



PCT

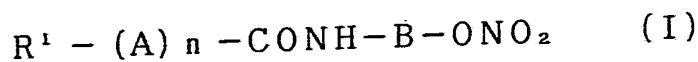
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07C 235/22, A61K 31/16 A61K 31/34, 31/38, 31/41 C07D 261/08, 261/12, 307/54 C07D 307/58, 333/24, 333/22	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/09085 (43) 国際公開日 1993年5月13日 (13.05.1993)
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01419 (22) 国際出願日 1992年11月2日 (02. 11. 92) (30) 優先権データ 特願平3/291410 1991年11月7日 (07. 11. 91) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 石原貞夫 (ISHIHARA, Sadao) [JP/JP] 斎藤富士夫 (SAITO, Fujio) [JP/JP] 片岡 満 (KATAOKA, Mitsuru) [JP/JP] 小池博之 (KOIKE, Hiroyuki) [JP/JP] 三宅茂樹 (MIYAKE, Shigeki) [JP/JP] 水野洋史 (MIZUNO, Hiroshi) [JP/JP] 〒140 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 中村 稔, 外 (NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), CS, DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FI, FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), HU, IE (欧州特許), IT (欧州特許), KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), NO, RU, SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : NITROXYALKYLAMIDE DERIVATIVE (54) 発明の名称 ニトロキシアルキルアミド誘導体 (57) Abstract Constitution: a nitroxyalkylamide derivative represented by the general formula (I): $R^1-(A)_n-COHN-B-ONO_2$, wherein R^1 represents optionally substituted heterocyclic, heterocyclic oxy, aryloxy or arylthio; A represents C_1-C_4 alkylene; B represents C_1-C_4 alkylene; and n represents 0 or 1. Effect: this compound is excellent in collateral vasodilatory and antianginal activities and hence is useful as a remedy for angina pectoris.		

(57) 要約

[構成]

一般式



[R¹ : 置換されてもよい、複素環基、複素環オキシ基、アリールオキシ基、アリールチオ基; A : C₁ - C₄ アルキレン基; B : C₁ - C₄ アルキレン基; n ; 0又は1] を有するニトロキシアルキルアミド誘導体類。

[効果]

この化合物は、すぐれた側副血管拡張作用、抗狭心作用を有し、狭心症の治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のハンプレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	MW	マラウイ
AU	オーストラリア	GA	ガボン	NL	オランダ
BB	バルバドス	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BE	ベルギー	GN	ギニア	NZ	ニュージーランド
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	PT	ポルトガル
BJ	ベナン	IE	アイルランド	RO	ルーマニア
BR	ブラジル	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CA	カナダ	JP	日本	SD	スーダン
CF	中央アフリカ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CG	コンゴ	KR	大韓民国	SK	スロヴァキア共和国
CH	スイス	KZ	カザフスタン	SN	セネガル
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソヴィエト連邦
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TD	チャード
CS	チェコスロヴァキア	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
CZ	チェコ共和国	MC	モナコ	UA	ウクライナ
DE	ドイツ	MG	マダガスカル	US	米国
DK	デンマーク	ML	マリ	VN	ヴェトナム
FI	フィンランド	MN	モンゴル		
ES	スペイン	MR	モーリタニア		

明細書

ニトロキシアルキルアミド誘導体

[技術分野]

本発明は、すぐれた側副血管拡張作用、抗狭心作用を有するニトロキシアルキルアミド誘導体またはその薬理上許容される塩に関する。

[背景技術]

現在、循環器疾患とくに狭心症の治療薬として、ニトログリセリンが臨床的に最も頻用されている。

しかし、本剤には初回通過効果を受けやすく、その作用持続時間が短いという欠点がある。また、頭痛、めまい、血圧下降による頻脈が出現する等の副作用がある。これらの背景から、臨床上、初回通過効果を受けず、副作用の少ない狭心症治療薬が望まれていた。

また、抗狭心作用を有するニトロキシアルキルアミド誘導体に関しては、例えば、米国特許第4200640号および特開平2-134316号に開示されているが、特開平2-134316号には、具体的知見は全くない。

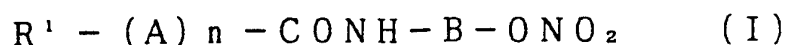
[発明の開示]

本発明者等は、長年に亘り、一連のニトロキシ化合物を合成し、これらの薬理作用を検討してきた。

その結果、ニトロキシアルキルアミド基を有する化合物が、すぐれた側副血管拡張作用を有し、副作用も少なく、狭心症治療薬として有用であることを見出して、本発明を完成するに至った。

(発明の構成)

本発明は、一般式



[式中、 R^1 は、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよい C_6 - C_{10} アリールオキシ基または置換基を有していてもよい C_6 - C_{10} アリールチオ基（該置換基は、 C_1 - C_4 アルキル； C_1 - C_4 アルコキシ； C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 アルコキシ若しくはハロゲンで置換されていてもよいフェニル；ハロゲン；ヒドロキシ；アミノ；モノー若しくはジ- C_1 - C_4 アルキルアミノ；またはニトロ基を示す。）を示し、Aは、 C_1 - C_4 アルキレン基を示し、Bは、 C_1 - C_4 アルキレン基を示し、nは、0乃至1を示す。

但し、nが0の時は、 R^1 は、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよい C_6 - C_{10} アリールオキシ基または置換基を有していてもよい C_6 - C_{10} アリールチオ基を示す。]

を有するニトロキシアルキルアミド誘導体またはその薬理上許容される塩、それらを有効成分とする狭心症の予防・治療剤およびそれらの製法。

R^1 の置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基または置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基オキシ基の複素環部分は、飽和又は不飽和の複素環基であり、例えば、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチェニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジル、ピペリジル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、1,4-ジオキサニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピロリニル、フリル、チ

エニル、ピロリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ベンゾ-1,4- ジオキサニル、インドリル、キノリルまたはキナゾリニル基であり得、好適には、窒素原子、酸素原子及びは硫黄原子から選ばれる 1 乃至 2 個のヘテロ原子を含有する複素環基であり、更に好適には、1,4-ジオキサニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニルまたはベンゾ-1,4-ジオキサニル基であり、更により好適には、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリルまたはベンゾ-1,4-ジオキサニル基であり、特に好適には、フリル、チエニル、イソオキサゾリル基またはベンゾ-1,4-ジオキサニル基である。

R^1 の置換基を有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールオキシ基または置換基を有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールチオ基のアリール部分は、例えば、フェニル基、ナフチル基であり得、好適には、フェニル基である。

R^1 に含まれる $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシまたは $C_1 - C_4$ アルキルアミノのアルキル部分は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル基であり得、好適には、メチルまたはエチル基であり、特に好適には、メチル基である。

R^1 に含まれるハロゲンは、例えば、弗素、塩素、臭素、沃素原子であり得、好適には、弗素、塩素または臭素原子である。

A 及び B の $C_1 - C_4$ のアルキレン基は、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、テトラメチレンであり得、好適には、A は、 $C_1 - C_2$ アルキレン基であり、B は、 $C_2 - C_3$ (特に、 C_2) アルキレン基である。

また、化合物 (I) が塩基性の場合、常法に従って、薬理上許容される酸付加塩に変換できる。このような酸付加塩の例として、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸のような鉱酸、酢酸、安息香酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸のようなカルボン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン

酸、p-トルエンスルホン酸のようなスルホン酸による付加塩があげられる。

更に、化合物(I)の分子内に不斉炭素が存在する場合は、ラセミ体および光学活性体を包含する。

また、一般式(I)を有する化合物において、好適には、

1) R^1 が置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよいフェノキシ基または置換基を有していてもよいフェニルチオ基(該置換基は、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_2 アルコキシ、フェニル、ハロゲン、 $-C_1-C_2$ アルキルアミノまたはニトロ基を示す。)である化合物、

2) Aが C_1-C_2 アルキレン基である化合物、

3) Bが C_2-C_3 アルキレン基(特に、 C_2 アルキレン基)である化合物をあげることができる。

更に好適には、

4) R^1 が置換基を有していてもよい、フリル基、フリルオキシ基、チエニル基、チエニルオキシ基、イソオキサゾリル基、イソオキサゾリルオキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基または1,4-ベンゾジオキサニル基(該置換基は、 C_1-C_2 アルキル、フェニル、弗素、塩素、臭素、ジ-メチルアミノまたはニトロ基を示す。)である化合物、

5) Aがメチレンまたはメチルメチレン基である化合物、

6) Bがエチレン基である化合物

特に好適には、

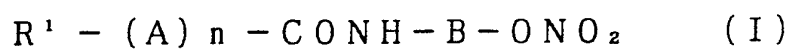
7) R^1 がフェノキシ基であり、nが0である化合物または R^1 がフェノキシ基、クロルーフェノキシ基、置換基を有していてもよいイソオキサゾリル-3-イルオキシ基(該置換基は、メチル、フェニル、塩素または臭素を示す。)また

は 1, 4-ベンゾジオキサニル基であり、n が 1 であり、A がメチレンまたはメチルメチレン基である化合物

をあげることができる。

一般式 (I) における好適な化合物として、表 1 の化合物を具体的に例示することができる。

表 1



例示化合物

番号	R ¹	A	n	B
1	PhO-	-	0	(CH ₂) ₂
2	2-Me-PhO-	-	0	(CH ₂) ₂
3	3-Me-PhO-	-	0	(CH ₂) ₂
4	4-Me-PhO-	-	0	(CH ₂) ₂
5	4-MeO-PhO-	-	0	(CH ₂) ₂
6	2-Cl-PhO-	-	0	(CH ₂) ₂
7	3-Cl-PhO-	-	0	(CH ₂) ₂
8	4-Cl-PhO-	-	0	(CH ₂) ₂
9	PhO-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
10	2-Me-PhO-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
11	3-Me-PhO-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
12	4-Me-PhO-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
13	4-MeO-PhO-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
14	2-Cl-PhO-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂

15	3-Cl-PhO-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
16	4-Cl-PhO-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
17	2-NO ₂ -PhO-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
18	2-NO ₂ -PhO-	CH (Me)	1	(CH ₂) ₂
19	PhO-	CH (Me)	1	(CH ₂) ₂
20	PhO-	CH (Me)	1	(CH ₂) ₃
21	PhO-	CH (Et)	1	(CH ₂) ₂
22	PhO-	CH (Pr)	1	(CH ₂) ₂
23	2-Fur	—	0	(CH ₂) ₂
24	5-Br-2-Fur	—	0	(CH ₂) ₂
25	5-NO ₂ -2-Fur	—	0	(CH ₂) ₂
26	2-Thi	—	0	(CH ₂) ₂
27	3-Me-2-Thi	—	0	(CH ₂) ₂
28	5-Me-4-Cl-3-Isox-0-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
29	5-Ph-3-Isox-0-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
30	5-Me-3-Isox-0-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
31	5-Me-4-Br-3-Isox-0-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
32	3-Isox-0-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
33	5-Ph-4-Br-3-Isox-0-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
34	4-Br-3-Isox-0-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
35	4-Cl-3-Isox-0-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
36	PhS-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
37	4-Cl-PhS-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
38	3-(Me ₂ N)-PhO-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
39	5-Ph-4-Cl-3-Isox-0-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
40	3-Fur	—	0	(CH ₂) ₂
41	3-Thi	—	0	(CH ₂) ₂

42	1,4-Bezdx-2-	—	0	(CH ₂) ₂
43	2-Cl-PhO-	CH(Me)	1	(CH ₂) ₂
44	3-Cl-PhO-	CH(Me)	1	(CH ₂) ₂
45	4-Cl-PhO-	CH(Me)	1	(CH ₂) ₂
46	PhO-	CH(iPr)	1	(CH ₂) ₂
47	4-Cl-PhO-	C(Me) ₂	1	(CH ₂) ₂
48	2-MeO-PhO-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
49	3-(Me ₂ N)-PhO-	CH ₂	1	(CH ₂) ₃
50	4-F-PhO-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
51	4-F-PhO-	CH(Me)	1	(CH ₂) ₂
52	3-Br-PhO-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
53	4-Br-PhO-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
54	4-Br-PhO-	CH(Me)	1	(CH ₂) ₂
55	4-(Me ₂ N)-PhO-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
56	4-(Me ₂ N)-PhO-	CH(Me)	1	(CH ₂) ₂
57	5-Ph-2-Fur-	—	0	(CH ₂) ₂
58	5-Me-2-Fur-	—	0	(CH ₂) ₂
59	5-Cl-2-Fur-	—	0	(CH ₂) ₂
60	5-Ph-2-Thi-	—	0	(CH ₂) ₂
61	5-Br-2-Thi-	—	0	(CH ₂) ₂
62	5-Cl-2-Thi-	—	0	(CH ₂) ₂
63	5-Me-4-F-3-Isox-0-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂
64	5-Me-4-Br-3-Isox-0-	CH ₂	1	(CH ₂) ₃
65	5-Me-4-F-3-Isox-0-	CH(Me)	1	(CH ₂) ₂
66	5-Me-4-Br-3-Isox-0-	CH(Me)	1	(CH ₂) ₂
67	5-Me-4-Cl-3-Isox-0-	CH(Me)	1	(CH ₂) ₂
68	5-Ph-4-F-3-Isox-0-	CH ₂	1	(CH ₂) ₂

69	5-Ph-4-Cl-3-Isox-0-	CH ₂	1	(CH ₂) ₃
70	5-Ph-4-F-3-Isox-0-	CH(Me)	1	(CH ₂) ₂
71	5-Ph-4-Br-3-Isox-0-	CH(Me)	1	(CH ₂) ₂
72	5-Ph-4-Cl-3-Isox-0-	CH(Me)	1	(CH ₂) ₂

上記表において、略号は以下の基を示す。

Bezdx : ベンゾジオキサニル

Et : エチル

Fur : フリル

Isox : イソオキサゾリル

Me : メチル

Ph : フェニル

Pr : プロピル

Thi : チェニル

上表において、好適には、例示化合物番号 1、2、3、4、6、8、9、11、14、15、16、19、21、23、26、28、29、30、31、32、33、34、35、36、38、39、42、43、44、45、47、63、65、66、67 及び 72 の化合物をあげることができ、

更に好適には、

例示化合物番号 1 : フェニル N-(2-ニトロキシエチル) カバメイト ;

例示化合物番号 9 : N-(2-ニトロキシエチル) フェノキシアセトアミド ;

例示化合物番号 14 : N-(2-ニトロキシエチル) -2-クロルフェノキシアセトアミド ;

例示化合物番号 19 : N-(2-ニトロキシエチル) -2-フェノキシプロパンアミド ;

例示化合物番号 28 : N-(2-ニトロキシエチル) -5-メチル-4-クロル-3-イソキサゾリルオキシアセトアミド

例示化合物番号 29 : N - (2 - ニトロキシエチル) - 5 - フェニル - 3 - イソキサゾリルオキシアセトアミド ;

例示化合物番号 30 : N - (2 - ニトロキシエチル) - 5 - メチル - 3 - イソキサゾリルオキシアセトアミド ;

例示化合物番号 31 : N - (2 - ニトロキシエチル) - 5 - メチル - 4 - ブロム - 3 - イソキサゾリルオキシアセトアミド ;

例示化合物番号 32 : N - (2 - ニトロキシエチル) - 3 - イソキサゾリルオキシアセトアミド ;

例示化合物番号 33 : N - (2 - ニトロキシエチル) - 5 - フェニル - 4 - ブロモ - 3 - イソキサゾリルオキシアセトアミド ;

例示化合物番号 34 : N - (2 - ニトロキシエチル) - 4 - ブロム - 3 - イソキサゾリルオキシアセトアミド

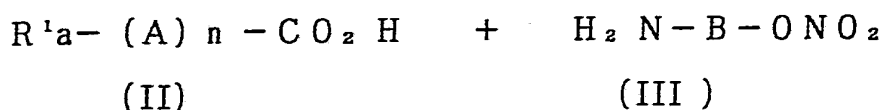
例示化合物番号 35 : N - (2 - ニトロキシエチル) - 4 - クロル - 3 - イソキサゾリルオキシアセトアミド ; および

例示化合物番号 42 : N - (2 - ニトロキシエチル) - 1 , 4 - ベンゾジオキサ - 2 - カルボキサミド

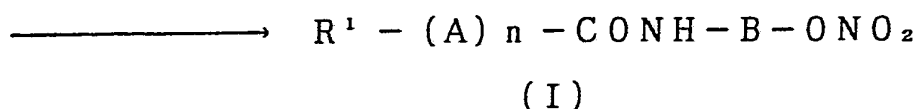
をあげることができる。

本発明の一般式 (I) を有する化合物は、以下の方法に従って容易に製造される。

A法



第A1工程



上記式中、 R^1 、 A 、 B 及び n は、前述したものと同意義を示し、 R^1a は、アミノまたはモノアルキルアミノが保護されていても良いアミノまたはモノアルキルアミノである他、 R^1 と同意義を示す。

アミノまたはモノアルキルアミノの保護基は、有機合成化学の分野で通常使用されているものなら、特に制限されず、例えば、 t -ブトキシカルボニル基またはハロゲンアセチル基（クロロアセチル、ブromoアセチル、ヨウドアセチル等）である。

A法は、化合物 (I) を製造する方法である。

第A1工程は、一般式 (I) を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中、一般式 (II) を有する化合物またはその反応性誘導体と一般式 (III) を有する化合物を反応させ、所望によりアミノまたはモノアルキルアミノの保護基を除去することによって達成される。例えば、酸ハライド法、混合酸無水物法、活性エステル法または縮合法によって行なわれる。

酸ハライド法は、一般式 (II) を有する化合物をハロゲン化剤と反応させ、酸ハ

ライドを製造した後、一般式 (III) を有する化合物と不活性溶剤中、塩基の存在下または非存在下、反応させることにより達成される。

使用される塩基は、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジンのような有機アミン類、重曹、重炭酸カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩であり得、好適には、有機アミンである。

使用される不活性溶剤は、反応に関与しなければ、特に制限されず、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンのような炭化水素類、ジクロルメタン、1,2-ジクロルエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、アセトンのようなケトン類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホルアミドのようなアミド類、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類であり得、好適には、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類またはアミド類である。

反応温度は、原料化合物 (II)、(III) および溶媒の種類等により異なるが、ハロゲン化剤と化合物 (II) との反応および酸ハライドと化合物 (III) との反応共、通常 -20℃ 乃至 150℃ であり、好適には、ハロゲン化剤と化合物 (II) との反応は室温付近であり、酸ハライドと化合物 (III) との反応は 0℃ 乃至 100℃ である。反応時間は、反応温度等により異なるが、30分乃至24時間 (好適には、1乃至16時間) である。

混合酸無水物法は、炭酸 C₁-C₄ アルキルハライドまたはジ-C₁-C₄ アルキルシアノリン酸と化合物 (II) を反応させ、混合酸無水物を製造した後、化合物 (III) と反応させることにより達成される。

混合酸無水物を製造する反応は、クロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチルのような炭酸 C₁-C₄ アルキルハライドまたはジエチルシアノリン酸のようなジ-C₁-C₄ アルキルシアノリン酸と化合物 (II) を反応させることにより行なわれ、好適には、不活性溶剤中、塩基の存在下に行なわれる。

使用される塩基および不活性溶剤は、上記の酸ハライド法で使用されるものと同様である。

反応温度は、原料化合物 (II) および溶媒の種類等により異なるが、通常 -20 °C 乃至 50 °C (好適には、0 °C 乃至 30 °C) であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、30分乃至24時間 (好適には、1 乃至 16時間) である。

混合酸無水物と化合物 (III) との反応は、好適には、不活性溶剤中で、塩基の存在下または非存在下行なわれ、使用される塩基および不活性溶剤は上記の酸ハライド法で使用されるものと同様である。

反応温度は、原料化合物 (III) および溶媒の種類等により異なるが、通常 -20 °C 乃至 100 °C (好適には、0 °C 乃至室温) であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、30分乃至24時間 (好適には、1 乃至 16時間) である。

また、化合物 (II) または / 及び化合物 (II) の反応性誘導体から得られる化合物 (II) の酸無水物を用いても、上記反応と同様にして化合物 (I) が製造される。更に、 SiC_4 、 $-\text{C}_4$ アルキルシアノリン酸の存在下、化合物 (II) と化合物 (III) を共存させても、化合物 (I) が製造される。

活性エステル法は、縮合剤 (例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、1 - (N, N - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩) の存在下、化合物 (II) と化合物 (III) を直接反応させることにより行なわれる。本反応は、前記の活性エステルを製造する反応と同様に行なわれる。

反応終了後、本反応の目的物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、析出してくる結晶を濾取することまたは水を加え、酢酸エチルのような水不混合性有機溶媒で抽出し、乾燥した後、抽出溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等さらに精製することができる。

所望の反応であるアミノ基等の保護基の除去は、上記反応後、有機合成化学の分野で通常使用される方法により行われる。

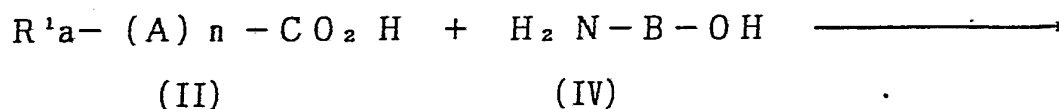
保護基がtert-ブトキシカルボニル基の場合は、相当する化合物を不活性溶剤（例えば、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類）中、酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸のような鉱酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸等）と、0℃乃至50℃（好適には、室温付近）で、30分乃至5時間（好適には、1時間乃至2時間）反応することにより、保護基が除去される。また、保護基がハロゲノアセチル基の場合は、相当する化合物を不活性溶剤（例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルホルムアセトアミドのようなアミド類、ジメチルスルホキシドのようなホキシド類等）中、チオウレアと、0℃乃至50℃（好適には、室温付近）で、30分乃至5時間（好適には、1時間乃至2時間）反応することにより、保護基が除去される。

反応終了後、各反応の目的物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、必要に応じて、反応液を中和して、析出してくる結晶を濾取することまたは水を加え、酢酸エチルのような水不混合性有機溶媒で抽出し、乾燥した後、抽出溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。

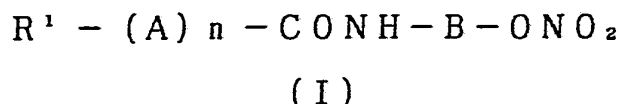
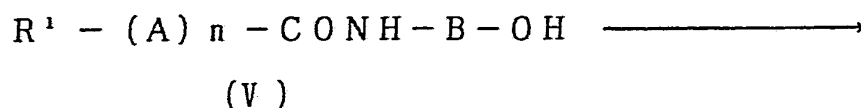
A法の原料化合物(II)は、公知か、公知の方法にしたがって容易に製造される[例えば、ジャーナル・フィアー・プラクティツシュ・ヒミー、[2] 19巻、396頁、1879年(J. Prakt. Chem., [2] 19, 396, (1879))]。

B 法

第 B 1 工程



第 B 2 工程



上記式中、 R^1 、 R^1a 、 A 、 B 及び n は、前述したものと同意義を示す。

B 法は、化合物 (I) を別途に製造する方法である。

第 B 1 工程は、一般式 (V) を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中、一般式 (II) を有する化合物またはその反応性誘導体と一般式 (IV) を有する化合物を反応させることによって達成される。例えば、酸ハライド法、混合酸無水物法、活性エステル法または縮合法によって行われ、第 A 1 工程と同様に行われる。

第 B 2 工程は、一般式 (I) を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤の存在下または不存在下、一般式 (V) を有する化合物をニトロ化剤と反応させることによって達成される。

使用されるニトロ化剤は、例えば、発煙硝酸、ニトロコリジニウムテトラフロロホウ素、チオニルクロライド硝酸、チオニル硝酸、ニトロニウムテトラフロロホウ素であり得、好適には、発煙硝酸、ニトロコリジニウムテトラフロロホウ素

またはチオニルクロライド硝酸である。

使用される不活性溶剤は、反応に関与しなければ、特に制限されず、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンのような炭化水素類、ジクロルメタン、1, 2-ジクロルエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、アセトンのようなケトン類、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ヘキサメチルホスホルアミド、ジメチルスルホキシドのような極性溶媒類であり得、好適には、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類または極性溶媒類である。

反応温度は、原料化合物(V) およびニトロ化剤の種類等により異なるが、通常-20℃乃至50℃であり、好適には室温付近である。反応時間は、反応温度等により異なるが、30分乃至24時間(好適には、1乃至16時間)である。

反応終了後、本反応の目的物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、析出してくる結晶を濾取することまたは水を加え、酢酸エチルのような水不混合性有機溶媒で抽出し、乾燥した後、抽出溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。

[発明の効果]

本発明の前記一般式(I)を有する化合物は、麻酔犬の頸動脈側副血管系を用いた試験例により、ニコランジル(米国特許第4200640号)に比べ、はるかに強い側副血管拡張作用を有し、狭心症の予防・治療剤としてきわめて有用である。

試験例1 (側副血管拡張作用の試験方法)

体重9-13Kgのビーグル犬(雄)をペントバルビタール30mg/Kgの静注により麻酔し、人工呼吸下に実験を行なった。左頸動脈圧を測定するために、左甲状腺動脈の一枝にポリエチレンカニューレ(アトム静脈カテーテル2F)を逆行性に挿入した。この圧測定部位より上流の左頸動脈を動脈クレメンで一分間閉塞し、閉塞直前の圧(P)と末梢圧の低下(ΔP)を測定した。次に試験薬を股静

脈内に挿入したポリエチレンカニューレより投与し、5、15、30、45および60分後に再度左頸動脈を一分間閉塞し、この時の閉塞直前の圧（P'）と末梢圧の低下（ $\Delta P'$ ）を測定した。試験薬の側副血管拡張作用（Collateral Index=CI）は、次式により求めた。その結果を表2に示す。

$$100 - (\Delta P' / P') \times 100 / (\Delta P / P)$$

表2

化合物	CI (60) *) (%), 0.1mg/Kg, iv
実施例1の化合物	31
実施例20の化合物	36
実施例23の化合物	19
実施例26の化合物	21
実施例32の化合物	20
実施例35の化合物	20

ニコランジル **)	7.2 ***)

*) 60分間の平均CI値

**) 米国特許第4200640号の化合物

***) 0.3mg/Kg, iv 投与

[産業上の利用可能性]

以上のように、本発明の化合物(I)は、優れた側副血管拡張作用を有し、狭心症の予防・治療剤(特に、治療剤)としてきわめて有用である。

化合物(I)を狭心症の治療剤として用いる場合、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤等と混合し、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤等の医薬組成物として経口的または非経口的に投与することができる。投与量は対象疾患の状態、投与方法により異なるが、経口投与では通常1回量1乃至1000mg、とりわけ約5乃至300mgが、静脈内投与では1回量約0.1乃至100mg、とりわけ約0.5乃至50mgが好ましく、これらの薬用量を症状に応じて1日1乃至3回投与するのが望ましい。

[発明を実施するための最良の形態]

以下に実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

フェニル N-(2-ニトロキシエチル)カーバメイト(例示化合物番号1)

0.5gの炭酸ジフェニル及び0.4gの2-ニトロキシエチルアミン硝酸塩の10mlのアセトニトリル懸濁液に、0.4mlのトリエチルアミンを加え、室温で2時間攪拌した後、1夜室温で放置した。反応混合物から、溶媒を減圧下で留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾後、溶媒を減圧下で留去した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=5:1)を用いて、分離精製して、目的化合物を無色粉末晶として0.22g得た。

融点:61-62℃。

NMR スペクトル(CDC1₃) δ:

3.45-3.80(2H, m), 4.60(2H, t, J=6Hz), 5.10-5.70(1H, br.s),

7.00-7.50(5H, m)。

実施例 2

N-(2-ニトロキシエチル)フェノキシアセトアミド (例示化合物番号9)

0.65 gのフェノキシ酢酸及び0.6 gの2-ニトロキシエチルアミン硝酸塩の20 mlのテトラヒドロフラン懸濁液に、氷冷下、1.5 mlのトリエチルアミン及び0.7 mlのジエチルシアノリン酸を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物から、溶媒を減圧下で留去し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）を用いて、分離精製し、イソプロピルエーテルより再結晶して、目的化合物を無色針状晶として0.27 g得た。

融点：61-62℃。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ：

3.58-3.82 (2H, m), 4.45-4.70 (4H, m), 6.80-7.50 (6H, m)。

実施例3N-(2-ニトロキシエチル)-3-メチルフェノキシアセトアミド (例示化合物番号11)

0.71 gの3-メチルフェノキシ酢酸及び0.6 gの2-ニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例2と同様にして目的化合物を無色粉末晶として0.50 g得た（再結晶溶媒；ヘキサン）。

融点：40-42℃。

NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ：

2.29 (3H, s), 3.35-3.65 (2H, m), 4.47 (2H, s), 4.59 (2H, t, J=6Hz), 6.70-7.30 (4H, m), 8.15-8.50 (1H, br.s)。

実施例4N-(2-ニトロキシエチル)-2-クロルフェノキシアセトアミド (例示化合物番号14)

0.79 gの2-クロルフェノキシ酢酸及び0.6 gの2-ニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例2と同様にして目的化合物を無色柱状晶として0.31 g得た（再結晶溶媒；イソプロピルエーテル）。

融点：57－58℃。

NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ：

3.42-3.65, (2H, m), 4.60 (2H, t, J=6Hz), 4.63 (2H, s), 6.86-7.55 (4H, m),
8.00-8.40 (1H, br.s)。

実施例 5

N－(2－ニトロキシエチル)－3－クロルフェノキシアセトアミド (例示化合物番号 15)

0.79 g の 3－クロルフェノキシ酢酸及び 0.6 g の 2－ニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を無色針状晶として 0.28 g 得た (再結晶溶媒；イソプロピルエーテル)。

融点：62－64℃。

NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ：

3.40-3.65, (2H, m), 4.57 (2H, s), 4.60 (2H, t, J=6Hz), 6.85-7.48 (4H, m),
8.15-8.55 (1H, br.s)。

実施例 6

N－(2－ニトロキシエチル)－4－クロルフェノキシアセトアミド (例示化合物番号 16)

0.79 g の 4－クロルフェノキシ酢酸及び 0.6 g の 2－ニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を無色板状晶として 0.16 g 得た (再結晶溶媒；イソプロピルエーテル)。

融点：86－88℃。

NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ：

3.38-3.65 (2H, m), 4.53 (2H, s), 4.60 (2H, t, J=6Hz), 7.05 (2H, d, J=9Hz),
7.35 (2H, d, J=9Hz), 8.15-8.55 (1H, br.s)。

実施例 7

N－(2－ニトロキシエチル)－2－(2－ニトロフェノキシ)プロパンアミド (例示化合物番号 18)

0.75 gの2-(2-ニトロフェノキシ)プロピオン酸及び0.6 gの2-ニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例2と同様にして目的化合物を淡黄色針状晶として0.45 g得た(再結晶溶媒; イソプロピルエーテル)。

融点: 65-67℃。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ:

1.67 (3H, d, J=6Hz), 3.55-3.85 (2H, m), 4.57 (2H, t, J=6Hz), 4.97 (1H, q, J=6 Hz), 7.00-8.10 (5H, m)。

実施例8

N-(2-ニトロキシエチル)-2-(2-クロルフェノキシ)プロパンアミド
(例示化合物番号43)

0.71 gの2-(2-クロルフェノキシ)プロピオン酸及び0.6 gの2-ニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例2と同様にして目的化合物を無色針状晶として0.43 g得た(再結晶溶媒; イソプロピルエーテル)。

融点: 56-58℃。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ:

1.63 (3H, d, J=6Hz), 3.53-3.80 (2H, m), 4.57 (2H, t, J=6Hz), 4.75 (1H, q, J=6 Hz), 6.85-7.52 (5H, m)。

実施例9

N-(2-ニトロキシエチル)-2-(3-クロルフェノキシ)プロパンアミド
(例示化合物番号44)

0.71 gの2-(3-クロルフェノキシ)プロピオン酸及び0.6 gの2-ニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例2と同様にして目的化合物を無色柱状晶として0.58 g得た(再結晶溶媒; イソプロピルエーテル)。

融点: 67-69℃。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ:

1.57 (3H, d, J=6Hz), 3.50-3.78 (2H, m), 4.53 (2H, t, J=6Hz), 4.70 (1H, q, J=6Hz), 6.70-7.40 (5H, m)。

実施例 10

N - (2 - ニトロキシエチル) - 2 - (4 - クロルフェノキシ) プロパンアミド
(例示化合物番号 45)

0.71 g の 2 - (4 - クロルフェノキシ) プロピオン酸及び 0.6 g の 2 - ニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を無色針状晶として 0.51 g 得た (再結晶溶媒 ; イソプロピルエーテル)。

融点 : 69 - 71 °C。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ :

1.57 (3H, d, J=6Hz), 3.50-3.80 (2H, m), 4.40-4.85 (3H, m), 6.70-7.45 (5H, m)。

実施例 11

N - (2 - ニトロキシエチル) - 2 - フェノキシ - 3 - メチルブタンアミド (例
示化合物番号 46)

0.47 g の 2 - フェノキシ - 3 - メチル酪酸及び 0.40 g の 2 - ニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を無色粉末晶として 0.46 g 得た (再結晶溶媒 ; イソプロピルエーテル)。

融点 : 76 - 77 °C。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ :

1.08 (3H, d, J=6Hz), 2.03-2.55 (1H, m), 3.47-3.73 (2H, m), 4.30-4.58 (3H, m), 6.60 (1H, br.s), 6.80-7.48 (5H, m)。

実施例 12

N - (2 - ニトロキシエチル) - 2 - フェノキシペンタンアミド (例示化合物番
号 22)

0.69 g の 2 - フェノキシ吉草酸及び 0.60 g の 2 - ニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を無色柱状晶として 0.55 g 得た (再結晶溶媒 ; イソプロピルエーテル)。

融点 : 68 - 70 °C。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ :

0.80-2.10 (7H, m), 3.45-3.73 (2H, m), 4.30-4.70 (3H, m), 6.50-7.45 (6H, m)。

実施例 13

N-(2-ニトロキシエチル)-2-フェノキシブタンアミド (例示化合物番号 21)

0.64 g の 2-フェノキシ酪酸及び 0.60 g の 2-ニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を無色柱状晶として

0.55 g 得た (再結晶溶媒; イソプロピルエーテル)。

融点: 59-61℃。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ:

2.03 (3H, t, J=6Hz), 1.78-2.20 (2H, m), 3.50-3.78 (2H, m), 4.35-4.70 (3H, m), 6.60-7.48 (6H, m)。

実施例 14

N-(2-ニトロキシエチル)-2-フェノキシプロパンアミド (例示化合物番号 19)

0.71 g の 2-フェノキシプロピオン酸及び 0.60 g の 2-ニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を無色針状晶として 0.49 g 得た (再結晶溶媒; イソプロピルエーテル)。

融点: 74-75℃。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ:

1.45 (3H, d, J=6Hz), 3.25-3.63 (2H, m), 4.54 (2H, t, J=6Hz), 4.70 (1H, q, J=6Hz), 6.80-7.50 (5H, m), 8.08-8.55 (1H, br.s)。

実施例 15

N-(2-ニトロキシエチル)フェニルチオアセトアミド (例示化合物番号 36)

0.72 g のフェニルチオ酢酸及び 0.60 g の 2-ニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を無色粉末晶として 0.57 g 得た (再結晶溶媒; イソプロピルエーテル)。

融点：63－65℃。

NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ：

3.30-3.52 (2H, m), 3.66 (2H, s), 4.50 (2H, t, J=6Hz), 7.10-7.48 (5H, m),
8.20-8.55 (1H, br.s)。

実施例 16

N－(2－ニトロキシエチル)－2－メチル－2－(4－クロルフェノキシ)プロパンアミド (例示化合物番号47)

0.91 g の 2－メチル－2－(4－クロルフェノキシ)プロピオン酸及び
0.60 g の ニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例2と同様にして目的化合物を無色針状晶として0.21 g 得た (再結晶溶媒；イソプロピルエーテル)。

融点：81－82℃。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ：

1.50 (6H, s), 3.52-3.80 (2H, m), 4.57 (2H, t, J=6Hz), 6.80-7.32 (5H, m)。

実施例 17

N－(2－ニトロキシエチル)－2－メトキシフェノキシアセトアミド (例示化合物番号48)

0.77 g の 2－メトキシフェノキシ酢酸及び0.60 g の ニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例2と同様にして目的化合物を無色針状晶として0.27 g 得た (再結晶溶媒；イソプロピルエーテル)。

融点：63－64℃。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ：

3.55-3.80 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.48-4.68 (4H, m), 6.80-7.15 (4H, m),
7.25-7.75 (1H, br.s)。

実施例 18

N－(2－ニトロキシエチル)－3－ジメチルアミノフェノキシアセトアミド (例示化合物番号38)

0.83 gの3-ジメチルアミノフェノキシ酢酸及び0.60 gのニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例2と同様にして目的化合物を淡黄色柱状晶として0.50 g得た（再結晶溶媒；イソプロピルエーテル）。

融点：62-63℃。

NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ：

2.90 (6H, s), 3.40-3.70 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.60 (2H, t, J=6Hz),
6.20-6.50 (3H, m), 6.95-7.25 (1H, m), 8.15-8.50 (1H, br.s)。

実施例 19

N-(2-ニトロキシエチル)-5-メチル-3-イソキサゾリルオキシアセト
アミド (例示化合物番号30)

0.40 gの5-メチル-3-イソキサゾリルオキシ酢酸及び0.43 gのニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例2と同様にして目的化合物を無色針状晶として0.23 g得た（再結晶溶媒；イソプロピルエーテル）。

融点：93-94℃。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ：

2.37 (3H, s), 3.57-3.85 (2H, m), 4.60 (2H, t, J=6Hz), 4.73 (2H, s),
5.73 (1H, s), 6.50-7.00 (1H, br.s)。

実施例 20

N-(2-ニトロキシエチル)-5-メチル-4-クロル-3-イソキサゾリル
オキシアセトアミド (例示化合物番号28)

0.68 gの5-メチル-4-クロル-3-イソキサゾリルオキシ酢酸及び0.60 gのニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例2と同様にして目的化合物を無色針状晶として0.63 g得た（再結晶溶媒；イソプロピルエーテル）。

融点：88-89℃。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ：

2.37 (3H, s), 3.60-3.85 (2H, m), 4.60 (2H, t, J=6Hz), 4.80 (2H, s),

6.40-6.90 (1H, br.s)。

実施例 2 1

N - (2 - ニトロキシエチル) - 5 - フェニル - 3 - イソキサゾリルオキシアセト
アミド (例示化合物番号 2 9)

0.78 g の 5 - フェニル - 3 - イソキサゾリルオキシ酢酸及び 0.60 g の
ニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を無色
針状晶として 0.58 g 得た (再結晶溶媒; イソプロピルエーテル)。

融点: 113 - 114℃。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ:

3.60-3.85 (2H, m), 4.60 (2H, t, J=6Hz), 4.83 (2H, s), 6.25 (1H, s),
6.55-7.00 (1H, br.s), 7.35-7.85 (1H, m)。

実施例 2 2

N - (2 - ニトロキシエチル) - 4 - クロル - 3 - イソキサゾリルオキシアセト
アミド (例示化合物番号 3 5)

0.43 g の 4 - クロル - 3 - イソキサゾリルオキシ酢酸及び 0.41 g のニ
トロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を無色
針状晶として 0.21 g 得た (再結晶溶媒; イソプロピルエーテル)。

融点: 88 - 89℃。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ:

3.55-3.83 (2H, m), 4.58 (2H, t, J=6Hz), 4.80 (2H, s), 6.50-7.00 (1H, br.s),
8.23 (1H, s)。

実施例 2 3

N - (2 - ニトロキシエチル) - 4 - ブロム - 3 - イソキサゾリルオキシアセト
アミド (例示化合物番号 3 4)

0.78 g の 4 - ブロム - 3 - イソキサゾリルオキシ酢酸及び 0.60 g のニ
トロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を無色
針状晶として 0.44 g 得た (再結晶溶媒; イソプロピルエーテル)。

融点：98-99℃。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ：

3.60-3.88 (2H, m), 4.61 (2H, t, J=6Hz), 4.83 (2H, s), 6.50-7.00 (1H, br.s), 8.26 (1H, s)。

実施例 24

N-(2-ニトロキシエチル)-5-フェニル-4-クロル-3-イソキサゾリルオキシアセトアミド (例示化合物番号 39)

0.70 g の 5-フェニル-4-クロル-3-イソキサゾリルオキシ酢酸及び 0.46 g のニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を無色針状晶として 0.42 g 得た (再結晶溶媒；イソプロピルエーテル)。

融点：138-39℃。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ：

3.60-3.90 (2H, m), 4.62 (2H, t, J=6Hz), 4.87 (2H, s), 6.60-7.00 (1H, br.s), 7.40-8.10 (5H, m)。

実施例 25

N-(2-ニトロキシエチル)-5-メチル-4-ブロム-3-イソキサゾリルオキシアセトアミド (例示化合物番号 31)

472 mg の 5-メチル-4-ブロム-3-イソキサゾリルオキシ酢酸及び 338 mg のニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を無色針状晶として 265 mg 得た (再結晶溶媒；イソプロピルエーテル)。

融点：87-88℃。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ：

2.38 (3H, s), 3.73 (2H, dd, J=6, 11Hz), 4.61 (2H, t, J=6Hz), 4.79 (2H, s), 6.68 (1H, br.s)。

実施例 26

N-(2-ニトロキシエチル)-3-イソキサゾリルオキシアセトアミド (例示化合物番号32)

286mgの3-イソキサゾリルオキシ酢酸及び338mgのニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例2と同様にして目的化合物を無色針状晶として250mg得た(再結晶溶媒; イソプロピルエーテル)。

融点: 67-69℃。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ:

3.72(2H, dd, J=6, 11Hz), 4.60(2H, t, J=6Hz), 4.79(2H, s), 6.08(1H, d, J=2Hz), 6.71(1H, br.s), 8.20(1H, d, J=2Hz)。

実施例27

N-(2-ニトロキシエチル)-3-フランカルボキサミド (例示化合物番号40)

0.48gの3-フランカルボン酸及び0.60gのニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例2と同様にして目的化合物を無色板状晶として0.30g得た(再結晶溶媒; イソプロピルエーテル)。

融点: 80-82℃。

NMR スペクトル (CDCl₃) δ:

3.73(2H, dd, J=6, 11Hz), 4.63(2H, t, J=6Hz), 6.52(1H, br.s), 6.69(1H, s), 7.46(1H, s), 8.00(1H, s)。

実施例28

N-(2-ニトロキシエチル)-3-チオフエンカルボキサミド (例示化合物番号41)

0.55gの3-チオフエンカルボン酸及び0.60gのニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例2と同様にして目的化合物を無色板状晶として0.27g得た(再結晶溶媒; イソプロピルエーテル)。

融点: 100-102℃。

NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ:

3.60 (2H, dd, $J=6, 11\text{Hz}$), 4.67 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.40-7.68 (2H, m),
8.16 (1H, m), 8.40-8.65 (1H, br.s)。

実施例 29

N-(2-ニトロキシエチル)-5-ブロム-2-フランカルボキサミド
(例示化合物番号 24)

0.68 g の 5-ブロム-2-フランカルボン酸及び 0.60 g のニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を淡黄色柱状晶として 0.22 g 得た (再結晶溶媒; イソプロピルエーテル)。

融点: 61-63°C。

NMR スペクトル (CDCl_3) δ :

3.77 (2H, dd, $J=6, 11\text{Hz}$), 4.63 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 6.46 (1H, d, $J=4\text{Hz}$),
6.63 (1H, br.s), 7.10 (1H, d, $J=4\text{Hz}$)。

実施例 30

N-(2-ニトロキシエチル)-5-ニトロ-2-フランカルボキサミド
(例示化合物番号 25)

0.56 g の 5-ニトロ-2-フランカルボン酸及び 0.60 g のニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を黄色板状晶として 0.25 g 得た (再結晶溶媒; イソプロピルエーテル)。

融点: 102-104°C。

NMR スペクトル (CDCl_3) δ :

3.83 (2H, dd, $J=6, 11\text{Hz}$), 4.67 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.00 (1H, br.s),
7.20-7.48 (2H, m)。

実施例 31

N-(2-ニトロキシエチル)-3-メチル-2-チオフェンカルボキサミド
(例示化合物番号 27)

0.60 g の 3-メチル-2-チオフェンカルボン酸及び 0.60 g のニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を無色針状

晶として0.35 g得た（再結晶溶媒；イソプロピルエーテル）。

融点：74－76℃。

NMR スペクトル（DMSO-d₆）δ：

2.42 (3H, s), 3.63 (2H, dd, J=6, 11Hz), 4.67 (2H, t, J=6Hz), 6.97 (1H, d, J=5Hz), 7.59 (1H, d, J=5Hz), 8.13 (1H, br.s)。

実施例 3 2

N－（2－ニトロキシエチル）－1，4－ベンゾジオキサソ－2－カルボキサミド（例示化合物番号 4 2）

0.91 gの1，4－ベンゾジオキサソ－2－カルボン酸及び0.85 gのニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を無色針状晶として0.45 g得た（再結晶溶媒；イソプロピルエーテル）。

融点：69－71℃。

NMR スペクトル（CDCl₃）δ：

3.55-3.83 (2H, m), 4.07-4.35 (1H, m), 4.45-4.86 (4H, m), 6.60-7.25 (5H, br.s)

実施例 3 3

N－（2－ニトロキシエチル）－2－フランカルボキサミド（例示化合物番号 2 3）

0.34 gの2－フランカルボン酸及び0.50 gのニトロキシエチルアミン硝酸塩を原料として用い、ジエチルシアノリン酸の代わりにジフェニルリン酸アジドを用いて、実施例 2 と同様にして目的化合物を無色針状晶として0.35 g得た（再結晶溶媒；イソプロピルエーテル）。

融点：88－89℃。

NMR スペクトル（DMSO-d₆）δ：

3.57 (2H, dd, J=6, 11Hz), 4.63 (2H, t, J=6Hz), 6.67 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=4Hz), 7.87 (1H, s), 8.60 (1H, br.s)。

実施例 3 4

N－（2－ニトロキシエチル）－2－チオフェンカルボキサミド

(例示化合物番号26)

0.38 gの2-チオフェンカルボン酸及び0.50 gのニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例33と同様にして目的化合物を無色板状晶として0.27 g得た(再結晶溶媒; イソプロピルエーテル)。

融点: 102-103℃。

NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ:

3.60 (2H, dd, J=6, 11Hz), 4.66 (2H, t, J=6Hz), 7.10-7.30 (1H, m),
7.70-7.88 (1H, m), 8.70 (1H, br.s)。

実施例35

N-(2-ニトロキシエチル)-5-フェニル-4-ブロモ-3-イソキサゾリルオキシアセトアミド (例示化合物番号33)

0.53 gの5-フェニル-4-ブロモ-3-イソキサゾリルオキシ酢酸と、0.30 gのニトロキシエチルアミン硝酸塩を用いて、実施例2と同様にして目的化合物を無色針状晶として0.44 g得た(再結晶溶媒-エタノール)。

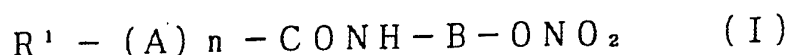
融点 145-146℃。

NMR スペクトル (DMSO-d₆) δ:

3.30-3.65 (2H, m), 4.60 (2H, t, J=6Hz), 4.82 (2H, s), 7.50-7.73 (3H, m),
7.85-8.13 (2H, m), 8.20-8.70 (1H, bs.s)。

請求の範囲

1. 一般式



[式中、 R^1 は、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールオキシ基または置換基を有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールチオ基（該置換基は、 $C_1 - C_4$ アルキル； $C_1 - C_4$ アルコキシ； $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ若しくはハロゲンで置換されていてもよいフェニル；ハロゲン；ヒドロキシ；アミノ；モノー若しくはジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ；またはニトロ基を示す。）を示し、 A は、 $C_1 - C_4$ アルキレン基を示し、 B は、 $C_1 - C_4$ アルキレン基を示し、 n は、0乃至1を示す。但し、 n が0の時は、 R^1 は、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールオキシ基または置換基を有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールチオ基を示す。]を有するニトロキシアルキルアミド誘導体またはその薬理上許容される塩。

2. R^1 が置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原

子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよいフェノキシ基または置換基を有していてもよいフェニルチオ基（該置換基は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、フェニル、ハロゲン、ジ- $C_1 - C_2$ アルキルアミノまたはニトロ基を示す。）である請求の範囲第1項の化合物。

3. Aが $C_1 - C_2$ アルキレン基である請求の範囲第1項の化合物。

4. Bが $C_2 - C_3$ アルキレン基である請求の範囲第1項の化合物。

5. R^1 が置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよいフェノキシ基または置換基を有していてもよいフェニルチオ基（該置換基は、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_2$ アルコキシ、フェニル、ハロゲン、ジ- $C_1 - C_2$ アルキルアミノまたはニトロ基を示す。）であり、Aが $C_1 - C_2$ アルキレン基であり、Bが $C_2 - C_3$ アルキレン基である請求の範囲第1項の化合物。

6. R^1 が置換基を有していてもよい、フリル基、フリルオキシ基、チエニル基、チエニルオキシ基、イソオキサゾリル基、イソオキサゾリルオキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基または1, 4-ベンゾジオキサニル基（該置換基は、 $C_1 - C_2$ アルキル、フェニル、弗素、塩素、臭素、ジ-メチルアミノまたはニトロ基を示す。）である請求の範囲第1項の化合物。

7. Aがメチレンまたはメチルメチレン基である請求の範囲第1項の化合物。

8. Bがエチレン基である化合物請求の範囲第1項の化合物。

9. R^1 が置換基を有していてもよい、フリル基、フリルオキシ基、チエニル基、チエニルオキシ基、イソオキサゾリル基、イソオキサゾリルオキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基または1, 4-ベンゾジオキサニル基（該置換基は、 $C_1 - C_2$ アルキル、フェニル、弗素、塩素、臭素、ジ-メチルアミノまたはニ

トロ基を示す。)であり、Aがメチレンまたはメチルメチレン基であり、Bがエチレン基である化合物請求の範囲第1項の化合物。

10. R^1 がフェノキシ基であり、 n が0であるか、または R^1 がフェノキシ基、クロルフェノキシ基、置換基を有していてもよいイソキサゾリル-3-イルオキシ基(該置換基は、メチル、フェニル、塩素または臭素を示す。)または1,4-ベンゾジオキサニル基であり、 n が1であり、Aがメチレンまたはメチルメチレン基である請求の範囲第1項の化合物。

11. R^1 がフェノキシ基であり、 n が0であるか、または R^1 がフェノキシ基、クロルフェノキシ基、置換基を有していてもよいイソキサゾリル-3-イルオキシ基(該置換基は、メチル、フェニル、塩素または臭素を示す。)または1,4-ベンゾジオキサニル基であり、 n が1であり、Aがメチレンまたはメチルメチレン基であり、更にBがエチレン基である請求の範囲第1項の化合物。

12. フェニル N-(2-ニトロキシエチル)カーバメイト。

13. N-(2-ニトロキシエチル)フェノキシアセトアミド。

14. N-(2-ニトロキシエチル)-2-クロルフェノキシアセトアミド。

15. N-(2-ニトロキシエチル)-2-フェノキシプロパンアミド。

16. N-(2-ニトロキシエチル)-5-メチル-4-クロル-3-イソキサゾリルオキシアセトアミド。

17. N-(2-ニトロキシエチル)-5-フェニル-3-イソキサゾリルオキシアセトアミド。

18. N-(2-ニトロキシエチル)-5-メチル-3-イソキサゾリルオキシアセトアミド。

19. N-(2-ニトロキシエチル)-5-メチル-4-ブロム-3-イソキサゾリルオキシアセトアミド。

20. N-(2-ニトロキシエチル)-3-イソキサゾリルオキシアセトアミド

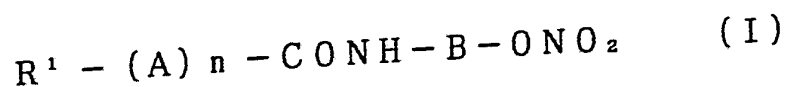
21. N-(2-ニトロキシエチル)-5-フェニル-4-ブロモ-3-イソキサゾリルオキシアセトアミド。

22. N-(2-ニトロキシエチル)-4-ブロム-3-イソキサゾリルオキシアセトアミド。

23. N-(2-ニトロキシエチル)-4-クロル-3-イソキサゾリルオキシアセトアミド。

24. N-(2-ニトロキシエチル)-1,4-ベンゾジオキサソ-2-カルボキサミド。

25. 一般式



[式中、 R^1 は、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールオキシ基または置換基を有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールチオ基（該置換基は、 $C_1 - C_4$ アルキル； $C_1 - C_4$ アルコキシ； $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ若しくはハロゲンで置換されていてもよいフェニル；ハロゲン；ヒドロキシ；アミノ；モノ-若しくはジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ；またはニトロ基を示す。）を示し、Aは、 $C_1 - C_4$ アルキレン基を示し、Bは、 $C_1 - C_4$ アルキレン基を示し、nは、0乃至1を示す。但し、nが0の時は、 R^1 は、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールオキシ基または置換基を有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールチオ基を示す。]を有するニトロキシアルキル

アミド誘導体またはその薬理上許容される塩を有効成分とする狭心症の予防・治療剤。

26. R^1 が置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよいフェノキシ基または置換基を有していてもよいフェニルチオ基（該置換基は、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_2 アルコキシ、フェニル、ハロゲン、ジ- C_1-C_2 アルキルアミノまたはニトロ基を示す。）である請求の範囲第25項の狭心症の予防・治療剤。

27. Aが C_1-C_2 アルキレン基である請求の範囲第25項の狭心症の予防・治療剤。

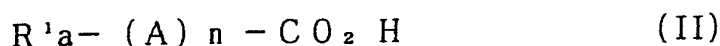
28. Bが C_2-C_3 アルキレン基である請求の範囲第25項の狭心症の予防・治療剤。

29. R^1 が置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよいフェノキシ基または置換基を有していてもよいフェニルチオ基（該置換基は、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_2 アルコキシ、フェニル、ハロゲン、ジ- C_1-C_2 アルキルアミノまたはニトロ基を示す。）であり、Aが C_1-C_2 アルキレン基であり、Bが C_2-C_3 アルキレン基である請求の範囲第25項の狭心症の予防・治療剤。

30. R^1 が置換基を有していてもよい、フリル基、フリルオキシ基、チエニル基、チエニルオキシ基、イソオキサゾリル基、イソオキサゾリルオキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基または1,4-ベンゾジオキサニル基（該置換基は、 C_1-C_2 アルキル、フェニル、弗素、塩素、臭素、ジ-メチルアミノまたはニ

ル) - 5 - メチル - 3 - イソキサゾリルオキシアセトアミド、N - (2 - ニトロキシエチル) - 5 - メチル - 4 - ブロム - 3 - イソキサゾリルオキシアセトアミド、N - (2 - ニトロキシエチル) - 3 - イソキサゾリルオキシアセトアミド、N - (2 - ニトロキシエチル) - 5 - フェニル - 4 - ブロモ - 3 - イソキサゾリルオキシアセトアミド、N - (2 - ニトロキシエチル) - 4 - ブロム - 3 - イソキサゾリルオキシアセトアミド、N - (2 - ニトロキシエチル) - 4 - クロル - 3 - イソキサゾリルオキシアセトアミド及びN - (2 - ニトロキシエチル) - 1, 4 - ベンゾジオキサソ - 2 - カルボキサミドから選択された化合物を有効成分とする狭心症の予防・治療剤。

37. 一般式



〔式中、 R^1a は、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールオキシ基または置換基を有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールチオ基（該置換基は、 $C_1 - C_4$ アルキル； $C_1 - C_4$ アルコキシ； $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ若しくはハロゲンで置換されていてもよいフェニル；ハロゲン；ヒドロキシ；保護されていてもよいアミノ；保護されていてもよいモノ - $C_1 - C_4$ アルキルアミノ；ジ - $C_1 - C_4$ アルキルアミノ；又はニトロ基を示す。）を示し、 A は、 $C_1 - C_4$ アルキレン基を示し、 n は、0乃至1を示す。但し、 n が0の時は、 R^1 は、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原

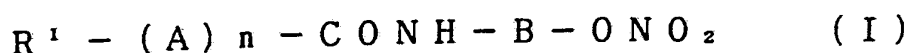
子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールオキシ基または置換基を有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールチオ基を示す。]

を有する化合物またはその反応性誘導体と一般式



(式中、Bは、 $C_1 - C_4$ アルキレン基を示す。)

を有する化合物を反応させ、所望によりアミノまたはモノ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノの保護基を除去することを特徴とする、一般式



[式中、A、B及びnは、前述したものと同意義を示し、 R^1 は、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールオキシ基または置換基を有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールチオ基(該置換基は、 $C_1 - C_4$ アルキル; $C_1 - C_4$ アルコキシ; $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ若しくはハロゲンで置換されていてもよいフェニル;ハロゲン;ヒドロキシ;アミノ;モノ-若しくはジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ;またはニトロ基を示す。)]を示す。但し、nが0の時は、 R^1 は、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原

子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよいC₆-C₁₀アリールオキシ基または置換基を有していてもよいC₆-C₁₀アリールチオ基を示す。]を有するニトロキシアルキルアミド誘導体およびその薬理上許容される塩の製法。

38. R¹が置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよいフェノキシ基または置換基を有していてもよいフェニルチオ基（該置換基は、C₁-C₄アルキル、C₁-C₂アルコキシ、フェニル、ハロゲン、ジ-C₁-C₂アルキルアミノまたはニトロ基を示す。）である請求の範囲第37項の化合物の製法。

39. AがC₁-C₂アルキレン基である請求の範囲第37項の化合物の製法

40. BがC₂-C₃アルキレン基である請求の範囲第37項の化合物の製法。

41. R¹が置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよいフェノキシ基または置換基を有していてもよいフェニルチオ基（該置換基は、C₁-C₄アルキル、C₁-C₂アルコキシ、フェニル、ハロゲン、ジ-C₁-C₂アルキルアミノまたはニトロ基を示す。）であり、AがC₁-C₂アルキレン基であり、BがC₂-C₃アルキレン基である請求の範囲第37項の化合物の製法。

42. R¹が置換基を有していてもよい、フリル基、フリルオキシ基、チエニル基、チエニルオキシ基、イソオキサゾリル基、イソオキサゾリルオキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基または1,4-ベンゾジオキサニル基（該置換基は、C₁-C₂アルキル、フェニル、弗素、塩素、臭素、ジ-メチルアミノまたはニ

トロ基を示す。)である請求の範囲第37項の化合物の製法。

43. Aがメチレンまたはメチルメチレン基である請求の範囲第37項の化合物の製法。

44. Bがエチレン基である化合物請求の範囲第37項の化合物の製法。

45. R^1 が置換基を有していてもよい、フリル基、フリルオキシ基、チエニル基、チエニルオキシ基、イソオキサゾリル基、イソオキサゾリルオキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基または1,4-ベンゾジオキサニル基(該置換基は、 C_1-C_2 アルキル、フェニル、弗素、塩素、臭素、ジメチルアミノまたはニトロ基を示す。)であり、Aがメチレンまたはメチルメチレン基であり、Bがエチレン基である化合物請求の範囲第37項の化合物の製法。

46. R^1 がフェノキシ基であり、nが0であるか、または R^1 がフェノキシ基、クロルーフェノキシ基、置換基を有していてもよいイソオキサゾリル-3-イルオキシ基(該置換基は、メチル、フェニル、塩素または臭素を示す。)または1,4-ベンゾジオキサニル基であり、nが1であり、Aがメチレンまたはメチルメチレン基である請求の範囲第37項の化合物の製法。

47. R^1 がフェノキシ基であり、nが0であるか、または R^1 がフェノキシ基、クロルーフェノキシ基、置換基を有していてもよいイソオキサゾリル-3-イルオキシ基(該置換基は、メチル、フェニル、塩素または臭素を示す。)または1,4-ベンゾジオキサニル基であり、nが1であり、Aがメチレンまたはメチルメチレン基であり、さらにBがエチレン基である請求の範囲第37項の化合物の製法。

48. 化合物がフェニル N-(2-ニトロキシエチル)カーバメイトである請求の範囲第37項の製法。

49. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)フェノキシアセトアミドである請求の範囲第37項の製法。

50. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-2-クロルフェノキシアセトアミドである請求の範囲第37項の製法。

51. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-2-フェノキシプロパンアミドである請求の範囲第37項の製法。

52. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-5-メチル-4-クロル-3-イソキサゾリルオキシアセトアミドである請求の範囲第37項の製法。

53. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-5-フェニル-3-イソキサゾリルオキシアセトアミドである請求の範囲第37項の製法。

54. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-5-メチル-3-イソキサゾリルオキシアセトアミドである請求の範囲第37項の製法。

55. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-5-メチル-4-ブロム-3-イソキサゾリルオキシアセトアミドである請求の範囲第37項の製法。

56. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-3-イソキサゾリルオキシアセトアミドである請求の範囲第37項の製法。

57. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-5-フェニル-4-ブロモ-3-イソキサゾリルオキシアセトアミドである請求の範囲第37項の製法。

58. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-4-ブロム-3-イソキサゾリルオキシアセトアミドである請求の範囲第37項の製法。

59. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-4-クロル-3-イソキサゾリルオキシアセトアミドである請求の範囲第37項の製法。

60. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-1,4-ベンゾジオキサソ-2-カルボキサミドである請求の範囲第37項の製法。

61. 一般式



[式中、R^{1a}は、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい

窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールオキシ基または置換基を有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールチオ基（該置換基は、 $C_1 - C_4$ アルキル； $C_1 - C_4$ アルコキシ； $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ若しくはハロゲンで置換されていてもよいフェニル；ハロゲン；ヒドロキシ；保護されていてもよいアミノ；保護されていてもよいモノ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ；ジ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノ；又はニトロ基を示す。）を示し、Aは、 $C_1 - C_4$ アルキレン基を示し、nは、0乃至1を示す。但し、nが0の時は、 R^1 は、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールオキシ基または置換基を有していてもよい $C_6 - C_{10}$ アリールチオ基を示す。]を有する化合物またはその反応性誘導体と一般式



（式中、Bは、 $C_1 - C_4$ アルキレン基を示す。）

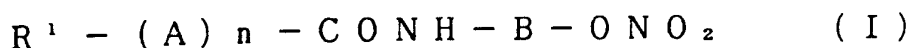
を有する化合物を反応させ、所望によりアミノまたはモノ- $C_1 - C_4$ アルキルアミノの保護基を除去し、一般式



〔式中、A、B及びnは、前述したものと同意義を示し、 R^1 は、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を

有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよいC₆ - C₁₀アリールオキシ基または置換基を有していてもよいC₆ - C₁₀アリールチオ基（該置換基は、C₁ - C₄アルキル；C₁ - C₄アルコキシ；C₁ - C₄アルキル、C₁ - C₄アルコキシ若しくはハロゲンで置換されていてもよいフェニル；ハロゲン；ヒドロキシ；アミノ；モノー若しくはジ-C₁ - C₄アルキルアミノ；またはニトロ基を示す。）を示す。但し、nが0の時は、R¹は、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至3個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよいC₆ - C₁₀アリールオキシ基または置換基を有していてもよいC₆ - C₁₀アリールチオ基を示す。]

を有する化合物を製造し、次いで、化合物(IV)をニトロ化剤と反応させることを特徴とする一般式



（式中、R¹、A、B及びnは、前述したものと同意義を示す。）を有するニトロキシアルキルアミド誘導体およびその薬理上許容される塩の製法。

62. R¹が置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよいフェノキシ基または置換基を有していてもよいフェニルチオ基（該置換基は、C₁ - C₄アルキル、C₁ - C₂アルコキシ、フェニル、ハロゲン、ジ-C₁ - C₂アルキルアミノまたはニ

トロ基を示す。)である請求の範囲第61項の化合物の製法。

63. AがC₁-C₂アルキレン基である請求の範囲第61項の化合物の製法

64. BがC₂-C₃アルキレン基である請求の範囲第61項の化合物の製法。

65. R¹が置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環基、置換基を有していてもよく、フェニル環と縮環してもよい窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1乃至2個のヘテロ原子を含有する5乃至6員複素環オキシ基、置換基を有していてもよいフェノキシ基または置換基を有していてもよいフェニルチオ基(該置換基は、C₁-C₄アルキル、C₁-C₂アルコキシ、フェニル、ハロゲン、ジ-C₁-C₂アルキルアミノまたはニトロ基を示す。)であり、AがC₁-C₂アルキレン基であり、BがC₂-C₃アルキレン基である請求の範囲第61項の化合物の製法。

66. R¹が置換基を有していてもよい、フリル基、フリルオキシ基、チエニル基、チエニルオキシ基、イソオキサゾリル基、イソオキサゾリルオキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基または1,4-ベンゾジオキサニル基(該置換基は、C₁-C₂アルキル、フェニル、弗素、塩素、臭素、ジメチルアミノまたはニトロ基を示す。)である請求の範囲第61項の化合物の製法。

67. Aがメチレンまたはメチルメチレン基である請求の範囲第61項の化合物の製法。

68. Bがエチレン基である化合物請求の範囲第61項の化合物の製法。

69. R¹が置換基を有していてもよい、フリル基、フリルオキシ基、チエニル基、チエニルオキシ基、イソオキサゾリル基、イソオキサゾリルオキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ基または1,4-ベンゾジオキサニル基(該置換基は、C₁-C₂アルキル、フェニル、弗素、塩素、臭素、ジメチルアミノまたはニトロ基を示す。)であり、Aがメチレンまたはメチルメチレン基であり、Bがエチレン基である化合物請求の範囲第61項の化合物の製法。

70. R¹がフェノキシ基であり、nが0であるか、またはR¹がフェノキシ

基、クロルーフェノキシ基、置換基を有していてもよいイソオキサゾリル-3-イルオキシ基（該置換基は、メチル、フェニル、塩素または臭素を示す。）または1,4-ベンゾジオキサニル基であり、nが1であり、Aがメチレンまたはメチルメチレン基である請求の範囲第61項の化合物の製法。

71. R¹がフェノキシ基であり、nが0であるか、またはR¹がフェノキシ基、クロルーフェノキシ基、置換基を有していてもよいイソオキサゾリル-3-イルオキシ基（該置換基は、メチル、フェニル、塩素または臭素を示す。）または1,4-ベンゾジオキサニル基であり、nが1であり、Aがメチレンまたはメチルメチレン基であり、さらにBがエチレン基である請求の範囲第61項の化合物の製法。

72. 化合物がフェニル N-(2-ニトロキシエチル)カーバメイトである請求の範囲第61項の製法。

73. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)フェノキシアセトアミドである請求の範囲第61項の製法。

74. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-2-クロルーフェノキシアセトアミドである請求の範囲第61項の製法。

75. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-2-フェノキシプロパンアミドである請求の範囲第61項の製法。

76. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-5-メチル-4-クロルー3-イソキサゾリルオキシアセトアミドである請求の範囲第61項の製法。

77. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-5-フェニル-3-イソキサゾリルオキシアセトアミドである請求の範囲第61項の製法。

78. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-5-メチル-3-イソキサゾリルオキシアセトアミドである請求の範囲第61項の製法。

79. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-5-メチル-4-ブロム-3-イソキサゾリルオキシアセトアミドである請求の範囲第61項の製法。

80. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-3-イソキサゾリルオキシアセ

トアミドである請求の範囲第61項の製法。

81. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-5-フェニル-4-ブロモ-3-イソキサゾリルオキシアセトアミドである請求の範囲第61項の製法。

82. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-4-ブロム-3-イソキサゾリルオキシアセトアミドである請求の範囲第61項の製法。

83. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-4-クロル-3-イソキサゾリルオキシアセトアミドである請求の範囲第61項の製法。

84. 化合物がN-(2-ニトロキシエチル)-1,4-ベンゾジオキサン-2-カルボキサミドである請求の範囲第61項の製法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP92/01419

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		Int. Cl ⁵ C07C235/22, A61K31/16 A61K31/34, A61K31/38, A61K31/41, C07D261/08, C07D261/12, C07D307/54, C07D307/58, C07D333/24, C07D333/32 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)		Int. Cl ⁵ C07C235/22, A61K31/16, A61K31/34, A61K31/38, A61K31/41, C07D261/08, C07D261/12, C07D307/54, C07D307/58, C07D333/24, C07D333/32
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 practicable, search terms used) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, A, 63-233962 (Beringer Mannheim GmbH.), September 29, 1988 (29. 09. 88), & DE, A, 3705622 & EP, A, 280951	1-84
Y	JP, A, 61-148151 (Beringer Mannheim GmbH.), July 5, 1986 (05. 07. 86), & DE, A, 3443998 & EP, A, 192829 & US, A, 4801596	1-84
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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 "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search January 25, 1993 (25. 01. 93)		Date of mailing of the international search report February 16, 1993 (16. 02. 93)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07C235/22, A61K31/16, A61K31/34,
A61K31/38, A61K31/41, C07D261/08, C07D261/12,

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07C235/22, A61K31/16, A61K31/34,
A61K31/38 A61K31/41, C07D261/08, C07D261/12,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, A, 63-233962 (ベーリンガー・マンハイム・ゲゼ ルシャフト・ミット・ベシユレンクテル・ハフツング) 29. 9月. 1988 (29. 09. 88) &DE, A, 3705622 &EP, A, 280951	1-84
Y	JP, A, 61-148151 (ベーリンガー・マンハイム・ゲゼ ルシャフト・ミット・ベシユレンクテル・ハフツング) 5. 7月. 1986 (05. 07. 86) &DE, A, 3443998 &EP, A, 192829	1-84

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 01. 93

国際調査報告の発送日

16.02.93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐藤 修

④

4 H 7 1 0 6

電話番号 03-3581-1101 内線

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	&US, A, 4801596	

A. 発明の属する分野の分類

C07D307/54, C07D307/58, C07D333/24,
C07D333/32

B. 調査を行った分野

C07D307/54, C07D307/58, C07D333/24,
C07D333/32