

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4156795号
(P4156795)

(45) 発行日 平成20年9月24日(2008.9.24)

(24) 登録日 平成20年7月18日(2008.7.18)

(51) Int. Cl.	F 1
C 0 7 C 3 0 9 / 1 5 (2006.01)	C O 7 C 3 0 9 / 1 5
A 6 1 K 3 1 / 1 8 5 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 1 8 5
A 6 1 K 3 1 / 6 6 2 (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 6 6 2
A 6 1 P 2 5 / 3 2 (2006.01)	A 6 1 P 2 5 / 3 2
C 0 7 C 3 0 9 / 2 4 (2006.01)	C O 7 C 3 0 9 / 2 4

請求項の数 4 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-528530 (P2000-528530)	(73) 特許権者	500007037
(86) (22) 出願日	平成10年1月27日 (1998.1.27)		メルク、サンテ
(65) 公表番号	特表2002-501040 (P2002-501040A)		フランス国リヨン69008 リュー・サン・ロマン 37番
(43) 公表日	平成14年1月15日 (2002.1.15)	(74) 代理人	100062144
(86) 国際出願番号	PCT/FR1998/000147		弁理士 青山 稔
(87) 国際公開番号	W01999/037606	(74) 代理人	100067035
(87) 国際公開日	平成11年7月29日 (1999.7.29)		弁理士 岩崎 光隆
審査請求日	平成16年7月13日 (2004.7.13)	(72) 発明者	ジャン-ジャック・ベルテロン
			フランス、エフ-69005リヨン、リュ・デュ・パノラマ8番
		(72) 発明者	フィリップ・デュルバン
			フランス、エフ-69100ヴィールバンヌ、リュ・ポール・ヴェルレーヌ83番

最終頁に続く

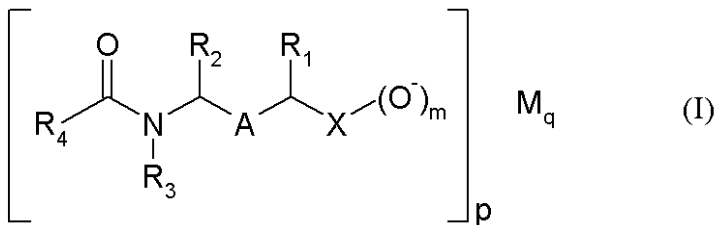
(54) 【発明の名称】 アミノアルカンスルホン酸、ホスホン酸およびホスフィン酸の新たな誘導体、それらの製造、並びに薬物としてのそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】

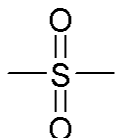


10

[式中、

Xは、

【化2】



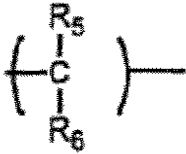
20

であり；

R_1 、 R_2 、および R_3 は、水素および $C_1 - C_7$ アルキル基から選択され；

Aは、式：

【化4】



(R_5 および R_6 は互いに独立して、水素および $C_1 - C_7$ アルキル基から選択される。) 10
の基であり；

R_4 は、水素および $C_1 - C_7$ アルキル基から選択され；

Mは、二価の金属(Ca、Mg、Sr、Zn)であり；

$m = 1$ であり；

$p = 2$ および $q = 1$ であり、 p および q は、塩の電気的中性を確実にするものである。

]

(ただし、 R_1 、 R_2 および R_3 が水素である場合、 R_4 はメチル基ではない。) の化合物。

【請求項2】

次の化合物：

3 - (2 - (メチル)プロパノイルアミノ)プロパンスルホン酸カルシウム；

3 - (2 - (メチル)プロパノイルアミノ)プロパンスルホン酸マグネシウム；

3 - (ブタノイルアミノ)プロパンスルホン酸カルシウム；

3 - (ブタノイルアミノ)プロパンスルホン酸マグネシウム；

3 - (ペンタノイルアミノ)プロパンスルホン酸カルシウム；

3 - (2 - (メチル)プロパノイルアミノ)プロパンスルホン酸亜鉛；

3 - (2 - (メチル)プロパノイルアミノ)プロパンスルホン酸ストロンチウム；

3 - (3 - (メチル)ブタノイルアミノ)プロパンスルホン酸カルシウム；

3 - (3 - (メチル)ブタノイルアミノ)プロパンスルホン酸マグネシウム；

3 - (2 - 2 - (ジメチル)プロパノイルアミノ)プロパンスルホン酸カルシウム；

3 - (2 - 2 - (ジメチル)プロパノイルアミノ)プロパンスルホン酸マグネシウム；

3 - (アセチルアミノ) - 2 - メチルプロパンスルホン酸カルシウム；

3 - (アセチルアミノ) - 3 - メチルプロパンスルホン酸カルシウム；

3 - (アセチルアミノ) - 3 - メチルプロパンスルホン酸マグネシウム；

3 - (アセチルアミノ) - 1 - メチルプロパンスルホン酸カルシウム；

N - メチル - 3 - (アセチルアミノ)プロパンスルホン酸カルシウム；

3 - (アセチルアミノ) - 2 - 2 - ジメチルプロパンスルホン酸カルシウム；

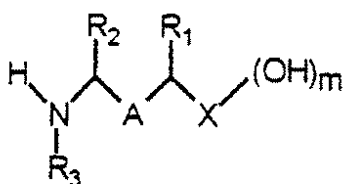
3 - (トリフルオロメチルカルボニル)プロパンスルホン酸カルシウム；

から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

請求項1に記載した式Iの化合物の製造方法であって、式II：

【化5】



(II)

の化合物を、式 III :

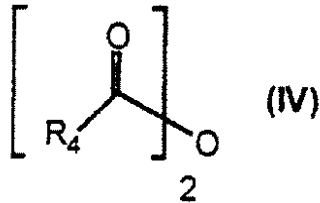
【化 6】



[z は、金属 M の原子価である。]

の化合物と反応させた後、式 IV :

【化 7】



10

の化合物と反応させることからなる方法。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載した化合物を含んでなる医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

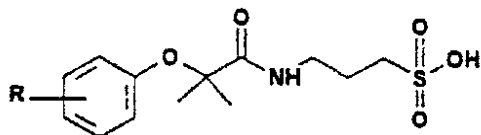
本発明は、アルコールおよび他の物質に対する依存の処置を意図するスルホン酸、ホスホン酸およびホスフィン酸誘導体に関する。

20

【0002】

日本国特許 JP 第 7 6 1 2 0 9 3 号は、式 :

【化 9】



の化合物をコレステロール低下剤として開示している。

【0003】

日本国特許 JP 第 6 3 2 0 1 6 4 3 号は、写真基板におけるアジュバントとしての 4 - パルミチルスルホン酸カリウムの使用を開示している。

30

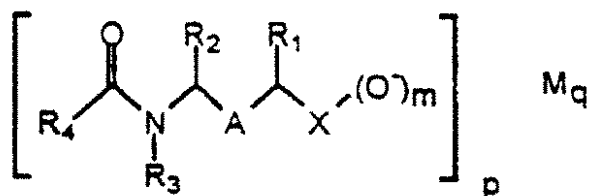
【0004】

FA - A - 2, 4 5 7, 2 8 1 は、アセチルホモタウリン塩を膜安定剤として開示している。アセチルホモタウリンのカルシウム塩(商品名: acamprostate)は、アルコール中毒の処置に用いられる。

【0005】

本発明の主題は、式 (I) :

【化 1 0】

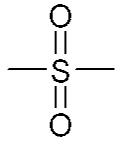


40

[式中、

X は、

【化 1 1】

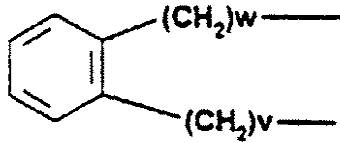


であり；

R_1 、 R_2 、および R_3 は、水素および $C_1 - C_7$ アルキル基から選択され；

Aは、式：

【化12】

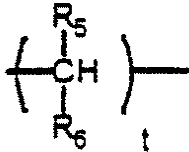


10

(w および $v = 0, 1$ または 2 である。)

の基、または式：

【化13】



20

(R_5 および R_6 は互いに独立して、水素、 $C_1 - C_7$ アルキル基、6個～14個の炭素原子を有するアリール基、並びにフリル、チエニルおよびチアゾリルより選択されるヘテロアリール基から選択され、アリールおよびヘテロアリール基の場合には、 $C_1 - C_7$ アルキル基、ハロゲンまたはトリフルオロメチル基から選択される1つ～3つの置換基を持つことが可能であり、および $t = 1 \sim 3$ である。)

の基であり；

R_4 は、水素、 $C_1 - C_7$ アルキル基、 CF_3 基、6個～14個の炭素原子を有するアリール基、並びにフリル、チエニルおよびチアゾリルより選択されるヘテロアリール基から選択され、アリールおよびヘテロアリール基の場合には、 $C_1 - C_7$ アルキル基、ハロゲンまたはトリフルオロメチル基から選択される1つ～3つの置換基を持つことが可能であり；

30

Mは、一価の金属(Na、K、Li)または二価の金属(Ca、Mg、Sr、Zn)であり；

$m = 1$ または 2 であり；

$p = 1 \sim 2$ および $q = 1 \sim 2$ であり、 p および q は、塩の電気的中性を確実にするものである。]

(ただし、 R_1 、 R_2 および R_3 が水素である場合、 R_4 はメチル基ではない。)

で表わされる新規スルホン酸、ホスホン酸およびホスフィン酸誘導体である。

【0006】

40

本発明の化合物は、キラル中心を含んでなり得る。光学異性体、ラセミ体、鏡像異性体およびジアステレオ異性体型は、本発明の一部である。

【0007】

出願人の会社は、このファミリーの製品がアルコール依存を示すラットにおけるアルコール消費を減少させることを可能にすることを示している。それらの治療適用はとりわけ、アルコール、および例えば、アヘン剤、ニコチン誘導体、カフェイン誘導体、アンフェタミン、カンナビノイドまたはトランキライザーといったような、習慣性をもたらし得る他の物質に対する依存の分野に関する。

【0008】

本発明はまた、場合により1つ以上の薬学的に許容され得る賦形剤またはビヒクルと組み

50

合わせて、式 (I) の化合物の 1 つを活性成分として含んでなる医薬組成物にも適用する。

【 0 0 0 9 】

本発明による組成物のうち、実施例として、黙示の限定なしに、錠剤、硬ゼラチンカプセル剤を含め、カプセル剤、または経口で服用すべき溶液剤の言及をなし得る。

【 0 0 1 0 】

本発明の化合物は、0.01 g ~ 1 g の用量で 1 日 1 回 ~ 3 回投与することができる。

【 0 0 1 1 】

式 (I) の好ましい化合物のうち、例えば：

- 3 - (2 - (メチル)プロパノイルアミノ)プロパンスルホン酸カルシウム； 10
- 3 - (2 - (メチル)プロパノイルアミノ)プロパンスルホン酸マグネシウム；
- 3 - (ブタノイルアミノ)プロパンスルホン酸カルシウム；
- 3 - (ブタノイルアミノ)プロパンスルホン酸マグネシウム；
- 3 - (ペンタノイルアミノ)プロパンスルホン酸カルシウム；
- 3 - (ベンゾイルアミノ)プロパンスルホン酸カルシウム；
- 3 - (ベンゾイルアミノ)プロパンスルホン酸マグネシウム；
- 3 - (2 - (メチル)プロパノイルアミノ)プロパンスルホン酸亜鉛；
- 3 - (2 - (メチル)プロパノイルアミノ)プロパンスルホン酸ストロンチウム；
- 3 - (3 - (メチル)ブタノイルアミノ)プロパンスルホン酸カルシウム；
- 3 - (3 - (メチル)ブタノイルアミノ)プロパンスルホン酸マグネシウム； 20
- 3 - (2 - 2 - (ジメチル)プロパノイルアミノ)プロパンスルホン酸カルシウム；
- 3 - (2 - 2 - (ジメチル)プロパノイルアミノ)プロパンスルホン酸マグネシウム；
- 3 - (アセチルアミノ) - 2 - メチルプロパンスルホン酸カルシウム；
- 3 - (アセチルアミノ) - 3 - メチルプロパンスルホン酸カルシウム；
- 3 - (アセチルアミノ) - 3 - メチルプロパンスルホン酸マグネシウム；
- 3 - (アセチルアミノ) - 1 - メチルプロパンスルホン酸カルシウム；
- 3 - (アセチルアミノ) - 2 - フェニルプロパンスルホン酸カルシウム；
- 2 - (2 - アセチルアミノメチル)フェニルメタンズルホン酸カルシウム；
- N - メチル - 3 - (アセチルアミノ)プロパンスルホン酸カルシウム；
- 3 - (アセチルアミノ) - 2 - 2 - ジメチルプロパンスルホン酸カルシウム； 30
- 3 - (トリフルオロメチルカルボノイル)プロパンスルホン酸カルシウム；

の言及をなし得る。

【 0 0 1 2 】

R₄がC₂ - C₇アルキル基であって、特に分枝鎖状の基である式 (I) の化合物に非常に詳しく記すものが好ましい。

【 0 0 1 3 】

次の化合物：

- 3 - ((2 - メチル)プロパノイルアミノ)プロパンスルホン酸；
- 3 - (ブタノイルアミノ)プロパンスルホン酸； 40
- 3 - (ペンタノイルアミノ)プロパンスルホン酸；
- 3 - (ベンゾイルアミノ)プロパンスルホン酸；
- 3 - (アセチルアミノ)プロパンスルホン酸；
- N - メチル - 3 - (アセチルアミノ)プロパンスルホン酸；
- 3 - ((3 - メチル)ブタノイルアミノ)プロパンスルホン酸；
- 3 - ((2 - 2 - ジメチル)プロパノイルアミノ)プロパンスルホン酸；
- 3 - (アセチルアミノ) - 2 - メチルプロパンスルホン酸；
- 3 - (アセチルアミノ) - 3 - メチルプロパンスルホン酸；
- 3 - (アセチルアミノ) - 1 - メチルプロパンスルホン酸；
- 3 - (アセチルアミノ) - 2 - フェニルプロパンスルホン酸；
- 2 - (2 - アセチルアミノメチル)フェニルメタンズルホン酸； 50

3 - (アセチルアミノ) - 2 - 2 - ジメチルプロパンスルホン酸 ;

3 - (トリフルオロメチルカルボノイル)プロパンスルホン酸 ;

もまた、本発明の一部を構成する。

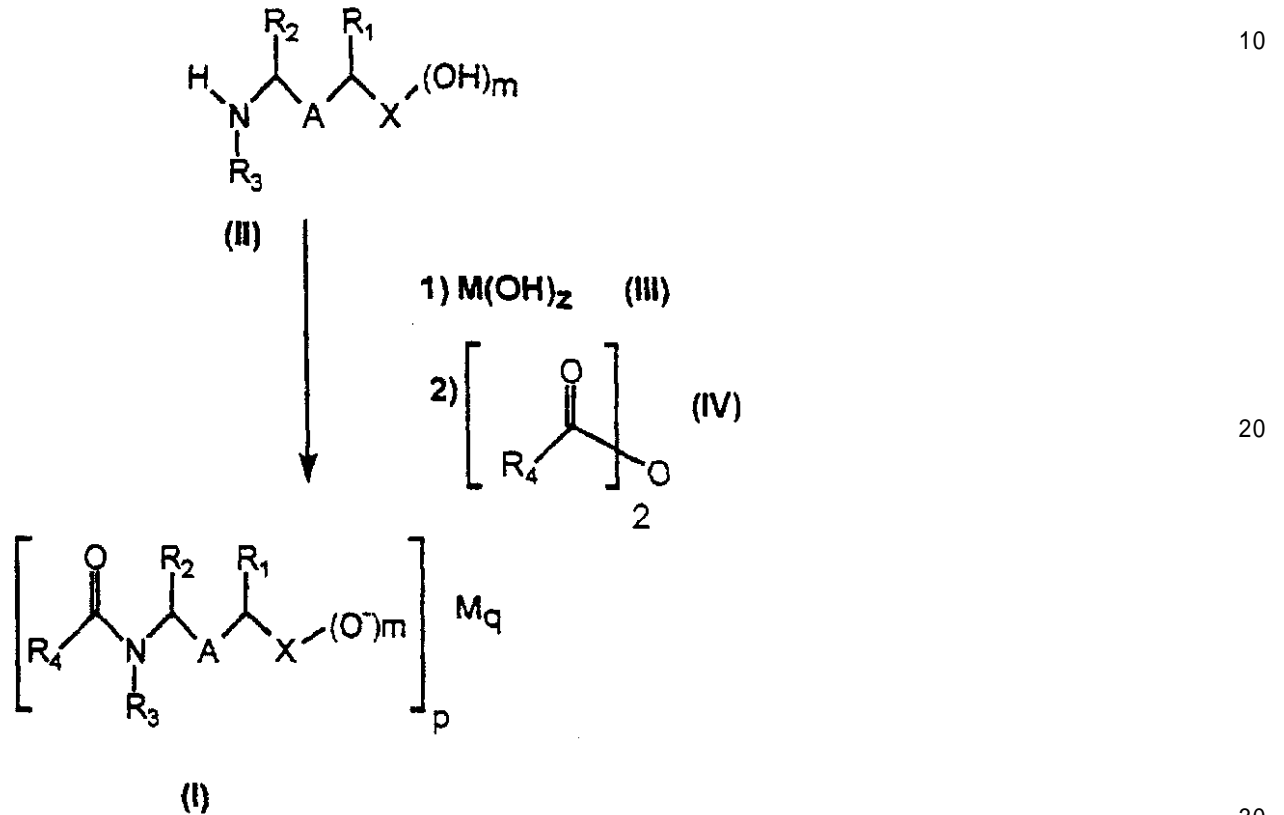
【 0 0 1 4 】

本発明はまた、本発明の化合物の製造方法も目標とする。後者をスキーム 1 に要約する。

【 0 0 1 5 】

スキーム 1 :

【 化 1 4 】



【 0 0 1 6 】

その反応は、式 (II) の化合物を塩基 $M(OH)_z$ (ここで、 z は、金属 M の原子価である。) と反応させた後、 $15 \sim 20$ の温度で維持しながら、式 (IV) の無水物を加えることにより行うことができる。反応を一晩行って、処理した後、式 (I) の化合物を得る。

【 0 0 1 7 】

本発明を説明する次の実施例のリストは、限定するものではない。プロトン核磁気共鳴 (1H NMR) データにおいては、次の略語を使用した。

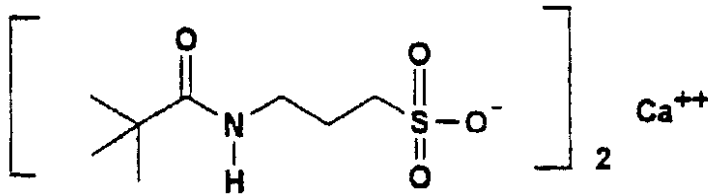
- ppm ... 1 0 0 万分の 1 ;
- s ... シングレット ;
- d ... ダブルレット ;
- t ... トリプレット ;
- q ... カルテット ;
- m ... マルチプレット、分離不能ピーク ;
- j ... ヘルツ単位で表わした結合定数 ;
- dd ... 二重ダブルレット。

【 0 0 1 8 】

実施例 1

3 - (2 - 2 - (ジメチル)プロパノイルアミノ)プロパンスルホン酸カルシウム

【 化 1 5 】



$C_{16}H_{32}CaN_2O_8S_2$

W = 484.65

【0019】

十分な量の蒸留水中のアミノプロパンスルホン酸 2.3 g (0.1 mol) の溶液に、 $Ca(OH)_2$ 8.1 g (0.1 mol) を加える。白色の懸濁液を得、この懸濁液を 15 分間攪拌しておく。 10

【0020】

その懸濁液を 15 まで冷却して、温度を 15 から 20 に維持しながら、(2-2-ジメチル)無水プロパン酸 35.2 g (0.2 mol) を滴加する。その後、その混合物を一晩攪拌したまま室温にする。その後、得られた溶液を減圧下に蒸発させて、残留物を適量の蒸留水にとって、それを溶解する。(2-2-ジメチル)無水プロパン酸 17.6 g (0.1 mol) を 15 ~ 20 で再び加えた後、その反応混合物を再び攪拌したまま室温で一晩放置する。その混合物を減圧下に蒸発乾固する。残留物を、濃塩酸 1.5 ml を含んでなる無水エタノール 30 ml にとる。得られた沈殿を濾過して取り出し、乾燥させる。その後、それを溶解するのに必要な量の蒸留水にとる。エーテルで洗浄した後、持続性の混濁が得られるまで、アセトンの水相に少しずつ加える。沈殿が完了するまで、攪拌し続けて、生成物を濾過して取り出し、乾燥させる。 20

得られた重量：4.5 g (収率：37%)。

MP_G：300。

IR_{C=O}：1623 cm⁻¹。

¹H NMR (D₂O) ppm 単位での：0.83 (s, 3CH₃)、1.59 (m, CH₂)、2.56 (m, CH₂)、2.97 (m, CH₂)。

重量による分析：(C₁₆H₃₂CaN₂O₈S₃ · 0.25H₂O)

	C %	H %	Ca %	N %	S %
計算値	39.65	6.66	8.27	5.78	13.23.
実測値	38.72	6.61	8.49	5.87	13.33.

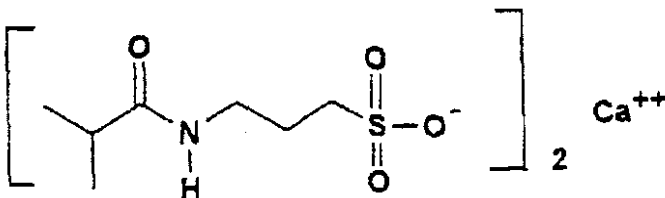
30

【0021】

実施例 2

3-(2-(メチル)プロパノイルアミノ)プロパンスルホン酸カルシウム

【化16】



$C_{14}H_{28}CaN_2O_8S_2$

MW = 456.60

MP_G > 360。

IR_{C=O}：1644 cm⁻¹。

¹H NMR (D₂O) ppm 単位での：1.1 (d, 2CH₃)、1.93 (m, CH₂)、2.48 (m, CH₂)、2.90 (m, CH₂)、3.29 (t, CH₂)。

重量による分析：

	C %	H %	Ca %	N %	S %
計算値	39.83	6.18	8.78	6.14	14.04.
実測値	36.96	6.27	8.70	6.27	14.25.

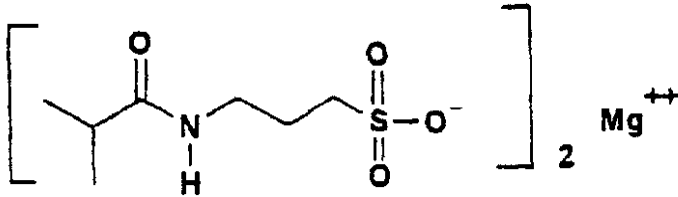
50

【0022】

実施例3

3-(2-(メチル)プロパノイルアミノ)プロパンスルホン酸マグネシウム

【化17】

C₁₄H₂₈MgN₂O₈S₂

MW = 440.83

MP_G: 270 - 273 °IR_{C=O}: 1644 cm⁻¹.

¹H NMR (D₂O) ppm単位での : 0.95 (d, 2CH₃), 1.78 (m, CH₂), 2.34 (m, CH₂), 2.76 (m, CH₂), 3.14 (t, CH₂).

重量による分析:

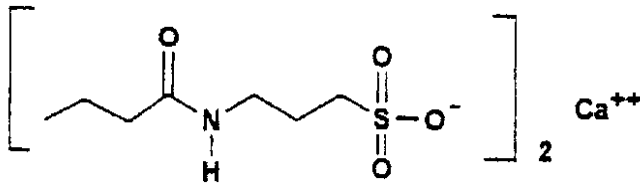
	C %	H %	Mg %	N %	S %
計算値	36.65	6.59	5.30	6.11	13.97.
実測値	36.56	6.60	5.52	6.15	13.57.

【0023】

実施例4

3-(ブタノイルアミノ)プロパンスルホン酸カルシウム

【化18】

C₁₄H₂₈CaN₂O₈S₂

MW = 456.60

MP_G > 360 °IR_{C=O}: 1633 cm⁻¹.

¹H NMR (D₂O) ppm単位での : 0.81 (t, CH₃), 1.49 (m, CH₂), 1.84 (m, CH₂), 2.12 (t, CH₂), 2.83 (m, CH₂), 3.21 (t, CH₂).

重量による分析:

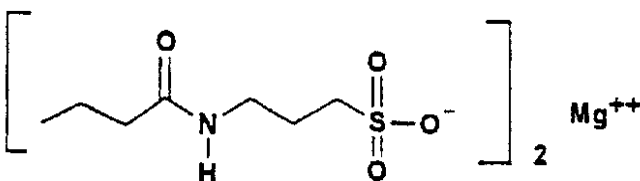
	C %	H %	Ca %	N %	S %
計算値	36.83	6.18	8.78	6.14	14.04.
実測値	36.84	6.23	8.79	6.30	14.29.

【0024】

実施例5

3-(ブタノイルアミノ)プロパンスルホン酸マグネシウム

【化19】

C₁₄H₂₈MgN₂O₈S₂

MW = 440.83

MP_G: 325 °

10

20

30

40

50

IR $C=O$: 1635 cm^{-1} 。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) ppm単位での : 0.94 (t, CH_3)、 1.64 (m, CH_2)、 1.98 (m, CH_2)、 2.26 (t, CH_2)、 2.97 (m, CH_2)、 3.35 (t, CH_2)。

重量による分析: ($\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{MgN}_2\text{O}_8\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)

	C %	H %	Mg %	N %	S %
計算値	35.26	6.76	5.10	5.38	13.45.
実測値	35.11	6.62	5.35	5.90	13.10.

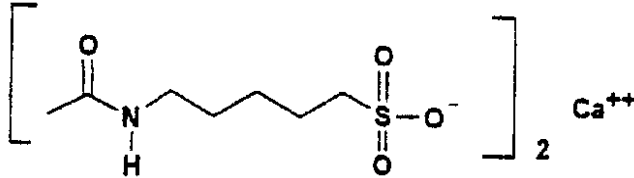
【0025】

実施例6

5 - (アセチルアミノ)ペンタンスルホン酸カルシウム

10

【化20】



$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{CaN}_2\text{O}_8\text{S}_2$

MW = 456.60

MP_G: 325 - 330。

IR $C=O$: 1637 cm^{-1} 。

20

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) ppm単位での : $1.38 - 1.58$ (m, 2CH_2)、 1.74 (m, CH_2)、 1.97 (s, CH_2)、 2.93 (t, CH_2)、 3.17 (t, CH_2)。

重量による分析:

	C %	H %	Ca %	N %	S %
計算値	36.83	6.18	8.78	6.14	14.04.
実測値	36.53	6.25	8.44	6.29	13.95.

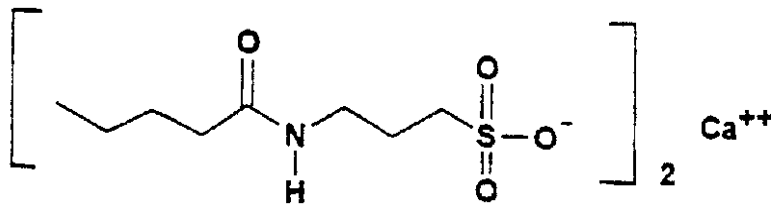
【0026】

実施例7

3 - (ペンタノイルアミノ)プロパンスルホン酸カルシウム

30

【化21】



$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{CaN}_2\text{O}_8\text{S}_2$

MW = 484.65

MP_G > 360。

IR $C=O$: 1633 cm^{-1} 。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O) ppm単位での : 0.99 (t, CH_3)、 1.4 (m, CH_2)、 1.67 (m, CH_2)、 2.04 (m, CH_2)、 2.35 (t, CH_2)、 3.03 (m, CH_2)、 3.41 (t, CH_2)。

40

重量による分析:

	C %	H %	Ca %	N %	S %
計算値	39.65	6.66	8.27	5.78	13.23.
実測値	39.75	6.75	8.33	5.54	13.23.

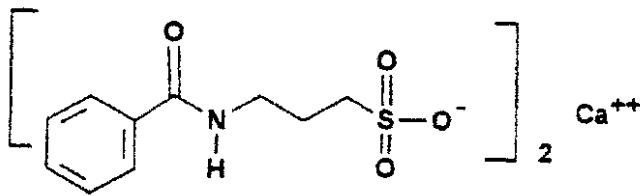
【0027】

実施例8

3 - (ベンゾイルアミノ)プロパンスルホン酸カルシウム

【化22】

50



$C_{20}H_{24}CaN_2O_8S_2$

MW = 524.63

MP_G > 360 °

IR_{C=O}: 1637 cm⁻¹.

¹H NMR (D₂O) ppm単位での : 1.78 (m, CH₂), 2.72 (m, CH₂), 3.21 (t, CH₂), 7.2 - 7.45 (m, 5AR). 10

重量による分析: (C₂₀H₂₄CaN₂O₈S₂ · 1H₂O)

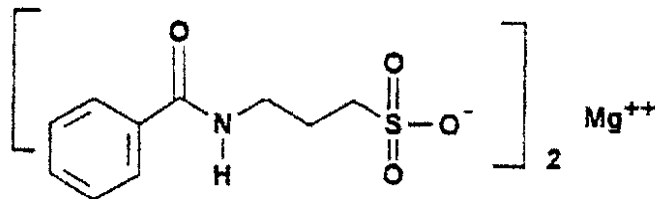
	C %	H %	Ca %	N %	S %
計算値	44.27	4.83	7.39	5.16	11.82.
実測値	43.98	4.75	7.23	5.11	11.42.

【0028】

実施例 9

3 - (ベンゾイルアミノ)プロパンスルホン酸マグネシウム

【化23】



$C_{20}H_{24}MgN_2O_8S_2$

MW = 508.86

MP_G: 350 °

IR_{C=O}: 1640 cm⁻¹.

¹H NMR (D₂O) ppm単位での : 1.9 (m, CH₂), 2.83 (m, CH₂), 3.33 (t, CH₂), 7.32 - 7.68 (m, 5AR). 30

重量による分析: (C₂₀H₂₄MgN₂O₈S₂ · 2H₂O)

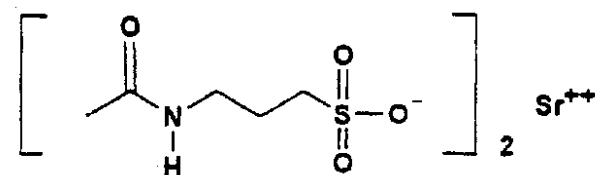
	C %	H %	Mg %	N %	S %
計算値	44.08	5.18	4.46	5.14	11.77.
実測値	44.49	5.18	4.48	5.16	11.42.

【0029】

実施例 10

3 - (アセチルアミノ)プロパンスルホン酸ストロンチウム

【化24】



$C_{10}H_{20}N_2O_8S_2Sr$

MW = 448.03

MP_G: 305 - 308 °

IR_{C=O}: 1632 cm⁻¹.

¹H NMR (D₂O) ppm単位での : 1.6 (m, CH₂), 1.66 (s, CH₃), 2.61 (m, CH₂), 2.97 (t, CH₂). 40

重量による分析：

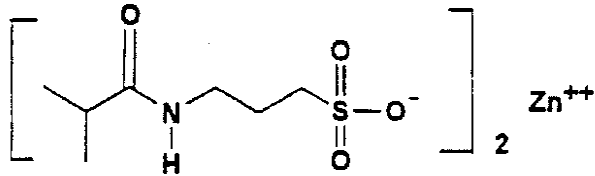
	C %	H %	N %	S %	Sr %
計算値	26.81	4.50	6.25	14.31	19.56。
実測値	20.77	4.57	6.16	13.77	19.53。

【0030】

実施例 1 1

3 - (2 - (メチル)プロパノイルアミノ)プロパンスルホン酸亜鉛

【化 2 5】



10

$C_{14}H_{28}N_2O_8S_2Zn$

MW = 481.89

MP_G: 114。

IR_{C=O}: 1637 cm⁻¹。

¹H NMR (D₂O) ppm単位での : 0.77 (d, CH₃)、1.6 (m, CH₂)、2.17 (m, CH)、2.58 (m, CH₂)、2.97 (t, CH₂)。

重量による分析: (C₁₄H₂₈N₂O₈S₂Zn · 2H₂O)

20

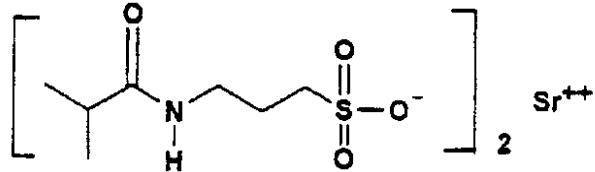
	C %	H %	N %	S %	Zn %
計算値	32.46	6.27	5.41	12.38	12.62。
実測値	32.46	6.27	5.30	12.38	12.44。

【0031】

実施例 1 2

3 - (2 - (メチル)プロパノイルアミノ)プロパンスルホン酸ストロンチウム

【化 2 6】



30

$C_{14}H_{28}N_2O_8S_2Sr$

MW = 504.14

MP_G: 345 - 350。

IR_{C=O}: 1642 cm⁻¹。

¹H NMR (D₂O) ppm単位での : 1 (d, CH₃)、1.83 (m, CH₂)、2.39 (m, CH)、2.8 (m, CH₂)、3.19 (t, CH₂)。

重量による分析：

	C %	H %	N %	S %	Sr %
計算値	33.36	5.60	5.56	12.72	17.38。
実測値	33.12	5.62	5.24	12.24	17.85。

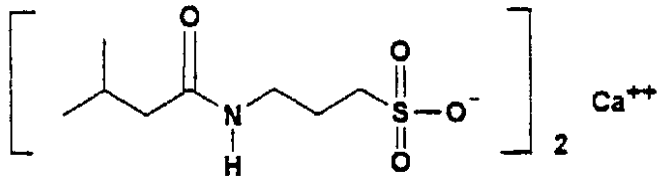
40

【0032】

実施例 1 3

3 - (3 - (メチル)ブタノイルアミノ)プロパンスルホン酸カルシウム

【化 2 7】


 $C_{16}H_{32}CaN_2O_8S_2$

MW = 484.65

MP_G > 350 °IR_{C=O}: 1633 cm⁻¹.
¹H NMR (D₂O) ppm単位での : 0.91 (d, 2CH₃), 1.89 - 2.12 (m, 2CH₂ + CH), 2.92 (m, CH₂), 3.3 (t, CH₂). 10

重量による分析:

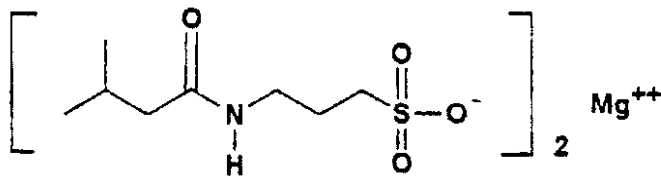
	C %	H %	Ca %	N %	S %
計算値	39.65	6.66	8.27	5.78	13.23
実測値	39.07	6.41	8.37	5.83	13.08

【0033】

実施例 14

3 - (3 - (メチル)ブタノイルアミノ)プロパンスルホン酸マグネシウム

【化28】



20

 $C_{16}H_{32}MgN_2O_8S_2$

MW = 468.88

MP_G: 280 - 287 °IR_{C=O}: 1644 cm⁻¹.
¹H NMR (D₂O) ppm単位での : 0.66 (d, 2CH₃), 1.63 - 1.87 (m, 2CH₂ + CH), 2.67 (m, CH₂), 3.05 (t, CH₂). 30
重量による分析: (C₁₆H₃₂MgN₂O₈S₂ · 2H₂O)

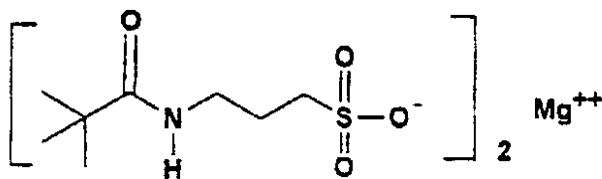
	C %	H %	Mg %	N %	S %
計算値	38.05	7.18	4.81	5.55	12.70
実測値	38.40	7.10	5.53	5.67	13.13

【0034】

実施例 15

3 - (2,2 - (ジメチル)プロパノイルアミノ)プロパンスルホン酸マグネシウム

【化29】



40

 $C_{16}H_{32}MgN_2O_8S_2$

MW = 468.88

MP_G: 200 - 250 °IR_{C=O}: 1630 cm⁻¹.
¹H NMR (D₂O) ppm単位での : 1.28 (s, 3CH₃), 2.04 (m, CH₂), 3.02 (m, CH₂), 3.42 (t, CH₂).

重量による分析：(C₁₆H₃₂MgN₂O₈S₂ · 5H₂O)

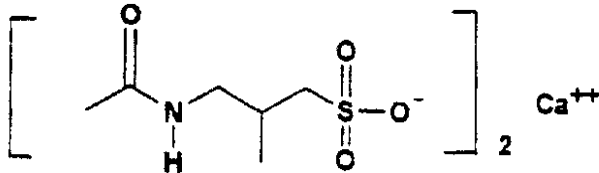
	C %	H %	Mg %	N %	S %
計算値	34.42	7.57	4.35	5.04	11.49。
実測値	33.94	7.48	4.35	5.38	11.68。

【0035】

実施例16

3-(アセチルアミノ)-2-メチルプロパンスルホン酸カルシウム

【化30】



10

C₁₂H₂₄CaN₂O₈S₂

MW = 428.54

MP_G: 270。

IR_{C=O}: 1638 cm⁻¹。

¹H NMR (D₂O) ppm単位での : 1.15 (d, CH₃)、2.07 (s, CH₃)、2.25 (m, CH)、2.83 (m, CH)、3.02 (m, CH)、3.24 (n, CH₂)。

重量による分析：(C₁₂H₂₄CaN₂O₈S₂ · 0.5H₂O)

	C %	H %	Ca %	N %	S %
計算値	33.63	5.65	9.35	6.54	14.96。
実測値	32.41	5.74	9.28	6.27	14.47。

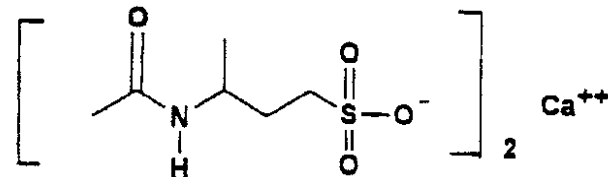
20

【0036】

実施例17

3-(アセチルアミノ)-3-メチルプロパンスルホン酸カルシウム

【化31】



30

C₁₂H₂₄CaN₂O₈S₂

MW = 428.54

MP_G: 275 - 285。

IR_{C=O}: 1364 cm⁻¹。

¹H NMR (D₂O) ppm単位での : 1.15 (d, CH₃)、1.85 (m, CH₂)、1.98 (s, CH₂)、2.91 (t, CH₂)、3.94 (m, CH)。

重量による分析：(C₁₂H₂₄CaN₂O₈S₂ · 0.5H₂O)

	C %	H %	Ca %	N %	S %
計算値	32.96	5.76	9.17	6.41	14.66。
実測値	32.61	5.79	8.95	6.34	14.29。

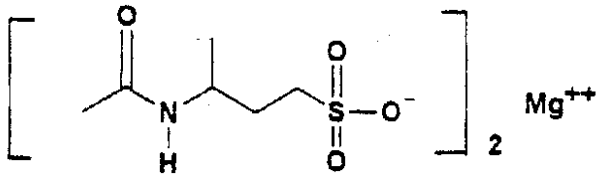
40

【0037】

実施例18

3-(アセチルアミノ)-3-メチルプロパンスルホン酸マグネシウム

【化32】


 $C_{12}H_{24}MgN_2O_8S_2$

MW = 428.54

 1H NMR (D_2O) ppm単位での : 1.1 (d, CH_3)、1.78 (m, CH_2)、1.9 (s, CH_3)、2.84 (t, CH_2)、3.85 (m, CH)。

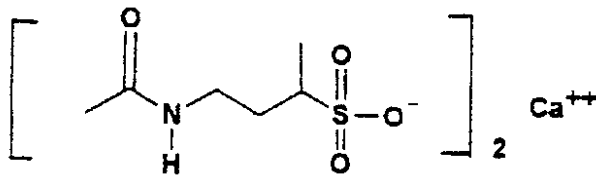
【0038】

10

実施例 19

3 - (アセチルアミノ) - 1 - メチルプロパンスルホン酸カルシウム

【化33】


 $C_{12}H_{24}CaN_2O_8S_2$

MW = 428.54

20

MP_G > 360。IR $C=O$: 1670 cm^{-1} 。
 1H NMR (D_2O) ppm単位での : 1.44 (d, CH_3)、1.77 (m, CH)、2.11 (s, CH_3)、2.33 (m, CH)、3.03 (m, CH)、3.45 (m, CH_2)。

重量による分析:

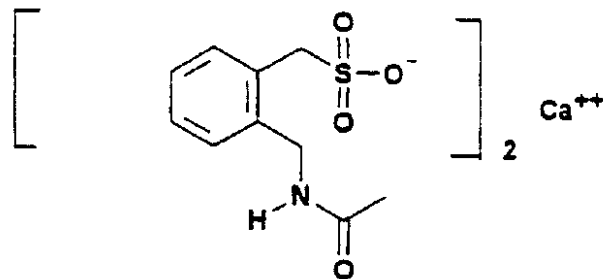
	C %	H %	Ca %	N %	S %
計算値	33.63	5.65	9.35	6.54	14.96。
実測値	33.34	5.67	9.35	6.50	15.06。

【0039】

実施例 20

2 - (2 - アセチルアミノメチル)フェニルメタンズルホン酸カルシウム

【化34】


 $C_{20}H_{24}CaN_2O_8S_2$

MW = 524.63

40

MP_G : 260 - 265。IR $C=O$: 1640 cm^{-1} 。
 1H NMR (D_2O) ppm単位での : 2 (s, CH_3)、4.26 (m, CH_2)、7.3 - 7.4 (m, 4AR)。
重量による分析: ($C_{20}H_{24}CaN_2O_8S_2 \cdot 1H_2O$)

	C %	H %	Ca %	N %	S %
計算値	44.26	4.83	7.38	5.16	11.81。
実測値	44.45	4.80	7.63	5.23	11.25。

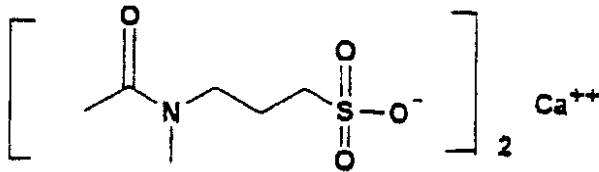
【0040】

50

実施例 2 1

N - メチル - 3 - (アセチルアミノ)プロパンスルホン酸カルシウム

【化 3 5】

 $C_{12}H_{24}CaN_2O_8S_2$

MW = 428.54

10

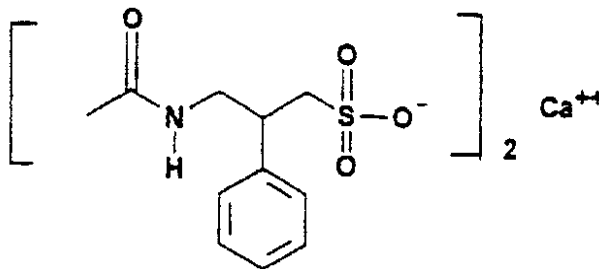
IR $C=O$: 1611 cm^{-1} 。
 1H NMR (D_2O) ppm単位での : 2 (m, CH_2)、2.1 (s, CH_3)、2.9 (m, CH_2)、3.06 (s, CH_3)、3.48 (n, CH_2)。

【0042】

実施例 2 3

3 - (アセチルアミノ) - 2 - フェニルプロパンスルホン酸カルシウム

【化 3 7】

 $C_{22}H_{28}CaN_2O_8S_2$

MW = 552.69

20

MP_G: 240 - 250 。IR $C=O$: 1636 cm^{-1} 。
 1H NMR (D_2O) ppm単位での : 1.88 (s, CH_3)、3.28 - 3.48 (m, 2 CH_2)、3.59 - 3.66 (m, CH)、7.33 - 7.46 (m, 5 AR)。

30

重量による分析: ($C_{22}H_{28}CaN_2O_8S_2 \cdot 1H_2O$)

	C %	H %	Ca %	N %	S %
計算値	46.33	5.30	7.02	4.91	11.24。
実測値	46.66	5.04	7.23	4.96	10.36。

【0043】

本発明の化合物に対する薬理学試験の結果を以下に記す。

【0044】

依存症ラットにおけるアルコール消費

試験開始時の体重が200gであるLong - Evans種のラットを個々のケージに隔離する。アルコール依存を確立するために、ラットに10%(V/V)アルコール水溶液を唯一の飲料として3週間与える。ラットに無制限に給餌する。

40

【0045】

この3週間の期間の終わりに、ラットに水か水/アルコール溶液かを勝手に2週間選ばせる。1日あたり3g/kgより多くのアルコールを消費するラットのみ、試験を継続し続ける。

【0046】

この期間の終わりに、試験すべき生成物を5匹~8匹のラット群に100mg/kg/日の用量で2週間腹腔内投与する。対照群には生理食塩水を腹腔内投与する。ラットには全て、水か水/アルコール溶液かを自由に選択させて、無制限に給餌する。

【0047】

50

処置前および処置中の水および水 / アルコール溶液の消費を記録し、ラットの体重で調整する。

【 0 0 4 8 】

アルコール消費に対する実施例 1 の化合物の効果为例として図 1 に示す。

【 0 0 4 9 】

インビトロでの試験において、これらの化合物は、脳切片の試料からトリチウム化アセチルホモタウリン酸カルシウム(calcium acetylhomotaurinate)を置き換える能力を有することがさらにまた示された。

【 0 0 5 0 】

【表 1】

10

実施例	IC50 (μM)
1	46.9
3	28.9
14	42
15	49.5
17	93

【図面の簡単な説明】

20

【図 1】 アルコール消費に対する実施例 1 の化合物の効果。

【図 1】

1/1

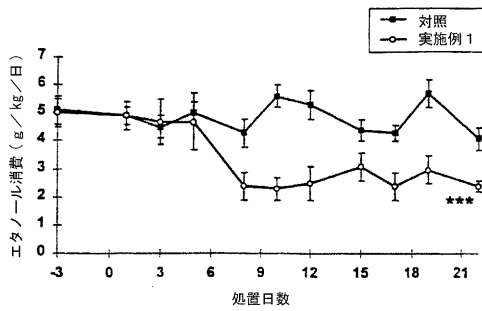


FIGURE 1

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 F 9/30 (2006.01) C 0 7 F 9/30

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特開昭56-025146(JP,A)
特開昭53-149928(JP,A)
特公昭51-042093(JP,B1)
Actualites de Chimie Therapeutique , 1988年, 15, p.169-189
Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology , 1988年, 10(7), p.4
37-447
Revue de l'Alcoolisme , 1987年, 32(4), p.241-247

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 309/00
A61K 31/00
C07F 9/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)