

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4343227号
(P4343227)

(45) 発行日 平成21年10月14日 (2009.10.14)

(24) 登録日 平成21年7月17日 (2009.7.17)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 237/42 (2006.01)

C O 7 C 237/42 C S P

A 6 1 K 31/197 (2006.01)

A 6 1 K 31/197

A 6 1 K 31/727 (2006.01)

A 6 1 K 31/727

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/02

請求項の数 18 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-521597 (P2006-521597)
 (86) (22) 出願日 平成16年7月23日 (2004.7.23)
 (65) 公表番号 特表2007-533600 (P2007-533600A)
 (43) 公表日 平成19年11月22日 (2007.11.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/ES2004/000346
 (87) 国際公開番号 W02005/012230
 (87) 国際公開日 平成17年2月10日 (2005.2.10)
 審査請求日 平成19年5月25日 (2007.5.25)
 (31) 優先権主張番号 P200301781
 (32) 優先日 平成15年7月28日 (2003.7.28)
 (33) 優先権主張国 スペイン (ES)

(73) 特許権者 506030653
 ラボラトリオス ファルマセウティコス
 ロビ, エス. アー.
 LABORATORIOS FARMAC
 EUTICOS ROVI, S. A.
 スペイン国 イー-28037 マドリッ
 ド, 35, カリエ フリアン カマリーヨ
 Calle Julian Camari
 llo, 35, E-28037 Ma
 drid (ES).

(74) 代理人 100067541

弁理士 岸田 正行

(74) 代理人 100087398

弁理士 水野 勝文

最終頁に続く

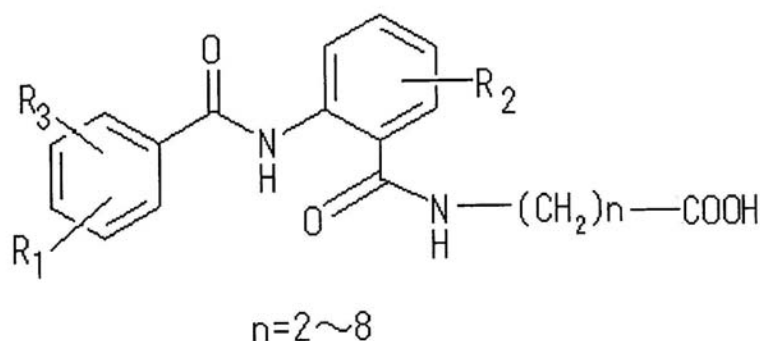
(54) 【発明の名称】 生物活性剤の投与のためのアジュバントとして有効である非 α 位のアミノ酸ジアミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生物活性剤の投与のためのアジュバントとして有効である式 (1)

【化 1】



(1)

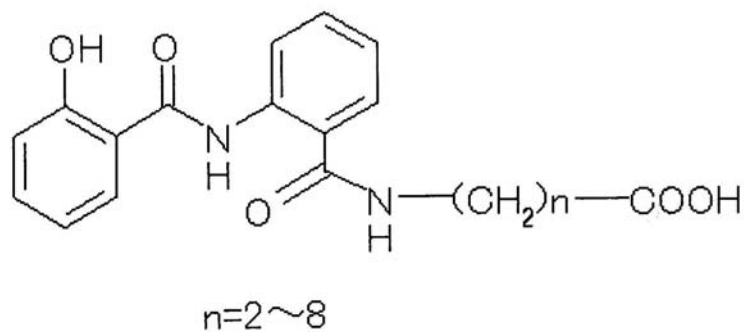
[R_1 は、官能基のハロゲン、 NO_2 、 OH 、 OCH_3 からなるグループの中から選択され、 R_2 は、官能基の H 、アルキル、ハロゲン、 NO_2 、 OH 、 OCH_3 からなるグルー

プから選択され、 R_3 は、官能基のH、ハロゲン、 NO_2 、OH、 OCH_3 からなるグループの中から選択される。また、 R_1 と R_3 とは異なる官能基である。】の非位のアミノ酸ジアミド（4 - [[2-[(4-メトキシベンゾイル)アミノ]ベンゾイル]アミノ]ブタン酸を除く）。

【請求項2】

構造が下記一般式（2）

【化2】



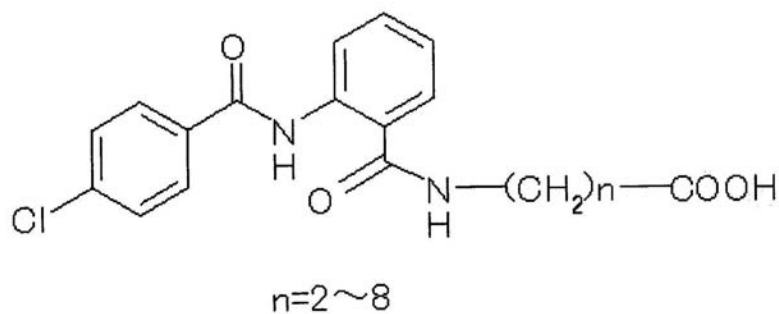
(2)

で表されることを特徴とする請求項1に記載された化合物。

【請求項3】

構造が下記一般式（3）

【化3】



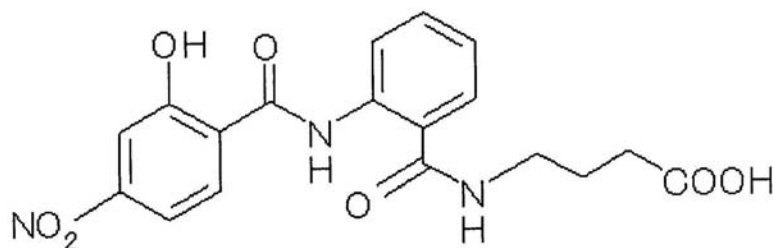
(3)

で表されることを特徴とする請求項1に記載された化合物。

【請求項4】

構造が下記式（4）

【化4】



(4)

10

20

30

40

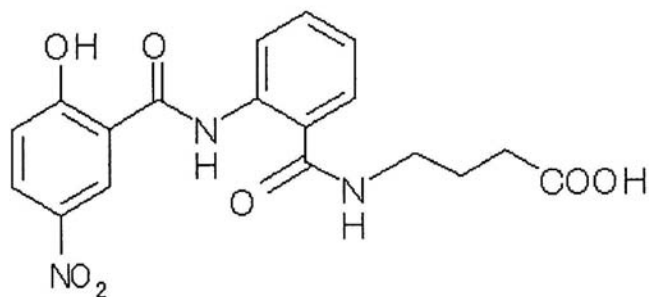
50

であることを特徴とする請求項 1 に記載された化合物。

【請求項 5】

構造が下記式 (5)

【化 5】



10

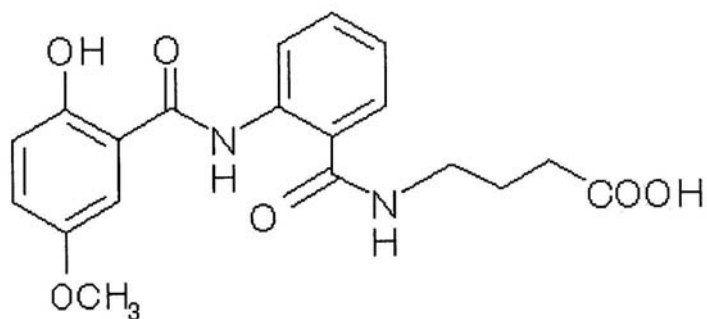
(5)

であることを特徴とする請求項 1 に記載された化合物。

【請求項 6】

構造が下記式 (6)

【化 6】



20

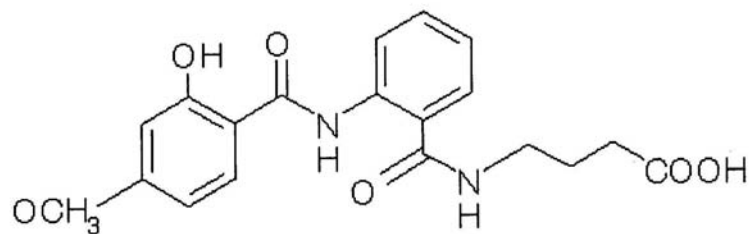
(6)

であることを特徴とする請求項 1 に記載された化合物。

【請求項 7】

構造が下記式 (7)

【化 7】



40

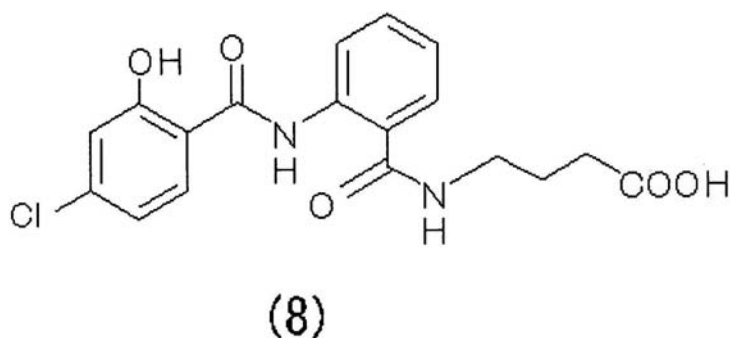
(7)

であることを特徴とする請求項 1 に記載された化合物。

【請求項 8】

構造が下記式 (8)

【化 8】



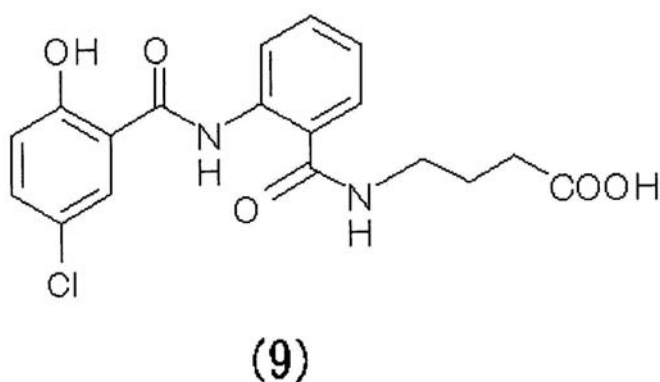
10

であることを特徴とする請求項 1 に記載された化合物。

【請求項 9】

構造が下記式 (9)

【化 9】



20

であることを特徴とする請求項 1 に記載された化合物。

【請求項 10】

ヘパリンオリゴ糖と、請求項 1 から 9 のうちいずれか 1 つに記載された化合物とを有することを特徴とする医薬品組成物。

【請求項 11】

請求項 2 に記載された化合物とグリコサミノグリカンオリゴ糖とを有することを特徴とする医薬品組成物。

【請求項 12】

請求項 3 に記載された化合物とグリコサミノグリカンオリゴ糖とを有することを特徴とする医薬品組成物。

【請求項 13】

請求項 4 に記載された化合物とグリコサミノグリカンオリゴ糖とを有することを特徴とする医薬品組成物。

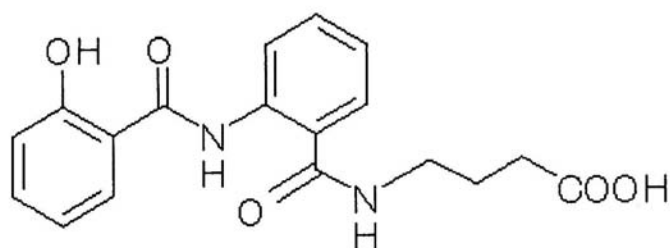
【請求項 14】

構造が下記式 (10)

30

40

【化 10】



(10)

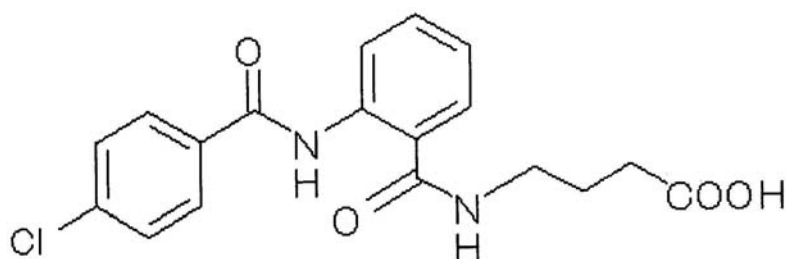
10

である化合物とベミパリンとを有することを特徴とする医薬品組成物。

【請求項 15】

構造が下記式 (11)

【化 11】



(11)

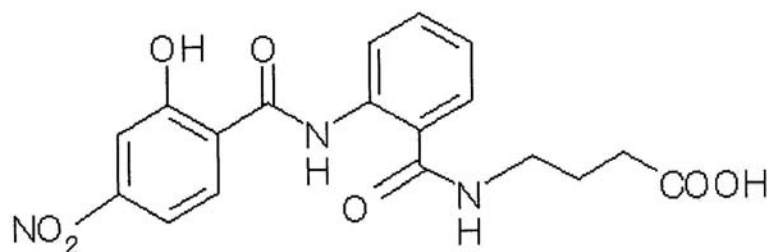
20

である化合物とベミパリンとを有することを特徴とする医薬品組成物。

【請求項 16】

構造が下記式 (12)

【化 12】



(12)

40

である化合物とベミパリンとを有することを特徴とする医薬品組成物。

【請求項 17】

請求項 1 に記載された化合物と、

ヘパリン、デルマトン硫酸、コンドロイチン硫酸、およびヘパラン硫酸からなるグループから選択される少なくとも 1 つの活性剤とを有することを特徴とする医薬品組成物。

【請求項 18】

請求項 1 から 9 のいずれか 1 つに記載された化合物およびヘパリンの、抗血栓薬の製造での使用。

50

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

本発明は、生物活性剤の投与のためのアジュバントとして有効である非 位のアミノ酸ジアミドに関する。本発明に基づく化合物によれば、ヘパリン、低分子量ヘパリン、超低分子量ヘパリン、及びその他のグリコサミノグリカンと誘導体の経口、十二指腸内、結腸内及び経肺投与を促進する。

【0002】

深部静脈血栓症の予防と治療のために非経口の投与では現在ヘパリンを使用する。ヘパリンと関連誘導体は効果が無いが、酸又は酵素加水分解によって消化管で破壊される。そのうえ、分子の大きさとイオン電荷が吸収を防ぐこともある。

10

【0003】

ヘパリンの経口吸収を改善するために、各種のアジュバント（例えば、非イオン界面活性剤）が用いられてきた。近年では、各種生物剤、特にヘパリンの投与を促進するために、修飾アミノ酸が用いられてきた（W098/34632、W001/51454、W097/36480）。

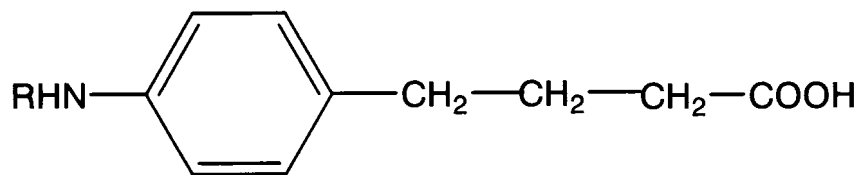
【0004】

基本的に、これらの化合物は次の4 - アミノ - フェニル酪酸に由来する。

【0005】

【化1】

20



構造 A

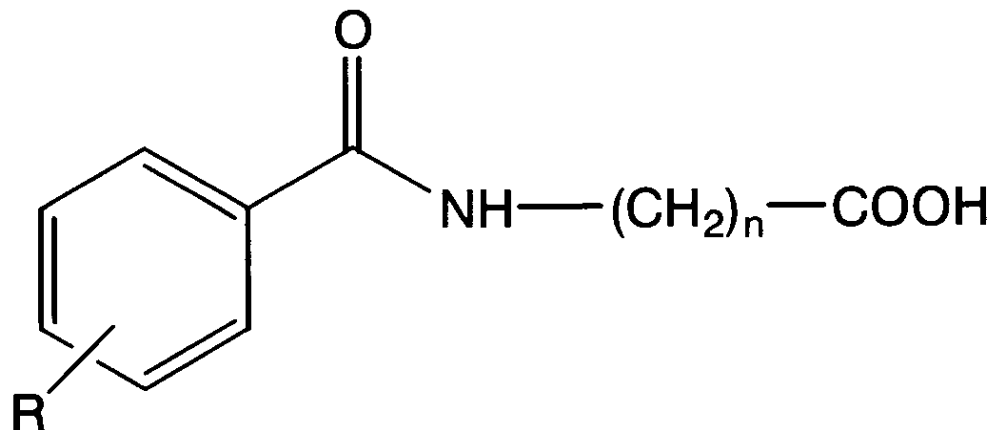
【0006】

また、次のような各種アミドに由来する。

30

【0007】

【化2】



40

構造 B

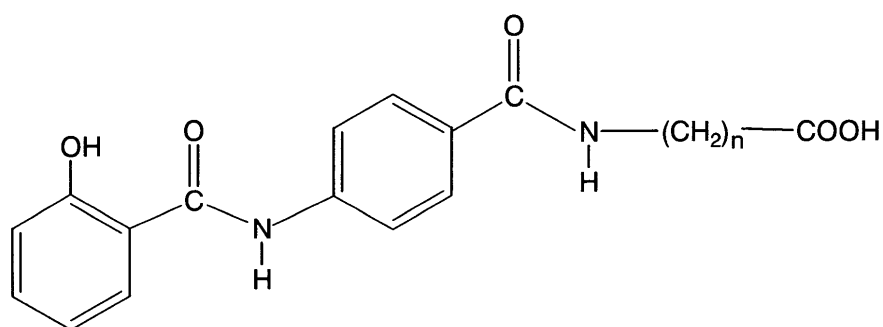
【0008】

特に、次の誘導体に由来する。

50

【 0 0 0 9 】

【 化 3 】



構造 C

10

【 発 明 の 開 示 】

【 発 明 が 解 決 し よ う と す る 課 題 】

【 0 0 1 0 】

主として、生物生成物の経口吸収を促進する薬剤として、 $n = 2$ と $n = 5$ (W097/36480) に対しこれらの誘導体を請求する。

【 発 明 を 実 施 す る た め の 最 良 の 形 態 】

【 0 0 1 1 】

ヘパリンの経口吸収についてのその研究のフレームワークでは、化学生成物の新しいファミリーを出願人は発見した。これは、ヘパリン及びその低分子量の誘導体の経口吸収を促進しかなり増加させる。特に結腸投与による。

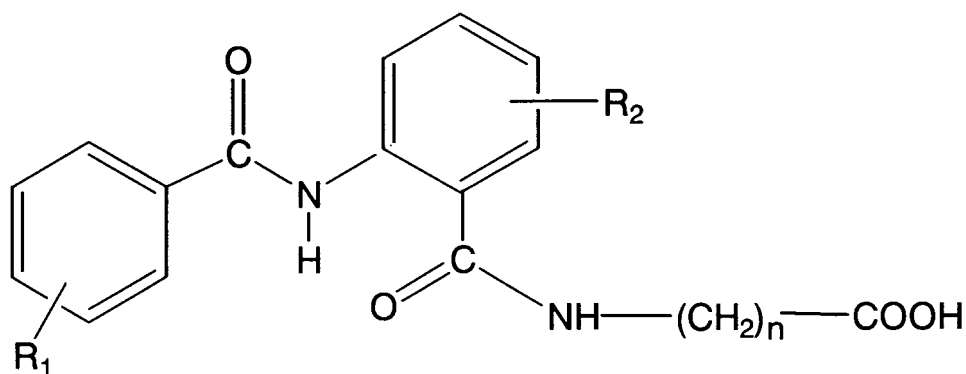
20

【 0 0 1 2 】

これらの生成物は次の構造を有する。

【 0 0 1 3 】

【 化 4 】



30

ここで、 $n = 2 \sim 8$

40

【 0 0 1 4 】

ここで、 R_1 は、官能基のアルキル、ハロゲン、 NO_2 、 OH 、 OCH_3 の 1 又は組合せからなるグループの中から選択し、 R_2 は、官能基の H 、アルキル、ハロゲン、 NO_2 、 OH 、 OCH_3 からなるグループから選択する。

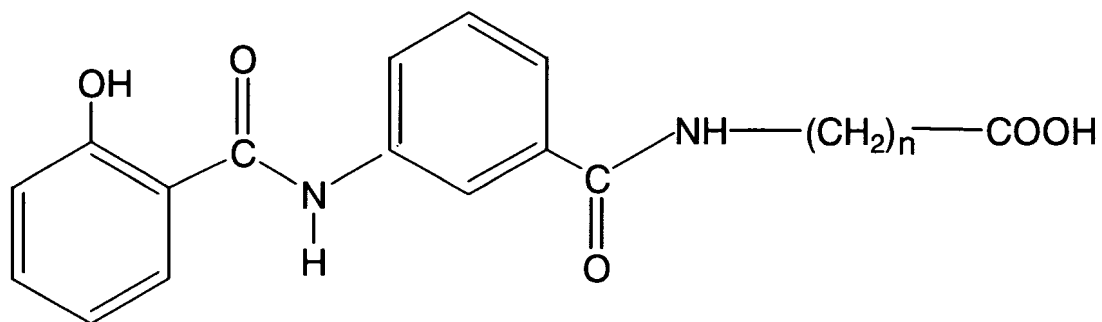
【 0 0 1 5 】

これらの生成物は新しい。出願人によってなされた研究では、構造の原型を実証した。実際に、上述した生成物である構造 C、 $n = 3$ (例 1) と $n = 5$ (例 2) を出願人が合成したものでは、ラットで低分子量ヘパリン (bemiparin) の結腸吸収への効果はなかったと、出願人は示すことができた。同様に、構造 D、 $n = 3$ (例 3)

50

【 0 0 1 6 】

【 化 5 】



10

構造 D

【 0 0 1 7 】

を有する生成物を出願人が合成したものでは、bemiparinの結腸吸収への効果はなかった（表 1 参照）。

【 0 0 1 8 】

表 1 では、例 1、2 及び 3 からの化合物とともに Bemiparin 及び Bemiparin の関連物のラットの結腸内投与後のプラズマでの抗 X a 活性 / m l を次のように示す。

【 0 0 1 9 】

20

【 表 1 】

治療	投与経路	用量 (mg/kg)	投与後経過時間 (h)		
			0.5	2	4
Bemiparin	結腸内	30	0.103	0.222	0.345
Bemi. + 例 1	結腸内	30 + 30	0.299	0.196	0.147
Bemi. + 例 2	結腸内	30 + 30	0.367	0.193	0.111
Bemi. + 例 3	結腸内	30 + 30	0.520	0.316	0.240

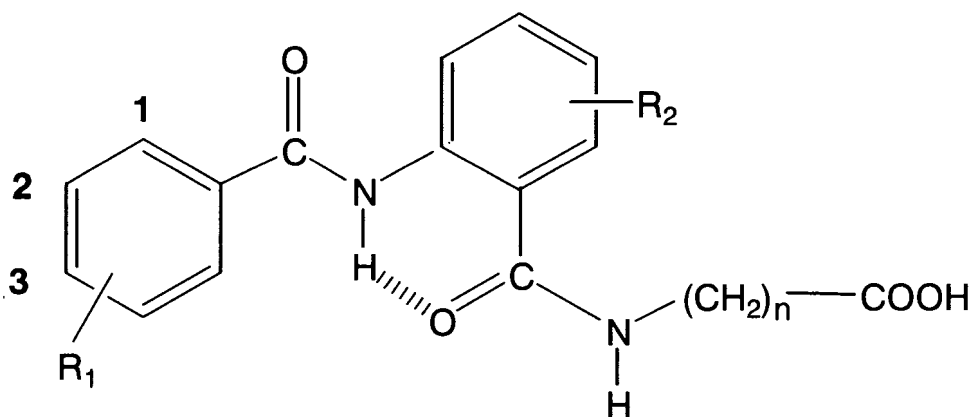
【 0 0 2 0 】

30

これらの結果によれば、本発明の生成物の O と H 原子の間の水素結合の重要性を示す傾向がある。

【 0 0 2 1 】

【 化 6 】



40

【 0 0 2 2 】

本発明の他の特徴は、鎖長（n 値）と同様に R₁ 置換基の種類と位置の重要性に関する。

【 0 0 2 3 】

50

位置 3 に C l 又は N O₂ 置換基を有する誘導体は、位置 1 に O H を有する誘導体と少なくとも同様の活性であるということも出願人は発見した。

【 0 0 2 4 】

本発明の生成物の中で、より好ましい化合物は、 $n = 3$ であり、O H (例 4)、C l (例 1 7)、N O₂ (例 1 1) の置換基に対応するものである。

【 0 0 2 5 】

本発明の生成物は酸の形で、又は可溶性塩の形で、生物学的に受け入れ可能であり、又は、その良好な作用で知られたアジュバント (ポリエチレングリコール、アルギン酸塩、キトサンと誘導体、プロピレングリコール、carbopol、他) と同様に、ヘパリン又はヘパリン誘導体 (エステル、アミド、オリゴ糖、他) を含む医薬品組成物として使用することができる。

10

【 0 0 2 6 】

より好ましい組成の 1 つとしては、静脈及び動脈血栓症の予防及び治療での経口使用のために、上述した生成物の 1 つをbemiparinなどの低分子量ヘパリンと組み合わせたものである。

【 0 0 2 7 】

本発明の生成物の他の用途としては、炎症、アレルギー及びガンなどの症状での経口使用のために、それらをヘパリンの任意の非凝固薬誘導体と組み合わせたものである。

【 0 0 2 8 】

一般的に、本発明の生成物は、グリコサミノグリカン及びグリコサミノグリカンオリゴ糖の経口吸収を特に結腸経路で強める。

20

【 0 0 2 9 】

本発明の生成物の特性は、後述する実験モデルで調査されてきた。この実験モデルは、平均分子量が約 3 , 5 0 0 ダルトンであり抗 X a 活性が約 1 0 0 単位 / m g である低分子量のヘパリン、bemiparinのラットへの結腸内吸収を測定することからなる。

【 0 0 3 0 】

得られた結果によれば、特に例 4 (図 1 参照)、1 1 及び 1 7 (図 2 参照) の生成物で、プラズマ抗 X a 活性によって測定されるbemiparinの吸収で強度が増加する。

【 0 0 3 1 】

図 1 は、bemiparinと後述する例 4、5 及び 9 の化合物のラットの結腸内吸収を示す。

30

【 0 0 3 2 】

図 2 は、後述する例 1 0、1 1 及び 1 7 の化合物のラットの結腸内吸収を示す。

【 0 0 3 3 】

超低分子量ヘパリン、R O - 1 4 の結腸内吸収の研究によって (2 , 5 0 0 ダルトン、8 0 ~ 1 0 0 単位 抗 X a / m g)、ヘパリン由来のオリゴ糖の経口吸収を増加する本発明の生成物、及びそれらの薬剤としての影響力の他の利点を実証してきた。医薬品組成物 R O - 1 4 + 例 4 の生成物 (図 3 参照) では抗 X a 活性が高く長期にわたる。

【 0 0 3 4 】

図 3 は、医薬組成物 R O - 1 4 の例 4 の生成物との組合せのラットの結腸内吸収を示す。

40

【 0 0 3 5 】

一連の例が本発明を明確にするために以下に提供されるが、本発明の範囲は制限されない。これらの例では、以下に示す化合物 1 ~ 2 2 を準備する方法について、低分子量ヘパリン、Bemiparinの結腸内吸収の強化効果とともに説明する。

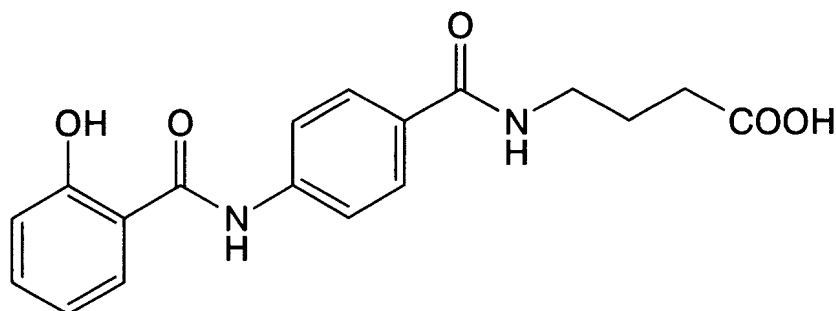
【 0 0 3 6 】

(例 1)

4 - [4 - (ヒドロキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸。(化合物 1)。

【 0 0 3 7 】

【化 7】



10

(化合物 1)

【 0 0 3 8 】

80 ml の酢酸エチルに溶解した 4.41 g (18.69 mmol) のメチル 4 - (4 - アミノベンゾイルアミノ) ブタノートの溶液に、非常にゆっくりと、10 ml の酢酸エチルに溶解した 2.49 g (15.97 mmol) の 2 - ヒドロキシベンゾイルクロライド を添加する。次に、1.61 g (15.97 mmol) のトリエチルアミンを添加し、反応混合物を室温で 24 時間維持する。低圧で溶媒を除去し、40 ml の 10 % NaOH を粗生成物に添加し、固体が完全に消えるまで混合物を攪拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、結果物の固体をフィルターにかけ、水で数回洗浄する。再結晶化 (EtOH / H₂O) によって反応生成物を精製する。これによって、白色固体として、1.48 g (27 %) の 4 - [4 - (2 - ヒドロキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸を得る。

20

【 0 0 3 9 】

M.P.: 211-213 °C

IR (KBr): 3360, 2970, 2680, 1700, 1665, 1620, 1540, 1510, 855, 770, 750, 695 cm⁻¹

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): 1.75 (m, 2 H, -CH₂-), 2.27 (t, 2 H, J = 7.2 Hz, -CH₂-CO-), 3.27 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6.97 (m, 2 H, aromatic), 7.43 (m, 1 H, aromatic), 7.79 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, aromatic), 7.85 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, aromatic), 7.94 (m, 1 H, aromatic), 8.39 (t, 1 H, J = 5.3 Hz, -NH-CH₂-), 10.51 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

30

¹³C NMR (DMSO, 100 MHz): 24.6, 31.6, 38.6, 117.2, 117.9, 119.1, 119.8, 127.9, 129.3, 129.9, 133.7, 140.7, 158.0, 165.6, 166.4, 174.2 ppm

MS m/z (%): 342 (M⁺, 4), 324 (5), 239 (19), 204 (18), 168 (21), 120 (100), 92 (19), 65 (33)

【 0 0 4 0 】

C₁₈H₁₈N₂O₅ の元素分析

Calculated: % C = 63.15; % H = 5.30; % N = 8.18

Found: % C = 63.10; % H = 5.32; % N = 8.04

40

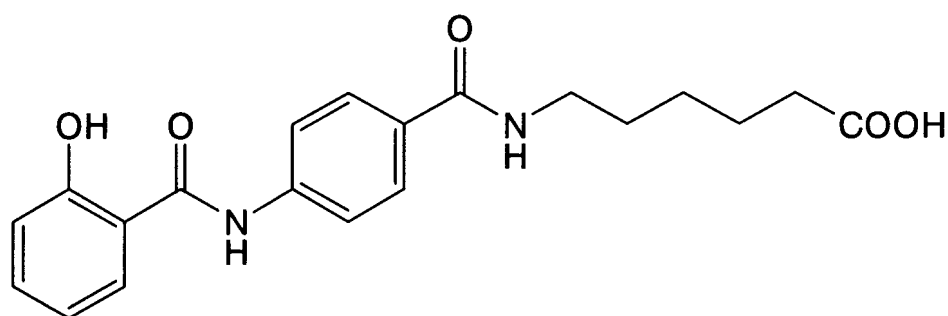
【 0 0 4 1 】

(例 2)

6 - [4 - (2 - ヒドロキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ヘキサン酸。(化合物 2)。

【 0 0 4 2 】

【化 8】



10

(化合物 2)

【 0 0 4 3 】

50 ml のアセトニトリルに溶解した 2.81 g (10.64 mmol) のメチル 6 - (4 - アミノベンゾイルアミノ) ヘキサノートの溶液に、非常にゆっくりと、5 ml のアセトニトリルに溶解した 1.42 g (9.10 mmol) の 2 - ヒドロキシベンゾイルクロライド を添加する。次に、0.92 g (9.10 mmol) のトリエチルアミンを添加し、反応混合物を室温で 24 時間維持する。低圧で溶媒を除去し、30 ml の 10% NaOH を粗生成物に添加し、固体が完全に消えるまで混合物を攪拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、結果物の固体をフィルターにかけ、水で数回洗浄する。再結晶化 (EtOH / H₂O) によって反応生成物を精製する。これによって、白色固体として、1.11 g (33%) の 6 - [4 - (2 - ヒドロキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ヘキサノ酸を得る。

20

【 0 0 4 4 】

M.P.: 201-203

IR(KBr): 3330, 3050, 2950, 2680, 2570, 1700, 1675, 1600, 1540, 855, 770, 750 cm⁻¹

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): 1.32 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 1.51 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.20 (t, 2 H, J = 7.3 Hz, -CH₂-CO-), 3.23 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6.97 (m, 2 H, aromatic), 7.43 (m, 1 H, aromatic), 7.78 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, aromatic), 7.84 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, aromatic), 7.93 (m, 1 H, aromatic), 8.35 (t, 1 H, J = 5.1 Hz, -NH-CH₂-), 10.51 (s, 1 H, -NH-Ph), 11.62 (s, 1 H, -OH), 11.95 (s, 1 H, -COOH) ppm

30

¹³C NMR (DMSO, 100 MHz): 14.2, 24.5, 25.5, 28.6, 34.1, 60.3, 68.5, 114.3, 125.9, 164.1, 173.5 ppm

MS m/z (%) 263 (M-18, 3), 236 (4), 218 (2), 172 (5), 143 (20), 115 (16), 97 (49), 69 (100), 55 (49), 41 (65)

【 0 0 4 5 】

C₂₀H₂₂N₂O₅ の元素分析

Calculated: % C = 64.85; % H = 5.99; % N = 7.56

Found: % C = 64.51; % H = 5.86; % N = 7.45

【 0 0 4 6 】

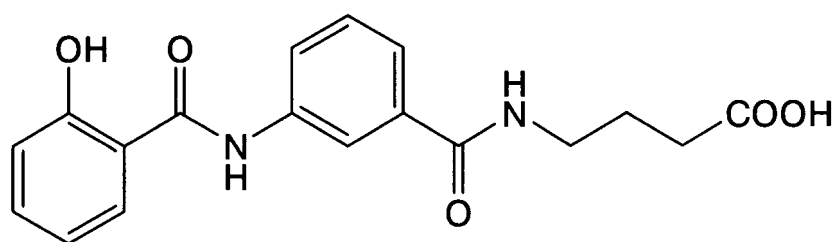
(例 3)

4 - [3 - (2 - ヒドロキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸。(化合物 3)。

【 0 0 4 7 】

40

【化 9】



(化合物 3)

10

【0048】

25 ml の酢酸エチルに溶解した 2.60 g (11.00 mmol) のメチル 4 - (3 - アミノベンゾイルアミノ) ブタノートの溶液に、非常にゆっくりと、5 ml の酢酸エチルに溶解した 1.40 g (10.00 mmol) の 2 - ヒドロキシベンゾイルクロライドを添加する。次に、1.00 g (10.00 mmol) の Et₃N (トリエチルアミン) を添加し、反応混合物を室温で 24 時間維持する。低圧で溶媒を除去し、40 ml の 10 % NaOH を粗生成物に添加し、オイルが完全に消えるまで混合物を攪拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、結果物の固体をフィルターにかけ、水で数回洗浄する。再結晶化 (EtOH / H₂O) によって反応生成物を精製する。これによって、白色固体として、1.60 g (48 %) の 4 - [3 - (2 - ヒドロキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸を得る。

20

【0049】

M.P.: 172-174

IR(ATR): 3291, 2940, 1714, 1611, 1551, 1455, 1335, 1232, 1214, 878, 817, 735 cm⁻¹

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): 1.77 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, -CH₂-), 2.28 (t, 2 H, J = 7.4 Hz, -CH₂-CO-), 3.28 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6.97 (m, 2 H, aromatic), 7.43 (m, 2 H, aromatic), 7.59 (m, 1 H, aromatic), 7.87 (m, 1 H, aromatic), 7.98 (m, 1 H, aromatic), 8.12 (m, 1 H, aromatic), 8.50 (t, 1 H, J = 5.0 Hz, -NH-CH₂-), 10.50 (s, 1 H, -NH-) ppm

30

¹³C NMR (DMSO, 100 MHz): 24.5, 31.2, 38.7, 117.3, 117.4, 119.1, 120.2, 122.7, 123.5, 128.6, 129.1, 133.8, 135.4, 138.2, 158.5, 166.1, 166.7, 174.2 ppm

MS m/z (%): 238 (M⁺-104, 61), 210 (3), 186 (2), 160 (3), 137 (9), 119 (100), 120 (30), 92 (50), 91 (12), 65 (31)

【0050】

C₁₈H₁₈N₂O₅ の元素分析

Calculated: % C = 63.14; % H = 5.31; % N = 8.18

Found: % C = 63.01; % H = 5.23; % N = 8.21

40

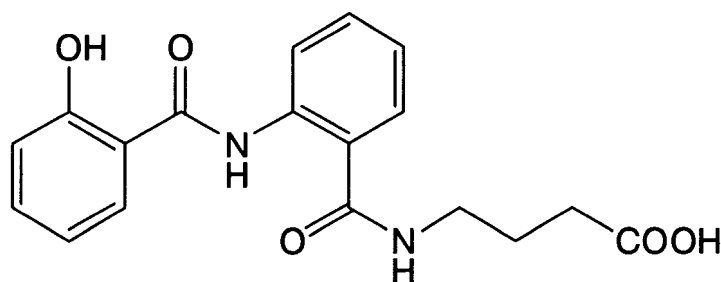
【0051】

(例 4)

4 - [2 - (2 - ヒドロキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸。(化合物 4)。

【0052】

【化 10】



(化合物 4)

10

【0053】

200 ml の乾燥ジクロロメタン中の 20.36 g (91.71 mmol) の 4 - (2 - アミノベンゾイルアミノ) ブタン酸の懸濁液に、42.33 g (391.92 mmol) の塩化トリメチルシリルを添加し、反応物を 5 時間還流させる。次に、フラスコをアイスバスに置き、11.87 g (117.57 mmol) のトリエチルアミンと 20 ml の乾燥ジクロロメタンに溶解した 15.52 g (78.38 mmol) の塩化アセチルサリチロイルの溶液とを添加する。反応物をアイスバスで 30 分間、室温で 24 時間攪拌させる。低圧で溶媒を除去し、200 ml の 10% NaOH を粗生成物に添加し、オイルが完全

20

【0054】

M.P.: 173-174

IR(ATR): 3322, 2925, 2852, 1688, 1652, 1633, 1597, 1529, 1448, 1260, 1228, 756 cm⁻¹

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): 1.76 (q, 2 H, J = 7.0 Hz, -CH₂-), 2.28 (t, 2 H, J = 7.3 Hz, -CH₂-CO-), 3.27 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6.96 (m, 2 H, aromatic), 7.20 (m, 1 H, aromatic), 7.42 (m, 1 H, aromatic), 7.50 (m, 1 H, aromatic), 7.68 (m, 1 H, aromatic), 7.83 (m, 1 H, aromatic) 8.48 (m, 1 H, aromatic), 8.50 (t, 1 H, J = 5.0 Hz, -NH-CH₂-), 11.62 (s_{broad}, 1 H, -OH), 12.03 (s_{broad}, 1 H, -COOH), 12.19 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

30

¹³C NMR (DMSO, 200 MHz): 24.2, 31.1, 38.9, 117.2, 117.9, 119.3, 121.7, 123.1, 123.3, 128.1, 129.2, 131.3, 133.7, 137.8, 158.1, 165.5, 168.1, 174.2 ppm

MS m/z (%): 342 (M⁺, 5), 265 (4), 239 (100), 222 (11), 121 (50), 120 (64), 119 (62), 92 (54), 77 (10), 65 (53), 39 (39)

【0055】

C₁₈H₁₈N₂O₅ の元素分析

Calculated: % C = 63.15; % H = 5.30; % N = 8.18

Found: % C = 63.15; % H = 5.38; % N = 8.15

40

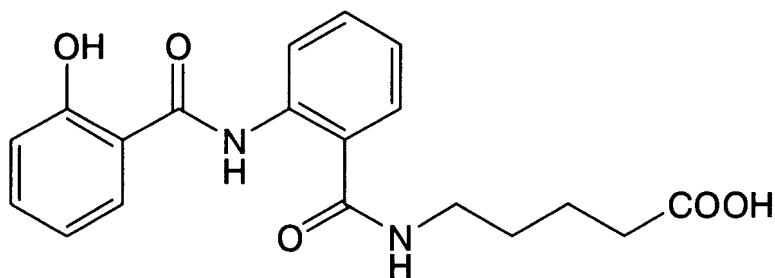
【0056】

(例 5)

5 - [2 - (2 - ヒドロキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ペンタン酸。(化合物 5)。

【0057】

【化 1 1】



(化合物 5)

10

【0058】

20 ml の乾燥ジクロロメタン中の 1.61 g (6.81 mmol) の 5 - (2 - アミノベンゾイルアミノ) ペンタン酸の懸濁液に、1.41 g (11.94 mmol) の塩化トリメチルシリルを添加し、反応物を 5 時間還流させる。次に、フラスコをアイスバスに置いて、0.88 g (8.73 mmol) のトリエチルアミンと 5 ml の乾燥ジクロロメタンに溶解した 1.15 g (5.82 mmol) の塩化アセチルサリチロイルの溶液とを添加する。反応物をアイスバスで 30 分間、室温で 24 時間攪拌させる。低圧で溶媒を除去し、20 ml の 10% NaOH を粗生成物に添加し、オイルが完全に消えるまで混合物を攪拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、結果物の固体をフィルターにかけ、水とエーテルで数回洗浄する。再結晶化 (EtOH / H₂O) によって反応生成物を精製する。これによって、白色固体として、1.26 g (61%) の 5 - [2 - (2 - ヒドロキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ペンタン酸を得る。

20

【0059】

M.P.: 168-170

IR(ATR): 3310, 1698, 1648, 1626, 1597, 1521, 1269, 1223, 1139, 746 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, DMSO): 1.54 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 2.21 (t, 2 H, J = 7.2 Hz, -CH₂-CO), 3.26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6.97 (m, 2 H, aromatic), 7.18 (m, 1 H, aromatic), 7.40 (m, 1 H, aromatic), 7.51 (m, 1 H, aromatic), 7.67 (m, 1 H, aromatic), 7.84 (m, 1 H, aromatic), 8.47 (m, 1 H, aromatic), 8.72 (t, 1 H, J = 5.4 Hz, -NH-CH₂-), 11.62 (s, 1 H, -OH), 11.98 (s, 1 H, -COOH), 12.18 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

30

¹³C NMR (200 MHz, DMSO): 22.0, 28.3, 33.3, 38.9, 117.2, 118.0, 119.3, 121.74, 123.2, 123.5, 128.0, 129.3, 131.3, 133.7, 137.8, 158.0, 165.5, 168.0, 174.4 ppm
MS m/z (%): 356 (M⁺, 1), 337 (9), 239 (72), 119 (100), 99 (18), 92 (59), 77 (15), 65 (48), 41 (25)

【0060】

C₁₉H₂₀N₂O₅ の元素分析

Calculated: % C = 64.04; % H = 5.66; % N = 7.86

Found: % C = 63.90; % H = 5.69; % N = 7.75

40

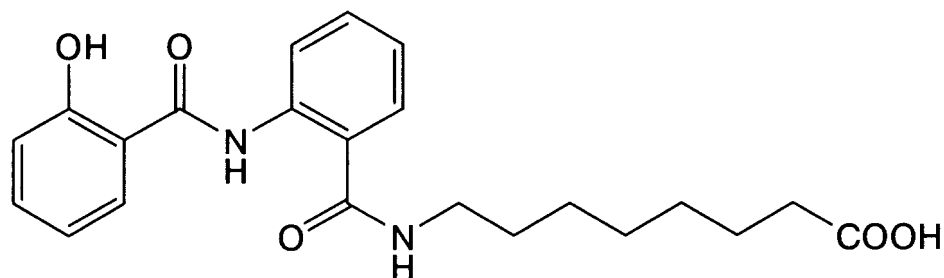
【0061】

(例 6)

8 - [2 - (2 - ヒドロキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] オクタン酸。(化合物 6)。

【0062】

【化 1 2】



10

(化合物 6)

【0063】

25 ml 乾燥ジクロロメタン中の2.00 g (7.20 mmol)の8-[2-アミノベンゾイルアミノ]オクタン酸の懸濁液に、1.36 g (12.60 mmol)の塩化トリメチルシリルを添加し、反応物を5時間還流させる。次に、フラスコをアイスバスに置き、0.93 g (9.22 mmol)のトリエチルアミンと5 mlの乾燥ジクロロメタンに溶解した1.21 g (6.15 mmol)の塩化アセチルサリチロイルの溶液とを添加する。反応物をアイスバスで30分間、室温で24時間攪拌させる。低圧で溶媒を除去し、20 mlの10% NaOHを粗生成物に添加し、オイルが完全に消えるまで混合物を攪拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、結果物の固体をフィルターにかけ、水とエーテルで数回洗浄する。再結晶化(EtOH/H₂O)によって反応生成物を精製する。これによって、白色固体として、1.41 g (58%)の8-[2-(2-ヒドロキシベンゾイルアミノ)ベンゾイルアミノ]オクタン酸を得る。

20

【0064】

M.P.: 124-125

IR(ATR): 3310, 2931, 2855, 1698, 1654, 1627, 1585, 1526, 1495, 1448, 1409, 1361, 1315, 1268, 1222, 1196, 1168 cm⁻¹

¹H NMR (400 MHz, DMSO): 1.25 (m, 6 H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 1.46 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 2.14 (t, 2 H, J = 7.5 Hz, -CH₂-CO), 3.23 (m, 2 H, -CH₂-N-), 6.95 (m, 2 H, aromatic), 7.18 (m, 1 H, aromatic), 7.41 (m, 1 H, aromatic), 7.50 (m, 1 H, aromatic), 7.65 (m, 1 H, aromatic), 7.84 (m, 1 H, aromatic), 8.44 (m, 1 H, aromatic), 8.67 (t, 1 H, J = 5.7 Hz, -NH-CH₂-), 11.61 (s, 1 H, -OH), 11.90 (s, 1 H, -COOH), 12.13 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

30

¹³C NMR (200 MHz, DMSO): 24.5, 26.4, 28.50, 28.52, 28.8, 33.6, 39.2, 117.2, 117.9, 119.3, 121.8, 123.2, 123.8, 128.0, 129.2, 131.2, 133.7, 137.7, 158.1, 165.5, 167.9, 174.5 ppm

MS m/z (%): 398 (M⁺, 1), 379 (3), 351 (2), 278 (5), 251 (6), 239 (94), 197 (9), 137 (11), 119 (100), 100 (17), 92 (51), 77 (8), 65 (37), 41 (20)

40

【0065】

C₁₉H₂₀N₂O₅の元素分析

Calculated: % C = 66.32; % H = 6.58, % N = 7.03

Found: % C = 66.03; % H = 6.47; % N = 7.05

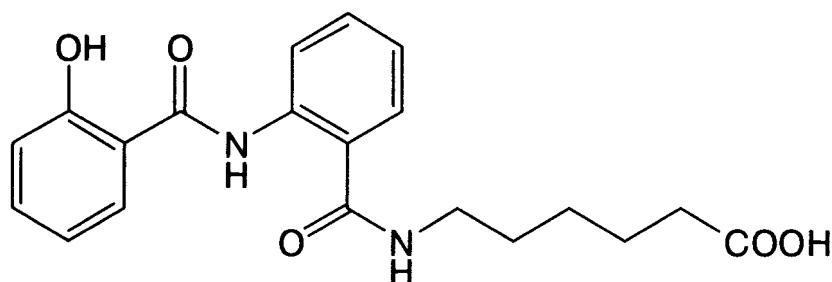
【0066】

(例 7)

6-[2-(2-ヒドロキシベンゾイルアミノ)ベンゾイルアミノ]ヘキサン酸。(化合物 7)。

【0067】

【化 13】



(化合物 7)

10

【0068】

5 ml の乾燥ジクロロメタン中の 0.30 g (1.20 mmol) の 6 - (2 - アミノベンゾイルアミノ) ヘキサン酸の懸濁液に、0.23 g (2.10 mmol) の塩化トリメチルシリルを添加し、反応物を 5 時間還流させる。次に、フラスコをアイスバスに置き、0.15 g (1.53 mmol) のトリエチルアミンと 5 ml の乾燥ジクロロメタンに溶解した 0.20 g (2.05 mmol) の 2 - 塩化アセチルサリチロイルとを添加する。反応物をアイスバスで 30 分間、室温で 24 時間攪拌させる。低圧で溶媒を除去し、10 ml の 10% NaOH を粗生成物に添加し、オイルが完全に消えるまで混合物を攪拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、結果物の固体をフィルターにかけ、水とエーテルで数回洗浄する。再結晶化 (EtOH / H₂O) によって反応生成物を精製する。これによって、白色固体として、0.24 g (62%) の 6 - [2 - (2 - ヒドロキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ヘキサン酸を得る。

20

【0069】

M.P.: 165-167

IR(ATR): 3348, 2923, 2853, 1688, 1595, 1523, 1493, 1414, 1360, 1272, 903, 815, 759 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 1.31 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 1.51 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), 2.17 (t, 2 H, J = 7.4 Hz, -CH₂-CO-), 3.24 (m, 2 H, -CH₂-NH-), 6.96 (m, 2 H, aromatic), 7.18 (m, 1 H, aromatic), 7.41 (m, 1 H, aromatic), 7.50 (m, 1 H, aromatic), 7.66 (m, 1 H, aromatic), 7.84 (m, 1 H, aromatic), 8.46 (m, 1 H, aromatic), 8.69 (s_{broad}, 1 H, -NH-CH₂-), 11.61 (s, 1 H, -OH), 11.93 (s, 1 H, -COOH), 12.16 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

30

¹³C NMR (200 MHz, DMSO): 24.2, 26.0, 28.5, 33.6, 39.1, 117.2, 118.0, 119.3, 121.8, 123.2, 123.7, 128.0, 129.3, 131.2, 133.7, 137.7, 158.0, 165.4, 167.9, 174.4, ppm

MS m/z (%): 352 (M⁺-18, 3), 351 (4), 265 (3), 251 (9), 239 (56), 211 (6), 132 (7), 119 (100), 102 (5), 92 (62), 77 (15), 65 (52), 41 (26)

【0070】

40

C₂₀H₂₂N₂O₅ の元素分析

Calculated: % C = 64.85; % H = 5.99; % N = 7.56

Found: % C = 64.57; % H = 5.93; % N = 7.57

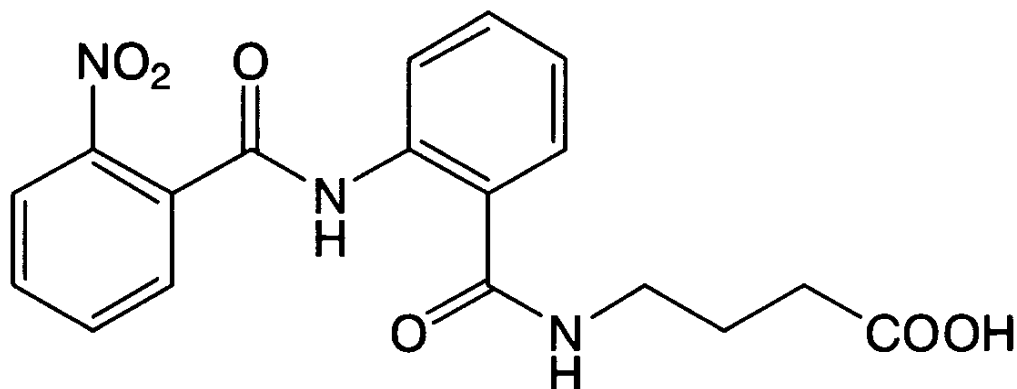
【0071】

(例 8)

4 - [2 - (2 - ニトロベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸。(化合物 8)。

【0072】

【化 14】



10

(化合物 8)

【0073】

40 ml の乾燥酢酸エチル中の 3.90 g (17.50 mmol) の 4 - (2 - アミノベンゾイルアミノ) ブタン酸の懸濁液に、5 ml の乾燥酢酸エチルに溶解した 3.26 g (17.56 mmol) の 2 - ニトロベンゾイルクロライドと 1.76 g のトリエチルアミンを添加する。反応混合物を室温で 24 時間攪拌させる。低圧で溶媒を除去し、30 ml の 10% NaOH を粗生成物に添加し、固体が完全に消えるまで混合物を攪拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、生成物を酢酸エチルで抽出する。低圧で溶媒を除去し、粗生成物を乾燥エーテルで再結合し、白色固体を得る。再結晶化 (EtOH / H₂O) によって反応生成物を精製する。これによって、白色固体として、3.34 g (51%) の 4 - [2 - (2 - ニトロベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸を得る。

20

【0074】

M.P.: 142-144

IR(ATR): 3348, 2923, 2853, 1688, 1595, 1523, 1493, 1414, 1360, 1272, 903, 815, 759 cm⁻¹

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 1.73 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.26 (t, 2 H, J = 7.0 Hz, -CH₂-CO-), 3.24 (m, 2 H, -CH₂-NH-), 7.24 (m, 1 H, aromatic), 7.56 (m, 1 H, aromatic), 7.80 (m, 4 H, aromatic), 8.10 (m, 1 H, aromatic), 8.38 (m, 1 H, aromatic), 8.82 (s_{broad}, 1 H, -NH-CH₂-), 12.02 (s, 1 H, -COOH), 12.06 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

¹³C NMR (200 MHz, DMSO): 24.1, 31.0, 38.6, 120.8, 121.6, 123.6, 124.6, 128.2, 128.3, 131.5, 131.98, 132.02, 134.1, 138.3, 147.1, 163.3, 168.1, 174.1 ppm

MS m/z (%): 371 (M⁺, 4), 353 (6), 268 (26), 236 (49), 208 (36), 150 (54), 134 (100), 120 (55), 119 (55), 104 (39), 90 (47), 76 (57), 44 (58)

40

【0075】

C₁₈H₁₇N₃O₆ の元素分析

Calculated: % C = 58.22; % H = 4.61; % N = 11.32

Found: % C = 58.15; % H = 4.55; % N = 11.35

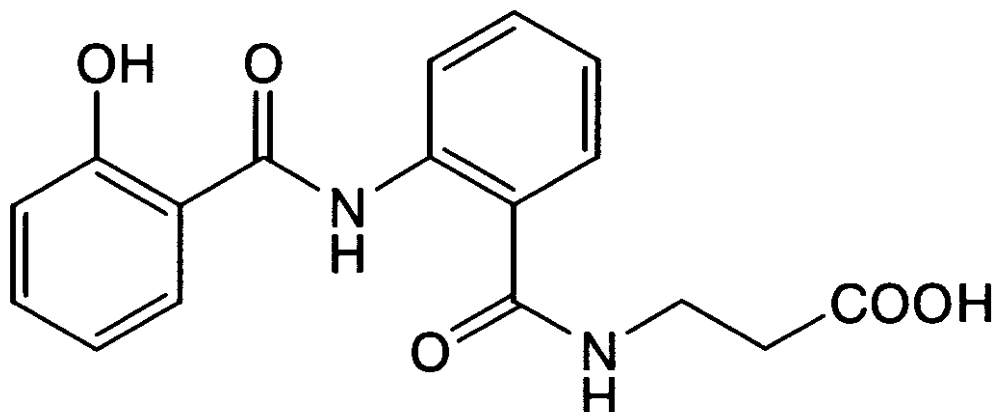
【0076】

(例 9)

3 - [2 - (2 - ヒドロキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] プロパン酸。(化合物 9)。

【0077】

【化 15】



10

(化合物 9)

【0078】

10 ml の乾燥ジクロロメタン中の 0.5 g (2.40 mmol) の 3 - (2 - アミノベンゾイルアミノ) プロパン酸の懸濁液に、4.5 g (4.20 mmol) の塩化トリメチルシリルを添加し、反応物を 2 時間アルゴン下で還流させる。次に、フラスコをアイスバスに置き、0.31 g (3.07 mmol) のトリエチルアミンと 5 ml の乾燥ジクロロメタンに溶解した 0.40 g (2.05 mmol) の 2 - 塩化アセチルサリチロイルの溶液とを添加する。反応物をアイスバスで 30 分間、室温で 24 時間攪拌させる。低圧で溶媒を除去し、30 ml の 10% NaOH を粗生成物に添加し、オイルが完全に消えるまで混合物を攪拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、結果物の固体をフィルターにかけ、水とエーテルで数回洗浄する。再結晶化 (EtOH / H₂O) によって反応生成物を精製する。これによって、白色固体として、0.37 g (56%) の 3 - [2 - (2 - ヒドロキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] プロパン酸を得る。

20

【0079】

M.P.: 200-202

30

IR(ATR): 3331, 3051, 2657, 1718, 1649, 1626, 1593, 1523, 1269, 1225, 904, 853, 749 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 2.52 (t, 2 H, J = 7.4 Hz, -CH₂-CO-), 3.46 (m, 2 H, -CH₂-NH-), 6.97 (m, 2 H, aromatic), 7.18 (m, 1 H, aromatic), 7.41 (m, 1 H, aromatic), 7.51 (m, 1 H, aromatic), 7.65 (m, 1 H, aromatic), 7.85 (m, 1 H, aromatic), 8.45 (m, 1 H, aromatic), 8.79 (s_{broad}, 1 H, -NH-CH₂-), 11.61 (s, 1H, -OH), 12.15 (s, 1 H, -COOH), 12.25 (s, 1 H, -NH-Ph), ppm

¹³C NMR (200 MHz, DMSO): 35.4, 35.5, 117.2, 118.02, 119.3, 121.7, 123.1, 123.2, 128.0, 129.4, 131.4, 131.7, 137.8, 157.9, 165.3, 168.1, 172.7 ppm

MS m/z (%): 328 (M⁺, 6), 293 (3), 250 (5), 239 (100), 208 (20), 119 (65), 92 (50), 65 (60), 44 (42)

40

【0080】

C₁₇H₁₆N₂O₅ の元素分析

Calculated: % C = 62.19; % H = 4.91; % N = 8.53

Found: % C = 61.82; % H = 4.72; % N = 8.39

【0081】

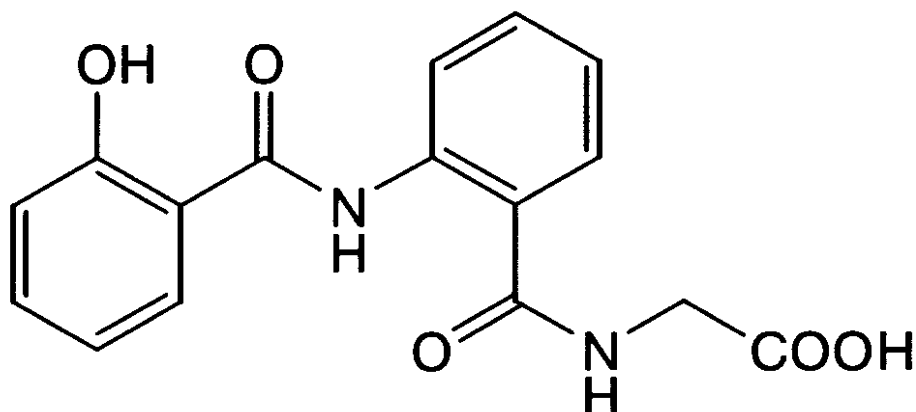
(例 10)

2 - [2 - (2 - ヒドロキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] エタン酸。(化合物 10)。

【0082】

50

【化 16】



10

(化合物 10)

【0083】

40 ml の乾燥ジクロロメタン中の 4.74 g (24.44 mmol) の 2 - (2 - アミノベンゾイルアミノ) エタン酸の懸濁液に、5.05 g (4.28 mmol) の塩化トリメチルシリルを添加し、反応物を 5 時間還流させる。次に、フラスコをアイスバスに置き、3.16 g (31.32 mmol) のトリエチルアミンと 10 ml の乾燥ジクロロメタンに溶解した 4.13 g (20.88 mmol) の塩化アセチルサリチロイルの溶液とを添加する。反応物をアイスバスで 30 分間、室温で 24 時間攪拌させる。低圧で溶媒を除去し、40 ml の 10% NaOH を粗生成物に添加し、オイルが完全に消えるまで混合物を攪拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、結果物の固体をフィルターにかけ、水とエーテルで数回洗浄する。再結晶化 (EtOH / H₂O) によって反応生成物を精製する。これによって、白色固体として、3.54 g (54%) の 2 - [2 - (2 - ヒドロキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] エタン酸を得る。

20

【0084】

M.P.: 222-224

IR(ATR): 3286, 2978, 1730, 1650, 1627, 1598, 1584, 1526, 1242, 900, 835, 752 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 3.95 (d, 2 H, J = 4.9 Hz, -CH₂-), 6.97 (m, 2 H, aromatic), 7.21 (m, 1 H, aromatic), 7.41 (m, 1 H, aromatic), 7.55 (m, 1 H, aromatic), 7.80 (m, 2 H, aromatic), 8.52 (m, 2 H, aromatic), 9.07 (s, 1 H, -NH-CH₂-), 11.58 (s, 1 H, -OH), 12.18 (s, 1 H, -COOH), 12.70 (s, 1 H, -NH-Ph) ppm

¹³C-NMR (200 MHz, DMSO): 41.2, 117.2, 118.0, 119.3, 121.8, 122.3, 123.2, 128.1, 129.3, 131.8, 133.7, 138.1, 157.9, 165.4, 168.4, 171.0 ppm.

MS m/z (%): 278 (M⁺-36, 16), 239 (37), 234 (17), 195 (14), 107 (9), 119 (100), 92 (36), 77 (22), 65 (28), 50 (19)

40

【0085】

C₂₀H₂₂N₂O₅ の元素分析

Calculated: % C = 61.14; % H = 4.49; % N = 8.91

Found: % C = 60.90; % H = 4.42; % N = 8.98

【0086】

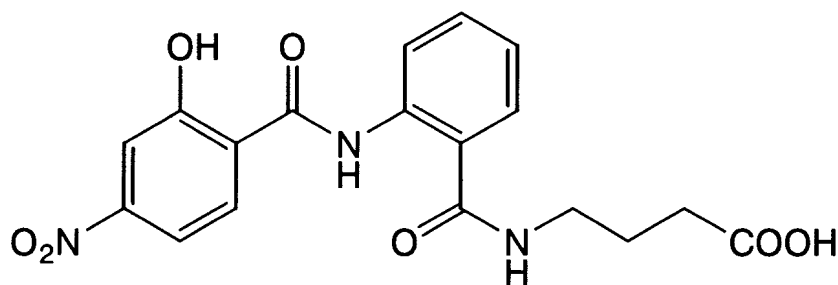
(例 11)

4 - [2 - (2 - ヒドロキシ - 4 - ニトロベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸。(化合物 11)。

【0087】

50

【化 17】



(化合物 11)

10

【0088】

20 ml の乾燥ジクロロメタン中の 1.00 g (4.50 mmol) の 4 - (2 - アミノベンゾイルアミノ) ブタン酸の懸濁液に、4.50 g (38.50 mmol) の塩化トリメチルシリルを添加し、反応物を 5 時間還流させた。次に、フラスコをアイスバスに置き、0.58 g (5.70 mmol) のトリエチルアミンと 10 ml の乾燥ジクロロメタンに溶解させた 0.77 g (38.50 mmol) の 2 - ヒドロキシ - 4 - ニトロベンゾイルクロライドの溶液とを添加する。反応物をアイスバスで 30 分間、室温で 24 時間攪拌させる。低圧で溶媒を除去し、30 ml の 10 % NaOH を粗生成物に添加し、オイルが完全に消えるまで混合物を攪拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、結果物の固体をフィルターにかけ、水とエーテルで数回洗浄する。再結晶化 (EtOH / H₂O) によって反応生成物を精製する。これによって、黄色固体として、0.50 g (34 %) の 4 - [2 - (2 - ヒドロキシ - 4 - ニトロベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸を得る。

20

【0089】

M.P.: 209-211

IR(ATR): 3378, 2939, 1702, 1592, 1520, 1449, 1420, 1347, 1326, 1300, 1259, 1232, 1215, 1162, 813, 748, 737 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 1.75 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.28 (t, 1 H, J = 7.3 Hz, -CH₂-CO-), 3.26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7.20 (m, 1 H, aromatic), 7.52 (m, 1 H, aromatic), 7.66 (m, 1 H, aromatic), 7.74 (m, 2 H, aromatic), 8.10 (m, 1 H, aromatic), 8.49 (m, 1 H, aromatic), 8.71 (t, J = 5.4 Hz, -NH-CH₂-), 12.12 (s, 2 H, -OH, -COOH), 12.30 (s, 1 H, -NH) ppm

30

¹³C-NMR (200 MHz, DMSO): 24.2, 31.1, 38.7, 111.4, 113.6, 121.1, 123.5, 124.0, 125.4, 128.1, 131.2, 132.1, 137.4, 149.9, 156.8, 162.5, 167.8, 174.2 ppm

MS m/z (%): 284 (M⁺-103, 55), 253 (4), 238 (16), 222 (1), 211 (2), 182 (8), 154 (9), 146 (13), 119 (90), 92 (47), 63 (48), 53 (21), 30 (100)

【0090】

C₁₈H₁₇N₃O₇ の元素分析

Calculated: % C = 55.81; % H = 4.42; % N = 10.85

Found: % C = 55.79; % H = 4.44; % N = 10.74

40

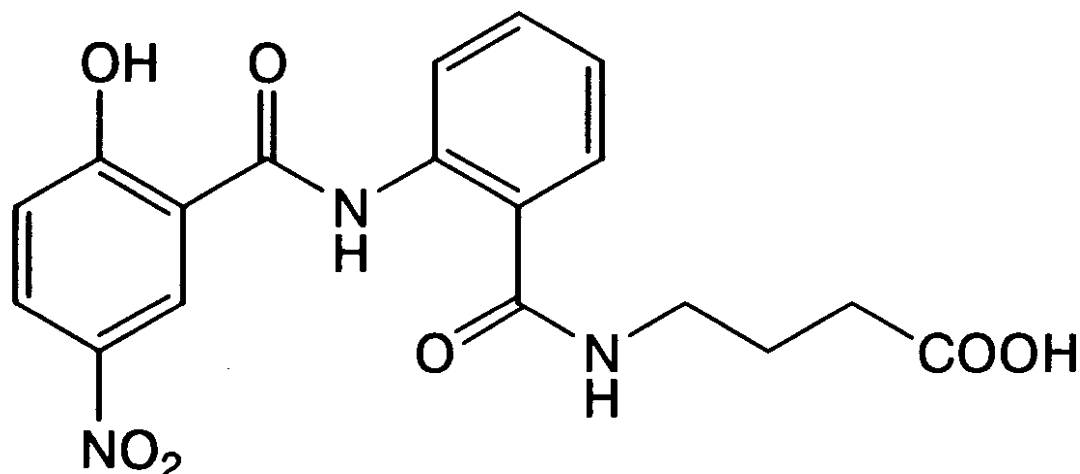
【0091】

(例 12)

4 - [2 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸。(化合物 12)。

【0092】

【化 18】



10

(化合物 12)

【0093】

20

20 ml の乾燥ジクロロメタン中の 1.00 g (4.50 mmol) の 4 - (2 - アミノベンゾイルアミノ)ブタン酸の懸濁液に、4.50 g (38.50 mmol) の塩化トリメチルシリルを添加し、反応物を 5 時間還流させる。次に、フラスコをアイスバスに置き、0.58 g (5.70 mmol) のトリエチルアミンと 10 ml の乾燥ジクロロメタンに溶解した 0.77 g (38.50 mmol) の 2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイルクロライド とを添加する。反応物をアイスバスで 30 分間、室温で 24 時間攪拌させる。低圧で溶媒を除去し、30 ml の 10% NaOH を粗生成物に添加し、オイルが完全に消えるまで混合物を攪拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、結果物の固体をフィルターにかけ、水とエーテルで数回洗浄する。ジオキサン / H₂O での再結晶化によって反応生成物を精製する。これによって、クリーム色固体として、0.99 g (67%) の 4 - [2 - (2 - ヒドロキシ - 5 - ニトロベンゾイルアミノ)ベンゾイルアミノ]ブタン酸を得る。

30

【0094】

M.P.: 239-241

IR(ATR): 3315, 3079, 2626, 1695, 1651, 1631, 1584, 1373, 1334, 1218, 831, 756, 746 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 1.75 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.28 (t, 1 H, J = 6.8 Hz, -CH₂-CO-), 3.26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7.15 (m, 1 H, aromatic), 7.18 (m, 1 H, aromatic), 7.53 (m, 1 H, aromatic), 7.65 (m, 1 H, aromatic), 7.26 (m, 1 H, aromatic), 8.45 (m, 1 H, aromatic), 8.70 (m, J = 5.4 Hz, -NH-CH₂-), 8.76 (m, 1 H, aromatic), 12.09 (s, 2 H, -OH, -COOH), 12.90 (s, 1 H, -NH) ppm

40

¹³C-NMR (200 MHz, DMSO): 24.2, 31.1, 38.7, 117.9, 119.8, 122.2, 123.5, 124.3, 127.2, 128.1, 128.5, 131.1, 137.3, 139.7, 162.0, 162.3, 167.8, 174.2 ppm

MS m/z (%): 369 (M⁺-18, 1), 352 (10), 335 (1), 311 (3), 296 (3), 284 (31), 253 (11), 237 (3), 209 (6), 166 (6), 137 (8), 119 (74), 92 (55), 63 (43), 42 (56), 41 (72), 30 (100)

【0095】

C₁₈H₁₇N₃O₇ の元素分析

Calculated: % C = 55.81; % H = 4.42; % N = 10.85

50

Found: % C = 55.89; % H = 4.50; % N = 10.80

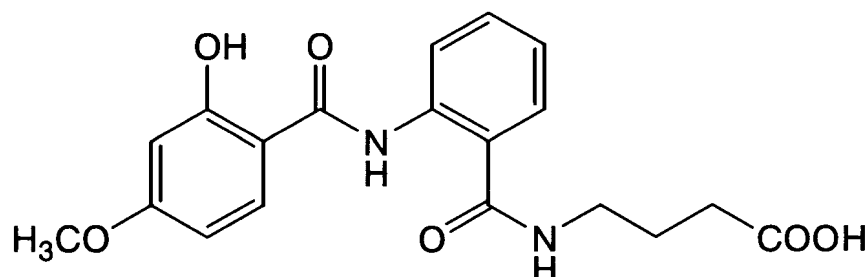
【 0 0 9 6 】

(例 1 3)

4 - [2 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸。(化合物 1 3)。

【 0 0 9 7 】

【 化 1 9 】



(化合物 13)

【 0 0 9 8 】

20 ml の乾燥ジクロロメタン中の 1.00 g (4.50 mmol) の 4 - (2 - アミノベンゾイルアミノ) ブタン酸の懸濁液に、4.50 g (38.50 mmol) の塩化トリメチルシリルを添加し、反応物を 5 時間還流させる。次に、フラスコをアイスバスに置き、0.58 g (5.70 mmol) のトリエチルアミンと 10 ml の乾燥ジクロロメタンに溶解した 0.71 g (38.5 mmol) の 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾイルクロライド の溶液とを添加する。反応物をアイスバスで 30 分間、室温で 24 時間攪拌させる。低圧で溶媒を除去し、30 ml の 10 % NaOH を粗生成物に添加し、オイルが完全に消えるまで混合物を攪拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、結果物の固体をフィルターにかけ、水とエーテルで数回洗浄する。再結晶化 (EtOH / H₂O) によって反応生成物を精製する。これによって、白色固体として、0.54 g (38 %) の 4 - [2 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸を得る。

【 0 0 9 9 】

M.P.: 201-203

IR(ATR): 3306, 2939, 1711, 1643, 1622, 1582, 1524, 1508, 1438, 1383, 1244, 1208, 1178, 1144, 964, 830, 751, 671 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 1.76 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.29 (t, 1 H, J = 7.3 Hz, -CH₂-CO-), 3.29 (m, 2 H, -CH₂-N-), 3.78 (s, 3 H, -CH₃), 6.48 (m, 1 H, aromatic), 6.58 (m, 1 H, aromatic), 7.17 (m, 1 H, aromatic), 7.50 (m, 1 H, aromatic), 7.71 (m, 1 H, aromatic), 7.76 (m, 1 H, aromatic), 8.45 (m, 1 H, aromatic), 8.77 (t, J = 5.4 Hz, -NH-CH₂-), 12.05 (s, 2 H, -OH, -NH), 12.22 (s, 1 H, -COOH) ppm

¹³C-NMR (200 MHz, DMSO): 24.2, 31.1, 38.7, 55.4, 101.3, 106.7, 109.9, 121.5, 122.6, 122.9, 128.1, 129.9, 131.5, 138.1, 160.9, 163.8, 166.0, 168.2, 174.2 ppm

MS m/z (%): 372 (M⁺, 3), 353 (2), 269 (84), 228 (16), 222 (17), 182 (4), 151 (100), 120 (58), 119 (59), 92 (47), 65 (24), 52 (12), 30 (53)

【 0 1 0 0 】

C₁₉H₂₀N₂O₆ の元素分析

Calculated: % C = 61.28; % H = 5.41; % N = 7.52

Found: % C = 60.89; % H = 5.37; % N = 7.40

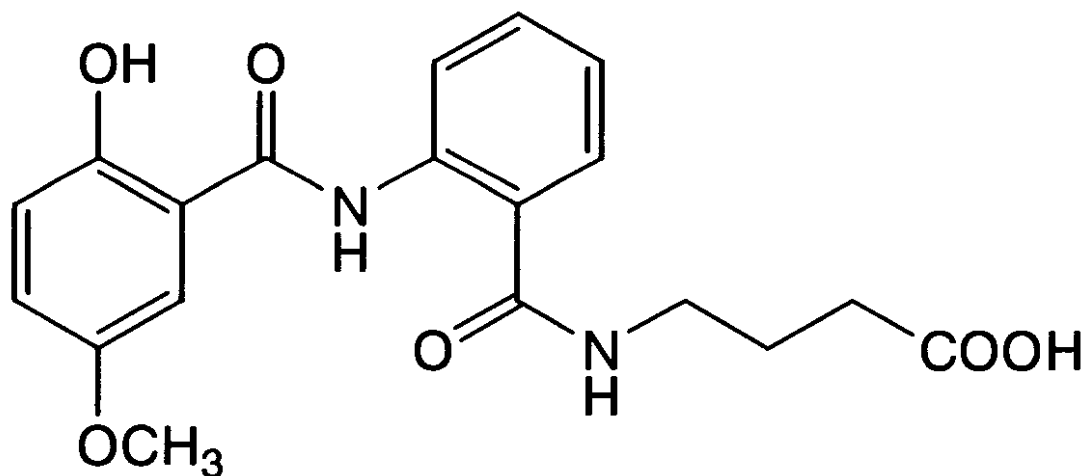
【 0 1 0 1 】

(例 1 4)

4 - [2 - (2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸。(化合物 1 4)。

【 0 1 0 2 】

【 化 2 0 】



10

20

(化合物 14)

【 0 1 0 3 】

20 ml の乾燥ジクロロメタン中の 1.00 g (4.50 mmol) の 4 - (2 - アミノベンゾイルアミノ) ブタン酸の懸濁液に、4.50 g (38.50 mmol) の塩化トリメチルシリルを添加し、反応物を 5 時間還流させる。次に、フラスコをアイスバスに置き、0.58 g (5.70 mmol) のトリエチルアミンと 10 mL の乾燥ジクロロメタンに溶解した 0.71 g (38.5 mmol) の 2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシベンゾイルクロライド とを添加する。反応物をアイスバスで 30 分間、室温で 24 時間攪拌させる。低圧で溶媒を除去し、30 ml の 10 % NaOH を粗生成物に添加し、オイルが完全に消えるまで混合物を攪拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、結果物の固体をフィルターにかけ、水とエーテルで数回洗浄する。再結晶化 (EtOH / H₂O) によって反応生成物を精製する。これによって、クリーム色固体として、0.791 g (56 %) の 4 - [2 - (2 - ヒドロキシ - 5 - メトキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸を得る。

30

【 0 1 0 4 】

M.P.: 191-193

IR(ATR): 3330, 2877, 1702, 1593, 1523, 1494, 1473, 1449, 1419, 1356, 1328, 1306, 1266, 1205, 1188, 1174, 1047, 931, 792, 746, 687 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 1.76 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.28 (t, 1 H, J = 7.3 Hz, -CH₂-CO-), 3.27 (m, 2 H, -CH₂-N-), 3.73 (s, 3 H, -CH₃), 6.91 (m, 1 H, aromatic), 7.04 (m, 1 H, aromatic), 7.18 (m, 1 H, aromatic), 7.38 (m, 1 H, aromatic), 7.50 (m, 1 H, aromatic), 7.76 (m, 1 H, aromatic), 8.46 (m, 1 H, aromatic), 8.70 (t, J = 5.4 Hz, -NH-CH₂-), 11.10 (s, 1 H, -OH), 12.03 (s, 1 H, -NH), 12.09 (s, 1 H, -COOH) ppm

¹³C-NMR (200 MHz, DMSO): 24.2, 31.1, 38.7, 55.4, 112.8, 118.1, 118.3, 120.5,

40

50

121.7, 123.1, 123.8, 128.0, 131.2, 137.7, 151.6, 151.9, 164.8, 168.0, 174.2 ppm
 MS m/z (%): 372 (M⁺, 5), 353 (3), 269 (100), 254 (88), 198 (11), 150 (20), 120 (55), 119 (45), 92 (50), 79 (33), 65 (29), 52 (21), 30 (51)

【 0 1 0 5 】

C₁₉H₂₀N₂O₆ の元素分析

Calculated: % C = 61.28; % H = 5.41; % N = 7.52

Found: % C = 61.21; % H = 5.40; % N = 7.47

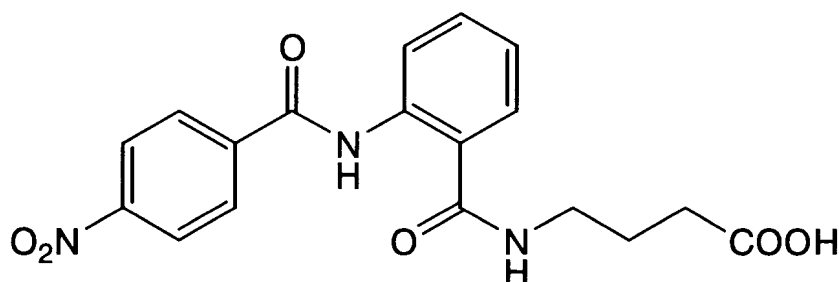
【 0 1 0 6 】

(例 1 5)

4 - [2 - (4 - ニトロベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸。(化合物 1 5)。 10

【 0 1 0 7 】

【 化 2 1 】



(化合物 15)

【 0 1 0 8 】

40 m l の乾燥ジクロロメタン中の 2 . 1 4 g (9 . 6 3 m m o l) の 4 - (2 - アミノ
 ベンゾイルアミノ) ブタン酸の懸濁液に、 1 . 8 3 g (1 6 . 8 7 m m o l) の塩化トリ
 メチルシリルを添加し、反応物を 5 時間還流させる。次に、フラスコをアイスバスに置き
 、 1 . 2 4 g (1 2 . 3 3 m m o l) のトリエチルアミンと 1 0 m l の乾燥酢酸エチル中
 の 1 . 5 3 g (8 . 2 2 m m o l) の 4 - ニトロベンゾイルクロライドの懸濁液とを添加 30
 する。反応物をアイスバスで 3 0 分間、室温で 2 4 時間攪拌させる。低圧で溶媒を除去し
 、 3 0 m l の 1 0 % N a O H を粗生成物に添加し、オイルが完全に消えるまで混合物を攪
 拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、結果物の固体をフィルターにかけ、水とエーテル
 で数回洗浄する。ジオキサン / H₂O での再結晶化によって反応生成物を精製する。これ
 によって、クリーム色固体として、 1 . 3 3 g (4 3 %) の 4 - [2 - (4 - ニトロベン
 ザイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸を得る。

【 0 1 0 9 】

M.P.: 206-208

IR(ATR): 3282, 3090, 1731, 1655, 1626, 1597, 1558, 1517, 1444, 1417, 1399, 1350, 1326, 1297, 1258, 1227, 1166, 854, 836, 766, 715 cm⁻¹ 40

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 1.77 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-), 2.29 (t, 1 H, J = 7.3 Hz, -CH₂-CO-), 3.31 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7.24 (m, 1 H, aromatic), 7.58 (m, 1 H, aromatic), 7.85 (m, 1 H, aromatic), 8.14 (d, 2 H, J = 8.7 Hz, aromatic), 8.42 (d, 2 H, J = 8.7 Hz, aromatic), 8.58 (m, 1 H, aromatic), 8.46 (m, 1 H, aromatic), 8.91 (t, J = 5.4 Hz, -NH-CH₂-), 12.06 (s, 1 H, -NH), 12.72 (s, 1 H, -COOH) ppm

¹³C-NMR (200 MHz, DMSO): 24.1, 31.0, 38.9, 120.5, 120.8, 123.4, 124.1, 128.2, 128.5, 132.2, 138.8, 140.1, 149.4, 162.7, 168.5, 174.2 ppm

MS m/z (%): 371 (M⁺, 5), 353 (3), 334 (1), 269 (22), 268 (29), 253 (6), 238 (59), 224 (9), 150 (23), 146 (23), 120 (50), 119 (100), 104 (39), 92 (69), 76 (48), 50

64 (29), 50 (27), 30 (50)

【 0 1 1 0 】

C₁₈H₁₇N₃O₆ の元素分析

Calculated: % C = 58.22; % H = 4.61; % N = 11.32

Found: % C = 58.15; % H = 4.65; % N = 11.10

【 0 1 1 1 】

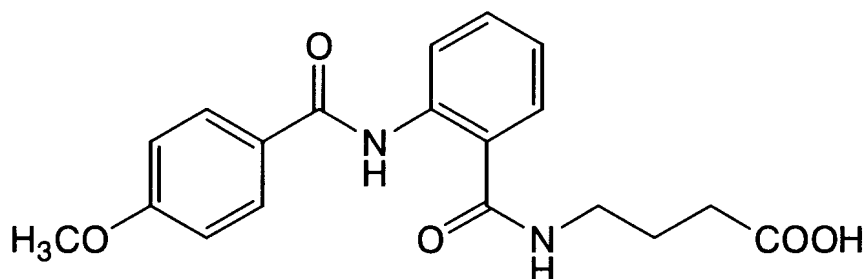
(例 1 6)

4 - [2 - (4 - メトキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸。(化合物 1 6)。

【 0 1 1 2 】

【 化 2 2 】

10



(化合物 16)

20

【 0 1 1 3 】

20 ml の乾燥ジクロロメタン中の 2.14 g (9.63 mmol) の 4 - (2 - アミノベンゾイルアミノ) ブタン酸の懸濁液に、8.90 g (82.39 mmol) の塩化トリメチルシリルを添加し、反応物を 5 時間還流させる。次に、フラスコをアイスバスに置き、1.25 g (12.36 mmol) のトリエチルアミンと 10 ml の乾燥ジクロロメタンに溶解した 1.40 g (8.24 mmol) の 4 - メトキシベンゾイルクロライド の溶液とを添加する。反応物をアイスバスで 30 分間、室温で 24 時間攪拌させる。低圧で溶媒を除去し、30 ml の 10 % NaOH を粗生成物に添加し、オイルが完全に消えるまで混合物を攪拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、結果物の固体をフィルターにかけ、水とエーテルで数回洗浄する。再結晶化 (EtOH / H₂O) によって反応生成物を精製する。これによって、クリーム色固体として、2.32 g (79 %) の 4 - [2 - (4 - メトキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸を得る。

30

【 0 1 1 4 】

M.P.: 172-174

IR(ATR): 3320, 2960, 2837, 1720, 1630, 1592, 1532, 1509, 1446, 1301, 1254, 1167, 1096, 1025, 841, 748 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 1.79 (m, 1 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.31 (t, 0 H, J = 7.4 Hz, -CH₂-CO-), 3.33 (m, 1 H, -CH₂-N-), 3.83 (s, 2 H, -CH₂), 7.11 (d, 1 H, J = 8.8 Hz aromatic), 7.16 (m, 0 H, aromatic), 7.53 (m, 0 H, aromatic), 9 (m, 1 H, aromatic), 7.89 (d, 2 H, J = 8.8 Hz, aromatic), 8.65 (m, 1 H, aromatic), 8.87 (t, J = 5.4 Hz, -NH-CH₃-), 12.08 (s, 1 H, -NH), 12.49 (s, 1 H, -COOH) ppm

40

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): 24.2, 31.1, 38.7, 55.5, 114.2, 120.0, 120.1, 122.4, 126.7, 128.2, 128.8, 132.1, 139.7, 162.2, 163.9, 168.7, 174.2 ppm

MS m/z (%): 356 (M⁺, 4), 338 (9), 319 (3), 253 (19), 252 (18), 238 (5), 209 (5), 135 (100), 119 (35), 107 (7), 92 (22), 74 (28), 64 (11), 50 (7), 41 (10)

【 0 1 1 5 】

C₁₉H₂₀N₂O₅ の元素分析

50

Calculated: % C = 64.04; % H = 5.66; % N = 7.86

Found: % C = 63.97; % H = 5.63; % N = 7.79

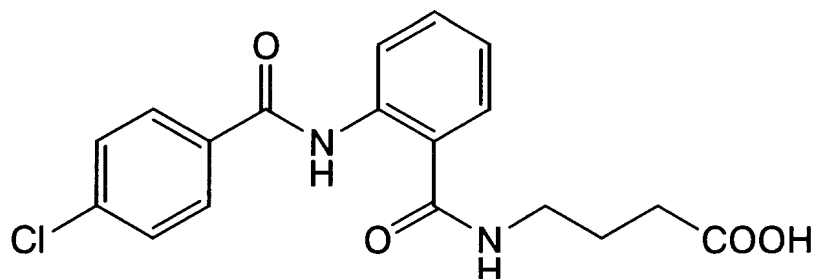
【 0 1 1 6 】

(例 1 7)

4 - [2 - (4 - クロロベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸。(化合物 17)。

【 0 1 1 7 】

【 化 2 3 】



(化合物 17)

【 0 1 1 8 】

20 ml の乾燥ジクロロメタン中の 2.00 g (9.01 mmol) の 4 - (2 - アミノベンゾイルアミノ) ブタン酸の懸濁液に、8.36 g (77.00 mmol) の塩化トリメチルシリルを添加し、反応物を 5 時間還流させる。次に、フラスコをアイスバスに置き、1.17 g (11.55 mmol) のトリエチルアミンと 10 ml の乾燥ジクロロメタンに溶解した 1.35 g (7.70 mmol) の 4 - 塩化メトキシベンゾイルとを添加する。反応物をアイスバスで 30 分間、室温で 24 時間攪拌させる。低圧で溶媒を除去し、30 ml の 10 % NaOH を粗生成物に添加し、オイルが完全に消えるまで混合物を攪拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、結果物の固体をフィルターにかけ、水とエーテルで数回洗浄する。再結晶化 (EtOH / H₂O) によって反応生成物を精製する。これによって、クリーム色固体として、1.79 g (65 %) の 4 - [2 - (4 - クロロベンゾイル - アミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸を得る。

【 0 1 1 9 】

M.P.: 182-184

IR(ATR): 3069, 2939, 1692, 1672, 1628, 1592, 1525, 1491, 1444, 1332, 1310, 1284, 1259, 1222, 1180, 1110, 1096, 1011, 902, 845, 756, 745 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 1.79 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.31 (t, 1 H, J = 7.4 Hz, -CH₂-CO-), 3.32 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7.18 (m, 1 H, aromatic), 7.54 (m, 1 H, aromatic), 7.64 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, aromatic), 7.83 (m, 1 H, aromatic), 7.92 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, aromatic), 8.61 (m, 1 H, aromatic), 8.89 (t, J = 5.4 Hz, -NH-CH₂-), 12.07 (s, 1 H, -NH), 12.61 (s, 1 H, -COOH) ppm

¹³C-NMR (200 MHz, DMSO): 24.2, 31.1, 38.7, 55.5, 114.2, 120.3, 120.4, 122.9, 128.2, 128.8, 129.0, 132.2, 133.3, 136.9, 139.3, 163.3, 168.6, 174.2 ppm

MS m/z (%): 360 (M⁺, 11), 342 (4), 323 (1), 258 (30), 238 (15), 213 (6), 187 (8), 162 (6), 141 (33), 139 (100), 119 (38), 111 (56), 92 (25), 75 (20), 65 (11), 41 (11)

【 0 1 2 0 】

C₁₈H₁₇ClN₂O₄ の元素分析

Calculated: % C = 59.92; % H = 4.75; % N = 7.76

Found: % C = 59.71; % H = 4.77; % N = 7.72

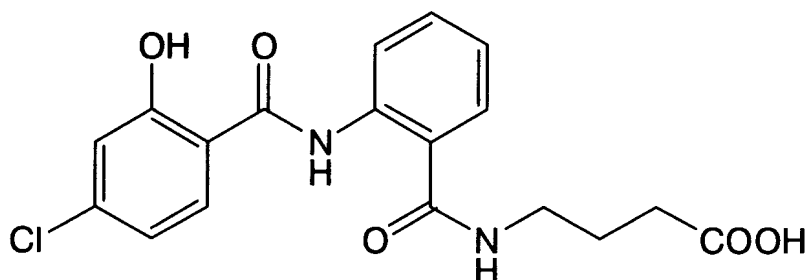
【 0 1 2 1 】

(例 18)

4 - [2 - (4 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸。(化合物 18)。

【 0 1 2 2 】

【 化 2 4 】



(化合物 18)

【 0 1 2 3 】

40 ml の乾燥ジクロロメタン中の 2.00 g (9.00 mmol) の 4 - (2 - アミノベンゾイルアミノ) ブタン酸の懸濁液に、8.36 g (77.00 mmol) の塩化トリメチルシリルを添加し、反応物を 5 時間還流させる。次に、フラスコをアイスバスに置き、1.17 g (11.50 mmol) のトリエチルアミンと 5 ml の乾燥ジクロロメタンに溶解した 1.45 g (7.70 mmol) の 4 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイルクロライド とを添加する。反応物をアイスバスで 30 分間、室温で 24 時間攪拌させる。低圧で溶媒を除去し、30 ml の 10 % NaOH を粗生成物に添加し、オイルが完全に消えるまで混合物を攪拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、結果物の固体をフィルターにかけ、水とエーテルで数回洗浄する。再結晶化 (EtOH / H₂O) によって反応生成物を精製する。これによって、白色固体として、1.35 g (47 %) の 4 - [2 - (4 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイル - アミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸を得る。

【 0 1 2 4 】

M.P.: 205-206

IR(ATR): 3319, 3067, 2936, 1688, 1583, 1525, 1494, 1447, 1408, 1350, 1330, 1302, 1261, 1214, 919, 796, 755 cm⁻¹

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 1.75 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.28 (t, 2 H, J = 7.3 Hz, -CH₂-CO-), 3.26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7.01 (m, 2 H, aromatic), 7.18 (m, 1 H, aromatic), 7.50 (m, 1 H, aromatic), 7.65 (m, 1 H, aromatic), 7.87 (m, 1 H, aromatic), 8.46 (m, 1 H, aromatic), 8.69 (t, 1 H, J = 5.12 Hz, -NH-CH₂-), 12.07 (s_{broad}, 3 H, -OH, -COOH, -NH-Ph) ppm

¹³C NMR (200 MHz, DMSO): 24.3, 31.1, 38.6, 116.6, 117.8, 119.3, 121.9, 123.2, 123.9, 128.0, 131.1, 131.7, 137.3, 137.6, 158.4, 163.9, 167.9, 174.2 ppm.

MS m/z (%): 376 (M⁺, 2), 273 (65), 238 (17), 222 (7), 155 (25), 146 (5), 120 (39), 119 (100), 99 (13), 92 (43), 63 (27), 30 (45)

【 0 1 2 5 】

C₁₈H₁₇ClN₂O₅ の元素分析

Calculated: % C = 57.38; % H = 4.59; % N = 7.43

Found: % C = 57.19; % H = 4.57; % N = 7.41

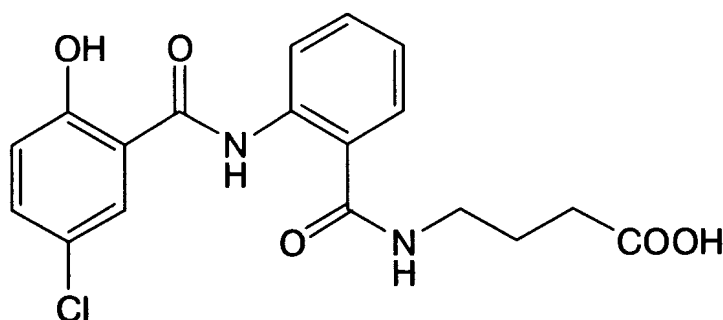
【 0 1 2 6 】

(例 19)

4 - [2 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸。(化合物 19)。

【 0 1 2 7 】

【 化 2 5 】



10

(化合物 19)

【 0 1 2 8 】

40 ml の乾燥ジクロロメタン中の 2.30 g (10.4 mmol) の 4 - (2 - アミノベンゾイルアミノ) ブタン酸の懸濁液に、9.56 g (88.50 mmol) の塩化トリメチルシリルを添加し、反応物を 5 時間還流させる。次に、フラスコをアイスバスに置き、1.34 g (13.30 mmol) のトリエチルアミンと 5 ml の乾燥ジクロロメタンに溶解した 1.67 g (8.85 mmol) の 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイルクロライドの溶液とを添加する。反応物をアイスバスで 30 分間、室温で 24 時間攪拌させる。低圧で溶媒を除去し、30 ml の 10% NaOH を粗生成物に添加し、オイルが完全に消えるまで混合物を攪拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、結果物の固体をフィルターにかけ、水とエーテルで数回洗浄する。再結晶化 (EtOH/H₂O) によって反応生成物を精製する。これによって、白色固体として、0.95 g (29%) の 4 - [2 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸を得る。

20

【 0 1 2 9 】

M.P.: 222-223

IR(ATR): 3315, 2958, 1693, 1657, 1594, 1524, 1479, 1447, 1360, 1325, 1303, 1272, 1213, 914, 812, 749 cm⁻¹

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 1.75 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.28 (t, 2 H, J = 7.3 Hz, -CH₂-CO-), 3.26 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7.01 (m, 2 H, aromatic), 7.18 (m, 1 H, aromatic), 7.50 (m, 1 H, aromatic), 7.50 (m, 1 H, aromatic), 7.63 (m, 1 H, aromatic), 7.83 (m, 1 H, aromatic), 8.43 (m, 1 H, aromatic), 8.67 (t, 1 H, J = 5.5 Hz, -NH-CH₂-), 11.99 (s_{broad}, 3 H, -OH, -COOH, -NH-Ph) ppm

¹³C NMR (200 MHz, DMSO): 24.2, 31.1, 38.6, 118.9, 120.5, 122.3, 122.8, 123.3, 124.3, 128.0, 129.4, 131.6, 132.9, 137.4, 155.8, 163.1, 167.8, 174.2 ppm.

MS m/z (%): 376 (M⁺, 3), 273 (100), 238 (22), 155 (18), 120 (40), 119 (80), 99 (13), 92 (46), 63 (26), 30 (35)

40

【 0 1 3 0 】

C₁₈H₁₇ClN₂O₅ の元素分析

Calculated: % C = 57.38; % H = 4.59; % N = 7.43

Found: % C = 57.27; % H = 4.58; % N = 7.41

【 0 1 3 1 】

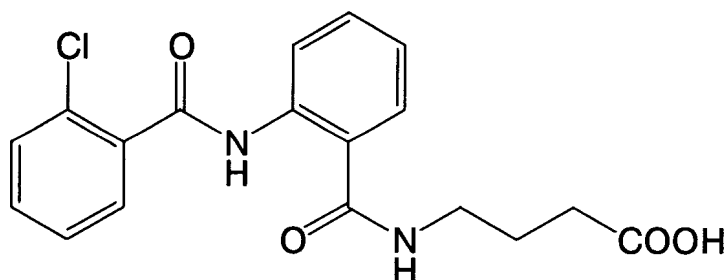
(例 20)

4 - [2 - (2 - クロロベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸。(化合物 20)。

【 0 1 3 2 】

50

【化 2 6】



(化合物 20)

10

【 0 1 3 3 】

20 ml の乾燥ジクロロメタン中の 2.00 g (9.01 mmol) の 4 - (2 - アミノベンゾイルアミノ) ブタン酸の懸濁液に、8.36 g (77.00 mmol) の塩化トリメチルシリルを添加し、反応物を 5 時間還流させる。次に、フラスコをアイスバスに置き、1.17 g (11.55 mmol) のトリエチルアミンと 5 ml の乾燥ジクロロメタンに溶解した 1.35 g (7.70 mmol) の 2 - 塩化クロロベンゾイルの溶液とを添加する。反応物をアイスバスで 30 分間、室温で 24 時間攪拌させる。低圧で溶媒を除去し、30 ml の 10 % NaOH を粗生成物に添加し、オイルが完全に消えるまで混合物を攪拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、酢酸エチルで数回抽出する。無水 $MgSO_4$ で有機相を乾燥し、低圧で除去する。粗生成物をエーテルで数回洗浄し、最終的に、再結晶化 (EtOH / H_2O) によって精製する。これによって、茶色固体として、1.27 g (36 %) の 4 - [2 - (2 - クロロベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸を得る。

20

【 0 1 3 4 】

M.P.: 110-112

IR(ATR): 3308, 1730, 1659, 1627, 1598, 1560, 1513, 1445, 1433, 1310, 1287, 1255, 1168 cm^{-1}

30

1H -NMR (400 MHz, DMSO): 1.73 (m, 2 H, $-CH_2-\underline{CH_2}-CH_2-$), 2.26 (t, 2 H, $J = 7.0$ Hz, $-CH_2-CO-$), 3.24 (m, 2 H, $-CH_2-N-$), 7.21 (m, 1 H, aromatic), 7.51 (m, 4 H, aromatic), 7.65 (m, 1 H, aromatic), 7.79 (m, 1 H, aromatic), 8.53 (m, 1 H, aromatic), 8.82 (s_{broad} , 1 H, $-\underline{NH}-CH_2-$), 11.89 (s, 1 H, $-COOH$), 12.05 (s, 1H, $-NH$) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO): 24.1, 31.1, 38.6, 120.4, 121.1, 123.3, 127.6, 128.2, 128.9, 129.8, 130.2, 131.7, 132.0, 136.3, 138.5, 164.3, 168.2, 174.1 ppm.

MS m/z (%): 360 (M^+ , 1), 342 (7), 289 (9), 269 (8), 257 (50), 213 (57), 178 (16), 139 (97), 120 (22), 119 (100), 111 (60), 85 (67), 75 (81), 63 (32), 50 (63), 30 (76)

【 0 1 3 5 】

40

 $C_{18}H_{17}ClN_2O_4$ の元素分析

Calculated: % C = 59.92; % H = 4.75; N = 7.76

Found: % C = 59.95; % H = 4.77; % N = 7.68

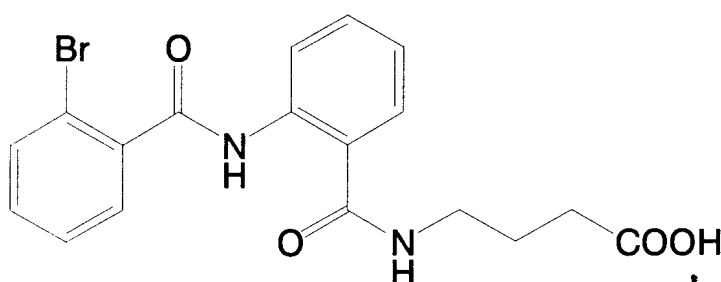
【 0 1 3 6 】

(例 2 1)

4 - [2 - (2 - ブロモベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸。(化合物 2 1)。

【 0 1 3 7 】

【化 27】



(化合物 21)

10

【0138】

20 mL の乾燥ジクロロメタン中の 2.00 g (9.01 mmol) の 4 - (2 - アミノベンゾイルアミノ) ブタン酸の懸濁液に、8.36 g (77.00 mmol) の塩化トリメチルシリルを添加し、反応物を 5 時間還流させる。次に、フラスコをアイスバスに置き、1.17 g (11.55 mmol) のトリエチルアミンを添加し、5 mL の乾燥ジクロロメタンに溶解した 1.68 g (7.70 mmol) の 2 - ブロモベンゾイルクロライドの溶液とを添加する。反応物をアイスバスで 30 分間、室温で 24 時間攪拌させる。低圧で溶媒を除去し、30 mL の 10% NaOH を粗生成物に添加し、オイルが完全に消えるまで混合物を攪拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、結果物の固体をフィルターにかけ、水とエーテルで数回洗浄する。最終的に、再結晶化 (EtOH/H₂O) によって精製する。これによって、クリーム色固体として、1.95 g (63%) の 4 - [2 - (2 - ブロモベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸を得る。

20

【0139】

M.P.: 117-118

IR(ATR): 3280, 3176, 1731, 1654, 1628, 1598, 1557, 1510, 1444, 1428, 1312, 1286, 1251, 1166, 743, 664 cm⁻¹

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 1.74 (m, 2 H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.26 (t, 2 H, J = 7.3 Hz, -CH₂-CO-), 3.23 (m, 2 H, -CH₂-N-), 7.21 (m, 1 H, aromatic), 7.45 (m, 1 H, aromatic), 7.53 (m, 2 H, aromatic), 7.61 (m, 1 H, aromatic), 8.53 (m, 1 H, aromatic), 8.81 (t, 1 H, J = 5.28 Hz, -NH-CH₂-), 11.84 (s, 1 H, -COOH), 12.03 (s, 1H, -NH) ppm

¹³C NMR (100 MHz, DMSO): 24.1, 31.1, 38.6, 118.6, 120.4, 121.1, 123.3, 128.1, 128.2, 128.7, 131.7, 132.0, 133.2, 138.5, 138.6, 165.2, 168.1, 174.2 ppm.

MS C₁₈H₁₇N₂O₄⁷⁹Br m/z (%): 404 (M⁺, 1), 303 (32), 257 (20), 238 (20), 221 (22), 185 (100), 178 (12), 157 (31), 143 (26), 119 (60), 90 (31), 76 (41), 50 (39)

【0140】

40

C₁₈H₁₇BrN₂O₄ の元素分析

Calculated: % C = 53.35; % H = 4.23; N = 6.91

Found: % C = 53.32; % H = 4.26; % N = 6.89

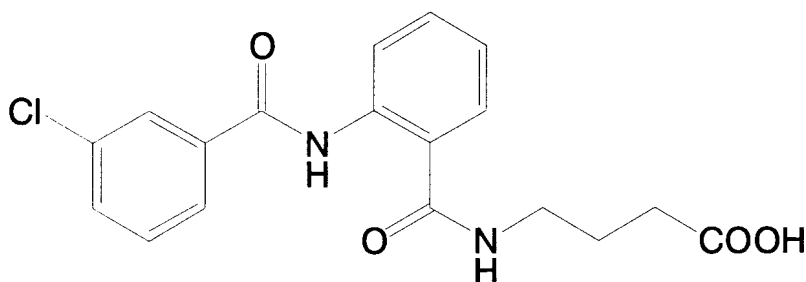
【0141】

(例 22)

4 - [2 - (3 - クロロベンゾイルアミノ) ベンゾイルアミノ] ブタン酸。(化合物 22)。

【0142】

【化 28】



(化合物 22)

10

【0143】

20 mL の乾燥ジクロロメタン中の 2.00 g (9.01 mmol) の 4 - (2 - アミノベンゾイルアミノ)ブタン酸の懸濁液に、8.36 g (77.00 mmol) の塩化トリメチルシリルを添加し、反応物を 5 時間還流させる。次に、フラスコをアイスバスに置き、1.17 g (11.55 mmol) のトリエチルアミンと 5 mL の乾燥ジクロロメタンに溶解した 1.35 g (7.70 mmol) の 3 - 塩化クロロベンゾイルの溶液とを添加する。反応物をアイスバスで 30 分間、室温で 24 時間攪拌させる。低圧で溶媒を除去し、30 mL の 10% NaOH を粗生成物に添加し、オイルが完全に消えるまで混合物を攪拌し続ける。すぐに濃塩酸で酸性にし、酢酸エチルで数回抽出する。無水 $MgSO_4$ で有機相を乾燥し、低圧で除去する。粗生成物をエーテルで数回洗浄し、最終的に再結晶化 (EtOH / H_2O) によって精製する。これによって、クリーム色固体として、0.83 g (30%) の 4 - [2 - (3 - クロロベンゾイルアミノ)ベンゾイルアミノ]ブタン酸を得る。

20

【0144】

M.P.: 165-166

IR(ATR): 3307, 3159, 1741, 1721, 1669, 1626, 1589, 1523, 1447, 1419, 1326, 1308, 1256, 1180, 759 cm^{-1}

30

1H -NMR (400 MHz, DMSO): 1.78 (m, 2 H, $-CH_2-\underline{CH_2}-CH_2-$), 2.30 (t, 2 H, $J = 7.0$ Hz, $-CH_2-CO-$), 3.30 (m, 2 H, $-CH_2-N-$), 7.21 (m, 1 H, aromatic), 7.56 (m, 1 H, aromatic), 7.65 (m, 1 H, aromatic), 7.71 (m, 1 H, aromatic), 7.84 (m, 2 H, aromatic), 7.91 (m, 1 H, aromatic), 8.57 (m, 1 H, aromatic), 8.88 (t, 1 H, $J = 5.3$ Hz, $-NH-CH_2-$), 12.05 (s, 1 H, $-COOH$), 12.57 (s, 1H, $-Ph-NH$) ppm

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO): 24.1, 31.1, 38.6, 120.4, 121.1, 123.3, 127.6, 128.2, 128.9, 129.8, 130.2, 131.7, 132.0, 136.3, 138.5, 164.3, 168.2, 174.1 ppm.

MS m/z (%): 360 (M^+ , 8), 323 (5), 258 (38), 238 (41), 213 (19), 139 (100) 120 (64), 119 (95), 111 (96), 92 (55), 75 (40), 65 (32), 50 (28), 39 (39)

【0145】

40

$C_{18}H_{17}ClN_2O_4$ の元素分析

Calculated: % C = 59.92; % H = 4.75; % N = 7.76

Found: % C = 59.87; % H = 4.78; % N = 7.76

【0146】

上述した例の全ての化合物の活性について、次の実験モデルにしたがって動物で調査した。

【0147】

(1. 目的及び理由付け)

ラットに結腸内経路で投与する場合に、アジュバントがあるか否かについて、テスト生成物の吸収を評価した。因子 X a 抑制能力を分析することでプラズマ濃度を測定した。こ

50

のタイプのテストで一般的に使用される種類の1つであるためラットを用いた。

【0148】

(2. テスト方法の説明)

(2.1. 実験システム)

種類: ウィスター系オスのラット、認定供給元から得る。

【0149】

体重: 200 ~ 250 g

年齢: 9 ~ 11 週

(2.2. 投与モード)

任意の結腸内投与。

10

【0150】

(2.3. 用量レベルと投与量)

用量レベル 30 mg / kg のテスト生成物 + 30 mg / kg のアジュバント

投与量 1 ml / kg

【0151】

(2.4. 賦形剤)

2重に蒸留された水での25% (v/v) のプロピレングリコール。適用可能ならばアジュバントとともにテスト生成物を溶解した後に、pHをおおよそ7.4にNaOHで調整する。

20

【0152】

(3.5. 実験計画)

動物を水の自由な摂取でおおよそ18時間断食状態にする。

【0153】

動物を各種実験グループに任意抽出し、グループあたり1つの予備として1体の動物を残しておく。

【0154】

テストの日に、ケタミンでの麻酔に続けて、結腸内経路によって治療を投与する。1 mlのシリンジに接続するおおよそ8 cmのカテーテルを用いて投与する。肛門を通じて結腸へその全体にカテーテルを導入し、テスト生成物を結腸内にゆっくりと投与する。

30

【0155】

テスト生成物の投与に続けて、表に示す時間内で、ケタミンでの麻酔の状態では心臓内穿刺によってクエン酸血サンプル(1:9の比で3.8%)を採血する。

【0156】

血液遠心分離: 3000 rpm、10分、4℃。抗因子Xa活性を決定するまでプラズマ冷却(-20 ± 5℃)。

【0157】

治療を受けないコントロールグループを導入し、治療したグループと同じ状態の動物あたり1つの血液サンプルを採血し、抗Xa活性のベースライン値とみなす。

【0158】

発色法(抗FXa活性分析キット)で抗Xa活性を分析する。

40

【0159】

(3. 結果の評価)

それぞれの実験グループの平均、標準偏差(RSD)及び標準誤差をそれぞれのパラメータで計算する。妥当であるならば、他の実験グループで得られた値を統計分析によって比較する。

【図面の簡単な説明】

【0160】

【図1】図1は、本発明の例4、5及び9の生成物とBemiparinとのラットの結腸内吸収を示すグラフである。

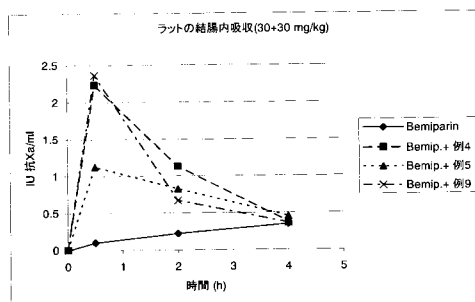
【図2】図2は、本発明の例10、11及び17の生成物とBemiparinとのラットの結腸

50

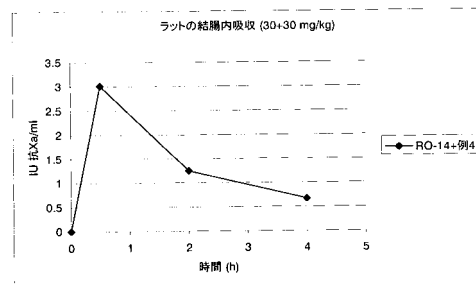
内吸収を示すグラフである。

【図 3】図 3 は、本発明の例 4 の生成物と R O - 1 4 とのラットの結腸内吸収を示すグラフである。

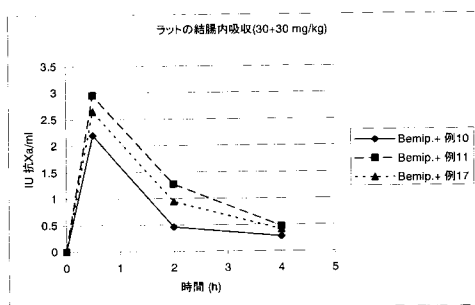
【図 1】



【図 3】



【図 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 37/08

(74)代理人 100103506

弁理士 高野 弘晋

(74)代理人 100105072

弁理士 小川 英宣

(74)代理人 100126147

弁理士 川上 成年

(72)発明者 サルキス マルディギアン, ジャン

スペイン国 イー 2 8 0 3 7 マドリッド, 3 5 , カリエ フリアン カマリーヨ

審査官 服部 智

(56)参考文献 国際公開第 0 0 / 0 3 1 5 3 6 (W O , A 1)

特表 2 0 0 5 - 5 2 5 2 9 1 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C 1/00-409/44

A61K 31/00-31/795

A61P 1/00-43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)