

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-516719

(P2009-516719A)

(43) 公表日 平成21年4月23日(2009.4.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 203/04 (2006.01)	C07C 203/04 CSP	4C056
C07C 201/12 (2006.01)	C07C 201/12	4C086
A61K 31/616 (2006.01)	A61K 31/616	4H006
C07D 271/08 (2006.01)	C07D 271/08	
A61K 31/625 (2006.01)	A61K 31/625	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-541695 (P2008-541695)
 (86) (22) 出願日 平成18年11月14日 (2006.11.14)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年7月18日 (2008.7.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2006/068417
 (87) 国際公開番号 W02007/060112
 (87) 国際公開日 平成19年5月31日 (2007.5.31)
 (31) 優先権主張番号 60/738, 978
 (32) 優先日 平成17年11月23日 (2005.11.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

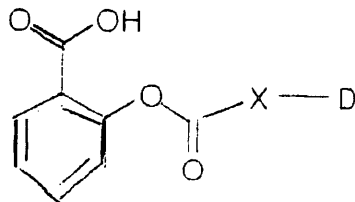
(71) 出願人 398034032
 ニコックス エス エイ
 フランス、06560 ソフィア アンテ
 ィポリス-ヴァルボンヌ、ルート デ
 ラインス-ビービー313 1681 タ
 イッソウニエレ エイチビー4
 Taissounieres HB4, 1
 681 route des Dolin
 es-BP313, 06560 Soph
 ia Antipolis-Valbon
 ne, France
 (74) 代理人 100065248
 弁理士 野河 信太郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 サリチル酸誘導体

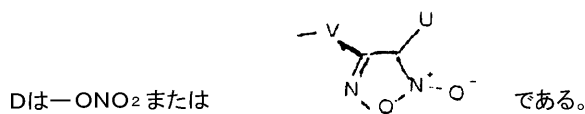
(57) 【要約】

本発明は、NO供与部分を有するO-アシルサリチル酸誘導体(I)、それらの製造方法およびそれらを含む医薬組成物に関連している。



(I)

ここで:



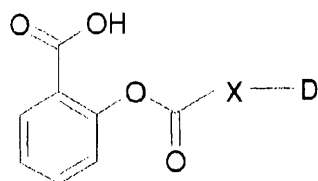
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)：

【化1】



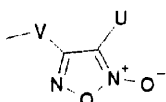
(I)

10

[式中、

Dは-ONO₂または

【化2】



(ここで、Vは-CH₂-、-O-、-S-または-NH-であり；Uは、-OHもしくは-NH₂で任意に置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキルであるか、アリール、C₁-C₁₀アルコキシ、アリールオキシ、C₁-C₁₀チオアルキル、チオアリール、ハロゲン、ジ-C₁-C₁₀(アルキルアミノ)、ジアリールアミノ、アリールC₁-C₁₀(アルキルアミノ)、C₁-C₁₀(アルキルスルホキシ)、アリールスルホキシ、C₁-C₁₀(アルキルスルホン)、アリールスルホン、-CN、-NO₂、-NHCOR₀、-COR₀、-COOR₀、-CON(R₀)(R₁) (ここで、R₀およびR₁は、同一または異なって、H、アルキルまたはアリールである)である)であり；

20

Xは次の意味：

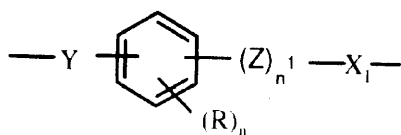
a) ハロゲン原子、-OH、-COOH、-ONO₂またはT(ここで、Tは-OC(O)(C₁-C₁₀アルキル)-ONO₂または-O(C₁-C₁₀アルキル)-ONO₂である)からなる群から選択される1以上の置換基で任意に置換されていてもよい、直鎖または分枝鎖状のC₁-C₂₀アルキレン；

b) 直鎖または分枝鎖状のC₁-C₁₀アルキル基で任意に置換されていてもよいC₅-C₇シクロアルキレン基；

30

c)

【化3】



(II)

(ここで、

Yは、直鎖もしくは分枝鎖状のC₁-C₂₀アルキレン、または-CH=CH-(CH₂)_{n²}-(ここで、n²は0~10の整数である)であり；

40

RはH、C₁-C₅アルキル、-COOH、または-OR'(ここで、R'はHまたはC₁-C₃アルキル基である)であり；

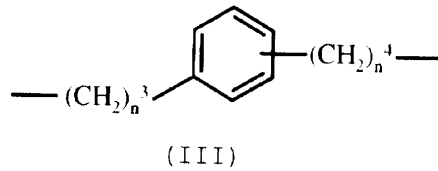
ZはO、-C(O)O-または-OC(O)-であり；

nは0または1であり；

n¹は0または1であり；

X₁は、ハロゲン原子、-OH、-COOH、-ONO₂からなる群から選択される1以上の置換基で任意に置換されていてもよい直鎖または分枝鎖状のC₁-C₂₀アルキレンであるか、またはX₁は式(III)：

【化4】



(ここで、

n^3 は0~5の整数であり；

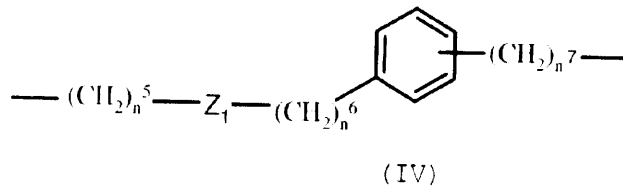
n^4 は1~5の整数である)

の基であり；

ここで、式(1)の基Dは、式(II)の X_1 基、および式(III)の $-(CH_2)_{n^4}$ -基に結合している)；

d)

【化5】



(ここで、

n^5 は1~20の整数であり；

Z_1 は $-C(O)O-$ または $-OC(O)-$ であり；

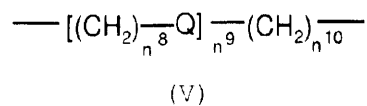
n^6 は0~20の整数であり；

n^7 は1~20の整数であり；

ここで、式(1)の基Dは $-(CH_2)_{n^7}$ -基に結合している)；

e)

【化6】



(ここで、

QはOまたはSであり；

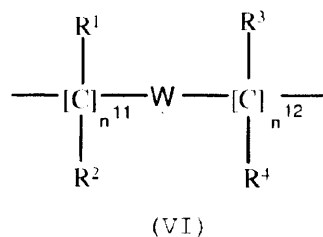
n^8 は1~6の整数であり；

n^9 は1~10の整数であり；

n^{10} は1~10の整数である)；

f)

【化7】



(ここで、

n^{11} は0~10の整数であり；

n^{12} は1~10の整数であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一または異なって、Hまたは直鎖もしくは分枝鎖状の C_1 - C_4 アルキルであり；

10

20

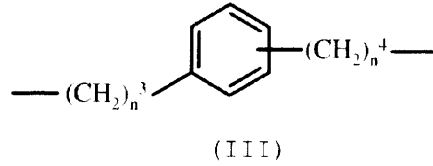
30

40

50

X₁は、ハロゲン原子、-OH、-COOH、-ONO₂からなる群から選択される1以上の置換基で任意に置換されていてもよい、直鎖または分枝鎖状のC₁-C₁₀アルキレンであるか、またはX₁は、式(III)：

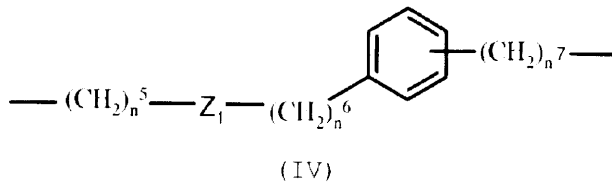
【化11】



(ここで、
n³は0または1であり；
n⁴は1である)
の基であり；
ここで、式(1)の基Dは、式(II)のX₁基、および式(III)の-(CH₂)_{n⁴}-基に結合している)；
d)

10

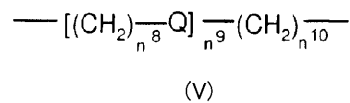
【化12】



20

(ここで、n⁵は1~10の整数であり；
Z₁は-C(O)O-または-OC(O)-であり；
n⁶は0~10の整数であり；
n⁷は1~10の整数であり；
ここで、式(1)の基Dは-(CH₂)_{n⁷}-基に結合している)；
e)

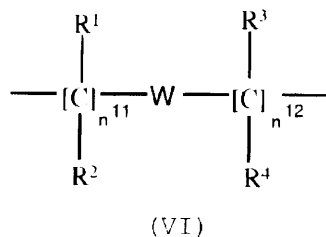
【化13】



30

(ここで、
Qは-O-または-S-であり；
n⁸は1~4の整数であり；
n⁹は1~6の整数であり；
n¹⁰は1~6の整数である)；
f)

【化14】



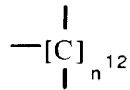
40

(ここで、
n¹¹は0~4の整数であり；
n¹²は1~4の整数であり；
R¹、R²、R³、R⁴はHであり；

50

ここで、式(1)のD基は

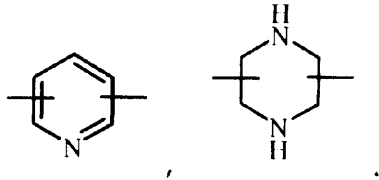
【化15】



に結合しており；

Wは、

【化16】



10

から選択されるヘテロ環である)

である、請求項1に記載の式(1)の化合物。

【請求項3】

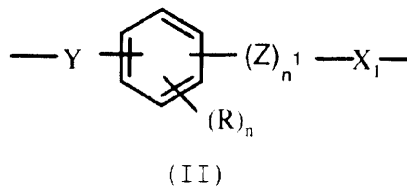
Xが：

a) 1以上の-ONO₂基で任意に置換されていてもよい、直鎖または分枝鎖状のC₁-C₁₀アルキレン；

20

c)

【化17】



[ここで、

Yは、直鎖または分枝鎖状のC₁-C₆アルキレン、または-CH=CH-(CH₂)_n²-(ここで、n²は0または1である)であり；

30

RはHまたは-OR'(ここで、R'はCH₃である)であり；

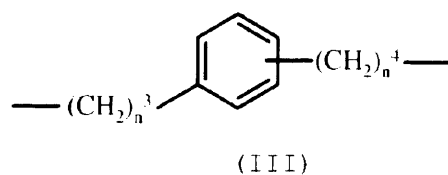
Zは0または-OC(O)-であり；

nは0または1であり；

n¹は0または1であり；

X₁は、1以上の-ONO₂基で任意に置換されていてもよい、直鎖または分枝鎖状のC₁-C₆アルキレンであるか、またはX₁は式(III)：

【化18】



40

(ここで、

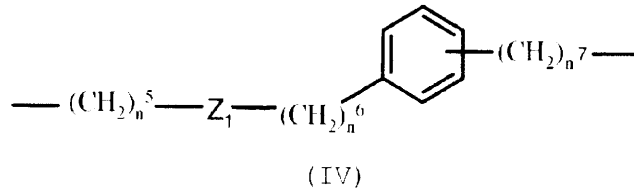
n³は0または1であり；

n⁴は1である)の基であり；

ここで、式(1)の基Dは、式(II)のX₁基、および式(III)の-(CH₂)_n⁴-基に結合している]；

d)

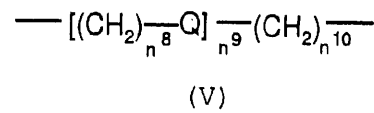
【化 1 9】



(ここで、 n^5 は1~5の整数であり；
 Z_1 は-C(O)O-または-OC(O)-であり；
 n^6 は0~5の整数であり；
 n^7 は1~5の整数であり；
 ここで、式(1)の基Dは-(CH_2) $_{n^7}$ -基に結合している)；
 e)

10

【化 2 0】



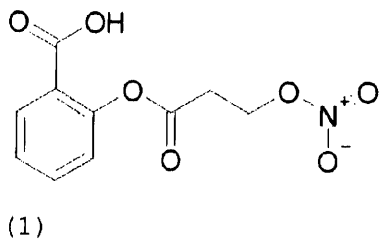
(ここで、
 Q は0であり；
 n^8 は1または2であり；
 n^9 は1~4の整数であり；
 n^{10} は1~2の整数である)
 である、請求項1に記載の式(1)の化合物。

20

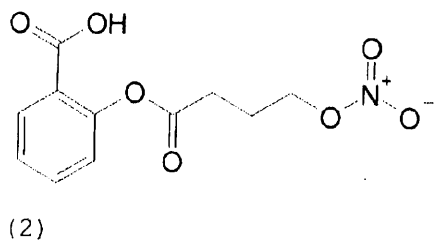
【請求項 4】

次の群：

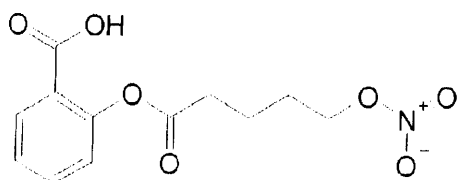
【化 2 1 - 1】



30

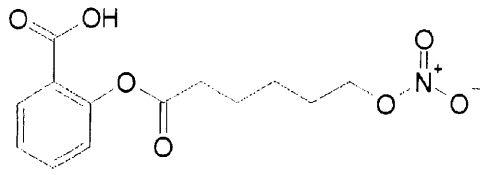


40

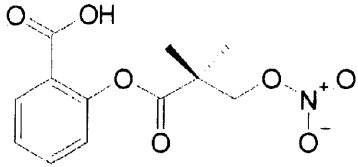


【化 2 1 - 2】

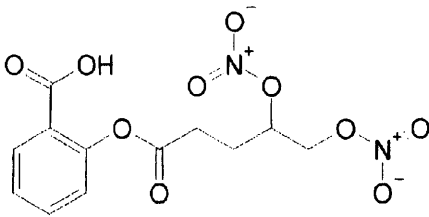
(3)



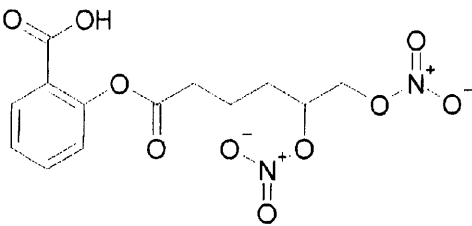
(4)



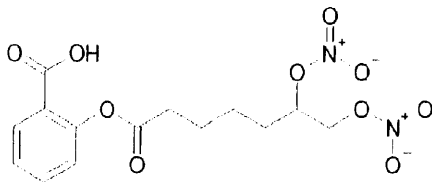
(5)



(6)



(7)



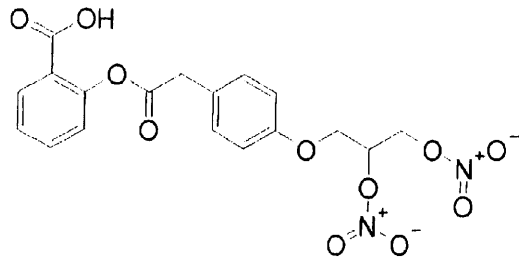
10

20

30

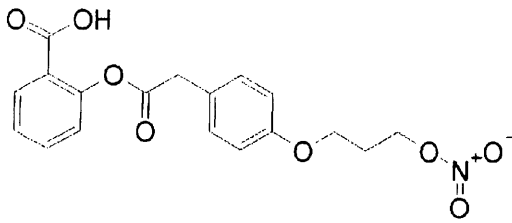
【化 2 1 - 3】

(8)

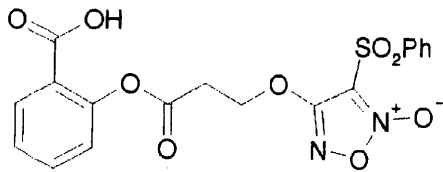


10

(9)

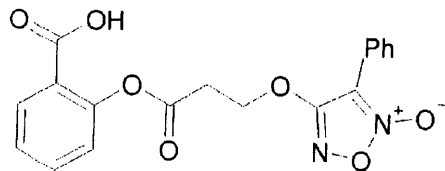


(10)



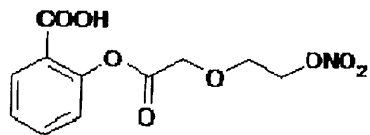
20

(11)



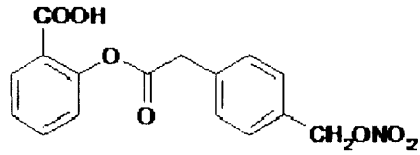
30

(12)

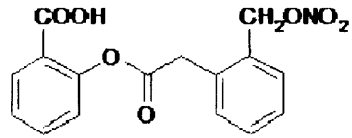


(13)

【化 2 1 - 4】

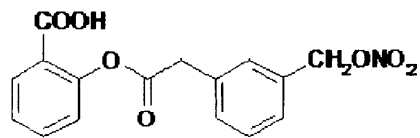


(14)



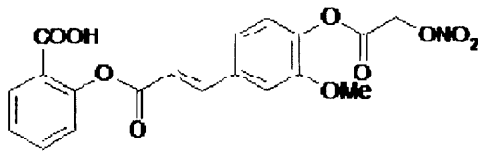
(15)

10

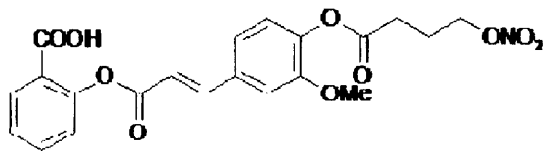


(16)

20

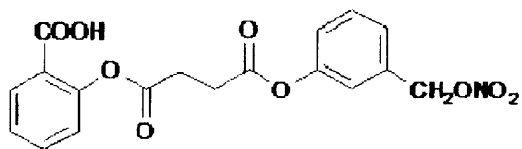


(17)



(18)

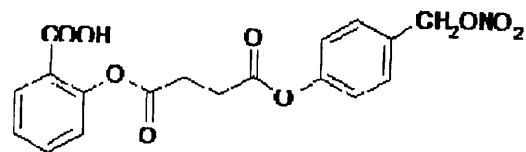
30



(19)

40

【化 2 1 - 5】



(20)

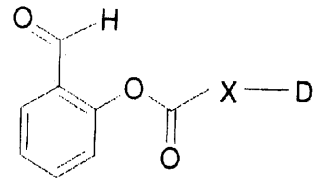
から選択される、請求項1に記載の式(1)の化合物。

【請求項 5】

式(VIII)：

50

【化 2 2】



(VIII)

(ここで、XおよびDは請求項1で定義されたとおりである)

の化合物の酸化を含む、請求項1に記載の式(1)の化合物の製造方法。

10

【請求項 6】

医薬として使用するための、請求項1~4に記載の一般式(1)の化合物。

【請求項 7】

抗炎症、抗血栓および抗血小板活性を有する医薬を製造するための、請求項1~4に記載の化合物の使用。

【請求項 8】

炎症、疼痛、発熱および心血管疾患の治療用医薬を製造するための、請求項1~4に記載の化合物の使用。

【請求項 9】

癌の予防または治療用医薬を製造するための、請求項1~4に記載の化合物の使用。

20

【請求項 10】

大腸癌、膀胱癌、前立腺癌の治療用医薬を製造するための、請求項9に記載の化合物の使用。

【請求項 11】

医薬的に許容される担体と医薬的に有効な量の請求項1~4で定義された一般式(1)の化合物および/またはその塩もしくは立体異性体とを含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、NO供与部分を有するO-アシルサリチル酸誘導体、それらの製造方法およびそれらを含む医薬組成物に関連している。

30

【背景技術】

【0002】

WO 95/30641は、ニトロオキシ基を有する部分が、エステル結合を介してカルボキシ基と結合している、アセチルサリチル酸誘導体を開示している。これらの化合物は、アセチルサリチル酸と比較してより低い胃腸毒性で抗炎症、鎮痛および抗血栓活性を有する。

【0003】

Endresら、Eur.J.Med.Chem. 34 (1999), 895-901は、サリチル酸のフェノール基が、エステル結合を介してONO₂基を有するアルキル鎖と結合している、O-アシルサリチル酸エステルを開示している。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

上記の研究は、これらの化合物のNOを放出する能力を示しているが、具体的な薬理的性質を報告していない。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、NO供与部分を有する新規なO-アシルサリチル酸誘導体に関する。これらは、胃の障害および出血の危険性の減少と共に、抗炎症、鎮痛、解熱、抗血栓活性および血管拡張、血小板-抗凝集作用を有する。

50

【0006】

本発明の化合物は、血小板凝集により引き起こされる血栓性の心血管系イベント、血栓症、および血栓性もしくは血栓塞栓性の脳梗塞、心筋の虚血、心筋梗塞、狭心症、一過性脳虚血発作、可逆性虚血性神経障害を含む、それに続く虚血性臨床徴候、ならびにあらゆる血管床（内臓、腎臓、大動脈、末梢等）におけるあらゆる同様の血栓性イベントを予防および治療するために用いることができる。

【0007】

本発明は、リウマチ熱、インフルエンザまたはその他のウイルス感染に関連する症状、感冒、腰痛および頭痛、月経困難症、頭痛、歯痛、捻挫および挫傷、筋炎、神経痛、滑膜炎、リウマチ性関節炎、変形性関節疾患（骨関節炎）を含む関節炎、痛風および強直性脊椎炎、滑液包炎、やけど、外傷を含む種々の状態、外科手術および歯科手術後の疼痛、発熱および炎症の除去に有用である。

10

【0008】

本発明の化合物は、単独またはGoodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, p. 687-716に記載されているようなNSAIDとの組み合わせで用いられ得る。

【0009】

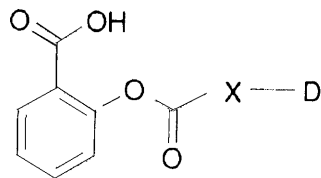
本発明の化合物は、癌、特に大腸癌、膀胱癌および前立腺癌のような、胃腸および泌尿生殖器の器官に悪影響を及ぼす癌の予防および治療に役立つ。

20

【0010】

本発明の目的は、一般式(I)：

【化1】

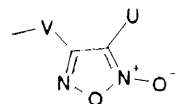


(I)

[式中、

Dは-ONO₂または

【化2】



(ここで、Vは-CH₂-、-O-、-S-または-NH-であり；Uは、-OHもしくは-NH₂で任意に置換されていてもよいC₁-C₁₀アルキルであるか、アリール、C₁-C₁₀アルコキシ、アリールオキシ、C₁-C₁₀チオアルキル、チオアリール、ハロゲン、ジ-C₁-C₁₀(アルキルアミノ)、ジアリールアミノ、アリールC₁-C₁₀(アルキルアミノ)、C₁-C₁₀(アルキルスルホキシ)、アリールスルホキシ、C₁-C₁₀(アルキルスルホン)、アリールスルホン、-CN、-NO₂、-NHCOR₀、-COR₀、-COOR₀、-CON(R₀)(R₁) (ここで、R₀およびR₁は、同一または異なって、H、アルキルまたはアリールである)である)であり；

40

【0011】

Xは次の意味：

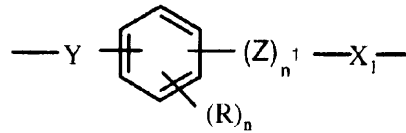
- ハロゲン原子、-OH、-COOH、-ONO₂またはT(ここで、Tは-OC(O)(C₁-C₁₀アルキル)-ONO₂または-O(C₁-C₁₀アルキル)-ONO₂である)からなる群から選択される1以上の置換基で任意に置換されていてもよい、直鎖または分枝鎖状のC₁-C₂₀アルキレン；
- 直鎖または分枝鎖状のC₁-C₁₀アルキル基で任意に置換されていてもよいC₅-C₇シクロアルキレン基；

50

【 0 0 1 2 】

c)

【 化 3 】



(II)

(ここで、

Yは、直鎖もしくは分枝鎖状のC₁-C₂₀アルキレン、または-CH=CH-(CH₂)_{n²}- (ここで、n²は0~10の整数である)であり；

RはH、C₁-C₅アルキル、-COOH、または-OR' (ここで、R'はHまたはC₁-C₃アルキル基である)であり；

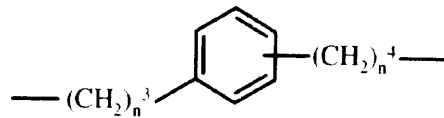
ZはO、-C(O)O-または-OC(O)-であり；

nは0または1であり；

n¹は0または1であり；

【 0 0 1 3 】

X₁は、ハロゲン原子、-OH、-COOH、-ONO₂からなる群から選択される1以上の置換基で任意に置換されていてもよい、直鎖または分枝鎖状のC₁-C₂₀アルキレンであるか、またはX₁は式(III)：



(III)

(ここで、

n³は0~5の整数であり；

n⁴は1~5の整数である)

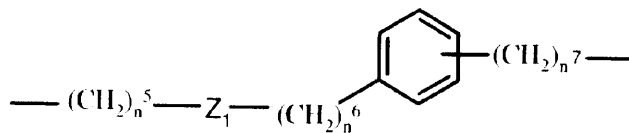
の基であり；

ここで、式(1)の基Dは、式(II)のX₁基、および式(III)の-(CH₂)_{n⁴}-基に結合している)；

【 0 0 1 4 】

d)

【 化 5 】



(IV)

(ここで、

n⁵は1~20の整数であり；

Z₁は-C(O)O-または-OC(O)-であり；

n⁶は0~20の整数であり；

n⁷は1~20の整数であり；

ここで、式(1)の基Dは-(CH₂)_{n⁷}-基に結合している)；

【 0 0 1 5 】

e)

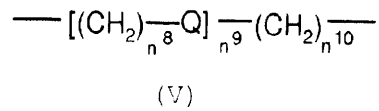
10

20

30

40

【化6】



(ここで、

QはOまたはSであり；

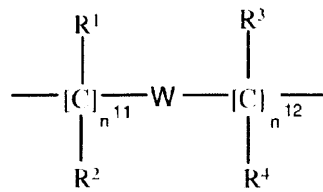
 n^8 は1~6の整数であり； n^9 は1~10の整数であり； n^{10} は1~10の整数である)；

10

【0016】

f)

【化7】



(VI)

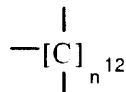
20

(ここで、

 n^{11} は0~10の整数であり； n^{12} は1~10の整数であり； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同一または異なって、Hまたは直鎖もしくは分枝鎖状の C_1 - C_4 アルキルであり；

ここで、式(1)のD基は

【化8】



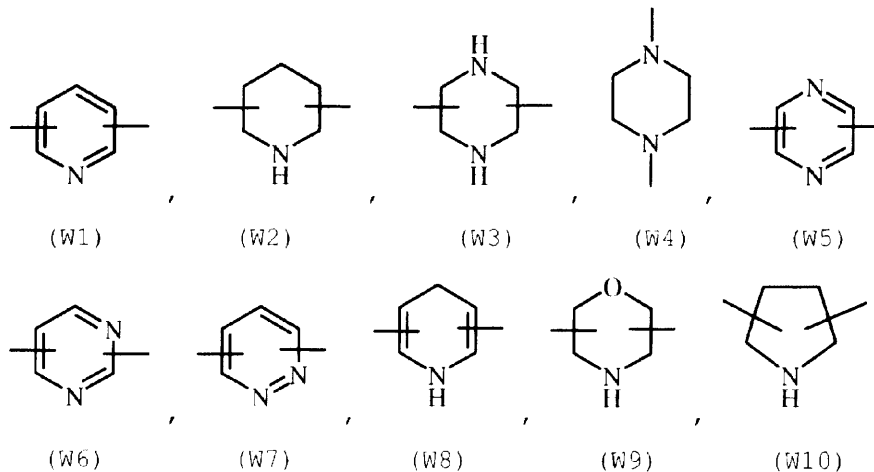
30

に結合しており；

【0017】

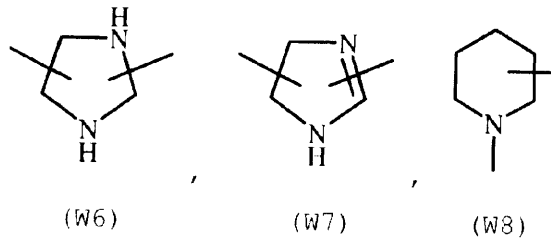
Wは、窒素、酸素、硫黄から選択される1以上のヘテロ原子を含む、ヘテロ環式、飽和、不飽和または芳香族の5または6員環であり、次の：

【化9-1】



40

【化9-2】



から選択される)

を有する2個の基である]

の化合物、およびその医薬的に許容される塩または立体異性体である。

【0018】

上記のように、本発明は、式(1)の化合物の医薬的に許容される塩およびそれらの立体異性体も含む。

医薬的に許容される塩の例は、ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびアルミニウム水酸化物のような無機塩基との塩、またはリジン、アルギニン、トリエチルアミン、ジベンジルアミン、ピペリジンおよびその他の許容される有機アミンのような有機塩基、あるいは例えばWermuth, C.G. and Stahl, P.H. *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use - A Handbook* Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002 [ISBN 3-906390-26-8] に報告されているような塩基との塩のいずれかである。

【0019】

本発明の化合物は、それらが分子中に塩形成性の1個の窒素原子を含むとき、アセトニトリル、テトラヒドロフランのような有機溶媒中、対応する有機または無機酸との反応により対応する塩に変換され得る。

有機酸の例は、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸である。無機酸の例は、硝酸、塩酸、硫酸、リン酸である。硝酸との塩が好ましい。

【0020】

1以上の不斉炭素原子を有する本発明の化合物は、光学的に純粋なエナンチオマー、純粋なジアステレオマー、エナンチオマー混合物、ジアステレオマー混合物、エナンチオマーのラセミ混合物、ラセミ化合物またはラセミ化合物混合物として存在することができる。式(1)の化合物の可能な全ての異性体、立体異性体およびある特定の異性体に富んだ混合物を含むそれらの混合物も本発明の範囲内である。

【0021】

「アリール基」の用語は、フェニル、ナフチル等を含む、1または2個の芳香環を有する単環または2環式の炭素環を意味する。アリール基は、無置換であるか、または分枝鎖もしくは直鎖状の C_1 - C_5 アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシ、ハロゲン原子およびニトロから独立して選択される1、2または3個の置換基で置換され得る。

【0022】

本明細書中で使用される「 C_1 - C_{12} アルコキシ」の用語は、分枝鎖または直鎖を意味し、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ等のような、好ましくは1~10の炭素原子を有する。

【0023】

本明細書で使用される「 C_1 - C_{20} アルキレン」の用語は、分枝鎖または直鎖状の C_1 - C_{20} の炭化水素鎖を意味し、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、*n*-ブチレン、ペンチレン、*n*-ヘキシレン等のような、好ましくは1~10の炭素原子を有する。

【0024】

本明細書で使用される「 C_1 - C_{10} アルキル」の用語は、1~10の炭素原子を含む分枝鎖または直鎖状のアルキル基を意味し、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチ

10

20

30

40

50

ル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル等を含む。

【0025】

本明細書で使用される「C₁-C₅」アルキルの用語は、1~5の炭素原子を含む分枝鎖または直鎖状のアルキル基を意味し、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル等を含む。

【0026】

本明細書で使用される「C₁-C₄」アルキルの用語は、1~4の炭素原子を含む分枝鎖または直鎖状のアルキル基を意味し、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチルを含む。

【0027】

本明細書で使用される「シクロアルキレン」の用語は、5~7の炭素原子を有する環を意味し、限定されないが、直鎖または分枝鎖状の(C₁-C₁₀)アルキル、好ましくはCH₃のような側鎖で任意に置換されていてもよい、シクロペンチレン、シクロヘキシレンを含む。

【0028】

本明細書で使用される「ハロゲン」の用語は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

【0029】

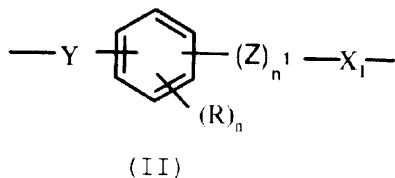
式(I)の好ましい化合物は、Xが：

a) ハロゲン原子、-OH、-COOH、-ONO₂またはT(ここで、Tは-OC(O)(C₁-C₁₀アルキル)-ONO₂または-O(C₁-C₁₀アルキル)-ONO₂である)からなる群から選択される1以上の置換基で任意に置換されていてもよい、直鎖または分枝鎖状のC₁-C₁₀アルキレン；

【0030】

c)

【化10】



(ここで、

Yは、直鎖または分枝鎖状のC₁-C₆アルキレン、または-CH=CH-(CH₂)_{n²}-(ここで、n²は0または1である)であり；

RはH、-CH₃、-COOH、または-OR'(ここで、R'はHまたは-CH₃である)であり；

ZはO、-OC(O)-であり；

nは0または1であり；

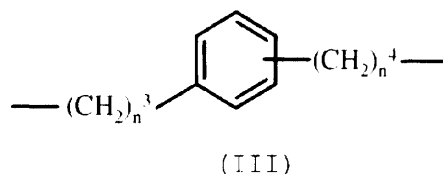
n¹は0または1であり；

X₁は、ハロゲン原子、-OH、-COOH、-ONO₂からなる群から選択される1以上の置換基で任意に置換されていてもよい、直鎖または分枝鎖状のC₁-C₁₀アルキレンであるが、または

【0031】

X₁は、式(III)：

【化11】



(ここで、

n³は0または1であり；

n⁴は1である)

10

20

30

40

50

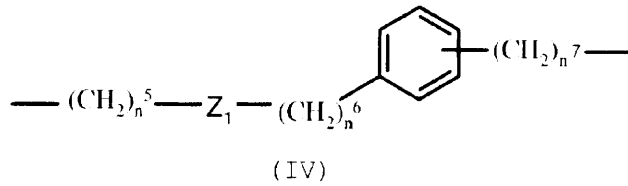
の基であり；

ここで、式(1)の基Dは、式(II)のX₁基、および式(III)の-(CH₂)_n⁴-基に結合している)；

【0032】

d)

【化12】



10

(ここで、n⁵は1~10の整数であり；

Z₁は-C(O)O-または-OC(O)-であり；

n⁶は0~10の整数であり；

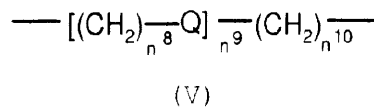
n⁷は1~10の整数であり；

ここで、式(1)の基Dは-(CH₂)_n⁷-基に結合している)；

【0033】

e)

【化13】



20

(ここで、

Qは-O-または-S-であり；

n⁸は1~4の整数であり；

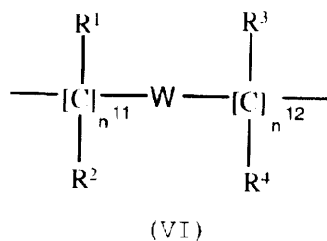
n⁹は1~6の整数であり；

n¹⁰は1~6の整数である)；

【0034】

f)

【化14】



30

(ここで、

n¹¹は0~4の整数であり；

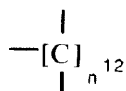
n¹²は1~4の整数であり；

R¹、R²、R³、R⁴はHであり；

【0035】

ここで、式(1)のD基は

【化15】



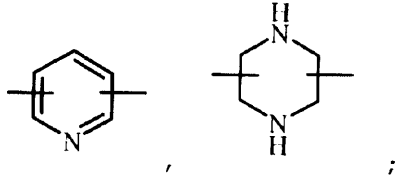
に結合しており；

Wは、

40

50

【化16】



から選択されるヘテロ環である)
である化合物である。

【0036】

10

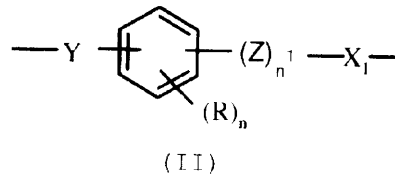
式(1)の最も好ましい化合物は、Xが：

a) 1以上の-ONO₂基で任意に置換されていてもよい、直鎖または分枝鎖状のC₁-C₁₀アルキレン；

【0037】

c)

【化17】



20

[ここで、

Yは、直鎖または分枝鎖状のC₁-C₆アルキレン、または-CH=CH-(CH₂)_{n²}- (ここで、n²は0または1である)であり；

RはHまたは-OR' (ここで、R'はCH₃である)であり；

ZはOまたは-OC(O)-であり；

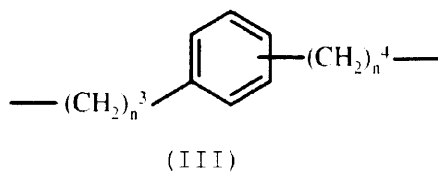
n¹は0または1であり；

【0038】

X₁は、1以上の-ONO₂基で任意に置換されていてもよい、直鎖または分枝鎖状のC₁-C₆アルキレンであるか、またはX₁は式(III)：

30

【化18】



(ここで、

n³は0または1であり；

n⁴は1である)の基であり；

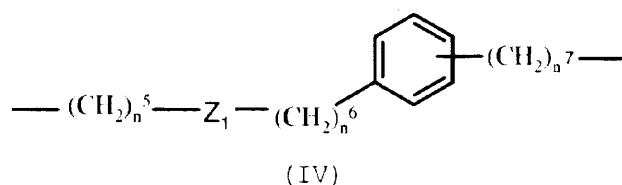
ここで、式(1)の基Dは、式(II)のX₁基、および式(III)の-(CH₂)_{n⁴}-基に結合している]；

40

【0039】

d)

【化19】



(ここで、n⁵は1~5の整数であり；

50

Z_1 は $-C(O)O-$ または $-OC(O)-$ であり ;

n^6 は 0 ~ 5 の整数であり ;

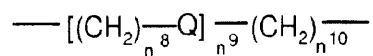
n^7 は 1 ~ 5 の整数であり ;

ここで、式(1)の基Dは $-(CH_2)_{n^7}$ -基に結合している) ;

【 0 0 4 0 】

e)

【 化 2 0 】



(V)

10

(ここで、

QはOであり ;

n^8 は1または2であり ;

n^9 は1 ~ 4 の整数であり ;

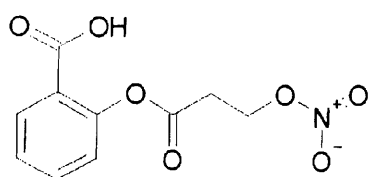
n^{10} は1 ~ 2 の整数である)

である化合物である。

【 0 0 4 1 】

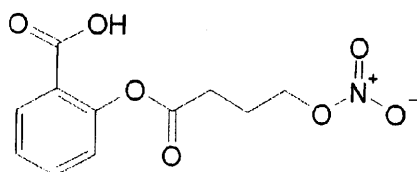
特に好ましい化合物は、次の群 :

【 化 2 1 - 1 】



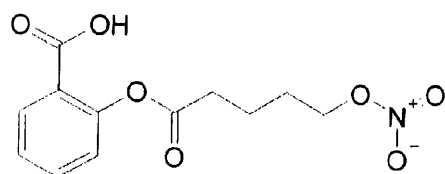
(1)

20



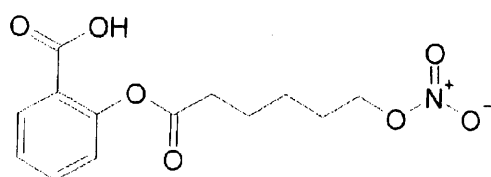
(2)

30



(3)

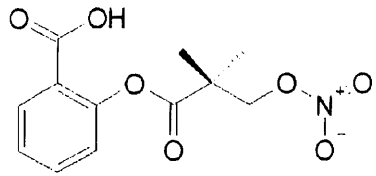
40



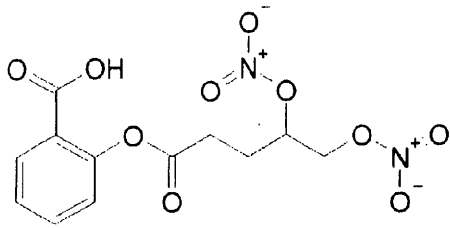
(4)

【 0 0 4 2 】

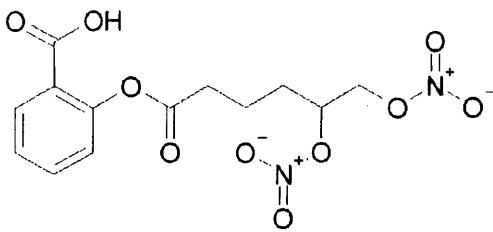
【化 2 1 - 2】



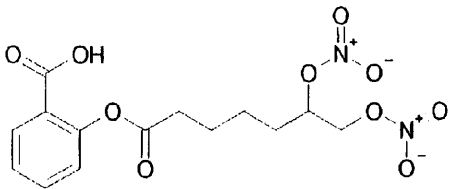
(5)



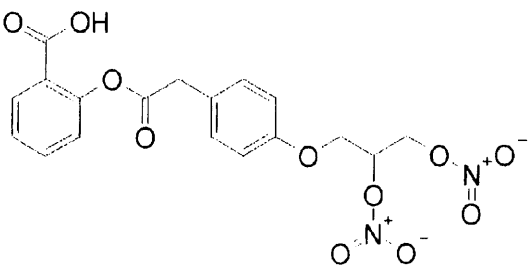
(6)



(7)



(8)



(9)

10

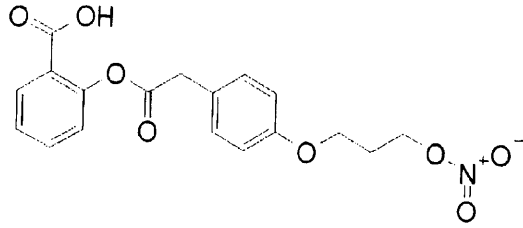
20

30

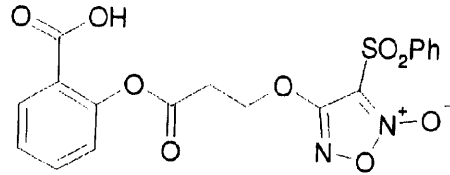
40

【 0 0 4 3 】

【化 2 1 - 3】

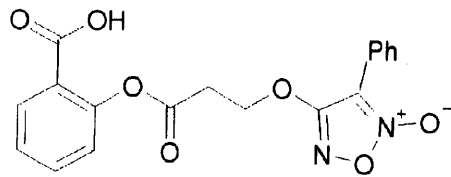


(10)



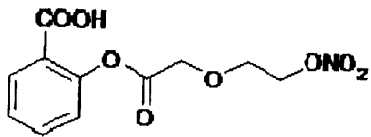
10

(11)



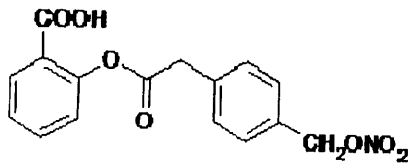
20

(12)



(13)

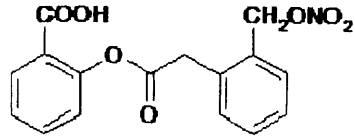
30



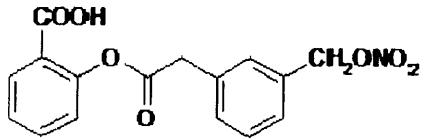
(14)

【 0 0 4 4 】

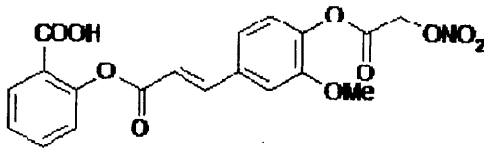
【化 2 1 - 4】



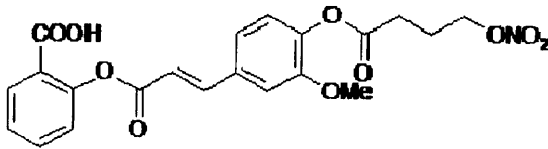
(15)



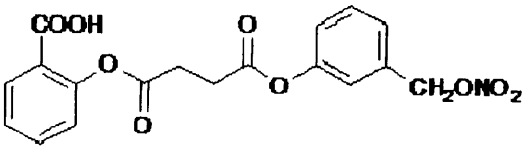
(16)



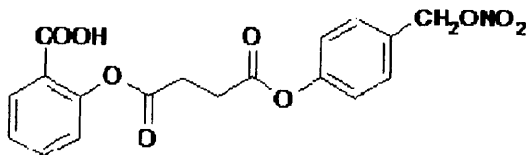
(17)



(18)



(19)



(20)

から選択される、請求項1に記載の式(1)の化合物である。

【0045】

前で定義された式(1)の化合物は、式(VIII)：

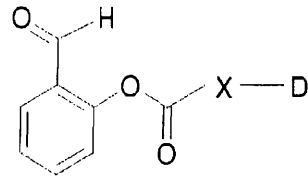
10

20

30

40

【化22】



(VIII)

(ここで、XおよびDは前で定義されたとおりである)
 の化合物の酸化を含む方法によって製造され得る。

10

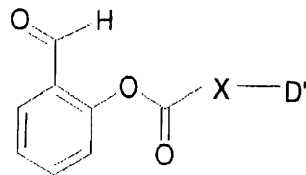
【0046】

アルデヒド基のカルボン酸への酸化は、式(VIII)の化合物を、酢酸等のような適当な有機溶媒中、0~80 の温度で、1分~72時間、過マンガン酸カリウム、亜塩素酸ナトリウムまたは亜塩素酸ナトリウム/H₂O₂のような適当な酸化剤と反応させることによって行なわれ得る。

【0047】

DがONO₂である一般式(VIII)の化合物は、一般式(IX)：

【化23】



(IX)

20

(式中、D'は塩素、臭素、ヨウ素、トシレート、メシレート、トリフルオロメタンスルホネート等またはOHである)

の化合物をニトロ化(nitrating)することによって得ることができる。

【0048】

D'が塩素、臭素、ヨウ素、トシレート、メシレート、トリフルオロメタンスルホネート等であるとき、式(IX)の化合物は、アセトン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルのような適当な非プロトン性有機溶媒、好ましくはアセトニトリル中、硝酸銀と反応させる。

30

【0049】

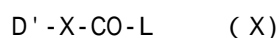
あるいは、D'がヒドロキシ基である一般式(IX)の化合物は、酢酸のような適当な溶媒中での硝酸との反応により、DがONO₂である一般式(VIII)の化合物に変換され得る。

最後に、それらはN-ブロモスクシンイミド(NBS)、トリフェニルホスフィン(Ph₃P)およびAgNO₃の作用により得ることができる。

【0050】

一般式(IX)の化合物は、オルトサリチル酸アルデヒドを、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンのような適当な塩基の任意の存在下、ジクロロメタンもしくは1,2ジクロロエタンのようなハロゲン化溶媒、またはトルエン、クロロベンゼンのような炭化水素のような適当な溶媒中、適当に活性化されたカルボン酸または式(X)：

40



(ここで、LはハロゲンまたはComprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations by Richard C. Larock second edition 1999に例の物質として報告されているようなアシル活性化基である)

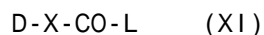
のアシルハライドと反応させることにより得ることができる。

【0051】

あるいは、式(VIII)の化合物は、サリチル酸アルデヒド(salicylic aldehyde)と式(X)の化合物との反応に対する前記の方法後に、オルトサリチル酸アルデヒドを、適当に活性

50

化されたカルボン酸または式(XI) :



(ここで、Dは前で定義されたとおりであり、Lはハロゲンまたは例えばComprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations by Richard C. Larock second edition 1999に報告されているようなアシル活性化基である)

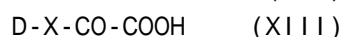
のアシルハライドと反応させることにより得ることができる。

【0052】

あるいは、DがONO₂である式(I)の化合物は、前記の方法に従って、サリチル酸を、前で定義された式(XI)の化合物と反応させることにより得ることができる。

【0053】

式(X)または式(XI)の化合物は、周知の反応により、式(XII)または(XIII) :



(ここで、D'およびDは前で定義されたとおりである)

の対応する酸から得ることができる。

【0054】

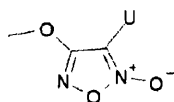
DがONO₂である式(XIII)の化合物は、式(XII)の化合物による、式(IX)の化合物に対する前記のニトロ化によって製造することができる。

式(XI)の化合物は、市販されているか、または当分野で周知の方法により製造することができる。

【0055】

Dが

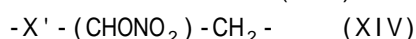
【化24】



である式(XIII)の化合物は、0 ~ 25 の温度でアセトン中、Jones試薬での酸化、次いで、Pharm. Res. 2001, 18, 157にCenaらにより報告されている方法により、対応するアルコールから製造される。

【0056】

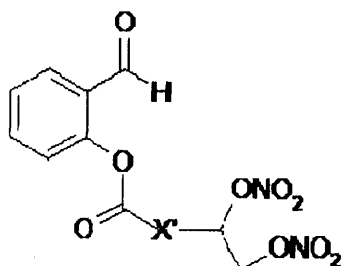
あるいは、Xが次の式(XIV) :



(ここで、X'は直鎖または分枝鎖状のC₁-C₁₈アルキルである)

を有するONO₂基により置換された直鎖または分枝鎖状のC₁-C₂₀アルキルである式(I)の化合物は、式(XV) :

【化25】



(XV)

の化合物の酸化により製造することができる。

【0057】

好適な酸化剤は、0 ~ 80 の温度で1分 ~ 72時間の酢酸等のような適当な有機溶媒中の過マンガン酸カリウム、亜塩素酸ナトリウムまたは亜塩素酸ナトリウム/H₂O₂である。

10

20

30

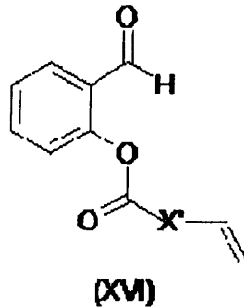
40

50

【0058】

式(XV)の化合物は、アセトニトリル中、-20 ~ 80 の温度で、ヨウ素および硝酸銀との処理により、式(XVI)の化合物から製造することができる。

【化26】

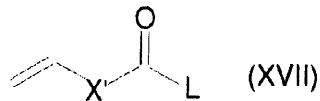


10

【0059】

式(XV)の化合物は、サリチル酸アルデヒドと式(XVII)：

【化27】



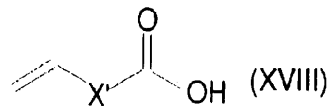
(ここで、X'およびLは前で定義されたとおりである)
との反応により製造することができる。

20

【0060】

式(XVII)の化合物は、式(XVIII)：

【化28】



の対応する酸から得ることができる。

【0061】

式(XVIII)の化合物は、公知の化合物であるか、または当分野で周知の方法により得ることができる。

30

前記のように、本発明の目的は、医薬の分野で通常用いられる無毒性の佐剤および/または担体と一緒に、式(1)の本発明の化合物を少なくとも1つ含む医薬組成物でもある。

【0062】

投与されるべき活性成分の1日用量は、単回量であり得るか、またはその日を通して投与することができるいくつかのより少ない量に分けられた有効量であり得る。通常、全1日用量は好ましくは50~500 mgの量であってよい。本発明の化合物および/または本発明の医薬組成物によって、前記の疾病を治療するための用法および投与回数は、例えば、患者の年齢、体重、性別および病状を含む種々の因子、ならびに疾病の重篤度、投与経路、薬理的考慮および他の薬剤との併用療法によって選択されるであろう。ある場合には、上記の範囲以下もしくはそれ以上および/またはより多い回数の用量レベルが適当であり、必然的にこれは医師により判断され、その病状に依存するであろう。

40

【0063】

本発明の化合物は、慣用の無毒性の医薬的に許容される担体、佐剤および賦形剤を含んでもよい所望の製剤の形態で、経口、非経口、直腸または局所的に、吸入または噴霧によって投与され得る。局所投与は、経皮パッチまたはイオン導入装置のような経皮投与の使用をも含み得る。本明細書で使用される「非経口」の用語は、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または点滴法を含む。

【0064】

50

例えば無菌の注射可能な水性または油性の懸濁液のような注射可能な製剤は、当分野で公知の適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて製剤化され得る。無菌の注射可能な製剤は、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶剤の、溶液または懸濁液でもあり得る。許容される媒体および溶剤には、水、リンゲル溶液および等張食塩水がある。さらに、無菌の不揮発性油が、溶剤または懸濁化媒体として慣用的に使用される。この目的のために、合成のモノまたはジグリセライドを含むあらゆる無刺激の不揮発性油が使用され得るし、さらにオレイン酸のような脂肪酸が、注射可能な製剤の製造において使用され得る。

【0065】

医薬の直腸投与用坐剤は、活性成分をカカオ脂およびポリエチレングリコールのような適当な無刺激性の賦形剤と混合することにより製造することができる。

経口投与用の固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤およびゲル剤を含み得る。そのような固体剤形において、活性化化合物は、ショ糖、乳糖またはデンプンのような不活性な希釈剤の少なくとも1つと混合され得る。そのような剤形は、慣例のように、不活性な希釈剤の他に追加物質、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤をも含み得る。カプセル剤、錠剤および丸剤において、その剤形は緩衝剤をも含み得る。さらに、錠剤および丸剤は腸溶コーティングにより製造することができる。

【0066】

経口投与用の液体剤形は、当分野で一般的に使用される水のような不活性希釈剤を含む、医薬的に許容される乳液、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシルを含み得る。そのような組成物は、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤などのような佐剤をも含み得る。

【実施例】

【0067】

実験方法

融点はBuchi540装置で測定され、非補正である。化合物は、通常、質量分析 (Finnigan-Mat TSQ-700スペクトロメータ、70 eV、直接導入) でチェックされた。¹H-、プロトンデカップル¹³C-NMRスペクトルは、Bruker AC-300スペクトロメータで記録された。次の略語がピークの多重性を示すために用いられる：s=シングレット；d=ダブルット；t=トリプレット；qt=カルテット；qn=クインテット；se=セクステット；m=マルチプレット。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、シリカゲル (Merck Kiesegel 60、230-400メッシュ ASTM) で行なわれた。薄層クロマトグラフィー (TLC) は、層の厚さ0.25 mmの5×20 cmプレートで行なわれた。分析スケールのHPLCは、ダイオードアレーUV検出器 (Shimazu LC10A) を用いて行なわれた。分取スケールのHPLCは、Varian Prostarで行なわれた。溶出液は、合成手順中に示される。

【0068】

実施例1

方法a

2- { [3-(ニトロオキシ)プロパノイル]オキシ } 安息香酸 (化合物1)

N₂下、r. t. で攪拌して、乾燥THF(20 mL)中の3-(ニトロオキシ)プロピオン酸(3.0 g, 22.2 mmol; J. Org. Chem. 1956, 21, 367-368)の溶液に、SOCl₂(2.43 mL, 33.3 mmol)および数滴の乾燥DMFを加えた。攪拌をr. t. で3時間続けた。そのようにして得られたアシルクロライドの溶液を、乾燥THF(40 mL)中のサリチル酸(3.07 g, 22.2 mmol)および乾燥ピリジン(2.7 mL, 33.3 mmol)の攪拌溶液に、N₂下、0 °Cに保って、ゆっくりと加えた。混合物をr. t. に達するままにして、攪拌を一晩続けた。混合物をEt₂O(90 mL)で希釈し、HCl 2M(60 mL)で2回洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH 97/3 v/v)により、部分的に精製した。そのようにして得られた固体の生成物(2 g)をトルエンから結晶化した。

収率 46%

mp 86-88 (トルエンから)

TLC : Rf=0.45 PE/EtOAc/HCOOH 70/30/01 v/v/v

【 0 0 6 9 】

方法b

2-ホルミルフェニル 3-(ニトロオキシ)プロピオネート

N₂下、r.t.で攪拌して、乾燥CH₂Cl₂(40 mL)中の3-(ニトロオキシ)プロピオン酸(3.9 g, 28.9 mmol)の溶液に、SOCl₂(2.53 mL, 34.6 mmol)および数滴の乾燥DMFを加えた。攪拌をr.t.で2時間続けた。そのようにして得られたアシルクロライドの溶液を、乾燥CH₂Cl₂(40 mL)中のサリチル酸アルデヒド(2.5 mL, 23.1 mmol)および乾燥ピリジン(3.5 mL, 43.3 mmol)の攪拌溶液に、N₂下、0 に保って、ゆっくりと加えた。混合物を室温に達するままにして、攪拌を5時間けた。混合物を2M HCl(3×60 mL)で洗浄し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。そのようにして得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc 90/10 v/v)により精製して、黄白色の油状物(1.3 g)として標記化合物を得た。

収率 23%

TLC : Rf=0.48 PE/EtOAc 80/20 v/v

【 0 0 7 0 】

2- { [3-(ニトロオキシ)プロパノイル]オキシ } 安息香酸 (化合物1)

CH₂Cl₂(13 mL)中の2-ホルミルフェニル 3-(ニトロオキシ)プロパノエート(0.30 g, 1.25 mmol)の攪拌溶液に、CH₃COOH(72 μL)およびNaClO₂(0.40 g, 4.38 mmol)を加えた。混合物をr.t.で24時間攪拌し、次いで、H₂O(10 mL)で2回洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。そのようにして得られた粗生成物をPE/トルエン 40/60 v/vにより結晶化して、白色の固体(33 mg)として標記化合物を得た。

収率 30%

mp 86-88 (PE/トルエン 40/60 v/v)

TLC : Rf=0.45 PE/EtOAc/HCOOH 70/30/01 v/v/v

【 0 0 7 1 】

¹H-NMR (CDCl₃) 3.09 (2H, t, J=6.4 Hz), 4.87 (2H, t, J=6.4 Hz), 7.16 (1H, d, Arom), 7.39 (1H, t, Arom), 7.65 (1H, t, Arom), 8.16 (1H, d, Arom), 10.0 (1H, s, v/v br). ¹³C-NMR (CDCl₃) 32.2, 67.6, 121.8, 123.9, 126.6, 132.7, 135.2, 150.8, 168.3, 169.8. MS (CI) m/z 256 (M+1)⁺.

【 0 0 7 2 】

実施例2

方法a

2- { [5,6-ビス(ニトロオキシ)ヘキサノイル]オキシ } 安息香酸 (化合物7)

N₂下、r.t.で攪拌して、乾燥THF(20 mL)中の5,6-ビス(ニトロオキシ)ヘキサノ酸(1.00 g, 4.2 mmol; Lazzarato et al. J. Med. Chem. 2005, 48(5), 1322)の溶液に、SOCl₂(370 μL, 5.04 mmol)および数滴の乾燥DMFを加えた。攪拌をr.t.で6時間続けた。そのように得られたアシルクロライド溶液を、乾燥THF(20 mL)中のサリチル酸(0.58 g, 4.20 mmol)および乾燥ピリジン(510 μL, 6.30 mmol)の攪拌溶液に、N₂下、0 に保って、ゆっくりと加えた。混合物をr.t.に達するままにして、次いで一晩攪拌した。混合物をEt₂O(50 mL)で希釈し、2M HCl(45 mL)で2回洗浄した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。そのようにして得られた粗生成物を分取HPLC(Lichrospher 250-25 C₁₈, CH₃CN/H₂O/TFA 50/50/0.1, 流量39 mL/分, 224 nm, 注入2.5 mL, 溶液75 mg/mL)により精製して、白色の固体(472 mg)として標記化合物を得た。

収率 31%

m.p. 101.5-102.5 (トルエンから)

TLC : Rf=0.44 PE/EtOAc/HCOOH 70/30/01 v/v/v

【 0 0 7 3 】

方法b

2-ホルミルフェニル 5,6-ビス(ニトロオキシ)ヘキサノエート

10

20

30

40

50

N₂下、r.t.で攪拌して、乾燥CH₂Cl₂(15 mL)中の5,6-ビス(ニトロオキシ)ヘキサノ酸(1.30 g, 5.46 mmol)の溶液に、SOCl₂(477 μL, 6.55 mmol)および数滴の乾燥DMFを加えた。攪拌をr.t.で2時間続けた。そのように得られたアシルクロライドの溶液を、乾燥CH₂Cl₂(10 mL)中のサリチルアルデヒド(465 μL, 4.37 mmol)および乾燥ピリジン(660 μL, 8.19 mmol)の攪拌溶液に、N₂下、0 °Cに保って、ゆっくりと加えた。反応をr.t.に達するままにして、次いで2.5時間攪拌した。次に、混合物を2M HCl(3×12 mL)で洗浄した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。そのようにして得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc 80/20 v/v)により精製して、黄白色の油状物(1 g)として標記化合物を得た。

収率 56%

TLC : Rf=0.69 PE/EtOAc 80/20 v/v

【0074】

2- {[5,6-ビス(ニトロオキシ)ヘキサノイル]オキシ}安息香酸(化合物7)

0 °Cに保って、アセトン(20 mL)中の2-ホルミルフェニル 5,6-ビス(ニトロオキシ)ヘキサノエート(1.00 g, 2.92 mmol)の攪拌溶液に、KMnO₄(0.69 g, 4.38 mmol)を加えた。反応をr.t.に達するままにして、3時間後に反応は終了した(TLC検出、溶離液 石油エーテル/EtOAc 70/30 v/v)。シュウ酸を加え、混合物を濾過し、濾液をCH₂Cl₂(20 mL)で希釈した。有機層をH₂O(20 mL)で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をPE/トルエン 50/50 v/vで結晶化して、白色の固体(580 mg)として標記化合物を得た。

【0075】

収率 72%

m.p. 101.5-102.5 (PE/トルエン 50/50 v/vから)

TLC. Rf=0.44 PE/EtOAc/HCOOH 70/30/01 v/v/v

¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.73-1.86 (4H, m), 2.64 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.73 (1H, dd, AMX様系), 4.96 (1H, dd, AMX様系), 5.46 (1H, m, AMX様系), 7.19 (1H, d, Arom), 7.39 (1H, t, Arom), 7.64 (1H, t, Arom), 7.93 (1H, d, Arom), 13.3 (1H, s br). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) 19.5, 27.5, 32.8, 71.7, 80.0, 123.7, 123.9, 126.0, 131.3, 133.7, 150.0, 165.5, 171.2. MS (CI) m/z 359 (M+1)⁺.

【0076】

実施例3

3- {[5-オキシド-4-(フェニルスルホニル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル]オキシ}プロパン酸

0 °Cに冷却して、アセトン(150 mL)中の3- {[5-オキシド-4-(フェニルスルホニル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル]オキシ}プロパン-1-オール(5.6 g, 18.65 mmol; Cena et al. Pharm. Res. 2001, 18, 157)の攪拌溶液に、Jones試薬 2.5 M (19 mL, 46.62 mmol)の溶液を加えた。混合物をr.t.に達するままにして、4時間攪拌した。iPrOH(10 mL)を加え、混合物を減圧下に濃縮した。残渣をEtOAc(150 mL)に溶解し、NaHCO₃の飽和溶液(3×20 mL)で抽出した。水層をHCL 6Mで酸性化し、EtOAc(50 mL)で2回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、白色の固体(3.64 g)として標記化合物を得た。

【0077】

収率 65%

m.p. 142-143 (トルエンから)

TLC : Rf=0.38 CH₂Cl₂/EtOAc 95/5 v/v

¹H-NMR (DMSO-d₆) 2.81 (2H, t, J=5.8 Hz), 4.59 (2H, t, J=5.8 Hz), 7.72-8.01 (5 H, m, Arom), 12.63 (1H, s br). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) 33.3, 67.4, 110.5, 128.3, 130.1, 136.3, 137.3, 158.8, 171.5. MS (CI) m/z 315 (M+1)⁺.

【0078】

2-[(3- {[5-オキシド-4-(フェニルスルホニル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル]オキシ}

10

20

30

40

50

} プロパノイル)オキシ]安息香酸(化合物11)

N_2 下、r.t.で攪拌して、乾燥THF(20 mL)中の3- { [5-オキシド-4-(フェニルスルホニル)-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル]オキシ } プロパン酸(1.20 g, 3.82 mmol)の溶液に、 $SOCl_2$ (334 μ L, 4.58 mmol)および数滴の乾燥DMFを加えた。攪拌をr.t.で7時間続けた。そのようにして得られたアシルクロライドの溶液を、窒素下、0 に保って、乾燥THF(20 mL)中のサリチル酸(0.53 g, 3.82 mmol)および乾燥Py(463 μ L, 5.73 mmol)の攪拌溶液にゆっくりと加えた。混合物をr.t.に達するままにして、次いで一晩攪拌した。混合物を EtO_2 (50 mL)で希釈し、HCL 2M (50 mL)で2回洗浄した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を分取HPLC(Lichrospher 250-25 C_{18} , $CH_3CN/H_2O/TFA$ 50/50/0.1, 流量39 mL/分, 224 nm, 注入4 mL, 溶液51 mg/mL)により精製して、白色の固体として標記化合物を得た。

10

【0079】

収率 32%

mp 169-170 (トルエンから)

TLC : Rf=0.27 PE/EtOAc/HCOOH 60/40/0.1 v/v/v

1H -NMR (DMSO- d_6) 3.17 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.74 (2H, t, J=6.0 Hz), 7.23-8.01 (9 H, m, Arom), 13.16 (1H, s br). ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) 33.3, 66.6, 110.4, 123.6, 123.7, 126.3, 128.1, 129.8, 131.5, 133.9, 136.0, 137.1, 149.8, 158.6, 165.4, 168.6. MS (CI) m/z 435 (M+1) $^+$.

【0080】

20

実施例4

2-ホルミルフェニル 4-プロモブタノエート

N_2 下、r.t.で攪拌して、乾燥 CH_2Cl_2 (40 mL)中の4-プロモ酪酸(3.00 g, 18.0 mmol)の溶液に、 $SOCl_2$ (1.60 mL, 21.6 mmol)および数滴の乾燥DMFを加えた。攪拌をr.t.で3時間続けた。そのようにして得られたアシルクロライドの溶液を、乾燥 CH_2Cl_2 (40 mL)中のサリチル酸アルデヒド(1.73 mL, 14.4 mmol)および乾燥ピリジン(2.20 mL, 27.0 mmol)の攪拌溶液に、 N_2 下、0 に保って、ゆっくりと加えた。反応をr.t.に達するままにして、2時間後に終了した。混合物をHCL 2M (3 \times 30 mL)で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc 90/10 v/v)により精製して、黄白色の油状物(3.54 g)として標記化合物を得た。

30

【0081】

収率 80%

TLC : Rf=0.67 PE/EtOAc 80/20 v/v

1H -NMR ($CDCl_3$) 2.34-2.36 (2H, m), 2.87-2.92 (2H, m), 3.55-3.60 (2H, m), 7.18 (1H, d, Arom), 7.43 (1H, t, Arom), 7.66 (1H, t, Arom), 7.88 (1H, d, Arom), 10.1 (1H, s br). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) 27.4, 32.3, 32.5, 123.5, 126.5, 132.0, 134.8, 151.0, 171.0, 188.9. MS (CI) m/z 271/273 (M+1) $^+$.

【0082】

2-ホルミルフェニル 4-(ニトロオキシ)ブタノエート

CH_3CN (150 mL)中の2-ホルミルフェニル 4-プロモブタノエート(5.00 g, 18.4 mmol)および $AgNO_3$ (7.83 g, 46.0 mmol)の溶液を70 で7時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (50 mL)および H_2O (50 mL)で処理した。分離後、水層を CH_2Cl_2 (50 mL)で2回抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過して、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc 90/10 v/v)により精製して、黄白色の油状物(3.88 g)として標記化合物を得た。

40

【0083】

収率 84%

TLC : Rf=0.50 PE/EtOAc 80/20 v/v

1H -NMR ($CDCl_3$) 2.17-2.27 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.61 (2H, t, J=6.2 Hz), 7.18 (1H, d, Arom), 7.44 (1H, t, Arom), 7.56 (1H, t, Arom), 7.87 (1H, d, Ar

50

om), 10.0 (1H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 22.1, 30.1, 71.8, 123.5, 126.7, 132.7, 134.9, 150.6, 170.8, 189.1. MS (CI) m/z 254 (M+1)⁺.

【0084】

2- { [4-(ニトロオキシ)ブタノイル]オキシ } 安息香酸 (化合物2)

0 に保って、アセトン(100 mL)中の2-ホルミルフェニル 4-(ニトロオキシ)ブタノエート(3.5 g, 13.8 mmol)の攪拌溶液に、 KMnO_4 (3.28 g, 20.7 mmol)を加えた。反応をr.t.に達するままにして、3時間後に終了した(TLC検出、溶離剤 PE/EtOAc 70/30 v/v)。シュウ酸を加え、混合物を濾過し、濾液を CH_2Cl_2 (50 mL)で希釈した。有機層を H_2O (50 mL)および食塩水(50 mL)で洗浄し、次いで MgSO_4 で乾燥し、濾過して、減圧下に濃縮した。そのようにして得られた粗生成物をPE/トルエン 50/50 v/vで結晶化して、白色の固体(1.93 g)として標記化合物を得た。 10

【0085】

収率 52%

m.p. 70.5-71.5 (PE/トルエン 50/50 v/vから)

TLC : Rf=0.41 PE/EtOAc/HCOOH 60/40/0.1 v/v/v)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 2.05 (2H, q, J=6.0 Hz), 2.71 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.63 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.21 (1H, d, Arom), 7.39 (1H, t, Arom), 7.65 (1H, t, Arom), 7.94 (1H, d, Arom), 13.13 (1H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) 21.4, 29.7, 72.6, 123.7, 123.8, 126.1, 131.3, 133.8, 150.0, 165.5, 170.9. MS (CI) m/z 270 (M+1)⁺.

【0086】

実施例5

2-ホルミルフェニル 5-プロモペンタノエート

N_2 下、r.t.で攪拌して、乾燥 CH_2Cl_2 (20 mL)中の5-プロモペンタン酸(3.0 g, 16.6 mmol; J. Am. Chem. Soc. 1947, 69, 2466)の溶液に、 SOCl_2 (1.45 mL, 19.9 mmol)および数滴の乾燥DMFを加え、攪拌を1時間続けた。そのようにして得られたアシルクロライドの溶液を、乾燥 CH_2Cl_2 (30 mL)中のサリチル酸アルデヒド(1.60 mL, 13.3 mmol)および乾燥Py(2.00 mL, 24.9 mmol)の溶液に、 N_2 下、0 で攪拌して、ゆっくりと加えた。反応をr.t.に達するままにして、2時間後に終了した。混合物をHCl 2M (30 mL)で2回洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc 90/10 v/v)により精製して、黄白色の油状物(2.66 g)として標記化合物を得た。 30

【0087】

収率 57%

TLC : Rf=0.56 PE/EtOAc 80/20 v/v

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.91-2.05 (4H, m), 2.70 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.48 (2H, t, J=6.3 Hz), 7.18 (1H, d, Arom), 7.40 (1H, t, Arom), 7.64 (1H, t, Arom), 7.88 (1H, d, Arom), 10.1 (1H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 23.2, 31.9, 32.9, 33.1, 123.5, 126.5, 128.2, 131.7, 135.3, 151.3, 171.4, 188.8. MS (CI) m/z 285/287 (M+1)⁺.

【0088】

2-ホルミルフェニル 5-(ニトロオキシ)ペンタノエート 40

CH_3CN (100 mL)中の2-ホルミルフェニル 5-プロモペンタノエート(2.66 g, 9.33 mmol)および AgNO_3 (4.75 g, 23.3 mmol)の溶液を70 で4時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (50 mL)および H_2O (50 mL)に溶解した。分離後、水層を CH_2Cl_2 (50 mL)で2回抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc 90/10 v/v)により精製して、黄白色の油状物(1.9 g)として標記化合物を得た。

【0089】

収率 64%

TLC : Rf=0.46 PE/EtOAc 80/20 v/v

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.88-1.95 (4H, m), 2.75 (2H, t), 4.55 (2H, t), 7.19 (1H, d, Ar 50

om), 7.43 (1H, t, Arom), 7.66 (1H, t, Arom), 7.89 (1H, d, Arom), 10.1 (1H, s).
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 20.9, 26.2, 33.3, 72.7, 123.5, 126.5, 128.0, 132.2, 135.4, 151.0, 171.2, 188.9. MS (CI) m/z 268 (M+1) $^+$.

【0090】

2- { [5-(ニトロオキシ)ペンタノイル]オキシ } 安息香酸 (化合物3)

0 で攪拌して、アセトン(50 mL)中の2-ホルミルフェニル 5-(ニトロオキシ)ペンタノエート(1.90 g, 7.11 mmol)の溶液に、 KMnO_4 (1.68 g, 10.7 mmol)を加えた。反応をr.t.に達するままにして、1時間後に終了した(TLC検出、溶離剤 石油エーテル/EtOAc 70/30 v/v)。シュウ酸を加え、混合物を濾過し、濾液を CH_2Cl_2 (50 mL)で希釈した。有機層を H_2O (50 mL)および食塩水(50 mL)で洗浄し、次いで MgSO_4 で乾燥し、濾過して、減圧下に濃縮した。粗生成物をPE/トルエン 70/30 v/vで結晶化して、白色の固体(1.12 g)として標記化合物を得た。

10

【0091】

収率 56%

m.p. 48.5-50.5 (PE/トルエン 70/30 v/vから)

TLC : Rf=0.40 PE/EtOAc/HCOOH 70/30/0.1 v/v/v

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.89 (4H, m), 2.66 (2H, m), 4.47 (2H, m), 7.12 (1H, d, Arom), 7.37 (1H, t, Arom), 7.63 (1H, t, Arom), 8.12 (1H, d, Arom), 12.1 (1H, s br). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 20.9, 26.3, 33.5, 73.0, 122.2, 124.1, 126.4, 132.7, 135.2, 151.3, 170.5, 171.7. MS (CI) m/z 284 (M+1) $^+$.

20

【0092】

実施例6

2-ホルミルフェニル 6-ブロモヘキサノエート

N_2 下、r.t.で攪拌して、乾燥 CH_2Cl_2 (20 mL)中の6-ブロモヘキサノ酸(3.0 g, 15.4 mmol)の溶液に、 SOCl_2 (1.35 mL, 18.5 mmol)および数滴の乾燥DMFを加えた。攪拌をr.t.で3時間続けた。そのようにして得られたアシルクロライドの溶液を、乾燥 CH_2Cl_2 (30 mL)中のサリチル酸アルデヒド(1.64 mL, 12.3 mmol)および乾燥Py(1.90 mL, 23.1 mmol)の溶液に、 N_2 下、0 で攪拌して、ゆっくりと加えた。反応をr.t.に達するままにして、1.5時間後に終了した。混合物をHCl 2M (3×30 mL)で洗浄した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc 90/10 v/v)により精製して、黄白色の油状物(3.36 g)として標記化合物を得た。

30

【0093】

収率 68%

TLC : Rf=0.59 PE/EtOAc 80/20 v/v

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.57-1.65 (2H, m), 1.78-1.83 (2H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 2.70 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.44 (2H, t, J=6.7 Hz), 7.19 (1H, d, Arom), 7.39 (1H, t, Arom), 7.64 (1H, t, Arom), 7.88 (1H, d, Arom), 10.10 (1H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 23.8, 27.6, 32.4, 33.5, 34.0, 123.5, 126.4, 128.1, 131.0, 135.3, 151.5, 171.7, 188.8. MS (CI) m/z 299/301 (M+1) $^+$.

40

【0094】

2-ホルミルフェニル 6-(ニトロオキシ)ヘキサノエート

CH_3CN (100 mL)中の2-ホルミルフェニル 6-ブロモヘキサノエート(3.2 g, 10.6 mmol)および AgNO_3 (5.4 g, 26.5 mmol)の溶液を70 で4時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (50 mL)および H_2O (50 mL)に溶解した。分離後、水層を CH_2Cl_2 (50 mL)で2回抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc 90/10 v/v)により精製して、黄白色の油状物(2.63 g)として標記化合物を得た。

【0095】

収率 80%

TLC : Rf=0.54 PE/EtOAc 80/20 v/v

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.52-1.62 (2H, m), 1.77-1.89 (4H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 4.49 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 7.17 (1H, d, Arom), 7.41 (1H, t, Arom), 7.64 (1H, t, Arom), 7.88 (1H, d, Arom), 10.10 (1H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 24.1, 25.1, 26.5, 33.7, 73.0, 123.5, 126.5, 128.1, 131.7, 135.3, 151.3, 171.6, 188.9. MS (CI) m/z 282 ($M+1$) $^+$.

【0096】

2- { [6-(ニトロオキシ)ヘキサノイル]オキシ } 安息香酸 (化合物4)

0 で攪拌して、アセトン(70 mL)中の2-ホルミルフェニル 6-(ニトロオキシ)ヘキサノエート(2.3 g, 8.18 mmol)の溶液に、 KMnO_4 (1.9 g, 12.3 mmol)を加えた。反応をr.t.に達するままにして、2時間後に終了した(TLC検出、溶離剤 PE/EtOAc 80/20 v/v)。シュウ酸を加え、混合物を濾過し、濾液を CH_2Cl_2 (100 mL)で希釈した。有機層を H_2O (50 mL)および食塩水(50 mL)で洗浄し、次いで MgSO_4 で乾燥し、濾過して、減圧下に濃縮した。粗生成物をPE/トルエン 75/25 v/vで結晶化して、白色の固体(1.9 g)として標記化合物を得た。

10

【0097】

収率 82%

m.p. 68.0-70.0 (PE/トルエン 75/25 v/vから)

TLC : Rf=0.40 PE/EtOAc/HCOOH 70/30/0.1 v/v/v

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 1.41-1.77 (6H, m), 2.60 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.55 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 7.20 (1H, d, Arom), 7.39 (1H, t, Arom), 7.65 (1H, t, Arom), 7.94 (1H, d, Arom), 13.10 (1H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) 23.5, 24.4, 25.7, 33.1, 73.6, 123.7, 124.1, 126.0, 131.3, 133.7, 150.0, 165.6, 171.5. MS (CI) m/z 286 ($M+1$) $^+$.

20

【0098】

実施例7

2-ホルミルフェニル 2,2-ジメチル-3-(ニトロオキシ)プロパノエート

N_2 下、r.t.で攪拌して、乾燥 CH_2Cl_2 (10 mL)中の2,2-ジメチル-3-(ニトロオキシ)プロパン酸(0.98 g, 6.00 mmol; Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 2002, 8, 363-366)の溶液に、 SOCl_2 (530 μL , 7.20 mmol)および数滴の乾燥DMFを加えた。攪拌を1週間かけて続けた。そのようにして得られたアシルクロライドの溶液を、乾燥 CH_2Cl_2 (12 mL)中のサリチル酸アルデヒド(640 μL , 4.80 mmol)および乾燥Py(730 μL , 9.00 mmol)の溶液に、 N_2 下、0 で攪拌して、ゆっくりと加えた。反応をr.t.に達するままにして、1週間後に終了した。混合物をHCl 2M (3 \times 10 mL)で洗浄した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc 90/10 v/v)により精製して、黄白色の油状物(800 mg)として標記化合物を得た。

30

収率 45%

TLC : Rf=0.34 PE/EtOAc 90/10 v/v

【0099】

2- { [2,2-ジメチル-3-(ニトロオキシ)プロパノイル]オキシ } 安息香酸 (化合物5)

0 で攪拌して、アセトン(30 mL)中の2-ホルミルフェニル2,2-ジメチル-3-(ニトロオキシ)プロパノエート(0.80 g, 2.99 mmol)の溶液に、 KMnO_4 (0.71 g, 4.48 mmol)を加えた。反応をr.t.に達するままにして、4時間後に終了した(TLC検出、溶離剤 PE/EtOAc 70/30 v/v)。シュウ酸を加え、混合物を濾過し、濾液を CH_2Cl_2 (40 mL)で希釈した。有機層を H_2O (20 mL)および食塩水(20 mL)で洗浄し、次いで MgSO_4 で乾燥し、濾過して、減圧下に濃縮した。粗生成物をPE/トルエン 75/25 v/vで結晶化して、白色の固体(371 mg)として標記化合物を得た。

40

【0100】

収率 61%

m.p. 95.0-96 (PE/トルエン 75/25 v/vから)

TLC : Rf=0.58 PE/EtOAc/HCOOH 70/30/0.1 v/v/v

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1.47 (6H, s), 4.67 (2H, s), 7.10 (1H, d, Arom), 7.37 (1H, t, A

50

rom), 7.64 (1H, t, Arom), 8.13 (1H, d, Arom), 12.1 (1H, s vvbr). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 22.3, 42.5, 77.5, 122.2, 123.8, 126.5, 132.6, 135.1, 150.9, 170.2, 172.8 .
MS (CI) m/z 284 (M+1)⁺.

【 0 1 0 1 】

実施例8

2-ホルミルフェニル ペンテ-4-エノエート

N_2 下、r.t.に保って、乾燥 CH_2Cl_2 (20 mL)中の4-ペンテン酸(3.0 mL, 29.4 mmol)の攪拌溶液に、 SOCl_2 (2.6 mL, 35.3 mmol)および数滴の乾燥DMFを加えた。攪拌をr.t.で3時間続けた。そのようにして得られたアシルクロライドの溶液を、乾燥 CH_2Cl_2 (30 mL)中のサリチル酸アルデヒド(3.1 mL, 23.5 mmol)および乾燥Py(3.6 mL, 44.1 mmol)の攪拌溶液に、
10 N_2 下、0 に保って、ゆっくりと加えた。温度をr.t.に達するままにして、反応を1時間後に終了した。混合物をHCl 2M (3×30 mL)で洗浄した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過して、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc 95/5 v/v)により精製して、黄白色の油状物(4.1 g)として標記化合物を得た。

収率 65%

TLC : Rf=0.52 PE/EtOAc 90/10 v/v

【 0 1 0 2 】

2-ホルミルフェニル 4,5-ビス(ニトロオキシ)ペンタノエート

CH_3CN (100 mL)中の2-ホルミルフェニル ペンテ-4-エノエート(2.0 g, 9.79 mmol)および AgNO_3 (1.66 g, 9.79 mmol)の攪拌溶液に、-15 に保って、ヨウ素(2.48 g, 9.79 mmol)
20 を少しずつ加えた。添加の終了後、攪拌を1時間続けた。次いで、 AgNO_3 (3.32 g, 19.6 mmol)を加え、混合物を70 で20時間加熱した。冷却後、混合物をセライト(登録商標)で濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、水(50 mL)に溶解し、EtOAc(4×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc 90/10 v/v)により精製して、黄白色の油状物(2.1 g)として標記化合物を得た。

【 0 1 0 3 】

収率 53%

TLC : Rf=0.47 PE/EtOAc 80/20 v/v

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 2.10-2.27 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.57 (1H, dd, AMX様系), 4.86 (1H, dd, AMX様系), 5.52 (1H, m), 7.17 (1H, d, Arom), 7.46 (1H, t, Arom), 7.64 (1H, t, Arom), 7.85 (1H, d, Arom), 9.98 (1H, s). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 24.2, 29.2, 71.1, 78.0, 123.5, 126.8, 127.8, 133.7, 135.5, 150.1, 170.6, 189.5 . MS (CI) m/z 329 (M+1)⁺.

30

【 0 1 0 4 】

2- { [4,5-ビス(ニトロオキシ)ペンタノイル]オキシ } 安息香酸 (化合物6)

0 に保って、アセトン(60 mL)中の2-ホルミルフェニル 4,5-ビス(ニトロオキシ)ペンタノエート(2.0 g, 6.09 mmol)の攪拌溶液に、 KMnO_4 (1.44 g, 9.14 mmol)を加えた。反応をr.t.に達するままにして、1時間後に終了した(TLC検出、溶離剤 PE/EtOAc 70/30 v/v)。
40 シュウ酸を加え、混合物を濾過し、濾液を CH_2Cl_2 (50 mL)で希釈した。有機層を H_2O (50 mL)および食塩水(50 mL)で洗浄し、次いで MgSO_4 で乾燥し、濾過して、減圧下に濃縮した。粗生成物をPE/トルエン 45/55 v/vで結晶化して、白色の固体(1.85 g)として標記化合物を得た。

【 0 1 0 5 】

収率 89%

m.p. 92.5-93.0 (PE/トルエン 45/55 v/vから)

TLC : Rf=0.40 PE/EtOAc/HCOOH 70/30/0.1 v/v/v

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 2.13-2.25 (2H, m), 2.83 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.54 (1H, dd, AMX様系)、4.84 (1H, dd, AMX様系)、5.50 (1H, m), 7.13 (1H, d, Arom), 7.40 (1H, t, Arom), 7.66 (1H, t, Arom), 8.14 (1H, d, Arom), 11.0 (1H, s vvbr). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3)

40

24.6, 29.8, 71.4, 78.2, 122.0, 124.2, 126.9, 133.0, 135.6, 151.3, 169.9, 171.2. MS (CI) m/z 345 (M+1)⁺.

【0106】

実施例9

5,6-ジニトロオキシヘプタン酸

CH₃CN(20 mL)中の6-ヘプタン酸(1.06 mL, 7.80 mmol)およびAgNO₃(1.32 g, 7.80 mmol)の攪拌溶液に、-15 に保って、ヨウ素(1.98 g, 7.80 mmol)を少しずつ加えた。添加の終了後、攪拌を30分間続けた。次いで、AgNO₃(2.64 g, 15.40 mmol)を加え、混合物を80で12時間加熱した。冷却後、混合物をセライト(登録商標)で濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、水(20 mL)に溶解し、CH₂Cl₂(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、黄色の油状物(1.74 g)として標記化合物を得た。

【0107】

収率 88%

TLC : Rf=0.35 PE/EtOAc/HCOOH 80/20/0.1 v/v/v

¹H-NMR (CDCl₃) 1.50-1.55 (2H, m), 1.67-1.80 (4H, m), 2.41 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.48 (1H, dd, AMX様系), 4.76 (1H, dd, AMX様系), 5.26-5.33 (1H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃) 24.0, 24.3, 27.4, 33.5, 71.2, 78.6, 179.5. MS (CI) m/z 253 (M+1)⁺.

【0108】

2-ホルミルフェニルヘプテ-6-エノエート

N₂下、r.t.に保って、乾燥CH₂Cl₂(10 mL)中の5,6-ジニトロオキシヘプタン酸(1.00 g, 3.96 mmol)の攪拌溶液に、SOCl₂(350 μL, 4.75 mmol)および数滴の乾燥DMFを加えた。攪拌をr.t.で2時間続けた。そのようにして得られたアシルクロライドの溶液を、乾燥CH₂Cl₂(10 mL)中のサリチル酸アルデヒド(340 μL, 3.17 mmol)および乾燥Py(480 μL, 5.94 mmol)の攪拌溶液に、N₂下、0 に保って、ゆっくりと加えた。反応をr.t.に達するままにして、攪拌を18時間続けた。混合物をHCl 2M (2×15 mL)で洗浄した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮し、粗生成物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc 85/15 v/v)により精製して、黄白色の油状物(654 mg)として標記化合物を得た。

【0109】

収率 58%

TLC : Rf=0.51 PE/EtOAc 80/20 v/v

¹H-NMR (CDCl₃) 1.55-1.67 (2H, m), 1.80-1.90 (4H, m), 2.71 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.50 (1H, dd, AMX様系), 4.78 (1H, dd, AMX様系), 5.29-5.37 (1H, m), 7.17 (1H, d, Arom), 7.43 (1H, t, Arom), 7.65 (1H, t, Arom), 7.87 (1H, d, Arom), 10.1 (1H, s). ¹³C-NMR (CDCl₃) 24.0, 24.3, 29.0, 33.4, 71.2, 79.0, 119.9, 123.5, 128.1, 132.2, 135.4, 151.0, 171.4, 189.0. MS (CI) m/z 357 (M+1)⁺.

【0110】

2-〔6,7-ビス(ニトロオキシ)ヘプタノイル〕オキシ安息香酸(化合物8)

0 に保って、アセトン(15 mL)中の2-ホルミルフェニル6,7-ビス(ニトロオキシ)ヘプタノエート(0.65 g, 1.82 mmol)の攪拌溶液に、KMnO₄(0.43 g, 2.73 mmol)を加えた。混合物をr.t.に達するままにして、反応を2時間後に終了した(TLC検出、溶離剤 PE/EtOAc 70/30 v/v)。シュウ酸を加え、混合物を濾過し、濾液をCH₂Cl₂(15 mL)で希釈した。有機層をH₂O(50 mL)および食塩水(50 mL)で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、濾過して、減圧下に濃縮した。粗生成物を分取HPLC(Lichrospher 250-25 C₁₈, CH₃CN/H₂O/TFA 60/40/0.1, 流量39 mL/分, 224 nm, 注入2 mL, 溶液100 mg/mL)により精製して、白色の固体(349 mg)として標記化合物を得た。

【0111】

収率 89%

TLC : Rf=0.40 PE/EtOAc/HCOOH 70/30/0.1 v/v/v

¹H-NMR (CDCl₃) 1.55-1.86 (4H, m), 2.67 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.47 (1H, dd, AMX様

10

20

30

40

50

系), 4.74 (1H, dd, AMX様系), 5.30 (1H, m), 7.13 (1H, d, Arom), 7.38 (1H, t, Arom), 7.65 (1H, t, Arom), 8.11 (1H, d, Arom), 8.49 (1H, s br). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 23.9, 24.3, 29.0, 33.6, 71.1, 78.9, 121.8, 124.0, 126.4, 132.5, 135.3, 151.1, 170.0, 172.2. MS (CI) m/z 373 ($M+1$)⁺.

【0112】

実施例10

{4-[2,3-ビス(ニトロオキシ)プロポキシ]フェニル}酢酸

CH_3CN (60 mL)中の[4-(アリルオキシ)フェニル]酢酸(2.00 g, 10.4 mmol; J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1, 1985, 1629-1633)および AgNO_3 (1.77 g, 10.4 mmol)の攪拌溶液に、-15 に保って、ヨウ素(2.64 g, 10.4 mmol)を少しずつ加えた。添加の終了後、混合物を1時間攪拌し、次いで、 AgNO_3 (3.54 g, 20.8 mmol)を加え、混合物を20時間還流した。冷却後、混合物をセライト(登録商標)で濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、水(50 mL)に溶解し、 EtOAc (3×50 mL)で抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 85/15 v/v)で精製して、黄色の油状物として標記の化合物を得た。化合物(2.12 g)は、次の合成工程に直ぐに用いられた。

【0113】

収率 63%

TLC: Rf=0.48 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{HCOOH}$ 85/15/0.1 v/v/v

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 3.60 (2H, s), 4.22 (2H, m), 4.77 (1H, dd, AMX様系), 4.91 (1H, dd, AMX様系), 5.59 (1H, m), 6.86 (2H, d, Arom), 7.22 (2H, d).

【0114】

2-[({4-[2,3-ビス(ニトロオキシ)プロポキシ]フェニル} アセチル)オキシ]安息香酸(化合物9)

N_2 下、r.t.で攪拌して、乾燥 CH_2Cl_2 (20 mL)中の{4-[2,3-ビス(ニトロオキシ)プロポキシ]フェニル}酢酸(2.00 g, 6.33 mmol)の溶液に、数滴の乾燥DMFおよび SOCl_2 (555 μL , 7.60 mmol)を加えた。溶液をr.t.で2時間攪拌した。

N_2 下、0 で攪拌して、乾燥 CH_2Cl_2 (30 mL)中のサリチル酸(612 mg, 4.43 mmol)の溶液に、乾燥Py(768 μL , 9.50 mmol)を加え、前で製造されたアシルクロライドの溶液をゆっくりと加えた。混合物をr.t.に達するままにして、2時間攪拌した。混合物をHCl 2M (40 mL)で2回洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc 60/40 v/v)により部分的に精製し、次いで分取HPLC(Lichrospher 250-25 C_{18} , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 50/50/0.1, 流量39 mL/分, 224 nm, 注入3 mL, 溶液65 mg/mL)により精製して、黄白色の固体(280 mg)として標記化合物を得た。

【0115】

収率 17%

mp 94.5-95.0 (PE/トルエン 50/50 v/vから)

TLC: Rf=0.31 $\text{PE}/\text{EtOAc}/\text{HCOOH}$ 70/30/0.1 v/v/v

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 3.87 (2H, s), 4.16 (2H, m), 4.70 (1H, dd, AMX様系), 4.84 (1H, dd, AMX様系), 5.25 (1H, m), 6.84 (2H, d, Arom), 7.11 (1H, d, Arom), 7.28 (2H, d, Arom), 7.37 (1H, t, Arom), 7.62 (1H, t, Arom), 8.09 (1H, d, Arom). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 40.2, 64.7, 68.9, 76.7, 114.7, 122.3, 123.9, 126.3, 126.8, 130.9, 132.4, 134.9, 151.1, 156.8, 170.0, 170.4. MS (CI) m/z 437 ($M+1$)⁺.

【0116】

実施例11

[4-(3-ニトロオキシプロポキシ)フェニル]酢酸

CH_3CN (20 mL)中の[4-(3-ボロモプロポキシ)フェニル]酢酸(1.20 g, 4.39 mmol; Chem. Pharm. Bull. 1998, 46(1), 53-68)および AgNO_3 (1.50 g, 8.79 mmol)の溶液を70 で8時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下に濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (40 mL)および H_2O (40 mL

)に溶解した。分離後、有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を熱iPr₂O(10 mL)に溶解し、冷PE(40 mL)で再沈殿し、白色の固体(690 mg)として標記化合物を得た。

【0117】

収率 62%

TLC : Rf=0.33 PE/EtOAc 70/30

¹H-NMR (CDCl₃) 2.20 (2H, qi), 3.58 (2H, s), 4.05 (2H, t), 4.66 (2H, t), 6.85 (2H, d, Arom), 7.19 (2H, d, Arom). ¹³C-NMR (CDCl₃) 27.0, 40.1, 63.5, 70.0, 14.6, 125.8, 130.5, 157.7, 178.2. MS (CI) m/z 256 (M+1)⁺.

【0118】

2-ホルミルフェニル [4-(3-ニトロオキシプロポキシ)フェニル]アセテート

N₂下、r.t.に保って、乾燥CH₂Cl₂(4 mL)中の[4-(3-ニトロオキシプロポキシ)フェニル]酢酸(0.40 g, 1.57 mmol)の攪拌溶液に、SOCl₂(140 μL, 1.88 mmol)および数滴の乾燥DMFを加えた。攪拌をr.t.で2時間続けた。そのようにして得られたアシルクロライドの溶液を、乾燥CH₂Cl₂(5 mL)中のサリチル酸アルデヒド(135 μL, 1.26 mmol)および乾燥Py(190 μL, 2.35 mmol)の攪拌溶液に、N₂下、0 に保って、ゆっくりと加えた。反応をr.t.に達するままにして、攪拌を26時間続けた。混合物をHCl 2M (2×15 mL)で洗浄した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮し、粗生成物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー(PE/EtOAc 90/10 v/v)により精製して、黄色の油状物(90 mg)として標記化合物を得た。

【0119】

収率 20%

TLC : Rf=0.33 PE/EtOAc 80/20 v/v

¹H-NMR (CDCl₃) 2.22 (2H, qi), 3.91 (2H, s), 4.10 (2H, t), 4.68 (2H, t), 6.90 (2H, d, Arom), 7.15 (1H, d, Arom), 7.32 (2H, d, Arom), 7.38 (1H, t, Arom), 7.61 (1H, t, Arom), 7.86 (1H, d, Arom), 9.97 (1H, s). ¹³C-NMR (CDCl₃) 27.0, 40.3, 63.3, 70.0, 114.8, 123.4, 125.5, 126.5, 128.1, 130.6, 130.9, 135.3, 151.7, 157.9, 170.0, 188.6. MS (CI) m/z 360 (M+1)⁺.

【0120】

2-[({ 4-[3-(ニトロオキシ)プロポキシ]フェニル } アセチル)オキシ]安息香酸 (化合物10)

0 に保った、CH₃CN(640 μL)中の2-ホルミルフェニル [4-(3-ニトロオキシプロポキシ)フェニル]アセテート(0.09 g, 0.24 mmol)の溶液に、H₂O(425 μL)中のKH₂PO₄(0.03 g)の溶液およびH₂O₂ 35% (25 μL, 0.26 mmol)を加え、H₂O(425 μL)中のNaClO₂(0.04 g, 0.33 mmol)の溶液を滴下した。1時間後に反応を終了した。過剰のH₂O₂を分解するためにNa₂SO₃を加えた。HCl 6Mで酸性化後、混合物をH₂O(10 mL)で希釈し、CH₂Cl₂(15 mL)で2回抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、粗生成物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー(CH₃CN/H₂O/TFA 50/50/0.1)により精製して、白色の固体(48 mg)として標記化合物を得た。

収率 53%

mp 81.1-83.0 (トルエンから)

TLC : Rf=0.30 PE/EtOAc/HCOOH 70/30/0.1 v/v/v

【0121】

2-[({ 4-[3-(ニトロオキシ)プロポキシ]フェニル } アセチル)オキシ]安息香酸 (化合物10)

N₂下、r.t.で攪拌して、乾燥CH₂Cl₂(5 mL)中の[4-(3-ニトロオキシプロポキシ)フェニル]酢酸(0.26 g, 1.00 mmol)の溶液に、数滴の乾燥DMFおよびSOCl₂(87 μL, 1.20 mmol)を加えた。溶液をr.t.で3.5時間攪拌した。N₂下、0 で攪拌して、乾燥CH₂Cl₂(5 mL)中のサリチル酸(97 mg, 0.70 mmol)の溶液に、乾燥Py(120 μL, 1.50 mmol)を加え、前で製造されたアシルクロライドの溶液をゆっくりと加えた。混合物をr.t.に達するままにして、18

10

20

30

40

50

時間攪拌した。混合物をHCl 2M (10 mL)で2回洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(CH₃CN/H₂O/TFA 40/60/0.1 RP18)により精製して、白色の固体(129 mg)として標記化合物を得た。

【0122】

収率 49%

mp 81.1-83.0 (トルエンから)

TLC : Rf=0.30 PE/EtOAc/HCOOH 70/30/0.1 v/v/v

¹H-NMR (CDCl₃) 2.14 (2H, m), 3.87 (2H, s), 4.00 (2H, t), 4.62 (2H, t), 6.84 (2H, d, Arom), 7.10 (1H, d, Arom), 7.27 (2H, d, Arom), 7.34 (1H, t, Arom), 7.60 (1H, t, Arom), 8.11 (1H, d, Arom), 9.72 (1H, s ブロード). ¹³C-NMR (CDCl₃) 26.9, 40.2, 63.5, 70.0, 114.6, 122.3, 123.9, 125.8, 126.2, 130.8, 132.4, 134.8, 151.2, 157.7, 169.9, 170.5 . MS (CI) m/z 376 (M+1)⁺.

10

【0123】

実施例12

3- { [5-オキシド-4-フェニル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル]オキシ } プロパン酸

0 に冷却して、アセトン(150 mL)中の3- { [5-オキシド-4-フェニル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル]オキシ } プロパン-1-オール(5.00 g, 21.2 mmol; Lolli et al. J. Med. Chem. 2001, 44, 3463)の攪拌溶液に、Jones試薬 2.5 M (21.0 mL, 52.9 mmol)の溶液を加えた。混合物をr.t.に達するままにして、18時間攪拌した。iPrOH(15 mL)を加え、混合物を減圧下に濃縮した。残渣をEtOAc(50 mL)に溶解し、NaHCO₃の飽和溶液(50 mL)で抽出した。水層をHCl 6Mで酸性化し、EtOAc(3×100 mL)で2回抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮して、白色の固体(3.1 g)として標記化合物を得た。

20

【0124】

収率 59%

m.p. 136.5-137.0 (トルエンから)

TLC : Rf=0.31 CH₂Cl₂/EtOAc 95/5 v/v

¹H-NMR (DMSO-d₆) 3.01 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.78 (2H, t, J=6.0 Hz), 7.41-7.50 (3 H, m, Arom), 8.05-8.07 (2H, m, Arom), 11.41 (1H, s vvbr). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) 33.3, 66.7, 107.3, 121.9, 125.7, 128.8, 129.3, 161.9, 171.6 . MS (CI) m/z 251 (M+1)⁺.

30

【0125】

2- [(3- { [5-オキシド-4-フェニル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル]オキシ } プロパノイル)オキシ]安息香酸 (化合物12)

N₂下、r.t.で攪拌して、乾燥CH₂Cl₂(5 mL)中の3- { [5-オキシド-4-フェニル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル]オキシ } プロパン酸(0.50 g, 2.00 mmol)の溶液に、SOCl₂(175 μL, 2.40 mmol)および数滴の乾燥DMFを加えた。攪拌をr.t.で18時間続けた。そのようにして得られたアシルクロライドの溶液を、乾燥CH₂Cl₂(5 mL)中のサリチル酸(0.20 g, 1.40 mmol)および乾燥Py(240 μL, 3.00 mmol)の攪拌溶液に、N₂下、0 に保って、ゆっくりと加えた。混合物をr.t.に達するままにして、次いで5時間攪拌した。混合物をHCl 2M (15 mL)で2回洗浄した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を分取HPLC(Lichrospher 250-25 C₁₈, CH₃CN/H₂O/TFA 50/50/0.1, 流量39 mL/分, 224 nm, 注入4 mL, 溶液50 mg/mL)により部分的に精製して、白色の固体(310 mg)として標記化合物を得た。

40

【0126】

収率 61%

mp 152.0-153.9 (トルエンから)

TLC : Rf=0.34 PE/EtOAc/HCOOH 60/40/0.1 v/v/v

¹H-NMR (DMSO-d₆) 3.27 (2H, t, J=6.0 Hz), 4.80 (2H, t, J=6.0 Hz), 7.14-8.07 (9 H, m, Arom), 13.16 (1H, s br). ¹³C-NMR (DMSO-d₆) 33.9, 66.5, 107.9, 122.3, 124.1, 124.2, 126.6, 126.7, 129.3, 131.1, 131.9, 134.3, 150.3, 162.4, 165.8, 169.

50

4. MS (CI) m/z 371 (M+1)⁺.

【0127】

加水分解実験

酸性媒体(pH 1)中での加水分解

アセトニトリル中の各化合物の溶液(10 mM)を、前もって37 に加熱したHCl 0.1 Mに加え、化合物の最終濃度は250 μMになった。得られた溶液を37±0.5 に維持し、適当な時間の間隔で反応溶液の20 μL分割量をRP-HPLCで分析した。

【0128】

ヒト血清中での加水分解

アセトニトリル中の各化合物の溶液(10 mM)を、前もって37 に加熱したヒト血清(Sigma)に加え、化合物の最終濃度は250 μMになった。得られた溶液を37±0.5 でインキュベートし、適当な時間の間隔で反応混合物の500 μLを抜き取り、血清のタンパク質を取り除くために0.1%トルフルオロ酢酸を含むアセトニトリル750 μLに加えた。試料を超音波処理し、渦巻き(vortexed)、次いで2150 gで10'間遠心分離した。透明な上澄み液を0.45 μmのPTFEフィルター(Alltech)で濾過し、RP-HPLCで分析した。

【0129】

逆相HPLCは、残ったサリチル酸エステルおよびサリチル酸の分離と定量を可能にした。

HPLC分析は、クオータナリーポンプ(G1311A

モデル)、メンブラン脱気剤(degasser)(G1379A)、HP1100システムに一体化されたダイオード-アレ-検出器(DAD)(G1315Bモデル)を備えたHP 1100クロマトグラフシステム(Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA)を用いて行なわれた。データ分析は、HP ChemStationシステム(Agilent Technologies)を用いてなされた。分析カラムは、Nucleosil 100-5 C18 Nautilus(250×4.6 mm, 粒子サイズ5 μm)(Macherey-Nagel)であった。移動相は、0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル/水(55/45)からなり、流速は1.2 mL/分であった。注入容量は20 μLであった(Rheodyne, Cotati, CA)。カラム流出液は、600 nmの波長を基準として、226 nm(サリチル酸エステルに対して)および240 nm(サリチル酸に対して)でモニターされた。定量は、同じ条件下でクロマトグラフされた標準品とピーク面積を比較することによりなされた。

【0130】

全てのエステルの加水分解は、1次の反応速度論に従った；加水分解に対する観測された擬1次速度定数(K_{obs})は、時間に対する残ったサリチル酸エステルのパーセントの自然対数の直線プロットの傾きから計算され、対応する半減期($t_{1/2}$)は：

$$t_{1/2} = 0.693 / K_{obs}$$

から得られた。

【0131】

結果を表1に示す。

【表1】

表 1

化合物	ヒト血清 安定性 ($t_{1/2}$ h)	pH 1 安定性 (3時間後の%)
アセチルサリチル酸	1.37	> 90 %
化合物 (1)	0.26	> 90 %
化合物 (7)	4.87	> 85 %
化合物 (11)	0.44	> 90 %
化合物 (6)	4.08	> 85 %

【0132】

抗炎症活性

カラゲニン(カルボキシメチルセルロース1%中の1%カラゲニン懸濁液の0.1 ml)の足裏下注射により、足浮腫を意識のあるラットに誘発した。カラゲニン注射後直ぐに、化合物または媒体(CMC, 1%)を、異なるラットのグループに10 ml/kgの量で胃内に投与した。カラゲニン注射直前およびその後3時間に、足容積をプレチスモメータ(Basile, Comerio, Italy)で測定した。足浮腫は、続くカラゲニン後の測定から最初の排水量(volume displacement)(投薬前)を差し引くことにより、各ラットで測定された。浮腫は、各動物に対して、注射前の値と比較した足の容積の増加パーセントで表された。得られた結果を、平均±SEMとして表2に示す。統計分析が、ANOVAを用い、次いでNewman Keulsテストにより行なわれた。

10

【0133】

ガストロレシブ(gastrolesive)活性

雄性Wistarラット、体重180-200(Harlan, S. Pietro al Natisone, Italy)を、一定の室温(25±1)と湿度(60±5%)で、人工的に12:12時間の明/暗サイクルで、格子床を有する吊り下げたステンレス鋼ケージに別個に収容した。実験前24時間、水以外、食餌は与えなかった。ラットのグループ(n=8-10)に、アスピリン(アセチルサリチル酸)120 mg/kgまたは試験下の化合物の等モル用量を胃内ルートで与えた。化合物の投与後3時間にラットを屠殺した。屠殺後直ぐに、胃を取り出し、小彎に沿って開き、胃を実体顕微鏡下の平面(flat plate)に置いて、粘膜損傷の検査のための試験を行なった。粘膜分泌腺を試験し、それぞれ個々の出血損傷をその最も長い長さに沿って測定した(<1 mm: 評価=1; 1-2 mm: 評価=2; >2 mm: それらの最も長い長さによる評価)。

20

それぞれの胃に対して、損傷の長さを合計し、全体の総計を得、損傷インデックスとした。得られた結果を、平均±SEMとして表2に示す。統計分析が、ANOVAを用い、次いでNewman Keulsテストにより行なわれた。

【0134】

【表2】

表 2

化合物	抗炎症活性	胃毒性
	足浮腫 (増加%)	損傷インデックス (mm)
コントロール	58.80 ± 4.69	
アセチルサリチル酸	32.95 ± 3.19**	44.75 ± 4.66
化合物 (7)	26.19 ± 3.58**	0.85 ± 0.64#
化合物 (11)	34.88 ± 4.69*	0.50 ± 0.31#
化合物 (6)	29.95 ± 7.30**	0.50 ± 0.22#
プロパノイルサリチル酸	48.13 ± 6.54	52.00 ± 11.78

30

40

* P<0.005対コントロール; ** P<0.001対コントロール # P<0.001対アセチルサリチル酸。値は、1グループ当り6~8匹のラットからの平均±SEMである。

足浮腫容積および胃損傷は、処置3時間後に測定された。

【0135】

シクロオキシゲナーゼ タイプIへの阻害効果

50

このクラスの化合物のシクロオキシゲナーゼ タイプ-1(COX1)活性への阻害効果の程度とタイプは、休止(resting)RAW 264.7マクロファージで評価された。酵素の基質としてアラキドン酸(1 μM)が用いられ、インキュベート緩衝液中に放出されたPGE2の程度が、酵素活性のインデックスとして用いられた。

【0136】

阻害のタイプ(不可逆的対可逆的)は、細胞の試験化合物への30分間の曝露、続いて直接または広範な洗浄後のいずれかで基質を加え、次いでさらに15分間インキュベートすることによって、休止状態で測定された。残留活性(洗浄をしないで記録されたものに対して5%未満の差)の存在が、化合物の阻害効果の不可逆性のインデックスとして見なされた。

【0137】

シクロオキシゲナーゼ タイプIIへの阻害効果

代わって、COX2への阻害活性は、このタンパク質と100 μMの不可逆的遮断剤、アスピリン(ASA)で前処理されたRAW 264.7マクロファージに16時間適用された1 μg/mLの細菌内毒素、リポポリサッカライド(LPS)および10 ng/mLのインターフェロン(INF)とのインキュベーション後に分析された。酵素の基質としてアラキドン酸が役目を果たし、PGE2生成の程度がCOX2活性のインデックスとして見なされた。

【0138】

サリチル酸のニトロ-アシル誘導体のこの新しいクラスに属する化合物は、予測されずに、アセチルサリチル酸(ASA)よりも強力であり、なお不可逆的な様式でそれらの活性を維持していた(表3)。

【0139】

【表3】

表 3

シクロオキシゲナーゼタイプ-1(COX1)およびタイプ-2(COX2)への種々のNO-ASA誘導体の阻害効果

化合物	濃度 (μM)	COX1 阻害 %	COX2 阻害 %	阻害のタイプ "不可逆的"
ASA	30	53	20	YES
	10	27	5	
	1	NE	2	
化合物 (2)	30	77	44	YES
	10	62	15	
	1	21	6	
化合物 (3)	30	77	43	YES
	10	66	27	
	1	11	5	

【0140】

血小板凝集への阻害効果

血小板は、血栓の主な成分である。血小板凝集は、Chrono-Log血小板凝集計を用いてPRPで測定された。血小板はアラキドン酸(1 mM)で刺激された。アセチルサリチル酸(ASA)および本発明の化合物の阻害活性が、PRPに本化合物をアラキドン酸刺激の5分前に加えるこ

10

20

30

40

50

とによって試験された。サリチル酸のニトロ-アシル誘導体のこの新しいクラスに属する化合物は、血小板凝集を阻害することに対して、アセチルサリチル酸(ASA)よりも予測されずに強力であった(表4)。

【 0 1 4 1 】

【表 4】

表 4

化合物	濃度 (μM)	血小板凝集阻害 %
ASA	30	53
	10	32
化合物 (2)	30	96
	10	66

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/068417

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07C203/04 A61P29/00	C07D271/08 A61P35/00	A61K31/60 A61P7/02 A61P25/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/000273 A (NICOX SA [FR]; DEL SOLDATO PIERO [IT]; SANTUS GIANCARLO [IT]; MACELLON) 31 December 2003 (2003-12-31) (XLI) on page 37	1-11
Y	WO 2004/000300 A (NICOX SA [FR]; DEL SOLDATO PIERO [IT]; SANTUS GIANCARLO [IT]) 31 December 2003 (2003-12-31) Claim 1 where R is formula (Ib)	1-11
Y	WO 02/100400 A (NICOX SA [FR]; DEL SOLDATO PIERO [IT]) 19 December 2002 (2002-12-19) claim 5	1-11
Y	WO 02/053188 A (NICOX SA [FR]; NAGGI ANNAMARIA [IT]; TORRI GIANGIACOMO [IT]; TRESPIDI) 11 July 2002 (2002-07-11) claim 9	1-11
	----- -/-- -----	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 5 February 2007		Date of mailing of the international search report 15/02/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gettins, Marc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/068417

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/51988 A (NICOX SA [FR]; BENEDINI FRANCESCA [IT]; DEL SOLDATO PIERO [IT]) 8 September 2000 (2000-09-08) Claim 1 where R is Ib)	1-11
Y	WO 02/11706 A2 (NICOX SA [FR]; DEL SOLDATO PIERO [IT]) 14 February 2002 (2002-02-14) Claim 1R is Ib9 page 3, line 17 - line 18	1-11
Y	WO 2005/030224 A (NICOX SA [FR]; BOLLA MANLIO [IT]; SANTUS GIANCARLO [IT]; DEL SOLDATO P) 7 April 2005 (2005-04-07) claim 1	1-11
Y	WO 96/34848 A (BAYER AG [DE]; LESUR EVA [DE]; NEUSER DIETER [DE]; LOCKHOFF OSWALD [DE]) 7 November 1996 (1996-11-07) claim 1	1-11
Y	WO 97/16405 A (NICOX SA [FR]; DEL SOLDATO PIERO [IT]; SANNICOLO FRANCESCO [IT]) 9 May 1997 (1997-05-09) claim 3	1-11
Y	ENDRES S ET AL: "NO-Donors, part 3: nitrooxyacylated thiosalicylates and salicylates - synthesis and biological activities" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 34, no. 11, November 1999 (1999-11), pages 895-901, XP004330429 ISSN: 0223-5234 cited in the application example SE136	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/068417

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2004000273	A	31-12-2003	AU 2003246564 A1	06-01-2004
			CA 2491152 A1	31-12-2003
			CN 1665486 A	07-09-2005
			EP 1526839 A1	04-05-2005
			IT MI20021392 A1	29-12-2003
			JP 2005530835 T	13-10-2005
			KR 20060076136 A	04-07-2006
			MX PA04012852 A	08-06-2005
			NZ 537204 A	28-07-2006
			US 2006171969 A1	03-08-2006
			ZA 200410109 A	02-09-2005
WO 2004000300	A	31-12-2003	AU 2003238042 A1	06-01-2004
			IT MI20021399 A1	29-12-2003
WO 02100400	A	19-12-2002	EP 1406613 A1	14-04-2004
			IT MI20011240 A1	13-12-2002
			JP 2004533462 T	04-11-2004
			US 2004171592 A1	02-09-2004
WO 02053188	A	11-07-2002	EP 1219306 A1	03-07-2002
			JP 2004517116 T	10-06-2004
			US 2004072798 A1	15-04-2004
WO 0051988	A	08-09-2000	AU 770642 B2	26-02-2004
			AU 3158800 A	21-09-2000
			BR 0008582 A	13-02-2002
			CA 2361164 A1	08-09-2000
			CN 1342147 A	27-03-2002
			EP 1154999 A1	21-11-2001
			HU 0200386 A2	29-06-2002
			IT MI990413 A1	04-09-2000
			JP 2002538142 A	12-11-2002
			RU 2240997 C2	27-11-2004
			US 6613784 B1	02-09-2003
			ZA 200106650 A	13-11-2002
			WO 0211706	A2
EP 1363628 A2	26-11-2003			
IT MI20001847 A1	08-02-2002			
JP 2004506619 T	04-03-2004			
US 2003171393 A1	11-09-2003			
WO 2005030224	A	07-04-2005	NONE	
WO 9634848	A	07-11-1996	AU 5646996 A	21-11-1996
			DE 19515970 A1	07-11-1996
			EP 0823891 A1	18-02-1998
			JP 11504906 T	11-05-1999
			US 5859053 A	12-01-1999
WO 9716405	A	09-05-1997	AT 193883 T	15-06-2000
			AU 709338 B2	26-08-1999
			AU 7495096 A	22-05-1997
			BR 9611175 A	30-03-1999
			DE 69608916 D1	20-07-2000
			DE 69608916 T2	11-01-2001
			EP 0871606 A1	21-10-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/068417

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9716405	A	ES 2148808 T3	16-10-2000
		GR 3033827 T3	31-10-2000
		HU 9802986 A2	28-04-1999
		IT MI952263 A1	30-04-1997
		JP 11514636 T	14-12-1999
		PT 871606 T	30-11-2000
		RU 2165921 C2	27-04-2001
		US 6040341 A	21-03-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 31/16	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 31/16	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 19/06	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
		A 6 1 P 19/06	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ガスコ, アルベルト
 イタリア、アイ - 1 0 0 2 4 モンカリエリ(トリノ)、ストラダ ゴッリー 8 3

(72)発明者 フルッテロ, ロベルタ
 イタリア、アイ - 1 2 0 3 8 サヴィリアーノ(クネオ)、ヴィア チェルナイア 2 5

(72)発明者 ラッザラト, ロレッタ
 イタリア、アイ - 1 0 0 9 8 リヴォリ(トリノ)、ヴィア ルイジ ガッティ 3 8 / ディー

(72)発明者 ドンノラ, モニカ
 イタリア、アイ - 1 0 1 4 1 トリノ、ヴィア カラーリオ 1 3 8

Fターム(参考) 4C056 AA01 AB02 AC06 AD01 AE03 AF04 FA04 FB04 FC07
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC71 DA17 DA18 MA01 MA04 NA14
 ZA01 ZA08 ZA36 ZA54 ZA67 ZA89 ZA94 ZA96 ZB11 ZB15
 ZB26 ZB33 ZC02 ZC31
 4H006 AA01 AA02 AA03 AB20 AB22 AB24 AB28 AC46 BE33