

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5883794号
(P5883794)

(45) 発行日 平成28年3月15日 (2016. 3. 15)

(24) 登録日 平成28年2月12日 (2016. 2. 12)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 59/11 (2006. 01)
 C O 7 C 69/73 (2006. 01)
 C O 7 C 67/343 (2006. 01)
 C O 7 C 69/732 (2006. 01)
 C O 7 C 59/115 (2006. 01)

C O 7 C 59/11 C S P
 C O 7 C 69/73 Z N A
 C O 7 C 67/343
 C O 7 C 69/732 Z
 C O 7 C 59/115

請求項の数 18 (全 86 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-535688 (P2012-535688)
 (86) (22) 出願日 平成22年11月5日 (2010. 11. 5)
 (65) 公表番号 特表2013-510077 (P2013-510077A)
 (43) 公表日 平成25年3月21日 (2013. 3. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/006757
 (87) 国際公開番号 W02011/054530
 (87) 国際公開日 平成23年5月12日 (2011. 5. 12)
 審査請求日 平成25年11月5日 (2013. 11. 5)
 (31) 優先権主張番号 61/258, 432
 (32) 優先日 平成21年11月5日 (2009. 11. 5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 511019546
 フィブロスタチン ソシエダ リミターダ
 FIBROSTATIN, SOCIEDA
 D LIMITADA
 スペイン国 E-46005 バレンシア
 セー/ コンデ デ アルテア 8-7
 (74) 代理人 100068755
 弁理士 恩田 博宣
 (74) 代理人 100105957
 弁理士 恩田 誠
 (74) 代理人 100142907
 弁理士 本田 淳

最終頁に続く

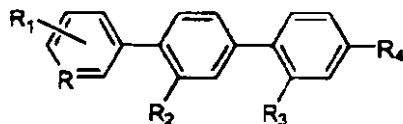
(54) 【発明の名称】 擬似Q2ペプチドを用いるGPBP抑制

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次式の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【化1】

(ここで、RはNおよびCR₅から選択され、

R₅は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁–C₆アルキル、ハロ (C₁–C₆アルキル)、C₁–C₆アルコキシ、ハロ (C₁–C₆アルコキシ)、アミノ、(C₁–C₆アルキル)アミノ、ジ(C₁–C₆アルキル)アミノ、ヒドロキシ(C₁–C₆アルキル)、および (C₁–C₆アルコキシ) C₁–C₆アルキルからなる群から選択され、

R₁は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁–C₆アルキル、ハロ (C₁–C₆アルキル)、C₁–C₆アルコキシ、またはハロ (C₁–C₆アルコキシ)であり、

R₂は、C₁–C₆アルキル、ハロ (C₁–C₆アルキル)、C₁–C₆アルコキシ、ハロ (C₁–C₆アルコキシ)、ヒドロキシ (C₁–C₆アルキル)、(C₁–C₆アル

コキシ) C_1-C_6 アルキル, ホルミル (C_0-C_6 アルキル), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, または $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ) であり、

R_3 は、 C_1-C_6 アルキル, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ), $-CH=CH-C(O)OH$, または $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ) であり、

R_4 は、ヒドロキシ, ハロゲン, C_1-C_6 アルコキシ, ハロ (C_1-C_6 アルコキシ), または ベンジルオキシである。)

【請求項 2】

R は N および CR_5 から選択され、

R_5 は、水素, ハロゲン, ヒドロキシ, C_1-C_6 アルキル, ハロ (C_1-C_6 アルキル), C_1-C_6 アルコキシ, および ハロ (C_1-C_6 アルコキシ) からなる群から選択され、

R_1 は、水素, ハロゲン, ヒドロキシ, C_1-C_6 アルキル, ハロ (C_1-C_6 アルキル), C_1-C_6 アルコキシ, または ハロ (C_1-C_6 アルコキシ) であり、

R_2 は、 C_1-C_6 アルキル, ハロ (C_1-C_6 アルキル), ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル), (C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル, または ホルミル (C_0-C_6 アルキル) であり、

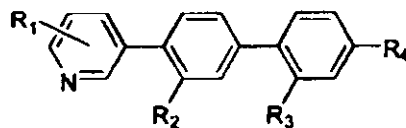
R_3 は、 C_1-C_6 アルキル, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ), $-CH=CH-C(O)OH$, または $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ) であり、

R_4 は、ヒドロキシ, ハロゲン, C_1-C_6 アルコキシ, ハロ (C_1-C_6 アルコキシ), または ベンジルオキシである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

次式の 請求項 1 または 2 に記載の化合物。

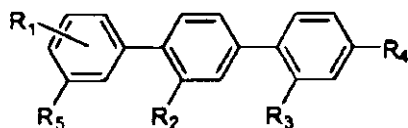
【化 2】



【請求項 4】

次式の 請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【化 3】



【請求項 5】

R_1 は水素である 請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R_2 は、 C_1-C_6 アルキル, ハロ (C_1-C_6 アルキル), または ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル) である 請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R_3 は、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)OH$ または $-(CH_2)_{1-2}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ) である 請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R_4 は、ヒドロキシまたは C_1-C_6 アルコキシである 請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に

10

20

30

40

50

記載の化合物。

【請求項 9】

R₅ は、C₁ - C₆ アルキル、ハロ (C₁ - C₆ アルキル)、C₁ - C₆ アルコキシ、またはハロ (C₁ - C₆ アルコキシ) である 請求項 1 および 4 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R₅ は、存在する場合、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁ - C₆ アルキル、ハロ (C₁ - C₆ アルキル)、C₁ - C₆ アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆ アルコキシ)、アミノ、(C₁ - C₆ アルキル) アミノ、ジ (C₁ - C₆ アルキル) アミノ、ヒドロキシ (C₁ - C₆ アルキル)、および (C₁ - C₆ アルコキシ) C₁ - C₆ アルキル からなる群から選択され、

10

R₁ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - C₆ アルキル、ハロ (C₁ - C₆ アルキル)、C₁ - C₆ アルコキシ、またはハロ (C₁ - C₆ アルコキシ) であり、

R₂ は、C₁ - C₆ アルキル、ハロ (C₁ - C₆ アルキル)、ヒドロキシ (C₁ - C₆ アルキル)、(C₁ - C₆ アルコキシ) C₁ - C₆ アルキル、またはホルミル (C₀ - C₆ アルキル) であり、

R₃ は、- (CH₂)₁₋₂ - C (O) OH、- (CH₂)₁₋₂ - C (O) (C₁ - C₆ アルコキシ)、- CH = CH - C (O) OH、または - CH = CH - C (O) (C₁ - C₆ アルコキシ) であり、

R₄ は、ヒドロキシ、C₁ - C₆ アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆ アルコキシ)、または ベンジルオキシ である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 11】

R₁ は、水素であり、

R₂ は、C₁ - C₆ アルキル、ハロ (C₁ - C₆ アルキル)、ヒドロキシ (C₁ - C₆ アルキル)、またはホルミル (C₁ - C₆ アルキル) であり、

R₃ は、- (CH₂)₁₋₂ - C (O) OH、または - (CH₂)₁₋₂ - C (O) (C₁ - C₆ アルコキシ) であり、

R₄ は、ヒドロキシまたは C₁ - C₆ アルコキシであり、

R₅ は、存在する場合、C₁ - C₆ アルキル、ハロ (C₁ - C₆ アルキル)、C₁ - C₆ アルコキシ、またはハロ (C₁ - C₆ アルコキシ) である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 12】

R は、N および C R₅ から選択され、

R₅ は、存在する場合、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁ - C₆ アルキル、ハロ (C₁ - C₆ アルキル)、C₁ - C₆ アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆ アルコキシ)、アミノ、(C₁ - C₆ アルキル) アミノ、ジ (C₁ - C₆ アルキル) アミノ、ヒドロキシ (C₁ - C₆ アルキル)、および (C₁ - C₆ アルコキシ) C₁ - C₆ アルキル からなる群から選択され、

R₁ は、水素であり、

R₂ は、C₁ - C₆ アルキルであり、

R₃ は、- (CH₂)₁₋₂ - C (O) OH であり、

R₄ は、C₁ - C₆ アルコキシである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 13】

R は、N および C R₅ から選択され、

R₅ は、存在する場合、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁ - C₆ アルキル、ハロ (C₁ - C₆ アルキル)、C₁ - C₆ アルコキシ、ハロ (C₁ - C₆ アルコキシ)、アミノ、(C₁ - C₆ アルキル) アミノ、ジ (C₁ - C₆ アルキル) アミノ、ヒドロキシ (C₁ - C₆ アルキル)、および (C₁ - C₆ アルコキシ) C₁ - C₆ アルキル からなる群から選択され、

R₁ は、水素であり、

50

R₂ は、メチルであり、

R₃ は、 $-(CH_2)_2-C(O)OH$ であり、

R₄ は、メトキシである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

エチル(E)-3-[4'-'- (ベンジルオキシ)-2'-ホルミル-3-メチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-'-イル] アクリラート;

エチル3-[4'-'-ヒドロキシ-2'-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-'-イル] プロピオナート;

3-[4'-'-ヒドロキシ-2'-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-'-イル] プロパン酸;

エチル3-[2'-(フルオロメチル)-4'-'-ヒドロキシ-3-メチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-'-イル] プロピオナート;

エチル3-[2'-(ヒドロキシメチル)-4'-'-メトキシ-3-メチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-'-イル] プロピオナート;

3-[4'-'-ヒドロキシ-2'-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-'-イル] プロパン酸;

3-[4-ヒドロキシ-3'-(ヒドロキシメチル)-4'-(ピリジン-3-イル) ビフェニル-2-イル] プロパン酸;

3-[4'-'-ヒドロキシ-2'-'-イソプロピル-3-メチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-'-イル] プロパン酸;

(E)-エチル3-[4'-'- (ベンジルオキシ)-2'-ホルミル-3-(トリフルオロメチル)-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-'-イル] アクリラート;

(E)-エチル3-[4-(ベンジルオキシ)-3'-ホルミル-4'-(ピリジン-3-イル) ビフェニル-2-イル] アクリラート;

エチル3-[4'-'-ヒドロキシ-2', 3-ジメチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-'-イル] プロピオナート;

エチル3-[4'-'-ヒドロキシ-2'-メチル-3-(トリフルオロメチル)-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-'-イル] プロピオナート;

3-[4'-'-ヒドロキシ-2', 3-ジメチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-'-イル] プロパン酸;

3-[4'-'-ヒドロキシ-2'-メチル-3-(トリフルオロメチル)-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-'-イル] プロパン酸;

エチル3-[4'-'-ヒドロキシ-2'-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-'-イル] プロピオナート;

エチル3-[4-ヒドロキシ-3'-(ヒドロキシメチル)-4'-(ピリジン-3-イル) ビフェニル-2-イル] プロピオナート;

エチル3-[2'-(フルオロメチル)-4'-'-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-'-イル] プロピオナート;

エチル3-[3'-(フルオロメチル)-4-ヒドロキシ-4'-(ピリジン-3-イル) ビフェニル-2-イル] プロピオナート;

3-[2'-(フルオロメチル)-4'-'-ヒドロキシ-3-メチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-'-イル] プロパン酸;

3-[2'-(フルオロメチル)-4'-'-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-'-イル] プロパン酸;

3-[3'-(フルオロメチル)-4-ヒドロキシ-4'-(ピリジン-3-イル) ビフェニル-2-イル] プロパン酸;

エチル(E)-3-[4'-'- (ベンジルオキシ)-2'-(ジフルオロメチル)-3-メチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-'-イル] アクリラート;

エチル(E)-3-[4'-'- (ベンジルオキシ)-2'-(ジフルオロメチル)-3

10

20

30

40

50

3-[2'-メチル-4''-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)-(1,1'; 4',1'')テルフェニル-2''-イル]プロパン酸;

50

3-[2'-(フルオロメチル)-4''-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロパン酸;
 3-[2'-(ジフルオロメチル)-4''-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロパン酸;
 3-[3'-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシ-4'-(ピリジン-3-イル)-ビフェニル-2-イル] プロパン酸;
 3-[4-メトキシ-3'-メチル-4'-(ピリジン-3-イル) ビフェニル-2-イル] プロパン酸;
 3-[3'-(フルオロメチル)-4-メトキシ-4'-(ピリジン-3-イル)-ビフェニル-2-イル] プロパン酸;
 3-[3'-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-4'-(ピリジン-3-イル)-ビフェニル-2-イル] プロパン酸;
 エチル 3-[3, 2'-ジメチル-4''-プロポキシ-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオナート;
 エチル 3-[4''-(エトキシカルボニルメトキシ)-3, 2'-ジメチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオナート;
 エチル 3-[2'-メチル-4''-プロポキシ-3-(トリフルオロメチル)-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオナート;
 3-[3, 2'-ジメチル-4''-プロポキシ-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロパン酸;
 3-[4''-(カルボキシメトキシ)-3, 2'-ジメチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロパン酸;
 3-[2'-メチル-4''-プロポキシ-3-(トリフルオロメチル)-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロパン酸;
 エチル 3-[3'-ホルミル-4-メトキシ-4'-(ピリジン-3-イル) ビフェニル-2-イル] プロピオナート;
 エチル 3-[4, 4''-ジメトキシ-3, 2'-ジメチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオナート;
 3-[4, 4''-ジメトキシ-3, 2'-ジメチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロパン酸;
 エチル (E)-3-[4''-(ベンジルオキシ)-3-ホルミル-2''-イソプロピル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] アクリラート;
 エチル 3-[4''-ヒドロキシ-2''-イソプロピル-3-メチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオナート;
 である化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 15】

3-[4''-メトキシ-3, 2'-ジメチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロパン酸である化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 16】

請求項 1～15 のいずれか一項に記載の化合物と、1つ以上の薬学的に許容されるキャリア、溶媒、アジュバント、または希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 17】

抗体媒介性の疾患、薬剤耐性の癌、炎症、タンパク質のミスフォールディングおよび ER ストレスを媒介とした疾患、およびアポトーシス変異の治療薬の製造のための請求項 1～15 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 18】

抗体媒介性の疾患は、IgA ネフロパシー、全身性紅斑狼瘡、およびグッドパスチャー自己免疫症候群からなる群から選択される、請求項 17 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【0001】

本発明は、擬似Q2ペプチドを用いるGPBP抑制に関する。

【背景技術】

【0002】

基底膜コラーゲンIV[α3(IV)NC1]のα3鎖の非コラーゲン(NC1)ドメインのコンフォメーションは、部分的にはリン酸化に依存する。グッドパスチャー(Goodpasture)抗原結合タンパク質(GPBP)(特許文献1;特許文献2)は従来にはないプロテインキナーゼであり、その超分子アセンブリ時にα3(IV)NC1ドメインのコンフォメーション異性を触媒し、基底膜における複数のα3(IV)NC1コンフォーマーの生成および安定化を生じる。GPBPの発現レベルの増大は、変異した不寛容α3(IV)NC1コンフォーマーの産生に関連付けられており、これによってGoodpasture(「GP」)症候群を媒介する自己免疫応答が伝達される。GP患者では、α3(IV)NC1ドメイン(「Goodpasture抗原」または「GP抗原」)に対する自己抗体によって、急速進行性糸球体腎炎や、多くの場合、肺出血が引き起こされる。これらはGP症候群の2つの基本的な臨床症状である。さらに、GPBPが炎症、アポトーシスおよびタンパク質のフォールディングを調節すること、また、GPBP発現の増大が抗体媒介性の糸球体腎炎(IgAネフロパシー、全身性紅斑狼瘡およびGoodpasture自己免疫症候群)や、タンパク質のミスフォールディングを媒介とした小胞体(ER)ストレスを引き起こすもの(すなわち、パクリタキセル)を含む数々の化学療法薬に対する癌細胞の抵抗を引き起こすことが提案されている。

10

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】国際公開第00/50607号

【特許文献2】国際公開第02/061430号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

したがって、GPBPの阻害剤は、抗体媒介性の疾患、薬剤耐性の癌、炎症、タンパク質のミスフォールディングおよびERストレスを媒介とした疾患、およびアポトーシス変異の治療に有用である。

30

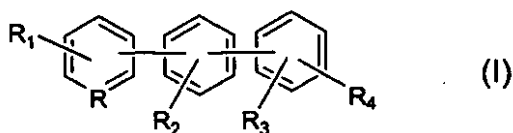
【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の第1の態様では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0006】

【化1】



40

ここで、RはNおよびCR₅から選択され、R₅は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、ハロ(C₁-C₆アルキル)、C₁-C₆アルコキシ、ハロ(C₁-C₆アルコキシ)、アミノ、(C₁-C₆アルキル)アミノ、ジ(C₁-C₆アルキル)アミノ、ヒドロキシ(C₁-C₆アルキル)、(C₁-C₆アルコキシ)C₁-C₆アルキル、アミノ(C₁-C₆アルキル)、スルファニル(C₁-C₆アルキル)、(C₁-C₆アルキル)スルファニル(C₁-C₆アルキル)、-(CH₂)

50

$1-5-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, (アリール) C_2-C_6 アルキル, および (ヘテロアリール) C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され、

R_1 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、ハロ(C_1-C_6 アルキル), C_1-C_6 アルコキシ, ハロ(C_1-C_6 アルコキシ), ヒドロキシ(C_1-C_6 アルキル), (C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル, アミノ(C_1-C_6 アルキル), スルファニル(C_1-C_6 アルキル), または(C_1-C_6 アルキル)スルファニル(C_1-C_6 アルキル)であり、

R_2 は、 C_1-C_6 アルキル, ハロ(C_1-C_6 アルキル), C_1-C_6 アルコキシ, ハロ(C_1-C_6 アルコキシ), ヒドロキシ(C_1-C_6 アルキル), (C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル, ホルミル(C_0-C_6 アルキル), アミノ(C_1-C_6 アルキル), スルファニル(C_1-C_6 アルキル), (C_1-C_6 アルキル)スルファニル(C_1-C_6 アルキル), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, (アリール) C_1-C_6 アルキル, または (ヘテロアリール) C_1-C_6 アルキルであり、

R_3 は、 C_1-C_6 アルキル, ハロ(C_1-C_6 アルキル), C_1-C_6 アルコキシ, ハロ(C_1-C_6 アルコキシ), ヒドロキシ(C_1-C_6 アルキル), (C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル, ホルミル(C_1-C_6 アルキル), アミノ(C_1-C_6 アルキル), スルファニル(C_1-C_6 アルキル), (C_1-C_6 アルキル)スルファニル(C_1-C_6 アルキル), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$, (アリール) C_1-C_6 アルキル, または (ヘテロアリール) C_1-C_6 アルキルであり、

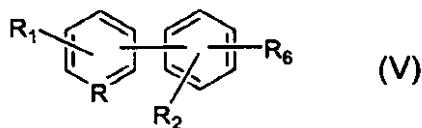
R_4 は、ヒドロキシ, ハロゲン, C_1-C_6 アルキル, C_1-C_6 アルコキシ, ハロ(C_1-C_6 アルコキシ), ベンジルオキシ, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(C_1-C_6 \text{ アルキル})$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(C_1-C_6 \text{ アルキル})_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$, $-O(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-O(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$, (アリール) C_1-C_6 アルキル, または (ヘテロアリール) C_1-C_6 アルキルである。

【0007】

本発明の第2の態様では、式(V)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0008】

【化2】



ここで、 R は N および CR_5 から選択され、

R_5 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル, C_2-C_6 アルケニル, C_2-C_6 アルキニル, ハロ(C_1-C_6 アルキル), C_1-C_6 アルコキシ, ハロ(C_1-C_6 アルコキシ), アミノ, (C_1-C_6 アルキル)アミノ, ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ, ヒドロキシ(C_1-C_6 アルキル), (C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル, アミノ(C_1-C_6 アルキル), スルファニル(C_1-C_6 ア

10

20

30

40

50

ルキル), (C_1-C_6 アルキル) スルファニル (C_1-C_6 アルキル), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, (アリール) C_1-C_6 アルキル, および (ヘテロアリール) C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され、

R_1 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ, C_1-C_6 アルキル, ハロ (C_1-C_6 アルキル), C_1-C_6 アルコキシ, ハロ (C_1-C_6 アルコキシ), ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル), (C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル, アミノ (C_1-C_6 アルキル), スルファニル (C_1-C_6 アルキル), または (C_1-C_6 アルキル) スルファニル (C_1-C_6 アルキル) であり、

R_2 は C_1-C_6 アルキル, ハロ (C_1-C_6 アルキル), C_1-C_6 アルコキシ, ハロ (C_1-C_6 アルコキシ), ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル), (C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル, ホルミル (C_0-C_6 アルキル), アミノ (C_1-C_6 アルキル), スルファニル (C_1-C_6 アルキル), (C_1-C_6 アルキル) スルファニル (C_1-C_6 アルキル), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ), (アリール) C_1-C_6 アルキル, または (ヘテロアリール) C_1-C_6 アルキルであり、

R_6 は、ヒドロキシ, ハロゲン, C_1-C_6 アルキル, C_1-C_6 アルコキシ, ハロ (C_1-C_6 アルコキシ), ベンジルオキシ, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル), $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ), $-OS(O)_2CF_3$, (アリール) C_1-C_6 アルキル, または (ヘテロアリール) C_1-C_6 アルキルである。

【0009】

本発明のこの第1および第2の態様の化合物は、新規なGPBP阻害剤として識別された。発明者らは、GPBPが自己相互作用を生じること、凝集によってキナーゼ活性が調節されることを報告した(特許文献1)。GPBPの酵母ツーハイブリッド系およびcDNA欠失変異体を組み合わせることによって、発明者らは、自己相互作用に重要なGPBPアミノ酸配列において、5つの残基(SHCIE)(SEQ ID NO:1)モチーフを識別した。Q2と呼ばれる、5つの残基モチーフおよび隣接領域を表す合成ペプチド(LATLSHCIELMVKR)(SEQ ID NO:2)は、GPBP自動リン酸化を効率的に抑制し、GPBPによって $\alpha 3(IV)NC1$ コンフォーマー産生を減少させることが示されている(米国特許第7,326,768号明細書を参照。その全体を引用によって本明細書に援用する。)。本発明の化合物は、Q2(SHCIE)の自己相互作用部位のコアの模擬ペプチドであり、本明細書においてGPBP抑制活性を有することが示され、抗体媒介性の疾患、薬剤耐性の癌、炎症、タンパク質のミスフォールディングおよびERストレスを媒介とした疾患およびアポトーシス変異における治療として有用となる。

【0010】

本発明は、また、この本発明の第1または第2の態様の化合物と、1つ以上の薬学的に許容されるキャリア、溶媒、アジュバントまたは希釈剤とを含む医薬組成物を提供する。本発明の化合物または医薬組成物は、その化合物または組成物を用いるための指示とともにキットにより提供されることが可能である。

【0011】

第3の態様では、本発明は、抗体媒介性の疾患、薬剤耐性の癌、炎症、タンパク質のミスフォールディングおよびERストレスを媒介とした疾患およびアポトーシス変異を治療する方法を提供し、この方法は、本発明の1つ以上の化合物または医薬組成物をそれを必

10

20

30

40

50

要とする患者に投与する工程を含む。

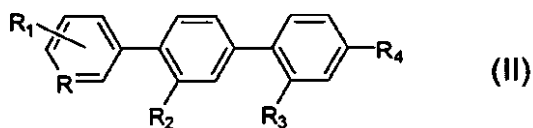
【発明を実施するための形態】

【0012】

好適な一実施形態では、式 (I) の化合物は式 (II) の化合物である。

【0013】

【化3】



10

別の好適な実施形態では、本開示によって式 (I) または (II) の化合物が提供される。ここで、RはNおよびCR₅から選択され、

R₅は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁–C₆アルキル、C₂–C₆アルケニル、C₂–C₆アルキニル、ハロ(C₁–C₆アルキル)、C₁–C₆アルコキシ、ハロ(C₁–C₆アルコキシ)、アミノ、(C₁–C₆アルキル)アミノ、ジ(C₁–C₆アルキル)アミノ、ヒドロキシ(C₁–C₆アルキル)、(C₁–C₆アルコキシ)C₁–C₆アルキル、アミノ(C₁–C₆アルキル)、スルファニル(C₁–C₆アルキル)、(C₁–C₆アルキル)スルファニル(C₁–C₆アルキル)、–(CH₂)_{1–5}–C(O)(C₁–C₆アルコキシ)、および–(CH₂)_{1–5}–C(O)NH₂からなる群から選択され、

20

R₁は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁–C₆アルキル、ハロ(C₁–C₆アルキル)、C₁–C₆アルコキシ、ハロ(C₁–C₆アルコキシ)、ヒドロキシ(C₁–C₆アルキル)、(C₁–C₆アルコキシ)C₁–C₆アルキル、アミノ(C₁–C₆アルキル)、スルファニル(C₁–C₆アルキル)、または(C₁–C₆アルキル)スルファニル(C₁–C₆アルキル)であり、

R₂は、C₁–C₆アルキル、ハロ(C₁–C₆アルキル)、C₁–C₆アルコキシ、ハロ(C₁–C₆アルコキシ)、ヒドロキシ(C₁–C₆アルキル)、(C₁–C₆アルコキシ)C₁–C₆アルキル、ホルミル(C₀–C₆アルキル)、アミノ(C₁–C₆アルキル)、スルファニル(C₁–C₆アルキル)、(C₁–C₆アルキル)スルファニル(C₁–C₆アルキル)、–(CH₂)_{1–5}–C(O)OH、–(CH₂)_{1–5}–C(O)(C₁–C₆アルコキシ)、または–(CH₂)_{1–5}–C(O)NH₂であり、

30

R₃は、C₁–C₆アルキル、ハロ(C₁–C₆アルキル)、C₁–C₆アルコキシ、ハロ(C₁–C₆アルコキシ)、ヒドロキシ(C₁–C₆アルキル)、(C₁–C₆アルコキシ)C₁–C₆アルキル、ホルミル(C₁–C₆アルキル)、アミノ(C₁–C₆アルキル)、スルファニル(C₁–C₆アルキル)、(C₁–C₆アルキル)スルファニル(C₁–C₆アルキル)、–(CH₂)_{1–5}–C(O)OH、–(CH₂)_{1–5}–C(O)(C₁–C₆アルコキシ)、–(CH₂)_{1–5}–C(O)NH₂、–(CH₂)_{1–5}–C(O)NH(C₁–C₆アルキル)、–(CH₂)_{1–5}–C(O)N(C₁–C₆アルキル)₂、–CH=CH–C(O)OH、または–CH=CH–C(O)(C₁–C₆アルコキシ)であり、

40

R₄は、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆アルコキシ、ハロ(C₁–C₆アルコキシ)、ベンジルオキシ、–(CH₂)_{1–5}–C(O)OH、–(CH₂)_{1–5}–C(O)(C₁–C₆アルコキシ)、–(CH₂)_{1–5}–C(O)NH₂、–(CH₂)_{1–5}–C(O)NH(C₁–C₆アルキル)、–(CH₂)_{1–5}–C(O)N(C₁–C₆アルキル)₂、–CH=CH–C(O)OH、–CH=CH–C(O)(C₁–C₆アルコキシ)、–O(CH₂)_{1–5}–C(O)OH、または–O(CH₂)_{1–5}–C(O)(C₁–C₆アルコキシ)である。

【0014】

50

別の好適な実施形態では、本開示によって式 (I) または (II) の化合物が提供される。ここで、R は N および CR_5 から選択され、

R_5 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロ (C_1-C_6 アルキル)、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ (C_1-C_6 アルコキシ)、アミノ、(C_1-C_6 アルキル) アミノ、ジ (C_1-C_6 アルキル) アミノ、ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル)、(C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル、およびアミノ (C_1-C_6 アルキル) からなる群から選択され、

R_1 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、ハロ (C_1-C_6 アルキル)、 C_1-C_6 アルコキシ、またはハロ (C_1-C_6 アルコキシ) であり、

R_2 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ (C_1-C_6 アルキル)、ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル)、(C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル、ホルミル (C_0-C_6 アルキル)、アミノ (C_1-C_6 アルキル)、スルファニル (C_1-C_6 アルキル)、または (C_1-C_6 アルキル) スルファニル (C_1-C_6 アルキル) であり、

R_3 は、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ)、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-CH=CH-C(O)OH$ 、または $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ) であり、

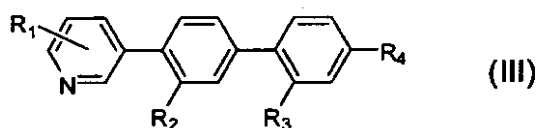
R_4 は、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ (C_1-C_6 アルコキシ)、ベンジルオキシ、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ)、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-CH=CH-C(O)OH$ 、 $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ)、 $-O(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$ 、または $-O(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ) である。

【0015】

別の好適な実施形態では、本開示によって式 (II) の化合物が提供される。ここで、R は N である。それらの化合物は、式 (III) によって表される。

【0016】

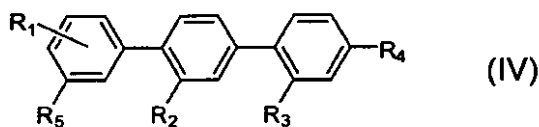
【化4】



さらに別の好適な実施形態では、本開示によって式 (I) の化合物が提供される。ここで、R は CR_5 である。それらの化合物は、式 (IV) によって表される。

【0017】

【化5】



好適な一実施形態では、本開示によって式 (I) ~ (IV) に関連する上述のいずれかの化合物が提供される。ここで、 R_1 は、水素、ヒドロキシ、または C_1-C_6 アルコキシである。

【0018】

好適な一実施形態では、本開示によって式 (I) ~ (IV) に関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_1 は、水素である。

別の好適な実施形態では、本開示によって式 (I) ~ (IV) に関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_2 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ (C_1-C_6 アルキル)、ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル)、ホルミル (C_0-C_6 アルキル)、アミノ (C_1-C_6 アルキル)、またはスルファニル (C_1-C_6 アルキル) である。

【0019】

さらに別の好適な実施形態では、本開示によって式 (I) ~ (IV) のいずれかに関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_2 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ (C_1-C_6 アルキル)、ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル)、またはホルミル (C_0-C_6 アルキル) である。

10

【0020】

さらに別の好適な実施形態では、本開示によって式 (I) ~ (IV) に関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_2 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ (C_1-C_6 アルキル)、またはヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル) であることが可能である。例えば、一定の実施形態では、 R_2 は、 C_1-C_6 アルキル (メチル、エチル、またはイソプロピルなど) であることが可能である。他の実施形態では、 R_2 は、ハロ (C_1-C_6 アルキル)、すなわち、フルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルなどであることが可能である。 R_2 は、一定の実施形態では、ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル) であることが可能である。例えば、ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル) は、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、または2-ヒドロキシエチルであることが可能である。

20

【0021】

別の好適な実施形態では、本開示によって式 (I) ~ (IV) のいずれかに関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_2 は、 C_1-C_6 アルキルである。一定の実施形態では、 R_2 は、メチルである。

【0022】

別の好適な実施形態では、本開示によって式 (I) ~ (IV) のいずれかに関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_3 は、 C_1-C_6 アルキル、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ)、 $-CH=CH-C(O)OH$ 、または $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ) である。

30

【0023】

別の好適な実施形態では、本開示によって式 (I) ~ (IV) のいずれかに関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_3 は、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ)、または $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$ である。

【0024】

さらに別の好適な実施形態では、本開示によって式 (I) ~ (IV) のいずれかに関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_3 は、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)OH$ または $-(CH_2)_{1-2}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ) である。例えば、一定の実施形態では、 R_3 は、 $-(CH_2)_2-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_2-C(O)(OCH_2CH_3)$ 、 $-(CH_2)_2-C(O)(OCH_2CH_3)_3$ であることが可能である。他の実施形態では、 R_3 は、 $-(CH_2)_2-C(O)OH$ または $-(CH_2)_2-C(O)(OCH_2CH_3)$ であることが可能である。

40

【0025】

別の好適な実施形態では、本開示によって式 (I) ~ (IV) のいずれかに関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_3 は、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)OH$ である。好適には、 R_3 は、 $-(CH_2)_2-C(O)OH$ である。

【0026】

50

好適な一実施形態では、本開示によって式 (I) ~ (IV) のいずれかに関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_4 は、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ (C_1-C_6 アルコキシ)、またはベンジルオキシである。

【0027】

別の好適な一実施形態では、本開示によって式 (I) ~ (IV) のいずれかに関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_4 は、ヒドロキシまたは C_1-C_6 アルコキシ (例えば、メトキシ) である。好適には、 R_4 は、 C_1-C_6 アルコキシである。より好適な実施形態では、 R_4 は、メトキシである。

【0028】

好適な一実施形態では、本開示によって式 (I), (II), または (IV) に関連する上述のいずれかの化合物が提供される。ここで、 R_5 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ (C_1-C_6 アルキル)、 C_1-C_6 アルコキシ、またはハロ (C_1-C_6 アルコキシ) である。

10

【0029】

別の好適な実施形態では、本開示によって式 (I), (II), または (IV) に関連する上述のいずれかの化合物が提供される。ここで、 R_5 は、 C_1-C_6 アルキル、すなわち、メチルなどである。

【0030】

さらに別の好適な実施形態では、本開示によって式 (I), (II), または (IV) に関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_5 は、ハロ (C_1-C_6 アルキル)、すなわち、トリフルオロメチルなどである。

20

【0031】

一定の好適な実施形態では、本開示によって式 (I), (II), または (IV) のいずれかに関連する化合物が提供される。ここで、

R_5 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロ (C_1-C_6 アルキル)、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ (C_1-C_6 アルコキシ)、アミノ、(C_1-C_6 アルキル) アミノ、ジ (C_1-C_6 アルキル) アミノ、ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル)、(C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル、およびアミノ (C_1-C_6 アルキル) からなる群から選択され、

30

R_1 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、ハロ (C_1-C_6 アルキル)、 C_1-C_6 アルコキシ、またはハロ (C_1-C_6 アルコキシ) であり、

R_2 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ (C_1-C_6 アルキル)、ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル)、(C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル、ホルミル (C_0-C_6 アルキル)、アミノ (C_1-C_6 アルキル)、スルファニル (C_1-C_6 アルキル)、または (C_1-C_6 アルキル) チオ (C_1-C_6 アルキル) であり、

R_3 は、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-2}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ), $-(CH_2)_{1-2}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル), $-(CH_2)_{1-2}-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, または $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ) であり、

40

R_4 は、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ (C_1-C_6 アルコキシ)、またはベンジルオキシである。

【0032】

一定の好適な実施形態では、本開示によって式 (III) のいずれかの化合物が提供される。ここで、

R_1 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、ハロ (C_1-C_6 アルキル)、 C_1-C_6 アルコキシ、またはハロ (C_1-C_6 アルコキシ) であり、

R_2 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ (C_1-C_6 アルキル)、ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル)、(C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル、ホルミル (C_0-C_6 アルキ

50

ル), アミノ (C_1-C_6 アルキル), スルファニル (C_1-C_6 アルキル), または (C_1-C_6 アルキル) チオ (C_1-C_6 アルキル) であり、

R_3 は、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-2}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ), $-(CH_2)_{1-2}-C(O)NH_2$, $-(CH_2)_{1-2}-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル), $-(CH_2)_{1-2}-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$, $-CH=CH-C(O)OH$, $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ) であり、

R_4 は、ヒドロキシ, C_1-C_6 アルコキシ, ハロ (C_1-C_6 アルコキシ), またはベンジルオキシである。

【0033】

10

一定の好適な実施形態では、本開示によって式 (I), (II), または (IV) のいずれかの化合物が提供される。ここで、 R_1 は、水素であり、 R_2 は、 C_1-C_6 アルキル, ハロ (C_1-C_6 アルキル), ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル), またはホルミル (C_1-C_6 アルキル) であり、 R_3 は、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-2}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ), または $-(CH_2)_{1-2}-C(O)NH_2$ であり、 R_4 は、ヒドロキシまたは C_1-C_6 アルコキシであり、 R_5 は、 C_1-C_6 アルキル, ハロ (C_1-C_6 アルキル), C_1-C_6 アルコキシ, またはハロ (C_1-C_6 アルコキシ) である。

【0034】

20

一定の好適な実施形態では、本開示によって式 (III) のいずれかの化合物が提供される。ここで、 R_1 は、水素であり、 R_2 は、 C_1-C_6 アルキル, ハロ (C_1-C_6 アルキル), ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル), またはホルミル (C_1-C_6 アルキル) であり、 R_3 は、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-2}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ), または $-(CH_2)_{1-2}-C(O)NH_2$ であり、 R_4 は、ヒドロキシまたは C_1-C_6 アルコキシであり、 R_5 は、 C_1-C_6 アルキル, ハロ (C_1-C_6 アルキル), C_1-C_6 アルコキシ, またはハロ (C_1-C_6 アルコキシ) である。

【0035】

一定の好適な実施形態では、本開示によって式 (I) ~ (IV) のいずれかの化合物が提供される。ここで R は、存在する場合、 N および CR_5 から選択され、

30

R_5 は、水素, ハロゲン, シアノ, ニトロ, ヒドロキシ, C_1-C_6 アルキル, C_2-C_6 アルケニル, C_2-C_6 アルキニル, ハロ (C_1-C_6 アルキル), C_1-C_6 アルコキシ, ハロ (C_1-C_6 アルコキシ), アミノ, (C_1-C_6 アルキル) アミノ, ジ (C_1-C_6 アルキル) アミノ, ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル), (C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル, およびアミノ (C_1-C_6 アルキル) からなる群から選択され、

R_1 は、水素であり、

R_2 は、 C_1-C_6 アルキルであり、

R_3 は、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)OH$ であり、

R_4 は、 C_1-C_6 アルコキシである。

40

【0036】

一定の好適な実施形態では、本開示によって式 (I) ~ (IV) のいずれかの化合物が提供される。ここで R は、存在する場合、 N および CR_5 から選択され、

R_5 は、水素, ハロゲン, シアノ, ニトロ, ヒドロキシ, C_1-C_6 アルキル, C_2-C_6 アルケニル, C_2-C_6 アルキニル, ハロ (C_1-C_6 アルキル), C_1-C_6 アルコキシ, ハロ (C_1-C_6 アルコキシ), アミノ, (C_1-C_6 アルキル) アミノ, ジ (C_1-C_6 アルキル) アミノ, ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル), (C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル, およびアミノ (C_1-C_6 アルキル) からなる群から選択され、

R_1 は、水素であり、

50

R_2 は、メチルであり、

R_3 は、 $-(CH_2)_2-C(O)OH$ であり、

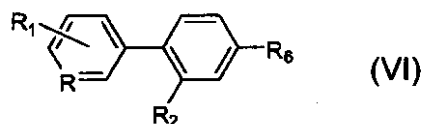
R_4 は、メトキシである。

【0037】

好適な一実施形態では、式(V)の化合物は式(VI)の化合物である。

【0038】

【化6】



10

別の好適な実施形態では、本開示によって式(V)または(VI)の化合物が提供される。ここで、RはNおよび CR_5 から選択され、

R_5 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロ(C_1-C_6 アルキル)、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ(C_1-C_6 アルコキシ)、アミノ、(C_1-C_6 アルキル)アミノ、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ、ヒドロキシ(C_1-C_6 アルキル)、(C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル、アミノ(C_1-C_6 アルキル)、スルファニル(C_1-C_6 アルキル)、(C_1-C_6 アルキル)スルファニル(C_1-C_6 アルキル)、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ)、および $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$ からなる群から選択され、

20

R_1 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、ハロ(C_1-C_6 アルキル)、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ(C_1-C_6 アルコキシ)、ヒドロキシ(C_1-C_6 アルキル)、(C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル、アミノ(C_1-C_6 アルキル)、スルファニル(C_1-C_6 アルキル)、または(C_1-C_6 アルキル)スルファニル(C_1-C_6 アルキル)であり、

R_2 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ(C_1-C_6 アルキル)、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ(C_1-C_6 アルコキシ)、ヒドロキシ(C_1-C_6 アルキル)、(C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル、ホルミル(C_0-C_6 アルキル)、アミノ(C_1-C_6 アルキル)、スルファニル(C_1-C_6 アルキル)、(C_1-C_6 アルキル)スルファニル(C_1-C_6 アルキル)、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ)、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$ 、 $-CH=CH-C(O)OH$ 、または $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ)であり、

30

R_6 は、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ(C_1-C_6 アルコキシ)、ベンジルオキシ、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ)、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-CH=CH-C(O)OH$ 、 $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ)、または $-OS(O)_2CF_3$ である。

40

【0039】

別の好適な実施形態では、本開示によって式(V)または(VI)の化合物が提供される。ここで、RはNおよび CR_5 から選択され、

R_5 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロ(C_1-C_6 アルキル)、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ(C_1-C_6 アルコキシ)、アミノ、(C_1-C_6 アルキル)アミノ、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ、ヒドロキシ(C_1-C_6 アルキル)、(C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル、およびアミノ(C_1-C_6 アルキル)からなる群から選択され、

50

R_1 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、ハロ (C_1-C_6 アルキル)、 C_1-C_6 アルコキシ、またはハロ (C_1-C_6 アルコキシ) であり、

R_2 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ (C_1-C_6 アルキル)、ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル)、(C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル、ホルミル (C_0-C_6 アルキル)、アミノ (C_1-C_6 アルキル)、スルファニル (C_1-C_6 アルキル)、(C_1-C_6 アルキル) スルファニル (C_1-C_6 アルキル)、 $-CH=CH-C(O)OH$ 、または $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ) であり、

R_6 は、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ (C_1-C_6 アルコキシ)、ベンジルオキシ、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ)、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)NH(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_{1-5}-C(O)N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-CH=CH-C(O)OH$ 、 $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ)、または $-OS(O)_2CF_3$ である。

【0040】

好適な一実施形態では、本開示によって式 (V) ~ (VI) のいずれかに関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_1 は、水素である。

別の好適な実施形態では、本開示によって式 (V) ~ (VI) のいずれかに関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_2 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ (C_1-C_6 アルキル)、ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル)、ホルミル (C_0-C_6 アルキル)、アミノ (C_1-C_6 アルキル)、スルファニル (C_1-C_6 アルキル)、 $-CH=CH-C(O)OH$ 、または $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ) である。

【0041】

さらに別の好適な実施形態では、本開示によって式 (V) ~ (VI) のいずれかに関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_2 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ (C_1-C_6 アルキル)、ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル)、ホルミル (C_0-C_6 アルキル)、 $-CH=CH-C(O)OH$ 、または $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ) である。

【0042】

さらに別の好適な実施形態では、本開示によって式 (V) ~ (VI) のいずれかに関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_2 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ (C_1-C_6 アルキル)、ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル)、または $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ) であることが可能である。例えば、一定の実施形態では、 R_2 は、 C_1-C_6 アルキル (メチル、エチル、またはイソプロピルなど) であることが可能である。他の実施形態では、 R_2 は、ハロ (C_1-C_6 アルキル)、すなわち、フルオロメチル、ジフルオロメチル、またはトリフルオロメチルなどであることが可能である。 R_2 は、一定の実施形態では、ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル) であることが可能である。例えば、ヒドロキシ (C_1-C_6 アルキル) は、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、または2-ヒドロキシエチルであることが可能である。

【0043】

別の好適な実施形態では、本開示によって式 (V) ~ (VI) のいずれかに関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_2 は、 C_1-C_6 アルキルである。一定の実施形態では、 R_2 は、メチルである。

【0044】

好適な一実施形態では、本開示によって式 (V) ~ (VI) のいずれかに関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_6 は、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ (C_1-C_6 アルコキシ)、ベンジルオキシ、または $-OS(O)_2CF_3$ である。

【0045】

別の好適な実施形態では、本開示によって式 (V) ~ (VI) のいずれかに関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_6 は、ヒドロキシまたは C_1-C_6 アルコキシ (例

10

20

30

40

50

えば、メトキシ)である。

【0046】

好適な一実施形態では、本開示によって式(V)～(VI)に関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_5 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ(C_1-C_6 アルキル)、 C_1-C_6 アルコキシ、またはハロ(C_1-C_6 アルコキシ)である。

【0047】

別の好適な実施形態では、本開示によって式(V)～(VI)に関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_5 は、 C_1-C_6 アルキル、すなわち、メチルなどである。

さらに別の好適な実施形態では、本開示によって式(V)～(VI)に関連する上述の化合物が提供される。ここで、 R_5 は、ハロ(C_1-C_6 アルキル)、すなわち、トリフルオロメチルなどである。

【0048】

一定の好適な実施形態では、本開示によって式(V)～(VI)のいずれかの化合物が提供される。ここで、

R_5 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、ハロ(C_1-C_6 アルキル)、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ(C_1-C_6 アルコキシ)、アミノ、(C_1-C_6 アルキル)アミノ、ジ(C_1-C_6 アルキル)アミノ、ヒドロキシ(C_1-C_6 アルキル)、(C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル、およびアミノ(C_1-C_6 アルキル)からなる群から選択され、

R_1 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、ハロ(C_1-C_6 アルキル)、 C_1-C_6 アルコキシ、またはハロ(C_1-C_6 アルコキシ)であり、

R_2 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ(C_1-C_6 アルキル)、ヒドロキシ(C_1-C_6 アルキル)、(C_1-C_6 アルコキシ) C_1-C_6 アルキル、ホルミル(C_0-C_6 アルキル)、アミノ(C_1-C_6 アルキル)、スルファニル(C_1-C_6 アルキル)、(C_1-C_6 アルキル)チオ(C_1-C_6 アルキル)、または $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ)であり、

R_6 は、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ(C_1-C_6 アルコキシ)、または $-OS(O)_2CF_3$ である。

【0049】

一定の好適な実施形態では、本開示によって式(V)～(VI)のいずれかの化合物が提供される。ここで、 R_1 は、水素であり、 R_2 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ(C_1-C_6 アルキル)、ヒドロキシ(C_1-C_6 アルキル)、ホルミル(C_0-C_6 アルキル)、または $-CH=CH-C(O)(C_1-C_6$ アルコキシ)であり、 R_6 は、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、または $-OS(O)_2CF_3$ であり、 R_5 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロ(C_1-C_6 アルキル)、 C_1-C_6 アルコキシ、またはハロ(C_1-C_6 アルコキシ)である。

【0050】

本発明の化合物は、次に限定されないが、十分な医療判断の範囲内において、不適当な毒性、刺激、アレルギー反応などなく患者の組織に接触して用いるのに適切であり、適切なベネフィット・リスク比に相当し、その意図される使用に有効である本発明の化合物のカルボン酸塩、アミノ酸添加塩、エステル、アミドおよびプロドラッグを含む、薬学的に許容される塩、エステル、アミドおよびそのプロドラッグ、ならびに可能な場合には両性イオン形態の本発明の化合物を含む。用語「塩」とは、本発明の化合物の比較的無毒な無機酸および有機酸添加塩を指す。それらの塩は、化合物の最終単離および精製時に系中で調製されてもよく、その遊離形態において精製された化合物を適切な有機または無機酸と別途反応させ、それによって生成した塩を単離することによって調製されてもよい。代表的な塩には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、硝酸塩、酢酸塩、蓚酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、硼酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル

10

20

30

40

50

酸塩、琥珀酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシラート、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、およびラウリル硫酸塩などが含まれる。これらは、アルカリ金属およびアルカリ土類金属に基づくカチオン（ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなど）や、次に限定されないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンなどを含む、無毒性のアンモニウム、4級アンモニウム、およびアミンカチオンを含んでよい。（例えば、Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1-19 を参照。これを引用によって本明細書に援用する。）

本発明の化合物の薬学的に許容される無毒性のエステルの例は、 $C_1 - C_6$ のアルキルエステルを含む。ここで、アルキル基は、直鎖または分岐鎖、置換または無置換の $C_5 - C_7$ シクロアルキルエステルや、ベンジルおよびトリフェニルメチルなどのアリールアルキルエステルである。 $C_1 - C_4$ アルキルエステル（メチル、エチル、2, 2, 2-トリクロロエチルおよびtert-ブチルなど）が好適である。本発明の化合物のエステルは、従来の方法に従って調製されてよい。

【0051】

本発明の化合物の薬学的に許容される無毒性のアミドの例は、アンモニア、第1級の $C_1 - C_6$ アルキルのアミンおよび第2級の $C_1 - C_6$ ジアルキルアミンに由来するアミドを含む。ここで、アルキル基は直鎖または分岐鎖である。2級アミンの場合、アミンは、1つの窒素原子を含む5または6員複素環の形態であってもよい。アンモニア、 $C_1 - C_3$ アルキルの1級アミンおよび $C_1 - C_2$ ジアルキル2級アミンに由来するアミドは好適である。本発明の化合物のアミドは、従来の方法に従って調製されてよい。

【0052】

用語「プロドラッグ」とは、例えば、血液中における加水分解によって、生体内で急速に変換されて上述の式の親化合物を与える化合物を指す。プロドラッグの十分な説明は、「T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series」および「Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987」により提供される。これらを引用によって本明細書に援用する。

【0053】

一実施形態では、本開示では、式 (I) - (VI) のうちのいずれかに関連する上述の化合物と、1つ以上の薬学的に許容されるキャリア、溶媒、アジュバント、または希釈剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0054】

投与については、該化合物は、通常、示された投与経路に適切な1つ以上のアジュバントと組み合わせられる。該化合物は、ラクトース、スクロース、デンプン粉体、アルカン酸のセルロースエステル、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、燐酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、アカシア、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリジン、および／またはポリビニルアルコールと混合されてもよく、従来法による投与のためにタブレット化またはカプセル化されてもよい。これに代えて、本発明の化合物は、食塩水 (saline)、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、カルボキシメチルセルロースコロイド溶液、エタノール、トウモロコシ油、落花生油、綿実油、胡麻油、トラガカントガム、および／または様々なバッファ中に溶解されてもよい。他のアジュバントおよび投与のモードは、医薬分野においてよく知られている。キャリアまたは希釈剤は、時間遅延材料（モノステアリン酸グリセリンまたはグリセリルジステアレートなど）を、単独で、またはワックスや当技術分野においてよく知られている他の物質とともに含んでもよい。

10

20

30

40

50

【0055】

本発明の化合物は唯一の医薬活性剤として投与されてもよく、それらの化合物は本発明の方法を実行するのに有用な1つ以上の他の化合物と組み合わせて用いられてもよい。組み合わせとして投与されるとき、治療剤は同じ時間または異なる時間に与えられる別個の組成物として処方されてもよく、治療剤は単一の組成物として与えられてもよい。

【0056】

該化合物は、固体の形態（粒状物、粉体、または坐薬を含む）、または液体形態（例えば、溶液、懸濁液、または乳液）として製造されてよい。本発明の化合物は様々な溶液に適用されてよく、滅菌など従来の医薬の動作にさらされてもよく、防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、バッファなど、従来のアジュバントを含有してもよく、それらのうちの1つ以上のあってもよい。

10

【0057】

本発明の化合物は、経口、局所的、非経口、吸気またはスプレーによって、または経腸的に、従来の無毒性の薬学的に許容されるキャリア、アジュバント、およびビヒクルを含む用量単位処方投与されてよい。本明細書では用いられる用語「非経口」には、経皮的、皮下、血管内（例えば、静脈内）、筋肉内、鞘内の注入または輸液の技術などが含まれる。加えて、本発明の化合物と薬学的に許容されるキャリアとを含む医薬製剤が提供される。本発明の1つ以上の化合物は、1つ以上の無毒な薬学的に許容されるキャリアおよび／または希釈剤および／またはアジュバント（また所望の場合には他の有効成分）に関連して存在してもよい。本発明の化合物を含有している医薬組成物は、経口使用に適切な形態（例えば、タブレット、トローチ、ロゼンジ、水性または油性の懸濁液、分散可能な粉体または粒状物、乳液、硬いまたは軟らかいカプセル剤、またはシロップもしくはエリキシル）であってもよい。

20

【0058】

経口使用を意図される組成物は、医薬組成物の製造分野において既知の任意の方法に従って調製されてよく、そのような組成物は、快い製剤を提供するために、甘味剤、香料添加剤、着色剤、および防腐剤からなる群から選択される1つ以上の薬剤を含んでもよい。錠剤は、錠剤の製造に適切な、無毒な薬学的に許容される賦形剤との混合物として有効成分を含有している。これらの賦形剤は、例えば、不活性な希釈剤（炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなど；粒化剤および分解剤（例えばコーンスターチ）またはアルギン酸；結合剤（例えば、デンプン、ゼラチン、アカシア）；滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク））であってもよい。タブレットはコーティングされていなくてもよく、既知の技術によってコーティングされていてもよい。一部の場合には、そのようなコーティングは、既知の技術によって、胃腸管における分解および吸収を遅らせることによって、より長い期間を通じて持続した作用を提供するように調製されてもよい。例えば、グリセリルモノエステルまたはグリセリルジステアレートなどの時間遅延材料が用いられてよい。

30

【0059】

経口使用用の処方方は、固いゼラチンカプセルとして与えられてもよく（この場合、有効成分は不活性な固体の希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリン）と混合される）、軟らかいゼラチンカプセルとして与えられてもよい（この場合、有効成分は、水性または油性の媒質（例えば、落花生油、流動パラフィン、またはオリーブ油）と混合される）。

40

【0060】

水性の懸濁液は、水性の懸濁液の製造に適切な賦形剤との混合物中に活性材料を含有している。そのような賦形剤には、懸濁化剤（例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、およびアラビアゴム）が含まれる。分散剤または湿潤剤は、天然のリン脂質（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）、エチレンオキシドと長連鎖脂肪

50

族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールに由来する部分的なエステルとの縮合生成物（ポリオキシエチレンソルビトールモノオレイン酸エステルなど）、またはエチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシトールに由来する部分的なエステルとの縮合生成物（ポリエチレンソルビタンモノオレイン酸エステルなど）であってよい。水性の懸濁液は、例えば、エチル、*n*-プロピル、*p*-ヒドロキシベンゾアート、1つ以上の着色剤、1つ以上の香料添加剤、および1つ以上の甘味剤（例えば、スクロースまたはサッカリン）など、1つ以上の防腐剤を含有してもよい。

【0061】

油性の懸濁液は、野菜油（例えば、落花生油、オリーブ油、胡麻油、やし油）中、または流動パラフィンなどの鉱油中に有効成分を懸濁させることによって懸架によって処方されてもよい。油性の懸濁液は、増粘剤（例えば、蜜蝋、固形パラフィン、セチルアルコール）を含んでもよい。甘味剤および香料添加剤は、快い経口用製剤を提供するために添加されてもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸など酸化防止剤の添加によって保存されてもよい。

10

【0062】

水の添加による水性の懸濁液の調製に適切な分散粉体および分散粒状物によって、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤および1つ以上の防腐剤との混合物中に有効成分が提供される。適切な分散剤または湿潤剤、または懸濁化剤は、上述において既に言及したものによって例示される。追加の賦形剤（例えば、甘味料、風味剤および着色剤）も存在してよい。

20

【0063】

本発明の医薬組成物は、水中油滴型エマルションの形態であってもよい。油相は、野菜油または鉱油、またはそれらの混合物であってもよい。適切な乳化剤は、天然のガム（例えば、アラビアゴム、トラガカントゴム）、天然のリン脂質（例えば、大豆、レシチン、およびエステル、または脂肪酸とヘキシトールとに由来する部分エステル）、無水物（例えば、ソルビタンモノオレイン酸エステル）、ならびに前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレイン酸エステル）であってよい。乳液は甘味剤および香料添加剤を含有してもよい。

【0064】

シロップおよびエリキシルは、甘味剤（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、グルコース、スクロース）により処方されてもよい。そのような処方は、粘滑剤、防腐剤、ならびに調味剤および着色剤を含有してもよい。医薬組成物は、無菌の注入可能な水性または油性の懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、上述の適切な分散剤または湿潤剤ならびに懸濁化剤を用いて既知の技術に従って処方されてもよい。無菌の注入可能な処方、無毒な親に（*parentally*）許容可能な希釈剤または溶媒（例えば、1, 3-ブタンジオール溶液など）中の無菌の注入可能な溶液または懸濁液であってもよい。用いられ得る許容可能なビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液、および生理食塩液がある。加えて、無菌の不揮発性油は、溶媒または懸濁媒として従来用いられている。この目的において、任意の穏やかな不揮発性油が合成モノまたはジグリセリドを含めて用いられてよい。加えて、オレイン酸などの脂肪酸は注入の処方に用いられることが見出されている。

30

40

【0065】

本発明の化合物および医薬組成物は、坐薬（例えば、薬剤の直腸投与用の）の形態で投与されてよい。これらの組成物は、薬剤と、刺激がなく常温で固体であり直腸温で液体である（したがって、直腸中で溶融して薬剤を放出する）適切な賦形剤とを混合することによって、調製することが可能である。そのような物質には、カカオバターおよびポリエチレングリコールなどがある。

【0066】

本発明の化合物および医薬組成物は、無菌媒質において非経口的に投与される場合がある。薬剤は、用いられるビヒクルおよび濃度に応じて、ビヒクル中で懸濁してもよく、溶

50

解してもよい。有利には、局所麻酔薬、防腐剤、およびバッファなどのアジュバントはがビヒクル中に溶解されることが可能である。

【0067】

第3の態様では、本発明は、抗体媒介性の疾患、薬剤耐性の癌、炎症、タンパク質のミスフォールディングおよびERストレスを媒介とした疾患およびアポトーシス変異を治療する方法を提供し、この方法は、抗体媒介性の疾患、薬剤耐性の癌、炎症、タンパク質のミスフォールディングおよびERストレスを媒介とした疾患、またはアポトーシス変異を治療するために、有効量の本発明の1つ以上の化合物または医薬組成物をそれを必要とする患者に投与する工程を含む。本明細書では、「抗体媒介性の疾患」には、IgAネフローシス、全身性紅斑狼瘡、およびグッドパスチャー症候群からなる群から選択される糸球体腎炎など、任意の免疫複合体および自己免疫による病気が含まれる。

10

【0068】

本明細書で用いられる「処理」または「処理する」手段は、次の内の1つ以上を行うことを意味する。すなわち、(a) 病気の重症度を低下させること；(b) 治療されている疾患の症状特性の進行を制限するか妨げること；(c) 治療されている疾患の症状特性の悪化を阻害すること；(d) 以前にその病気であった患者における病気の再発を制限するか妨げること；(e) 以前にその病気の徴候的であった患者における徴候の再発を制限するか妨げること。

【0069】

体重1キログラム当たり1日に約0.01mg～約50mg、より好適には、体重1キログラム当たり1日に約0.1mg～約50mgの指示用量レベルは、上述の病気の治療に有用である。キャリア材料と組み合わせて1つの用量形態を製造する有効成分の量は、治療される対象および特定の投与のモードに応じて異なる。用量単位形態は、一般に、約1mg～約500mgの有効成分を含む。

20

【0070】

本明細書に記載の化合物を含有している化合物または医薬組成物は、それを必要とする個人に投与される。好適な一実施形態では、対象は哺乳動物である。より好適な実施形態では、対象はヒトである。治療の用途では、組成物は本発明の方法を実行するのに十分な量で投与される。これらの用途に有効な量は、次に限定されないが、化合物の性質（比活性など）、投与経路、病気のステージおよび重症度、患者の体重および健康状態一般、および処方する医師の判断を含む因子に応じて異なる。活性化合物は、広い用量範囲にわたり有効である。しかしながら、実際に投与される化合物の量が上記の関連する環境に照らして医師によって決定されることが理解される。したがって、上記の用量範囲は本発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。

30

【0071】

定義

本明細書において用いられる用語「アルケニル」は、特に指定のない限り、2～10の炭素原子を含むとともに1つ以上の炭素-炭素二重結合を含む、直鎖または分岐鎖の炭化水素を意味する。アルケニルの例には、次に限定されないが、エテニル、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-メチル-1-ヘプテニル、3-デセニル、および3,7-ジメチルオクタ-2,6-ジエニルが含まれる。

40

【0072】

本明細書において用いられる用語「アルコキシ」は、酸素原子を通じて親の分子の部位に結合したアルキル基（本明細書において定義されている）、を意味する。アルコキシの代表的な例は、次に限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチロキシ、およびヘキシロキシを含む。

【0073】

本明細書において用いられる用語「アルキル」は、特に指定のない限り、1～10の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖の炭化水素を意味する。アルキルの代表的な例は、次に限

50

定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2, 2-ジメチルペンチル、2, 3-ジメチルペンチル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、および *n*-デシルを含む。「アルキル」基は、他の2つの部位の間をリンクする基であるときにも、直鎖であっても分岐鎖であってもよい。例には、次に限定されないが、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ が含まれる。

【0074】

用語「アルキレン」は、二価のアルキル基を表す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち $-(\text{CH}_2)_n-$ である。ここで、*n* は正の整数であり、好適には、1~6, 1~4, 1~3, 1~2、または2~3である。置換アルキレン鎖は、1つ以上のメチレン基水素原子が置換基で置換されているポリメチレン基である。適切な置換基は、置換脂肪族基について以下に記載するものを含む。アルキレン鎖は、1つ以上の位置において脂肪族基または置換脂肪族基で置換されていてもよい。

【0075】

本明細書において用いられる用語「アルキニル」は、2~10の炭素原子を含むとともに1つ以上の炭素-炭素三重結合を含む、直鎖または分岐鎖の炭化水素基を意味する。アルキニルの例には、次に限定されないが、アセチレニル、1-プロピニル、2-プロピニル、3-ブチニル、2-ペンチニル、および1-ブチニルが含まれる。

【0076】

本明細書で用いられる用語「アリール」は、フェニル（すなわち、単環式のアリール）、1つ以上のフェニル環を含む二環系、または芳香族二環系に炭素原子しか含まない芳香族二環式を意味する。二環式アリールは、アズレニル、ナフチル、または単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、もしくは単環式ヘテロ環式に縮合したフェニルであってもよい。二環式アリールは、二環式系のフェニル基部分内に含まれる任意の炭素原子またはナフチルもしくはアズレニル環の任意の炭素原子を通じて親の分子の部位に取り付けられている。二環式アリールにおける縮合した単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロ環基の部分は、随意で1つまたは2つのオキソおよび/またはチア基で置換されてよい。二環式アリールの例には、次に限定されないが、アズレニル、ナフチル、ジヒドロインデン-1-イル、ジヒドロインデン-2-イル、ジヒドロインデン-3-イル、ジヒドロインデン-4-イル、2, 3-ジヒドロインドール-4-イル、2, 3-ジヒドロインドール-5-イル、2, 3-ジヒドロインドール-6-イル、2, 3-ジヒドロインドール-7-イル、インデン-1-イル、インデン-2-イル、インデン-3-イル、インデン-4-イル、ジヒドロナフタレン-2-イル、ジヒドロナフタレン-3-イル、ジヒドロナフタレン-4-イル、ジヒドロナフタレン-1-イル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル、ベンゾ [d]

[1, 3] ジオキソール-4-イル、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル、2H-クロメン-2-オン-5-イル、2H-クロメン-2-オン-6-イル、2H-クロメン-2-オン-7-イル、2H-クロメン-2-オン-8-イル、イソインドリン-1, 3-ジオン-4-イル、イソインドリン-1, 3-ジオン-5-イル、インデン-1-オン-4-イル、インデン-1-オン-5-イル、インデン-1-オン-6-イル、インデン-1-オン-7-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキサソ-5-イル、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキサソ-6-イル、2Hベンゾ [b] [1, 4] オキサジン3 (4H)-オン-5-イル、2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン3 (4H)-オン-6-イル、2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン3 (4H)-オン-7-イル、2H-ベンゾ [b] [1, 4] オキサジン3 (4H)-オン-8-イル、ベンゾ [d] オキサジン-2 (3H)-オン-5-イル、ベンゾ [d] オキサジン-2 (3H)-オン-6-イル、ベンゾ [d] オキサジン-2 (3H)-オン-7-イル

10

20

30

40

50

イル、ベンゾ [d] オキサジン-2 (3H) -オン-8-イル、キナゾリン-4 (3H) -オン-5-イル、キナゾリン-4 (3H) -オン-6-イル、キナゾリン-4 (3H) -オン-7-イル、キナゾリン-4 (3H) -オン-8-イル、キノキサリン-2 (1H) -オン-5-イル、キノキサリン-2 (1H) -オン-6-イル、キノキサリン-2 (1H) -オン-7-イル、キノキサリン-2 (1H) -オン-8-イル、ベンゾ [d] チアゾール-2 (3H) -オン-4-イル、ベンゾ [d] チアゾール-2 (3H) -オン-5-イル、ベンゾ [d] チアゾール-2 (3H) -オン-6-イル、およびベンゾ [d] チアゾール-2 (3H) -オン-7-イルが含まれる。一定の実施形態では、二環式アリールは、(i) ナフチルであるか、(ii) フェニル環であり、このフェニル環は、5または6員環の単環式シクロアルキル、5または6員環の単環式シクロアルケニル、または5または6員環の単環式ヘテロ環基に縮合している。ここで、縮合したシクロアルキル、シクロアルケニルおよびヘテロ環基の群は、随意では独立にオキソまたはチアである1つまたは2つの基で置換されている。

【0077】

本明細書において用いられる用語「ハロ」または「ハロゲン」は、-Cl、-Br、-I、または-Fを意味する。

用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」は、場合に応じて、1つ以上のハロゲン原子で置換されているアルキル、アルケニルまたはアルコキシ基を指す。

【0078】

用語「ヘテロアリール」は、本明細書では用いられるとき、1つ以上のヘテロ芳香族環を含む単環式のヘテロアリールまたは二環式環系を意味する。単環式ヘテロアリールは、5員環または6員環であってよい。この5員環は、2つの二重結合と、1, 2, 3または4つの窒素原子と、随意では1つの酸素または硫黄原子とからなる。この6員環は、3つの二重結合と、1, 2, 3または4つの窒素原子とからなる。5または6員環のヘテロアリールは、ヘテロアリール内に含まれる任意の炭素原子または任意の窒素原子によって親の分子の部位に接続される。単環式のヘテロアリールの例には、次に限定されないが、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピロリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、およびトリアジニルが含まれる。二環式ヘテロアリールは、フェニル、単環式のシクロアルキル、単環式のシクロアルケニル、単環式のヘテロ環基、または単環式のヘテロアリールに縮合した単環式のヘテロアリールからなる。二環式ヘテロアリール基の縮合したシクロアルキルまたはヘテロ環基の部分は、随意では独立にオキソまたはチアである1つまたは2つの基で置換されている。二環式ヘテロアリールが、縮合したシクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロ環基の環を含むとき、二環式ヘテロアリール基は、二環式環系の単環式ヘテロアリール部分内に含まれる任意の炭素または窒素の原子によって親の分子の部位に接続される。二環式ヘテロアリールがベンゾ環に縮合した単環式のヘテロアリールであるとき、二環式ヘテロアリール基は、二環式環系内の任意の炭素原子または窒素原子によって親の分子の部位に接続される。二環式ヘテロアリールの例には、次に限定されないが、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾキサジアゾリル、ベンゾキサチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、シンノリニル、5, 6-ジヒドロキノリン-2-イル、5, 6-ジヒドロイソキノリン-1-イル、フロピリジニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、ナフチリジニル、キノリニル、プリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-3-イル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-1-イル、チエノピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾリル、および6, 7-ジヒドロベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール-4 (5H) -オンが含まれる。一定の実施形態では、縮合二環式ヘテロアリールは、フェニル環、5または6員環の単環式シクロアルキル、5または6員環の単環式

10

20

30

40

50

シクロアルケニル、5または6員環の単環式ヘテロ環基、または5または6員環の単環式ヘテロアリールのいずれかに縮合した、5または6員環の単環式ヘテロアリール環である。ここで、縮合したシクロアルキル、シクロアルケニルおよびヘテロ環基の群は、随意では独立にオキソまたはチアである1つまたは2つの基で置換されている。

【0079】

「薬学的に許容される」とは、十分な医療判断の範囲内において、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応または妥当なベネフィット・リスク比と釣り合った他の問題なしにヒトおよび動物、複雑の組織との接触に適切であるか、その他、ヒトまたは家畜における使用に許容可能であるとして米国食品医薬品局（United States Food and Drug Administration）によって承認された化合物、物質、組成物、および／または用量形態を指す。

【0080】

[実施例]

擬似Q2ペプチドの合成

Q2ペプチド（SEQ ID NO：2）（米国特許第7,326,768号明細書）を模倣しGPBPのキナーゼ活性を調整することの可能な新たなテルフェニル化合物が合成される。スキーム1には、提案するテルフェニル模擬ペプチドを示す。この足場（scaffold）の各フェニル環は、次のアミノ酸を模倣する異なる群を含む。

a) 化合物1の場合、アラニン、セリンおよびグルタミン酸。

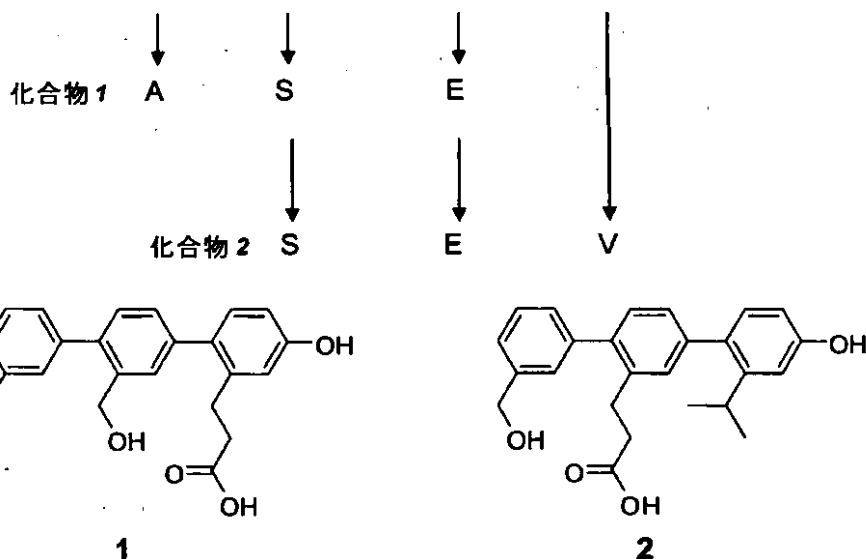
b) 化合物2の場合、セリン、グルタミン酸およびバリン。

【0081】

【化7】

スキーム 1

Q₂: CH₃CO-L-A-T-L-S-H-C-I-E-L-M-V-K-R-NH₂



合成ストラテジは、パラジウム触媒による異種フェニルシントン（プロモアリール、アリールトリフラート、ボロナートおよびボロン酸）間のクロスカップリング反応による、3'、2'、2'-トリス置換テルフェニル誘導体のモジュール式合成である。

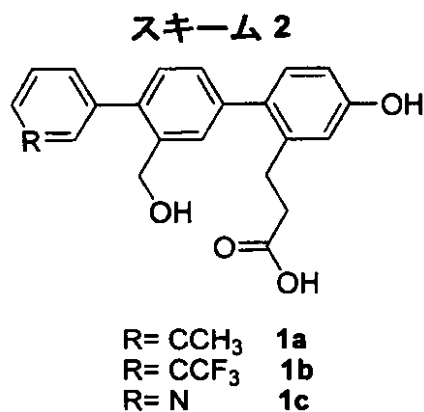
【0082】

合成

テルフェニル足場1の溶解度／親油性を様々に変更するために、アラニン残基を模倣するフェニル環に変化を導入する。すなわち、窒素原子およびトリフルオロメチル基によって、テルフェニル1誘導体（スキーム2）のファミリーを増やす。

【0083】

【化8】



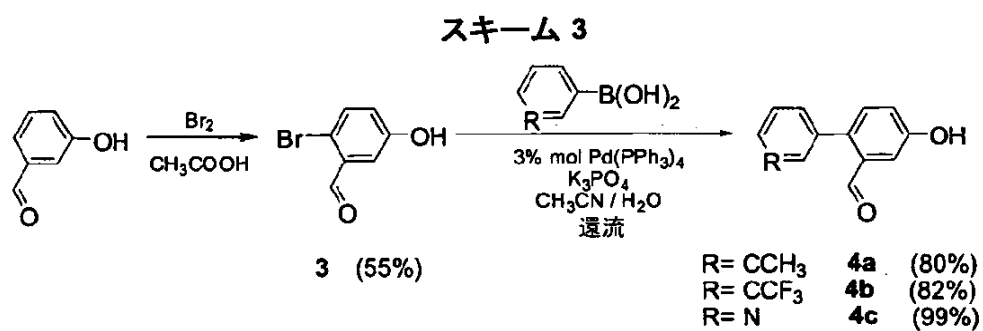
10

この合成の第一段階は、既知の手順による市販の3-ヒドロキシベンズアルデヒドの位置選択的なブロモ化であった。得られたブロモアリアル3を、幾つかの異なる市販のボロン酸またはボロナートと反応させてビフェニル4を得た（スキーム3）。

【0084】

【化9】

20



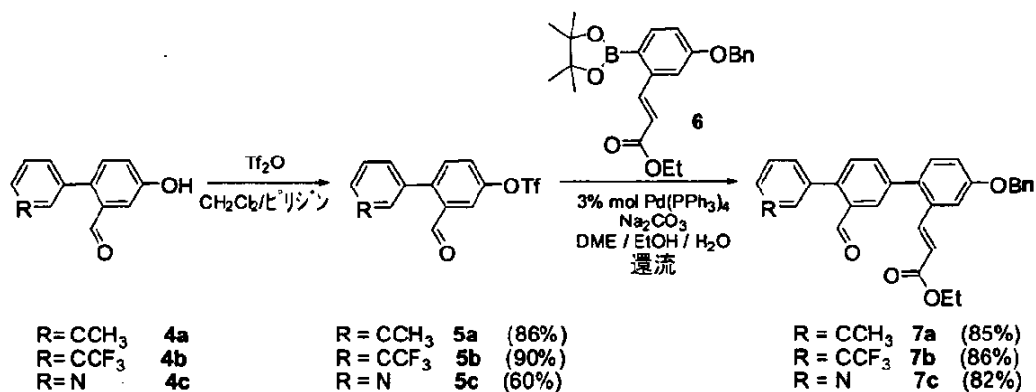
30

今度は、フェノール4をトリフルオロメタンスルホン酸無水物および試薬としてのピリジンを用いてトリフラート5に変換した。トリフラート5を、鈴木カップリング条件下でボロナート6と反応させてテルフェニル7を得た（スキーム4）。

【0085】

【化 1 0】

スキーム 4



10

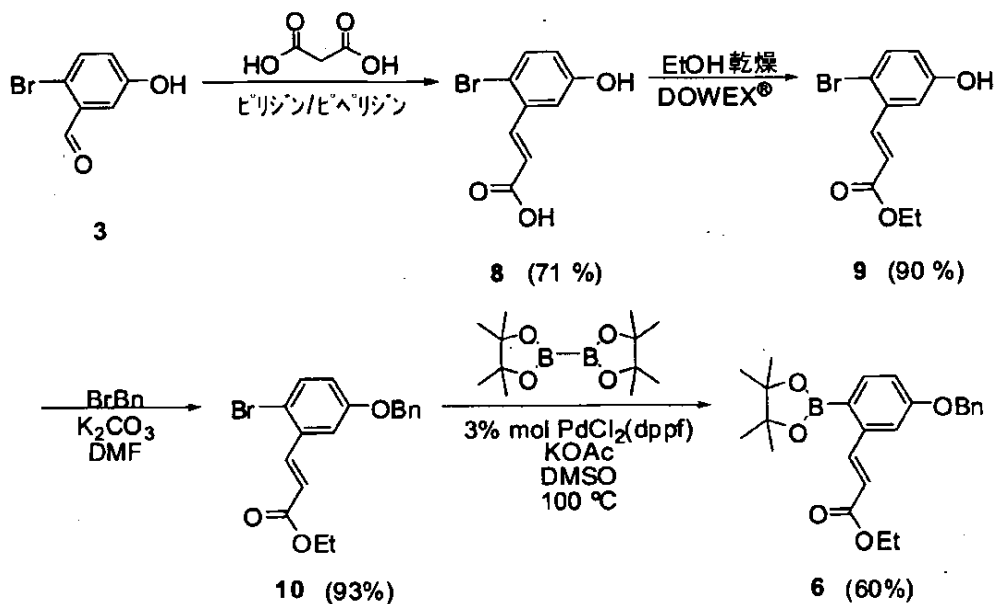
ボロナート 6 は、先に 2-ブロモ-5-ヒドロキシベンズアルデヒド 3 から合成した (スキーム 5)。

【0086】

【化 1 1】

20

スキーム 5



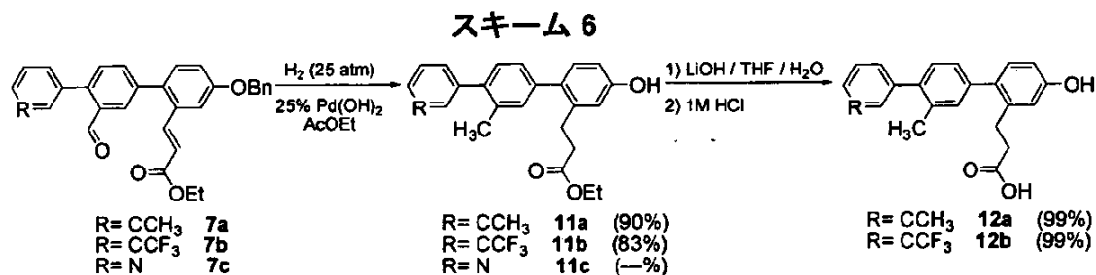
30

テルフェニル中間物 7 の触媒的な水素化によっては二重結合を還元し、ベンジル基を開裂させ、また、カルボニル基をメチル基に還元して化合物 11 を得た。エチルエステルの塩基性加水分解によって最終のテルフェニル化合物 12 を得た (スキーム 6)。

【0087】

40

【化 1 2】

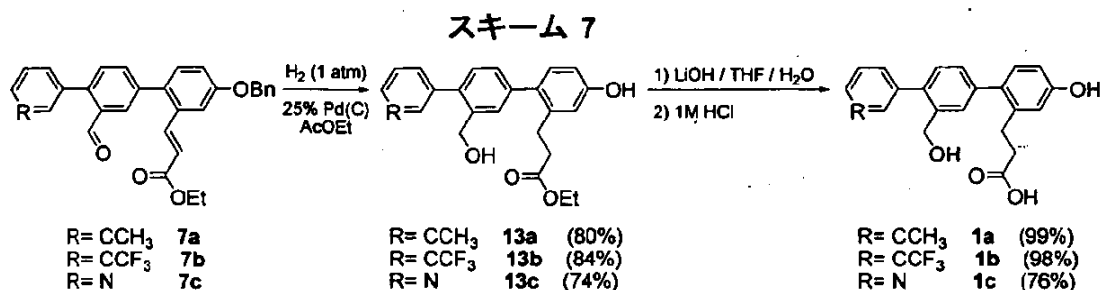


10

エステル 1 3 の塩基性加水分解によってテルフェニル 1 化合物を得た (スキーム 7)。

【0088】

【化 1 3】

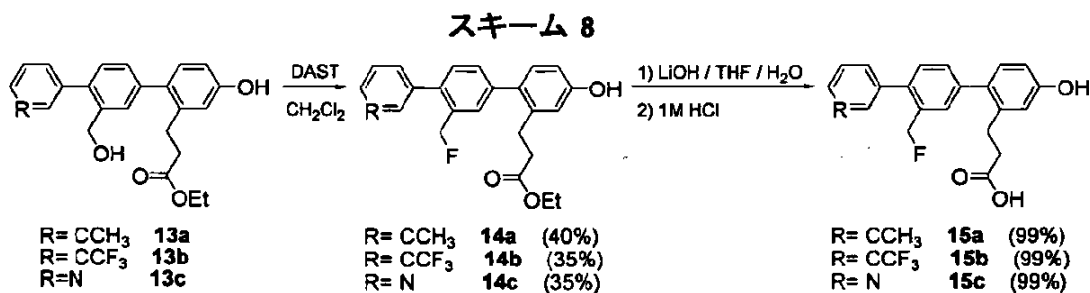


20

テルフェニル 1 3 のヒドロキシル基の直接フッ素化を行って誘導体 1 4 を得た。エチルエステル 1 4 の塩基性加水分解によって、最終のフッ素化テルフェニル 1 5 を得た (スキーム 8)。

【0089】

【化 1 4】



30

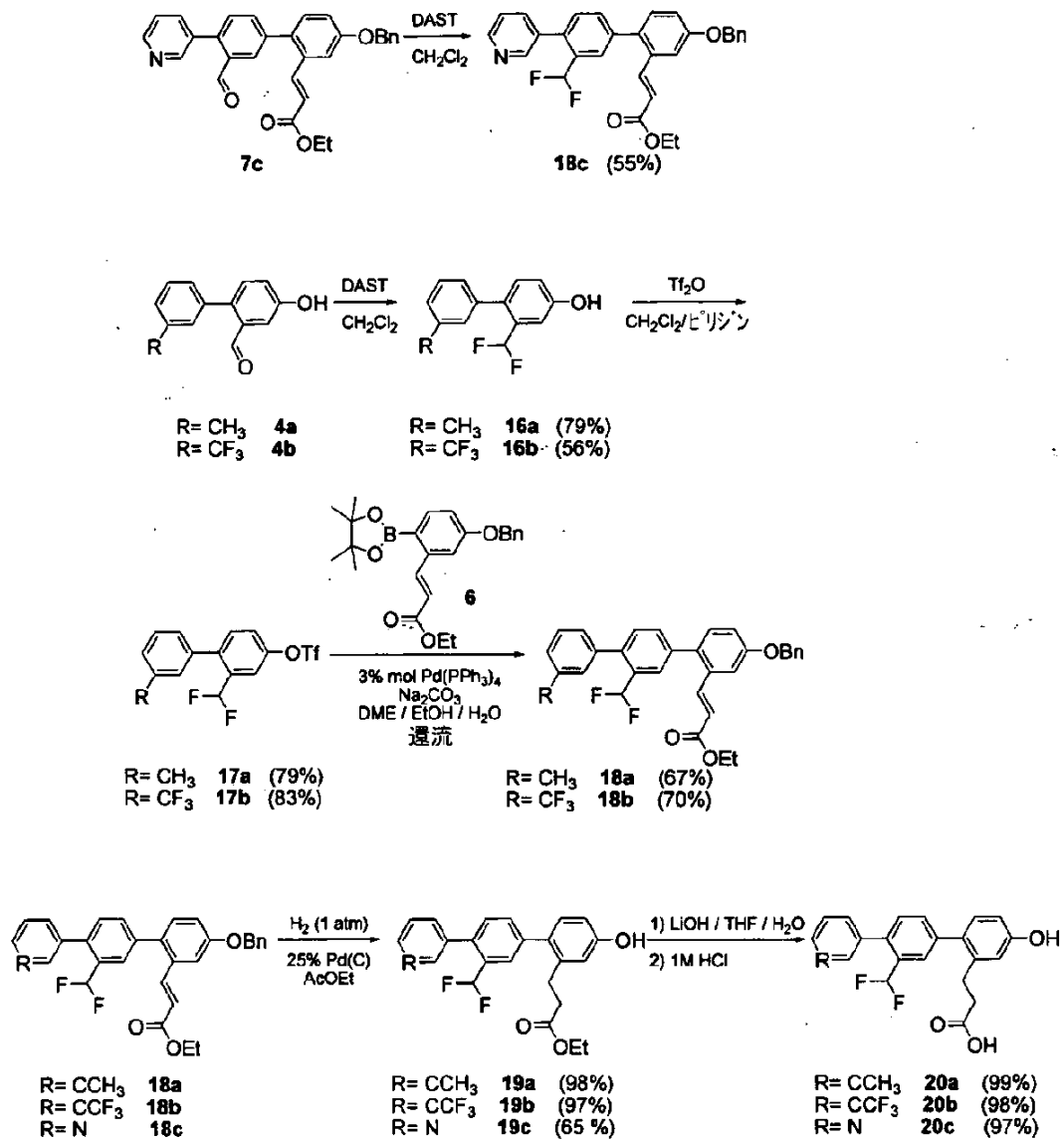
テルフェニル 7 のアルデヒド基の直接フッ素化では化合物 7 c しか得られなかったもので、ビフェニル 4 a、b を用いてカルボニル基のフッ素化を行うことが必要であった。ニフッ素化されたテルフェニル 1 8 a を得た。触媒的な水素化の後、エチルエステル 1 9 の塩基性加水分解によって最終のニフッ素化テルフェニル 2 0 を得た (スキーム 9)。

【0090】

40

【化 1 5】

スキーム 9

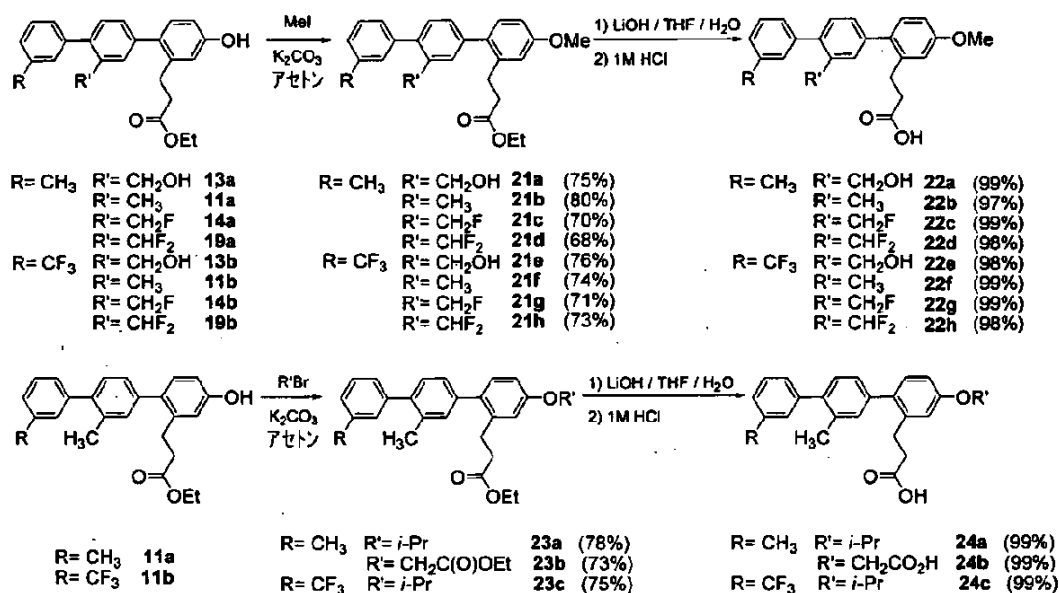


テルフェニル分子のフェノール位においてアルキル側鎖の修飾を行い、テルフェニル残基における変化のない化合物のファミリーを増やした（スキーム 10）。

【0091】

【化 16】

スキーム 10



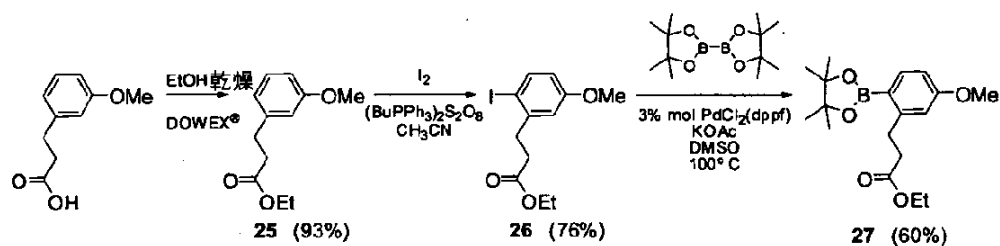
10

市販の 3-(3-メトキシフェニル)プロピオン酸のヨウ素化に続く宮浦ホウ素化反応によって、ボロナート 27 を得た (スキーム 11)。

【0092】

【化 17】

スキーム 11



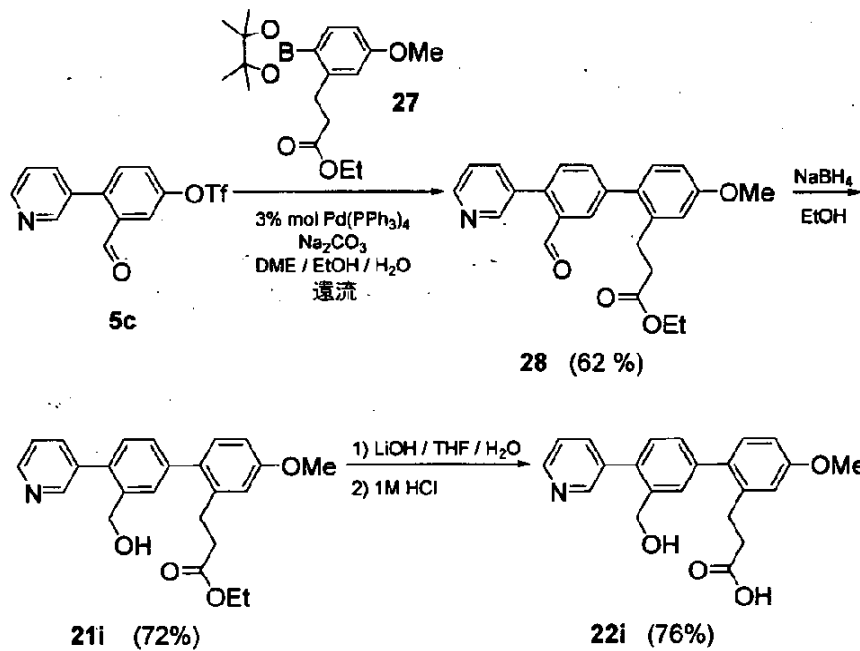
30

ボロナート 27 とトリフレートと 5c とのカップリングによって、上述と同様の反応条件においてテルフェニル 28 を得た。エチルエステルのカルボニル還元および塩基性加水分解の後、化合物 22i を得た (スキーム 12)。

【0093】

【化 1 8】

スキーム 12



10

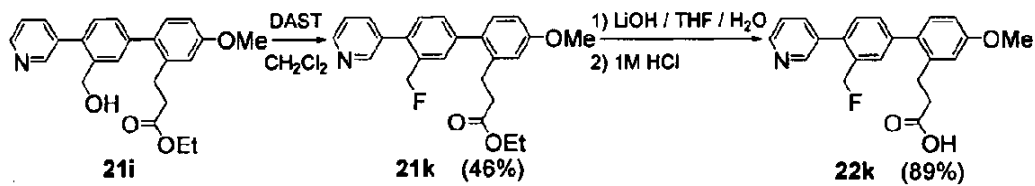
20

ヒドロキシル基のフッ素化およびエチルエステルの塩基性加水分解の後、化合物 2 1 i からテルフェニル 2 2 k を得た (スキーム 1 3)。

【0 0 9 4】

【化 1 9】

スキーム 13



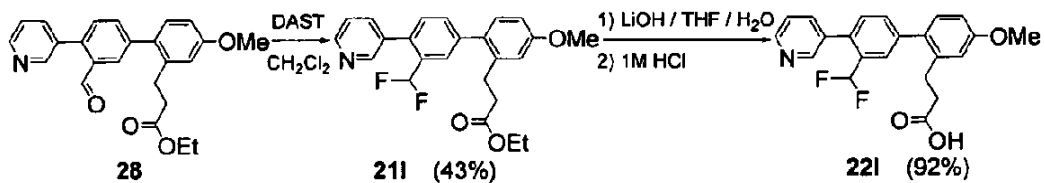
30

テルフェニル 2 8 の直接フッ素化によって化合物 2 2 1 を得た (スキーム 1 4)。

【0 0 9 5】

【化 2 0】

スキーム 14



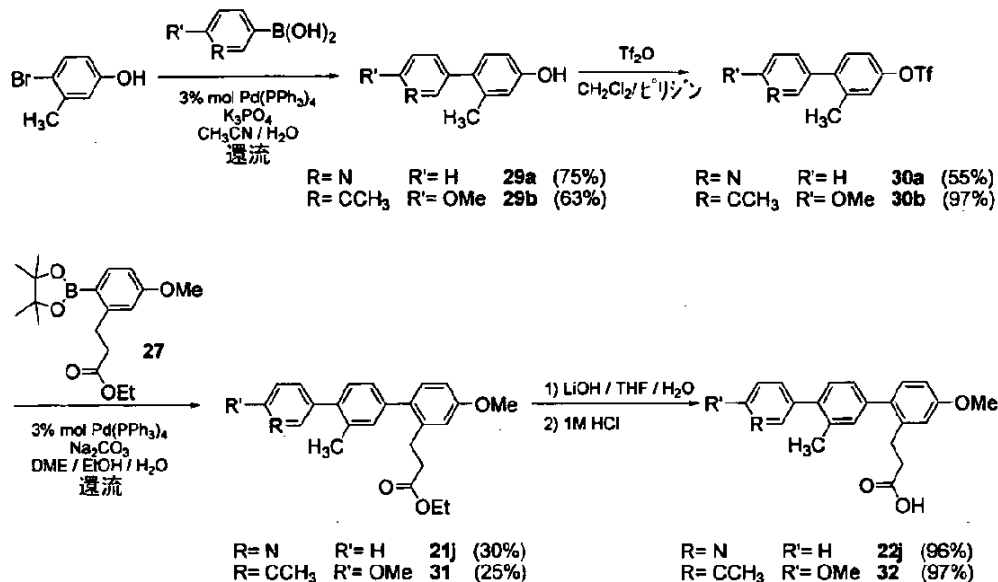
40

最後に、上述のものとの同じ方法で、さらに 2 つのテルフェニル化合物 (2 2 j, 3 2) を調製した (スキーム 1 5)。

【0 0 9 6】

【化 2 1】

Scheme 15



10

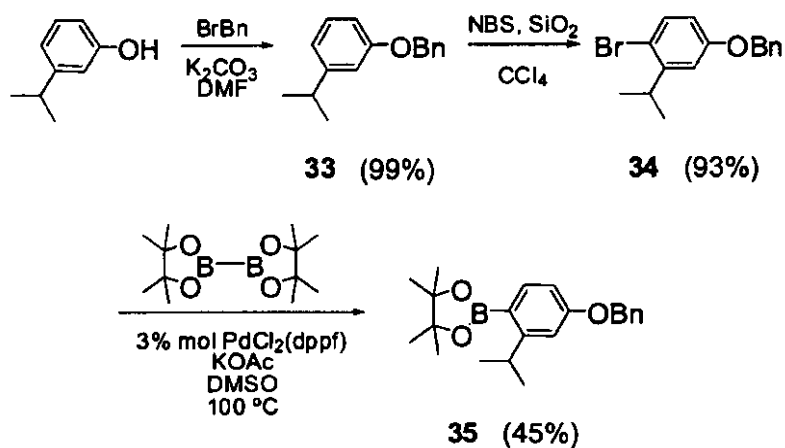
第 2 のテルフェニルファミリーの合成

市販の 3-イソプロピルフェノールの位置選択的な臭素化の後、ボロナート 35 を得た (スキーム 16)。

【0097】

【化 2 2】

スキーム 16



30

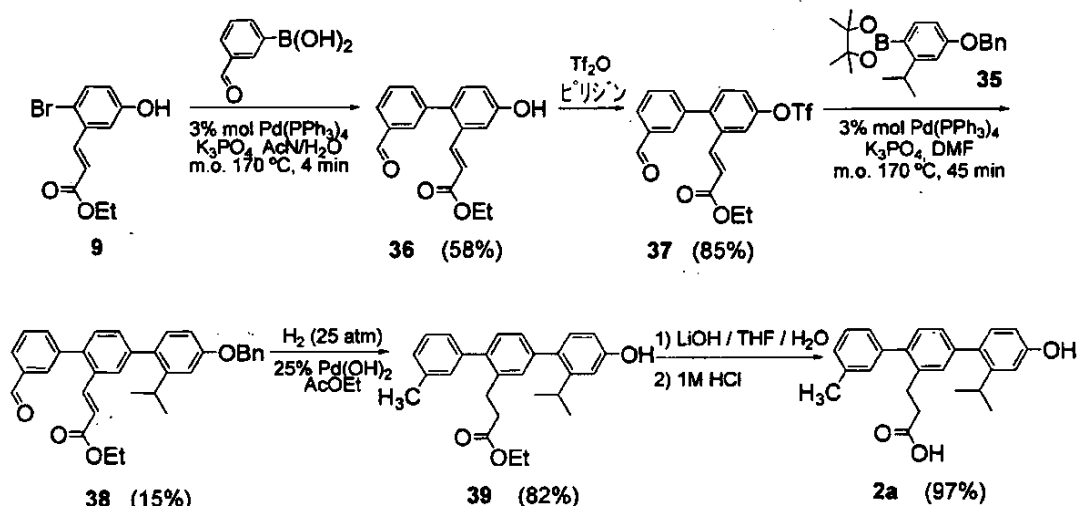
このボロナートをトリフレート 37 とカップリングさせて、新たなテルフェニル誘導体 38 を得た。高圧水素および $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 下の触媒的な水素化によって、カルボニル基の全還元を生じ、アラニン、グルタミン酸およびバリン残基を模倣可能な別のテルフェニル化合物を合成するために使用した (スキーム 17)。

【0098】

40

【化 2 3】

スキーム 17



実験手順

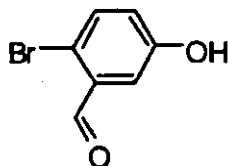
一般法：特に示されていない限り、反応は窒素雰囲気下で行なった。CH₂Cl₂は使用前に水素化カルシウムから蒸留した。他に記載のない限り、他の全ての溶媒および試薬は受け入れたまま使用した。反応は、Eメルク社（E. Merck）のプレコートシリカゲルプレート上での薄層クロマトグラフィー（TLC）によってモニタした。可視化は、UV光、セリウムモリブデン酸アンモニウム水溶液、または過マンガン酸カリウム染色によって行った。示した溶媒を用いてシリカゲル60（粒子寸法：0.040–0.063 mm）上でフラッシュカラムクロマトグラフィを行った。他に述べていない場合、化合物は全ての無色の油であった。融点は「Buchi B-540」装置で測定した。¹H、¹³Cおよび¹⁹F-NMRスペクトルは、300 MHzのBruker Advance分光計によって記録した。化学シフト（δ）はppmで与えられている。カップリング定数（J）はヘルツ（Hz）で与えられている。m、s、d、t、qの文字は、それぞれ多重線、一重線、二重線、三重線および四重線を表す。brの文字は信号が幅広であることを示す。高分解能質量スペクトル測定は、Universitat de Valencia Mass Spectrometry ServiceによってVGMAutospec装置（VG Analytical, Micromass Instruments社）で行なった。

【0099】

実施例1：2-ブロモ-5-ヒドロキシベンズアルデヒド（3）

【0100】

【化 2 4】



3-ヒドロキシベンズアルデヒド（10 g、81.9 mmol）を氷酢酸（50 mL）中に溶解し、15 °Cに冷却した。攪拌されている溶液に、臭素（15.7 g、98.2 mmol）を22 °C未満の温度を保ちつつ滴下した。室温で終夜攪拌した後、真空下で加熱せずに揮発分を除去した。残留物をヘキサン（15 mL）と3回共留去し、暖クロロホル

10

20

30

40

50

ム中に取り出した。冷却し、2つの群の白色固体として、9.05 gの2-ブロモ-5-ヒドロキシベンズアルデヒド3を得た。収率55%。¹H-NMR (300 MHz, CD₃COCD₃) δ ppm: 10.24 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J₁ = 8.7 Hz, J₂ = 3.1 Hz, 1H); ¹³C-NMR (75 MHz, CD₃COCD₃) δ ppm: 192.8, 159.3, 136.7, 136.2, 125.1, 117.3, 117.2; HRMS (EI) m/z: C₇H₅BrO₂に対する計算値: 199.9472, 検出値: 199.9463; 融点: 132–134 °C。

【0101】

ビフェニル4, 29, 36の合成用一般手順

10

ブロモアリール (1等量)、ボロン酸またはボロナート (1.1等量)、リン酸カリウム (3等量)、およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0.02等量) をアセトニトリル/水 (7:3) 中に溶解し、得られた混合物を不活性雰囲気下で4時間間還流した。反応混合物を出し、水層をAcOEtで抽出した。集めた有機層を、Na₂SO₄を通じて乾燥させた後、減圧下で濾去した。得られた粗反応生成物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

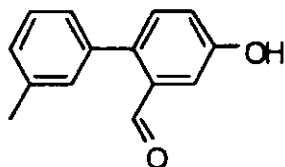
【0102】

実施例2: 4-ヒドロキシ-3'-メチルビフェニル-2-カルバルデヒド (4a)

【0103】

【化25】

20



収率80% (ヘキサン/酢酸エチル10:1)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.93 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20–7.13 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 2.42 (s, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 192.8, 155.3, 139.3, 138.1, 137.3, 134.5, 132.4, 130.9, 128.6, 128.3, 127.4, 121.4, 112.9, 21.4; HRMS (EI) m/z: C₁₄H₁₂O₂に対する計算値: 212.0837, 検出値: 212.0827; 白色固体, 融点: 148–150 °C。

30

【0104】

トリフラート5, 17, 30および37の合成用一般手順

乾燥CH₂Cl₂ (30 mL) 中のビフェニル (1等量) およびピリジン (3等量) からなる懸濁液に、乾燥CH₂Cl₂ (20 mL) 中に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.5等量) を窒素雰囲気下で滴下した。この混合物を室温で終夜攪拌し、NaHCO₃ 飽和溶液 (10 mL) でクエンチした。水層をCH₂Cl₂で抽出し、集めた有機層は、Na₂SO₄を通じて乾燥させ、濾別して減圧下で濃縮し、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

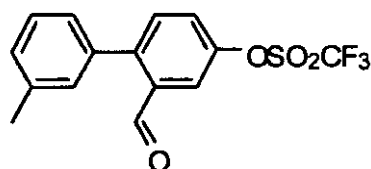
40

【0105】

実施例3: 2-ホルミル-3'-メチルビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホナート (5a)

【0106】

【化 2 6】



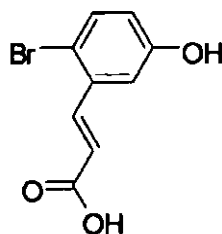
収率 86% (ヘキサン/酢酸エチル 10:1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.84 (s, 1H), 7.81 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=3.0$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -73.19 (s, 3F); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 190.4, 148.9, 146.0, 138.6, 135.7, 135.2, 133.0, 130.7, 129.6, 128.6, 127.1, 126.1, 120.0, 118.7 (q, $^1J=320.6$ Hz), 21.4; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4\text{SC}_7\text{H}_5\text{BrO}_2$ に対する計算値: 344.0330, 検出値: 344.0325; 白色固体, 融点: 60-62°C。

【0107】

実施例 4: (E)-3-(2-ブromo-5-ヒドロキシフェニル)アクリル酸 (8)

【0108】

【化 2 7】



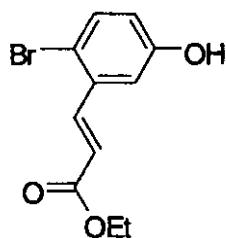
ブromoアリール 3 (5.5 g, 27.0 mmol) の混合物、マロン酸 (2.85 g, 27.0 mmol)、ピリジン (15 mL)、および触媒としてのピペリジン (0.5 mL) を 100°C で終夜攪拌した。その後、水 (5 mL) を加えて、混合物を濃 HCl で中和した。得られた沈殿をろ過してメタノールから結晶化させ、白色固体として 4.72 g の 7 を得た。収率 71%。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3COCD_3) δ ppm: 7.95 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 2.88 (br s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CD_3COCD_3) δ ppm: 168.2, 159.1, 144.4, 136.8, 135.9, 123.1, 121.2, 116.2, 104.2; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrO}_3$ に対する計算値: 241.9579, 検出値: 241.9515; 融点: 208-210°C。

【0109】

実施例 5: (E)-エチル 3-(2-ブromo-5-ヒドロキシフェニル)アクリレート (9)

【0110】

【化 2 8】



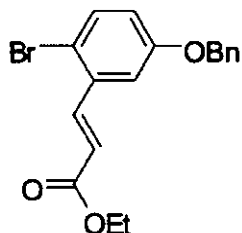
アクリル酸 8 (4.35 g、18.0 mmol) の乾燥エタノール (50 mL) 溶液を、少量の酸樹脂 DOWEXTM (300 mg) とともに 24 h 間還流した。反応混合物をろ過し、溶媒を減圧下で留去し、粗反応生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィー (10 : 1 のヘキサン / AcOEt) によって精製して、4.36 g のエステル 9 を白色固体として得た。収率 90%。¹H RMN (300 MHz, CD₃COCD₃) δ ppm : 8.82 (br s, 1H), 7.94 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, J₁ = 8.7 Hz, J₂ = 2.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³CRMN (75 MHz, CD₃COCD₃) δ ppm : 167.5, 159.1, 144.0, 136.7, 135.9, 123.0, 121.3, 116.2, 115.8, 62.1, 15.6; HRMS (EI) m/z : C₁₁H₁₁BrO₃ に対する計算値 : 269.9892, 検出値 : 269.9886; 融点 : 96–98 °C。

【0111】

実施例 6 : (E) - エチル 3 - [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - ブロモフェニル] アクリレート (10)

【0112】

【化 2 9】



エステル 9 (4.9 g、18.0 mmol) の無水 DMF (20 mL) 溶液に、炭酸カリウム (5 g、36.0 mmol) およびベンジルブロミド (3.38 g、19.8 mmol) を加えた。反応混合物をろ過し、室温で終夜攪拌し、減圧下で溶媒を除去した。得られた粗反応生成物を水中に懸濁させて、AcOEt で抽出した。集めた有機層を、Na₂SO₄ を通じて乾燥させ、揮発分を減圧下で除去して、6.06 g のプロモアリアル 10 を白色固体として得た。収率 93%。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7.94 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.38–7.25 (m, 5H), 7.14 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 3.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 166.2, 158.0, 142.8, 136.1, 135.1, 133.9, 128.6, 128.2, 127.4, 121.1, 118.3, 116.1, 113.6, 70.2, 60.6, 14.2; HRMS (EI) m/z : C₁₈H₁₇BrO₃ に対する計算値 : 360.0361, 検出値 : 360.0361; 融点 : 72–74 °C。

【0113】

ボロナート 6, 27 および 35 の合成用一般手順

ハロアリアル (1 等量)、ビス (ピナコラート) ジボロン (1. 1 等量)、酢酸カリウム (3 等量)、ならびに [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) 錯体およびジクロロメタン (0. 03 等量) を無水ジメチルスルホキシド (15 mL) 中に溶解し、得られた混合物を不活性雰囲気下、110℃で一晩加熱した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残基を水に懸濁して AcOEt で抽出した。有機層を、Na₂SO₄ を通じて乾燥させ、ろ過し、留去した。粗反応生成物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

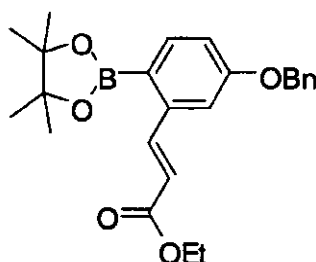
【0114】

10

実施例 7: (E)-エチル 3-[5-(ベンジルオキシ)-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] アクリラート (6)

【0115】

【化 30】



20

収率 60% (ヘキサン/酢酸エチル 20:1)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.54 (d, J=16.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.40-7.24 (m, 5H), 7.21 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J₁=8.4 Hz, J₂=2.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J=16.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.20 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.30 (s, 12H), 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 167.1, 161.0, 145.5, 142.3, 138.1, 136.5, 128.6, 128.1, 127.4, 119.2, 115.8, 111.6, 83.8, 69.8, 60.3, 24.8, 14.3; HRMS (EI) m/z: C₂₄H₂₉BO₅ に対する計算値: 407.2144, 検出値: 407.2103; 白色固体, 融点: 108-110℃。

30

【0116】

テルフェニル 7, 18, 21 j、28, 31 および 38 の合成用一般手順

トリフラート (1 等量)、ボロナート (1. 2 等量) およびパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン (0. 03 等量) を、DME/EtOH (9:1) に溶解した。次いで 2 M の Na₂CO₃ 水溶液 (2 等量) を加え、この黄色溶液および得られた混合物を一晩還流した。混合物を減圧下で濃縮した後、残滓を水にあげ、AcOEt で抽出した。集

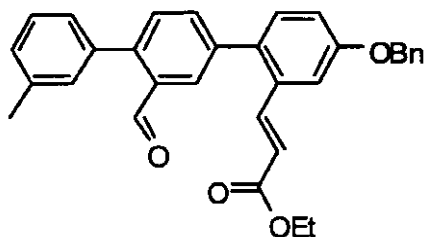
40

【0117】

実施例 8: エチル (E)-3-[4''-(ベンジルオキシ)-2'-ホルミル-3-メチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] アクリラート (7a)

【0118】

【化 3 1】



収率 85% (ヘキサン/酢酸エチル 10:1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10.07 (s, 1H), 8.06–7.97 (m, 1H), 7.74 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.63–7.23 (m, 13H), 7.13 (dd, $J_1=8.6$ Hz, $J_2=2.3$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.25 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 192.3, 166.6, 158.5, 144.9, 143.0, 139.1, 138.2, 137.2, 136.5, 134.9, 134.3, 133.7, 133.6, 131.7, 130.8, 130.6, 128.9, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 127.5, 127.3, 119.9, 116.9, 112.5, 70.2, 60.4, 21.4, 14.2; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{O}_4$ に対する計算値: 476.1988, 検出値: 476.1985; 白色固体, 融点: 90–92°C。

【0119】

テルフェニル水素化 (化合物 11, 13, 19 および 39) 用一般手順

テルフェニルの AcOEt (15 mL) 溶液を次の条件下、室温で一晩水素化させた。

- 1) 触媒としての 10% の炭素担持水酸化パラジウム (25% (重量/重量)) および 25 気圧の圧力、または
- 2) 触媒としての 10% の炭素担持パラジウム (25% (重量/重量)) および 1 気圧の圧力。

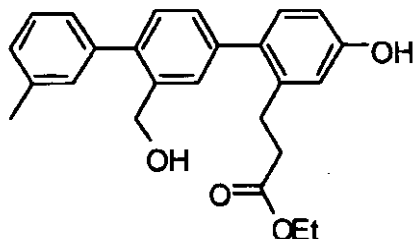
その後、この混合物をセライトを通じてろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。粗反応生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィーによって精製した。

【0120】

実施例 9: エチル 3-〔4''-ヒドロキシ-2'- (ヒドロキシメチル)-3-メチル- (1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル〕プロピオナート (13a)

【0121】

【化 3 2】



収率 80% (ヘキサン/酢酸エチル 5:1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.39 (s, 1H), 7.27–7.07 (m, 6H), 6.99 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=2.1$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.64 (

dd, $J_1 = 8.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.97 (q, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.81 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.36 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.09 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 173.6, 155.6, 140.5, 140.3, 139.6, 139.3, 137.9, 137.7, 133.6, 131.5, 129.9, 129.2, 128.5, 128.1, 128.0, 126.2, 115.9, 113.6, 63.1, 60.7, 35.4, 28.4, 21.5, 14.1; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_4$ に対する計算値: 390.1831, 検出値: 390.1833; 白色固体, 融点: 57–59°C.

【0122】

10

エステル (化合物 1, 2a、12, 15, 20, 22 および 24) の塩基性加水分解用一般手順

エステル (1 等量) を 4:1 テトラヒドロフラン/水混合物 (5 mL) に溶解し、水酸化リチウム一水和物 (3 等量) を加え、反応物を完了まで室温で撹拌した。THF を減圧下で除去し、水層を 1 M の HCl 溶液で酸性として、AcOEt で抽出した。有機層を集め、 Na_2SO_4 を通じて乾燥させ、減圧下で減圧濾去した。

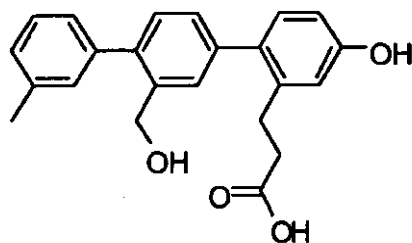
【0123】

実施例 10: 3-[4'-'-ヒドロキシ-2'-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-'-イル] プロピオン酸 (1a)

【0124】

20

【化 33】



30

収率 99%。 ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.50–7.12 (m, 7H), 7.03 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.82–6.62 (m, 2H), 6.08 (brs, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.85 (t, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.42 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 177.8, 155.2, 140.4, 140.2, 139.7, 139.0, 137.9, 137.2, 133.8, 131.5, 129.9 (2x), 129.3, 128.5, 128.1, 128.0, 126.2, 115.7, 113.6, 62.9, 35.0, 29.7, 21.4; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_4$ に対する計算値: 362.1518, 検出値: 362.1516.

40

ヒドロキシルおよびアルデヒド (化合物 14, 16, 21k および 21l) のフッ素化用一般手順

ビフェニルまたはテルフェニル (1 等量) を無水ジクロロメタン (10 mL) に溶解し、DAST (2 等量) を添加し、反応物を窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を、飽和 NaHCO_3 溶液を加えて加水分解した。水層をジクロロメタンで抽出し、集めた有機層を、 Na_2SO_4 を通じて乾燥させた後、減圧下で減圧濾去した。得られた粗反応生成物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

【0125】

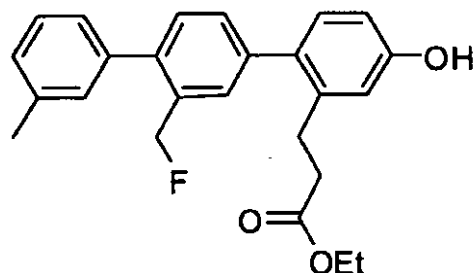
実施例 11: エチル 3-[2'-(フルオロメチル)-4'-'-ヒドロキシ-3-メチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-'-イル] プロピオナート (14a)

50

)

【0126】

【化34】



10

収率40% (ヘキサン/酢酸エチル10:1)。¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.39 (s, 1H), 7.31–7.10 (m, 6H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J₁=8.3 Hz, J₂=2.3 Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.25 (d, J=48.0 Hz, 2H), 4.01 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.87 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.41 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.12 (t, J=7.1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ ppm: -200.6 (t, J=47.9 Hz, 1F); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 173.3, 155.3, 140.6, 140.5, 139.7, 139.4, 137.9, 133.6, 133.1 (d, ²J=15.8 Hz), 131.6, 130.5 (d, ³J=6.5 Hz), 130.0 (2x), 129.9, 128.2, 128.1, 126.4, 115.7, 113.4, 82.8 (d, ¹J=163.9 Hz), 60.6, 35.3, 28.3, 21.5, 14.1; HRMS (EI) m/z: C₂₅H₂₅FO₃ に対する計算値: 392.1788, 検出値: 392.1786.

20

アルキル化反応 (化合物21a～hおよび23) 用一般手順

テルフェニル (1等量)、炭酸カリウム (2等量) およびハロゲン化アルキル (3等量) のアセトン (5 mL) 溶液を、完了までマイクロ波フラスコ中、70℃で加熱した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、粗反応生成物を水中に懸濁させた。水層をAcOEtで抽出し、ろ過し、集めた有機層を、Na₂SO₄を通じて乾燥させた後、減圧下で減圧濾去した。得られた粗反応生成物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

30

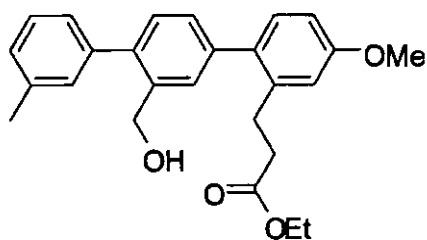
【0127】

実施例12: エチル3-[2'-(ヒドロキシメチル)-4''-メトキシ(methoxy)-3-メチル-(1,1';4',1'')-テルフェニル-2''-イル]プロピオネート (21a)

【0128】

【化35】

40



収率80% (ヘキサン/酢酸エチル10:1)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)

50

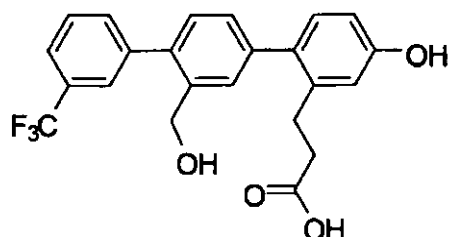
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.42 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.30–7.22 (m, 2H), 7.21–7.10 (m, 5H), 6.79 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=2.8$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 4.02 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.90 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.14 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 173.1, 159.0, 140.4, 140.3, 139.7, 139.4, 137.9, 134.0, 131.3, 130.0, 129.9, 129.2, 128.5, 128.2, 128.0, 126.2, 114.6, 111.6, 63.3, 60.5, 55.3, 35.6, 28.7, 21.5, 14.2; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_4$ に対する計算値: 404.1987, 検出値: 404.1992.

10

実施例 13: 3-[4'-ヒドロキシ-2'-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)-1,1'-; 4', 1''] テルフェニル-2''-イル] プロピオン酸 (1b)

【0129】

【化36】



20

収率 98%. ^1H -NMR (300 MHz, CD_3COCD_3) δ ppm: 8.40 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.77–7.66 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.92 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J=7.7$ Hz, 2H); ^{19}F -NMR (282 MHz, CD_3COCD_3) δ ppm: -61.89 (s, 3F); ^{13}C -NMR (75 MHz, CD_3COCD_3) δ ppm: 175.0, 158.8, 143.6, 143.5, 141.5, 140.9, 139.5, 135.0, 134.7, 133.0, 131.8, 131.6 (q, $^2J=31.7$ Hz), 131.4, 130.9, 130.2, 127.7 (q, $^3J=3.8$ Hz), 126.4 (q, $^1J=270.1$ Hz), 125.6 (q, $^3J=3.8$ Hz), 117.6, 115.1, 63.6, 36.4, 30.0; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_4$ に対する計算値: 416.1235, 検出値: 416.1226; 白色固体, 融点: 124–126°C.

30

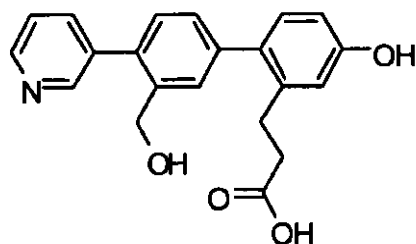
40

【0130】

実施例 14: 3-[4-ヒドロキシ-3'-(ヒドロキシメチル)-4'-(ピリジン-3-イル) ビフェニル-2-イル] プロピオン酸 (1c)

【0131】

【化 3 7】



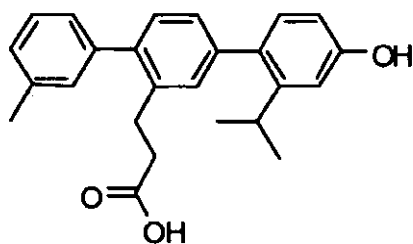
収率 76%。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD + drops CDCl_3) δ ppm: 8.63 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.54 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=1.2$ Hz, 1H), 7.95 (ddd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, $J_3=1.7$ Hz, 1H), 7.55–7.47 (m, 2H), 7.31 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.90 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.44 (t, $J=8.0$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, MeOD + drops CDCl_3) δ ppm: 174.7, 155.9, 148.0, 146.4, 141.3, 138.5, 137.5, 136.9, 136.3, 134.6, 131.8, 130.1, 129.3, 128.8, 127.8, 122.7, 114.5, 112.2, 60.8, 34.2, 27.4; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ に対する計算値: 350.1392 ($M+1$), 検出値: 350.1393; 白色固体, 融点: 197–199°C。

【0132】

実施例 15: 3-[4'-(hydroxymethyl)-2'-(4-hydroxyphenyl)-5-(pyridin-2-yl)phenyl]propanoic acid (2a)

【0133】

【化 3 8】



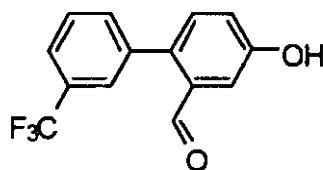
収率 97%。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 + 数滴の重メタノール (MeOD)) δ ppm: 7.18–7.26 (m, 1H), 7.02–7.15 (m, 6H), 6.97 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=2.7$ Hz, 1H), 3.00 (sep, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.89 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.08 (d, $J=6.9$ Hz, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 + 数滴の重メタノール) δ ppm: 175.6, 156.0, 148.0, 141.3, 141.1, 140.1, 137.7, 137.3, 132.7, 131.0, 130.1, 129.9, 129.7, 128.0, 127.6, 127.3, 126.1, 112.4, 112.2, 35.0, 29.4, 28.2, 24.1, 21.3; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_3$ に対する計算値: 374.1882, 検出値: 374.1881; 白色固体, 融点: 183–185°C。

【0134】

実施例 16：4-ヒドロキシ-3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-カルバルデヒド (4b)

【0135】

【化39】



10

収率 82% (ヘキサン/酢酸エチル 10:1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.89 (s, 1H), 7.69 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=3.0$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=2.8$ Hz, 1H), 6.38 (br s, 1H); $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63.11 (s, 3F); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 192.1, 156.2, 138.3, 137.3, 134.5, 133.6, 132.5, 131.0 (q, $^2J=32.5$ Hz), 128.9, 126.6 (q, $^3J=3.7$ Hz), 124.7 (q, $^3J=3.8$ Hz), 122.9 (q, $^1J=270.9$ Hz), 121.8, 113.6; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2$ に対する計算値: 266.0554, 検出値: 266.0537; yellow solid, 融点: 100–102°C。

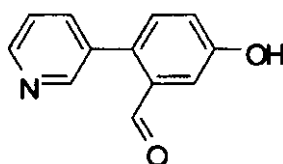
20

【0136】

実施例 17：5-ヒドロキシ-2-(ピリジン-3-イル)ベンズアルデヒド (4c)

【0137】

【化40】



30

収率 99% (CH_2Cl_2 /酢酸エチル 4:1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10.16 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.61 (dd, $J_1=4.8$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.83 (dt, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J_1=7.2$ Hz, $J_2=4.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=2.4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 191.2, 157.5, 149.8, 148.3, 137.2, 134.3, 133.3, 132.6, 132.3, 123.2, 121.4, 113.6; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_2$ に対する計算値: 199.0633, 検出値: 199.0607; 白色固体, 融点: 182–184°C。

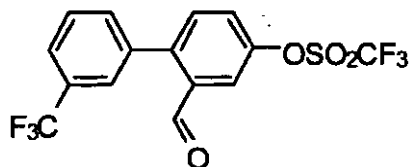
40

【0138】

実施例 18：2-ホルミル-3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホナート (5b)

【0139】

【化 4 1】

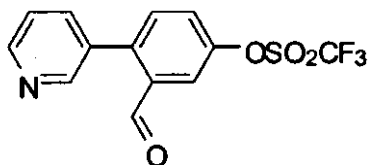


収率 90% (ヘキサン/酢酸エチル 10:1)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.90 (s, 1H), 7.94 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.61–7.53 (m, 3H); ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃) δ ppm: -63.19 (s, 3F), -73.15 (s, 3F); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 189.3, 149.5, 144.0, 136.8, 135.3, 133.3, 133.1, 131.5 (q, ²J=32.6 Hz), 129.3, 126.5, 126.4 (q, ³J=3.6 Hz), 125.7 (q, ³J=3.6 Hz), 123.7 (q, ¹J=270.8 Hz), 120.6, 118.7 (q, ¹J=318.9 Hz); HRMS (EI) m/z: C₁₅H₈F₆O₄S に対する計算値: 398.0047, 検出値: 398.0039.

実施例 19: 3-ホルミル-4-(ピリジン-3-イル)フェニルトリフルオロメタンスルホナート (5c)

【0140】

【化 4 2】

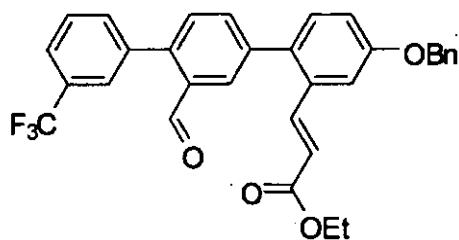


収率 60% (CH₂Cl₂/酢酸エチル 5:1)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.93 (s, 1H), 8.75 (dt, J₁=4.8 Hz, J₂=0.9 Hz, 1H), 8.67 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.73 (dt, J₁=7.8 Hz, J₂=2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J₁=8.1 Hz, J₂=2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J₁=7.8 Hz, J₂=4.8 Hz, 1H); ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃) δ ppm: -73.13 (s, 3F); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 189.0, 150.1, 150.0, 149.6, 141.7, 137.1, 135.4, 133.2, 131.8, 126.6, 123.4, 120.8, 118.7 (q, ¹J=318.9 Hz); HRMS (EI) m/z: C₁₃H₈F₃NO₄S に対する計算値: 332.0204 (M+1), 検出値: 332.0124.

実施例 20: (E)-エチル 3-[4''-(ベンジルオキシ)-2'-ホルミル-3-(トリフルオロメチル)-(1,1';4',1'')テルフェニル-2''-イル]アクリレート (7b)

【0141】

【化 4 3】



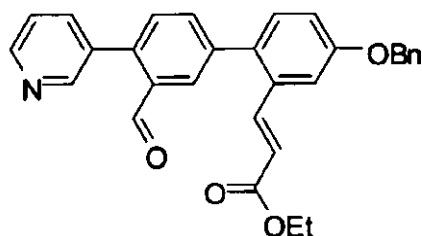
収率 86% (ヘキサン/酢酸エチル 10:1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10.00 (s, 1H), 7.99 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.74 (br s, 2H), 7.67 (d, $J=16.2$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 7.51–7.41 (m, 5H), 7.39 (dd, $J_1=5.7$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=2.7$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.22 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63.16 (s, 3F); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 191.3, 166.6, 158.7, 142.9, 142.8, 140.2, 138.4, 136.5, 135.2, 133.9, 133.8, 133.6, 133.4, 131.7, 131.1 (q, $^2J=32.4$ Hz), 130.8, 129.2, 129.0, 128.7, 128.2, 127.5, 126.5 (q, $^3J=3.7$ Hz), 125.0 (q, $^3J=3.9$ Hz), 123.9 (q, $^1J=270.4$ Hz), 120.2, 117.0, 112.7, 70.3, 60.5, 14.2; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_4$ に対する計算値: 530.1705, 検出値: 530.1681; 白色固体, 融点: 116–118°C。

【0142】

実施例 21: (E)-エチル 3-[4-(ベンジルオキシ)-3'-ホルミル-4'-(ピリジン-3-イル)ビフェニル-2-イル]アクリラート (7c)

【0143】

【化 4 4】



収率 82% (CH_2Cl_2 /酢酸エチル 10:1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10.02 (s, 1H), 8.71 (dd, $J_1=6.7$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=2.2$ Hz, $J_3=1.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H), 7.51–7.28 (m, 10H), 7.09 (dd, $J_1=8.5$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 190.9, 166.5, 158.6, 150.0, 149.3, 142.7, 140.4, 140.2, 137.1, 136. 40

4, 135.1, 133.7, 133.7, 133.3, 131.6, 130.9, 129.4, 128.6, 128.1, 127.4, 123.1, 120.2, 116.9, 112.6, 70.1, 60.4, 14.2; HRMS (EI) m/z : $C_{30}H_{25}NO_4$ に対する計算値: 464.1862 ($M+1$), 検出値: 464.1869; 黄色固体, 融点: 126–128°C。

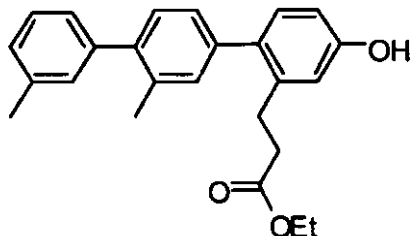
【0144】

実施例 22: エチル 3-[4''-ヒドロキシ-2', 3-ジメチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオナート (11a)

【0145】

【化 4 5】

10



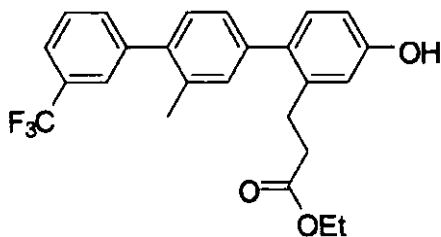
収率 90% (ヘキサン/酢酸エチル 5:1)。 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.25 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.20–7.01 (m, 7H), 6.72 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=2.4$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.02 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.14 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 173.2, 154.9, 141.6, 140.4, 140.0, 139.5, 137.6, 135.1, 134.4, 131.5, 131.3, 130.0, 129.6, 127.9, 127.5, 126.7, 126.3, 115.6, 113.2, 60.5, 35.4, 28.4, 21.5, 20.6, 14.1; HRMS (EI) m/z : $C_{25}H_{26}O_3$ に対する計算値: 374.1882, 検出値: 374.1881。

30

実施例 23: エチル 3-[4''-ヒドロキシ-2'-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,1':4',1''-テルフェニル-2''-イル] プロピオナート (11b)

【0146】

【化 4 6】



40

収率 83% (ヘキサン/酢酸エチル 10:1)。 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.60 (s, 1H), 7.58–7.52 (m, 1H), 7.50 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.14 (br s, 1H), 7.12 (dd, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=2.7$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.04 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.43 (t,

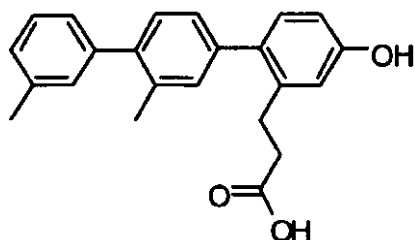
50

$J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H) ; ^{19}F -NMR (282 MHz , CDCl_3) δ ppm: -63.05 (s, 3F) ; ^{13}C -NMR (75 MHz , CDCl_3) δ ppm: 173.2 , 155.1 , 142.4 , 140.9 , 139.5 , 138.8 , 135.1 , 134.1 , 132.6 , 131.6 , 131.5 , 130.6 (q, $^2J = 31.9 \text{ Hz}$), 129.5 , 128.6 , 127.0 , 126.0 (q, $^3J = 3.8 \text{ Hz}$), 124.2 (q, $^1J = 270.5 \text{ Hz}$), 123.6 (q, $^3J = 4.0 \text{ Hz}$), 115.7 , 113.3 , 60.5 , 35.4 , 28.4 , 20.4 , 14.1 ; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_3$ に対する計算値: 428.1599 , 検出値: 428.1606 .

実施例 24: 3-[4'-'-ヒドロキシ-2', 3-ジメチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオン酸 (12a)

【0147】

【化47】

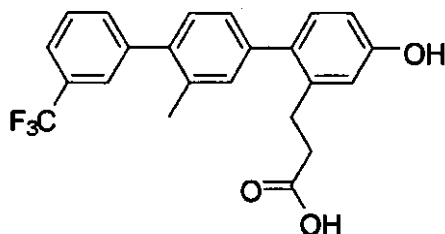


収率 99%。 ^1H -NMR (300 MHz , CDCl_3) δ ppm: 7.25 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.21 – 7.03 (m, 7H), 6.79 – 6.63 (m, 2H), 2.89 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.45 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H) ; ^{13}C -NMR (75 MHz , CDCl_3) δ ppm: 178.4 , 154.9 , 141.6 , 140.5 , 139.9 , 139.1 , 137.6 , 135.1 , 134.5 , 131.6 , 131.2 , 130.0 , 129.6 , 127.9 , 127.5 , 126.7 , 126.3 , 115.6 , 113.4 , 34.9 , 28.1 , 21.5 , 20.6 ; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_3$ に対する計算値: 346.1569 , 検出値: 346.1562 .

実施例 25: 3-[4'-'-ヒドロキシ-2'-メチル-3-(トリフルオロメチル)-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオン酸 (12b)

【0148】

【化48】



収率 99%。 ^1H -NMR (300 MHz , CDCl_3) δ ppm: 7.57 (d, $J = 11.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.49 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.18 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.13 (brs, 1H), 7.10 (dd, $J_1 = 8.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.70 (dd, $J_1 = 8.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.89 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.46 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.23 (s, 3H) ; ^{19}F -NMR (282 MHz , CDCl_3) δ ppm: -63.03 (s, 3F) ; ^{13}C -NMR (75 MHz , CDCl_3) δ ppm: 178.4 , 1

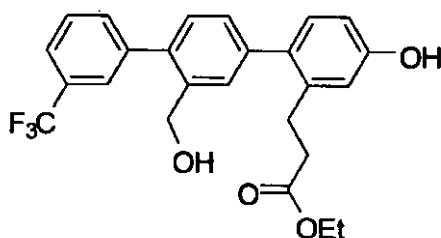
55.0, 142.3, 140.7, 139.1, 138.9, 135.1, 134.2, 132.6, 131.6, 131.5, 130.6 (q, $^2J=32.0$ Hz), 129.6, 128.6, 127.0, 126.0 (q, $^3J=3.8$), 124.2 (q, $^1J=270.5$ Hz), 123.6 (q, $^3J=3.9$ Hz), 115.6, 113.4, 34.9, 28.0, 20.4; HRMS (EI) m/z: C₂₃H₁₉F₃O₃ に対する計算値: 400.1286, 検出値: 400.1282.

実施例 26: エチル 3-[4''-ヒドロキシ-2'-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)-(1,1';4',1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオナート (13b)

【0149】

10

【化 49】



収率 84% (ヘキサン/酢酸エチル 4:1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 6.39 (brs, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.07 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.68 (brs, 1H), 2.47 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl₃) δ ppm: -63.01 (s, 3F); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 173.6, 155.5, 141.3, 141.1, 139.3, 138.2, 137.7, 133.5, 132.6, 131.4, 130.7 (q, $^2J=32.0$ Hz), 129.9, 129.7, 128.8, 128.7, 126.0 (q, $^3J=4.1$ Hz), 124.1 (q, $^1J=270.8$ Hz), 124.0 (q, $^3J=3.8$ Hz), 115.8, 113.5, 62.9, 60.7, 35.4, 28.4, 14.1; HRMS (EI) m/z: C₂₅H₂₃F₃O₄ に対する計算値: 444.1548, 検出値: 444.1535.

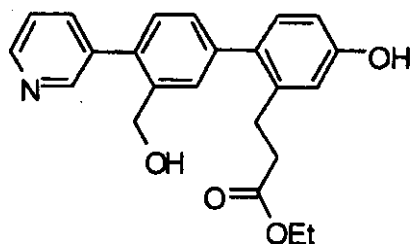
20

30

実施例 27: エチル 3-[4-ヒドロキシ-3'-(ヒドロキシメチル)-4'-(ピリジン-3-イル) ビフェニル-2-イル] プロピオナート (13c)

【0150】

【化 50】



40

収率 74% (CH₂Cl₂/酢酸エチル 1:1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.56 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J_1=4.9$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 7.80 (td, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 6.39 (brs, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.07 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.68 (brs, 1H), 2.47 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl₃) δ ppm: -63.01 (s, 3F); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 173.6, 155.5, 141.3, 141.1, 139.3, 138.2, 137.7, 133.5, 132.6, 131.4, 130.7 (q, $^2J=32.0$ Hz), 129.9, 129.7, 128.8, 128.7, 126.0 (q, $^3J=4.1$ Hz), 124.1 (q, $^1J=270.8$ Hz), 124.0 (q, $^3J=3.8$ Hz), 115.8, 113.5, 62.9, 60.7, 35.4, 28.4, 14.1; HRMS (EI) m/z: C₂₅H₂₃F₃O₄ に対する計算値: 444.1548, 検出値: 444.1535.

50

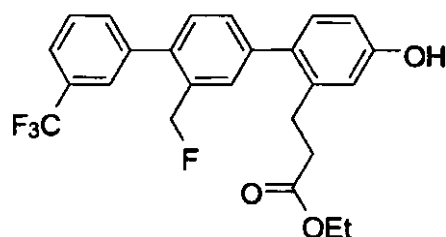
7 Hz, $J_3 = 1.7$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (dd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 5.1$ Hz, 1H), 7.23–7.14 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.93 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 173.3, 156.5, 148.8, 147.3, 141.8, 139.0, 138.1, 137.6, 136.7, 135.2, 132.6, 131.3, 130.1, 129.8, 128.8, 123.5, 115.9, 113.6, 62.4, 60.5, 35.3, 28.3, 14.0; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ に対する計算値: 378.1705 ($M+1$), 検出値: 378.1700; 白色固体, 融点: 46–48°C。

【0151】

実施例 28: エチル 3-[2'-(フルオロメチル)-4''-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオナート (14b)

【0152】

【化 5 1】

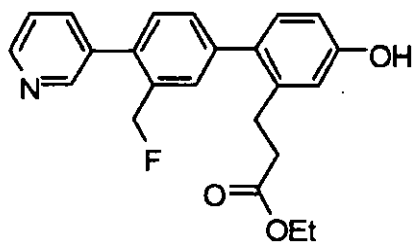


収率 35% (ヘキサン/酢酸エチル 10:1)。 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.73–7.48 (m, 5H), 7.41–7.37 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 48.0$ Hz, 2H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63.04 (s, 3F), -199.0 (t, $J = 48.2$ Hz, 1F); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 173.4, 155.6, 141.5, 140.5, 139.3, 139.2, 133.2, 133.1 (d, $^2J = 15.6$ Hz), 132.7, 131.5, 131.2 (d, $^3J = 6.3$ Hz), 130.8 (q, $^2J = 32.4$ Hz), 130.3, 130.0, 128.8, 126.0 (q, $^3J = 3.4$ Hz), 124.3 (q, $^3J = 3.4$ Hz), 124.0 (q, $^1J = 272.5$ Hz), 115.8, 113.5, 82.6 (d, $^1J = 165.6$ Hz), 60.7, 35.3, 28.3, 14.1.

実施例 29: エチル 3-[3'-(フルオロメチル)-4-ヒドロキシ-4'-(ピリジン-3-イル) ビフェニル-2-イル] プロピオナート (14c)

【0153】

【化 5 2】

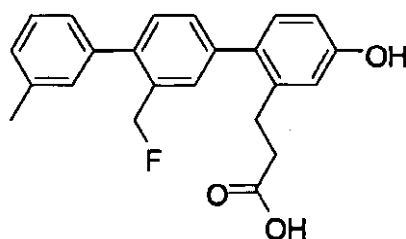


収率 35% (CH₂Cl₂ / 酢酸エチル 5 : 1)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm : 8.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (dd, J₁ = 4.9 Hz, J₂ = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 2.1 Hz, J₃ = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50–7.36 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J₁ = 8.2 Hz, J₂ = 2.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 48.0 Hz, 2H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ ppm : -197.7 (t, J = 48.0 Hz, 1F); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 172.9, 156.4, 149.2, 148.1, 142.0, 139.4, 137.4, 136.6, 136.0, 133.3 (d, ²J = 15.9 Hz), 132.5, 131.6 (d, ³J = 6.1 Hz), 131.4, 130.5, 130.2, 123.5, 116.0, 113.6, 82.6 (d, ¹J = 166.1 Hz), 60.5, 35.3, 28.3, 14.1.

実施例 30 : 3-[2'-(フルオロメチル)-4''-ヒドロキシ-3-メチル- (1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオン酸 (15a)

【0154】

【化 5 3】



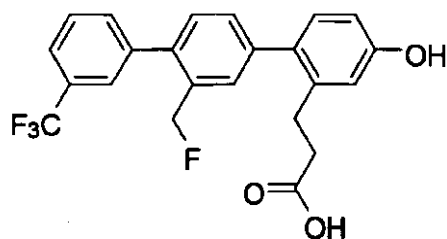
収率 99%。¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7.37 (s, 1H), 7.31–7.09 (m, 6H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 2.3 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 47.7 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ ppm : -200.7 (t, J = 47.9 Hz, 1F); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm : 178.5, 155.1, 140.7, 140.4, 139.6, 139.1, 137.9, 133.8, 133.2 (d, ²J = 15.3 Hz), 131.7, 130.5 (d, ³J = 6.6 Hz), 130.0 (2x), 129.8, 128.2 (2x), 126.4, 115.7, 113.5, 82.8 (d, ¹J = 163.9 Hz), 34.9, 28.0, 21.5; HRMS (EI) m/z : C₂₃H₂₁FO₃ に対する計算値 : 364.1475, 検出値 : 364.1471.

実施例 31 : 3-[2'-(フルオロメチル)-4''-ヒドロキシ-3-(トリフル

オロメチル) - (1, 1' ; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオン酸 (15b)

【0155】

【化54】



10

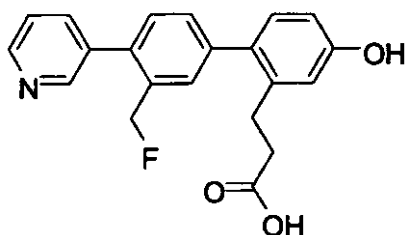
収率99%。¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.72–7.53 (m, 5H), 7.48 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J=0.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.78 (dd, J₁=8.2 Hz, J₂=2.4 Hz, 1H), 5.28 (d, J=47.9 Hz, 2H), 2.94 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.53 (t, J=7.6 Hz, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ ppm: -63.04 (s, 3F), -199.0 (t, J=47.9 Hz, 1F); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 178.7, 155.4, 141.3, 140.5, 139.3, 139.0, 133.3, 133.1 (d, ²J=15.9 Hz), 132.7, 131.6, 131.1 (d, ³J=6.1 Hz), 130.8 (q, ²J=32.4 Hz), 130.2, 130.0, 128.8, 126.0 (q, ³J=3.1 Hz), 124.3 (q, ³J=3.1 Hz), 124.0 (q, ¹J=272.5 Hz), 115.7, 113.6, 82.6 (d, ¹J=165.6 Hz), 34.9, 27.9.

20

実施例32: 3-[3'-(フルオロメチル)-4'-ヒドロキシ-4'-(ピリジン-3-イル)ビフェニル-2-イル] プロピオン酸 (15c)

【0156】

【化55】



30

収率99%。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ + 数滴の重メタノール) δ ppm: 8.55 (s, 1H), 8.51 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.87 (dt, J₁=7.8 Hz, J₂=1.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J=1.5 Hz, 1H), 7.40–7.27 (m, 3H), 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, J₁=8.2 Hz, J₂=2.5 Hz, 1H), 5.18 (d, J=48.1 Hz, 2H), 2.83 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.39 (t, J=8.0 Hz, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃ + 数滴の重メタノール) δ ppm: -197.4 (t, J=48.1 Hz, 1F); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃ + 数滴の重メタノール) δ ppm: 175.4, 156.4, 148.8, 147.7, 142.0, 139.1, 137.4, 136.3, 136.0, 133.1 (d, ²J=15.7 Hz), 132.0, 131.4 (d, ³J=5.9 Hz), 131.1, 130.4, 129.9, 123.4, 115.5, 113.3, 82.4 (d, ¹J=165.5 Hz), 35.0, 28.1; 白色固

40

50

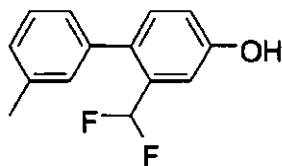
体，融点：200－202℃。

【0157】

実施例33：2-（ジフルオロメチル）-3'-メチルビフェニル-4-オール（16a）

【0158】

【化56】



10

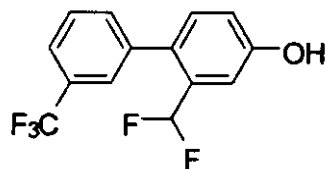
収率79%（ヘキサン／酢酸エチル10：1）。¹H-NMR（300MHz，CDCl₃）δppm：7.23（t，J=7.5Hz，1H），7.13（t，J=8.1Hz，3H），7.03（d，J=8.4Hz，2H），6.91（dt，J₁=8.1Hz，J₂=1.4Hz，1H），6.42（t，J=54.9Hz，1H），2.33（s，3H）；¹⁹F-NMR（282MHz，CDCl₃）δppm：-108.38（d，J=54.7Hz，2F）；¹³C-NMR（75MHz，CDCl₃）δppm：155.1，138.3，138.1，134.3（t，³J=6.7Hz），133.0（t，²J=21.8Hz），131.7，130.3，128.3，128.2，126.6，117.6（t，⁴J=1.9Hz），112.9（t，¹J=234.9Hz），111.0（t，³J=5.3Hz），21.4；HRMS（EI）m/z：C₁₄H₁₂F₂Oに対する計算値：234.0856，検出値：234.0844；黄色油状。

20

実施例34：2-（ジフルオロメチル）-3'-（トリフルオロメチル）ビフェニル-4-オール（16b）

【0159】

【化57】



30

収率56%（ヘキサン／酢酸エチル10：1）。¹H-NMR（300MHz，CDCl₃）δppm：7.59（d，J=7.7Hz，1H），7.53（brs，1H），7.48（d，J=8.1Hz，1H），7.45（d，J=7.7Hz，1H），7.19（d，J=4.7Hz，1H），7.16（d，J=5.1Hz，1H），6.96（dt，J₁=8.4Hz，J₂=1.3Hz，1H），6.36（t，J=54.8Hz，1H），5.23（s，1H）；¹⁹F-NMR（282MHz，CDCl₃）δppm：-63.19（s，3F），-108.56（d，J=54.8Hz，2F）；¹³C-NMR（75MHz，CDCl₃）δppm：155.7，139.2，133.2（t，²J=21.9Hz），132.9，132.4（t，³J=6.4Hz），131.9，131.0（q，²J=32.2Hz），128.9，126.2（q，³J=3.8Hz），124.5（q，³J=3.7Hz），124.0（q，¹J=270.7Hz），118.0，112.6（t，¹J=235.7Hz），112.4（t，³J=5.7Hz）；HRMS（EI）m/z：C₁₄H₉F₅Oに対する計算値：288.0574，検出値：288.0548；黄色油状。

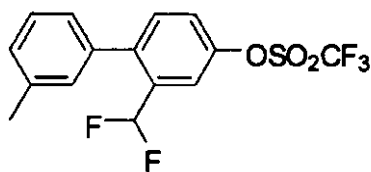
40

50

実施例 35：2-（ジフルオロメチル）-3'-メチルビフェニル-4-イルトリフル
オロメタンスルホナート（17a）

【0160】

【化58】



10

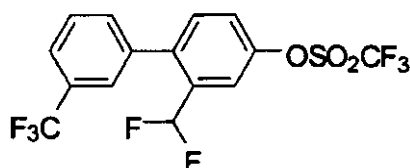
収率 79%（ヘキサン／酢酸エチル 10：1）。¹H-NMR（300MHz，CDCl₃）δ ppm：7.59（brs，1H），7.36（brs，2H），7.28（t，J=7.5Hz，1H），7.19（d，J=7.5Hz，1H），7.05（d，J=8.4Hz，2H），6.43（t，J=51.2Hz，1H），2.34（s，3H）；¹⁹F-NMR（282MHz，CDCl₃）δ ppm：-73.22（s，3F），-108.83（d，J=51.2Hz，2F）；¹³C-NMR（75MHz，CDCl₃）δ ppm：155.1，138.3，138.1，134.3（t，³J=6.6Hz），133.0（t，²J=21.8Hz），131.7，130.3，128.3，128.2，126.7，118.7（q，¹J=318.9Hz），117.8（t，⁴J=1.9Hz），112.9（t，¹J=234.9Hz），112.0（t，³J=5.3Hz），21.4；HRMS（EI）m/z：C₁₅H₁₁F₅O₃S に対する計算値：366.0349，検出値：366.0315。

20

実施例 36：2-（ジフルオロメチル）-3'-（トリフルオロメチル）ビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホナート（17b）

【0161】

【化59】



30

収率 83%（ヘキサン／酢酸エチル 10：1）。¹H-NMR（300MHz，CDCl₃）δ ppm：7.66（d，J=7.8Hz，1H），7.62（brs，1H），7.55（t，J=7.8Hz，2H），7.47（d，J=7.5Hz，1H），7.39（t，J=9.3Hz，2H），6.36（t，J=54.3Hz，1H）；¹⁹F-NMR（282MHz，CDCl₃）δ ppm：-63.29（s，3F），-73.18（s，3F），-109.22（d，J=54.1Hz，2F）；¹³C-NMR（75MHz，CDCl₃）δ ppm：149.3，140.0（t，³J=6.1Hz），137.6，134.3（t，²J=22.6Hz），132.6（t，⁴J=1.2Hz），132.5，131.4（q，²J=32.5Hz），129.3，126.1，126.0（q，³J=3.8Hz），125.5（q，³J=3.7Hz），123.7（q，¹J=270.7Hz），119.2（t，³J=6.0Hz），118.8（q，¹J=318.8Hz），111.6（t，¹J=237.4Hz）；HRMS（EI）m/z：C₁₅H₈F₈O₃S に対する計算値：420.0066，検出値：420.0030。

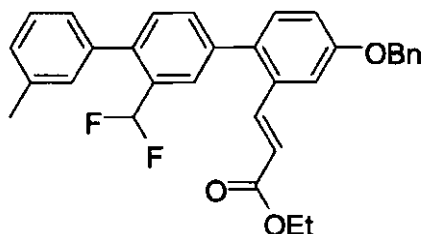
40

実施例 37：エチル（E）-3-[4''-（ベンジルオキシ）-2'-（ジフルオロメチル）-3'-メチル-（1，1'；4'，1''）テルフェニル-2''-イル]アクリレート（18a）

【0162】

50

【化 6 0】



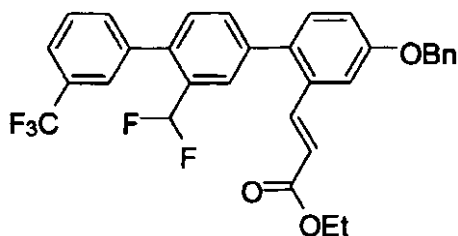
収率 67% (ヘキサン/酢酸エチル 20:1)。¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.66 (d, J=15.9 Hz, 2H), 7.43–7.19 (m, 10H), 7.19–7.08 (m, 3H), 7.01 (dd, J₁=8.3 Hz, J₂=2.3 Hz, 1H), 6.51 (t, J=54.9 Hz, 1H), 6.32 (d, J=15.9 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.13 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ ppm: -107.9 (d, J=54.7 Hz, 2F); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166.6, 158.4, 143.2, 140.3, 139.1, 138.2, 136.5, 134.6, 133.8, 131.9, 131.7 (t, ²J=22.1 Hz), 131.7, 130.2, 130.1, 128.7 (2x), 128.3, 128.1, 127.5 (2x), 126.9 (t, ³J=4.8 Hz), 126.5, 119.9, 117.0, 113.0 (t, ¹J=234.7 Hz), 112.5, 70.2, 60.5, 21.4, 14.2; HRMS (EI) m/z: C₃₂H₂₈F₂O₃ に対する計算値: 498.2007, 検出値: 498.1991; 白色固体, 融点: 124–126 °C。

【0163】

実施例 38: エチル (E) - 3 - [4' - (ベンジルオキシ) - 2' - (ジフルオロメチル) - 3 - (トリフルオロメチル) - (1, 1'; 4', 1'') テルフェニル - 2' - イル] アクリラート (18b)

【0164】

【化 6 1】



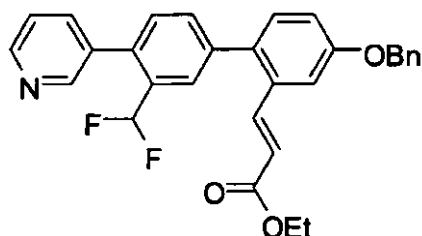
収率 70% (ヘキサン/酢酸エチル 20:1)。¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.65 (d, J=13.2 Hz, 4H), 7.59–7.50 (m, 2H), 7.44–7.23 (m, 8H), 7.19 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J₁=8.4 Hz, J₂=2.4 Hz, 1H), 6.45 (t, J=54.8 Hz, 1H), 6.34 (d, J=15.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.16 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.23 (t, J=7.1 Hz, 3H); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ ppm: -63.16 (s, 3F), -108.1 (d, J=54.7 Hz, 2F); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 166.6, 158.6, 143.0, 140.1, 139.1, 138.5 (t, ³J=5.5 Hz), 136.5, 134.3, 133.8, 132.8, 132.2, 131.8 (t, ²J=22.3 Hz), 131.7, 131.0 (q, ²J=32.6 Hz), 130.2, 129.0, 128.7 (2x), 128.2, 127.5 (2x)

, 127.2 (t, $^3J = 5.2 \text{ Hz}$), 126.2 (q, $^3J = 3.8 \text{ Hz}$), 124.8 (q, $^3J = 3.8 \text{ Hz}$), 123.9 (q, $^1J = 272.4 \text{ Hz}$), 120.1, 117.0, 112.8 (t, $^1J = 237.2 \text{ Hz}$), 112.6, 70.3, 60.5, 14.2; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{F}_5\text{O}_3$ に対する計算値: 552.1724, 検出値: 552.1725.

実施例 39: (E)-エチル 3-[4-(ベンジルオキシ)-3'-(ジフルオロメチル)-4'-(ピリジン-3-イル)ビフェニル-2-イル]アクリラート (18c)

【0165】

【化62】



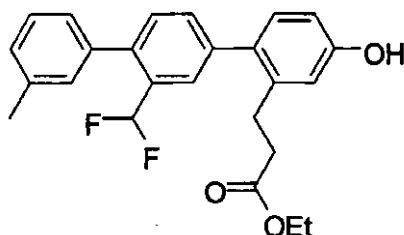
収率 55% (CH_2Cl_2 / 酢酸エチル 10:1)。 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.70 (dd, $J = 4.7 \text{ Hz}$, 1.6 Hz, 2H), 7.77 (ddd, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.1 \text{ Hz}$, $J_3 = 1.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.72 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.51–7.34 (m, 9H), 7.32 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J_1 = 8.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.54 (t, $J = 54.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.42 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.22 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 1.30 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -107.99 (d, $J = 54.7 \text{ Hz}$, 2F); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 166.6, 158.6, 149.8, 149.2, 143.0, 140.2, 139.2, 136.8, 136.5, 136.3 (t, $^3J = 5.7 \text{ Hz}$), 134.2, 133.8, 132.2, 132.1 (t, $^2J = 21.9 \text{ Hz}$), 131.7, 130.4, 128.7, 128.2, 127.5, 127.3 (t, $^3J = 5.6 \text{ Hz}$), 123.2, 120.2, 117.0, 114.0, 112.8 (t, $^1J = 237.5 \text{ Hz}$), 112.6, 70.2, 60.5, 14.2; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{NO}_3$ に対する計算値: , 検出値: ; 黄色固体, 融点: 93–95°C.

【0166】

実施例 40: エチル 3-[2'-(ジフルオロメチル)-4''-ヒドロキシ-3-メチル-1,1';4',1'')テルフェニル-2''-イル]プロピオナート (19a)

【0167】

【化63】



収率 98%。 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.61 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.20–7.08 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.75 (

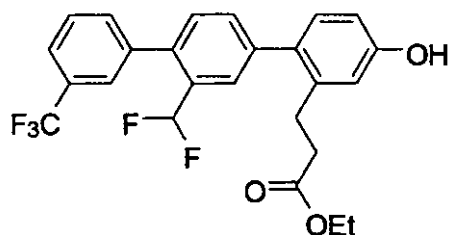
d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.70 (dd, $J_1 = 7.7 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.51 (t, $J = 54.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.01 (q, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.84 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.42 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.12 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -107.8 (d, $J = 54.7 \text{ Hz}$, 2F); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 173.4, 155.6, 140.8, 139.9 (t, $^3J = 6.2 \text{ Hz}$), 139.4, 138.3, 138.1, 133.2, 131.6, 131.5 (t, $^2J = 21.7 \text{ Hz}$), 131.4, 130.2, 130.1, 128.6, 128.3, 126.5, 126.4 (t, $^2J = 5.0 \text{ Hz}$), 115.8, 113.5 (t, $^1J = 234.6 \text{ Hz}$), 113.1, 60.7, 35.3, 28.3, 21.4, 14.0; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_3$ に対する計算値: 410.1694, 検出値: 410.1706

10

実施例 41: エチル 3-[2'-(ジフルオロメチル)-4''-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオナート (19b)

【0168】

【化 6 4】



20

収率 97%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.62 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 3H), 7.52 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.34 (dd, $J_1 = 30.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 7.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.04 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.71 (dd, $J_1 = 8.3 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.43 (t, $J = 54.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.01 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.86 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.42 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 1.12 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63.1 (s, 3F), -107.9 (d, $J = 54.8 \text{ Hz}$, 2F); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 173.4, 155.8, 141.7, 139.3, 139.2, 138.1 (t, $^3J = 6.0 \text{ Hz}$), 132.8, 131.7, 131.6 (t, $^2J = 22.0 \text{ Hz}$), 131.5, 131.0 (q, $^2J = 32.4 \text{ Hz}$), 130.2, 128.9, 126.8 (t, $^3J = 5.1 \text{ Hz}$), 126.2 (q, $^3J = 3.8 \text{ Hz}$), 124.7 (q, $^3J = 3.8 \text{ Hz}$), 123.9 (q, $^1J = 272.6 \text{ Hz}$), 115.8, 113.6, 112.9 (t, $^1J = 236.9 \text{ Hz}$), 60.8, 35.3, 28.3, 14.0; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{O}_3$ に対する計算値: 464.1411, 検出値: 464.1424

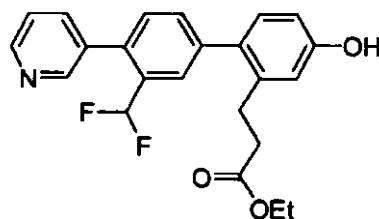
30

40

実施例 42: エチル 3-[3'-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシ-4'-(ピリジン-3-イル) ビフェニル-2-イル] プロピオナート (19c)

【0169】

【化 6 5】

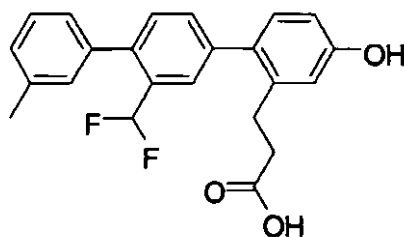


収率 65% (CH_2Cl_2 / 酢酸エチル 4 : 1)。 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8.70 (dd, $J_1 = 4.9$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 2H), 7.83 (ddd, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, $J_3 = 1.8$ Hz, 2H), 7.72 (brs, 1H), 7.53–7.45 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J_1 = 8.2$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 6.53 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ ppm : -107.7 (d, $J = 54.8$ Hz, 2F); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 172.9, 156.6, 149.2, 148.5, 142.2, 139.4, 137.5, 135.3 (t, $^3J = 5.7$ Hz), 134.9, 132.2, 131.9 (t, $^2J = 23.1$ Hz), 131.5, 130.4, 127.1 (t, $^3J = 5.4$ Hz), 123.5, 116.0, 113.7, 113.0 (t, $^1J = 236.1$ Hz), 60.5, 35.3, 28.2, 14.1.

実施例 43 : 3-[2'-(ジフルオロメチル)-4''-ヒドロキシ-3-メチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオン酸 (20a)

【0170】

【化 6 6】



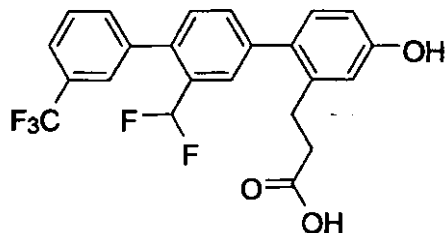
収率 99%。 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7.60 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.20–7.08 (m, 3H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.51 (t, $J = 54.9$ Hz, 1H), 2.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H); ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ ppm : -107.81 (d, $J = 55.0$ Hz, 2F); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 178.4, 155.3, 140.7, 140.0 (t, $^3J = 6.2$ Hz), 139.1, 138.3, 138.2, 133.4, 131.7, 131.6 (t, $^2J = 21.6$ Hz), 131.4, 130.2, 130.1, 128.6, 128.3, 126.6, 126.4 (t, $^2J = 4.9$ Hz), 115.7, 113.6, 113.1 (t, $^1J = 234.6$ Hz), 34.9, 27.9, 21.4; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_3$ に対する計算値 : 382.1381, 検出値 : 382.1377; 白色固体, 融点 : 40–42°C.

【0171】

実施例44：3-[2'-(ジフルオロメチル)-4''-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-(1,1';4',1'')テルフェニル-2''-イル]プロピオン酸(20b)

【0172】

【化67】



10

収率98%。¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.76–7.57 (m, 5H), 7.41 (dd, J₁=27.2 Hz, J₂=7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.79 (dd, J₁=8.2 Hz, J₂=2.6 Hz, 1H), 6.51 (t, J=54.8 Hz, 1H), 2.94 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J=7.6 Hz, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ ppm: -63.1 (s, 3F), -108.0 (d, J=54.8 Hz, 2F); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 178.5, 155.5, 141.6, 139.2, 139.1, 138.2 (t, ³J=6.2 Hz), 133.1, 132.8, 131.6 (t, ²J=22.0 Hz), 131.6, 131.0 (q, ²J=32.5 Hz), 130.3, 128.9, 126.8 (t, ³J=5.3 Hz), 126.2 (q, ³J=3.3 Hz), 124.7 (q, ³J=3.3 Hz), 123.9 (q, ¹J=272.3 Hz), 115.8, 113.7, 112.9 (t, ¹J=237.0 Hz), 34.8, 27.9; HRMS (EI) m/z: C₂₃H₁₇F₅O₃に対する計算値: 435.1020 (M-1), 検出値: 435.1029; 白色固体, 融点: 131–133°C。

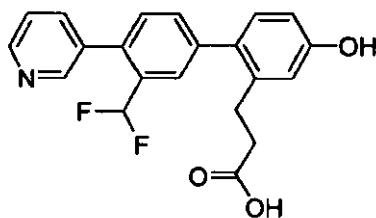
20

【0173】

実施例45：3-[3'-(ジフルオロメチル)-4-ヒドロキシ-4'-(ピリジン-3-イル)ビフェニル-2-イル]プロピオン酸(20c)

【0174】

【化68】



40

収率97%。¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ ppm: 8.60 (dd, J₁=4.7 Hz, J₂=1.3 Hz, 1H), 7.90 (ddd, J₁=8.1 Hz, J₂=2.1 Hz, J₃=1.8 Hz, 2H), 7.65 (brs, 1H), 7.58–7.50 (m, 2H), 7.43 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, J₁=8.3, J₂=2.6 Hz, 1H), 6.66 (t, J=54.8 Hz, 1H), 2.87 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.44 (t, J=7.8 Hz, 2H); ¹⁹F RMN (282 MHz, MeOD) δ ppm: -107.9 (d, J=54.8 Hz, 2F); ¹³

50

CRMN (75 MHz, MeOD) δ ppm: 176.5, 158.6, 150.2, 149.5, 143.9, 140.7, 139.1, 136.9 (t, $^3J = 5.0$ Hz), 133.4 (t, $^2J = 21.7$ Hz), 133.2, 133.1, 132.3, 132.0, 128.3 (t, $^3J = 6.1$ Hz), 125.0, 116.8, 115.1 (t, $^1J = 236.5$ Hz), 114.6, 36.2, 29.5; 白色固体, 融点: 211–213 °C。

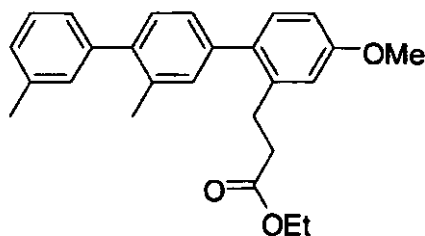
【0175】

実施例 46: エチル 3- [4'-'-メトキシ-3, 2'-ジメチル- (1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオナート (21b)

【0176】

10

【化69】



収率 75% (ヘキサン/酢酸エチル 10:1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.20–7.04 (m, 7H), 6.78 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 4.02 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.91 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-IRMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 172.9, 158.9, 141.6, 140.4, 140.0, 139.4, 137.6, 135.0, 134.4, 131.3, 131.3, 130.0, 129.6, 127.9, 127.5, 126.7, 126.3, 114.5, 111.5, 60.4, 55.3, 35.5, 28.6, 21.5, 20.6, 14.2; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_3$ に対する計算値: 388.2038, 検出値: 388.2042.

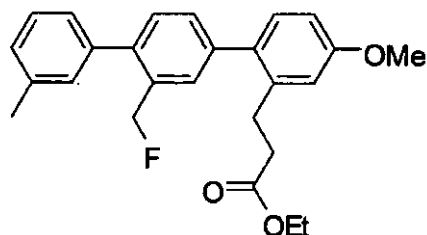
20

30

実施例 47: エチル 3- [2'- (フルオロメチル) -4'-'-メトキシ (methoxy) -3-メチル- (1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオナート (21c)

【0177】

【化70】



40

収率 70% (ヘキサン/酢酸エチル 20:1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.40 (s, 1H), 7.31–7.23 (m, 3H), 7.15 (s, 2H), 7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J_1 = 8.3$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 48.0$ Hz, 2H), 4.00 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.89 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H)

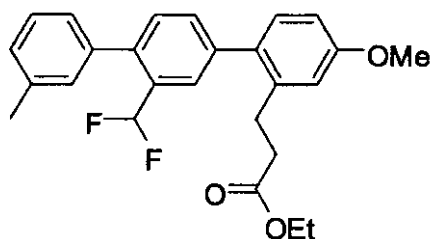
50

), 2.34 (s, 3H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -201.04 (t, $J=48.0$ Hz, 1F); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 172.8, 159.1, 140.6 (d, $^3J=4.5$ Hz), 140.5, 139.7, 139.4, 137.9, 133.7, 133.2 (d, $^2J=15.9$ Hz), 131.3, 130.5, 130.4, 130.0, 129.9, 129.8, 128.1 (d, $^3J=3.4$ Hz), 126.3, 114.5, 111.6, 82.8 (d, $^1J=164.1$), 60.4, 55.3, 35.4, 28.5, 21.5, 14.1; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FO}_3$ に対する計算値: 406.1944, 検出値: 406.1921.

実施例 48: エチル 3-[2'- (ジフルオロメチル) -4''-メトキシ (methoxy) -3-メチル- (1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオネート (21d)

【0178】

【化 71】



収率 68% (ヘキサン/酢酸エチル 20:1)。 ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.62 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J=8.7$ Hz, 3H), 7.12 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J=54.9$ Hz, 1H), 4.01 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.89 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.43 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -107.87 (d, $J=55.0$ Hz, 2F); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 172.7, 159.3, 140.8, 139.9 (t, $^3J=6.6$ Hz), 139.4, 138.3, 138.1, 133.3, 131.5 (t, $^2J=21.5$ Hz), 131.3, 130.2, 130.1, 128.6, 128.3, 126.6, 126.4 (t, $^3J=5.0$ Hz), 114.6, 113.1 (t, $^1J=234.6$ Hz), 111.7, 60.4, 55.3, 35.4, 28.4, 21.4, 14.1; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{O}_3$ に対する計算値: 424.1850, 検出値: 424.1820.

実施例 49: エチル 3-[2'- (ヒドロキシメチル) -4''-メトキシ (methoxy) -3- (トリフルオロメチル) - (1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオネート (21e)

【0179】

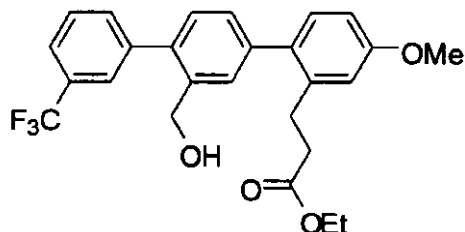
10

20

30

40

【化 7 2】

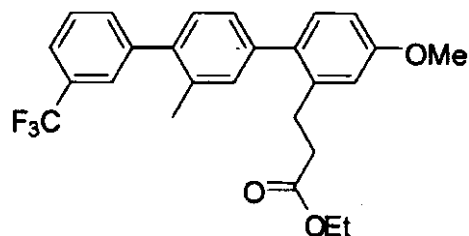


収率 76% (ヘキサン/酢酸エチル 10:1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.73 (s, 1H), 7.65 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J_1=8.2$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.08 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.97 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.52 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63.02 (s, 3F); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 173.1, 159.1, 141.2, 141.1, 139.3, 138.2, 137.9, 133.8, 132.6, 131.2, 130.6 (q, $^2J=32.0$ Hz), 129.9, 129.7, 128.7, 128.6, 126.0 (q, $^3J=3.7$ Hz), 124.1 (q, $^1J=270.7$ Hz), 124.0 (q, $^3J=3.7$ Hz), 114.6, 111.7, 62.9, 60.5, 55.2, 35.5, 28.6, 14.1; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_4$ に対する計算値: 458.1705, 検出値: 458.1685.

実施例 50: エチル 3-[2'-メチル-4''-メトキシ (methoxy) -3-(トリフルオロメチル) - (1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオナート (21f)

【0180】

【化 7 3】



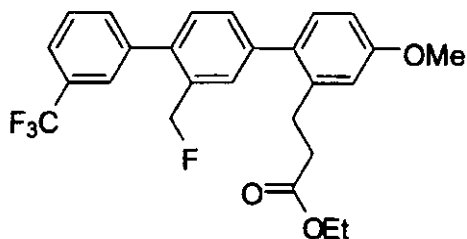
収率 74% (ヘキサン/酢酸エチル 20:1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.63-7.46 (m, 4H), 7.23-7.11 (m, 4H), 6.83 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=2.7$ Hz, 1H), 4.05 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.94 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.17 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63.01 (s, 3F); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 172.8, 159.0, 142.4, 140.9, 139.3, 138.8, 135.0, 134.1, 132.6, 132.6, 131.5, 131.2, 130.5 (q, $^2J=32.2$ Hz), 129.5, 128.5, 127.0, 126.0 (q, $^3J=3.7$ Hz), 124.2 (q, $^1J=270.8$ Hz), 123.6 (q, $^3J=3.7$ Hz), 114.5, 111.6, 60.3, 55.2, 35.

4, 28.5, 20.4, 14.1; HRMS (EI) m/z : $C_{26}H_{25}F_3O_3$ に対する計算値: 465.1653 (M+Na), 検出値: 465.1664.

実施例 51: エチル 3-[2'-(フルオロメチル)-4''-メトキシ(methoxy)-3-(トリフルオロメチル)-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-イル] プロピオナート (21 g)

【0181】

【化74】



10

収率 71% (ヘキサン/酢酸エチル 20:1)。 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.11 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J=48.0$ Hz, 2H), 4.01 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.89 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{19}F -NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -63.12 (s, 3H), -199.34 (t, $J=48.0$ Hz, 1F); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 172.7, 159.3, 141.5, 140.6, 139.4, 139.2 (d, $^3J=4.1$ Hz), 133.4, 133.2 (d, $^2J=15.8$ Hz), 131.3, 131.2, 131.1, 130.7 (q, $^2J=32.1$ Hz), 130.3 (d, $^3J=3.5$ Hz), 130.0, 128.8, 126.1 (q, $^3J=3.8$ Hz), 124.3 (q, $^3J=3.8$ Hz), 124.1 (q, $^1J=270.7$ Hz), 114.6, 111.7, 82.6 (d, $^1J=164.9$ Hz), 60.4, 55.3, 35.4, 28.5, 14.1; HRMS (EI) m/z : $C_{26}H_{24}F_4O_3$ に対する計算値: 460.1662, 検出値: 460.1690.

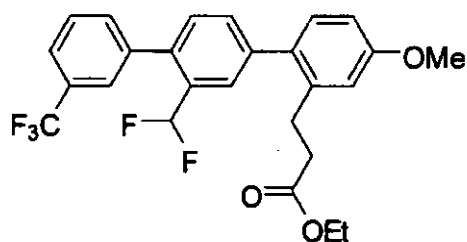
20

30

実施例 52: エチル 3-[2'-(ジフルオロメチル)-4''-メトキシ(methoxy)-3-(トリフルオロメチル)-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-イル] プロピオナート (21 h)

【0182】

【化75】



40

収率 73% (ヘキサン/酢酸エチル 20:1)。 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.64 (s, 1H), 7.62 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J=2.4$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.81 (d

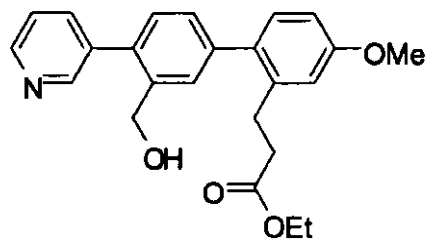
50

, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.78 (dd, $J_1 = 8.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.44 (t, $J = 54.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.01 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.88 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.43 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.13 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H); ^{19}F -NMR (282 MHz , CDCl_3) δ ppm: -63.16 (s, 3F), -108.04 (d, $J = 54.7 \text{ Hz}$, 2F); ^{13}C -NMR (75 MHz , CDCl_3) δ ppm: 172.7 , 159.4 , 141.8 , 139.4 , 139.3 , 138.1 (t, $^3J = 6.3 \text{ Hz}$), 133.0 , 132.8 , 131.7 , 131.6 (t, $^2J = 21.8 \text{ Hz}$), 131.3 , 131.0 (q, $^2J = 32.2 \text{ Hz}$), 130.2 , 128.9 , 126.8 (t, $^3J = 5.4 \text{ Hz}$), 126.2 (q, $^3J = 3.8 \text{ Hz}$), 124.7 (q, $^3J = 3.8 \text{ Hz}$), 124.1 (q, $^1J = 270.8 \text{ Hz}$), 114.7 , 112.9 (t, $^1J = 235.6 \text{ Hz}$), 111.8 , 60.5 , 55.3 , 35.4 , 28.4 , 14.1 ; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{O}_3$ に対する計算値: 478.1567 , 検出値: 478.1513 .

実施例 53: エチル 3-[3'-(ヒドロキシメチル)-4-メトキシ(methoxy)-4'-(ピリジン-3-イル)ビフェニル-2-イル]プロピオナート (21i)

【0183】

【化76】



テルフェニル 28 (102 mg , 0.26 mmol) を乾燥エタノール (10 mL) に溶解し、得られた溶液を氷浴で冷却した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム (1.5 等量) をゆっくり加え、反応混合物を室温で 30 min 、攪拌した。反応物は水 (1 mL) で加水分解させ、エタノールを減圧下で除去した。水層を AcOEt で抽出し、集めた有機層を Na_2SO_4 を通じて乾燥させ、ろ過し、減圧下で減圧除去した。粗反応生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ $1:1$) によって精製し、 74 mg の 21i を得た。収率 72% 。 ^1H -NMR (300 MHz , CDCl_3) δ ppm: 8.56 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.48 (dd, $J_1 = 4.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.75 (dt, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.47 (brs, 1H), 7.28 (dd, $J_1 = 7.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 4.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.22 (brs, 2H), 7.11 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.75 (dd, $J_1 = 8.1 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.54 (brs, 2H), 3.99 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.88 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 2.43 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.12 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H); ^{13}C -NMR (75 MHz , CDCl_3) δ ppm: 173.0 , 159.0 , 149.6 , 148.2 , 141.4 , 139.3 , 138.4 , 136.8 , 136.2 , 135.8 , 133.7 , 131.2 , 130.0 , 129.9 , 128.7 , 123.1 , 114.6 , 111.6 , 62.6 , 60.5 , 55.2 , 35.5 , 28.5 , 14.1 ; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ に対する計算値: 391.1784 , 検出値: 391.1768 .

実施例 54: エチル 3-[4-メトキシ-3'-メチル-4'-(ピリジン-3-イル)ビフェニル-2-イル]プロピオナート (21j)

【0184】

10

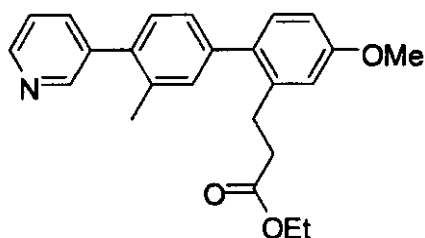
20

30

40

50

【化 7 7】

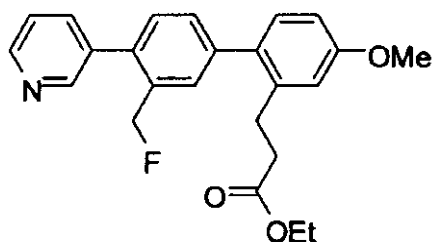


収率 30% (CH₂Cl₂ / 酢酸エチル 20 : 1)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.61 (dd, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 1.4 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 2.2 Hz, J₃ = 1.7 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 4.8 Hz, J₃ = 0.8 Hz, 1H), 7.24–7.17 (m, 3H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J₁ = 8.3 Hz, J₂ = 2.7 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.97 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 172.8, 159.0, 150.0, 148.1, 141.1, 139.3, 137.2, 136.5, 135.4, 134.0, 131.6, 131.3, 129.7, 127.1, 123.0, 114.5, 111.6, 60.4, 55.3, 35.4, 28.5, 20.4, 14.2.

実施例 55: エチル 3-[3'-(フルオロメチル)-4-メトキシ(methoxy)-4'-(ピリジン-3-イル)ビフェニル-2-イル]プロピオナート (21k)

【0185】

【化 7 8】



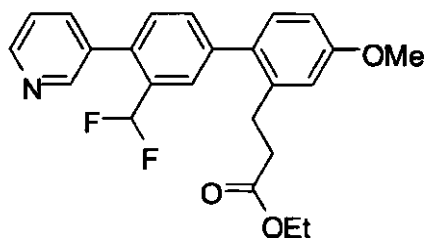
収率 46% (CH₂Cl₂ / 酢酸エチル 5 : 1)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.66 (dd, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (dt, J₁ = 7.8 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35–7.43 (m, 3H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 2.7 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 48.0 Hz, 2H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.96 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃) δ ppm: -198.37 (t, J = 48.8 Hz, 1F); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 172.7, 159.2, 149.8, 148.8, 141.6, 139.3, 137.0 (d, ³J = 3.8 Hz), 136.7, 136.6, 135.4, 133.3 (d, ²J = 15.8 Hz), 131.4, 131.3, 130.4 (d, ³J = 3.5 Hz), 130.1, 123.1, 114.5, 111.7, 85.1 (d, ¹J = 164.9 Hz), 60.4, 55.3, 35.4, 28.4, 14.1; HRMS (EI) m/z: C₂₄H₂₄FN₃に対する計算値: 393.1740, 検出値: 393.1

713.

実施例56：エチル3-[3'-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ(methoxy)-4'-(ピリジン-3-イル)ビフェニル-2-イル]プロピオナート(211)

【0186】

【化79】



10

収率43%(CH₂Cl₂/酢酸エチル10:1)。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.69(dd, J₁=4.7Hz, J₂=1.7Hz, 2H), 7.76(dt, J₁=7.8Hz, J₂=2.0Hz, 1H), 7.72(brs, 1H), 7.50(d, J=7.8Hz, 1H), 7.42(dd, J₁=8.0Hz, J₂=5.6Hz, 1H), 7.38(d, J=7.8Hz, 1H), 7.19(d, J=8.4Hz, 1H), 6.88(d, J=2.7Hz, 1H), 6.85(dd, J₁=8.3Hz, J₂=2.6Hz, 1H), 6.53(t, J=54.9Hz, 1H), 4.08(q, J=7.2Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 2.96(t, J=8.0Hz, 2H), 2.50(t, J=7.8Hz, 2H), 1.20(t, J=7.1Hz, 3H); ¹⁹F-NMR(282MHz, CDCl₃) δ ppm: -107.88(d, J=56.1Hz, 2F); ¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃) δ ppm: 172.6, 159.4, 149.9, 149.2, 141.9, 139.3, 136.8, 135.8(t, ³J=5.8Hz), 134.3, 132.9, 131.9(t, ²J=21.9Hz), 131.8, 131.3, 130.4, 126.9(t, ³J=5.4Hz), 123.1, 114.6, 112.9(t, ¹J=235.8Hz), 111.8, 60.4, 55.3, 35.4, 28.4, 14.1; HRMS(EI) m/z: C₂₄H₂₃F₂NO₃に対する計算値: 411.1646, 検出値: 411.1658.

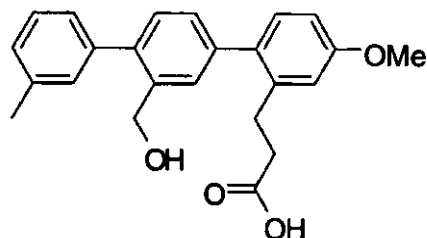
20

30

実施例57：3-[2'-(ヒドロキシメチル)-4'-メトキシ-3-メチル-1,1';4',1'')テルフェニル-2'-イル]プロピオン酸(22a)

【0187】

【化80】



40

収率97%。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.39(d, J=1.5Hz, 1H), 7.28-7.14(m, 5H), 7.12(t, J=3.1Hz, 2H), 6.80-6.72(m, 2H), 4.58(s, 2H), 3.77(s, 3H), 2.89(t, J=7.9Hz, 2H), 2.47(t, J=7.9Hz, 2H), 2.33(s, 3H); ¹³C-NMR(75MHz, CDCl₃) δ ppm: 177.5, 159.0, 140.3, 140.3, 139.8, 139.0, 137.9, 137.7, 134.1, 131.3, 129.9, 129.3, 128.5, 128.

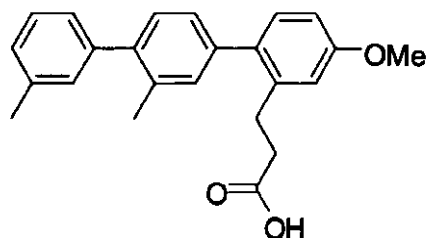
50

1, 128.0, 126.2, 114.6, 111.7, 63.1, 55.3, 35.2, 28.4, 21.5; HRMS (EI) m/z : $C_{24}H_{24}O_4$ に対する計算値: 376.1674, 検出値: 376.1657.

実施例 58: 3-[4'-'-メトキシ-3, 2'-ジメチル-(1, 1'; 4', 1') テルフェニル-2'-'-イル] プロピオン酸 (22b)

【0188】

【化81】



10

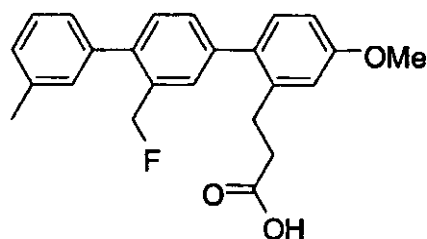
収率 99%. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.24 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.19–7.02 (m, 7H), 6.80–6.70 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.90 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 178.5, 158.9, 141.6, 140.5, 139.9, 139.0, 137.6, 135.1, 134.4, 131.4, 131.2, 130.0, 129.6, 127.9, 127.5, 126.7, 126.3, 114.5, 111.6, 55.3, 35.1, 28.3, 21.5, 20.6; HRMS (EI) m/z : $C_{24}H_{24}O_3$ に対する計算値: 360.1725; 検出値: 360.1727.

20

実施例 59: 3-[2'-(フルオロメチル)-4'-'-メトキシ-3-メチル-(1, 1'; 4', 1') テルフェニル-2'-'-イル] プロピオン酸 (22c)

【0189】

【化82】



30

収率 99%. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.47 (s, 1H), 7.39–7.30 (m, 3H), 7.25–7.18 (m, 4H), 6.79 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J_1=8.2$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J=48.0$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.90 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -201.25 (t, $J=47.9$ Hz, 1F); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 178.1, 159.2, 140.7 (d, $^3J=4.4$ Hz), 140.5, 139.7, 139.0, 138.0, 133.8, 133.3 (d, $^2J=15.9$ Hz), 131.4, 130.5, 130.4, 130.0, 129.9, 129.8, 128.2 (d, $^3J=4.9$ Hz), 126.4, 114.6, 111.8, 82.8 (d, $^1J=164.3$ Hz), 55.3, 35.0, 28.3, 21.5; HRMS (EI) m/z : $C_{24}H_{23}FO_3$ に対する計算値: 378.1631, 検出値: 378.1637.

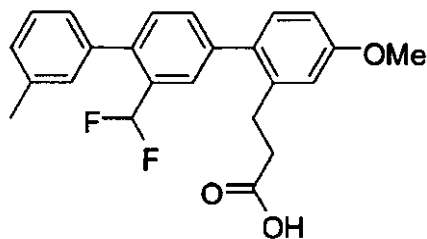
40

50

実施例 60 : 3- [2'- (ジフルオロメチル) -4''-メトキシ-3-メチル- (1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオン酸 (22d)

【0190】

【化83】



10

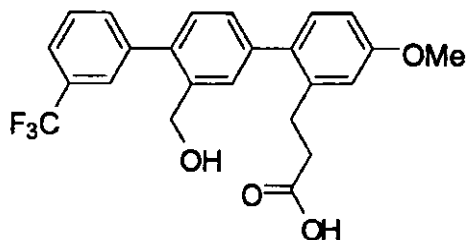
収率 98%。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.64 (s, 1H), 7.37 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, J₁=8.1 Hz, J₂=2.4 Hz, 1H), 6.54 (t, J=54.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.91 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.49 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H); ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃) δ ppm: -107.88 (d, J=55.9 Hz, 2F); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 178.7, 159.3, 140.7, 140.0 (t, ³J=6.3 Hz), 139.0, 138.3, 138.1, 133.4, 131.6 (t, ²J=20.4 Hz), 131.4, 131.3 (2x), 130.2, 130.1, 128.6, 128.3, 126.6, 126.4 (t, ³J=4.8 Hz), 114.6, 113.1 (t, ¹J=234.7 Hz), 111.8, 55.3, 35.0, 28.1, 21.4; HRMS (EI) m/z: C₂₄H₂₂F₂O₃ に対する計算値: 396.1537, 検出値: 396.1527.

20

実施例 61 : 3- [2'- (ヒドロキシメチル) -4''-メトキシ-3- (トリフルオロメチル) - (1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオン酸 (22e)

【0191】

【化84】



30

収率 98%。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.47 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.12 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.76 (dd, J₁=8.0 Hz, J₂=2.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.89 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.47 (t, J=7.9 Hz, 2H); ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃) δ ppm: -63.05 (s, 3F); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm: 177.5, 159.2, 141.3, 141.2, 139.0, 138.3, 137.7, 133.8, 132.6, 131.3, 130.7 (q, ²J=32.1 Hz), 130.0, 129.8, 128.9, 128.

40

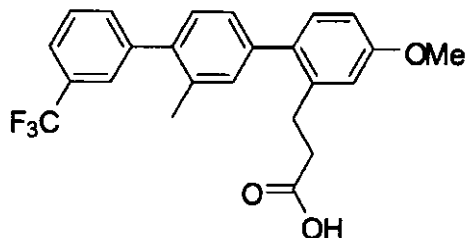
50

7, 126.0 (q, $^3J = 3.8 \text{ Hz}$), 124.1 (q, $^1J = 270.6 \text{ Hz}$), 124.0 (q, $^3J = 3.8 \text{ Hz}$), 114.7, 111.8, 62.9, 55.3, 35.2, 28.4; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_4$ に対する計算値: 430.1392, 検出値: 430.1314.

実施例 62: 3-[2'-メチル-4''-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオン酸 (22f)

【0192】

【化 85】



10

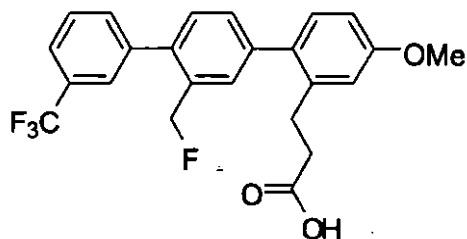
収率 99%. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.70–7.52 (m, 4H), 7.28–7.16 (m, 4H), 6.88 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.85 (dd, $J_1 = 8.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.00 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.55 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.31 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63.02 (s, 3F); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 178.9, 159.0, 142.4, 140.8, 138.9, 138.9, 135.1, 134.1, 132.6, 131.5, 131.4, 130.5 (q, $^2J = 32.1 \text{ Hz}$), 129.6, 128.5, 127.0, 126.0 (q, $^3J = 3.8 \text{ Hz}$), 124.2 (q, $^1J = 270.8 \text{ Hz}$), 123.6 (q, $^3J = 3.5 \text{ Hz}$), 114.6, 111.7, 55.3, 35.1, 28.2, 20.4; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_3$ に対する計算値: 413.1365 (M-1); 検出値: 413.1366.

20

実施例 63: 3-[2'-(フルオロメチル)-4''-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオン酸 (22g)

【0193】

【化 86】



40

収率 99%. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.71 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.19 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.85 (dd, $J_1 = 8.2 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.29 (d, $J = 47.9 \text{ Hz}$, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.97 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H), 2.55 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63.09 (s, 3F), -199.50 (t, $J = 47.9 \text{ Hz}$, 1F); ^{13}C -NMR (75 MHz, CD

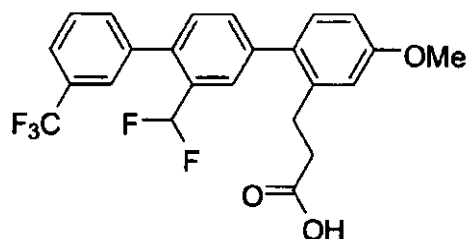
50

CDCl_3) δ ppm: 178.2, 159.3, 141.4, 140.6, 139.3 (d, $^3J=4.2\text{ Hz}$), 139.0, 133.4, 133.2 (d, $^2J=15.8\text{ Hz}$), 131.4, 131.1, 131.0, 130.8 (q, $^2J=32.1\text{ Hz}$), 130.2 (d, $^3J=3.3\text{ Hz}$), 130.0, 128.8, 126.1 (q, $^3J=3.8\text{ Hz}$), 124.3 (q, $^3J=3.8\text{ Hz}$), 124.1 (q, $^1J=270.8\text{ Hz}$), 114.7, 111.8, 82.6 (d, $^1J=165.1\text{ Hz}$), 55.3, 35.0, 28.2; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{O}_3$ に対する計算値: 432.1349, 検出値: 432.1337.

実施例 64: 3-[2'-(ジフルオロメチル)-4''-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオン酸 (22h)

【0194】

【化 87】

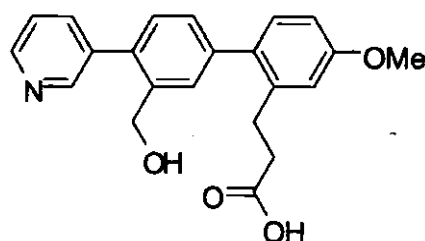


収率 98%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.60 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 3H), 7.49 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 2H), 7.36 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.79-6.71 (m, 2H), 6.40 (t, $J=54.8\text{ Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.83 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 2.41 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H); $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63.15 (s, 3F), -108.02 (d, $J=54.7\text{ Hz}$, 2F); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 159.4, 141.7, 139.3, 138.1 (t, $^3J=6.0\text{ Hz}$), 133.0, 132.8, 131.7, 131.7 (t, $^2J=19.5\text{ Hz}$), 131.3, 131.0 (q, $^2J=32.4\text{ Hz}$), 130.2, 128.9, 126.8 (t, $^3J=5.4\text{ Hz}$), 126.2 (q, $^3J=3.4\text{ Hz}$), 124.7 (q, $^3J=3.9\text{ Hz}$), 124.0 (q, $^1J=270.8\text{ Hz}$), 114.7, 112.9 (t, $^1J=235.6\text{ Hz}$), 111.7, 55.3, 29.7, 28.3; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{O}_3$ に対する計算値: 450.1254, 検出値: 450.1260.

実施例 65: 3-[3'-(ヒドロキシメチル)-4'-メトキシ-4''-(ピリジン-3-イル) ビフェニル-2-イル] プロピオン酸 (22i)

【0195】

【化 88】



収率 76%. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.66 (d, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H), 8.59 (dd, $J_1=4.8\text{ Hz}$, $J_2=1.8\text{ Hz}$, 1

10

20

30

40

50

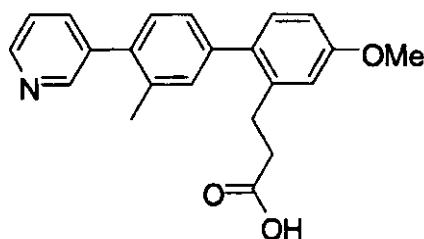
H), 7.91 (dt, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.48 (dd, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.86 (dd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.44 (br s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.82 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.43 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H); ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 173.7, 158.6, 149.3, 148.1, 140.6, 139.6, 139.4, 136.4, 135.6, 134.9, 133.4, 130.8, 129.4, 129.2, 127.8, 123.1, 114.3, 111.4, 60.7, 55.0, 34.7, 27.8; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ に対する計算値: 363.1471, 検出値: 363.1420; 黄色油状, 融点: 174–176°C。

【0196】

実施例 66: 3-[4-メトキシ-3'-メチル-4'-(ピリジン-3-イル)ビフェニル-2-イル]プロピオン酸 (22j)

【0197】

【化 89】



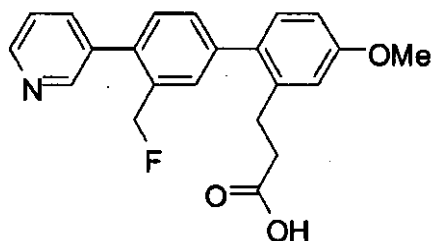
収率 96%。 ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.67 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, $J_1 = 7.8 \text{ Hz}$, $J_2 = 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.24–7.16 (m, 3H), 7.16 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.82 (dd, $J_1 = 8.4 \text{ Hz}$, $J_2 = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.97 (t, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.54 (t, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.27 (s, 3H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 177.5, 159.1, 148.9, 146.6, 141.4, 139.6, 137.9, 137.6, 135.9, 135.4, 134.0, 131.6, 131.1, 129.7, 127.2, 123.4, 114.5, 111.5, 55.3, 35.7, 28.7, 20.4; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ に対する計算値: 348.1600 ($M+1$), 検出値: 348.1595; 白色固体, 融点: 153–155°C。

【0198】

実施例 67: 3-[3'-(フルオロメチル)-4-メトキシ-4'-(ピリジン-3-イル)ビフェニル-2-イル]プロピオン酸 (22k)

【0199】

【化90】

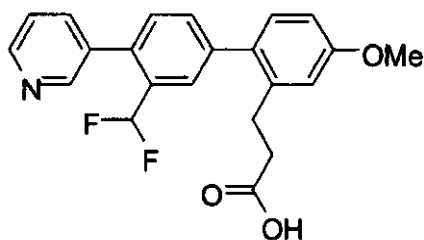


収率89%。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.72 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.87 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33-7.47 (m, 3H), 7.19 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.88 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.84 (dd, J₁=7.8Hz, J₂=2.4Hz, 1H), 5.26 (d, J=48.3Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.96 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.55 (t, J=7.2Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃) δ ppm: -197.91 (t, J=48.1Hz, 1F); ¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃) δ ppm: 159.3, 148.8, 147.6, 141.9, 139.6, 137.7, 136.6, 136.0, 133.3 (d, ²J=17.6Hz), 133.2, 131.5 (d, ³J=5.7Hz), 131.2, 130.5, 130.2, 123.5, 114.6, 111.5, 82.5 (d, ¹J=164.5Hz), 55.2, 35.8, 28.6; HRMS (EI) m/z: C₂₂H₂₀FN₃O₃に対する計算値: 365.1427, 検出値: 365.1400; 黄色固体。

実施例68: 3-[3'-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-4'-(ピリジン-3-イル)ビフェニル-2-イル]プロピオン酸(221)

【0200】

【化91】



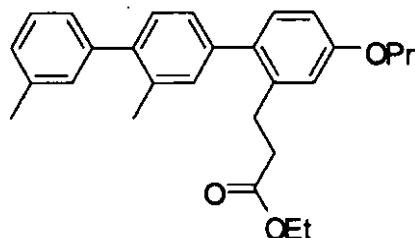
収率86%。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.71 (s, 1H), 8.66 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.50 (dd, J₁=7.8Hz, J₂=5.0Hz, 1H), 7.34 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.89 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.83 (dd, J₁=8.4Hz, J₂=2.4Hz, 1H), 6.49 (t, J=54.8Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.94 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.54 (t, J=8.1Hz, 2H); ¹⁹F NMR (282MHz, CDCl₃) δ ppm: -107.94 (d, J=54.7Hz, 2F); ¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃) δ ppm: 176.6, 159.4, 148.9, 147.9, 142.1, 139.5, 137.8, 135.3 (t, ³J=5.6Hz), 134.9, 132.9, 131.9 (t, ²J=21.7Hz), 131.2, 130.5, 127.0 (t, ³J=5.2Hz), 123.5, 114.6, 113.0 (t, ¹J=236.1Hz), 111.7, 55.3, 35.5, 28.5; HRMS (EI) m/z: C₂₂H₁₉F₂N₃O₃に対する計算値: 383.1333, 検出値: 383.1313; 白色固

体.

実施例 69 : エチル 3 - [3 , 2' - ジメチル - 4'' - プロポキシ - (1 , 1' ; 4' , 1'') テルフェニル - 2'' - イル] プロピオナート (23a)

【 0201 】

【 化 92 】



10

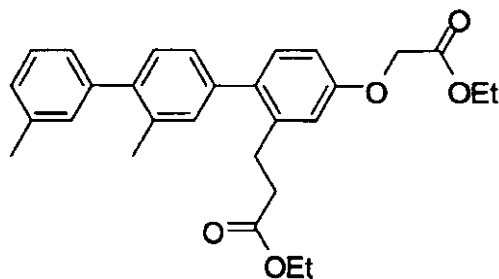
収率 78 % (ヘキサン / 酢酸エチル 10 : 1) 。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 6H), 6.82 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H), 4.05 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.80 (sex, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 172.9, 158.4, 141.7, 140.3, 140.1, 139.3, 137.6, 135.0, 134.2, 131.3, 130.0, 129.5, 127.9, 127.4, 126.7, 126.3, 115.1, 112.1, 69.5, 60.3, 35.5, 28.6, 22.6, 21.5, 20.5, 14.2, 10.5 ; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_3$ に対する計算値 : 439.2249 ($M + \text{Na}$) , 検出値 : 439.2245 .

20

実施例 70 : エチル 3 - [4'' - (エトキシカルボニルメトキシ) - 3 , 2' - ジメチル - (1 , 1' ; 4' , 1'') テルフェニル - 2'' - イル] プロピオナート (23b)

【 0202 】

【 化 93 】



30

収率 73 % (ヘキサン / 酢酸エチル 7 : 1) 。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7.32 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.27 - 7.11 (m, 7H), 6.88 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm : 172.8, 168.9, 157.1, 141.6, 140.5, 139.8, 139.6, 137.6, 135.5, 135

40

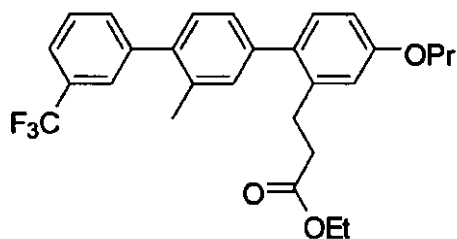
50

. 1, 131.4, 131.2, 130.0, 129.6, 127.9, 127.5, 126.7, 126.3, 115.4, 112.0, 65.5, 61.4, 60.4, 35.4, 28.5, 21.5, 20.5, 14.2; HRMS (EI) m/z : $C_{29}H_{32}O_5$ に対する計算値: 483.2147 ($M+Na$), 検出値: 483.2140.

実施例 71: エチル 3-[2'-メチル-4''-プロポキシ-3-(トリフルオロメチル)-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオナート (23c)

【0203】

【化94】

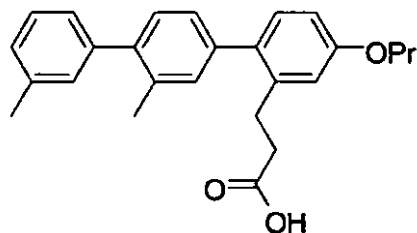


収率 75% (ヘキサン/酢酸エチル 20:1)。 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.68–7.51 (m, 4H), 7.25–7.17 (m, 3H), 7.16 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 4.09 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.84 (sex, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{19}F -NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: -63.05 (s, 3F); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 172.9, 158.6, 142.4, 141.0, 139.3, 138.7, 135.0, 133.9, 132.6, 131.5, 131.2, 130.6 (q, $^2J=31.9$ Hz), 129.5, 128.6, 127.0, 126.0 (q, $^3J=3.8$ Hz), 124.2 (q, $^1J=270.5$ Hz), 123.6 (q, $^3J=4.0$ Hz), 115.1, 112.1, 69.5, 60.4, 35.5, 29.7, 28.5, 22.6, 20.4, 14.2, 10.6.

実施例 72: 3-[3, 2'-ジメチル-4''-プロポキシ-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2''-イル] プロピオン酸 (24a)

【0204】

【化95】



収率 99%。 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.35 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.25–7.15 (m, 6H), 6.90 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3

10

20

30

40

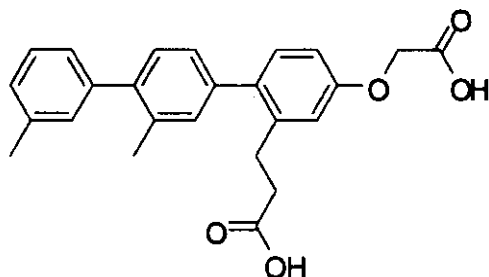
50

H), 2.35 (s, 3H), 1.87 (sex, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 179.1, 158.5, 141.6, 140.4, 140.0, 138.8, 137.6, 135.1, 134.2, 131.3, 131.2, 130.0, 129.6, 127.9, 127.4, 126.7, 126.3, 115.1, 112.2, 69.5, 35.2, 28.2, 22.6, 21.4, 20.5, 10.5; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_3$ に対する計算値: 387.1960 ($M-1$), 検出値: 387.1955.

実施例 73: 3-[4''-(カルボキシメトキシ)-3,2'-ジメチル-(1,1';4',1'')-テルフェニル-2''-イル]プロピオン酸 (24b)

【0205】

【化96】



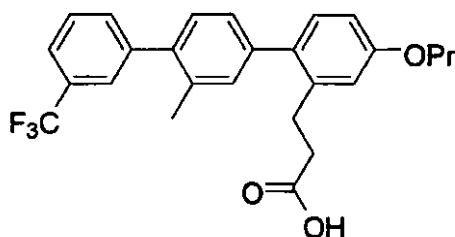
収率 99%. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.35 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.25-7.13 (m, 6H), 6.94 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J_1=8.4$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.02 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 179.4, 174.8, 156.7, 141.5, 140.6, 139.5, 139.2, 137.6, 135.7, 135.2, 131.5, 131.1, 130.0, 129.6, 127.9, 127.5, 126.6, 126.3, 115.2, 112.3, 64.8, 34.9, 28.1, 21.4, 20.5; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_5$ に対する計算値: 403.1545 ($M-1$), 検出値: 403.1543; 白色固体, 融点: 130-132°C.

【0206】

実施例 74: 3-[2'-メチル-4''-プロポキシ-3-(トリフルオロメチル)-(1,1';4',1'')-テルフェニル-2''-イル]プロピオン酸 (24c)

【0207】

【化97】



収率 99%. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.69-7.50 (m, 4H), 7.24-7.12 (m, 4H), 6.86 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J=$

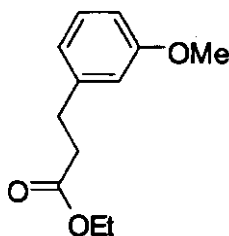
8. 1 Hz, 2H), 2. 29 (s, 3H), 1. 83 (sex, $J=7.1$ Hz, 2H), 1. 06 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -63. 03 (s, 3F); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 177. 9, 158. 6, 142. 4, 140. 9, 139. 3, 138. 8, 135. 1, 133. 9, 132. 6, 131. 5, 131. 3, 130. 6 (q, $^2J=31.8$ Hz), 129. 6, 128. 5, 127. 0, 126. 1 (q, $^3J=3.8$ Hz), 124. 2 (q, $^1J=270.5$ Hz), 123. 6 (q, $^3J=3.8$ Hz), 115. 1, 112. 2, 69. 6, 35. 0, 28. 3, 22. 6, 20. 4, 10. 5.

実施例 75: エチル 3-(3-メトキシフェニル)プロピオナート (25)

10

【0208】

【化98】



20

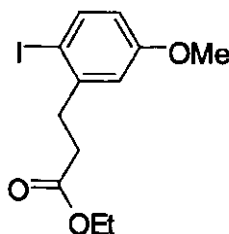
3-メトキシフェニルスクシン酸 (1. 500 g、8. 32 mmol) の乾燥エタノール (15 mL) 溶液を、少量の DOWEX™ 強酸イオン交換樹脂とともに 22 h 間還流した。反応混合物をろ過し、溶媒を減圧下で留去して、1. 618 g のエステル 25 を得た。収率 93%。 ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7. 15 (q, $J=8.6$ Hz, 1H), 6. 72 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6. 65-6. 70 (m, 2H), 4. 06 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3. 72 (s, 3H), 2. 86 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2. 54 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 1. 17 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 172. 9, 159. 7, 142. 2, 129. 4, 120. 6, 114. 0, 111. 6, 60. 4, 55. 1, 35. 8, 31. 0, 14. 2; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ に対する計算値: 208. 1099, 検出値: 208. 1104.

30

実施例 76: エチル 3-(2-ヨード-5-メトキシフェニル)プロピオナート (26)

【0209】

【化99】



40

n-ブチルトリフェニルホスホニウムブロミド (7. 188 g、18. 00 mmol) の水/アセトン (10:1, 200 mL) 溶液に、カリウムペルオキソジスルファート (2. 433 g、9. 00 mmol) の水 (50 mL) 溶液を加え、混合物を室温で 15 分間、攪拌した。得られた白色固をろ過し、冷蒸留水で洗浄し、塩化カルシウムによってデシケーター中で乾燥させた。

【0210】

エステル 25 (1. 618 g、7. 77 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 溶

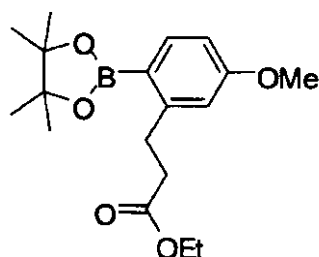
50

液に、ヨウ素（1.972 g、7.77 mmol）および *n*-ブチルトリフェニルホスホニウムペルオキシジスルファート（6.455 g、7.77 mmol）を加え、45 分間還流した。反応混合物を室温まで冷却し、過剰なヨウ素を 1 M の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液の滴下によって除去するした。無色の溶液を分液漏斗に移し、有機層を分離して、 Na_2SO_4 を通じて乾燥させた。溶媒の留去に続くシリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（10：1 のヘキサン／イソプロピルエーテル）によって、黄色の油として 1.982 mg のヨード化エステル 26 を得た。収率 76%。 $^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ） δ ppm：7.65（d, $J=8.7$ Hz, 1H）, 6.82（d, $J=3.0$ Hz, 1H）, 6.51（dd, $J_1=8.7$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, 1H）, 4.14（q, $J=7.1$ Hz, 2H）, 3.76（s, 3H）, 3.00（t, $J=7.9$ Hz, 2H）, 2.60（t, $J=7.9$ Hz, 2H）, 1.25（t, $J=7.1$ Hz, 3H）； $^{13}\text{C-NMR}$ （75 MHz, CDCl_3 ） δ ppm：172.4, 160.0, 144.0, 139.9, 115.5, 114.1, 88.6, 60.5, 55.3, 35.9, 34.4, 14.2；HRMS（EI） m/z ： $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{IO}_3$ に対する計算値：334.0065, 検出値：334.0082。

実施例 77：エチル 3-〔5-メトキシ-2-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル〕プロピオナート（27）

【0211】

【化100】

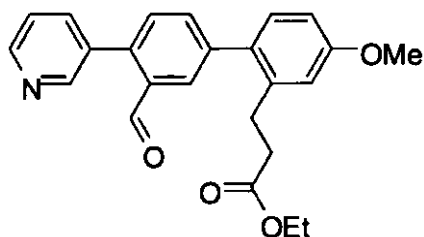


収率 60%（ヘキサン／酢酸エチル 10：1）。 $^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ） δ ppm：7.75（d, $J=8.2$ Hz, 1H）, 6.74（d, $J=7.8$ Hz, 2H）, 4.13（q, $J=7.1$ Hz, 2H）, 3.80（s, 3H）, 3.18（t, $J=8.0$ Hz, 2H）, 2.57（t, $J=8.0$ Hz, 2H）, 1.32（s, 12H）, 1.25（t, $J=7.1$ Hz, 3H）； $^{13}\text{C-NMR}$ （75 MHz, CDCl_3 ） δ ppm：173.3, 161.8, 150.0, 138.2, 115.1, 110.8, 83.2, 60.1, 55.0, 37.3, 31.4, 24.8, 14.3；HRMS（EI） m/z ： $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BO}_5$ に対する計算値：333.1987, 検出値：333.1967。

実施例 78：エチル 3-〔3'-ホルミル-4-メトキシ（methoxy）-4'-（ピリジン-3-イル）ビフェニル-2-イル〕プロピオナート（28）

【0212】

【化101】



収率 62%（ CH_2Cl_2 ／酢酸エチル 10：1）。 $^1\text{H-NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ） δ ppm：10.03（s, 1H）, 8.72（d, $J=4.5$ Hz, 2H）

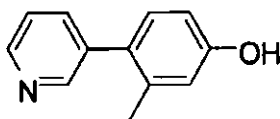
, 7.98 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.77 (dt, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=4.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, 1H), 4.07 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.94 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 191.2, 172.6, 159.5, 150.2, 149.4, 142.0, 140.1, 139.3, 137.2, 134.8, 133.7, 132.6, 131.3, 131.0, 129.3, 123.2, 114.7, 111.8, 60.4, 55.3, 35.3, 28.4, 14.1; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ に対する計算値: 389.1627, 検出値: 389.1580; 黄色油状。

10

実施例 79: 3-メチル-4-(ピリジン-3-イル)フェノール (29a)

【0213】

【化102】



20

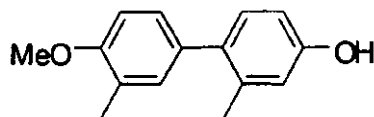
収率 75% (CH_2Cl_2 / 酢酸エチル 5:1)。 ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.57 (dd, $J_1=2.3$ Hz, $J_2=0.7$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J_1=5.0$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.38 (ddd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=4.9$ Hz, $J_3=0.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=2.6$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 157.1, 149.4, 146.7, 138.0, 137.5, 137.0, 131.0, 129.2, 123.4, 117.6, 113.4, 20.5; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ に対する計算値: 186.0919 ($M+1$), 検出値: 186.0920。

30

実施例 80: 4'-メトキシ-2,3'-ジメチルビフェニル-4-オール (29b)

【0214】

【化103】



40

収率 63% (ヘキサン / 酢酸エチル 10:1)。 ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.11 (d, $J=8.0$ Hz, 3H), 6.89 (dd, $J_1=6.9$, $J_2=2.1$ Hz, 1H), 6.73 (ddd, $J_1=8.1$ Hz, $J_2=2.7$ Hz, $J_3=0.5$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J_1=2.2$ Hz, $J_2=0.5$ Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 156.4, 154.3, 137.1, 134.5, 133.6, 131.7, 131.0, 127.6, 126.1, 116.8, 112.6, 109.6, 55.4, 20.6, 16.2; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$ に対する計算値: 227.1072 ($M-1$),

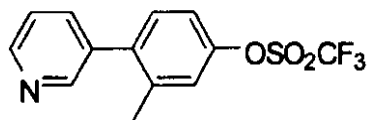
50

検出値：227.1068.

実施例81：3-メチル-4-(ピリジン-3-イル)フェニルトリフルオロメタンスルホナート(30a)

【0215】

【化104】



10

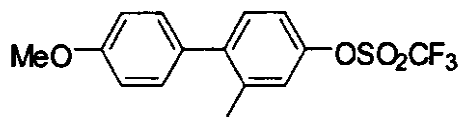
収率55% (CH₂Cl₂/酢酸エチル5:1)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.63 (dd, J₁=4.9Hz, J₂=1.7Hz, 1H), 8.56 (dd, J₁=2.3Hz, J₂=0.9Hz, 1H), 7.62 (ddd, J₁=7.8Hz, J₂=2.3Hz, J₃=1.7Hz, 1H), 7.37 (ddd, J₁=7.8Hz, J₂=4.9Hz, J₃=0.9Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.18 (dd, J₁=8.3Hz, J₂=2.6Hz, 1H), 2.29 (s, 3H); ¹⁹F-NMR (282MHz, CDCl₃) δ ppm: -72.9 (s, 3F); ¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃) δ ppm: 149.6, 149.0, 148.8, 138.6, 138.5, 136.3, 135.6, 131.5, 123.1, 123.0, 118.8, 118.7 (q, ¹J=320.7Hz), 20.5; HRMS (EI) m/z: C₁₃H₁₀F₃NO₃Sに対する計算値: 318.0412 (M+1), 検出値: 318.0419.

20

実施例82：4'-メトキシ-2-メチルビフェニル-4-イルトリフルオロメタンスルホナート(30b)

【0216】

【化105】



30

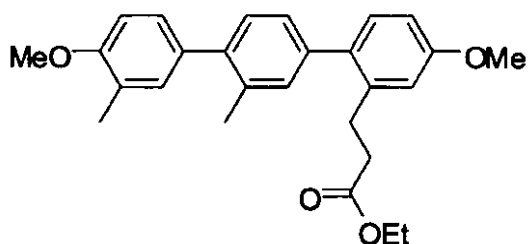
収率97% (ヘキサン/酢酸エチル50:1)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.27 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 6.89 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.82 (s, 3H); ¹⁹F-NMR (282MHz, CDCl₃) δ ppm: -72.96 (s, 3F), -73.15 (s, 3H); ¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃) δ ppm: 157.2, 148.2, 142.2, 138.3, 132.0, 131.4, 131.3, 127.4, 126.5, 122.6, 118.8 (q, ¹J=318.7Hz), 118.3, 109.6, 55.3, 20.7, 16.2.

40

実施例83：エチル3-[4,4'-ジメトキシ-3,2'-ジメチル-(1,1';4',1'')テルフェニル-2''-イル]プロピオナート(31)

【0217】

【化106】

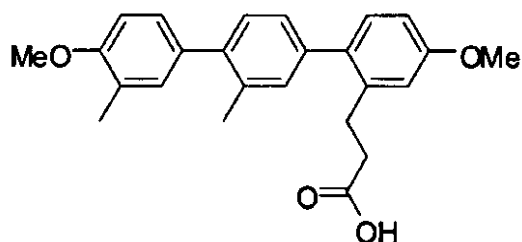


収率25% (ヘキサン/酢酸エチル20:1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.26–7.11 (m, 6H), 6.93–6.88 (m, 1H), 6.86 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.82 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=2.7\text{Hz}$, 1H), 4.10 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.99 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.50 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm: 172.9, 158.8, 156.7, 140.1, 139.7, 139.4, 135.1, 134.5, 133.7, 131.6, 131.3, 131.3, 129.7, 127.5, 126.7, 126.1, 114.5, 111.5, 109.5, 60.3, 55.3, 55.3, 35.5, 28.6, 20.7, 16.3, 14.2; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_4$ に対する計算値: 441.2042 ($\text{M}+\text{Na}$), 検出値: 441.2047.

実施例84: 3-[4,4'-ジメトキシ-3,2'-ジメチル-(1,1';4',1'')-テルフェニル-2''-イル]プロピオン酸(32)

【0218】

【化107】

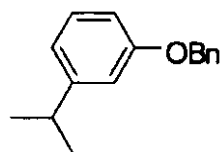


収率97%。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.25–7.09 (m, 6H), 6.91–6.87 (m, 1H), 6.86 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.83 (dd, $J_1=8.2\text{Hz}$, $J_2=2.7\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.99 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.54 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ ppm: 178.5, 158.9, 156.7, 140.2, 139.6, 139.0, 135.2, 134.5, 133.6, 131.7, 131.4, 131.2, 129.7, 127.5, 126.6, 126.1, 114.5, 111.6, 109.5, 55.3, 55.3, 35.1, 29.7, 28.3, 20.7, 16.3; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_4$ に対する計算値: 389.1753 ($\text{M}-1$), 検出値: 389.1760.

実施例85: 1-(ベンジルオキシ)-3-イソプロピルベンゼン(33)

【0219】

【化108】

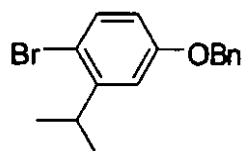


3-イソプロピルフェノール (953 mg、7.00 mmol) の無水DMF (20 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.934 g、14.00 mmol) およびベンジルブロミド (1.316 g、7.70 mmol) を加えた。反応混合物をろ過し、室温で終夜攪拌し、減圧下で溶媒を除去した。得られた粗反応生成物を水中に懸濁させて、AcOEtで抽出した。集めた有機層を、 Na_2SO_4 を通じて乾燥させ、揮発分を減圧下で除去して、1.583 gの9を得た。収率99%。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.32–7.51 (m, 5H), 7.25 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.80–6.94 (m, 3H), 5.09 (s, 2H), 2.92 (sep, $J=6.9$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J=6.9$ Hz, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 158.9, 150.6, 137.2, 129.2, 128.5, 127.9, 127.5, 119.2, 113.4, 111.6, 69.9, 34.1, 23.9; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}$ に対する計算値: 226.1358, 検出値: 226.1350.

実施例86: 4-(ベンジルオキシ)-1-ブロモ-2-イソプロピルベンゼン (34)

【0220】

【化109】

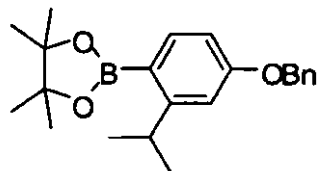


33 (452 mg、2.00 mmol) の CCl_4 (20 mL) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (373 mg、2.10 mmol) およびシリカゲル (1 g) を加え、混合物を室温で24時間、暗所で攪拌した。次いで、混合物はろ過し、濾液をナトリウムチオサルファートの飽和溶液 (10 mL) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 を通じて乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、564 mgのプロモアール34を得た。収率93%。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.32–7.51 (m, 6H), 6.92 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J_1=8.7$ Hz, $J_2=3.0$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.31 (sep, $J=6.9$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J=6.9$ Hz, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 158.4, 148.5, 136.7, 133.2, 128.6, 128.1, 127.5, 115.0, 114.0, 113.3, 70.2, 33.0, 22.7; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrO}$ に対する計算値: 304.0463, 検出値: 304.0465.

実施例87: 2-[4-(ベンジルオキシ)-2-イソプロピルフェニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (35)

【0221】

【化 1 1 0】

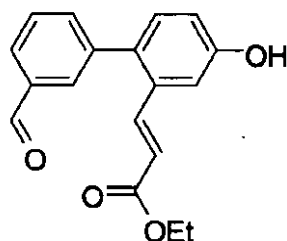


収率 45% (ヘキサン/酢酸エチル 50:1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.75 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.33–7.48 (m, 5H), 6.96 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.79 (dd, $J_1=8.4\text{ Hz}$, $J_2=2.4\text{ Hz}$, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.75 (sep, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 1.35 (s, 12H), 1.23 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 161.2, 158.1, 137.9, 137.0, 128.5, 127.9, 127.5, 112.0, 110.5, 83.1, 69.7, 31.3, 24.8, 24.3; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BO}_3$ に対する計算値: 352.2324, 検出値: 352.2281.

実施例 88: エチル (E)-3-[3'-ホルミル-4-(ヒドロキシビフェニル)-2-イル] アクリラート (36)

【0 2 2 2】

【化 1 1 1】



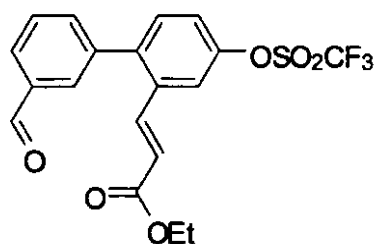
収率 58% (ヘキサン/酢酸エチル 10:1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9.99 (s, 1H), 7.82 (dt, $J_1=7.2\text{ Hz}$, $J_2=1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.74 (t, $J=1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.52–7.55 (m, 1H), 7.45–7.51 (m, 2H), 7.19 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (dd, $J_1=8.3\text{ Hz}$, $J_2=2.6\text{ Hz}$, 1H), 6.30 (d, $J=15.9\text{ Hz}$, 1H), 5.29 (brs, 1H), 4.13 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 1.20 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 192.2, 166.7, 155.6, 142.7, 140.7, 136.5, 135.9, 134.2, 133.9, 131.8, 130.9, 129.0, 128.6, 120.1, 117.5, 113.2, 60.6, 14.2; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$ に対する計算値: 296.1049, 検出値: 296.1043; 白色固体, 融点: 148–149℃.

【0 2 2 3】

実施例 89: エチル (E)-3-[3'-ホルミル-4-(トリフルオロメタノシルオキシ)ビフェニル-2-イル] アクリラート (37)

【0 2 2 4】

【化 1 1 2】



10

収率 85% (ヘキサン/酢酸エチル 10:1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10.07 (s, 1H), 7.96 (dt, $J_1 = 7.6$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.56 (dt, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ ppm: -73.17 (s, 3F); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 191.6, 165.9, 149.2, 141.2, 140.7, 139.1, 136.7, 135.4, 135.2, 132.3, 130.4, 129.6, 129.3, 122.4, 122.2, 119.6, 118.7 (q, $^1J = 318.8$ Hz), 60.8, 14.2; HRMS (EI) m/z : $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_6\text{S}$ に対する計算値: 428.0541, 検出値: 428.0546; 白色固体, 融点: 77-78°C。

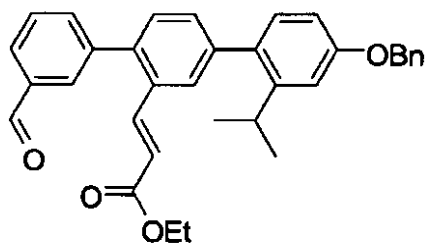
20

【0 2 2 5】

実施例 90: エチル (E)-3-[4''-(ベンジルオキシ)-3-ホルミル-2'-イソプロピル-(1, 1'; 4', 1'')] テルフェニル-2'-イル] アクリラート (38)

【0 2 2 6】

【化 1 1 3】



30

40

収率 15% (ヘキサン/酢酸エチル 5:1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10.09 (s, 1H), 7.88-7.96 (m, 2H), 7.61-7.72 (m, 5H), 7.33-7.55 (m, 8H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.07 (sep, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ ppm: 192.0, 177.4, 166.6, 158.8, 148.0, 142.9, 142.0, 140.8, 139.5, 137.0, 136.6, 135.7, 132.4, 131.2, 130.9, 1

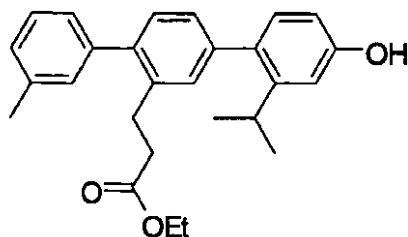
50

30.9, 130.1, 129.0, 128.7, 128.6, 128.0, 128.0, 127.6, 120.1, 112.7, 111.5, 70.1, 60.5, 29.5, 24.2, 14.2; HRMS (EI) m/z : $C_{34}H_{32}O_4$ に対する計算値: 504.2301, 検出値: 504.2318.

実施例 91: エチル 3-[4''-ヒドロキシ-2''-イソプロピル-3-メチル-(1, 1'; 4', 1'') テルフェニル-2'-イル] プロピオナート (39)

【0227】

【化114】



10

収率 82% (ヘキサン/酢酸エチル 10:1)。 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.27–7.36 (m, 1H), 7.12–7.24 (m, 6H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 2.7 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.10 (sep, J = 6.9 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 6H); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 173.0, 155.2, 148.2, 141.3, 140.9, 140.3, 137.8, 137.4, 133.6, 131.2, 130.1, 130.0, 129.8, 128.1, 127.7, 127.4, 126.2, 112.5, 112.3, 60.3, 35.5, 29.5, 28.4, 24.2, 21.5, 14.1; HRMS (EI) m/z : $C_{27}H_{30}O_3$ に対する計算値: 402.2195, 検出値: 402.2197.

20

擬似 Q2 ペプチドの生理活性

30

実施例 92:

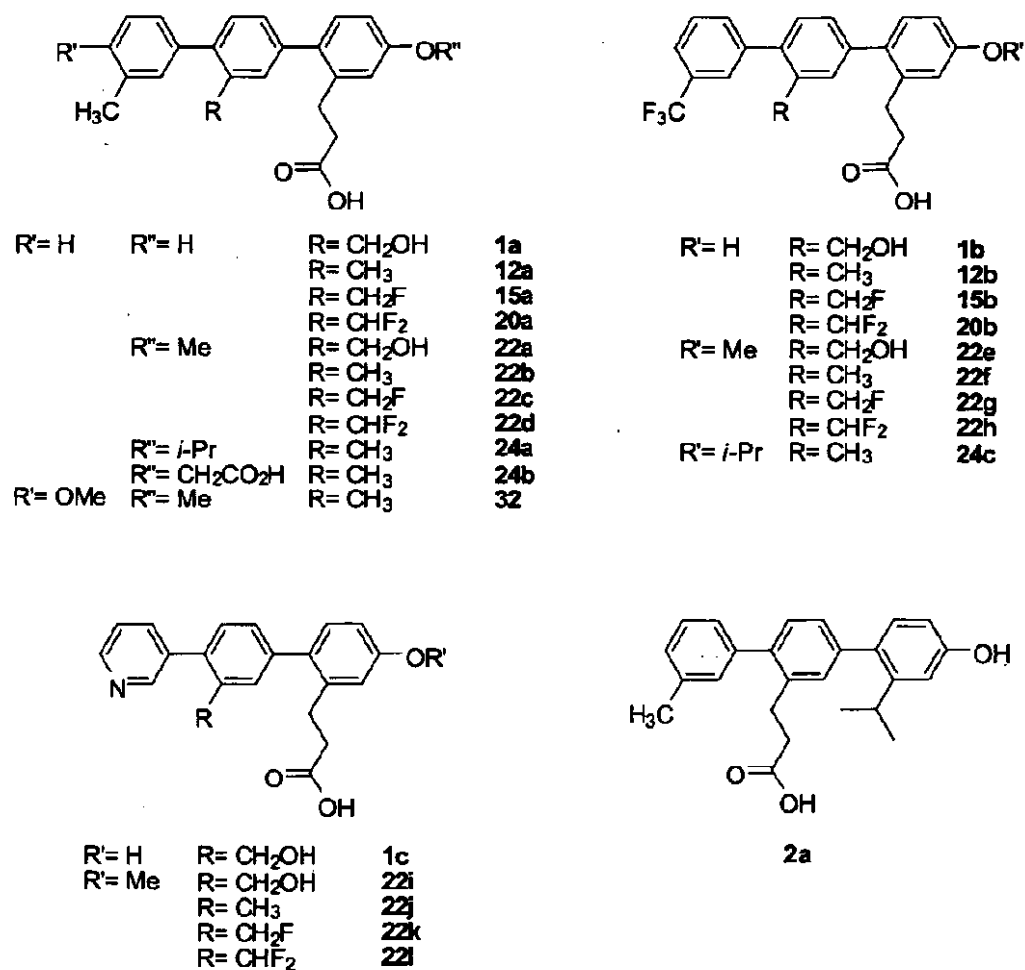
グッドパスチャー抗原結合タンパク質 (GPBP) は、グッドパスチャー抗原として知られている、ヒトタイプ IV コラーゲン [$\alpha 3$ (IV) NC1] の $\alpha 3$ 鎖の非コラーゲン (NC1) ドメインをターゲットとしてリン酸化する、従来にない Ser/Thr キナーゼである。GPBP 発現は、抗体媒介性の糸球体腎炎、慢性関節リウマチおよび薬物耐性癌に関連付けられている。発明者らは、GPBP が自己相互作用を生じること、凝集および自動リン酸化によってキナーゼ活性が調節されること、Q2 ペプチドが自動リン酸化および GPBP キナーゼ活性を抑制することを報告した (国際公開第 00/50607 号)。Q2 (すなわち GPBP 四次構造安定化に関連する重要な GPBP モチーフを表すペプチド) を模倣する複数のテルフェニル化合物の GPBP キナーゼ阻害活性を、GPBP 自動リン酸化能について試験した。GPBP の自動リン酸化能は、Q2 ペプチドの化学構造に由来する幾つかのテルフェニル化合物 (スキーム 18) の GPBP キナーゼ阻害活性を試験するために用いられ、このペプチドが今度は自己相互作用に関連する GPBP ペプチドのシーケンスを表す。

40

【0228】

【化 1 1 5】

スキーム 18



10

20

200ナノグラムのイースト組換FLAG-GPBPを、10 μM濃度の示した擬似Q2ペプチド化合物の各々またはネガティブコントロール(C)として用いられる合成中間体の存在する状態または存在しない状態(ビヒクル)で、リン酸化アッセイに供した(30℃、5min)。反応は、SDS-PAGEウェスタンブロットおよびオートラジオグラフィに供した。オートラジオグラフィにおけるバンドを、Image-Quant TLソフトウェアを用いて定量した。示した化合物が存在する状態におけるGPBPのキナーゼ活性は、ビヒクルを含む試料の値を100として示す。テーブル1には、スキーム18により表される異なる擬似Q2ペプチド化合物の存在または不在において行われたFLAG-GPBP自動リン酸化アッセイの結果を示す。

30

【0229】

【表 1】

テーブル1

化合物	相対キナーゼ活性 (ビヒクルに対する%)	化合物	相対キナーゼ活性 (ビヒクルに対する%)
ビヒクル	100	22d	79
1a	34	22e	129
1b	131	22f	41
1c	58	22g	103
2a	90	22h	49
12a	53	22i	132
12b	49	22j	50
15a	79	22k	135
15b	21	22l	136
20a	61	24a	73
20b	77	24b	64
22a	118	24c	36
22b	44	32	28
22c	123	C	96

10

20

実施例 93 :

追加の材料および方法

イースト組換えFLAG-GPBP産生および精製も実行した。GPBP自動リン酸化アッセイ時間は、30℃、10minまでに限定した。

【配列表】

[0005883794000001.app](#)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 C 69/708 (2006.01)		C 0 7 C 69/708	Z
C 0 7 C 65/24 (2006.01)		C 0 7 C 65/24	
C 0 7 C 47/565 (2006.01)		C 0 7 C 47/565	
C 0 7 C 45/68 (2006.01)		C 0 7 C 45/68	
C 0 7 C 37/11 (2006.01)		C 0 7 C 37/11	
C 0 7 C 39/12 (2006.01)		C 0 7 C 39/12	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)		A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)		A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/00	
A 6 1 K 31/216 (2006.01)		A 6 1 K 31/216	
A 6 1 K 31/192 (2006.01)		A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 31/4418 (2006.01)		A 6 1 K 31/4418	
C 0 7 D 213/55 (2006.01)		C 0 7 D 213/55	
A 6 1 K 31/11 (2006.01)		A 6 1 K 31/11	
A 6 1 K 31/255 (2006.01)		A 6 1 K 31/255	
C 0 7 D 213/48 (2006.01)		C 0 7 D 213/48	
A 6 1 K 31/05 (2006.01)		A 6 1 K 31/05	
C 0 7 D 213/38 (2006.01)		C 0 7 D 213/38	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)		C 0 7 B 61/00	3 0 0
C 0 7 K 7/06 (2006.01)		C 0 7 K 7/06	
C 0 7 K 7/08 (2006.01)		C 0 7 K 7/08	

- (72)発明者 サウス、ファン
 スペイン国 E-46005 バレンシア セー/コンデ デ アルテア 8 ペテア 7
- (72)発明者 フステロ、サントス
 スペイン国 E-46007 バレンシア パサヘ ベンチュラ フェリウ 10 ペテア 13
- (72)発明者 サンツーセルベラ、エフェ、ファン
 スペイン国 E-46100 バレンシア ブルハソット セー/オビスポ ムニョス 27ーベ
- (72)発明者 ペレスーパヤ、エンリケ
 スペイン国 E-46020 バレンシア セー/サルセト 6ペテア 27
- (72)発明者 ブラスコ、ラウール
 スペイン国 E-46023 バレンシア アビングダ デル ポルト 206 ペテア 5
- (72)発明者 レベルトーロス、フランシスコ
 スペイン国 E-46008 バレンシア セー/ドクトル サンキス シベラ 27 ペテア 6
- (72)発明者 レベルト、フェルナンド
 スペイン国 E-46113 バレンシア モンカダ セー/ルイス ビベス 43 ペテア 3

審査官 品川 陽子

- (56)参考文献 国際公開第98/004508 (WO, A1)
 特表2006-525346 (JP, A)
 特表2008-507498 (JP, A)
 国際公開第02/089738 (WO, A1)
 国際公開第2004/071426 (WO, A1)

国際公開第2009/081195 (WO, A1)
特開2006-342104 (JP, A)
国際公開第2009/008311 (WO, A1)
国際公開第2009/052126 (WO, A1)
特表2008-526910 (JP, A)
国際公開第2009/043889 (WO, A1)
PIZZIRANI, D. et al., ChemMedChem, 2008年, Vol.3, p.345-355
ANDREW D. HAMILTON, TOWARD PROTEOMIMETICS: TERPHENYL DERIVATIVES AS STRUCTURAL AND FUNCTIONAL MIMICS 以下備考, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 2001年, V123, P 5382-5383, OF EXTENDED REGIONS OF AN α -HELIX
AMES, G. R. and DAVEY, W., Journal of the Chemical Society, 1958年, p.1794-1799
BEDFORD, R. B. and LIMMERT, M. E., Journal of Organic Chemistry, 2003年, Vol.68, p.8669-8682
KISSEL, P. et al., European Journal of Organic Chemistry, 2009年, p.2953-2955
SCHONBERGER, F. et al., Polymer, 2009年, Vol.50, p.2010-2024
HUFNAGEL, F., Zeitschrift fuer Naturforschung, Teil A: Astrophysik, Physik und Physikalische Chemie, 1970年, p.1143-1150
FREUDENMANN, R. et al., Synthetic Metals, 2000年, Vol.111-112, p.441-443
RASHIDZADEH, B. et al., ARKIVOC (Gainesville, FL, United States), 2008年, p.167-172
RONAN, D. et al., Organic Letters, 2004年, Vol.6, No.6, p.885-887
CRAM, D. J. et al., Journal of the American Chemical Society, 1985年, Vol.107, p.3645-3657
KISSEL, P. et al., Chemistry - A European Journal, 2009年, Vol.15, p.8955-8960
BANERJEE, S., Journal of Polymer Materials, 2007年, Vol.24, No.3, p.247-254
ANDREW D. HAMILTON, TERPHENYL-BASED BAK BH3 α -HELICAL PROTEOMIMETICS AS LOW-MOLECULAR-WEIGHT ANTAGONISTS OF BCL-XL, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 2005年, V 127, P10191-10196
ANDREW D. HAMILTON, ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, 2005年, V44, P2704-2707

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

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