(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6192016号
(P6192016)
(45)発行日　平成29年9月6日(2017.9.6)　(24)登録日　平成29年8月18日(2017.8.18)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 211/58	(2006.01)	C07D	211/58	
C07D 309/14	(2006.01)	C07D	309/14	
C07C 207/04	(2006.01)	C07C	207/04	CSP
C07D 333/42	(2006.01)	C07D	333/42	
C07C 255/19	(2006.01)	C07C	255/19	

請求項の数 10　(全 77 頁)　最終頁に続く

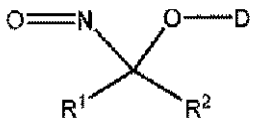
(21)出願番号	特願2014-235732(P2014-235732)
(22)出願日	平成26年11月20日(2014.11.20)
(62)分割の表示	特願2011-508684(P2011-508684)の分割
原出願日	平成21年5月7日(2009.5.7)
(65)公開番号	特開2015-91809(P2015-91809A)
(43)公開日	平成27年5月14日(2015.5.14)
審査請求日	平成26年12月15日(2014.12.15)
(31)優先権主張番号	61/051,287
(32)優先日	平成20年5月7日(2008.5.7)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　510082400
カルディオキシル　ファーマシューティカルズ，インク．
アメリカ合衆国　ノースカロライナ州　２７５１７、チャペル　ヒル、ラレー　ロード　１４５０、スイート　２１２、　エクスチェンジ　イースト
(74)代理人　100100158
弁理士　鮫島　睦
(74)代理人　100126778
弁理士　品川　永敏
(74)代理人　100156155
弁理士　水原　正弘

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ニトロキシル供与体としての新規ニトロソ化合物およびその使用方法

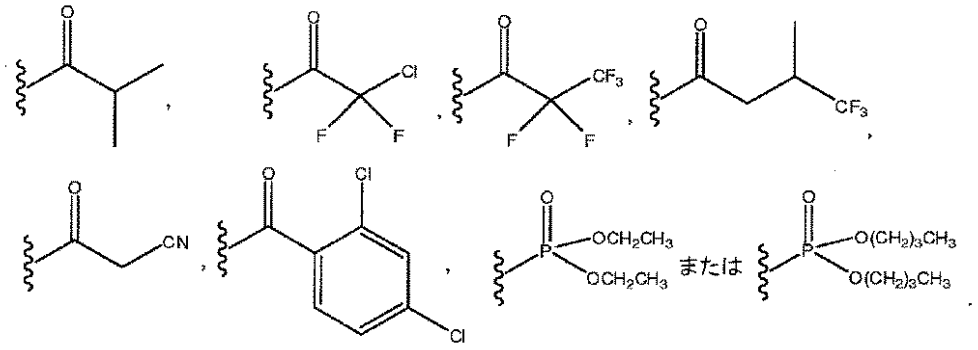
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Iの化合物、またはその塩もしくは溶媒和物：
【化１】



(I)

(式中、
(a)R^1およびR^2は共に非置換もしくは置換の6もしくは7-員炭素環部分を形成し、
Dは、

【化２】



から選択されるか、または

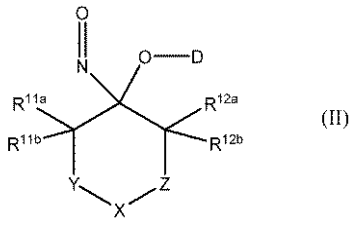
(b)R^1およびR^2はそれぞれ、独立してC_1～C_4アルキル-O-C_1～C_4アルキル-もしくはアシル-O-C_1～C_4アルキル-、置換もしくは非置換C_2～C_8アルケニル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルキニルであるか、またはR^1およびR^2は共に非置換もしくは置換の5、6もしくは7-員複素環部分を形成し、

Dは、アルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、ヘテロシクリル-C(O)-および-P(O)(OC_1～C_8アルキル)$_2$からなる群より選択され、

ただし、R^1およびR^2が共に非置換もしくは置換の5もしくは6-員複素環部分を形成する場合、前記5もしくは6-員複素環部分はジオキサンまたはアシルオキシ-置換テトラヒドロピラン以外の単環または二環であり、

式IIを有する化合物：

【化３】



(II)

(式中、

XはO、NR^4、S、S(O)またはS(O)$_2$であり、

YはCR^5R^6またはCR^5R^6-CR^7R^8であり、

ZはCR^5R^6または結合であり、

R^4はH、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルケニル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルキニル、置換もしくは非置換アシル、アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキル、またはスルホニルであり、R^5、R^6、R^7、R^8、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}はそれぞれ、独立して、H、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであり、またはジェミナルR基と共にカルボニル部分を形成し、または隣接R基と共に結合を形成し、

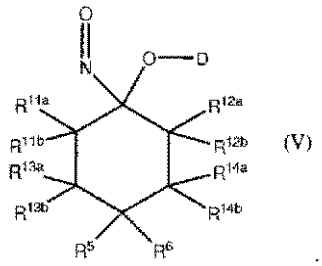
Dはアルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、ヘテロシクリル-C(O)-および-P(O)(OC_1～C_8アルキル)$_2$からなる群より選択される）

を除く）。

【請求項２】

式Vを有する、請求項１記載の化合物：

【化２】



(V)

（式中、R^5、R^6、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}はそれぞれ、独立して、H、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノもしくはニトロであり、またはジェミナルR基と共にカルボニル部分を形成し、または隣接R基と共に結合を形成し、または別のR基と共に環を形成する。）

【請求項３】

R^5、R^6、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}がそれぞれ、Hである、請求項２記載の化合物。

【請求項４】

式Iの(b)におけるDがアルキル-C(0)-、置換アルキル-C(0)-、ペルハロアルキル-C(0)-、アルケニル-C(0)-、置換アルケニル-C(0)-、アルキニル-C(0)-、置換アルキニル-C(0)-、アリール-C(0)-、置換アリール-C(0)-、ヘテロアリール-C(0)-、置換ヘテロアリール-C(0)-、及びヘテロシクリル-C(0)-からなる群より選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項５】

式Iの(b)におけるDが$P(0)(OC_1$～C_8アルキル$)_2$である、請求項1に記載の化合物。

【請求項６】

R^1およびR^2が、独立して、C_1～C_4アルキル-O-C_1～C_4アルキル-またはアシル-O-C_1～C_4アルキル-である、請求項1記載の化合物。

【請求項７】

R^1およびR^2がそれぞれ式CH_3CH_2-O-CH_2-または$CH_3C(0)$-O-CH_2-を有する、請求項1記載の化合物。

【請求項８】

式Iの(b)におけるDがアルキル-C(0)-、置換アルキル-C(0)-、ペルハロアルキル-C(0)-、アルケニル-C(0)-、置換アルケニル-C(0)-、アルキニル-C(0)-、置換アルキニル-C(0)-、アリール-C(0)-、置換アリール-C(0)-、ヘテロアリール-C(0)-、置換ヘテロアリール-C(0)-、及び複素環-C(0)-からなる群より選択される、請求項６または７に記載の化合物。

【請求項９】

DがC_1～C_8アルキル-C(0)-である、請求項８記載の化合物。

【請求項１０】

DがCH_3-C(0)-である、請求項９記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は2008年5月7日に出願された米国特許仮出願第61/051,287号(参照によりその全体が本明細書に組み入れられる)に対し優先権を主張する。

【０００２】

連邦政府支援の研究または開発に関する声明

不適用

【背景技術】

【０００３】

心不全

うっ血性心不全(CHF)は一般に、心筋収縮力が抑制され、そのため、心臓が戻ってくる血液を十分に送り出すことができない進行性の生命を危うくする疾患であり、代償不全とも呼ばれる。症状としては、息切れ、疲労、脱力、脚のむくみ、および運動不耐性が挙げられる。理学的検査では、心不全患者はしばしば、心拍数および呼吸数の上昇(肺内の流体の存在の表示)、浮腫、頸静脈膨満、および/または心臓肥大を有する。CHFの最も一般的な原因は、アテローム性動脈硬化であり、これは、血流を心筋に提供する冠動脈の封鎖を引き起こす。最終的に、そのような封鎖は心筋梗塞を引き起こし得、その後の心機能の低下および結果としての心不全を引き起こす。CHFの他の原因としては、心臓弁膜症、高血圧、心臓のウイルス感染、飲酒、および糖尿病が挙げられる。CHFのいくつかの症例は明確な原因なしで起こり、特発性と呼ばれる。その病状を経験する被験体に対するCHFの影響は致命的であり得る。

【０００４】

いくつかの型のCHFが存在する。2つの型のCHFは心臓ポンピングサイクルのどの段階がより影響を受けているのかにより識別される。心臓の収縮能力が減少した場合、収縮期心不全が起こる。該心臓は十分な量の血液を血液循環に押し出す十分な力で圧送することができず、左室駆出分画の減少につながる。肺うっ血は収縮期心不全の典型的な症状である。拡張期心不全は、心臓が収縮期間で弛緩し、十分な血液を心室に入らせることができないことを示す。心拍出量を維持するためにより高い充填圧力が必要とされるが、左室駆出分画により測定される収縮力は典型的には正常である。腹部および脚のむくみ(浮腫)は、拡張期心不全の典型的な症状である。しばしば、心不全を経験する個体は、ある程度、収縮期心不全および拡張期心不全の両方を有する。

【０００５】

CHFはまた、その重篤度により分類される。ニューヨーク心臓協会は、CHFを4つのクラスに分類する。クラスIは明らかな症状がなく、身体的活動性に対し制限がなく、クラスIIは、普通の活動中または活動後いくつかの症状を含み、弱い身体的活動性制限があり、クラスIIIは普通の活動より劣る症状を含み、中程度～著しい身体的活動性制限があり、クラスIVは安静時に著しい症状を含み、重度～全体的身体的活動性制限がある。典型的には、個体の症状はその病状と共に生きていくにつれ、クラスを通して進行する。

【０００６】

CHFは一般に、慢性の進行性疾患であると考えられるが、突然発症することもあり得る。この型のCHFは急性CHFと呼ばれ、医学的緊急事態である。急性CHFは、心筋性能、例えば、心筋梗塞、または弁/心室完全性、例えば僧帽弁逆流または心室中隔破裂のどちらかに影響し、左心室および拡張期圧の急激な上昇、ひいては肺水腫および呼吸困難に至る、急性心筋損傷により引き起こされ得る。

【０００７】

CHFのための一般的な治療薬としては、血管拡張薬(血管を拡張させる薬物)、陽性変力薬(心臓の収縮能力を増加させる薬物)、および利尿剤(流体を低減させる薬物)が挙げられる。さらに、β-アンタゴニスト(β-アドレナリン受容体に拮抗する薬物)は軽度～中度の心不全を治療するための標準薬になっている。Lowes et al. Clin. Cardiol., 23:III11-6 (2000)。

【０００８】

陽性変力薬としては、β-アドレナリン作動薬、例えば、ドーパミン、ドブタミン、ドペキサミン、およびイソプロテレノールが挙げられる。しかしながら、β-作動薬の使用は、合併症、例えば、催不整脈および心臓による酸素要求量の増加の可能性がある。さらに、これらの薬物により得られる心筋収縮力の初期の短命な改善の後、主に突然死の頻度が上昇することによる死亡率の加速が起こる。Katz, HEART FAILURE: PATHOPHYSIOLOGY, MOLECULAR BIOLOGY AND CLINICAL MANAGEMENT, Lippincott, Williams & Wilkins (1999)。

【０００９】

β-アンタゴニストはβ-アドレナリン受容体機能に拮抗する。最初、心不全において禁

忌とされていたが、β-アンタゴニストが、臨床試験において死亡率および罹患率の著しい減少を提供することが見出されている。Bouzamondo et al., Fundam. Clin. Pharmacol., 15: 95- 109 (2001)。したがって、これらは心不全のための確立された療法となっている。しかしながら、β-アンタゴニスト療法下で改善した被験体であっても、その後、代償不全となり、陽性変力薬による急性治療を必要とする可能性がある。残念なことに、その名前が示唆するように、β-アンタゴニストは救命救急センターで使用される陽性変力β-作動薬の作用機序を遮断する。Bristow et al., J. Card. Fail., 7: 8-12 (2001)。

【００１０】

血管拡張薬、例えば、ニトログリセリンが、心不全を治療するために長期間使用されている。しかしながら、ニトログリセリンの治療効果の要因は、前世紀の遅く、一酸化窒素分子(NO)がニトログリセリンの有益な効果の一因であることが発見された時まで知られていなかった。心不全を経験している幾人かの被験体では、一酸化窒素供与体が、血管拡張を引き起こし、心筋収縮力を増加させるために、陽性変力薬と併用して投与される。しかしながら、この併用投与は陽性変力治療薬の効果を害する可能性がある。例えば、Hart et al, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 281:146-54 (2001)は、一酸化窒素供与体ニトロプルシドナトリウムを、陽性変力薬、β-アドレナリン作動薬ドブタミンと併用して投与すると、ドブタミンの陽性変力効果が害されたことを報告した。Hare et al., Circulation, 92:2198-203 (1995)はまた、ドブタミンの効果に対する一酸化窒素の阻害効果を開示した。

【００１１】

米国特許第6,936,639号で記載されているように、生理的条件下でニトロキシル(HNO)を供与する化合物は、陽性変力効果および変弛緩効果の両方を有し、心不全に対し現存の治療よりも著しい利点を提供する。それらの同時に起こる陽性変力作用/変弛緩作用および負荷軽減効果のために、ニトロキシル供与体は、高い負荷抵抗および不十分な収縮性能により特徴付けられる心血管疾患を治療するのに役立つことが報告された。特に、ニトロキシル-供与化合物は、β-アンタゴニスト療法を受けている個体における心不全を含む心不全の治療で有用であると報告された。

【００１２】

虚血

虚血は、血液の組織への妨害または不十分な供給に特徴づけられる状態であり、影響を受ける組織において酸素欠乏を引き起こす。心筋虚血は、アテローム斑閉塞または破裂と共に起こりえるような、1つまたは複数の冠動脈の封鎖または狭窄により引き起こされる疾患である。該封鎖または該狭窄は、非灌流組織の酸素欠乏を引き起こし、これは組織損傷を引き起こし得る。さらに、組織のその後の再酸素負荷を伴う再灌流では、血液が再び流れることができ、または組織の酸素要求量が鎮静した場合、さらなる損傷が酸化ストレスにより引き起こされ得る。

【００１３】

虚血/再灌流損傷は、酸素欠乏、その後の再酸素負荷により引き起こされる組織損傷を示す。この状態を経験している被験体における虚血/再灌流損傷の効果は致命的であり得、特に該損傷が重要な器官、例えば、心臓または脳で起きている場合そうである。

【００１４】

したがって、虚血/再灌流損傷に対し、予防または保護するのに有効な化合物および組成物は有用な薬剤である。ニトログリセリンなどの化合物が、長期間、血管緊張を制御するのを助け、心筋虚血/再灌流損傷に対し保護するために使用されている。一酸化窒素分子がニトログリセリンの有益な効果の一因であることが発見された。この発見により、一酸化窒素の医療的使用に対する興味およびニトロキシルなどの関連種に対する研究が促進された。米国特許出願第10/463,084号(米国特許公開第2004/0038947号)において報告されているように、生理的条件下での、虚血前の、ニトロキシルを供与する化合物の投与は、組織への損傷、例えば心筋組織への虚血/再灌流損傷を軽減させることができる。この有

益な効果は、ニトロキシルが以前は、虚血/再灌流損傷を増加させると報告されていたことを考えれば、驚くべき結果として報告された(虚血中、および再灌流5分前の麻酔ウサギにAngeli塩(生理的条件下のニトロキシル供与体)の投与により心筋虚血/再灌流損傷が増加したことを報告するMa et al., “Opposite Effects of Nitric Oxide and Nitroxyl on Postischemic Myocardial Injury,” Proc. Nat'l Acad. Sci., 96(25): 14617- 14622 (1999)、およびラット腎組織の虚血中、および再灌流5分前のAngeli塩の投与が該組織への好中球浸潤の一因であり、これは虚血/再灌流損傷を媒介すると考えられることを報告するTakahira et al., “Dexamethasone Attenuates Neutrophil Infiltration in the Rat Kidney in Ischemia/Reperfusion Injury: The Possible Role of Nitroxyl,” Free Radical Biology & Medicine, 31(6):809-815 (2001)を参照されたい)。特に、灌流5分前のAngeli塩およびイソプロピルアミン/NOの虚血前投与は、虚血/再灌流損傷を予防または低減させることが報告されている。

【００１５】

癌

抗癌剤を開発する挑戦の1つは、正常細胞よりも腫瘍細胞に対して選択的に毒性を有する化合物を発見することである。腫瘍組織は、pHが6.0～7.0の酸性微小環境を有するが、正常細胞の細胞外および細胞内環境は7.4のpHを有することが見出されている。Angeli塩は、弱酸性溶液中で癌細胞に対し強い細胞毒性を示すが、pH7.4では細胞毒性を示さないことが報告されている(Stoyanovsky, D.A. et al. J. Med. Chem. 2004, 47, 210-217、およびWO03/020221号)。褐色細胞腫の皮下異種移植片モデルでは、Angeli塩は、ヌードマウスに対し無毒の用量で腫瘍増殖を阻害することが見出された。HNOを放出することが知られていないニトロキシル誘導体、例えば、ダウノルビシンのニトロキシル類似体であるルボキシルは、結腸直腸癌からの肝転移に対し活性であることが示されている(Sirovich, I. et al Tumor Biol. 1999; 20:270-276)。

【００１６】

Norris A. J.等(Intl. J. Cancer 2008, 122, 1905-1910)では、Angeli塩がマウス異種移植片モデルにおいて培養乳癌細胞の増殖を阻害し、腫瘍量を減少させることが報告された。Norris A. J.等は、Angeli塩から放出されるHNOが、酵素グリセルアルデヒド3-リン酸脱水素酵素(GAPDH)を阻害することにより、癌細胞内での解糖を遮断し、これにより、HIF-1α(低酸素誘導因子)タンパク質および活性が減少し、VEGF(血管内皮増殖因子)産生が低減し、腫瘍血管新生が減少し、およびアポトーシス細胞が増加することを提案した。

【００１７】

ニトロキシル供与体

HNO固有の反応性のために、HNOはインサイチューで供与体化合物から生成されなければならない。今まで、HNOの生物学的効果の研究の大部分が、供与体α-オキシ次亜硝酸ナトリウム(「Angeli塩」つまり「AS」)を使用してきた。しかしながら、それは、ASの化学安定性により、治療薬として開発するには適していない。Angeli塩はまた亜硝酸塩を放出し、これは、それ自体の生物学的プロファイルを有する。N-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド(「Piloty酸」つまり「PA」)は前に、高いpH(>9)でのみニトロキシル供与体となることが示されている(Bonner, F.T.; Ko, Y. Inorg. Chem. 1992, 31, 2514-2519)。生理的条件下では、PAは、酸化的経路を介する一酸化窒素供与体となることが示されている(Zamora, R.; Grzesiok, A.; Weber, H.; Feelisch, M. Biochem. J. 1995, 312, 333-339)。国際特許出願公開公報第WO 2007/109175号は、生理的条件下でニトロキシルを供与するN-ヒドロキシスルホンアミド誘導体を記載する。

【００１８】

アシルオキシニトロソ化合物が、求核剤と反応するとインサイチューでニトロキシルを生じさせることが報告されている(Sha, X. et al J. Am. Chem .Soc. 2006, 128, 9687-9692)。RehseおよびHerpel(Arch. Pharm. Med. Chem. 1998, 331, 104-110)は、アシルオキシニトロソ化合物が血小板凝集および血栓形成を阻害することを示した(NO放出を示す)が、中性条件下では、少量(<1%)のNOおよびHNOしか生成しない。国際特許出願公開公報第

WO 2007/120839は、うっ血性心不全を治療するためのニトロキシル供与体として、アシルオキシニトロソ化合物の非ステロイド抗炎症薬(NSAID)とのコンジュゲートを記載している。

【００１９】

著しい医学的必要性

心不全、虚血/再灌流損傷および癌などの疾患および病状の治療のための新規療法開発に対する努力にもかかわらず、依然として、これらのおよび関連する疾患または病状の発症または重篤度を治療または予防する追加のまたは代わりの化合物に対する著しい関心および必要性がある。特に、ニトロキシル療法に応答する疾患または病状の治療のための代わりのまたは追加の療法に対する著しい医学的必要性が依然としてある。故に、生理的条件下でニトロキシルを供与する新規化合物および生理的条件下でニトロキシルを供与する化合物を使用する方法は、ニトロキシル療法に応答する疾患または病状、例えば、心疾患、虚血/再灌流損傷および癌の発症および/または進行を治療、予防および/または遅延させるための療法としての用途を見つけ得る。好ましくは該治療薬は該疾患または病状を有する患者の生活の質を改善し、および/または生存時間を長くすることができる。

【発明の概要】

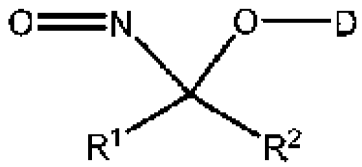
【００２０】

本発明は、ニトロキシル療法に応答する疾患または病状、例えば、心不全、虚血/再灌流損傷および癌の発症および/または進行を治療および/または予防するのに有用なニトロキシル供与体化合物および組成物を提供する。

【００２１】

1つの態様では、本発明は式(I)の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を提供する：

【化１】



(I)

(式中、R^1およびR^2はそれぞれ、独立して置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルケニル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルキニルであり、またはR^1およびR^2は共に非置換もしくは置換6もしくは7-員炭素環部分または非置換もしくは置換5、6もしくは7-員複素環部分を形成し、Dはアルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、ヘテロシクリル-C(O)-および-P(O)(OC_1～C_8アルキル)$_2$からなる群より選択され、ただし、当該化合物は、1-ニトロソシクロヘプチルアセテート、1-ニトロソシクロヘプチルベンゾエート、9-ニトロソビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イルアセテートまたは8-メチル-3-ニトロソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアセテート以外であり、ならびに(i)R^1またはR^2が非置換C_1～C_8アルキルである場合、非置換C_1～C_8アルキルであるR^1またはR^2はメチルまたはプロピル以外であり、DはNSAID部分以外であり、(ii)R^1およびR^2が共に非置換6-員炭素環部分を形成する場合、Dはn-アルキル-C(O)-、$ClCH_2$-C(O)-、CCl_3-C(O)-、CF_3-C(O)-、$(CH_3)_3$C-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、非置換アリール-C(O)-、一置換アリール-C(O)-またはNSAID部分以外であり、(iii)R^1およびR^2が共に置換6-員炭素環部分を形成する場合、置換6-員炭素環部分は、アルキル、ニトロソ、アシル、オキシム、および置換アルケニル以外の部分で置換された単環または二環であり、または(iv)R^1およびR^2が共に非置換もしくは置換の5もしくは6-員複素環部分を形成する場合、5もしくは6-員複素環部分はジオキサンまたはアシルオキシ-置換テトラヒドロピラン以外の単環または二環である)。

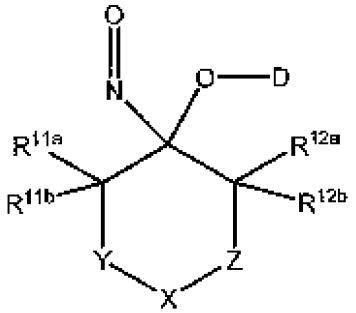
【００２２】

1つの変形では、本発明は、個体に、治療的有効量の式(I)(式中、R^1およびR^2はそれぞれ、独立して置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルケニル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルキニルであり、またはR^1およびR^2は共に非置換もしくは置換6もしくは7-員炭素環部分または非置換もしくは置換5、6もしくは7-員複素環部分を形成し、Dはアルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、ヘテロシクリル-C(O)-および-P(O)(OC_1～C_8アルキル)$_2$からなる群より選択される)の化合物を投与することにより、ニトロキシル療法に応答する疾患または病状を治療する、例えば、心不全、虚血/再灌流損傷または癌を有する個体を治療する、方法を提供する。

【００２３】

1つの実施形態では、本発明は式(II)の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む:

【化２】



(II)

(式中、Dはアルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、ヘテロシクリル-C(O)-および-P(O)(OC_1～C_8アルキル)$_2$からなる群より選択され、Xは0、NR^4、CR^5R^6、S、S(O)またはS(O)$_2$であり、YはCR^5R^6またはCR^5R^6-CR^7R^8であり；ZはCR^5R^6または結合であり、ただし、XがCR^5R^6である場合、ZはCR^5R^6であり；R^4はH、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルケニル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルキニル、置換もしくは非置換アシル、アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキル、またはスルホニルであり；R^5、R^6、R^7、R^8、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}はそれぞれ、独立して、H、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであり、またはジェミナルR基と共にカルボニル部分を形成し、または隣接R基と共に結合を形成し、または別のR基と共に環を形成し；ただし、当該化合物は1-ニトロソシクロヘプチルアセテート、1-ニトロソシクロヘプチルベンゾエート、9-ニトロソビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イルアセテートまたは8-メチル-3-ニトロソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアセテート以外であり；ならびに(i)X、Y、Z、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}が共に非置換6-員炭素環部分を形成する場合、Dはn-アルキル-C(O)-、$ClCH_2$-C(O)-、CCl_3-C(O)-、CF_3-C(O)-、$(CH_3)_3$C-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、非置換アリール-C(O)-、一置換アリール-C(O)-またはNSAID部分以外であり；(ii)X、Y、Z、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}が共に置換6-員炭素環部分を形成する場合、置換6-員炭素環部分は、アルキル、ニトロソ、アシル、オキシム、および置換アルケニル以外の部分で置換された単環または二環であり；または(iii)X、Y、Z、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}が共に非置換もしくは置換の5もしくは6-員複素環部分を形成する場合、5もしくは6-員複素環部分はジオキサンまたはアシルオキシ-置換テトラヒドロピラン以外の単環または二環である)。1つの変形では、当該化合物は式(II)を有し、式中、Xは0、NR^4、S、S(O)またはS(O)$_2$である。

【００２４】

1つの変形では、本発明は、個体に、治療的有効量の式(II)(式中、Dはアルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、ヘテロシクリル-C(O)-および-P(O)(OC_1～C_8アルキル)$_2$からなる群より選択され；XはO、NR^4、CR^5R^6、S、S(O)または$S(O)_2$であり；Y はCR^5R^6またはCR^5R^6-CR^7R^8であり；ZはCR^5R^6または結合であり、ただし、XがCR^5R^6である場合、ZはCR^5R^6であり；R^4はH、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルケニル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルキニル、置換もしくは非置換アシル、アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキル、またはスルホニルであり；R^5、R^6、R^7、R^8、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}はそれぞれ、独立して、H、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであり、またはジェミナルR基と共にカルボニル部分を形成し、または隣接R基と共に結合を形成し、または別のR基と共に環を形成する)の化合物を投与することにより、ニトロキシル療法に応答する疾患または病状を治療する、例えば、心不全、虚血/再灌流損傷または癌を有する個体を治療する、方法を提供する。

【００２５】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物と薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を提供する。1つの実施形態では、該薬学的組成物は非経口投与に対して適しており、例えば、水性または非水性滅菌注射液である。1つの変形では、該薬学的組成物は酸性であり、例えば、約5.5～約7のpHを有する水性組成物である。

【００２６】

さらに別の態様では、本発明は、ニトロキシル療法に応答する疾患または病状を有する個体に治療的有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、ニトロキシル療法に応答する疾患または病状を治療する方法を提供する。本発明は、適した用量の本発明の化合物を投与して、治療的有効量のニトロキシルを送達する方法を含む。1つの実施形態では、該疾患は心不全である。別の実施形態では、該疾患は虚血/再灌流損傷である。1つの実施形態では、本発明は、癌疾患の患者に治療的有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、癌疾患を有する患者を治療するための方法を提供する。別の実施形態では、該癌疾患は乳癌、膵癌、前立腺癌または結腸直腸癌である。

［発明の詳細な説明］

【００２７】

定義

明確に別記しない限り、本明細書で使用される下記の用語は下記で示す意味を有する。

【００２８】

「1つの(a、an)」などの用語の使用は1つまたは複数を示す。

【００２９】

「アルキル」は1～20個の炭素原子、好ましくは1～12個の炭素原子、より好ましくは1～8個の炭素原子または1～4個の炭素原子を有する直鎖飽和炭化水素構造を意味する。「アルキル」はまた、3～20個の炭素原子、好ましくは3～12個の炭素原子、より好ましくは3～8個の炭素原子を有する分枝または環状炭化水素構造を意味する。「アルキル」という用語のいずれの使用に対しても、明確に別記しない限り、炭素原子の数により判断されるように、用語の各使用に対し、各々の全てのアルキル基が明確に、個々に列挙されているかのように、本明細書で開示したアルキル基の全ての変形を含むように意図される。該アルキル基が環状である場合、シクロアルキル基とも呼ばれ、例えば、3～20個の環状炭素原子、好ましくは3～12個の環状炭素原子、より好ましくは3～8個の環状炭素原子を有し得る。特定の数の炭素を有するアルキル残基が命名される場合、その数の炭素を有する全ての幾何異性体が含まれるものと意図され、故に、例えば、「ブチル」はn-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、およびt-ブチルを含むことを意味し、「プロピル」はn-プロピル

およびイソ-プロピルを含む。アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、t-ブチル、n-ヘプチル、オクチル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、ノルボルニル、などが挙げられる。アルキルはまた、本明細書で、より大きな官能基の一部としてのアルキル残基を示すために使用され、そのように使用される場合、他の原子と共に別の官能基を形成する。例えば、-C(O)O-アルキルというと、その部分のアルキル部分が任意のアルキル基であり得るエステル官能基を意味し、例にすぎないが、官能基-C(O)OCH_3、-C(O)O$CH(CH_3)_2$などが提供される。より大きな構造の一部としてのアルキル基の別の例としては、残基-NHC(O)-アルキル-C(O)OHが挙げられ、これは、例えばアルキルが-CH_2CH_2-である場合、-NHC(O)CH_2CH_2C(O)OHとなり得る。

【００３０】

「アルケニル」は、2個またはそれ以上の炭素原子、例えば、2～10個の炭素原子、より好ましくは2～6個の炭素原子および少なくとも1つ、好ましくは1～2個の二重結合を有する基を示すと理解される。アルケニル基の例としては、-C=CH_2、-CH_2CH=$CHCH_3$および-CH_2CH=CH-CH=CH_2が挙げられる。

【００３１】

「アルキニル」は、好ましくは2～10個の炭素原子、より好ましくは3～6個の炭素原子を有し、少なくとも1つの三重結合を有するアルキニル基を示し、例えば、-C≡CH部分である。

【００３２】

「置換アルキル」は、1～5個の置換基を有するアルキル基を示す。例えば、ハロ、ニトロ、シアノ、オキソ、アリール、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルキル、ヘテロシクリル、-OS(O)$_2$-アルキルなどの基で置換されたアルキル基は置換アルキルである。該置換基は、例えば、ハロ、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、置換アルキル、置換アラルキル、などによりさらに置換され得る。同様に、「置換アルケニル」および「置換アルキニル」は1～5個の置換基を有するアルケニル基またはアルキニル基を示す。

【００３３】

「アリール」は6～14個の炭素原子を有する単環、二環または三環芳香族炭化水素環系を意味する。ラジカルがアリール基である基の例としては、例えば、ベンゼン、ナフタレン、インダンおよびテトラリンが挙げられる。

【００３４】

「ヘテロアリール」はO、N、またはSから選択される少なくとも1つの環状ヘテロ原子を有する芳香族環系を示す。ヘテロアリール基は好ましくは、O、N、またはSから選択される1～3の環ヘテロ原子を含む5-または6-員芳香族環；O、N、またはSから選択される1～3個の環状ヘテロ原子を含む二環9-または10-員芳香族環系(環系が9個または10個の環状原子を有することを意味する)；またはO、N、またはSから選択される1～3個の環状ヘテロ原子を含む三環13-または14-員芳香族環系(環系が13個または14個の環状原子を有することを意味する)である。ラジカルがヘテロアリール基である基の例としては、例えば、イミダゾール、ピリジン、インドール、チオフェン、ベンゾピラノン、チアゾール、フラン、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンズチアゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、ピリミジン、ピラジン、テトラゾールおよびピラゾールが挙げられる。

【００３５】

「置換アリール」は1～5個の置換基を有するアリール基を示す。例えば、ハロ、ニトロ、シアノ、オキソ、アリール、アルコキシ、アルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルキル、ヘテロシクリル、-OS(O)$_2$-アルキルなどの1～5個の基で置換されたアリール基は置換アリールである。同様に、「置換ヘテロアリール」は1～5個の置換基を有するヘテロアリール基を示す。

【００３６】

「アラルキル」はアリール部分がアルキル残基を介して親構造に結合された残基を示す。「アラルケニル」および「アラルキニル」残基は、それぞれ、アルケニルまたはアルキニル残基を介して親構造に結合されたアリール部分を示す。例としては、ベンジル(-CH_2-Ph)、フェネチル(-CH_2CH_2Ph)、フェニルビニル(-CH=CH-Ph)、フェニルアリルなどが挙げられる。

【００３７】

「ヘテロシクリル」または「複素環」は、O、N、またはSから選択される少なくとも1つの環状ヘテロ原子を有する環系を示す。ラジカルがヘテロシクリル基である複素環の例は、テトラヒドロピラン、モルホリン、ピロリジン、ピペリジン、チアゾリジン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロフラノンなどである。ヘテロシクリル残基の具体例はテトラヒドロピラニルである。

【００３８】

「置換ヘテロシクリル」または「置換複素環」は、1～5個の置換基を有するヘテロシクリル基を示す。例えば、ハロ、ニトロ、シアノ、オキソ、アリール、アルコキシ、アルキル、アシル、アシルアミノ、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルキル、ヘテロシクリル、-$OS(O)_2$-アルキルなどの1～5個の基で置換されたヘテロシクリル基は置換ヘテロシクリルである。置換ヘテロシクリルの特定の例はN-メチルピペラジニルである。

【００３９】

「アシル」は、-C(O)H、-C(O)アルキル、-C(O)置換アルキル、-C(O)アルケニル、-C(O)置換アルケニル、-C(O)アルキニル、-C(O)置換アルキニル、-C(O)シクロアルキル、-C(O)置換シクロアルキル、-C(O)アリール、-C(O)置換アリール、-C(O)ヘテロアリール、-C(O)置換ヘテロアリール、-C(O)複素環、および-C(O)置換複素環基を示し、およびそれらを含み、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルは本明細書で定義した通りである。

【００４０】

「ハロ」はフルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを示す。

【００４１】

「ペルハロアルキル」は炭化水素の各Hがハロにより置換されているアルキル基を示す。ペルハロアルキルの例としては、-CF_3、CF_2Clおよび-CF_2CF_3などが挙げられる。

【００４２】

「アルコキシ」は、酸素原子を介して親構造に結合されたアルキル基(-O-アルキル)を示す。シクロアルキル基が酸素原子を介して親構造に結合される場合、当該基はまた、シクロアルコキシ基と呼ばれ得る。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。「ペルハロアルコキシ」は、酸素を介して親構造に結合されたペルハロアルキル基、例えば、-O-CF_3残基を意味する。

【００４３】

「アリールオキシ」は酸素原子を介して親構造に結合されたアリール基(-O-アリール)を示し、例として、フェノキシ、ナフトキシなどの残基が挙げられる。「置換アリールオキシ」は酸素原子を介して親構造に結合された置換アリール基(-O-置換アリール)を示す。

【００４４】

本明細書で使用される「置換基」または「置換された」は、化合物または基(例えば、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、置換ヘテロアラルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテ

ロシクリルなど)上の水素ラジカルが、化合物の安定性に実質的に悪影響を与えない任意の所望の基で置き換えられていることを意味する。1つの実施形態では、所望の置換基は、化合物の活性に悪影響を与えないものである。「置換された」という用語は、1つまたは複数の(同じかたまたは異なり得る)置換基を示し、各々が水素原子にとって代わる。置換基の例としては、ハロゲン(F、Cl、Br、またはI)、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシルアミノ、ジアルキルアミノ、ジアリールアミノ、シアノ、ニトロ、メルカプト、オキソ(=0)、チオキソ(=S)、またはイミノ(=N-アルキル)、ホルミル、カルバモイル、カルボキシル、チオウレイド、チオシアナト、アミノスルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキル、アルケニル、アルコキシ、メルカプトアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクリル、ヘテロシクリル、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニルが挙げられるが、それらに限定されず、ここで、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、シクリル、およびヘテロシクリルは任意で、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、メルカプト、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、またはイミノにより置換される。他の実施形態では、任意の基(例えば、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、置換ヘテロアラルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルなど)上の置換基は、その基の任意の原子に(例えば、置換アルキル基の主炭素鎖の炭素原子上に、または置換アルキル基上のすでに存在する置換基上に)、または任意の原子に存在することができ、ここ
で、置換させることができる任意の基(例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクリル、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロシクリルなど)は任意で1つまたは複数の置換基(同じかまたは異なり得る)で置換させることができ、各々が水素原子にとって代わる。適した置換基の例としては、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシル、ヒドロキシルアルキル、オキソ、カルボキシル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシカルボニル、チオ、メルカプト、メルカプトアルキル、アリールスルホニル、アミノ、アミノアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、またはアルコキシカルボニルアミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アルキルカルボニル、またはアリールアミノ-置換アリール、アリールアルキルアミノ、アラルキルアミノカルボニル、アミド、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ジアルキルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、イミノ、カルバモイル、チオウレイド、チオシアナト、スルホンアミド、スルホニルアルキル、スルホニルアリール、またはメルカプトアルコキシが挙げられるが、それらに限定されない。アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、シクリル、ヘテロシクロアルキル、およびヘテロシクリル上の追加の適した置換基。

【００４５】

「ジェミナル」は同じ原子に結合された2つの部分の間の関係を示す。例えば、-CH_2-CR'R''-残基では、R'およびR''はジェミナルであり、R'はR''に対しジェミナルなR'基と呼ばれ得る。説明例として、R'はジェミナルR基、例えば、CR'R''残基中のR''と共にカルボニル部分を形成する場合、該残基はC=0である。

【００４６】

「隣接」は隣接する原子に結合された2つの部分の間の関係を示す。例えば、-CHR'-CHR

''-残基では、R'およびR''は隣接しており、R'はR''に対する隣接R基と呼ばれ得る。説明例としてR'が隣接R基、例えば、-CHR'-CHR''-残基中のR''と共に結合を形成する場合、該残基は-CH=CH-である。

【００４７】

「薬学的に許容される塩」は、本明細書で記載した化合物、例えば、式(I)、(II)、(III)もしくは(IV)の化合物または本発明の他のニトロキシル供与体の薬学的に許容される塩を示し、これらの塩は有機酸および無機酸、例えば、ヒドロクロリド、ヒドロブロミド、酒石酸、メシレート、アセテート、マレアート、オキサレートなどから誘導することができ、該分子が酸官能性を含む場合、塩は、当技術分野においてよく知られた様々な有機または無機対イオンから誘導され得、例にすぎないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどが挙げられる。例示的な塩としては、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、二硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸水素塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ベシル酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカラート、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、およびp-トルエンスルホン酸塩が挙げられるが、それらに限定されない。したがって、塩は、塩基性官能基、例えば、アミノ官能基を有する本明細書で開示した式のいずれか一つの化合物および薬学的に許容される無機酸または有機酸から調製し得る。適した酸としては、硫酸、クエン酸、酢酸、塩酸、臭化水素、ヨウ化水素、硝酸、リン酸、乳酸、サリチル酸、酒石酸、アスコルビン酸、コハク酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルカロン酸、ギ酸、安息香酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、およびp-トルエンスルホン酸が挙げられる。塩はまた、酸性官能基、例えばカルボン酸官能基を有する本明細書で開示した式のいずれか一つを有する化合物および薬学的に許容される無機または有機塩基から調製し得る。適した塩基としては、アルカリ金属、例えば、ナトリウム、カリウムおよびリチウムの水酸化物；アルカリ土類金属、例えばカルシウムおよびマグネシウムの水酸化物；例えば、アルミニウムおよび亜鉛の他の金属の水酸化物；アンモニア、ならびに有機アミン類、例えば、非置換もしくはヒドロキシ置換モノ-、ジ-、もしくはトリアルキルアミン；ジシクロヘキシルアミン；トリブチルアミン；ピリジン；N-メチル-N-エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノ-、ビス-またはトリス-(2-ヒドロキシ-低級アルキルアミン)、例えば、モノ-、ビス-、またはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミン、またはトリス-(ヒドロキシメチル)メチルアミン、N,N-ジ-低級アルキル-N-（ヒドロキシ低級アルキル）-アミン、例えば、N,N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミン、または、N-メチル-D-グルカミン；およびアミノ酸、例えばアルギニン、リシン、などが挙げられるが、それらに限定されない。

【００４８】

明確に別記しない限り、本明細書で使用される「個体」はヒトを含むがそれに限定されない哺乳類を意味する。例えば、個体はニトロキシル療法に応答する疾患または病状、例えば心不全、虚血/再灌流損傷および癌を有し得、または有すると疑われ得る。

【００４９】

「有効量」という用語は、効力および毒性のパラメータと組み合わされ、実施専門家の知識に基づき、ある治療形態で有効であるはずである化合物またはその薬学的に許容される塩のそのような量を意味する。当技術分野で理解されるように、有効量は１回または複数回の用量であり得る。

【００５０】

本明細書で使用される「治療」または「処置」は、臨床結果を含む有益な、または所望の結果を得るためのアプローチである。本発明の目的ために、有益な、または所望の結果としては、ニトロキシル療法に応答する疾患または病状の発症および/または進行を阻害および/または抑制すること、あるいはそのような疾患または病状の重篤度を低減させる

、例えば、疾患または病状に関連する症状の数および/または重篤度を低減させる、疾患または病状を患うものの生活の質を向上させる、疾患または病状を治療するのに必要とされる他の薬剤の用量を減少させる、個体が疾患または病状のために摂取している他の薬剤の効果を増強させる、および疾患または病状を有する個体の生存を長くすることが挙げられるが、それらに限定されない。疾患または病状は心血管疾患または病状であり得、冠動脈閉塞、冠動脈疾患(CAD)、アンギナ、心発作、心筋梗塞、高血圧、虚血性心筋症および梗塞、拡張期心不全、肺うっ血、肺水腫、心線維症、心臓弁疾患、心膜疾患、循環うっ血状態、末梢性浮腫、腹水、シャーガス病、心室肥大、心臓弁膜症、心不全、例えば、限定されないが、急性うっ血性心不全および急性非代償性心不全などのうっ血性心不全が挙げられるが、それらに限定されない。本明細書における方法により軽減され得る関連症状としては、前記疾患または障害と関連する、息切れ、疲労、足首もしくは脚のむくみ、アンギナ、食欲不振、体重増加もしくは減少が挙げられる。該疾患または病状は、虚血/再灌流損傷を含み得る。該疾患または病状は癌疾患または病状であり得、乳癌、前立腺癌、膵癌または結腸直腸癌が挙げられるがそれらに限定されない。

【００５１】

本明細書で使用される「予防する」は、障害または疾患を有していないが、発症する危険がある個体において、障害または疾患の発症の可能性を減少させることを示す。

【００５２】

個体が「危険にある」とは、検出可能な疾患または病状を有してもよく、有さなくてもよく、本明細書で記載した治療方法前に、検出可能な疾患または病状を示していてもよく、示していなくてもよい。「危険にある」は、個体が、疾患または病状の発症と相関し、当技術分野で知られている測定可能なパラメータである1つまたは複数のいわゆる危険因子を有することを示す。これらの危険因子のうちの1つまたは複数を有する個体は、これらの危険因子を有さない個体よりも疾患または病状を発症する可能性がより高い。例えば、心疾患の家族歴、管理不良高血圧(高い血圧)、身体的不活発、肥満(個体の理想体重よりも20%超)または管理不良糖尿病を有する個体は、心疾患の危険にあり得る。

【００５３】

「ニトロキシル」はHNO種を示す。

【００５４】

本明細書で使用されるように、化合物は、生理的条件下でニトロキシルを供与する場合「ニトロキシル供与体」である。好ましくは、該ニトロキシル供与体は、インビボで有効量のニトロキシルを供与することができ、該化合物が治療効果を達成するのに必要な量で個体により許容される安全性プロファイルを有する。当業者であれば、特定の化合物および用量を生被験体に投与する安全性を決定することができるであろう。当業者であればまた、生理的条件下でHNOを放出するかどうかを評価することにより、化合物がニトロキシル供与体であるかどうかも決定し得る。化合物はニトロキシル供与について、日常の実験により容易に試験される。ニトロキシルが供与されるかどうかを直接測定するのは実用的ではないが、化合物がニトロキシルを供与するかどうかを決定するためにいくつかの試験が許容される。例えば、対象化合物を密閉容器内の溶液、例えば、水中に入れることができる。解離に十分な時間、例えば、数分～数時間が経過した後、ヘッドスペースガスを回収し、その組成を決定するために、例えば、ガスクロマトグラフィーおよび/または質量分析により分析する。ガスN_2O(これはHNO二量化により生じる、Smith, P.A.S. and Hein, G.E. J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 5731-5740、およびKohout, F.C. and Lampe, F.W. J. Am. Chem. Soc. 1965, 87, 5795-5796を参照されたい)が形成されている場合、該試験はニトロキシル供与に対し陽性であり、該化合物はニトロキシル供与体である。ニトロキシル供与能力のレベルは、化合物の理論最大値の割合として表し得る。「かなりのレベルのニトロキシル」を供与する化合物は、その理論最大量のニトロキシルの40%以上または50%以上を供与する化合物を意味する。1つの変形では、本明細書で使用するための化合物は、理論最大量のニトロキシルの60%以上を供与する。別の変形では、本明細書で使用するための化合物は理論最大量のニトロキシルの70%以上を供与する。別の変形では、本明

細書で使用するための化合物は理論最大量のニトロキシルの80%以上を供与する。別の変形では、本明細書で使用するための化合物は理論最大量のニトロキシルの90%以上を供与する。さらに別の変形では、本明細書で使用するための化合物は理論最大量のニトロキシルの約70%～約90%の間の量を供与する。さらに別の変形では、本明細書で使用するための化合物は理論最大量のニトロキシルの約85%～約95%の間の量を供与する。さらに別の変形では、本明細書で使用するための化合物は理論最大量のニトロキシルの約90%～約95%の間の量を供与する。理論最大量のニトロキシルの40%未満または50%未満を供与する化合物は依然としてニトロキシル供与体であり、本明細書で開示した本発明において使用し得る。理論最大量のニトロキシルの50%未満を供与する化合物は記載した方法で使用することができ、かなりのレベルのニトロキシルを供与する化合物に比べ、より高い投与レベルを必要とし得る。あるいは、本発明の化合物からのHNO形成は、紫外/可視(UV/Vis)および電子常時性共鳴(EPR)分光法により判断される、鉄ヘム基を還元的にニトロシル化し、相対的に安定な鉄ニトロシル錯体を生じさせる能力により評価することができる(Sha, X. et al J. Am. Chem .Soc. 2006, 128, 9687-9692)。ニトロキシル供与はまた、試験化合物をメトミオグロビン(Mb^{3+})に暴露することにより検出することができる。ニトロキシルはMb^{3+}と反応し、Mb^{2+}-NO錯体を形成し、これは、紫外/可視スペクトルの変化により、または電子常時性共鳴(EPR)により検出することができる。該Mb^{2+}-NO錯体は、約2のg-値を中心とするEPRシグナルを有する。他方、一酸化窒素はMb^{3+}と反応し、EPR サイレントなMb^{3+}-NO錯体を形成する。したがって、候補化合物がMb^{3+}と反応し、紫外/可視またはEPRなどの普通の方法により検出可能な錯体を形成する場合、該試験はニトロキシル供与に対し陽性である。ニトロキシル供与に対する試験は生理的に関連するpHで実施し得る。

【００５５】

本明細書で使用される「陽性変力物質」は、心筋収縮機能の増加を引き起こす作用物質である。そのような作用物質としては、β-アドレナリン受容体作動薬、ホスホジエステラーゼ活性阻害剤、カルシウム感受性増強薬が挙げられる。β-アドレナリン受容体作動薬としては、とりわけ、ドーパミン、ドブタミン、テルブタリン、およびイソプロテレノールが挙げられる。そのような化合物の類似体および誘導体もまた意図される。例えば、米国特許第4,663,351号は、経口投与することができるドブタミンプロドラッグを記載する。当業者であれば、化合物が陽性変力効果を引き起こすことができるかどうか、および追加のβ-作動薬化合物を決定することができるであろう。特定の実施形態では、β-受容体作動薬はβ-1受容体に対し選択的である。しかしながら、他の実施形態では、β-作動薬はβ-2受容体に対し選択的であり、または任意の特定の受容体に対し選択的ではない。

【００５６】

「ニトロキシル療法に対し応答する」疾患または病状は、これらの用語が本明細書で定義されるように、生理的条件下で有効量のニトロキシルを供与する化合物の投与により疾患または病状が治療および/または予防される任意の疾患または病状を意味する。症状が、ニトロキシル供与体が投与されると抑制され、または減少される疾患または病状が、ニトロキシル療法に応答する疾患または病状である。ニトロキシル療法に応答する疾患または病状の非制限的例としては、冠動脈閉塞、冠動脈疾患(CAD)、アンギナ、心発作、心筋梗塞、高血圧、虚血性心筋症および梗塞、拡張期心不全、肺うっ血、肺水腫、心線維症、心臓弁疾患、心膜疾患、循環うっ血状態、末梢性浮腫、腹水、シャーガス病、心室肥大、心臓弁膜症、心不全、例えば、限定されないが、急性うっ血性心不全および急性非代償性心不全などのうっ血性心不全が挙げられるが、それらに限定されない。他の心血管疾患または病状もまた、虚血/再灌流損傷が関係する疾患または病状がそうであるように、意図される。癌はニトロキシル療法に応答する疾患または病状の他の例である。

【００５７】

ニトロキシル供与体化合物

本明細書で開示した化合物は生理的条件下でHNOを放出する新規クラスのニトロキシル供与体である。

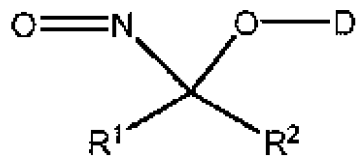
【００５８】

好ましくは、本発明の化合物は生理的条件下で制御された速度で有効量のHNOを放出する。例えば、本発明のアシルオキシニトロソ化合物からのHNO放出の速度は、アシルオキシ基の性質およびニトロソ部分を有する構造を変化させることにより調節し得る。

【００５９】

1つの実施形態では、本発明は、式(I)の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む：

【化３】



(I)

(式中、R^1およびR^2はそれぞれ、独立して置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルケニル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルキニルであり、またはR^1およびR^2は共に非置換もしくは置換6もしくは7-員炭素環部分または非置換もしくは置換5、6もしくは7-員複素環部分を形成し、

Dはアルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、ヘテロシクリル-C(O)-および-P(O)(OC_1～C_8アルキル)$_2$からなる群より選択され、

ただし、当該化合物は、1-ニトロソシクロヘプチルアセテート、1-ニトロソシクロヘプチルベンゾエート、9-ニトロソビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イルアセテートまたは8-メチル-3-ニトロソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアセテート以外であり、ならびに(i)R^1またはR^2が非置換C_1～C_8アルキルである場合、非置換C_1～C_8アルキルであるR^1またはR^2はメチルまたはプロピル以外であり、DはNSAID部分以外であり、(ii)R^1およびR^2が共に非置換6-員炭素環部分を形成する場合、Dはn-アルキル-C(O)-、$ClCH_2$-C(O)-、CCl_3-C(O)-、CF_3-C(O)-、$(CH_3)_3$C-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、非置換アリール-C(O)-、一置換アリール-C(O)-またはNSAID部分以外であり、(iii)R^1およびR^2が共に置換6-員炭素環部分を形成する場合、置換6-員炭素環部分は、アルキル、ニトロソ、アシル、オキシム、および置換アルケニル以外の部分で置換された単環または二環であり、または(iv)R^1およびR^2が共に非置換もしくは置換の5もしくは6-員複素環部分を形成する場合、5もしくは6-員複素環部分はジオキサンまたはアシルオキシ-置換テトラヒドロピラン以外の単環または二環である)。

【００６０】

別の実施形態では、本化合物は式(I)を有し、式中、R^1およびR^2はそれぞれ、独立して置換C_1～C_8アルキルである。1つの実施形態では、本化合物は式(I)を有し、式中、R^1およびR^2はそれぞれ、独立して式C_1～C_4アルキル-O-C_1～C_4アルキル-またはアシル-O-C_1～C_4アルキル-の部分である。1つの特定の実施形態では、本化合物は式(I)を有し、式中、R^1およびR^2はそれぞれ、式CH_3CH_2-O-CH_2-またはCH_3C(O)-O-CH_2-を有する。より特定的な実施形態では、本化合物は式(I)を有し、式中、R^1およびR^2はそれぞれ、式CH_3CH_2-O-CH_2-またはCH_3C(O)-O-CH_2-を有し、Dはアルキル-C(O)-、例えばアセチルである。

【００６１】

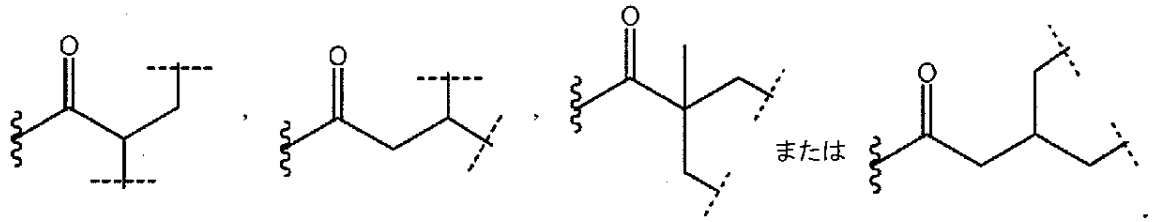
1つの実施形態では、本発明は式(I)の化合物を含み、式中、Dはアルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、複素環-C(O)からなる群より選択される。1つの変形では、本化合物は式(I)を有し、式中、Dはこの段落で記載した通りであり、R^1およびR^2はそれぞれ、独立して置換C_1～C_8アルキルである。この実施形態の別の変形では、R^1およびR^2はそれぞれ、独立して、式C_1～C_4アルキル-O-C_1～C_4アルキル-またはアシ

ル-O-C_1～C_4アルキルの部分である。1つの特定の変形では、R^1およびR^2はそれぞれ式CH_3CH_2-O-CH_2-または$CH_3C(O)$-O-CH_2-を有する。

【００６２】

1つの実施形態では、本発明は式(I)の化合物を含み、式中、Dは非置換C_1～C_4アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、置換アリール-C(O)-、置換アラルキル-C(O)-、または置換C_1～C_4アルキル-C(O)-であり、ここで、該置換は、ハロ、シアノ、アルコキシ、アシルオキシ、置換アシルオキシ[例えば、$CH_3OCH_2CH_2OCH_2C(O)O$-]、アシルアミノ、置換アシルアミノ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、N-アシル-置換アルキルアミノ[例えば、$(AcOCH_2)_2CHN(Ac)$-]、N-アルキル-置換アルキルアミノ[例えば、$(AcOCH_2)_2CHN(Me)$-]、アルコキシカルボニルアミノ[例えば、t-BuOC(O)NH-]、置換アルコキシカルボニルアミノ[例えば、$PhCH_2OC(O)NH$-]、アルコキシカルボニル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群より選択される1つまたは複数の置換基である。1つの変形では、Dは二置換C_1～C_4アルキル-C(O)-であり、ここで、該C_1～C_4アルキル-C(O)-は下記の式を有する：

【化４】



1つの変形では、本化合物は式(I)を有し、式中、Dはこの段落で記載した通りであり、R^1およびR^2はそれぞれ、独立して置換C_1～C_8アルキルである。この実施形態の別の変形では、R^1およびR^2はそれぞれ、独立して、式C_1～C_4アルキル-O-C_1～C_4アルキル-またはアシル-O-C_1～C_4アルキル-の部分である。1つの特定の変形では、R^1およびR^2はそれぞれ式CH_3CH_2-O-CH_2-または$CH_3C(O)$-O-CH_2-を有する。

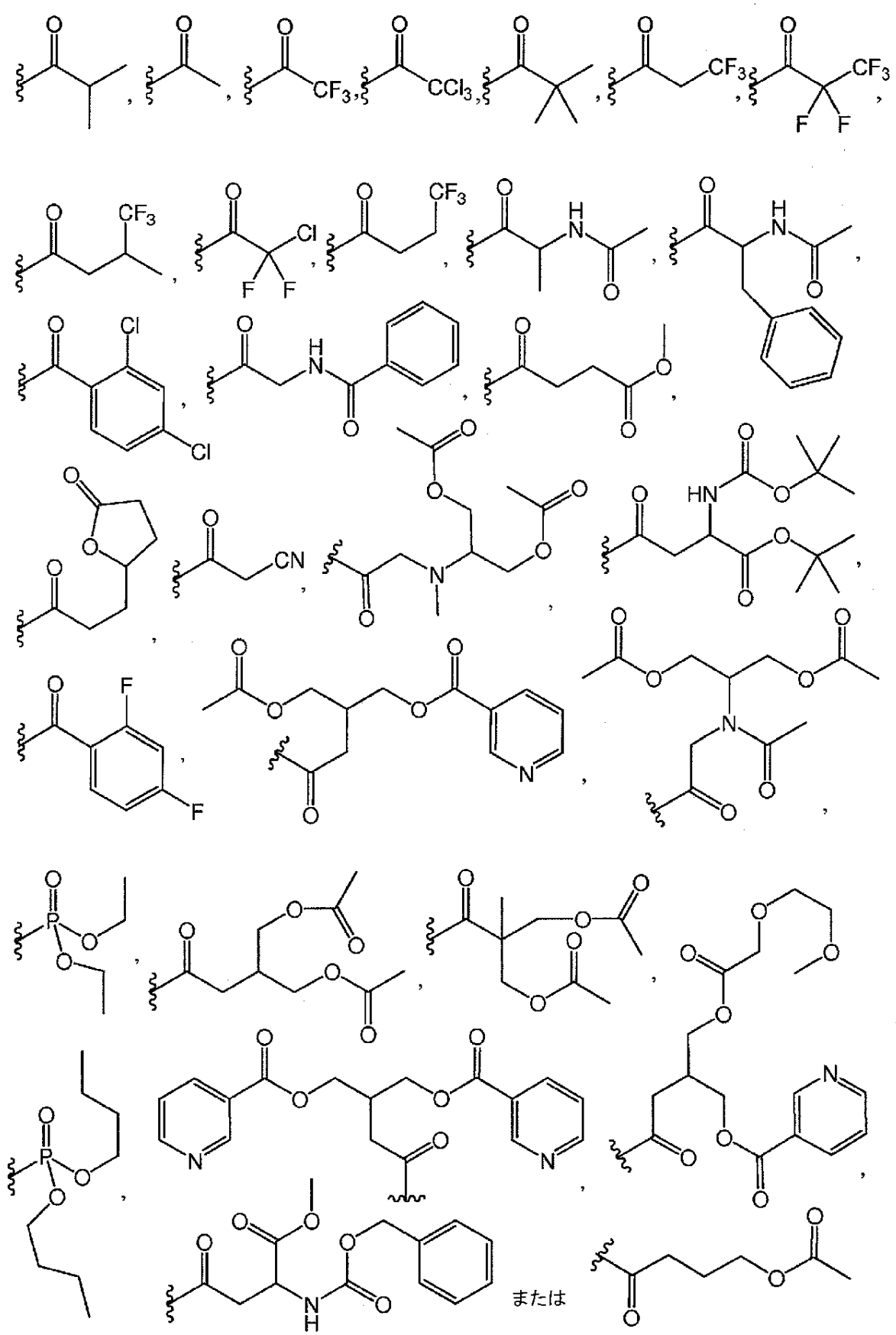
【００６３】

1つの実施形態では、本発明は式(I)の化合物を含み、式中、DはC_1～C_8アルキル-C(O)-である。この実施形態の1つの変形では、R^1およびR^2はそれぞれ、独立して置換C_1～C_8アルキルである。この実施形態の別の変形では、R^1およびR^2はそれぞれ、独立して、式C_1～C_4アルキル-O-C_1～C_4アルキル-またはアシル-O-C_1～C_4アルキル-の部分である。1つの特定の変形では、本化合物は式(I)を有し、式中、DはC_1～C_8アルキル-C(O)-であり、R^1およびR^2はそれぞれ式CH_3CH_2-O-CH_2-または$CH_3C(O)$-O-CH_2-を有する。

【００６４】

1つの実施形態では、本発明は式(I)の化合物を含み、式中、Dは下記の式の部分である：

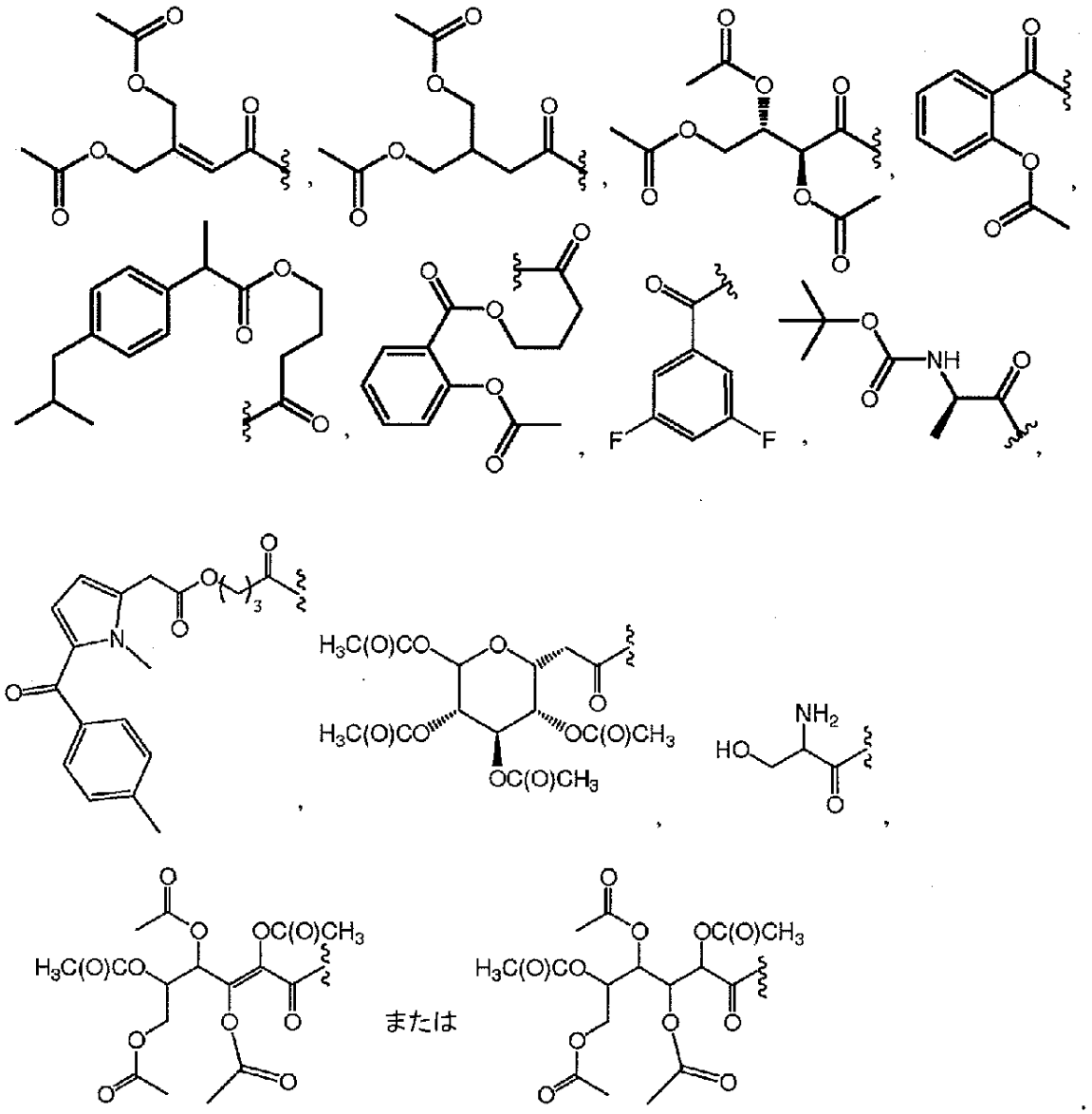
【化５】



または

別の実施形態では、本化合物は式(I)を有し、式中、Dは下記の式の部分である：

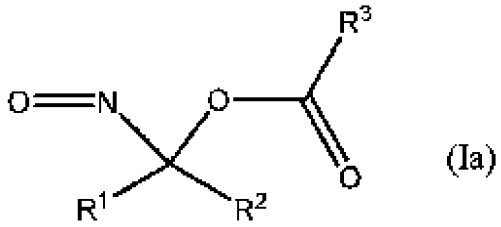
【化６】



【００６５】

1つの実施形態では、本発明は式(I)の化合物を含み、式中、DはCH_3-C(O)-である。別の実施形態では、本化合物は式(I)を有し、式中Dは$P(O)(OC_1$～C_8アルキル$)_2$である。別の実施形態では、本発明は式(Ia)の化合物を含み：

【化７】



(Ia)

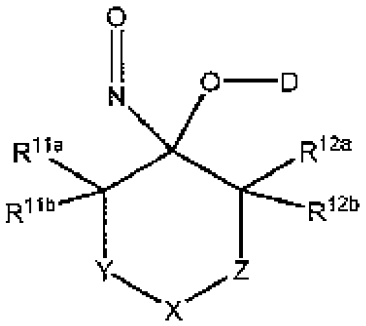
式中、R^3は非置換もしくは置換アルキル、ペルハロアルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである。式(Ia)のR^1およびR^2は、式(I)に対して定義した通りである。さらに別の実施形態では、本化合物は式(Ia)を有し、式中、R^3はC_1～C_8アルキルである。1つの特定の実施形態では、本化合物は式(Ia)を有し、式中、R^3は

メチルである。

【００６６】

１つの実施形態では、本発明は式(II)の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む：

【化８】



(II)

(式中、Dはアルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、ヘテロシクリル-C(O)-および-P(O)(OC_1～C_8アルキル)$_2$からなる群より選択され、

XはO、NR^4、CR^5R^6、S、S(O)またはS(O)$_2$であり、

YはCR^5R^6またはCR^5R^6-CR^7R^8であり、

ZはCR^5R^6または結合であり、ただし、XがCR^5R^6である場合、ZはCR^5R^6であり、

R^4はH、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルケニル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルキニル、置換もしくは非置換アシル、アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキル、またはスルホニルであり、

R^5、R^6、R^7、R^8、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}はそれぞれ、独立して、H、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであり、またはジェミナルR基と共にカルボニル部分を形成し、または隣接R基と共に結合を形成し、または別のR基と共に環を形成し、

ただし、当該化合物は1-ニトロソシクロヘプチルアセテート、1-ニトロソシクロヘプチルベンゾエート、9-ニトロソビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イルアセテートまたは8-メチル-3-ニトロソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアセテート以外であり；ならびに(i)X、Y、Z、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}が共に非置換6-員炭素環部分を形成する場合、Dはn-アルキル-C(O)-、$ClCH_2$-C(O)-、CCl_3-C(O)-、CF_3-C(O)-、$(CH_3)_3$C-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、非置換アリール-C(O)-、一置換アリール-C(O)-またはNSAID部分以外であり；(ii)X、Y、Z、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}が共に置換6-員炭素環部分を形成する場合、置換6-員炭素環部分は、アルキル、ニトロソ、アシル、オキシム、および置換アルケニル以外の部分で置換された単環または二環であり；または(iii)X、Y、Z、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}が共に非置換もしくは置換の5もしくは6-員複素環部分を形成する場合、5もしくは6-員複素環部分はジオキサンまたはアシルオキシ-置換テトラヒドロピラン以外の単環または二環である)。

【００６７】

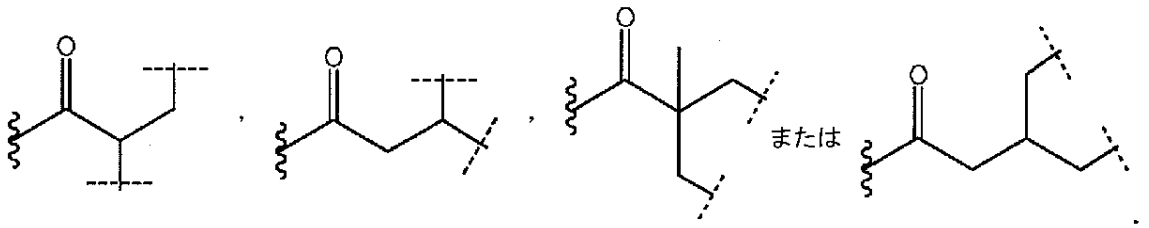
別の実施形態では、本化合物は、式(II)を有し、式中、Dはアルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、複素環-C(O)-からなる群より選択される。

【００６８】

1つの実施形態では、本発明は式(II)の化合物を含み、式中、Dは非置換C_1～C_4アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、置換アリール-C(O)-、置換アラルキル-C(O)-、または

置換C_1～C_4アルキル-C(O)-であり、ここで、該置換は、ハロ、シアノ、アルコキシ、アシルオキシ、置換アシルオキシ[例えば、$CH_3OCH_2CH_2OCH_2C(O)O$-]、アシルアミノ、置換アシルアミノ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、N-アシル-置換アルキルアミノ[例えば、$(AcOCH_2)_2CHN(Ac)$-]、N-アルキル-置換アルキルアミノ[例えば、$(AcOCH_2)_2CHN(Me)$-]、アルコキシカルボニルアミノ[例えば、t-BuOC(O)NH-]、置換アルコキシカルボニルアミノ[例えば、$PhCH_2OC(O)NH$-]、アルコキシカルボニル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群より選択される1つまたは複数の置換基である。1つの変形では、Dは二置換C_1～C_4アルキル-C(O)-であり、ここで、該C_1～C_4アルキル-C(O)-部分は下記の式を有する：

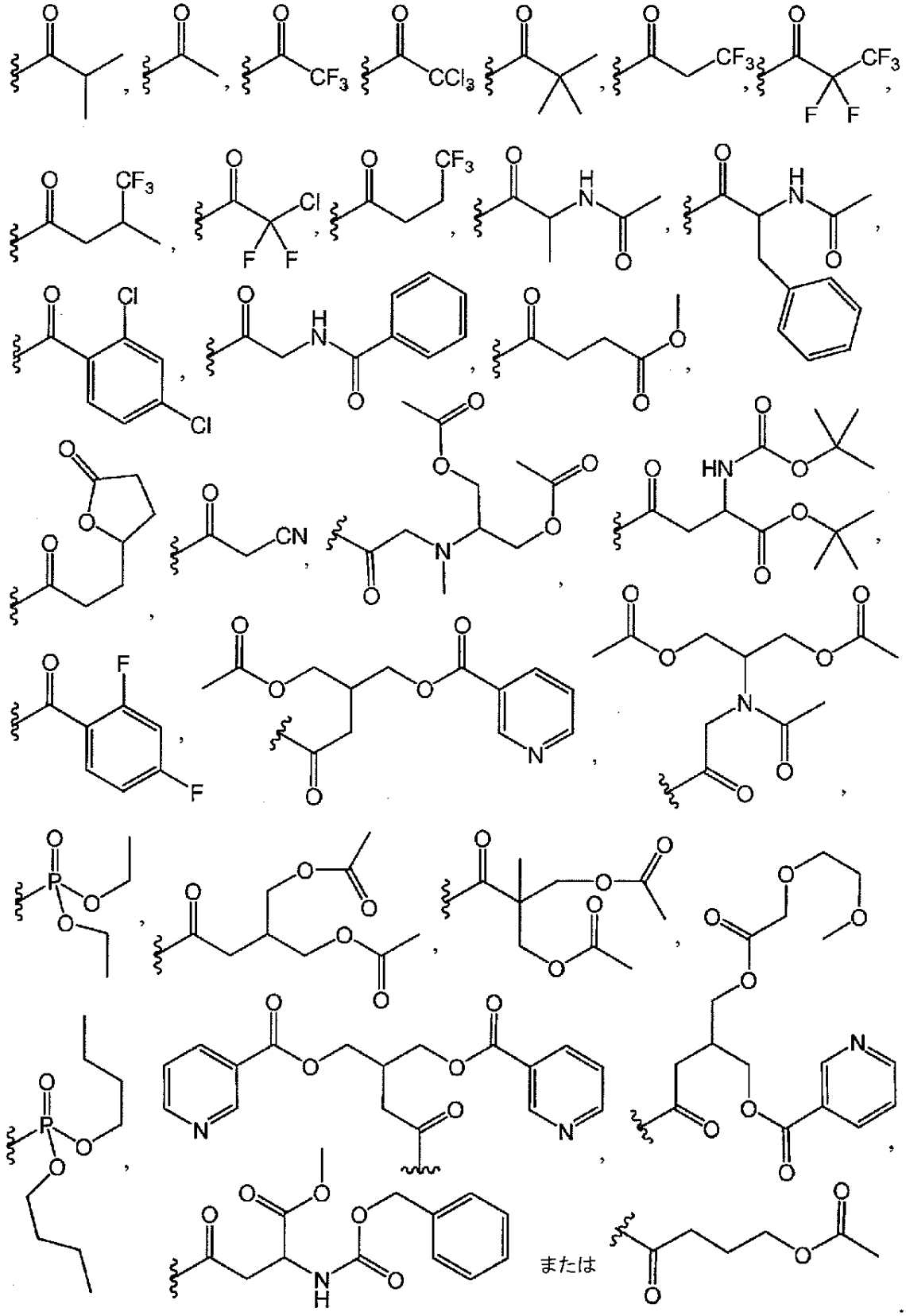
【化９】



【００６９】

別の実施形態では、本発明は式(II)の化合物を含み、式中、Dは下記の式の部分である：

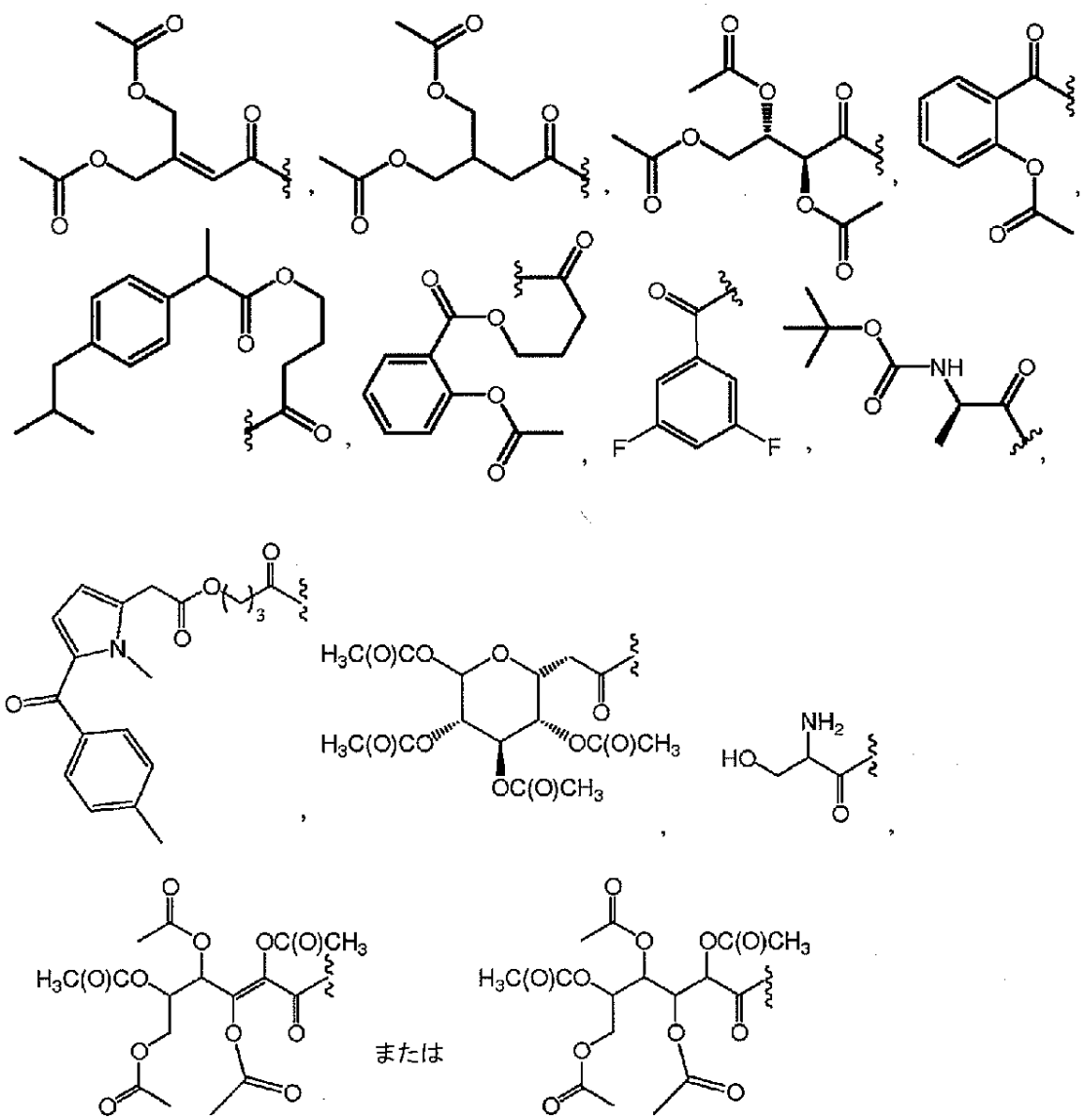
【化１０】



【００７０】

別の実施形態では、本化合物は式(II)を有し、式中、Dは下記の式の部分である：

【化１１】



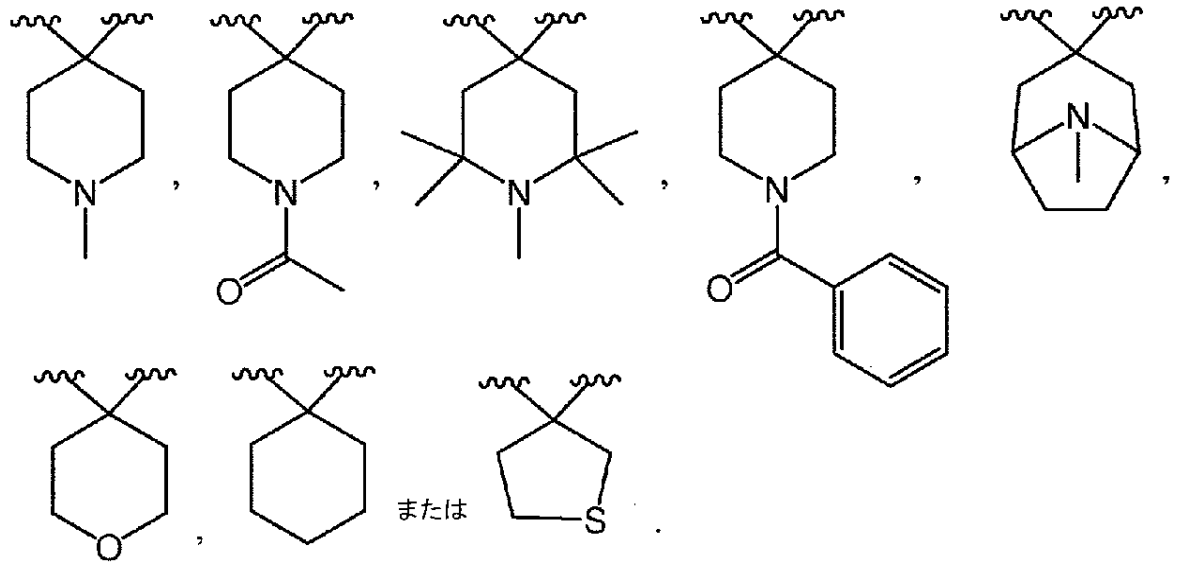
【００７１】

別の実施形態では、本化合物は式(II)を有し、式中、Dは$P(O)(OC_1～C_8アルキル)_2$である。1つの実施形態では、本化合物は式(II)を有し、式中、Dは、$P(O)(OCH_2CH_3)_2$および$P(O)(OCH_2CH_2CH_2CH_3)_2$から選択される。

【００７２】

いくつかの実施形態では、本化合物は式(II)または本明細書で記載した任意の変形を有し、式中、X、Y、Z、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}は共に下記から選択される構造の部分を形成する：

【化１２】



【００７３】

1つの変形では、本化合物は式(II)を有し、式中、XはOであり、YおよびZはそれぞれ、CR^5R^6であり、ここで、R^5およびR^6はそれぞれ、独立してH、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであり、またはジェミナルR基と共にカルボニル部分を形成する。1つのそのような変形では、YおよびZはそれぞれ、CH_2である。特定の変形では、YおよびZはそれぞれ、CH_2であり、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}はそれぞれ、Hである。1つの特定の変形では、本化合物は式(II)を有し、式中、XはOであり、YおよびZはそれぞれ、CH_2であり、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}はそれぞれ、Hであり、Dはアルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-およびヘテロシクリル-C(O)-からなる群より選択される。

【００７４】

別の変形では、本化合物は式(II)を有し、式中、X はNR^4であり、YおよびZはそれぞれ、CR^5R^6であり、ここで、R^5およびR^6はそれぞれ、独立してH、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであり、またはジェミナルR基と共にカルボニル部分を形成する。1つのそのような変形では、X はNR^4であり、ここで、R^4は置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル(例えば、メチル)または置換もしくは非置換アシル(例えば、アセチルまたはベンゾイル)である。別のそのような変形では、R^5およびR^6はそれぞれ、独立してH、またはC_1～C_8アルキル(例えば、メチル)である。さらに別のそのような変形では、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}はそれぞれ、Hである。1つの特定の変形では、本化合物は式(II)を有し、式中、X はNR^4であり、ここで、R^4は置換もしくは非置換C_1～C_8アルキルまたは置換もしくは非置換アシルであり、YおよびZはそれぞれ、CR^5R^6であり、ここで、R^5およびR^6はそれぞれ、独立してH、またはC_1～C_8アルキルであり、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}およびR^{12b}はそれぞれ、Hであり、Dはアルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、ヘテロシクリル-C(O)-および-P(O)(OC_1～C_8アルキル)$_2$からなる群より選択される。

【００７５】

別の変形では、本化合物は式(II)を有し、式中、X、YおよびZはそれぞれ、CR^5R^6であり、ここで、R^5およびR^6はそれぞれ、独立してH、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであり、またはジェミナルR基と共にカ

ルボニル部分を形成する。1つのそのような変形では、R^5およびR^6はそれぞれ、Hである。別のそのような変形では、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}およびR^{12b}はそれぞれ、Hである。1つの特定の変形では、本化合物は式(II)を有し、式中、X、YおよびZはそれぞれ、CH_2であり、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}およびR^{12b}はそれぞれ、Hであり、Dはアルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、ヘテロシクリル-C(O)-および-P(O)(OC_1～C_8アルキル)$_2$からなる群より選択され；ただし、Dはn-アルキル-C(O)-、$ClCH_2$-C(O)-、CCl_3-C(O)-、CF_3-C(O)-、$(CH_3)_3$C-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、非置換アリール-C(O)-、一置換アリール-C(O)-またはNSAID部分以外である。

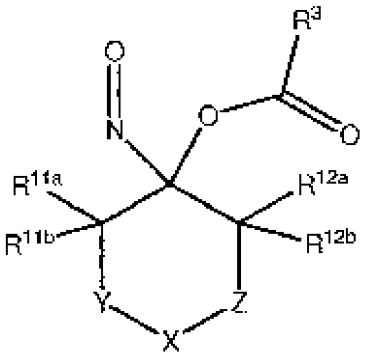
【００７６】

さらに別の変形では、本化合物は式(II)を有し、式中、XはS、S(O)またはS$(O)_2$であり、Zは結合であり、YはCR^5R^6であり、ここで、R^5およびR^6はそれぞれ、独立してH、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであり、またはジェミナルR基と共にカルボニル部分を形成する。1つのそのような変形では、YはCH_2である。別のそのような変形では、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}およびR^{12b}はそれぞれ、Hである。1つの特定の変形では、本化合物は式(II)を有し、式中、XはSであり、YはCH_2であり、Zは結合であり、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}およびR^{12b}はそれぞれ、Hであり、Dはアルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、ヘテロシクリル-C(O)-および-P(O)(OC_1～C_8アルキル)$_2$からなる群より選択される。

【００７７】

１つの実施形態では、本発明は式(IIa)の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む：

【化１３】



(IIa)

(式中、R^3は非置換もしくは置換アルキル、ペルハロアルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

XはO、NR^4、CR^5R^6、S、S(O)またはS$(O)_2$であり、

YはCR^5R^6またはCR^5R^6-CR^7R^8であり、

ZはCR^5R^6または結合であり、ただし、XがCR^5R^6である場合、ZはCR^5R^6であり、

R^4はH、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルケニル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルキニル、置換もしくは非置換アシル、アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキル、またはスルホニルであり、

R^5、R^6、R^7、R^8、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}およびR^{12b}はそれぞれ、独立して、H、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、ニトロであり、またはジェミナルR基と共にカルボニル部分を形成し、または隣接R基と共に結合を形成し、または別のR基と共に環を形成し、

ただし、当該化合物は1-ニトロソシクロヘプチルアセテート、1-ニトロソシクロヘプチルベンゾエート、9-ニトロソビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イルアセテートまたは8-メチル-3-ニトロソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアセテート以外であり；ならびに(i)X、Y、Z、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}が共に非置換6-員炭素環部分を形成する場合、Dはn-アルキル-C(O)-、$ClCH_2$-C(O)-、CCl_3-C(O)-、CF_3-C(O)-、$(CH_3)_3C$-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、非置換アリール-C(O)-、一置換アリール-C(O)-またはNSAID部分以外であり；(ii)X、Y、Z、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}が共に置換6-員炭素環部分を形成する場合、置換6-員炭素環部分は、アルキル、ニトロソ、アシル、オキシム、および置換アルケニル以外の部分で置換された単環または二環であり；または(iii)X、Y、Z、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、およびR^{12b}が共に非置換もしくは置換の5もしくは6-員複素環部分を形成する場合、5もしくは6-員複素環部分はジオキサンまたはアシルオキシ-置換テトラヒドロピラン以外の単環または二環である)。

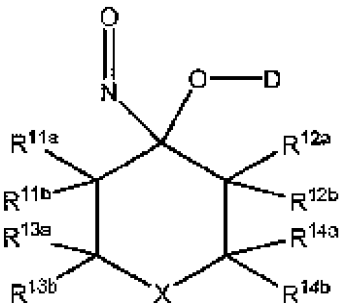
【００７８】

1つの実施形態では、本化合物は式(II)または式(IIa)を有し、式中、XはO、NR^4、S、S(O)または$S(O)_2$である。1つの変形では、XはOである。別の変形では、XはSである。さらに別の変形では、X はNR^4であり、例えば、XはN-非置換C_1～C_8アルキル、N-カルボニル-C_1～C_4アルキルまたはN-カルボニル-アリールである。

【００７９】

１つの実施形態では、本発明は式(III)の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む：

【化１４】



(III)

(式中、Dはアルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、ヘテロシクリル-C(O)-および-P(O)$(OC_1$～C_8アルキル$)_2$からなる群より選択され、

XはO、NR^4、CR^5R^6、S、S(O)または$S(O)_2$であり、

R^4はH、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルケニル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルキニル、置換もしくは非置換アシル、アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキル、またはスルホニルであり、

R^5、R^6、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}はそれぞれ、独立して、H、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノもしくはニトロであり、またはジェミナルR基と共にカルボニル部分を形成し、またはXがCR^5R^6である場合、隣接R基と共に結合を形成し、または別のR基と共に環を形成し、

ただし、当該化合物は9-ニトロソビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イルアセテートまたは8-メチル-3-ニトロソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアセテート以外であり；ならびに(i)X、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}が共に非置換6-員炭素環部分を形成する場合、Dはn-アルキル-C(O)-、$ClCH_2$-C(O)-、CCl_3-C(O)-、CF_3-C(O)-、$(CH_3)_3C$-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、非置換アリール-C(O)-、一置換アリール-C(O)-またはNSAID部分以外であり；(ii)X、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}が共に置換6-員炭素環部分を形成する場合、置換6-員炭素環部分は、

アルキル、ニトロソ、アシル、オキシム、および置換アルケニル以外の部分で置換された単環または二環であり；または(iii)X、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}が共に非置換もしくは置換の5もしくは6-員複素環部分を形成する場合、5もしくは6-員複素環部分はジオキサンまたはアシルオキシ-置換テトラヒドロピラン以外の単環または二環である)。

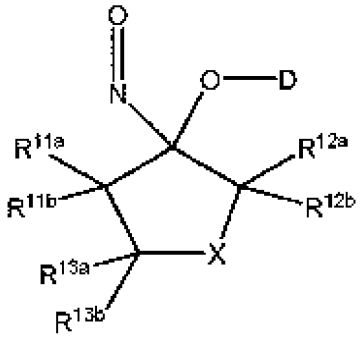
【００８０】

別の実施形態では、本化合物は式(III)を有し、式中、Xは0、NR^4、S、S(0)または$S(0)_2$である。1つの変形では、Xは0である。別の変形では、X はNR^4であり、例えば、XはN-非置換C_1～C_8アルキル、N-カルボニル-C_1～C_4アルキルまたはN-カルボニル-アリールである。

【００８１】

１つの実施形態では、本発明は式(IV)の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む：

【化１５】



(IV)

(式中、Xは0、NR^4、S、S(0)または$S(0)_2$であり、

R^4はH、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルケニル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルキニル、置換もしくは非置換アシル、アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキル、またはスルホニルであり；ならびに、

R^5、R^6、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}およびR^{13b}はそれぞれ、独立して、H、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノもしくはニトロであり、またはジェミナルR基と共にカルボニル部分を形成し、またはXがCR^5R^6である場合、隣接R基と共に結合を形成し、または別のR基と共に環を形成する)。式(IV)では、Dは式(I)または任意のその変形に対して定義した通りである。

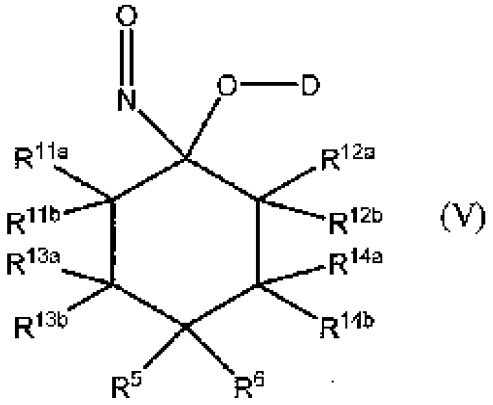
【００８２】

いくつかの実施形態では、本化合物は式(IV)を有し、式中、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}およびR^{13b}の少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つはHである。いくつかの実施形態では、本化合物は式(IV)を有し、式中、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}およびR^{13b}の1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つはHである。特定の実施形態では、本化合物は式(IV)を有し、式中、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}およびR^{13b}はそれぞれ、Hである。別の実施形態では、本化合物は式(IV)を有し、式中、XはSである。この実施形態のいくつかの変形では、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}およびR^{13b}の少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つはHである。この実施形態のいくつかの変形では、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}およびR^{13b}の1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つはHである。この実施形態の1つの特定の変形では、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}およびR^{13b}はそれぞれ、Hである。

【００８３】

１つの実施形態では、本発明は式(V)の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む：

【化１６】



(V)

(式中、Dはアルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、ヘテロシクリル-C(O)-および-P(O)(OC_1～C_8アルキル)$_2$からなる群より選択され、ただし、Dはn-アルキル-C(O)-、$ClCH_2$-C(O)-、CCl_3-C(O)-、CF_3-C(O)-、$(CH_3)_3$C-C(O)-、一置換アリール-C(O)-またはNSAID部分以外であり

R^5、R^6、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}はそれぞれ、独立して、H、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノもしくはニトロであり、またはジェミナルR基と共にカルボニル部分を形成し、または隣接R基と共に結合を形成し、または別のR基と共に環を形成する)。

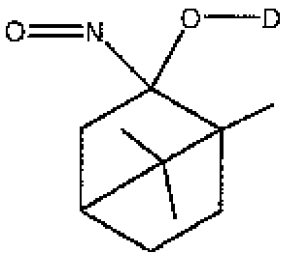
【００８４】

いくつかの実施形態では、本化合物は式(V)を有し、式中、R^5、R^6、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}の少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つまたは10個はHである。いくつかの実施形態では、化合物は式(V)を有し、式中、R^5、R^6、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つ、8つ、9つまたは10個はHである。1つの特定の実施形態では、化合物は式(V)を有し、式中、R^5、R^6、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}はそれぞれ、Hである。

【００８５】

1つの特定の実施形態では、本化合物は式(V)を有し、式(Va)の構造を有する：

【化１７】

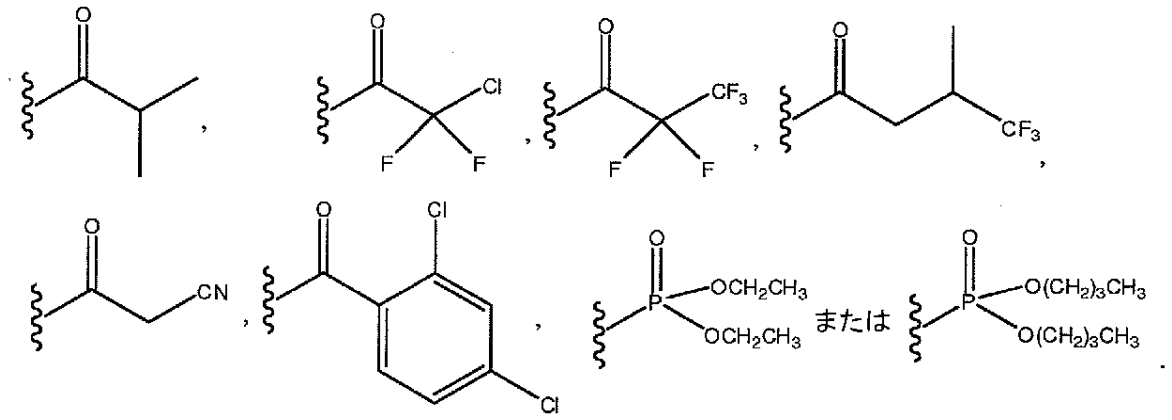


(Va)

【００８６】

１つの実施形態では、本発明は式(V)の化合物を含み、式中、Dは下記の式の部分である：

【化１８】

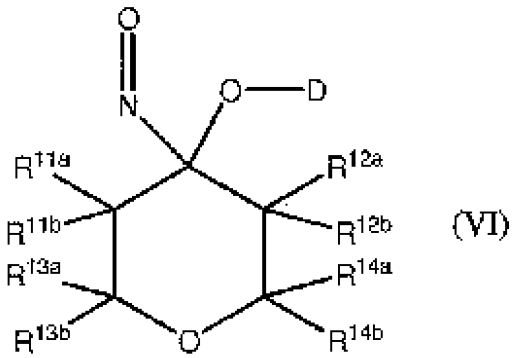


1つの変形では、本化合物は式(V)を有し、式中、Dはこの段落で記載した通りであり、R^5、R^6、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}はそれぞれ、Hである。この実施形態の別の変形では、R^5、R^6、R^{11a}、R^{11b}、R^{13a}、R^{14a}およびR^{14b}はそれぞれ、Hであり、R^{12a}はCH_3であり、ならびに、R^{12b}およびR^{13b}は共に$C(CH_3)_2$を形成する。

【００８７】

1つの実施形態では、本発明は式(VI)の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む：

【化１９】



(VI)

(式中、Dはアルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、ヘテロシクリル-C(O)-および-P(O)(OC_1～C_8アルキル)$_2$からなる群より選択され、

R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}はそれぞれ、独立して、H、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノもしくはニトロであり、またはジェミナルR基と共にカルボニル部分を形成し、または別のR基と共に環を形成する)。

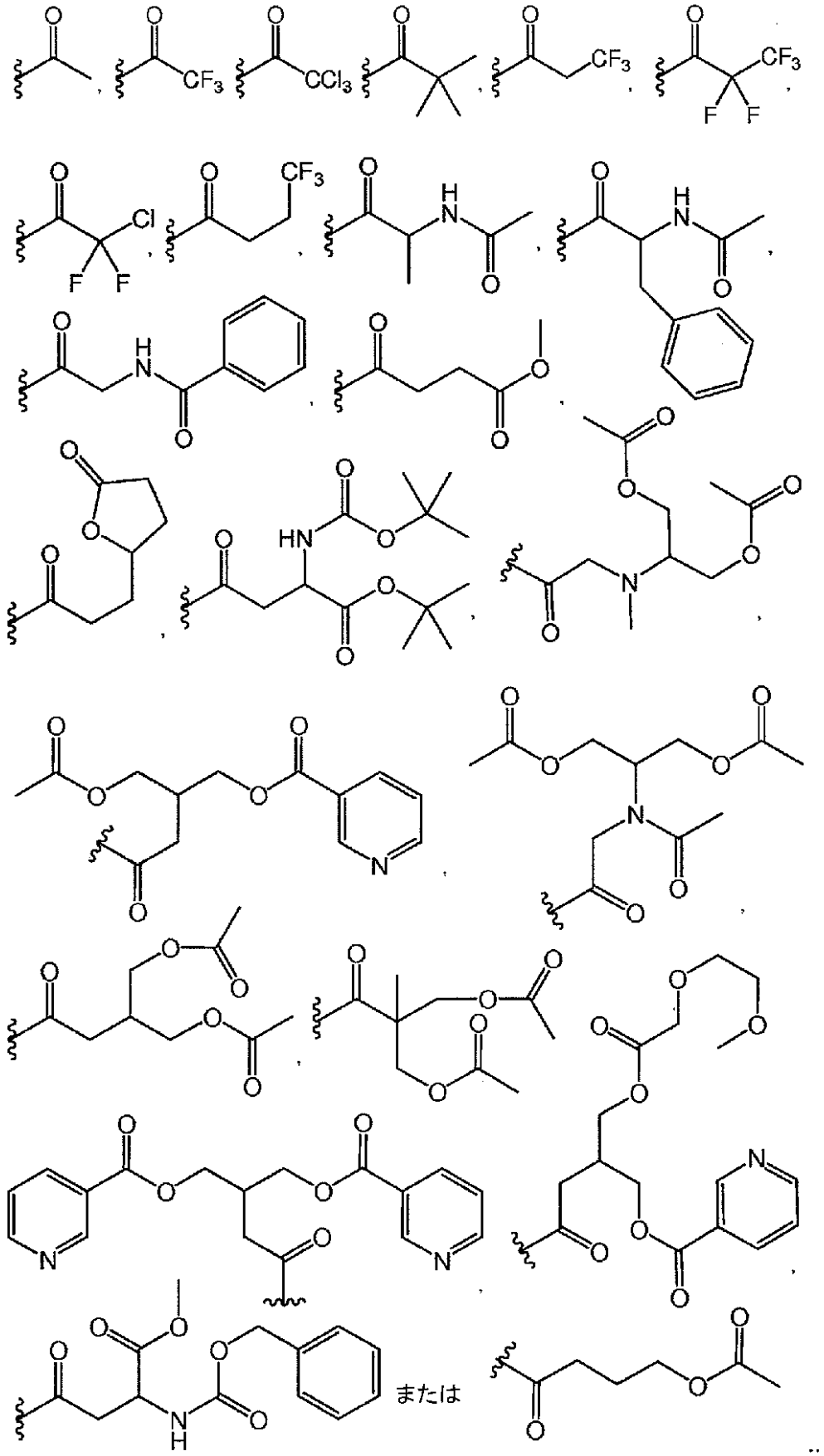
【００８８】

いくつかの実施形態では、本化合物は式(VI)を有し、式中、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}の少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つまたは8つはHである。いくつかの実施形態では、本化合物は式(VI)を有し、式中、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つまたは8つはHである。1つの特定の実施形態では、本化合物は式(VI)を有し、式中、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}はそれぞれ、Hである。

【００８９】

１つの実施形態では、本化合物は式(VI)を有し、式中、Dは下記の式の部分である：

【化２０】
Formula:



または

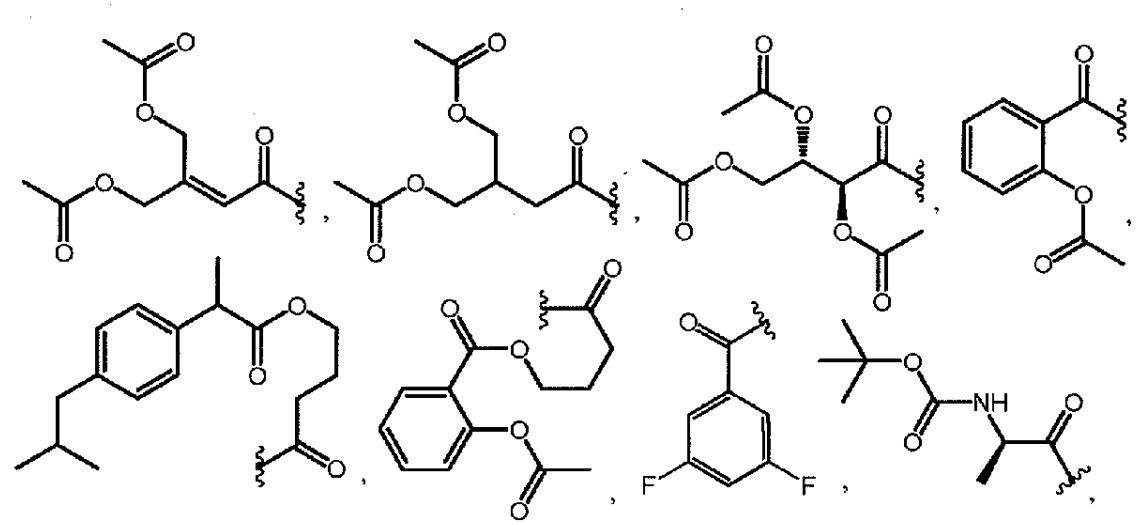
1つの変形では、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}はそれぞれ、Hで

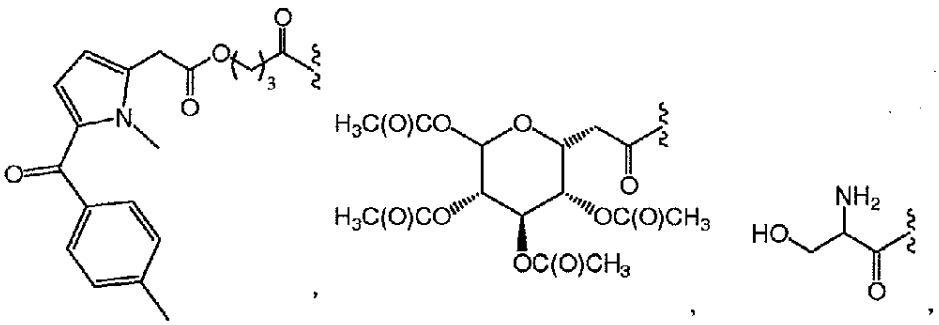
ある。

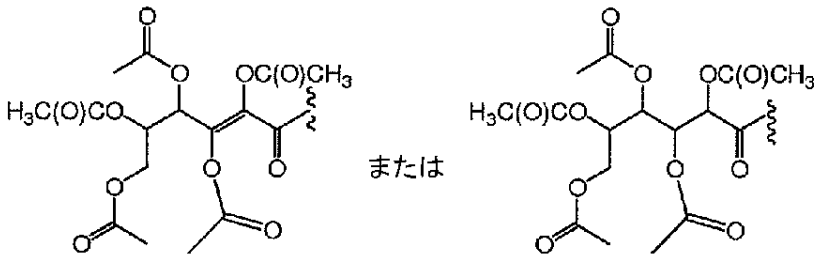
【００９０】

別の実施形態では、本化合物は式(VI)を有し、式中、Dは下記の式の部分である：

【化２１】







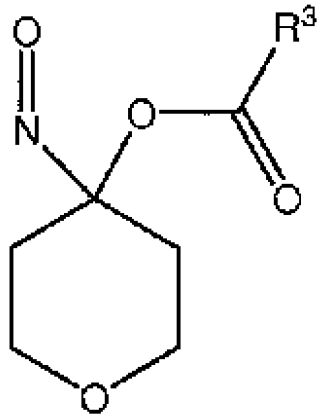
または

この実施形態の1つの変形では、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}はそれぞれ、Hである。

【００９１】

1つの変形では、本化合物は式(VI)を有し、式(VIa)の構造を有する：

【化２２】



(VIa)

(式中、R^3は非置換もしくは置換アルキル、ペルハロアルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである)。

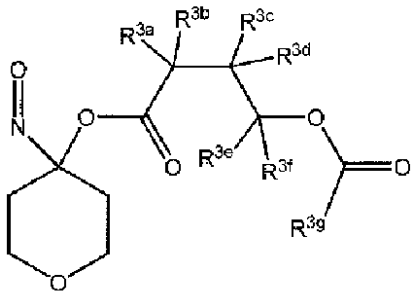
【００９２】

1つの変形では、本化合物は式(VIa)を有し、式中、R^3は非置換C_1～C_8アルキルまたは、ハロ、ニトロ、シアノ、オキソ、アリール、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルキル、ヘテロシクリル、$-OS(O)_2-$アルキルなどからなる群より選択される1つまたは複数の置換基で置換されたC_1～C_8アルキルである。特定の変形では、本化合物は式(VIa)を有し、式中、R^3はヒドロキシル、アルコキシ、アシルオキシ、アシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、アルコキシカルボニル、およびヘテロシクリルからなる群より選択される1～5個の置換基で置換されたC_1～C_8アルキルである。

【００９３】

1つの特定の実施形態では、本化合物は式(VIb)またはその塩もしくは溶媒和物である：

【化２３】



(VIb)

(式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}およびR^{3f}はそれぞれ、独立して、H、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルオキシ、非置換もしくは置換アルキル、ペルハロアルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、非置換もしくは置換ヘテロシクリルであり、または、ジェミナルR^{3a-f}基およびそれらが結合している炭素と共にカルボニルを形成し；ならびに、

R^{3g}は、H、非置換もしくは置換アルキル、ペルハロアルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、非置換もしくは置換ヘテロシクリルであり、または、R^{3e}およびR^{3f}のうちの1つと共にラクトン部分を形成する)。

【００９４】

いくつかの変形では、本化合物は式(VIb)を有し、式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}およ

びR^{3f}はそれぞれ、独立して、H、非置換もしくは置換アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシまたはアシルオキシである。いくつかの変形では、本化合物は式(VIb)を有し、式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}およびR^{3f}はそれぞれ、独立して、H、非置換もしくは置換アルキルまたはアシルオキシである。いくつかの変形では、化合物は式(VIb)を有し、式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}およびR^{3f}はそれぞれ、独立して、H、アシルオキシ(例えば、アセトキシ)またはアシルオキシ基で置換されたアルキル(例えば、アセトキシメチルまたはニコチノイルオキシメチル)である。いくつかの変形では、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}およびR^{3f}の少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つはHである。いくつかの変形では、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}およびR^{3f}の1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つはHである。いくつかの特定の変形では、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}およびR^{3f}の1つまたは2つは独立してアシルオキシまたは、アシルオキシ基で置換されたアルキルであり、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}およびR^{3f}の残りはそれぞれ、Hである。特定の変形では、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}およびR^{3f}はそれぞれHである。いくつかの変形では、本化合物は式(VIb)を有し、式中、R^{3g}は、H、非置換もしくは置換アルキル、ペルハロアルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、または非置換もしくは置換ヘテロシクリルである。いくつかの変形では、化合物は式(VIb)を有し、式中、R^{3g}は、非置換もしくは置換アルキル、ペルハロアルキル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、または非置換もしくは置換ヘテロシクリルである。いくつかの変形では、本化合物は式(VIb)を有し、式中、R^{3g}は、非置換アルキル(例えば、メチル)である。いくつかの変形では、本化合物は式(VIb)を有し、式中、R^{3g}は、アルコキシもしくは置換アルコキシ(例えば、2-メトキシエトキシメチル)で置換されたアルキル、またはアリールもしくは置換アリール(例えば、1-(4-イソブチルフェニル)エチル)で置換されたアルキルである。いくつかの変形では、本化合物は式(VIb)を有し、式中、R^{3g}は、置換または非置換ヘテロアリール(例えば、ピリジル)である。いくつかの特定の変形では、本化合物は式(VIb)を有し、式中、R^{3g}は非置換アルキルであり、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}およびR^{3f}の1つまたは2つはアシルオキシであり、残りのR^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}およびR^{3f}はそれぞれHである。特定の変形では、本化合物は式(VIb)を有し、式中、R^{3g}は非置換アルキルであり、R^{3c}はアシルオキシであり、R^{3a}、R^{3b}、R^{3d}、R^{3e}およびR^{3f}はそれぞれ、Hである。別の特定の変形では、化合物は式(VIb)を有し、式中、R^{3g}は非置換アルキルであり、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}およびR^{3f}はそれぞれ、Hである。

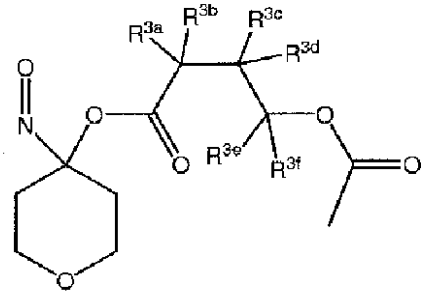
【００９５】

いくつかの変形では、本化合物は式(VIb)を有し、式中、R^{3g}は、R^{3e}およびR^{3f}のうちの1つと共にラクトン部分を形成する。1つのそのような変形では、R^{3g}は、R^{3e}およびR^{3f}のうちの1つと共に5-員ラクトン部分(例えば、5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)を形成する。別のそのような変形では、R^{3g}はR^{3e}およびR^{3f}のうちの1つと共にラクトン部分を形成し、R^{3e}およびR^{3f}のうちのもう1つはHである。特定の変形では、本化合物は式(VIb)を有し、式中、R^{3g}は、R^{3e}およびR^{3f}のうちの1つと共にラクトン部分を形成し、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}ならびにR^{3e}およびR^{3f}のうちのもう1つはそれぞれ、Hである。より特定的な変形では、本化合物は式(VIb)を有し、式中、R^{3g}は、R^{3e}およびR^{3f}のうちの1つと共に5-員ラクトン部分を形成し、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}ならびにR^{3e}およびR^{3f}のうちのもう1つはそれぞれ、Hである。

【００９６】

特定の変形では、式(VIc)の化合物が提供される：

【化２４】



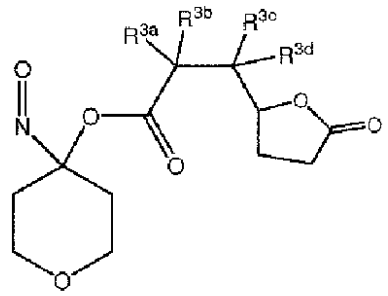
(VIc)

(式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}およびR^{3f}は式(VIb)またはその任意の変形に対して定義した通りである)。式(VIc)の1つの変形では、R^{3e}およびR^{3f}はどちらもHであり、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}は式(VIb)に対して定義した通りである。式(VIc)の別の変形では、R^{3e}およびR^{3f}はどちらもHであり、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}は独立して、HまたはC_1～C_8置換アルキルから選択される。式(VIc)の1つの態様では、R^{3e}およびR^{3f}はどちらもHであり、R^{3d}は-アルキル-OMeであり、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}は式(VIb)に対して定義した通りである。1つのそのような変形では、R^{3d}は-$(CH_2)_n$-OMeであり、ここでnは1～5の整数である。

【００９７】

別の特定の変形では、式(VId)の化合物が提供される：

【化２５】



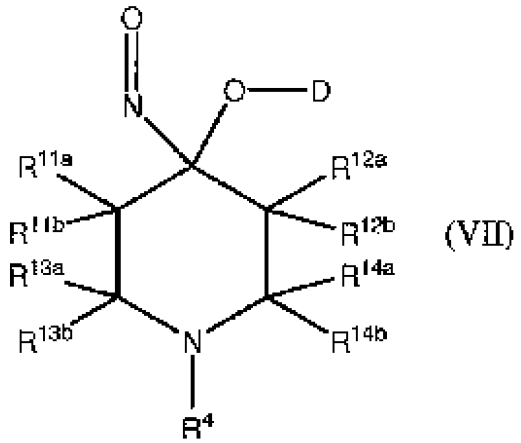
(VId)

(式中、R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}およびR^{3d}は式(VIb)またはその任意の変形に対して定義した通りである)。

【００９８】

１つの実施形態では、本発明は式(VII)の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む：

【化２６】



(VII)

(式中、Dはアルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、アリール-C

(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、ヘテロシクリル-C(O)-および-P(O)(OC_1～C_8アルキル)$_2$からなる群より選択され、

R^4はH、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルケニル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルキニル、置換もしくは非置換アシル、アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキル、またはスルホニルであり、

R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}はそれぞれ、独立して、H、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノもしくはニトロであり、またはジェミナルR基と共にカルボニル部分を形成し、または別のR基と共に環を形成し、

ただし、当該化合物は8-メチル-3-ニトロソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアセテート以外である)。

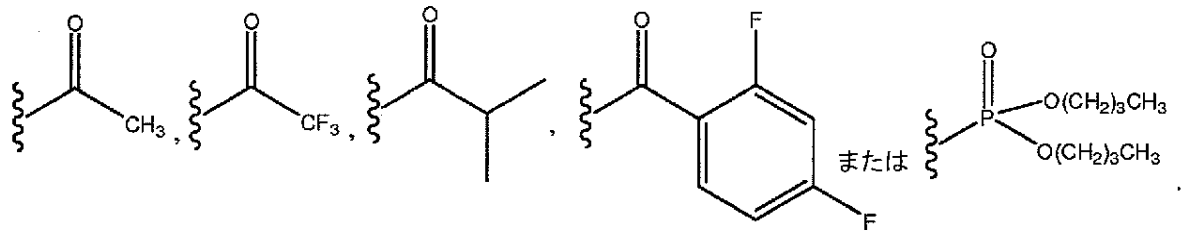
【００９９】

1つの変形では、式(VII)の化合物が提供され、式中、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}はそれぞれ、独立して、H、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノもしくはニトロであり、またはジェミナルR基と共にカルボニル部分を形成する。いくつかの実施形態では、本化合物は式(VII)を有し、式中、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}の少なくとも1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つまたは8つはHである。いくつかの実施形態では、本化合物は式(VII)を有し、式中、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}の1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ、7つまたは8つはHである。1つの特定の実施形態では、本化合物は式(VII)を有し、式中、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}はそれぞれ、Hである。1つの実施形態では、本化合物は式(VII)を有し、式中、R^4は非置換C_1～C_8アルキルまたはアシル部分である。別の実施形態では、本化合物は式(VII)を有し、式中、R^4は非置換C_1～C_4アルキル、C_1～C_8アルキル-C(O)-またはアリール-C(O)-である。1つの特定の実施形態では、本化合物は式(VII)を有し、式中、R^4はメチル、$CH_3C(O)$-またはフェニル-C(O)-である。別の変形では、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}はそれぞれ、Hであり、R^4は非置換C_1～C_8アルキル、例えばメチルである。

【０１００】

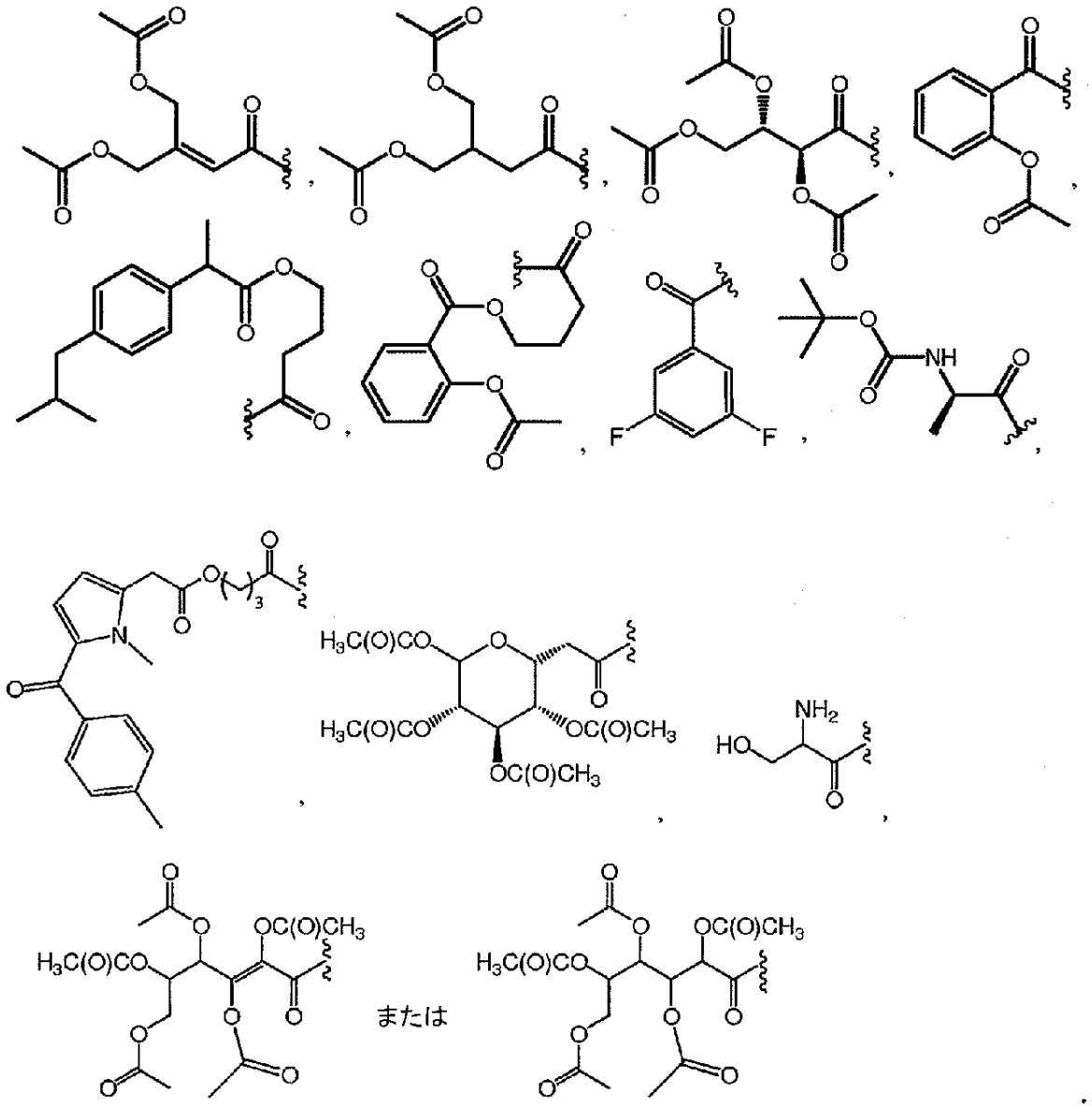
別の実施形態では、本化合物は式(VII)を有し、式中、Dは下記の式の部分である：

【化２７】



いくつかの実施形態では、本化合物は式(VII)を有し、式中、Dは下記の式の部分である：

【化２８】

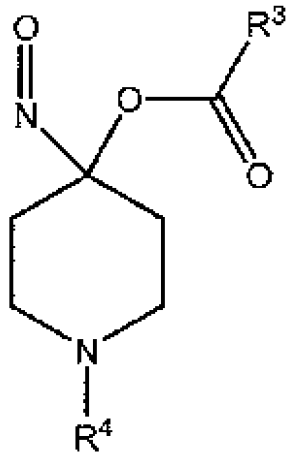


1つの変形では、本化合物は式(VII)を有し、式中、Dはこの段落のいずれかの変形で記載した通りであり、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}はそれぞれ、Hである。この実施形態の別の変形では、R^4は非置換C_1～C_8アルキルまたはアシル部分である。この実施形態のさらに別の変形では、R^4は非置換C_1～C_4アルキル、C_1～C_8アルキル-C(O)-またはアリール-C(O)-である。この実施形態の1つの特定の変形では、R^4はメチル、$CH_3C(O)$-またはフェニル-C(O)-であり、R^{11a}、R^{11b}、R^{12a}、R^{12b}、R^{13a}、R^{13b}、R^{14a}およびR^{14b}はそれぞれ、Hである。

【０１０１】

1つの変形では、本化合物は式(VII)を有し、式(VIIa)の構造を有する：

【化２９】



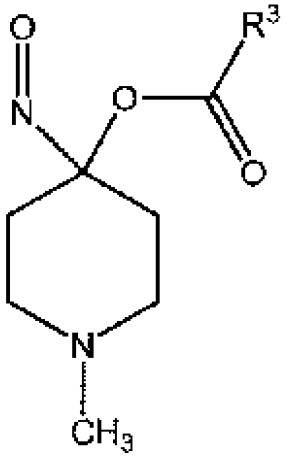
(VIIa)

(式中、R^3は非置換もしくは置換アルキル、ペルハロアルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；R^4はH、置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルケニル、置換もしくは非置換C_2～C_8アルキニル、置換もしくは非置換アシル、アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換ヘテロシクリル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキル、またはスルホニルである)。特定のそのような変形では、R^4は置換もしくは非置換C_1～C_8アルキル(例えば、メチル)または置換もしくは非置換アシル(例えば、アセチルまたはベンゾイル)である。

【０１０２】

別の変形では、本化合物は式(VII)を有し、式(VIIb)の構造を有する：

【化３０】



(VIIb)

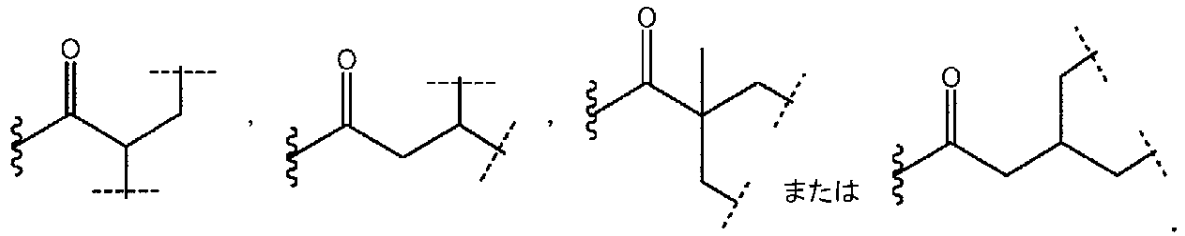
(式中、R^3は非置換もしくは置換アルキル、ペルハロアルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである)。

【０１０３】

1つの実施形態では、本発明は式(III)、(IV)、(V)、(Va)、(VI)または(VII)の化合物を含み、式中、Dはアルキル-C(O)-、置換アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、アルキニル-C(O)-、置換アルキニル-C(O)-、アリール-C(O)-、置換アリール-C(O)-、ヘテロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、ヘテロシクリル-C(O)-からなる群より選択される。別の実施形態では、本発明は式(III)、(IV)、(V)、(Va)、(VI)または(VII)の化合物を含み、式中、Dは-P(O)(OC_1～C_8アルキル)$_2$である。1つの実施形態では、本化合物は式(III)、(IV)、(V)、(Va)、(VI)または(VII)

を有し、式中、DはP(O)(OCH_2CH_3)$_2$およびP(O)($OCH_2CH_2CH_2CH_3$)$_2$である。1つの実施形態では、本発明は式(III)、(IV)、(V)、(Va)、(VI)または(VII)の化合物を含み、式中、Dは非置換C_1～C_4アルキル-C(O)-、ペルハロアルキル-C(O)-、置換アリール-C(O)-、置換アラルキル-C(O)-、または置換C_1～C_4アルキル-C(O)-であり、ここで、該置換は、ハロ、シアノ、アルコキシ、アシルオキシ、置換アシルオキシ[例えば、$CH_3OCH_2CH_2OCH_2C(O)O$-]、アシルアミノ、置換アシルアミノ、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、N-アシル-置換アルキルアミノ[例えば、($AcOCH_2$)$_2$CHN(Ac)-]、N-アルキル-置換アルキルアミノ[例えば、($AcOCH_2$)$_2$CHN(Me)-]、アルコキシカルボニルアミノ[例えば、t-BuOC(O)NH-]、置換アルコキシカルボニルアミノ[例えば、$PhCH_2OC(O)NH$-]、アルコキシカルボニル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルからなる群より選択される1つまたは複数の置換基である。1つの変形では、Dは二置換C_1～C_4アルキル-C(O)-であり、ここで、C_1～C_4アルキル-C(O)-は下記の式を有する：

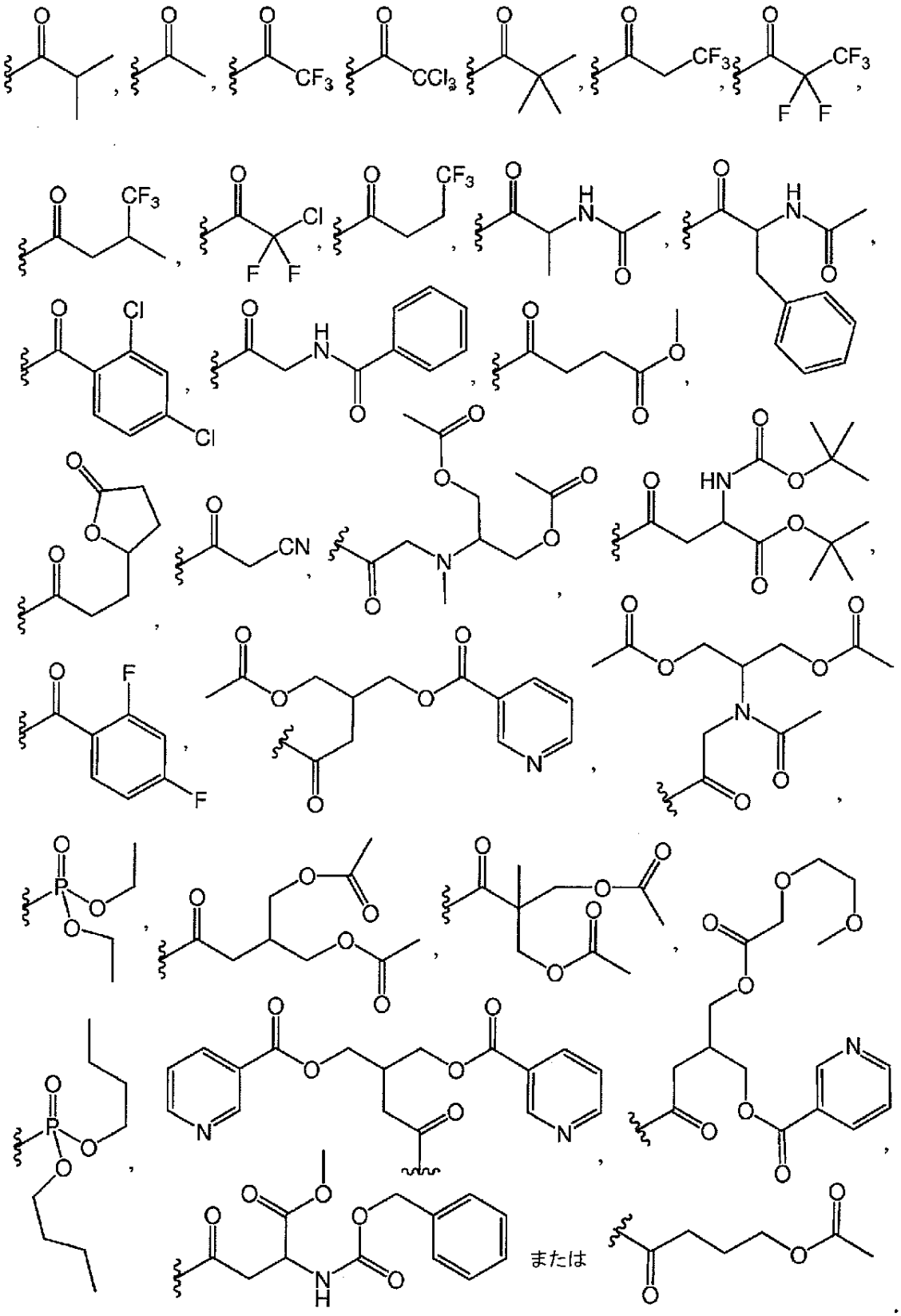
【化３１】



【０１０４】

別の実施形態では、本発明は式(III)、(IV)、(V)、(Va)、(VI)または(VII)の化合物を含み、式中、Dは下記の式の部分である：

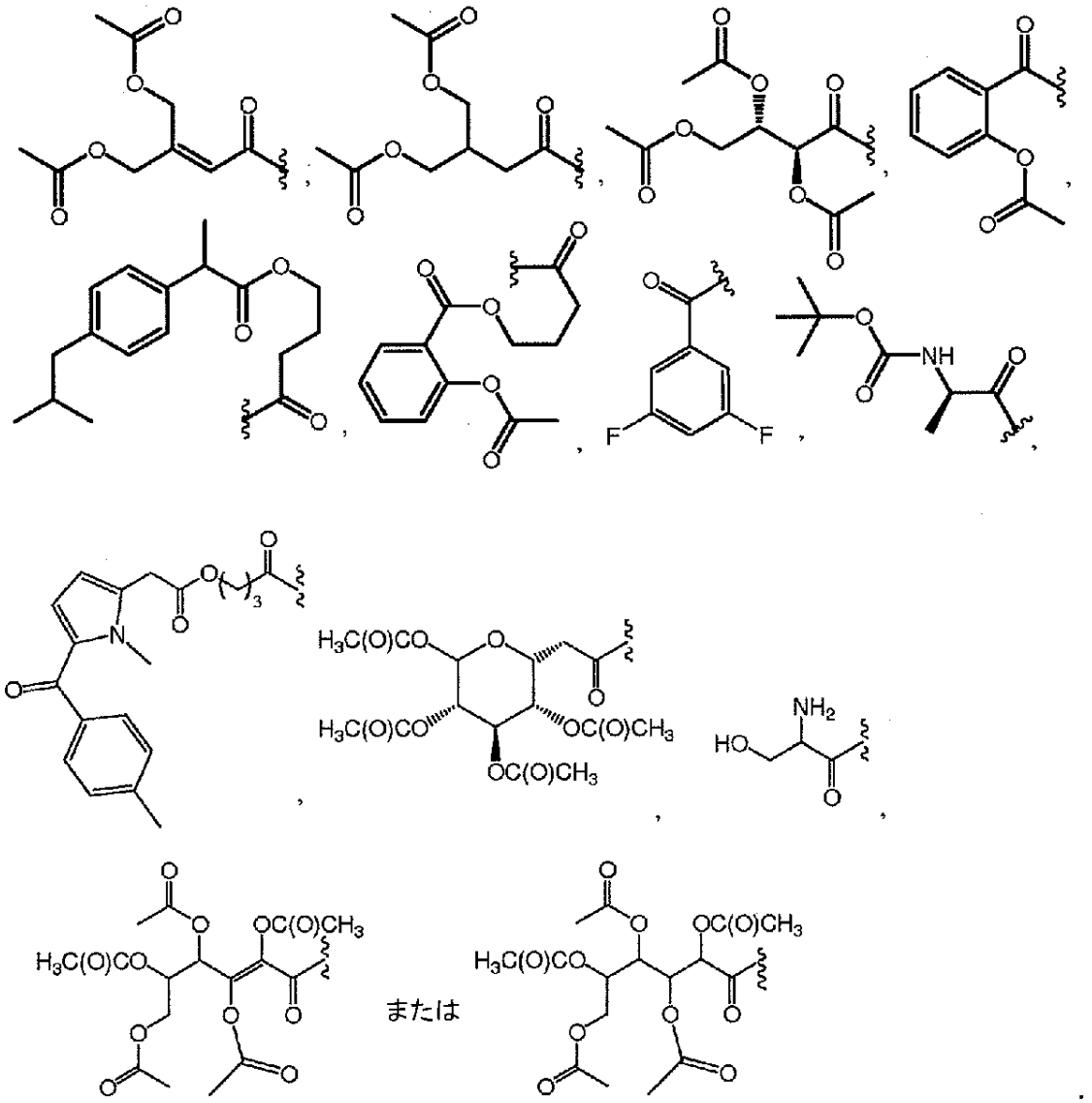
【化３２】



【０１０５】

別の実施形態では、本化合物は式(III)、(IV)、(V)、(Va)、(VI)または(VII)を有し、式中、Dは下記の式の部分である：

【化３３】



【０１０６】

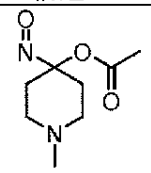
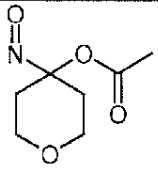
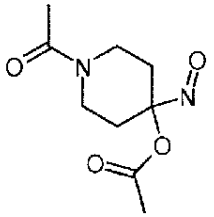
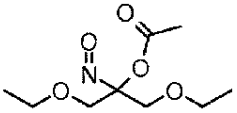
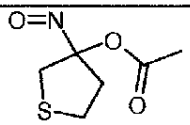
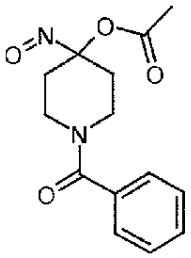
式(VI)および(VII)の化合物は、インビボでの改善された水溶性、化学安定性およびHNO放出能力を有する。環系にヘテロ原子を含む環系により、水溶性が改善される。本明細書で記載した化合物の水溶性は、当技術分野で知られている方法を用いて測定することができる。本発明の化合物のいずれか、例えば式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IV)、(V)、(Va)、(VI)もしくは(VII)の化合物または本明細書で記載した方法において使用するための他の化合物に対しては、親化合物という記述または表現は、適切な場合、それらの全ての塩および溶媒和物を意味し、それらを含む。そのようなものとして、化合物の全ての塩、例えば、薬学的に許容される塩および溶媒和物(例えば、水和物)は本発明に含まれ、本明細書において、各々の、および全ての塩または溶媒和物が特定的に、個々に列挙されているのと同じように記載される。

【０１０７】

本明細書で記載され、本方法において使用するための代表的な化合物としては、表1で列挙した化合物が挙げられるが、それらに限定されない。

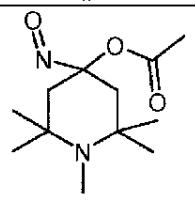
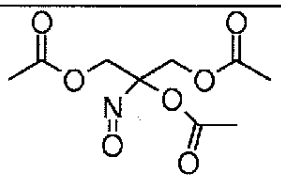
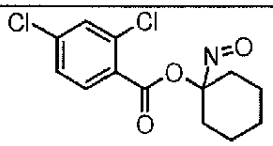
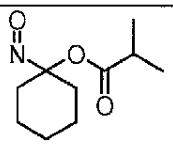
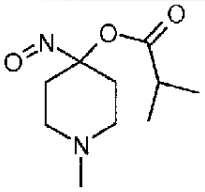
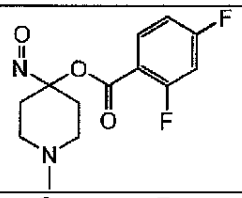
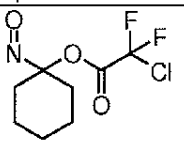
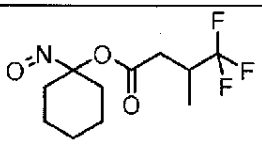
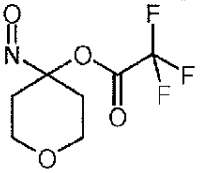
【表１】

表1.本発明による代表的な化合物

化合物番号	名称(実施例)	構造
1	1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルアセテート(実施例3)	
2	4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアセテート（実施例2）	
3	1-アセチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルアセテート（実施例4）	
4	1,3-ジエトキシ-2-ニトロソプロパン-2-イルアセテート（実施例5）	
5	3-ニトロソテトラヒドロチオフェン-3-イルアセテート（実施例6）	
6	1-ベンゾイル-4-ニトロソピペリジン-4-イルアセテート（実施例7）	

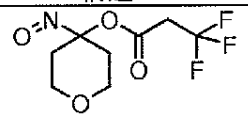
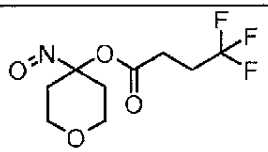
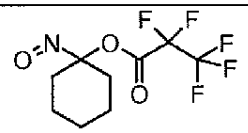
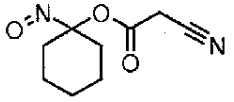
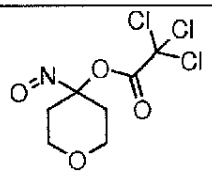
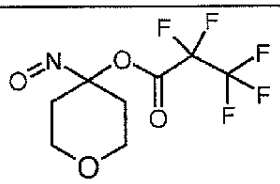
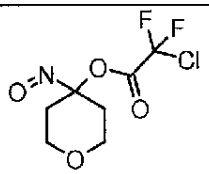
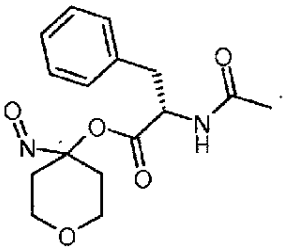
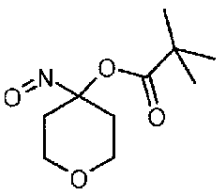
【０１０８】

【表２】

化合物番号	名称(実施例)	構造
7	1,2,2,6,6-ペンタメチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルアセテート(実施例8)	
8	2-ニトロソプロパン-1,2,3-トリイルトリアセテート(実施例9)	
9	1-ニトロソシクロヘキシル2,4-ジクロロベンゾエート(実施例11)	
10	1-ニトロソシクロヘキシルイソブチレート(実施例12)	
11	1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルイソブチレート(実施例13)	
12	1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イル2,4-ジフルオロベンゾエート(実施例14A)	
13	1-ニトロソシクロヘキシル2-クロロ-2,2-ジフルオロアセテート(実施例15)	
14	1-ニトロソシクロヘキシル4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタノエート(実施例16)	
15	4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2,2,2-トリフルオロアセテート(実施例17)	

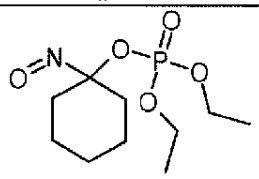
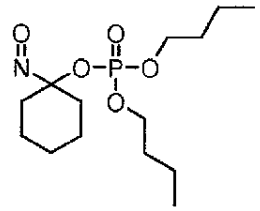
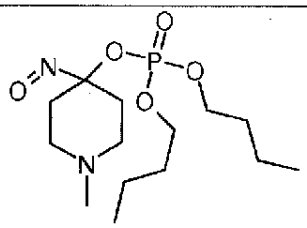
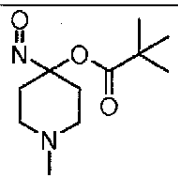
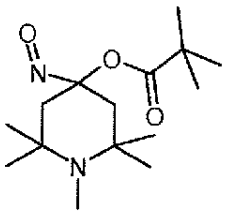
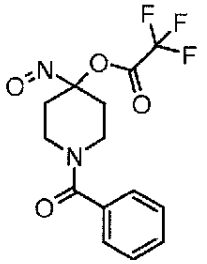
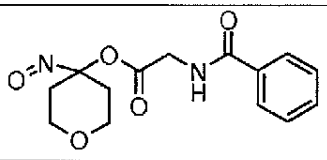
【０１０９】

【表３】

化合物番号	名称(実施例)	構造
16	4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル3,3,3-トリフルオロプロパノエート(実施例18)	
17	4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル4,4,4-トリフルブタノエート(実施例19)	
18	1-ニトロソシクロヘキシル2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパノエート(実施例20)	
19	1-ニトロソシクロヘキシル2-シアノアセテート(実施例21)	
20	4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2,2,2-トリクロロアセテート(実施例22)	
21	4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパノエート(実施例23)	
22	4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2-クロロ-2,2-ジフルオロアセテート(実施例24)	
23	(S)-4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2-アセトアミド-3-フェニルプロパノエート(実施例25)	
24	4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルピバレート(実施例26)	

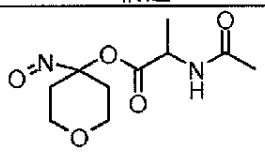
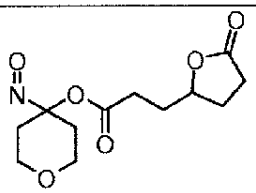
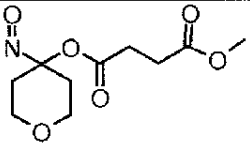
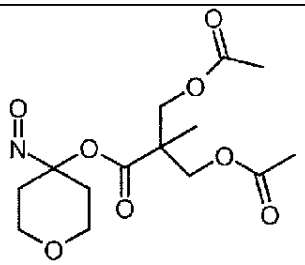
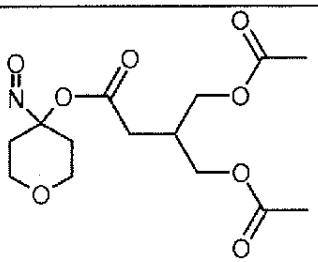
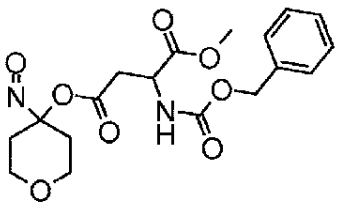
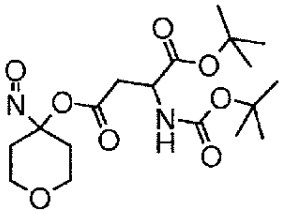
【０１１０】

【表４】

化合物番号	名称(実施例)	構造
25	ジエチル1-ニトロソシクロヘキシルホスフェート(実施例27)	
26	ジブチル1-ニトロソシクロヘキシルホスフェート(実施例28)	
27	ジブチル1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルホスフェート(実施例29)	
28	1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルピバレート(実施例30)	
29	1,2,2,6,6-ペンタメチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルピバレート(実施例31)	
30	1-ベンゾイル-4-ニトロソピペリジン-4-イル2,2,2-トリフルオロアセテート(実施例32)	
31	4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2-ベンズアミドアセテート(実施例33)	

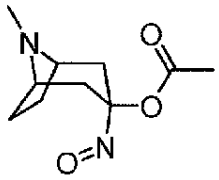
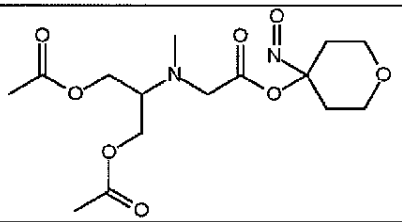
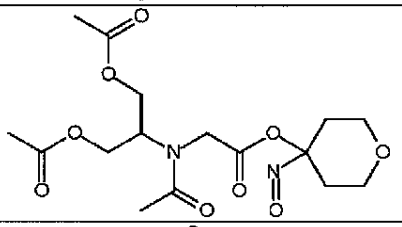
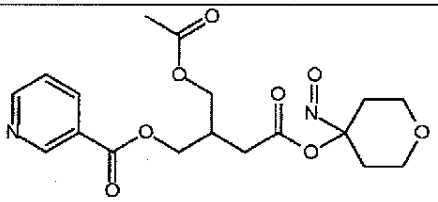
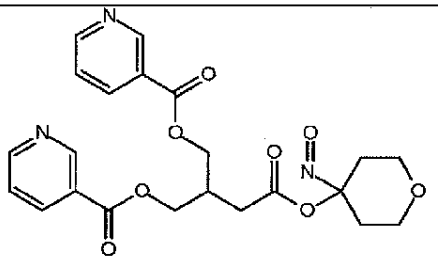
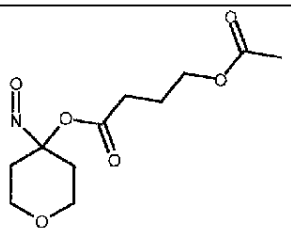
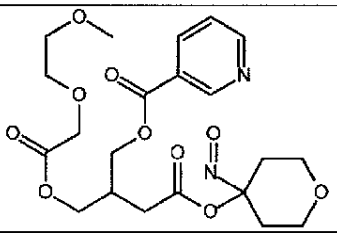
【０１１１】

【表５】

化合物番号	名称(実施例)	構造
32	4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2-アセトアミドプロパノエート(実施例34)	
33	4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル3-(5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)プロパノエート(実施例35)	
34	メチル4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスクシネート(実施例36)	
35	2-メチル-2-((4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル)プロパン-1,3-ジイルジアセテート(実施例37)	
36	4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル4-アセトキシ-3-(アセトキシメチル)ブタノエート(実施例38)	
37	1-メチル4-(4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アスパルテート(実施例39)	
38	1-tert-ブチル4-(4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) N-(tert-ブトキシカルボニル)アスパルテート(実施例40)	

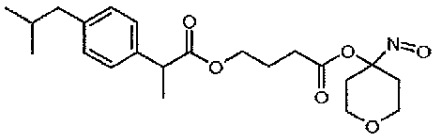
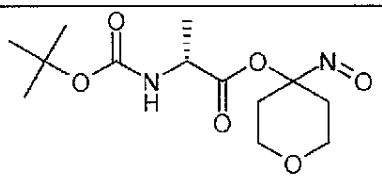
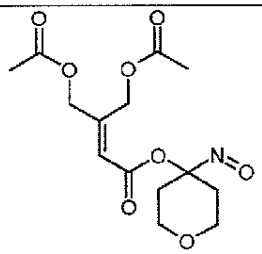
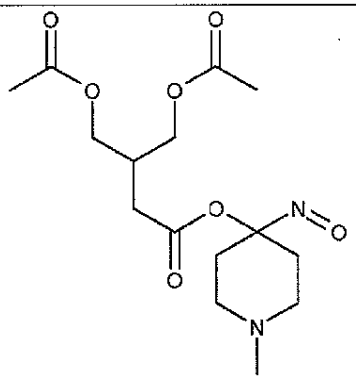
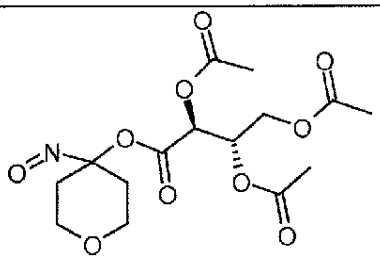
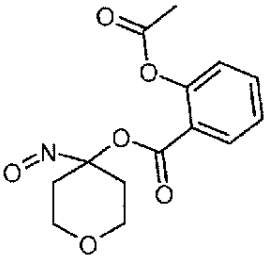
【０１１２】

【表６】

化合物番号	名称(実施例)	構造
39	8-メチル-3-ニトロソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルアセテート(実施例10)	
40	2-(メチル(2-(4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-2-オキソエチル)アミノ)プロパン-1,3-ジイルジアセテート(実施例49)	
41	2-(N-(2-(4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-2-オキソエチル)セトアミド)プロパン-1,3-ジイルジアセテート(実施例50)	
42	2-(アセトキシメチル)-4-(4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-4-オキソブチルニコチネート(実施例51)	
43	2-(2-(4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-2-オキソエチル)プロパン-1,3-ジイルジニコチネート(実施例51)	
44	4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル4-アセトキシブタノエート(実施例41)	
45	2-((2-(2-メトキシエトキシ)アセトキシ)メチル)-4-(4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)-4-オキソブチル ニコチネート(実施例51)	

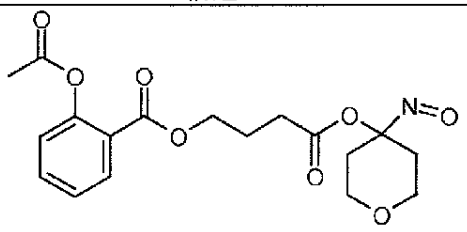
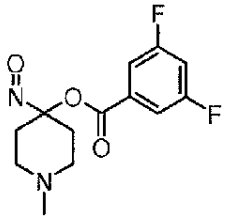
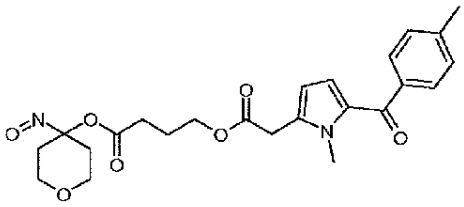
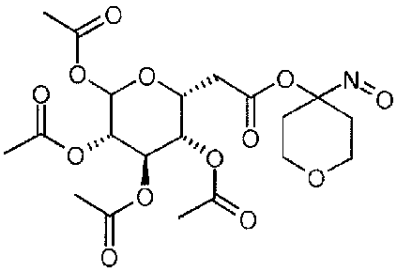
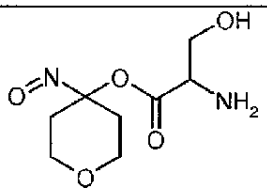
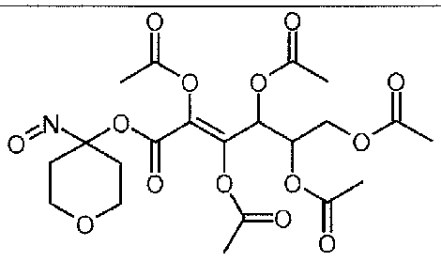
【０１１３】

【表７】

化合物番号	名称(実施例)	構造
46	4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル4-({2-[4-(2-メチルプロピル)フェニル]プロパノイル}オキシ)ブタノエート(実施例47)	
47	4-ニトロソオキサン-4-イル(2R)-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}プロパノエート(実施例48)	
48	4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル4-(アセチルオキシ)-3-[(アセチルオキシ)メチル]ブト-2-エノエート(実施例42)	
49	1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イル4-(アセチルオキシ)-3-[(アセチルオキシ)メチル]ブタノエート(実施例43)	
50	4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル(2S,3S)-2,3,4-トリス(アセチルオキシ)ブタノエート(実施例44)	
51	4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2-(アセチルオキシ)ベンゾエート(実施例45)	

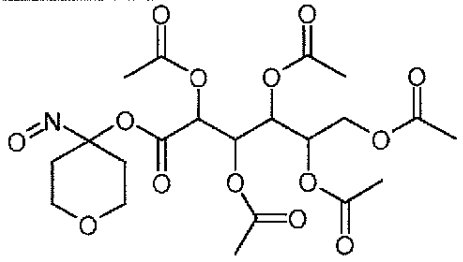
【０１１４】

【表８】

化合物番号	名称(実施例)	構造
52	4-[(4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ]-4-オキソブチル2-(アセチルオキシ)ベンゾエート(実施例46)	
53	1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イル3,5-ジフルオロベンゾエート(実施例14B)	
54	4-ニトロソオキサン-4-イル4-[(2-{1-メチル-5-[(4-メチルフェニル)カルボニル]-1H-ピロール-2-イル}アセチル)オキシ]ブタノエート(実施例51)	
55	4-ニトロソオキサン-4-イル2-[(2R,3S,4R,5S)-3,4,5,6-テトラキス(アセチルオキシ)オキサン-2-イル]アセテート(実施例51)	
56	4-ニトロソオキサン-4-イル2-アミノ-3-ヒドロキシプロパノエート(実施例51)	
57	4-ニトロソオキサン-4-イル(2E)-2,3,4,5,6-ペンタキス(アセチルオキシ)ヘクス-2-エノエート(実施例51)	

【０１１５】

【表９】

化合物番号	名称(実施例)	構造
58	4-ニトロソオキサン-4-イル 2,3,4,5,6-ペンタキス(アセチルオキシ)ヘキサノエート (実施例51)	

【０１１６】
方法において使用するための化合物
記載した方法は、本明細書で記載したニトロキシル供与体化合物を使用し得る。該方法は本明細書で詳述した任意の化合物、例えば、本発明の概要および他の場所で記載した化合物を使用し得る。例えば、記載した方法は式(I)のニトロキシル供与体化合物を使用し得る。1つの変形では、本方法は式(I)のニトロキシル供与体(1-ニトロソシクロヘプチルアセテート、1-ニトロソシクロヘプチルベンゾエート、9-ニトロソビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イルアセテート、8-メチル-3-ニトロソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアセテート、ならびに、(i)R^1およびR^2が共に置換6-員炭素環部分を形成し、ここで、該置換6-員炭素環部分は、アルキル、ニトロソ、アシル、オキシム、および置換アルケニルからなる群より選択された部分で置換された単環または二環であり、または(ii)R^1およびR^2が共に非置換もしくは置換の5もしくは6-員複素環部分を形成し、ここで、該5もしくは6-員複素環部分はジオキサンまたはアシルオキシ-置換テトラヒドロピランである、化合物のいずれか1つまたは複数を含む)を使用する。さらに、本発明は、薬学的に許容される担体および本明細書で詳述した任意の化合物、例えば式(I)のニトロキシル供与体化合物(1-ニトロソシクロヘプチルアセテート、1-ニトロソシクロヘプチルベンゾエート、9-ニトロソビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イルアセテート、8-メチル-3-ニトロソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアセテート、ならびに、(i)R^1およびR^2が共に置換6-員炭素環部分を形成し、ここで、置換6-員炭素環部分は、アルキル、ニトロソ、アシル、オキシム、および置換アルケニルからなる群より選択された部分で置換された単環または二環であり；または(ii)R^1およびR^2が共に非置換もしくは置換の5もしくは6-員複素環部分を形成し、ここで、5もしくは6-員複素環部分はジオキサンまたはアシルオキシ-置換テトラヒドロピランである、化合物を含み得る)を含有する薬学的組成物を含む。
【０１１７】
虚血/再灌流損傷または癌を治療するための記載した方法は、式(I)～(VII)のニトロキシル供与体化合物(1-ニトロソシクロヘプチルアセテート、1-ニトロソシクロヘプチルベンゾエート、9-ニトロソビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イルアセテートまたは8-メチル-3-ニトロソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イルアセテート、ならびに、(i)R^1およびR^2が非置換C_1～C_8アルキル、例えば、メチルまたはプロピルであり、および、DがNSAID部分であり、(ii)R^1およびR^2が共に非置換6-員炭素環部分を形成し、Dがn-アルキル-C(O)-、$ClCH_2$-C(O)-、CCl_3-C(O)-、CF_3-C(O)-、$(CH_3)_3C$-C(O)-、アルケニル-C(O)-、置換アルケニル-C(O)-、非置換アリール-C(O)-、一置換アリール-C(O)-またはNSAID部分であり、(iii)R^1およびR^2が共に置換6-員炭素環部分を形成し、ここで、該置換6-員炭素環部分は、アルキル、ニトロソ、アシル、オキシム、および置換アルケニルからなる群より選択された部分で置換された単環または二環であり、または(iv)R^1およびR^2が共に非置換もしくは置換の5もしくは6-員複素環部分を形成し、ここで、該5もしくは6-員複素環部分はジオキサンまたはアシルオキシ-置換テトラヒドロピランである、化合物を含む)を使用し得る。
【０１１８】

本明細書で開示した全ての化合物に対し、立体中心の存在のために適切であれば、本化合物は図示しまたは記載した化合物の可能な全ての立体異性体を含むことを意図する。少なくとも1つの立体中心を有する化合物を含む組成物もまた、本発明に包含され、ラセミ混合物もしくは鏡像体過剰の1つの鏡像異性体を含む混合物または単一ジアステレオマーまたはジアステレオマー混合物を含む。これらの化合物のそのような異性型は、各々の、全ての異性型が特定的に、個々に列挙されているのと同じように本明細書に明確に含まれる。本明細書における化合物はまた、結合(例えば、炭素-炭素結合)を含むことができ、ここで、結合回転はその特定の結合について制限され、例えば、制限は環または二重結合の存在に起因する。したがって、シス/トランスおよびE/Z異性体もまた、全て、明確に本発明に含まれる。本明細書のこれらの化合物はまた、複数の互変異性型で表すことができ、そのような場合、単一の互変異性型のみが表されていたとしても、本発明は本明細書で記載したこれら化合物の全ての互変異性型を、明確に含む。

【０１１９】

1つの変形では、本発明は実質的に純粋な化合物の組成物を提供する。「実質的に純粋」は、25%以下の不純物(例えば、重量%)を含む化合物の調製物を意味し、その不純物は全く別の化合物か、その化合物の異なる形態(例えば、異なる塩または異性体)であり得る。純度%は、当技術分野で公知の方法により評価することができる。1つの変形では、実質的に純粋な化合物の調製物が提供され、ここで、該調製物は15%以下の不純物を含む。別の変形では、実質的に純粋な化合物の調製物が提供され、ここで、該調製物は10%以下の不純物を含む。別の変形では、実質的に純粋な化合物の調製物が提供され、ここで、該調製物は5%以下の不純物を含む。別の変形では、実質的に純粋な化合物の調製物が提供され、ここで、該調製物は3%以下の不純物を含む。別の変形では、実質的に純粋な化合物の調製物が提供され、ここで、該調製物は1%以下の不純物を含む。

【０１２０】

好ましくは、本発明の化合物は、例えば、カラムクロマトグラフィー、高圧液体クロマトグラフィー、再結晶化、または他の精製技術後に、精製形態および単離形態で提供される。本発明の化合物の特定の立体異性体が示される場合、そのような立体異性体は好ましくは、実質的に他の立体異性体を有さない。

【０１２１】

一般的な合成方法

本発明の化合物は、下記で一般的に記載され、その後の実施例においてより詳細に記載されているいくつかの方法により調製し得る。

【０１２２】

本明細書では次の略称を使用する：ジクロロメタン(DCM)、ジメチルスルホキシド(DMSO)。

【０１２３】

特記しない限り、反応のための開始材料は、市販されているか、または公知の手順により調製し得る。例えば、開始材料の多くは商業的供給者、例えばSigma-Aldrichから入手可能である。他のものは、March’s Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons)およびLarock’s Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.)などの標準参考テキストに記載されている手順により調製し得る。

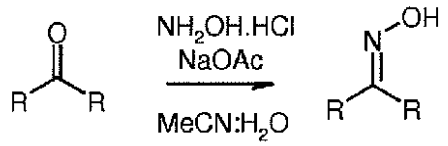
【０１２４】

本発明の化合物の合成において使用されるオキシム中間体を合成する方法を、一般的方法1に示す。

【０１２５】

一般的方法1

【化３４】



周囲温度のアセトニトリル:水(2:1 v/v)に溶解したヒドロキシルアミン塩酸塩の溶液に、酢酸ナトリウムおよびケトンを撹拌しながら添加する。約3時間後、または公知の方法により評価し得る反応完了時に、溶媒を真空で除去し、該反応を炭酸カリウム溶液で停止する。有機物をDCM中に抽出し、合わせて、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮すると、さらに精製する必要のないオキシムが得られる。

【０１２６】

一般的方法1A

周囲温度のアセトニトリル:水(2:1 v/v)に溶解したヒドロキシルアミン塩酸塩(1.1当量)の撹拌溶液に、酢酸ナトリウム(1.1当量)およびケトン(1当量)を添加する。この反応の進行をTLCおよびLC-MSによりモニタし、反応の完了時に、溶媒を真空で除去し、該反応を炭酸カリウム溶液で停止する。有機物をDCM中に抽出し、合わせて、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮すると、さらに精製する必要のないオキシムが得られる。

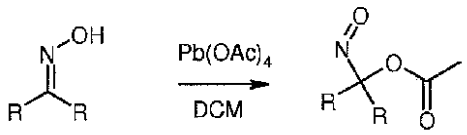
【０１２７】

オキシム中間体から本発明の化合物を合成する方法を、一般的方法2～4で説明する。

【０１２８】

一般的方法2

【化３５】



DCMに溶解したオキシムの溶液を、0℃のDCMに溶解した四酢酸鉛の溶液に滴下する。オキシム溶液の添加で、青色が徐々に現れる。添加完了時(約1時間後)に、該反応物を周囲温度まで温め、撹拌をさらに2～3時間または反応が完了するまで続ける。該反応を水の添加により停止し、相を分離し、有機物をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮すると、アセトキシ-1-ニトロソ化合物が得られ、これは、例えばシリカゲルクロマトグラフィーにより、溶離剤としてペンタン/エーテル(オキシムの性質による)を用いて精製することができ、該生成物が青色油として得られる。

【０１２９】

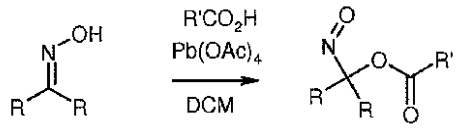
一般的方法2A

0℃のDCM(5体積)に溶解した四酢酸鉛(1当量)の溶液に、DCM(5体積)に溶解したオキシム(1当量)の溶液を滴下する。オキシム溶液の添加で、青色が徐々に現れる。添加完了時(約1時間後)に、反応物を周囲温度まで温め、撹拌をさらに2～3時間または反応が完了するまで(TLCおよびHPLCによりモニタする)続ける。該反応を水の添加により停止し、相を分離し、有機物をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮すると、アセトキシ-1-ニトロソ化合物が得られ、これを、シリカカラムクロマトグラフィーにより、溶離剤として適切な溶媒混合物を用いて精製すると、該生成物が得られる。

【０１３０】

一般的方法3

【化３６】



DCMに溶解したオキシムの溶液に、0℃のDCMに溶解した四酢酸鉛および酸の溶液を滴下する。オキシム溶液の添加で、青色が徐々に現れる。添加完了時(約1時間後)に、反応物を周囲温度まで温め、撹拌をさらに2～3時間または反応が完了するまで続ける。該反応を水の添加により停止し、相を分離し、有機物をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮すると、粗ニトロソ化合物が得られ、これを、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、溶離剤としてペンタン/エーテルを用いて精製すると、精製化合物が青色油として得られる。

【０１３１】

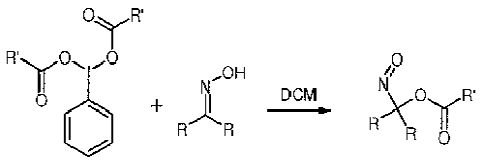
一般的方法3A

0℃のDCM(7体積)に溶解した四酢酸鉛(1当量)および酸(10当量)の溶液に、DCM(3体積)に溶解したオキシム(1当量)の溶液を滴下する。オキシム溶液の添加で、青色が徐々に現れる。添加完了時(約1時間後)に、反応物を周囲温度まで温め、撹拌をさらに2～3時間または反応が完了するまで(TLCおよびHPLCによりモニタする)続ける。該反応を水の添加により停止し、相を分離し、有機物をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮すると、粗アシルオキシ-1-ニトロソ化合物が得られ、これを、シリカカラムクロマトグラフィーにより、溶離剤として適切な溶媒混合物を用いて精製すると、該生成物が得られる。

【０１３２】

一般的方法4

【化３７】



0℃まで冷却したDCMに溶解したビス(アシルオキシ)ヨードベンゼン(Org. Lett. 2004, 3613-3615において記載されている方法に従い合成し得る)の溶液に、DCMに溶解したオキシムの溶液を添加する。約2時間後、または反応が完了するまで、反応混合物を真空で濃縮し、例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、溶離剤としてDCMを用いて精製すると、精製化合物が青色油として得られる。

【０１３３】

一般的方法4A

0℃まで冷却したDCM(10体積)に溶解したビス(アシルオキシ)ヨードベンゼン(1当量)(Org. Lett. 2004, 3613-3615において記載されている方法に従い合成し得る)の溶液に、DCM(1体積)に溶解したオキシム(1当量)の溶液を添加する。この反応の進行をTLCおよびLC-MSによりモニタし、反応の完了時に、反応混合物を真空で濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィーにより、溶離剤として適切な溶媒混合物を用いて精製すると、該生成物が得られる。

【０１３４】

化合物および組成物の使用方法

本明細書における化合物および組成物は、ニトロキシル療法に応答する疾患または病状の発症および/または進行を治療および/または予防するために使用し得る。

【０１３５】

本発明は個体(例えば、そのような治療が必要であると識別された個体)に有効量の化合物を投与し、所望の効果を生じさせる方法を含む。そのような治療が必要な被験体の識別

は、医師、臨床スタッフ、救急救命士、または他のヘルスケア専門家の判断とすることができ、主観的(例えば、意見)または客観的(例えば、試験または診断法により測定可能)なものとすることができる。

【０１３６】

1つの実施形態は、個体に生理的条件下でニトロキシルを供与する化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、ニトロキシルレベルの調節が必要な個体においてインビボでニトロキシルレベルを調節する(例えば、増加させる)方法を提供する。個体は、ニトロキシル療法に応答する疾患または病状を有する、または有する疑いがある、または有するかもしくは発症する危険がある場合、ニトロキシル調節が必要である。

【０１３７】

本発明の方法により含まれる特定の疾患または病状としては、心不全などの心血管疾患または病状および虚血/再灌流損傷および癌、例えば、乳癌、膵癌、前立腺癌および結腸直腸癌に関連する、または関連し得る疾患または病状が挙げられる。これらの方法をより詳しく以下に説明する。

【０１３８】

本発明のニトロキシル供与化合物を含む組成物は本発明に含まれる。しかしながら、記載した方法は２つ以上のニトロキシル供与化合物を使用することができ、例えば、該方法はAngeli塩および1つの本発明のニトロキシル供与体化合物または2つ以上の本発明のニトロキシル供与体化合物を使用することができ、それらは同時に、または連続して投与し得る。

【０１３９】

心血管疾患

本明細書では、有効量の少なくとも1つのニトロキシル供与体化合物を治療の必要な個体に投与することにより、心不全などの心血管疾患を治療する方法を提供する。本方法は、個体に本明細書で詳述した任意の式による化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することにより、治療の必要な個体において、心不全などの心血管疾患を治療することを提供する。また、治療的有効量の少なくとも1つのニトロキシル供与化合物を少なくとも1つの他の陽性変力薬と併用して治療の必要な個体に投与する方法を提供する。さらに、治療的有効量の少なくとも1つのニトロキシル供与化合物をβ-アンタゴニスト療法を受けている個体および、心不全を経験している個体に投与する方法を提供する。本明細書では、心不全を治療するために本発明の化合物をβ-アドレナリン作動薬と併用して投与するための方法を提供する。そのような作動薬としては、ドーパミン、ドブタミンおよびイソプロテレノール、ならびにそのような化合物の類似体および誘導体が挙げられる。β-拮抗薬、例えば、プロプラノロール、メトプロロール、ビソプロロール、ブシンドロール、およびカルベジロールを用いた治療を受けている個体にニトロキシル供与体を投与する方法もまた提供する。さらに、本明細書では、特定の分類の心不全、例えば、クラスIII心不全および急性心不全を治療するための方法を提供する。

【０１４０】

有効量の少なくとも1つのニトロキシル供与化合物を、心不全を経験している可能性のある、治療の必要がある個体に投与することにより、急性うっ血性心不全を含むうっ血性心不全(CHF)を治療する方法もまた、本発明に含まれる。有効量の少なくとも1つのニトロキシル供与化合物を、有効量の少なくとも1つの他の陽性変力薬と併用して、心不全を経験している可能性のある、治療の必要がある個体に投与することにより、CHFを治療する方法もまた開示される。1つの変形では、他の陽性変力物質はβ-アドレナリン作動薬、例えば、ドブタミンである。ニトロキシル供与体と少なくとも1つの他の陽性変力剤の併用投与は、ニトロキシル供与体を他の陽性変力剤と連続して投与すること、例えば、第1の作用物質による治療、次に第2の作用物質による治療、または両方の作用物質を実質的に同時に投与すること(この場合、投与を実施する際に重なりが存在する)を含む。連続投与により、第2の作用物質と併用して治療的に有効であるのに十分な、いくらかの量の第1の作用物質が、他の作用物質が投与された時に、被験体内に残っている限り、個体は、異な

る時間に該作用物質に暴露される。両方の作用物質を同時に用いる治療は、同じ用量、例えば、物理的に混合された用量で、または同じ時に投与される別々の用量で該作用物質を投与することを含むことができる。

【０１４１】

特定の実施形態では、ニトロキシル供与体は、β-アンタゴニスト療法を受けている、心不全を経験している個体に投与される。β-アンタゴニスト(β-遮断薬としても知られている)としては、被験体のβ-アドレナリン受容体でアンタゴニストとして有効に作用する任意の化合物が挙げられ、所望の治療的または薬学的結果、例えば、血管緊張および/または心拍数の減少を提供する。β-アンタゴニスト療法を受けている被験体はβ-アンタゴニストが投与されており、β-アンタゴニストが被験体のβ-アドレナリン受容体でアンタゴニストとして作用し続けている任意の被験体である。特定の実施形態では、被験体がβ-遮断療法を受けているかどうかの決定は、被験体の病歴検査によりなされる。他の実施形態では、被験体は、化学試験、例えば、Thevis et al., Biomed. Chromatogr., 15:393-402 (2001)において記載されているような高速液体クロマトグラフィーによりβ-遮断薬の存在に対しスクリーニングされる。

【０１４２】

ニトロキシル供与化合物の、単独で、または陽性変力薬との併用での、またはβ-アンタゴニスト療法を受けている被験体への投与は、全ての分類の心不全を治療するために使用される。特定の実施形態では、ニトロキシル供与化合物は、初期慢性心不全、例えば、クラスII心不全を治療するために使用される。他の実施形態では、ニトロキシル供与化合物は、クラスIV心不全を治療するために、陽性変力薬、例えば、イソプロテレノールと併用して使用される。さらに他の実施形態では、ニトロキシル供与化合物は、急性心不全を治療するために、別の陽性変力薬、例えば、イソプロテレノールと併用して使用される。いくつかの実施形態では、初期心不全を治療するためにニトロキシル供与体が使用される場合、投与される用量は、急性心不全を治療するために使用されるものより低い。他の実施形態では、該用量は急性心不全を治療するために使用されるものと同じである。

【０１４３】

ニトロキシル療法に応答する心血管疾患または病状、例えば、冠動脈閉塞、冠動脈疾患(CAD)、アンギナ、心発作、心筋梗塞、高血圧、虚血性心筋症および梗塞、拡張期心不全、肺うっ血、肺水腫、心線維症、心臓弁疾患、心膜疾患、循環うっ血状態、末梢性浮腫、腹水、シャーガス病、心室肥大、心臓弁膜症、心不全、例えば、限定されないが、急性うっ血性心不全および急性非代償性心不全などのうっ血性心不全を治療する方法もまた提供される。他の心血管疾患または病状を治療する方法、例えば、肺高血圧症または心肥大を治療する方法もまた提供される。これらの方法は、ニトロキシル供与化合物を単独で、または別の陽性変力薬との併用で使用し、別の陽性変力薬は、1つの態様では、別のニトロキシル供与化合物であり得る。

【０１４４】

虚血/再灌流損傷

本発明は虚血/再灌流損傷を治療もしくは予防し、またはそれから保護する方法を含む。特に、本発明の化合物は、虚血事象に対する危険のある個体に対し有益である。故に、本明細書では、有効量の少なくとも1つのニトロキシル供与化合物を、好ましくは虚血発症前に、個体に投与することにより、虚血/再灌流に関連する損傷を予防または減少させる方法を提供する。当該方法は、個体に、本明細書で詳述した任意の式による化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することにより、治療の必要な個体において虚血/再灌流損傷の治療を提供する。本発明の化合物は、虚血後であるが、再灌流前に個体に投与し得る。本発明の化合物はまた、虚血/再灌流後に投与することができるが、この場合、該投与によりさらなる損傷が保護される。個体が虚血事象に対する危険があると示されている方法もまた提供される。ニトロキシル供与化合物を、移植された器官のレシピエント体内での再灌流時に、器官の組織に対する虚血/再灌流損傷を減少させるのに有効な量で、移植される器官に投与する方法もまた開示される。

【０１４５】
本発明のニトロキシル供与体は、このように、将来の虚血/再灌流と関連する損傷を予防または減少させる方法において使用し得る。例えば、虚血発症前のニトロキシル供与体の投与は、危険のある組織における組織壊死(梗塞のサイズ)を減少させ得る。生被験体では、これは、有効量のニトロキシル供与化合物を、虚血発症前に個体に投与することにより達成し得る。移植される器官では、これは、器官を、移植レシピエント体内での器官の再灌流前にニトロキシル供与と接触させることにより達成される。２つ以上のニトロキシル供与化合物、例えば、Angeli塩および本発明のニトロソ誘導体または本発明の2つ以上のニトロソ誘導体を含む組成物もまた、記載した方法において使用することができる。ニトロキシル供与化合物はまた、虚血損傷を最小に抑えるように設計された他のクラスの治療薬、例えば、β遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、抗血小板療法または冠動脈疾患を有する個体の心筋を保護するための他の介入治療と併用して使用することができる。
【０１４６】
ニトロキシル供与体を生被験体に投与する1つの方法としては、虚血発症前のニトロキシル供与化合物の投与が挙げられる。これは、虚血の各事例の発症のみに言及しており、以前の虚血事象を有する被験体を用いた方法の実施を排除せず、すなわち、該方法はまた、ニトロキシ供与化合物の、過去に虚血事象を有した被験体への投与を企図する。
【０１４７】
最初の、またはその後の虚血事象を起す危険性がある個体を選択することができる。例としては、公知の高コレステロール血症、虚血の危険と関連するEKG変化、座りがちな生活スタイル、部分冠動脈閉塞の血管造影的証拠、心筋障害の心エコー証拠、または将来のまたは追加の虚血事象(例えば、心筋虚血事象、例えば、心筋梗塞(MI)、または神経血管虚血、例えば脳血管発作CVA)に対する危険性の任意の他の証拠を有する個体が挙げられる。該方法の特定の例では、将来の虚血の危険性があるが、現在、虚血の証拠(例えば、虚血に関連する心電図変化(例えば、適切な臨床状況でのピークもしくは逆T-波またはST部分の上昇、または抑圧)、CKMBの上昇、または虚血の臨床上の証拠、例えば、激しい胸骨下胸痛または腕痛、息切れおよび/または発汗)がない個体が、治療に選択される。ニトロキシル供与化合物はまた、心筋虚血が起こり得る手順、例えば、血管形成術または手術(例えば、冠動脈バイパス移植手術など)の前に投与することができる。ニトロキシル供与化合物を虚血事象の危険性が証明された個体に投与する方法もまた、含まれる。そのような状態を有する個体の選択は様々な方法により実施することができ、それらのいくつかが上記で示されている。例えば、活性虚血、心筋梗塞の前の病歴、血清コレステロールの上昇などと関連しない異常EKGのうちの1つまたは複数を有する個体は虚血事象の起こる危険性がある。故に、危険性のある個体は、被験体が虚血事象に対する危険のいずれかの徴候を有するかどうかを決定するための身体的試験により、または潜在的な被験体の病歴を引き出すことにより選択することができる。危険性が上記の徴候、または当業者が理解するであろう任意の他の徴候に基づき証明された場合、該個体は虚血事象の起こる危険性が証明されたと考えられる。
【０１４８】
虚血/再灌流は、心筋組織以外の組織を損傷し得、本発明は、そのような損傷を治療または予防する諸方法を含む。1つの変形では、該方法に、脳、肝臓、腸管、腎臓、腸の組織、または任意の他の組織において、虚血/再灌流に由来する損傷を減少させるのに用途が見出される。これらの方法は好ましくは、ニトロキシル供与体のそのような損傷の危険性のある個体への投与を含む。非心筋虚血の危険がある個体の選択は、心筋虚血の危険性を評価するのに使用される指標の決定を含むことができる。しかしながら、他の因子が、他の組織における虚血/再灌流の危険を示し得る。例えば、手術患者はしばしば、手術関連の虚血を経験する。故に、手術の予定のある個体は、虚血事象の危険性があると考えられる。脳卒中に対する下記の危険因子(またはこれらの危険因子のサブセット)は、脳組織の虚血に対する被験体の危険性を示す：高血圧、喫煙、頸動脈狭窄、身体的不活性、糖尿病、高脂血症、一過性脳虚血発作、心房細動、冠動脈疾患、うっ血性心不全、過去の心筋

梗塞、壁在血栓を有する左室機能不全および僧帽弁狭窄。Ingall, “Preventing ischemic stroke: current approaches to primary and secondary prevention,” Postgrad. Med., 107(6):34-50 (2000)。さらに、高齢者における未処置の感染性下痢の合併症としては、心筋、腎臓、心血管および腸虚血が挙げられる。Slotwiner-Nie & Brandt, “Infectious diarrhea in the elderly,” Gastroenterol. Clin. N. Am., 30(3):625-635 (2001)。あるいは、個体は、虚血性腸、腎臓または肝臓疾患に対する危険因子に基づき選択することができる。例えば、治療は、降圧エピソード(例えば、外科的出血)の危険のある高齢被験体において開始される。このように、そのような徴候を示す被験体は虚血事象の危険性があると考えられる。本発明のニトロキシル供与化合物を、本明細書で列挙した疾患のいずれか1つまたは複数の疾患、例えば糖尿病または高血圧を有する個体に投与する方法もまた含まれる。脳動静脈奇形などの虚血となり得る他の疾患は虚血事象の危険性を証明すると考えられる。

【０１４９】

ニトロキシルを移植される器官に投与する方法は、例えば、器官除去プロセスにおいて使用される灌流カニューレによって、ドナーから器官を取り出す前の、ニトロキシルの投与を含む。器官ドナーが生きたドナー、例えば、腎臓ドナーである場合、該ニトロキシル供与体は、虚血事象の危険性のある被験体に対し上記で記載した器官ドナーに投与することができる。他の場合、該ニトロキシル供与体は、該器官を、該ニトロキシル供与体を含む溶液中で保存することにより投与することができる。例えば、該ニトロキシル供与体は、器官保存溶液、例えば、実質的に、エチレングリコール、エチレンクロロヒドリンおよびアセトンを含まないヒドロキシエチルデンプンを含有する溶液である、Wisconsin大学“UW”溶液中に含ませることができる(米国特許第4,798,824号を参照されたい)。

【０１５０】

癌

本発明は有効量の少なくとも1つのニトロキシル供与体化合物を、癌性疾患、例えば癌を有するまたは有する疑いのある個体に投与することにより癌を治療する方法を含む。本発明はまた、治療的有効量の少なくとも1つのニトロキシル供与体化合物を、少なくともう1つの抗癌剤と併用して癌を有する個体に投与することにより癌を治療する諸方法を提供する。これらの方法は、本明細書で詳述した任意の式による化合物またはその薬学的に許容される塩を個体に投与することにより、治療の必要な個体の癌を治療することを提供する。

【０１５１】

本発明の方法により治療し得る癌としては、頭、首、鼻腔、副鼻腔、上咽頭、口腔、中咽頭、咽頭、下咽頭、唾液腺の腫瘍、およびパラガングリオーマを含む頭頸部癌；肝臓および胆管の癌、特に肝細胞癌；腸癌、特に結腸直腸癌；卵巣癌；小細胞および非小細胞肺癌；乳癌肉腫、例えば、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、胎児性横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、神経線維肉腫、骨肉腫、滑膜肉腫、脂肪肉腫、および胞状軟部肉腫；中枢神経系の新生物、特に脳癌；リンパ腫、例えばホジキンリンパ腫、リンパ形質細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、B-系列大細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、およびT-細胞未分化大細胞リンパ腫が挙げられる。そのような疾患を治療する方法は、治療的有効量のこの化合物を被験体に投与することを含む。当該方法は必要に応じて繰り返し得る。

【０１５２】

本発明の化合物は、他の抗癌剤または細胞毒性薬、例えば、アルキル化剤、血管新生阻害剤、代謝拮抗薬、DNA切断薬、DNA架橋剤、DNAインターカレーター、DNA副溝バインダー、エンジイン、熱ショックタンパク質90阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、微小管安定化剤、ヌクレオシド(プリンまたはピリミジン)類似体、核外輸送阻害剤、プロテアソーム阻害剤、トポイソメラーゼ(IまたはII)阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤と併用して投与することができる。特定の抗癌剤または細胞毒性薬としては、β-ラパコン、アンサミトシンP3、アウリスタチン、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルフ

ァン、カリチアマイシン、カリスタチンA、カンプトテシン、カペシタビン、シスプラチン、クリプトフィシン類、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキソルビシン、デュオカルマイシン、ダイネマイシンA、エトポシド、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、イマチニブ、インターフェロン類、インターロイキン類、イリノテカン、メトトレキセート、ミトマイシンC、オキサリプラチン、パクリタキセル、スポンジスタチン類、スベロイルアニリドヒドロキサム酸(SAHA)、チオテパ、トポテカン、トリコスタチンA、ビンブラスチン、ビンクリスチンおよびビンデシンが挙げられる。

【０１５３】

薬学的組成物、剤形および治療レジメン

本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的に許容される組成物もまた含まれ、当該方法のいずれかは本発明の化合物を薬学的に許容される組成物として使用し得る。薬学的に許容される組成物は1つまたは複数の本発明の化合物を、薬学的賦形剤と共に含む。本発明の薬学的組成物としては、経口、直腸、経鼻、局所(頬側および舌下を含む)、膣内または非経口(皮下、筋内、静脈内、腹腔内、心臓内、皮内、経皮および腫瘍内を含む)投与に適したものが挙げられる。

【０１５４】

本発明の化合物は、本発明の化合物および賦形剤を含む医薬製剤において使用し得る。使用し得る賦形剤としては、担体、表面活性剤、増粘剤または乳化剤、固体結合剤、分散または懸濁補助剤、可溶化剤、着色剤、香味剤、コーティング剤、崩壊剤、潤滑剤、甘味剤、保存剤、等張剤、およびそれらの組み合わせが挙げられる。適した賦形剤の選択および使用は“Remington: The Science and Practice of Pharmacy”, 21st Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 2005)において教示されており、その開示内容は参照により本明細書に組み入れられる。

【０１５５】

本化合物または組成物は任意の有効な剤形として調製し得る。単位剤形もまた意図され、単位剤形としては、化合物または組成物の別個の単位、例えば、カプセル、サシェまたは錠剤が挙げられ、各々が予め決められた量の化合物を；粉末または顆粒として；水性液または非水性液中の溶液または懸濁液として；または水中油液体エマルジョンもしくは油中水液体エマルジョンとして；またはリポソームに充填されたものとして、およびボーラスとして、などで含む。

【０１５６】

本化合物または組成物を含む錠剤は、任意で、1つまたは複数の補助的な成分と共に、圧縮または鋳造により製造し得る。圧縮錠剤は、適した機械において、自由に流れる形態、例えば粉末または顆粒の活性成分を、任意で結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、表面活性剤もしくは分散剤と混合して圧縮することにより調製し得る。鋳造錠剤は、適した機械において、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を鋳造することにより製造し得る。該錠剤は任意で、コーティングするまたは切れ目を付けることができ、その中の活性成分が持続放出または制御放出されるように製剤化し得る。薬学的に活性な成分、例えば、本明細書で記載されているものおよび当技術分野において知られている他の化合物のそのような持続放出または制御放出組成物を製剤化する方法は、当技術分野で知られており、いくつかの発行された米国特許において記載されており、その中のいくつかとしては、米国特許第4,369,174号および同第4,842,866号、ならびにその中で引用されている参考文献が挙げられるが、それらに限定されない。コーティングは化合物を腸に送達するために使用することができる(例えば、米国特許第6,638,534号、同第5,217,720号および同第6,569,457号、ならびにその中で引用されている参考文献を参照されたい)。当業者であれば、錠剤の他に、活性成分を持続放出または制御放出させるために、他の剤形を製剤化することができることを認識するであろう。そのような剤形としては、カプセル、顆粒化、およびゲルキャップが挙げられるが、それらに限定されない。

【０１５７】

局所投与のために適した組成物としては、通常、スクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカントゴムの香味基剤中に成分を含むトローチ剤、およびゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアラビアゴムのような不活性基剤中に活性成分を含む香錠が挙げられる。

【０１５８】

非経口投与に適した組成物としては、抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬および製剤を対象レシピエントの血液と等張にする溶質を含み得る水性および非水性滅菌注射溶液、ならびに懸濁化剤および増粘剤を含み得る水性および非水性滅菌懸濁液が挙げられる。これらの製剤は、単回用量容器または複数回用量容器、例えば、密封アンプルおよびバイアルで提供することができ、使用直前に、注射のために、滅菌液体担体、例えば水の添加のみが必要となる凍結乾燥状態で保存することができる。1つの変形では、該水性組成物は、酸性であり、約5.5～約7のpHを有する。

【０１５９】

即時注射溶液および懸濁液は無菌の粉末、顆粒および錠剤から調製し得る。

【０１６０】

本化合物または組成物の個体への投与は、全身暴露を含み得、または、化合物もしくは組成物が対象部位で投与される場合、局所投与であり得る。対象組成物を対象部位で提供するためには様々な技術を使用することができ、例えば、注射、カテーテル、外套針、発射物、プルロニックゲル、ステム、薬物持続放出ポリマまたは内部アクセスを提供する他の装置である。器官または組織が、患者から除去されるために、アクセス可能である場合、そのような器官または組織は対象組成物を含む媒質中に入れることができ、対象組成物を器官上に塗ることができ、または任意の好都合な様式で塗布することができる。本発明の方法は、供与される器官に(例えば、虚血/再灌流損傷を予防するために)本化合物を投与することを含む。したがって、別の個体に移植するために1つの個体から除去される器官は、本明細書で記載した化合物または組成物を含む媒質中に入れられ、またはそうでなければ、その化合物または組成物に暴露され得る。

【０１６１】

本発明の化合物、例えば、本明細書の式のものは、任意の適した用量で投与することができ、該用量は、成体に対して、1日につき1回(または1日につき分割投与で複数回)約0.001～4.0gの投与レベルを含む。このように、本発明のある実施形態では、本明細書の化合物は、範囲の下限が0.1mg/日～400mg/日の間の任意の量であり、範囲の上限が1mg/日～4000mg/日の間の任意の量であるいずれかの投与範囲の用量(例えば、5mg/日～100mg/日、150mg/日～500mg/日)で投与される。他の実施形態では、本明細書の化合物は、範囲の下限が0.1mg/kg/日～90mg/kg/日の間の任意の量であり、範囲の上限が1mg/kg/日～32100mg/kg/日の任意の量であるいずれかの投与範囲の用量(例えば、0.5mg/kg/日～2 mg/kg/日、5mg/kg/日～20mg/kg/日)で投与される。該投与間隔は、個体の要求により調節することができる。より長い投与間隔では、徐放製剤またはデポー製剤を使用することができる。該投与は静脈内投与と同量とすることができる。例えば、本化合物は、例えば、静脈内投与可能な薬学的組成物中、約.01μg/kg/分～約100μg/kg/分の間または約.05μg/kg/分～約95μg/kg/分の間または約.1μg/kg/分～約90μg/kg/分の間または約1.0μg/kg/分～約80μg/kg/分の間または約10.0μg/kg/分～約70 μg/kg/分の間または約20μg/kg/分～約60μg/kg/分の間または約30μg/kg/分～約50μg/kg/分の間または約.01μg/kg/分～約1.0μg/kg/分の間または約.01μg/kg/分～約10μg/kg/分の間または約0.1μg/kg/分～約1.0μg/kg/分の間または約0.1μg/kg/分～約10μg/kg/分の間または約1.0μg/kg/分～約5μg/kg/分の間または約70μg/kg/分～約100μg/kg/分の間または約80μg/kg/分～約90μg/kg/分の量で、投与することができる。1つの変形では、本化合物は個体に、例えば、静脈内投与可能な薬学的組成物中、少なくとも約.01μg/kg/分または少なくとも約.05μg/kg/分または少なくとも約0.1μg/kg/分または少なくとも約0.15μg/kg/分または少なくとも約0.25μg/kg/分または少なくとも約0.5μg/kg/分または少なくとも約1.0μg/kg/分または少なくとも約1.5μg/kg/分または少なくとも約5.0μg/kg/分または少なくとも約10.0μg/kg/

分または少なくとも約20.0μg/kg/分または少なくとも約30.0μg/kg/分または少なくとも約40.0μg/kg/分または少なくとも約50.0μg/kg/分または少なくとも約60.0μg/kg/分または少なくとも約70.0μg/kg/分または少なくとも約80.0μg/kg/分または少なくとも約90.0μg/kg/分または少なくとも約100.0μg/kg/分またはそれ以上の量で投与される。別の変形では、本化合物は個体に、例えば、静脈内投与可能な薬学的組成物中、約100.0μg/kg/分未満または約90.0μg/kg/分未満または約80.0μg/kg/分未満または約80.0μg/kg/分未満または約70.0μg/kg/m分未満または約60.0μg/kg分未満または約50.0μg/kg/分未満または約40.0μg/kg/分未満または約30.0μg/kg/分未満または約20.0μg/kg/分未満または約10.0μg/kg/分未満または約5.0μg/kg/分未満または約2.5μg/kg/分未満または約1.0μg/kg/分未満または約0.5μg/kg/分未満または約0.05μg/kg/分未満または約0.15μg/kg/分未満または約0.1μg/kg/分未満または約0.05μg/kg/分未満または約0.01μg/kg/分未満の量で投与される。

【０１６２】

本発明はさらに、1つまたは複数の本明細書で記載した化合物を含むキットを提供する。これらのキットは、本明細書で開示した化合物のあらゆる化合物および使用するための使用説明書を用い得る。本化合物は任意の許容される形態で製剤化し得る。これらのキットは、本明細書で記載した使用のうちのいずれか一つまたは複数の使用ために使用することができ、そのため、提示した使用(例えば、ニトロキシル療法に応答する疾患または病状、例えば、心不全、虚血/再灌流損傷または癌の発症および/または進行の治療および/または予防および/または遅延)のいずれか一つまたは複数の使用ための使用説明書を含み得る。

【０１６３】

キットは一般に適したパッケージングを含む。当該キットは、本明細書で記載した任意の化合物を含む1つまたは複数の容器を含み得る。各成分(２つ以上の成分が存在する場合)は別個の容器にパッケージすることができ、またはいくつかの成分は、交差反応性および有効期間が許される限り、1つの容器内で一緒にすることができる。

【０１６４】

これらのキットは任意で、一組の使用説明書、一般に書面による使用説明書を含み得るが、本発明の方法(例えば、心疾患または虚血/再灌流損傷の発症および/または進行の治療、予防および/または遅延)の成分の使用に関して、使用説明書を含む電子記憶媒体(例えば、磁気ディスケットまたは光ディスク)もまた許容される。当該キットと共に含まれる該使用説明書は一般に、成分およびその個体への投与に関する情報を含む。

【実施例】

【０１６５】

本発明の実施は、下記実施例を参照することによりさらに理解されるであろう。これらの実施例は説明のために提供するものであり、制限するものではない。

【０１６６】

全てのNMRは次の機器：周囲プローブ温度で動作し、内部重水素ロックを使用するBruker AVANCE 400MHz分光計、Bruker 250またはBruker 360のうちの1つで記録した。化学シフトをテトラメチルシラン(TMS)に対しより低い振動数で100万分の1(ppm)で報告する。標準的な略称を、全体を通して使用する(s:一重線、br. s:ブロード一重線、d:二重線、dd:二重線二重線、t:三重線、q:四重線、quin:五重線、m:多重線)。結合定数をヘルツ(Hz)で報告する。

【０１６７】

実施例1-オキシム中間体の合成

下記のオキシムを一般的方法1に従い調製した。

【０１６８】

実施例1A

テトラヒドロ－ピラン-4-オンオキシム：周囲温度のアセトニトリル:水(10ml:5ml)に溶解したヒドロキシルアミン塩酸塩(1.53g、22mmol)の溶液に、酢酸ナトリウム(1.8g、22mm

ol)およびテトラヒドロ－ピラン-4-オン(2.0g、20mmol)を撹拌しながら添加した。3時間後、溶媒を真空で除去し、該反応を炭酸カリウム溶液(10ml)で停止した。有機物をDCM(3x 50ml)中に抽出し、合わせて、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮し、さらに精製する必要のないテトラヒドロ－ピラン-4-オンオキシムを得た(1.72g、収率75%)。^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d_6) dδ 10.38 (1H, s), 3.67 (2H, t, 5.7Hz), 3.60 (2H, t, 5.9Hz), 2.48 (2H, t, 5.9Hz), 2.23 (2H, t, 5.7Hz)。

【０１６９】

実施例1B

1-メチル-ピペリジン-4-オンオキシムを、1-メチル-ピペリジン-4-オンおよびヒドロキシルアミン塩酸塩から一般的方法1の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 10.31 (1H, s), 2.45 (2H, t, 6.1Hz), 2.38 (2H, t, 5.9Hz), 2.31 (2H, t, J=6.0Hz), 2.20 (2H, t, 6.4Hz), 2.18 (3H, s)。

【０１７０】

実施例1C

1-アセチル-ピペリジン-4-オンオキシムを、1-アセチル-ピペリジン-4-オンおよびヒドロキシルアミン塩酸塩から一般的方法1の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 10.48 (1H, d, 3.2Hz), 3.43-3.56 (4H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 2.42 (1H, t, 6.2Hz), 2.29-2.34 (1H, m), 2.17 - 2.26 (1H, m), 2.03 (3H, d, 4.2Hz)。

【０１７１】

実施例1D

1-ベンゾイル-ピペリジン-4-オンオキシムを、1-ベンゾイル-ピペリジン-4-オンおよびヒドロキシルアミン塩酸塩から一般的方法1の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 10.53 (1H, br. s.), 7.29-7.54 (5H, m), 3.49-3.81 (4H, m), 2.44-2.66 (2H, m), 2.17-2.42 (2H, m)。

【０１７２】

実施例1E

1,3-ジエトキシ-プロパン-2-オンオキシムを、1,3-ジエトキシ-プロパン-2-オンおよびヒドロキシルアミン塩酸塩から一般的方法1の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 11.06 (1H, s), 4.18 (2H, s), 3.96 (2H, s), 3.41 (4 H, quin, 7.0Hz), 1.10 (6H, q, 7.1Hz)。

【０１７３】

実施例1F

1,2,2,6,6-ペンタメチル-ピペリジン-4-オンオキシムを、1,2,2,6,6-ペンタメチル-ピペリジン-4-オンおよびヒドロキシルアミン塩酸塩から一般的方法1の条件を用いて調製した。1H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ 2.52 (2H, s), 2.28 (3H, s), 2.21 (2H, s), 1.12 (6H, s), 1.11 (6H, s)。

【０１７４】

実施例1G

({8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イリデン}アミノ)オールを、トロピノンおよびヒドロキシルアミン塩酸塩から一般的方法1の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ 3.20-3.42 (2H, m), 2.90-3.10 (1H, m), 2.59 (1H, dd, 15.0, 3.4Hz), 2.39 (3H, s), 2.08-2.29 (2H, m), 1.91-2.08 (2H, m), 1.41-1.72 (2H, m)。

【０１７５】

実施例1H

3-(アセチルオキシ)-2-(ヒドロキシイミノ)プロピルアセテートを、3-(アセチルオキシ)-2-オキソプロピルアセテート(Tetrahedron Lett., 2001; 3331-3334)およびヒドロキシルアミン塩酸塩から一般的方法1の条件を用いて調製した。1H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ 8.32 (1H, br. s.), 5.02 (2H, s), 4.75 (2H, s), 2.11 (3H, s), 2.10 (3H, s)。

【０１７６】
実施例2－4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアセテートの調製
4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアセテートを一般的方法2に従い調製した。DCM(50ml)に溶解したテトラヒドロ-ピラン-4-オンオキシム(3.0g、26.1mmol)の溶液を、0℃のDCM(100ml)に溶解した四酢酸鉛(11.57g、26.1mmol)の溶液に、滴下した。オキシム溶液の添加で、青色が徐々に現れる。添加完了時(約1時間後)に、反応物を周囲温度まで温め、撹拌をさらに2～3時間続けた。該反応を水の添加により停止し、相を分離し、有機物をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮し、4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアセテートを得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、溶離剤としてペンタン:EtOAcの勾配を用いて精製し、標題化合物を青色油として、収率56%で得た。^{1}H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) d 1.84 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.25 (3H, s), 3.71 (2H, m), 4.03 (2H, m)。
【０１７７】
実施例3－1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルアセテートの調製
1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルアセテートを、1-メチル-ピペリジン-4-オンオキシムおよび四酢酸鉛から一般的方法2の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) d 2.86 - 2.91 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.29 (2H, s), 2.27 (2H, t, 2.2Hz), 2.22 (3H, s), 1.85-1.91 (2H, m)。
【０１７８】
実施例4－1-アセチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルアセテートの調製
1-アセチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルアセテートを、1-アセチル-ピペリジン-4-オンオキシムおよび四酢酸鉛から一般的方法2の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d 4.51 (1H, ddd, 9.8, 8.3, 4.4Hz), 3.87 (1H, ddd, 10.0, 8.7, 5.0 Hz), 3.41 (1H, dd, 11.5, 3.2Hz), 3.05 (1H, dd, 13.4, 7.8Hz), 2.26 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.10-2.18 (1H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 1.81-1.90 (1H, m)。
【０１７９】
実施例5－1,3-ジエトキシ-2-ニトロソプロパン-2-イルアセテートの調製
1,3-ジエトキシ-2-ニトロソプロパン-2-イルアセテートを、1,3-ジエトキシ-2-プロパン-2-オンオキシムおよび四酢酸鉛から一般的方法2の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) d 4.09 (4H, q), 3.16-3.68 (4H, m), 2.17 (3H, s), 1.06 (6H, t)。
【０１８０】
実施例6－3-ニトロソテトラヒドロチオフェン-3-イルアセテートの調製
3-ニトロソテトラヒドロチオフェン-3-イルアセテートを、テトラヒドロチオフェン-3-オンオキシムおよび四酢酸鉛から一般的方法2の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d 3.69 (1H, d, 13.2Hz), 3.11 (1H, d, 13.2Hz), 2.99-3.05 (2H, m), 2.50-2.61 (1H, m), 2.22-2.29 (1H, m), 2.22 (3H, s)。
【０１８１】
実施例7－1-ベンゾイル-4-ニトロソピペリジン-4-イルアセテートの調製
1-ベンゾイル-4-ニトロソピペリジン-4-イルアセテートを、1-ベンゾイル-ピペリジン-4-オンオキシムおよび四酢酸鉛から一般的方法2の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d 7.42-7.48 (5H, m), 4.40-4.86 (1H, m), 3.63-4.13 (1H, m), 3.14-3.52 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.05-2.19 (2H, m), 1.80-2.04 (2H, m)。
【０１８２】
実施例8－1,2,2,6,6-ペンタメチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルアセテートの調製
1,2,2,6,6-ペンタメチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルアセテートを、1,2,2,6,6-ペンタメチル-ピペリジン-4-オンオキシムおよび四酢酸鉛から一般的方法2の条件を用いて調製した。1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 2.43 (3H, s), 2.29-2.40 (2H, m), 2.20 (3H, s), 1.81 (2H, d, 13.9Hz), 1.28 (6H, s), 1.23 (6H, s)。
【０１８３】

実施例9－2-ニトロソプロパン-1,2,3-トリイルトリアセテートの調製

2-ニトロソプロパン-1,2,3-トリイルトリアセテートを、3-(アセチルオキシ)-2-(ヒドロキシイミノ)プロピルアセテートおよび四酢酸鉛から一般的方法2の条件を用いて調製した。1H NMR (250MHz, クロロホルム-d) δ 4.50-4.92 (4 H, m), 2.21 (3H, s), 2.06 (6 H, s)。

【０１８４】

実施例10－8-メチル-3-ニトロソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルアセテートの調製

8-メチル-3-ニトロソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルアセテートを、({8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イリデン}アミノ)オールおよび四酢酸鉛から一般的方法2の条件を用いて調製した。1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 3.49-3.55 (2H, m), 2.63 (2H, d, 15.3Hz), 2.50 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.12-2.19 (2H, m), 2.07 (3 H, s), 1.92-2.01 (2H, m), 1.79-1.88 (2H, m)。

【０１８５】

実施例11－1-ニトロソシクロヘキシル2,4-ジクロロベンゾエートの調製

1-ニトロソシクロヘキシル2,4-ジクロロベンゾエートを一般的方法3に従い調製した。DCM(50ml)に溶解したシクロヘキサノンオキシム(2.66g、23.5mmol)の溶液を、0℃のDCM(300ml)に溶解した四酢酸鉛(10.42g、23.5mmol)および2,4-ジクロロ安息香酸(45.0g、235mmol)の溶液に、滴下した。オキシム溶液の添加で、青色が徐々に現れる。該添加の完了時(約1時間後)に、反応物を周囲温度まで温め、撹拌をさらに2～3時間続けた。該反応を水の添加により停止し、相を分離し、有機物をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空で濃縮し、1-ニトロソシクロヘキシル2,4-ジクロロベンゾエートを得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、溶離剤としてヘキサン:EtOAcを用いて精製し、標題化合物を青色油として収率9%で得た。d_H (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.02 (1H, d, 8.4Hz), 7.85 (1H, d, 2.0Hz), 7.64 (1H, dd, 8.4, 2.0Hz), 2.03-2.12 (2H, m), 1.38-1.93 (8H, m)。

【０１８６】

実施例12－1-ニトロソシクロヘキシルイソブチレートの調製

1-ニトロソシクロヘキシルイソブチレートを、シクロヘキサノンオキシム、四酢酸鉛およびイソ酪酸から一般的方法3の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム-d) d 2.68-2.79 (1H, sept, 7.0Hz), 1.71-1.93 (8H, m), 1.48-1.62 (2H, m), 1.29 (3H, s), 1.27 (3H, s)。

【０１８７】

実施例13－1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルイソブチレートの調製

1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルイソブチレートを、1-メチル-ピペリジン-4-オンオキシム、四酢酸鉛およびイソ酪酸から一般的方法3の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d 2.82-2.94 (2H, m), 2.65 (1H, sept, 7.0Hz), 2.36 (3H, s), 2.23-2.35 (4H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 1.28 (3H, s), 1.27 (3H, s)。

【０１８８】

実施例14A－1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イル2,4-ジフルオロベンゾエートの調製

1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イル2,4-ジフルオロベンゾエートを、1-メチル-ピペリジン-4-オンオキシム、四酢酸鉛および2,4-ジフルオロ安息香酸から一般的方法3の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d 7.59 (2H, dd, 7.5, 2.3Hz), 7.09 (1H, tt, 8.6, 2.4Hz), 2.98 (2H, dt, 11.7, 3.6Hz), 2.32-2.50 (7H, m), 2.04 (2H, dd, 14.2, 2.7Hz)。

【０１８９】

実施例14B－1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イル3,5-ジフルオロベンゾエートの調製

1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イル3,5-ジフルオロベンゾエートを、1-メチル-ピペリジン-4-オンオキシム、四酢酸鉛および3,5-ジフルオロ安息香酸から一般的方法3の条件を用いて調製した。

【０１９０】

実施例15－1-ニトロソシクロヘキシル2-クロロ-2,2-ジフルオロアセテートの調製

1-ニトロソシクロヘキシル2-クロロ-2,2-ジフルオロアセテートを、シクロヘキサノンオキシム、四酢酸鉛および2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸から一般的方法3の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) d 2.13-2.42 (3H, m), 1.79-1.99 (4H, m), 1.51-1.74 (3H, m)。

【０１９１】

実施例16－1-ニトロソシクロヘキシル4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタノエートの調製

1-ニトロソシクロヘキシル4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタノエートを、シクロヘキサノンオキシム、四酢酸鉛および4,4,4-トリフルオロ-3-メチルブタン酸から一般的方法3の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) d 2.69-2.92 (1H, m), 2.69-2.92 (1H, m), 2.47 (1H, d, 6.5Hz), 1.71-2.05 (4H, m), 1.42-1.63 (2H, m), 1.27 (3H, d, 6.9Hz), 1.10-1.39 (2H, m), 0.87 (1H, d, 7.0Hz), 0.78-0.99 (1H, m)。

【０１９２】

実施例17－4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2,2,2-トリフルオロアセテートを、テトラヒドロピラン-4-オンオキシム、四酢酸鉛およびトリフルオロ酢酸から一般的方法3の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) d 4.18 (2 H, m), 3.75 (2 H, m), 2.53 (2 H, m), 1.92 (2 H, m)。

【０１９３】

実施例18－4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル3,3,3-トリフルオロプロパノエートの調製

4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル3,3,3-トリフルオロプロパノエートを、テトラヒドロピラン-4-オンオキシム、四酢酸鉛および3,3,3-トリフルオロプロピオン酸から一般的方法3の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (360 MHz, クロロホルム-d) d 3.94-4.17 (2H, m), 3.54-3.79 (2H, m), 3.37 (2H, q), 2.23-2.43 (2H, m), 1.65-1.96 (2H, m)。

【０１９４】

実施例19－4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル4,4,4-トリフルオロブタノエートの調製

4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル4,4,4-トリフルオロブタノエートを、テトラヒドロピラン-4-オンオキシム、四酢酸鉛および4,4,4-トリフルオロ酪酸から一般的方法3の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) d 3.91-4.19 (2H, m), 3.48-3.83 (2H, m), 2.71-2.94 (2H, m), 2.36-2.67 (2H, m), 2.15-2.34 (2H, m), 1.63-1.96 (2H, m)。

【０１９５】

実施例20－1-ニトロソシクロヘキシル2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパノエートの調製

1-ニトロソシクロヘキシル2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパノエートを、シクロヘキサノンオキシム、四酢酸鉛およびペンタフルオロプロピオン酸から一般的方法3の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (360 MHz, クロロホルム-d) d 2.35 - 2.31 (2H, m), 1.77-2.00 (4H, m), 1.49-1.72 (4H, m)。

【０１９６】

実施例21－1-ニトロソシクロヘキシル2-シアノアセテートの調製

1-ニトロソシクロヘキシル2-シアノアセテートを、シクロヘキサノンオキシム、四酢酸鉛およびシアノ酢酸から一般的方法3の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) d 3.62 (2H, s), 2.01-2.21 (2H, m), 1.70-1.97 (5H, m), 1.41-1.69 (3H, m)。

【０１９７】

実施例22－4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2,2,2-トリクロロアセテートの調製

4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2,2,2-トリクロロアセテートを、テトラヒ

ドロ-ピラン-4-オンオキシム、四酢酸鉛およびトリクロロ酢酸から一般的方法3の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (360 MHz, クロロホルム-d) d 3.99-4.19 (2H, m), 3.61-3.94 (2H, m), 2.30-2.61 (2H, m), 1.58-2.03 (2H, m)。

【０１９８】

実施例23－4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパノエートの調製

4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロパノエートを、テトラヒドロ-ピラン-4-オンオキシム、四酢酸鉛およびペンタフルオロプロピオン酸から一般的方法3の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) d 4.11-4.30 (2H, m), 3.46-3.83 (2H, m), 2.45-2.73 (2H, m), 1.68-2.02 (2H, m)。

【０１９９】

実施例24－4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2-クロロ-2,2-ジフルオロアセテートの調製

4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2-クロロ-2,2-ジフルオロアセテートを、テトラヒドロ-ピラン-4-オンオキシム、四酢酸鉛およびクロロジフルオロ酢酸から一般的方法3の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (360 MHz, クロロホルム-d) d 4.06-4.23 (2H, m), 3.52-3.86 (2H, m), 2.27-2.70 (2H, m), 1.72-2.07 (2H, m)。

【０２００】

実施例25－(S)-4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2-アセトアミド-3-フェニルプロパノエートの調製

(S)-4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2-アセトアミド-3-フェニルプロパノエートを、テトラヒドロ-ピラン-4-オンオキシム、四酢酸鉛および(S)-2-アセチルアミノ-3-フェニル-プロピオン酸から一般的方法3の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d 7.09-7.46 (5H, m), 5.92 (1H, d, 7.3Hz), 4.93-5.12 (1H, m), 3.86-4.10 (2H, m), 3.43-3.68 (2H, m), 3.19-3.36 (2H, m), 2.06-2.68 (2H, m), 1.93-2.08 (3H, m), 1.81-1.93 (1H, m), 1.47-1.69 (1H, m)。

【０２０１】

実施例26－4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルピバレートの調製

4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルピバレートを、テトラヒドロ-ピラン-4-オンオキシム、四酢酸鉛およびトリメチル酢酸から一般的方法3の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (360 MHz, クロロホルム-d) d 3.91-4.14 (2H, m), 3.57-3.77 (2H, m), 2.10-2.29 (2H, m), 1.75-1.93 (2H, m), 1.34 (9H, s)。

【０２０２】

実施例27－ジエチル1-ニトロソシクロヘキシルホスフェートの調製

ジエチル1-ニトロソシクロヘキシルホスフェートを、シクロヘキサノンオキシム、四酢酸鉛およびリン酸ジエチルから一般的方法3の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, ベンゼン-d_6) d 3.90-4.15 (3H, m), 1.24-1.78 (10H, m), 0.88-1.10 (7H, m)。

【０２０３】

実施例28－ジブチル1-ニトロソシクロヘキシルホスフェートの調製

ジブチル1-ニトロソシクロヘキシルホスフェートを、シクロヘキサノンオキシム、四酢酸鉛およびリン酸ジブチルから一般的方法3の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d 4.12 - 4.21 (1H, m), 4.00 (3H, q, 6.7Hz), 1.61-1.79 (6H, m), 1.36-1.48 (5H, m), 1.25-1.35 (4H, m), 0.86-0.97 (9H, m)。

【０２０４】

実施例29－ジブチル1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルホスフェートの調製

ジブチル1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルホスフェートを、1-メチル-ピペリジン-4-オンオキシム、四酢酸鉛およびリン酸ジブチルから一般的方法3の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (360 MHz, クロロホルム-d) d 4.03-4.17 (4H, m), 2.77-2.88 (2H, m), 2.27-2.40 (6H, m), 2.12-2.24 (4H, m), 1.59-1.83 (6H, m), 1.38 (4H, q, 7.2Hz)。

【０２０５】

実施例30－1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルピバレートの調製

1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルピバレートを、1-メチル-ピペリジン-4-オンオキシム、四酢酸鉛およびトリメチル酢酸から一般的方法3の条件を用いて調製した。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 2.86-3.00 (2 H, m), 2.37 (3 H, s), 2.21-2.35 (4 H, m), 1.82-1.94 (2 H, m), 1.32 (9 H, s)。

【０２０６】

実施例31－1,2,2,6,6-ペンタメチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルピバレートの調製

1,2,2,6,6-ペンタメチル-4-ニトロソピペリジン-4-イルピバレートを、1,2,2,6,6-ペンタメチル-ピペリジン-4-オンオキシム、四酢酸鉛およびトリメチル酢酸から一般的方法3の条件を用いて調製した。1H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ 2.43-2.64 (5H, m), 2.09 (3H, s), 1.91 (2H, d, 14.2Hz), 1.39 (6H, d, 5.9Hz), 1.30 (9H, s), 1.25 (6H, d, 2.6Hz)。

【０２０７】

実施例32－1-ベンゾイル-4-ニトロソピペリジン-4-イル2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

1-ベンゾイル-4-ニトロソピペリジン-4-イル2,2,2-トリフルオロアセテートを、一般的方法4に従い調製した。0℃まで冷却したDCM(25ml)に溶解したビス(トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼン(990mg、2.3mmol)の溶液に、DCM(20ml)に溶解した1-ベンゾイル-ピペリジン-4-オンオキシム(500mg、2.3mmol)の溶液を添加した。2時間後、反応物を真空で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、溶離剤としてDCMを用いて精製し、標題化合物を青色油として32%の収率で得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d 7.43-7.53 (5H, m), 4.90-4.64 (1H, m), 4.19-3.89 (1H, m), 3.49-3.28 (2H, m), 2.64-2.34 (2H, m), 2.11-1.84 (2H, m)。

【０２０８】

実施例33－4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2-ベンズアミドアセテートの調製

4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2-ベンズアミドアセテートを、テトラヒドロ-ピラン-4-オンオキシムおよびビス(ベンゾイルアミノアセトキシ)ヨードベンゼン(ヨードベンゼンジアセテートおよびベンゾイルアミノ酢酸から合成)から一般的方法4の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d 7.15-7.28 (5H, m), 4.39 (2H, d, 5.4Hz), 4.03 (2H, m), 3.71 (2H, m), 2.18 (2H, m), 1.84 (2H, m)。

【０２０９】

実施例34－4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2-アセトアミドプロパノエートの調製

4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2-アセトアミドプロパノエートを、テトラヒドロ-ピラン-4-オンオキシムおよびビス(2-アセチルアミノ-プロピオネート)ヨードベンゼン(ヨードベンゼンジアセテートおよび2-アセチルアミノ-プロピオン酸から合成)から一般的方法4の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) d 6.04 (1H, d, 6.9Hz), 4.54-4.85 (1H, m), 3.60-3.91 (4H, m), 2.68 (2H, t, 5.8Hz), 2.38 (2H, t, 5.6Hz), 2.03 (3H, s), 1.50-1.63 (3H, m)。

【０２１０】

実施例35－4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル3-(5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)プロパノエートの調製

4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル3-(5-オキソテトラヒドロフラン-2-イル)プロパノエートを、テトラヒドロ-ピラン-4-オンオキシムおよびビス(3-(5-オキソ-テトラヒドロ-フラン-2-イル)-プロパナト)ヨードベンゼン(ヨードベンゼンジアセテートおよび3-(5-オキソ-テトラヒドロ-フラン-2-イル)プロピオン酸から合成)から一般的方法4の条件を用いて調製した。1H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) d 4.46 - 4.71 (1H, m), 3.92-4.15 (2H, m), 3.62-3.84 (2H, m), 1.77-2.80 (12H, m)。

【０２１１】

実施例36－メチル4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスクシネートの調製

メチル4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルスクシネートを、テトラヒドロ-ピラン-4-オンオキシムおよびビス(メチルスクシネート)ヨードベンゼン(ヨードベンゼンジアセテートおよびメチルコハク酸から合成)から一般的方法4の条件を用いて調製した。1H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) d 3.94 - 4.12 (2H, m), 3.59-3.80 (5H, m), 2.79-2.94 (2H, m), 2.62-2.75 (2H, m), 2.09-2.30 (2H, m), 1.73-1.90 (2H, m)。

【０２１２】

実施例37－2-メチル-2-((4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル)プロパン-1,3-ジイルジアセテートの調製

2-メチル-2-((4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル)プロパン-1,3-ジイルジアセテートを、テトラヒドロ-ピラン-4-オンオキシムおよびビス(3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチル-プロピオネート)ヨードベンゼン(ヨードベンゼンジアセテートおよび、報告されている方法(J. Am. Chem. Soc., 118, 1996, 6388-6395)を用いて合成された3-アセトキシ-2-アセトキシメチル-2-メチル-プロピオン酸から合成)から一般的方法4の条件を用いて調製した。1H NMR (250MHz , クロロホルム-d) d 4.32 (4H, s), 3.98-4.17 (2H, m), 3.54-3.74 (2H, m), 2.28-2.46 (2H, m), 2.13 (6H, s), 1.77-1.94 (2H, m), 1.40 (3H, s)。

【０２１３】

実施例38－4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル4-アセトキシ-3-(アセトキシメチル)ブタノエートの調製

4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル4-アセトキシ-3-(アセトキシメチル)ブタノエートを、テトラヒドロ-ピラン-4-オンオキシムおよびビス(4-アセトキシ-3-アセトキシメチル-ブチレート)ヨードベンゼンから一般的方法4の条件を用いて調製した(4-アセトキシ-3-アセトキシメチル-酪酸はTetrahedron: Asymmetry, 1997, 4079-4088およびSov. J. Bioorg. Chem. 1977, 323-324における方法に従い合成した)。1H NMR (250MHz, クロロホルム-d) d 4.83 (2H, m), 4.63 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.06 (6H, s)。

【０２１４】

実施例39－1-メチル4-(4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アスパルテートの調製

1-メチル4-(4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アスパルテートを、テトラヒドロピラン-4-オンオキシムおよびビス((S)-(+)-3-(ベンジルオキシカルボニル)-5-オキソ-4-オキサゾリジン)ヨードベンゼンから一般的方法4の条件を用いて調製した。1H NMR (500MHz, クロロホルム-d) d 7.31-7.42 (4H, m), 5.73 (1H, d, 8.1Hz), 5.16 (2H, s), 4.68-4.74 (1H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 3.81 (2H, s), 3.63-3.72 (2H, m), 3.06-3.26 (2H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 1.75-1.86 (2H, m)。

【０２１５】

実施例40－1-tert-ブチル4-(4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)N-(tert-ブトキシカルボニル)アスパルテートの調製

1-tert-ブチル4-(4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)N-(tert-ブトキシカルボニル)アスパルテートを、テトラヒドロ-ピラン-4-オンオキシムおよびビス(Boc-Asp-O^{t}Bu)-ヨードベンゼンから一般的方法4の条件を用いて調製した。1H NMR (500MHz, クロロホルム-d) d 5.42 (1H, d, 7.7Hz), 4.45-4.53 (1H, m), 3.99-4.09 (2H, m), 3.68-3.76 (2H, m), 3.02-3.18 (2H, m), 2.15-2.30 (2H, m), 1.74-1.93 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.46 (9H, s)。

【０２１６】

実施例41－4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル4-(アセトキシ)ブタノエートの調製

ベンジル-4-ブロモブタノエートをJ. Med. Chem., 1996, 39, 5176-5182における方法に従い合成した。

【０２１７】

ベンジル-4-(アセトキシ)ブタノエートを、4-ブロモベンジルブチレートおよび酢酸カ

リウムから合成した。アセトニトリル(25ml)に溶解した4-ブロモベンジルブチレート(1.0g、3.89mmol)の溶液に、酢酸カリウム(5.94g、7.78mmol)を添加した。反応物を90℃まで18時間加熱し、TLC(4:1 ヘプタン:EtOAc)によりモニタした。該混合物を室温まで冷却させ、真空で濃縮した。粗生成物を水:EtOAcで抽出し、有機相を分離し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。標題化合物をさらに精製する必要のない十分な純度で単離した(0.8g、収率87%)。^{1}H NMR (250MHz, DMSO-d_6) δ 7.29-7.41 (5H, m), 5.09 (2H, s), 4.01 (2H, t, 6.5Hz), 2.44 (2H, t, 7.3Hz), 1.97 (3H, s), 1.85 (2H, quin, 6.9Hz)。

【０２１８】

4-アセトキシ-酪酸を、4-アセトキシベンジルブチレートから合成した。EtOH(10ml)に溶解した4-アセトキシベンジルブチレート(1g, 4.3mmol)の溶液に、H_2雰囲気下でチャコール上のパラジウム(50mg、10% w:w)を添加した。大気温度/大気圧で30分後、ベンジルエステルの完全鹸化が観察された。該化合物を濾過により単離し、真空で濃縮した(0.66g、収率100%)。^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 4.13 (2H, t, 6.3Hz,), 2.46 (2H, t, 7.3Hz), 2.06 (3H, s), 1.98 (2H, quin, 6.8Hz)。

【０２１９】

N-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル4-アセトキシブタノエートを、テトラヒドロ-ピラン-4-オンオキシムおよびビス(4-アセトキシ-ブチレート)ヨードベンゼン(ヨードベンゼンジアセテートおよび4-アセトキシ-酪酸から合成)から一般的方法4の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム-d) δ 4.18 (2H, t, 6.3Hz), 4.05 (2H, dt, 4.2, 11.6Hz), 3.71 (2H, td, 2.6, 11.4Hz), 2.62 (2H, t, 7.4Hz), 2.17-2.27 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.01-2.08 (2H, m), 1.85 (2H, dd, 2.4, 14.3Hz)。

【０２２０】

実施例42－4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル4-(アセチルオキシ)-3-[(アセチルオキシ)メチル]ブト-2-エノエートの調製

tert-ブチル4-(アセチルオキシ)-3-[(アセチルオキシ)メチル]ブト-2-エノエートをTetrahedron: Asymmetry, 1997, 4079-4088およびSov. J. Bioorg. Chem. 1977, 323-324における方法に従い合成した。

【０２２１】

4-アセトキシ-3-アセトキシメチル-ブト-2-エン酸を、tert-ブチル4-(アセチルオキシ)-3-[(アセチルオキシ)メチル]ブト-2-エノエートから合成した。tert-ブチル4-(アセチルオキシ)-3-[(アセチルオキシ)メチル]ブト-2-エノエート(1.3g、4.8mmol)を20% TFAのDCM溶液(20ml)中で4時間、周囲温度で撹拌した。標題化合物を真空で溶液を濃縮することにより、TFA塩として単離した(1g、4.7mmol)。^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 6.04 (1H, t, 1.6Hz), 5.27 (2H, s), 4.78 (2H, s), 2.15 (3H, s), 2.11 (3H, s)。

【０２２２】

4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル4-(アセチルオキシ)-3-[(アセチルオキシ)メチル]ブト-2-エノエートを、テトラヒドロピラン-4-オンオキシムおよび{[4-(アセチルオキシ)-3-[(アセチルオキシ)メチル]ブト-2-エノイル]オキシ}(フェニル)-λ^3-インダニル4-(アセチルオキシ)-3-[(アセチルオキシ)メチル]ブト-2-エノエート(ヨードベンゼンジアセテートおよび4-アセトキシ-3-アセトキシメチル-ブト-2-エン酸から合成)から一般的方法4の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム-d) δ 6.20 (1H, s), 5.21 (2H, s), 4.81 (2H, s), 4.05 (2H, dt, 4.0, 11.6Hz), 3.74 (2H, td, 2.4, 11.4Hz), 2.19-2.26 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.89 (2H, d, 12.3Hz)。

【０２２３】

実施例43－1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イル4-(アセチルオキシ)-3-[(アセチルオキシ)メチル]ブタノエートの調製

1-メチル-4-ニトロソピペリジン-4-イル4-(アセチルオキシ)-3-[(アセチルオキシ)メチル]ブタノエートを、1-メチル-ピペリジン-4-オンオキシムおよびビス(4-アセトキシ-3-アセトキシメチル-ブチレート)ヨードベンゼンから一般的方法4の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (250MHz, クロロホルム-d) δ 4.13-4.24 (4H, m), 2.36-2.63 (14H, m), 2.10

(3H, s), 2.88-2.94 (1H, m), 2.08 (3H, s), 1.92-1.96 (1H, m)。

【０２２４】

実施例44－4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル(2S,3S)-2,3,4-トリス(アセチルオキシ)ブタノエートの調製

トリアセチル-エリトロン酸をJ. Am. Chem. Soc., 1939, 61, 1720-1725において詳述された方法に従い合成した。4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル(2S,3S)-2,3,4-トリス(アセチルオキシ)ブタノエートを、テトラヒドロピラン-4-オンオキシムおよびビス((2S,3S)-2,3,4トリス(アセチルオキシ)ブタノエート)ヨードベンゼン(ヨードベンゼンジアセテートおよびトリアセチル-エリトロン酸から合成)から一般的方法4の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム-d) δ 5.54-5.58 (1H, m), 5.31 (1H, d, 4.1Hz), 4.36-4.47 (2H, m), 3.92-4.07 (2H, m), 3.57-3.82 (2H, m), 2.44-2.31 (1H, m), 2.10-2.27 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.01 (3H, s), 1.84-1.86 (1H, m), 1.70-1.73 (1H, m)。

【０２２５】

実施例45－4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2-(アセチルオキシ)ベンゾエートの調製

4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル2-(アセチルオキシ)ベンゾエートを、テトラヒドロピラン-4-オンオキシム、四酢酸鉛およびアスピリンから一般的方法3の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.15 (1H, dd, 7.8, 1.5Hz), 7.65 (1H, td, 7.8, 1.5Hz), 7.40 (1H, t, 7.6Hz), 7.17 (1H, d, 8.1Hz), 4.08 (2H, dt, 11.6, 4.1Hz), 3.79 (2H, td, 11.5, 2.4Hz), 2.21-2.29 (5H, m), 1.96-1.99 (2H, m)。

【０２２６】

実施例46－4-[(4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ]-4-オキソブチル2-(アセチルオキシ)ベンゾエートの調製

ベンジル4-{[2-(アセチルオキシ)フェニル]カルボニルオキシ}ブタノエートを、ベンジル-4-ブロモブタノエート、2-(アセチルオキシ)安息香酸および炭酸カリウムから合成した。周囲温度のアセトニトリル(5ml)に溶解したベンジル-4-ブロモブタノエート(0.5g、1.9mmol)の溶液に炭酸カリウム(0.28g、2.0mmol)および2-(アセチルオキシ)安息香酸(0.35g、1.9mmol)を添加した。該反応物を90℃まで18時間加熱し、TLC(4:1 ヘプタン:EtOAc)によりモニタした。該混合物を室温まで冷却させ、真空で濃縮した。粗生成物を水とEtOAcの間で分配させ、有機相を分離し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。標題化合物をシリカカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタン:EtOAc(4:1、v:v)で溶離して精製し、透明な、無色油として単離した(0.556g、収率81%)。^{1}H NMR (250MHz, DMSO-d_6) δ 7.29-7.41 (5H, m), 5.09 (2H, s), 4.01 (2H, t, 6.5Hz), 2.44 (2H, t, 7.3Hz), 1.97 (3H, s), 1.85 (2H, quin, 6.9Hz)。

【０２２７】

4-{[2-(アセチルオキシ)フェニル]カルボニルオキシ}ブタン酸を、ベンジル4-{[2-(アセチルオキシ)フェニル]カルボニルオキシ}ブタノエートから合成した。周囲温度のEtOH(10ml)に溶解したベンジル4-{[2-(アセチルオキシ)フェニル]カルボニルオキシ}ブタノエート(1.13g、3.1mmol)の溶液に、H_2雰囲気下でチャコール上のパラジウム(50mg、10% w:w)を添加した。大気温度/大気圧で3時間後、ベンジルエステルの完全鹸化が観察された。該混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮し標題化合物を得た(0.83g、収率98%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 (1H, dd, 7.9, 1.6Hz), 7.68 (1H, td, 7.7, 1.6Hz), 7.41 (1H, t, 7.6Hz), 7.24 (1H, d, 8.1Hz), 4.23 (2H, t, 6.5Hz), 2.35 (2H, t, 7.2Hz), 2.27 (3H, s), 1.90 (2H, quin, 6.9Hz)。

【０２２８】

4-[(4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ]-4-オキソブチル2-(アセチルオキシ)ベンゾエートをテトラヒドロピラン-4-オンオキシムおよびビス(4-{[2-(アセチルオキシ)フェニル]カルボニルオキシ}ブタノエート)ヨードベンゼン(4-{[2-(アセチルオキシ)フェニル]カルボニルオキシ}ブタン酸およびヨードベンゼンジアセテートから合成)か

ら一般的方法4の条件を用いて調製した。H NMR (250 MHz, MeOD) δ ppm 8.00 (1H, dt, 7.9, 2.0Hz), 7.53-7.70 (1H, m), 7.30-7.46 (1H, m), 7.15 (1H, dd, 8.1, 1.2Hz), 4.32-4.46 (2H, m), 3.88-3.97 (2 H, m), 3.54-3.76 (2H, m), 2.63-2.77 (2H, m), 2.25-2.36 (4H, m), 1.97-2.21 (4H, m), 1.69-1.88 (1H, m)。

【０２２９】

実施例47－4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル4-({2-[4-(2-メチルプロピル)フェニル]プロパノイル}オキシ)ブタノエートの調製

ベンジル4-({2-[4-(2-メチルプロピル)フェニル]プロパノイル}オキシ)ブタノエートを、ベンジル-4-ブロモ)ブタノエート、2-[4-(2-メチルプロピル)フェニル]プロパン酸および炭酸カリウムから合成した。周囲温度のアセトニトリル(20ml)に溶解したベンジル-4-ブロモブタノエート(2.0g、7.8 mmol)の溶液に炭酸カリウム(1.13g、8.2mmol)および2-[4-(2-メチルプロピル)フェニル]プロパン酸(1.6g、7.8mmol)を添加した。該反応物を90℃まで18時間加熱し、TLC(4:1 ヘプタン:EtOAc)によりモニタした。該混合物を室温まで冷却させ、真空で濃縮した。粗生成物を水とEtOAcの間で分配させ、有機相を分離し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。標題化合物をシリカカラムクロマトグラフィーにより、ヘプタン:EtOAc(4:1、v:v)で溶離して精製し、透明な、無色油として単離した(2.5g、収率84%)。^{1}H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.30-7.46 (5H, m), 7.02-7.23 (4H, m), 5.11 (2H, s), 3.99-4.21 (2H, m), 3.68 (1H, q, 7.2Hz), 2.43 (2H, d, 7.2Hz), 2.27-2.39 (2H, m), 1.73-2.04 (3H, m), 1.48 (3H, d, 7.2Hz) 0.89 (6 H, d, 6.6Hz)。

【０２３０】

4-({2-[4-(2-メチルプロピル)フェニル]プロパノイル}オキシ)ブタン酸を、ベンジル4-({2-[4-(2-メチルプロピル)フェニル]プロパノイル}オキシ)ブタノエートから合成した。周囲温度のEtOH(25ml)に溶解したベンジル4-({2-[4-(2-メチルプロピル)フェニル]プロパノイル}オキシ)ブタノエート(2.5g、6.5mmol)の溶液に、H_2雰囲気下でチャコール上のパラジウム(80mg、10% w:w)を添加した。大気温度/大気圧で3時間後、ベンジルエステルの完全鹸化が観察された。該混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮し標題化合物を得た(1.89g、収率99%)。^{1}H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ 7.02-7.24 (4H, m), 4.12 (2H, t, 6.2Hz), 3.62-3.76 (1H, m), 2.45 (2H, d, 7.2Hz), 2.26-2.37 (2H, m), 1.77-1.99 (3H, m), 1.49 (3H, d, 7.2Hz) 0.90 (6 H, d, 6.9Hz)。

【０２３１】

4-ニトロソテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル4-({2-[4-(2-メチルプロピル)フェニル]プロパノイル}オキシ)ブタノエートをテトラヒドロピラン-4-オンオキシムおよびビス(4-({2-[4-(2-メチルプロピル)フェニル]プロパノイル}オキシ)ブタノエート)ヨードベンゼン(4-({2-[4-(2-メチルプロピル)フェニル]プロパノイル}オキシ)ブタン酸およびヨードベンゼンジアセテートから合成)から一般的方法4の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) δ 7.16-7.25 (2H, m), 7.03-7.14 (2H, m), 4.15 (2H, dt, 12.3, 6.2Hz), 3.98-4.09 (2H, m), 3.59-3.79 (3H, m), 2.40-2.53 (4H, m), 2.27- 2.37 (1H, m), 2.11-2.28 (1H, m), 1.74-2.07 (5H, m), 1.50 (3H, dd, 7.2, 4.3Hz), 0.90 (6H, d, 6.2Hz)。

【０２３２】

実施例48－4-ニトロソオキサン-4-イル(2R)-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}プロパノエートの調製

4-ニトロソオキサン-4-イル(2R)-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}プロパノエートをテトラヒドロピラン-4-オンオキシムおよびビス(2R)-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}プロパノエート)ヨードベンゼン((2R)-2-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}プロパン酸およびヨードベンゼンジアセテートから合成)から一般的方法4の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51 (1H, d, 7.0Hz), 4.18 (1H, q, 7.2Hz), 3.85-3.98 (2H, m), 3.59 (2H, m), 1.98-2.20 (2H, m), 1.58-1.81 (2H, m), 1.32-1.47 (12H, m)。

【０２３３】

実施例49－4-ニトロソオキサン-4-イル2-{[1,3-ビス(アセチルオキシ)プロパン-2-イル](メチル)アミノ}アセテートの調製

3-(アセチルオキシ)-2-オキソプロピルアセテートを、J. Am. Chem. Soc., 118, 1996, 6388-6395)において詳述された方法に従い調製した。

【０２３４】

tert-ブチル2-{[1,3-ビス(アセチルオキシ)プロパン-2-イル](メチル)アミノ}アセテート

ジクロロエタン(75ml)に溶解した3-(アセチルオキシ)-2-オキソプロピルアセテート(4.54g、26mmol)の溶液にtert-ブチル2-(メチルアミノ)アセテートHClを添加した。10分間撹拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(8.3g、39mmol)を添加し、撹拌を18時間続け、TLC(1:1 ヘプタン:EtOAc)によりモニタした。該反応を飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加により停止し、粗生成物をジクロロメタン中に抽出した。有機相を分離し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。標題化合物をシリカカラムクロマトグラフィーにより、0～20% EtOAc:Heptで溶離して精製し、標題化合物を得た(1.32g、収率17%)。^{1}H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) d 4.07-4.33 (4H, m), 3.34 (2H, s), 3.23 (1H, t, 5.9Hz), 2.49 (3H, s), 1.99-2.19 (6H, m), 1.33-1.55 (9H, m)。

【０２３５】

2-{[1,3-ビス(アセチルオキシ)プロパン-2-イル](メチル)アミノ}酢酸

tert-ブチル2-{[1,3-ビス(アセチルオキシ)プロパン-2-イル](メチル)アミノ}アセテート(1.32g、4.3mmol)を、20% TFA:ジクロロメタンの溶液(20ml)中で、5時間撹拌した。反応完了時に(LC-MSにより評価)、該反応物を真空で濃縮し、ジクロロメタン(10ml)に再溶解した。該HCl塩をポリマ担持ジイソプロピルアミン(3.5g)で18時間処理し、樹脂を濾過により除去した。該樹脂をMeCN(3x10ml)で洗浄し、標題化合物を真空濃縮により単離した(1.0g、93%)。^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d 4.18 (4H, d, 6.4Hz), 3.41 (2H, s), 3.17-3.29 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.11 (6H, s)。

【０２３６】

4-ニトロソオキサン-4-イル2-{[1,3-ビス(アセチルオキシ)プロパン-2-イル](メチル)アミノ}アセテートはテトラヒドロピラン-4-オンオキシムおよびビス(2-{[1,3-ビス(アセチルオキシ)プロパン-2-イル](メチル)アミノ}酢酸)ヨードベンゼン(ヨードベンゼンジアセテートおよび2-{[1,3-ビス(アセチルオキシ)プロパン-2-イル](メチル)アミノ}酢酸から合成)から一般的方法4の条件を用いて合成可能である。

【０２３７】

実施例50－4-ニトロソオキサン-4-イル2-{N-[1,3-ビス(アセチルオキシ)プロパン-2-イル]アセトアミド}アセテートの調製

3-(アセチルオキシ)-2-オキソプロピルアセテートを、J. Am. Chem. Soc., 118, 1996, 6388-6395)において詳述された方法に従い調製した。

【０２３８】

tert-ブチル2-{[1,3-ビス(アセチルオキシ)プロパン-2-イル]アミノ}アセテート

ジクロロエタン(70ml)に溶解した3-(アセチルオキシ)-2-オキソプロピルアセテート(3.0g、17.24mmol)の溶液にtert-ブチル2-(メチルアミノ)アセテート(2.35ml、17.24mmol)を添加した。該反応物を90分間撹拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(5.5g、25.86mmol)を添加し、撹拌を18時間続けた。該反応を飽和炭酸水素ナトリウム溶液の添加により停止し、粗生成物をジクロロメタン中に抽出した。有機相を分離し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。標題化合物をシリカカラムクロマトグラフィーにより、0～40% EtOAc:Heptで溶離して精製し、標題化合物を得た(1.93g、収率38%)。^{1}H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) d 3.96-4.26 (4H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.06 (1H, quin, 5.4Hz), 2.09 (6H, s), 1.47 (9H, s)。

【０２３９】

tert-ブチル2-{N-[1,3-ビス(アセチルオキシ)プロパン-2-イル]アセトアミド}アセテート

塩化アセチル(0.357ml、5.0mmol)を、tert-ブチル2-{[1,3-ビス(アセチルオキシ)プロ

パン-2-イル]アミノ}アセテート(1.22g、4.2mmol)およびトリエチルアミン(0.696ml、5.0mmol)の撹拌溶液に滴下した。2時間後、該反応を水の添加により停止した。有機相を分離し、さらなるアリコートの水で洗浄し、その後、$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。標題化合物をシリカカラムクロマトグラフィーにより、25% EtOAc:Heptで溶離して精製し、標題化合物を得た(0.7g、50%)。^{1}H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) d 4.04-4.44 (5H, m), 3.98 (1H, s), 3.88 (1H, s), 2.08 (3H, s), 2.05 (6H, s), 1.47 (9H, s)。

【０２４０】

2-{N-[1,3-ビス(アセチルオキシ)プロパン-2-イル]アセトアミド}酢酸

tert-ブチル2-{N-[1,3-ビス(アセチルオキシ)プロパン-2-イル]アセトアミド}アセテート(1.32g、3.9mmol)を、20% TFA:ジクロロメタンの溶液(20ml)中で、4時間撹拌した。反応完了時に(LC-MSにより評価)、該反応物を真空で濃縮し、ジクロロメタンと共沸させ、全ての残留TFAを除去した。(0.95g、87%)。^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d 4.27-4.41 (2H, m), 4.12-4.26 (3H, m), 4.07 (1H, s), 3.74 (1H, s), 2.28 (3H, s) 2.10 (3H, s) 2.07 (3H, s)。

【０２４１】

4-ニトロソオキサン-4-イル2-{N-[1,3-ビス(アセチルオキシ)プロパン-2-イル]アセトアミド}アセテートをテトラヒドロピラン-4-オンオキシムおよびビス(2-{N-[1,3-ビス(アセチルオキシ)プロパン-2-イル]アセトアミド}酢酸)ヨードベンゼンから一般的方法4の条件を用いて調製した。^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d 4.29-4.47 (2H, m), 4.10-4.25 (5H, m), 3.65-3.83 (2H, m), 2.47-2.58 (1H, m), 2.34-2.45 (1H, m), 2.21-2.31 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.13 (6H, s), 2.04-2.09 (2H, m)。

【０２４２】

実施例51－化合物54、55、56、57、58、43、42および45の調製

標題化合物は一般的方法4に従い調製し得る。標題化合物はまた文献の方法に従い調製し得る。

【０２４３】

実施例52－N_2O定量化によるHNO生成

本化合物のHNO生成はUV-Vis分光法により決定し得る。

【０２４４】

亜酸化窒素は、HNOの二量化および脱水により生成し、HNO生成の最も一般的なマーカーである(Fukuto, J.M.; Bartberger, M.D.; Dutton, A.S.; Paolocci, N.; Wink, D.A.; Houk, K.N. Chem. Res. Toxicol. 2005, 18, 790-801)。しかしながら、HNOはまた、酸素により部分的にクエンチさせることができ、N_2Oを生成しない生成物が得られる((a) Mincione, F.; Menabuoni, L.; Briganti, F.; Mincione, G.; Scozzafava, A.; Supuran, C.T. J. Enzyme Inhibition 1998, 13, 267-284および(b) Scozzafava, A.; Supuran, C.T. J. Med. Chem. 2000, 43, 3677-3687を参照されたい)。Angeli塩(AS)をベンチマークとして使用し、化合物から放出されたN_2Oの相対量をGCヘッドスペース分析により調べる。化合物が37℃のPBS緩衝液中pH7.4でニトロキシルを供与する能力は、放出されるN_2Oのレベルに基づき評価する。

【０２４５】

実施例52A－N_2O定量化によるHNO生成

実施例52において記載したアッセイ法において、下記のように変更して、化合物を試験した。試験化合物を、37℃で90分間pH7.4のPBS緩衝液中で、ブタ肝臓エステラーゼ(PLE)を添加して、および添加せずに評価した。表1のある化合物(例えば、化合物1、5、7、10、15、16、17、18、20、21、22、23、25、26、31、33、35、36、37、38、39、44、48、49および50)を試験すると、検出可能なHNOレベルが示された。表1のある化合物はPLEの存在下で増強されたHNO生成を示した。化合物安定性もまた、当技術分野、例えば、PCT公開第PCT/US2007/006710号で知られている方法に従い、PBS中37℃、pH7.4で、PLEを添加して、およびPLEの添加なしで、これらの化合物の半減期を評価することにより決定した。

【０２４６】

実施例53－本発明の化合物の、ニトロキシル療法に応答する疾患または病状の発症および/または進行を治療、予防および/または遅延させる能力を決定するためのインビトロモデルの使用

a.心血管疾患または病状

心血管疾患のインビトロモデルはまた、本明細書で記載した化合物のあらゆる化合物の、個体における心血管疾患または病状の発症および/または進行を治療、予防および/または遅延させる能力を決定するために使用することができる。心疾患の例示的なインビトロモデルは以下で説明する。

【０２４７】

インビトロモデルは、本化合物の血管弛緩特性を評価するために使用することができる。単離したラット胸部大動脈輪セグメントの等尺性張力は、Crawford, J.H., Huang, J, Isbell, T.S., Shiva, S., Chacko, B.K., Schechter, A., Darley-Usmar, V.M., Kerby, J.D., Lang, J.D., Krauss, D., Ho, C., Gladwin , M.T., Patel, R.P., Blood 2006, 107, 566-575により以前に記載されているように測定することができる。屠殺後、大動脈輪セグメントを切除し、脂肪および付着組織を除去する。次に、血管を個々の輪セグメント(幅2～3mm)に切断し、力-変位変換器から組織浴に懸濁させる。輪セグメントを37℃の、次の組成(mM)：NaCl 118、KCl 4.6、$NaHCO_3$ 27.2、KH_2PO_4 1.2、$MgSO_4$ 1.2、$CaCl_2$ 1.75、Na_2EDTA 0.03およびグルコース11.1の重炭酸塩緩衝Krebs-Henseleit(K-H)溶液に浴させ、21% O_2/5% CO_2/74% N_2で連続して灌流させる。2gの受動負荷を全ての輪セグメントに適用し、実験を通してこのレベルで維持する。各実験の開始時に、インドメタシン-処理輪セグメントをKCl(70mM)で脱分極させ、血管の最大収縮力を決定する。輪をその後、十分に洗浄し、平衡化させる。その後の実験のために、血管をフェニレフリン(PE、3×10^{-8}～10^{-7}M)で準最大に収縮させ(50%のKCl応答)、L-NMMA、0.1mMもまた、eNOSおよび内因性NO生成を阻害するために添加する。張力発生がプラトーに到達した後、ニトロキシル供与化合物を血管浴に累積的に添加し、張力に対する効果をモニタする。

【０２４８】

インビトロモデルを使用して、心筋中の発生力および細胞内カルシウムの変化におけるニトロキシル供与化合物の効果を決定することができる。発生力および細胞内カルシウムは、以前に記載されているように(Gao WD, Atar D, Backx PH, Marban E. Circ Res. 1995;76:1036-1048)正常または疾患(すなわち、うっ血性心不全または肥大を有するラット)由来のラット柵状織において測定することができる。ラット(Sprague-Dawley、250～300g)をこれらの実験で使用する。これらのラットを腹腔内注射によりペントバルビタール(100mg/kg)で麻酔し、心臓を中央胸骨切開術により露出させ、直ちに切除し、解剖皿に入れる。大動脈にカニューレを挿入し、95% O_2および5% CO_2で平衡化させたKrebs-Henseleit(H-K)解剖溶液を心臓に逆行灌流させた(～15mM/分)。該解剖K-H溶液は、NaCl 120、$NaHCO_3$ 20、KCl 5、 $MgCl_2$ 1.2、 グルコース10、$CaCl_2$ 0.5および2,3-ブタンジオンモノキシミン(BDM) 20(mM)から構成され、室温(21-22°C)でpH 7.35-7.45である。心臓の右心室からの柵状織を切離し、力変換器およびモーターアームの間に載置し、標準K-H溶液(KCl、 5mM)を、～10ml/分の速度で表面灌流させ、0.5Hzで刺激する。当該筋肉の寸法を解剖顕微鏡(×40、分解能～10μm)の接眼レンズ内の較正レクチルを用いて測定する。

【０２４９】

力は、力変換器システムを用いて測定し、1平方ｍｍ断面積あたりのミリニュートンで表す。筋節長は、レーザ回折により測定する。静止筋節長は、実験全体を通して2.20～2.30μmに設定する。

【０２５０】

細胞内カルシウムは、以前の研究で記載されているように(Gao et al., 1994、Backx et al., 1995、Gao et al., 1998)、fura-2の遊離酸形態を用いて測定する。fura-2カリウム塩を1つの細胞内にイオン泳動的に微量注入し、筋肉全体に広がるようにする(ギャップ結合による)。電極の先端(直径～0.2μm)をfura-2塩(1mM)で満たし、電極の残りを150mM

KClで満たした。非刺激筋肉内の表面細胞にうまく刺した後、5～10nAの過分極電流を～15分間連続して通す。380および340nmで励起することによりfura-2落射蛍光を測定する。蛍光を光電子増倍管により510nmで収集する。光電子増倍管の出力を収集し、デジタル化する。定常状態活性化を可能にするためにリアノジン(1.0μM)を使用する。リアノジンに15分間暴露した後、該筋肉を細胞外カルシウムを変動させて(0.5～20mM)、10Hzで刺激することにより、異なるレベルの強直誘発を一時的に(約4～8秒)誘発する。実験は全て室温で実施する(20～22°C)。

【０２５１】

b.虚血/再灌流に関係する疾患または病状

インビトロモデルはまた、本明細書で記載した化合物のあらゆる化合物の、個体における虚血/再灌流損傷に関係する疾患または病状の発症および/または進行を治療、予防、および/または遅延させる能力を決定するために使用することができる。

【０２５２】

c.癌

本明細書で記載した化合物の抗腫瘍活性は、例えば、Norris A. J. et al. Intl. J. Cancer 2008, 122:1905-1910に記載されているようなよく知られている方法を用い、腫瘍細胞のインビトロ増殖アッセイ法を用いて評価することができる。

【０２５３】

適当な細胞株、例えば、ヒト乳癌細胞株MCF-7の細胞を96-ウェル組織培養マイクロタイタプレートに1ウェルあたり～4000細胞で播種し、一晩中インキュベートする。試験化合物の連続10倍希釈物を添加し、当該細胞を72時間インキュベートする。細胞生存率をCell Titer-Glo(商標)発光細胞生存率アッセイ法(Promega; Madison, WI)を用いて決定する。細胞増殖を50%だけ阻害するために必要とされる薬物濃度として、IC_{50}を測定する。

【０２５４】

実施例54－本発明の化合物の、ニトロキシル療法に応答する疾患または病状の発症および/または進行を治療、予防および/または遅延させる能力を決定するためのインビボおよび/またはエクスビボモデルの使用

a.心血管疾患または病状

心血管疾患のインビボモデルはまた、本明細書で記載した化合物のあらゆる化合物の、個体における心血管疾患または病状の発症および/または進行を治療、予防および/または遅延させる能力を決定するために使用することができる。心疾患の例示的な動物モデルは以下で説明する。

【０２５５】

ニトロキシル供与体化合物を用いて得られるインビボ心血管効果は、対照(正常)イヌにおいて評価し得る。当該研究を、以前に記載されているように（Katori, T.; Hoover, D. B.; Ardell, J. L.; Helm, R. H.; Belardi, D. F.; Tocchetti, C. G.; Forfia, P. R.; Kass, D. A.; Paolocci, N. Circ. Res. 2005; 96: 234-243）、意識下血行動態分析および血液サンプリングのための機械を慢性的に装着させた成体(25kg)雑種(雄)イヌで実施する。左心室内のマイクロマノメーター変換器は圧力を提供し、一方、右心房および下行大動脈カテーテルは、流体圧力およびサンプリング導管を提供する。心内膜ソノマイクロメーター(前後、中隔-外側)は短軸寸法、圧力関連分析のための予め負荷された操作により促進された下大静脈周りの含気性閉塞を測定する。心外膜ペーシングリードを右心房上に置き、別の対を永久ペースメーカーに結合した右心室自由壁に置き、急激なペーシング-心不全を誘発する。10日の回復後、動物をベースライン洞調律で、心房ペーシング(120～160bpm)を用いて評価する。測定は心臓力学に対する意識下血行動態記録を含む。

【０２５６】

本発明の化合物を、健康な対照イヌに1～5μg/kg/分で投与し、結果として心血管データを得る。

【０２５７】

本発明の化合物はうっ血性不全を有する心臓において心臓血行動態を改善するという証

明：ベースライン条件下でプロトコルを完了した後、うっ血性心不全を、以前に記載されているように(Katori, T.; et al. Circ. Res. 2005; 96: 234-243)頻脈ペーシング(210bpm×3週、240bpm×1週)により誘発する。簡単に言うと、拡張終期圧力およびdP/dt_{max}を毎週測定し、不全の進行をモニタする。動物が2Xを超えるEDPの上昇、50%超のベースラインのdP/dt_{max}を示した場合、うっ血性心不全研究の準備ができたと考えられる。

【０２５８】

試験化合物に対する値を、対照および心不全標本のそれぞれで、体積回復無しおよび有りの両方で、15分連続静脈内注入(2.5または1.25μg/kg/分)後に得る。比較のために、同じ血行動態測定を心不全標本中のASを用いて得る。

【０２５９】

b.虚血/再灌流に関係する疾患または病状

虚血/再灌流のエクスビボモデルはまた、本明細書で記載した化合物のあらゆる化合物の、個体における虚血/再灌流損傷に関係する疾患または病状の発症および/または進行を治療、予防、および/または遅延させる能力を決定するために使用することができる。虚血/再灌流損傷の例示的なエクスビボモデルは以下で説明する。

【０２６０】

雄Wistarラットを、同一のケージ内で飼育し、水道水および標準齧歯類食餌を自由に与える。各動物をヘパリン(2,500U、筋注)処置後10分に、1g/kgウレタンを腹腔内投与して麻酔する。胸を開き、心臓を迅速に切除し、氷冷緩衝溶液中に入れ重量測定する。単離したラット心臓を灌流装置に取り付け、逆行的に37℃の酸素化緩衝液を灌流させる。これらの心臓を、Rastaldo et al.,“P-450 metabolite of arachidonic acid mediates bradykinin-induced negative inotropic effect,”Am. J. Physiol., 280:H2823-H2832 (2001), およびPaolocci et al.“cGMP-independent inotropic effects of nitric oxide and peroxynitrite donors: potential role for nitrosylation,”Am. J. Physiol., 279: H1982-H1988 (2000)において以前に記載されているように、機械装着させる。流れを一定に(約9mL/分/g湿重量)維持し、85～90mmHgの典型的な冠動脈灌流圧に到達させる。流速の10%という一定割合を、2つの灌流ポンプ(Terumo, Tokyo, Japan)のうちの1つにより、大動脈カニューレに連結された50mLシリンジを用いて適用する。緩衝液だけを含むシリンジから、10×～心臓において望ましい最終濃度の濃度でビヒクルに溶解させた薬物(ニトロキシル供与化合物)を含む他のポンプのシリンジに切り換えることにより薬物適用を実施する。左室壁の小さな穴により、テベジウス流のドレナージを可能とし、ポリ塩化ビニルバルーンを左心室に入れ、電気血圧計に接続し、左心室圧(LVP)を記録する。これらの心臓を280～300bpmで電気的にペーシングさせ、温度制御したチャンバ内(37℃)で維持する。冠動脈灌流圧(CPP)および冠動脈流を第2の電気血圧計および電磁流プローブ(どちらも灌流線に沿って配置される)で、それぞれ、モニタする。左心室圧、冠動脈流および冠灌流圧を、TEAC R-71レコーダーを用いて記録し、1000Hzでデジタル化し、DataQ-Instruments/CODASソフトウエアを用いてオフラインで解析し、これにより、収縮期中のLVPの増加の最大速度(dP/dt_{max})の定量が可能になる

【０２６１】

心臓に、次の組成：17.7mM重炭酸ナトリウム、127mM NaCl、5.1mM KCl、1.5mM $CaCl_2$、1.26mM $MgCl_2$、11mM D-グルコースの、5μg/mLリドカインが補充された、95% O_2および5% CO_2ガスを供給したKrebs-Henseleit溶液を灌流させる。

【０２６２】

実験化合物

ニトロキシル供与体を使用直前に緩衝液中で希釈する。

【０２６３】

実験プロトコル

心臓を30分間安定化させ、ベースラインパラメータを記録する。典型的には、冠動脈流を最初の10分以内で調節し、それから一定に維持する。30分安定化後、心臓を処置群の1つにランダムに割り当て、30分の流れのない全虚血、続いて30分の再灌流(I/R)に供する

。これらの心臓のペーシングを虚血期間の最初に停止させ、再灌流後3分で再開させる。

【０２６４】

対照群の心臓は、安定化後さらに29分間緩衝液を灌流させる。処置された心臓をニトロキシル供与体に暴露させる(例えば、約20分間の1μMの最終濃度、続いて、10分間の緩衝液洗い出し期間)。

【０２６５】

全ての心臓において、ペーシングを虚血の開始時に一時的に停止させ、再灌流後3分で再開させる。単離した心臓標本は時間と共に(典型的には、2～2.5時間の灌流後)劣化し得るので、再流期間は、心臓性能に対する晶質灌流により生成する効果を最小に抑えるために、30分に制限され、これは他の報告と一致する。

【０２６６】

心室機能の評価

最大LVP発生を得るために、心室内バルーンの体積を、上記のPaolocci、およびHare et al., “Pertussis toxin-sensitive G proteins influence nitric oxide synthase III activity and protein levels in rat hearts,” J. Clin. Invest., 101:1424-31 (1998)において報告されているように、該安定化期間中の10mmHgの拡張終期LVPに調節する。発生LVP、dP/dt_{max}およびI/Rプロトコルにより誘発された拡張終期値の変化を連続してモニタする。虚血期間の終わりの前と虚血前条件中との間の拡張終期LVP(EDLVP)の差を、拘縮発生の程度の指標として使用する。再灌流中の発生LVPとdP/dt_{max}の最大回復を個々の虚血前値と比較する。

【０２６７】

心筋損傷の評価

酵素放出は、まだ不可逆細胞損傷まで進んでいない重篤な心筋損傷の基準となる。冠動脈流出液の試料(2mL)を、肺動脈を介して右心室に挿入されたカテーテルを用いて引き出す。試料を虚血直前、ならびに再灌流3分、6分、10分、20分および30分で取る。LDH放出を、Bergmeyer & Bernt, “Methods of Enzymatic Analysis,” Verlag Chemie (1974)により以前に記載されているように測定する。データを全再流期間の間の累積値として表す。

【０２６８】

LDH放出により決定した、心筋損傷に対するデータを実証するために、梗塞領域もまた、盲検様式で評価する。そのコース(30分再灌流)の終わりに、各心臓を直ちに灌流装置から取り出し、LVを周囲2～3mmの切片に切離する。Ma et al., “Opposite effects of nitric oxide and nitroxyl on postischemic myocardial injury,” Proc. Natl. Acad. Sci., 96:14617-14622 (1999)に記載されているように、15分間37℃、0.1% ニトロブルーテトラゾリウムを含むリン酸緩衝液中でインキュベートした後、未染色の壊死組織を染色された生組織から分離する。生組織および壊死組織の領域は、心臓の起源を知らない独立した観察者により注意深く分離される。該壊死組織および非壊死組織の重量をその後、決定し、壊死質量を総左心室質量のパーセンテージとして表す。

【０２６９】

データは、ANOVAなどの統計学的方法、続いて、事後t検定のためのBonferroni補正にかけ得る。

【０２７０】

c.癌

本明細書で記載した化合物の抗癌活性は、インビボマウス異種移植片モデルを用いて、Norris A. J. et al (Intl. J. Cancer 2008, 122, 1905-1910)およびStoyanovsky, D.A. et al (J. Med. Chem. 2004, 47, 210-217)において記載されている方法を用い、評価することができる。

【０２７１】

下側腹部への皮下注射により、マウスに適当な腫瘍細胞を接種する。療法は、1～3週間後、腫瘍が約50～60mm^3の平均体積に到達した時に開始することができる。腫瘍直径をデ

ジタルノギスで測定し、該腫瘍体積を計算する。試験化合物の抗腫瘍効力は、試験群の腫瘍サイズと対照群の腫瘍サイズの比較により評価する。

【０２７２】

実施例55－本発明の併用療法の、ニトロキシル療法に応答する疾患または病状の発症および/または進行を治療、予防および/または遅延させる能力を決定するための、ヒト臨床試験の使用

所望であれば、本明細書で記載した化合物のあらゆる化合物また、化合物の、ニトロキシル療法に応答する疾患または病状の発症および/または進行を治療、予防および/または遅延させる能力を決定するために、ヒトにおいて試験することができる。これらの臨床試験に対しては標準方法を使用することができる。1つの例示的な方法では、そのような疾患または病状、例えばうっ血性心不全を有する被験体を、標準プロトコルにおいて本発明の化合物を使用する療法の耐容性、薬物動態、および薬力学第I相研究に登録させる。その後、第II相二重盲検無作為化比較試験を実施し、標準プロトコルを使用する化合物の効力を決定する。

【０２７３】

前述の本発明について、理解を明確にするために、図面および実施例によりいくらか詳細に記載してきたが、ある小さな変更および改変がなされることは当業者に明らかである。そのため、説明および実施例は本発明の範囲を制限するものと解釈すべきでない。

【０２７４】

本明細書で開示した参考文献、出版物、特許、および特許出願は、それらの全体が参照により本明細書に組み入れられる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
C07F 9/09	*(2006.01)*	C07F	9/09	U
C07F 9/59	*(2006.01)*	C07F	9/59	
C07D 407/12	*(2006.01)*	C07D	407/12	
C07D 451/10	*(2006.01)*	C07D	451/10	
C07D 405/12	*(2006.01)*	C07D	405/12	
C07D 405/14	*(2006.01)*	C07D	405/14	
C07H 13/06	*(2006.01)*	C07H	13/06	

(72)発明者 フロスト，リサ，マリー
イギリス国 オックスフォードシャー オーエックス１４ ４エスエー、アビンドン、ミルトン パーク １１４
(72)発明者 コートニー，ステファン，マーティン
イギリス国 オックスフォードシャー オーエックス１４ ４エスエー、アビンドン、ミルトン パーク １１４
(72)発明者 ブルックフィールド，フレデリック，アーサー
イギリス国 オックスフォードシャー オーエックス１４ ４エスエー、アビンドン、ミルトン パーク １１４
(72)発明者 カリシュ，ヴィンセント，ジェイ.
アメリカ合衆国 メリーランド州 ２１４０１、アナポリス、デュボワ ロード ３４４

審査官 福山 則明

(56)参考文献 国際公開第２００７／１２０８３９（WO，Ａ２）
特許第５６５４４５０（ＪＰ，Ｂ２）
KRZHIZHEVSKII, A. M., et al., Reactions of polyfluoronitroalkanes containing an active hydrogen atom, Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya, ロシア，１９７４年, No.11, pp.2513-2517
KRYUKOV, L. N., et al., Phosphoryl derivatives of geminal nitrosohexafluoro-2-propanol, Doklady Akademii Nauk SSSR, ロシア，１９７９年, Vol.247, No.1, pp.115-117

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／００－３１／３２７
Ａ６１Ｋ ３１／３３－３３／４４
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）