

【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 07 D 493/04 (2006.01)
A 61 K 31/34 (2006.01)
A 61 P 9/10 (2006.01)

【F I】

C 07 D 493/04 101 E
A 61 K 31/34
A 61 P 9/10 103

【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】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

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これは十分であるからである。一方、いずれかの反応にキラル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】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

¹H-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7.24ppm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2.49ppmである。プラケットの中に、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。

D₂O(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(ダブルlett)、t(トリプレット)、dd(ダブルettのダブルett)、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】0029

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0029】

¹³C-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フォルムについては 77.00 ppm であり、重水素化したジメチルスルホキシドについては 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

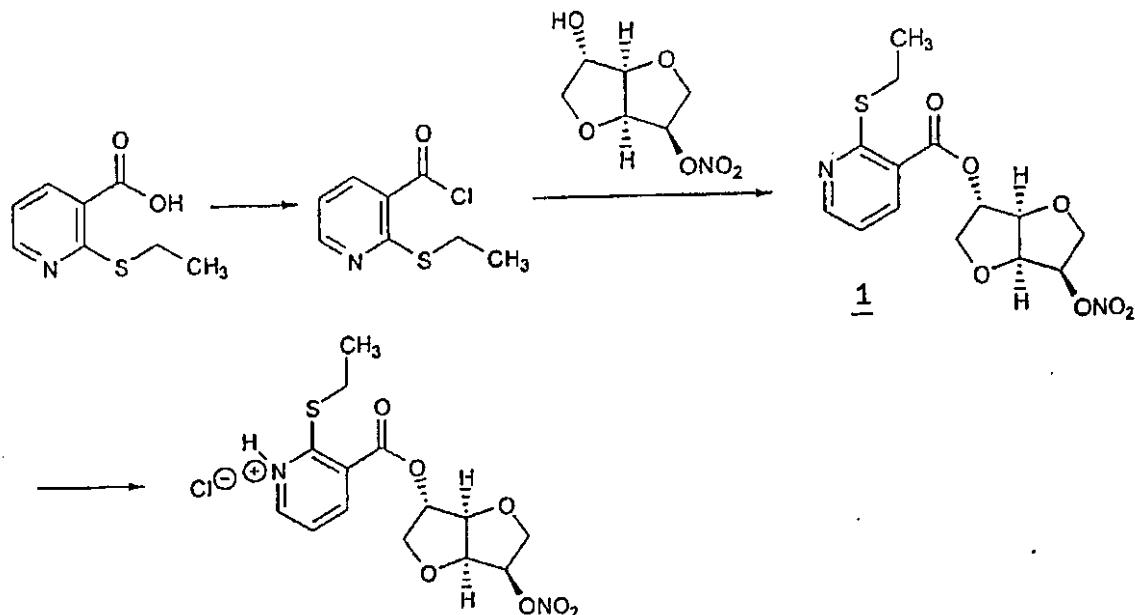
【補正方法】変更

【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-モノニトレーントハイドロクロライドの獲得

【化20】



段階1.

CaCl₂ チューブで密封した還流冷却機と磁気攪拌機を備えた 50 ml のガラスフラスコ内で、4.25 g の (23.2 mmol) 2-エチルチオニコチン酸を、20 ml のチオニルクロライド (1.64 g / ml、275.6 mmol) 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、4.67 g 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

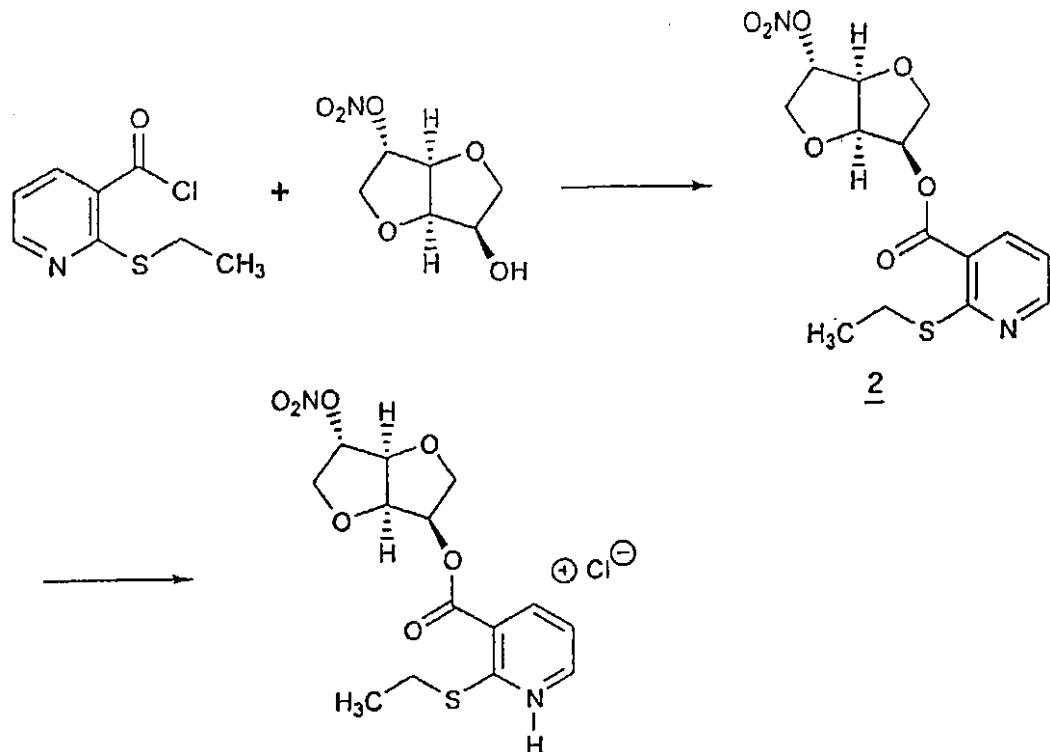
【補正方法】変更

【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-モノニトレーントハイドロクロライドの獲得

【化21】

段階1

出発物質としてイソソルビド2-モノニトトレートを適用して、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250m1のガラスフラスコ内で、前の段階で得られた3.0g(17.29mmol)の酸クロライドを、Ar雰囲気下75m1のピリジン中に懸濁した。懸濁液を氷浴中で冷却し、3.30g(17.29mmol)のイソソルビド5-モノニト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た。反応が終了するとすぐに減圧下で溶媒を除去した。残査を250m1のCHCl₃に溶解し、最初は250m1の水で、次に250m1の5%HCl水溶液で、そしてもう一度250m1の水で洗浄した。有機層を無水MgSO₄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、5.45g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4.83g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fosfin(1:1.25mol/mol)と、酸溶媒中で20分間反応した。溶媒を減圧下で除去し、残査をAcOEtに溶解し、その溶液をいくらかの水で洗浄した。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%

¹H-NMR(200MHz, CD₃COCD₃): 7.90(1H, dd, J=6.1Hz, J=1.6Hz, CH_{ar}), 7.70(1H, dd, J=7.2Hz, J=1.6Hz, CH_{ar}), 6.97(1H, dd, J=6.4Hz, J=7.2Hz, CH_{ar}), 5.63-5.55(1H, sc, CH-ONO₂), 5.38(1H, d, J=3.4Hz, CH-O-CO), 5.09(1H, t, J=5.1Hz, CH)

, 4.75 (1H, d, $J=4.8$ Hz, CH), 4.20-3.85 (4H, sc, t, CH₂).

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

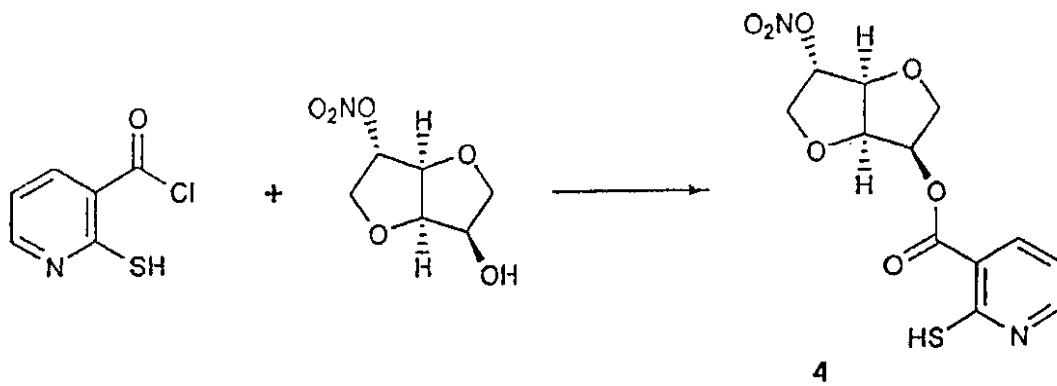
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

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

【化23】



還流冷却機と磁気攪拌機を備えた250m1のガラスフラスコ内で、実施例3の段階1で得られた3.0g (17.29mmol)の酸クロライドを、Ar雰囲気下で50m1のピリジンと25m1のCHCl₃の混合液中に懸濁した。その懸濁液を氷浴中で冷却し、3.30g (17.29mmol)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つていった。反応が終了するとすぐに、溶媒を減圧下で除去した。残査を300m1のCHCl₃に溶解し、最初は300m1の水で、次に300m1の5%HCl水溶液で、それでもう一度300m1の水で洗浄した。有機層を無水MgSO₄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、5.10g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4.55g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fosfin (1:1.25mol/mol)と、酸溶媒中で20分間反応した。溶媒を減圧下で除去し、残査をAcOEtに溶解し、その溶液をいくらかの水で洗浄した。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%

¹H-NMR (200 MHz, CD₃COCD₃): 7.98 (1H, dd, J=4.2 Hz, J=1.0 Hz, CH_{ar}), 7.76 (1H, dd, J=4.9 Hz, J=1.0 Hz, CH_{ar}), 7.34 (1H, dd, J=4.5 Hz, J=4.8 Hz, CH_{ar}), 5.50-5.36 (2H, sc, CH-ONO₂+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, CH₂).

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

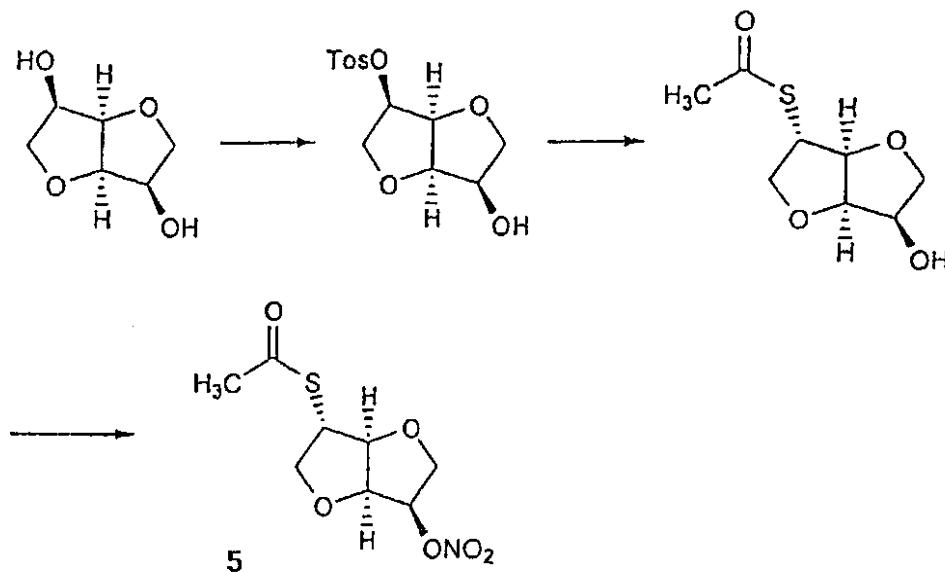
【補正対象項目名】0039

【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 - モノニトレーント (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 CCl_4 、33 ml の CH_2Cl_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 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トシレートの画分 A を 54.5 g 得た。

熱濾過の後、得られた固体を 1000 ml の 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トシレートと、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

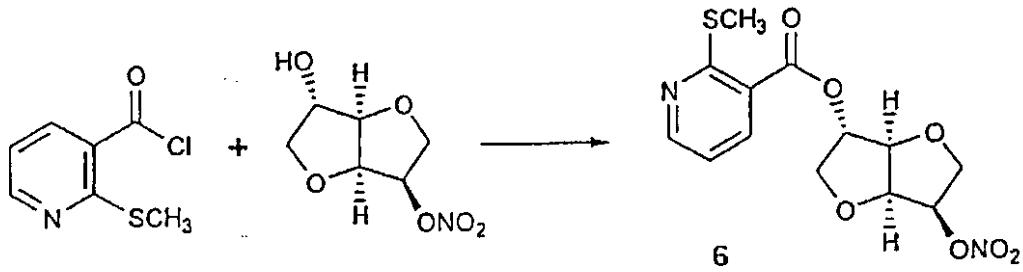
【補正方法】変更

【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 - モノニトレー 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 CHCl₃ 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 MgSO₄ 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%。

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): 8.68 (1H, dd, J=5 Hz, J=1.8 Hz, CH_{ar}), 8.22 (1H, dd, J=7.7 Hz, J=2 Hz, CH_{ar}), 7.26 (1H, dd, J=3 Hz, J=8 Hz, CH_{ar}), 5.54 (1H, td, J=2 Hz, J=6 Hz, CH-ONO₂), 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, CH₂), 2.45 (3H, s, CH₃-S).

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): 163.91 (C=O), 161.64 (C_{ar}-COO), 152.80 (CH_{ar}), 139.27 (CH_{ar}), 122.20 (C_{ar}-S), 118.83 (CH_{ar}), 85.97 (CH-ONO₂), 82.41 (CH), 81.53 (CH), 77.87 (CH-O-CO), 72.67 (CH₂), 69.07 (CH₂), 13.34 (CH₃).

【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0047

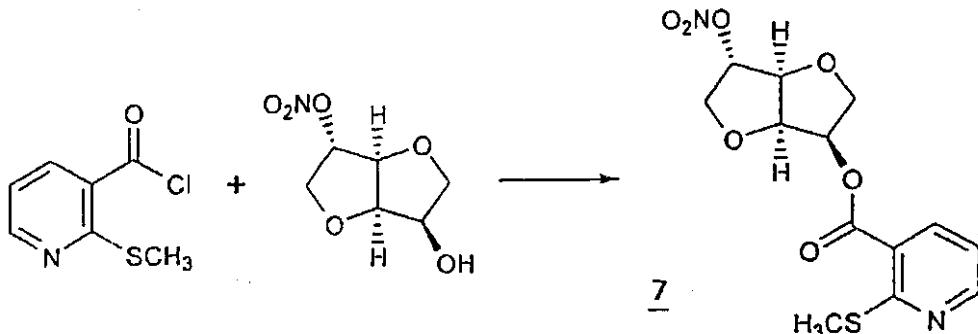
【補正方法】変更

【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 5 - モノニトレー トを添加した。

ルビド₂-モノニトレートを添加した。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。残査を50mlのCHCl₃に溶解し、最初は50mlの水で、次に50mlの5%HCl水溶液で、そしてもう一度50mlの水で洗浄した。有機層を無水MgSO₄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2.75g得られた。収量：75%

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): 8.90 (1H, dd, J=5 Hz, J=1.8 Hz, CH_{ar}), 8.27 (1H, dd, J=7.7 Hz, J=2 Hz, CH_{ar}), 7.27 (1H, dd, J=3 Hz, J=7.8 Hz, CH_{ar}), 5.42-5.31 (1H, sc, J=2 Hz, J=6 Hz, CH-ONO₂), 5.60 (1H, d, J=3.2 Hz, CH-O-CO), 5.06 (1H, t, J=5.5 Hz, CH), 4.92 (1H, d, J=5.6 Hz, CH), 4.10-3.88 (4H, sc, CH₂), 1.24 (3H, s, CH₃-S)

¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): 163.71 (C=O), 161.89 (C_{ar}-COO), 152.77 (CH_{ar}), 139.04 (CH_{ar}), 121.92 (C_{ar}-S), 118.87 (CH_{ar}), 86.56 (CH-ONO₂), 84.05 (CH), 80.69 (CH), 74.41 (CH-O-CO), 70.69 (CH₂), 70.61 (CH₂), 13.37 (CH₃).