

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7398137号

(P7398137)

(45)発行日 令和5年12月14日(2023.12.14)

(24)登録日 令和5年12月6日(2023.12.6)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C S P

A 6 1 K 31/4725(2006.01)

A 6 1 K 31/4725

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 409/14 (2006.01)

C 0 7 D 409/14

A 6 1 P 27/06 (2006.01)

A 6 1 P 27/06

請求項の数 24 (全120頁)

(21)出願番号 特願2021-576289(P2021-576289)

(86)(22)出願日 令和2年6月22日(2020.6.22)

(65)公表番号 特表2022-538086(P2022-538086
A)

(43)公表日 令和4年8月31日(2022.8.31)

(86)国際出願番号 PCT/CN2020/097503

(87)国際公開番号 WO2020/253882

(87)国際公開日 令和2年12月24日(2020.12.24)

審査請求日 令和3年12月20日(2021.12.20)

(31)優先権主張番号 201910544202.5

(32)優先日 令和1年6月21日(2019.6.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(31)優先権主張番号 201911078066.1

(32)優先日 令和1年11月6日(2019.11.6)

最終頁に続く

(73)特許権者 521556440

コアンチョウ オキュサン オフサルミッ
ク バイオテクノロジー カンパニー リ
ミテッド中華人民共和国 5 1 1 4 0 0 コアントン
、コアンチョウ、ナンシャ・ディストリ
クト、ウエスト・ホアンシー・ロード・
ナンバー 2 2 3、ルーム 4 0 2
Room 4 0 2, No. 2 2 3 We
st Huanshi Road, Na
nsha District, Guan
gzhou, Guangdong 5 1
1 4 0 0 China

(74)代理人 110001519

弁理士法人太陽国際特許事務所

最終頁に続く

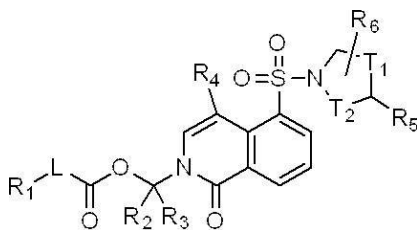
(54)【発明の名称】 ROCKプロテインキナーゼ阻害薬としてのイソキノリンの誘導体及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



(I)

(式中、

T₁は-(CH₂)_n-から選択され、T₂は-(CH₂)_m-及び-C(R₇)(R₈)-から選択され、R₁はC₁-16アルキル、フェニル、C₃-7シクロアルキル、3-8員ヘテロシクロアルキル及び5-10員ヘテロアリアルから選択され、前記C₁-16アルキル、フェニル、C₃-7シクロアルキル、3-8員ヘテロシクロアルキル及び5-10員ヘテロアリアルはそれぞれ独立して任意に1、2又は3個のR_aで置換され、

R_2 及び R_3 はそれぞれ独立して H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN 及び C_{1-3} アルキルから選択され、

R_4 は H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN 及び任意に 1、2 又は 3 個の R_b で置換される C_{1-3} アルキルから選択され、

R_5 は NR_9R_{10} から選択され、

R_6 は H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN 及び C_{1-3} アルキルから選択され、

R_7 及び R_8 はそれぞれ独立して H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN 及び任意に 1、2 又は 3 個の R_c で置換される C_{1-3} アルキルから選択され、

または、 R_7 、 R_8 はこれらと結合する原子と共同で任意に 1、2 又は 3 個の R_d で置換される C_{3-5} シクロアルキルを構成し、

R_9 及び R_{10} はそれぞれ独立して H 及び任意に 1、2 又は 3 個の R_e で置換される C_{1-3} アルキルから選択され、

L は単結合、-O- 及び - NR_{11} - から選択され、

R_{11} は H 及び C_{1-3} アルキルから選択され、

n は 0、1 及び 2 から選択され、

m は 0、1、2 及び 3 から選択され、

R_a は F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシから選択され、前記 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシは任意に 1、2 又は 3 個の R で置換され、

R_b 、 R_c 、 R_d 及び R_e はそれぞれ独立して H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN 及び C_{1-3} アルキルから選択され、

R は F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN 及び CH_3 から選択され、

前記 3 - 8 員ヘテロシクロアルキル及び 5 - 10 員ヘテロアリールはそれぞれ独立して、1、2、3 又は 4 個の、独立して -NH-、-O-、-S- 及び N から選択されるヘテロ原子又はヘテロ原子団を含む。))

で示される化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R_a は F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CH_2CH_3 及び OCH_3 から選択される、請求項 1 に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R_1 は C_{1-12} アルキル、フェニル、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、ピペリジル、チエニル、フリル、ピリル及びベンゾフリルから選択され、前記 C_{1-12} アルキル、フェニル、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、ピペリジル、チエニル、フリル、ピリル及びベンゾフリルはそれぞれ独立して任意に 1、2 又は 3 個の R_a で置換される、請求項 1 に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R_1 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $(CH_2)_2CH_3$ 、 $(CH_2)_3CH_3$ 、 $(CH_2)_4CH_3$ 、 $(CH_2)_5CH_3$ 、 $(CH_2)_6CH_3$ 、 $(CH_2)_{10}CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、

10

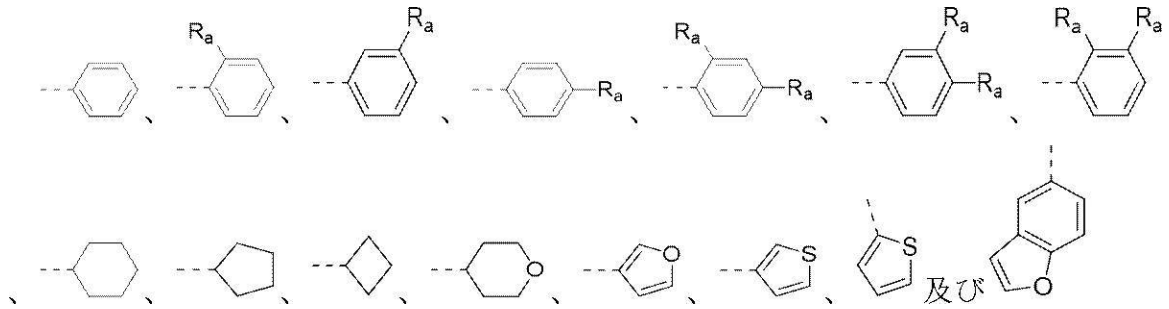
20

30

40

50

【化2】



10

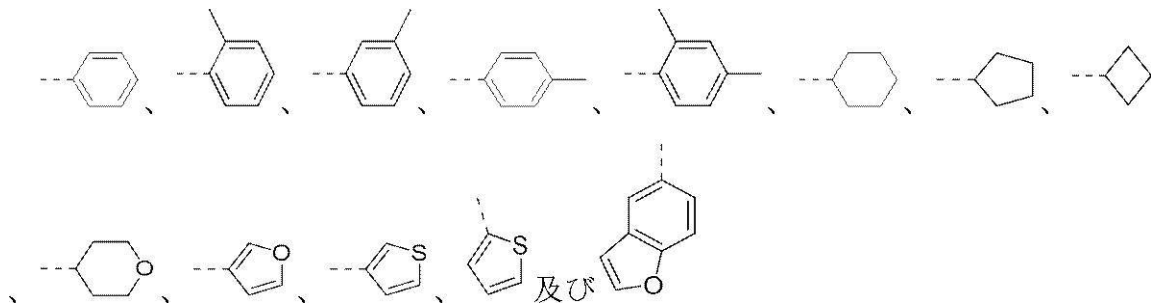
から選択される、

請求項3に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

R_1 は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $(CH_2)_2CH_3$ 、 $(CH_2)_3CH_3$ 、 $(CH_2)_4CH_3$ 、 $(CH_2)_5CH_3$ 、 $(CH_2)_6CH_3$ 、 $(CH_2)_{10}CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、

【化3】



20

から選択される、

請求項4に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項6】

R_2 及び R_3 はそれぞれ独立してH、F、Cl、Br、I、OH及び NH_2 から選択される、請求項1に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

R_4 はH、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 及び CH_2CH_3 から選択される、請求項1に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

R_9 及び R_{10} はそれぞれ独立してH、 CH_3 及び CH_2CH_3 から選択される、請求項1に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項9】

R_5 は NH_2 、 $NH(CH_3)$ 及び $N(CH_3)_2$ から選択される、請求項1又は8に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

R_6 はH、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN及び CH_3 から選択される、請求項1に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

50

R_7 及び R_8 はそれぞれ独立して H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN 及び CH_3 から選択される、又は

R_7 、 R_8 はこれらと結合する原子と共同で任意に 1、2 又は 3 個の R_d で置換されるシクロプロピルを構成する、

請求項 1 に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

R_7 、 R_8 はこれらと結合する原子と共同でシクロプロピルを構成する、請求項 1 1 に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

L は単結合、-O-、-NH- 及び -N(CH₃)- から選択される、請求項 1 に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 4】

T_2 は -CH₂-、-(CH₂)₂- 及び

【化 4】

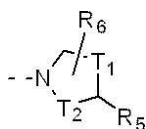


から選択される、請求項 1 又は 1 1 に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

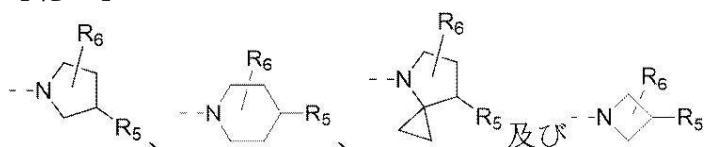
構成単位

【化 5】



は

【化 6】

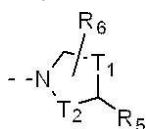


から選択される、請求項 1 に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 6】

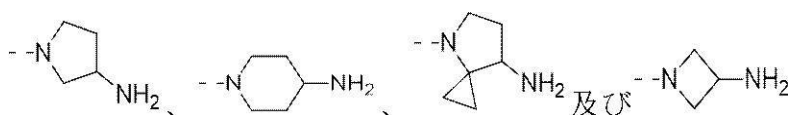
構成単位

【化 7】



は

【化 8】



から選択される、請求項 1 5 に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又

10

20

30

40

50

はその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

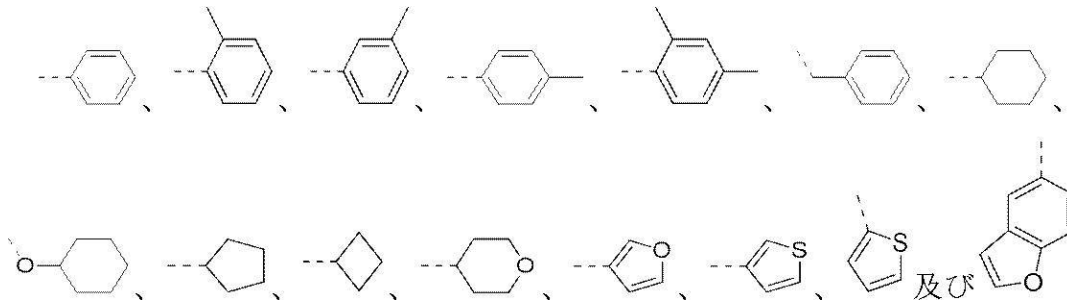
構成単位

【化9】



は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $(CH_2)_2CH_3$ 、 $(CH_2)_3CH_3$ 、 $(CH_2)_4CH_3$ 、
 $(CH_2)_5CH_3$ 、 $(CH_2)_6CH_3$ 、 $(CH_2)_{10}CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $O(CH_2)_2CH_3$ 、 $O(CH_2)_3CH_3$ 、
 $O(CH_2)_4CH_3$ 、 $O(CH_2)_5CH_3$ 、 $O(CH_2)_6CH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、
 $OC(CH_3)_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、

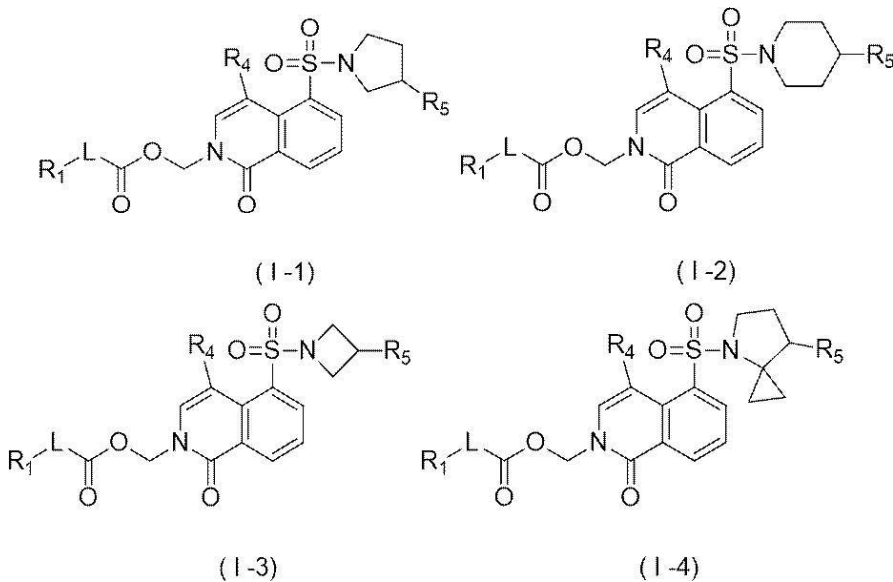
【化10】



から選択される、請求項 1 に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

【化11】



から選択され、

但し、

R_1 は請求項 1、3、4 又は 5 により定義され、

R_4 は請求項 1 又は 7 により定義され、

R_5 は請求項 1 又は 9 により定義され、

L は請求項 1 又は 13 により定義される、

請求項 1、3～5、7、9 及び 13 のいずれか一項に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

10

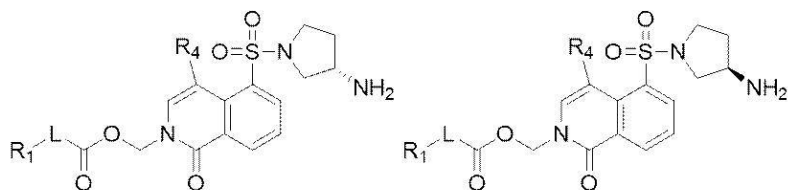
20

30

40

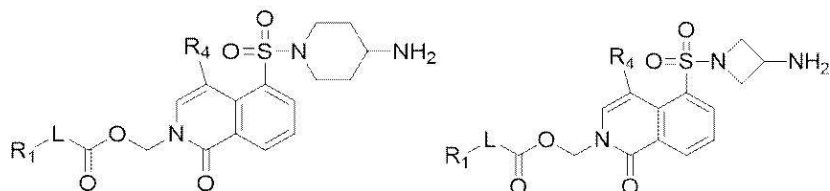
50

【化 1 2】



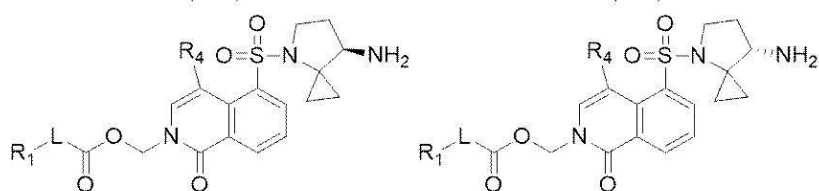
(I-1a)

(I-1b)



(I-2)

(I-3)



(I-4a)

(I-4b)

から選択され、
但し、

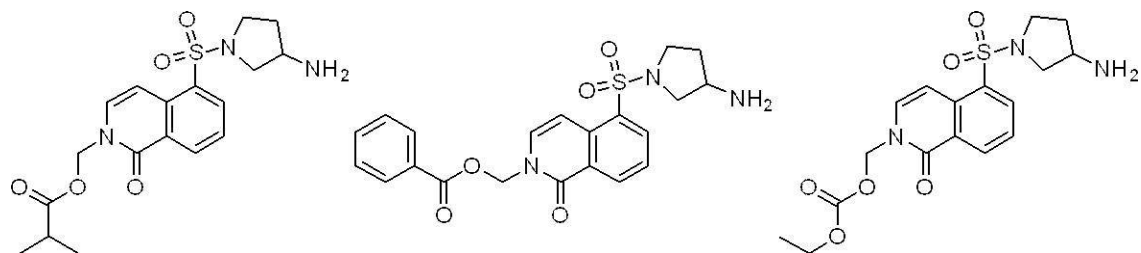
R₁、R₄及びLは請求項18により定義される、

請求項18に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

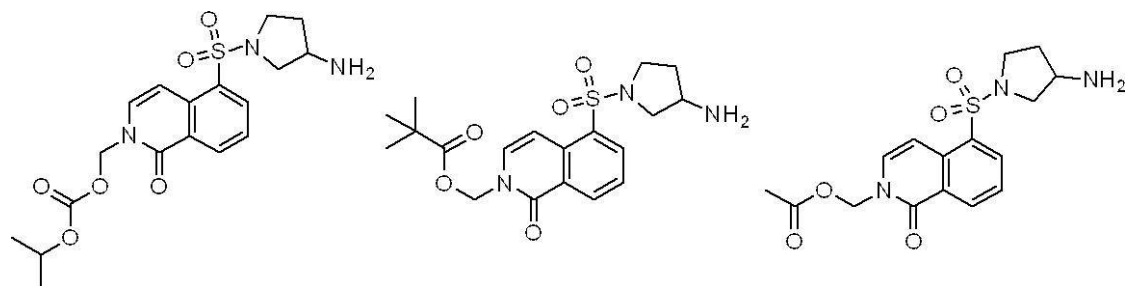
【請求項 2 0】

下式：

【化 1 3】



【化 1 4】



10

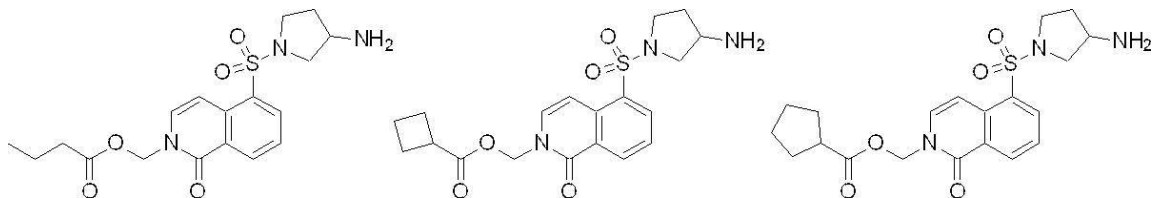
20

30

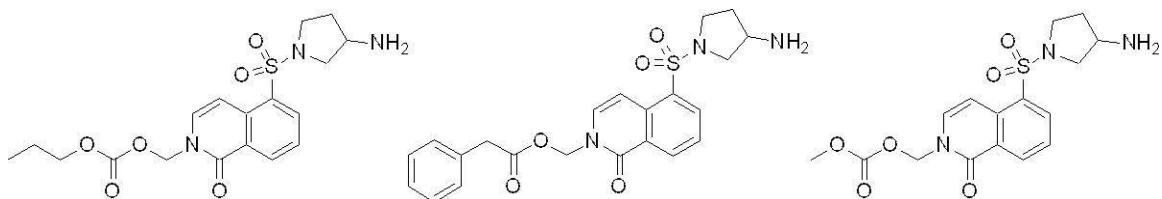
40

50

【化 1 5】

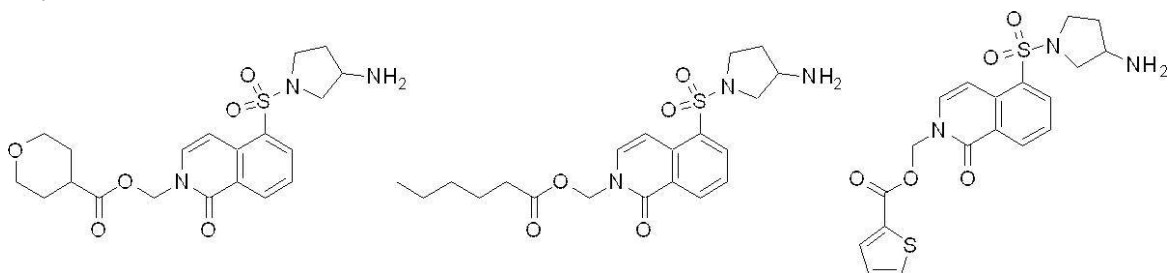


【化 1 6】



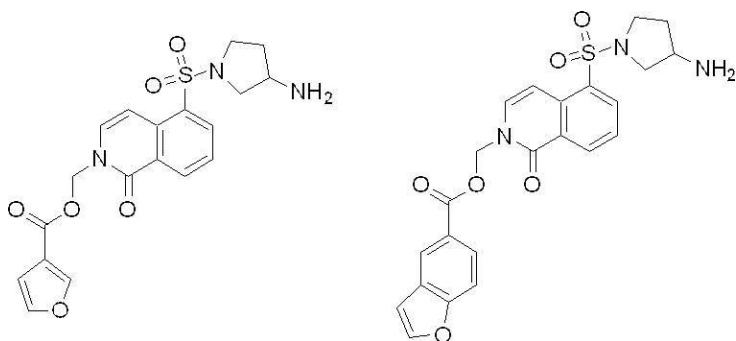
10

【化 1 7】



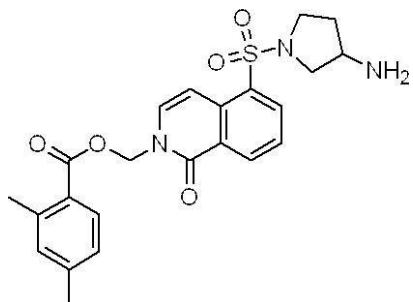
20

【化 1 8】



30

【化 1 9】

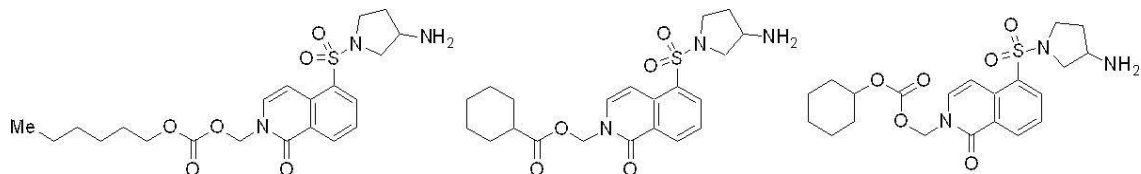


40

【化 2 0】



【化 2 1】



10

【化 2 2】

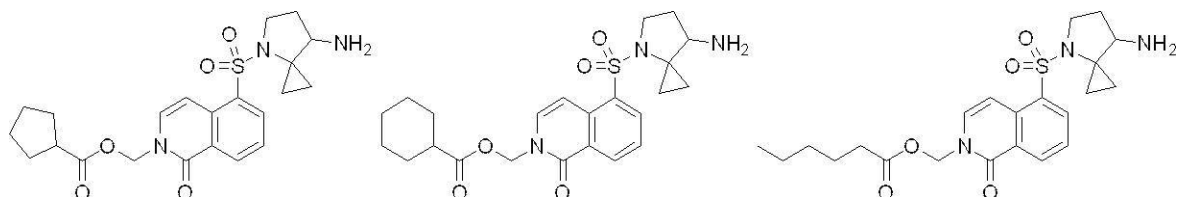


20

【化 2 3】

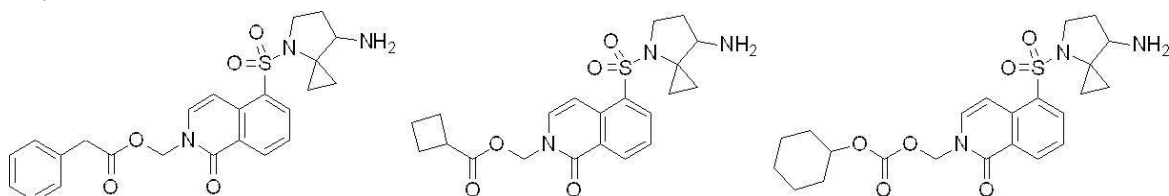


【化 2 4】



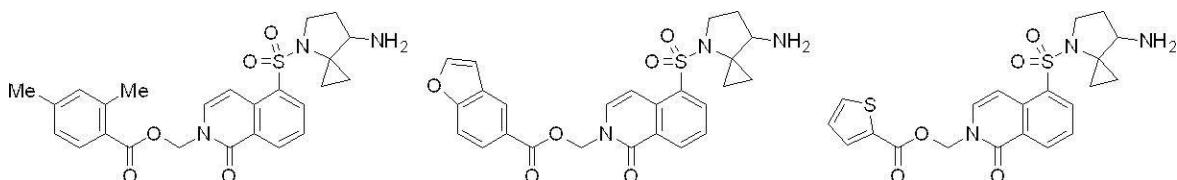
30

【化 2 5】



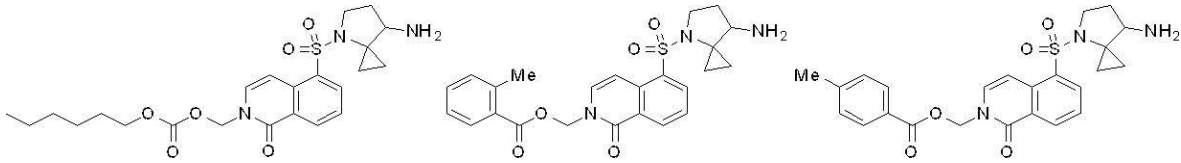
40

【化 2 6】

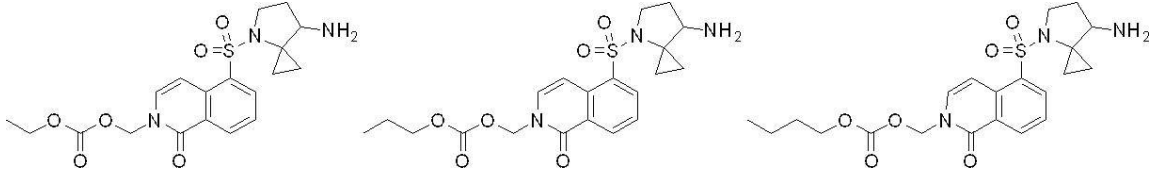


50

【化 2 7】

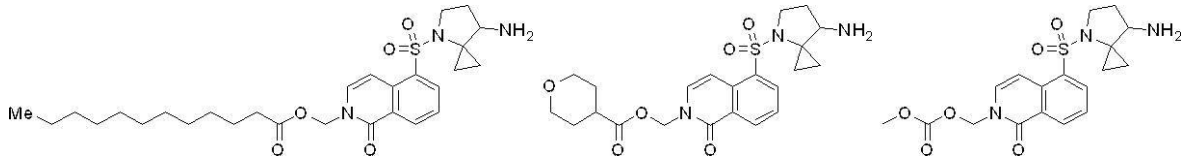


【化 2 8】

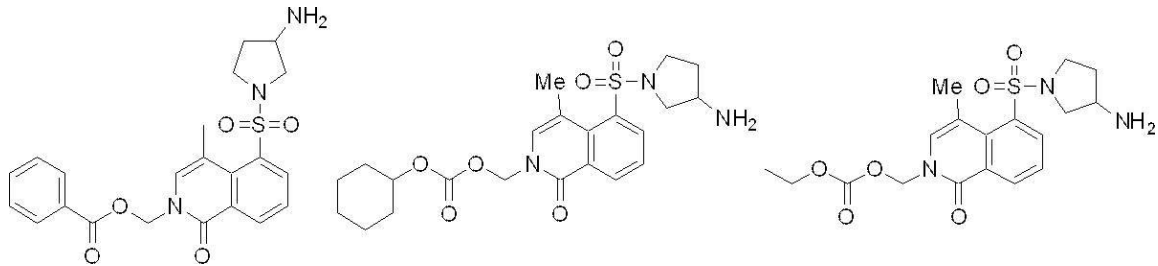


10

【化 2 9】

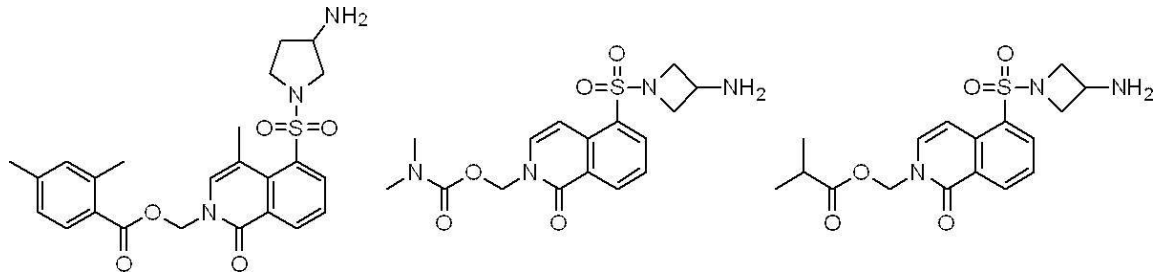


【化 3 0】



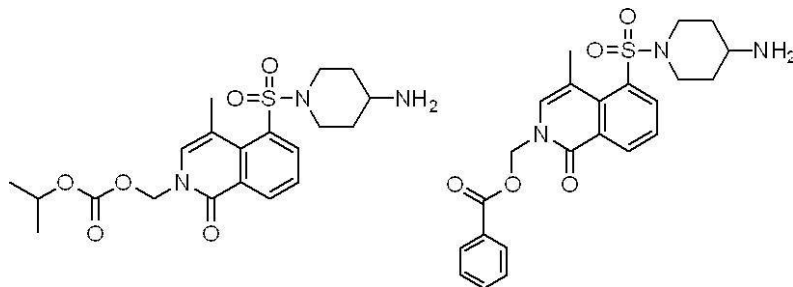
20

【化 3 1】



30

【化 3 2】



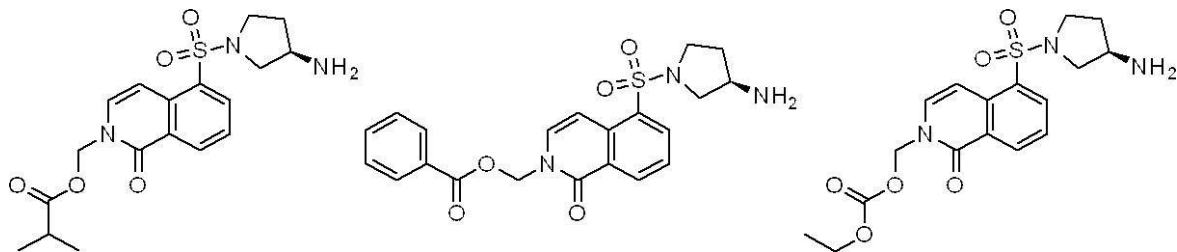
40

で示される、化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

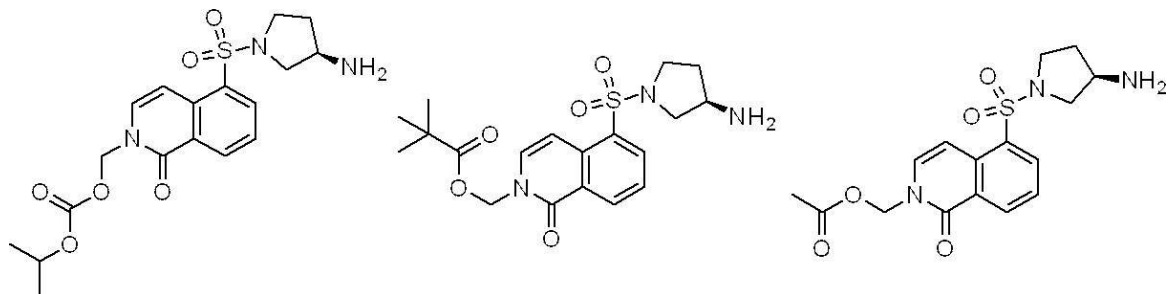
【請求項 2 1】

50

【化 3 3】



【化 3 4】



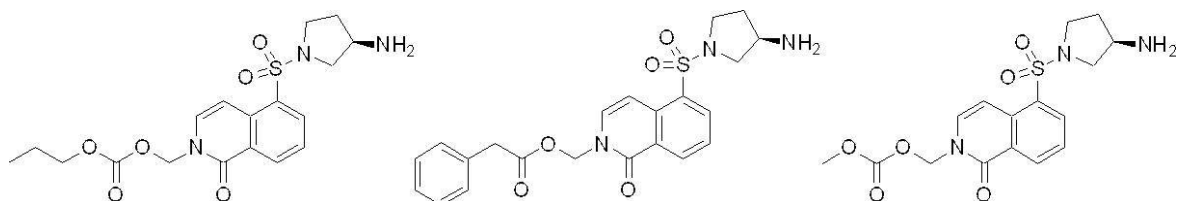
10

【化 3 5】



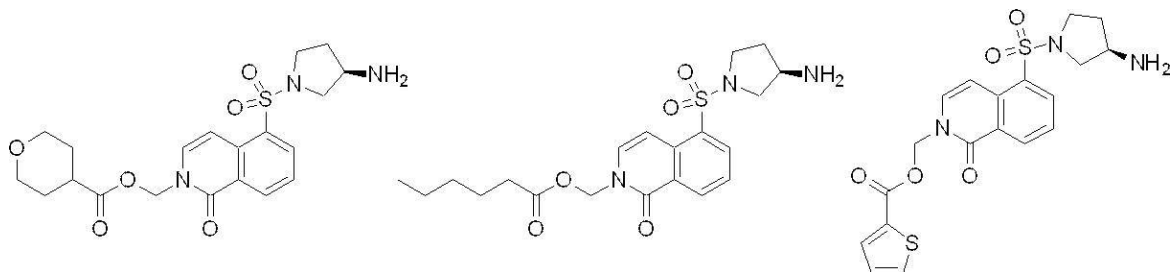
20

【化 3 6】



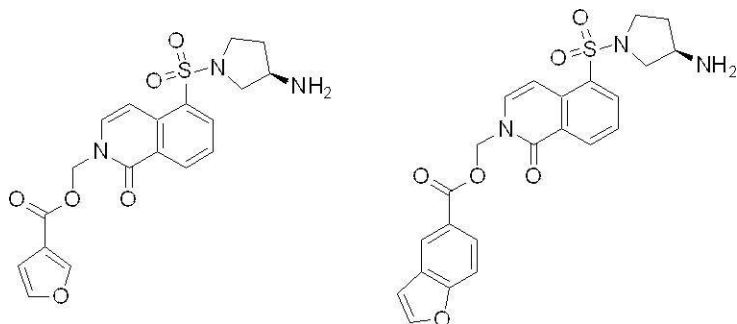
30

【化 3 7】



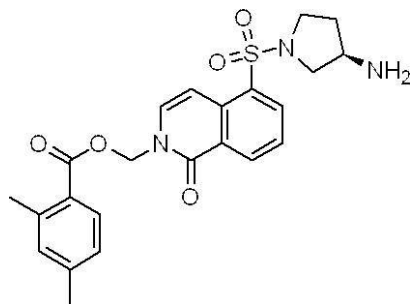
40

【化 3 8】



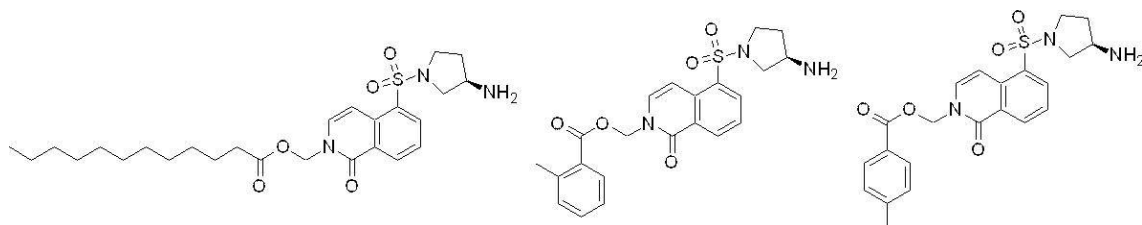
10

【化 3 9】

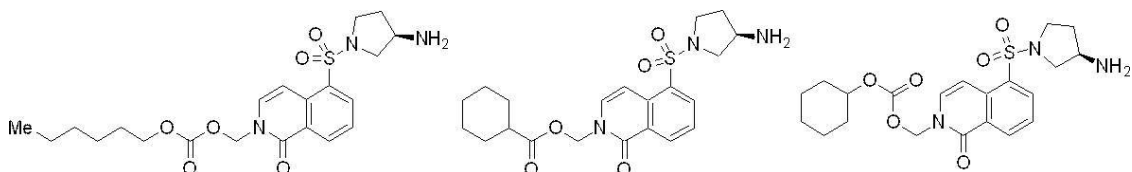


20

【化 4 0】

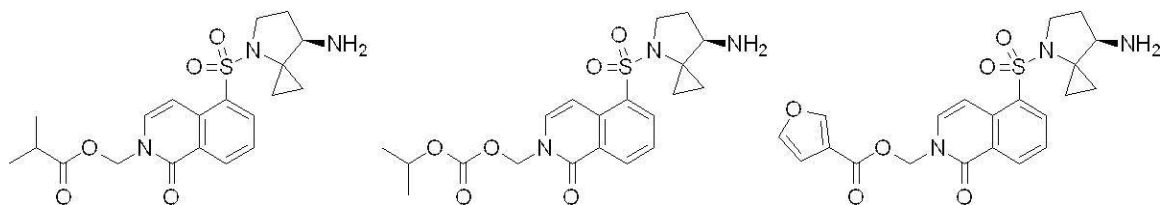


【化 4 1】



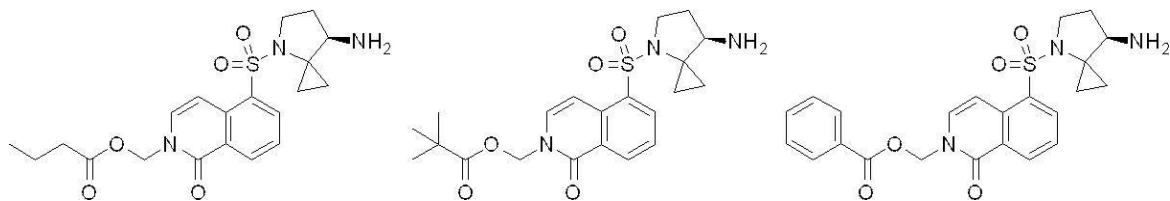
30

【化 4 2】



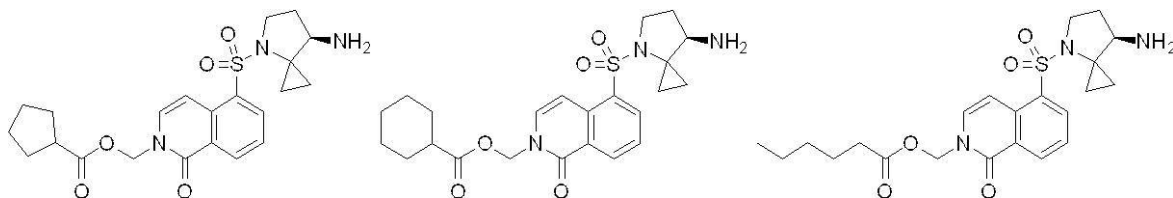
40

【化 4 3】



50

【化 4 4】

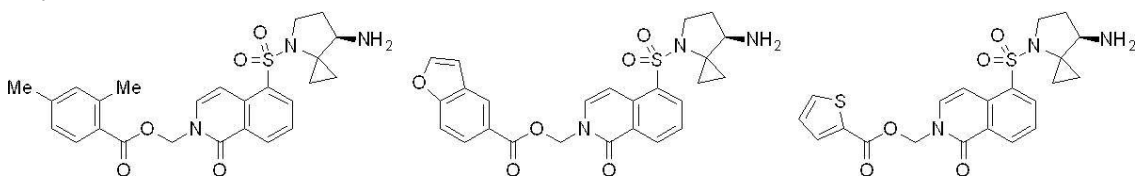


【化 4 5】



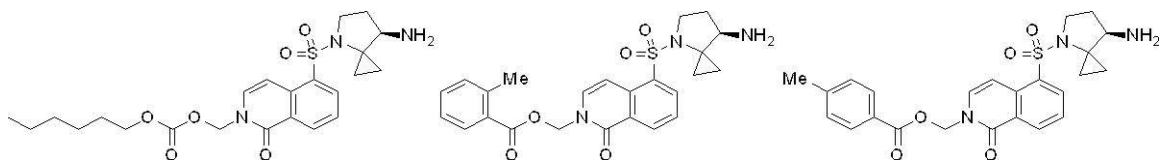
10

【化 4 6】

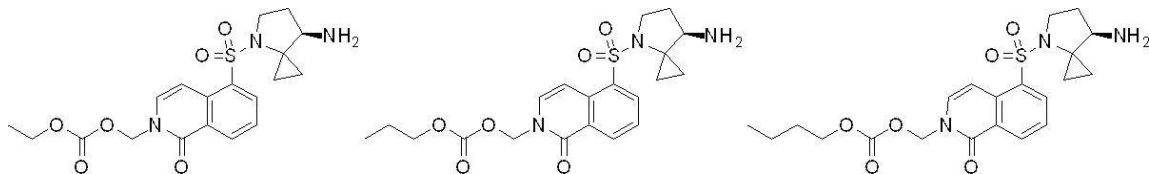


20

【化 4 7】

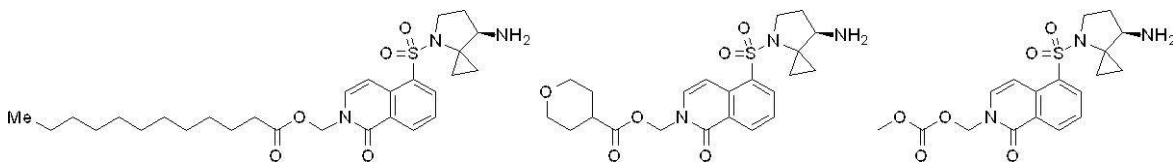


【化 4 8】

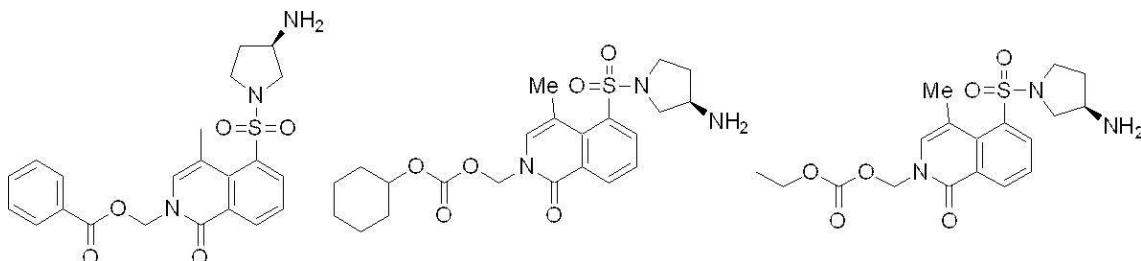


30

【化 4 9】



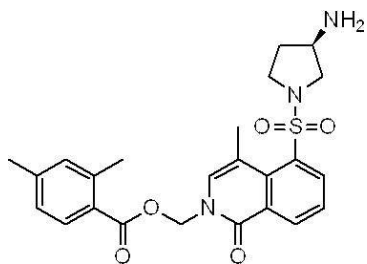
【化 5 0】



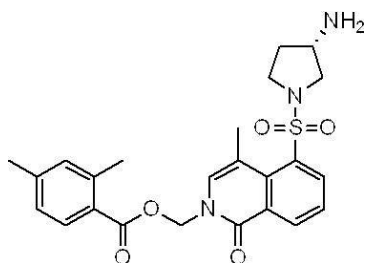
40

50

【化 5 1】

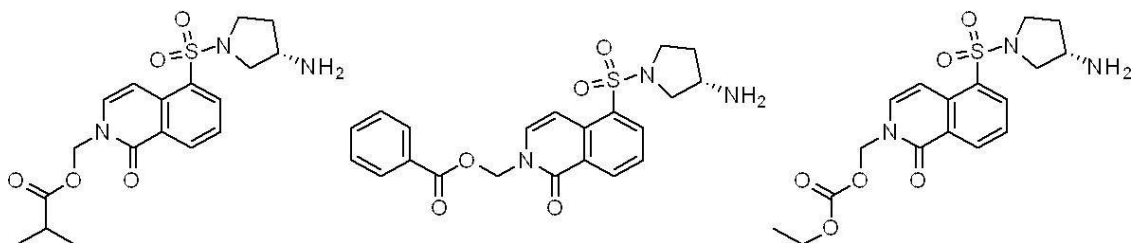


【化 5 2】



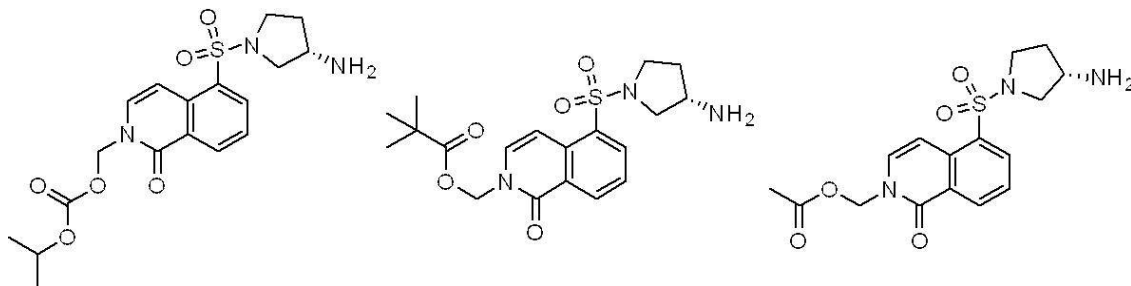
10

【化 5 3】



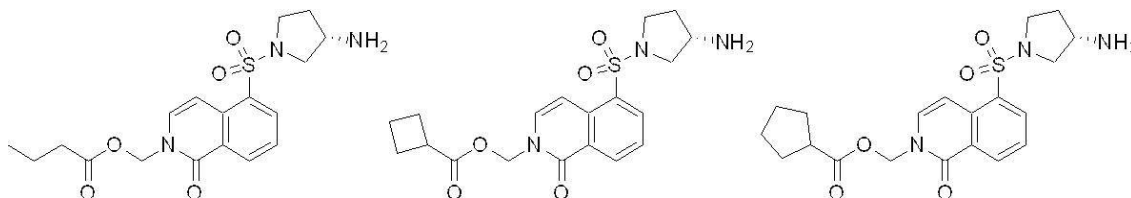
20

【化 5 4】



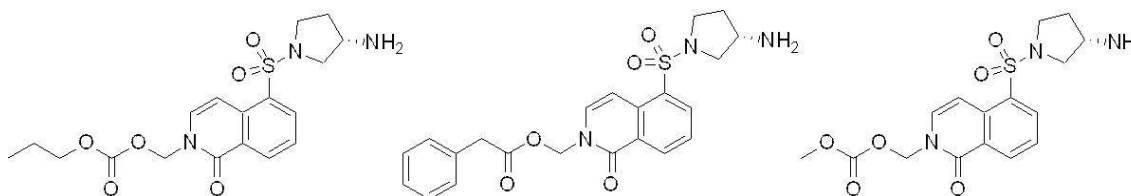
30

【化 5 5】



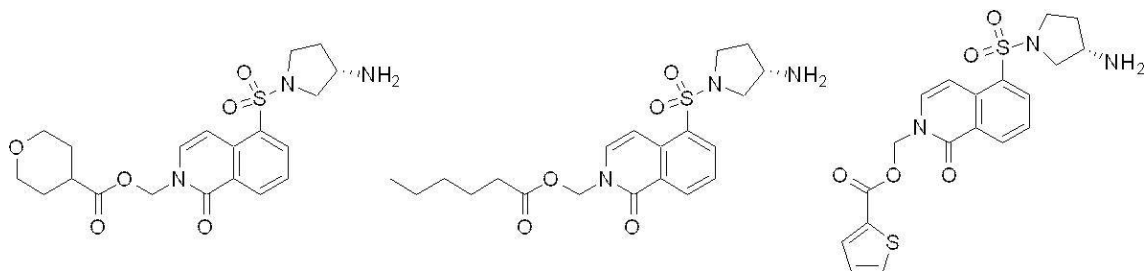
40

【化 5 6】

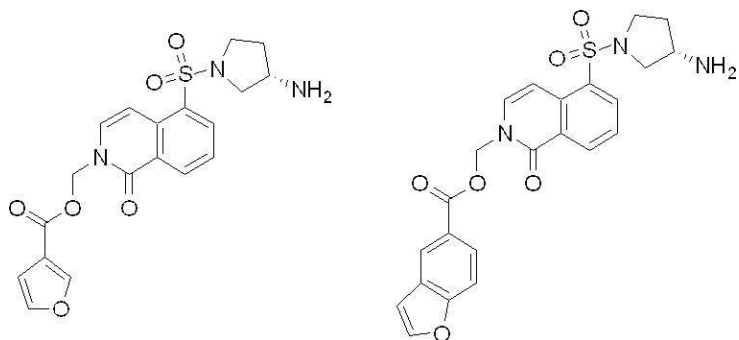


50

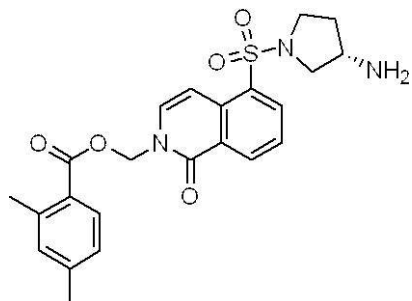
【化 5 7】



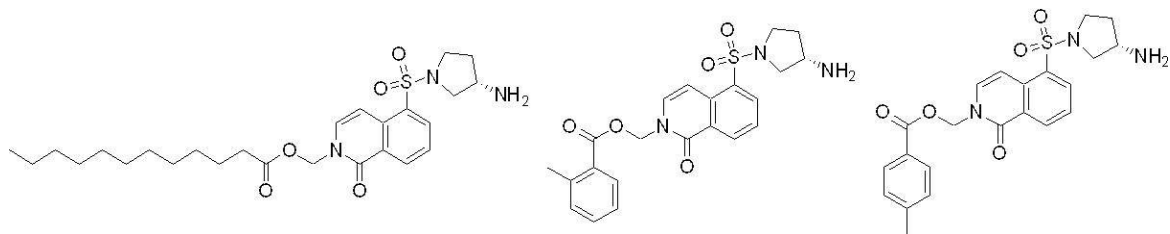
【化 5 8】



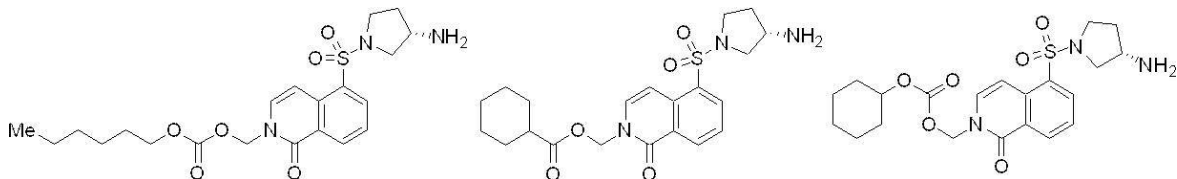
【化 5 9】



【化 6 0】



【化 6 1】



10

20

30

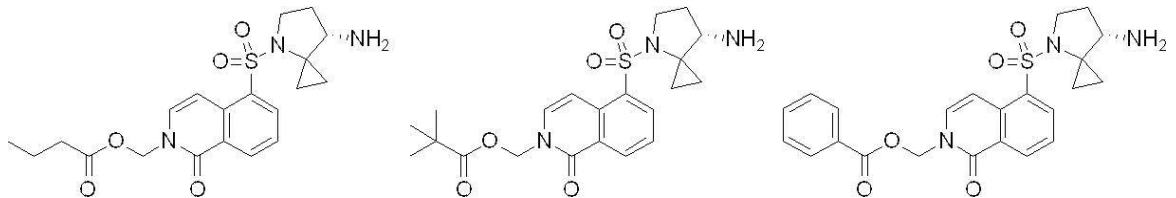
40

50

【化 6 2】

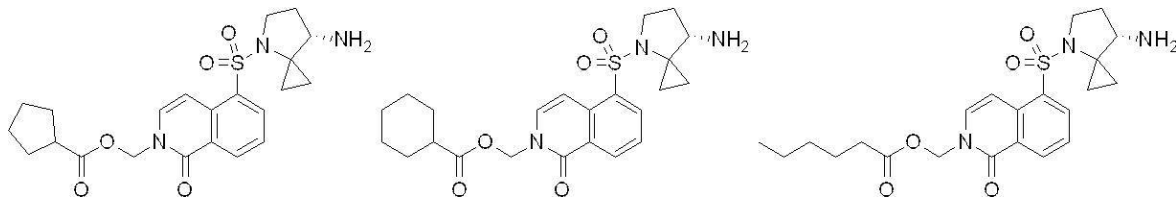


【化 6 3】



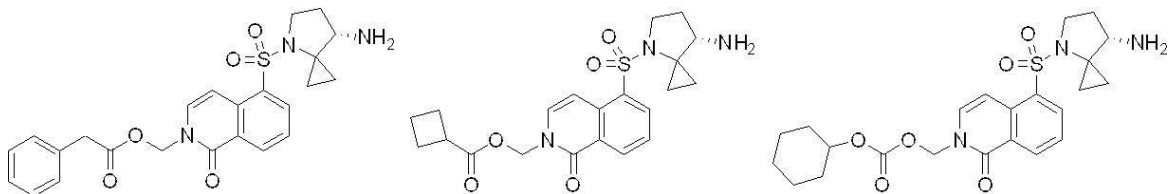
10

【化 6 4】

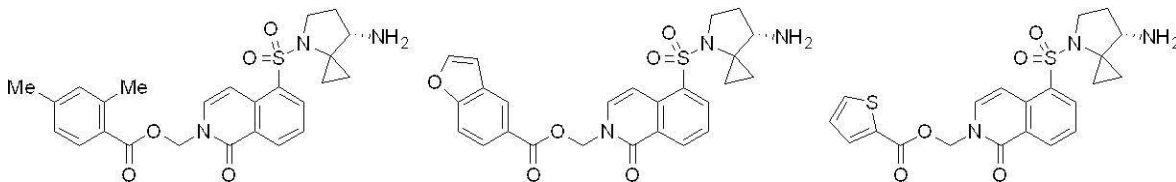


20

【化 6 5】

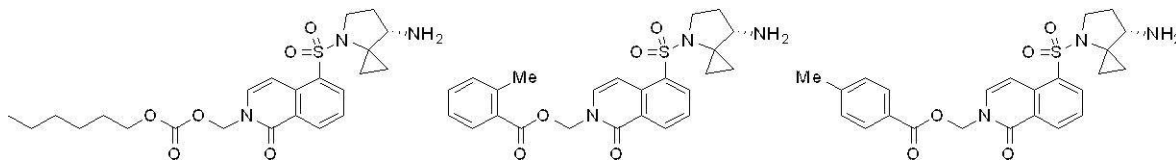


【化 6 6】



30

【化 6 7】



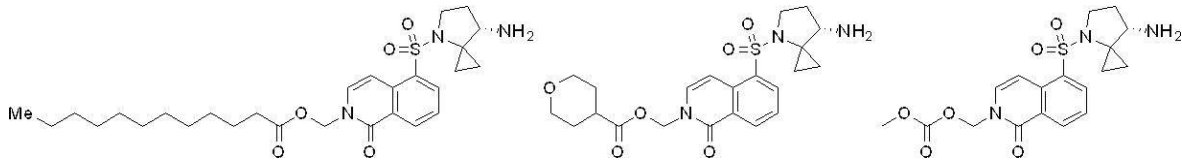
40

【化 6 8】

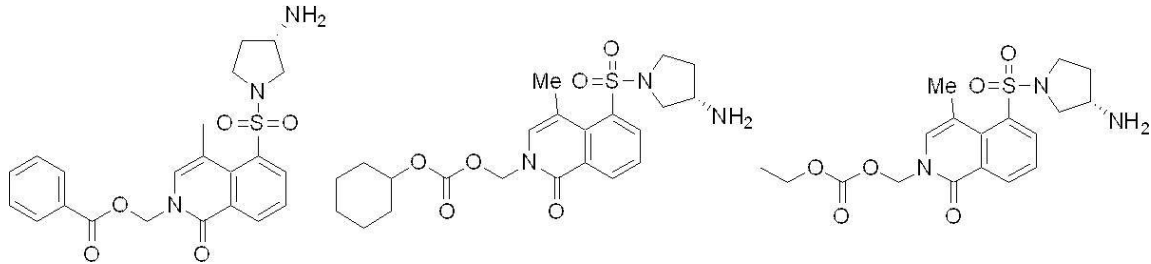


50

【化69】



【化70】



10

から選択される、請求項20に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項22】

活性成分として治療有効量の請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体又はその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を含む薬物組成物。

20

【請求項23】

ROCKプロテインキナーゼ関連疾患の治療に使用するための、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物、その幾何学的異性体若しくは立体異性体若しくはその薬学的に許容される塩を含む剤又は請求項22に記載の組成物。

【請求項24】

前記疾患は緑内障又は高眼圧症である、請求項23に記載の剤又は組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本出願は下記優先権を主張する：

CN201910544202.5、出願日2019-06-21

CN201911078066.1、出願日2019-11-06

本発明は一系列のROCKプロテインキナーゼ阻害薬としてのイソキノリン誘導体、及びROCKプロテインキナーゼ阻害薬緑内障又は高眼圧症関連薬物調製におけるその使用に関する。特に、式(1)で示される化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩に関する。

【背景技術】

【0002】

RHO関連プロテインキナーゼ(Rho associated kinase、略称ROCK)はセリン/スレオニンプロテインキナーゼに属し、RHOの下流標的エフェクター分子であり、人体内で広く発現する。RHO関連プロテインキナーゼ(ROCK)はミオシン軽鎖(MLC)の調節に関与し、血管拡張の治療に適用される。ROCKキナーゼはさらに小柱流出経路細胞に作用し、小柱細胞を拡張し、房水流出抵抗を下げるができる。最新の研究によれば、ROCKキナーゼ阻害薬はさらに角膜内皮細胞の損傷修復を促進し、線維化を防止できることが示されており、大きな応用が期待される。

40

【0003】

イソキノリンスルホンアミド系化合物は重要なROCKキナーゼ阻害薬の一つであり、現在、既に市販されているファスジルとK-115(特許WO2006057397A1)はいずれもイソキノリンスルホンアミド系化合物である。ファスジルは広い薬理作用を持つ新型薬物であり、RHOキナーゼ阻害物質であり、ミオシン軽鎖リン酸化酵素の活性を増加させることによ

50

り血管を拡張し、内皮細胞の張力を低下させ、脳組織微小循環を改善し、脳の盗血の発生や増加を生じないとともに、炎症因子に拮抗し、神経を保護してアポトーシスに抵抗し、神経再生を促進できる。また、K-115の獲得した及び潜在的な応用は、緑内障、高眼圧、糖尿病網膜障害合併症、加齢性黄斑変性症、角膜障害、白内障及び緑内障の術後の回復など、非常に広く、さらに系統薬に拡張できる可能性がある。

【0004】

特許WO2007026664A1は一系列のROCKキナーゼ阻害作用を有する化合物、例えば、対照化合物1と対照化合物2を記載しており、当該系列化合物は比較的良好な酵素活性を有するが、膜透過性、薬物動態学、創薬可能性などの面で改善が待たれる。本発明は構造修飾された類似化合物により、これらの面を顕著に改善した。

10

【0005】

【化1】



【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

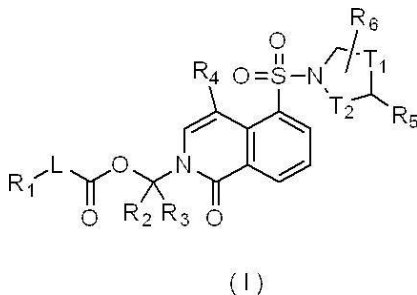
【0006】

本発明は、

式(1)：

【0007】

【化2】



30

【0008】

(式中、

T₁は-(CH₂)_n-から選択され、

T₂は-(CH₂)_m-及びC(R₇)(R₈)-から選択され、

R₁はC₁₋₁₆アルキル、フェニル、C₃₋₇シクロアルキル、3-8員ヘテロシクロアルキル及び5-10員ヘテロアリールから選択され、前記C₁₋₁₆アルキル、フェニル、C₃₋₇シクロアルキル、3-8員ヘテロシクロアルキル及び5-10員ヘテロアリールはそれぞれ独立して任意に1、2又は3個のR_aで置換され、

40

R₂及びR₃はそれぞれ独立してH、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN及びC₁₋₃アルキルから選択され、

R₄はH、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN及び任意に1、2又は3個のR_bで置換されるC₁₋₃アルキルから選択され、

R₅はNR₉R₁₀から選択され、

R₆はH、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN及びC₁₋₃アルキルから選択され、

R₇及びR₈はそれぞれ独立してH、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN及び任意に1、2又は3個のR_cで置換されるC₁₋₃アルキルから選択され、

50

または、 R_7 、 R_8 はこれらと結合する原子と共同で任意に1、2又は3個の R_d で置換される C_{3-5} シクロアルキルを構成し、

R_9 及び R_{10} はそれぞれ独立してH及び任意に1、2又は3個の R_e で置換される C_{1-3} アルキルから選択され、

Lは単結合、-O-及び NR_{11} -から選択され、

R_{11} はH及び C_{1-3} アルキルから選択され、

nは0、1及び2から選択され、

mは0、1、2及び3から選択され、

R_a はF、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシから選択され、

前記 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシは任意に1、2又は3個のRで置換され、

R_b 、 R_c 、 R_d 及び R_e はそれぞれ独立してH、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN及び C_{1-3} アルキルから選択され、

RはF、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN及び CH_3 から選択され、

前記3-8員ヘテロシクロアルキル及び5-10員ヘテロアリールはそれぞれ独立して、1、2、3又は4個の、独立して-NH-、-O-、-S-及びNから選択されるヘテロ原子又はヘテロ原子団を含む。))

で示される化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩、を提供する。

【課題を解決するための手段】

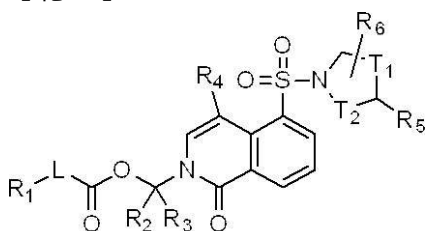
【0009】

本発明は、

式(1)：

【0010】

【化3】



(1)

【0011】

(式中、

T_1 は $-(CH_2)_n-$ から選択され、

T_2 は $-(CH_2)_m-$ 及び $C(R_7)(R_8)-$ から選択され、

R_1 は C_{1-16} アルキル、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、3-8員ヘテロシクロアルキル及び5-10員ヘテロアリールから選択され、前記 C_{1-16} アルキル、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル、3-8員ヘテロシクロアルキル及び5-10員ヘテロアリールはそれぞれ独立して任意に1、2又は3個の R_a で置換され、

R_2 及び R_3 はそれぞれ独立してH、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN及び C_{1-3} アルキルから選択され、

R_4 はH、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN及び任意に1、2又は3個の R_b で置換される C_{1-3} アルキルから選択され、

R_5 は NR_9R_{10} から選択され、

R_6 はF、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN及び C_{1-3} アルキルから選択され、

R_7 及び R_8 はそれぞれ独立してH、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN及び任意に1、2又は3個の R_c で置換される C_{1-3} アルキルから選択され、

10

20

30

40

50

または、 R_7 、 R_8 はこれらと結合する原子と共同で任意に1、2又は3個の R_d で置換される C_{3-5} シクロアルキルを構成し、

R_9 及び R_{10} はそれぞれ独立してH及び任意に1、2又は3個の R_e で置換される C_{1-3} アルキルから選択され、

Lは単結合、-O-及び NR_{11} -から選択され、

R_{11} はH及び C_{1-3} アルキルから選択され、

nは0、1及び2から選択され、

mは0、1、2及び3から選択され、

R_a はH、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシから選択され、前記 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} アルコキシは任意に1、2又は3個のRで置換され、

R_b 、 R_c 、 R_d 及び R_e はそれぞれ独立してH、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN及び C_{1-3} アルキルから選択され、

RはF、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN及び CH_3 から選択され、

前記3-8員ヘテロシクロアルキル及び5-10員ヘテロアリアルはそれぞれ独立して、1、2、3又は4個の、独立して-NH-、-O-、-S-及びNから選択されるヘテロ原子又はヘテロ原子団を含む。))

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩、を提供する。

【0012】

本発明の一部の方案において、上記 R_a はF、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CH_2CH_3 及び OCH_3 から選択され、その他の変数は本発明により定義されたとおりである。

【0013】

本発明の一部の方案において、上記 R_a はH、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CH_2CH_3 及び OCH_3 から選択され、その他の変数は本発明により定義されたとおりである。

【0014】

本発明の一部の方案において、上記 R_1 は C_{1-12} アルキル、フェニル、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、ピペリジル、チエニル、フリル、ピリル及びベンゾフリルから選択され、前記 C_{1-12} アルキル、フェニル、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、ピペリジル、チエニル、フリル、ピリル及びベンゾフリルはそれぞれ独立して任意に1、2又は3個の R_a で置換され、その他の変数は本発明により定義されたとおりである。

【0015】

10

20

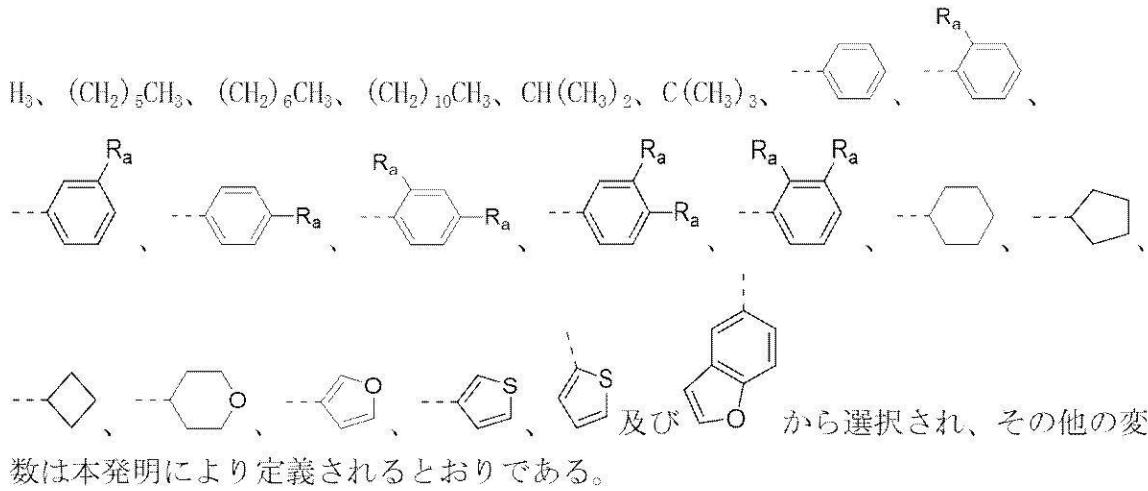
30

40

50

【化4】

本発明の一部の方案において、上記R₁はCH₃、CH₂CH₃、(CH₂)₂CH₃、(CH₂)₃CH₃、(CH₂)₄C

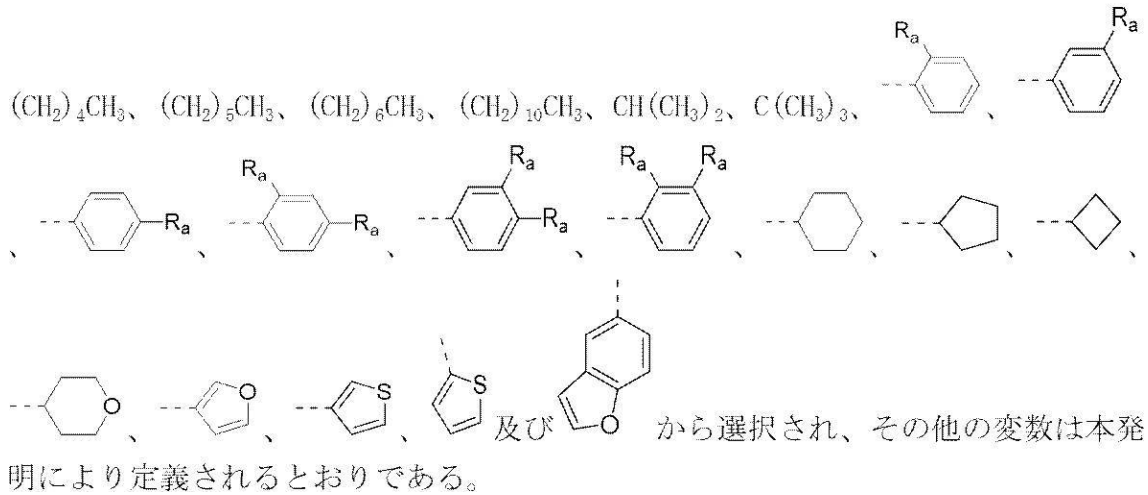


10

【0016】

【化5】

本発明の一部の方案において、上記R₁はCH₃、CH₂CH₃、(CH₂)₂CH₃、(CH₂)₃CH₃、



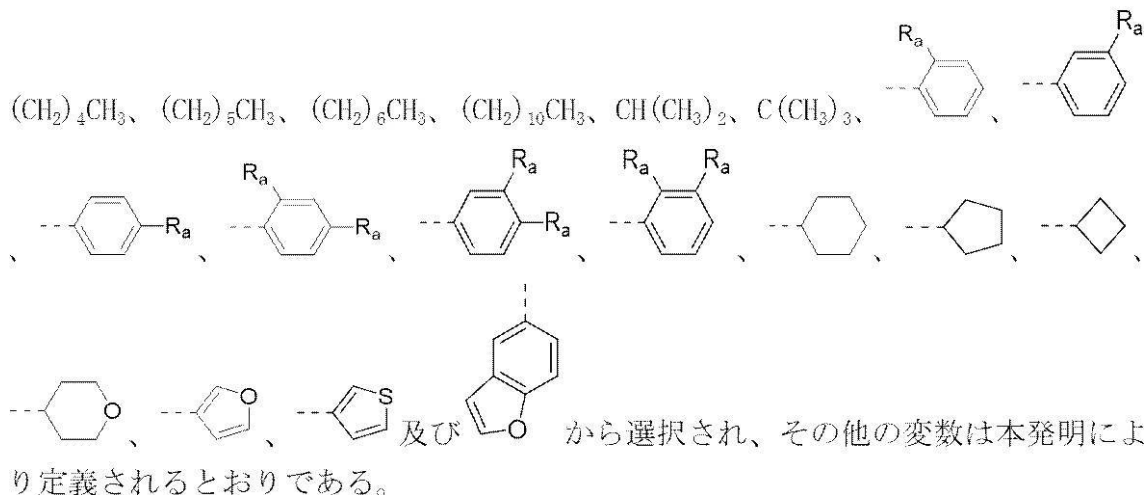
20

30

【0017】

【化6】

本発明の一部の方案において、上記R₁はCH₃、CH₂CH₃、(CH₂)₂CH₃、(CH₂)₃CH₃、



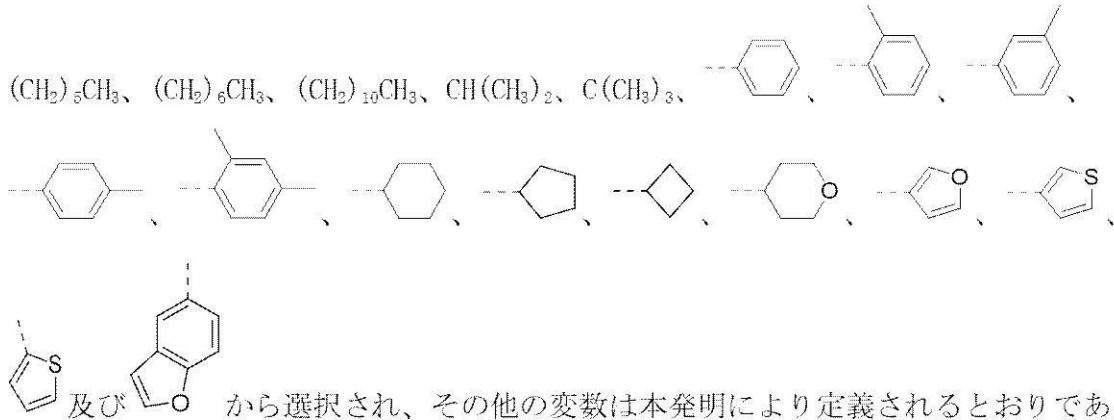
40

50

【 0 0 1 8 】

【 化 7 】

本発明の一部の方案において、上記R₁はCH₃、CH₂CH₃、(CH₂)₂CH₃、(CH₂)₃CH₃、(CH₂)₄CH₃、

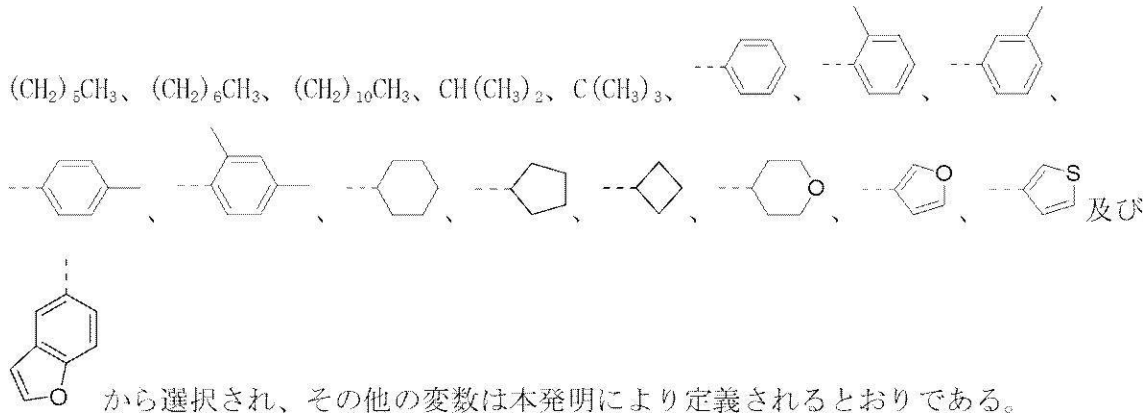


10

【 0 0 1 9 】

【 化 8 】

本発明の一部の方案において、上記R₁はCH₃、CH₂CH₃、(CH₂)₂CH₃、(CH₂)₃CH₃、(CH₂)₄CH₃、



20

30

【 0 0 2 0 】

本発明の一部の方案において、上記R₂及びR₃はそれぞれ独立してH、F、Cl、Br、I、OH及びNH₂から選択され、その他の変数は本発明により定義されたとおりである。

【 0 0 2 1 】

本発明の一部の方案において、上記R₂及びR₃はそれぞれ独立してH、F、Cl、Br、I、OH、NH₂から選択され、その他の変数は本発明により定義されたとおりである。

【 0 0 2 2 】

本発明の一部の方案において、上記R₄はH、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃及びCH₂CH₃から選択され、その他の変数は本発明により定義されたとおりである。

【 0 0 2 3 】

本発明の一部の方案において、上記R₉及びR₁₀はそれぞれ独立してH、CH₃及びCH₂CH₃から選択され、その他の変数は本発明により定義されたとおりである。

40

【 0 0 2 4 】

本発明の一部の方案において、上記R₅はNH₂、NH(CH₃)及びN(CH₃)₂から選択され、その他の変数は本発明により定義されたとおりである。

【 0 0 2 5 】

本発明の一部の方案において、上記R₆はH、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN及びCH₃から選択され、その他の変数は本発明により定義されたとおりである。

【 0 0 2 6 】

本発明の一部の方案において、上記R₆はF、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN及びCH₃から選択

50

され、その他の変数は本発明により定義されたとおりである。

【0027】

本発明の一部の方案において、上記R₇及びR₈はそれぞれ独立してF、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN及びCH₃から選択され、その他の変数は本発明により定義されたとおりである。

【0028】

本発明の一部の方案において、上記R₇及びR₈はそれぞれ独立してH、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN及びCH₃から選択され、その他の変数は本発明により定義されたとおりである。

【0029】

本発明の一部の方案において、上記R₇、R₈はこれらと結合する原子と共同で任意に1、2又は3個のR_dで置換されるシクロプロパンを構成し、その他の変数は本発明により定義されたとおりである。

【0030】


本発明の一部の方案において、上記R₇、R₈はこれらと結合する原子と共同でシクロプロパンを構成する、その他の変数は本発明により定義されたとおりである。

【0031】

本発明の一部の方案において、上記Lは単結合、-O-、-NH-及びN(CH₃)-から選択され、その他の変数は本発明により定義されたとおりである。

【0032】

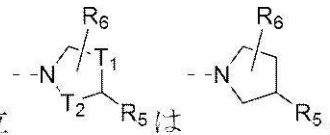
【化9】

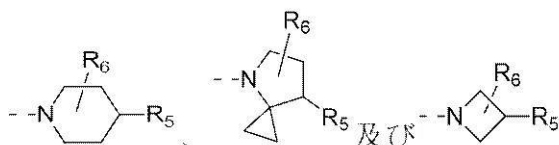
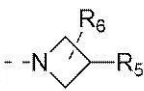
本発明の一部の方案において、上記T₂は-CH₂-、-(CH₂)₂-及びから選択され、その他の変数は本発明により定義されたとおりである。

【0033】

【化10】

本発明の一部の方案において、上記構成単位

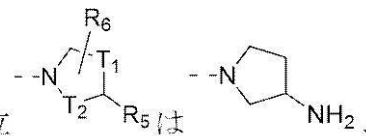


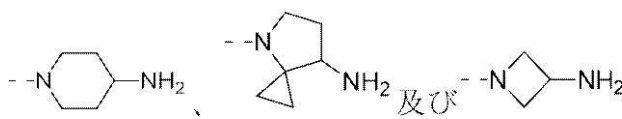

 及び
 
 から選択され、その他の変数は本発明により定義されたとおりである。

【0034】

【化11】

本発明の一部の方案において、上記構成単位




 から選択され、その他の変数は本発明により定義されたとおりである。

【0035】

10

20

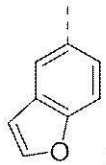
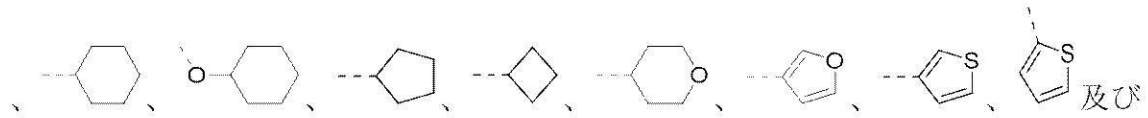
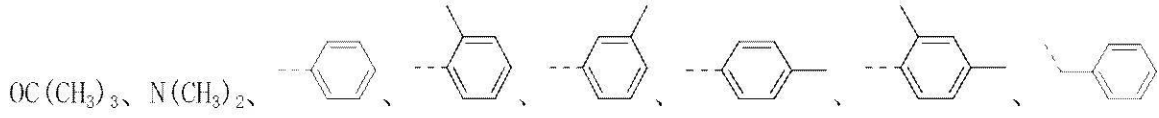
30

40

50

【化 1 2】

本発明の一部の方案において、上記構成単位 R_1^{L-} は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $(CH_2)_2CH_3$ 、 $(CH_2)_3CH_3$ 、 $(CH_2)_4CH_3$ 、 $(CH_2)_5CH_3$ 、 $(CH_2)_6CH_3$ 、 $(CH_2)_{10}CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $O(CH_2)_2CH_3$ 、 $O(CH_2)_3CH_3$ 、 $O(CH_2)_4CH_3$ 、 $O(CH_2)_5CH_3$ 、 $O(CH_2)_6CH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、

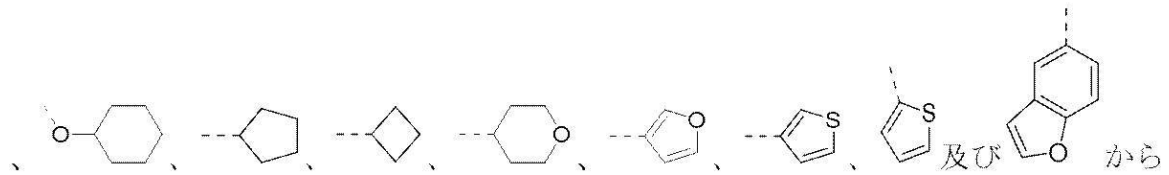
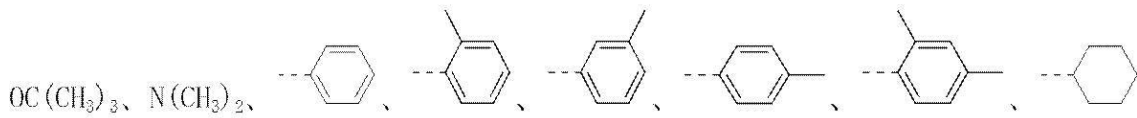


から選択され、その他の変数は本発明により定義されたとおりである。

【 0 0 3 6】

【化 1 3】

本発明の一部の方案において、上記構成単位 R_1^{L-} は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $(CH_2)_2CH_3$ 、 $(CH_2)_3CH_3$ 、 $(CH_2)_4CH_3$ 、 $(CH_2)_5CH_3$ 、 $(CH_2)_6CH_3$ 、 $(CH_2)_{10}CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $O(CH_2)_2CH_3$ 、 $O(CH_2)_3CH_3$ 、 $O(CH_2)_4CH_3$ 、 $O(CH_2)_5CH_3$ 、 $O(CH_2)_6CH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、



選択され、その他の変数は本発明により定義されたとおりである。

【 0 0 3 7】

10

20

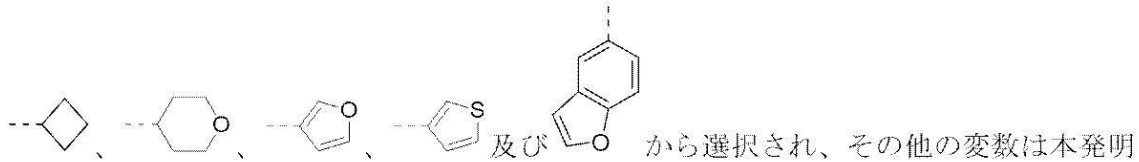
30

40

50

【化14】

本発明の一部の方案において、上記構成単位 R_1-L は CH_3 、 CH_2CH_3 、 $(CH_2)_2CH_3$ 、 $(CH_2)_3CH_3$ 、 $(CH_2)_4CH_3$ 、 $(CH_2)_5CH_3$ 、 $(CH_2)_6CH_3$ 、 $(CH_2)_{10}CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $O(CH_2)_2CH_3$ 、 $O(CH_2)_3CH_3$ 、 $O(CH_2)_4CH_3$ 、 $O(CH_2)_5CH_3$ 、 $O(CH_2)_6CH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $N(CH_3)_2$



から選択され、その他の変数は本発明により定義されるとおりである。

10

【0038】

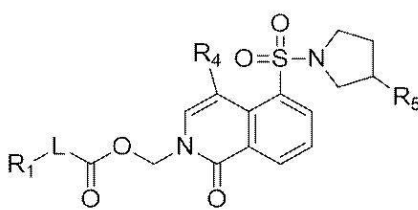
本発明のさらなる一部の方案は上記各変数の任意の組み合わせによるものである。

【0039】

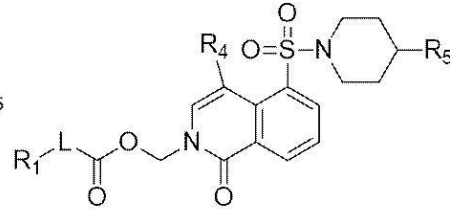
本発明の一部の方案において、

【0040】

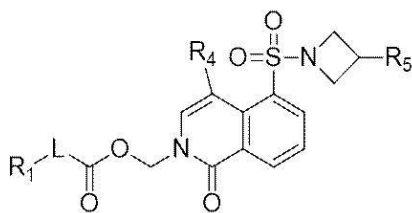
【化15】



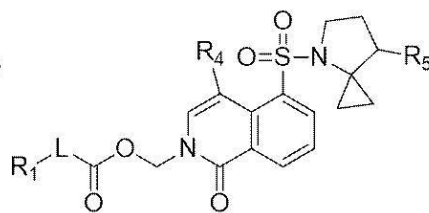
(1-1)



(1-2)



(1-3)



(1-4)

【0041】

から選択され、

但し、

R_1 、 R_4 、 R_5 及び L は本発明により定義されるとおりである、上記化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0042】

本発明の一部の方案において、

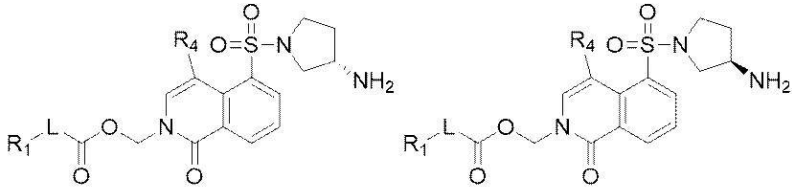
【0043】

30

40

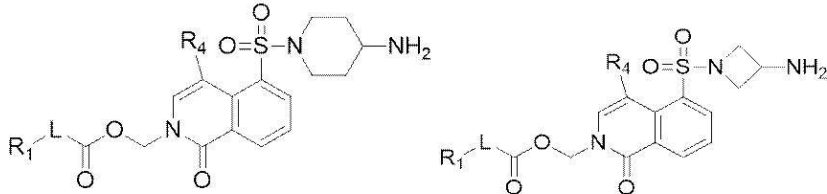
50

【化16】



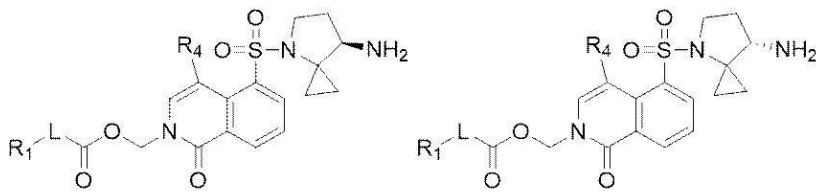
(I-1a)

(I-1b)



(I-2)

(I-3)



(I-4a)

(I-4b)

【0044】

から選択され、

但し、

R₁、R₄及びLは本発明により定義されるとおりである、
上記化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。

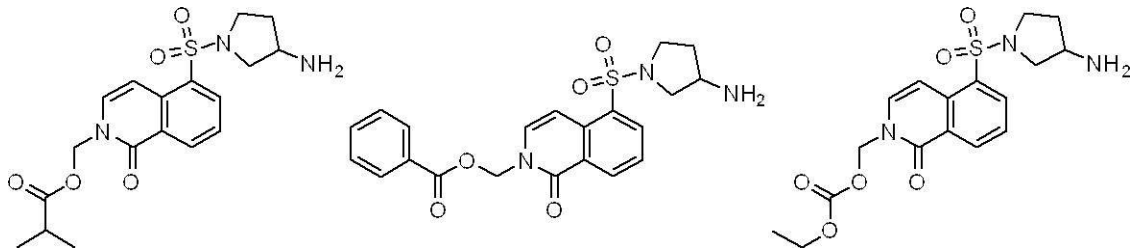
【0045】

本発明はさらに、

下式：

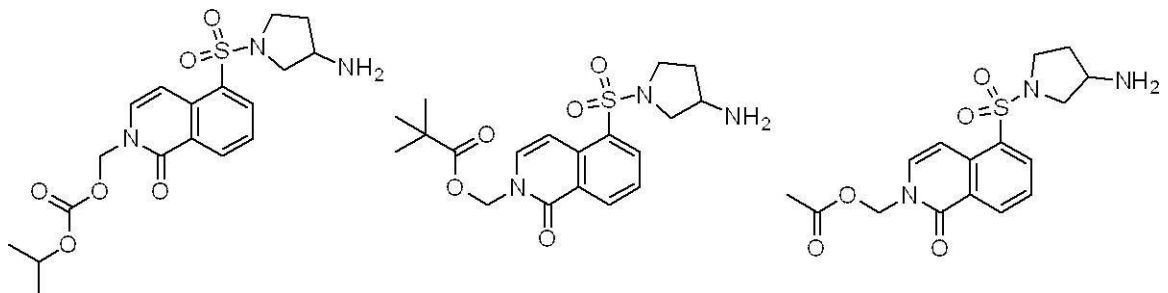
【0046】

【化17】



【0047】

【化18】



10

20

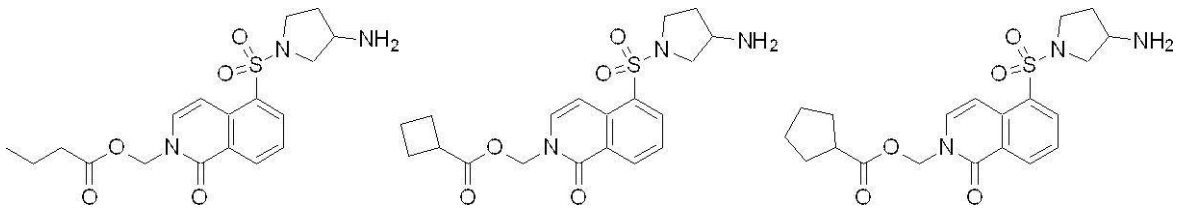
30

40

50

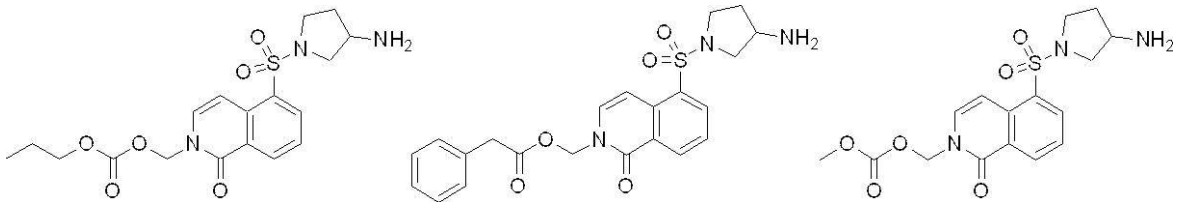
【 0 0 4 8 】

【 化 1 9 】



【 0 0 4 9 】

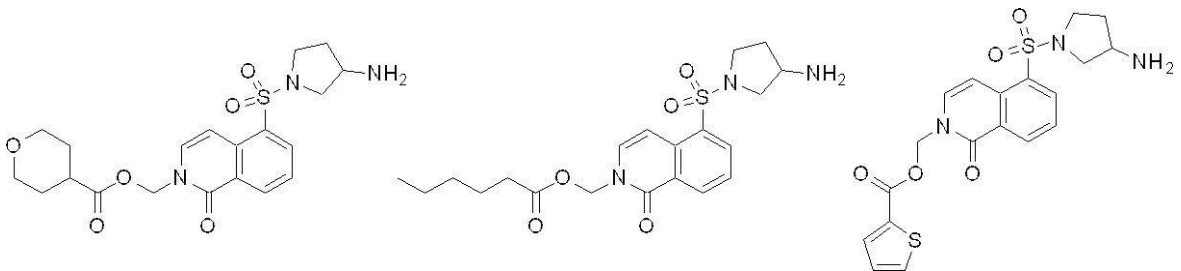
【 化 2 0 】



10

【 0 0 5 0 】

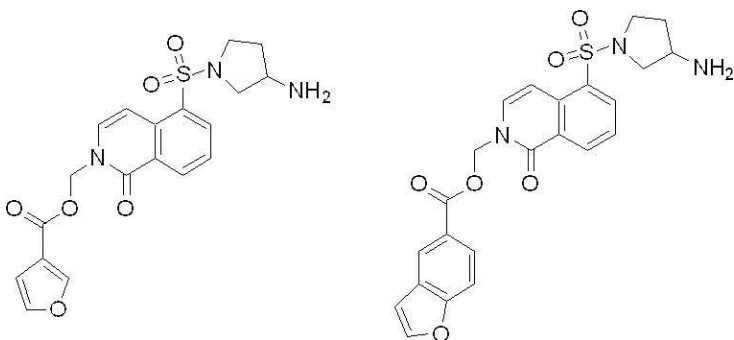
【 化 2 1 】



20

【 0 0 5 1 】

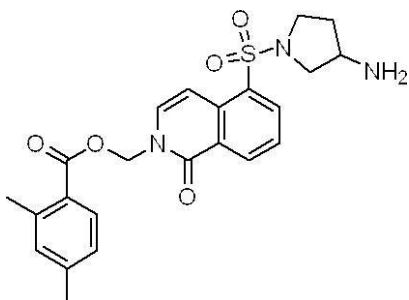
【 化 2 2 】



30

【 0 0 5 2 】

【 化 2 3 】

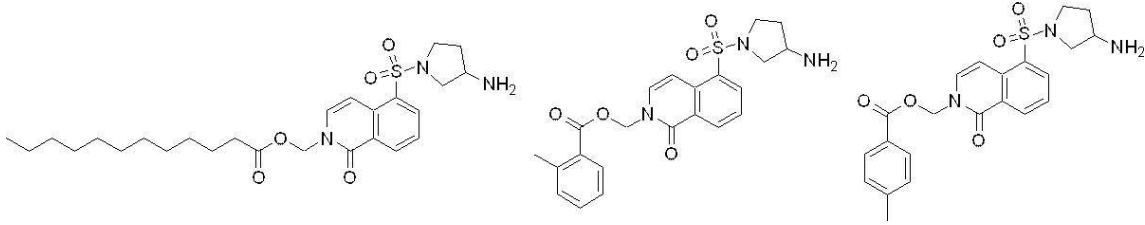


40

【 0 0 5 3 】

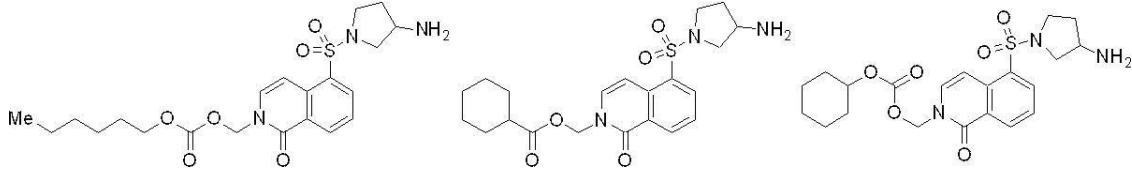
50

【化24】



【0054】

【化25】



10

【0055】

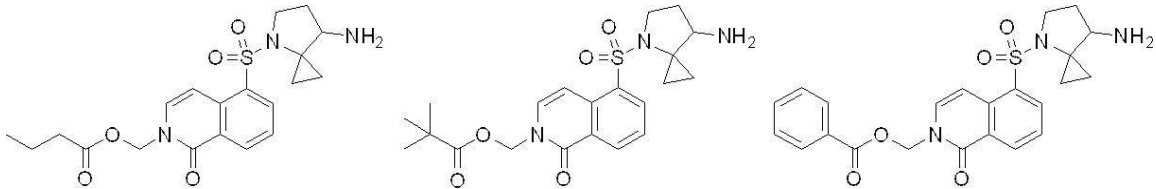
【化26】



20

【0056】

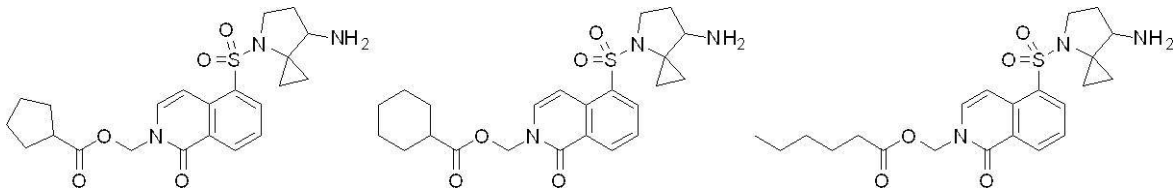
【化27】



30

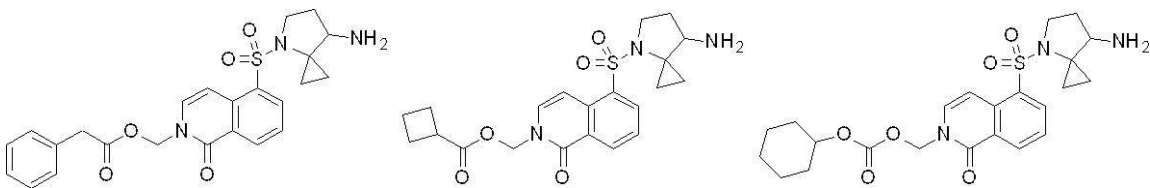
【0057】

【化28】



【0058】

【化29】

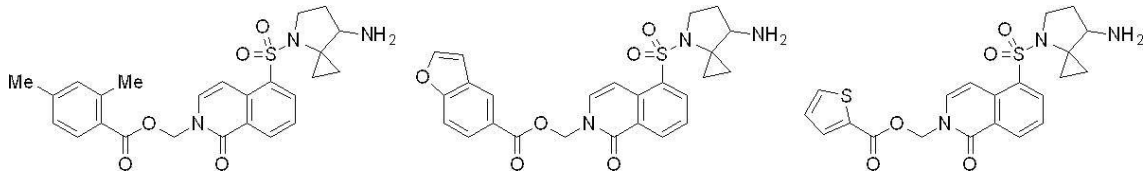


40

【0059】

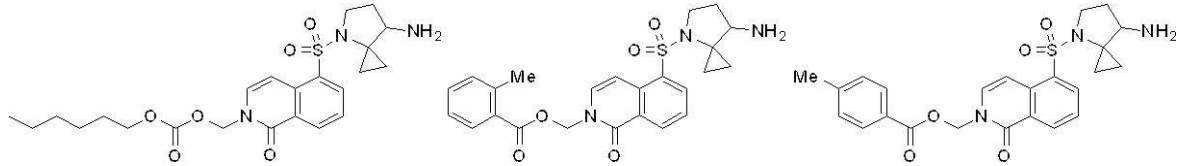
50

【化30】



【0060】

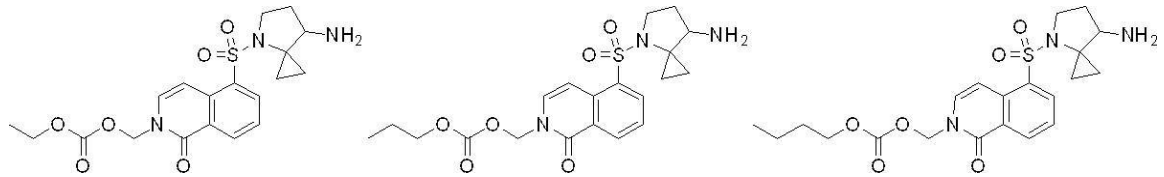
【化31】



10

【0061】

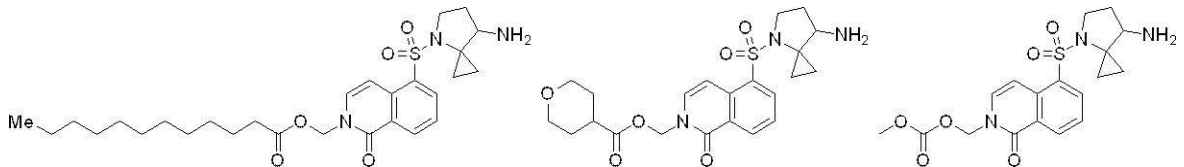
【化32】



20

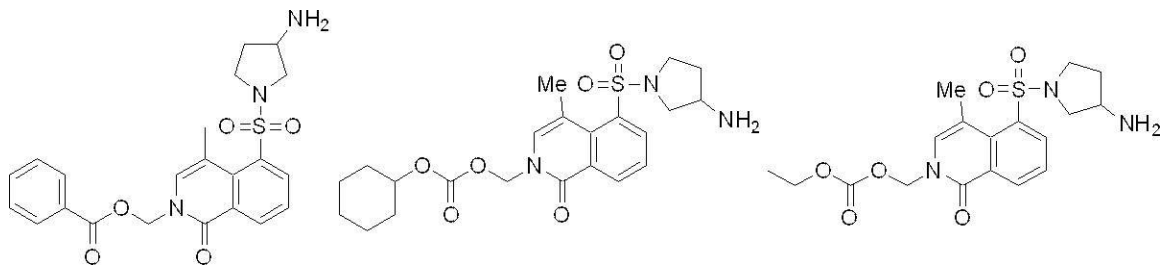
【0062】

【化33】



【0063】

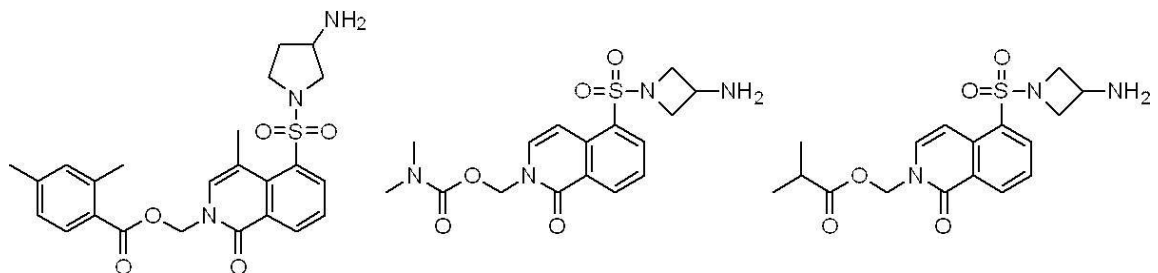
【化34】



30

【0064】

【化35】

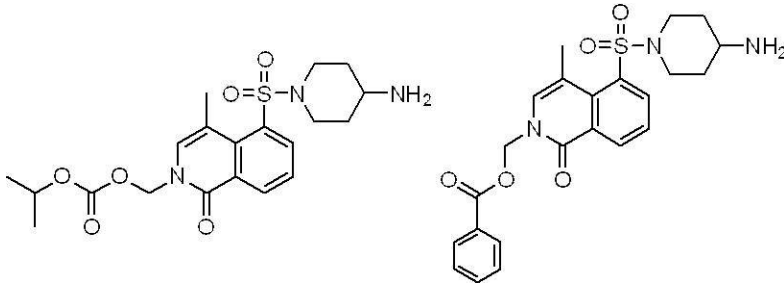


40

【0065】

50

【化36】



【0066】

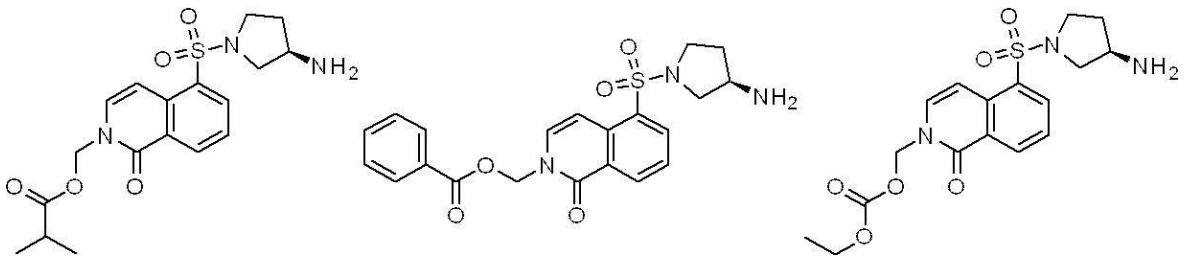
で示される化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩、を提供する。

【0067】

本発明の一部の方案において、

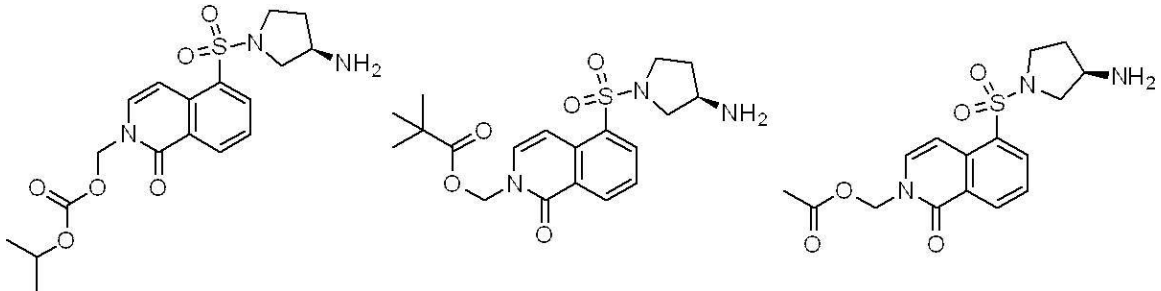
【0068】

【化37】



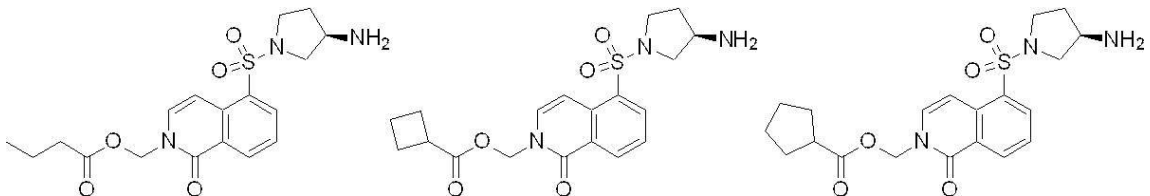
【0069】

【化38】



【0070】

【化39】



【0071】

10

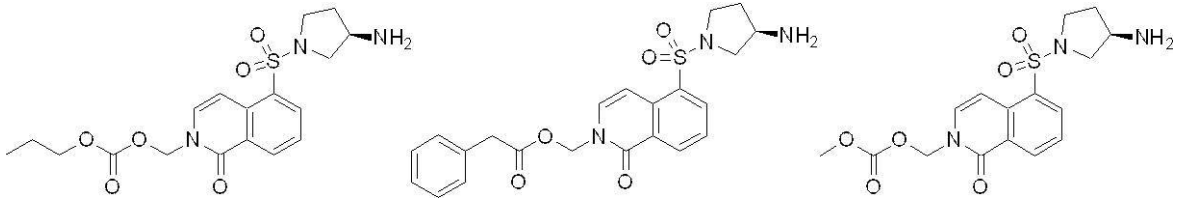
20

30

40

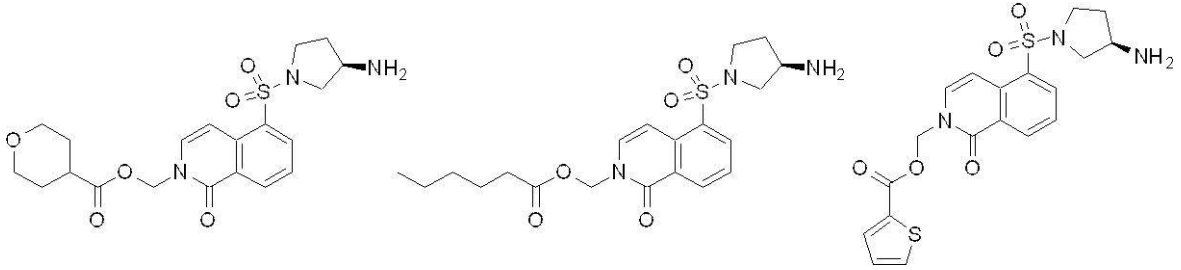
50

【化40】



【0072】

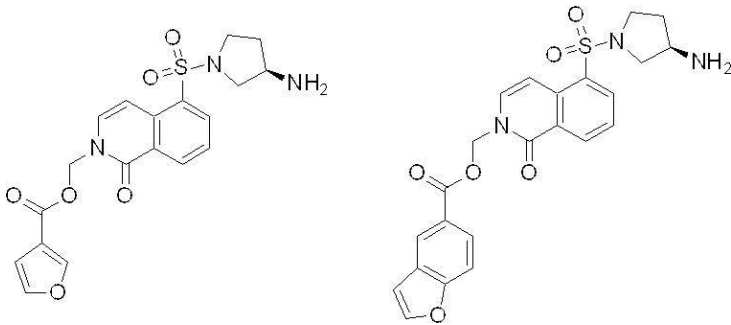
【化41】



10

【0073】

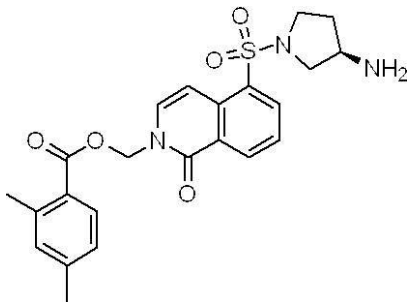
【化42】



20

【0074】

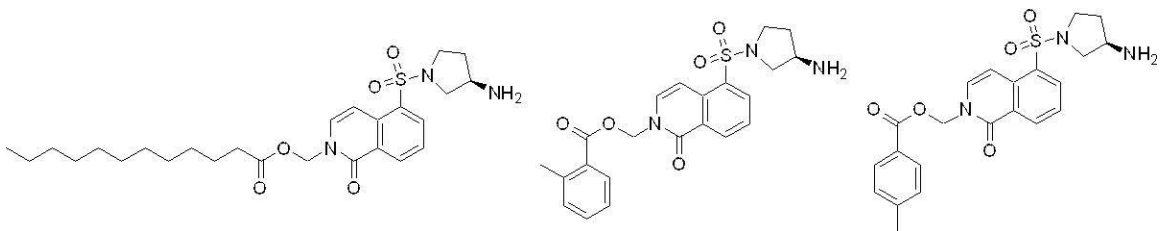
【化43】



30

【0075】

【化44】

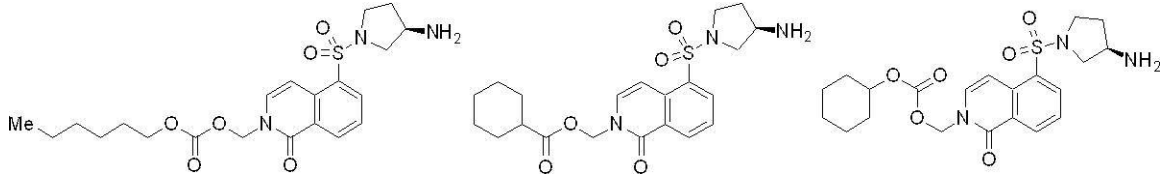


40

【0076】

50

【化 4 5】



【 0 0 7 7】

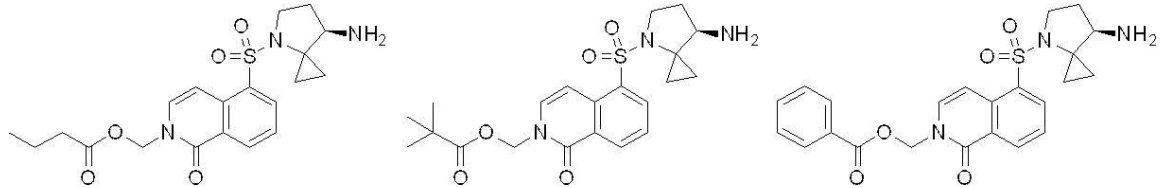
【化 4 6】



10

【 0 0 7 8】

【化 4 7】



20

【 0 0 7 9】

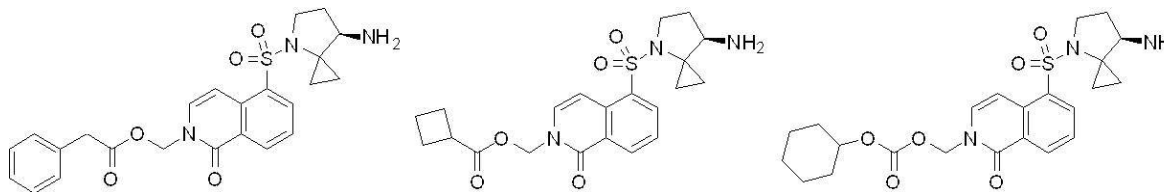
【化 4 8】



30

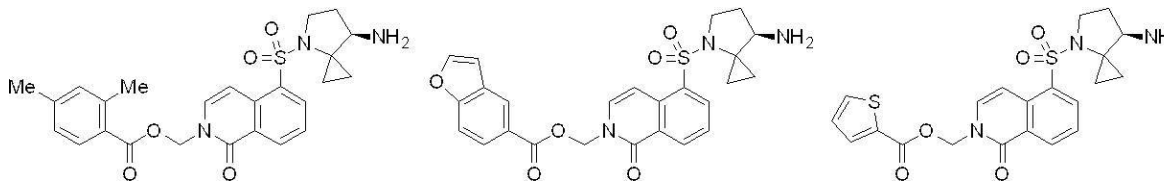
【 0 0 8 0】

【化 4 9】



【 0 0 8 1】

【化 5 0】

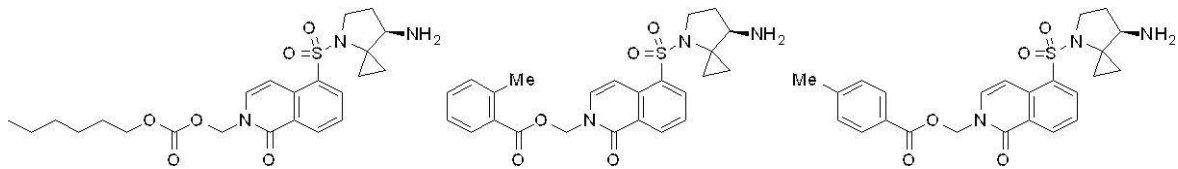


40

【 0 0 8 2】

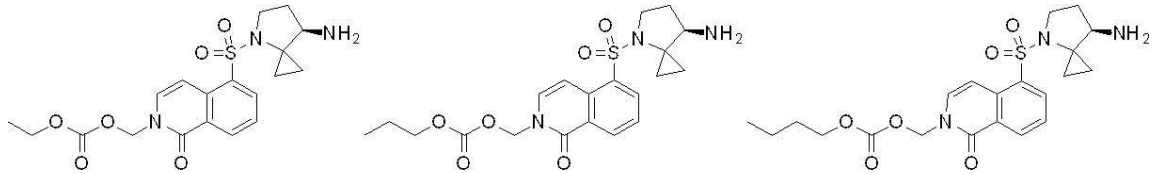
50

【化51】



【0083】

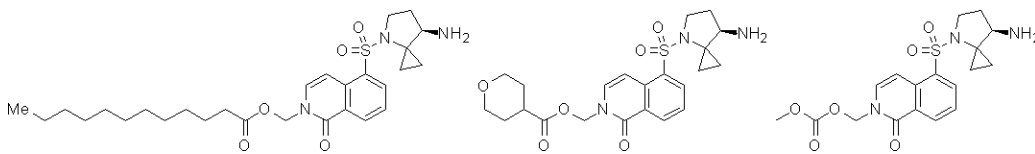
【化52】



10

【0084】

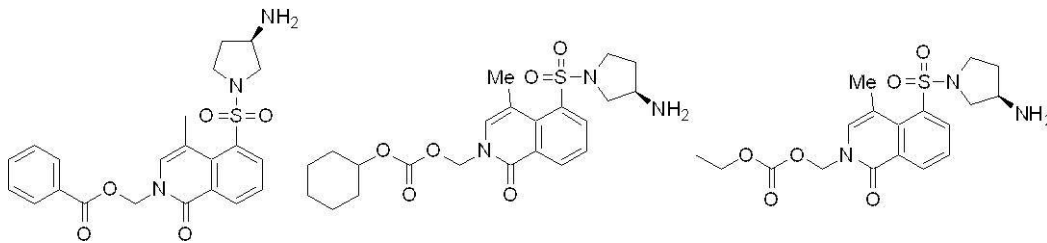
【化53】



20

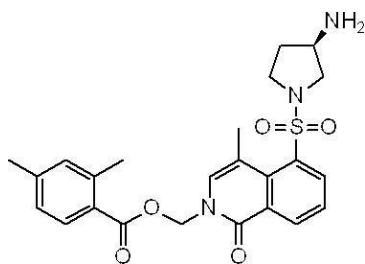
【0085】

【化54】



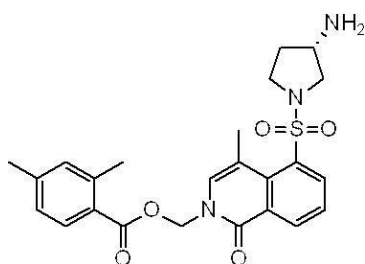
【0086】

【化55】



【0087】

【化56】



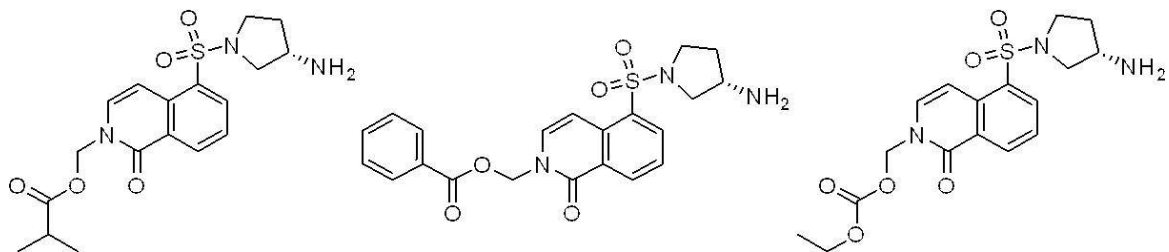
【0088】

30

40

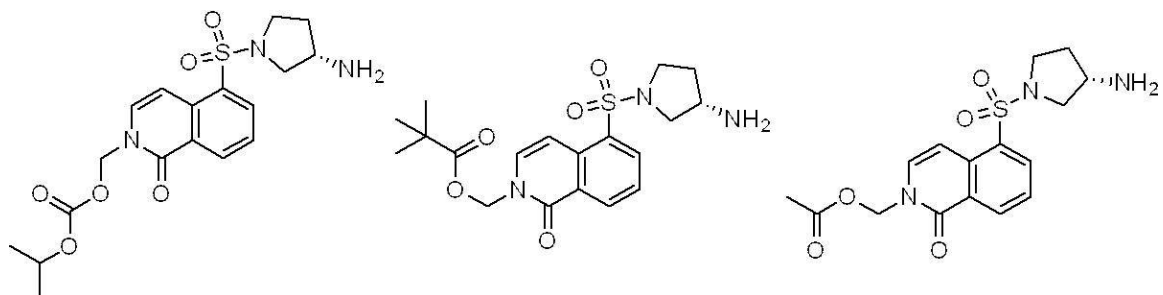
50

【化57】



【0089】

【化58】



10

【0090】

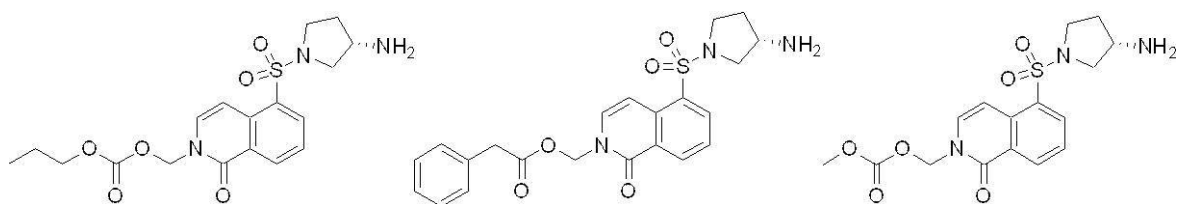
【化59】



20

【0091】

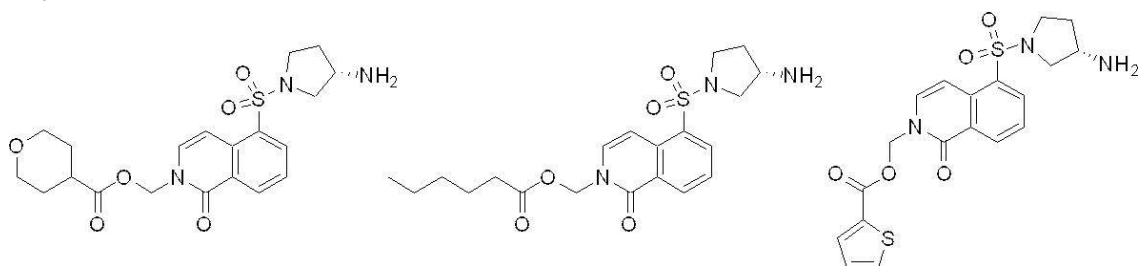
【化60】



30

【0092】

【化61】

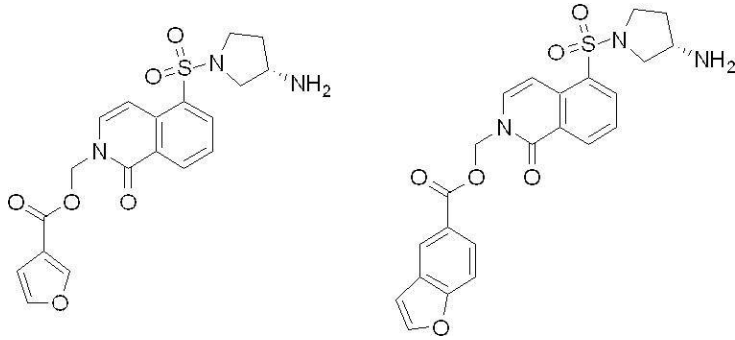


40

【0093】

50

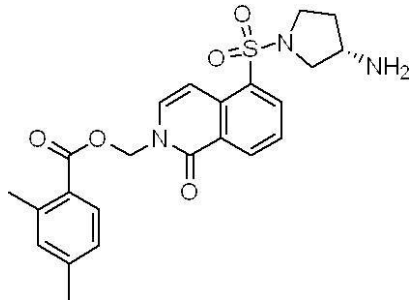
【化62】



10

【0094】

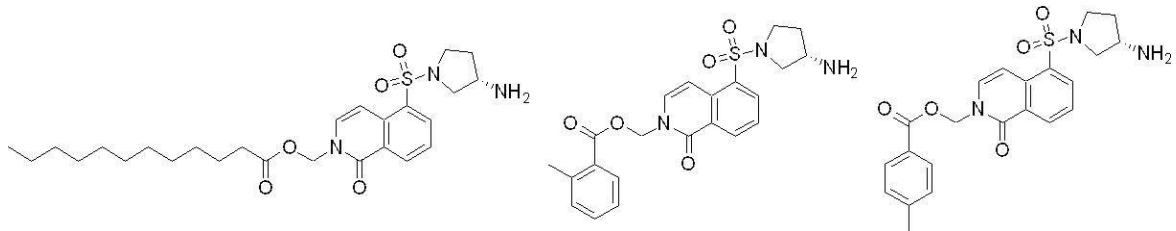
【化63】



20

【0095】

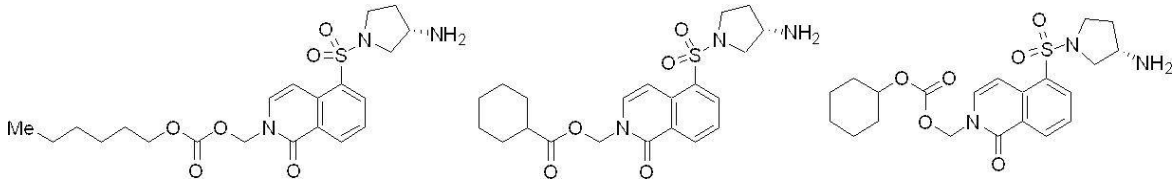
【化64】



30

【0096】

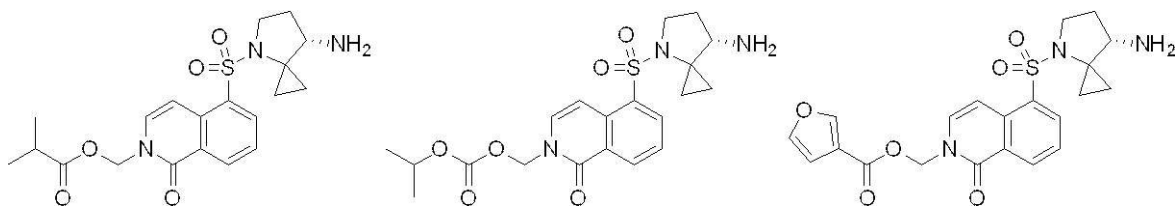
【化65】



40

【0097】

【化66】



【0098】

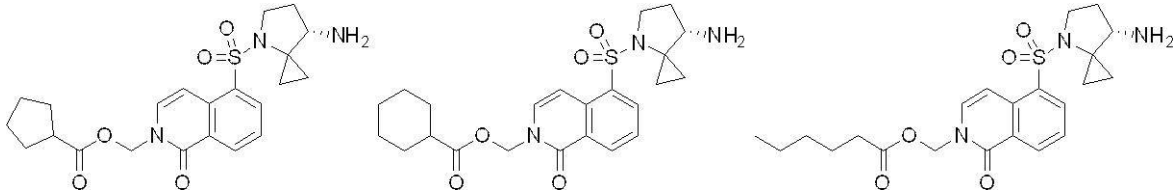
50

【化67】



【0099】

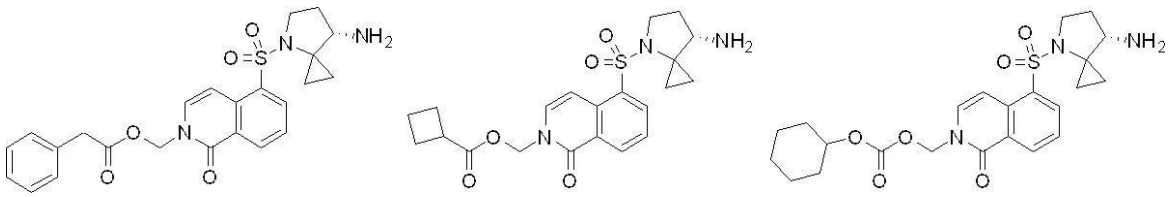
【化68】



10

【0100】

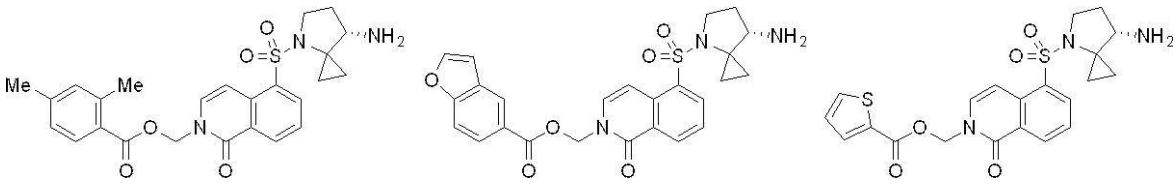
【化69】



20

【0101】

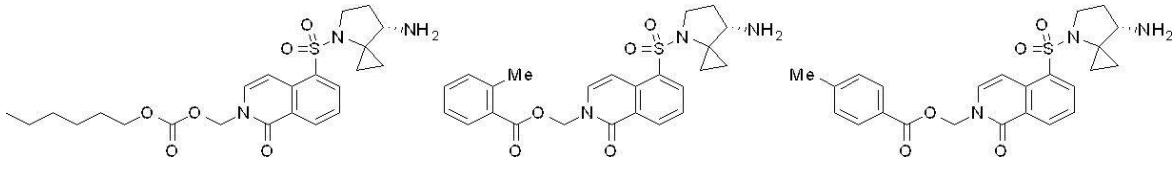
【化70】



30

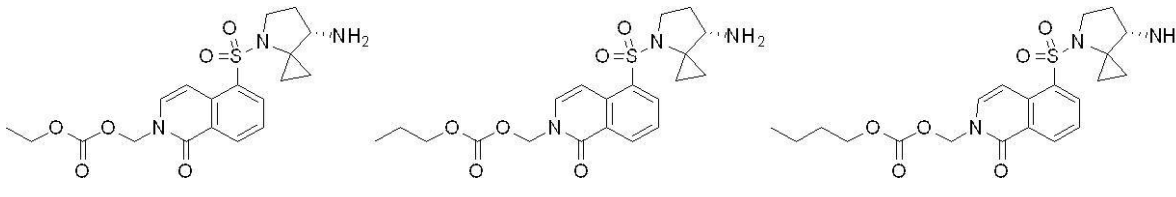
【0102】

【化71】



【0103】

【化72】

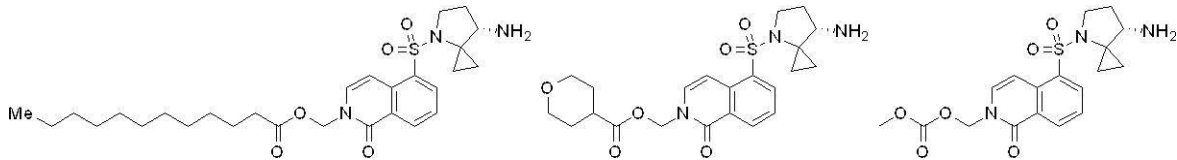


40

【0104】

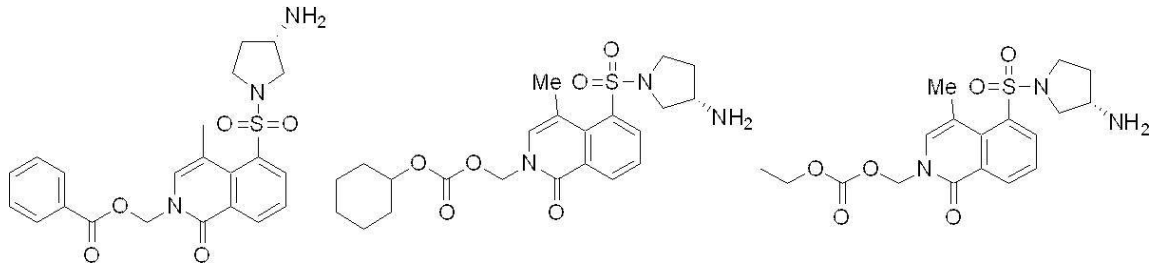
50

【化73】



【0105】

【化74】



10

から選択される、上記の化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩。

【0106】

本発明はさらに、

活性成分として治療有効量の上記の化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を含む薬物組成物、
を提供する。

20

【0107】

本発明の一部の方案において、上記化合物、その異性体又はその薬学的に許容される塩またはROCKプロテインキナーゼ阻害薬関連薬物調製における上記の組成物の使用。

【0108】

本発明の一部の方案において、上記のROCKプロテインキナーゼ阻害薬関連薬物は緑内障又は高眼圧症の治療に用いられる薬物である。

【発明を実施するための形態】

【0109】

定義及び説明

別途説明がない限り、本明細書で用いる下記技術用語と語句は下記の意味を有すると解される。ある特定の技術用語又は語句に特に定義がない場合、不確定的である又は不明瞭であるとみなすことなく、一般的な意味に理解すべきである。本明細書に商品名が現れた時、その対応の商品又はその活性成分を指すと解される。ここで用いる技術用語“薬学的に許容される”とは、それら化合物、材料、組成物及び/又は剤型について言い、これらは確実な医学判断の範囲内において、ヒトと動物の組織に接触使用することに適し、過剰な毒性、刺激性、過敏性反応又はその他の問題や合併症はなく、合理的な利益/リスクと釣り合いがとれることを指す。

30

【0110】

技術用語“薬学的に許容される塩”とは、本発明で見出した特定の置換基を有する化合物と相対的に毒性のない酸又は塩基により調製される本発明の化合物の塩を指す。本発明の化合物に相対的に酸性の官能基を含む場合、純粋な溶液又は適切な不活性溶媒において、十分な量の塩基とこのような化合物の中性形態と接触させることによって塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アンモニア又はマグネシウム塩又は類似の塩を含む。本発明の化合物に相対的に塩基性の官能基を含む場合、純粋な溶液又は適切な不活性溶媒において、十分な量の酸とこのような化合物の中性形態と接触させることによって酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の実例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、重炭酸、リン酸、リン酸一水素、リン酸二水素、硫酸、硫酸水素、ヨウ化水

40

50

素酸、亜リン酸などの無機酸塩、および、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、クエン酸、酒石酸及びメタンスルホン酸などの類似の酸の有機酸塩を含み、さらに、アミノ酸(例えばアルギニンなど)の塩、および例えばグルクロン酸などの有機酸の塩を含む。本発明のいくつかの特定の化合物は塩基性と酸性の官能基を含むため、任意の塩基又は酸付加塩に変換されてもよい。

【0111】

本発明の薬学的に許容される塩は酸基又は塩基を含む母体化合物から通常の化学方法により合成することができる。一般的に、このような塩の調製方法は、水又は有機溶媒又は両者の混合物において、遊離酸又は塩基形態のこれら化合物と化学量論的に適切な塩基又は酸を反応させることによって調製される。

10

【0112】

塩の形態に加え、本発明が提供する化合物はさらにプロドラッグ形態で存在する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは生理条件下で容易に化学変化を起こして本発明の化合物に変換される。この他、前駆体薬物は体内環境で化学又は生化方法により本発明の化合物に変換することができる。

【0113】

本発明のいくつかの化合物は水和物形態を含み、非溶媒化形態または溶媒化形態で存在することができる。一般的に、溶媒化形態は非溶媒化の形態と同等であり、いずれも本発明の範囲内に含まれる。

20

【0114】

本発明の化合物は特定の幾何学的又は立体異性体の形態で存在してもよい。本発明で想定されるこれら化合物はすべて、シス及びトランス異性体、(-)-及び(+)-のエナンチオマー、(R)-及び(S)-エナンチオマー、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、及びそのラセミ混合物とその他の混合物、例えばエナンチオマー又はジアステレオマーに富んだ混合物を含み、これら混合物はすべて本発明の範囲内に入る。アルキルなどの置換基には、この他の不斉炭素原子が存在してもよい。これら異性体およびこれらの混合物はすべて本発明の範囲内に入る。

【0115】

別途説明がない限り、技術用語“エナンチオマー”または“鏡像異性体”は互いに鏡像関係にある立体異性体を指す。

30

【0116】

別途説明がない限り、技術用語“シス-トランス異性体”または“幾何学的異性体”は環式炭素原子の二重結合または単結合が自由に回転できないことに起因する。

【0117】

別途説明がない限り、技術用語“ジアステレオマー”とは分子が2個以上のキラル中心を有し、且つ分子間が非鏡像の関係にある立体異性体を指す。











【0118】

別途説明がない限り、“(D)”または“(+)”は右旋を、“(L)”または“(-)”は左旋を、“(DL)”または“(±)”はラセミ体を表す。

40

【0119】

【化75】

別途説明がない限り、楔形実線キー()と楔形破線キー()で立体中心の絶対配置を現し、直形実線キー()と直形破線キー()で立体中心の相対配置を現し、波線()で楔形実線キー()又は楔形破線キー()を表し、又は波線()で直形実線キー()と直形破線キー()を表す。

【0120】

本発明の化合物は特定のものが存在してもよい。別途説明がない限り、技術用語“互変異性体”又は“互変異性体形態”とは室温で、異なる官能基異性体が動的平衡状態にあり、迅速に

50

互いに変換できることを指す。もし互変異性体が可能であれば(例えば溶液中で)、互変異性体の化学的平衡を達成することができる。例えば、プロトン互変異性体(proton tautomer)(プロトトロピック互変異性体(prototropic tautomer)ともいう)は例えばケトン-エノール異性化及びイミン-エナミン異性化などプロトン移動により行われる相互変換を含む。原子価互変異性体(valence tautomer)は一部の結合電子の組み換えにより行われる相互変換を含む。但しケトン-エノール互変異性化の具体的な実例としてはペンタン-2,4-ジオンと4-ヒドロキシペント-3-エン-2-オンの2個の互変異性体間の互変が挙げられる。

【0121】

別途説明がない限り、技術用語"1つの異性体に富む"、"異性体に富む"、"1つのエナンチオマーに富む"または"エナンチオマーに富む"とは異性体又はエナンチオマーの含有量が100%未満であり、かつ、当該異性体又はエナンチオマーの含有量が60%以上、または70%以上、または80%以上、または90%以上、または95%以上、または96%以上、または97%以上、または98%以上、または99%以上、または99.5%以上、または99.6%以上、または99.7%以上、または99.8%以上、または99.9%以上であることを指す。

【0122】

別途説明がない限り、技術用語"異性体過剰率"又は"エナンチオマー過剰率"とは2つの異性体又は2つのエナンチオマーの相対的な割合の差を指す。例えば、一方の異性体又はエナンチオマーの含有量が90%であり、他方の異性体又はエナンチオマーの含有量が10%である場合、異性体又はエナンチオマーの過剰率(ee値)は80%である。

【0123】

キラル合成又はキラル試薬またはその他の通常の技術により光学活性の(R)-と(S)-異性体およびDとLの異性体を調製できる。本発明のある化合物のエナンチオマーを得たい場合、不斉合成またはキラル補助剤を有する誘導作用により調製することができ、その際、得られたジアステレオマー混合物を分離し、原子団開裂を補助して純粋な所望のエナンチオマーを提供することができる。または、分子に塩基性官能基(アミノ基など)又は酸性官能基(カルボキシル基など)を含む時、適切な光学活性の酸又は塩基とジアステレオマーの塩を形成し、その後、本分野で公知の通常の方法によりジアステレオマーを分離し、その後、得られた純粋なエナンチオマーを回収することができる。この他、エナンチオマーとジアステレオマーの分離は通常、クロマトグラフィーを用いて完成させ、前記クロマトグラフィーはキラル固定相を用い、任意に化学誘導体化と組み合わせる(例えばアミンからカルバミン酸塩を生成する)。本発明の化合物は当該化合物を構成する1個以上の原子に不自然な割合の原子同位体を含むことができる。例えば、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)又はC-14(^{14}C)など、放射性同位体で化合物を標識することができる。又例えば、重水素で水素を置換して重水素化薬物を形成することができ、重水素と炭素による結合は通常の水素と炭素による結合よりも強固であり、未重水素化薬物に比べ、重水素化薬物には毒性副作用の低減、薬物安定性の向上、治療効果の増強、薬物の生物学的半減期の延長などの利点がある。本発明の化合物のすべての同位体組成の変換は、放射性か否かを問わず、いずれも本発明の範囲内に含まれる。

【0124】

技術用語"任意"又は"任意に"とは、後に記述する事柄又は状況が発生する可能性があるが必ず発生するものではないことを指し、当該記述には前記事柄又は状況が発生する状況および前記事柄又は状況が発生しない状況を含む。

【0125】

技術用語"置換される"とは、特定原子の原子価状態が正常であり、且つ置換された後の化合物は安定している限り、特定原子上の任意の1個以上の水素原子が、重水素と水素の変体を含み、置換基で置換されることを指す。置換基が酸素(即ち=O)の時、2個の水素原子が置換されていることを意味する。酸素置換はアリアル基上では発生しない。技術用語"任意に置換される"とは、置換されても、置換されなくてもよいことを指し、別途規定がある場合を除き、置換基の種類と数は化学的に実現できることを基に任意とすることができる。

【0126】

10

20

30

40

50

如何なる変数(例えばR)も化合物の組成又は構造に一回以上現れる時、各状況におけるその定義はすべて独立している。よって、例えば、一個の原子団が0-2個のRで置換される場合、前記原子団は任意に最大2個のRで置換することができ、且つ各状況におけるRはいずれも独立した選択肢を持つ。この他、置換基及び/又はその変体の組み合わせは、このような組み合わせが安定した化合物を生成する場合のみ許可される。

【0127】

連結基の数が0の場合、例えば-(CRR)₀-の場合、当該連結基は単結合である。

【0128】

変数が単結合から選択される場合、その連結する2個の原子団が直接連結されていることを表し、例えばA-L-ZにおけるLが単結合を表す場合、当該構造は実際的にA-Zであることを表す。

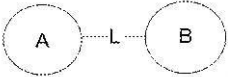
10

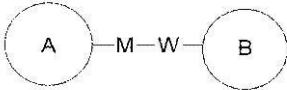
【0129】

【化76】

置換基が空いている場合、当該置換基は存在しないことを表し、例えばA-XにおけるXが空いている場合、当該構造は実際的にAであることを表す。挙げられた置換基において、どの原子により置換される原子団に連結されているかが明示されていない場合、このような置換基はその如何なる原子によっても結合することができ、例えば、ピリジル基は置換基としてピリジン環上の任意の炭素原子により置換される原子団に連結することができる。挙げられた連結基がその連結方向を明示していない場合、その連結方向は任意的であり

20

、例えば、における連結基Lが-M-Wである場合、-M-Wは左から右への

読み順と同じ方向に環Aと環Bを連結してを構成しても、左から右

への読み順と逆の方向に環Aと環Bを連結してを構成してもよい。

【0130】

前記連結基、置換基及び/又はその変体の組み合わせは、この組み合わせが安定した化合物を生成する場合のみ許可される。

30

【0131】

別途規定がある場合を除き、技術用語“Q₁₋₁₆アルキル”は1~16個の炭素原子からなる直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素基を表すために用いられる。前記C₁₋₁₆アルキルはC₁₋₁₅、C₁₋₁₄、C₁₋₁₂、C₁₋₁₀、C₁₋₉、C₁₋₈、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₁₀、C₈、C₇、C₆及びC₅アルキルなどを含む。これは一価(メチル基など)、二価(メチレン基など)または多価(メチン基など)とすることができる。C₁₋₁₆アルキルの実例としては、次のものを含むが、これらに限られない:メチル基(Me)、エチル基(Et)、プロピル基(n-プロピル基及びイソプロピル基を含む)、ブチル基(n-ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基及びt-ブチル基を含む)、ペンチル基(n-ペンチル基、イソペンチル基及びネオペンチル基を含む)、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基など。

40

【0132】

別途規定がある場合を除き、技術用語“Q₁₋₁₂アルキル”は1~12個の炭素原子からなる直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素基を表すために用いられる。前記C₁₋₁₂アルキルはC₁₋₁₀、C₁₋₉、C₁₋₈、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₁₀、C₈、C₇、C₆及びC₅アルキルなどを含む。これは一価(メチル基など)、二価(メチレン基など)または多価(メチン基など)とすることができる。C₁₋₁₂アルキルの実例としては、次のものを含むが、これらに限られない:メチル基(Me)、エチル基(Et)、プロピル基(n-プロピル基及びイソプロピル基を含む)、ブチル基(n-ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基及びt-ブチル

50

基を含む)、ペンチル基 (n-ペンチル基、イソペンチル基及びネオペンチル基を含む)、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基など。別途規定がある場合を除き、技術用語 " Q-3アルキル " は1~3個の炭素原子からなる飽和直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を表すために用いられる。前記C₁₋₃アルキルはC₁₋₂及びC₂₋₃アルキルなどを含む。これは一価(メチル基など)、二価(メチレン基など)または多価(メチン基など)とすることができる。C₁₋₃アルキルの実例としては、次のものを含むが、これらに限られない:メチル基(Me)、エチル基(Et)、プロピル基(n-プロピル基及びイソプロピル基を含む)など。

【0133】

別途規定がある場合を除き、技術用語 " Q-3アルコキシ " は、一個の酸素原子により分子の残部に連結された1~3個の炭素原子を含むアルキル基を表す。前記C₁₋₃アルコキシはC₁₋₂、C₂₋₃、C₃及びC₂アルコキシなどを含む。C₁₋₃アルコキシの実例としては、次のものを含むが、これらに限られない:メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基(n-プロポキシ基及びイソプロポキシ基を含む)など。

10

【0134】

別途規定がある場合を除き、" Q-7シクロアルキル " は3~7個の炭素原子からなる飽和環式炭化水素基を表し、これは単環式であり、前記C₃₋₇シクロアルキルはC₅₋₇、C₃₋₄及びC₄₋₅シクロアルキルなどを含む。これは一価、二価または多価とすることができる。C₃₋₇シクロアルキルの実例としては、次のものを含むが、これらに限られない:シクロプロピル基、シクロブタン基、シクロペンチル基など。

【0135】

別途規定がある場合を除き、" Q-5シクロアルキル " は3~5個の炭素原子からなる飽和環式炭化水素基を表し、これは単環式であり、前記C₃₋₅シクロアルキルはC₃₋₄及びC₄₋₅シクロアルキルなどを含む。これは一価、二価または多価とすることができる。C₃₋₅シクロアルキルの実例としては、次のものを含むが、これらに限られない:シクロプロピル基、シクロブタン基、シクロペンチル基等。

20

【0136】

別途規定がある場合を除き、技術用語 " 3-8員ヘテロシクロアルキル " 自体またはその他の技術用語と合わせてそれぞれ3~8個の環構成原子からなる飽和環式基を表し、その1、2、3又は4個の環構成原子は独立してO、S及びNから選ばれるヘテロ原子であり、残りは炭素原子であり、ここで窒素原子は任意に四級化され、窒素と硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されてもよい(即ちNO及びS(O)_p、pは1又は2である)。これは単環式及び二環式を含み、二環式はスピロ環、縮合環及び架橋環を含む。この他、当該 " 3-8員ヘテロシクロアルキル " について言えば、ヘテロ原子はヘテロシクロアルキルと分子残部の連結位置を占拠してもよい。前記3-8員ヘテロシクロアルキルは3-6員、3-5員、4-6員、5-6員、4員、5員及び6員ヘテロシクロアルキルなどを含む。3-8員ヘテロシクロアルキルの実例としては、次のものを含むが、これらに限られない:アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、テトラヒドロチエニル(テトラヒドロチオフェン-2-イル及びテトラヒドロチオフェン-3-イルなどを含む)、テトラヒドロフランニル(テトラヒドロフラン-2-イルなどを含む)、テトラヒドロピラニル、ピペリジル(1-ピペリジル、2-ピペリジル及び3-ピペリジルなどを含む)、ピペラジニル(1-ピペラジニル及び2-ピペラジニルなどを含む)、モルフォリン(3-モルフォリン及び4-モルフォリンなどを含む)、ジオキサニル、ジチアジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、1,2-オキサジニル、1,2-チアジニル、ヘキサヒドロピリダジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル又はジオキセパンなど。

30

40

【0137】

別途規定がある場合を除き、本発明における技術用語 " 5-10員ヘテロアリアル環 " 及び " 5-10員ヘテロアリアル " は互換使用することが可能であり、技術用語 " 5-10員ヘテロアリアル " は5~10個の環構成原子からなる共役電子系を有する環式基を表し、その1、2、3又は4個の環構成原子は独立してO、S及びNから選ばれるヘテロ原子であり、残りは炭素原子である。これは各環がいずれも芳香族性である単環式、縮合二環式又は縮合三環式であっ

50

てもよい。ここで、窒素原子は任意に四級化され、窒素及び硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されてもよい（即ちNO及びS(O)_p、pは1又は2である）。5-10員ヘテロアリアルはヘテロ原子又は炭素原子により分子の残部に連結することができる。前記5-10員ヘテロアリアルは、5-8員、5-7員、5-6員、5員及び6員ヘテロアリアルなどを含む。前記5-10員ヘテロアリアルの実例としては次のものを含むが、これらに限定されない：ピロリル（N-ピロリル、2-ピロリル及び3-ピロリルなどを含む）、ピラゾリル（2-ピラゾリル及び3-ピラゾリルなどを含む）、イミダゾリル（N-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル及び5-イミダゾリルなどを含む）、オキサゾリル（2-オキサゾリル、4-オキサゾリル及び5-オキサゾリルなどを含む）、トリアゾリル（1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリル、1H-1,2,4-トリアゾリル及び4H-1,2,4-トリアゾリルなど）、テトラゾリル、イソオキサゾリル（3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル及び5-イソオキサゾリルなど）、チアゾリル（2-チアゾリル、4-チアゾリル及び5-チアゾリルなどを含む）、フリル（2-フリル及び3-フリルなどを含む）、チエニル（2-チエニル及び3-チエニルなどを含む）、ピリジル（2-ピリジル、3-ピリジル及び4-ピリジルなどを含む）、ピラジニル、ピリミジン（2-ピリミジン及び4-ピリミジンなどを含む）、ベンゾチアゾリル（5-ベンゾチアゾリルなどを含む）、プリニル、ベンズイミダゾリル（2-ベンズイミダゾリルなどを含む）、ベンゾオキサゾリル、インドリル（5-インドリルなどを含む）、イソキノリン（1-イソキノリン及び5-イソキノリンなどを含む）、キノキサリニル（2-キノキサリニル及び5-キノキサリニルなどを含む）又はキノリン（3-キノリン及び6-キノリンなどを含む）。

【0138】

別途規定がある場合を除き、C_{n-n+m}又はC_n-C_{n+m}は、n~n+m個の炭素の任意の具体的な状況を含み、例えばC₁₋₁₂は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、及びC₁₂を含み、n~n+mの任意の範囲も含み、例えばC₁₋₁₂は、C₁₋₃、C₁₋₆、C₁₋₉、C₃₋₆、C₃₋₉、C₃₋₁₂、C₆₋₉、C₆₋₁₂、及びC₉₋₁₂など。同様に、n員~n+m員は、環上原子数がn~n+m個であることを表し、例えば3-12員環は、3員環、4員環、5員環、6員環、7員環、8員環、9員環、10員環、11員環、及び12員環を含み、n~n+mの任意の範囲も含み、例えば3-12員環は、3-6員環、3-9員環、5-6員環、5-7員環、6-7員環、6-8員環、及び6-10員環などを含む。

【0139】

技術用語“脱離基”とは別の官能基又は原子によって置換反応（例えば親和置換反応）で置換可能な官能基又は原子を指す。例えば、代表的な脱離基としては、トリフルオロメタンスルホナート；塩素、臭素、ヨウ素；メタンスルホン酸エステル、トルエンズルホン酸エステル、p-プロモベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンズルホン酸エステルなどのスルホン酸エステル基；アセトキシ、トリフルオロアセトキシなどのアシルオキシ基を含む。

【0140】

技術用語“保護基”には“アミノ基の保護基”、“ヒドロキシ基の保護基”又は“スルフヒドリル基の保護基”が含まれるが、これらに限定されない。技術用語“アミノ基の保護基”とはアミノ窒素位での副反応を阻止するのに適した保護基を指す。代表的なアミノ基の保護基としては、次のものを含むが、これらに限られない：ホルミル基；アルカノイル基（アセチル基、トリクロロアセチル基又はトリフルオロアセチル基）などのアシル基；tert-ブトキシカルボニル基(Boc)などのアルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基(Cbz)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基(Fmoc)などのアリアルメトキシカルボニル基；ベンジル基(Bn)、トリフェニルメチル基(Tr)、1,1-ジ-(4'-メトキシフェニル)メチル基などのアリアルメチル基；トリメチルシリル基(TMS)、tertブチルジメチルシリル基(TBS)などのシリル基。技術用語“ヒドロキシ基の保護基”とはヒドロキシ基の副反応を阻止するのに適した保護基を指す。代表的なヒドロキシ基の保護基としては、次のものを含むが、これらに限られない：メチル基、エチル基及びtert-ブチル基などのアルキル基；アルカノイル基（アセチル基）などのアシル基；ベンジル基(Bn)、p-メトキシベンジル基(PMB)、9-フルオレニルメチル基(Fm)、ジフェニルメチル基（ジベンジル、DPM）などのアリアルメチル基；トリメチルシリル基(TMS)、tertブチルジメチルシリル基(TBS)などのシリル基。

【0141】

本発明の化合物は、以下に挙げる具体的な実施形態、その他の化学合成方法との組み合わせにより形成される実施形態および当業者が熟知している均等な差替え方式を含む、当業者が熟知している複数の合成方法により調製でき、好ましい実施形態は本発明の実施例であるがこれに限られない。

【0142】

本発明で使用する溶媒は市販から入手できる。本発明では以下の略称を採用する：aqは水を表し、HATUはO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩を表し、EDCIはN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩を表し、m-CPBAは3-クロロ過安息香酸を表し、eqは当量を表し、CDIはカルボニルジイミダゾールを表し、DCMはジクロロメタンを表し、PEは石油エーテルを表し、DIADはジイソプロピルアゾジホルメートを表し、DMFはN,N-ジメチルホルムアミドを表し、DMSOはジメチルスルホキシドを表し、EtOAcは酢酸エチルを表し、EtOHはエタノールを表し、MeOHはメタノールを表し、CBzはベンジルオキシカルボニルで、アミンの保護基を表し、BOCはtert-ブトキシカルボニルで、アミンの保護基を表し、HOAcは酢酸を表し、NaCNBH₃はシアノ水素化ホウ素ナトリウムを表し、r.t.は室温を表し、O/Nはオーバーナイトを表し、THFはテトラヒドロフランを表し、Boc₂Oは二炭酸ジ-tert-ブチルを表し、TFAはトリフルオロ酢酸を表し、SOCl₂は塩化チオニルを表し、CS₂は二硫化炭素を表し、TsOHはp-トルエンスルホン酸を表し、NFSIはN-フルオロベンゼンスルホンイミドを表し、NCSはN-クロロスクシンイミドを表し、n-Bu₄NFはテトラ-n-ブチルアンモニウムフロリドを表し、iPrOHは2-プロパノールを表し、mpは融点を表し、LDAはリチウムジイソプロピルアミドを表し、LiHMDSはリチウムヘキサメチルジシラジドを表し、Xantphosは4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンを表し、LiAlH₄は水素化リチウムアルミニウムを表し、Pd₂(dba)₃はトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムを表し、Pd(dppf)Cl₂は1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウムを表し、DIEAはN,N-ジイソプロピルエチルアミンを表し、Pd(PPh₃)₄はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを表し、IPAはイソプロパノールを表し、DEAはジエチルアミンを表す。

【0143】

化合物は本分野の通常の命名原則またはChemDraw^(R)ソフトウェアにより命名し、市販化合物はサプライヤーのカatalog名称を採用する。

【0144】

技術効果

本発明の化合物は対照化合物に比べ、活性薬物の曝露量が顕著に向上し、血中薬物ピーク値濃度と作用時間が顕著に向上する。本発明の化合物はより大きな眼圧下降振幅とより持続的な眼圧下降作用時間を現す。急性高眼圧モデルにおいて、本発明の化合物は異なる測定用量において、いずれも良好な降圧効果を示すと同時に、一定の用量相関性を有し、降圧振幅及び持続作用時間はK-115より優れる。本発明の化合物は8mg/mLの高用量において、投与4時間後、その代謝産物濃度は0.934 ng/mLであり、投与8時間後、その代謝産物濃度は検出限界未満であり、系統安全性は高い。

【実施例】

【0145】

具体的な実施の形態

以下に、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明を制限するものではない。本明細書は既に本発明を詳細に説明し、その具体的な実施の形態も開示したが、当業者にとって、本発明の思想と範囲を逸脱しない場合において本発明の具体的な実施の形態に対する各種変形や改善を行うことは自明的である。

【0146】

原薬フラグメントの合成

【0147】

10

20

30

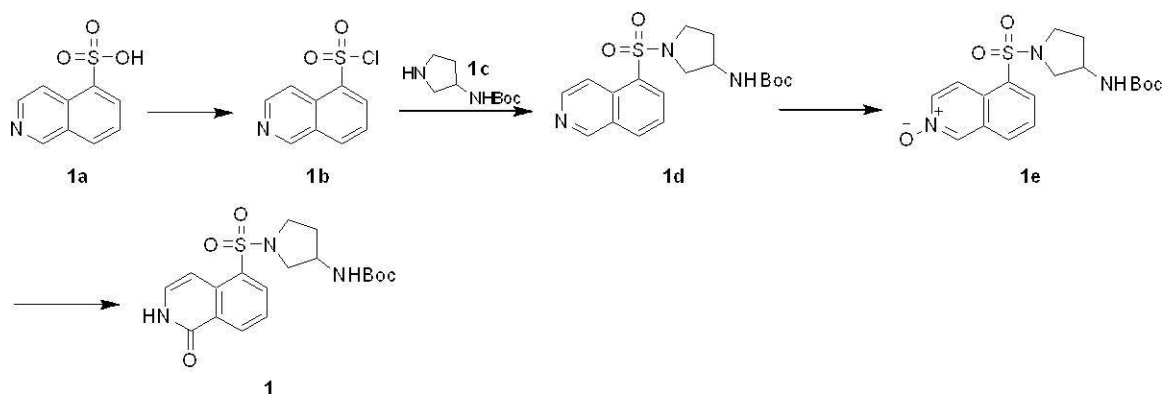
40

50

中間体1

【0148】

【化77】



10

【0149】

第一ステップ

【0150】

化合物1a (15.0 g, 71.7 mmol) を塩化チオニル(164.0 g, 1.38 mol)中に溶かし、そこにN,N-ジメチルホルムアミド(0.55 mL)を加えた後、80摂氏度で12時間攪拌した。反応完了後に、反応混合物を減圧濃縮して粗製化合物1bを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺228、実測値228。

20

【0151】

第二ステップ

【0152】

0摂氏度の条件で、化合物1b (18.9 g, 62.0 mmol)をジクロロメタン(150 mL)中に溶かし、窒素環境においてその中に化合物1c (12.7 g, 68.2 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(124 mL)を加え、25摂氏度で0.5時間攪拌した。反応完了後に、反応液を減圧濃縮した後、水(100 mL)で希釈し、ジクロロメタンで抽出し(60 mL × 3)、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、化合物1dを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺378、実測値378。

30

【0153】

第三ステップ

【0154】

0摂氏度の条件で、化合物1d (8 g, 20.3 mmol)をジクロロメタン(100 mL)中に溶かし、メタクロロ過安息香酸(6.48 g, 30.4 mmol, 純度: 81%)をバッチ式で添加し、25摂氏度で2時間攪拌した。反応完了後、そこに飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて焼き入れし(100 mL)、ジクロロメタンで抽出し(60 mL × 3)、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過した後、減圧濃縮して粗製化合物1eを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺394、実測値394。

40

【0155】

第四ステップ

【0156】

化合物1e (11.1 g, 28.2 mmol) を無水酢酸(109 g, 1.07 mol)中に溶かし、130摂氏度で2時間攪拌した後に無水酢酸を濃縮除去した。そこにテトラヒドロフラン(100 mL)及び30%の水酸化ナトリウム水溶液(150 mL)を加え、25摂氏度で30分間攪拌した。減圧濃縮してテトラヒドロフランを除去した後、体系に6Mの塩酸溶液を滴下して反応液pHを7に調節し、酢酸エチルで抽出し(50 mL × 3)、合わせた後の有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後で濾過して減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して中間体1を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) = 8.52 (d, J = 7.8 Hz, 1

50

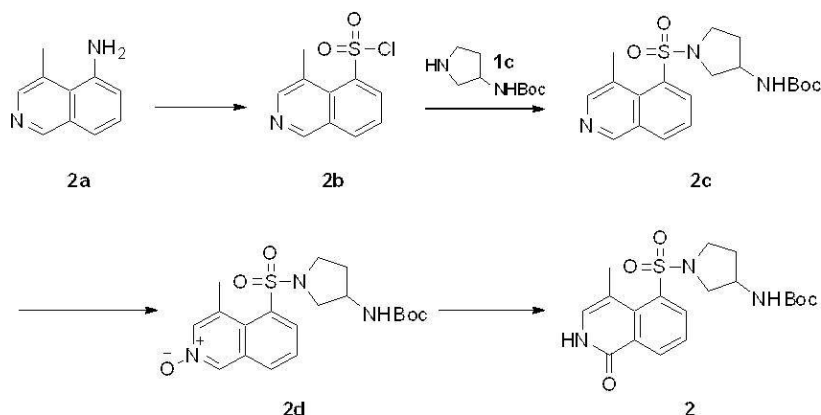
H), 8.21 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.91 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 3.20 - 3.28 (m, 3 H), 3.03 (dd, J = 9.8, 5.0 Hz, 1 H), 1.92 - 2.05 (m, 1 H), 1.68 - 1.77 (m, 1 H), 1.34 (s, 9 H)。MS-ESI 計算値[M+Na]⁺416、実測値416。

【0157】

中間体2

【0158】

【化78】



【0159】

第一ステップ

【0160】

化合物2a (5.0 g, 36.7 mmol) を濃塩酸 (50 mL, 12 M) 中に溶かし、-5摂氏度下で亜硝酸ナトリウム (2.29 g, 33.2 mmol) を水 (8 mL) に溶かして得られた溶液をゆっくり反応中に加え、反応液を-5摂氏度下で1時間攪拌した。塩化亜銅 (156 mg, 1.58 mmol) 及び塩化銅 (2.34 g, 17.4 mmol) を氷酢酸 (80 mL) に溶かし、溶液に二酸化硫黄を飽和するまで入れ、その後、-5摂氏度で前の反応液を二酸化硫黄含有溶液中にゆっくり滴下し、反応液を20摂氏度で1時間攪拌した。反応完成後、反応液に水 (150 mL) を加え、ジクロロメタンで抽出した (150 mL x 4)。合わせて得られた有機相を飽和食塩水で洗浄し (500 mL x 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して得られた濾液を減圧濃縮して残渣を得て、残渣粗製物2bを精製せずに直接次のステップに用いた。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 242、実測242。

【0161】

第二ステップ

【0162】

中間体1第二ステップを参照して化合物2cを得た。

【0163】

第三ステップ

【0164】

中間体1第三ステップを参照して化合物2dを得た。

【0165】

第四ステップ

【0166】

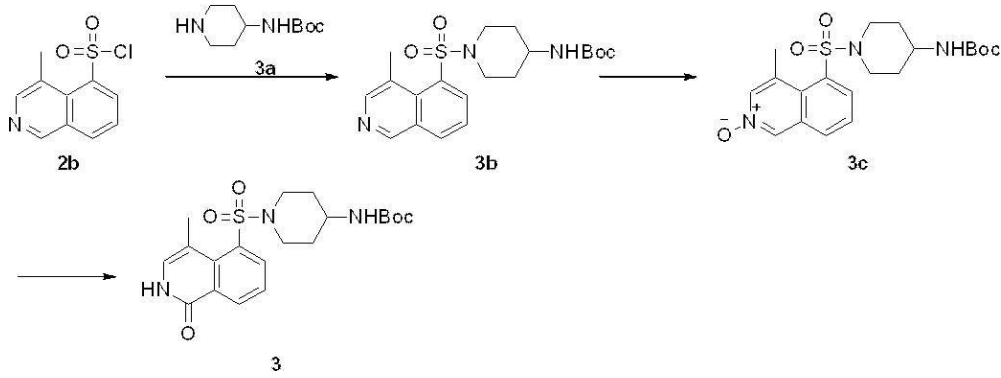
中間体1第四ステップを参照して中間体2を得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺408、実測値408。

【0167】

中間体3

【0168】

【化79】



【0169】

第一ステップ

【0170】

中間体1第二ステップを参照して化合物3bを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 406、実測406。

【0171】

第二ステップ

【0172】

中間体1第三ステップを参照して化合物3cを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 422、実測422。

【0173】

第三ステップ

【0174】

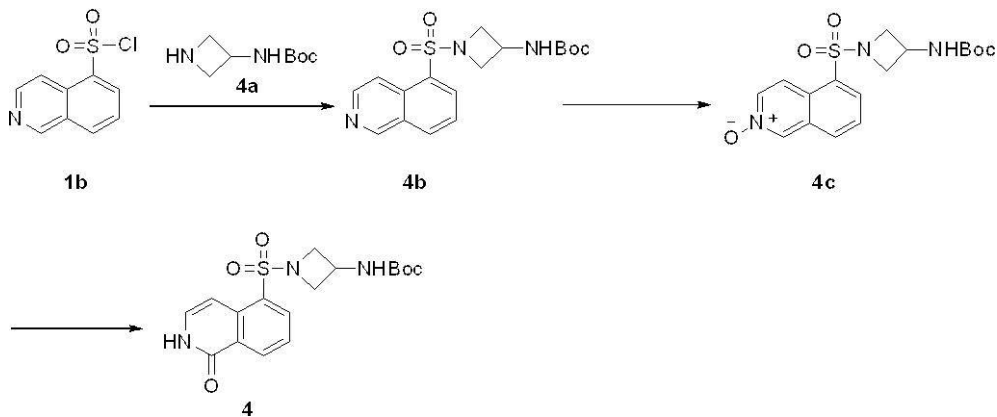
中間体1第四ステップを参照して中間体3を得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 422、実測422。

【0175】

中間体4

【0176】

【化80】



【0177】

第一ステップ

【0178】

中間体1第二ステップを参照して化合物4bを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 364、実測値364。

【0179】

第二ステップ

【0180】

中間体1第三ステップを参照して化合物4cを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 380、実測値380。

【0181】

第三ステップ

【0182】

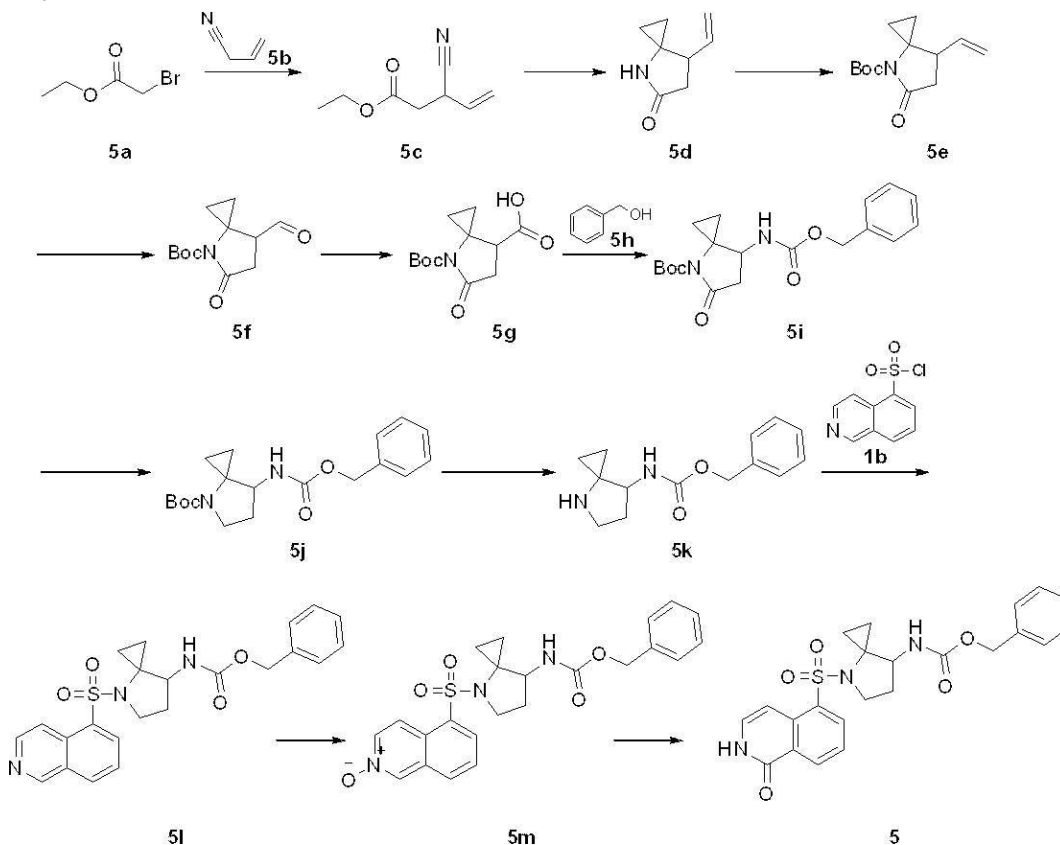
中間体1第四ステップを参照して中間体4を得た。MS-ESI 計算値[M+Na]⁺ 402、実測値402。

【0183】

中間体5

【0184】

【化81】



【0185】

第一ステップ

【0186】

ジイソプロピルアミン (36.4 g, 359 mmol) をテトラヒドロフラン(1.5 mL) 中に溶かし、窒素ガスの保護下で-78摂氏度で反応液にn-ブチルリチウム (2.5 M, 131.2 mL)を滴下し、反応液を-78摂氏度で1時間攪拌した後、窒素ガスの保護下で-78摂氏度で反応液に化合物5b (20.1 g, 299 mmol)を滴下し、反応液を-78摂氏度で1時間攪拌した後、窒素ガスの保護下で-78摂氏度で反応液に化合物5a (50 g, 299 mmol)を滴下し、反応液を窒素ガスの保護下で78摂氏度で1時間攪拌した。反応完成後、反応液中に飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 L) を加えて焼き入れし、反応液を酢酸エチル (500 mL × 3) で抽出した。合わせて得られた有機相を飽和食塩水で洗浄し (1 L × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して得られた濾液を減圧濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) により分離精製して化合物5cを得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) = 5.83 - 5.70 (m, 1H), 5.50 (dd, J = 1.5, 16.9 Hz, 1H), 5.36 - 5.30 (m, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 1.29 - 1.26 (m, 3H)。

10

20

30

40

50

【0187】

第二ステップ

【0188】

化合物5c (60.7 g, 396 mmol) をテトラヒドロフラン (1.2 L) 中に溶かし、窒素ガスの保護下でチタン酸テトライソプロピル (113 g, 396 mmol)を加え、窒素ガスの保護下で20摂氏度で反応液にエチルマグネシウムブロミド (89.8 g, 674 mmol)を滴下し、反応液20摂氏度下で3時間攪拌した。反応完成後、反応液中に水(300 mL)を加えて焼き入れし、濾過し、濾液を減圧濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) により分離精製して化合物5dを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺138、実測138。

10

【0189】

第三ステップ

【0190】

化合物5d (81.0 g, 590.5 mmol) をアセトニトリル(500 mL) 中に溶かし、順に4-ジメチルアミノピリジン(7.21 g, 59.1 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (155 g, 709 mmol)を加え、反応液を20摂氏度下で3時間攪拌した。反応完成後、反応液中に水(1 L)を加えて焼き入れし、反応液を酢酸エチル (500 mL × 3) で抽出した。合わせて得られた有機相を飽和食塩水で洗浄し (500 mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して得られた濾液を減圧濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) により分離精製して化合物5eを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺238、実測238。

20

【0191】

第四ステップ

【0192】

化合物5e (10.8 g, 45.5 mmol) をメタノール(48 mL)及び水(72 mL) 中に溶かし、20摂氏度下で反応中に過ヨウ素酸ナトリウム (29.2 g, 136.4 mmol) 及び四酸化オスミウム (173 mg, 682 μmol)を加え、反応液を20摂氏度下で2時間攪拌した。反応完成後、反応液中に水(100 mL)を加え、反応液を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせて得られた有機相を飽和食塩水で洗浄し (100 mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して得られた濾液を減圧濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) により分離精製して化合物5fを得た。

30

【0193】

第五ステップ

【0194】

化合物5f (4.00 g, 16.7 mmol) をtert-ブタノール(50 mL)及びテトラヒドロフラン(50 mL) 中に溶かし、0摂氏度下で順に反応中にイソペンテン(14.6 g, 208 mmol)、次亜塩素酸ナトリウム (1.66 g, 18.4 mmol)、リン酸二水素ナトリウム一水和物(4.61 g, 33.4 mmol) 及び水(35 mL)を加え、反応液を20摂氏度下で12時間攪拌した。反応完成後、反応液を1Nの塩酸水溶液でpHを4に調節し、酢酸エチルで抽出した (50 mL × 3)。合わせて得られた有機相を飽和食塩水で洗浄し (100 mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して得られた濾液を減圧濃縮して残渣を得た。残渣に水(50 mL)を加え、Na₂CO₃水溶液でpHを10に調節し、酢酸エチル(50 mL × 1)で抽出し、水相を採取した。水相を1Nの塩酸水溶液でpHを4に調節し、酢酸エチルで抽出した (50 mL × 3)。合わせた有機相を飽和食塩水で洗浄し (100 mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して得られた濾液を減圧濃縮して化合物5gを得た。

40

【0195】

第六ステップ

【0196】

化合物5g (3.10 g, 12.1 mmol) をトルエン(30 mL) 中に溶かし、0摂氏度下で反応液中にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.04 g, 15.8 mmol)、ジフェニルリン酸アジド(4.34 g, 15.8 mmol, 3.42 mL)及び4Aモレキュラーシーブ(2.00 g)を加え、反応液を20

50

摂氏度下で0.5時間攪拌し、90摂氏度下で引き続き0.5時間攪拌した後、20摂氏度まで冷却した。20摂氏度下で反応液中に化合物5h (1.44 g, 13.4 mmol)を加え、反応液を20摂氏度下で12時間攪拌した。反応完成後、反応液を濾過し、濾液中に水(30 mL)を加え酢酸エチル (30 mL × 2)で抽出した。合わせて得られた有機相を飽和食塩水で洗浄し (50 mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して得られた濾液を減圧濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) により分離精製して化合物5iを得た。

【0197】

第七ステップ

【0198】

化合物5i (500 mg, 1.39 mmol) をテトラヒドロフラン(5 mL) 中に溶かし、窒素ガスの保護下で0摂氏度で反応液中にポラントラヒドロフラン(1 M, 13.9 mL)を加え、反応液を25摂氏度下で1時間攪拌した。反応完成後、反応液中に飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加えて焼き入れし、反応液を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせて得られた有機相を飽和食塩水で洗浄し(20 mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して得られた濾液を減圧濃縮し、粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) により分離精製して化合物5jを得た。

【0199】

第八ステップ

【0200】

化合物5j (295 mg, 852 μmol) を酢酸エチル(3 mL)中に溶かし、塩酸酢酸エチル (4 M, 5 mL) をその中に加え、反応液を25摂氏度下で0.5時間攪拌した。反応完成後、反応液を減圧濃縮して化合物5kを得た。

【0201】

第九ステップ

【0202】

化合物5k (420 mg, 1.59 mmol) をジクロロメタン (10 mL)中に溶かし、0摂氏度で窒素ガスの保護下で反応液中に化合物1b (268 mg, 948 μmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (489.98 mg, 3.79 mmol)を加え、反応混合物を25摂氏度下で12時間攪拌した。反応完成後、反応液中にジクロロメタン(10 mL)及び水(15 mL)を加え、その後、ジクロロメタン(10 mL × 2)で抽出し、合わせて得られた有機相を飽和食塩水で洗浄し(20 mL × 1)、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲルプレートクロマトグラフィ (石油エーテル/酢酸エチル) により分離精製して化合物5lを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺438、実測438。

【0203】

第十ステップ

【0204】

中間体1第三ステップを参照して化合物5mを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 454、実測値454。

【0205】

第十一ステップ

【0206】

中間体1第四ステップを参照して中間体5を得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 454、実測値454。

【0207】

中間体6

【0208】

10

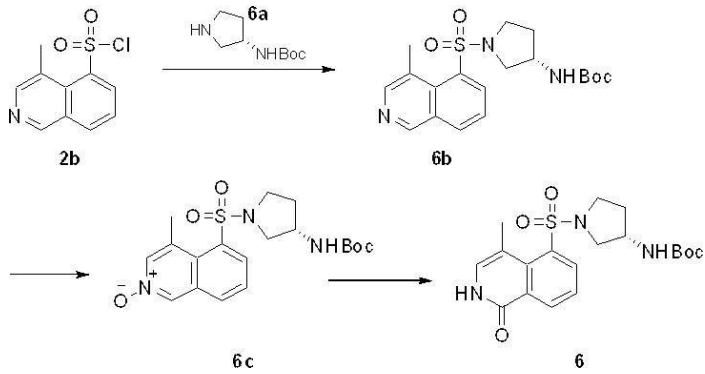
20

30

40

50

【化 8 2】



【 0 2 0 9 】

第一ステップ

【 0 2 1 0 】

中間体1第二ステップを参照して化合物6bを得た。

【 0 2 1 1 】

第二ステップ

【 0 2 1 2 】

中間体1第三ステップを参照して化合物6cを得た。

【 0 2 1 3 】

第三ステップ

【 0 2 1 4 】

中間体1第四ステップを参照して中間体6を得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺408、実測値408。

【 0 2 1 5 】

実施例1：化合物7

【 0 2 1 6 】

【化 8 3】

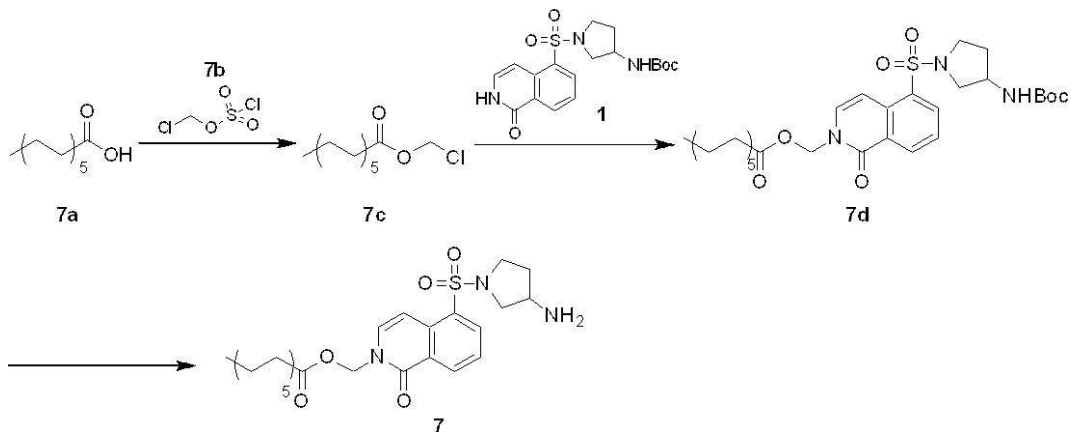


【 0 2 1 7 】

合成経路：

【 0 2 1 8 】

【化 8 4】



【 0 2 1 9 】

第一ステップ

【0220】

化合物7a (1 g, 4.99 mmol)をジクロロメタン(30 mL)及び水(30 mL)中に溶かし、そこに炭酸水素ナトリウム(1.68 g, 12.0 mmol)及びテトラブチルアンモニウムフルオリド(1 M, 499 μ L)を加え、化合物7b (824 mg, 4.99 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶かし、当該溶液を0摂氏度の攪拌条件で反応体系中に加え、30摂氏度で16時間連続攪拌した。有機相を分離し、有機相を硫酸マグネシウム(無水)により乾燥濾過した後、減圧濃縮して化合物7cを得た。

【0221】

第二ステップ

【0222】

0摂氏度下で、中間体1 (150 mg, 324 μ mol)をN,N-ジメチルホルムアミド(6 mL)中に溶かし、窒素条件下でナトリウム水素(15.6 mg, 389 μ mol, 純度:60%)を加え、0.5時間攪拌した後、化合物7c (113 mg, 454 μ mol)を加え、25摂氏度まで昇温して2時間攪拌した。反応液中に氷水(30mL)をゆっくり加え、酢酸エチル(20 mL \times 3)で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過した後、減圧濃縮した。残渣を分取シリカゲルプレートにより精製して化合物7dを得た。MS-ESI 計算値[M+Na]⁺628、実測値628。

【0223】

第三ステップ

【0224】

化合物7d (96.0 mg, 154 μ mol)をジクロロメタン(20 mL)中に溶かし、そこにトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸(68.6 mg, 309 μ mol)を加えた後、0-5摂氏度で1時間攪拌した。2,6-ジメチルピリジン(49.6 mg, 462 μ mol)を液滴添加し、0-5摂氏度で引き続き1時間攪拌した。反応液に水(30 mL)を加えた後、ジクロロメタン(20 mL \times 3)で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過した後、減圧濃縮した。残渣を分取高速液体クロマトグラフィー(ギ酸条件)により精製して化合物7のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.70 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.39 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.74 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.00 (s, 2 H), 3.81 - 3.90 (m, 1 H), 3.57 - 3.66 (m, 1 H), 3.49 - 3.56 (m, 1 H), 3.42 (dd, J = 10.8, 4.1 Hz, 1 H), 3.30 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 2.39 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.26 - 2.36 (m, 1 H), 1.92 - 2.03 (m, 1 H), 1.55 - 1.69 (m, 1 H), 1.55 - 1.69 (m, 2 H), 1.20 - 1.34 (m, 16 H), 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 3 H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺506、実測値506。

【0225】

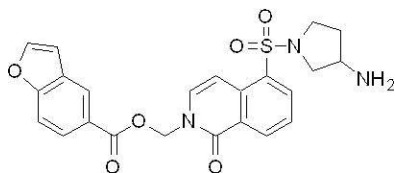
化合物7のギ酸塩は体系に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾燥することにより化合物7を得られる。

【0226】

実施例2: 化合物8

【0227】

【化85】



【0228】

合成経路:

【0229】

10

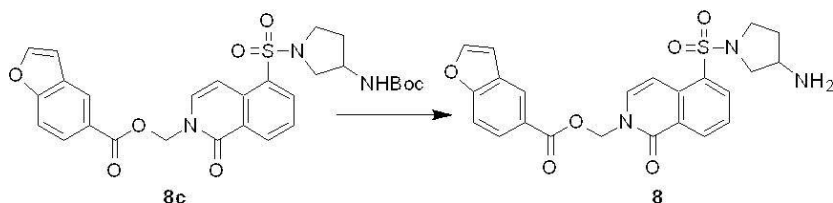
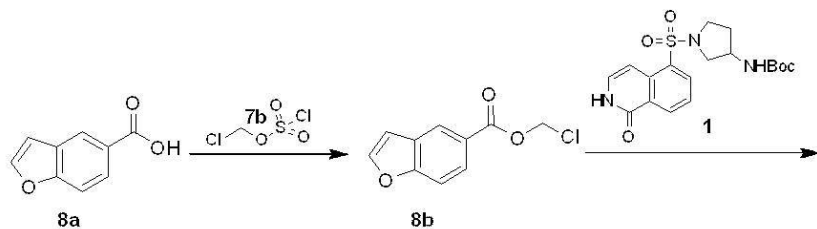
20

30

40

50

【化 8 6】



10

【 0 2 3 0 】

第一ステップ

【 0 2 3 1 】

実施例1第一ステップを参照して化合物8bを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) = 8.27 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.94 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1 H), 7.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.74 (dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz, 1 H), 5.89 (s, 2 H)。

20

【 0 2 3 2 】

第二ステップ

【 0 2 3 3 】

実施例1第二ステップを参照して化合物8cを得た。MS-ESI 計算値 $[\text{M}+\text{Na}]^+590$ 、実測値590。

【 0 2 3 4 】

第三ステップ

【 0 2 3 5 】

実施例1第三ステップを参照して化合物8のギ酸塩を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) = 8.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.37 - 8.42 (m, 2 H), 8.04 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.58 (dd, $J = 19.8, 8.4$ Hz, 2 H), 6.97 (dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz, 1 H), 6.27 (s, 2 H), 3.72 - 3.83 (m, 1 H), 3.49 - 3.63 (m, 2 H), 3.35 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 2.20 - 2.33 (m, 1 H), 1.85 - 1.97 (m, 1 H)。MS-ESI 計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+468$ 、実測値468。

30

【 0 2 3 6 】

化合物8のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物8を得られる。

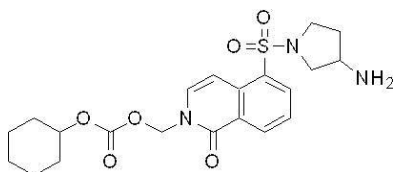
【 0 2 3 7 】

実施例3：化合物9

40

【 0 2 3 8 】

【化 8 7】



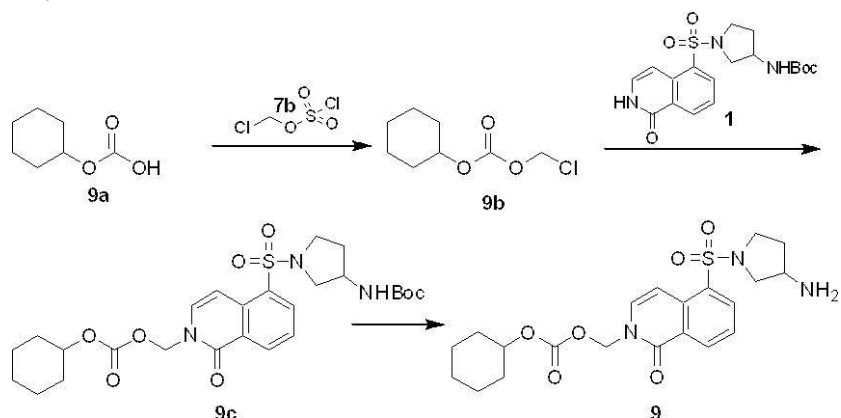
【 0 2 3 9 】

合成経路：

【 0 2 4 0 】

50

【化 8 8】



10

【 0 2 4 1】

第一ステップ

【 0 2 4 2】

実施例1第一ステップを参照して化合物9bを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) = 5.72 (s, 2 H), 4.63 - 4.77 (m, 1 H), 1.93 (dd, $J = 12.5, 3.9$ Hz, 2 H), 1.75 (dd, $J = 9.2, 3.9$ Hz, 2 H), 1.45 - 1.58 (m, 3 H), 1.23 - 1.42 (m, 3 H)。

【 0 2 4 3】

第二ステップ

【 0 2 4 4】

実施例1第二ステップを参照して化合物9cを得た。MS-ESI 計算値 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 572、実測値572。

【 0 2 4 5】

第三ステップ

【 0 2 4 6】

実施例1第三ステップを参照して化合物9のギ酸塩を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) = 8.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.39 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1 H), 7.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.00 (s, 2 H), 4.62 - 4.71 (m, 1 H), 3.77 - 3.87 (m, 1 H), 3.50 - 3.64 (m, 2 H), 3.34 - 3.40 (m, 2 H), 2.24 - 2.36 (m, 1 H), 1.86 - 2.03 (m, 3 H), 1.75 (dt, $J = 6.4, 3.1$ Hz, 2 H), 1.24 - 1.61 (m, 6 H)。MS-ESI 計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450、実測値450。

30

【 0 2 4 7】

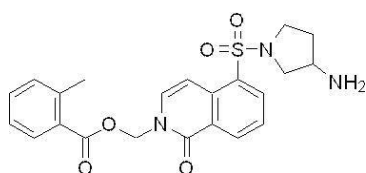
化合物9のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物9を得られる。

【 0 2 4 8】

実施例4：化合物10

【 0 2 4 9】

【化 8 9】



40

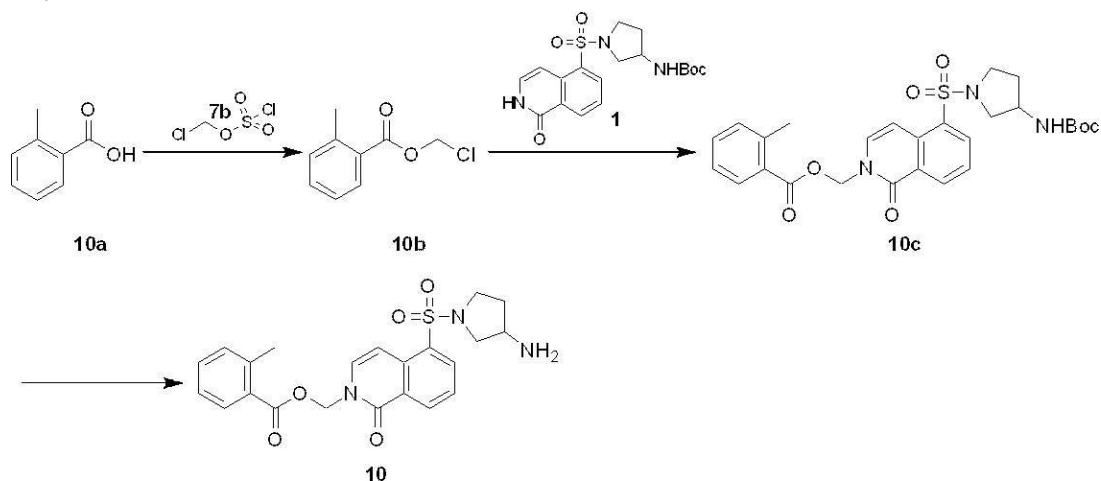
【 0 2 5 0】

合成経路：

【 0 2 5 1】

50

【化90】



10

【0252】

第一ステップ

【0253】

実施例1第一ステップを参照して化合物10bを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) = 7.99 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1 H), 7.47 (td, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1 H), 7.25 - 7.32 (m, 2 H), 5.96 (s, 2 H), 2.65 (s, 3 H)。

20

【0254】

第二ステップ

【0255】

実施例1第二ステップを参照して化合物10cを得た。MS-ESI 計算値 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 564、実測値564。

【0256】

第三ステップ

【0257】

実施例1第三ステップを参照して化合物10のギ酸塩を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) = 8.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.37 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.69 - 7.76 (m, 1 H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.45 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1 H), 7.22 - 7.33 (m, 2 H), 6.21 (s, 2 H), 3.81 - 3.92 (m, 1 H), 3.51 - 3.64 (m, 2 H), 3.41 (dd, $J = 10.8, 4.2$ Hz, 1 H), 3.32 - 3.33 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.24 - 2.40 (m, 1 H), 1.90 - 2.04 (m, 1 H)。MS-ESI 計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442、実測値442。

30

【0258】

化合物10のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物10を得られる。

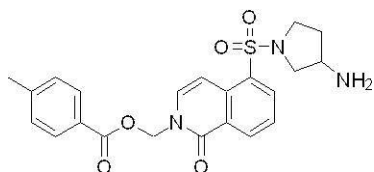
【0259】

実施例5：化合物11

40

【0260】

【化91】



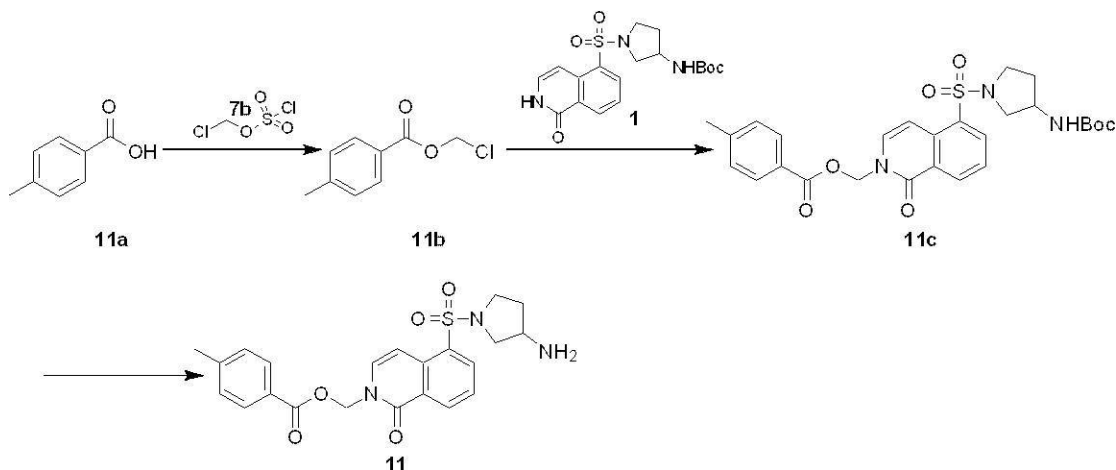
【0261】

合成経路：

【0262】

50

【化92】



10

【0263】

第一ステップ

【0264】

実施例1第一ステップを参照して化合物11bを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) = 7.94 - 7.98 (m, 2 H), 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 5.93 (s, 2 H), 2.40 (s, 3 H)。

【0265】

第二ステップ

【0266】

実施例1第二ステップを参照して化合物11cを得た。MS-ESI 計算値 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 564、実測値564。

【0267】

第三ステップ

【0268】

実施例1第三ステップを参照して化合物11のギ酸塩を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) = 8.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 8.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.68 - 7.84 (m, 2 H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 6.23 (s, 2 H), 3.84 (s, 1 H), 3.49 - 3.64 (m, 2 H), 3.39 (d, $J = 15.2$ Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.30 (s, 1 H), 1.97 (s, 1 H)。MS-ESI 計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442、実測値442。

30

【0269】

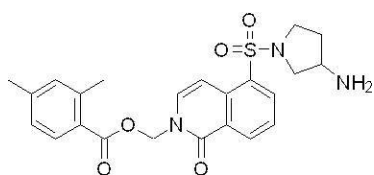
化合物11のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物11を得られる。

【0270】

実施例6：化合物12

【0271】

【化93】



40

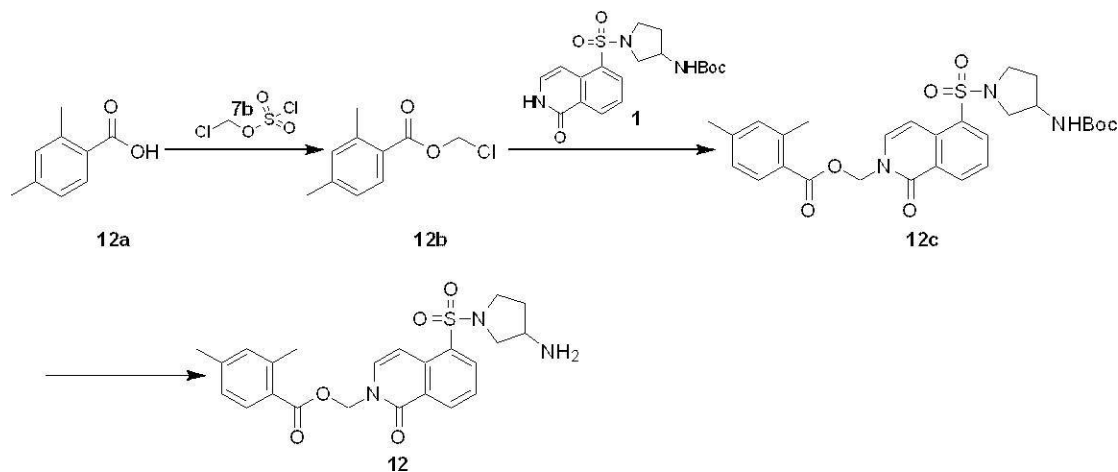
【0272】

合成経路：

【0273】

50

【化94】



10

【0274】

第一ステップ

【0275】

実施例1第一ステップを参照して化合物12bを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) = 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.05 - 7.15 (m, 2 H), 5.95 (s, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H)。

20

【0276】

第二ステップ

【0277】

実施例1第二ステップを参照して化合物12cを得た。MS-ESI 計算値 $[\text{M}+\text{Na}]^+578$ 、実測値578。

【0278】

第三ステップ

【0279】

実施例1第三ステップを参照して化合物12を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) = 8.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.40 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1 H), 7.83 (dd, $J = 18.2, 8.0$ Hz, 2 H), 7.74 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.20 (s, 2 H), 3.79 - 3.89 (m, 1 H), 3.50 - 3.65 (m, 2 H), 3.35 - 3.45 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.24 - 2.34 (m, 1 H), 1.90 - 2.03 (m, 1 H)。MS-ESI 計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+456$ 、実測値456。

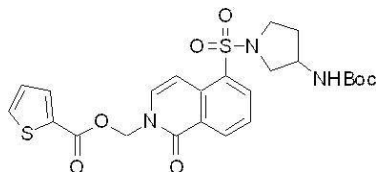
30

【0280】

実施例7：化合物13

【0281】

【化95】



40

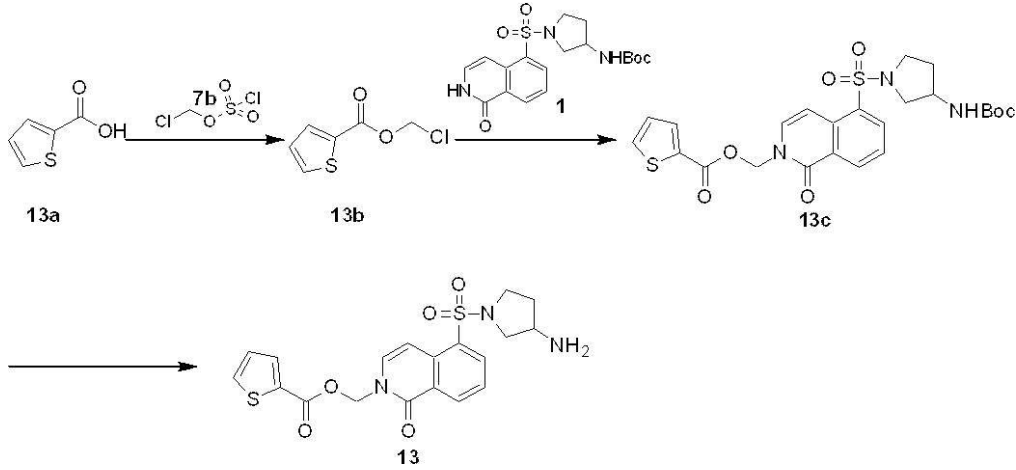
【0282】

合成経路：

【0283】

50

【化96】



10

【0284】

第一ステップ

【0285】

実施例1第一ステップを参照して化合物13bを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) = 7.79 - 7.85 (m, 1 H), 7.59 (dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1 H), 7.04 - 7.10 (m, 1 H), 5.79 - 5.90 (m, 2 H)

20

【0286】

第二ステップ

【0287】

実施例1第二ステップを参照して化合物13cを得た。MS-ESI 計算値 $[\text{M}+\text{Na}]^+556$ 、実測値556。

【0288】

第三ステップ

【0289】

実施例1第三ステップを参照して化合物13のギ酸塩を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) = 8.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.39 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1 H), 7.89 (dd, $J = 3.8, 1.2$ Hz, 1 H), 7.83 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1 H), 7.69 - 7.79 (m, 2 H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 5.0, 3.9$ Hz, 1 H), 6.21 (s, 2 H), 3.70 - 3.83 (m, 1 H), 3.48 - 3.65 (m, 2 H), 3.33-3.35 (m, 2 H), 2.21 - 2.35 (m, 1 H), 1.84 - 1.99 (m, 1 H)。MS-ESI 計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+434$ 、実測値434。

30

【0290】

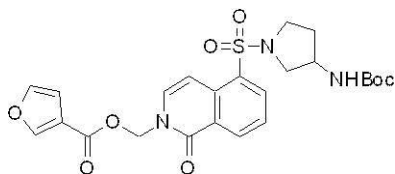
化合物13のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物13を得られる。

【0291】

実施例8：化合物14

【0292】

【化97】



【0293】

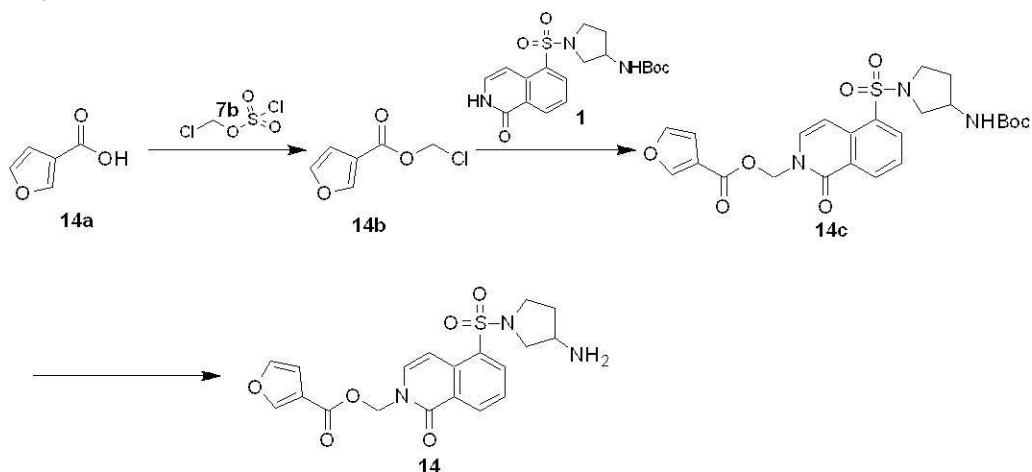
合成経路：

【0294】

40

50

【化98】



10

【0295】

第一ステップ

【0296】

実施例1第一ステップを参照して化合物14bを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) = 7.98 - 8.05 (m, 1 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 6.71 (dd, $J = 1.8, 0.7$ Hz, 1 H), 5.81 (s, 2 H)。

【0297】

第二ステップ

【0298】

実施例1第二ステップを参照して化合物14cを得た。MS-ESI 計算値 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 540、実測値540。

【0299】

第三ステップ

【0300】

実施例1第三ステップを参照して化合物14のギ酸塩を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) = 8.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.39 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1 H), 8.23 - 8.26 (m, 1 H), 7.69 - 7.78 (m, 2 H), 7.62 (t, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.80 (dd, $J = 1.8, 0.7$ Hz, 1 H), 6.17 (s, 2 H), 3.74 - 3.83 (m, 1 H), 3.50 - 3.62 (m, 2 H), 3.34 - 3.38 (m, 1 H), 3.29 - 3.32 (m, 1 H), 2.20 - 2.34 (m, 1 H), 1.85 - 1.99 (m, 1 H)。MS-ESI 計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418、実測値418。

30

【0301】

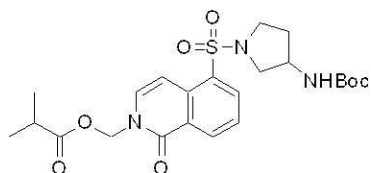
化合物14のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物14を得られる。

【0302】

実施例9：化合物15

【0303】

【化99】



40

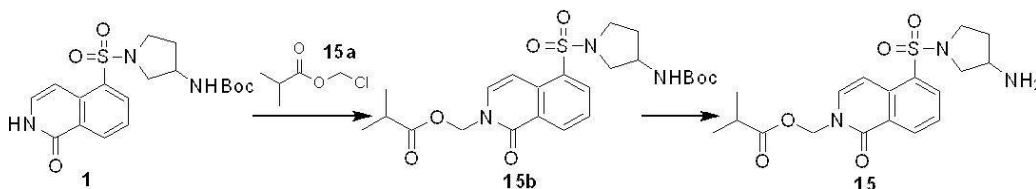
【0304】

合成経路：

【0305】

50

【化100】



【0306】

第一ステップ

【0307】

実施例1第二ステップを参照して化合物15bを得た。MS-ESI 計算値[M+Na]⁺516、実測値516。

【0308】

第二ステップ

【0309】

実施例1第三ステップを参照して化合物15のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.67 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.37 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 3.76 - 3.89 (m, 1 H), 3.50 - 3.65 (m, 2 H), 3.33 (d, J = 1.6 Hz, 2 H), 2.62 (spt, J = 7.0 Hz, 1 H), 2.22 - 2.37 (m, 1 H), 1.90 - 2.02 (m, 1 H), 1.17 (d, J = 7.0 Hz, 6 H), 0.00 - 0.00 (m, 1 H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺394、実測値394。

【0310】

化合物15のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物15を得られる。

【0311】

実施例10：化合物16

【0312】

【化101】

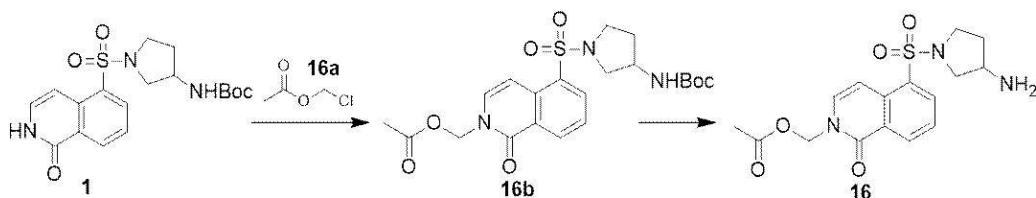


【0313】

合成経路：

【0314】

【化102】



【0315】

第一ステップ

【0316】

実施例1第二ステップを参照して化合物16bを得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) = 8.72 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 8.32 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.34 - 7.48 (m, 2 H), 5.95 (s, 2 H), 4.66 (s, 1 H), 4.18 (s, 1 H), 3.37 - 3.61 (m, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 2.09 - 2.18 (m, 4 H), 1.84 (d, J = 5.6 Hz, 1 H),

10

20

30

40

50

1.42 (s, 9 H)。

【0317】

第二ステップ

【0318】

実施例1第三ステップを参照して化合物16のギ酸塩を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) = 8.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.37 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1 H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 5.97 (s, 2 H), 3.75 - 3.88 (m, 1 H), 3.46 - 3.63 (m, 2 H), 3.32 - 3.43 (m, 2 H), 2.21 - 2.36 (m, 1 H), 2.09 (s, 3 H), 1.86 - 2.01 (m, 1 H)。MS-ESI計算値[M + H] $^+$ 366、実測値366。

10

【0319】

化合物16のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物16を得られる。

【0320】

実施例11：化合物17

【0321】

【化103】



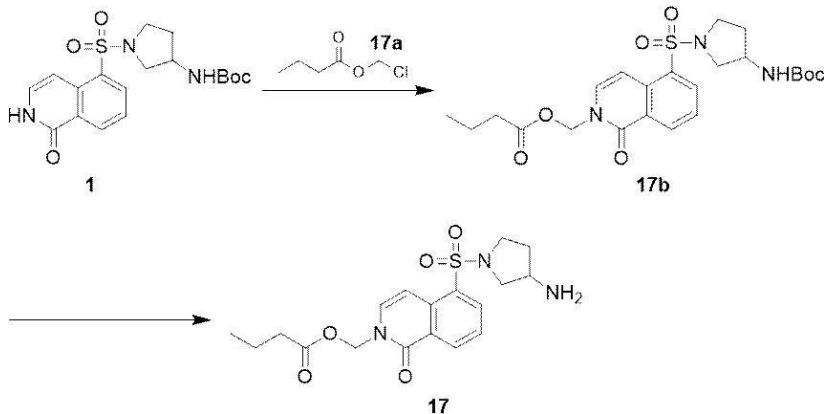
20

【0322】

合成経路：

【0323】

【化104】



30

【0324】

第一ステップ

【0325】

実施例1第二ステップを参照して化合物17bを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) = 8.66 - 8.78 (m, 1 H), 8.31 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1 H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.36 - 7.48 (m, 2 H), 5.96 (s, 2 H), 4.68 (s, 1 H), 4.14 - 4.30 (m, 1 H), 3.36 - 3.64 (m, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 2.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 2.14 (td, $J = 13.8, 6.8$ Hz, 1 H), 1.78 - 1.88 (m, 1 H), 1.63 - 1.70 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H)。

【0326】

第二ステップ

【0327】

50

実施例1第三ステップを参照して化合物17のギ酸塩を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) = 8.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.37 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1 H), 7.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 3.73 - 3.89 (m, 1 H), 3.46 - 3.64 (m, 2 H), 3.32 - 3.41 (m, 2 H), 2.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 2.18 - 2.30 (m, 1 H), 1.84 - 1.98 (m, 1 H), 1.64 (sxt, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H)。MS-ESI計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 394、実測値394。

【0328】

化合物17のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物17を得られる。

【0329】

10

実施例12：化合物18

【0330】

【化105】



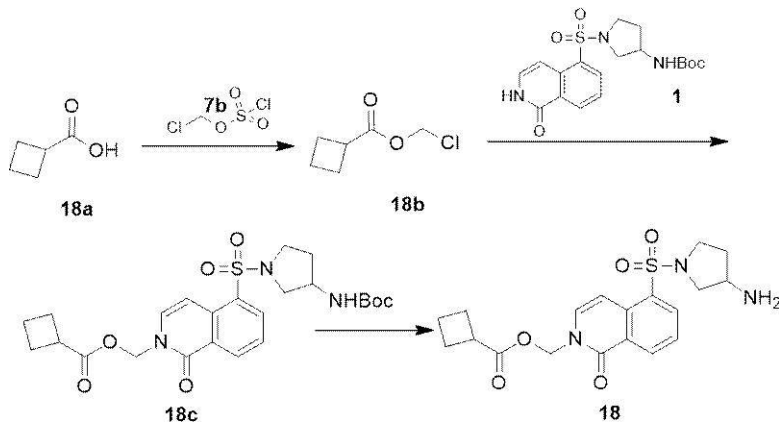
【0331】

合成経路：

20

【0332】

【化106】



30

【0333】

第一ステップ

【0334】

実施例1第一ステップを参照して化合物18bを得た。

【0335】

第二ステップ

40

【0336】

実施例1第二ステップを参照して化合物18cを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) = 8.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.28 - 8.35 (m, 1 H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.37 - 7.48 (m, 2 H), 5.90 - 6.03 (m, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 4.64 (s, 1 H), 4.17 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 3.38 - 3.60 (m, 2 H), 3.15 - 3.36 (m, 3 H), 2.13 - 2.37 (m, 5 H), 1.81 - 2.02 (m, 3 H), 1.43 (s, 9 H)。

【0337】

第三ステップ

【0338】

実施例1第三ステップを参照して化合物18のギ酸塩を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD)

50

= 8.67 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.37 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 3.74 - 3.87 (m, 1 H), 3.45 - 3.64 (m, 2 H), 3.32 - 3.38 (m, 2 H), 3.14 - 3.27 (m, 1 H), 2.14 - 2.36 (m, 5 H), 1.83 - 2.07 (m, 3 H)。MS-ESI計算値 $[M + H]^+406$ 、実測値406。

【0339】

化合物18のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物18を得られる。

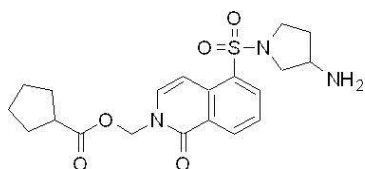
【0340】

実施例13：化合物19

10

【0341】

【化107】



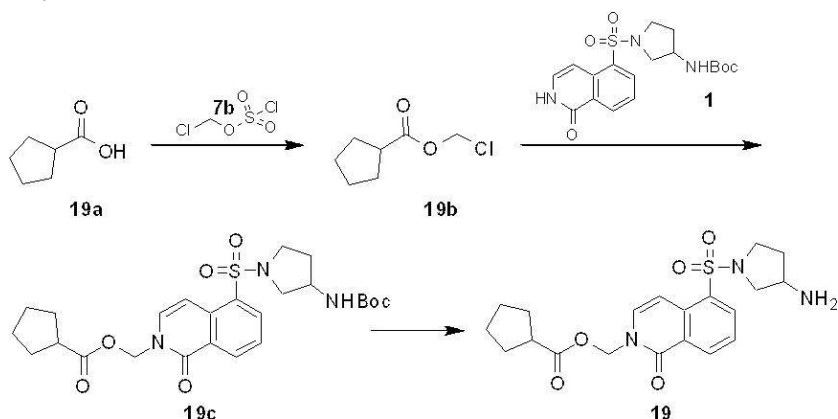
【0342】

合成経路：

【0343】

20

【化108】



30

【0344】

第一ステップ

【0345】

実施例1第一ステップを参照して化合物19bを得た。

【0346】

第二ステップ

【0347】

40

実施例1第二ステップを参照して化合物19cを得た。MS-ESI計算値 $[M + Na]^+542$ 、実測値542。

【0348】

第三ステップ

【0349】

実施例1第三ステップを参照して化合物19のギ酸塩を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD)

= 8.68 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.37 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2 H), 7.72 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.97 (s, 2 H), 4.62 (s, 1 H), 3.78 - 3.87 (m, 1 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H), 3.51 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1 H), 3.38 (dd, J = 10.8, 4.0 Hz, 1 H), 2.76 - 2.86 (m, 1 H), 2.19 - 2.35 (

50

m, 1 H), 1.84 - 2.01 (m, 3 H), 1.73 - 1.83 (m, 2 H), 1.53 - 1.72 (m, 4 H)。MS-ESI計算値[M + H]⁺420、実測値420。

【0350】

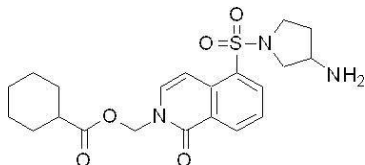
化合物19のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物19を得られる。

【0351】

実施例14：化合物20

【0352】

【化109】



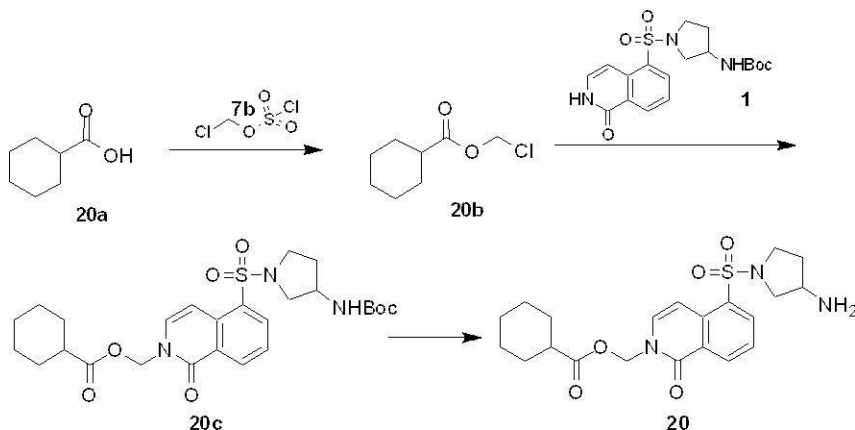
10

【0353】

合成経路：

【0354】

【化110】



20

30

【0355】

第一ステップ

【0356】

実施例1第一ステップを参照して化合物20bを得た。

【0357】

第二ステップ

【0358】

実施例1第二ステップを参照して化合物20cを得た。

【0359】

第三ステップ

【0360】

実施例1第三ステップを参照して化合物20のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.69 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.39 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 4.58 (s, 2 H), 3.71 - 3.83 (m, 1 H), 3.46 - 3.65 (m, 2 H), 2.40 (tt, J = 11.0, 3.6 Hz, 1 H), 2.21 - 2.33 (m, 1 H), 1.85 - 2.00 (m, 3 H), 1.71 - 1.82 (m, 2 H), 1.65 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 1.22 - 1.50 (m, 5 H)。MS-ESI計算値[M + H]⁺434、実測値434。

【0361】

化合物20のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し

50

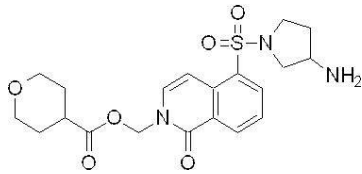
、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物20を得られる。

【0362】

実施例15：化合物21

【0363】

【化111】



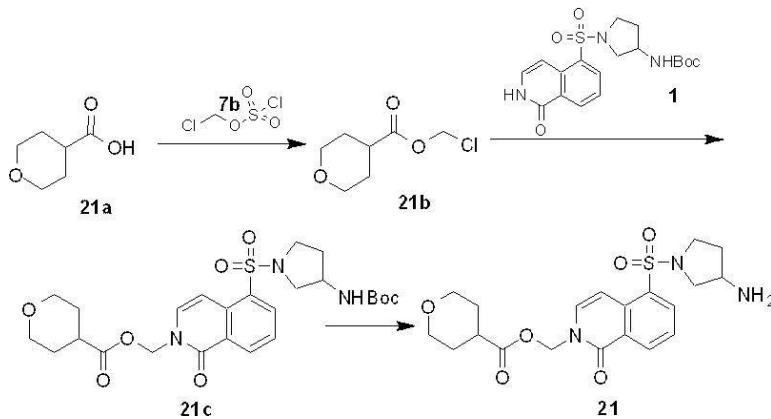
10

【0364】

合成経路：

【0365】

【化112】



20

【0366】

第一ステップ

【0367】

実施例1第一ステップを参照して化合物21bを得た。

30

【0368】

第二ステップ

【0369】

実施例1第二ステップを参照して化合物21cを得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) = 8.70 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1 H), 8.26 - 8.35 (m, 1 H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.34 - 7.45 (m, 2 H), 5.97 (s, 2 H), 4.59 - 4.83 (m, 1 H), 4.06 - 4.29 (m, 1 H), 3.94 (dt, $J = 11.4, 3.5$ Hz, 2 H), 3.48 - 3.54 (m, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 2 H), 3.16 - 3.33 (m, 2 H), 2.56 - 2.69 (m, 1 H), 2.08 - 2.20 (m, 1 H), 1.74 - 1.84 (m, 6 H), 1.34 - 1.43 (m, 9 H)。

【0370】

40

第三ステップ

【0371】

実施例1第三ステップを参照して化合物21のギ酸塩を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) = 8.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 6.00 (s, 2 H), 3.89 (dt, $J = 11.7, 3.5$ Hz, 2 H), 3.72 - 3.82 (m, 1 H), 3.48 - 3.63 (m, 2 H), 3.43 (td, $J = 11.4, 2.4$ Hz, 2 H), 3.35 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 2.59 - 2.73 (m, 1 H), 2.18 - 2.33 (m, 1 H), 1.92 (td, $J = 13.5, 5.8$ Hz, 1 H), 1.61 - 1.87 (m, 5 H)。MS-ESI計算値 $[\text{M} + \text{H}]^+ 436$ 、実測値436。

【0372】

50

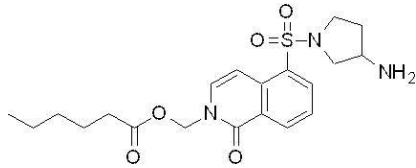
化合物21のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物21を得られる。

【0373】

実施例16：化合物22

【0374】

【化113】



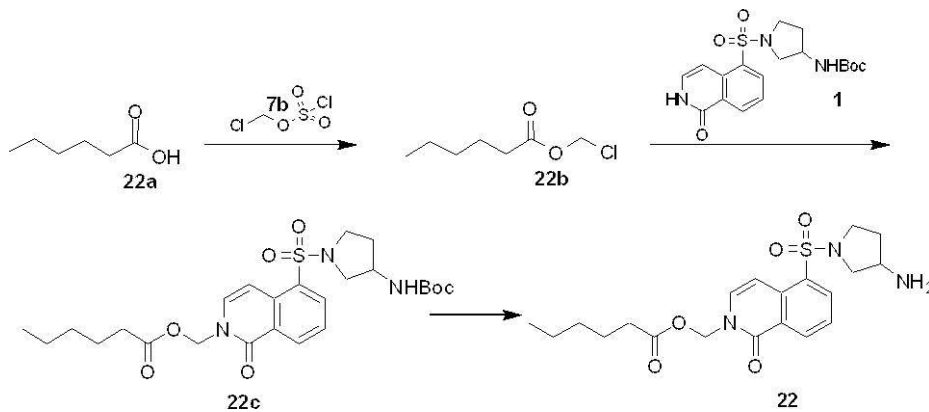
10

【0375】

合成経路：

【0376】

【化114】



20

【0377】

第一ステップ

【0378】

実施例1第一ステップを参照して化合物22bを得た。

【0379】

第二ステップ

【0380】

実施例1第二ステップを参照して化合物22cを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.72 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1 H), 8.32 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.34 - 7.48 (m, 2 H), 5.96 (s, 2 H), 4.67 (s, 1 H), 4.18 (s, 1 H), 3.36 - 3.64 (m, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 2.37 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.14 (dq, J = 14.4, 6.6 Hz, 1 H), 1.75 - 1.91 (m, 1 H), 1.65 - 1.68 (m, 1 H), 1.59 - 1.62 (m, 1 H), 1.42 (s, 9 H), 1.27 - 1.33 (m, 4 H), 0.78 - 0.89 (m, 3 H)。

【0381】

第三ステップ

【0382】

実施例1第三ステップを参照して化合物22のギ酸塩を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) = 8.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 4.57 (s, 1 H), 3.71-3.74 (m, 1 H), 3.46 - 3.64 (m, 2 H), 2.37 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.23-2.24 (m, 1 H), 1.88-1.89 (m, 1 H), 1.53 - 1.71 (m, 2 H), 1.27-1.30 (m, 5 H), 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3 H)。 MS-ESI計算値[M + H]⁺ 422、実測値422。

【0383】

化合物22のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し

40

50

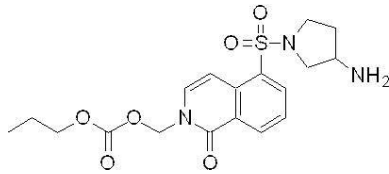
、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物22を得られる。

【0384】

実施例17：化合物23

【0385】

【化115】



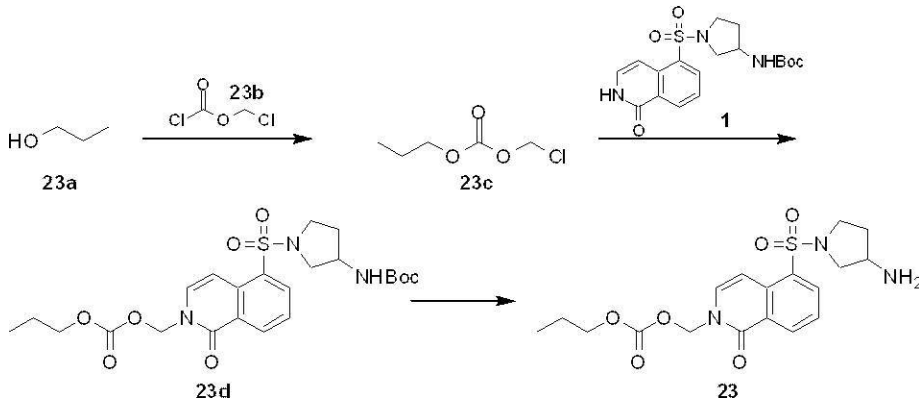
10

【0386】

合成経路：

【0387】

【化116】



20

【0388】

第一ステップ

【0389】

化合物23b(1.0 g, 7.76 mmol)及びピリジン(920 mg, 11.6 mmol)をジクロロメタン(10 mL)に溶かし、0摂氏度下で化合物23a(466 mg, 7.76 mmol)を滴下し、30摂氏度下で16時間攪拌した。反応液に塩酸(1M, 10mL)を加え、5分間攪拌し、有機相を分離し、水(10 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウム(無水)で乾燥、濾過、濃縮して化合物23cを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 5.73 (s, 2 H), 4.19 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 1.73 (sxt, J = 7.2 Hz, 2 H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

30

【0390】

第二ステップ

【0391】

実施例1第二ステップを参照して化合物23dを得た。MS-ESI計算値[M + Na]⁺532、実測値532。

【0392】

第三ステップ

【0393】

実施例1第三ステップを参照して化合物23のギ酸塩を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) = 8.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 4.58 (s, 1 H), 4.13 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.76 - 3.88 (m, 1 H), 3.46 - 3.64 (m, 2 H), 3.34 - 3.40 (m, 1 H), 2.20 - 2.34 (m, 1 H), 1.94 (td, J = 13.6, 5.8 Hz, 1 H), 1.68 (sxt, J = 7.2 Hz, 2 H), 0.94 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)。MS-ESI計算値[M + H]⁺410、実測値410。

40

【0394】

50

化合物23のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物23を得られる。

【0395】

実施例18：化合物24

【0396】

【化117】



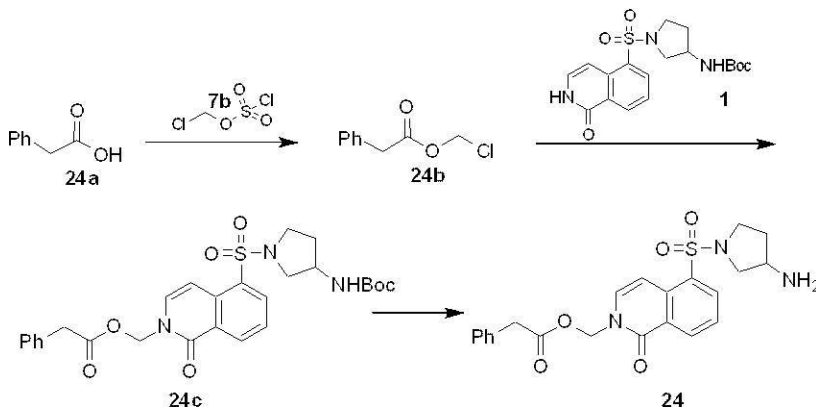
10

【0397】

合成経路：

【0398】

【化118】



20

【0399】

第一ステップ

【0400】

実施例1第一ステップを参照して化合物24bを得た。

30

【0401】

第二ステップ

【0402】

実施例1第二ステップを参照して化合物24cを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.72 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.32 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.33 - 7.43 (m, 3 H), 7.27 - 7.32 (m, 4 H), 5.97 (s, 2 H), 4.53 - 4.75 (m, 1 H), 4.18 (s, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.37 - 3.60 (m, 2 H), 3.25 (s, 2 H), 2.08 - 2.24 (m, 1 H), 1.77 - 1.91 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H)。

【0403】

第三ステップ

40

【0404】

実施例1第三ステップを参照して化合物24のギ酸塩を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) = 8.66 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.37 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.16 - 7.32 (m, 4 H), 6.00 (s, 2 H), 3.74 - 3.85 (m, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.46 - 3.61 (m, 2 H), 3.33 - 3.38 (m, 1 H), 3.25 - 3.30 (m, 1 H), 2.18 - 2.33 (m, 1 H), 1.83 - 2.02 (m, 1 H)。MS-ESI計算値[M + Na]⁺ 464、実測値464。

【0405】

化合物24のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物24を得られる。

50

【 0 4 0 6 】

実施例19：化合物25

【 0 4 0 7 】

【 化 1 1 9 】

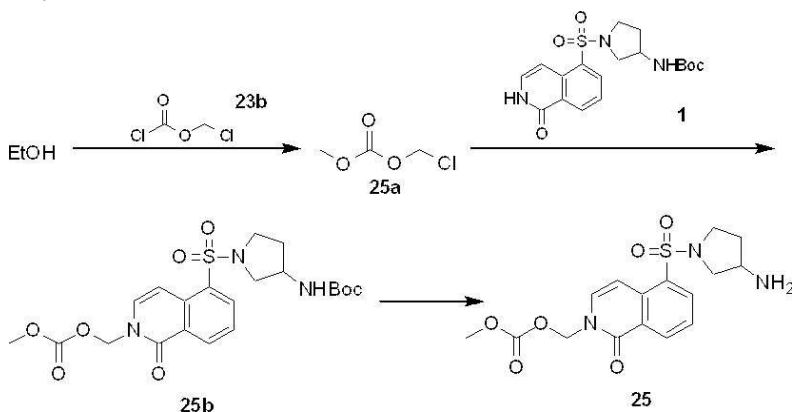


【 0 4 0 8 】

合成経路：

【 0 4 0 9 】

【 化 1 2 0 】



10

20

【 0 4 1 0 】

第一ステップ

【 0 4 1 1 】

実施例17第一ステップを参照して化合物25aを得た。

【 0 4 1 2 】

第二ステップ

【 0 4 1 3 】

実施例1第二ステップを参照して化合物25bを得た。MS-ESI計算値[M + Na]⁺504、実測値504。

【 0 4 1 4 】

第三ステップ

【 0 4 1 5 】

実施例1第三ステップを参照して化合物25のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD)
 = 8.68 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.38 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.72 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 3.83 - 3.90 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 3.44 - 3.59 (m, 2 H), 3.37 - 3.42 (m, 1 H), 2.23 - 2.37 (m, 1 H), 1.97 (td, J = 13.6, 6.0 Hz, 1 H)。MS-ESI計算値[M + H]⁺382、実測値382。

40

【 0 4 1 6 】

化合物25のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物25を得られる。

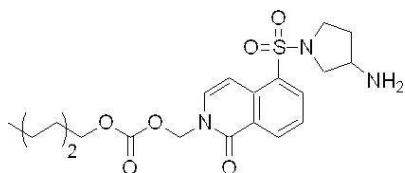
【 0 4 1 7 】

実施例20：化合物26

【 0 4 1 8 】

50

【化 1 2 1】

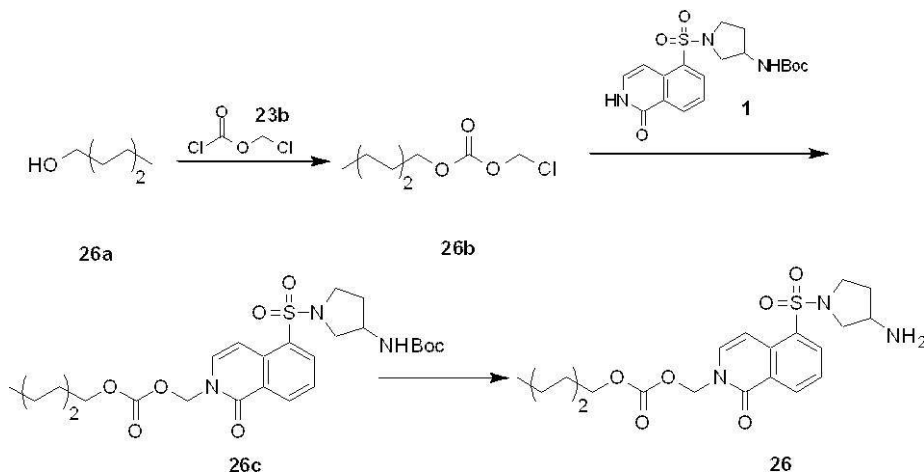


【 0 4 1 9 】

合成経路：

【 0 4 2 0 】

【化 1 2 2】



10

20

【 0 4 2 1 】

第一ステップ

【 0 4 2 2 】

実施例17第一ステップを参照して化合物26bを得た。

【 0 4 2 3 】

第二ステップ

【 0 4 2 4 】

実施例1第二ステップを参照して化合物26cを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.72 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.32 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.43 (s, 2 H), 5.98 (s, 2 H), 4.65 (s, 1 H), 4.18 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.46 (d, J = 18.0 Hz, 2 H), 3.28 (s, 2 H), 2.14 (dq, J = 13.6, 7.2 Hz, 1 H), 1.84 (s, 1 H), 1.64 - 1.72 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.27 - 1.37 (m, 6 H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3 H)。

【 0 4 2 5 】

第三ステップ

【 0 4 2 6 】

実施例1第三ステップを参照して化合物26のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.37 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.76 - 3.85 (m, 1 H), 3.48 - 3.63 (m, 2 H), 3.32 - 3.40 (m, 2 H), 2.22 - 2.39 (m, 1 H), 1.89 - 1.99 (m, 1 H), 1.60 - 1.72 (m, 2 H), 1.30 - 1.40 (m, 6 H), 0.83 - 0.94 (m, 3 H)。MS-ESI計算値[M + H]⁺ 452、実測値452。

40

【 0 4 2 7 】

化合物26のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物26を得られる。

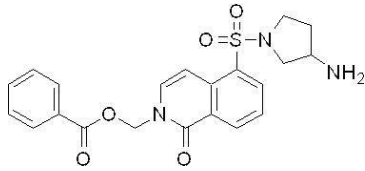
【 0 4 2 8 】

実施例21：化合物27

50

【 0 4 2 9 】

【 化 1 2 3 】

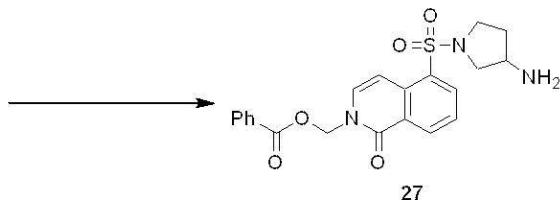
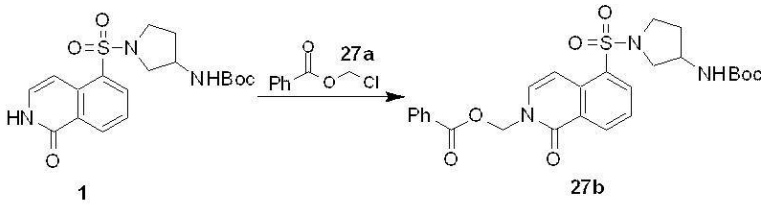


【 0 4 3 0 】

合成経路：

【 0 4 3 1 】

【 化 1 2 4 】



【 0 4 3 2 】

第一ステップ

【 0 4 3 3 】

実施例1第二ステップを参照して化合物27bを得た。MS-ESI 計算値[M+Na]⁺550、実測値550。

【 0 4 3 4 】

第二ステップ

【 0 4 3 5 】

実施例1第三ステップを参照して化合物27のギ酸塩を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) = 8.73 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.35 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 3 H), 7.45 (dt, J = 7.8, 3.8 Hz, 3 H), 6.22 (s, 2 H), 3.62 (s, 1 H), 3.46 - 3.55 (m, 2 H), 3.31 - 3.42 (m, 1 H), 3.10 (dd, J = 9.9, 4.1 Hz, 1 H), 2.03 - 2.22 (m, 2 H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺428、実測値428。

【 0 4 3 6 】

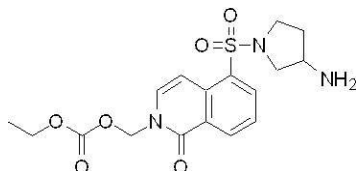
化合物27のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物27を得られる。

【 0 4 3 7 】

実施例22：化合物28

【 0 4 3 8 】

【 化 1 2 5 】



【 0 4 3 9 】

合成経路：

10

20

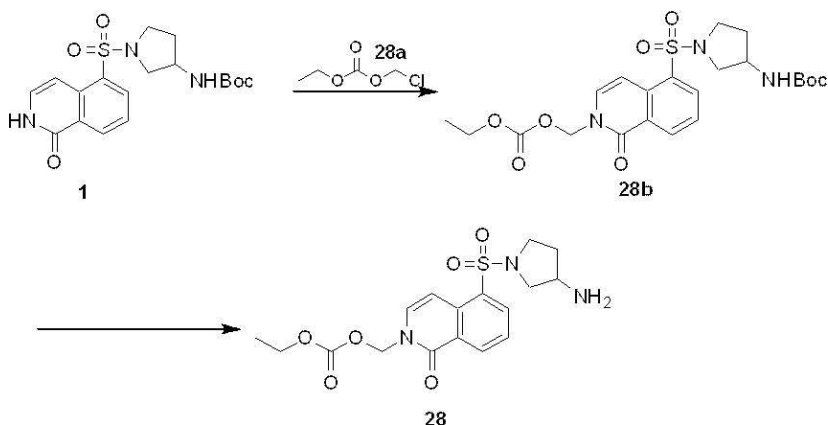
30

40

50

【 0 4 4 0 】

【 化 1 2 6 】



10

【 0 4 4 1 】

第一ステップ

【 0 4 4 2 】

実施例1第二ステップを参照して化合物28bを得た。MS-ESI 計算値[M+Na]⁺518、実測値518。

【 0 4 4 3 】

第二ステップ

【 0 4 4 4 】

実施例1第三ステップを参照して化合物28のギ酸塩を得た。¹H NMR (400 MHz, アセトン-D₆) ppm 8.63 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.43 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.64 - 7.74 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.03 (d, J = 1.0 Hz, 2 H), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.16 (t, J = 4.6 Hz, 1 H), 3.59 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1 H), 3.45 - 3.52 (m, 2 H), 3.22 (dd, J = 9.8, 3.9 Hz, 1 H), 2.11 - 2.16 (m, 1 H), 1.76 (td, J = 12.4, 5.2 Hz, 1 H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3 H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺396、実測値396。

【 0 4 4 5 】

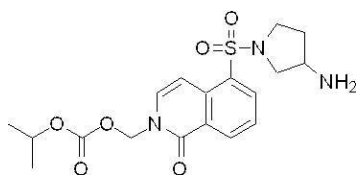
化合物28のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物28を得られる。

【 0 4 4 6 】

実施例23：化合物29

【 0 4 4 7 】

【 化 1 2 7 】



40

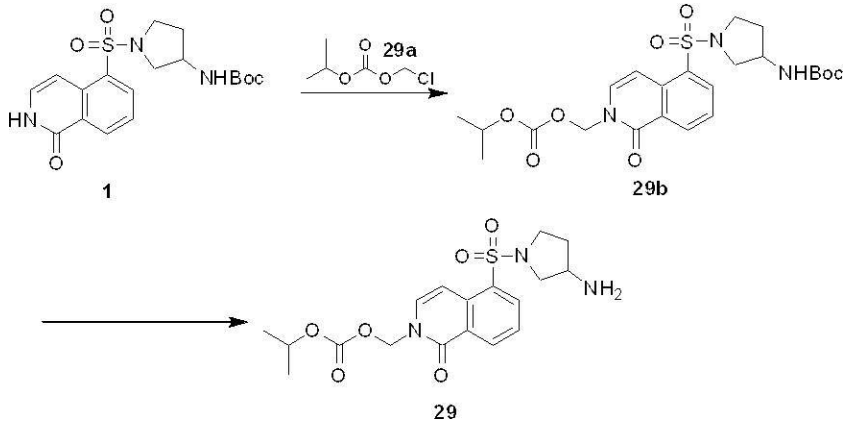
【 0 4 4 8 】

合成経路：

【 0 4 4 9 】

50

【化128】



10

【0450】

第一ステップ

【0451】

実施例1第二ステップを参照して化合物29bを得た。MS-ESI 計算値 $[M+Na]^+$ 532、実測値532。

【0452】

第二ステップ

【0453】

実施例1第三ステップを参照して化合物29のギ酸塩を得た。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) = 8.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.39 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1 H), 7.73 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 3.76 - 3.88 (m, 1 H), 3.49 - 3.66 (m, 2 H), 3.28 - 3.40 (m, 3 H), 2.22 - 2.38 (m, 1 H), 1.87 - 2.01 (m, 1 H), 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 7 H)。MS-ESI 計算値 $[M+H]^+$ 410、実測値410。

【0454】

化合物29のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物29を得られる。

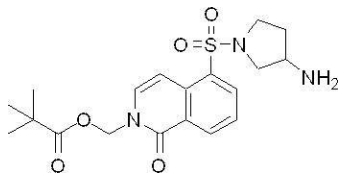
30

【0455】

実施例24：化合物30

【0456】

【化129】



【0457】

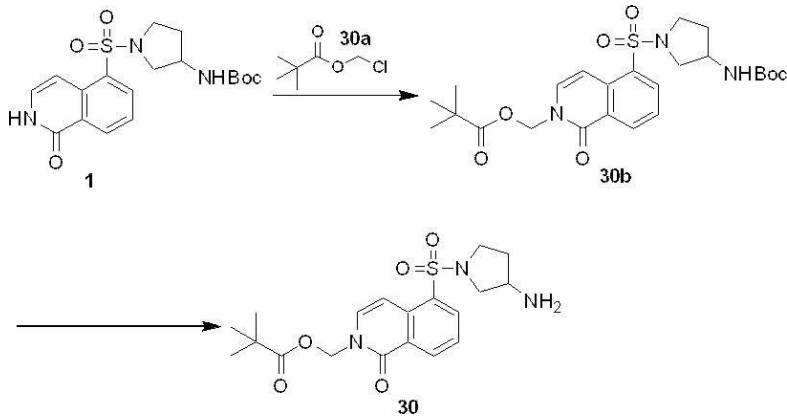
合成経路：

【0458】

40

50

【化130】



10

【0459】

第一ステップ

【0460】

実施例1第二ステップを参照して化合物30bを得た。MS-ESI 計算値 $[M+Na]^+$ 530、実測値530。

【0461】

第二ステップ

20

【0462】

実施例1第三ステップを参照して化合物30のギ酸塩を得た。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 8.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 8.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.51 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 1 H), 5.87 (s, 2 H), 3.69 (s, 1 H), 3.50 (s, 1 H), 3.42 (s, 1 H), 3.26 (s, 2 H), 2.10 (s, 1 H), 1.85 (s, 1 H), 1.13 (s, 9 H)。MS-ESI 計算値 $[M+H]^+$ 408、実測値408。

【0463】

化合物30のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物30を得られる。

【0464】

30

実施例25：化合物31

【0465】

【化131】



【0466】

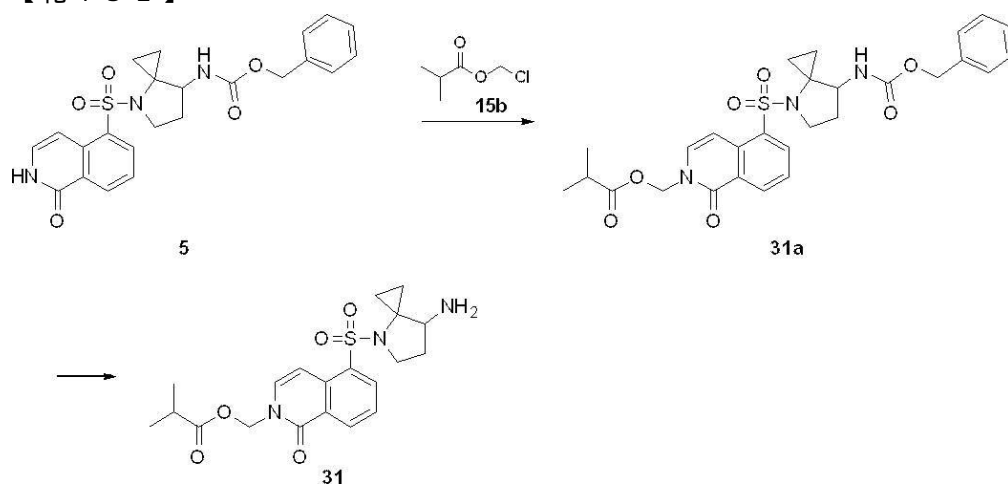
40

合成経路：

【0467】

50

【化 1 3 2】



10

【 0 4 6 8 】

第一ステップ

【 0 4 6 9 】

実施例1第二ステップを参照して化合物31aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 554、実測値554。

【 0 4 7 0 】

第二ステップ

【 0 4 7 1 】

マイクロ波管中にトリフルオロ酢酸(1.0 mL)を加え、化合物31a (79 mg, 143 μmol) をマイクロ波管に加え、60摂氏度下で1時間マイクロ波を照射した。減圧濃縮して溶媒を除去し、粗生成物を高速液体クロマトグラフィー(酸性、ギ酸体系)により精製して化合物31のギ酸塩を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) = 8.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 - 8.39 (m, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.41 (br d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.23 - 1.17 (m, 1H), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 7H), 0.80 (t, J = 8.9 Hz, 2H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 420、実測値420。

30

【 0 4 7 2 】

化合物31のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物31を得られる。

【 0 4 7 3 】

実施例26：化合物32

【 0 4 7 4 】

【化 1 3 3】



40

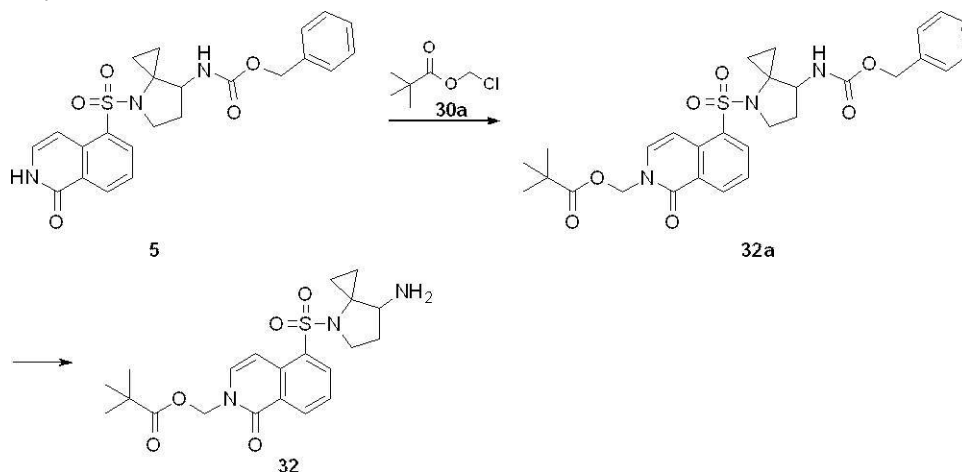
【 0 4 7 5 】

合成経路：

【 0 4 7 6 】

50

【化 1 3 4】



10

【 0 4 7 7】

第一ステップ

【 0 4 7 8】

実施例1第二ステップを参照して化合物32aを得た。MS-ESI 計算値[M+Na]⁺590、実測値590。

【 0 4 7 9】

第二ステップ

20

【 0 4 8 0】

実施例25第二ステップを参照して化合物32のギ酸塩を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) = 8.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.45 - 8.41 (m, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 1H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 2.59 - 2.42 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 1.18 - 1.06 (m, 2H), 0.88 - 0.74 (m, 2H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 434、実測値434。

【 0 4 8 1】

化合物32のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物32を得られる。

30

【 0 4 8 2】

実施例27：化合物33

【 0 4 8 3】

【化 1 3 5】



40

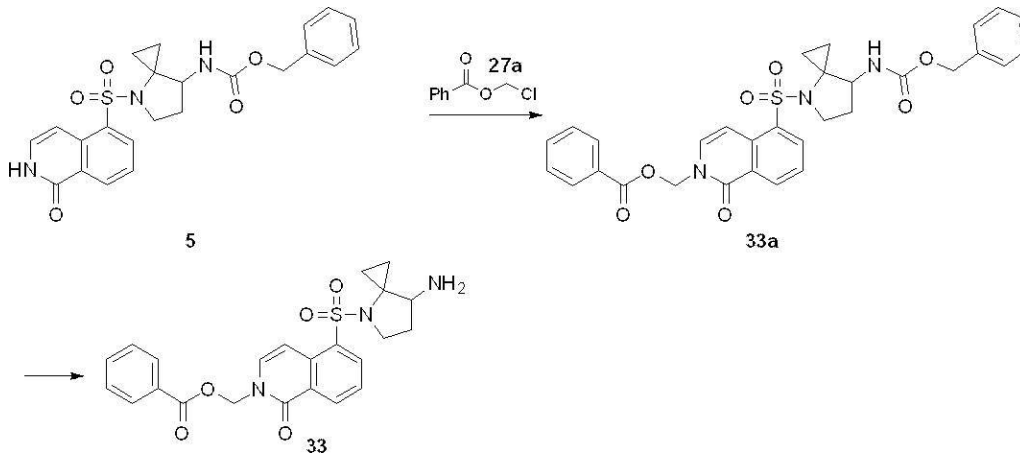
【 0 4 8 4】

合成経路：

【 0 4 8 5】

50

【化 1 3 6】



10

【 0 4 8 6】

第一ステップ

【 0 4 8 7】

実施例1第二ステップを参照して化合物33aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺588、実測値588。

【 0 4 8 8】

第二ステップ

【 0 4 8 9】

実施例25第二ステップを参照して化合物33のギ酸塩を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) = 8.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.43 - 8.37 (m, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 2.59 - 2.44 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.26 - 1.10 (m, 2H), 0.83 - 0.74 (m, 2H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺454、実測値454。

【 0 4 9 0】

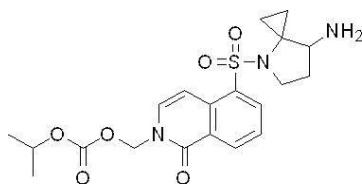
化合物33のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物33を得られる。

【 0 4 9 1】

実施例28：化合物34

【 0 4 9 2】

【化 1 3 7】



40

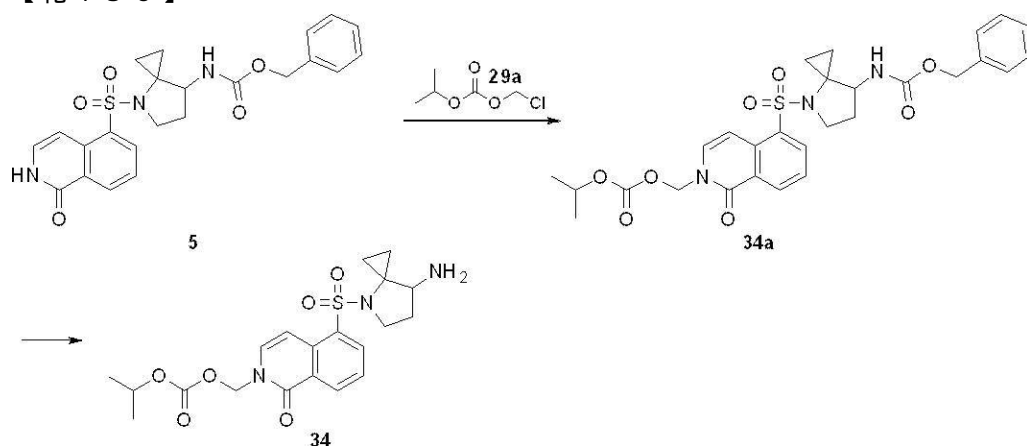
【 0 4 9 3】

合成経路：

【 0 4 9 4】

50

【化 1 3 8】



10

【 0 4 9 5】

第一ステップ

【 0 4 9 6】

実施例1第二ステップを参照して化合物34aを得た。MS-ESI 計算値 $[M+Na]^+$ 592、実測値592。

【 0 4 9 7】

第二ステップ

20

【 0 4 9 8】

実施例25第二ステップを参照して化合物34のギ酸塩を得た。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) = 8.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.46 - 8.40 (m, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.92 - 4.90 (m, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.51 - 2.36 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.18 - 1.02 (m, 2H), 0.95 - 0.87 (m, 1H), 0.79 - 0.72 (m, 1H)。MS-ESI 計算値 $[M+H]^+$ 436、実測値436。

【 0 4 9 9】

化合物34のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物34を得られる。

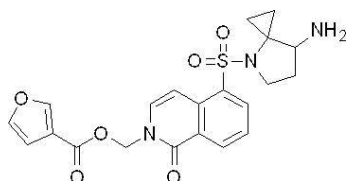
30

【 0 5 0 0】

実施例29：化合物35

【 0 5 0 1】

【化 1 3 9】



40

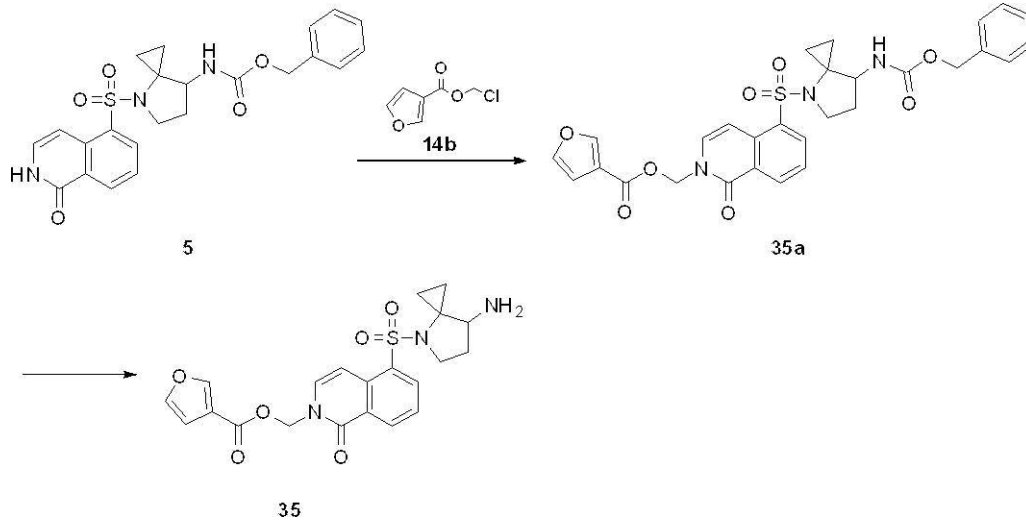
【 0 5 0 2】

合成経路：

【 0 5 0 3】

50

【化140】



10

【0504】

第一ステップ

【0505】

実施例1第二ステップを参照して化合物35aを得た。MS-ESI 計算値 $[M+Na]^+$ 600、実測値600。

20

【0506】

第二ステップ

【0507】

実施例25第二ステップを参照して化合物35のギ酸塩を得た。 1H NMR (400MHz, CD_3O D) δ = 8.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.44 - 8.41 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.60 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.26 - 1.08 (m, 2H), 0.87 - 0.74 (m, 2H)。MS-ESI 計算値 $[M+H]^+$ 444、実測値444。

【0508】

化合物35のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物35を得られる。

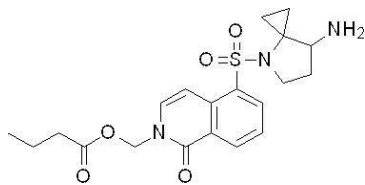
30

【0509】

実施例30：化合物36

【0510】

【化141】



40

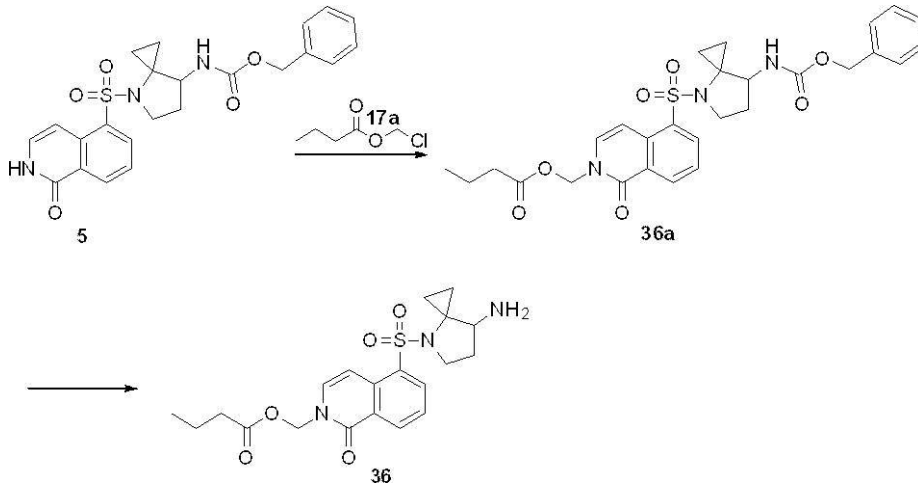
【0511】

合成経路：

【0512】

50

【化 1 4 2】



10

【 0 5 1 3 】

第一ステップ

【 0 5 1 4 】

実施例1第二ステップを参照して化合物36aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺554、実測値554。

【 0 5 1 5 】

第二ステップ

【 0 5 1 6 】

実施例25第二ステップを参照して化合物36のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.02 - 3.89 (m, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.17 - 1.02 (m, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 4H), 0.80 - 0.72 (m, 1H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 420、実測値420。

20

【 0 5 1 7 】

化合物36のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物36を得られる。

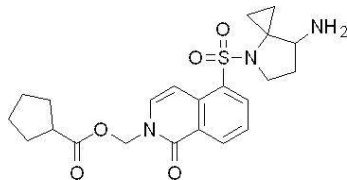
30

【 0 5 1 8 】

実施例31：化合物37

【 0 5 1 9 】

【化 1 4 3】



40

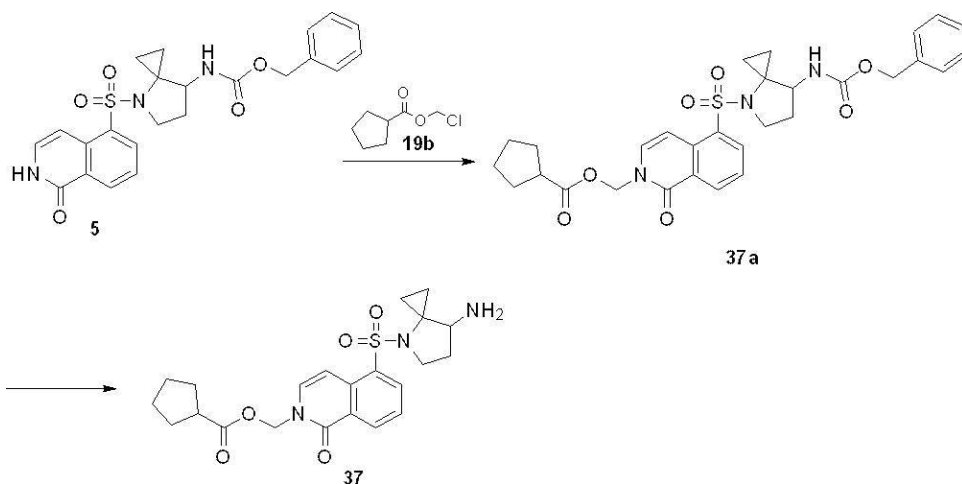
【 0 5 2 0 】

合成経路：

【 0 5 2 1 】

50

【化 1 4 4】



10

【 0 5 2 2】

第一ステップ

【 0 5 2 3】

実施例1第二ステップを参照して化合物37aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 580、実測値580。

【 0 5 2 4】

第二ステップ

【 0 5 2 5】

実施例25第二ステップを参照して化合物37のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.43 - 8.40 (m, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.61 - 2.47 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.53 (m, 4H), 1.25 - 1.11 (m, 2H), 0.85 - 0.73 (m, 2H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 446、実測値446。

【 0 5 2 6】

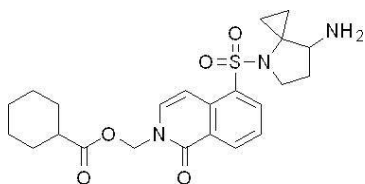
化合物37のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物37を得られる。

【 0 5 2 7】

実施例32：化合物38

【 0 5 2 8】

【化 1 4 5】



40

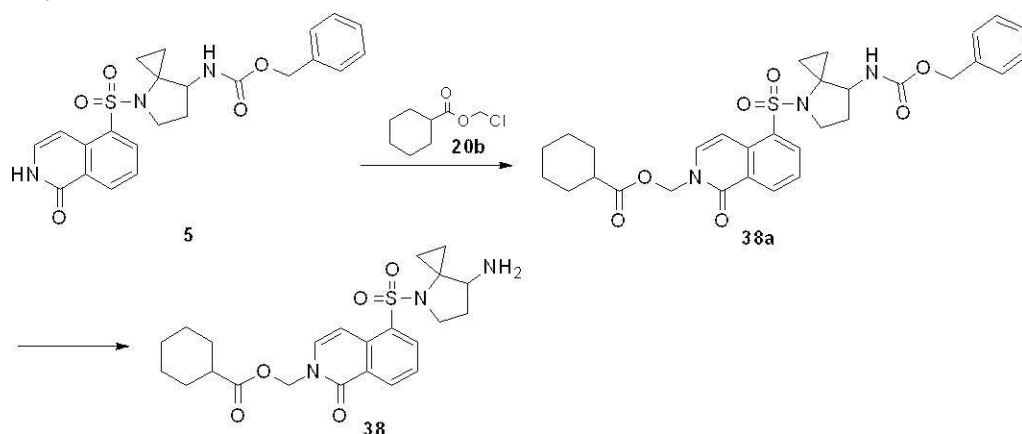
【 0 5 2 9】

合成経路：

【 0 5 3 0】

50

【化146】



10

【0531】

第一ステップ

【0532】

実施例1第二ステップを参照して化合物38aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 594、実測値594。

【0533】

第二ステップ

20

【0534】

実施例25第二ステップを参照して化合物38のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.47 - 8.40 (m, 1H), 7.74 - 7.59 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.08 - 3.02 (m, 1H), 2.44 - 2.26 (m, 2H), 1.88 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.82 - 1.68 (m, 3H), 1.63 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.49 - 1.38 (m, 2H), 1.34 - 1.27 (m, 3H), 1.09 - 0.94 (m, 3H), 0.75 - 0.67 (m, 1H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 460、実測値460。

【0535】

化合物38のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物38を得られる。

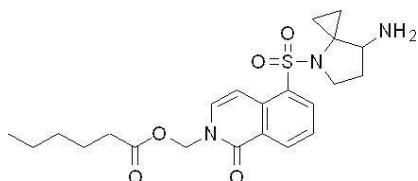
30

【0536】

実施例33：化合物39

【0537】

【化147】



40

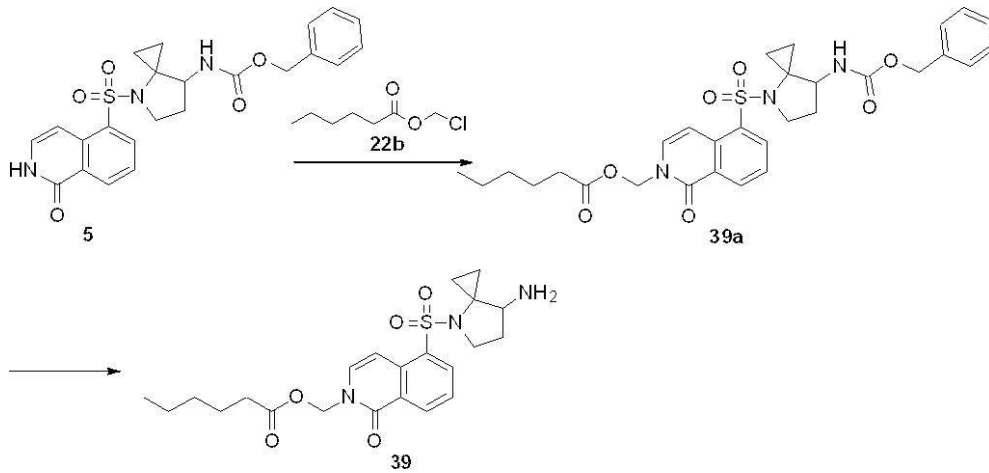
【0538】

合成経路：

【0539】

50

【化 1 4 8】



10

【0 5 4 0】

第一ステップ

【0 5 4 1】

実施例1第二ステップを参照して化合物39aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 582、実測値582。

【0 5 4 2】

第二ステップ

【0 5 4 3】

実施例25第二ステップを参照して化合物39を得た¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.66 - 8.59 (m, 1H), 8.47 - 8.39 (m, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.83 - 3.57 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.37 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.27 (dd, J = 3.6, 7.3 Hz, 4H), 1.16 - 1.06 (m, 1H), 1.03 - 0.95 (m, 1H), 0.95 - 0.89 (m, 1H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.73 - 0.63 (m, 1H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 448、実測値448。

【0 5 4 4】

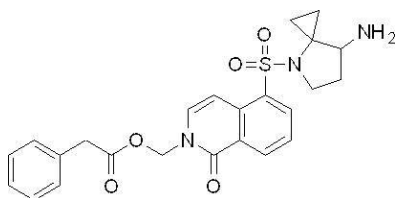
化合物39のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物39を得られる。

【0 5 4 5】

実施例34：化合物40

【0 5 4 6】

【化 1 4 9】



40

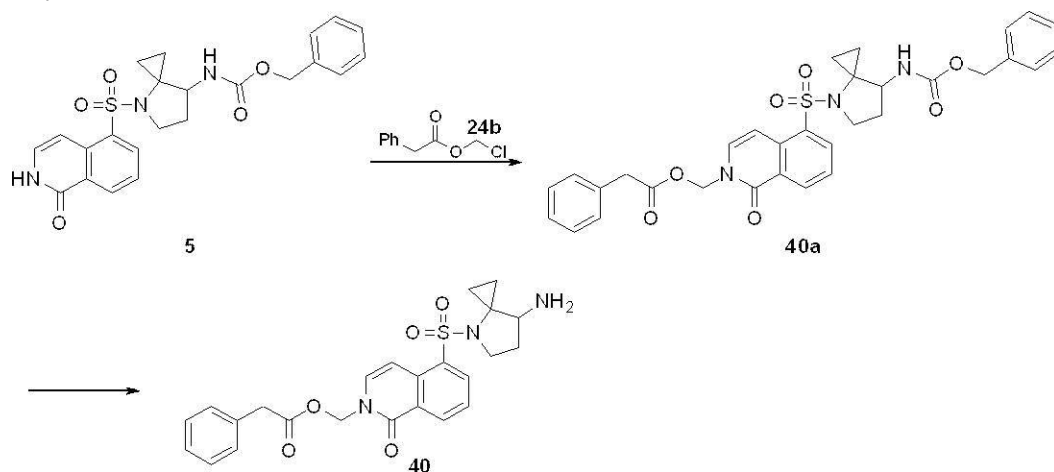
【0 5 4 7】

合成経路：

【0 5 4 8】

50

【化150】



10

【0549】

第一ステップ

【0550】

実施例1第二ステップを参照して化合物40aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺602、実測値602。

【0551】

第二ステップ

【0552】

実施例25第二ステップを参照して化合物40のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.44 - 8.39 (m, 1H), 7.69 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 4H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 2.57 - 2.45 (m, 1H), 2.16 - 1.99 (m, 1H), 1.21 - 1.09 (m, 2H), 0.83 - 0.73 (m, 2H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺468、実測値468。

20

【0553】

化合物40のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物40を得られる。

30

【0554】

実施例35：化合物41

【0555】

【化151】



40

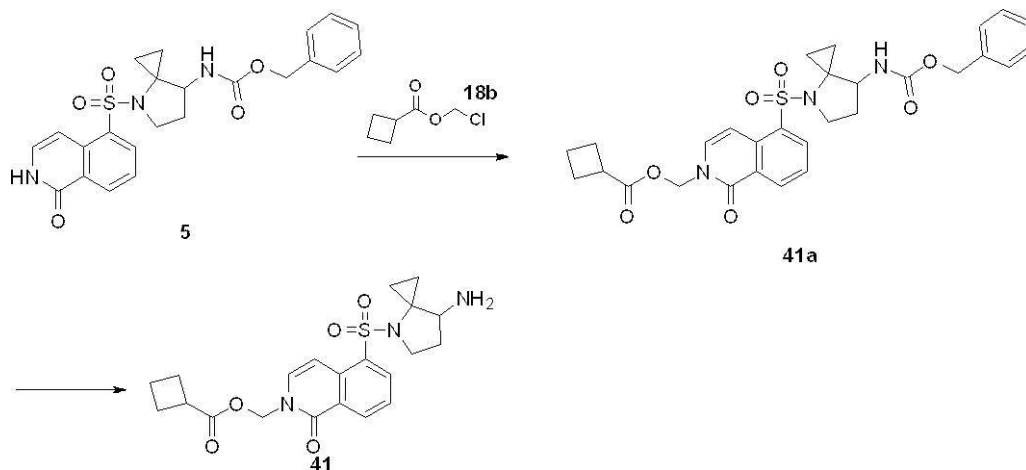
【0556】

合成経路：

【0557】

50

【化 1 5 2】



10

【 0 5 5 8 】

第一ステップ

【 0 5 5 9 】

実施例1第二ステップを参照して化合物41aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 566、実測値566。

【 0 5 6 0 】

第二ステップ

【 0 5 6 1 】

実施例25第二ステップを参照して化合物41のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃O D) = 8.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.45 - 8.39 (m, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 2.57 - 2.44 (m, 1H), 2.33 - 2.14 (m, 4H), 2.09 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.24 - 1.07 (m, 2H), 0.90 - 0.71 (m, 2H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺432、実測値432。

20

【 0 5 6 2 】

化合物41のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物41を得られる。

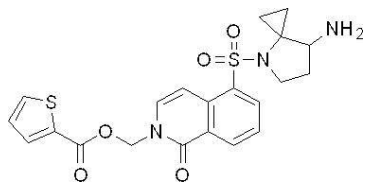
30

【 0 5 6 3 】

実施例36：化合物42

【 0 5 6 4 】

【化 1 5 3】



40

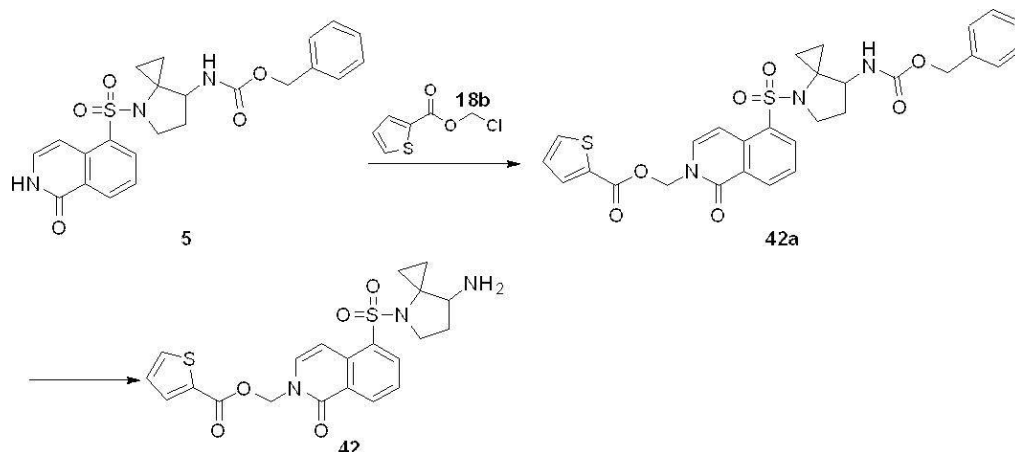
【 0 5 6 5 】

合成経路：

【 0 5 6 6 】

50

【化 1 5 4】



10

【 0 5 6 7】

第一ステップ

【 0 5 6 8】

実施例1第二ステップを参照して化合物42aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺594、実測値594。

【 0 5 6 9】

第二ステップ

【 0 5 7 0】

実施例25第二ステップを参照して化合物42のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.44 - 8.41 (m, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.27 - 1.06 (m, 2H), 0.88 - 0.72 (m, 2H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 460、実測値460。

20

【 0 5 7 1】

化合物42のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物42を得られる。

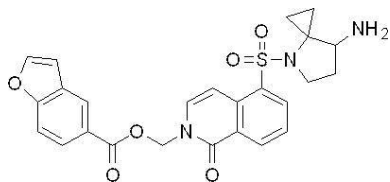
30

【 0 5 7 2】

実施例37：化合物43

【 0 5 7 3】

【化 1 5 5】



40

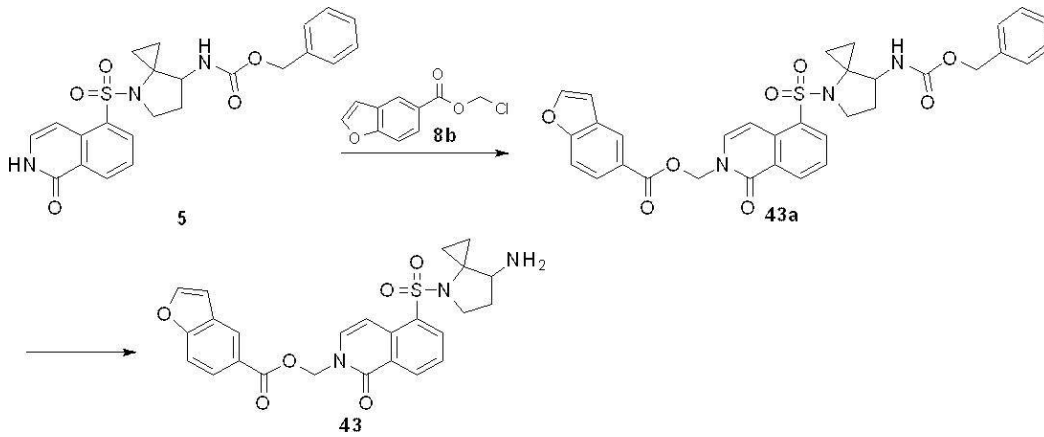
【 0 5 7 4】

合成経路：

【 0 5 7 5】

50

【化 1 5 6】



10

【 0 5 7 6】

第一ステップ

【 0 5 7 7】

実施例1第二ステップを参照して化合物43aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 628、実測値628。

【 0 5 7 8】

第二ステップ

【 0 5 7 9】

実施例25第二ステップを参照して化合物43のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 - 8.41 (m, 1H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.10 - 3.96 (m, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 1H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 2.55 - 2.42 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 1H), 1.26 - 1.04 (m, 2H), 0.89 - 0.72 (m, 2H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 494、実測値494。

20

【 0 5 8 0】

化合物43のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物43を得られる。

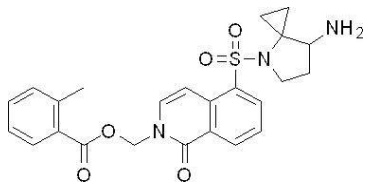
30

【 0 5 8 1】

実施例38：化合物44

【 0 5 8 2】

【化 1 5 7】



40

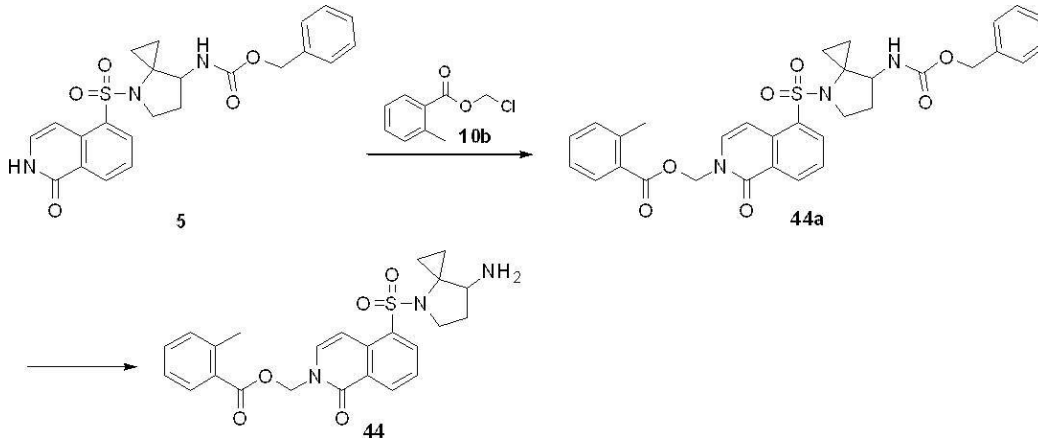
【 0 5 8 3】

合成経路：

【 0 5 8 4】

50

【化158】



10

【0585】

第一ステップ

【0586】

実施例1第二ステップを参照して化合物44aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 602、実測値602。

【0587】

第二ステップ

【0588】

実施例25第二ステップを参照して化合物44のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.46 - 8.40 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 6.20 (s, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 4H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.28 - 1.13 (m, 2H), 0.86 - 0.75 (m, 2H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 468、実測値468。

【0589】

化合物44のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物44を得られる。

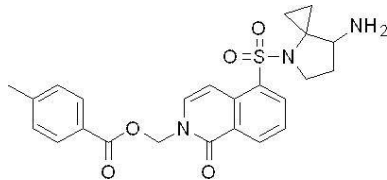
30

【0590】

実施例39：化合物45

【0591】

【化159】



40

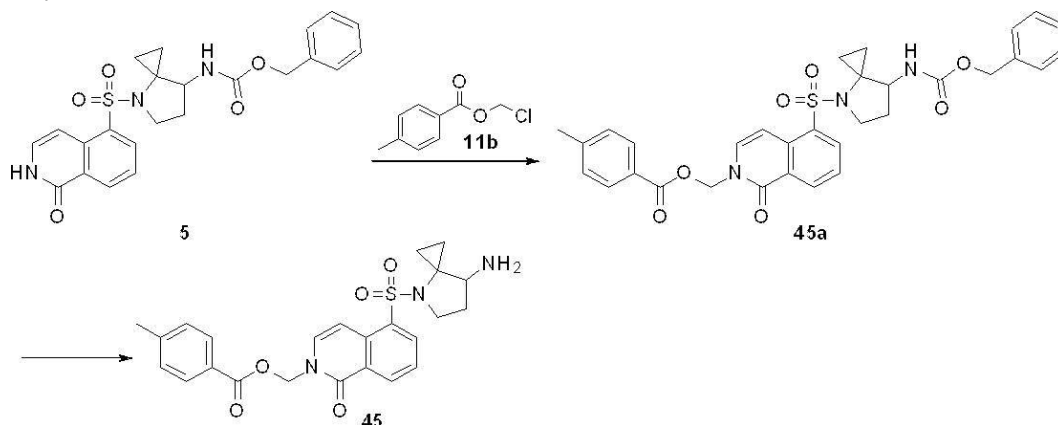
【0592】

合成経路：

【0593】

50

【化160】



10

【0594】

第一ステップ

【0595】

実施例1第二ステップを参照して化合物45aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 602、実測値602。

【0596】

第二ステップ

20

【0597】

実施例25第二ステップを参照して化合物45のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.44 - 8.40 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 2.58 - 2.46 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.26 - 1.08 (m, 2H), 0.86 - 0.74 (m, 2H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 468、実測値468。

【0598】

化合物45のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物45を得られる。

30

【0599】

実施例40：化合物46

【0600】

【化161】



40

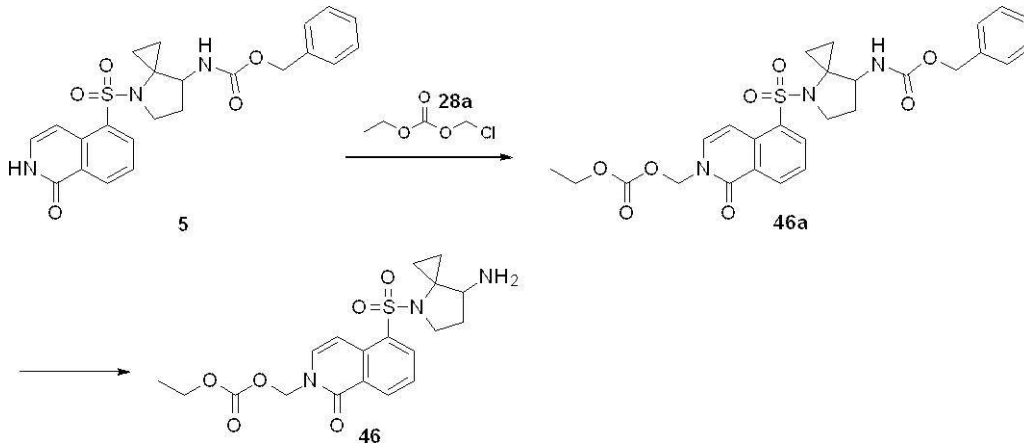
【0601】

合成経路：

【0602】

50

【化162】



10

【0603】

第一ステップ

【0604】

実施例1第二ステップを参照して化合物46aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 556、実測値556。

【0605】

第二ステップ

20

【0606】

実施例25第二ステップを参照して化合物46のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 - 8.40 (m, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.27 - 4.19 (m, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.24 - 1.11 (m, 2H), 0.88 - 0.76 (m, 2H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 422、実測値422。

【0607】

化合物46のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物46を得られる。

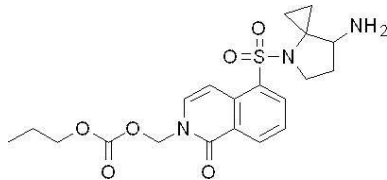
30

【0608】

実施例41：化合物47

【0609】

【化163】



40

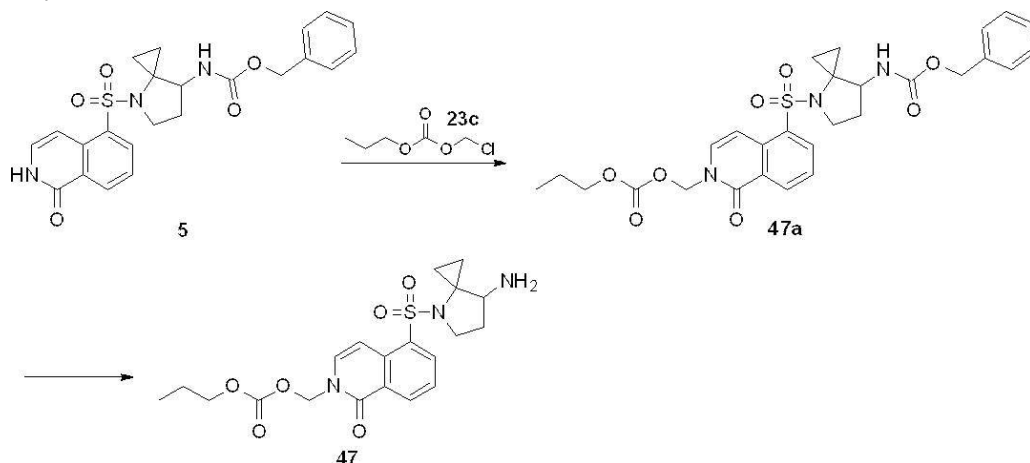
【0610】

合成経路：

【0611】

50

【化 1 6 4】



10

【 0 6 1 2】

第一ステップ

【 0 6 1 3】

実施例1第二ステップを参照して化合物47aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 570、実測値570。

【 0 6 1 4】

第二ステップ

20

【 0 6 1 5】

実施例25第二ステップを参照して化合物47のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.44 - 8.38 (m, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.01 - 5.94 (m, 2H), 4.13 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.24 - 1.10 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.80 (t, J = 9.0 Hz, 2H)。計算値[M+H]⁺436、実測値436。

【 0 6 1 6】

化合物47のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物47を得られる。

30

【 0 6 1 7】

実施例42：化合物48

【 0 6 1 8】

【化 1 6 5】



40

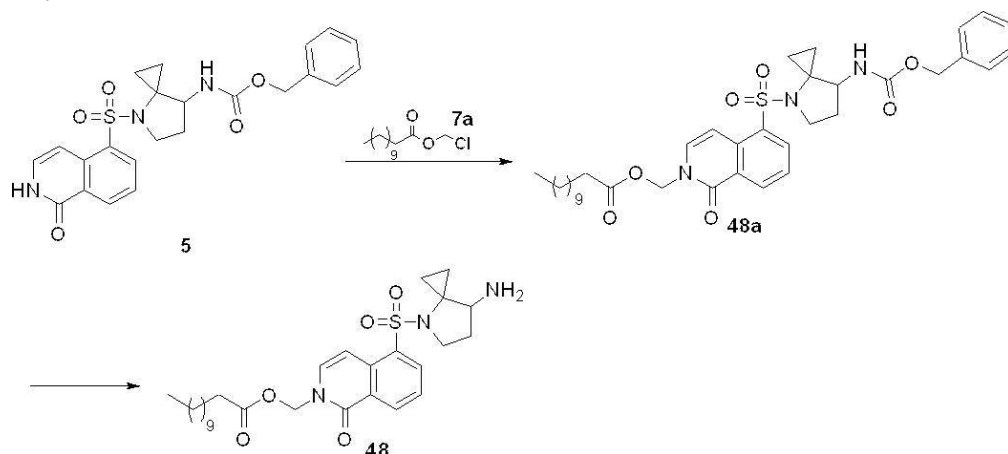
【 0 6 1 9】

合成経路：

【 0 6 2 0】

50

【化 1 6 6】



10

【 0 6 2 1】

第一ステップ

【 0 6 2 2】

実施例1第二ステップを参照して化合物48aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 666、実測値666。

【 0 6 2 3】

第二ステップ

【 0 6 2 4】

実施例25第二ステップを参照して化合物48のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.43 - 8.39 (m, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 1H), 2.61 - 2.47 (m, 1H), 2.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.30 - 1.15 (m, 18H), 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.83 - 0.73 (m, 2H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺532、実測値532。

20

【 0 6 2 5】

化合物48のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物48を得られる。

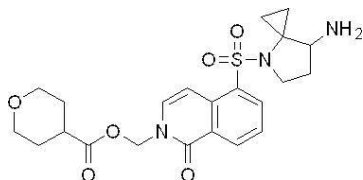
30

【 0 6 2 6】

実施例43：化合物49

【 0 6 2 7】

【化 1 6 7】



40

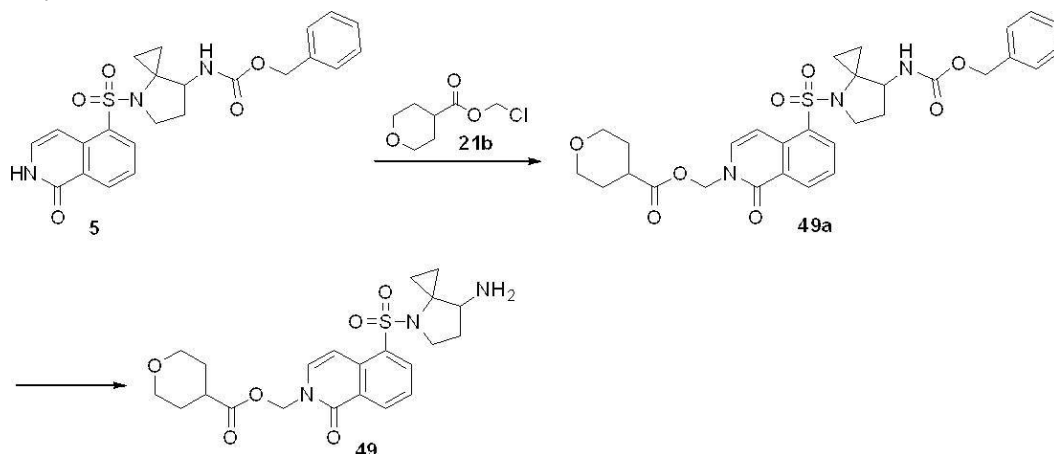
【 0 6 2 8】

合成経路：

【 0 6 2 9】

50

【化 1 6 8】



10

【 0 6 3 0】

第一ステップ

【 0 6 3 1】

実施例1第二ステップを参照して化合物49aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺596、実測値596。

【 0 6 3 2】

第二ステップ

【 0 6 3 3】

実施例25第二ステップを参照して化合物49のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃O D) = 8.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.43 - 8.40 (m, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 3H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.24 - 1.10 (m, 2H), 0.85 - 0.75 (m, 2H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺462、実測値462。

20

【 0 6 3 4】

化合物49のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物49を得られる。

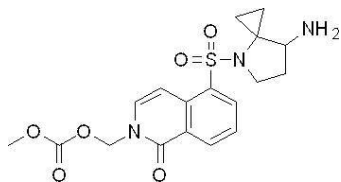
30

【 0 6 3 5】

実施例44：化合物50

【 0 6 3 6】

【化 1 6 9】



40

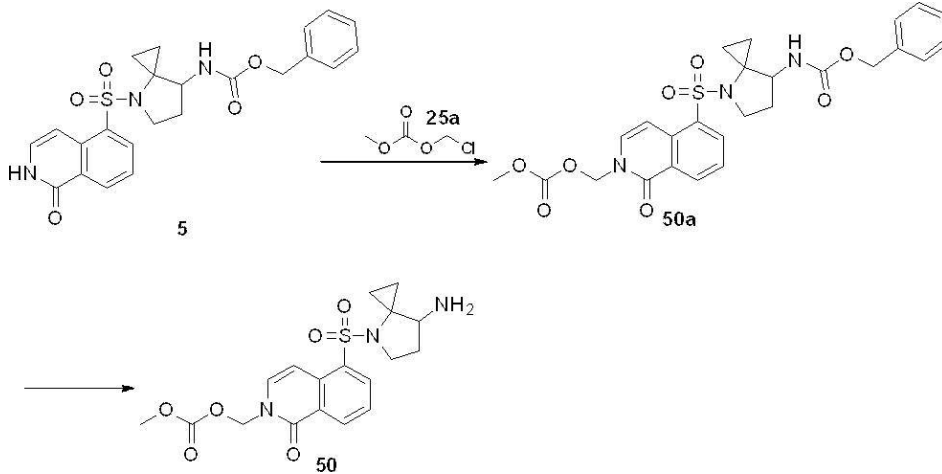
【 0 6 3 7】

合成経路：

【 0 6 3 8】

50

【化170】



10

【0639】

第一ステップ

【0640】

実施例1第二ステップを参照して化合物50aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺542、実測値542。

【0641】

第二ステップ

【0642】

実施例25第二ステップを参照して化合物50のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 - 8.38 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.26 - 1.14 (m, 2H), 0.85 - 0.73 (m, 2H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺408、実測値408。

20

【0643】

化合物50のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物50を得られる。

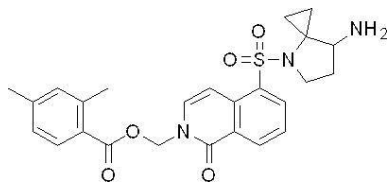
30

【0644】

実施例45：化合物51

【0645】

【化171】



40

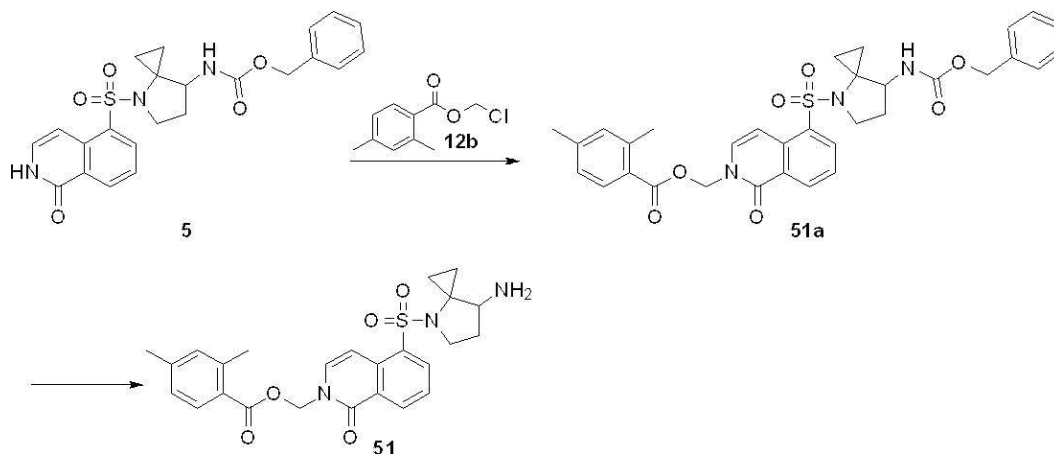
【0646】

合成経路：

【0647】

50

【化 1 7 2】



10

【 0 6 4 8 】

第一ステップ

【 0 6 4 9 】

実施例1第二ステップを参照して化合物51aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 616、実測値616。

【 0 6 5 0 】

第二ステップ

20

【 0 6 5 1 】

実施例25第二ステップを参照して化合物51のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.42 - 8.35 (m, 1H), 7.77 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 2.57 - 2.44 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.26 - 1.08 (m, 2H), 0.79 (t, J = 9.0 Hz, 2H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺482、実測値482。

【 0 6 5 2 】

化合物51のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物51を得られる。

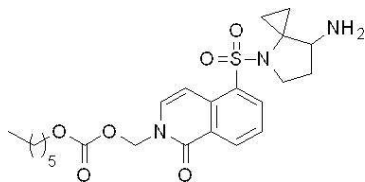
30

【 0 6 5 3 】

実施例46：化合物52

【 0 6 5 4 】

【化 1 7 3】



40

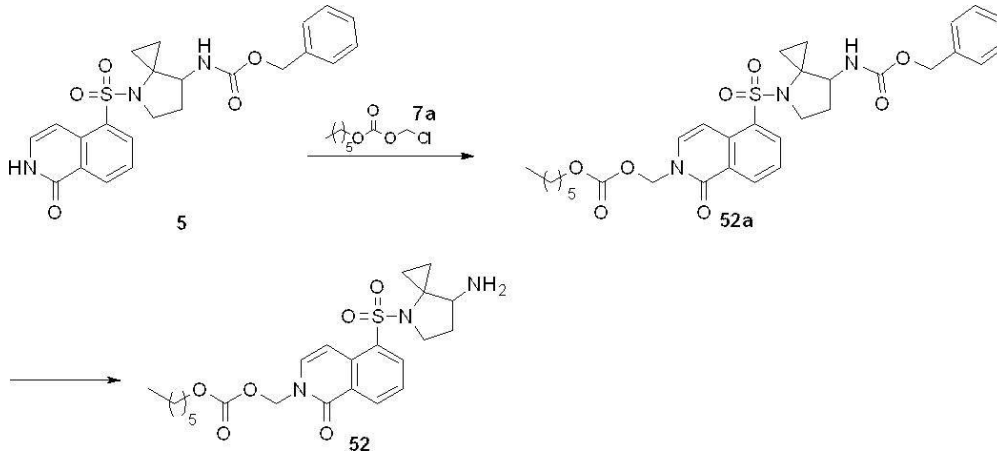
【 0 6 5 5 】

合成経路：

【 0 6 5 6 】

50

【化174】



10

【0657】

第一ステップ

【0658】

実施例1第二ステップを参照して化合物52aを得た。MS-ESI 計算値[M+Na]⁺ 634、実測値634。

【0659】

第二ステップ

【0660】

実施例25第二ステップを参照して化合物52のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.03 - 5.92 (m, 2H), 4.22 - 4.05 (m, 3H), 3.59-3.61 (m, 1H), 3.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.54-2.57 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.41 - 1.12 (m, 8H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84 - 0.67 (m, 2H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 478、実測値478。

20

【0661】

化合物52のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物52を得られる。

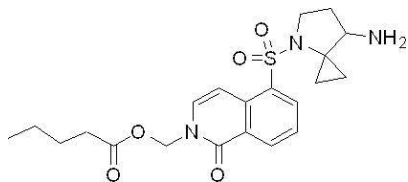
30

【0662】

実施例47：化合物53

【0663】

【化175】



40

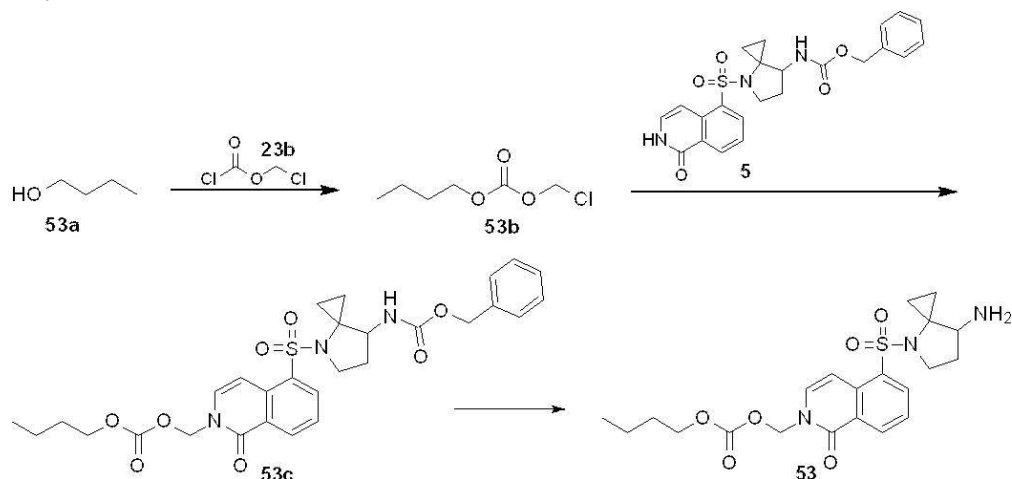
【0664】

合成経路：

【0665】

50

【化176】



10

【0666】

第一ステップ

【0667】

実施例17第一ステップを参照して化合物53bを得た。

【0668】

第二ステップ

20

【0669】

実施例1第二ステップを参照して化合物53cを得た。MS-ESI 計算値[M+Na]⁺ 606、実測値606。

【0670】

第二ステップ

【0671】

実施例25第二ステップを参照して化合物53のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 1.1, 7.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.04 - 5.91 (m, 2H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.05-4.07 (m, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 1H), 3.41 (dd, J = 3.2, 7.6 Hz, 1H), 2.51-2.53 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 1.35-1.40 (m, 2H), 1.25 - 1.08 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.85 - 0.75 (m, 2H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 450、実測値450。

30

【0672】

化合物53のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物53を得られる。

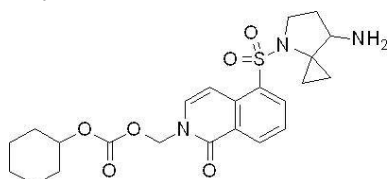
【0673】

実施例48：化合物54

【0674】

【化177】

40



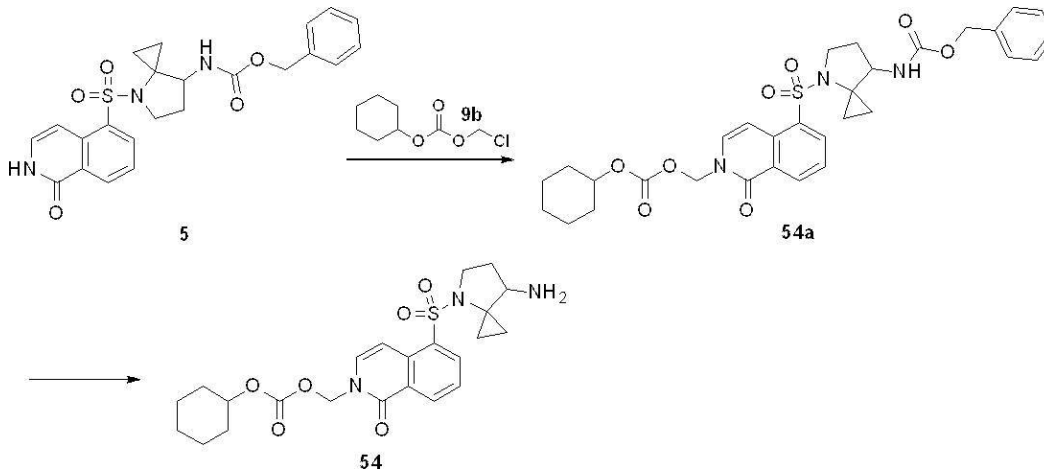
【0675】

合成経路：

【0676】

50

【化178】



10

【0677】

第一ステップ

【0678】

実施例1第二ステップを参照して化合物54aを得た。MS-ESI 計算値[M+Na]⁺ 610、実測値610。

【0679】

第二ステップ

【0680】

実施例25第二ステップを参照して化合物54のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.66-8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43-8.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.96-5.93 (m, 2H), 4.66- 4.61 (m, 1H), 3.94-3.59 (m, J = 6.4, 9.0, 11.8 Hz, 1H), 3.58-3.56 (m, J = 4.8 Hz, 1H), 3.56-3.24(m, J = 4.8 Hz, 1H), 3.24-3.22(m, J = 4.8 Hz, 1H), 2.41-1.89 (dt, J = 8.4, 14.0 Hz, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.71 - 1.36 (m, 7H), 1.36 - 1.39 (m, 2H), 1.14-1.12(m, J = 6.8 Hz, 1H), 0.90 - 0.75 (m, 1H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 476、実測値476。

30

【0681】

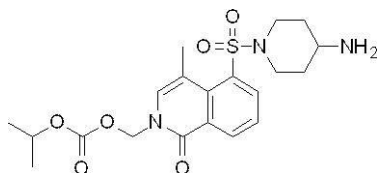
化合物54のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物54を得られる。

【0682】

実施例49：化合物55

【0683】

【化179】



40

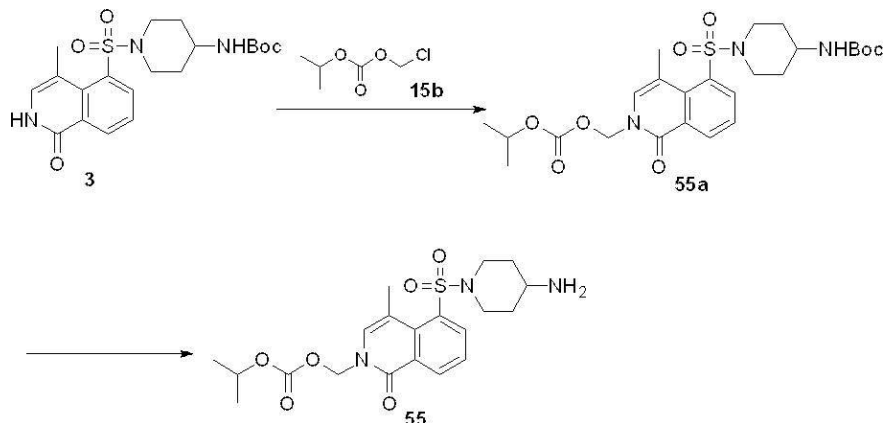
【0684】

合成経路：

【0685】

50

【化180】



10

【0686】

第一ステップ

【0687】

化合物3 (150 mg, 231 μmol)、炭酸カリウム(63.8 mg, 462 μmol)を無水テトラヒドロフラン (5 mL)中に溶かし、60摂氏度下で1時間攪拌した。その後、60摂氏度で化合物15b (70.4 mg, 462 μmol)を反応体系中に入れ、温度を60摂氏度に制御して12時間攪拌した。減圧濃縮して溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルプレートクロマトグラフィ (酢酸エチル：エタノール)により精製、減圧濃縮して化合物55aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 538、実測値538。

20

【0688】

第二ステップ

【0689】

実施例1第三ステップを参照して化合物55を得た (中性分取高速液体クロマトグラフィー精製)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.68 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.93 - 4.89 (m, 1H), 3.84 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.68 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 438、実測値438。

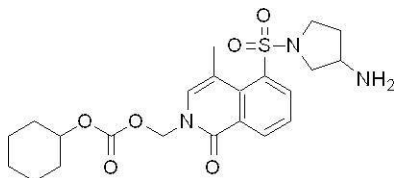
30

【0690】

実施例50：化合物56

【0691】

【化181】



40

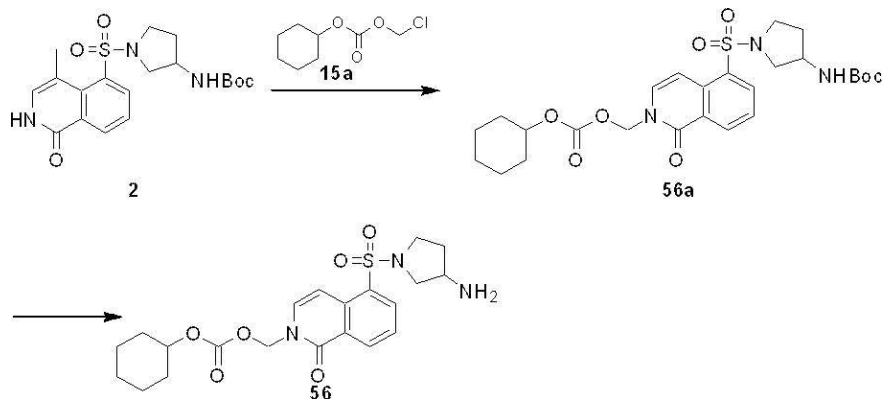
【0692】

合成経路：

【0693】

50

【化182】



10

【0694】

第一ステップ

【0695】

化合物2 (435 mg, 1.07 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中に溶かし、0 摂氏度下で反応液中にカリウムtert-ブトキシド (359 mg, 3.20 mmol)を加え、反応液を0 摂氏度で1時間攪拌した。0 摂氏度下で引き続き反応液中に化合物15a (226 mg, 1.17 mmol)を加え、反応液を25 摂氏度で13時間攪拌した。反応液中に水 (4 mL)を加え、酢酸エチル (3 mL × 3) で抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水 (5 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル) により分離精製して化合物56aを得た。

20

【0696】

第二ステップ

【0697】

化合物56a (150 mg, 0.266 mmol) を無水酢酸エチル (2 mL) 中に溶かし、反応液中に塩酸酢酸エチル(4M, 16.0 mmol)を加え、反応液を20 摂氏度で3時間攪拌反応した。減圧濃縮して溶媒を除去し、粗生成物を高速液体クロマトグラフィー(塩酸体系) により調製して化合物56の塩酸塩を得た。¹H NMR (400MHz,CD₃OD) 8.68 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.39 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.73 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.00 (s, 2 H), 4.62 - 4.71 (m, 1 H), 3.77 - 3.87 (m, 1 H), 3.50 - 3.64 (m, 2 H), 3.34 - 3.40 (m, 2 H), 2.24 - 2.36 (m, 1 H), 1.86 - 2.03 (m, 3 H), 1.75 (dt, J = 6.4, 3.1 Hz, 2 H), 1.24 - 1.61 (m, 6 H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 450、実測値450。

30

【0698】

化合物56の塩酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物56を得られる。

【0699】

実施例51：化合物57

【0700】

【化183】



【0701】

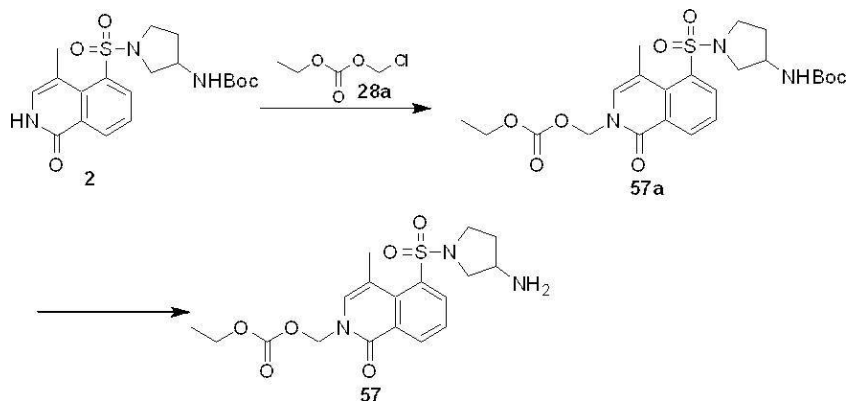
合成経路：

【0702】

40

50

【化184】



10

【0703】

第一ステップ

【0704】

実施例50第一ステップを参照して化合物57aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 510、実測値510。

【0705】

第三ステップ

【0706】

実施例1第三ステップを参照して粗生成物を高速液体クロマトグラフィー(ギ酸体系)により調製して化合物57のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.69-8.63 (m, 1H), 8.25-8.20 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.59-7.40 (m, 1H), 5.96-5.74 (m, 2H), 4.24-4.20 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.20-3.18 (m, 1H), 2.68-2.66 (m, 3H), 2.28-2.27 (m, 1H), 1.92-1.91 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 3H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺410、実測値410。

20

【0707】

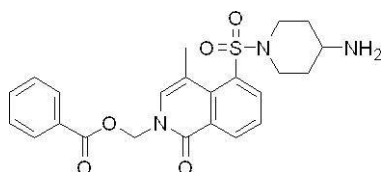
化合物57のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物57を得られる。

【0708】

実施例52：化合物58

【0709】

【化185】



【0710】

合成経路：

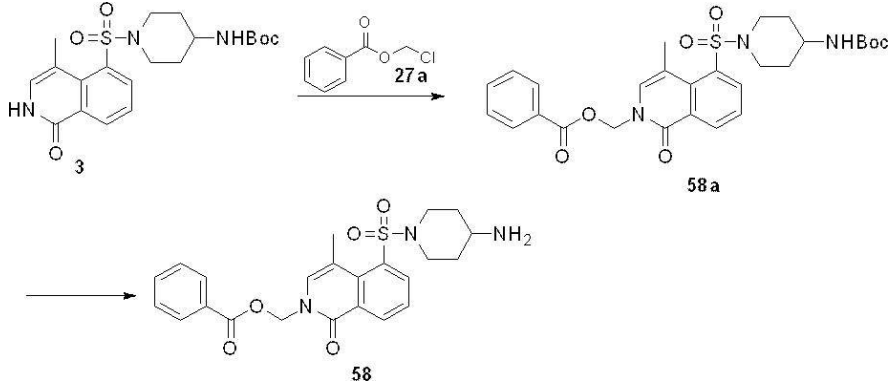
【0711】

30

40

50

【化186】



10

【0712】

第一ステップ

【0713】

実施例1第二ステップを参照して化合物58aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 556、実測値556。

【0714】

第二ステップ

【0715】

実施例1第三ステップを参照して粗生成物を高速液体クロマトグラフィー(中性体系)により調製して化合物58を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 3.85 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.95 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 2H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 456、実測値456。

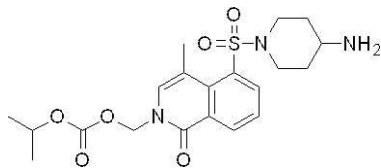
20

【0716】

実施例53：化合物59

【0717】

【化187】



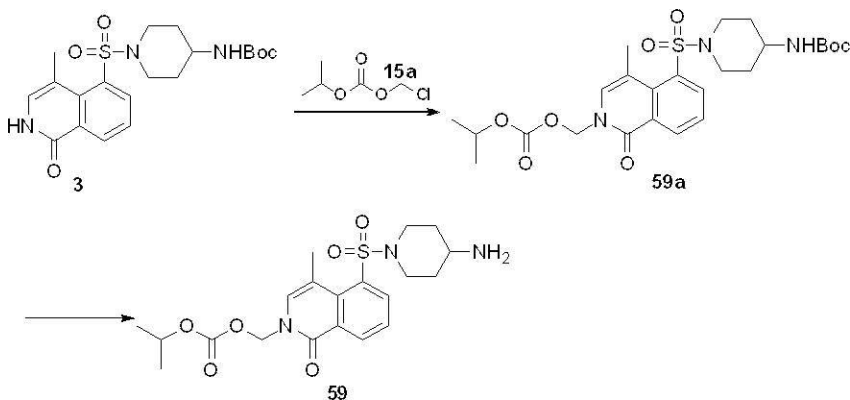
30

【0718】

合成経路：

【0719】

【化188】



40

50

【0720】

第一ステップ

【0721】

実施例49第一ステップを参照して化合物59aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 538、実測値538。

【0722】

第二ステップ

【0723】

実施例1第三ステップを参照して化合物59のギ酸塩を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.99 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 3.23 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.14 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.61 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.1 Hz, 6H)。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 438、実測値438。

10

【0724】

化合物59のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物59を得られる。

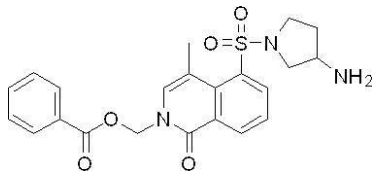
【0725】

実施例54：化合物60

【0726】

20

【化189】



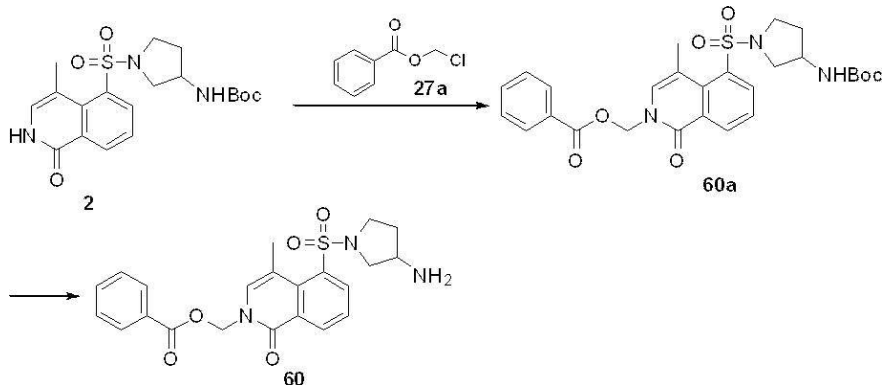
【0727】

合成経路：

【0728】

【化190】

30



40

【0729】

第一ステップ

【0730】

実施例49第一ステップを参照して化合物60aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 542、実測値542。

【0731】

第二ステップ

【0732】

実施例1第三ステップを参照して粗生成物を高速液体クロマトグラフィー（中性体系）によ

50

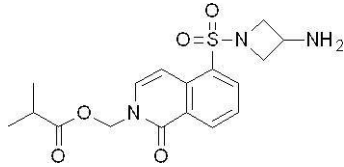
り調製して化合物60を得た。MS-ESI 計算値 $[M+H]^+$ 442、実測値442。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) = 8.72 (dd, $J = 1.41, 8.01$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 1.47, 7.70$ Hz, 1H), 7.98-8.11 (m, 2H), 7.58-7.71 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 0.86$ Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 3.63-3.76 (m, 3H), 3.51-3.60 (m, 1H), 3.21 (dd, $J = 4.65, 9.17$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 0.86$ Hz, 3H), 2.24-2.35 (m, 1H), 1.92 (dd, $J = 6.97, 13.33$ Hz, 1H)。

【0733】

実施例55：化合物61

【0734】

【化191】

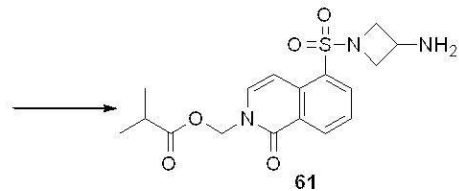
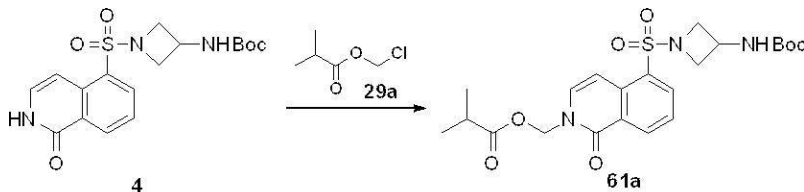


【0735】

合成経路：

【0736】

【化192】



【0737】

第一ステップ

【0738】

実施例49第一ステップを参照して化合物61aを得た。MS-ESI計算値 $[M+Na]^+$ 502、実測値502。

【0739】

第二ステップ

【0740】

実施例1第三ステップを参照して化合物61のギ酸塩を得た。MS-ESI計算値 $[M+Na]^+$ 402、実測値402。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) = 8.84 - 8.56 (m, 1H), 8.30 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.10 - 3.96 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.72 - 3.37 (m, 1H), 2.74 - 2.46 (m, 1H), 1.25 - 1.04 (m, 6H)。

【0741】

化合物61のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物61を得られる。

【0742】

実施例56：化合物62

【0743】

10

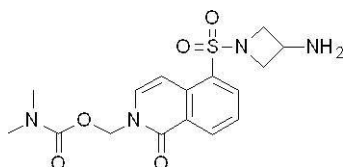
20

30

40

50

【化193】

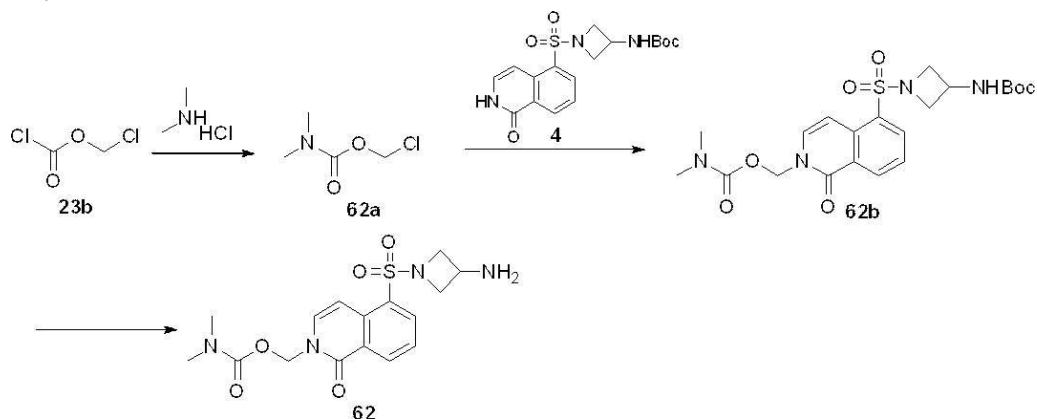


【0744】

合成経路：

【0745】

【化194】



10

20

【0746】

第一ステップ

【0747】

ジメチルアミン塩酸塩(332 mg, 4.07 mmol) 及び炭酸カリウム(1.23 g, 8.92 mmol) を無水ジクロロメタン(5 mL)中に溶かし、-78摂氏度下で反応液中にクロロギ酸クロロメチル23b(500 mg, 3.88 mmol)を滴下し、反応液を-78摂氏度で3時間攪拌した。冷たいうちに反応液を濾過、濃縮して粗生成物化合物62aを得て、精製せずに直接次のステップの反応に用いた。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) = 5.71 (s, 2H), 2.89 (d, J = 8.8 Hz, 6H)。

30

【0748】

第二ステップ

【0749】

実施例49第一ステップを参照して化合物62bを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 481、実測値481。

【0750】

第三ステップ

【0751】

実施例1第三ステップを参照して化合物62のギ酸塩を得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 381、実測値381。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) = 8.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 2.91 (d, J = 2.7 Hz, 6H)。

40

【0752】

化合物62のギ酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより化合物62を得られる。

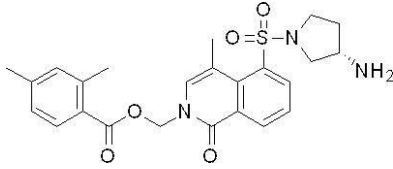
【0753】

実施例57：化合物63

【0754】

50

【化195】

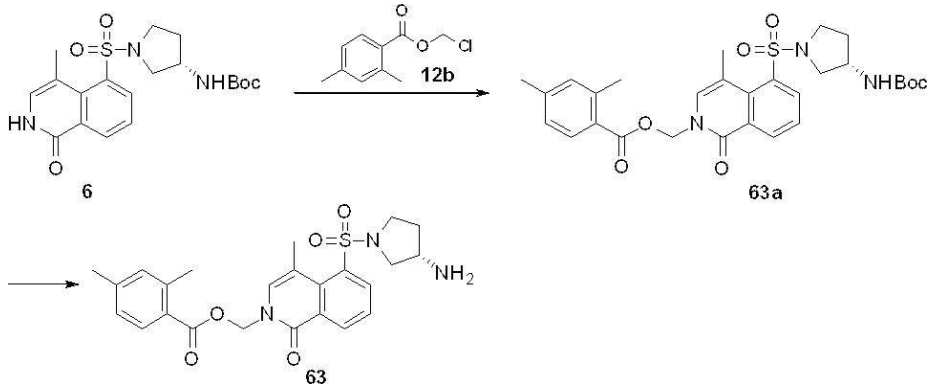


【0755】

合成経路：

【0756】

【化196】



10

20

【0757】

第一ステップ

【0758】

実施例49第一ステップを参照して化合物63aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 570、実測値570。

【0759】

第二ステップ

【0760】

実施例50第三ステップを参照して粗生成物を高速液体クロマトグラフィー（中性体系）により調製して化合物63を得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 470、実測値470。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) = 8.71 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 3.77 - 3.62 (m, 3H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 4.9, 9.5 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H)。

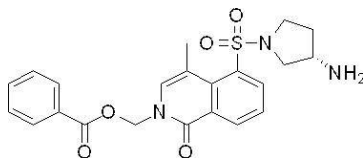
30

【0761】

実施例58：化合物64

【0762】

【化197】



40

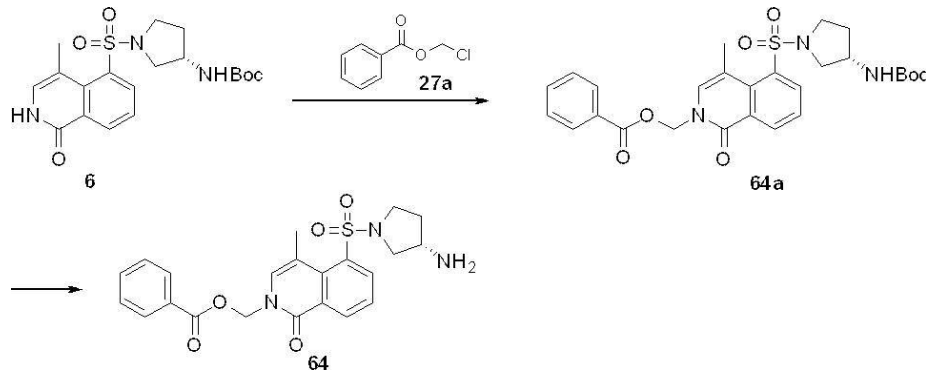
【0763】

合成経路：

【0764】

50

【化198】



【0765】

第一ステップ

【0766】

実施例49第一ステップを参照して化合物64aを得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 542、実測値542。

【0767】

第二ステップ

【0768】

実施例1第三ステップを参照して粗生成物を高速液体クロマトグラフィー（中性体系）により調製して化合物64を得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 442、実測値442。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) = 8.69 - 8.63 (m, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 6.17 (s, 2H), 3.75 - 3.59 (m, 3H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 1H)。

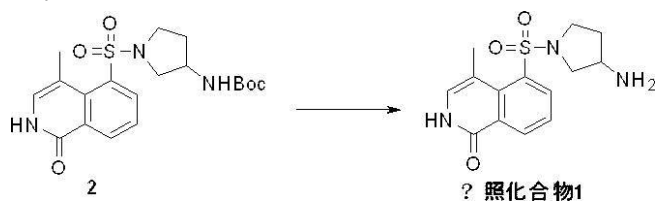
20

【0769】

実施例59：対照化合物1

【0770】

【化199】



【0771】

第一ステップ

【0772】

中間体2 (360 mg, 0.82 mmol) を酢酸エチル(5 mL) 中に溶かし、体系に塩酸酢酸エチル溶液(1.86 mL, 4M)を滴下した。反応完了後に、析出した固体を濾過した後、酢酸エチル(5 mL × 3)で洗浄、乾燥した後、対照化合物1の塩酸塩を得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 308、実測値308。

40

【0773】

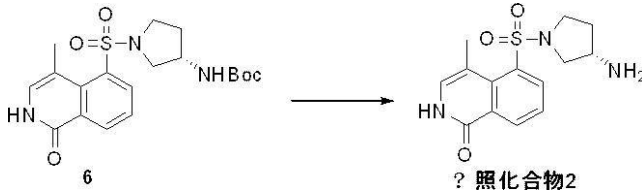
対照化合物1の塩酸塩は体系中に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応液pHを8-9に調節し、その後、酢酸エチルで抽出した後で濃縮乾固することにより対照化合物1を得られる。

【0774】

実施例60：対照化合物2

【0775】

【化200】



【0776】

第一ステップ

【0777】

中間体6 (4 g, 9.57 mmol) をテトラヒドロフラン(40 mL)中に溶かし、反応液内温を0 °C に制御し、体系に濃硫酸(1.88 g, 19.15 mmol)を滴下した。反応完了後に、析出した固体を濾過した後、高速液体クロマトグラフィー (中性体系) により調製して対照化合物2を得た。MS-ESI 計算値[M+H]⁺ 308、実測値308。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.68 (d, 1H), 8.24 - 8.26 (m, 1H), 7.61 - 7.65 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.67-3.73 (m, 3H), 3.57-3.66 (m, 1H), 3.19-3.22 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.27-2.30 (m, 1H), 1.91-1.95 (m, 1H)。

【0778】

生物測定実験

実験例1. 房水における薬物動態学測定

実験目的：

化合物はエステル官能基を含むプロドラッグ分子であり、点眼投与時に眼組織に豊富に存在するエステルヒドロラーゼの作用により活性薬物分子(原薬)に加水分解される。本実験は体内で生成される化合物の活性薬物成分の速度と活性薬物成分の曝露量を検出する。

【0779】

実験材料：

雄ニュージーランド白色ウサギ、月齢3-6カ月、体重2.0-5.0 kg、Pizhou Dongfang breeding Co.Ltdから購入。

【0780】

点眼液サンプル構成：

使用溶媒は1.2%のヒドロキシプロピルメチルセルロースE5 / 20.5%のポロキサマーP407 / 1.6%のポロキサマーP188。

【0781】

実験操作：

点眼投与量は0.5 mg/眼とし、両眼に点眼投与した。投与0.25h、0.5h、2h、4h、8h、24h後に房水を採取し、房水サンプルを調製した。すべてのサンプルは液体クロマトグラフィーと質量分析の併用技術を用いて実験動物の房水中の投与化合物の含量に対して定量検出を行い、測定された濃度値はWinNonlin非房室モデルを用いて、房水濃度-時間データに基づき、半減期、房水薬ピーク値濃度、房水薬ピーク値時間、単位曝露量などのパラメータを計算した。

【0782】

10

20

30

40

50

【表 1】

表1 ニューゼーランドウサギ房水における薬物動態学測定結果

供試品(各実施例で調製された化合物)	房水薬ピーク値濃度 (nM)	半減期 (h)	房水薬ピーク値時間 (h)	単位曝露量 (nM・h)
化合物30のギ酸塩	1222	3.39	2.00	8322
化合物31のギ酸塩	3505	2.39	0.5	15911
化合物42のギ酸塩	3810	1.91	2.0	14826
化合物56の塩酸塩	3345	2.47	2.00	14124
化合物60	2600	2.83	0.5	14332
化合物63	7470	2.72	2.0	36581
対照化合物1の塩酸塩	425	3.9	0.5	2508
対照化合物2	868	--	2.0	3555

“ -- ” : 未検出。

【 0 7 8 3 】

結論：実験の結果、房水中に供試品化合物(プロドラッグ分子)は検出されず、主にそのエステル加水分解後の活性代謝産物(原薬分子)が検出されたことが分かった。本発明の化合物は対照化合物1及び対照化合物2に比べ、活性薬物の曝露量が顕著に向上すると同時に、血中薬物ピーク値濃度及び作用時間が顕著に向上した。

【 0 7 8 4 】

実験例2. 正常眼圧ニューゼーランドウサギの眼圧下降実験

実験目的：

正常眼圧のウサギを用いて、点眼投与により潜在化合物の眼圧下降作用をスクリーニングする。

【 0 7 8 5 】

実験材料：

雄ニューゼーランド白色ウサギ、日齢97-127日、体重2.65-3.5 kg、Pizhou Dongfang breeding Co.Ltdから購入。

【 0 7 8 6 】

実験操作：

雄ニューゼーランド白色ウサギ、コンピュータで生成されたランダム方法でランダムに組み分けし、8匹/組とする。各組の動物の右眼に異なる供試品を点眼投与し、左眼には生理食塩水又は溶媒を点眼投与し、投与体積は共に50 μ L/眼とした。投与前、投与1、2、4、6、8及び10時間後にそれぞれ動物の眼圧を測定した。実験結果を表2に示す：

【 0 7 8 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表2異なる供試品の投与前後のニュージーランドウサギ両眼眼圧 (Mean±SEM) の変化結果

測定時間点 眼圧測定値		投与前	投与1 時間後	投与2 時間後	投与4 時間後	投与6 時間後	投与8 時間後	投与10 時間後
K-115 20mg/mL	左眼眼 圧 (mmHg)	12.29	11.42	11.67	12.08	12.38	12.83	15.25
	右眼眼 圧 (mmHg)	12.92	7.54	8.63	10.83	11.83	12.63	14.92
	眼圧下 降幅 (mmHg)	-0.63	3.88	3.04	1.25	0.55	0.2	0.33
化合物60 20mg/mL	左眼眼 圧 (mmHg)	12.63	12.42	12.96	13.17	12.54	13.17	13.71
	右眼眼 圧 (mmHg)	12.42	10.21	7.17	7.92	7.63	8.83	10.83
	眼圧下 降幅 (mmHg)	0.21	2.21	5.79	5.25	4.91	4.34	2.88
化合物64 20mg/mL	左眼眼 圧 (mmHg)	11.29	11.96	9.79	11.50	11.54	11.75	11.88
	右眼眼 圧 (mmHg)	12.04	11.54	7.42	7.13	7.38	7.63	9.71
	眼圧下 降幅 (mmHg)	-0.75	0.42	2.37	4.37	4.16	4.12	2.17

【 0 7 8 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

表2異なる供試品の投与前後のニュージーランドウサギ両眼眼圧 (Mean±SEM) の変化結果

測定時間点 眼圧測定値		投与前	投与1 時間後	投与2 時間後	投与4 時間後	投与6 時間後	投与8 時間後	投与10 時間後
化合物60 2.5mg/mL	左眼眼 圧 (mmHg)	12.13	11.63	11.58	12.83	12.38	12.29	14.33
	右眼眼 圧 (mmHg)	12.38	8.38	7.58	9.04	9.88	11.33	13.71
	眼圧下 降幅 (mmHg)	-0.25	3.25	4	3.79	2.5	0.96	0.62
化合物60 5.0 mg/mL	左眼眼 圧 (mmHg)	11.79	11.33	11.42	12.63	12.75	13.29	14.08
	右眼眼 圧 (mmHg)	11.75	7.83	7.00	7.79	8.54	10.13	12.54
	眼圧下 降幅 (mmHg)	0.04	3.5	4.42	4.84	4.21	3.16	1.54
化合物60 10.0mg/mL	左眼眼 圧 (mmHg)	11.96	12.08	12.08	12.96	12.38	13.04	13.38
	右眼眼 圧 (mmHg)	11.33	7.96	6.42	7.13	8.00	9.42	10.96
	眼圧下 降幅 (mmHg)	0.63	4.12	5.66	5.83	4.38	3.62	2.42

10

20

30

【0789】

結論:K-115に比べ、本発明の化合物は、より大きな眼圧下降振幅と、より持続的な眼圧下降作用時間を示した。化合物60は2.5、5及び10 mg/mLの濃度で、動物の眼圧はいずれも極めて顕著に下降した。

【0790】

実施例3.急性高眼圧ニュージーランドウサギの眼圧下降実験

40

実験目的：

前房に粘弾剤を注射してウサギの急性高眼圧を誘発し、点眼投与により異なる濃度における化合物60及び化合物63の眼圧下降作用を検討する。

【0791】

実験材料：

雄ニュージーランド白色ウサギ、日齢97-127日、体重2.5-3.4 kg、Pizhou Dongfang breeding Co.Ltdから購入。

【0792】

実験操作一：

雄ニュージーランド白色ウサギ、コンピュータによるランダム方法で、体重に応じてラン

50

ダムに組み分けし、8匹組とする。各組の動物の右眼前房に医療用透明ヒアルロン酸ナトリウムゲル100 μL /眼を一回注射し、動物の高眼圧を誘発した。右眼モデリングの5～15分間、3時間及び6時間後に、溶媒、K-115または供試品(異なる濃度の化合物60)を両眼に点眼投与し、投与体積はいずれも50 μL /眼とし、投与前、投与1、2、4、6、8及び10時間後にそれぞれ動物の眼圧を測定した。実験結果を表3に示す：

【0793】

【表3】

表3各組の動物モデリング及び投与前後の両眼眼圧(Mean \pm SEM)の変化結果

測定時間点 眼圧測定値		投与前	投与1 時間後	投与2 時間後	投与4 時間後	投与6 時間後	投与8 時間後	投与10 時間後
陰性対照	左眼眼 圧 (mmHg)	12.46	5.21	6.25	9.04	11.63	12.63	12.46
	右眼眼 圧 (mmHg)	12.00	31.14	25.05	26.33	24.38	23.14	12.00
K-115 10mg/mL	左眼眼 圧 (mmHg)	11.79	5.88	5.96	8.29	10.54	11.88	11.79
	右眼眼 圧 (mmHg)	11.92	28.79	22.67	26.08	23.25	23.25	11.92
化合物60 2.5mg/mL	左眼眼 圧 (mmHg)	12.00	5.00	6.63	8.29	10.71	12.17	12.00
	右眼眼 圧 (mmHg)	12.54	22.33	19.75	20.29	17.00	14.54	12.54
化合物60 5.0 mg/mL	左眼眼 圧 (mmHg)	11.75	4.96	5.96	8.29	11.21	11.46	11.75
	右眼眼 圧 (mmHg)	11.25	21.00	16.29	16.75	14.88	13.08	11.25
化合物60 10.0mg/mL	左眼眼 圧 (mmHg)	12.13	4.63	5.50	9.25	10.79	11.75	12.13
	右眼眼 圧 (mmHg)	12.08	19.83	17.46	15.00	12.33	11.25	12.08

【0794】

実験操作二：

50匹の雄ニュージールランド白色ウサギ、体重に応じてランダムに組み分けし、合計5組、10匹/組とする。1-5組の動物の右眼前房に医療用透明ヒアルロン酸ナトリウムゲル100 μL /眼を一回性注射し、動物の高眼圧を誘発した。モデリングの5～15分後、右眼に溶媒、K-115及び供試品(異なる濃度の化合物63)をそれぞれ点眼投与し、左眼に溶媒を点眼投与し、投与体積はいずれも50 μL /眼とし、投与前、投与2、4、6、8及び10時間後に

10

20

30

40

50

それぞれ動物の両眼眼圧を測定した。実験結果を表4に示す：

【 0 7 9 5 】

【表 4】

表4各組の動物モデリング及び投与前後の両眼眼圧(Mean±SEM)の変化結果

測定時間点 眼圧測定値		投与前	投与2時 間後	投与4時 間後	投与6時 間後	投与8時 間後	投与10 時間後
陰性対照	左眼眼 圧 (mmHg)	9.93	6.40	6.97	9.83	12.03	13.63
	右眼眼 圧 (mmHg)	10.57	8.57	14.00	17.67	16.30	15.87
K-115 4mg/mL	左眼眼 圧 (mmHg)	11.80	6.50	8.54	11.40	13.20	13.37
	右眼眼 圧 (mmHg)	11.77	8.20	11.27	15.07	15.57	16.47
化合物63 0.25mg/mL	左眼眼 圧 (mmHg)	10.53	6.07	6.60	9.10	11.50	12.43
	右眼眼 圧 (mmHg)	11.43	8.47	8.60	11.20	13.37	13.10
化合物63 2.0 mg/mL	左眼眼 圧 (mmHg)	11.27	6.60	7.04	11.23	12.84	13.10
	右眼眼 圧 (mmHg)	11.23	8.52	11.56	13.81	12.96	11.96
化合物63 8.0 mg/mL	左眼眼 圧 (mmHg)	11.20	5.93	6.43	10.10	11.87	13.19
	右眼眼 圧 (mmHg)	11.53	7.40	7.97	8.84	8.60	8.78

10

20

30

40

【 0 7 9 6 】

結論:急性高眼圧モデルにおいて、本発明の化合物は異なる測定用量において、いずれも良好な降圧効果を示すと同時に、一定の用量相関性を有し、降圧振幅及び持続作用時間はK-115よりも優れる。

【 0 7 9 7 】

実験例4.正常な眼圧のニュージーランドウサギに14日間繰り返し点眼投与した眼圧下降及び眼部毒性実験

50

実験目的：

正常な眼圧のウサギに対して、14日間繰り返し点眼投与し、化合物63の眼圧下降作用及び潜在的な眼部毒性を検討する。

【0798】

実験材料：

雄ニュージーランド白色ウサギ、日齢97-127日、体重2.63.5 kg、Pizhou Dongfang breeding Co.Ltdから購入。

【0799】

実験操作ー：

雄ニュージーランド白色ウサギ、ランダムに7組に分け、各組6匹とする。動物の体重に応じてランダムに組み分けする。1-7組の動物の両眼に溶媒/対照品/供試品を点眼投与し、投与体積はいずれも50 µL/眼とし、毎日1回、連続14日間、投与当日を1日目と記す。1日目の投与前、投与1、2、4、6、8及び10時間後にそれぞれ動物の眼圧を測定し、2-14日目、K-115投与組を毎日投与1時間後に眼圧を測定し、残りの各組は毎日投与4時間後に動物の眼圧を測定した。実験結果を表5、6及び7に示す：

【0800】

10

20

30

40

50

【表 5】

表5各組の動物の1日目の投与前後の両眼眼圧 (Mean±SEM) の変化

測定時間点 眼圧測定値		投与前	投与1 時間後	投与2 時間後	投与4 時間後	投与6 時間後	投与8 時間後	投与10 時間後
陰性対照	両眼平均眼 圧 (mmHg)	9.89	10.31	10.97	11.31	11.94	12.97	14.42
K-115 4mg/mL	両眼平均眼 圧 (mmHg)	10.83	7.72	9.00	9.67	10.56	10.28	12.81
	眼圧変化 (mmHg)	-0.94	2.59	1.97	1.64	1.38	2.69	1.61
化合物63 0.5mg/mL	両眼平均眼 圧 (mmHg)	10.11	8.83	7.56	7.11	9.61	9.06	9.97
	眼圧変化 (mmHg)	-0.22	1.48	3.41	4.2	2.33	3.91	4.45
化合物63 1.0mg/mL	両眼平均眼 圧 (mmHg)	9.94	7.08	6.67	6.44	8.00	9.22	10.56
	眼圧変化 (mmHg)	-0.05	3.23	4.3	4.87	3.94	3.75	3.86
化合物63 2.0mg/mL	両眼平均眼 圧 (mmHg)	9.67	8.56	7.47	7.47	7.25	8.44	9.67
	眼圧変化 (mmHg)	0.22	1.75	3.5	3.81	4.69	4.53	4.75
化合物63 4.0mg/mL	両眼平均眼 圧 (mmHg)	9.67	10.44	7.81	6.47	6.22	7.33	8.64
	眼圧変化 (mmHg)	0.22	-0.13	3.16	4.84	5.72	5.64	5.78
化合物63 8.0 mg/mL	両眼平均眼 圧 (mmHg)	10.17	7.69	6.39	7.06	7.11	7.22	7.97
	眼圧変化 (mmHg)	-0.28	2.62	4.58	4.25	4.83	5.75	6.45

【 0 8 0 1 】

10

20

30

40

50

【表6】

表6各組の動物の2-7日目の繰り返し投与前後の両眼眼圧 (Mean±SEM) の変化

測定時間点 眼圧測定値		2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
陰性対照	両眼平均眼圧 (mmHg)	11.08	10.39	10.61	10.97	9.31	10.06
K-115 4mg/ml.	両眼平均眼圧 (mmHg)	6.83	6.81	6.92	6.67	6.75	7.39
	眼圧変化 (mmHg)	4.25	3.58	3.69	4.3	2.56	2.67
化合物63 0.5mg/ml.	両眼平均眼圧 (mmHg)	7.94	7.31	7.78	7.19	6.61	6.00
	眼圧変化 (mmHg)	3.14	3.08	2.83	3.78	2.7	4.06
化合物63 1.0mg/ml.	両眼平均眼圧 (mmHg)	7.61	7.50	7.33	7.44	6.92	7.00
	眼圧変化 (mmHg)	3.44	2.89	3.28	3.53	2.39	3.06
化合物63 2.0mg/mL.	両眼平均眼圧 (mmHg)	7.03	7.25	6.86	6.47	5.92	5.78
	眼圧変化 (mmHg)	4.05	3.14	3.75	4.5	3.39	4.28
化合物63 4.0mg/ml.	両眼平均眼圧 (mmHg)	6.53	5.58	5.53	6.61	5.47	5.56
	眼圧変化 (mmHg)	4.55	4.81	5.08	4.36	3.84	4.5
化合物63 8.0 mg/mL.	両眼平均眼圧 (mmHg)	6.33	5.78	5.97	6.42	5.56	5.28
	眼圧変化 (mmHg)	4.75	4.61	4.64	4.55	3.75	4.78

【0802】

10

20

30

40

50

【表 7】

表7各組の動物の8-14日目の繰り返し投与前後の両眼眼圧(Mean±SEM)の変化

測定時間点 眼圧測定値		8日目	9日目	10日目	11日目	12日目	13日目	14日目
陰性対 照	両眼平均眼 圧 (mmHg)	11.31	9.44	9.75	9.69	9.53	11.39	10.97
K-115 4mg/mL	両眼平均眼 圧 (mmHg)	7.53	7.78	7.94	7.94	7.89	8.25	8.50
	眼圧変化 (mmHg)	3.78	1.66	1.81	1.75	1.64	3.14	2.47
化合物 63 0.5mg/m L	両眼平均眼 圧 (mmHg)	7.11	6.19	6.75	6.44	6.25	8.08	7.25
	眼圧変化 (mmHg)	4.2	3.25	3	3.25	3.28	3.31	3.72
化合物 63 1.0mg/m L	両眼平均眼 圧 (mmHg)	7.28	6.94	7.31	7.50	6.89	8.06	7.44
	眼圧変化 (mmHg)	4.03	2.5	2.44	2.19	2.64	3.33	3.53
化合物 63 2.0mg/m L	両眼平均眼 圧 (mmHg)	6.78	5.72	5.94	6.03	6.03	7.11	7.06
	眼圧変化 (mmHg)	4.53	3.72	3.81	3.66	3.5	4.28	3.91
化合物 63 4.0mg/m L	両眼平均眼 圧 (mmHg)	6.78	5.47	5.08	5.83	5.89	7.03	6.33
	眼圧変化 (mmHg)	4.53	3.97	4.67	3.86	3.64	4.36	4.64
化合物 63 8.0 mg/mL	両眼平均眼 圧 (mmHg)	5.72	5.19	5.56	5.53	5.56	6.67	6.94
	眼圧変化 (mmHg)	5.59	4.25	4.19	4.16	3.97	4.72	4.03

【0803】

結論：化合物63の単回投与はすべての測定用量（0.5-8.0 mg/mL）において、より優れた薬効（最高降圧効果及び作用時間）を示し、K-115よりも顕著に優れていた。14日間連続投与した場合、化合物63は0.5mg/mL用量において顕著な降圧効果を継続的に維持でき、ピーク値（Cmax）降圧効果の評価においてもK-115よりも顕著に優れていた。

【0804】

実験操作二：

42匹の雄ニュージーランド白色ウサギ、ランダムに7組に分け、各組6匹とする。動物の体重に応じてランダムに組み分けする。1-7組の動物の左眼に生理食塩水を点眼投与し、

10

20

30

40

50

右眼に溶媒/対照品/供試品をそれぞれ点眼投与し、投与体積はいずれも50 μ L/眼とし、毎日1回、連続14日間、投与当日を1日目と記す。1日目の投与前、1日目の投与1、2、4、6、8及び10時間後にそれぞれ動物の眼圧を測定した(表8)。

【0805】

実験開始前(2日目/1日目)、投与期間の毎日の投与前(1-14日目)、最終(14日目)投与1、2、4、24、48及び72時間後に、ポータブルスリットランプで動物の両眼に対して眼刺激反応検査及びフルオレセインナトリウム検査を行った(採点基準を参照して採点を行った)。

【0806】

【表8】

表8各組の動物の1日目投与前後の両眼眼圧(Mean \pm SEM)の変化

測定時間点 眼圧測定値		投与前	投与1 時間 後	投与2 時間 後	投与4 時間 後	投与6 時間 後	投与8 時間 後	投与10 時間 後
陰性対照	両眼平均眼 圧 (mmHg)	9.33	8.89	9.56	9.89	10.78	10.39	12.17
K-115 4mg/mL	両眼平均眼 圧 (mmHg)	10.17	5.50	7.06	9.00	9.17	10.61	12.33
	眼圧変化 (mmHg)	0.83	-3.39	-2.50	-0.89	-1.61	0.23	0.17
化合物63 0.25mg/mL	両眼平均眼 圧 (mmHg)	9.84	6.22	6.17	6.67	8.06	9.72	10.95
	眼圧変化 (mmHg)	0.50	-2.67	-3.39	-3.22	-2.72	-0.66	-1.22
化合物63 0.5mg/mL	両眼平均眼 圧 (mmHg)	9.22	5.39	5.50	6.95	8.94	9.89	11.56
	眼圧変化 (mmHg)	-0.11	-3.50	-4.05	-2.94	-1.84	-0.50	-0.61
化合物63 1.0mg/mL	両眼平均眼 圧 (mmHg)	9.17	5.56	5.39	6.67	7.33	10.50	10.89
	眼圧変化 (mmHg)	-0.17	-3.33	-4.17	-3.22	-3.45	0.11	-1.28
化合物63 2.0mg/mL	両眼平均眼 圧 (mmHg)	9.72	8.11	5.84	6.06	7.11	9.00	10.05
	眼圧変化 (mmHg)	0.39	-0.78	-3.72	-3.83	-3.67	-1.39	-2.11
化合物63 4.0 mg/mL	両眼平均眼 圧 (mmHg)	10.00	6.61	5.84	5.72	6.61	8.39	10.67
	眼圧変化 (mmHg)	0.67	-2.28	-3.72	-4.17	-4.17	-2.00	-1.50

10

20

30

40

50

【0807】

結論：化合物63の単回投与はすべての測定用量（0.25-4.0 mg/mL）において、より優れた薬効（最高降圧効果及び作用時間）を示し、K-115よりも顕著に優れていた。

【0808】

実験開始前（2日目/1日目）、投与期間の毎日の1回目の投与前（1-14日目）および最終投与1、2、4、24、48及び72時間後に、ポータブルスリットランプで動物の両眼に対して眼刺激反応検査を行い、採点スコア基準は以下の通り：

【0809】

【表9】

眼刺激反応	スコア
角膜	
混濁無し	0
散在又はびまん性混濁、虹彩ははっきりして見える	1
半透明領域は見分けやすく、虹彩はぼんやりしてはっきりしてない	2
灰白色半透明領域が現れ、虹彩の細部ははっきりせず、瞳孔の大きさはぎりぎり見える	3
角膜は不透明で、虹彩は見分けられない	4
虹彩	
正常	0
しわが明らかに深くなり、充血し、腫張し、角膜周辺が軽度に充血し、瞳孔は光に対してまだ反応する	1
出血/肉眼で壊死が見られる/光に対して反応しない（又はどちらか一つ）	2
結膜	
充血（眼瞼結膜及び球結膜を指す）	
血管正常	0
血管充血は鮮紅色を呈す	1
血管充血は深紅色を呈し、血管は見分けにくい	2
びまん性充血は紫紅色を呈す	3
浮腫	
浮腫無し	0
軽度の浮腫（眼瞼を含む）	1
明らかな浮腫が部分的な眼瞼の外翻を伴う	2
浮腫から眼瞼まで半分近く閉じている	3
浮腫から眼瞼まで半分以上閉じている	4
分泌物	
分泌物無し	0
分泌物少量	1
分泌物は眼瞼と睫毛を湿らせる又は粘着させる	2
分泌物は眼全体の領域を湿らせる又は粘着させる	3
最大総積分	16

【0810】

眼刺激反応評価：角膜、虹彩、結膜、浮腫及び分泌物の最大積分を加算し、各動物眼の各時間点の眼刺激症状の総積分を得る。眼刺激症状採点スコアについて、各観察時間点、各組の動物の積分平均値を計算し、以下の表に従って各時間点、各組動物の眼刺激程度を判

定した。

【0811】

【表10】

眼刺激性評価基準

スコア	評価
0-3	刺激性無し
4-8	軽度の刺激性
9-12	中度の刺激性
13-16	重度の刺激性

10

【0812】

フルオレセインナトリウム検査：各回の眼刺激反応検査の終了後、ポータブルスリットランプでフルオレセインナトリウム検査を行った。採点スコア基準は以下の通り：

【0813】

【表11】

蛍光染色	
フルオレセインは角膜上皮障害の診断に有用である。蛍光染色領域は角膜混濁程度を参照して0～4グレードに分けることができる：	
蛍光染色なし。	0
部分的な小面積に軽度の蛍光染色がある。拡散光観察により、角膜以下の眼部構造がはっきり見える（瞳孔の縁ははっきりし、観察は蛍光染色の影響を受けない）。	1
部分的な小面積に中度の蛍光染色がある。拡散光観察により、角膜以下の眼部の一部の細部は失われているが、構造ははっきり見える。	2
染色領域が比較的大きい明らかな蛍光染色がある。拡散光観察により、角膜以下の眼部構造はぎりぎり見分けられる。	3
重度の蛍光染色がある。拡散光観察により、角膜以下の眼部構造は見分けられない。	4

20

30

【0814】

実験結果は以下の通り：

眼刺激性評価基準に基づき評価し、各組の各時間点の眼刺激反応の総採点は3未満であり、基準に応じた分類はいずれも刺激性無しであった。

【0815】

実験期間において、各組の動物生理食塩水処理された眼、溶媒、K-115及び化合物63処理眼のフルオレセインナトリウム検査採点はいずれも1未満であった。各処理及び個別時間点における各組の動物はいずれも、角膜蛍光染色採点が1の染色が現れ、生理性染色として考えられる。各組の各時間点のいずれにおいても角膜上皮障害は見られなかった。

40

【0816】

結論：本実験条件で、K-115は4 mg/mL濃度で、連続14日間点眼し、50 µl/眼/日、刺激性無しであった。化合物63は0.25～4 mg/mL濃度範囲内で、連続14日間点眼し、50 µl/眼/日、刺激性無しであった。

【0817】

実験例5. トキシコキネティクス

実験目的：

連続14日間の投与後の血漿中で生成される化合物の活性薬物成分の速度と活性薬物成分曝露量を検出する。

【0818】

50

実験材料：

雄ニュージーランド白色ウサギ、月齢3-6カ月、体重2.0-5.0 kg、Pizhou Dongfang breeding Co.Ltdから購入。

【0819】

実験操作：

連続投与の14日後、14-15日目に、化合物63 (8.0mg/mL) 投与組を選択して0時間（投与前）と投与0.5、1、2、4、8、及び24時間後の血液サンプルを採取した。トキシコキネティクスの動物耳中動脈、又は後肢伏在静脈（又は他の適切な部位）から約0.8 mLの全血を採取し、エチレンジアミン四酢酸二カリウム(K₂EDTA)を抗凝固剤としてラベリングした採血管に配置した。採血後、60分以内に3000回転/分及び2°C～8°Cの条件で10分間遠心分離して血漿を得た。すべてのサンプルは液体クロマトグラフィーと質量分析の併用技術を用いて実験動物の血漿中の投与化合物の含量に対して定量検出を行った。

【0820】

【表12】

表12連続投与の14日後のニュージーランドウサギ血漿中の活性化合物の測定結果

化合物番号	時間（時間）	濃度. (ng/mL)	
		第一組	第二組
化合物63	0.00	BQL	BQL
	0.50	3.63	3.44
	1.00	2.87	2.20
	2.00	1.80	1.66
	4.00	0.934	0.818
	8.00	BQL	BQL
	24.0	BQL	BQL

備考：BQLは検出限界未満であることを示す。

【0821】

結論：化合物63は8mg/mLの高用量において、投与4時間後、その代謝産物濃度は0.934 ng/mLであった。投与8時間後、その代謝産物濃度は検出限界未満であり、系統安全性は高い。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(72)発明者 リウ、イーチー

中華人民共和国 510060 コアントン コアンチョウ、ユエシウ ディストリクト シエンリエ
サウス ロード、ナンバー 54

(72)発明者 ワン、ヤントン

中華人民共和国 510060 コアントン コアンチョウ、ユエシウ ディストリクト シエンリエ
サウス ロード、ナンバー 54

(72)発明者 ウー、リンユン

中華人民共和国 200131 シャンハイ プトン ニュー エリア フートーチョン ロード、288

(72)発明者 ヨウ、シュイ

中華人民共和国 200131 シャンハイ プトン ニュー エリア フートーチョン ロード、288

(72)発明者 シアオ、チョーミン

中華人民共和国 200131 シャンハイ プトン ニュー エリア フートーチョン ロード、288

(72)発明者 チェン、シューホイ

中華人民共和国 200131 シャンハイ プトン ニュー エリア フートーチョン ロード、288

審査官 吉森 晃

(56)参考文献 中国特許出願公開第105085478(CN, A)

再公表特許第2008/105442(JP, A1)

再公表特許第2007/026664(JP, A1)

特表2017-513919(JP, A)

国際公開第2004/106325(WO, A1)

特開昭62-111981(JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D

CAplus/REGISTRY(STN)