

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年10月19日(2006.10.19)

【公表番号】特表2002-526544(P2002-526544A)

【公表日】平成14年8月20日(2002.8.20)

【出願番号】特願2000-574532(P2000-574532)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 493/04 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/34 (2006.01)**

**A 6 1 P 9/10 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 D 493/04 1 0 1 E

A 6 1 K 31/34

A 6 1 P 9/10 1 0 3

【手続補正書】

【提出日】平成18年8月29日(2006.8.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 8】

Zが硫黄原子である時、その状況は非常に類似している。なぜならば、上記のカルボン酸の代わりに対応するチオカルボン酸から出発して、熟練者に良く知られた方法を用いてチオエステル結合を生成するれば十分であるからである。一方、いずれかの反応にキラ中心のエピマー化が含まれているならば、例えばイソマンニドの様な、イソソルビドの適切なエナンチオマーを出発物質として用いることができる。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 8】

<sup>1</sup>H-NMRのスペクトルにおいて、作動頻度とスペクトルを作製するにあたり用いられた溶媒を示す。シグナルの位置は、溶媒のプロトンのシグナルを対照として、(ppm)で示す。対照の値は、重水素化したクロロフォルムについては7.24 ppmであり、重水素化したジメチルスルフォキシドについては2.49 ppmである。ブラケットの中に、電子的積算により測定した各シグナルに対応するプロトンの数を示し、シグナルの型は下記の略語を用いて示した。

D<sub>2</sub>O(重水を数滴添加した後に、スペクトルを作製している間に消失した)のs(シングレット)、d(ダブレット)、t(トリプレット)、dd(ダブレットのダブレット)、sb(幅広いシグナル)、sc(複合的シグナル)。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 9】

$^{13}\text{C}$ -NMRのスペクトルにおいて、各スペクトルにおける作動頻度と溶媒を示した。溶媒のプロトン信号をシグナルの対照として、シグナルの位置を (ppm) で示した。対照値は、重水素化したクロロホルムについては77.00 ppmであり、重水素化したジメチルスルフォキシドについては39.50 ppmである。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

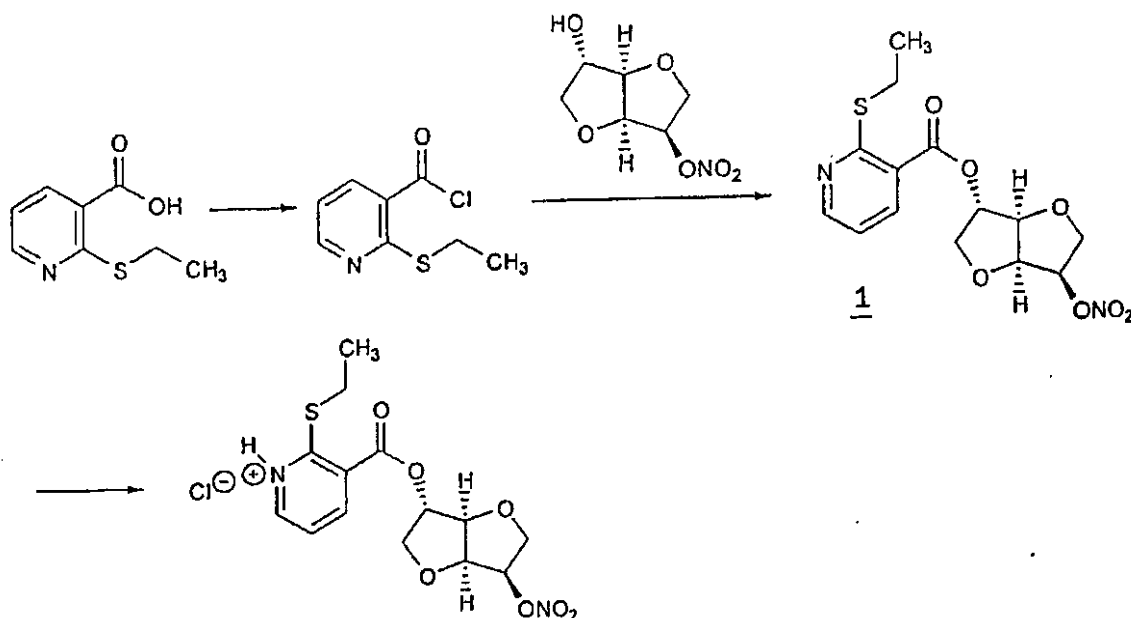
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0031】

実施例1 イソソルビド2-(2'-エチルチオ)ニコチン酸5-モノニトレートハイドロクロライドの獲得

【化20】



段階1.

$\text{CaCl}_2$  チューブで密封した還流冷却機と磁気攪拌機を備えた50mlのガラスフラスコ内で、4.25gの(23.2mmol) 2-エチルチオニコチン酸を、20mlのチオニルクロライド(1.64g/ml、275.6mmol)に溶解した。反応混合液を3.5時間還流した。この後反応混合液を冷却し、トルエンの一部分を添加しながら、過剰量のチオニルクロライドを減圧下で除去した。減圧下で乾燥した後、興味の対象の酸クロライドにあたる、4.67gの固体の黄色っぽい生成物が得られた。収率：100%

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

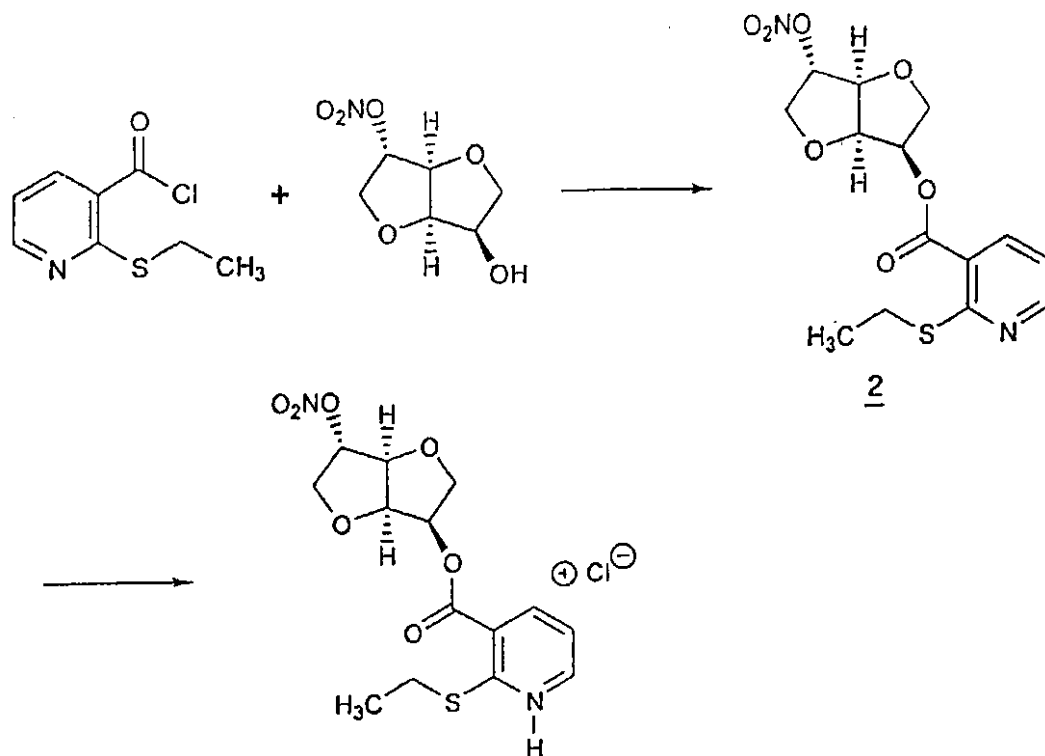
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

実施例2 イソソルビド5-(2'-エチルチオ)ニコチン酸2-モノニトレートハイドロクロライドの獲得

## 【化 2 1】



## 段階 1

出発物質としてイソソルビド 2 - モノニトレートを用いて、実施例 1 の段階 2 と同様の方法が用いられた。興味の対象である化合物は、化学的収率 88% で得られた。

## 【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0037

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0037】

## 段階 2

還流冷却機と磁気攪拌機を備えた 250 ml のガラスフラスコ内で、前の段階で得られた 3.0 g (17.29 mmol) の酸クロライドを、Ar 雰囲気下 75 ml のピリジン中に懸濁した。懸濁液を氷浴中で冷却し、3.30 g (17.29 mmol) のイソソルビド 5 - モノニトレートを添加した。反応混合液を、室温で Ar 雰囲気下 19 時間攪拌しながら放置し、その間に混合液は黒っぽくなっていった。反応が終了するとすぐに減圧下で溶媒を除去した。残渣を 250 ml の  $\text{CHCl}_3$  に溶解し、最初は 250 ml の水で、次に 250 ml の 5%  $\text{HCl}$  水溶液で、そしてもう一度 250 ml の水で洗浄した。有機層を無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。減圧下で乾燥した後、5.45 g の黄色い固体が得られ、黄色い固体をイソプロパノール中で再結晶化して 4.83 g の白い固体を得た。白い固体を、10% の水を含むメタノールに溶解したトリフェニルフォスフィン (1:1.25 mol/mol) と、酸溶媒中で 20 分間反応した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を AcOEt に溶解し、その溶液をいくつかの水で洗浄した。有機層を乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去し、用意しておいたクロマトグラフィーで興味の対象である生成物を回収した。収量: 35.7%

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ): 7.90 (1H, dd,  $J=6.1$  Hz,  $J=1.6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.70 (1H, dd,  $J=7.2$  Hz,  $J=1.6$  Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.97 (1H, dd,  $J=6.4$  Hz,  $J=7.2$  Hz,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 5.63-5.55 (1H, sc,  $\text{CH-ONO}_2$ ), 5.38 (1H, d,  $J=3.4$  Hz,  $\text{CH-O-CO}$ ), 5.09 (1H, t,  $J=5.1$  Hz, CH)

, 4.75 (1H, d, J=4.8 Hz, CH), 4.20-3.85 (4H, sc, t, CH<sub>2</sub>).

IR (p.KBr) : 3438, 2925, 1735, 1639, 1571, 1281, 1095.

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

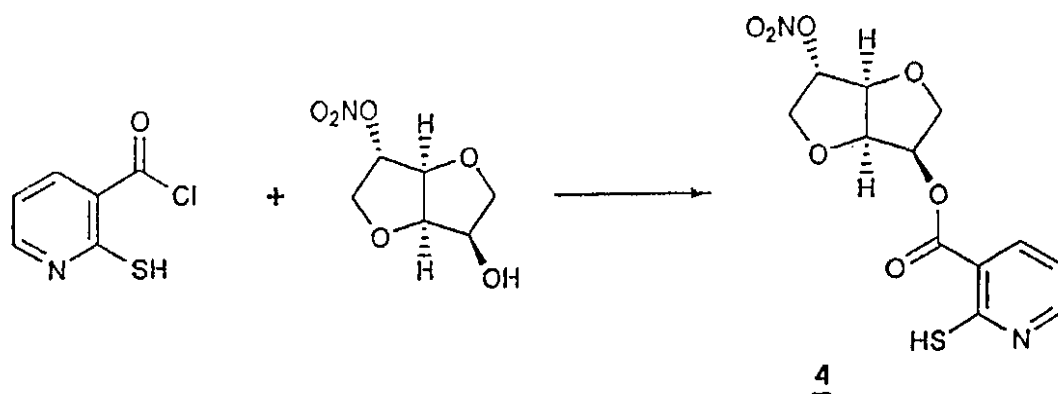
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

実施例 4 イソソルビド 5 - (2' -メルカプト)ニコチン酸 2 - モノニトレート (4) の獲得

【化 2 3】



還流冷却機と磁気攪拌機を備えた 250 ml のガラスフラスコ内で、実施例 3 の段階 1 で得られた 3.0 g (17.29 mmol) の酸クロライドを、Ar 雰囲気下で 50 ml のピリジンと 25 ml の CHCl<sub>3</sub> の混合液中に懸濁した。その懸濁液を氷浴中で冷却し、3.30 g (17.29 mmol) のイソソルビド 2 - モノニトレートを添加した。その反応混合液を、室温で Ar 雰囲気下 19 時間攪拌したままにし、その間に該混合液は黒っぽくなっていった。反応が終了するとすぐに、溶媒を減圧下で除去した。残渣を 300 ml の CHCl<sub>3</sub> に溶解し、最初は 300 ml の水で、次に 300 ml の 5% HCl 水溶液で、そしてもう一度 300 ml の水で洗浄した。有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。減圧下で乾燥した後、5.10 g の白黄色の固体が得られ、その固体をイソプロパノール中で再結晶化して 4.55 g の白い固体を得た。その白い固体を、10% の水を含むメタノールに溶解したトリフェニルフォスフィン (1 : 1.25 mol/mol) と、酸溶媒中で 20 分間反応した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を AcOEt に溶解し、その溶液をいくつかの水で洗浄した。有機層を乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、既製のクロマトグラフィーで興味の対象である生成物を回収した。収量 : 37.6 %

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, Cd<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): 7.98 (1H, dd, J=4.2 Hz, J=1.0 Hz, CH<sub>a,r</sub>), 7.76 (1H, dd, J=4.9 Hz, J=1.0 Hz, CH<sub>a,r</sub>), 7.34 (1H, dd, J=4.5 Hz, J=4.8 Hz, CH<sub>a,r</sub>), 5.50-5.36 (2H, sc, CH-ONO<sub>2</sub>+CH-O-CO), 5.02 (1H, t, J=3.7 Hz, CH), 4.74 (1H, d, J=3.4 Hz, CH), 4.20-3.90 (4H, sc, CH<sub>2</sub>).

IR (p.KBr) : 3395, 2876, 1727, 1653, 1631, 1593, 1291, 1276.

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

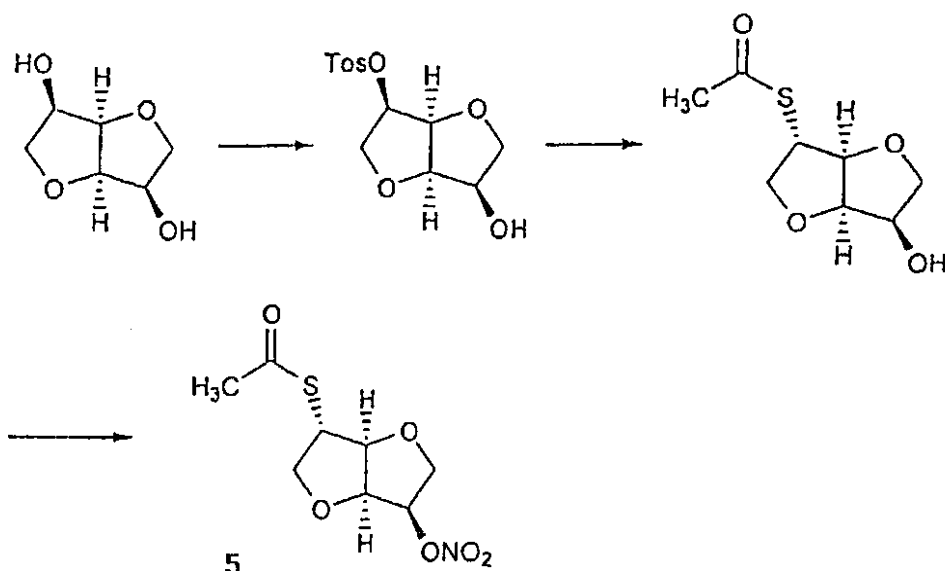
【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0039】

実施例 5 2 - アセチルメルカプトイソソルビド 5 - モノニトレート ( 5 ) の獲得  
【化 2 4】



段階 1

還流冷却機、圧力を補填した添加漏斗と磁気攪拌機を備えた 1 L のガラスフラスコ内で、60 g ( 411 mmol ) の イソマンニド、88 g ( 461 mmol ) のパラトルエンスルフォニルクロライド、296 ml の  $\text{CCl}_4$ 、33 ml の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  と 247 ml の水を混合した。Ar 雰囲気を作り、反応温度を 5 に保ちながら、29.9 g ( 453 mmol ) の 85% KOH を一滴ずつ添加した。添加時間は 1 時間 20 分であった。得られた混合液を 5 で 7 時間攪拌した。固体を濾過し、更に 125 ml の水でも 2 回濾過し、減圧下で乾燥した。

得られた固体を、1200 ml の  $\text{CCl}_4$  の中で再結晶化して熱濾過し、その濾液を冷却した。得られた結晶を濾過して洗浄し、興味の対象である生成物である イソマンニド のモノシレートの画分 A を 54.5 g 得た。

熱濾過の後、得られた固体を 1000 ml の  $\text{CCl}_4$  中で再結晶化し、興味の対象である画分 B を、29.5 g 得た。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

段階 2

還流冷却機と磁気攪拌機を備えた 500 ml のガラスフラスコ内で、22.7 g ( 76 mmol ) の イソマンニド のモノシレートと、13.0 g ( 113 mmol ) のカリウムチオアセテートを、113 ml の n - ブタノール中で混合した。Ar 雰囲気を作り、反応混合液を 1 時間還流した。混合液を冷却し、濾過し、200 ml のエタノールで洗浄し、溶媒を減圧下で除去した。20 g の固体が得られた。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0046

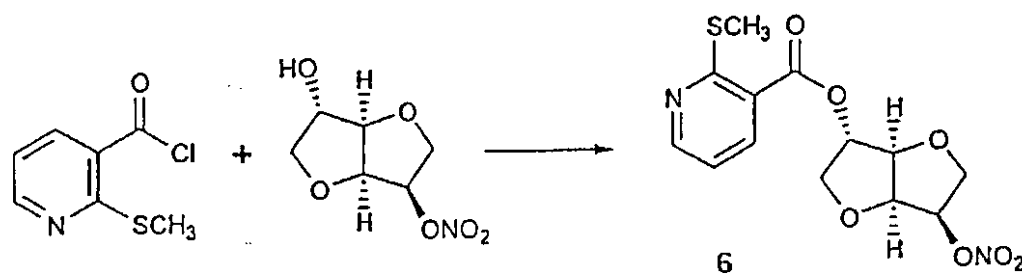
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0046】

実施例 6 2 - ( 2 ' - メチルチオ ) ニコチン酸 5 - モノニトレートクロロハイドレート ( 6 ) の獲得

【化 2 5】



磁気攪拌機と還流冷却機を備えた 50 ml のガラスフラスコ内で、2.00 g (10.7 mmol) の 2 - メチルチオニコチン酸クロライドを、Ar 雰囲気下で 12 ml のピリジンに懸濁した。混合液を氷浴中で冷却し、2.04 g (10.7 mmol) のイソソルビド 5 - モノニトートを添加した。反応混合液を Ar 雰囲気下、室温で 15 時間攪拌した。この後、減圧下で溶媒を除去した。残査を 50 ml の CHCl<sub>3</sub> に溶解し、最初は 50 ml の水で、次に 50 ml の 5 % HCl 水溶液で、そしてもう一度 50 ml の水で洗浄した。有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。減圧下で乾燥した後、興味の対象である生成物が 2.80 g 得られた。収量：77 %

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.68 (1H, dd, J=5 Hz, J=1.8 Hz, CH<sub>ar</sub>), 8.22 (1H, dd, J=7.7 Hz, J=2 Hz, CH<sub>ar</sub>), 7.26 (1H, dd, J=3 Hz, J=8 Hz, CH<sub>ar</sub>), 5.54 (1H, td, J=2 Hz, J=6 Hz, CH-ONO<sub>2</sub>), 5.34 (1H, d, J=3 Hz, CH-O-CO), 5.06 (1H, t, J=5.5 Hz, CH), 4.58 (1H, d, J=5 Hz, CH), 4.18-3.82 (4H, sc, CH<sub>2</sub>), 2.45 (3H, s, CH<sub>3</sub>-S).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 163.91 (C=O), 161.64 (C<sub>ar</sub>-COO), 152.80 (CH<sub>ar</sub>), 139.27 (CH<sub>ar</sub>), 122.20 (C<sub>ar</sub>-S), 118.83 (CH<sub>ar</sub>), 85.97 (CH-ONO<sub>2</sub>), 82.41 (CH), 81.53 (CH), 77.87 (CH-O-CO), 72.67 (CH<sub>2</sub>), 69.07 (CH<sub>2</sub>), 13.34 (CH<sub>3</sub>).

【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

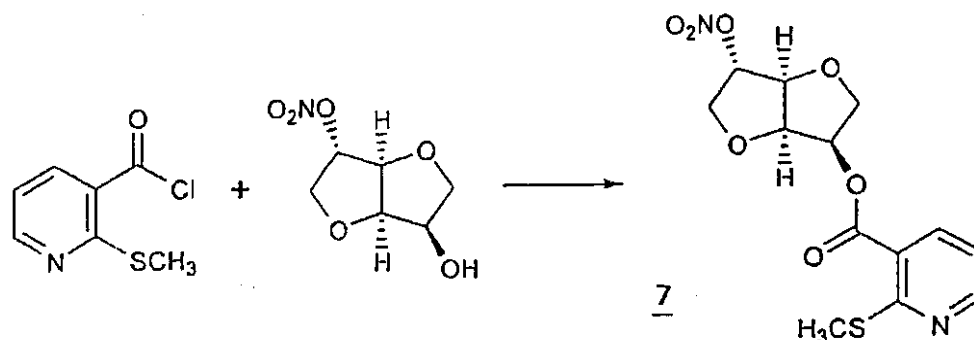
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0047】

実施例 7 5 - ( 2 ' - メチルチオ ) ニコチン酸 2 - モノニトレート ( 7 ) の獲得

【化 2 6】



磁気攪拌機と還流冷却機を備えた 50 ml のガラスフラスコ内で、2.00 g (10.7 mmol) の 2 - メチルチオニコチン酸クロライドを、Ar 雰囲気下で 12 ml のピリジン中に懸濁した。混合液を氷浴中で冷却し、2.04 g (10.7 mmol) のイソソ

ルビド 2 - モノニトレートを追加した。Ar 雰囲気下、反応溶液を室温で 15 時間攪拌した。この後、減圧下で溶媒を除去した。残渣を 50 ml の  $\text{CHCl}_3$  に溶解し、最初は 50 ml の水で、次に 50 ml の 5%  $\text{HCl}$  水溶液で、そしてもう一度 50 ml の水で洗浄した。有機層を無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。減圧下で乾燥した後、興味の対象である生成物が 2.75 g 得られた。収量：75%

$^1\text{H-NMR}$  (200  $\text{MHz}$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.90 (1H, dd,  $J=5\text{ Hz}$ ,  $J=1.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.27 (1H, dd,  $J=7.7\text{ Hz}$ ,  $J=2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 7.27 (1H, dd,  $J=3\text{ Hz}$ ,  $J=7.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 5.42-5.31 (1H, sc,  $J=2\text{ Hz}$ ,  $J=6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH-ONO}_2$ ), 5.60 (1H, d,  $J=3.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH-O-CO}$ ), 5.06 (1H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ , CH), 4.92 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ , CH), 4.10-3.88 (4H, sc,  $\text{CH}_2$ ), 1.24 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{-S}$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  (50  $\text{MHz}$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 163.71 ( $\text{C=O}$ ), 161.89 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-COO}$ ), 152.77 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 139.04 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 121.92 ( $\text{C}_{\text{ar}}\text{-S}$ ), 118.87 ( $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 86.56 ( $\text{CH-ONO}_2$ ), 84.05 (CH), 80.69 (CH), 74.41 ( $\text{CH-O-CO}$ ), 70.69 ( $\text{CH}_2$ ), 70.61 ( $\text{CH}_2$ ), 13.37 ( $\text{CH}_3$ ).