



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 6 C07F 9/38, 9/40, 9/44, A61K 31/66	A1	(11) 国際公開番号 WO 95/15967 (43) 国際公開日 1995年6月15日 (15.06.95)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/02048 (22) 国際出願日 1994年12月6日 (06. 12. 94) (30) 優先権データ 特願平5/343784 1993年12月7日 (07. 12. 93) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP] 〒115 東京都北区浮間五丁目5番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 古賀 弘 (KOGA, Hiroshi) [JP/JP] 佐藤晴彦 (SATO, Haruhiko) [JP/JP] 高橋忠勝 (TAKAHASHI, Tadakatsu) [JP/JP] 〒412 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka, (JP) (74) 代理人 弁理士 湯浅恭三, 外 (YUASA, Kyozo et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (KE, MW, SD, SZ) 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : NITRO COMPOUND

(54) 発明の名称 ニトロ化合物

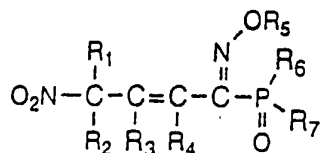
(57) Abstract

A compound represented by general formula (I) or a salt thereof, having a potent vasodilatory action and thus being useful as a remedy for angina pectoris; wherein R₁ and R₂ represent each hydrogen, optionally substituted lower alkyl or optionally substituted aromatic hydrocarbyl, and R₃ represents hydrogen, optionally substituted lower alkyl or optionally substituted aromatic hydrocarbyl, provided R₁ (or R₂) and R₃ may be combined together to represent optionally substituted alkylene; R₄ represents hydrogen or lower alkyl; R₅ represents hydrogen, optionally substituted lower alkyl or optionally substituted acyl; and R₆ and R₇ represent each hydroxy, alkoxy or optionally substituted amino.

(1)

(57) 要約

式 (1)



式(1)(式中、 R_1 および R_2 は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す； R_3 は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す；または、 R_1 (あるいは R_2)と R_3 は一緒になって置換基を有していてもよいアルキレン基を示す； R_4 は、水素原子または低級アルキル基を示す； R_5 は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよいアシル基を示す； R_6 および R_7 は、水酸基またはアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基を示す)で示される化合物またはその塩。上記化合物は強力な血管拡張作用を有し、狭心症治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

[illegible]

明 細 書
ニ ト ロ 化 合 物

技術分野

5 本発明は、ニトロ化合物、さらに詳しくは、血管拡張作用を有する新規な化合物に関する。

背景技術

10 狭心症の薬物治療に亜硝酸剤、硝酸剤が広く用いられている。これらNO donorと称される薬物の主要な薬理効果は太い冠動脈の拡張であるが、そのメカニズムは生体内で一酸化窒素（NO）を発生し、引き続いて生じるcGMPレベルの上昇により、血管弛緩作用を発現するものである。

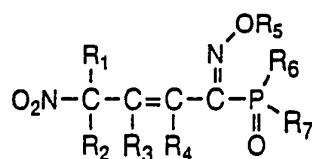
15 従来、亜硝酸剤、硝酸剤の様なNO donorは、その効果発現が一過性であり、基本的に舌下錠として用いられてきた。近年、作用の持続を図って徐放剤、塗布剤、貼付剤等の改良製剤が開発されてきたものの、血中濃度を一定レベルに長時間維持しようとするNOの発生に際して消費される血管平滑筋中のシステインの枯渇を来とし、耐性が発現することが問題点として挙げられる。

20 最近、放線菌の酸性処理した発酵ブロス中から見いだされたFK409（J. Antibiot. 42, 1578-1583, 1989; J. Antibiot. 42, 1584-1588, 1989; Eur. J. Pharmacol. 246, 205-212, 1993）は、システインを消費することなく直接的にNOを発生し（direct NO donor）、in vitro実験で耐性が発現しないことが確認されたが、経口投与での作用に問題があることが示唆されている。

発明の開示

25 本発明者らは、前述の亜硝酸剤、硝酸剤等の作用持続型改良製剤の連投による耐性が血管平滑筋中のシステインの消費を伴うNOの発生により発現することを踏まえ、direct NO donorとして作用するFK409の化学構造上の特徴を考慮に入れ、より強力な血管拡張作用を有し、かつ経口投与可能な薬物の開発を目的として鋭意研究を重ねた結果、一般式（I）で示される化合物が当初の目的を達成することを見いだし本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、下記一般式（I）



5

（式中、 R_1 および R_2 は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す；

R_3 は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す；

10 または、 R_1 （あるいは R_2 ）と R_3 は一緒になって置換基を有していてもよいアルキレン基を示す；

R_4 は水素原子または低級アルキル基を示す；

R_5 は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよいアシル基を示す；

15 R_6 および R_7 は、水酸基またはアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基を示す）

で示される化合物または医薬として許容されるその塩を提供するものである。

一般式（I）の定義中、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアミノ基、一緒になって置換基を有していてもよいアルキレン基における置換基とは、メチル基、ジメチル基、エチル基、ジエチル基、 n -プロピル基、 i -プロピル基、 n -ブチル基、 i -ブチル基、 s -ブチル基、 t -ブチル基等の低級アルキル基やアセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基等のアシル基やメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、 i -プロポキシ基等の

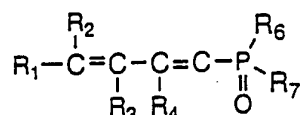
20 アルコキシ基やアセチルチオ基、ベンゾイルチオ基、3, 5-ジ- t -ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ基等のメルカプト基や、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イル基、2-オキソ-4-チアゾリジニル基等の複素環基が挙げられる。

25

低級アルキル基とは、直鎖または分岐鎖状の炭素数 1～6 のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基等を表す。芳香族炭化水素基とは、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。アルキレン基とは、炭素数 2～7 のアルキレン基を表す。アシル基とは、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等を表す。アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、*i*-プロポキシ基、フェノキシ基等を表す。

本発明化合物は、何れも文献未記載の新規化合物であり、例えば以下のようにして製造することができる。

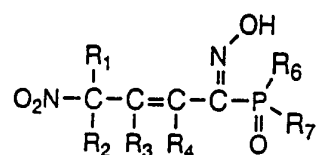
一般式 (II)



15

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 および R_7 は、各々前記と同じ意味を示す)
を三酸化二窒素と直接反応させることにより得られる。ここで三酸化二窒素は通常、亜硝酸またはその塩と酸とを反応させて製造することが出来る。亜硝酸塩類の好ましい例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩等アルカリ土類金属塩が挙げられる。また、酸の好ましい例としては、塩酸、硫酸、硝酸、ギ酸、酢酸等の無機酸もしくは、有機酸が挙げられる。この反応は好ましくは、水、またはメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコールやテトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン等の溶媒またはそれらの混合溶媒中で行われ、温度条件としては、冷却下、室温下、または加温下のような温和な条件下に行うのが好ましい。

また、前記一般式（I）の化合物は、一般式（III）



5

（式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 および R_7 は、各々前記と同じ意味を示す）
で示される化合物をアルキル化またはアシル化することによっても得られる。

アルキル化剤の好ましい例としては、ジアゾメタン、ジアゾエタン等のジアゾ
アルカンやトリメチルシリルジアゾメタン、第三級ブトキシカルボニルメチルブ
10 ロミド、メトキシカルボニルメチルクロリド等のアルコキシカルボニルアルキル
ハロゲン化物、カルボキシメチルブロミド、カルボキシメチルクロリド等のカル
ボキシアルキルハロゲン化物等が挙げられる。

アシル化剤としては、例えば、以下の（１）～（４）が挙げられる。

- （１）無水酢酸、無水プロピオン酸等の酸無水物
- 15 （２）塩化アセチル、塩化プロピオニル、塩化ピバロイル等のハロゲン化アシル
- （３）３－（アセチルチオ）イソ酪酸、３－（ベンゾイルチオ）イソ酪酸、２－
オキソ－４－チアゾリジンカルボン酸、（３，５－ジ－ｔ－ブチル－４－ヒドロ
キシフェニル）チオ酢酸、（３，５－ジ－ｔ－ブチル－４－ヒドロキシフェニル）
チオプロピオン酸、４－（３，５－ジ－ｔ－ブチル－４－ヒドロキシフェニル）
20 チオ酪酸、６－ヒドロキシ－２，５，７，８－テトラメチルクロマン－２－カル
ボン酸等のカルボン酸と、クロロ炭酸エチルおよびトリエチルアミンとの組み合
わせ

- （４）３－（アセチルチオ）イソ酪酸、３－（ベンゾイルチオ）イソ酪酸、２－
オキソ－４－チアゾリジンカルボン酸、（３，５－ジ－ｔ－ブチル－４－ヒドロ
25 キシフェニル）チオ酢酸、（３，５－ジ－ｔ－ブチル－４－ヒドロキシフェニル）
チオプロピオン酸、４－（３，５－ジ－ｔ－ブチル－４－ヒドロキシフェニル）
チオ酪酸、６－ヒドロキシ－２，５，７，８－テトラメチルクロマン－２－カル
ボン酸等のカルボン酸と N ， N' －ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤

との組み合わせ

この反応は、例えばメタノール、エタノール等のアルコール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、水等の溶媒またはそれらの混合溶媒中で塩基の存在下または塩基の非存在下で行うのが好ましい。使用する塩基としては、
 5 炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基や水素化ナトリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド、アルキルリチウム、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。

また、本発明化合物（I）は実施例に記載の具体的な製造法を応用して得ることも出来る。

10 以下、本発明化合物の製造について、さらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例によって何ら制限されるものではない。

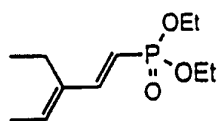
また、本発明化合物の有用性を示すために、本発明化合物の代表的化合物の優れた血管拡張作用に関する薬理試験結果を試験例に示す。

実施例

15 （実施例1）

ジエチル [(E) - 3-エチル-1-ヒドロキシイミノ-4-ニトロ-2-ペンテニル] ホスホネートの合成

（1）水素化ナトリウム 2.24 g 及びテトラヒドロフラン 20 ml の混合物に氷冷下、テトラエチルメチレンジホスホネート 1.4 ml 及びテトラヒドロフラン 5 ml の混合物を加え、室温で 30 分間攪拌した。次いで、2-エチルクロ
 20 トンアルデヒド 500 mg 及びテトラヒドロフラン 5 ml の混合物を加えさらに 30 分間攪拌した。水を加えエーテルで抽出した。有機層を水洗乾燥後、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；n-ヘキサン：酢酸エチル=1：4）で精製してジエチル [(E, E) - 3-エチル-1,
 25 3-ペンタジエニル] ホスホネート 950 mg を得た。

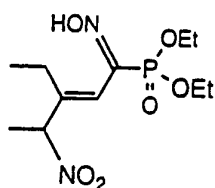


$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3 , δ) : 0.99 (3H, t),
 1.30 (6H, t), 1.79 (3H, d), 2.24 (2H, q),
 4.04 (4H, dq), 5.35 (1H, d), 5.81 (1H, q),
 6.98 (1H, dd)

5 MS m/z : 233 ($M^+ + 1$)

(2) ジエチル [(E, E) - 3-エチル-1, 3-ペンタジエニル] ホスホネート 310 mg 及び 10% メタノール水溶液 4 ml の混合物に氷冷下、濃塩酸 0.6 ml を加え、次いで亜硝酸ナトリウム 460 mg 及び 10% メタノール水溶液 1 ml の混合物を加え、室温で 2 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出
 10 した。有機層を水洗乾燥後、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; メタノール: 塩化メチレン = 3 : 97) で精製してジエチル [(E) - 3-エチル-1-ヒドロキシイミノ-4-ニトロ-2-ペンテニル] ホスホネート 170 mg を得た。

15



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, acetone-d_6 , δ) : 1.01
 20 (3H, t), 1.28 (6H, t), 1.70 (3H, d), 2.19
 (2H, q), 4.14 (4H, dq), 5.38 (1H, d), 6.01
 (1H, d), 11.77 (1H, s)

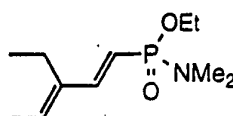
MS m/z : 309 ($M^+ + 1$), 262

(実施例 2)

25 エチル (ジメチルアミド) [(E) - 3-エチル-1-ヒドロキシイミノ-4-ニトロ-2-ペンテニル] ホスフェートの合成

(1) ジエチル [(E, E) - 3-エチル-1, 3-ペンタジエニル] ホスホネート 740 mg 及び塩化チオニル 2 ml の混合物を 1.5 時間還流し濃縮後、クロロホルム 6 ml 及びトリエチルアミン 0.9 ml を加え、室温でジメチルア

ミンガスを30分間吹き込んだ。水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を
 水洗乾燥後、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (展開液; メタノール: 塩化メチレン=1:99) で精製してエチル (ジメチル
 アミド) [(E)-3-エチル-1, 3-ペンタジエニル] ホスフェート340
 5 mgを得た。



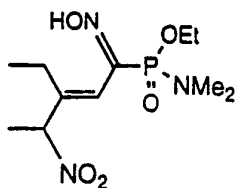
10

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3 , δ): 0.99 (3H, t),
 1.31 (3H, t), 1.80 (3H, d), 2.28 (2H, q),
 2.58 (3H, s), 2.71 (3H, s), 3.99 (2H, dq),
 5.40 (1H, d), 5.74 (1H, q), 6.80 (1H, dd)

15 MS m/z : 232 ($M^+ + 1$)

(2) エチル (ジメチルアミド) [(E, E)-3-エチル-1, 3-ペンタ
 ジエニル] ホスフェート160mg及び10%メタノール水溶液4mlの混合物
 に氷冷下、濃塩酸0.2mlを加え、次いで亜硝酸ナトリウム190mg及び
 10%メタノール水溶液1mlの混合物を加え、室温で30分間攪拌した。水を
 20 加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗乾燥後、溶媒を留去して得た残渣をシ
 リカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; メタノール: 塩化メチレン=
 1:99) で精製してエチル (ジメチルアミド) [(E)-3-エチル-1-ヒ
 ドロキシイミノ-4-ニトロ-2-ペンテニル] ホスフェート92mgを得た。

25



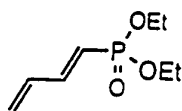
$^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CDCl_3 , δ) : 1.01 (3H, t),
 1.29 (3H, t), 1.70 (3H, d), 2.19 (2H, q),
 2.56 (3H, s), 2.72 (3H, s), 3.86–4.44
 (2H, m), 5.11 (1H, q), 5.87 (1H, d), 11.02
 5 (1H, b r s)

MS m/z : 308 ($M^+ + 1$), 241

(実施例3)

ジエチル [(E)-1-ヒドロキシイミノ-4-ニトロ-2-ブテニル] ホスホネートの合成

10 (1) 水素化ナトリウム224mg及びテトラヒドロフラン25mlの混合物に氷冷下、テトラエチルメチレンジホスホネート1.4ml及びテトラヒドロフラン3mlの混合物を加え、室温で30分間攪拌した。次いで、アクロレイン317mg及びテトラヒドロフラン2mlの混合物を加え20分間攪拌した。水
 15 を加えエーテルで抽出した。有機層を水洗乾燥後、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン:酢酸エチル=1:2) で精製してジエチル [1, 3-ブタジエニル] ホスホネート650mgを得た。



20

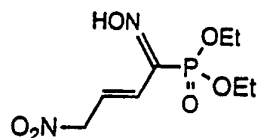
$^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CDCl_3 , δ) : 1.30 (6H, t),
 4.06 (4H, dq), 5.26–5.74 (3H, m), 6.94–
 7.45 (2H, m)

25 MS m/z : 190 ($M^+ + 1$)

(2) ジエチル [1, 3-ブタジエニル] ホスホネート300mg及び10%メタノール水溶液5mlの混合物に氷冷下、濃塩酸0.7mlを加え、次いで亜硝酸ナトリウム545mg及び10%メタノール水溶液3mlの混合物を加え、室温で5時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗乾燥後、

溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；メタノール：塩化メチレン＝3：97）で精製してジエチル〔（E）－1－ヒドロキシイミノ－4－ニトロ－2－ブテニル〕ホスホネート54mgを得た。

5



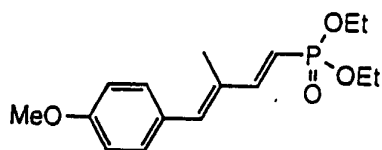
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, acetone- d_6 , δ) : 1.30 (6H, t), 3.95–4.28 (4H, m), 5.69 (2H, s), 6.39–6.54 (1H, m), 7.40–7.67 (1H, m), 12.37 (1H, brs)

MS m/z : 267 ($M^+ + 1$), 221

(実施例4)

15 ジエチル〔（E）－1－ヒドロキシイミノ－4－（4－メトキシフェニル）－3－メチル－4－ニトロ－2－ブテニル〕ホスホネートの合成

(1) 水素化ナトリウム240mg及びテトラヒドロフラン35mlの混合物に氷冷下、テトラエチルメチレンジホスホネート1.5ml及びテトラヒドロフラン5mlの混合物を加え、室温で30分間攪拌した。次いで、2－〔（E）－4－メトキシベンジリデン〕プロパン－1－オール980mg及びテトラヒドロフラン10mlの混合物を加えさらに30分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗乾燥後、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液； n -ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）で精製してジエチル〔4－（4－メトキシフェニル）－3－メチル－1,3-ブタジエニル〕ホスホネート1.7gを得た。

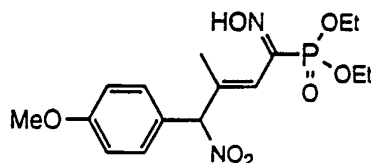


$^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CDCl_3 , δ) : 1.32 (6H, t),
2.02 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.09 (4H, dq),
5.49 (1H, d), 6.60–7.65 (6H, m)

MS m/z : 310 (M^+)

- 5 (2) ジエチル [4-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-1,3-ブタジエニル] ホスホネート 500mg、ジオキサン 2ml 及び水 1.4ml の混合物に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 556mg 及び濃塩酸 0.5ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗乾燥後、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製してジエチル [(E)-1-ヒドロキシイミノ-4-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-4-ニトロ-2-ブテニル] ホスホネート 290mg を得た。
- 10

15



- $^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CDCl_3 , δ) : 1.30 (6H, t),
1.76 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.12 (4H, dq),
20 5.72 (1H, d), 6.08 (1H, s), 6.81 (2H, d),
7.28 (2H, d)

MS m/z : 386 (M^+), 384, 340

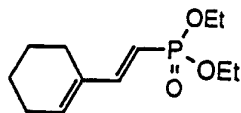
(実施例 5)

- 25 ジエチル [(E)-1-ヒドロキシイミノ-2-(2-ニトロシクロヘキシリデン)-エチル] ホスホネートの合成

(1) 水素化ナトリウム 370mg 及びテトラヒドロフラン 35ml の混合物に氷冷下、テトラエチルメチレンジホスホネート 2.3ml 及びテトラヒドロフラン 5ml の混合物を加え、室温で 30 分間攪拌した。次いで、1-シクロヘキセンカルボアルデヒド 1g 及びテトラヒドロフラン 10ml の混合物を加えさら

に14.5時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗乾燥後、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；n-ヘキサン：酢酸エチル=1：2）で精製してジエチル〔2-（シクロヘキセン-1-イル）-1-ビニル〕ホスホネート2gを得た。

5

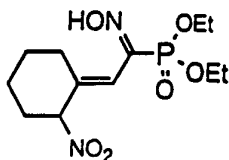


10 $^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CDCl_3 , δ) : 1.28 (6H, t),
1.50-1.91 (4H, m), 1.92-2.40 (4H, m),
3.98 (4H, dq), 5.13-6.15 (2H, m), 6.98
(1H, dd)

MS m/z : 244 (M^+)

15 (2) ジエチル〔2-（シクロヘキセン-1-イル）-1-ビニル〕ホスホネート210mg及び20%メタノール水溶液10mlの混合物に氷冷下、濃塩酸0.9mlを加え、次いで亜硝酸ナトリウム900mg及び10%メタノール水溶液3mlの混合物を加え、室温で3時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗乾燥後、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；メタノール：塩化メチレン=5：95）で精製してジエチル〔(E)-1-ヒドロキシイミノ-2-（2-ニトロシクロヘキシリデン）-エチル〕ホスホネート135mgを得た。

25



$^1\text{H-NMR}$ (60MHz, CDCl_3 , δ) : 1.30 (6H, t),
1.11-2.84 (8H, m), 3.88-4.96 (4H, m),

5. 00 (1H, brt), 5. 74 (1H, d), 11. 05—11. 72
(1H, brs)

MS m/z : 321 ($M^+ + 1$)

(実施例6)

5 ジエチル [(E)-1-アセトキシイミノ-3-エチル-4-ニトロ-2-ペンテニル] ホスホネートの合成

ジエチル [(E)-3-エチル-1-ヒドロキシイミノ-4-ニトロ-2-ペンテニル] ホスホネート 273 mg、無水酢酸 1. 5 ml 及びピリジン 1. 5 ml の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；*n*-ヘキサン：酢酸エチル=1：1）で精製してジエチル [(E)-1-アセトキシイミノ-3-エチル-4-ニトロ-2-ペンテニル] ホスホネート 35 mg を得た。



$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3 , δ): 1. 08 (3H, t),
1. 38 (6H, t), 1. 74 (3H, d), 1. 96—2. 39
20 (5H, m), 4. 22 (4H, dq), 5. 16 (1H, q), 5. 94
(1H, d)

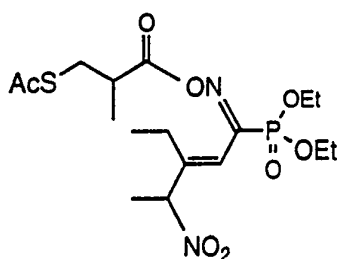
MS m/z : 351 ($M^+ + 1$)

(実施例7)

25 ジエチル [(E)-1-[3-(アセチルチオ)イソブチロキシ]イミノ-3-エチル-4-ニトロ-2-ペンテニル] ホスホネートの合成

3-(アセチルチオ)イソ酪酸 295 mg およびテトラヒドロフラン 3 ml の混合物に氷冷下クロロ炭酸エチル 0. 17 ml およびトリエチルアミン 0. 25 ml を加え、同温度で10分間攪拌した後、ジエチル [(E)-3-エチル-1-ヒドロキシイミノ-4-ニトロ-2-ペンテニル] ホスホネート 500 mg お

よびテトラヒドロフラン2mlの混合物を氷冷下に加え、室温で20時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗乾燥後、溶媒を留去して得た残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；メタノール：塩化メチレン＝1：99）で精製して、ジエチル〔（E）－1－〔3－（アセチルチオ）イソブチロキシ〕イミノ－3－エチル－4－ニトロ－2－ペンテニル〕ホスホネート400mgを得た。



10

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3 , δ) : 1.07 (3H, t), 1.28 (3H, d), 1.39 (6H, t), 1.75 (3H, d), 2.22 (2H, q), 2.33 (3H, s), 2.79 (1H, q), 3.00–3.20 (2H, m), 4.28 (4H, dq), 5.19 (1H, q), 6.10 (1H, d)

15

MS m/z : 452 (M^+), 453 (M^++1)

(実施例8)

ジエチル〔（E）－1－〔3－（ベンゾイルチオ）イソブチロキシ〕イミノ－3－エチル－4－ニトロ－2－ペンテニル〕ホスホネートの合成

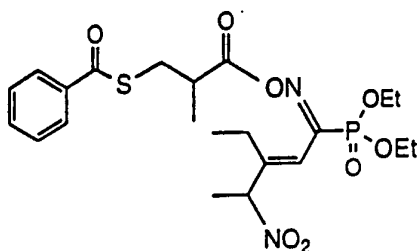
20

3－（ベンゾイルチオ）イソ酪酸240mgおよびテトラヒドロフラン5mlの混合物に氷冷下クロロ炭酸エチル0.1mlおよびトリエチルアミン0.15mlを加え、同温度で10分間攪拌した後、ジエチル〔（E）－3－エチル－1－ヒドロキシイミノ－4－ニトロ－2－ペンテニル〕ホスホネート300mgおよびテトラヒドロフラン2mlの混合物を氷冷下に加え、室温で13時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗乾燥後、溶媒を留去して得た残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；メタノール：塩化メチレン＝1：99）で精製して、ジエチル〔（E）－1－〔3－（ベンゾイルチオ）イソブチロキシ〕イミノ－3－エチル－4－ニトロ－2－ペンテニル〕ホスホネート

25

220mgを得た。

5



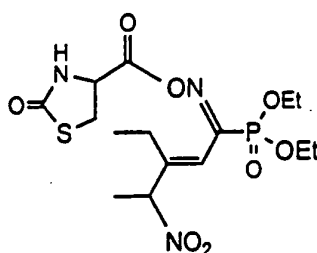
10

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3 , δ) : 1.02 (3H, t),
 1.30-1.45 (9H, m), 1.72 (3H, dd), 2.20
 (2H, q), 2.91 (1H, q), 3.21-3.39 (2H, m),
 4.27 (4H, dq), 5.15 (1H, q), 6.00 (1H, d),
 7.46 (2H, dd), 7.59 (1H, dd), 7.95 (2H, d)
 MS m/z : 514 (M^+), 515 (M^++1)

(実施例9)

15 ジエチル [(E)-3-エチル-4-ニトロ-1-(2-オキソ-4-チアゾ
 リジンカルボキシ) イミノ-2-ペンテニル] ホスホネートの合成

2-オキソ-4-チアゾリジンカルボン酸300mgおよびテトラヒドロフラン
 8mlの混合物に氷冷下クロロ炭酸エチル0.4mlおよびトリエチルアミン
 0.58mlを加え、同温度で10分間攪拌した後、ジエチル [(E)-3-エ
 チル-1-ヒドロキシイミノ-4-ニトロ-2-ペンテニル] ホスホネート
 20 560mgおよびテトラヒドロフラン2mlの混合物を氷冷下加え、室温で5時
 間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗乾燥後、溶媒を留去
 して得た残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; メタノール: 塩
 化メチレン=1:99) で精製して、ジエチル [(E)-3-エチル-4-ニト
 ロー-1-(2-オキソ-4-チアゾリジンカルボキシ) イミノ-2-ペンテニル]
 25 ホスホネート100mgを得た。



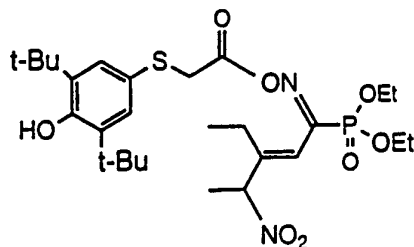
$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3 , δ) : 1.05 (3H, t),
 1.31-1.42 (6H, m), 1.76 (3H, d), 2.21
 (2H, q), 3.34 (1H, dd), 3.72 (1H, dd), 4.24-
 4.37 (4H, m), 5.13-5.19 (2H, m), 5.98-6.00
 (1H, m)

IR (neat) : 1261 cm^{-1} , 1552 cm^{-1}

(実施例10)

ジエチル [(E)-1-[(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)アセトキシ]イミノ-3-エチル-4-ニトロ-2-ペンテニル]ホスホネートの合成

(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)チオ酢酸400mgおよび塩化メチレン12mlの混合物に氷冷下、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド280mgおよび4-ジメチルアミノピリジン50mgを加え、同温度で30分間攪拌した後、ジエチル [(E)-3-エチル-1-ヒドロキシイミノ-4-ニトロ-2-ペンテニル]ホスホネート400mgおよび塩化メチレン4mlの混合物を氷冷下加え、室温で8時間攪拌した。不溶物をろ取した後、ろ液を水洗乾燥後、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液:メタノール:塩化メチレン=1:99)で精製して、ジエチル [(E)-1-[(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)アセトキシ]イミノ-3-エチル-4-ニトロ-2-ペンテニル]ホスホネート50mgを得た。



$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3 , δ) : 1.02 (3H, t),
 1.38 (6H, t), 1.42 (18H, s), 1.72 (3H, d),
 2.16 (2H, q), 3.60 (2H, s), 4.27 (4H, dq),

5. 16 (1H, q), 5. 31 (1H, s), 5. 97 (1H, d),
7. 31 (2H, s)

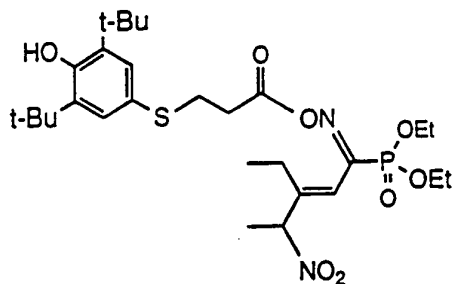
MS m/z : 586 (M^+), 587 (M^++1)

(実施例 11)

- 5 ジエチル [(E)-1-[3-(3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェ
ニルチオ)プロピオキシ]イミノ-3-エチル-4-ニトロ-2-ペンテニル]
ホスホネートの合成

- ジエチル [(E)-3-エチル-1-ヒドロキシイミノ-4-ニトロ-2-ペ
ンテニル] ホスホネート 260 mg、3-(3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒド
10 ロキシフェニル)チオプロピオン酸 260 mg および塩化メチレン 8 ml の混合
物に、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 180 mg および 4-ジメチ
ルアミノピリジン 30 mg を加え、室温で 7 時間攪拌した。不溶物をろ取した後、
ろ液を水洗乾燥後、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
- (展開液; *n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1) で精製して、ジエチル [(E)
15 -1-[3-(3, 5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)プロピ
オキシ]イミノ-3-エチル-4-ニトロ-2-ペンテニル] ホスホネート
90 mg を得た。

20



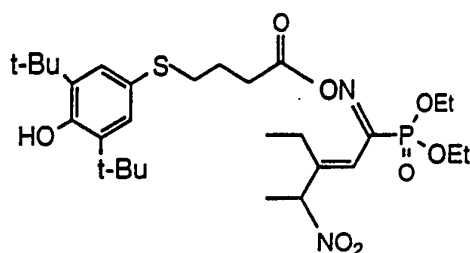
- $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 1. 04 (3H, t),
1. 38 (6H, t), 1. 43 (18H, s), 1. 72 (3H, d),
25 2. 19 (2H, q), 2. 71 (2H, t), 3. 07 (2H, t),
4. 26 (4H, dq), 5. 13 (1H, q), 5. 27 (1H, s),
5. 99 (1H, d), 7. 26 (2H, s)
MS m/z : 601 (M^++1), 311

(実施例 12)

ジエチル [(E)-1-[4-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)ブチロキシ]イミノ-3-エチル-4-ニトロ-2-ペンテニル]ホスホネートの合成

- 5 ジエチル [(E)-3-エチル-1-ヒドロキシイミノ-4-ニトロ-2-ペンテニル] ホスホネート 300mg、4-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル) チオ酪酸 320mg および塩化メチレン 10ml の混合物に、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 205mg および 4-ジメチルアミノピリジン 40mg を氷冷下に加え、室温で 20 時間攪拌した。不溶物をろ取した
- 10 後、ろ液を水洗乾燥後、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開液; *n*-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製して、ジエチル [(E)-1-[4-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニルチオ)ブチロキシ]イミノ-3-エチル-4-ニトロ-2-ペンテニル] ホスホネート 70mg を得た。

15



- 20 $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3 , δ): 1.06 (3H, t), 1.38 (6H, t), 1.43 (18H, s), 1.74 (3H, d), 1.90-2.00 (2H, m), 2.19 (2H, q), 2.59 (2H, t), 2.88 (2H, t), 4.27 (4H, dq), 5.20 (1H, q), 5.22 (1H, s), 5.99 (1H, d), 7.22 (2H, s)
- 25

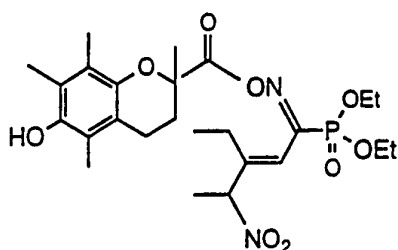
IR (neat): 1234 cm^{-1} , 1552 cm^{-1}

(実施例 13)

ジエチル [(E)-3-エチル-1-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-カルボキシ)イミノ-4-ニトロ-2-ペンテニル]

ホスホネートの合成

ジエチル [(E)-3-エチル-1-ヒドロキシイミノ-4-ニトロ-2-ペン
 テニル] ホスホネート 350 mg、6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラ
 メチルクロマン-2-カルボン酸 290 mg、トルエン 10 ml および塩化メチ
 5 レン 2 ml の混合物に、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド 240 mg
 および 4-ジメチルアミノピリジン 40 mg を加え、室温で 24 時間攪拌した。
 不溶物をろ取した後、ろ液を水洗乾燥後、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲル
 カラムクロマトグラフィー（展開液；n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1）で精
 製して、ジエチル [(E)-3-エチル-1-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7,
 10 8-テトラメチルクロマン-2-カルボキシ) イミノ-4-ニトロ-2-ペンテ
 ニル] ホスホネート 100 mg を得た。



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ) : 0.97-1.08
 (3H, m), 1.36 (6H, t), 1.63-1.73 (6H, m),
 1.87-1.96 (1H, m), 2.06 (3H, s), 1.99-2.75
 20 (9H, m), 4.26 (4H, dq), 4.45 (1H, s), 5.05-
 5.19 (1H, m), 5.90-5.98 (1H, m)

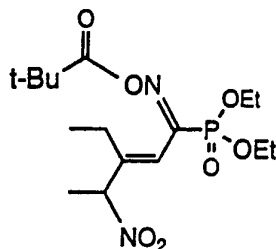
MS m/z : 540 (M^+)

(実施例 14)

ジエチル [(E)-1-(2, 2-ジメチルプロピオキシ) イミノ-3-エチ
 25 ル-4-ニトロ-2-ペンテニル] ホスホネートの合成

ジエチル [(E)-3-エチル-1-ヒドロキシイミノ-4-ニトロ-2-ペン
 テニル] ホスホネート 150 mg および塩化メチレン 5 ml の混合物にピリジ
 ン 0.13 ml および 2, 2-ジメチルプロピオン酸クロライド 0.1 ml を加
 え、室温で 18 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗乾

乾燥後、溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；メタノール：塩化メチレン＝１：９９）で精製して、ジエチル〔（Ｅ）－１－（２，２－ジメチルプロピオキシ）イミノ－３－エチル－４－ニトロ－２－ペンテニル〕ホスホネート９０ｍｇを得た。



$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3 , δ) : 1.06 (3H, t), 1.24 (9H, s), 1.39 (6H, t), 1.74 (3H, d), 2.23 (2H, q), 4.28 (4H, dq), 5.19 (1H, q), 6.01 (1H, d)

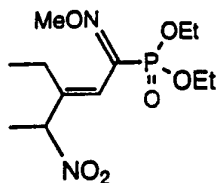
IR (neat) : 1262 cm^{-1} , 1552 cm^{-1}

(実施例 15)

ジエチル〔（Ｅ）－３－エチル－１－メトキシイミノ－４－ニトロ－２－ペンテニル〕ホスホネートの合成

ジエチル〔（Ｅ）－３－エチル－１－ヒドロキシイミノ－４－ニトロ－２－ペンテニル〕ホスホネート１００ｍｇ、メタノール０．４ｍｌおよびベンゼン

１．６ｍｌの混合物にトリメチルシリルジアゾメタン１０％ヘキサン溶液０．５ｍｌを加え、室温で１３時間攪拌した。反応液を濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開液；メタノール：塩化メチレン＝１：９９）で精製して、ジエチル〔（Ｅ）－３－エチル－１－メトキシイミノ－４－ニトロ－２－ペンテニル〕ホスホネート２０ｍｇを得た。



^1H -NMR (270MHz, CDCl_3 , δ) : 1.02 (3H, t),
1.37 (6H, t), 1.74 (3H, d), 2.20 (2H, q),
4.10-4.21 (7H, m), 5.18 (1H, q), 6.02 (1H, d)
MS m/z : 324 ($\text{M}^+ + 2$), 322 (M^+)

5 試験例

摘出ラット大動脈を用いた試験法

雄性 Sprague Dawley ラット (450-600g) から胸部大動脈を取り出し2mm幅の輪状標本とした。この標本を Krebs-Henseleit 溶液 (NaCl : 119, KCl : 4.8, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:
10 2.53, KH_2PO_4 : 1.2, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$: 1.2, NaHCO_3 :
24.8, グルコース : 10 (mM), 37°C) を含む10mlのオルガンバス (Organ bath) 中に2gの張力下で懸垂させて、95%酸素、5%二酸化炭素ガスを通気した。標本の収縮反応をFDピックアップにて等尺性に記録した。1-1.5時間の平衡化の後、組織を収縮させるために30mM塩化カリウムを添加し、化合物の最大弛緩作用に対しての50%抑制濃度 (IC_{50}) を求めることにより、塩化カリウムによる持続的な収縮を弛緩させる試験化合物の活性を評価した。

試験化合物は、実施例により得られた本発明化合物を用いた。

表1に結果を示す。

20

25

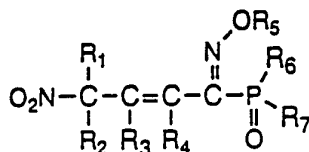
表1. 摘出ラット大動脈における弛緩作用

試 験 化 合 物	I C ₅₀ (M)
実 施 例 1	4.7×10^{-8}
実 施 例 2	9.1×10^{-8}
実 施 例 4	3.9×10^{-6}

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)

5



(式中、 R_1 および R_2 は、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す；

10 R_3 は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を示す；

または、 R_1 （あるいは R_2 ）と R_3 は一緒になって置換基を有していてもよいアルキレン基を示す；

R_4 は水素原子または低級アルキル基を示す；

15 R_5 は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよいアシル基を示す；

R_6 および R_7 は、水酸基またはアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基を示す)

で示される化合物または医薬として許容されるその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/02048

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07F9/38, C07F9/40, C07F9/44, A61K31/66

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07F9/28, A61K31/66

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 4-128265 (Kirin Brewery Co., Ltd.), April 28, 1992 (28. 04. 92) (Family: none)	1
A	JP, A, 1-113398 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), May 2, 1989 (02. 05. 89) (Family: none)	1



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 10, 1995 (10. 02. 95)

Date of mailing of the international search report

March 7, 1995 (07. 03. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

**Int. Cl. C 07 F 9 / 38 , C 07 F 9 / 40 , C 07 F 9 / 44 ,
A 61 K 31 / 66**

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C 07 F 9 / 28 , A 61 K 31 / 66

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 4-128265 (麒麟麦酒株式会社), 28. 4月. 1992 (28. 04. 92) (ファミリーなし)	1
A	JP, A, 1-113398 (日産化学工業株式会社), 2. 5月. 1989 (02. 05. 89) (ファミリーなし)	1

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10. 02. 95

国際調査報告の発送日

07. 03. 95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

一色 由美子

4 H 9 1 5 5

電話番号 03-3581-1101 内線

3443