

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6293266号  
(P6293266)

(45) 発行日 平成30年3月14日(2018.3.14)

(24) 登録日 平成30年2月23日(2018.2.23)

(51) Int.Cl.

F 1

|                    |                  |             |
|--------------------|------------------|-------------|
| <b>C07C 233/54</b> | <b>(2006.01)</b> | C07C 233/54 |
| <b>C07C 311/08</b> | <b>(2006.01)</b> | C07C 311/08 |
| <b>C07C 275/40</b> | <b>(2006.01)</b> | C07C 275/40 |
| <b>C07C 307/10</b> | <b>(2006.01)</b> | C07C 307/10 |
| <b>C07C 271/28</b> | <b>(2006.01)</b> | C07C 271/28 |

請求項の数 20 (全 67 頁) 最終頁に続く

|               |                               |
|---------------|-------------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2016-515427 (P2016-515427)  |
| (86) (22) 出願日 | 平成26年9月17日 (2014.9.17)        |
| (65) 公表番号     | 特表2016-531846 (P2016-531846A) |
| (43) 公表日      | 平成28年10月13日 (2016.10.13)      |
| (86) 國際出願番号   | PCT/AU2014/000922             |
| (87) 國際公開番号   | W02015/039172                 |
| (87) 國際公開日    | 平成27年3月26日 (2015.3.26)        |
| 審査請求日         | 平成29年8月24日 (2017.8.24)        |
| (31) 優先権主張番号  | 2013903571                    |
| (32) 優先日      | 平成25年9月17日 (2013.9.17)        |
| (33) 優先権主張国   | オーストラリア(AU)                   |
| (31) 優先権主張番号  | 2013903572                    |
| (32) 優先日      | 平成25年9月17日 (2013.9.17)        |
| (33) 優先権主張国   | オーストラリア(AU)                   |

|           |  |
|-----------|--|
| (73) 特許権者 | 516079202<br>ヴェクタス バイオシステムズ リミテッド<br>オーストラリア国 2018 ニューサウスウェールズ ローズベリー, プリムローズ アベニュー 3-11 |
| (74) 代理人  | 100091096<br>弁理士 平木 祐輔   |
| (74) 代理人  | 100118773<br>弁理士 藤田 節  |
| (74) 代理人  | 100122389<br>弁理士 新井 栄一   |
| (74) 代理人  | 100111741<br>弁理士 田中 夏夫   |

早期審査対象出願

最終頁に続く

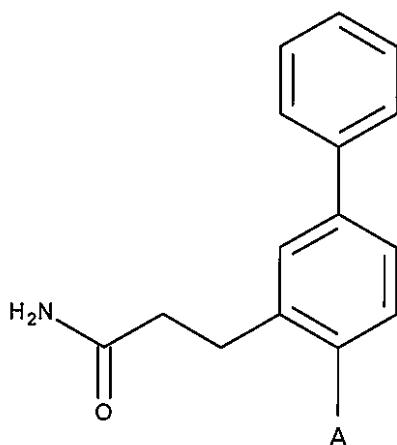
(54) 【発明の名称】高血圧及び／又は線維症の処置用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式:

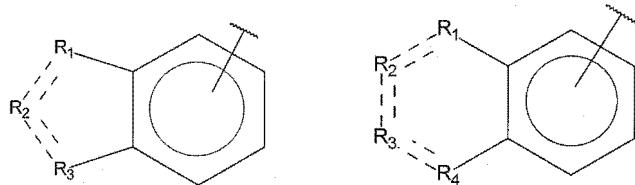
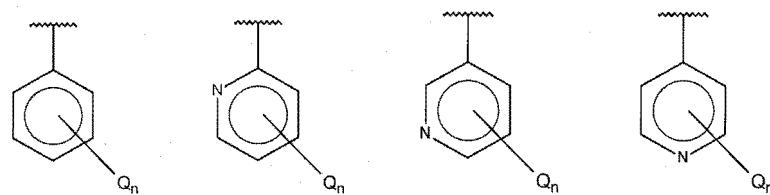
【化 1】



10

(式中、  
Aは、下記式：

## 【化2】



及び

10

からなる群から選択され、

Qは、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、アミノ及び置換アミノから独立して選択され、

nは、0、1、2、3、4又は5であり、

R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、独立してC、CH、CH<sub>2</sub>、O、N、NH又はSであり、R<sub>2</sub>は、C、CH、CH<sub>2</sub>、N、NH、C-CF<sub>3</sub>、CH-CF<sub>3</sub>又はC=Oであり、

20

R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>、R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>、及びR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>の間の結合は、独立して二重結合又は単結合であり、

nが1である場合、Qはヒドロキシであってはならない)

の化合物又はその立体異性体若しくは医薬として許容される塩。

## 【請求項2】

QがF、Cl、Br及びIからなる群から選択されるハロである、請求項1に記載の化合物又はその立体異性体若しくは医薬として許容される塩。

## 【請求項3】

Qが、式:-NHWの置換アミノであり、式中、

Wは、-CN、-SO<sub>2</sub>(X)<sub>a</sub>Y及び-CO(X)<sub>a</sub>Yから選択され、

aは、0又は1であり、

30

Xは、-NH-及び-O-から選択され、

Yは、-H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH及び-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHから選択される、

請求項1に記載の化合物又はその立体異性体若しくは医薬として許容される塩。

## 【請求項4】

Qが、-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCOH、-NHCONHCH<sub>3</sub>、-NHCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHSO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-NHSO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCOCH<sub>3</sub>、-NHCOOCH<sub>3</sub>、-NHCOOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-NHCONH<sub>2</sub>及び-NHCNからなる群から選択される置換アミノである、請求項1又は3に記載の化合物又はその立体異性体若しくは医薬として許容される塩。

## 【請求項5】

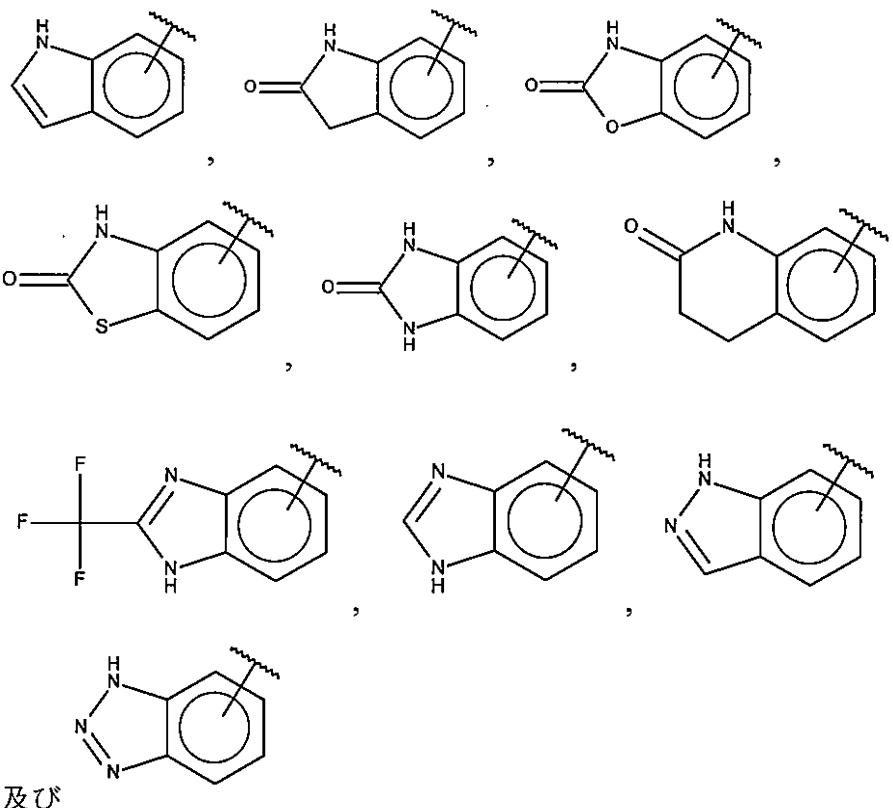
Qが、メチル、エチル、プロピル、ブチル及びペンチルからなる群から選択されるアルキルである、請求項1に記載の化合物又はその立体異性体若しくは医薬として許容される塩。

40

## 【請求項6】

Aが、下記式:

## 【化 3】



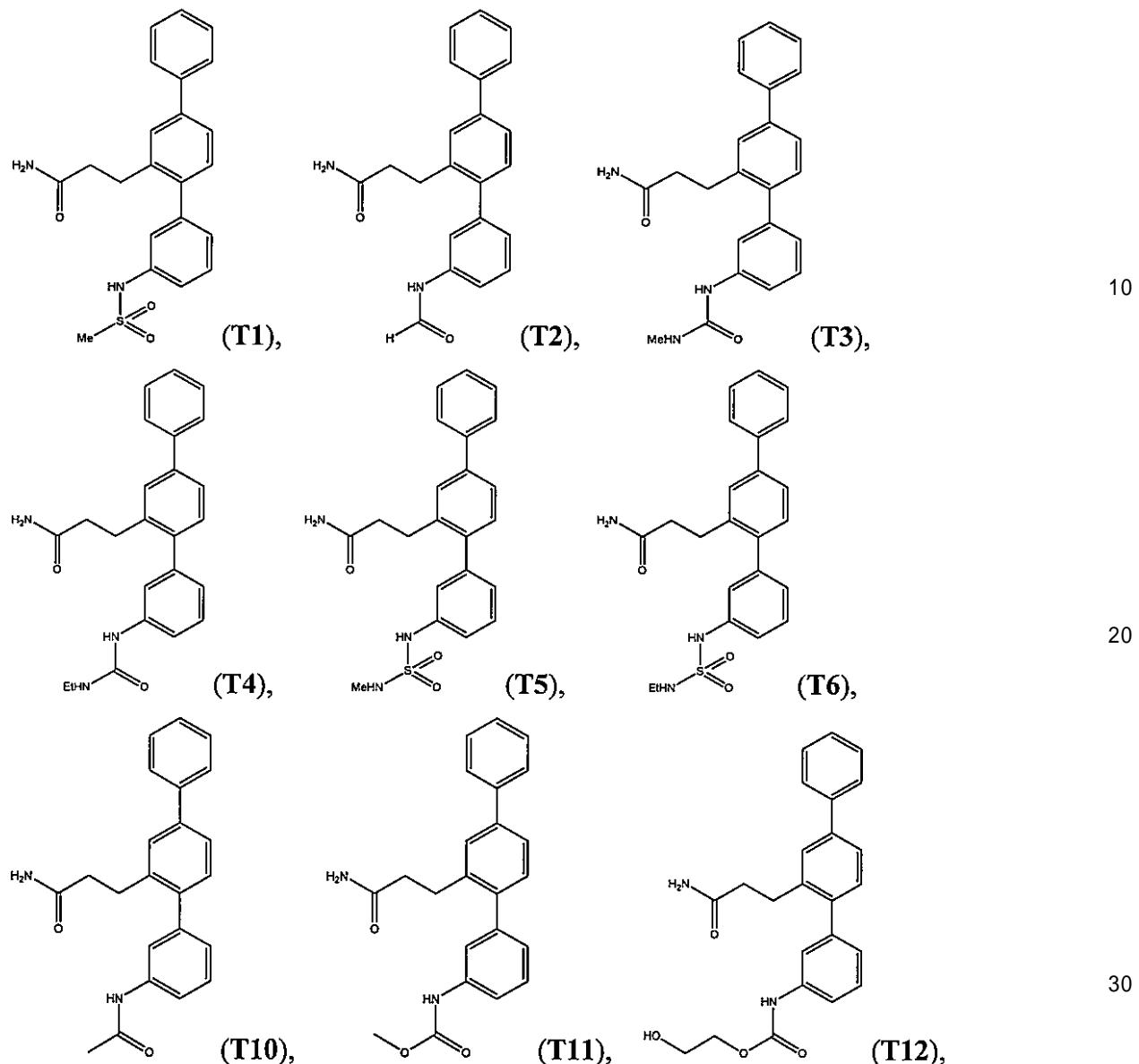
及び

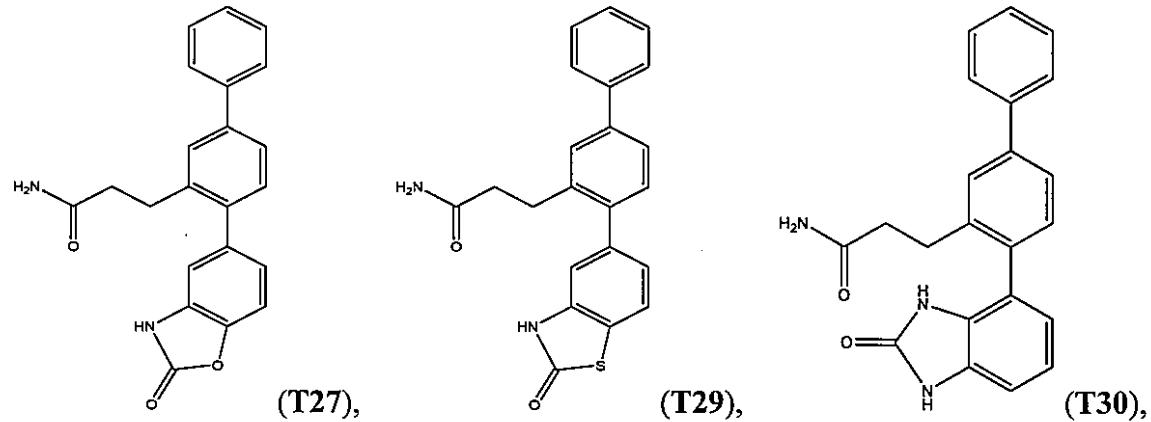
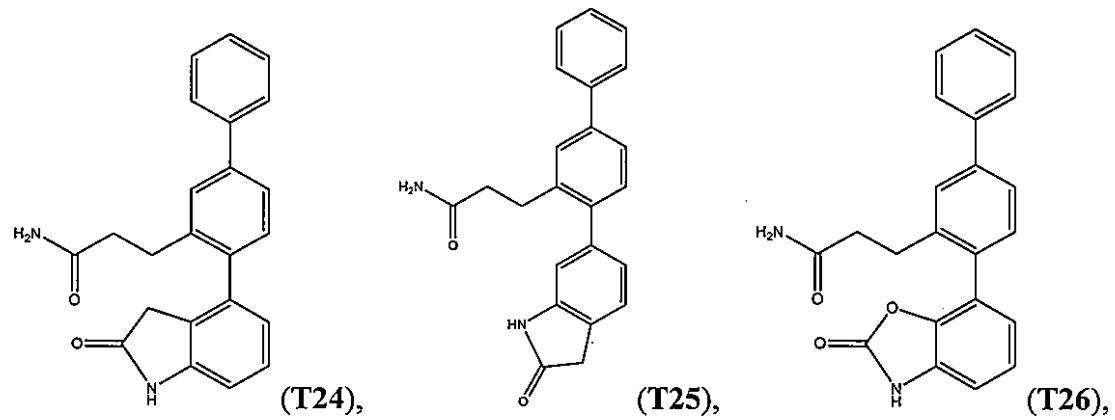
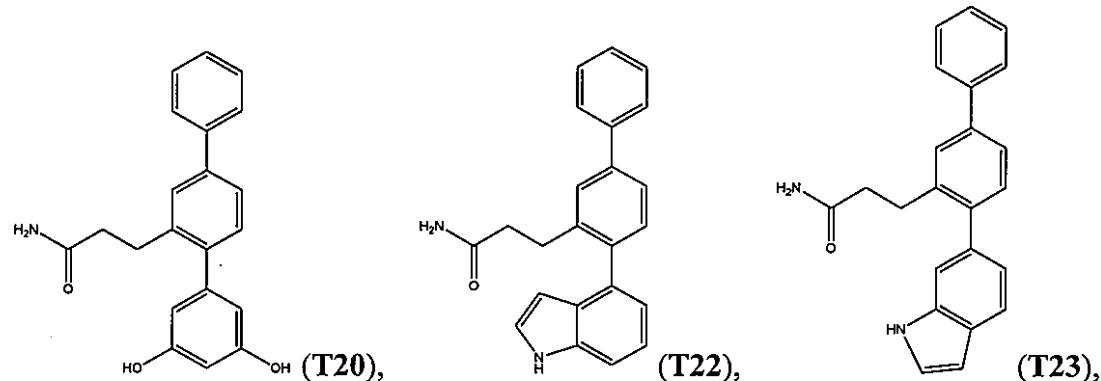
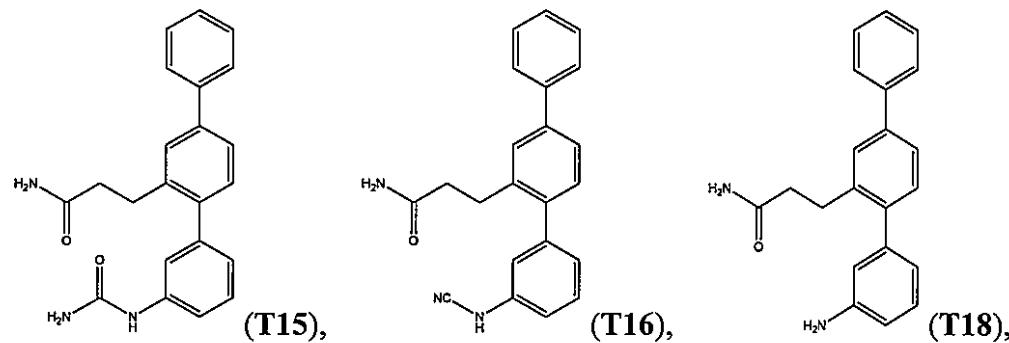
から選択される、請求項1に記載の化合物又はその立体異性体若しくは医薬として許容される塩。

## 【請求項 7】

化合物が、下記化合物：

【化 4】



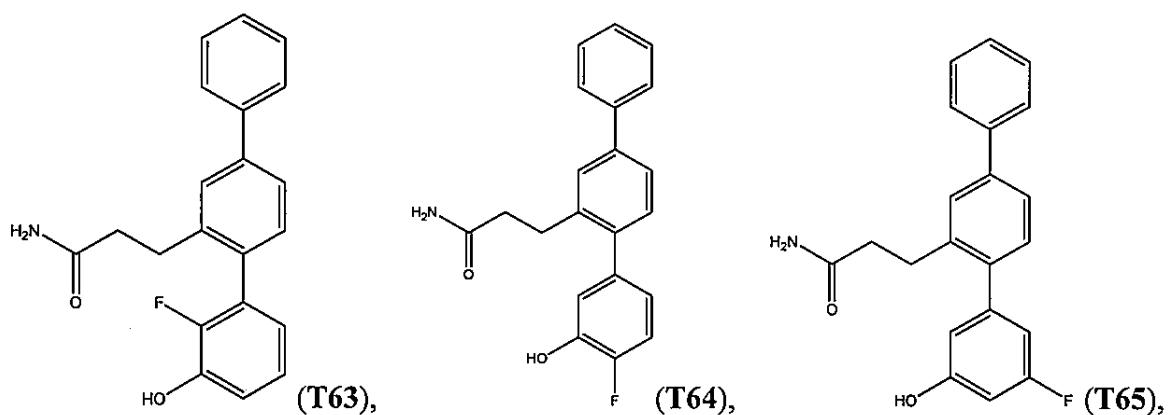
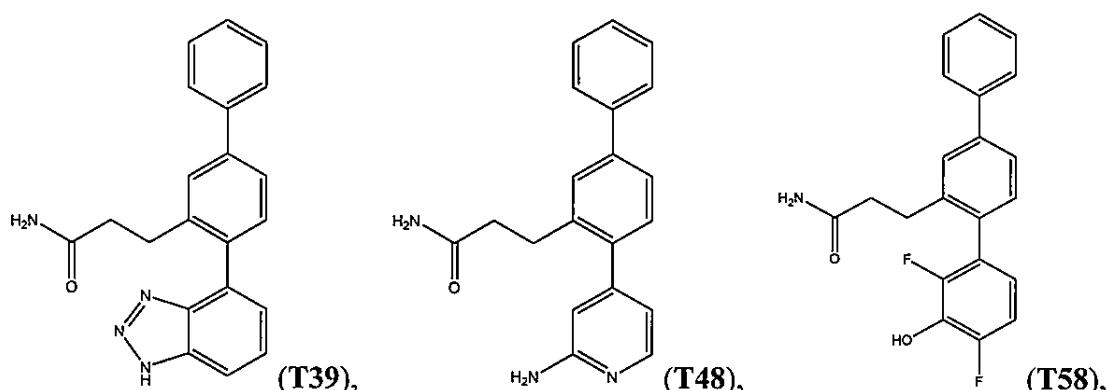
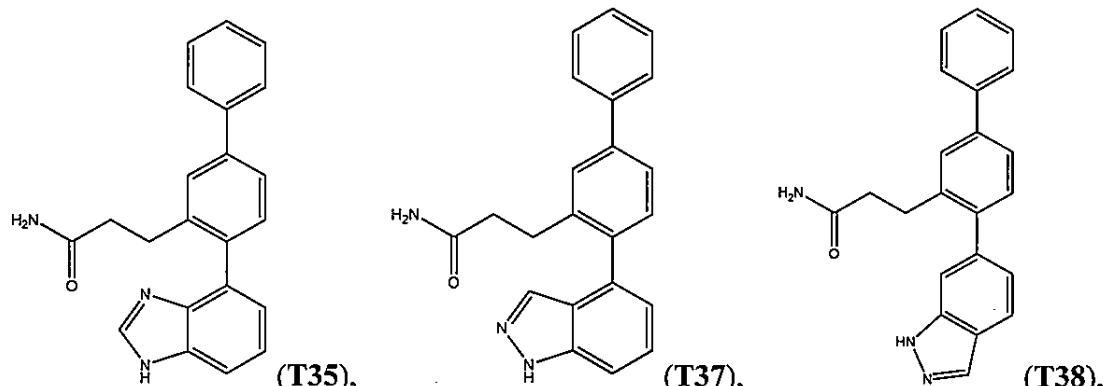
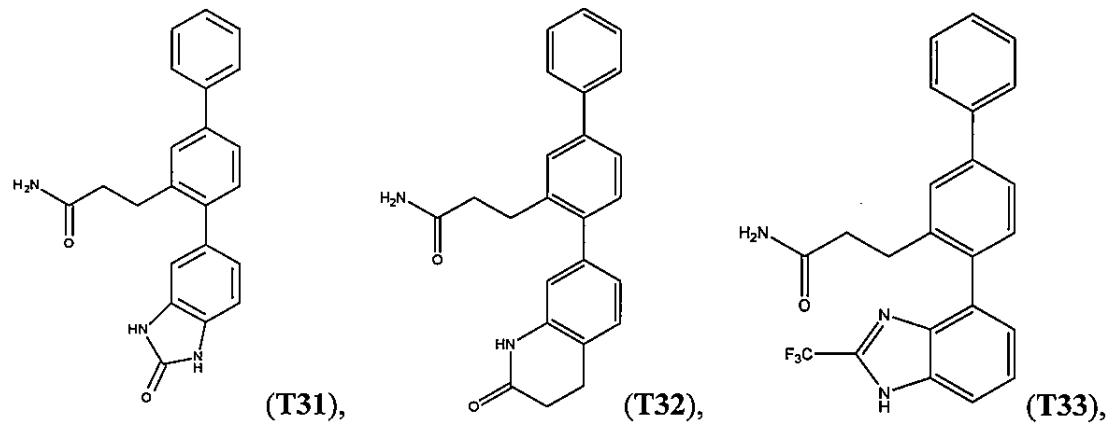


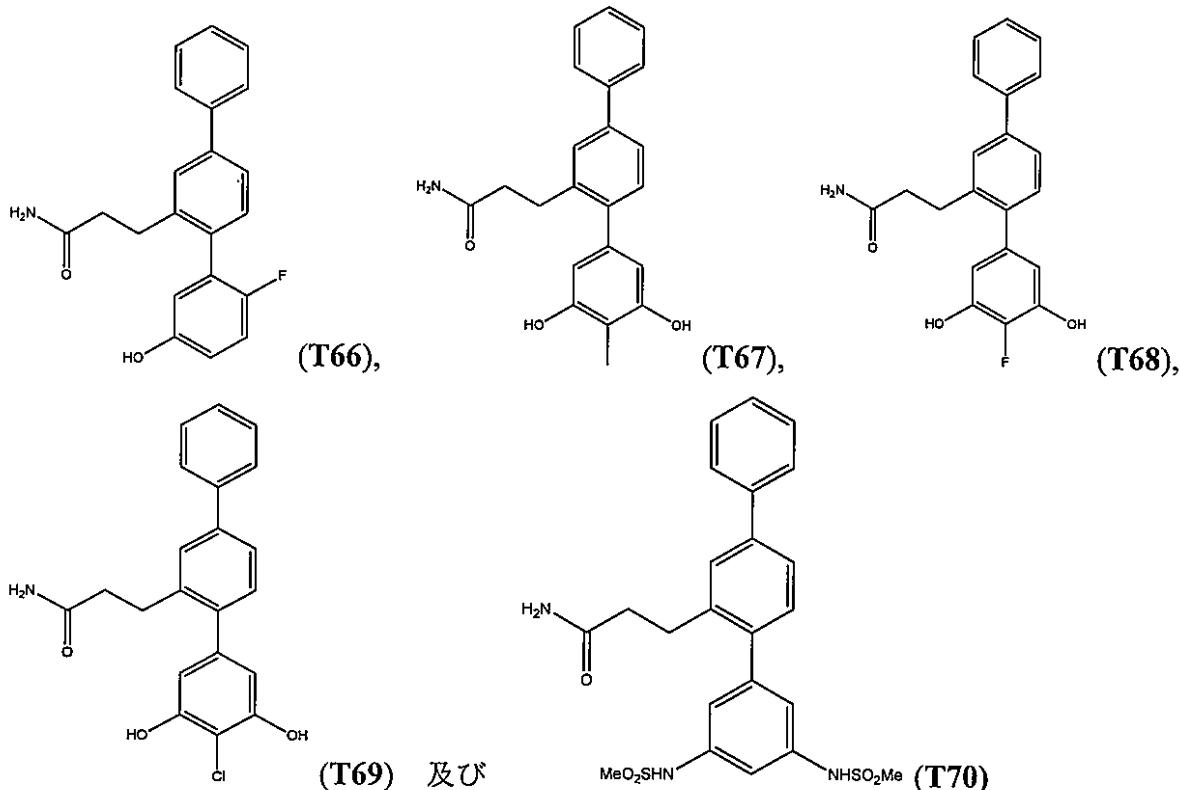
10

20

30

40





からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物又はその立体異性体若しくは医薬として許容される塩。

### 【請求項 8】

請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又はその立体異性体若しくは医薬として許容される塩と、医薬として許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 9】

請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又はその立体異性体若しくは医薬として許容される塩を含む、高血圧又は高血圧前症の治療的処置のための医薬組成物。

【請求項 10】

請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又はその立体異性体若しくは医薬として許容される塩を含む、線維症の予防的処置のための医薬組成物。

【請求項 11】

請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又はその立体異性体若しくは医薬として許容される塩を含む、線維症の治療的処置のための医薬組成物。

### 【請求項 12】

請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又はその立体異性体若しくは医薬として許容される塩を含む、高血圧及び線維症の治療的処置のための医薬組成物。

【請求項 13】

【前記】  
請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又はその立体異性体若しくは医薬として許容される塩を含む、高血圧前症及び線維症の処置のための医薬組成物

【請求項 14】

【請求項11】  
線維症が心筋線維症又は腎線維症である、請求項10～13のいずれか1項に記載の医薬組成物

### 【請求項 15】

【請求項13】  
線維症が心筋線維症及び腎線維症である、請求項10～13のいずれか1項に記載の医薬組成物

【請求項 16】

高血圧又は高血圧前症の治療的処置薬を製造するための請求項1～7のいずれか1項に記

載の化合物又はその立体異性体若しくは医薬として許容される塩の使用。

【請求項 17】

線維症の予防的処置薬を製造するための請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又はその立体異性体若しくは医薬として許容される塩の使用。

【請求項 18】

線維症の治療的処置薬を製造するための請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又はその立体異性体若しくは医薬として許容される塩の使用。

【請求項 19】

高血圧及び線維症の治療的処置薬を製造するための請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又はその立体異性体若しくは医薬として許容される塩の使用。 10

【請求項 20】

高血圧前症及び線維症の治療的処置薬を製造するための請求項1～7のいずれか1項に記載の化合物又はその立体異性体若しくは医薬として許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規化合物、並びに心血管疾患の予防的処置及び/又は治療的処置における、特に、高血圧前症、高血圧及び/又は線維症症状の処置におけるそれらの使用に関する。

【0002】

本発明は、主として、心血管疾患の予防的処置及び/又は治療的処置のために開発されたものであり、以下に本願について記載する。しかし、本発明がこの特定の使用分野に限定されないことは理解されよう。 20

【背景技術】

【0003】

本明細書全体にわたる従来技術のいかなる論述も、そのような従来技術が広く知られていること、又はその分野での共通の一般知識の一部を形成していることを了解しているものと決して考えないものとする。

【0004】

高血圧(高い血圧)には全世界の成人人口の26%が罹患しており、欧米諸国での発病率は30 0～33%である。高血圧の世界的な発病率は、インド及び中国が西洋化した結果、2025年までに29%に達するものと予想される。現在の研究によれば、高血圧患者の20%未満しか推奨される患者の血圧(BP)目標が達成されておらず、しかも、これらの目標を達成するために、75%を超える患者において複数の抗高血圧薬による治療が必要とされていることが示されている。高血圧前症(わずかに高い血圧)は、米国では成人の31%が罹患しており、処置しなければ高血圧を発症する可能性がある。

【0005】

現在利用可能なすべての治療法に以下のようないわゆる副作用がある。

- ・アンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)-咳、血管神経性浮腫、高カリウム血症、
- ・アンギオテンシン受容体遮断薬ARB)-血管神経性浮腫、高カリウム血症、
- ・カルシウムチャネル遮断薬(CCB)-紅潮、脚/足首の浮腫、便秘、
- ・チアシド系利尿薬-初発糖尿病、痛風、低ナトリウム血症、
- ・ベータ( )遮断薬-初発糖尿病、運動不能、徐脈、糖尿病患者における低血糖の隠蔽、並びに、
- ・アルドステロン拮抗薬-女性化乳房、月経過多、高カリウム血症。

【0006】

併用療法を使用する必要性から患者は副作用を経験し、結果として、患者のBP目標が達成されないという可能性が増大する。

【0007】

高血圧及び高血圧前症は、心臓、腎臓及び血管損傷の発症における主要因子であって、 50

その結果、正常な機能組織が瘢痕組織又は線維症に置き換わる。現在の一部の抗高血圧薬、すなわちACE阻害薬、ARBレニン阻害薬及びアルドステロン拮抗薬は、線維症による機能組織の置き換えの進行を遅延させることができるが、いずれも既に存在する線維症を反転させ、正常な組織構造を回復させることは示していない。したがって、BPを有意に低下させ、それによって、単剤療法を用いて多くの患者でBP目標を達成し、且つ/又は既に存在する線維症を反転させ、且つ/又は正常な組織構造を回復させる薬剤が必要とされている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

10

本発明の目的は、従来技術の欠点の少なくとも1つを解消若しくは改善すること、又は有用な代案を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

驚いたことに、本発明者らは、ある特定の新規テルフェニル化合物が血圧低下作用及び/又は抗線維化作用を有することを見出した。これらの作用は、静脈内投与及び/又は経口投与試験において確認することができる。

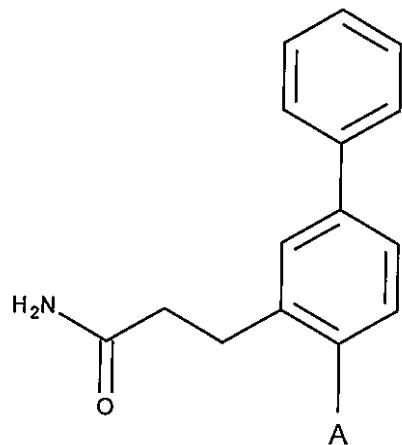
【0010】

一態様によれば、本発明は、式：

【0011】

20

【化1】



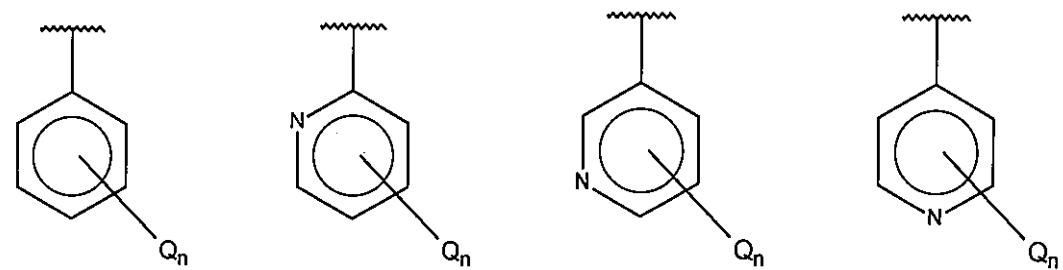
30

(式中、

Aは、

【0012】

## 【化2】



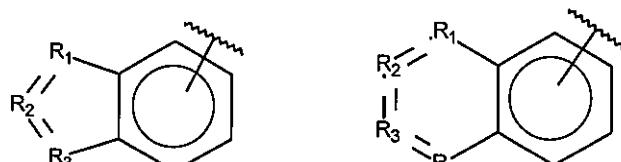
，

，

，

，

10



及び

からなる群から選択され、

Qは、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、アミノ及び置換アミノから独立して選択され、

nは、0、1、2、3、4又は5であり、

R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、独立してC、CH、CH<sub>2</sub>、O、N、NH又はSであり、

20

R<sub>2</sub>は、C、CH、CH<sub>2</sub>、N、NH、C-CF<sub>3</sub>、CH-CF<sub>3</sub>又はC=Oであり、

nが1である場合、Qはヒドロキシであってはならない)

の化合物又はその立体異性体若しくは医薬として許容される塩を提供する。

## 【0013】

一実施形態において、Qは、F、Cl、Br及びIからなる群から選択されるハロである。

## 【0014】

一実施形態において、Qは、式:-NHWの置換アミノであり、式中、

Wは、-CN、-SO<sub>2</sub>(X)<sub>a</sub>Y及び-CO(X)<sub>a</sub>Yから選択され、

aは、0又は1であり、

Xは、-NH-及び-O-から選択され、

30

Yは、-H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH及び-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHから選択される。

## 【0015】

一実施形態において、Qは、-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCOH、-NHCONHCH<sub>3</sub>、-NHCONHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHSO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-NHSO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHCOCH<sub>3</sub>、-NHCOOCH<sub>3</sub>、-NHCOOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-NHCONH<sub>2</sub>及び-NHCNからなる群から選択される置換アミノである。

## 【0016】

一実施形態において、Qは、メチル、エチル、プロピル、ブチル及びペンチルからなる群から選択されるアルキルである。

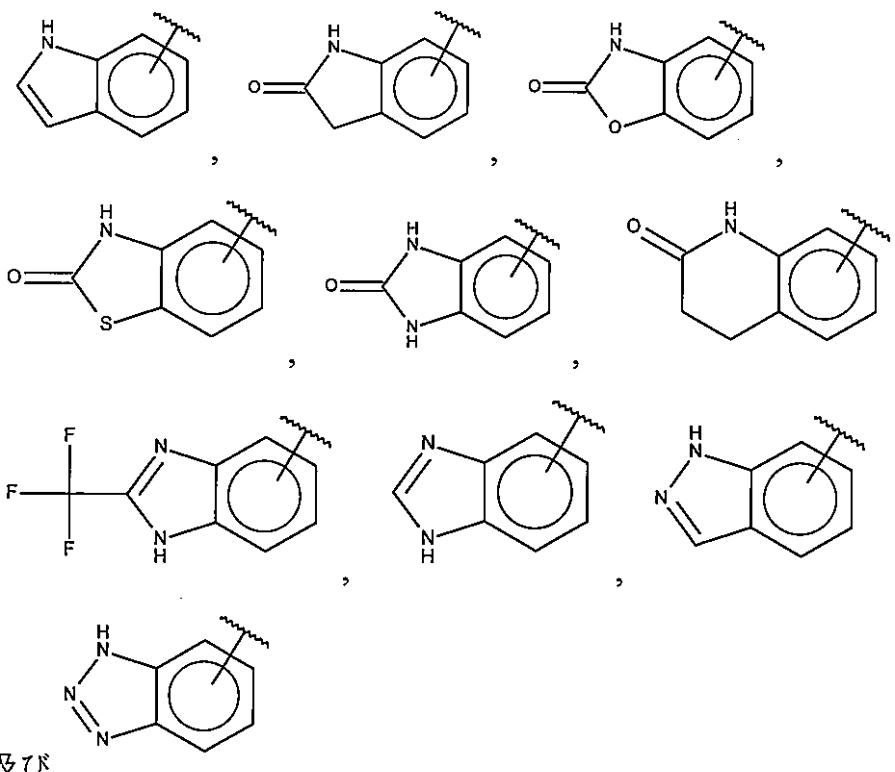
## 【0017】

一実施形態において、Aは、

40

## 【0018】

【化3】



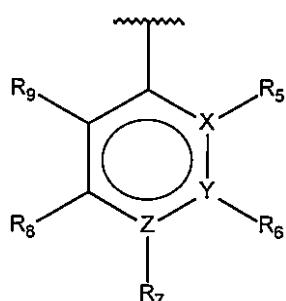
から選択される。

【0019】

一実施形態において、Aは、

【0020】

【化4】



(式中、

X、Y又はZは、C又はNであり、この場合、X、Y又はZの1つだけがNができるこ

R<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>は、水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、アミノ及び置換アミノから独立して選  
択され、但し、R<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の1つがハロである場合、残りのR<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の少なくとも1つは水素であ  
ってはならない)

である。

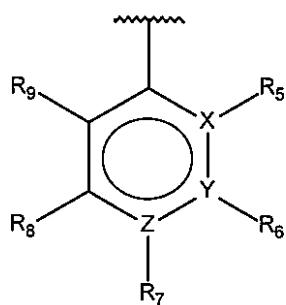
【0021】

一実施形態において、Aは、

【0022】

40

## 【化5】



10

(式中、

X、Y又はZは、C又はNであり、この場合、X、Y又はZの1つだけがNであることができ、  
R<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>は、水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、アミノ及び置換アミノから独立して選択され、但し、R<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の1つがハロである場合、残りのR<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の少なくとも1つは、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、アミノ又は置換アミノでなければならない)  
である。

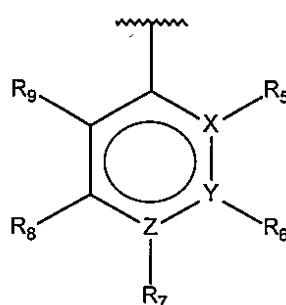
## 【0023】

—実施形態において、Aは、

## 【0024】

## 【化6】

20



(式中、

30

X、Y又はZは、C又はNであり、この場合、X、Y又はZの1つだけがNであることができ、  
R<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>は、水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、アミノ及び置換アミノから独立して選択され、但し、R<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の1つがハロである場合、残りのR<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の少なくとも1つはアルキル、ヒドロキシ、アミノ又は置換アミノでなければならない)  
である。

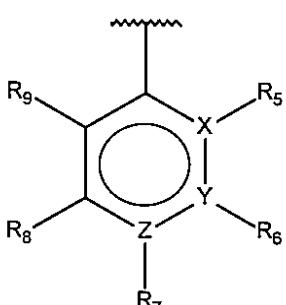
## 【0025】

—実施形態において、Aは、

## 【0026】

## 【化7】

40



(式中、

X、Y又はZは、C又はNであり、この場合、X、Y又はZの1つだけがNであることができ、

50

$R_5 \sim R_9$ は、水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、アミノ及び置換アミノから独立して選択され、但し、 $R_5 \sim R_9$ の1つがアルキルである場合、残りの $R_5 \sim R_9$ の少なくとも1つは水素であってはならない)

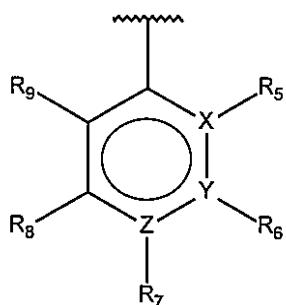
である。

【0027】

一実施形態において、Aは、

【0028】

【化8】



10

(式中、

X、Y又はZは、C又はNであり、この場合、X、Y又はZの1つだけがNであることができ、

$R_5 \sim R_9$ は、水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、アミノ及び置換アミノから独立して選択され、但し、 $R_5 \sim R_9$ の1つがアルキルである場合、残りの $R_5 \sim R_9$ の少なくとも1つは、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、アミノ又は置換アミノでなければならない)

20

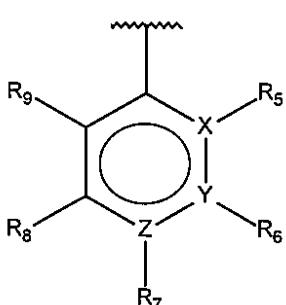
である。

【0029】

一実施形態において、Aは、

【0030】

【化9】



30

(式中、

X、Y又はZは、C又はNであり、この場合、X、Y又はZの1つだけがNであることができ、

$R_5 \sim R_9$ は、水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、アミノ及び置換アミノから独立して選択され、但し、 $R_5 \sim R_9$ の1つがアルキルである場合、残りの $R_5 \sim R_9$ の少なくとも1つはハロ、ヒドロキシ、アミノ又は置換アミノでなければならない)

40

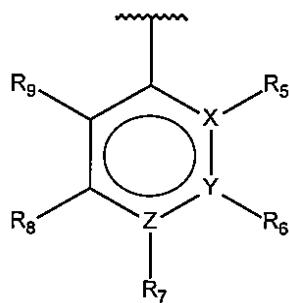
である。

【0031】

一実施形態において、Aは、

【0032】

## 【化10】



(式中、

10

X、Y又はZは、C又はNであり、この場合、X、Y又はZの1つだけがNであることができ、

R<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>は、水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、アミノ及び置換アミノから独立して選択され、但し、R<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の1つがヒドロキシである場合、残りのR<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の少なくとも1つは水素であってはならない)

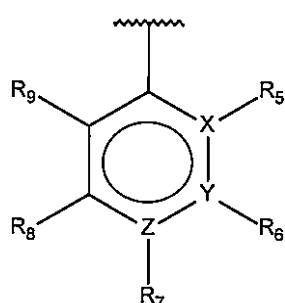
である。

## 【0033】

一実施形態において、Aは、

## 【0034】

## 【化11】



(式中、

30

X、Y又はZは、C又はNであり、この場合、X、Y又はZの1つだけがNであることができ、

R<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>は、水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、アミノ及び置換アミノから独立して選択され、但し、R<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の1つがヒドロキシである場合、残りのR<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の少なくとも1つはハロ、ヒドロキシ、アミノ又は置換アミノでなければならない)

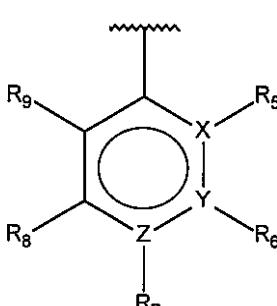
である。

## 【0035】

一実施形態において、Aは、

## 【0036】

## 【化12】



(式中、

40

X、Y又はZは、C又はNであり、この場合、X、Y又はZの1つだけがNであることができ、

R<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>は、水素、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、アミノ及び置換アミノから独立して選

50

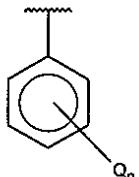
択され、但し、R<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の1つがヒドロキシである場合、残りのR<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の少なくとも1つはハロ、アミノ又は置換アミノでなければならない)  
である。

## 【0037】

一実施形態において、Aは

## 【0038】

## 【化13】



10

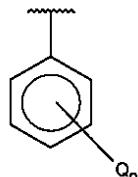
であり、Qは置換アミノであり、nは1である。

## 【0039】

一実施形態において、Aは

## 【0040】

## 【化14】



20

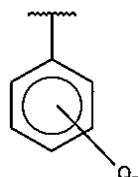
であり、Qは置換アミノであり、nは2である。

## 【0041】

一実施形態において、Aは

## 【0042】

## 【化15】



30

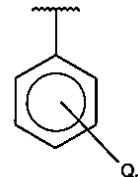
であり、Qはアミノであり、nは1である。

## 【0043】

一実施形態において、Aは

## 【0044】

## 【化16】



40

であり、Qはアミノであり、nは2である。

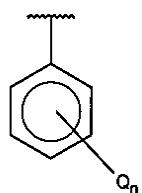
## 【0045】

一実施形態において、Aは

## 【0046】

50

【化17】



であり、Qはヒドロキシであり、nは2である。

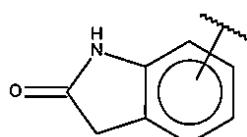
【0047】

—実施形態において、Aは

10

【0048】

【化18】



である。

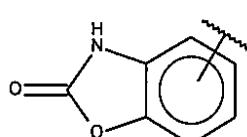
【0049】

—実施形態において、Aは

20

【0050】

【化19】



である。

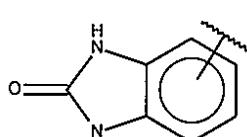
【0051】

—実施形態において、Aは

【0052】

30

【化20】



である。

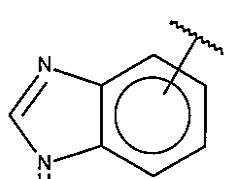
【0053】

—実施形態において、Aは

【0054】

40

【化21】



である。

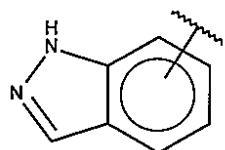
【0055】

—実施形態において、Aは

【0056】

50

【化22】



である。

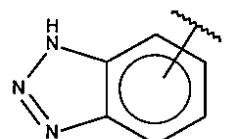
【0057】

—実施形態において、Aは

【0058】

10

【化23】



である。

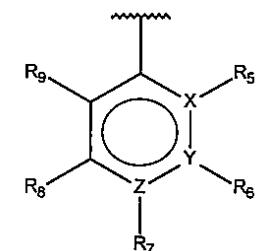
【0059】

—実施形態において、Aは

【0060】

20

【化24】



であり、X及びYはCであり、ZはNであり、R5～R9のうちの1つはアミノである。

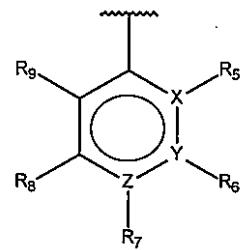
30

【0061】

—実施形態において、Aは

【0062】

【化25】



40

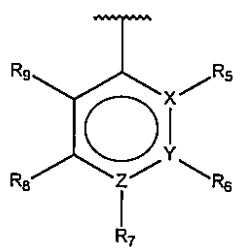
であり、X、Y及びZはすべてCであり、R5～R9の1つはヒドロキシであり、残りのR5～R9の少なくとも1つはハロである。

【0063】

—実施形態において、Aは

【0064】

## 【化26】



であり、Z、Y及びZはすべてCであり、R<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の2つはヒドロキシであり、残りのR<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の少なくとも1つはハロである。

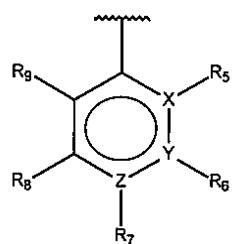
10

## 【0065】

一実施形態において、Aは

## 【0066】

## 【化27】



20

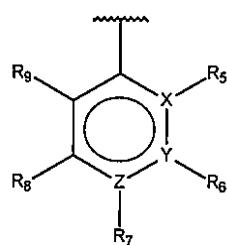
であり、Z、Y及びZはすべてCであり、R<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の2つはヒドロキシであり、残りのR<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の少なくとも1つはアルキルである。

## 【0067】

一実施形態において、Aは

## 【0068】

## 【化28】



30

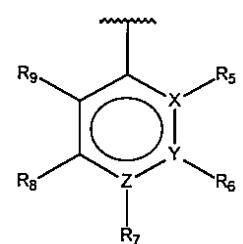
であり、Z、Y及びZはすべてCであり、R<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の1つはアルキルであり、残りのR<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の少なくとも1つはヒドロキシである。

## 【0069】

一実施形態において、Aは

## 【0070】

## 【化29】



40

であり、Z、Y及びZはすべてCであり、R<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の1つはハロであり、残りのR<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の少なくとも1つはヒドロキシである。

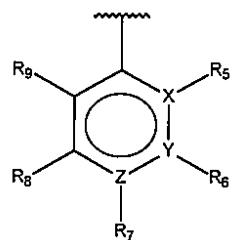
## 【0071】

50

一実施形態において、Aは

【0072】

【化30】



10

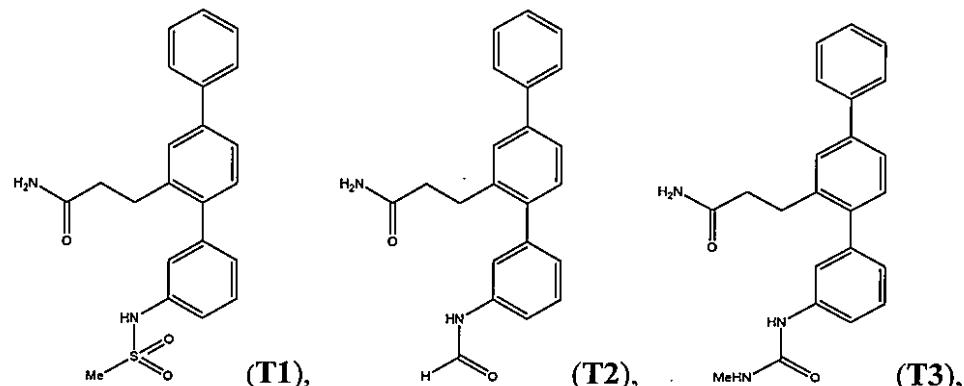
であり、Z、Y及びZはすべてCであり、R<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の2つはハロであり、残りのR<sub>5</sub>～R<sub>9</sub>の少なくとも1つはヒドロキシである。

【0073】

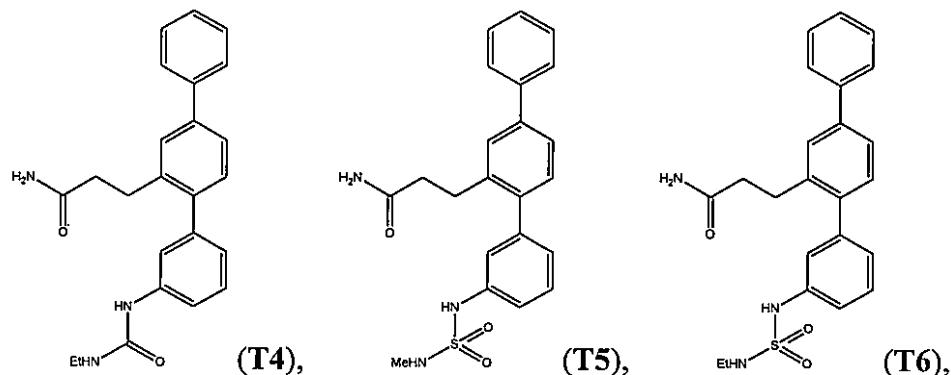
一実施形態において、本化合物は、

【0074】

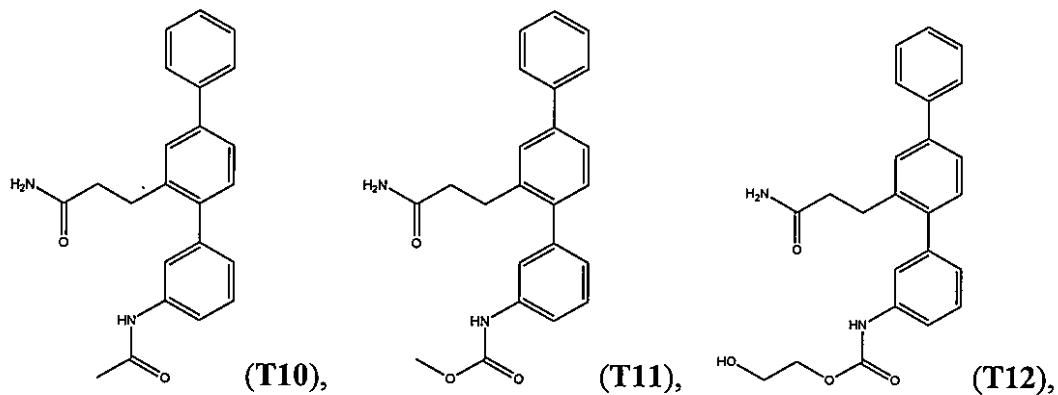
【化31】



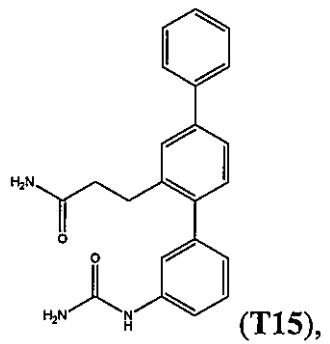
20



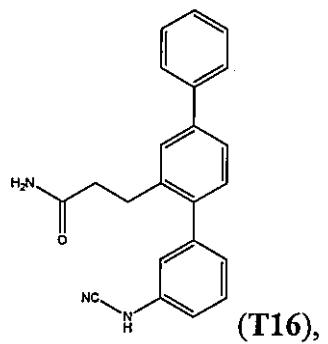
30



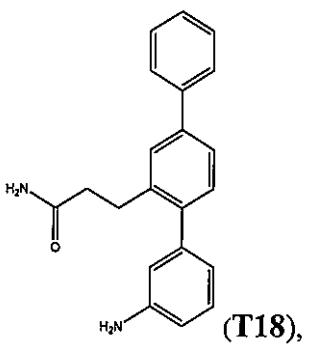
40



(T15),

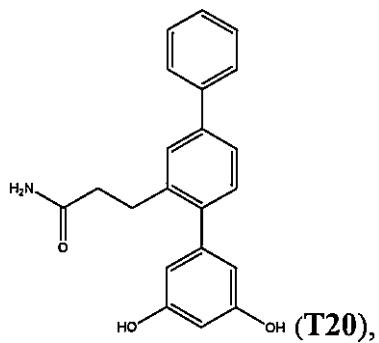


(T16),

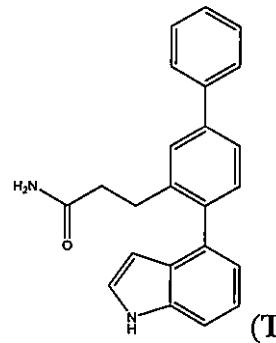


(T18),

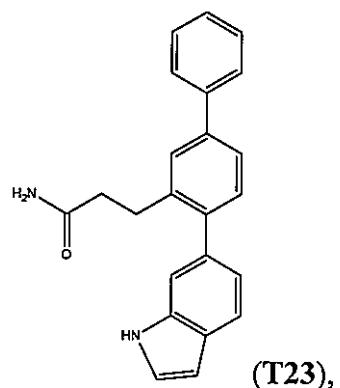
10



**(T20),**

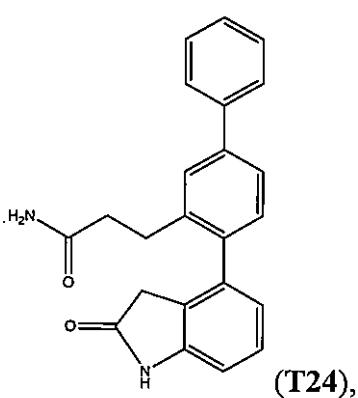


(T22),

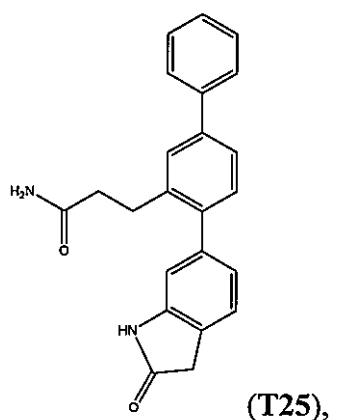


(T23),

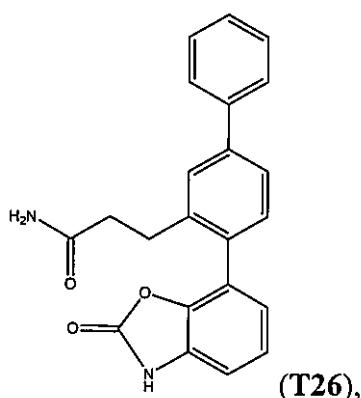
20



(T24),

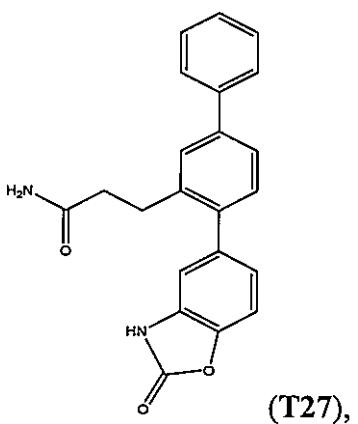


(T25),

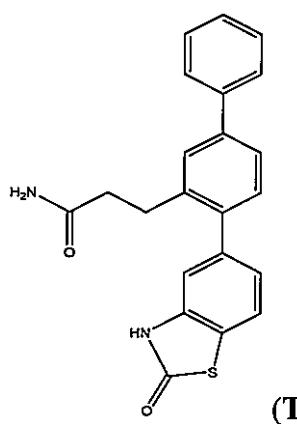


(T26)

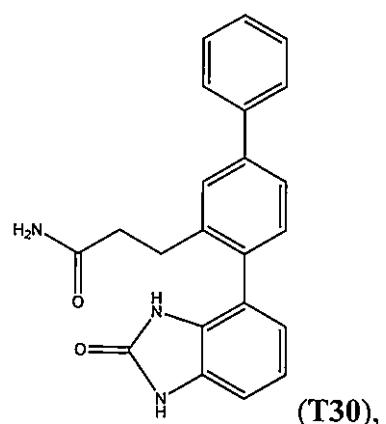
30



(T27),

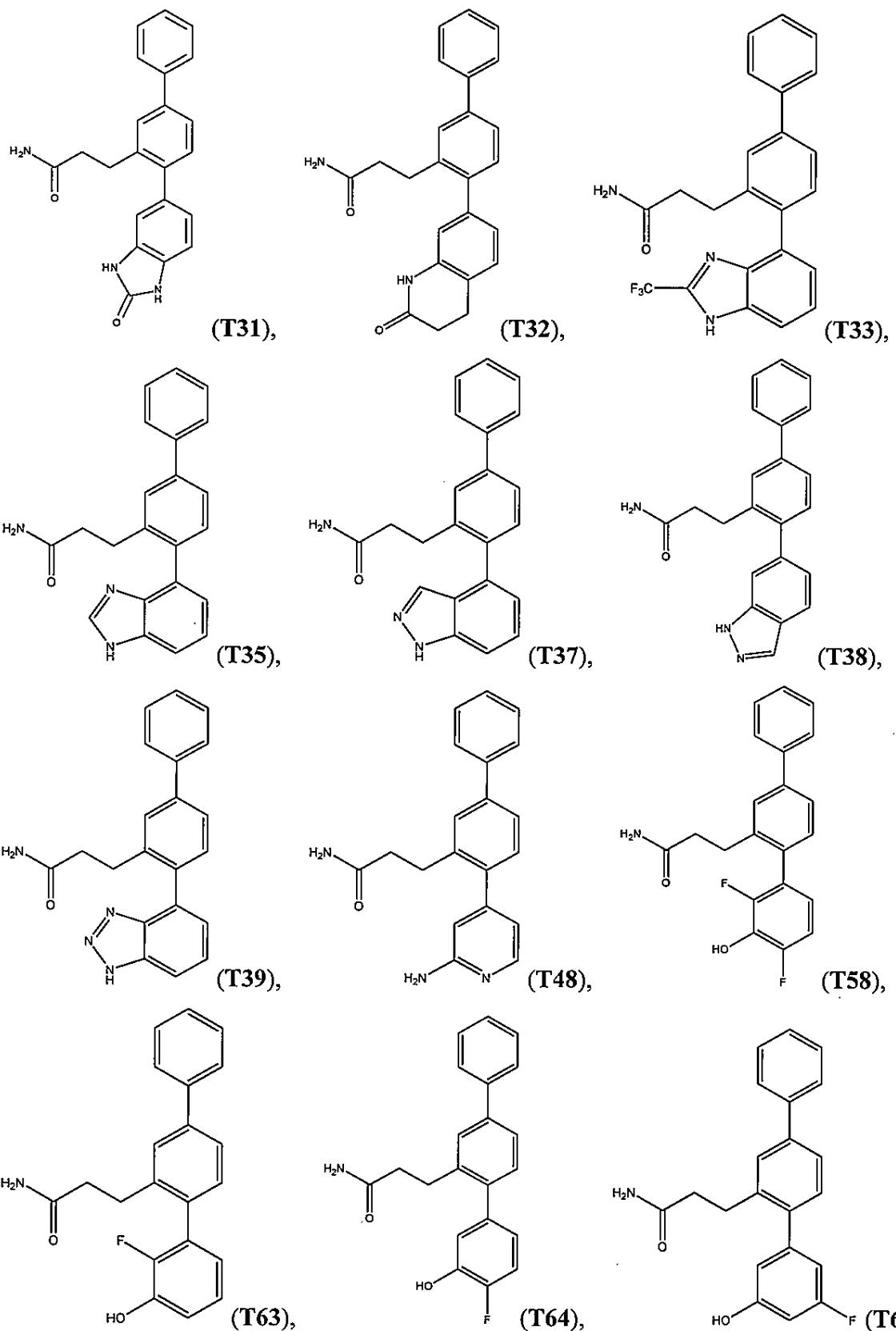


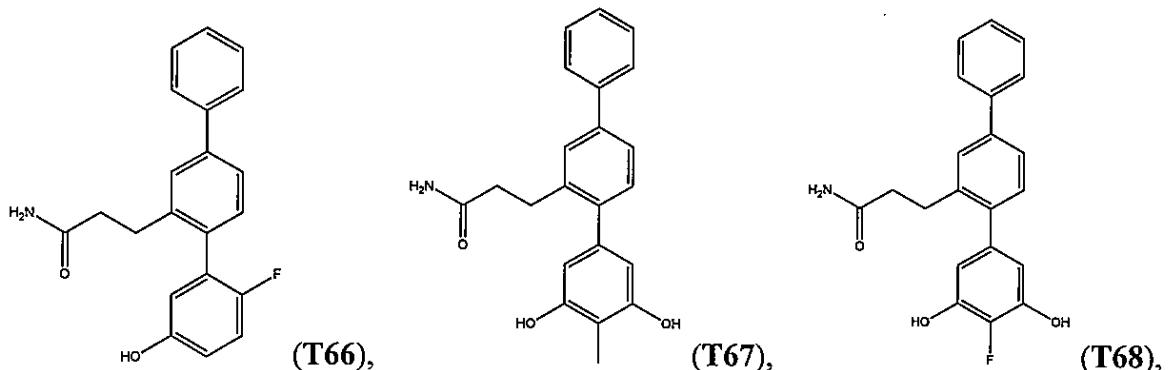
(T29),



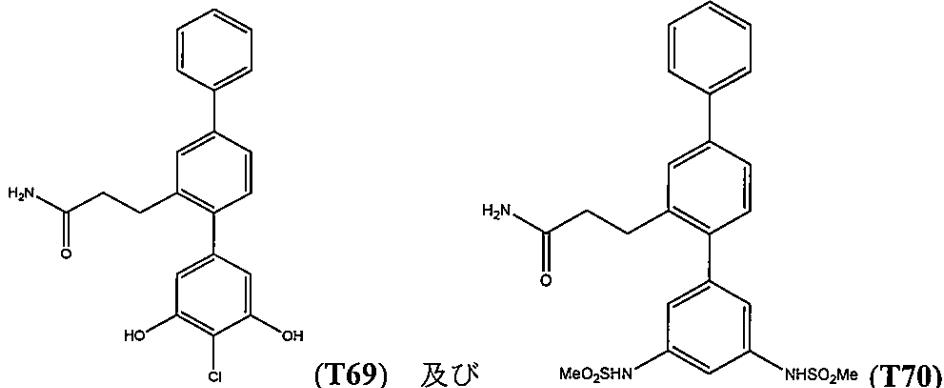
(T30).

40





10



20

からなる群から選択される。

[ 0 0 7 5 ]

別の態様によれば、本発明は、本発明の化合物と医薬として許容される賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【 0 0 7 6 】

別の態様によれば、本発明は、本発明による化合物を対象に投与することを含む、対象の高血圧又は高血圧前症の治療的処置方法に関する。

【 0 0 7 7 】

別の態様によれば、本発明は、本発明による化合物を対象に投与することを含む、対象の線維症の治療的処置方法に関する。

【 0 0 7 8 】

別の態様によれば、本発明は、本発明による化合物を対象に投与することを含む、対象の線維症の予防的処置方法に関する。

【 0 0 7 9 】

別の態様によれば、本発明は、本発明による化合物を対象に投与することを含む、対象の高血圧及び線維症の治療的処置方法に関する。

[ 0 0 8 0 ]

別の態様によれば、本発明は、本発明による化合物を対象に投与することを含む、対象の高血圧前症及び線維症の治療的処置方法に関する。

[ 0 0 8 1 ]

一塞施形態において、線維症は心筋線維症又は賢線維症である。

〔 0 0 8 2 〕

別の実施形態において、線維症は心筋線維症及び腎線維症である。

【0083】

別の態様によれば、本発明は、高血圧又は高血圧前症の治療的処置で使用するための本発明の化合物に関する。

【0084】

別の態様によれば、本発明は、線維症の治療的処置で使用するための本発明の化合物に関する

50

**【0085】**

別の態様によれば、本発明は、線維症の予防的処置で使用するための本発明の化合物に関する。

**【0086】**

別の態様によれば、本発明は、高血圧及び線維症の治療的処置で使用するための本発明の化合物に関する。

**【0087】**

別の態様によれば、本発明は、高血圧前症及び線維症の治療的処置で使用するための本発明の化合物に関する。

**【0088】**

別の態様によれば、本発明は、高血圧又は高血圧前症の治療的処置薬を製造するための本発明の化合物の使用に関する。 10

**【0089】**

別の態様によれば、本発明は、線維症の治療的処置薬を製造するための本発明の化合物の使用に関する。

**【0090】**

別の態様によれば、本発明は、線維症の予防的処置薬を製造するための本発明の化合物の使用に関する。

**【0091】**

別の態様によれば、本発明は、高血圧及び線維症の治療的処置薬を製造するための本発明の化合物の使用に関する。 20

**【0092】**

別の態様によれば、高血圧前症及び線維症の治療的処置薬を製造するための本発明の化合物の使用に関する。

**【0093】**

文脈上明白に他の意味に解釈すべき場合を除いて、本明細書及び特許請求の範囲を通じて、「含む(comprise)」、「含んでいる(comprising)」などの用語は、排他的意味又は厳密な意味とは反対の包括的な意味、すなわち、「包含しているが、限定するものではない」の意味と解釈するものとする。

**【図面の簡単な説明】****【0094】**

【図1】3-ホルミルビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホネートの合成を示す図である。

【図2】T1、T2、T10及びT18の合成を示す図である。

【図3】ジエチル(カルバモイルメチル)ホスホネートの合成を示す図である。

【図4】T20の合成を示す図である。

【図5】T70の合成を示す図である。

【図6】T48の合成を示す図である。

【図7】3-(3-アミノ-3-オキソプロピル)ビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホネートの合成を示す図である。 40

【図8】T25の合成を示す図である。

【図9】インドロンピナコールボロン酸エステルの合成を示す図である。

【図10】T31の合成を示す図である。

【図11】xCELLigence RTCA装置を使用して判定した場合のラットA10血管平滑筋細胞における $62.5 \mu M$ (白色棒)、 $125 \mu M$ (斜線棒)及び $250 \mu M$ (黒色棒)の3種の濃度の様々な化合物に関するベースラインに正規化した細胞指標である。

【図12】xCELLigence RTCA装置を使用して判定した場合のウシ大動脈内皮細胞における $62.5 \mu M$ (白色棒)、 $125 \mu M$ (斜線棒)及び $250 \mu M$ (黒色棒)の3種の濃度の様々な化合物に関するベースラインに正規化した細胞指標である。

【図13】対照と4週間治療した後の処置後の2.2%塩分食での高血圧自然発症ラット(SHR) 50

における収縮期血圧(斜線棒)及び拡張期血圧(白色棒)である。T1、T2、T20、T31及びT48は、4週間、飲用液(5%エタノール)中500pmol/kg/分で投与し、T70は、飲用液中100pmol/kg/分で投与した。対照収縮期に対する処置後収縮期について、 $*p<0.05$ 、 $**p<0.01$ 、 $***p<0.005$ 、及び $****p<0.0005$ 。対照拡張期に対する処置後拡張期について、 $#p<0.05$ 、 $##p<0.025$ 、及び $###p<0.005$ 。

【図14】様々な化合物に関する、A10血管平滑筋細胞に関するベースラインに正規化した細胞指標と収縮期血圧の間の関係を示す図である。

【図15】様々な化合物に関する、ウシ大動脈内皮細胞に関するベースラインに正規化した細胞指標と収縮期血圧の間の関係を示す図である。

【図16】14週間2.2%塩分食を摂取させ、飲用液中の薬物又はビヒクル対照で4週間処置した後のSHRにおけるマッソントリクローム染色した組織切片に対しコンピューター処理した組織形態計測によって定量した心筋線維症を示す図である。18週間ビヒクル処置した対照に対して、 $*p<0.005$ 、 $**p<0.001$ 及び $***p<0.0005$ 。14週間の対照に対して、 $#p<0.05$ 、 $##p<0.01$ 、 $###p<0.005$ 及び $####p<0.0005$ 。後者の比較は、既に存在している病状を反転させる能力を示す。10

【図17】14週間2.2%塩分食を摂取させ、飲用液中の薬物又はビヒクル対照で4週間処置した後のSHRにおけるマッソントリクローム染色した組織切片に対しコンピューター処理した組織形態計測によって定量した腎臓の間質性線維症を示す図である。18週間ビヒクル処置した対照に対して、 $*p<0.005$ 、 $**p<0.001$ 及び $***p<0.0005$ 。14週間の対照に対して、 $#p<0.05$ 。後者の比較は、既に存在している病状を反転させる能力を示す。20

【図18】様々な化合物に関する、ウシ大動脈内皮細胞に関するベースラインに正規化した細胞指標と心筋線維症の間の関係を示す図である。

【図19】様々な化合物に関する、ウシ大動脈内皮細胞に関するベースラインに正規化した細胞指標と間質性腎線維症の間の関係を示す図である。

【図20】対照ラット(A)と、T1(B)、T2(C)、T20(D)又はT31(E)の500pmol/kg/分で4週間処置したラットに関する心臓の顕微鏡写真である。

【図21】対照ラット(A)と、T1(B)、T2(C)、T20(D)又はT31(E)の500pmol/kg/分で4週間処置したラットに関する腎臓の顕微鏡写真である。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0095】

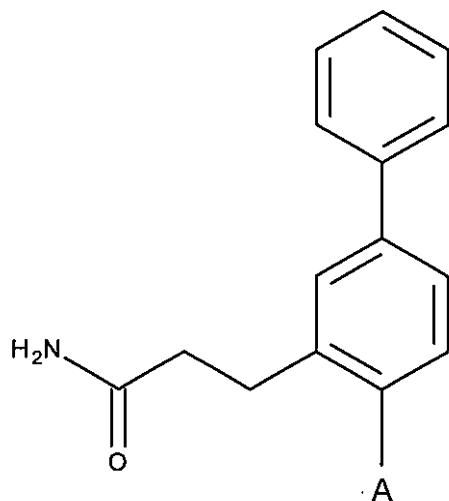
本発明は、実験動物モデルでの経口投与試験において血圧低下作用及び抗線維症作用を示す特定の新規テルフェニル化合物に関する。抗線維症活性に関し、本発明の化合物は、線維症の予防、確定された線維症の進行の遅延、及び/又は確定された線維症の程度の軽減(反転)において有効である。これらは、本発明の化合物で処置することができる状態の範囲及び重症度に関する重要な知見である。30

##### 【0096】

本発明の化合物は、式：

##### 【0097】

【化32】

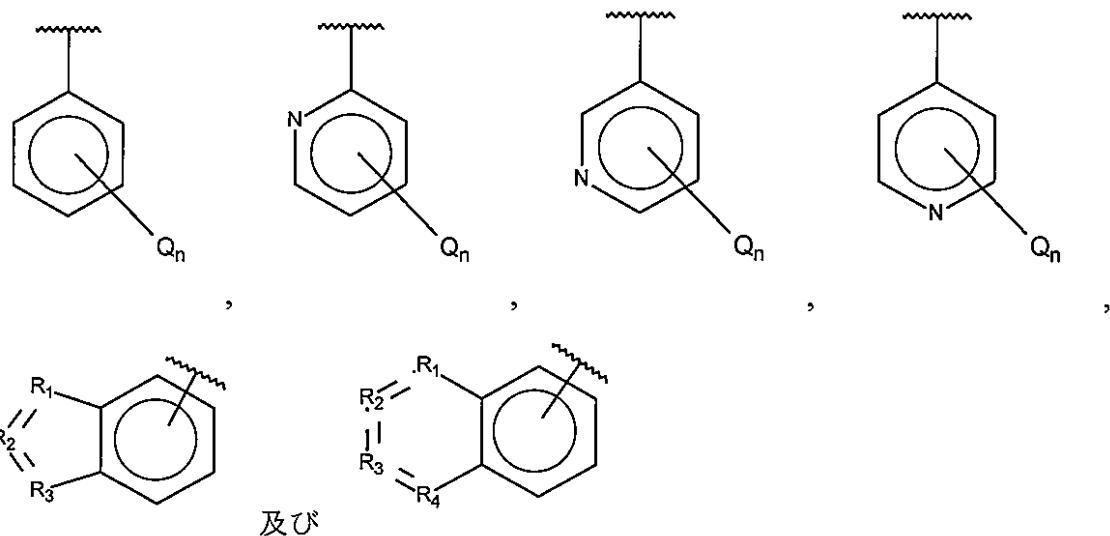


(式中、

Aは、

【0098】

【化33】



からなる群から選択され、

Qは、ハロ、アルキル、ヒドロキシ、アミノ及び置換アミノから独立して選択され、

nは、0、1、2、3、4又は5であり、

R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、独立してC、CH、CH<sub>2</sub>、O、N、NH又はSであり、R<sub>2</sub>は、C、CH、CH<sub>2</sub>、N、NH、C-CF<sub>3</sub>、CH-CF<sub>3</sub>又はC=Oであり、

nが1である場合、Qはヒドロキシであってはならない)

で表される化合物又はその立体異性体若しくは医薬として許容される塩である。

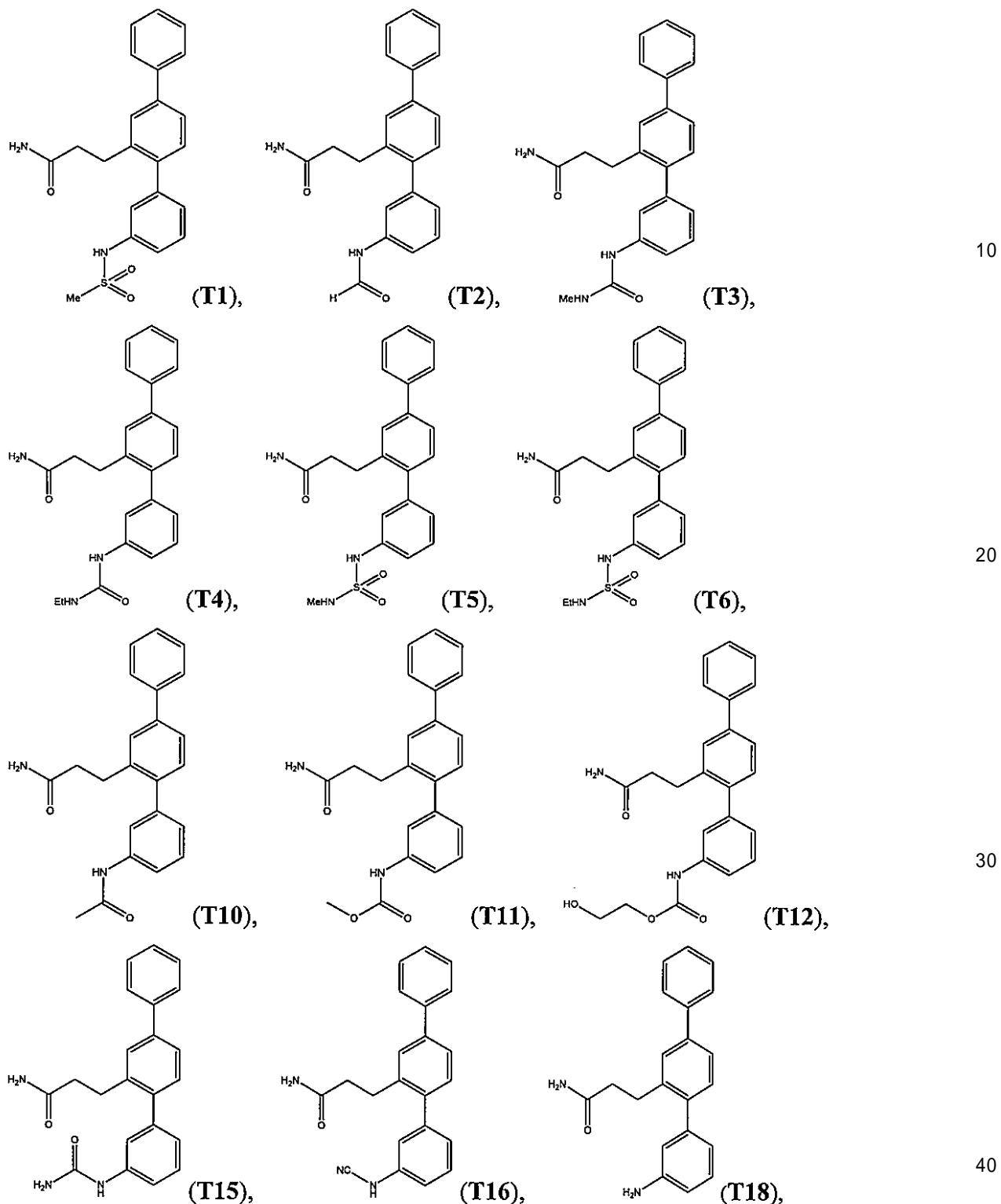
【0099】

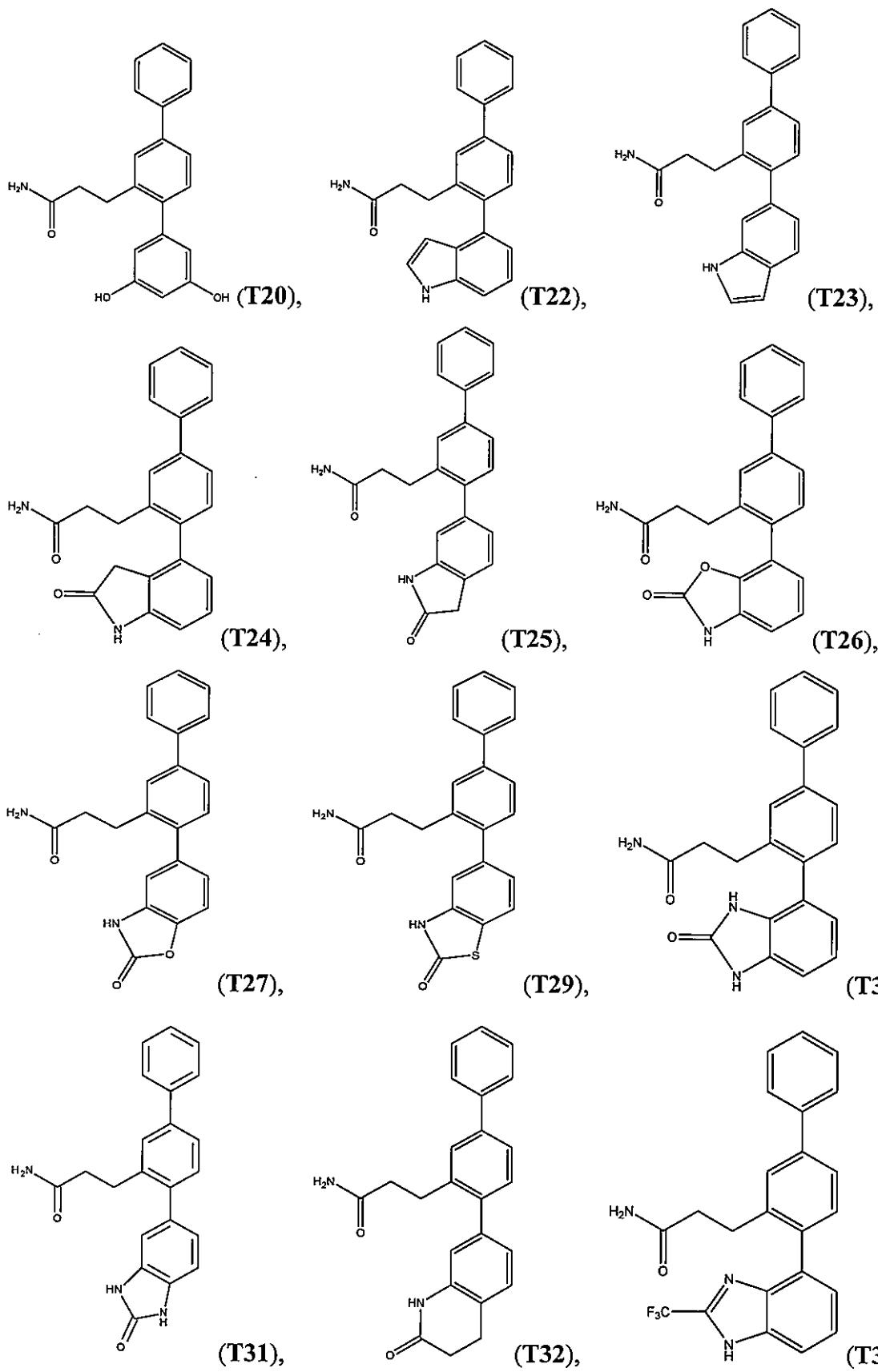
以下の化合物

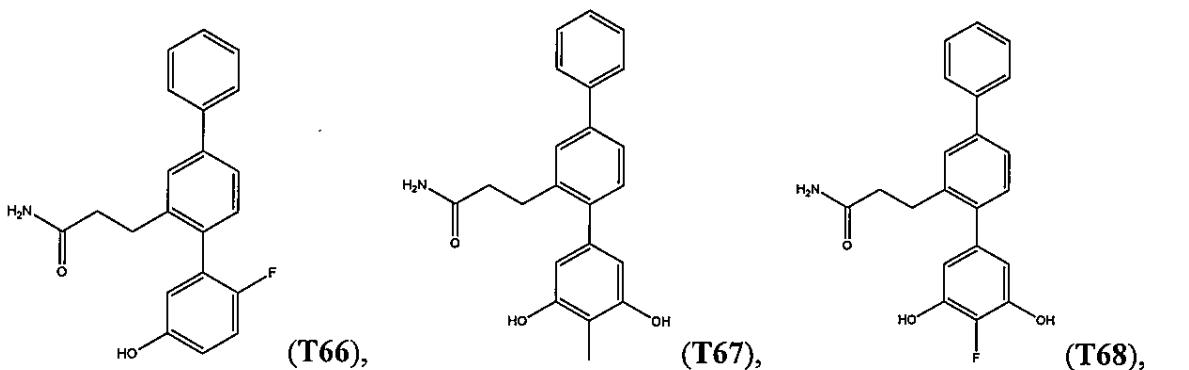
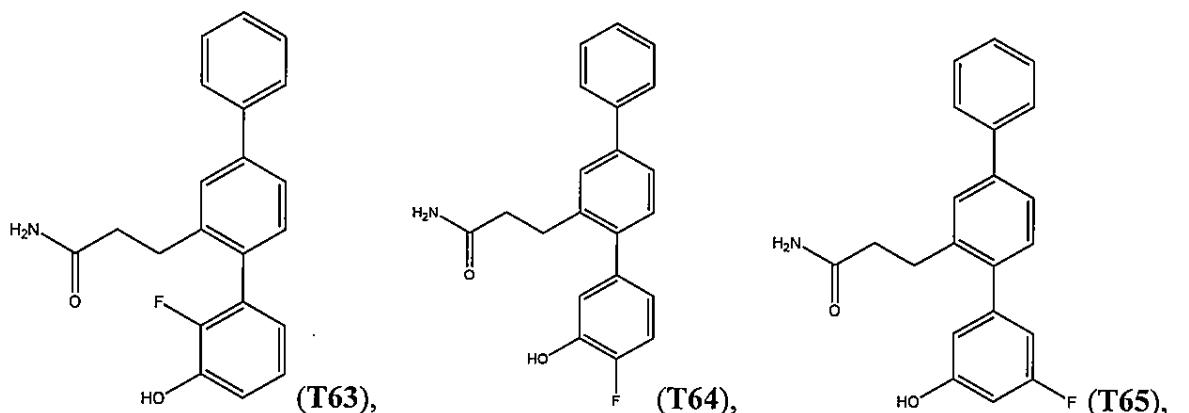
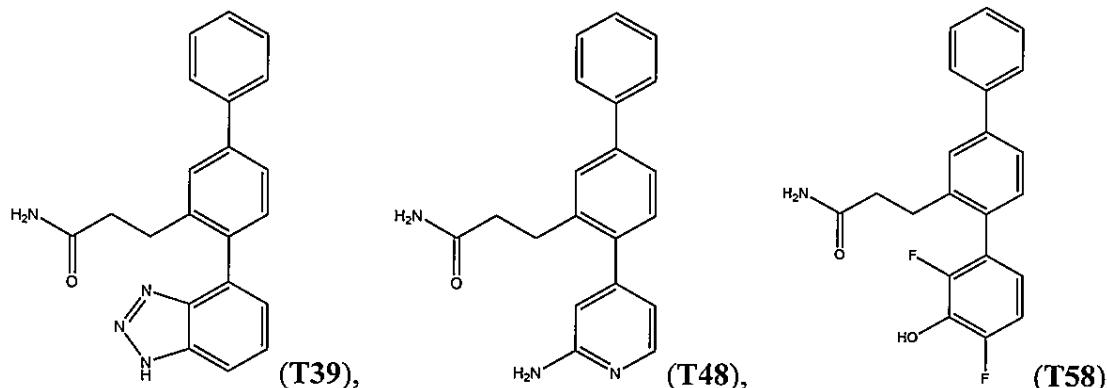
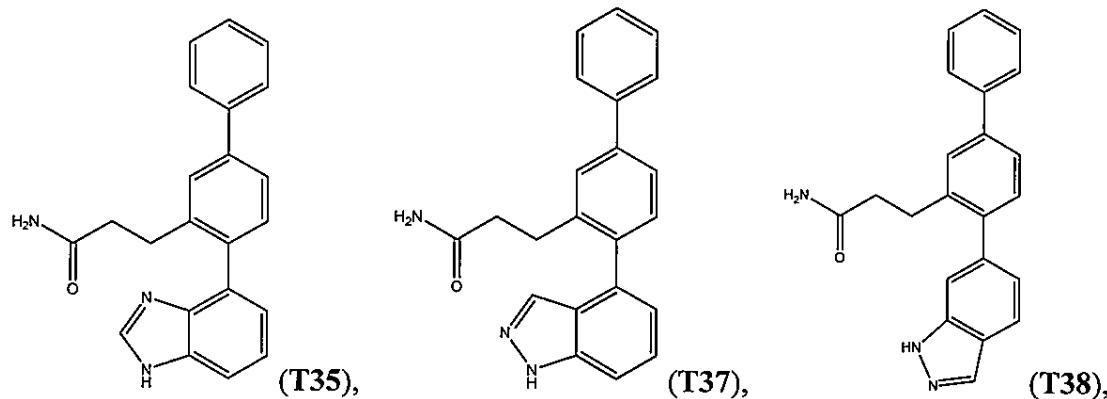
【0100】

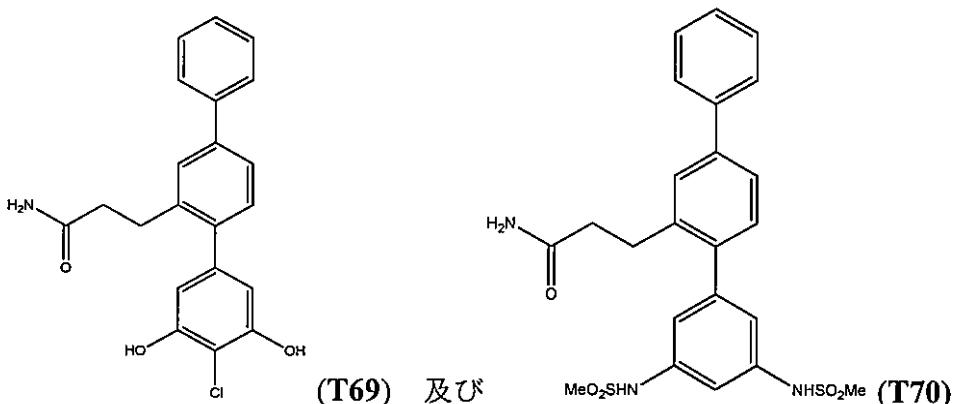
40

【化 3 4】









10

は、限定するものではないが、本発明の化合物の具体的な例である。

[ 0 1 0 1 ]

本明細書では、用語「ハロ」は-F、-Cl、-Br又は-Iを表し、用語「ヒドロキシ」は-OHを意味し、用語「アミノ」は-NH<sub>2</sub>を意味し、用語「置換アミノ」は-NHW(式中、Wは、-CN、-SO<sub>2</sub>(X)<sub>a</sub>Y及び-CO(X)<sub>a</sub>Yから選択され、aは、0又は1であり、Xは、-NH-及び-O-から選択され、Yは、-H、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OH及び-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHから選択される)を包含する。

[ 0 1 0 2 ]

本明細書では、略語のMe、Et、Ph、Msは、それぞれ、メチル、エチル、フェニル及びメタンスルホニルを表す。有機化学の当業者によって利用されている略語のより包括的なリストは、*Journal of Organic Chemistry*の各巻の最初の号に掲載されている。このリストは、一般に、略語の標準リストと題する表で提示されている。前記リストに含まれている略語、及び有機化学の当業者によって利用されているすべての略語は、参照により本明細書に組み込まれる。

20

[ 0 1 0 3 ]

本発明の化合物は、特定の幾何学的形態又は立体異性的形態で存在し得る。本発明では、こうした化合物のすべて、例えば、シス異性体及びトランス異性体、(R)-エナンチオマー及び(S)-エナンチオマー、ジアステレオマー、(d)-異性体、(l)-異性体、それらのラセミ混合物、並びに本発明の範囲内にあるようなそれらの他の混合物を予期している。そのようなすべての異性体、並びにそれらの混合物は本発明に含まれるものとする。

30

[ 0 1 0 4 ]

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーを所望する場合、不斉合成によって、又はキラル補助基で誘導体化することによって調製することができ、この場合、得られたジアステレオマー混合物を単離し、補助基を切断して純粋な所望のエナンチオマーを得る。或いは、ジアステレオマー塩は、適切な光学活性な酸又は塩基を用いて形成させることができ、続いて、当技術分野で周知の分別晶出又はクロマトグラフィーの手段によって、こうして形成されたジアステレオマーを分離し、その後、純粋なエナンチオマーを回収することができる。

40

【 0 1 0 5 】

一般に、本発明の化合物は、容易に入手できる出発物質、試薬及び従来の合成手順を使用し、例えば、下記に述べたような一般的な反応スキームで示した方法によって、又はそれらの変更によって調製することができる。これらの反応においては、それ自体は公知であるが本明細書では言及されていない改変体を使用することもできる。

【 0 1 0 6 】

本発明はまた、本化合物の医薬として許容される塩も予期している。「医薬として許容される塩」という用語は、酸付加塩及び塩基付加塩の両方を包含しており、遊離塩基又は酸の生物学的効果及び特性を保持し、生物学的に又は他の場合において不適当でない塩を意味する。医薬として許容される塩は、無機又は有機の酸又は塩基を用いて形成され、化合物の最終的な単離及び精製時にin situで調製することができるか、或いは、その遊離

50

塩基又は酸の形態の精製化合物を適切な有機又は無機の酸又は塩基と別々に反応させ、そのようにして形成された塩を単離することによって調製することができる。

【0107】

本発明において使用される場合の「線維症」という用語としては、限定するものではないが、心筋線維症及び/又は腎線維症が挙げられる。

【0108】

確定された線維症の処置に加えて、本発明の化合物は、線維症を発症するリスクのある対象において予防的に使用することができる。線維症を発症するリスクカテゴリーの対象の例としては、高血圧、糖尿病、心筋炎、虚血性心疾患、コン症候群、クロム親和細胞腫、遺伝的素因、高塩分食を有しているもの、及び/又は癌化学療法において使用されている薬物(例えば、ダウノルビシン)が投与されているものである。本発明において使用される場合の「予防的」という用語は、リスク群における線維症の発症を予防又は遅延させるために使用される処置を特に包含するものとする。予防的処置を受けることができる対象は、既に心エコー検査法で初期心不全の徵候を有していてもよい。

10

【0109】

本発明において使用される場合の「高血圧」という用語は、収縮期の約139mmHg及び/又は拡張期の約89mmHgを超える成人血圧を意味する。

【0110】

本発明において使用される場合の「高血圧前症」という用語は、収縮期の範囲が約120~139mmHg及び/又は拡張期の範囲が約80~89mmHgの成人血圧を意味する。

20

【0111】

本発明はまた、許容される医薬賦形剤と共に本発明の化合物を含む医薬組成物も予期している。本発明において使用される場合の「医薬として許容される賦形剤」という用語は、組成物の医薬として許容される任意の不活性成分を意味する。当技術分野で知られているように、賦形剤としては、希釈剤、緩衝剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、抗酸化剤/保存剤、pH調整剤などが挙げられる。賦形剤は、最終剤形の所望する物理的な態様、例えば、速やかに分散され、容易に呑み込める、所望の硬度及び破碎性を有する錠剤の取得などに基づいて選択される。その摂取後の組成物からの活性物質の所望する放出速度もまた、賦形剤の選択において役割を果たす。医薬組成物としては、任意のタイプの剤形、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、液体製剤、遅延又は持続放出剤、貼付剤、嗅剤、鼻内噴霧剤などを挙げることができる。予期される医薬組成物の物理的剤形及び含量は、医薬製剤分野の当業者によって製剤化することができ、また、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, 1995; British Pharmacopoeia 2000、並びに類似の製剤テキスト及びマニュアルに記載されている、既に十分に確立された原理及び組成に基づく従来の調製である。

30

【0112】

例えば、化合物又は組成物が経口投与される場合、それらは錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤又はシロップ剤として製剤化することができる、或いは、非経口投与については、それらは、注射剤(静注投与、筋肉内投与、又は皮下投与用)、点滴輸液製剤又は坐剤として製剤化することができる。眼の粘膜経路による適用については、それらは点眼薬又は眼軟膏剤として製剤化することができる。これらの製剤は従来の手段によって調製することができ、所望により、活性成分は、任意の従来の添加物、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味剤、可溶化剤、懸濁補助剤、乳化剤又はコーティング剤などと混合することができる。

40

【0113】

本発明の化合物(複数可)をヒト及び動物に医薬品として投与する場合、それ自体を投与することもできるし、又は、例えば、0.1~99.5%(より好ましくは0.5~90%)の活性成分を、医薬として許容される担体と組み合わせて含有する医薬組成物として投与することができる。

【0114】

50

また、使用するべき化合物の用量及び投与の頻度は、所望の応答が得られるように、処置している医師によって容易に決定され得る。

#### 【0115】

用量は、患者の症候、年齢及び体重、処置又は予防しようとする障害の特性及び重症度、投与経路及び薬物の剤形に応じて変わるが、一般に、0.0001mg～200mgの本発明の化合物の1日用量が成人ヒト患者にとっての適切な有効量であってよく、また、それは単回投与又は分割投与で投与することができる。

#### 【0116】

主題の方法によって処置される「患者」又は「対象」は、ヒト又はヒト以外の対象のいずれかを意味し得る。

10

#### 【0117】

処置方法に関する主題の化合物の「有効量」とは、所望の投与計画の一部として適用される場合に、特定の障害を処置又は予防するために臨床的に許容される基準に従って効果を提供する、調合における治療薬の量を意味する。

#### 【0118】

ここで、特定的であるが限定するものではない、特定の組成物及び使用方法を記載している例を参照して、本発明をより詳細に記載する。しかし、特定の手順、組成物及び方法の詳細な説明は、単に本発明を例示する目的で含まれていることを理解されたい。決して、上述した発明概念の広範な説明に対する限定として理解すべきではない。

#### 【実施例】

20

#### 【0119】

##### 実施例1

###### 3-ホルミルビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホネートの合成

3-ホルミルビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(14)の調製に使用した合成経路を図1に示す。簡単に説明すると、5-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアルデヒドとフェニルボロン酸の間のスズキクロスカップリング反応を使用して、2-ヒドロキシ-5-フェニルベンズアルデヒド(13)を生成し、続いて、N-フェニルトリフルイミドと反応させ、3-ホルミルビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(14)を生成した。

#### 【0120】

###### 2-ヒドロキシ-5-フェニルベンズアルデヒド(13)の生成

30

アルゴン雰囲気下、周囲温度で2時間、5-ブロモサリチルアルデヒド(2.49g、12.4mmol)、フェニルボロン酸(1.51g、12.4mmol)、酢酸パラジウム(II)(14mg、0.5mol%)及び炭酸カリウム(5.14g、37.2mmol)を脱気水(75mL)中で攪拌した。この反応は、TLC(1:1のジクロロメタン/ペンタン)によってモニターした。水(75mL)を添加し、反応混合物を10%のHClで酸性化し(pH6)、次いで、酢酸エチルで抽出した(3回)。合わせた有機抽出物をブラインドで洗浄し、次いで、乾燥濃縮した。粗製物質は、1:1のジクロロメタン/ペンタンで溶離させるシリカショートカラムを通過させ、次いで、酢酸エチル/ペンタンから再結晶化させ、2-ヒドロキシ-5-フェニルベンズアルデヒド(1.89g、77%)を濃い黄色の結晶体として得た(所望の場合、再結晶化の代わりに、ペンタンで摩碎することができる);mp 100～101。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.99 (s, 1H); 9.97 (s, 1H); 7.78-7.73 (m, 2H); 7.56-7.52 (m, 2H); 7.47-7.41 (m, 2H); 7.37-7.32 (m, 1H); 7.09-7.04 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 196.9, 161.2, 139.6, 136.0, 133.6, 132.1, 129.2, 127.6, 126.8, 121.0, 118.4. EIMS: m/z 198 [M]<sup>+</sup>. HRMS C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>の計算値198.0675, 実測値198.0677。

40

#### 【0121】

###### 3-ホルミルビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(14)の生成

2-ヒドロキシ-5-フェニルベンズアルデヒド(13)(100mg、0.50mmol)、N-フェニルトリフルイミド(180.0mg、0.51mmol)及び炭酸カリウム(209mg、1.51mmol)を密封チューブに入れた無水THF中で攪拌し、マイクロ波照射を使用し、6分間120℃で加熱した。溶媒を減圧下で除去した。水とジクロロメタンを添加し、層を分離させた。水層をさらにジクロロメタンで抽出した(2回)。合わせた有機抽出物をブラインドで洗浄し(1回)、次いで、乾燥濃縮し

50

た。1:1のジクロロメタン/ペンタンで溶離するラジアルクロマトグラフィーによって精製し、3-ホルミルビフェニル-4-イル-トリフルオロメタンスルホネート(143mg、86%)を無色透明の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.32 (s, 1H); 8.17 (d, 1H, J=2.4Hz); 7.89 (dd, 1H, J=8.6, 2.5Hz); 7.63-7.36 (m, 6H). <sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) 186.5, 149.1, 142.3, 138.0, 134.1, 129.2, 129.1, 128.8, 128.6, 127.2, 122.9, 118.7 (q, J<sub>CF</sub>=320.9Hz). <sup>19</sup>F NMR (188MHz, CDCl<sup>3</sup>) -73.2. EIMS: m/z 330 [M]<sup>+</sup>. H RMS C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Sの計算値330.0168, 実測値330.0163。

### 【0122】

#### 実施例2

##### T1、T2、T10及びT18の合成

T1、T2、T10及びT18の調製に使用した合成経路を図2に示す。簡単に説明すると、3-ホルミルビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(14)を3-ニトロフェニルボロン酸とクロスカップリングさせ、ニトロテルフェニル(17)を生成し、次いで、ジエチル(カルバモイルメチル)ホスホネート(18)とのホーナー-ウォッズワース-エモンズ反応に供し、テルフェニルアクリルアミド(19)を生成した。化合物19の水素化分解によってオレフィンとニトロ基を同時還元し、3-(3-アミノ-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(T18)を生成し、次いで、これを使用して、塩化メタンスルホニルとの反応から3-(3-(メチルスルホニアミド)-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(T1)を、ギ酸との反応から3-(3-ホルムアミド-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(T2)を、無水酢酸との反応から3-(3-アセトアミド-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(T10)を調製した。

### 【0123】

2-クロロアセトアミドとトリエチルホスファイトの間のArbuzov反応からジエチル(カルバモイルメチル)ホスホネート(18)を生成した(図3に示したように調製した)。

### 【0124】

#### 3-ニトロ-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-カルバルデヒド(17)の生成

3-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル(トリフルオロメタンスルホネート(14)(4.15g、12.60mmol)、3-ニトロフェニルボロン酸(2.52g、15.10mmol)、リン酸カリウム(4.01g、18.90mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.33g、0.28mmol)を含むジオキサン(50mL)を、アルゴン雰囲気下でSchlenkフラスコに置いた。脱気した1,4-ジオキサン(2mL)を添加し、混合物にアルゴンをバージした。完全な変換が確認されるまで(GCMSによってモニターした)、反応混合物を85℃で加熱した。一般に、一晩の反応時間が必要であった。粗製物質は、ヘプタン中の酢酸エチル勾配(0~25%酢酸エチル)で溶離するクロマトグラフィー(DCVC)によって精製し、未反応のトリフレート(0.83g)の回収後に3-ニトロ-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-カルバルデヒド(17)を薄い黄褐色の固体(2.05g、67%)として得た。mp 113.6~116.3 (NB:生成物は3,3'-ジニトロ-1,1'-ビフェニルの<sup>1</sup>H NMRによる約25%の混入があった)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.02 (s, 1H), 8.29 (m, 3H), 7.92 (dd, 1H, J 8.0, 2.1Hz), 7.72 (m, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.50 (m, 3H), 7.42 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 191.7, 147.8, 140.8, 140.5, 139.1, 138.4, 136.4, 133.8, 132.0, 131.9, 130.6, 129.9, 128.3, 127.0, 126.8, 124.2, 122.8. EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> 303.0880, C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub> の計算値303.0890. EIMS: m/z 303 (M<sup>+</sup>, 100%), 256 (52)。

### 【0125】

#### (E)-3-(3-ニトロ-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)アクリルアミド(19)の生成

3-ニトロ-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-カルバルデヒド(17)(2.35g、7.77mmol)及びジエチル(カルバモイルメチル)ホスホネート(18)(1.51g、7.75mmol)を無水THF(100mL)中に溶解し、粉末水酸化カリウム(0.86g、15.40mmol)の激しく攪拌した懸濁液にゆっくりと添加した。1時間室温で攪拌した後、水及びジエチルエーテルを添加することによって物質を反応混合物から沈殿させ、(E)-3-(3-ニトロ-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)アクリルアミド(19)(1.8g、82%)を薄いレモン色の固体として得た。少量を特性決定のた

10

20

30

40

50

めにDCM中の酢酸エチル勾配(0~20%酢酸エチル)により溶離するクロマトグラフィー(DCVC)によって精製し、(E)-3-(3-ニトロ-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)アクリルアミド(19)を無色の固体として得た。mp 206~210。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.35-8.28 (m, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.85-7.76 (m, 5H), 7.56-7.41 (m, 4H), 7.49 (br s, 1H), 7.33 (d, 1H, J 15.7Hz), 7.15 (br s, 1H), 6.78 (d, 1H, J 15.7Hz). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 166.2, 147.8, 140.9, 140.6, 139.1, 138.3, 136.5, 136.2, 133.4, 131.1, 130.0, 129.0, 128.0, 127.8, 126.8, 125.0, 124.8, 123.8, 122.5. EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> 344.1153, C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>の計算値344.1155. EIMS: m/z 344 (M<sup>+</sup> , 37%), 326 (50), 252 (100)。

## 【0126】

10

3-(3-アミノ-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(T18)の生成

(E)-3-(3-ニトロ-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)アクリルアミド(19)(1.70g, 4.94mmol)を含むメタノール(50mL)及び酢酸エチル(25mL)の溶液に、10%パラジウム炭素(50重量%含水)を添加した。反応混合物は、2時間140psiで水素下、オートクレーブ内で激しく攪拌した。反応混合物は、メタノール及び酢酸エチルで完全洗浄するセライトにより濾過した。濾液を濃縮し、次いでセライトに事前吸着させ、DCM中のメタノール勾配(0~3%メタノール)により溶離するクロマトグラフィーを行った(DCVC)。TLCに単一スポットを有するフラクションを合わせ、3-(3-アミノ-[1,1':4,1'''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(T18)を無色の固体(0.92g, 59%)として得た。mp 157.3~157.9。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.69 (d, 2H, J 7.4Hz), 7.59 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.19 (d, 1H, J 7.9Hz), 7.08 (m, 1H), 6.74 (br s, 1H), 6.57 (d, 1H, J 8.4Hz), 6.52 (s, 1H), 6.46 (d, 1H, J 7.5Hz), 5.13 (br s, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.31 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 173.5, 148.5, 141.5, 141.3, 140.1, 139.1, 128.8, 130.1, 128.9, 128.7, 127.3, 127.1, 126.6, 124.0, 116.5, 114.4, 112.6, 36.4, 28.3. EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> 316.1566, C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>Oの計算値 316.1570. EIMS: m/z 316 (M<sup>+</sup> , 100%). HPLC純度 (40% ACN / H<sub>2</sub>O, 258 nm): 100.0%.

## 【0127】

20

3-(3-(メチルスルホンアミド)-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(T1)の生成

-5 に冷却した3-(3-アミノ-[1,1':4,1'''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(T18)(0.50g, 1.57mmol)を含むDCM(7mL)の懸濁液に、トリエチルアミン(0.33mL, 2.36mmol)を添加し、続いて温度を0 未満に維持するよう速度で(約20分)塩化メタンスルホニル(0.21g, 1.83mmol)を滴下添加した。反応混合物を2M塩酸と酢酸エチルの間に分配し、層を分離させた。有機相を2M塩酸、飽和重炭酸塩溶液及びブラインにより再度洗浄した。粗製物質をセライトに事前吸着させ、DCM中のメタノール勾配(0~3%メタノール)により溶離するクロマトグラフィーを行った(DCVC)。同様にフラクションを合わせ、3-(3-(メチルスルホンアミド)-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(T1)を無色の細い針状物(0.25g, 41%)として得た。mp 166.7~168.4。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.12 (br s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.47-7.31 (m, 5H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.87 (br s, 1H), 5.78 (br s, 1H), 2.99, (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 2.43 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 173.3, 141.8, 139.9 (2つのシグナルは一致), 139.5, 139.1, 138.4, 130.3, 129.3, 128.9, 127.5, 127.4, 126.7, 124.4, 124.3, 119.9, 118.2, 39.3, 36.2, 28.3. EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> 394.1341, C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sの計算値 394.1346. EIMS: m/z 394 (M<sup>+</sup> , 12%), 376 (22), 256 (100). HPLC純度 (40% ACN / H<sub>2</sub>O, 256 nm): 99.84%.

## 【0128】

40

3-(3-ホルムアミド-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(T2)の生成

3-(3-アミノ-[1,1':4,1'''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(T18)(0.41g, 1.30mmol)を含むギ酸(5mL)の溶液を5時間加熱還流し、次いで、濃縮乾固した。粗製物質をセライトに事前吸着させ、次いで、DCM中のメタノール勾配(0~5%メタノール)で溶離するクロ

50

マトグラフィーを行った(DCVC)。同様にフラクションを合わせ、3-(3-ホルムアミド-[1,1':4,1'''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(T2)を無色の固体(0.21g、47%)として得た。mp 213。Eアミド異性体とZアミド異性体の混合物として存在した。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.30 (s) 及び 10.22 (d, J 11.0Hz; 1H), 8.88 (d, J 11.0Hz) 及び 8.31 (d, J 1.8Hz; 1H), 7.70 (m, 2H), 7.63-7.19 (m, 10H), 7.08 (m, 1H), 6.76 (br s, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.32 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (50MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 173.4, 162.7, 159.7, 142.0, 141.4, 140.2, 140.0, 139.9, 139.4, 139.3, 139.1, 138.3, 138.2, 130.2, 129.3, 128.9, 128.8, 127.5, 127.3, 126.7, 124.3, 124.2, 119.6, 117.8, 117.7, 116.0, 36.2, 28.2 (いくつかのシグナルが一致していた)。EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> · 344.1518, C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の計算値 344.1519. EIMS: m/z 344 (M<sup>+</sup> ·, 20%), 299 (34), 254 (100). HPLC純度 (50% ACN / H<sub>2</sub>O, 255 nm): 99.53%。

## 【0129】

3-(3-アセトアミド-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(T10)の生成

3-(3-アミノ-[1,1':4,1'''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(T18)(0.42g、1.33mmol)及びN,N-ジメチルアミノピリジン(0.04g、cat.)を含む無水酢酸(7mL)の溶液を20時間周囲温度で攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルの間に分配した。層を分離させ、有機相を水(2回)及びブラインで洗浄し、酢酸エチルで完全洗浄するシリカゲル60のプラグを通して濾過した。濾液を濃縮乾固し、メタノール及び1,2-ジクロロエタンから再結晶化し、3-(3-アセトアミド-[1,1':4,1'''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(T10)をベージュ色の固体(0.36g、75%)として得た。mp 208 ~ 209。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 0.03 (br s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 4H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.02 (d, 1H, 7.7Hz), 6.75 (br s, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.06 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 173.4, 168.4, 141.2, 140.4, 139.9, 139.3, 139.2, 139.1, 130.2, 128.9, 128.6, 127.4, 127.3, 126.7, 124.2, 123.6, 119.4, 117.5, 36.2, 28.2, 24.1. EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> · 358.1666, C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>の計算値 358.1676. EIMS: m/z 358 (M<sup>+</sup> ·, 8%), 299 (33), 254 (100). HPLC純度 (50% ACN / H<sub>2</sub>O, 255 nm): 99.53%。

## 【0130】

## 実施例3

## T20の合成

T20の調製に使用した合成経路を図4に示す。簡単に説明すると、3-ホルミルビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(14)を3,5-ジメトキシフェニルボロン酸とクロスカップリングさせ、ジメトキシテルフェニル(20)を生成した。次いで、これをジエチル(カルバモイルメチル)ホスホネート(18)とのホーナー-ウォッズワース-エモンズ反応に供し、テルフェニルアクリルアミド(21)を得た。化合物21の水素化分解によってプロパンアミド(22)を生成させ、続いて、三臭化ホウ素を使用して脱メチル化を行い、T20を得た。

## 【0131】

3,5-ジメトキシ-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-カルバルデヒド(20)の生成

3,5-ジメトキシフェニルボロン酸(4.0g、22.0mmol)、3-ホルミルビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(14)(6.6g、20.0mmol)及び炭酸ナトリウム(47.2g、40.0mmol)を脱気したジオキサン/エタノール/H<sub>2</sub>O(5:1:1、165mL)中に含む溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.16g、1.0mmol)を添加した。反応は、密封チューブ内で2時間、110 °Cで加熱した。TLC(1:2 DCM/PE)による分析からは、トリフレートが消費されたことが示された。反応物を濃縮し、次いで、水中に取り、酢酸エチルで抽出した(3回)。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、次いで、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。粗製物質は、1:1のDCM/PEで溶離するシリカショートカラムを通して濾過し、3,5-ジメトキシ-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-カルバルデヒド(20)を薄い黄色の固体(6.1g、96%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.09 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J 1.8Hz), 7.87 (dd, 1H, J 2.1, 8.0Hz), 7.68 (m, 2H), 7.58-7.35 (m, 4H), 6.56 (s, 一致, 3H), 3.84 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (50MHz, CDCl<sub>3</sub>) 192.4, 160.9, 144.8, 140.9, 139.6,

134.2, 132.0, 131.1, 129.1, 128.1, 127.2, 125.8, 108.6, 100.2, 55.6 (1つのシグナルは認められず)。EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> · 318.1255, C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>の計算値 318.1250. EIMS: m/z 318 (M<sup>+</sup> · , 55%)。

### 【0132】

(E/Z)-3-(3,5-ジメトキシ-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)アクリルアミド(21)の生成

3,5-ジメトキシ-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-カルバルデヒド(20)(6.1g、19.1mmol)及びジエチル(カルバモイルメチル)ホスホネート(18)(3.7g、19.1mmol)を無水THF(180mL)中に溶解し、粉末KOH(2.1g、38.2mmol)を含むTHF(70mL)の激しく攪拌した懸濁液にゆっくりと添加した。反応物は、アルゴン雰囲気下において、室温で1時間攪拌した。TLC(1:2 DCM:PE)による分析からは、カルバルデヒドが消費されたことが示された。THFを減圧下で除去し、残留物を水中に取り、DCMで抽出した(3回)。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し(1回)、次いで、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、約50mLに濃縮した。溶液は、DCMで溶離するシリカショートカラムを通して濾過し、(E/Z)-3-(3,5-ジメトキシ-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)アクリルアミド(21)(2.5g、36%)をオレンジ色の泡状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.85 (d, 1H, J 1.7Hz); 7.78-7.56 (m, 4H); 7.53-7.32 (m, 4H); 6.54-6.38 (m, 4H); 5.70 (brs, 2H); 3.81 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (50MHz, CDCl<sub>3</sub>) 167.9, 160.8, 141.8, 141.7, 141.4, 140.9, 140.5, 133.4, 130.9, 129.1, 128.4, 127.9, 127.3, 125.7, 121.5, 108.3, 100.1, 55.7. EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> · 359.1504, C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>Nの計算値 359.1516. EIMS: m/z 359 (M<sup>+</sup> · , 3%)。 20

### 【0133】

3-(3,5-ジメトキシ-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(22)の生成

メタノール(100mL)中の(E/Z)-3-(3,5-ジメトキシ-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)アクリルアミド(21)(2.5g、6.9mmol)及び10%パラジウム炭素(50重量%含水、1.0g)を、2時間50psiの水素雰囲気下において室温で攪拌した。反応混合物は、メタノールで完全洗浄するGF紙を通して重力濾過し、次いで、濃縮した。次いで、残留物をDCM中に取り、DCMで完全洗浄するGF紙を通して重力濾過し、次いで、濃縮した。粗製物質は、DCMで完全洗浄するシリカショートカラムを通して濾過し、次いで、1:49のメタノール:DCMで所望の化合物を溶離し、3-(3,5-ジメトキシ-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(22)(2.2g、90%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.70-7.24 (m, 8H); 6.50 (m, 3H); 5.78 (br s, 1H); 5.34 (br s, 1H); 3.82 (s, 6H); 3.05 (m, 2H); 2.39 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (50MHz, CDCl<sub>3</sub>) 174.8, 160.8, 143.3, 141.0, 140.8, 140.8, 138.6, 130.6, 129.0, 128.1, 127.6, 127.2, 125.1, 107.6, 99.2, 55.5, 37.2, 29.2. EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> · 361.1672, C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>O<sub>3</sub>Nの計算値 361.1672. EIMS: m/z 361 (M<sup>+</sup> · , 100%)。 30

### 【0134】

3-(3,5-ジヒドロキシ-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(T20)の生成

3-(3,5-ジメトキシ-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(22)(500mg、1.4mmol)の溶液を無水DCM(5mL)中に溶解し、アルゴン雰囲気下で-78℃に冷却した。三臭化ホウ素(2.9mL、2.9mmol、ヘキサン中1.0M溶液)を添加し、反応物を一晩室温まで上昇させた。溶液を冷却し(氷浴/水浴)、水(5mL)及びメタノール(2mL)をゆっくりと添加した。層を分離させ、水相をさらにDCMで抽出した(2回)。合わせた有機抽出物を1.0Mチオ硫酸ナトリウム(1回)、水(1回)及びブライン(1回)で洗浄し、次いで、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。勾配溶離(DCM 4:96メタノール:DCM 6:94メタノール:DCM 8:92メタノール:DCM)を使用するラジアルクロマトグラフィーによって精製し、3-(3,5-ジヒドロキシ-[1,1':4',1'''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(T20)(122mg、26%)を白色固体として得た。mp 232 ~ 233℃。<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.32 (brs, 2H); 7.72-7.64 (m, 2H); 7.58 (d, 1H, J 1.8Hz); 7.53-7.33 (m, 4H); 7.24 (重複, brs, 1H); 7.18 (重複, d, 1H, J 7.9Hz); 6.75 (brs, 1H); 6.23 (t, 1H, J 2.1); 6.15 (d, 2H, J 2.1Hz); 2.84 (m, 2H); 2.31 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 173.5, 158.1, 142.6, 140.9, 140.50

.0, 139.0, 138.9, 129.9, 128.9, 127.3, 127.1, 126.6, 124.1, 107.1, 101.2, 36.3, 28.2. EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> · 333.1344, C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>Nの計算値 333.1359. EIMS: m/z 33 (M<sup>+</sup> · , 94%). HPLC純度 (40% ACN / H<sub>2</sub>O, 264 nm): 95.97%.

### 【 0 1 3 5 】

#### 実施例4

##### T70の合成

T70の調製に使用した合成経路を図5に示す。簡単に説明すると、3-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(14)を3,5-ジニトロフェニルピナコールボロン酸エステル(34)[1-ヨード-3,5-ジニトロベンゼンとビス(ピナコラト)ジボランの間の反応から調製したもの]とクロスカップリングさせ、3,5-ジニトロテルフェニル(35)を得た。続いてジエチル(カルバモイルメチル)ホスホネート(18)とのホーナー-ウォッズワース-エモンズ反応を行い、3,5-ジニトロテルフェニルアクリルアミド(36)を得た。次いで、化合物36を水素化し、プロパンアミド(37)を取得し、これを塩化メタンスルホニルと反応させ、T70を生成した。

### 【 0 1 3 6 】

2-(3,5-ジニトロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(34)の生成  
1-ヨード-3,5-ジニトロベンゼン(5.00g、17.00mmol)、ビスピナコラトジボロン(4.75g、18.7mmol)、酢酸カリウム(5.00g、51.00mmol)及びジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(0.35g、0.48mmol)を含むDMSO(80mL)を17時間、70 °Cで攪拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム溶液及びブラインで洗浄した。粗製物質をセライトに事前吸着させ、次いで、ヘプタン中の酢酸エチル勾配(0 ~ 100%酢酸エチル)で溶離するクロマトグラフィーを行った(DCVC)。同様にフラクションを合わせ、2-(3,5-ジニトロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(34)を薄い黄色の固体(2.10g、40%)として得た。mp 144.0 ~ 148.0 °C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.08 (t, 1H, J 2.2Hz), 8.90 (d, 2H, J 2.2Hz), 1.37, (s, 12H)。

### 【 0 1 3 7 】

3,5-ジニトロ-[1,1':4',1''-テルフェニル]-2'-カルバルデヒド(35)の生成

P5の方法に従い、3-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(14)(1.77g、5.36mmol)、2-(3,5-ジニトロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(34)(1.81g、6.16mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.44g、0.38mmol)及び炭酸ナトリウム水溶液(1M)(11.0mL、11.0mmol)を含むトルエン(36mL)及びエタノール(7mL)から調製した。固体を抽出時に界面から濾過し、これは所望の生成物(0.86g、46%)であることが確認された。酢酸エチル抽出物をヘプタン中のジクロロメタン勾配(10 ~ 50%DCM)で溶離するクロマトグラフィー(DCVC)によって精製し、さらなる量の3,5-ジニトロ-[1,1':4',1''-テルフェニル]-2'-カルバルデヒド(35)を薄い黄褐色の固体(0.62g、33%)として得た(全収率:79%)。mp 209 ~ 212 °C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.04 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, J 8.0Hz), 7.83 (d, 2H, J 7.3Hz), 7.72 (d, 1H, J 8.0Hz), 7.56 (m, 2H), 7.47 (m, 1H). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 192.0, 147.9, 141.2, 138.2, 138.1, 134.0, 132.3, 131.8, 130.0, 129.3, 128.5 (2つのシグナルは一致), 126.9, 117.7 (1つのシグナルは認められず)。EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> · 348.0731, C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>の計算値 348.0741. EIM S: m/z 348 (M<sup>+</sup> · , 100%).

### 【 0 1 3 8 】

(E)-3-(3,5-ジニトロ-[1,1':4',1''-テルフェニル]-2'-イル)アクリルアミド(36)の生成

化合物19の生成で使用した方法に従い、3,5-ジニトロ-[1,1':4',1''-テルフェニル]-2'-カルバルデヒド(35)(1.75g、5.03mmol)、ジエチル(カルバモイルメチル)ホスホネート(18)(1.09g、5.59mmol)及び水酸化ナトリウム(0.50g、12.50mmol)を含むTHF(70mL)から調製した。粗製固体をアセトンから再結晶化し、(E)-3-(3,5-ジニトロ-[1,1':4',1''-テルフェニル]-2'-イル)アクリルアミド(36)を薄い黄褐色の固体(1.40g、72%)として得た。mp 2

21 ~ 223 。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.90 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J 8.0Hz), 7.80 (d, 2H, J 7.6Hz), 7.64 (d, 1H, J 8.0Hz), 7.56-7.43 (m, 4H), 7.32 (d, 1H,  $^3\text{J}_{\text{trans}}$  15.7Hz), 7.16 (br s, 1H), 6.76 (d, 1H,  $^3\text{J}_{\text{trans}}$  15.7Hz)。  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 166.1, 148.0, 142.4, 141.3, 138.9, 136.2, 135.9, 133.8, 131.3, 129.7, 129.1, 128.2, 127.8, 126.9, 126.1, 125.3, 117.6. EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> · 389.1000, C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>の計算値 389.1006. EIMS: m/z 389 (M<sup>+</sup> · , 42%), 252 (100).

## 【 0 1 3 9 】

3-(3,5-ジアミノ-[1,1':4',1''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(37)の生成

T18の生成に使用した方法に従い、(E)-3-(3,5-ジニトロ-[1,1':4',1''-テルフェニル]-2'-イル)アクリルアミド(36)(1.40g、3.60mmol)及び10%パラジウム炭素(50重量%含水)(0.28g)を含むメタノール(40mL)から調製した。触媒は濾過によって除去し、濾液を濃縮乾固し、3-(3,5-ジアミノ-[1,1':4',1''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(37)を黄褐色の固体(1.07g、90%)として得た。mp 87.4 ~ 90.6 。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.68 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.15 (d, 1H, J 7.9Hz), 6.76 (br s, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.75 (m, 2H), 4.79 (br s, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.31 (m, 2H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 173.7, 148.9, 142.2, 141.9, 140.2, 139.0, 138.4, 129.9, 128.9, 127.2, 127.0, 126.6, 123.8, 104.0, 98.7, 36.6, 28.4. EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> · 331.1678, C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>Oの計算値 331.1679. EIMS: m/z 331 (M<sup>+</sup> · , 67%), 287 (100), 273 (72).

## 【 0 1 4 0 】

3-(3,5-ジ(メチルスルホンアミド)-[1,1':4',1''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(T70)の生成

T1の生成に使用した方法に従い、3-(3,5-ジアミノ-[1,1':4',1''-テルフェニル]-2'-イル)プロパンアミド(37)(0.46g、1.38mmol)、塩化メタンスルホニル(2.56mL、3.30mmol)及びトリエチルアミン(0.58mL、4.14mmol)を含むDCM(15mL)から調製した。粗製物質をDCM中のメタノール勾配(0 ~ 5%メタノール)により溶離するクロマトグラフィー(DCVC)、次いでDCM中の3%メタノールにより溶離するラジアルクロマトグラフィーによって精製し、3-(3,5-ジメチルスルホンアミド)-[1,1':4',1''-テルフェニル]プロパンアミド(T70)をベージュ色の固体(0.15g、22%)として得た。mp 227 ~ 230 。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.96 (s, 2H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.63 (d, 1H, J 1.9Hz), 7.55 (dd, 1H, J 1.9, 7.9Hz), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.26 (d, 1H, J 7.9Hz), 7.24 (br s, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.91 (d, 2H, J 1.9Hz), 6.77 (br s, 1H), 3.06 (s, 6H), 2.83 (t, 2H, J 8.0Hz), 2.32 (t, 2H, J 8.0Hz)。  $^{13}\text{C}$  NMR (50MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 173.3, 142.6, 139.8, 139.6, 139.5, 139.3, 139.1, 130.1, 128.9, 127.5 (2つのシグナルは一致), 126.7, 124.4, 114.8, 108.8, 39.3, 36.3, 28.3. EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> · 487.1226, C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub><sup>32</sup>S<sub>2</sub>の計算値 487.1230. EIMS: m/z 487 (M<sup>+</sup> · , 4%), 408 (75), 349 (100), 271 (78). HPLC純度 (40% ACN / H<sub>2</sub>O, 264 nm): 94.72%.

## 【 0 1 4 1 】

実施例5

T48の合成

T48の調製に使用した合成経路を図6に示す。簡単に説明すると、3-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル(トリフルオロメタンスルホネート(14)をピリジルピナコールボロン酸エステル(30 - Ihle, N. C.; Krause, A. E. J.Org.Chem. 1996, 61, 4810)とクロスカップリングさせ、テルアリール(31)を生成し、次いで、これをジエチル(カルバモイルメチル)ホスホネート(18)とホーナー-ウォッズワース-エモンズ反応に供し、テルアリールアクリルアミド(32)を得た。化合物32の水素添加によりプロパンアミド(33)を生成させ、続いて脱保護を行ってT48を得た。

## 【 0 1 4 2 】

tert-ブチル(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリジン-2-イ

10

20

30

40

50

### ル)カルバメート(30)の生成

2-アミノピリジン-4-ボロン酸ピナコールエステル(2.0g、9.1mmol)は、アルゴン雰囲気下で、tert-ブタノール(30mL)中の懸濁液として攪拌した。tert-ブタノール(20mL)中のBo  
c無水物(2.20g、10.0mmol)をゆっくりと添加し、反応物を18時間、35℃で攪拌した。<sup>1</sup>H NMRによる分析からは、ピナコールエステル出発物質が消費されたことが示された。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物質を5分間、水中で攪拌した。固体を濾過によって回収し、50℃で真空乾燥し、tert-ブチル(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート(31)を白色の固体(2.9g、98%)として得た。mp 172~178.0℃。(Lit. 188~193℃)。<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.75 (br s, 1H), 8.26 (dd, 1H, J 0.9, 4.8Hz), 8.08 (m, 1H), 7.18 (dd, 1H, J 0.7, 4.8Hz), 1.47 (s, 9H), 1.31 (s, 12H). 10

#### 【0143】

tert-ブチル(4-(3-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート(31)の生成

tert-ブチル(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート(30)(2.9g、8.9mmol)、3-ホルミルビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(14)(2.7g、8.1mmol)及び炭酸ナトリウム(1.7g、16.2mmol)を含む脱気したジオキサン/エタノール/H<sub>2</sub>O混合物(5:1:1、75mL)の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(467mg、0.40mmol)を添加した。反応は密封チューブ内で2時間、110℃で加熱した。<sup>1</sup>H NMRによる分析からは、トリフレートが消費されたことが示された。反応物を濃縮し、次いで、DCMに取り、水へ注ぎ入れた。層を分離させ、水相をさらにDCMで抽出した(2回)。合わせた有機抽出物を水(1回)及びブラインで洗浄し、次いで、乾燥し、約20~30mL容量まで濃縮した。溶液は、DCMで溶離するシリカショートカラムを通して濾過し、tert-ブチル(4-(3-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート(31)を黄色の固体(1.5g、48%)として得た。mp 168.8~171.5℃。<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.00 (重複 s, 1H), 9.98 (重複, br s, 1H), 8.35 (dd, 1H, J 0.7, 5.1 Hz), 8.20 (d, 1H, J 1.9Hz), 8.10 (dd, 1H, J 2.1, 8.0Hz), 7.88 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.63 (d, 1H, J 8.0Hz), 7.59-7.40 (m, 3H), 7.16 (dd, 1H, J 1.6, 5.1 Hz), 1.47 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (50MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 191.4, 152.8, 152.6, 147.8, 146.8, 141.2, 140.7, 138.4, 133.6, 132.0, 131.2, 129.2, 128.3, 126.8, 126.1, 119.4, 112.8, 79.7, 28.0. EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> 374.1611, C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>の計算値 374.1625. EIMS: m/z 374 (M<sup>+</sup>, 7%), 57 (100). 20

#### 【0144】

(E)-tert-ブチル(4-(3-(3-アミノ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート(32)の生成

化合物19の生成に使用した方法に従い、tert-ブチル(4-(3-ホルミル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート(31)(1.44g、3.85mmole)、ジエチル(カルバモイルメチル)ホスホネート(18)(0.75g、3.85mmole)及び水酸化ナトリウム(0.31g、7.70mmol)を含むTHF(40mL)から調製した。(E)-tert-ブチル(4-(3-(3-アミノ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート(32)は、水及びジエチルエーテルの添加時に反応混合物から無色の固体(1.32g、83%)として沈殿させた。mp 179.5~182.2℃。<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.95 (s, 1H); 8.33 (m, 1H); 7.99 (d, 1H, J 1.6Hz); 7.82-7.73 (m, 4H); 7.58-7.42 (m, 5H); 7.34 (d, 1H, J 15.8 Hz); 7.14 (br s, 1H); 6.99 (dd, 1H, J 1.5, 5.1Hz); 6.77 (d, 1H, J 15.7 Hz); 1.46 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (50MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.3, 152.7, 149.0, 147.7, 140.6, 139.2, 138.7, 136.4, 133.1, 130.4, 129.0, 128.0, 127.7, 126.8, 124.6, 124.6, 119.2, 112.5, 79.7, 28.0. EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> 415.1873, C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>N<sub>3</sub>の計算値 415.1890. EIMS: m/z 415 (M<sup>+</sup>, 5%), 315 (58), 297 (64), 271 (100). 40

#### 【0145】

tert-ブチル(4-(3-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピリジン-2

50

-イル)カルバメート(33)の生成

T18の調製に使用した方法に従い、(E)-tert-ブチル(4-(3-(3-アミノ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート(32)(1.17g、2.80mmol)及び10%パラジウム炭素(50重量%含水)(0.50g)を含むメタノール(75mL)から調製した。濾液を濃縮し、tert-ブチル(4-(3-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート(33)を無色の固体(1.05g、89%)として得た。  
mp 161.5 ~ 164.5 °C.  
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.90 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.76 (br s, 1H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).  
<sup>13</sup>C NMR (50MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 173.2, 152.8, 152.6, 150.3, 147.6, 140.1, 139.7, 138.9, 138.2, 129.8, 128.9, 127.6, 127.5, 126.7, 124.5, 118.8, 112.4, 79.6, 36.1, 28.04, 28.00.  
EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> : 417.2028, C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>の計算値417.2047. EIMS: m/z 417 (M<sup>+</sup>, 5%), 317 (15), 284 (89), 258 (100).

【0146】

3-(4-(2-アミノピリジン-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパンアミド(T48)の生成

tert-ブチル(4-(3-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート(33)(0.94g、2.26mmol)及びTFA(7.0mL)を含むDCM(10mL)の混合物を3時間、周囲温度で攪拌した。反応混合物を氷冷した水及び酢酸エチルで分配し、次いで、水酸化ナトリウムで中和し(約pH6)、次いで、1M炭酸ナトリウム溶液でpH10に塩基性化した。粗製物質を濾過によって収集し、次いで、メタノールから再結晶化し、3-(4-(2-アミノピリジン-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパンアミド(T48)を無色の固体(0.48g、67%)として得た。mp 248 ~ 249 °C.  
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.95 (d, 1H, J 5.2Hz), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.52 -7.45 (m, 2H), 7.42 -7.35 (m, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.48 (d, 1H, J 5.2Hz), 6.39 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 2.84 (t, 2H, J 7.9Hz), 2.33 (t, 2H, J 7.9Hz).  
<sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 173.3, 159.9, 149.4, 147.7, 139.8, 139.7, 139.0, 138.9, 129.6, 128.9, 127.5, 127.4, 126.7, 124.4, 112.7, 107.8, 36.2, 28.1.  
EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> : 317.1516, C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>Oの計算値317.1523. EIMS: m/z 317 (M<sup>+</sup>, 12%), 273 (53), 258 (100). HPLC純度 (35% ACN / 0.1% TFA, 291 nm): 98.76%.

【0147】

実施例6

T3、T11、T12及びT15のT18からの合成

3-(3-アミノ-1,1':4',1''-テルフェニル-2'-イル)プロパンアミド(T18、実施例2で生成したもの)(1当量)を含むジクロロメタン(12.5mL/mmol)の溶液を、ジクロロメタン(6.25mL/mmol)中のトリホスゲン(0.3当量)溶液に添加した。トリエチルアミン(0.3mL/mmol)を添加し、混合物を30分間、窒素下の室温で攪拌した。アミン又はアルコール(2 ~ 5当量)を添加し、混合物を室温で窒素下にて攪拌した。原液の反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン)によって精製した。生成物を1:1のジクロロメタン/ヘキサンに懸濁し、濾過によって単離した。

【0148】

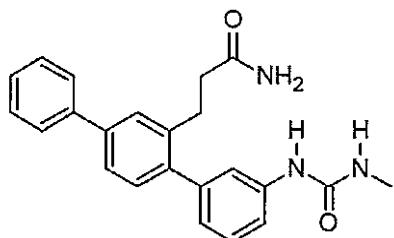
以下の化合物をこの手順によって調製した。

【0149】

3-{3-[(メチルカルバモイル)アミノ]-1,1':4',1''-テルフェニル-2'-イル}プロパンアミド(T3)

【0150】

## 【化35】



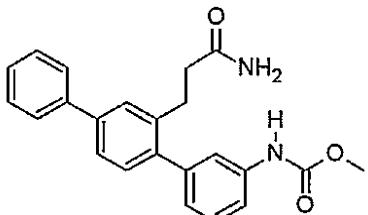
白色の粉末(82 mg, 27%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6) 8.59 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.61 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.43-7.56 (m, 4H), 7.26-7.42 (m, 3H), 7.23 (d, J=7.8Hz, 2H), 6.87 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.72 (br. s., 1H), 6.06 (br. q, J=4.5Hz, 1H), 2.79-2.87 (m, 2H), 2.64 (d, J=4.7Hz, 3H), 2.27-2.35 (m, 2H); LCMS [M+H] $+=$ 374.2; 20nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)100%。

## 【0151】

メチル[2'-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-1,1':4',1''-テルフェニル-3-イル]カルバメート(T11)

## 【0152】

## 【化36】



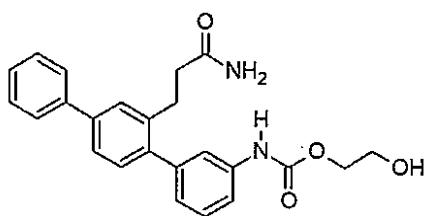
白色の粉末(131 mg, 55%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6) 9.74 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.62 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.42-7.58 (m, 5H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.23 (s, 2H), 6.99 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.73 (br. s., 1H), 3.68 (s, 3H), 2.78-2.87 (m, 2H), 2.26-2.35 (m, 2H); LCMS [M+H] $+=$ 375.3; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)99.4%。

## 【0153】

2-ヒドロキシエチル[2'-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-1,1':4',1''-テルフェニル-2'-イル]カルバメート(T12)

## 【0154】

## 【化37】



白色の粉末(129 mg, 50%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6) 9.79 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.62 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.42-7.58 (m, 5H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 2H), 6.98 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.73 (br. s., 1H), 4.81 (t, J=5.3Hz, 1H), 4.11 (t, J=5.1Hz, 2H), 3.63 (q, J=5.3Hz, 2H), 2.76-2.88 (m, 2H), 2.25-2.37 (m, 2H); LCMS [M+H] $+=$ 405.1; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)99.4%。

## 【0155】

3-[3-(カルバモイルアミノ)-1,1':4',1''-テルフェニル-2'-イル]プロパンアミド(T15)

## 【0156】

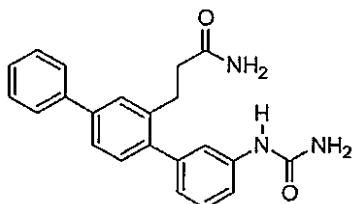
10

20

30

40

## 【化38】



白色の粉末(74 mg, 32%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6) 8.62 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.61 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.43-7.56 (m, 4H), 7.26-7.42 (m, 3H), 7.18-7.26 (m, 2H), 6.88 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.72 (br. s., 1H), 5.87 (s, 2H), 2.78-2.87 (m, 2H), 2.27-2.36 (m, 2H); LCMS [M+H] $=$ 360.3; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)97.2%。

## 【0157】

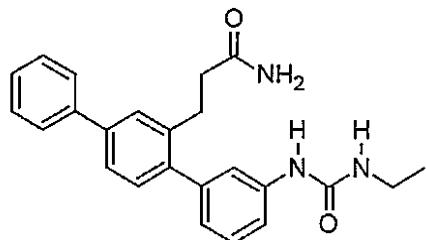
## 実施例7

## T4のT18からの合成

エチルイソシアネート(50  $\mu\text{L}$ 、0.63mmol)を、3-(3-アミノ-1,1':4',1''-テルフェニル-2'-イル)プロパンアミド(155mg、0.49mmol)(T18、実施例2で生成したもの)を含むジクロロメタン(10mL)の溶液に加えた。混合物を室温で3日間、窒素下で攪拌した。反応混合物を蒸発乾固した。残留物をジクロロメタン(10mL)及びメタノール(2mL)の混合物に溶解し、シリカゲル60に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン)によって精製した。生成物を1:1のジクロロメタン/ヘキサン中に懸濁し、濾過によって単離し、次式の3-{3-[(エチルカルバモイル)アミノ]-1,1':4',1''-テルフェニル-2'-イル}プロパンアミド(T4)を得た。

## 【0158】

## 【化39】



白色の粉末(115 mg, 60%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6) 8.50 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.61 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.42-7.57 (m, 4H), 7.25-7.42 (m, 3H), 7.18-7.26 (m, 2H), 6.87 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.72 (br. s., 1H), 6.14 (t, J=5.5Hz, 1H), 3.03-3.18 (m, 2H), 2.77-2.90 (m, 2H), 2.24-2.38 (m, 2H), 1.05 (t, J=7.1Hz, 3H); LCMS [M+H] $=$ 388.3; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)98.5%。

## 【0159】

## 実施例8

## T5及びT6のT18からの合成

3-(3-アミノ-1,1':4',1''-テルフェニル-2'-イル)プロパンアミド(T18、実施例2で生成したもの)(1当量)及びトリエチルアミン(1.3~2.0当量)をジクロロメタン(18mL/mmol)に溶解させた。塩化アルキルスルファモイル(1.3~2.0当量)を含むジクロロメタン(4mL/mmol)の溶液を滴下添加した。混合物を室温で1時間、窒素下で攪拌した。原液の反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン)によって精製した。生成物を1:1のジクロロメタン/ヘキサンに懸濁し、濾過によって単離した。

## 【0160】

以下の化合物をこの手順によって調製した。

## 【0161】

3-{3-[(メチルスルファモイル)アミノ]-1,1':4',1''-テルフェニル-2'-イル}プロパンアミド(T5)

10

20

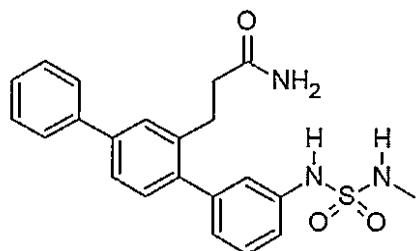
30

40

50

【0162】

【化40】



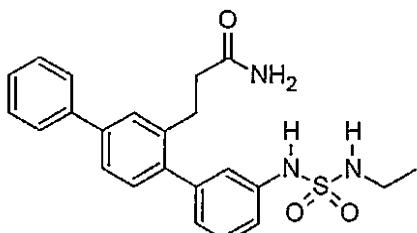
白色の粉末(60 mg, 30%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6) 9.77 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.62 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.54 (dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.13-7.21 (m, 2H), 6.99 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.78 (br. s., 1H), 2.75-2.88 (m, 2H), 2.48 (DMSO-d6で不明瞭化), 2.27-2.36 (m, 2H); LCMS [M+H] $=$ 410.2; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)97.4%。

【0163】

3-{3-[(エチルスルファモイル)アミノ]-1,1':4',1'''-テルフェニル-2'-イル}プロパンアミド(T6)

【0164】

【化41】



白色の粉末(69 mg, 34%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6) 9.72 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.62 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.43-7.58 (m, 4H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.11-7.20 (m, 2H), 6.97 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.77 (br. s., 1H), 2.76-2.97 (m, 4H), 2.26-2.37 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H); LCMS [M+H] $=$ 424.3; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)99.6%。

【0165】

実施例9

T16のT18からの合成

T-(3-アミノ-1,1':4',1'''-テルフェニル-2'-イル)プロパンアミド(T18、実施例2で生成したもの)(181mg、0.57mmol)を穏やかな加熱を行うことによりメタノール(3.8mL)に溶解させた。酢酸カリウム(170mg、1.73mmol)を添加し、混合物を氷浴中で冷却させた。臭化シアン(61mg、0.58mmol)を含むメタノール(1.1mL)溶液を滴下添加した。混合物を氷浴中で1時間、窒素下で攪拌し、次いで室温で窒素下にて一晩攪拌した。反応混合物を蒸発乾固した。残留物を10%メタノール/ジクロロメタン(60mL)に溶解させた。有機相を水(3×20mL)及びブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発乾固した。残留物は、フラッシュクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン)によって精製した。生成物を酢酸エチル(20mL)に溶解し、有機相を塩酸(1M、3×20mL)及びブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発乾固した。残留物を1:1のジクロロメタン/ヘキサンに懸濁し、濾過によって単離した。反応生成物はフラッシュクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン)によって精製した。生成物を1:1のジクロロメタン/ヘキサンに懸濁し、濾過によって単離し、次式の3-[3-(シアノアミノ)-1,1':4',1'''-テルフェニル-2'-イル]プロパンアミド(T16)を得た。

【0166】

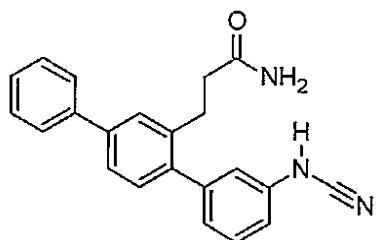
10

20

30

40

## 【化42】



白色の粉末(68 mg, 35%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.30 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.63 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 7.35-7.52 (m, 4H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.04 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.99 (dd, J=8.0, 1.8Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.75 (br. s., 1H), 2.82 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.25-2.35 (m, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> =342.3; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)97.6%。

## 【0167】

## 実施例10

3-(3-アミノ-3-オキソプロピル)ビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホネートの合成

3-(3-アミノ-3-オキソプロピル)ビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(7)の合成を図7に示す。

## 【0168】

## 4-ヒドロキシビフェニル-3-カルバルデヒド(2)の生成

5-ブロモサルチルアルデヒド(1)(50.00g、0.249mol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (103.13g、0.746mol)、フェニルボロン酸(30.33g、0.249mmol)、及び $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.28g、1.2mmol)を、新たに脱気した $\text{H}_2\text{O}$ (1.5L、 $\text{N}_2$ でバージすることにより脱気(4×2.5Lバルーン))を含有する磁気攪拌した2L丸底フラスコに加えた。反応混合物を $\text{N}_2$ 下で一晩攪拌し、TLCで分析した(化合物2が確認されたが、まだ化合物1が存在していた)。反応混合物をさらに24時間攪拌した後、少量のHCl(水溶液、33%)を添加することによって混合物のpH(約pH2)を維持しながら数時間かけてHCl(水溶液、0.2M、3L)に注意深く注ぎ入れた。次いで、混合物をEtOAc(500mL)で1時間攪拌し、分液漏斗内へセライトを通して濾過した。有機層を回収し、水層をEtOAc(500mL、セライト濾液を通して洗浄)で抽出し、2つの有機層を合わせ、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濃縮して黄色の固体残留物(64g)を得た。残留物を高温のEtOH(200mL)に取り、激しく攪拌しながら $\text{H}_2\text{O}$ (200mL)をゆっくりと添加し、48時間かけて室温まで冷却させた。生じた沈殿物を真空濾過によって回収し、 $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (1:1、200mL)で洗浄し、風乾し、粗製ビフェニル2(41.97g、不純物として25mol%の化合物1を含有)を薄い黄色の固体として得た。粗製ビフェニル2(39.8g、約0.050molの化合物1を含有)、フェニルボロン酸(6.02g、0.050mol)及び $\text{K}_2\text{CO}_3$ (40.76g、0.295mol)を、磁気攪拌をしている2L丸底フラスコ中の $\text{H}_2\text{O}$ (1.0L)に添加した。反応混合物に $\text{N}_2$ をバージした後(15分かけて2×2.5Lバルーン)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (223mg、1.0mmol)を添加し、 $\text{N}_2$ 下で3時間、ゆっくり加熱還流した。追加のフェニルボロン酸(1.2g、9.84mmol)を添加し、4時間、還流下で攪拌を継続し、次いで、室温まで冷却し、週末にわたって静置した。混合物を1分間かけてHCl(水溶液、3.3M、1.5L)に注ぎ入れ、10分間、十分に攪拌した後、真空濾過によって固体を回収し、30分間、吸引乾燥した。固体を真空デシケーターに移し、一晩乾燥させ、39.7gのビフェニル2(質量当量36.6g、74%)と化合物1(8mol%不純物に相当)の12:1混合物を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.08 (d, J=8.61Hz, 1 H), 7.32-7.39 (m, 1 H), 7.45 (t, J=7.43Hz, 2H), 7.55 (d, J=7.43Hz, 2 H), 7.72-7.80 (m, 2 H), 9.93-10.00 (m, 1 H), 11.01 (s, 1 H)。

## 【0169】

## 4-(ベンジルオキシ)ビフェニル-3-カルバルデヒド(3)の生成

500mLの丸底フラスコに入れたフェノール2(38.10g、0.192mol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (33.78g、0.250mol)及び臭化ベンジル(29.7mL、0.250mol)を含むCH<sub>3</sub>CN(370mL)の磁気攪拌混合物を3時間、70までゆっくりと加熱し、TLCによって分析した(シリカ、10%EtOAc/ヘキサン、UVによ

10

20

30

40

50

り可視化)。TLCは反応が進行していたことを示したが、一部のフェノール2が残っていた。反応混合物を2時間加熱還流し、次いで、TLCによって分析した(反応完了、フェノール2は確認されなかった)。反応混合物を室温まで冷却し、1Lの三角フラスコに移し、注意深くHClで酸性化した(水溶液、2M、200mL、いくらかの気泡が確認された、pH<2まで継続)。水を添加し(200mL)、EtOAc(3×500mL)で抽出した。抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、薄い褐色の固体を得た。固体をヘキサン(150mL)に懸濁し、10分間激しく攪拌した後、生成物を真空濾過によって回収し、ヘキサン(2×60mL)で洗浄し、化合物3を淡褐色の粉末(4.50g、80%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.25 (s, 2 H), 7.13 (d, J=9.00Hz, 1 H), 7.29-7.39 (m, 2 H), 7.39-7.49 (m, 6 H), 7.57 (d, J=7.43Hz, 2 H), 7.77 (dd, J=8.61, 2.35Hz, 1 H), 8.10 (d, J=2.35Hz, 1 H), 10.60 (s, 1 H)。

10

## 【0170】

(2E)-3-[4-(ベンジルオキシ)ビフェニル-3-イル]プロパ-2-エン酸(4)の生成

ピペリジン(2.2mL、0.022mol)を、アルデヒド(3)(44.5g、0.154mol)及びマロン酸(19.25g、0.185mol)を含むピリジン(250mL)の磁気攪拌混合物に添加し、5時間、穏やかな還流下でゆっくりと加熱した。反応温度が90℃に近づくにつれて気泡が確認された。反応混合物のTLC(シリカ、10%EtOAc/ヘキサン、UVにより可視化)によって、開始アルデヒド3に対するかすかなスポットと、生成物(4)に対応するベースライン上の蛍光物質のはっきりとしたスポットのみが確認された。反応物を室温まで冷却し、ロータリーエバポレーター(60℃)で濃縮した。EtOAc(200mL)及びHCl(水溶液、2M、200mL)を添加し、白色ペースト物の濃厚なスラリーを得た。固体(化合物4)を真空濾過によって回収し、二相濾液を分液漏斗に移した。有機相を回収し、HCl(水溶液、2M、1×100mL)、H<sub>2</sub>O(2×200mL)及びブライン(1×75mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、さらなる化合物4を薄い黄色～茶色の固体として得た。化合物4の2つの収量を合わせ、真空デシケーターで乾燥させ、化合物4(48.5g、95%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.23 (s, 2 H), 6.64 (d, J=16.04Hz, 1 H), 7.03 (d, J=8.61Hz, 1 H), 7.34 (d, J=5.48Hz, 2 H), 7.38-7.49 (m, 6 H), 7.55 (d, J=7.43Hz, 3 H), 7.68-7.85 (m, 1 H), 8.22 (d, J=16.04Hz, 1 H)。

20

## 【0171】

(2E)-3-[4-(ベンジルオキシ)ビフェニル-3-イル]プロパ-2-エンアミド(5)の生成

カルボン酸4(48.2g、0.146mol)及びDMF(0.8mL)を含むCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(500mL)の磁気攪拌混合物を入れた、滴下漏斗、ストッパー及びオイルバブラーを備えた1Lの三ツ口丸底フラスコに、塩化オキサリル(25mL、0.29mol)を30分かけて滴下漏斗を介してゆっくりと添加した。反応の温度は、添加中、水浴に容器を置くことにより維持した。塩化オキサリルを約2/3添加したら、反応混合物は均質になり懸濁固体が消失した。反応混合物をさらに1時間攪拌した後、ロータリーエバポレーター(60℃)で反応混合物を濃縮し、黄色固体として中間体酸塩化物を得た。黄色の中間体酸塩化物を1,4-ジオキサン(200mL)の磁気攪拌溶液中に懸濁し、NH<sub>3</sub>(31mL、H<sub>2</sub>O中28%、0.438mol)を1,4-ジオキサン(200mL)に含む溶液を15分かけて添加した。反応温度は、添加中、水浴に容器を置くことにより維持した。高粘度のスラリーが生じた。スラリーをさらに30分間、室温で攪拌した後、1Lの三角フラスコに混合物を注ぎ入れ、次いで、H<sub>2</sub>Oを添加して1Lの最終容量を得た。スラリーを5分間攪拌し、固体を真空濾過によって回収し、H<sub>2</sub>Oで固体を洗浄した(2×300mL)。固体を真空デシケーターで一晩乾燥させ、次いで、ロータリーエバポレーターで乾燥させ(60℃、約1~5mmHg)、化合物5の第1の生成物(41.6g、86%)を白色の粉末として得た。水性濾液を濃縮乾固し、H<sub>2</sub>O(200mL)を添加し、真空濾過によって固体を回収し、化合物5の第2の生成物(8.12g)を灰色がかかった白色の粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.23 (s, 2 H), 6.61-6.67 (m, 1 H), 7.04 (d, J=8.61Hz, 1 H), 7.31-7.38 (m, 3 H), 7.44 (m, 7 H), 7.55 (m, 2 H), 7.78 (d, J=1.57Hz, 1 H), 8.22 (d, J=16.04Hz, 1 H)。

30

## 【0172】

3-(4-ヒドロキシビフェニル-3-イル)プロパンアミド(6)の生成

化合物5(41.55g、0.126mol)をEtOAc(1L)及びNEt<sub>3</sub>(1.5mL)の磁気攪拌混合物に懸濁させた。N<sub>2</sub>(3×1Lバルーン)を混合物中に吹き込んだ後、Pd/C(10%w/w、4.15g)を添加し、フラ

40

50

スコを真空中に短時間置いた後、バルーンからのH<sub>2</sub>で雰囲気を戻し充填した。バルーンに新しいH<sub>2</sub>を充填し、反応混合物を開き、6時間攪拌し、ほぼ1~2時間毎にH<sub>2</sub>でバルーンを充填し(3回)、次いで、一晩攪拌した。バルーンを再度H<sub>2</sub>で充填し、反応混合物を3時間ゆっくりと加熱還流し、次いで室温まで冷却し、4日間、H<sub>2</sub>下で攪拌した。バルーンを再度H<sub>2</sub>で充填し、反応混合物を3時間ゆっくりと加熱還流した後、冷却し、次いで、反応混合物にN<sub>2</sub>(2×1Lバルーン)を吹き込んだ。反応混合物をセライトに通して濾過し、EtOAc(2×150mL)でセライト充填材を洗浄し、濾液をロータリーエバポレーター(60℃)で濃縮し、黄色の油状物を得た。Et<sub>2</sub>Oを黄色の油状物に添加し、次いで、ロータリーエバポレーターで除去し、薄い黄色の粉末(粗製物6)を得た。薄い黄色の粉末TLC(シリカ、70%EtOAc/ヘキサン)からは、数種類の生成物が示された。黄色粉末を30分間ヘキサン(150mL)中で激しく攪拌し、固体を真空濾過によって回収し、ヘキサン(2×30mL)で洗浄し、化合物6(30.22g、約15mol%の未知不純物を含有)を薄い黄色の粉末として得た。1H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.69-2.75 (m, 2 H), 2.94-3.01 (m, 2 H), 5.57 (br. s., 2 H), 6.99 (d, J=8.22Hz, 1 H), 7.29 (d, J=2.35Hz, 2 H), 7.33-7.43 (m, 4 H), 7.53 (d, J=7.43Hz, 2 H)。

## 【0173】

3-(3-アミノ-3-オキソプロピル)ビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(7)の生成

1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-[(トリフルオロメチル)スルホニル]メタンスルホンアミド(PhNTf<sub>2</sub>)(42.5g、0.119mol)を、化合物6(24.0g、0.0995mol)及びNEt<sub>3</sub>(15.3mL、0.109mol)を含むCH<sub>3</sub>CN(480mL)の溶液に添加し、反応混合物を1.5時間攪拌した。追加のPhN(Tf)<sub>2</sub>(2.25g、6.30mmol)及びNEt<sub>3</sub>(1.5mL、10.7mmol)を添加し、反応混合物をさらに30分間攪拌した。反応は、残っている化合物6のごくわずかなトレースを示した。反応混合物をロータリーエバポレーター(60℃)で濃縮し、オレンジ色の油状物を得た。油状物の少量のアリコートをEtOAc(15mL)に取り、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(水溶液、2M、2×20mL)及びNaOH(水溶液、0.5M、2×20mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮し、粗製物7の生成物(422mg)を得た。その後、HPLC解析を行い、所望の生成物が有機相にあることがわかった。この粗製物7の第1の生成物をオレンジ色の油状物と再混合し、EtOAc(300mL)に取り、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(水溶液、2M、2×250mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ロータリーエバポレーター(60℃)で濃縮し、オレンジ色の油状物を得た(65g、1H NMRはNEt<sub>3</sub>を含むかなりの量の不純物を示した)。この油状物をEtOAc(300mL)に再融解させ、クエン酸(水溶液、10%w/w、2×250mL)及び水(2×350mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ロータリーエバポレーター(60℃)で濃縮し、オレンジ色の油状物(59g)を得た。この油状物を再度EtOAc(300mL)に取り、NaOH(水溶液、0.5M、3×200mL)、HCl(2M(2×200mL))及びH<sub>2</sub>O(1×300mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ロータリーエバポレーター(60℃)で濃縮し、静置時に固化したオレンジ色の油状物を得た。この固体をEt<sub>2</sub>O(150mL)に懸濁させ、30分間激しく攪拌し、真空濾過によって回収し、Et<sub>2</sub>O(2×30mL)で洗浄し、化合物7を白色の粉末(12.3g、37%)として得た。1H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.60 (t, J=7.63Hz, 2 H), 3.13 (t, J=7.83Hz, 2 H), 5.48 (br. s., 2 H), 7.32 (d, J=8.61Hz, 1 H), 7.36-7.42 (m, 1 H), 7.45 (t, J=7.43Hz, 2 H), 7.50 (dd, J=8.61, 1.96Hz, 1 H), 7.54 (d, J=7.43Hz, 2 H), 7.59 (d, J=1.96Hz, 1 H)。

## 【0174】

## 実施例11

## T22及びT23の合成

T22及びT23は、3-(3-アミノ-3-オキソプロピル)ビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(化合物7、実施例10で生成したもの)から調製した。化合物7(1当量)、複素環ボロン酸(1.2当量)及び炭酸カリウム(2当量)を1,4-ジオキサン(4mL/mmol)及び水(5滴/mol)に懸濁した。窒素を15分間、混合物に吹き込んだ。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.1当量)を添加し、混合物を20時間、窒素下において85℃で加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈し、濾過した。残留物は酢酸エチル(2回)で洗浄した。合わせて濾液を蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン)によって精製した。生成物をヘキサン(4mL)に懸濁し、濾過によって単離した。

## 【0175】

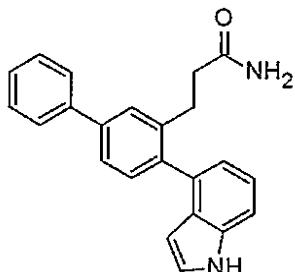
以下の化合物をこの手順によって調製した。

## 【0176】

3-[4-(1H-インドール-4-イル)ビフェニル-3-イル]プロパンアミド(T22)

## 【0177】

## 【化43】



10

薄ベージュ色の粉末(58mg、32%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.27 (br. s., 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.54 (dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.36 (br. t, J=7.5Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.22 (t, J=2.7Hz, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 6.27-6.33 (m, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.88 (br. s., 1H), 2.99 (br. s., 2H), 2.23 (t, J=7.9Hz, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup>=341.2; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)97.1%。

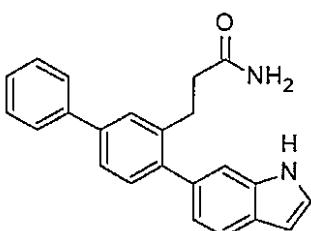
20

## 【0178】

3-[4-(1H-インドール-6-イル)ビフェニル-3-イル]プロパンアミド(T23)

## 【0179】

## 【化44】



30

薄い茶色の粉末(13 mg, 7%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.27 (br. s., 1H), 7.69 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.56 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.12 (dd, J=8.1, 1.3Hz, 1H), 6.60 (br. s., 1H), 5.06 (br. s., 2H), 3.04-3.16 (m, 2H), 2.29-2.40 (m, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup>=341.3; 20nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)99.5%。

## 【0180】

## 実施例12

T29、T38、T63、T64、T65及びT66の合成

T29、T38、T63、T64、T65及びT66は、3-(3-アミノ-3-オキソプロピル)ビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(化合物7、実施例10で生成したもの)から調製した。<sup>40</sup>  
 化合物7(1当量)、芳香族ボロン酸又は複素環ボロン酸ピナコールエステル(1.1当量)、及び炭酸カリウム(2~3当量)の混合物を、1,4-ジオキサン(3.1mL/mmol)、エタノール(0.65mL/mmol)及び水(0.65mL/mmol)の混合物に溶解させた。窒素を10分間、混合物に吹き込んだ。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.1当量)を添加し、混合物を20時間、窒素下において85℃で加熱した。混合物を酢酸エチルと水の間に分配した。水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン)によって精製した。生成物を1:1のジクロロメタン/ヘキサンに懸濁し、濾過によって単離した。

40

50

## 【0181】

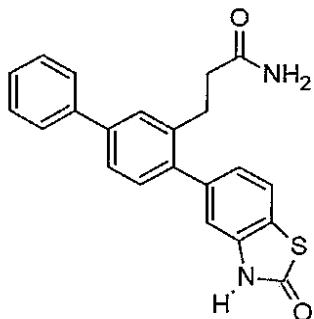
以下の化合物をこの手順によって調製した。

## 【0182】

3-[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)ビフェニル-3-イル]プロパンアミド(T29)

## 【0183】

## 【化45】



10

淡褐色の粉末(39 mg, 11%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6) 11.96 (br. s., 1H), 7.70 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.55 (dd,  $J=7.9$ , 1.7Hz, 1H), 7.49 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.20-7.31 (m, 2H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.05 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.75 (br. s., 1H), 2.84 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.25-2.37 (m, 2H); LCMS [M+H] $+=37$  5.1; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)98.6%。

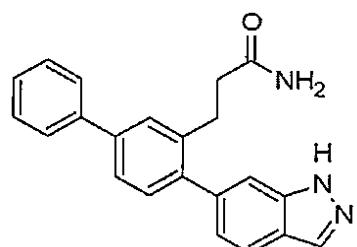
20

## 【0184】

3-[4-(1H-インダゾール-6-イル)ビフェニル-3-イル]プロパンアミド(T38)

## 【0185】

## 【化46】



30

薄い黄色の粉末(72 mg, 44%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6) 13.09 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 7.65 (d,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (dd,  $J=8.0$ , 1.8Hz, 1H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.32 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (br. s., 1H), 7.11 (dd,  $J=8.3$ , 0.9Hz, 1H), 6.70 (br. s., 1H), 2.77-2.93 (m, 2H), 2.25-2.38 (m, 2H); LCMS [M+H] $+=342.1$ ; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)98.5%。

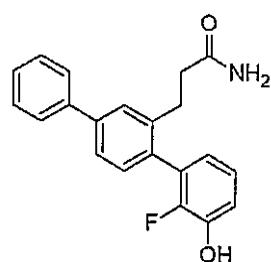
## 【0186】

3-(2-フルオロ-3-ヒドロキシ-1,1':4',1''-テルフェニル-2'-イル)プロパンアミド(T63)

40

## 【0187】

## 【化47】



50

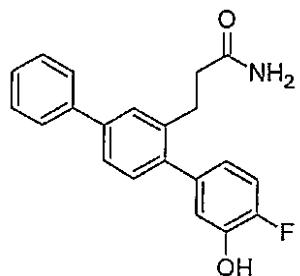
白色の粉末(87 mg, 53%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6) 9.92 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.64 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.54 (dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.16-7.29 (m, 2H), 7.03-7.10 (m, 1H), 6.94-7.02 (m, 1H), 6.65-6.78 (m, 2H), 2.72 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.28 (t, J=7.9Hz, 2H); LCMS [M+H] $=$ 36.2; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)99.3%。

【0188】

3-(4-フルオロ-3-ヒドロキシ-1,1':4',1'''-テルフェニル-2'-イル)プロパンアミド(T64)

【0189】

【化48】



10

白色の粉末(98 mg, 61%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6) 9.95 (br. s., 1H), 7.69 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.60 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.43-7.55 (m, 3H), 7.33-7.42 (m, 1H), 7.12-7.28 (m, 3H), 6.90 (dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 6.65-6.80 (m, 2H), 2.76-2.87 (m, 2H), 2.25-2.36 (m, 2H); LCMS [M+H] $=$ 336.2; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)99.6%。

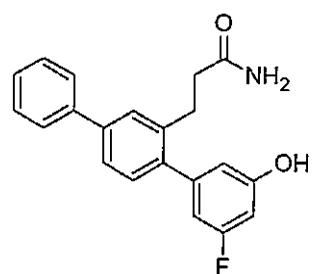
20

【0190】

3-(3-フルオロ-5-ヒドロキシ-1,1':4',1'''-テルフェニル-2'-イル)プロパンアミド(T65)

【0191】

【化49】



30

白色の粉末(89 mg, 55%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6) 10.05 (br. s., 1H), 7.69 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.61 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.34-7.42 (m, 1H), 7.20-7.31 (m, 2H), 6.76 (br. s., 1H), 6.54-6.64 (m, 3H), 2.83 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.32 (t, J=7.8Hz, 2H); LCMS [M+H] $=$ 336.2; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)99.6%。

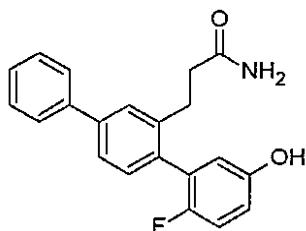
【0192】

3-(2-フルオロ-5-ヒドロキシ-1,1':4',1'''-テルフェニル-2'-イル)プロパンアミド(T66)

【0193】

【化50】

40



白色の粉末(75 mg, 45%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6) 9.51 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.63 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.54 (dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.5Hz, 2H),

50

7.35-7.42 (m, 1H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.10 (t, J=9.1Hz, 1H), 6.79 (dt, J=8.6, 3.6Hz, 1H), 6.74 (br. s., 1H), 6.66 (dd, J=6.3, 2.9Hz, 1H), 2.68-2.78 (m, 2H), 2.24-2.34 (m, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup>=336.2; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)97.6%。

#### 【0194】

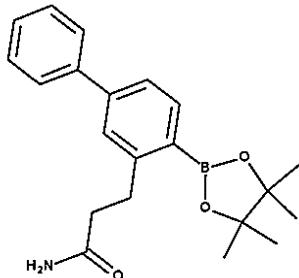
##### 実施例13

3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビフェニル-3-イル]プロパンアミドの合成

3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビフェニル-3-イル]プロパンアミド(8)は、3-(3-アミノ-3-オキソプロピル)ビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(化合物7、実施例10で生成したもの)から調製した。化合物7(1.81g、4.84mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.35g、5.31mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロライドジクロロメタン複合体(790mg、0.97mmol)及び酢酸カリウム(1.43g、14.5mmol)の混合物を無水ジメチルスルホキシド(31mL)に窒素下で懸濁させた。混合物を4時間、窒素下にて85℃で加熱した。混合物を酢酸エチル(90mL)で希釈し、酢酸エチルでシリカゲルカラムを通して溶離させた。主なバンドを含むフラクションを水(2×200mL)及びブライン(200mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発乾固した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ジクロロメタン)によって精製し、次式の化合物8を得た。

#### 【0195】

##### 【化51】



静置時に固化した淡褐色の油状物(1.02g、59%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.32-7.39 (m, 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.33 (br. s., 1H), 3.22-3.31 (m, 2H), 2.51-2.59 (m, 2H), 1.38 (s, 12H)。

#### 【0196】

##### 実施例14

T24、T26、T27、T30、T32、T33、T35、T37、T39及びT58の合成

T24、T26、T27、T30、T32、T33、T35、T37、T39及びT58は、3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビフェニル-3-イル]プロパンアミド(化合物8、実施例13で生成したもの)から調製した。化合物8(1当量)、臭素芳香族環又は臭素複素環(1.1当量)及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロライドジクロロメタン複合体(0.1当量)の混合物を無水N,N-ジメチルホルムアミド(10.6mL/mmol)に窒素下で溶解させた。脱気した炭酸ナトリウム溶液(2M、5.3mL/mmol)を添加した。混合物を窒素下にて80℃で加熱した。混合物を酢酸エチルと水の間に分配した。水相を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を水(3回)及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発乾固し、フラッシュクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン)によって精製した。生成物を1:1のジクロロメタン/ヘキサンに懸濁し、濾過によって単離した。

#### 【0197】

以下の化合物をこの手順によって調製した。

#### 【0198】

3-[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル)ビフェニル-3-イル]プロパンアミ

10

20

30

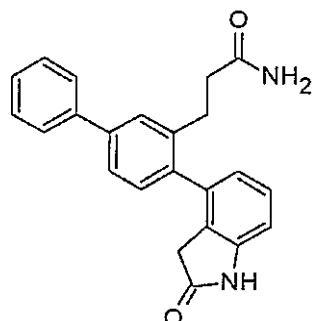
40

50

ド(T24)

【0199】

【化52】



10

薄い黄色の粉末(72 mg, 58%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) 10.46 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.63 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.43-7.56 (m, 3H), 7.34-7.42 (m, 1H), 7.16-7.30 (m, 3H), 6.83 (t, J=7.3Hz, 2H), 6.67 (br. s., 1H), 3.26 (br. s., 2H), 2.72 (br. t, J=7.0Hz, 2H), 2.25 (t, J=7.7Hz, 2H); LCMS [M+H]+=357.2; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)100.0%。

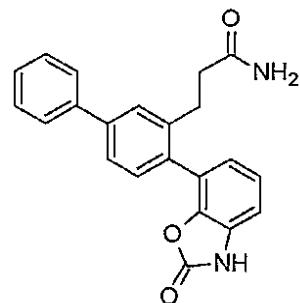
【0200】

3-[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-7-イル)ビフェニル-3-イル]プロパンアミド(T26)

20

【0201】

【化53】



30

明るいオレンジ色の粉末(30mg、23%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) 11.72 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (dd, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.34-7.42 (m, 1H), 7.31 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.15-7.26 (m, 2H), 7.10 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.69 (br. s., 1H), 2.75 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.26 (t, J=8.0Hz, 2H); LCMS [M+H]+=359.1; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)98.9%。

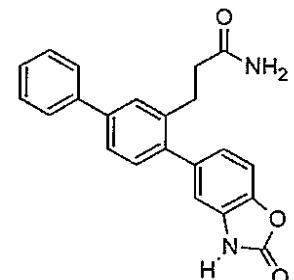
【0202】

3-[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-5-イル)ビフェニル-3-イル]プロパンアミド(T27)

40

【0203】

【化54】



薄いオレンジ色の粉末(49mg、28%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) 11.69 (br. s., 1H), 7.

50

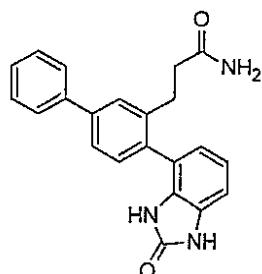
70 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 7.62 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.57 (m, 3H), 7.31-7.43 (m, 2H), 7.17-7.30 (m, 2H), 7.00-7.09 (m, 2H), 6.72 (br. s., 1H), 2.83 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.25-2.35 (m, 2H); LCMS [M+H] $+=359.2$ ; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)97.0%。

## 【0204】

3-[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル)ビフェニル-3-イル]プロパンアミド(T30)

## 【0205】

## 【化55】



10

明るいベージュ色の粉末(110mg、63%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6) 10.69 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.71 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 7.63 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (dd,  $J=7.8, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 6.97-7.05 (m, 1H), 6.91-6.97 (m, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 6.75 (br. s., 1H), 2.60-2.86 (m, 2H), 2.29 (br. s., 2H); LCMS [M+H] $+=358.2$ ; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)96.4%。

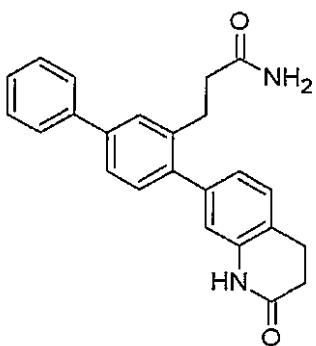
20

## 【0206】

3-[4-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-7-イル)ビフェニル-3-イル]プロパンアミド(T32)

## 【0207】

## 【化56】



30

薄いベージュ色の粉末(118 mg, 66%収率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6) 10.13 (s, 1H), 7.69 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 7.61 (d,  $J=1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.44-7.56 (m, 3H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.18-7.28 (m, 3H), 6.90 (dd,  $J=7.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.74 (br. s., 1H), 2.94 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.77-2.87 (m, 2H), 2.53 (DMSO-d6で不明瞭化), 2.28-2.37 (m, 2H); LCMS [M+H] $+=371.2$ ; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)97.9%。

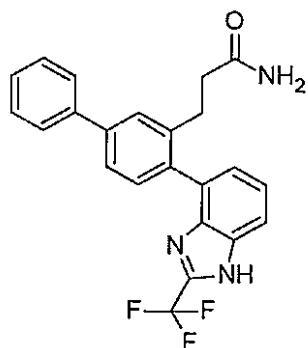
40

## 【0208】

3-{4-[2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル]ビフェニル-3-イル}プロパンアミド(T33)

## 【0209】

## 【化57】



10

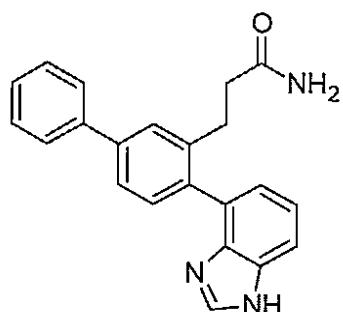
白色の粉末(107mg、53%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d6)13.81 - 14.10 (m, 1H), 7.08 - 7.88 (m, 12H), 6.59 - 6.81 (m, 1H), 2.71 (br. t, J=7.3 Hz, 2H), 2.28 (m, 2H)、スペクトルはベンゾイミダゾール部分の水素交換により2つの種に分割された; LCMS [M+H]<sup>+</sup> = 410.2; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)100%。

## 【0210】

3-[4-(1H-ベンゾイミダゾール-4-イル)ビフェニル-3-イル]プロパンアミド(T35)

## 【0211】

## 【化58】



20

淡褐色の粉末(54 mg, 32%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) 12.32-12.57 (m, 1H), 8.16 (d, J=13.3Hz, 1H), 7.03-7.79 (m, 12H), 6.54-6.75 (m, 1H), 2.67-2.81 (m, 2H), 2.20-2.33 (m, 2H), スペクトルはベンゾイミダゾール部分の水素交換により2つの種に分割された; LCMS [M+H]<sup>+</sup>=342.2; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)96.9%。

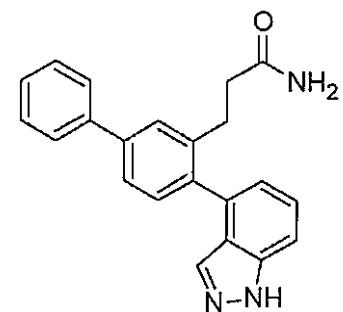
30

## 【0212】

3-[4-(1H-インダゾール-4-イル)ビフェニル-3-イル]プロパンアミド(T37)

## 【0213】

## 【化59】



40

薄い茶色の粉末(69 mg, 42%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) 13.20 (s, 1H), 7.68-7.79 (m, 4H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.50 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.32-7.47 (m, 3H), 7.17 (br. s., 1H), 7.03 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.67 (br. s., 1H), 2.77 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.21-2.29 (m, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup>=342.2; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)99.7%。

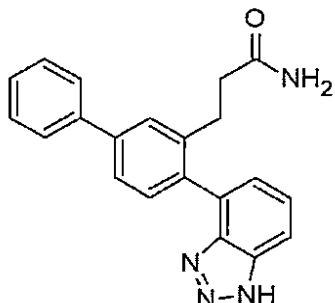
## 【0214】

50

## 3-[4-(1H-ベンゾトリアゾール-4-イル)ビフェニル-3-イル]プロパンアミド(T39)

【0215】

【化60】



10

薄い黄色の粉末(10 mg, 6%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) 15.79 (br. s., 1H), 7.81-8.05 (m, 1H), 7.68-7.79 (m, 3H), 7.62 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.7Hz, 3H), 7.29-7.45 (m, 3H), 7.21 (br. s., 1H), 6.71 (br. s., 1H), 2.68-2.80 (m, 2H), 2.27 (t, J=7.8Hz, 2H); LCMS [M+H]+=343.2; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)98.2%。

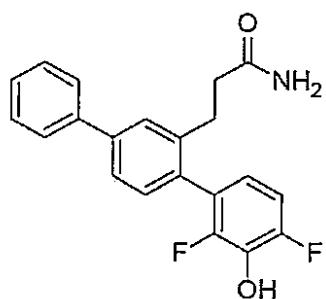
【0216】

3-(2,4-ジフルオロ-3-ヒドロキシ-1,1':4',1''-テルフェニル-2'-イル)プロパンアミド(T58)

【0217】

【化61】

20



【0218】

30

第1の酢酸エチル/水による抽出の後、水層を1M塩酸の添加によってpH6に調整し、後処理は一般的な手順ごとに続けた。薄い茶色の粉末(106mg、62%)として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) 10.24 (br. s., 1H), 7.70 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.64 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.11 (t, J=9.2Hz, 1H), 6.65-6.81 (m, 2H), 2.71 (t, J=7.7Hz, 2H), 2.28 (t, J=7.9Hz, 2H); LCMS [M+H]+=354.3; 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)99.5%。

【0219】

## 実施例15

## T67の生成で使用するための5-ヨード-2-メチルベンゼン-1,3-ジオールの合成

4-クロロ-3,5-ジメトキシアニリン(3.0g、16.0mmol)、酢酸パラジウム(II)(180mg、0.80mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,4,6-トリイソプロピルビフェニル(XPhos)(381mg、0.80mmol)、炭酸カリウム(6.73g、48.7mmol)及びメチルボロン酸(1.15g、19.2mmol)を含む水(100mL)及びジオキサン(100mL)の混合物を18時間、窒素下にて100 (油浴温度)で加熱した。反応は完了しておらず、さらに3時間加熱還流し、室温まで冷却し、水(200mL)で希釈し、酢酸エチル(3×150mL)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、3,5-ジメトキシ-4-メチルアニリン(720mg、27%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.93 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.58 (bs, 2H), 1.98 (s, 3H)。3,5-ジメトキシ-4-メチルアニリン(720mg、4.31mmol)を含む硫酸(1.1mL)及び水(13mL)の混合物に亜硝酸ナトリウム(340mg、4.93mmol)を0で添加し、30分間攪拌した。その後の混合物を、ヨウ化ナトリウム(2.58g、17.2mmol)及

40

50

びヨウ素(555mg、2.19mmol)を含む硫酸(1.1mL)及び水(13mL)の80℃で予備加熱した混合物に添加し、混合物を30分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、亜硫酸ナトリウム(20%w/w、100mL)及び水(100mL)の溶液で希釈し、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。有機物を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、5-ヨード-1,3-ジメトキシ-2-メチルベンゼンを白色の粉末(388mg、32%)として得た。1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.84 (s, 2H), 3.79 (s, 6H), 2.02 (s, 3H)。5-ヨード-1,3-ジメトキシ-2-メチルベンゼン(388mg、1.39mmol)を含むジクロロメタン(8mL)を0℃に冷却した後、窒素下で1分かけて三臭化ホウ素原液(0.8mL、8mmol)をゆっくりと添加した。反応混合物を3時間かけて室温までゆっくりと温め、18時間攪拌した。反応混合物を氷水(100mL)にゆっくりと注意深く注ぎ入れ、酢酸エチル(3×60mL)で抽出し、合わせた有機物をブレイン(1×50mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)によって精製し、5-ヨード-2-メチルベンゼン-1,3-ジオールを白色の粉末(260mg、74%)として得た。1H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 9.44 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 1.87 (s, 3H)。

## 【0220】

## 実施例16

T68の生成で使用するための5-プロモ-2-フルオロベンゼン-1,3-ジオールの合成

水(2mL)中のオキソン(1.44g)の混合物を、5-プロモ-2-フルオロ-1,3-フェニレンジボロン酸、ピナコールエステル(500mg、1.17mmol)を含むアセトン(1.5mL)の溶液に1分かけて添加し、15分間室温で攪拌した。追加のオキソン(0.512g)及びアセトン(1mL)を添加し、さらに20分間攪拌した。亜硫酸ナトリウム溶液(10%w/w、10mL)を添加し、続いて水(10mL)を添加し、ジクロロメタン(3×20mL)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、5-プロモ-2-フルオロベンゼン-1,3-ジオールを白色の粉末(159mg、66%)として得た。1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.73 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.29 (bs, 2H)。

## 【0221】

## 実施例17

T69の生成で使用するための2-クロロ-5-ヨードベンゼン-1,3-ジオールの合成

WO 2011/027106 A1に従って、2-クロロ-5-ヨードベンゼン-1,3-ジオールを3,5-ジメトキシアニリンから3ステップで合成した。4-クロロ-3,5-ジメトキシアニリンを調製する第1のステップに変更を行い、試薬Nクロロスクシンイミドを、酢酸(50mL)中の懸濁液として、0℃の酢酸(50mL)中の3,5-ジメトキシアニリン(10.01g、65.35mmol)の溶液に少量ずつ添加し、30分後、室温まで温めた。

## 【0222】

## 実施例18

T67、T68及びT69の合成

T67、T68及びT69は、3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ビフェニル-3-イル]プロパンアミド(化合物8、実施例13で生成したもの)から調製した。化合物8(1当量)、置換ベンゼン-1,3-ジオール(実施例15~17で生成したもの)(1.1当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.1当量)及び炭酸ナトリウム(2M、5mL/mmol)を含むN,N-ジメチルホルムアミド(10mL/mmol)の混合物に、5分間、窒素を吹き込んだ後、18時間、窒素下にて80℃まで加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、1Mの塩酸と酢酸エチルの間に分配した。合わせた有機物をブレインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)によって精製した。

## 【0223】

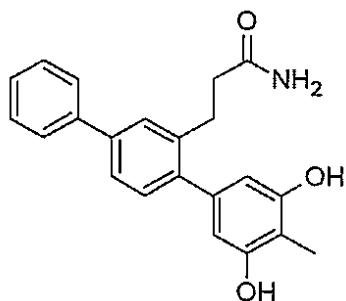
以下の化合物をこの手順によって調製した。

## 【0224】

3-(3,5-ジヒドロキシ-4-メチル-1,1':4',1''-テルフェニル-2'-イル)プロパンアミド(T67)

## 【0225】

## 【化62】



10

白色の粉末(121 mg, 59%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6) 9.17 (s, 2H), 7.68 (d,  $J=7.43\text{Hz}$ , 2H), 7.58 (br. s, 1H), 7.48 (t,  $J=7.80\text{Hz}$ , 3H), 7.37 (s, 1H), 7.23 (br. s., 1H), 7.17 (d,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (br. s, 1H), 6.25 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.85 (t,  $J=7.83\text{Hz}$ , 2H), 2.30 (t,  $J=7.83\text{Hz}$ , 2H). LCMS [M+H] $=348$ . 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)100%。

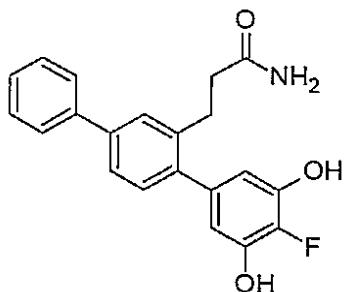
## 【0226】

3-(4-フルオロ-3,5-ジヒドロキシ-1,1':4',1''-テルフェニル-2'-イル)プロパンアミド(T68)

## 【0227】

## 【化63】

20



薄い黄色の固体(82 mg, 41%).  $^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO-d6): 9.70 (br. s, 2H), 7.68 (d,  $J=7.43\text{Hz}$ , 2H), 7.58 (s, 1H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 1H), 7.25 (br. s, 1H), 7.18 (d,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H), 6.75 (br. s, 1H), 6.33 (d,  $J=7.43\text{Hz}$ , 2H), 2.83 (t,  $J=7.80\text{Hz}$ , 2H), 2.30 (t,  $J=8.20\text{Hz}$ , 2H). LCMS [M+H] $=352$ . 220nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)96.1%。

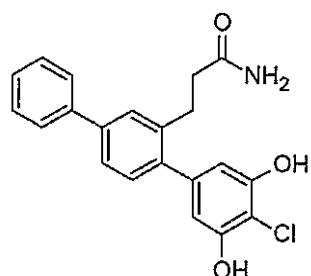
30

## 【0228】

3-(4-クロロ-3,5-ジヒドロキシ-1,1':4',1''-テルフェニル-2'-イル)プロパンアミド(T69)

## 【0229】

## 【化64】



40

白色の粉末(26 mg, 12%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6) 9.93-10.12 (m, 2H), 7.69 (d,  $J=7.43\text{Hz}$ , 2H), 7.59 (s, 1H), 7.43-7.54 (m, 3H), 7.34-7.42 (m, 1H), 7.25 (br. s., 1H), 7.19 (d,  $J=7.83\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (br. s., 1H), 6.38 (s, 2H), 2.84 (t,  $J=7.40\text{Hz}$ , 2H), 2.30 (t,  $J=8.20\text{Hz}$ , 2H). LCMS [M+H] $=368$ . 254nmでHPLC(水/ACN+0.1%TFA勾配)100%

50

%。

### 【0230】

#### 実施例19

##### T25の合成

T25の調製に使用した合成経路を図8に示す。簡単に説明すると、3-ホルミルピフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(14)をジエチル(カルバモイルメチル)ホスホネート(18)とのホーナー-ウォッズワース-エモンズ反応に供し、ピフェニルアクリルアミド(23)を取得した。これをインドロンピナコールボロン酸エステル(24)とクロスカップリングさせ、インドロンアクリルアミド(25)を生成させた。化合物25のその後の水素添加によって、T25が得られた。

10

### 【0231】

T25の合成には、必要物質であるインドロンピナコールボロン酸エステル(24)を要した。このため、1,4-ジプロモ-2-ニトロベンゼンをジメチルマロネートでアルキル化し、アリールマロネート(26)を取得し、これを脱カルボキシル化し、環化してプロモインドロン(27)を形成させた。これを順次ビス(ピナコラト)ジボランと反応させて、インドロンピナコールボロン酸エステル(24)を形成させた(図9)。

### 【0232】

#### ジメチル2-(4-プロモ-2-ニトロフェニル)マロネート(26)の生成

カリウムtert-ブトキシド(21.6g、193.00mmol)を含むDMF(75mL)の混合物に、ジメチルマロネート(22.40mL、196.00mmol)を添加した。この反応は発熱性であり、固体が沈殿した。反応混合物を10分間、90°で加熱し、次いで、周囲温度まで冷却した。2,5-ジプロモニトロベンゼン(25.50g、91mmol)を固体として添加した。反応混合物は紫色になり、2時間、90°で攪拌した。周囲温度まで冷却した後、これを氷冷した5%塩酸溶液に注ぎ入れ、分液漏斗に移した。粗製物質を酢酸エチル(2回)で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を水及びブラインで洗浄し、鮮やかな黄色の油状物を得た。粗製油状物をセライトに事前吸着させ、次いで、ヘプタン中の酢酸エチル勾配(0~10%酢酸エチル)で溶離するクロマトグラフィーを行った(DCVC)。同様にフラクションを合わせ、DCM及びヘプタンから再結晶化させ、ジメチル2-(4-プロモ-2-ニトロフェニル)マロネート(26)を薄い黄色の針状物(26.78g、87%)として得た。mp 85.8~87.°。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (d, 1H, J 2.1Hz), 7.75 (dd, 1H, J 2.1, 8.4Hz), 7.40 (d, 1H, J 8.4Hz), 5.26 (s, 1H), 3.78 (s, 6H)。

20

### 【0233】

#### 6-プロモインドリン-2-オン(27)の生成

ジメチル2-(4-プロモ-2-ニトロフェニル)マロネート(26)(26.0g、78.30mmol)を含むジメチルスルホキシド(100mL)の溶液に塩化リチウム(6.36g、156.0mmol)を添加し、20時間、100°で加熱した。周囲温度まで冷却したら、反応混合物を酢酸エチルとブラインの間に分配した。層を分離させ、次いで、再度ブラインで洗浄し、濃縮した。濃い黄褐色の油状物を酢酸(100mL)に溶解させ、鉄粉末(17.50g、313.0mmol)を添加した(発熱)。次いで、反応物を1時間、110°で加熱した。酢酸をロータリー-エバボレーションによって除去し、残留物を酢酸エチルに溶解させ、セライトを通して濾過し鉄粉末を除去した。濾液を1Mの塩酸及び水で洗浄し、次いで、相分離紙(1PS)によって濾過した。粗製物質をセライトに事前吸着させ、クロロホルムで溶離するクロマトグラフィーを行った(DCVC)。所望の物質を含有するフラクションを合わせ、セライトに事前吸着させ、再度、ヘプタン中の酢酸エチル勾配(20~80%酢酸エチル)で溶離するクロマトグラフィーを行った(DCVC)。洗浄フラクションを合わせ、DCM及びメタノールから再結晶化させ、6-プロモインドリン-2-オン(27)を黄色の針状物(4.32g、26%)として得た。mp 208~214°。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.47 (br s, 1H), 7.14 (d, 1H, J 7.9Hz), 7.09 (dd, 1H, J 1.8, 7.9Hz), 6.94 (d, 1H, J 1.8Hz), 3.44 (s, 2H)。

40

### 【0234】

#### 6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-2-オン(24)の生

50

成

6-プロモインドリン-2-オン(27)(2.00g、9.40mmol)、ビスピナコラトジボロン(6.00g、23.60mmol)、酢酸カリウム(2.76g、28.2mmol)及びジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(0.40g、0.55mmol)を含むDMSO(30mL)を18時間、90°Cで攪拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、次いで、水と酢酸エチルの間に分配した。層を分離させ、水層を酢酸エチルで再度抽出した(2回)。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、濃縮して紫色の固体を得た。粗製物質をセライトに事前吸着させ、ヘプタン中の酢酸エチル勾配(0~50%酢酸エチル)で溶離するクロマトグラフィーを行った(DCVC)。同様に、フラクションを合わせ、DCM及びPEから再結晶化させ、6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-2-オン(24)を2つの生成物の無色の固体として得た(1.33g、55%)。mp 178.5~181.4°C。<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.61 (br s, 1H), 7.46 (d, 1H, J 7.4Hz), 7.30 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, J 7.4Hz), 3.53 (s, 2H), 1.32 (s, 12H)。

【0235】

(E)-3-(3-アミノ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(23)の生成

3-ホルミルビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(14)(3.80g、11.50mmol)及びジエチル(2-アミノ-2-オキソエチル)ホスホネート(18)(2.25g、11.50mmol)を無水THF(100mL)に溶解させ、粉末水酸化ナトリウム(0.92g、23.00mmol)の激しく攪拌した懸濁液にゆっくりと添加した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物をブラインと酢酸エチルの間に分配した。黄色の副生成物を濾過によって除去し、層を分離させた。有機層を濃縮し、次いで、ヘプタン中の酢酸エチル勾配(0~20%酢酸エチル)で溶離するクロマトグラフィー(DCVC)によって精製し、次いで、DCM及びPEから再結晶化させ、(E)-3-(3-アミノ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(23)をベージュ色の固体(0.82g、19%)として得た。mp 130.6~132.3°C。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.09-8.04 (m, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.65-7.41 (m, 6H), 7.33 (br s, 1H), 6.93 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>trans</sub> 16Hz). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 165.6, 146.4, 141.1, 138.0, 130.0, 129.5, 129.1, 128.6, 128.4, 127.7, 127.1, 126.4, 122.8, 118.1 (q, J 321Hz). EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> · 371.0420, C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub><sup>3</sup>Sの計算値 371.0434. EIMS: m/z 371 (M<sup>+</sup> ·, 62%), 195 (100), 167 (100)。

【0236】

(E)-3-(4-(2-オキシンドリン(oxindolin)-6-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アクリルアミド(25)の生成

P5の生成に使用した方法に従って、(E)-3-(3-アミノ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(23)(0.50g、1.35mmol)、6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)インドリン-2-オン(24)(0.43g、1.68mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.100g、0.09mmol)及び水性炭酸ナトリウム(1M)(3.0mL、3.00mmol)を含むトルエン(10mL)及びエタノール(2mL)から調製した。粗製物質を水溶液後処理から濾過によって回収し、次いで、DCM及びメタノール中での摩碎によって精製し、(E)-3-(4-(2-オキシンドリン-6-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アクリルアミド(25)を薄いレモン色の針状物(0.36g、75%)として得た。mp 263~267°C (Dec.). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.47 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.57-7.37 (m, 5H), 7.46 (br s, 1H), 7.32 (d, 1H, J 7.6Hz), 7.12 (br s, 1H), 6.89 (d, 1H, J 7.6Hz), 6.80-6.72 (m, 2H), 3.55 (s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 177.4, 166.5, 143.9, 141.1, 139.6, 139.4, 138.8, 137.4, 133.1, 130.9, 129.0, 127.8, 127.6, 126.8, 125.3, 124.4, 124.3, 123.7, 122.6, 110.1, 35.6. EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> · 354.1356, C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の計算値 354.1363. EIMS: m/z 354 (M<sup>+</sup> ·, 13%), 310 (100), 309 (43)。

【0237】

3-(4-(2-オキソインドリン-6-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパンアミド(T25)の

10

20

30

40

50

## 生成

T18の生成に使用した方法に従って、(E)-3-(4-(2-オキシンドリン-6-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アクリルアミド(25)(0.11g、0.30mmol)及び10%パラジウム炭素(50重量%含水)を含むメタノール(30mL)から調製した。濾液を濃縮し、3-(4-(2-オキシンドリン-6-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパンアミド(T25)を薄い黄色の固体(0.96g、89%)として得た。mp 219~222。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.44 (s, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.56-7.43 (m, 3H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.31-7.19 (m, 3H), 6.94-6.87 (m, 1H), 6.80-6.71 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.84 (t, 2H, J 7.9Hz), 2.31 (t, 2H, J 7.9Hz). <sup>13</sup>C NMR (50MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 176.5, 173.4, 143.8, 140.6, 140.2, 140.0, 139.2, 139.1, 130.3, 128.9, 127.4, 127.3, 126.7, 124.6, 124.2 (2つのシグナルは一致), 121.9, 109.7, 36.2, 35.6, 28.2. EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> · 356.153 10 C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Nの計算値 356.1531. EIMS: m/z 356 (M<sup>+</sup> ·, 100%), 297 (70). HPLC純度 (35% ACN / 0.1% TFA, 256 nm): 97.57%。

### 【0238】

#### 実施例20

##### T31の合成

T31の調製で使用した合成経路を図10に示す。簡単に説明すると、3-ホルミルビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(14)をベンゾイミダゾロンピナコールボロン酸エステル(24)とクロスカップリングさせ、ベンゾイミダゾロン(28)を生成させ、次いで、これをジエチル(カルバモイルメチル)ホスホネート(18)とのホーナー-ウォッズワース-エモンズ反応に供し、ベンゾイミダゾロンアクリルアミド(29)を得た。その後、化合物29の水素添加によりT31を得た。

### 【0239】

4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド(28)の生成

2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-ボロン酸ピナコールエステル(24)(574mg、2.2mmol)、3-ホルミルビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホネート(14)(663mg、2.0mmol)及び炭酸ナトリウム(426mg、4.0mmol)を含む脱気したジオキサン/エタノール/H<sub>2</sub>O(5:1:1、20mL)の懸濁液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(16mg、0.1mmol)を添加した。反応は、密封チューブ内で、2時間110 °Cで加熱した。TLC(1:2 DCM;PE)による分析からは、トリフレートが消費されたことが示された。反応物を濃縮乾固し、次いで、等量のDCMと水を取り、20分間激しく攪拌し、すべての塊を確実に崩壊させ、微細な沈殿物を生じさせた。固体をブーフナー漏斗上の硬質無灰濾紙(540)を通して濾過により回収し、DCM及び水で完全に洗浄した。固体を40 °Cで真空乾燥し、4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド(28)(365mg、58%)を薄い黄色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.82 (brs, 2H), 9.95 (s, 1H), 8.15-7.96 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.68-7.36 (m, 4H), 7.12-6.95 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (50MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 192.1, 155.4, 144.6, 139.1, 138.7, 133.7, 131.8, 131.7, 130.1, 130.0, 129.2, 128.0, 126.7, 125.1, 122.9, 109.7, 108.4 (1つのシグナルは認められず). EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> · 314.1050, C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>の計算値314.1055. EIMS: m/z 314 (M<sup>+</sup> ·, 100%).

### 【0240】

(E/Z)-3-(4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アクリルアミド(29)の生成

4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルバルデヒド(28)(350mg、1.1mmol)及びジエチル(カルバモイルメチル)ホスホネート(18)(217mg、1.1mmol)を無水THF(15mL)に溶解し、粉末KOH(125mg、2.2mmol)を含むTHF(10mL)の激しく攪拌した懸濁液にゆっくりと加えた。反応は、アルゴン雰囲気下で1時間、室温にて攪拌した。TLC(1:99のメタノール:DCM)による分析からは、カルバルデヒドが消費されたことが示された。THFを減圧下で除去し、残留物を等量のDCM及び水を取り、30分間、

10

20

30

40

50

激しく攪拌し、すべての塊を確実に崩壊させ、微細な沈殿物を生じさせた。固体をブーフナー漏斗上の硬質無灰濾紙(540)を通して濾過により回収し、DCM及び水で完全で洗浄した。固体を40℃で真空乾燥し、(E/Z)-3-(4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アクリルアミド(29)(247mg、56%)を黄色/茶色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.74 (brs, 1H), 10.70 (brs, 1H), 7.93 (d, 1H, J 1.8), 7.80-7.67 (m, 3H), 7.58-7.34 (m, 6H), 7.14-6.98 (m, 2H), 6.94-6.83 (m, 2H), 6.74 (d, 1H, J 15.8Hz). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 166.6, 155.4, 141.5, 139.5, 139.1, 137.8, 133.1, 131.7, 131.2, 129.8, 129.3, 129.0, 127.7, 127.5, 126.7, 124.4, 123.4, 122.4, 109.5, 108.3. EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> · 355.1 315, C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>の計算値 355.1315. EIMS: m/z 355 (M<sup>+</sup> · , 31%).

10

#### 【0241】

3-(4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパンアミド(T31)の生成

(E/Z)-3-(4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アクリルアミド(29)(240mg、0.7mmol)及び10%パラジウム炭素(50重量%含水、100mg)を含むメタノール(20mL)を、2時間50psiの水素雰囲気下において室温で攪拌した。反応混合物はGF紙を通して重力濾過し、メタノールで完全に洗浄し、次いで、濃縮した。分取HPLC(55%メタノール/H<sub>2</sub>O、70mL/分、280nm、300 × 40mm Deltaprep C18カラム)によって精製し、3-(4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)プロパンアミド(T31)(177mg、73%)をピンク色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.67 (d, 2H, J 7.8Hz), 7.69 (m, 2H), 7.60 (d, 1H, J 1.9Hz), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.99 (d, 1H, J 7.8Hz), 6.90 (dd, 1H, J 1.6, 7.9Hz), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.74 (brs, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.30 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 173.4, 155.4, 140.9, 140.0, 139.3, 138.8, 133.1, 130.6, 129.7, 128.9, 128.8, 127.3, 127.2, 126.6, 124.1, 121.3, 109.0, 108.1, 36.1, 28.3. EIMS: m/z 実測値: M<sup>+</sup> · 357.1469, C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>の計算値 357.1472. EIMS: m/z 357 (M<sup>+</sup> · , 30%). HPLC純度 (40% ACN / H<sub>2</sub>O, 282 nm): 94.51%.

20

#### 【0242】

実施例21

30

#### インピトロでのスクリーニング

xCELLigence SPシステム(Roche)を使用して、試験化合物でA10胚期血管平滑筋細胞(ATCC、CRL-1476)を処置した後の細胞インピーダンス(細胞指標)の変化を測定した。このインピトロアッセイは、下記の実施例22に記載の動物モデルにおいて得られた血圧データと相関しており、そのため、多数の化合物のより迅速なスクリーニングに使用することができる。このインピトロ細胞系の実験システムにおいて、負性インピーダンスプロファイルはラットにおける血圧低下と相関している。インピーダンスの低下は血管拡張と関連しており、インピーダンスの増加は血管収縮と関連している(Stallaert W, Dorn JF, van der Westhuizen E, Audet M & Bouvier M. Impedance responses reveal -adrenergic signaling pluridensitometry and allow classification of ligands with distinct signalling profiles PLoS ONE 2012; 7(1):e29420, doi:10.1371/journal.pone.0029420)。

40

#### 【0243】

簡単に説明すると、細胞培養培地50 μl(37℃の10%ウシ胎児血清を補充したDMEM低グルコース)をE-Plate 96(Roche)の各ウェルに加え、各ウェルのバックグラウンドインピーダンスを測定した。次いで、50 μlのA-10細胞懸濁液(10,000細胞/ウェル)をE-Plate 96の適切なウェルに添加した。細胞指標は、細胞培養インキュベータ内のRTCA SPステーション内で、E-Plate 96の各ウェルについてモニターした。5%CO<sub>2</sub>及び95%湿度で16~20時間、一晩インキュベーションした後、100 μlの試験化合物溶液(試験化合物はDMSO中で調製し、0.25%の最終DMSO濃度まで細胞培養培地で希釈した)をE-Plate 96の適切なウェルに加え、化合物処置後直ちに、細胞指標値を3時間、20秒毎に測定した。細胞指標値は、ビヒクル

50

処置した細胞の細胞指標を減算することによりベースライン補正を行い、化合物添加直前の時点における細胞指標で除算することにより正規化した。時間の関数としてのベースラインに正規化した細胞指標は、RocheのRTCAソフトウェアを使用してプロットされる。

#### 【0244】

化合物は、血管平滑筋細胞と相互作用し、これらの細胞を弛緩させて血管拡張及び血圧の低下をもたらすことによって血圧低下を達成することができる。これらは、直接血管拡張薬と呼ばれる。A10血管平滑筋細胞に関する負性インピーダンス応答は、試験化合物が直接血管拡張薬であることを示す(図11)。

#### 【0245】

また、xCELLigence SPシステム(Roche)を使用して、試験化合物でウシ大動脈内皮細胞(European Collection of Cell Cultures)で処置した後の細胞インピーダンス(細胞指標)の変化も測定した。使用した方法は、10%の代わりに15%のウシ胎児血清を補充した細胞培養培地を用いる以外、上述のA10胚期血管平滑筋細胞に関するものと同様である。10

#### 【0246】

化合物は血管内皮細胞と相互作用して物質、例えば、一酸化窒素及び内皮由来過分極因子の放出を引き起こし、次いで、それが血管平滑筋細胞に作用して血管拡張を引き起こし、血圧を低下させることができる。このような化合物は、間接血管拡張薬と呼ばれる。ウシ大動脈内皮細胞に関する負性インピーダンス応答は、試験化合物が間接血管拡張薬であることを示す(図12)。20

#### 【0247】

### 実施例22

#### インビボでのスクリーニング

##### 経口試験

14週齢のSHR(2.2%塩分食;Glen Forrest Stockfeeders)を無作為に、ゼロ時間対照、飲用液中の試験化合物処置(100又は500pmol/kg/分)又は対照飲用液(脱イオン蒸留水中5%エタノール)に割り当てた(各群n=5)。ゼロ時間対照群に割り当てられたラットに麻酔をかけ、それらの心臓と腎臓を回収した。一方、対照及び試験化合物処置に割り当てられたラットは週に2回秤量し、それらの飲用液の摂取をモニターして、4週間の試験期間にわたって一定の用量が維持されるように飲用液中の試験化合物濃度を調整した。血圧は、テールカフ式(tail cuff)プレチスマグラフィーによって週に2回測定した(PowerLab, ADInstruments, Castle Hill, NSW, Australia)。30 4週間後、ラットに麻酔をかけ、線維症定量のため、それらの心臓と腎臓を回収した。

#### 【0248】

##### 線維症の定量

組織線維症を定量するため、厚さ3mm以下の組織切片を24時間10%緩衝ホルマリンで固着させ、処理し、パラフィンに包埋した。3ミクロンの横断切片は、マッソントリクローム染色法を使用して染色した。横断切片から倍率20倍で最低20種の無作為フィールド(それぞれ2レベルで5種)をデジタル化し、線維症の程度は、Image-Pro Plus V.7 (Media Cybernetics, Bethesda, MD, USA)を使用して、それぞれのデジタル画像のフィールド面積の百分比として決定し、次いで、それぞれのラットの組織に関する線維症のレベルを決定するため平均した。40

#### 【0249】

##### 結果

100又は500pmol/kg/分のT1、T2、T20、T31、T48又はT70で経口的に4週間処置した後の2.2%塩分食の動物で観察された平均収縮期血圧の結果は、対照と比べ、血圧低下を示した(図13)。また平均拡張期血圧も、T1、T2、T31及びT70に関し、対照と比べて低下した。

#### 【0250】

T1、T2、T20、T31、T48及びT70に関する平均収縮期血圧の結果を、A10血管平滑筋細胞(図14)及びウシ大動脈内皮細胞(図15)での化合物のベースラインに正規化した細胞指標と比較したところ、インビボでの結果とインビトロでの結果の間に相関が示された。50

**【 0 2 5 1 】**

2.2%塩分食の18週齢SHRにおける500pmol/kg/分のT1、T2、T20、T31、T48又はT70で経口的に4週間処置した後の心臓の線維症は、対照に比べて減少している(図16)。

**【 0 2 5 2 】**

2.2%塩分食の18週齢SHRにおける500pmol/kg/分のT1、T2、T20、T31、T48又はT70で経口的に4週間処置した後の腎臓の線維症は、対照に比べて減少している(図17)。

**【 0 2 5 3 】**

ウシ大動脈内皮細胞におけるT1、T2、T20、T31、T48及びT70のベースラインに正規化した細胞指標を、化合物に関する心筋線維症の結果(図18)及び腎線維症の結果(図19)と比較したところ、インビボでの結果とインビトロでの結果の間に相関が示された。 10

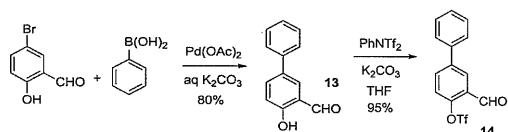
**【 0 2 5 4 】**

対照ラット(A)又は2.2%塩分食において500pmol/kg/分のT1(B)、T2(C)、T20(D)若しくはT31(e)で4週間処置したラットの心臓由来組織切片(図20)からは、対照が、大きな血管周囲で対角線状に上方及び外側に延びている、右側下方四分の一において薄灰色のバンドのように見える広汎性線維症(矢印を参照)、並びに顕微鏡写真の全体にわたって少量存在する多くの筋線維(筋線維は散在性の濃い灰色の領域として見える)を有していることが明らかであった。T1、T2、T20及びT31で処置したラットから得た切片においては、線維症の散在性領域は存在せず、筋線維は断面において濃い灰色の色合いが変化しているように見える。

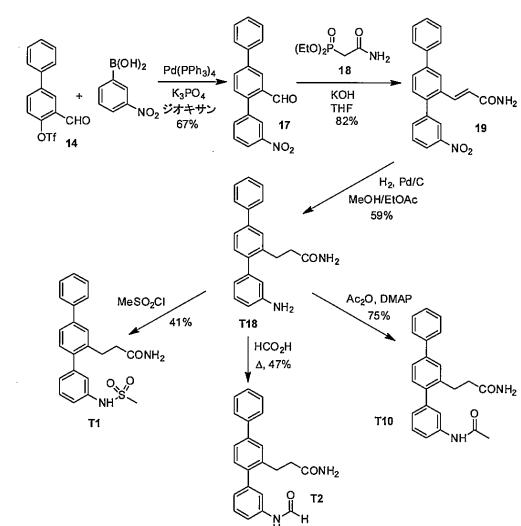
**【 0 2 5 5 】**

対照ラット(A)又は2.2%塩分食において500pmol/kg/分のT1(B)、T2(C)、T20(D)若しくはT31(e)で4週間処置したラットの腎臓由来組織切片(図21)からは、対照が、すべての管を完全に囲んでいる厚い明るい灰色のバンドとして見える広汎性線維症を有しているが、一方、中央においては2本の管が判読できなかった(矢印)ことが示された。T1、T2、T20及びT31で処置したラットから得た切片においては、線維症は、全部ではなく一部の管を完全に囲んでいる薄いバンドにまで軽減していた。 20

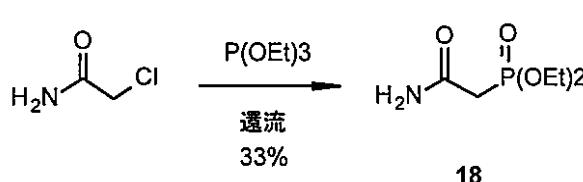
【図1】



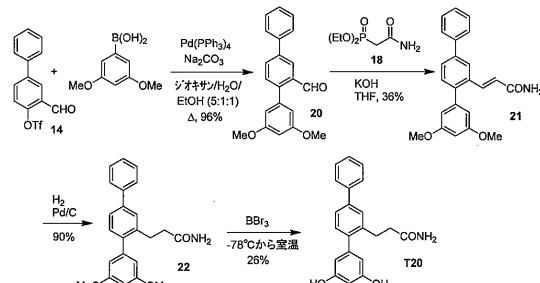
【図2】



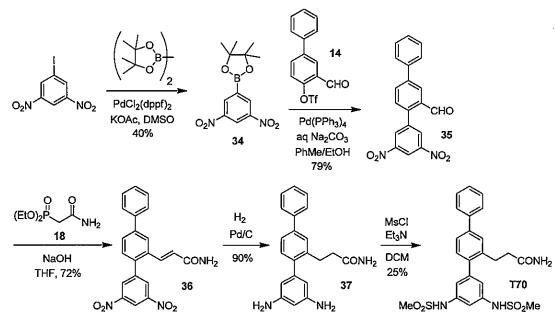
【図3】



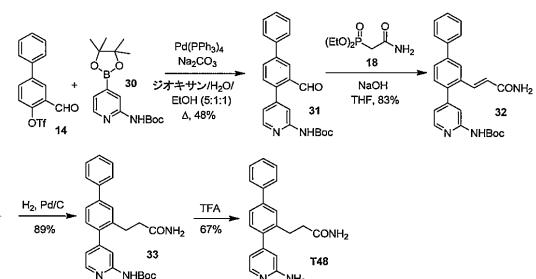
【図4】



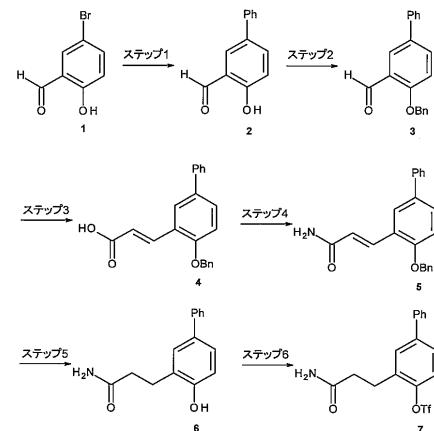
【図5】



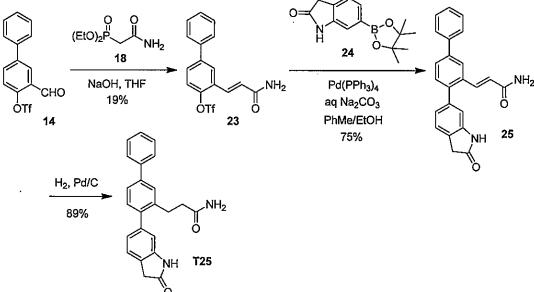
【図6】



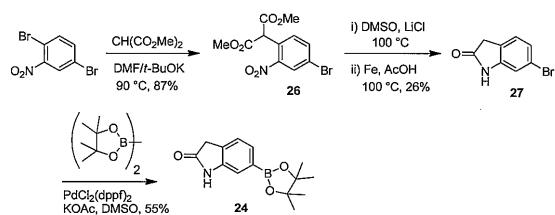
【図7】



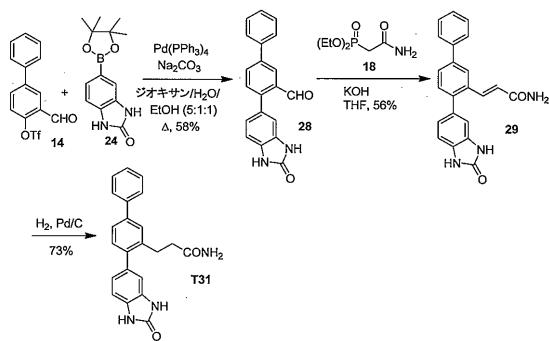
【図8】



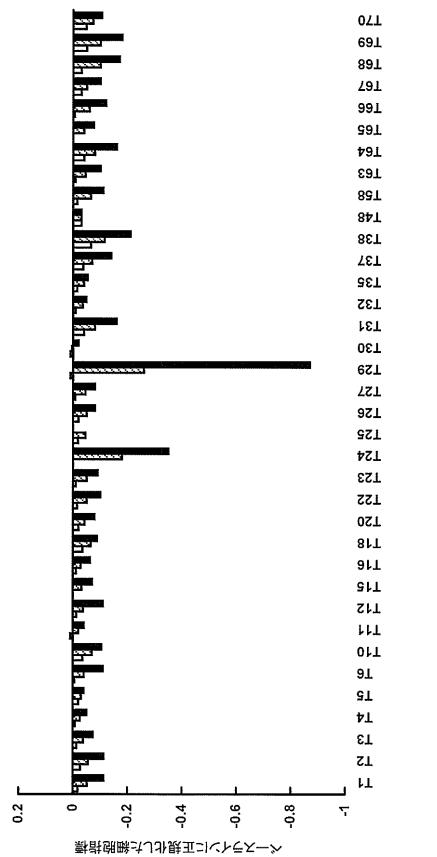
【図9】



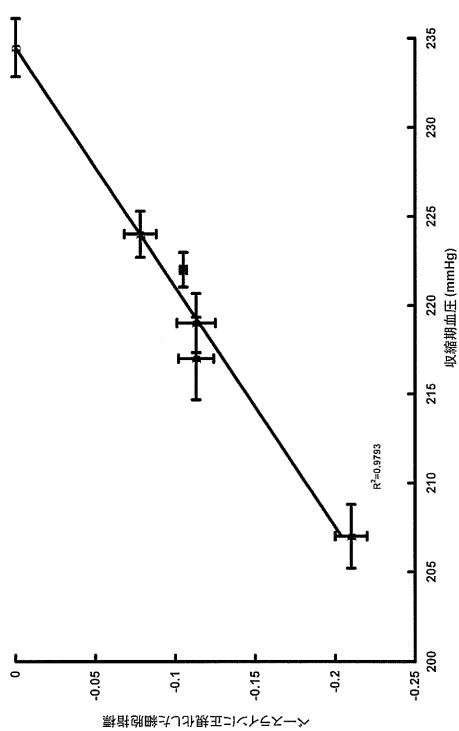
【図10】



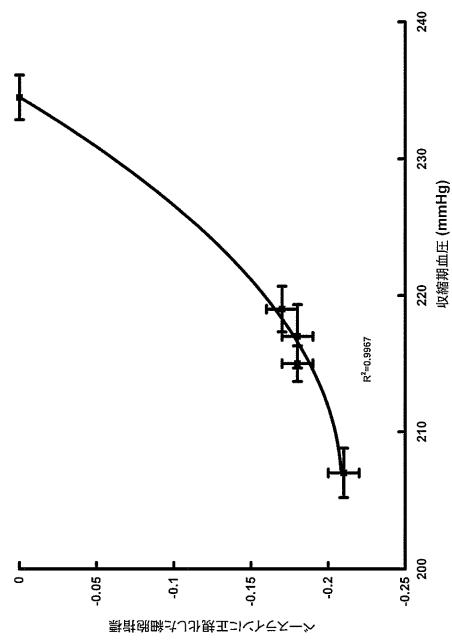
【図11】



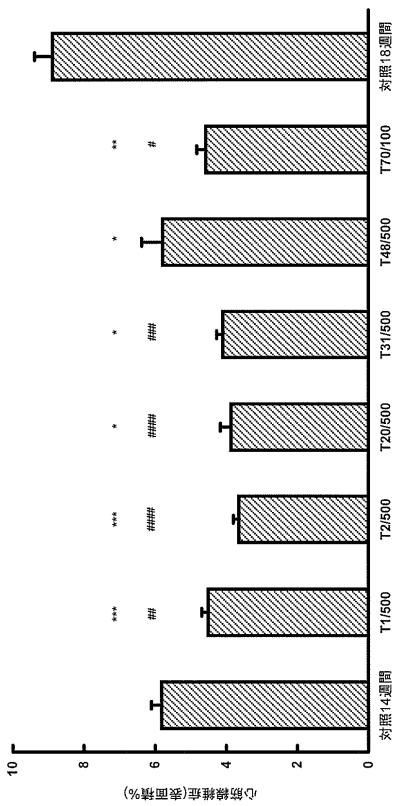
【図14】



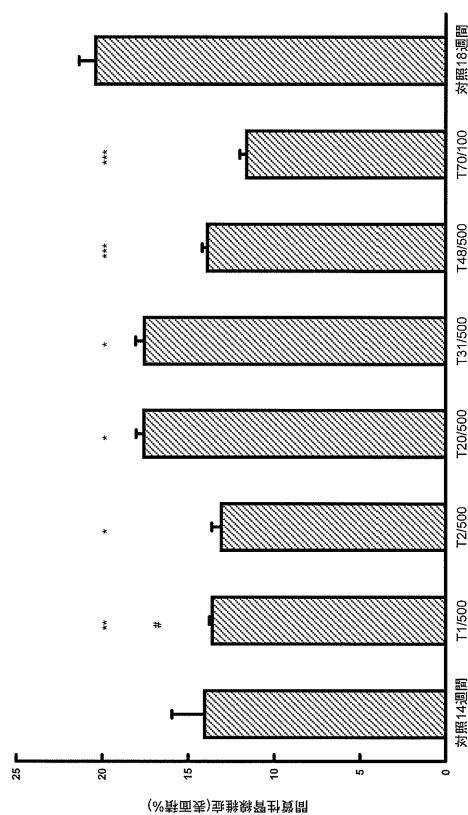
【図15】



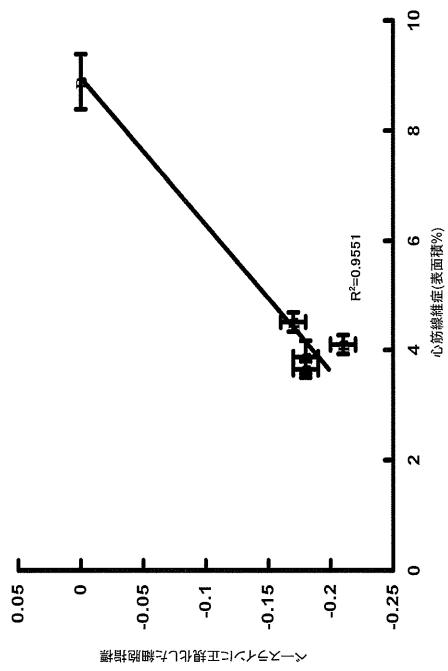
【図16】



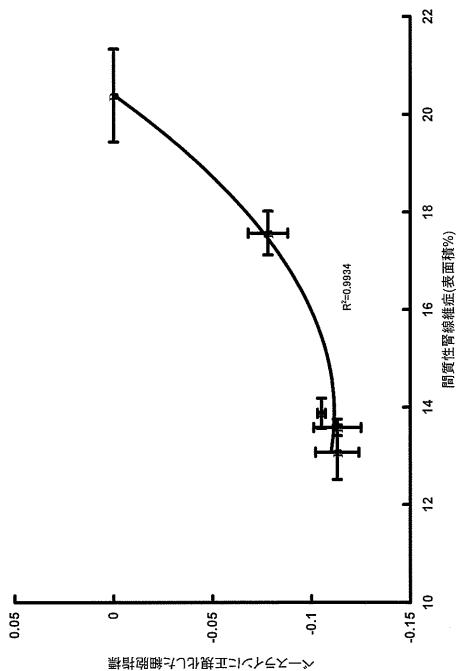
【図17】



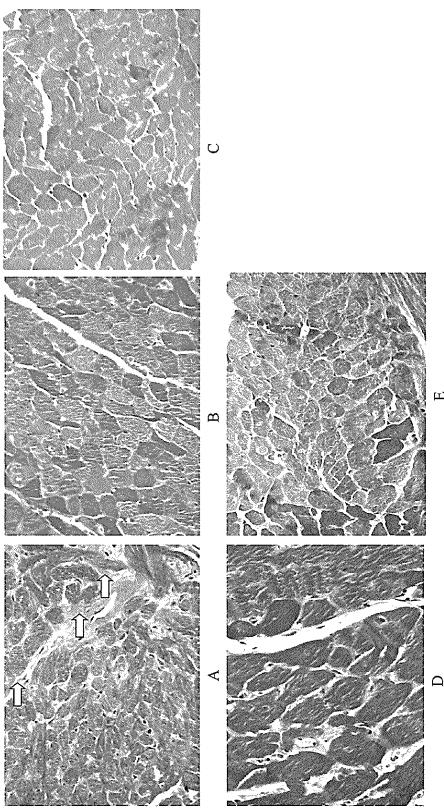
【図18】



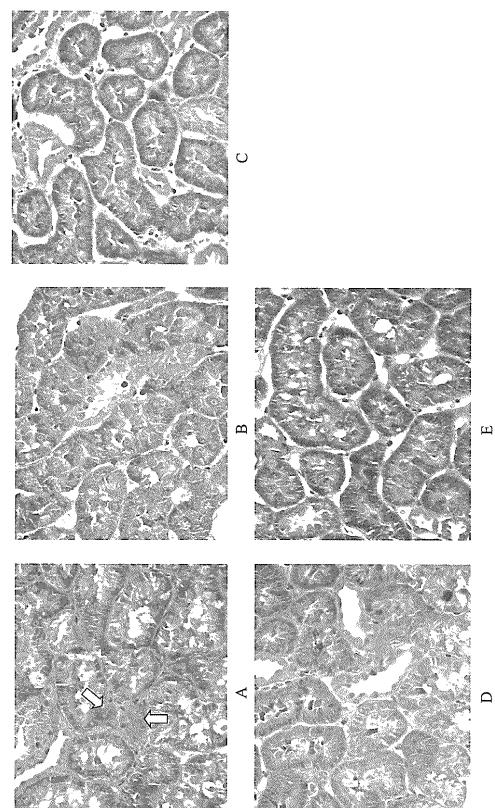
【図19】



【図20】



【図21】



## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.               | F I             |
|---------------------------|-----------------|
| C 0 7 C 261/04 (2006.01)  | C 0 7 C 261/04  |
| C 0 7 C 237/20 (2006.01)  | C 0 7 C 237/20  |
| C 0 7 D 209/18 (2006.01)  | C 0 7 D 209/18  |
| C 0 7 D 209/34 (2006.01)  | C 0 7 D 209/34  |
| C 0 7 D 263/58 (2006.01)  | C 0 7 D 263/58  |
| C 0 7 D 277/68 (2006.01)  | C 0 7 D 277/68  |
| C 0 7 D 235/26 (2006.01)  | C 0 7 D 235/26  |
| C 0 7 D 215/227 (2006.01) | C 0 7 D 215/227 |
| C 0 7 D 235/10 (2006.01)  | C 0 7 D 235/10  |
| C 0 7 D 235/06 (2006.01)  | C 0 7 D 235/06  |
| C 0 7 D 231/56 (2006.01)  | C 0 7 D 231/56  |
| C 0 7 D 249/18 (2006.01)  | C 0 7 D 249/18  |
| C 0 7 D 213/73 (2006.01)  | C 0 7 D 213/73  |
| A 6 1 K 31/404 (2006.01)  | A 6 1 K 31/404  |
| A 6 1 K 31/424 (2006.01)  | A 6 1 K 31/424  |
| A 6 1 K 31/428 (2006.01)  | A 6 1 K 31/428  |
| A 6 1 K 31/4184 (2006.01) | A 6 1 K 31/4184 |
| A 6 1 K 31/4704 (2006.01) | A 6 1 K 31/4704 |
| A 6 1 K 31/416 (2006.01)  | A 6 1 K 31/416  |
| A 6 1 K 31/4192 (2006.01) | A 6 1 K 31/4192 |
| A 6 1 K 31/4418 (2006.01) | A 6 1 K 31/4418 |
| A 6 1 K 31/18 (2006.01)   | A 6 1 K 31/18   |
| A 6 1 K 31/167 (2006.01)  | A 6 1 K 31/167  |
| A 6 1 K 31/17 (2006.01)   | A 6 1 K 31/17   |
| A 6 1 K 31/27 (2006.01)   | A 6 1 K 31/27   |
| A 6 1 K 31/277 (2006.01)  | A 6 1 K 31/277  |
| A 6 1 K 31/165 (2006.01)  | A 6 1 K 31/165  |
| A 6 1 P 9/12 (2006.01)    | A 6 1 P 9/12    |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)   | A 6 1 P 43/00   |
| A 6 1 P 9/00 (2006.01)    | A 6 1 P 9/00    |
| A 6 1 P 13/12 (2006.01)   | A 6 1 P 13/12   |
|                           | B               |
|                           | Z               |
|                           | 5 0 1           |

(74)代理人 100169971

弁理士 菊田 尚子

(74)代理人 100176197

弁理士 平松 千春

(72)発明者 ダガン, カレン アネット

オーストラリア国 2031 ニュー サウス ウエールズ, クロブリー, サーフサイド アベニ  
ュー 9

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特開2012-012376 (JP, A)

特表2010-513299 (JP, A)

特表2010-531841 (JP, A)

特表2008-509965 (JP, A)

米国特許出願公開第2010/0144734 (US, A1)

米国特許出願公開第2003/0162824(US, A1)  
Chemistry - A European Journal, 2013年, 19, 2442-2449

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 233/54  
C07C 237/20  
C07C 261/04  
C07C 271/28  
C07C 275/40  
C07C 307/10  
C07C 311/08  
C07D 209/18  
C07D 209/34  
C07D 213/73  
C07D 215/227  
C07D 231/56  
C07D 235/06  
C07D 235/10  
C07D 235/26  
C07D 249/18  
C07D 263/58  
C07D 277/68  
A61K 31/165~4704  
A61P 9/00~12  
A61P 13/12  
A61P 43/00

CAPLUS/REGISTRY(STN)