd C₁₆H₁₆O₄S: C, 63.14; H, 5.30. Found: C, 63.12; H, 5.27. IR (KBr): 1735, 1700 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.7—2.9 (2H, m, CH₂CO), 3.05—3.25 (2H, m, CHCO, SCH), 3.47 (1H, dd, *J*=4.7, 12.9 Hz, SCH), 3.64 (3H, s, OCH₃), 7.4—7.55 (3H, m, Ar-H_{3,6,7}), 7.7—7.85 (4H, m, Ar-H_{1,4,5,8}).

4-Methoxycarbonyl-2-(2-naphthylthiomethyl)butyric Acid 及びその光学活性体 (**4b**, (*R*)-(+)-**4b**, (*S*)-(−)-**4b**) **8** 10.0 g と 2-methyleneglutaronitrile (**10**) 6.8 ml を EtOH 150 ml に溶かし、トリトン B (40% MeOH 溶液) 10 滴を加え 2 h 還流した。反応液を減圧下に濃縮後、CHCl₃ で抽出し水洗後 MgSO₄ で乾燥した。減圧下に溶媒を留去後残留物を AcOEt-hexane より再結晶し、mp 52—55°C の 2-(2-naphthylthiomethyl)glutaronitrile (**11**) 15.6 g (93.8%) を得た。Anal. Calcd C₁₆H₁₄N₂S: C, 72.15; H, 5.30; N, 10.52. Found: C, 71.98; H, 5.24; N, 10.41. IR (KBr): 2250 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.9—2.3 (2H, m, CH₂CH₂CN), 2.4—2.7 (2H, m, CH₂CN), 2.8—3.0 (1H, m, CHCN), 3.14 (1H, dd, *J*=7.1, 13.9 Hz, SCH), 3.29 (1H, dd, *J*=6.9, 13.9 Hz, SCH), 7.4—7.6 (3H, m, Ar-H_{3,6,7}), 7.7—7.9 (3H, m, Ar-H_{4,5,8}), 7.92 (1H, s, Ar-H₁).

11 15.5 g を AcOH 70 ml に溶かし、濃 HCl 70 ml を加え 17 h 還流した。反応液を減圧下に濃縮後 Et₂O を加え、不溶物をろ去し水洗後 MgSO₄ で乾燥した。減圧下に溶媒を留去後残留物を Et₂O-hexane より再結晶し、mp 140—142°C の 2-(2-naphthylthiomethyl)glutaric acid (**12**) 15.9 g (89.8%) を得た。Anal. Calcd C₁₆H₁₆O₄S: C, 63.14; H, 5.30. Found: C, 63.37; H, 5.34. IR (KBr): 1720 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1.7—2.0 (2H, m, CH₂CH₂CO), 2.15—2.4 (2H, m, CH₂CO), 2.5—2.7 (1H, m, CHCO), 3.1—3.35 (2H, m, SCH₂), 7.35—7.6 (3H, m, Ar-H_{3,6,7}), 7.75—7.95 (4H, m, Ar-H_{1,4,5,8}), 12.32 (2H, br s, COOH×2).

12 28.8 g を MeOH 300 ml に溶かし、*p*-toluenesulfonic acid (TsOH) 0.9 g を加え 40°C で 2.5 h 攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後、残留物を AcOEt に溶かし水洗後 MgSO₄ で乾燥した。減圧下に溶媒を留去後残留物を iso-Pr₂O より再結晶し、mp 70—71°C の **4b** 22.4 g (74.4%) を得た。Anal. Calcd C₁₇H₁₈O₄S: C, 64.13; H, 5.70. Found: C, 64.11; H, 5.50. IR (KBr): 1735, 1700 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.95—2.2 (2H, m, CH₂CH₂CO), 2.3—2.5 (2H, m, CH₂CO), 2.65—2.8 (1H, m, CHCO), 3.10 (1H, dd, *J*=6.6, 13.3 Hz, SCH), 3.33 (1H, dd, *J*=7.4, 13.3 Hz, SCH), 3.62 (3H, s, OCH₃), 7.4—7.55 (3H, m, Ar-H_{3,6,7}), 7.7—7.85 (4H, m, Ar-H_{1,4,5,8}).

4b 10.0 g を EtOH 20 ml と MeOH 5 ml の混液に加熱して溶かし、(*R*)-(+)-1-phenylethylamine (**13**) 3.8 g を加え室温で放置後、析出結晶をろ取した。得られた結晶を EtOH 9 ml と

MeOH 3 ml の混液より再結晶し, (R)-(+)-**4b** と **13** との塩 2.88 g を得た. この塩 0.72 g に 2N HCl 10 ml を加え AcOEt で抽出し, 水洗後 MgSO₄ で乾燥した. 減圧下に溶媒を留去後, 残留物を iso-Pr₂O より再結晶し, mp 72—74°C の (R)-(+)-**4b** 0.37 g を得た. $[\alpha]_D^{25} +46.8^\circ$ ($c=1.50$, MeOH). IR (KBr): 1740, 1725, 1690 cm⁻¹. ¹H-NMR: (±)-**4b** と一致.

一方, **13** との塩の最初のろ液を濃縮後, 残留物を EtOH より 3 回再結晶し, (S)-(-)-**4b** と **13** との塩 1.04 g を得た. この塩 0.90 g に 2N HCl 15 ml を加え AcOEt で抽出し, 水洗後 MgSO₄ で乾燥した. 減圧下に溶媒を留去後残留物を iso-Pr₂O より再結晶し, mp 72—74°C の (S)-(-)-**4b** 0.46 g を得た. $[\alpha]_D^{25} -45.6^\circ$ ($c=1.07$, MeOH). IR, ¹H-NMR: (R)-(+)-**4b** と一致.

4-Benzoyloxycarbonyl-2-(2-naphthylthiomethyl)butyric Acid (4c) **12** 14.0 g を CH₃CN 180 ml に溶かし, benzyl alcohol 57 ml 及び TsOH 0.52 g を加え 23 h 還流した. 反応液を減圧下に濃縮後, キシレンを加え減圧下に濃縮した. 残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂:MeOH=70:1) で精製後, AcOEt-hexane より再結晶し, mp 94—95°C の **4c** 11.0 g (60.6%) を得た. Anal. Calcd C₂₃H₂₂O₄S: C, 70.03; H, 5.62. Found: C, 70.05; H, 5.69. IR (KBr): 1730, 1700 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.95—2.2 (2H, m, CH₂CH₂CO), 2.3—2.55 (2H, m, CH₂CO), 2.65—2.8 (1H, m, CHCO), 3.09 (1H, dd, $J=6.4, 13.7$ Hz, SCH), 3.32 (1H, dd, $J=7.7, 13.7$ Hz, SCH), 5.07 (2H, s, OCH₂), 7.2—7.5 (8H, m, Ar-H), 7.65—7.85 (4H, m, Ar-H_{1,4,5,8}).

Methyl 4-(N-tert-Butoxycarbonylmethyl-N-pentylcarbamoyl)-5-(2-naphthylthio)pentanoate (5h) **4b** 2.39 g を乾燥 CH₂Cl₂ 30 ml に溶かし, SOCl₂ 1.1 ml を加え 3 h 還流した. 反応液を減圧下に濃縮し油状の残留物を得た. この残留物の乾燥 CH₂Cl₂ 30 ml 溶液を, N-pentylglycine tert-butyl ester 1.51 g 及び Et₃N 1.4 ml の乾燥 CH₂Cl₂ 50 ml 溶液に氷冷攪拌下に滴下後, 室温で 15 h 反応させた. 反応液をクエン酸水溶液, NaHCO₃ 水溶液及び水で洗ったのち MgSO₄ で乾燥した. 減圧下に溶媒を留去後, 残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt: hexane=1:2) で精製し, 油状の **5h** 3.09 g (82.1%) を得た. IR (neat): 1740, 1645 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.6—1.6 (18H, m, CH₂CH₂CH₂CH₃, CCH₃×3), 1.95—2.2 (2H, m, CH₂CH₂CO), 2.25—2.55 (2H, m, CH₂CH₂CO), 2.75—3.5 (5H, m, NCH₂CH₂, SCH₂CHCO), 3.62, 3.63 (3H, each s, OCH₃), 3.69, 3.72 (1H, each d, $J=16.8$ Hz, NCHCO), 3.95, 4.09 (1H, each d, $J=16.8$ Hz, NCHCO), 7.35—7.55 (3H, m, Ar-H_{3,6,7}), 7.7—7.85 (4H, m, Ar-H_{1,4,5,8}).

Methyl 4-(N-tert-Butoxycarbonylmethyl-N-pentylcarbamoyl)-5-(2-naphthylsulfonyl)pentanoate (6h) **5h** 2.96 g を CH₂Cl₂ 100 ml に溶かし, 氷冷攪拌下に *m*-chloroperoxybenzoic acid (80%) 3.67 g を少量ずつ加えたのち室温で 4 h 反応させた. 反応液に Na₂SO₃ を加えたのち, NaHCO₃ 水溶液及び水で洗い MgSO₄ で乾燥した. 減圧下に溶媒を留去し, 残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (AcOEt: hexane=1:2) で精製後 iso-Pr₂O-hexane より再結晶し, mp 85—87°C の **6h** 2.57 g (81.6%) を得た. Anal. Calcd C₂₈H₃₉NO₇S: C, 63.02; H, 7.37; N, 2.62. Found: C, 62.75; H, 7.24; N, 2.37. IR (KBr): 1730, 1650, 1310 (SO₂), 1120 (SO₂) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.85, 0.90 (3H, each t, $J=6.9$ Hz, CH₂CH₃), 1.1—1.7 (15H, m, CH₂CH₂CH₂CH₃, CCH₃×3), 1.85—2.2 (2H, m, CH₂CH₂CO), 2.3—2.45 (2H, m, CH₂CH₂CO), 3.05—4.0 (9H, m, NCH₂CH₂, NCHCO, SO₂CH₂CHCO, OCH₃), 4.07, 4.29 (1H, each d, $J=16.5$ Hz, NCHCO), 7.55—7.75 (2H, m, Ar-H_{6,7}), 7.8—8.05 (4H, m, Ar-H_{3,4,5,8}), 8.49 (1H, br s, Ar-H₁).

N-[4-Methoxycarbonyl-2-(2-naphthylsulfonylmethyl)butyryl]-N-pentylglycine (6i) **6h** 0.47 g を trifluoroacetic acid 5 ml に溶かし, 室温で 2 h 反応させた. 反応液を減圧下に濃縮後, 残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CHCl₃:MeOH=15:1) で精製し, アモル

ファスの **6i** 0.34 g (80.8%) を得た. IR (KBr): 1725, 1630, 1305 (SO₂), 1120 (SO₂) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86, 0.92 (3H, each t, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.1—1.45 (4H, m, CH₂CH₂CH₃), 1.45—1.8 (2H, m, NCH₂CH₂), 1.85—2.15 (2H, m, CH₂CH₂CO), 2.3—2.5 (2H, m, CH₂CH₂CO), 3.19 (1H, dd, *J* = 3.8, 14.3 Hz, SO₂CH), 3.25—3.9 (8H, m, NCH₂, NCHCO, SO₂CHCHCO, OCH₃), 4.12, 4.42 (1H, each d, *J* = 16.5 Hz, NCHCO), 7.6—7.75 (2H, m, Ar-H_{6,7}), 7.8—8.1 (4H, m, Ar-H_{3,4,5,8}), 8.48 (1H, s, Ar-H₁).

Methyl 4-[N-(N,N-Dimethylcarbamoylmethyl)-N-pentylcarbamoyl]-5-(2-naphthylsulfonyl)pentanoate (6m) **6i** 100 mg, 塩酸dimethylamine 21 mg 及び Et₃N 0.1 ml を氷冷攪拌下に *N,N*-dimethylformamide 1 ml に加え, diethyl phosphorocyanidate 0.05 ml を加えたのち室温で 16 h 反応させた. 反応液に希 HCl を加え AcOEt で抽出し, NaHCO₃ 水溶液及び水で洗い MgSO₄ で乾燥した. 減圧下に溶媒を留去後残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CHCl₃:MeOH = 15:1) で精製し, 油状の **6m** 95 mg (89.9%) を得た. IR (neat): 1735, 1650, 1310 (SO₂), 1150 (SO₂) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88, 0.90 (3H, each t, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.15—1.7 (6H, m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.9—2.2 (2H, m, CH₂CH₂CO), 2.3—2.5 (2H, m, CH₂COO), 2.90, 2.91, 2.97, 3.02 (6H, each s, NCH₃ × 2), 3.1—3.7 (8H, m, NCH₂, NCHCO, SO₂CHCHCO, OCH₃), 3.83 (1H, dd, *J* = 7.2, 14.1 Hz, SO₂CH), 4.23, 4.42 (1H, each d, *J* = 15.9 Hz, NCHCO), 7.55—7.75 (2H, m, Ar-H_{6,7}), 7.8—8.05 (4H, m, Ar-H_{3,4,5,8}), 8.50 (1H, s, Ar-H₁).

4-[N-(3-Methoxypropyl)-N-pentylcarbamoyl]-5-(2-naphthylsulfonyl)pentanoic Acid (7c)

Methyl 4-[N-(3-methoxypropyl)-N-pentylcarbamoyl]-5-(2-naphthylsulfonyl)pentanoate (6c) 2.50 g を EtOH 30 ml に溶かし, 1N NaOH 5.1 ml を加え室温で 16 h 反応させた. 反応液を減圧下に濃縮後, 希 HCl を加え酸性とし AcOEt で抽出し, 水洗後 MgSO₄ で乾燥した. 減圧下に溶媒を留去後, 残留物を iso-Pr₂O より再結晶し, mp 79—82°C の **7c** 2.15 g (88.5%) を得た. Anal. Calcd C₂₅H₃₅NO₆S: C, 62.87; H, 7.39; N, 2.93. Found: C, 62.57; H, 7.28; N, 2.95. IR (KBr): 1720, 1625, 1300 (SO₂), 1120 (SO₂) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86, 0.90 (3H, each t, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₃), 1.1—2.15 (10H, m, CH₂CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂, CH₂CH₂CO), 2.38 (2H, t, *J* = 6.6 Hz, CH₂CO), 3.0—3.55 (11H, m, NCH₂ × 2, SO₂CHCHCO, CH₂OCH₃), 3.82, 3.89 (1H, each dd, *J* = 7.6, 14.5 Hz, SO₂CH), 7.55—7.75 (2H, m, Ar-H_{6,7}), 7.8—8.05 (4H, m, Ar-H_{3,4,5,8}), 8.48 (1H, s, Ar-H₁).

4-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-pentylcarbamoyl)-5-(2-naphthylsulfonyl)pentanoic Acid (7f)

Benzyl 4-(N-ethoxycarbonylmethyl-N-pentylcarbamoyl)-5-(2-naphthylsulfonyl)pentanoate (6f) 200 mg を EtOH 10 ml に溶かし, 10% Pd 炭素 20 mg を加え水素雰囲気下常圧室温で 60 h 反応させた. 触媒をろ去後反応液を減圧下に濃縮し, 残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (CHCl₃:MeOH = 10:1) で精製後 iso-Pr₂O-hexane より再結晶し, mp 77—80°C の **7f** 120 mg (71.0%) を得た. Anal. Calcd C₂₅H₃₃NO₇S: C, 61.08; H, 6.77; N, 2.85. Found: C, 60.92; H, 6.71; N, 2.68. IR (KBr): 1735, 1690, 1630, 1315 (SO₂), 1120 (SO₂) cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86, 0.89 (3H, each t, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.1—1.45 (7H, m, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₃), 1.45—1.7 (2H, m, NCH₂CH₂), 1.85—2.2 (2H, m, CH₂CH₂CO), 2.3—2.55 (2H, m, CH₂CH₂CO), 3.1—4.1 (6H, m, NCH₂CH₂, NCHCO, SO₂CH₂CHCO), 4.15, 4.18 (2H, each q, *J* = 7.1 Hz, OCH₂), 4.22, 4.40 (1H, each d, *J* = 17.0 Hz, NCHCO), 7.55—7.75 (2H, m, Ar-H_{6,7}), 7.8—8.05 (4H, m, Ar-H_{3,4,5,8}), 8.49 (1H, s, Ar-H₁).

謝辞 絶対配置の決定に際して, 単結晶 X 線構造解析をしていただきました北里大学薬

学部 高柳弘明教授に深謝致します。

引用文献及び注

- 1) a) 第1報: 味澤幸義, 北澤牧雄, 内田雅彦, 小林通洋, 薬誌, **116**, 50—58 (1996); b) 第2報: 味澤幸義, 北澤牧雄, 中野泰志, 椿 敦, 阪 正昭, 佐藤和明, 岡崎浩輔, 小林通洋, *ibid.*, **116**, 396—410 (1996).
- 2) Polak J. M., Pearse A. G. E., Bloom S. R., Buchan A. M. J., Rayford P. L., Thompson J. C., *Lancet*, **2**, 1016—1018 (1975).
- 3) a) Schrenck T. V., Moran T. H., Heinz-Erian P., Gardner J. D., Jensen R. T., *Am. J. Physiol.*, **255**, G512—G521 (1988); b) Hays S. E., Beinfeld M. C., Jensen R. T., Goodwin F. K., Paul S. M., *Neuropeptides*, **1**, 53—62 (1980); c) Innis R. B., Snyder S. H., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **77**, 6917—6921 (1980); d) Moran T. H., Robinson P. H., Goldrich M. S., McHugh P. R., *Brain Res.*, **362**, 175—179 (1986); e) Hill D. R., Campbell N. J., Shaw T. M., Woodruff G. N., *J. Neurosci.*, **7**, 2967—2976 (1987); f) Hill D. R., Shaw T. M., Graham W., Woodruff G. N., *ibid.*, **10**, 1070—1081 (1990).
- 4) Makovec F., Chiste R., Bani M., Revel L., Setnikar I., Rovati A. L., *Eur. J. Med. Chem.*, **21**, 9—20 (1986).
- 5) Setnikar I., Bani M., Cereda R., Chiste R., Makovec F., Pacini M. A., Revel L., Rovati L. C., Rovati L. A., *Arzneim.-Forsch.*, **37**(I), 703—707 (1987).
- 6) Chang R. S. L., Lotti V. J., Chen T. B., Kunkel K. A., *Mol. Pharmacol.*, **30**, 212—217 (1986).
- 7) a) Yamazaki Y., Akahane M., Kobayashi M., Kitazawa M., Kurashina Y., Iizuka K., *Jpn. J. Pharmacol.*, **63**, 219—225 (1993); b) Yamazaki Y., Shinagawa K., Takeda H., Kobayashi M., Akahane M., Ajisawa Y., *ibid.*, **69**, 367—373 (1995); c) Yamazaki Y., Akahane M., Kobayashi M., Takeda H., Ajisawa Y., *ibid.*, **70**, 183—190 (1996); d) 山崎芳伸, 赤羽増夫, 小林 護, 品川和彦, 杉浦 勝, 味澤幸義, 日薬理, **107**, 33—44 (1996); e) 小林 護, 品川和彦, 杉浦 勝, 長沢達也, 赤羽増夫, 味澤幸義, *ibid.*, **107**, 183—195 (1996).
- 8) 融点は柳本微量融点測定装置で測定し, 未補正. 赤外吸収 (IR) スペクトルは日本分光 IR-810 型で測定. 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは日本電子 JNM-GX270 型で測定し, chemical shift は tetramethylsilane を内部標準とした δ 値 (ppm) を用いた. 略語; s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet, br=broad. 元素分析は柳本 CHN コーダー MT2 型で, 単結晶 X 線構造解析は理学 AFC5S で測定. シリカゲルは Merck 社製 Art-9385 Kieselgel 60 を用いた.