

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7624924号

(P7624924)

(45)発行日 令和7年1月31日(2025.1.31)

(24)登録日 令和7年1月23日(2025.1.23)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 215/28 (2006.01)

C 0 7 D 215/28

C S P

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 31/4709(2006.01)

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 P 13/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/02 1 0 5

請求項の数 9 (全161頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-542249(P2021-542249)

(86)(22)出願日 令和1年9月27日(2019.9.27)

(65)公表番号 特表2022-502510(P2022-502510
A)

(43)公表日 令和4年1月11日(2022.1.11)

(86)国際出願番号 PCT/CN2019/108419

(87)国際公開番号 WO2020/063824

(87)国際公開日 令和2年4月2日(2020.4.2)

審査請求日 令和4年9月26日(2022.9.26)

(31)優先権主張番号 201811148314.0

(32)優先日 平成30年9月29日(2018.9.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

前置審査

(73)特許権者 521129576

江 蘇 亞 虹 医 薬 科 技 股 份 有 限 公 司

JIANGSU YAHONG MEDICAL
TECH CO., LTD.中華人民共和國 2 2 5 3 1 6 江 蘇 省
泰 州 市 藥 城 大 道 一 号 新 藥 創

制 基 地 二 期 D 幢 1 0 0 9 室

D - 1 0 0 9 , New Drug Inn
ovation Base , No . 1 ,

Yaocheng Avenue , CM

C , Taizhou , Jiangsu

2 2 5 3 1 6 , CHINA

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

最終頁に続く

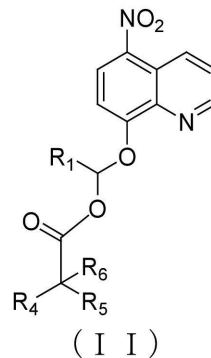
(54)【発明の名称】 ニトロキシリンプロドラッグ及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(II)で表される化合物、又はそのメソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、又はこれらの混合物、又はその医薬的に許容可能な塩。

【化1】



10

(式中、

R₁は水素及びC₁-C₆アルキル基からなる群から選ばれ、

R₄、R₅及びR₆は、それぞれ独立して、水素、C₁-C₁₂アルキル基及び-O-C₁-C₆アルキル基からなる群から選ばれ、又は

20

R_4 、 R_5 及び R_6 のうち、1 つは水素であり、残りの 2 つは炭素と一緒に $C_3 - C_6$ シクロアルキル基又は 5 ~ 7 員複素環基を形成し、前記 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基又は 5 ~ 7 員複素環基は、 $-C(O)R_{11}$ からなる群から選ばれる 1 つ又は複数の基によってさらに置換され、

R_{11} は、 $C_1 - C_6$ アルキル基である。)

【請求項 2】

R_1 は水素及び $C_1 - C_6$ アルキル基からなる群から選ばれ、

R_4 、 R_5 及び R_6 は、それぞれ独立して、水素及び $C_1 - C_6$ アルキル基からなる群から選ばれ、又は

R_4 、 R_5 及び R_6 のうち、1 つは水素であり、残りの 2 つは炭素と一緒にピロリジニル基を形成し、前記ピロリジニル基は $-C(O)R_{11}$ からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基によってさらに置換され、

10

R_{11} は、 $C_1 - C_6$ アルキル基である、請求項 1 に記載の式 (I) で表される化合物、又はそのメソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、又はこれらの混合物、又はその医薬的に許容可能な塩。

【請求項 3】

R_1 は水素であり、

R_4 、 R_5 及び R_6 のうち、1 つは水素であり、残りの 2 つは炭素と一緒にピロリジニル基を形成し、前記ピロリジニル基は $-C(O)R_{11}$ からなる群から選ばれる 1 つ又は複数の基によってさらに置換され、

20

R_{11} は、 $C_1 - C_6$ アルキル基である、請求項 2 に記載の式 (I) で表される化合物、又はそのメソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、又はこれらの混合物、又はその医薬的に許容可能な塩。

【請求項 4】

以下のものからなる群から選ばれる化合物、又はそのメソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、又はこれらの混合物、又はその医薬的に許容可能な塩。

30

40

50

The image displays 11 chemical structures, organized into three rows. The first row contains six structures, the second row contains four, and the third row contains two. These structures represent various enantiomers and derivatives of a specific chemical class, featuring a quinoline core substituted with a nitro group and a chiral auxiliary.

Row 1:

- Structure 1: A quinoline ring with a nitro group at position 6 and a (1-oxo-2-methylpropyl) ether group at position 8.
- Structure 2: A quinoline ring with a nitro group at position 6 and a (1-oxo-2-propyl) ether group at position 8.
- Structure 3: A quinoline ring with a nitro group at position 6 and a (1-oxo-2-methylpropyl) ether group at position 8.
- Structure 4: A quinoline ring with a nitro group at position 6 and a (1-oxo-2-methylpropyl) ether group at position 8.
- Structure 5: A quinoline ring with a nitro group at position 6 and a (1-oxo-2-methylpropyl) ether group at position 8.
- Structure 6: A quinoline ring with a nitro group at position 6 and a (1-oxo-2-methylpropyl) ether group at position 8.

Row 2:

- Structure 7: A quinoline ring with a nitro group at position 6 and a (1-oxo-2-methylpropyl) ether group at position 8.
- Structure 8: A quinoline ring with a nitro group at position 6 and a (1-oxo-2-methylpropyl) ether group at position 8.
- Structure 9: A quinoline ring with a nitro group at position 6 and a (1-oxo-2-methylpropyl) ether group at position 8.
- Structure 10: A quinoline ring with a nitro group at position 6 and a (1-oxo-2-methylpropyl) ether group at position 8.

Row 3:

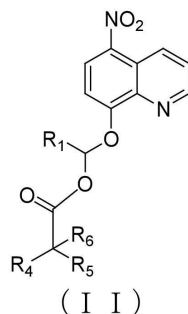
- Structure 11: A quinoline ring with a nitro group at position 6 and a (1-oxo-2-methylpropyl) ether group at position 8.
- Structure 12: A quinoline ring with a nitro group at position 6 and a (1-oxo-2-methylpropyl) ether group at position 8.

20

40

請求項 1 に記載の式 (I I) で表される化合物又はそのメソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、又はこれらの混合物、又はその医薬的に許容可能な塩の製造方法であって、

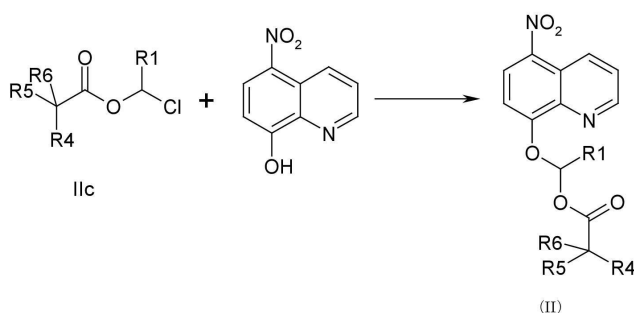
【化 3】



10

化合物 I I c とニトロキシリンを、溶媒にて、アルカリの存在下、求核反応させて、一般式 (I I) で表される化合物を得る下記ステップを含み、

【化 4】



20

R₁、R₄、R₅ 及び R₆ は請求項 1 において定義されたとおりである、製造方法。

【請求項 6】

前記アルカリは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、及びピリジンからなる群から選ばれ、前記溶媒は、ジクロロメタン、N, N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、及び t - ブタノールメチルエーテルからなる群から選ばれる、請求項 5 に記載の製造方法。

30

【請求項 7】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩と、少なくとも 1 種の医薬的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩又は請求項 7 に記載の医薬組成物の、抗感染薬又は抗腫瘍薬の製造における使用。

【請求項 9】

前記腫瘍は膀胱癌、前立腺癌、及び腎臓癌からなる群から選ばれる、請求項 8 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬分野に関する。具体的には、本発明はニトロキシリンプロドラッグ及びその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ニトロキシリン (Nitroxoline) は市販されている抗菌薬として尿路感染症の治療に長い間使われてきた。最近の発見により、ニトロキシリンは血管新生の抑制やがん細胞の増殖や侵入の抑制にも非常に有効であることが明らかになり、現在抗腫瘍薬として開発されている。人体薬物動態学研究により、ニトロキシリンは血液循環に迅速に吸収さ

50

れるが、肝臓の薬物に対する初回通過効果が深刻であるため、その生物半減期は非常に短いので（江蘇亜虹医薬科技有限公司が中国で実施したオープンラベルシングルアーム多施設臨床第ⅠⅠ相実験により、その半減期は1.22～1.44時間であることを示した。）、頻繁に投与する必要がある。連続的な薬物暴露量を維持するために、ニトロキシリン薬物の一般処方では毎日3回（TID）或いは4回（QID）を服用することが必要であり、これは、経済的損失をもたらすだけでなく、患者のコンプライアンスに不利であり、更に深刻なのは正常な生体に対する薬物の持続的な害を増大することである。一方、ニトロキシリンは水溶性が低いため、速放製剤にして溶解度を高める必要があり、それにより、製造コストが実質的に増加している。

【0003】

プロドラッグ（prodrug）は活性薬物を化学修飾して得られる化合物であり、生体内で酵素の作用により元の薬物に変換して薬効を発揮する。プロドラッグは薬物の研究開発において広く使用されており、すでに多種の薬物において研究に成功し、良好な応用効果を得る。プロドラッグ戦略により、母薬（active agent）自身の理化学的性質によるいくつかの欠点、たとえば、1）薬物の悪臭の除去、2）血中濃度の向上、3）薬物の脂溶性又は水溶性の向上、4）薬物の作用時間の延長、5）薬物の投与量の変更などを解決することが可能である。

【0004】

これまで、プロドラッグ戦略を用いてニトロキシリンの生物半減期、曝露量及び水溶性を高め、薬剤投与回数を減少させる報告はない。

【0005】

本発明者らは、上記の欠点に対して、体内に入ると代謝されてニトロキシリンになり作用を発揮し、体内でのニトロキシリンの半減期を延長させ、投与頻度を低減することを目的とするニトロキシリン分子のプロドラッグを設計する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

ニトロキシリンは、低い水溶性、短い生物半減期という代謝特徴を有するため、抗菌及び抗癌の適用に用いると、一般処方では1日あたり3回又は4回服用する必要がある。また、その主な代謝経路として腎臓を介して代謝され、尿路を介して排出されるため、尿路感染や膀胱癌など以外の分野へのニトロキシリンの適用が制限される。

【0007】

本発明は、ニトロキシリンのプロドラッグとして有用な化合物を提供する。化合物構造のスクリーニング及び最適化の結果、この化合物は、動物において、ニトロキシリンに対する良好な水溶性、血漿中濃度や生物半減期などの薬物動態学的パラメータを有する。本発明の化合物は、投与回数を減らし、また、尿路分野以外の分野への適用が期待できる。

【課題を解決するための手段】

【0008】

したがって、本発明の目的は、式（Ⅰ）で表される化合物、又はそのメソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、又はこれらの混合物の形態、又はその医薬的に許容可能な塩を提供することである。

10

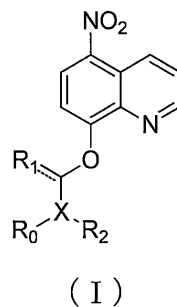
20

30

40

50

【化 1】



10

(式中、

【化 2】

は単結合又は二重結合を示し、

R_1 は水素、 $C_1 - 6$ アルキル基、S 又は O から選ばれ、

X は O、N、S、 $-(CH_2)_n-$ 、アリール基、又は複素環基から選ばれ、

ここで、

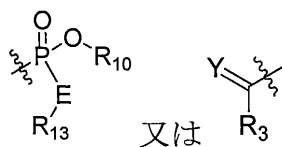
X が N から選ばれる場合、 R_0 及び R_2 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - 6$ アルキル基、アリール基、又は複素環基から選ばれ、

X がアリール基又は複素環基から選ばれる場合、 R_0 及び R_2 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキソ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

30

X が O、S 又は $-(CH_2)_n-$ から選ばれる場合、 R_2 は存在せず、 R_0 は $C_1 - 6$ アルキル基、シクロアルキル基、複素環基、 $-COR_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、

【化 3】

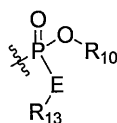


40

から選ばれ、前記 $C_1 - 6$ アルキル基、シクロアルキル基、複素環基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキソ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によ

50

て置換されてもよく、
 ここで、
 R_0 が
 【化 4】



10

から選ばれる場合、E は O 又は NR_{14} から選ばれ、 R_{10} 、 R_{13} 、 R_{14} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル基、又はアリール基から選ばれ、前記 C_{1-6} アルキル基又はアリール基は、さらに、ハロゲン、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、 $-OR_{12}$ 、 $-COR_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-OC(O)OR_{12}$ から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、 R_0 が

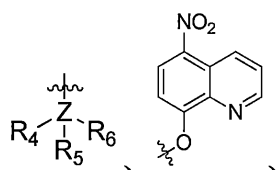
【化 5】

20



から選ばれる場合、Y は O、N 又は S から選ばれ、 R_3 は
 【化 6】

30



シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、前記シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基、 $-OC(O)R_{11}$ から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、Z は C、N 又は O から選ばれ、
 ここで、

40

Z が C から選ばれる場合、 R_4 、 R_5 及び R_6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基、 $-OR_{12}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-C(O)-(CH)_m-C(O)R_{11}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)_pN(R^a)(R^b)$ 、 $-O(CH_2)_mO(CH_2)_qR_{12}$ 、 $-N(R^c)C(O)-(CH)_m-N(R^c)C(O)R^d$ から選ばれ、ここで、前記アルキル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基

50

又はヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、 OR_{12} 、 SR_{12} 、 NR^aR^b 、 $-COR_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-O(CH_2)_mO(CH_2)_qR_{12}$ 、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、前記アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキソ基、アルキル基、アルコキシ基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、又は

10

R_4 、 R_5 及び R_6 のうち、1つは水素であり、残りの2つはZと一緒にシクロアルキル基又は複素環基を形成し、前記シクロアルキル基又は複素環基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、

ZがNから選ばれる場合、 R_6 は存在せず、 R_4 及び R_5 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基、 $-OR_{12}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)_pN(R^a)(R^b)$ 、 $-O(CH_2)_mO(CH_2)_qR_{12}$ 、 $-N(R^c)C(O)-(CH)_m-N(R^c)C(O)R^d$ から選ばれ、ここで、前記アルキル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、又はヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、 OR_{12} 、 SR_{12} 、 NR^aR^b 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-(CH)_m-OC(O)R_{11}$ 、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、又は

20

30

R_4 、 R_5 はZと一緒にシクロアルキル基又は複素環基を形成し、前記シクロアルキル基又は複素環基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、

ZがOを示す場合、 R_5 及び R_6 は存在せず、 R_4 は C_{1-6} アルキル基、アリール基又は複素環基から選ばれ、ここで、前記 C_{1-6} アルキル基、アリール基又は複素環基は、さらに、1つ又は複数の $-OH$ によって置換されてもよく、

又は

XがO、N、S、又は $-(CH_2)_n-$ から選ばれる場合、 R_2 は存在せず、 R_1 、X及び R_0 と一緒にシクロアルキル基又は複素環基を形成し、前記シクロアルキル基又は複素環基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキソ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、

40

R_{11} 及び R_{12} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキソ基、アルキル基、アルコキシ基、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^d$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-C(O)$

50

$N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)_pN(R^a)(R^b)$ 、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、

R^a 及び R^b は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、

10

又は R^a 及び R^b はこれらが連結する原子と一緒に複素環基を形成し、前記複素環基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、

R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、

20

n は1～8の整数から選ばれ、

m は0～6の整数から選ばれ、

p は0、1又は2から選ばれ、

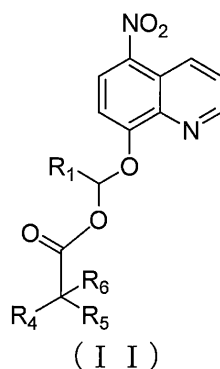
q は0～6の整数から選ばれる。))

30

【0009】

1つの好ましい実施形態では、本発明の前記式(I)で表される化合物は、下記式(II)で表される化合物である。

【化7】



40

(式中、

R_1 は水素又は C_{1-6} アルキル基から選ばれ、

50

R_4 、 R_5 及び R_6 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基、 $-OR_{12}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-C(O)-(CH)_m-C(O)R_{11}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)_pN(R^a)(R^b)$ 、 $-O(CH_2)_mO(CH_2)_qR_{12}$ 、 $-N(R^c)C(O)-(CH)_m-N(R^c)C(O)R^d$ から選ばれ、ここで、前記アルキル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、又はヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、 OR_{12} 、 SR_{12} 、 NR^aR^b 、 $-COR_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-O(CH_2)_mO(CH_2)_qR_{12}$ 、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、前記アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキソ基、アルキル基、アルコキシ基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、又は

10

R_4 、 R_5 及び R_6 のうち、1 つは水素であり、残りの 2 つは Z と一緒にシクロアルキル基又は複素環基を形成し、前記シクロアルキル基又は複素環基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

20

R_{11} 及び R_{12} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキソ基、アルキル基、アルコキシ基、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^d$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)_pN(R^a)(R^b)$ 、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

30

R^a 及び R^b は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキソ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

40

又は R^a 及び R^b はこれらが連結する原子と一緒に複素環基を形成し、前記複素環基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキ

50

ル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキソ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、
 m は0～6の整数から選ばれ、
 p は0、1又は2から選ばれ、
 q は0～6の整数から選ばれる。)

【0010】

本発明のさらに好ましい実施形態では、本発明の前記式(II)で表される化合物において、

R_4 、 R_5 及び R_6 は、それぞれ独立して、水素、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、 $-OR_{12}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-C(O)-(CH)_m-C(O)R_{11}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-(CH)_m-N(R^c)C(O)R_{11}$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)_pN(R^a)(R^b)$ 、 $-O(CH_2)_mO(CH_2)_qR_{12}$ 、 $-N(R^c)C(O)-(CH)_m-N(R^c)C(O)R^d$ から選ばれ、ここで、前記アルキル基、アリール基又はヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、ヒドロキシ基、アルキル基、 OR_{12} 、 SR_{12} 、 NR^aR^b 、 $-COR_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-O(O)CR_{11}$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-O(CH_2)_mO(CH_2)_qR_{12}$ 、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、前記アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基は、さらに、ハロゲン、ヒドロキシ基、メルカプト基、アルキル基、アルコキシ基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、

R_{11} 及び R_{12} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、アルキル基、アルコキシ基、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^d$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)_pN(R^a)(R^b)$ 、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、

R^a 及び R^b は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキソ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、

又は R^a 及び R^b はこれらが連結する原子と一緒に複素環基を形成し、前記複素環基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、オキソ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、

R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキ

10

20

30

40

50

ル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、

mは0～6の整数から選ばれ、

pは0、1又は2から選ばれ、

qは0～6の整数から選ばれる。

【0011】

本発明のさらに好ましい実施形態では、本発明の前記式(II)で表される化合物において、

10

R_4 、 R_5 及び R_6 は、それぞれ独立して、水素、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、 $-OR_{12}$ 、 $-SR_{12}$ 、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-C(O)-(CH)_m-C(O)R_{11}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-(CH)_m-N(R^c)C(O)R_{11}$ から選ばれ、ここで、前記アルキル基、アリール基又はヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、ヒドロキシ基、アルキル基、 OR_{12} 、 SR_{12} 、 NR^aR^b 、 $-COR_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-O(O)CR_{11}$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-O(CH_2)_mO(CH_2)_qR_{12}$ 、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、前記アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基は、さらに、ハロゲン、ヒドロキシ

20

基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、 R_{11} 及び R_{12} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、アルキル基、 $-OR^d$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、

R^a 及び R^b は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、

30

又は R^a 及び R^b はこれらが連結する原子と一緒に複素環基を形成し、前記複素環基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、

40

R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、

50

m は 0 ~ 6 の整数から選ばれ、
q は 0 ~ 6 の整数から選ばれる。

【 0 0 1 2 】

本発明のさらに好ましい実施形態では、本発明の前記式 (I I) で表される化合物において、

R₄、R₅ 及び R₆ のうち、1 つは水素であり、残りの 2 つは連結する炭素原子と一緒にシクロアルキル基又は複素環基を形成し、前記シクロアルキル基又は複素環基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、- C (O) R₁₁、- C (O) O R₁₂、- O C (O) R₁₁、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

10

R₁₁ 及び R₁₂ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキシ基、アルキル基、アルコキシ基、- N R^a R^b、- O R^d、- N (R^c) C (O) R^d、- C (O) N (R^a) (R^b)、- N (R^c) S (O)_p R^d、- S (O)_p N (R^a) (R^b)、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヒドロキシアリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

20

R^a 及び R^b は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

30

又は R^a 及び R^b はこれらが連結する原子と一緒に複素環基を形成し、前記複素環基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

40

p は 0、1 又は 2 から選ばれる。

【 0 0 1 3 】

本発明のさらに好ましい実施形態では、本発明の前記式 (I I) で表される化合物において、

R₄、R₅ 及び R₆ のうち、1 つは水素であり、残りの 2 つは連結する炭素原子と一緒にシクロアルキル基又は複素環基を形成し、前記シクロアルキル基又は複素環基は、さらに、

50

- C (O) R₁₁、- C (O) O R₁₂から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

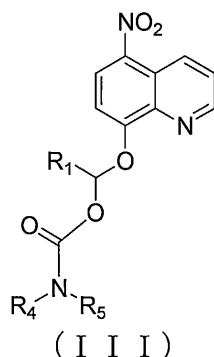
R₁₁及びR₁₂は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、ヒドロキシ基、アルキル基、- O R^d、- N (R^c) C (O) R^d、アリール基、ヒドロキシアリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

R^c及びR^dは、それぞれ独立して、水素、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アルキル基、アルコキシ基、アリール基、及びヘテロアリール基は、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキソ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよい。

【 0 0 1 4 】

本発明の別の好ましい実施形態では、本発明の前記式 (I) で表される化合物は、下記式 (I I I) で表される化合物である。

【 化 8 】



(式中、

R₁は、水素又はC₁-6アルキル基から選ばれ、

R₄及びR₅は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、アルキル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基、- O R₁₂、- S R₁₂、- C (O) R₁₁、- C (O) O R₁₂、- O C (O) R₁₁、- N R^a R^b、- N (R^c) C (O) R^d、- C (O) N (R^a) (R^b)、- N (R^c) S (O)_p R^d、- S (O)_p N (R^a) (R^b)、- O (C H₂)_m O (C H₂)_q R₁₂、- N (R^c) C (O) - (C H)_m - N (R^c) C (O) R^dから選ばれ、ここで、前記アルキル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、又はヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、O R₁₂、S R₁₂、N R^a R^b、- C (O) R₁₁、- C (O) O R₁₂、- O (O) C R₁₁、- (C H)_m - O C (O) R₁₁、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、又は

R₄、R₅はN原子と一緒に複素環基を形成し、前記複素環基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、- C (O) R₁₁、- C (O) O R₁₂、- O (O) C R₁₁、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又

は複数の基によって置換されてもよく、

R_{11} 及び R_{12} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキシ基、アルキル基、アルコキシ基、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^d$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-C(O)N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)_pN(R^a)(R^b)$ 、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

10

R^a 及び R^b は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

20

又は R^a 及び R^b はこれらが連結する原子と一緒に複素環基を形成し、前記複素環基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

30

m は 0 ~ 6 の整数から選ばれ、

p は 0、1 又は 2 から選ばれ、

q は 0 ~ 6 の整数から選ばれる。))

【0015】

本発明のさらに好ましい実施形態では、本発明の前記式 (I I I) で表される化合物において、

40

R_4 及び R_5 は、それぞれ独立して、水素、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、ヒドロキシ基、メルカプト基、アルキル基、 $-C(O)R_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-O(O)CR_{11}$ 、 $-(CH)_m-OC(O)R_{11}$ 、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

R_{11} 及び R_{12} は、それぞれ独立して、水素、アルキル基から選ばれ、ここで、前記アルキル基は、さらに、ハロゲン、 $-OR^d$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、水素、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アルキル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、

50

ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキソ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる１つ又は複数の基によって置換されてもよく、

mは０～６の整数から選ばれ、

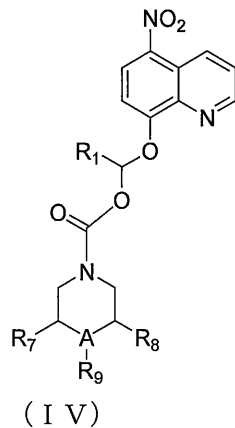
pは０、１又は２から選ばれる。

【００１６】

本発明の別の好ましい実施形態では、本発明の前記式（Ⅰ）で表される化合物は、下記式（ⅠⅤ）で表される化合物である。

【化９】

10



20

（式中、

R₁は、水素又はC₁ - 6アルキル基から選ばれ、

Aは、C、O又はNから選ばれ、

R₇及びR₈は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、アルキル基、アルコキシ基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基から選ばれ、

30

R₉は、水素、ハロゲン、アミノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、アルキル基、アルコキシ基、-C(O)R₁₁、-C(O)OR₁₂、-OC(O)R₁₁、シクロアルキル基、複素環基から選ばれ、

R₁₁及びR₁₂は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキソ基、アルキル基、アルコキシ基、-NR^aR^b、-OR^d、-N(R^c)C(O)R^d、-C(O)N(R^a)(R^b)、-N(R^c)S(O)_pR^d、-S(O)_pN(R^a)(R^b)、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる１つ又は複数の基によって置換されてもよく、

40

R^a及びR^bは、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキソ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素

50

環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

又は R^a 及び R^b はこれらが連結する原子と一緒に複素環基を形成し、前記複素環基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

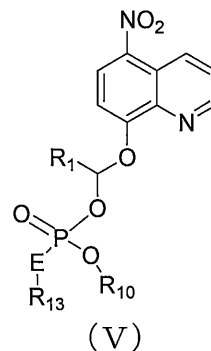
R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる 1 つ又は複数の基によって置換されてもよく、

p は 0、1 又は 2 から選ばれる。))

【0017】

本発明の別の好ましい実施形態では、本発明の前記式 (I) で表される化合物は、下記式 (V) で表される化合物である。

【化10】



(式中、

E は O 又は NR_{14} から選ばれ、

R_{10} 、 R_{13} 、 R_{14} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル基、又はアリール基から選ばれ、前記 C_{1-6} アルキル基又はアリール基は、さらに、ハロゲン、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、 $-OR_{12}$ 、 $-COR_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-OC(O)R_{11}$ 、 $-OC(O)OR_{12}$ から選ばれる 1 つ又は複数の置換基によって置換されてもよく、

R_{11} 及び R_{12} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキシ基、アルキル基、アルコキシ基、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^d$ 、 $-N(R^c)C(O)R^d$ 、 $-C(O)$

$N(R^a)(R^b)$ 、 $-N(R^c)S(O)_pR^d$ 、 $-S(O)_pN(R^a)(R^b)$ 、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、

R^a 及び R^b は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキシ

10

基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、

又は R^a 及び R^b はこれらが連結する原子と一緒に複素環基を形成し、前記複素環基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、

20

R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシ基、エステル基、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよく、

p は0、1又は2から選ばれる。）

【0018】

本発明のさらに好ましい実施形態では、本発明の前記式(V)で表される化合物において、 R_{10} 、 R_{13} 、 R_{14} は、それぞれ独立して、水素又は C_{1-6} アルキル基から選ばれ、前記 C_{1-6} アルキル基は、さらに、ハロゲン、ヒドロキシ基、メルカプト基、アルキル基、アルコキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、 $-OR_{12}$ 、 $-COR_{11}$ 、 $-C(O)OR_{12}$ 、 $-OC(O)OR_{11}$ から選ばれる1つ又は複数の置換基によって置換されてもよく、

30

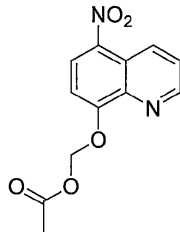
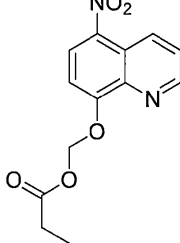
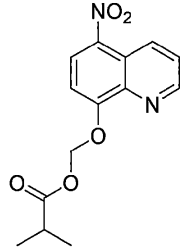
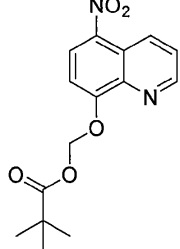
R_{11} 及び R_{12} は、それぞれ独立して、アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれ、ここで、前記アルキル基、アリール基、及びヘテロアリール基は、さらに、ハロゲン、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基、カルボキシ基、エステル基、オキシ基、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基から選ばれる1つ又は複数の基によって置換されてもよい。

【0019】

40

本発明の化合物の代表例は、以下の化合物、又はそのメソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、又はこれらの混合物の形態、又はその医薬的に許容可能な塩を含むが、これらに制限されない。

【表 1 - 1】

実施 例 番 号	構造及び命名	実施 例 番 号	構造及び命名
1		2	
	(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチルアセテート		(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチルプロピオネート
3		4	
	(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチルイソブチラート		(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチルピバレート

10

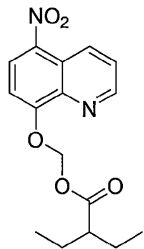
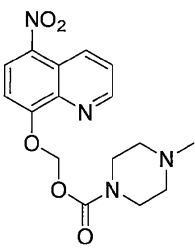
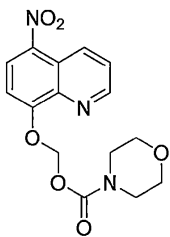
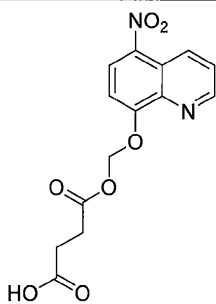
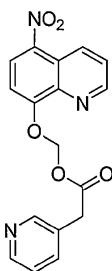
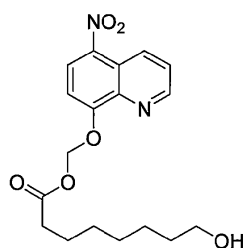
20

30

40

50

【表 1 - 2】

5		6		10
	(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル2-エチルブチラート		(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル4-メチルピペラジン-1-カルボキシラート	
7		8		20
	(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチルモルホリン-4-カルボキシラート		4-((5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メトキシ) -4-オキソ酪酸	
9		10		30
	((5-ニトロキノリン-8-イル) オキシ) メチル2-(ピリジン-3-イル) アセテート		(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル8-ヒドロキシカプリレート	

10

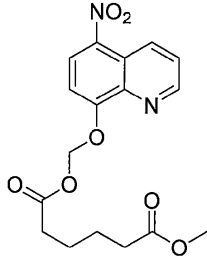
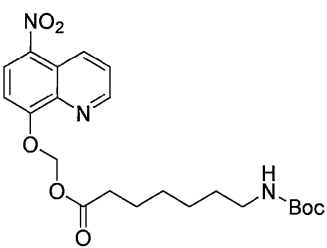
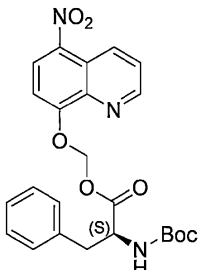
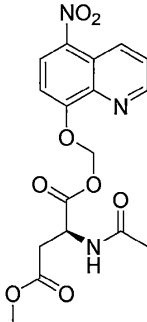
20

30

40

50

【表 1 - 3】

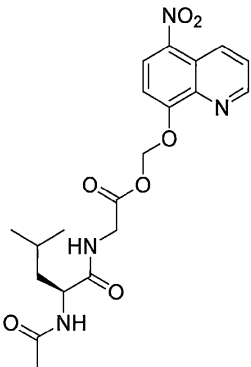
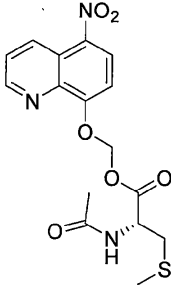
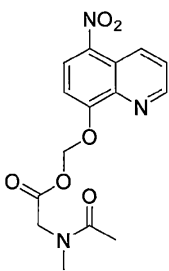
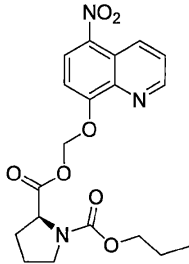
1 1		1 2		10
	メチル (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル アジペート		(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル 7-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) エナンテート	
1 3		1 4		20
	(S) - (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) -3-フェニル プロピオネート		(S) - 4-メチル 1-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル 2-アセチルアミノ サクシネート	

30

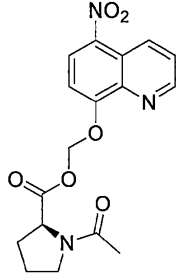
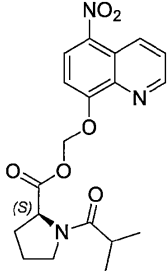
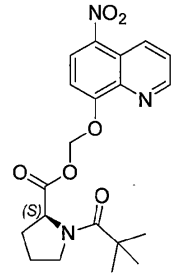
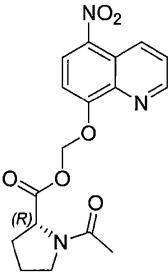
40

50

【表 1 - 4】

1 5		1 6		10
	(S) - (5ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル 2- (2-アセチルアミノ-4-メチルバレリルアミノ) アセテート		(R) - (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル 2-アセチルアミノ-3- (メチルチオ) プロピオネート	
1 7		1 8		20
	(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル 2- (N-メチルアセチルアミノ) アセテート		(S) - 2- (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル 1-プロピルピロリジン-1, 2-ニカルボキシラート	30

【表 1 - 5】

1 9		2 0		10
	(S) - 2 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - アセチルピロリジン - 2 - カルボキシラート		(S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - イソプロピオニルピロリジン - 2 - カルボキシラート	
2 1		2 2		20
	(S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - ピバロイルピロリジン - 2 - カルボキシラート		(R) - 2 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - アセチルピロリジン - 2 - カルボキシラート	

10

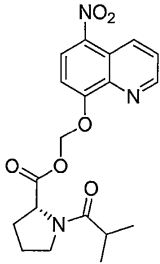
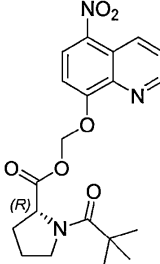
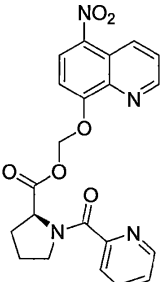
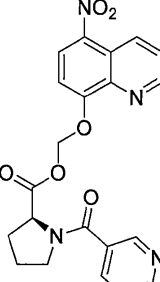
20

30

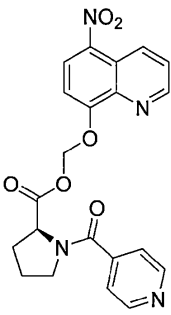
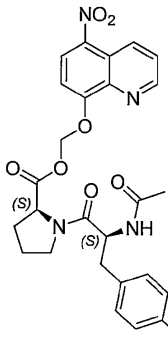
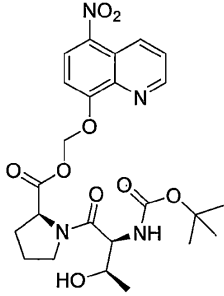
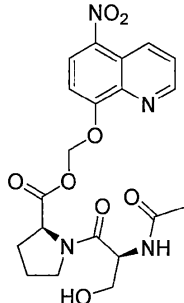
40

50

【表 1 - 6】

2 3		2 4		10
	(R) - (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル1-イソプロピオニルピロリジン-2-カルボキシラート		(R) - (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル1-ピバロイルピロリジン-2-カルボキシラート	
2 5		2 6		20 30
	(S) - (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル1-ピリジンホルミルピロリジン-2-カルボキシラート		(S) - (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル1-ニコチニルピロリジン-2-カルボキシラート	

【表 1 - 7】

2 7		2 8	
	(S) - (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル1-イソニコチニルピロリジン-2-カルボキシラート		(S) - (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル1-((S) - 2-アセチルアミノ-3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピオニル) ピロリジン-2-カルボキシラート
2 9		3 0	
	(S) - (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル1-((2S,3R) - 2-(tertブトキシカルボニルアミノ) - 3-ヒドロキシブチリル) ピロリジン-2-カルボキシラート		(S) - (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル1-((S) - 2-アセチルアミノ-3-ヒドロキシプロピオニル) ピロリジン-2-カルボキシラート

10

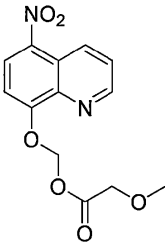
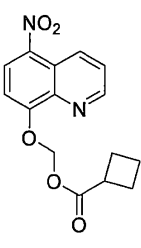
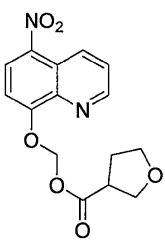
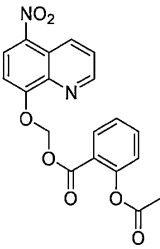
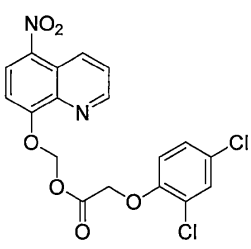
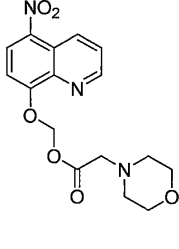
20

30

40

50

【表 1 - 8】

1	3		3 2		10
		(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル2-メトキシアセテート		(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチルシクロブタンホルメート	
3	3		3 4		20
	3	(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチルテトラヒドロフラン-3-カルボキシレート		(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル2-アセトキシベンゾエート	
5	3		3 6		30
	5	(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル2-(2,4-ジクロロフェノキシ) アセテート		(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル2-モルホリンアセテート	

10

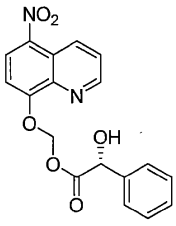
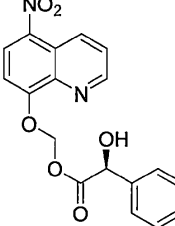
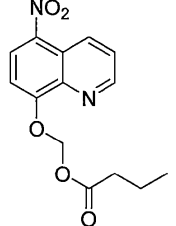
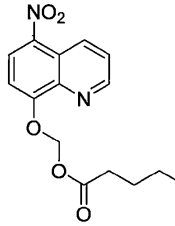
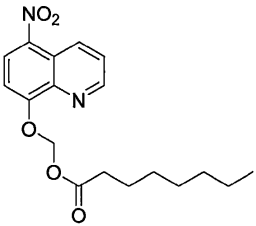
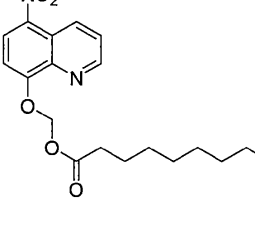
20

30

40

50

【表 1 - 9】

3 7		3 8		10
	(R) - (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル2-ヒドロキシ-2-フェニルアセテート		(S) - (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル2-ヒドロキシ-2-フェニルアセテート	
3 9		4 0		20
	(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチルブチレート		(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチルn-ヘキサノエート	
4 1		4 2		30
	(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチルn-カプリレート		(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチルn-デカノエート	

10

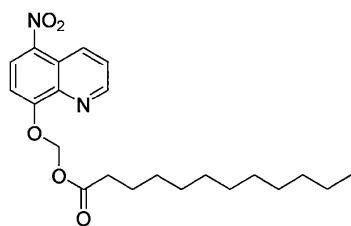
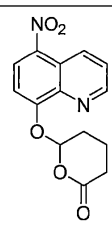
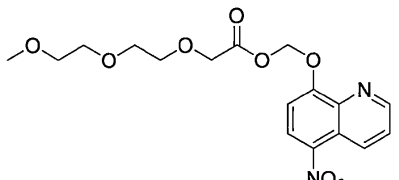
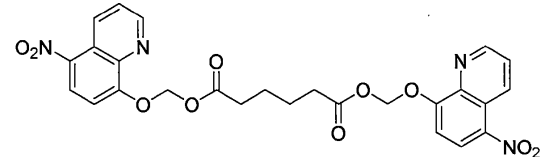
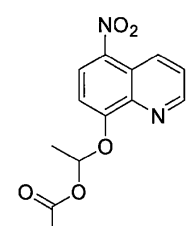
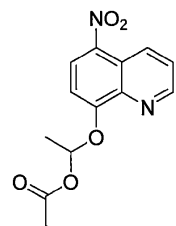
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

4 3		4 4	
	(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチルドデカノエート		6-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) -テトラヒドロピラン-2-オン
4 5			
	((5-ニトロキノリン-8-イル) オキシ) メチル 2-(2-(2-メトキシエトキシ) エトキシ) アセテート		
4 6			
	ビス (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) -メチルアジペート		
4 7		4 8	
	1-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) エチルアセテート		1-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) エチルプロピオネート

10

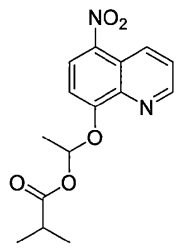
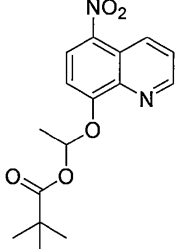
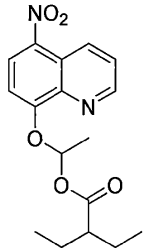
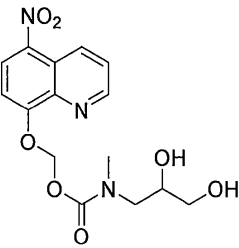
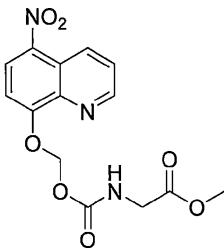
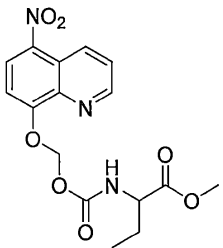
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

4 9		5 0		10
	1 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) エチルイ ソブチラート		1 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) エチルピバレ ート	
5 1		5 2		20
	1 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) エチル 2 - エチルブチラート		(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2, 3 - ジヒ ドロキシプロピル (メチル) カ ーバメート	
5 3		5 4		30
	2 - (((5 - ニトロキノリ ン - 8 - イルオキシ) メトキシ) ホルミルアミノ) 酢酸メ チル		2 - (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) ホルミルアミノ) 酪酸メチル	

10

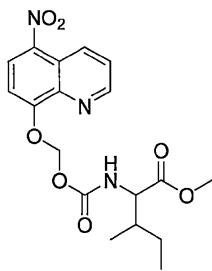
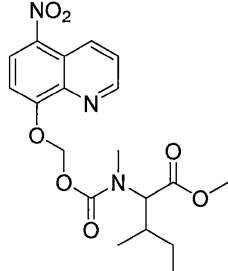
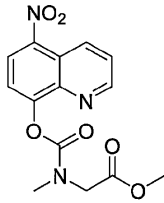
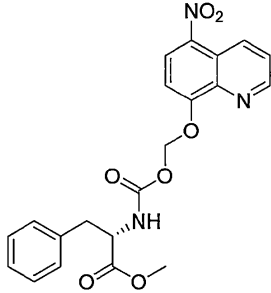
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

5 5		5 6	
	3-メチル-2-(((5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メトキシ)ホルミルアミノ)吉草酸メチル		3-メチル-2-(メチル(((5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メトキシ)ホルミル)アミノ)吉草酸メチル
5 7		5 8	
	2-(メチル((5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)ホルミル)アミノ)酢酸メチル		(S)-2-(((5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メトキシ)ホルミルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸メチル

10

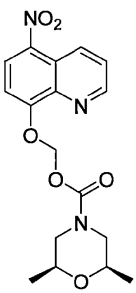
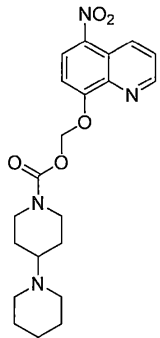
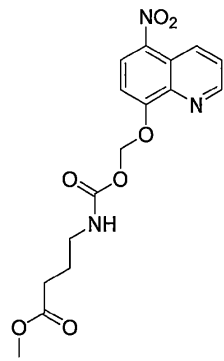
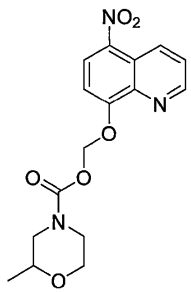
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

5 9		6 0		10
	(2 S, 6 R) - (5 - ニ トロキノリン - 8 - イ ルオキシ) メチル 2, 6 - ジメチルモ ルホリン - 4 - ホルメート		(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1, 4 ' - ビ ピペリジン - 1 ' - ホルメート	
6 1		6 2		20
	4 - (((5 - ニトロキノリ ン - 8 - イルオキシ) メトキ シ) ホルミルアミノ) 酪酸メ チル		(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - メチル モルホリン - 4 - ホルメート	30

10

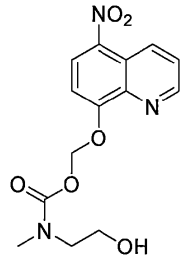
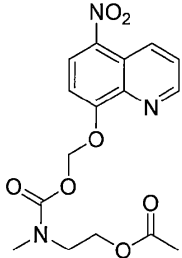
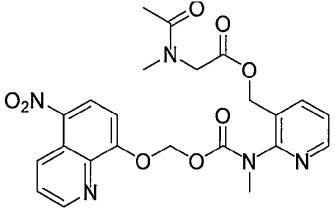
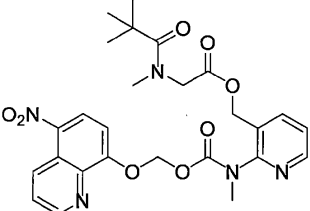
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

6 3		6 4	
	(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチル 2-ヒドロキシエチル (メチル) カーバメート		2-(メチル (((5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メトキシ) ホルミル) アミノ) エチルアセテート
6 5		6 6	
	(2-(メチル (((5-ニトロキノリン-8-イル) オキシ) メトキシ) ホルミル) アミノ) ピリジン-3-イル) メチル 2-(N-メチルアセチルアミノ) アセテート		(2-(メチル (((5-ニトロキノリン-8-イル) オキシ) メトキシ) ホルミル) アミノ) ピリジン-3-イル) メチル 2-(N-メチル t-ブチルアミノ) アセテート

10

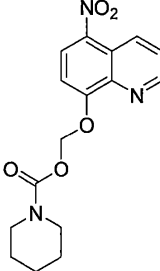
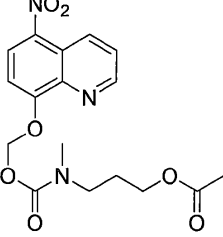
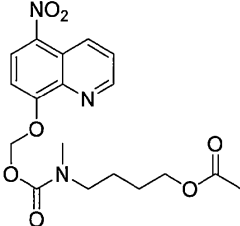
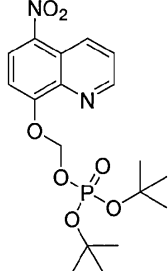
20

30

40

50

【表 1 - 15】

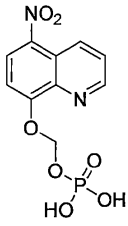
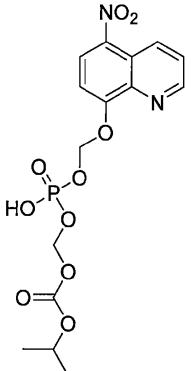
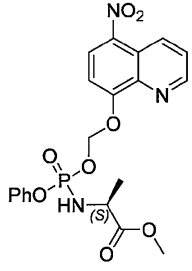
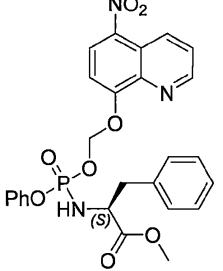
6 7		6 8		10
	(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチルピペリジン1-ホルメート		3- (メチル (((5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メトキシ) カルボニル) アミノ) プロピルアセテート	
6 9		7 0		20
	4- (メチル (((5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メトキシ) カルボニル) アミノ) ブチルアセテート		ジ-tert-ブチル (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチルホスフェート	

30

40

50

【表 1 - 1 6】

1	7		7		10
		(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メチルジヒドロホスフェート		(ヒドロキシ ((5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メトキシ) ホスホリルオキシ) メチルイソプロピルカルボキシレート	
3	7		7		20
		(2S) -メチル 2-(((5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリルアミノ) プロピオネート		(2S) -メチル 2-(((5-ニトロキノリン-8-イルオキシ) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリルアミノ) -3-フェニルプロピオネート	

10

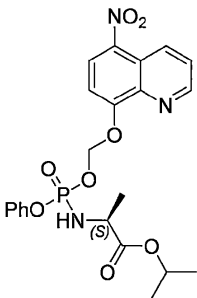
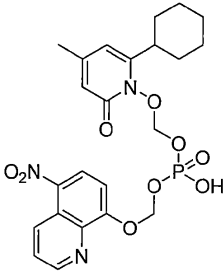
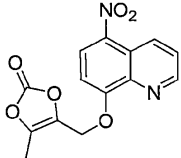
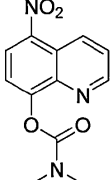
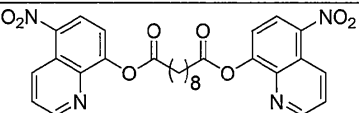
20

30

40

50

【表 1 - 17】

7 5		7 6		10
	(2S) - イソプロピル 2 - (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリルアミノ) プロピオネート		(6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2H) - イルオキシ) メチル (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) リン酸水素メチル	
7 7		7 8		20
	4 - メチル - 5 - ((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル) - 1, 3 - ジオキサゾール - 2 - オン		5 - ニトロキノリン - 8 - イルジメチルカーバメート	
7 9				30
	ビス (5 - ニトロキノリン - 8 - イル) セバケート			

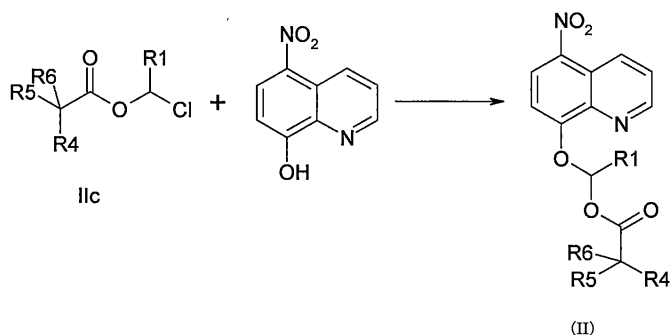
【0020】

本発明は、さらに、本発明に係る前記式 (I I) で表される化合物又はそのメソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、又はこれらの混合物の形態、又はその医薬的に許容可能な塩の製造方法に関し、この製造方法は、

40

50

【化 1 1】



10

化合物 II c とニトロキシリンを、溶媒にて、アルカリの存在下、求核反応させて、一般式 (II) で表される化合物を得るステップを含み、

前記アルカリは、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンから選ばれ、前記溶媒は、好ましくは、ジクロロメタン、N,N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、t - ブタノールメチルエーテルから選ばれ、

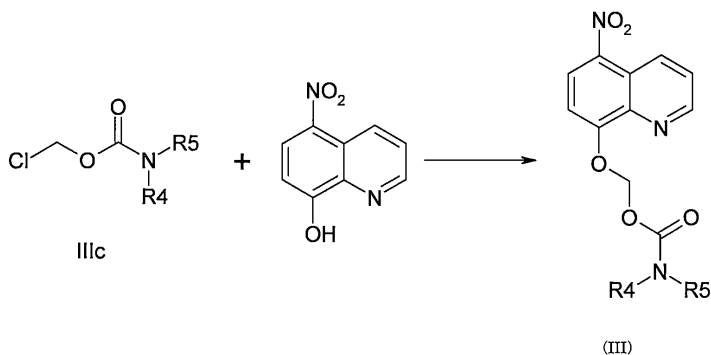
20

R₁、R₄、R₅ 及び R₆ は一般式 (II) において定義されたとおりである。

【0021】

本発明は、本発明に係る前記式 (III) で表される化合物又はそのメソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、又はこれらの混合物の形態、又はその医薬的に許容可能な塩の製造方法に関し、この製造方法は、

【化 1 2】



30

化合物 III c とニトロキシリンを、溶媒にて、アルカリの存在下、求核反応させて、一般式 (III) で表される化合物を得るステップを含み、

40

前記アルカリは、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンから選ばれ、前記溶媒は、好ましくは、ジクロロメタン、N,N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、t - ブタノールメチルエーテルから選ばれ、

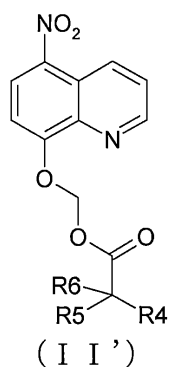
R₄ 及び R₅ は一般式 (III) において定義されたとおりである。

【0022】

本発明は、さらに、式 (I I ') で表される化合物又はそのメソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、又はこれらの混合物の形態、又はその医薬的に許容可能な塩の製造方法に関し、この製造方法は、

50

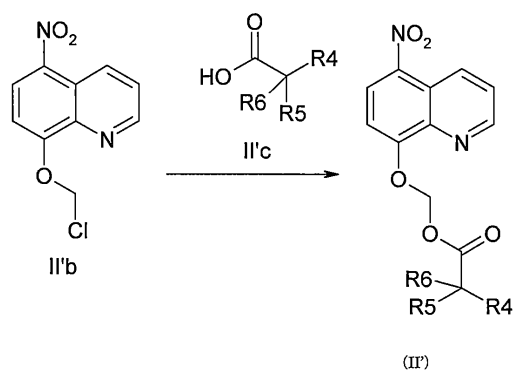
【化 1 3】



10

化合物 II' b と化合物 II' c を、アルカリの存在下、溶媒にて求核反応させて、式 (II')

【化 1 4】



20

30

前記アルカリは、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンであり、前記溶媒は、好ましくは、ジクロロメタン、N,N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、及び t - ブタノールメチルエーテルであり、

R₄、R₅ 及び R₆ は一般式 (II) において定義されたとおりである。

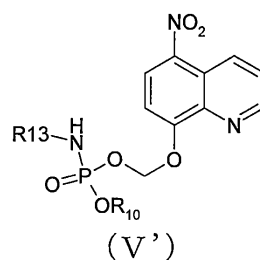
【0023】

本発明は、さらに、式 (V') で表される化合物又はそのメソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、又はこれらの混合物の形態、又はその医薬的に許容可能な塩の製造方法に関し、この製造方法は、

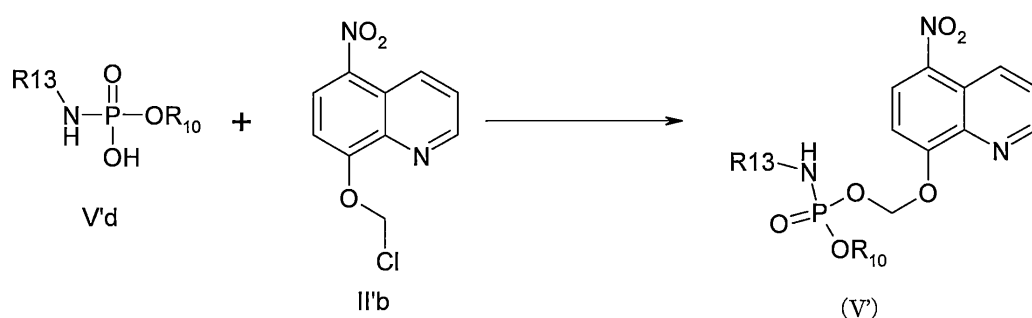
40

50

【化 1 5】



10



20

化合物 V' d と化合物 II' b を、アルカリの存在下、溶媒にて求核反応させて、式 (V') で表される化合物を得る上記ステップを含み、
前記アルカリは、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンであり、前記溶媒は、好ましくは、ジクロロメタン、N,N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、t - ブタノールメチルエーテルであり、

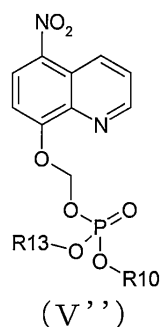
R₁₀ 及び R₁₃ は一般式 (V) において定義されたとおりである。

30

【0024】

本発明は、さらに、式 (V') で表される化合物又はそのメソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、又はこれらの混合物の形態、又はその医薬的に許容可能な塩の製造方法に関し、この製造方法は、

【化 1 6】

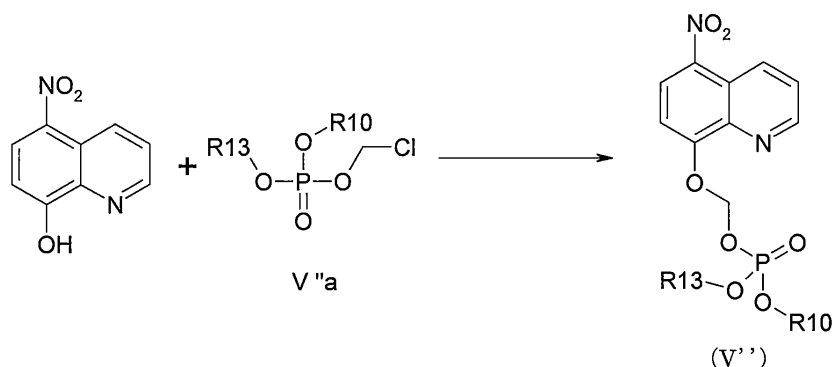


40

化合物 V' ' a とニトロキシリンを、アルカリの存在下、溶媒にて求核反応させて、式 (V' ' 50

)で表される化合物を得る下記ステップを含み、

【化 17】



10

前記アルカリは、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンであり、前記溶媒は、好ましくは、ジクロロメタン、N,N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、t - ブタノールメチルエーテルであり、

20

R₁₀ 及び R₁₃ は、一般式 (V) において定義されたとおりである。

【0025】

本発明は、さらに、有効成分として本発明に係る一般式 (I) で表される化合物、又はそのメソ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、又はそれらの混合体の形態、又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な担体とを含有する医薬組成物に関する。

【0026】

本発明は、さらに、本発明に係る一般式 (I) で表される化合物、又はその内ラセミ体、ラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマー、又はそれらの混合体の形態、又はその薬学的に許容可能な塩、又はそれらを含有する医薬組成物の、抗感染薬及び抗腫瘍薬の製造における使用に関し、前記腫瘍は、膀胱癌、前立腺癌又は腎臓癌であり得る。

30

【0027】

本発明の一般式 (I) で表される化合物の薬学的に許容可能な塩は、酸付加塩又はアルカリ付加塩であってもよい。酸は、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸を含むが、これらに限定されない無機酸；クエン酸、マレイン酸、シュウ酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、吉草酸、グリコール酸、安息香酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、コハク酸、酒石酸、乳酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、サリチル酸、ビルビン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - ベンゼンスルホン酸を含むが、これらに限定されない有機酸であってもよい。アルカリは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムを含むが、これらに限定されない無機アルカリ；水酸化アンモニウム、トリエチルアミン、N,N - ジベンジルエチレンジアミン、クロプロカイン、コリン、アンモニア、ジエタノールアミン及びその他のヒドロキシアルキルアミン、エチレンジアミン、N - メチルグルコサミン、プロカイン、N - ベンジルフェネチルアミン、アルギニン又はリジンを含むが、これらに限定されない有機アルカリ；リチウム、カリウム及びナトリウム塩を含むが、これらに限定されないアルカリ金属塩；バリウム、カルシウム及びマグネシウム塩を含むが、これらに限定されないアルカリ土類金属塩；亜鉛塩を含むが、これらに限定されない遷移金属塩；リン酸水素ナトリウム及びリン酸水素二ナトリウムを含むが、これらに限定されない他の金属塩であってもよい。

40

【0028】

本発明の別の態様は、一般式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、

50

臨床的に使用可能な医薬組成物として製造する。臨床適応症、投与経路及び方式によって、その薬用製剤には、錠剤、ゲル剤、ソフト／ハードカプセル、乳剤、分散性粉剤、顆粒剤、水／油懸濁乳剤などの経口製剤；静脈注射剤、筋肉注射剤、腹腔注射剤、直腸投与坐剤、頭蓋内注射剤を含み、これらの剤型は水溶液でも油類溶液でもよい注射剤；クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、水／油剤及び包接化合物製剤を含む局部製剤；微粉末、液体エアロゾル及び体内移植に適した各種剤型を含む吸入剤型が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 2 9 】

有効成分を含む医薬組成物は、錠剤、糖衣錠、トローチ、水又は油懸濁液、分散可能な粉末又は顆粒、乳液、ハード又はソフトカプセル、又はシロップ剤又はエリキシル剤など、経口投与に適した形態とすることができる。経口組成物はその分野で既知の任意の医薬組成物の製造方法に従って製造することができ、このような組成物は、外観性がよいとともに、味がより優しい薬用製剤を提供するように、甘味剤、矯味剤、着色剤及び防腐剤から選択される１種又は複数種の成分を含有していてもよい。錠剤は、有効成分と、錠剤を製造するのに適した混合用の非毒性の薬用賦形剤とを含有する。これらの賦形剤は、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性賦形剤；微結晶セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、コーンスターチ又はアルギン酸などの造粒剤及び崩壊剤；デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン又はアラビアガムなどのバインダー；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクなどの潤滑剤であってもよい。これらの錠剤は、コーティングしなくてもよく、又は、薬剤の味をマスキングする、又は胃腸管での崩壊及び吸収を遅らせることにより、より長い期間にわたって徐放作用を提供する既知の技術によってコーティングすることができる。たとえば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース又はヒドロキシプロピルセルロースなどの水溶性味マスキング物質、又はエチルセルロース、酢酸ブチレートセルロースなどの作用時間延長物質を使用することができる。

【 0 0 3 0 】

有効成分が炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンなどの不活性固体希釈剤と混合されたハードゼラチンカプセル、又は有効成分がポリエチレングリコールなどの水溶性担体又は落花生油、流動パラフィン又はオリーブ油などの油溶媒と混合されたソフトゼラチンカプセルとして経口製剤を提供することもできる。

【 0 0 3 1 】

水懸濁液は、活性物質と、水懸濁液を製造するのに適した混合用の賦形剤とを含有する。このような賦形剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン及びアラビアガムなどの懸濁剤；天然に産生されるリン脂質たとえばレシチン、又はアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物、たとえばポリオキシエチレンステアリン酸エステル、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合物、たとえばヘプタデカエチレンオキシセタノール（heptadecaethyleneoxy cetanol）、又はエチレンオキシドと脂肪酸とヘキシリトールとから誘導される部分エステルとの縮合物、たとえばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、又は、エチレンオキシドと脂肪酸とヘキシリトール無水物とから誘導されるメタエステルとの縮合物、たとえばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどの分散剤又は保湿剤である。水懸濁液はまた、エチルパラベン又はn - プロピルパラベンなどの１つ又は複数の防腐剤、１つ又は複数の着色剤、１つ又は複数の矯味剤、及びショ糖、サッカリン又はアスパルタンなどの１つ又は複数の甘味剤を含むことができる。

【 0 0 3 2 】

油懸濁液は、落花生油、オリーブ油、ごま油、又はココナッツ油などの植物油、又は流動パラフィンなどの鉱物油に有効成分を懸濁させて調製することができる。油懸濁液は、ミツロウ、ハードパラフィン、又はセチルアルコールなどの増粘剤を含んでいてもよい。また、上記甘味剤及び矯味剤を添加することにより、味がよい製剤を提供することができる。これらの組成物は、ブチルアニール又は - トコフェロールなどの抗酸化剤を添加する

10

20

30

40

50

ことにより保存することができる。

【 0 0 3 3 】

水懸濁液の製造に適した分散可能な粉末及び顆粒は、水を加えることにより、有効成分と、混合用の分散剤又は湿潤剤、懸濁剤、又は1つ又は複数の防腐剤とを提供することができる。好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は上記の通りである。甘味剤、矯味剤、及び着色剤などの他の賦形剤も添加することができる。これらの組成物は、抗酸化剤、たとえばアスコルビン酸を添加することにより保存される。

【 0 0 3 4 】

本発明の医薬組成物は、水中油型エマルションの形態であってもよい。油相は、オリーブ油、落花生油などの植物油、又は流動パラフィンなどの鉱物油又はこれらの混合物であってもよい。好適な乳化剤は、大豆レシチンなどの天然由来のリン脂質、ソルビタンモノオレエートなどの脂肪酸とヘキシリトール無水物から誘導されるエステル又はメタエステル、及び前記メタエステルとエチレンオキシドとの縮合物、たとえばポリエチレンオキシドソルビトールモノオレエートであってもよい。乳剤には、甘味剤、矯味剤、防腐剤、及び抗酸化剤も含まれていてもよい。グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、又はショ糖などの甘味剤を用いて調製したシロップやエリキシル剤を使用することができる。このような製剤には、緩和剤、防腐剤、着色剤、及び抗酸化剤も含まれていてもよい。

【 0 0 3 5 】

本発明の医薬組成物は、無菌注射水溶液の形態であってもよい。使用できる許容可能な溶媒と溶剤としては、水、リンゲル液や等張塩化ナトリウム溶液がある。無菌注射製剤は、有効成分が油相に溶解した無菌注射水中油型マイクロエマルジョンであってもよい。たとえば、有効成分を大豆油とレシチンとの混合物に溶解する。その後、水とグリセリンとの混合物に油溶液を加えて処理し、マイクロエマルションを形成する。注射液又はマイクロエマルションは、局所的に大量に注射することにより、患者の血流に注入することができる。あるいは、溶液及びマイクロエマルジョンは、本発明の化合物の循環濃度を一定に保つように投与することが好ましい。この濃度を一定に保つためには連続静脈内薬物送達装置が使用できる。

【 0 0 3 6 】

本発明の医薬組成物は、筋内及び皮下投与のための無菌注射水又は油懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、公知の技術により、上記の適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて製造することができる。無菌注射製剤はまた、たとえば1,3-ブタンジオール中で製造された溶液のような、毒性のない胃腸外で許容可能な希釈剤又は溶媒中で製造された無菌注射溶液又は懸濁液であってもよい。さらに、無菌固定化油を溶媒又は懸濁媒体として用いることも容易である。この目的のために、合成グリセリンモノ又はジエステルを含む任意の調合固定化油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸も注射剤とすることができる。

【 0 0 3 7 】

本発明の化合物は、直腸投与用の坐剤の形態で投与することができる。これらの医薬組成物は、通常の温度では固体であるが直腸内では液体であり、したがって、直腸内では溶解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することによって製造することができる。このような物質には、カカオバター、グリセリンゼラチン、水素添加植物油、さまざまな分子量のポリエチレングリコール、及びポリエチレングリコールの脂肪酸エステルの混合物が含まれている。

【 0 0 3 8 】

当業者に公知のように、薬物の投与量は、使用する具体的な化合物の活性、患者の年齢、患者の体重、患者の健康状況、患者の行為、患者の飲食、投与時間、投与方式、排泄の速度、薬物の組み合わせなどを含むが、これらに限定されない複数の要素に依存しており、また、治療のパターン、本発明の化合物の1日の用量又は薬用可能な塩の種類などの最適な治療方法は、従来の治療プロトコルに基づいて検証することができる。

【 0 0 3 9 】

10

20

30

40

50

本発明は、一般式(Ⅰ)で表される化合物、及びその薬学的に許容可能な塩、水和物又は溶媒和物を有効成分として含有し、薬学的に許容可能な担体又は賦形剤と混合して組成物を製造し、臨床的に許容可能な剤型に製造することができる。本発明の誘導体は、アレルギー反応等の他の好ましくない作用を生じない限り、他の有効成分と組み合わせて使用することができる。本発明の化合物は、唯一の有効成分として、又は他の治療及び他の薬物と組み合わせて使用することができる。併用治療は各治療成分を同時に、別々に又はいは相次いで投与することによって実現する。

【0040】

反対の記載がない限り、明細書及び特許請求の範囲に使用される用語は下記定義を有する。

【0041】

用語「アルキル基」とは飽和脂肪族炭化水素基を指し、1～20個の炭素原子を含む直鎖又は分岐基、好ましくは、1～12個の炭素原子を含有するアルキル基、より好ましくは、1～6個の炭素原子を含有するアルキル基である。非限定的な例には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、*s*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、2,3-ジメチルブチル基、*n*-ヘプチル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、2,3-ジメチルペンチル基、2,4-ジメチルペンチル基、2,2-ジメチルペンチル基、3,3-ジメチルペンチル基、2-エチルペンチル基、3-エチルペンチル基、*n*-オクチル基、2,3-ジメチルヘキシル基、2,4-ジメチルヘキシル基、2,5-ジメチルヘキシル基、2,2-ジメチルヘキシル基、3,3-ジメチルヘキシル基、4,4-ジメチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、3-エチルヘキシル基、4-エチルヘキシル基、2-メチル-2-エチルペンチル基、2-メチル-3-エチルペンチル基、*n*-ノニル基、2-メチル-2-エチルヘキシル基、2-メチル-3-エチルヘキシル基、2,2-ジエチルペンチル基、*n*-デシル基、3,3-ジエチルヘキシル基、2,2-ジエチルヘキシル基、及びこれらの各種の分岐異性体などを含む。より好ましくは、1～6個の炭素原子を含有する低級アルキル基であり、非限定的な実施例は、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、*s*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、2,3-ジメチルブチルなどを含む。アルキル基は置換又は非置換のものであってもよく、置換された場合、置換基は任意の使用可能な連結点上で置換されてもよく、前記置換基は、好ましくは、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、オキソ基、カルボキシ基又はギ酸エステル基から独立して選ばれる1つ又は複数の基であってもよい。

【0042】

用語「アルケニル基」とは少なくとも2つの炭素原子と少なくとも1つの炭素-炭素二重結合とからなる以上で定義されたようなアルキル基を指し、たとえばビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-、2-又は3-ブテニル基などである。アルケニル基は置換又は非置換のものであってもよく、置換された場合、置換基は、好ましくは、アル

10

20

30

40

50

キル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基から独立して選ばれる1つ又は複数の基である。

【0043】

用語「アルキニル基」とは少なくとも2つの炭素原子と少なくとも1つの炭素-炭素三重結合とからなる以上で定義されたようなアルキル基を指し、たとえばエチニル基、プロピニル基、ブチニル基などである。アルキニル基は置換又は非置換のものであってもよく、置換された場合、置換基は、好ましくは、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基から独立して選ばれる1つ又は複数の基である。

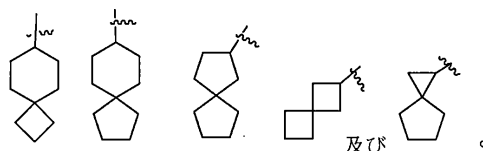
【0044】

用語「シクロアルキル基」とは飽和又は部分不飽和の単環又は多環式環状炭化水素置換基であり、シクロアルキル環は3～20個の炭素原子、好ましくは、3～12個の炭素原子、より好ましくは、3～6個の炭素原子を含む。単環式シクロアルキル基の非限定的な例は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロヘキシル、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプチル基、シクロヘプタトリエニル基、シクロオクチル基などを含み、多環式シクロアルキル基はスピロ環、縮合環及び架橋環のシクロアルキル基を含む。

【0045】

用語「スピロシクロアルキル基」とは5～20員の単環間で1つの炭素原子（スピロ原子という）を共有する多環基を指し、1つ又は複数の二重結合を含有してもよいが、完全に共役した電子系を有する環は1つもない。好ましくは、6～14員、より好ましくは、7～10員である。スピロシクロアルキル基は、環と環との間で共有するスピロ原子の数によって、モノスピロシクロアルキル基、ビススピロシクロアルキル基又はポリスピロシクロアルキル基に分けられ、好ましくは、モノスピロシクロアルキル基とビススピロシクロアルキル基である。より好ましくは、4員/4員、4員/5員、4員/6員、5員/5員又は5員/6員のモノスピロシクロアルキル基である。スピロシクロアルキル基の非限定的な例は以下のものを含む。

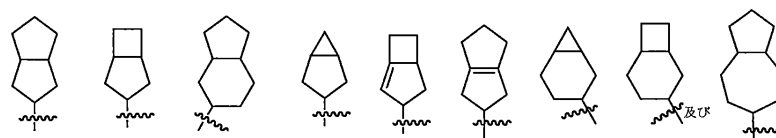
【化18】



【0046】

用語「縮合シクロアルキル基」とは、系中の各環と系中の他の環とが隣接する一対の炭素原子を共有する5～20員の全炭素多環基を指し、ここで、1つ又は複数の環は1つ又は複数の二重結合を含有することができるが、完全に共役した電子系を有する環は1つもない。好ましくは、6～14員、より好ましくは、7～10員である。構成する環の数によって二環、三環、四環又は多環式縮合シクロアルキル基に分けることができ、好ましくは、二環又は三環、より好ましくは、5員/5員又は5員/6員のビスシクロアルキル基である。縮合シクロアルキル基の非限定的な例は以下のものを含む。

【化 1 9】



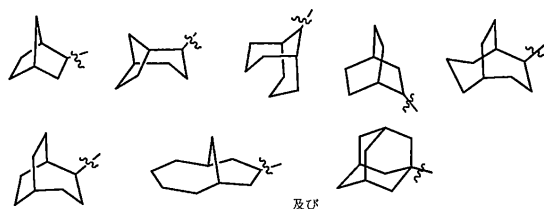
【 0 0 4 7】

10

用語「架橋シクロアルキル基」とは、任意の2つの環が直接連結していない2つの炭素原子を共有する5～20員の全炭素多環基を指し、1つ又は複数の二重結合を含有することができるが、完全に共役した電子系を有する環は1つもない。好ましくは、6～14員、より好ましくは、7～10員である。構成する環の数によって二環、三環、四環又は多環架橋シクロアルキル基に分けることができ、好ましくは、二環、三環又は四環、より好ましくは、二環又は三環である。架橋シクロアルキル基の非限定的な例は以下のものを含む。

【化 2 0】

20



【 0 0 4 8】

30

前記シクロアルキル環は、アリール基、ヘテロアリール基又はヘテロシクロアルキル環上に縮合されてもよく、ここで、親構造に連結される環はシクロアルキル基であり、非限定的な例は、インダニル基、テトラヒドロナフチル基、ベンゾシクロヘプタニル基などを含む。シクロアルキル基は置換又は非置換のものであってもよく、置換された場合、置換基は、好ましくは、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、オキソ基、カルボキシ基又はギ酸エステル基から独立して選ばれる1つ又は複数の基である。

40

【 0 0 4 9】

用語「複素環基」とは飽和又は部分不飽和の単環又は多環式環状炭化水素置換基を指し、3～20個の環原子を含み、ここで、1つ又は複数の環原子は窒素、酸素又はS(O)_m（ここで、mは0～2の整数である）から選ばれるヘテロ原子であるが、-O-O-、-O-S-又は-S-S-の環部分を含まず、残りの環原子は炭素である。好ましくは、3～12個の環原子を含み、このうち1～4個はヘテロ原子であり、最も好ましくは、4～10個の環原子を含み、このうち1～3個はヘテロ原子であり、最も好ましくは、5～7個の環原子を含み、このうち1～2又は1～3個はヘテロ原子である。単環複素環基の非限定的な例は、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、ジヒドロイミダゾリル基、ジヒドロフラニル基、ジヒドロピラゾリル

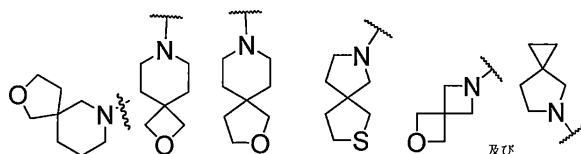
50

基、ジヒドロピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ホモピペラジニル基、ピリジンピラニル基などを含み、好ましくは、1,2,5-オキサジアゾリル基、ピラニル基又はモルホリニル基である。多環複素環基はスピロ環、縮合環及び架橋環の複素環基を含む。

【0050】

用語「スピロ複素環基」とは5～20員の単環間で1つの原子（スピロ原子という）を共有する多環複素環基を指し、ここで、1つ又は複数の環原子は窒素、酸素又はS(O)_m（ここで、mは0～2の整数である）から選ばれるヘテロ原子であり、残りの環原子は炭素である。1つ又は複数の二重結合を含有することができるが、完全に共役した電子系を有する環は1つもない。好ましくは、6～14員、より好ましくは、7～10員である。環と環との間で共有するスピロ原子の数によってスピロ複素環基はモノスピロ複素環基、ビススピロ複素環基又はポリスピロ複素環基に分け、好ましくは、モノスピロ複素環基とビススピロ複素環基である。より好ましくは、4員/4員、4員/5員、4員/6員、5員/5員又は5員/6員のモノスピロ複素環基である。スピロ複素環基の非限定的な例は、以下のものを含む。

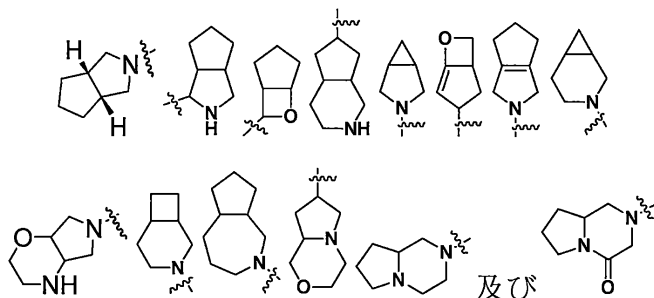
【化21】



【0051】

用語「縮合複素環基」とは、系中の各個の環と系中のほかの環とが隣接する一対の原子を共有する5～20員の多環複素環基を指し、1つ又は複数の環は1つ又は複数の二重結合を含有することができるが、完全に共役した電子系を有する環は1つもなく、ここで、1つ又は複数の環原子は、窒素、酸素又はS(O)_m（ここで、mは0～2の整数である）から選ばれるヘテロ原子であり、残りの環原子は炭素である。好ましくは、6～14員、より好ましくは、7～10員である。構成する環の数によって二環、三環、四環又は多環縮合複素環基に分けることができ、好ましくは、二環又は三環、より好ましくは、5員/5員又は5員/6員の二環縮合複素環基である。縮合複素環基の非限定的な例は以下のものを含む。

【化22】

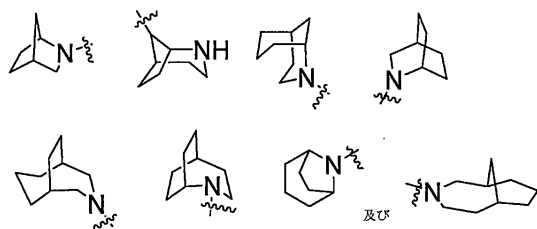


【0052】

用語「架橋複素環基」とは、任意の2つの環が直接連結してない2つの原子を共有する5～14員の多環複素環基を指し、1つ又は複数の二重結合を含有することができるが、完全に共役した電子系を有する環は1つもなく、ここで、1つ又は複数の環原子は、窒素、酸素又は $S(O)_m$ （ここで、 m は0～2の整数である）から選ばれるヘテロ原子であり、残りの環原子は炭素である。好ましくは、6～14員、より好ましくは、7～10員である。構成する環の数によって二環、三環、四環又は多環架橋複素環基に分けることができ、好ましくは、二環、三環又は四環、より好ましくは、二環又は三環である。架橋複素環基の非限定的な例は、以下のものを含む。

【化23】

10

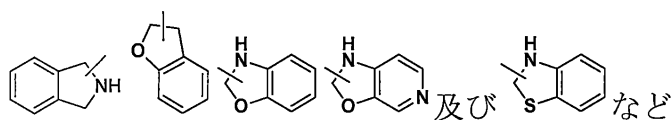


【0053】

20

前記複素環式環は、アリール基、ヘテロアリール基又はシクロアルキル環上に縮合することができ、ここで、親構造に連結される環は複素環基であり、その非限定的な例は以下のものを含む。

【化24】



30

【0054】

複素環基は、置換又は非置換のものであってもよく、置換された場合、置換基は、好ましくは、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、オキソ基、カルボキシ基又はギ酸エステル基から独立して選ばれる1つ又は複数の基である。

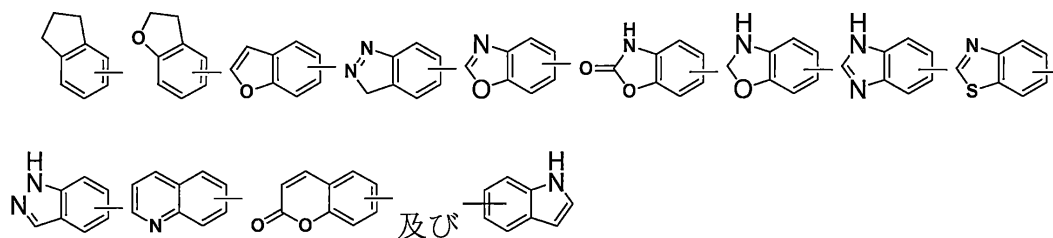
40

【0055】

用語「アリール基」とは共役した電子系を有する6～14員の全炭素単環又は縮合多環（つまり、隣接する炭素原子対を共有する環）基を指し、好ましくは、6～10員、たとえばフェニル基及びナフチル基である。より好ましくは、フェニルである。前記アリール環はヘテロアリール基、複素環基又はシクロアルキル環上に縮合することができ、ここで、親構造に連結される環はアリール環であり、その非限定的な例は以下のものを含む。

50

【化 2 5】



10

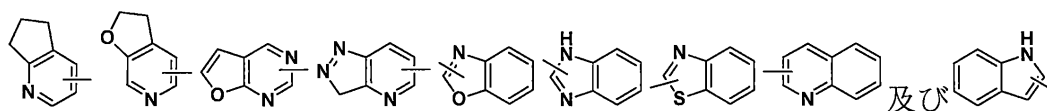
【 0 0 5 6】

アリール基は置換又は非置換のものであってもよく、置換された場合、置換基は、好ましくは、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、カルボキシ基又はギ酸エステル基から独立して選ばれる 1 つ又は複数の基である。

【 0 0 5 7】

用語「ヘテロアリール基」とは 1 ~ 4 個のヘテロ原子、5 ~ 14 個の環原子を含むヘテロアリール族系を指し、ここで、ヘテロ原子は、酸素、硫黄及び窒素から選ばれる。ヘテロアリール基は、好ましくは、5 ~ 10 員であり、1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、より好ましくは、5 員又は 6 員であり、1 ~ 2 個のヘテロ原子を含み、好ましくは、たとえばイミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、ピロリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、チアジアゾリル基、ピラジニル基などであり、好ましくは、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基又はピリミジニル基、チアゾリル基、より好ましくは、ピラゾリル基又はチアゾリル基である。前記ヘテロアリール環は、アリール基、複素環基又はシクロアルキル環上に縮合することができ、ここで、親構造に連結される環はヘテロアリール環であり、その非限定的な例は以下のものを含む。

【化 2 6】



40

【 0 0 5 8】

ヘテロアリール基は置換又は非置換のものであってもよく、置換された場合、置換基は、好ましくは、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、カルボキシ基又はギ酸エステル基から独立して選ばれる 1 つ又は複数の基である。

【 0 0 5 9】

用語「アルコキシ基」とは - O - (アルキル基) と - O - (非置換のシクロアルキル基)

50

を指し、ここで、アルキル基の定義は前記のとおりである。アルコキシ基の非限定的な例は、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペントキシ基、シクロヘキシルオキシ基を含む。アルコキシ基は、置換又は非置換のものであってもよく、置換された場合、置換基は、好ましくは、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルアミノ基、ハロゲン、メルカプト基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルコキシ基、ヘテロシクロアルコキシ基、シクロアルキルチオ基、ヘテロシクロアルキルチオ基、カルボキシ基又はギ酸エステル基から独立して選ばれる1つ又は複数の基である。

【0060】

用語「ハロアルキル基」とは1つ又は複数のハロゲンによって置換されたアルキル基を指し、ここで、アルキル基は以上で定義されたとおりである。

【0061】

用語「ハロアルコキシ基」とは1つ又は複数のハロゲンによって置換されたアルコキシ基を指し、ここで、アルコキシ基は以上で定義されたとおりである。

【0062】

用語「ヒドロキシ基」とは-OH基を指す。

【0063】

用語「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。

【0064】

用語「アミノ基」とは-NH₂を指す。

【0065】

用語「シアノ基」とは-CNを指す。

【0066】

用語「ニトロ基」とは-NO₂を指す。

【0067】

用語「オキソ基」とは=Oを指す。

【0068】

用語「カルボキシ基」とは-C(O)OHを指す。

【0069】

用語「メルカプト基」とは-SHを指す。

【0070】

用語「エステル基」とは-C(O)O(アルキル基)又は-C(O)O(シクロアルキル基)を指し、ここで、アルキル基及びシクロアルキル基は以上で定義されたとおりである。

【0071】

用語「アシル基」とは-C(O)R基を含有する化合物を指し、ここで、Rはアルキル基、シクロアルキル基、複素環基、アリール基、ヘテロアリール基である。

【0072】

「てもいよい」又は「てもよく」とは、後に説明されるイベント又は環境が発生することができるが、発生する必要はないことを意味し、この説明は、イベント又は環境が発生する場合又は発生しない場合を含む。たとえば、「アルキル基によって置換されてもよい複素環基」とは、アルキル基が存在してもよいが、存在しなくてもよいことを意味し、この説明は、複素環基がアルキル基によって置換されている場合と、複素環基がアルキル基によって置換されていない場合とを含む。

【0073】

「置換された」とは、基中の1つ又は複数の水素原子、好ましくは最大5個、より好ましくは1~3個の水素原子がそれぞれ独立して対応する数の置換基によって置換されていることを意味する。言うまでもなく、置換基はそれらの可能な化学的位置にのみ存在し、当業者は、多くの努力をすることなく、可能な置換又は不可能な置換を(実験的又は理論的に)決定することができる。たとえば、遊離水素を有するアミノ基やヒドロキシ基が、不

10

20

30

40

50

飽和（エチレン性など）結合を有する炭素原子に結合している場合には不安定である可能性がある。

【 0 0 7 4 】

「医薬組成物」とは、本明細書に記載の化合物又はその生理学的／薬用可能な塩又はプロドラッグの１つ以上と他の化学成分との混合物、ならびに生理学的／薬用可能な担体及び賦形剤などの他の成分を含むことを意味する。医薬組成物の目的は、生体への投与を促進し、有効成分の吸収を容易にし、さらに生物活性を発揮することである。

【 0 0 7 5 】

「薬用可能な塩」とは、哺乳動物の体内において使用された場合に安全性及び有効性を有し、かつ、所望の生物学的活性を有する化合物の塩を指す。

【 0 0 7 6 】

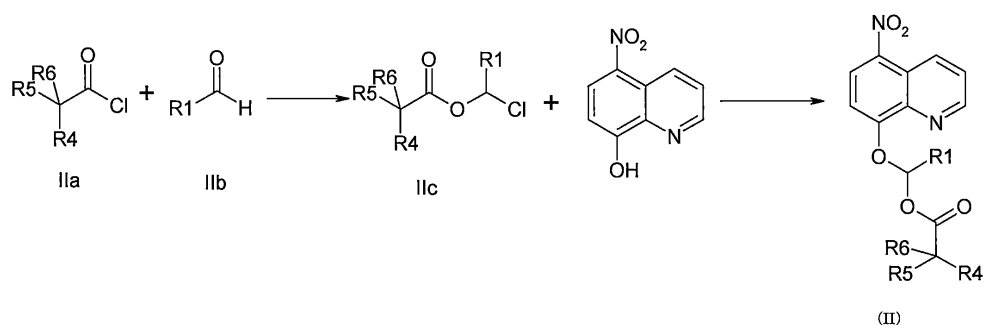
本発明の化合物の合成方法

本発明の目的を達成するために、本発明は、下記合成スキームを用いて本発明の一般式（Ⅰ）化合物を製造する。

【 0 0 7 7 】

式（Ⅰ）で表される化合物が式（ⅠⅠ）で表される化合物である場合、以下のスキーム 1 によって式（ⅠⅠ）で表される化合物を合成する。

【化 2 7】



スキーム 1

【 0 0 7 8 】

ステップ 1：塩化アシル化合物ⅠⅠ a とアルデヒド類化合物ⅠⅠ b を、アルカリ及び塩化亜鉛の存在下、溶媒にて挿入反応させて、化合物ⅠⅠ c を得て、ここで、前記アルカリは、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの無機又は有機アルカリであり、前記溶媒は、好ましくは、ジクロロメタン、N,N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、t - ブタノールメチルエーテルなどである。

【 0 0 7 9 】

ステップ 2：化合物ⅠⅠ c とニトロキシリンを、アルカリの存在下、溶媒にて求核反応させて、式（ⅠⅠ）の化合物を得て、ここで、前記アルカリは、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの無機又は有機アルカリであり、前記溶媒は、好ましくは、ジクロロメタン、N,N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、t - ブタノールメチルエーテルなどである。

【 0 0 8 0 】

式（ⅠⅠ）で表される化合物中の R_1 が水素である場合、以下のスキーム 2 によって式（ⅠⅠ'）で表される化合物を合成することができる。

10

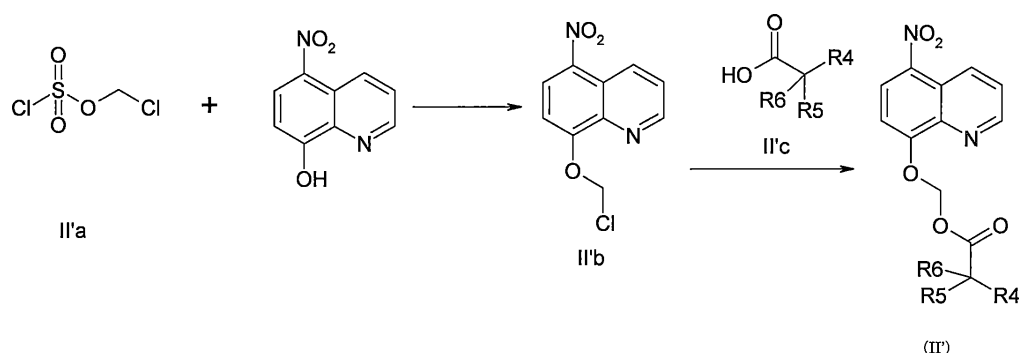
20

30

40

50

【化 2 8】



10

スキーム 2

【 0 0 8 1】

ステップ 1：塩化スルホニル化合物 II' a とニトロキシリンを、アルカリの存在下、溶媒にて求核反応させて、化合物 II' b を得て、ここで、前記アルカリは、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの無機又は有機アルカリであり、前記溶媒は、好ましくは、ジクロロメタン、N,N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、t - ブタノールメチルエーテルなどである。

20

【 0 0 8 2】

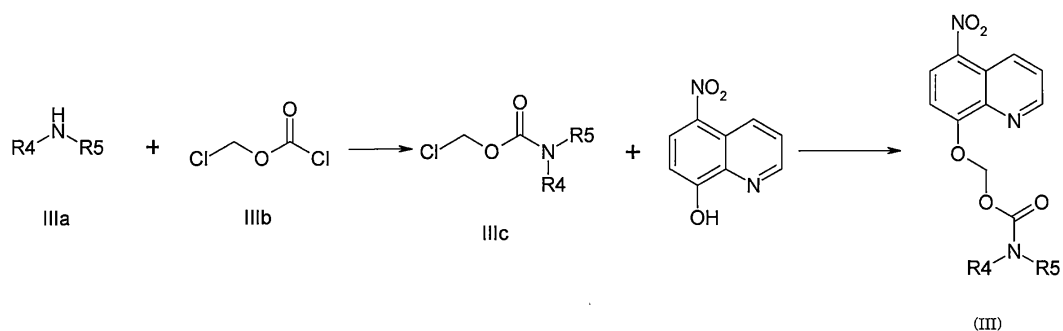
ステップ 2：化合物 II' b と化合物 II' c を、アルカリの存在下、溶媒にて求核反応させて、式 (II') の化合物を得て、ここで、前記アルカリは、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの無機又は有機アルカリであり、前記溶媒は、好ましくは、ジクロロメタン、N,N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、t - ブタノールメチルエーテルなどである。

30

【 0 0 8 3】

式 (I) で表される化合物が式 (III) で表される化合物である場合、以下のスキーム 3 によって式 (III) で表される化合物を合成する。

【化 2 9】



40

スキーム 3

【 0 0 8 4】

50

ステップ 1：アミノ化合物 I I I a とクロロメトキシ塩化アシル化合物 I I I b とを、アルカリの存在下、溶媒にてアミド縮合反応させて、化合物 I I I c を得て、ここで、前記アルカリは、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの無機又は有機アルカリであり、前記溶媒は、好ましくは、ジクロロメタン、N,N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、t - ブタノールメチルエーテルなどである。

【 0 0 8 5 】

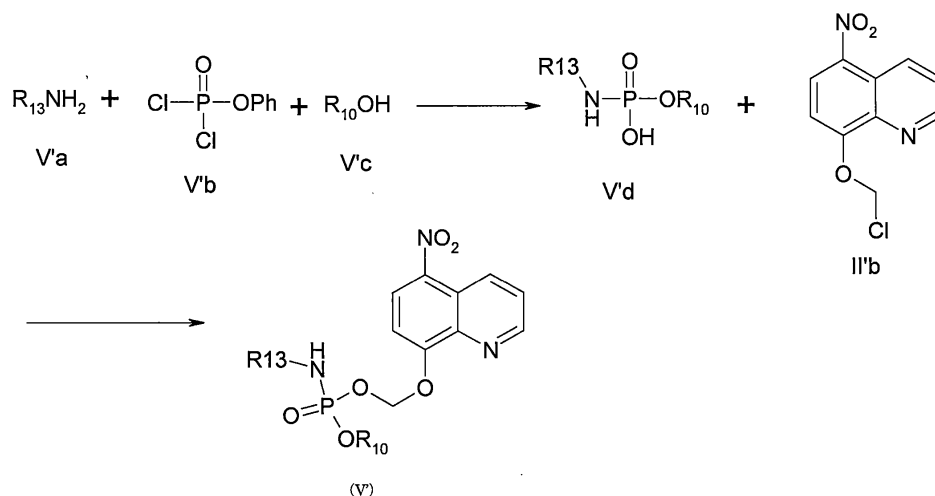
ステップ 2：化合物 I I I c とニトロキシリンを、アルカリの存在下、溶媒にて求核反応させて、式 (I I I) の化合物を得て、ここで、前記アルカリは、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの無機又は有機アルカリであり、前記溶媒は、好ましくは、ジクロロメタン、N,N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、t - ブタノールメチルエーテルなどである。

10

【 0 0 8 6 】

式 (I) で表される化合物が式 (V ') 及び式 (V ' ') で表される化合物である場合、以下のスキーム 4 及びスキーム 5 によって式 (V ') 及び式 (V ' ') で表される化合物を合成する。

【化 3 0 】



20

30

【 0 0 8 7 】

ステップ 1：アミノ化合物 V ' a、フェノキシ塩化ホスホリル化合物 V ' b、及びヒドロキシ化合物 V ' c を、アルカリの存在下、溶媒にて縮合反応させて、化合物 V ' d を得て、ここで、前記アルカリは、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの無機又は有機アルカリであり、前記溶媒は、好ましくは、ジクロロメタン、N,N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、t - ブタノールメチルエーテルなどである。

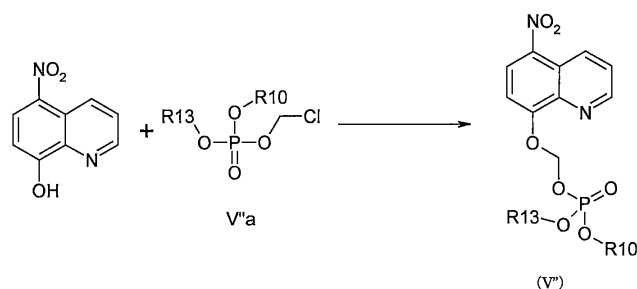
40

【 0 0 8 8 】

ステップ 2：化合物 V ' d と化合物 I I ' b を、アルカリの存在下、溶媒にて求核反応させて、式 (V ') で表される化合物を得て、ここで、前記アルカリは、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの無機又は有機アルカリであり、前記溶媒は、好ましくは、ジクロロメタン、N,N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、t - ブタノールメチルエーテルなどである。

50

【化 3 1】



スキーム 5

10

【0089】

化合物 V' ' a とニトロキシリンを、アルカリの存在下、溶媒にて求核反応させて、式 (V' ') で表される化合物を得て、ここで、前記アルカリは、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどの無機又は有機アルカリであり、前記溶媒は、好ましくは、ジクロロメタン、N,N - ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、t - ブタノールメチルエーテルなどである。

20

【0090】

R₁、R₄、R₅、R₆、R₁₀ 及び R₁₃ は一般式 (I) において定義されたとおりである。

【発明を実施するための形態】

【0091】

以下、実施例を参照しながら本発明をさらに説明するが、これらの実施例は本発明の範囲を制限するものではない。

【0092】

以下では、実施形態に関連して本発明をさらに説明するが、これらの実施形態は本発明の範囲を限定するものではない。

30

【0093】

化合物の構造は、核磁気共鳴 (NMR) 又は / 及び質量分析 (MS) により決定される。NMR シフト () は 10⁻⁶ (ppm) の単位で与えられる。NMR の測定は (Bruker AVANCE - 400) 核磁気計を用い、測定溶媒は重水素化ジメチルスルホキシド (DMSO - d₆)、重水素化クロロホルム (CDCl₃)、重水素化メタノール (CD₃OD) であり、内部標準物質はテトラメチルシラン (TMS) である。

【0094】

MS の測定には液体クロマトグラフ質量分析計 (Thermo、Ultimate 3000 / MSQ) を用いる。

40

【0095】

HPLC の測定には高圧液体クロマトグラフ (Agilent 1260 Infinity、Gemini C18 250 × 4.6 mm、5 μm カラム) を用いる。

【0096】

薄層クロマトグラフィー (TLC) は煙台黄海製のシリカゲル板 HSGF 245 を用い、薄層クロマトグラフィー分析製品は 0.15 mm ~ 0.2 mm の規格を用い、薄層クロマトグラフィー分離精製製品は 0.9 mm ~ 1.0 mm の規格を用いる。

【0097】

カラムクロマトグラフィー法は一般的に煙台黄海製の 200 ~ 300 メッシュのシリカゲルを担体とする。

50

【 0 0 9 8 】

本発明の既知の出発原料は、当該分野で既知の方法を用いて合成することができ、又は上海達瑞精密化学品有限公司、上海泰坦科技股份有限公司、上海潤捷化学試薬有限公司、TCI、Aldrich Chemical Companyから購入することができる。実施例に具体的な条件が明記されていない実験方法は、通常、通常の場合に従うか、原料又は商品の製造メーカーが提案した条件に従う。具体的な由来が明記されていない試薬は、市場で購入された通常の試薬である。

【 0 0 9 9 】

実施例には特に明記されていない限り、反応はアルゴン雰囲気下でも窒素雰囲気下でも行うことができる。アルゴン雰囲気又は窒素雰囲気とは、反応フラスコに約 1 L の容積のアルゴン又は窒素バルーンが接続されていることを意味する。

10

【 0 1 0 0 】

実施例には特に明記されていない限り、溶液とは水溶液を指す。

【 0 1 0 1 】

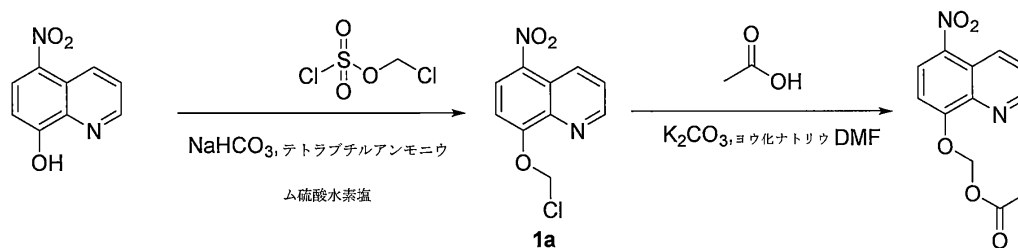
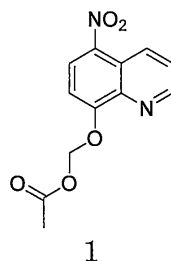
実施例には特に明記されていない限り、反応の温度は室温である 20 ~ 30 である。

【 0 1 0 2 】

実施例 1 : (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチルアセテート (1) の合成

【 化 3 2 】

20



30

ステップ 1 : 5 - ニトロ - 8 - クロロメチルオキシキノリン (1 a) の製造

40

室温で、炭酸水素ナトリウム水溶液 (60 mL, 3.5 mol / L)、テトラブチル硫酸水素アンモニウム (T B A H S) (1.78 g, 5.24 mmol) を、ニトロキノリン (10.00 g, 52.59 mmol) のジクロロメタン (D C M) (100 mL) 溶液に加えて、20 分間攪拌した。クロロメチルクロルスルホネート (10.42 g, 63.15 mmol) を反応系に滴下し、室温で 16 時間攪拌した。反応液をろ過して、有機相をそれぞれ炭酸カリウム溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過後、減圧濃縮させた。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : ジクロロメタン) により精製して、5 - ニトロ - 8 - クロロメチルオキシキノリン (2.5 g, 収率 20 %) を得た。

ステップ 2 : (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチルアセテート (1) の製造

50

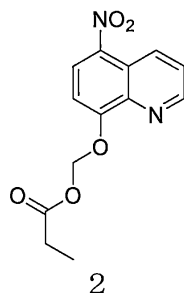
室温で、酢酸 (38 mg, 0.63 mmol)、炭酸カリウム (104 mg, 0.75 mmol)、ヨウ素ナトリウム (9 mg, 0.06 mmol) を N,N - ジメチルホルムアミド (3 mL) に加えて、均一に攪拌した。反応系を 60 に昇温して、10 分間攪拌した後、5 - ニトロ - 8 - クロロメチルオキシキノリン (150 mg, 0.63 mmol) を加えて、1 時間攪拌した。水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出して、有機相を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機相を乾燥させ、ろ過後、減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー分取プレート (溶離剤: 5 % メタノール / 95 % ジクロロメタン) により精製して、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチルアセテート (145 mg, 収率 88 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.19 (dd, $J = 8.9, 1.6$ Hz, 1H), 9.07 (dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)。

MS 計算: 262.2; MS 実測: 263.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0103】

実施例 2 : (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチルプロピオネート (2) の合成
【化 33】



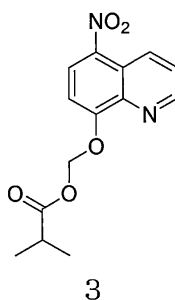
ステップ 2 の酢酸の代わりとしてプロピオン酸を用いた以外、実施例 1 の製造方法と同様にし、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチルプロピオネート (2) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.19 (dd, $J = 8.9, 1.6$ Hz, 1H), 9.07 (dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 2.44 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

MS 計算: 276.2; MS 実測: 277.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0104】

実施例 3 : (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチルイソブチラート (3) の合成
【化 34】



ステップ 2 の酢酸の代わりとしてイソ酪酸を用いた以外、実施例 1 の製造方法と同様にし

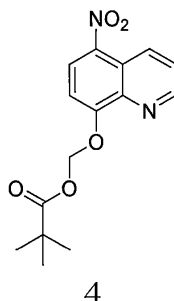
て、(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチルイソブチレート(3)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.20 (dd, $J = 8.9, 1.6$ Hz, 1H), 9.07 (dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 2.64 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)。
MS計算: 290.3; MS実測: 291.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0105】

実施例4: (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチルピバレート(4)の合成

【化35】



10

20

ステップ2の酢酸の代わりとしてピバル酸を用いた以外、実施例1の製造方法と同様にし
て、(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチルピバレート(3)を得た。

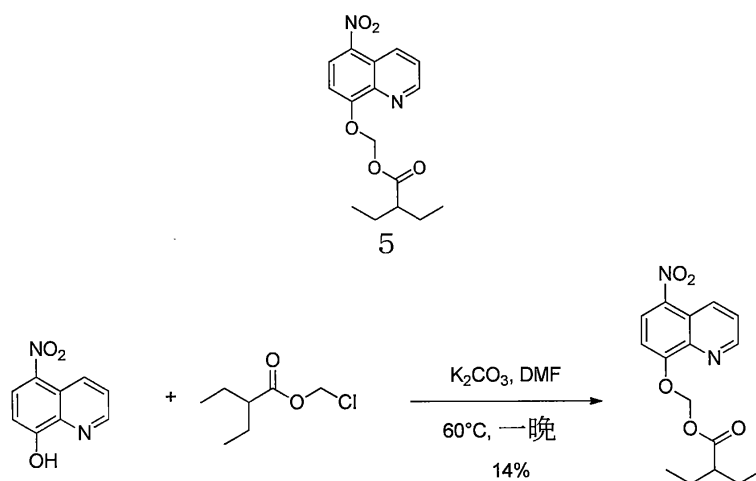
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.20 (dd, $J = 8.9, 1.6$ Hz, 1H), 9.08 (dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 1.22 (s, 9H)。
MS計算: 304.3; MS実測: 305.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0106】

実施例5: (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル2-エチルブチレート(5)の合成

【化36】

30



40

室温で、炭酸カリウム(9.59 g, 69.41 mmol)をニトロキノリン(6.00 g, 35.55 mmol)、2-エチル酪酸-1クロロメチル10.00 g, 60.74 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(100 mL)溶液に回分式で加えた。反応液を6

50

0 で 16 時間撹拌した。水を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタン (100 mL x 3) で抽出し、有機相を 1 M 塩酸、1 M 炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤: 5 % n - ヘキサン / 95 % 酢酸エチル) にいおり精製して、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - エチルブチラート (1.4 g、収率 14 %) を得た。

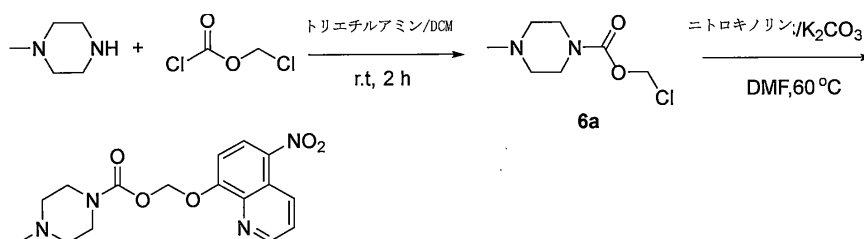
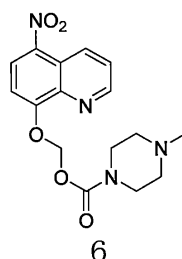
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): 9.17-9.14 (m, 1H), 8.97-8.95 (m, 1H), 8.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.67-1.47 (m, 4H), 0.815 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H)。

MS 計算: 318.1; MS 実測: 319.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0107】

実施例 6: (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシラート (6) の合成

【化 37】



ステップ 1: 4 - メチルピペラジン - 1 - ギ酸クロロメチル (6a) の製造

1 - メチルピペラジン (1 g, 10 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解して、氷水浴にてトリエチルアミン (1.21 g, 12 mmol) とクロロギ酸クロロメチル (1.29 g, 10 mmol) を順次緩やかに滴下した。反応液を 0 で 30 分間撹拌した後、25 に昇温して 16 時間撹拌した。反応を水 (50 mL) でクエンチした後、反応液をジクロロメタン (100 mL x 3) で抽出し、有機相を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、ろ液を減圧濃縮させ、4 - メチルピペラジン - 1 - ギ酸クロロメチル (1.7 g、収率 89 %) を得た。

ステップ 2: (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシラート (6) の製造

ニトロキノリン (600 mg, 3.16 mmol) と 4 - メチルピペラジン - 1 - ギ酸クロロメチル (915 mg, 4.74 mmol) を N,N - ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶解し、その後、0 で炭酸カリウム (870 mg, 6.31 mmol) とヨウ素ナトリウム (45 mg, 0.32 mmol) を加えた。反応液を 60 で 4 時間撹拌した。反応液を室温に降温して、水で反応をクエンチした後、ジクロロメタン (100 mL x 3) で抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、ろ液を減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤: 5 % メタノール / 95 %

ジクロロメタン)により精製して、黄色固体生成物として(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル4-メチルピペラジン-1-カルボキシラート(150mg、収率14%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 9.20 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 9.06 (dd, $J = 4.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 3.52 (dd, $J = 10.0, 4.8$ Hz, 4H), 2.39 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.32 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H)。

MS計算: 346.13; MS実測: 347.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0108】

実施例7: (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチルモルホリン-4-カルボキシラート(7)の合成

10

ステップ1の1-メチルピペラジンの代わりとしてモルホリンを用いた以外、実施例6の製造方法と同様にして、(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチルモルホリン-4-カルボキシラートを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 9.20-9.18 (s, 1H), 9.07-9.06 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.50 (s, 4H)。

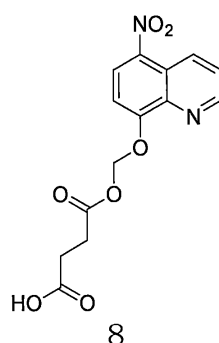
MS計算: 333; MS実測: 334 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0109】

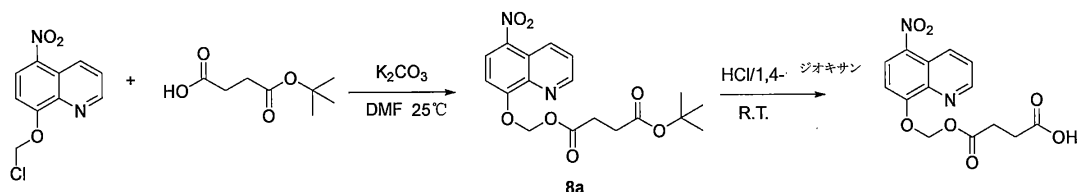
実施例8: 4-((5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メトキシ)-4-オキソ酪酸(8)の合成

20

【化38】



30



40

ステップ1: t-ブチル((5-ニトロキノリン-8-イル)オキシ)メチル)コハク酸エステル(8a)の製造

8-((クロロメトキシ)-5-ニトロキノリン(400mg, 1.68mmol)と4-(t-ブトキシ)-4-オキソ酪酸(584mg, 3.36mmol)をDMF(10mL)に溶解して、炭酸カリウム(463mg, 3.36mmol)を加えた。反応液を25℃で3時間攪拌した。反応を水(100mL)でクエンチした後、反応液を酢酸エチル(20mL x 2)で抽出し、有機相を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、ろ

50

液を減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE：EA＝1：1）により精製して、生成物としてt-ブチル（（（5-ニトロキノリン-8-イル）オキシ）メチル）コハク酸エステル310mgを得た。

ステップ2：4-（（（5-ニトロキノリン-8-イルオキシ）メトキシ）-4-オキソ酪酸（8）の製造

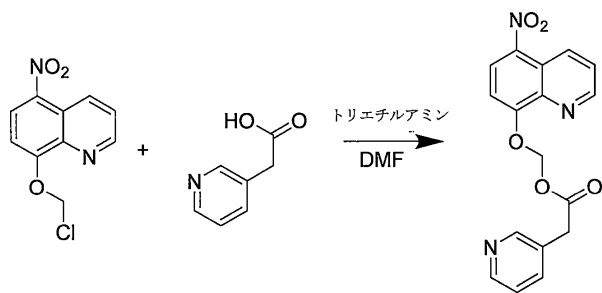
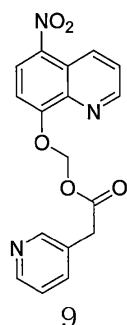
t-ブチル（（（5-ニトロキノリン-8-イル）オキシ）メチル）コハク酸エステル（230mg, 0.718mmol）をHCl/ジオキサン10mLに入れて、室温で20分間攪拌した。反応液を減圧濃縮させ、生成物として4-（（（5-ニトロキノリン-8-イルオキシ）メトキシ）-4-オキソ酪酸（128mg、収率65%）を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.3 (br, 1H), 9.05 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.8, 4.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 2.60 ~ 2.65 (m, 2 Hz, 4H), 2.50 ~ 2.55 (m, 2H)。
MS計算: 320.26; MS実測: 321.1 [M+H] $^+$ 。

【0110】

実施例9：（5-ニトロキノリン-8-イルオキシ）メチル2-（ピリジン-3-イル）アセテート（9）の合成

【化39】



5-ニトロ-8-クロロメチルオキシキノリン（1a）（250mg, 1.05mmol）をDMF（10mL）に溶解して、3-ピリジン酢酸（186mg、1.05mmol）とトリエチルアミン（510mg, 5.25mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE：EA＝1：1～0：1）により精製して、生成物として（（5-ニトロキノリン-8-イル）オキシ）メチル2-（ピリジン-3-イル）アセテート（90mg、収率26%）を緑色固体として、純度97%で得た。

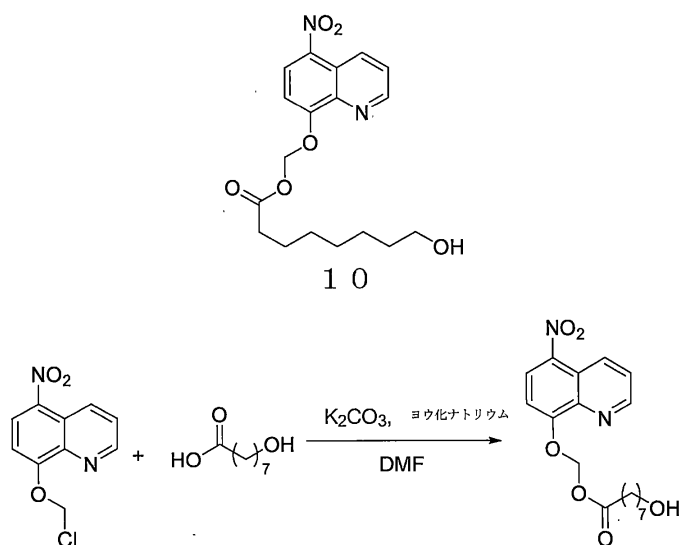
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 8.95 ~ 9.10 (d, 2H), 8.47 ~ 8.54 (d, 2H), 7.33 ~ 7.89 (m, 4H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 4.72 ~ 4.75 (m, 2H)。

MS計算: 339.31; MS実測: 340.1[M+H]⁺。

【 0 1 1 1 】

実施例 10 : (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 8 - ヒドロキシカプリレート
の合成

【 化 4 0 】



室温で、8 - ヒドロキシカプリル酸 (201 mg, 1.25 mmol)、炭酸カリウム (209 mg, 1.51 mmol)、ヨウ化ナトリウム (19 mg, 0.13 mmol) を N,N - ジメチルホルムアミド (6 mL) に加えて、均一に攪拌した。反応系を 60 に昇温して、10 分間攪拌した後、5 - ニトロ - 8 - クロロメチルオキシキノリン (1a) (300 mg, 1.26 mmol) を加えて、1 時間攪拌した。水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出して、有機相を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機相を乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧濃縮させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタンでリンス) により精製して、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 8 - ヒドロキシカプリレート (200 mg, 収率 44%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.04 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 3.30 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.56 - 1.45 (m, 2H), 1.35 - 1.24 (m, 2H), 1.15 (s, 6H)。

MS計算: 362.4; MS実測: 363.3[M+H]⁺。

【 0 1 1 2 】

実施例 11 : メチル (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチルアジベート (11)
の合成

10

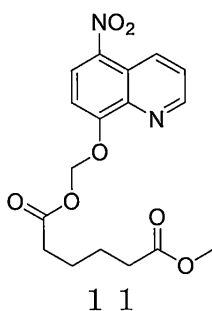
20

30

40

50

【化 4 1】



10

8 - ヒドロキシカプリル酸の代わりとしてアジピン酸モノメチルを用いた以外、実施例 10 の製造方法と同様にして、メチル (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチルアジペート (11) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 10.03 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 9.99 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 9.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.86 (dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 4.53 (s, 3H), 4.32 (s, 4H), 3.42 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 7.1 Hz, 2H)。

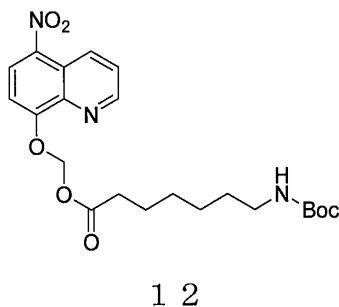
20

MS計算: 362.3; MS実測: 363.3[M+H] $^+$ 。

【0113】

実施例 12 : (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 7 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) エナンテート (12) の合成

【化 4 2】



30

8 - ヒドロキシカプリル酸の代わりとして 7 - (t - ブトキシカルボニル - アミノ) - エナント酸 (達瑞化学社から購入) を用いた以外、実施例 10 の製造方法と同様にして、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 7 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) エナンテートを得た。

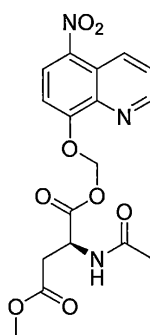
40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.19 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 9.07 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.07 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.42 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.35 - 1.25 (m, 4H)。
MS計算: 447.5; MS実測: 448.4[M+H] $^+$ 。

【0114】

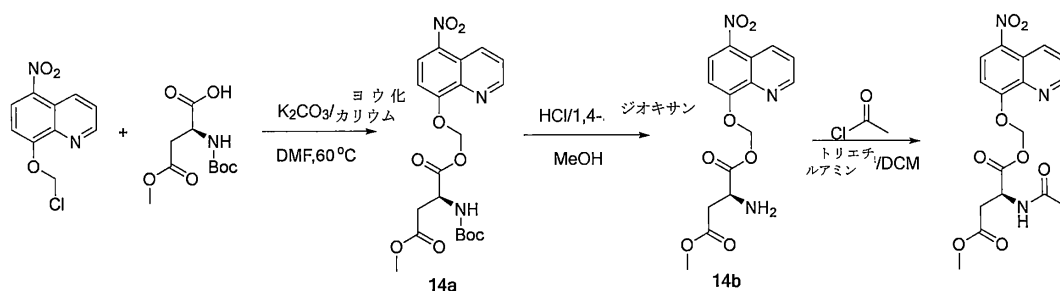
実施例 13 : (S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - (t - ブトキ

50



50

【化 4 5】



10

ステップ 1 : (S) - 4 - メチル 1 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) サクシネート (1 4 a) の製造

N - (t - ブトキシカルボニル L) - S - メチル - L - システイン (5 9 0 m g , 2 . 5 m m o l)、炭酸カリウム (5 8 0 m g , 4 . 2 m m o l)、ヨウ素カリウム (8 3 m g , 0 . 5 m m o l) を N,N - ジメチルホルムアミド (5 m L) に加えて、均一に撹拌した。反応系を 6 0 に昇温して、1 0 分間撹拌した後、5 - ニトロ - 8 - クロロメトキシキノリン (1 a) (5 0 0 m g , 2 . 1 m m o l) を加えて、1 時間撹拌した。水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出して、有機相を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過後、減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー分取プレート (展開剤 : 5 % メタノール / 9 5 % ジクロロメタン) により精製して、(S) - 4 - メチル 1 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) サクシネート (2 0 0 m g , 収率 3 3 %) を得た。

20

ステップ 2 : (S) - 4 - メチル 1 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - アミノサクシネート (1 4 b) の製造

室温で、トリフルオロ酢酸 (5 m L) を (S) - 4 - メチル 1 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) サクシネート (2 0 0 m g , 0 . 4 6 m m o l) のジクロロメタン (5 m L) 溶液に滴下した。反応液を室温で 2 時間撹拌した後、減圧濃縮させ、粗製品として (S) - 4 - メチル 1 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - アミノサクシネート (2 2 0 m g , 収率 9 9 %) を得た。

30

ステップ 3 : (S) - 4 - メチル 1 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - アセチルアミノサクシネート (1 4) の製造

(S) - 4 - メチル 1 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - アミノサクシネート (2 0 0 m g , 0 . 6 8 m m o l)、塩化アセチル (8 0 m g , 1 . 0 m m o l) をジクロロメタン (1 0 m L) に溶解して、氷水浴の条件下でトリエチルアミン (1 4 0 m g , 2 . 0 m m o l) を緩やかに滴下し、室温に昇温して 1 時間撹拌した。反応液をジクロロメタン (1 0 0 m L) に加えて、水で 1 回洗浄し、有機相を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、ろ液を減圧濃縮させ、生成物 (1 7 8 m g , 収率 5 7 %) を得た。

40

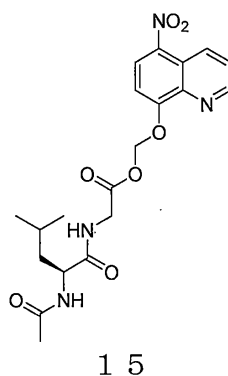
$^1\text{H-NMR}$ (400 Hz, CDCl_3) : 9.20 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 9.10 (dd, $J = 4, 1.6$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.8$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.23-6.27 (m, 2H), 4.94-4.98 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.03-3.09 (m, 1H), 3.85-2.90 (m, 1H), 2.03 (s, 3H).

【 0 1 1 6 】

実施例 1 5 : (S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - (2 - アセチルアミノ - 4 - メチルバレリルアミノ) アセテート (1 5) の合成

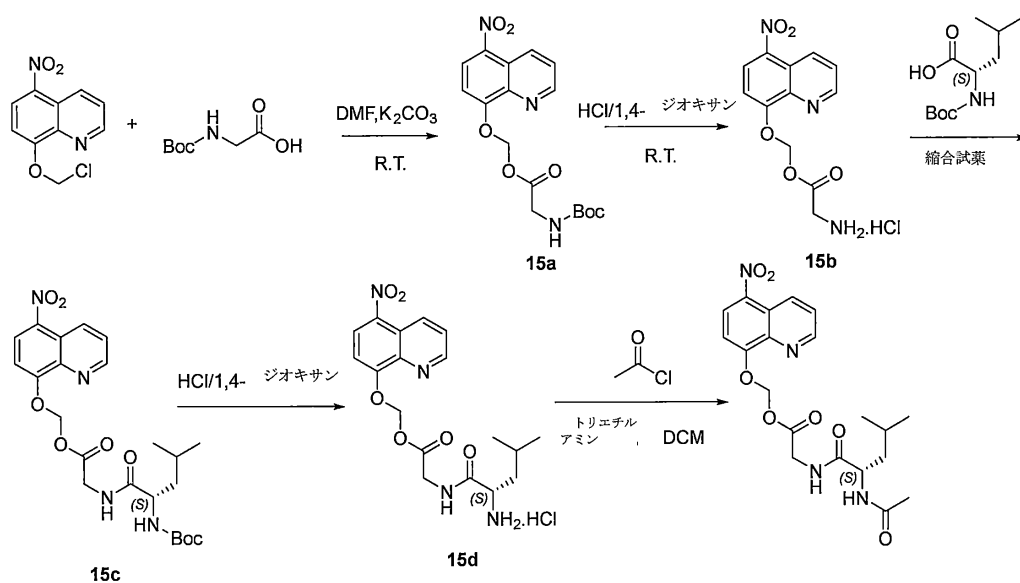
50

【化 4 6】



10

【化 4 7】



20

30

ステップ 1：（5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ）メチル 2 - （t - ブトキシカルボニルアミノ）アセテート（15a）の製造

室温で、炭酸カリウム（0.65 g, 4.2 mmol）を Boc - グリシン（700 mg, 4.1 mmol）、5 - ニトロ - 8 - （クロロメトキシ）キノリン（1a）（500 mg, 2.1 mmol）の N,N - ジメチルホルムアミド（10 mL）溶液に加えた。室温で 2 時間反応させ、水 30 mL とジクロロメタン（20 mL × 2）を加えて抽出し、有機相を食塩水で洗浄し、減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE：EA = 1：1）により精製して、白色固体として、収率 75.7%、純度 95% で生成物を 600 mg 得た。

40

ステップ 2：（5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ）メチル 2 - アミノアセテート塩酸塩（15b）の製造

室温で、（5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ）メチル 2 - （t - ブトキシカルボニルアミノ）アセテート（600 mg, 1.59 mmol）を HCl / ジオキサン溶液 10 mL に加えて、室温 20 分間撹拌した。反応液を減圧濃縮させ、白色固体としての生成物 600 mg を純度 97% 得た。

50

ステップ3：((S)-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル2-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルバレリルアミノ)アセテート(15c)の製造
 室温で、(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル2-アミノアセテート塩酸塩(500mg, 1.6mmol)とBoc-L-ロイシン(553mg, 2.4mmol)をDMF 10mLに投入して、0℃に降温し、1-ヒドロキシ-ベンゾ-トリアゾール(HOBt)(342mg, 2.4mmol)、1-エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(EDCI)(480mg, 2.4mmol)、及びTEA(500mg, 4.8mmol)を順次加えて、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=15:1)により精製して、生成物80mgを純度97%で得た。

10

ステップ4：(S)-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル2-(2-アミノ-4-メチルバレリルアミノ)アセテート塩酸塩(15d)の製造
 ((S)-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル2-(2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルバレリルアミノ)アセテート(80mg, 0.16mmol)をHCl/ジオキサン(4M)10mLに投入して、20分間撹拌した。反応液を減圧濃縮させ、白色固体として生成物70mgを純度95%で得た。

ステップ5：(S)-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル2-(2-アセチルアミノ-4-メチルバレリルアミノ)アセテート(15)の製造
 (S)-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル2-(2-アミノ-4-メチルバレリルアミノ)アセテート塩酸塩(70mg, 0.16mmol)をジクロロメタン10mLに投入して、氷浴で冷却し、塩化アセチル(39mg, 0.48mmol)を加えて、次に、TEA(80mg, 0.8mmol)を緩やかに加えて、10℃で10分間撹拌した。反応液を減圧濃縮させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=10:1)により精製して、生成物(S)-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル2-(2-アセチルアミノ-4-メチルバレリルアミノ)アセテート(40mg、57%収率)を得た。淡黄色固体、純度97%であった。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : 9.05 (dd, $J = 4.4 \text{ Hz}, 1.4 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 9.00 (dd, $J = 8.8 \text{ Hz}, 1.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 8.55 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 8.41 (t, $J = 6 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 8.00 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.88 (dd, $J = 8.8 \text{ Hz}, 4.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.54 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 6.14-6.18 (m, 2H), 4.26-4.32 (m, 1H), 3.85-3.99 (m, 2H), 1.825 (s, 3H), 1.52-1.58 (m, 1H), 1.35-1.39 (m, 2H), 0.81 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}, 3\text{H}$), 0.78 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}, 3\text{H}$).

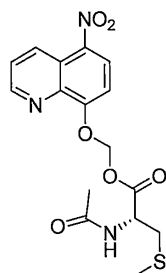
30

MS計算: 432.16; MS実測: 433.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0117】

実施例16：(R)-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル2-アセチルアミノ-3-(メチルチオ)プロピオネート(16)の合成

【化48】

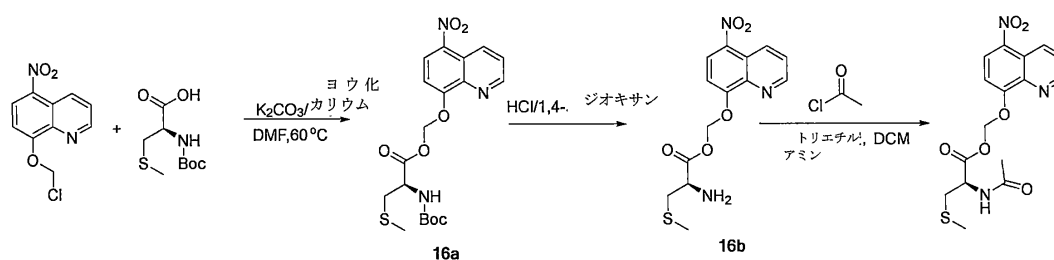


16

40

50

【化 4 9】



10

ステップ 1：(R)-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル 2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(メチルチオ)プロピオネート(16a)の製造
 室温で、N-(t-ブトキシカルボニル)-S-メチル-L-システイン(590mg, 2.5mmol)、炭酸カリウム(580mg, 4.2mmol)、ヨウ素カリウム(83mg, 0.5mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に加えて、均一に撹拌した。反応系を60℃に昇温して、10分間撹拌した後、5-ニトロ-8-クロロメトキシキノリン(1a)(500mg, 2.1mmol)を加えて、撹拌しながら1時間反応させた。水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出して、有機相を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過後、減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー分取プレート(展開剤：5%メタノール/95%ジクロロメタン)により精製して、(R)-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル 2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(メチルチオ)プロピオネート(300mg, 収率33%)を得た。

20

ステップ 2：(R)-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル 2-アミノ-3-(メチルチオ)プロピオネート(16b)の製造
 室温で、トリフルオロ酢酸(2mL)を(R)-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル 2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(メチルチオ)プロピオネート(200mg, 0.46mmol)のジクロロメタン(5mL)溶液に滴下した。反応液を室温で2時間撹拌した後、減圧濃縮させ、(R)-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル 2-アミノ-3-(メチルチオ)プロピオネート(150mg, 収率99%)を得た。

30

ステップ 3：(R)-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル 2-アセチルアミノ-3-(メチルチオ)プロピオネート(16c)の製造
 室温で、(R)-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル 2-アミノ-3-(メチルチオ)プロピオネート(200mg, 0.68mmol)、塩化アセチル(80mg, 1.0mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解して、氷水浴にてトリエチルアミン(140mg, 2.0mmol)を緩やかに滴下し、室温に昇温して1時間撹拌した。反応液をジクロロメタン(100mL)に加えて、水で1回洗浄し、有機相を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、ろ液を減圧濃縮させた。残留物を逆相高速液体クロマトグラフィー(カラムはEclipse XDB-C18(21.2mm×250mm, 7μm)、移動相はアセトニトリル-0.1%ギ酸、流速は20.0mL/minである)により分離して、生成物(R)-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル 2-アセチルアミノ-3-(メチルチオ)プロピオネート(178mg, 収率57%)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 Hz, CDCl_3) : 9.37-9.41 (m, 1H), 9.17-9.19 (m, 1H), 8.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.19-6.24 (m, 2H), 4.83-4.88 (m, 1H), 2.90-3.0 (m, 2H), 2.10

50

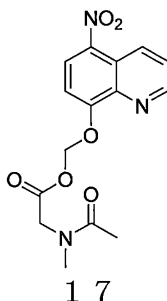
(s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

MS計算: 379.39; MS実測: 380.1 [M+H]⁺。

【 0 1 1 8 】

実施例 17 : (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - (N - メチルアセチルアミノ) アセテート (17) の合成

【 化 5 0 】



10

ステップ 1 の N - (t - ブトキシカルボニル) - S - メチル - L - システインの代わりとして N - (t - ブトキシカルボニル) - N - メチルグリシンを用いた以外、実施例 16 の製造方法と同様にして、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - (N - メチルアセチルアミノ) アセテートを得た。

20

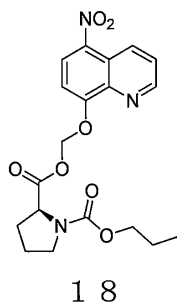
¹H-NMR (400Hz, CDCl₃) : 9.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

MS計算: 333.30; MS実測: 334.1 [M+H]⁺。

【 0 1 1 9 】

実施例 18 : (S) - 2 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - プロピルピロリジン - 1,2 - ニカルボキシラート (18) の合成

【 化 5 1 】

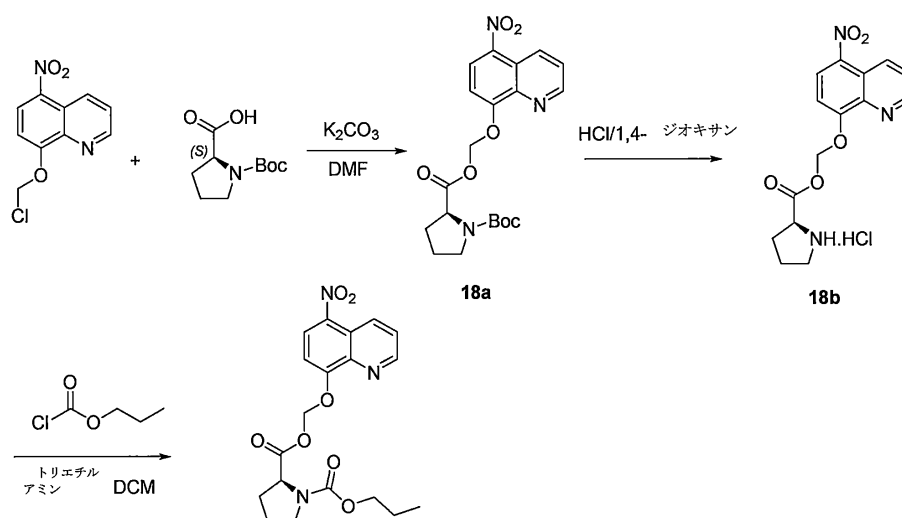


30

40

50

【化 5 2】



10

20

ステップ 1：1 - (t - ブチル) 2 - (((5 - ニトロキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) (S) - ピロール - 1,2 - 炭酸ジエステル (18 a) の製造

室温で、5 - ニトロ - 8 - (クロロメトキシ) キノリン (1 a) (1 . 5 g , 6 . 3 mmol) と L - Boc プロリン (2 . 02 g , 9 . 4 mmol) を DMF 15 mL に溶解して、炭酸カリウム (1 . 73 g , 12 . 6 mmol) を加えた。室温で 3 時間反応させ、水 70 mL を加えて、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過後、減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 1) により精製して、生成物 1 - (t - ブチル) 2 - (((5 - ニトロキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) (S) - ピロール - 1,2 - 炭酸ジエステル (2 . 8 g 、収率 106 %) を得た。

30

ステップ 2：((5 - ニトロキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル L - プロリンエステル塩酸塩 (18 b) の製造

0 で、1 - (t - ブチル) 2 - (((5 - ニトロキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル) (S) - ピロール - 1,2 - 炭酸ジエステル (2 . 8 g 、6 . 71 mmol) を HCl / ジオキサン 30 mL に投入して、室温で 20 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮させ、生成物 ((5 - ニトロキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル L - プロリンエステル塩酸塩 (2 . 3 g 、収率 97 %) を得た。

ステップ 3：(S) - 2 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - プロピルピロリジン - 1,2 - ニカルボキシラート (18) の製造

室温で、((5 - ニトロキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル L - プロリンエステル塩酸塩 (150 mg , 0 . 424 mmol) を DCM 10 mL に投入して、氷浴で 0 ~ 5 に冷却し、クロロギ酸プロピル (104 mg , 0 . 85 mmol) を加えて、次に、TEA (170 mg , 1 . 7 mmol) を緩やかに加えた。添加終了後、室温で 20 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 1) により精製して、生成物 (S) - 2 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - プロピルピロリジン - 1,2 - ニカルボキシラート (70 mg 、収率 40 %) を得た。

40

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.05 ~ 9.06 (m, 1H), 9.01 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.14 ~ 6.15 (m, 2H), 4.29-4.31 (m, 1H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.47-

50

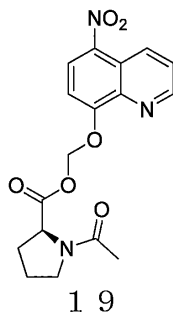
3.59 (m, 1H), 3.40-3.45 (m, 2H), 1.75-1.95 (m, 3H), 1.51 ~ 1.45 (m, 1H), 0.83-0.85 (m, 2H), 0.50-0.51 (m, 2H)。

MS計算: 403.39 MS実測: 426.1 [M+Na⁺]。

【 0 1 2 0 】

実施例 19 : (S) - 2 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - アセチルピロリジン - 2 - カルボキシラート (19) の合成

【 化 5 3 】



10

20

ステップ 3 のクロロギ酸プロピルの代わりとして塩化アセチルを用いた以外、実施例 18 の製造方法と同様にして、(S) - 2 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - アセチルピロリジン - 2 - カルボキシラートを得た。

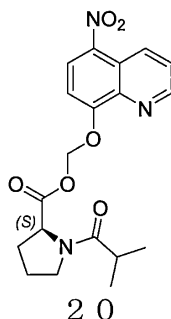
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): : 9.05 (dd, J = 4.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 8.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 4.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.11-6.24 (m, 2H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.19-1.79 (m, 3H), 1.94 (s, 3H)。

MS計算: 359.3; MS 実測: 360.2 [M+H]⁺。

【 0 1 2 1 】

実施例 20 : (S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - イソプロピオニルピロリジン - 2 - カルボキシラート (20) の合成

【 化 5 4 】



40

ステップ 3 のクロロギ酸プロピルの代わりとして塩化イソブチリルを用いた以外、実施例 18 の製造方法と同様にして、(S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - イソプロピオニルピロリジン - 2 - カルボキシラートを得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): : 9.05 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89-7.86 (dd, J = 4.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.

50

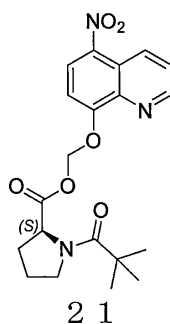
8 Hz, 1H), 6.24-6.11 (m, 2H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.59-3.68 (m, 2H), 2.51-2.66 (m, 1H), 2.14~2.19 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 1H), 0.95 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

MS計算: 387.3; MS実測: 388.2 [M+H]⁺。

【0122】

実施例21: (S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - ピバロイルピロリジン - 2 - カルボキシラート (21) の合成

【化55】



10

20

ステップ3のクロロギ酸プロピルの代わりとして塩化ピバロイルを用いた以外、実施例18の製造方法と同様にして、(S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - ピバロイルピロリジン - 2 - カルボキシラートを得た。

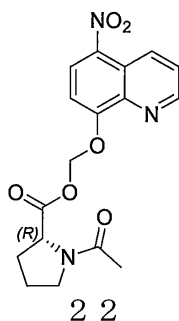
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.05 (m, 1H), 9.00 (m, 1H), 8.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.24-6.11 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.09 (s, 9H)。

MS計算: 401.4; MS実測: 402.2 [M+H]⁺。

【0123】

実施例22: (R) - 2 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - アセチルピロリジン - 2 - カルボキシラート (22) の合成

【化56】



40

ステップ1のL - B o c プロリンの代わりとしてD - B o c プロリンを用いた以外、実施例19の製造方法と同様にして、(R) - 2 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - アセチルピロリジン - 2 - カルボキシラートを得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.05 (dd, J = 4.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 8.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 4.0 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.5

50

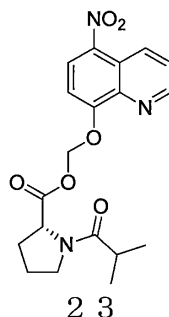
5 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.15 (m, 2H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.55-3.34 (m, 2H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 3H), 1.94 (s, 3H)。

MS 計算: 359.3; MS 実測: 360.2 $[M+H]^+$ 。

【 0 1 2 4 】

実施例 23 : (R) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - イソプロピオニルピロリジン - 2 - カルボキシラート (23) の合成

【 化 5 7 】



10

20

ステップ 3 のクロロギ酸プロピルの代わりとして塩化イソブチリルを用いた以外、実施例 22 の製造方法と同様にして、(R) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - イソプロピオニルピロリジン - 2 - カルボキシラートを得た。

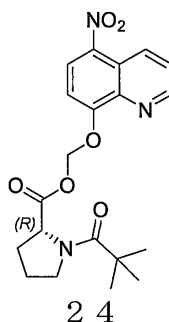
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): : 9.05 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 4.0$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.58-3.55 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 1H), 0.95 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

MS 計算: 387.3; MS 実測: 388.2 $[M+H]^+$ 。

【 0 1 2 5 】

実施例 24 : (R) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - ピバロイルピロリジン - 2 - カルボキシラート (24) の合成

【 化 5 8 】



40

ステップ 3 のクロロギ酸プロピルの代わりとして塩化ピバロイルを用いた以外、実施例 22 の製造方法と同様にして、(R) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - ピバロイルピロリジン - 2 - カルボキシラートを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): : 9.06 (dd, $J = 4.0$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 9.00 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 4.0$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.55

50

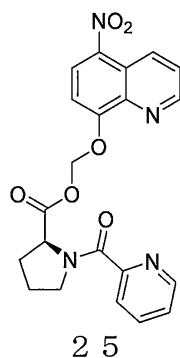
(d, J=8.8 Hz, 1H), 6.19 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.11 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 3.67-3.64 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.09 (s, 9H)。

MS計算: 401.2; MS 実測: 402.2 [M+H]⁺。

【0126】

実施例25: (S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - ピリジンホルミルピロリジン - 2 - カルボキシラート (25) の合成:

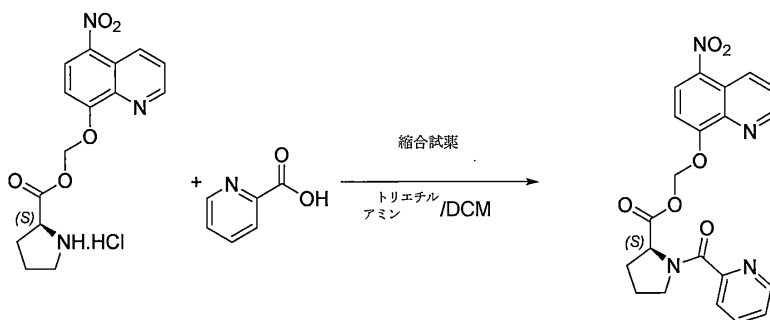
【化59】



10

20

【化60】



30

室温で、((5 - ニトロキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル L - プロリンエステル塩酸塩 (18b) (150 mg, 0.436 mmol) を無水ジクロロメタン (15 mL) に加えて、氷浴で冷却し、1 - エチル - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (EDCI) (121.4 mg, 0.636 mmol)、1 - ヒドロキシ - ベンゾ - トリアゾール (HOBt) (86 mg, 0.636 mmol)、2 - ピコリン酸 (78.22 mg, 0.636 mmol) を順次加えて、0 ~ 20 °C で30分間撹拌した。反応液を減圧濃縮させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 1 ~ 0 : 1) により精製して、(S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - ピリジンホルミルピロリジン - 2 - カルボキシラート (30 mg、収率 17%) を得た。

40

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 9.01 ~ 9.07 (m, 2H), 8.67 ~ 8.74 (m, 2H), 8.39 ~ 8.51 (m, 1H), 7.86 ~ 7.90 (m, 1H), 7.30 ~ 7.60 (m, 3H), 6.02 ~ 6.28 (m, 2H), 4.52 ~ 4.58 (m, 1H), 3.50 ~ 3.58 (m, 2H), 2.29 ~ 2.33 (m, 1H), 1.79 ~ 1.96 (m, 3H)。

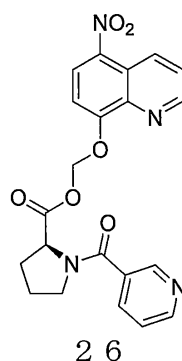
MS計算: 422.4; MS 実測: 423.2 [M+H]⁺。

【0127】

実施例26: (S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - ニコチルピ

50

ロリジン - 2 - カルボキシラート (2 6) の合成
【化 6 1】



10

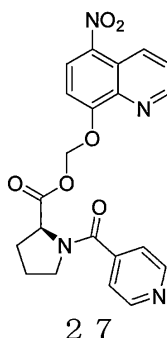
2 - ピコリン酸の代わりとして 3 - ピコリン酸を用いた以外、実施例 2 5 の製造方法と同様にして、(S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - ニコチニルピロリジン - 2 - カルボキシラートを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): : 8.98 ~ 9.06 (m, 2H), 8.67 ~ 8.74 (m, 2H), 8.39 ~ 8.51 (m, 1H), 7.86 ~ 7.90 (m, 2H), 7.54 ~ 7.59 (m, 2H), 6.17 ~ 6.28 (m, 2H), 4.52 - 4.58 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 2H), 2.29-2.33 (m, 1H), 1.79-1.96(m, 3H)。 20

MS 計算: 422.4; MS 実測: 423.1 [M+H] $^+$ 。

【 0 1 2 8】

実施例 2 7 : (S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - イソニコチニルピロリジン - 2 - カルボキシラート (2 7) の合成
【化 6 2】



30

2 - ピコリン酸の代わりとして 4 - ピコリン酸を用いた以外、実施例 2 5 の製造方法と同様にして、(S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - イソニコチニルピロリジン - 2 - カルボキシラートを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): : 8.98 ~ 9.07 (m, 2H), 8.67 ~ 8.74 (m, 2H), 8.39 ~ 8.51 (m, 1H), 7.86 ~ 7.90 (m, 1H), 7.30 ~ 7.60 (m, 3H), 6.02 ~ 6.28 (m, 2H), 4.52 - 4.58 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 2H), 2.29-2.33 (m, 1H), 1.79-1.96(m, 3H)。 40

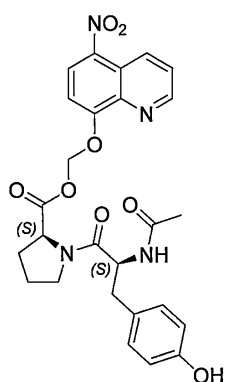
MS 計算: 422.4; MS 実測: 423.1 [M+H] $^+$ 。

【 0 1 2 9】

実施例 2 8 : (S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - ((S) - 2 - アセチルアミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピオニル) ピロリジン - 2 - カルボキシラート (2 8) の合成

50

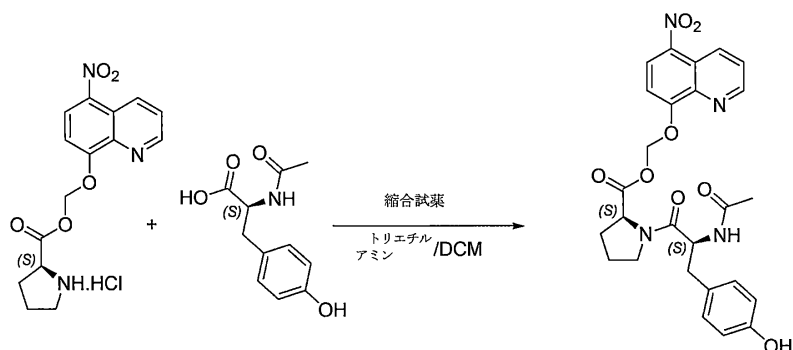
【化 6 3】



28

10

【化 6 4】



20

30

((5 - ニトロキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル L - プロリンエステル塩酸塩 (18 b) (300 mg , 0 . 85 mmol) を無水 DMF (10 mL) に加えて、氷浴で冷却し、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 (HATU) (484 mg , 1 . 27 mmol) 、トリエチルアミン (260 mg , 2 . 55 mmol) 、N - アセチル - L - チロシン (189 mg , 0 . 85 mmol) を順次加えた。在 0 ~ 20 20 分間撹拌した。反応液を減圧濃縮させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 1 ~ 0 : 1) により精製して、(S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - ((S) - 2 - アセチルアミノ - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロピオニル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (100 mg , 収率 22 . 5 %) を得た。

40

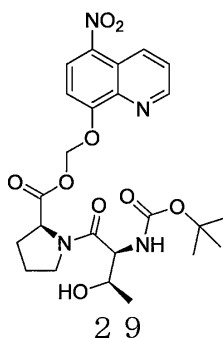
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO- d_6) : δ 9.19 (s , 1H) , 9.04 ~ 9.05 (m , 1H) , 8.98 ~ 9.07 (m , 2H) , 8.48 ~ 8.55 (m , 1H) , 8.19 ~ 8.24 (m , 1H) , 7.86 ~ 7.90 (m , 1H) , 7.52 ~ 7.56 (m , 1H) , 6.95 ~ 6.97 (m , 2H) , 6.61 ~ 6.65 (m , 2H) , 6.02 ~ 6.28 (m , 2H) , 4.53 - 4.57 (m , 1H) , 4.37 - 4.40 (m , 1H) , 3.65 - 3.70 (m , 1H) , 3.41 - 3.47 (m , 1H) , 2.61 - 2.67 (m , 1H) , 2.41 - 2.47 (m , 1H) , 2.11 - 2.18 (m , 1H) , 1.80 - 1.81 (m , 3H) , 1.72 (s , 3H) 。

MS 計算 : 522.51 ; MS 実測 : 523.2 [M + H] $^+$ 。

【 0 1 3 0 】

50

実施例 29 : (S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - ((2S, 3R)) - 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヒドロキシブチリル) ピロリジン - 2 - カルボキシラート (29) の合成
【化 6 5】



10

N - アセチル - L - チロシンの代わりとして N - B o c - L - スレオニンを用いた以外、
実施例 28 の製造方法と同様にして、(S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) 20
メチル 1 - ((2S, 3R)) - 2 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヒドロキシブチリル) ピロリジン - 2 - カルボキシラートを得た。

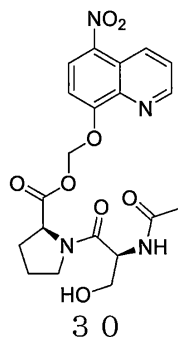
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): : 8.98 ~ 9.07 (m, 2H), 8.77(br, 1H) 8.54 ~ 8.56 (m, 1H), 8.19 ~ 8.24 (m, 1H), 7.86 ~ 7.90 (m, 1H), 7.52 ~ 7.56 (m, 1H), 6.15 ~ 6.16 (m, 2H), 4.37-4.41 (m, 1H), 4.06-4.07 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 3H), 2.16-2.20 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 3H), 1.36 (s, 9H), 0.84(d, $J = 8\text{ Hz}$, 3H)。

MS 計算: 518.52; MS 実測: 519.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 3 1】

実施例 30 : (S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 1 - ((S) - 2 - アセチルアミノ - 3 - ヒドロキシプロピオニル) ピロリジン - 2 - カルボキシラート (30) の合成 30

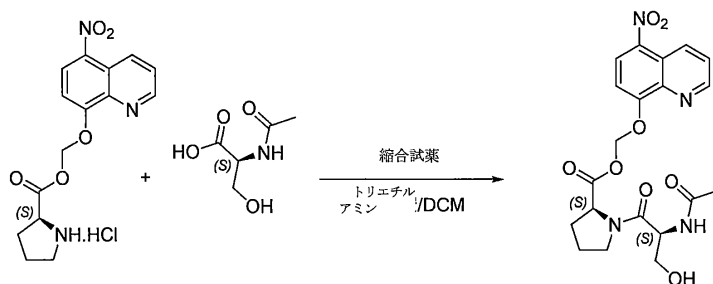
【化 6 6】



40

50

【化 6 7】



10

N - アセチル - L - チロシンの代わりとして N - アセチル - L - セリンを用いた以外、実施例 28 の製造方法と同様にして、(S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ)メチル 1 - ((S) - 2 - アセチルアミノ - 3 - ヒドロキシプロピオニル)ピロリジン - 2 - カルボキシラートを得た。

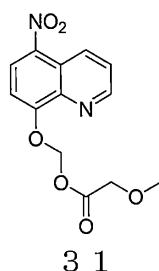
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): : 8.98 ~ 9.07 (m, 2H), 8.48 ~ 8.55 (m, 1H), 8.19 ~ 8.24 (m, 1H), 7.86 ~ 7.90 (m, 1H), 7.52 ~ 7.56 (m, 1H), 6.02 ~ 6.28 (m, 2H), 4.85-4.95 (m, 1H), 4.40-4.60 (m, 2H), 3.65-3.70 (m, 3H), 1.80-2.01 (m, 7H). 20

MS 計算: 446.42; MS 実測: 447.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 3 2】

実施例 31 : (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ)メチル 2 - メトキシアセテート (31) の合成

【化 6 8】



30

ステップ 2 の酢酸の代わりとしてメトキシ酢酸を用いた以外、実施例 1 の製造方法と同様にして、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ)メチル 2 - メトキシアセテートを得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : 9.19 (dd, $J = 8.9, 1.6$ Hz, 1H), 9.07 (dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.45 (s, 3H). 40

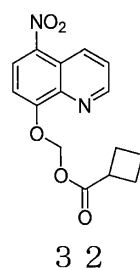
MS 計算: 292.2; MS 実測: 293.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 3 3】

実施例 32 : (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ)メチルシクロブタンホルメート (32) の合成

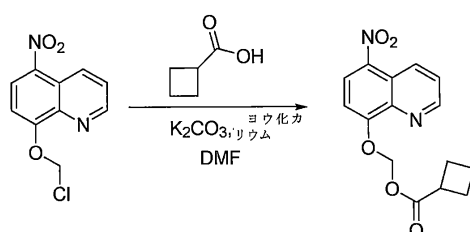
50

【化 6 9】



10

【化 7 0】



20

ステップ 2 の酢酸の代わりとしてシクロブチルギ酸を用いた以外、実施例 1 の製造方法と同様にして、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ)メチルシクロブタンホルメートを得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.19 (dd, $J = 8.9, 1.5$ Hz, 1H), 9.07 (dd, $J = 4.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 3.22 (p, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.37 - 2.16 (m, 4H), 2.06 - 1.84 (m, 2H)。

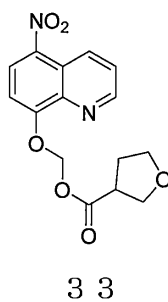
30

MS計算: 302.3; MS実測: 303.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 3 4】

実施例 33: (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ)メチルテトラヒドロフラン - 3 - カルボキシレート (33) の合成

【化 7 1】



40

ステップ 2 の酢酸の代わりとして 3 - テトラヒドロフランギ酸を用いた以外、実施例 1 の製造方法と同様にして、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ)メチルテトラヒドロフラン - 3 - カルボキシレートを得た。

50

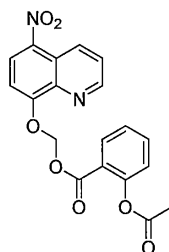
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.19 (dd, $J = 8.9, 1.6$ Hz, 1H), 9.07 (dd, $J = 4.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.21 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.84 (qd, $J = 14.9, 8.3$ Hz, 2H), 3.18 (ddt, $J = 8.9, 7.8, 5.9$ Hz, 1H), 2.28 - 2.09 (m, 2H)。

MS計算: 318.3; MS実測: 319.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 3 5 】

実施例 3 4 : (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - アセトキシベンゾエート (3 4) の合成

【 化 7 2 】



3 4

ステップ 2 の酢酸の代わりとして *o* - アセチルサリチル酸を用いた以外、実施例 1 の製造方法と同様にして、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - アセトキシベンゾエートを得た。

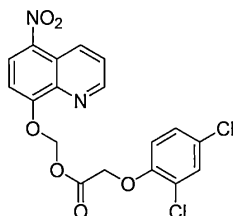
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.30 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)。

MS計算: 382.3; MS実測: 383.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 3 6 】

実施例 3 5 : (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ) アセテート (3 5) の合成

【 化 7 3 】



3 5

ステップ 2 の酢酸の代わりとして 2, 4 - ジクロロフェノキシ酢酸ナトリウム (達瑞化学社から購入) を用いた以外、実施例 1 の製造方法と同様にして、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ) アセテートを得た。

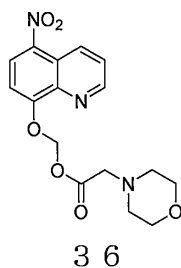
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.18 (dd, $J = 8.9, 1.5$ Hz, 1H), 9.06 (dd, $J = 4.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.79 (s, 2H)。

MS計算: 423.2; MS実測: 423.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 3 7 】

実施例 3 6 : (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - モルホリンアセテート
(3 6) の合成

【 化 7 4 】



10

ステップ 2 の酢酸の代わりとして 4 - モルホリン酢酸を用いた以外、実施例 1 の製造方法と同様にして、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - モルホリンアセテートを得た。

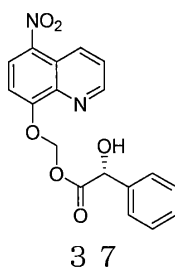
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.19 (dd, $J = 8.9, 1.6$ Hz, 1H), 9.07 (dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 4H)。
MS計算: 347.3; MS実測: 348.2[M+H] $^+$ 。

20

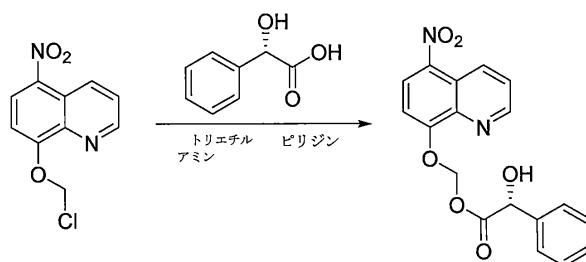
【 0 1 3 8 】

実施例 3 7 : (R) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセテート (3 7) の合成

【 化 7 5 】



30



40

室温で、(S) - マンデル酸 (6 4 m g , 0 . 4 2 m m o l) 、トリエチルアミン (5 1 m g , 0 . 5 0 m m o l) 、ピリジン (3 3 m g , 0 . 4 2 m m o l) を N , N - ジメチルホル

50

ムアミド (1 mL) に加えて、均一に攪拌した。反応系を 35 に昇温し、10 分間攪拌した後、5 - ニトロ - 8 - クロロメトキシキノリン (1a) (100 mg, 0.42 mmol) を加えて、1 時間攪拌した。水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出して、有機相を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過後、減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー分取プレート (展開剤: 5 % メタノール / 95 % ジクロロメタン) により精製して、(R) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセテート (50 mg、収率 34 %) を得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.14 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 9.03 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.1, 2.4 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 5.2, 1.9 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 31.0, 6.4 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 3.39 (s, 1H)。

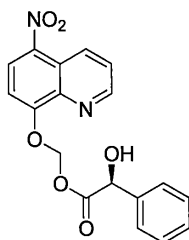
10

MS 計算: 354.3; MS 実測: 355.1 [M+H]⁺。

【0139】

実施例 38: (S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセテート (38) の合成

【化 76】



38

20

(S) - マンデル酸の代わりとして (R) - マンデル酸を用いた以外、実施例 37 の製造方法と同様にして、(S) - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセテートを得た。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.14 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 9.03 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.1, 2.4 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 5.2, 1.9 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 31.1, 6.4 Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 3.40 (s, 1H)。

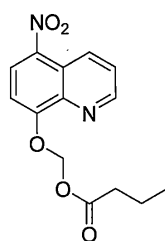
MS 計算: 354.3; MS 実測: 355.1 [M+H]⁺。

【0140】

実施例 39: (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチルブチレート (39) の合成

40

【化 7 7】



3 9

10

ステップ 2 の酢酸の代わりとして n - 酪酸を用いた以外、実施例 1 の製造方法と同様にして、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチルブチラートを得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.19 (dd, $J = 8.9, 1.6$ Hz, 1H), 9.07 (dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 2.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.69 (dt, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 2H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

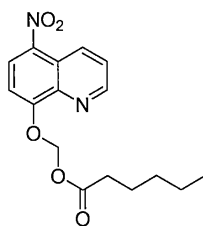
MS計算: 290.3; MS実測: 291.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【 0 1 4 1】

実施例 4 0 : (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル n - ヘキサノエート (4 0) の合成

【化 7 8】



4 0

30

ステップ 2 の酢酸の代わりとして n - ヘキサン酸を用いた以外、実施例 1 の製造方法と同様にして、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル n - ヘキサノエートを得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.19 (dd, $J = 8.9, 1.6$ Hz, 1H), 9.07 (dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 2.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.33 - 1.22 (m, 4H), 0.91 - 0.79 (m, 3H)。

MS計算: 318.3; MS実測: 319.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

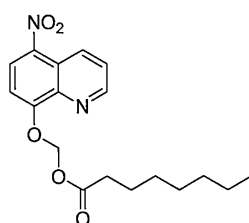
40

【 0 1 4 2】

実施例 4 1 : (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル n - カプリレート (4 1) の合成

50

【化 7 9】



4 1

10

ステップ 2 の酢酸の代わりとして n - カプリル酸を用いた以外、実施例 1 の製造方法と同様にして、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル n - カプリレートを得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.19 (dd, $J = 8.9, 1.6$ Hz, 1H), 9.07 (dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 2.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.64 (dd, $J = 14.6, 7.4$ Hz, 2H), 1.32 - 1.16 (m, 8H), 0.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

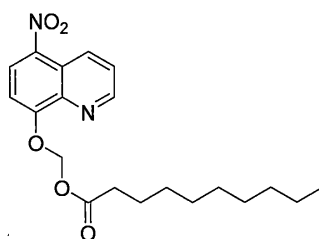
MS計算: 346.4; MS実測: 347.2[M+H] $^+$ 。

【 0 1 4 3】

20

実施例 4 2 : (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル n - デカノエート (4 2) の合成

【化 8 0】



4 2

30

ステップ 2 の酢酸の代わりとして n - カプリン酸を用いた以外、実施例 1 の製造方法と同様にして、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル n - デカノエートを得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.20 (dd, $J = 8.9, 1.6$ Hz, 1H), 9.07 (dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 2.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.63 (dt, $J = 15.2, 7.5$ Hz, 2H), 1.32 - 1.17 (m, 12H), 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

MS計算: 374.4; MS実測: 375.2[M+H] $^+$ 。

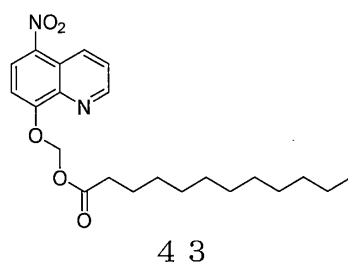
【 0 1 4 4】

40

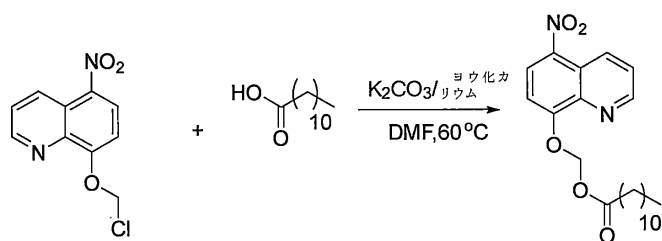
実施例 4 3 : (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチルドデカノエート (4 3) の合成

50

【化 8 1】



10



20

ステップ 2 の酢酸の代わりとしてラウリン酸を用いた以外、実施例 1 の製造方法と同様に
して、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチルドデカノエートを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 Hz, CDCl_3) : 9.22 (dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 1H), 9.10 (dd, $J = 4.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.8$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.20 (s, 2H), 2.41 (t, $J = 3.6$ Hz, 2H), 1.61-1.68 (m, 2H), 1.23-1.25 (m, 12H), 0.87-0.91 (m, 3H), 0.05-0.09 (4H)。

MS計算: 402.49; MS実測: 403.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 4 5 】

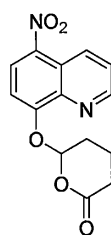
実施例 4 4 : 6 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) - テトラヒドロピラン - 2 -
オン (4 4) の合成

30

40

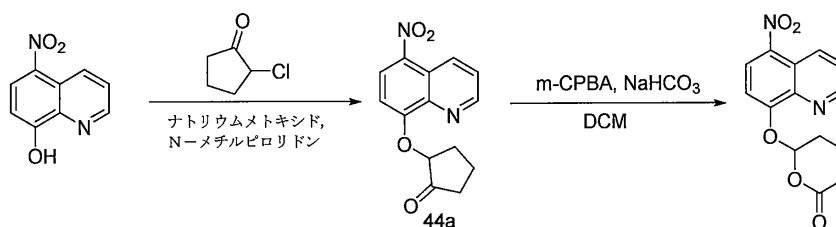
50

【化 8 2】



44

10



20

ステップ 1：2 - ((5 - ニトロキノリン - 8 - イル) オキシ) シクロペンタン - 1 - オン (44 a) の製造

室温で、メタノールナトリウム (170 mg, 3.15 mmol)、ヨウ素カリウム (87 mg, 0.52 mmol) をニトロキノリン (500 mg, 2.63 mmol) の N - メチルピロリドン (12.5 mL) 溶液に加えた。反応系を 60 に昇温して、15 分間撹拌した後、2 - クロロシクロペンタノン (623 mg, 5.25 mmol) を加えて、撹拌しながら 7 時間反応させた。水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出して、有機相を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機相を乾燥させ、ろ過後、濃縮させ、50 % 石油エーテル / 50 % 酢酸エチルのシリカゲルカラムにより精製して、2 - (5 - ニトロキノリン - 8 - オキシ) - シクロペンタノン (240 mg、収率 34 %) を得た。

30

ステップ 2：6 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) - テトラヒドロピラン - 2 - オン (44) の製造

室温で、炭酸水素ナトリウム (56 mg, 0.67 mmol) を 2 - (5 - ニトロキノリン - 8 - オキシ) - シクロペンタノン (44 a) (140 mg, 0.51 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に加えた。反応系を 0 に降温し、m - クロロペルオキシ安息香酸 (m - CPBA) (純度：85 % , 136 mg, 0.67 mmol) を加えて、室温に自然昇温して、16 時間撹拌した。水を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過後、減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー分取プレート (展開剤：5 % メタノール / 95 % ジクロロメタン) により精製して、6 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) - テトラヒドロピラン - 2 - オン (94 mg、収率 63 %) を得た。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.17 (dd, $J = 8.9, 1.5$ Hz, 1H), 9.04 (dd, $J = 4.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.39 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 2.89 - 2.63 (m, 2H), 2.56 - 2.44 (m, 2H), 2.37 - 1.97 (m, 2H)。

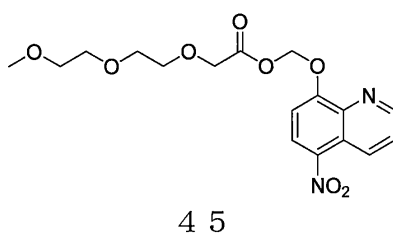
MS計算：288.3; MS実測：289.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 4 6 】

実施例 45：((5 - ニトロキノリン - 8 - イル) オキシ) メチル 2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ) アセテート (45) の合成

50

【化 8 3】



10

ステップ2の酢酸の代わりとして2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)酢酸(達瑞化学社から購入)を用いた以外、実施例1の製造方法と同様にして、((5-ニトロキノリン-8-イル)オキシ)メチル2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)アセテートを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 Hz, CDCl_3) : 9.20 (dd, $J = 6.0$ Hz, 1H), 9.08 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.8$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.75-3.76 (m, 2H), 3.69-3.70 (m, 2H), 3.63-3.65 (m, 2H), 3.53-3.55 (m, 2H), 3.37 (s, 3H)。

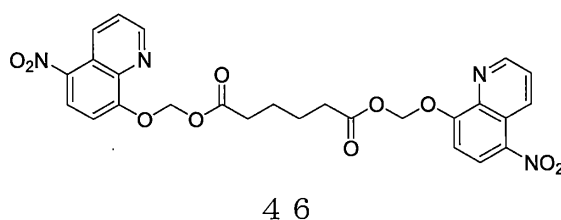
MS計算: 380.35; MS実測: 381.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

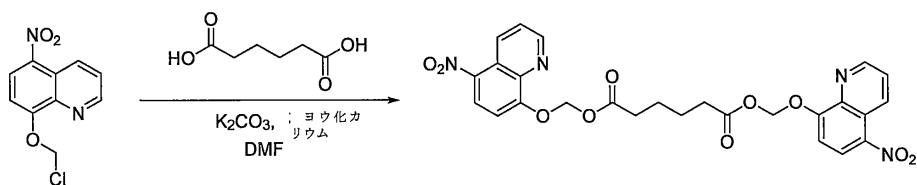
【0147】

実施例46: ビス(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)-メチルアジペート(46)の合成

【化 8 4】



30



40

室温で、アジピン酸(300 mg, 2.05 mmol)、炭酸カリウム(680 mg, 4.92 mmol)、ヨウ素ナトリウム(62 mg, 0.41 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に加えて、均一に攪拌した。反応系を60 に昇温して、10分間攪拌した後、5-ニトロ-8-クロロメトキシキノリン(1a)(980 mg, 4.11 mmol)を加えて、2時間攪拌した。水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出して、有機相を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過後、減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー分取プレート(展開剤: 5%メタノール/95%ジクロロメタン)により精製して、ビス(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)-メチルアジペート(78 mg、収率7%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.18 (dd, $J = 8.9, 1.6$ Hz, 2H), 9.06 (dd, $J = 4.1,$

50

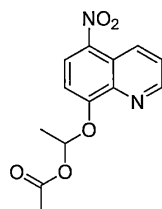
1.6 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.16 (s, 4H), 2.41 (s, 4H), 1.68 (t, J = 3.2 Hz, 4H)。

MS計算: 550.5; MS実測: 551.3 [M+H]⁺。

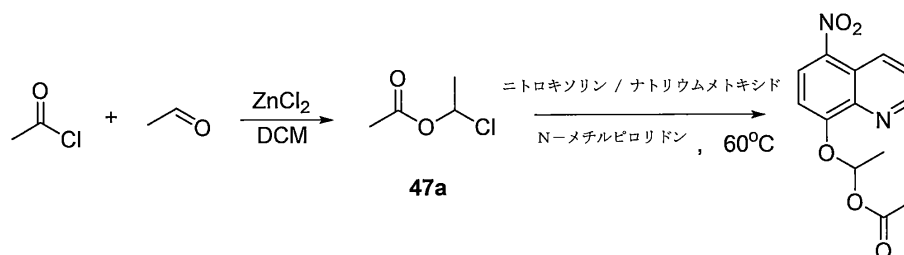
【0148】

実施例47: 1-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)エチルアセテート(47)の合成

【化85】



47



ステップ1: 酢酸-1-クロロエチルエステル(47a)の製造

0 で、塩化アセチル(1.00 g, 12.74 mmol)をアセトアルデヒド(0.56 g, 12.71 mmol)と塩化亜鉛(0.17 g, 1.25 mmol)のジクロロメタン(20 mL)溶液に緩やかに加えて、反応液を0 で10分間撹拌した後、室温に昇温して、16時間撹拌した。水を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過後、減圧濃縮させ、粗製品として酢酸-1-クロロエチルエステル(1.39 g)を得た。

ステップ2: 1-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)エチルアセテート(47)の製造

室温で、メタノールナトリウム(68 mg, 1.26 mmol)、ヨウ素カリウム(17 mg, 0.10 mmol)をニトロキノリン(200 mg, 1.05 mmol)のN-メチルピロリドン(5 mL)溶液に加えた。反応系を60 に昇温して、15分間撹拌した後、酢酸-1-クロロエチルエステル(193 mg, 1.57 mmol)を加えて、16時間撹拌した。水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出して、有機相を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過後、減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー分取プレート(展開剤: 5%メタノール/95%ジクロロメタン)により精製して、1-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)エチルアセテート(124 mg、収率43%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.18 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 9.08 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.87 (d, J = 5.3 Hz, 3H)。

MS 計算: 276.2; MS 実測: 277.1 [M+H]⁺。

【0149】

実施例48: 1-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)エチルプロピオネート(48)の合成

10

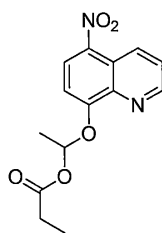
20

30

40

50

【化 8 6】



4 8

10

ステップ 1 の塩化アセチルの代わりとして塩化プロピオニルを用いた以外、実施例 4 7 の製造方法と同様にして、1 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) エチルプロピオネートを得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.18 (dd, $J = 8.9, 1.5$ Hz, 1H), 9.08 (dd, $J = 4.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.99 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.38 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.87 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

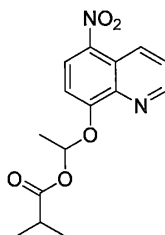
MS 計算: 290.3; MS 実測: 291.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【 0 1 5 0】

実施例 4 9 : 1 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) エチルイソブチレート (4 9) の合成

【化 8 7】



4 9

30

ステップ 1 の塩化アセチルの代わりとして塩化イソブチリルを用いた以外、実施例 4 7 の製造方法と同様にして、1 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) エチルイソブチレートを得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.18 (dd, $J = 8.9, 1.2$ Hz, 1H), 9.08 (dd, $J = 3.9, 1.1$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.98 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 1.87 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 1.14 (dd, $J = 14.4, 7.0$ Hz, 6H)。

MS 計算: 304.3; MS 実測: 305.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

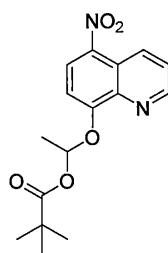
40

【 0 1 5 1】

実施例 5 0 : 1 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) エチルピバレート (5 0) の合成

50

【化 8 8】



50

10

ステップ 1 の塩化アセチルの代わりとして塩化ピバロイルを用いた以外、実施例 47 の製造方法と同様にして、1 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) エチルピバレートを得た。

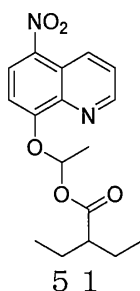
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.19 (dd, $J = 8.9, 1.5$ Hz, 1H), 9.08 (dd, $J = 4.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.96 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.88 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 1.17 (s, 9H)。MS 計算: 318.3; MS 実測: 319.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0152】

20

実施例 51 : 1 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) エチル 2 - エチルブチレート (51) の合成

【化 8 9】



51

30

ステップ 1 の塩化アセチルの代わりとして 2 - エチルブチリルクロリドを用いた以外、実施例 47 の製造方法と同様にして、1 - (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) エチル 2 - エチルブチレートを得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 9.20-9.17 (m, 1H), 9.08-9.07 (m, 1H), 8.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 1H), 1.88 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 1.60-1.49 (m, 4H), 0.88-0.81 (m, 6H)。

40

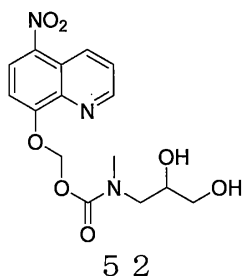
MS 計算: 332; MS 実測: 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0153】

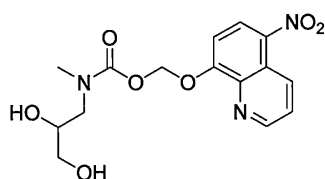
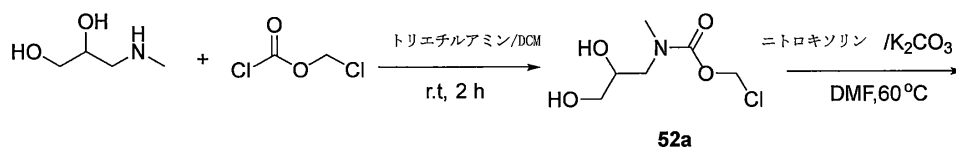
実施例 52 : (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2,3 - ジヒドロキシプロピル (メチル) カーバメート (52) の合成

50

【化 9 0】



10



20

ステップ 1：クロロメチル 2,3 - ジヒドロキシプロピル（メチル）カーバメート（52a）の製造

N - メチル - 2,3 - ジヒドロキシプロピルアミン（1 g, 10 mmol）をアセトニトリル（40 mL）とメタノール（8 mL）の混合溶媒に溶解して、氷水浴にてトリエチルアミン（1.15 g, 11.4 mmol）とクロロギ酸クロロメチル（1.35 g, 10.48 mmol）を緩やかに順次滴下し、反応液を 0 で 30 分間撹拌した後、25 に昇温して 16 時間撹拌した。反応液を水（50 mL）でクエンチし、ジクロロメタン（100 mL × 3）で抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、ろ液を減圧濃縮させ、生成物としてクロロメチル 2,3 - ジヒドロキシプロピル（メチル）カーバメート（1.7 g、収率 89%）を得た。

30

ステップ 2：（5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ）メチル 2,3 - ジヒドロキシプロピル（メチル）カーバメート（52）の製造

ニトロキシリン（600 mg, 3.16 mmol）とクロロメチル 2,3 - ジヒドロキシプロピル（メチル）カーバメート（940 mg, 4.7 mmol）を N,N - ジメチルホルムアミド（15 mL）に溶解し、その後、0 で炭酸カリウム（871 mg, 6.31 mmol）とヨウ素ナトリウム（47 mg, 0.32 mmol）を加えて、反応液を 60 で 4 時間撹拌した。反応を室温に回復して、水で反応をクエンチし、ジクロロメタン（100 mL × 3）で抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、ろ液を減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離剤：5%メタノール / 95%ジクロロメタン）により精製して生成物（5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ）メチル 2,3 - ジヒドロキシプロピル（メチル）カーバメート（300 mg、収率 27%）を得た。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 9.20-9.18 (m, 1H), 9.06 (dd, $J = 4.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.21-6.13 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.67-3.40 (m, 4H), 3.04-2.95 (m, 5H)。

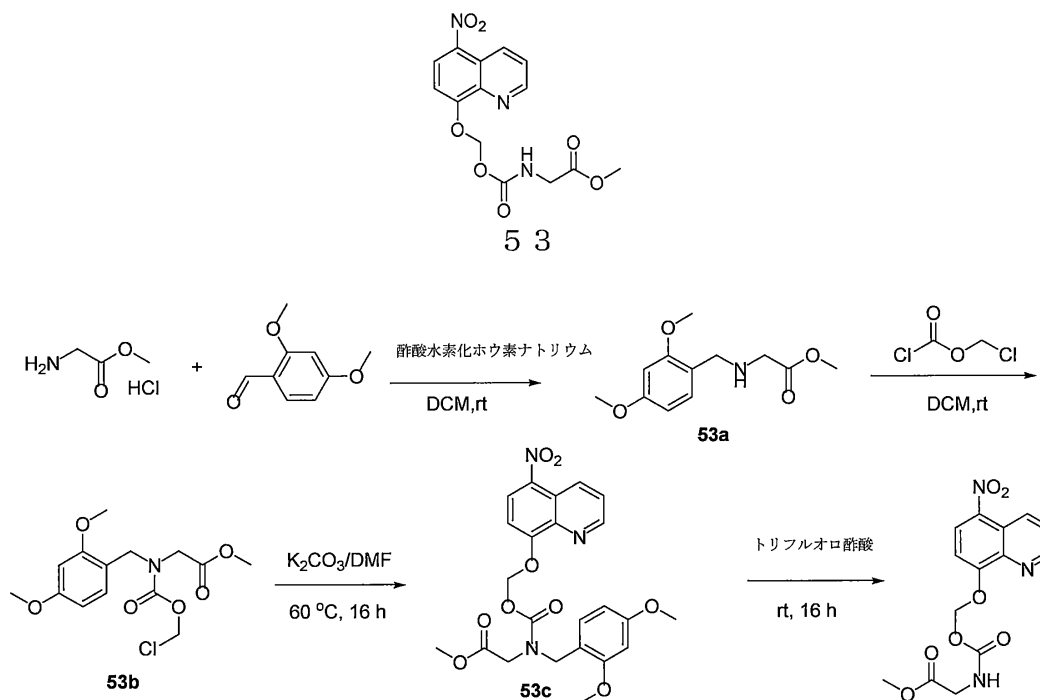
MS計算: 351.11; MS実測: 352.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

50

【 0 1 5 4 】

実施例 53：2 - (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) ホルミルアミノ) 酢酸メチル (53) の合成

【 化 9 1 】



ステップ 1：2 - (2,4 - ジメトキシベンジルアミノ) 酢酸メチル (53a) の製造

0 で、2,4 - ジメトキシベンズアルデヒド (720 mg, 4.34 mmol) と酢酸水素化ホウ素ナトリウム (1.38 g, 6.51 mmol) をトリエチルアミン (658 mg, 6.51 mmol) と 2 - アミノ - 酢酸メチル塩酸塩 (1.00 g, 6.51 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 溶液に順次緩やかに加えた。反応液を 60 で 2 時間撹拌した後、室温に冷却した。水を加えて反応をクエンチし、反応液をジクロロメタン (100 mL x 3) で抽出し、有機相を 1 M 塩酸、1 M 炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過後、減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤：5 % メタノール / 95 % ジクロロメタン) により精製して、2 - (2,4 - ジメトキシベンジルアミノ) 酢酸メチル (1.1 g、収率 95 %) を得た。

MS[M+H]⁺: 240.0。

ステップ 2：2 - (((クロロメトキシ) ホルミル) (2,4 - ジメトキシベンジル) アミノ) 酢酸メチル (53b) の製造

0 で、クロロギ酸クロロメチル (595 mg, 4.60 mmol) を 2 - (2,4 - ジメトキシベンジルアミノ) 酢酸メチル (1.0 g, 4.39 mmol) とトリエチルアミン (485 mg, 4.80 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に緩やかに滴下した。反応液を 50 で 2 時間撹拌した後、室温に冷却した。水を加えて反応をクエンチし、次に、反応液をジクロロメタン (100 mL x 3) で抽出し、有機相を 1 M 塩酸、1 M 炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過後、減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤：5 % n - ヘキサン / 95 % 酢酸エチル) により精製して、2 - (((クロロメトキシ) ホルミル) (2,4 - ジメトキシベンジル) アミノ) 酢酸メチル (1.00 g、収率 69 %) を

得た。

MS[M+H]⁺:332.1。

ステップ3: 2 - ((2,4 - ジメトキシベンジル) (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) ホルミル) アミノ) 酢酸メチル (53c) の製造

室温で、2 - (((クロロメトキシ) ホルミル) (2,4 - ジメトキシベンジル) アミノ) 酢酸メチル (1.05 g, 2.79 mmol) をニトロキノリン (360 mg, 1.9 mmol)、炭酸カリウム (385 mg, 2.79 mmol)、ヨウ素ナトリウム (30 mg, 0.19 mmol) の N,N - ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に加えた。反応液を 50 で 2 時間撹拌した後、室温に冷却した。水を加えて反応をクエンチし、次に、反応液をジクロロメタン (100 mL × 3) で抽出し、有機相を 1 M 塩酸、1 M 炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過後、減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤: 5 % n - ヘキサン / 95 % 酢酸エチル) により精製して、2 - ((2,4 - ジメトキシベンジル) (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) ホルミル) アミノ) 酢酸メチル (440 mg、収率 48 %) を得た。

MS[M+H]⁺:486.0。

ステップ4: 2 - (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) ホルミルアミノ) 酢酸メチル (53) の製造

室温で、トリフルオロ酢酸 (8 mL) を 2 - ((2,4 - ジメトキシベンジル) (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) ホルミル) アミノ) 酢酸メチル (440 mg, 0.91 mmol) のジクロロメタン (8 mL) 溶液に滴下した。反応液を室温で 2 時間撹拌した後、水を加えて反応をクエンチし、次に、反応液をジクロロメタン (100 mL × 3) で抽出し、有機相を 1 M 塩酸、1 M 炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過後、減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤: 50 % n - ヘキサン / 50 % 酢酸エチル) により精製して、2 - (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) ホルミルアミノ) 酢酸メチル (200 mg、収率 67 %) を得た。

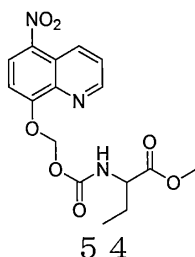
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.18 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 9.06 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.01 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H)。

MS計算: 335.08; MS実測: 336.1 [M+H]⁺。

【 0 1 5 5 】

実施例 54: 2 - (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) ホルミルアミノ) 酢酸メチル (54) の合成

【 化 9 2 】



ステップ1の2 - アミノ - 酢酸メチル塩酸塩の代わりとして2 - アミノ - 酢酸メチルを用いた以外、実施例53の製造方法と同様にして、2 - (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) ホルミルアミノ) 酢酸メチルを得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.19 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.4

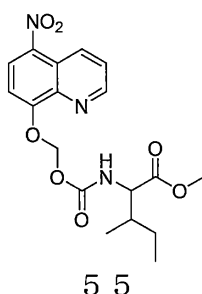
9 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 0.90 (d, J = 7.4 Hz, 3H)。

MS計算:363;MS実測:364。

【 0 1 5 6 】

実施例 5 5 : 3 - メチル - 2 - (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) ホルミルアミノ) 吉草酸メチル (5 5) の合成

【 化 9 3 】



ステップ 1 の 2 - アミノ - 酢酸メチル塩酸塩の代わりとして 2 - アミノ - 3 - メチル吉草酸メチル塩酸塩を用いた以外、実施例 5 3 の製造方法と同様にして、3 - メチル - 2 - (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) ホルミルアミノ) 吉草酸メチルを得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : 9.19 (dd, J = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 9.06 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 6.18-6.16 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 4.45 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.21-1.14 (m, 1H), 0.95-0.89 (m, 4H), 0.84-0.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

MS計算:391.14;MS実測:392.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 5 7 】

実施例 5 6 : 3 - メチル - 2 - (メチル (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) ホルミル) アミノ) 吉草酸メチル (5 6) の合成

10

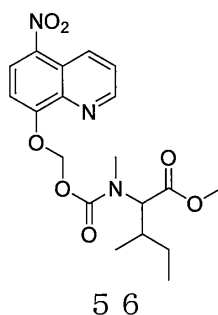
20

30

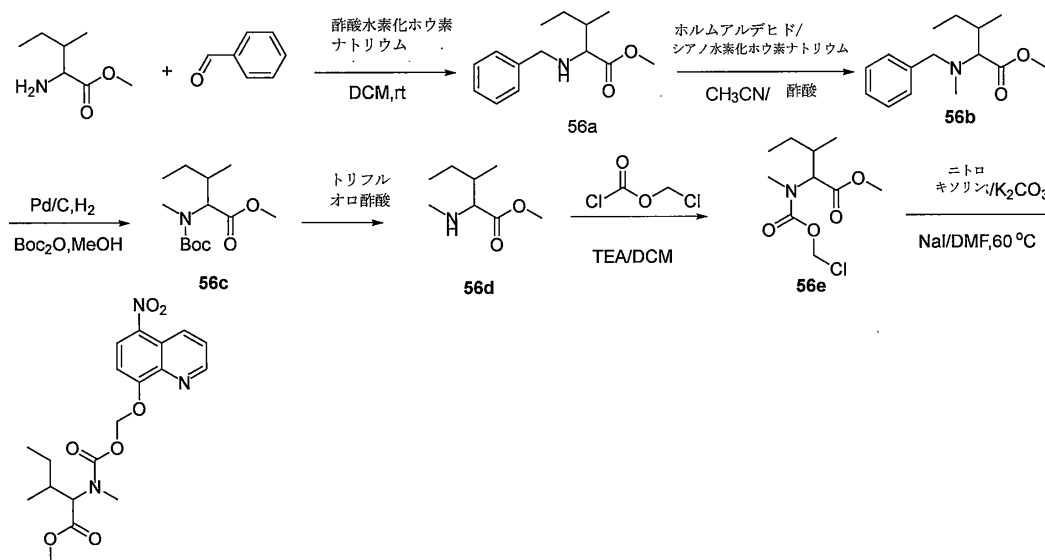
40

50

【化 9 4】



10



20

ステップ 1：N - ベンジル - 2 - アミノ - 3 - メチル吉草酸メチル (56a) の製造
 0 で、2 - アミノ - 3 - メチル吉草酸メチル塩酸塩 (4.0 g, 21.9 mmol) と酢酸水素化ホウ素ナトリウム (9.2 g, 43.4 mmol) をベンズアルデヒド (1.6 g, 14.7 mmol) とトリエチルアミン (2.2 g, 21.9 mmol) のジクロロメタン (80 mL) 溶液に順次緩やかに加えた。反応液を 0 で 30 分間撹拌した後、室温に昇温して 16 時間撹拌しつづけた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) で反応をクエンチし、反応液をジクロロメタン (150 mL x 3) で抽出し、有機相を合わせて、乾燥させ、減圧濃縮させて、粗製品として N - ベンジル - 2 - アミノ - 3 - メチル吉草酸メチル (4.2 g、収率 100%) を得た。

30

MS[M+H]⁺: 236.0。

40

ステップ 2：N - メチル - N - ベンジル - 2 - アミノ - 3 - メチル吉草酸メチル (56b) の製造

0 で、37%ホルムアルデヒド (5.4 g, 179 mmol) 水溶液、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.5 g, 39.4 mmol)、及び酢酸 (2 mL) を N - ベンジル - 2 - アミノ - 3 - メチル吉草酸メチル (4.2 g, 17.9 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 溶液に順次加えた。反応液を室温で 16 時間撹拌した、次に、飽和炭酸水素ナトリウム (100 mL) 水溶液でクエンチした。反応液をジクロロメタン (150 mL x 3) で抽出し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過して減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤: 5%メタノール/95%ジクロロメタン) により精製して、到 N - メチル - N - ベンジル - 2 - アミノ - 3 - メチル吉草酸メチル

50

(4 . 2 g、収率 9 3 %) を得た。

MS[M+H]⁺:250.0。

ステップ 3 : N - メチル - N - B o c - 2 - アミノ - 3 - メチル吉草酸メチル (5 6 c) の製造

N - メチル - N - ベンジル - 2 - アミノ - 3 - メチル吉草酸メチル (4 . 2 g, 1 6 . 8 m m o l)、P d / C (9 0 0 m g)、及び B o c ₂ O (1 0 m L) をメタノール (3 0 m L) に加えた。水素雰囲気下、反応液を 5 0 で 1 6 時間撹拌した。固体をろ過により除去した後、減圧濃縮させて、粗製品として N - メチル - N - B o c - 2 - アミノ - 3 - メチル吉草酸メチル (5 . 2 g、収率 1 0 0 %) を得た。

MS[M+H]⁺:260.0。

10

ステップ 4 : N - メチル - 2 - アミノ - 3 - メチル吉草酸メチル (5 6 d) の製造

0 で、5 M 塩酸の 1,4 ジオキサン (1 0 m L) 溶液を N - メチル - N - B o c - 2 - アミノ - 3 - メチル吉草酸メチル (5 . 2 g, 2 0 m m o l) のテトラヒドロフラン (5 0 m L) 溶液に加えた。反応液を室温で 2 時間撹拌し、減圧濃縮させて、N - メチル - 2 - アミノ - 3 - メチル吉草酸メチル (3 . 2 g、収率 8 2 %) を得た。

MS[M+H]⁺:160.0。

ステップ 5 : N - メチル - N - クロロメトキシホルミル - 2 - アミノ - 3 - メチル吉草酸メチル (5 6 e) の製造

0 で、クロロギ酸クロロメチル (0 . 4 8 m L, 5 . 3 7 m m o l) を N - メチル - 2 - アミノ - 3 - メチル吉草酸メチル (1 g, 5 . 1 2 m m o l) とトリエチルアミン (1 . 8 m L, 1 2 . 8 m m o l) のジクロロメタン (3 0 m L) の溶液に緩やかに滴下した。反応液を 0 で 3 0 分間撹拌した後、室温に昇温して 1 6 時間撹拌した。水 (2 5 m L) で反応をクエンチした後、反応液をジクロロメタン (1 0 0 m L x 3) で抽出し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧濃縮させ、粗製品として N - メチル - N - クロロメトキシホルミル - 2 - アミノ - 3 - メチル吉草酸メチル (6 3 8 m g、収率 4 9 %) を得た。

20

MS[M+H]⁺:252.0。

ステップ 6 : 3 - メチル - 2 - (メチル ((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) ホルミル) アミノ) 吉草酸メチル (5 6) の製造

室温で、N - メチル - N - クロロメトキシホルミル - 2 - アミノ - 3 - メチル吉草酸メチル (6 3 8 m g, 2 . 5 3 m m o l) をニトロキソリン (3 5 0 m g, 2 . 6 3 m m o l)、炭酸カリウム (4 6 4 m g, 3 . 3 6 m m o l)、及びヨウ素ナトリウム (2 7 m g, 0 . 1 8 m m o l) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 m L) 溶液に緩やかに滴下した。反応液を 6 0 で 2 時間撹拌した。水 (2 5 m L) で反応をクエンチした後、反応液をジクロロメタン (1 0 0 m L x 3) で抽出し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : 5 % メタノール / 9 5 % ジクロロメタン) により精製して、3 - メチル - 2 - (メチル ((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) ホルミル) アミノ) 吉草酸メチル (7 0 m g、収率 1 0 %) を得た。

30

¹H NMR (4 0 0 M H z, C D C l ₃) 9.20 (d, J = 8.8 H z, 1 H), 9.07 - 9.06 (m, 1 H), 8.50 (d d, J = 8.8, 3.2 H z, 1 H), 7.72 (d d, J = 8.8, 4.0 H z, 1 H), 7.42 (d, J = 8.8 H z, 1 H), 6.25 - 6.21 (m, 2 H), 4.61 - 4.30 (m, 1 H), 3.71 - 3.58 (m, 3 H), 2.94 - 2.89 (m, 3 H), 1.98 (b r s, 1 H), 1.39 - 1.34 (m, 1 H), 0.95 - 0.75 (m, 7 H)。

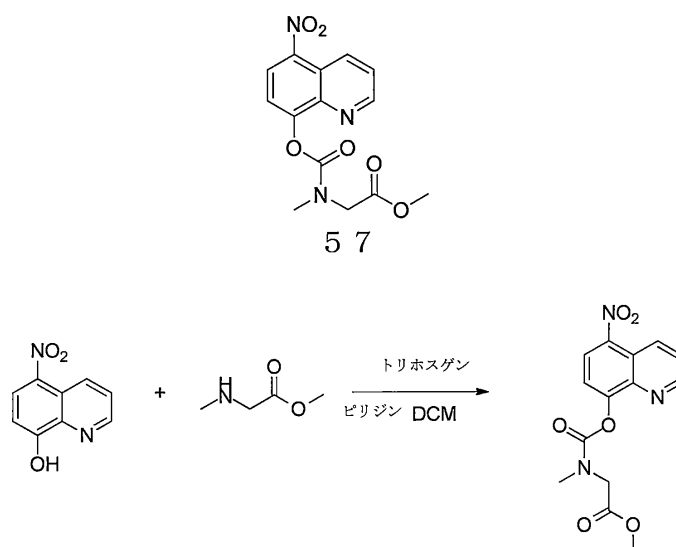
40

MS計算: 405.15; MS実測: 406.1 [M+H]⁺。

【 0 1 5 8 】

実施例 5 7 : 2 - (メチル ((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) ホルミル) アミノ) 酢酸メチル (5 7) の合成

【化 9 5】



0 で、トリホスゲン（296.8 mg, 1 mmol）とピリジン（790 mg, 10 mmol）をジクロロメタン（6 mL）に回分式で加えた。反応液を室温で20分間撹拌した後、N-メチル-2-アミノ酢酸メチル（124 mg, 1.2 mmol）のアセトニトリル（2 mL）溶液を反応液に緩やかに滴下し、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧除去後、ピリジン（2 mL）を加えて、ニトロキシリン（190 mg, 1 mmol）を回分式で加えた。反応液を110 でマイクロ波により2時間加熱した。水を加えて反応をクエンチし、反応液をジクロロメタン（100 mL × 3）で抽出し、有機相を1 M 塩酸、1 M 炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過後、減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離剤：5 % n-ヘキサン / 95 % 酢酸エチル）により精製して、2-（メチル（（5-ニトロキノリン-8-イルオキシ）ホルミル）アミノ）酢酸メチル（100 mg、収率31%）を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 9.10-9.04 (m, 2H), 8.47-8.43 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 4.30 (d, J = 84.8 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 3.27 (d, J = 88.0 Hz, 3H)。

MS計算: 319.08; MS実測: 320.0 [M+H]⁺。

【0159】

実施例58：（S）-2-（（（5-ニトロキノリン-8-イルオキシ）メトキシ）ホルミルアミノ）-3-フェニルプロピオン酸メチル（58）の合成

10

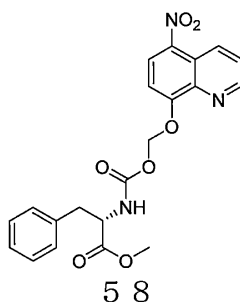
20

30

40

50

【化 9 6】



10

ステップ 1 の 2 - アミノ - 酢酸メチル塩酸塩の代わりとして L - フェニルアラニンメチルエステルを用いた以外、実施例 53 の製造方法と同様にして、(S) - 2 - ((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ)メトキシ)ホルミルアミノ) - 3 - フェニルプロピオン酸メチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 Hz, CDCl_3) : 9.35 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 9.15 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.8$ Hz, 4.4Hz, 1H), 7.56 (br, 1H), 7.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.04-7.18 (m, 2H), 6.10 (s, 2H), 4.51-4.68 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.95-3.18 (m, 2H)。

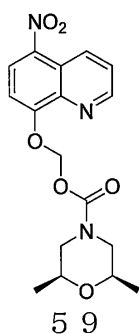
20

MS計算: 425.40; MS実測: 426.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

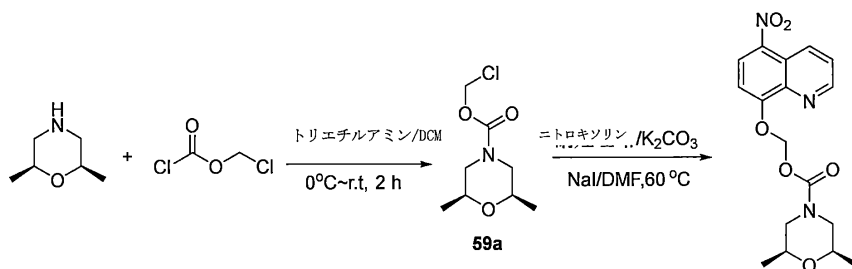
【0160】

実施例 59 : (2S, 6R) - ((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ)メチル 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - ホルメート (59) の合成

【化 9 7】



30



40

ステップ 1 : N - クロロメトキシホルミル - (2S, 6R) - 2, 6 - ジメチルモルホリン (59a) の製造

50

0 で、(2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリン(0.46g,4mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解して、トリエチルアミン(1.1mL,8mmol)とクロロギ酸クロロメチル(0.6g,4.6mmol)を緩やかに順次滴下し、30分間攪拌後、室温に昇温して4時間攪拌した。水(50mL)でクエンチした後、ジクロロメタン(100mL×3)で抽出し、有機相を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過して減圧濃縮させ、生成物としてN-クロロメトキシホルミル-(2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリン(0.5g、収率60%)を得た。

ステップ2：(2S,6R)-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル2,6-ジメチルモルホリン-4-ホルメート(59)の製造

室温で、ニトロキシリン(0.6g,3.1mmol)とN-クロロメトキシホルミル-(2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリン(0.5g,2.4mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、その後、炭酸カリウム(0.7g,5.0mmol)とヨウ素カリウム(83mg,0.5mmol)を加えて、反応液を60 で4時間攪拌した。反応を室温に冷却した後、水で反応をクエンチし、ジクロロメタン(100mL×3)で抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過して減圧濃縮させた。残留物を逆相高速液体クロマトグラフィー(カラムはEclipse XDB-C18(21.2mm×250mm,7μm)、移動相はアセトニトリル-0.1%ギ酸、流速は20.0mL/min)により分離して、(2S,6R)-(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル2,6-ジメチルモルホリン-4-ホルメート(90mg、収率11%)を得た。

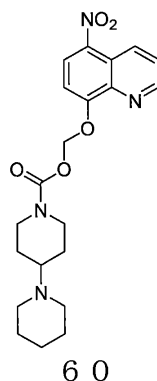
¹H-NMR(400 Hz, CDCl₃) : 9.23 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.8 Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.20-6.24 (m, 2H), 4.02 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 2.52-2.64 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

MS計算: : 361.35; MS実測: 362.3 [M+H]⁺。

【0161】

実施例60：(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル1,4'-ビピペリジン-1'-ホルメート(60)の合成

【化98】



ステップ1の(2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリンの代わりとして4-ピペリジニルピペリジンをを用いた以外、実施例59の製造方法と同様にして、(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル1,4'-ビピペリジン-1'-ホルメートを得た。

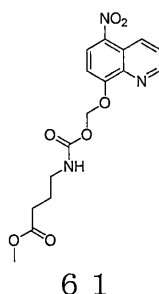
¹H-NMR(400 Hz, CDCl₃) : 9.25-9.27 (m, 1H), 9.12-9.13 (m, 1H), 8.53-8.55 (m, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 6.21-6.22 (s, 2H), 3.53-4.03 (m, 8H), 2.52-2.64 (m, 2H), 1.08-1.20 (m, 9H)。

MS計算:414.46;MS実測:415.3 [M+H]⁺。

【 0 1 6 2 】

実施例 6 1 : 4 - (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) ホルミルアミノ) 酪酸メチル (6 1) の合成

【 化 9 9 】



10

ステップ 1 の 2 - アミノ - 酢酸メチル塩酸塩の代わりとして 4 - アミノ酪酸メチル塩酸塩を用いた以外、実施例 5 3 の製造方法と同様にして、4 - (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) ホルミルアミノ) 酪酸メチルを得た。

20

¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃) : 9.23 (dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 9.22 (dd, J = 4.4, 3.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.25-3.30 (m, 2H), 2.36-2.39 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 2H)。

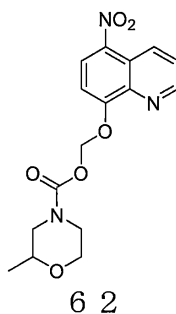
MS計算: 363.33;MS実測: 364.3 [M+H]⁺。

【 0 1 6 3 】

実施例 6 2 : (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - メチルモルホリン - 4 - ホルメート (6 2) の合成

【 化 1 0 0 】

30



40

ステップ 1 の (2 S , 6 R) - 2 , 6 - ジメチルモルホリンの代わりとして 2 - メチルモルホリンを用いた以外、実施例 5 9 の製造方法と同様にして、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - メチルモルホリン - 4 - ホルメートを得た。

¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃) : 9.37-9.39 (m, 1H), 9.18-9.19 (m, 1H), 8.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.8 Hz, 4.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.15-6.22 (s, 2H), 3.88-4.03 (m, 3H), 3.51-3.59 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 1H), 2.62-2.69 (m, 1H), 1.18-1.20 (m, 3H)。

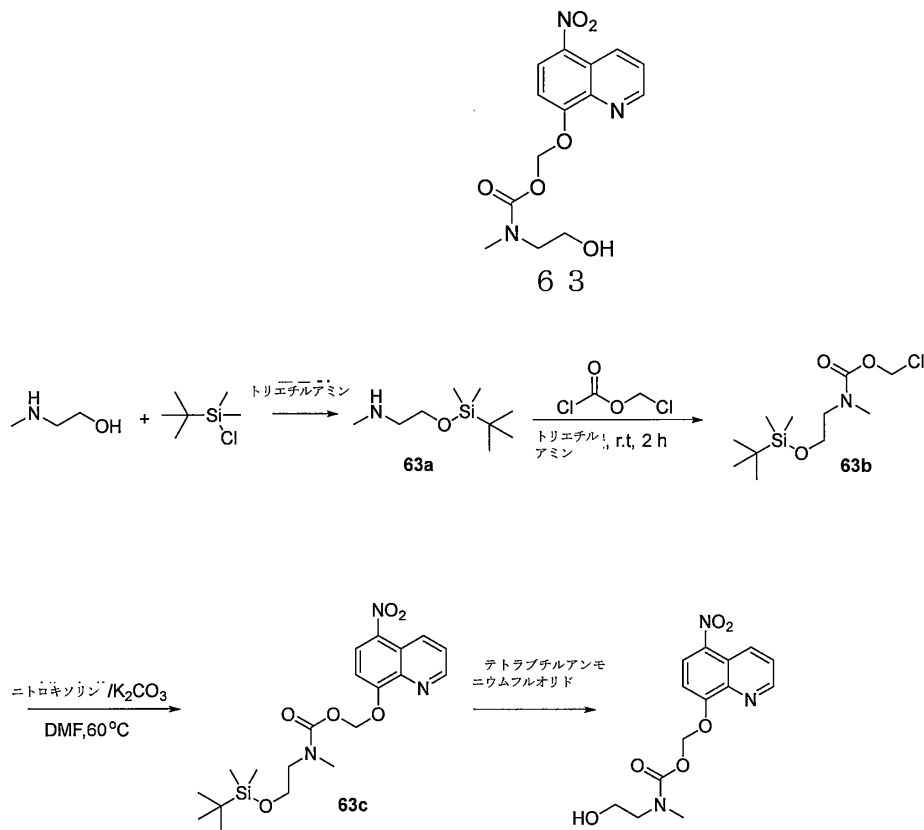
50

MS計算: 347.33; MS実測: 338.3 $[M+H]^+$.

【0164】

実施例63: (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル2-ヒドロキシエチル(メチル)カーバメート(63)の合成

【化101】



10

20

30

ステップ1: N-[2-(t-ブチルジメチルシロキシ)エチル]メチルアミン(63a)の製造

0 で、N-メチル-2-ヒドロキシエチルアミン(3.5 g, 46.6 mmol)、t-ブチルジメチルクロロシラン(7.7 g, 51.2 mmol)をジクロロメタン(100 mL)に溶解して、トリエチルアミン(13 mL, 93 mmol)を緩やかに滴下した。反応液を0 で30分間攪拌した後、室温に昇温して一晩攪拌した。反応液を乾固まで濃縮させて、メチルト-ブチルエーテル(200 mL)に溶解し、1 M炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、ろ液を減圧濃縮させ、生成物としてN-[2-(t-ブチルジメチルシロキシ)エチル]メチルアミン(6 g、収率68%)を得た。

40

ステップ2: N-(クロロメトキシホルミル)-N-[2-(t-ブチルジメチルシロキシ)エチル]メチルアミン(63b)の製造

0 で、N-[2-(t-ブチルジメチルシロキシ)エチル]メチルアミン(3 g, 15.8 mmol)をジクロロメタン(80 mL)に溶解して、トリエチルアミン(4.5 mL, 31.6 mmol)とクロロギ酸クロロメチル(2.6 g, 20.6 mmol)を緩やかに順次滴下した。反応液を0 で30分間攪拌した後、室温に昇温して一晩攪拌した。水(100 mL)でクエンチした後、ジクロロメタン(200 mL x 3)で抽出し、有機相を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、ろ液を減圧濃縮させ、N-(クロロメトキシホルミル)-N-[2-(t-ブチルジメチルシロキシ)エチル]メチルア

50

ミン (2 g、収率 29%) を得た。

ステップ 3 : (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - (t - ブチルジメチルシロキシ) エチル (メチル) カーバメート (63c) の製造

室温で、ニトロキシリン (1.75 g, 9.2 mmol) と N - (クロロメトキシホルミル) - N - [2 - (t - ブチルジメチルシロキシ) エチル] メチルアミン (2.0 g, 7.1 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、その後、炭酸カリウム (2 g, 14.2 mmol) とヨウ素カリウム (230 mg, 1.4 mmol) を加えて、反応液を 60 で 4 時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後、水で反応をクエンチし、ジクロロメタン (200 mL x 3) で抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過して減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : 5% メタノール / 95% ジクロロメタン) により精製して、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - (t - ブチルジメチルシロキシ) エチル (メチル) カーバメート (500 mg、収率 16.2%) を得た。

10

ステップ 4 : (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - ヒドロキシエチル (メチル) カーバメート (63) の製造

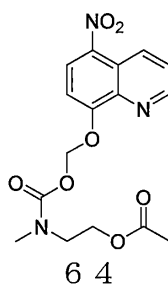
室温で、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - (t - ブチルジメチルシロキシ) エチル (メチル) カーバメート (0.5 g, 1.1 mmol)、テトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) (0.35 g, 1.3 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解して、4 時間撹拌した。反応液をろ過して減圧濃縮させ、残留物を逆相高速液体クロマトグラフィー (カラムは Eclipse XDB - C18 (21.2 mm x 250 mm, 7 μm)、移動相はアセトニトリル - 0.1% 酢酸、流速は 20.0 mL / min である) により分離して、生成物として (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - ヒドロキシエチル (メチル) カーバメート (0.2 g、収率 29%) を得た。

20

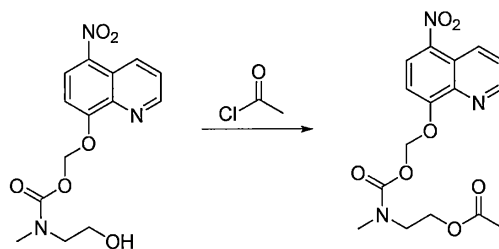
【 0165 】

実施例 64 : 2 - (メチル (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) ホルミル) アミノ) エチルアセテート (64) の合成

【 化 102 】



30



40

0 で、(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチル 2 - ヒドロキシエチル (メチル) カーバメート (320 mg, 1.0 mmol)、塩化アセチル (100 mg, 1.2 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解して、ピリジン (160 mg, 2.0 mmol)

50

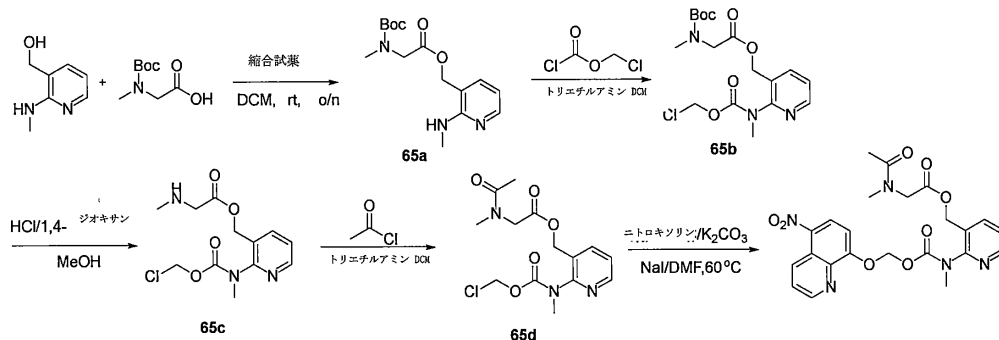
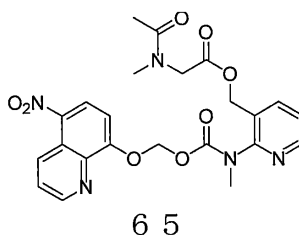
を緩やかに滴下した。室温に昇温して2時間撹拌した。反応を室温に冷却した後、水で反応をクエンチし、ジクロロメタン(100 mL x 3)で抽出し、有機相を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、ろ液を減圧濃縮させた。残留物を逆相高速液体クロマトグラフィー(カラムはEclipse XDB-C18(21.2 mm x 250 mm, 7 μm)、移動相はアセトニトリル-0.1%ギ酸、流速は20.0 mL/minである)により分離して、生成物として2-(メチル((5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メトキシ)ホルミル)アミノ)エチルアセテートを得た。

¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃) : 9.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.13-4.25 (m, 2H), 3.53-3.58 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。MS計算: 363.33; MS実測: 364.1 [M+H]⁺。

【0166】

実施例65: (2-(メチル((5-ニトロキノリン-8-イル)オキシ)メトキシ)ホルミル)アミノ)ピリジン-3-イル)メチル2-(N-メチルアセチルアミノ)アセテート(65)の合成

【化103】



ステップ1: (2-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)メチル2-(t-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)アセテート(65a)の製造

室温で、2-メチルアミノ-3-ピリジンメタノール(2.8 g, 20.3 mmol)、N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン(5 g, 26.4 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDCI)(5.1 g, 26.4 mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)(250 mg, 2 mmol)をジクロロメタン(100 mL)に加えて、一晩撹拌した。水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル(100 mL x 3)で抽出して、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過後、減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー分取プレート(展開剤: 5%メタノール/95%ジクロロメタン)により精製して、(2-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)メチル2-(t-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)アセテート(3 g、収率49%)を得た。

ステップ2: (2-((クロロメトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)ピリジン-3-イル)メチル2-(t-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)アセテート(65b

）の製造

0 で、（２－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）メチル２－（ｔ－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）アセテート（３．４ｇ，１１ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（８０ｍＬ）に溶解し、Ｎ，Ｎ－ニソプロピルエチルアミン（２．８ｇ，２２ｍｍｏｌ）とクロロギ酸クロロメチル（２．１ｇ，１６．５ｍｍｏｌ）を緩やかに順次滴下した。反応液を０で３０分間攪拌した後、室温に昇温して一晩攪拌した。水（１００ｍＬ）でクエンチした後、ジクロロメタン（２００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過して減圧濃縮させ、生成物として（２－（（クロロメトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）ピリジン－３－イル）メチル２－（ｔ－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）アセテート（４ｇ、収率９１％）を得た。

10

ステップ３：（２－（（クロロメトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）ピリジン－３－イル）メチル２－（メチルアミノ）アセテート（６５ｃ）の製造

室温で、（２－（（クロロメトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）ピリジン－３－イル）メチル２－（ｔ－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）アセテート（１．７ｇ，５．６ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解して、塩酸ジオキサン（４．５ｍＬ，１８ｍｍｏｌ）を緩やかに滴下し、４時間攪拌した。反応液を減圧濃縮させ、生成物として（２－（（クロロメトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）ピリジン－３－イル）メチル２－（メチルアミノ）アセテート（１．２７ｇ、収率９９％）を得た。

ステップ４：（２－（（クロロメトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）ピリジン－３－イル）メチル２－（Ｎ－メチルアセチルアミノ）アセテート（６５ｄ）の製造

20

0 で、（２－（（クロロメトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）ピリジン－３－イル）メチル２－（メチルアミノ）アセテート（１ｇ，３．３ｍｍｏｌ）、塩化アセチル（３９０ｍｇ，５．０ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解して、トリエチルアミン（０．７ｍＬ，６．６ｍｍｏｌ）を緩やかに滴下し、室温に昇温して２時間攪拌した。反応を室温に冷却した後、水で反応をクエンチし、ジクロロメタン（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、ろ液を減圧濃縮させ、生成物として（２－（（クロロメトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）ピリジン－３－イル）メチル２－（Ｎ－メチルアセチルアミノ）アセテート（１．０ｇ、収率９１％）を得た。

ステップ５：（２－（メチル（（５－ニトロキノリン－８－イル）オキシ）メトキシ）ホルミル）アミノ）ピリジン－３－イル）メチル２－（Ｎ－メチルアセチルアミノ）アセテート（６５）の製造

30

室温で、ニトロキシリン（１．５ｇ，７．９ｍｍｏｌ）と（２－（（クロロメトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）ピリジン－３－イル）メチル２－（Ｎ－メチルアセチルアミノ）アセテート（２．７ｇ，７．９ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）に溶解し、その後、炭酸カリウム（２．２ｇ，１６．０ｍｍｏｌ）とヨウ素カリウム（２７０ｍｇ，１．６ｍｍｏｌ）を加えて、反応液を６０で４時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、水で反応をクエンチし、ジクロロメタン（２００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、ろ液を減圧濃縮させた。残留物を逆相高速液体クロマトグラフィー（カラムはＥｃｌｉｐｓｅ ＸＤＢ－Ｃ１８（２１．２ｍｍ×２５０ｍｍ，７μｍ）、移動相はアセトニトリル－０．１％ギ酸、流速は２０．０ｍＬ／ｍｉｎである）により分離して、生成物として（２－（メチル（（５－ニトロキノリン－８－イル）オキシ）メトキシ）ホルミル）アミノ）ピリジン－３－イル）メチル２－（Ｎ－メチルアセチルアミノ）アセテート（５００ｍｇ、収率１３％）を得た。

40

¹H-NMR (400 Hz, CDCl₃) : 9.05-9.18 (m, 2H), 8.32-8.57 (m, 2H), 7.79-7.83 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 2H), 6.06-6.30 (m, 2H), 5.00-5.11 (m, 2H), 4.01-4.06 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

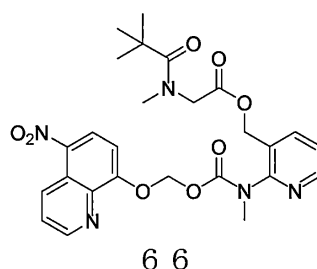
MS計算: 497.46; MS実測: 498.2 [M+H]⁺。

【 0 1 6 7 】

実施例 66 : （２－（メチル（（５－ニトロキノリン－８－イル）オキシ）メトキシ）

50

ホルミル)アミノ)ピリジン-3-イル)メチル2-(N-メチルt-ブチルアミノ)アセテート(66)の合成
【化104】



10

ステップ4の塩化アセチルの代わりとして塩化ピバロイルを用いた以外、実施例65の製造方法と同様にして、(2-(メチル((5-ニトロキノリン-8-イル)オキシ)メトキシ)ホルミル)アミノ)ピリジン-3-イル)メチル2-(N-メチルt-ブチルアミノ)アセテートを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400Hz, CDCl_3) : 9.05-9.18 (m, 2H), 8.32-8.57 (m, 2H), 7.79-7.83 (m, 2H), 7.29-7.32 (m, 2H), 6.06-6.30 (m, 2H), 5.04-5.12 (m, 2H), 4.01-4.06 (m, 2H), 3.340 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)。

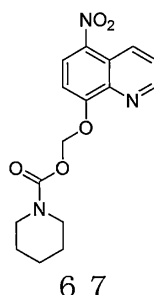
20

MS計算: 539.55; MS実測: 540.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0168】

実施例67: (5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチルピペリジン1-ホルメート(67)の合成

【化105】



30

ステップ1の1-メチルピペラジンの代わりとしてピペリジン塩酸塩を用いた以外、実施例6の製造方法と同様にして、(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチルピペリジン1-ホルメートを得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 Hz, CDCl_3) : 9.23 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 9.09 (dd, $J = 4.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.8$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.42-3.47 (m, 4H), 1.35-1.63 (m, 6H)。

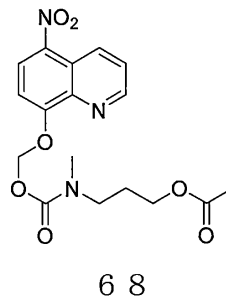
MS計算: 331.33; MS実測: 332.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0169】

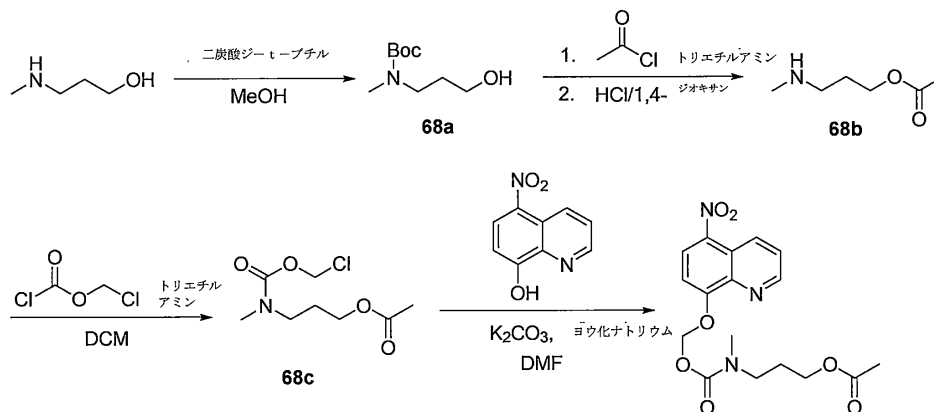
実施例68: 3-(メチル((5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メトキシ)カルボニル)アミノ)プロピルアセテート(68)の合成

50

【化 1 0 6】



10



20

ステップ 1：t - ブチル（3 - ヒドロキシプロピル）メチルカルバメート（68a）の製造
室温で、トリエチルアミン（1.36 g, 13.44 mmol）を3 - メチルアミノ - 1 - プロパノール（1.00 g, 11.22 mmol）のメタノール（10 mL）溶液に加えて、
30 攪拌して透明とした。二炭酸ジ t - ブチル（2.94 g, 13.47 mmol）を滴下して、16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮させ、ジクロロメタンで希釈し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、ろ液を減圧濃縮させ、t - ブチル（3 - ヒドロキシプロピル）メチルカルバメート粗製品（2.20 g）を得た。

ステップ 2：3 - （メチルアミノ）プロピルアセテート（68b）の製造

室温で、トリエチルアミン（0.64 g, 6.32 mmol）をt - ブチル（3 - ヒドロキシプロピル）メチルカルバメート（1.00 g, 5.28 mmol）のジクロロメタン（5 mL）溶液に加えて、攪拌して透明とした。反応系を0℃に降温し、塩化アセチル（0.50 g, 6.37 mmol）を滴下して、室温に自然昇温した後、1時間攪拌した。反応液をろ過して、ジクロロメタンでリンスし、ろ液を濃縮させ、固体粗製品を得た。0℃で、粗製品に塩化水素のジオキサン溶液（3.3 mL, 4 M）を滴下し、16時間攪拌した。反応液を濃縮させて、3 - （メチルアミノ）プロピルアセテート粗製品を得た。

40

ステップ 3：3 - （（クロロメトキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）プロピルアセテート（68c）の製造

3 - （メチルアミノ）プロピルアセテート粗製品をジクロロメタン（8 mL）で透明とし、0℃で、溶液にトリエチルアミン（1.07 g, 10.57 mmol）、クロロギ酸クロロメチル（0.68 g, 5.27 mmol）を順次加えて、室温に自然昇温し、1時間攪拌した。水を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過後、減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離剤：83%石油エーテル / 17%酢酸エチル）により精

50

製して、3 - (((クロロメトキシ) カルボニル) (メチル) アミノ) プロピルアセテート (400 mg、収率 34%) を得た。

ステップ 4 : 3 - (メチル (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) カルボニル) アミノ) プロピルアセテート (68) の製造

室温で、ニトロキノリン (340 mg, 1.79 mmol)、炭酸カリウム (297 mg, 2.15 mmol)、ヨウ素ナトリウム (27 mg, 0.18 mmol) を N,N - ジメチルホルムアミド (8 mL) に加えて、均一に攪拌した。反応系を 60 に昇温して、15 分間攪拌した後、3 - (((クロロメトキシ) カルボニル) (メチル) アミノ) プロピルアセテート (400 mg, 1.79 mmol) を加えて、16 時間攪拌した。水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出して、有機相を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過後、減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー分取プレート (展開剤 : 5% メタノール / 95% ジクロロメタン) により精製して、3 - (メチル (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) カルボニル) アミノ) プロピルアセテート (196 mg、収率 29%) を得た。

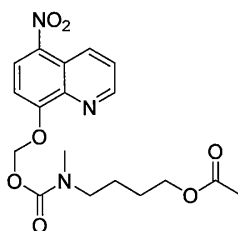
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.20 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.64 - 8.46 (m, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.05 (dd, $J = 28.3, 3.6$ Hz, 2H), 3.38 (dd, $J = 14.3, 7.2$ Hz, 2H), 3.02 - 2.89 (m, 3H), 2.03 (dd, $J = 17.5, 3.7$ Hz, 3H), 1.86 (d, $J = 24.3$ Hz, 2H)。

MS計算: 377.3; MS実測: 378.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 7 0 】

実施例 69 : 4 - (メチル (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) カルボニル) アミノ) ブチルアセテート (69) の合成

【 化 1 0 7 】



69

ステップ 1 の 3 - メチルアミノ - 1 - プロパノールの代わりとして 4 - メチルアミノ - 1 - ブタノールを用いた以外、実施例 68 の製造方法と同様にして、4 - (メチル (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) カルボニル) アミノ) ブチルアセテートを得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.18 (dd, $J = 8.9, 1.3$ Hz, 1H), 9.06 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.8, 3.9$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 4.04 (dd, $J = 27.3, 21.6$ Hz, 2H), 3.36 - 3.22 (m, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 3H), 2.01 (d, $J = 19.7$ Hz, 3H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 1.53 (s, 2H)。

MS計算: 391.4; MS実測: 392.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 7 1 】

実施例 70 及び 71 : ジ t - ブチル (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチルホスフェート (70) 及び (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチルジヒドロホスフェート (71) の合成

10

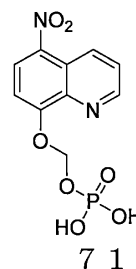
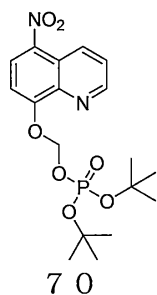
20

30

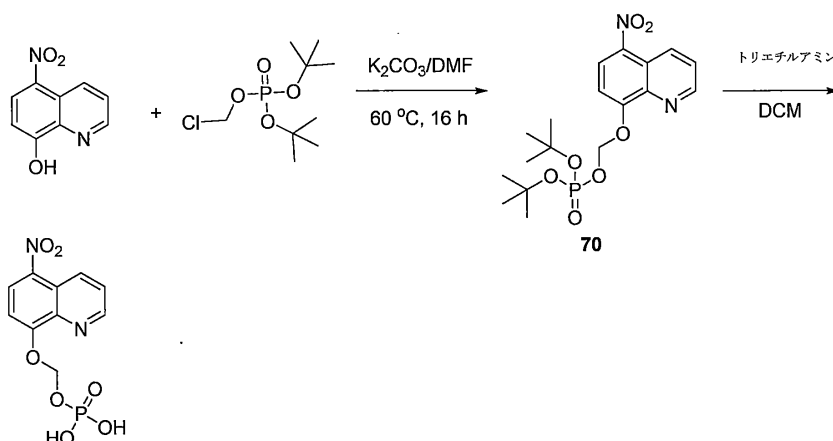
40

50

【化 108】



10



20

ステップ1：ジ t - ブチル (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチルホスフェート (70) の製造

室温で、炭酸カリウム (1 . 4 5 g , 10 . 5 2 m m o l) をニトロキノリン (1 . 0 g , 5 . 2 6 m m o l) 、ジ t - ブチルクロロメチルホスフェート (2 . 0 4 g , 7 . 8 9 m m o l) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 7 m L) 溶液に加えた。反応液を 60 で 2 時間攪拌した。水を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタン (1 0 0 m L x 3) で抽出し、有機相を 1 M 塩酸、1 M 炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : 5 % n - ヘキサン / 9 5 % 酢酸エチル) により精製して、ジ t - ブチル (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチルホスフェート (5 70 m g 、収率 : 2 6 %) を得た。

30

MS[M+H]⁺:413.3。

ステップ2：(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチルジヒドロホスフェート (71) の製造

40

室温で、トリフルオロ酢酸 (7 m l) をジ t - ブチル (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチルホスフェート (520 m g , 1 . 1 8 m m o l) のジクロロメタン (7 m l) 溶液に緩やかに滴下した。反応液を室温で 2 時間攪拌した後、減圧濃縮させた。飽和炭酸水素ナトリウム溶液で P H = 7 に調整した後、固体を沈殿して析出させ、ろ過して粗製品を得た。粗製品を分取液体クロマトグラフィー (アジレント 1 2 6 0 分取液体クロマトグラフィー : アセトニトリル / 水勾配 9 5 / 5 - 5 0 / 5 0) により精製して、生成物 (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチルジヒドロホスフェート (1 00 . 2 4 m g 、収率 : 2 4 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, D₂O): 8.97-8.94 (m , 1 H) , 8.76-8.75 (m , 1 H) , 8.42 (d , J

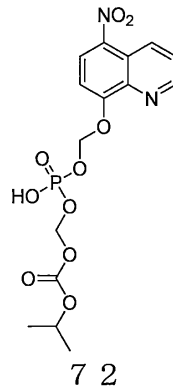
50

= 8.8 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 11.2 Hz, 1H)。
MS計算: 300.0; MS実測: 301.0 [M+H]⁺。

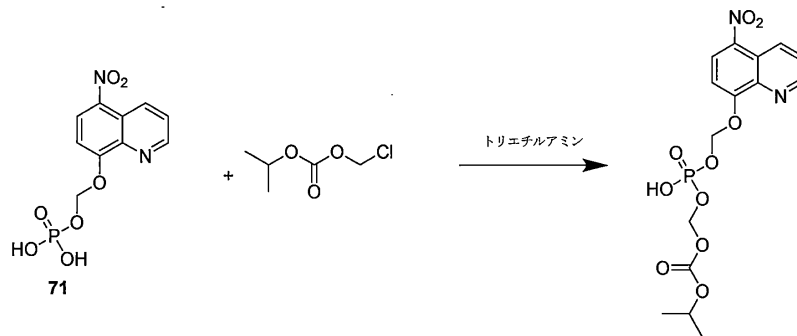
【 0 1 7 2 】

実施例 7 2 : (ヒドロキシ((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) ホスホ
リルオキシ) メチルイソプロピルカルボキシラート (7 2) の合成

【 化 1 0 9 】



10



20

30

ステップ 1 : (ヒドロキシ((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) ホスホ
リルオキシ) メチルイソプロピルカルボキシラート (7 2) の製造

(5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メチルジヒドロホスフェート塩酸塩 (6 7 2 m
g, 2 m m o l、合成ステップは実施例 7 1 を参照)、クロロメチル炭酸イソプロピル (1
. 2 2 g, 8 m m o l)、及びトリエチルアミン (1 . 0 1 g、1 0 m m o l) を D M F
2 0 m L に投入して、5 0 で 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮させ、残留物を p r e
- H P L C (アジレント 1 2 6 0 分取液体クロマトグラフィー : アセトニトリル / 水勾配
9 5 / 5 - 5 0 / 5 0) により精製して、(ヒドロキシ((5 - ニトロキノリン - 8 - イ
ルオキシ) メトキシ) ホスホリルオキシ) メチルイソプロピルカルボキシラート (1 2 1
m g、収率 1 4 . 5 %) を得た。

40

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 9.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.91 ~ 5.94 (m, 2H), 5.45 ~ 5.49 (m, 2H), 4.72 ~ 4.75 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

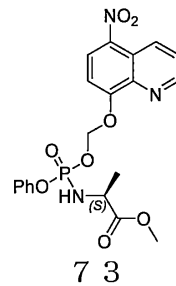
MS計算: 416.28; MS実測: 417.1 [M+H]⁺。

【 0 1 7 3 】

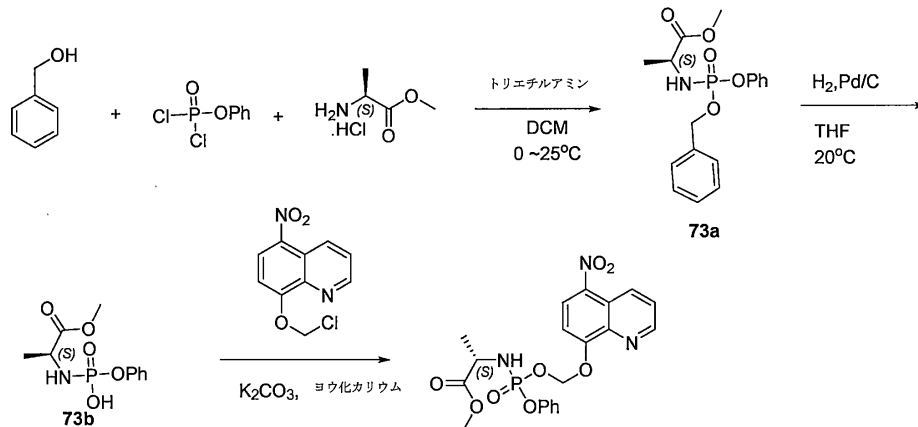
実施例 7 3 : (2 S) - メチル 2 - (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキ
シ) (フェノキシ) ホスホリルアミノ) プロピオネート (7 3) の合成

50

【化 1 1 0】



10



20

ステップ1：(2S)-メチル2-(ベンジルオキシ(フェノキシ)ホスホリルアミノ)プロピオネート(73a)の製造

室温で、ベンジルアルコール(2g, 18.49mmol)とフェニルジクロロホスフェート(4.29g, 20.34mmol)を40mLジクロロメタンに加えて、反応液を氷浴で0~5℃に冷却し、トリエチルアミン(7.47g, 73.96mmol)を緩やかに加えて、次に、L-アラニンメチルエステル塩酸塩(2.84g, 20.34mmol)を加えて、20分間攪拌した後、室温で5時間攪拌した。反応液を20mL×2水で洗浄し、有機相を減圧濃縮させ、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=10:1)により精製し、(2S)-メチル2-(ベンジルオキシ(フェノキシ)ホスホリルアミノ)プロピオネート(4.2g、収率：65.6%)を得た。

30

ステップ2：(2S)-メチル2-(ヒドロキシ(フェノキシ)ホスホリルアミノ)プロピオネート(73b)の製造

室温で、(2S)-メチル2-(ベンジルオキシ(フェノキシ)ホスホリルアミノ)プロピオネート(2.5g, 7.16mmol)をテトラヒドロフラン25mLに溶解し、500mgのウェットPd/Cを加えた。水素雰囲気下、反応液を室温で8時間攪拌した。次に、反応液をろ過して、ろ液を減圧濃縮させ、(2S)-メチル2-(ヒドロキシ(フェノキシ)ホスホリルアミノ)プロピオネート(1.5g、収率：81%)を得た。

40

ステップ3：(2S)-メチル2-(((5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メトキシ)(フェノキシ)ホスホリルアミノ)プロピオネート(73)の製造

室温で、(2S)-メチル2-(ヒドロキシ(フェノキシ)ホスホリルアミノ)プロピオネート(1.5g, 5.79mmol)と5-ニトロ-8-(クロロメトキシ)キノリン(1a)(921mg, 3.86mmol)をDMF 20mLに溶解し、次に、触媒量のKI(10mg)と炭酸カリウム(1.6g、11.58mmol)を加えて、室温で6時間攪拌した。反応液をろ過して、ろ液を減圧濃縮させ、残留物をシリカゲルカラムクロマ

50

トグラフィー (DCM : MeOH = 40 : 1) により精製して、(2S) - メチル 2 - (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリルアミノ) プロピオネート (160 mg、収率 : 8.9%) を得た。

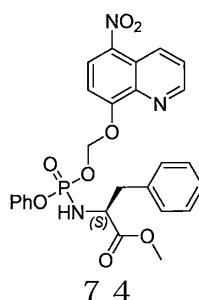
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 9.05 ~ 9.06 (m, 1H), 8.99 ~ 9.01 (m, 1H), 8.54 (dd, $J = 8.4, 3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.8\text{ Hz}, 4.0\text{ Hz}$, 1H), 7.50 ~ 7.55 (m, 1H), 7.25 ~ 7.30 (m, 2H), 7.09 ~ 7.18 (m, 3H), 6.29 ~ 6.35 (m, 1H), 6.03 ~ 6.11 (m, 2H), 5.60 (br, 1H), 3.88 ~ 3.97 (m, 1H), 3.54 (d, $J = 10\text{ Hz}$, 3H), 1.18 ~ 1.21 (m, 3H)。

MS計算: 461.37; MS実測: 462.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0174】

実施例 74 : (2S) - メチル 2 - (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリルアミノ) - 3 - フェニルプロピオネート (74) の合成

【化111】



ステップ 1 の L - アラニンメチルエステル塩酸塩の代わりとして L - フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩を用いた以外、実施例 73 の製造方法と同様にして、(2S) - メチル 2 - (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリルアミノ) - 3 - フェニルプロピオネートを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 9.03 (d, $J = 4\text{ Hz}$, 1H), 8.99 (dd, $J = 8.8, 1.2\text{ Hz}$, 1H), 8.52 (dd, $J = 8.4, 6.4\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J = 6.4\text{ Hz}, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.50 ~ 7.55 (m, 1H), 7.10 ~ 7.29 (m, 6H), 7.00 ~ 7.09 (m, 2H), 6.98 ~ 6.99 (m, 2H), 6.40 ~ 6.51 (m, 1H), 5.85 ~ 5.95 (m, 2H), 3.98 ~ 4.02 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.95 ~ 3.01 (m, 1H), 2.75 ~ 2.85 (m, 1H)。

MS計算: 537.46; MS実測: 538.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0175】

実施例 75 : (2S) - イソプロピル 2 - (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリルアミノ) プロピオネート (75) の合成

10

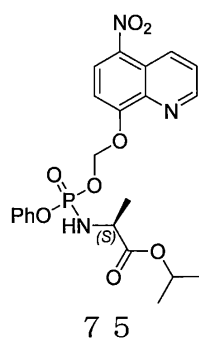
20

30

40

50

【化 1 1 2】



10

ステップ 1 の L - アラニンメチルエステル塩酸塩の代わりとして L - アラニンイソプロピル塩酸塩を用いた以外、実施例 7 3 の製造方法と同様にして、(2S) - イソプロピル 2 - (((5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) メトキシ) (フェノキシ) ホスホリル アミノ) プロピオネートを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): 9.05 ~ 9.06 (m, 1H), 8.99 ~ 9.01 (m, 1H), 8.54 (dd, $J=8.4, 3.2\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J=8.8\text{ Hz}, 4.0\text{ Hz}$, 1H), 7.50 ~ 7.55 (m, 1H), 7.25 ~ 7.30 (m, 2H), 7.09 ~ 7.18 (m, 3H), 6.29 ~ 6.35 (m, 1H), 6.03 ~ 6.11 (m, 2H), 4.85 ~ 4.95 (m, 1H), 3.88 ~ 3.97 (m, 1H), 1.18 ~ 1.21 (m, 9H)。

20

MS計算: 489.42; MS実測: 490.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 7 6 】

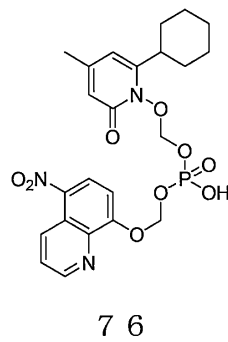
実施例 7 6 : (6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イルオキシ) メチル (5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ) リン酸水素メチル (7 6) 合成

30

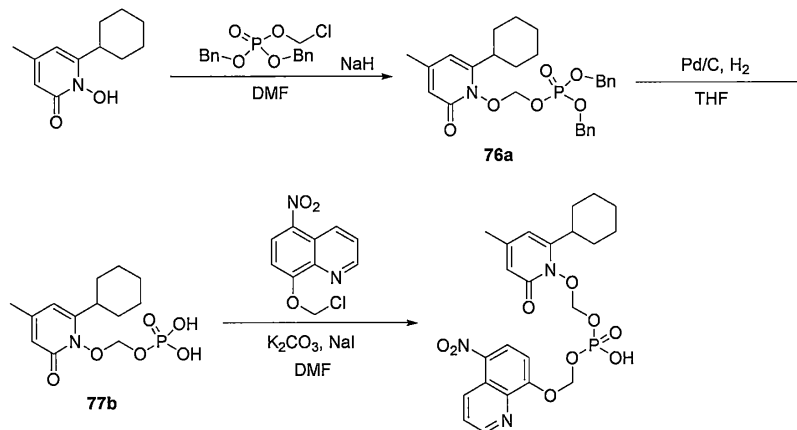
40

50

【化 1 1 3】



10



20

ステップ1：ジベンジル（6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1（2 H） - イルオキシ）メチルホスフェート（76a）の製造

0 で、水素化ナトリウム（純度：60%，0.42 g，10.5 mmol）を6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ピリジン - 1 - ヒドロキシ - 2 - オン（達瑞化学社から購入）（2.00 g，9.65 mmol）のN,N - ジメチルホルムアミド（30 mL）溶液に加えて、30分間攪拌後、ジベンジル（クロロメチル）ホスフェート（4.10 g，12.5 mmol）を加えて、室温に自然昇温し、5時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出して、有機相を飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過後、減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離剤：75%石油エーテル / 25%酢酸エチル）により精製して、ジベンジル（6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1（2 H） - イルオキシ）メチルホスフェート（1.58 g、収率33%）を得た。

30

ステップ2：（6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1（2 H） - イルオキシ）メチルジヒドロホスフェート（76b）の製造

室温で、含有量10%のパラジウム炭素（0.20 g）をジベンジル（6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1（2 H） - イルオキシ）メチルホスフェート（1.58 g，3.18 mmol）のテトラヒドロフラン（16 mL）溶液に加えた。水素雰囲気下、3時間攪拌した。反応液をろ過して、テトラヒドロフランでリンスし、ろ液を減圧濃縮させ、（6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1（2 H） - イルオキシ）メチルジヒドロホスフェート（0.35 g、収率35%）を得た。

40

ステップ3：（6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - 2 - オキソピリジン - 1（2 H） - イルオキシ）メチル（5 - ニトロキノリン - 8 - イルオキシ）リン酸水素メチル（76）の製造

50

室温で、(6-シクロヘキシル-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イルオキシ)メチルジヒドロホスフェート(350mg, 1.10mmol)、炭酸カリウム(305mg, 2.21mmol)、ヨウ素ナトリウム(28mg, 0.19mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(7mL)に加えて、均一に撹拌した。反応系を40℃に昇温して、10分間撹拌した後、5-ニトロ-8-クロロメトキシキノリン(1a)(448mg, 1.88mmol)を加えて、4時間撹拌した。水を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルで不純物を逆抽出し、水相を凍結乾燥した後、逆相系95%水/5%アセトニトリルを分取液体クロマトグラフィー(アジレント1260分取液体クロマトグラフィー:アセトニトリル/水勾配95/5-50/50)により精製して、(6-シクロヘキシル-4-メチル-2-オキソピリジン-1(2H)-イルオキシ)メチル(5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)リン酸水素メチル(66mg、収率12%)を得た。

10

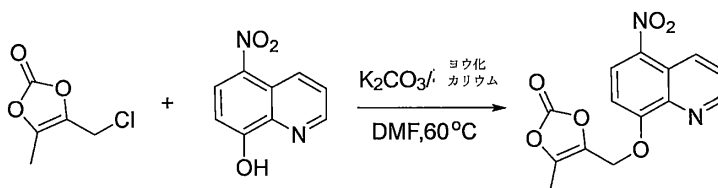
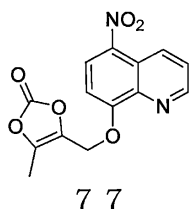
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.00 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 5.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.94 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 1.79 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 1H), 1.47 - 1.13 (m, 6H)。MS計算: 519.4; MS実測: 520.2[M+H] $^+$ 。

【0177】

実施例77: 4-メチル-5-((5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル)-1,3-ジオキサゾール-2-オン(77)の合成

【化114】

20



30

60℃で、ヨウ素カリウム(83mg, 0.5mmol)、4-クロロメチル-5-メチル-1,3-ジオキサゾール-2-オン(1.8g, 12mmol)をニトロキノリン(1.9g, 10mmol)、炭酸カリウム2.7g, 20mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に回分式に加え、反応液2時間撹拌した。水を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタン(100mL x 3)で抽出し、有機相を1M塩酸、1M炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し減圧濃縮させた。残留物を逆相高速液体クロマトグラフィー(カラムはEclipse XDB-C18(21.2mm x 250mm, 7μm)、移動相はアセトニトリル-0.1%ギ酸、流速は20.0mL/minである)により分離して、4-メチル-5-((5-ニトロキノリン-8-イルオキシ)メチル)-1,3-ジオキサゾール-2-オン(0.6g、収率20%)を得た。

40

^1H -NMR (400 Hz, CDCl_3) : 9.23 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 9.09 (dd, $J = 4.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.8, 4.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。

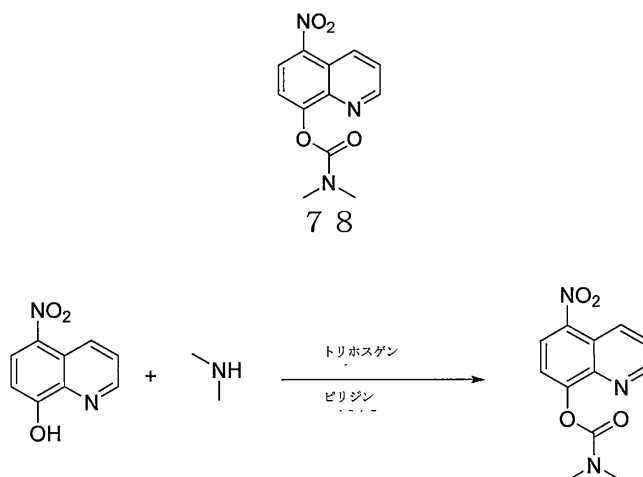
50

MS計算: 302.24; MS実測: 303.1 [M+H]⁺。

【0178】

実施例78: 5-ニトロキノリン-8-イルジメチルカーバメート(78)の合成

【化115】



0 で、ピリジン(790 mg, 10 mmol)をトリホスゲン(296.75 mg, 1 mmol)のジクロロメタン(6 mL)溶液に緩やかに加えた。室温で20分間撹拌した後、ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液(0.53 mL, 1.07 mmol)を加えた。反応液を1時間撹拌した後、溶媒を減圧除去し、ピリジン(1 mL)、ニトロキシリン(190 mg, 1 mmol)を順次加えて、反応液を110 で3時間撹拌した。水を加えて反応をクエンチし、ジクロロメタン(100 mL x 3)で抽出し、有機相を1 M塩酸、1 M炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過後、減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤: 5% n-ヘキサン/95%酢酸エチル)により精製して、5-ニトロキノリン-8-イルジメチルカーバメート(80 mg、収率31%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : 9.09 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.96 (s, 3H)。

MS計算: 261.07; MS実測: 262.0 [M+H]⁺。

【0179】

実施例79: ビス(5-ニトロキノリン-8-イル)セバケート(79)の合成

10

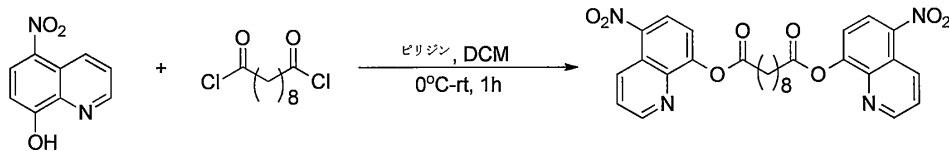
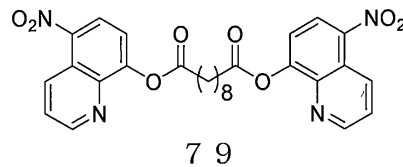
20

30

40

50

【化 1 1 6】



10

0 で、ニトロキシリン (332 mg, 1.76 mmol) とピリジン (417 mg, 5.28 mmol) をセバコイルクロリド (200 mg, 0.84 mmol) のジクロロメタン (6 mL) 溶液に回分式で加えた。反応液を室温で2時間攪拌した後、水を加えて反応をクエンチした。反応液をジクロロメタン (100 mL x 3) で抽出し、有機相を1 M 塩酸、1 M 炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過後、減圧濃縮させた。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤: 5% n-ヘキサン / 95% 酢酸エチル) により精製して、ビス (5-ニトロキノリン-8-イル) セバケート (100 mg、収率22%) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 9.05 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 2H), 8.92 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 2H), 8.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J = 9.2, 4.4$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.52-1.41 (m, 8H)。

MS計算: 546.18; MS実測: 547.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0180】

30

試験例1: 本発明の化合物の水溶性の測定

本発明に係る式 (I) 化合物は、人体に入ると、有効成分であるニトロキシリンを徐放することができ、ニトロキシリンは血管内皮細胞におけるメチオニンアミノペプチダーゼ MetAP2 とサイレンシング情報調節因子2関連酵素を同時に阻害し、腫瘍血管新生を阻害する相乗効果を発揮する。また、ニトロキシリンは腫瘍細胞の増殖を抑制する作用もある。このほか、放出された有効成分であるニトロキシリンは細菌のメチオニンアミノペプチダーゼ MetAP を阻害することで静菌作用を発揮する。

本発明者らは、まず、ニトロキノリン及びニトロキノリンプロドラッグの水溶性について検討した。

実験器具: 96穴フィルタプレート (MSHVN4510又はMSHVN4550、ミリポア社); 電子デジタルボルテックスミキサー (MS3 Digital、IKA); 循環水式多用真空ポンプ (SHB-III、鄭州長城科工貿易有限公司); 天秤 (XS LT 05、メトラー・トレード社); 快適型ミキサー (Eppendorf AG 22331 Hamburg、エッペンドルフ社); 液体クロマトグラフィー (LC-30AD、島津社); 質量分析法 (API4000、米国のアプライドバイオシステムズ社); サンプラー (Analyticals AG System、CTC)。ニトロキノリンは、Journal of Heterocyclic Chemistry, 1971, vol. 8, p 821に開示されている方法により、海門慧聚社に合成を依頼した。

40

実験過程: 500 μL のリン酸緩衝液 ($\text{pH} = 1.2, 4.5, 6.8$ 又は 7.4) をガラス瓶に入れ、化合物粉末2mgを加えて栓を入れ、ミキサー (VORTEX-GENI

50

E 2) にセットして室温で 24 時間混合した。その後、真空吸引ろ過し、ろ過液を処理した後、LC/MS/MS で化合物濃度を測定した。

本発明の化合物の溶解度の結果を表 1 に示す。

【表 2 - 1】

表 1 本発明の化合物の溶解度

化合物 番号	緩衝液 pH	溶解度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	化合物 番号	緩衝液 pH	溶解度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
ニトロキシリン	7.4	351.7 3	化合物 32	7.4	28.43
化合物 1	7.4	91.09	化合物 34	7.4	6.67
化合物 2	7.4	72.66	化合物 35	7.4	0.04
化合物 3	7.4	59.21	化合物 36	7.4	297.8 5
化合物 5	1.2	203.7 1	化合物 40	7.4	7.40
化合物 5	4.5	13.07	化合物 41	7.4	<0.40 *
化合物 5	6.8	11.12	化合物 42	7.4	<0.26 *
化合物 5	7.4	13.03	化合物 43	7.4	<0.25 *
化合物 6	7.4	984.7 5	化合物 44	7.4	19.86
化合物 7	7.4	134.2 6	化合物 47	7.4	284.9 6
化合物 8	7.4	<0.44 *	化合物 49	7.4	104.7 2
化合物 10	7.4	39.13	化合物 51	1.2	91.42
化合物 11	7.4	66.87	化合物 51	4.5	7.07
化合物 12	7.4	1.85	化合物 51	6.8	5.69
化合物 15	7.4	205.2 6	化合物 51	7.4	6.62
化合物 16	1.2	443.4 0	化合物 52	7.4	686.8 9

【表 2 - 2】

化合物 1 6	7. 4	2 5 3. 7 3	化合物 5 3	7. 4	4 5. 5 5
化合物 1 8	7. 4	1 3 2. 2 0	化合物 5 4	7. 4	2 4. 4 5
化合物 2 0	1. 2	1 0 1 2. 5 7	化合物 5 5	7. 4	1 5. 5 4
化合物 2 0	4. 5	1 0 4 5. 4 5	化合物 5 6	7. 4	3 9. 8 3
化合物 2 0	6. 8	9 6 2. 1 0	化合物 5 7	7. 4	1 3 7. 7 8
化合物 2 0	7. 4	9 7 8. 2 6	化合物 6 5	7. 4	9 6 5. 1 0
化合物 2 3	1. 2	9 4 4. 7 8	化合物 6 6	7. 4	5 4 0. 2 7
化合物 2 3	7. 4	8 1 8. 1 8	化合物 7 0	1. 2	6 3 9. 1 6
化合物 2 4	1. 2	9 4 1. 6 6	化合物 7 0	4. 5	8 4 3. 2 0
化合物 2 4	7. 4	7 3. 5 9	化合物 7 0	6. 8	9 4 0. 4 8
化合物 2 5	7. 4	2 7 5. 1 8	化合物 7 0	7. 4	9 9 8. 3 1
化合物 2 8	1. 2	3 4 1. 9 2	化合物 7 2	7. 4	1 0 3 6. 0 9
化合物 2 8	7. 4	2 5. 1 3	化合物 7 7	7. 4	2 1. 2 4
化合物 3 0	1. 2	9 4 0. 1 6	化合物 7 8	7. 4	2 2 5. 5 5
化合物 3 0	7. 4	< 0. 2 5	化合物 7 9	7. 4	0. 0 0 2
化合物 3 1	7. 4	1 0. 8 4			

結論：

プロドラッグ分子の構造を最適化することによって、ニトロキシリンに比べてプロドラッグ分子の水溶性を著しく高めることができ、たとえば化合物 1 8、2 0、2 3、3 0、5 2、6 5、6 6、7 0、7 2 などの水溶性はいずれも数倍に向上し、通水部分の化合物の水溶性は pH 値の変化によって変化せず、この特徴は薬物の製剤開発において特に重要である。

試験例 2：本発明の化合物の肝ミクロソーム及び血漿安定性の測定

本発明の式 (I) 化合物は、インビボでニトロキシリンに分解され、抗がん作用を発揮することが期待される。肝ミクロソーム酵素及び血漿代謝酵素は化合物の体内代謝の重要な手段であるため、インビトロ実験を行い、本発明の化合物の肝ミクロソーム及び血漿中の安定性を測定した。

1. 肝ミクロソーム安定性の測定

実験器具：恒温発振器（SHA-B、国華企業）；遠心分離機（5810R、エッペンドルフ社）、質量分析装置（API4000、米国のアプライドバイオシステムズ社）、液体クロマトグラフィー（LC-30AD、島津社）；サンプラー（CTC AはLytics AG Systemに適用せず、CTC）。

実験過程：100 mMリン酸緩衝液に25 µg/mLのアラメチシン（Aldrich試薬社）、5 mM塩化マグネシウム、及び0.5 mg/mLミクロソーム（XENOTECH）を加えて補酵素を含まない反応溶液を調製した。その後、一部を還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸1 mM（Aldrich試薬社）とウリジンリリン酸グルクロン酸5 mM（Aldrich試薬社）を加えて補酵素を含む反応溶液を調製した。その後、2つの反応溶液に本発明の化合物の作動溶液を加え、化合物の最終濃度を2 µMとした。混合直後に50 µLの溶液を取り出して0分サンプルとし、残りのサンプルを37で30分間インキュベートした後に50 µLを取り出した。取り出したすべてのサンプルについて直ちにタンパク質を沈殿させ、遠心分離して上清を取った後、LC/MS/MSで化合物濃度を測定した。

本発明の化合物のミクロソーム安定性の結果を表2に示す。

【表3-1】

表2 本発明の化合物のミクロソーム安定性

化合物番号	ヒト肝ミクロソーム中の化合物の残留百分率 (%)		イヌ肝ミクロソーム中の化合物の残留百分率 (%)		ラット肝ミクロソーム中の化合物の残留百分率 (%)		マウス肝ミクロソーム中の化合物の残留百分率 (%)	
	コエンザイム添加	コエンザイム無添加	コエンザイム添加	コエンザイム無添加	コエンザイム添加	不コエンザイム添加	コエンザイム添加	コエンザイム無添加
化合物1	0.24	0.76	0.42	0.73	0.15	0.27	0.16	0.27
化合物2	0.27	0.16	0.13	0.18	0.52	0.45	0.10	0.02
化合物3	0.05	0.06	0.16	0.19	0.08	0.04	0.01	0.01
化合物5	0.15	0.88	0.19	4.06	0.16	1.10	0.44	0.34
化合物6	109.46	118.37	38.76	114.53	75.71	99.73	51.08	116.52
化合物7	91.44	96.71	28.07	83.78	69.51	90.84	55.15	82.50
化合物10	0.01	0.04	0.01	0.04	0.02	0.03	適用せず	適用せず
化合物11	0.01	0.01	0.01	0.04	0.05	0.03	適用せず	適用せず

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

化合物 1 2	0. 0 0	0. 0 3	0. 0 0	0. 0 2	0. 0 0	0. 0 2	適用せず	適用せず
化合物 1 3	0. 0 1	0. 0 2	0. 0 2	0. 0 2	0. 0 1	0. 0 2	適用せず	適用せず
化合物 1 8	2. 6 5	5. 0 6	0. 1 4	1. 4 0	0. 0 6	4. 6 3	0. 2 6	0. 0 0
化合物 2 0	2 6. 9 2	5 9. 4 2	3 3. 1 3	5 3. 5 0	3. 6 4	4 6. 8 2	0. 0 9	4 9. 0 7
化合物 4 6	0. 0 0	0. 0 6	0. 0 1	0. 0 3	0. 0 0	0. 0 5	適用せず	適用せず
化合物 4 7	0. 0 3	0. 0 2	0. 0 1	0. 0 2	0. 0 1	0. 0 2	0. 0 4	0. 0 4
化合物 4 8	0. 0 8	0. 1 0	0. 0 3	0. 0 2	0. 0 6	0. 0 3	0. 0 3	0. 0 5
化合物 4 9	0. 0 3	0. 0 3	0. 0 1	0. 0 1	0. 0 1	0. 0 3	0. 0 1	0. 0 3
化合物 5 1	0. 0 6	0. 2 5	0. 0 7	0. 2 8	0. 0 8	2. 9 2	0. 0 2	0. 0 9
化合物 5 2	1 0 2. 2 4	1 0, 8. 4 6	8 5. 6 7	9 1. 8 2	1 0 1. 3 4	9 9. 3 9	9 5. 1 6	1 0 5. 6 9
化合物 5 3	7 9. 9 8	8 4. 6 1	7 0. 3 8	8 2. 5 9	5 4. 5 8	5 4. 7 7	3 2. 1 3	5 5. 8 0

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

化合物 5 4	3 1. 4 9	2 9. 4 0	6 1. 3 8	7 0. 3 1	1 0. 7 7	1 3. 9 7	9. 8 5	3 1. 9 0
化合物 5 5	6 1. 2 4	8 1. 9 1	7 0. 7 3	8 4. 6 5	8. 5 8	5 2. 7 6	2. 0 1	9 0. 3 9
化合物 5 6	0. 1 2	7 1. 6 6	1 4. 9 4	1 1 8. 3 5	0. 4 5	6 2. 1 7	0. 4 4	1 0 3. 0 5
化合物 5 7	0. 1 6	0. 1 5	0. 0 3	7 5. 5 0	2 3. 0 6	4 4. 3 3	5. 5 7	7 6. 6 9
化合物 6 5	2 9. 8 8	3 9. 1 5	6 5. 0 8	9 3. 3 6	4. 3 3	5 9. 3 8	0. 7 2	2. 6 3
化合物 6 6	9. 7 7	7 4. 4 5	1 3. 0 5	6 7. 4 3	0. 0 6	1 2. 1 0	0. 0 2	4. 3 2
化合物 7 0	9 1. 2 0	9 1. 7 6	9 1. 4 2	9 0. 9 0	9 4. 3 4	9 6. 7 9	適用せず	適用せず
化合物 7 5	1. 6 4	6. 4 5	1 2. 9 5	4 8. 9 0	0. 0 0	0. 0 2	適用せず	適用せず
化合物 7 8	1 4. 4 6	9 0. 3 7	0. 3 6	9 8. 4 1	2. 4 0	9 1. 5 0	0. 0 0	1 0 0. 1 8
化合物 7 9	1. 7 1	2. 8 4	1. 1 8	4. 7 5	3. 0 2	3. 3 7	0. 9 8	1. 4 1

結論：

プロドラッグ分子の構造を最適化することによって、異なるタイプのミクロソーム安定性化合物を得ることができ、化合物 6、7、5 2、5 3 などのミクロソーム安定性はこのような化合物が体内で更に長い半減期を持つ可能性があることを示している。ミクロソームが不安定である別の種類の化合物は、化合物が体内に入ると迅速にニトロキシリンに変換できることを示し、不要な生物毒性の可能性を低減する。2 種類を分析した結果、いずれも薬物として開発する優位性及び特徴を持っている。

2. 血漿安定性測定

実験器具：恒温発振器（S H A - B、国華企業）；遠心分離機（5 8 1 0 R、エッペンドルフ社）、質量分析装置（A P I 4 0 0 0、米国のアプライドバイオシステムズ社）、液体クロマトグラフィー（L C - 3 0 A D、島津社）；サンプラー（C T C A は L y t i c s A G S y s t e m に適用せず、C T C）。

実験動物：ヒト（ロット番号：B R H 1 3 4 3 1 6 5）、ラット（ロット番号：R A T 3 3 6 7 2 8）、マウス（ロット番号：M S E 2 8 0 0 0 0）、イヌ（ロット番号：B G L 9 9 1 3 7）、サル（ロット番号：P H - M o n k e y - 2 0 1 8 0 8 2 1）の血漿は上海斯信生物科技有限公司由来である。

実験過程：本発明の化合物を有機溶媒に溶解して 1 m M の作動液にし、次に、3 μ L を採取してプレインキュベートしたヒト又はラット血漿 5 9 7 μ L に加え、均一に混合した。その後、速やかに 5 0 μ L を取り出して 0 分サンプルとし、残りのサンプルを 3 7 で恒温インキュベートし、1 5、3 0、6 0、及び 1 2 0 分に 5 0 μ L ずつ取り、すべてのサンプルを取り出した直後に蛋白を沈殿させ、遠心分離して上清を取って、L C / M S / M

S で化合物濃度を測定した。

本発明の化合物の血漿安定性の結果を表 3 に示す。

【表 4 - 1】

表 3 本発明の化合物の血漿安定性の結果

化合物 番号	血漿種属	血漿中の化合物の残留百分率 (%)				
		0 分間	1 5 分間	3 0 分間	6 0 分間	1 2 0 分間
ニトロキシ リン	ヒト	1 0 0 . 0	9 9 . 3	9 8 . 3	1 0 0 . 6	9 1 . 6
	ラット	1 0 0 . 0	9 3 . 9	9 4 . 1	9 5 . 3	8 8 . 4
	マウス	1 0 0 . 0	9 5 . 8	9 7 . 4	9 7 . 4	9 3 . 0
	イヌ	1 0 0 . 0	1 0 0 . 8	1 0 1 . 1	9 5 . 3	9 8 . 4
	サル	1 0 0 . 0	1 0 1 . 2	1 0 4 . 0	1 0 1 . 8	1 0 0 . 4
化合物 4	ヒト	1 0 0 . 0	8 0 . 9	7 0 . 7	5 4 . 7	3 1 . 4
	ラット	1 0 0 . 0	0 . 0	0 . 0	0 . 0	0 . 0
	イヌ	1 0 0 . 0	8 0 . 0	5 6 . 3	3 2 . 7	1 8 . 2
	サル	1 0 0 . 0	4 . 8	0 . 3	0 . 0	0 . 0
化合物 5	ヒト	1 0 0 . 0	6 8 . 5	3 9 . 5	1 1 . 9	1 . 6
	ラット	1 0 0 . 0	2 . 2	0 . 0	0 . 0	0 . 0
	イヌ	1 0 0 . 0	7 5 . 0	5 0 . 6	2 7 . 1	1 2 . 0
	サル	1 0 0 . 0	0 . 0	0 . 0	0 . 0	0 . 0

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

化合物 6	ヒト	100.0	97.5	106.0	95.0	99.3
	ラット	100.0	95.5	98.8	90.2	89.4
	マウス	100.0	97.7	95.4	98.9	92.1
	イヌ	100.0	111.5	111.9	114.6	105.9
	サル	100.0	98.3	101.1	91.6	98.9
化合物 7	ヒト	100.0	93.5	97.8	99.6	105.2
	ラット	100.0	94.0	98.6	95.0	91.6
	マウス	100.0	98.5	98.8	96.1	89.3
	イヌ	100.0	104.0	107.2	106.5	101.8
	サル	100.0	96.5	105.9	99.0	98.7
化合物 5 1	ヒト	100.0	97.2	98.0	94.1	84.6
	ラット	100.0	70.2	67.8	48.0	35.3
	イヌ	100.0	103.7	93.7	89.1	93.3
	サル	100.0	96.4	87.0	78.1	69.0
化合物 5 2	ヒト	100.0	95.6	94.1	89.2	83.3
	ラット	100.0	102.5	90.1	84.6	71.3
化合物 5 3	イヌ	100.0	96.3	92.3	78.6	67.3

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

化合物 5 4	ヒト	100.0	108.6	103.3	93.4	71.9
	ラット	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	イヌ	100.0	100.3	99.2	92.4	74.7
化合物 5 5	ヒト	100.0	91.3	94.5	92.1	68.7
	ラット	100.0	48.9	24.7	5.0	0.3
	イヌ	100.0	99.6	97.5	83.3	70.1
化合物 5 6	ヒト	100.0	98.9	98.2	103.6	93.2
	ラット	100.0	2.8	0.1	0.0	0.0
化合物 5 7	ヒト	100.0	99.8	93.0	76.2	60.2
	ラット	100.0	0.1	0.0	0.0	0.0
化合物 5 8	ヒト	100.0	95.2	83.6	60.9	21.6
	ラット	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	イヌ	100.0	96.3	90.4	74.4	49.8
化合物 5 9	ヒト	100.0	102.3	100.9	103.1	100.3
	ラット	100.0	95.8	94.1	92.4	92.4
	イヌ	100.0	96.7	95.0	102.8	99.9
化合物 6 2	ヒト	100.0	95.4	101.8	99.7	92.7
	ラット	100.0	92.4	97.3	95.8	89.0

10

20

【表 4 - 4】

化合物 7 0	ヒト	100.0	85.6	89.0	75.2	74.4
	ラット	100.0	93.4	80.7	84.1	72.9
化合物 7 5	ヒト	100.0	98.5	94.0	87.2	65.5
	ラット	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	イヌ	100.0	98.3	95.6	80.8	67.8
化合物 7 9	ヒト	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	ラット	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0

30

40

結論：

プロドラッグ分子の構造を最適化することによって、異なるタイプの血漿安定性化合物を得ることができ、化合物 6、7、52、53、54、55、56、57、58、59、62、70、75 などの血漿安定性はこのような化合物が体内で更に長い半減期を持つ可能性があることを示している。血漿が不安定である別の種類の化合物は、体内に入ると、化合物が迅速にニトロキシリンに変換されることを示し、不要な生物毒性の可能性を低減する。2 種類を分析した結果、いずれも薬物として開発する優位性と特徴を持っている。

【0181】

試験例 3：本発明の化合物のラット薬物動態学的測定

ニトロキシリンは主に肝を介して二相代謝を行い、代謝速度が速いため、体内での半減期

50

が短い。本発明はその構造を改変し、化学合成法により式(Ⅰ)化合物を13種類製造した。本試験はラットにニトロキシリン及び式(Ⅰ)化合物をそれぞれ単回静脈或いは経口投与した後、ラット血漿中の化合物ニトロキシリンの濃度の変化を研究し、これにより、ニトロキシリン及び式(Ⅰ)化合物のラット体内における薬物動態学的行為を評価した。

1. 実験器具

タンデム四重極質量分析計(API 4000、米国のアプライドバイオシステムズ社)、液体クロマトグラフィー(1200、アジレント社)、オートサンプラー(CTC Analytix HTC PALには適用せず)、米国のアプライドバイオシステムズ社Alyst v1.6.2には適用せず、低温冷凍遠心分離機(1-15PK、シグマ)、渦発振器(VX-III、北京踏錦科技有限公司)。

10

2. 薬物動態学的実験

雄性SDラット(北京維通利華実験動物技術有限公司、実験動物生産許可証番号: SCXK(京)2016-0006、実験動物合格証番号: 11400700325643)、各群ごとに3匹、体重180~250g、6~7週齢、投与前一夜断食、自由飲水、投与4時間後給餌。測定対象化合物をEPチューブに入れ、DMSO 1.017mL、solurol 2.035mL、及び滅菌注射用水(三者の体積比は1:2:17、v:v:v)を加え、20分超音波処理して十分に溶解させた(化合物の配合濃度: 0.005mmol/mL)。静脈内投与量は0.01mmol/kg、経口投与量は0.1mmol/kgであった。投与前(0時間)と投与後0.0833、0.25、0.5、1、2、4、6、8、10、24、28、32、48時間(サンプリングポイントは状況により調整)に眼窩静脈叢から全血0.3mLを採取し、EDTA-K2(Aldrich試薬社)抗凝固を含む遠心チューブに入れ、採取後碎氷中に置いた。0.5時間以内に5000rpm条件下で5分間遠心分離し、血漿をすべて分離し、別のきれいな遠心管内に置き、100:3(血漿/安定液、v/v)の割合で安定液を加え、-20℃の冷蔵庫に置いて測定に備えた。

20

安定液の調製方法: ビタミンC(Aldrich社)200mgを生理食塩水8mLに溶解した後、ギ酸2mLを加えて十分に混和した。

3. サンプル濃度の測定

検量線: 一連の検量線の作動液を調製し、空白ラット血漿50μLに5μLを加え、150μLの内標準作動液(ジフェンヒドラミン(Aldrich試薬社)のアセトニトリル溶液を2ng/mL含む)を加え、1分間ボルテックス振とうした。4、12000回転/分の条件で10分間遠心分離し、上清100μLをサンプリング管に採取し、10μLを液体クロマトグラフ質量分析計に注入して測定した。

30

測定対象サンプル: 測定対象サンプル血漿50μLに作動液の希釈液5μLを加えた後、内標準作動液(ジフェンヒドラミン2ng/mLのアセトニトリル溶液を含む)150μLを加え、1分間ボルテックス振とうした。4、12000回転/分の条件で10分間遠心分離し、上清100μLをサンプリング管に採取し、10μLを液体クロマトグラフ質量分析計に注入して測定した。WinNonlin V6.2非房室モデルを用いて薬物動態学的パラメータを計算した。

測定結果を表4~表45に示す。

40

【表 5】

表 4 ニトロキシリンを静脈注射投与したSDラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時間 (時間)	ニトロキシリン血漿濃度 (ng/mL)				
	ラット-01	ラット-02	ラット-03	平均値	標準偏差
0.00	<5.0	<5.0	<5.0	適用せず	適用せず
0.08	2935	3098	6177	4070	1827
0.25	588	853	897	779	167
0.50	71.1	297	196	188	113
1.0	16.0	35.5	18.4	23.3	10.6
2.0	26.4	23.5	10.9	20.3	8.25
4.0	7.77	<5.0	8.34	8.06	適用せず
6.0	<5.0	<5.0	<5.0	適用せず	適用せず
8.0	<5.0	<5.0	<5.0	適用せず	適用せず
10	<5.0	<5.0	<5.0	適用せず	適用せず
24	<5.0	<5.0	<5.0	適用せず	適用せず
半減期 (h)	0.614				

10

20

【表 6】

表 5 ニトロキシリンを経口投与したSDラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時間 (時間)	ニトロキシリン血漿濃度 (ng/mL)				
	ラット-04	ラット-05	ラット-06	平均値	標準偏差
0.00	<5.0	<5.0	<5.0	適用せず	適用せず
0.08	13864	9616	9797	11092	2402
0.25	9102	3736	5661	6167	2718
0.50	2214	1248	2410	1957	622
1.0	1146	639	766	850	263
2.0	278	334	406	339	63.8
4.0	161	168	54.4	128	63.5
6.0	12.2	54.2	16.9	27.7	23.0
8.0	8.37	36.7	5.77	16.9	17.1
10	8.82	14.6	<5.0	11.7	適用せず
24	<5.0	14.6	<5.0	適用せず	適用せず
半減期 (h)	1.39				

30

40

【表 7】

表 6 化合物 1 を経口投与した SD ラットのニトロキシリンの血漿濃度							
時間 (時間)	ニトロキシリン血漿濃度 (ng/mL)					平均値	標準偏差
	ラットー	ラットー	ラットー	ラットー	ラットー		
	0 7	0 8	0 9	1 0	1 1		
0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8	3 6 8	6 5 7	1 0 0	7 4 4	7 5 2	5 2 4	2 8 3
3	4. 8	7. 0	6. 5	6. 2	5. 6	8. 0	8. 1
0. 2 5	2 6 5	7 6 4	2 3 9	2 8 2	4 0 0	3 9 0	2 1 7
	9. 6	6. 7	9. 6	9. 4	0. 6	7. 2	8. 5
0. 5	5 0 2.	2 5 8	2 1 1	9 6 7.	2 1 0	1 6 5	8 7 7.
	1	9. 2	1. 5	5	0. 7	4. 2	7
1	3 7 6.	3 3 2.	4 2 5.	3 9 1.	8 3 7.	4 7 2.	2 0 6.
	9	3	8	7	3	8	5
2	3 1 1.	1 8 6.	1 8 4.	6 6. 8	2 7 3.	2 0 4.	9 4. 8
	9	8	7		1	7	
4	2 9 1.	1 3 0.	1 7 0.	1 1 7.	1 6 6.	1 7 5.	6 8. 7
	1	9	4	0	5	2	
6	9 1. 5	1 3 8. 7	6 1. 7	4 7. 7	7 9. 7	8 3. 9	3 4. 9
8	3 4. 7	1 1. 7	4 4. 3	3 5. 1	4 6. 9	3 4. 5	1 3. 9
1 0	3 2. 3	< 5. 0	2 1. 0	2 0. 0	2 7. 0	2 5. 1	5. 7
2 4	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)	2. 0 8						

10

20

30

40

50

【表 8】

表 7 化合物 1 を静脈内投与した S D ラットのニトロキシソリンの血漿濃度					
時間 (時間)	ニトロキシソリン血漿濃度 (ng/mL)				標準 偏差
	ラットー 1 2	ラットー 1 3	ラットー 1 4	平均 値	
0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8 3 3	3 2 9 9. 5	3 6 7 2. 1	4 2 0 3. 7	3 7 2 5. 1	4 5 4. 4
0. 2 5	5 5 8. 5	6 2 6. 9	9 1 5. 1	7 0 0. 2	1 8 9. 2
0. 5	5 4. 6	7 7. 1	1 9 1. 1	1 0 7. 6	7 3. 2
1	1 0. 9	1 5. 2	2 7. 9	1 8. 0	8. 9
2	1 0. 0	1 1. 8	7. 3	9. 7	2. 3
4	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
6	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
8	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
1 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
2 4	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)	0. 3 2 5				

10

20

【表 9】

表 8 化合物 3 を静脈内投与した S D ラットのニトロキシソリンの血漿濃度					
時間 (時間)	ニトロキシソリン血漿濃度 (ng/mL)				標準 偏差
	ラットー 1 5	ラットー 1 6	ラットー 1 7	平均 値	
0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8 3	4 7 2 9. 3	7 3 2 6. 0	8 0 8 5. 4	6 7 1 3. 6	1 7 5 9. 9
0. 2 5	6 9 8 7. 4	1 3 1 2 9. 6	1 4 2 7 8. 7	1 1 4 6 5. 2	3 9 2 0. 3
0. 5	2 7 2 7. 4	3 5 6 7. 5	8 0 9 4. 8	4 7 9 6. 6	2 8 8 7. 1
1	1 0 0 0. 4	8 8 2. 8	2 4 2 2. 1	1 4 3 5. 1	8 5 6. 8
2	1 1 4 0. 9	5 1 3. 8	2 0 9 4. 0	1 2 4 9. 5	7 9 5. 7
4	4 2 1. 6	1 2 3. 6	2 8 5. 7	2 7 6. 9	1 4 9. 2
6	5 0. 5	3 4. 7	7 9. 1	5 4. 8	2 2. 5
8	4 6. 7	5. 2	3 7. 4	2 9. 8	2 1. 8
1 0	4 7. 0	< 5. 0	< 5. 0	4 7. 0	適用せず
2 4	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)	1. 4 4				

30

40

50

【表 1 0】

表 9 化合物 4 を静脈内投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)				標 準 偏 差
	ラットー 1 8	ラットー 1 9	ラットー 2 0	平 均 値	
0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 2 5	1 6 5 7 . 1	4 0 1 1 . 0	4 2 4 2 . 7	3 3 0 3 . 6	1 4 3 0 . 6
0 . 5	1 0 0 2 . 6	1 6 6 1 . 7	2 3 0 0 . 4	1 6 5 4 . 9	6 4 8 . 9
1	3 9 7 . 8	5 0 3 . 9	5 6 7 . 7	4 8 9 . 8	8 5 . 8
2	3 2 9 . 9	4 4 4 . 6	4 2 6 . 8	4 0 0 . 4	6 1 . 7
4	2 8 5 . 1	3 2 9 . 9	4 1 5 . 5	3 4 3 . 5	6 6 . 3
6	2 0 7 . 2	2 8 4 . 3	1 6 4 . 4	2 1 8 . 6	6 0 . 7
8	9 0 . 3	2 8 6 . 0	3 8 . 9	1 3 8 . 4	1 3 0 . 4
2 4	< 5 . 0	< 5 . 0	2 0 . 3	2 0 . 3	適用せず
半減期 (h)			3 . 9 2		

10

20

【表 1 1】

表 1 0 化合物 5 を経口投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)				標 準 偏 差
	ラットー 2 1	ラットー 2 2	ラットー 2 3	平 均 値	
0 . 0 0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 2 5	9 1 5 9	6 2 7 4	7 3 4 6	7 5 9 3	1 4 5 8
0 . 5 0	3 1 3 0	3 7 8 4	7 4 8 8	4 8 0 0	2 3 5 0
1 . 0	1 3 3 7	5 6 7 0	2 8 6 5	3 2 9 1	2 1 9 8
2 . 0	7 2 2	1 9 8 9	2 0 0 4	1 5 7 2	7 3 6
4 . 0	4 1 1	6 5 3	1 1 6 0	7 4 1	3 8 2
6 . 0	2 6 . 4	3 7 5	3 7 6	2 5 9	2 0 1
8 . 0	1 6 . 8	5 6 . 7	1 5 8	7 7 . 1	7 2 . 7
2 4	5 . 0 0	5 . 9 2	< 5 . 0	5 . 4 6	適用せず
半減期 (h)			2 . 7 9		

30

40

50

【表 1 2】

表 1 1 化合物 6 を静脈内投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)			平 均 値	標 準 偏 差
	ラットー 2 4	ラットー 2 5	ラットー 2 6		
0. 0 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8	2 5 3. 0	9 9. 6	1 3 4. 0	1 6 2. 0	8 0. 7
0. 2 5	1 1 5. 0	6 9. 1	6 5. 2	8 2. 9	2 7. 4
0. 5 0	8 0. 1	3 9. 6	2 4. 7	4 8. 2	2 8. 7
1. 0	3 8. 3	1 7. 9	1 5. 5	2 3. 9	1 2. 6
2. 0	2 1. 0	8. 5	1 1. 0	1 3. 5	6. 6
4. 0	1 1. 6	< 5. 0	5. 3	8. 4	適用せず
6. 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
8. 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
1 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
2 4	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
2 8	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
3 6	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
4 8	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
半熟期 (h)			1. 0 2		

10

20

30

40

50

【表 1 3】

表 1 2 化合物 6 を経口投与した S D ラットのニトロキシソリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシソリン血漿濃度 (n g / mL)			平 均 値	標 準 偏 差
	ラットー 2 7	ラットー 2 8	ラットー 2 9		
0. 0 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8	1 0 1. 0	8 4. 2	9 8. 5	9 4. 5	9. 0
0. 2 5	1 9 3. 0	1 0 6. 0	1 6 9. 0	1 5 6. 0	4 5. 1
0. 5 0	1 9 1. 0	7 7. 0	1 2 9. 0	1 3 2. 0	5 7. 3
1. 0	1 2 0. 0	6 9. 2	1 4 6. 0	1 1 2. 0	3 9. 0
2. 0	6 3. 2	5 2. 3	9 9. 4	7 1. 6	2 4. 7
4. 0	5 4. 2	4 3. 6	2 9. 7	4 2. 5	1 2. 3
6. 0	2 7. 3	3 2. 6	1 4. 3	2 4. 7	9. 4
8. 0	1 7. 0	2 6. 6	1 9. 1	2 0. 9	5. 0
1 0	1 5. 2	2 3. 8	2 0. 7	1 9. 9	4. 4
2 4	3 7. 2	2 4. 2	2 4. 4	2 8. 6	7. 5
2 8	2 7. 5	1 7. 3	1 3. 8	1 9. 5	7. 1
3 6	1 6. 3	1 1. 9	1 0. 1	1 2. 8	3. 2
4 8	5. 6	5. 5	7. 2	6. 1	1. 0
半減期 (h)			1 9. 1		

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表 1 3 化合物 7 を静脈内投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)			平 均 値	標 準 偏 差
	ラットー 3 0	ラットー 3 1	ラットー 3 2		
0. 0 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8	2 1 5. 0	2 1 7. 0	2 7 0. 0	2 3 4. 0	3 1. 0
0. 2 5	1 2 8. 0	1 4 0. 0	1 3 4. 0	1 3 4. 0	6. 1
0. 5 0	4 9. 4	6 0. 8	6 9. 5	5 9. 9	1 0. 1
1. 0	4 1. 9	3 5. 4	3 2. 4	3 6. 6	4. 9
2. 0	1 2. 5	1 3. 5	1 8. 5	1 4. 8	3. 2
4. 0	7. 0	8. 4	6. 2	7. 2	1. 1
6. 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
8. 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
1 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
2 4	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
2 8	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
3 6	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
4 8	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)			0. 9 8		

10

20

30

40

50

【表 1 5】

表 1 4 化合物 7 を経口投与した SD ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / mL)			平 均 値	標 準 偏 差
	ラットー 3 3	ラットー 3 4	ラットー 3 5		
0. 0 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8	3 6. 8	5 0. 1	4 4. 5	4 3. 8	6. 7
0. 2 5	8 6. 8	1 4 8. 0	6 3. 3	9 9. 3	4 3. 6
0. 5 0	1 2 4. 0	1 5 8. 0	1 0 0. 0	1 2 7. 0	2 9. 3
1. 0	1 4 4. 0	1 7 1. 0	1 0 0. 0	1 3 9. 0	3 5. 6
2. 0	1 0 2. 0	8 0. 1	8 4. 7	8 9. 1	1 1. 7
4. 0	5 9. 1	5 6. 5	5 2. 6	5 6. 1	3. 3
6. 0	4 1. 2	3 3. 7	3 1. 6	3 5. 5	5. 1
8. 0	4 5. 5	1 8. 5	2 5. 1	2 9. 7	1 4. 1
1 0	2 3. 3	1 3. 6	1 6. 1	1 7. 7	5. 1
2 4	6. 8	6. 8	6. 1	6. 6	0. 4
2 8	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
3 6	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
4 8	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)	6. 2 5				

10

20

30

40

50

【表 1 6】

表 1 5 化合物 2 0 を静脈内投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)			平 均 値	標 準 偏 差
	ラットー 3 6	ラットー 3 7	ラットー 3 8		
0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 0 8 3	7 9 0 0	5 4 0 0	4 3 5 0	5 8 8 0	1 8 2 0
0 . 2 5	2 8 8 0	1 5 7 0	9 8 4	1 8 1 0	9 7 1
0 . 5	7 6 7	2 8 8	2 6 0	4 3 8	2 8 5
1	1 3 0	2 9 . 0	3 1 . 8	6 3 . 6	5 7 . 5
2	5 9 . 1	1 5 . 7	1 2 . 9	2 9 . 2	2 5 . 9
4	6 . 4 9	< 5 . 0	< 5 . 0	6 . 4 9	適用せず
6	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず
8	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず
1 0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず
1 2	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず
半減期 (h)	0 . 4 2 0				

10

20

【表 1 7】

表 1 6 化合物 2 0 を経口投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)			平 均 値	標 準 偏 差
	ラットー 3 9	ラットー 4 0	ラットー 4 1		
0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 0 8 3	1 2 1 0	5 4 5	8 4 6	8 6 7	3 3 3
0 . 2 5	9 3 8 0	1 3 0 0	4 4 7 0	5 0 5 0	4 0 7 1
0 . 5	8 2 4 0	1 3 3 0	1 6 4 0	3 7 4 0	3 9 0 3
1	2 5 4 0	7 9 8	4 9 0	1 2 8 0	1 1 0 5
2	1 6 7 0	1 0 2 0	3 2 9	1 0 1 0	6 7 1
4	9 5 8	2 7 4	1 7 4	4 6 9	4 2 7
6	3 4 9	4 . 5 3	3 0 . 6	1 2 8	1 9 2
8	5 1 8	< 5 . 0	2 0 . 6	2 6 9	適用せず
1 0	3 1 9	< 5 . 0	2 6 . 6	1 7 3	適用せず
1 2	9 3 . 2	< 5 . 0	1 7 . 6	5 5 . 4	適用せず
半減期 (h)	1 . 6 8				

30

40

50

【表 1 8】

表 1 7 化合物 2 1 を経口投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)				平 均 値
	ラットー 4 2	ラットー 4 3	ラットー 4 4	標準 偏差	
0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 0 8 3	2 5 3 5 . 6	1 2 9 5 6 . 0	5 9 2 6 . 3	7 1 3 9 . 3	5 3 1 5 . 0
0 . 2 5	3 8 9 9 . 2	1 6 3 9 1 . 4	4 5 9 1 . 9	8 2 9 4 . 2	7 0 2 1 . 0
0 . 5	5 3 8 4 . 1	2 5 6 3 . 8	1 8 7 7 . 3	3 2 7 5 . 1	1 8 5 8 . 4
1	1 6 9 2 . 2	7 0 5 . 9	6 6 9 . 1	1 0 2 2 . 4	5 8 0 . 4
2	8 0 2 . 8	2 1 2 . 4	1 9 5 . 3	4 0 3 . 5	3 4 5 . 9
4	1 2 6 . 8	1 6 1 . 7	1 3 4 . 9	1 4 1 . 1	1 8 . 3
6	6 8 . 7	2 0 . 4	9 8 . 5	6 2 . 6	3 9 . 4
8	2 7 . 6	6 . 0	5 4 . 3	2 9 . 3	2 4 . 2
1 0	1 0 . 2	1 3 . 6	3 3 . 1	1 9 . 0	1 2 . 4
2 4	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)	1 . 6 1				

10

20

30

40

50

【表 1 9】

表 1 8 化合物 2 3 を経口投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)			平 均 値	標 準 偏 差
	ラットー 4 5	ラットー 4 6	ラットー 4 7		
0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 0 8 3	7 1 1 0 . 5	1 1 5 8 . 7	6 7 2 4 . 4	4 9 9 7 . 9	3 3 3 0 . 4
0 . 2 5	5 7 8 3 . 9	4 4 1 5 . 4	5 4 5 6 . 1	5 2 1 8 . 5	7 1 4 . 6
0 . 5	9 5 5 . 4	8 1 3 . 9	1 2 7 1 . 5	1 0 1 3 . 6	2 3 4 . 3
1	3 8 5 . 4	2 9 7 . 0	2 3 8 . 9	3 0 7 . 1	7 3 . 8
2	1 8 7 . 4	2 1 6 . 5	1 9 5 . 4	1 9 9 . 8	1 5 . 0
4	9 8 . 3	1 0 6 . 6	9 1 . 7	9 8 . 9	7 . 5
6	2 1 . 3	6 1 . 7	3 8 . 0	4 0 . 3	2 0 . 3
8	1 9 . 2	6 8 . 2	2 1 . 2	3 6 . 2	2 7 . 7
1 0	2 3 . 6	5 9 . 3	< 5 . 0	4 1 . 5	適用せず
2 4	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)			2 . 7 1		

10

20

30

40

50

【表 2 0】

表 1 9 化合物 2 4 を経口投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)			平	標
	ラットー 4 8	ラットー 4 9	ラットー 5 0	均 値	準 偏 差
0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 0 8 3	4 0 8 2 . 9	4 5 6 0 . 0	3 6 5 7 . 7	4 1 0 0 . 2	4 5 1 . 4
0 . 2 5	2 4 4 7 . 2	1 0 3 3 9 . 5	4 7 5 8 . 0	5 8 4 8 . 2	4 0 5 7 . 5
0 . 5	9 8 0 . 3	4 0 8 6 . 3	1 8 3 6 . 4	2 3 0 1 . 0	1 6 0 4 . 3
1	2 4 1 . 9	1 4 0 0 . 9	3 1 9 . 6	6 5 4 . 1	6 4 7 . 9
2	1 7 1 . 3	4 9 2 . 2	8 4 . 4	2 4 9 . 3	2 1 4 . 8
4	1 5 9 . 7	5 9 0 . 5	1 4 0 . 3	2 9 6 . 9	2 5 4 . 5
6	5 0 . 2	4 4 7 . 3	2 4 . 4	1 7 4 . 0	2 3 7 . 0
8	7 3 . 8	5 6 7 . 4	9 . 3	2 1 6 . 8	3 0 5 . 3
1 0	3 3 . 8	2 4 6 . 6	1 4 . 1	9 8 . 2	1 2 8 . 9
2 4	6 . 6	1 5 . 9	< 5 . 0	1 1 . 3	適用せず
半減期 (h)			3 . 3 4		

10

20

30

40

50

【表 2 1】

表 2 0 化合物 3 4 を経口投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)			平 均 値	標 準 偏 差
	ラットー 5 1	ラットー 5 2	ラットー 5 3		
0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 0 8 3	4 3 0 0 . 7	4 0 2 7 . 6	1 9 1 3 . 1	3 4 1 3 . 8	1 3 0 6 . 8
0 . 2 5	4 1 9 5 . 6	4 2 3 3 . 0	3 7 9 7 . 0	4 0 7 5 . 2	2 4 1 . 6
0 . 5	7 1 0 . 5	2 1 2 9 . 3	1 8 3 9 . 6	1 5 5 9 . 8	7 4 9 . 6
1	4 0 2 . 6	8 3 5 . 6	2 0 5 . 4	4 8 1 . 2	3 2 2 . 4
2	2 8 1 . 8	4 8 1 . 0	1 1 4 . 6	2 9 2 . 5	1 8 3 . 4
4	9 8 . 8	3 2 3 . 0	7 9 . 5	1 6 7 . 1	1 3 5 . 3
6	6 4 . 3	9 3 . 2	9 7 . 3	8 4 . 9	1 8 . 0
8	5 . 9	2 3 2 . 8 7 5 *	1 5 1 . 1 6 0 *	1 3 0 . 0	1 1 4 . 9
1 0	< 5 . 0	6 6 . 8	4 0 . 8	5 3 . 8	1 8 . 4
2 4	< 5 . 0	5 4 . 3	< 5 . 0	5 4 . 3	適用せず
半減期 (h)			3 . 0 1		

10

20

30

40

50

【表 2 2】

表 2 1 化合物 3 4 を静脈内投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)			平 均 値	標 準 偏 差
	ラットー 5 4	ラットー 5 5	ラットー 5 6		
0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 0 8 3	2 7 1 8 . 3	2 8 6 9 . 1	3 6 0 5 . 5	3 0 6 4 . 3	4 7 4 . 7
0 . 2 5	7 3 8 . 4	9 7 0 . 6	1 7 7 1 . 1	1 1 6 0 . 0	5 4 1 . 8
0 . 5	1 7 7 . 6	2 5 5 . 8	4 6 0 . 8	2 9 8 . 1	1 4 6 . 3
1	2 9 . 5	3 6 . 2	9 1 . 5	5 2 . 4	3 4 . 0
2	1 7 . 1	1 1 . 9	6 7 . 0	3 2 . 0	3 0 . 4
4	< 5 . 0	6 . 0	1 9 . 7	1 2 . 8	適用せず
6	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
8	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
1 0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
2 4	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)			0 . 5 3		

10

20

30

40

50

【表 2 3】

表 2 2 化合物 4 7 を経口投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)			平 均 値	標 準 偏 差
	ラットー 5 7	ラットー 5 8	ラットー 5 9		
0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 0 8 3	3 7 8 8 . 5	5 7 6 8 . 9	9 0 5 9 . 3	6 2 0 5 . 6	2 6 6 2 . 4
0 . 2 5	5 6 1 0 . 3	4 6 4 2 . 5	9 5 3 7 . 7	6 5 9 6 . 8	2 5 9 2 . 4
0 . 5	2 4 0 7 . 9	7 4 6 . 1	1 9 9 1 . 3	1 7 1 5 . 1	8 6 4 . 7
1	7 4 7 . 4	2 4 0 . 7	5 7 2 . 9	5 2 0 . 3	2 5 7 . 4
2	1 2 9 . 3	5 2 . 0	4 3 1 . 1	2 0 4 . 2	2 0 0 . 3
4	9 1 . 4	4 0 . 3	2 0 9 . 9	1 1 3 . 9	8 7 . 0
6	9 . 3	1 2 . 6	3 5 . 0	1 8 . 9	1 4 . 0
8	< 5 . 0	< 5 . 0	1 7 . 3	適用せず	適用せず
1 0	< 5 . 0	< 5 . 0	1 1 . 7	適用せず	適用せず
2 4	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)			1 . 3 0		

10

20

30

40

50

【表 2 4】

表 2 3 化合物 4 9 を経口投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)				標 準 偏 差
	ラット-6 0	ラット-6 1	ラット-6 2	平 均 値	
0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 0 8 3	6 2 0 3 . 1	3 0 0 6 . 0	4 2 2 3 . 5	4 4 7 7 . 5	1 6 1 3 . 6
0 . 2 5	1 6 6 2 6 . 2	5 6 0 8 . 9	4 6 2 9 . 6	8 9 5 4 . 9	6 6 6 1 . 6
0 . 5	7 2 7 7 . 6	1 0 8 8 . 7	1 6 4 3 . 3	3 3 3 6 . 5	3 4 2 4 . 3
1	9 2 2 . 6	1 4 0 . 5	1 8 5 . 6	4 1 6 . 2	4 3 9 . 1
2	7 3 7 . 7	1 2 5 . 0	4 1 . 8	3 0 1 . 5	3 8 0 . 0
4	4 9 5 . 4	4 3 . 2	3 5 . 3	1 9 1 . 3	2 6 3 . 4
6	5 1 . 4	6 . 0	7 . 0	2 1 . 5	2 6 . 0
8	1 7 . 0	5 . 6	7 . 5	1 0 . 0	6 . 1
1 0	< 5 . 0	< 5 . 0	5 . 4	5 . 4	適用せず
2 4	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)	1 . 5 9				

10

20

30

40

50

【表 2 5】

表 2 4 化合物 5 1 を経口投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)				平 均 値
	ラットー 6 3	ラットー 6 4	ラットー 6 5	適用せず	標準 偏差
0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 0 8 3	4 2 7 8 . 0	2 1 2 4 . 1	7 7 9 1 . 7	4 7 3 1 . 3	2 8 6 0 . 8
0 . 2 5	7 2 7 1 . 9	2 3 0 5 . 3	7 5 4 1 . 7	5 7 0 6 . 3	2 9 4 8 . 5
0 . 5	5 6 1 8 . 9	2 7 3 6 . 9	4 8 9 2 . 2	4 4 1 6 . 0	1 4 9 8 . 8
1	3 4 5 7 . 1	8 8 7 . 0	1 0 2 7 . 2	1 7 9 0 . 4	1 4 4 5 . 0
2	8 3 1 . 0	1 6 5 . 9	2 2 4 . 0	4 0 7 . 0	3 6 8 . 4
4	1 0 9 2 . 5	5 7 6 . 9	1 7 8 . 4	6 1 5 . 9	4 5 8 . 3
6	2 7 8 . 9	2 3 5 . 1	3 7 . 6	1 8 3 . 9	1 2 8 . 6
8	3 3 0 . 4	9 9 . 5	1 9 . 0	1 4 9 . 6	1 6 1 . 7
1 0	2 1 8 . 1	4 3 . 8	2 3 . 7	9 5 . 2	1 0 6 . 9
2 4	1 2 7 . 2	3 2 . 9	< 5 . 0	8 0 . 1	適用せず
半減期 (h)			5 . 5 9		

10

20

【表 2 6】

表 2 5 化合物 5 2 を静脈内投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)				平 均 値
	ラットー 6 6	ラットー 6 7	ラットー 6 8	適用せず	標準 偏差
0 . 0 0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 0 8	4 2 7 8 . 0	2 1 2 4 . 1	7 7 9 1 . 7	4 7 3 1 . 3	2 8 6 0 . 8
0 . 2 5	7 2 7 1 . 9	2 3 0 5 . 3	7 5 4 1 . 7	5 7 0 6 . 3	2 9 4 8 . 5
0 . 5 0	5 6 1 8 . 9	2 7 3 6 . 9	4 8 9 2 . 2	4 4 1 6 . 0	1 4 9 8 . 8
1 . 0	3 4 5 7 . 1	8 8 7 . 0	1 0 2 7 . 2	1 7 9 0 . 4	1 4 4 5 . 0
2 . 0	8 3 1 . 0	1 6 5 . 9	2 2 4 . 0	4 0 7 . 0	3 6 8 . 4
4 . 0	1 0 9 2 . 5	5 7 6 . 9	1 7 8 . 4	6 1 5 . 9	4 5 8 . 3
6 . 0	2 7 8 . 9	2 3 5 . 1	3 7 . 6	1 8 3 . 9	1 2 8 . 6
8 . 0	3 3 0 . 4	9 9 . 5	1 9 . 0	1 4 9 . 6	1 6 1 . 7
1 0	2 1 8 . 1	4 3 . 8	2 3 . 7	9 5 . 2	1 0 6 . 9
2 4	1 2 7 . 2	3 2 . 9	< 5 . 0	8 0 . 1	適用せず
半減期 (h)			1 . 4 5		

30

40

50

【表 2 7】

表 2 6 化合物 5 2 を経口投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)			平 均 値	標 準 偏 差
	ラットー 6 9	ラットー 7 0	ラットー 7 1		
0. 0 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8	1 4. 7	9. 1	1 3. 3	1 2. 4	2. 9
0. 2 5	1 4 4. 0	6 8. 5	1 0 3. 0	1 0 5. 0	3 8. 0
0. 5 0	7 8. 2	8 1. 4	1 4 4. 0	1 0 1. 0	3 7. 0
1. 0	8 9. 2	1 1 1. 0	1 2 6. 0	1 0 9. 0	1 8. 7
2. 0	7 3. 4	5 0. 8	1 0 4. 0	7 6. 1	2 6. 7
4. 0	5 4. 8	6 5. 9	1 2 8. 0	8 2. 9	3 9. 4
6. 0	1 6. 2	2 1. 2	4 4. 7	2 7. 3	1 5. 3
8. 0	< 5. 0	1 1. 0	1 8. 6	1 4. 8	適用せず
1 0	< 5. 0	< 5. 0	8. 1	8. 1	適用せず
2 4	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)			2. 1 7		

10

20

【表 2 8】

表 2 7 S D ラット化合物 5 3 を経口投与した経口投与のニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)			平 均 値	標 準 偏 差
	ラットー 7 2	ラットー 7 3	ラットー 7 4		
0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8 3	9 4. 5	9 3. 9	9 4. 2	9 4. 2	0. 3
0. 2 5	2 1 3. 6	5 4 2. 3	3 7 8. 0	3 7 8. 0	1 6 4. 3
0. 5	1 5 3. 2	2 6 1. 0	2 0 7. 1	2 0 7. 1	5 3. 9
1	6 3. 0	1 4 1. 6	1 0 2. 3	1 0 2. 3	3 9. 3
2	4 3. 1	4 3. 2	4 3. 1	4 3. 1	0. 0
4	1 9. 6	1 8. 6	1 9. 1	1 9. 1	0. 5
6	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
8	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
1 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
2 4	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)			1. 1 3		

30

40

50

【表 2 9】

表 2 8 化合物 5 4 を経口投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)				平 均 値
	ラットー 7 5	ラットー 7 6	ラットー 7 7	ラットー 7 8	標 準 偏 差
0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 0 8 3	9 4 . 4 9	9 3 . 8 7	9 4 . 1 8	9 4 . 1 8	0 . 3 1
0 . 2 5	2 1 3 . 6 4	5 4 2 . 2 8	3 7 7 . 9 6	3 7 7 . 9 6	1 6 4 . 3 2
0 . 5	1 5 3 . 2 0	2 6 1 . 0 2	2 0 7 . 1 1	2 0 7 . 1 1	5 3 . 9 1
1	6 2 . 9 9	1 4 1 . 5 9	1 0 2 . 2 9	1 0 2 . 2 9	3 9 . 3 0
2	4 3 . 0 8	4 3 . 1 8	4 3 . 1 3	4 3 . 1 3	0 . 0 5
4	1 9 . 6 3	1 8 . 6 3	1 9 . 1 3	1 9 . 1 3	0 . 5 0
6	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
8	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
1 0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
2 4	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)			1 . 6 3		

10

20

【表 3 0】

表 2 9 化合物 5 5 を経口投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)				平 均 値
	ラットー 7 8	ラットー 7 9	ラットー 8 0	ラットー 8 1	標 準 偏 差
0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 0 8 3	3 7 5 . 9	4 6 6 . 6	4 1 3 . 9	4 1 8 . 8	4 5 . 6
0 . 2 5	7 1 7 . 7	6 6 6 . 0	6 7 1 . 2	6 8 4 . 9	2 8 . 5
0 . 5	8 3 4 . 8	7 8 8 . 5	6 3 4 . 7	7 5 2 . 7	1 0 4 . 8
1	1 8 5 . 3	2 1 2 . 3	1 8 6 . 2	1 9 4 . 6	1 5 . 3
2	7 9 . 1	9 5 . 0	1 0 0 . 1	9 1 . 4	1 1 . 0
4	6 8 . 2	5 7 . 2	8 5 . 9	7 0 . 4	1 4 . 5
6	3 3 . 9	1 4 . 2	3 6 . 6	2 8 . 2	1 2 . 2
8	3 1 . 3	< 5 . 0	2 6 . 5	2 8 . 9	3 . 4
1 0	1 5 . 6	< 5 . 0	< 5 . 0	1 5 . 6	適用せず
2 4	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)			2 . 2 8		

30

40

50

【表 3 1】

表 3 0 化合物 5 6 を経口投与した SD ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)			平 均 値	標 準 偏 差
	ラットー 8 1	ラットー 8 2	ラットー 8 3		
0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 0 8 3	5 2 6 . 0	3 0 0 . 4	4 1 3 . 0	4 1 3 . 1	1 1 2 . 8
0 . 2 5	6 8 7 . 8	4 8 3 . 0	7 9 4 . 8	6 5 5 . 2	1 5 8 . 4
0 . 5	3 6 3 . 6	3 4 8 . 3	5 3 7 . 7	4 1 6 . 5	1 0 5 . 2
1	1 9 7 . 7	2 8 6 . 7	2 6 5 . 5	2 4 9 . 9	4 6 . 5
2	5 7 . 3	3 8 . 1	1 6 8 . 7	8 8 . 0	7 0 . 5
4	4 0 . 6	2 4 . 6	7 9 . 9	4 8 . 4	2 8 . 5
6	< 5 . 0	< 5 . 0	2 5 . 5	2 5 . 5	適用せず
8	< 5 . 0	< 5 . 0	1 4 . 8	1 4 . 8	適用せず
1 0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
2 4	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)	1 . 2 2				

10

20

【表 3 2】

表 3 1 化合物 5 9 を経口投与した SD ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)			平 均 値	標 準 偏 差
	ラットー 8 4	ラットー 8 5	ラットー 8 6		
0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 0 8 3	7 0 . 6	2 8 . 6	2 1 . 5	4 0 . 3	2 6 . 6
0 . 2 5	1 8 8 . 6	4 1 . 6	7 0 . 4	1 0 0 . 2	7 7 . 9
0 . 5	1 7 1 . 5	4 2 . 7	8 9 . 1	1 0 1 . 1	6 5 . 3
1	1 6 5 . 9	5 7 . 2	7 4 . 3	9 9 . 1	5 8 . 4
2	9 6 . 8	5 8 . 0	6 6 . 6	7 3 . 8	2 0 . 4
4	6 7 . 8	3 2 . 4	2 9 . 8	4 3 . 3	2 1 . 2
6	6 1 . 0	3 0 . 4	1 5 . 0	3 5 . 5	2 3 . 4
8	3 5 . 4	1 0 . 8	< 5 . 0	2 3 . 1	適用せず
1 0	3 6 . 8	< 5 . 0	< 5 . 0	3 6 . 8	適用せず
2 4	1 1 . 7	< 5 . 0	< 5 . 0	1 1 . 7	適用せず
半減期 (h)	4 . 0 5				

30

40

50

【表 3 3】

表 3 2 化合物 6 0 を経口投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)			平	標
	ラットー 8 7	ラットー 8 8	ラットー 8 9	均 値	準 偏 差
0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 0 8 3	3 0 2 . 6	4 2 8 . 1	3 0 0 . 2	3 4 3 . 6	7 3 . 2
0 . 2 5	5 0 7 . 9	2 6 7 . 9	4 1 1 . 8	3 9 5 . 9	1 2 0 . 8
0 . 5	2 8 4 . 9	3 1 9 . 3	4 0 5 . 2	3 3 6 . 5	6 2 . 0
1	3 0 0 . 2	2 5 7 . 8	3 0 8 . 8	2 8 9 . 0	2 7 . 3
2	1 4 4 . 2	1 9 6 . 6	2 8 3 . 6	2 0 8 . 2	7 0 . 4
4	1 1 1 . 0	6 4 . 3	1 6 5 . 4	1 1 3 . 5	5 0 . 6
6	7 4 . 5	3 9 . 3	1 7 6 . 1	9 6 . 7	7 1 . 1
8	2 3 . 4	9 . 4	6 0 . 6	3 1 . 1	2 6 . 5
1 0	1 1 . 9	< 5 . 0	3 1 . 9	2 1 . 9	適用せず
	2 4 . 3 5 7	< 5 . 0	< 5 . 0	2 4 . 3 5 7	適用せず
2 4	*			0 *	
半減期 (h)			2 . 0 3		

10

20

30

40

50

【表 3 4】

表 3 3 化合物 6 1 を経口投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)			平 均 値	標 準 偏 差
	ラット-9 0	ラット-9 1	ラット-9 2		
0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 0 8 3	1 3 7 . 4	6 1 5 . 4	2 5 1 . 5	3 3 4 . 7	2 4 9 . 7
0 . 2 5	1 1 7 4 . 5	6 4 6 . 5	8 5 1 . 8	8 9 0 . 9	2 6 6 . 1
0 . 5	9 6 9 . 5	7 4 5 . 8	1 0 7 . 8	6 0 7 . 7	4 4 7 . 2
1	1 3 9 . 0	9 0 . 2	1 9 1 . 0	1 4 0 . 0	5 0 . 4
2	1 8 4 . 1	8 5 . 7	1 1 7 . 2	1 2 9 . 0	5 0 . 3
4	8 4 . 5	1 5 . 4	6 3 . 8	5 4 . 6	3 5 . 5
6	6 . 7	1 2 . 5	< 5 . 0	9 . 6	適用せず
8	< 5 . 0	6 . 6	< 5 . 0	6 . 6	適用せず
1 0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
2 4	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)			1 . 5 5		

10

20

30

40

50

【表 3 5】

表 3 4 化合物 6 2 を経口投与した SD ラットの ニトロキシリン の血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)			平 均 値	標 準 偏 差
	ラットー 9 3	ラットー 9 4	ラットー 9 5		
0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 0 8 3	1 9 . 5	2 2 . 4	8 5 . 6	4 2 . 5	3 7 . 3
0 . 2 5	5 3 . 6	9 8 . 6	1 3 0 . 6	9 4 . 3	3 8 . 7
0 . 5	8 1 . 2	1 4 5 . 3	1 5 5 . 3	1 2 7 . 3	4 0 . 2
1	6 9 . 5	1 4 7 . 6	1 6 9 . 2	1 2 8 . 8	5 2 . 4
2	1 2 1 . 6	4 0 . 9	8 4 . 6	8 2 . 4	4 0 . 4
4	2 1 . 9	6 5 . 3	3 2 . 5	3 9 . 9	2 2 . 6
6	1 8 . 5	4 2 . 5	1 4 . 9	2 5 . 3	1 5 . 1
8	2 8 . 9	9 . 8	< 5 . 0	1 9 . 4	適用せず
1 0	1 7 . 5	< 5 . 0	< 5 . 0	1 7 . 5	適用せず
2 4	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)	2 . 8 0				

10

20

30

40

50

【表 3 6】

表 3 5 化合物 6 7 を経口投与した SD ラットの ニトロキシリン の血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (ng/mL)			平 均 値	標 準 偏 差
	ラットー 9 6	ラットー 9 7	ラットー 9 8		
0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8 3	2 1. 3	6. 2	1 9. 8	1 5. 8	8. 3
0. 2 5	5 0. 3	2 8. 6	9 8. 5	5 9. 1	3 5. 8
0. 5	5 4. 7	4 8. 4	1 2 3. 0	7 5. 4	4 1. 4
1	2 3. 2	4 7. 5	3 9. 4	3 6. 7	1 2. 3
2	1 8. 1	2 0. 1	2 9. 5	2 2. 6	6. 1
4	2 0. 1	1 4. 4	1 4. 2	1 6. 2	3. 4
6	1 7. 6	1 4. 2	1 7. 8	1 6. 5	2. 0
8	3 3. 1	1 6. 0	8. 6	1 9. 2	1 2. 5
1 0	2 1. 3	1 1. 8	1 0. 5	1 4. 5	5. 9
2 4	7. 4	1 2. 3	7. 2	9. 0	2. 9
半減期 (h)	1 5. 2 8				

10

20

【表 3 7】

表 3 6 化合物 7 0 を経口投与した SD ラットの ニトロキシリン の血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (ng/mL)			平 均 値	標 準 偏 差
	ラットー 9 9	ラットー 1 0 0	ラットー 1 0 1		
0. 0 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 2 5	6 4 1 6	8 0 6 3	2 2 2 8	5 5 6 9	3 0 0 9
0. 5 0	1 9 3 1	4 1 4 1	1 7 3 5	2 6 0 2	1 3 3 6
1. 0	2 8 1	5 8 0	4 6 3	4 4 1	1 5 1
2. 0	3 5 3	2 0 0	4 3 7	3 3 0	1 2 0
4. 0	2 0 6	1 8 1	2 5 9	2 1 5	3 9. 6
6. 0	7 4. 8	9 5. 9	1 5 5	1 0 8	4 1. 4
8. 0	1 1 7	3 9. 4	1 2 4. 7 0 4	9 3. 7	4 7. 1
2 4	3 0. 5	7. 8 2	< 5. 0	1 9. 2	適用せず
半減期 (h)	4. 5 1				

30

40

50

【表 3 8】

表 3 7 化合物 7 1 を経口投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)				
	ラットー 1 0	ラットー 1 0	ラットー 1 0	平	標
	2	3	4	均 値	準 偏 差
0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 2 5	4 0 0 0 . 6	2 9 5 4 . 2	3 7 9 0 . 8	3 5 8 1 . 9	5 5 3 . 6
0 . 5	2 5 0 1 . 6	3 6 3 6 . 6	5 1 4 4 . 7	3 7 6 1 . 0	1 3 2 5 . 9
1	6 8 0 . 3	4 6 5 . 1	1 0 4 1 . 9	7 2 9 . 1	2 9 1 . 5
2	4 1 5 . 9	8 0 9 . 2	3 2 1 . 7	5 1 5 . 6	2 5 8 . 6
4	2 0 7 . 3	2 3 9 . 8	5 1 6 . 1	3 2 1 . 1	1 6 9 . 7
6	1 4 9 . 6	1 2 3 . 1	1 9 7 . 3	1 5 6 . 7	3 7 . 6
8	3 0 . 3	2 1 . 3	6 8 . 6	4 0 . 1	2 5 . 1
2 4	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)			1 . 6 8		

10

20

【表 3 9】

表 3 8 化合物 7 2 を経口投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時 間 (時 間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)				
	ラットー 1 0	ラットー 1 0	ラットー 1 0	平	標
	5	6	7	均 値	準 偏 差
0	< 5 . 0	< 5 . 0	< 5 . 0	適用せず	適用せず
0 . 0 8 3	6 1 0 . 0	4 9 1 . 0	4 6 8 . 0	5 2 3 . 0	7 6 . 2
0 . 2 5	2 5 2 0 . 0	2 8 1 0 . 0	2 5 5 0 . 0	2 6 3 0 . 0	1 5 9 . 0
0 . 5	3 1 4 0 . 0	8 5 8 . 0	1 1 1 0 . 0	1 7 0 0 . 0	1 2 5 1 . 0
1	4 9 1 . 0	5 9 . 1	2 1 3 . 0	2 5 4 . 0	2 1 9 . 0
2	3 1 8 . 0	1 6 8 . 0	1 0 8 . 0	1 9 8 . 0	1 0 8 . 0
4	6 9 . 3	2 3 5 . 0	6 5 . 7	1 2 3 . 0	9 6 . 7
6	4 7 . 5	2 3 . 1	2 9 . 3	3 3 . 3	1 2 . 7
8	2 1 . 4	3 4 . 3	1 5 . 6	2 3 . 8	9 . 6
1 0	< 5 . 0	1 7 . 7	< 5 . 0	1 7 . 7	適用せず
1 2	< 5 . 0	1 0 . 7	1 5 . 8	1 3 . 3	適用せず
半減期 (h)			2 . 2 6		

30

40

50

【表 4 0】

表 3 9 化合物 7 8 を経口投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時間 (時間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)				標準偏差
	ラットー 1 0	ラットー 1 0	ラットー 1 1	平均	
	8	9	0	値	
0. 0 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8	2 1 1 7. 0	2 2 5 7. 0	3 2 6 8. 0	2 5 4 7. 0	6 2 8. 0
0. 2 5	4 8 3 7. 0	3 8 3 4. 0	5 6 9 3. 0	4 7 8 8. 0	9 3 0. 0
0. 5 0	3 8 8 7. 0	5 1 5 5. 0	6 3 5 9. 0	5 1 3 4. 0	1 2 3 6. 0
1. 0	2 0 1 0. 0	2 1 3 9. 0	3 4 8 9. 0	2 5 4 6. 0	8 2 0. 0
2. 0	2 3 1. 0	3 1 9. 0	3 6 0. 0	3 0 3. 0	6 6. 0
4. 0	2 1 7. 0	1 1 0. 0	3 0 9. 0	2 1 2. 0	9 9. 9
6. 0	1 0 2. 0	1 9 3. 0	2 9 1. 0	1 9 6. 0	9 4. 6
8. 0	5 5. 1	6 0. 7	2 0 7. 0	1 0 7. 0	8 5. 9
1 0	4 7. 8	2 2. 4	4 9. 9	4 0. 0	1 5. 3
2 4	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)	2. 4 7				

10

20

【表 4 1】

表 4 0 化合物 5 3 を経口投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度				
時間 (時間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)			
	ラットー 1 1 1	ラットー 1 1 2	平均値	標準偏差
0. 0 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず
0. 0 8	9 4. 5	9 3. 9	9 4. 2	適用せず
0. 2 5	2 1 4	5 4 2	3 7 8	適用せず
0. 5 0	1 5 3	2 6 1	2 0 7	適用せず
1. 0	6 3. 0	1 4 2	1 0 2	適用せず
2. 0	4 3. 1	4 3. 2	4 3. 1	適用せず
4. 0	1 9. 6	1 8. 6	1 9. 1	適用せず
6. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
8. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
1 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
2 4	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)	1. 1 3			

30

40

50

【表 4 2】

表 4 1 化合物 5 4 を経口投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時間 (時間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)			平 均 値	標 準 偏 差
	ラットー 1	ラットー 1 1	ラットー 1 1		
	1 3	4	5		
0. 0 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8	4 4 2	7 1 3	1 5 0	4 3 5	2 8 2
0. 2 5	8 0 2	1 0 7 3	5 3 1	8 0 2	2 7 1
0. 5 0	5 1 3	6 5 0	5 7 5	5 7 9	6 8. 8
1. 0	1 3 6	2 0 2	1 7 9	1 7 2	3 3. 3
2. 0	7 3. 9	7 0. 3	7 0. 5	7 1. 6	2. 0 7
4. 0	1 9. 7	2 1. 2	6 9. 2	3 6. 7	2 8. 2
6. 0	5. 7 4	1 2. 0	< 5. 0	8. 8 5	4. 4 0
8. 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
1 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
2 4	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)	1. 6 3				

10

20

30

40

50

【表 4 3】

表 4 2 化合物 5 5 を経口投与した SD ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時間 (時間)	ニトロキシリン血漿濃度 (ng/mL)			平均 値	標準 偏差
	ラット-1	ラット-1 1	ラット-1 1		
	1 6	7	8		
0. 0 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8	3 7 6	4 6 7	4 1 4	4 1 9	4 5. 6
0. 2 5	7 1 8	6 6 6	6 7 1	6 8 5	2 8. 4
0. 5 0	8 3 5	7 8 9	6 3 5	7 5 3	1 0 5
1. 0	1 8 5	2 1 2	1 8 6	1 9 5	1 5. 3
2. 0	7 9. 1	9 5. 0	1 0 0	9 1. 4	1 1. 0
4. 0	6 8. 2	5 7. 2	8 5. 9	7 0. 4	1 4. 5
6. 0	3 3. 9	1 4. 2	3 6. 6	2 8. 2	1 2. 2
8. 0	3 1. 3	< 5. 0	2 6. 5	2 8. 9	3. 4 1
1 0	1 5. 6	< 5. 0	< 5. 0	1 5. 6	適用せず
2 4	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)	2. 2 8				

10

20

30

40

50

【表 4 4】

表 4 3 化合物 5 6 を経口投与した S D ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時間 (時間)	ニトロキシリン血漿濃度 (ng/mL)			平均 値	標準 偏差
	ラットー 1	ラットー 1 2	ラットー 1 2		
	1 9	0	1		
0. 0 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8	5 2 6	3 0 0	4 1 3	4 1 3	1 1 3
0. 2 5	6 8 8	4 8 3	7 9 5	6 5 5	1 5 8
0. 5 0	3 6 4	3 4 8	5 3 8	4 1 7	1 0 5
1. 0	1 9 8	2 8 7	2 6 5	2 5 0	4 6. 5
2. 0	5 7. 3	3 8. 1	1 6 9	8 8. 0	7 0. 5
4. 0	4 0. 6	2 4. 6	7 9. 9	4 8. 4	2 8. 5
6. 0	< 5. 0	< 5. 0	2 5. 5	2 5. 5	適用せず
8. 0	< 5. 0	< 5. 0	1 4. 8	1 4. 8	適用せず
1 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
2 4	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
半熟期 (h)			1. 2 2		

10

20

30

40

50

【表 4 5】

表 4 4 化合物 5 7 を経口投与した SD ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時間 (時間)	ニトロキシリン血漿濃度 (ng/mL)			平均 値	標準 偏差
	ラットー 1	ラットー 1 2	ラットー 1 2		
	2 2	3	4		
0. 0 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8	2 4 1 4 5	4 4 2 9 4	4 7 0 0 3	3 8 4 8 0	1 2 4 8 9
0. 2 5	5 1 1 1 2	5 7 6 7 5	6 5 8 0 9	5 8 1 9 8	7 3 6 3
0. 5 0	4 6 1 7 7	4 6 3 7 1	6 0 0 5 0	5 0 8 6 6	7 9 5 4
1. 0	2 3 9 1 7	2 7 4 0 4	3 1 3 9 6	2 7 5 7 2	3 7 4 2
2. 0	8 5 6 2	1 6 5 2 5	1 8 1 6 7	1 4 4 1 8	5 1 3 7
4. 0	5 8 7 9	1 1 6 9 7	7 9 6 4	8 5 1 3	2 9 4 7
6. 0	5 9 9 3	8 0 0 9	5 2 1 4	6 4 0 5	1 4 4 2
8. 0	1 3 7 8	4 0 2 9	5 0 5 6	3 4 8 7	1 8 9 8
1 0	3 2 9 5	5 4 1 1	3 1 8 6	3 9 6 4	1 2 5 4
2 4	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)	1 8. 0				

10

20

【表 4 6】

表 4 5 化合物 5 1 を経口投与した SD ラットのニトロキシリンの血漿濃度					
時間 (時間)	ニトロキシリン血漿濃度 (ng/mL)				標準偏差
	ラットー 1 2 5	ラットー 1 2 6	ラットー 1 2 7	平均値	
0. 0 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8	4 2 7 8	2 1 2 4	7 7 9 2	4 7 3 1	2 8 6 1
0. 2 5	7 2 7 2	2 3 0 5	7 5 4 2	5 7 0 6	2 9 4 8
0. 5 0	5 6 1 9	2 7 3 7	4 8 9 2	4 4 1 6	1 4 9 9
1. 0	3 4 5 7	8 8 7	1 0 2 7	1 7 9 0	1 4 4 5
2. 0	8 3 1	1 6 6	2 2 4	4 0 7	3 6 8
4. 0	1 0 9 2	5 7 7	1 7 8	6 1 6	4 5 8
6. 0	2 7 9	2 3 5	3 7. 6	1 8 4	1 2 9
8. 0	3 3 0	9 9. 5	1 9. 0	1 5 0	1 6 2
1 0	2 1 8	4 3. 8	2 3. 7	9 5. 2	1 0 7
2 4	1 2 7	3 2. 9	< 5. 0	8 0. 1	適用せず
半減期 (h)	5. 5 9				

30

40

結論：

プロドラッグ分子の構造を最適化することによって、ラットにおいて、ニトロキシリンと

50

比較して、プロドラッグ分子の吸収又は半減期が顕著に向上した。これにより、服用量や投与回数を低減する上で、薬物分子に対するコンプライアンスが良好に向上した。

【0182】

試験例4：本発明の化合物のイヌ薬物動態学的測定

ニトロキシリンは主に肝を介して二相代謝をされ代謝速度が速いため、体内での半減期が短い。本発明はその構造を改変し、化学合成法により式(I)化合物を13種類製造した。本試験は、ニトロキシリン及び式(I)化合物をそれぞれ単回静脈又は経口投与した後のイヌ血漿中の化合物ニトロキシリンの濃度変化を検討し、これにより、ニトロキシリン及び式(I)化合物の体内での薬物動態学的挙動を評価した。

1. 実験器具

タンデム四重極質量分析計(API 5500、米国のアプライドバイオシステムズ社)、液体クロマトグラフィー(1200、アジレント社)、オートサンプラー(CTC AはLytics HTC PALに適用せず)、米国のアプライドバイオシステムズ社AはLys tv 1.6.2に適用されない。

2. 薬物動態学的実験

雄性ビーグルイヌ(北京マーシャル生物技術有限公司、実験動物生産許可証番号: SCXK(京)2016-0001、実験動物品質証明証番号: 11400600001728)、各群ごとに3匹、体重10~13kg、20~22ヶ月齢、投与前一夜断食、自由飲水、投与4時間後給餌。測定対象化合物をEPチューブに入れ、DMSO、soluto 1、及び滅菌注射水(三者の体積比は1:2:17、v:v:v)を加え、20分超音波処理して十分に溶解させた(化合物の配合濃度は: 0.005mmol/mLであった)。静脈投与量は0.01mmol/kg、経口投与量は0.1mmol/kgであった。投与前(0時間)と投与後0.0833、0.25、0.5、0.75、1、2、4、6、8、10、12時間(サンプリングポイントは状況により調整)に頸静脈から全血0.3mLを採取し、EDTA-K2(Aldrich試薬社)抗凝固を含む遠心チューブに入れ、採取後碎氷中に置き、0.5時間以内に1530gの条件で10分間遠心分離し、血漿をすべて分離し、別のきれいな遠心管内に置き、-20の冷蔵庫に入れて測定に備えた。

3. サンプル濃度の測定

一連の検量線の溶液を調製した。検量線溶液10µLとサンプルにそれぞれ1000µLの内標準作動液(ベラパミル5ng/mL(Aldrich社)、グリベンウレア50ng/mL(Aldrich社)、及びジクロフェナク50ng/mL(Aldrich社)を含むアセトニトリル溶液)を加え、5分間ボルテックス振とうした。4、3700回転/分の条件で10分間遠心分離し、上清60µLをサンプリング管に入れて120µLの水と混合し、10µLをボルテックス振とうに注入して測定した。WinNonlin V6.2非房室モデルを用いて薬物動態学的パラメータを計算した。

測定結果を次の表46~52に示す。

10

20

30

40

50

【表 4 7】

表 4 6 ニトロキシリンを静脈注射投与したビーグルイヌのニトロキシリンの血漿濃度					
時間 (時間)	ニトロキシリン血漿濃度 (ng/mL)				
	イヌ-01	イヌ-02	イヌ-03	平均値	標準偏差
0	<5.0	<5.0	<5.0	適用せず	適用せず
0.083	8360	11500	10400	10100	1590
0.25	4420	5140	3320	4290	917
0.5	1220	1250	670	1050	327
0.75	406	393	299	366	58.4
1	187	164	178	176	11.6
2	37.1	34.8	20.1	30.7	9.22
4	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	適用せず
6	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	適用せず
8	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	適用せず
10	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	適用せず
12	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	適用せず
半減期 (h)			0.36		
AUC _{0-inf}					
(ng*hmL ⁻¹)			3300		
¹⁾					

10

20

30

40

50

【表 4 8】

表 4 7 ニトロキシリンを経口投与したビーグルイヌのニトロキシリンの血漿濃度					
時間 (時間)	ニトロキシリン血漿濃度 (ng/mL)				
	イヌー04	イヌー05	イヌー06	平均値	標準偏差
0	<5.0	<5.0	<5.0	適用せず	適用せず
0.083	4710	4930	914	3520	2258
0.25	6590	5960	4320	5620	1172
0.5	3990	3260	3300	3520	410
0.75	1860	2370	2250	2160	267
1	1030	1490	1360	1290	237
2	120	257	457	278	169
4	72.3	49.4	71.6	64.4	13.0
6	58.9	54.6	42.1	51.9	8.73
8	45.2	34.9	30.9	37.0	7.38
10	29.2	32.2	<5.0	30.7	適用せず
12	<5.0	22.3	35.6	29.0	適用せず
半減期 (h)			3.62		
AUC _{0-12h}					
(ng*hmL ⁻¹)			4780		

10

20

30

40

50

【表 4 9】

表 4 8 化合物 5 を経口投与したビーグルイヌのニトロキシリンの血漿濃度					
時間 (時間)	ニトロキシリン血漿濃度 (ng/mL)				
	イヌー 0 7	イヌー 0 8	イヌー 0 9	平均値	標準偏差
0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8 3	1 0 6. 3	9 7 2. 3	3 5 8. 3	4 7 9. 0	4 4 5. 4
0. 2 5	9 3 5. 2	2 5 5 1. 5	2 5 8 0. 1	2 0 2 2. 2	9 4 1. 6
0. 5	5 1 8. 7	7 9 4. 9	1 1 8 4. 1	8 3 2. 6	3 3 4. 3
1	2 9 2. 7	3 6 9. 4	5 3 8. 3	4 0 0. 1	1 2 5. 7
2	3 0 7. 5	1 3 2. 6	1 9 1. 0	2 1 0. 4	8 9. 0
4	1 4 6. 5	2 8. 0	6 8. 8	8 1. 1	6 0. 2
6	7 9. 6	2 7. 8	2 0. 9	4 2. 8	3 2. 1
8	4 4. 1	1 1. 5	9. 1	2 1. 6	1 9. 6
1 0	3 3. 7	5. 2	< 5. 0	1 9. 5	適用せず
2 4	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)			1. 8 0		
AUC _{0-inf}					
(ng * h mL ⁻¹)			1 7 6 0		
¹⁾					

10

20

30

40

50

【表 5 0】

表 4 9 化合物 2 0 を静脈注射投与したビーグルイヌのニトロキシリンの血漿濃度					
時間 (時間)	ニトロキシリン血漿濃度 (ng/mL)				
	イヌー 1 0	イヌー 1 1	イヌー 1 2	平均値	標準偏差
0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8 3	6 2 8 0	4 6 6 0	5 6 3 0	5 5 2 0	8 1 5
0. 2 5	2 1 7 0	1 1 3 0	1 6 2 0	1 6 4 0	5 2 0
0. 5	5 9 3	2 3 2	3 9 1	4 0 5	1 8 1
0. 7 5	1 8 5	7 5. 6	1 5 1	1 3 7	5 6. 0
1	8 8. 2	3 7. 5	7 6. 7	6 7. 5	2 6. 6
2	1 6. 9	1 6. 7	2 2. 5	1 8. 7	3. 2 9
4	6. 3 0	5. 2 1	1 2. 5	8. 0 0	3. 9 3
6	7. 5 2	3. 9 3	1 2. 2	7. 8 8	4. 1 5
8	3. 5 9	< 5. 0	7. 7 1	5. 6 5	適用せず
1 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず
1 2	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず
半減期 (h)			2. 4 2		
AUC _{0-inf}					
(ng * h mL ⁻¹)			1 2 9 0		
1)					

10

20

30

40

50

【表 5 1】

表 5 0 化合物 2 0 を経口投与したビーグルイヌのニトロキシリンの血漿濃度					
時間 (時間)	ニトロキシリン血漿濃度 (n g / m L)				
	イヌー 1 3	イヌー 1 4	イヌー 1 5	平均値	標準偏差
0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8 3	1 3 0 0 0	2 9 4 0	1 3 0 0 0	9 6 5 0	5 8 0 8
0. 2 5	1 0 0 0 0	6 5 8 0	8 5 8 0	8 3 9 0	1 7 1 8
0. 5	3 5 0 0	4 2 2 0	8 9 0 0	5 5 4 0	2 9 3 2
0. 7 5	1 4 3 0	2 1 9 0	7 6 1 0	3 7 4 0	3 3 7 0
1	7 9 5	8 9 5	4 7 7 0	2 1 5 0	2 2 6 7
2	1 2 3	7 6. 5	2 2 4	1 4 1	7 5. 4
4	3 3. 9	2 6. 3	1 7 9	7 9. 7	8 6. 1
6	3 1. 1	3 0. 4	1 0 0	5 3. 8	4 0. 0
8	2 0. 1	2 2. 6	6 7. 4	3 6. 7	2 6. 6
1 0	1 8. 4	3 4. 8	2 3. 7	2 5. 6	8. 3 7
1 2	9. 6 0	2 7. 1	1 1. 8	1 6. 2	9. 5 3
半減期 (h)			3. 0 7		
AUC _{0-∞}					
(n g * h m L ⁻¹)			8 7 5 0		

10

20

30

40

50

【表 5 2】

表 5 1 化合物 5 1 を静脈注射投与したビーグルイヌのニトロキシリンの血漿濃度					
時間 (時間)	ニトロキシリン血漿濃度 (ng/mL)				
	イヌー 1 6	イヌー 1 7	イヌー 1 8	平均値	標準偏差
0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8 3	3 7 0 8. 1	3 1 9 3. 7	3 0 9 2. 4	3 3 3 1. 4	3 3 0. 2
0. 2 5	1 1 9 8. 2	1 3 9 2. 8	1 0 0 6. 1	1 1 9 9. 0	1 9 3. 4
0. 5	4 5 3. 7	3 6 3. 2	2 3 0. 1	3 4 9. 0	1 1 2. 5
1	1 3 5. 5	9 7. 6	6 0. 4	9 7. 8	3 7. 5
2	3 1. 8	1 7. 9	8. 1	1 9. 3	1 1. 9
4	1 9. 9	6. 4	< 5. 0	1 3. 1	適用せず
6	6. 6	< 5. 0	< 5. 0	6. 6	適用せず
8	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
1 0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
2 4	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)			0. 7 3		
AUC _{0-inf} (ng*hmL ⁻¹)			1 1 5 3		

10

20

【表 5 3】

表 5 2 化合物 5 1 を経口投与したビーグルイヌのニトロキシリンの血漿濃度					
時間 (時間)	ニトロキシリン血漿濃度 (ng/mL)				
	イヌー 1 9	イヌー 2 0	イヌー 2 1	平均値	標準偏差
0	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
0. 0 8 3	5 3. 2	1 6. 0	1 1 1. 4	6 0. 2	4 8. 1
0. 2 5	1 3 6 8. 8	1 4 9 3. 5	2 0 2 2. 5	1 6 2 8. 3	3 4 7. 1
0. 5	2 9 2 9. 8	2 2 6 7. 6	2 2 6 6. 8	2 4 8 8. 0	3 8 2. 6
1	1 2 6 3. 6	8 3 6. 0	5 6 7. 3	8 8 9. 0	3 5 1. 2
2	2 3 8. 4	1 7 4. 2	6 4. 0	1 5 8. 9	8 8. 2
4	3 0. 0	3 5. 7	1 8. 2	2 8. 0	8. 9
6	1 3. 4	2 9. 5	2 0. 6	2 1. 2	8. 0
8	1 5. 6	5 3. 6	3 9. 5	3 6. 2	1 9. 2
1 0	1 0. 6	3 4. 3	3 0. 5	2 5. 1	1 2. 7
2 4	< 5. 0	< 5. 0	< 5. 0	適用せず	適用せず
半減期 (h)			2. 3 2		
AUC _{0-inf} (ng*hmL ⁻¹)			2 4 7 4		

30

40

50

結論：

データから明らかなように、プロドラッグ分子化合物 5、20、51 は、ニトロキシリンに比べて、ビーグルイヌによく吸収されており、プロドラッグ分子により薬物分子の投与量を効果的に低下できることが示唆された。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 デン 一 軍

中華人民共和国 2 0 0 1 2 0 上 海 市 浦 東 新 区 金 海 路 1 0 0 0 号 金 領 之 都 5 6 幢 1
2 層

(72)発明者 呉 亮

中華人民共和国 2 0 0 1 2 0 上 海 市 浦 東 新 区 金 海 路 1 0 0 0 号 金 領 之 都 5 6 幢 1
2 層

(72)発明者 潘 柯

中華人民共和国 2 0 0 1 2 0 上 海 市 浦 東 新 区 金 海 路 1 0 0 0 号 金 領 之 都 5 6 幢 1
2 層

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 西独国特許出願公開第 0 2 7 2 8 2 4 8 (D E , A)

特開昭 4 9 - 0 6 6 6 8 3 (J P , A)

特表 2 0 1 6 - 5 1 4 7 0 5 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 7 / 2 1 0 4 8 9 (W O , A 1)

特表 2 0 1 6 - 5 2 0 0 5 4 (J P , A)

特表 2 0 1 0 - 5 2 0 9 2 3 (J P , A)

特表 2 0 0 2 - 5 3 6 4 3 5 (J P , A)

Current Pharmaceutical Design , 2010年 , Vol. 16, No. 18 , pp. 2033-2052

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)