

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4659214号
(P4659214)

(45) 発行日 平成23年3月30日 (2011.3.30)

(24) 登録日 平成23年1月7日 (2011.1.7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 493/04 (2006.01)

C O 7 D 493/04 1 O 1 E

A 6 1 K 31/34 (2006.01)

C O 7 D 493/04 C S P

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/34

A 6 1 P 9/10 1 O 3

請求項の数 6 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2000-574532 (P2000-574532)
 (86) (22) 出願日 平成11年10月4日 (1999.10.4)
 (65) 公表番号 特表2002-526544 (P2002-526544A)
 (43) 公表日 平成14年8月20日 (2002.8.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/ES1999/000316
 (87) 国際公開番号 W02000/020420
 (87) 国際公開日 平成12年4月13日 (2000.4.13)
 審査請求日 平成18年8月29日 (2006.8.29)
 (31) 優先権主張番号 P 9802076
 (32) 優先日 平成10年10月7日 (1998.10.7)
 (33) 優先権主張国 スペイン (ES)

前置審査

(73) 特許権者 501140360
 レイサー ソシエタッド アノニマ
 スペイン国 エー08025 バルセロナ
 セルデニャ 350
 (74) 代理人 100147485
 弁理士 杉村 憲司
 (74) 代理人 100144266
 弁理士 鈴木 一寿
 (72) 発明者 ホセ レボレス モリネル
 スペイン国 エー08029 バルセロナ
 カレ パリ 46-48
 (72) 発明者 フランシスコ パビル コイ
 スペイン国 エー08020 バルセロナ
 グラン ヴィア コルツ カタラネス
 1039

最終頁に続く

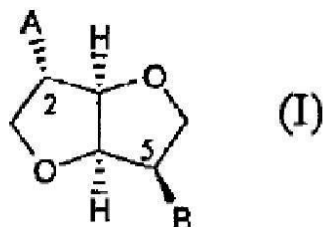
(54) 【発明の名称】 イソソルビドモノニトレートの誘導体及び耐性が低下した血管拡張剤としてのその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の一般化学式 (I) に対応するイソソルビドモノニトレートの誘導体である化合物
 又はその薬学的に許容された塩であり、

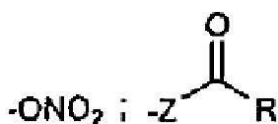
【化 1】



10

化学式 (I) において A と B とは個々に下記の任意の基を現すものであり、

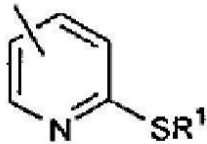
【化 2】



この基において Z は硫黄原子であり、そして R は炭素数 1 から 4 のアルキル基、アリール基又はアラルキル基、又は下記の基であり、

20

【化 3】



この中において R¹ は水素又は炭素数 1 から 4 のアルキル基、アリール基又はアラルキル基であるが、但し：

(a) A 又は B の一つは常に -ONO₂ であり、しかし両者が同時に -ONO₂ であることは決してなく、

(b) Z が硫黄原子である時には、R は炭素数 1 から 4 のアルキル基、アリール基又はアラルキル基である、

イソソルビドモノニトレートの誘導体である化合物又はその薬学的に許容された塩。

【請求項 2】

Z が硫黄原子であるときには R は炭素数 1 から 4 の短鎖のアルキル基であることを特徴とする、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

B が -ONO₂ 基であることを特徴とする、請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 4】

2 - アセチルメルカプトイソソルビド 5 - モノニトレートである化合物又はその薬学的に許容された塩。

【請求項 5】

循環器系の機能不全を治療する目的で血管拡張作用を有する薬剤を製造するための、請求項 1 から 4 のいずれかの請求項記載の化合物の使用。

【請求項 6】

心血管及び冠血管の機能不全を治療する目的の薬剤を製造するための、請求項 1 から 4 のいずれかの請求項記載の化合物の、請求項 5 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

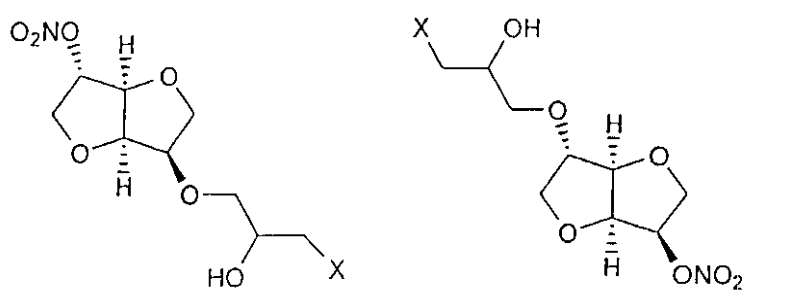
本発明は、強力な血管拡張活性を有して同時に耐性の形成が顕著に低下した、新規なイソソルビドモノニトレートの誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

硝酸化された有機化合物として一般的に知られている有機化合物の硝酸エステルは、血管拡張剤として知られておりかつ使用されている。これらの中で、一硝酸化及び二硝酸化されたイソソルビドの有用性は良く知られており、そして更に、イソソルビドモノニトレートの遊離ヒドロキシル基の置換反応に基づいて、血管及び冠動脈に活性を有する化合物について述べられている。例えば、US-A-4891373の特許は、下記の化学式

【化 5】

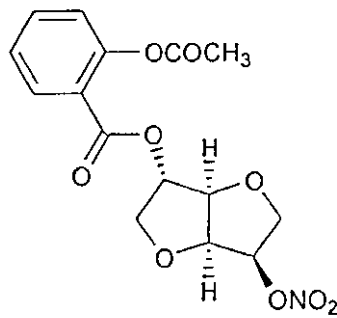


に対応するアミンプロパノールの誘導体を、狭心症及び全身性高血圧症及び肺性高血圧症の治療に使用することについて述べている。

【0003】

US-A-5665766の特許は、下記の化学式

【化 6】



10

のイソソルビド5 - モノニトレート2 - アセチルサリチル酸、ならびにその血小板抗凝集活性について述べている。

【0004】

上記の硝酸化された有機化合物の基本的な問題の一つに、それらはタキフィラキシー又は耐性形成として知られている現象に関して非常に感受性が高いという事実があり、その現象は長期治療の間に生体への効果が減少することに関連しており、そのために感受性を上昇させるために投与用量を段階的に上昇させるか、そうでなければ薬物を除去することが必要となる。

【0005】

20

硝酸化された有機化合物の耐性形成を減少させる方法の一つは、例えば含イオンアミノ酸を用いることにより該分子にチオール基を導入する事によりなる。欧州特許EP-B-0362575は、システイン分子及び主としてメチオニン分子を導入した、硝酸化有機化合物について述べている。

【0006】

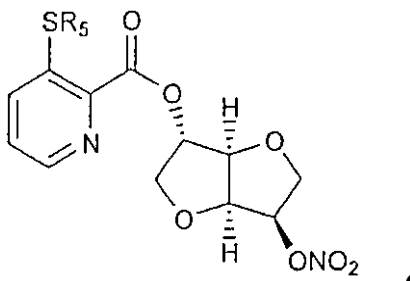
特許出願WO-A-92/04337 は、血管拡張活性を有しかつ耐性形成が低下した、有機性硝酸化化合物のチアゾリジン環の誘導体について述べている。

【0007】

特許出願WO-A-93/03037 は、可変性の高い構造を有し、耐性形成が低下した、硝酸化の態様が異なる有機性の血管拡張化合物を多数述べている。単一の特定物質を特定するものでも述べているものでもないが、これらの中には下記の構造を有するイソソルビドモノニトレートの広い誘導体が含まれており、

30

【化 7】



40

この中でR₅ は水素原子、炭素数1から6のアルキル基、フェニル基等を表す。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

上記の文献中で述べられた硝酸化された有機化合物は、それ自身は硝酸化された有機化合物の耐性形成から生じる問題を解決する物ではない。なぜならば、それらは血管拡張活性の低さや耐性形成の高さ等と関連した問題を、まだ有しているからである。従って、耐性形成のレベルを持続的により低く維持すると共に、高い血管拡張活性を有する、新規な硝酸化された有機化合物を開発する必要がある。

【0009】

50

本発明の目的は、強力な血管拡張効果を提供することが可能であり、かつ同時に耐性形成が小さいか又は耐性が形成されない、イソソルビドモノニトレートの誘導体である新規な型の化合物である。

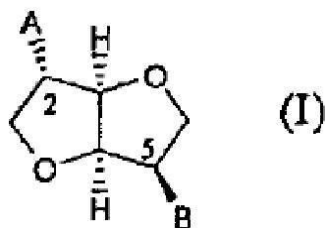
本発明の更なる目的は、イソソルビドモノニトレートの新規な誘導体を、特に冠動脈系レベルの、循環系の機能障害に関連する疾患の治療薬を製造するための、使用に関する。

【 0 0 1 0 】

【課題を解決するための手段】

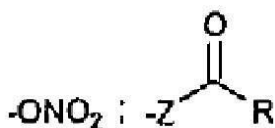
本発明の目的である、イソソルビドモノニトレートの新規な誘導体又はその薬学的に許容される塩は、下記的一般式 (I) に対応し、

【化 8 】



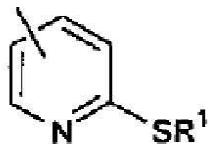
その中で A と B は別々に下記の任意の基を現し、

【化 9 】



この中で Z は硫黄原子であり、R は置換された炭素数 1 から 4 のアルキル基、アリール基又はアラルキル基、又は下記の基であり

【化 1 0 】



この中で R¹ は水素又は置換された炭素数 1 から 4 のアルキル基、アリール基又はアラルキル基である。

これの全ては、以下の：

(a) A 又は B の一つは常に - O N O₂ であり、しかし両者が同時に - O N O₂ であることは決してなく、

(b) Z が硫黄原子である時には、R は置換された炭素数 1 から 4 のアルキル基、アリール基又はアラルキル基である。

【 0 0 1 1 】

本発明の新規な誘導体において、Z が硫黄原子である時には R は炭素数 1 から 4 の短鎖のアルキル基であることが好ましい。上記の基準内で、B が - O N O₂ 基であること、即ち硝酸エステルがイソソルビドの環状構造において 5 位の位置にあることはより好ましい。

【 0 0 1 2 】

上記の好適態様はどのような意味においても、本発明の対象の範囲を限定するものと解されるべきではない。

【 0 0 1 3 】

R¹ が水素である場合、本発明の化合物は 2 つの互変体の任意の化合物として現され、

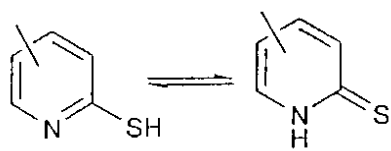
【化 1 2 】

10

20

30

40



その互変体構造は両者とも、本発明の対象の範囲内であると見做されるべきである。

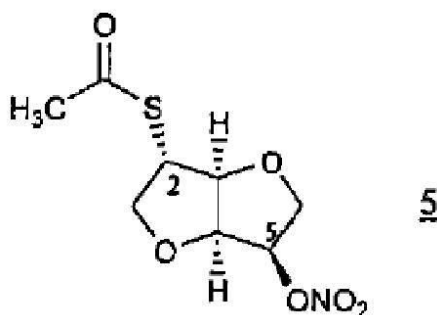
【 0 0 1 4 】

本発明の目的の範囲内にある、特定の化合物の例は下記の様な化合物：

下記の化学式の、アセチルメルカプトイソソルビド 5 - モノニトレート

【 化 1 3 】

10



又は、特に塩酸塩であるこれらの薬学的に許容された塩である。

20

【 0 0 1 5 】

【 発明の実施の形態 】

本発明の化合物は、当業者に知られている基本的な有機化学文献に記載されている、既知または入手可能な出発物質を用いて、エステル化の手法により本発明の化合物を得ることが可能であり、上記の有機化学文献の例には、ケミカルアブストラクトサービスの出版物、有機物質のバイルシュタイン百科事典、又は大学図書館において手に入る任意の他の適切な出版物がある。

【 0 0 1 7 】

R^1 が水素である時、これらの化合物はチオール基を有し、そのチオール基を故意に酸化してジスルフィド二量体を生成することができる。この場合、二量体をトリフェニルフォスフィンと水中で反応させて対応するモノマーに戻すことが可能であり、その方法は R . Humphrey (1964)、Analytical Chem、36、1812と、L . E . Ovaeman (1974)、Synthesis、59に述べられている。

30

【 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。

【 0 0 1 9 】

40

行なわれた試験により、本発明の新規なイソソルビドモノニトレートの誘導体は、少なくとも、イソソルビドモノニトレート自身と匹敵する血管拡張活性を示し、いくつかの場合には血管拡張活性がずっと勝っていることが示された。更に、それらは前記化合物において見られるのと比較して耐性形成が顕著に低く、いくつかの場合には実質的に耐性を示さないという状態に近いものであった。

【 0 0 2 0 】

その結果、本発明の化合物は、特に心血管系や冠動脈のレベルの循環器系の機能障害の治療に用いる、血管拡張作用を有する医薬の製造を行うために使用するのに非常に有効である。

【 0 0 2 1 】

50

従って、一般化学式 (I) の化合物、又はそれらの薬学的に許容された塩もまた、通常の薬学的技術を用いて、異なった経路により投与されるであろう医薬の製造に使用することができる。

【 0 0 2 2 】

例えば、錠剤、カプセル、シロップ及び懸濁剤のような薬学的調製物の形態で、経口的に投与されるであろう。それらは、クリーム、ポマード、バルサム等により局所的に、例えばパッチや包帯を用いることにより経皮的に投与することもできる。それらは座薬として、直腸から直接的に投与することもできる。調製物は薬学的に許容される担体、賦形剤、活性化剤、キレート剤、安定化剤等も含むことがある。注射剤の場合には、生理学的に許容される緩衝液、可溶化剤又は等張剤を投入することもある。1日の投与量は、患者の特定の症状、年齢、体重、特定の投与方法等により変動し、大人に対する通常の1日の投与量は、1から500mgであり、1つの用量としてだけで投与することも、1日の間に幾つかの用量に分けて投与する事も可能である。

10

【 0 0 2 3 】

ここでの作動態様において(下をみよ)、一般化学式 (I) の種々の化合物を得るために適切なプロセスを述べる。これらの実施例に鑑み、ここで明らかに例示されていない化合物を、ここでの作動態様を適切に改変して得ることは、当業者の通常の知識の範囲内である。

【 0 0 2 4 】

その結果、ここにおける作動態様は、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではなく、等業者が本発明をより深く理解できる様に導くように加えられた詳細な説明としてのみ解釈されるべきであろう。

20

【 0 0 2 5 】

【実施例】

下記の実施例において得られた化合物を、その化合物の赤外線スペクトル (I R)、及び/又はプロトン (^1H - N M R) 及び炭素 1 3 (^{13}C - N M R) の核磁気共鳴スペクトルのデータより同定した。

【 0 0 2 6 】

I R スペクトルは、 CHCl_3 によりエバポレートされたフィルム中又は K B r 錠剤中で、P E R K I N - E L M E R F T I R モデル 1 7 0 0 装置により得た。最も顕著なピークの位置を、 cm^{-1} で示す。

30

【 0 0 2 7 】

核磁気共鳴スペクトルは、V a r i a n G e m i n i - 2 0 0 装置により得た。

【 0 0 2 8 】

^1H - N M R 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、(p p m) 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 . 2 4 p p m 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 . 4 9 p p m 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。

40

D_2O (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 (ダブルレット)、t (トリプレット)、d d (ダブルレットのダブルレット)、s b (幅広いシグナル)、s c (複合的シグナル)。

【 0 0 2 9 】

^{13}C - N M R 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 (p p m) 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 7 7 . 0 0 p p m 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 3 9 . 5 0 p p m である。

【 0 0 3 0 】

更に、添付プロトン試験 (A t t a c h e d P r o t o n T e s t : A P T) を用い

50

て、核磁気共鳴実験を行った。

実施例の実験項において、下記の略語を使用した。

A c O E t 酢酸エチル

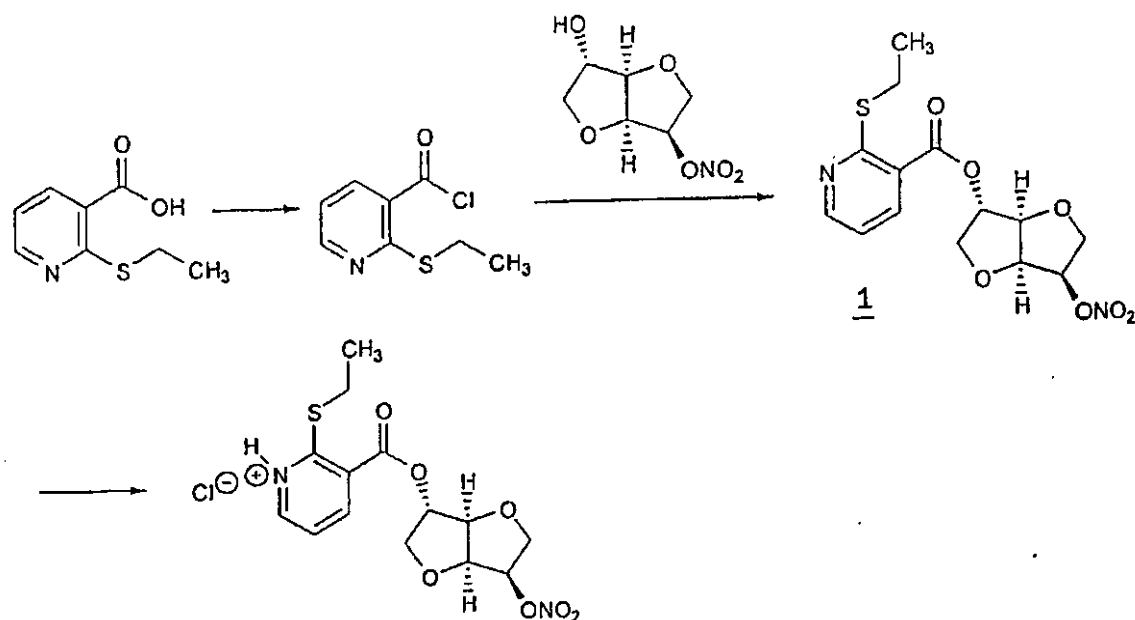
D M S O - d₆ ジメチルスルフォキシド 6 重水素

E t O E t ジエチルエーテル

【 0 0 3 1 】

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 2 0 】



段階 1 .

C a C l₂ チューブで密封した還流冷却機と磁気攪拌機を備えた 5 0 m l のガラスフラスコ内で、4 . 2 5 g の (2 3 . 2 m m o l) 2 - エチルチオニコチン酸を、2 0 m l のチオニルクロライド (1 . 6 4 g / m l 、 2 7 5 . 6 m m o l) 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 . 6 7 g の固体の黄色っぽい生成物が得られた。収率：1 0 0 %

【 0 0 3 2 】

段階 2 .

磁気攪拌機と還流冷却機を備えた 5 0 m l のガラスフラスコの中に、上記の段階で得られた 4 . 6 7 g (2 3 . 2 m m o l) の酸クロライドを、A r 雰囲気下で 2 5 m l のピリジンに溶解した。溶液を氷浴中で冷却し、4 . 4 4 g (2 3 . 2 m m o l) 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、A r 雰囲気下で 1 9 時間、室温で攪拌した。この間に、溶媒を減圧下で除去した。残渣を 5 0 m l の C H C l₃ に溶解し、最初に 5 0 m l の水で、次に 5 0 m l の 5 % H C l 水溶液で、そしてもう一度 5 0 m l の水で洗浄した。有機層を無水 M g S O₄ で乾燥し、濾過し、そして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 7 . 2 5 g 得られた。収率：8 8 %

【 0 0 3 3 】

段階 3 .

C a C l₂ チューブで密封した還流冷却機、磁気攪拌機と圧力を補填した添加漏斗を備えた 2 5 0 m l の 3 首ガラスフラスコ中で、前の段階で得られた 6 . 0 g の (1 6 . 8 5 m m o l) の生成物を、1 5 0 m l の E t O E t に溶解した。溶液を室温で攪拌し、H C l で飽和した 3 0 m l の E t O E t 溶液 (H C l のガスを、飽和するまで直接 E t O E t にバブリングすることにより、予め調製しておいた溶液) を一滴ずつ添加し、白い固体沈殿

物を得た。固体を濾過して過剰量の E t O E t で洗浄し、減圧下で乾燥した。興味の対象である生成物が、6.55 g 得られた。収量：99%

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): 10.26 (1H, s, d.e. D_2O , HCl), 8.60 (1H, dd, $J=5$ Hz, $J=1.8$ Hz, CH_{ar}), 8.20 (1H, dd, $J=7.7$ Hz, $J=2$ Hz, CH_{ar}), 7.22 (1H, dd, $J=3$ Hz, $J=8$ Hz, CH_{ar}), 5.43 (1H, sc, CH-ONO_2), 5.30 (1H, d, $J=3$ Hz, CH-O-CO), 5.05 (1H, t, $J=5.6$ Hz, CH), 4.65 (1H, d, $J=5$ Hz, CH), 4.20-3.80 (4H, sc, CH_2), 3.17 (2H, q, $J=7.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-S}$), 1.23 (3H, t, $J=7.6$ Hz CH_3).

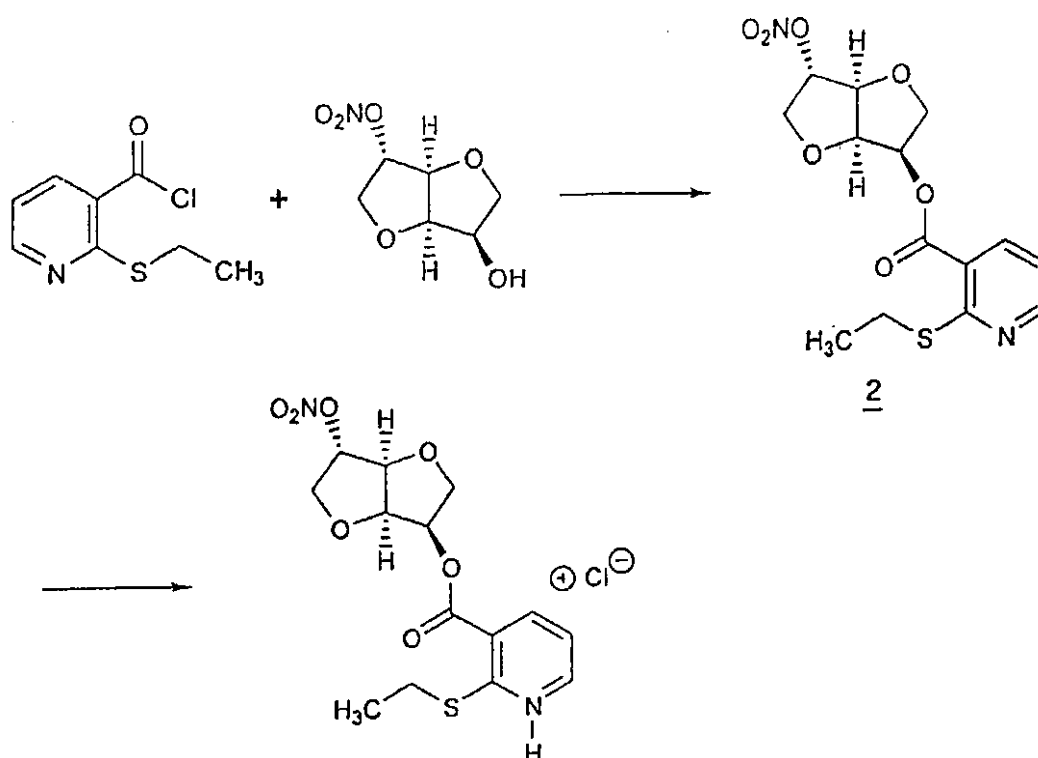
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, DMSO-d_6): 164.06 (C=O), 161.34 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-COO}$), 152.88 (CH_{ar}), 139.63 (CH_{ar}), 122.48 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-S}$), 119.13 (CH_{ar}), 86.19 (CH-ONO_2), 82.64 (CH), 81.78 (CH), 78.10 (CH-O-CO), 72.90 (CH_2), 69.33 (CH_2), 23.84 ($\text{CH}_2\text{-S}$), 14.31 (CH_3).

10

【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】



20

30

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。

【0035】

40

段階 2

CaCl_2 チューブで密封した還流冷却機、磁気攪拌機と圧力を補填した添加漏斗を備えた、500 ml の 3 首フラスコの中で、前の段階で得られた 7.0 g (19.66 mmol) の生成物を 200 ml の E t O E t + 100 ml の CH_2Cl_2 の混合液に溶解した。その溶液を室温で攪拌し、HCl で飽和した 30 ml の E t O E t 溶液 (HCl のガスを、飽和するまで直接に E t O E t にバブリングすることにより、予め調製しておいた溶液) を一滴ずつ添加し、白い固体沈殿を生成した。その固体を濾過し、過剰の E t O E t で洗浄し、減圧下で乾燥した。興味の対象である化合物の 7.05 g を得た。収量：91%

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): 8.63 (1H, dd, $J=5$ Hz, $J=1.8$ Hz, CH_{ar}), 8.33 (1H, sd, d

50

.e. D₂O, HCl), 8.23 (1H, dd, J=8 Hz, J=1.8 Hz, CH_{ar}), 7.24 (1H, dd, J=3 Hz, J=7,8 Hz, CH_{ar}), 5.44 (1H, d, J=3.2 Hz, CH-O-CO), 5.33 (1H, sc, CHONO), 4.91 (1H, t, J=5.6 Hz, CH), 4.67 (1H, d, J=5.4 Hz, CH), 4.20-3.80 (4H, sc, CH₂), 3.08 (2H, q, J=7.2 Hz, CH₂-S), 1.20 (3H, t, J=7.2 Hz, CH₃)

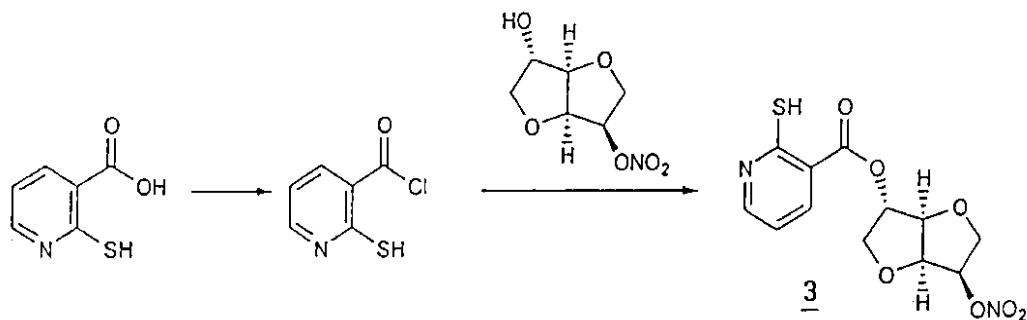
¹³C-NMR (50 MHz, DMSO-d₆): 163.74 (C=O), 161.53 (C_{ar}-COO), 152.77 (CH_{ar}), 139.24 (CH_{ar}), 122.05 (C_{ar}-S), 119.01 (CH_{ar}), 86.65 (CH-ONO₂), 84.13 (CH), 80.79 (CH), 74.48 (CH-O-CO), 70.78 (CH₂-O), 70.70 (CH₂-O), 23.67 (CH₂), 14.14 (CH₃).

【0036】

実施例3 イソソルビド2-(2'-メルカプト)ニコチン酸5-モノニトレートの獲得

10

【化22】



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100mlのガラスフラスコ内で、3.0g(19.35mmol)の2-メルカプトニコチン酸を、30mlのチオニルクロライド(1.64g/ml; 431.4mmol)に懸濁した。固体の溶解を観察しながら、その混合液を2時間還流したままにした。その混合液を冷却し、トルエンの一部を添加しながら過剰量のチオニルクロライドを取り除いた。減圧下で乾燥した後、興味の対象である酸クロライドである、黄色からオレンジ色の固体が3.35g得られた。収率：100%

【0037】

段階2

30

還流冷却機と磁気攪拌機を備えた250ml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75ml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250mlのCHCl₃に溶解し、最初は250mlの水で、次に250mlの5% HCl水溶液で、そしてもう一度250ml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

40

ニルフォスフィン(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%

¹H-NMR (200 MHz, Cd₃COCd₃): 7.90 (1H, dd, J=6.1 Hz, J=1.6 Hz, CH_{ar}), 7.70 (1H, dd, J=7.2 Hz, J=1.6 Hz, CH_{ar}), 6.97 (1H, dd, J=6.4 Hz, J=7.2 Hz, CH_{ar}), 5.63-5.55 (1H, sc, CH-ONO₂), 5.38 (1H, d, J=3.4 Hz, 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, CH₂).

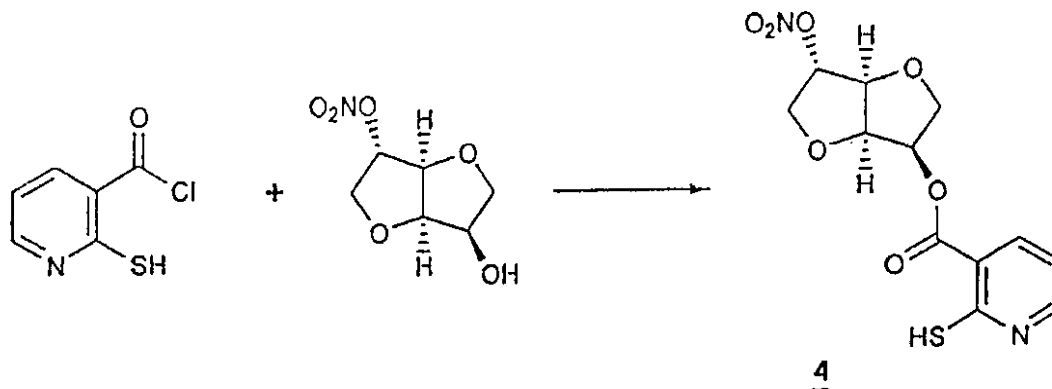
IR (p.KBr): 3438, 2925, 1735, 1639, 1571, 1281, 1095.

【0038】

50

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】



10

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_3 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_3 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_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、5.10 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%

20

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz , Cd_3COCd_3): 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, $\text{CH-ONO}_2+\text{CH-O-CO}$), 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_2).

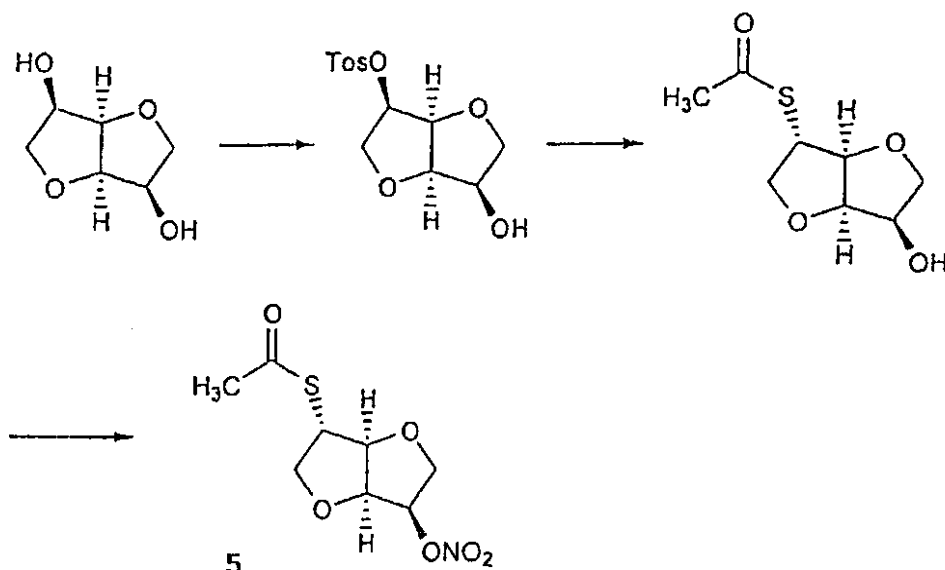
30

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

【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】



10

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。

20

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シレート画分 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。

【0040】

30

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。

【0041】

個々のサンプルを薄層クロマトグラフィーで解析したところ、興味の対象である生成物は、粗生成物（クルード）において主成分ではないことが示された。

【0042】

40

得られた粗生成物を、3000 ml の n-ブタノールと 40 ml のチオ酢酸で処理し、1 時間還流した。混合液を冷却し、 SiO_2 層を通じて濾過した。濾液の溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにかけた。

【0043】

クロマトグラフィー分離では、 CHCl_3 / AcOEt が 4 : 1 の混合液を溶離剤として用いた。4.14 g の 2-アセチルメルカプトイソソルビド画分が得られ、それは合成の次の過程において使用できる程高純度であった。興味の対象である生成物の画分が数多く得られたが、それには多くの不純物が含まれていた。欲しい生成物の精製を行うために、これらの最後の画分を既製の逆層クロマトグラフィーにかけた。

【0044】

50

段階 3

10 ml の無水酢酸と 10 ml の酢酸の混合液中に、2.4 ml の 60% HNO_3 をゆっくりと注意深く添加して、硝酸化混合液を調製した。その混合液は 0 で調製した。

【0045】

還流冷却機と磁気攪拌機を備えた 100 ml のガラスフラスコ内で、前記の段階で得られた生成物の 2.51 g (12.3 mmol) を 14.5 ml の酢酸に 0 で溶解し、しばらく攪拌した後に、温度を 0 に保ちながら一滴ずつ 20 分かけて先に調製した硝酸化混合液を添加した。反応混合液を 0 で 2 時間攪拌し、粗生成物を 200 ml の水に注ぎ入れ、得られた混合液を 200 ml の AcOEt で 3 回抽出した。3 つの抽出液を別々に、220 ml の飽和 NaHCO_3 で 2 回、そして 200 ml の水で洗浄した。得られた溶液を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。2.4 g の粗生成物が得られ、その粗生成物を CHCl_3 / AcOEt が 25 : 1 の混合液を溶媒として用いて、フラッシュクロマトグラフィーを行った。興味の対象である生成物が 2.08 g 得られた。収率：68%

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz , CDCl_3): 5.36-5.24 (1H, sc, CH-ONO_2), 4.90-4.80 (1H, sc, CH), 4.44-4.37 (1H, sc, CH), 4.22-4.10 (1H, sc, CH), 4.10-3.98 (2H, sc, CH_2), 3.92-3.78 (2H, sc, CH_2), 2.33 (3H, s, CH_3).

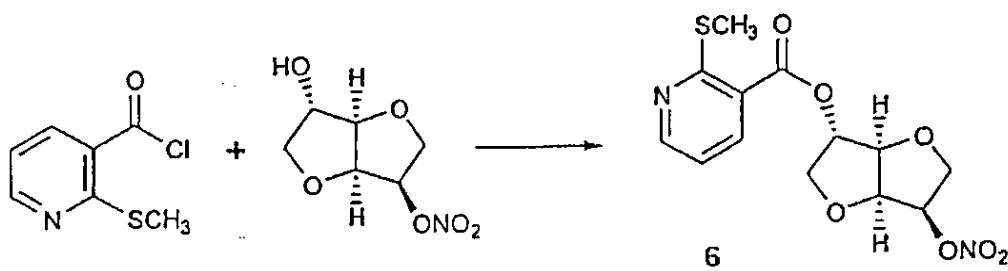
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz , CDCl_3): 194.48 (C=O), 86.50 (CH-ONO_2), 81.44 (CH), 81.22 (CH), 78.48 (CH_2), 69.25 (CH_2), 45.92 (CH-S), 30.48 (CH_3).

$\text{IR}(\text{cm}^{-1})$: 300-2800, 1700, 1650, 1630, 1280, 1080, 960.

【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 25】



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。残渣を 50 ml の CHCl_3 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_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 2.80 g 得られた。収量：77%

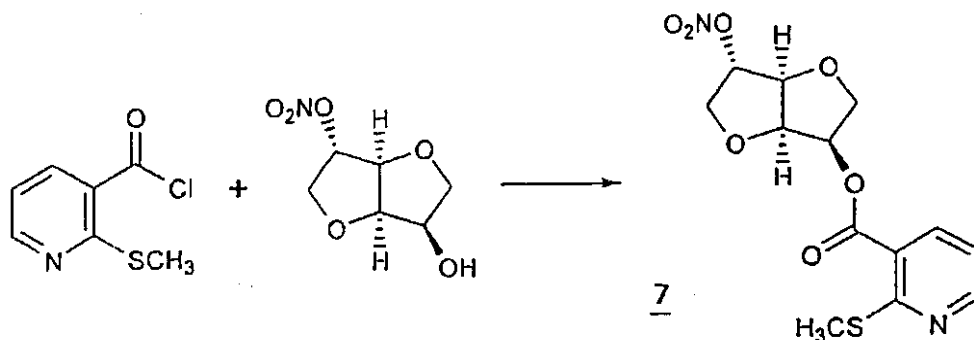
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz , DMSO-d_6): 8.68 (1H, dd, $J=5$ Hz, $J=1.8$ Hz, CH_{ar}), 8.22 (1H, dd, $J=7.7$ Hz, $J=2$ Hz, CH_{ar}), 7.26 (1H, dd, $J=3$ Hz, $J=8$ Hz, CH_{ar}), 5.54 (1H, td, $J=2$ Hz, $J=6$ Hz, CH-ONO_2), 5.34 (1H, d, $J=3$ Hz, CH-O-CO), 5.06 (1H, t, $J=5.5$ Hz, CH), 4.58 (1H, d, $J=5$ Hz, CH), 4.18-3.82 (4H, sc, CH_2), 2.45 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-S}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz , DMSO-d_6): 163.91 (C=O), 161.64 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-COO}$), 152.80 (CH_{ar}), 139.27 (CH_{ar}), 122.20 ($\text{C}_{\text{ar}}\text{-S}$), 118.83 (CH_{ar}), 85.97 (CH-ONO_2), 82.41 (CH), 81.53 (CH), 77.87 (CH-O-CO), 72.67 (CH_2), 69.07 (CH_2), 13.34 (CH_3).

【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 26】



10

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

20

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).

【0048】

実施例8 血管拡張試験

このアッセイにおいて用いられた方法は、本質的には下記の参考文献で述べられた方法と同じである：

30

* Furchgot, R. F. "Methods in nitric oxide research". Freilisch & Stamler eds. John Wiley & Sons, Chichester, England, pp 567 - 581.

* Trongvanichnam, K, et al. Jpn J. Pharmacol. 1996; 71: 167 - 173

* Salas, E., et al. Eur. J. Pharmacol. 1994; 258: 47 - 55

【0049】

6個から9個の動脈血管を各化合物に使用して、種々の化合物につき、0.001から10mMの範囲内の濃度の5つの異なった濃度で試験した。得られた結果を、対照物質として使用したイソソルビド5-モノニトレートから得られた結果と比較した。

40

【0050】

結果を下記の表1において、CE₅₀ (concentration effective 50) として現した。CE₅₀は試験した各化合物において、1μMのノルエピネフリンで予め収縮させておいた動脈血管の50%が拡張する濃度である。

【0051】

【表1】

血管拡張試験	
化 合 物	CE ₅₀ mM (平均±SD)
イソソルビド5-モノニトレート	0.92±0.2
実施例5で得られた生成物(5)	0.95±0.1
実施例1で得られた生成物(1)	0.13±0.01

10

【0052】

見られる様に、試験した2つの化合物は少なくとも対照と同程度の強力な血管拡張活性を有しており、そして化合物1は対照化合物以上に優れた血管拡張活性を有していた。

【0053】

実施例9 耐性試験

試験する種々の化合物を、8時間毎に、10mg/kgの用量で3日間ラットに皮下投与し、化合物を皮下投与した後にex vivoでアッセイを行って、ラットの血管断片を拡張する能力を試験した。

下記の方法は、本質的には下記の参考文献で述べられた方法と同じである：

*De Garavilla, L., et al. Eur. J. Pharmacol. 1996; 313: 89-96

20

*Keith, R. A., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1982; 221: 525-531

【0054】

6個から9個の動脈血管を各化合物に使用して、種々の化合物につき、0.001から10mMの範囲内の濃度の5つの異なった濃度で試験した。得られた結果を、対照物質として使用したイソソルビド5-モノニトレートから得られた結果及びどの化合物も投与していない動物から得られた結果と比較した。

やはりCE₅₀として得られた結果を、表2に示す。

【0055】

30

【表2】

耐 性 試 験		
化 合 物	3日間どの化合物も投与しなかった動物 (グループA) CE ₅₀ mM (平均±SD)	3日間化合物を投与した動物 (グループB) CE ₅₀ mM (平均±SD)
イソソルビド5-モノニトレート	0.92±0.2	6.5±1.5
実施例5で得られた生成物(5)	0.95±0.1	0.99±0.1
実施例1で得られた生成物(1)	0.13±0.01	0.59±0.1

40

【0056】

上記で示した様に、化合物を投与された動物の動脈血管におけるCE₅₀が、化合物を投与されなかった動物の動脈血管におけるCE₅₀より大きい時に、ある化合物に耐性が形成されていることを理解するべきである。

50

【 0 0 5 7 】

イソソルビド 5 - モノシトレートを投与した動物の群におけるイソソルビド 5 - モノシトレートの CE_{50} は、処置しなかった動物における CE_{50} と比較して 7 倍大きかった。

【 数 1 】

$$\frac{\text{グループBの} CE_{50}}{\text{グループAの} CE_{50}} = 7$$

【 0 0 5 8 】

上記の式は、対照物質にいて強い耐性が形成されたことを示す。一方、試験した 2 つの化合物であり本発明の目的の一部である 1 と 5 については、それらにつき得られた CE_{50} はずっと小さく、その結果は、対象物質と比較して耐性の形成はずっと低いことを示している。更に、これらの試験条件においては、化合物 5 では実質的には耐性は形成されなかった。

10

フロントページの続き

- (72)発明者 リディア カベザ ロレンテ
スペイン国 エ - 0 8 0 3 1 バルセロナ カレ ヴィラビシナ 8
- (72)発明者 マルセリ カルボ バヌス
スペイン国 エ - 0 8 0 2 9 バルセロナ カレ アルベルト ピニョル 2 - 4
- (72)発明者 クリスチナ ネグリエ ロフェス
オランダ国 2 3 1 4 エーヴェー レイデン デ サヴォルニン ローマンブレイン 2
- (72)発明者 フアン アントニオ クレダ リウダヴェツ
スペイン国 エ - 0 8 2 0 2 サバデル カレ ラシー 9 4
- (72)発明者 アリシア フェッラー シソ
スペイン国 エ - 0 8 0 2 7 バルセロナ カレ コンセプション アレナル 4 9 - 5 1
- (72)発明者 マレク ウェー ラドムスキー
カナダ国 アルバータ ティー6ジー 2エム7 エドモントン 第114ストリート - 第8
9アヴェニュー メディカル サイエンス ビルディング 9 - 5 0 ユニヴァーシティ オブ
アルバータ デパートメント オブ ファルマコロジー
- (72)発明者 エデュアルド サラス ペレス - ラシラ
スペイン国 エ - 0 8 0 2 5 バルセロナ カレ カルタヘナ 2 5 8 - 2 6 0
- (72)発明者 イアン マルティネス ボニン
スペイン国 エ - 0 8 0 0 3 バルセロナ パッセイグ デル ボム 2 7 - 2 9

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 特表平07 - 5 0 0 8 1 7 (J P , A)
特開昭57 - 0 5 3 4 8 8 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D493/00-497/22
A61K 31/33- 33/44
A61P 1/00- 43/00
CAplus/REGISTRY(STN)