[薬学雑誌 YAKUGAKU ZASSHI 117 (5) 298—318 (1997)]

Benzenesulfonamide 誘導体の合成と Thromboxane A_2 及び Leukotriene D_4 に対する Dual 拮抗作用

桜井俊一郎,* 小川信男, 小野木泰代, 大橋徹生,
加戸典幸, 安田信吾, 加藤日出男
北陸製薬株式会社中央研究所研究開発本部

Synthesis and Dual Antagonistic Activity against Thromboxane A_2 and Leukotriene D_4 of Benzenesulfonamide Derivatives

Shunichiro SAKURAI,* Nobuo OGAWA, Yasuyo ONOGI, Tetsuo OHASHI, Noriyuki KADO, Shingo YASUDA, and Hideo KATO
Research and Development Division, Hokuriku Seiyaku, Co., Ltd., Inokuchi, Katsuyama, Fukui 911, Japan.

(Received February 7, 1997)

In order to find dual antagonists against both thromboxane A_2 (TXA_2) and leukotriene D_4 (LTD_4) receptors for a new antiasthmatic agent, various benzenesulfonamide derivatives were synthesized and evaluated for those pharmacological effects. TXA_2 and LTD_4 antagonistic activities *in vitro* were evaluated by the inhibitory effects on LTD_4-induced and U-46619-induced contraction of guinea-pig trachea. Furthermore, TXA_2 and LTD_4 antagonistic activities *in vivo* were evaluated by the inhibitory effects on LTD_4-induced and U-46619-induced bronchoconstriction of guinea-pig after oral administration of test compounds. It was found that 4-[5-[1-(4-chlorobenzenesulfonamido)-5-methylhexyl]-2-thienyl]butyric acid (**12i**) and 4-[5-[1-(4-fluorobenzenesulfonamido)-5-methylhexyl]-2-thienyl]butyric acid (**12j**) possess good anti-LTD_4 and anti-TXA_2 activities by oral administration.

Key words——TXA_2 antagonistic activity; LTD_4 antagonistic activity; benzenesulfonamide derivative; 4-(2-thienyl)butyric acid; dual antagonist

喘息は, TXA_2 や LTD_4 などの種々のケミカルメディエーターが関与する複雑なアレルギー性疾患である.[1] 近年, 選択的 TXA_2 拮抗薬や LTD_4 拮抗薬が臨床の場に供され, 抗喘息薬としての有用性が証明されている.[2] 我々は, 選択的な TXA_2 拮抗薬や LTD_4 拮抗薬よりも複数のケミカルメディエーター拮抗作用を併せ持つ化合物の方がさらに効果的な抗喘息薬になりうる可能性があるとの仮定のもとに TXA_2 と LTD_4 の dual 拮抗作用を有する化合物の探索を行ってきた. その結果, 目的に合う化合物として, 4-[4-[1-(4-chlorobenzenesulfonamido)hexyl]phenyl]-butyric acid (**1**) 及び 4-[4-[1-(4-chlorobenzenesulfonamido)-5-methylhexyl]phenyl]butyric acid (**2**) を見出した.[3] そして **2** はモルモットを用いた気道収縮に対し, 選択的な TXA_2 拮抗薬の seratrodast (**3**) 又は LTD_4 拮抗薬の pranlukast (**4**) よりも優れた抑制作用を有していることを明らかにした.[3] しかし **1** 及び **2** は, LTD_4 拮抗作用が TXA_2 拮抗作用に比べて弱く, LTD_4 拮

NII-Electronic Library Service

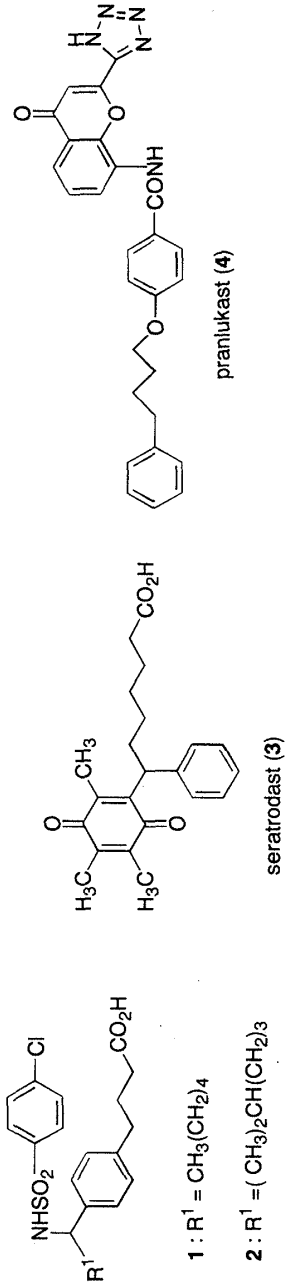


Chart 1

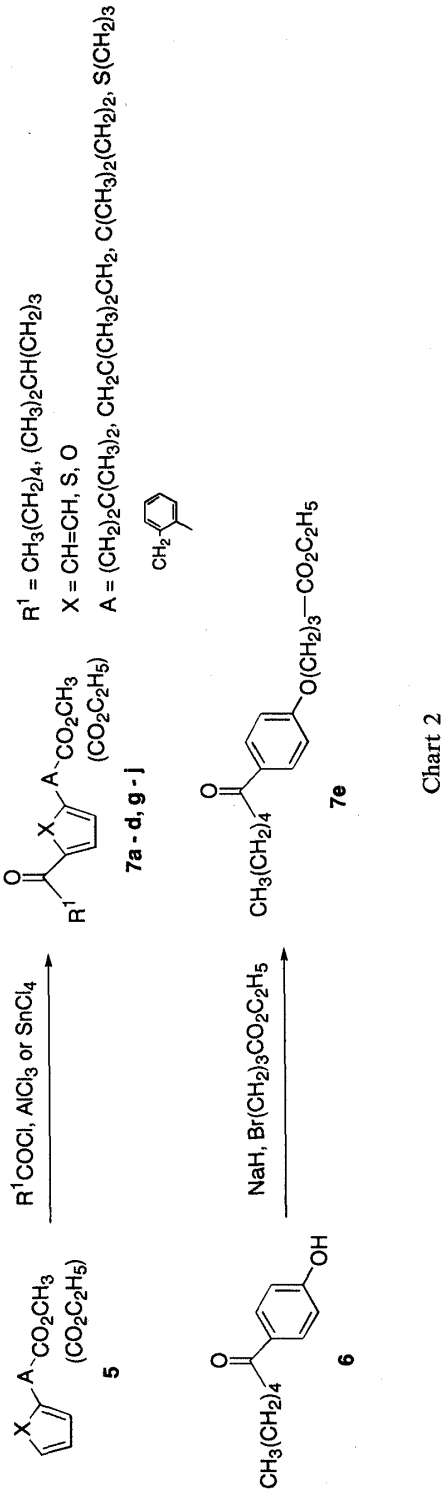


Chart 2

NII-Electronic Library Service

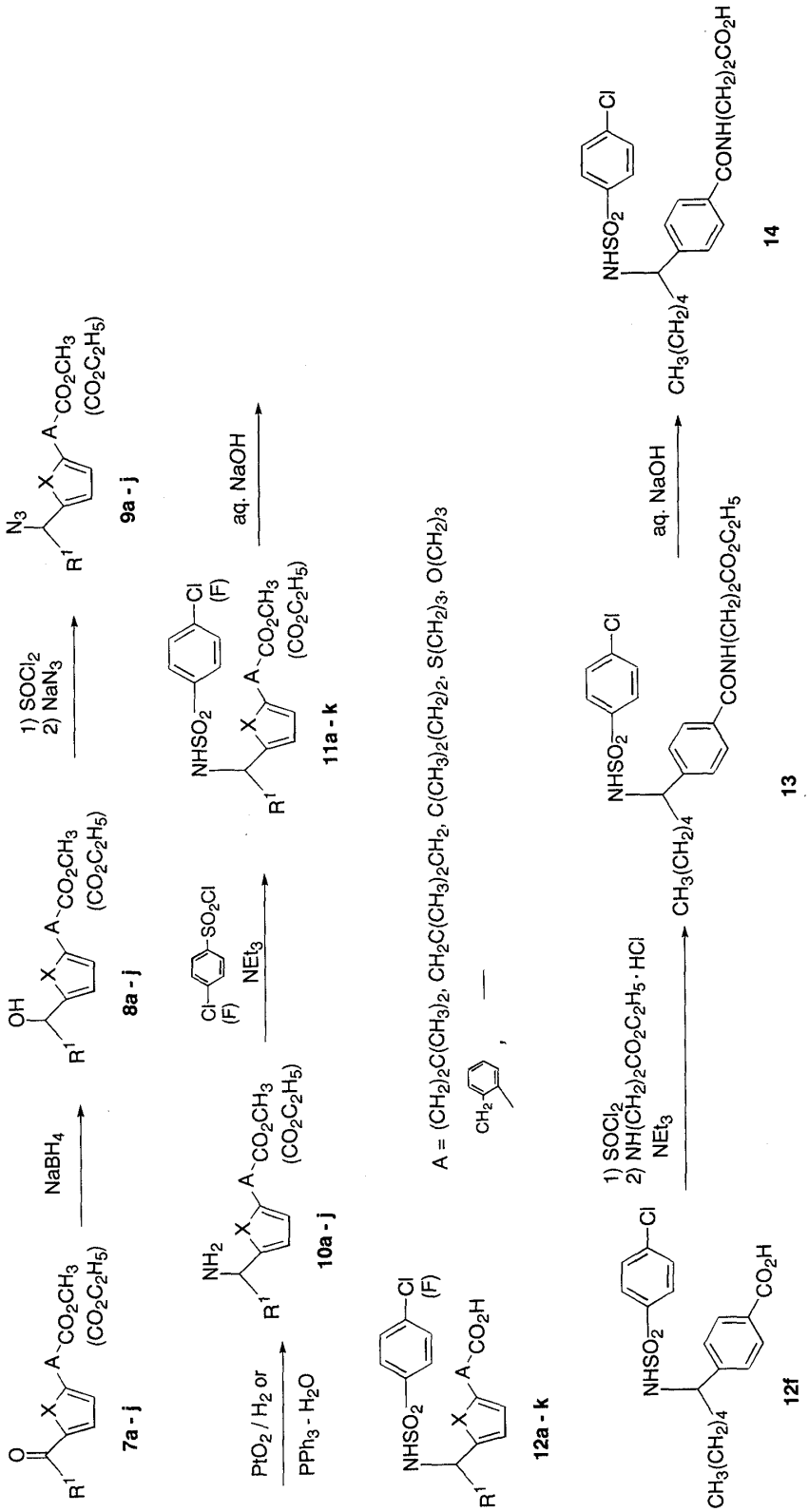


Chart 3

NII-Electronic Library Service

抗作用をさらに向上させた方がより理想的な薬物になるものと考えた．今回，TXA_2 拮抗作用を維持しつつ，より強力な LTD_4 拮抗作用を有する化合物の探索を目的として **1** 及び **2** のフェニル酪酸部分を中心とした構造変換を行った．

以下，新規 benzenesulfonamide 誘導体 (**12a—k, 14, 17a—d**) の合成と TXA_2 拮抗作用及び LTD_4 拮抗作用の構造活性相関について述べる．

合成

合成原料のケトン体（**7a—d** 及び **g—i**）は Chart 2 に示す経路で合成した．

ベンゼン環を有するケトン体 (**7a—d, g**) は無水塩化アルミニウムを用いた Friedel–Crafts 反応で合成した．一方，チオフェン環やフラン環を有するケトン体 (**7h—j**) の合成については，無水四塩化スズを用いて反応を行った．又，ケトン体 (**7e**) は，フェノール体 (**6**)[4] を水素化ナトリウム存在下 ethyl 4-bromobutyrate と縮合させて得た．

目的化合物 **12a—k** 及び **14** の合成は，ケトン体 (**7a—j**) 及び **12f** から Chart 3 に示す経路で合成した．

ケトン体 (**7a—j**) を水素化ホウ素ナトリウムで還元し，対応するアルコール体 (**8a—j**) を得た．化合物 (**8a—j**) を塩化チオニルでクロル化し，更にアジ化ナトリウムと反応してアジド体 (**9a—j**) に誘導した．アミン体 (**10a—c, e—h**) は対応するアジド体 (**9a—c, e—h**) から接触還元により合成した．化合物 **9d, i, j** については，トリフェニルホスフィンと縮合した後，加水分解して，[5] アミン体 (**10d, i, j**) に誘導した．次いで，アミン体 (**10a—j**) を 4-chloro（又は fluoro）benzenesulfonyl chloride と縮合させ，アルカリ加水分解で目的化合物 (**12a—k**) に誘導した．化合物 **14** については，**12f** を塩化チオニルで酸クロリドに誘導し，β-alanine ethyl ester と縮合させた後，アルカリ加水分解により合成した．

目的化合物 **17a—d** の合成は，**1** から Chart 4 に示す経路で合成した．

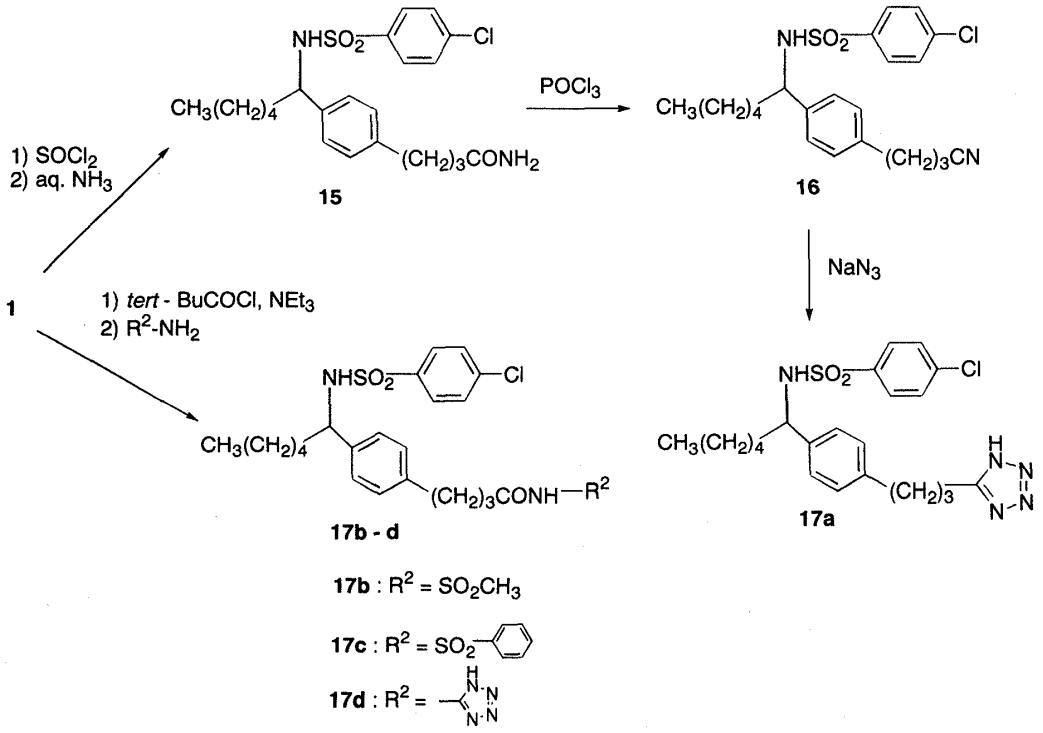


Chart 4

NII-Electronic Library Service

化合物 **17a** は **1** を塩化チオニル，次いでアンモニア水と処理してアミド体 (**15**) にした後，オキシ塩化リンと処理してニトリル体 (**16**) に誘導し，さらにアジ化ナトリウムと縮合させて合成した．化合物 **17b—d** については **1** に pivaloyl chloride を反応させ酸無水物に誘導した後，methanesulfonamide, benzenesulfonamide 又は 5-aminotetrazole と縮合して合成した．

結果と考察

合成化合物の TXA_2 拮抗作用は U-46619[6] 誘発モルモット摘出気管筋収縮抑制試験により評価し，その結果を pK_b 値で表した．LTD_4 拮抗作用は LTD_4 誘発モルモット摘出気管筋収縮抑制試験及び LTD_4 誘発モルモット気道狭窄抑制試験（30 mg/kg, *p.o.* 又は 10 mg/kg, *p.o.*）で評価し，その結果を pK_b 及び抑制率 (%) で表した．なお，U-46619 又は LTD_4 誘発モルモット摘出気管筋収縮抑制試験において，TXA_2 やプロスタグランジンの影響を除去するため，文献記載[7] の濃度のインドメタシンを添加した．これらの薬理結果は Table 1 及び 2 に示した．

はじめに，**1** をリード化合物とした酪酸部分のプロピル基の変換体 (**12a—g, 14**) について検討した．ジメチル基導入体 (**12a—c**) について，LTD_4 拮抗作用では β,β-ジメチル体 (**12b**) 及び γ,γ-ジメチル体 (**12c**) の活性は **1** に比べわずかに強くなったが，α,α-ジメチル体 (**12a**) の活性は **1** に比較してわずかに弱くなった．又，TXA_2 拮抗作用はいずれの化合物も **1** に比べ大きく低下した．以上よりカルボン酸側鎖への置換基の導入は，LTD_4 拮抗作用にあまり影響を与えず，TXA_2 拮抗作用を大きく低下させることが判明した．中でも **12a** の TXA_2 拮抗作用が最も弱かったのは，カルボキシル基の周辺の立体障害が活性に影響することを示唆しているものと考えられる．

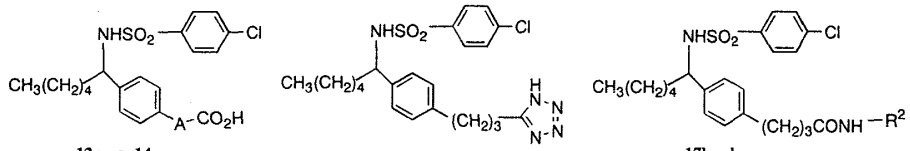
ベンゼン環とアルキルカルボン酸の間へのヘテロ原子 (O, S) 又はアミド基の挿入体 (**12d, e, 14**) は，いずれの化合物も，LTD_4 拮抗作用は **1** と同等の活性であった．しかし，TXA_2 拮抗作用については，ヘテロ原子挿入体 (**12d, e**) が **1** と同等の活性を示したが，アミド基挿入体 (**14**) の活性は **1** に比べ大きく低下した．ベンゼン環とカルボキシル基が結合した化合物 (**12f**) では，TXA_2 拮抗作用及び LTD_4 拮抗作用のいずれも大きく低下した．フェニル基挿入体 (**12g**) では LTD_4 拮抗作用は **1** と同等であったが，TXA_2 拮抗作用は大きく低下した．化合物 **12g** も，**12a** と同様，ベンゼン環によってカルボキシル基の周辺の立体的影響を強く受けるために，TXA_2 拮抗作用が大幅に低下したものと考えられる．

LTD_4 拮抗薬の中には，カルボキシル基を変換することで活性が上昇した例が報告されている．[8] それゆえ我々もカルボキシル基の変換体 (**17a—d**) について検討を行った．テトラゾール体 (**17a**)，スルホンイミド体（**17b** と **c**）及びカルボキシアミノテトラゾール体 (**17d**) の LTD_4 拮抗作用はいずれも予想通り **1** に比較し強くなった．特に **17d** は合成化合物中最も強い活性を示した．一方 TXA_2 拮抗作用は，**17c** が **1** と比較し活性の低下を示したがその他の化合物は **1** と同等の活性であった．

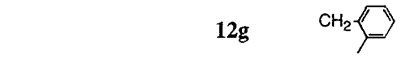
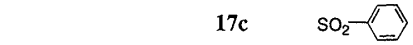
これらの化合物について，*in vivo* 試験として経口投与による LTD_4 誘発モルモット気道狭窄抑制試験を行った．その結果，被験薬 30 mg/kg の投与で **1** の抑制率 80% を凌ぐ化合物は見出せなかった．しかし **17d** 及び **1** の静脈内投与による LTD_4 誘発モルモット気道狭窄抑制試験で，**17d** は **1** と同等の強い気道狭窄抑制作用を示した (**17d**, ED_{50}=0.75 mg/kg; **1**, ED_{50}=0.98 mg/kg)．*In vitro* 試験で最も LTD_4 拮抗作用の強かった **17d** が経口投与で活性を示さなかったのは，他の LTD_4 拮抗剤で報告されているように経口吸収が悪く生物学的利用率が低いためと推測される．[8c]

NII-Electronic Library Service

Table 1. Physicochemical and Pharmacological Data for Sulfonamides **12a—g, 14, 17a—d**



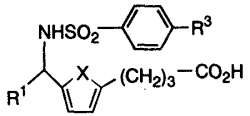
12a - g, 14 **17a** **17b - d**

No.	A or R^2	Yield[a] (%)	mp (℃) (Recryst. Solv.)[b]	Formula[c]	LTD_4 antagonism pK_b[d] (n= 5-7)	LTD_4 antagonism Inhibition(%)[e] (n= 5)	TXA_2 antagonism pK_b[f] (n= 3-5)
12a	$(CH_2)_2C(CH_3)_2$	77	48—51 (aq. M)	$C_{24}H_{32}ClNO_4S \cdot CH_3OH$	6.3	15	7.3
12b	$CH_2C(CH_3)_2CH_2$	57	116—118 (IE)	$C_{24}H_{32}ClNO_4S$	7.0	28	7.6
12c	$C(CH_3)_2(CH_2)_2$	98	Oil	—	7.0	45	7.9
12d	$S(CH_2)_3$	97	92.5—94 (EA—IE)	$C_{22}H_{28}ClNO_4S_2$	6.7	10	9.3
12e	$O(CH_2)_3$	92	113.5—114.5 (EA—IE)	$C_{22}H_{28}ClNO_5S$	6.7	52	8.8
12f	—	92	172—175 (aq. M)	$C_{19}H_{22}ClNO_4S$	5.9	NT[g]	<5
14	$CONH(CH_2)_2$	95	129—131 (EA—IE)	$C_{22}H_{27}ClN_2O_5S$	6.8	NT	6.4
12g		88	171.5—172 (M)	$C_{26}H_{28}ClNO_4S$	6.8	NT	5.8
17a		60	Oil	—	7.2	64	9.4
17b	SO_2CH_3	67	Oil	—	7.3	29	9.1
17c		77	52.5—55[h]	$C_{28}H_{33}ClN_2O_5S_2$	7.3	70	8.3
17d		77	189—191 (M)	$C_{23}H_{29}ClN_6O_3S$	7.5	-4	9.2
1		—	117—118 (aq. M)	$C_{22}H_{28}ClNO_4S$	6.7	80	9.2
3					<5	-16	8.5
4					10.0	85[j]	<5

a) Yield from **11a- g** , **13**, **16** and **1**. b) The symbols are as follows: EA, ethyl acetate; IE, isopropyl ether; M, methanol. c) All elemental analyses for C, H and N were within ±0.3% of the calculated values. d) The pK_b values show the inhibitory effects on LTD_4-induced contraction of guinea-pig trachea. e) Inhibition on LTD_4-induced bronchoconstriction in guinea-pig trachea (30 mg/kg, *p.o.*). f) The pK_b values show the inhibitory effects on U-46619-induced contraction of guinea-pig trachea. g) Not tested. h) Amorphous. j) 1 mg/kg, *p.o.*

NII-Electronic Library Service

Table 2. Physicochemical and Pharmacological Data for Sulfonamides **12h—k**



12h -k

No.	R^1	R^3	X	Yield[a] (%)	mp (℃) (Recryst. Solv.)[b]	Formula[c]	LTD_4 antagonism		TXA_2 antagonism
							pK_b[d] (n= 5–6)	Inhibition(%)[e] (n= 5)	pK_b[f] (n= 4–7)
12h	$CH_3(CH_2)_4$	Cl	S	99	84.5—85.5 (IE)	$C_{20}H_{26}ClNO_4S_2$	6.9	44	10.0
12i	$(CH_3)_2CH(CH_2)_3$	Cl	S	82	87.5—89 (IE)	$C_{21}H_{28}ClNO_4S_2$	7.1	78	9.6
12j	$(CH_3)_2CH(CH_2)_3$	F	S	79	97.5—98.5 (IE)	$C_{21}H_{28}FNO_4S_2$	7.1	63	9.3
12k	$(CH_3)_2CH(CH_2)_3$	Cl	O	83	76—77 (DE—H)	$C_{21}H_{28}ClNO_5S$	6.4	23	9.1
1							6.7	46	9.2
2							6.6	49	8.9
3							<5	−16	8.5
4							10.0	85[g]	<5

a) Yield from **11h-k**. b) See footnote b in Table 1. DE, diethyl ether; H, hexane. c) See footnote c in Table 1. d) See footnote d in Table 1. e) Inhibition on LTD_4-induced bronchoconstriction in guinea-pig trachea (10 mg/kg, *p.o.*). f) See footnote f in Table 1. g) 1 mg/kg, *p.o.*

NII-Electronic Library Service

次に **1** 又は **2** のフェニル酪酸部分のベンゼン環をチオフェン環又はフラン環に変換した化合物の薬理作用を検討した．LTD_4 拮抗作用及び TXA_2 拮抗作用の *in vitro* 試験において，チオフェン体 (**12h**) は，**1** に比べ LTD_4 拮抗作用は若干強くなり，TXA_2 拮抗作用は約 10 倍上昇した．更に，R^1 が 4-メチルペンチル基の 4-クロロベンゼンスルホンアミド体 (**12i**) 及び 4-フルオロベンゼンスルホンアミド体 (**12j**) も LTD_4 拮抗作用及び TXA_2 拮抗作用は **2** よりも若干強かった．一方，フラン体 (**12k**) の LTD_4 拮抗作用は **2** よりも弱かった．

化合物 **12h—j** について，*in vivo* 試験として経口投与による LTD_4 誘発モルモット気道狭窄抑制試験と U-46619 誘発モルモット気道狭窄抑制試験を行い，それらの ED_{50} 値を求めた．その結果，**12i** 及び **12j** の *in vivo* LTD_4 拮抗作用は **2** より約 3—4 倍強く，**4** と比較し約 1/5—1/7 倍の活性であった．一方，**12i** 及び **12j** の *in vitro* LTD_4 拮抗作用は，**4** の約 1/800 倍の活性であったことから，**12i** 及び **12j** は **4** に比べ生物学的利用率が大幅に向上し，経口投与で良好な作用を示したものと推測される．また，*in vivo* TXA_2 拮抗作用は **12i** 及び **12j** 共に **2** と同等かそれ以上の活性を示した (Table 3, Fig. 1).

結論として，我々は経口投与で優れた LTD_4 拮抗作用と TXA_2 拮抗作用を有する化合物として，チオフェン誘導体の **12i** 及び **12j** を見出すことができた．これらの化合物については，更に詳細な薬理試験を行い抗喘息薬としての可能性を検討しているところである．

Table 3. Pharmacological Data for Compounds **12h—j**

No.	LTD_4 antagonism	TXA_2 antagonism
	ED_{50} (mg/kg, *p.o.*)[a] (n= 4-6)	ED_{50} (mg/kg, *p.o.*)[a] (n= 4-5)
12h	8.9	0.033
12i	3.3	0.044
12j	2.3	0.040
1	8.1	0.057
2	9.2	0.097
3	>30	0.064
4	0.47	>10

a) ED_{50} values calculated from inhibitory rates on LTD_4 or U-46619-induced bronchoconstriction in guinea-pig.

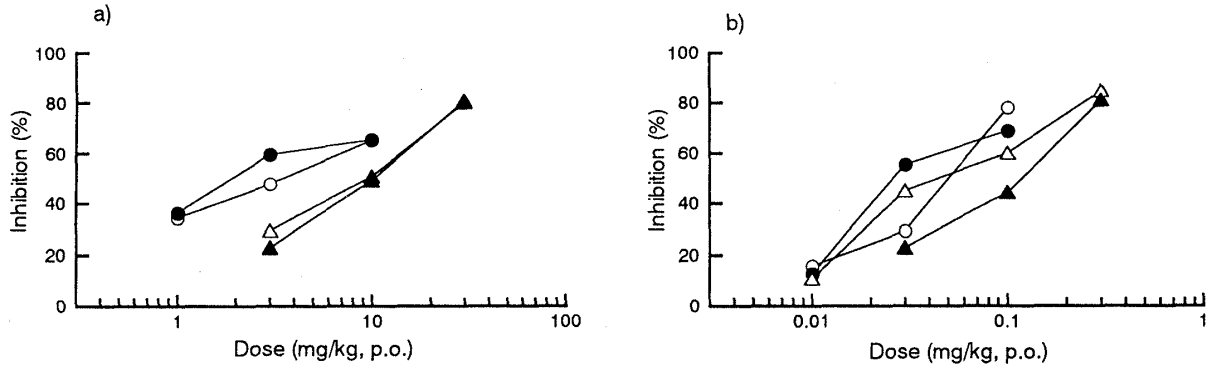


Fig. 1. *a*) Inhibitory Rates on LTD_4-Induced Bronchoconstriction in Guinea-pig (n=4—6) and *b*) Inhibitory Rates on U-46619-Induced Bronchoconstriction in Guinea-pig (n=4—5)
○, **12i**; ●, **12j**; △, **1**; ▲, **2**.

NII-Electronic Library Service

実　験　の　部

融点は柳本微量融点測定装置で測定して，未補正である．元素分析はヤナコ MT-3 型元素分析装置で行った．各種スペクトルは次の機種を用いて測定した．赤外線吸収スペクトル (IR)，日立 270-30 型赤外分光光度計；核磁気共鳴スペクトル (^{1}H-NMR)，日本電子 JEOL A-500 型核磁気共鳴装置 (500 MHz) (TMS を内部標準として使用)；質量スペクトル (MS)，日本電子 JMS-DX300 型質量分析装置．カラムクロマトグラフィーは Merck Kiselgel 60 (70—230 mesh) を用いた．抽出液は Na_2SO_4 で脱水した．

Methyl 4-(4-Hexanoylphenyl)-2,2-dimethylbutyrate (7a)　Methyl 2,2-dimethyl-4-phenylbutyrate (**5a**; 3.09 g, 15 mmol) の CS_2 (12 ml) 溶液に，氷冷下無水 $AlCl_3$ (4.00 g, 30 mmol) を加えた後，室温で hexanoyl chloride (2.02 g, 15 mmol) を滴下した．室温で 30 分間撹拌後，40℃ で 2.5 時間撹拌した．反応液を氷水に注ぎ CH_2Cl_2 で抽出し，水洗後脱水し，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 (CH_2Cl_2) で精製し，無色液体として **7a** (4.30 g, 94%) を得た．MS m/z: 304 (M^+)．High-resolution MS m/z: Calcd $C_{19}H_{28}O_3$: 304.2038．Found: 304.2043.

化合物 **7b—d, g** を同様な方法で合成し，**7a—d, g** のスペクトルデータを Table 4 にまとめた．

Methyl 4-(5-Hexanoyl-2-thienyl)butyrate (7h)　Methyl 4-(2-thienyl)butyrate (3.00 g, 16.3 mmol) の benzene (10 ml) 溶液に，氷冷下無水 $SnCl_4$ (8.49 g, 32.6 mmol) を加えた後，hexanoyl chloride (2.41 g, 16.3 mmol) の benzene (5 ml) 溶液を滴下し，室温で 1 時間撹拌した．反応液を氷水に注ぎ Et_2O で抽出し，K_2CO_3 水溶液，水で順次洗浄した．Et_2O 層を脱水後，溶媒を減圧留去し，淡黄色液体として **7h** (4.44 g, 96%) を得た．MS m/z: 282 (M^+)．High-resolution MS m/z: Calcd $C_{15}H_{22}O_3S$: 282.1290．Found: 282.1292.

化合物 **7i** と **j** を同様な方法で合成し，**7h—j** のスペクトルデータを Table 4 にまとめた．

Ethyl 4-(4-Hexanoylphenoxy)butyrate (7e)　60% NaH (0.62 g, 15.6 mmol) を hexane で洗浄後，DMSO (10 ml) を加え，氷冷下 4-hexanoylphenol **6** (3.00 g, 15.6 mmol) の DMSO (10 ml) 溶液を滴下した．室温で 2 時間撹拌した後，氷冷下 ethyl 4-bromobutyrate (2.23 ml, 15.6 ml) を滴下し，室温で 4 時間撹拌した．反応液を氷水に注ぎ Et_2O で抽出し，水洗，脱水後，溶媒を減圧留去した．残渣を hexane で洗浄し，淡褐色結晶として **7e** (3.57 g, 75%) を得た．一部を hexane から再結晶して融点 49.5—50℃ の淡褐色鱗片状晶を得た．MS m/z: 306 (M^+)．*Anal.* Calcd $C_{18}H_2O_4$: C, 70.56; H, 8.55. Found: C, 70.54; H, 8.77.

7e のスペクトルデータを Table 4 にまとめた．

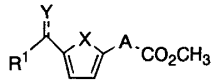
Methyl 4-[4-(1-Hydroxyhexyl)phenyl]-2,2-dimethylbutyrate (8a)　化合物 **7a** (4.20 g, 13.8 mmol) の MeOH (35 ml) 溶液に，氷冷下 $NaBH_4$ (0.39 g, 10.4 mmol) を少量ずつ加え，室温で 1 時間撹拌した．反応溶媒を減圧留去し，残渣に水を加えて Et_2O で抽出した．Et_2O 層を水洗，脱水後，溶媒を減圧留去し，無色液体として **8a** (4.15 g, 98%) を得た．MS m/z: 306 (M^+)．High-resolution MS m/z: Calcd $C_{19}H_{30}O_3$: 306.2195．Found: 306.2198.

化合物 **8b—j** を同様な方法で合成し，**8a—j** のスペクトルデータを Table 4 にまとめた．

Methyl 4-[4-(1-Azidohexyl)phenyl]-2,2-dimethylbutyrate (9a)　化合物 **8a** (3.97 g, 13 mmol) の CH_2Cl_2 (12 ml) 溶液に，$SOCl_2$ (1.23 ml, 16.8 mmol) を加え，40℃ で 1 時間撹拌した．反応液を減圧留去し，methyl 4-[4-(1-chlorohexyl)phenyl]-2,2-dimethylbutyrate (4.22 g, 100%) を得た．クロル体は直ちに次の反応に使用した．IR (liq.): 1734 (C=O)．^{1}H-NMR ($CDCl_3$)δ: 0.84—0.90

NII-Electronic Library Service

Table 4. Spectral Data for **7a—e, 7g—j, 8a—j, 9a—j, 10a—j**



7a - e, 7g -j, 8a - j, 9a -j, 10a -j

No.	R^1	X	Y	A	Yield[a] (%)	IR (liq.) cm^{-1}	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm)
7a	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	O	$(CH_2)_2C(CH_3)_2$	94	1734, 1686	0.88-0.94 (3H, m), 1.25 (6H, s), 1.32-1.40 (4H, m), 1.70-1.76 (2H, m), 1.82-1.87 (2H, m), 2.57-2.62 (2H, m), 2.93 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.68 (3H, s), 7.25 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.87 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
7b	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	O	$CH_2C(CH_3)_2CH_2$	95	1738, 1686	0.86-0.95 (3H, m), 1.01 (6H, s), 1.32-1.40 (4H, m), 1.70-1.77 (2H, m), 2.20 (2H, s), 2.73 (2H, s), 2.94 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.69 (3H, s), 7.27 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.87 (2H, d, *J*=8 Hz)
7c	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	O	$C(CH_3)_2(CH_2)_2$	62	1740, 1686	0.87-0.94 (3H, m), 1.27-1.40 (4H, m), 1.34 (6H, s), 1.69-1.77 (2H, m), 1.99-2.08 (4H, m), 2.93 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.59 (3H, s), 7.41 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.90 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
7d[b]	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	O	$S(CH_2)_3$	91	1738, 1680[c]	0.91 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.26 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.31-1.41 (4H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 2.02 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.45 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.91 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.05 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 4.14 (2H, q, *J*=7 Hz), 7.33 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.86 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
7e[b]	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	O	$O(CH_2)_3$	75	1734, 1672[c]	0.91 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.26 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.31-1.40 (4H, m), 1.66-1.77 (2H, m), 2.13 (2H, qn, *J*=7 Hz), 2.52 (2H, t, *J*=7 Hz), 2.90 (2H, t, *J*=7 Hz), 4.08 (2H, t, *J*=7 Hz), 4.15 (2H, q, *J*=7 Hz), 6.91 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.93 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
7g	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	O		79	1724, 1684	0.90 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.33-1.36 (4H, m), 1.72 (2H, qn, *J*=7 Hz), 2.91 (2H, t, *J*=7 Hz), 3.81 (3H, s), 4.46 (2H, s), 7.22 (3H, d, *J*=7.5 Hz), 7.32 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 7.46 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 7.86 (2H, d, *J*=7.5 Hz), 7.94 (1H, d, *J*=7.5 Hz)
7h	$CH_3(CH_2)_4$	S	O	$(CH_2)_3$	96	1740, 1658	0.90 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.35 (4H, m), 1.73 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.03 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.38 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.83 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.89 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.68 (3H, s), 6.83 (1H, d, *J*=3.5 Hz), 7.54 (1H, d, *J*=3.5 Hz)
7i	$(CH_3)_2CH(CH_2)_3$	S	O	$(CH_2)_3$	93	1738, 1660	0.89 (6H, d, *J*=6.5 Hz), 1.23-1.27 (2H, m), 1.53-1.62 (1H, m), 1.70-1.76 (2H, m), 2.03 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.38 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.81 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.89 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.68 (3H, s), 6.83 (1H, d, *J*=3.5 Hz), 7.53 (1H, d, *J*=3.5 Hz)
7j	$(CH_3)_2CH(CH_2)_3$	O	O	$(CH_2)_3$	43	1740, 1676	0.89 (6H, d, *J*=7 Hz), 1.22-1.27 (2H, m), 1.54-1.60 (1H, m), 1.71 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.03 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.38 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.73 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.77 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.68 (3H, s), 6.18 (1H, d, *J*=3.5 Hz), 7.09 (1H, d, *J*=3.5 Hz)

NII-Electronic Library Service

Table 4. (continued)

No.	R^1	X	Y	A	Yield[a] (%)	IR (liq.) cm^{-1}	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm)
8a	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	OH	$(CH_2)_2C(CH_3)_2$	98	3456, 1734	0.83–0.90 (3H, m), 1.20–1.32 (5H, m), 1.24 (6H, s), 1.35–1.45 (1H, m), 1.64–1.71 (1H, m), 1.73–1.94 (4H, m), 2.49–2.55 (2H, m), 3.67 (3H, s), 4.60–4.66 (1H, m), 7.15 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.25 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
8b	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	OH	$CH_2C(CH_3)_2CH_2$	98	3452, 1738	0.84–0.90 (3H, m), 1.00 (6H, s), 1.24–1.33 (5H, m), 1.37–1.46 (1H, m), 1.65–1.73 (1H, m), 1.76 (1H, d, *J*=3.5 Hz), 1.75–1.83 (1H, m), 2.19 (2H, s), 2.64 (2H, s), 3.67 (3H, s), 4.61–4.67 (1H, m), 7.15 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.25 (2H, d, *J*=8 Hz)
8c	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	OH	$C(CH_3)_2(CH_2)_2$	95	3448, 1740	0.87 (3H, t, *J*=6.5 Hz), 1.23–1.34 (5H, m), 1.31 (6H, s), 1.37–1.47 (1H, m), 1.65–1.73 (1H, m), 1.74–1.84 (1H, m), 1.76 (1H, d, *J*=3 Hz), 1.94–1.99 (1H, m), 2.03–2.08 (1H, m), 3.60 (3H, s), 4.61–4.66 (1H, m), 7.27 (2H, d, *J*=9 Hz), 7.30 (2H, d, *J*=9 Hz)
8d[b]	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	OH	$S(CH_2)_3$	92	3448, 1736	0.87 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.25 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.21–1.45 (6H, m), 1.62–1.83 (2H, m), 1.79 (1H, d, *J*=3.5 Hz), 1.95 (2H, qn, *J*=7 Hz), 2.45 (2H, t, *J*=7 Hz), 2.95 (2H, t, *J*=7 Hz), 4.13 (2H, q, *J*=7 Hz), 4.59–4.66 (1H, m), 7.26 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.32 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
8e[b]	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	OH	$O(CH_2)_3$	89	3464, 1738	0.87 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.20–1.32 (5H, m), 1.26 (3H, t, *J*=7.5 Hz), 1.35–1.43 (1H, m), 1.63–1.71 (1H, m), 1.73 (1H, d, *J*=3 Hz), 1.74–1.83 (1H, m), 2.07–2.14 (2H, m), 2.51 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 4.00 (2H, t, *J*=6 Hz), 4.14 (2H, q, *J*=7.5 Hz), 4.56–4.63 (1H, m), 6.86 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.25 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
8f	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	OH	—	100	3460, 1726	0.87 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.24–1.34 (5H, m), 1.36–1.45 (1H, m), 1.67–1.83 (2H, m), 1.97 (1H, d, *J*=3 Hz), 3.91 (3H, s), 4.71–4.76 (1H, m), 7.41 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 8.01 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
8g	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	OH		99	3416, 1726	0.86 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.25–1.43 (6H, m), 1.63–1.70 (1H, m), 1.74–1.81 (1H, m), 1.78 (1H, d, *J*=3 Hz), 3.82 (3H, s), 4.37 (2H, s), 4.60–4.63 (1H, m), 7.12 (2H, d, *J*=7.5 Hz), 7.19–7.26 (3H, m), 7.28 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 7.42 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 7.89 (1H, d, *J*=7.5 Hz)
8h	$CH_3(CH_2)_4$	S	OH	$(CH_2)_3$	91	3460, 1740	0.88 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.25–1.30 (6H, m), 1.75–1.85 (2H, m), 1.87 (1H, d, *J*=3.5 Hz), 1.99 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.37 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.83 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.67 (3H, s), 4.82 (1H, m), 6.63 (1H, d, *J*=3.5 Hz), 6.77 (1H, d, *J*=3.5 Hz)
8i	$(CH_3)_2CH(CH_2)_3$	S	OH	$(CH_2)_3$	94	3452, 1740	0.86 (3H, d, *J*=7 Hz), 0.87 (3H, d, *J*=7 Hz), 1.17–1.58 (5H, m), 1.73–1.85 (2H, m), 1.86 (1H, d, *J*=4 Hz), 1.99 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.37 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.82 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.67 (3H, s), 4.80–4.84 (1H, m), 6.63 (1H, d, *J*=3.5 Hz), 6.77 (1H, d, *J*=3.5 Hz)

NII-Electronic Library Service

8j	$(CH_3)_2CH(CH_2)_3$	O	OH	$(CH_2)_3$	69	3464, 1742	0.86 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 0.87 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 1.17-1.25 (2H, m), 1.26-1.35 (1H, m), 1.40-1.48 (1H, m), 1.50-1.57 (1H, m), 1.80 (2H, q, *J*=7.5 Hz), 1.84 (1H, d, *J*=5 Hz), 1.97 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.36 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.67 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.67 (3H, s), 4.60 (1H, q, *J*=6.5 Hz), 5.94 (1H, d, *J*=3 Hz), 6.11 (1H, d, *J*=3 Hz)
9a	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	N_3	$(CH_2)_2C(CH_3)_2$	94	2100, 1734	0.87 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.24-1.30 (6H, m), 1.25 (6H, s), 1.33-1.42 (1H, m), 1.67-1.75 (1H, m), 1.77-1.87 (3H, m), 2.50-2.56 (2H, m), 3.67 (3H, s), 4.31 (1H, t, *J*=7 Hz), 7.17 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.20 (2H, d, *J*=8 Hz)
9b	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	N_3	$CH_2C(CH_3)_2CH_2$	88	2100, 1738	0.83-0.89 (3H, m), 1.00 (6H, s), 1.22-1.33 (5H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.69-1.77 (1H, m), 1.79-1.87 (1H, m), 2.20 (2H, s), 2.66 (2H, s), 3.68 (3H, s), 4.37 (1H, dd, *J*=8, 7 Hz), 7.17 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.20 (2H, d, *J*=8 Hz)
9c	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	N_3	$C(CH_3)_2(CH_2)_2$	87	2100, 1740	0.87 (3H, t, *J*=6.5 Hz), 1.24-1.34 (5H, m), 1.32 (6H, s), 1.36-1.45 (1H, m), 1.69-1.76 (1H, m), 1.78-1.87 (1H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.04-2.09 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.36 (1H, dd, *J*=8, 6.5 Hz), 7.22 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.32 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
9d[b)]	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	N_3	$S(CH_2)_3$	100	2100, 1736	0.87 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.25 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.22-1.43 (6H, m), 1.65-1.86 (2H, m), 1.97 (2H, qn, *J*=7 Hz), 2.46 (2H, t, *J*=7 Hz), 2.98 (2H, t, *J*=7 Hz), 4.13 (2H, q, *J*=7 Hz), 4.36 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 7.21 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.33 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
9e[b)]	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	N_3	$O(CH_2)_3$	93	2100, 1736	0.87 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.18-1.30 (5H, m), 1.26 (3H, t, *J*=7.5 Hz), 1.32-1.40 (1H, m), 1.66-1.74 (1H, m), 1.77-1.85 (1H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 2.51 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 4.01 (2H, t, *J*=6 Hz), 4.15 (2H, q, *J*=7.5 Hz), 4.33 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 6.88 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.20 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
9f	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	N_3	—	90	2104, 1728	0.87 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.23-1.32 (5H, m), 1.34-1.42 (1H, m), 1.69-1.87 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.47 (1H, t, *J*=7 Hz), 7.37 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 8.05 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
9g	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	N_3		96	2100, 1726	0.86 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.27-1.39 (6H, m), 1.69-1.84 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.38 (2H, s), 7.14 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.18 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.22 (1H, d, *J*=8 Hz),, 7.29 (1H, t, *J*=8 Hz), 7.44 (1H, t, *J*=8 Hz), 7.90 (1H, d, *J*=8 Hz)
9h	$CH_3(CH_2)_4$	S	N_3	$(CH_2)_3$	72	2104, 1740	0.88 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.25-1.50 (6H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.00 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.38 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.84 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.68 (3H, s), 4.54 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 6.66 (1H, d, *J*=3.5 Hz), 6.81 (1H, d, *J*=3.5 Hz)

NII-Electronic Library Service

Table 4. (continued)

No.	R^1	X	Y	A	Yield[a] (%)	IR (liq.) cm^{-1}	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm)
9i	$(CH_3)_2CH(CH_2)_3$	S	N_3	$(CH_2)_3$	93	2104, 1738	0.86 (3H, d, *J*=7 Hz), 0.87 (3H, d, *J*=7 Hz), 1.18–1.61 (5H, m), 1.74–1.88 (2H, m), 2.00 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.38 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.84 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.68 (3H, s), 4.54 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 6.67 (1H, d, *J*=3 Hz), 6.81 (1H, d, *J*=3 Hz)
9j	$(CH_3)_2CH(CH_2)_3$	O	N_3	$(CH_2)_3$	97	2104, 1742	0.86 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 0.87 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 1.18–1.24 (2H, m), 1.26–1.38 (1H, m), 1.40–1.47 (1H, m), 1.50–1.79 (1H, m), 1.81–1.87 (2H, m), 1.97 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.36 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.67 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.67 (3H, s), 4.31 (1H, t, *J*=6.5 Hz), 5.97 (1H, d, *J*=3 Hz), 6.18 (1H, d, *J*=3 Hz)
10a	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	NH_2	$(CH_2)_2C(CH_3)_2$	90	3380, 1734	0.85 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.14–1.37 (6H, m), 1.24 (6H, s), 1.50 (2H, br s), 1.60–1.66 (2H, m), 1.80–1.85 (2H, m), 2.49–2.55 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.83 (1H, t, *J*=6.5 Hz), 7.13 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.22 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
10b	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	NH_2	$CH_2C(CH_3)_2CH_2$	85	3384, 1738	0.81–0.89 (3H, m), 1.00 (6H, s), 1.15–1.38 (6H, m), 1.53 (2H, br s), 1.60–1.68 (2H, m), 2.20 (2H, s), 2.63 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.84 (1H, t, *J*=6.5 Hz), 7.12 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.20 (2H, d, *J*=8 Hz)
10c	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	NH_2	$C(CH_3)_2(CH_2)_2$	68	3384, 1740	0.86 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.17–1.38 (6H, m), 1.31 (6H, s), 1.53 (2H, br s), 1.61–1.66 (2H, m), 1.94–1.98 (2H, m), 2.05–2.09 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.84 (1H, t, *J*=7 Hz), 7.23 (2H, d, *J*=7.5 Hz), 7.27 (2H, d, *J*=7.5 Hz)
10d[b]	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	NH_2	$S(CH_2)_3$	96	3380, 3320 1734	0.86 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.12–1.38 (6H, m), 1.25 (3H, t, *J*=7.5 Hz), 1.42–1.69 (4H, m), 1.95 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.45 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.95 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.84 (1H, t, *J*=7 Hz), 4.13 (2H, q, *J*=7.5 Hz), 7.23 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.30 (2H, d, *J*=8 Hz)
10e[b]	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	NH_2	$O(CH_2)_3$	87	3384, 1736	0.85 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.12–1.34 (6H, m), 1.26 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.42–1.48 (4H, m), 2.07–2.13 (2H, m), 2.51 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.81 (1H, t, *J*=7 Hz), 4.00 (2H, t, *J*=6 Hz), 4.14 (2H, q, *J*=7 Hz), 6.84 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.20 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
10f	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	NH_2	—	88	3384, 1724	0.85 (3H, t, *J*=6.5 Hz), 1.13–1.36 (6H, m), 1.44–1.70 (4H, m), 3.84 (1H, t, *J*=7 Hz), 3.91 (3H, s), 7.38 (2H, d, *J*=8 Hz), 8.00 (2H, d, *J*=8 Hz)
10g	$CH_3(CH_2)_4$	CH=CH	NH_2		92	3368, 1724	0.85 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.15–1.35 (6H, m), 1.61–1.67 (2H, m), 1.83 (2H, br s), 3.82 (3H, s), 3.83 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 4.36 (2H, s), 7.09 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.20 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.21 (1H, d, *J*=8 Hz), 7.27 (1H, t, *J*=8 Hz), 7.42 (1H, t, *J*=8 Hz), 7.88 (1H, d, *J*=8 Hz)
10h	$CH_3(CH_2)_4$	S	NH_2	$(CH_2)_3$	75	3384, 1738	0.87 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.25–1.40 (6H, m), 1.65–1.75 (2H, m), 1.98 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.37 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.82 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.67 (3H, s), 4.07 (1H, t, *J*=7 Hz), 6.60 (1H, d, *J*=3.5 Hz), 6.68 (1H, d, *J*=3.5 Hz)
10i	$(CH_3)_2CH(CH_2)_3$	S	NH_2	$(CH_2)_3$	72	3384, 1738	0.85 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 0.86 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 1.17–1.42 (4H, m), 1.48–1.72 (3H, m), 1.98 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.37 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.82 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.67 (3H, s), 4.07 (1H, t, *J*=7 Hz), 6.60 (1H, d, *J*=3.5 Hz), 6.68 (1H, d, *J*=3.5 Hz)
10j	$(CH_3)_2CH(CH_2)_3$	O	NH_2	$(CH_2)_3$	86	3384, 1740	0.85 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 0.86 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 1.16–1.21 (2H, m), 1.23–1.32 (1H, m), 1.33–1.42 (1H, m), 1.47–1.64 (4H, m), 1.70–1.77 (1H, m), 1.96 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.35 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.64 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.67 (3H, s), 3.82 (1H, t, *J*=7 Hz), 5.90 (1H, d, *J*=3 Hz), 5.97 (1H, d, *J*=3 Hz)

a) Yield from **5**, **6**, **7a–j**, **8a–j**, **9a–j**. b) Ethyl ester. c) KBr.

NII-Electronic Library Service

(3 H, m), 1.24 (6 H, s), 1.24—1.34 (5 H, m), 1.41—1.51 (1 H, m), 1.80—1.86 (2 H, m), 1.96—2.04 (1 H, m), 2.06—2.15 (1 H, m), 2.50—2.56 (2 H, m), 3.66 (3 H, s), 4.83 (1 H, dd, J=8, 6.5 Hz), 7.15 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.27 (2 H, d, J=8.5 Hz). MS m/z: 324, 326 (3 : 1, M^+). High-resolution MS m/z: Calcd $C_{19}H_{29}ClO_2$: 324.1856, 326.1827. Found: 324.1845, 326.1843.

Methyl 4-[4-(1-chlorohexyl)phenyl]-2,2-dimethylbutyrate (4.22 g, 13 mmol) の DMF (12 ml) 溶液に，NaN_3 (1.69 g, 26 mmol) を加え，70℃ で 3 時間撹拌した．反応液に水を加え Et_2O で抽出した．Et_2O 層を水洗，脱水後，溶媒を減圧留去し，淡黄色液体として **9a** (4.04 g, 94%) を得た．

化合物 **9b—j** を同様な方法で合成し，**9a—j** のスペクトルデータを Table 4 にまとめた．

Methyl 4-[4-(1-Aminohexyl)phenyl]-2,2-dimethylbutyrate (10a) 化合物 **9a** (3.94 g, 11.9 mmol) の MeOH (40 ml) 溶液に PtO_2 (0.1 g) を加え，室温，常圧で 4 時間水素添加した．触媒をろ去後，ろ液を減圧留去した．残渣に希塩酸を加えて酸性とし，Et_2O で洗浄した．水層を K_2CO_3 でアルカリ性として，Et_2O で抽出した．Et_2O 層を水洗，脱水後，溶媒を減圧留去し，淡褐色液体として **10a** (3.26 g, 90%) を得た．

化合物 **10b—c, e—h** を同様な方法で合成し，**10a—c, e—h** のスペクトルデータを Table 4 にまとめた．

Methyl 4-[5-(1-Amino-5-methylhexyl)-2-thienyl]butyrate (10i) 化合物 **9i** (4.56 g, 14.1 mmol) の無水 THF (45 ml) 溶液に，PPh_3 (5.55 g, 21.1 mmol) を加え，40℃ で 2 時間撹拌した．次いで，反応液に水 12.7 ml (70.5 ml) を加え，40℃ で 22 時間撹拌した．反応溶媒を減圧留去し，残渣に希塩酸を加えて酸性とし，Et_2O で洗浄した．水層を K_2CO_3 でアルカリ性として，Et_2O で抽出した．Et_2O 層を水洗，脱水後，溶媒を減圧留去し，淡黄色液体として **10i** (3.01 g, 72%) を得た．MS m/z: 297 (M^+). High-resolution MS m/z: Calcd $C_{16}H_{27}NO_2S$: 297.1763. Found 297.1760.

化合物 **10d, j** を同様な方法で合成し，**10d, i, j** のスペクトルデータを Table 4 にまとめた．

Methyl 4-[4-[1-(4-Chlorobenzenesulfonamido)hexyl]phenyl]-2,2-dimethylbutyrate (11a) 化合物 **10a** (3.20 g, 10.5 mmol) 及び NEt_3 (1.53 ml, 11.5 mmol) の CH_2Cl_2 (12 ml) 溶液に，氷冷撹拌下 4-chlorobenzenesulfonyl chloride (2.21 g, 10.5 mmol) を加え，室温で 1 時間撹拌した．反応液を希塩酸及び水で順次洗浄し，脱水後，溶媒を減圧留去して，淡黄色粘稠液体として **11a** (5.09 g, 100%) を得た．MS m/z: 479, 481 (3 : 1, M^+). High-resolution MS m/z: Calcd $C_{25}H_{34}ClNO_4S$: 479.1897, 481.1868. Found: 479.1894, 481.1882.

化合物 **11b—k** を同様な方法で合成し，**11a—k** の物性及びスペクトルデータを Table 5 及び 6 にまとめた．

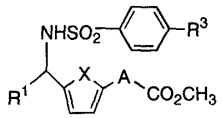
4-[4-[1-(4-Chlorobenzenesulfonamido)hexyl]phenyl]-2,2-dimethylbutyric Acid (12a) 化合物 **11a** (4.90 g, 10.2 mmol) の MeOH (15 ml) 溶液に NaOH 水溶液 (10.2 ml, 20.4 mmol) を加え，5 時間還流撹拌した．反応溶媒を減圧留去し，残渣に水を加えた後，希塩酸で酸性とし，CH_2Cl_2 で抽出した．CH_2Cl_2 層を水洗，脱水後，溶媒を減圧留去して，無色結晶として **12a** (3.67 g, 77%) を得た．一部を含水 MeOH から再結晶し，融点 48—51℃ の無色板状晶を得た．

化合物 **12b—k** 及び **14** を同様な方法で合成し，**12a—k** 及び **14** の物性及びスペクトルデータを Table 1, 2, 7 にまとめた．

Ethyl 3-[4-[1-(4-Chlorobenzenesulfonamido)hexyl]benzoylamino]propionate (13) 化合物 **12f** (2.50 g, 6.31 mmol) の CH_2Cl_2 (15 ml) 懸濁液に $SOCl_2$ (0.69 ml, 9.46 mmol) 及び DMF 2 滴を加え，1 時間加熱還流した後，反応溶媒を減圧留去した．残渣を CH_2Cl_2 (10 ml) に溶解し，β-alanine ethyl ester (1.45 g, 9.46 mmol) 及び NEt_3 (2.20 ml, 15.8 mmol) の CH_2Cl_2 (8 ml) 溶液中

NII-Electronic Library Service

Table 5. Physicochemical Data for Sulfonamides **11a—k**



11a - k

No.	R^1	R^3	X	A	Yield[a] (%)	mp (℃) (Recryst. Solv.)[b]	Formula[c]
11a	$CH_3(CH_2)_4$	Cl	CH=CH	$(CH_2)_2C(CH_3)_2$	100	Oil	—
11b	$CH_3(CH_2)_4$	Cl	CH=CH	$CH_2C(CH_3)_2CH_2$	100	Oil	—
11c	$CH_3(CH_2)_4$	Cl	CH=CH	$C(CH_3)_2(CH_2)_2$	99	Oil	—
11d[d]	$CH_3(CH_2)_4$	Cl	CH=CH	$S(CH_2)_3$	77	58—59 (IE—H)	$C_{24}H_{32}ClNO_4S_2$
11e[d]	$CH_3(CH_2)_4$	Cl	CH=CH	$O(CH_2)_3$	88	68.5—69.5 (EA)	$C_{24}H_{32}ClNO_5S$
11f	$CH_3(CH_2)_4$	Cl	CH=CH	—	88	90—91 (IE)	$C_{20}H_{24}ClNO_4S$
11g	$CH_3(CH_2)_4$	Cl	CH=CH		89	Oil	—
11h	$CH_3(CH_2)_4$	Cl	S	$(CH_2)_3$	79	50—51 (IE—H)	$C_{21}H_{28}ClNO_4S_2$
11i	$(CH_3)_2CH(CH_2)_3$	Cl	S	$(CH_2)_3$	92	Oil	—
11j	$(CH_3)_2CH(CH_2)_3$	F	S	$(CH_2)_3$	94	Oil	—
11k	$(CH_3)_2CH(CH_2)_3$	Cl	O	$(CH_2)_3$	84	Oil	—

a) Yield from **10a–j**. b) See footnote b in Table 1. c) See footnote c in Table 1. d) Ethyl ester.

NII-Electronic Library Service

Table 6. Spectral Data for **11a—k**

No.	IR (liq.) cm^{-1}	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm)
11a	3284, 1732	0.82 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.08-1.31 (6H, m), 1.25 (6H, s), 1.57-1.70 (1H, m), 1.72-1.78 (3H, m), 2.40-2.46 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.27 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 5.03 (1H, d, *J*=8 Hz), 6.85 (2H, d, *J*=8 Hz), 6.91 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.20 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.48 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
11b	3284, 1736	0.80-0.86 (3H, m), 0.95 (6H, s), 1.06-1.33 (6H, m), 1.62-1.70 (1H, m), 1.73-1.80 (1H, m), 2.14 (2H, s), 2.56 (2H, s), 3.69 (3H, s), 4.30 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 4.98 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 6.87 (2H, d, *J*=8 Hz), 6.94 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.23 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.53 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
11c	3284, 1738	0.83 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.10-1.35 (6H, m), 1.25 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.62-1.69 (1H, m), 1.71-1.79 (1H, m), 1.89-1.94 (2H, m), 1.99-2.04 (2H, m), 3.62 (3H, s), 4.29 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 4.90 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 6.88 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.06 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.21 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.49 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
11d[a]	3292, 1714[b]	0.82 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.05-1.29 (6H, m), 1.26 (3H, t, *J*=7.5 Hz), 1.59-1.78 (2H, m), 1.94 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.47 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.92 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 4.14 (2H, q, *J*=7 Hz), 4.27 (1H, q, *J*=7 Hz), 4.95 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 6.89 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.10 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.27 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.52 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
11e[a]	3436, 1724[b]	0.82 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.05-1.15 (1H, m), 1.16-1.28 (5H, m), 1.26 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.60-1.68 (1H, m), 1.71-1.79 (1H, m), 2.06-2.12 (2H, m), 2.50 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.94 (2H, t, *J*=6.5 Hz), 4.15 (2H, q, *J*=7 Hz), 4.24 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 4.89 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 6.64 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 6.86 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.25 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.51 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
11f	3440, 1724[b]	0.81 (3H, t, *J*=6.5 Hz), 1.05-1.29 (6H, m), 1.63-1.78 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.36 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 5.13 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 7.09 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.26 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.54 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.83 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
11g	3284, 1724	0.82 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.09-1.27 (6H, m), 1.62-1.77 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.26 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 4.30 (2H, s), 4.81 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 6.86 (2H, d, *J*=8 Hz), 6.93 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.17 (1H, d, *J*=8 Hz), 7.20 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.30 (1H, t, *J*=8 Hz), 7.46 (1H, t, *J*=8 Hz), 7.48 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.90 (1H, d, *J*=8 Hz)
11h	3268, 1722[b]	0.84 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.15-1.35 (6H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 1.88 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.32 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.70 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.69 (3H, s), 4.54 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 4.71 (1H, d, *J*=8 Hz), 6.44 (1H, d, *J*=3.5 Hz), 6.48 (1H, d, *J*=3.5 Hz), 7.33 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.62 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
11i	3288, 1738	0.81 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 0.82 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 1.10-1.34 (4H, m), 1.41-1.49 (1H, m), 1.68-1.82 (2H, m), 1.88 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.32 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.70 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.68 (3H, s), 4.54 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 4.86 (1H, d, *J*=8 Hz), 6.44 (1H, d, *J*=6.5 Hz), 6.49 (1H, d, *J*=6.5 Hz), 7.33 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.63 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
11j	3284, 1738	0.81 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 0.82 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 1.10-1.34 (4H, m), 1.41-1.49 (1H, m), 1.68-1.82 (2H, m), 1.88 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.31 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.70 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.68 (3H, s), 4.54 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 4.86 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 6.44 (1H, d, *J*=3.5 Hz), 6.48 (1H, d, *J*=3.5 Hz), 7.04 (2H, t, *J*=8.5 Hz), 7.72 (2H, dd, *J*=8.5, 5 Hz)
11k	3276, 1738	0.82 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 0.83 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 1.11-1.24 (3H, m), 1.26-1.33 (1H, m), 1.43-1.51 (1H, m), 1.74 (2H, q, *J*=7.5 Hz), 1.81 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.28 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.42 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.68 (3H, s), 4.35 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 4.78 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 5.73 (1H, d, *J*=3 Hz), 5.82 (1H, d, *J*=3 Hz), 7.36 (2H, d, *J*=9 Hz), 7.66 (2H, d, *J*=9 Hz)

a) Ethyl ester. b) KBr.

NII-Electronic Library Service

Table 7. Spectral Data for **12a—k, 14, 17a—d**

No.	IR (KBr) cm^{-1}	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm)
12a	3456, 3264 1700	0.82 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.07-1.33 (6H, m), 1.30 (6H, s), 1.60-1.69 (1H, m), 1.71-1.83 (3H, m), 2.48-2.54 (2H, m), 4.26 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 5.11 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 6.87 (2H, d, *J*=8 Hz), 6.94 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.20 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.48 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
12b	3268, 1704	0.82 (3H, t, *J*=6.5 Hz), 1.00 (6H, s), 1.08-1.33 (6H, m), 1.60-1.69 (1H, m), 1.71-1.80 (1H, m), 2.18 (2H, s), 2.60 (2H, s), 4.30 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 5.38 (1H, d, *J*=8 Hz), 6.90 (2H, d, *J*=8 Hz), 6.96 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.23 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.54 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
12c	3280, 1710[a)]	0.83 (3H, t, *J*=6.5 Hz), 1.09-1.32 (6H, m), 1.26 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.61-1.69 (1H, m), 1.71-1.79 (1H, m), 1.90-1.94 (2H, m), 2.03-2.07 (2H, m), 4.28 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 4.94 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 6.89 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.07 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.22 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.50 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
12d	3288, 1716	0.82 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.03-1.28 (6H, m), 1.55-1.76 (2H, m), 1.95 (2H, qn, *J*=7 Hz), 2.55 (2H, t, *J*=7 Hz), 2.93 (2H, t, *J*=7 Hz), 4.25 (2H, q, *J*=7.5 Hz), 5.31 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 6.91 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.10 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.28 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.54 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
12e	3328, 1702	0.82 (3H, t, *J*=6.5 Hz), 1.05-1.15 (1H, m), 1.16-1.26 (5H, m), 1.60-1.68 (1H, m), 1.70-1.78 (1H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 2.59 (2H, t, *J*=7 Hz), 3.96 (2H, t, *J*=6 Hz), 4.23 (1H, q, *J*=7 Hz), 5.01 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 6.64 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 6.87 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.25 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.50 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
12f	3260, 1692	0.78 (3H, t, *J*=7.5 Hz), 0.97-1.22 (6H, m), 1.48-1.56 (1H, m), 1.58-1.66 (1H, m), 4.24 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 7.23 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 7.42 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.58 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.72 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 8.28 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 12.64 (1H, br s)
14	3412, 3316, 3140, 1732, 1640	0.77 (3H, t, *J*=7 Hz), 0.97-1.05 (1H, m), 1.07-1.20 (5H, m), 1.47-1.55 (1H, m), 1.57-1.66 (1H, m), 2.50 (2H, t, *J*=6.5 Hz), 3.45 (2H, q, *J*=6.5 Hz), 4.22 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 7.20 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.44 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.59 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.62 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 8.23 (1H, d, *J*=8 Hz), 8.27 (1H, t, *J*=5.5 Hz), 12.06 (1H, br s)
12g	3450, 3324 1684	0.77 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.09-1.14 (6H, m), 1.46-1.61 (2H, m), 4.12 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 4.26 (2H, s), 6.93 (2H, d, *J*=8 Hz), 6.99 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.19 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 7.31 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 7.39 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.47 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 7.53 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.80 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 8.11 (1H, d, *J*=7.5 Hz)
17a	3268, 3150[a)]	0.78 (3H, t, *J*=7 Hz), 0.96-1.22 (6H, m), 1.55-1.73 (2H, m), 2.07 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.62 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.94 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 4.19 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 5.53 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 6.93 (2H, d, *J*=8 Hz), 6.95 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.31 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.64 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
17b	3276, 1718[a)]	0.81 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.01-1.26 (6H, m), 1.56-1.76 (2H, m), 1.92 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.27 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.59 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 3.30 (3H, s), 4.23 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 5.19 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 6.93 (2H, d, *J*=8 Hz), 6.96 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.28 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.58 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 8.51 (1H, br s)
17c	3284, 1720	0.81 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.03-1.27 (6H, m), 1.54-1.77 (2H, m), 1.82 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.19 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.49 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 4.27 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 5.04 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 6.87 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 6.89 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.25 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.55 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.57 (2H, d, *J*=7.5 Hz), 7.66 (1H, t, *J*=7.5 Hz), 8.07 (2H, d, *J*=7.5 Hz), 8.38 (1H, br s)
17d	3264, 3224, 3084, 1696, 1616	0.78 (3H, t, *J*=7 Hz), 0.95-1.20 (6H, m), 1.44-1.65 (2H, m), 1.86 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.46 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.53 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 4.13 (1H, q, *J*=8 Hz), 6.95 (2H, d, *J*=8 Hz), 6.99 (2H, d, *J*=8 Hz), 7.38 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.52 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 8.12 (2H, d, *J*=8 Hz), 11.84 (1H, br s)

NII-Electronic Library Service

Table 7. (continued)

No.	IR (KBr) cm^{-1}	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ (ppm)
12h	3312, 1704	0.84 (3H, t, *J*=7 Hz), 1.15–1.35 (6H, m), 1.70–1.85 (2H, m), 1.90 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.37 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.73 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 4.54 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 4.95 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 6.45 (1H, d, *J*=3 Hz), 6.50 (1H, d, *J*=3 Hz), 7.33 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.63 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
12i	3264, 1716	0.81 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 0.82 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 1.10–1.30 (4H, m), 1.41–1.49 (1H, m), 1.68–1.82 (2H, m), 1.90 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.37 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.74 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 4.54 (1H, qn, *J*=7.5 Hz), 4.98 (1H, d, *J*=8 Hz), 6.45 (1H, d, *J*=3.5 Hz), 6.50 (1H, d, *J*=3.5 Hz), 7.34 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.63 (2H, d, *J*=8.5 Hz)
12j	3264, 1704	0.81 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 0.82 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 1.10–1.34 (4H, m), 1.41–1.49 (1H, m), 1.68–1.82 (2H, m), 1.89 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.36 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.73 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 4.53 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 5.03 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 6.45 (1H, d, *J*=3.5 Hz), 6.49 (1H, d, *J*=3.5 Hz), 7.04 (2H, t, *J*=8.5 Hz), 7.72 (2H, dd, *J*=8.5, 5 Hz)
12k	3264, 1710	0.82 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 0.83 (3H, d, *J*=6.5 Hz), 1.08–1.24 (3H, m), 1.26–1.34 (1H, m), 1.42–1.50 (1H, m), 1.73 (2H, q, *J*=7.5 Hz), 1.83 (2H, qn, *J*=7.5 Hz), 2.34 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 2.46 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 4.36 (1H, q, *J*=7.5 Hz), 4.99 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 5.75 (1H, d, *J*=3 Hz), 5.85 (1H, d, *J*=3 Hz), 7.36 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.66 (2H, d, *J*=8.5 Hz)

a) Liquid.

NII-Electronic Library Service

へ，氷冷下滴下した．室温で2時間撹拌後，反応液を希塩酸及び水で順次洗浄した．CH_2Cl_2 層を脱水後，溶媒を減圧留去して，無色結晶として **13** (2.82 g, 90%) を得た．一部を EtOH から再結晶し，融点 140—141℃ の無色針状晶を得た．IR (KBr): 3260 (NH), 1728 (C=O), 1634 (CONH). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.81 (3 H, t, J=7 Hz), 1.04—1.26 (6 H, m), 1.29 (3 H, t, J=7 Hz), 1.62—1.78 (2 H, m), 2.65 (2 H, t, J=6 Hz), 3.72 (2 H, q, J=6 Hz), 4.19 (2 H, q, J=7 Hz), 4.33 (1 H, q, J=7.5 Hz), 5.11 (1 H, d, J=7.5 Hz), 6.82 (1 H, t, J=6 Hz), 7.08 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.26 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.54 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.57 (2 H, d, J=8.5 Hz). *Anal.* Calcd $C_{24}H_{31}ClN_2O_5S$: C, 58.23; H, 6.31; N, 5.66. Found: C, 58.19; H, 6.20; N, 5.66.

4-[4-[1-(4-Chlorobenzenesulfonamido)hexyl]phenyl]butyramide (15) 4-[4-[1-(4-Chlorobenzenesulfonamido)hexyl]phenyl]butyric acid (**1**; 4.50 g, 10.1 mmol) の CH_2Cl_2 (18 ml) 懸濁液に $SOCl_2$ (1.12 ml, 15.2 mmol) 及び DMF 1 滴を加え，1 時間加熱還流した後，反応溶媒を減圧留去した．残渣を THF (10 ml) に溶解し，氷冷下 25% アンモニア水 (10 ml) に滴下した．室温で 1 時間撹拌後，静置して水層（下層）を分取し，CH_2Cl_2 で抽出した．CH_2Cl_2 層を水洗，脱水後，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 (CH_2Cl_2 : AcOEt=2 : 1→1 : 1) で精製し，無色粘稠液体として **15** (4.19 g, 92%) を得た．IR (liq.): 3464, 3364, 3284 (NH, NH_2), 1668 ($CONH_2$). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.82 (3 H, t, J=7 Hz), 1.06—1.30 (6 H, m), 1.58—1.79 (2 H, m), 1.92 (2 H, q, J=7.5 Hz), 2.23 (2 H, t, J=7.5 Hz), 2.59 (2 H, t, J=7.5 Hz), 4.26 (1 H, q, J=7.5 Hz), 5.28 (1 H, d, J=7.5 Hz), 5.42 (1 H, br s), 5.51 (1 H, br s), 6.91 (2 H, d, J=8 Hz), 6.96 (2 H, d, J=8 Hz), 7.23 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.52 (2 H, d, J=8.5 Hz).

4-[4-[1-(4-Chlorobenzenesulfonamido)hexyl]phenyl]butyronitrile (16) 化合物 **15** (2.30 g, 5.26 mmol) 及び NaCl (1.85 g, 31.6 mmol) の DMF (12 ml) 懸濁液に，氷冷下 $POCl_3$ (1.47 ml, 15.8 mmol) を滴下し，1 時間撹拌した．反応液を氷水に注ぎ Et_2O で抽出し，水洗後，脱水した．溶媒を減圧留去し，無色結晶として **16** (2.04 g, 93%) を得た．一部を AcOEt と iso-Pr_2O の混液から再結晶し，融点 89.5—91.5℃ の無色針状晶を得た．IR (KBr): 3284 (NH), 2248 (CN). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.83 (3 H, t, J=7 Hz), 1.06—1.30 (6 H, m), 1.60—1.79 (2 H, m), 1.92 (2 H, q, J=7.5 Hz), 2.30 (2 H, t, J=7.5 Hz), 2.70 (2 H, t, J=7.5 Hz), 4.28 (1 H, q, J=7.5 Hz), 4.89 (1 H, d, J=7.5 Hz), 6.92 (2 H, d, J=8.5 Hz), 6.96 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.24 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.53 (2 H, d, J=8.5 Hz). *Anal.* Calcd $C_{22}H_{27}ClN_2O_2S$: C, 63.07; H, 6.50; N, 6.69. Found: C, 62.91; H, 6.24; N, 6.64.

5-[3-[4-[1-(4-Chlorobenzenesulfonamido)hexyl]phenyl]propyl]-1*H*-tetrazole (17a) 化合物 **16** (1.90 g, 4.53 mmol), NaN_3 (0.98 g, 13.6 mmol) 及び NH_4Cl (0.73 g, 13.6 mmol) の DMF (15 ml) 懸濁液を，120℃ で 21 時間撹拌した．反応液に水を加えて Et_2O で抽出した．Et_2O 層を水洗，脱水後，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 (CH_2Cl_2→CH_2Cl_2 : MeOH=20 : 1) で精製し，淡黄色粘稠液体として **17a** (1.26 g, 60%) を得た．

スペクトルデータを Table 7 にまとめた．

4-[4-[1-(4-Chlorobenzenesulfonamido)hexyl]phenyl]-*N*-methylsulfonylbutyramide (17b) 化合物 1 (2.50 g, 5.71 mmol) の無水 THF (15 ml) 溶液に，氷冷下 NEt_3 (1.75 ml, 12.6 mmol) 及び pivaloyl chloride (0.71 ml, 5.71 mmol) を加え，室温で 1 時間撹拌した．氷冷下，反応液に dimethylaminopyridine (0.07 g, 0.57 mmol) 及び methanesulfonamide (0.57 g, 5.99 mmol) を加え，室温で 2 時間撹拌した．反応液に水を加えて AcOEt で抽出した．AcOEt 層を K_2CO_3 水溶液で逆抽出した後，水層を希塩酸で酸性とし，AcOEt で抽出した．AcOEt 層を水洗，脱水後，溶媒

NII-Electronic Library Service

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 (CH_2Cl_2 : AcOEt＝10 : 1) で精製し，無色粘稠液体として **17b** (1.96 g, 67%) を得た．

化合物 **17c** 及び **d** を同様な方法で合成し，**17b**—**d** の物性及びスペクトルデータを Table 1 及び 7 にまとめた．

LTD_4 誘発モルモット摘出気管筋収縮抑制作用　常法に従って Hartley 系雄性モルモットの気管を摘出し，長さ約 2 cm のらせん状標本を作成した．これを，37±1℃ の Krebs Henseleit 液を満たしたマグヌス槽に負荷 1.5 *g* をかけて等尺性に懸垂し，張力変化を FD トランスデューサー (ORIENTEC T7-30-240) を介して，マルチペンレコーダー (RIKADENKI R-64) で記録した．アセチルコリン（1×10^{-5} M: オビソート注射液，第一製薬）で収縮させた後，LTD_4 (ULTRA FINE) をマグヌス槽に累積的に適用して，1 回目の濃度反応曲線を得た．次いで，適当な濃度の被験化合物を 30 分間適用した後，1 回目と同様に 2 回目の濃度反応曲線を得た．pK_b 値はこの 2 つの濃度反応曲線から Furchgott[9] の方法で算出した．なお，マグヌス槽にはあらかじめインドメタシン (1×10^{-6} M; Sigma) を添加し，LTD_4 の刺激により生成する TXA_2 やプロスタグランジンの影響を除去した．

U-46619 誘発モルモット摘出気管筋収縮抑制作用　常法に従って Hartley 系雄性モルモットの気管を摘出し，長さ約 2 cm のらせん状標本を作成した．これを，37±1℃ の Krebs Henseleit 液を満たしたマグヌス槽に負荷 1.5 *g* をかけて懸垂し，張力変化を FD トランスデューサー (ORIENTEC T7-30-240) を介して，等尺性にマルチペンレコーダー (RIKADENKI R-64) で記録した．U-46619 (Cayman) をマグヌス槽に累積的に適用して，1 回目の濃度反応曲線を得た．次いで，適当な濃度の被験化合物を 5 分間適用した後，1 回目と同様に 2 回目の濃度反応曲線を得た．pK_b 値は 2 つの濃度反応曲線から Furchgott[9] の方法で算出した．なお，マグヌス槽にはあらかじめインドメタシン (3×10^{-6} M: Sigma) を添加し，内因性に生成する TXA_2 やプロスタグランジンの影響を除去した．

LTD_4 又は U-46619 誘発モルモット気道狭窄抑制作用　Konzett-Röessler の方法[10]に準拠して気道抵抗を評価した．すなわち，あらかじめ 24 時間前から絶食した Hartley 系雄性モルモットをウレタンで麻酔後，人工呼吸下に溢気量を気道狭窄の指標として測定した．5% アラビアゴムで懸濁した種々用量の被験化合物を経口投与し，2 時間後に LTD_4 (1 μg/kg; ULTRA FINE) 又は，U-46619 (4 μg/kg; Cayman) を頸静脈に投与した後，反応が最大となる 2 分後，又は直後の値を測定した．完全閉塞時の溢気量を 100% 気道狭窄状態とみなした反応率をもとに，対照群に対する抑制率及び Probit 法[11]により ED_{50} 値を算出した．なお，LTD_4 投与の 10 分前にインドメタシン (2 mg/kg, i. v.)，5 分前にプロプラノロール (1 mg/kg, i. v.) を投与した．

引　用　文　献

1) Barnes P. J., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **83**, 1013—1026 (1989).
2) 高橋昭三，滝島　任，信太隆夫，山木戸道郎，臨床医薬，**9** (Suppl. 8), 213—255 (1993); 宮本昭正，滝島　任，牧野荘平，信太隆夫，中島光好，医学のあゆみ，**164**, 225—247 (1993).
3) Sakurai S., Ogawa N., Onogi Y., Takeshita M., Takahashi H., Ohashi T., Kato K., Yasuda S., Kato H., *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 849—862 (1997).
4) Ralston A. W., McCorkle M. R., Bauer S. T., *J. Org. Chem.*, **5**, 645—659 (1940).
5) Vaultier M., Knouzi N., Carrie R., *Tetrahedron Lett.*, **24**, 763—764 (1983).

NII-Electronic Library Service

6) Malmsten C., *Life Sci.,* **18**, 169—176 (1976).
7) Ogletree M. L., Harris D. N., Greenberg R., Haslanger M. F., Nakane M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.,* **234**, 435—441 (1985); Obata T., Okada Y., Motoishi M., Nakagawa N., Terawaki T., Aishita H., *Jpn. J. Pharmacol.,* **60**, 227—237 (1992).
8) *a*) Nakai H., Konno M., Kosuge S., Sakuyama S., Toda M., Arai Y., Obata T., Katsube N., Miyamoto T., Okegawa T., Kawasaki A., *J. Med. Chem.,* **31**, 84—91 (1988); *b*) Harper R. W., Herron D. K., Bollinger N. G., Sawyer J. S., Baldwin R. F., Roman C. R., Rinkema L. E., Fleisch J. H., *ibid.,* **35**, 1191—1200 (1992); *c*) Yee Y. K., Bernstein P. R., Adams E. J., Brown F. J., Cronk L. A., Hebbel K. C., Vacek E. P., Krell R. D., Snyder D. W., *ibid.,* **33**, 2437—2451 (1990); *d*) Brown F. J., Cronk L. A., Aharony D., Snyder D. W., *ibid.,* **35**, 2416—2439 (1992).
9) Furchgott R. F., "Handbook of Experimental Pharmacology," Vol. 33, ed. by Blaschko H., Muscholl E., Springer–Verlag, Berlin, 1972, pp. 283—335.
10) Konzett H., Rössler R., *Arch. Exptl. Path. Pharmakol.,* **195**, 71—74 (1940).
11) Tallarida R. J., Murray R. B., "Manual of Pharmacologic Calculations with Computer Programs," 2nd, Springer–Verlag, New York, 1986, pp. 31—35.

NII-Electronic Library Service