

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7687721号  
(P7687721)

(45)発行日 令和7年6月3日(2025.6.3)

(24)登録日 令和7年5月26日(2025.5.26)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 31/165 (2006.01)	A 6 1 K 31/165
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18

請求項の数 3 (全58頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-539237(P2023-539237)	(73)特許権者	523236320
(86)(22)出願日	令和3年12月27日(2021.12.27)		エムティックスバイオ カンパニ - リミテッド
(65)公表番号	特表2024-503262(P2024-503262 A)		AMTIXBIO CO., LTD.
(43)公表日	令和6年1月25日(2024.1.25)		大韓民国 01411 ソウル、ドボン - グ、マドゥル - ロ 13 - ギル、84
(86)国際出願番号	PCT/KR2021/019974		84, Madeul-ro 13-gil, Dobong-gu Seoul
(87)国際公開番号	WO2022/139564		01411, Republic of Korea
(87)国際公開日	令和4年6月30日(2022.6.30)		
審査請求日	令和5年8月25日(2023.8.25)	(74)代理人	110003971
(31)優先権主張番号	10-2020-0184007		弁理士法人葛和国際特許事務所
(32)優先日	令和2年12月25日(2020.12.25)	(72)発明者	イ, ジョンスン
(33)優先権主張国・地域又は機関	韓国(KR)		大韓民国 01738 ソウル、ノウォン - グ、ハングルピソク - ロ 8 - ギル、
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規なアミノアルカン酸にビフェニル基を導入した誘導体化合物およびそれを含む炎症性組成物

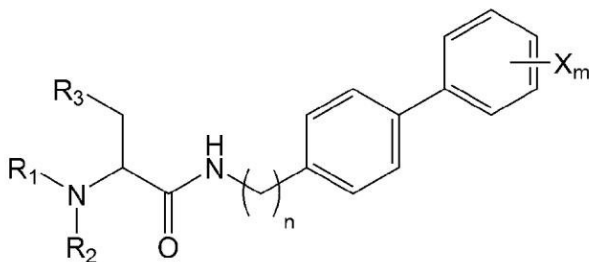
## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記化学式 1 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む、炎症性疾患の予防または治療用の薬学的組成物であって、

## 【化 1】

[ 化学式 1 ]



前記化学式 1 において、

n は、0、1、または 2 であり、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、それぞれ独立して、H または C<sub>1</sub>-6 アルキルであり、R<sub>3</sub> は、C<sub>1</sub>-6 アルキルであり、X は、ハロゲン基、ハロゲン化 C<sub>1</sub>-6 アルキル基、およびハロゲン化 C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基からなる群より選択される、互いに同一または異なる m 個 (m は 1 ~ 5 の整数) の置換基である、前記炎症性疾患の予防ま

たは治療用の薬学的組成物。

【請求項 2】

前記炎症性疾患は、アトピー性皮膚炎 (atopic dermatitis)、喘息 (asthma)、アレルギー性鼻炎 (allergic rhinitis)、アレルギー性結膜炎 (allergic conjunctivitis)、アレルギー性皮膚炎 (allergic dermatitis)、乾癬 (psoriasis)、炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease)、および食物アレルギー (food allergy) からなる群より選択される一つ以上である、請求項 1 に記載の炎症性疾患の予防または治療用の薬学的組成物。

【請求項 3】

TSLP シグナル伝達を阻害する、請求項 1 または 2 に記載の炎症性疾患の予防または治療用の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アミノアルカン酸にビフェニル基を導入した誘導体化合物、その立体異性体、またはその薬学的に許容可能な塩、およびそれを有効成分として含む抗炎症用組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

サイトカインは、細胞媒介性免疫およびアレルギー反応のような免疫系で重要な役割を果たす。サイトカインは、炎症性 (proinflammatory) サイトカインと、抗炎症性 (anti-inflammatory) サイトカインに区分される。サイトカインは、主に T リンパ球 (T lymphocyte) で生成され、T リンパ球の細胞表面に存在する抗原特異的受容体は、外部病原体を認識する。T リンパ球は、細胞表面分子のタイプに応じて、CD4 と CD8 に区分される。CD4 を発現する T リンパ球が最も多いサイトカインを生成し、ヘルパー T 細胞 (helper T cell) として知られている。また、ヘルパー T 細胞は、Th1 型サイトカインを生成する Th1 と、Th2 型サイトカインを生成する Th2 に区分される。Th1 型サイトカインは、主に細胞内の外来病原体を除去するために免疫反応を維持する炎症反応を起こし、インターフェロン - (interferon gamma) が主な Th1 型サイトカインである。Th2 型サイトカインは、アトピーにおける IgE および好酸球性反応 (eosinophilic responses) の促進と関連するインターロイキン - 4、インターロイキン - 5、インターロイキン - 6、インターロイキン - 13、およびインターロイキン - 10 などを含む。

【0003】

インターロイキン - 6 (IL - 6) は、炎症反応の初期に生成され、急性期反応、炎症、造血、骨代謝、および癌進行誘導をはじめとする様々な生物学的機能を有するサイトカインである。ヒト IL - 6 は、長さが 183 個のアミノ酸 (aa) であり、マウスおよびラット IL - 6 と 41% のアミノ酸配列相同性を有する。T 細胞とマクロファージにより分泌され、炎症反応を誘導する。IL - 6 は、炎症および自己免疫反応を誘導する機能により、リウマチ性関節炎および癌をはじめとする様々な疾患に対する潜在的な治療法として抗 IL - 6 薬物が開発中である。IL - 6 は、滑膜炎 (synovial inflammation)、免疫反応および造血 (haematopoiesis) などの様々な生物学的現象と関連する。IL - 6 は、IL - 6 受容体 (IL - 6 R) および糖タンパク質 130 (gp130) に結合して六量体複合体 (hexameric complex) を形成する。細胞内シグナル伝達経路は、JAK (Janus kinase) および STAT (signal transducer and activator of transcription) 経路を含む。IL - 6 シグナル伝達の薬理的阻害剤は、サイトカイン自体または受容体を標的にして、IL - 6 が IL - 6 R に結合するのを阻害す

10

20

30

40

50

る。IL - 6は、リウマチ性関節炎、全身型若年性特発性関節炎 (systemic juvenile idiopathic arthritis、JIA)、キャッスルマン病 (Castleman disease)、巨細胞性動脈炎 (giant cell arteritis)、高安動脈炎 (Takayasu arteritis)、およびサイトカイン放出症候群 (cytokine release syndrome)をはじめとする様々な疾患と関連する。このように、IL - 6は、免疫および炎症システムの機能障害において様々な役割をするため、抗IL - 6R薬物は、次のような症状の改善に用いることができる：発熱、疲労、痛み、関節破壊 (joint destruction)、貧血など。また、IL - 6は、サイトカインストーム (cytokine storm) の主な原因として知られている。

10

## 【0004】

TSLP (Thymic stromal lymphopoietin) は、ウイルス (virus)、バクテリア (bacteria)、または真菌 (fungus) などの微生物、プロテアーゼアレルゲン (protease allergen)、炎症性サイトカイン、化学物質、アレルゲン (allergen) などの刺激により、皮膚ケラチノサイト (skin keratinocyte)、または肺および腸の上皮細胞 (epithelial cell) により形成される。TSLPは、その生物学的機能を行うにあたり、先ず、TSLP受容体 (TSLPR) と結合し、次いでIL - 7受容体 (IL7R、interleukin - 7 - receptor subunit alpha) とヘテロダイマー (heterodimer) 結合を形成した後、シグナル伝達カスケード (signaling cascade) を活性化する。前記ヘテロダイマーは、樹状細胞 (dendritic cells) を極性化 (polarized) してタイプ2炎症反応を誘導し、皮膚、腸 (gut)、および気道の表面でTh2免疫反応に対するマスターレギュレータ (master regulator) として作用する。TSLPRとIL - 7Ra複合体 (complex) が形成されると、JAK1およびJAK2のクロスリン酸化 (cross-phosphorylation) およびそれに続いてSTAT5 (signal transducer and activator of transcription) が誘導される。

20

## 【0005】

TSLPは、上皮細胞および表皮細胞だけでなく、肥満細胞 (mast cells)、気道平滑筋 (airway smooth muscle)、線維芽細胞 (fibroblasts)、または樹状細胞 (dendritic cells) などからも分泌され、免疫反応を調節することが知られている。皮膚でのTSLP発現は、様々なアレルギー性疾患と関連することが報告されている (Steven F. Ziegler et al., J Allergy Clin Immunol, 2012; 130: 845 - 52)。また、喘息患者の気管支洗浄液からTSLPが検出され、疾患の感受性と気道表皮細胞でのTSLP発現増加の相関関係があることが報告されている。皮膚細胞から分泌されたTSLPにより、抗原暴露時にアレルギー性炎症反応が深まり、喘息の発症が促進されることが明らかになった (Juan et al., Journal of Investigative Dermatology, 2012)。TSLP受容体 (TSLPR) は、主に造血細胞に発現しており、樹状細胞 (dendritic cells、DC) に最も多く発現している。TSLPは、組織細胞と免疫細胞のコミュニケーションはもちろん、先天性および後天性免疫システムの相互作用に参与する。したがって、TSLPおよびそのシグナル伝達は、アトピー性皮膚炎 (AD、atopic dermatitis)、乾癬 (psoriasis)、喘息 (asthma)、アレルギー性鼻炎 (AR、allergic rhinitis)、および好酸球性食道炎 (EoE、eosinophilic esophagitis) のような疾患と関連することが知られている。また、TSLPシグナル伝達は、固形癌 (例えば、乳癌、結腸癌、および膵臓癌) および血液癌 (例えば、B細胞急性リンパ球性白血病 (B - ALL)) のような他の免疫媒介疾患とも関連していることが報告されている。また、TSLPは、重要な起痒物質 (pruri

30

40

50

togen)である。TSLPを標的とする薬物として、Tezepelumabは、ヒトモノクローナル抗体として喘息およびアトピー性皮膚炎の治療剤として開発中であることが知られている(TSLP: from allergy to cancer, Jonathan Corren & Steven F. Ziegler, Nature Immunology volume 20, 1603 - 1609 (2019))。

【0006】

また、TSLPは、線維症(fibrosis)と関連することが知られている(Evidence for a functional TSLP signalling axis in fibrotic lung disease, Arnab Datta, et al., J Immunol. 2013 Nov 1; 191(9))。組織の線維化(fibrosis)は、組織の機能を深刻に損傷させ得る。例えば、肝臓の線維化は、肝硬変、肝臓癌に進行し、慢性膵炎と膵臓癌に共通して線維化した組織が観察される。線維性疾患(fibrotic disease)は、肝線維症(liver fibrosis)、慢性肝炎(chronic hepatitis)、肝硬変(cirrhosis)、肝臓癌(hepatic cancer)、化学療法関連脂肪性肝炎(chemotherapy-associated steatohepatitis, CASH)、肺線維症(lung fibrosis)、腎線維症(renal fibrosis)、腎不全(renal failure)、膵臓線維症(pancreatic fibrosis)、慢性膵炎(chronic pancreatitis)、および膵臓癌(pancreatic cancer)などを含む。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は、新規なアミノアルカン酸にビフェニル基を導入した誘導体化合物を薬理的有効成分として含む、抗炎症用の薬学的組成物を提供することを目的とする。

【0008】

また、本発明は、新規なアミノアルカン酸にビフェニル基を導入した誘導体化合物を薬理的有効成分として含む、IL-6シグナル伝達(IL6/IL-6R/JAK)を阻害する薬学的組成物を提供することを目的とする。

【0009】

なお、本発明は、新規なアミノアルカン酸にビフェニル基を導入した誘導体化合物を薬理的有効成分として含む、TSLPシグナル伝達(TSLP/TSLPR/IL-7R)を阻害する抗炎症用組成物を提供することを目的とする。

【0010】

本発明の他の目的は、新規なアミノアルカン酸にビフェニル基を導入した誘導体を薬理的有効成分として含む、炎症、免疫疾患、線維性疾患、および/または癌の予防または治療、予防および治療のための薬学的組成物を提供することを目的とする。

【0011】

本発明のまた他の目的は、新規なアミノアルカン酸にビフェニル基を導入した誘導体を薬理的有効成分として含む、掻痒症の予防または治療、予防および治療のための薬学的組成物を提供することを目的とする。

【0012】

本発明のさらに他の目的は、新規なアミノアルカン酸にビフェニル基を導入した誘導体を薬理的有効成分として含む、アレルギー性疾患の予防または治療、予防および治療のための薬学的組成物を提供することを目的とする。

【0013】

本発明のさらに他の目的は、新規なアミノアルカン酸にビフェニル基を導入した誘導体を薬理的有効成分として含む、薬学的組成物を投与して癌、炎症性疾患、線維性疾患、掻痒症、アレルギー、および/または免疫疾患を治療する方法を提供することを目的とする。

10

20

30

40

50

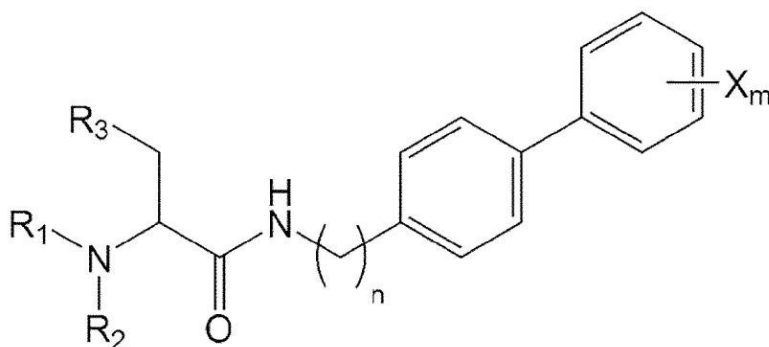
## 【課題を解決するための手段】

## 【0014】

上記の目的を達成するために、本発明は、下記化学式1で表されるビフェニル基を導入した新規なアミノアルカン誘導体、またはその薬学的に許容可能な塩、および/または溶媒和物を提供する。

## 【化1】

## [化学式1]



10

前記化学式1において、

$n$  は、0、1、または2であり、

20

$R_1$  および  $R_2$  は、それぞれ独立して、HまたはC<sub>1-6</sub>アルキルであり、

$R_3$  は、C<sub>1-6</sub>アルキルであり、

$X$  は、ハロゲン基、ハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルキル基、およびハロゲン化C<sub>1-6</sub>アルコキシ基からなる群より選択される、互いに同一または異なる $m$ 個 ( $m$ は1~5の整数)の置換基である。

## 【0015】

また、前記化学式1で表される化合物は、キラル炭素に結合した置換基の3次元配列構造に限定がない化合物であり、構造的に可能なすべての光学異性体または鏡像異性体化合物を含んでもよい。具体的に、前記化学式1で表される化合物は、その(R)または(S)異性体単独で、またはこれらの混合物、例えば、ラセミ体の形態で提供されてもよい。また、立体異性体、ジアステレオマー、または互変異性体(tautomer)として提供されてもよく、これに限定されない。

30

## 【0016】

本発明は、前記化合物1またはその薬学的に許容可能な塩だけでなく、それより製造可能な、同じ効能を示す溶媒和物や水和物をいずれも本発明の範囲内に含んでもよい。

## 【0017】

本発明の化合物は、アミノアルカン酸をベースとし、それにビフェニル基を導入した誘導体化合物であってもよい。

例えば、前記アミノアルカン酸は、側鎖にC<sub>2-4</sub>の直鎖炭化水素を含む-アミノ酸誘導体、例えば、-アミノ酪酸、ノルバリン、またはノルロイシンであってもよい。

40

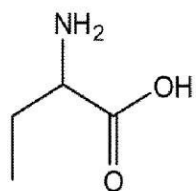
## 【0018】

本発明の用語、「-アミノ酪酸(-Aminobutyric acid、AAB A)」は、2-アミノブタン酸(2-Aminobutanoic acid)のIUPAC名を有する、下記化学式10で表される化合物であって、生化学ではホモアラニンとも知られている化学式C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>の非タンパク質性の-アミノ酸である。これは、アラニンよりもC<sub>1</sub>だけさらに長い、C<sub>2</sub>直鎖炭化水素を側鎖に含む。

50

## 【化2】

[化学式 10]



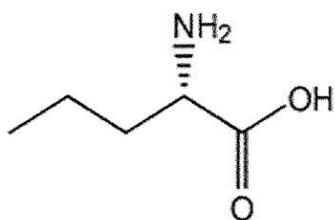
## 【0019】

10

本発明の用語、「ノルバリン(Norvaline; Nva)」は、2-アミノペンタン酸(2-Aminopentanoic acid)のIUPAC名を有する、下記化学式7で表される化合物であって、分岐鎖アミノ酸(branched chain amino acid; BCAA)化学式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ であるバリンの異性体である水溶性アミノ酸である。

## 【化3】

[化学式 7]



20

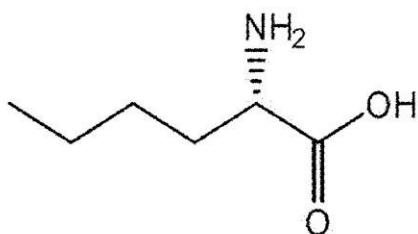
## 【0020】

本発明の用語、「ノルロイシン(Norleucine; Nle)」は、2-アミノヘキサン酸(2-Aminohexanoic acid)のIUPAC名を有する、下記化学式8で表される化合物であって、化学式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ を有するアミノ酸である。

## 【化4】

30

[化学式 8]



## 【0021】

40

例えば、本発明の化合物は、 $R_1$ および $R_2$ は、それぞれ独立して、H、またはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、シクロブチル、*n*-ペンチル、シクロペンチル、*n*-ヘキシル、またはシクロヘキシルであり、 $R_3$ は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、または*tert*-ブチルである化合物であってもよい。

## 【0022】

また、本発明の化合物は、 $R_1$ および $R_2$ は、それぞれ独立して、Hまたはメチルであり、 $R_3$ は、メチル、エチル、または*n*-プロピルである化合物であってもよいが、これに限定されない。

## 【0023】

50

例えば、本発明の化合物において、Xは、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、およびトリフルオロメトキシからなる群から選択されるいずれか一つ、または互いに同一または異なる2個の置換基であってもよい。例えば、前記置換基は、1個であるか、または互いに同一または異なるように選択される2個以上であってもよい。

## 【0024】

例えば、本発明の化合物において、Xは、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、またはトリフルオロメトキシであってもよく、具体的に、Xは、p-フルオロ、m-フルオロ、p, m-ジフルオロ、p-クロロ、m-クロロ、p, m-ジクロロ、p-トリフルオロメチル、またはp-トリフルオロメトキシであってもよいが、これに限定されない。

## 【0025】

具体的に、前記化合物は、

1) 2-アミノ-N-(3', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)ブタンアミド;

2) 2-アミノ-N-(3', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)ペンタンアミド;

3) 2-アミノ-N-(3', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)ヘキサンアミド;

4) 2-アミノ-N-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)ペンタンアミド;

5) N-(3', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(メチルアミノ)ブタンアミド;

6) N-(3', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(メチルアミノ)ペンタンアミド;

7) N-(3', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(メチルアミノ)ヘキサンアミド;

8) N-(3', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(ジメチルアミノ)ペンタンアミド;

9) 2-アミノ-N-(3', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ペンタンアミド;

10) 2-アミノ-N-(3', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ヘキサンアミド;

11) 2-アミノ-N-(4'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ペンタンアミド;

12) 2-アミノ-N-(4'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ヘキサンアミド;

13) 2-アミノ-N-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ペンタンアミド;

14) 2-アミノ-N-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ヘキサンアミド;

15) N-(3', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-2-(メチルアミノ)ペンタンアミド;

16) 2-(メチルアミノ)-N-(4'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ペンタンアミド;

17) N-(3', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-2-(ジメチルアミノ)ペンタンアミド;

18) 2-アミノ-N-(2-(3', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ブタンアミド;

19) 2-アミノ-N-(2-(3', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ペンタンアミド;

20) 2-アミノ-N-(2-(3', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-

10

20

30

40

50

イル)エチル)ヘキサナムド;

21) 2-アミノ-N-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ブタンアミド;

22) 2-アミノ-N-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ペンタンアミド;

23) 2-アミノ-N-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ヘキサナムド;

24) 2-アミノ-N-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ブタンアミド;

25) 2-アミノ-N-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ペンタンアミド;

26) 2-アミノ-N-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ヘキサナムド;

27) 2-アミノ-N-(2-(3',4'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ペンタンアミド;

28) N-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-2-(メチルアミノ)ブタンアミド;

29) N-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-2-(メチルアミノ)ペンタンアミド;

30) N-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-2-(メチルアミノ)ヘキサナムド;

31) 2-(メチルアミノ)-N-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ブタンアミド;

32) 2-(メチルアミノ)-N-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ペンタンアミド;

33) 2-(メチルアミノ)-N-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ヘキサナムド;

34) 2-(メチルアミノ)-N-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ブタンアミド;

35) 2-(メチルアミノ)-N-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ペンタンアミド;

36) 2-(メチルアミノ)-N-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ヘキサナムド;または

37) N-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-2-(ジメチルアミノ)ペンタンアミド;

であってもよい。

#### 【0026】

本発明において、用語「キラル」とは、鏡像パートナーと重畳できない特性を有する分子を意味し、「非キラル」とは、その鏡像パートナーに重畳できる分子を意味する。「鏡像異性体」とは、互いに重畳できない鏡像が2個の立体異性体を意味する。本発明において、用語「立体異性体」とは、化学的構成は同一であるが、空間内の原子または基の配列が異なる化合物を指す。本発明において、用語「ジアステレオマー」とは、2個以上のキラル性中心を有し、分子が互いの鏡像ではない立体異性体を意味する。本願で用いられた立体化学的定義および規定は、一般的に文献[S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York]および[Eliel, E. and Wilen, S., «Stereochemistry of Organic Compounds», John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994]に従う。

#### 【0027】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態で存在してもよい。塩としては、薬学的に許容可能な遊離酸 (free acid) により形成された酸付加塩が有用である。本発明の用語「薬学的に許容可能な塩」とは、患者に比較的に非毒性かつ無害な有効作用を有する濃度として、この塩に起因した副作用が化学式 1 で表される化合物の有益な効能を低下させない、前記化合物の任意のすべての有機または無機付加塩を意味する。酸付加塩は、通常の方法、例えば、化合物を過剰の酸水溶液に溶解させ、その塩を水混和性有機溶媒、例えば、メタノール、エタノール、アセトン、またはアセトニトリルを用いて沈殿させて製造する。同モル量の化合物および水中の酸またはアルコール (例えば、グリコールモノメチルエーテル) を加熱し、次いで前記混合物を蒸発させて乾燥させるか、または析出された塩を吸引濾過させてもよい。この際、遊離酸としては、有機酸および無機酸を用いてもよく、無機酸としては、塩酸、リン酸、硫酸、硝酸、酒石酸などを用いてもよく、有機酸としては、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸 (maleic acid)、コハク酸、シュウ酸、安息香酸、酒石酸、フマル酸 (fumaric acid)、マンデル酸、プロピオン酸 (propionic acid)、クエン酸 (citric acid)、乳酸 (lactic acid)、グリコール酸 (glycollic acid)、グルコン酸 (gluconic acid)、ガラクトロン酸、グルタミン酸、グルタル酸 (glutaric acid)、グルクロン酸 (glucuronic acid)、アスパラギン酸、アスコルビン酸、カルボン酸、パニン酸、ヨウ化水素酸 (hydroiodic acid) などを用いてもよく、これに限定されない。

10

20

**【0028】**

また、塩基を用いて薬学的に許容可能な金属塩を作ってもよい。アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩は、例えば、化合物を過剰のアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物溶液中に溶解させ、非溶解化合物塩を濾過した後、濾液を蒸発、乾燥させて得る。この際、金属塩としては、特にナトリウム、カリウム、またはカルシウム塩を製造することが製薬上好適であるが、これに限定されない。また、これに対応する銀塩は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩に適した銀塩 (例えば、硝酸銀) と反応させて得てもよい。

**【0029】**

本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩は、特に指示しない限り、前記化学式 1 の化合物に存在し得る酸性または塩基性基の塩を含む。例えば、薬学的に許容可能な塩としては、ヒドロキシ基のナトリウム、カルシウム、およびカリウム塩などが含まれてもよく、アミノ基のその他の薬学的に許容可能な塩としては、ヒドロ臭化物、硫酸塩、水素硫酸塩、リン酸塩、水素リン酸塩、二水素リン酸塩、アセテート、サクシネート、シトレート、タルトレート、ラクテート、マンデレート、メタンスルホネート (メシレート)、および p-トルエンスルホネート (トシレート) 塩などが挙げられ、当業界で周知の塩の製造方法により製造されてもよい。

30

**【0030】**

本発明の化学式 1 の化合物の塩としては、薬学的に許容可能な塩であって、化学式 1 の化合物と同等な薬理活性を示す化学式 1 の化合物の塩であれば限定なくいずれを用いてもよい。

40

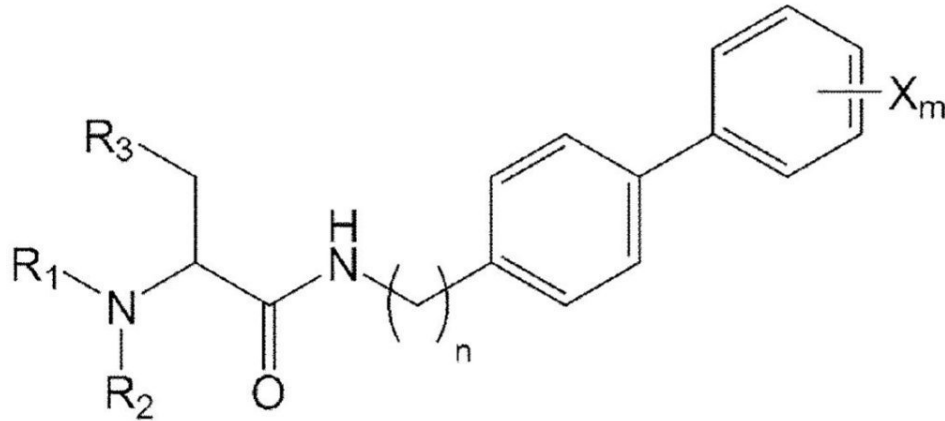
**【0031】**

他の一態様として、本発明は、下記化学式 2 で表される、ブトキシカルボニル保護基 (Boc protecting group) で保護された、アミノアルカン酸誘導体化合物を、下記化学式 3 で表される、1 級アミン基を含むビフェニル誘導体化合物と反応させてペプチド結合を形成する第 1 ステップ; および第 1 ステップで得られた化合物を酸と反応させて Boc 保護基を除去する第 2 ステップ; を含む、前記アミノアルカン酸にビフェニル基を導入した誘導体化合物、その立体異性体、またはその薬学的に許容可能な塩の製造方法を提供する:

50

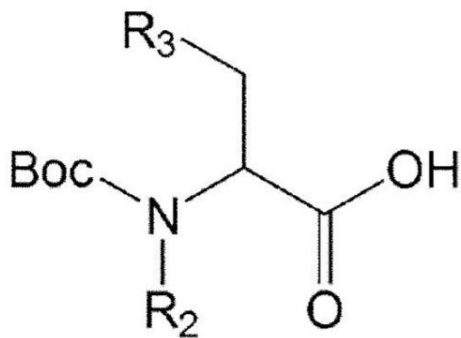
【化5】

[ 化学式 1 ]



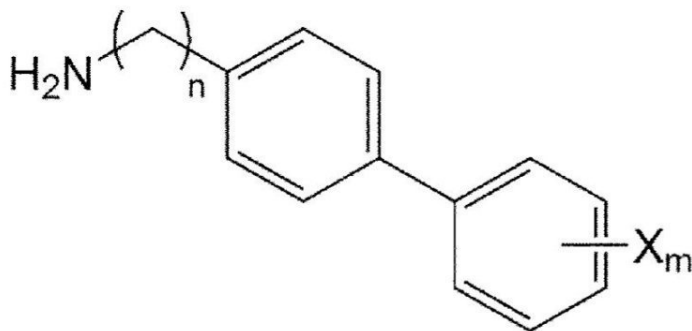
10

[ 化学式 2 ]



20

[ 化学式 3 ]



30

前記化学式において、

nは、0、1、または2であり、

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、それぞれ独立して、HまたはC<sub>1</sub>-6アルキルであり、R<sub>3</sub>は、C<sub>1</sub>-6アルキルであり、

Xは、ハロゲン基、ハロゲン化C<sub>1</sub>-6アルキル基、およびハロゲン化C<sub>1</sub>-6アルコキシ基からなる群より選択される、互いに同一または異なるm個（mは1～5の整数）の置換基である。

40

【0032】

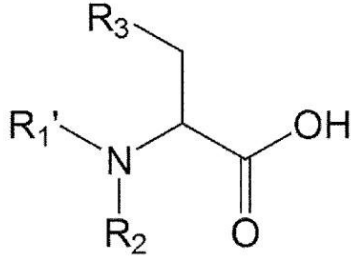
本発明の製造方法において、化学式2で表される、ブトキシカルボニル保護基（Boc protecting group）で保護された、アミノアルカン酸誘導体化合物は、下記化学式4で表されるアミノ酸誘導体をジ-tert-ブチルジカーボネート（di-tert-butyl dicarbonate、別名、Boc anhydride）と

50

反応させて準備してもよい：

【化 6】

[化学式 4]



10

前記化学式において、

$R_1'$  および  $R_2$  は、それぞれ独立して、H または  $C_{1-6}$  アルキルであり、

$R_3$  は、 $C_{1-6}$  アルキルである。

【0033】

この際、最終的に製造される化合物の  $R_2$  がアルキルである場合、前記反応後、塩基の存在下で、ハロアルカンと反応させてアルキル化するステップをさらに行ってもよい。例えば、前記アルキル化は、有機溶媒、例えば、テトラヒドロフランに、前記化学式 4 で表される化合物と、その 5 ~ 20 当量に相応するハロアルカン化合物、例えば、ヨウ化アルカンとを溶解させ、低温、例えば、0 で、塩基として水素化ナトリウムを滴下した後、反応物を 15 ~ 30 で 12 ~ 48 時間反応させて行ってもよいが、これに限定されず、当業界で公知のアミンのアルキル化反応を限定なく利用または変形して行ってもよい。

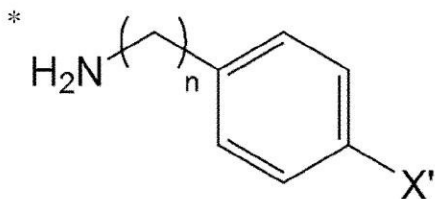
20

【0034】

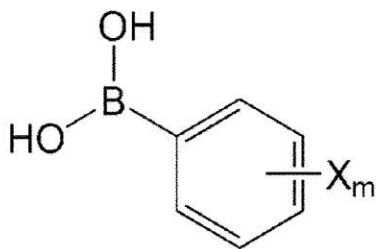
一方、本発明の製造方法において、化学式 3 で表される、1 級アミン基を含むビフェニル誘導体化合物は、下記化学式 5 で表される、一末端にハロフェニル基が置換された  $C_{0-2}$  アルキルアミン誘導体をジ-tert-ブチルジカーボネートと反応させてアミン基に Boc 保護基を導入した後、下記化学式 6 で表されるフェニルボロン酸誘導体と反応させた後、酸と反応させて Boc 保護基を除去して準備してもよい：

【化 7】

[化学式 5]



[化学式 6]



40

前記化学式において、

$X'$  は、ハロゲンであり、

$X$  は、ハロゲン基、ハロゲン化  $C_{1-6}$  アルキル基、およびハロゲン化  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群より選択される、互いに同一または異なる  $m$  個 ( $m$  は 1 ~ 5 の整数) の置

50

換基である。

【0035】

この際、前記フェニルボロン酸誘導体との反応は、塩基の存在下で、金属触媒によるクロスカップリング反応により達成されてもよい。例えば、前記反応は、パラジウムまたはニッケルなどの金属触媒により塩基条件下で行われてもよい。前記金属触媒は、金属にホスフィン(phosphine)リガンドが結合した触媒であってもよい。例えば、前記反応は、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ の存在下で、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ により行われる鈴木-宮浦クロスカップリング反応(Suzuki-Miyaura Cross-Coupling reaction)であってもよいが、これに限定されない。

【0036】

例えば、本発明の製造方法において、第1ステップは、N-メチルモルホリン(N-methylmorpholine; NMM)およびクロロギ酸イソブチル(isobutyl chloroformate; IBCF)の存在下で、有機溶媒中で行われる無水結合反応により達成されてもよい。前記有機溶媒としては、テトラヒドロフランを用いてもよいが、これに限定されない。例えば、本発明の製造方法において、Boc保護基を除去するために行われる第2ステップは、塩酸と反応させて行ってもよいが、これに限定されない。さらに、本発明の製造方法は、最終的に製造される化合物の $\text{R}_1$ および $\text{R}_2$ が両方ともアルキルである場合、第2ステップの後、アミンをアルキル化して2級アミンを形成する第3ステップをさらに含んでもよい。前記アミン化は、還元剤としてPd/Cの存在下で水素ガスを供給しつつ、ホルムアルデヒドと反応させて行ってもよい。例えば、前記反応は、15~30 で6~24時間反応させて行ってもよいが、これに限定されず、当業界で公知のアミンのアルキル化反応を限定なく利用または変形して行ってもよい。

【0037】

また他の態様として、本発明は、アミノアルカン酸にビフェニル基を導入した化学式1の誘導体化合物、その鏡像異性体、光学異性体、立体異性体、ジアステレオマー、互変異性体、またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む、炎症性疾患の予防または治療のための薬学的組成物を提供する。例えば、本発明の薬学的組成物を用いて予防および/または治療可能な炎症性疾患は、アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis)、喘息(asthma)、アレルギー性鼻炎(allergic rhinitis)、アレルギー性結膜炎(allergic conjunctivitis)、アレルギー性皮膚炎(allergic dermatitis)、乾癬(psoriasis)、炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease)、および食物アレルギー(food allergy)からなる群より選択される一つ以上であってもよい。

【0038】

さらに他の態様として、本発明は、アミノアルカン酸にビフェニル基を導入した化学式1の誘導体化合物、その鏡像異性体、光学異性体、立体異性体、ジアステレオマー、互変異性体、またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む、線維性疾患(fibrosis disease)の予防または治療用の薬学的組成物を提供する。例えば、本発明の薬学的組成物を用いて予防および/または治療可能な線維性疾患は、肝線維症(liver fibrosis)、慢性肝炎(chronic hepatitis)、肝硬変(cirrhosis)、肝臓癌(hepatic cancer)、化学療法関連脂肪性肝炎(chemotherapy-associated steatohepatitis、CASH)、非アルコール性脂肪性肝炎(Nonalcoholic steatohepatitis、NASH)、肺線維症(lung fibrosis)、腎線維症(renal fibrosis)、腎不全(renal failure)、膵臓線維症(pancreatic fibrosis)、慢性膵炎(chronic pancreatitis)、および膵臓癌(pancreatic cancer)からなる群より選択された一つ以上であってもよい。

【0039】

10

20

30

40

50

本発明の用語、「予防」とは、前記薬学的組成物の投与により、対象疾患の発生、拡散、および再発を抑制または遅延させるすべての行為を意味し、「治療」とは、前記薬学的組成物の投与により、対象疾患の症状が好転または有益に変化するすべての行為を意味する。

#### 【0040】

本発明による薬学的組成物は、有効成分として化学式1で表される化合物、その立体異性体、ジアステレオマー、鏡像異性体、光学異性体、互変異性体、またはその薬学的に許容可能な塩を含有してもよく、また、薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤をさらに含んでもよい。例えば、それぞれの使用目的に合わせて通常の方法により、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、懸濁剤、エマルジョン、シロップ、エアロゾルなどの経口剤形、滅菌注射溶液の注射剤などの様々な形態に剤形化して用いてもよく、経口投与されるか、または静脈内、腹腔内、皮下、直腸、局所投与などを含む様々な経路を通して投与されてもよい。このような組成物に含まれてもよい好適な担体、賦形剤、または希釈剤の例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、デンプン、アカシアゴム、アルギネート、ゼラチン、リン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、セルロース、メチルセルロース、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、水、メチルヒドロキシベンゾエート、プロピルヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油などが挙げられる。また、本発明の組成物は、充填剤、抗凝集剤、潤滑剤、湿潤剤、香料、乳化剤、防腐剤などをさらに含んでもよい。

#### 【0041】

経口投与のための固形製剤には、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤などが含まれ、このような固形製剤は、前記組成物に少なくとも一つ以上の賦形剤、例えば、デンプン、炭酸カルシウム、スクロース、ラクトース、ゼラチンなどを混合して剤形化する。また、単なる賦形剤以外に、ステアリン酸マグネシウム、タルクのような潤滑剤が用いられてもよい。

#### 【0042】

経口用の液状製剤としては、懸濁剤、内用液剤、乳剤、シロップ剤などが挙げられ、多く用いられる単純希釈剤である水、液体パラフィン以外に、種々の賦形剤、例えば、湿潤剤、甘味剤、芳香剤、保存剤などが含まれてもよい。

#### 【0043】

非経口投与のための製剤には、滅菌した水溶液剤、非水性溶剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥剤、座剤が含まれる。非水性溶剤、懸濁剤としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブオイルのような植物性オイル、エチルオレエートのような注射可能なエステルなどが用いられてもよい。座剤の基剤としては、ウィテップゾール、マクロゴール、ツイン61、カカオ脂、ラウリン脂、グリセロゼラチンなどが用いられてもよい。一方、注射剤には、溶解剤、等張化剤、懸濁化剤、乳化剤、安定化剤、防腐剤などの従来の添加剤が含まれてもよい。

#### 【0044】

本発明の組成物は、薬学的に有効な量で投与する。本発明の用語「薬学的に有効な量」とは、医学的治療に適用可能な合理的な利益/リスク比で疾患を治療するのに十分であり、かつ、副作用を起こさない程度の量を意味し、有効用量レベルは、患者の健康状態、疾患の種類、重症度、薬物の活性、薬物に対する感受性、投与方法、投与時間、投与経路および排出率、治療期間、配合または同時に用いられる薬物を含む要素、およびその他の医学分野で周知の要素に応じて決定されてもよい。本発明の組成物は、個別治療剤として投与されるか、または他の治療剤と併用して投与されてもよく、従来の治療剤と順次にまたは同時に投与されてもよく、単一または多重投与されてもよい。前記要素をすべて考慮し、副作用なしに最小限の量で最大の効果を得ることができる量を投与することが重要であり、これは当業者により容易に決定可能である。例えば、投与経路、疾患の重症度、性別、体重、年齢などに応じて増減することができるため、前記投与量がいかなる方法でも本

10

20

30

40

50

発明の範囲を限定するものではない。一実施形態において、本発明の前記化合物は、好ましくは、局所または経口投与される。局所投与の場合、本発明の化合物の治療有効量は0.00001～約20% (w/w)、好ましくは0.001～3%であってもよいが、これに限定されない。経口投与の場合、本発明の前記化合物の治療有効量は0.01～約1,000 mg/kg、好ましくは1～約300 mg/kgであってもよいが、これに限定されない。本発明において、本発明の薬学的組成物が投与される個体はヒトであり、動物を含んでもよい。

#### 【0045】

本発明の用語「投与」とは、任意の適切な方法により患者に所定の物質を提供することを意味し、本発明の組成物の投与経路は、目的とする組織に到達できる限り、あらゆる一般的な経路を通して投与されてもよい。腹腔内投与、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、皮内投与、経口投与、局所投与、鼻内投与、肺内投与、直腸内投与されてもよいが、これに限定されない。また、本発明の薬学的組成物は、活性物質が標的細胞に移動できる任意の装置により投与されてもよい。好ましい投与方式および製剤としては、静脈注射剤、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤などが挙げられる。注射剤は、生理食塩液、リンゲル液などの水性溶剤、植物油、高級脂肪酸エステル（例えば、オレイン酸エチルなど）、アルコール類（例えば、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、グリセリンなど）などの非水性溶剤などを用いて製造してもよく、変質防止のための安定化剤（例えば、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、BHA、トコフェロール、EDTAなど）、乳化剤、pH調節のための緩衝剤、微生物の発育を阻止するための保存剤（例えば、硝酸フェニル水銀、チメロサル、塩化ベンザルコニウム、フェノール、クレゾール、ベンジルアルコールなど）などの薬学的担体を含んでもよい。

#### 【0046】

本発明において、有効成分と結合して用いられた「治療学的に有効な量」という用語は、対象疾患を予防または治療するのに有効なアミノアルカン酸にピフェニル基を導入した誘導体化合物、その立体異性体、またはその薬学的に許容可能な塩の量を意味する。

#### 【発明の効果】

#### 【0047】

本発明の薬学的組成物は、IL-6シグナル伝達および/またはTSLP/TSLPR/IL-7Rシグナル伝達を阻害することで、炎症疾患、免疫疾患、線維性疾患、アレルギー、掻痒症、および/または癌の効果的な予防および治療のための薬物の開発に用いることができる。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0048】

【図1】RAW264.7細胞において本発明の化合物を8 μg/mlで処理したときのIL-6生成量をLPSで処理したときのIL-6生成量と比較したものである。

【図2】RAW264.7細胞において本発明の化合物を8 μg/mlで処理したときのTNF-生成量をLPSで処理したときのTNF-生成量と比較したものである。

【図3】HaCaT細胞において本発明の化合物によるTSLPとインターロイキン-6の量を確認した結果である。

【図4】HEK293T細胞を用いて、本発明の化合物がTSLPとTSLPRの相互作用を阻害するか否かを確認したものである。

【図5】HEK293T細胞を用いて、本発明の化合物がTSLPとTSLPRの相互作用を阻害するか否かを確認したものである。

【図6】アルダラクリーム (Aldara cream) で誘発した乾癬症状に対する皮膚写真を示したものである。

【図7】アルダラクリームで誘発した乾癬症状に対する皮膚指標数値をグラフで示したものである。

【図8】アルダラクリームで誘発した乾癬症状に対する感作部位を掻く回数をグラフで示

10

20

30

40

50

したものである。

【図 9】アルダラクリームで誘発した乾癬症状に対して RNA レベルで効能を評価した結果をグラフで示したものである。

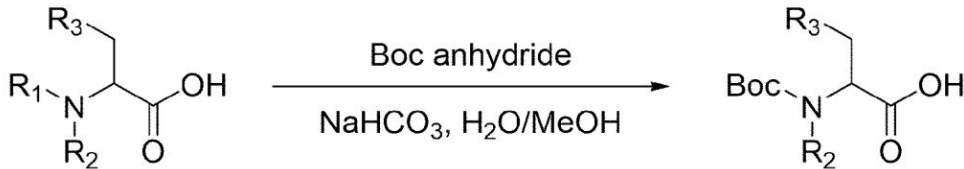
【発明を実施するための形態】

【0049】

本発明の化合物を製造するための反応式は以下のとおりである。下記反応式において、アルファベットとともに用いられていない数字は、本発明で製造された化合物番号を示す。すなわち、1 は化合物 1 を示す：

[反応式 a] - ブトキシカルボニル保護基 (Boc protecting group) の導入

【化 8】

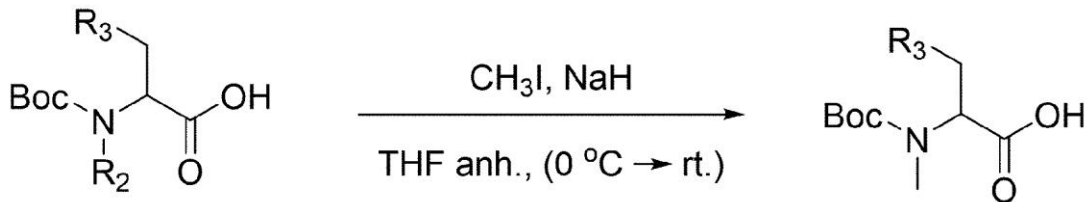


ノルロイシン (1.0 当量)、Boc 無水物 (1.5 当量)、および重炭酸ナトリウム (1.5 当量) を、蒸留水とメタノールが 1 : 1 の混合溶媒に溶解し、室温で 36 - 48 時間反応させた。混合物を真空状態で濃縮させた後、1.0 M 塩酸で水層の pH を 2 に調節した。その後、エチルアセテートで抽出して得られた有機層の水分を硫酸ナトリウムで除去し、真空で溶媒を蒸発させ、表題化合物を得た。

【0050】

[反応式 b] - アミン基のメチル化

【化 9】

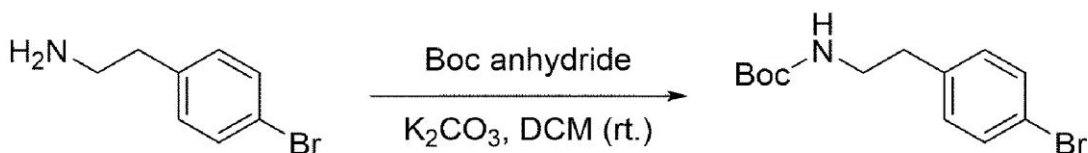


前記 [反応式 a] から得られた化合物 (1.0 当量) およびヨードメタン (10 当量) をテトラヒドロフラン溶媒に溶解し、水素化ナトリウム (10 当量) を 0 で非常に徐々に滴下した。前記反応物を室温で 24 時間反応させた。反応完了後、エーテル溶媒で希釈し、蒸留水を添加した。20% クエン酸溶液で水層の pH を 2 に合わせた。その後、エチルアセテートで抽出して得られた有機層の水分を硫酸ナトリウムで除去し、真空で溶媒を蒸発させた。得られた残留物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより分離、精製し、表題化合物を得た。

【0051】

[反応式 c] - 1 級アミン基上で Boc 保護基の導入

【化 10】



4 - ブロモフェネチルアミン (1.0 当量) をジメチルクロリド溶媒に溶解した後、炭

10

20

30

40

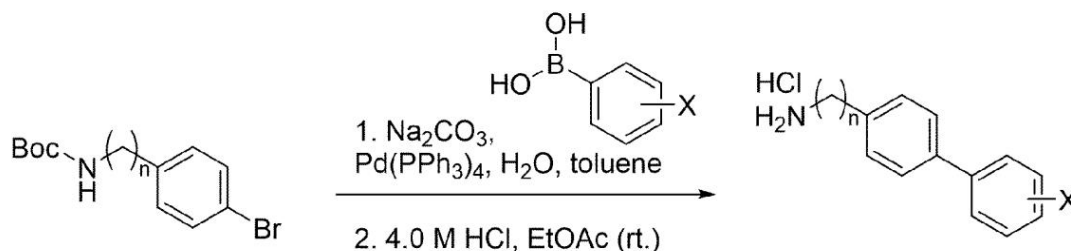
50

酸カリウム (1.5 当量)、Boc 無水物 (1.05 当量) を入れ、室温で 12 - 18 時間程度反応を進行させた。反応混合物をジメチルクロリドに希釈させ、蒸留水で 2 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後に真空で濃縮した。得られた残留物をヘキサンで洗浄後に真空状態で蒸発させ、表題化合物を得た。

【0052】

〔反応式 d〕 - ビフェニルアミン塩酸塩誘導体の合成

【化 1 1】



10

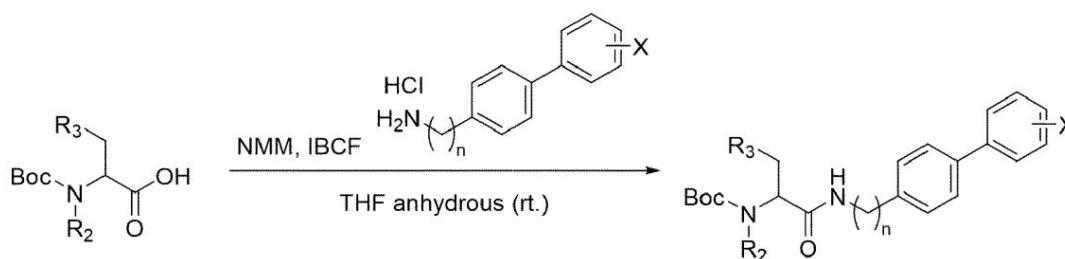
前記〔反応式 c〕から得られた化合物、tert-ブチル(4-プロモベンジル)カルバメートまたはtert-ブチル(4-プロモフェニル)カルバメート(1.0 当量)、ベンゼンボロン酸(1.5 当量)、炭酸ナトリウム(5.0 当量)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.04 当量)を、脱ガス化(degassing)したトルエンと蒸留水が 2 : 1 ~ 2.5 : 1 の混合溶媒に溶解し、140 の温度で 12 - 18 時間程度逆反応させた。反応後、セライトを介して濾過して触媒を除去し、濾過された有機層は、真空状態で溶媒を蒸発させた。得られた残留物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより分離、精製した。精製された結果物をエチルアセテート溶媒に溶解した後、4.0 M 塩酸(6.0 - 10.0 当量)を添加しつつ、室温で攪拌した。得られた塩形態の白色固体は、エチルアセテートで洗浄後に真空状態で完全に乾燥させ、表題化合物を得た。

20

【0053】

〔反応式 e〕 - 混合無水物結合(MAC)反応

【化 1 2】



30

蒸留されたテトラヒドロフラン溶媒に、前記〔反応式 a〕により合成された化合物または〔反応式 b〕により合成された化合物(1.0 当量)、およびN-メチルモルホリン(N-methylmorpholine; NMM、2.5 - 2.8 当量)を入れて15分間攪拌した後、クロロギ酸イソブチル(isobutyl chloroformate; IBCF、1.3 当量)を添加後に15分間さらに攪拌した後、前記〔反応式 d〕から得られた化合物(1.05 当量)を添加した。反応混合物は、室温で3 - 5時間程度反応を進行させた。混合物を濾過し、真空状態で溶媒を蒸発させた。得られた残留物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより分離、精製し、表題化合物を得た。

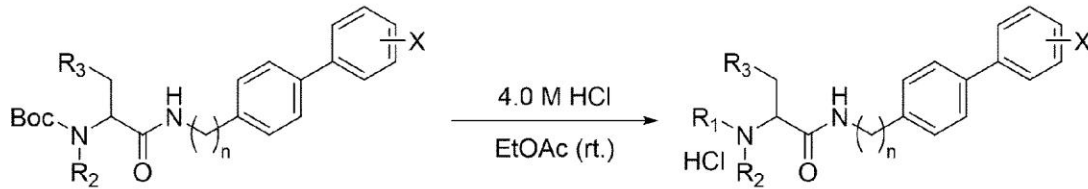
40

【0054】

〔反応式 f〕 - Boc 保護基の除去

50

## 【化 1 3】



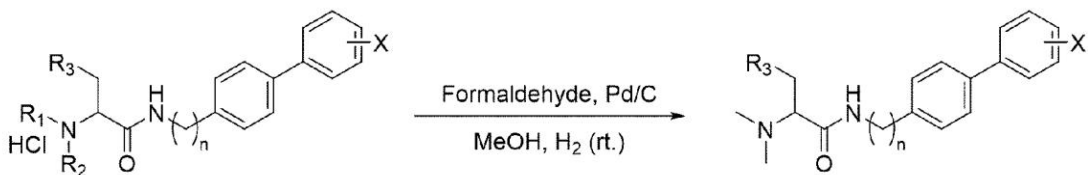
前記 [ 反応式 e ] から得られた化合物誘導体 ( 1 . 0 当量 ) をエチルアセテート溶媒に溶解した後、4 . 0 M 塩酸 ( 6 . 0 - 1 0 . 0 当量 ) を添加しつつ、室温で撹拌した。得られた塩形態の白色固体をエチルアセテートで洗浄後に真空状態で完全に乾燥させ、表題化合物を得た。

10

## 【 0 0 5 5 】

[ 反応式 g ] - アミン基のジメチル化

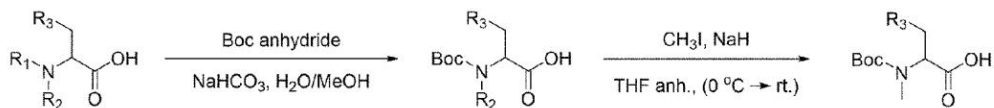
## 【化 1 4】



20

前記 [ 反応式 f ] から得られた化合物 ( 1 . 0 当量 ) をメタノールに溶解し、トリエチルアミン ( 6 . 0 当量 ) を添加した後、ホルムアルデヒド ( 3 7 % by weight solution、1 . 0 - 2 . 5 当量 ) および 1 0 % パラジウム触媒 ( 0 . 1 - 0 . 5 当量 ) を順に添加した。反応物を室温で 1 8 時間反応させた。反応後、セライトを介して濾過して触媒を除去し、濾過された有機層は真空状態で蒸発させ、白色固体を得た。得られた結果物をメタノールとジエチルエーテルで再結晶し、表題化合物を得た。

## 【化 1 5】



30

- 1; R<sub>1</sub> = H R<sub>2</sub> = H R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>  
 2; R<sub>1</sub> = H R<sub>2</sub> = H R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 3; R<sub>1</sub> = H R<sub>2</sub> = H R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

- 4; R<sub>2</sub> = H R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>  
 5; R<sub>2</sub> = H R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 6; R<sub>2</sub> = H R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

- 7; R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>  
 8; R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>  
 9; R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

## 【実施例】

## 【 0 0 5 6 】

以下、好ましい実施例を挙げて本発明についてより詳細に説明する。ただし、これらの実施例は本発明をより具体的に説明するためのものであって、本発明の範囲がこれに限定されないことは当業界の通常の知識を有する者にとって明らかである。

## 【 0 0 5 7 】

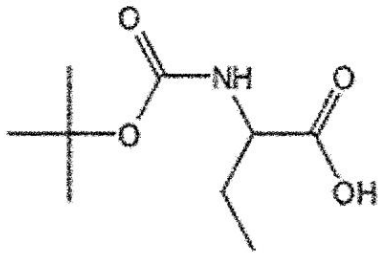
40

## 製造例

製造例 1 : ( R ) / ( S ) - 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) ブタン酸 ( 4 ) の製造

50

## 【化16】



[反応式 a] を用いて、化合物 1 (2-アミノブタン酸、5.00 g、48.5 mmol)、Boc 無水物 (19.9 ml、72.7 mmol)、および NaHCO<sub>3</sub> (6.11 g、72.7 mmol) を反応させ、白色粉末状の化合物 4 である、(R)/(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸を合成した (8.25 g、83%)。

## 【0058】

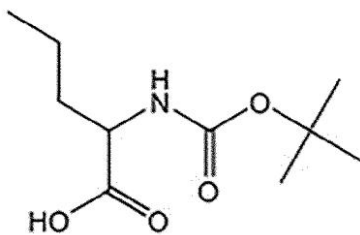
R<sub>f</sub> = 0.00 (DCM 9.5 : Methanol 0.5 and few drops of acetic acid);

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12.40 (C(O)OH), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, Boc-NH), 3.69 - 3.82 (m, Chiral-H), 1.48 - 1.72 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.38 (s, Boc), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 【0059】

製造例 2 : (R)/(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタン酸 (5) の製造

## 【化17】



[反応式 a] を用いて、化合物 2 (2-アミノペンタン酸、10.00 g、25.6 mmol)、Boc 無水物 (35.1 ml、128.0 mmol)、および NaHCO<sub>3</sub> (10.8 g、128.0 mmol) を反応させ、白色粉末状の化合物 5 である、(R)/(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタン酸を合成した (13.40 g、83%)。

## 【0060】

R<sub>f</sub> = 0.85 (DCM 3 : Methanol 17);

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 12.40 (C(O)OH), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, Boc-NH), 3.75 - 3.89 (m, Chiral-H), 1.50 - 1.65 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.20 - 1.38 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Boc), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 【0061】

製造例 3 : (R)/(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサン酸 (6) の製造

10

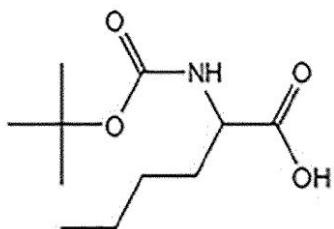
20

30

40

50

## 【化18】



[反応式 a] を用いて、化合物 3 (2-アミノヘキサン酸、5.00 g、38.1 mmol)、Boc 無水物 (15.7 ml、57.2 mmol)、および NaHCO<sub>3</sub> (4.80 g、57.2 mmol) を反応させ、白色粉末状の化合物 6 である、(R)/(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサン酸を合成した (7.14 g、81%)。

10

## 【0062】

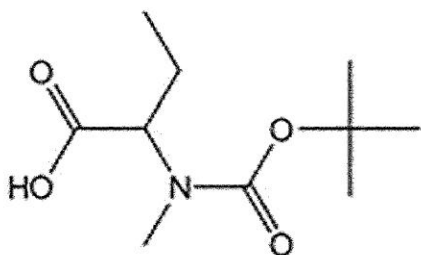
R<sub>f</sub> = 0.40 (DCM 9 : Methanol 1) ;  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 10.26 (C(O)OH), 5.00 (d, J = 7.6 Hz, Boc-NH), 4.32 - 4.33 (m, Chiral-H), 1.63 - 1.87 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.47 (s, Boc), 1.31 - 1.38 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

20

## 【0063】

製造例 4 : (R)/(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ブタン酸 (7) の製造

## 【化19】



30

[反応式 b] を用いて、化合物 4 (3.00 g、14.8 mmol)、CH<sub>3</sub>I (9.2 ml、147.6 mmol)、および NaH (3.54 g、147.6 mmol) を反応させ、黄色オイル状の化合物 7 である、(R)/(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ブタン酸を合成した (2.84 g、88%)。

## 【0064】

R<sub>f</sub> = 0.45 (DCM 9 : Methanol 1 and few drops of acetic acid) ;  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) 12.7 (C(O)OH), 4.14 - 4.43 (m, Chiral-H), 2.71 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.50 - 1.73 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Boc), 0.79 - 0.87 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

40

## 【0065】

製造例 5 : (R)/(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ペンタン酸 (8) の製造

[反応式 b] を用いて、化合物 5 (1.50 g、6.90 mmol)、CH<sub>3</sub>I (4.3 ml、69.0 mmol)、NaH (1.66 g、69.0 mmol) を反応させ、黄色オイル状の化合物 8 である、(R)/(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ペンタン酸を合成した (1.34 g、83%)。

## 【0066】

50

$R_f = 0.45$  (DCM 9 : Methanol 1 and few drops of acetic acid);

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) 12.7 (C(O)OH), 4.54 - 4.28 (m, Chiral-H), 2.70 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.79 - 1.64 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.41 - 1.37 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Boc), 1.37 - 1.29 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

【0067】

製造例6: (R)/(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ヘキサン酸(9)の製造

[反応式b]を用いて、化合物6(3.00g、13.0mmol)、CH<sub>3</sub>I(8.1ml、129.7mmol)、およびNaH(5.19g、129.7mmol)を反応させ、黄色オイル状の化合物9である、(R)/(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ヘキサン酸を合成した(3.18g、100%)。

10

【0068】

$R_f = 0.38$  (DCM 9 : Methanol 1);

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 12.6 (C(O)OH), 4.25 - 4.52 (m, Chiral-H), 2.70 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.66 - 1.79 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.18 - 1.40 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Boc), 0.86 - 0.89 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

【0069】

製造例7: tert-ブチル(4-ブロモフェネチル)カルバメート(12)の製造

[反応式c]を用いて、4-ブロモフェネチルアミン(3.9ml、25.1mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.21g、37.7mmol)、およびBoc無水物(7.2ml、26.4mmol)を反応させ、白色粉末状の化合物12である、tert-ブチル(4-ブロモフェネチル)カルバメートを合成した(6.23g、83%)。

20

【0070】

$R_f = 0.36$  (EtOAc 1 : n-hexane 5);

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 7.46 (d, J = 8.6 Hz, ArH), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, ArH), 6.87 (s, NH), 3.09 - 3.14 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.64 - 2.67 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.35 (s, Boc).

30

【0071】

製造例8: 3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-アミンヒドロクロリド(13)の製造

[反応式d]を用いて、化合物10(tert-ブチル4-ブロモフェニルカルバメート、4.00g、14.7mmol)、3,4-ジクロロフェニル硼酸(3.37g、17.6mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.68g、0.59mmol)、およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(7.80g、73.5mmol)を反応させて化合物を得た後、4.0M HCl(7.9ml、31.5mmol in dioxane)を用いてBoc基を除去し、白色粉末状の化合物13である、3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-アミンヒドロクロリドを合成した(1.27g、34%)。

40

【0072】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9 : acetone 1);

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 9.94 (s, NH<sub>3</sub>), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, ArH), 7.40 - 7.80 (m, ArH), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, ArH).

【0073】

製造例9: 4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-アミンヒドロクロリド(14)の製造

50

[反応式 d]を用いて、化合物 10 (3.99 g、14.7 mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸 (7.77 g、22.0 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.68 g、0.59 mmol)、および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (7.77 g、73.3 mmol) を反応させて化合物を得た後、4.0 M HCl (12.8 ml、51.1 mmol in dioxane) を用いて Boc 基を除去し、白色粉末状の化合物 14 である、4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-アミンヒドロクロリドを合成した (1.99 g、48%)。

【0074】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9 : acetone 1) ;

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 9.45 (br s,  $\text{NH}_3$ ), 7.77 (d,  $J = 8.7$  Hz, ArH), 7.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, ArH), 7.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, ArH), 7.28 (d,  $J = 8.2$  Hz, ArH). 10

【0075】

製造例 10 : 2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メタン-1-アミンヒドロクロリド (15) の製造

[反応式 d]を用いて、化合物 11 (tert-ブチル 4-プロモベンジルカルバメート、6.00 g、21.0 mmol)、3,4-ジクロロフェニルボロン酸 (4.80 g、25.2 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.97 g、0.84 mmol)、および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (111.1 g、104.8 mmol) を反応させて化合物を得た後、4.0 M HCl (3.1 ml、12.3 mmol in dioxane) を用いて Boc 基を除去し、白色粉末状の化合物 15 である、2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メタン-1-アミンヒドロクロリドを合成した (1.08 g、17%)。 20

【0076】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9 : acetone 1) ;

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 8.71 (s,  $\text{NH}_3$ ), 7.97 (s, ArH), 7.63 - 7.83 (m, ArH), 4.07 (s,  $\text{NH}_3\text{CH}_2$ )。 20

【0077】

製造例 11 : (4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メタンアミンヒドロクロリド (16) の製造 30

[反応式 d]を用いて、化合物 11 (6.00 g、21.0 mmol)、4-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (5.97 g、31.5 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.97 g、0.84 mmol)、および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (11.1 g、104.8 mmol) を反応させて化合物を得た後、4.0 M HCl (17.9 ml、71.7 mmol in dioxane) を用いて Boc 基を除去し、白色粉末状の化合物 16 である、(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メタンアミンヒドロクロリドを合成した (1.08 g、66%)。

【0078】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9 : acetone 1) ;

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 8.49 (s,  $\text{NH}_3$ ), 7.93 (d,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 7.83 (t,  $J = 9.0$  Hz, ArH), 7.64 (d,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 4.09 (s,  $\text{NH}_3\text{CH}_2$ )。 40

【0079】

製造例 12 : (4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メタンアミンヒドロクロリド (17) の製造

[反応式 d]を用いて、化合物 11 (4.00 g、14.0 mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸 (4.32 g、21.0 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.65 g、0.56 mmol)、および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (7.41 g、69.9 mmol) を反応させて化合物を得た後、4.0 M HCl (13.9 ml、55.6 mmol in dioxane) を用いて Boc 基を除去し、 50

白色粉末状の化合物 17 である、(4' - (トリフルオロメトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)メタンアミンヒドロクロリドを合成した(2.73 g、65%)。

【0080】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9 : acetone 1) ;  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 8.33 (s,  $\text{NH}_3$ ), 7.81 - 7.83 (m, ArH), 7.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 7.59 (d,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 7.48 (d,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 4.08 (s,  $\text{NH}_3\text{CH}_2$ )。

【0081】

製造例 13 : 2 - (3', 4' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)エタン - 1 - アミンヒドロクロリド (18) の製造 10

[反応式 d] を用いて、化合物 12 (tert - ブチル (4 - ブロモフェネチル) カルバメート、1.00 g、3.33 mmol)、3, 4 - ジクロロフェニルボロン酸 (0.76 g、4.00 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.15 g、0.15 mmol)、および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.77 g、16.7 mmol) を反応させて化合物を得た後、4.0 M HCl (2.50 ml、10.0 mmol in dioxane) を用いて Boc 基を除去し、白色粉末状の化合物 18 である、2 - (3', 4' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)エタン - 1 - アミンヒドロクロリドを合成した(2.73 g、65%)。

【0082】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9 : acetone 1) ;  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 8.33 (s,  $\text{NH}_3$ ), 7.93 (d,  $J = 1.9$  Hz, ArH), 7.66 - 7.72 (m, ArH), 7.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 2.98 - 3.07 (m,  $\text{NH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ )。 20

【0083】

製造例 14 : 2 - (4' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)エタン - 1 - アミンヒドロクロリド (19) の製造

[反応式 d] を用いて、化合物 12 (0.50 g、1.67 mmol)、4 - (トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (0.38 g、2.00 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.08 g、0.07 mmol)、および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.88 g、8.33 mmol) を反応させて化合物を得た後、4.0 M HCl (1.25 ml、5.00 mmol in dioxane) を用いて Boc 基を除去し、白色粉末状の化合物 19 である、2 - (4' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)エタン - 1 - アミンヒドロクロリドを合成した(0.28 g、56%)。 30

【0084】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9 : acetone 1) ;  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 8.37 (s,  $\text{NH}_3$ ), 7.71 - 7.91 (m, ArH), 7.44 (d,  $J = 8.1$  Hz, ArH), 3.01 - 3.11 (m,  $\text{NH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ )。 40

【0085】

製造例 15 : 2 - (4' - (トリフルオロメトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)エタン - 1 - アミンヒドロクロリド (20) の製造

[反応式 d] を用いて、化合物 12 (1.50 g、5.00 mmol)、4 - (トリフルオロメトキシ)フェニルボロン酸 (1.23 g、6.00 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.23 g、0.20 mmol)、および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.65 g、25.0 mmol) を反応させて化合物を得た後、4.0 M HCl (3.75 ml、15.0 mmol in dioxane) を用いて Boc 基を除去し、白色粉末状の化合物 20 である、2 - (4' - (トリフルオロメトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)エタン - 1 - アミンヒドロクロリドを合成した(0.88 g、55%)。 50

## 【0086】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9 : acetone 1) ;  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.31 (s,  $\text{NH}_3$ ), 7.79 (d,  $J = 8.7\text{ Hz}$ , ArH), 7.66 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , ArH), 7.45 (d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , ArH), 7.40 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , ArH), 2.97 - 3.10 (m,  $\text{NH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ).

## 【0087】

製造例16 : 2 - (3', 4' - ジフルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) エタン - 1 - アミンヒドロクロリド (21) の製造

[反応式d]を用いて、化合物12 (1.00g、3.33mmol)、3, 4 - ジクロロフェニルボロン酸 (0.76g、4.00mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.15g、0.15mmol)、および $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.77g、16.7mmol)を反応させて化合物を得た後、4.0M HCl (2.50ml、10.0mmol in dioxane)を用いてBoc基を除去し、白色粉末状の化合物21である、2 - (3', 4' - ジフルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) エタン - 1 - アミンヒドロクロリドを合成した (2.73g、65%)。 10

## 【0088】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9 : acetone 1) ;  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 7.95 (s,  $\text{NH}_3$ ), 7.74 - 7.79 (m, ArH), 7.67 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , ArH), 7.48 - 7.54 (m, ArH), 7.37 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , ArH), 2.90 - 3.09 (m,  $\text{NH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ ). 20

## 【0089】

製造例17 : (R) / (S) - tert - ブチル (1 - ((3', 4' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバメート (22) の製造

[反応式e]を用いて、化合物4 (0.63g、3.12mmol)、NMM (0.96ml、8.74mmol)、IBCF (0.53ml、4.06mmol)、および化合物13 (0.90g、3.28mmol)を反応させ、淡黄色粉末状の化合物22である、(R) / (S) - tert - ブチル (1 - ((3', 4' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバメートを合成した (1.09g、82%)。 30

## 【0090】

$R_f = 0.33$  (EtOAc 1 : n - hexane 3) ;  
 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) 8.55 (s, C(O)NH), 7.58 (d,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , ArH), 7.44 - 7.47 (m, ArH), 7.34 (dd,  $J = 1.8\text{ Hz}$ , 8.3Hz, ArH), 5.12 (s, Boc - NH), 4.18 (s, Chiral - H), 1.67 - 2.05 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.47 (s, Boc), 1.03 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). 40

## 【0091】

製造例18 : (R) / (S) - tert - ブチル (1 - ((3', 4' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) カルバメート (23) の製造

[反応式e]を用いて、化合物5 (0.30g、1.52mmol)、NMM (0.42ml、3.80mmol)、IBCF (0.26ml、1.98mmol)、および化合物13 (0.44g、1.60mmol)を反応させ、白色粉末状の化合物23である、(R) / (S) - tert - ブチル (1 - ((3', 4' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) カルバメートを合成した (0.61g、92%)。 50

## 【0092】

$R_f = 0.37$  (EtOAc 1:n-hexane 3);  
 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.53 (s, C(O)NH), 7.62 (d,  $J = 8.6$  Hz, ArH), 7.48 - 7.50 (m, ArH), 7.38 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 8.3 Hz, ArH), 5.08 (s, Boc-NH), 4.24 (s, Chiral-H), 1.63 - 1.99 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.47 - 1.50 (m, Boc, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 【0093】

製造例 19: (R)/(S)-tert-ブチル(1-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)カルバメート(24)の製造

[反応式 e]を用いて、化合物 6 (0.80 g、3.46 mmol)、NMM (0.95 ml、8.69 mmol)、IBCF (0.58 ml、4.50 mmol)、および化合物 13 (1.00 g、3.64 mmol)を反応させ、白色粉末状の化合物 24 である、(R)/(S)-tert-ブチル(1-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)カルバメートを合成した (1.11 g、71%)。

## 【0094】

$R_f = 0.50$  (EtOAc 1:n-hexane 3);  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 10.10 (s, NH), 7.91 (d,  $J = 1.9$  Hz, ArH), 7.64 - 7.74 (m, ArH), 7.04 (d,  $J = 7.8$  Hz, NH), 4.02 - 4.07 (m, NHCHCH<sub>2</sub>), 1.57 - 1.64 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, Boc), 1.26 - 1.32 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.86 (t,  $J = 6.8$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 【0095】

製造例 20: (R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバメート(25)の製造

[反応式 e]を用いて、化合物 5 (0.43 g、1.97 mmol)、NMM (0.61 ml、5.52 mmol)、IBCF (0.33 ml、2.56 mmol)、および化合物 14 (0.60 g、2.07 mmol)を反応させ、白色粉末状の化合物 25 である、(R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバメートを合成した (0.66 g、73%)。

## 【0096】

$R_f = 0.30$  (EtOAc 1:n-hexane 3);  
 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.62 (s, C(O)NH), 7.61 (d,  $J = 7.3$  Hz, ArH), 7.54 (d,  $J = 7.6$  Hz, ArH), 7.49 (d,  $J = 7.9$  Hz, ArH), 7.26 - 7.29 (m, ArH), 5.19 (d,  $J = 7.4$  Hz, Boc-NH), 4.29 (s, Chiral-H), 1.65 - 1.98 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.43 - 1.56 (m, Boc, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.99 (t,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 【0097】

製造例 21: (R)/(S)-tert-ブチル(1-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)(メチル)カルバメート(26)の製造

[反応式 e]を用いて、化合物 7 (0.68 g、3.12 mmol)、NMM (0.96 ml、8.74 mmol)、IBCF (0.53 ml、4.06 mmol)、および化合物 13 (0.90 g、3.28 mmol)を反応させ、オイル状の化合物 26 である、(R)/(S)-tert-ブチル(1-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)(メチル)カルバメートを合成した (0.68 g、73%)。

ル] - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) (メチル) カルバメートを合成した (0.74 g、54%)。

【0098】

$R_f = 0.50$  (EtOAc 1:n-hexane 3);  
 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 8.50 (s, C(O)NH), 7.58 - 7.63 (m, ArH), 7.46 - 7.50 (m, ArH), 7.38 (dd,  $J = 1.8$  Hz, 8.2 Hz, ArH), 4.57 (s, Chiral-H), 2.83 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.71 - 2.04 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.51 (d,  $J = 6.8$  Hz, Boc), 0.97 (t,  $J = 7.3$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

【0099】

製造例 22: (R)/(S) - tert - ブチル (1 - ((3', 4' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (27) の製造

[反応式 e] を用いて、化合物 8 (0.86 g、3.72 mmol)、NMM (1.14 ml、10.4 mmol)、IBCF (0.63 ml、4.83 mmol)、および化合物 13 (1.07 g、3.90 mmol) を反応させ、黄色粉末状の化合物 27 である、(R)/(S) - tert - ブチル (1 - ((3', 4' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) (メチル) カルバメートを合成した (0.79 g、47%)。

【0100】

$R_f = 0.48$  (EtOAc 1:n-hexane 3);  
 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 8.49 (s, C(O)NH), 7.58 - 7.64 (m, ArH), 7.47 - 7.51 (m, ArH), 7.38 (d,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 4.66 (s, Chiral-H), 2.82 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.67 - 2.04 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.51 (s, Boc), 1.33 - 1.39 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

【0101】

製造例 23: (R)/(S) - tert - ブチル (1 - ((3', 4' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (28) の製造

[反応式 e] を用いて、化合物 9 (R)/(S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) ヘキサン酸 (0.84 g、3.47 mmol)、NMM (1.10 ml、9.71 mmol)、IBCF (0.58 ml、4.51 mmol)、および化合物 13 (1.00 g、3.64 mmol) を反応させ、オイル状の化合物 28 である、(R)/(S) - tert - ブチル (1 - ((3', 4' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) (メチル) カルバメートを合成した (0.86 g、53%)。

【0102】

$R_f = 0.55$  (EtOAc 1:n-hexane 3);  
 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 8.49 (s, C(O)NH), 7.58 - 7.64 (m, ArH), 7.47 - 7.51 (m, ArH), 7.38 (dd,  $J = 2.1$  Hz, 8.4 Hz, ArH), 4.64 (s, Chiral-H), 2.82 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.67 - 2.01 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.52 (s, Boc), 1.24 - 1.44 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.93 (t,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

【0103】

製造例 24: (R)/(S) - 2 - アミノ - N - (3', 4' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) ブタンアミドヒドロクロリド (29) の製造

[反応式 f] を用いて、化合物 22 (1.06 g、2.50 mmol)、および 4.0 M HCl (3.80 ml、15.0 mmol in dioxane) を反応させ、白色

10

20

30

40

50

粉末状の化合物 29 である、(R)/(S)-2-アミノ-N-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ブタンアミドヒドロクロリドを合成した(0.87 g、97%)。

【0104】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9: acetone 1);  
 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 11.05 (s, C(O)NH), 8.38 (s, NH<sub>3</sub>), 7.93 (d, J = 1.9 Hz, ArH), 7.66 - 7.79 (m, ArH), 4.01 - 4.04 (m, Chiral-H), 1.86 - 1.91 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

【0105】

製造例 25: (R)/(S)-2-アミノ-N-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ペンタンアミドヒドロクロリド(30)の製造

[反応式 f] を用いて、化合物 23 (0.58 g、1.33 mmol)、および 4.0 M HCl (2.00 ml、7.95 mmol in dioxane) を反応させ、白色粉末状の化合物 30 である、(R)/(S)-2-アミノ-N-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ペンタンアミドヒドロクロリドを合成した(0.40 g、81%)。

【0106】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9: acetone 1);  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 11.05 (s, C(O)NH), 8.40 (s, NH<sub>3</sub>), 7.93 (d, J = 1.5 Hz, ArH), 7.66 - 7.79 (m, ArH), 4.06 (s, Chiral-H), 1.79 - 1.85 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.36 - 1.43 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

【0107】

製造例 26: (R)/(S)-2-アミノ-N-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ヘキサンアミドヒドロクロリド(31)の製造

[反応式 f] を用いて、化合物 24 (1.10 g、2.44 mmol)、および 4.0 M HCl (3.66 ml、14.6 mmol in dioxane) を反応させ、白色粉末状の化合物 31 である、(R)/(S)-2-アミノ-N-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ヘキサンアミドヒドロクロリドを合成した(0.81 g、86%)。

【0108】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9: acetone 1);  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 10.97 (s, C(O)NH), 8.38 (s, NH<sub>3</sub>), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, ArH), 7.66 - 7.78 (m, ArH), 4.03 (s, Chiral-H), 1.81 - 1.87 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.33 - 1.39 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

【0109】

製造例 27: (R)/(S)-2-アミノ-N-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ペンタンアミドヒドロクロリド(32)の製造

[反応式 f] を用いて、化合物 25 (0.64 g、1.41 mmol)、および 4.0 M HCl (2.12 ml、8.46 mmol in dioxane) を反応させ、白色粉末状の化合物 32 である、(R)/(S)-2-アミノ-N-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ペンタンアミドヒドロクロリドを合成した(0.51 g、93%)。

【0110】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9: acetone 1);  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 10.90 (s, C(O)NH), 8.3

10

20

30

40

50

5 (s, NH<sub>3</sub>), 7.76 - 7.79 (m, ArH), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, ArH), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, ArH), 4.03 (s, Chiral-H), 1.82 (q, J = 6.9 Hz, 7.9 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.34 - 1.47 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

【0111】

製造例28: (R)/(S)-N-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(メチルアミノ)ブタンアミドヒドロクロリド(33)の製造

[反応式f]を用いて、化合物26(0.69g、1.58mmol)、および4.0M HCl(2.40ml、9.50mmol in dioxane)を反応させ、白色粉末状の化合物33である、(R)/(S)-N-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(メチルアミノ)ブタンアミドヒドロクロリドを合成した(0.55g、93%)。 10

【0112】

R<sub>f</sub> = 0.00 (EtOAc 9: acetone 1);  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 11.00 (s, C(O)NH), 9.13 (s, NH<sub>2</sub>), 7.94 (d, J = 1.7 Hz, ArH), 7.66 - 7.78 (m, ArH), 3.96 (t, J = 5.5 Hz, Chiral-H), 2.57 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.87 - 2.05 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). 20

【0113】

製造例29: (R)/(S)-N-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(メチルアミノ)ペンタンアミドヒドロクロリド(34)の製造

[反応式f]を用いて、化合物27(0.38g、0.83mmol)、および4.0M HCl(1.25ml、4.98mmol in dioxane)を反応させ、白色粉末状の化合物34である、(R)/(S)-N-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(メチルアミノ)ペンタンアミドヒドロクロリドを合成した(0.23g、71%)。

【0114】

R<sub>f</sub> = 0.00 (EtOAc 9: acetone 1);  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 10.98 (s, C(O)NH), 9.09 (s, NH<sub>2</sub>), 7.94 (s, ArH), 7.66 - 7.76 (m, ArH), 3.96 (t, J = 6.1 Hz, Chiral-H), 2.57 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.80 - 1.93 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.31 - 1.39 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). 30

【0115】

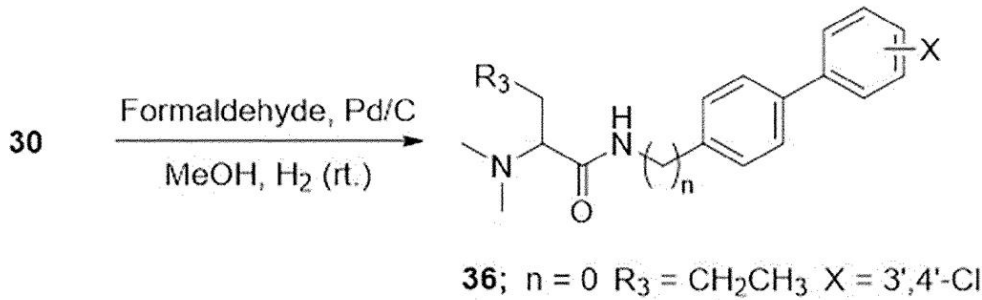
製造例30: (R)/(S)-N-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(メチルアミノ)ヘキサンアミドヒドロクロリド(35)の製造

[反応式f]を用いて、化合物28(0.82g、1.77mmol)、および4.0M HCl(2.65ml、10.6mmol in dioxane)を反応させ、白色粉末状の化合物35である、(R)/(S)-N-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(メチルアミノ)ヘキサンアミドヒドロクロリドを合成した(0.60g、84%)。 40

【0116】

R<sub>f</sub> = 0.00 (EtOAc 9: acetone 1);  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 10.81 (s, C(O)NH), 9.05 (s, NH<sub>2</sub>), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, ArH), 7.66 - 7.77 (m, ArH), 3.92 (s, Chiral-H), 2.57 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.87 - 1.99 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29 - 1.33 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). 50

## 【化20】



10

## 【0117】

製造例31: (R)/(S)-N-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(ジメチルアミノ)ペンタンアミド(36)の製造

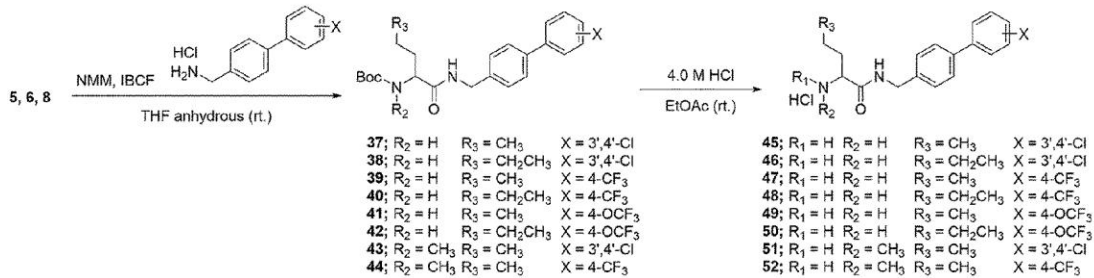
[反応式g]を用いて、化合物30(1.0当量)、トリエチルアミン(6.0当量)、ホルムアルデヒド(2.0当量)、およびパラジウム触媒(0.4当量)を反応させ、化合物36である、(R)/(S)-N-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(ジメチルアミノ)ペンタンアミドを合成した。

## 【0118】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 10.98 (s, C(O)NH), 7.94 (s, ArH), 7.66-7.76 (m, ArH), 3.96 (t,  $J = 6.1$  Hz, Chiral-H), 2.57 (s, N(CH $_3$ ) $_2$ ), 1.80-1.93 (m, CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ), 1.31-1.39 (m, CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ), 0.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ ).

20

## 【化21】



30

## 【0119】

製造例32: (R)/(S)-tert-ブチル(1-((3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)カルバメート(37)の製造

[反応式e]を用いて、化合物5(0.57g、2.64mmol)、NMM(0.73ml、6.60mmol)、IBCF(0.45ml、3.43mmol)、および化合物15(0.80g、2.77mmol)を反応させ、白色粉末状の化合物37である、(R)/(S)-tert-ブチル(1-((3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)カルバメートを合成した(1.20g、100%)。

40

## 【0120】

$R_f = 0.04$  (EtOAc 1 : n-hexane 3);  
 $^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ , 400 MHz) 7.64 (d,  $J = 2.0$  Hz, ArH), 7.49 (dd,  $J = 2.6$  Hz, 8.5 Hz, ArH), 7.33-7.40 (m, ArH), 6.48 (s, C(O)NH), 4.93 (s, Boc-NH), 4.49 (d,  $J = 4.2$  Hz, NHCH $_2$ ), 4.07-4.09 (m, Chiral-H), 1.36-1.43 (m, CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$ , Boc), 0.95 (t,  $J = 7.3$  Hz, CH

50

$2\text{CH}_2\text{CH}_3$  )。

【0121】

製造例33：(R)/(S)-tert-ブチル(1-( (3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)カルバメート(38)の製造

[反応式e]を用いて、化合物6(0.38g、1.65mmol)、NMM(0.45ml、4.13mmol)、IBCF(0.28ml、2.15mmol)、および化合物15(0.50g、1.74mmol)を反応させ、白色粉末状の化合物38である、(R)/(S)-tert-ブチル(1-( (3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)カルバメートを合成した(0.46g、60%)。

10

【0122】

$R_f = 0.19$  (EtOAc 1:n-hexane 3);  
 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 7.63 (d,  $J = 2.0\text{ Hz}$ , ArH), 7.49 (dd,  $J = 4.3\text{ Hz}$ , 8.2 Hz, ArH), 7.33 - 7.39 (m, ArH), 6.55 (s, C(O)NH), 4.98 (d,  $J = 3.8\text{ Hz}$ , Boc-NH), 4.49 (d,  $J = 5.5\text{ Hz}$ , NHCH<sub>2</sub>), 4.07 - 4.11 (m, Chiral-H), 1.58 - 1.90 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, Boc), 1.34 (d,  $J = 2.2\text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.88 - 0.94 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

20

【0123】

製造例34：(R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-( (4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバメート(39)の製造

[反応式e]を用いて、化合物5(0.36g、1.66mmol)、NMM(0.46ml、4.14mmol)、IBCF(0.28ml、2.15mmol)、および化合物16(0.50g、1.74mmol)を反応させ、白色粉末状の化合物39である、(R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-( (4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバメートを合成した(0.72g、96%)。

30

【0124】

$R_f = 0.17$  (EtOAc 1:n-hexane 3);  
 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 7.62 - 7.70 (m, ArH), 7.44 (dd,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 44.7 Hz, ArH), 6.85 (s, C(O)NH), 5.16 - 5.18 (m, Boc-NH), 4.47 - 4.49 (m, ArCH<sub>2</sub>), 4.11 - 4.15 (m, Chiral-H), 1.54 - 1.89 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, Boc, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.93 (t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

【0125】

製造例35：(R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-( (4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)ヘキサン-2-イル)カルバメート(40)の製造

[反応式e]を用いて、化合物6(0.54g、2.32mmol)、NMM(0.71g、6.49mmol)、IBCF(0.39ml、3.01mmol)、および化合物16(0.70g、2.43mmol)を反応させ、白色粉末状の化合物40である、(R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-( (4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)ヘキサン-2-イル)カルバメートを合成した(0.87g、81%)。

40

【0126】

$R_f = 0.16$  (EtOAc 1:n-hexane 3);

50

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7.70 (q,  $J = 4.6 \text{ Hz}$ ,  $8.6 \text{ Hz}$ , ArH), 7.57 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , ArH), 7.39 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , ArH), 6.50 (s, C(O)NH), 4.96 (s, Boc-NH), 4.53 (d,  $J = 4.7 \text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.09 - 4.10 (m, Chiral-H), 1.59 - 1.94 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.45 (s, Boc), 1.37 - 1.38 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.93 (t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

## 【0127】

製造例 36: (R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1(((4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバメート(41)の製造

[反応式 e]を用いて、化合物 5 (0.55 g、2.51 mmol)、NMM (0.77 ml、7.02 mmol)、IBCF (0.42 ml、3.26 mmol)、および化合物 17 (0.80 g、2.63 mmol)を反応させ、白色粉末状の化合物 41 である、(R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1(((4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバメートを合成した(1.05 g、90%)。

## 【0128】

$R_f = 0.09$  (EtOAc 1:n-hexane 3);

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7.57 - 7.61 (m, ArH), 7.53 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , ArH), 7.37 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , ArH), 7.30 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , ArH), 6.47 (s, C(O)NH), 4.96 (s, Boc-NH), 4.52 (s,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.10 - 4.11 (m, Chiral-H), 1.59 - 1.94 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.37 - 1.45 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , Boc), 0.97 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

## 【0129】

製造例 37: (R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1(((4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)ヘキサン-2-イル)カルバメート(42)の製造

[反応式 e]を用いて、化合物 6 (0.58 g、2.51 mmol)、NMM (0.77 ml、7.02 mmol)、IBCF (0.42 ml、3.26 mmol)、および化合物 17 (0.80 g、2.63 mmol)を反応させ、白色粉末状の化合物 42 である、(R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1(((4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)ヘキサン-2-イル)カルバメートを合成した(1.06 g、88%)。

## 【0130】

$R_f = 0.18$  (EtOAc 1:n-hexane 3);

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7.58 - 7.61 (m, ArH), 7.53 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , ArH), 7.37 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , ArH), 7.30 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , ArH), 6.52 (s, C(O)NH), 4.99 (s, Boc-NH), 4.53 (d,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2$ ), 4.09 - 4.11 (m, Chiral-H), 1.62 - 1.94 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.45 (s, Boc), 1.36 - 1.37 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.92 (t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

## 【0131】

製造例 38: (R)/(S)-tert-ブチル(1-(((3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)(メチル)カルバメート(43)の製造

[反応式 e]を用いて、化合物 8 (0.38 g、1.65 mmol)、NMM (0.46 ml、4.13 mmol)、IBCF (0.28 ml、2.15 mmol)、および化

10

20

30

40

50

合物15(0.50g、1.73mmol)を反応させ、オイル状の化合物43である、(R)/(S)-tert-ブチル(1-((3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)(メチル)カルバメートを合成した(0.57g、73%)。

## 【0132】

$R_f = 0.18$  (EtOAc 1:n-hexane 3);  
 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 7.30 - 7.68 (m, ArH), 6.27 - 6.64 (m, C(O)NH), 4.41 - 4.59 (m, NHCH<sub>2</sub>, Chiral-H), 2.78 (s, NCH<sub>3</sub>), 2.04 - 1.63 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, Boc), 1.32 - 1.26 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。 10

## 【0133】

製造例39:(R)/(S)-tert-ブチルメチル(1-オキソ-1((4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバメート(44)の製造

[反応式e]を用いて、化合物8(0.38g、1.66mmol)、NMM(0.46ml、4.14mmol)、IBCF(0.28ml、2.15mmol)、および化合物16(0.50g、1.74mmol)を反応させ、オイル状の化合物44である、(R)/(S)-tert-ブチルメチル(1-オキソ-1((4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバメートを合成した(0.49g、64%)。 20

## 【0134】

$R_f = 0.22$  (EtOAc 1:n-hexane 3);  
 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 7.64 - 7.71 (m, ArH), 7.44 (dd, J = 7.9 Hz, 53.4 Hz, ArH), 6.28 - 6.64 (m, C(O)NH), 4.43 - 4.61 (m, NHCH<sub>2</sub>, Chiral-H), 2.78 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.63 - 2.04 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, Boc), 1.26 - 1.35 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。 30

## 【0135】

製造例40:(R)/(S)-2-アミノ-N-((3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ペンタンアミドヒドロクロリド(45)の製造

[反応式f]を用いて、化合物37(1.19g、2.64mmol)、および4.0M HCl(3.95ml、15.8mmol in dioxane)を反応させ、白色粉末状の化合物45である、(R)/(S)-2-アミノ-N-((3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ペンタンアミドヒドロクロリドを合成した(0.73g、71%)。 30

## 【0136】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9:acetone 1);  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) 9.04 (s, C(O)NH), 8.21 (s, NH<sub>3</sub>), 7.94 (s, ArH), 7.66 - 7.73 (m, ArH), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, ArH), 4.39 - 4.41 (m, NHCH<sub>2</sub>), 3.78 - 3.82 (t, J = 6.3 Hz, Chiral-H), 1.68 - 1.76 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29 - 1.39 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。 40

## 【0137】

製造例41:(R)/(S)-2-アミノ-N-((3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ヘキサナアミドヒドロクロリド(46)の製造

[反応式f]を用いて、化合物38(0.46g、0.99mmol)、および4.0M HCl(1.48ml、1.48mmol in dioxane)を反応させ、白色 50

粉末状の化合物 46 である、(R)/(S)-2-アミノ-N-((3',4'-ジクロロ-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)メチル)ヘキサナムイドヒドロクロリドを合成した(0.27g、85%)。

【0138】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9 : acetone 1) ;  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 9.17 (m, C(O)NH), 8.32 (s, NH<sub>3</sub>), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, ArH), 7.66 - 7.73 (m, ArH), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, ArH), 4.34 - 4.45 (m, NHCH<sub>2</sub>), 3.81 (t, J = 6.1 Hz, Chiral-H), 1.75 - 1.76 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.27 - 1.28 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.85 (t, J = 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

10

【0139】

製造例 42 : (R)/(S)-2-アミノ-N-((4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)メチル)ペンタンアミドヒドロクロリド(47)の製造

[反応式 f] を用いて、化合物 39 (0.70g、1.55mmol)、および 4.0 M HCl (2.33ml、9.32mmol in dioxane) を反応させ、白色粉末状の化合物 47 である、(R)/(S)-2-アミノ-N-((4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)メチル)ペンタンアミドヒドロクロリドを合成した(0.60g、99%)。

20

【0140】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9 : acetone 1) ;  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz) 9.37 (t, J = 5.7 Hz, C(O)NH), 8.46 (s, NH<sub>3</sub>), 7.71 - 7.92 (m, ArH), 7.45 - 7.51 (m, ArH), 4.40 - 4.43 (m, NHCH<sub>2</sub>), 3.89 (s, Chiral-H), 1.74 - 1.82 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.16 - 1.42 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

【0141】

製造例 43 : (R)/(S)-2-アミノ-N-((4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)メチル)ヘキサナムイドヒドロクロリド(48)の製造

30

[反応式 f] を用いて、化合物 40 (0.85g、1.83mmol)、および 4.0 M HCl (2.75ml、11.0mmol in dioxane) を反応させ、白色粉末状の化合物 48 である、(R)/(S)-2-アミノ-N-((4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)メチル)ヘキサナムイドヒドロクロリドを合成した(0.72g、98%)。

【0142】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9 : acetone 1) ;  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 9.09 (s, C(O)NH), 8.23 (s, NH<sub>3</sub>), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, ArH), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, ArH), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, ArH), 4.36 - 4.46 (m, NHCH<sub>2</sub>), 3.80 (t, J = 6.4 Hz, Chiral-H), 1.74 - 1.76 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.27 - 1.29 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.85 (t, J = 6.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

40

【0143】

製造例 44 : (R)/(S)-2-アミノ-N-((4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)メチル)ペンタンアミドヒドロクロリド(49)の製造

[反応式 f] を用いて、化合物 41 (1.04g、2.22mmol)、および 4.0

50

M HCl (3.34 ml、13.3 mmol in dioxane) を反応させ、白色粉末状の化合物 49 である、(R)/(S)-2-アミノ-N-((4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ペンタンアミドヒドロクロリドを合成した(0.82 g、92%)。

## 【0144】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9: acetone 1);  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 9.14 (t,  $J = 5.7$  Hz, C(O)NH), 8.30 (s,  $\text{NH}_3$ ), 7.77 - 7.81 (m, ArH), 7.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 7.46 (d,  $J = 8.1$  Hz, ArH), 7.41 (d,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 4.40 (d,  $J = 5.8$  Hz,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.82 (t,  $J = 6.5$  Hz, Chiral-H), 1.71 - 1.76 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.28 - 1.38 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.89 (t,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )。 10

## 【0145】

製造例 45: (R)/(S)-2-アミノ-N-((4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ヘキサンアミドヒドロクロリド(50)の製造

[反応式 f] を用いて、化合物 42 (1.04 g、2.17 mmol)、および 4.0 M HCl (3.26 ml、13.0 mmol in dioxane) を反応させ、白色粉末状の化合物 50 である、(R)/(S)-2-アミノ-N-((4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ヘキサンアミドヒドロクロリドを合成した(0.88 g、97%)。 20

## 【0146】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9: acetone 1);  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 9.09 (t,  $J = 5.8$  Hz, C(O)NH), 8.25 (s,  $\text{NH}_3$ ), 7.78 (d,  $J = 8.7$  Hz, ArH), 7.66 (d,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 7.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.41 (d,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 4.35 - 4.44 (m,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.80 (t,  $J = 6.4$  Hz, Chiral-H), 1.72 - 1.75 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.27 - 1.28 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.85 (t,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )。 30

## 【0147】

製造例 46: (R)/(S)-N-((3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-2-(メチルアミノ)ペンタンアミドヒドロクロリド(51)の製造

[反応式 f] を用いて、化合物 43 (0.84 g、1.81 mmol)、および 4.0 M HCl (2.80 ml、10.9 mmol in dioxane) を反応させ、白色粉末状の化合物 51 である、(R)/(S)-N-((3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-2-(メチルアミノ)ペンタンアミドヒドロクロリドを合成した(0.64 g、88%)。 40

## 【0148】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9: acetone 1);  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) 9.10 - 9.78 (m,  $\text{NH}_2$ ), 9.57 (t,  $J = 5.5$  Hz, C(O)NH), 7.96 (s, ArH), 7.69 - 7.72 (m, ArH), 7.43 (d,  $J = 10.7$  Hz, ArH), 4.42 - 4.44 (m,  $\text{NHCH}_2$ ), 3.85 - 3.90 (m, Chiral-H), 2.48 (s,  $\text{NCH}_3$ ), 1.76 - 1.90 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.26 - 1.38 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.90 (t,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )。 50

## 【0149】

製造例 47: (R)/(S)-2-(メチルアミノ)-N-((4'-(トリフルオロメ

チル) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル) メチル) ペンタンアミドヒドロクロリド ( 5 2 ) の製造

[ 反応式 f ] を用いて、化合物 4 4 ( 0 . 4 5 g 、 0 . 9 7 m m o l ) 、 および 4 . 0 M H C l ( 1 . 4 5 m l 、 5 . 8 1 m m o l i n d i o x a n e ) を反応させ、白色粉末状の化合物 5 2 である、( R ) / ( S ) - 2 - ( メチルアミノ ) - N - ( ( 4 ' - ( トリフルオロメチル ) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル) メチル) ペンタンアミドヒドロクロリドを合成した ( 0 . 3 2 g 、 8 2 % ) 。

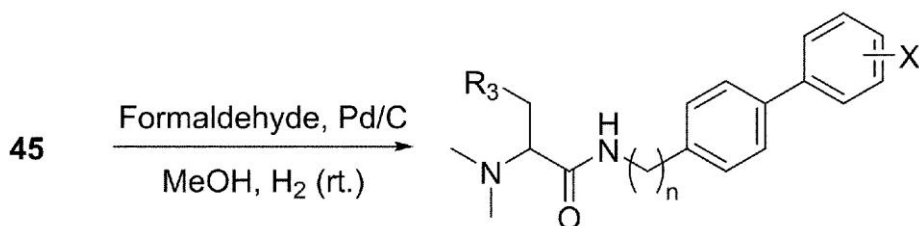
【 0 1 5 0 】

$R_f = 0.00$  ( EtOAc 9 : acetone 1 ) ;

$^1H$  NMR ( DMSO -  $d_6$  , 300 MHz ) 9 . 0 3 - 9 . 8 1 ( m ,  $NH_2$  ) , 9 . 5 2 ( t ,  $J = 5.5$  Hz ,  $C(O)NH$  ) , 7 . 7 2 - 7 . 9 2 ( m , ArH ) , 7 . 4 6 ( d ,  $J = 8.2$  Hz , ArH ) , 4 . 4 3 - 4 . 4 5 ( m ,  $NHCH_2$  ) , 3 . 8 6 ( s , Chiral - H ) , 2 . 4 8 ( s ,  $NCH_3$  ) , 1 . 7 7 - 1 . 8 9 ( m ,  $CH_2CH_2CH_3$  ) , 1 . 2 5 - 1 . 3 8 ( m ,  $CH_2CH_2CH_3$  ) , 0 . 9 0 ( t ,  $J = 7.2$  Hz ,  $CH_2CH_2CH_3$  ) 。

10

【 化 2 2 】



20

53;  $n = 1$   $R_3 = CH_3$   $X = 3',4'-Cl$

【 0 1 5 1 】

製造例 4 8 : ( R ) / ( S ) - N - ( ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル) メチル) - 2 - ( ジメチルアミノ ) ペンタンアミド ( 5 3 ) の製造

[ 反応式 g ] を用いて、化合物 4 5 ( 1 . 0 当量 ) 、 トリエチルアミン ( 6 . 0 当量 ) 、 ホルムアルデヒド ( 1 . 0 5 当量 ) 、 およびパラジウム触媒 ( 0 . 2 当量 ) を反応させ、化合物 5 3 である、( R ) / ( S ) - N - ( ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル) メチル) - 2 - ( ジメチルアミノ ) ペンタンアミドを合成した。

30

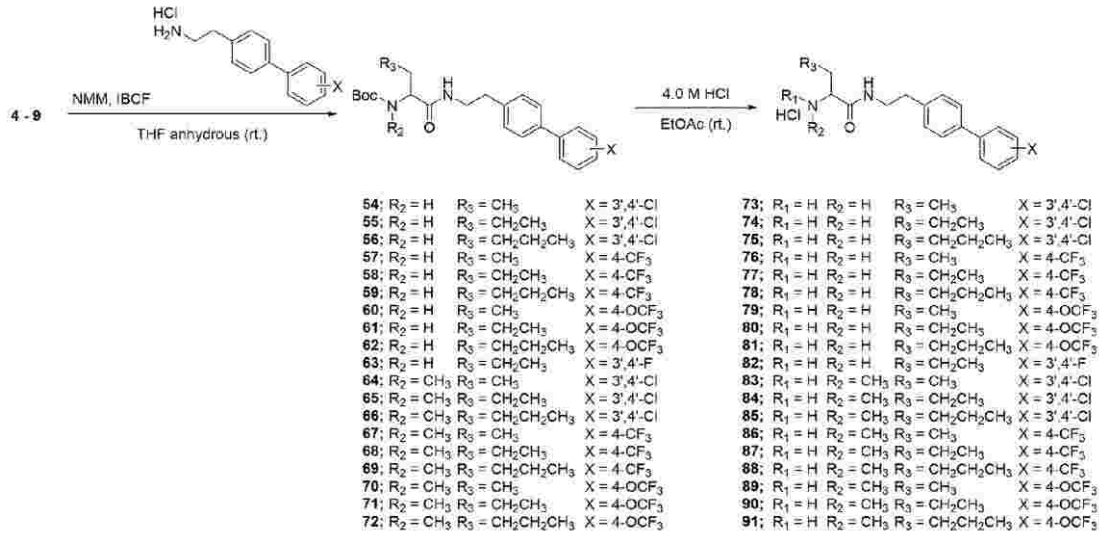
【 0 1 5 2 】

$^1H$  NMR ( DMSO -  $d_6$  , 300 MHz ) 9 . 5 7 ( t ,  $J = 5.5$  Hz ,  $C(O)NH$  ) , 7 . 9 6 ( s , ArH ) , 7 . 6 9 - 7 . 7 2 ( m , ArH ) , 7 . 4 3 ( d ,  $J = 10.7$  Hz , ArH ) , 4 . 4 2 - 4 . 4 4 ( m ,  $NHCH_2$  ) , 3 . 8 5 - 3 . 9 0 ( m , Chiral - H ) , 2 . 4 8 ( s ,  $N(CH_3)_2$  ) , 1 . 7 6 - 1 . 9 0 ( m ,  $CH_2CH_2CH_3$  ) , 1 . 2 6 - 1 . 3 8 ( m ,  $CH_2CH_2CH_3$  ) , 0 . 9 0 ( t ,  $J = 7.1$  Hz ,  $CH_2CH_2CH_3$  ) 。

40

50

## 【化 2 3】



10

## 【0 1 5 3】

製造例 49 : (R) / (S) - tert - ブチル ( 1 - ( ( 2 - ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル ) エチル ) アミノ ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) カルバメート ( 54 ) の製造

20

[ 反応式 e ] を用いて、化合物 4 ( 0.32 g、1.57 mmol )、NMM ( 0.43 ml、3.93 mmol )、IBCF ( 0.27 ml、2.05 mmol )、および化合物 18 ( 0.50 g、1.65 mmol ) を反応させ、白色粉末状の化合物 54 である、(R) / (S) - tert - ブチル ( 1 - ( ( 2 - ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル ) エチル ) アミノ ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ) カルバメートを合成した ( 0.66 g、93% )。

## 【0 1 5 4】

R<sub>f</sub> = 0.05 ( EtOAc 1 : n - hexane 3 ) ;  
<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz ) 7.65 ( s, ArH ), 7.47 - 7.50 ( m, ArH ), 7.39 ( d, J = 8.2 Hz, ArH ), 7.26 - 7.28 ( m, ArH ), 6.07 ( s, C(O)NH ), 4.94 ( s, Boc - NH ), 3.93 ( d, J = 6.6 Hz, Chiral - H ), 3.50 - 3.94 ( m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ), 2.86 ( t, J = 6.9 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ), 1.55 - 2.88 ( m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ), 1.43 ( s, Boc ), 0.91 ( t, J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> )。

30

## 【0 1 5 5】

製造例 50 : (R) / (S) - tert - ブチル ( 1 - ( ( 2 - ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル ) エチル ) アミノ ) - 1 - オキソペンタン - 2 - イル ) カルバメート ( 55 ) の製造

[ 反応式 e ] を用いて、化合物 5 ( 0.50 g、2.30 mmol )、NMM ( 0.51 ml、4.60 mmol )、IBCF ( 0.39 ml、2.99 mmol )、および化合物 18 ( 0.73 g、2.42 mmol ) を反応させ、白色粉末状の化合物 55 である、(R) / (S) - tert - ブチル ( 1 - ( ( 2 - ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル ) エチル ) アミノ ) - 1 - オキソペンタン - 2 - イル ) カルバメートを合成した ( 0.96 g、89% )。

40

## 【0 1 5 6】

R<sub>f</sub> = 0.26 ( EtOAc 1 : n - hexane 3 ) ;  
<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz ) 7.46 - 7.64 ( m, ArH ), 7.26 - 7.40 ( m, ArH ), 6.36 ( s, C(O)NH ), 5.07 ( s, Boc - NH ), 4.01 - 4.03 ( m, Chiral - H ), 3.47 - 3.61 ( m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ), 2.85 ( t, J = 7.0 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ), 2.67 ( s, NC

50

H<sub>3</sub>), 1.48 - 1.80 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, Boc), 1.26 - 1.36 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

【0157】

製造例51: (R)/(S)-tert-ブチル(1-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)カルバメート(56)の製造

[反応式e]を用いて、化合物6(0.36g、1.57mmol)、NMM(0.43ml、3.93mmol)、IBCF(0.27g、2.05mmol)、および化合物18(0.50g、16.5mmol)を反応させ、白色粉末状の化合物56である、(R)/(S)-tert-ブチル(1-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)カルバメートを合成した(0.76g、100%)。 10

【0158】

R<sub>f</sub> = 0.07 (EtOAc 1:n-hexane 3);  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 7.65 (s, ArH), 7.48 (d, J = 6.3 Hz, ArH), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.26 - 7.28 (m, ArH), 6.07 (s, C(O)NH), 4.91 (s, Boc-NH), 3.97 (d, J = 5.6 Hz, Chiral-H), 3.51 - 3.62 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.86 (t, J = 6.1 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.51 - 1.81 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, Boc), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.87 (d, J = 5.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). 20

【0159】

製造例52: (R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)ブタン-2-イル)カルバメート(57)の製造

[反応式e]を用いて、化合物4(0.42g、2.08mmol)、NMM(0.57ml、5.21mmol)、IBCF(0.35ml、2.71mmol)、および化合物19(0.66g、2.19mmol)を反応させ、白色粉末状の化合物57である、(R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)ブタン-2-イル)カルバメートを合成した(0.92g、98%)。 30

【0160】

R<sub>f</sub> = 0.16 (EtOAc 1:n-hexane 3);  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 7.70 (s, ArH), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.29 - 7.33 (m, ArH), 6.15 (s, C(O)NH), 5.00 (s, Boc-NH), 3.94 - 3.99 (m, Chiral-H), 3.53 - 3.66 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.90 (t, J = 7.0 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.58 - 1.90 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, Boc), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). 40

【0161】

製造例53: (R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバメート(58)の製造

[反応式e]を用いて、化合物5(0.55g、2.53mmol)、NMM(0.69ml、6.31mmol)、IBCF(0.43ml、3.28mmol)、および化合物19(0.80g、2.65mmol)を反応させ、白色粉末状の化合物58である、(R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)ペンタン-2-イル) 50

カルバメートを合成した (1.05 g、89%)。

【0162】

$R_f = 0.20$  (EtOAc 1:n-hexane 3);  
 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 7.67 (s, ArH), 7.41 (dd,  $J = 8.1 \text{ Hz}, 63.6 \text{ Hz}$ , ArH), 6.36 (s, C(O)NH), 5.05 - 5.07 (m, Boc-NH), 4.00 - 4.05 (m, Chiral-H), 3.45 - 3.66 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.87 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.50 - 1.83 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, Boc), 1.28 - 1.39 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.90 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

10

【0163】

製造例 54: (R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-((2-(4'-トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)カルバメート(59)の製造

[反応式 e]を用いて、化合物 6 (0.76 g、3.16 mmol)、NMM (0.87 ml、7.89 mmol)、IBCF (0.53 ml、4.10 mmol)、および化合物 19 (1.00 g、3.31 mmol)を反応させ、白色粉末状の化合物 59 である、(R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-((2-(4'-トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)カルバメートを合成した (1.34 g、89%)。

20

【0164】

$R_f = 0.13$  (EtOAc 1:n-hexane 3);  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 7.87 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , ArH, C(O)NH), 7.80 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , ArH), 7.66 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , ArH), 7.35 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , ArH), 6.73 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , Boc-NH), 3.83 (q,  $J = 5.6 \text{ Hz}, 8.4 \text{ Hz}$ , Chiral-H), 3.24 - 3.43 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.77 (t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.37 - 1.52 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Boc), 1.15 - 1.20 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.80 (t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

30

【0165】

製造例 55: (R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-((2-(4'-トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)ブタン-2-イル)カルバメート(60)の製造

[反応式 e]を用いて、化合物 4 (0.49 g、2.40 mmol)、NMM (0.66 ml、6.00 mmol)、IBCF (0.41 ml、3.12 mmol)、および化合物 20 (0.80 g、2.52 mmol)を反応させ、白色粉末状の化合物 60 である、(R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-((2-(4'-トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)ブタン-2-イル)カルバメートを合成した (0.94 g、84%)。

40

【0166】

$R_f = 0.14$  (EtOAc 1:n-hexane 3);  
 $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.68 - 7.73 (m, ArH), 7.51 - 7.62 (m, ArH), 7.29 - 7.33 (m, ArH), 6.17 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , C(O)NH), 5.01 (s, NH), 3.95 - 3.98 (m, Chiral-H), 3.51 - 3.67 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.87 - 2.92 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.56 - 1.92 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, Boc), 0.93 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

【0167】

製造例 56: (R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-((2-(4'-

50

トリフルオロメトキシ) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル) エチル) アミノ) ペンタン - 2 - イル) カルバメート ( 6 1 ) の製造

[ 反応式 e ] を用いて、化合物 5 ( 0 . 3 3 g 、 1 . 5 0 m m o l ) 、 N M M ( 0 . 4 1 m l 、 3 . 7 5 m m o l ) 、 I B C F ( 0 . 2 5 m l 、 1 . 9 5 m m o l ) 、 および化合物 2 0 ( 0 . 5 0 g 、 1 . 5 7 m m o l ) を反応させ、白色粉末状の化合物 6 1 である、( R ) / ( S ) - tert - ブチル ( 1 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( 4 ' - ( トリフルオロメトキシ ) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル) エチル) アミノ) ペンタン - 2 - イル) カルバメートを合成した ( 0 . 7 0 g 、 9 8 % ) 。

【 0 1 6 8 】

$R_f = 0.12$  ( EtOAc 1 : n - hexane 3 ) ;

$^1\text{H NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  , 4 0 0 M H z ) 7 . 8 8 ( t ,  $J = 5.6$  H z , C ( O ) NH ) , 7 . 7 4 - 7 . 7 7 ( m , Ar H ) , 7 . 5 9 ( d ,  $J = 8.2$  H z , Ar H ) , 7 . 4 4 ( d ,  $J = 8.1$  H z , Ar H ) , 7 . 3 2 ( d ,  $J = 8.2$  H z , Ar H ) , 6 . 7 4 ( d ,  $J = 8.2$  H z , Boc - NH ) , 4 . 8 6 ( q ,  $J = 5.6$  H z , 8 . 2 H z , Chiral - H ) , 3 . 2 6 - 3 . 4 0 ( m , NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ) , 2 . 7 6 ( t ,  $J = 7.0$  H z , NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ) , 1 . 3 7 - 1 . 5 2 ( m , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> , Boc ) , 1 . 1 7 - 1 . 2 5 ( m , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ) , 0 . 8 1 ( t ,  $J = 7.3$  H z , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ) 。

【 0 1 6 9 】

製造例 5 7 : ( R ) / ( S ) - tert - ブチル ( 1 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( 4 ' - ( トリフルオロメトキシ ) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル) エチル) アミノ) ヘキサン - 2 - イル) カルバメート ( 6 2 ) の製造

[ 反応式 e ] を用いて、化合物 6 ( 0 . 5 0 g 、 2 . 1 8 m m o l ) 、 N M M ( 0 . 6 0 m l 、 5 . 4 5 m m o l ) 、 I B C F ( 0 . 3 7 m l 、 2 . 8 3 m m o l ) 、 および化合物 2 0 ( 0 . 7 2 g 、 2 . 2 9 m m o l ) を反応させ、白色粉末状の化合物 6 2 である、( R ) / ( S ) - tert - ブチル ( 1 - オキソ - 1 - ( ( 2 - ( 4 ' - ( トリフルオロメトキシ ) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル) エチル) アミノ) ヘキサン - 2 - イル) カルバメートを合成した ( 0 . 9 5 g 、 8 8 % ) 。

【 0 1 7 0 】

$R_f = 0.13$  ( EtOAc 1 : n - hexane 3 ) ;

$^1\text{H NMR}$  ( CDCl<sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) 7 . 7 0 - 7 . 7 3 ( m , Ar H ) , 7 . 5 7 ( d ,  $J = 8.1$  H z , Ar H ) , 7 . 3 2 ( d ,  $J = 8.1$  H z , Ar H ) , 6 . 1 5 ( s , C ( O ) NH ) , 4 . 9 5 ( s , Boc - NH ) , 4 . 0 0 ( q ,  $J = 6.4$  H z , 7 . 2 H z , Chiral - H ) , 3 . 5 3 - 3 . 6 5 ( m , NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ) , 2 . 9 0 ( t ,  $J = 7.0$  H z , NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ) , 1 . 5 2 - 1 . 8 5 ( m , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ) , 1 . 4 5 ( s , Boc ) , 1 . 3 1 - 1 . 3 4 ( m , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ) , 0 . 9 0 ( t ,  $J = 6.9$  H z , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ) 。

【 0 1 7 1 】

製造例 5 8 : ( R ) / ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( ( 2 - ( 3 ' , 4 ' - ジフルオロ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル) エチル) アミノ) - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) カルバメート ( 6 3 ) の製造

[ 反応式 e ] を用いて、化合物 5 ( 0 . 5 0 g 、 2 . 2 9 m m o l ) 、 N M M ( 0 . 7 0 m l 、 6 . 4 0 m m o l ) 、 I B C F ( 0 . 3 9 m l 、 2 . 9 7 m m o l ) 、 および化合物 2 1 ( 0 . 8 0 g 、 2 . 4 0 m m o l ) を反応させ、白色粉末状の化合物 6 3 である、( R ) / ( S ) - tert - ブチル ( 1 - ( ( 2 - ( 3 ' , 4 ' - ジフルオロ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル) エチル) アミノ) - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) カルバメートを合成した ( 0 . 9 7 g 、 9 8 % ) 。

【 0 1 7 2 】

$R_f = 0.10$  ( EtOAc 1 : n - hexane 3 ) ;

$^1\text{H NMR}$  ( CDCl<sub>3</sub> , 4 0 0 M H z ) 7 . 4 6 ( d ,  $J = 7.9$  H z , Ar H ) , 7

10

20

30

40

50

. 33 - 7.38 (m, ArH), 7.17 - 7.27 (m, ArH), 6.11 (s, C(O)NH), 4.92 (s, Boc-NH), 3.96 - 4.01 (m, Chiral-H), 3.47 - 3.63 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.85 (t, J = 7.0 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.48 - 1.82 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, Boc), 1.26 - 1.36 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 【0173】

製造例 59: (R)/(S)-tert-ブチル(1-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)(メチル)カルバメート(64)の製造

[反応式 e]を用いて、化合物 7 (0.82 g、3.78 mmol)、NMM (1.04 ml、9.44 mmol)、IBCF (0.64 ml、4.91 mmol)、および化合物 18 (1.20 g、3.97 mmol)を反応させ、オイル状の化合物 64 である、(R)/(S)-tert-ブチル(1-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)(メチル)カルバメートを合成した (1.38 g、79%)。

## 【0174】

R<sub>f</sub> = 0.22 (EtOAc 1:n-hexane 3);  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.66 (d, J = 2.0 Hz, ArH), 7.49 - 7.53 (m, ArH), 7.41 (dd, J = 2.1 Hz, 6.3 Hz, ArH), 7.27 - 7.29 (m, ArH), 6.26 (s, C(O)NH), 4.44 (s, Chiral-H), 3.55 - 3.64 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.87 (t, J = 6.7 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.70 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.61 - 1.98 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, Boc), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 【0175】

製造例 60: (R)/(S)-tert-ブチル(1-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)(メチル)カルバメート(65)の製造

[反応式 e]を用いて、化合物 8 (0.35 g、1.51 mmol)、NMM (0.33 ml、3.03 mmol)、IBCF (0.26 ml、1.97 mmol)、および化合物 18 (0.48 g、1.59 mmol)を反応させ、オイル状の化合物 65 である、(R)/(S)-tert-ブチル(1-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)(メチル)カルバメートを合成した (0.69 g、95%)。

## 【0176】

R<sub>f</sub> = 0.33 (EtOAc 1:n-hexane 3);  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.46 - 7.64 (m, ArH), 7.35 - 7.40 (m, ArH), 7.25 - 7.27 (m, ArH), 5.95 - 6.25 (m, C(O)NH), 4.51 (s, Chiral-H), 3.53 - 3.60 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.84 (t, J = 6.6 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.67 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.57 - 1.90 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, Boc), 1.22 - 1.32 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 【0177】

製造例 61: (R)/(S)-tert-ブチル(1-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)(メチル)カルバメート(66)の製造

[反応式 e]を用いて、化合物 9 (0.29 g、1.20 mmol)、NMM (0.33 ml、2.99 mmol)、IBCF (0.20 ml、0.16 mmol)、および化

合物18(0.38g、1.26mmol)を反応させ、オイル状の化合物66である、(R)/(S)-tert-ブチル(1-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)-1-オキソヘキサン-2-イル)(メチル)カルバメートを合成した(0.60g、97%)。

【0178】

$R_f = 0.30$  (EtOAc 1:n-hexane 3);

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 7.89 (d,  $J = 1.9\text{ Hz}$ , ArH, C(O)NH), 7.62 - 7.71 (m, ArH), 7.30 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , ArH), 4.27 - 4.47 (m, Chiral-H), 3.32 - 3.35 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.77 (t,  $J = 6.5\text{ Hz}$ , NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.67 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.53 - 1.71 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, Boc), 1.12 - 1.28 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.84 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。 10

【0179】

製造例62:(R)/(S)-tert-ブチルメチル(1-オキソ-1-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)ブタン-2-イル)カルバメート(67)の製造

[反応式e]を用いて、化合物7(0.62g、2.84mmol)、NMM(0.87ml、7.95mmol)、IBCF(0.48ml、3.69mmol)、および化合物19(0.90g、2.98mmol)を反応させ、白色粉末状の化合物67である、(R)/(S)-tert-ブチルメチル(1-オキソ-1-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)ブタン-2-イル)カルバメートを合成した(0.89g、67%)。 20

【0180】

$R_f = 0.15$  (EtOAc 1:n-hexane 3);

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) 7.70 (t,  $J = 9.7\text{ Hz}$ , ArH), 7.56 (d,  $J = 7.9\text{ Hz}$ , ArH), 7.28 - 7.32 (m, ArH), 5.94 - 6.22 (m, C(O)NH), 4.45 (s, Chiral-H), 3.57 - 3.64 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.89 (d,  $J = 6.1\text{ Hz}$ , NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.70 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.61 - 1.99 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, Boc), 0.89 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。 30

【0181】

製造例63:(R)/(S)-tert-ブチルメチル(1-オキソ-1-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバメート(68)の製造

[反応式e]を用いて、化合物8(0.58g、2.53mmol)、NMM(0.69ml、6.31mmol)、IBCF(0.43ml、3.28mmol)、および化合物19(0.80g、2.65mmol)を反応させ、オイル状の化合物68である、(R)/(S)-tert-ブチルメチル(1-オキソ-1-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバメートを合成した(1.19g、98%)。 40

【0182】

$R_f = 0.26$  (EtOAc 1:n-hexane 3);

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) 7.64 - 7.70 (m, ArH), 7.41 (dd,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 67.4 Hz, ArH), 5.95 - 6.21 (s, C(O)NH), 4.52 (s, Chiral-H), 3.54 - 3.63 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.86 (t,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.67 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.55 - 1.91 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, Boc), 1.23 - 1.27 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.88 - 0.95 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。 50

【0183】

製造例 64 : (R) / (S) - tert - ブチルメチル ( ( 1 - オキソ - 1 ( ( 2 - ( 4 ' - (トリフルオロメチル) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル) エチル) アミノ) ヘキサン - 2 - イル) カルバメート ( 69 ) の製造

[ 反応式 e ] を用いて、化合物 9 ( 0 . 70 g、2 . 84 mmol )、NMM ( 0 . 87 ml、7 . 95 mmol )、IBCF ( 0 . 48 ml、3 . 69 mmol )、および化合物 19 ( 0 . 90 g、2 . 98 mmol ) を反応させ、黄色粉末状の化合物 69 である、(R) / (S) - tert - ブチルメチル ( ( 1 - オキソ - 1 ( ( 2 - ( 4 ' - (トリフルオロメチル) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル) エチル) アミノ) ヘキサン - 2 - イル) カルバメートを合成した ( 0 . 88 g、63% )。

【 0184】

$R_f = 0.32$  ( EtOAc 1 : n - hexane 3 ) ;  
 $^1\text{H NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  , 400 MHz ) 7 . 87 ( d ,  $J = 8.3$  Hz , ArH , C ( O ) NH ) , 7 . 80 ( d ,  $J = 8.4$  Hz , ArH ) , 7 . 66 ( d ,  $J = 8.2$  Hz , ArH ) , 7 . 33 ( d ,  $J = 8.1$  Hz , ArH ) , 4 . 27 - 4 . 47 ( m , Chiral - H ) , 3 . 32 - 3 . 33 ( m , NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ) , 2 . 78 ( t ,  $J = 6.8$  Hz , NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ) , 2 . 66 ( s , NCH<sub>3</sub> ) , 1 . 53 - 1 . 71 ( m , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ) , 1 . 39 ( s , Boc ) , 1 . 12 - 1 . 28 ( m , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ) , 0 . 84 - 0 . 89 ( m , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ) 。

【 0185】

製造例 65 : (R) / (S) - tert - ブチルメチル ( 1 - オキソ - 1 ( ( 2 - ( 4 ' - (トリフルオロメトキシ) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル) エチル) アミノ) ブタン - 2 - イル) カルバメート ( 70 ) の製造

[ 反応式 e ] を用いて、化合物 7 ( 0 . 65 g、3 . 00 mmol )、NMM ( 0 . 92 ml、8 . 99 mmol )、IBCF ( 0 . 51 ml、3 . 90 mmol )、および化合物 20 ( 1 . 00 g、3 . 15 mmol ) を反応させ、オイル状の化合物 70 である、(R) / (S) - tert - ブチルメチル ( 1 - オキソ - 1 ( ( 2 - ( 4 ' - (トリフルオロメトキシ) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル) エチル) アミノ) ブタン - 2 - イル) カルバメートを合成した ( 1 . 00 g、69% )。

【 0186】

$R_f = 0.19$  ( EtOAc 1 : n - hexane 3 ) ;  
 $^1\text{H NMR}$  ( CDCl<sub>3</sub> , 400 MHz ) 7 . 51 - 7 . 70 ( m , ArH ) , 7 . 29 ( t ,  $J = 3.7$  Hz , ArH ) , 5 . 98 - 6 . 26 ( m , C ( O ) NH ) , 4 . 45 ( s , Chiral - H ) , 3 . 59 - 3 . 60 ( m , NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ) , 2 . 87 ( s , NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ) , 2 . 70 ( d ,  $J = 3.2$  Hz , NCH<sub>3</sub> ) , 1 . 62 - 2 . 07 ( m , CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ) , 1 . 45 ( s , Boc ) , 0 . 90 ( m , CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ) 。

【 0187】

製造例 66 : (R) / (S) - tert - ブチルメチル ( 1 - オキソ - 1 ( ( 2 - ( 4 ' - (トリフルオロメトキシ) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル) エチル) アミノ) ペンタン - 2 - イル) カルバメート ( 71 ) の製造

[ 反応式 e ] を用いて、化合物 8 ( 0 . 25 g、1 . 08 mmol )、NMM ( 0 . 30 ml、2 . 69 mmol )、IBCF ( 0 . 18 ml、1 . 40 mmol )、および化合物 20 ( 0 . 36 g、1 . 13 mmol ) を反応させ、白色粉末状の化合物 71 である、(R) / (S) - tert - ブチルメチル ( 1 - オキソ - 1 ( ( 2 - ( 4 ' - (トリフルオロメトキシ) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル) エチル) アミノ) ペンタン - 2 - イル) カルバメートを合成した ( 0 . 32 g、60% )。

【 0188】

$R_f = 0.18$  ( EtOAc 1 : n - hexane 3 ) ;  
 $^1\text{H NMR}$  ( DMSO -  $d_6$  , 400 MHz ) 7 . 89 ( s , C ( O ) NH ) , 7 . 76 ( d ,  $J = 8.4$  Hz , ArH ) , 7 . 59 ( d ,  $J = 7.8$  Hz , ArH ) , 7 . 44 ( d ,  $J = 8.2$  Hz , ArH ) , 7 . 30 ( d ,  $J = 7.8$  Hz , ArH ) , 4 . 30

10

20

30

40

50

- 4.49 (m, Chiral-H), 3.28 - 3.40 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.77 (s, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.66 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.53 - 1.90 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, Boc), 1.16 - 1.23 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.88 - 0.89 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

## 【0189】

製造例67: (R)/(S)-tert-ブチルメチル(1-オキソ-1((2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)ヘキサン-2-イル)カルバメート(72)の製造

[反応式e]を用いて、化合物9(0.74g、3.00mmol)、NMM(0.92ml、8.99mmol)、IBCF(0.51ml、3.90mmol)、および化合物20(1.00g、3.15mmol)を反応させ、オイル状の化合物72である、(R)/(S)-tert-ブチルメチル(1-オキソ-1((2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)アミノ)ヘキサン-2-イル)カルバメートを合成した(0.92g、60%)。

10

## 【0190】

R<sub>f</sub> = 0.29 (EtOAc 1:n-hexane 3);  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 7.88 (s, C(O)NH), 7.74 - 7.77 (m, ArH), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, ArH), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, ArH), 4.28 - 4.47 (m, Chiral-H), 3.30 - 3.34 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.77 (t, J = 6.7 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.66 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.53 - 1.72 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, Boc), 1.12 - 1.29 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.84 - 0.90 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

20

## 【0191】

製造例68: (R)/(S)-2-アミノ-N-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ブタンアミドヒドロクロリド(73)の製造

[反応式f]を用いて、化合物54(0.66g、1.47mmol)、および4.0 M HCl(2.20ml、8.81mmol in dioxane)を反応させ、白色粉末状の化合物73である、(R)/(S)-2-アミノ-N-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ブタンアミドヒドロクロリドを合成した(0.52g、91%)。

30

## 【0192】

R<sub>f</sub> = 0.00 (EtOAc 9: acetone 1);  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.66 (t, J = 5.3 Hz, C(O)NH), 8.23 (s, NH<sub>3</sub>), 7.92 (d, J = 1.9 Hz, ArH), 7.65 - 7.72 (m, ArH), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, ArH), 3.67 (t, J = 6.0 Hz, Chiral-H), 3.31 - 3.55 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.79 - 2.83 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.67 - 1.74 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

40

## 【0193】

製造例69: (R)/(S)-2-アミノ-N-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ペンタンアミドヒドロクロリド(74)の製造

[反応式f]を用いて、化合物55(0.95g、2.04mmol)、および4.0 M HCl(3.06ml、12.2mmol in dioxane)を反応させ、黄色粉末状の化合物74である、(R)/(S)-2-アミノ-N-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ペンタンアミドヒドロクロリドを合成した(0.66g、80%)。

## 【0194】

R<sub>f</sub> = 0.00 (EtOAc 9: acetone 1);

50

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 8.82 (t,  $J = 5.3$  Hz, C(O)NH), 8.34 (s,  $\text{NH}_3$ ), 7.64 - 7.90 (m, ArH), 7.35 - 7.38 (d,  $J = 8.1$  Hz, ArH), 3.73 (t,  $J = 6.3$  Hz, Chiral-H), 3.29 - 3.57 (m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.82 - 2.85 (m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.60 - 1.67 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.14 - 1.22 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.80 (t,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

## 【0195】

製造例70: (R)/(S)-2-アミノ-N-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ヘキサナムイドヒドロクロリド(75)の製造  
[反応式f]を用いて、化合物56(0.75g、1.56mmol)、および4.0 M HCl(2.35ml、9.39mmol in dioxane)を反応させ、白色粉末状の化合物75である、(R)/(S)-2-アミノ-N-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ヘキサナムイドヒドロクロリドを合成した(0.60g、92%)。

10

## 【0196】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9: acetone 1);  
 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 8.60 (t,  $J = 5.5$  Hz, C(O)NH), 8.18 (s,  $\text{NH}_3$ ), 7.91 (d,  $J = 2.0$  Hz, ArH), 7.65 - 7.72 (m, ArH), 7.35 (d,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 3.66 (t,  $J = 6.2$  Hz, Chiral-H), 3.28 - 3.58 (m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.81 - 2.85 (m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.59 - 1.64 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.14 - 1.23 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.79 (t,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

20

## 【0197】

製造例71: (R)/(S)-2-アミノ-N-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ブタンアמידヒドロクロリド(76)の製造  
[反応式f]を用いて、化合物57(0.90g、2.00mmol)、および4.0 M HCl(3.00ml、12.0mmol in dioxane)を反応させ、白色粉末状の化合物76である、(R)/(S)-2-アミノ-N-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ブタンアמידヒドロクロリドを合成した(0.75g、96%)。

30

## 【0198】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9: acetone 1);  
 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) 8.62 (s, C(O)NH), 8.17 (s,  $\text{NH}_3$ ), 7.88 (d,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, ArH), 7.68 (d,  $J = 8.3$  Hz, ArH), 7.38 (d,  $J = 8.1$  Hz, ArH), 3.66 (t,  $J = 6.1$  Hz, Chiral-H), 3.30 - 3.57 (m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.82 (t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.67 - 1.74 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.79 (t,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

40

## 【0199】

製造例72: (R)/(S)-2-アミノ-N-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ペンタンアמידヒドロクロリド(77)の製造

[反応式f]を用いて、化合物58(1.03g、2.22mmol)、および4.0 M HCl(5.56ml、22.2mmol in dioxane)を反応させ、白色粉末状の化合物77である、(R)/(S)-2-アミノ-N-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ペンタンアמידヒドロクロリドを合成した(0.75g、85%)。

50

## 【0200】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9 : acetone 1) ;  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz) 8.81 (t,  $J = 5.3\text{ Hz}$ , C(O)NH), 8.35 (s,  $\text{NH}_3$ ), 7.84 (dd,  $J = 8.2\text{ Hz}$ ,  $15.7\text{ Hz}$ , ArH), 7.54 (dd,  $J = 8.1\text{ Hz}$ ,  $73.4\text{ Hz}$ , ArH), 3.71 - 3.75 (t,  $J = 6.3\text{ Hz}$ , Chiral-H), 3.30 - 3.60 (m,  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.85 (t,  $J = 6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.61 - 1.68 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.15 - 1.22 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.80 (t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

## 【0201】

製造例73 : (R) / (S) - 2 - アミノ - N - ( 2 - ( 4 ' - (トリフルオロメチル) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル ) エチル ) ヘキサナムイドヒドロクロリド ( 78 ) の製造

[反応式 f] を用いて、化合物59 ( 1.32 g、2.76 mmol )、および 4.0 M HCl ( 4.14 ml、16.6 mmol in dioxane ) を反応させ、白色粉末状の化合物78である、(R) / (S) - 2 - アミノ - N - ( 2 - ( 4 ' - (トリフルオロメチル) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル ) エチル ) ヘキサナムイドヒドロクロリドを合成した ( 0.82 g、72% )。

## 【0202】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9 : acetone 1) ;  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.69 (t,  $J = 4.9\text{ Hz}$ , C(O)NH), 8.26 (s,  $\text{NH}_3$ ), 7.88 (d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , ArH), 7.81 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , ArH), 7.68 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , ArH), 7.39 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , ArH), 3.69 (t,  $J = 6.2\text{ Hz}$ , Chiral-H), 3.29 - 3.59 (m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.80 - 2.89 (m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.61 - 1.67 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.14 - 1.23 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.79 (t,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

## 【0203】

製造例74 : (R) / (S) - 2 - アミノ - N - ( 2 - ( 4 ' - (トリフルオロメトキシ) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル ) エチル ) ブタンアミドヒドロクロリド ( 79 ) の製造

[反応式 f] を用いて、化合物60 ( 0.91 g、1.95 mmol )、および 4.0 M HCl ( 2.92 ml、11.7 mmol in dioxane ) を反応させ、黄色粉末状の化合物79である、(R) / (S) - 2 - アミノ - N - ( 2 - ( 4 ' - (トリフルオロメトキシ) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル ) エチル ) ブタンアミドヒドロクロリドを合成した ( 0.43 g、54% )。

## 【0204】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9 : acetone 1) ;  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.67 (s, C(O)NH), 8.24 (s,  $\text{NH}_3$ ), 7.35 - 7.89 (m, ArH), 3.67 (d,  $J = 4.3\text{ Hz}$ , Chiral-H), 3.30 - 3.55 (m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.80 - 2.85 (m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.68 - 1.75 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.80 (t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

## 【0205】

製造例75 : (R) / (S) - 2 - アミノ - N - ( 2 - ( 4 ' - (トリフルオロメトキシ) - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル ) エチル ) ペンタンアミドヒドロクロリド ( 80 ) の製造

[反応式 f] を用いて、化合物61 ( 0.70 g、1.45 mmol )、および 4.0 M HCl ( 2.18 ml、8.70 mmol in dioxane ) を反応させ、白色

10

20

30

40

50

粉末状の化合物 80 である、(R)/(S)-2-アミノ-N-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ペンタンアミドヒドロクロリドを合成した(0.55g、91%)。

## 【0206】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9: acetone 1);  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.71 (t,  $J = 5.4$  Hz, C(O)NH), 8.28 (s,  $\text{NH}_3$ ), 7.77 (d,  $J = 8.8$  Hz, ArH), 7.62 (d,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 7.35 - 7.45 (m, ArH), 3.70 (t,  $J = 6.4$  Hz, Chiral-H), 3.28 - 3.57 (m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.80 - 2.86 (m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.61 - 1.65 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.13 - 1.24 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.80 (t,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

10

## 【0207】

製造例 76: (R)/(S)-2-アミノ-N-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ヘキサンアミドヒドロクロリド(81)の製造

[反応式 f] を用いて、化合物 62 (0.79g、1.59mmol)、および 4.0 M HCl (2.38ml、9.54mmol in dioxane) を反応させ、白色粉末状の化合物 81 である、(R)/(S)-2-アミノ-N-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ヘキサンアミドヒドロクロリドを合成した(0.62g、91%)。

20

## 【0208】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9: acetone 1);  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.66 (t,  $J = 5.4$  Hz, C(O)NH), 8.23 (s,  $\text{NH}_3$ ), 7.88 (d,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, ArH), 7.68 (d,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 7.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, ArH), 3.68 (t,  $J = 6.4$  Hz, Chiral-H), 3.29 - 3.59 (m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.81 - 2.87 (m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.60 - 1.66 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.13 - 1.23 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.79 (t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

30

## 【0209】

製造例 77: (R)/(S)-2-アミノ-N-(2-(3',4'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ペンタンアミドヒドロクロリド(82)の製造

[反応式 f] を用いて、化合物 62 (0.94g、2.17mmol)、および 4.0 M HCl (3.26ml、13.0mmol in dioxane) を反応させ、白色粉末状の化合物 82 である、(R)/(S)-2-アミノ-N-(2-(3',4'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ペンタンアミドヒドロクロリドを合成した(0.68g、85%)。

## 【0210】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9: acetone 1);  
 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz) 8.55 (s, C(O)NH), 8.10 (s,  $\text{NH}_3$ ), 7.72 - 7.77 (m, ArH), 7.62 (d,  $J = 8.1$  Hz, ArH), 7.50 - 7.53 (m, ArH), 7.33 (d,  $J = 8.1$  Hz, ArH), 3.65 (t,  $J = 5.9$  Hz, Chiral-H), 3.29 - 3.57 (m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.78 - 2.84 (m,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.58 (q,  $J = 6.9$  Hz, 8.8 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.14 - 1.20 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.80 (t,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

40

## 【0211】

製造例 78: (R)/(S)-N-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ペンタンアミドヒドロクロリド(83)の製造

50

ル] - 4 - イル) エチル) - 2 - (メチルアミノ) ブタンアミドヒドロクロリド (83) の製造

[反応式 f] を用いて、化合物 64 (1.31 g、2.81 mmol)、および 4.0 M HCl (4.20 ml、16.9 mmol in dioxane) を反応させ、黄色粉末状の化合物 83 である、(R)/(S) - N - (2 - (3', 4' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) エチル) - 2 - (メチルアミノ) ブタンアミドヒドロクロリドを合成した (1.07 g、94%)。

【0212】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9 : acetone 1) ;

$^1\text{H NMR}$  (DMSO -  $d_6$ , 400 MHz) 8.79 (s, C(O)NH, NH<sub>2</sub>), 7.92 (d, J = 2.0 Hz, ArH), 7.65 - 7.72 (m, ArH), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, ArH), 3.59 (t, J = 6.4 Hz, Chiral - H), 3.39 - 3.53 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.38 (t, J = 6.1 Hz, NCH<sub>3</sub>), 1.68 - 1.80 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.77 (t, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。 10

【0213】

製造例 79 : (R)/(S) - N - (2 - (3', 4' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) エチル) - 2 - (メチルアミノ) ペンタンアミドヒドロクロリド (84) の製造

[反応式 f] を用いて、化合物 65 (0.65 g、1.36 mmol)、および 4.0 M HCl (2.03 ml、8.13 mmol in dioxane) を反応させ、黄色粉末状の化合物 84 である、(R)/(S) - N - (2 - (3', 4' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) エチル) - 2 - (メチルアミノ) ペンタンアミドヒドロクロリドを合成した (0.33 g、57%)。 20

【0214】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9 : acetone 1) ;

$^1\text{H NMR}$  (DMSO -  $d_6$ , 400 MHz) 9.26 (s, NH<sub>2</sub>), 8.96 (t, J = 5.3 Hz, C(O)NH), 7.90 - 7.91 (m, ArH), 7.64 - 7.71 (m, ArH), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, ArH), 3.64 - 3.68 (m, Chiral - H), 3.42 - 3.56 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.84 (t, J = 6.8 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.35 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.60 - 1.77 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.09 - 1.16 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.80 (t, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。 30

【0215】

製造例 80 : (R)/(S) - N - (2 - (3', 4' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) エチル) - 2 - (メチルアミノ) ヘキサンアミドヒドロクロリド (85) の製造

[反応式 f] を用いて、化合物 66 (0.57 g、1.16 mmol)、および 4.0 M HCl (1.74 ml、6.95 mmol in dioxane) を反応させ、白色粉末状の化合物 85 である、(R)/(S) - N - (2 - (3', 4' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) エチル) - 2 - (メチルアミノ) ヘキサンアミドヒドロクロリドを合成した (0.38 g、75%)。 40

【0216】

$R_f = 0.00$  (EtOAc 9 : acetone 1) ;

$^1\text{H NMR}$  (DMSO -  $d_6$ , 400 MHz) 8.70 - 9.36 (s, NH<sub>2</sub>), 8.80 (t, J = 5.4 Hz, C(O)NH), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, ArH), 7.65 - 7.72 (m, ArH), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, ArH), 3.55 (t, J = 6.6 Hz, Chiral - H), 3.38 - 3.52 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.35 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.60 - 1.76 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.05 - 1.23 (m, C 50

H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

【0217】

製造例 81: (R)/(S)-2-(メチルアミノ)-N-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ブタンアミドヒドロクロリド(86)の製造

[反応式 f]を用いて、化合物 67 (0.86 g、1.84 mmol)、および 4.0 M HCl (2.77 ml、11.1 mmol in dioxane)を反応させ、白色粉末状の化合物 86 である、(R)/(S)-2-(メチルアミノ)-N-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ブタンアミドヒドロクロリドを合成した (0.65 g、88%)。

10

【0218】

R<sub>f</sub> = 0.00 (EtOAc 9: acetone 1);  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 9.04 (s, NH<sub>2</sub>), 8.79 (s, C(O)NH), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, ArH), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, ArH), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, ArH), 3.59 (t, J = 2.5 Hz, 4.9 Hz, Chiral-H), 3.40 - 3.56 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.84 (t, J = 6.9 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.37 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.67 - 1.85 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.77 (t, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

20

【0219】

製造例 82: (R)/(S)-2-(メチルアミノ)-N-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ペンタンアミドヒドロクロリド(87)の製造

[反応式 f]を用いて、化合物 68 (1.17 g、2.45 mmol)、および 4.0 M HCl (3.67 ml、14.7 mmol in dioxane)を反応させ、白色粉末状の化合物 87 である、(R)/(S)-2-(メチルアミノ)-N-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ペンタンアミドヒドロクロリドを合成した (81%)。

【0220】

R<sub>f</sub> = 0.00 (EtOAc 9: acetone 1);  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 8.93 - 9.79 (m, NH<sub>2</sub>), 9.04 (t, J = 5.2 Hz, C(O)NH), 7.84 (dd, J = 8.3 Hz, 15.1 Hz, ArH), 7.54 (dd, J = 8.0 Hz, 73.4 Hz, ArH), 3.68 - 3.72 (m, Chiral-H), 3.42 - 3.58 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.87 (t, J = 6.7 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.36 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.64 - 1.82 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.09 - 1.22 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.81 (t, J = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

30

【0221】

製造例 83: (R)/(S)-2-(メチルアミノ)-N-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ヘキサンアミドヒドロクロリド(88)の製造

[反応式 f]を用いて、化合物 69 (0.85 g、1.72 mmol)、および 4.0 M HCl (2.60 ml、10.3 mmol in dioxane)を反応させ、白色粉末状の化合物 88 である、(R)/(S)-2-(メチルアミノ)-N-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ヘキサンアミドヒドロクロリドを合成した (0.53 g、71%)。

40

【0222】

R<sub>f</sub> = 0.00 (EtOAc 9: acetone 1);  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) 9.00 (s, NH<sub>2</sub>), 8.75 (t, J = 5.4 Hz, C(O)NH), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, ArH), 7.81

50

(d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, ArH), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, ArH), 3.57 - 3.61 (m, Chiral-H), 3.40 - 3.55 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.84 (t, J = 6.8 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.36 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.60 - 1.75 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.06 - 1.24 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 【0223】

製造例84: (R)/(S)-2-(メチルアミノ)-N-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ブタンアミドヒドロクロリド(89)の製造

[反応式f]を用いて、化合物70(0.97g、2.01mmol)、および4.0M HCl(3.00ml、12.1mmol in dioxane)を反応させ、黄色粉末状の化合物89である、(R)/(S)-2-(メチルアミノ)-N-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ブタンアミドヒドロクロリドを合成した(0.73g、88%)。

## 【0224】

R<sub>f</sub> = 0.00 (EtOAc 9: acetone 1);  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 9.00 (s, NH<sub>2</sub>), 8.77 (s, C(O)NH), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, ArH), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, ArH), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, ArH), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, ArH), 3.57 - 3.60 (m, Chiral-H), 3.39 - 3.55 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.82 (t, J = 6.9 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.37 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.67 - 1.83 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.77 (t, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 【0225】

製造例85: (R)/(S)-2-(メチルアミノ)-N-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ペンタンアミドヒドロクロリド(90)の製造

[反応式f]を用いて、化合物71(0.83g、1.67mmol)、および4.0M HCl(2.51ml、10.0mmol in dioxane)を反応させ、白色粉末状の化合物90である、(R)/(S)-2-(メチルアミノ)-N-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ペンタンアミドヒドロクロリドを合成した(0.40g、61%)。

## 【0226】

R<sub>f</sub> = 0.00 (EtOAc 9: acetone 1);  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) 8.85 - 9.19 (m, NH<sub>2</sub>), 8.75 (s, C(O)NH), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, ArH), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, ArH), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.35 (d, J = 7.4 Hz, ArH), 3.60 (s, Chiral-H), 3.40 - 3.56 (m, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.83 (t, J = 6.5 Hz, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.36 (s, NCH<sub>3</sub>), 1.60 - 1.66 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.09 - 1.17 (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.80 (t, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## 【0227】

製造例86: (R)/(S)-2-(メチルアミノ)-N-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ヘキサンアミドヒドロクロリド(91)の製造

[反応式f]を用いて、化合物72(0.89g、1.74mmol)、および4.0M HCl(2.61ml、10.4mmol in dioxane)を反応させ、白色粉末状の化合物91である、(R)/(S)-2-(メチルアミノ)-N-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)ヘキサンアミ

10

20

30

40

50

ドヒドロクロリドを合成した ( 0 . 6 6 g、 8 6 % )。

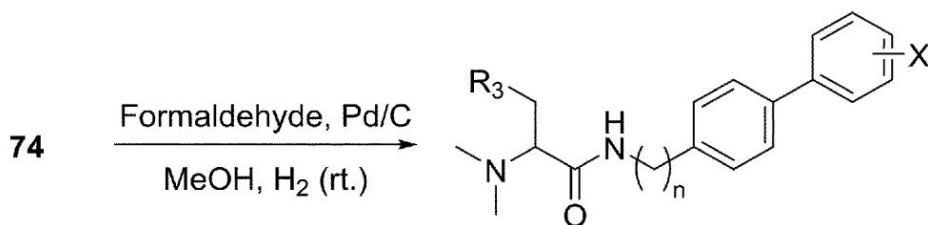
【 0 2 2 8 】

$R_f = 0.00$  ( EtOAc 9 : acetone 1 ) ;

$^1\text{H NMR}$  ( DMSO -  $d_6$ , 400 MHz ) 8 . 9 5 ( s ,  $\text{NH}_2$  ) , 8 . 7 2 ( s ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$  ) , 7 . 7 6 ( d ,  $J = 8.7$  Hz , Ar H ) , 7 . 6 1 ( d ,  $J = 8.1$  Hz , Ar H ) , 7 . 4 4 ( d ,  $J = 8.4$  Hz , Ar H ) , 7 . 3 5 ( d ,  $J = 8.1$  Hz , Ar H ) , 3 . 5 7 - 3 . 6 0 ( m , Chiral - H ) , 3 . 2 9 - 3 . 5 6 ( m ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$  ) , 2 . 8 3 ( t ,  $J = 6.8$  Hz ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$  ) , 2 . 3 7 ( s ,  $\text{NCH}_3$  ) , 1 . 5 9 - 1 . 7 4 ( m ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ) , 1 . 0 8 - 1 . 2 4 ( m ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ) , 0 . 7 8 ( t ,  $J = 7.2$  Hz ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  )。

10

【 化 2 4 】



**92**;  $n = 2$   $R_3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$   $X = 3',4'\text{-Cl}$

20

【 0 2 2 9 】

製造例 8 7 : ( R ) / ( S ) - N - ( 2 - ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル ) エチル ) - 2 - ( ジメチルアミノ ) ペンタンアミド ( 9 2 ) の製造

[ 反応式 g ] を用いて、 7 4 ( 1 . 0 当量 )、トリエチルアミン ( 6 . 0 当量 )、ホルムアルデヒド ( 1 . 0 5 当量 )、およびパラジウム触媒 ( 0 . 2 当量 ) を反応させ、化合物 9 2 である、( R ) / ( S ) - N - ( 2 - ( 3 ' , 4 ' - ジクロロ - [ 1 , 1 ' - ビフェニル ] - 4 - イル ) エチル ) - 2 - ( ジメチルアミノ ) ペンタンアミドを合成した。

【 0 2 3 0 】

$^1\text{H NMR}$  ( DMSO -  $d_6$ , 400 MHz ) 8 . 9 6 ( t ,  $J = 5.3$  Hz ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$  ) , 7 . 9 0 - 7 . 9 1 ( m , Ar H ) , 7 . 6 4 - 7 . 7 1 ( m , Ar H ) , 7 . 3 6 ( d ,  $J = 8.1$  Hz , Ar H ) , 3 . 6 4 - 3 . 6 8 ( m , Chiral - H ) , 3 . 4 2 - 3 . 5 6 ( m ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$  ) , 2 . 8 2 - 2 . 8 5 ( m ,  $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$  ) , 2 . 3 5 ( s ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  ) , 1 . 6 0 - 1 . 7 7 ( m ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ) , 1 . 0 9 - 1 . 1 6 ( m ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  ) , 0 . 8 0 ( t ,  $J = 7.2$  Hz ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  )。

30

【 0 2 3 1 】

実施例

実施例 1 : 細胞培養

マウスマクロファージ細胞株である Raw 2 6 4 . 7 細胞株 ( 入手先 : 韓国細胞株銀行 ) と HaCaT ケラチノサイト ( keratinocyte ) 細胞株 ( 入手先 : Adde x bio、T0020001 ) を、10% fetal Bovine serum ( FBS、Gibco、Cat No. 26140-079 ) と 10,000 U/mL のペニシリン - ストレプトマイシン ( penicillin - Streptomycin ) ( Gibco、Cat No. 15140-122 ) が添加された Dulbecco's modified Eagle's medium ( DMEM、Gibco Cat No. 11995073 ) を用いて、 $\text{CO}_2$  培養器 ( Thermo Scientific、Cat No. 51023121 ) で 37 の温度条件で培養した。

40

【 0 2 3 2 】

実施例 2 : RAW 2 6 4 . 7 細胞においてインターロイキン 6 ( IL - 6 ) を誘導して化

50

化合物の抗炎症効果を確認

(1) LPSを用いたIL-6生成の誘導

誘導IL-6サイトカイン生成抑制能を分析した。RAW 264.7細胞(入手先: 韓国細胞株銀行)を12ウェルプレートに $5 \times 10^5$ 細胞/ウェルで播種し、5%の二酸化炭素と飽和水蒸気を含む37℃の培養器で安定化させた。24時間のインキュベーション後、本発明の化合物をDMEMに0 $\mu$ g/mlまたは8 $\mu$ g/mlの濃度になるように準備した後、30分間前処理した。次に、LPS(Sigma-Aldrich、Cat No. L2887)を1 $\mu$ g/mlの濃度になるように処理し、炎症反応を24時間誘導した。次に、マウスIL-6 ELISA kit(Labiskoma、Cat No. K0331230P)とマウスTNF- $\alpha$  ELISA kit(Labiskoma、Cat No. K0331186P)を用いて、マニュアルに従って進行した後に吸光度を測定した。対照物質としてFK506(FK-506 monohydrate、製造会社: MilliporeSigma 製品番号: F4679、U.S.A.)を用いた。

10

【0233】

(2) TNF- $\alpha$  またはIFN- $\gamma$ を用いたIL-6生成の誘導

TNF- $\alpha$  (Sigma-Aldrich、Cat No. T6674)またはIFN- $\gamma$  (Sino Biological、Cat No. 10704-HNAS)をそれぞれ50ng/mlの濃度で処理した後、炎症反応を24時間誘導した。対照物質と本発明の化合物らをそれぞれ1時間前処理した。その他の方法は上記(1)のものと同様であった。

20

【0234】

(3) IL-6分析

上記の(1)および(2)において炎症の誘導後、上層液を回収し、IL-6 ELISA(Mouse IL-6 ELISA Kit、pink-ONE、製造会社: Komabiotech、製品番号: K0331230P)を製造会社の指示に従って行った。具体的に、前記上層液を用いて、ELISA kitのプロトコルに従って上層液中のIL-6の含量を定量し、マイクロプレートリーダー(Multiskan Sky、製造会社: Thermo Fisher Scientific)を用いて、OD 450nmで吸光度を測定した。LPS処理で誘導したIL-6生成に対する本発明の化合物の抑制活性を表1~表3、および図1~図2に示す。下記の表1および表2は、それぞれ本発明の化合物77および化合物51に対し、LPS処理後のIL-6生成量を対照薬物と比較して確認した結果である。表3は、それぞれ本発明の化合物に対し、LPS処理後のIL-6生成量を対照薬物と比較して確認した結果である。本実施例において、LPS、TNF- $\alpha$ 、またはIFN- $\gamma$ 処理で誘導したIL-6生成量と比較して、本発明の化合物を処理した群では、IL-6生成量が大幅に減少したことが確認された。表1~表3、図1および図2において、LPS、TNF- $\alpha$ 、またはIFN- $\gamma$ 誘導によるIL-6生成量(100%)を基準とし、本発明の化合物の前処理後に生成されたIL-6の相対的な値を%で示す。

30

【0235】

【表1】

40

[表1]

	1 well	2 well	IL-6 (pg/ml)	IL-6 (%)
-	0.10	0.10	102.62	7.08
LPS	1.02	0.91	1449.82	100.00
化合物 77 (8 $\mu$ g/ml)	0.18	0.15	191.20	13.19
FK506	0.49	0.47	656.86	45.31

50

## 【表 2】

[表 2]

	1 well	2 well	std	avg	avg (%)
-	0	0	0	0	0.00
LPS	4628.00	4695.00	47.38	4661.50	100.00
化合物 51 (2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	2815.00	2416.00	282.14	2615.50	56.11
化合物 51 (4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	669.30	504.60	116.46	586.95	12.59

10

## 【0236】

## 【表 3】

[表 3]

化合物番号	LPS 誘導に対する相対的な IL-6 量 (%)
76	9.58
47	12
48	67
49	50
50	68
52	13
32	16
53	5
77	5
45	3
80	6
82	3
83	9
36	9
87	24

20

30

40

## 【0237】

実施例 3 : ケラチノサイトである HaCaT 細胞において TSLP とインターロイキン - 6 を誘導して化合物 77 の抗炎症効果を確認

ケラチノサイト細胞株である HaCaT 細胞 (入手先: 韓国細胞株銀行) を 12 ウェルプレートに  $1 \times 10^5$  細胞 / ウェルでカウントして分注し、5% の二酸化炭素と飽和水蒸気を含む 37 °C の培養器で 12 h 以上培養した。本発明の化合物 77 (0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  または 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) と、対照群として免疫抑制剤である FK506 (FK-506 monohydrate、製造会社: MilliporeSigma 製品番号: F4679、U.S.A.) を 1 時間前処理した後、炎症反応誘導体として TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor - human、製造会社: MilliporeSigma

50

ma) を 100 ng/mL の濃度で 24 時間処理した。次に、上層液を得て、TSLP と IL-6 ELISA (Human TSLP と IL-6 ELISA Kit、pink-ONE、製造会社：Komabiotech) を行った。具体的に、前記上層液を用いて、ELISA kit のプロトコルに従って上層液中の TSLP と IL-6 の含量を定量し、マイクロプレートリーダー (Multiskan Sky、製造会社：Thermo Fisher Scientific、製品番号：51119600DP) を用いて、450 nm の波長で吸光度を測定した。図 3 は、本発明の実施例による TSLP とインターロイキン-6 の量を確認した結果である。図 3 から確認できるように、本発明の化合物 77 を処理した場合、対照群である FK506 と比較して TSLP とインターロイキン-6 の量が相対的に大幅に減少することを確認し、これにより抗炎症効果があることを確認した。

10

#### 【0238】

##### 実施例 4：TSLP と TSLPR の相互作用のブロック活性の確認

HEK293T 細胞を用いて TSLP による  $Ca^{2+}$  の流入を検出し、本発明の化合物が TSLP と TSLPR の相互作用をブロックするか否かを分析した。3 個の遺伝子 (マウス TSLPR、IL-7R、TRPA1、以下、韓国 Gachon University のシム・ウォンシク教授) で一時的に形質感染させた HEK293T 細胞を韓国 Gachon University のシム・ウォンシク教授から分譲を受けて実験に用いた。 $Ca^{2+}$  流入 (influx) の測定のために、カルシウム特異的蛍光染料 Fluo3-AM (Sigma-Aldrich) を用いた。マウス TSLP (2.5 ng/mL) を適用し、蛍光強度を最大 15 分まで記録した。比較のために、本発明の化合物 77 (0.1 nM ~ 10  $\mu$ M) は、TSLP 処理前に 10 分間前処理した。図 4 および図 5 はその結果を示す。反応は、最初の時点 (0 分) の最大蛍光強度を示す。

20

#### 【0239】

実験例：マウス乾癬モデルでの本発明の化合物の効能確認

##### 試験物質の調製およびマウスモデルの作製

DMSO (Dimethyl sulfoxide、Sigma、Cat No. 472301) を用いて試験物質 (本発明の化合物 51) を溶解した後、PBS (HyClone、Cat No. SH30028.02) で適正濃度を調製した。経皮用試験物質は、100% エタノール (Medchem、Cat No. HY-13571) で試験物質を溶解して調製した。陽性対照物質である Betamethasone dipropionate (Sigma、Cat No. D1756、Lot No. BCBW7684) は、DMSO に溶解した後、PEG400 (Sigma、Cat. No. 06855) と 30% エタノール (Daejung、Cat. No. 4023-4100) を用いて投与量に合わせて調製した。陰性対照物質は、陽性対照物質ビークル (vehicle) と同様に適用した。

30

#### 【0240】

BALB/c マウス (JABIO から購入、雄 27 匹、8 週齢) を 1 週間馴化させた。アルダラクリーム (Aldara cream) 塗布 3 日前にイソフルラン (isoflurane) で麻酔した後、背部 (3 x 3 cm) の毛をクリッパーを用いて除去した。残った毛は、除毛クリームを 1 分間放置して完全に除去し、微細傷が治るように 72 時間放置した。乾癬を誘発するためにアルダラクリーム (5% Imiquimod、DONG-A ST) を 62.5 mg ずつ 1 回/日、総 7 回で同じ時刻 (AM 10:00) に塗布し、4 日目から試験物質および陽性対照物質を 4 日間同じ時刻 (PM 14:00) にそれぞれ濃度別に 150  $\mu$ l ずつ塗布した。各試験群の構成は次のとおりである。a) Con: Normal + 賦形剤塗布群: 8 匹; b) Veh: Aldara cream + 賦形剤塗布群: 8 匹; c) Beta: Aldara + Betamethasone 0.05% 塗布群: 8 匹; および d) 化合物 51 1%: Aldara + 化合物 51 1% 塗布群: 3 匹。剖検は非絶食状態で行い、全個体に対して背部皮膚を摘出し、液化窒素で急速冷凍し、-80 に保管後に用いた。

40

50

## 【0241】

## 効能評価および結果分析

## (1) 一般症状の観察

すべての動物に対し、投与および観察期間中の死亡有無、一般症状の種類、発現日、症状の程度に対して1日1回以上観察した。

## 【0242】

## (2) PASI (Psoriasis area and severity index) スコア

皮膚指標数値を測定するために、0日目、4日目、8日目に写真撮影を行った後、背部の皮膚病変の程度を測定するために肉眼で観察して記録した。各群の乾癬皮膚病変の状態を評価指標(紅斑、皮膚の厚さ、皮膚の角質)に応じて、なし(0)、弱い(1)、重症度(2)、ひどい(3)、非常にひどい(4)に応じて採点してスコアを設定し、3項目のスコアを合算することで、最低0点から最高12点の間の評価スコアを算出した。8日目の写真の比較の際、Conに対してVeh群で乾癬が誘発されることを確認し、BetaおよびKDS6002処理群では、肉眼上で皮膚病変が改善されることを確認した。図6にその結果を示す。0日目、4日目、8日目にすべての群で写真撮影を行った後、各群の乾癬皮膚病変の状態を評価指標(紅斑、皮膚の厚さ、皮膚の角質)をグラフで示した。Conに対してVeh群ではPASI Scoreが増加し、Betaおよび化合物51処理群では有意に減少することを確認した( $p < 0.001$ 、図7参照)。

## 【0243】

## (3) スクラッチング (Scratching) 評価

本試験群の個体に対し、剖検当日、個体別に刺激のない空間で1時間適応時間を持たせ、動画撮影を30分間行った後、感作部位を掻いた回数を測定した。本発明の化合物51の投与による掻痒感の変化を乾癬誘発群であるVeh群と比較した。8日目に測定した掻痒感の評価において、Veh群では有意に増加することを確認し、Beta群では有意減少した。本発明の化合物51の処理群では掻痒感が減少する傾向が確認された。その結果を図8に示す。

## 【0244】

## (4) Quantitative RT-PCR (qRT-PCR) 測定

乾癬マウスモデルの効能を確認するために、それぞれの特定の遺伝子のプライマーセットを用いて、本発明の化合物51が遺伝子発現に及ぼす影響をRT-qPCRを用いて確認した。乾癬関連サイトカイン遺伝子であるIL-17A、IL-17F、IL-23A (p19)、IL-12A (p35)、IL-12B (p40)、IL-1を調査した結果、Veh群では有意に増加することを確認し、Beta群と本発明の化合物51処理群では乾癬関連サイトカイン遺伝子が有意に減少することを確認した(\* $p < 0.05$ 、\*\* $p < 0.01$ 、\*\*\* $p < 0.001$ 、図9)。

## 【0245】

組織 (Tissue) は、TRIzol<sup>TM</sup> Reagent (Invitrogen、Cat. No. 15596018) を入れ、T10 basic ULTRA-TURRAX Homogenizer (IKA、Cat. No. 3737000) を用いて粉碎した。その後、イソプロピルアルコール (Sigma、Cat. No. 190764) とエタノール (Daejung、Cat. No. 4023-4100) を用いてRNAを得た後、DEPC Water (Biosesang、Cat. No. WR2004-050-00) に溶解して保管した。RNAを分光光度計 (spectrophotometer) を用いて測定した後、逆転写 (reverse transcriptase) とoligo dTを用いてcDNAに合成した後、定量 (quantitative) RT-PCRを行った。測定結果は、endogenous reference geneである18s rRNAで正常化 (normalized) した。qRT-PCRに用いられたプライマーは次のとおりである：FW-IL-17A：TCTCCACCGCAATGAAGACC (配列番号：1)、RV-IL-17A：AAAGTGAAAGGGCA

10

20

30

40

50

GCTCTC (配列番号: 2)、FW-IL-17F: TGCTACTGTTGATGT  
TGGGAC (配列番号: 3)、RV-IL-17F: AATGCCCTGGTTTTG  
GTTGAA (配列番号: 4)、FW-IL-23A (p19): TGGAGCAACT  
TCACACCTCC (配列番号: 5)、RV-IL-23A (p19): GGCAGC  
TATGGCCAAAAAGG (配列番号: 6)、FW-IL-12A (p35): AC  
CTGCTGAAGACCACAGATG (配列番号: 7)、RV-IL-12A (p3  
5): GCTCCCTCTTGTGTGGAAGA (配列番号: 8)、FW-IL-1  
2B (p40): CCTGTGACACGCCTGAAGAA (配列番号: 9)、RV-  
IL-12B (p40): GTGAGTGGCTCAGAGTCTCG (配列番号: 10  
)、FW-IL-1 : CCAAAGATGAAGGGCTGCTT (配列番号: 11  
)、RV-IL-1 : GAAAAGAAGGTGCTCATGTCCTC (配列番号:  
12)、FW-18s rRNA: GTAACCCGTTGAACCCCATTT (配列番  
号: 13)、RV-18s rRNA: CCATCCAATCGGTAGTAGCG (配  
列番号: 14)。

【0246】

実験で得られたすべての実験結果は、平均値±標準偏差で示し、GraphPad P  
rism software (version 5.01; GraphPad Softw  
are, Inc.) を用いてグラフで示した。One-way analysis of  
variance (ANOVA) を行い、有意性が観察される場合、対照群 Veh との有  
意差がある試験群を調査するために、Dunnett's multiple compa  
rison method で事後検定を行った。

【産業上の利用可能性】

【0247】

本発明の化合物は、Th2免疫反応の調節と関連する疾患、特に炎症疾患の予防または  
治療に用いることができる。本発明の化合物を含む組成物を喘息、乾癬、アトピー性皮膚  
炎、および炎症性腸疾患の予防または治療に用いることができる。

10

20

30

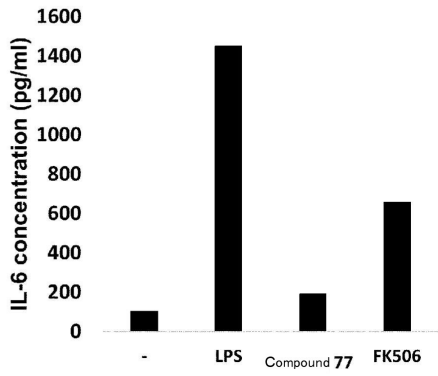
40

50

【 面 】

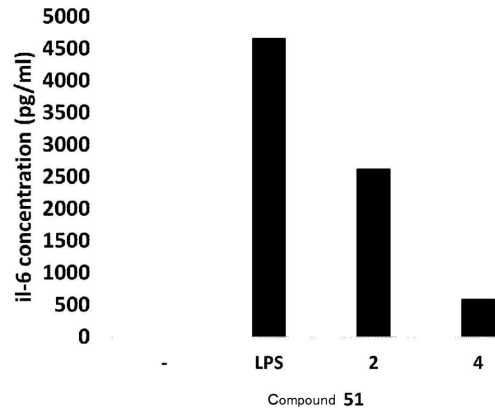
【 1 】

[ 1 ]



【 2 】

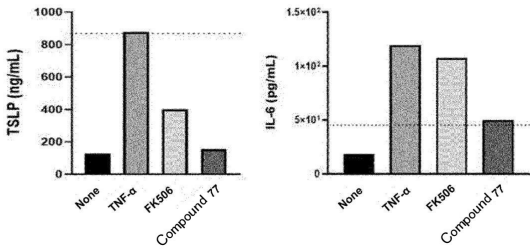
[ 2 ]



10

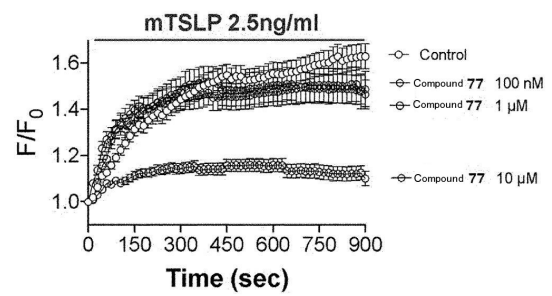
【 3 】

[ 3 ]



【 4 】

[ 4 ]



20

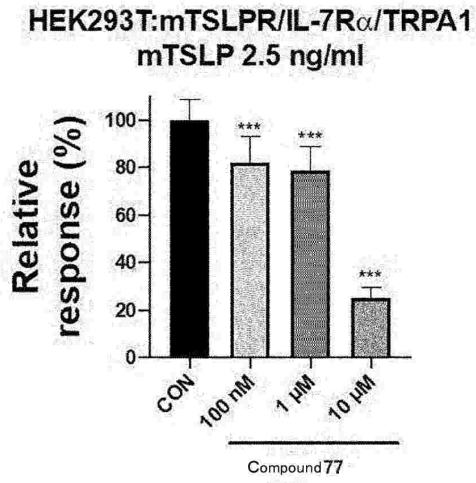
30

40

50

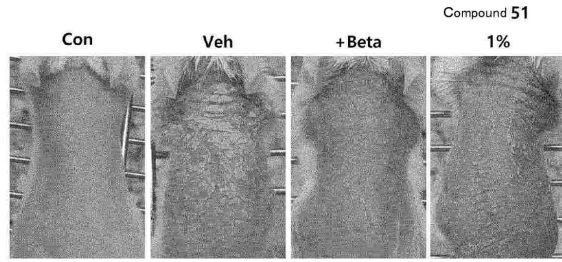
【 5 】

[ 5 ]



【 6 】

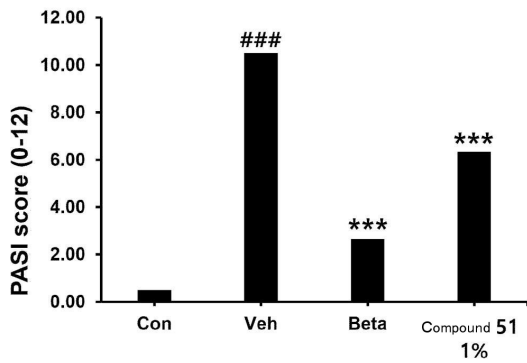
[ 6 ]



10

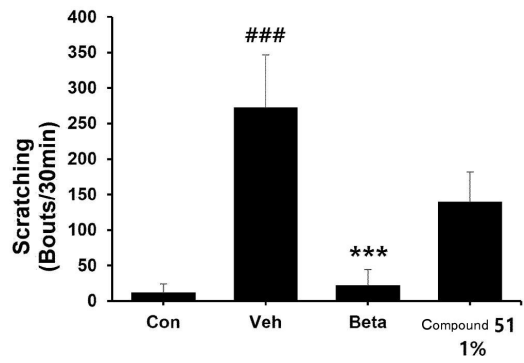
【 7 】

[ 7 ]



【 8 】

[ 8 ]



20

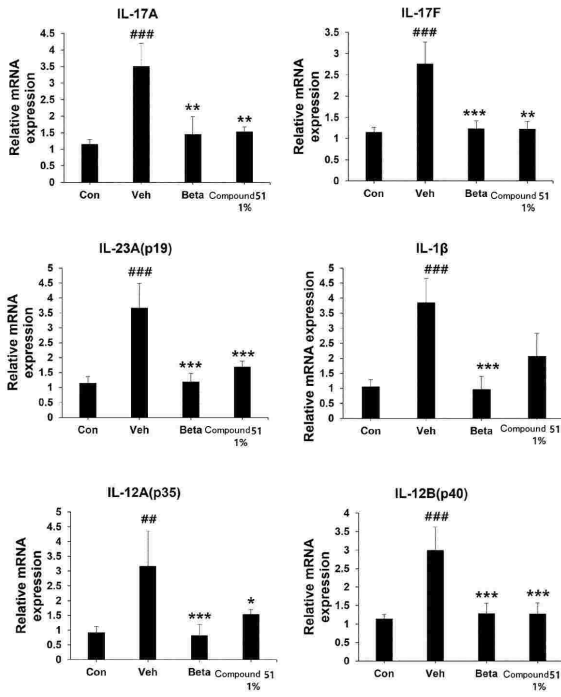
30

40

50

【 9 】

[ 9 ]



10

20

【 配列表 】

[0007687721000001.app](http://0007687721000001.app)

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	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	19/04	(2006.01)	A 6 1 P	19/04	
A 6 1 P	27/14	(2006.01)	A 6 1 P	27/14	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

2 0、1 0 4 - 1 1 0 6

## (72)発明者

キム, ダヒ

大韓民国 1 2 9 2 5 キョンギ - ド、ハナム - シ、ミサ - デロ、5 4 0、ビー - 8 2 6

## (72)発明者

ソ, キョンヒ

大韓民国 1 2 9 2 5 キョンギ - ド、ハナム - シ、ミサ - デロ、5 4 0、ビー - 8 2 6

## 審査官

菊池 美香

## (56)参考文献

特表 2 0 2 2 - 5 3 5 6 1 3 ( J P , A )

東北薬科大学紀要, 1957年, Vol. 4, pp. 31-60, 該当箇所: pp. 36-41

## (58)調査した分野

(Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 3 1 / 1 6 5

A 6 1 K 3 1 / 1 6 7

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 3 7 / 0 8

A 6 1 P 1 7 / 0 0

A 6 1 P 1 1 / 0 6

A 6 1 P 1 1 / 0 2

A 6 1 P 2 7 / 1 4

A 6 1 P 1 7 / 0 6

A 6 1 P 1 / 0 0

A 6 1 P 1 9 / 0 4

A 6 1 P 1 / 1 6

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 1 1 / 0 0

A 6 1 P 1 3 / 1 2

A 6 1 P 1 / 1 8

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )